

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.012

NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT 与重症肺炎支原体肺炎患儿免疫功能和预后不良的关系研究 *

李革 余怡如 陈放 魏俊 黄永建[△]

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科 湖北 武汉 430030)

摘要 目的:探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、25-羟维生素D3[25-(OH)D3]、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)与重症肺炎支原体肺炎(MMP)患儿免疫功能和预后不良的关系。**方法:**选取2019年2月至2021年12月我院收治的106例重症MMP患儿作为重症组,同期收治的101例轻症MMP患儿(轻症组)作为对照。检测外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、T淋巴细胞亚群以及血清25-(OH)D3、IL-6、PCT水平,计算NLR。分析NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT与T淋巴细胞亚群的相关性。重症MMP患儿治疗后随访半年,根据重症MMP患儿的预后情况分为预后良好组(75例)和预后不良组(31例),多因素Logistic回归分析影响重症MMP患儿预后的因素。**结果:**重症组NLR、IL-6、PCT水平,CD8⁺高于轻症组($P<0.05$),25-(OH)D3水平、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺低于轻症组($P<0.05$)。NLR、IL-6、PCT水平与CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈负相关($P<0.05$),与CD8⁺呈正相关($P<0.05$);25-(OH)D3与CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈正相关($P<0.05$),与CD8⁺呈负相关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示:肺大片实变影、NLR(较高)、IL-6(较高)、PCT(较高)是重症MPP患儿预后不良的危险因素($P<0.05$),25-(OH)D3(较高)是保护因素($P<0.05$)。**结论:**重症MMP患儿NLR、IL-6、PCT水平升高,25-(OH)D3水平降低,且与细胞免疫功能低下以及预后不良有关,检测NLR、IL-6、PCT、25-(OH)D3有助于评估重症MMP患儿的预后。

关键词:重症肺炎支原体肺炎; NLR; 25-(OH)D3; IL-6; PCT; 免疫功能; 预后

中图分类号:R563.15 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)03-461-05

Relationship Study between NLR, 25-(OH)D3, IL-6, PCT and Immune Function and Poor Prognosis in Children with Severe Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia*

LI Ge, YU Yi-ru, CHEN Fang, WEI Jun, HUANG Yong-jian[△]

(Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), 25-hydroxyvitamin D3 [25-(OH)D3], interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT) and immune function and poor prognosis in children with severe mycoplasma pneumoniae pneumonia (MMP). **Methods:** 106 children with severe MMP who were admitted to our hospital from February 2019 to December 2021 were selected as the severe group, and 101 children with mild MMP (mild group) who were admitted in the same period were selected as the control. Peripheral blood neutrophil count, lymphocyte count, T lymphocyte subsets, serum 25-(OH)D3, IL-6, PCT levels were detected, and NLR was calculated. The correlation between NLR, 25-(OH)D3, IL-6, PCT and T lymphocyte subsets was analyzed. Children with severe MMP were followed up for half a year after treatment, according to the prognosis of children with severe MMP, they were divided into good prognosis group (75 cases) and poor prognosis group (31 cases). Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of children with severe MMP. **Results:** The NLR, IL-6, PCT levels and CD8⁺ in the severe group were higher than those in the mild group ($P<0.05$), while the 25-(OH)D3 level, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were lower than those in the mild group ($P<0.05$). The NLR, IL-6 and PCT levels were negatively correlated with CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ($P<0.05$), and positively correlated with CD8⁺ ($P<0.05$). 25-(OH)D3 was positively correlated with CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ($P<0.05$), and negatively correlated with CD8⁺ ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that massive consolidation of lung, NLR (higher), IL-6 (higher) and PCT (higher) were risk factors for poor prognosis in children with severe MPP ($P<0.05$), and 25-(OH)D3 (higher) was a protective factor ($P<0.05$). **Conclusion:** The NLR, IL-6, and PCT levels are increased, and the 25-(OH)D3 level is decreased in children with severe MMP, which are related to cellular immune dysfunction and poor prognosis. The detection of NLR, IL-6, PCT, and 25-(OH)D3 is helpful to evaluate the prognosis of children with severe MMP.

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2015CFB659)

作者简介:李革(1967-),男,本科,主管技师,研究方向:儿童病毒感染及免疫, E-mail: geli912@163.com

△ 通讯作者:黄永建(1972-),男,博士,副主任医师,研究方向:儿童呼吸,病毒感染及免疫, E-mail: yjhuang003@163.com

(收稿日期:2022-05-07 接受日期:2022-05-31)

Key words: Severe mycoplasma pneumoniae pneumonia; NLR; 25-(OH)D3; IL-6; PCT; Immune function; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R563.15 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)03-461-05

前言

肺炎支原体肺炎(MMP)是一种常见的预后良好的儿童良性自限性疾病,多数患儿对大环内酯类抗生素敏感,然而部分患儿即便接受足够疗程的抗感染治疗,仍可能出现持续发热,甚至可能发展为重症MMP^[1]。重症MMP可引起神经、循环、消化、泌尿等多个肺外器官功能严重损害,增加治疗难度,预后较差。免疫紊乱是MMP发病和进展的主要原因,在MMP发病过程中,免疫细胞通过模式识别受体辨别来自肺炎支原体的脂蛋白或脂肽,并诱导多种促炎细胞因子启动先天免疫反应,过度免疫反应可破坏免疫稳态,进而加剧炎症反应和病情进展^[2,3]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是一种全身炎症反应指标,现有报道显示NLR值升高与儿童细菌性感染性肺炎发生存在密切关系,是诊断儿童细菌性感染性肺炎的敏感标志物^[4]。白细胞介素-6(IL-6)在感染和组织损伤时迅速产生,通过刺激急性期反应和免疫反应来促进宿主防御,IL-6持续合成可导致慢性炎症和自身免疫失调^[5]。降钙素原(PCT)是一种由多种组织分泌的响应各种内源性和外源性刺激的急性期蛋白,在感染性疾病中明显升高^[6]。维生素D是人体必须的一种脂溶性维生素,具有调节钙、磷代谢、促使骨骼生长以及调节炎症和免疫反应的功能^[7]。本研究拟检测重症MMP患儿NLR、25-羟维生素D3[25-(OH)D3]、IL-6、PCT水平,分析其与T淋巴细胞亚群以及预后的关系,以期为重症MMP患儿的临床治疗和预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年2月至2021年12月我院收治的106例重症MMP患儿作为重症组,男59例,女47例,年龄5~14岁,平均(8.25±2.11)岁;体重27~42kg,平均(34.25±4.02)kg。纳入标准:^①经病原学检查确诊为肺炎支原体感染,符合第8版《诸福棠实用儿科学》中MMP诊断标准^[8];^②重症MMP参考《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)》诊断标准:一般情况差、脱水、意识障碍、呼吸加快、紫绀、呼吸困难、多肺叶受累、胸腔积液、脉搏氧饱和度≤0.92、肺外并发症,符合任何一项即可诊断重症MMP^[9];^③年龄≥5岁的患儿。排除标准:^④细菌性肺炎、肺结核、病毒性肺炎等其它病原菌所致肺炎;^⑤支气管异物、哮喘、免疫性疾病;^⑥反复住院者。另选择同期收治的101例轻症MMP患儿(轻症组)作为对照,男56例,女45例,年龄4~13岁,平均(8.02±2.03)岁;体重25~40kg,平均(34.01±4.18)kg。两组性别、年龄、体重比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

患儿监护人对本研究知情同意,本研究符合2013年修订的《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求。

1.2 NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT以及T淋巴细胞亚群检测

所有患儿入院后次日清晨治疗前均采集静脉血7mL,2mL

注入EDTA抗凝试管混匀,采用LH 750全自动血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算NLR。³mL注入干燥试管,取血液凝固后上层液离心(转速3 000 rpm,离心半径10 cm,时间5 min)取血清上机检测,HPLC-MS/MS液相色谱串联质谱仪(美国Sigma公司)采用高效液相色谱法检测血清25-(OH)D3水平。AMR-100/AMR-100T酶标仪(杭州奥盛仪器有限公司)检测血清IL-6水平,Access 2电化学发光仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血清PCT水平,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。2mL注入肝素抗凝试管混匀,加入10 μL CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5(购自美国BD公司)混匀避光室温静置30 min,加入2 mL氯化铵溶血15 min,DxFLEX流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺比例,计算CD4^{+/}CD8⁺比例,计算CD4^{+/}CD8⁺。

1.3 治疗方法

轻症患儿均给予阿奇霉素抗感染、退热、止咳、平喘等支持治疗,重症患儿同时增加注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司;国药准字H20030727;规格:40 mg(以C₂₂H₃₀O₅计))1~2 mg/kg静脉点滴治疗,体温降至正常后改为1 mg/kg,1~2次/d,共治疗3~7 d,静脉注射用丙种球蛋白400 mg/(kg·d)静脉滴注治疗3~5 d。

1.4 资料收集

收集患儿性别、年龄、体重、发热时间、入院时体温、病程、受累肺部范围、肺大片实变影、胸腔积液、肺外并发症(包括斑丘疹、水泡疹、无菌性脑膜炎)、白细胞计数等相关资料的数据。

1.5 预后评估

治疗完成后随访半年,考察重症MMP患儿的预后,体温正常,临床症状缓解,X线胸片显示肺部病灶消失为预后良好。体温无下降,临床症状无变化或加重,X线胸片显示肺部病灶未吸收或加重,或发生闭塞性细支气管炎、肺坏死、肺不张甚至死亡为预后不良^[10]。

1.6 统计学分析

SPSS 25.00进行数据分析,计量资料经Kolmogorov-Smirnov符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验。计数资料以例(%)表示采用 χ^2 检验。Pearson相关分析NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT与T淋巴细胞亚群的相关性,多因素Logistic回归分析重症MMP患儿预后的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT、T淋巴细胞亚群比较

重症组NLR、IL-6、PCT水平,CD8⁺高于轻症组($P<0.05$),25-(OH)D3水平,CD3⁺、CD4⁺、CD4^{+/}CD8⁺低于轻症组($P<0.05$),见表1。

2.2 NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT与T淋巴细胞亚群的相关性

Pearson相关分析结果显示:NLR、IL-6、PCT水平与

CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($P<0.05$)，与 CD8⁺ 呈正相关($P<0.05$)，25-(OH)D3 与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈正相关($P<0.05$)，见表 2。

表 1 轻症组和重症组 NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT 以及 T 淋巴细胞亚群差异($\bar{x}\pm s$)Table 1 Differences in NLR, 25-(OH)D3, IL-6, PCT and T lymphocyte subsets between the mild group and severe group($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | NLR | 25-(OH) D3 (nmol/L) | IL-6(pg/mL) | PCT (ng/mL) | CD3 ⁺ (%) | CD4 ⁺ (%) | CD8 ⁺ (%) | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ |
|--------------|-----|------------|------------------------|---------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
| Mild group | 101 | 1.06± 0.31 | 39.65± 6.19 | 82.35± 19.08 | 0.32± 0.11 | 61.24± 9.72 | 27.09± 4.29 | 23.88± 4.39 | 1.13± 0.21 |
| Severe group | 106 | 2.95± 0.63 | 29.34± 4.09 | 135.26± 26.35 | 0.62± 0.12 | 58.35± 6.78 | 25.13± 3.56 | 26.31± 3.94 | 0.95± 0.21 |
| t | | -27.175 | 14.201 | -16.478 | -18.723 | 2.491 | 3.583 | -4.195 | 6.164 |
| P | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.014 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 2 NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT 与 T 淋巴细胞亚群的相关系数(r, P)Table 2 Correlation coefficients between NLR, 25-(OH)D3, IL-6, PCT and T lymphocyte subsets(r, P)

| Indexes | NLR | | 25-(OH)D3 | | IL-6 | | PCT | |
|------------------------------------|--------|-------|-----------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | r | P | r | P | r | P | r | P |
| CD3 ⁺ | -0.502 | 0.000 | 0.463 | 0.000 | -0.455 | 0.000 | -0.513 | 0.000 |
| CD4 ⁺ | -0.472 | 0.000 | 0.411 | 0.000 | -0.503 | 0.000 | -0.498 | 0.000 |
| CD8 ⁺ | 0.462 | 0.000 | -0.509 | 0.000 | 0.602 | 0.000 | 0.547 | 0.000 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | -0.568 | 0.000 | 0.422 | 0.000 | -0.539 | 0.000 | -0.528 | 0.000 |

2.3 影响重症 MPP 患儿预后的单因素分析

所有患儿均完成随访，预后不良 31 例，预后良好 75 例。预后不良组发热时间、病程、NLR、IL-6、PCT 水平、CD8⁺、受累肺部范围 $\geq 2/3$ 肺叶、肺大片实变影、肺外并发症比例高于预后良

好组($P<0.05$)，25-(OH)D3 水平、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于预后良好组($P<0.05$)，而两组在年龄、性别、体重、入院时体温、胸腔积液方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 3。

表 3 影响重症 MPP 患儿预后不良的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of poor prognosis in children with severe MPP

| Factors | Poor prognosis group (n=31) | Good prognosis group (n=75) | t/x ² | P |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------|-------|
| Age(years, $\bar{x}\pm s$) | 8.11± 2.05 | 8.31± 2.32 | -0.417 | 0.677 |
| Gender[n(%)] | | | | |
| Male | 18(58.06) | 41(54.67) | 0.103 | 0.749 |
| Female | 13(41.94) | 34(45.33) | | |
| Weight(kg, $\bar{x}\pm s$) | 34.62± 4.11 | 34.09± 4.08 | 0.607 | 0.545 |
| Heating time(d, $\bar{x}\pm s$) | 9.05± 2.11 | 5.14± 1.09 | 12.548 | 0.000 |
| Body temperature at admission(°C, $\bar{x}\pm s$) | 38.85± 0.61 | 38.65± 0.69 | 1.402 | 0.164 |
| Course of disease(d, $\bar{x}\pm s$) | 13.15± 2.15 | 10.01± 2.42 | 6.270 | 0.000 |
| Range of affected lungs [n(%)] | | | | |
| <2/3 lobes | 8(25.81) | 39(52.00) | 6.098 | 0.014 |
| ≥2/3 lobes | 23(74.19) | 36(48.00) | | |
| Massive consolidation of lung[n(%)] | | | | |
| Yes | 25(80.65) | 31(41.33) | 13.603 | 0.000 |
| No | 6(19.35) | 44(58.67) | | |

| Pleural effusion[n(%)] | | | | | |
|---|--------------|-------------|---------|-------|--|
| Yes | 6(19.35) | 10(13.33) | 0.621 | 0.431 | |
| No | 25(80.65) | 65(86.67) | | | |
| Extrapulmonary complications[n(%)] | | | | | |
| Yes | 7(22.58) | 4(5.33) | 7.015 | 0.008 | |
| No | 24(77.42) | 71(94.67) | | | |
| NLR | 3.31±0.20 | 2.80±0.32 | 8.222 | 0.000 | |
| IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 152.03±13.49 | 128.33±9.56 | 10.239 | 0.000 | |
| PCT(ng/mL, $\bar{x} \pm s$) | 0.71±0.06 | 0.58±0.09 | 4.543 | 0.000 | |
| 25-(OH)D3(nmo/L, $\bar{x} \pm s$) | 26.35±1.06 | 30.58±2.15 | -10.422 | 0.000 | |
| CD3+(%, $\bar{x} \pm s$) | 54.41±1.19 | 59.98±2.05 | -14.150 | 0.000 | |
| CD4+(%, $\bar{x} \pm s$) | 23.16±0.69 | 25.94±2.11 | -7.162 | 0.000 | |
| CD8+(%, $\bar{x} \pm s$) | 28.12±0.94 | 25.56±2.34 | 5.885 | 0.000 | |
| CD4+/CD8+($\bar{x} \pm s$) | 0.82±0.05 | 1.01±0.13 | -6.637 | 0.000 | |
| White blood cell count ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$) | 10.35±2.35 | 9.81±2.09 | 1.749 | 0.082 | |

2.4 影响重症 MPP 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

以发热时间、病程、NLR、IL-6、PCT、CD8⁺、受累肺部范围、肺大片实变影、肺外并发症、25-(OH)D3 水平、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 为自变量(均原值输入), 以预后(赋值: 0= 预后良好, 1= 预后不良)为因变量纳入 Logistic 回归方程, 向后逐步法排除无关变量, 结果显示肺大片实变影、NLR(较高)、IL-6(较高)、PCT(较高)是重症 MPP 患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$), 25-(OH)D3(较高)是保护因素($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 重症 MPP 患儿预后不良的 Logistic 回归方程
Table 4 Logistic regression equation of poor prognosis in children with severe MPP

| Variable | β | SE | Wald χ^2 | OR(95%CI) | P |
|-------------------------------|---------|-------|---------------|--------------------|-------|
| Massive consolidation of lung | 0.714 | 0.201 | 12.618 | 2.042(1.377~3.028) | 0.000 |
| NLR(higher) | 0.553 | 0.185 | 8.935 | 1.738(1.210~2.498) | 0.003 |
| IL-6(higher) | 0.617 | 0.178 | 12.015 | 1.853(1.308~2.628) | 0.000 |
| PCT(higher) | 0.593 | 0.169 | 12.312 | 1.809(1.299~2.520) | 0.000 |
| 25-(OH)D3(higher) | -0.493 | 0.132 | 13.949 | 0.611(0.472~0.791) | 0.000 |

3 讨论

MMP 是儿童常见的下呼吸道感染性疾病, 临床表现主要有发热、阵发性刺激性咳嗽、喘息、呼吸困难等。重症 MMP 会出现消化系统、神经系统等肺外症状, 还可能导致儿童死亡^[1]。肺炎支原体感染过程中宿主免疫反应失调与重症 MMP 的发生有着密切的关系, 肺炎支原体感染期间巨噬细胞、单核细胞、T 淋巴细胞激活并释放大量促炎细胞因子, 包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、IL-1 β 等, 进一步扩大炎症反应, 诱发免疫功能紊乱^[12,13], 现有报道显示重症 MMP 儿童的支气管肺泡灌洗液中可检测到 T 淋巴细胞比例下降, 表明 T 细胞被消耗或发生凋亡, 免疫功能明显下降和免疫系统出现紊乱^[14]。

NLR 是反映炎症程度的简单易操作指标, 包含血液中性粒细胞和淋巴细胞计数两个参数, 在病原菌感染过程中 IL-6、IL-8 和粒细胞集落刺激因子, 可刺激中性粒细胞的产生, 同时

炎症反应可加速淋巴细胞凋亡, 抑制细胞免疫, 降低 CD4⁺, 并增加 CD8⁺ 抑制 T 淋巴细胞, 因此, 当中性粒细胞增加和淋巴细胞计数减少时(即 NLR 值增高)提示免疫炎症反应失衡, 与心脑血管疾病、感染、炎性疾病和癌症有关, 并在病情判断以及预后预测中表现出较高的价值^[15-17]。IL-6 是一种可溶性介质, 在感染和炎症初期由局部病变部位合成, 通过血流进入肝脏迅速诱导大量急性期蛋白如 C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A、纤维蛋白原等合成, 诱导炎症级联反应, 与炎症性疾病发展密切相关^[18,19]。PCT 是一种在感染和炎症过程中合成的蛋白质, 主要由甲状腺中 C 细胞合成, 正常生理条件下 PCT 几乎完全在甲状腺中产生, 并转化为降钙素参与钙稳态调节, 在细菌感染情况下 TNF- α 、IL-6 等多种促炎细胞因子可触发 CALC-1 表达, 促使 PCT 大量产生^[20], 因此 PCT 被认为是鉴别严重细菌感染的早期敏感和特异性生物标志物^[21], 并被用于指导下呼吸道感染和败血症的抗生素治疗^[22]。本研究结果显示 NLR、IL-6、PCT 与

重症 MMP 患儿免疫功能失调以及预后有关，表现为重症组 NLR、IL-6、PCT 水平高于轻症组，NLR、IL-6、PCT 水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关，与 CD8⁺ 呈正相关，高水平 NLR、IL-6、PCT 是重症 MMP 患儿预后不良的危险因素，提示 NLR、IL-6、PCT 可能通过诱导免疫失调和全身炎症反应参与重症 MMP 以及预后不良的过程。推测其原因为 NLR 值升高提示淋巴细胞耗竭和中性粒细胞过度活化，导致免疫功能失调介导过度炎症反应^[23]，进而加重 MMP 病情进展，导致预后不良的发生。IL-6 具有免疫调节作用，其可通过促进幼稚 CD4⁺T 细胞特异性分化在先天免疫反应与获得性免疫反应的联系中发挥重要作用，IL-6 可促使辅助性 T 细胞(Th)17 分化，并抑制转化生长因子-β 诱导的调节性 T 细胞分化，造成免疫功能紊乱^[18]。PCT 作为一种生物活性分子，不仅是感染的指标，还具有免疫特性，研究发现 PCT 可上调 CD16 和 CD14 表达，促使单核细胞活化，诱导淋巴细胞的特异性免疫性反应^[24]，从而导致重症 MMP 患儿预后不良。

维生素 D 是类固醇的衍生物，也是维持生命所需的营养素，其主要作用是促进小肠粘膜细胞对钙和磷的吸收、钙盐更新及新骨生成，还具有抗氧化、抗细胞凋亡、抗炎和免疫调节作用^[25,26]。现有研究显示维生素 D 还可通过上调促分裂素原活化蛋白激酶、抑制核转录因子-kB(NF-κB)信号通路^[27]，增强维生素 D 受体和 NF-κB p65 亚基之间相互作用抑制炎症反应^[28]，维生素 D 缺乏与呼吸窘迫综合征、肺炎、慢性阻塞性肺疾病等多种肺部疾病有关^[29]。本研究发现 25-(OH)D3 缺乏与重症 MMP 免疫功能紊乱以及不良预后有关。维生素 D 在抗原呈递细胞、T 细胞、B 细胞和单核细胞等多种免疫细胞中表达，当机体免疫功能处于抑制状态时，25-(OH)D3 可促使单核细胞、巨噬细胞增殖，增强其吞噬作用，增强免疫功能，并抑制过度活化的 T 和 B 淋巴细胞，维持免疫平衡^[29]。25-(OH)D3 升高可维持机体正常免疫功能，降低感染机率^[30]，抑制过度炎症反应。

综上，重症 MMP 患儿 NLR、IL-6、PCT 水平升高，25-(OH)D3 水平降低，NLR、IL-6、PCT 升高和 25-(OH)D3 缺乏与重症 MMP 患儿外周血 T 淋巴亚群占比降低以及预后不良有关。

参 考 文 献(References)

- [1] Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 557-565
- [2] 窦寅菡. 重症肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能变化研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(7): 457-459
- [3] 胡次浪. 难治性肺炎支原体肺炎免疫与炎性反应机制与治疗进展[J]. 实用临床医学, 2016, 17(3): 104-105, 107
- [4] Wu J, Wang X, Zhou M, et al. The value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiating pneumonia from upper respiratory tract infection (URTI) in children: a cross-sectional study[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 545
- [5] 苏秦, 高进, 付俊鲜, 等. 血流动力学指标和 IL-6 在脓毒症肾损伤患儿中的表达及其与免疫指标的相关性 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 1235-1239
- [6] Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(7): e6783
- [7] Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, et al. Vitamin D's Effect on Immune Function[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1248
- [8] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1280-1282
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 修订)(上)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 745-752
- [10] 刘冉, 武怡. 不同血清学指标对肺炎支原体肺炎患儿预后不良的预测价值[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(11): 116-120
- [11] 刘燕茹, 艾涛, 樊映红, 等. 重症肺炎支原体肺炎临床特点分析及预后评价[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(10): 1303-1307
- [12] 张东海. TNF-α、IL-6 及 IL-10 在肺炎支原体肺炎患儿血清中的表达及意义[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(12): 1283-1285
- [13] Wang X, Chen X, Tang H, et al. Increased Frequency of Th17 Cells in Children With *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1214-1219
- [14] Guo L, Liu F, Lu MP, et al. Increased T cell activation in BALF from children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(8): 814-819
- [15] Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 360
- [16] Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, et al. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(5): 405-411
- [17] Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(10): 1733-1734
- [18] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(8): a028456
- [19] Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1403-1415
- [20] Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, et al. Role of procalcitonin use in the management of sepsis[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(Suppl 1): S5-S15
- [21] Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children [J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(7): e01851-e01859
- [22] Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, et al. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test?[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(3): 332-337
- [23] Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(7): 474-488
- [24] Matwiyoff GN, Prahl JD, Miller RJ, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(5): 401-409
- [25] Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, et al. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? [J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(7): 438-443

(下转第 528 页)

- Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(25): 3105-3118
- [3] Cherian TS, Callans DJ. Recurrent Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation: What to Expect [J]. Card Electrophysiol Clin, 2020, 12(2): 187-197
- [4] 孙玉青, 杜昕, 何柳, 等. 住院心力衰竭患者新发心房颤动的危险因素相关性分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(10): 1232-1236
- [5] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(4): 230-243
- [6] Yousof O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(5): 397-408
- [7] 黄水珍, 韦青春, 支馨仪, 等. 血清 sST2 在心力衰竭诊断、预后中的应用价值[J]. 生物工程学报, 2020, 36(9): 1713-1722
- [8] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议 -2015[J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19(5): 321-384
- [9] Lau DH, Linz D, Sanders P. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms[J]. Card Electrophysiol Clin, 2019, 11(4): 563-571
- [10] 斯雅琼, 鲁静朝, 刘凡, 等. 冷冻消融术与射频消融术对心房颤动患者心理状态、血小板功能以及预后的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(17): 3341-3345
- [11] Ukita K, Egami Y, Kawamura A, et al. Clinical impact of very early recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation [J]. J Cardiol, 2021, 78(6): 571-576
- [12] 高惠宽, 陈丽竹, 梁拓, 等. 老年阵发性心房颤动射频消融术后复发的危险因素分析[J]. 中国医刊, 2022, 57(3): 260-262
- [13] 李婷婷, 吕留强, 赵立. 老年慢性心力衰竭患者 BNP、Hcy、血脂水平变化与心功能及预后的关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(9): 1050-1053
- [14] 哈斯, 莎其尔, 于立鹏, 等. 老年心力衰竭患者 BNP、LVEDD、LVEF 水平与心脏功能的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(21): 4113-4117
- [15] Park JW, Yu HT, Kim TH, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Increases the Left Atrial Pressure [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2019, 12(4): e007073
- [16] Markowitz SM. Left Atrial Hypertension in Atrial Fibrillation: Dealing With the Pressure [J]. JACC Clin Electrophysiol, 2017, 3(5): 470-472
- [17] Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 120
- [18] Harada M, Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology [J]. Card Electrophysiol Clin, 2021, 13(1): 25-35
- [19] Moutachakkir M, Lamrani Hanchi A, Baraou A, et al. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2017, 75(2): 225-229
- [20] Zhu M, Lin J, Wang C, et al. The relationship among angiotensinogen genes polymorphisms and hs-CRP and coronary artery disease [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(5): e22881
- [21] Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis [J]. Eur Heart J, 2020, 41(10): 1123-1131
- [22] Huo S, Shi W, Ma H, et al. Alleviation of Inflammation and Oxidative Stress in Pressure Overload-Induced Cardiac Remodeling and Heart Failure via IL-6/STAT3 Inhibition by Raloxifene [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6699054
- [23] He P, Fan SY, Guan JQ, et al. Mediation analysis for the relationship between dyslipidemia and coronary artery disease via hypersensitive C-reactive protein in a case-control study. Coron Artery Dis[J]. 2020, 31(7): 613-619
- [24] Bi J, Garg V, Yates AR. Galectin-3 and sST2 as Prognosticators for Heart Failure Requiring Extracorporeal Life Support: Jack n' Jill [J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 166
- [25] Barutaut M, Fournier P, Peacock WF, et al. sST2 adds to the prognostic value of Gal-3 and BNP in chronic heart failure [J]. Acta Cardiol, 2020, 75(8): 739-747
- [26] 贾文宇, 孙国举. sST2 在不同类型心脏病中的变化及诊治价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(11): 1053-1057
- [27] Marino L, Romano GP, Santulli M, et al. Soluble sST2 biomarker analysis for fibrosis development in atrial fibrillation. A case control study[J]. Clin Ter, 2021, 172(2): 145-150
- [28] Asensio-Lopez MC, Sassi Y, Soler F, et al. The miRNA199a/SIRT1/P300/Yy1/sST2 signaling axis regulates adverse cardiac remodeling following MI[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 3915

(上接第 465 页)

- [26] 冯雨来, 张杰, 代政学, 等. 维生素 D 与 PTH 相关性研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 385-388
- [27] El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D Signaling in Inflammation and Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications [J]. Molecules, 2020, 25(14): 3219
- [28] Fu L, Fei J, Tan ZX, et al. Low Vitamin D Status Is Associated with

- Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. J Immunol, 2021, 206(3): 515-523
- [29] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1656
- [30] Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1233