

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.10.032

YKL-40、CD4⁺/CD8⁺ 比值与腺病毒肺炎患儿炎性因子和并发喘息的关系研究 *

陈 宇^{1,2} 金 芳^{1,2} 刘一勋^{1,2} 程 实^{1,2} 王凤革^{2Δ}

(1 武汉科技大学医学院 湖北 武汉 430065;

2 华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院 / 湖北省妇幼保健院儿科 湖北 武汉 430070)

摘要 目的:探讨血清壳多糖酶 3 样蛋白 1(YKL-40)、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值与腺病毒肺炎(AP)患儿炎性因子和并发喘息的关系。**方法:**选取 2019 年 10 月~2022 年 10 月湖北省妇幼保健院收治的 97 例 AP 患儿为 AP 组,根据是否并发喘息分别为喘息组和无喘息组,另选取同期 50 例体检健康儿童为对照组。收集 AP 患儿的临床资料,采用酶联免疫吸附法检测血清 YKL-40 和炎性因子[白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]水平,流式细胞术检测外周血 CD4⁺、CD8⁺ 比例并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。采用 Spearman 相关性分析 AP 患儿血清 YKL-40、CD4⁺/CD8⁺ 比值与炎性因子水平的相关性,多因素 Logistic 回归分析 AP 患儿并发喘息的影响因素。**结果:**与对照组比较,AP 组血清 YKL-40、外周血 CD8⁺ 比例升高,CD4⁺ 比例、CD4⁺/CD8⁺ 比值降低($P<0.05$)。AP 组血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平高于对照组($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,AP 患儿血清 YKL-40 与 IL-6、IL-8、TNF-α 水平呈正相关,外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值与 IL-6、IL-8、TNF-α 水平呈负相关($P<0.05$)。97 例 AP 患儿住院期间喘息发生率为 50.52%(49/97)。多因素 Logistic 回归分析显示,呼吸衰竭、小气道病变、特应性体质和血清 IL-6、IL-8、TNF-α、YKL-40 升高为 AP 患儿并发喘息的独立危险因素,外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值升高为独立保护因素($P<0.05$)。**结论:**AP 患儿血清 YKL-40 水平升高和外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低,与炎性因子水平升高和并发喘息密切相关。

关键词:腺病毒肺炎;壳多糖酶 3 样蛋白 1;CD4⁺/CD8⁺ 比值;炎性因子;喘息

中图分类号:R563.14 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)10-1969-05

Relationship Study between YKL-40, CD4⁺/CD8⁺ Ratio with Inflammatory Factors and Concurrent Wheezing in Children with Adenovirus Pneumonia*

CHEN Yu^{1,2}, JIN Fang^{1,2}, LIU Yi-xun^{1,2}, CHENG Shi^{1,2}, WANG Feng-ge^{2Δ}

(1 Medical College of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430065, China; 2 Department of Pediatrics, Hubei Maternal and Child Health Care Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology/Hubei Provincial Maternal and Child Health Hospital, Wuhan, Hubei, 430070, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum chitinase 3-like protein 1 (YKL-40) and peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ ratio with inflammatory factors and concurrent wheezing in children with adenoviral pneumonia (AP). **Methods:** 97 children with AP who were admitted to Hubei Provincial Maternal and Child Health Hospital from October 2019 to October 2022 were selected as the AP group. They were divided into wheezing group and non-wheezing group according to whether they were or not concurrent wheezing, and 50 healthy children in the same period were selected as the control group. Clinical data of children with AP were collected. Serum YKL-40 and inflammatory factors [interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor-α (TNF-α)] levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ ratios were measured by flow cytometry and CD4⁺/CD8⁺ ratios were calculated. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum YKL-40, peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ ratio and inflammatory factor levels in children with AP, and multi-factor logistic regression was used to analyze the factors influencing the complications of wheezing in children with AP. **Results:** Compared with the control group, serum YKL-40 and peripheral blood CD8⁺ ratio were increased and CD4⁺ ratio and CD4⁺/CD8⁺ ratio were decreased in the AP group ($P<0.05$). The levels of serum IL-6, IL-8, TNF-α in the AP group were higher than the control group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum YKL-40 was positively correlated with IL-6, IL-8 and TNF-α levels and the peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ ratio was negatively correlated with IL-6, IL-8 and TNF-α levels in children with AP ($P<0.05$). The incidence rate of wheezing in 97 cases of children with AP during hospitalization was 50.52% (49/97). Multivariate Logistic regression analysis showed that respiratory failure, small airway lesions, atopic body mass and increased serum IL-6, IL-8, TNF-α and YKL-40 were independent risk factors for concurrent wheezing in children with AP, and increased peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ ratio was an independent protective factor ($P<0.05$). **Conclusion:** Increased serum YKL-40 levels and reduced pe-

* 基金项目:中国儿童健康医学专项基金(Z-2017-27-1701-01)

作者简介:陈宇(1994-),男,在读硕士研究生,住院医师,从事儿童呼吸疾病方向的研究,E-mail:Chenyu1982023@163.com

Δ 通讯作者:王凤革(1986-),女,硕士,主治医师,从事儿童消化与呼吸系统疾病方向的研究,E-mail:Wangfengge1980@163.com

(收稿日期:2022-10-13 接受日期:2022-11-06)

ipheral blood CD4⁺/CD8⁺ ratios in children with AP are strongly associated with increased levels of inflammatory factors and concomitant wheezing.

Key words: Adenovirus pneumonia; Chitinase 3-like protein 1; CD4⁺/CD8⁺ ratio; Inflammatory factor; Wheezing

Chinese Library Classification(CLC): R563.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)10-1969-05

前言

儿童腺病毒肺炎(AP)是感染人腺病毒(HAdV)引起的肺炎,为儿童社区获得性肺炎的一种严重类型,喘息作为儿童 AP 常见的临床表现,是造成患儿罹患慢性气道疾病和生命质量降低的重要原因^[1,2]。因此,研究儿童 AP 并发喘息的影响因素对促进患儿预后改善至关重要。研究表明,炎性反应是导致儿童 AP 并发喘息的重要机制之一^[3]。壳多糖酶 3 样蛋白 1(YKL-40)是一种糖蛋白,由多种活化的免疫细胞分泌,同时能通过激活炎性信号通路促进炎性反应的发生发展^[4]。T 细胞介导的细胞免疫参与儿童 HAdV 感染发生和发展^[5]。CD4⁺ 和 CD8⁺ 作为 T 细胞的两大亚群,二者比值高低反映了 T 细胞介导的免疫功能状态^[6]。目前关于血清 YKL-40、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值与 AP 患儿并发喘息的关系尚不清楚,本研究就此分析 AP 患儿血清 YKL-40、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值变化,探讨其与炎性因子和喘息的关系,以期 AP 患儿并发喘息防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月~2022 年 10 月湖北省妇幼保健院收治的 97 例 AP 患儿为 AP 组,男 52 例,女 45 例;年龄 5 个月~5(3.40±0.91)岁;另选取同期 50 例体检健康儿童为对照组,男 27 例,女 23 例;年龄 6 个月~5(3.38±0.87)岁;两组一般资料比较无差异($P>0.05$)。纳入标准:(1)AP 符合《儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019 年版)》^[7]诊断标准;(2)年龄≤14 岁;(3)患者临床资料完整;(4)患儿家属知情并签署同意书;排除标准:(1)早产儿、先天性支气管肺发育不良或气道缺陷、畸形;(2)先天性心脏病、智力障碍;(3)近 1 个月内使用激素治疗;(4)既往喘息史;(5)合并免疫、血液系统疾病;(6)合并严重器官功能损害。本研究经湖北省妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 YKL-40 和炎性因子检测 采集 AP 组入院次日和对照组体检当日 6 mL 空腹静脉血,将血液样本分为 2 份。一份经 3000 r/min 离心 15 min(半径 8 cm)后,取上层血清采用酶联免疫吸附法检测血清 YKL-40[伊艾博(武汉)科技股份有限公司]、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)(上海酶研生物科技有限公司,编

号:EK-H10010,SEKH-0013,SEKH-0016,SEKH-0047)。

1.2.2 外周血 CD4⁺、CD8⁺ 检测 另一份血液样本经 EDTA 管抗凝后,取 100 μL 抗凝血加入 20 μL 荧光单克隆抗体,并做阴性对照,避光室温作用 20 min,溶去红细胞后使用固定剂固定,采用 Multitest 试剂盒(美国 BD 公司)和流式细胞仪(美国贝克曼库尔特,型号:cytoflex) 计算 CD4⁺、CD8⁺ 比例,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.2.3 资料收集 采用病例系统收集 AP 患儿临床资料,包括性别、年龄、发热时间、呼吸衰竭(血氧饱和度<90%,动脉血氧分压<60 mmHg,动脉血二氧化碳分压>50 mmHg)^[8]、混合感染(混合其他病毒、真菌、支原体、细菌等感染)、肺炎支原体感染、呼吸道合胞病毒感染、小气道病变(肺 CT 发现充气不均匀、支气管壁增厚、马赛克灌注征)、影像学肺实变(胸部 CT 显示肺实变)、特应性体质[有过敏性疾病史(如食物药物过敏、特应性皮炎、过敏性鼻炎等)和/或血清免疫球蛋白 G 增高]^[9]、特应性体质家族史、住院时间和生化指标(深圳迈瑞 BC-5000 血细胞分析仪检测白细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数)。

1.3 治疗方法及喘息标准

AP 患儿入院后参考指南^[7]接受治疗,包括对症治疗、控制感染、纠正低氧、保持气道通畅、加强支持疗法、防治并发症等。根据患儿住院期间是否并发喘息分为喘息组和无喘息组,喘息定义为喘促气逆、呼吸困难甚至鼻翼煽动、张口抬肩、口唇发绀^[10]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 统计学软件,计数资料以例(%)表示和 χ^2 检验;计量资料以(服从正态分布)或 M(P25,P75)(偏态分布)表示,行 t 或 U 检验;Spearman 相关性分析 AP 患儿血清 YKL-40、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值与炎性因子水平的相关性;多因素 Logistic 回归分析 AP 患儿并发喘息的影响因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AP 组与对照组血清 YKL-40、外周血 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值比较

AP 组血清 YKL-40、外周血 CD8⁺ 比例高于对照组,外周血 CD4⁺ 比例、CD4⁺/CD8⁺ 比值低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 AP 组与对照组血清 YKL-40、外周血 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值比较

Table 1 Comparison of serum YKL-40, peripheral blood CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ratio in the AP group and control group

Groups	n	YKL-40[ng/mL, M(P_{25}, P_{75})]	CD4 ⁺ (%, $\bar{x} \pm s$)	CD8 ⁺ (%, $\bar{x} \pm s$)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [$\bar{x} \pm s$]
AP group	97	69.56(40.11,100.03)	38.66±4.56	33.09±3.74	1.17±0.26
Control group	50	29.05(19.40,39.46)	43.92±5.38	26.16±4.43	1.68±0.32
t/U	-	6.503	-6.226	9.985	-10.399
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AP 组与对照组血清炎症因子水平比较

见表 2。

AP 组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平高于对照组 ($P<0.05$)。

表 2 AP 组与对照组血清炎症因子水平比较 (pg/mL)

Table 2 Comparison of serum inflammatory factor levels in the AP group and control group (pg/mL)

Groups	n	IL-6($\bar{x} \pm s$)	IL-8[M(P_{25}, P_{75})]	TNF- α [M(P_{25}, P_{75})]
AP group	97	19.08 $\pm$ 6.08	24.22(21.08,27.56)	44.70(41.31,48.73)
Control group	50	9.12 $\pm$ 4.60	15.92(12.80,18.29)	27.20(18.80,32.78)
t/U	-	10.173	8.613	9.735
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 AP 患儿血清 YKL-40、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值与炎症因子水平的相关性IL-8、TNF- α 水平呈正相关, 外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值与 IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈负相关 ($P<0.05$)。见表 3。

Spearman 相关性分析显示, AP 患儿血清 YKL-40 与 IL-6、

表 3 AP 患儿血清 YKL-40、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值与炎症因子水平的相关性Table 3 Correlation of serum YKL-40, peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ ratio and inflammatory factor levels in children with AP

Inflammatory factor	YKL-40		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	r_s	P	r_s	P
IL-6	0.652	<0.001	-0.622	<0.001
IL-8	0.681	<0.001	-0.677	<0.001
TNF- α	0.617	<0.001	-0.669	<0.001

2.4 AP 患儿并发喘息的单因素分析

97 例 AP 患儿住院期间并发喘息 49 例, 喘息发生率为 50.52%(49/97)。喘息组呼吸衰竭、小气道病变、特应性体质例数占比和血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、YKL-40 水平高于无喘息组, 外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值低于无喘息组 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 AP 患儿并发喘息的多因素 Logistic 回归分析

以呼吸衰竭(有=1;无=0)、小气道病变(是=1;否=0)、特应性体质(是=1;否=0)、血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、YKL-40、外周血 CD4⁺/CD8⁺ 为自变量(连续变量原值录入), 是否并发喘息(是=1;否=0)为因变量。多因素 Logistic 回归分析显示, 呼吸衰竭、小气道病变、特应性体质和血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、YKL-40 升高为 AP 患儿并发喘息的独立危险因素, 外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值升高为独立保护因素 ($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

HAdV 是无包膜的双链 DNA 病毒, 不同病毒对人体组织嗜性不同, 其中有 14 种人腺病毒亚型与呼吸道疾病相关^[11], 儿童由于免疫系统功能较弱易导致感染, 侵入肺部后发展为 AP^[12]。喘息是指呼吸过程中由于狭窄气道湍流形成产生的持续、粗糙、高调的声音, AP 患儿由于生理、免疫及特殊解剖特点, AP 后常易并发喘息^[13]。反复喘息可引起喘息性支气管炎、哮喘, 导致病情加重, 严重影响患儿生命质量^[14]。本研究中, 97 例 AP 患儿住院期间喘息发生率为 50.52%, 这与林洁等^[15]报道的 48.8% 相接近, 说明 AP 患儿并发喘息的发生率较高, 因此, 研究 AP 患儿并发喘息发生相关因素, 对促进其防治和 AP 患儿预后改善具有重要意义。

目前研究认为, 炎症反应是导致 AP 发生和并发喘息的重要机制, HAdV 侵入机体后可通过诱发炎症反应引起支气管、细支气管、管壁和肺泡炎症, 导致肺炎发生^[16]。同时 HAdV、变应原暴露等还可导致气道上皮细胞、T 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞等气道炎症细胞活化, 释放 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症介质导致气道炎症, 气道炎症通过引起分泌物增多、黏膜肿胀、气道/支气管痉挛、气道重塑等诱发喘息^[17]。本研究结果显示, AP 患儿血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平升高, 是其并发喘息的独立危险因素, 说明血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平升高参与喘息发生发展。

YKL-40 是几丁质酶家族一员, 不同于该家族其他成员, YKL-40 并无甲壳素酶活性, 主要由中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞在炎症反应状态下分泌, 因此血清 YKL-40 被认为是炎症反应的生物标志物^[18]。近年研究发现, 血清 YKL-40 不仅能提示炎症反应发生, 自身也能通过调控核因子- κ B、丝裂原活化蛋白激酶、细胞外信号调节激酶等炎症信号通路参与炎症反应发生发展^[19]。研究报道, YKL-40 在流感病毒^[20]、呼吸道合胞病毒^[21]和 2019 冠状病毒^[22]呼吸道感染患者血清中升高。在 HAdV 诱导哮喘小鼠模型中, YKL-40 于支气管肺泡灌洗液中高表达, 与气道炎症相关^[23]。本研究结果显示, AP 组血清 YKL-40 水平升高, 分析原因与 AP 患儿炎症反应刺激中性粒细胞、巨噬细胞等引起血清 YKL-40 释放有关^[24]。进一步分析显示, AP 患儿血清 YKL-40 水平与 IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈正相关, 提示血清 YKL-40 水平升高可能通过炎症反应参与 AP 过程, 分析其机制可能是血清 YKL-40 升高一方面反映炎症反应加重, 同时自身能激活炎症信号通路引起肺部炎症^[24]。本研究结果还显

表 4 AP 患儿并发喘息的单因素分析
Table 4 Univariate analysis of concurrent wheezing in children with AP

Factors	Wheezing group(n=49)	Non-wheezing group(n=48)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Gender(male/female)	30/19	22/26	2.310	0.129
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	3.45 $\pm$ 0.89	3.35 $\pm$ 0.93	0.541	0.590
Fever time[d, M(P_{25}, P_{75})]	9.00(6.00,12.50)	9.00(5.00,12.00)	1.031	0.302
Respiratory failure[n(%)]	17(34.69)	7(14.58)	5.267	0.022
Mixed infection[n(%)]	33(67.35)	34(70.83)	0.138	0.710
Mycoplasma pneumoniae infection[n(%)]	23(46.94)	28(58.33)	1.263	0.261
Respiratory syncytial virus infection[n(%)]	6(12.24)	7(14.58)	0.114	0.735
Small airway disease[n(%)]	29(59.18)	6(12.50)	22.913	<0.001
Imaging lung consolidation[n(%)]	14(28.57)	9(18.75)	1.293	0.255
Atopic constitution[n(%)]	42(85.71)	29(60.42)	7.909	0.005
Family history of atopic constitution[n(%)]	21(42.86)	17(35.42)	0.563	0.453
Hospital stay[d, M(P_{25}, P_{75})]	9.00(7.00,12.00)	7.50(4.00,12.75)	1.526	0.127
White blood cell count[$\times 10^9/L$, M(P_{25}, P_{75})]	10.69(5.40,16.93)	10.54(6.05,15.26)	0.271	0.787
Lymphocyte count($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	2.98 $\pm$ 1.43	3.10 $\pm$ 1.38	-0.425	0.675
Eosinophil count[$\times 10^9/L$, M(P_{25}, P_{75})]	0.14(0.08,0.22)	0.12(0.08,0.15)	1.767	0.077
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	22.10 $\pm$ 5.24	15.99 $\pm$ 5.32	5.699	<0.001
IL-8[pg/mL, M(P_{25}, P_{75})]	26.23(23.74,31.88)	22.49(18.87,25.92)	4.722	<0.001
TNF- α [pg/mL, M(P_{25}, P_{75})]	46.92(44.06,51.63)	42.27(39.98,46.47)	4.611	<0.001
YKL-40[ng/mL, M(P_{25}, P_{75})]	92.88(69.28,127.70)	42.15(25.24,68.67)	6.054	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [M(P_{25}, P_{75})]	1.09(0.97,1.18)	1.23(1.14,1.45)	5.313	<0.001

表 5 AP 患儿并发喘息的多元 Logistic 回归分析
Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of concurrent wheezing in children with AP

Factors	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
Respiratory failure	1.363	0.688	3.925	0.048	3.908	1.015~15.055
Small airway disease	2.127	0.644	10.907	0.001	8.391	2.374~29.651
Atopic constitution	1.271	0.577	4.849	0.028	3.565	1.150~11.052
Increased IL-6	0.340	0.128	7.011	0.008	1.405	1.092~1.807
Increased IL-8	0.008	0.004	4.124	0.042	1.008	1.000~1.015
Increased TNF- α	0.007	0.002	8.479	0.004	1.007	1.002~1.011
Increased YKL-40	0.371	0.116	10.223	0.001	1.449	1.154~1.819
Increased CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.176	0.068	6.730	0.009	0.839	0.734~0.958

示,血清 YKL-40 水平升高为 AP 患儿并发喘息的独立危险因素,说明血清 YKL-40 水平升高与 AP 患儿炎症反应加剧导致喘息风险增加有关,分析原因可能与血清 YKL-40 能促进炎症反应进展有关^[24]。相关实验也发现,血清 YKL-40 参与调控气道上皮细胞生物学功能,血清 YKL-40 高表达能诱导炎症细胞表达,引起气道炎症,促进哮喘发生,敲低 YKL-40 能减轻气道炎症和高反应性^[25]。

免疫功能紊乱是 HAdV 感染后引发肺炎和喘息的重要原因,HAdV 感染后可激活机体免疫作用于病毒内部蛋白以终止

病毒感染,当免疫功能紊乱则会引起免疫炎症损伤,促进肺炎和喘息发生^[26]。T 细胞可介导 HAdV 感染的细胞免疫,可分为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两大亚群,其中 CD4⁺ 具备免疫应答正调节作用,能识别 HAdV 衣壳蛋白,发挥免疫效应以增强抗感染能力;CD8⁺ 则能识别内源性抗原肽,并通过分泌颗粒酶、穿孔素等物质杀伤靶细胞;生理状态下 CD4⁺ 与 CD8⁺ 处于动态平衡,二者相互制约能产生适度免疫应答以清除异物,并保护机体免受损伤,当二者失衡(CD4⁺/CD8⁺ 比值降低)则会引起免疫功能紊乱,促进炎症反应发生发展^[26,27]。本研究结果显示,AP 组外周血

CD4⁺比例、CD4⁺/CD8⁺比值降低,CD8⁺比例升高,提示AP患儿T细胞免疫功能明显异常。进一步分析显示,AP患儿外周血CD4⁺/CD8⁺比值与IL-6、IL-8、TNF- α 水平呈负相关,提示外周血CD4⁺/CD8⁺比值降低可能通过炎性反应参与AP过程,可能是外周血CD4⁺/CD8⁺比值降低会导致免疫功能紊乱,不能较好地清除HAdV,导致HAdV持续感染,最终引起肺部炎症^[28]。本研究结果还显示,外周血CD4⁺/CD8⁺比值升高为AP患儿并发喘息的独立保护因素,说明CD4⁺/CD8⁺比值升高可减轻AP患儿炎症反应进而使得喘息风险降低,分析原因是外周血CD4⁺/CD8⁺比值升高会维持促炎与抗炎因子平衡,阻止机体炎性细胞因子风暴和气道炎症发生发展,降低喘息风险^[29]。本研究结果还发现,呼吸衰竭、小气道病变和特应性体质也会增加AP患儿并发喘息的风险,分析原因是呼吸衰竭和小气道病变分别反映AP患儿病情更严重且已经存在气道损伤,因此喘息风险更高;特应性体质通常伴有气道高反应性,易诱发气道炎症导致喘息风险增加^[30]。

综上所述,AP患儿血清YKL-40明显升高,外周血CD4⁺/CD8⁺比值明显降低,可能通过炎性反应参与AP患儿喘息的发生。

参考文献(References)

- [1] Li M, Han XH, Liu LY, et al. Epidemiological characteristics, clinical characteristics, and prognostic factors of children with atopy hospitalised with adenovirus pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 1051
- [2] 王艳艳, 安淑华, 张丽君, 等. 2014-2019年河北省儿童医院住院儿童呼吸道腺病毒感染特征及与喘息相关因素分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2022, 36(5): 552-556
- [3] 刘湘屏, 李森. 人腺病毒感染诱发儿童喘息性疾病机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(6): 368-371
- [4] 陈浩, 周培媚. YKL-40在炎症性疾病中的研究进展[J]. 四川医学, 2022, 43(4): 392-396
- [5] 宋文良, 刘春峰. 儿童腺病毒肺炎免疫学特点及免疫学治疗方法[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 746-751
- [6] Wu Z, Zheng Y, Sheng J, et al. CD3+CD4-CD8- (Double-Negative) T Cells in Inflammation, Immune Disorders and Cancer [J]. Front Immunol, 2022, 13(2): 816005
- [7] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 传染病信息, 2019, 32(4): 293-298
- [8] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范 (2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13
- [9] Relić T, Ilić N, Kostić G, et al. Respiratory syncytial virus infection and bronchial hyperreactivity in children up to two years of age in correlation with atopy[J]. Vojnosanit Pregl, 2016, 73(1): 59-65
- [10] 国家卫生计生委儿童用药专家委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会, 等. 儿童喘息性疾病合理用药指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(19): 1460-1472
- [11] 段亚丽, 谢正德. 我国呼吸道感染人腺病毒的基因型流行概况[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(4): 430-434
- [12] 余莉, 武志远, 洪婕, 等. 儿童重症腺病毒肺炎的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(19): 3713-3716
- [13] 刘湘屏, 李森. 腺病毒肺炎患儿并发喘息的危险因素分析[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(3): 202-207
- [14] Nasir ZM, Mohd Salehuddin NS, Abu Bakar S. Recurrent wheezing in a toddler[J]. Aust J Gen Pract, 2022, 51(5): 343-345
- [15] 林洁, 曹清, 李璧如, 等. 儿童呼吸道腺病毒感染临床特征和流行情况分析[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(2): 114-118
- [16] 张慧玲, 徐晓晓, 张晨美. 腺病毒肺炎患儿细胞免疫及炎症因子表达及其对病情判断的临床意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(22): 2774-2778
- [17] 邓莉莉, 何晓, 雷晔飞, 等. 喘息患儿气道炎症细胞检测的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(24): 61-65
- [18] Tizaoui K, Yang JW, Lee KH, et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(9): 3731-3746
- [19] 贺元, 廖明芳, 曲乐丰. YKL-40在炎症性疾病中的作用及其信号通路研究进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(8): 883-888
- [20] Karwelat D, Schmeck B, Ringel M, et al. Influenza virus-mediated suppression of bronchial Chitinase-3-like 1 secretion promotes secondary pneumococcal infection [J]. FASEB J, 2020, 34(12): 16432-16448
- [21] Sawatzky J, Soo J, Conroy AL, et al. Biomarkers of Systemic Inflammation in Ugandan Infants and Children Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus Infection[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(8): 854-859
- [22] Parlak E, Laloğlu E. Analysis of Chitinase-3-Like Protein 1, IL-1-Alpha, and IL-6 as Novel Inflammatory Biomarkers for COVID-19[J]. J Interferon Cytokine Res, 2022, 42(10): 536-541
- [23] Wang L, Bao A, Zheng Y, et al. Adenovirus vector-mediated YKL-40 shRNA attenuates eosinophil airway inflammation in a murine asthmatic model[J]. Gene Ther, 2021, 28(3-4): 177-185
- [24] Zhao T, Su Z, Li Y, et al. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 201
- [25] 黄秀林, 肖辉, 贵素琴. 几丁质酶样蛋白 YKL-40在支气管哮喘中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(10): 764-768
- [26] 樊慧峰, 徐雪花, 卢根. 人腺病毒感染免疫防御机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(24): 1917-1920
- [27] Hüttler A, März L, Lübke M, et al. Broad and Efficient Activation of Memory CD4⁺T Cells by Novel HAdV- and HCMV-Derived Peptide Pools[J]. Front Immunol, 2021, 12(7): 700438
- [28] 赖小雪, 邹映雪. 儿童腺病毒肺炎免疫学发病机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(5): 343-347
- [29] Wik JA, Skålhegg BS. T Cell Metabolism in Infection [J]. Front Immunol, 2022, 13(3): 840610
- [30] 刘湘屏. 腺病毒肺炎患儿并发喘息的危险因素分析[D]. 中国医科大学, 2022