

血清和肽素、Toll样受体2、Toll样受体4水平与肺炎支原体感染所致重症肺炎患儿的病情、预后的关系探讨

陈源浩, 杨在东, 张小芹, 陈汉斌

佛山市妇幼保健院 重症监护室, 广东 佛山 528000

摘要: **目的** 探讨血清和肽素(copeptin)、Toll样受体2(TLR2)、Toll样受体4(TLR4)水平与小儿肺炎支原体感染所致重症肺炎病情、预后的关系。**方法** 选取2016年2月—2019年4月佛山市妇幼保健院收治的361例肺炎支原体感染所致重症肺炎患儿的临床资料进行回顾分析,另回顾同时间段体检中心接收的肺炎支原体感染所致的轻症肺炎患儿(105例)、健康婴幼儿(82例)的资料,分别记为重症组、轻症组和健康组;并将重症组患儿根据小儿危重病例评分(PCIS)分为A组(小于70分)、B组(71~80分)、C组(大于80分)。对比各组患儿的血清和肽素、TLR2和TLR4水平;重症组患儿PCIS评分与血清和肽素、TLR2和TLR4水平的关系;重症组不同预后患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平;血清和肽素、TLR2和TLR4水平对重症组预后的预测效能。**结果** A组、B组和C组、轻症组血清和肽素、TLR2和TLR4水平均高于健康组($P<0.05$);A组、B组和C组血清和肽素、TLR2和TLR4水平均高于轻症组($P<0.05$);且A、B、C3组间的血清和肽素、TLR2和TLR4水平对比差异均有统计学意义($P<0.05$)。重症组所选患儿PCIS评分与血清和肽素、TLR2和TLR4水平均呈负相关,相关系数分别为-0.831、-0.885、-0.907($P<0.05$)。重症组死亡率为6.09%(22/361),存活患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平均低于死亡患儿($P<0.05$)。血清和肽素、TLR2和TLR4水平预测小儿重症肺炎的最佳截断点分别为1.85、11.55、7.18 ng/mL,三者联合的灵敏度、特异度、AUC分别为90.91%、97.87%、0.869。**结论** 小儿肺炎支原体感染所致重症肺炎患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平普遍偏高,建议在肺炎支原体感染所致重症肺炎患儿治疗中定期检测血清和肽素、TLR2和TLR4水平的动态变化,评估病情和生理状态,指导治疗,预测近期预后。

关键词: 和肽素; Toll样受体2; Toll样受体4; 肺炎支原体; 重症肺炎; 病情; 预后

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2275-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.023

Study on relationship between serum copeptin, TLR2 and TLR4 levels and condition and prognosis of severe pneumonia caused by mycoplasma pneumoniae infection in children

CHEN Yuanhao, YANG Zaidong, ZHANG Xiaoqin, CHEN Hanbin

Department of ICU, Foshan Women Children Hospital, Foshan 528000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the levels of serum copeptin, TLR2, TLR4 and the condition and prognosis of severe pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae infection in children. **Methods** The clinical data of 361 children with severe pneumonia admitted to Foshan Women Children Hospital from February 2016 to April 2019 were reviewed. In addition, the data of children with mild pneumonia (105 cases) and healthy children (82 cases) were received by the physical examination center in the same period were reviewed. The above patients were classified as severe group, mild group, and healthy group. And the children in the severe group were divided into group A (≤ 70 points), group B (71 — 80 points) and group C (> 80 points) according to the PCIS. Serum levels of copeptin, TLR2, and TLR4 were compared in each group. The relationship between PCIS score and serum levels of copeptin, TLR2 and TLR4; serum levels of copeptin, TLR2, and TLR4 in children with different prognosis in the severe group; and efficacy of serum copeptin, TLR2 and TLR4 levels in predicting prognosis of severe patients were compared. **Results** The serum levels of copeptin, TLR2 and TLR4 in group A, B, C and the mild disease group were all higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). Serum levels of copeptin, TLR2 and TLR4 in group A, B and C were all higher than those in the mild group

收稿日期: 2020-02-11

第一作者: 陈源浩(1984—),男,广东廉江人,本科,主治医师,研究方向为儿童重症诊治。E-mail: iljn17@163.com

($P < 0.05$). The serum levels of Copeptin, TLR2 and TLR4 were significantly different among groups A, B and C ($P < 0.05$). The PCIS scores of children in the severe disease group were negatively correlated with serum copeptin, TLR2 and TLR4 levels, and the correlation coefficients (r) were -0.831 , -0.885 , and -0.907 , respectively ($P < 0.05$). The mortality rate in the severe group was 6.09% (22/361), and the serum levels of copeptin, TLR2 and TLR4 in the surviving children were all lower than those in the dead children ($P < 0.05$). The best cut-off points of serum copeptin, TLR2, and TLR4 levels for predicting severe pneumonia in children were 1.85 ng/mL, 11.55 ng/mL, and 7.18 ng/mL, respectively. The sensitivity, specificity and AUC of the combination were 90.91%, 97.87%, and 0.869, respectively. **Conclusion** The serum levels of copeptin, TLR2 and TLR4 in children with severe pneumonia caused by mycoplasma pneumoniae infection are generally high. It is suggested that the dynamic changes of serum levels of copeptin, TLR2 and TLR4 should be regularly detected in the treatment of children with severe pneumonia caused by mycoplasma pneumoniae infection, so as to assess the condition and physiological status, guide the treatment and predict the recent prognosis.

Key words: copeptin; TLR2; TLR4; mycoplasma pneumoniae; severe pneumonia; condition; prognosis

重症肺炎属于临床常见的重症呼吸系统疾病,多发于小儿和老年人群,肺炎支原体感染是常见病,常伴有严重低氧血症、急性呼吸衰竭、低血压或休克等^[1]。据统计,小儿肺炎的发病率高,在我国住院患儿中占24.5%~65.2%,其中重症肺炎占15%~20%^[2]。另有报道显示,重症肺炎仍是目前我国5岁以内儿童病死的首位原因,且小儿重症肺炎的死亡率位居第6位^[3],可知其对患儿的生命健康危害极大。血清和肽素(copeptin)、Toll样受体2(TLR2)、Toll样受体4(TLR4)均是小儿重症肺炎临床常用的检查指标,可用以评估病情,指导临床治疗方案的选择^[4-5]。鉴于此,本研究进行回顾性分析探讨了和肽素、TLR2和TLR4与肺炎支原体感染所致重症肺炎患儿的病情及预后关系,旨在为肺炎支原体感染所致重症肺炎患儿病情判断、预后评估提供理想的方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年2月—2019年4月佛山市妇幼保健院收治的361例肺炎支原体感染所致重症肺炎患儿的临床资料进行回顾分析,另回顾同时间段体检中心接收的肺炎支原体感染所致的轻症肺炎患儿(105例)、健康婴幼儿(82例)的资料,分别记为重症组、轻症组和健康组。将重症组患儿根据小儿危重病例评分(PCIS)^[6]分组,分为A组(小于70分)、B组(71~80分)和C组(大于80分),PCIS评分分别为58~70(62.53±3.14)分、71~80(75.40±3.69)分、81~89(84.36±3.01)分。A、B、C组分别为51例、241例和69例,患儿性别、年龄比较差异无统计学意义,具有可比性,见表1。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)重症组、轻症组均证实为肺炎支原体感染,入院时均分别符合重症肺炎、轻症肺炎

表1 5组患儿性别、年龄对比

Table 1 Comparison of gender and age of children in 5 groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁
		男	女	
A	51	28	23	5.42±1.26
B	241	125	116	5.20±1.30
C	69	36	33	5.18±1.34
轻症	105	55	50	5.26±1.30
健康	82	45	37	5.31±1.32

的相关诊断标准^[7],健康组均为健康婴幼儿;(2)年龄6个月~13岁;(3)重症组和轻症组均参照《诸福棠实用儿科学》^[8]接受常规治疗,且住院时间均≥28 d或好转后出院;(4)重症组和轻症组患儿均有完整的临床资料,健康组均有完整的体检资料;(5)监护人均同意对其资料进行回顾和分析。

排除标准:(1)入院后48 h内死亡者;(2)存在先天性发育畸形或功能障碍者;(3)伴有其他类型感染性疾病者,如先天性艾滋病毒感染、乙肝等;(4)存在认知功能发育障碍者;(5)伴有严重外伤者;(6)免疫缺陷和近3个月免疫抑制剂应用者。

1.3 方法

1.3.1 血清和肽素、TLR2和TLR4水平 所有患儿均于入院后空腹抽取外周静脉血,所有体检婴幼儿于当天空腹抽取外周静脉血,抗凝处理后离心(3 500 r/min, 10 min),取上清液检测血清和肽素、TLR2和TLR4水平,其中血清和肽素水平采用酶联免疫吸附测定试剂盒检测,TLR2和TLR4采用双抗体夹心法试剂盒检测,所用试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3.2 PCIS评分方法 重症组所有患儿均于抽血后评价PCIS评分,血尿素氮/肌酐评分时记为1项,

包括胃肠系统(4~10分)、血压(收缩压)(4~10分)、呼吸频率(4~10分)、动脉血氧分压(4~10分)、pH值(4~10分)、血钠(4~10分)、血钾(4~10分)、血尿素氮/肌酐(4~10分)、血红蛋白(4~10分)、心率(4~10分),各项评分越低认为对应维度的异常情况越严重,总分为100分,评分越低认为病情越严重,其中小于70分者认为极危重、80~71分者认为危重,大于80分者认为非危重^[6]。

1.3.3 重症组预后判断方法 患儿入院后均接受常规治疗,期间观察患儿症状及生命体征的变化,统计28 d内病死率,将28 d内死亡者记为预后不良。

1.4 观察指标

对比A组、B组、C组、轻症组和健康组患儿的血清和肽素、TLR2和TLR4水平;分析重症组所选患儿PCIS评分与血清和肽素、TLR2和TLR4水平的关系;统计重症组预后情况,并对比28 d内死亡和存活患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平;分析重症组血清和肽素、TLR2和TLR4水平预测预后的效能。

1.5 统计学分析

将SPSS 24.0软件用以统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多样本计量资料以单因素方差分析,样本间对比以SNK-q检验;相关性分析采用Pearson法;对预后的预测效能以受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评估。

2 结果

2.1 各组患儿的血清和肽素、TLR2和TLR4水平对比

A组、B组和C组、轻症组血清和肽素、TLR2和TLR4水平均高于健康组($P < 0.05$);A组、B组和C组血清和肽素、TLR2和TLR4水平均高于轻症组($P < 0.05$);且A组血清和肽素、TLR2和TLR4水平均高于B组、C组,B组血清和肽素、TLR2和TLR4水平均高于C组,3组间的血清和肽素、TLR2和TLR4水平对比差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 重症组患儿PCIS评分与血清和肽素、TLR2和TLR4水平的关系

重症组所选患儿PCIS评分与血清和肽素、TLR2和TLR4水平均呈负相关,相关系数(r)分别为-0.831、-0.885、-0.907($P < 0.05$)。

2.3 重症组不同预后患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平对比

轻症组小儿均经治疗后好转出院。重症组共

有302例患儿住院不足28 d,病情康复后出院,随访发现均存活;余59例患儿住院 ≥ 28 d,在住院期间共有22例患儿28 d内死亡,死亡率为6.09%(22/361)。存活患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平均低于死亡患儿($P < 0.05$),见表3。

表2 各组患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum levels of copeptin, TLR2, and TLR4 in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	和肽素($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TLR2($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TLR4($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
健康	82	0.41±0.11	0.65±0.14	0.98±0.20
A	51	1.78±0.30 ^a	10.26±1.83 ^a	6.49±1.45 ^a
B	241	1.42±0.27 ^{ab}	8.10±1.79 ^{ab}	5.10±1.33 ^{ab}
C	69	1.01±0.25 ^{abc}	6.15±1.56 ^{abc}	3.97±1.29 ^{abc}
轻症	105	0.85±0.20 ^{abcd}	3.48±0.52 ^{abcd}	1.36±0.24 ^{abcd}

与健康组比较:^a $P < 0.05$;与A组比较:^b $P < 0.05$;与B组比较:^c $P < 0.05$;与C组比较:^d $P < 0.05$

^a $P < 0.05$ vs healthy group; ^b $P < 0.05$ vs group A; ^c $P < 0.05$ vs group B; ^d $P < 0.05$ vs group C

表3 重症组不同预后患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of copeptin, TLR2 and TLR4 in children with different prognosis in severe disease group ($\bar{x} \pm s$)

预后	n/例	和肽素/ $(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	TLR2/ $(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	TLR4/ $(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$
死亡	22	1.97±0.33	12.28±1.93	7.68±1.52
存活	339	1.36±0.26 [*]	7.76±1.56 [*]	4.91±1.43 [*]

与死亡患儿比较:^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs children who died

2.4 血清和肽素、TLR2和TLR4水平对重症组预后的预测效能

血清和肽素、TLR2和TLR4水平预测小儿重症肺炎最佳截断点分别为1.85、11.55、7.18 ng/mL,三者联合的灵敏度、特异度、AUC分别为90.91%、97.87%、0.869,见表4,图1。

3 讨论

重症肺炎常见病因有致病微生物呼吸道感染、体质弱、免疫力差等,其中肺炎支原体感染是一种常见的病因,可危及患儿的健康与生命,增加其死亡风险^[3]。小儿肺炎支原体感染所致的重症肺炎的临床治疗难度大,常伴有呼吸衰竭、循环系统受累表现,死亡风险高,一直是困扰临床医师的重大难题。有研究显示,小儿重症肺炎血清学指标可出现

表4 血清和肽素、TLR2和TLR4水平对重症组预后的预测效能

Table 4 Efficacy of serum coceptin, TLR2 and TLR4 levels in predicting prognosis of severe group

指标	最佳截断点/(ng·mL ⁻¹)	灵敏度/%	特异度/%	AUC	95%置信区间
和肽素	1.85	81.82(18/22)	94.22(310/329)	0.765	0.711~0.797
TLR2	11.55	77.27(17/22)	95.44(314/329)	0.812	0.706~0.858
TLR4	7.18	81.82(18/22)	94.83(312/329)	0.793	0.714~0.852
联合	—	90.91(20/22)	97.87(322/329)	0.869	0.766~0.907

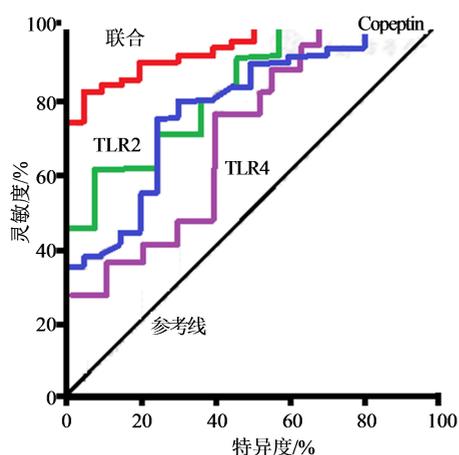


图1 血清和肽素、TLR2和TLR4水平对重症组预后的预测ROC

Fig. 1 Prediction ROC of serum coceptin, TLR2 and TLR4 levels for prognosis in severe group

明显异常,且与病情严重程度、死亡风险等均有密切关联^[9]。目前临床上常用血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)等促炎症因子水平、白细胞介素-10(IL-10)等抑炎症因子水平评价小儿重症肺炎的病情,预测其预后,但上述指标特异性不佳,在多种感染性疾病中均显著增高,且对患儿预后的预测价值也不甚理想。有研究表明,上述指标评价肺炎患儿的病情有一定作用,但关于其预测小儿重症肺炎死亡率的报道尚少,分析其中原因可能为上述指标特异度低、在重症肺炎患儿中变化不够灵敏等^[10-11]。因此探讨灵敏、特异性强的预后预测血清学指标对肺炎支原体感染所致的重症肺炎患儿具有重要的临床意义。

本研究显示,健康组、轻症组血清和肽素、TLR2和TLR4水平均低于重症A组、B组和C组,健康组上述指标水平均低于轻症组,且A组均最高,B组均次之,C组均最低,且经PCIS评分相关性分析可知,重症组中血清和肽素、TLR2和TLR4水平与PCIS评分均呈显著负相关性,可知在肺炎支原体感染所致的轻症肺炎、重症肺炎患儿中血清和肽素、TLR2

和TLR4水平均较正常婴幼儿偏高,且肺炎支原体感染所致的重症肺炎患儿病情越严重血清和肽素、TLR2和TLR4水平越高,可借助上述血清学指标评估重症肺炎患儿的病情和整体状态。和肽素属于精氨酸加压素前体C末端成分,可作为血浆精氨酸加压素的检测替代指标,在急重症科、检验科常用改指标评价危重患者的疾病严重程度,评估其死亡率。有研究表明,在重症肺炎患者中血清和肽素水平普遍升高,其平均水平明显高于正常健康者,且可作为并发胸腔积液的生物学标志物^[12]。血清和肽素不仅可参与渗透压、中枢神经系统的调节,还可促进应激反应,增强炎症损伤,影响胰高血糖素、皮质醇、儿茶酚胺等的合成与释放,可用以衡量机体应激反应状态。在小儿肺部感染细菌后,细菌可大量增殖并产生毒素,损伤呼吸道黏膜和局部组织,诱发应激反应,且病情越严重,机体应激反应也越严重,血清和肽素水平则越高。

TLR2和TLR4均属于Toll样受体家族成员,是人体免疫系统中I型跨膜受体及病原模式识别受体,对于病原体相关分子模式,具有一定的敏感性,也是人体免疫抵抗病原体入侵的第一道防线,在病原体侵入机体后会刺激转录因子与蛋白激酶产生炎症因子,导致体内的免疫细胞被激活,介导免疫和炎症反应,与此同时TLR2和TLR4水平均显著升高^[13]。当小儿肺部侵入肺炎支原体后,可激活外周血的单核吞噬系统,使得TLR2和TLR4表达也被激活并通过信号通道激活炎症反应,增加促炎症因子的合成和释放量,并且还可引起核转录因子- κ B转录活化,参与炎症反应损伤,因此在肺炎支原体感染所致的患儿的病情越严重,血清TLR2、TLR4水平越高。因此,血清和肽素、TLR2和TLR4水平可评估肺炎支原体感染所致的重症肺炎患儿的病情及生理状况。

此外,本研究还发现,28 d内病死患儿血清和肽素、TLR2和TLR4水平均明显高于存活者,且三者对小儿重症肺炎28 d内病死均有良好的预测效能,

最佳截断点分别为1.85、11.55、7.18 ng/mL,三者联合预测患儿预后的效能更高,表明在小儿肺炎支原体感染所致的重症肺炎入院后可根据血清和肽素、TLR2和TLR4水平预测评价死亡风险,预测预后。血清和肽素水平可反映患儿应激状态,对评估胸腔积液、呼吸衰竭、肺源性心脏病等并发症风险均有重要的意义,而上述并发症均可增加肺炎支原体感染所致的重症肺炎患儿死亡的风险^[14]。华锋等^[15]研究指出,和肽素预测呼吸机相关性肺炎病死的最佳截断点为40 pmol/L,且其AUC明显高于CRP,证实和肽素对肺炎病死的预测效能优于CRP。分析上述研究的最佳截断点与本研究有明显差别的原因可能为:所选对象不同、检测方法不同等,但均证实了该指标在肺部感染预后预测中有良好的效能。TLR2可识别真菌、革兰阴性和革兰阳性菌等致病微生物,TLR4则可识别内毒素,小儿重症肺炎血清TLR2和TLR4水平普遍升高意味着致病微生物入侵机体,且产生大量内毒素,对机体可造成严重的损害^[16]。既往有多项研究证实血清TLR2和TLR4水平可用以预测肺炎病患的预后^[5, 17-18],但关于其最佳截断点的研究鲜少。

综上所述,建议在肺炎支原体感染所致的重症肺炎患儿治疗中定期检测血清和肽素、TLR2和TLR4水平的动态变化,评估病情和生理状态,指导治疗,预测近期预后。

参考文献

- [1] 胡皓夫. 重症肺炎的诊断与治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(6): 408-410.
- [2] 牛芬. 小儿重症肺炎综合护理体会 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(24): 96-97.
- [3] 唐菊丽. 小儿重症肺炎的治疗进展 [J]. 继续医学教育, 2014, 28(3): 43-45.
- [4] Mohamed G B, Saed M A, Abdelhakeem A A, et al. Predictive value of copeptin as a severity marker of community-acquired pneumonia [J]. Electron Physician, 2017, 9(7): 4880-4885.
- [5] 张新黎, 郭昌云. 重症肺炎患者炎症因子水平和TLR2、TLR4的关系研究 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(2): 114-115.
- [6] 任晓旭, 宋国维, 廖斌, 等. 小儿危重病例评分、全身炎症反应综合征在病情判断及预后评估中的作用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2003, 18(2): 105-107.
- [7] 赵聪敏. 实用儿科临床治疗学 [M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2012: 246-251.
- [8] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1253-1262.
- [9] Wang H F, Li J S, Yu X Q, et al. Integrated traditional Chinese and conventional medicine in treatment of severe community-acquired pneumonia: study protocol for a randomized placebo-controlled trial [J]. Trials, 2018, 19(1): 620.
- [10] 余峰, 崔敏娴, 姚冬莉, 等. 儿童重症肺炎血清致炎性细胞因子变化及意义探讨 [J]. 医学研究杂志, 2007, 36(2): 74-76.
- [11] 黄光举, 张慧玉, 田玲, 等. 血清IL-6、TNF- α 、IL-10的动态监测在儿童重症肺炎中临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(6): 1010-1011.
- [12] 张细江, 曹同瓦, 赵锋. 重症肺炎患者 copeptin 与病情严重性、预后及应激性高血糖的关系 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(3): 338-342.
- [13] Spelmink L, Sender V, Hentrich K, et al. Toll-like receptor 3/TRIF-dependent IL-12p70 secretion mediated by *Streptococcus pneumoniae* RNA and its priming by influenza A virus coinfection in human dendritic cells [J]. mBio, 2016, 7(2): e00168-e00116.
- [14] Seligman R, Ramos-Lima L F, Oliveira V d o A, et al. Biomarkers in community-acquired pneumonia: a state-of-the-art review [J]. Clinics (Sao Paulo), 2012, 67(11): 1321-1325.
- [15] 华锋, 王斌, 崔恩海. 和肽素对呼吸机相关性肺炎预后判断的临床意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(4): 743-745.
- [16] Shao L, Cong Z J, Li X L, et al. Changes in levels of IL-9, IL-17, IFN- γ , dendritic cell numbers and TLR expression in peripheral blood in asthmatic children with *Mycoplasma pneumoniae* infection [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 5263-5272.
- [17] 宋振举, 童朝阳, 孙湛, 等. TLR4基因多态性与重症社区获得性肺炎易感性和预后的关联 [J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18(9): 956-959.
- [18] 许和平. 重症肺炎外周血单核细胞TLR2、4表达与血浆TNF- α 、IL-1 β 、IL-8水平的相关性 [D]. 广州: 广州医学院, 2009.