

# 趋化因子和共刺激分子在儿童肺炎支原体肺炎发病机制中的研究进展

辛春玲<sup>1</sup>, 吴秀萍<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院儿科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月29日; 录用日期: 2022年6月21日; 发布日期: 2022年6月30日

## 摘要

近年来由于肺炎支原体肺炎在临床上发病率持续升高, 且具有病情变化多、进展快、严重者可导致多个系统损害等特点, 是临床诊治中需要面对的难题, 因此对于早期识别及评估MPP严重程度尤为重要。越来越多的研究证明趋化因子、共刺激分子等炎症性因子在肺炎支原体肺炎中发挥重要作用。趋化因子参与多种急慢性肺部炎性疾病; 共刺激分子参与机体免疫反应, 进而造成自身免疫性损伤。本文将趋化因子和共刺激分子在儿童肺炎支原体肺炎发病机制中的研究进展作如下综述。

## 关键词

肺炎支原体肺炎, 趋化因子, 共刺激分子, 发病机制, 研究进展

# Research Progress of Chemokine and Costimulatory Molecules in the Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children

Chunling Xin<sup>1</sup>, Xiuping Wu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 29<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者 Email: 524254835@qq.com

文章引用: 辛春玲, 吴秀萍. 趋化因子和共刺激分子在儿童肺炎支原体肺炎发病机制中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5937-5945. DOI: 10.12677/acm.2022.126857

## Abstract

In recent years, as the clinical incidence rate of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia continues to rise, and it has the characteristics of many changes, rapid progress, and serious cases can lead to multiple system damage, which is a difficult problem in clinical diagnosis and treatment, so it is particularly important to identify and evaluate the severity of MPP in the early stage. More and more studies have proved that inflammatory factors such as chemokines and costimulatory molecules play an important role in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Chemokines are involved in many acute and chronic pulmonary inflammatory diseases. Costimulatory molecules participate in the body's immune response, and then cause autoimmune injury. This paper reviews the research progress of chemokines and costimulatory molecules in the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children as follows.

## Keywords

*Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia, Chemokines, Costimulatory Molecules, Pathogenesis, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP)是一种感染肺炎支原体的肺部炎症性疾病, 占社区获得性肺炎的 10%~40% [1]。肺炎支原体是介于病毒与细菌之间的一种可以独立存活, 且无细胞壁结构的病原体, 它主要通过呼吸道传播, 最常见的感染靶器官为肺组织, 其好发于儿童, 常见肌肉酸痛、咽痛、咳嗽、头痛、发热等特征, 可随病情不断发展, 转变为重症 MPP, 从而损伤多个器官, 严重者可导致死亡。近年来研究表明, MP 的 23SrRNA 基因位点突变是造成难治性肺炎的主要原因, 也可能是发展为重症肺炎的原因[2]。因此, 早期识别 MPP 患儿病情的严重程度, 及时给予合理治疗, 避免疾病进展尤为关键。目前国内外肺炎支原体致病机制与细胞黏附、毒素侵袭、免疫损伤等相关, 目前越来越多的研究聚焦于免疫炎症反应的重要作用。本文针对趋化因子及共刺激分子在 MPP 的发病机制综述如下:

## 2. 趋化因子在儿童肺炎支原体肺炎发病机制的研究

趋化因子是一组由细胞分泌的小细胞因子蛋白或信号蛋白, 通过受体介导引起炎性细胞的定向趋化和活化, 参与急、慢性炎症反应和免疫调节。根据 N 端两个半胱氨酸排列顺序被分为 4 个家族, 即 CC、CXC、C 及 CX3C (X 代表其他任何氨基酸) [3], 趋化因子主要依靠细胞膜上的 G 蛋白偶联受体发挥作用 [4], 趋化因子通过异三聚体 G 蛋白与 PLC 耦联, 经 IP<sub>3</sub>/Ca<sup>2+</sup>和 DAG/PKC 双信号通路进而传递胞内信号改变细胞形态及运动形式。人体呼吸道的第一道免疫屏障就是气道黏膜, 它通过黏膜上的纤毛清除异物, 以及黏膜分泌物杀菌等防止病原体侵入机体。当病原体突破第一道免疫屏障后, 呼吸道上皮通过多种模式识别受体迅速地识别各种相关分子模式, 促进释放细胞因子、趋化因子, 进而激活和趋化免疫细胞。其中, 两个主要家族 CC 家族[5]和 CXC 家族的趋化因子在炎症产生及炎症的级联效应中发挥巨大作用。

## 2.1. 趋化因子与肺炎支原体肺炎

肺炎支原体的致病机制十分复杂, 与 MP 的直接损害作用和 MP 促进某些细胞因子与炎症介质的释放相关。细胞因子水平紊乱, 导致机体免疫调节功能失衡, 进而造成机体免疫损害。MP 感染以及其他炎症性肺部疾病发生时机体存在免疫应答及细胞因子合成释放的改变, 在免疫级联反应中, 肺泡巨噬细胞产生的细胞因子发挥了关键作用[6] [7]。巨噬细胞具有显著的可塑性, 其表型可受不同的微环境刺激而改变, 表现出明显的功能差异, 这个过程被称为巨噬细胞极化[8]。巨噬细胞包含一连串功能不同的连续状态, 其中经典活化的巨噬细胞(M1 型)和替代性活化的巨噬细胞(M2 型)是局部微环境定向极化巨噬细胞连续状态的两个极端。M1 巨噬细胞由 Th1 分泌的细胞因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )或细菌成分如脂多糖(LPS)诱导激活, 分泌多种白介素、I 型 IFN 以及趋化因子, 如 CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL8、CCL15、CCL11、CCL19 和 CCL20; CXCL1、CXCL3、CXCL5、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL13 和 CXCL16 [9]。M1 巨噬细胞具有促炎、杀菌和吞噬功能, 活化的 M1 巨噬细胞在抵抗病原体和组织损伤方面起着重要作用。因而 M1 巨噬细胞又被称为促炎巨噬细胞。与 M1 不同, M2 泛指在组织修复和抗炎过程中发挥作用的巨噬细胞, 又被称为抗炎巨噬细胞。M2 巨噬细胞被真菌细胞、寄生虫、免疫复合物和细胞因子如 IL-4、IL-13、IL-10、TGF- $\beta$  激活, 使得 M2 具有比 M1 更多的免疫抑制表型, 每种 M2 巨噬细胞都会诱导不同的趋化因子, 如 CCL1、CCL13、CCL14、CCL17、CCL18、CCL22、CCL23、CCL24 和 CCL26 [9]。活化的 M1 细胞参与炎症初始阶段, M2 细胞参与慢性炎症的消退[10]。这种 M1/M2 极化状态之间的平衡对于炎症的损伤和修复的过程是必要的。

### 2.1.1. CCL2

单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1, 又名 CCL2)是第一个纯化的、特征最明显的人类 CC 趋化因子, 因其单核细胞趋化特性而被确认[11], 主要由单核/巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、肾小球系膜细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞、人和鼠的肿瘤细胞等分泌。另外气道上皮细胞尤以在病变状态下也可分泌。病毒或细菌等病原体入侵呼吸道, 以致支气管上皮细胞分泌的 CCL2 明显增加。CCL2 可以与多种受体结合, 但主要通过附着在 CCR2 的细胞外区域来发挥其生物学效应[12], 接着诱导 PLC 的活化, 将细胞信号传至核内的转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), 并增加该转录因子的浓度。相关研究发现 CCL2 基因启动子存在 NF- $\kappa$ B 的结合位点, NF- $\kappa$ B 此位点结合促进 CCL2 基因转录表达, 因此 NF- $\kappa$ B 还能反馈性调节 CCL2 的表达。NF- $\kappa$ B 的浓度升高后增强基因转录并激活、趋化单核/巨噬细胞到炎症反应部位, 单核/巨噬细胞通过增加表面黏附分子表达, 并分泌大量的 IL-1、IL-6, 进而参与炎症反应。同时 CCL2 是 Th0 细胞向 Th2 表型极化的调节, 以及刺激嗜碱性粒细胞脱颗粒并释放组胺和白三烯参与相关炎性反应。崔莹莹等[13]针对 CCL2 与儿童 MPP 的关系研究, 选取对照组 35 例、MPP 轻症组 54 例、MPP 重症组 18 例, 检测血清中 CCL2 水平, 三组结果以  $\bar{X} \pm S$  表示分别为(10.02  $\pm$  0.58) pg/ml、(20.47  $\pm$  5.14) pg/ml、(43.72  $\pm$  6.51) pg/ml。三组随着病情程度增加, CCL2 呈现逐渐增加趋势, 且轻症组与对照组、重症组与对照组以及重症组与轻症组比较差异均有统计学意义, 说明 CCL2 参与了 MPP 的发生发展过程, 而且 CCL2 的表达与病情严重程度正相关提示 CCL2 可能作为预测 MPP 疾病进展以及病情严重程度的指标。

### 2.1.2. CCL4、CCL8

巨噬细胞炎性蛋白 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ , 又名 CCL4), 单核细胞是其主要来源, 可大量释放于被 IL-5 激活的嗜酸性粒细胞中。CCL4 只有一种特定的受体 CCR5 [14], 在小鼠中 CCL4 通过与其配体结合表现出对嗜

酸性粒细胞的趋化活性[15], 因此 CCL4 直接参与嗜酸性粒细胞的招募。总的来说, 在炎症部位激活的嗜酸性粒细胞通过分泌的 CCL4 信号招募更多的嗜酸性粒细胞。据报道, IL-17 是另一种潜在的嗜酸性粒细胞激活剂[16], 也能诱导 CCL4 的释放[17]。

单核细胞趋化因子 2 (monocyte chemoattractant protein-2, MCP-2, 又名 CCL8) 又称 HC14、SCYA8 或 SCYA10。人类 CCL8 主要来源为巨噬细胞, 还可来源于成纤维细胞、上皮细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞。目前研究发现, CCL8 可与五个趋化因子受体结合发挥作用, 分别为 CCR1、CCR2、CCR3、CCR5 和 CCR8, 均通过与 G-蛋白耦联受体结合介导对靶细胞的特异性效应, 其中 CCR5 主要表达于单核/巨噬细胞、DC 细胞、T 细胞、初始 B 细胞及自然杀伤细胞膜的表面。微生物感染后诱导巨噬细胞分泌 CCL8 招募 CCR5+CD4+T 参与免疫反应[18]。CCL8 招募和活化多种不同类型的免疫细胞, 包括与炎症免疫反应有关的单核/巨噬细胞、自然杀伤细胞, 还可招募  $\gamma\delta$ T 细胞, 以及与变态反应有关的肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞。 $\gamma\delta$ T 细胞通过产生 IL-17A、IL-17F 趋化中性粒细胞迁移和增强其吞噬作用, 还能放大 Th17 效应参与炎症反应[19]。

CCL4 和 CCL8 有相同受体 CCR5, 在一项小鼠肺支原体感染过程中细胞因子和趋化因子转录水平变化的研究中, 研究者通过应用 RT-PCR (Real-time PCR) 证实了支原体感染的小鼠肺部 CCL4 和 CCL8 的 mRNA 水平增加; 在受感染的小鼠的肺泡灌洗液中发现表达 CCL4/CCL8 受体 CCR5 的 CD4+ Th 细胞增加[20]。因此, 感染肺炎支原体后 CCR5 在肺中大量的 Th 细胞中过度表达, 同时利用 CCR5 作为受体介导趋化活性的趋化因子数量相应增加。这表明趋化因子可能有助于 Th 细胞的招募并停留于受感染的肺部, 进而参与疾病进展。

### 2.1.3. CXCL8

白细胞介素-8 (IL-8, 又名 CXCL8) 主要由肺巨噬细胞产生, 由中性粒细胞、淋巴细胞、血管内皮细胞、气道上皮细胞释放。多条信号通路与 CXCL8 相关, 如 NF- $\kappa$ B、ERK、MAPK。招募和活化中性粒细胞是 CXCL8 主要生物学效应, 使中性粒细胞脱颗粒释放髓过氧化物酶、溶菌酶、碱性磷酸酶等, 因此很多肺部炎症及免疫损伤与 CXCL8 相关。崔莹莹等[13]发现 MPP 患儿血清 CXCL8 水平的显著提升很可能导致急性时相蛋白如 C 反应蛋白、 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白的生成增加, 进而加重疾病病情。因此推测 CXCL8 可评估 MPP 的病情和预后。

### 2.1.4. CXCL10

干扰素诱导蛋白 10 (IP-10, 又名 CXCL10) 主要来源于单核/巨噬细胞、T 细胞和血管内皮细胞, 是一种 IFN- $\gamma$  诱导的趋化因子。CXCL-10 主要在细胞趋化、抑制新生血管形成[21]、调控细胞生长、增殖与凋亡等方面发挥作用。Chien 等[22]发现, 通过  $\beta$ 2 肾上腺素能受体激活 cAMP 和 JNK 通路抑制了气道上皮 CXCL10 的表达。CXCL10 与表达于 Th1 细胞上的趋化因子(C-X-C 基序)受体-3 (CXCR3) 结合, 因此, CXCL10 最常与 Th1 介导的炎性疾病相关, CXCL10 对于淋巴细胞、中性粒细胞和 NK 细胞[23]的招募和激活具有重要作用, 它的表达可能与抗感染和促进感染都相关[24], 参与炎症调节、嗜中性粒细胞聚集及获得性免疫应答。CXCL10 作为一种促炎性趋化因子, 被发现与多种炎症性疾病如免疫功能障碍、感染性疾病和肿瘤发展密切相关[25], 有研究指出重症 MPP 患儿血清 CXCL10 水平升高的机制可能与该病发生的交叉免疫有关[26]。既往研究也表明, CXCL10 对成人、婴儿和新生儿的脓毒症具有预测能力[27] [28] [29]。此外, 最新的研究发现 CXCL10 与 COVID-19 的严重程度和进展相关[30] [31] [32]。近年来, 人们越来越强调炎症性趋化因子和感染性疾病之间的重要联系, 血清 CXCL10/IP-10 很可能是预测儿童重症肺炎支原体肺炎的潜在生物标志物。



### 3. 共刺激分子在儿童肺炎支原体肺炎发病机制的研究

#### 3.1. 共刺激分子与肺炎支原体肺炎

肺炎支原体发病机制较为复杂,大量的研究发现 T 细胞介导的细胞免疫占主要原因。T 淋巴细胞的完全活化需要 T 细胞受体(TCR)对抗原肽识别抗原刺激信号和抗原提呈细胞(APCs)共信号分子的双重激活,还需有细胞因子的作用。其中,最具特征性的共信号分子是 B7 家族的共信号分子。2001 年,Chapoval 等[33]在人类 dc 衍生的 cDNA 文库中检测并通过独立逆转录-聚合酶链反应,发现并命名了 B7 共刺激分子家族成员。B7 家族成员在抗原特异性、促进或抑制 T 细胞参与的免疫反应中发挥着核心作用。B7 家族成员主要包括 B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86)、PD-L1 (B7-H1)、PD-L2 (B7-DC)、B7-H2 (ICOSL)、B7-H3 和 B7-H4 等[34]。

##### 3.1.1. B7-H1

B7-H1 又称程序性死亡配体 1 (PD-L1)或 CD274。1999 年 Dong [35]等人在人类胎盘 cDNA 文库中最早发现。人 B7-H1 基因位于人第 9 号染色体 p24 区,该基因可表达 B7-H1mRNA 和 B7-H1 蛋白,在许多细胞或组织中, B7-H1mRNA 表达较 B7-H1 蛋白的表达更常见,说明 mRNA 转录成蛋白的过程中发生调节反应[36],该基因的启动子序列中可能包含 IFN- $\gamma$  的反应元件,可被 IFN- $\gamma$  诱导而快速表达[37]。B7-H1 也有两种存在形式:膜型 B7-H1 (mB7-H1)和可溶性 B7-H1 (sB7-H1),在金属蛋白酶剪切作用下,支气管上皮细胞、单核-巨噬细胞和 T 细胞的 mB7-H1 脱落形成人外周血中 sB7-H1。已有研究证实 sB7-H1 可作为共刺激/共抑制信号参与 T 淋巴细胞的活化、增殖和凋亡,同时可刺激某些炎症因子的分泌以及抑制巨噬细胞吞噬病原体的能力[38] [39]。B7-H1 广泛表达于多种细胞,包括活化的淋巴细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和血管内皮细胞等[38]。B7-H1 会根据 T 细胞表面不同的受体结合发挥不同作用,因此 B7-H1 具有双向调节作用,当 B7-H1 与其受体 PD-1 (CD279)结合通过胞内段的免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)传递抑制信号,从而抑制免疫应答[40],另外 PD-1 还可能通过磷酸化 PD-1 细胞质尾部的远端酪氨酸和 SHP-2 磷酸酶来传递信号,可以抑制 T 细胞生长[41],调控免疫反应,在感染性疾病中起到重要作用[42]; B7-H1 还可与主要表达于多种抗原提呈细胞 (Antigen Presenting Cell, APC)表面 B7-1 受体结合,传递抑制信号,也引起免疫抑制反应。此外, B7-H1 也可能作为受体,介导 T 淋巴细胞的分化[43]。B7-H1 也可通过 T 细胞表面未知受体 B7-H1R 传递协同刺激信号,促进 T 细胞增殖、活化。

在 MPP 中, sB7-H1 这一共刺激/共抑制分子不仅作为 T 细胞完全活化的重要信号分子,同时 sB7-H1 还可通过刺激 IL-10、IL-17、TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF 等细胞因子的分泌和细胞因子反向调控 sB7-H1 的表达,以及其他免疫调节通路影响 Th1、Th2、Treg、Th17 的分泌和功能,使 Th1/Th2、Th17/Treg 比例失衡,由此发生免疫失衡。另外在 MPP 中还存在体液免疫功能紊乱, IgA、IgG、IgM 水平增高或减低,作用于其他器官及系统引起相应的肺外并发症。sB7-H1 可能通过某些信号转导通路抑制 B 淋巴细胞的增殖、活化[44],从而导致体液免疫功能紊乱从而在 MPP 相关的体液免疫反应中发挥了一定作用。因此推测 sB7-H1 可能与 MPP 的病情严重程度、肺内外并发症、预后等密切相关。

##### 3.1.2. B7-DC

B7-DC 又称为 PD-L2。B7-DC 在 T 细胞上无表达,但在由粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白介素 4、干扰素  $\gamma$  激活的巨噬细胞、树突状细胞、胸腺上皮细胞以及脾和淋巴结表达,而非淋巴组织中 B7-DC 仅在胎盘和心脏上表达[34] [45]。IL-4 和 IL-13 可诱导 B7-DC 的表达。B7-DC 与 B7-H1 在结构上有 34% 同源性,它们拥有共同的受体 PD-1。PD-DC 与 PD-1 结合后,通过 PD-1 免疫受体酪氨酸抑制基序减弱

PI3K/Akt 激酶活性, 限制转录 T 细胞的增殖基因, 并促进 T 细胞凋亡[46]; 同时还招募蛋白酪氨酸磷酸酶-1, 使其结合的信号分子去磷酸化, 从而抑制 T 细胞的增殖和激活, 起到负调控作用。亦有报道 PD-L2 可能通过 PD-1 以外的受体使 T 细胞活化早期的 CD40L 表达增加促进 CD4+ T 细胞增殖和细胞因子分泌。Deng 等[47]发现 B7-DC 在肿瘤发病机制中的肿瘤的免疫逃逸是通过 ERK1/2 或 JNK 途径抵抗淋巴细胞的杀伤作用。Su-Yi Tseng [48]等人在小鼠实验中发现 B7-DC 对刺激 T 细胞产生 IFN- $\gamma$  的能力显著高于 B7-1, 故 B7-DC 可能参与 Th1 为主的免疫反应。目前未发现 B7-DC 与 MPP 有关的研究, 但是考虑 B7-DC 可能参与 Th1 引起的免疫反应, 因此推测 B7-DC 可能在 MPP 发病机制中发挥作用。

### 3.1.3. B7-H3

B7-H3 又名 CD276, 为 B7 家族的一员。Qing-ling Li 等研究发现共刺激分子 B7-H3 可以通过促进 Th17 的极化, 在机体感染肺炎支原体肺炎发病过程中参与调节机体免疫炎症反应[49]。随着对 B7-H3 的研究, 发现可溶性 B7-H3 (sB7-H3)是由树突状细胞、单核细胞、活化的 T 细胞和 B7-H3+的肿瘤细胞表面的膜型 B7-H3 (mB7-H3)经金属蛋白酶剪切而来[50]。sB7-H3 既作为 T 细胞共刺激因子, 也作为共抑制因子。sB7-H3 对 T 细胞的正性调节作用主要是促进 T 细胞的增殖分化, 增强了细胞毒性 T 细胞的细胞毒作用, 激活补体和释放趋化因子, 并促进分泌 IFN- $\gamma$  等致炎因子的释放, 增强免疫反应。负性调节作用主要为抑制 Th1 和 Th2 细胞的增殖分化, 同时减少 IFN- $\gamma$ 、IL-4 等细胞因子的分泌, 从而抑制免疫反应。当机体被肺炎支原体感染后, sB7-H3 主要发挥了对 T 细胞的共刺激作用, 通过各种细胞因子的活化, 以及免疫反应的发生, 由于免疫复合物在肺泡上皮组织的沉积, 从而导致肺泡上皮细胞的变性和自身免疫损伤[51], 进而加快 MPP 的病情进展, 造成肺炎支原体肺炎感染后的病理变化。另外在生理机制方面的研究表明 sB7-H3 能够促进肺泡血管内皮细胞的凋亡, 进而影响到肺泡通气血流比值。sB7-H3 与脓毒血症病例感染的严重程度相关[52], 因而还可能参与中性粒细胞的活化, 而肺炎支原体肺炎的发病机制中中性粒细胞肺损伤至关重要。Gang Li 等人发现[53] TNF- $\alpha$  在难治性肺炎支原体肺炎患者的支气管肺泡灌洗液中高表达。有研究发现 sB7-H3 高水平与 TNF- $\alpha$  的表达水平显著相关。肺泡中 TNF- $\alpha$  的高表达, 不但可导致肺泡原位损伤, 还会进入血液循环, 造成肺外组织损伤。sB7-H3 参与肺炎支原体肺炎的发生发展过程, 因此不难推测 sB7-H3 可能与患儿病情程度相关, 姜之焕等[54]研究指出重症 MPP 急性期 sB7-H3 水平高于轻症 MPP 急性期, 可以表明 sB7-H3 与 MPP 病情的轻重有关, 该指标可能为病情评估及早期预测病情提供新的依据。

### 3.1.4. B7-H4

B7-H4 又称 B7sl 和 B7x, 是 2003 年由多位科学家发现的 B7 家族的一个成员, 在 T 细胞的免疫应答中提供了重要的负性信号。人 B7-H4 基因位于人第 1 号染色体 p11.1 区基因片段(1p11.1) [55]。人 B7-H4mRNA 普遍表达于包括胎盘、肝脏、骨骼肌、肾脏等多种组织中。与 B7-H4mRNA 的组成性高水平表达相反, B7-H4 蛋白却在这些正常组织中检测不到, 说明 B7-H4 在外周组织中的翻译受到严格控制。B7-H4 还参与肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病的发展。动物实验显示[56] [57], B7-H4 可调节免疫反应, 抑制 TH1 与 TH2 细胞的产生, 进而导致免疫紊乱, 因此推测 B7-H4 可能参与肺炎支原体肺炎的致病过程。目前尚无人感染肺炎支原体肺炎与 B7-H4 表达的相关研究, 仅有郭杰[58]初步证明了猪肺炎支原体感染下肺脏组织中 B7-H4 阳性细胞数增加, 后续还需相关临床研究进一步探索。

## 4. 小结

综上所述, 通过肺炎支原体肺炎发病机制中存在的免疫紊乱的研究, 我们可以认为趋化因子和共刺激分子在 MPP 中发挥重要作用。许多学者研究表明部分趋化因子及共刺激分子参与了肺炎支原体肺炎的

发病和发展, 这为预测 MPP 的疾病进展和病情严重程度提供了新思路, 为早期合理治疗, 预防和改善患儿预后提供新的检测指标。

## 参考文献

- [1] Zhao, M.C., Wang, L., Qiu, F.Z., *et al.* (2019) Impact and Clinical Profiles of *Mycoplasma pneumoniae* Co-Detection in Childhood Community-Acquired Pneumonia. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 835. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4426-0>
- [2] 丁臻博, 段晶, 鲁萍, 黄永坤, 赵亚玲, 罗艳. 支原体 DNA 载量和耐药基因 23SrRNA 的 2063 和 2064 位点突变检测在儿童支原体肺炎诊疗的应用[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(7): 89-93.
- [3] 刘记, 岑俊杰, 吕志跃, 吴忠道. 趋化因子 CCL8 及其在疾病研究中的进展[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(9): 1287-1291.
- [4] Charo, I.F. and Ransohoff, R.M. (2006) The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 610-621. <https://doi.org/10.1056/NEJMr052723>
- [5] Hallstrand, T.S., Hackett, T.L., Altemeier, W.A., Matute-Bello, G., Hansbro, P.M. and Knight, D.A. (2014) Airway Epithelial Regulation of Pulmonary Immune Homeostasis and Inflammation. *Clinical Immunology*, **151**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.12.003>
- [6] Saraya, T., Kurai, D., Nakagaki, K., *et al.* (2014) Novel Aspects on the Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia and Therapeutic Implications. *Frontiers in Microbiology*, **5**, Article No. 410. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00410>
- [7] Lee, J.W., Chun, W., Lee, H.J., *et al.* (2021) The Role of Macrophages in the Development of Acute and Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Cells*, **10**, Article No. 897. <https://doi.org/10.3390/cells10040897>
- [8] Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., *et al.* (2018) Macrophage Plasticity, Polarization, and Function in Health and Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
- [9] Atri, C., Guerfali, F.Z. and Laouini, D. (2018) Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1801. <https://doi.org/10.3390/ijms19061801>
- [10] Martinez, F.O., Helming, L. and Gordon, S. (2009) Alternative Activation of Macrophages: An Immunologic Functional Perspective. *Annual Review of Immunology*, **27**, 451-483. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132532>
- [11] Deshmane, S.L., Kremlev, S., Amini, S. and Sawaya, B.E. (2009) Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **29**, 313-326. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>
- [12] Singh, S., Anshita, D. and Ravichandiran, V. (2021) MCP-1: Function, Regulation, and Involvement in Disease. *International Immunopharmacology*, **101**, Article ID: 107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
- [13] 崔莹莹, 王琳, 王玲玲. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 CCL2、CCL4、CXCL8、CXCL9 水平与心肌损伤的关系[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 48-53.
- [14] Wells, T.N., Power, C.A., Shaw, J.P. and Proudfoot, A.E. (2006) Chemokine Blockers—Therapeutics in the Making. *Trends in Pharmacological Sciences*, **27**, 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.11.001>
- [15] Oliveira, S.H.P., Lira, S., Martinez-A, C., Wiekowski, M., Sullivan, L. and Lukacs, N.W. (2002) Increased Responsiveness of Murine Eosinophils to MIP-1Beta (CCL4) and TCA-3 (CCL1) Is Mediated by Their Specific Receptors, CCR5 and CCR8. *Journal of Leukocyte Biology*, **71**, 1019-1025.
- [16] Dias, P.M. and Banerjee, G. (2013) The Role of Th17/IL-17 on Eosinophilic Inflammation. *Journal of Autoimmunity*, **40**, 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.07.004>
- [17] Cheung, P.F., Wong, C.K. and Lam, C.W. (2008) Molecular Mechanisms of Cytokine and Chemokine Release from Eosinophils Activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: Implication for Th17 Lymphocytes-Mediated Allergic Inflammation. *The Journal of Immunology*, **180**, 5625-5635. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5625>
- [18] Liu, H., Liu, Z., Chen, J., *et al.* (2013) Induction of CCL8/MCP-2 by Mycobacteria through the Activation of TLR2/PI3K/Akt Signaling Pathway. *PLOS ONE*, **8**, e56815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056815>
- [19] Severa, M., Islam, S.A., Waggoner, S.N., *et al.* (2014) The Transcriptional Repressor BLIMP1 Curbs Host Defenses by Suppressing Expression of the Chemokine CCL8. *The Journal of Immunology*, **192**, 2291-2304. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301799>
- [20] Sun, X., Jones, H.P., Hodge, L.M. and Simecka, J.W. (2006) Cytokine and Chemokine Transcription Profile during *Mycoplasma pulmonis* Infection in Susceptible and Resistant Strains of Mice: Macrophage Inflammatory Protein 1Beta

- (CCL4) and Monocyte Chemoattractant Protein 2 (CCL8) and Accumulation of CCR5<sup>+</sup> Th Cells. *Infection and Immunity*, **74**, 5943-5954. <https://doi.org/10.1128/IAI.00082-06>
- [21] 黄慧, 徐作军. CXCL10趋化因子在急性肺损伤中的作用[J]. 国外医学(呼吸系统分册), 2005, 25(7): 489-492.
- [22] Chien, J.W., Chu, Y.T., Yang, S.N., et al. (2012) Long-Acting Beta 2 Agonists Suppress IP-10 Expression in Human Bronchial Epithelial Cells. *Journal of Investigative Medicine*, **60**, 1048-1053. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3182673ff9>
- [23] Baggiolini, M., Dewald, B. and Moser, B. (1997) Human Chemokines: An Update. *Annual Review of Immunology*, **15**, 675-705. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.675>
- [24] Hayney, M.S., Henriquez, K.M., Barnet, J.H., et al. (2017) Serum IFN- $\gamma$ -Induced Protein 10 (IP-10) as a Biomarker for Severity of Acute Respiratory Infection in Healthy Adults. *Journal of Clinical Virology*, **90**, 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.03.003>
- [25] Liu, M., Guo, S., Hibbert, J.M., et al. (2011) CXCL10/IP-10 in Infectious Diseases Pathogenesis and Potential Therapeutic Implications. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **22**, 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.06.001>
- [26] Li, M., Chen, Y., Li, H., et al. (2021) Serum CXCL10/IP-10 May Be a Potential Biomarker for Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 909. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06632-4>
- [27] Ng, P.C., Li, K., Chui, K.M., et al. (2007) IP-10 Is an Early Diagnostic Marker for Identification of Late-Onset Bacterial Infection in Preterm Infants. *Pediatric Research*, **61**, 93-98. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000250207.95723.96>
- [28] Thair, S.A., Walley, K.R., Nakada, T.A., et al. (2011) A Single Nucleotide Polymorphism in NF- $\kappa$ B Inducing Kinase Is Associated with Mortality in Septic Shock. *The Journal of Immunology*, **186**, 2321-2328. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002864>
- [29] Chen, H.L., Hung, C.H., Tseng, H.I., et al. (2011) Plasma IP-10 as a Predictor of Serious Bacterial Infection in Infants Less than 4 Months of Age. *Journal of Tropical Pediatrics*, **57**, 145-151. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmr021>
- [30] Yang, Y., Shen, C., Li, J., et al. (2020) Plasma IP-10 and MCP-3 Levels Are Highly Associated with Disease Severity and Predict the Progression of COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 119-127.E4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027>
- [31] Chen, Y., Wang, J., Liu, C., et al. (2020) IP-10 and MCP-1 as Biomarkers Associated with Disease Severity of COVID-19. *Molecular Medicine*, **26**, 97. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00230-x>
- [32] Blot, M., Jacquier, M., Aho Glele, L.S., et al. (2020) CXCL10 Could Drive Longer Duration of Mechanical Ventilation during COVID-19 ARDS. *Critical Care*, **24**, 632. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03328-0>
- [33] Chapoval, A.I., Ni, J., Lau, J.S., et al. (2001) B7-H3: A Costimulatory Molecule for T Cell Activation and IFN-Gamma Production. *Nature Immunology*, **2**, 269-274. <https://doi.org/10.1038/85339>
- [34] 李玉静, 董万利. B7 家族成员的研究新进展[J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(3): 221-226.
- [35] Dong, H., Zhu, G., Tamada, K. and Chen, L. (1999) B7-H1, a Third Member of the B7 Family, Co-Stimulates T-Cell Proliferation and Interleukin-10 Secretion. *Nature Medicine*, **5**, 1365-1369. <https://doi.org/10.1038/70932>
- [36] Blank, C., Gajewski, T.F. and Mackensen, A. (2005) Interaction of PD-L1 on Tumor Cells with PD-1 on Tumor-Specific T Cells as a Mechanism of Immune Evasion: Implications for Tumor Immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **54**, 307-314. <https://doi.org/10.1007/s00262-004-0593-x>
- [37] Mazanet, M.M. and Hughes, C.C. (2002) B7-H1 Is Expressed by Human Endothelial Cells and Suppresses T Cell Cytokine Synthesis. *The Journal of Immunology*, **169**, 3581-3588. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.7.3581>
- [38] Goto, S., Konnai, S., Okagawa, T., et al. (2017) Increase of Cells Expressing PD-1 and PD-L1 and Enhancement of IFN- $\gamma$  Production via PD-1/PD-L1 Blockade in Bovine Mycoplasmosis. *Immunity, Inflammation and Disease*, **5**, 355-363. <https://doi.org/10.1002/iid3.173>
- [39] Hartley, G.P., Chow, L., Ammons, D.T., Wheat, W.H. and Dow, S.W. (2018) Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Signaling Regulates Macrophage Proliferation and Activation. *Cancer Immunology Research*, **6**, 1260-1273. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0537>
- [40] 杨鹏. 负性协同刺激分子 B7-H1 在人结肠直肠癌表达的调控机制[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- [41] Chemnitz, J.M., Parry, R.V., Nichols, K.E., June, C.H. and Riley, J.L. (2004) SHP-1 and SHP-2 Associate with Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif of Programmed Death 1 upon Primary Human T Cell Stimulation, but Only Receptor Ligation Prevents T Cell Activation. *The Journal of Immunology*, **173**, 945-954. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>
- [42] Keir, M.E., Butte, M.J., Freeman, G.J. and Sharpe, A.H. (2008) PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **26**, 677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>



- [43] Johnson, R., Wen, T. and Dong, H. (2020) Bidirectional Signals of PD-L1 in T Cells That Fraternize with Cancer Cells. *Nature Immunology*, **21**, 365-366. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0599-3>
- [44] Vincent-Fabert, C., Roland, L., Zimber-Strobl, U., Feuillard, J. and Faumont, N. (2019) Pre-Clinical Blocking of PD-L1 Molecule, Which Expression Is down Regulated by NF- $\kappa$ B, JAK1/JAK2 and BTK Inhibitors, Induces Regression of Activated B-Cell Lymphoma. *Cell Communication and Signaling*, **17**, 89. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0391-x>
- [45] 任亚琳. B7-CD28 家族成员的免疫调节功能及其最新研究进展[J]. 国外医学(免疫学分册), 2005, 28(6): 324-328.
- [46] Parry, R.V., Chemnitz, J.M., Frauwirth, K.A., et al. (2005) CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms. *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 9543-9553. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>
- [47] Deng, J., Qian, Y., Geng, L., et al. (2011) Involvement of ERK and JNK Pathways in IFN- $\gamma$ -Induced B7-DC Expression on Tumor Cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **137**, 243-250. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0876-x>
- [48] Tseng, S.Y., Otsuji, M., Gorski, K., et al. (2001) B7-DC, a New Dendritic Cell Molecule with Potent Costimulatory Properties for T Cells. *Journal of Experimental Medicine*, **193**, 839-846. <https://doi.org/10.1084/jem.193.7.839>
- [49] Li, Q.L., Wu, Y.Y., Sun, H.M., et al. (2019) The Role of miR-29c/B7-H3/Th17 Axis in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Italian Journal of Pediatrics*, **45**, 61. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0655-5>
- [50] 周楠楠, 廖海秀, 杨英, 丁萌, 唐伟, 陈礼文. B7-H3 上调 IL-22 表达在肺腺癌中的临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(11): 1793-1797.
- [51] 吴爱萍, 朱斌. 支原体肺炎患儿血清 sB7-H3、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF 的变化观察[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6): 1042-1045.
- [52] Zhang, G., Wang, J., Kelly, J., et al. (2010) B7-H3 Augments the Inflammatory Response and Is Associated with Human Sepsis. *The Journal of Immunology*, **185**, 3677-3684. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904020>
- [53] Li, G., Fan, L., Wang, Y., et al. (2019) High Co-Expression of TNF- $\alpha$  and CARDS Toxin Is a Good Predictor for Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Molecular Medicine*, **25**, 38. <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0105-2>
- [54] 姜之焕, 武怡. 儿童 MPP 肺泡灌洗液中 sB7-H3、IFN- $\gamma$  的表达水平及临床意义[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(2): 114-117.
- [55] Choi, I.H., Zhu, G., Sica, G.L., et al. (2003) Genomic Organization and Expression Analysis of B7-H4, an Immune Inhibitory Molecule of the B7 Family. *The Journal of Immunology*, **171**, 4650-4654. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.9.4650>
- [56] Podojil, J.R., Liu, L.N., Marshall, S.A., et al. (2013) B7-H4Ig Inhibits Mouse and Human T-Cell Function and Treats EAE via IL-10/Treg-Dependent Mechanisms. *Journal of Autoimmunity*, **44**, 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.04.001>
- [57] 肖欢, 潘卫民, 王超群, 陈鸿颜, 徐军发. B7-H4 对 ConA 诱导小鼠肝损伤保护作用的实验研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2015, 46(6): 842-845.
- [58] 郭杰. 猪 B7-H4 的基因克隆、单抗制备及其在猪肺炎支原体感染肺脏组织中的表达分析[D]. [硕士学位论文]. 北京: 中国农业科学院, 2018.