

# TNFAIP3在儿童社区获得性肺炎血浆中的表达及临床意义

刘昭宏<sup>1,2</sup>, 于少飞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 内蒙古 包头

<sup>2</sup>内蒙古自治区人民医院儿科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

## 摘要

目的: 分析社区获得性肺炎(CAP)患儿血浆中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导蛋白3 (TNFAIP3)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)的表达水平, 探究其与病情严重程度及预后的关系, 为CAP患儿早期识别、病情评估及治疗提供依据。方法: 选取2024年6月至2025年10月内蒙古自治区人民医院儿科90例CAP患儿, 分为轻症组(50例)和重症组(40例), 另选25例健康儿童为对照组。采集各组静脉血, 采用ELISA法测定血浆TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平, 结合ROC曲线分析其对CAP严重程度及预后的预测价值, 对数据进行统计分析。结果: 1) 重症CAP患儿发热、住院时间显著延长, 喘息、肺实变、肺不张发生率及白细胞、中性粒细胞绝对值、CRP、LDH水平均高于轻症组(均 $P < 0.05$ ); 2) 重症组急性期血浆TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平高于轻症组及对照组, 轻症组高于对照组, 且两组急性期上述指标均高于恢复期(均 $P < 0.05$ ); 3) 急性期TNF- $\alpha$ 与IL-6呈正相关, TNFAIP3与TNF- $\alpha$ 和IL-6呈负相关(均 $P < 0.05$ ); 4) ROC曲线显示, TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6的AUC均  $> 0.7$ , 联合诊断AUC达0.93, 优于单个指标。结论: TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6参与儿童CAP急性炎症反应, 其水平可反映病情严重程度; 重症CAP患儿可能存在促炎因子过度表达, 而抑炎因子代偿性升高但不足以完全抑制炎症风暴; 三者联合检测对早期识别重症CAP、评估病情具有重要潜在价值。

## 关键词

TNFAIP3, 儿童社区获得性肺炎, 血浆, 炎症反应, 临床意义

## The Expression and Clinical Significance of TNFAIP3 in the Plasma of Children with Community-Acquired Pneumonia

Zhaohong Liu<sup>1,2</sup>, Shaofei Yu<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 刘昭宏, 于少飞. TNFAIP3 在儿童社区获得性肺炎血浆中的表达及临床意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3321-3332. DOI: 10.12677/acm.2026.1652154

<sup>1</sup>Graduate School, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: April 28, 2026; accepted: May 22, 2026; published: May 29, 2026

## Abstract

**Objective:** This paper aims to analyze the expression levels of plasma tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 3 (TNFAIP3), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-6 (IL-6) in children with community-acquired pneumonia (CAP), explore their relationships with disease severity and prognosis, and provide evidence for early identification, severity assessment, and treatment in children with CAP. **Methods:** Ninety children with CAP admitted to the Department of Pediatrics, Inner Mongolia People's Hospital from June 2024 to October 2025 were enrolled and divided into a mild group (n = 50) and a severe group (n = 40). Another 25 healthy children were selected as the control group. Venous blood samples were collected from all groups. Plasma levels of TNFAIP3, TNF- $\alpha$ , and IL-6 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The predictive value of these indicators for CAP severity and prognosis was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves, and statistical analysis was performed. **Results:** 1) In children with severe CAP, fever duration and length of hospital stay were significantly prolonged; the incidence rates of wheezing, lung consolidation, and atelectasis, as well as levels of white blood cells, absolute neutrophil count, CRP, and LDH, were all higher than those in the mild group (all  $P < 0.05$ ). 2) Plasma levels of TNFAIP3, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in the acute phase were higher in the severe group than in the mild and control groups, and higher in the mild group than in the control group. Levels of these indicators in the acute phase were higher than those in the recovery phase in both groups (all  $P < 0.05$ ). 3) In the acute phase, TNF- $\alpha$  was positively correlated with IL-6, while TNFAIP3 was negatively correlated with TNF- $\alpha$  and IL-6 (all  $P < 0.05$ ). 4) ROC curves showed that the AUC values of TNFAIP3, TNF- $\alpha$ , and IL-6 were all  $> 0.7$ , and the AUC of combined diagnosis reached 0.93, which was superior to any single indicator. **Conclusion:** TNFAIP3, TNF- $\alpha$ , and IL-6 are involved in the acute inflammatory response in pediatric CAP, and their levels can reflect disease severity. Children with severe CAP may have overexpression of pro-inflammatory cytokines, while anti-inflammatory cytokines rise compensatorily yet are insufficient to completely inhibit the inflammatory storm. Combined detection of the three indicators has important potential value for early identification of severe CAP and disease assessment.

## Keywords

TNFAIP3, Children with Community-Acquired Pneumonia, Plasma, Inflammatory Response, Clinical Significance

Copyright © 2026 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

儿童社区获得性肺炎(CAP)是指原本健康的儿童在医院外获得的感染性肺炎,包括感染有明确潜伏期的病原体而在入院后潜伏期内发病的肺炎,它是全球范围内对儿童健康构成威胁的常见感染性疾病之一[1]。根据世界卫生组织(WHO)的统计,CAP是造成5岁以下儿童死亡的主要原因,其中多数病例出现在

发展中国家[2]。

CAP 的病理核心是病原体感染引发的过度炎症反应。病原体通过模式识别受体激活 NF- $\kappa$ B 等信号通路, 导致 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子大量释放, 形成“细胞因子风暴”并引发组织损伤[3]。大量研究表明, 儿童 CAP 患者血浆中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平显著升高, 且与疾病严重程度密切相关[4][5]。机体亦存在精细的负反馈调控机制以限制炎症的过度发展。

肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 3 (TNFAIP3) 是近年来发现的 NF- $\kappa$ B 信号通路关键负调控因子[6]。它通过去泛素化酶活性, 抑制 NF- $\kappa$ B 的过度激活, 从而下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子的产生, 是维持免疫稳态的核心分子[7]。基础研究证实, TNFAIP3 在急性肺损伤模型中表达上调, 并通过促进巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化、抑制促炎因子释放等机制发挥保护作用[8]。但目前对于 TNFAIP3 在儿童 CAP 发病过程中的作用尚未见相关公开报道。

本研究旨在通过测定 CAP 患儿血浆中 TNFAIP3、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达水平, 探讨上述三种因子在儿童 CAP 病程进展中的表达特征, 以及 TNFAIP3 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 之间的内在关联。分析 TNFAIP3 表达与患儿临床特点、病情严重程度以及预后的相关性, 评估其作为儿童 CAP 病情严重程度评估和预后判断的潜在生物学标志物意义, 为儿童 CAP 的机制研究和临床诊治提供新的思路与实验支撑。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究对象

选取 2024 年 6 月至 2025 年 10 月我院儿科病房收治的 90 例 CAP 患儿为实验组, 均符合相关诊疗规范。根据病情分为轻症组(50 例)和重症组(40 例)。另选同期健康体检儿童 25 例为对照组。

### 2.2. 纳入标准

1) 实验组: 依据《诸福棠实用儿科学(第 9 版)》[9]及《儿童社区获得性肺炎管理指南(2024 修订)》[10]确诊为 CAP 的患儿。根据病情严重程度, 将其进一步分为轻症 CAP 组与重症 CAP 组。

轻症 CAP 组: 患儿为社区感染或潜伏期内入院发病, 且符合以下至少 2 项: a) 新发咳嗽、咳痰, 或原有呼吸道症状加重, 伴或不伴发热; b) 肺部查体可无明显异常, 或闻及中细湿啰音、存在肺实变体征; c) 胸部影像学表现为间质性改变、小叶性病灶、大叶实变或肺门影增浓等任一异常。

重症 CAP 组: 若 CAP 患儿出现以下任意一种情况, 即归入本组: a) 一般状态差, 存在拒食、脱水表现; b) 呼吸频率明显增快(婴儿  $\geq 70$  次/分、大龄儿童  $\geq 50$  次/分), 伴呻吟、鼻翼扇动、三凹征等呼吸困难表现; c) 发绀明显, 氧饱和度  $\leq 92\%$ (海平面); d) 胸部影像学提示多肺叶受累, 或单肺叶受累范围  $\geq 2/3$ ; e) 合并胸腔积液、肺脓肿等并发症; f) 存在肺外并发症。

急性期和恢复期: 参照《诸福棠实用儿科学(第 9 版)》[9]。

2) 对照组: 在同一时间段内进行健康检查的儿童。

### 2.3. 排除标准

① 呼吸系统解剖结构存在异常者; ② 合并肺结核、非感染性间质性肺疾病、肺嗜酸性粒细胞浸润, 或伴随其他混合感染的患儿; ③ 有严重免疫功能缺陷, 或近 6 周内曾应用糖皮质激素及免疫抑制剂者; ④ 合并内分泌系统或心脏器质性疾病的个体; ⑤ 在外院已接受规范抗感染治疗的患儿; ⑥ 确诊为迁延性或慢性肺炎者。

### 2.4. 主要实验仪器及试剂

本研究涉及样本处理、离心、低温保存、移液、酶标检测等关键步骤, 所使用的主要实验仪器设备

见表 1。本研究中炎症因子指标的检测均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒完成, 所使用的主要试剂见表 2。

**Table 1.** Main experimental instruments

**表 1.** 主要实验仪器

仪器名称	型号名称	厂家名称
酶标仪	352 型	芬兰(Labsystems Multiskan MS)
离心机(掌上)	WTL-6K	湘仪集团
高速冷冻离心机	TG16W	湘仪集团
超低温冰箱	DW-HL529BP	中科美菱
单道可调移液器	Finnpipette F3	赛默飞
医用冷藏箱	YCD-EL299	中科美菱
洗板机	AC8	热电(Thermo Labsystems)

**Table 2.** Main experimental reagents

**表 2.** 主要实验试剂

试剂名称	厂家
人肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导蛋白 3 (TNFAIP3)酶联免疫分析(ELISA)试剂盒	上海抚生实业有限公司
人肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )酶联免疫分析(ELISA)试剂盒	上海抚生实业有限公司
人白细胞介素 6 (IL-6)酶联免疫分析(ELISA)试剂盒	上海抚生实业有限公司

## 2.5. 研究方法

采集所有研究对象静脉血 2 ml。CAP 患儿分别于入院 24 h 内(急性期)和出院前 24 h 内(恢复期)采血, 对照组于体检日采血。血浆分离后 $-80^{\circ}\text{C}$ 保存。采用 ELISA 法检测血浆 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平。同时收集患儿临床资料。

## 2.6. 统计学分析

数据统计学分析均使用 SPSS26.0 软件(SPSS Inc., Chicago, USA)完成。计量资料的正态分布性检验采用 Shapiro-Wilk 法。满足正态分布的数据以 $(x \pm s)$ 表示, 组间两两比较采用 t 检验, 多组间比较行单因素方差分析, 若差异具有统计学意义, 则进一步实施 Bonferroni 校正进行多重比较。对于不服从正态分布的计量资料, 以 M (Q1, Q3)表示, 组间比较采用 Mann-WhitneyU 检验, 多组比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 后续两两比较选用 Nemenyi 法。计数资料以率(%)进行描述, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。Pearson 或 Spearman 相关分析用于探究 IL-6、TNF- $\alpha$  及 TNFAIP3 三者间的相关性。通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估急性期各指标对重症肺炎的诊断效能。本研究设定检验水准为  $\alpha=0.05$ , 所有检验均为双侧检验。

## 3. 结果

### 3.1. 三组一般资料的比较

样本总数 115 例, 其中包含 40 例重症 CAP 患者、50 例轻症 CAP 患者以及 25 例对照组患者。重症

CAP 组: 中位年龄为 6.00 (3.00, 13.00) 岁, 男性 27 例(67.50%), 女性 13 例(32.50%); 轻症 CAP 组: 中位年龄为 6.00 (4.00, 9.00) 岁, 男性 28 例(56.00%), 女性 22 例(44.00%); 对照组: 中位年龄为 7.00 (5.00, 12.00) 岁, 男性 11 例(44.00%), 女性 14 例(56.00%)。

三组儿童在年龄和性别分布上无显著差异(均  $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 3。

**Table 3.** Comparison of general data of subjects

**表 3.** 研究对象的一般资料比较

一般资料	重症组(n = 40)	轻症组(n = 50)	对照组(n = 25)	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄 [岁, M (Q1, Q3)]	6.00 (3.00, 13.00)	6.00 (4.00, 9.00)	7.00 (5.00, 12.00)	2.841	0.242
性别[例(%)]				3.544	0.170
男性	27 (67.50)	28 (56.00)	11 (44.00)		
女性	13 (32.50)	22 (44.00)	14 (56.00)		

### 3.2. 重症组和轻症组临床特征及实验室指标的比较

与轻症 CAP 患儿相比, 重症 CAP 患儿发热及住院时间延长, 喘息、肺实变、肺不张发生率增加(均  $P < 0.05$ ), 见表 4。

实验室检查方面, 重症 CAP 组白细胞、中性粒细胞绝对值、CRP、LDH 显著高于轻症 CAP 组(均  $P < 0.05$ ), 而淋巴细胞绝对值、血小板、CK-MB 在两组间无显著差异(均  $P > 0.05$ ), 见表 5。

**Table 4.** Comparison of clinical characteristics of study subjects

**表 4.** 研究对象的临床特征比较

临床特征	重症组(n = 40)	轻症组(n = 50)	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
住院时间 [天, M (Q1, Q3)]	6.00 (4.75, 8.00)	6.00 (4.00, 6.00)	2.232	0.026
发热时间 [天, M (Q1, Q3)]	3.00 (1.00, 6.00)	2.00 (0.75, 3.25)	2.468	0.014
喘息[例(%)]	16 (40.00)	4 (8.00)	13.166	<0.001
肺实变[例(%)]	8 (20.00)	2 (4.00)	4.254	0.039
肺不张[例(%)]	7 (17.50)	0 (0.00)	-	0.007

**Table 5.** Comparison of acute clinical data of CAP group

**表 5.** CAP 组急性期临床资料比较

临床资料	重症组(n = 40)	轻症组(n = 50)	Z/t 值	P 值
白细胞(* $10^9$ /L)	11.95 $\pm$ 4.06	8.23 $\pm$ 3.19	25.271	<0.001
中性粒细胞(* $10^9$ /L)	9.29 $\pm$ 2.94	4.59 $\pm$ 2.63	58.030	<0.001
淋巴细胞(* $10^9$ /L)	3.16 $\pm$ 1.94	2.61 $\pm$ 0.94	1.704	0.187
血小板(* $10^{12}$ /L)	307.45 $\pm$ 102.79	306.96 $\pm$ 96.29	2.468	0.089
CRP (mg/L)	23.70 (15.05, 45.70)	5.75 (3.19, 9.14)	71.198	<0.001
LDH (U/L)	361.90 $\pm$ 73.06	300.94 $\pm$ 51.87	4.623	<0.001
CK-MB (U/L)	20.65 (17.08, 27.88)	23.50 (18.01, 26.45)	0.126	0.900

### 3.3. 重症组和轻症组急性期及对照组血浆 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 比较

重症 CAP 组患儿急性期血浆中 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平显著高于轻症组及对照组, 轻症组急性期血浆中 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平高于对照组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 6。

**Table 6.** Comparison of plasma factor levels between CAP group and control group in acute phase

**表 6.** CAP 组急性期及对照组血浆各因子水平的比较

因子	重症组(n = 40)	轻症组(n = 50)	对照组(n = 25)	Z/F 值	P 值
TNFAIP3 (pg/mL)	362.39 $\pm$ 60.81	296.37 $\pm$ 58.39 <sup>1</sup>	290.90 $\pm$ 126.01 <sup>1</sup>	9.753	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	50.43 (38.49, 77.57)	23.38 (17.52, 28.19) <sup>1</sup>	4.95 (1.16, 8.21) <sup>1,2</sup>	80.881	<0.001
IL-6 (pg/mL)	237.50 $\pm$ 114.12	90.07 $\pm$ 29.01 <sup>1</sup>	18.88 $\pm$ 10.22 <sup>1,2</sup>	86.152	<0.001

注: <sup>1</sup>与重症组比,  $P < 0.05$ ; <sup>2</sup>与轻症组比,  $P < 0.05$ 。

### 3.4. 重症组和轻症组恢复期血浆 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 比较

重症 CAP 组患儿恢复期血浆中 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平显著高于轻症组, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 7。

**Table 7.** Comparison of plasma factor levels between severe and mild groups during recovery

**表 7.** 重症组和轻症组恢复期血浆各因子水平的比较

因子	重症组(n = 40)	轻症组(n = 50)	t/Z 值	P 值
血浆 TNFAIP3(pg/mL)	319.60 $\pm$ 76.21	263.77 $\pm$ 76.75	3.440	0.001
血浆 TNF- $\alpha$ (pg/mL)	25.47 (17.02, 31.01)	15.29 (9.82, 21.18)	4.207	<0.001
血浆 IL-6 (pg/mL)	90.11 $\pm$ 18.47	58.20 $\pm$ 21.92	7.351	<0.001

### 3.5. 重症组和轻症组急性期、恢复期血浆 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 比较

重症 CAP 组患儿急性期血浆中 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平均显著高于恢复期, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 8。

轻症 CAP 组患儿急性期血浆中 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平均显著高于恢复期, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 9。

**Table 8.** Comparison of plasma indexes in acute and convalescent phases of severe group

**表 8.** 重症组急性期、恢复期血浆各指标的比较

重症组	急性期	恢复期	t/Z 值	P 值
TNFAIP3 (pg/mL)	362.39 $\pm$ 60.81	319.60 $\pm$ 76.21	4.844	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	50.43 (38.49, 77.57)	25.47 (17.02, 31.01)	5.309	<0.001
IL-6 (pg/mL)	237.50 $\pm$ 114.12	90.11 $\pm$ 18.47	7.859	<0.001

**Table 9.** Comparison of plasma indexes in acute phase and recovery phase of mild disease group

**表 9.** 轻症组急性期、恢复期血浆各指标的比较

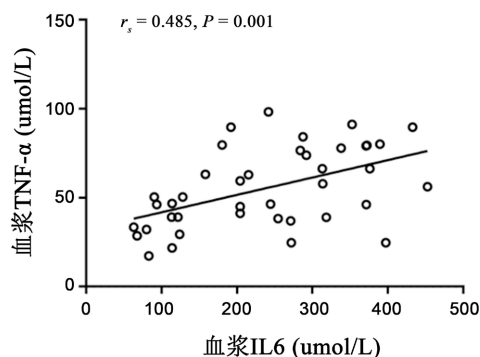
轻症组	急性期	恢复期	t/Z 值	P 值
TNFAIP3 (pg/mL)	296.37 $\pm$ 58.39	263.77 $\pm$ 76.75	2.197	0.033
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	23.38 (17.52, 28.19)	15.29 (9.82, 21.18)	4.976	<0.001
IL-6 (pg/mL)	90.07 $\pm$ 29.01	58.20 $\pm$ 21.92	5.511	<0.001

### 3.6. 重症组急性期血浆 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平的相关性分析

重症 CAP 组患儿急性期血浆中 TNF- $\alpha$  的水平与 IL-6 呈正相关( $r = 0.485, P < 0.05$ ); TNFAIP3 的水平与 IL-6、TNF- $\alpha$  的水平呈负相关(IL-6:  $r = -0.584, P < 0.05$ ; TNF- $\alpha$ :  $r = -0.415, P < 0.05$ ), 见图 1~3。

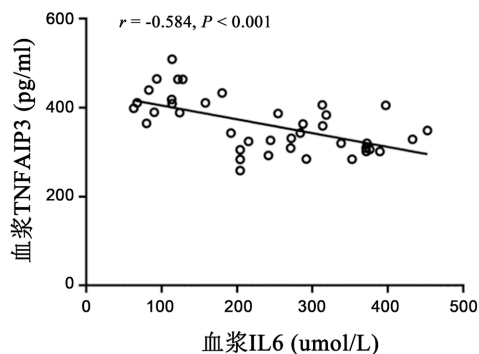
### 3.7. 轻症组急性期血浆 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平的相关性分析

轻症 CAP 组患儿急性期血浆中 TNF- $\alpha$  的水平与 IL-6 呈正相关( $r = 0.612, P < 0.05$ ); TNFAIP3 的水平与 IL-6、TNF- $\alpha$  的水平呈负相关(IL-6:  $r = -0.399, P < 0.05$ ; TNF- $\alpha$ :  $r = -0.484, P < 0.05$ ), 见图 4~6。



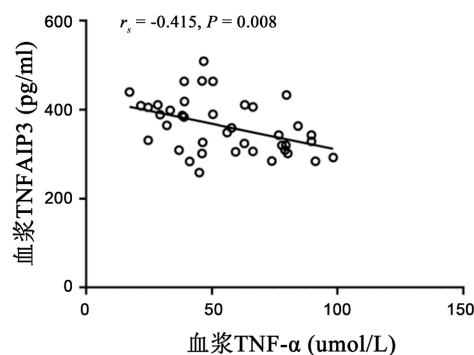
**Figure 1.** Correlation between TNF- $\alpha$  and IL-6 in the severe CAP group

**图 1.** 重症 CAP 组 TNF- $\alpha$  与 IL-6 的相关性



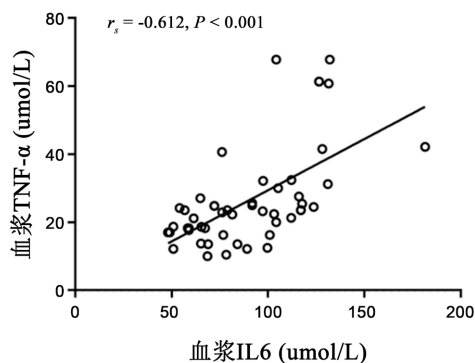
**Figure 2.** Correlation between TNFAIP3 and IL-6 in the severe CAP group

**图 2.** 重症 CAP 组 TNFAIP3 与 IL-6 的相关性

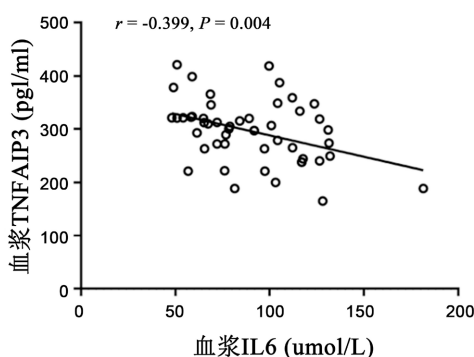


**Figure 3.** Correlation between TNFAIP3 and TNF- $\alpha$  in the severe CAP group

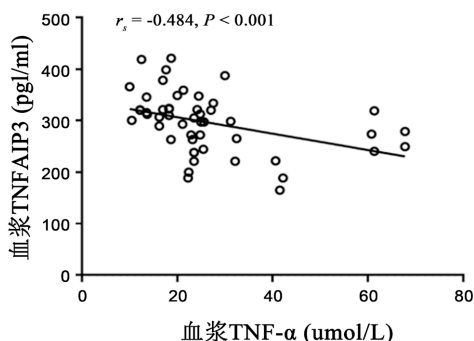
**图 3.** 重症 CAP 组 TNFAIP3 与 TNF- $\alpha$  的相关性



**Figure 4.** Correlation between TNF- $\alpha$  and IL-6 in the mild CAP group  
**图 4.** 轻症 CAP 组 TNF- $\alpha$  与 IL-6 的相关性



**Figure 5.** Correlation between TNFAIP3 and IL-6 in the mild CAP group  
**图 5.** 轻症 CAP 组 TNFAIP3 与 IL-6 的相关性



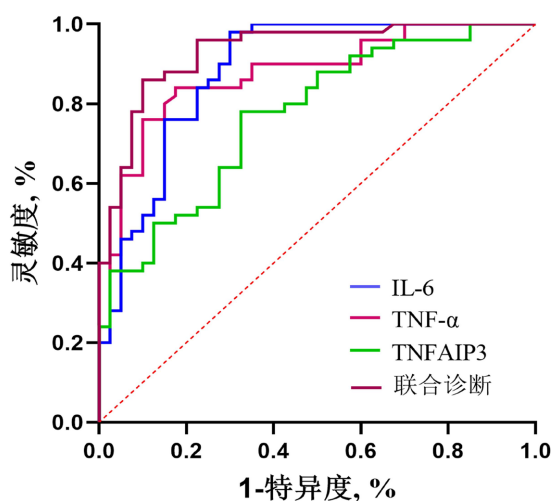
**Figure 6.** Correlation between TNFAIP3 and TNF- $\alpha$  in the mild CAP group  
**图 6.** 轻症 CAP 组 TNFAIP3 与 TNF- $\alpha$  的相关性

### 3.8. TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 预测儿童发生重症 CAP 的 ROC 曲线分析

采用 ROC 曲线评估 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 对儿童重症 CAP 的预测价值, 见表 10, 图 7。TNFAIP3 的 AUC 为 0.77, 最佳预测重症发生的截断值为 324.06 pg/mL, 灵敏度为 67.50%, 特异度为 78.00%; TNF- $\alpha$  的 AUC 为 0.87, 最佳截断值为 32.97 pg/mL, 灵敏度为 82.50%, 特异度为 84.00%; IL6 的 AUC 为 0.88, 最佳预测重症发生的截断值为 145.06 pg/mL, 灵敏度为 70.00%, 特异度为 98.00%; 三者的 AUC 均在 0.7 以上, 三者联合诊断的 AUC 为 0.93, 高于单个指标, 说明 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 对重症 CAP 存在预测意义, 且三者联合诊断预测价值更高。

**Table 10.** Diagnostic predictive value of plasma parameters for severe CAP**表 10.** 血浆各指标对重症 CAP 的诊断预测价值

指标	ROC 曲线下面积	截点值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TNFAIP3 (pg/mL)	0.77 (0.68, 0.87)	324.06	67.50	78.00	0.46
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0.87 (0.80, 0.95)	32.97	82.50	84.00	0.67
IL6 (pg/mL)	0.88 (0.81, 0.96)	145.06	70.00	98.00	0.68
联合诊断	0.93 (0.88, 0.98)	--	86.00	90.00	0.76

**Figure 7.** ROC curves of plasma TNFAIP3, TNF- $\alpha$  and IL-6 for predicting severe CAP in children**图 7.** 血浆 TNFAIP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 预测儿童重症 CAP 的 ROC 曲线

#### 4. 讨论

CAP 是儿童时期常见的呼吸系统感染性疾病,也是全球范围内导致 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一。儿童重症肺炎具有起病急、病情危重以及进展迅速的特点,易继发严重的肺内及肺外并发症。重症肺炎对患儿的生命安全会造成极大威胁,严重影响患儿的生活质量及疾病的预后。因此,在疾病进展的早期阶段及时识别儿童 CAP,并对其病情严重程度进行判断,对 CAP 的临床诊断与治疗具有重要意义。

重症肺炎发病机制复杂,涉及多种炎症因子和信号通路的异常激活。在人体正常免疫应答过程中,适当的炎症反应有利于清除病原体,过度的炎症反应会造成组织损害,在重症肺炎患者中,常出现多种促炎细胞因子过度释放的现象,形成“细胞因子风暴”,导致全身炎症反应综合征和多器官功能障碍,对患者的健康与生命构成极大威胁[11]。研究表明,在重症肺炎患者中,NF- $\kappa$ B 信号通路会出现异常且持续地激活,导致下游促炎因子的大量产生,这些促炎因子会进一步加剧炎症反应,加重组织损伤程度[12]。正常情况下,促炎因子与抑炎因子相互制约、相互平衡,以维持机体内部环境的稳态。重症肺炎患者通常表现为促炎因子与抑炎因子之间的平衡被打破,导致过度的炎症反应和组织损伤,使病情进一步恶化[13]。

本研究证实,重症 CAP 患儿急性期血浆中促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著高于轻症组及健康对照组,且随病情恢复而下降。这一发现与病原体感染引发的急性、过度炎症反应相符[14]。病原体通过激活免疫细胞表面的模式识别受体,启动下游 NF- $\kappa$ B 等关键信号通路,驱动 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子的大量

转录与释放[3]。研究表明,在重症 CAP 患者中,IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达水平会出现显著升高的现象,且两者表达水平存在显著正相关关系,其协同作用不仅反映了疾病严重程度,还与患者临床预后状况密切相关[15]。并且重症 CAP 患者血清中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达水平显著高于非重症患者和健康对照组[14]。本研究结果显示,IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平存在正相关关系,两者在儿童 CAP 发病过程中共同作用,加剧体内炎症反应。ROC 曲线分析结果发现,IL-6 预测重症 CAP 的曲线下面积为 0.88, TNF- $\alpha$  预测重症 CAP 的曲线下面积为 0.87,提示 IL-6 和 TNF- $\alpha$  具有良好的诊断效能。

TNFAIP3 是 NF- $\kappa$ B 信号通路的关键制动蛋白,通过其去泛素化酶活性抑制促炎信号的过度传导[16]。本研究中,重症 CAP 患儿急性期血浆 TNFAIP3 水平显著高于轻症组和对照组,这可能是机体在面对严重感染和强烈炎症刺激时,为了防止过度炎症损伤而启动的一种保护性负反馈机制。但是 TNFAIP3 的升高未有效控制过度的炎症反应。在严重感染(如脓毒症)时, Toll 样受体被强烈激活,驱动下游 NF- $\kappa$ B 通路,促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6)表达水平明显增加[17]。此时,虽然 TNFAIP3 的表达因负反馈机制而上调,但其酶活性的总量和反应速度可能无法及时应对所有异常激活的信号分子,导致 NF- $\kappa$ B 通路无法完全被抑制, TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子持续大量产生[18]。TNFAIP3 的泛素编辑活性依赖其锌指结构域,若这些结构域因突变或病毒干扰(如寨卡病毒抑制 TNFAIP3 表达)而失效,即使 TNFAIP3 表达水平升高,也无法有效抑制 NF- $\kappa$ B 信号[19]。基础研究表明, TNFAIP3 需要与 TAX1BP1、ABIN1 等蛋白协同抑制 NF- $\kappa$ B [20],这些 TNFAIP3 相关相互作用蛋白的表达情况或功能状况,可能会对 TNFAIP3 的调控效果产生影响。在多种肺部疾病中,虽然 TNFAIP3 的表达水平升高,但其升高并未能有效遏制过度的炎症反应[21]。下游调节元件拮抗调节因子作为一个转录抑制因子,能够持续结合在 TNFAIP3 基因的启动子区域,直接抑制 TNFAIP3 的转录,导致其表达水平降低[22]。研究发现,在囊性纤维化患者的支气管上皮细胞中,下游调节元件拮抗调节因子的表达和核内活性显著升高,使得细胞在炎症刺激下无法产生足够的 TNFAIP3 来负反馈调节 NF- $\kappa$ B,从而导致了无法有效抑制炎症反应[23]。本研究结果显示,重症 CAP 患儿急性期血浆中,抑炎因子 TNFAIP3 虽显著升高,但与促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 均呈负相关,提示重症 CAP 患儿存在促炎因子表达水平明显增加,而抑炎因子代偿性升高但仍不足以完全抑制炎症风暴。

本研究 ROC 曲线分析结果显示, TNFAIP3 预测儿童重症 CAP 的 AUC 为 0.77,最佳截断值为 324.06 pg/mL,灵敏度为 67.50%,特异度为 78.00%,提示 TNFAIP3 对儿童重症 CAP 具有一定的预测价值。本文研究 TNFAIP3 和促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 组合的预测模型,三者联合诊断的 AUC 达 0.93,显著高于各指标单独检测的效能,灵敏度和特异度分别达 86.00%和 90.00%。提示三者联合检测可为临床提供更可靠、全面的参考依据,有利于重症 CAP 的早期识别及患儿病情严重程度的评估。

局限性:本研究为单中心研究,样本量有限,未来需进行多中心、大样本验证。此外,血浆指标反映全身炎症状态,未能完全代表肺部局部微环境,后续研究可结合肺泡灌洗液等局部样本进行更深入的探讨。

综上所述,本研究通过检测血浆 TNFAIP3 表达水平,并与经典促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 进行对比分析,从炎症和抗炎平衡角度探讨重症肺炎的发病机制。ROC 曲线分析提示, TNFAIP3、TNF- $\alpha$  及 IL-6 均可作为儿童重症 CAP 早期识别与病情评估的有效指标,且三者联合检测的诊断价值更高。相关性分析显示,抑炎因子 TNFAIP3 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 均呈负相关,提示重症 CAP 患儿可能存在促炎因子过度升高,而抑炎因子代偿性升高但仍不足以完全抑制炎症风暴。TNFAIP3 有望成为新型生物学标志物,对于重症 CAP 的早期诊断、病情评估及临床治疗具有潜在的应用价值,有待进一步验证。

## 作者贡献

刘昭宏:研究设计、数据分析、论文撰写;于少飞:文章审阅、指导。

## 声明

研究经医院伦理委员会批准, 获监护人知情同意。

## 利益冲突

本研究所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Perin, J., Mulick, A., Yeung, D., Villavicencio, F., Lopez, G., Strong, K.L., *et al.* (2022) Global, Regional, and National Causes of Under-5 Mortality in 2000-19: An Updated Systematic Analysis with Implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **6**, 106-115. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00311-4)
- [2] Paulson, K.R., Kamath, A.M., Alam, T., Bienhoff, K., Abady, G.G., Abbas, J., *et al.* (2021) Global, Regional, and National Progress towards Sustainable Development Goal 3.2 for Neonatal and Child Health: All-Cause and Cause-Specific Mortality Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, **398**, 870-905. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01207-1)
- [3] Yamamoto, S., Hagihara, T., Horiuchi, Y., Okui, A., Wani, S., Yoshida, T., *et al.* (2017) Mediator Cyclin-Dependent Kinases Upregulate Transcription of Inflammatory Genes in Cooperation with NF- $\kappa$ B and C/EBP $\beta$  on Stimulation of Toll-Like Receptor 9. *Genes to Cells*, **22**, 265-276. <https://doi.org/10.1111/gtc.12475>
- [4] Ma, L., Ge, S. and Song, D. (2025) Predictive Value of CCL26 and CCR3 Levels for Prognosis Assessment in Children with Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia Treated with Azithromycin. *Translational Pediatrics*, **14**, 1806-1815. <https://doi.org/10.21037/tp-2025-296>
- [5] Wang, G., Liu, J., Yu, X. and Cao, S. (2025) The Value of Combined Examination of Serum Serum Heparin Binding Protein, Tumor Necrosis Factor Alpha, Interleukin-6, Platelet Count, and C-Reactive Protein in Evaluating the Condition and Prognosis of Children with Adenovirus Pneumonia. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article 1620206. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1620206>
- [6] Mooney, E.C. and Sahingur, S.E. (2020) The Ubiquitin System and A20: Implications in Health and Disease. *Journal of Dental Research*, **100**, 10-20. <https://doi.org/10.1177/0022034520949486>
- [7] Priem, D., van Loo, G. and Bertrand, M.J.M. (2020) A20 and Cell Death-Driven Inflammation. *Trends in Immunology*, **41**, 421-435. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.001>
- [8] Wang, Y., Song, Z., Bi, J., Liu, J., Tong, L., Song, Y., *et al.* (2017) A20 Protein Regulates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Downregulation of NF- $\kappa$ B and Macrophage Polarization in Rats. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 4964-4972. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7184>
- [9] 诸福棠实用儿科学(第9版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1364.
- [10] 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, 中国医药教育协会儿科专业委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2024 修订) [J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 920-930.
- [11] Zhao, M., Wang, B., Zhou, F., Fang, C., Zhu, B., Zhou, M., *et al.* (2025) Modeling “Two-Hit” Severe Pneumonia in Mice: Pathological Characteristics and Mechanistic Studies. *Inflammation*, **48**, 1460-1483. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02136-w>
- [12] Alharbi, K.S., Fuloria, N.K., Fuloria, S., Rahman, S.B., Al-Malki, W.H., Javed Shaikh, M.A., *et al.* (2021) Nuclear Factor-Kappa B and Its Role in Inflammatory Lung Disease. *Chemico-Biological Interactions*, **345**, Article 109568. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109568>
- [13] Fernandez-Botran, R., Uriarte, S.M., Arnold, F.W., Rodriguez-Hernandez, L., Rane, M.J., Peyrani, P., *et al.* (2014) Contrasting Inflammatory Responses in Severe and Non-Severe Community-Acquired Pneumonia. *Inflammation*, **37**, 1158-1166. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9840-2>
- [14] Haugen, J., Chandyo, R.K., Brokstad, K.A., Mathisen, M., Ulak, M., Basnet, S., *et al.* (2015) Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia. *PLOS ONE*, **10**, e0138978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138978>
- [15] Chen, Y., Luo, G., Yuan, J., Wang, Y., Yang, X., Wang, X., *et al.* (2014) Vitamin C Mitigates Oxidative Stress and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Severe Community-Acquired Pneumonia and LPS-Induced Macrophages. *Mediators of Inflammation*, **2014**, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2014/426740>
- [16] Pinna, F., Bissinger, M., Beuke, K., Huber, N., Longerich, T., Kummer, U., *et al.* (2017) A20/TNFAIP3 Discriminates Tumor Necrosis Factor (TNF)-Induced NF- $\kappa$ B from JNK Pathway Activation in Hepatocytes. *Frontiers in Physiology*,

- 8, Article 610. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00610>
- [17] Buys, W., Bick, A., Madel, R.J., Westendorf, A.M., Buer, J., Herbstreit, F., *et al.* (2023) Substantial Heterogeneity of Inflammatory Cytokine Production and Its Inhibition by a Triple Cocktail of Toll-Like Receptor Blockers in Early Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1277033. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277033>
- [18] Shigemura, T., Kaneko, N., Kobayashi, N., Kobayashi, K., Takeuchi, Y., Nakano, N., *et al.* (2016) Novel Heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 Gene Mutation Is Responsible for Chronic Inflammation in Autosomal-Dominant Behçet's Disease. *RMD Open*, **2**, e000223. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000223>
- [19] Li, J., Zhu, C., Meng, Y., Zhang, L., Liu, C., Qin, Y., *et al.* (2025) Zika Virus Inhibits Cell Death by Inhibiting the Expression of NLRP3 and A20. *Journal of Virology*, **99**, e0198024. <https://doi.org/10.1128/jvi.01980-24>
- [20] Gao, L., Coope, H., Grant, S., Ma, A., Ley, S.C. and Harhaj, E.W. (2011) ABIN1 Protein Cooperates with TAX1BP1 and A20 Proteins to Inhibit Antiviral Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 36592-36602. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.283762>
- [21] Kelly, C., Shields, M.D., Elborn, J.S., *et al.* (2011) A20 Regulation of Nuclear Factor- $\kappa$ B: Perspectives for Inflammatory Lung Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **44**, 743-748.
- [22] Momtazi, G., Lambrecht, B.N., Naranjo, J.R. and Schock, B.C. (2019) Regulators of A20 (TNFAIP3): New Drug-able Targets in Inflammation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **316**, L456-L469. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00335.2018>
- [23] Momtazi, G., Elbanna, A., Finnegan, S., *et al.* (2019) NF- $\kappa$ B Activation in Cystic Fibrosis: The Dream of A20. *European Respiratory Journal*, **54**, PA2371. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.pa2371>