

肺炎支原体腺病毒及甲型乙型流感病毒感染住院患儿临床特征及细胞因子表达差异

陈洁, 黄婧洁*

苏州大学附属儿童医院检验科, 江苏 苏州

收稿日期: 2026年5月18日; 录用日期: 2026年6月12日; 发布日期: 2026年6月23日

摘要

目的: 探究苏州地区肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)、腺病毒(Adenovirus, ADV)及甲型乙型流感病毒(Influenza A/B, INFA/B)感染住院患儿临床特征及细胞因子表达差异, 探讨细胞因子在三种呼吸道感染性疾病患儿中的诊断价值。方法: 回顾性分析。收集2023年6月至2025年3月在苏州大学附属儿童医院住院的呼吸道感染患儿临床资料, 根据十三项呼吸道病原体核酸结果将患儿分为MP患儿组、ADV患儿组及INFA/B患儿组, 选取健康体检者为对照组, 收集所有研究对象临床信息、生化检验结果及流式细胞因子结果, 采用One-way ANOVA或非参数检验进行差异分析, 采用受试者工作曲线(Receiver operating characteristic, ROC)评价细胞因子在诊断三组患儿中的价值。结果: 相比于健康对照组, MP患儿组IL-4、IL-6、IL-8、IL-10水平升高, IL-1 β 、IL-5水平下降($P < 0.05$), ADV患儿组IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- γ 水平升高($P < 0.05$), IL-5水平下降, INFA/B患儿组IL-6、IL-8、IL-10水平升高, IL-5水平下降($P < 0.05$)。三组患儿比较结果显示, ADV患儿组IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- α 、IFN- γ 高于MP患儿组, 且IL-1 β 、IL-4、IFN- γ 水平高于INFA/B患儿组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示MP患儿组IL-1 β 、IFN- α 有较好诊断意义; ADV患儿组IL-10、IFN- α 、IFN- γ 有较好诊断意义; INFA/B患儿组IFN- γ 有较好的诊断意义。结论: 苏州地区MP、ADV及INFA/B感染住院患儿几乎存在咳嗽、发热、肺部影像学及肝肾功能损害现象, 不同病原体感染患儿呈现程度及概率有所差异。不同呼吸道病毒感染患儿细胞因子水平有不同程度改变, 炎症因子对于三种呼吸道感染有较好的诊断价值, MP患儿组IL-1 β 、IFN- α 有较好诊断意义; ADV患儿组IL-10、IFN- α 、IFN- γ 有较好诊断意义; INFA/B患儿组IFN- γ 有较好的诊断意义。

关键词

呼吸道感染, 肺炎支原体, 腺病毒, 甲型乙型流感病毒, 细胞因子

*通讯作者。

Clinical Characteristics and Differences in Cytokine Expression in Hospitalized Children with Pneumonia Mycoplasma Adenovirus and Influenza A/B Viral Infections

Jie Chen, Jingjie Huang*

Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu

Received: May 18, 2026; accepted: June 12, 2026; published: June 23, 2026

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics and cytokine expression differences of *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus and influenza A and B infection in children hospitalized in Suzhou area, and to explore the diagnostic value of cytokines in children with three kinds of respiratory tract infections. **Methods:** This study was a retrospective analysis. Clinical data of children with respiratory tract infection hospitalized in the Children's Hospital of Soochow University from June 2023 to March 2025 were collected. According to the results of nucleic acid test of 13 respiratory pathogens, the children divided into *Mycoplasma pneumoniae* group (MP), adenovirus group (ADV) and influenza A/B group (INFA/B), and healthy physical examinees were selected as control group. Clinical information, biochemical examination results and flow cytometry cytokine results of all subjects were collected. One-way ANOVA or non-parametric test was used for difference analysis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of cytokines in the of the three groups of children. **Results:** Compared with the healthy control group, the levels of IL-4, IL-6, IL-8, and IL-10 were elevated, and the levels of IL-1 β and IL-5 were decreased in the MP group ($P < 0.05$). The levels of IL-4, -6, IL-8, IL-10, and IFN- γ were increased in the ADV group ($P < 0.05$), and the of IL-5 was decreased. The levels of IL-6, IL-8, and IL-10 were increased and the level of IL-5 was decreased in the INFA/B group ($P < 0.05$). The results of comparison among the three groups of children showed that the levels of IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN α , and IFN- γ were higher in the ADV group than in the MP group, and the levels of IL-1 β , IL-4, and IFN- γ were higher in the ADV group than in the INFA/B group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that IL-1 β and IFN- α in the MP group had better diagnostic significance; IL-10, IFN- α , and IFN- γ in the ADV group had better diagnostic significance; and IFN- γ in the INFA/B group had better diagnostic significance. **Conclusion:** Children hospitalized with MP, ADV and INFA/B infection in Suzhou area almost had cough, fever, lung imaging and liver kidney function damage. The degree and probability of children with different pathogens infection showed some differences. Children with different respiratory virus infection had different degrees of changes in cytokines levels. Inflammatory factors had good diagnostic value for the three respiratory infections, IL-1 β and IFN- α had good diagnostic significance in children with MP; IL-10, IFN- α and IFN- γ had good diagnostic significance in children with ADV; IFN- γ had good diagnostic significance in children with INFA/B.

Keywords

Respiratory Tract Infection, *Mycoplasma pneumoniae*, Adenovirus, Type A and B Influenza Virus, Cytokines



1. 引言

急性呼吸道感染(Acute respiratory infections, ARI)是儿童常见呼吸系统疾病,是导致儿童住院和死亡的主要原因[1]。研究表明,MP 在内的细菌是导致儿童社区获得性肺炎(Community-acquired pneumonia, CAP)的主要病原体[2],此外,流感病毒、ADV 及呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)也较为常见[3][4]。ARI 患儿通常有咳嗽、发热、扁桃体发炎、支气管肺炎和肺炎等临床表现,严重时可有较强炎症反应及并发其他肺外疾病,如脑膜炎、败血症、心肌炎等[5][6]。

病原体通过呼吸道感染机体时,可与纤毛 P1 蛋白结合,在呼吸道上皮细胞中增殖,刺激气道粘膜产生炎症因子,诱导细胞炎症反应和组织损伤,最终导致宿主免疫功能改变[7]。细胞因子虽在抗病原体中发挥重要作用,但它们也可能对呼吸道和肺部造成损害,促炎因子与抗炎因子之间的平衡决定感染免疫反应的结果,持续慢性炎症会损害气道和肺组织,导致哮喘等呼吸系统疾病[8]-[10]。迄今为止,只有少数研究调查儿童呼吸道感染细胞因子[11],细胞因子在儿童呼吸道感染性疾病中的研究需要更多关注,为临床治疗提供较多治疗依据。

本研究通过分析苏州大学附属儿童医院肺炎支原体、腺病毒和甲乙流感染患儿体内十二种细胞因子水平的变化,探讨十二因子在诊断儿童常见呼吸道病原体感染中的诊断价值,旨在为临床获得实验室病原学检查结果前的经验治疗提供帮助。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2023 年 6 月至 2025 年 3 月在苏州大学附属儿童医院就诊的呼吸道感染患儿(n=95),将其分为 MP 感染组(n=54),ADV 感染组(n=24)和 INFA/B 组(n=17);健康儿童为对照组(n=12)。纳入标准:(1)临床诊断为呼吸道感染患儿;(2)年龄 <16 岁;(3)呼吸道病原体检测有且只有 MP、ADV 和 INFA/B 之一病原体感染。排除标准:(1)存在支气管异物、肺结核、支气管肺发育不良、呼吸道畸形等呼吸系统疾病者;(2)存在免疫缺陷性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤癌症患者;(3)存在心脏病、肝肾功能不全患者;(4)接受过免疫治疗、造血干细胞移植或长期使用皮质醇激素和免疫抑制剂患者;(5)年龄 ≥16 岁;(6)呼吸道病原体检测除了 MP、ADV 和 INFA/B 感染还有其他病原体。

2.2. 研究方法

2.2.1. 痰液及肺泡灌洗液的留取

患者入院 24 h 内采集痰液或者肺泡灌洗液。痰液采集:患儿漱口后,用力咳出深部痰液,避免咳出口水;肺泡灌洗液:术前雾化麻醉剂后再行检查,每次 25~50 ml 生理盐水进行灌洗,总量 100~250 ml。回收到的 BALF 液体,立即送检实验室。

2.2.2. 血液采集

入院患儿 24 h 内采集外周静脉血 7 ml 置于黄色促凝管中,健康体检儿童保持空腹采集静脉血 7 ml 置于黄色促凝管中,以 3500 r/min,半径 8 cm 的条件离心 5 min,分离血清后置于-20℃条件下保存。

2.2.3. PCR 检测呼吸道病原体 DNA

痰液中加入 4 倍体积的生理盐水, 反复吹打, 使痰液充分液化。吸取 1 mL 液化后的痰液或灌洗液(灌洗液不用液化)至离心管中, 12,000 r/min 离心 5 min, 留取沉淀。将沉淀中加入 50 μ L DNA 提取液, 充分吹打混匀后至 98 $^{\circ}$ C 恒温金属浴 10 min, 然后 12,000 r/min 离心 5 min, 上清液即为标本 DNA 提取物。每次检测均设阴性、阳性和空白对照及 4 个浓度标准品。操作过程、PCR 反应条件及结果判读均严格按照试剂盒及仪器说明书进行。(检测病毒包括甲型流感病毒、乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、肺炎支原体、肺炎衣原体、H1N1 型流感、H3N2 型流感、人副流感病毒、鼻病毒、博卡病毒、人偏肺病毒、人冠状病毒。)

2.2.4. 血清细胞因子的检测

采用流式细胞术微球分析法流式荧光法技术, 检测血清中细胞因子水平。不同大小的 2 种荧光微球上包被不同荧光强度的各种细胞因子捕获抗体, 与患儿血清孵育后, 通过荧光二抗结合, 采用流式细胞术检测微球表面结合的荧光素, 换算各种细胞因子浓度, 包括: IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-12P70、IL-17、干扰素 γ 、干扰素 α 、肿瘤坏死因子 α 。操作步骤严格按照细胞因子检测试剂盒(青岛瑞思凯尔生物科技有限公司)说明书进行。

2.2.5. 临床数据收集

收集患儿临床资料(年龄、性别、发热峰值、住院时间、肺部渗出、肺不张、胸腔积液、肺实变、咳嗽、肺部啰音), 收集患儿肝功能和肾功能指标(TP, ALT, AST, LDH, GGT, UREA, CREA, UA)。

3. 统计学分析

采用 GraphPad Prism9 统计软件分析数据并绘制图形。计量资料经正态性检验, 符合正态分布的数据均采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用 One-way ANOVA 进行非配对两两比较。不符合正态分布的以四分位间距 M(Q1, Q3)表示, 组间比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis H)。分类计数资料采用百分数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。应用 ROC 曲线分析各指标诊断曲线下面积, $P < 0.05$ 有统计学意义。

4. 结果

4.1. 健康对照组、MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组临床特点

三组患儿临床表现及肺部特征如表 1 所示, 患儿组和健康对照组在性别和年龄上无统计学差异。MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组住院时长、肺部有无啰音、肺部渗出、肺部积液、肺不张均无统计学差异($P > 0.05$) (表 1); 与 MP 患者组比较, ADV 患儿组(39.71 ± 0.7092)和 INFA/B 患儿组(39.61 ± 0.6071)热峰高于 MP 患儿组(39.24 ± 0.6932), 且 ADV 患儿组与 MP 患儿组有统计学差异($P < 0.05$) (表 1); 与 ADV 患儿组比较, MP 患儿组与 INFA/B 患儿组临床表现为咳嗽的可能性更大, 卡方检验有统计学差异($P = 0.0008$); 与 ADV 患儿组和 INFA/B 患儿组比较, MP 患儿组肺部影像学显示肺发生实变的可能性更大, 结果有统计学差异($P = 0.0002$)。

4.2. 健康对照组、MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组生化指标结果

健康对照组及三组患儿肝功能(TP, ALT, AST, LDH, GGT)、肾功能(UREA, CREA, UA)结果如表 2 所示, 健康对照组、MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组 TP、GGT、UA。与健康对照组比较, MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组 ALT 值下降, 且 MP、ADV 两组患儿与健康对照组之间差异有统

计学意义($P = 0.0032$); 与健康对照组比较, 三组患儿 AST 值和 LDH 值升高, 且差异有统计学意义($P < 0.0001$)。与健康对照组比较, 三组患儿 UREA 下降, 且差异有统计学意义; 与健康对照组比较, ADV 患儿组与 INFA/B 患儿组 CREA 下降, MP 患儿组稍微升高, 且 MP 患儿组与 ADV 患儿组之间差异有统计学意义($P = 0.003$)。

Table 1. Clinical manifestations and imaging changes of healthy control group, MP patients group, ADV patients group, IFNA/B patients

表 1. 健康对照组、MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组临床表现及影像学改变

	健康对照组	MP 患儿组	ADV 患儿组	INFA/B 患儿组	χ^2/F	P 值
性别/男(%)	6 (50)	29 (54)	13 (57)	7 (44)	1.068	0.7849
年龄($\bar{x} \pm s$)	8.3033.294	7.404 \pm 2.285	6.191 \pm 3.252	6.138 \pm 2.986	2.466	0.0665
住院时间($\bar{x} \pm s$)	-	6.667 \pm 1.971	7.435 \pm 3.998	7.625 \pm 5.524	0.7337	0.4830
热峰($\bar{x} \pm s$)	-	39.24 \pm 0.6932	39.71 \pm 0.7092	39.61 \pm 0.6071	4.592	0.0126
咳嗽/n(%)	-	54 (100)	17 (74)	15 (94)	14.382	0.0008
啰音/n(%)	-	16 (29.6)	6 (26.1)	5 (29.4)	0.104	0.9495
肺部渗出/n(%)	-	44 (81.5)	19 (82.6)	12 (70.6)	1.102	0.5765
肺部实变/n(%)	-	21 (38.9)	0 (0)	1 (5.9)	17.162	0.0002
胸腔积液/n(%)	-	11 (20.4)	1 (4.3)	4 (23.5)	3.5542	0.1691
肺不张/n(%)	-	4 (7.4)	0 (0)	0 (0)	3.0952	0.2128

Table 2. The test results of the healthy control group, MP patients group, ADV patients group and IFNA/B patients' group

表 2. 健康对照组、MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组生化检测结果

	健康对照组	MP 患儿组	ADV 患儿组	INFA/B 患儿组	K/F 值	P 值
TP [M(Q1, Q3)]	67.60 (66.83, 71.25)	69.45 (66.03, 72.85)	66.9 (66.83, 71.25)	66.8 (59.705, 72.70)	3.555	0.3136
ALT [M(Q1, Q3)]	20.25 (18.50, 25.50)	13.80 (11.00, 19.68)	12.4 (9.850, 15.480)	15.60 (10.10, 23.50)	13.76	0.0032
AST [M(Q1, Q3)]	12.55 (8.675, 21.93)	26.35 (22.73, 35.83)	32.25 (26.23, 38.33)	33.2 (23.60, 39.10)	21.40	<0.0001
LDH [M(Q1, Q3)]	221.6 (186.4, 252.5)	310.0 (267.0, 365.6)	313.4 (268.8, 409.7)	334.4 (241.5, 423.7)	21.39	<0.0001
GGT [M(Q1, Q3)]	10.95 (9.3, 14.70)	13.15 (10.53, 15.35)	12.50 (10.25, 14.70)	15.80 (12.40, 18.90)	6.190	0.1027
UREA [M(Q1, Q3)]	5.050 (4.980, 5.410)	3.845 (3.413, 4.400)	4.145 (3.240, 4.933)	3.470 (2.520, 3.840)	13.14	0.0043
CREA [M(Q1, Q3)]	41.40 (33.10, 42.20)	44.15 (35.80, 49.73)	31.70 (27.08, 39.45)	37.80 (28.50, 57.30)	13.93	0.0030
UA ($\bar{x} \pm s$)	237.3 \pm 96.87	229.7 \pm 74.51	233.3 \pm 66.58	219.7 \pm 84.81	0.1381	0.9370

4.3. 健康对照组、MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组炎症因子检测结果

健康对照组及三组患儿血清炎症因子检测结果如图 1 所示, 其中 IL-2、IL-12P70、IL-17A 四组间无统计学差异($P > 0.05$)(图 1(B)、图 1(H)、图 1(I))。与健康对照组比较, MP 患儿组 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 水平升高, 且有统计学意义($P = 0.004$; $P = 0.0037$; $P < 0.0001$; $P = 0.001$)(图 1(C)、图 1(E)、图 1(F)、图

1(G)); IL-1 β 、IL-5 水平下降, 有统计学意义($P=0.0247$; $P=0.0087$) (图 1(A)、图 1(D))。与健康对照组比较, ADV 患儿组 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- γ 水平升高, 有统计学意义($P < 0.0001$; $P < 0.0001$; $P < 0.0001$; $P < 0.0001$; $P = 0.0021$) (图 1(C)、图 1(E)、图 1(F)、图 1(G)、图 1(L)); IL-5 水平下降, 无统计学意义($P > 0.05$) (图 1(D))。与健康对照组比较, INFA/B 患儿组 IL-6、IL-8、IL-10 水平升高, 有统计学意义($P = 0.0027$; $P = 0.0002$; $P = 0.010$) (图 1(E)、图 1(F)、图 1(G)); IL-5 水平下降, 有统计学意义($P = 0.0435$) (图 1(D))。三组患儿比较结果显示, ADV 患儿组 IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN α 、IFN- γ 高于 MP 患者组, 有统计学意义($P < 0.0001$; $P = 0.0004$; $P < 0.062$; $P = 0.0105$; $P < 0.0001$; $P < 0.0001$) (图 1(A)、图 1(E)、图 1(G)、图 1(J)、图 1(K)、图 1(L)); ADV 患儿组 IL-1 β 、IL-4、IFN- γ 水平高于 IFNA/B 患儿组, 有统计学意义($P = 0.0018$; $P = 0.0203$; $P < 0.0001$) (图 1(A)、图 1(C)、图 1(L))。

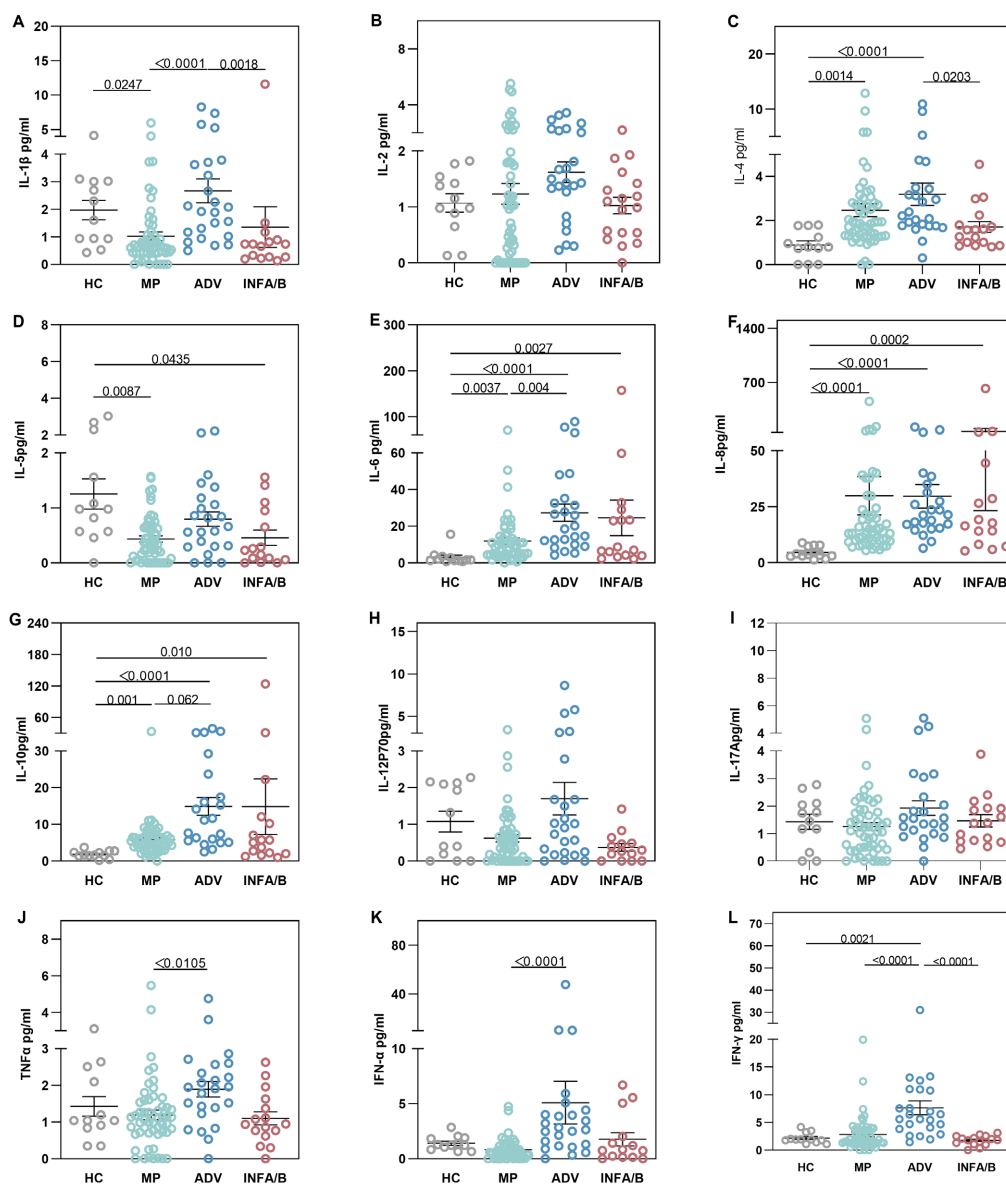


Figure 1. Cytokine detection results in the healthy control group, MP patients' group, ADV patients' group and IFNA/B patients' group

图 1. 健康对照组、MP 患儿组、ADV 患儿组、IFNA/B 患儿组细胞因子检测结果

4.4. MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组炎症因子 ROC 曲线分析

对 MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组血液中的炎症因子分别进行 ROC 曲线分析, 结果如表 3 所示。结果显示, MP 患儿组 IL-1 β 、IFN- α 曲线下面积(AUC = 0.786; AUC = 0.759)有较好的诊断意义(表 3); ADV 患儿组 IL-10、IFN- α 、IFN- γ 曲线下面积(AUC = 0.792; AUC = 0.810; AUC = 0.875)有较好的诊断意义(表 3), IFN- α 、IFN- γ 曲线下面积最优(表 3); INFA/B 患儿组 IFN- γ 曲线下面积(AUC = 0.672)有较好的诊断意义(表 3)。

Table 3. ROC curves of cytokines in the MP, ADV, and INFA/B groups of children

表 3. MP 患儿组、ADV 患儿组、INFA/B 患儿组细胞因子 ROC 曲线

	MP 患儿组			ADV 患儿组			INFA/B 患儿组		
	AUC	OR	P 值	AUC	OR	P 值	AUC	OR	P 值
IL-1 β	0.706	0.606~0.805	0.0003	0.786	0.694~0.877	<0.0001	0.646	0.502~0.789	0.072
IL-2	0.591	0.480~0.702	0.105	0.673	0.561~0.786	0.010	0.540	0.420~0.660	0.592
IL-4	0.568	0.459~0.678	0.224	0.703	0.591~0.814	0.003	0.633	0.498~0.768	0.082
IL-5	0.645	0.538~0.752	0.011	0.624	0.494~0.755	0.069	0.590	0.429~0.750	0.270
IL-6	0.561	0.448~0.673	0.283	0.774	0.680~0.869	<0.0001	0.549	0.387~0.711	0.531
IL-8	0.502	0.388~0.616	0.969	0.701	0.597~0.805	0.003	0.581	0.417~0.744	0.318
IL-10	0.522	0.404~0.641	0.700	0.792	0.688~0.895	<0.0001	0.513	0.338~0.688	0.871
IL-12P70	0.576	0.465~0.688	0.181	0.661	0.530~0.791	0.017	0.643	0.512~0.773	0.087
IL-17	0.621	0.514~0.728	0.033	0.635	0.512~0.757	0.046	0.528	0.389~0.667	0.721
TNF- α	0.615	0.508~0.723	0.041	0.715	0.592~0.837	0.014	0.592	0.448~0.735	0.244
IFN- α	0.759	0.666~0.853	<0.0001	0.810	0.703~0.917	<0.0001	0.518	0.339~0.698	0.827
IFN- γ	0.645	0.540~0.751	0.010	0.875	0.798~0.953	<0.0001	0.672	0.554~0.790	0.034

5. 讨论

ARTIs 主要由细菌[10]、病毒和不典型病原体感染所致, 有较高发病率和死亡率, 各年龄段人群均易感染, 但儿童、老年人和免疫功能低下患者表现更为严重[12]。肺炎支原体可感染整个呼吸道, 其影像学表现因感染部位而异。樊飞等人发现, 肺炎支原体肺炎患儿肺实变发生率高于非肺炎支原体肺炎患儿[7], Yeon Jin Cho 等人也证明肺炎支原体肺炎最常见的影像学改变为肺部节段性或局灶性实变[13]。腺病毒引起的肺炎与细菌感染难以区分, 其感染后主要有咳嗽、高热和流涕等临床症状, 病人热峰均值在 39.2 度, 一般可维持 7 天左右, 当患儿有斑片状浸润性肺炎, 对抗生素治疗反应不佳, 临床医生应当警惕腺病毒感染性肺炎[14]。此外, 流感也是致病率和死亡率较高的一种呼吸道感染病毒, 目前已经发现 A、B、C 和 D 四型流感病毒, 前三型能够感染人类, 其中 A 型和 B 型流感病毒可引起季节性流感, 研究表明, 二十世纪以来, A 型流感病毒感染已经发生五次世界大流行[15]。鉴于儿童是感染呼吸道病原体的重要群体, 本文对苏州地区较为常见的病原体感染患儿的临床特征及炎性细胞因子进行分析。

本研究将 MP 患儿、ADV 患儿、INFA/B 患儿血液常规检查、炎性因子及相关临床特征进行统计分析, 结果显示在临床表现及肺部病理上, 三组患儿大部分住院时长为 7~10 天, 存在咳嗽、发热及肺部渗出表现, 且 ADV 和 INFA/B 患儿组热峰高于 MP 患儿组; MP 和 INFA/B 患儿组咳嗽概率高于 ADV 患儿组; MP 患儿组肺实变率高于 ADV 与 INFA/B 患儿组, 与之前研究一致, 因此, 支原体感染更可能导致肺组织损伤, 临床应尽早识别肺炎支原体肺炎严重程度, 以防止不良后果。生化指标结果显示, 比起健

康对照组, 三组患儿 ALT、AST、LDH、UREA、CREA 水平异常, 说明大部分患儿有肝功能或肾功能的损害[16]。

呼吸道感染时患者临床反应及肺部病理变化主要由宿主对感染产生的免疫炎症反应决定[17], 而细胞炎症因子是体内先天性免疫应答和适应性免疫应答重要组成部分, 若炎症反应太弱, 机体不能有效清除病原体, 但持续或过度炎症反应可损害呼吸道[17][18]。本研究对血液细胞炎症因子进行分析, 发现相比于健康对照组, 三组呼吸道感染患儿细胞炎症因子水平均有不同程度改变, 其中 IL-6、IL-8、IL-10 在三组患儿中均升高, ADV 患儿组各种炎症因子水平的改变比 MP 和 IFNA/B 患儿组更显著, 这种现象可能由于 ADV 感染患儿体内炎症反应更强烈, 与其他两组相比, ADV 感染患儿病情较严重, 因此 ADV 感染时, 临床需关注其炎症指标, 适时提供抗炎治疗。研究表明, ADV 感染会加重 MP 感染, 致其临床症状更为严重[19]。除上述因子改变外, ADV 患儿组抗炎因子 IL-4 和促炎因子 IFN- γ 水平升高, MP 患儿组抗炎因子 IL-4 水平升高, 而 IL-1 β 水平降低, 后者可能与选择样本存在偏移有关, 接下来将收集更多健康儿童和 MP 患儿样本量验证这一现象, 使结论更为可靠, 更有参考价值和临床意义。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)和干扰素- γ (Interferon- γ)是常见促炎因子; 白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4)与白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)是常见的抗炎因子, 这些炎症因子与呼吸道感染后导致的肺部损伤有关[20][21]。IL-10 是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞等产生的一类抗炎因子, 限制树突状细胞和巨噬细胞抗原递呈及细胞因子分泌功能, 呼吸道感染期间抑制免疫反应强度, 发挥保护性免疫功能[22], 急性流感病毒感染期间, 肺部病毒特异性 CD8+T 细胞会产生大量 IL-10, 阻断 IL-10 的作用导致肺部炎症增强和致命死亡[23]。IL-6 参与先天性和适应性免疫反应, 防御病原体, 病毒感染时, 可影响细胞免疫反应和病毒的清除[24], 婴幼儿病毒性呼吸道感染期间, 与未发生肺损伤组比较, 发生肺损伤婴儿组 IL-6 水平显著升高[25], 说明 IL-6 可能是一种与肺损伤相关的致炎因子。但也有研究表明, IL-6 不仅只导致肺部炎症病理损伤, 也可通过参与巨噬细胞、成纤维细胞和肺上皮细胞之间的相互作用, 促进小鼠肺部修复[24]。与 IL-10 类似, IL-4 主要由肥大细胞、Th2 细胞、嗜酸性粒细胞分泌的免疫调节分子[26]。IL-4 在肺部损伤中有双重作用, 一方面, IL-4 可在初始肺损伤阶段通过限制 T 细胞功能, 发挥抗炎作用, 减轻肺部炎症和损伤, 另一方面, 其直接作用于肺成纤维细胞, 诱导肺纤维化反应[11][27]。IFN- γ 由 NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞释放的细胞因子, 多数感染早期时, 可激活巨噬细胞, 增加细胞因子分泌, 上调一氧化氮和氧自由基的产生和分泌, 当肺炎支原体感染后, IL-4 主要在上呼吸鼻腔黏膜中发挥作用, 而 IFN- γ 的功能更倾向于下呼吸道, 其含量与肺部病原体载量密切相关, IFN- γ 缺陷小鼠 MP 载量是正常小鼠的两倍[28]。IL-8 由单核细胞、肺泡巨噬细胞、上皮细胞和中心粒细胞等多种细胞产生[29], 被认为是哮喘和成人呼吸窘迫综合征等肺部疾病中性粒细胞的主要趋化细胞因子[30], 研究表明, 流感病毒感染可通过诱导转化生长因子(Transforming growth factor- α , TGF- α)的分泌及表皮生长因子受体的激活(Epidermal growth factor receptor, EGFR)增强肺泡上皮细胞分泌 IL-8 [31], 使用抗 IL-8 的抗体可抑制大鼠肺部炎症反应[32]。

目前也有呼吸道感染后细胞炎症因子水平改变相关研究。TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 在重症肺炎支原体肺炎患者体内升高[33][34]; 难治性肺炎患儿体内 IL-6、IL-8 和 IL-10 水平高于非难治性支原体肺炎患儿[7]; TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平升高与流感病毒感染时肺部损伤及疾病严重程度相关[19][20]; 郭雪梅等人发现, IL-6 敲除的流感感染小鼠继发细菌感染的可能性增加, 且机体清除细菌的能力降低[35]; 与上呼吸道腺病毒感染比较, IL-6 在腺病毒感染性肺炎患者中升高更显著, 此外, IL-6 与病毒性肺炎严重程度相关, 重症肺炎患者体内 IL-6 水平更高[6]。

进一步应用 ROC 曲线分析方法分析细胞炎症因子在三组呼吸道患儿中的诊断价值, 三组患儿组以健

康组及其他两组呼吸道感染组为对照, 做出三组患儿细胞因子 ROC 曲线, 结果显示 IL-1 β 和 IFN- α 在 MP 患儿组有较好诊断意义; IL-10、IFN- α 与 IFN- γ 在 ADV 患儿组有较好诊断意义。

本研究存在一定局限性, 因不可控因素影响, 临床研究样本数量有限, 如 ADV 与 IFNA/B 患儿组样本数量未达到预期, 虽然研究分析所用的统计学方法尽量避免样本数量的影响, 相对精确, 但临床实用性和可靠性也需要经过更大样本量的论证, 需今后纳入更多数据, 为临床提供更精确的指导。

声明

本研究通过苏州大学附属儿童医院伦理委员会审查(2020CS099)并符合 1964 年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准, 本研究豁免患者知情同意。

参考文献

- [1] Zhu, G., Xu, D., Zhang, Y., Wang, T., Zhang, L., Gu, W., *et al.* (2021) Epidemiological Characteristics of Four Common Respiratory Viral Infections in Children. *Virology Journal*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01475-y>
- [2] Li, F., Zhang, Y., Shi, P., Cao, L., Su, L., Fu, P., *et al.* (2022) *Mycoplasma pneumoniae* and Adenovirus Coinfection Cause Pediatric Severe Community-Acquired Pneumonia. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0002622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00026-22>
- [3] Choi, E., Ha, K., Song, D.J., Lee, J.H. and Lee, K.C. (2018) Clinical and Laboratory Profiles of Hospitalized Children with Acute Respiratory Virus Infection. *Korean Journal of Pediatrics*, **61**, 180-186. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.6.180>
- [4] Mathisen, M., Basnet, S., Christensen, A., Sharma, A.K., Tylden, G., Krokstad, S., *et al.* (2021) Viral and Atypical Bacterial Detection in Young Nepalese Children Hospitalized with Severe Pneumonia. *Microbiology Spectrum*, **9**, e0055121. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00551-21>
- [5] Hemming, V.G. (1994) Viral Respiratory Diseases in Children: Classification, Etiology, Epidemiology, and Risk Factors. *The Journal of Pediatrics*, **124**, S13-S16. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70185-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70185-7)
- [6] Sun, J., Xiao, Y., Zhang, M., Ao, T., Lang, S. and Wang, J. (2018) Serum Inflammatory Markers in Patients with Adenovirus Respiratory Infection. *Medical Science Monitor*, **24**, 3848-3855. <https://doi.org/10.12659/msm.910692>
- [7] Fan, F., Lv, J., Yang, Q. and Jiang, F. (2023) Clinical Characteristics and Serum Inflammatory Markers of Community-acquired Mycoplasma Pneumonia in Children. *The Clinical Respiratory Journal*, **17**, 607-617. <https://doi.org/10.1111/crj.13620>
- [8] Bohmwald, K., Gálvez, N.M.S., Canedo-Marroquín, G., Pizarro-Ortega, M.S., Andrade-Parra, C., Gómez-Santander, F., *et al.* (2019) Contribution of Cytokines to Tissue Damage during Human Respiratory Syncytial Virus Infection. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00452>
- [9] Fuchs, A., Gotta, V., Decker, M.-L., Szinnai, G., Baumann, P., Bonhoeffer, J., *et al.* (2018) Cytokine Kinetic Profiles in Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Post Hoc Descriptive Analysis from a Randomized Control Trial. *Clinical Microbiology and Infection*, **24**, 1341.e1-1341.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.016>
- [10] Li, Y., Fu, X., Ma, J., Zhang, J., Hu, Y., Dong, W., *et al.* (2019) Altered Respiratory Virome and Serum Cytokine Profile Associated with Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2288. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10294-x>
- [11] Ahn, J.G., Kim, D.S. and Kim, K.H. (2018) Clinical Characteristics and Cytokine Profiles of Children with Acute Lower Respiratory Tract Infections Caused by Human Rhinovirus. *PLOS ONE*, **13**, e0198624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198624>
- [12] Yanagihara, K. (2019) The Role of Molecular Diagnosis in Acute Respiratory Tract Infection. *Respiratory Investigation*, **57**, Article 511. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.06.007>
- [13] Cho, Y.J., Han, M.S., Kim, W.S., Choi, E.H., Choi, Y.H., Yun, K.W., *et al.* (2019) Correlation between Chest Radiographic Findings and Clinical Features in Hospitalized Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *PLOS ONE*, **14**, e0219463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219463>
- [14] Chen, S., Huang, Y., Chiu, C., Wong, K., Huang, Y., Huang, C., *et al.* (2013) Clinical Features of Radiologically Confirmed Pneumonia Due to Adenovirus in Children. *Journal of Clinical Virology*, **56**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.08.021>
- [15] Bi, Y., Yang, J., Wang, L., Ran, L. and Gao, G.F. (2024) Ecology and Evolution of Avian Influenza Viruses. *Current*

- Biology*, **34**, R716-R721. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2024.05.053>
- [16] Jia, L.T., Li, J., Yue, X.X., *et al.* (2016) Changes in Lymphocyte Subsets in Infants with Common Lower Respiratory Tract Infectious Diseases. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **18**, 229-232.
- [17] Newton, A.H., Cardani, A. and Braciale, T.J. (2016) The Host Immune Response in Respiratory Virus Infection: Balancing Virus Clearance and Immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, **38**, 471-482. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0558-0>
- [18] Boshtam, M., Asgary, S., Kouhpayeh, S., Shariati, L. and Khanahmad, H. (2017) Aptamers against Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Review. *Inflammation*, **40**, 340-349. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0477-1>
- [19] Gao, J., Xu, L., Xu, B., Xie, Z. and Shen, K. (2020) Human Adenovirus Coinfection Aggravates the Severity of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 420. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05152-x>
- [20] Ramos, J.M., GarcíA-Navarro, M., Moreno, V., *et al.* (2018) Interleukin (IL) -1 β , IL-6 and Tumor Necrosis Factor in Patients with Seasonal Flu. *Revista Espanola de Quimioterapia: Publicacion Oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, **31**, 542-545.
- [21] Jarczак, D. and Nierhaus, A. (2022) Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 11740. <https://doi.org/10.3390/ijms231911740>
- [22] Branchett, W.J. and Lloyd, C.M. (2019) Regulatory Cytokine Function in the Respiratory Tract. *Mucosal Immunology*, **12**, 589-600. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0158-0>
- [23] Sun, J., Madan, R., Karp, C.L. and Braciale, T.J. (2009) Effector T Cells Control Lung Inflammation during Acute Influenza Virus Infection by Producing IL-10. *Nature Medicine*, **15**, 277-284. <https://doi.org/10.1038/nm.1929>
- [24] Yang, M.L., Wang, C.T., Yang, S.J., Leu, C., Chen, S., Wu, C., *et al.* (2017) IL-6 Ameliorates Acute Lung Injury in Influenza Virus Infection. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 43829. <https://doi.org/10.1038/srep43829>
- [25] Connors, T.J., Ravindranath, T.M., Bickham, K.L., Gordon, C.L., Zhang, F., Levin, B., *et al.* (2016) Airway CD8⁺ T Cells Are Associated with Lung Injury during Infant Viral Respiratory Tract Infection. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **54**, 822-830. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0297oc>
- [26] Gadani, S.P., Cronk, J.C., Norris, G.T. and Kipnis, J. (2012) IL-4 in the Brain: A Cytokine to Remember. *The Journal of Immunology*, **189**, 4213-4219. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202246>
- [27] Saito, A., Okazaki, H., Sugawara, I., Yamamoto, K. and Takizawa, H. (2003) Potential Action of IL-4 and IL-13 as Fibrogenic Factors on Lung Fibroblasts in Vitro. *International Archives of Allergy and Immunology*, **132**, 168-176. <https://doi.org/10.1159/000073718>
- [28] Woolard, M.D., Hodge, L.M., Jones, H.P., Schoeb, T.R. and Simecka, J.W. (2004) The Upper and Lower Respiratory Tracts Differ in Their Requirement of IFN- γ and IL-4 in Controlling Respiratory Mycoplasma Infection and Disease. *The Journal of Immunology*, **172**, 6875-6883. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.11.6875>
- [29] Chollet-Martin, S., Montravers, P., Gibert, C., Elbim, C., Desmots, J.M., Fagon, J.Y., *et al.* (1993) High Levels of Interleukin-8 in the Blood and Alveolar Spaces of Patients with Pneumonia and Adult Respiratory Distress Syndrome. *Infection and Immunity*, **61**, 4553-4559. <https://doi.org/10.1128/iai.61.11.4553-4559.1993>
- [30] Abul, H., Abul, A., Khan, I., Matthew, T.C., Ayed, A. and Al-Athary, E. (2001) Levels of IL-8 and Myeloperoxidase in the Lungs of Pneumonia Patients. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **217**, 107-112. <https://doi.org/10.1023/a:1007264411006>
- [31] Ito, Y., Correll, K., Zemans, R.L., Leslie, C.C., Murphy, R.C. and Mason, R.J. (2015) Influenza Induces IL-8 and GM-CSF Secretion by Human Alveolar Epithelial Cells through HGF/C-Met and TGF- α /EGFR Signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **308**, L1178-L1188. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00290.2014>
- [32] Mulligan, M.S., Jones, M.L., Bolanowski, M.A., Baganoff, M.P., Deppeler, C.L., Meyers, D.M., *et al.* (1993) Inhibition of Lung Inflammatory Reactions in Rats by an Anti-Human IL-8 Antibody. *The Journal of Immunology*, **150**, 5585-5595. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.150.12.5585>
- [33] Yang, S., Lu, S., Guo, Y., Luan, W., Liu, J. and Wang, L. (2024) A Comparative Study of General and Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *BMC Infectious Diseases*, **24**, Article No. 449. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09340-x>
- [34] Wang, L., Hu, Z., Jiang, J. and Jin, J. (2024) Serum Inflammatory Markers in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia and Their Predictive Value for Mycoplasma Severity. *World Journal of Clinical Cases*, **12**, 4940-4946. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i22.4940>
- [35] Gou, X., Yuan, J., Wang, H., Wang, X., Xiao, J., Chen, J., *et al.* (2020) IL-6 During Influenza-Streptococcus Pneumoniae Co-Infected Pneumonia—A Protector. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article ID: 3102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03102>

缩略词

急性呼吸道感染	Acute respiratory infections	ARI
社区获得性肺炎	Community-acquired pneumonia	CAP
肺炎支原体	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MP
腺病毒	Adenovirus	ADV
甲型乙型流感病毒	Influenza A/B	INFA/B
受试者工作曲线	Receiver operating characteristic	ROC
呼吸道合胞病毒	Respiratory syncytial virus	RSV
肿瘤坏死因子- α	Tumor necrosis factor- α	TNF- α
白细胞介素-1 β	Interleukin-1 β	IL-1 β
白细胞介素-2	Interleukin-2	IL-2
白细胞介素-4	Interleukin-4	IL-4
白细胞介素-5	Interleukin-5	IL-5
白细胞介素-6	Interleukin-6	IL-6
白细胞介素-8	Interleukin-8	IL-8
白细胞介素-10	Interleukin-10	IL-10
白细胞介素-12P70	Interleukin-12P70	IL-12P70
白细胞介素-17	Interleukin-17	IL-17
干扰素- γ	Interferon- γ	IFN- γ
干扰素- α	Interferon- α	IFN- α
转化生长因子	Transforming growth factor- α	TGF- α
表皮生长因子受体	Epidermal growth factor receptor	EGFR
总蛋白	Total protein	TP
丙氨酸氨基转移酶	Alanine aminotransferase	ALT
天门冬氨酸氨基转移酶	Aspartate aminotransferase	AST
γ -谷氨酰转移酶	Gamma-glutamyl transferase	GGT
乳酸脱氢酶	Lactate dehydrogenase	LDH
尿素氮	Urea	UREA
肌酐	Creatinine	CREA
尿酸	Uric acid	UA