

· 论著 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.07.008

ACE 与 ACE2 在儿童重症肺炎支原体肺炎中的水平变化及预测价值

苏杭¹, 毛丽², 张小峰², 赵家敏², 倪倩²✉, 张杰³

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院小儿呼吸科, 甘肃 兰州 730030; 3. 兰州大学第二医院档案科, 甘肃 兰州 730030)

【摘要】 目的 探讨血管紧张素转化酶 (ACE) 与血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 在儿童重症肺炎支原体肺炎 (SMPP) 中的水平变化, 并评估其在预测 SMPP 临床发展中的价值。方法 选择 2020 年 10 月至 2023 年 12 月在兰州大学第二医院住院的 71 例普通肺炎支原体肺炎 (MPP) 患儿 (MPP 组)、63 例重症肺炎支原体肺炎 (SMPP) 患儿 (SMPP 组), 并选择同期 20 名健康体检儿童为健康对照组。测定并比较 3 组儿童血清中 ACE 与 ACE2 质量浓度, 同时收集 MPP 组和 SMPP 组患儿的实验室检查指标结果进行比较及相关性分析, 绘制受试者操作特征 (ROC) 曲线分析比较不同指标单独及联合预测 SMPP 的价值。结果 3 组儿童的血清 ACE 质量浓度中, SMPP 组最高、健康对照组最低; 血清 ACE2 质量浓度中, MPP 组最高、健康对照组最低 (P 均 < 0.008); 与 MPP 组相比, SMPP 组白细胞计数、中性粒细胞百分比、C-反应蛋白 (CRP)、淀粉样蛋白 A、降钙素原、白介素-6 (IL-6)、红细胞沉降率、D-二聚体 (D-dimer) 水平均升高 ($P < 0.001$) 且与 ACE 质量浓度呈正相关 ($P < 0.05$)、与 ACE2 质量浓度呈负相关 ($P < 0.05$), SMPP 组淋巴细胞百分比 (LY%) 降低 ($P < 0.001$) 且与 ACE2 质量浓度呈正相关 ($P < 0.05$)、与 ACE 质量浓度呈负相关 ($P < 0.05$), SMPP 组乳酸脱氢酶 (LDH) 水平较高 ($P < 0.05$) 且与 ACE2 质量浓度呈负相关 ($P < 0.05$)、与 ACE 质量浓度无相关性 ($P > 0.05$), SMPP 组单核细胞百分比 (MO%) 差异既无统计学意义也无相关性 (P 均 > 0.05); ROC 曲线分析结果显示 ACE、ACE2、CRP、D-dimer、LDH 及 ACE+ACE2 联合检测、CRP+D-dimer+LDH 联合检测对 SMPP 均具有预测价值, 其中 ACE+ACE2 联合检测的预测价值最高, 其 AUC 为 0.991 (95%CI 0.981~1.000)。结论 ACE 和 ACE2 水平很可能与 SMPP 患儿的病情发生、发展有关, 可以作为预测 SMPP 的良好指标。

【关键词】 重症肺炎支原体肺炎; 血管紧张素转换酶; 血管紧张素转化酶 2; 肾素-血管紧张素系统; 肺炎支原体肺炎

Changes and predictive values of ACE and ACE2 levels in children with severe *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*

SU Hang¹, MAO Li², ZHANG Xiaofeng², ZHAO Jiamin², NI Qian²✉, ZHANG Jie³

(1. The Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. Department of Pediatric Respiratory, the Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3. Department of Medical Records, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Corresponding author: NI Qian, E-mail: ery_niq@lzu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes of angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in children with severe *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* (SMPP) and evaluates their clinical values in predicting the severity of SMPP. **Methods** A total of 71 children with *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* (MPP group) and 63 with severe *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* (SMPP group) admitted to the Second Hospital of Lanzhou University from October 2020 to December 2023 were recruited in this study. Additionally, 20 healthy children undergoing routine health check-ups during this period were selected as the control group. The serum concentrations of ACE and ACE2 in the three groups were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and laboratory test results were collected for comparison and correlation analysis

收稿日期: 2024-05-31

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (22JR5RA986); 兰州市科技发展指导性计划项目 (2020-ZD-98)

作者简介: 苏杭, 硕士研究生, 研究方向: 儿童呼吸系统疾病, E-mail: 2461669709@qq.com; 倪倩, 通信作者, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 儿童呼吸系统疾病, E-mail: ery_niq@lzu.edu.cn

between the MPP and SMPP groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was delineated to assess the predictive values of one single index or combined for SMPP. **Results** In the three groups, the serum ACE level was the highest in the SMPP group and the lowest in the healthy control group. The serum ACE2 level was the highest in the MPP group and the lowest in the healthy control group (all $P < 0.008$). Compared to the MPP group, the SMPP group exhibited significantly elevated white blood cell count (WBC), neutrophil percentage (NE%), C-reactive protein (CRP), serum amyloid A protein (SAA), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and D-dimer (all $P < 0.001$) and these indexes were positively correlated with ACE levels (all $P < 0.05$), but negatively correlated with ACE2 levels (all $P < 0.05$). The lymphocyte percentage (LY%) was significantly reduced ($P < 0.001$), which was positively correlated with ACE2 levels ($P < 0.05$), whereas negatively correlated with ACE levels ($P < 0.05$). Lactate dehydrogenase (LDH) was elevated ($P < 0.05$), which was negatively correlated with ACE2 levels ($P < 0.05$), but not correlated with ACE levels ($P > 0.05$). The monocyte percentage (MO%) showed neither significant difference nor correlation (both $P > 0.05$). ROC curve analysis revealed that ACE, ACE2, CRP, D-dimer, LDH, and combined detection of ACE+ACE2, CRP+D-dimer+LDH all had predictive values for SMPP. Among them, the combined detection of ACE+ACE2 showed the highest predictive value, with an AUC of 0.991 and 95% CI: 0.981-1.000. **Conclusion** The levels of ACE and ACE2 are likely associated with the onset and progression of SMPP in children, and both ACE and ACE2 serve as good indicators for predicting SMPP.

[Key words] Severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; Angiotensin-converting enzyme; Angiotensin-converting enzyme 2; Renin-angiotensin system; *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 是一种无细胞壁的非典型病原体, 是导致儿童社区获得性肺炎的常见病原体^[1]。肺炎的发病机制包括黏附损伤、膜融合损伤、营养消耗、侵袭性损伤、毒性损伤、免疫损伤、炎症损伤等多种因素, 但具体的机制尚未完全阐明^[2,3]。学龄期儿童是 MP 最易感的年龄组, 但近年来在学龄前儿童及婴儿中的 MP 感染报道也有所增加^[4]。随着新型冠状病毒感染 (COVID-19) 防控政策的改变, 儿童肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP) 患病率明显增加, 儿童重症肺炎支原体肺炎 (severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, SMPP) 的发病率也呈上升趋势^[5]。SMPP 往往累及多个脏器, 甚至威胁患儿生命。然而, 目前临床上尚缺乏早期识别 SMPP 的检验指标, 无法在早期识别患儿病情严重程度, 从而无法实现早期干预^[6]。

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin-system, RAS) 是人体调节血压的重要内分泌系统, 近年的研究表明 RAS 系统与体内氧化应激、炎症反应、细胞增殖等效应有着密切联系^[7]。血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 与血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 被认为是 RAS 系统中最重要 的 2 种酶, 它们分别发挥相互拮抗的生理作用。具体来说, ACE 通过生成血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 作用于 AT1 受体, 从而导致血管收缩、血压升高、促进炎症和氧化应激等效应; 而 ACE2 通过切割 Ang II 生成 Ang-(1~7), 作用于 Mas 受体, 舒张

血管、降低血压、抑制炎症和氧化应激^[8]。随着 COVID-19 在全球大流行, ACE 与 ACE2 在炎症及肺炎中的作用被研究得更为透彻^[9,10]。刘明等^[11]在成人重症肺炎中的研究结果显示, ACE2、Ang II 与重症肺炎严重程度相关, 可用于评估重症肺炎严重程度及预后。Dong 等^[12]的研究结果显示, ACE 基因中的 rs4316 和 rs4353 位点与 MPP 患儿的易感性有关, 且 MPP 患儿的血浆 ACE 水平高于健康儿童, 但关于 ACE 与 ACE2 在儿童 SMPP 中的作用, 国内外鲜有报道。

本研究分别收集 MPP 患儿、SMPP 患儿、健康儿童的血清样本, 测定 3 组儿童血清中 ACE、ACE2 水平, 旨在探讨 ACE 与 ACE2 在儿童 MPP 中的水平变化, 以及它们在预测 SMPP 中的临床价值, 为临床早期识别及预测 SMPP 提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 10 月至 2023 年 12 月在兰州大学第二医院确诊 MPP 的 134 例住院患儿, 根据《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版)》中的诊断标准, 分为普通 MPP 组即 MPP 组 71 例、SMPP 组 63 例^[13]。同时选择同期至医院进行健康体检的 20 名儿童为健康对照组。本研究方案经医院伦理委员会批准 (批件号: 2020A-208), 入组儿童或其监护人已签署知情同意书。

排除标准: ①有慢性呼吸系统疾病史的患儿;

②有严重基础疾病或遗传性疾病的患儿；③长期使用糖皮质激素或免疫功能调节剂、免疫抑制剂的患儿；④同时存在其他病原菌感染的患儿；⑤病程超过14 d的患儿；⑥在过去14 d内使用过ACE抑制剂或Ang II受体拮抗剂类药物的患儿。

1.2 方法

患儿于入院后次日清晨空腹时采集静脉血3 mL，健康儿童于体检当日清晨空腹时采集静脉血3 mL，置于红色非抗凝管中，于4℃环境下以3 000转/分的速度离心15 min后，取上清液置于-80℃冰箱保存，应用ELISA测定各样品中ACE、ACE2质量浓度，试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司，使用Mulltiskan FC型酶标仪在450 nm波长下测量各孔的OD值，计算出标准曲线，推算出各样品的质量浓度。同时采集MPP组及SMPP组患儿实验室检查结果，包括白细胞（white blood cell, WBC）计数、中性粒细胞百分比（neutrophil percentage, NE%）、淋巴细胞百分比（lymphocyte percentage, LY%）、单核细胞百分比（monocyte percentage, MO%）、C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、淀粉样蛋白A（amyloid A protein, SAA）、降钙素原（procalcitonin, PCT）、白介素-6（interleukin-6, IL-6）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）、D-二聚体（D-dimer）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH），以及各组患儿年龄、性别等人口学资料。

1.3 样本量估计

查阅文献预计社区获得性肺炎患儿与健康儿童的ACE的均值分别为26.7和58.0，标准差为9.4和12.6，查阅文献预计要求双侧检验为0.05，把握度（检验效能）为80%，利用G*Power 3.1软件计算得到至少需要纳入4例患儿^[14]。非重症肺炎组和重症肺炎组的ACE2均值分别为124、104，标准差分别为32、23，要求双侧检验为0.05，把握度（检验效能）为80%，利用G*Power 3.1软件计算出每组至少需要纳入32例患儿^[11]。

1.4 统计学处理

运用StataMP 14.1和R 4.1.0软件对数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2组间比较采用 t 检验，多组间的比较采用单因素方差分析；偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，2组间比较采用Mann-Whitney U 检验；多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验，并进行事后检验两两比较区分各组间差异。计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验。相关性使用Spearman秩相关分析。利用Logistic回归模型建立联合检测的预测公式，采用受试者操作特征（receiver operation characteristic, ROC）曲线分析对应指标的预测价值。利用DeLong检验对多条ROC曲线下面积（area under curve, AUC）值进行比较。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两两比较Kruskal-Wallis H 检验以 $P < 0.008$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组、MPP组及SMPP组的一般资料比较

3组患儿的年龄、性别构成比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

2.2 健康对照组、MPP组及SMPP组中血清ACE、ACE2质量浓度比较

健康对照组、MPP组、SMPP组患儿血清中测得的ACE质量浓度分别为8.20（7.45，8.63）、14.59（13.20，17.80）、24.15（20.04，26.32）ng/mL，ACE2质量浓度分别为3.39（3.14，3.67）、12.95（11.11，14.52）、8.17（7.61，9.02）ng/mL，在健康对照组中血清ACE与ACE2质量浓度均为最低；在MP感染患儿中，SMPP组的血清ACE质量浓度较高，MPP组血清ACE2质量浓度较高，组间比较差异均有统计学意义（ P 均 < 0.008 ），见图1。

表1 健康对照组、MPP组及SMPP组的一般资料比较

Table 1 Comparison of general information among healthy control, MPP and SMPP groups

变量	健康对照组 ($n=20$)	MPP组 ($n=71$)	SMPP组 ($n=63$)	χ^2/F 值	P 值
性别 / $n(\%)$				0.804	0.673
女	8 (40.00)	36 (50.70)	29 (46.00)		
男	12 (60.00)	35 (49.30)	34 (54.00)		
年龄 / 岁	7.95 \pm 3.03	6.30 \pm 2.90	6.40 \pm 2.80	2.778	0.071

2.3 MPP组和SMPP组的实验室检查结果比较

MPP组和SMPP组患儿的实验室检查结果进行相互比较,其中SMPP组患儿的WBC计数、NE%、CRP、SAA、PCT、IL-6、ESR、D-dimer水平均高于MPP组(P 均 <0.001),LY%低于MPP组($P<0.001$),LDH水平高于MPP组($P<0.05$),MO%在2组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

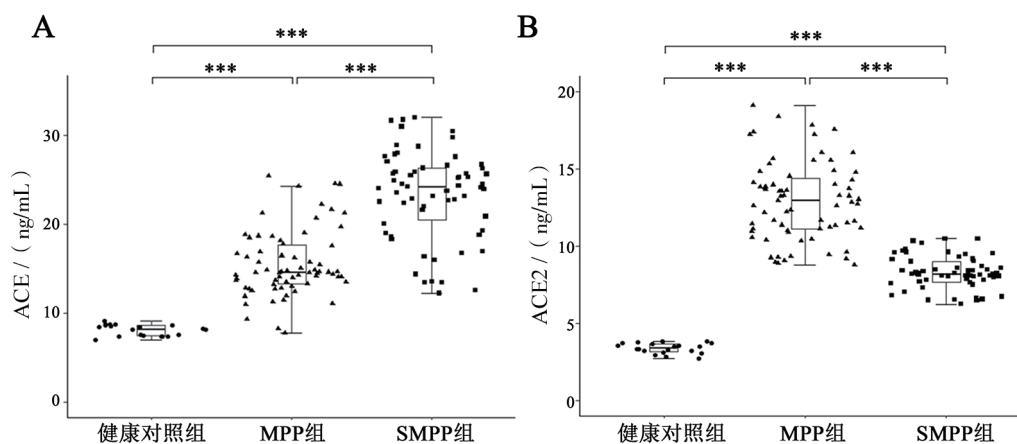
2.4 MPP组和SMPP组血清ACE、ACE2质量浓度与实验室检查结果的相关性分析

MPP组和SMPP组中,血清ACE质量浓度与WBC计数、NE%、CRP、SAA、PCT、IL-6、ESR、D-dimer水平呈正相关(P 均 <0.05),与LY%呈负相关($P<0.05$),与MO%、LDH水平无关(P 均 >0.05);

ACE2与WBC计数、NE%、CRP、SAA、PCT、IL-6、ESR、D-dimer、LDH水平呈负相关(P 均 <0.05),和LY%呈正相关($P<0.05$),与MO%无关($P>0.05$)。见表3。

2.5 血清ACE、ACE2、CRP、D-dimer、LDH水平对SMPP的预测价值

由于指南[14]提出CRP、D-dimer、LDH水平升高可诊断SMPP,构建ROC曲线进一步分析ACE、ACE2、CRP、D-dimer、LDH对SMPP的预测价值。结果显示上述指标对SMPP均具有预测价值(P 均 <0.05)。利用Logistic回归模型建立联合检测的预测公式,ACE、ACE2等可进一步提高这些指标对SMPP的预测价值,其中ACE+ACE2(Logit $P = 0.515 \times ACE - 1.822 \times ACE2 + 7.945$)的AUC



注: A为不同组别中ACE质量浓度比较;B为不同组别中ACE2质量浓度比较;组间比较,*** $P<0.001$ 。

图1 健康对照组、MPP组和SMPP组的ACE、ACE2质量浓度比较

Figure 1 Comparison of ACE and ACE2 mass concentrations among healthy control, MPP and SMPP groups

表2 MPP组和SMPP组实验室检查结果比较

Table 2 Comparison of laboratory test results between MPP group and SMPP group

变量	MPP组 ($n=71$)	SMPP组 ($n=63$)	Z值	P值
WBC/ ($\times 10^9/L$)	8.20 (6.00, 9.20)	10.90 (7.60, 12.80)	-3.975	<0.001
NE%	0.62 (0.53, 0.67)	0.73 (0.65, 0.75)	-5.045	<0.001
LY%	0.30 (0.23, 0.34)	0.19 (0.15, 0.20)	5.583	<0.001
MO%	0.06 (0.05, 0.08)	0.07 (0.05, 0.09)	-0.018	0.986
CRP/ (mg/L)	3.12 (0.86, 5.66)	28.68 (18.66, 36.12)	-9.696	<0.001
SAA/ (mg/L)	16.86 (7.68, 28.20)	114.35 (43.77, 181.19)	-7.447	<0.001
PCT/ (ng/L)	0.07 (0.05, 0.09)	0.16 (0.11, 0.23)	-6.197	<0.001
IL-6/ (mg/L)	11.90 (4.41, 16.10)	25.80 (16.30, 33.23)	-5.179	<0.001
ESR/ (mm/h)	23.00 (13.00, 31.00)	40.00 (27.00, 45.00)	-5.337	<0.001
D-dimer/ ($\mu g/mL$)	0.51 (0.35, 0.64)	0.97 (0.54, 1.33)	-5.027	<0.001
LDH/ (U/L)	286.00 (254.00, 309.00)	324.00 (272.00, 392.00)	-2.822	0.005

表3 血清ACE、ACE2与实验室检查结果的相关性分析
Table 3 Correlation analysis between serum ACE, ACE2 and laboratory test results

变 量	r/r _s 值	
	ACE	ACE2
WBC 计数	0.259 ^a	-0.271 ^a
NE%	0.295 ^a	-0.312 ^a
LY%	-0.311 ^a	0.345 ^a
MO%	0.055	-0.001
CRP	0.499 ^a	-0.654 ^a
SAA	0.368 ^a	-0.460 ^a
PCT	0.295 ^a	-0.421 ^a
IL-6	0.230 ^a	-0.329 ^a
ESR	0.341 ^a	-0.306 ^a
D-dimer	0.192 ^a	-0.378 ^a
LDH	0.024	-0.301 ^a

注：^a $P < 0.05$ 。

最大。通过 DeLong 法两两比较发现，除 CRP 外，联合预测模型与单一数据的 ROC AUC 比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)，见表 4、5。ROC 曲线见图 3。

3 讨 论

MP 是引起儿童获得性肺炎的常见病原体，常在秋冬季节引起暴发和流行。大环内酯类药物为临床治疗 MPP 的一线用药^[15]。近年来，随着耐大

环内酯类 MP 的流行，儿童的 SMPP 患病率逐渐升高。SMPP 患儿病情进展快、症状重、病死率高，严重危害儿童的身体健康^[16]。但 SMPP 的诊断具有滞后性，在临床工作中常因无法及时诊断 SMPP 而导致患儿病情迁延加重，产生后遗症甚至危及患儿生命。在 RAS 中，ACE 和 ACE2 是 2 个至关重要的酶，它们在人体的肺组织、肾脏、血管内皮和肠道中广泛分布，分别通过参与 ACE/Ang II / AT1 轴和 ACE2/Ang- (1~7) /Mas 轴，在调节血压、组织纤维化、炎症反应、氧化应激等多个生理过程中扮演重要角色^[17]。ACE 作用于肾素产生 Ang II，生成的 Ang II 主要通过 AT1 受体发挥作用，引起血管收缩、促炎、增殖和氧化应激等；ACE2 作用于 Ang II 产生 Ang- (1~7)，而 Ang- (1~7) 通过结合并激活 Mas，发挥血管舒张、抗炎、抗纤维化等拮抗 ACE/Ang II /AT1 轴的作用。ACE2 主要催化 Ang II 转化为 Ang- (1~7)，从而有助于两者之间的平衡，因此它是 2 个轴的关键调节器^[18]。

ACE、ACE2 在多种肺部疾病的发生、发展中起重要作用。在多种病毒感染诱导的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 动物模型中，RAS 系统的失衡是促进 ARDS 发生和发展的重要一环，其中 ACE/Ang II /AT1 轴促进 ARDS 病情发展，而 ACE2/Ang- (1~7) /Mas 轴则能减轻 ARDS 的肺损伤，保护肺功能^[19]。

表4 血清ACE、ACE2、CRP、D-dimer、LDH水平对SMPP的预测价值
Table 4 Predictive value of serum ACE, ACE2, CRP, D-dimer, and LDH levels for SMPP

变 量	AUC	95%CI	截断值或联合公式	约登指数	灵敏度	特异度	P 值
ACE	0.864	0.799~0.929	21.44 ng/mL	0.631	0.730	0.901	<0.001
ACE2	0.964	0.938~0.989	10.51 ng/mL	0.801	0.984	0.637	<0.001
CRP	0.986	0.973~0.999	12.92 mg/L	0.875	0.889	0.986	<0.001
D-dimer	0.752	0.667~0.837	0.86 μg/mL	0.502	0.587	0.915	<0.001
LDH	0.642	0.547~0.736	318.50 U/L	0.274	0.556	0.718	0.005
ACE+ACE2	0.991	0.981~1.000	Logit $P = 0.515 \times \text{ACE} - 1.822 \times \text{ACE2} + 7.945$	0.909	0.937	0.972	<0.001
CRP+D-dimer+LDH	0.987	0.974~1.000	Logit $P = 0.607 \times \text{CRP} - 0.812 \times \text{D-dimer} + 0.008 \times \text{LDH} - 10.126$	0.877	0.905	0.972	<0.001

表5 不同指标单独及联合预测SMPP的ROC曲线下面积比较
Table 5 Comparison of area under ROC curve for single and combined prediction of SMPP by different indicators

预测指标	Z 值	标准误	P 值	AUC 差异	95%CI
ACE vs. ACE+ACE2	-3.911	0.032	<0.001	-0.127	-0.190~-0.064
ACE2 vs. ACE+ACE2	-2.546	0.011	0.010	-0.027	-0.049~-0.005
CRP vs. CRP+D-dimer+LDH	-0.525	0.002	0.599	-0.001	-0.005~0.003
D-dimer vs. CRP+D-dimer+LDH	-5.435	0.043	<0.001	-0.235	-0.319~-0.151
LDH vs. CRP+D-dimer+LDH	-7.167	0.048	<0.001	-0.346	-0.440~-0.252

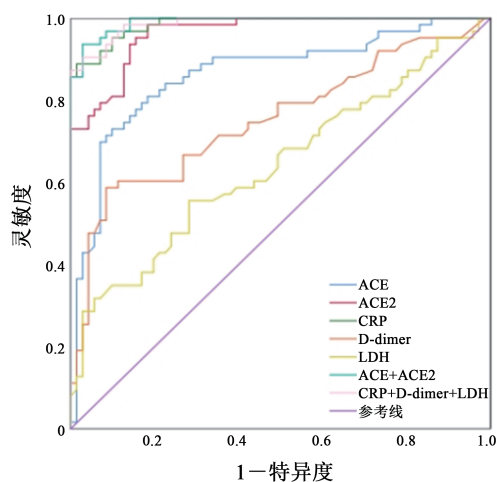


图3 不同指标单独及联合预测SMPP的ROC曲线
Figure 3 ROC curves for individual and combined prediction of SMPP using different indicators

在肺动脉高压患者中,已有临床研究证实了抑制ACE/Ang II /AT1轴或上调ACE2/Ang-(1~7)/Mas轴均能改善患者预后^[20]。Jackson等^[21]检测了318例哮喘患儿的鼻上皮细胞,结果显示在IgE水平高、特应性因子强的患儿中,ACE2的表达下调。COVID-19的相关研究显示,ACE2蛋白通过与严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)的S蛋白结合,诱导病毒包膜与细胞膜融合,导致SARS-CoV-2进入细胞并在人体内复制传播。在这一过程中,ACE2蛋白被损耗,导致体内ACE与ACE2失衡,这可能促使COVID-19患者发生炎症因子风暴^[22]。但是关于ACE与ACE2在SMPP中的研究在国内外仅有少量报道,Collins等^[23]在感染MP小鼠中给予高剂量的Ang-(1~7)后,肺泡灌洗液的中性粒细胞减少、肿瘤坏死因子- α 水平下降、巨噬细胞增多,且MP载量降低,说明Ang-(1~7)不仅能够减轻MP感染引起的炎症反应,还能抑制MP复制,对肺组织具有保护作用。

本研究显示,SMPP患儿体内ACE/Ang II /AT1轴与ACE2/Ang-(1~7)/Mas轴的失衡可能是导致病情加重的重要因素,这与Collins等^[23]研究结果一致。本研究通过比较健康对照组、MPP组、SMPP组患儿血清中ACE及ACE2的质量浓度,结果显示SMPP组ACE质量浓度高于MPP组和健康对照组,并且MPP组高于健康对照组,说明ACE质量浓度随着患儿病情的严重程度逐步升高,提示ACE与MPP的病情进展有关,此结果与Dong等^[12]的研究结果一致;ACE2质量浓度在MPP组

中最高,在SMPP组中反而降低但高于健康儿童组,推测是严重的感染使得机体消耗大量的ACE2来抵抗炎症因子的产生,导致SMPP组血清中的ACE2质量浓度低于MPP组,说明在SMPP患儿中存在更为严重的ACE与ACE2失衡。本研究同时比较了MPP组及SMPP组患儿的实验室检查指标,结果显示SMPP组患儿的CRP、D-dimer、LDH水平高于MPP组,证明SMPP组患儿比MPP组患儿产生了更加严重的炎症反应;相关性分析结果显示,ACE与炎症因子的升高呈正相关,而ACE2与炎症因子的升高呈负相关,再次说明ACE在儿童SMPP病情发生和发展中可能起促炎作用,而ACE2在儿童SMPP中可能具有抑制炎症的作用。

笔者所在课题组的前期研究证实,MP产生的社区获得性呼吸窘迫综合征毒素通过过度激活MPP患者体内NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,进而过度生成IL-1 β 、IL-18,引起MPP患者肺损伤或肺外组织损伤,最终进展为SMPP^[24]。有学者报道,ACE活化后可以激活NLRP3炎症体,引起炎症级联反应,ACE的过度表达可能导致严重的免疫炎症反应^[25]。ACE2不仅通过分解ACE活化而生成的Ang II来减少炎症细胞因子的产生和炎症的发生,而且其底物Ang-(1~7)还能够通过激活Mas受体,抑制NLRP3炎症体的活化,进一步减少炎症因子的表达,发挥抑制炎症的作用^[26-27]。本研究的结果同样证明了SMPP患儿体内过度的炎症反应以及ACE可能发挥的促炎作用和ACE2可能发挥的抑炎作用,说明ACE与ACE2失衡很可能通过影响NLRP3/IL-1 β 、IL-18通路参与SMPP的发生和发展。

目前,临床上尚缺乏能够早期预测SMPP的指标,使得SMPP诊断具有滞后性,不能及时调整SMPP患儿的治疗措施。《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)》中SMPP诊断标准新加入一条为CRP、D-dimer、LDH水平其中之一升高者即可诊断SMPP^[14]。故本研究将MPP组、SMPP组血清中的ACE、ACE2、CRP、D-dimer、LDH以及ACE+ACE2联合检测、CRP+D-dimer+LDH联合检测进行ROC曲线分析,结果表明ACE+ACE2联合检测在预测SMPP中的AUC最高,且灵敏度优于CRP+D-dimer+LDH联合检测,说明ACE与ACE2很可能是预测SMPP的良好指标,未来可能在临床应用中有重要作用。

综上所述, ACE、ACE2很可能在 SMPP 病情发生、发展中起重要作用, ACE 与 ACE2 失衡也很可能是导致病情发展的一个重要因素。其中 ACE 与 SMPP 严重的炎症反应有关, 而 ACE2 具有抑制炎症延缓 MPP 疾病进展的作用, 且两者联合检测是早期识别和预测 SMPP 的良好指标, 在未来识别 SMPP 的临床应用中可能有一定的价值。

MP 是儿科常见的呼吸道感染病原体, 但 SMPP 具体的发病机制尚未阐明。本研究分析了 ACE 与 ACE2 在 MPP 进展中的可能作用, 但是否通过影响 NLRP3/IL-1 β 、IL-18 通路参与 SMPP 的发病机制尚未明确。还有研究证明 ACE 与 TLR4 通路的激活从而引起 NF- κ B 的活化有关^[28]。MP 脂质作为潜在的 TLR4 受体配体, 诱导巨噬细胞自噬, 最终导致免疫因子的过度释放^[29]。未来可以进一步探索 ACE 与 ACE2 在 SMPP 发病机制中的具体信号通路。此外有研究表明, ACE 表达相关的等位基因表型很可能与 MPP 患儿的易感性有关^[12, 30]。这再次表明 ACE 与 ACE2 很可能参与了 SMPP 的发病, 需要后续进一步深入研究。

本研究仍有不足之处, 样本量较小, 需进一步扩大样本量验证实验结论, 且样本较为单一, 并不能说明血清 ACE、ACE2 质量浓度在早期识别 SMPP 中的特异度, 后期将扩大样本量及增加其他呼吸道病原菌感染组作对比, 使得研究更为完善。

参 考 文 献

- [1] KUMAR S, KUMAR S. *Mycoplasma pneumoniae*: among the smallest bacterial pathogens with great clinical significance in children [J]. Indian J Med Microbiol, 2023, 46: 100480. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2023.100480.
- [2] HU J, YE Y, CHEN X, et al. Insight into the pathogenic mechanism of *Mycoplasma pneumoniae* [J]. Curr Microbiol, 2022, 80 (1): 14. DOI: 10.1007/s00284-022-03103-0.
- [3] JIANG Z, LI S, ZHU C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections: pathogenesis and vaccine development [J]. Pathogens, 2021, 10 (2): 119. DOI: 10.3390/pathogens10020119.
- [4] MEYER SAUTEUR P M, BEETON M L, ULDUM S A, et al. *Mycoplasma pneumoniae* detections before and during the COVID-19 pandemic: results of a global survey, 2017 to 2021 [J]. Eur Commun Dis Bull, 2022, 27 (19): 2100746. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2100746.
- [5] MEYER SAUTEUR P M, BEETON M L, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for *Mycoplasma* and *Chlamydia* infections (ESGMAC), et al. *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions [J]. Lancet Microbe, 2024, 5 (2): e100-e101. DOI: 10.1016/s2666-5247 (23) 00344-0.
- [6] ESPOSITO S, ARGENTIERO A, GRAMEGNA A, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: a pathogen with unsolved therapeutic problems [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22 (9): 1193-1202. DOI: 10.1080/14656566.2021.1882420.
- [7] KANUGULA A K, KAUR J, BATRA J, et al. Renin-angiotensin system: updated understanding and role in physiological and pathophysiological states [J]. Cureus, 2023, 15 (6): e40725. DOI: 10.7759/cureus.40725.
- [8] LAGHLAM D, JOZWIAK M, NGUYEN L S. Renin-angiotensin-aldosterone system and immunomodulation: a state-of-the-art review [J]. Cells, 2021, 10 (7): 1767. DOI: 10.3390/cells10071767.
- [9] BIAN J, LI Z. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11 (1): 1-12. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.10.006.
- [10] EL-ARIF G, FARHAT A, KHAZAAL S, et al. The renin-angiotensin system: a key role in SARS-CoV-2-induced COVID-19 [J]. Molecules, 2021, 26 (22): 6945. DOI: 10.3390/molecules26226945.
- [11] 刘明, 夏娟, 丁薇, 等. 血管紧张素转化酶 2 及血管紧张素 II 对重症肺炎严重程度和预后的评估 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41 (15): 3196-3199. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.15.014.
- [12] LIU M, XIA J, DING W, et al. Valuation of ACE2 and Ang II for severity and prognosis of severe pneumonia [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41 (15): 3196-3199. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.15.014.
- [13] DONG Y, GAO Y, LUO C, et al. Novel functional eQTL-SNPs associated with susceptibility to *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Front Public Health, 2022, 10: 899045. DOI: 10.3389/fpubh.2022.899045.
- [14] 国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版) [J]. 传染病信息, 2023, 36 (4): 291-297. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.04.002.
- [15] National Health Commission of PRC. Diagnosis and treatment guidelines for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children (2023 edition) [J]. Infect Dis Inf, 2023, 36 (4): 291-297. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.04.002.
- [16] ABOUZEID H, ALKHOLY U M, ABDOU M A, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in Egyptian children with CAP: a case-control study [J]. Pediatr Pulmonol, 2017, 52 (12): 1592-1598. DOI: 10.1002/ppul.23886.
- [17] TSAI T A, TSAI C K, KUO K C, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54 (4): 557-565. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.10.002.
- [18] TONG L, HUANG S, ZHENG C, et al. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management [J]. J Clin Med, 2022, 11 (10): 2824. DOI: 10.3390/jcm11102824.

- [17] VERANO-BRAGA T, MARTINS A L V, MOTTA-SANTOS D, et al. ACE2 in the renin-angiotensin system [J]. Clin Sci, 2020, 134 (23): 3063-3078. DOI: 10.1042/CS20200478.
- [18] BALAKUMAR P, JAGADEESH G. The renin-angiotensin-aldosterone system: a century-old diversified system with several therapeutic avenues [J]. Pharmacol Res, 2021, 174: 105929. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105929.
- [19] GAO Y L, DU Y, ZHANG C, et al. Role of renin-angiotensin system in acute lung injury caused by viral infection [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 3715-3725. DOI: 10.2147/IDR.S265718.
- [20] ZHANG F, CHEN A, PAN Y, et al. Research progress on pulmonary arterial hypertension and the role of the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin- (1-7) -mas axis in pulmonary arterial hypertension [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(2): 363-370. DOI: 10.1007/s10557-020-07114-6.
- [21] JACKSON D J, BUSSE W W, BACHARIER L B, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146 (1): 203-206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
- [22] GUSEV E, SARAPULTSEV A, SOLOMATINA L, et al. SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19 [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (3): 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716.
- [23] COLLINS K L, YOUNIS U S, TANYARATSRISAKUL S, et al. Angiotensin- (1-7) peptide hormone reduces inflammation and pathogen burden during *Mycoplasma pneumoniae* infection in mice [J]. Pharmaceutics, 2021, 13 (10): 1614. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101614.
- [24] 曹囡囡, 黄莉, 焦琼杰, 等. 基于 NLRP3/IL-1 β 、IL-18 通路探讨 CARDS Tx 在儿童重症肺炎支原体肺炎中的作用 [J]. 医学研究杂志, 2023, 52 (1): 61-65. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.015.
- [25] KHURANA V, GOSWAMI B. Angiotensin converting enzyme (ACE) [J]. Clin Chim Acta, 2022, 524: 113-122. DOI: 10.1016/j.cca.2021.10.029.
- [26] DANG R, YANG M, CUI C, et al. Activation of angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7) /mas receptor axis triggers autophagy and suppresses microglia proinflammatory polarization via forkhead box class O1 signaling [J]. Aging Cell, 2021, 20 (10): e13480. DOI: 10.1111/ace1.13480.
- [27] WU Y, YANG X, JU Y, et al. Fraxinol attenuates LPS-induced acute lung injury by equilibrating ACE-Ang II-AT1R and ACE2-Ang (1-7) -mas and inhibiting NLRP3 [J]. Pharm Biol, 2022, 60 (1): 979-989. DOI: 10.1080/13880209.2022.2067571.
- [28] YE R, LIU Z. ACE2 exhibits protective effects against LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the LPS-TLR4 pathway [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 113: 104350. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104350.
- [29] LUO H, HE J, QIN L, et al. *Mycoplasma pneumoniae* lipids license TLR-4 for activation of NLRP3 inflammasome and autophagy to evoke a proinflammatory response [J]. Clin Exp Immunol, 2021, 203 (1): 66-79. DOI: 10.1111/cei.13510.
- [30] ZHAO J, ZHANG W, SHEN L, et al. Association of the ACE, GSTM1, IL-6, NOS3, and CYP1A1 polymorphisms with susceptibility of *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Chinese children [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (15): e6642. DOI: 10.1097/MD.0000000000006642.

(责任编辑: 林燕薇)