

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.01.018

◆ 论著 ◆

# 支原体感染对川崎病患儿血清炎症因子水平及冠状动脉损害的影响

李金玲<sup>1</sup>, 骆盼<sup>2</sup>, 司朝辉<sup>3</sup>

(沧州市中心医院, 1. 儿三科; 2. CT室; 3. 检验科, 河北 沧州 061000)

**【摘要】目的:** 分析肺炎支原体(MP)感染对川崎病(KD)患儿血清炎症因子水平及冠状动脉损害(CAL)的影响。**方法:** 根据是否合并MP感染, 将102例KD患儿分为感染组( $n=36$ )和未感染组( $n=66$ )。对比分析两组患儿的年龄、性别、发热天数及入院时的主要临床症状、常规实验室检查。对两组患儿的血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平进行检测和对比; 观察比较两组患儿CAL发生率。**结果:** 感染组患儿的白细胞计数和血小板计数高于未感染组( $P < 0.05$ ); 感染组患儿的血清IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平均高于未感染组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。感染组患儿的CAL发生率高于未感染组( $P < 0.05$ )。**结论:** 与未合并MP感染的患儿相比较, KD合并MP感染患儿的血清促炎因子表达明显上调, CAL发生率显著升高, MP感染介导的炎症反应加剧可能与CAL具有关联性。

**【关键词】** 肺炎支原体; 川崎病; 炎症因子; 冠状动脉损害

**【中图分类号】** R725.4 **【文献标志码】** A

## The effects of mycoplasma infection on the serum inflammatory factors and the coronary artery lesions in children with Kawasaki disease

LI Jin-ling<sup>1</sup>, LUO Pan<sup>2</sup>, SI Zhao-hui<sup>3</sup>

(1. Department of Pediatrics; 2. CT room; 3. Department of Laboratory, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the effects of Mycoplasma pneumoniae (MP) infection on the serum inflammatory factors and the coronary artery lesions (CAL) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods:** 102 children with KD were selected as the study subjects and divided into the infection group ( $n=36$ ) and the uninfected group ( $n=66$ ) according to whether they were combined with MP infection. The age, the gender, the fever days, the main clinical symptoms and the routine laboratory examination results between the subjects in the two groups were compared. The serum levels of IL-6, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  were measured and compared between the subjects in the two groups. The incidence of CAL was observed and compared between the subjects in the two groups. **Results:** The white blood cell count and the platelet count of the children in the infected group were higher than those of the uninfected group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum levels of IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- $\alpha$  of the children in the infected group were higher than those in the uninfected group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of CAL of the children in the infected group was higher than that in the uninfected group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with the children excluded of MP infection, the expressions of the serum pro-inflammatory factors in the children with KD complicated with MP infection were significantly up-regulated and the incidence of CAL increases significantly. The aggravation of inflammatory response mediated by MP infection may be related to CAL.

**【Key words】** Mycoplasma pneumoniae; Kawasaki disease; Inflammatory factors; Coronary artery lesions

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种急性全身性中小血管炎性综合征, 多发于5岁以下儿童。目前, 全世界已有超过60个国家报道了KD病例<sup>[1]</sup>。KD具有自限性病程, 仅少数患儿在急性期可出现涉及多个器官的严重临床表现, 但经过正确诊断和积极治疗后, 多数患儿预后较好<sup>[2]</sup>。KD的主要危

害是其导致的冠状动脉损害(coronary artery lesions, CAL)。根据相关统计数据, 未经治疗的KD患儿的CAL发生率可达15%~25%<sup>[3-4]</sup>, 主要表现为冠状动脉扩张(coronary artery dilation, CAD)、冠状动脉瘤(coronary artery aneurysms, CAA), 少数伴有冠状动脉的狭窄、闭塞或血栓形成, 严重者可导致心肌

基金项目: 河北省沧州市重点研发计划指导项目(172302040)

作者简介: 李金玲(1983-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: lijingling@sina.com

梗死或猝死。目前,临床上主要应用大剂量静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)联合大剂量阿司匹林降低患儿的CAL发生率,但有10%~20%的患儿对初次IVIG治疗抵抗导致CAL发生风险较高<sup>[5-6]</sup>。KD已成为发达国家后天性儿童心脏病的主要原因<sup>[7]</sup>,但其确切的发病机制至今尚未完全阐明。近年来,虽然相继出现了再次应用IVIG、糖皮质激素、IL-1受体拮抗剂等新型治疗方案,但仍然不能显著降低患者的CAL发生率<sup>[8]</sup>,故对于KD合并CAL的病理机制进行深入研究和分析对于指导临床治疗具有重要的意义。KD患儿合并肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)在临床上比较常见,相关研究<sup>[9]</sup>已证实了MP能够影响KD患儿的免疫功能指标,但对于患儿CAL发生率的影响仍存在争议<sup>[10]</sup>。炎症细胞的激活和大量炎症因子的表达是患儿心血管并发症的重要原因之一,而针对MP对于KD患儿炎症因子表达水平影响的研究比较缺乏。基于上述研究现状,本课题组针对MP感染对KD患儿血清炎症因子水平及CAL的影响进行了分析。现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至2018年12月在沧州市中心医院儿科住院治疗且满足入选条件的102例KD患儿作为研究对象。根据是否合并MP感染将患儿分为感染组( $n=36$ )和未感染组( $n=66$ ),对其血清炎症因子的表达水平进行检测和比较。

纳入标准:所有纳入患儿均符合日本川崎病研究组修订的诊断标准<sup>[11]</sup>,具体标准为:发热 $\geq 5$  d且满足以下5项中4项或以上:(1)双侧眼球出现结膜充血;(2)口唇和口腔出现口唇红、杨梅舌、弥漫性口腔及咽部黏膜充血等改变;(3)出现多形性皮疹;(4)四肢末端出现硬性水肿、掌跖及指趾端红斑、甲床皮肤移行处膜样脱皮等改变;(5)颈部出现淋巴结肿大。若不足4项而超声心动图检出冠脉病变也可诊断为典型川崎病。所有患儿均在医院接受治疗直到出院,其监护人均签署知情同意书并自愿参与本研究,患儿的临床资料完整。本研究通过医学伦理委员会审核。

排除标准:合并恶性肿瘤、血液疾病、自身免疫疾病或免疫缺陷症、重要器官功能不全或发育畸形的患儿;入组前1个月内有应用糖皮质激素或免疫调节剂史、手术史、重大创伤史的患儿;入组前有服用抗MP药物史的患儿。

感染诊断标准:MP感染的诊断参照《实用临床儿科学》中的MP感染诊断标准<sup>[12]</sup>,即血清MP特异性免疫球蛋白M(immunoglobulin M, MP-IgM)阳性。

### 1.2 观察指标

1.2.1 临床特征调查 对两组患儿的年龄、性别、发热天数及入院时的主要临床症状、常规实验室检查结果进行对比。

1.2.2 血清炎症因子检测 于入院次日、接受治疗前采集两组患儿的空腹外周静脉血样本4 mL,在室温下静置2 h后以3 000 r/min离心15 min,以微量取样器吸取500  $\mu$ L血清样本置于-80  $^{\circ}$ C冰箱中保存待测。采用双夹心酶联免疫吸附法对血清白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 水平进行检测,检测试剂盒均购自美国R&D system公司,操作步骤均严格按照试剂盒使用说明书。CAL评价:于入院次日、接受治疗前对两组患儿进行心脏彩色多普勒超声检查,对舒张期冠状动脉主干及其分支近端内径进行检测,并对冠状动脉狭窄、栓塞、血栓形成等进行检测。CAL的诊断参考《川崎病专题讨论会专家共识》<sup>[11]</sup>和《川崎病诊断指南(第5版)》<sup>[13]</sup>,具体标准为:(1)CAD诊断标准:冠状动脉内径超过相邻节段内径的1.5倍;(2)CAA诊断标准:冠状动脉扩张段的内径超过相邻段内径的1.5倍且内径超过4 mm;(3)冠状动脉狭窄、栓塞诊断标准:冠状动脉出现内径缩小、管壁回声不规则、出现连续无回声区或中断。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,正态计量数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用[ $n(\%)$ ]表示,两组独立,正态,方差齐资料组间比较采用 $t$ 检验;样本率的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿临床特征比较

两组患儿年龄、性别构成、发热天数及主要临床症状的比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。在常规实验室指标方面,感染组患儿的白细胞计数和血小板计数高于未感染组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组患儿其它指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患儿血清炎症因子水平比较

感染组患儿的血清IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平平均高于未感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组患儿临床特征比较( $\bar{x} \pm s$ )

临床特征	感染组(n=36)	未感染组(n=66)	$\chi^2/t$ 值	P值
年龄(岁)	1.87±1.37	1.95±1.53	0.262	0.741
性别(男/女)	25/11	42/24		0.555
发热天数(d)	10.03±2.39	9.68±3.12	0.585	0.417
C反应蛋白(mg/L)	62.28±37.75	64.45±46.37	0.241	0.755
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	13.06±4.56	10.69±5.18	2.301	0.038
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	6.54±5.16	6.33±5.23	0.195	0.806
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	4.06±2.13	3.99±1.98	0.166	0.837
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	532.77±125.39	419.95±107.67	4.769	0.001
白蛋白(g/L)	35.08±4.92	36.22±5.04	1.101	0.072
总胆汁酸( $\mu\text{mol/L}$ )	14.03±8.81	13.84±8.75	0.105	0.896
红细胞沉降率(mm/h)	52.25±20.16	50.76±24.45	0.312	0.691
谷丙转氨酶(U/L)	50.06±37.85	50.59±39.53	0.066	0.936
结膜充血(是/否)	27/9	46/20	0.322	0.570
口唇潮红(是/否)	24/12	41/25	0.208	0.648
杨梅舌(是/否)	20/16	33/33	0.288	0.591
咽充血(是/否)	28/8	48/18	0.313	0.576
多形性皮疹(是/否)	21/15	35/31	0.365	0.607
手足硬肿(是/否)	10/26	16/50	0.153	0.695
指(趾)端脱皮(是/否)	15/21	23/43	0.463	0.496
肛周脱皮(是/否)	19/17	32/34	0.172	0.679
颈淋巴结肿大(是/否)	24/12	38/28	0.808	0.369

表2 两组患儿血清炎症因子水平的比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

炎症因子	感染组(n=36)	未感染组(n=66)	$\chi^2/t$ 值	P值
IL-6	65.56±11.24	58.09±10.45	3.359	0.002
IL-8	36.65±18.42	17.75±14.86	5.632	<0.001
IL-10	15.68±2.15	10.68±2.84	9.213	<0.001
TNF- $\alpha$	32.26±9.06	18.56±9.73	6.960	<0.001

### 2.3 两组患儿 CAL 发生情况的比较

在纳入患儿中,共有 29 例发生 CAL,发生率为 28.43%,其中,CAD 23 例,CAA 6 例,发生率分别为 22.55% 和 5.88%;未检出冠状动脉狭窄、栓塞、血栓形成病例。感染组患儿的 CAL 发生率高于未感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),CAD 和 CAA 的发生率高于未感染组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表3 两组患儿 CAL 发生情况比较[n(%)]

类别	感染组(n=36)	未感染组(n=66)	$\chi^2$ 值	P值
CAL	15(41.67)	14(21.21)	4.790	0.029
CAD	11(30.56)	12(18.18)	2.042	0.153
CAA	4(11.11)	2(3.03)	-	0.181

注:-采用 Fisher 精确概率法。

## 3 讨论

本研究结果显示,与未合并 MP 感染的 KD 患者比较,KD 合并 MP 感染患者仅表现为白细胞计数

和血小板计数两项指标的升高,而临床症状、其他实验室常规指标及红细胞沉降率、C 反应蛋白等感染指标未见显著的差异。近年来,研究<sup>[14-15]</sup>报道了发生在 KD 患儿的 MP 感染并不能引起差异性的临床表现,这与本研究结果一致。但这些研究也报道了 MP 会导致红细胞沉降率、C 反应蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值等感染标志物的升高,这与本研究结果有差异。产生这一差异的原因可能与选取的研究对象的病程、严重程度、并发症情况和合并感染情况有关,如果这些报道中选取的研究对象急性期病情较重或同时存在细菌性感染,就可观察到这些感染标志物的显著升高。

KD 合并 MP 感染患儿的血清促炎因子呈现高表达,这提示了 MP 感染可提升 KD 患儿的炎症反应水平,加剧炎症对患儿器官和组织的损害。在近年来的研究中,缺乏相关研究报道,但其它的研究<sup>[16-17]</sup>结果显示,KD 患者的外周血免疫细胞亚群、免疫球蛋白、补体及炎症因子均会出现紊乱,这些指标水平会随着治疗的实施和疾病的转归而发生变化。而 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$  等炎症因子的过表达参与了 KD 的病理进程,并与血管炎症损害有关<sup>[18-19]</sup>。这些研究结果提示了血清炎症因子水平能够在一定程度上反映 KD 的病情,本研究认为,MP 感染导致 KD 患儿炎症因子表达上调的主要原因是患儿机体对于 MP 感染的免疫应答进一步促进了免疫细胞释放促炎因子,这是病原微生物感染和原发炎症损害相叠加的结果。

本研究结果还显示,KD 合并 MP 感染患儿的 CAL 发生率较高,但未见 CAD 或 CAA 单项发生率的升高。近年来,关于 MP 感染对 KD 患儿 CAL 风险影响的评价研究较多,但结果并不一致,有研究<sup>[20]</sup>报道了 KD 患儿 CAL 的发生与 MP 感染具有相关性,与本研究一致,但也有研究<sup>[21]</sup>仅报道了 KD 合并 MP 感染患儿的 CAD 发生率出现了升高。本研究组认为,这种差异的产生可能与样本量的不足有关,也可能与不同种类 CAL 的损害机制和程度差异有关,因此,还需要进一步扩大样本或采用多中心研究予以讨论。本研究指出 KD 合并 MP 感染患儿 CAL 发生率的升高,可能与此类患儿炎症损害程度较重有关。KD 是一种由免疫紊乱导致的全身性血管炎,患儿机体中出现的 B 细胞活化、抗内皮细胞抗体产生等免疫功能紊乱,这些病理变化会激活免疫细胞和内皮细胞表达更多的促炎因子及多种黏附分子,成为血管炎发生的始动环节,并在血管炎性损伤的发展和 CAL 的产生中发挥着重要的作用<sup>[22]</sup>。相关临床研究<sup>[23]</sup>也证实,KD 患儿外周血中

多种炎症因子的表达水平与 CAL 的发生具有相关性,而在针对儿童人群的研究<sup>[23]</sup>结果显示,MP 感染可导致儿童炎症因子水平的明显上调,其机制涉及多种炎症信号通路,正如前文所述,MP 感染提升了 KD 患儿的血清炎症因子水平,这可能是导致 KD 合并 MP 感染患儿 CAL 高发的重要原因。

综上所述,与未合并 MP 感染的患儿相比较, KD 合并 MP 感染患儿的血清促炎因子表达明显上调, CAL 发生率显著升高, MP 感染介导的炎症反应加剧可能与 CAL 具有关联性。

#### 参考文献

- [1] 杜忠东,陈笑征. 川崎病的诊断与治疗—川崎病流行病学研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(8):565-569.
- [2] Hara T, Nakashima Y, Sakai Y, et al. Kawasaki disease: a matter of innate immunity[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 186(2):134-143.
- [3] Rached-D'Astous S, Boukas I, Fournier A, et al. Coronary Artery Dilatation in Viral Myocarditis Mimics Coronary Artery Findings in Kawasaki Disease[J]. Pediatr Cardiol, 2016, 37(6):1148-1152.
- [4] Tian J, Lv HT, An XJ, et al. Endothelial microparticles induce vascular endothelial cell injury in children with Kawasaki disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(9):1814-1818.
- [5] Adler AC, Kodavatiganti R. Kawasaki disease and giant coronary artery aneurysms: the role of echocardiography from diagnosis through follow-up[J]. Echocardiography, 2016, 33(8):1245-1250.
- [6] Ochi M. Review: surgical treatment of giant coronary aneurysms in pediatric patients with Kawasaki disease[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 66(3):121-129.
- [7] 王雷,夏焱. 超声心动图在川崎病诊断、治疗及长期随访中的应用进展 2017 年 AHA 指南的解读[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2019, 16(3):161-165.
- [8] McCrindle BW, Cifra B. The role of echocardiography in Kawasaki disease[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(1):50-55.
- [9] Kang SJ, Kim NS. Association of Toll-like receptor 2-positive monocytes with coronary artery lesions and treatment nonresponse in Kawasaki disease[J]. Korean J Pediatr, 2017, 60(7):208-215.
- [10] Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(1):31-35.
- [11] Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, et al. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease[J]. Circulation, 2001, 103(2):335-336.
- [12] 李炳照,湛建祥,赵家彬,等. 实用临床儿科学[M]. 北京:科技文献出版社,2009,11:161-168.
- [13] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition)[J]. Pediatr Int, 2005, 47(2):232-234.
- [14] 蒋秀芳,任常军,朱舒,等. 川崎病患者肺炎支原体感染的临床指征及特点[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(1):96-98.
- [15] 王晓华,赵建美. 肺炎支原体感染对川崎病患儿的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(12):69-73.
- [16] 汪燕,鲁利群,贺静,等. 川崎病患者炎症因子和免疫功能指标检测的临床意义[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(1):4-7.
- [17] 钱颖,王有成,方晓丹,等. 大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患者 T 淋巴细胞亚群、血管内皮因子、炎症因子水平的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(3):454-456.
- [18] Tian J, An X, Niu L. Correlation between NF- $\kappa$ B signal pathway-mediated caspase-4 activation and Kawasaki disease[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6):3333-3336.
- [19] Si F, Wu Y, Gao F, et al. Relationship between IL-27 and coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease[J]. Clin Exp Med, 2017, 17(4):451-457.
- [20] Teraura H, Kotani K, Minami T, et al. The serum concentration of soluble interleukin-2 receptor in patients with Kawasaki disease[J]. Ann Clin Biochem, 2017, 54(2):209-213.
- [21] 蓝莹,陈洋,熊越华,等. 川崎病患者肺炎支原体感染的临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14):3311-3314.
- [22] Huang YH, Lo MH, Cai XY, et al. Epigenetic hypomethylation and upregulation of NLR4 and NLRP12 in Kawasaki disease[J]. Oncotarget, 2018, 9(27):18939-18948.
- [23] 张新艳,何婷,凌加云,等. 川崎病患者急性期 IL-38 和 IL-1 $\beta$  水平及其临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(7):543-548.

(收稿日期:2019-08-11)

学术编辑:王建军)