

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.06.08

❖ 论著 ❖

# 病毒性肺炎并发急性呼吸窘迫综合征患儿树突状细胞和细胞因子水平及临床意义

樊慧峰<sup>1,3</sup>, 卢秉泰<sup>2</sup>, 陶建平<sup>3</sup>, 李甜<sup>3</sup>, 卢根<sup>1</sup>, 黄莉<sup>3</sup>

(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心, 1. 呼吸科; 2. 儿科研究所; 3. PICU, 广东 广州 510120)

**【摘要】目的:** 分析病毒性肺炎并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患儿血浆及肺泡灌洗液中(BALF)树突状细胞数量和TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 及IL-1 $\beta$ 等炎症因子水平。**方法:** 病毒性肺炎并发ARDS患儿分为轻中度组和重度组, 每组各15例, 并选取同期10名健康儿童作为对照组, 采用流式细胞仪检测3组儿童血浆及患儿急性期BALF中的树突状细胞数量、炎症因子水平。**结果:** (1) 重度患儿热程长, 炎症指标C-反应蛋白(CRP)高于轻中度患儿( $P < 0.05$ )。 (2) 重度患儿血浆中浆细胞样树突状细胞(pDC)数量较轻中度患儿及对照组明显降低( $P < 0.05$ ); BALF中pDC和cDC数量较外周血增高( $P < 0.05$ ); 重度患儿的cDC/pDC比值在外周血和BALF中都高于轻中度患儿( $P < 0.05$ )。 (3) ARDS患儿外周血中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1较对照组水平增高, 而IL-4、IFN- $\gamma$ 明显降低( $P < 0.05$ ); 与外周血比较, 患儿BALF中IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-1明显增高( $P < 0.05$ )。 (4) 重度患儿的外周血中IL-6、TNF- $\alpha$ 水平较轻中度患儿明显升高, 而在BALF中IL-17、IL-6水平较轻中度患儿升高( $P < 0.05$ )。**结论:** 病毒性肺炎并发ARDS患儿免疫应答期间树突状细胞及IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-1水平在肺部的过表达, 表明树突状细胞及这些因子可能参与了局部炎性免疫反应发病机制。

**【关键词】** 病毒性肺炎; 儿童; 急性呼吸窘迫综合征; 树突状细胞; 细胞因子

**【中图分类号】** R446.6 **【文献标志码】** A

## Clinical significance of dendritic cell and cytokines in children with virus infection induced acute respiratory distress syndrome

FAN Hui-feng<sup>1,3</sup>, LU Bing-tai<sup>2</sup>, TAO Jian-ping<sup>3</sup>, LI Tian<sup>3</sup>, LU Gen<sup>1</sup>, HUANG Li<sup>3</sup>

(1. Department of Respiratory; 2. Institute of Paediatrics; 3. PICU, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the amount of dendritic cells (DCs) and the the levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL-1 $\beta$  in plasma and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in children with viral pneumonia with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods:** Children with viral pneumonia complicated with ARDS were divided into mild to moderate group and severe group, with 15 cases in each group, 10 healthy children were selected as control group. The number of DCs and the levels of cytokines in plasma and BALF in these patients were examined by flow cytometry techniques. **Results:** The duration of fever, inflammatory index C-reactive protein (CRP) in severe cases were significantly higher than those of mild to moderate cases ( $P < 0.05$ ). The number of plasma like dendritic cells (pDCs) in severe children was significantly lower than that in mild and moderate children and control group ( $P < 0.05$ ). The number of pDC and cDC in BALF was higher than that in peripheral blood ( $P < 0.05$ ). The ratio of CDC/PDC in severe children was higher than that in mild to moderate children in peripheral blood and BALF ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and MCP-1 in peripheral blood of ARDS children were higher than those in the control group, while IL-4 and IFN- $\gamma$  were significantly reduced ( $P < 0.05$ ). Compared with the peripheral blood, the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and MCP-1 in BALF were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in severe cases were higher than those in mild to moderate cases in plasma ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-17 and IL-6 in severe cases were higher than those in mild to moderate cases in BALF ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Overexpression of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1 and amount of DCs in lung during immune response can suggest that DCs and these cytokine may be involved in the local inflammatory immune response and pathogenesis of viral pneumonia with ARDS.

**【Key words】** Viral pneumonia; Children; Acute respiratory distress syndrome; Dendritic cells; Cytokine

基金项目: 广东省科技厅基金项目(2014A020212470)

作者简介: 樊慧峰(1982-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: sonny-000@163.com

通信作者: 黄莉。E-mail: huangli7525@163.com

病毒(尤其呼吸道病毒)是社区获得性肺炎的重要病原,近年来病毒性肺炎发病率呈逐步上升趋势<sup>[1-2]</sup>,病毒感染所致的呼吸道炎症在婴幼儿和儿童中的临床症状往往比成年人更为严重。重症患儿病情进展迅速,很快发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和多器官功能障碍。一项 Meta 分析<sup>[3]</sup>指出,国内外 PICU 的 ARDS 发生率为 1%~4%,病死率为 22%~65%,儿科 ARDS 群体病死率约为 24%。ARDS 是以肺泡上皮和肺毛细血管内皮损伤为主要病理生理改变的临床综合征。低氧血症,肺部弥漫性双侧浸润经常伴有肺水肿,肺顺应性降低和肺功能残留能力降低是 ARDS 的特征<sup>[4-5]</sup>。ARDS 发病机制错综复杂,其中肺部的免疫调节失控是其发生发展的主要原因。

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是机体功能最为强大的抗原提呈细胞,具有独特的激发初次免疫应答的能力<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7-8]</sup>表明,在 ARDS 早期的炎症免疫反应中,DC 可在肺部聚集和分化成熟,继而可通过加强肺内中性粒细胞的浸润和活化 Th1 型免疫反应,启动和放大 ARDS 早期炎症反应的级联,发挥重要作用。而中性粒细胞的激活与促炎介质及趋化因子密切相关。本研究拟通过观察儿童病毒性肺炎并发 ARDS 患儿急性期外周血和肺泡灌洗液 DCs 亚群分布及相关细胞因子水平的变化,初步探讨 DCs 及这些细胞因子表达谱在病毒性肺炎并发 ARDS 肺损伤中的免疫调控机制及临床意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 12 月至 2018 年 12 月在广州市妇女儿童医疗中心 PICU 住院的 30 例病毒性肺炎并发 ARDS 患儿作为研究对象。所有患儿进行相关病原学包括血和(或)痰培养,呼吸道病毒(流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒、博卡病毒和偏肺病毒)、肺炎支原体、衣原体咽拭子荧光 PCR 检测和(或)血清/肺泡灌洗液抗体,深部真菌两项等检查。其中男性 18 例,女性 12 例。

### 1.2 诊断标准

ARDS 诊断标准参照 2015 年 PARDS 标准<sup>[9]</sup>: (1)除外围生期相关性肺疾病 0~14 岁的患儿;(2)发病时间:病因明确的损害发生在 7 d 以内;(3)无法完全用心衰或液体超负荷来解释的呼吸衰竭;(4)胸部影像学发现与肺实质疾病一致的新发浸润影。排除标准:慢性肺部疾病,严重先天性心血管、肾脏和肝脏等疾病,有明确合并细菌、真菌感染依据

和免疫缺陷患儿,收集标本前应用过糖皮质激素患儿。根据患儿氧合情况分为轻中度组和重度组(轻度 ARDS:  $4 < OI < 8$ ,  $5 < OSI < 7.5$ ; 中度 ARDS:  $8 < OI < 16$ ,  $7.5 < OSI < 12.3$ ; 重度 ARDS:  $OI > 16$ ,  $OSI > 12.3$ ), 每组各 15 例。注:  $OI$ (氧合指数) =  $[\text{FiO}_2 \times \text{平均气道压}(\text{Paw}) \times 100] / \text{PaO}_2$ 。血氧饱和度指数(OSI) =  $[\text{FiO}_2 \times \text{Paw} \times 100] / \text{SPO}_2$ 。同时选取 10 名同期健康儿童作为对照组。3 组备检儿童性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )

### 1.3 研究方法

1.3.1 经支气管镜取肺泡灌洗液 所有患儿入院第 2 天在中度镇静和局部麻醉下进行气管插管下行支气管镜肺泡灌洗术。肺泡灌洗液收集部位在病变受累最明显部位(通过肺部影像学和/或镜下病变部位最严重肺段)并使用先加热至体温(37℃)的无菌生理盐水进行支气管肺泡灌洗。灌洗量根据患儿的体重(3~5 mL/kg)。肺泡灌洗液回收送检(回收量超过 40% 为合格)。所有患儿监护人均签署支气管镜操作知情同意书。

1.3.2 树突状细胞亚型 cDC 和 pDC 测定 cDC 细胞定义为 CD45 + HLA-DR + CD14-CD16-CD11c +, pDC 定义为 CD45 + HLA-DR + CD14-CD16-CD123 + CD304(BDCA4) +。外周血样品通过 Ficoll Pague PLUS( GE, 17544203) 法提取外周血单个核细胞(PBMCs), PBS(Hyclone, MF1110) 缓冲液洗涤两次后流式抗体染色 30 min 后, 使用流式细胞仪 BD Aria II(Becton-Dickinson, BD 公司) 进行分析。肺泡灌洗液样品首先通过双层纱布过滤, PBS 洗涤两次后染色并上机分析。本实验采用的流式抗体均采购于 Biolegend 公司。具体的抗体名称与货号为: CD4-PE \* Dazzle594(368530), HLADR-BV421(301636), CD11c-FITC(301603), CD14-BV785(301840), CD16-BV650(302042), CD123-BV510(306032), CD304(BDCA4)-BV650(354508)。

1.3.3 细胞因子测定 使用美国 Bio-Rad 公司提供的“Bio-Plex Pro Human Cytokine plex Assay kit”试剂盒(Biorad, M500KCAF0Y), 采用流式细胞术测定细胞因子在血浆及肺泡灌洗液中的含量, 细胞因子检测和数据分析系统为 Bio-plex 200 系统(Biorad 公司), 具体步骤为首先在遮光 96 孔板加入反应磁珠, 洗板 2 次; 然后加入样品(血浆样品 1:3 稀释, 灌洗液样品不稀释)与磁珠孵育 30 min, 洗板 3 次; 再加入检测 2 抗体孵育 30 min, 洗板 3 次; 然后加入显示抗体孵育 15 min, 洗板 3 次; 最后上机读数。

### 1.4 统计学分析

利用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。经

剔除极端值和正态性检验后,研究指标呈非正态分布。非正态分布的计量资料以中位数(区间)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以率表示,两组间比较采用 Fisher's 确切概率法检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

30 例 ARDS 患儿中,男性 18 例,女性 12 例;年龄 3 ~ 55 个月,中位数 14 个月。对照组中,男性 5 例,女性 5 例;年龄 6 ~ 48 个月,中位数 36 个月。根据病情严重程度,将 30 例患儿分为轻中度组和重度组,每组各 15 例。3 组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。患儿的临床特征见表 1。两组的发热时间、累及器官数量比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重度 ARDS 患儿的高敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)、乳酸脱氢酶和乳酸水平明显升高,高于轻中度患儿( $P < 0.05$ )。机械通气下重度 ARDS 患儿机械通气时间长于轻中度 ARDS 患儿,呼吸机参数吸入氧浓度、平均气道压高于轻中度 ARDS 患儿( $P < 0.001$ ),死亡率高于轻中度 ARDS 患儿( $P < 0.05$ )。两组呼吸道感染病原以腺病毒最为多见,其次是流感病毒和呼吸道合胞病毒。见图 1。

表 1 病毒性肺炎并发 ARDS 患儿临床特征

临床特征	轻中度组(n=15)	重度组(n=15)	P 值
人口学特征			
年龄(月)	14(3~48)	15(3~55)	0.798
男性[n(%)]	8(53.3)	10(66.7)	0.653
临床表现			
发热时长(d)	5(1~11)	10(6~15)	0.001
器官受累个数(个)	1(1~2)	3(2~4)	0.001
实验室检查			
WBC( $\times 10^9/L$ )(5~12)	8.19(3.7~18.9)	8.67(1.3~20.4)	0.535
Hs-CRP(mg/L)( $< 5$ )	13.41(4.3~26.4)	34.08(15.3~72.1)	0.001
LDH(U/L)(159~322)	462(246~789)	664(401~1026)	0.026
LAC(mmol/L)( $< 2$ )	1.4(0.6~2.7)	2.8(1.5~4.3)	0.005
OI	8.5(4.7~14.4)	25.6(17.5~32.5)	$< 0.001$
机械通气情况			
机械通气时间(d)	12(8~16)	20(14~27)	0.00
吸氧浓度(%)	48(40~60)	75(60~100)	$< 0.001$
MAP(mmHg)	15(14~18)	24(18~28)	$< 0.001$
PEEP(mmHg)	7(5~12)	10(8~15)	0.014
高频通气[n(%)]	0(0)	6(40.00)	0.017
ECMO 治疗[n(%)]	0(0)	2(13.33)	0.483
死亡率[n(%)]	0(0)	5(33.33)	0.042

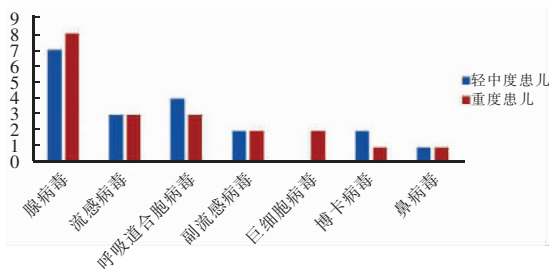


图 1 病毒性肺炎并发 ARDS 患儿诊断时病原学分布

病毒性肺炎并发急性呼吸窘迫综合征患儿无论是轻中重症还是重症引起的病原常见的前三位是腺病毒、呼吸道合胞病毒肺炎和流感病毒(部分患儿是混合感染)。

### 2.2 病毒性肺炎并发不同严重程度 ARDS 与对照组外周血和 BALF 中树突细胞亚型分布

病毒性肺炎并发不同严重程度 ARDS 与对照组外周血和 BALF 中树突细胞亚型(cDC 与 pDC)数量分布见图 2。结果显示,病毒性肺炎并发重度 ARDS 患儿血浆中 pDC 数量较轻中度 ARDS 患儿及对照组明显降低( $P < 0.05$ );ARDS 患儿 BALF 中 pDC 数量较外周血增高,在重度 ARDS 患儿中增高更为明显( $P < 0.05$ );病毒性肺炎并发重度 ARDS 患儿血浆 cDC 数量与轻中度 ARDS 患儿和健康对照组无明显差异;而 ARDS 患儿 BALF 中 cDC 数量较血浆明显增高( $P < 0.05$ );重度 ARDS 患儿的 cDC/pDC 比值在外周血和 BALF 中都明显高于轻中度 ARDS 患儿( $P < 0.05$ )。

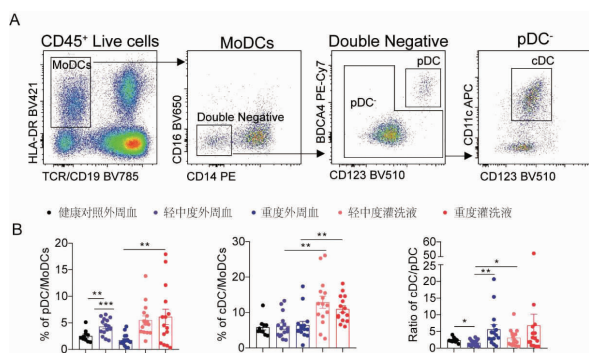


图 2 外周血和肺泡灌洗样品中 cDC 与 pDC 含量分析示意图

A.流式图;B.统计图

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ , 显示重度 ARDS 患儿血浆中 pDC 数量较轻中度患儿及对照组明显降低;重度 ARDS 患儿血浆 cDC 数量与轻中度患儿和健康对照组无明显差异;BALF 中 pDC 和 cDC 数量较血浆明显增高;重度 ARDS 患儿的 cDC/pDC 比值在外周血和 BALF 中都明显高于轻中度患儿。

### 2.3 病毒性肺炎所致 ARDS 患儿细胞因子比较

病毒所致 ARDS 患儿外周血中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 较对照组水平增高,而 IL-4、IFN- $\gamma$  明显降低( $P < 0.05$ );与外周血比较,ARDS 患儿肺泡灌洗液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、

MCP-1 明显增高 ( $P < 0.05$ ), 结果见图 3。

### 2.4 病毒性肺炎伴不同严重程度 ARDS 患儿细胞因子比较

在重度 ARDS 患儿的外周血中 IL-6、TNF- $\alpha$  水

平较轻度患儿明显升高,而在 BALF 中 IL-17、IL-6 水平较轻度 ARDS 患儿升高 ( $P < 0.05$ ), 结果见图 4。

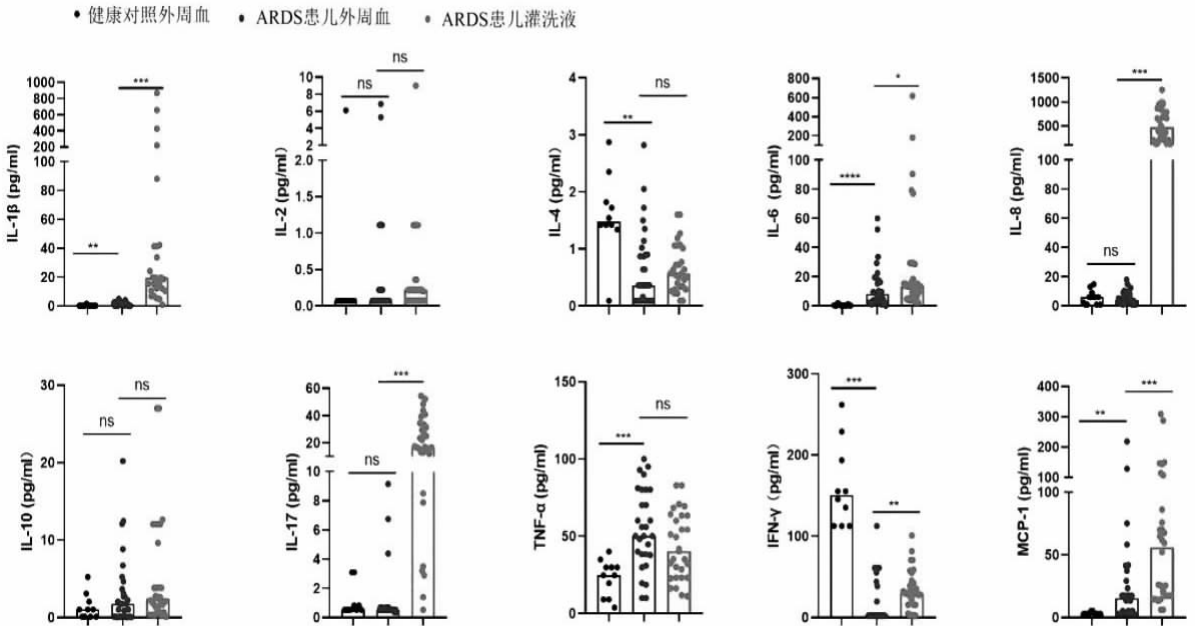


图 3 病毒性肺炎并发 ARDS 患儿细胞因子比较

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ , 显示病毒所致 ARDS 患儿外周血中 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 较健康对照组水平增高, 而 IL-4, IFN- $\gamma$  明显降低; 与外周血比较, ARDS 患儿肺泡灌洗液中 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1 明显增高 ( $P < 0.05$ )。

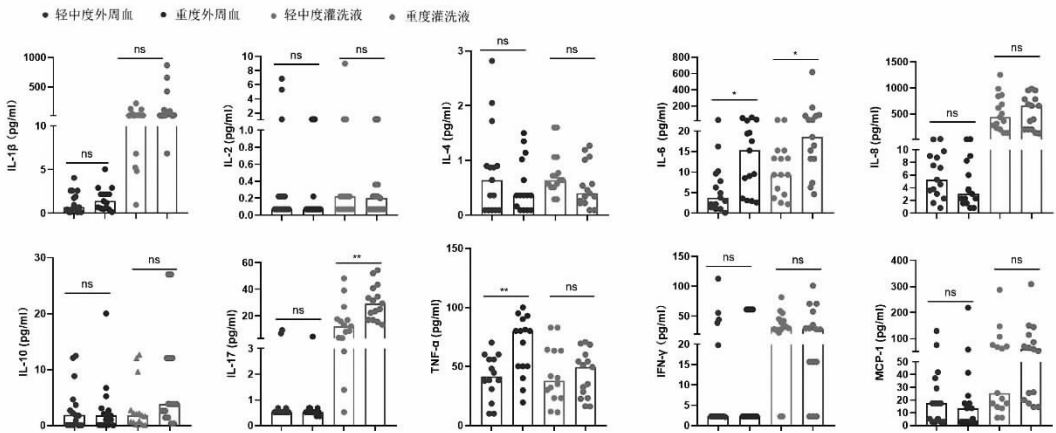


图 4 病毒性肺炎伴不同严重程度 ARDS 患儿细胞因子比较

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ , 显示重度 ARDS 患儿的外周血中 IL-6, TNF- $\alpha$  水平较轻度患儿明显升高, 而在 BALF 中 IL-17, IL-6 水平较轻度患儿升高。

## 3 讨论

重症儿童病毒性肺炎发病急, 病情迅速进展, 容易产生严重并发症, 如急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)。重症病毒性肺炎是 5 岁以下中国儿童肺炎死亡的主要原因<sup>[10-11]</sup>。ARDS 以急性非心源性肺水肿和顽固性低氧血症为主要临床表现。炎症反应失控所导致的弥漫性肺泡损伤是该病的主要病理特征<sup>[4,12]</sup>。肺泡-毛细血管

屏障受到损害, 导致间质和肺泡形成水肿, 气体交换受到损害, 出现呼吸衰竭以及多器官功能障碍等。从本组病毒感染所致 ARDS 患儿病原学分析, 虽然后期多会合并细菌感染, 早期导致 ARDS 最常见的病原为腺病毒, 其次是流感病毒和呼吸道合胞病毒。这些病毒都是经呼吸道传播, 值得儿科重症医师关注。同时, 患儿也有一些疱疹病毒比如巨细胞病毒肺部感染亦可导致婴幼儿 ARDS。从病毒感染所致 ARDS 的临床资料显示, 重度 ARDS 患儿病程较轻

中度 ARDS 患儿长, Hs-CRP、乳酸脱氢酶及乳酸水平升高明显。机械通气下重度 ARDS 患儿机械通气时间长于轻中度 ARDS 患儿,呼吸机参数平均气道压、呼气末正压高于轻中度 ARDS 患儿。部分重度 ARDS 患儿使用高频通气和体外膜肺治疗,死亡率高于轻中度 ARDS 患儿。ARDS 的具体发病机制还不清楚,目前认为炎症细胞的激活和炎性介质的释放在 ARDS 的发生发展中起关键作用<sup>[13]</sup>。病毒感染肺组织细胞(主要包括支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞及粘膜下细胞)除了直接引起细胞溶解坏死外,同时激活免疫应答反应<sup>[14]</sup>。感染引起免疫细胞激活及细胞因子的产生在肺组织损伤的发病机制中起重要作用。

DCs 是功能最强大的专职抗原提呈细胞。在免疫炎症网络中担当着中心作用,是构成免疫微环境的重要组分和免疫前哨细胞<sup>[6,15]</sup>。DCs 广泛分布于机体各组织,在启动和调节免疫应答反应中发挥关键性作用。根据来源和表型的不同,DCs 分为两个亚群,即常规树突状细胞(conventional dendritic cell, cDC)和浆细胞样树突状细胞(plasmoloid dendritic cell, pDC)两大类,cDC 来自于骨髓样前体细胞,而 pDC 起源于淋巴样前体细胞。研究<sup>[7,16]</sup>发现,DCs 在介导 ARDS 炎症反应中发挥重要的作用,疾病时两个亚群数量功能和对肺部炎症反应的影响也不同。本研究结果显示,重度 ARDS 患儿血浆中 pDC 数量较轻中度 ARDS 患儿及对照组明显降低;而在 BALF 中 pDC 数量较外周血明显增高,在重度 ARDS 患儿中增高更为明显。pDC 在肺中被诱导和激活,并通过调节肺单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的产生在促炎性单核细胞募集中起抑制作用<sup>[17]</sup>。同时,pDC 可以通过分泌 IFN- $\alpha$  直接参与或通过激活其他细胞群间接参与介导肺内的抗病毒反应<sup>[18]</sup>。结果还显示,重度 ARDS 患儿血浆中 cDC 数量与轻中度患儿和对照组无统计学差异,而 ARDS 患儿 BALF 中 cDC 数量也较外周血 cDC 数量明显增高,cDC 经研究证实通过从肺泡上皮内基底层迁移到淋巴结,诱导 CD8 + T 细胞对病毒的免疫应答<sup>[19]</sup>,从而启动和活化了 ARDS 早期肺部炎症反应。而 DCs 的两亚型 pDC 和 cDC 数量在重度患儿和轻度患儿外周血和 BALF 中表达有差异,提示两者可能均参与了全身及肺内炎症反应启动活化。即不仅维持和增强局部免疫应答,而且还调节这种应答,介导炎性反应。从 DCs 两亚型的比例来分析结果,重度 ARDS 患儿的 cDC/pDC 比值在外周血和 BALF 中都明显高于轻中度患儿。可能机制是在外界侵袭因素的作用下,cDC 数量急剧增加,在肺部聚集和分化成

熟;继而可通过加强肺内中性粒细胞的浸润和活化启动和放大 ARDS 早期炎症反应的级联,进而影响肺部促炎/抗炎细胞因子产生和肺部免疫微环境,导致肺局部免疫微环境向 Th1 漂移,最终导致肺损伤的发生和发展。

嗜中性粒细胞在介导 ARDS 中起重要作用,中性粒细胞的激活是与促炎介质(如 TNF、IL-1 $\beta$  和 IL-6)及趋化因子(如 IL-8 和单核细胞趋化蛋白(MCP)-1)密切相关<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,病毒性肺炎并发 ARDS 患儿血浆中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 较对照组水平增高,在重度 ARDS 患儿中 IL-6、TNF- $\alpha$  较轻中度水平增高,说明在病毒性肺炎并发 ARDS 状态下这些细胞因子合成及释放增多,可能参与了病毒感染所致 ARDS 的发病机制。TNF- $\alpha$  能促进活化的多形核细胞(PMN)的吞噬能力,促进多形核中性白细胞脱颗粒和释放溶酶体,产生大量脂质代谢产物,引起微血管血栓形成,加速 ARDS 的病情进展<sup>[13,21]</sup>。因此,检测外周血 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平可评估病毒性肺炎并发 ARDS 的严重程度。在 BALF 中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-1 水平也明显升高。说明这些细胞因子可在免疫过程中可能参与了有效的抗病毒免疫。其中 IL-17、IL-6 水平在重度 ARDS 患儿中高于轻中度 ARDS 患儿,表明与病毒性肺炎并发 ARDS 的严重程度相关。IL-6 在肺部通过加强肺内中性粒细胞的浸润中性粒细胞的激活。在免疫反应中发挥重要作用。能够较为客观地反映该病肺组织局部损伤的程度。有研究报道临床上可根据血 IL-6 水平大概判断 ARDS 的预后<sup>[12,22]</sup>。IL-17 同样可促进中性粒细胞在肺部和气道炎症部位的聚集和激活,IL-17 还能作用于特定的细胞,具有诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  表达的能力。起到放大或调节适应性免疫的作用<sup>[23-24]</sup>。因此,IL-17 对 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达的协同诱导构成了肺部感染期间的正反馈回路。

本研究结果显示,病毒性肺炎并发 ARDS 患儿免疫应答期间 DCs 及 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 等水平在肺部的过表达,表明树突状细胞以及这些炎症因子可能参与了局部炎性免疫反应,并与病毒性肺炎并发 ARDS 的发病机制有关。该结果为急性肺损伤提供更多的理论依据,并为发展药物作用靶点提供新的思路,以更好地控制病毒性肺炎并发急性肺损伤的发生发展。由于样本量较少,缺乏治疗前后对照,在未来仍需要进一步的研究来证实。

#### 参考文献

[1] Leung AK, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia

- in Children[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2018, 12(2):136-144.
- [2] Diaz A, Barria P, Niederman M, *et al.* Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients in Chile: The Increasing Prevalence of Respiratory Viruses Among Classic Pathogens[J]. *Chest*, 2007, 131(3):779-787.
- [3] Bellani G, Laffey JG, Pham T, *et al.* Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):788-800.
- [4] Kneyber MC, Markhorst DG. Management of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Different Perspective[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(12):3191-3192.
- [5] Matthay MA, McAuley DF, Ware LB. Clinical Trials in Acute Respiratory Distress Syndrome: Challenges and Opportunities[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(6):524-534.
- [6] Steinman RM. Decisions About Dendritic Cells: Past, Present, and Future[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30(1):1-22.
- [7] Novak N, Bieber T. Dendritic cells as regulators of immunity and tolerance[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(2 Suppl):S370-S374.
- [8] de Heer H, Hammad H, Lambrecht B, *et al.* Dendritic cell subsets and immune regulation in the lung[J]. *Semin Immunol*, 2005, 17(4):295-303.
- [9] Khemani R, Smith L, Zimmerman J, *et al.* Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5):S23-S40.
- [10] Wang H, Zheng Y, Deng J, *et al.* Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China[J]. *Viol J*, 2016, Doi:10.1186/s12985-016-0493-7.
- [11] Song P, Theodoratou E, Li X, *et al.* Causes of death in children younger than five years in China in 2015: an updated analysis[J]. *J Glob Health*, 2016, Doi:10.7189/jogh.06.020802.
- [12] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute Lung Injury: A Clinical and Molecular Review[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4):345-350.
- [13] Puneet P, Moochhala S, Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(1):L3-L15.
- [14] Phung T, Suzuki T, Phan P, *et al.* Pathogen Screening and Prognostic Factors in Children With Severe ARDS of Pulmonary Origin[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(11):1469-1477.
- [15] Randolph GJ, Ochando J, Partida-Sanchez S. Migration of dendritic Cell subsets and their precursors[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26:293-316.
- [16] 邹丽娟, 刘艾然, 张曦文, 等. 调节性树突状细胞在急性呼吸窘迫综合征免疫治疗中的应用[J]. *中华重症医学电子杂志* 2016, 2(2):123-126.
- [17] Venet F, Huang X, Chung CS, *et al.* Plasma egyptoid dendritic cells control lung inflammation and monocyte recruitment in indirect acute lung injury in mice[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(2):764-773.
- [18] Rahmatpanah F, Agrawal S, Jaiswal N, *et al.* Airway epithelial cells prime plasmacytoid dendritic cells to respond to pathogens via secretion of growth factors[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(1):77-84.
- [19] Kim TH, Lee HK. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection[J]. *Immune Netw*, 2014, 14(3):128-137.
- [20] Perl M, Neira JL, Venet F, *et al.* Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2011, 5(1):115-126.
- [21] 王海燕. 细胞因子和炎症介质在急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2014, 7(6):83-86.
- [22] Lederer W, Stichlberger M, Hausdorfer J. Alveolar Neopterin, Procalcitonin, and IL-6 in Relation to Serum Levels and Severity of Lung Injury in ARDS[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(9):e213-e215.
- [23] Kim BS, Park YJ, Chung Y. Targeting IL-17 in autoimmunity and inflammation[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(11):1537-1547.
- [24] Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, *et al.* Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction[J]. *Immunity*, 2008, 29(4):628-636.

(收稿日期:2020-07-10)

学术编辑:王建军)