

儿童肺炎支原体肺炎伴喘息的相关研究

江迪 杨柳 张嘉雪 孙鹏*

承德医学院附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11850

[摘要] 儿童肺炎支原体肺炎是呼吸系统系统常见的疾病,其中感染支原体后喘息症状患儿越来越多,基于此,本文全面综述了其相关研究,着重深入探讨发病机制,旨在为临床提供更全面、深入的理论依据,让大家对这疾病有更深入的了解,助力提升对该疾病的诊疗水平。

[关键词] 儿童; 支原体肺炎; 喘息; 发病机制

中图分类号: R563.1 文献标识码: A

A study related to Mycoplasma pneumoniae pneumonia with wheezing in children

Di Jiang Liu Yang Jiaxue Zhang Peng Sun*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia is a common disease of the respiratory system, Mycoplasma is a hot topic of pathogenic bacteria in recent years. This paper comprehensively reviews its related research, focusing on in-depth discussion of the pathogenesis, aiming to provide a more comprehensive and in-depth theoretical basis for the clinic, so that we have a more in-depth understanding of the disease, and help to improve the diagnosis and treatment level of the disease.

[Key words] children; mycoplasma pneumoniae; wheezing; pathogenesis

引起儿童社区获得性肺炎的一个重要病原体是肺炎支原体(Mycoplasma pneumoniae, MP),它是一种具有特殊性质的微生物,既不被归类为细菌,也非病毒。近年来,随着检测技术的快速进步,病原体检测得到了更广泛的应用,这使得对肺炎支原体肺炎的病原诊断变得更加高效,逐渐发现部分儿童会出现喘息现象,这促使人们对这种疾病有了新的理解。有研究发现,儿童肺炎与支原体感染之间存在密切联系。尤其是在疾病的急性发作期,喘息的发生率约为40%,而若未接受药物治疗则可能上升至50%。因此,支原体感染被认为是导致儿童肺炎喘息的一个主要风险因素^[1-3]。与年龄相关的易感基因型是导致肺炎支原体感染患者的主要因素之一^[4]。有研究发现,支气管哮喘的形成可能与肺炎支原体的感染存在一定关联,约12%的儿童在首次被诊断为支气管哮喘时,通过病原学检测发现了肺炎支原体的存在^[2,5];特别是在疾病的急性阶段,症状表现为刺激性干咳和喘息,部分严重病例可能会转变为支气管哮喘^[6]。研究发现^[7],支原体的感染会促使多种细胞及因子的释放,这是一种导致气道反应性增强的关键因素。据文献指出,支原体感染在婴幼儿中逐渐成为导致死亡的一个重要因素^[8]。对儿童支原体肺炎发病机制的深入研究显示,喘息作为这一机制产生的表现,对于提升人们对该疾病的认识和治疗措施的制定具有重要的参考价值。

1 发病机制

1.1 MP的直接损伤

肺炎支原体在感染后通过呼吸道的传播至气道,并且附着于气道上皮细胞^[9]。有研究指出,肺炎支原体释放的社区获得性呼吸窘迫综合征毒素(CARDS)能与宿主细胞的SP-A受体特异结合,随后在网格蛋白的帮助下迅速被内化。随着肺炎支原体附着于宿主细胞,它会通过微管进入细胞内部,并释放过氧化氢及超氧阴离子,导致气道上皮细胞发生氧化应激。此外,支原体也会抑制宿主内部过氧化氢酶的活性,从而降低过氧化物的降解能力,使得宿主细胞对于有害物质的氧分子更为敏感,具有一定的细胞毒性。而在气道炎症中,涉及的细胞类型包括T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞及气道上皮细胞等。这些炎症细胞在被激活后,释放了大量的炎症因子,如白细胞介素4和13等,同时不同细胞因子之间的相互作用会进一步刺激炎症介质的释放,例如组胺和白三烯,从而使气道炎症的程度加剧^[10,11]。导致喘息的因素与支气管哮喘的发生机制存在相似之处,例如气道的炎症反应、气道的高度敏感性、支气管收缩及气道的重塑过程。气道高反应性是指气道粘膜的上皮细胞对外界刺激表现出异常强烈的反应,诸如变应原、寒冷、运动、物理及化学刺激,还有上呼吸道感染等均可能成为诱因。气道的高度敏感性产生于炎性细胞与气道结构细胞共同释放的炎性因子,例如细胞因子、组胺和白三烯等,这些因子能够

引发支气管平滑肌的收缩,进而导致气道反应性增强。呼吸系统的高反应是导致哮喘的关键因素之一。气道的炎症反应或神经调节功能异常是支气管发生痉挛的基础,活化的炎性细胞释放大量的炎症因子,例如组胺、前列腺素E₂、白三烯及局部释放的神经肽等,这些物质以及神经反射均可导致气道平滑肌的收缩。各种刺激因素都能刺激这个过程。如接触过敏原、呼吸道感染等。气道重塑的形成源于持续的气道炎症刺激,长期的炎症导致气道上皮组织受损,反复的损伤与修复过程使得气道结构发生显著变化,像是基底膜和平滑肌细胞层遭到破坏,细胞间的基质不断增加,各类炎症细胞释放的因子也是促成气道结构重建的重要因素。气道黏膜中的多种炎症细胞,如嗜酸性粒细胞、肥大细胞和巨噬细胞,能够通过促进纤维细胞的迁移和增殖、以及分泌成纤维细胞的生长促进因子等方式参与气道的重塑与纤维化过程。气道上皮细胞的损伤及随后的修复过程以及生长因子的释放,都会促成气道的重塑现象。其中呼吸上皮细胞在呼吸修复中起着重要作用。

2 宿主异常的免疫应答反应

2.1 固有免疫

固有免疫反应是人类最原始的防御机制,它构成了抵御外来威胁的首要屏障,且没有特异性。该机制涉及多个细胞类型,主要包括单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突细胞、肥大细胞以及嗜酸性粒细胞。这些细胞通过识别病原体和非自体抗原的受体,相互作用,从而引发一系列非特异性的免疫反应。

2.2 细胞免疫

细胞免疫反应是由T细胞主导的,初级的未被抗原激活的CD4⁺T细胞称为Th0细胞,这些细胞在受细胞因子的刺激后能够转化为多种细胞类型,包括Th1、Th2、调节性T细胞(Treg)和Th17等不同亚群。临床研究显示,MP感染后Th1与Th2细胞的比例会出现失调,此时Th2细胞所分泌的细胞因子(如IL-4、IL-5、IL-6等)会占据主导地位^[12],进而导致细胞免疫的混乱。Th1细胞则以产生干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和IL-2等因子为主,能够增强NK细胞与CTL的细胞毒性,进而清除病变的细胞。Th2细胞则主要释放IL-4、IL-5、IL-10以及IL-13等细胞因子,促进抗体生成,以抵御外源性病原体的侵袭。IL-4是一种由Th2细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞分泌的细胞因子,被视为免疫系统中至关重要的Th2细胞因子,在炎症反应中具有关键作用。它能够促进B细胞的增殖,并激活IgE的合成^[13]。进一步研究表明^[14],CARDS TX能够提升动物肺部促炎因子的表达,其中包括IL-12、IFN- γ 和TNF- α ,这暗示着Th1细胞在MP引起的免疫反应中扮演了重要角色。因此可以推断,MP感染后,IL-4作为一种特异性诱导因子,促进了IgE的产生,进而引发I型过敏反应,并刺激嗜酸性粒细胞分泌粘液^[15],这导致气道对刺激物的反应性增强,从而促进哮喘的发生。Queiroz、陈等研究小组通过观察发现,多个IL-33及其ST2受体的等位基因位点与哮喘的发病和进展有紧密联系^[16,17]。当Th17和Treg细胞之间的比例失去平衡后,两者在其发育过程中相互制约,导致在免疫反应和炎症中发

挥截然相反的功能。Th17细胞分泌促进炎症的IL-17,而Treg细胞则主要起源于胸腺,以IL-10为主要产物,旨在抑制Th17细胞的炎症作用^[18]。可见,Th17细胞在疾病进程中扮演着病理作用,而Treg细胞则提供了保护机制。两者之间存在着脆弱的动态平衡,一旦这种平衡遭到破坏,可能导致机体陷入炎症状态。研究进一步表明MPP的细胞免疫功能失调与Th1/Th2、Th17/Treg的比例失衡有关。有研究显示^[19],CARDS TX能够促进动物体内因子的表达上升,包括IL-12、IFN- γ 和TNF- α ,这提示Th1细胞在由MP引起的免疫反应中扮演了关键角色。研究表明^[20],在分析不同病程的MPP患者血清及支气管肺泡灌洗液中的IL-4和IFN- γ 水平后,发现病程初期(约1周内)以IFN- γ 的上升为主,而在1-2周后则以IL-4的增高为主要特征,这表明机体内免疫反应经历了由Th1细胞占主导转向Th2细胞占主导的变化。

2.3 体液免疫

体液免疫在机体中扮演着重要角色,MP感染能够诱导机体产生多种免疫抗体,包括IgM、IgG、IgE和IgA。然而,其免疫清除的能力却有限,这可能导致MP感染的慢性化^[21]。研究表明,在MPP患者中,外周血中的IgM、IgA和IgG抗体的水平与疾病的严重程度存在明显的正相关关系^[22]。在疾病发生后的7天,IgM可以被检测到,通常在21至42天时达到其最高水平,而IgG一般在IgM合成后约14天出现,并且其持续的时间通常相对较长^[23]。有研究指出,1岁儿童的IgM水平与成年人的几乎相当^[24]。研究指出,气道黏膜中可以发现大量的分泌型IgA,显然,它在体液免疫中对抗炎症发挥了重要作用。IgG是一种相对较晚出现于机体的免疫抗体,儿童在幼年时期IGG水平缓慢上升,通常在学龄前可达到成人的水平,因此IGG的显著增加往往提示了过去的感染情况。在支气管哮喘等疾病中,IgE的表达水平通常较高,这种情况通常与嗜酸性粒细胞的活跃释放相关。研究显示,重症肺炎支原体肺炎(SMPP)患者的血清中,IgA、IgM、IgG的水平明显高于那些轻症患者。这一现象暗示了体液免疫系统的异常与病情的严重存在关联,病情越重的患者体内的抗体水平就越高^[25]。

3 总结与展望

儿童肺炎支原体肺炎由肺炎支原体引起,伴随喘息的症状是儿童常见的呼吸道疾病,其在病理机制、诊断方式及治疗策略方面均已获得显著进展。对于该病的成因理解已从直接的感染和免疫损伤,进一步延伸至气道重建的层面。此外,诊断手段也在不断丰富与精细,治疗策略则日益优化。抗生素的耐药现象是一个难以避免的话题,特别是肺炎支原体相关的常用大环内酯类药物,尤其是针对其独特的无细胞壁结构,如阿奇霉素和红霉素等,其应用或许会转向四环素类药物。早期对病情发展进行准确评估,尤其是识别那些高风险可能发展为重症或导致长期肺功能受损的儿童群体,仍然是一个亟需解决的挑战;尽管已有研究探讨了支原体感染与儿童哮喘等长期气道疾病之间的关系,但仍需进一步的研究来深化理解。应对肺炎支原体的致病机制进行更深入的分子和细胞层面的分析,以便发现新的治疗

方案。在临床研究中,应进行多中心的广泛调查,以改善诊断的流程。与此同时,应积极探索新型抗菌治疗方案,以对抗药性带来的挑战。另外,对患儿进行长期观察也是必要的,需重点关注其肺部功能以及生长与发育的情况,并且制定针对性的干预措施,以保障儿童的健康。

[参考文献]

[1]Rehman S U,Day J,Afshar B, et al. Molecular exploration for *Mycoplasma amphoriforme*, *Mycoplasma fermentans* and *Ureaplasma* spp. in patient samples previously investigated for *Mycoplasma pneumoniae* infection[J].*Clinical Microbiology and Infection*,2021,27(11):1697.e1–1697.e5.

[2]Biagi C,Cavallo A,Rocca A,et al.Pulmonary and extrapulmonary manifestations in hospitalized children with *Mycoplasma pneumoniae* infection[J].*Microorganisms*,2021,9(12):2553.

[3]Wu T H, Wang N M, Liu F C, et al. Macrolide resistance, clinical features, and cytokine profiles in Taiwanese children with *Mycoplasma pneumoniae* infection[C]//*Open Forum Infectious Diseases*. US: Oxford University Press,2021,8(9):ofab416.

[4]李晖.北京地区急性呼吸道感染病例肺炎支原体流行病学特征研究及其对策[J].*抗感染药学*,2019,16(12):2118–2121.

[5]Kumar S,Roy R D,Sethi G R,et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma in children[J]. *Tropical Doctor*, 2019, 49(2):117–119.

[6]罗声琼,何志慧.儿童肺炎支原体感染相关喘息临床治疗研究[J].*儿科药学杂志*,2019,25(02):9–13.

[7]那颖,于少飞.肺炎支原体感染引起儿童气道高反应性的研究进展[J].*内蒙古医学杂志*,2022,54(07):836–839+843.

[8]Chi H, Huang YC, Liu CC, et al. Characteristics and etiology of hospitalized pediatric community-acquired pneumonia in Taiwan[J].*Journal of the Formosan Medical Association*,2020(08):223–226.

[9]Kannan T R,Provenzano D,Wright J R,et al.Identification and characterization of human surfactant protein A binding protein of *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Infection and immunity*, 2005,73(5):2828–2834

[10]Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma.*J Allergy Clin Immunol*.2010Jun;125(6):1178–87;quiz 1188–9.

[11]Leigh R,Proud D.Modulation of epithelial biology by rhinovirus infection:role in inflammatory airway diseases[J].*Future Virology*,2011,6(3):375386.

[12]Yang M,Meng F,Gao M,et al.Cytokine signatures associate with disease severity in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Scientific reports*, 2019, 9(1): 17853.

[13]LAMBRECHT BN, HAMDAD H, FAHY JV. The Cytokines of Asthma[J].*Immuniyt*,2019,50(4):975–991

[14]Hardy R D, Coalson J J, Peters J, et al. Analysis of pulmonary inflammation and function in the mouse and baboon after exposure to *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin[J]. *PLoS one*,2009,4(10):e7562.

[15]Massey O,Suphioglu C.Recent advances in the inhibition of the IL-4 cytokine pathway for the treatment of allergen-induced asthma[J].*International Journal of Molecular Sciences*,2021,22(24):13655.

[16]QUEIROZ G A, COSTA R S, ALCANTARA – NEVES N M, et al. IL33 and IL1RL1 Variants are Associated with Asthma and Atopy in a Brazilian Population [J]. *Int J Immunogenet*, 2017, 44(2):51–61.

[17]CHEN J, ZHANG J, HU H, et al. Polymorphisms of RAD50, IL33 and IL1RL1 Are Associated with Atopic Asthma in Chinese Population[J].*Tissue Antigens*,2015,86(6):443–447.

[18]VISWANATHAN M, SIEGARIZ A M,MOOS M K, et al. Outcomes of Maternal Weight Gain[J].*Evidence Report/Technology Assessment*,2008,168(68):1765–1772.

[19]Hardy R D, Coalson J J, Peters J, et al. Analysis of pulmonary inflammation and function in the mouse and baboon after exposure to *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin[J]. *PLoS one*,2009,4(10):7562

[20]Guo H, He Z, Li M, et al. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J].*Journal of infection and chemotherapy:official journal of the Japan Society of Chemotherapy*,2016,22(3):162–166.

[21]Dumke R, Jacobs E. Antibody Response to *Mycoplasma pneumoniae*:Protection of Host and Influence on Outbreaks?[J]. *Frontiers in microbiology*,2016,7:39.

[22]Yang J,Zhao H,Yuan H, et al. Prevalence and association of *Mycoplasma* infection in the development of coronary artery disease[J].*Brazilian Journal of Biology*,2021,83:246385.

[23]Atkinson T P,Waite K B.*Mycoplasma pneumoniae* Infections in Childhood[J]. *The Pediatric infectious disease journal*, 2014,33(1):92–94.

[24]张从敏,魏金铠,朱晓静,等.小儿肺炎的免疫学机制研究进展[J].*世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*,2020,20(29):90–91.

[25]Diplomatico M, Gicchino M F, Ametrano O, et al. A case of urticarial vasculitis in a female patient with lupus: *Mycoplasma pneumoniae* infection or lupus reactivation?[J]. *Rheumatology international*,2017,37(5):837–840.

作者简介:

江迪(1994—),男,汉族,江西上饶人,研究生在读,研究方向:呼吸系统。