

论著·临床研究

支气管肺泡灌洗液 YKL-40 与肺炎支原体肺炎 患儿气道损害的相关性

黄丽林 李容汉 黎静 陈华佳 彭淑梅

(广东省妇幼保健院儿科, 广东 广州 510010)

[摘要] **目的** 探讨支气管肺泡灌洗液 (BALF) YKL-40 与肺炎支原体肺炎 (MPP) 患儿气道损害之间的相关性。**方法** 选取 60 例 MPP 患儿为 MPP 组, 12 例支气管异物患儿作为对照组。根据影像学表现将 MPP 组分为 3 个亚组: 斑片状影 ($n=34$)、肺实变 ($n=19$)、毛玻璃样变 ($n=7$); 根据支气管镜下表现分为 3 个亚组: 黏膜充血水肿 ($n=38$)、黏液性分泌物 ($n=18$)、塑型性支气管炎 ($n=4$)。分析 MPP 患儿的临床表现、实验室检查特点, 检测 MPP 患儿 BALF 的 YKL-40 表达水平。**结果** MPP 组血清乳酸脱氢酶、BALF YKL-40 水平高于对照组 ($P<0.05$)。肺实变亚组血清 C-反应蛋白及乳酸脱氢酶水平高于斑片状影亚组 ($P<0.05$), 肺实变亚组和毛玻璃样变亚组 BALF YKL-40 高于斑片状影亚组 ($P<0.05$); 塑型性支气管炎亚组 BALF YKL-40 均高于黏膜充血水肿亚组、黏液性分泌物亚组 ($P<0.05$); 黏液性分泌物亚组、塑型性支气管炎亚组气促比例高于黏膜充血水肿亚组 ($P<0.05$); 塑型性支气管炎亚组血清 C-反应蛋白、乳酸脱氢酶水平高于黏膜充血水肿亚组 ($P<0.05$)。**结论** BALF YKL-40 与 MPP 患儿气道损害相关, 且与疾病严重程度有关。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(12): 1188-1192]

[关键词] 肺炎支原体肺炎; YKL-40; 支气管肺泡灌洗液; 气道损害; 儿童

Association of YKL-40 in bronchoalveolar lavage fluid with airway damage in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

HUANG Li-Lin, LI Rong-Han, LI Jing, CHEN Hua-Jia, PENG Shu-Mei. Department of Pediatrics, Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou 510010, China (Peng S-M, Email: pengsm2010@163.com)

Abstract: Objective To investigate the association of YKL-40 in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) with airway damage in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MPP). **Methods** A total of 60 children with MPP who were admitted to the hospital were enrolled as the MPP group, and 12 children with bronchial foreign bodies were enrolled as the control group. According to the imaging findings, the MPP group was further divided into 3 subgroups: pulmonary patchy shadow ($n=34$), pulmonary consolidation ($n=19$) and pulmonary ground-glass opacity ($n=7$). According to the bronchoscopic findings, the MPP group was further divided into 3 subgroups: mucosal congestion/edema ($n=38$), mucous secretion ($n=18$) and plastic bronchitis ($n=4$). The clinical manifestations and laboratory characteristics of the children with MPP were analyzed, the expression of YKL-40 in BALF was measured. **Results** The MPP group had significantly higher levels of serum lactate dehydrogenase and BALF YKL-40 than the control group ($P<0.05$). The pulmonary consolidation subgroup had significantly higher levels of serum C-reactive protein and lactate dehydrogenase than the pulmonary patchy shadow subgroup ($P<0.05$), and the pulmonary consolidation and pulmonary ground-glass opacity subgroups had a significantly higher level of BALF YKL-40 than the pulmonary patchy shadow subgroup ($P<0.05$). The plastic bronchitis subgroup had a significantly higher level of BALF YKL-40 than the mucous secretion and mucosal congestion/edema subgroups ($P<0.05$). The mucous secretion and plastic bronchitis subgroups had a significantly higher proportion of children with shortness of breath than the mucosal congestion/edema subgroup ($P<0.05$). The plastic bronchitis subgroup had significantly higher serum levels of C-reactive protein and

[收稿日期] 2019-07-22; [接受日期] 2019-09-27

[基金项目] 广东省医学科学技术研究基金 (A2018009)。

[作者简介] 黄丽林, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 彭淑梅, 女, 主任医师。Email: pengsm2010@163.com。

lactate dehydrogenase than the mucosal congestion/edema subgroup ($P<0.05$). **Conclusions** The level of BALF YKL-40 is associated with airway damage and disease severity in children with MPP.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(12): 1188-1192]

Key words: Mycoplasma pneumoniae pneumonia; YKL-40; Bronchoalveolar lavage fluid; Airway damage; Child

肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是学龄前儿童常见的社区获得性肺炎之一, 经大环内酯类药物规范治疗, 一般预后良好^[1]。但难治性和重症 MPP 报道逐渐增多, 可致坏死性肺炎、胸腔积液、气胸等危及生命的并发症。目前临床上尚无特异性的分子标志物可评估 MPP 气道黏膜损害及临床预后。多种免疫细胞及呼吸道上皮细胞可分泌细胞因子 YKL-40 (又称 Chi3L1), 其可调节适应性 Th2 免疫反应, 有助于组织增生修复并可限制病原体扩散^[2]。有研究显示 YKL-40 在重症肺炎的血清和支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 表达升高并与病情严重程度有关, 也有报道发现 YKL-40 与哮喘和婴幼儿喘息性疾病的气道高反应性相关^[3-5], 这提示 YKL-40 可能与气道损害相关。目前尚无 BALF YKL-40 与 MPP 气道损害相关的报道, 本研究旨在探讨 MPP 患儿 BALF YKL-40 水平与气道损害的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选择 2019 年 1~6 月我院收治的 60 例符合 MPP 诊断标准的患儿为研究对象。MPP 诊断标准为临床上有肺炎的表现或影像学改变, 结合肺炎支原体 (MP) 病原学检查 [MP 急性感染: 双份血清 (间隔 2 周) 恢复期抗体滴度上升 4 倍或下降至原来的 1/4 或 MP-IgM 滴度持续 $>1:160$ 或 MP-DNA 阳性]^[6]。

排除标准: (1) 其他病原体包括细菌、病毒、真菌、衣原体、寄生虫等病原体感染所致肺炎; (2) 有先天性支气管肺发育不良、肺囊性纤维化、结缔组织病、先天性心脏病、长期使用激素或免疫抑制剂的患儿。

据 MPP 病变累及部位在影像学上表现^[7]将 MPP 组分为斑片状影亚组 ($n=34$)、肺实变亚组 ($n=19$)、毛玻璃样变亚组 ($n=7$); 根据支气管

镜下表现^[8]分为黏膜充血水肿亚组 ($n=38$)、黏液性分泌物亚组 ($n=18$)、塑型性支气管炎亚组 ($n=4$)。

1.2 临床资料收集

收集患儿的一般资料, 包括性别、年龄、临床表现 (发热、咳嗽、喘息、气促等)、实验室血液检查结果 [血常规、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib)、D-二聚体]、胸部影像学检查结果、支气管镜检查结果及 BALF YKL-40 等检查结果。

1.3 BALF 标本采集与保存

MPP 患儿入院后 3 d 内完善胸部影像学 and 电子支气管镜检查并进行支气管肺泡灌洗。各组均选取右肺中叶、左肺舌叶或病变严重部位作为灌洗部位以获取 BALF。按照支气管肺泡灌洗有关指南方案进行操作^[9], 用 3~5 mL/kg 无菌生理盐水分 3 次通过经纤支镜插入的灌洗导管灌入支气管肺泡内, 回收液 $>40\%$ 为回收成功。收集 12 例支气管异物患儿的 BALF 作为对照组, 把采集的 BALF 进行离心后加入抑酞酶储存于 -80°C 的冰箱。

1.4 BALF 细胞因子的检测

ELISA 法检测 BALF 中的细胞因子 YKL-40, 操作过程严格按试剂盒说明书进行 (Human Chitinase 3-like 1 Quantikine ELISA Kit, R&D 公司)。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较采用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA (k 样本) 的多重比较。计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 多组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验, 组间两两比较采用卡方分割法。卡方分割法经 Bonferroni 校正, $P<0.0167$ 为差异有统计学意义; 余 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 60 例 MPP 患儿, 其中男 37 例 (62%), 女 23 例 (38%)。临床症状主要表现为发热 29 例

(48%)、刺激性咳嗽 46 例 (77%)、喘息 16 例 (27%)、气促 9 例 (15%)。与对照组相比, MPP 组血清 LDH 及 BALF YKL-40 水平升高 ($P<0.05$), 两组间性别、起病年龄、WBC、CRP、Fib、D-二聚体差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和 MPP 组临床资料的比较

项目	对照组 ($n=12$)	MPP 组 ($n=60$)	Z/χ^2 值	P 值
起病年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	31(18, 62)	37(9, 57)	-0.565	0.572
男性 [例 (%)]	7(58)	37(62)	0.047	0.892
WBC [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	6.8(4.6, 10.5)	7.2(3.2, 13.9)	-1.616	0.106
CRP [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	2.5(0, 10.7)	10.3(5.3, 21.6)	-1.518	0.129
LDH [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	269(116, 374)	416(205, 977)	-1.995	0.046
Fib [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	2.5(1.9, 3.1)	2.2(1.2, 2.9)	-0.507	0.612
D-二聚体 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	1.03(0.82, 3.12)	1.20(0.25, 4.62)	-1.133	0.257
YKL-40 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	4445(3802, 5071)	5844(5169, 6104)	-3.687	<0.001

注: [WBC] 白细胞; [CRP] C-反应蛋白; [LDH] 乳酸脱氢酶; [Fib] 纤维蛋白原; [MPP] 肺炎支原体肺炎。

2.2 BALF YKL-40 在 MPP 不同影像学亚组间的表达差异

肺实变亚组起病年龄大于斑片状影亚组 ($P<0.05$), 血清 CRP 及 LDH 水平高于斑片状影亚组 ($P<0.05$), 肺实变亚组和毛玻璃样变亚组

BALF YKL-40 水平高于斑片状影亚组 ($P<0.05$); 3 组间性别构成差异无统计学意义 ($P>0.05$); 3 组间 WBC、Fib、D-二聚体水平及喘息及气促比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 MPP 组不同影像学亚组间临床资料的比较

项目	斑片状影亚组 ($n=34$)	肺实变亚组 ($n=19$)	毛玻璃样变亚组 ($n=7$)	Z/χ^2 值	P 值
起病年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	18(6, 65)	39(20, 53) ^a	29(8, 45)	4.650	0.047
男性 [例 (%)]	20(59)	12(63)	5(71)	0.416	0.812
WBC [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	6.5(4.1, 12.5)	11.8(5.3, 14.2)	10.8(6.2, 13.7)	2.129	0.216
CRP [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	7.1(2.5, 11.6)	16.7(6.9, 21.5) ^a	10.9(7.5, 18.5)	4.822	0.031
LDH [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	352(225, 617)	469(336, 984) ^a	452(312, 817)	4.653	0.045
Fib [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	2.3(1.5, 2.9)	1.7(0.8, 2.5)	1.8(1.2, 2.6)	2.462	0.161
D-二聚体 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	1.05(0.16, 3.92)	1.27(0.56, 5.96)	1.60(1.02, 4.15)	4.626	0.052
喘息 [例 (%)]	6(18)	6(32)	4(57)	4.792	0.075
气促 [例 (%)]	0(0)	7(37)	2(29)	0.158	0.538
YKL-40 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	5750(4654, 6023)	6065(5704, 6202) ^a	6105(5513, 6209) ^a	9.117	0.010

注: a 示与斑片状影亚组相比, $P<0.05$ 。[WBC] 白细胞; [CRP] C-反应蛋白; [LDH] 乳酸脱氢酶; [Fib] 纤维蛋白原; [MPP] 肺炎支原体肺炎。

2.3 BALF YKL-40 在 MPP 不同支气管镜表现亚组间的表达差异

塑型性支气管炎亚组 BALF YKL-40 均高于黏膜充血水肿亚组、黏液性分泌物亚组 ($P<0.05$); 黏液性分泌物亚组、塑型性支气管炎亚组气促比

例高于黏膜充血水肿亚组 ($P<0.05$); 塑型性支气管炎亚组 CRP、LDH 水平高于黏膜充血水肿亚组 ($P<0.05$); 3 个亚组间年龄、性别构成差异无统计学意义 ($P>0.05$); 3 个组间 WBC、Fib、D-二聚体水平及喘息比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 MPP 组不同支气管镜表现亚组间临床资料的比较

项目	黏膜充血水肿亚组 (n=38)	黏液性分泌物亚组 (n=18)	塑型性支气管炎亚组 (n=4)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄 [M(P_{25} , P_{75}), 月]	33(9, 65)	37(21, 58)	25(12, 49)	4.797	0.073
男性 [例 (%)]	22(58)	12(67)	3(75)	0.690	0.691
WBC [M(P_{25} , P_{75}), $\times 10^9/L$]	5.7(4.6, 13.2)	10.9(6.3, 12.7)	12.5(7.6, 14.2)	4.093	0.062
CRP [M(P_{25} , P_{75}), mg/L]	7.9(3.3, 12.1)	10.6(5.2, 15.3)	15.9(6.6, 20.8) ^a	4.735	0.039
LDH [M(P_{25} , P_{75}), U/L]	313(236, 656)	359(267, 762)	512(309, 987) ^a	4.556	0.046
Fib [M(P_{25} , P_{75}), g/L]	2.3(1.2, 2.7)	2.1(1.6, 2.5)	1.9(1.0, 2.9)	2.096	0.257
D-二聚体 [M(P_{25} , P_{75}), mg/L]	1.02(0.21, 3.29)	1.35(0.32, 4.56)	1.73(0.65, 5.18)	4.592	0.057
喘息 [例 (%)]	8(21)	6(33)	2(50)	2.349	0.275
气促 [例 (%)]	0(0)	5(28) ^b	4(100) ^b	25.346	0.000
YKL-40 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	5 721(4 717, 6 023)	6 070(5 648, 6 177)	6 456(5 909, 7 153) ^{a,c}	12.860	0.002

注: a 示与黏膜充血水肿亚组相比, $P<0.05$; b 示与黏液性分泌物亚组相比, $P<0.0167$; c 示与黏液性分泌物亚组相比, $P<0.05$ 。[WBC] 白细胞; [CRP] C-反应蛋白; [LDH] 乳酸脱氢酶; [Fib] 纤维蛋白原; [MPP] 肺炎支原体肺炎。

3 讨论

MPP 发病率和耐药率逐年上升, MP 感染对气道及肺泡损害严重, 且与病情严重性及预后高度相关, 部分患儿可继发支气管哮喘、闭塞性细支气管炎、机化性肺炎、肺纤维化等。难治性 MPP 亦可合并肺大泡、纵膈积气、气胸等罕见并发症^[10]。目前临床上尚无特异性的分子标记可评估 MPP 气道黏膜损害及临床预后相关性。本研究发现 MPP 组患儿 BALF YKL-40 表达明显高于支气管异物组患儿, 提示患儿 MP 感染后诱发的炎症反应可促进气道 YKL-40 分泌。多种免疫细胞及呼吸道上皮细胞可分泌 YKL-40, 其可减轻气道炎症损伤、促进纤维增生修复。有文献报道, Chi3L1 (YKL-40) 可减轻炎症反应所致肺气肿和肺泡损伤, 并可致气道纤维化重塑^[11]。

MPP 影像学上表现多样, 可表现为与小叶性肺炎相似的斑点或小斑片状浸润影、间质性肺炎、肺实变、肺门淋巴结肿大等, 婴幼儿多表现为间质性斑片状影, 年长儿则以肺叶或肺段实变、胸腔积液多见^[7]。本研究发现在不同影像学表现下, MPP 患儿 YKL-40 水平亦有不同。肺实变亚组和毛玻璃样变亚组 BALF YKL-40 水平高于斑片状影亚组, 但肺实变亚组 BALF YKL-40 水平与毛玻璃样变亚组相比差异无统计学意义。临床上, 肺实变和毛玻璃样变患儿较斑片状影组患儿症状更重, 炎症指标如 CRP、LDH 均升高明显, 治疗时间更长, 激素使用率更高, 提示 YKL-40 水平越高, 气道损

害更严重。有报道显示 YKL-40 在重症社区获得性肺炎表达明显升高, 反映了肺部炎症损伤严重并可预测病死率^[12-13]。关于绿脓杆菌感染小鼠的研究发现, YKL-40 缺陷时小鼠病死率增加、气道中性粒细胞浸润, 同时伴肺间质损伤和肺实变^[2]。这与本研究中 YKL-40 与气道损害及其严重性相关相一致。

MPP 支气管镜下表现为气道黏膜滤泡样增生、黏膜充血水肿、黏液性分泌物、塑型性支气管炎等。黏膜滤泡样增生广泛存在, 是 MPP 较为特异性的改变。MP 入侵后, 免疫系统激活, 炎症反应刺激呼吸道黏膜腺体分泌物增加, 坏死细胞及组织脱落, 纤毛清除功能受损等, 导致支气管管腔分泌物黏附或堵塞。黏液性分泌物初为透明黏液, 随着疾病进展逐渐变黏稠, 最后可导致黏液栓甚至塑型性支气管炎。塑型性支气管炎患儿临床表现重, 气道及肺部损伤明显, 本研究中塑型性支气管炎亚组气促比例高于黏膜充血水肿亚组, BALF YKL-40 水平亦高于支气管黏膜充血水肿亚组和黏液性分泌物亚组, 提示支气管腔分泌物增多并堵塞气道与气道炎症损伤、免疫细胞激活后 BALF YKL-40 分泌增多相关。在喘息性呼吸道疾病的研究中, 亦发现 YKL-40 与中性粒细胞激活、气道高反应性相关^[3-5]。

本研究通过分析 MPP 患儿临床特点和检测其 BALF YKL-40 水平, 同时分析不同影像学表现、支气管镜下表现与 BALF YKL-40 表达水平变化, 提示 MPP 患儿 BALF YKL-40 水平变化和气道损

伤严重程度可能有关。BALF YKL-40 水平升高患儿,影像学表现多为肺实变和毛玻璃样变,支气管镜下分泌物增多、管腔堵塞甚至有塑型性支气管炎形成,临床表现亦较重,治疗时间延长。本研究有一定不足和局限性:(1)未对恢复期患儿 BALF YKL-40 进行监测以进一步了解其与气道损害变化的动态关系;(2)塑型性支气管炎患儿入组数量少,无法进一步统计学分析,需要扩大样本量以得到确切的结论。

【参 考 文 献】

- [1] Youn YS, Lee KY. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Korean J Pediatr, 2012, 55(2): 42-47.
- [2] Marion CR, Wang J, Sharma L, et al. Chitinase 3-like 1 (Chil1) regulates survival and macrophage-mediated interleukin-1 β and tumor necrosis factor alpha during pseudomonas aeruginosa pneumonia[J]. Infect Immun, 2016, 84(7): 2094-2104.
- [3] James A, Stenberg Hammar K, Reinius L, et al. A longitudinal assessment of circulating YKL-40 levels in preschool children with wheeze[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2017, 28(1): 79-85.
- [4] Duru S, Yüce G, Ulasli SS, et al. The relationship between serum YKL-40 levels and severity of asthma[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2013, 12(3): 247-253.
- [5] Lai T, Wu D, Chen M, et al. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling[J]. Respir Res, 2016, 17: 31.
- [6] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范 (2019 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.
- [7] 农光民. 肺炎支原体肺炎临床及影像学特点 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(3): 173-176.
- [8] 焦安夏, 饶小春, 江沁波, 等. 迁延与非迁延性肺炎支原体肺炎患儿气道黏膜损害特点的对照研究 [J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(2): 111-115.
- [9] 陆国平, 张灵恩. 支气管肺泡灌洗在儿科的应用 [J]. 国外医学 (儿科学分册), 1997, 24(1): 11-14.
- [10] Huang L, Chen H, Peng S. Spontaneous pneumomediastinum, emphysema, and pulmonary bullae associated with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in a child[J]. Pediatr Pulmonol, 2017, 52(10): E77-E80.
- [11] Kang MJ, Yoon CM, Nam M, et al. Role of Chitinase 3-like-1 in interleukin-18-induced pulmonary type 1, type 2, and type 17 inflammation; alveolar destruction; and airway fibrosis in the murine lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(6): 863-871.
- [12] Spoorenberg SM, Vestjens SM, Rijkers GT, et al. YKL-40, CCL18 and SP-D predict mortality in patients hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Respirology, 2017, 22(3): 542-550.
- [13] Yang X, Sheng G. YKL-40 levels are associated with disease severity and prognosis of viral pneumonia, but not available in bacterial pneumonia in children[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 381.

(本文编辑: 王颖)