

# 小儿支原体肺炎血 Th17/Treg 细胞失衡与心肌损害发生的相关性\*

国春柘<sup>1</sup> 成芳<sup>1</sup> 薛乔<sup>1</sup> 孙世心<sup>1</sup> 赵英免<sup>1</sup> 南艳<sup>2</sup> 安红<sup>1</sup>

(1. 邢台市人民医院儿科, 河北 邢台 054000; 2. 河北大学附属医院结核科, 河北 保定 071000)

**【摘要】** 目的 探讨小儿支原体肺炎血 Th17/调节性 T 细胞(Treg)失衡与心肌损害发生的相关性。方法 选择 2020 年 3 月—2022 年 3 月于邢台市人民医院就诊的支原体肺炎患儿 137 例作为观察对象,通过肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,影像学检查及心电图表现等判定心肌损害,并根据是否发生心肌损害将患儿分为心肌损害组和无心肌损害组。另选择同期健康体检儿童 96 例作为对照组。采用流式细胞仪测定 Th17 细胞和 Treg 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例;采用全自动生化分析仪测定乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)和 CK-MB 水平。比较各组 Th17 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、Treg 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、Th17/Treg 和心肌酶水平变化。采用 Pearson 相关性分析 Th17/Treg 与心肌酶相关性。**结果** 137 例支原体肺炎患儿中,发生心肌损害 72 例(52.55%)。心肌损害组血清 LDH、CK 和 CK-MB 水平高于无心肌损害组和对照组,且无心肌损害组血清 LDH、CK 和 CK-MB 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。心肌损害组 Th17 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例和 Th17/Treg 高于无心肌损害组和对照组,且 Treg 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例低于无心肌损害组和对照组( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析结果显示,Th17/Treg 与 LDH、CK 和 CK-MB 呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** 小儿支原体肺炎并发心肌损害患儿心肌酶谱 LDH、CK 和 CK-MB 水平明显升高,Th17/Treg 细胞比例失衡,且 Th17/Treg 与 LDH、CK 和 CK-MB 呈正相关。

**【关键词】** 小儿支原体肺炎;Th17/Treg 细胞失衡;心肌损害

**【中图分类号】** R563.1<sup>+</sup>5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.12.020

## Correlation between imbalance of blood Th17/Treg cells and myocardial damage in children with mycoplasma pneumonia

GUO Chunzhe<sup>1</sup>, CHENG Fang<sup>1</sup>, XUE Qiao<sup>1</sup>, SUN Shixin<sup>1</sup>, ZHAO Yingmian<sup>1</sup>, NAN Yan<sup>2</sup>, AN Hong<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, Hebei, China;

2. Department of Tuberculosis, The Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between blood Th17/regulatory T cell (Treg) imbalance and myocardial damage in children with mycoplasma pneumonia. **Methods** The 137 children with mycoplasma pneumonia in Xingtai People's hospital from March 2020 to March 2022 were selected as the research objects. In addition, 96 children who underwent physical examination in the hospital from March 2020 to March 2022 were selected as the control group. Myocardial damage was determined by creatine kinase isoenzyme (CK-MB) level, imaging examination and ECG. The proportion of Th17 cells and Treg cells in CD4<sup>+</sup>T cells was measured by flow cytometry. The levels of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and CK-MB were measured by automatic biochemical analyzer. The occurrence of myocardial damage in children with mycoplasma pneumonia, Th17 cells to CD4<sup>+</sup>T cells ratio, Treg cells to CD4<sup>+</sup>T cells ratio, the levels of Th17/Treg and myocardial enzymes were observed. The correlation between Th17/Treg and myocardial enzymes were analyzed. **Results** Among 137 children with mycoplasma pneumonia, 72 cases had myocardial damage, accounting for 52.55%. The levels of serum LDH, CK and CK-MB in myocardial damage group were higher than

基金项目:邢台市科技计划项目(2019ZC315)

通讯作者:安红, E-mail: anhongxt@126.com

引用本文:国春柘,成芳,薛乔,等.小儿支原体肺炎血 Th17/Treg 细胞失衡与心肌损害发生的相关性[J].西部医学,2023,35(12):1822-1825.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.12.020

non-myocardial damage group and control group, and the levels of serum LDH, CK and CK-MB in non-myocardial damage group were higher than control group ( $P < 0.05$ ). The proportion of Th17 cells in  $CD4^+$  T cells and Th17/Treg in myocardial damage group were higher than non-cardiac muscle damage group and control group, and the proportion of Treg cells in  $CD4^+$  T cells was lower than non-cardiac muscle damage group and control group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that Th17/Treg was linearly and positively correlated with LDH, CK and CK-MB. **Conclusion** The levels of myocardial enzymes LDH, CK and CK-MB in children with mycoplasma pneumonia complicated with myocardial damage are significantly increased, and the ratio of Th17/Treg cells is unbalanced, which is linearly positively correlated with LDH, CK and CK-MB.

**【Key words】** Mycoplasma pneumonia in children; Th17/Treg cell imbalance; Myocardial damage

肺炎支原体肺炎是由肺炎支原体感染引起的一种急性呼吸道及肺部炎症<sup>[1-2]</sup>。研究显示,小儿支原体肺炎发病率呈不断上升趋势,占儿科各种类型肺炎的 10% 以上,严重影响小儿身心健康<sup>[3]</sup>。伴随疾病的发展,肺炎支原体肺炎可造成多系统免疫损伤,最常见为心肌损害,而支原体肺炎引起心肌损害除与病原体直接侵害外,并且还和机体免疫功能失衡、紊乱有关。研究发现,促炎性 Th17 细胞与抑制性 Treg 细胞间平衡的打破,Treg 缺失会造成效应 Th12 细胞过度增殖在很多自体免疫疾病及炎症疾病密切相关<sup>[4-5]</sup>。因此,及时有效的诊断和治疗小儿支原体肺炎所致的心肌损害尤为关键。基于此,本研究通过探讨小儿支原体肺炎血 Th17/Treg 细胞失衡与心肌损害发生相关性,为诊断和治疗心肌损害提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 3 月—2022 年 3 月于邢台市人民医院就诊的支原体肺炎患儿 137 例作为观察对象,其中男性 78 例,女性 59 例;年龄 1~14 岁,平均(5.98±1.65)岁。另选择同期健康体检儿童 96 例作为对照组,其中男性 61 例,女性 35 例;年龄 1~14 岁,平均(6.14±1.27)岁。支原体肺炎患儿纳入标准:①符合《实用儿科学》<sup>[6]</sup>标准。②通过临床表现、实验室及影像学检查证实为支原体肺炎。③无先天性心脏病史。④年龄 1~14 岁。⑤与患儿家属签署知情同意书。排除标准:①既往病史存在肝功能损害及心肌损害。②反复呼吸道感染患儿。③由于其他病原菌感染引起肺炎患儿。④存在凝血功能严重异常患儿。⑤严重精神疾病患儿。心肌损害判定标准<sup>[7]</sup>:临床表现主要为胸闷、心慌、紫绀,部分伴呼吸困难、心功能衰竭、血压明显下降等;肌酸激酶同工酶(CK-MB) $>24$ U/L;影像学检查:心脏扩大,存在心脑综合征、心源性休克或心功能不全;心电图表现:以 R 波为主的 2 个或 2 个以上主要导联的 ST-T 改变持续 4 天以上伴动态变化,新近发现的房室、窦房传导阻滞,完全性左束或右束支传导阻滞,窦性停搏,多源性、多形性、成对或成联律期前收缩,非房室结剂房室

折返造成的异位性心动过速、异常 Q 波、QRS 低电压、心室颤动、心室扑动、心房颤动等。存在上述 2 项或以上判定为心肌损害。

1.2 收集临床资料 包括心肌酶、影像学及心电图情况。其中心肌酶水平测定:采集受试儿童静脉血 3 mL,离心 10 min,收集血清,于 -20 °C 保存待测。应用美国 Beckman 库尔特有限公司全自动生化分析仪(型号:AU5800 型)及配套试剂盒测定乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)和 CK-MB 水平,严格依据试剂盒说明书标准测定。LDH 正常范围 120~270 IU/L,CK 正常范围 0~190 U/L,CK-MB 正常范围 $<25$  U/L。

1.3 检测 Th17/Treg 采集受试儿童清晨空腹外周静脉血 3 mL,取 100  $\mu$ L 全血肝素抗凝后加入 CD127 PEMAB、CD8 APC-CY7、CD25 PE-CY7、CD3FITC 抗体各 10  $\mu$ L,避光室温孵育 20 min,溶解红细胞后固定共 50 min,再加入 IL-10、IL-17 ALEXA647 标记抗体各 10  $\mu$ L,避光下 50 min,PBS 溶液洗涤细胞并重悬后,以流式细胞仪(美国 BD 公司)测定 Th17 细胞和 Treg 细胞占  $CD4^+$  T 细胞比例。

1.4 观察指标 ①观察支原体肺炎患儿心肌损害发生情况。②观察各组 Th17 细胞占  $CD4^+$  T 细胞比例、Treg 细胞占  $CD4^+$  T 细胞比例及 Th17/Treg。③观察各组心肌酶水平变化。④分析 Th17/Treg 与心肌酶相关性。

1.5 统计学分析 运用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间行单因素方差分析,两组间行  $t$  检验;计数资料用(%)表示,行  $\chi^2$  检验;Th17/Treg 与心肌酶相关性采用 Pearson 分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 心肌损害情况 137 例支原体肺炎患儿中,发生心肌损害 72 例为心肌损害组,无心肌损害 65 例为无心肌损害组。

2.2 3 组心肌酶情况比较 心肌损害组血清 LDH、CK 和 CK-MB 水平高于无心肌损害组和对照组,且无

心肌损害组血清 LDH、CK 和 CK-MB 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 3 组心肌酶水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 1 Comparison of myocardial enzyme levels in each group**

组别	n	LDH(U/L)	CK(U/L)	CK-MB(U/L)
心肌损害组	72	359.67±36.24 <sup>①②</sup>	267.71±27.86 <sup>①②</sup>	43.48±8.98 <sup>①②</sup>
无心肌损害组	65	278.35±25.31 <sup>①</sup>	184.57±21.09 <sup>①</sup>	24.32±6.51 <sup>①</sup>
对照组	96	187.84±29.95	84.52±17.48	13.24±4.25
F		643.541	1432.301	427.994
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ ;与无心肌损害组比较,② $P < 0.05$ 。

2.3 3 组 Th17/Treg 水平比较 心肌损害组 Th17 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例和 Th17/Treg 高于无心肌损害组和对照组,且 Treg 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例低于无心肌损害组和对照组 ( $P < 0.05$ );无心肌损害组 Th17 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例和 Th17/Treg 高于对照组,且 Treg 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 3 组 Th17/Treg 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 2 Comparison of Th17/Treg levels in each group**

组别	n	Th17 细胞占 CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例 (%)	Treg 细胞占 CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例 (%)	Th17/Treg
心肌损害组	72	5.24±1.64 <sup>①②</sup>	4.12±0.83 <sup>①②</sup>	1.27±0.25 <sup>①②</sup>
无心肌损害组	65	3.16±0.67 <sup>①</sup>	4.98±1.24 <sup>①</sup>	0.63±0.21 <sup>①</sup>
对照组	96	2.09±0.43	6.03±0.74	0.35±0.11
F		199.658	88.037	484.586
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,① $P < 0.05$ ;与无心肌损害组比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 Th17/Treg 与心肌酶的相关性 采用 Pearson 相关性分析显示, Th17/Treg 与 LDH、CK 和 CK-MB 呈线性正相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 Th17/Treg 与心肌酶的相关性

**Table 3 The correlation between Th17/Treg and myocardial enzymes**

相关性	Th17/Treg	
	r	P
LDH	0.647	<0.001
CK	0.738	<0.001
CK-MB	0.529	<0.001

### 3 讨论

支原体在生命结构上处于病毒和细菌之间, 主要经空气、飞沫传播; 目前, 关于支原体肺炎的致病机制尚未完全明确<sup>[7-11]</sup>。支原体肺炎主要是由于呼吸道功能障碍而引起心肌缺氧性损伤, 加重心肌损害<sup>[12-14]</sup>。此外, 有学者认为, 支原体肺炎造成肺外组织损害病理生理基础可能是平滑肌上皮、肾、肺及心有自身抗体存在, 肺受肺炎支原体感染后可导致多种血清学反

应, 即支原体肺炎造成的感染免疫反应。心肌酶谱是评价心肌损害的重要指标<sup>[15-17]</sup>。LDH 主要存在在人体所有组织细胞内, 用于心肌疾病的检查。在病理情况如 CK、CK-MB 水平增高, 提示心肌受损。本研究结果显示, 心肌损害组血清 LDH、CK 和 CK-MB 水平高于无心肌损害组和对照组, 由此可见支原体肺炎心肌损害患儿血清 LDH、CK 和 CK-MB 水平明显增高。分析其原因可能是由于支原体肺炎侵入呼吸道后复制, 造成心肌损害, 随着患儿心肌损害程度加重, 则会导致各项指标呈增高趋势。

Treg 细胞和 Th17 细胞是重要的两类 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 在免疫功能正常维持方面具有重要作用<sup>[18-21]</sup>。Treg 细胞主要是可调节其他免疫细胞功能的一种细胞亚型, 并且在机体免疫功能稳定维持方面具有重要作用。Th17 细胞能够分泌 IL-17, 在抗感染对抗病原体侵袭中具有重要作用<sup>[22-23]</sup>。Th17 细胞与 Treg 细胞功能和分化相互遏制, 二者数量的表达失衡则会使病毒复制水平受影响, 对心肌损害发展和转归起关键作用。Treg 细胞的免疫调节作用在减轻心肌损害、保护心肌自身耐受性方面发挥关键作用; Th17 细胞具有促炎作用, 并且在心肌免疫损伤中占主导地位。本研究表明, 心肌损害组 Th17/Treg 高于无心肌损害组和对照组, 由此可见支原体肺炎心肌损害患儿 Th17/Treg 细胞比例明显升高, Th17/Treg 细胞比例明显失衡。此外, 本研究也表明, Th17/Treg 与 LDH、CK 和 CK-MB 呈正相关。调节 Th17/Treg 细胞比例平衡, 可作为防治心肌损害的新靶点, 但其具体作用机制尚未完全明确, 还需后续进一步深入探讨, 进一步证实和明确 Th17/Treg 与心肌酶谱之间的关系。

### 4 结论

小儿支原体肺炎心肌损害发生率较高, 且 Th17/Treg 细胞比例失衡, 及与 LDH、CK 和 CK-MB 正相关。但本研究样本量相对较小, 还需后续增加样本量进行多中心、多样本深入研究, 为临床提供可靠的参考依据。

### 【参考文献】

[1] 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.

[2] KIM Y S, LEE Y Y, LEE E. Cases of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia-associated pulmonary thromboembolism[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 5(6): 1796-1799.

[3] 胡尧舜, 高广川, 李小容, 等. 肺炎支原体肺炎患儿肠道菌群与血清干扰素- $\gamma$  和白介素-4 水平的关系[J]. 西部医学, 2021, 33(11): 1687-1690.

- [4] 屠昌明, 田园. 支原体肺炎患儿外周血 Th17, Treg 细胞亚群和细胞因子表达及 CRP, PCT 水平的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 108-111.
- [5] 严慧, 彭建霞, 洪源, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血中 IL-6/STAT3 信号通路及 Th17/Treg 的监测[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(6): 437-440.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [7] DAI F F, LIU F Q, CHEN X, *et al*. The treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children[J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(3): 705-710.
- [8] 王玲玲, 牛玲娟, 张莉, 等. 小儿肺炎支原体肺炎血清 IL-25 和 IL-33 及嗜酸细胞趋化因子与肺功能的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(6): 906-910.
- [9] 王紫荆, 汪蓉, 胡小林, 等. RNA 实时荧光恒温扩增技术在儿童支原体肺炎抗生素治疗中的指导价值[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(6): 716-719.
- [10] 周燕, 叶斌, 蔡荷飞, 等. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清 CysLTs, IL-13 及 IgE 的表达水平[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 11-14.
- [11] 殷剑松, 徐迪, 薛菲, 等. 儿童肺炎支原体肺炎与血脂水平的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(5): 105-108, 112.
- [12] 崔莹莹, 王琳, 王玲玲. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 CCL2、CCL4、CXCL8、CXCL9 水平与心肌损伤的关系[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 48-53.
- [13] 张俊哲, 敖苗. 血清 CXCL9 水平与支原体肺炎患儿发生心肌损伤的相关性[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(16): 103-105.
- [14] 周连平, 陈晓艳, 袁斌. 心肌酶在肺炎支原体肺炎急性期感染患儿中的水平变化及相关因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(10): 1799-1803.
- [15] 马卉, 任明芬. 肺炎支原体肺炎患儿血清炎症因子及心肌酶的表达水平及意义[J]. 广东医学, 2020, 41(23): 2390-2393.
- [16] 杨红霞, 高景, 魏捷飞, 等. 成人肺炎支原体感染并发心肌损害患者 CRP、IL-6 等炎症指标与心肌酶谱变化的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1): 109-112.
- [17] 况兆忠, 裴彧, 李会强, 等. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 CD64 及心肌酶与血清 MP-IgM 抗体滴度的相关性[J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(2): 177-180.
- [18] 王亚洲, 何鹏, 王丹虹, 等. 儿童支原体肺炎感染 Th17/Treg 平衡及 IL-6/STAT3、IL-2/STAT5 通路影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1043-1047.
- [19] 李志萍, 陈惠军, 常绍鸿, 等. 儿童支原体肺炎的 Th17/Treg 细胞平衡变化及 Notch 信号通路作用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1048-1052.
- [20] 钱宇, 李秋平, 高凤, 等. 儿童过敏性紫癜合并肺炎支原体感染患儿外周静脉血 Th17/Treg 平衡性的检测及临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(5): 401-404.
- [21] 余蓉, 梁美婷, 曹正, 等. 肺炎支原体肺炎伴喘息儿童血清 25(OH)D<sub>3</sub>、Th17/Treg 表达水平与肺功能的关系[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(14): 2723-2727.
- [22] 王龙, 何利容, 熊新军. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 Th17/Treg 表达与肺功能变化的相关性研究[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(2): 164-167.
- [23] 张骞, 侯瑞霞, 张超, 等. 肺炎支原体肺炎患儿外周血单个核细胞 TIPE2 的表达及与 Th17/Treg 平衡的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 12-17.

(收稿日期: 2022-08-09; 修回日期: 2023-11-16; 编辑: 黎仕娟)