

# 儿童肺炎支原体肺炎发病机制的研究进展

吴雪,方新友

(扬州市江都人民医院,江苏 扬州 225200)

**【摘要】**肺炎支原体肺炎(MPP)是一种肺部急性炎症,是学龄期和学龄前期儿童肺炎的常见类型,现阶段已经成为我国儿童主要的社区获得性肺炎,且发病率呈明显上升的趋势。但迄今为止儿童MPP的发病机制尚未完全明确,近年来,MPP发病率逐年增加,对MPP的发病机制的研究也成为国内外理论探讨的焦点,以期为临床治疗方案的制定提供指导。

**【关键词】**儿童;肺炎支原体;肺炎;发病机制;研究进展

中图分类号:R725.6

文献标识码:A

文章编号:1671-2242(2022)18-0198-03

肺炎支原体肺炎(MPP)是儿童呼吸系统常见疾病,由肺炎支原体(MP)感染引起,以飞沫和直接接触传播<sup>[1]</sup>。MPP发病机制复杂,所致肺部炎症轻重不一,多数轻症MPP患儿可自愈,但近年来,重症及难治性MPP报道逐渐增多,此类MPP病情发展迅猛,可累及全身多个系统,甚至并发呼吸衰竭、肾炎、心肌炎、脑膜炎等,危及患儿生命安全<sup>[2-3]</sup>。现阶段,临床为提供该疾病后期的治疗依据,关于儿童肺炎支原体肺炎的发病机制的报道日益增多,但尚未得出统一的结论。鉴于此,本文现对近年来儿童MPP发病机制的研究进展予以综述。

## 1 呼吸道上皮细胞黏附

MP是介于病毒与细菌之间的病原微生物,无细胞壁,呈多形性,整体具有较强的繁殖能力,是目前已知能在无生命培养基中生长繁殖的原核微生物<sup>[4]</sup>。MP以气溶胶颗粒形式侵入人体后,通常不会入侵到人体的血液及组织中,对此有相关研究均指出MP可通过其特殊的表面末端结构来达到呼吸道上皮细胞黏附进而产生致病效果<sup>[5]</sup>。Rodman Berlot J等<sup>[6]</sup>研究发现,多种激活、结合纤维蛋白溶酶原与糖酵解有关的酶在MP表面定位,这些大量存在的物质会促使MP长期寄宿在呼吸道上皮,其中MP表面P1蛋白具有变异性、抗原性,是介导MP黏附的主要蛋白,能够躲避吞噬细胞的吞噬作用,且不会被黏液纤毛系统清除,同时MP多种蛋白分子可辅助其利用利用宿主细胞释放ATP产生的能量加快MP黏附与

滑行。MP黏附于上皮细胞后,其繁殖的营养物质会从宿主细胞吸取,加快上皮细胞所需物质的消耗,从而对细胞的代谢产生负面影响;同时可在上皮细胞黏附处释放多种细胞毒素,如过氧化氢、过氧化物阴离子、超氧化物基团来损害上皮细胞、抑制呼吸道上皮的纤毛运动,已经有诸多研究表明,此会导致细胞线粒体肿胀、变性,引起纤毛运动减弱直至停止,因而其是造成细胞溶解死亡、脱落的重要原因,会对气道黏膜完整性造成破坏进而发病<sup>[7-8]</sup>。由这些研究可表明呼吸道上皮细胞黏附是导致MPP的重要原因,临床可就此做进一步探究。

## 2 免疫紊乱

近年来诸多研究显示,免疫紊乱在MPP发病机制中有重要地位,机体免疫功能维持在正常状态是机体防御病原体入侵的重要保障,一旦机体免疫反应受损,出现过弱、过强均会导致机体免疫功能损伤、紊乱,继而造成机体组织、器官的损害。其中细胞免疫、体液免疫、固有免疫在MPP发病机制中均具有重要地位<sup>[9]</sup>。

**2.1 细胞免疫:**细胞免疫学认为,机体内各种免疫细胞保持相对稳定的水平,是机体做出正常的免疫反应的前提之一,一旦这种免疫动态平衡遭受破坏,即出现免疫紊乱,人体不仅无法有效灭杀和清除入侵的病原体,还容易继发机体器官、组织的病理损害<sup>[10]</sup>。现代研究表明,细胞免疫主要与T细胞水平关系密切,MP侵入、感染机体后,T细胞介导的细胞

免疫在 MPP 发病机制中扮演着重要角色<sup>[11]</sup>。邓世群等<sup>[12]</sup>研究中通过动物实验发现,动物保留细胞免疫功能时,MP 感染初期 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞浸润现象出现在机体中动脉、细支气管周围,在感染后期动物肺部组织受损程度较轻。由此表明,在感染 MP 后机体会出现类似以淋巴细胞为优势的细胞免疫反应,且细胞免疫反应可能对 MPP 病发具有一定影响。

T 细胞可由表面标记物与生物学功能的不同分为 T 淋巴细胞 CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T 等多个亚群。其中 CD8<sup>+</sup> T 细胞具有直接灭杀靶抗原的作用,而 CD4<sup>+</sup> T 细胞能调节免疫网络、控制免疫反应的启动、强弱,两者水平保持动态平衡,对机体的免疫应答、免疫自稳起到重要的稳定作用。若存在 MP 入侵,损害细胞免疫功能,导致 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 失衡,出现剧烈波动超出正常参考范围,则会引起由内受 T 细胞 CD8<sup>+</sup> 抑制的 B 细胞快速增殖,进而会使对应的抗体、记忆细胞引起抗原抗体反应,继而会使正常器官、组织并发病理损害而致病<sup>[13]</sup>。李进和方代华<sup>[14]</sup>研究显示,感染 MP 患儿血清 CD8<sup>+</sup> 出现显著上升,CD4<sup>+</sup> 水平存在显著降低,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著降低,且这种紊乱、失衡会随着患儿病情加重而加剧。上述研究均在一定程度支持细胞免疫是 MPP 的发病机制的假设,表明患儿感染 MP 后,细胞免疫在 MPP 发生机制中有着重要地位。

2.2 体液免疫:在机体体液免疫中,MP 感染后会促使呼吸道黏膜表面分泌具有特异性的免疫球蛋白,进而会对组胺、5-羟色胺等炎性物质的释放产生诱导作用,后续可使 B 细胞出现大量活化、增殖的现象以产生相应抗体来清除病原体。但临床大量实践表明看,B 胞与特异性抗体只存在有限的对病原体的清除力,反而会导致此种免疫表现出异常增强,使补体被大量被消耗,造成补体进入持续激活状态,由此会促使白细胞大量游走、聚集在机体发生病变处,继而可引起溶酶体结构释放破坏,使其内部水解酶造成器官组织发生损伤,导致此处出现反复的感染,最终造成相应组织的病理损害,导致疾病发生<sup>[15]</sup>。贺静等<sup>[16]</sup>研究表明,MPP 急性期和恢复期血清免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG) 和水平显著高于正常机体内的水平,认为当 MP 为抗原侵入机体内,由

于人体内部,存在许多器官组织,如肝、脑、心等,其细胞膜存在大量抗原与 MP 的细胞膜糖抗原相同,机体为清除支原体会产生具有特异性的 IgG、IgM,产生交叉反应与自身抗体,进而增大抗原抗体反应发生风险,大量出现免疫复合物,造成靶器官病变,最终造成机体对应组织、器官受损,并出现 MPP 相应表型。这类研究均指出 MP 感染后引起的体液免疫是导致 MPP 发病的重要原因,是今后 MPP 发病机制着重研究方向。

2.3 细胞因子:诸多研究认为,细胞因子在 MPP 发生、发展中发挥了重要作用,MP 侵入人体引起感染后,由于机体免疫机制作用会使多种炎性细胞相互聚集并释放多种细胞因子,如 IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-18、IFN- $\gamma$  等,后可使特异性及非特异性免疫细胞加速活化、趋化,此生理过程会导致机体免疫炎症反应增强,持续加重会导致机体多处器官、组织并发损伤,如噬血细胞综合症,密切参与 MPP 的发病过程<sup>[17]</sup>。郭飞波等<sup>[18]</sup>研究报道,MPP 急性期血清中 IL-8、IL-13、TNF- $\alpha$  水平较健康对照组升高,且病情重者高于轻症者,提示 IL-8、IL-13 和 TNF- $\alpha$  细胞因子可能在 MPP 的免疫病理反应中发挥重要作用。此外 Jin 等<sup>[19]</sup>研究表明,野生型 MP 具有较强的黏附能力,其紧密结合于宿主细胞表面 P2X7 受体,诱导宿主细胞释放多种炎性因子,如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ ,还可利用自噬/TLR4 途径诱导机体的炎症反应。以上研究中均发现 MPP 患者存在诸多炎性因子均有不同程度的增高,提示细胞因子与 MP 感染的发病机制有着显著的免疫学关系,对其深入研究有利于探讨 MPP 具体的致病机制。

### 3 社区获得性呼吸窘迫综合征(CARDS)毒素表达

现代研究表明,MP 与诸多细菌性病原体存在差异,其不产生经典的细胞内毒素和体液外毒素,但其会产生特殊的 MP 致病毒力因子,其蛋白 N 端存有 ADP-核糖基化氨基酸序列,研究人员发现其生物结构类似与百日咳毒素的 S1 亚单位,侵犯哺乳动物细胞后,可造成广泛的空泡变性、死亡,临床医学将其命名为 CARDS 毒素,其在 MPP 患者体内合成并具有较强的抗原表位。经观察发现,该因子与人类细胞蛋白质相似又存在不同,可以绕过宿主防御,进而直

接在患者体内完成定植、繁殖、内化、持续和转移,进而可导致机体组织紊乱、炎症和气道功能障碍、细胞空泡化及MP感染相关并发症<sup>[20]</sup>。目前,由CARDS毒素引起MPP相关症状已引起临床高度重视,亦是今后MPP发病机制重点研究方向。

#### 4 总结

近年来,由于MPP发病率的不断增加,临床对其发病机制和研究也不断深化。目前针对MPP发病机制的主要学说有呼吸道上皮细胞黏附、免疫紊乱、病原体直接入侵作用机制等,在MPP的发生发展过程中均起着重要作用,对此期望能进一步明确其发生机制,从而可更为有效地开展MPP的防治。

#### 【参考文献】

- [1] Lu C Y, Yen T Y, Chang L Y, et al. Multiple - locus variable - number tandem - repeat analysis (MLVA) of macrolide - susceptible and - resistant *Mycoplasma pneumoniae* in children in Taiwan [J]. J FORMOS MED ASSOC, 2020, 119(10): 1539 - 1545.
- [2] 蔡丽婉, 曾盛山. 儿童肺炎支原体感染及耐药情况[J]. 医疗装备, 2018, 31(2): 59 - 60.
- [3] Wang Y, Xiao Y, Deng X, et al. Cardiac thrombus and stroke in a child with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A case report [J]. MEDICINE, 2021, 100(5): e24297.
- [4] Dawidek G M. Anterior uveitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. [J]. PMJ MEDLINE, 2019, 67(786): 380 - 382
- [5] 申冬冬, 袁飞, 侯江红. 膜联蛋白A2对肺炎支原体诱导的人气道上皮细胞EGFR/NF- $\kappa$ B信号转导及黏蛋白表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 820 - 825.
- [6] Rodman Berlot J, Krivec U, Mrvi T, et al. *Mycoplasma pneumoniae* P1 Genotype Indicates Severity of Lower Respiratory Tract Infections in Children [J]. JCM, 2021, 59(8): 1 - 8.
- [7] 倪珊珊, 薛冠华, 李少丽, 等. 肺炎支原体黏附细胞器的结构与功能[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(9): 831 - 836.
- [8] Poddighe, Dimitri. Extra - pulmonary diseases related to *Mycoplasma pneumoniae* in children: recent insights into the pathogenesis [J]. CURR OPIN RHEUMATOL, 2018; 30(4): 380 - 387.
- [9] 倪彩君, 徐芳, 潘小明. 儿童肺炎支原体感染中免疫功能及抗炎、促炎因子的检测分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(14): 1747 - 1749.
- [10] 吕静. 小儿肺炎支原体肺炎细胞免疫和体液免疫指标检测的临床价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(6): 107 - 109.
- [11] 马兵兵, 吴春艳, 王花珍. 支气管肺炎患儿血清LDH3及T细胞亚群水平变化及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(12): 2818 - 2823.
- [12] 邓世群, 赵世元, 张帮献. 黏附分子CD44和ICAM-1在肺炎支原体感染BALB/c小鼠体内表达及相关机制[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 91 - 94.
- [13] Xu W, Yang H, Liu H, et al. Bronchoalveolar lavage T cell cytokine profiles and their association with lung function in children with *M. pneumoniae* associated bronchiolitis obliterans [J]. PEDIATR PULM, 2020, 55(8): 2033 - 2040.
- [14] 李进, 方代华. T淋巴细胞亚群与NK细胞在小儿支气管肺炎中的变化及意义[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(5): 785 - 788.
- [15] 王蕾, 张正银, 程环. 儿童支气管肺炎患儿体液免疫、细胞免疫功能变化及临床意义[J]. 国际免疫学杂志, 2019(2): 152 - 156.
- [16] 贺静, 鲁利群, 汪燕, 等. 炎性细胞因子在儿童肺炎支原体肺炎中的表达及其在免疫学发病机制中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(3): 167 - 171.
- [17] 史恪勤. 细胞因子在儿童肺炎支原体肺炎中的作用及免疫学机制[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(3): 28 - 30.
- [18] 郭飞波, 韩利蓉, 余卉, 等. 血清补体、免疫球蛋白及炎性细胞因子动态检测在儿童肺炎支原体感染中的应用价值[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(6): 910 - 913.
- [19] Jin - E, He, Hui, et al. Association between inflammation factors and *Mycoplasma pneumoniae* in children: Protocol for a systematic review. [J]. MEDLINE, 2019, 98(15): 15118.
- [20] 范玉洁, 俞怡雪, 李玉琴, 等. 儿童肺炎支原体肺炎中MP载量的临床意义及可能发病机制[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(8): 1203 - 1207.