

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.015

论著 · 临床

呼吸道合胞病毒肺炎患儿血清 TIM4、LCN2、SFRP1 表达与病情程度及肺功能的关系

刘雪茹 杜青 张慧玲 王艳丽



基金项目: 湖北省卫健委科研项目(WJ2021M262)

作者单位: 430016 武汉 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院呼吸内科

通信作者: 王艳丽, E-mail: 2862067911@qq.com

【摘要】 目的 探讨呼吸道合胞病毒(RSV)肺炎患儿血清 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白域蛋白 4(TIM4)、脂质运载蛋白 2(LCN2)、分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1) 的表达水平, 分析其与病情程度、肺功能的关联。方法 选取 2024 年 3 月—2025 年 8 月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院呼吸内科收治的 RSV 肺炎患儿 350 例为 RSV 肺炎组, 根据病情分为轻症亚组 263 例与重症亚组 87 例, 另选取同期健康体检儿童 350 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平, 潮气呼吸肺功能仪检测患儿肺功能指标[潮气量(TV)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)、呼吸频率(RR)]; Spearman 相关系数分析血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平与病情和肺功能的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 RSV 肺炎患儿病情进展的影响因素; ROC 曲线分析血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平预测 RSV 肺炎患儿病情进展的价值。结果 RSV 肺炎组血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平均高于健康对照组($t/P=37.730/<0.001, 31.683/<0.001, 44.519/<0.001$); 重症亚组血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平及 RR 高于轻症亚组($t/P=8.790/<0.001, 8.459/<0.001, 8.948/<0.001, 24.909/<0.001$), TV、TPTEF/TE、VPEF/VE 低于轻症亚组($t/P=14.739/<0.001, 20.945/<0.001, 18.643/<0.001$); 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平与 RSV 肺炎病情、RR 呈正相关($r/P=0.586/<0.001, 0.562/<0.001, 0.513/<0.001, 0.623/<0.001, 0.598/<0.001, 0.565/<0.001$), 与 TV、TPTEF/TE、VPEF/VE 呈负相关($r/P=-0.538/<0.001, -0.515/<0.001, -0.487/<0.001, -0.602/<0.001, -0.578/<0.001, -0.543/<0.001, -0.589/<0.001, -0.556/<0.001, -0.521/<0.001$); TIM4 高、LCN2 高、SFRP1 高、病程长、早产、低出生体质量是 RSV 肺炎患儿病情进展的独立危险因素[OR(95%CI) = 3.466(2.030~5.918)、3.415(1.703~6.848)、3.725(1.832~7.573)、4.107(2.308~7.308)、3.199(1.504~6.804)、1.546(1.104~2.166)]; 母乳喂养是独立保护因素[OR(95%CI) = 0.432(0.279~0.669)]; 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平单独及三者联合预测 RSV 肺炎患儿病情进展的曲线下面积(AUC) 分别为 0.795、0.793、0.798、0.907, 三者联合预测的 AUC 大于三者各自预测($Z/P=4.791/<0.001, 4.788/<0.001, 4.343/<0.001$)。结论 RSV 肺炎患儿血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平升高, 不仅与病情加重和肺功能损伤有关, 三者联合也对预测病情进展具有较高价值。

【关键词】 呼吸道合胞病毒肺炎; T 细胞免疫球蛋白黏蛋白域蛋白 4; 脂质运载蛋白 2; 分泌型卷曲相关蛋白 1; 肺功能; 预测价值

【中图分类号】 R725.6

【文献标识码】 A

The relationship between serum TIM4, LCN2 and SFRP1 expression and severity of the disease and lung function in children with respiratory syncytial virus pneumonia Liu Xueru, Du Qing, Zhang Huiling, Wang Yanli. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei, Wuhan 430016, China

Funding program: Hubei Provincial Health Commission Scientific Research Project (WJ2021M262)

Corresponding author: Wang Yanli, E-mail: 2862067911@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of serum T-cell immunoglobulin and mucin domain containing protein 4 (TIM4), lipocalin-2 (LCN2), and secreted frizzled-related protein 1 (SFRP1) in pediatric patients with respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia, and to analyze their associations with disease severity and lung function. **Methods** A study cohort of 350 pediatric patients with RSV pneumonia admitted to the Department of Respiratory Medicine at Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology between March 2024 and August 2025 was enrolled as the RSV pneumonia group. Based on disease severity, they were further categorized into a mild sub-

group (263 cases) and a severe subgroup (87 cases). Additionally, 350 healthy children undergoing routine physical examinations during the same period served as the healthy control group. Serum TIM4, LCN2, and SFRP1 levels were measured using ELISA. Respiratory function parameters [tidal volume (TV), ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time (TPTEF/TE), ratio of volume at peak tidal expiratory flow to expiratory tidal volume (VPEF/VE), respiratory rate (RR)] were assessed using a tidal flow spirometer. Spearman correlation analysis was performed to assess the relationships between serum TIM4, LCN2, SFRP1 levels and disease severity and pulmonary function. Logistic regression analysis was used to identify factors influencing disease progression in children with RSV pneumonia. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum TIM4, LCN2, and SFRP1 levels for disease progression in children with RSV pneumonia. **Results** Serum TIM4, LCN2, and SFRP1 levels were significantly higher in the RSV pneumonia group than in the healthy control group ($t/P = 37.730/<0.001, 31.683/<0.001, 44.519/<0.001$). Serum TIM4, LCN2, SFRP1 levels and RR were significantly higher in the severe subgroup than in the mild subgroup ($t/P = 8.790/<0.001, 8.459/<0.001, 8.948/<0.001, 24.909/<0.001$), while TV, TPTEF/TE, and VPEF/VE were significantly lower than those in the mild subgroup ($t/P = 14.739/<0.001, 20.945/<0.001, 18.643/<0.001$). Serum TIM4, LCN2, and SFRP1 levels were positively correlated with RSV pneumonia severity and RR ($t/P = 0.586/<0.001, 0.562/<0.001, 0.513/<0.001, 0.623/<0.001, 0.598/<0.001, 0.565/<0.001$), and negatively correlated with TV, TPTEF/TE, and VPEF/VE ($t/P = -0.538/<0.001, -0.515/<0.001, -0.487/<0.001, -0.602/<0.001, -0.578/<0.001, -0.543/<0.001, -0.589/<0.001, -0.556/<0.001, -0.521/<0.001$). Elevated TIM4, elevated LCN2, elevated SFRP1, prolonged disease duration, preterm birth, and low birth weight were independent risk factors for disease progression in children with RSV pneumonia [OR (95% CI) = 3.466 (2.030–5.918), 3.415 (1.703–6.848), 3.725 (1.832–7.573), 4.107 (2.308–7.308), 3.199 (1.504–6.804), 1.546 (1.104–2.166)], while breastfeeding was an independent protective factor [OR (95% CI) = 0.432 (0.279–0.669)]. The AUCs for predicting RSV pneumonia progression using serum TIM4, LCN2, SFRP1, and their combination were 0.795, 0.793, 0.798, and 0.907, respectively. The AUC for combined prediction was significantly higher than those for individual predictions ($Z/P = 4.791/<0.001, 4.788/<0.001, 4.343/<0.001$). **Conclusion** Serum levels of TIM4, LCN2, and SFRP1 are elevated in children with RSV pneumonia and correlate with disease progression and lung function impairment. Combined detection of these three markers demonstrates high predictive value for disease progression in pediatric RSV pneumonia patients.

【Key words】 Respiratory syncytial virus; T-cell immunoglobulin and mucin domain containing protein 4; Lipocalin-2; Secreted frizzled-related protein 1; Lung function; Predictive value

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是引起儿童严重下呼吸道感染的主要病原体,部分患儿可出现长期后遗症^[1-2]。目前临床上仍缺乏能够精准预测病情进展的指标^[3]。因此,寻找高敏感度的生物标志物以构建病情预测模型具有重要意义。近年研究发现,免疫调控分子与炎性反应相关蛋白在 RSV 肺炎中发挥关键作用。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白域蛋白 4(T-cell immunoglobulin and mucin domain containing protein 4, TIM4)是一种具有促炎活性的免疫调控分子,其高表达与肺损伤及肺炎病情进展相关^[4]。脂质运载蛋白 2(lipocalin-2, LCN2)作为先天急性期蛋白,可在肺部炎性反应刺激下迅速升高,可作为肺部炎性反应的生物标志物^[5]。分泌型卷曲相关蛋白 1(secreted frizzled-related protein 1, SFRP1)通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路调控炎性反应,在慢性肺部疾病中呈现高表达^[6-7]。基于此,本研究分析 RSV 肺炎患儿血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平与病情及肺功能指标的相关性,并构建联合预测模型,旨在为 RSV 肺炎重症风险评估提供新的生物标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2024 年 3 月—2025 年 8 月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院呼吸内科收治的 RSV 肺炎患儿 350 例为 RSV 肺炎组,男 195 例,女 155 例;年龄 0.6~5(2.83 \pm 0.47)岁;病程 1~14(4.13 \pm 1.22) d;诱因:明确接触呼吸道感染 242 例,因受凉诱发 65 例,无明确诱因 43 例;疾病分期:急性期(病程 \leq 7 d) 298 例,迁延期(病程 $>$ 7 d) 52 例;先天性心脏病 18 例,支气管肺发育不良 9 例,哮喘 41 例;有哮喘或过敏性疾病家族史者 67 例。另选取同期健康体检儿童 350 例为健康对照组,男 187 例,女 163 例;年龄 0.6~5(2.79 \pm 0.45)岁;均无呼吸道感染症状及病史;RSV 抗原检测为阴性;心、肝、肾功能正常。RSV 肺炎组与健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2024R021-E01),受试儿童法定监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①结合临床症状和核酸检测,确诊为呼吸道合胞病毒肺炎^[8];②年

龄 ≤5 岁; ③单一呼吸道病原体感染。(2) 排除标准: ①合并免疫缺陷、代谢性疾病; ②合并血液系统恶性肿瘤; ③合并其他系统或器官感染的并发症; ④合并感染多种呼吸道病原体或不明病原体; ⑤近期使用过糖皮质激素、免疫抑制剂或抗病毒药物; ⑥合并肝肾功能严重不全。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平检测: 于患儿入院次日/健康儿童体检当日采集空腹静脉血 5 ml, 离心留取血清并分装待测。以 ELISA 法检测血清 TIM4 (上海江莱生物科技有限公司 JL17210)、LCN2(武汉基因美科技有限公司 A1116158)、SFRP1(上海江莱生物科技有限公司 JL14655) 水平, 通过标准曲线计算样本浓度。

1.3.2 RSV 肺炎病情程度评估: 根据《儿童社区获得性肺炎管理指南(2024 修订)》^[9] 中的肺炎病情标准对患儿病情进行评估, 患儿出现以下任一项症状可评估为重症(重症亚组 87 例): 拒食、意识障碍、发绀、呼吸困难、血氧饱和度 ≤92%、多肺叶浸润、胸腔积液、肺外并发症, 否则评估为轻症(轻症亚组 263 例)。

1.3.3 肺功能检测: 患儿入院后, 待其病情稳定无明显喘息时, 适应面罩后, 在其安静状态下或自然睡眠时, 利用潮气呼吸肺功能仪(型号: JAEGER Master-Screen™ Paed, 购自德国耶格尔/VIASYS Healthcare 公司) 检测潮气量(TV)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)、呼吸频率(RR), 重复检测 3 次取平均值。

1.4 统计学方法 利用 SPSS 27.0 软件分析统计数据。计数资料以频数或构成比(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; Spearman 相关系数分析血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平与病情和肺功能的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 RSV 肺炎患儿病情进展的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平预测 RSV 肺炎患儿病情进展的价值。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平比较 RSV 肺炎组血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平均高于健康对照组, 差异有统计学意义(P<0.01), 见表 1。

2.2 2 亚组临床资料比较 与轻症亚组比较, 重症亚组病程长, 早产、低出生体质量比例高, 母乳喂养比例低(P<0.01); 2 亚组其他临床资料比较, 差异无统计学

意义(P>0.05), 见表 2。

表 1 健康对照组与 RSV 肺炎组血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum TIM4, LCN2 and SFRP1 levels between the healthy control group and the RSV pneumonia group

组别	例数	TIM4(μg/L)	LCN2(ng/L)	SFRP1(μg/L)
健康对照组	350	3.25±0.55	206.32±34.42	0.59±0.10
RSV 肺炎组	350	5.36±0.89	311.90±51.98	1.08±0.18
<i>t</i> 值		37.730	31.683	44.519
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 2 亚组血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平及肺功能比较 重症亚组血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平及 RR 高于轻症亚组, TV、TPTEF/TE、VPEF/VE 低于轻症亚组(P<0.01), 见表 3。

表 3 轻症亚组与重症亚组 RSV 肺炎患儿血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平及肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum TIM4, LCN2, SFRP1 levels and lung function between children with RSV pneumonia in the mild subgroup and the severe subgroup

项目	轻症亚组 (n=263)	重症亚组 (n=87)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
TIM4(μg/L)	5.12±0.85	6.09±1.01	8.790	<0.001
LCN2(ng/L)	298.35±49.72	352.87±58.81	8.459	<0.001
SFRP1(μg/L)	1.03±0.17	1.23±0.21	8.948	<0.001
TV(ml/kg)	8.96±1.52	6.25±1.38	14.739	<0.001
TPTEF/TE	0.45±0.07	0.28±0.05	20.945	<0.001
VPEF/VE	0.48±0.08	0.31±0.05	18.643	<0.001
RR(次/min)	52.15±7.64	78.43±10.80	24.909	<0.001

2.4 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平与病情和肺功能的相关性分析 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平与 RSV 肺炎病情、RR 呈正相关, 与 TV、TPTEF/TE、VPEF/VE 呈负相关(P<0.01), 见表 4。

表 4 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平与病情和肺功能的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of serum TIM4, LCN2, and SFRP1 levels with disease condition and lung function

项目	TIM4		LCN2		SFRP1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
RSV 肺炎病情	0.586	<0.001	0.562	<0.001	0.513	<0.001
TV	-0.538	<0.001	-0.515	<0.001	-0.487	<0.001
TPTEF/TE	-0.602	<0.001	-0.578	<0.001	-0.543	<0.001
VPEF/VE	-0.589	<0.001	-0.556	<0.001	-0.521	<0.001
RR	0.623	<0.001	0.598	<0.001	0.565	<0.001

表 2 轻症亚组与重症亚组 RSV 肺炎患儿临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data of children with RSV pneumonia in the mild subgroup and the severe subgroup

项 目		轻症亚组(n=263)	重症亚组(n=87)	t/χ ² 值	P 值
性别[例(%)]	男	149(56.65)	46(52.87)	0.379	0.538
	女	114(43.35)	41(47.13)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		2.85±0.47	2.76±0.46	1.556	0.121
病程($\bar{x}\pm s$, d)		2.50±0.58	9.04±2.13	45.104	<0.001
诱因[例(%)]	呼吸道感染	179(68.06)	63(72.42)	1.012	0.603
	受凉	52(19.77)	13(14.94)		
	无明确诱因	32(12.17)	11(12.64)		
疾病分期[例(%)]	急性期	220(83.65)	78(89.66)	1.864	0.172
	迁延期	43(16.35)	9(10.34)		
基础疾病[例(%)]	先天性心脏病	12(4.56)	6(6.90)	0.330	0.566
	支气管肺发育不良	5(1.90)	4(4.60)	0.974	0.324
	哮喘	29(11.03)	12(13.79)	0.484	0.487
哮喘或过敏性疾病家族史[例(%)]		47(17.87)	20(22.99)	1.106	0.293
发病季节[例(%)]	春夏	128(48.67)	37(42.53)	0.989	0.320
	秋冬	135(51.33)	50(57.47)		
早产[例(%)]		115(43.73)	57(65.52)	12.421	<0.001
低出生体质量[例(%)]		59(22.43)	34(39.08)	9.285	0.002
生产方式[例(%)]	顺产	137(52.09)	52(59.77)	1.552	0.213
	剖宫产	126(47.91)	35(40.23)		
母乳喂养[例(%)]		169(64.26)	39(44.83)	10.237	0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 RSV 肺炎患儿病情进展的影响因素 以 RSV 肺炎病情进展为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 纳入 TIM4、LCN2、SFRP1、病程、早产、低出生体质量、母乳喂养为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: TIM4 高、LCN2 高、SFRP1 高、病程长、早产、低出生体质量是 RSV 肺炎患儿病情进展的独立危险因素, 母乳喂养是独立保护因素($P<0.01$), 见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 RSV 肺炎患儿病情进展的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of disease progression in children with RSV pneumonia

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
TIM4 高	1.243	0.273	20.731	<0.001	3.466	2.030~5.918
LCN2 高	1.228	0.355	11.969	0.001	3.415	1.703~6.848
SFRP1 高	1.315	0.362	13.197	<0.001	3.725	1.832~7.573
病程长	1.413	0.294	23.089	<0.001	4.107	2.308~7.308
早产	1.163	0.385	9.123	0.003	3.199	1.504~6.804
低出生体质量	0.436	0.172	6.416	0.011	1.546	1.104~2.166
母乳喂养	-0.839	0.223	14.166	<0.001	0.432	0.279~0.669

2.6 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平预测 RSV 肺炎患儿病情进展的价值 绘制血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平预测 RSV 肺炎患儿病情进展的 ROC 曲线, 并计算

曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平单独及三者联合预测 RSV 肺炎患儿病情进展的 AUC 分别为 0.795、0.793、0.798、0.907, 三者联合预测的 AUC 大于三者各自预测的 AUC($Z/P = 4.791/<0.001$ 、 $4.788/<0.001$ 、 $4.343/<0.001$), 见表 6、图 1。

表 6 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平预测 RSV 肺炎患儿病情进展的价值

Tab.6 The value of serum TIM4, LCN2 and SFRP1 levels in predicting the disease progression of children with RSV pneumonia

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
TIM4	5.55 μg/L	0.795	0.739~0.851	0.701	0.741	0.442
LCN2	328.51 ng/L	0.793	0.744~0.842	0.724	0.749	0.473
SFRP1	1.13 μg/L	0.798	0.745~0.852	0.736	0.715	0.451
三者联合		0.907	0.876~0.939	0.920	0.703	0.623

3 讨 论

肺结构改变和肺功能下降是 RSV 肺炎的直接病理表现, 其主要病理特征包括气道黏液分泌增多、肺组织免疫细胞浸润增加, 这些病理改变进一步导致临床功能异常, 具体表现为肺阻力升高、肺顺应性降低, 直接影响肺通气效率^[10]。在这一复杂病理进程中, 免疫

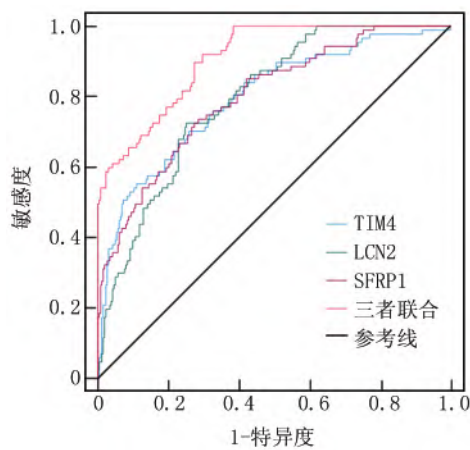


图 1 血清 TIM4、LCN2、SFRP1 预测 RSV 肺炎病情进展的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for serum TIM4, LCN2, and SFRP1 in predicting disease progression in RSV pneumonia

炎症反应相关分子的异常表达往往是调控病情进展的关键环节。本研究发现,RSV 肺炎患儿血清 TIM4、LCN2、SFRP1 表达水平升高,且三者表达水平与病情严重程度及肺功能损伤密切相关,同时对重症 RSV 肺炎也具有较高的预测效能。

TIM4 作为调控免疫应答的核心分子,主要表达于巨噬细胞、树突状细胞等抗原呈递细胞,已被证明参与许多免疫相关疾病的病理过程^[11]。本研究结果显示,RSV 肺炎患儿血清 TIM4 表达水平升高,与田宇等^[4]研究结果类似,推测在 RSV 肺炎病理过程中,血清 TIM4 水平升高可能通过炎症反应调控和病毒复制的双重机制加重患儿病情:一方面,TIM4 通过诱导肺组织过度炎症反应,导致气道黏液分泌增多、黏膜水肿,引发气道管腔狭窄;另一方面,TIM4 可能通过促进 RSV 与宿主肺上皮细胞的结合及复制,扩大病毒感染规模,进一步加剧病毒对肺组织的直接损伤,二者协同作用下,最终导致患儿肺通气功能下降^[12-13]。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 TIM4 水平高为 RSV 肺炎病情进展的危险因素,可能是 RSV 感染诱导的 TIM4 过度表达进一步放大炎症级联反应,促进免疫细胞向肺组织浸润,加重气道黏膜水肿与小气道阻塞,最终导致病情进展为重症,提示 TIM4 可作为反映 RSV 肺炎严重程度的潜在标志物。

LCN2 是一种生物活性蛋白,主要通过干扰细菌摄取铁来剥夺细菌生长繁殖的必要环境,从而促进宿主防御,故其在暴露于病原体的肺组织中高度表达^[14]。在本研究中,RSV 肺炎患儿血清 LCN2 表达水平升高,提示 LCN2 与 RSV 肺炎发生有关。推测其在

RSV 肺炎中的高表达可能与病毒感染及肺上皮细胞炎症反应损伤密切相关^[15]。在本研究中,重症亚组 LCN2 水平明显高于轻症亚组,且与 RR 呈正相关,与 TV、TPTEF/TE、VPEF/VE 呈负相关,这与唐熔等^[16]在儿童细菌性肺炎中发现血清 LCN2 水平与肺损伤严重程度呈正相关的结果相符,证实 LCN2 可能反映 RSV 肺炎肺损伤程度。分析认为,RSV 感染激活肺泡上皮细胞炎症信号通路,诱导 LCN2 大量释放,发病初期可通过铁离子剥夺抑制病毒复制,但过高的 LCN2 可促进炎症细胞因子大量生成,加剧肺上皮细胞炎症反应损伤;另外,LCN2 可能趋化中性粒细胞至气道腔,导致黏液分泌增加,进一步加重气道阻塞,表现为肺功能下降^[15-16]。

SFRP1 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的关键负调控因子,其核心作用机制是通过竞争性抑制该通路异常激活,在调控细胞增殖、分化及炎症反应中发挥核心作用,既往研究已证实,慢性阻塞性肺疾病、哮喘等肺部疾病中其表达水平显著升高,且与疾病进展及肺功能下降呈正相关,提示其可能参与肺部疾病的病理过程^[6-7]。本研究在 RSV 肺炎患儿中也观察到一致的 SFRP1 表达特征,其血清水平显著升高,且重症患儿水平高于轻症患儿,与病情严重程度呈正相关,提示其在 RSV 感染引发的肺损伤中可能具有重要调控作用。推测 RSV 感染导致的肺上皮细胞损伤可能诱导肺组织 SFRP1 过度表达,进而过度抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的修复功能,阻碍肺上皮再生与气道重塑,加速病情恶化^[17]。SFRP1 与肺功能指标的相关性结果进一步印证上述机制,提示随着 SFRP1 水平升高,患儿气道阻塞程度加重、肺通气效率下降。因此,SFRP1 或可作为反映 RSV 肺炎病情严重程度及肺损伤修复状态的潜在指标。在预测价值方面,本研究构建的 TIM4、LCN2、SFRP1 联合预测模型在重症 RSV 肺炎的早期识别中展现出显著优势,其 AUC 和敏感度均优于单一指标。这可能源于三者分别从免疫调控、急性炎症反应及组织修复抑制等不同病理环节共同调控 RSV 肺炎病理机制,反映免疫炎症反应和肺损伤程度,有效弥补单一指标仅能反映单一病理环节的局限,有助于早期识别重症高危患儿,具有较高的临床实用性^[18-21]。

4 结 论

综上所述,RSV 肺炎患儿血清 TIM4、LCN2、SFRP1 水平升高与病情加重及肺功能损伤密切相关,三者联合检测对重症 RSV 肺炎具有较高的预测价值,可为临床病情评估、高危患儿筛查及个体化治疗提供重要参

考。但本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究属于单中心设计,样本规模有限,可能存在选择偏倚,结果的外推性有待进一步验证。其次,潜在混杂因素纳入不完善。此外,未深入探讨 TIM4、LCN2 和 SFRP1 在 RSV 肺炎发生发展中的具体分子机制,其因果关系及信号通路调控作用尚不明确。后续可开展多中心、大样本的前瞻性研究,并结合基础实验进一步阐明上述指标的病理生理机制,验证其在 RSV 肺炎病情评估及预后判断中的价值,并探讨其与治疗反应及远期肺功能变化之间的关联。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘雪茹:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;杜青:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张慧玲:进行统计学分析,参与论文撰写;王艳丽:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 郝持强,雷东红,刘杰,等.血清 MxA、YKL-40 水平评估儿童 RSV 肺炎病情和临床结局的价值研究[J].疑难病杂志,2025,24(2):192-197. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.013.
- [2] Zhang XL, Zhang X, Hua W, et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children[J]. World J Pediatr, 2024, 20(1): 11-25. DOI: 10.1007/s12519-023-00777-9.
- [3] Pena-López Y, Sabater-Riera J, Raj P. Severe respiratory syncytial virus disease[J]. J Intensive Med, 2024, 4(4): 405-416. DOI: 10.1016/j.jointm.2024.03.001.
- [4] 田宇,李佳,辛娜,等.呼吸机相关肺炎患者病原菌分布及血清 PGRN、TIM-4 的诊断效能[J].临床肺科杂志,2025,30(7):1022-1027. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2025.07.010.
- [5] Nenna R, Bonci E, Petrarca L, et al. Elevated lipocalin-2, matrix metalloproteinase-9 and mmp-9/lcn-2 complex serum levels in hospitalized infants with severe bronchiolitis[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 38010. DOI: 10.1038/s41598-025-21976-6.
- [6] 覃煜,朱卫华,王成中,等.血清 SFRP1 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症反应及肺功能的关系[J].临床和实验医学杂志,2023,22(6):587-590. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.06.007.
- [7] Burgy O, Mayr CH, Schenness D, et al. Fibroblast-derived extracellular vesicles contain SFRP1 and mediate pulmonary fibrosis[J]. JCI Insight, 2024, 9(18): e168889. DOI: 10.1172/jci.insight.168889.
- [8] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会感染学组,上海市医学会感染病分会.儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识(2023年版)[J].临床儿科杂志,2024,42(1):1-14. DOI: 10.12372/jcp.2024.23e1129.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华儿科杂志编辑委员会,中国医药教育协会儿科专业委员会.儿童社区获得性肺炎管理指南(2024修订)[J].中华儿科杂志,2024,62(10):920-930. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240728-00523.
- [10] Malinczak CA, Fonseca W, Hrycaj SM, et al. Early-life pulmonary viral infection leads to long-term functional and lower airway structural changes in the lungs[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2024, 326(3): 280-291. DOI: 10.1152/ajplung.00300.2023.
- [11] Wang Z, Chen C, Su Y, et al. Function and characteristics of TIM4 in immune regulation and disease (review)[J]. Int J Mol Med, 2023, 51(2): 10-18. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5213.
- [12] 王莉君,张鸿雁,刘晶,等.血清 IL-25、IL-17RB、TIM4 水平变化与过敏性哮喘患儿肺功能的关系及临床意义[J].医学检验与临床,2024,35(4):50-53. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2024.04.011.
- [13] 张嘉芳,张利娜,张喜报.血清 SDF-1、TIM4 水平对支气管哮喘患者气道重构程度的预测价值[J].临床肺科杂志,2024,29(11):1681-1686. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2024.11.011.
- [14] An HS, Yoo JW, Jeong JH, et al. Lipocalin-2 promotes acute lung inflammation and oxidative stress by enhancing macrophage iron accumulation[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(4): 1163-1177. DOI: 10.7150/ijbs.79915.
- [15] Lv T, Hou Z, Yang K, et al. IL-17 mildly rescued the impaired proliferation of alveolar epithelial cells induced by LCN2 overexpression[J]. Can Respir J, 2024, 2(4): 92-100. DOI: 10.1155/2024/9284430.
- [16] 唐熔,葛晓风,倪佳,等.细菌性肺炎患儿血清 LCN2、ANGPTL4、FKN 表达与肺损伤程度及预后的关系[J].中国病原生物学杂志,2025,20(6):734-738. DOI: 10.13350/j.ejpb.250609.
- [17] 郑宇,王微微,杨霄.哮喘患儿血清 SFRP1、MMP12 表达及其对预后的评估价值[J].临床肺科杂志,2023,28(5):699-702. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2023.05.011.
- [18] 顾丽娜,吕贞燕,项红霞.不同年龄儿童呼吸道合胞病毒肺炎的临床特征及混合感染危险因素分析[J].中国当代医药,2025,32(18):32-35,40. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2025.18.06.
- [19] 徐苏晴,田佳梅,卢红艳.呼吸道合胞病毒感染性肺炎患儿临床特征及外周血辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞因子水平分析[J].临床军医杂志,2025,53(3):262-264,269. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.03.09.
- [20] 褚亚娟,帅金凤,李保驰,等.急性下呼吸道感染后喘息婴幼儿的免疫细胞因子水平和肺功能变化及其相关性分析[J].中国医药,2021,16(12):1869-1873. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.025.
- [21] 韩菲,葛励强,何鑫,等.半导体激光治疗仪联合重组干扰素 α -1b 治疗呼吸道合胞病毒肺炎患儿的效果及对炎症因子的影响[J].中国当代医药,2024,31(34):55-59. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.34.013.

(收稿日期:2025-11-07)