

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.015

论著 · 临床

支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平 对儿童难治性肺炎支原体肺炎并发塑型性 支气管炎的预测价值

段林林, 刘亚楠, 李华凤, 王俊琦, 朱江川

基金项目: 山西省医学重点科研项目 (2020XM51)

作者单位: 041000 山西省临汾市人民医院/山西医科大学附属临汾医院儿科

通信作者: 朱江川, E-mail: 13303576606@163.com



【摘要】目的 探讨支气管肺泡灌洗液透明质酸受体 (layilin, LAYN)、黏蛋白 5AC (MUC5AC)、黏蛋白 5B (MUC5B) 水平对儿童难治性肺炎支原体肺炎 (RMPP) 并发塑型性支气管炎 (PB) 的预测价值。方法 选取 2022 年 4 月—2024 年 4 月临汾市人民医院儿科收治的 RMPP 患儿 127 例为 RMPP 组, 根据是否并发 PB 将 RMPP 患儿分为 PB 亚组 44 例和非 PB 亚组 83 例, 另选取同期医院体检健康儿童 71 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平; Pearson 法分析 RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平与临床参数的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 RMPP 患儿并发 PB 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的价值。结果 RMPP 组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平高于健康对照组 ($t/P=16.747/<0.001$ 、 $10.386/<0.001$ 、 $13.484/<0.001$); PB 亚组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平高于非 PB 亚组 ($t/P=7.657/<0.001$ 、 $9.355/<0.001$ 、 $12.503/<0.001$); Pearson 相关性分析显示, RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平分别与体温峰值、发热时间、住院时间、中性粒细胞计数 (NEUT)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、乳酸脱氢酶 (LDH)、白介素-6 (IL-6) 呈正相关 (LAYN: $r/P=0.536/<0.001$ 、 $0.489/<0.001$ 、 $0.396/0.002$ 、 $0.653/<0.001$ 、 $0.236/0.019$ 、 $0.493/<0.001$ 、 $0.353/0.007$ 、 $0.311/0.010$; MUC5AC: $r/P=0.516/<0.001$ 、 $0.472/<0.001$ 、 $0.389/0.004$ 、 $0.603/<0.001$ 、 $0.228/0.021$ 、 $0.473/<0.001$ 、 $0.368/0.006$ 、 $0.383/0.005$; MUC5B: $r/P=0.553/<0.001$ 、 $0.469/<0.001$ 、 $0.352/0.008$ 、 $0.618/<0.001$ 、 $0.251/0.015$ 、 $0.438/<0.001$ 、 $0.309/0.009$ 、 $0.329/0.009$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 峰值体温高、肺不张、NEUT 高、LAYN 高、MUC5AC 高、MUC5B 高是 RMPP 患儿发生 PB 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=3.865(1.714\sim8.718)$ 、 $1.958(1.044\sim3.674)$ 、 $2.593(1.219\sim5.516)$ 、 $1.705(1.018\sim2.856)$ 、 $1.827(1.019\sim3.277)$ 、 $1.643(1.005\sim2.688)$]; LAYN、MUC5AC、MUC5B 及三者诊断 RMPP 患儿并发 PB 的曲线下面积分别为 0.771、0.841、0.797、0.941, 三者诊断高于单独诊断 ($Z/P=3.687/<0.001$ 、 $2.485/0.001$ 、 $3.093/<0.001$)。结论 RMPP 患儿支气管肺泡灌洗液中 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 水平增高与并发 PB 有关, 联合三者在 PB 风险评估中具有较高的价值。

【关键词】 难治性肺炎支原体肺炎; 塑型性支气管炎; 透明质酸受体; 黏蛋白 5AC; 黏蛋白 5B; 儿童

【中图分类号】 R725.6

【文献标识码】 A

The predictive value of LAYN, MUC5AC and MUC5B levels in bronchoalveolar lavage fluid for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia complicated with plastic bronchitis in children Duan Linlin, Liu Yanan, Li Huafeng, Wang Junqi, Zhu Jiangchuan. Department of Pediatrics, Linfen People's Hospital/Shanxi Medical University Affiliated Linfen Hospital, Shanxi, Linfen 041000, China

Funding program: Key Medical Research Project of Shanxi Province (2020XM51)

Corresponding author: Zhu Jiangchuan, E-mail: 13303576606@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of bronchoalveolar lavage fluid Layilin (LAYN), mucin 5AC (MUC5AC) and mucin 5B (MUC5B) levels in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) complicated with plastic bronchitis (PB). Methods A total of 127 children with RMPP (RMPP group) and 71 healthy children (healthy control group) admitted to the Department of Pediatrics, Linfen People's Hospital from April 2022 to April 2024 were selected as the observation objects. According to whether they were complicated with PB, the children with RMPP were

divided into PB subgroup (44 cases) and non-PB subgroup (83 cases). The levels of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B in bronchoalveolar lavage fluid were detected. The correlation between LAYN, MUC5 AC, MUC5 B and clinical parameters of children with RMPP was analyzed by Pearson or Spearman. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors of PB in children with RMPP. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to analyze the value of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B in the diagnosis of PB in children with RMPP. **Results** The levels of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B in bronchoalveolar lavage fluid in RMPP group were higher than those in healthy control group ($t/P=16.747/<0.001$, $10.386/<0.001$, $13.484/<0.001$), and those in PB subgroup were higher than those in non-PB subgroup ($t/P=7.657/<0.001$, $9.355/<0.001$, $12.503/<0.001$); The levels of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B were positively correlated with peak body temperature, fever time, hospitalization time, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil count, procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) ($r/P=0.536/<0.001$, $0.489/<0.001$, $0.396/0.002$, $0.236/0.019$, $0.353/0.007$, $0.653/<0.001$, $0.493/<0.001$, $0.311/0.010$; $0.516/<0.001$, $0.472/<0.001$, $0.389/0.004$, $0.228/0.021$, $0.368/0.006$, $0.603/<0.001$, $0.473/0.000$, $0.383/0.005$; $0.553/<0.001$, $0.469/<0.001$, $0.352/0.008$, $0.251/0.015$, $0.309/0.009$, $0.618/<0.001$, $0.438/<0.001$, $0.329/0.009$). High peak body temperature, high neutrophil count, atelectasis, high level of LAYN, high level of MUC5 AC and high level of MUC5 B were risk factors for PB in children with RMPP [$OR(95\% CI)=3.865(1.714-8.718)$, $2.593(1.219-5.516)$, $1.958(1.044-3.674)$, $1.705(1.018-2.856)$, $1.827(1.019-3.277)$, $1.643(1.005-2.688)$]; the area under the curve of LAYN, MUC5 AC, MUC5 B and the three in the diagnosis of PB in children with RMPP was 0.771, 0.841, 0.797 and 0.941, respectively. The diagnosis of the three was higher than that of the single diagnosis ($Z/P=3.687/<0.001$, $2.485/0.001$, $3.093/<0.001$). **Conclusion** The increased levels of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B in bronchoalveolar lavage fluid of children with RMPP are related to PB, and the combination of the three has high value in PB risk assessment.

【Key words】 Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; Plastic bronchitis; Hyaluronic acid receptor; Mucin 5AC; Mucin 5B; Children

儿童难治性肺炎支原体肺炎 (refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP) 指常规使用大环内酯类抗生素超过 7 d 临床症状和体征仍未消退或影像学检出病情恶化, 部分 RMPP 患儿对糖皮质激素治疗反应不佳, 通过支气管镜检查显示存在塑型性支气管炎 (plastic bronchitis, PB)^[1]。PB 是一种急性危重肺部疾病, 特征是支气管管型 (BC) 形成, 可部分或完全阻塞气管支气管, 迅速发展为急性呼吸困难和呼吸衰竭^[2]。Layilin (LAYN) 作为透明质酸 (HA) 的受体, 对细胞黏附、运动以及细胞扩散和迁移至关重要^[3]。既往报道显示, 肺炎支原体肺炎患儿血清 LAYN 水平增高, 与炎症反应、气道黏液栓有关^[4]。黏蛋白 5AC (MUC5AC) 和黏蛋白 5B (MUC5B) 属于黏蛋白家族成员, 其过表达与气道黏液分泌过多、黏液积聚和气道阻塞有关^[5]。已有报道显示肺炎支原体可诱导黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B 表达, 导致气道黏液分泌过多和气道阻塞^[6]。鉴于此, 本研究拟分析其与 RMPP 并发 PB 的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 4 月—2024 年 4 月临汾市人民医院儿科收治的 RMPP 患儿 127 例为 RMPP 组, 男 77 例, 女 50 例, 年龄 3~12 (6.97±2.26) 岁。另选取同期医院儿科保健门诊健康儿童 71 例为健康对照组, 均经检查排除支气管炎、哮喘、肺炎支原体感染

等肺部疾病以及其他系统疾病, 男 47 例, 女 24 例, 年龄 3~12 (6.81±2.30) 岁。2 组受试儿性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经临汾市人民医院伦理委员会批准 (2021-036-12), 并按照《赫尔辛基宣言》进行, 入选儿童家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015 年版)》^[7] 中 RMPP 诊断标准: 大环内酯类抗生素治疗 7 d 仍持续高热、肺部影像学未好转或加重; ②具备《中国儿童呼吸内镜介入诊治难治性肺炎专家共识》^[8] 中支气管镜检查适应证; ③年龄 3~12 岁。(2) 排除标准: ①先天性心脏病、哮喘和先天性免疫缺陷病; ②有异物吸入史并经支气管镜证实为支气管异物; ③感染其他病原体、肺结核、慢性肺病、支气管扩张; ④肝肾疾病、心血管疾病或原发性或继发性免疫缺陷。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患儿性别、年龄、体温峰值、发热时间、住院时间、灌洗时间、是否存在低氧血症、治疗情况 (激素、静脉注射免疫球蛋白) 和实验室指标 [白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (NEUT)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白介素-6 (IL-6)、乳酸脱氢酶 (LDH)] 和胸部 CT 扫描异常征象 (包括肺不张、胸膜增厚、胸腔积液)。

1.3.2 支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 检

测:将支气管镜检过程中回收的肺泡灌洗液过滤离心留取上清液,应用 Infinite F50 酶标仪(瑞士帝肯公司)以酶联免疫吸附试验试剂盒检测 LAYN(杭州联科生物技术股份有限公司,货号:EK1198)、MUC5AC(上海研启生物科技有限公司,货号:MA6532)、MUC5B(北京沃莱士生物科技有限公司,货号:WLS10221)水平,检测流程严格按照说明书进行。

1.3.3 PB 诊断及分组:RMPP 患儿接受支气管镜检查。PB 诊断标准^[1]:(1)镜下发现呼吸道黏膜充血、水肿和黏液分泌物增加,支气管腔被 BC 阻塞,经肺泡灌洗、抽吸和活钳钳去除痰液,将 BC 浸入生理盐水后膨胀成“分支状”结构;(2)组织病理学检查提示,炎性 BCs 由广泛的炎性细胞(主要是嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)和脱落的上皮细胞组成。根据纤维支气管镜下是否可见 PB 将 RMPP 患儿分为 PB 亚组 44 例和非 PB 亚组 83 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 版统计学软件分析数据。正态分布的计量资料以均值±标准差表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用卡方检验;Pearson 相关系数分析 RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平与临床参数的相关性;多因素 Logistic 回归分析 RMPP 患儿并发 PB 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平比较 RMPP 组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平均高于健康对照组(*P*<0.01),见表 1。

表 1 健康对照组和 RMPP 组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of LAYN, MUC5AC, and MUC5B levels in bronchoalveolar lavage fluid between healthy control group and RMPP group

组 别	例数	LAYN (ng/L)	MUC5AC (U/ml)	MUC5B (μg/L)
健康对照组	71	90.32±15.42	4.51±1.33	46.35±9.42
RMPP 组	127	153.26±29.47	7.32±2.05	73.16±15.19
<i>t</i> 值		16.747	10.386	13.484
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 RMPP 患儿临床资料比较 2 亚组性别、

年龄、灌洗时间、激素治疗等比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。PB 亚组发热时长、住院时间长于非 PB 亚组,体温峰值、低氧血症、静脉注射免疫球蛋白、肺不张比例、NEUT、CRP、PCT、IL-6、LDH 水平及支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平均高于非 PB 亚组(*P*<0.05),见表 2。

表 2 非 PB 亚组和 PB 亚组 RMPP 患儿临床资料比较
Tab.2 Comparison of clinical data between non PB subgroup and PB subgroup RMPP children

项 目	非 PB 亚组 (<i>n</i> =83)	PB 亚组 (<i>n</i> =44)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 51(61.45) 女 32(38.55)	26(59.09) 18(40.91)	0.067	0.796
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	6.95±2.03	7.02±2.11	0.182	0.856
体温峰值($\bar{x}\pm s$,℃)	39.02±0.42	40.32±1.02	10.130	<0.001
发热时长($\bar{x}\pm s$,d)	8.32±2.06	10.03±2.11	4.414	<0.001
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	10.24±2.11	12.02±2.77	4.048	<0.001
灌洗时间($\bar{x}\pm s$,min)	5.06±0.98	5.12±1.02	0.324	0.747
低氧血症[例(%)]	26(31.33)	26(59.09)	5.325	0.021
激素治疗[例(%)]	72(86.75)	41(93.18)	1.214	0.271
静脉注射免疫球蛋白 [例(%)]	8(9.64)	10(22.73)	4.050	0.044
肺不张[例(%)]	10(12.05)	15(34.09)	8.837	0.003
胸膜增厚[例(%)]	12(14.46)	6(13.64)	0.016	0.899
胸腔积液[例(%)]	19(22.89)	12(27.27)	0.299	0.574
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	7.51±2.03	7.32±2.05	0.500	0.618
NEUT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	6.32±1.52	8.95±2.11	8.079	0.034
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	23.05±7.41	30.65±9.35	5.013	<0.001
PCT($\bar{x}\pm s$,μg/L)	0.16±0.03	0.20±0.08	6.351	<0.001
IL-6($\bar{x}\pm s$,ng/L)	24.09±6.38	32.65±7.59	6.730	<0.001
LDH($\bar{x}\pm s$,U/L)	386.23±69.46	486.29±102.43	6.519	<0.001
LAYN($\bar{x}\pm s$,ng/L)	148.44±9.57	162.35±10.06	7.657	<0.001
MUC5AC($\bar{x}\pm s$,U/ml)	6.90±0.65	8.11±0.77	9.355	<0.001
MUC5B($\bar{x}\pm s$,μg/L)	67.81±7.56	83.26±4.32	12.503	<0.001

2.3 RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平与临床参数的相关性 Pearson 相关性分析显示,RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平分别与体温峰值、发热时长、住院时间、NEUT、CRP、PCT、IL-6、LDH 呈正相关(*P*<0.05),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 RMPP 患儿并发 PB 的影响因素 以 RMPP 患儿是否并发 PB 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以表 2 中 *P*<0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:峰值体温高、肺不张、NEUT 高、LAYN 高、MUC5AC 高、MUC5B 高是 RMPP 患儿发生 PB 的独立危险因素(*P*<0.05),见表 4。

表 3 RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平与临床参数的相关性

Tab.3 Correlation between levels of LAYN, MUC5AC, and MUC5B in bronchoalveolar lavage fluid and clinical parameters in children with RMPP complicated with PB

指 标	LAYN		MUC5AC		MUC5B	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
体温峰值	0.536	<0.001	0.516	<0.001	0.553	<0.001
发热时长	0.489	<0.001	0.472	<0.001	0.469	<0.001
住院时间	0.396	0.002	0.389	0.004	0.352	0.008
低氧血症	0.132	0.352	0.093	0.402	0.089	0.409
静脉注射免疫球蛋白	0.006	0.913	0.015	0.692	0.021	0.625
肺不张	0.073	0.416	0.034	0.563	0.051	0.465
NEUT	0.653	<0.001	0.603	<0.001	0.618	<0.001
CRP	0.236	0.019	0.228	0.021	0.251	0.015
PCT	0.493	<0.001	0.473	<0.001	0.438	<0.001
LDH	0.353	0.007	0.368	0.006	0.309	0.009
IL-6	0.311	0.010	0.383	0.005	0.329	0.009

表 4 多因素 Logistic 回归分析 RMPP 患儿并发 PB 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of PB in children with RMPP

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
峰值体温高	1.352	0.415	10.613	<0.001	3.865	1.714~8.718
发热时间长	0.063	0.061	0.009	0.832	1.065	0.945~1.200
住院时间长	0.051	0.050	1.020	0.701	1.052	0.956~1.158
低氧血症	0.103	0.098	1.104	0.724	1.108	0.915~1.343
静脉注射免疫球蛋白	0.128	0.118	1.176	0.425	1.136	0.902~1.432
肺不张	0.672	0.321	4.383	0.003	1.958	1.044~3.674
NEUT 高	0.953	0.385	6.127	<0.001	2.593	1.219~5.516
CRP 高	0.103	0.096	1.151	0.496	1.108	0.918~1.338
PCT 高	0.115	0.108	1.133	0.523	1.121	0.908~1.386
IL-6 高	0.153	0.147	1.083	0.632	1.165	0.874~1.554
LDH 高	0.096	0.085	1.275	0.399	1.101	0.932~1.300
LAYN 高	0.534	0.263	4.123	0.006	1.705	1.018~2.856
MUC5AC 高	0.603	0.298	4.095	0.008	1.827	1.019~3.277
MUC5B 高	0.497	0.251	3.921	0.013	1.643	1.005~2.688

2.5 支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的价值 绘制支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平单独与联合诊断 RMPP 患儿并发 PB 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示: LAYN、MUC5AC、MUC5B 及三者联合诊断 RMPP 患儿并发 PB 的 AUC 分别为 0.771、0.841、0.797、0.941,三者联合的诊断效能优于单独诊断 ($Z/P=3.687/<0.001$ 、 $2.485/0.001$ 、 $3.093/<0.001$),见表 5 和图 1。

表 5 支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的价值

Tab.5 The diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid LAYN, MUC5AC, and MUC5B levels in children with RMPP complicated with PB

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
LAYN	156.39 ng/L	0.771	0.688~0.841	0.727	0.855	0.582
MUC5AC	7.63 U/ml	0.841	0.765~0.900	0.841	0.843	0.684
MUC5B	78.19 μ g/L	0.797	0.717~0.863	0.705	0.868	0.573
三者联合		0.941	0.885~0.975	0.977	0.831	0.810

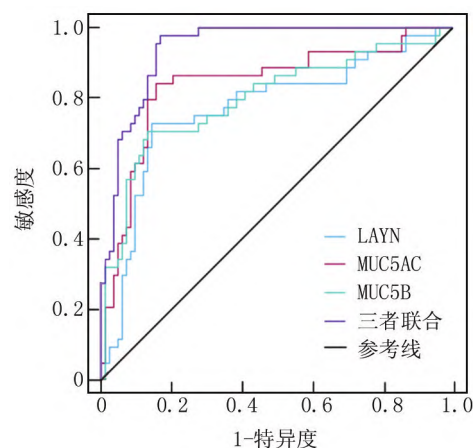


图 1 支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of LAYN, MUC5AC, and MUC5B levels in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing PB in children with RMPP

3 讨 论

肺炎支原体是一种常见的下呼吸道病原体,可引起儿童肺炎支原体肺炎,部分儿童对常规治疗反应不佳会发展为 RMPP, RMPP 可能累及神经、消化、血液和皮肤黏膜等多个系统和器官,增加患儿痛苦和医疗负担^[9]。PB 是 RMPP 的一种严重并发症,由支气管中黏液栓形成阻塞气道导致,可导致肺坏死和胸腔积液,治疗难度大且成本高^[10]。探讨 RMPP 并发 PB 的相关因素和标志物对临床早期诊断和防治有着积极的意义。

LAYN 是一种小型 I 型跨膜受体,通过其胞外结构域特异性结合 HA,与不同胞内结合元件之间相互作用介导胞外基质到细胞骨架的信号传导,参与细胞形态、黏附、运动、稳态以及信号转导等多种细胞过程, LAYN 还可增加 CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞浸润,参与炎症反应过

程^[11]。然而 LAYN 在 RMPP 和 PB 中的作用报道较少,本研究发现 LAYN 在 RMPP 发病过程中激活,并与 PB 的发生有关,高水平 LAYN 是 RMPP 并发 PB 的危险因素,证实了 LAYN 与 RMPP 患儿 PB 的关系,提示 LAYN 有望作为 RMPP 并发 PB 的潜在标志物。既往研究显示,LAYN 在系统性红斑狼疮患者外周循环血单核细胞中表达增高,与补体 C4 水平增高有关,表明 LAYN 可能参与免疫炎性反应性疾病发病过程^[12]。但是 LAYN 参与 PB 的具体机制尚不清楚,本研究相关性分析显示,LAYN 增高可能加重 RMPP 患儿炎症反应,增加体温峰值,延长发热时间和住院时间,继而加重 RMPP 病情进展和 PB 发生。分析可能的机制为:HA 在支气管中积累直接激活 Toll 样受体/髓样分化蛋白 88 先天免疫信号通路,促使中性粒细胞增多,诱导气道炎症反应和气道闭塞^[13]。LAYN 可能通过 HA 特异性结合促使 HA 在肺组织积累,导致 RMPP 病情加重和 PB。HA 与 LAYN 结合还通过激活 Rho/ROCK 信号通路,抑制 E-钙黏蛋白基因和蛋白表达,导致上皮细胞间接触丧失,破坏气道屏障功能,增加对病原菌的易感性,加重呼吸道炎症反应,加剧 RMPP 病情进展和 PB 发生^[14]。

MUC5AC、MUC5B 是肺部主要的凝胶形成黏蛋白之一,两者具有高度的序列相似性和结构域同源性,其中 MUC5AC 由大气道表面上皮细胞分泌,MUC5B 由黏膜下腺体和表面上皮细胞分泌,在香烟烟雾、感染、炎性介质、过敏原等应激下产生,两者通过形成高度糖基化的支链结构和高密度凝胶网络,赋予呼吸道黏液更强的黏附性和独特的黏弹性,导致气道黏液分泌增加、清除障碍,利于炎性细胞积聚,加重炎症反应和通气功能受损,与慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病和哮喘等黏膜阻塞性肺病密切相关^[15]。本研究结果显示,MUC5AC 和 MUC5B 过度合成可能促使 RMPP 的病情进展,导致严重并发症 PB 的发生,MUC5AC 和 MUC5B 增高是 RMPP 并发 PB 的高危因素,说明 MUC5AC 和 MUC5B 是 RMPP 并发 PB 的潜在致病因素,MUC5AC 和 MUC5B 可能参与 RMPP 并发 PB 的过程。在呼吸道感染疾病中,黏液积聚在气道中导致感染、炎症反应和气道阻塞,在 RMPP 局部和全身炎症反应刺激下 MUC5AC 和 MUC5B 的过量产生,导致气道黏膜纤毛清除功能障碍,大量黏液、呼吸道分泌物、痰液在气道中积聚,影响气道稳态和黏膜免疫功能,MUC5AC 和 MUC5B 合成增多还能激活 Toll 样受体 4 信号通路,进一步加剧气道炎症反应和气道损伤,形成恶性循环,最终促使 BC 形成,黏液栓阻塞气道和呼吸

衰竭^[16-18]。本研究相关性分析显示,MUC5AC 和 MUC5B 水平与体温峰值、发热时间、住院时间、NEUT、CRP、PCT、IL-6、LDH 呈正相关,证明 MUC5AC 和 MUC5B 增高可能通过加剧炎性反应,导致 RMPP 病情进展和 PB 发生。

通过绘制 ROC 曲线显示,LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 对 RMPP 并发 PB 具有相似的诊断能力,联合诊断效能更高,支气管肺泡灌洗液中 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 水平增加可预测 RMPP 患儿 PB 的形成。Logistic 回归分析显示,高体温峰值与 PB 也有关,体温升高可增加患者的基础代谢率,增强中枢神经系统的兴奋性,降低机体防御功能。持续高热的患者容易出现烦躁、抽搐、心动过速、呼吸急促、脱水甚至危及生命的并发症。持续高热与 RMPP 引起的过度炎症反应有关。Xu 等^[19]发现有黏液栓的 RMPP 患者具有更高的峰值体温,本研究的结果与此相似。高 NEUT 与 PB 也有关,原因可能是急性期 NEUT 增加可通过释放蛋白酶、活性氧和炎性细胞因子来损伤气道,导致气道清除功能障碍和 BC 的形成^[20]。本研究还发现肺不张是 PB 的预测因子,肺不张由气道损伤和纤毛功能障碍,引起坏死或炎性物质在肺内积聚导致,因此当 RMPP 患者胸部影像学检查显示肺不张时,很可能发生 PB^[21-24]。

4 结 论

综上所述,RMPP 患儿支气管肺泡灌洗液中 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 水平显著增高,高水平 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 与高体温峰值、发热和住院时间延长、炎症反应有关,是并发 PB 的危险因素,联合 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 可识别 RMPP 患儿潜在的 PB 风险。本研究也存在一定局限性,首先,数据来自一个医疗中心,可能导致研究结论不具有普遍性。另外,部分患儿可能同时感染其他病原体,无法精确检测,不能排除 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 受其他病原体感染的影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

段林林:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘亚楠:实施研究过程,分析试验数据;李华风:进行统计学分析;王俊琦:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;朱江川:课题设计,论文审核

参考文献

- [1] Zhao L, Zhang T, Cui X, et al. Development and validation of a nomogram to predict plastic bronchitis in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 253. DOI: 10.1186/s12890-022-02047-2.

- [2] Zhang H, Yang J, Zhao W, et al. Clinical features and risk factors of plastic bronchitis caused by refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A practical nomogram prediction model[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(3):1239-1249. DOI: 10.1007/s00431-022-04761-9.
- [3] Cavard A, Redman E, Mercey O, et al. The MIR34B/C genomic region contains multiple potential regulators of multiciliogenesis[J]. *FEBS Lett*, 2023, 597(12):1623-1637. DOI: 10.1002/1873-3468.14630.
- [4] 王可, 于京虎, 裴艳莹. 血清 sPD-L2 与 MUC5AC 在肺炎支原体肺炎合并气道黏液栓患儿中的表达及临床意义[J]. *广东医学*, 2024, 45(5): 620-625. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20233485.
- [5] 何明欣, 周向东, 杨雅楼, 等. Cdc42 蛋白参与中性粒细胞弹性蛋白酶诱导的人气道上皮细胞黏蛋白高分泌[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9): 982-986. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.017.
- [6] Hao Y, Kuang Z, Jing J, et al. *Mycoplasma pneumoniae* modulates STAT3-STAT6/EGFR-FOXA2 signaling to induce overexpression of airway mucins[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(12):5246-5255. DOI: 10.1128/IAI.01989-14.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1304-1308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.006.
- [8] 中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会, 中国妇幼保健协会微创分会儿童介入呼吸病委员会, 等. 中国儿童呼吸内镜介入诊治难治性肺炎专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(6): 449-457. DOI: CNKI:SUN:ZSEK.0.2019-06-002.
- [9] 李伟, 付建平, 张国庆, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿外周血 TIM-3 及其配体 Galectin-9 表达水平及意义[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2023, 42(2): 234-239. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2023.02.009.
- [10] 田小银, 张光莉, 王崇杰, 等. 儿童塑性性支气管炎临床特征及复发危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(6): 626-632. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211122.
- [11] Liang S, Zhou S, Tang Y, et al. CREB1 promotes cholangiocarcinoma metastasis through transcriptional regulation of the LAYN-mediated TLN1/ β 1 integrin axis: CREB1 promotes cholangiocarcinoma metastasis through regulating LAYN/TLN1/ β 1 integrin axis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(17): e36595. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36595.
- [12] Liu C, Wang Y, Zhang YH, et al. Elevated layilin-positive monocyte levels in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus reflect their autoimmune status[J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(7): 879-896. DOI: 10.1080/08820139.2023.2249531.
- [13] Todd JL, Wang X, Sugimoto S, et al. Hyaluronan contributes to bronchiolitis obliterans syndrome and stimulates lung allograft rejection through activation of innate immunity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(5): 556-566. DOI: 10.1164/rccm.201308-1481OC.
- [14] Forteza RM, Casalino-Matsuda SM, Falcon NS, et al. Hyaluronan and layilin mediate loss of airway epithelial barrier function induced by cigarette smoke by decreasing E-cadherin[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(50): 42288-42298. DOI: 10.1074/jbc.M112.387795.
- [15] Sun W, Mou S, Huntington C, et al. Development and qualification of an LC-MS/MS method for quantification of MUC5AC and MUC5B mucins in spontaneous sputum[J]. *Bioanalysis*, 2025, 17(3): 187-198. DOI: 10.1080/17576180.2025.2457844.
- [16] 叶园园, 章洪萍, 侯润华, 等. 黏蛋白 MUC5AC 在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2024, 44(8): 978-983. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20240409-00186.
- [17] Qiu XY, Yan LS, Kang JY, et al. Eucalyptol, limonene and pinene enteric capsules attenuate airway inflammation and obstruction in lipopolysaccharide-induced chronic bronchitis rat model via TLR4 signaling inhibition[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111571. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111571.
- [18] 梁文婷, 吴小红, 颜海峰, 等. 百令胶囊联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效及对血清 sPD-1、CYTL1 水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(2): 124-131. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.003.
- [19] Xu Q, Zhang L, Hao C, et al. Prediction of bronchial mucus plugs formation in patients with refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *J Trop Pediatr*, 2017, 63(2): 148-154. DOI: 10.1093/tropej/fmw064.
- [20] Liu M, Wei D, Zhang T, et al. Distinct clinical characteristics of bocavirus and *Mycoplasma pneumoniae* infection in children plastic bronchitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(8): e1373. DOI: 10.1002/iid3.1373.
- [21] 孔艳娇. 免疫球蛋白及 CD3+、CD4+、CD19+、CD4+/CD8+ 在难治性支原体肺炎患儿诊治及预后的应用意义[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(5): 139-142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2022.05.037.
- [22] 陆泳, 陆磊娟, 李民, 等. 基于血小板参数构建肺炎支原体肺炎患儿发生塑性性支气管炎的风险预测列线图模型[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(10): 52-58. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.253.
- [23] 余燕娟, 张向峰, 张小宁, 等. 不同病程时期支原体肺炎患儿的外周血 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及细胞因子的动态变化分析[J]. *中国临床实用医学*, 2021, 12(2): 39-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20210110.00076.
- [24] Nayir Büyüksahin H, Emiralioglu N, Sekerel BE, et al. Plastic bronchitis during childhood: Diversity of presentation, etiology, treatment, and outcomes[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2023, 58(9): 2559-2567. DOI: 10.1002/ppul.26548.

(收稿日期: 2025-01-10)