[9] RING E S, LAWSON M A, SNOWDEN J A, et al. New agents in the treatment of myeloma bone disease[J]. Calcif Tissue Int,2018,102(2):196-209.
[10] SPIRA D, WEISEL K, BRODOEFEL H, et al. Can whole-body low-dose multidetector CT exclude the presence of myeloma bone disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [J]? Acad Radiol,2012,19(1):89-94.
[11] TERPOS E, CHRISTOULAS D, GAVRIATOPOULOU M. Biology and treatment of myeloma related bone disease[J].Metabolism, 2018,80:80-90.
[12] MAURA F, BERGSAGEL P L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: Clinicalimplications[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2024,38(2):267-279.
[13] AKHTAR O S, MODI K, KIM J, et al. Simple score of albumin and CRP predicts high-grade toxicity in patients with multiple myeloma receiving CAR-T therapy[J].Transpl Cell Ther,2023,30(3):283.e1-283.e10.
[14] 韩少玲,吴亚兵,张家友,等.多发性骨髓瘤患者血清β2-MG、CRP和IL-6水平与临床分期的关系[J].河北医药,2021,43(3):353-356.
[15] MARINO S, ROODMAN G D. Multiple myeloma and bone: The fatal interaction[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2018,8(8): a031286.
[16] BISHOP R T, MILLER A K, FROID M, et al. The bone ecosystem facilitates multiple myeloma relapse and the evolution of heterogeneous drug resistant disease[J]. Nat Commun,2024,15(1):2458.
[17] 宋烈晶,徐海青,陆克义,等.^{18}F-FDG和^{99}Tcm-MDP显像诊断多发性骨髓瘤骨病的对比研究[J].国际放射医学核医学杂志,2019,43(4):303-307.

收稿日期:2023-12-20
(本文编辑:孙海儿)

反复迁延性细菌性支气管炎患儿肺泡灌洗液中脂多糖、白介素-1β水平变化及意义

徐丽丹,季秀梅,陈熙泼,林玛丽,王凯旋

【关键词】 反复迁延性细菌性支气管炎;脂多糖;白介素-1β;儿童
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.024
【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)04-0504-03

迁延性细菌性支气管炎(protracted bacterial bronchitis,PBB)是由细菌感染引起的慢性支气管内膜炎症性疾病,是引起儿童慢性湿性咳嗽的重要病因[1];反复迁延性细菌性支气管炎(recurrent persistent bacterial bronchitis,RPBB)是指1年内PBB反复发作超过3次[2]。支气管扩张是儿童肺部感染死亡的重要原因之一[3],而RPBB是引起儿童支气管扩张的独立危险因素[4]。但是,目前关于RPBB的潜在病理机制尚不明确。研究证实RPBB患儿存在肺部菌群紊乱,以革兰阴性菌为主的条件致病菌成为优势菌[5]。脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)是革兰阴性菌细胞壁的主要成分。本研究拟通过检测肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)中LPS及炎症因子白介素-1β(IL-1β)水平,探讨其与RPBB发生发展的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1月至2022年12月金华市妇幼保健院及金华市中心医院儿科病房收治的23例RPBB患儿、32例PBB患儿。同时以同期收治的27例急性呼吸道内异物患儿为对照组。本研究获得金华市妇幼保健院伦理委员会批准,所有研究对象均由法定代理人同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 PBB、RPBB患儿符合《中国儿童慢性湿性咳嗽的诊断与治疗专家共识(2019年版)》[2]中的诊断标准。对照组纳入标准:(1)既往健康儿童,(2)病程24 h内发现呼吸道异物的患儿。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022RC287);金华市科技计划项目(2022-3-129)
作者单位: 321000 浙江省金华,金华市中心医院(徐丽丹、王凯旋);金华市妇幼保健院(季秀梅、陈熙泼、林玛丽)
通信作者: 徐丽丹,Email:980944058@qq.com

1.2.2　排除标准　(1)特异性慢性咳嗽、气道异物吸入、咯血、生长发育迟滞、喂养困难、先天性心脏病、神经系统发育异常、慢性鼻-鼻窦炎、免疫缺陷病、肺结核及胸廓畸形；(2)研究者认为不宜参与临床试验者。

1.3　方法　所有患儿完成支气管镜检查，PBB 组、RPBB 组患儿在观察有无气道畸形后，急性气道异物患儿在取异物后，分别于右肺中叶、左肺舌叶支气管开口处，予 1 ml/kg 的 37 ℃ 0.9%氯化钠溶液灌洗后充分回收BALF，留取标本保存于－80 ℃冰箱待测。采用 ELISA 方法测定 BALF 中的 IL-1β、LPS 水平，标本检测过程及步骤均严格按照试剂盒说明书完成。

1.4　统计方法　采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计学处理。计量资料以均数±标准差表示，采用单因素方差分析和 LSD-t 检验；计数资料采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic，ROC)曲线，并计算 ROC 曲线下面积(area under curve，AUC)，确定 BALF 液 IL-1β、LPS 水平诊断 RPBB 患儿的最佳临界值，并计算其敏感度和特异度；相关性分析采用 Pearson 相关性分析。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　3 组临床资料比较　3 组年龄差异有统计学意义(P ＜ 0.05)，PBB 组与 RPBB 组患儿年龄差异无统计学意义(P ＞ 0.05)；3 组性别差异无统计学意义(P ＞ 0.05)，见表 1。

表 1　3 组临床资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别[例(%)]	
			男	女
对照组	27	1.1±0.2	18(66.7)	9(33.3)
PBB 组	32	4.7±0.9	18(56.2)	14(43.8)
RPBB 组	23	4.4±0.8	11(47.8)	12(52.2)
$F(\chi^2)$值		220.43	(0.88)	
P 值		＜ 0.05	＞ 0.05	

注：PBB 为迁延性细菌性支气管炎，RPBB 为反复迁延性细菌性支气管炎

表 2　3 组 BALF 中 LPS、IL-1β水平比较

组别	例数	LPS(ng/L)	IL-1β(pg/ml)
对照组	27	209.34±105.30	15.24±0.94
PBB 组	32	263.66±51.98[a]	18.64±1.92[a]
RPBB 组	23	435.37±60.57[ab]	24.32±3.12[ab]
F 值		125.13	116.50
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05

注：PBB 为迁延性细菌性支气管炎，RPBB 为反复迁延性细菌性支气管炎，BALF 为肺泡灌洗液，LPS 为脂多糖，IL-1β为白介素-1β。与对照组比较，aP ＜ 0.05，与 PBB 比较，bP ＜ 0.05

2.2　3 组 BALF 中 LPS、IL-1β水平比较　RPBB 组 IL-1β、LPS 蛋白水平均高于 PBB 组、对照组(均 P ＜ 0.05)，PBB 组与对照组差异均有统计学意义(均 P ＜ 0.05)，见表 2。

2.3　BALF 液中 LPS 水平与同期 IL-1β的相关性分析　IL-1β表达水平与 LPS 成正相关(r=0.73，P ＜ 0.05)，见图 1。

2.4　BALF 液中 LPS、IL-1β水平对 RPBB 的诊断价值　LPS 诊断 RPBB 的 AUC 为 0.988(95%CI：0.972 ～ 1.000)，IL-1β为 0.928(95%CI：0.912 ～ 1.000)。当 LPS 取截断水平 317.33 ng/L 时，诊断 RPBB 的敏感度 100%，特异度 95.1%；IL-1β取截断水平 21.1 pg/ml 时，诊断 RPBB 的敏感度 94.3%，特异度 91.5%，见图 2。

3　讨论

RPBB 即使通过正规抗感染治疗，疾病仍易反复发作，甚至部分患儿最终进展至支气管扩张[6]。Chen 等[7]发现，与健康气道相比，IL-1β在 PBB 气道

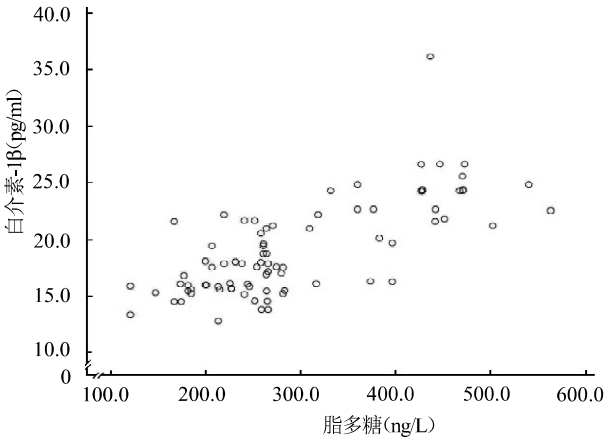
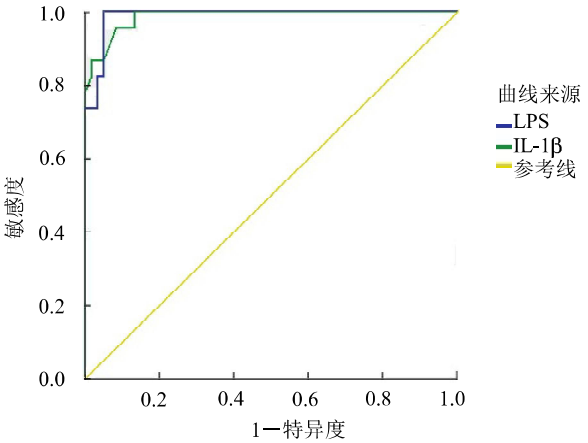


图 1　脂多糖与同期白介素-1β水平的相关性



注：RPBB 为反复迁延性细菌性支气管炎，LPS 为脂多糖，IL-1β为白介素-1β

图 2　LPS、IL-1β诊断 RPBB 的 ROC 曲线

中明显升高，且IL-1β蛋白水平与BALF中性粒细胞水平和咳嗽症状的持续时间和严重程度明显相关。但动物实验发现，IL-1β受体阻滞不会改变RPBB的进程[8]。分析造成此类病理生理表现的根本原因对理解RPBB的病因至关重要，这能解释为什么部分患儿在接受正规抗感染治疗后痊愈，而另一部分患儿则演变成RPBB。

现有的研究结果表明当气道发生炎症反应时，肺部菌群发生紊乱，条件致病菌（主要为革兰阴性菌）占优势，其细胞壁成分LPS促进了IL-1β的释放，导致气道炎症反应持续存在，从而进一步改变气道生长环境，在气道内形成中性粒细胞炎性反应，形成“菌群失调-炎性反应循环”[9-11]。这样一个自我放大的反馈回路使气道炎症以及推动它的肺内无序菌群永存，进而导致RPBB的发生。基于此，笔者认为肺部菌群含量及结构改变，主要表现为革兰阴性菌为主的条件致病菌增多，从而引起LPS升高，进而促进IL-1β释放增加，最终导致RPBB的发生发展。

本研究结果显示，BALF中IL-1β表达水平与LPS存在正性线性相关，侧面证实了之前的假设。同时本研究结果显示3组BALF中LPS、IL-1β水平差异均有统计学意义（均$P < 0.05$），且RPBB组均高于其他两组，这提示LPS、IL-1β在RPBB的发生、发展过程中起着非常重要的作用。本研究结果显示，BALF液LPS水平诊断RPBB患儿的AUC为0.988、IL-1β为0.928，取截断值时，诊断RPBB的敏感度、特异度较高，这提示BALF液LPS、IL-1β水平有望成为诊断PBB患儿并预测其进展至RPBB的分子标志物。

综上所述，本研究通过比较3组BALF中LPS及炎症标志物IL-1β之间的关系，对肺部菌群失衡在RPBB中的作用机制进行了病例补充，为今后进一步研究肺部菌群失衡与RPBB发生发展及其机制提供依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] ŘYMAR K, MIKALSEN I B, CROWLEY S. Protracted bacterial bronchitis in children[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2017,137(14/15):1-7.

[2] 中华医学会儿科学分会,中华医学会儿科学分会呼吸学组,慢性咳嗽协作组,等.中国儿童慢性湿性咳嗽的诊断与治疗专家共识(2019年版)[J].中国实用儿科杂志,2019,34(4):256-264.

[3] MCCALLUM G B, BINKS M J. The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents [J]. Front Pediatr,2017,5:27.

[4] CHANG A B, MARCHANT J M. Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children: myth or maxim[J]. Breathe(Sheff),2019,15(3):167-170.

[5] BAO Y, LI Y, QIU C, et al. Bronchoalveolar lavage fluid microbiota dysbiosis in infants with protracted bacterial bronchitis[J]. J Thorac Dis,2018,10(1):168-174.

[6] GALLUCCI M, PEDRETTI M, GIANNETTI A, et al. When the cough does not improve: A review on protracted bacterial bronchitis in children[J]. Front Pediatr,2020,8:433.

[7] CHEN A C, PENA O M, NEL H J, et al. Airway cells from protracted bacterial bronchitis and bronchiectasis share similar gene expression profiles[J]. Pediatr Pulmonol,2018,53(5):575-582.

[8] DICKSON R P, EEB-DOWNWARD J R, FALKOWSKI N R, et al. The lung microbiota of healthy mice are highlyvariable, cluster by environment, and reflect variation in baselinelung innate immunity [J]. Am J Respir Crit Care Med,2018,198(4):497-508.

[9] SIMPSON J L, GRISSELL T V, DOUWES J, et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis[J]. Thorax, 2007, 62(3):211-218.

[10] CRAVEN V, HAUSDORFF W P, EVERARD M L, et al. High levels of inherent variability in microbiological assessment of bronchoal veolar lavage samples from children with persistent bacterial bron chitis and healthy controls[J]. Pediatr Pulmonol,2020,55(11):3209-3214.

[11] ROSE M A. Chronic cough and protracted bacterial bronchitis in children and adolescents[J]. Pediatr Pulmonol,2018,15(4):272-278.

收稿日期：2023-12-17

（本文编辑：吴迪汉）