

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.03.004

儿童重症肺炎支原体肺炎中 TLR7、TLR9 和 IFN-I 的变化及意义



推荐

欢迎扫码观看
文章视频简介

燕江雪 丁霞 焦琼杰 黄莉 曹囡囡 董信芳 倪倩

【摘要】 目的 研究儿童重症肺炎支原体肺炎 (SMPP) 中 Toll 样受体 7 (TLR7)、TLR9 和 I 型 IFN 的变化及意义。方法 纳入 80 例肺炎支原体肺炎 (MPP) 患儿, 分为非重症 MPP 组 (MPP 组) 和重症 MPP 组 (SMPP 组); 选择同期于门诊体检的 26 名健康儿童为健康对照组。收集各组儿童血清, 并收集 SMPP 组影像学检查仅表现为单侧肺实变、肺不张、肺脓肿或肺组织坏死的 26 例患儿患侧和对侧肺泡灌洗液 (BALF), 采用 ELISA 检测血清及 BALF 中 TLR7、TLR9、髓样分化因子 88 (MyD88)、IFN- α 、IFN- β 的含量。结果 与健康对照组相比, SMPP 组和 MPP 组血清中 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 水平均升高, 且 SMPP 组血清中各因子的水平均高于 MPP 组 (P 均 < 0.05)。患侧 BALF 中 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 的水平均高于对侧 (P 均 < 0.01)。TLR7 和 MyD88 水平预测 SMPP 的受试者操作特征曲线的曲线下面积分别为 0.709、0.723。结论 过度诱导和生成的 TLR7、TLR9、IFN- α 和 IFN- β 可能是儿童 SMPP 发生及局部肺组织严重损伤的致病因素。TLR7、MyD88 可以作为 SMPP 的预测指标以指导临床治疗。

【关键词】 儿童; 重症肺炎支原体肺炎; Toll 样受体 7; Toll 样受体 9; 干扰素 - α ; 干扰素 - β

Changes and significance of TLR7/9 and IFN-I levels in children with severe mycoplasma pneumoniae pneumonia Yan Jiangxue[△], Ding Xia, Jiao Qiongjie, Huang Li, Cao Nannan, Dong Xinfang, Ni Qian.[△] Pediatric Respiratory Department, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China

Corresponding author, Ni Qian, E-mail: natelieniqian@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the changes and significance of Toll-like receptor 7 (TLR7), TLR9 and type I interferon (IFN-I) in children with severe mycoplasma pneumoniae pneumonia (SMPP). **Methods** 80 children with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) were divided into the non-severe MPP (MPP group) and SMPP groups (SMPP group). 26 healthy children who underwent outpatient physical examination were chosen as the control group. Serum samples in each group were collected. In the SMPP group, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) on the affected and contralateral sides of 26 children with unilateral lung consolidation, atelectasis, lung abscess or lung tissue necrosis on imaging examination were collected. The levels of TLR7, TLR9, myeloid differentiation factor 88 (MyD88), interferon- α (IFN- α) and IFN- β in the serum and BALF samples were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The serum levels of TLR7, TLR9, MyD88, IFN- α and IFN- β in the SMPP and MPP groups were significantly higher than those in the control group, and the levels of all cytokines in the SMPP group were significantly higher compared with those in the MPP group (all $P < 0.05$). The levels of TLR7, TLR9, MyD88, IFN- α and IFN- β in the BALF on the affected side were significantly higher than those on the contralateral side (all $P < 0.01$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of serum TLR7 and MyD88 levels for predicting SMPP was 0.709 and 0.723. **Conclusions** Over-induced and generated TLR7, TLR9, IFN- α and IFN- β may be pathogenic factors for the incidence of SMPP and severe local lung tissue injury in children with SMPP. TLR7 and MyD88 can be used as predictors of SMPP to guide clinical treatment.

【Key words】 Children; Severe mycoplasma pneumoniae pneumonia; Toll-like receptor 7; Toll-like receptor 9; Interferon- α ; Interferon- β

肺炎支原体肺炎 (MPP) 是儿科呼吸系统的常见疾病, 所有年龄段的儿童均易感, 而部分重症

MPP (SMPP) 患儿会发生呼吸衰竭或肺外组织损伤, 甚至留下后遗症^[1,2]。因此, 寻找 SMPP 的早

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (20JR10RA746); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目 (CY-2020-MS13); 兰州市科技发展指导性计划项目 (2020-ZD-98); 兰州大学教育发展基金 (071100141)

作者单位: 730030 兰州, 兰州大学第二医院小儿呼吸科 (燕江雪, 丁霞, 焦琼杰, 曹囡囡, 董信芳, 倪倩), 小儿肾脏科 (黄莉)
通信作者, 倪倩, E-mail: natelieniqian@yeah.net

期预测指标和新的治疗靶点成为提高临床治愈率、改善预后的关键。现有研究认为,免疫调节紊乱在 SMPP 发病机制中发挥着重要作用^[1,3]。Toll 样受体 7 (TLR7) 和 TLR9 是先天性免疫系统中的细胞跨膜受体,两者被激活后可活化髓样分化因子 88 (MyD88) 途径,产生大量细胞因子,如 IFN- α 、TNF- α 、IL-6、IL-12 等,进一步诱导适应性免疫的发生^[46]。IFN- α 和 IFN- β 是 I 型 IFN (IFN-I) 家族的主要成员,具有抗病毒及免疫调节功能,而 TLR7、TLR9/MyD88/IFN-I 信号通路是生成 IFN-I 的主要通路^[4,7]。有报道当负反馈调节失衡时,TLR 过度激活,生成大量炎症因子,进一步导致机体产生慢性感染、自身免疫紊乱等疾病^[1]。目前国内罕见 TLR7、TLR9 和 IFN-I 对儿童 SMPP 影响的相关研究。本研究通过检测 MPP 患儿、SMPP 患儿和健康儿童的血清,以及影像学检查表现为单侧肺组织病变的 SMPP 组患儿患侧及对侧肺泡灌洗液 (BALF) 中 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 的含量,探讨儿童 SMPP 中 TLR7、TLR9、IFN-I 的变化和意义,为寻找 SMPP 的治疗靶点及预测指标提供临床依据。

对象与方法

一、研究对象

收集 2020 年 10 月至 2021 年 10 月本院收治的符合 MPP 或 SMPP 诊断标准 80 例患儿;其中 MPP 患儿 45 例,均收集血清;SMPP 患儿 35 例,均收集血清,且选取 26 例影像学检查仅表现为单侧肺组织病变的患儿,收集患侧和对侧的 BALF。根据 MPP 患儿入院后的病情进展,将 80 例患儿分为非重症 MPP 组 (MPP 组) 和 SMPP 组。另选择同期于本院门诊体检的 26 名健康儿童为健康对照组。3 组患儿的性别、年龄比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准 (批件号:2020A-207),征得入组儿童监护人知情并签署知情同意书。

二、诊断标准

参考《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015 年版)》及《诸福棠实用儿科学》(2002 年)中的 MPP 诊断标准:①具有肺炎的临床表现或影像学表现;②确定肺炎支原体 (MP) 感染的病原学证据;③青霉素、头孢类抗菌药物治疗无效。

表 1 3 组的一般资料比较

| 组别 | 例数 | 性别 / (男 / 女, 例) | 年龄 / 岁 |
|----------------|----|-----------------|-----------------|
| MPP 组 | 45 | 24/21 | 5.31 \pm 3.04 |
| SMPP 组 | 35 | 18/17 | 5.94 \pm 2.40 |
| 健康对照组 | 26 | 17/9 | 6.73 \pm 2.78 |
| χ^2 / F 值 | | 1.349 | 2.166 |
| P 值 | | 0.509 | 0.120 |

SMPP 诊断标准:除符合 MPP 的诊断标准外需满足以下任一标准:①一般状况差,有拒食或脱水征;②意识障碍;③肺部浸润呈现多肺叶的受累或 $\geq 2/3$ 的一侧肺;④呼吸频率显著增快、发绀、呼吸困难甚至呼吸衰竭;⑤胸腔积液、肺不张、肺脓肿、坏死性肺炎、肺栓塞等肺内并发症;⑥脉搏血氧饱和度 $\leq 92\%$;⑦心率明显增快,甚至心力衰竭;⑧脓毒血症,甚至感染性休克。

三、纳入及排除标准

MPP 组及 SMPP 组患儿的纳入标准:① 0~14 岁,符合 MPP 及 SMPP 诊断标准;②病程在 14 d 以内;③血培养和 (或) 痰培养阴性、无明确病毒感染证据者;④入组前未使用过糖皮质激素和 IFN 治疗。健康对照组的纳入标准:0~14 岁、入组前 1 个月内无感染史的健康儿童。

排除标准:①既往有支气管哮喘和慢性肺病等病史的患儿;②既往有血液系统疾病、严重先天性心脏病、严重肝肾功能不全、先天性支气管肺发育不良、遗传代谢性疾病、免疫缺陷疾病等具有严重基础疾病的患儿。

收集 BALF 的 SMPP 患儿纳入标准:符合上述 SMPP 纳入及排除标准,但是肺部 CT 仅存在单侧肺部影像学改变,如单侧肺不张、肺实变、肺脓肿、肺组织坏死等。

四、研究方法

1. 标本采集

患儿入院后次日清晨采集空腹静脉血 2 mL,对照组健康儿童清晨采集空腹静脉血 2 mL,在 4℃ 以 3000 转 / 分离心 10 min 后,分离血清于 -80℃ 冰箱保存备检。

2. BALF 采集

按照文献^[8]技术要求,根据先对侧后患侧的原则行支气管肺泡灌洗,并收集 BALF 各 5 mL;对侧选择右肺中叶或左上叶舌段,患侧选择病变段,总回收率 $\geq 30\%$,红细胞 $< 20\%$,且无气道分泌

物混入为合格标本；将新鲜 BALF 移取至 15 mL 锥形离心管中，在相同条件下离心后，分离上清液置于 -80°C 冰箱保存备检。

3. 标本检测

采用 ELISA 检测血清及 BALF 中 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 的含量，试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司，具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行，检测仪器为赛默飞世尔 Multiskan FC 型酶标仪。

五、统计学处理

使用 SPSS 25.0 进行数据分析。计数资料用频数或百分比 (%) 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。血清样本数据若方差齐，通过单因素方差分析进行多组间比较，组间两两比较采用 Tukey-Kramer 检验；若方差不齐，通过 Brown-Forsythe 检验进行多组间比较，组间两两比较采用 Tamhane's T2 检验。同一 SMPP 患儿患侧及对侧 BALF 的样本数据比较采用配对 t 检验。采用 Pearson 相关分析检验血清中各因子之间的相关性。绘制受试者操作特征 (ROC) 曲线得到曲线下面积 (AUC)，分析血清中各因子水平在 SMPP 预测中的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组血清 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 水平的比较

与健康对照组相比，SMPP 组和 MPP 组血清 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 的水平均有所升高 (P 均 < 0.05)，且 SMPP 组的上述指标水平平均高于 MPP 组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

二、3 组血清 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 和 IFN- β 的相关性分析

血清 TLR7 或 TLR9 与 MyD88、IFN- α 、IFN- β 均呈正相关，MyD88 与 IFN- α 、IFN- β 也呈正相关 (P 均 < 0.05)。见表 3。

三、SMPP 组患儿患侧、对侧 BALF 中的各因子水平比较

患侧 BALF 中的 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 水平均高于对侧 (P 均 < 0.01)。见表 4。

四、血清 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 对 SMPP 的预测价值

TLR7 和 MyD88 的 AUC 分别为 0.709、0.723，其 AUC 均 > 0.700 ，对 SMPP 的辅助诊断具有一定

表 2 3 组血清 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项 目 | MPP 组 (45 例) | SMPP 组 (35 例) | 健康对照组 (26 例) | F 值 | P 值 |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|--------|-----------|
| TLR7 / ($\mu\text{g/L}$) | 6.58 ± 1.34^a | 7.50 ± 1.20^{ab} | 5.81 ± 0.95 | 14.913 | < 0.001 |
| TLR9 / ($\mu\text{g/L}$) | 15.82 ± 1.76^a | 16.84 ± 1.58^{ab} | 14.98 ± 1.01 | 12.638 | < 0.001 |
| MyD88 / ($\mu\text{g/L}$) | 13.77 ± 2.57^a | 15.50 ± 2.37^{ab} | 12.65 ± 0.71 | 16.100 | < 0.001 |
| IFN- α / (ng/L) | 27.07 ± 2.24^a | 28.56 ± 1.99^{ab} | 25.83 ± 2.25 | 14.084 | < 0.001 |
| IFN- β / (ng/L) | 534.52 ± 67.74^a | 588.84 ± 79.70^{ab} | 483.94 ± 52.68 | 17.603 | < 0.001 |

注：与健康对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与 MPP 组比较，^b $P < 0.05$ 。

表 3 3 组血清 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 的相关性分析

| 项 目 | TLR7 | | | TLR9 | | | MyD88 | |
|-----|-----------|---------------|--------------|-------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| | MyD88 | IFN- α | IFN- β | MyD88 | IFN- α | IFN- β | IFN- α | IFN- β |
| r 值 | 0.594 | 0.426 | 0.670 | 0.268 | 0.493 | 0.398 | 0.332 | 0.661 |
| P 值 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.006 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

表 4 SMPP 组 26 例患儿的患侧、对侧 BALF 中各因子水平比较

| 项 目 | 对侧 | 患侧 | t 值 | P 值 |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------|-----------|
| TLR7 / ($\mu\text{g/L}$) | 6.95 ± 0.60 | 7.23 ± 0.56 | -3.581 | 0.001 |
| TLR9 / ($\mu\text{g/L}$) | 18.09 ± 1.09 | 18.86 ± 1.39 | -4.540 | < 0.001 |
| MyD88 / ($\mu\text{g/L}$) | 14.49 ± 1.22 | 15.07 ± 1.19 | -3.647 | 0.001 |
| IFN- α / (ng/L) | 26.22 ± 2.13 | 27.31 ± 2.11 | -6.885 | < 0.001 |
| IFN- β / (ng/L) | 515.46 ± 48.14 | 558.30 ± 58.15 | -5.846 | < 0.001 |

价值; TLR7 的约登指数最大值为 0.397, 此时的截断值为 7.08 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为 68.57%, 特异度为 71.11%; MyD88 的约登指数最大值为 0.390, 此时的截断值为 13.61 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为 85.71%, 特异度为 53.33%。见图 1、表 5。

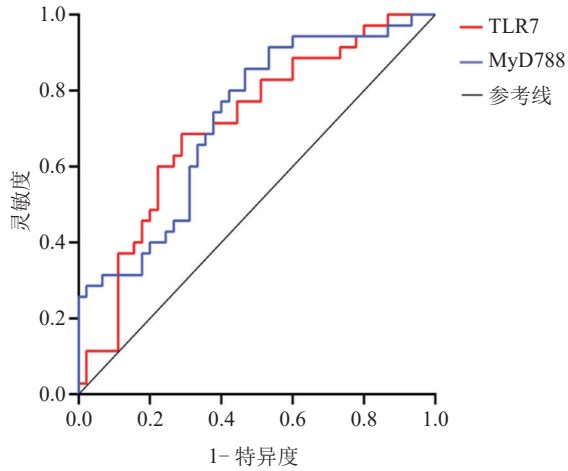


图 1 血清 TLR7、MyD88 对 SMPP 预测价值的 ROC 曲线

表 5 血清各因子对 SMPP 预测价值的 ROC 曲线参数

| 预测指标 | AUC | AUC 95%CI | P 值 | 截断值 | 灵敏度 / % | 特异度 / % |
|---------------|-------|-------------|-------|-----------------------|---------|---------|
| TLR7 | 0.709 | 0.595~0.824 | 0.001 | 7.08 $\mu\text{g/L}$ | 68.57 | 71.11 |
| TLR9 | 0.633 | 0.512~0.754 | 0.042 | 14.18 $\mu\text{g/L}$ | 100.00 | 24.44 |
| MyD88 | 0.723 | 0.611~0.834 | 0.001 | 13.61 $\mu\text{g/L}$ | 85.71 | 53.33 |
| IFN- α | 0.666 | 0.548~0.784 | 0.011 | 27.12 ng/L | 82.86 | 48.89 |
| IFN- β | 0.694 | 0.579~0.809 | 0.003 | 521.5 ng/L | 82.86 | 48.89 |

受体结合, 启动多个信号转导通路, 调控多种免疫细胞的功能, 如 1 型辅助性 T 淋巴细胞 (Th1)、细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL)、自然杀伤细胞 (NK) 等, 并释放 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-3、IFN- γ 等细胞因子^[8, 11-14]。

TLR 信号转导及后续的功能必须受到严格的负调控, 以控制过度的炎症反应, 减轻宿主的组织损伤; 大多数负调控因子的表达可由 TLR 的激活引起, 并以负反馈的方式终止 TLR 的功能^[15]。但是, 当负反馈调节失衡时, TLR 通路的过度激活导致机体产生慢性感染、自身免疫紊乱等相关疾病^[1, 15]。例如在 SLE 中, TLR7 促进患者的 pDC 分泌大量 IFN- α , 这是 SLE 组织损伤的重要机制^[14]。流行性感病毒病毒感染后可激活 TLR7, 通过 MyD88 依赖途径, 诱导大量 IFN- α 生成, 发挥抗病毒及免疫调节作用, 但当负反馈调节失衡时, IFN- α 可通过诱导 TNF- α 、C-X-C 基序趋化因子 10 (CXCL10) 等促炎及趋化因子的不当表达, 过度活化并募集

讨 论

MP 在感染机体后, 可通过特殊的细胞器黏附于宿主呼吸道上皮细胞表面生长繁殖, 产生过氧化物、毒素等毒性代谢产物, 造成宿主细胞损伤, 并进一步激活先天性免疫系统, 释放细胞因子, 触发趋化及细胞毒作用; 也可通过其顶端结构侵入组织细胞后合成 DNA 而生长繁殖, 导致慢性感染^[9-10]。

TLR7 和 TLR9 主要表达于浆细胞样树突状细胞 (pDC) 的内体表面, 分别识别病毒 RNA 或细菌 DNA; 当病原体入侵机体时, 炎症部位产生的趋化因子可趋化 pDC 至炎症部位, 此时病原体可通过受体介导的内吞作用进入 pDC 的内体溶酶体系统, 同时 TLR7 和 TLR9 从内质网沿分泌途径也进入内体溶酶体系统, 进一步启动 MyD88 依赖信号通路, 引导 IFN 调节因子 7 向细胞核易位, 进而促进细胞合成 IFN-I, 生成的 IFN-I 可与 I 型 IFN

中性粒细胞, 导致免疫调节紊乱, 造成急性肺损伤^[16]。

本研究显示, MPP 组和 SMPP 组血清 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 、IFN- β 的水平均比对照组升高, 且 SMPP 组患儿上述各因子的水平均高于 MPP 组。此外, 本研究检测了影像学检查仅表现为单侧肺组织病变的 SMPP 患儿患侧和对侧 BALF 中 TLR7、TLR9、MyD88、IFN- α 和 IFN- β 水平, 结果显示患侧各因子水平均高于对侧。上述结果表明 MP 感染机体后会促进 TLR7、TLR9 的诱导和 IFN- α 、IFN- β 的生成, 且 SMPP 患儿外周血中和损伤肺组织局部 TLR7、TLR9、IFN- α 、IFN- β 水平更高, 说明过度活化的 TLR7、TLR9 和过度生成的 IFN- α 、IFN- β 很有可能是 SMPP 的致病因素。寻找可以应用于临床的 TLR7、TLR9 抑制剂, 有可能成为治疗 SMPP 的新方法。Yang 等^[17]发现, 与健康对照组相比, IFN- α 2 水平在轻症 MPP 患儿 BALF 中并无升高, 但在 SMPP 患儿 BALF 中升高,

与本研究一致。另有学者报道,新型冠状病毒感染引起的重症肺炎血管并发症,依赖于血管紧张素转换酶2(ACE2)的表达,而IFN- α 或IFN- β 可促进ACE2的表达,并且IFN- α 对内皮细胞血管形成、稳态和屏障功能可产生不利影响^[18]。过度表达的IFN- α 、IFN- β 和ACE2是否参与了SMPP的肺血管损伤机制,有待进一步研究。

本研究中血清各因子的相关性分析显示,血清TLR7或TLR9与MyD88、IFN- α 、IFN- β 水平之间均呈正相关。综合以上结果,推测TLR7、TLR9/MyD88/IFN-I信号通路可能是SMPP致病信号通路,该信号通路的过度活化很有可能是SMPP患儿局部肺组织急性损伤的致病机制。由于本研究为临床试验,相较于动物实验而言,具有一定局限性,如不能严格控制发病时间来观察上述因子的动态变化等,所以仍需进一步的研究来证实该信号通路在SMPP发病中的意义。

ROC曲线分析显示,TLR7、MyD88的AUC > 0.700,对SMPP具有一定的预测价值,其中以MyD88为诊断指标时的AUC最大、灵敏度较高。IFN- α 和IFN- β 的AUC分别为0.666、0.694,十分接近0.700,笔者推测在后续加大研究的样本量后,IFN- α 和IFN- β 也可能是预测SMPP的辅助指标。

综上所述,过度诱导和生成的TLR7、TLR9、IFN- α 和IFN- β 可能是儿童SMPP发生及SMPP肺组织严重损伤的致病因素之一。TLR7、MyD88可以作为SMPP的预测指标辅助指导临床治疗。未来通过研究和TLR7、TLR9的拮抗剂来抑制其诱导活化,有可能减轻SMPP患儿的病情,阻止急性肺损伤。由于本研究纳入的病例数较少,加之临床研究有其局限性,后续研究将继续加大样本量,并进一步完善TLR7、TLR9/MyD88/IFN-I信号通路与SMPP致病机制相关研究,为SMPP的诊治提供更为充分的依据。

参 考 文 献

[1] Sun L L, Ye C, Zhou Y L, et al. Meta-analysis of the clinical efficacy and safety of high- and low-dose methylprednisolone in the treatment of children with severe mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39 (3): 177-183.

[2] Zheng B, Zhao J, Cao L. The clinical characteristics and risk factors for necrotizing pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 391.

[3] 张贺, 刘晓萌, 宋义琴, 等. 甲泼尼龙辅助治疗儿童肺炎支原体感染性大叶性肺炎疗效与安全性分析. *新医学*, 2020, 51 (8): 624-627.

[4] Arora S, Ahmad S, Irshad R, et al. TLRs in pulmonary diseases. *Life Sci*, 2019, 233: 116671.

[5] Anthoney N, Foldi I, Hidalgo A. Toll and Toll-like receptor signalling in development. *Development*, 2018, 145 (9): dev156018.

[6] Marongiu L, Gornati L, Artuso I, et al. Below the surface: the inner lives of TLR4 and TLR9. *J Leukoc Biol*, 2019, 106 (1): 147-160.

[7] Mesev E V, LeDesma R A, Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nat Microbiol*, 2019, 4 (6): 914-924.

[8] 国家卫生健康委员会人才交流服务中心儿科呼吸内镜诊疗技术专家组, 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, 等. 中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018年版). *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33 (13): 983-989.

[9] Lanao A E, Chakraborty R K, Pearson-Shaver A L. *Mycoplasma infections*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

[10] 陈春艳, 刘紫玲, 余澜, 等. 肺炎支原体荚膜多糖抑制树突状细胞吞噬和膜分子表达. *中国免疫学杂志*, 2018, 34 (1): 15-18, 24.

[11] Ivin M, Dumigan A, de Vasconcelos F N, et al. Natural killer cell-intrinsic type I IFN signaling controls *Klebsiella pneumoniae* growth during lung infection. *PLoS Pathog*, 2017, 13 (11): e1006696.

[12] 彭卓颖, 薛婧, 魏强. HIV-1 病毒与浆细胞样树突状细胞的相互作用. *中国比较医学杂志*, 2017, 27 (6): 77-81.

[13] Balan S, Saxena M, Bhardwaj N. Dendritic cell subsets and locations. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 348: 1-68.

[14] Takagi H, Arimura K, Uto T, et al. Plasmacytoid dendritic cells orchestrate TLR7-mediated innate and adaptive immunity for the initiation of autoimmune inflammation. *Sci Rep*, 2016, 6: 24477.

[15] Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89 (Pt B): 107087.

[16] 杨磊. IRF7-IFN- α 信号通路在流感病毒诱导急性肺损伤中的作用及可能机制. 长春: 吉林大学, 2019.

[17] Yang M, Meng F, Gao M, et al. Cytokine signatures associate with disease severity in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 17853.

[18] Klouda T, Hao Y, Kim H, et al. Interferon-alpha or -beta facilitates SARS-CoV-2 pulmonary vascular infection by inducing ACE2. *Angiogenesis*, 2022, 25 (2): 225-240.

(收稿日期: 2022-06-10)

(本文编辑: 林燕薇)