DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20264700

·综述·

细胞因子风暴与免疫逃逸在儿童 RMPP 后闭塞性支气管炎发生机制中的研究进展

梁　磊[1,2],丁　樱[1,2],赵亚格[1,2],闫永彬[1,2]
(1.河南中医药大学第一附属医院儿科医院;2.河南中医药大学儿科医学院,河南 郑州　450000)

[摘　要] 难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)是儿童社区获得性肺炎的一种严重类型,部分患儿在急性期后可进展为闭塞性支气管炎(BO),临床表现为持续性气道阻塞、肺功能进行性下降,严重影响患儿远期生活质量。目前,该病尚缺乏特效治疗手段。细胞因子风暴作为 RMPP 急性期的典型病理特征,可导致气道严重炎症损伤;而肺炎支原体(MP)介导的免疫逃逸则使感染持续存在,二者协同作用可能是 RMPP 后 BO 发生、发展的重要机制。本文结合近年来国内外已有的相关研究成果,系统阐述细胞因子风暴与免疫逃逸在儿童 RMPP 后 BO 发生机制中的作用及研究现状,以期为儿童 RMPP 后 BO 的早期干预、诊断及治疗提供理论依据。

[关　键　词] 儿童难治性肺炎支原体肺炎;闭塞性支气管炎;细胞因子风暴;免疫逃逸;发生机制;研究进展
[中图分类号] R725.6

Research progress on cytokine storm and immune escape in the pathogenesis of bronchitis obliterans after RMPP in children

Liang Lei[1,2], *Ding Ying*[1,2], *Zhao Yage*[1,2], *Yan Yongbin*[1,2] (1. *Pediatric Hospital, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine*; 2. *School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine*; *Zhengzhou* 450000, *China*)

[**Abstract**] Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (RMPP) is a serious type of community-acquired pneumonia in children. Some children can progress to bronchitis obliterans (BO) after the acute phase, which is clinically characterized by persistent airway obstruction and a progressive decline in lung function, severely affecting the long-term quality of life of children. At present, there is no specific treatment for this disease. Cytokine storm, as a typical pathological feature of the acute phase of RMPP, can cause severe inflammatory injury to the airways, while *Mycoplasma pneumoniae* (MP)-mediated immune escape allows the infection to persist. The synergistic effect of the two may be an important mechanism underlying the occurrence and development of BO after RMPP. Based on the relevant research findings from China and abroad in recent years, this paper systematically explains the role and research status of cytokine storm and immune escape in the pathogenesis of BO after RMPP in children, with the aim of providing a theoretical basis for the early intervention, diagnosis and treatment of BO after RMPP in children.

[**Key words**] refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children; bronchitis obliterans; cytokine storm; immune escape; pathogenesis; research progress

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)　是儿童社区获得性肺炎(community-acquired pneu-

[收稿日期] 2026－06－23
[基金项目] 国家重点研发计划项目(2024YFC3506000、2024YFC3506002);国家自然科学基金面上项目(82174438);国家中医药管理局呼吸道感染性疾病应急专项项目(2023ZYLCYJ05－04);河南省自然科学基金重点科学基金项目(252300421274);河南省科技攻关项目(252102310482)
[作者简介] 梁磊(1993－),男(汉族),河南省商丘市人,医师,主要从事中医药防治小儿感染及消化疾病方向研究。
[通信作者] 闫永彬　E-mail:yanyongbin827@sina.com

monia，CAP)的常见病原体之一，其感染多表现为急性过程[1]。肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia，MPP)中，难治性肺炎支原体肺炎(refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia，RMPP)是指 MP 患儿在规范使用大环内酯类抗生素治疗 72 h 后，临床症状无明显改善，仍持续高热、咳嗽，肺部影像学提示炎症进展，且常伴随肺内外并发症的严重 MP 感染类型[2]。近年来，我国 RMPP 的发病率呈上升趋势，报道显示，RMPP 发病率可达 2%～12%[3]；上海市 2023 年一项流行病学研究[4]显示，其发病率已接近 21%。闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans，BO)是 RMPP 患儿较为严重的远期并发症之一，属于一种以小气道炎症性损伤和纤维组织增生为主要特征，进而导致管腔进行性狭窄甚至闭塞的阻塞性细支气管疾病。其病理特征为细支气管黏膜坏死、脱落，管腔被肉芽组织和纤维组织填充，最终导致不可逆的气道阻塞和肺功能损伤。研究[5]显示，感染后 BO 患儿中约 26% 由 MP 感染所致。目前研究[6]证实，MP 感染引起的异常免疫应答是 RMPP 后 BO 发生的重要因素，其中细胞因子风暴与免疫逃逸是两个关键环节。细胞因子风暴作为机体对病原体感染的过度免疫应答，可导致气道组织严重炎症损伤，为 BO 的发生奠定病理基础；而 MP 通过多种途径实现免疫逃逸，使感染持续存在，进一步加重气道慢性炎症和纤维化，最终促进 BO 的进展[7-8]。本文结合近年来国内外相关研究，就细胞因子风暴与免疫逃逸在儿童 RMPP 后 BO 发生机制中的作用及研究进展进行综述。

1 儿童 RMPP 后 BO 的临床与病理特征

1.1 临床特征 儿童 RMPP 后 BO 多发生于 3～10 岁，男女发病无明显差异，多在 RMPP 急性期后 2～8 周出现症状；其核心临床表现为持续性干咳、活动后喘息、气促，部分患儿可伴有反复发热，症状持续超过 4 周，且常规止咳、平喘治疗效果不佳[9]。肺功能检查是诊断 BO 的重要辅助手段，主要表现为阻塞性通气功能障碍，第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second，FEV_1)、FEV_1/用力肺活量(forced vital capacity，FVC)显著下降，支气管舒张试验阴性，提示气道阻塞不可逆。高分辨率计算机断层扫描(high-resolution computed tomography，HRCT)是诊断 BO 的重要影像学方法，典型征象包括支气管壁增厚、管腔狭窄、马赛克征、空气潴留，部分患儿还可出现支气管扩张、肺不张等表现。

一项回顾性研究[10]纳入 156 例 RMPP 患儿的临床资料，结果显示，与未进展为 BO 的患儿相比，进展为 BO 的患儿热程更长、白细胞计数更高、白蛋白水平更低，且开始使用大环内酯类抗生素、糖皮质激素及进行支气管镜检查治疗的时间更晚，提示早期干预可降低 RMPP 后 BO 的发生风险。此外，RMPP 后 BO 患儿常伴随肺功能进行性下降，长期随访发现，部分患儿成年后仍存在气道阻塞症状，严重影响生活质量[11]。因此，早期识别、早期干预至关重要。

1.2 病理特征 儿童 RMPP 后 BO 的主要病理特征为细支气管的慢性炎症和纤维化闭塞。急性期可见细支气管黏膜充血、水肿，上皮细胞坏死、脱落，管腔内伴有中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润及黏液分泌增多；随着病情进展，黏膜下纤维组织增生，肉芽组织形成，逐渐填充细支气管管腔，导致管腔狭窄甚至闭塞；同时可见支气管周围肺组织炎症细胞浸润、肺泡间隔增厚，部分区域出现肺泡萎陷、纤维化改变，最终导致肺通气功能不可逆损伤。镜下还可见肺泡间隔增宽、单核细胞浸润、黏液栓形成，严重者伴有肺血管内皮损伤，这些均与 MP 感染引发的持续炎症反应密切相关[12]。

MP 感染导致的免疫介导损伤是上述病理改变的重要原因。MP 可黏附于呼吸道上皮细胞，释放毒力因子，激活机体免疫应答并引发细胞因子风暴，进而导致气道上皮细胞严重损伤；同时，MP 可通过免疫逃逸策略持续存在于体内，致使炎症反应迁延不愈，刺激纤维组织增生，最终形成 BO[13]。

2 细胞因子风暴在儿童 RMPP 后 BO 发生机制中的作用

细胞因子风暴是指在病原体感染、创伤等刺激下，机体免疫系统被过度激活，中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞大量活化，在短时间内释放大量促炎细胞因子和趋化因子，形成的一种失控性炎症反应，可导致组织细胞严重损伤、多器官功能障碍甚至死亡，是重症感染中免疫损伤的重要环节[14]，也是 RMPP 后 BO 发生的重要病理基础。其核心特征是促炎与抗炎细胞因子失衡，即促炎细胞因子过度释放，而抗炎细胞因子相对不足，导致炎症反应持续放大，进一步加重气道损伤和纤维化

进程[15]。

2.1 促炎细胞因子的作用

2.1.1 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α) TNF-α 是细胞因子风暴中的重要促炎细胞因子,主要由活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞等分泌[16]。相关研究[17]显示,支气管肺泡灌洗液 TNF-α 水平与儿童 RMPP 存在关联,但目前尚缺乏证据证明 TNF-α 水平能够特异性预测 RMPP 后 BO,或与 BO 进展存在明确的因果关系。TNF-α 可促进炎症细胞募集与活化,并诱导气道上皮细胞表达细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1);同时,其可通过促进成纤维细胞活化及与白细胞介素(interleukin, IL)-6 等炎症介质协同,参与气道损伤和纤维化过程[18]。因此,TNF-α 更适合作为 RMPP 炎症失衡及后续气道重塑的候选机制因子,而非已被证实为 RMPP 后 BO 特异性生物标志物。

体外研究[19]发现,MP 来源脂质可通过 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)4 激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体,并诱导促炎反应。Chen 等[20]通过分析患儿外周血,并结合 A549 细胞及中性粒细胞体外实验、TLR2 基因敲除小鼠实验发现,TLR2-髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)-核因子 κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)通路参与 MP 诱导的 TNF-α 释放和肺部炎症。上述研究支持 TNF-α 参与 RMPP 炎症损伤,但尚不能证明抗 TNF-α 治疗对 RMPP 患儿有效。目前临床上虽有英夫利昔单抗、阿达木单抗等抗 TNF-α 单克隆抗体及依那西普等 TNF 受体融合蛋白用于治疗其他免疫炎症性疾病,但尚缺乏上述制剂治疗儿童 RMPP 或预防 RMPP 后 BO 的临床疗效研究证据[8,17]。因此,TNF-α 可作为潜在研究靶点,但相关靶向治疗仍需进一步临床验证。

2.1.2 IL-6 IL-6 是一种多功能促炎细胞因子,主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞、气道上皮细胞分泌,在 RMPP 后 BO 的发生、发展中发挥重要作用。近年相关研究显示,RMPP 患儿可出现 IL-6 等炎症因子异常[21],混合感染等因素亦可能影响炎症反应及临床表现[22];但目前关于 IL-6 水平与 RMPP 后 BO 发生及气道纤维化程度的直接纵向证据仍有限。IL-6 的主要作用包括:①促进 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞活化,增强适应性免疫应答,同时诱导促炎细胞因子释放,放大炎症反应;②刺激肝细胞合成急性期反应蛋白(如 C 反应蛋白、纤维蛋白原),加重炎症损伤;③促进成纤维细胞增殖和胶原沉积,加速气道纤维化进程;④参与免疫细胞的募集和活化,进一步加重气道炎症和组织损伤[23]。临床研究[24]发现,RMPP 患儿常表现出更强的细胞因子反应,血浆中 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平显著升高;其中,IL-6 的持续升高可导致气道炎症迁延不愈,刺激纤维组织增生,最终引发 BO。此外,过多的 IL-6 还可能抑制穿孔素和颗粒酶的生成,导致自然杀伤(natural killer, NK)细胞功能受损,不利于病原体清除,进一步加重感染和炎症反应,形成恶性循环,促进 BO 进展。

2.1.3 IL-17 IL-17 主要由辅助性 T 细胞 17(T helper 17, Th17)分泌,是参与气道炎症和纤维化的重要促炎细胞因子。近年相关临床研究[25]提示,重症 MPP 患儿 Th17 比例、IL-17 水平及 Th17/T 细胞比值升高,并与病情严重程度相关;国内研究[26]亦显示,IL-17 等炎症因子与 RMPP 发病相关,但其与 RMPP 后 BO 发生的直接关系仍需进一步研究。IL-17 的主要作用包括:①募集中性粒细胞向气道炎症部位浸润,促进中性粒细胞释放蛋白酶、活性氧等物质,加重气道上皮细胞损伤;②诱导气道上皮细胞分泌趋化因子(如 CXCL8、CXCL1),进一步促进炎症细胞募集,放大炎症反应;③刺激成纤维细胞增殖和胶原合成,促进气道纤维化,进而导致细支气管管腔闭塞;④诱导气道平滑肌细胞增殖,加重气道狭窄,影响肺通气功能[27]。

重症 MP 感染患儿常存在 Th17/T 细胞失衡:Th17 细胞过度活化导致 IL-17 大量分泌,而调节性 T 细胞功能缺陷使其无法有效抑制过度炎症,进一步放大细胞因子风暴,加重气道炎症和纤维化,为 BO 的发生提供条件。此外,IL-17 还可协同 TNF-α、IL-6 等促炎细胞因子进一步加重气道损伤;这一过程是患儿并发、加速 BO 的重要因素,提示 IL-17 可能成为 RMPP 后 BO 的重要干预靶点。

2.2 抗炎细胞因子的失衡作用 在正常免疫应答中,促炎细胞因子与抗炎细胞因子相互制衡,维持炎症反应的稳态。而在 RMPP 患儿中,不仅存在促炎细胞因子过度释放,还存在抗炎细胞因子如 IL-10、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)的异常表达,导致炎症反应失控,促进 BO 的发生。

IL-10 是主要的抗炎细胞因子，主要由 Treg 细胞、巨噬细胞分泌，可抑制 TNF-α、IL-6、IL-17 等促炎细胞因子的释放，抑制炎症细胞活化，减轻炎症损伤。研究[28]发现，RMPP 患儿急性期 IL-10 水平显著降低，难以有效抑制促炎细胞因子的过度释放，导致炎症反应持续放大，加重气道损伤和纤维化；此外，IL-10 可促进 Treg 分化、维持其 Foxp3 表达与抑制功能，并支持其在炎症微环境中扩增，当病原未被有效清除时，其在限制过度炎症损伤的同时，也会抑制 Th1 型保护性应答、削弱病原清除能力，使抗原刺激持续存在、上皮损伤迁延不愈，为气道纤维化重塑提供条件，参与 BO 的发生与进展。

TGF-β 是一种具有双重作用的细胞因子：炎症早期可抑制炎症反应，在炎症后期则促进成纤维细胞增殖和胶原合成，推动气道纤维化。TGF-β 可通过激活 Smad 信号通路，促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞，加速胶原沉积和纤维组织增生，导致细支气管管腔狭窄甚至闭塞；同时，TGF-β 还可抑制免疫细胞的活化，减少促炎细胞因子的释放，但其促纤维化作用占主导，最终促进 BO 的进展[29]。此外，TGF-β 还可促进细胞外基质合成与沉积，进一步加重气道重塑，加速 BO 的发生、发展，是 RMPP 后 BO 气道纤维化的重要调控因子。

2.3 急性期细胞因子风暴驱动慢性纤维化的途径

2.3.1 上皮－间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT） EMT 是呼吸道上皮细胞在损伤刺激下失去上皮细胞表型、获得间质细胞特性的病理过程，也是 RMPP 急性期细胞因子风暴引发气道慢性纤维化、最终导致 BO 的关键中间环节。RMPP 急性期，细胞因子风暴引发的过度炎症反应会直接损伤气道上皮细胞，破坏上皮细胞稳态，诱导 EMT 发生，进而启动纤维化进程。MPP 急性期支气管肺泡灌洗液中 TNF-α、IL-6、IL-1β 等细胞因子水平显著升高，且上述细胞因子水平与气道上皮细胞 EMT 标志物（α-平滑肌肌动蛋白、波形蛋白）的表达呈正相关；随访至发病 8 周，EMT 标志物持续高表达，并出现气道上皮细胞结构破坏、间质成分增多，提示急性期细胞因子风暴可通过诱导 EMT，推动气道组织向纤维化转化[30]。

2.3.2 成纤维细胞活化时序 成纤维细胞活化是气道慢性纤维化的核心效应过程，其活化时序与细胞因子风暴的持续影响、免疫逃逸介导的感染持续密切相关，是连接 RMPP 急性期炎症与 BO 慢性纤维化的关键时序节点。在 RMPP 急性期，细胞因子风暴释放的大量促炎因子短期内可引发气道炎症损伤，而其长期持续影响则可诱导成纤维细胞活化、增殖，分泌大量细胞外基质（extracellular matrix，ECM），最终导致气道壁增厚、管腔闭塞，进展为 BO。Zhao 等[31]研究指出，RMPP 急性期（1～2 周），细胞因子风暴所引发的 TNF-α、IL-1β 等因子首先诱导成纤维细胞从静息状态转为活化前期（表达少量 α-平滑肌肌动蛋白）；发病 4～8 周（急性期向慢性期过渡阶段），MP 免疫逃逸导致感染持续，低水平炎症因子持续刺激，成纤维细胞进入全面活化状态，大量增殖，并分泌胶原纤维、纤维连接蛋白等 ECM；活化的成纤维细胞持续积累，ECM 过度沉积，气道壁纤维化程度加重，最终导致细支气管管腔闭塞，提示细胞因子风暴是成纤维细胞活化的始动因素，而免疫逃逸介导的持续感染则维持成纤维细胞的长期活化，两者共同促进 BO 形成。但该研究为回顾性临床研究，并非对成纤维细胞活化时序的直接实验验证，故上述时序关系仍需进一步研究证实。

2.3.3 组织修复异常 RMPP 急性期细胞因子风暴导致气道严重炎症性损伤，此时本应启动正常的组织修复过程，但 MP 介导的免疫逃逸使感染持续存在，持续干扰组织修复机制，造成修复异常，表现为“损伤－修复－再损伤”的恶性循环，最终发展为不可逆的气道纤维化和 BO。组织修复异常主要表现为修复细胞功能紊乱、炎症微环境失衡，其核心驱动因素是细胞因子风暴的持续影响与免疫逃逸介导的慢性感染。一项综述[8]指出，MP 感染所引发的免疫逃逸可通过多种机制干扰组织修复：一方面，MP 通过抗原变异、生物膜形成等方式逃避免疫清除，并持续释放毒力因子[如社区获得性呼吸窘迫综合征毒素（community-acquired respiratory distress syndrome toxin）]，加重气道上皮细胞损伤，使损伤程度超出正常组织的修复能力；另一方面，免疫逃逸导致的慢性炎症会使细胞因子风暴持续处于低水平状态，抑制修复性巨噬细胞（M2 型）的活化，促进促炎巨噬细胞（M1 型）的持续存在，导致炎症微环境失衡，进而抑制气道上皮细胞的增殖、分化，促进成纤维细胞过度活化，最终导致组织修复异常，形成 BO。该综述同时汇总了多项临床研究数据，发现 RMPP 后 BO 患儿的气道组织中，M1 型巨噬细胞比例显著升高，M2 型巨噬细胞比例降低，修复相关因子（如肝细胞生长因子）表达下降，证实组织修复异常是连接急性期细胞因子风暴、免疫逃逸与慢性

BO 的关键环节。

3　免疫逃逸在儿童 RMPP 后 BO 发生机制中的作用

MP 作为一种无细胞壁的原核微生物，可通过多种复杂策略逃避机体免疫系统的识别与清除，实现持续感染，这是 RMPP 发生的重要机制，也是后续气道慢性炎症迁延、进展为 BO 的重要前提[32]。MP 介导的免疫逃逸主要通过伪装自身抗原、抑制免疫细胞功能、干扰免疫信号传导等方式实现，使机体无法有效清除病原体，导致炎症反应持续存在，反复刺激气道组织，最终引发纤维化闭塞；其与细胞因子风暴的协同作用，共同构成 RMPP 后 BO 发生、发展的核心病理过程。

3.1　*抗原伪装与变异，逃避免疫识别*　MP 通过抗原伪装和抗原变异，降低机体免疫系统对其的识别效率，从而逃避清除，这是其实现免疫逃逸的基础策略。MP 的细胞膜表面存在多种抗原蛋白，其中 P1 黏附蛋白是其主要的抗原表位，负责介导 MP 与呼吸道上皮细胞的黏附，也是机体免疫系统识别 MP 的关键靶点。MP 可通过两种方式逃避基于 P1 蛋白的免疫识别：一是通过修饰 P1 蛋白的抗原表位，如氨基酸序列突变、糖基化修饰等，改变抗原结构，使机体产生的特异性抗体无法有效结合，降低体液免疫的清除作用；二是 MP 可摄取宿主呼吸道上皮细胞表面的糖蛋白、脂蛋白等成分，覆盖自身抗原表位，实现“抗原伪装”，使免疫系统无法区分自身细胞与 MP，从而逃避细胞免疫和体液免疫的双重识别[33]。

此外，MP 的基因组具有较高的变异性，尤其是编码抗原蛋白的基因（如 p1 基因）易发生基因突变，导致抗原表位不断变异，使机体既往产生的抗体失去保护作用，无法有效清除变异后的 MP，导致感染持续存在。临床研究[34]发现，RMPP 患儿体内的 MP 菌株多存在 *p*1 基因变异，且变异菌株感染的患儿，其气道炎症持续时间更长，进展为 BO 的风险显著升高，提示抗原变异介导的免疫逃逸与 RMPP 后 BO 的发生密切相关。

3.2　*抑制免疫细胞功能，削弱清除能力*　MP 可通过分泌毒力因子、干扰免疫细胞活化等方式，抑制机体免疫细胞（巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞）的功能，削弱免疫系统对 MP 的清除能力，实现持续感染，进而推动气道慢性炎症和 BO 的进展[35]。

巨噬细胞是机体固有免疫的核心细胞，可吞噬、清除 MP，并启动适应性免疫应答；而 MP 可通过多种方式抑制巨噬细胞功能：其分泌的社区获得性呼吸窘迫综合征毒素可诱导巨噬细胞凋亡，减少巨噬细胞数量；同时，MP 可抑制巨噬细胞的吞噬功能和抗原提呈能力，减少促炎细胞因子和趋化因子的释放，削弱巨噬细胞对 MP 的清除作用，并抑制适应性免疫应答的启动，导致感染持续存在[36]。需要说明的是，该研究包含临床样本观察及体外免疫细胞实验。此外，MP 还可诱导巨噬细胞向 M2 型极化；M2 型巨噬细胞具有抗炎、促纤维化作用，可促进成纤维细胞增殖和胶原合成，加速气道纤维化进程，为 BO 的发生提供条件[37]。但该研究为绵羊支原体感染动物模型及体外细胞实验，其结果不能直接等同于儿童 MP 感染的临床证据。

T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞是适应性免疫的核心细胞，其功能异常可导致机体无法产生有效的特异性免疫应答，从而降低清除 MP 的能力。研究[38]发现，MP 感染可抑制 T 淋巴细胞的活化和增殖，尤其是导致 $CD4^+$ T 淋巴细胞和 $CD8^+$ T 淋巴细胞的功能受损：$CD4^+$ T 淋巴细胞无法有效分化为 Th1、Th2、Th17 等亚群，导致细胞免疫应答紊乱；$CD8^+$ T 淋巴细胞的细胞毒性作用减弱，无法有效杀伤被 MP 感染的上皮细胞，导致 MP 持续存活。同时，MP 可抑制 B 淋巴细胞的活化和抗体分泌，减少特异性 IgG、IgA 抗体的产生，削弱体液免疫对 MP 的清除作用，使感染状态持续加重。

NK 细胞作为固有免疫中的细胞毒性细胞，可直接杀伤被 MP 感染的细胞，在 MP 感染的早期清除中发挥重要作用。然而，MP 感染可抑制 NK 细胞的活性，减少穿孔素、颗粒酶等细胞毒性物质的释放，降低 NK 细胞对感染细胞的杀伤能力；同时抑制 NK 细胞分泌促炎细胞因子，削弱其对免疫应答的调节作用，不利于 MP 的早期清除，从而导致感染迁延不愈[39]。

3.3　*干扰免疫信号传导，抑制炎症应答*　MP 可通过干扰机体免疫信号传导通路，抑制免疫应答的启动和放大，从而逃避免疫系统的清除；同时导致炎症反应失控，促进 BO 的发生。机体免疫系统识别 MP 后，主要通过 TLR 信号通路、NF-κB 信号通路等启动免疫应答和炎症反应，而 MP 可通过多种方式干扰上述信号通路的正常传导[40]。

TLR2 是识别 MP 脂蛋白的重要模式识别受体之一，激活后可启动下游炎症信号。近期临床研究

显示，重症 MPP 患儿支气管肺泡灌洗液中 TLR2、MyD88 水平升高，且其水平与病情严重程度相关[41]，提示 TLR2/MyD88 相关通路可能参与 MP 感染后的炎症反应。但该研究属于临床相关性研究，不能据此证明直接因果关系。此外，MP 还可干扰 Janus 激酶－信号转导与转录激活因子（Janus kinase-signal transducer and activator of transcription，JAK-STAT）信号通路的传导，抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的活化和增殖，进一步削弱适应性免疫应答，导致 MP 持续感染[42]；其中，托法替布的治疗探索基于小鼠实验，尚不能直接视为儿童临床疗效证据。

值得注意的是，MP 对免疫信号传导的干扰具有“双重性”：一方面，抑制免疫系统对 MP 的清除，导致感染持续；另一方面，部分信号通路的异常激活可导致促炎细胞因子过度释放，加重细胞因子风暴，进一步加重气道炎症损伤，最终促进 RMPP 后 BO 的发生、发展。

4 总结与展望

近年来，已有研究阐明 TNF-α、IL-6、IL-17 等核心促炎细胞因子在气道炎症和纤维化中的作用，并证实了 MP 通过抗原变异、抑制免疫细胞功能等途径实现免疫逃逸，为 RMPP 后 BO 的临床防治提供了一定的理论依据。但目前相关研究仍存在诸多不足，主要体现在以下几个方面：一是细胞因子风暴与免疫逃逸协同作用的具体分子机制尚未完全明确，二者之间的信号传导通路、调控因子等仍需进一步探索；二是目前研究多聚焦于单一细胞因子或单一免疫逃逸方式，对二者协同作用下的整体免疫微环境变化的系统性分析较为缺乏；三是针对儿童 RMPP 后 BO 的特异性干预措施仍显不足，基于细胞因子风暴和免疫逃逸机制的靶向治疗仍处于基础研究阶段，尚未应用于临床。

基于当前研究现状与不足，未来的研究应聚焦于以下几个方向，以进一步完善儿童 RMPP 后 BO 的发生机制研究，为临床防治提供更坚实的理论依据和新的思路：①深入探索细胞因子风暴与免疫逃逸协同作用的分子机制，明确二者的信号调控网络，寻找关键调控因子，阐明其在 RMPP 后 BO 发生、发展中的核心作用，为靶向治疗提供新的靶点。②加强对 RMPP 后 BO 免疫微环境的系统性研究，分析细胞因子风暴、免疫逃逸与气道上皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞之间的相互作用，明确免疫微环境变化对气道纤维化的影响，为早期干预提供新的思路。③开展大样本、前瞻性临床研究，长期随访 RMPP 患儿的病情进展，分析细胞因子水平、MP 感染状态与 BO 发病率、预后的相关性，明确早期干预的最佳时机和方案，为临床防治提供循证医学证据。④推进基于细胞因子风暴和免疫逃逸机制的靶向治疗研究，研发特异性抑制剂、免疫调节剂等，探索其在 RMPP 后 BO 预防和治疗中的效果；同时结合大环内酯类抗生素、糖皮质激素等传统治疗手段，优化治疗方案，提高临床疗效，改善患儿远期预后。

综上所述，细胞因子风暴与 MP 介导的免疫逃逸之间的协同作用是儿童 RMPP 后 BO 发生、发展的核心机制。两者相互促进，形成恶性循环，导致气道炎症持续存在并进展为纤维化闭塞。目前相关研究仍存在不足，未来需通过多学科、多层面的深入研究，进一步明确其分子机制，探索早期诊断标志物和有效干预措施，从而为儿童 RMPP 后 BO 的临床防治提供更有力的支持，改善患儿的远期生活质量。

作者贡献声明：梁磊负责文献检索、论文撰写；丁樱负责对论文的知识性内容进行审阅、论文修改；赵亚格负责文献检索、资料整理；闫永彬负责研究指导、论文修改、终审。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*: a significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections[J]. Indian J Med Res, 2018, 147(1): 23－31.

[2] 刘峰. 难治性肺炎支原体肺炎的预测因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(16): 1221－1225.
Liu Feng. Predictive factors of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2021, 36(16): 1221－1225.

[3] Yan Chao, Xue Guanhua, Zhao Hanqing, et al. Current status of *Mycoplasma pneumoniae* infection in China[J]. World J Pediatr, 2024, 20(1): 1－4.

[4] 胡韶华，陈黎，赵梦，等. 上海地区儿童肺炎支原体感染流行病学特征分析[J]. 检验医学, 2023, 38(1): 14－17.
Hu Shaohua, Chen Li, Zhao Meng, et al. Epidemiological characteristic analysis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children in Shanghai[J]. Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 14－17.

[5] Xu Weihan, Wang Heng, Wen Xiaohui, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans development in children after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a retrospective study of 981 patients[J]. Ital J Pediatr, 2025, 51(1): 105.

[6] Terracciano R, Mazzoni M, Rossi A, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans as a model of immune-mediated airway fibrosis: a pediatric case report[J]. Int J Mol Sci, 2026, 27(4): 1804.

[7] Cheng Jie, Liu Ya, Zhang Guangli, et al. Azithromycin effectiveness in children with mutated *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 2933 - 2942.

[8] Li Xuejun, Wang Yudong, Wang Qiuyan, et al. Immune dysregulation in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: mechanistic controversies and clinical translation from inflammatory dysregulation and immune evasion to chronic injury[J]. Front Immunol, 2026, 17: 1724496.

[9] 刘建华，刘金荣，唐晓蕾，等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿遗留闭塞性支气管炎的预测因素分析[J]. 中华儿科杂志，2023，61(4)：317 - 321.
Liu Jianhua, Liu Jinrong, Tang Xiaolei, et al. Predictive factors for sequelae of bronchitis obliterans in refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2023, 61(4): 317 - 321.

[10] 成桂兰，徐贝雪，贾林. 难治性肺炎支原体肺炎患儿闭塞性细支气管炎发生的影响因素及其预测价值[J]. 中国当代儿科杂志，2024，26(11)：1182 - 1186.
Cheng Guilan, Xu Beixue, Jia Lin. Risk factors for the occurrence of bronchiolitis obliterans in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and the predictive value of the factors[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(11): 1182 - 1186.

[11] 付彬彬，钟兰兰，叶婷婷，等. Autotaxin 对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值及其与炎性细胞因子的相关性[J]. 中国当代儿科杂志，2022，24(7)：765 - 770.
Fu Binbin, Zhong Lanlan, Ye Tingting, et al. Value of Autotaxin in predicting refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children and its correlation with inflammatory cytokines[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(7): 765 - 770.

[12] Lee E, Young Lee Y. Risk factors for the development of post-infectious bronchiolitis obliterans after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in the era of increasing macrolide resistance[J]. Respir Med, 2020, 175: 106209.

[13] Fan Lu, Xu Nuo, Guo Yun, et al. Enhanced insights into the neutrophil-driven immune mechanisms during *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. Heliyon, 2024, 10(21): e38950.

[14] 王玉亮，王峰，耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴[J]. 天津医药，2020，48(6)：494 - 499.
Wang Yuliang, Wang Feng, Geng Jie. Cytokine and cytokine storm[J]. Tianjin Medical Journal, 2020, 48(6): 494 - 499.

[15] 戴林欣，谢静. 儿童难治性肺炎支原体肺炎常见临床问题的中医对策[J]. 南京中医药大学学报，2023，39(8)：720 - 727.
Dai Linxin, Xie Jing. TCM countermeasures for common clinical problems of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2023, 39(8): 720 - 727.

[16] Fajgenbaum D C, June C H. Cytokine storm[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2255 - 2273.

[17] Yu Ming, Zhang Qin, Yan Haiou. Cytokines and refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a systematic review[J]. Minerva Pediatr (Torino), 2024, 76(2): 259 - 267.

[18] Li Gang, Fan Liping, Wang Yuqing, et al. High co-expression of TNF-α and CARDS toxin is a good predictor for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 38.

[19] Luo H, He J, Qin L, et al. *Mycoplasma pneumoniae* lipids license TLR-4 for activation of NLRP3 inflammasome and autophagy to evoke a proinflammatory response[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 203(1): 66 - 79.

[20] Chen Ming, Deng Huan, Zhao Yue, et al. Toll-like receptor 2 modulates pulmonary inflammation and TNF-α release mediated by *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 824027.

[21] Ding Lele, Jiang Yonghong. Biomarkers associated with the diagnosis and prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a review[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1552144.

[22] 李颖，陈红卫，胡若晖，等. 儿童人腺病毒 7 型混合肺炎支原体感染肺炎 36 例临床特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志，2022，37(8)：611 - 614.
Li Ying, Chen Hongwei, Hu Ruohui, et al. Clinical analysis of 36 children with pneumonia caused by coinfection of human adenovirus type 7 and *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2022, 37(8): 611 - 614.

[23] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm[J]. Immunotherapy, 2016, 8(8): 959 - 970.

[24] 刘皓璐. 儿童难治性肺炎支原体肺炎早期预测因素及细胞因子作用分析[D]. 石家庄：河北医科大学，2023：16 - 22.
Liu Haolu. Early prognostic factors and cytokine effects of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2023: 16 - 22.

[25] Qian Danhong, Chen Yingying, Miao Xinxia, et al. Role of Th17/Treg immune balance in assessment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia severity and its discriminatory value for asthma in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. BMC Pediatr, 2026, 26(1): 402.

[26] 赵月琴，王剑，明学. miR-29c 和 B7-H3 及炎症细胞因子与 RMPP 患儿发病的相关性分析[J]. 中国妇幼保健，2025，40(15)：2777 - 2781.
Zhao Yueqin, Wang Jian, Ming Xue. Correlation analysis of

miR-29c, B7-H3 and inflammatory cytokines with RMPP in children[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2025, 40(15): 2777 - 2781.

[27] Mannion J M, Mcloughlin R M, Lalor S J. The airway microbiome-IL-17 axis: a critical regulator of chronic inflammatory disease[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2023, 64(2): 161 - 178.

[28] 王舒, 刘黎礼, 马楠, 等. 血清 IL-23、CD40L 及 IL-10 在难治性肺炎支原体肺炎患儿中的表达意义及其肺外并发症的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(15): 1630 - 1634.
Wang Shu, Liu Lili, Ma Nan, et al. Significance of serum IL-23, CD40L and IL-10 expression in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and analysis of their risk factors for extrapulmonary complications[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2025, 24(15): 1630 - 1634.

[29] 代春英, 程丽, 朱天吉, 等. 肺炎支原体感染临床特征及 TGF-β1/Smads 通路变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(22): 3423 - 3427.
Dai Chunying, Cheng Li, Zhu Tianji, et al. Changes of TGF-β1/Smads pathways and clinical characteristics of patients with *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2023, 33(22): 3423 - 3427.

[30] 王慧霞. 肺部微环境在肺炎支原体肺炎肺不张上皮 - 间质转分化中的作用[D]. 南京: 南京医科大学, 2022: 1 - 67.
Wang Huixia. Role of the pulmonary microenvironment in epithelial-mesenchymal transition in atelectasis associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2022: 1 - 67.

[31] Zhao Chengsong, Liu Jinrong, Yang Haiming, et al. *Mycoplasma pneumoniae* - associated bronchiolitis obliterans following acute bronchiolitis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8478.

[32] Xiang Hanxue, Zheng Caopei, Wang Yu, et al. Host immune dysfunction and *Mycoplasma pneumoniae* immune evasion: dual drivers of pathogenesis in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Inflamm Res, 2026, 75(1): 45.

[33] Kenri T, Kawakita Y, Kudo H, et al. Production and characterization of recombinant P1 adhesin essential for adhesion, gliding, and antigenic variation in the human pathogenic bacterium, *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(4): 1050 - 1055.

[34] Kenri T, Yamazaki T, Ohya H, et al. Genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated in Japan during 2019 and 2020: spread of p1 gene type 2c and 2j variant strains[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1202357.

[35] Zhu Yifan, Luo Yingying, Li Ling, et al. Immune response plays a role in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1189647.

[36] Wang Ting, Sun Huiming, Lu Zhitao, et al. The CARDS toxin of *Mycoplasma pneumoniae* induces a positive feedback loop of type 1 immune response[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1054788.

[37] Yan Chenbo, Dong Tianning, Zhang Chong, et al. PADI2 exacerbates Mycoplasma ovipneumoniae-induced lung injury in sheep by suppressing M2 macrophage polarization[J]. Vet Res, 2025, 56(1): 203.

[38] Volkers S M, Meisel C, Terhorst-Molawi D, et al. Clonal expansion of $CD4^+$ $CD8^+$ T cells in an adult patient with *Mycoplasma pneumoniae*-associated Erythema multiforme majus[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1): 17.

[39] Gao Man, Wang Kuo, Yang Mingyue, et al. Transcriptome analysis of bronchoalveolar lavage fluid from children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia reveals natural killer and T cell-proliferation responses[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1403.

[40] Zhao Yuehua, Ma Guorui, Yang Xingge. HDAC5 promotes *Mycoplasma pneumoniae*-induced inflammation in macrophages through NF-κB activation[J]. Life Sci, 2019, 221: 13 - 19.

[41] Wang Tuanjie, Li Baowen, Xiao Aiju, et al. Levels of toll-like receptor 2, myeloid differentiation primary response 88 and mucin 5AC, oligomeric mucus/gel-forming in bronchoalveolar lavage fluid for predicting severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Infect Drug Resist, 2026, 19: 609961.

[42] Wang Kaiwen, Guo Li, Zhang Yongqi, et al. Dual-phase study of $CD4^+$ $CXCR4^+$ T cells in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: clinical correlations in children and therapeutic exploration with tofacitinib in mice[J]. Immunobiology, 2025, 230(6): 153136.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:梁磊,丁樱,赵亚格,等. 细胞因子风暴与免疫逃逸在儿童 RMPP 后闭塞性支气管炎发生机制中的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2026, 25(11): 1727 - 1734. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20264700.

Cite this article as: Liang Lei, Ding Ying, Zhao Yage, et al. Research progress on cytokine storm and immune escape in the pathogenesis of bronchitis obliterans after RMPP in children[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(11): 1727 - 1734. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20264700.