

预测难治性儿童肺炎支原体肺炎生物标志物研究

陈若红

(海南医学院第一附属医院 儿科,海南 海口 570100)

摘要:目的:研究预测难治性儿童肺炎支原体肺炎的生物标志物。方法:回顾性分析本院2017-01~2020-06收治的支原体肺炎患儿的资料,从中选取37例儿童难治性支原体肺炎(refractory pneumonia mycoplasma pneumoniae,RMPP)患儿纳入RMPP组,选取37例儿童普通支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia,MPP)患儿纳入MPP组,对比两组患儿入院时的生物标志物:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素18(IL-18)、乳酸脱氢酶、血清铁蛋白(SF)、D-二聚体(D-D)表达水平的差异性,以Logistic法分析RMPP的预测因素,以受试者工作特征(ROC)曲线分析各项预测因素的预测阈值。结果:两组患儿一般资料差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿WBC、中性粒细胞百分比、PCT水平差异无统计学意义($P>0.05$);RMPP组患儿CRP、IL-6、IL-18、乳酸脱氢酶、SF、D-D水平均高于MPP组患儿;IL-6、IL-18、乳酸脱氢酶、SF、D-D为儿童RMPP的独立预测因素($P<0.05$);患儿血清IL-6、SF对儿童RMPP具有较高预测价值($P<0.05$),IL-18、乳酸脱氢酶、D-D水平具有中等预测价值($P<0.05$);IL-6预测阈值为7.105 pg/mL,IL-18为164.950 ng/mL,乳酸脱氢酶为358.300 IU/L,SF为166.860 μ g/L,D-D为1.105 μ g/L。结论:检测上述各项预测因素水平可为难治性儿童支原体肺炎预判提供科学性参考,入院后检测上述各项预测因素水平能够为后续治疗方案的选择提供必要支持。

关键词:儿童支原体肺炎;难治性;生物标志物;预测诊断

中图分类号:R375+.2

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2021)06-0588-04

肺炎支原体肺炎是临床上一种常见的肺炎类型,主要是由肺炎支原体感染而导致的肺炎,儿童为高发群体^[1,2]。以往多认为儿童肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia,MPP)属于自限性呼吸系统病感染性变,预后良好^[3,4]。但近年来随着MPP发病率的上升,逐步发现MPP中一部分患儿可出现肺内、外的严重并发症,甚至并发血栓、呼吸功能障碍等危重并发症,且经常规治疗后无明显疗效或病情进展,这一部分MPP被称为儿童难治性支原体肺炎(refractory pneumonia mycoplasma pneumoniae,RMPP)^[5-7]。RMPP可对患儿健康、生长发育甚至是生命安全构成不良影响。RMPP通过糖皮质激素、纤维支气管镜灌洗等治疗多可获得良好预后^[8]。因此,尽早识别、预判RMPP对于提高临床疗效与预后均具有重要意义。生物标志物的检测具有操作便捷,结果量化性、时效性理想,重复性好等优势。研究RMPP预测的生物标志物能够为RMPP的预判、尽早诊断以及后续治疗方案的选择提供必要支持。为了明确儿童RMPP预测的生物标志物及其对儿童RMPP的预测阈值,本院特开

展此项研究。现将研究情况总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院2017-01~2020-06间收治的支原体肺炎患儿的资料,从中选取37例儿童难治性支原体肺炎(RMPP)患儿纳入RMPP组,选取37例儿童普通支原体肺炎(MPP)患儿纳入MPP组。诊断标准:2015年版儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识^[9]。纳入标准:①符合上述诊断标准;②年龄3~12岁;③本院首诊;④在本院的相关临床、检查、化验等资料完整;⑤入院后经本院应用大环内酯类药物治疗72 h后无明显疗效的患儿纳入RMPP组。排除标准:①先天性呼吸系统畸形、先天性心脏病、先天性免疫系统疾病;②合并川崎病、肺结核、传染性单核细胞增多症等需与肺炎甄别的疾病;③入组前接受过相关治疗;④原有凝血功能异常、血液系统疾病;⑤细菌性肺炎、混合性肺炎等其他类型的肺炎;⑥入组时处于其他感染性疾病急性期,手术或

收稿日期:2021-10-28;修回日期:2021-12-01

作者简介:陈若红(1987-),女,海南医学院第一附属医院儿科主治医师。

创伤后14 d内;⑦合并严重肝、肾功能不全或有器质性病变;⑧对于研究用药与治疗方式有过敏史、禁忌症。

1.2 治疗方法

全部患儿入院后均给予常规大环内酯类药物治疗72 h,经评估患儿临床症状、医学影像学特征、实验室指标等均有改善的维持治疗。无明显疗效的改用糖皮质激素甲泼尼龙治疗,有必要的采用纤维支气管镜肺叶灌洗术治疗。

1.3 研究指标与方法

对比两组患儿入院时的生物标志物:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素18(IL-18)、乳酸脱氢酶、血清铁蛋白(SF)、D-二聚体(D-D)表达水平的差异性,以Logistic法分析具有差异性的标志物是否为RMPP的预测因素;以受试者工作特征(ROC)曲线分析各项预测因素的预测阈值及对RMPP的预测价值。

采集全部患儿的静脉空腹静脉血样3 mL,使用离心机按3000 r/min转速处理10 min后取得血清待

检。WBC与中性粒细胞百分比使用流式细胞计数仪检测。以LDH释放试验检测乳酸脱氢酶水平,以荧光免疫层析法检测SF水平,以免疫酶联吸附法检测血清CRP、IL-6、IL-18、PCT、D-D水平。

1.4 统计学处理

使用SPSS 23.0进行统计学分析。计量数据对比采用独立t检验,按 $(\bar{x} \pm s)$ 表述;计数数据采用卡方检验,按 $(n, \%)$ 表述;以ROC曲线参数曲线下面积(AUC)分析预测价值,预测价值结果标准:AUC > 0.9为较高;0.7 < AUC ≤ 0.9为中等;0.5 ≤ AUC ≤ 0.7为较低;AUC < 0.5为基本无价值。预测因素以Logistic分析,以OR > 1为预测因素。检验水准为 $\alpha = 0.05$,均以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义标准。

2 结果

2.1 一般资料

两组患儿一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。

表1 一般资料对比 $[(\bar{x} \pm s) (n, \%)]$

组别	n	性别(男/女,n)	年龄(岁)	入院时发热时间(d)	体质量(kg)
RMPP组	37	19/18	7.46 ± 3.12	5.01 ± 1.12	27.98 ± 5.96
MPP组	37	21/16	7.61 ± 3.25	4.73 ± 1.03	28.03 ± 6.11
χ^2/t		0.218	0.203	1.119	0.036
P		0.641	0.840	0.267	0.972

2.2 生物标志物对比

两组患儿WBC、中性粒细胞百分比、PCT水平差异无统计学意义($P > 0.05$);RMPP组患儿CRP、

IL-6、IL-18、乳酸脱氢酶、SF、D-D水平均高于MPP组患儿(见表2)。

表2 两组患儿生物标志物表达水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	中性粒细胞(%)	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)
RMPP组	37	7.61 ± 1.64	58.62 ± 14.31	0.12 ± 0.04	29.43 ± 6.92
MPP组	37	7.34 ± 1.52	57.95 ± 13.62	0.11 ± 0.03	26.49 ± 5.55
χ^2/t		0.734	0.206	1.217	2.019
P		0.465	0.837	0.228	0.047

组别	n	IL-6(pg/mL)	IL-18(ng/mL)	乳酸脱氢酶(IU/L)	SF(μ g/L)	D-D(μ g/L)
RMPP组	37	9.5 ± 1.55	181.38 ± 30.31	58.86 ± 162.86	234.37 ± 75.82	1.16 ± 0.59
MPP组	37	6.14 ± 1.35	143.72 ± 22.09	351.82 ± 125.41	106.18 ± 41.76	0.72 ± 0.32
t		9.953	6.107	3.167	9.007	4.013
P		< 0.01	< 0.01	0.002	< 0.01	< 0.01

2.3 预测因素 Logistic 分析

IL-6、IL-18、乳酸脱氢酶、SF、D-D为儿童RM-

PP的独立预测因素($P < 0.05$)(见表3)。

表3 预测因素Logistic分析统计值明细

指标	B	Wals	P	OR	OR的95%置信区间	
					下限	上限
CRP	0.077	3.769	0.052	1.080	0.999	1.167
IL-6	1.937	17.658	< 0.01	6.939	2.811	17.128
IL-18	0.050	18.397	< 0.01	1.051	1.027	1.075
乳酸脱氢酶	0.050	8.257	0.004	1.005	1.002	1.008
SF	0.035	19.172	< 0.01	1.035	1.019	1.052
D-D	1.974	11.363	0.001	7.200	2.285	22.692

2.4 ROC曲线分析

患儿血清IL-6、SF对儿童RMPP具有较高预测价值($P < 0.05$), IL-18、乳酸脱氢酶、D-D水平具有中等预测价值($P < 0.05$); IL-6预测阈值为7.105 pg/mL,

IL-18为164.950 ng/mL, 乳酸脱氢酶为358.300 IU/L, SF为166.860 μ g/L, D-D为1.105 μ g/L; (见表4), ROC曲线图见图1。

表4 儿童RMPP预测价值ROC曲线分析统计值明细

指标	AUC	预测阈值	特异性(%)	敏感度(%)	标准误	P	95%置信区间	
							下限	上限
IL-6(pg/mL)	0.962	7.105	81.08	97.30	0.018	< 0.01	0.926	0.998
IL-18(ng/mL)	0.837	164.950	86.49	75.68	0.049	< 0.01	0.741	0.934
乳酸脱氢酶(IU/L)	0.708	358.300	59.46	78.38	0.061	0.002	0.588	0.828
SF(μ g/L)	0.923	166.860	89.19	83.78	0.033	< 0.01	0.858	0.987
D-D(μ g/L)	0.726	1.105	89.19	59.46	0.061	0.001	0.607	0.846

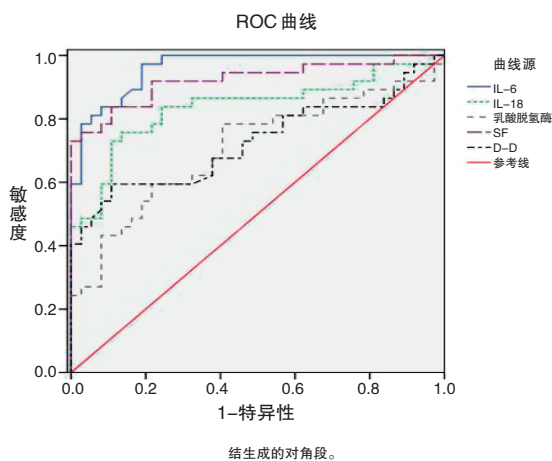


图1 生物标志物对RMPP预测价值ROC曲线图

3 讨论

RMPP为儿童阶段一种较为严重的呼吸系统感染性病变,是由肺炎支原体感染而诱发的肺炎^[11,12]。其病理变化主要为急性毛细支气管炎与间质性肺炎,其发病机制主要与MPP的直接毒性与免疫损伤相关^[13]。RMPP可并发多种危重症而危及患儿的健康发育与生命安全。与MPP不同, RMPP患儿对于常规大环内酯类药物多不敏感,因此尽早识

别RMPP预防患儿病情进展并及时给予有效治疗是提高RMPP临床疗效的重要基础。然而,在MPP疾病早期对于RMPP预测与识别具有一定难度。RMPP患儿在医学影像学等方面多无特异性表现,临床多依靠疗效评估对RMPP进行识别。因此研究RMPP的预测生物标志物对于临床疗效、疗效评估与预后分析等具有重要价值。

拜世英等研究表明, RMPP患儿可合并有血栓形成,说明RMPP可诱发患儿高凝状态^[14]。D-D为交联纤维蛋白的一种特异性降解物,可提示凝血与纤溶系统的异常激活。顾海燕等研究认为D-D的表达水平与MPP患儿病情的严重程度呈正相关性^[15]。本次研究结果与这一观点相符。本次研究结果表明, RMPP患儿D-D水平高于MPP患儿,提示RMPP在炎性应激反应、免疫应答等作用下出现凝血与纤溶系统的异常激活,这一点为D-D成为RMPP预测的标志物提供了支持。本次研究结果表明, D-D为RMPP的独立预测因素,预测阈值为1.105 μ g/L,提示MPP患儿入院后如检测D-D水平高于1.105 μ g/L则应考虑为RMPP。SF为人体内的主要血清铁蛋白,同时也是一项重要的炎性标志物。SF水平多与肝损伤及其知识性的炎性反应相关。陈巧琳等研究认为, SF与儿童MPP的病情严重程度相

关^[6]。本次研究结果表明, RMPP患儿的SF水平高于MPP,提示RMPP患者或存在不同程度的肝损伤,可能对患儿的免疫功能造成不良影响,从而干扰了临床疗效。SF为儿童RMPP的独立预测因素,预测阈值为166.860 $\mu\text{g/L}$,提示MPP患儿如SF水平高于166.860 $\mu\text{g/L}$ 可考虑为RMPP可能,应据此调整治疗方案。乳酸脱氢酶广泛存在于人体的各种组织细胞的胞质之中,以心肌、骨骼肌和肾脏的含量较丰富^[7]。郑雪香等研究认为,乳酸脱氢酶对于儿童RMPP具有重要预测价值,是RMPP的独立预测因素^[8]。这一结果与本次研究相符。本次研究结果表明RMPP患儿乳酸脱氢酶水平高于MPP患儿,提示RMPP患儿多存在组织细胞损伤,特别是可能存在不同程度的肾损伤,其对于RMPP具有明确的预测价值,预测阈值为358.300 IU/L,当MPP患儿乳酸脱氢酶水平高于预测阈值时可考虑为RMPP可能,应给予关注。IL-6、IL-18均为白细胞介素家族成员,均为促炎因子,二者所介导的炎性反应在RMPP中发挥着重要作用。吴琼等研究认为, RMPP患儿可见IL-18的异常升高表达且可能与患儿的耐药性相关^[9]。本次研究结果表明, IL-6、IL-18均为RMPP的独立预测因素,预测阈值分别为7.105 pg/mL 、164.950 ng/mL ,提示临床治疗中MPP患儿如见IL-6、IL-18表达水平超过预测阈值,可提示RMPP的可能性,特别是IL-18高表达提示患儿可能存在对常规用药的耐药性。本次研究显示,两组患儿的CRP水平差异有统计学意义,但经Logistic法分析并非RMPP的独立预测因素;主要是由于CRP为急性时相反应蛋白,当机体发生炎性反应时即可升高,而MPP与RMPP具有相同的致病机制,且均为炎性反应性疾病,因此其难以为RMPP的预测作为准确判断,但由于CRP对于炎性反应的敏感度较高,对于临床用药后的反应也较快,因此可为临床疗效的评估提供参考。

综上所述,IL-6、IL-18、乳酸脱氢酶、SF、D-D为儿童RMPP的独立预测因素,对于RMPP均具有预测价值,其中以IL-6、SF预测价值较高。临床上可通过早期检测上述各项生物标志物水平提高RMPP的预测水平,为后续治疗方案的制订提供必要基础。

参考文献

- [1] Andronikou S, Lambert E, Hahon J, et al. Guidelines for the use of chest radiographs in community-acquired pneumonia in children and adolescents[J]. *Pediatr Radiol*, 2017; 47(11): 1405-1411
- [2] 曲百娜,迟磊,朱紫薇,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特征及高危因素分析[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2019; 11(2): 144-148
- [3] 刘俐嫔,侯佳,王莹,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎常规免疫指标的年龄依赖性变化分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020; 35(5): 373-378
- [4] Shan LS, Liu X, Kang XY, et al. Effects of methylprednisolone or immunoglobulin when added to standard treatment with intravenous azithromycin for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *World J Pediatr*, 2017; 13(4): 321-327
- [5] Yan Y, Wei Y, Jiang W, et al. The clinical characteristics of corticosteroid-resistant refractory *Mycoplasma Pneumoniae* pneumonia in children[J]. *Sci Rep*, 2016; 23(6): 39929
- [6] 李娜,穆亚平,陈静,等. 淋巴细胞亚群绝对计数对儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期预测作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019; 21(6): 511-516
- [7] 赵茜叶,侍苏杰,孙大权,等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中半乳凝素-3水平与细胞免疫的相关性[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019; 21(2): 150-154
- [8] 张晗,尚云晓. 纤维支气管镜对儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊断治疗价值[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019; 34(6): 504-507
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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
- [10] 郭靖,闫平,殷占茹. 难治性支原体肺炎患儿血清抗炎与致炎因子表达的变化研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018; 28(21): 3338-3340
- [11] 周月红,邱海燕. 小儿难治性支原体肺炎发病机制及诊治进展[J]. *中国医学创新*, 2017; 14(12): 145-148
- [12] Zhang Y, Zhou Y, Li S, et al. The clinical characteristics and predictors of refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *PLoS One*, 2016; 11(5): e0156465
- [13] Bao YX, Li J, Tian Y, et al. Atopy: a risk factor of refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Clin Respir J*, 2017; 11(6): 931-934
- [14] 拜世英,马艳红. 儿童肺炎支原体肺炎并发血栓形成的早期识别和诊治[J]. *临床儿科杂志*, 2016; 34(10): 792-795
- [15] 顾海燕,王全,赵德育. D二聚体与肺炎支原体肺炎严重程度相关性分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016; 31(9): 694-697
- [16] 陈巧琳,申昆玲,谢正德. 血清铁蛋白水平与儿童社区获得性肺炎病情严重程度的关系[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018; 33(10): 753-757
- [17] 高海英,颜凯. 难治性肺炎支原体肺炎患儿血清乳酸脱氢酶变化及临床意义[J]. *浙江临床医学*, 2016; 18(8): 1467-1468
- [18] 郑雪香,林继雷,代继宏. 基于决策曲线和剂量反应分析评估乳酸脱氢酶对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020; 22(2): 112-117
- [19] 吴琼,李艳华,廖震,等. 儿童难治性支原体肺炎感染病原菌特点和耐药性分析及血清白细胞介素18、33变化研究[J]. *中国基层医药*, 2019; 26(21): 2607-2611