

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.01.006

儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期预警指标

刘冬霞

(济宁市第一人民医院儿科, 济宁 272011)

摘要 **目的** 研究儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期预警指标。**方法** 回顾分析 2021 年 6 月至 2022 年 7 月在济宁市第一人民医院儿科呼吸病区确诊治疗的 220 例肺炎支原体肺炎的患儿病历资料, 根据其临床表现、实验室检查、临床疗效, 将其分为普通支原体肺炎组 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP 组, 120 例) 和难治性肺炎支原体肺炎组 (refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP 组, 100 例), 比较两组患儿的一般临床资料、实验室检查结果, 将差异有统计学意义的指标进行 logistic 逐步回归分析, 得出难治性肺炎支原体肺炎的独立预测指标, 然后通过受试者工作特征曲线 (ROC) 分析找到各预测指标诊断价值最大的临界 (cut off) 值。**结果** 两组患儿的 WBC 计数、中性粒细胞百分比 (NEUT%) 的比较, 差异均无统计学意义 ($Z = -1.492, -0.508$, 均 $P > 0.05$), RMPP 组患儿的血小板计数 (PLT)、C-反应蛋白、乳酸脱氢酶 (LDH)、血浆 D-二聚体的水平均高于 MPP 组, 而 T 淋巴细胞 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显低于 MPP 组, 其差异均有统计学意义 ($Z = -6.415, -9.632, -7.467, -10.106, -9.686$, 均 $P < 0.05$), 将其纳入 logistic 逐步回归分析, 结果显示 C-反应蛋白 (B 值 = 0.046, $SE = 0.023$, $OR = 1.047, P = 0.048$), D-二聚体 (B 值 = 0.001, $SE = 0.001, OR = 1.001, P = 0.04$), $CD4^+/CD8^+$ 比值 (B 值 = -1.975, $SE = 0.961, OR = 0.139, P = 0.04$) 是儿童难治性肺炎支原体肺炎的独立预测指标, CRP、血浆 D-二聚体、CRP+D-二聚体、 $CD4^+/CD8^+$ 比值 ROC 曲线下的面积分别为 0.876、0.905、0.901、0.872, 故 CRP、 $CD4^+/CD8^+$ 诊断正确性中等, 血浆 D-二聚体、D-二聚体+CRP 联合诊断的正确性较高。**结论** C-反应蛋白 ≥ 52.5 mg/L、D-二聚体 ≥ 2750 ng/ml、T 淋巴细胞 $CD4^+/CD8^+$ 比值 ≤ 1.375 是儿童难治性支原体肺炎的早期独立预警指标, 其中 D-二聚体诊断价值最大。

关键词 难治性支原体肺炎; 肺炎支原体; D-二聚体; 早期诊断

中图分类号: R725.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2024)02-025-05

Early warning indicators for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children

LIU Dongxia

(Department of Pediatrics, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: Objective To study the early warning indicators for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. **Methods** Retrospective analysis of the clinical datas of 220 children with mycoplasma pneumoniae pneumonia diagnosed and treated in the First People's Pediatric Respiratory Ward of Jining NO. 1 People's Hospital from June 2021 to July 2022. According to the clinical manifestations, laboratory tests, and clinical efficacy, the patients were divided into the ordinary mycoplasma pneumonia group (MPP group, 120 cases) and the refractory mycoplasma pneumonia group (RMPP group, 100 cases). After comparing the general clinical data and laboratory tests of two groups of children, logistic (LR) stepwise regression analysis was carried out on the statistically significant indicators to obtain independent predictive indicators for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, and then, the critical (cut off) value with the maximum diagnostic value for each predictive indicator is found, through the analysis of the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** There was no significant differences in WBC count and neutrophil percentage (NEUT%) between the two groups (all $P > 0.05$). The RMPP group had higher levels of platelet count (PLT), C-reactive protein, lactate dehydrogenase (LDH), and plasma D-dimer than the MPP group, while the $CD4^+/CD8^+$ ratio of blood T lymphocytes was significantly lower than that of the MPP group, and the differences were statistically significant ($Z = -6.415, -9.632, -7.467, -10.106, -9.686$, all $P < 0.05$). Bringing them into logistic stepwise regression analysis, the results showed that C-reactive protein

(B -value=0.046, SE =0.023, OR =1.047, P =0.048), D-dimer(B =0.001, SE =0.001, OR =1.001, P =0.04), and $CD4^+/CD8^+$ ratio (B =-1.975, SE =0.961, OR =0.139, P =0.04) were independent predictors of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. The areas under the ROC curves of CRP, plasma D-dimer, CRP+D-dimer, and $CD4^+/CD8^+$ ratio are 0.876, 0.905, 0.901, and 0.872, respectively. Therefore, the diagnostic accuracy of CRP and $CD4^+/CD8^+$ is moderate, and the diagnostic accuracy of the plasma D-dimer and D-dimer+CRP is relatively high. **Conclusion** C-reactive protein ≥ 52.5 mg/L, D-dimer ≥ 2750 ng/ml, and T lymphocyte $CD4^+/CD8^+$ ratio ≤ 1.375 are early independent warning indicators for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children, among which D-dimer has the greatest diagnostic value.

Keywords: Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; *Mycoplasma pneumoniae*; D-dimer; Early diagnosis

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是常见的儿童呼吸系统致病的病原体,而肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP)则是主要的临床表现形式,呈周期性流行(3~7年),在流行高峰期,比例可占儿童社区获得性肺炎 50%,北方地区秋冬季节显著,学龄期儿童是高发人群^[1]。2021 年北方的秋冬季节 MP 一度呈爆发流行趋势,特别是难治性肺炎支原体肺炎(refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, RMPP)多发,规范应用大环内酯类抗菌药物治疗 ≥ 7 d 后,仍持续发热、咳嗽,肺部影像学呈进展态势,常规方案治疗效果不理想,病情迁延反复,进展为坏死性肺炎,肺部解剖结构严重破坏,功能丧失,严重影响患儿生活质量^[2]。

目前,针对儿童 RMPP 国内外尚无具体统一的诊疗指南,许多临床医生无法早期正确识别 RMPP,以致错失最佳治疗时机,导致病情的迁延或不愈,家庭经济负担重,医患矛盾突出。本文旨在探讨 RMPP 的早期预警指标,为临床早期识别 RMPP 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文回顾性分析自 2021 年 6 月至 2022 年 7 月在济宁市第一人民儿科呼吸病区住院确诊治疗的 220 例肺炎支原体肺炎患儿。依据 RMPP 或 MPP 患儿的诊断标准,参考《儿童肺炎支原体肺炎诊治的专家共识(2015 年版)》^[3],分为普通支原体肺炎组(MPP 组,120 例)和难治性肺炎支原体肺炎组(RMPP 组,100 例),纳入标准:1) MPP 诊断标准:患儿血清 MP-IgM 阳性($\geq 1:160$)和肺泡灌洗液或鼻咽拭子 MP-RNA(+);2) RMPP 诊断标准:MPP 患儿规范应用大环内酯类抗菌药物治疗 ≥ 7 d 后,仍持续发热、咳嗽,肺部影像学呈进展态势,科室治疗小组讨论诊断为 RMPP^[4-6]。排除标准:1)患基础性疾病的患儿;先天性支气管肺炎发

育畸形、自身免疫、肿瘤性疾病、遗传代谢病等;2)早产支气管肺发育不良病史、肺部重症感染史遗留后遗症;3)院外糖皮质激素或其他免疫抑制剂使用者。经济宁市第一人民医院医学伦理委员会同意批准(2023 伦审研第(049)号),豁免患儿监护人知情同意,纳入研究的指标数据匿名报道。

1.2 方法

通过东华电子病历系统统计入院 24h 内的实验室检查结果,包括 MP-IgM 抗体、血常规的血细胞计数、中性粒细胞百分比、血小板计数、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体、血清乳酸脱氢酶、淋巴细胞亚群。

1.3 统计学方法

应用 SPSS26.0 统计学软件分析,非正态分布计量资料用中位数(四分位数) $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用独立样本的 Mann-Whitney U 检验;计数资料用率表示,采用 Pearson χ^2 检验或连续校正的 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过组间比较,找出差异有统计学意义的指标,再进行 logistic 逐步回归分析,得出 RMPP 的独立预测指标,然后在 Graphpad Prism 软件中绘制其受试者工作特征曲线(ROC),曲线下的面积(area under curve, AUC)反映其诊断准确性大小。

2 结果

2.1 一般资料

两组患儿年龄、性别、入院前热程的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患儿入院 24h 内实验室检查结果

RMPP 组血小板计数(PLT)、C-反应蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)、血浆 D-二聚体水平均高于 MPP 组,而 T 淋巴细胞 $CD4^+/CD8^+$ 比值低于 MPP 组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组患儿的 WBC 计数、中性粒细胞百分比(NEUT%)的比较,

差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 RMPP 预测指标的 logistic 逐步回归分析

将两组有统计学意义观察指标,即血小板、C-反应蛋白、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血浆 D-二聚体、T 淋巴细胞 $CD4^+/CD8^+$ 比值,纳入 logistic 逐步回归分析,结果显示 C-反应蛋白是儿童患 RMPP 的独立预测指标。见表 3。

表 1 两组患儿一般临床资料的比较

组别	例数	年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	男/女 (例数)	入院前病程 [d, $M(Q_1, Q_3)$]
MPP 组	120	7(6, 8)	65/55	6(4.5, 8)
RMPP 组	100	7(6, 8)	55/45	7(5.2, 8)
Z/χ^2		-0.771	0.104	-0.812
P		0.441	0.747	0.417

表 2 两组患儿入院 24h 实验室检查指标比较[$M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	NEUT/%	PLT ($\times 10^9/L$)	C-反应蛋白 /($mg \cdot L^{-1}$)	LDH /($U \cdot L^{-1}$)	D-二聚体 /($ng \cdot ml^{-1}$)	$CD4^+/CD8^+$
MPP 组	120	7(5.8, 8)	60(45, 70)	330(270, 400)	45(40, 60)	400(350, 475)	1750(500, 3250)	1.5(1.375, 1.75)
RMPP 组	100	6(4, 9)	60(50, 70)	425(350, 450)	70(59, 82)	625(475, 825)	4600(3400, 5000)	1.0(0.75, 1.25)
Z		-1.492	-0.508	-6.415	-9.632	-7.467	-10.106	-9.686
P		0.136	0.612	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 难治性肺炎支原体肺炎的预测指标的 logistic 逐步回归分析

观察指标	B 值	SE	Wald χ^2 值	P	OR	$OR(95\%CI)$
C-反应蛋白	0.046	0.023	3.919	0.048	1.047	1.004~1.0960
D-二聚体	0.001	0.001	4.239	0.040	1.001	1.003~1.0780
$CD4^+/CD8^+$ 比值	-1.975	0.961	4.231	0.040	0.139	0.021~0.911
常数项	-1.945		0.799	0.371	0.143	

2.4 RMPP 早期预测指标的 ROC 曲线

C-反应蛋白(CRP)、血浆 D-二聚体、CRP+D-二聚体联合、 $CD4^+/CD8^+$ 比值 AUC 分别为 0.8764、0.9049、0.9013、0.8721,故 CRP、 $CD4^+/CD8^+$ 诊断的正确性中等,血浆 D-二聚体、D-二聚体+CRP 联合诊断的正确性高较高,CRP、D-二聚体的联合诊断约登指数最高(0.638),真实性最好,临床吻合度高。见图 1,表 4。

3 讨论

目前 RMPP 具体发病机制尚不明确,推测可能与致病病原体耐药和宿主过强的免疫反应有关^[7]。RMPP 若早期未被识别、及时合理的治疗,极易演变为坏死性肺炎,继发混合感染,进展期并发胸腔积液、积气、呼吸窘迫、脓毒症休克、肺栓塞等,重症病例可并发中枢神经系统病变、免疫性溶血贫血、斯-琼综合征(Steven-Johnone syndrome)等自身免疫性疾病,危及患儿生命,后期遗留闭塞性

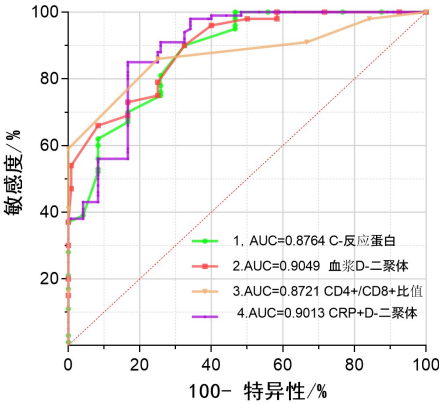


图 1 RMPP 独立的早期预测指标的 ROC 曲线分析

表 4 RMPP 的早期预测指标的 ROC 曲线分析

观察指标	Cut off 值	敏感性	特异性	AUC	P 值	约登指数
C-反应蛋白	52.5mg/L	0.9	0.675	0.876	<0.001	0.575
D-二聚体	2750ng/ml	0.9	0.675	0.905	<0.001	0.575
CRP+D-二聚体	-	0.98	0.658	0.901	<0.001	0.638
$CD4^+/CD8^+$ 比值	1.375	0.86	0.75	0.872	<0.001	0.610

支气管炎、支气管扩张、间质性肺病等,活动耐受力差,严重影响患儿的生活质量^[2,7]。所以早期识别 RMPP 及时调整方案干预治疗显得尤为重要。

本研究结果显示, RMPP 组与 MPP 组相比较, PLT、LDH、CRP、D-二聚体、 $CD4^+/CD8^+$ 比值水平的差异有统计学意义,一定程度上均可预测 RMPP 发生的可能,本文结果显示 $CRP \geq 52.5mg/L$ 、D-二聚体 $\geq 2750ng/ml$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值 ≤ 1.375 , 是 MPP 发展为 RMPP 的危险截断点;但 WBC 计数、

中性粒细胞百分比(NEUT%)无差异,分析可能与普通支原体肺炎的外周白细胞(WBC)计数多正常,重症或难治患儿的 WBC 计数可 $>10\times 10^9/L$ 或 $<4\times 10^9/L$ 有关^[3,8]。

LDH 是细胞内的一种糖酵解酶,分布于各个重要脏器,当病原微生物侵入时,引发机体免疫反应和级联炎症反应,细胞稳态环境遭到破坏,细胞溶解或细胞膜破坏,LDH 会释放到细胞外,引起血清中 LDH 的升高,故其可作为早期判断疾病严重程度的指标。Zheng 等^[9]报道 LDH 是 RMPP 发生的一个独立预测因素,与 RMPP 发生的关联强度呈非线性的剂量-反应关系;糖皮质激素能有效抑制过强的免疫反应,减轻病原体对机体损害,肺炎支原体肺炎诊疗的专家共识^[1]推荐 LDH 作为全身糖皮质激素治疗的参考依据,同时 Zhu 等^[10]当 CRP $\geq 44.45\text{mg/L}$,LDH $\geq 590\text{IU/L}$,肺实变等是早期应用糖皮质激素的指标。本研究结果显示,两组 LDH 差异有统计学意义,但不是独立预测指标,说明该指标的作用可能包含在已选入的独立预测指标中;同样,样本量、人群地域属性的限制可能也是重要的原因。

血清 C-反应蛋白属于非特异性炎症指标,由肝脏细胞合成分泌,可短期内迅速升高,呈数倍或数百倍的增加,病情缓解时表达水平下降或正常,因此,可以作为病情严重程度的评估指标,据报道 RMPP 或重症 MPP 患儿明显增多^[3]。文俊等^[11]研究发现 CRP 是 MPP 发展为 RMPP 的独立危险因素,ROC 曲线截断值 43.08mg/L 。本研结论与其一致,cut off 值偏高(52.5mg/L)原因可能与选取病例的季节地域有关,尤其是北方秋冬季节支原体肺炎爆发流行,难治、重症病例居多。

当 MP 致病时,分泌产生的脂多糖或形成的抗原抗体的免疫复合物激活外源性的凝血机制,与此同时级联的炎症反应损伤血管内皮,内源性凝血机制也被激活,机体处于高凝状态,纤溶系统激活,血清 D-二聚体明显增高,局部可形成微小血管血栓,故 D-二聚体与感染的炎症反应密切相关,可以用来监测炎症严重程度的指标^[12]。Zheng 等^[13]也报道,D-二聚体水平与儿童 MPP 的严重程度呈正相关。Huang 等^[14]报道,RMPP 患儿血清 D-二聚体水平显著升高,提示机体内存在过度炎症反应和血管内皮损伤,可以作为 RMPP 和其并发症发生几率的预测指标,与本研究结果一致。本研究显示作

为 RMPP 独立预测指标,其 ROC 曲线下面积、与支气管镜下表现吻合的 kappa 值均最好,具有较高诊断准确性。

Zhan 等^[15]报道 RMPP 不单是耐药基因决定的,是多种因素的结果。Lv 等^[16]报道难治或重症 MP 感染患者 CD4⁺细胞是低表达的,而 CD8⁺细胞高表达,活化的 T 细胞释放一系列炎症因子,如 IL-6、IL-8 等,细胞因子的级联反应会引发多器官或多系统损害,与肺炎的严重程度呈相关性,推荐阿奇霉素联合甲泼尼龙是治疗 RMPP 有效方案。Tsai 等^[17]报道 RMPP 是宿主对病原体过度的免疫反应,激素是下调过度免疫反应的重要调节剂。与之相呼应,Huang 等^[14]报道早期全身免疫调节剂(合适剂量的皮质类固醇和/或高剂量静脉注射免疫球蛋白)可以阻止支原体肺炎的快速进展,还可诱导肺炎病变部位的快速恢复。综上所述,免疫机制在 RMPP 发病过程中起着更为重要的作用。本研究结果显示 RMPP 组患儿 T 淋巴细胞 CD4⁺/CD8⁺比值低于 MPP 组,其差异均有统计学意义,logistic 回归分析示其为 RMPP 的独立预测指标,ROC 曲线显示诊断准确性中等,分析可能与样本量少,或 CD4⁺/CD8⁺值的指标双向变化,指标稳定性欠佳有关,有待于免疫检测技术的进步,寻找稳定的预测指标。

综上所述,C-反应蛋白、D-二聚体、CD4⁺/CD8⁺比值 3 项指标可以作为早期预测 MPP 患儿发展为 RMPP 的预警指标,其中 D-二聚体诊断价值最大,联合 C-反应蛋白的诊断的准确性更高,有助于早期正确识别 RMPP 病例,及时调整治疗方案,提高 RMPP 的治愈率,减少并发症和后遗症,提高患儿的生活质量。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 孟晨,吴福玲,宁君,等.山东省肺炎支原体肺炎住院患儿横断面研究[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(16):1245-1251. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220107-00027.
- [2] 刘帅帅,马静,张忠晓,等.儿童肺炎支原体坏死性肺炎的早期预测指标[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(8):601-604. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20191231-01327.
- [3] 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.
- [4] 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)[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(13):983-989. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.13.006.
- [5] 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项目专家组,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.中国儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗专家共识[J].中国实用儿科杂志,2019,34(6):449-457. DOI:10.19538/j.ek2019060601.
- [6] 孟晨.重症支原体肺炎的支气管镜下表现和治疗[J].中华儿科杂志,2010,48(12):954-956. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.12.017.
- [7] Jiang Z, Li S, Zhu C, et al. Mycoplasma pneumoniae infections: pathogenesis and vaccine development[J]. Pathogens, 2021, 10(2):119. DOI:10.3390/pathogens10020119.
- [8] 中华人民共和国国家健康委员会,国家中医药局.儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J].中华临床感染病杂志,2019,12(1):6-13. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.01.002.
- [9] Zheng XX, Lin JL, Dai JH. Value of lactate dehydrogenase in predicting refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: an evaluation based on decision curve analysis and dose-response analysis[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2020, 22(2):112-117. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2020.02.006.
- [10] Zhu Z, Zhang T, Guo W, et al. Clinical characteristics of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children treated with glucocorticoid pulse therapy[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):126. DOI:10.1186/s12879-021-05830-4.
- [11] 文俊,苏宇飞,陈建梅,等.炎性指标对难治性肺炎支原体肺炎的早期预测研究[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2021,17(2):207-214. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2021.02.012.
- [12] Chen L, Yin J, Liu X, et al. Thromboembolic complications of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Clin Respir J, 2023, 17(3):187-196. DOI:10.1111/crj.13584.
- [13] Zheng Y, Hua L, Zhao Q, et al. The level of D-dimer is positively correlated with the severity of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:687391. DOI:10.3389/fcimb.2021.687391.
- [14] Huang X, Li D, Liu F, et al. Clinical significance of D-dimer levels in refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):14. DOI:10.1186/s12879-020-05700-5.
- [15] Zhan XW, Deng LP, Wang ZY, et al. Correlation between mycoplasma pneumoniae drug resistance and clinical characteristics in bronchoalveolar lavage fluid of children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1):190. DOI:10.1186/s13052-022-01376-6.
- [16] Lv J, Fan F. Efficacy of methylprednisolone plus azithromycin in the treatment of RMPP and its effect on the changes of T lymphocyte subsets[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:1833195. DOI:10.1155/2022/1833195.
- [17] Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4):557-565. DOI:10.1016/j.jmii.2020.10.002.

(收稿日期 2023-07-04)

(本文编辑:甘慧敏)