

儿童肺炎支原体肺炎合并塑型性支气管炎危险因素的系統评价和 Meta 分析

罗自豪, 耿刚, 王艳红, 李少军

作者单位: 400014 重庆, 重庆医科大学 2023 级儿科学专业研究生(罗自豪, 王艳红); 重庆医科大学附属儿童医院呼吸科(耿刚), 急诊科(李少军); 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室(耿刚, 李少军)

作者简介: 罗自豪(2000—), 男, 重庆医科大学 2023 级硕士研究生在读, 医师。研究方向: 儿童肺炎支原体肺炎的诊治

通信作者: 李少军, E-mail: lishaojun1980@hotmail.com

【摘要】 目的 系統评价儿童肺炎支原体肺炎合并塑型性支气管炎的危险因素。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中华医学期刊全文数据库、万方数据库、维普网、中国知网, 搜集涉及儿童肺炎支原体肺炎合并塑型性支气管炎危险因素的相关研究, 检索时限均从建库到 2024 年 2 月。采用 Stata 18.0 和 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 17 个研究, 均为病例对照研究, 包括 4 336 例患儿。Meta 分析结果显示, 热程[OR=4.45, 95%CI(3.32~5.96), $P<0.001$], C 反应蛋白[OR=1.45, 95%CI(1.28~1.65), $P<0.001$], D-二聚体[OR=2.21, 95%CI(1.27~3.85), $P=0.005$], 中性粒细胞比例[OR=1.47, 95%CI(1.17~1.85), $P=0.001$], 胸腔积液[OR=3.63, 95%CI(2.77~4.76), $P<0.001$], 肺不张[OR=4.03, 95%CI(2.46~6.63), $P<0.001$], 过敏史[OR=3.04, 95%CI(2.39~3.78), $P<0.001$]与儿童肺炎支原体肺炎合并塑型性支气管炎呈正相关, 淋巴细胞比例[OR=0.71, 95%CI(0.52~0.96), $P=0.030$]与之呈负相关, 乳酸脱氢酶[OR=1.02, 95%CI(1.00~1.03), $P=0.020$]不是其影响因素。结论 当前证据表明, 热程长, C 反应蛋白、D-二聚体、中性粒细胞比例升高越明显, 淋巴细胞比例减少越明显, 合并肺不张、胸腔积液, 有过敏史为儿童肺炎支原体肺炎合并塑型性支气管炎的危险因素。

【关键词】 肺炎支原体; 塑型性支气管炎; 危险因素; Meta 分析; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.06.009

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)06-0500-09

Risk factors for Mycoplasma pneumoniae pneumonia with plastic bronchitis in children: a systematic review and Meta-analysis

LUO Zihao¹, GENG Gang², WANG Yanhong¹, LI Shaojun²

¹Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; ²Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Corresponding author: LI Shaojun, E-mail: lishaojun1980@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To systematically evaluate the risk factors for Mycoplasma pneumoniae pneumonia with plastic bronchitis in children. **Methods** Computer retrieval was conducted in PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CBM, Chinese Medical Journal Full-text Database, Wanfang Database, VIP and CNKI to collect related studies on risk factors for Mycoplasma pneumoniae pneumonia with plastic bronchitis in children. The retrieval period was from the establishment of the databases to February 2024. Meta-analysis was performed using Stata 18.0 and RevMan 5.4 software. **Results** A total of 17 studies were included, all being case-control studies, involving 4 336 children. The results of Meta-analysis showed that fever duration [OR=4.45, 95%CI(3.32~5.96), $P<0.001$], C-reactive protein(CRP)[OR=1.45, 95%CI(1.28~1.65), $P<0.001$], D-dimer[OR=2.21, 95%CI(1.27~3.85), $P=0.005$], neutrophil ratio(N%) [OR=1.47, 95%CI(1.17~1.85), $P=0.001$], pleural effusion[OR=3.63, 95%CI(2.77~4.76), $P<0.001$], atelectasis[OR=4.03, 95%CI(2.46~6.63), $P<0.001$] and allergy history[OR=3.04, 95%CI(2.39~3.78), $P<0.001$] were positively correlated with Mycoplasma pneumoniae pneumonia complicated with plastic bronchitis in

children, while lymphocyte ratio(L%) $[OR=0.71, 95\%CI(0.52-0.96), P=0.030]$ was negatively correlated with it, and lactate dehydrogenase(LDH) $[OR=1.02, 95\%CI(1.00-1.03), P=0.020]$ was not an influencing factor for it. **Conclusion** Current evidence shows that the longer the fever duration, the higher the proportion of CRP, D-dimer and neutrophils, and the lower the proportion of lymphocytes; combination with atelectasis, pleural effusion, and allergic history are risk factors for Mycoplasma pneumoniae pneumonia with plastic bronchitis in children.

【Keywords】 Mycoplasma pneumoniae; Plastic bronchitis; Risk factors; Meta-analysis; Child

肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)是目前我国儿童社区获得性肺炎的主要病原体^[1],可累及全身多系统,出现肺部及肺外临床表现^[2]。塑型性支气管炎(plastic bronchitis, PB),是由各种病因所致的内生性大型“胶冻状”或硬质支气管管型^[3],引起不同程度及范围支气管阻塞,导致通气、换气功能障碍,严重患儿可出现气道梗阻和呼吸衰竭^[4]。亚洲地区,呼吸道感染被认为是 PB 的主要病因,最常见的病原体为 MP^[5]。PB 可发生在各年龄阶段,以 2~12 岁多见^[6]。近年来, PB 在儿童肺炎临床诊疗过程中较多见,可能与儿科支气管镜技术发展及 MP 流行相关^[7],是造成重症肺炎的重要原因之一。PB 发病机制目前尚不完全明确,被认为是多种因素综合作用的结果^[8]。PB 临床表现缺乏特异型^[9],以患儿咳出或经支气管镜取出凝胶状支气管树样物质为主要诊断依据^[10],其严重程度主要取决于塑型物的大小和位置^[11]。目前治疗多为抗炎抗感染联合支气管镜肺泡灌洗^[12]。PB 引起的严重支气管阻塞病变,增加了临床治疗难度^[13],部分患儿可能反复形成塑型物^[14]或遗留呼吸道闭塞等慢性呼吸道疾病,给患儿家庭及社会经济造成负担。目前有关儿童肺炎支原体肺炎(Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)合并 PB 危险因素相关研究结论不尽相同,且不同研究在时间

和地理区域上存在差异,因此本研究系统评价儿童 MPP 合并 PB 的危险因素,为临床早期识别高危患儿并采取相应治疗对策以减少 PB 发生并改善患儿预后提供可能的证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 数据库

通过计算机检索英文数据库:PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library;中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中华医学期刊全文数据库、万方数据库、维普网、中国知网,检索时间设定为建库至 2024 年 2 月,选取公开发表的研究儿童 MPP 合并 PB 危险因素的相关文献。

1.1.2 检索策略

检索方法采用了综合主题词和自由词的检索方法,并依据各数据库的特点进行了调整。英文检索词包括:Plastic bronchitis、Cast bronchitis、Mycoplasma pneumoniae pneumonia、child、children、risk factor、influencing factor、related factor、predictive factor、potential factor、risk 等;中文检索词包括:儿童、小儿、患儿、塑型性支气管炎、危险因素、影响因素、潜在因素、相关因素、风险因素、预测因素、风险等。以 PubMed 为例,具体检索式见表 1。

表 1 PubMed 检索式

| step | Retrieval type |
|------|--|
| # 1 | plastic bronchitis [title/abstract] or cast bronchitis [title/abstract] |
| # 2 | mycoplasma pneumoniae [mesh] or pneumonia, mycoplasma [mesh] or mycoplasma [mesh] or mycoplasma infections [mesh] or mycoplasma pneumoniae pneumonia [title/abstract] |
| # 3 | risk factors [mesh] or risk factors [title/abstract] or influencing factor [title/abstract] or related factor [title/abstract] or predictive factor [title/abstract] or potential factor [title/abstract] or risks [title/abstract] or relative risk [title/abstract] or relative risks [title/abstract] or risk, relative [title/abstract] or risks, relative [title/abstract] or risk [mesh] or clinical features [title/abstract] or clinical characteristics [title/abstract] or factor, risk [title/abstract] or risk factor [title/abstract] or social risk factors [title/abstract] or factor, social risk [title/abstract] or factors, social risk [title/abstract] or risk factor, social [title/abstract] or risk factors, social [title/abstract] or social risk factor [title/abstract] or health correlates [title/abstract] or correlates, health [title/abstract] or population at risk [title/abstract] or populations at risk [title/abstract] or risk scores [title/abstract] or risk score [title/abstract] or score, risk [title/abstract] or risk factor scores [title/abstract] or risk factor score [title/abstract] or score, risk factor [title/abstract] |
| # 4 | child [mesh] or children [title/abstract] |
| # 5 | # 1 AND # 2 AND # 3 AND # 4 |

1.2 纳入标准

(1) 研究设计类型为病例对照研究或队列研究; (2) 研究内容包括 MPP 合并 PB 的危险因素; (3) 研究对象必须是 MPP 合并 PB 诊断明确的研究; (4) 要求研究使用正确的统计方法; (5) 结果必须明确结局指标, 包括但不限于比值比 (odd ratio, OR) 等可计算的结局指标。

1.3 排除标准

(1) 重复发表的研究; (2) 综述、病例报告等研究; (3) 文献数据记录不完整, 无法转化, 或研究方法和统计方法存在明显错误的研究; (4) 无法获取全文的研究; (5) 质量评价为低质量的研究。

1.4 文献筛选与资料提取

由两名研究员严格按照纳入及排除标准, 独立筛选文献、提取资料并交叉核对筛选结果。如有不一致, 将通过讨论、或与第 3 名研究人员协商解决。筛选和提取的具体步骤如下: (1) 阅读文献的题目、关键词、摘要进行初筛, 排除与本研究明显不相关的文献。(2) 全文阅读通过第一步骤得到的文献, 确定最终纳入文献。(3) 用 EXCEL 软件提取研究数据, 包括第一作者、发表年份、研究类型、地区、年限、病例组及对照组样本量、结局指标等信息。

1.5 文献质量评价

由两名研究员严格按照纽卡斯尔-渥太华量表

(New castle-Ottawa scale, NOS), 独立对纳入研究的方法学质量进行评估并交叉核对评估结果。根据所得分数确定方法学质量, 质量分为低质量 (0~3 分)、中等质量 (4~6 分) 和高质量 (7~9 分)。对于 2 名研究员在方法学质量评估方面存在的差异, 通过第 3 名研究员进行协商解决。

1.6 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件进行统计分析并制作森林图。选择 OR 值及相应的 95% 置信区间 (95% CI) 作为统计指标效应量。使用 χ^2 检验 (检验水准 $\alpha = 0.1$) 结合 I^2 检验评估研究间的异质性, 若 $I^2 \leq 50\%$ 或 $P > 0.1$ 提示异质性较小, 采用固定效应模型; 若 $I^2 > 50\%$ 或 $P \leq 0.1$ 提示异质性较大, 则采用随机效应模型。此外, 进行敏感性分析以寻找异质性来源并检验结果的稳定性。采用 Stata 18.0 软件绘制漏斗图, 并使用 Egger 检验评估发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索共获得 306 篇文献, 通过纳入及排除标准筛选后, 最终纳入了 17 篇文献^[15-31]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究均为病例对照研究, 发表时间为 2011~

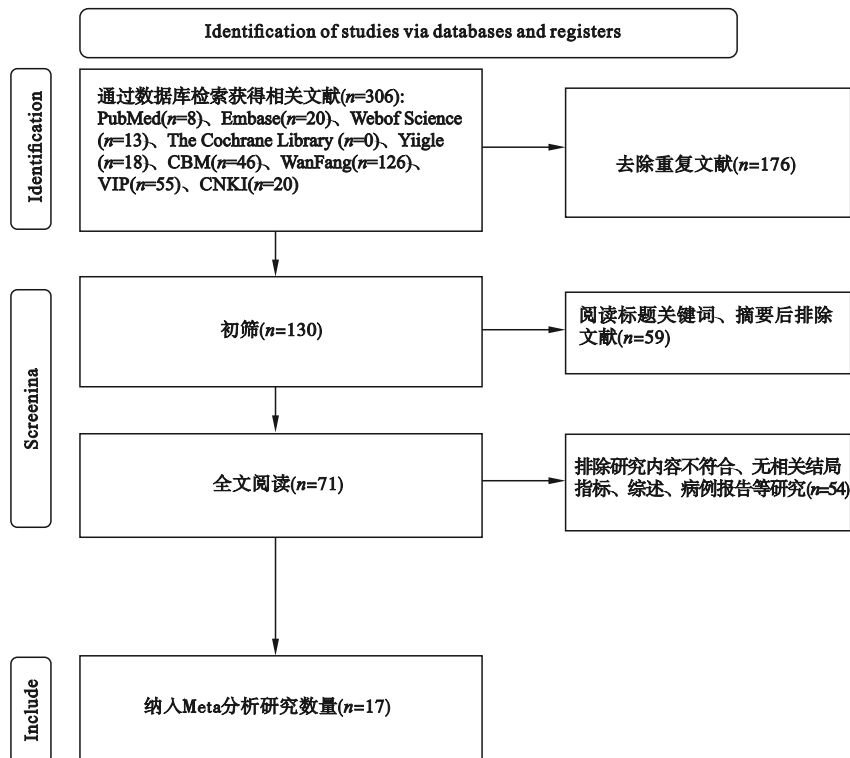


图 1 文献筛选流程

2023 年,总样本 4 336 例,12 篇高质量研究和 5 篇中等质量研究^[15-31]。有关纳入研究文献质量评价结果见表 2,详细特征见表 3。

2.3 Meta 分析结果

Meta 分析结果显示:热程长,C 反应蛋白(C-reactiveprotein,CRP)、D-二聚体、中性粒细胞比例越高,胸部影像学提示胸腔积液、肺不张,有过敏

史是 MPP 患儿合并 PB 的危险因素($P < 0.05$),而淋巴细胞比例越高是 MPP 合并 PB 的保护因素($P < 0.05$),乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)不是 MPP 合并 PB 的影响因素。见表 4 和图 2~10。部分结局指标仅有 1 篇研究报道,数量不足以进行 Meta 分析,故最终仅纳入上述 9 个结局指标。

表 2 纳入研究的方法学质量

| 纳入研究 | NOS 量表 | | | | |
|------------------------------|--------|-----|-------|-------|------|
| | 样本选择 | 可比性 | 结果可靠性 | 总分(分) | 分级 |
| 王增成 2020 ^[15] | 3 | 0 | 3 | 6 | 中等质量 |
| 刘敏等 2022 ^[16] | 3 | 1 | 3 | 7 | 高质量 |
| 刘佳惠等 2023 ^[17] | 3 | 2 | 3 | 8 | 高质量 |
| 索静宇等 2021 ^[18] | 3 | 2 | 3 | 8 | 高质量 |
| Zhong 等 2021 ^[19] | 3 | 1 | 3 | 7 | 高质量 |
| 朱云芳等 2023 ^[20] | 2 | 1 | 3 | 6 | 中等质量 |
| 张嵘等 2021 ^[21] | 3 | 0 | 3 | 6 | 中等质量 |
| 王定荣等 2022 ^[22] | 3 | 1 | 3 | 7 | 高质量 |
| 杨菊萍等 2024 ^[23] | 3 | 1 | 3 | 7 | 高质量 |
| 华军 2019 ^[24] | 3 | 1 | 3 | 7 | 高质量 |
| 刘京京等 2023 ^[25] | 3 | 2 | 3 | 8 | 高质量 |
| 李欢欢等 2021 ^[26] | 2 | 1 | 3 | 6 | 中等质量 |
| 姚慧生等 2021 ^[27] | 3 | 2 | 3 | 8 | 高质量 |
| 王新娟等 2022 ^[28] | 3 | 2 | 3 | 8 | 高质量 |
| Zhang 等 2023 ^[29] | 3 | 2 | 3 | 8 | 高质量 |
| Yang 等 2023 ^[30] | 3 | 0 | 3 | 6 | 中等质量 |
| Zhao 等 2022 ^[31] | 3 | 2 | 3 | 8 | 高质量 |

表 3 纳入文献的基本特征

| 第一作者 | 发表年份(年) | 研究地区 | 数据来源 | 研究年限 | 样本量 | | 平均年龄(岁) | | 研究类型 | 危险因素 |
|-------------------------|---------|------|----------|------------------------------------|-----|-------|-----------|-----------|--------|----------|
| | | | | | 病例组 | 对照组 | 病例组 | 对照组 | | |
| 王增成 ^[15] | 2020 | 江苏苏州 | 单中心/三级医院 | 2015-01/2019-12 | 121 | 218 | 5.65±2.77 | 6.02±2.27 | 病例对照研究 | ②⑤⑩⑪ |
| 刘敏等 ^[16] | 2022 | 河南信阳 | 单中心/二级医院 | 2019-05/2020-05 | 22 | 83 | 6.50±1.14 | 6.00±1.08 | 病例对照研究 | ②⑩⑪ |
| 刘佳惠等 ^[17] | 2023 | 甘肃兰州 | 单中心/二级医院 | 2018-06/2022-06 | 66 | 180 | 7 | 6 | 病例对照研究 | ②③④⑤⑧⑩⑬⑭ |
| 索静宇等 ^[18] | 2021 | 陕西西安 | 单中心/三级医院 | 2017-01/2020-12 | 35 | 65 | 6.3±1.4 | 6.9±1.8 | 病例对照研究 | ②⑤⑦⑧⑨⑩⑪⑬ |
| Zhong 等 ^[19] | 2021 | 上海 | 单中心/三级医院 | 2018-01/2020-12 | 42 | 254 | 6.21±3.00 | 6.42±2.60 | 病例对照研究 | ②⑩⑬⑯ |
| 朱云芳等 ^[20] | 2023 | 陕西宝鸡 | 单中心/三级医院 | 2019-06/2021-06 | 52 | 266 | 3.35±12.0 | 3.41±11.8 | 病例对照研究 | ⑩⑫⑳ |
| 张嵘等 ^[21] | 2021 | 江苏苏州 | 单中心/三级医院 | 2011-01/2017-12 | 50 | 256 | 6.90±2.93 | 5.55±2.97 | 病例对照研究 | ①⑧⑩⑫⑳ |
| 王定荣等 ^[22] | 2022 | 安徽合肥 | 单中心/三级医院 | 2019-02/2021-12 | 38 | 70 | 6.07±2.99 | 3.70±1.94 | 病例对照研究 | ①⑧⑩⑫ |
| 杨菊萍等 ^[23] | 2024 | 河南焦作 | 单中心/三级医院 | 2019-02/2023-03 | 48 | 158 | 5.73±1.27 | 6.05±1.42 | 病例对照研究 | ②⑤⑩⑪ |
| 华军 ^[24] | 2019 | 江苏苏州 | 单中心/三级医院 | 2013-01/2017-12 | 47 | 151 | 6.5±2.6 | 6.1±2.5 | 病例对照研究 | ②⑨⑩⑪ |
| 刘京京等 ^[25] | 2023 | 北京 | 单中心/二级医院 | 2017-01/2021-12 | 36 | 62 | 6.80±3.12 | 6.89±3.48 | 病例对照研究 | ⑤⑫ |
| 李欢欢等 ^[26] | 2021 | 江苏徐州 | 单中心/三级医院 | 2016-03/2020-02 | 19 | 106 | 6.59±2.68 | | 病例对照研究 | ⑧⑩⑫⑲⑳ |
| 姚慧生等 ^[27] | 2021 | 辽宁沈阳 | 单中心/三级医院 | 2017-01/2019-12 | 68 | 78 | 6 | 5 | 病例对照研究 | ⑤⑪ |
| 王新娟等 ^[28] | 2022 | 陕西渭南 | 单中心/三级医院 | 2017-03/2020-03 | 38 | 44 | 5.94±1.07 | 6.01±1.13 | 病例对照研究 | ⑪ |
| Zhang 等 ^[29] | 2023 | 辽宁沈阳 | 单中心/三级医院 | 2015-01/2019-12 | 52 | 68 | 5.69 | 6.06 | 病例对照研究 | ⑤⑥⑩⑰ |
| Yang 等 ^[30] | 2023 | 山东济宁 | 单中心/三级医院 | 2019-02/2020-01 2021-08/2022-07 | 133 | 1 036 | 6.70±2.49 | 6.17±2.56 | 病例对照研究 | ⑤⑨ |
| Zhao 等 ^[31] | 2022 | 天津 | 单中心/三级医院 | 2016-01/2021-06 | 137 | 237 | 6.8±2.6 | 6.5±2.8 | 病例对照研究 | ④⑬ |

注:①年龄,②热程,③热峰,④肺不张,⑤合并胸腔积液,⑥合并肺外并发症,⑦白细胞计数,⑧中性粒细胞比例,⑨淋巴细胞比例,⑩C反应蛋白,⑪乳酸脱氢酶,⑫D-二聚体,⑬血小板,⑭白介素-6,⑮白介素-8,⑯补体 C3,⑰咳嗽,⑱气促,⑲免疫球蛋白 M,⑳免疫球蛋白 E,㉑过敏史。

表 4 MPP 患儿合并 PB 危险因素的 Meta 分析结果

| 影响因素 | 纳入文献数量 | 纳入样本量 | 异质性 | | 效应模型 | Meta 分析 | | |
|---------|--------|-------|--------------------|--------|------|---------|-----------|--------|
| | | | I ² (%) | P | | OR | 95%CI | P |
| 热程 | 7 | 1 490 | 0 | 0.44 | 固定 | 4.45 | 3.32~5.96 | <0.001 |
| CRP | 9 | 1 805 | 94 | <0.001 | 随机 | 1.45 | 1.28~1.65 | <0.001 |
| LDH | 10 | 1 838 | 88 | <0.001 | 随机 | 1.02 | 1.00~1.03 | 0.020 |
| D-二聚体 | 5 | 1 055 | 97 | <0.001 | 随机 | 2.21 | 1.27~3.85 | 0.005 |
| 中性粒细胞比例 | 5 | 885 | 78 | 0.001 | 随机 | 1.47 | 1.17~1.85 | 0.001 |
| 淋巴细胞比例 | 3 | 1 467 | 85 | 0.001 | 随机 | 0.71 | 0.52~0.96 | 0.030 |
| 胸腔积液 | 8 | 2 424 | 36 | 0.14 | 固定 | 3.63 | 2.77~4.76 | <0.001 |
| 肺不张 | 2 | 620 | 0 | 0.63 | 固定 | 4.03 | 2.46~6.63 | <0.001 |
| 过敏史 | 2 | 624 | 25 | 0.25 | 固定 | 3.04 | 2.39~3.78 | <0.001 |

注:MPP:肺炎支原体肺炎;PB:塑性性支气管炎;CRP:C反应蛋白;LDH:乳酸脱氢酶。

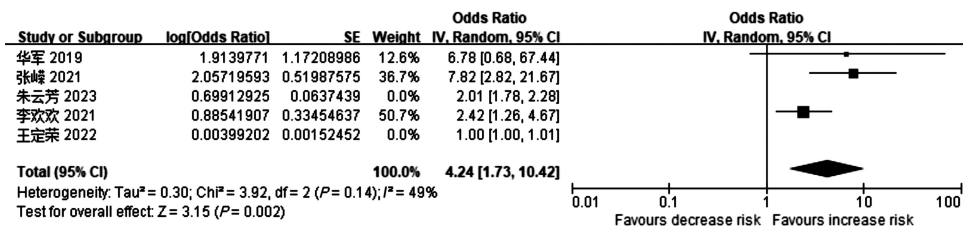


图 2 热程与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

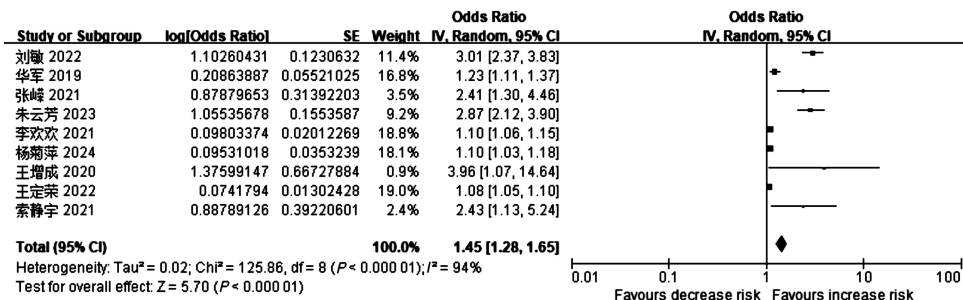


图 3 CRP 与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

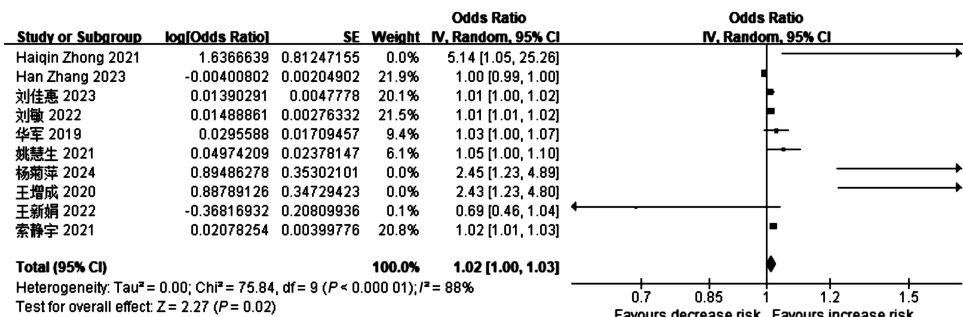


图 4 LDH 与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

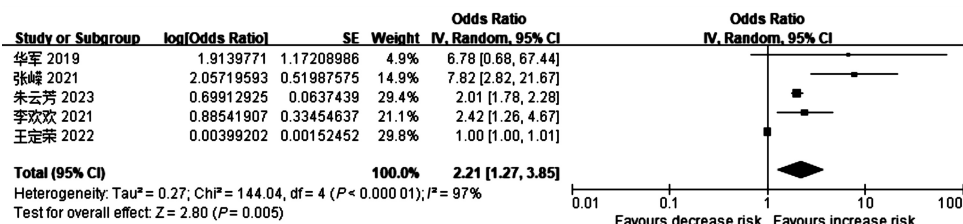


图 5 D-二聚体与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

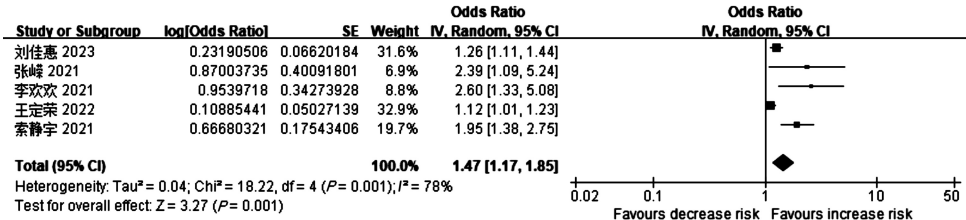


图 6 中性粒细胞比例与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

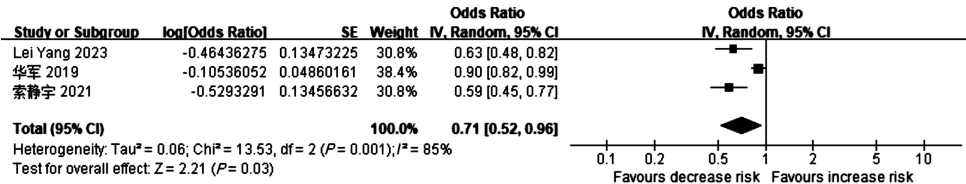


图 7 淋巴细胞比例与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

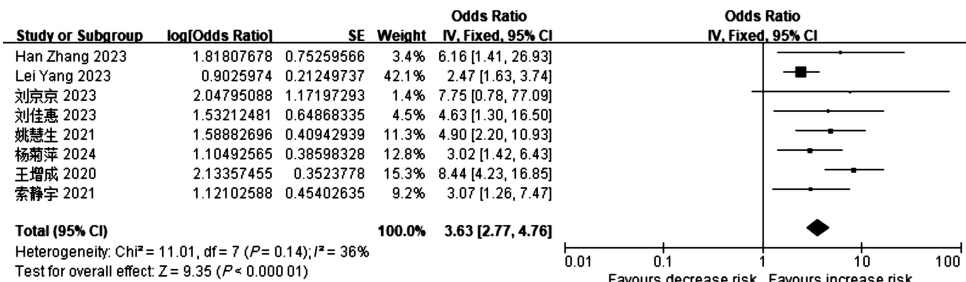


图 8 胸腔积液与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

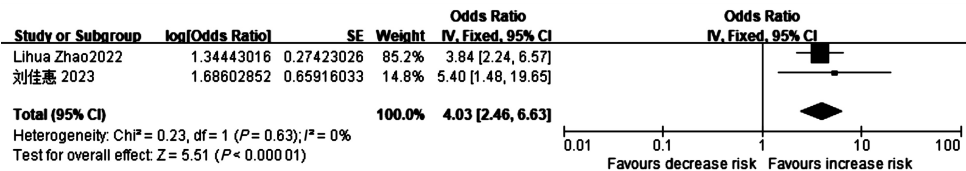


图 9 肺不张与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

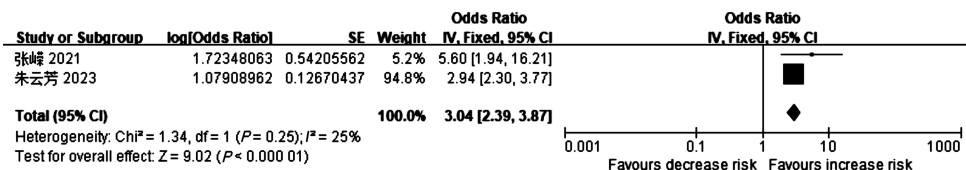


图 10 过敏史与 MPP 患儿合并 PB 关系的森林图

2.4 敏感性分析

对 LDH、D-二聚体、CRP、中性粒细胞比例、淋巴细胞比例 ($I^2 > 50\%$) 5 个危险因素的研究进行敏感性分析。再次评估纳入研究质量,均为中高质量病例对照研究,数据完整。结果显示,在 LDH 的分析中,个别研究得出 LDH 是保护因素的统计结果,考虑与该研究主要探讨 LDH 及其同工酶对 MPP 合并 PB 的影响作用^[28],缺少对其他影响因素的分

析,且研究样本量较小等因素有关,同时,由于 Zhang 等^[29] 研究样本量也较小,故剔除此 2 项研究, I^2 指数从 88% 降至 66%, 异质性降低。在 D-二聚体的分析中,由于朱云芳等^[20] 和王定荣等^[22] 研究时间跨度均较短,而其余 3 项研究时间跨度至少 4 年及以上,为了避免可能存在的时间跨度偏倚,故剔除此 2 项研究, I^2 指数从 85% 降至 49%, 故认为此 2 项研究是导致异质性的来源。在 CRP 的分析中,优先

剔除与其他研究的病例组及对照组存在年龄段差异的文献(朱云芳等^[20]),此外,由于刘敏等^[16]研究样本量较小,且为纳入研究中唯一的县级医院机构,对 PB 的诊治水平可能存在差异,故也剔除, I^2 指数从 94% 降至 71%。在中性粒细胞比例的分析中,也优先剔除研究时间跨度短,样本量小的文献(王定荣等^[22]), I^2 指数从 78% 降至 73%,由重度异质降为中度异质,但降低不明显,由于无其他明确导致异质性的原因,故采用逐一剔除文献进一步寻找异质性来源,发现剔除文献刘佳惠等^[17]后, I^2 指数从 73% 降至 0%,认为此研究是导致异质性的来源。在淋巴细胞比例的分析中,由于未发现导致重度异质性的文献本身问题,故逐一剔除文献,发现剔除掉文献华军^[24]后, I^2 指数从 85% 降至 0%,异质性明显降低,因此认为这一研究是导致异质性的主要来源。

2.5 发表偏倚评价结果

通过使用 Stata 18.0 软件以热程这一结局指标绘制漏斗图,可以发现漏斗图大致对称,具体见图 11。对于纳入文献数量 ≥ 3 篇的危险因素,应用 Egger 检验评估发表偏倚,具体结果见表 5。结果显示 D-二聚体、热程、胸腔积液、淋巴细胞比例没有明显的发表偏倚,而中性粒细胞比例、CRP 存在发表偏倚。进一步采用剪补法对以上两因素进行校正,结果显示中性粒细胞比例[OR 及 95%CI: 1.296(1.021~1.546)]校正后合并效应值未发生明显改变,提示该危险因素分析结果稳定可靠,而 CRP[OR 及 95%CI: 1.108(0.958~1.280)]校正后合并效应值差异无统计学意义,提示该危险因素分析结果不稳定。

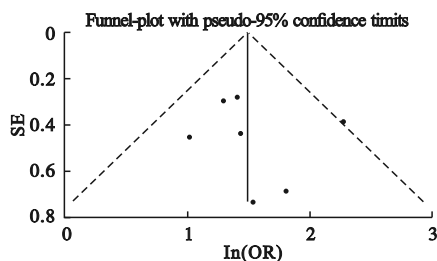


图 11 热程作为 MPP 患儿合并 PB 危险因素的漏斗图

表 5 Egger's 检验结果

| 危险因素 | t | P |
|---------|------|-------|
| 热程 | 0.44 | 0.678 |
| CRP | 3.70 | 0.008 |
| D-二聚体 | 2.24 | 0.111 |
| 中性粒细胞比例 | 4.62 | 0.019 |
| 淋巴细胞比例 | 0.13 | 0.917 |
| 胸腔积液 | 1.56 | 0.171 |

注:CRP:C 反应蛋白。

3 讨论

PB 是一种相对罕见的疾病,其特征是在气管支气管树内形成黏液状塑型^[5],导致支气管局部或广泛性阻塞,表现为轻中症或危及生命的重症。早期识别 MPP 患儿合并 PB 危险因素,对可疑患儿及时进行支气管镜肺泡灌洗治疗清除气道塑型物是最有效的治疗方法。各种原因导致的 PB 临床及影像学表现无特异性,发病机制不完全明确,目前普遍认为发生 PB 是多种因素综合作用的结果。

本研究进一步证实了热程长,D-二聚体升高是 MPP 患儿合并 PB 的危险因素。既往多数研究仅得出中性粒细胞比例升高或淋巴细胞比例减少,这两个指标之一是危险因素,但本研究得出以上两个指标均为危险因素。既往研究得出过敏史是危险因素的结论较少,本研究分析认为过敏史作为 MPP 合并 PB 的危险因素较稳定可靠。既往研究多数认为 LDH 是危险因素,但本研究分析得出 LDH 可能不是 MPP 发生 PB 的影响因素。

研究表明,热程长是 PB 患儿的常见临床特征^[11]。MP 感染可作为致热源导致炎性反应,并直接损害气道上皮细胞^[15],也可间接刺激白细胞介素-6 等炎性细胞因子释放和炎性细胞浸润^[16],使机体处于过度炎性反应状态^[17],同时导致纤毛清除功能障碍^[18],增加 PB 发生的风险。此外,发热导致体液损耗和补液不足等因素造成呼吸道黏液分泌物变稠^[19],也促进了支气管管型的形成。

MP 所致 PB 多有嗜酸性粒细胞浸润及血清高水平 IgE 表达,因此过敏因素被认为参与 PB 形成过程。这可能是反复炎症刺激引起炎性细胞聚集及分泌亢进所致。其次,有过敏体质患儿感染 MP 发生难治性 MPP 更多见。这表明过敏因素一方面直接参与 PB 的形成,另一方面增强了 MP 感染的严重程度促进塑型形成^[20]。有学者在免疫荧光共聚焦显微镜相关技术支持下,对 PB 患者的塑型物的蛋白质、免疫表型等分析证实了炎症因子的存在^[21],但仍有待进一步研究明确。

本研究结果显示 CRP、D-二聚体、中性粒细胞比例是 MPP 合并 PB 的危险因素。有研究表明,血清 CRP、D-二聚体、中性粒细胞比例预测 MPP 合并 PB 的最佳阈值分别为 35 mg/L、2 mg/L、70%^[21]。也有研究认为 CRP ≥ 22.43 mg/L、D-二聚体 ≥ 0.94 mg/L、中性粒细胞比例 $\geq 62.8\%$ 是 MPP 合并 PB 的独立危险因素^[22]。杨菊萍等^[23]报道当 LDH > 545.29 IU/L, CRP > 36.82 mg/L 时应考虑 PB 形成的可能。CRP 是一种急性反应蛋白,其血清水平高低可反应

MPP 严重程度,住院期间动态监测 CRP 水平有助于评估 MPP 患儿感染炎症状态^[24],预测 PB 发生风险。D-二聚体水平升高,与 MP 感染损伤肺部毛细血管内皮有关,引起的机体凝血功能障碍促进塑型形成^[25]。此外,高 D-二聚体水平患儿需警惕肺坏死、肺栓塞的发生。本研究表明中性粒细胞比例升高是 MPP 合并 PB 的独立危险因素,儿童 MP 感染可通过 Toll 样受体识别 MP 脂质相关膜蛋白^[26],激活中性粒细胞释放蛋白酶、活性氧和炎性细胞因子损害支气管上皮细胞,中性粒细胞还可通过聚集并释放出高度聚合的细胞外 DNA,形成高黏滞性物质,诱导黏膜纤毛清除功能障碍,参与塑型物的形成。本研究结果显示,LDH 不是 MPP 患儿发生 PB 的影响因素。LDH 是一种存在于肺脏等全身多个器官组织的细胞质酶^[27],在肺部炎症和缺氧状态下,细胞膜通透性增加,胞内 LDH 释放进入血液循环,其水平升高可反应组织损伤和溶解的程度,与许多肺部疾病的严重程度有关^[28]。但本研究发现病例组与对照组的 LDH 水平无显著差异,与既往部分研究结论不同,可能是其中一篇纳入文献仅注重对 LDH 指标进行研究,在数据收集时存在选择偏倚,且纳入研究文献数量不足等因素也可导致统计分析结论与既往研究有差异的原因,尚待更大样本量研究进一步验证 LDH 对 MPP 患儿合并 PB 的影响作用。

本研究结果还显示,MPP 合并 PB 患儿存在肺不张、胸腔积液的比例明显高于非 PB 患儿^[29]。肺部炎症反应引起肺泡周围毛细血管通透性增加,导致肺泡液体渗出,部分可形成肺实变,当大片肺实变累及胸膜则可引起炎性胸腔积液的渗出^[30]。有研究认为肺部影像学出现肺实变、肺不张合并胸腔积液的 MPP 患儿,应警惕内生性塑型物堵塞的可能,其中肺不张是 PB 最直接的影像学表现^[31],也是支气管镜检查的绝对指征。

本研究的局限性:(1)纳入研究均为国内单一医学中心研究,可能影响结果的外推性。(2)纳入研究均为病例-对照研究,这种研究设计限制了研究的深度,同时存在多种潜在偏倚无法避免。(3)纳入研究数量有限,难以进行详细的亚组分析。(4)在该研究中发现,年龄、性别、肺实变等对 MPP 患儿合并 PB 可能有一定的影响,但由于纳入文献数量不足无法进行系统评价。本研究已分析的部分指标,如肺不张、过敏史,纳入的研究只有 2 篇,期待后期更多高质量研究进行全面、科学的评估。

4 结论

本 Meta 分析结果显示:热程长,CRP、D-二聚

体、中性粒细胞比例升高越明显、淋巴细胞比例减少越明显,合并肺不张、胸腔积液,有过敏史的 MPP 患儿更容易合并 PB。本研究结果有利于临床医护人员早期识别 MPP 患儿合并 PB 的危险因素并采取有针对性的治疗措施,从而降低 PB 的发生率。

参考文献

- [1] Tong L, Huang S, Zheng C, et al. Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: early recognition and management[J]. J Clin Med, 2022, 11(10):2824.
- [2] 赵顺英,钱素云,陈志敏,等.儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(4):291-297.
- [3] 胡晓光,张海邻.儿童塑型性支气管炎的常见病因及致病机制[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(4):244-247.
- [4] 李晓楠,卢志威,陈杰华,等.单中心儿童塑型性支气管炎病原学特点及变迁[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(12):973-976.
- [5] Kallam EF, Kasi AS, Patki R, et al. Bronchoscopic interventions for plastic bronchitis in children without structural heart disease[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(12):3547-3554.
- [6] 张光莉,罗绍秀.儿童塑型性支气管炎的临床特征及鉴别诊断[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(4):248-250.
- [7] Huang F, Gu W, Diwu J, et al. Etiology and clinical features of infection-associated plastic bronchitis in children[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1):588.
- [8] 王青林,张晗.儿童塑型性支气管炎的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(9):614-618.
- [9] 赵红杰,郭倩,田代印.儿童塑型性支气管炎的临床预警因素分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(17):2942-2944.
- [10] 田小银,张光莉,王崇杰,等.儿童塑型性支气管炎临床特征及复发危险因素分析[J]. 中国当代儿科学杂志, 2023, 25(6):626-632.
- [11] Jang MS, Kim BG, Kim J. Prediction model for prolonged fever in patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a retrospective study of 716 pediatric patients[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1):168.
- [12] 蔡利红,李双双,屈春燕,等.儿童肺炎后发生塑型性支气管炎的临床特征性表现及支气管镜诊治价值[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(21):1638-1642.
- [13] Wang L, Wang W, Sun JM, et al. Efficacy of fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in childhood-onset, complicated plastic bronchitis[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(11):3088-3095.
- [14] 吴会芳,张景丽,刘晓娟,等.支气管镜治疗儿童肺炎支原体肺炎临床观察及黏液栓形成的危险因素[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(12):908-913.
- [15] 王增成.苏州地区儿童肺炎支原体肺炎临床流行病学调查及塑型性支气管炎危险因素分析[D]. 苏州:苏州大学, 2020.
- [16] 刘敏,吴继红,卢晖.难治性支原体肺炎患儿塑型性支气管炎发生情况及其影响因素分析[J]. 四川生理科学杂志, 2022, 44(3):527-529.
- [17] 刘佳惠,马丽,李芳.列线图模型在肺炎支原体感染患儿中塑型性支气管炎发生的预测价值[J]. 温州医科大学学报, 2023, 53(3):209-214.
- [18] 索静宇,辛丽红,康媛洁.儿童难治性肺炎支原体肺炎后发生塑型性支气管炎的影响因素分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(28):36-39.