

血清铁蛋白和乳酸脱氢酶在小儿难治性支原体肺炎外周血中的表达及与预后的相关性

郭靖 刘亚楠 郝明明 殷站茹

【摘要】目的 观察小儿难治性支原体肺炎(RMPP)患者血清铁蛋白(SF)和乳酸脱氢酶(LDH)表达变化及其对预后预测价值。**方法** 收集2014年10月至2018年10月衡水市人民医院儿科住院治疗的94例RMPP患儿为RMPP组,同时选取轻型肺炎支原体肺炎(MPP)患儿为MPP组(60例)及健康体检儿童为对照组(60例);依据是否存活将RMPP组患儿分为死亡组(43例)和生存组(51例)。检测RMPP组、MPP组及对照组儿童SF和LDH水平,分析RMPP组SF和LDH与患儿预后的相关性。利用Spearman秩相关分析法对RMPP组患儿预后进行有效评估。**结果** RMPP组患儿外周血中LDH含量[(438.3 ± 18.5) IU/L]高于MPP组患儿[(254.3 ± 21.8) IU/L]和对照组[(136.8 ± 13.1) IU/L],差异有统计学意义($t = 8.7$ 、 $P = 0.001$, $t = 19.1$ 、 $P = 0.001$)。RMPP组患儿外周血中SF含量[(412.1 ± 20.6) ng/ml]高于MPP组患儿[(120.7 ± 13.3) ng/ml]和对照组[(96.9 ± 11.5) ng/ml],差异有统计学意义($t = 15.1$ 、 $P = 0.001$, $t = 18.4$ 、 $P = 0.001$)。与生存组RMPP患儿比较,死亡组RMPP患儿LDH[(473.2 ± 23.2) IU/L vs. (416.4 ± 19.1) IU/L]和SF[(445.2 ± 20.1) ng/ml vs. (396.2 ± 17.6) ng/ml]水平显著升高,差异有统计学意义($t = 16.527$ 、 $P = 0.037$, $t = 19.845$ 、 $P = 0.015$)。生存组RMPP患儿LDH和SF水平显著高于死亡组,差异均有统计学意义($t = 16.527$ 、 $P = 0.037$, $t = 19.845$ 、 $P = 0.015$)。LDH的AUC(0.8)大于SF(0.7),差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.735$ 、 $P = 0.03$)。LDH联合SF检测的灵敏度(90.3%)高于LDH检测(82.6%)($\chi^2 = 5.292$ 、 $P = 0.016$)和SF检测(79.6%)($\chi^2 = 5.369$ 、 $P = 0.024$);LDH联合SF检测的特异度(88.4%)高于LDH检测(81.9%)($\chi^2 = 6.408$ 、 $P = 0.011$)和SF检测(81.7%)($\chi^2 = 6.278$ 、 $P = 0.032$),差异均有统计学意义。Spearman秩相关分析显示,LDH和SF水平与RMPP患儿的预后呈正相关($r = 2.162$ 、 $P = 0.015$, $r = 1.485$ 、 $P = 0.022$)。**结论** 与健康儿童和MPP患儿相比,RMPP患儿LDH和SF水平显著升高,且二者与RMPP患儿的预后密切相关,LDH和SF水平较高的患儿预后较好。

【关键词】 血清铁蛋白; 乳酸脱氢酶; 小儿难治性支原体肺炎; 预后

Expression of serum ferritin and lactate dehydrogenase in peripheral blood of children with refractory mycoplasma pneumonia and the correlation with prognosis Guo Jing, Liu Yanan, Hao Mingming,

Yin Zhanru. Department of Pediatrics, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

Corresponding author: Guo Jing, Email: gj1220hs@163.com

【Abstract】Objective To investigate the changes of serum ferritin (SF) and lactate dehydrogenase (LDH) expression of children with refractory Mycoplasma pneumonia (RMPP) and their prognostic value. **Methods** From October 2014 to October 2018, a total of 94 children with RMPP hospitalized in Hengshui People's Hospital were collected as RMPP group, while children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) were selected as MPP group (60 cases) and healthy children of physical examination as control group (60 cases). The children in RMPP group were divided into death group (43 cases) and survival group (51 cases) according whether survived. The levels of SF and LDH of children in RMPP group, MPP group and control group were detected, and the correlations between SF, LDH and prognosis of RMPP group were analyzed, respectively. The prognosis of cases

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.02.009

基金项目: 河北省衡水市科技支撑项目 (No. 2016014094Z)

作者单位: 053000 衡水市, 河北省衡水市人民医院儿科

通信作者: 郭靖, Email: gj1220hs@163.com

in RMPP group was effectively evaluated by Spearman rank correlation analysis. **Results** The level of LDH in peripheral blood of children in RMPP group $[(438.3 \pm 18.5) \text{ IU/L}]$ was significant higher than those of children in MPP group $[(254.3 \pm 21.8) \text{ IU/L}]$ and control group $[(136.8 \pm 13.1) \text{ IU/L}]$, with significant differences ($t = 8.7, P = 0.001$; $t = 19.1, P = 0.001$). The level of SF in peripheral blood of children in RMPP group $[(412.1 \pm 20.6) \text{ ng/ml}]$ was significantly higher than those of MPP group $[(120.7 \pm 13.3) \text{ ng/ml}]$ and control group $[(96.9 \pm 11.5) \text{ ng/ml}]$, with significant differences ($t = 15.1, P = 0.001$; $t = 18.4, P = 0.001$). Compared with RMPP children in survival group, levels of LDH $[(473.2 \pm 23.2) \text{ IU/L}]$ vs. $[(416.4 \pm 19.1) \text{ IU/L}]$ and SF $[(445.2 \pm 20.1) \text{ ng/ml}]$ vs. $[(396.2 \pm 17.6) \text{ ng/ml}]$ increased significantly of death group, with significant differences ($t = 16.527, P = 0.037$; $t = 19.845, P = 0.015$). The levels of LDH and SF of children with RMPP in survival group were significantly higher than those of death group, with significant differences ($t = 16.527, P = 0.037$; $t = 19.845, P = 0.015$). The AUC (0.8) of LDH was larger than that of SF (0.7), with significant difference ($\chi^2 = 5.735, P = 0.03$). The sensitivity of LDH combined with SF detection (90.3%) was higher than those of LDH detection (82.6%) and SF detection (79.6%), with significant differences ($\chi^2 = 5.292, P = 0.016$; $\chi^2 = 5.369, P = 0.024$). The specificity of LDH combined with SF detection (88.4%) was higher than LDH detection (81.9%) and SF detection (81.7%), with significant differences ($\chi^2 = 6.408, P = 0.011$; $\chi^2 = 6.278, P = 0.032$). Spearman rank correlation analysis showed positive correlations between levels of LDH, SF and prognosis of RMPP children ($r = 2.162, P = 0.015$; $r = 1.485, P = 0.022$). **Conclusions** The levels of LDH and SF of RMPP children were significantly increased compared with healthy children and MPP children, which were closely related to the prognosis of children; the higher the levels of LDH and SF, the better the prognosis of children.

【Key words】 Serum ferritin; Lactate dehydrogenase; Refractory mycoplasma pneumonia; Prognosis

小儿难治性支原体肺炎 (refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, RMPP) 是儿童常见的重症肺炎, 近年来发病率逐年升高。RMPP发展迅速, 易导致多器官损伤, 治疗不及时或疗效不佳时会导致较高的病死率^[1]。大量研究结果显示, 将早期病情评估举措应用于RMPP患者治疗中, 采取积极的干预方案, 不仅可推动预后效果的提升, 且能够显著降低病死率^[2]。乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 存在于正常组织细胞, 组织细胞受损可导致外周血LDH升高^[3]。血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 为一种急性时相反应蛋白, 为重要的免疫系统调节因子^[4], 参与细胞代谢、细胞增殖和免疫调控, 其水平在多种疾病患者体内显著增高^[5]。目前国内关于LDH联合SF对RMPP病情诊断和预后判断的研究尚少见, 且RMPP预后的预测指标多为单一指标^[6]。本研究分析RMPP患者的LDH和SF水平, 对两者与RMPP预后的关联性进行分析, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2014年10月至2018年10月衡水市人民医院儿科住院治疗的94例RMPP患者为研究对象。其中男性57例, 女性37例, 年龄2~14岁, 平均 (6.42 ± 1.31) 岁; 根据住院14天时生存状态分

为死亡组 (43例) 和存活组 (51例)。选取同期轻型肺炎支原体肺炎 (*mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP) 患儿为MPP组 (60例) 和健康体检儿童为对照组 (60例)。本研究经医院伦理委员会批准 (批件号: 2016-1-020)。

1. 纳入标准: ①RMPP符合《儿童社区获得性肺炎管理指南》的诊断标准^[8]; ②依从性好, 可以配合临床治疗; ③家属均对本研究知情同意。

2. 排除标准: 合并有肺结核、支气管哮喘、医院获得性肺炎及严重营养不良、免疫功能低下者。

二、观察指标

入组患者均于入院后抗感染治疗前清晨抽取空腹静脉血5 ml, 置于抗凝试管中, 3 000 r/min、离心10 min (离心半径 $r = 10 \text{ cm}$), 采集血清。将采集的血清样本置于日本日立医疗器械株式会社生产的7600型全自动生化分析仪测定LDH和SF水平, 其中SF采用电化学发光免疫测定 (electrochemiluminescence immunoassay, ECLI), LDH采用速率法测定^[9]。分析患儿LDH和SF水平与预后的相关性。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。研究对象的年龄、身高、体重、LDH、SF均为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 死亡组、生存组和对照

组比较采用成组设计资料的 F 检验；两两比较采用 t 检验；其中计数资料（性别、灵敏度和特异度）以（%）表示，采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。Spearman秩相关分析LDH和SF水平与RMPP患儿预后的相关性。

结 果

一、各组儿童的一般资料

各组儿童的性别、年龄、身高以及体重差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），具有可比性，见表1。

二、RMPP组、MPP组和对照组儿童LDH和SF水平

RMPP组患儿外周血中LDH（ $t = 16.943$ 、 $P = 0.015$ ）和SF（ $t = 16.418$ 、 $P = 0.024$ ）水平均高于对照组，差异具有统计学意义；MPP组患儿外周血中LDH（ $t = 18.061$ 、 $P = 0.015$ ）和SF（ $t = 16.035$ 、 $P = 0.031$ ）水平高于对照组，差异均具有统计学意义。RMPP组、MPP组和对照组儿童外周血中LDH（ $F = 18.976$ 、 $P = 0.016$ ）和SF（ $F = 17.635$ 、 $P = 0.028$ ）水平差异均具有统计学意义，见表2。

三、生存组和死亡组RMPP患儿LDH和SF水平

生存组RMPP患儿LDH水平为（ 416.4 ± 19.1 ）IU/L、SF水平为（ 396.2 ± 17.6 ）ng/ml，死亡组RMPP患儿LDH水平为（ 473.2 ± 23.2 ）IU/L、SF水平为（ 445.2 ± 20.1 ）ng/ml，生存组RMPP患儿LDH和SF水平显著高于死亡组，差异均有统计学意义（ $t = 16.527$ 、 $P = 0.037$ ， $t = 19.845$ 、 $P = 0.015$ ）。

四、LDH和SF预测RMPP的AUC、灵敏度及特异度

绘制LDH和SF预测RMPP的ROC曲线，LDH界值取690 U/L，SF界值取360 ng/ml^[4]。结果显示，LDH的AUC大于SF，差异具有统计学意义（ $\chi^2 = 4.64$ 、 $P = 0.03$ ）；两者联合检测的灵敏度、特异度均高于单一指标，差异具有统计学意义（ P 均 < 0.001 ），见表3和图1。

五、LDH和SF水平与患儿预后的相关性

通过对生存组和死亡组RMPP患儿LDH和SF水平，以及RMPP组患儿LDH和SF的AUC、灵敏度、特异度预测采用Spearman秩相关分析得出，LDH和SF水平与RMPP患儿的预后呈正相关（ $r = 2.162$ 、 $P = 0.015$ ， $r = 1.485$ 、 $P = 0.022$ ），提示LDH和SF水平越高，患儿的预后更好。

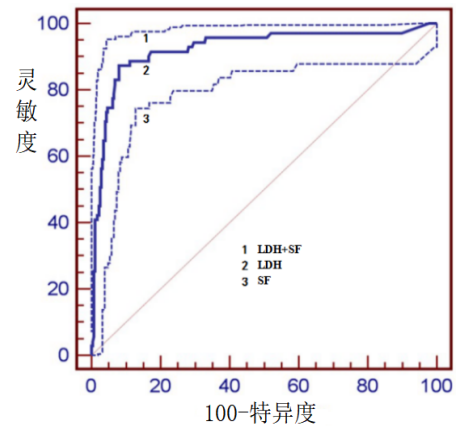


图1 LDH和SF预测RMPP的ROC曲线

表1 各组儿童的一般资料

组别	例数	性别（男/女，例）	年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	身高（ $\bar{x} \pm s$ ，cm）	体重（ $\bar{x} \pm s$ ，kg）
RMPP组	94	57/37	6.4 ± 1.3	121.3 ± 8.4	22.1 ± 6.7
MPP组	60	36/24	6.3 ± 2.1	120.4 ± 9.1	21.7 ± 8.2
对照组	60	38/22	6.3 ± 1.3	121.1 ± 10.2	22.3 ± 5.9
F 值		0.04	0.108	0.184	0.117
P 值		0.16	0.898	0.832	0.190

表2 各组儿童LDH和SF水平（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	LDH（IU/L）	SF（ng/ml）
对照组	136.8 ± 13.1	96.9 ± 11.5
MPP组	254.3 ± 21.8	120.7 ± 13.3
RMPP组	438.3 ± 18.5	412.1 ± 20.6
F 值	18.976	17.635
P 值	< 0.001	< 0.001

注：LDH：MPP组 vs. 对照组： $t = 10.4$ 、 $P = 0.001$ ，RMPP组 vs. 对照组： $t = 19.1$ 、 $P = 0.001$ ，MPP组 vs. RMPP组： $t = 8.7$ 、 $P = 0.001$ ；SF：MPP组 vs. 对照组： $t = 7.6$ 、 $P = 0.01$ ，RMPP组 vs. 对照组： $t = 18.4$ 、 $P = 0.001$ ，MPP组 vs. RMPP组： $t = 15.1$ 、 $P = 0.001$

表3 LDH和SF预测RMPP的AUC、灵敏度及特异度

指标	AUC (95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
LDH	0.8 (0.81~0.92)	82.6	81.9
SF	0.7 (0.68~0.85)	79.6	81.7
LDH联合SF	0.9 (0.91~0.99)	90.3	88.4
χ^2_1 值	5.735	1.171	1.893
P_1 值	0.016	0.215	0.361
χ^2_2 值	5.891	5.292	6.408
P_2 值	0.021	0.019	0.017
χ^2_3 值	6.137	5.369	6.278
P_3 值	0.031	0.038	0.017

注: χ^2_1 、 P_1 : LDH组 vs. SF组; χ^2_2 、 P_2 : LDH vs. LDH联合SF; χ^2_3 、 P_3 : SF vs. LDH联合SF

讨 论

近年来, RMPP发病率逐年升高^[10]。RMPP病程迁延、发展迅速, 可导致呼吸衰竭以及其他系统受损^[11], 且病死率高, 为目前临床常见的急危重症之一^[12]。因此, 早期预测RMPP并给予积极治疗, 成为保障患儿生命安全的关键。但并未引起临床工作者足够重视, 关于RMPP预测特异性指标的报道尚少。

研究表明^[13], 儿童支原体肺炎大多存在血清炎症因子的改变, 细胞因子含量改变是预测患儿病情轻重和预后的指标。血清乳酸脱氢酶(LDH)大量存在于心肌、肾脏、肌肉、肺脏和肿瘤组织中^[14], 当组织受损时, LDH释放入血, 导致血清LDH升高^[15]。有研究提示, 难治性肺炎支原体肺炎患儿LDH水平显著高于普通肺炎支原体肺炎患儿, 提示LDH可能是判断难治性肺炎支原体肺炎严重程度的可靠指标^[16]。另外有研究显示^[17], RMPP患儿外周血中LDH含量与RMPP严重程度呈正相关。小剂量的糖皮质激素可降低血浆中LDH浓度而恢复至正常水平, 提示LDH水平可用作评估RMPP的疗效^[18]。

血清铁蛋白是人体主要铁储存蛋白, 在调节人体造血系统、免疫系统过程中发挥重要作用^[19]。SF是目前临床一致认可的急性时相反应蛋白, 是调节免疫系统的重要因子, 在细胞代谢与增殖中发挥重要作用, 健康机体中其含量极低, 但在感染、外伤或肿瘤等因素刺激时短时间内会急剧升高^[20]。研究表明军团菌肺炎患者SF显著升高, 是评估患者预后的指标之一^[21]。SF在支原体肺炎中应用的报道较少, 国外有研究显示^[22], RMPP患者SF含量高于

MMP。另外有研究显示^[23], RMPP患者在激素治疗后血清SF明显降低。

本研究检测RMPP患儿与健康儿童、MPP患儿的血清LDH和SF水平, 并分析LDH和SF水平与RMPP患儿预后的相关性, 结果表明与正常儿童相比, MPP和RMPP患儿的血清LDH和SF水平显著升高, RMPP患儿的血清LDH和SF水平高于MPP患儿, 与以往研究结果基本一致^[24]。另外, 本研究结果显示, 死亡组患儿LDH和SF水平显著高于存活组, 表明LDH和SF水平可评估RMPP患者的预后; RMPP患儿血清LDH和SF水平的相关性分析表明两者呈正相关, 提示两者具有协同作用。

近年来研究趋向于多个生物标记物联合应用于临床检测^[25]。本研究显示, LDH联合SF的ROC曲线下面积大于LDH和SF作为单独指标时的面积, 提示LDH ≥ 690 U/L, 或SF ≥ 360 ng/ml作为RMPP的判断界值, 联合检测LDH和SF水平较单独检测其中一项具有更高的敏感度和特异性。但本研究入选样本量较小, 随访时间尚短, 故有待于增加样本量, 进一步研究三者的相关性并证实其改善RMPP预后的确切机制, 为指导临床治疗提供参考。

综上, 血清LDH和SF应用可提高RMPP患者诊断的灵敏度, 在评价病情严重程度和预测转归具有良好的应用价值。

参 考 文 献

- [1] 王志华, 王玉水, 刘艳, 等. 特异性体质肺炎支原体肺炎患儿临床特点及血清白细胞介素-17水平的研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(9): 671.
- [2] Tachibana T, Andou T, Tanaka M, et al. Clinical significance of serum ferritin at diagnosis in patients with acute myeloid leukemia:

- A YACHT multicenter retrospective study[J]. *Cl Lymph Myelom Leuk*,2018,18(6):415-419.
- [3] 王翠玲, 张忠浩, 姜丽娜. 急性期血清生化指标在小儿难治性肺炎支原体肺炎中的早期诊断价值分析[J]. *临床和实验医学杂志*,2018,17(11):105-108.
- [4] 陈华, 方磊, 周焕荣. 难治性支原体肺炎患儿铁蛋白水平及意义分析[J]. *中国妇幼健康研究*,2018,29(11):1498-1500.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. *中华儿科杂志*,2013,51(10):745-752.
- [6] 李宁, 陈言钊, 周克英. 乳酸脱氢酶在儿童难治性肺炎支原体肺炎诊断和治疗中的意义[J]. *中国小儿急救医学*,2017,24(4):305-308.
- [7] 邵新环, 张彩艳, 吕俊, 等. 小儿肺炎支原体肺炎的临床特点(附226例分析)[J]. *山东医药*,2017,57(31):73-75.
- [8] Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy[J]. *Clin Rev Allerg Immu*,2017,52(1):1-19.
- [9] Isoda K, Kotani T, Takeuchi T, et al. Comparison of long-term prognosis and relapse of dermatomyositis complicated with interstitial pneumonia according to autoantibodies: anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies versus anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody[J]. *Rheumatol Int*,2017,37(8):1335-1340.
- [10] 李远光, 罗明鑫, 解启莲. 难治性支原体肺炎患儿早期乳酸脱氢酶、T细胞亚群的检测及临床意义[J]. *临床肺科杂志*,2017,22(7):1276-1278.
- [11] 朱影, 王婧. 儿童难治性肺炎支原体肺炎高危因素Logistic回归分析[J]. *河北医学*,2018, 263(5):60-63.
- [12] Endo Y, Koga T, Suzuki T, et al. Successful treatment of plasma exchange for rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: A case report[J]. *Medicine*, 2018,97(15):e0436.
- [13] 叶菁, 刘长山, 王志华. 血清肝细胞生长因子在肺炎支原体肺炎儿童中的检测意义[J]. *天津医药*,2018,46(4):64-66.
- [14] 潘军, 胡江, 齐旭升. 甲泼尼龙静脉注射治疗儿童难治性支原体肺炎的临床研究[J]. *宁夏医科大学学报*,2018,40(6):735-738.
- [15] Gollapalli K, Ghantasala S, Atak A, et al. Tissue proteome analysis of different grades of human gliomas provides major cues for glioma pathogenesis[J]. *OMICS*,2017,21(5):275-284.
- [16] 翟佳羽, 林烈桔, 麦朗君, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿临床特点及危险因素分析[J]. *临床儿科杂志*,2017,35(8):569-574.
- [17] 路素坤, 刘建华, 帅金凤, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的相关指标[J]. *河北医药*,2017,39(6):881-882.
- [18] 胡婷, 钟亮. 阿奇霉素联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿支原体肺炎的临床疗效[J]. *实用心脑血管病杂志*,2018,26(4):149-151.
- [19] Dashti AS, Alizadeh S, Karimi A, et al. Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: A cross-sectional study[J]. *Medicine*,2017,96(35):e7637.
- [20] 林志雄, 王开梅, 陈江, 等. 不同剂量糖皮质激素辅助治疗小儿难治性肺炎支原体肺炎合并肺外并发症疗效比较[J]. *中国医院药学杂志*,2017,37(7):639-642.
- [21] 杨丽娟, 许美善, 曹丽芳, 等. 小儿难治性支原体肺炎血清TNF- α , IL-4, IL-10水平变化及临床意义[J]. *现代生物医学进展*,2017,17(8):1487-1489.
- [22] 邵新环, 张彩艳, 吕俊, 等. 小儿肺炎支原体肺炎的临床特点(附226例分析)[J]. *山东医药*,2017,57(31):78-80.
- [23] 梁建敏, 刘文娟. 甲泼尼龙琥珀酸钠联合纤维支气管镜对难治性支原体肺炎患儿的疗效观察[J]. *国际医药卫生导报*,2018,24(24):3814-3817.
- [24] 李银洁, 胡青青, 朱玉霞, 等. 甲基泼尼松龙联合易坦静治疗小儿难治性肺炎的疗效[J]. *实用药物与临床*,2018,21(12):74-77.
- [25] 王洁翥. 阿奇霉素和头孢他啶治疗难治性肺炎支原体肺炎患儿的临床对照研究[J]. *药物评价研究*,2017,40(7):971-974.

(收稿日期: 2019-06-18)

(本文编辑: 孙荣华)

郭靖, 刘亚楠, 郝明明, 等. 血清铁蛋白和乳酸脱氢酶在小儿难治性支原体肺炎外周血中的表达及与预后的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020,14(2):133-137.