

儿童难治性肺炎支原体肺炎所致 塑型性支气管炎风险列线图模型的构建

杨梅¹ 周春¹ 赵艾红¹ 王琴²

【摘要】目的 分析儿童难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)所致塑型性支气管炎(PB)的发生率和主要危险因素,并构建定量风险列线图模型以指导临床早期进行高危分层。**方法** 回顾性分析2020年2月至2023年2月扬州大学建湖临床医学院收治的350例诊断为RMPP患儿的临床资料,按照4:1随机分为建模集(280例)与验证集(70例),根据纤维支气管镜和组织病理学表现将建模集分为PB组(120例)和无PB组(160例)。比较不同组别患者临床表现、血生化和胸部CT征象,最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归筛选最具差异的指标,多因素Logistic回归分析筛选主要危险因素,绘制列线图预测模型。采用受试者工作曲线(ROC)计算模型预测塑型性支气管炎曲线下面积(AUC),Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合优度,Calibration曲线和Decision曲线评估模型的一致性和获益性。**结果** 建模集诊断120例PB(42.9%、120/280),验证集诊断25例PB(35.7%、25/70),两组PB阳性率以及其他一般临床资料均具有可比性($P > 0.05$)。单因素分析发现,建模集中PB组峰值体温($t = 3.659$ 、 $P = 0.001$)、发热持续时间($t = 5.021$ 、 $P < 0.001$)、低氧血症($\chi^2 = 4.060$ 、 $P = 0.044$)、糖皮质激素($\chi^2 = 7.154$ 、 $P = 0.007$)、静脉注射丙种球蛋白($\chi^2 = 16.169$ 、 $P < 0.001$)、肺不张($\chi^2 = 13.810$ 、 $P < 0.001$)和胸腔积液($\chi^2 = 11.118$ 、 $P < 0.001$)、中性粒细胞百分比(N%)($Z = 1.659$ 、 $P < 0.001$)、C-反应蛋白(CRP)($Z = 15.659$ 、 $P < 0.001$)、降钙素原(PCT)($Z = 9.654$ 、 $P < 0.001$)和白细胞介素6(IL-6)($Z = 23.324$ 、 $P < 0.001$)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)($Z = 3.425$ 、 $P < 0.001$)、乳酸脱氢酶(LDH)($Z = 123.325$ 、 $P < 0.001$)和D-二聚体($Z = 5.246$ 、 $P < 0.001$)均显著高于无PB组,而血小板计数(PLT)显著降低($Z = 1.995$ 、 $P < 0.001$)。LASSO回归共筛选出6个非共线性指标,即峰值体温、肺不张、胸腔积液、N%、IL-6和LDH。Logistic回归分析显示,峰值体温($OR = 2.756$ 、95%CI: 2.003~3.567、 $P < 0.001$)、肺不张($OR = 3.526$ 、95%CI: 2.869~4.123、 $P < 0.001$)、胸腔积液($OR = 2.032$ 、95%CI: 1.456~2.758、 $P < 0.001$)、N%($OR = 1.856$ 、95%CI: 1.235~2.632、 $P < 0.001$)、IL-6($OR = 1.525$ 、95%CI: 1.124~2.201、 $P < 0.001$)和LDH($OR = 1.302$ 、95%CI: 1.052~1.968、 $P < 0.001$)均为RMPP所致PB的危险因素。R软件建立列线图模型,总分500分。受试者工作曲线(ROC)显示,模型预测建模集与验证集PB的曲线下面积(AUC)分别为0.902(95%CI: 0.856~0.945、 $P < 0.001$)和0.866(95%CI: 0.823~0.914、 $P < 0.001$)。校准曲线和决策曲线均显示模型有较好的吻合度和临床净获益比。**结论** RMPP患儿有较高的PB发生率,峰值体温、肺不张、胸腔积液、N%、IL-6和LDH均为其主要危险因素;本研究建立的列线图模型对指导临床评估高危PB有较好的应用潜力。

【关键词】 肺炎支原体肺炎;塑型性支气管炎;危险因素;列线图;肺不张;胸腔积液;白细胞介素6;乳酸脱氢酶

Construction of a risk nomograph model for plastic bronchitis caused by refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children Yang Mei¹, Zhou Chun¹, Zhao Aihong¹, Wang Qin². ¹Department of Pediatrics, Jianhu Clinical Medical College, Yangzhou University, Jianhu 224700, China; ²Department of Pediatrics, Nanjing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing 210014, China
Corresponding author: Yang Mei, Email: ymyrica@163.com

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.04.009

基金项目: 2019年盐城市医学科技发展计划项目(No. YK2019079)

作者单位: 224700 建湖县,扬州大学建湖临床医学院儿科¹; 210014 南京市,南京市中西医结合医院儿科²

通信作者: 杨梅, Email: ymyrica@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the incidence and main risk factors of plastic bronchitis (PB) caused by refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (RMPP) in children, and to construct a quantitative risk nomograph model for guiding early clinical high-risk stratification. **Methods** The clinical data of 350 children diagnosed as RMPP admitted to Jianhu Clinical Medical College, Yangzhou University from February 2020 to February 2023 were analyzed, retrospectively, and were divided into modeling set (280 cases) and validation set (70 cases) by 4 : 1, randomly. The model set was divided into PB group (120 cases) and no PB group (160 cases) according to bronchofiberscopy and histopathological findings. The clinical manifestations, blood biochemistry and chest CT signs of patients in different groups were compared, the most different indicators were screened by LASSO regression, the main risk factors were screened by multivariate Logistic regression, and the prediction model was drawn by histogram. The area under the curve (AUC) of plastic bronchitis was predicted by receiver operating curve (ROC) calculation model. The goodness of fit of the model was evaluated by Hosmer-Lemeshow test. The consistency and benefit of the model were evaluated by calibration curve and decision curve. **Results** The modeling set diagnosed 120 cases of PB (42.9%, 120/280) and the verification set diagnosed 25 cases of PB (35.7%, 25/70). The positive rates of PB and other general clinical data were comparable between the two groups (all $P > 0.05$). Single-factor comparison showed that peak body temperature ($t = 3.659$, $P = 0.001$), fever duration ($t = 5.021$, $P < 0.001$), hypoxemia ($\chi^2 = 4.060$, $P = 0.044$), glucocorticoid ($\chi^2 = 7.154$, $P = 0.007$), intravenous gamma globulin ($\chi^2 = 16.169$, $P < 0.001$), atelectasis ($\chi^2 = 13.810$, $P < 0.001$), pleural effusion ($\chi^2 = 11.118$, $P < 0.001$), neutrophil percentage (N%) ($Z = 1.659$, $P < 0.001$), C-reactive protein (CRP) ($Z = 15.659$, $P < 0.001$), procalcitonin (PCT) ($Z = 9.654$, $P < 0.001$), interleukin 6 (IL-6) ($Z = 23.324$, $P < 0.001$), alanine aminotransferase (ALT) ($Z = 3.425$, $P < 0.001$), lactate dehydrogenase (LDH) ($Z = 123.325$, $P < 0.001$) and D-dimer ($Z = 5.246$, $P < 0.001$) were significantly higher than those without PB, while platelet count (PLT) was significantly decreased ($Z = 1.995$, $P < 0.001$). Total of 6 non-collinear indexes were selected by LASSO regression, namely peak body temperature, atelectasis, pleural effusion, N%, IL-6 and LDH. Multivariate Logistic regression showed that peak body temperature ($OR = 2.756$, 95%CI: 2.03-3.567, $P < 0.001$), atelectasis ($OR = 3.526$, 95%CI: 2.869-4.123, $P < 0.001$), pleural effusion ($OR = 2.032$, 95%CI: 1.456-2.758, $P < 0.001$), N% ($OR = 1.856$, 95%CI: 1.235-2.632, $P < 0.001$), IL-6 ($OR = 1.525$, 95%CI: 1.124-2.201, $P < 0.001$), and LDH ($OR = 1.302$, 95%CI: 1.052-1.968, $P < 0.001$) were all the risk factors to PB caused by RMPP. The nomogram model was established by R software, with a total score of 500 points. The AUC of the model for predicting PB in model set and validation set were 0.902 (95%CI: 0.856-0.945, $P < 0.001$) and 0.866 (95%CI: 0.823-0.914, $P < 0.001$), respectively. Both the calibration curve and the decision curve showed that the model had good degree of coincidence and clinical net benefit ratio. **Conclusions** Children with RMPP have a high incidence of PB, peak body temperature, atelectasis, pleural effusion, N%, IL-6 and LDH are all main risk factors; a nomograph model was developed that has good potential for guiding clinical evaluation of high-risk PB and is worth promoting.

【Key words】 *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; Plastic bronchitis; Risk factor; Nomogram; Atelectasis; Pleural effusion; Interleukin 6; Lactate dehydrogenase

肺炎支原体肺炎 (*mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP) 是社区获得性肺炎的重要类型, 主要发生在儿童和年轻人, 大部分患者预后良好, 但是仍有部分患者经过大环内酯类药物规范治疗后可进展为难治性MPP (refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, RMPP), 临床表现和影像学表现持续恶化, 导致更长病程和多种并发症^[1]。多数学者认为^[2], 过度的免疫炎症反应在

RMPP的发展中起着重要作用, 糖皮质激素被推荐用于缓解免疫反应和促进RMPP恢复。然而, 一些RMPP患者表现为对糖皮质激素标准治疗无反应, 需要更高剂量的糖皮质激素或者纤维支气管镜 (fiberoptic bronchoscopy, FOB) 治疗^[3]。研究发现^[4], 与糖皮质激素敏感的患者相比, 这类RMPP患者的黏液塞形成和塑型性支气管炎 (plastic bronchitis, PB) 发生率更高。PB的发展可能是

RMPP发生的一个重要不利因素。感染引起PB的临床表现包括反复发烧、呼吸急促,并可迅速发展为急性呼吸困难和呼吸衰竭,甚至危及生命^[5]。因此,早期识别PB的发展对于评估RMPP进程、制定恰当的干预策略以及预后评估均具有十分重要的临床意义。本研究旨在根据临床表现、血生化和胸部CT特征构建一个风险预测模型,以帮助临床医生早期、正确识别RMPP患儿中高危PB,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

回顾性总结2020年2月至2023年2月扬州大学建湖临床医学院诊断RMPP患儿350例为研究对象,男性185例、女性165例,平均年龄(6.7 ± 2.3)岁。纳入标准:①年龄1~18岁;②符合RMPP的诊断标准^[6],包括临床表现+影像学特征+病原学证据;③有FOB和组织病理学结果;④入组患者均签署研究同意书,临床资料完整,本研究获得医院伦理委员会批准(批号:JHRY-2020A008)。

排除标准:①有潜在疾病,如先天性心脏病、哮喘、先天性免疫缺陷;②有吸入异物史,合并其他病原体或者结核感染。

二、研究方法

1. 分组方法:以4:1随机分为建模集(280例)与验证集(70例),根据纤维支气管镜和组织病理学表现将建模集再分为PB组(120例)和无PB组(160例)。MPP诊断依据^[6]:①肺炎症状和体征,包括发烧、咳嗽和肺部听诊异常;②胸部X线片上出现新的浸润影;③阳性实验室结果,包括急性和恢复期血清标本MP免疫球蛋白M(IgM)滴度 $\geq 1:160$ 或上升4倍以上;支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage, BAL)或者胸腔积液进行MP聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测。RMPP定义^[6]:诊断为MPP,经大环内酯类药物7 d后,临床表现和胸部X线无改善甚至恶化。PB诊断依据^[7]:①支气管镜表现为呼吸道黏膜充血、水肿和黏液排出增加;支气管管腔被炎性黏液塞阻塞,经活钳钳取出浸入后膨胀为“树枝状”;②组织病理学表现:炎性黏液塞由广泛的炎症细胞(主要是嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)和脱落的上皮细胞组成,免疫组织化学染色结果示CD3(+), CD20(+), CD68(+)和MPO(+)

2. 收集资料:收集不同组别患者临床表现、血生化和胸部CT资料,临床表现包括性别、年龄、峰值体温和发热持续时间、低氧血症、糖皮质激素和静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin G, IVIG),血生化指标包括白细胞(white blood cell, WBC)计数、中性粒细胞百分比(neutrophil%, N%)、血小板(blood platelet, PLT)计数、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(plateletcrit, PCT)、白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、部分活化的凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原、D-二聚体和IgE, CT征象包括肺不张和胸腔积液。

3. 糖皮质激素使用标准^[6]:①喘息伴呼吸道分泌物增多;②具有明显毒性症状的严重肺炎,如缺氧中毒性脑病、休克性败血症和急性呼吸窘迫综合征;③胸部短时间内大量渗出;④因强烈炎症反应引起的持续高烧。IVIG的使用标准^[6]:①MPP合并中枢神经系统、自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少性紫癜等;②IVIG作为辅助治疗肺外病变的RMPP。

三、统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理,年龄、峰值体温和发热持续时间符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;WBC、N%、PLT、CRP、PCT、IL-6、ALT、LDH、APTT、纤维蛋白原、D-二聚体和IgE不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位)[M(P25, P75)]表示,比较采用Mann-Whitney U 检验,计数资料性别、低氧血症、糖皮质激素和IVIG、肺不张和胸腔积液采用[例(%)]表示,应用Pearson χ^2 检验;最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归筛选最具差异的指标,多因素Logistic回归筛选主要危险因素,采用逐步后退法;R软件构建列线图模型,受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)计算曲线下面积(area under curve, AUC),校准曲线评估模型预测PB概率与实际发生率的吻合度,决策曲线评估模型预测PB的临床净获益比。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、建模集与验证集患者临床资料

建模集诊断120例PB患者（42.9%，120/280），验证集诊断25例PB患者（35.7%，25/70），两组PB阳性率以及其他一般临床资料均具有可比性（ P 均 > 0.05 ）。见表1。

二、建模集PB组与无PB组患者临床资料

单因素分析发现，建模集中PB组患者峰值体温和发热持续时间、低氧血症、糖皮质激素和IVIG、肺不张和胸腔积液、N%、CRP、PCT和IL-6、ALT、LDH和D-二聚体显著高于无PB组，而PLT显著降低，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），见表2。

三、PB危险因素的LASSO回归分析

LASSO回归分析共筛选出6个非共线性指标，即峰值体温、肺不张、胸腔积液、N%、IL-6和LDH。见图1。

四、PB危险因素的Logistic回归分析

Logistic回归分析显示，峰值体温、肺不张、胸腔积液、N%、IL-6和LDH均为RMPP所致PB的危险因素（ P 均 < 0.05 ）。见表3。

五、预测PB的列线图模型

R软件建立列线图模型，总分500分，见图2。如1例RMPP患儿峰值体温为40.5℃，对应分值为64分；有肺不张，对应分值为82分；有胸腔积液，对应分值为52分；N%为80.0%，对应分值为49分；IL-6为52.5 pg/ml，对应分值为42分；LDH

表1 建模集与验证集患者临床资料

临床资料	建模集（280例）	验证集（70例）	统计量	P 值
男/女（例）	146/134	39/31	$\chi^2 = 0.287$	0.592
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	6.8 \pm 2.3	6.6 \pm 2.2	$t = 0.659$	0.422
PB [例（%）]	120（42.9）	25（35.7）	$\chi^2 = 1.177$	0.278
糖皮质激素 [例（%）]	219（78.2）	51（72.9）	$\chi^2 = 0.911$	0.340
IVIG [例（%）]	23（8.2）	5（7.1）	$\chi^2 = 0.087$	0.768

注：PB：塑型性支气管炎，IVIG：静脉注射丙种球蛋白

表2 建模集PB组与无PB组患者临床资料

指标	无PB组（160例）	PB组（120例）	统计量	P 值
男/女（例）	88/72	58/62	$\chi^2 = 1.221^a$	0.269
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	6.6 \pm 2.1	6.9 \pm 1.8	$t = 1.032$	0.238
峰值体温（ $\bar{x} \pm s$ ，℃）	38.9 \pm 1.2	40.9 \pm 1.1	$t = 3.659$	0.001
发热持续时间（ $\bar{x} \pm s$ ，d）	8.9 \pm 2.2	9.8 \pm 2.6	$t = 5.021$	< 0.001
低氧血症 [例（%）]	16（10.0）	22（18.3）	$\chi^2 = 4.060^a$	0.044
糖皮质激素 [例（%）]	116（72.5）	103（85.8）	$\chi^2 = 7.154^a$	0.007
IVIG [例（%）]	4（2.5）	19（15.8）	$\chi^2 = 16.169^a$	< 0.001
肺不张 [例（%）]	36（22.5）	52（43.3）	$\chi^2 = 13.810^a$	< 0.001
胸腔积液 [例（%）]	38（23.8）	51（42.5）	$\chi^2 = 11.118^a$	0.001
WBC [M（P25，P75）， $\times 10^9/L$]	7.5（5.8，11.2）	7.8（6.2，13.4）	$Z = 0.526$	0.349
N% [M（P25，P75），%]	73.4（68.9，77.5）	78.5（70.2，83.6）	$Z = 1.659$	< 0.001
PLT [M（P25，P75）， $\times 10^9/L$]	279.8（232.3，332.6）	245.6（203.5，315.6）	$Z = 1.995$	< 0.001
CRP [M（P25，P75），mg/L]	19.9（11.2，32.2）	28.9（17.9，42.3）	$Z = 15.659$	< 0.001
PCT [M（P25，P75），ng/ml]	0.24（0.09，0.51）	0.45（0.29，0.66）	$Z = 9.654$	< 0.001
IL-6 [M（P25，P75），pg/ml]	30.2（19.8，55.6）	52.6（34.6，75.9）	$Z = 23.324$	< 0.001
ALT [M（P25，P75），U/L]	13.5（9.8，21.1）	18.9（11.2，25.6）	$Z = 3.425$	< 0.001
LDH [M（P25，P75），U/L]	356.9（246.5，552.3）	513.2（423.6，623.2）	$Z = 123.325$	< 0.001
APTT [M（P25，P75），s]	27.6（17.8，32.9）	29.5（20.2，35.6）	$Z = 0.859$	0.302
纤维蛋白原 [M（P25，P75），g/L]	3.6（3.1，4.4）	3.8（3.3，4.6）	$Z = 0.785$	0.269
D-二聚体 [M（P25，P75），mg/L]	0.13（0.08，0.42）	0.34（0.16，0.55）	$Z = 5.246$	< 0.001
IgE [M（P25，P75），IU/L]	114.5（100.5，149.8）	123.5（102.1，156.9）	$Z = 1.096$	0.124

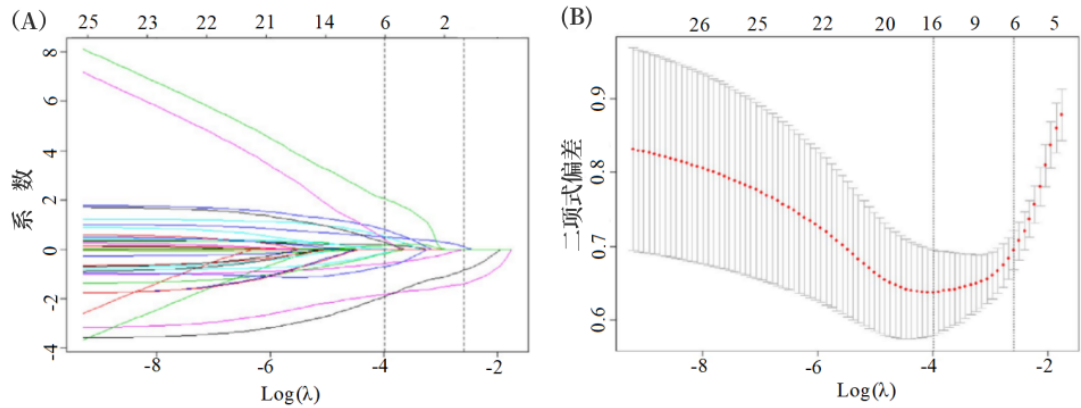
注：^a：Pearson卡方检验；WBC：白细胞，N%：中性粒细胞百分比，PLT：血小板，CRP：C-反应蛋白，PCT：降钙素原，IL-6：白细胞介素-6，ALT：丙氨酸氨基转移酶，LDH：乳酸脱氢酶，APTT：部分活化的凝血酶原时间

为512 U/L，对应分值为32分；各项相加得到总分为321分，对应风险为0.9，即PB发生率高。

六、列线图预测PB的效能

ROC分析显示列线图预测建模集与验证集PB

的AUC分别为0.902（95%CI：0.856~0.945、 $P < 0.001$ ）和0.866（95%CI：0.823~0.914、 $P < 0.001$ ），见图3。校准曲线和决策曲线均显示模型有较好的吻合度和临床净获益比，见图4和图5。



注：A：26个变量的LASSO系数分布，随着惩罚的增加，越来越多的变量系数被压缩，最后大多数可变系数被压缩为零。B：使用十倍交叉验证和最小化标准选择最佳惩罚系数 λ ，通过验证LASSO模型中的最优参数 λ ，绘制了二项式偏差曲线与对数（ λ ）的关系，并根据1个标准误差标准绘制了垂直虚线。通过最优 λ 选择6个具有非零系数的变量

图1 PB危险因素LASSO回归分析

表 3 PB 危险因素的 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
峰值体温	1.325	23.524	2.756	2.003~3.567	< 0.001
肺不张	1.602	56.231	3.526	2.869~4.123	< 0.001
胸腔积液	0.902	15.526	2.032	1.456~2.758	< 0.001
N%	0.769	10.102	1.856	1.235~2.632	< 0.001
IL-6	0.597	7.023	1.525	1.124~2.201	< 0.001
LDH	0.456	5.123	1.302	1.052~1.968	< 0.001

注：N%：中性粒细胞百分比，IL-6：白细胞介素 -6，LDH：乳酸脱氢酶

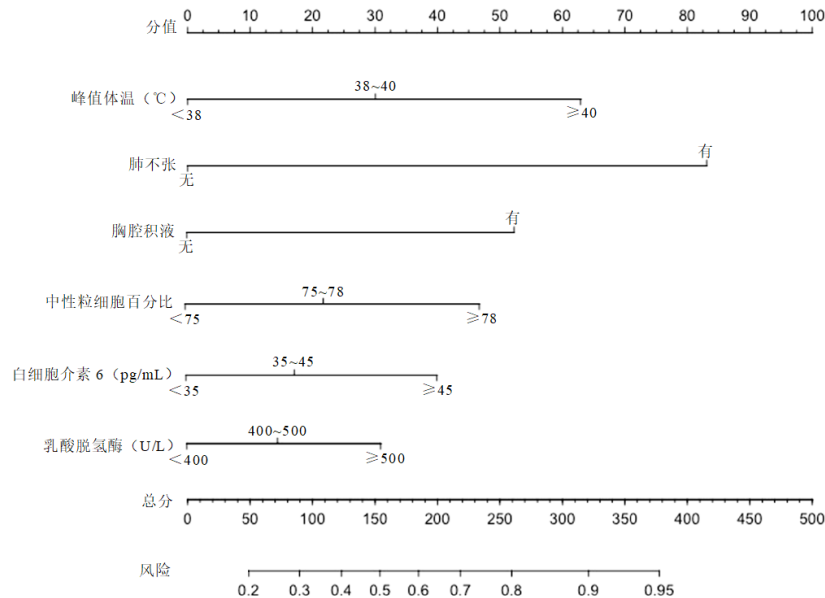


图2 预测PB的列线图模型

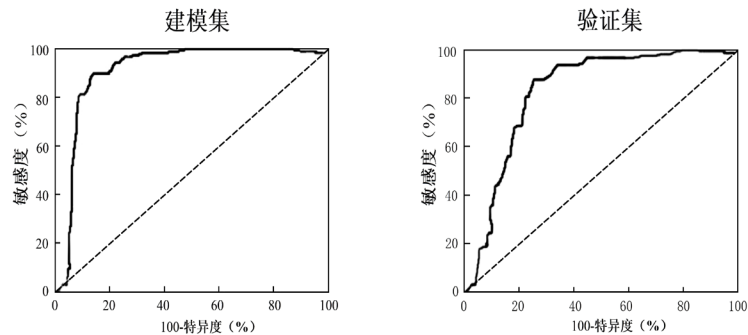


图3 列线图预测PB的ROC曲线

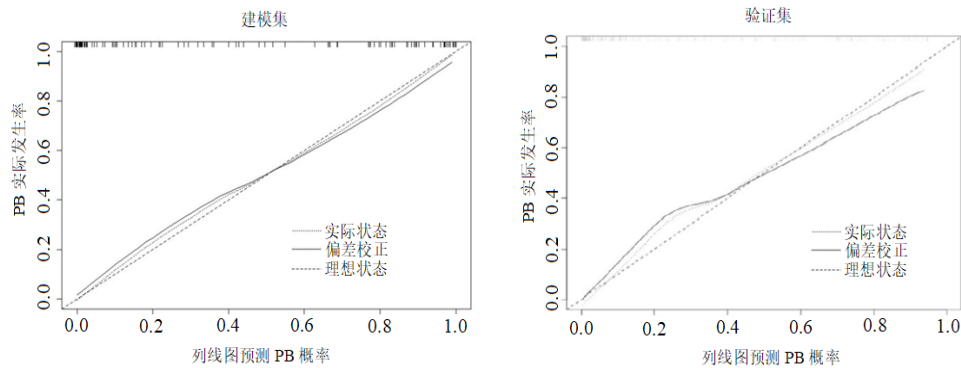


图4 列线图预测PB的校准曲线

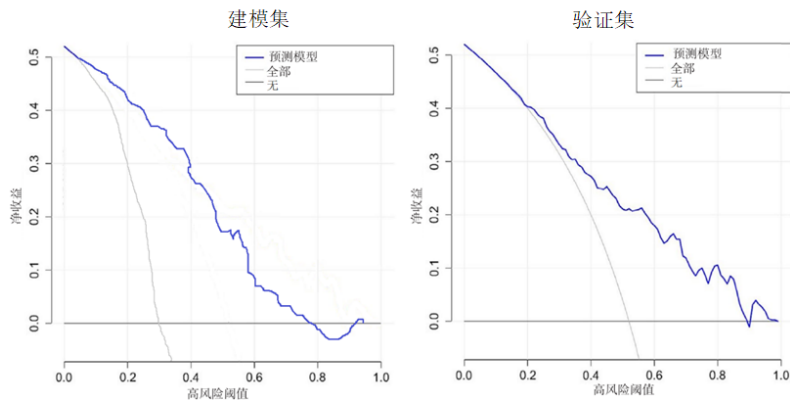


图5 列线图预测PB的决策曲线

讨 论

PB是一种急性危重的肺部疾病，特征是形成支气管塑型，可形成部分或完全阻塞气管支气管树，造成难治性呼吸困难^[8]。气道中黏液塞直接清除、FOB和BAL程序在治疗PB中具有重要作用。临床诊治PB仍以FOB和组织病理学结果为准则，缺点是具有侵入性、程序复杂、费用高且变异性较大，不利于临床早期、快速判断PB。因此，本研

究试图通过临床已获得的数据来建立一款操作简单、准确性高的预测模型以指导临床进行PB高分层，具有重要的应用价值。

本研究显示，RMPP患儿PB发生率约为40%，提示临床早期识别PB有重要意义。PB组患儿峰值体温和发热持续时间、低氧血症、糖皮质激素和IVIG、肺不张和胸腔积液、N%、CRP、PCT和IL-6、ALT、LDH和D-二聚体显著高于无PB组，而PLT显著降低。PB患儿临床表现多种多样，包括发

烧、咳嗽、呼吸困难或呼吸窘迫,快速进展为低氧血症可作为PB的有力证据^[9]。随着FOB治疗的发展和RMPP发病率的上升,黏液塞形成在RMPP患儿中很常见。有黏液塞形成的RMPP患儿通常表现为糖皮质激素抵抗、过度炎症、临床和放射学表现消退延迟以及长期的肺部后遗症^[10]。本研究中的低氧血症和危重症发生率低于先前结果,考虑原因是一方面,PB临床表现取决于支气管阻塞的位置和程度,从碎裂的部分黏液塞到充满整个气道的大而完整的黏液塞。由不同病原体引起的PB中MP感染易导致部分黏液塞碎片化,可能是MP感染PB的特征。另一方面,随着对FOB的更好理解和应用,对呼吸道感染引起PB的研究逐渐增多,临床医生对重症肺炎中PB发展的认识也有所提高。快速FOB治疗有助于早期有效干预,并防止呼吸衰竭进展^[11]。

尽管MP感染黏液塞形成的潜在机制尚不确定,多数研究认为MP感染不仅直接导致气道上皮坏死,而且通过过度炎症诱导纤毛清除功能障碍,促进黏液塞形成^[12]。一些临床变量和炎症反应相关的生物标志物与黏液塞形成或PB相关。本研究也表明,过度炎症导致体温升高,可提高基础代谢率,增强中枢神经系统的兴奋性,降低身体防御功能。持续高热患儿易出现烦躁、抽搐、心动过速、呼吸急促、脱水甚至危及生命的并发症^[13]。MP在体外可以作为致热源,引起身体发热,刺激身体产生大量炎症因子。目前,持续性高烧通常被认为与MP引起的过度炎症反应有关。与普通MPP患儿相比,发烧超过10 d和高烧与RMPP有较好的相关性。RMPP中PB组峰值体温高于无PB组,基于峰值体温构建的模型在准确性和辨别力方面表现良好。体温峰值是黏液塞形成的风险因素,可能是因为高烧和液体摄入不足导致呼吸道水分流失,黏液分泌物变厚,促进黏液塞的形成^[14]。

血生化分析是一种最常见、最易获得的检测方法,有助于传染病的诊断。较高的中性粒细胞与过度炎症和疾病严重程度呈正相关。张嵘等^[15]确定 $N\% > 70\%$ 为MP感染引起PB的独立危险因素。原因可能是急性期中性粒细胞增多,通过释放蛋白酶、活性氧和炎性细胞因子损伤气道。白细胞介素是一种细胞因子,在MP感染的免疫发病机制中发挥着重要作用。IL-6作为IL家族的重要一员,在患有过度炎症的MPP患儿中显著升高。Ling等^[16]表明,MPP患儿IL-6对RMPP的临界值为25.47 pg/ml。本

研究结果显示,IL-6在PB组显著升高,被确定为PB的预测指标。 $N\%$ 和IL-6增加反映了过度炎症反应,促进黏液塞的形成。LDH是一种非特异性炎症标志物,存在于细胞质中,在细胞损伤后释放到血清,通常被认为是评估疾病严重程度的可靠指标,较高水平的LDH是RMPP的一个危险因素。这些升高的炎症标志物提示过度炎症反应,导致严重的气道损伤和纤毛清除功能障碍,最终导致黏液塞的形成。较低的PLT也被认为是预测PB的风险因素。杨雪等^[17]比较了重症MPP(SMPP)组、MPP组和对照组在急性期和恢复期的PLT水平,与对照组相比,急性期SMPP组PLT水平较低,但MPP组PLT水平较高,而恢复期SMPP组PLT水平显著升高,在3组中最高。推测MP感染患儿PLT计数可能与炎症的严重程度和疾病分期有关。急性期PLT计数下降的原因可能与以下3个方面有关:一方面,MP感染引起的体液免疫功能亢进,导致B淋巴细胞产生血小板相关抗体,诱导抗原-抗体复合物形成,进而通过Fc受体被巨噬细胞吸收,在脾脏中被吞噬和破坏^[18]。另一方面,由于黏液塞的形成,局部缺氧和二氧化碳滞留产生大量氧自由基会攻击PLT并促进其损伤^[19]。此外,SMPP患者缺氧引起的黏液塞形成和多种凝血活性物质的释放,可能导致血小板过度耗竭^[20]。因此,应更多关注急性期PLT水平较低的RMPP患儿,可能是发展为PB的预测因素。

MPP患儿影像学特征多种多样且为非特异性,包括支气管肺炎、肺间质病变、节段或小叶浸润^[21-22]。RMPP患儿通常会出现更严重的肺部并发症,包括胸腔积液、肺叶不张、实变和胸膜增厚^[23-24]。Xu等^[25]研究表明,包括肺不张和胸膜融合在内的并发症是RMPP儿童发生支气管黏液塞的独立危险因素,且肺不张在预测列线图中权重最高。气道损伤和纤毛功能障碍在黏液塞的形成中起着重要作用,坏死或炎症物质的积聚也是肺不张的发病机制。因此,当RMPP患儿出现肺不张时,很可能已经形成了PB。

本研究采用LASSO回归共筛选出6个非共线性指标,即峰值体温、肺不张、胸腔积液、 $N\%$ 、IL-6和LDH,并经多因素Logistic回归确定为RMPP所致PB的危险因素。本研究开发并验证了列线图来预测RMPP儿童PB的发生。该列线图的性能满意,在开发和验证数据集中都具有良好的准确性和辨别力。FOB在治疗PB方面有显著疗效,包括直

接清除黏液塞以改善肺通气和清除各种炎症因子,有助于更快恢复和缩短住院时间。然而,FOB是一种侵入性手术,应考虑适应证和风险效益比。构建列线图所需的6个变量在入院时较易获得,可应用于预估RMPP儿童患PB的风险。

综上,RMPP患儿有较高的PB发生率,峰值体温、肺不张、胸腔积液、N%、IL-6和LDH均为其主要危险因素;本研究开发的此款列线图模型对指导临床评估高危PB有较好的应用潜力。

参 考 文 献

- [1] Chang Q, Chen HL, Wu NS, et al. Prediction model for severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric patients by admission laboratory indicators[J]. J Trop Pediatr, 2022, 68(4): 123-125.
- [2] Bae E, Kim YJ, Kang HM, et al. Macrolide versus non-macrolide in combination with steroids for the treatment of lobar or segmental Mycoplasma pneumoniae pneumonia unresponsive to initial macrolide monotherapy[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(9): 1233.
- [3] 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, 2950.
- [4] 杨琴, 鲍燕敏, 易秋维, 等. 儿童流感合并塑型性支气管炎的临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 106-111.
- [5] 王定荣, 黄璇, 魏文, 等. 小儿肺炎支原体肺炎发生塑型性支气管炎的危险因素分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(7): 943-947.
- [6] 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.
- [7] Liptzin DR, McGraw MD, Houin PR, et al. Fibrin airway cast obstruction: Experience, classification, and treatment guideline from Denver[J]. Pediatr Pulmonol, 2022, 57(2): 529-537.
- [8] Lu S, Liu J, Cai Z, et al. Bronchial casts associated with Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. J Int Med Res, 2020, 48(4): 1023-1025.
- [9] 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.
- [10] Yan Q, Niu W, Jiang W, et al. Risk factors for delayed radiographic resolution in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. J Int Med Res, 2021, 49(5): 654-656.
- [11] Zhang J, Wang T, Li R, et al. Prediction of risk factors of bronchial mucus plugs in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 67.
- [12] Xu X, Li H, Sheng Y, et al. Nomogram for prediction of bronchial mucus plugs in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4579.
- [13] Wang X, Zhong LJ, Chen ZM, et al. Necrotizing pneumonia caused by refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. World J Pediatr, 2018, 14(4): 344-349.
- [14] Cheng S, Lin J, Zheng X, et al. Development and validation of a simple-to-use nomogram for predicting refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(4): 968-974.
- [15] 张嵘, 王婷, 戴鸽, 等. 肺炎支原体感染致塑型性支气管炎的临床特征及危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(11): 811-816.
- [16] Ling Y, Zhang T, Guo W, et al. Identify clinical factors related to Mycoplasma pneumoniae pneumonia with hypoxia in children[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 1-8.
- [17] 杨雪, 林荣军, 金蓉, 等. 重症支原体肺炎患儿血小板参数测定的临床意义[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2022, 6(1): 37-40.
- [18] 华军. 儿童难治性肺炎支原体肺炎发生塑型性支气管炎的危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(16): 1219-1222.
- [19] Gong H, Sun B, Chen Y, et al. The risk factors of children acquiring refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(11): e24894.
- [20] 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.
- [21] 程欣, 王碧航, 赵先进. 肺炎支原体血清学标志物研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(4): 265-268.
- [22] Patel N, Patel M, Inja R, et al. Plastic bronchitis in adult and pediatric patients: A review of its presentation, diagnosis, and treatment[J]. Mo Med, 2021, 118(4): 363-373.
- [23] Ntiamoah P, Mukhopadhyay S, Ghosh S, et al. Recycling plastic: diagnosis and management of plastic bronchitis among adults[J]. Eur Respir Rev, 2021, 30(161): 210096.
- [24] Mackie AS, Veldtman GR, Thorup L, et al. Plastic bronchitis and protein-losing enteropathy in the fontan patient: evolving understanding and emerging therapies[J]. Can J Cardiol, 2022, 38(7): 988-1001.
- [25] Xu Q, Zhang L, Hao C, et al. Prediction of bronchial mucus plugs formation in patients with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. J Trop Pediatr, 2017, 63(2): 148-154.

(收稿日期: 2023-04-04)

(本文编辑: 孙荣华)

杨梅, 周春, 赵艾红, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎所致塑型性支气管炎风险列线图模型的构建 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2023, 17(4): 274-281.