

儿童难治性肺炎支原体肺炎早期预警指标

郑宝英¹ 黄小兰² 贾楠² 朱春梅¹

【摘要】目的 探讨儿童难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)的早期预警指标,特别纳入了外周血CXC趋化因子配体9(CXCL9)的检测,为临床早期识别RMPP并及早干预提供依据。**方法** 选择2021年8月至2022年4月就诊于首都儿科研究所附属儿童医院呼吸内科且临床诊断为肺炎支原体肺炎(MPP)的128例患儿为研究对象,其中RMPP患儿45例(RMPP组),非RMPP患儿83例(对照组)。比较两组患儿的一般资料、临床症状、体征、实验室检查及肺内外并发症等。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组患儿血清CXCL9水平。应用二元Logistic回归分析筛选RMPP发生的影响因素。采用Spearman相关性检验分析血清CXCL9与发热时间、中性粒细胞比例、C-反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、D-二聚体、血清白细胞介素-6(IL-6)及干扰素- γ (IFN- γ)水平、肺内并发症及肺外并发症的相关性。**结果** RMPP组患儿发热时间[12(11, 15) d vs. 10(8, 11) d]和住院时间[9(6, 11) d vs. 6(4, 7) d]均显著长于对照组患儿,差异有显著统计学意义($Z=-5.929$, $P<0.001$, $Z=-5.949$, $P<0.001$);肺内(48.9% vs. 14.5%)及肺外(71.1% vs. 33.7%)并发症发生率显著高于对照组,差异有显著统计学意义($\chi^2=17.734$, $P<0.001$, $\chi^2=16.369$, $P<0.001$)。RMPP组患儿中性粒细胞比例($t=2.339$, $P=0.021$)、CRP($Z=-4.564$, $P<0.001$)、D-二聚体($Z=-6.024$, $P<0.001$)、LDH($Z=-5.535$, $P<0.001$)、CXCL9($Z=-2.181$, $P=0.029$)、IL-6($Z=-4.2$, $P<0.001$)和IFN- γ ($Z=-3.729$, $P<0.001$)水平均高于对照组,差异均有统计学意义。二元Logistic回归分析显示,发热时间($OR=1.818$, 95%CI: 1.363~2.425, $P<0.001$)、CXCL9水平($OR=1.002$, 95%CI: 1.000~1.004, $P=0.04$)均为RMPP的影响因素。外周血CXCL9水平与CRP($r=0.179$, $P=0.044$)、LDH($r=0.262$, $P=0.003$)和血清IL-6($r=0.279$, $P=0.001$)水平呈正相关,与血清IFN- γ 水平呈显著正相关($r=0.441$, $P<0.001$)。**结论** RMPP患儿发热时间、外周血CRP、D-二聚体、LDH、IL-6、IFN- γ 及血清CXCL9水平显著升高,且发热时间、血清CXCL9水平为RMPP的影响因素,以上指标均可成为RMPP的良好预警指标,为临床诊治提供依据。

【关键词】 难治性肺炎支原体肺炎; CXC趋化因子配体9; 干扰素- γ ; 影响因素; 儿童

Early warning indicators of children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia Zheng Baoying¹, Huang Xiaolan², Jia Nan², Zhu Chunmei¹. ¹Department of Respiratory, The Children's Hospital Affiliated to the Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; ²Experiment Center, Capital Institute of Pediatrics, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Corresponding author: Zhu Chunmei, Email: zhuchunmei1971@126.com

【Abstract】Objective To explore the early warning indicators of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) in children, which especially included the detection of CXC chemokine ligand 9 (CXCL9) in peripheral blood, and to provide basis for early clinical identification of RMPP and early intervention. **Methods** Total of 128 children diagnosed with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) in the respiratory department of Children's Hospital Affiliated to the Capital Institute of Pediatrics from August 2021 to April 2022 were selected. Among them, 45 cases were diagnosed with RMPP (RMPP group) and 83 cases without RMPP were set as control group. The general data, clinical symptoms, signs, laboratory tests and internal and external pulmonary complications were compared between the two groups, respectively. Serum

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.04.004

基金项目: 首都临床特色应用研究课题(No. Z181100001718116); 北京市属医院科研培育项目(No. PX2021050)

作者单位: 100020 北京, 首都儿科研究所附属儿童医院呼吸内科¹; 100020 北京, 首都儿科研究所中心实验室²

通信作者: 朱春梅, Email: zhuchunmei1971@126.com

chemokine CXCL9 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The independent risk factors of RMPP were analyzed by Binary Logistic regression, while the correlation between CXCL9 and fever duration, neutrophil ratio, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), D-dimer, serum interleukin-6 (IL-6) and interferon- γ (IFN- γ) levels, intrapulmonary and extrapulmonary complications were analyzed by Spearman correlation test. **Results** The fever duration [12 (11, 15) d vs. 10 (8, 11) d] and hospital duration [9 (6, 11) d vs. 6 (4, 7) d] in RMPP group were significantly longer than those of control group, with significant differences ($Z = -5.929$, $P < 0.001$; $Z = -5.949$, $P < 0.001$). The incidence of intrapulmonary (48.9% vs. 14.5%) and extrapulmonary complications (71.1% vs. 33.7%) were both significantly higher than those of control group, with significant differences ($\chi^2 = 17.734$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 16.369$, $P < 0.001$). The neutrophil ratio ($t = 2.339$, $P = 0.021$), CRP ($Z = -4.564$, $P < 0.001$), D-dimer ($Z = -6.024$, $P < 0.001$), LDH ($Z = -5.535$, $P < 0.001$), CXCL9 ($Z = -2.181$, $P = 0.029$), IL-6 ($Z = -4.2$, $P < 0.001$) and IFN- γ ($Z = -3.729$, $P < 0.001$) levels in RMPP group were significantly higher than those of control group, all with significant differences. Binary Logistic regression analysis showed that fever duration ($OR = 1.818$, 95%CI: 1.363-2.425, $P < 0.001$) and CXCL9 level ($OR = 1.002$, 95%CI: 1.000-1.004, $P = 0.04$) were both influencing factors for RMPP. CXCL9 level in peripheral blood was positively correlated with CRP ($r = 0.179$, $P = 0.044$), LDH ($r = 0.262$, $P = 0.003$) and IL-6 ($r = 0.279$, $P = 0.001$), which was positively correlated with IFN- γ level ($r = 0.441$, $P < 0.001$). **Conclusions** Fever duration, peripheral blood CRP, D-dimer, LDH, IL-6, IFN- γ and serum CXCL9 levels of children with RMPP increased significantly, and fever duration and serum CXCL9 level are influencing factors for RMPP. All the above indicators could be early warning indicators of RMPP, and provide basis for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; CXC motif chemokine 9; Interferon- γ ; Influencing factor; Children

肺炎支原体 (Mycoplasma pneumoniae, MP) 是儿童社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 的重要病原体之一, 在CAP住院患儿中, 肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 占比可高达10%~40%^[1]。MPP一般经大环内酯类抗菌药物治疗有效, 但部分患儿经大环内酯类抗菌药物治疗7 d仍出现病情进行性加重, 进展为难治性肺炎支原体肺炎 (refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP), 严重者甚至可发生闭塞性细支气管炎、支气管扩张、单侧透明肺等后遗症, 故探索RMPP的临床特点对早期识别、合理干预具有重要的临床意义。

目前RMPP的发病机制尚不完全明确, 多认为与大环内酯类耐药MP感染及过度的宿主免疫反应有关。MP侵袭呼吸道后, 机体免疫防御功能被激活, 出现免疫炎症反应, 导致血清及肺泡灌洗液中多种细胞因子水平变化。有研究发现, 细胞因子与MPP病情密切相关, 对早期预测疾病严重程度有重要参考价值^[2]。细胞因子也可能成为新的治疗靶点, 以减少过度炎症反应对机体的损伤^[3]。趋化因子是一种低分子量蛋白, 具有以时间和地点依

赖的方式促进白细胞迁移的显著功能, 在健康或疾病过程中的先天和适应性免疫事件中扮演着关键角色^[4]。其中CXC趋化因子配体9 (C-X-C motif chemokine 9, CXCL9) 又名干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 诱导的单核因子, 参与免疫调节和炎症过程, 在外部感染、自身免疫性疾病及肿瘤疾病中发挥着重要作用。目前关于CXCL9在MPP中研究较少, 本研究通过比较RMPP及非RMPP患儿临床特征、血清CXCL9、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IFN- γ 水平及其他实验室指标, 并分析CXCL9与发热时间、中性粒细胞比例、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、D-二聚体、IL-6及IFN- γ 水平、肺内并发症及肺外并发症的相关性, 探讨以上指标对RMPP的早期预警作用, 为临床早期识别RMPP, 及早干预治疗提供依据, 报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2021年8月至2022年4月就诊于首都儿科研究所附属儿童医院呼吸内科诊断为MPP的

128例儿童为研究对象。其中诊断为RMPP患儿45例，非RMPP患儿83例（对照组）。入组患儿家属均签署知情同意书，该研究获首都儿科研究所附属儿童医院伦理委员会批准（批号：SHERLL2021010）。

纳入标准：MPP诊断：符合肺炎及MP感染的标准，肺炎诊断参照《诸福堂实用儿科学》（第7版）中诊断标准^[5]：①具有急性发热、咳嗽等呼吸道感染症状；②肺部听诊可闻及中小水泡音和（或）胸部影像学显示肺部病灶；MP感染依据^[6]：血清MP-IgM抗体阳性及抗-MP滴度 $\geq 1:160$ 或恢复期4倍以上增高，及鼻咽分泌物和（或）肺泡灌洗液中MP核酸检测阳性。

RMPP诊断^[7]：MPP经大环内酯类抗菌药物正规治疗7 d及以上，临床症状加重，仍持续发热，肺部影像学加重者。

排除标准：①入院7 d内经病原学检测发现合并其他病原感染；②入院时病程超过2周或体温正常超过1周以上；③入院前应用糖皮质激素超过3 d；④存在先天性心脏病、原发性免疫缺陷病、原发性纤毛不动综合征、囊性纤维化以及先天气道畸形等基础疾病。

二、研究方法

1. 临床资料收集：患儿姓名、性别、年龄，临床症状及体征，发热时间，实验室检查指标：白细胞计数、中性粒细胞比例、CRP、LDH、D-二聚体峰值以及入院第2天检测其血清IL-6和IFN- γ 水平。记录肺内外并发症、痰或肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）中病原学检查结果以及胸部影像学变化。

2. 血清CXCL9水平检测：留取患儿入院后第2天晨起静脉血行生化检测，剩余血清标本500 μ l放

于冻存管中并立即置于-80 $^{\circ}$ C冰箱中备用。应用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）检测患儿血清中CXCL9水平。ELISA试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司，操作严格按照说明书进行。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0软件和GraphPad Prism 9软件行统计学分析。计量资料中性粒细胞比例符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；年龄、发热时间、住院时间、白细胞计数、CRP、D-二聚体、LDH、CXCL9、IL-6和IFN- γ 为非正态分布计量资料，以中位数（四分位数）[M（P25，P75）]表示，组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料中性粒细胞比例、出现喘息病例、肺内湿啰音病例以及两组不同并发症采用[例（%）]表示，组间比较采用Pearson χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验。采用二元Logistic回归分析发生RMPP的影响因素。采用Spearman相关性检验分析血清CXCL9水平与发热时间、中性粒细胞比例、CRP、LDH、D-二聚体、血清IL-6及IFN- γ 水平、肺内并发症及肺外并发症等间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、RMPP组和对照组患儿的临床特征

RMPP组患儿发热时间（ $Z = -5.929$ 、 $P < 0.001$ ）和住院时间（ $Z = -5.949$ 、 $P < 0.001$ ）均显著长于对照组，差异有统计学意义；但两组患儿性别、年龄、喘息病例及肺内湿啰音占比差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

二、RMPP组和对照组的实验室指标

RMPP组患儿中性粒细胞比例、血清CXCL9

表1 RMPP组和对照组患儿的临床特征

临床特征	RMPP 组（45 例）	对照组（83 例）	统计量	P 值
男性 [例（%）]	27（60.0）	40（48.2）	$\chi^2 = 1.631$	0.202 ^a
年龄 [M（P25，P75），岁]	8（6，8.9）	7（5，8.6）	$Z = -1.301$	0.193
发热时间 [M（P25，P75），d]	12（11，15）	10（8，11）	$Z = -5.929$	< 0.001
住院时间 [M（P25，P75），d]	9（6，11）	6（4，7）	$Z = -5.949$	< 0.001
喘息 [例（%）]	5（11.1）	4（4.8）	$\chi^2 = 0.936$	0.333 ^b
湿啰音 [例（%）]	25（55.6）	34（41.0）	$\chi^2 = 2.500$	0.114 ^a

注：^a：Pearson 卡方检验，^b：连续校正卡方检验

水平、CRP、D-二聚体、LDH、IL-6和IFN- γ 水平均显著高于对照组，差异有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）；而两组白细胞计数差异无统计学意义（ $Z = -1.906$ 、 $P = 0.057$ ），见表2。

三、RMPP组和对照组患儿肺内外并发症

RMPP组患儿肺外并发症发生率和肺内并发症发生率分别为71.1%（32/45）和48.9%（22/45），均显著高于对照组患儿的33.7%（28/83）和14.5%（12/83），差异均有统计学意义（ $\chi^2 = 16.369$ 、 $P < 0.001$ ， $\chi^2 = 17.734$ 、 $P < 0.001$ ）。其中RMPP组患儿出现消化系统并发症和电解质紊乱的比例高于对照组（ P 均 < 0.05 ），RMPP组出现低氧血症或呼吸衰竭、胸腔积液比例显著高于对照组（ P 均 < 0.001 ），见表3。

四、发生RMPP影响因素的二元Logistic回归分析

将表1~3中具有统计学意义的指标，即发热时间、CXCL9毒素水平、中性粒细胞比例、CRP、LDH、D-二聚体、IL-6、IFN- γ 和出现肺内和（或）肺外并发症行二元Logistic回归分析，结果显示发热时间和血清CXCL9水平均为RMPP发生的影响因素，见表4。

五、CXCL9与其他临床指标的相关性

分别将CXCL9与发热时间、中性粒细胞比例、CRP、LDH、D-二聚体、血清IL-6及IFN- γ 水平、肺内并发症及肺外并发症等临床指标行相关性分析，结果显示CXCL9与CRP、LDH、IL-6水平呈正相关（ P 均 < 0.05 ），与IFN- γ 水平呈显著正相关（ $P < 0.001$ ），见表5和图1。

表 2 RMPP 组和对照组患儿的实验室指标

指标	RMPP组（45例）	对照组（83例）	统计量	P 值
白细胞计数 [M（P25，P75）， $\times 10^9/L$]	9.54（7.69，11.26）	8.3（7.24，10.23）	$Z = -1.906$	0.057
中性粒细胞比例（ $\bar{x} \pm s$ ，%）	70.25 \pm 12.34	65.24 \pm 11.13	$t = 2.339$	0.021
CRP [M（P25，P75），mg/L]	39.2（21.5，94.03）	17（9.48，35）	$Z = -4.564$	< 0.001
D-二聚体 [M（P25，P75），mg/LFEU]	2.99（1.47，7.49）	0.78（0.44，1.33）	$Z = -6.024$	< 0.001
LDH [M（P25，P75），U/L]	421（324，584.5）	293（258，342）	$Z = -5.535$	< 0.001
CXCL9 [M（P25，P75），pg/ml]	206.15（126.8，593.5）	153.86（113.13，298.49）	$Z = -2.181$	0.029
IL-6 [M（P25，P75），pg/ml]	27.9（14.04，54.1）	9.64（4.91，19.39）	$Z = -4.200$	< 0.001
IFN- γ [M（P25，P75），pg/ml]	28.62（11.25，86.87）	13.55（6.19，22.94）	$Z = -3.729$	< 0.001

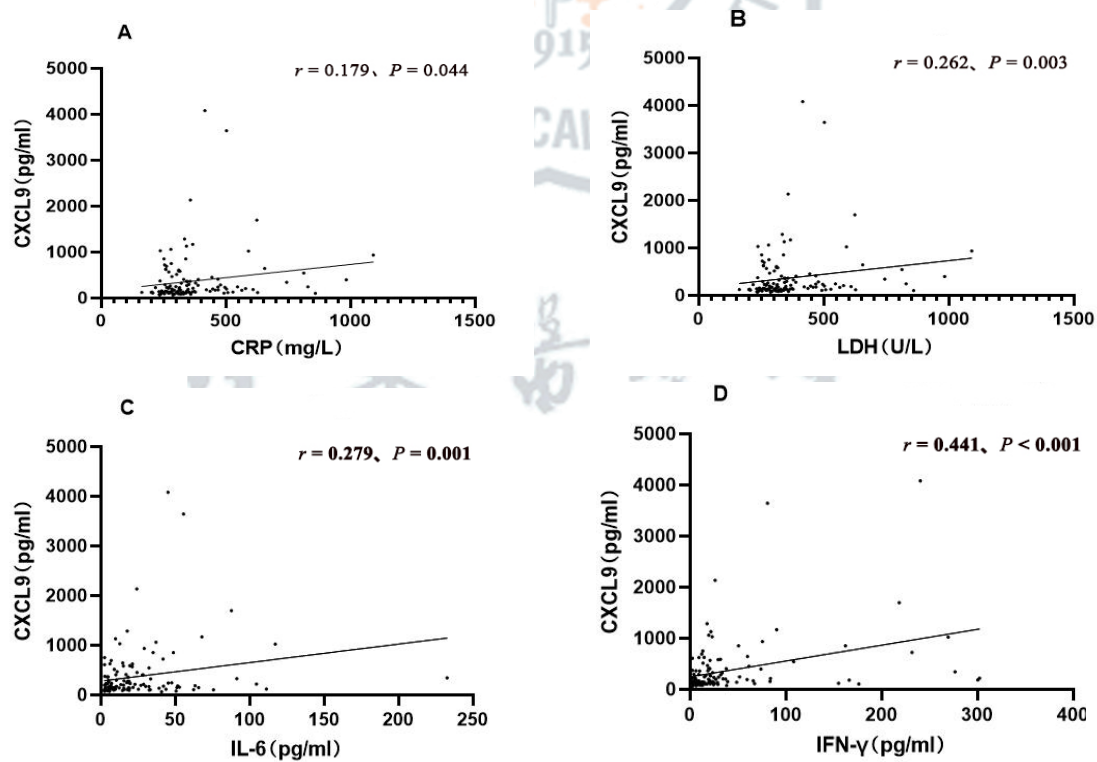
表 3 RMPP 组和对照组患儿肺内外并发症 [例（%）]

并发症	RMPP组（45例）	对照组（83例）	χ^2 值	P 值
肺外并发症				
消化系统	21（46.7）	15（18.1）	11.802	0.001 ^a
心血管系统	6（13.3）	7（8.4）	0.325	0.569 ^b
电解质紊乱	10（22.2）	4（4.8）	7.374	0.007 ^b
皮疹	4（8.9）	4（4.8）	0.276	0.599 ^b
血液系统	2（4.4）	5（6.0）	0.000	1.000 ^b
肺内并发症				
低氧血症或呼吸衰竭	10（22.2）	1（1.2）	13.842	< 0.001 ^b
胸腔积液	17（37.8）	7（8.4）	16.493	< 0.001 ^a
肺不张	2（4.4）	5（6.0）	0.000	1.000 ^b
肺坏死	1（2.2）	0（0.0）	0.097	0.755 ^b
塑性形支气管炎	1（2.2）	0（0.0）	0.097	0.755 ^b

注：^a：Pearson 卡方检验，^b：连续校正卡方检验

表 4 RMPP 发生影响因素的二元 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	<i>S.E.</i> 值	Wald χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
发热时间	0.598	0.147	16.51	1.818	1.363~2.425	< 0.001
中性粒细胞比例	-0.005	0.025	0.033	0.995	0.947~1.046	0.995
CRP				1		
< 14.4 mg/L				1		
14.4~38 mg/L	0.239	0.776	0.095	1.270	0.278~5.809	0.758
> 38 mg/L	0.547	0.839	0.424	1.728	0.333~8.955	0.515
LDH				1		
< 283 U/L				1		
283~355.57 U/L	-0.417	0.782	0.284	0.659	0.142~3.051	0.594
> 355.57 U/L	0.569	0.780	0.533	1.767	0.383~8.146	0.465
D-二聚体	0.123	0.078	2.508	1.131	0.971~1.318	0.113
CXCL9	0.002	0.001	4.212	1.002	1.000~1.004	0.040
IL-6	0.019	0.018	1.175	1.020	0.984~1.056	0.278
IFN- γ	0.005	0.007	0.526	1.005	0.992~1.018	0.468
出现肺内和（或）肺外并发症	0.553	0.635	0.758	1.738	0.501~6.031	0.384



注：A：血清CXCL9浓度与CRP水平的相关性；B：血清CXCL9浓度与LDH水平的相关性；C：血清CXCL9浓度与IL-6水平的相关性；D：血清CXCL9浓度与IFN- γ 水平的相关性

图1 CXCL9与CRP、LDH、IL-6和IFN- γ 的相关性

表5 CXCL9与相关临床指标相关性

临床指标	CXCL9	
	r值	P值
发热时间	0.054	0.548
中性粒细胞比例	0.004	0.964
CRP	0.179	0.044
LDH	0.262	0.003
D-二聚体	0.138	0.121
IL-6	0.279	0.001
IFN- γ	0.441	< 0.001
肺内并发症	0.126	0.155
肺外并发症	0.110	0.218

讨 论

MP是儿童CAP的常见病原体,大多数MPP患儿经大环内酯类药物治疗后预后良好,而RMPP患儿经大环内酯类药物治疗后疗效仍较差、病程延长。RMPP患儿在急性期不仅会出现多种并发症,还可能导致肺结构或功能受损,导致远期并发症^[8]。本研究表明,SMPP患儿发热时间、住院时间、出现肺内外并发症比例均显著高于对照组,故早期识别SMPP并进行合理干预有重要临床意义。

CRP是临床常用的炎症指标,而LDH可作为组织损伤的替代标志,是一种非特异性炎症生物标志物^[9-10]。多项研究^[11-14]表明,CRP和LDH水平在RMPP患儿中显著升高,甚至可为RMPP发病的影响因素。本研究发现,RMPP患儿CRP和LDH水平较对照组均显著升高。D-二聚体作为纤维蛋白溶解的特异性标志物,反映了纤维蛋白溶解的能力,但近年来越来越多的证据表明凝血功能与炎症反应密切相关^[15]。有研究表明^[8,16],D-二聚体在RMPP患者升高,可作为RMPP发病的预测因素。本研究中,RMPP患儿D-二聚体较对照组显著升高。故临床应关注以上指标,以便能及早识别RMPP的发生。

RMPP的发病机制目前尚不明确,相比于病原体侵袭及大环内酯类抗菌药物耐药,免疫机制在RMPP发病过程中起着更为重要的作用。MP感染激活机体的防御机制,防止病原体入侵的同时,过度的炎症反应会加剧机体的免疫损伤。其中细胞免疫应答占据重要地位,同时有多种细胞因子参与其中,由此产生的细胞因子失衡可作为预测RMPP发病的关键因子^[17]。IL-6为促炎因子之一,不仅可促进其他炎症因子的释放加剧炎症反应,还可促进

Th2细胞分化。有研究证实^[11,18],RMPP患儿血清IL-6水平显著升高。本研究发现,RMPP患儿IL-6水平较对照组显著升高,与以上研究一致。IFN- γ 是先天性及获得性免疫中重要的促炎细胞因子,可激活巨噬细胞,清除病原体,在呼吸系统肺损伤中发挥重要作用^[19]。有研究报道^[12,20],RMPP患者血清IFN- γ 水平显著升高,与本研究结果一致。目前关于细胞因子在RMPP中的研究虽然比较多,但结论尚不统一,多数细胞因子预测价值尚未形成广泛共识,一些新型细胞因子如趋化因子也开始被人们关注。

趋化因子是一类具有化学趋化功能的多肽,可分为CXC、CC、C及C3XC 4个亚族,在机体中发挥重要的生理和病理效应,炎症、肿瘤、自身免疫性疾病等疾病的发生、发展过程中均有趋化因子表达异常^[21]。CXCL9是CXC亚家族成员,由IFN- γ 诱导产生并作用于趋化因子受体CXCR3。目前关于CXCL9的研究多集中于自身免疫性疾病及肿瘤性疾病,而关于CXCL9与MP感染的研究较少。研究发现,巨噬细胞可吞噬病原体并将抗原信息传递给T细胞,从而架起先天性免疫和适应性免疫的桥梁。其中,M1巨噬细胞可被IFN- γ 激活,分泌一系列细胞因子如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和趋化因子CXCL9、CXCL10等,尤其在MP感染急性期更为突出^[22]。Chung等^[23]研究发现,MPP患儿外周血CXCL9水平显著高于健康对照组。崔莹莹等^[24]研究发现MPP患儿外周血CXCL9水平较健康对照组显著升高,且与病情严重程度及心肌损伤有关。Wang等^[25]研究发现在发热热峰较高、发热持续时间>7 d、影像学表现为叶段实变或合并胸腔积液的MPP患儿中,CXCL9表达水平上调。MPP患儿外周血IFN- γ 和CXCL9水平均高于健康对照组,且两者呈正相关。但未见到关于CXCL9在RMPP中的研究。

本研究RMPP患儿血清CXCL9水平显著高于对照组,且Logistic回归分析显示CXCL9为RMPP的独立影响因素。进一步证实了CXCL9水平与MPP病情密切相关,有可能成为预测RMPP的新生物学标志物。另外,血清CXCL9水平与CRP、LDH、IL-6和IFN- γ 水平均呈正相关,尤其与IFN- γ 水平呈显著正相关,考虑与CXCL9由IFN- γ 诱导产生有关。

综上,近年来RMPP发病率呈升高趋势,严重影响患儿预后。RMPP患儿常表现为发热时间和

住院时间较长,且肺内外并发症发生率高。血清CRP、LDH、D-二聚体、血清IL-6及IFN- γ 水平显著升高。炎症趋化因子CXCL9血清浓度在RMPP患儿升高,且为发生RMPP的影响因素,监测这些指标有利于早期识别RMPP,为临床诊治提供依据。当然,免疫机制只是导致RMPP的原因之一,仅依靠细胞因子预测RMPP的发生是不全面的,本研究仅为关于CXCL9在RMPP中临床意义的初步探讨,临床中需要结合其他临床资料综合评估病情。此外,本研究样本偏少且为单中心研究,尚待今后进一步扩大样本量,为RMPP的早期预测提供更有力的临床依据。

参 考 文 献

- [1] 刘淑琼,谢乐云,曾赛珍,等. 2013-2021年湖南地区社区获得性肺炎住院儿童肺炎支原体感染流行病学分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2023,43(6):432-441.
- [2] 贺宇杉,杨梅,钱素云. 细胞因子对难治性肺炎支原体肺炎的预测作用[J]. 中华儿科杂志,2021,59(5):422-425.
- [3] Betakova T, Kostrabova A, Lachova V, et al. Cytokines induced during influenza virus infection[J]. Curr Pharm Des,2017,23(18):2616-2622.
- [4] Metzemaekers M, Vanheule V, Janssens R, et al. Overview of the mechanisms that may contribute to the non-redundant activities of interferon-inducible CXC chemokine receptor 3 ligands[J]. Front Immunol,2018,15(8):1970.
- [5] 胡亚美,江载芳主编. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2002:1204-1205.
- [6] 国家卫生计生委合理用药专家委员会儿童用药专业组. 中国儿童肺炎支原体感染实验室诊断规范和临床实践专家共识(2019年)[J]. 中华儿科杂志,2020,58(5):366-373.
- [7] 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.
- [8] Shen FF, Dong CJ, Zhang TQ, et al. Development of a nomogram for predicting refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Front Pediatr,2022,25(10):813614.
- [9] 刘峰. 难治性肺炎支原体肺炎的预测因素[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(16):1221-1225.
- [10] 刘建华,刘金荣,唐晓蕾,等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿遗留闭塞性支气管炎的预测因素分析[J]. 中华儿科杂志,2023,61(4):317-321.
- [11] 韩茜,蒋凯旋,王燕侠,等. 儿童难治性支原体肺炎危险因素的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(10):1168-1173.
- [12] 杨梅,周春,赵艾红,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎所致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.
- [13] 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.
- [14] 文俊,苏宇飞,陈建梅,等. 炎症指标对难治性肺炎支原体肺炎的早期预测研究[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2021,17(2):207-214.
- [15] Wauthier L, Favresse J, Hardy M, et al. D-dimer testing: A narrative review[J]. Adv Clin Chem,2023,114:151-223.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Ding Y, Chu C, Li Y, et al. High expression of HMGB1 in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. BMC Infect Dis,2018,18(1):439.
- [19] 韩姝奕,杨淑兰,胡景伟. 儿童难治性支原体肺炎预测标志物的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2019,51(1):38-40.
- [20] 刘怀彬,张振坤,闵婕. 肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液白细胞介素-4,白细胞介素-6,干扰素- γ 水平与病情和肺功能的关系[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2022,16(1):25-32.
- [21] 路慧丽,俞眉,韩伟. 趋化因子CXCL9/Mig的研究进展[J]. 中国生物工程杂志,2006,26(10):59-63.
- [22] Lee YC, Chang CH, Lee WJ, et al. Altered chemokine profile in Refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia infected children[J]. J Microbiol Immunol Infect,2021,54(4):673-679.
- [23] Chung HL, Shin JY, Ju M, et al. Decreased interleukin-18 response in asthmatic children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Cytokine,2011,54(2):218-221.
- [24] 崔莹莹,王琳,王玲玲. 肺炎支原体肺炎患儿外周血CCL2, CCL4, CXCL8, CXCL9水平与心肌损伤的关系[J]. 解放军医药杂志,2020,32(3):48-53.
- [25] Wang T, Sun H, Lu Z, et al. The CARDS toxin of Mycoplasma pneumoniae induces a positive feedback loop of type 1 immune response[J]. Front Immunol,2022,13:1054788.

(收稿日期: 2024-04-01)

(本文编辑: 孙荣华)

郑宝英,黄小兰,贾楠,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎早期预警指标[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2024,18(4):215-221.