

# 肝素结合蛋白与白细胞介素-6水平 在儿童大叶性肺炎中的动态变化 及其与病情的相关性

李沛 张海龙 茅佳洋 徐大荣 赵菁

**【摘要】目的** 探究肝素结合蛋白(HBP)与白细胞介素-6(IL-6)水平在儿童大叶性肺炎(LP)中的动态变化,并分析HBP和IL-6与疾病严重程度的相关性。**方法** 回顾性分析2022年1月至2023年8月苏州市吴江区儿童医院收治的160例LP患儿临床资料。根据肺炎病情分为普通肺炎组(93例)和重症肺炎组(67例),另选择同期体检的健康儿童作为健康对照组(60例)。比较3组儿童的一般资料和实验室指标,分析普通肺炎组和重症肺炎组患儿治疗前和治疗后3 d、7 d和14 d的HBP和IL-6水平。应用分层回归(前进法)分析性别、年龄、身体质量指数(BMI)、发热时间、住院时间、肺叶病变和病原体分布对 $\Delta$ HBP和 $\Delta$ IL-6的影响。应用局部加权回归(Lowess)分析普通肺炎组和重症肺炎组HBP与IL-6水平的相关性。采用Logistic回归分析HBP和IL-6水平与病情严重程度的独立相关性。应用受试者工作特征曲线(ROC)评估HBP、IL-6单独与二者联合对LP病情严重程度的诊断效能。采用限制性立方样条(RCS)模型分析HBP和IL-6水平与病情关联强度的剂量-反应关系。应用决策曲线分析评估HBP、IL-6模型的临床实用价值。**结果** 普通肺炎组、重症肺炎组和健康对照组儿童白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEU)、淋巴细胞(LYM)、血小板(PLT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞水平差异均有统计学意义( $F=10.899$ 、 $68.235$ 、 $7.467$ 、 $24.068$ 、 $41.612$ 、 $151.070$ 、 $283.137$ 、 $435.08$ 、 $73.047$ 、 $68.450$ 、 $59.703$ 、 $28.519$ 、 $32.398$ 、 $30.491$ ,  $P$ 均 $<0.001$ )。普通肺炎组与重症肺炎组患儿发热时间、住院时间、NEU、PLT、NLR、ESR、CRP、PCT、IgA、IgG、IgM、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T( $t=7.681$ 、 $8.628$ 、 $3.969$ 、 $4.125$ 、 $4.474$ 、 $5.551$ 、 $4.025$ 、 $11.996$ 、 $7.188$ 、 $6.208$ 、 $4.005$ 、 $3.151$ 、 $4.046$ 、 $4.463$ ,  $P$ 均 $<0.001$ )以及治疗前、治疗后3 d、7 d和14 d的HBP和IL-6水平(HBP:  $t=19.684$ 、 $17.632$ 、 $14.883$ 、 $6.72$ ,  $P$ 均 $<0.001$ ; IL-6:  $t=11.667$ 、 $10.454$ 、 $9.444$ 、 $18.424$ ,  $P$ 均 $<0.001$ )差异均有统计学意义。分层回归模型分析显示,性别、年龄、体质量指数(BMI)、肺叶病变和病原体分布对 $\Delta$ HBP、 $\Delta$ IL-6产生显著的正向影响( $\Delta$ HBP:  $F=25.074$ 、 $21.935$ 、 $17.402$ 、 $14.333$ 、 $10.577$ ,  $P$ 均 $<0.001$ ; IL-6:  $F=14.512$ 、 $12.249$ 、 $11.248$ 、 $18.218$ 、 $20.506$ ,  $P$ 均 $<0.001$ )。Lowess分析结果显示,普通肺炎组和重症肺炎组患儿HBP与IL-6均呈显著线性正相关( $r=0.50$ 、 $0.53$ ,  $P$ 均 $<0.001$ )。Logistic回归分析结果显示,校正协变量后,HBP与IL-6仍是LP病情严重程度的危险因素( $OR=1.758$ 、 $95\%CI: 1.622\sim1.891$ 、 $P<0.001$ ;  $OR=1.207$ 、 $95\%CI: 1.154\sim1.260$ 、 $P=0.001$ );与LP病情严重程度存在独立相关性,HBP与IL-6从低到高五分位数组趋势性检验存在统计学意义( $t=13.002$ 、 $6.068$ ,  $P_{趋势}$ 均 $<0.001$ )。敏感性分析显示 $E$ 值分别为1.701和1.273。亚组分析显示,普通肺炎组和重症肺炎组中肺炎支原体感染与肺炎链球菌感染儿童在治疗前、治疗后3 d、7 d和14 d的HBP和IL-6水平差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.001$ )。诊断LP病情严重程度的ROC曲线分析结果显示,HBP与IL-6联合诊断效果更优,AUC为0.991( $95\%CI: 0.980\sim0.999$ 、 $P<0.001$ ),灵敏度、特异度和准确度较单一指标诊断均提高,分别为94.03%、97.85%和96.25%。RCS模型分析结果显示,HBP、IL-6水平与LP病情关联强度呈线性剂量-反应关系( $P_{非线性}=0.331$ 、 $0.544$ )。决策曲线分

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.02.004

基金项目: 苏州市吴江区卫生健康委员会项目(No. WWK202206)

作者单位: 215200 苏州市, 江苏省苏州市吴江区儿童医院儿内科

通信作者: 赵菁, Email: zhaojs\_d@126.com

析结果显示, HBP和IL-6预测模型临床实用价值较高。结论 HBP和IL-6水平在儿童LP中显著升高, 且与病情严重程度独立相关, 是评估病情的重要生物标志物, 具有较高的临床价值。

【关键词】 肝素结合蛋白; 白细胞介素-6; 儿童; 大叶性肺炎; 动态变化; 疾病严重程度

**Dynamic changes of heparin binding protein and interleukin-6 levels in children with lobar pneumonia and analysis of their correlation with disease severity**

Li Pei, Zhang Hailong, Mao Jiayang, Xu Darong, Zhao Jing.  
Department of Pediatric Medicine, Suzhou Wujiang District Children's Hospital, Suzhou 215200, China

Corresponding author: Zhao Jing, Email: zhaosj\_d@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the dynamic changes of heparin binding protein (HBP) and interleukin-6 (IL-6) levels in children with lobar pneumonia (LP), and to analyze the correlation between HBP, IL-6 and disease severity. **Methods** The clinical data of 160 children with LP admitted to Suzhou Wujiang District Children's Hospital from January 2022 to August 2023 were analyzed, retrospectively. According to the severity of pneumonia, they were divided into common pneumonia group (93 cases) and severe pneumonia group (67 cases), and healthy children who underwent physical examination at the same time were selected as healthy control group (60 cases). The general data and laboratory indicators of children of three groups were analyzed. HBP and IL-6 levels of children in normal pneumonia group and severe pneumonia group were analyzed before treatment and 3 d, 7 d, 14 d after treatment. The effects of gender, age, body mass index (BMI), duration of fever, duration of hospitalization, lung lobe lesions and pathogen distribution on the levels of  $\Delta$  HBP and  $\Delta$  IL-6 were analyzed by hierarchical regression (Forward method). The correlation between HBP and IL-6 levels between common pneumonia group and severe pneumonia group were analyzed by locally weighted regression (Lowess). Logistic regression was used to analyze the independent correlation between HBP, IL-6 levels and disease severity. The diagnostic efficacy of HBP, IL-6 alone and in combination for the severity of LP were evaluated by the receiver operating characteristic curves (ROC). The restricted cubic spline (RCS) model was established to analyze the dose-response relationship with associated strength between HBP level, IL-6 level and disease severity. The clinical practical value of HBP and IL-6 models were evaluated by decision curve analysis. **Results** The levels of white blood cell (WBC), neutrophil (NEU), lymphocyte (LYM), platelet (PLT), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG),  $CD4^+$ T,  $CD8^+$ T and  $CD4^+/CD8^+$ T among children in common pneumonia group, severe pneumonia group and healthy control group were all significantly different ( $F = 10.899, 68.235, 7.467, 24.068, 41.612, 151.070, 283.137, 435.08, 73.047, 68.450, 59.703, 28.519, 32.398, 30.491$ ; all  $P < 0.001$ ). The duration of fever, duration of hospitalization, NEU, PLT, NLR, ESR, CRP, PCT, IgA, IgG, IgM,  $CD4^+$ T,  $CD8^+$ T,  $CD4^+/CD8^+$ T ( $t = 7.681, 8.628, 3.969, 4.125, 4.474, 5.551, 4.025, 11.996, 7.188, 6.208, 4.005, 3.151, 4.046, 4.463$ ; all  $P < 0.001$ ), HBP and IL-6 before treatment as well as 3 d, 7 d and 14 d after treatment in common pneumonia group and severe pneumonia group were all significantly different (HBP:  $t = 19.684, 17.632, 14.883, 6.72$ ; all  $P < 0.001$ . IL-6:  $t = 11.667, 10.454, 9.444, 18.424$ ; all  $P < 0.001$ ). The hierarchical regression model analysis showed that gender, age, body mass index (BMI), lung lobe disease and pathogen distribution had significant positive effects on  $\Delta$ HBP and  $\Delta$ IL-6 ( $\Delta$ HBP:  $F = 25.074, 21.935, 17.402, 14.333, 10.577$ ; all  $P < 0.001$ .  $\Delta$ IL-6:  $F = 14.512, 12.249, 11.248, 18.218, 20.506$ ; all  $P < 0.001$ ). Lowess analysis showed that there was a significant linear positive correlation between HBP and IL-6 of common pneumonia group and severe pneumonia group ( $r = 0.50, 0.53$ ; both  $P < 0.001$ ). Logistic regression analysis showed that after adjusting covariates, HBP and IL-6 were still risk factors for the severity of LP ( $OR = 1.758, 95\%CI: 1.622-1.891, P < 0.001$ ;  $OR = 1.207, 95\%CI: 1.154-1.260, P = 0.001$ ), and there was an independent correlation with the severity of LP, the trend test of HBP and IL-6 from low to high quintile array was statistically significant ( $t = 13.002, 6.068$ ; both  $P_{trend} < 0.001$ ). The sensitivity analysis showed  $E$  value were 1.701 and 1.273, respectively. Subgroup analysis showed that there were statistical differences in HBP and IL-6 before treatment as well as 3 d, 7 d and 14 d after treatment between children with *Mycoplasma pneumoniae* infection and *Streptococcus pneumoniae* infection in common pneumonia group and severe pneumonia group (all  $P < 0.001$ ). ROC curve analysis for diagnosing the severity of LP showed that the

combined diagnostic effect of HBP and IL-6 was better, with an AUC of 0.991 (95%CI: 0.980-0.999,  $P < 0.001$ ), and the sensitivity, specificity and accuracy were 94.03%, 97.85% and 96.25%, which were significantly higher than those of single index diagnosis. RCS model analysis showed that strength association of both HBP and IL-6 levels were associated with the severity of LP in a dose-response relationship ( $P_{\text{for non linear}} = 0.331, 0.544$ ). The decision curve analysis showed that HBP and IL-6 prediction models had high clinical practical value.

**Conclusions** HBP and IL-6 levels are significantly increased in children with LP, and independently correlated with the severity of the disease. They are important biomarkers for evaluating the disease and have important clinical value.

**【Key words】** Heparin binding protein; Interleukin-6; Children; Lobar pneumonia; Dynamic change; Disease severity

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是在医院外获得的肺实质急性感染<sup>[1]</sup>, 是对儿童生命健康重大威胁的主要疾病之一<sup>[2]</sup>。依据组织病理学分类, 肺炎可以分为大叶性肺炎 (lobar pneumonia, LP)、支气管肺炎和间质性肺炎。其中, LP在儿科尤为常见, 多由肺炎链球菌感染所致, 因此也被称为肺炎链球菌肺炎<sup>[3-4]</sup>, 其CT影像学特征显著, LP是其典型形态表现<sup>[5]</sup>。然而值得注意的是, 肺炎支原体作为另一种重要病原体, 其引发的肺炎支原体肺炎CT影像学亦可表现为LP<sup>[6-7]</sup>, 且近年来其感染率有所上升, 成为LP的常见病因之一<sup>[8]</sup>。白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是一种多效性细胞因子, 可对急性期反应物途径、B和T淋巴细胞等产生影响<sup>[9]</sup>。IL-6参与病原菌感染过程, 在LP发病中起重要作用<sup>[10]</sup>, 与病情严重程度相关<sup>[11]</sup>。

肝素结合蛋白 (heparin binding protein, HBP), 作为一种迅速响应感染刺激的中性粒细胞即时释放的多功能颗粒蛋白, 展现出了其独特的生物学效应。HBP能够触发单核巨噬细胞的活化过程, 促使如IL-6等关键炎性介质的分泌量显著增加, 进而加剧了机体内炎症反应<sup>[12]</sup>。鉴于IL-6与HBP在肺炎感染中的重要作用, 本研究旨在深入探讨这两者在儿童大叶性肺炎中的动态变化过程, 并分析其与疾病严重程度间的相关性, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

回顾性分析2022年1月至2023年8月于吴江区儿童医院收治的160例LP患儿为研究对象。根据肺炎病情分为普通肺炎组 (93例) 和重症肺炎组 (67例), 重症标准参照《儿童社区获得性肺炎诊疗规范

(2019年版)》<sup>[13]</sup>, 其中男性患儿91例, 女性患儿69例; 普通肺炎组患儿中肺炎支原体感染54例, 肺炎链球菌感染39例; 重症肺炎组患儿中肺炎支原体感染33例, 肺炎链球菌感染34例。另选择同期进行体检的健康儿童作为健康对照组 (60例), 其中男36例, 女24例。

纳入标准: ①患儿确诊为由肺炎链球菌、肺炎支原体引起的LP, 诊断标准参考《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015年版)》<sup>[14]</sup>以及《中国儿童肺炎链球菌性疾病诊断, 治疗和预防专家共识》<sup>[15]</sup>; ②行X射线及胸部CT检查; ③年龄5~12岁, 入院前病程< 7 d; ④临床资料完整。排除标准: ①既往呼吸系统疾病史; ②合并先天肺功能障碍、发育不良; ③合并其他脏器功能障碍; ④合并恶性肿瘤。

本研究经苏州市吴江区儿童医院医学伦理委员会批准 (审批号: 2024008), 患儿家属均签署知情同意书。

### 二、方法

入组患儿于入院后次日清晨采取空腹静脉血5 ml, 所有健康儿童于体检当日采取空腹8 h以上的静脉血5 ml, 离心10 min、3 000 r/min (离心半径 $r = 10$  cm),  $-80^{\circ}\text{C}$ 保存备用。所有患儿于治疗后3 d、7 d和14 d时, 采取空腹静脉血5 ml再次进行检测血常规指标, 采用酶联免疫法、化学发光免疫法检测感染性指标及免疫球蛋白水平, 使用流式细胞仪检测T细胞亚群水平。

### 三、观察指标

1. 一般资料及影像学资料: 性别、年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI), LP患儿还需收集发热时间、住院时间和肺叶病变 (单侧、双侧) 影像资料。

2. 实验室检查指标: 白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、中性粒细胞 (neutrophil,

NEU)计数、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)计数、血小板(platelet, PLT)计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT);免疫球蛋白水平,包括免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulin A, IgM)和免疫球蛋白G(immunoglobulin A, IgG);T细胞亚群水平,包括CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T。收集LP患儿治疗前及治疗后3 d、7 d和14 d时的HBP和IL-6水平。

四、统计学处理

应用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析,计量资料中年龄、BMI、发热时间、住院时间、WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、ESR、CRP、PCT、IgA、IgG、IgM、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T、HBP和IL-6呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- $t$ 检验。计数资料(性别、肺叶病变)以[例(%)]表示,组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验。分层回归模型(前进法)分析性别、年龄、BMI、发热时间、住院时间、肺叶病变和病原体分布对 $\Delta$ HBP、 $\Delta$ IL-6水平的影响。局部加权回归(locally weighted regression, Lowess)分析普通肺炎和重症肺炎患儿HBP水平与IL-6水平的相关性。多元Logistic回归

分析HBP水平、IL-6水平与病情严重程度的独立相关性,并使用 $E$ 值法对结果进行敏感性分析。利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)评估HBP、IL-6单独以及二者联合对LP病情严重程度的诊断效能,并进行DeLong检验。建立限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)模型分析HBP、IL-6水平与LP病情关联强度的剂量-反应关系。通过决策分析曲线评估HBP和IL-6模型的临床价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、普通肺炎组、重症肺炎组和健康对照组儿童的一般资料

普通肺炎组、重症肺炎组和健康对照组儿童性别构成比( $\chi^2 = 0.259$ 、 $P = 0.879$ )、年龄( $F = 0.112$ 、 $P = 0.894$ )和BMI( $F = 0.730$ 、 $P = 0.483$ )差异均无统计学意义;普通肺炎组和重症肺炎组患儿发热时间( $t = 7.681$ 、 $P < 0.001$ )和住院时间( $t = 8.628$ 、 $P < 0.001$ )差异均有统计学意义,肺叶病变( $\chi^2 = 1.498$ 、 $P = 0.221$ )和病原体分布( $\chi^2 = 1.219$ 、 $P = 0.270$ )差异均无统计学意义,见表1。

二、普通肺炎组、重症肺炎组和健康对照组儿童的实验室指标

普通肺炎组、重症肺炎组和健康对照组儿童的WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、ESR、CRP、

表1 普通肺炎组、重症肺炎组和健康对照组儿童一般资料

一般资料	普通肺炎组(93例)	重症肺炎组(67例)	健康对照组(60例)	统计量	$P$ 值
性别[例(%)]				$\chi^2 = 0.259$	0.879 <sup>a</sup>
男	52 (55.91)	39 (58.21)	36 (60.00)		
女	41 (44.09)	28 (41.79)	24 (40.00)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	7.65 $\pm$ 2.36	7.58 $\pm$ 2.64	7.78 $\pm$ 2.21	$F = 0.112$	0.894
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	20.17 $\pm$ 2.31	20.34 $\pm$ 1.98	19.86 $\pm$ 2.47	$F = 0.730$	0.483
发热时间( $\bar{x} \pm s$ , d)	7.84 $\pm$ 1.51	10.13 $\pm$ 2.26	—	$t = 7.681$	< 0.001
住院时间( $\bar{x} \pm s$ , d)	11.53 $\pm$ 2.78	15.62 $\pm$ 3.19	—	$t = 8.628$	< 0.001
肺叶病变[例(%)]			—	$\chi^2 = 1.498$	0.221 <sup>a</sup>
单侧	78 (83.87)	51 (76.12)	—		
双侧	15 (16.13)	16 (23.88)	—		
病原体分布[例(%)]			—	$\chi^2 = 1.219$	0.270 <sup>a</sup>
肺炎支原体	54 (58.06)	33 (49.25)	—		
肺炎链球菌	39 (41.94)	34 (50.75)	—		

注:“—”:无相关数据;<sup>a</sup>:Pearson  $\chi^2$  检验

PCT、IgA、IgG、IgM、CD4<sup>+</sup> T、CD8<sup>+</sup> T和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T差异均有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.001$ )。普通肺炎组和重症肺炎组患儿NEU、PLT、NLR、ESR、CRP、PCT、IgA、IgG、IgM、CD4<sup>+</sup> T、CD8<sup>+</sup> T和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T差异均有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.001$ )，见表2。

三、普通肺炎组和重症肺炎组患儿治疗前和治疗后不同时间点HBP和IL-6水平

普通肺炎组和重症肺炎组患儿治疗前 ( $t = 19.684$ 、 $P < 0.001$ )、治疗3 d ( $t = 17.632$ 、 $P < 0.001$ )、治疗7 d ( $t = 14.883$ 、 $P < 0.001$ )、治疗14 d ( $t = 6.726$ 、 $P < 0.001$ ) HBP水平差异均有统计学意义；治疗前 ( $t = 11.667$ 、 $P < 0.001$ )、治疗3 d ( $t = 10.454$ 、 $P < 0.001$ )、治疗7 d ( $t = 9.444$ 、 $P < 0.001$ ) 和治疗14 d ( $t = 18.424$ 、 $P < 0.001$ ) IL-6水平差异均有统计学意义，见表3。

四、LP患儿 $\Delta$ HBP和 $\Delta$ IL-6水平分层回归分析

将LP患儿性别、年龄、BMI、发热时间、住院时间、肺叶病变和病原体分布作为自变量，以治疗前与治疗14 d的HBP、IL-6水平差值 $\Delta$ HBP、 $\Delta$ IL-6分别作为因变量进行分层回归分析，探究患儿临床资料对 $\Delta$ HBP和 $\Delta$ IL-6的影响。对于 $\Delta$ HBP，回归模型依次纳入性别、年龄、BMI、肺叶病变和病原体分布变量后，对因变量的解释能力分别

增加53.80%、8.1%、3.3%、1.90%和8.30%，且均有统计学意义 ( $F_{\Delta\text{HBP}} = 25.074$ 、21.935、17.402、14.333、10.577， $P$ 均 $< 0.001$ )，即性别、年龄、BMI、肺叶病变和病原体分布对HBP水平产生显著的正向影响。对于 $\Delta$ IL-6，回归模型依次纳入性别、年龄、BMI、肺叶病变和病原体分布变量后，对因变量的解释能力分别增加58.50%、5.10%、4.30%、14.20%和7.70%，且均有统计学意义 ( $F_{\Delta\text{IL-6}} = 14.512$ 、12.249、11.248、18.218、20.506， $P$ 均 $< 0.001$ )，即性别、年龄、BMI、肺叶病变和病原体分布对IL-6水平产生显著的正向影响。见表4。

五、普通肺炎和重症肺炎患儿HBP与IL-6水平的相关性

Lowess分别分析普通肺炎患儿与重症肺炎患儿血清中HBP水平与IL-6水平之间的曲线关联。HBP水平与IL-6水平选取治疗前的检测值。普通肺炎组中，HBP水平与IL-6水平呈显著线性正相关 ( $r = 0.50$ 、 $P < 0.001$ )，重症肺炎组中，HBP水平与IL-6水平亦呈显著线性正相关 ( $r = 0.53$ 、 $P < 0.001$ )，见图1。

六、HBP和IL-6水平与LP患儿病情的相关性

将LP患儿治疗前HBP和IL-6水平分别纳入Logistic回归模型，逐步排除存在共线性的混杂因素。最终校正WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、

表2 普通肺炎组、重症肺炎组和健康对照组儿童的实验室指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	普通肺炎组 (93例)	重症肺炎组 (67例)	健康对照组 (60例)	$F$ 值	$P$ 值	$t_1$ 值	$P_1$ 值	$t_2$ 值	$P_2$ 值	$t_3$ 值	$P_3$ 值
血常规											
WBC ( $\times 10^9/L$ )	8.79 $\pm$ 3.91	9.58 $\pm$ 3.34	6.88 $\pm$ 2.18	10.899	$< 0.001$	3.451	0.001	5.326	$< 0.001$	1.339	0.183
NEU ( $\times 10^9/L$ )	7.94 $\pm$ 2.46	9.68 $\pm$ 3.08	4.58 $\pm$ 1.67	68.235	$< 0.001$	9.284	$< 0.001$	11.409	$< 0.001$	3.969	$< 0.001$
LYM ( $\times 10^9/L$ )	4.27 $\pm$ 1.85	4.86 $\pm$ 2.19	3.58 $\pm$ 1.44	7.467	$< 0.001$	2.449	0.015	3.843	$< 0.001$	1.842	0.067
PLT ( $\times 10^9/L$ )	289.24 $\pm$ 58.72	328.51 $\pm$ 60.35	257.93 $\pm$ 52.36	24.068	$< 0.001$	3.357	0.001	7.001	$< 0.001$	4.125	$< 0.001$
NLR	1.82 $\pm$ 0.49	2.27 $\pm$ 0.78	1.35 $\pm$ 0.36	41.612	$< 0.001$	6.396	$< 0.001$	8.370	$< 0.001$	4.474	$< 0.001$
ESR (mm/h)	34.26 $\pm$ 9.34	43.28 $\pm$ 11.16	16.26 $\pm$ 3.89	151.070	$< 0.001$	14.144	$< 0.001$	17.804	$< 0.001$	5.551	$< 0.001$
感染性指标											
CRP (mg/L)	32.29 $\pm$ 8.63	38.14 $\pm$ 9.65	7.26 $\pm$ 1.54	283.137	$< 0.001$	22.214	$< 0.001$	24.499	$< 0.001$	4.025	$< 0.001$
PCT ( $\mu\text{g/L}$ )	1.36 $\pm$ 0.32	2.09 $\pm$ 0.45	0.38 $\pm$ 0.08	435.08	$< 0.001$	23.233	$< 0.001$	29.015	$< 0.001$	11.996	$< 0.001$
免疫球蛋白 (g/L)											
IgA	1.23 $\pm$ 0.18	1.48 $\pm$ 0.26	1.07 $\pm$ 0.11	73.047	$< 0.001$	6.177	$< 0.001$	11.336	$< 0.001$	7.188	$< 0.001$
IgG	10.65 $\pm$ 2.56	13.26 $\pm$ 2.71	8.12 $\pm$ 2.02	68.450	$< 0.001$	6.464	$< 0.001$	12.004	$< 0.001$	6.208	$< 0.001$
IgM	1.67 $\pm$ 0.39	1.94 $\pm$ 0.46	1.18 $\pm$ 0.32	59.703	$< 0.001$	8.124	$< 0.001$	10.688	$< 0.001$	4.005	$< 0.001$
T细胞亚群 (%)											
CD4 <sup>+</sup> T	37.22 $\pm$ 6.36	34.11 $\pm$ 5.87	42.53 $\pm$ 6.76	28.519	$< 0.001$	4.919	$< 0.001$	7.513	$< 0.001$	3.151	$< 0.001$
CD8 <sup>+</sup> T	26.97 $\pm$ 5.64	30.76 $\pm$ 6.12	22.39 $\pm$ 5.87	32.398	$< 0.001$	4.826	$< 0.001$	7.844	$< 0.001$	4.046	$< 0.001$
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T	1.30 $\pm$ 0.34	1.07 $\pm$ 0.26	1.56 $\pm$ 0.45	30.491	$< 0.001$	4.060	$< 0.001$	7.609	$< 0.001$	4.463	$< 0.001$

注： $t_1$ 、 $P_1$ ：普通肺炎组 vs. 健康对照组， $t_2$ 、 $P_2$ ：重症肺炎组 vs. 健康对照组， $t_3$ 、 $P_3$ ：普通肺炎组 vs. 重症肺炎组

表 3 普通肺炎组和重症肺炎组患儿治疗前和治疗后不同时间点 HBP 和 IL-6 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	普通肺炎组 (93例)	重症肺炎组 (67例)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
HBP (μg/L)				
治疗前	53.84 ± 9.23	86.51 ± 11.75	19.684	< 0.001
治疗3 d	34.36 ± 7.15	59.42 ± 10.82	17.632	< 0.001
治疗7 d	23.77 ± 5.61	40.92 ± 8.94	14.883	< 0.001
治疗14 d	14.39 ± 4.79	19.77 ± 5.26	6.726	< 0.001
<i>F</i> 值	558.93	592.82		
<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>1</sub> 值	16.090	13.882		
<i>P</i> <sub>1</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>2</sub> 值	26.848	25.275		
<i>P</i> <sub>2</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>3</sub> 值	36.585	42.435		
<i>P</i> <sub>3</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>4</sub> 值	11.237	10.789		
<i>P</i> <sub>4</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>5</sub> 值	22.377	26.977		
<i>P</i> <sub>5</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>6</sub> 值	12.263	16.690		
<i>P</i> <sub>6</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
IL-6 (ng/L)				
治疗前	59.53 ± 11.39	82.77 ± 13.75	11.667	< 0.001
治疗3 d	39.45 ± 10.65	57.87 ± 11.46	10.454	< 0.001
治疗7 d	23.51 ± 8.22	36.91 ± 9.67	9.444	< 0.001
治疗14 d	8.35 ± 2.34	18.72 ± 4.68	18.424	< 0.001
<i>F</i> 值	565.80	467.80		
<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>1</sub> 值	12.418	11.387		
<i>P</i> <sub>1</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>2</sub> 值	24.730	22.331		
<i>P</i> <sub>2</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>3</sub> 值	42.446	36.095		
<i>P</i> <sub>3</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>4</sub> 值	11.426	11.442		
<i>P</i> <sub>4</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>5</sub> 值	27.505	25.888		
<i>P</i> <sub>5</sub> 值	< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>6</sub> 值	17.106	13.859		
<i>P</i> <sub>6</sub> 值	< 0.001	< 0.001		

注: *t*<sub>1</sub>、*P*<sub>1</sub>: 治疗前 vs. 治疗 3 d, *t*<sub>2</sub>、*P*<sub>2</sub>: 治疗前 vs. 治疗 7 d, *t*<sub>3</sub>、*P*<sub>3</sub>: 治疗前 vs. 治疗 14 d, *t*<sub>4</sub>、*P*<sub>4</sub>: 治疗 3 d vs. 治疗 7 d, *t*<sub>5</sub>、*P*<sub>5</sub>: 治疗 3 d vs. 治疗 14 d, *t*<sub>6</sub>、*P*<sub>6</sub>: 治疗 7 d vs. 治疗 14 d

ESR、CRP、PCT、IgA、IgG、IgM、CD4<sup>+</sup> T、CD8<sup>+</sup> T 和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T协变量(模型4)后, HBP水平与LP 严重程度仍存在独立相关性(*OR* = 1.758、95%*CI*: 1.622~1.891、*P* < 0.001)。将HBP转化为二分类 变量后, 与较低HBP水平比较, 较高HBP水平与LP 严重程度存在独立相关性(*OR* = 1.849、95%*CI*: 1.714~1.972、*P* < 0.001)。与HBP最低的五分位数 (*Q*<sub>1</sub>) 组比较, 随着HBP水平逐渐升高(*Q*<sub>2</sub>~*Q*<sub>5</sub>), 相关性效应值分别为(*OR* = 1.645、95%*CI*: 1.514~1.757、*P* < 0.001)、(*OR* = 1.744、95%*CI*: 1.613~1.877、*P* < 0.001)、(*OR* = 1.851、95%*CI*: 1.723~1.983、*P* < 0.001)、(*OR* = 1.867、95%*CI*:

表 4 LP 患儿的一般资料对  $\Delta$ HBP 和  $\Delta$ IL-6 水平分层回归分析

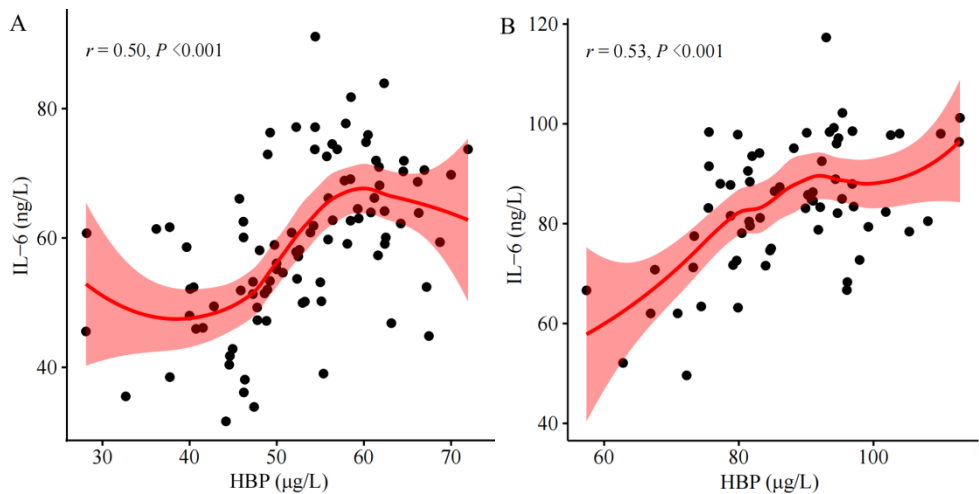
变量	$\beta$ 值	$P$ 值	$F$ 值	$R^2$ 值	Adjusted $R^2$ 值	$\Delta R^2$ 值	$\Delta F$ 值
$\Delta$ HBP							
分层1			25.074	0.538	0.532	0.538	25.074
性别	1.525	< 0.001					
分层2			21.935	0.619	0.609	0.081	16.346
性别	1.347	< 0.001					
年龄	0.870	< 0.001					
分层3			17.402	0.652	0.637	0.033	6.726
性别	1.248	< 0.001					
年龄	0.696	< 0.001					
BMI	0.549	0.003					
分层4			14.333	0.671	0.652	0.019	4.085
性别	1.184	< 0.001					
年龄	0.585	0.001					
BMI	0.447	0.010					
肺叶病变	0.754	< 0.001					
分层5			10.577	0.754	0.718	0.083	5.230
性别	1.092	< 0.001					
年龄	0.517	0.004					
BMI	0.386	0.016					
肺叶病变	0.620	0.001					
病原体分布	0.489	0.006					
$\Delta$ IL-6							
分层1			14.512	0.585	0.579	0.585	14.512
性别	1.632	< 0.001					
分层2			12.249	0.636	0.625	0.051	9.225
性别	1.528	< 0.001					
年龄	0.977	< 0.001					
分层3			11.248	0.679	0.663	0.043	8.128
性别	1.422	< 0.001					
年龄	0.856	< 0.001					
BMI	0.563	0.001					
分层4			18.218	0.821	0.804	0.142	32.310
性别	1.309	< 0.001					
年龄	0.722	< 0.001					
BMI	0.442	0.013					
肺叶病变	0.674	0.005					
分层5			20.506	0.898	0.871	0.077	28.515
性别	1.268	< 0.001					
年龄	0.694	< 0.001					
BMI	0.391	0.016					
肺叶病变	0.606	0.009					
病原体分布	0.713	0.004					

1.729~2.011、 $P < 0.001$ ), 趋势性检验存在统计学意义 ( $t = 13.002$ 、 $P_{趋势} < 0.001$ )。见表5。

同理, 校正一系列混杂因素后(分别对应模型4), IL-6水平与LP严重程度仍存在独立相关性( $OR = 1.207$ 、95% $CI$ : 1.154~1.260、 $P = 0.001$ ); 与IL-6最低的五分位数( $Q_1$ )组比较, 随着IL-6水

平逐渐升高( $Q_2 \sim Q_5$ ), 趋势性检验存在统计学意义( $t = 6.068$ 、 $P_{趋势} < 0.001$ )。见表5。

模型1: 校正WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、ESR; 模型2: 在模型1的基础上, 校正CRP、PCT; 模型3: 在模型2的基础上, 校正IgA、IgG、IgM; 模型4: 在模型3的基础上, 校正



注：A：普通肺炎组；B：重症肺炎组  
图1 普通肺炎组和重症肺炎组患儿HBP水平与IL-6水平的Lowess分析

表5 HBP、IL-6水平与LP严重程度的独立相关性 [OR (95%CI)]

变量	未校正模型	模型1	模型2	模型3	模型4
HBP (μg/L)	1.451 (1.277~1.568)	1.513 (1.344~1.653)	1.566 (1.414~1.692)	1.731 (1.589~1.864)	1.758 (1.622~1.891)
HBP二分类					
低HBP	1	1	1	1	1
高HBP	1.526 (1.350~1.664)	1.617 (1.471~1.722)	1.632 (1.493~1.749)	1.811 (1.672~1.938)	1.849 (1.714~1.972)
HBP五分类数组					
$Q_1$ ( $\leq 48.95$ )	1	1	1	1	1
$Q_2$ (48.96~58.03)	1.378 (1.185~1.493)	1.442 (1.238~1.541)	1.489 (1.291~1.597)	1.607 (1.459~1.713)	1.645 (1.514~1.757)
$Q_3$ (58.04~70.37)	1.437 (1.206~1.529)	1.510 (1.318~1.637)	1.540 (1.397~1.684)	1.719 (1.564~1.855)	1.744 (1.613~1.877)
$Q_4$ (70.38~89.95)	1.508 (1.306~1.622)	1.624 (1.486~1.732)	1.648 (1.529~1.768)	1.813 (1.674~1.949)	1.851 (1.723~1.983)
$Q_5$ ( $\geq 89.96$ )	1.533 (1.378~1.676)	1.620 (1.481~1.728)	1.647 (1.520~1.761)	1.822 (1.689~1.956)	1.867 (1.729~2.011)
t值	23.290	18.034	15.139	14.161	13.002
P值趋势	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
IL-6 (ng/L)	1.166 (1.094~1.199)	1.183 (1.129~1.232)	1.135 (1.072~1.175)	1.170 (1.119~1.226)	1.207 (1.154~1.260)
IL-6二分类					
低IL-6	1	1	1	1	1
高IL-6	1.193 (1.145~1.248)	1.211 (1.161~1.262)	1.167 (1.102~1.212)	1.201 (1.149~1.251)	1.243 (1.202~1.292)
IL-6五分类数组					
$Q_1$ ( $\leq 53.00$ )	1	1	1	1	1
$Q_2$ (53.01~62.91)	1.208 (1.157~1.262)	1.224 (1.177~1.285)	1.189 (1.140~1.237)	1.218 (1.171~1.271)	1.265 (1.210~1.323)
$Q_3$ (62.92~73.70)	1.215 (1.163~1.270)	1.238 (1.200~1.290)	1.194 (1.147~1.249)	1.220 (1.176~1.282)	1.273 (1.230~1.335)
$Q_4$ (73.71~85.14)	1.234 (1.187~1.286)	1.261 (1.208~1.314)	1.203 (1.151~1.259)	1.246 (1.204~1.295)	1.299 (1.259~1.346)
$Q_5$ ( $\geq 85.15$ )	1.259 (1.205~1.306)	1.284 (1.233~1.339)	1.237 (1.194~1.288)	1.269 (1.216~1.325)	1.318 (1.265~1.385)
t值	12.018	9.390	7.250	6.248	6.068
P值趋势	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注：血清 HBP 浓度 < 62.39 μg/L 为低 HBP 水平，血清 HBP 浓度 ≥ 62.39 μg/L 为高 GM 水平。血清 IL-6 浓度 < 58.42 ng/L 为低 IL-6 水平，血清 IL-6 浓度 ≥ 58.42 ng/L 为高 IL-6 水平

CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T。

*E*值法对HBP和IL-6水平进行敏感性分析。根据计算公式 $E = RR + \sqrt{RR \times (RR - 1)}$ ，其中 $RR = \sqrt{OR}$ ，得出 $E_{HBP} = 1.701$ ，其95%*CI*下限为1.513， $E_{IL-6} = 1.273$ ，其95%*CI*下限为1.265。即混杂因素的风险值分别达到1.701和1.273（*E*值下限分别为1.513和1.265）时，HBP和IL-6水平与LP病

情的相关性趋于无效。

七、感染不同病原体的普通肺炎组和重症肺炎组患儿HBP和IL-6水平变化

普通肺炎组和重症肺炎组患儿治疗前，治疗3 d、7 d和14 d后各组肺炎支原体和肺炎链球菌感染儿童HBP和IL-6水平差异均有统计学意义（*P*均<0.001），见表6。

表 6 感染不同病原体的普通肺炎组和重症肺炎组患儿治疗前和治疗后不同时间点 HBP 和 IL-6 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	普通肺炎组（93例）				重症肺炎组（67例）			
	肺炎支原体 （54例）	肺炎链球菌 （39例）	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	肺炎支原体 （33例）	肺炎链球菌 （34例）	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
HBP（μg/L）								
治疗前	42.93 ± 7.25	68.94 ± 8.22	16.137	< 0.001	74.87 ± 9.75	97.81 ± 10.04	9.484	< 0.001
治疗3 d	23.45 ± 6.20	49.46 ± 6.28	19.856	< 0.001	45.87 ± 8.82	72.57 ± 9.77	11.730	< 0.001
治疗7 d	17.92 ± 5.02	31.86 ± 5.16	13.061	< 0.001	26.19 ± 4.94	55.22 ± 6.50	20.536	< 0.001
治疗14 d	9.58 ± 2.79	21.05 ± 3.54	17.465	< 0.001	12.24 ± 3.88	27.08 ± 4.31	14.798	< 0.001
<i>F</i> 值	349.833	469.751			458.321	468.000		
<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>1</sub> 值	15.006	11.760			12.671	10.506		
<i>P</i> <sub>1</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>2</sub> 值	20.841	23.859			25.585	20.764		
<i>P</i> <sub>2</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>3</sub> 值	31.548	33.416			34.286	37.747		
<i>P</i> <sub>3</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>4</sub> 值	5.094	13.523			11.183	8.621		
<i>P</i> <sub>4</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>5</sub> 值	14.991	24.611			20.049	24.840		
<i>P</i> <sub>5</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>6</sub> 值	10.671	10.788			12.757	21.039		
<i>P</i> <sub>6</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
IL-6（ng/L）								
治疗前	51.52 ± 8.39	59.53 ± 9.25	4.352	< 0.001	70.88 ± 10.75	94.31 ± 11.28	8.699	< 0.001
治疗3 d	32.15 ± 7.64	49.55 ± 8.22	10.498	< 0.001	43.68 ± 8.79	71.65 ± 10.25	11.974	< 0.001
治疗7 d	16.17 ± 6.14	33.68 ± 6.37	13.360	< 0.001	25.33 ± 8.86	48.14 ± 9.45	10.186	< 0.001
治疗14 d	5.49 ± 1.22	12.30 ± 2.09	19.755	< 0.001	11.43 ± 2.37	25.80 ± 3.96	17.955	< 0.001
<i>F</i> 值	516.986	334.393			314.535	352.575		
<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>1</sub> 值	12.544	5.037			11.252	8.669		
<i>P</i> <sub>1</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>2</sub> 值	24.986	14.374			18.783	18.295		
<i>P</i> <sub>2</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>3</sub> 值	39.896	31.103			31.024	33.415		
<i>P</i> <sub>3</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>4</sub> 值	11.981	9.530			8.446	9.833		
<i>P</i> <sub>4</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>5</sub> 值	25.322	24.427			20.350	24.330		
<i>P</i> <sub>5</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		
<i>t</i> <sub>6</sub> 值	12.537	19.916			8.706	12.713		
<i>P</i> <sub>6</sub> 值	< 0.001	< 0.001			< 0.001	< 0.001		

注：*t*<sub>1</sub>、*P*<sub>1</sub>：治疗前 vs. 治疗 3 d，*t*<sub>2</sub>、*P*<sub>2</sub>：治疗前 vs. 治疗 7 d，*t*<sub>3</sub>、*P*<sub>3</sub>：治疗前 vs. 治疗 14 d，*t*<sub>4</sub>、*P*<sub>4</sub>：治疗 3 d vs. 治疗 7 d，*t*<sub>5</sub>、*P*<sub>5</sub>：治疗 3 d vs. 治疗 14 d，*t*<sub>6</sub>、*P*<sub>6</sub>：治疗 7 d vs. 治疗 14 d

八、HBP和IL-6水平对LP病情的诊断效能

将LP患儿治疗前的HBP、IL-6水平进行二元Logistic回归分析,通过预测概率值评估HBP、IL-6及其联合诊断LP病情严重程度的价值。联合诊断较HBP、IL-6单独诊断的灵敏度、特异度和准确度均提高,见表7。

绘制ROC曲线评估HBP、IL-6水平及二者联合诊断LP病情的诊断效能,AUC值依次为0.951(95%CI: 0.922~0.980、 $P < 0.001$ )、0.916(95%CI: 0.872~0.961、 $P < 0.001$ )和0.991(95%CI: 0.980~0.999、 $P < 0.001$ ),联合诊断较单一指标诊断有较高的诊断效能( $AUC_{HBP+IL-6}$  vs.  $AUC_{HBP}$ :  $Z = 2.519$ 、 $P = 0.012$ ;  $AUC_{HBP+IL-6}$  vs.  $AUC_{IL-6}$ :  $Z = 2.883$ 、 $P = 0.004$ )。

表7 HBP、IL-6水平及其二者联合诊断LP病情的价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	约登指数	似然比(%)		预测值(%)	
					阳性	阴性	阳性	阴性
HBP	89.55	93.55	91.88	0.83	13.88	11.17	90.91	92.55
IL-6	80.60	88.17	85.00	0.69	6.81	22.01	83.08	86.32
HBP+IL-6	94.03	97.85	96.25	0.92	43.72	6.10	96.92	95.79

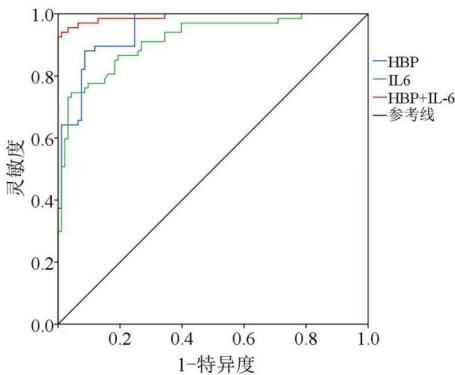


图2 HBP、IL-6及其联合诊断LP病情的ROC曲线

九、HBP、IL-6水平与LP病情的剂量-反应关系

RCS模型分析治疗前的HBP、IL-6水平与LP病情关联强度的剂量-反应关系。参考点分别为62.39  $\mu\text{g/L}$ 和58.42  $\text{ng/L}$ , HBP、IL-6水平与LP病情的关联强度均呈线性剂量-反应关系( $P_{\text{非线性}} = 0.331$ 、 $P_{\text{非线性}} = 0.544$ ),见图3。

十、HBP、IL-6水平与LP病情的决策曲线分析  
对HBP、IL-6水平与LP病情模型行临床决策曲线分析。在阈概率为0.1~0.9, HBP、IL-6水平预测模型的决策曲线均高于全干预曲线和全不干预曲线,即预测模型的净收益更高。说明通过使用预测模型识别相应风险人群并对其进行临床干预能获得更好的临床收益,见图4。

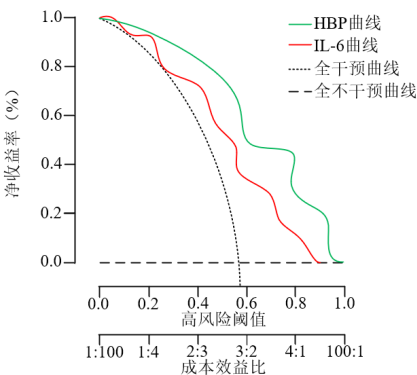
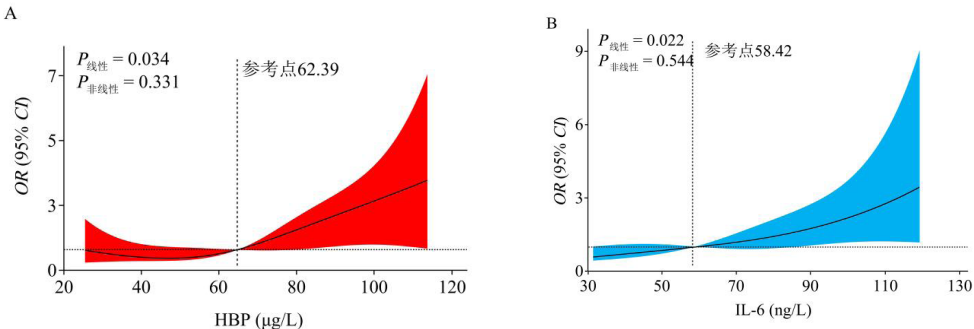


图4 LP患儿病情预测模型的决策曲线



注: A: HBP与LP病情严重程度关联强度的剂量-反应关系; B: IL-6与LP病情严重程度关联强度的剂量-反应关系

图3 基于RCS回归模型分析HBP、IL-6水平与LP病情关联强度的剂量-反应关系

## 讨 论

HBP主要由中性粒细胞在感染或炎症时释放,能够激活单核/巨噬细胞,释放炎症相关因子,其水平升高反映机体内炎症反应的活跃程度<sup>[16]</sup>。IL-6则是一种促炎细胞因子,由单核/巨噬细胞产生,广泛参与免疫调节和炎症反应,其水平升高提示了机体内存在强烈的免疫应答<sup>[17-18]</sup>。本研究发现,LP患儿HBP与IL-6水平均显著升高,且随着病情加重,其水平也呈现上升趋势,与既往研究相一致<sup>[11, 19-22]</sup>。为进一步分析HBP和IL-6作为炎症标志物在评估LP患儿病情中的重要作用,本研究采用了多个分析模型。Lowess分析结果发现,HBP与IL-6水平在普通/重症肺炎中均呈显著线性正相关,提示HBP与IL-6间存在协同作用,为HBP与IL-6联合评估病情提供了理论依据。Logistic回归分析发现,HBP与IL-6是LP的独立危险因素,表明在评估病情时,HBP和IL-6水平的变化能够独立于其他混杂因素,为临床判断疾病进展及严重程度提供重要依据。临床通过监测HBP和IL-6水平的变化,可以更为精准地评估患者病情。

本研究亚组分析发现支原体感染与肺炎链球菌感染导致的HBP与IL-6水平变化存在差异,肺炎链球菌感染的LP患儿同时时间点HBP与IL-6水平更高,且趋势与病情严重程度相一致。这一结果表明监测患儿体内HBP与IL-6水平变化,可以判断患儿感染的病原体与病情。通过诊断病情ROC曲线分析发现,HBP和IL-6联合诊断对LP病情评估具有更高的诊断效能,联合诊断的灵敏度、特异度和准确度均高于单一诊断,联合诊断在临床应用中具有较高的可靠性。既往研究表明<sup>[21, 23]</sup>,HBP不仅可用于感染的诊断,也可用于预测感染性疾病的严重程度及发展趋势,其灵敏度优于血常规指标。另有研究表明<sup>[24]</sup>,HBP水平作为肺部是否存在细菌感染的检测指标,是肺部损伤程度的重要预测因素。此外,还有研究表明<sup>[25-27]</sup>,HBP联合IL-6对重症肺炎合并脓毒症患者的预后以及对细菌性肺炎的早期诊断和鉴别均具有较高的预测价值,动态监测IL-6、HBP水平变化有助于提高对重症肺炎的救治水平。最后,本研究通过RCS模型与决策曲线分析发现,HBP和IL-6水平升高,病情严重程度风险相应增加,且模型具有较高的临床实用价值。这一发现为临床根据HBP和IL-6水平调整治疗方案、评估疗效及预测预后提供了理论

依据。

本研究仍存在局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量相对有限,可能存在一定的选择偏倚。未来研究需扩大样本量,纳入多中心数据,以提高研究结果的代表性和可靠性。其次,本研究主要关注HBP和IL-6两个生物标志物,而LP发病机制复杂多样,涉及多种生物标志物和免疫细胞。未来研究应进一步探讨其他相关生物标志物和免疫细胞在LP中的作用及其与HBP和IL-6的相互作用。最后,本研究主要关注了HBP和IL-6在儿童LP病情评估中的应用价值,而对其在疾病治疗中的潜在作用,以及对疾病预后和转归的影响尚需进一步探讨。

综上,本研究揭示了HBP与IL-6在儿童LP中的动态变化及其与病情间的相关性,为临床评估病情、预测疾病进展及制定个性化治疗方案提供了新的视角。未来需更多研究来深入探讨这些生物标志物的临床应用价值及其与疾病发生、发展的关系。

## 参 考 文 献

- [1] Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(3): 1129-1136.
- [2] 王爽, 王雪峰, 李娜, 等. 1 788例社区获得性肺炎非细菌性病原体分布特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(6): 633-638.
- [3] 任玉梅, 张霞, 高敏, 等. 宣白承气汤合麻杏石甘汤加减治疗儿童大叶性肺炎的效果及对链球菌感染的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2957-2959.
- [4] 尤士军, 梁雪, 王春莲, 等. 人参五味子汤加减对肺炎支原体感染致大叶性肺炎(肺脾气虚证)患儿的疗效及炎症指标的影响[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(24): 3281-3285.
- [5] Zhang F, Qin S, Xia F, et al. Case report: Streptococcus pneumoniae pneumonia characterized by diffuse centrilobular nodules in both lungs[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 9: 1007160.
- [6] 马东波. 阿奇霉素治疗儿童肺炎支原体感染支气管肺炎与大叶性肺炎的临床特征以及预后比较[J]. 中国药物与临床, 2024, 24(5): 306-309.
- [7] Zheng Y, Mao G, Dai H, et al. Early predictors of delayed radiographic resolution of lobar pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae in children: a retrospective study in China[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 414.
- [8] 田继萍, 吴明赴, 孟令玲. 呈大叶性肺炎改变的儿童肺炎支原体肺炎的影响因素及列线图预测模型构建与验证[J]. 安徽医药, 2024, 28(4): 718-722.
- [9] Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1255533.
- [10] Zhao J, Li Y, Zhang W. The clinical significance of IL-6s and IL-27s in Bronchoalveolar lavage fluids from children with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 331.
- [11] 李革, 余怡如, 陈放, 等. NLR, 25-(OH)D3, IL-6, PCT与重症肺炎支原体肺炎患儿免疫功能和预后不良的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(3): 461-465, 528.
- [12] 刘晓燕, 张小佛, 李嘉, 等. 肝素结合蛋白对儿童重症腺病毒肺炎的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(9): 1014-1019.

- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 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.
- [14] 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.
- [15] 王晓川, 邓继岩, 申昆玲, 等. 中国儿童肺炎链球菌性疾病诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(7): 485-505.
- [16] 张湘湘, 孙礼宾. 探讨肝素结合蛋白、乳酸脱氢酶与肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的相关性[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1970-1976.
- [17] 师玉霞, 张莹莹, 王妍, 等. 外周血miR-23a, IL-6与FeNO对儿童肺炎支原体感染伴气道高反应的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16): 2520-2523.
- [18] 周仁希, 林晓伟, 周俊, 等. CRP与IL-6联合检测对儿童重症肺炎支原体肺炎的预测价值研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(16): 1968-1970.
- [19] 袁雪梅, 韩小琴, 韦梅, 等. 早期肝素结合蛋白联合降钙素原对重症肺炎患者的预后评估价值[J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(8): 553-556.
- [20] 邓龙, 王冉, 赵文俊, 等. 肝素结合蛋白对社区获得性肺炎诊断价值及预后评估[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(5): 600-602, 607.
- [21] 雷颖, 宋水江, 汪涛, 等. HBP, IGF, PCT水平在脑梗死并发医院获得性肺炎诊断和病情评价中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(18): 2777-2780.
- [22] 马郡, 杨旭峰. 血浆降钙素原、肝素结合蛋白和白细胞介素-6对重症肺炎进展早期预判的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(S01): 85-88.
- [23] 黄远东, 何家富, 曾宪升, 等. 血清肝素结合蛋白和正五聚蛋白-3水平与慢性阻塞性肺疾病合并肺炎的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(3): 229-234.
- [24] 康晓红, 颜海鹏, 卢秀兰. 支气管肺泡灌洗液肝素结合蛋白水平对儿童重症肺炎的评价作用[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(2): 104-108.
- [25] 邵丽娇, 王鑫, 闫丽静, 等. 肝素结合蛋白联合炎性细胞因子在重症肺炎合并脓毒症患者预后评估中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(5): 813-817, 854.
- [26] 毕惠娟, 沈继录, 方文浩, 等. 肺泡灌洗液肝素结合蛋白在细菌性肺炎诊断与鉴别诊断中的临床价值[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(2): 116-120.
- [27] 赵媛, 刘晶, 宁欣. 动态监测老年重症肺炎患者IL-6, HBP, CRP水平对并发脓毒症的预测价值[J]. 河北医药, 2023, 45(11): 1628-1631, 1636.

(收稿日期: 2024-11-27)

(本文编辑: 孙荣华)

李沛, 张海龙, 茅佳洋, 等. 肝素结合蛋白与白细胞介素-6水平在儿童大叶性肺炎中的动态变化及其与病情的相关性 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2025, 19(2): 84-95.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915  
中华医学会