

不同年龄难治性肺炎支原体肺炎患儿高迁移率族蛋白B1水平差异及对转归的预测价值

管豪¹ 李小容² 张瑶¹ 任明针¹

【摘要】目的 探究高迁移率族蛋白B1 (HMGB1) 水平在不同年龄难治性肺炎支原体肺炎 (RMPP) 患儿的差异及其对转归的预测价值。**方法** 回顾性分析2023年2月至2024年3月岳池县人民医院收治的132例RMPP患儿为研究对象, 根据患儿年龄分为婴幼儿组 (≤ 3 岁、38例)、学龄前组 (3~6岁、48例) 和学龄期组 (≥ 6 岁、46例)。比较不同年龄段患儿性别、体质指数 (BMI) 以及发热、喘息、气促、湿啰音、哮鸣音、咯痰、咳嗽和皮损占比; 采用多元线性回归分析不同年龄RMPP患儿HMGB1与肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、免疫球蛋白A (IgA)、免疫球蛋白G (IgG)、免疫球蛋白M (IgM)、CD3⁺ T、CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺/CD8⁺ T的相关性; 根据不同转归将入组RMPP患儿分为好转组 (101例) 和恶化组 (31例), 采用多因素Logistics回归分析RMPP患儿预后的影响因素; 采用Cox比例风险模型分析HMGB1与年龄对RMPP患儿预后的协同作用; 应用限制性立方样条模型 (RCS) 分析HMGB1水平与RMPP患儿病情恶化风险的剂量-反应关系。**结果** 婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿发热 ($\chi^2 = 20.696$ 、 $P < 0.001$)、喘息 ($\chi^2 = 17.109$ 、 $P < 0.001$)、气促 ($\chi^2 = 20.213$ 、 $P < 0.001$)、湿啰音 ($\chi^2 = 11.305$ 、 $P = 0.004$)、哮鸣音 ($\chi^2 = 19.072$ 、 $P < 0.001$)、咯痰 ($\chi^2 = 21.414$ 、 $P < 0.001$)、ESR ($F = 30.461$ 、 $P < 0.001$)、NE ($F = 9.848$ 、 $P < 0.001$)、PCT ($F = 62.067$ 、 $P < 0.001$)、CRP ($F = 12.372$ 、 $P < 0.001$)、HMGB1 ($F = 29.395$ 、 $P < 0.001$)、TNF- α ($F = 44.713$ 、 $P < 0.001$)、IL-6 ($F = 3.206$ 、 $P = 0.044$)、IL-8 ($F = 22.069$ 、 $P < 0.001$)、IgA ($F = 71.892$ 、 $P < 0.001$)、IgG ($F = 4.142$ 、 $P = 0.018$)、IgM ($F = 17.033$ 、 $P < 0.001$)、CD3⁺ T ($F = 22.663$ 、 $P < 0.001$)、CD4⁺ T ($F = 10.431$ 、 $P < 0.001$)、CD8⁺ T ($F = 5.878$ 、 $P = 0.004$) 以及CD4⁺/CD8⁺ T ($F = 13.238$ 、 $P < 0.001$) 差异具有统计学意义。多元线性回归结果显示, 婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿中, CD3⁺ T、CD4⁺ T和CD4⁺/CD8⁺ T均与HMGB1水平呈负相关, TNF- α 、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM和CD8⁺ T均与HMGB1水平呈正相关。多因素Logistic回归分析显示, TNF- α ($OR = 1.242$ 、95%CI: 1.31.182~2.307、 $P = 0.048$)、IL-6 ($OR = 5.766$ 、95%CI: 1.308~10.312、 $P = 0.035$)、IL-8 ($OR = 2.445$ 、95%CI: 1.166~5.156、 $P = 0.040$)、IgA ($OR = 2.782$ 、95%CI: 1.389~9.332、 $P = 0.009$)、IgG ($OR = 9.186$ 、95%CI: 1.224~13.264、 $P = 0.020$)、IgM ($OR = 3.354$ 、95%CI: 1.179~6.196、 $P = 0.037$)、CD3⁺ T ($OR = 2.807$ 、95%CI: 1.193~5.294、 $P = 0.026$)、CD4⁺/CD8⁺ T ($OR = 1.421$ 、95%CI: 1.204~5.245、 $P = 0.042$) 和HMGB1 ($OR = 4.628$ 、95%CI: 1.318~6.141、 $P = 0.003$) 均为影响RMPP患儿预后的独立危险因素。HMGB1 > 86 ng/ml和年龄 ≥ 6 岁两因素共同存在时 ($OR = 2.746$ 、95%CI: 1.396~4.462、 $P = 0.013$), RMPP患儿恶化风险更高; RCS模型分析显示, 无论是是否校正混杂因素, HMGB1与不同年龄RMPP患儿病情恶化均呈非线性正相关 (调整前 $P_{\text{非线性}} = 0.034$ 、0.046、0.069; 调整后 $P_{\text{非线性}} = 0.053$ 、0.067、0.084)。**结论** HMGB1水平在不同年龄RMPP患儿中差异显著, 且与TNF- α 、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD8⁺ T呈正相关, 与CD3⁺ T、CD4⁺ T和CD4⁺/CD8⁺ T呈负相关; HMGB1水平与RMPP患儿疾病恶化风险呈正相关, 对转归具有一定预测价值。

【关键词】 高迁移率族蛋白B1; 难治性肺炎支原体肺炎; 转归; 预测价值

Difference of high mobility group protein B1 levels in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia of different ages and predictive value for prognosis

Guan Hao¹, Li Xiaorong², Zhang Yao¹, Ren Mingzhen¹. ¹Department of Pediatrics, The People's Hospital of Yuechi County, Yuechi 638300, China; ²Department of Pediatrics, Guang'an People's Hospital, Guang'an 638000, China

Corresponding author: Guan Hao, Email: GuanH_8010@163.com

【Abstract】Objective To investigate the differences of high mobility group protein B1 (HMGB1) level among children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (RMPP) of different ages and its predictive value for prognosis. **Methods** A retrospective analysis was carried out on 132 children with RMPP admitted to Yuechi County People's Hospital from February 2023 to March 2024. According to the age, children were divided into infant group (≤ 3 years old, 38 cases), preschool group (3-6 years old, 48 cases) and school-age group (≥ 6 years old, 46 cases). The proportions of gender, body mass index (BMI), as well as fever, wheezing, shortness of breath, moist rales, wheezing sounds, expectoration, cough and skin lesions among children of different age groups were compared, respectively. The correlations between HMGB1 and tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), CD3⁺ T, CD4⁺ T, CD8⁺ T and CD4⁺/CD8⁺ T of different ages children were analyzed by multiple linear regression. According to different outcomes, the enrolled children were divided into improved group (101 cases) and deteriorated group (31 cases). The influencing factors for the prognosis of children with RMPP were screened by multivariate Logistic regression analysis. The synergistic effect of HMGB1 and age on the prognosis of children with RMPP were analyzed by Cox proportional hazards model. The dose-response relationship between HMGB1 levels and the risk of disease deterioration of children with RMPP were analyzed by restricted cubic spline model (RCS). **Results** Among RMPP children in infant group, preschool group and school-age group, cases with fever ($\chi^2 = 20.696$, $P < 0.001$), wheezing ($\chi^2 = 17.109$, $P < 0.001$), shortness of breath ($\chi^2 = 20.213$, $P < 0.001$), moist rales ($\chi^2 = 11.305$, $P = 0.004$), wheezing sounds ($\chi^2 = 19.072$, $P < 0.001$), expectoration ($\chi^2 = 21.414$, $P < 0.001$), and levels of ESR ($F = 30.461$, $P < 0.001$), NE ($F = 9.848$, $P < 0.001$), PCT ($F = 62.067$, $P < 0.001$), CRP ($F = 12.372$, $P < 0.001$), HMGB1 ($F = 29.395$, $P < 0.001$), TNF- α ($F = 44.713$, $P < 0.001$), IL-6 ($F = 3.206$, $P = 0.044$), IL-8 ($F = 22.069$, $P < 0.001$), IgA ($F = 71.892$, $P < 0.001$), IgG ($F = 4.142$, $P = 0.018$), IgM ($F = 17.033$, $P < 0.001$), CD3⁺ T cells ($F = 22.663$, $P < 0.001$), CD4⁺ T cells ($F = 10.431$, $P < 0.001$), CD8⁺ T cells ($F = 5.878$, $P = 0.004$), and CD4⁺/CD8⁺ T ($F = 13.238$, $P < 0.001$) were all significantly different. Multiple linear regression showed that among RMPP children of the infant group, preschool group and school-age group, CD3⁺ T, CD4⁺ T and CD4⁺/CD8⁺ T were negatively correlated with the level of HMGB1, while TNF- α , IL-6, IL-8, IgA, IgG, IgM and CD8⁺ T were positively correlated with the level of HMGB1. Multivariate Logistic regression analysis showed that TNF- α ($OR = 1.242$, 95%CI: 1.182-2.307, $P = 0.048$), IL-6 ($OR = 5.766$, 95%CI: 1.308-10.312, $P = 0.035$), IL-8 ($OR = 2.445$, 95%CI: 1.166-5.156, $P = 0.040$), IgA ($OR = 2.782$, 95%CI: 1.389-9.332, $P = 0.009$), IgG ($OR = 9.186$, 95%CI: 1.224-13.264, $P = 0.020$), IgM ($OR = 3.354$, 95%CI: 1.179-6.196, $P = 0.037$), CD3⁺ T ($OR = 2.807$, 95%CI: 1.193-5.294, $P = 0.026$), CD4⁺/CD8⁺ T ($OR = 1.421$, 95%CI: 1.204-5.245, $P = 0.042$) and HMGB1 ($OR = 4.628$, 95%CI: 1.318-6.141, $P = 0.003$) were all independent risk factors influencing the prognosis of children with RMPP. When HMGB1 > 86 ng/ml and age ≥ 6 years coexisted ($OR = 2.746$, 95%CI: 1.396-4.462, $P = 0.013$), the risk of disease deterioration among children with RMPP was higher. RCS model analysis showed that regardless of whether confounding factors were adjusted, there was a non-linear positively correlation between HMGB1 and the deterioration of RMPP in children of different age groups (before adjustment: $P_{\text{non-linearity}} = 0.034$, 0.046, 0.069; after adjustment: $P_{\text{non-linearity}} = 0.053$, 0.067, 0.084). **Conclusions** HMGB1 level show significant differences among children with RMPP of different ages. Moreover, HMGB1 level was positively correlated with TNF- α , IL-6, IL-8, IgA, IgG, IgM and CD8⁺ T. On the other hand, HMGB1 level was negatively correlated with CD3⁺ T, CD4⁺ T and CD4⁺/CD8⁺ T. HMGB1 level was positively correlated with the risk of disease deterioration of children with RMPP and had a certain predictive value for the outcome.

【Key words】 High mobility group protein B1; Difficult to treat mycoplasma pneumoniae pneumonia; Prognosis; Predictive value

肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 作为一种重要的儿童社区获得性肺炎, 由肺炎支原体 (Mycoplasma pneumoniae, MP) 感染所致, 为自限性疾病^[1-2]。虽然多数MPP患儿预后良好, 但仍有部分患儿在接受规范治疗后, 持续出现发热, 且临床表现及肺部影像学特征呈现恶化趋势, 这些症状可能预示着疾病将发展为难治性肺炎支原体肺炎 (refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)^[3-4]。RMPP患儿通常伴有胸膜增厚和胸腔积液等症状, 严重者会导致支气管扩张和肺不张, 存在致死风险^[5]。因此, 准确和及早评估RMPP患儿病情, 预测预后风险, 对指导治疗和降低不良临床转归事件的发生率至关重要。导致RMPP的因素众多, 涵盖了大环内酯类药物的耐药性、病原微生物的侵袭、免疫系统功能的失调以及炎症反应的过度激活, 其中, 免疫及炎症反应的过度活跃在RMPP病理机制中扮演着核心角色^[6-7]。高迁移率族蛋白B1 (high mobility group protein 1, HMGB1) 作为一种由巨噬细胞及多种炎症细胞释放的分泌型细胞因子, 在炎症反应网络中占据重要位置, HMGB1在炎症细胞活化后释放, 在机体感染状态下其水平显著上升^[8]。HMGB1能够激发免疫细胞的活性, 诱导产生包括白细胞介素 (interleukin, IL) 在内的多种促炎介质, 进一步参与上皮细胞屏障损害及器官功能受损等病理过程^[9]。有研究显示^[10], 与普通MPP患儿相比, RMPP患儿血清HMGB1水平升高程度更为显著, 提示HMGB1介导的炎症反应过度激活与RMPP的发生及病情演进密切相关。然而, 关于HMGB1水平在不同年龄段RMPP患儿中差异的研究尚少。不同年龄RMPP患儿生理和免疫功能等均存在差异, 因此HMGB1水平及其对转归的影响也可能不同, 故本研究旨在探讨HMGB1水平在不同年龄RMPP患儿的差异, 并分析其与病情转归的相关性, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析2023年2月至2024年3月岳池县人民医院儿科收治的132例RMPP患儿的临床资料, 其中男性患儿73例, 女性患儿59例; 平均年龄 (6.12 ± 3.42) 岁。

纳入标准: ①入组患儿年龄1~12岁; ②符合

RMPP临床诊断标准^[11]; ③初次确诊, 入院前未进行相关治疗。排除标准: ①合并心、肝、肾功能异常; ②合并严重基础疾病或遗传代谢疾病等; ③先天性免疫功能缺陷; ④合并其他呼吸系统疾病; ⑤合并其他病原菌感染; ⑥临床资料不完整。

本研究通过岳池县人民医院医学伦理委员会审批 (审批号: 20221123)。

二、RMPP患儿预后评估与分组

1. 预后评估: 遵循《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[12]中关于病情转归的界定标准:

①病情好转: 治疗后患者胸部影像学感染区域缩小幅度 > 50%, 临床表现呈现明显好转或完全消失的趋势; ②病情恶化: 治疗后患者胸部影像学感染区域未出现预期中的缩小趋势, 甚至有扩大迹象; 临床表现保持持续状态, 或出现休克等严重并发症, 或病情已扩展至肺部以外的器官系统。

2. 分组: 参照文献^[13]将132例RMPP患儿根据年龄分为婴幼儿组 (≤ 3岁)、学龄前组 (3~6岁) 和学龄期组 (≥ 6岁), 分别为38例、48例和46例; 入院治疗后根据临床转归分为好转组和恶化组, 分别为101例和31例。

三、治疗方法

所有患儿采用常规治疗方案, 给予注射用乳酸糖红霉素 (规格: 0.25 g, 湖北科伦制药有限公司) 静脉滴注, 10 mg/kg、1次/d; 同时联合阿奇霉素注射液 (规格: 2 ml: 0.25 g, 湖北潜江制药股份有限公司) 治疗, 剂量为10 mg/kg、1次/d, 治疗5 d后更换为口服阿奇霉素片 (规格: 0.25 g, 深圳海王药业有限公司), 首日服药剂量为10 mg/kg、1次/d, 自第2天开始将剂量调整为5 mg/kg、1次/d, 连续2周。

四、临床资料收集和实验室指标检测

收集所有患儿年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、是否发热等资料。于治疗后1 d清晨空腹抽取所有入组患儿静脉血5 ml, 3 500 r/min离心15 min (离心半径r = 10 cm), 分离血清, -20 °C保存备用。

实验室指标检测: ①应用全自动血细胞分析仪检测白细胞 (white blood cell count, WBC) 计数、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板 (platelet, PLT) 计数、中性粒细胞 (neutrophil count, NE) 计数、白蛋白 (albumin, ALB); ②应用全自动血沉分析仪检测红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation

rate, ESR); ③应用酶联免疫吸附法检测降钙素原(procalcitonin, PCT)、HMGB1、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH); ④应用流式细胞仪检测免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin-G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin-M, IgM)与T淋巴细胞(CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T)水平,并计算CD4⁺/CD8⁺T。

五、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料中年龄、BMI、WBC、Hb、ESR、PLT、NE、PCT、LDH、CRP、ALB、HMGB1、TNF- α 、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T和CD4⁺/CD8⁺T均呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用方差分析,整体比较后两两比较采用LSD- t 检验。计数资料性别、发热、喘息、气促、湿啰音、哮鸣音、咯痰、咳嗽和皮损以[例(%)]表示,组间比较采用卡方检验。采用多元线性回归分析不同年龄患儿HMGB1与TNF- α 、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T、CD4⁺/CD8⁺T的相关性;采用多因素Logistics逐步向前法回归分析影响RMPP患儿预后的因素,对模型用拟合优度检验(Hosmer-Lemeshow),以 $P > 0.05$ 提示拟合优度良好。采用共线性检验诊断各变量之间的独立性;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),采用曲线下面积(area under curve, AUC)评估模型诊断效能。Cox比例风险模型调整混杂变量后,分析HMGB1与年龄间的交互作用;应用限制性立方样条模型(restricted cubic splines, RCS)分析HMGB1水平与RMPP患儿病情恶化风险的剂量-反应关系。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿的基线资料

婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿基线资料中是否发热($\chi^2 = 20.696$, $P < 0.001$)、

喘息($\chi^2 = 17.109$, $P < 0.001$)、气促($\chi^2 = 20.213$, $P < 0.001$)、湿啰音($\chi^2 = 11.305$, $P = 0.004$)、哮鸣音($\chi^2 = 19.072$, $P < 0.001$)以及咯痰比例($\chi^2 = 21.414$, $P < 0.001$)差异具有统计学意义,见表1。

二、婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿的实验室指标

婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿ESR($F = 30.461$, $P < 0.001$)、NE($F = 9.848$, $P < 0.001$)、PCT($F = 62.067$, $P < 0.001$)、CRP($F = 12.372$, $P < 0.001$)、HMGB1($F = 29.395$, $P < 0.001$)、TNF- α ($F = 44.713$, $P < 0.001$)、IL-6($F = 3.206$, $P = 0.044$)、IL-8($F = 22.069$, $P < 0.001$)、IgA($F = 71.892$, $P < 0.001$)、IgG($F = 4.142$, $P = 0.018$)、IgM($F = 17.033$, $P < 0.001$)、CD3⁺T($F = 22.663$, $P < 0.001$)、CD4⁺T($F = 10.431$, $P < 0.001$)、CD8⁺T($F = 5.878$, $P = 0.004$)和CD4⁺/CD8⁺T($F = 13.238$, $P < 0.001$)差异均具有统计学意义,见表2。

三、婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿HMGB1与免疫指标的多元线性分析

婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿中CD3⁺T、CD4⁺T、CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞水平与HMGB1水平均呈负相关,TNF- α 、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM和CD8⁺T淋巴细胞水平均与HMGB1水平呈正相关,见表3。

四、好转组和恶化组RMPP患儿的临床资料

好转组RMPP患儿年龄($t = 10.642$, $P < 0.001$)、发热($\chi^2 = 12.085$, $P = 0.001$)、ESR($t = 4.658$, $P < 0.001$)、NE($t = 2.524$, $P = 0.013$)、PCT($t = 4.827$, $P < 0.001$)、CRP($t = 3.696$, $P < 0.001$)、HMGB1($t = 3.884$, $P < 0.001$)、TNF- α ($t = 6.891$, $P < 0.001$)、IL-6($t = 2.218$, $P = 0.028$)、IL-8($t = 4.261$, $P < 0.001$)、IgA($t = 4.446$, $P < 0.001$)、IgG($t = 2.896$, $P = 0.004$)、IgM($t = 3.686$, $P < 0.001$)以及CD8⁺T($t = 10.642$, $P < 0.001$)均显著低于恶化组RMPP患儿;而伴咯痰($\chi^2 = 8.199$, $P < 0.001$)、CD3⁺T($t = 3.816$, $P < 0.001$)、CD4⁺T($t = 3.255$, $P = 0.001$)以及CD4⁺/CD8⁺T($t = 3.502$, $P = 0.001$)水平均显著高于恶化组RMPP患儿,差异均有统计学意义,见表4。

五、影响RMPP患儿预后的多因素Logistic回归分析

表1 婴幼儿组、学龄前组和学龄期组 RMPP 患儿的基线资料

基线资料	婴幼儿组 (38例)	学龄前组 (48例)	学龄期组 (46例)	统计量	P值
性别 [例 (%)]				$\chi^2=0.361$	0.835 ^a
男	21 (55.26)	28 (58.33)	24 (52.17)		
女	17 (44.74)	20 (41.67)	22 (47.83)		
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	15.68 ± 0.86	16.09 ± 1.21	16.18 ± 0.84	$F=2.909$	0.058
发热 [例 (%)]				$\chi^2=20.696$	< 0.001 ^a
有	11 (28.95)	28 (58.33) *	36 (78.26) *#		
无	27 (71.05)	20 (41.67) *	10 (21.74) *#		
喘息 [例 (%)]				$\chi^2=17.109$	< 0.001 ^a
有	21 (55.26)	15 (31.25) *	6 (13.04) *#		
无	17 (44.74)	33 (68.75) *	40 (86.96) *#		
气促 [例 (%)]				$\chi^2=20.213$	< 0.001 ^a
有	34 (89.47)	25 (52.08) *	20 (43.48) *		
无	4 (10.53)	23 (47.92) *	26 (56.52) *		
湿啰音 [例 (%)]				$\chi^2=11.305$	0.004 ^a
有	23 (60.53)	16 (33.33) *	12 (26.09) *		
无	15 (39.47)	32 (66.67) *	34 (73.91) *		
哮鸣音 [例 (%)]				$\chi^2=19.072$	< 0.001 ^a
有	20 (52.63)	9 (18.75) *	6 (13.04) *		
无	18 (47.37)	39 (81.25) *	40 (86.96) *		
咯痰 [例 (%)]				$\chi^2=21.414$	< 0.001 ^a
有	30 (78.95)	25 (52.08) *	13 (28.26) *#		
无	8 (21.05)	23 (47.92) *	33 (71.74) *#		
咳嗽 [例 (%)]				—	0.699 ^b
有	35 (92.11)	46 (95.83)	44 (95.65)		
无	3 (7.89)	2 (4.17)	2 (4.35)		
皮损 [例 (%)]				—	0.228 ^b
有	1 (2.63)	2 (4.17)	5 (10.87)		
无	37 (97.37)	46 (95.83)	41 (89.13)		

注: ^a: Pearson 卡方检验, ^b: Fisher's 确切概率法, “—”: 无相关数据。*: 与婴幼儿组相比: $P < 0.05$, #: 与学龄前组相比: $P < 0.05$ 。
BMI: 体质质量指数

表2 婴幼儿组、学龄前组和学龄期组 RMPP 患儿的实验室指标 ($\bar{x} \pm s$)

指标	婴幼儿组 (38例)	学龄前组 (48例)	学龄期组 (46例)	F值	P值
WBC ($\times 10^9/L$)	9.28 ± 3.03	8.95 ± 3.44	8.59 ± 2.89	0.522	0.595
Hb (g/L)	136.84 ± 18.92	137.74 ± 22.35	139.04 ± 21.92	0.114	0.892
ESR (mm/h)	24.71 ± 3.26	27.58 ± 3.79*	30.57 ± 3.17*#	30.461	< 0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	209.10 ± 37.55	210.66 ± 30.30	208.95 ± 36.38	0.034	0.966
NE ($\times 10^9/L$)	3.56 ± 1.24	4.79 ± 1.98*	5.27 ± 1.97*	9.848	< 0.001
PCT (ng/ml)	0.68 ± 0.25	1.06 ± 0.25*	1.27 ± 0.23*#	62.067	< 0.001
LDH (IU/L)	376.65 ± 114.09	397.67 ± 155.34	429.40 ± 153.08	1.444	0.240
CRP (mg/L)	10.89 ± 5.31	24.14 ± 18.09*	29.69 ± 22.76*	12.372	< 0.001
ALB (g/L)	36.87 ± 8.08	36.16 ± 8.14	35.89 ± 5.44	0.196	0.822
HMGB1 (ng/ml)	73.83 ± 21.35	90.49 ± 16.05*	105.45 ± 19.27*#	29.395	< 0.001
TNF- α (pg/ml)	15.69 ± 4.85	18.74 ± 5.68*	26.42 ± 5.62*#	44.713	< 0.001
IL-6 (pg/ml)	13.36 ± 3.55	14.48 ± 3.19	15.42 ± 4.30*	3.206	0.044
IL-8 (pg/ml)	19.54 ± 4.14	21.72 ± 4.74*	24.64 ± 6.03*#	22.069	< 0.001
IgA (g/L)	1.26 ± 0.16	1.68 ± 0.22*	1.81 ± 0.25*#	71.892	< 0.001
IgG (g/L)	7.68 ± 1.89	8.78 ± 2.14*	9.14 ± 2.93*	4.142	0.018
IgM (g/L)	1.64 ± 0.24	1.94 ± 0.33*	2.11 ± 0.48*	17.033	< 0.001
CD3 ⁺ T (%)	61.55 ± 5.50	56.84 ± 5.56*	51.54 ± 8.71*#	22.663	< 0.001
CD4 ⁺ T (%)	36.15 ± 6.60	33.62 ± 6.98	29.47 ± 6.80*#	10.431	< 0.001
CD8 ⁺ T (%)	23.36 ± 3.60	24.61 ± 4.81	26.88 ± 5.61*#	5.878	0.004
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	1.57 ± 0.31	1.43 ± 0.43	1.15 ± 0.39*#	13.238	< 0.001

注: *: 与婴幼儿组相比: $P < 0.05$, #: 与学龄前组相比: $P < 0.05$ 。WBC: 白细胞计数, Hb: 血红蛋白, ESR: 红细胞沉降率, PLT: 血小板, NE: 中性粒细胞计数, PCT: 降钙素原, LDH: 乳酸脱氢酶, CRP: C-反应蛋白, ALB: 白蛋白, HMGB1: 高迁移率族蛋白 B1, TNF- α : 肿瘤坏死因子 α , IL-6: 白细胞介素-6, IL-8: 白细胞介素-8, IgA: 免疫球蛋白 A, IgG: 免疫球蛋白 G, IgM: 免疫球蛋白 M, CD3⁺T: CD3⁺T 淋巴细胞, CD4⁺T: CD4⁺T 淋巴细胞, CD8⁺T: CD8⁺T 淋巴细胞

表3 婴幼儿组、学龄前组和学龄期组 RMPP 患儿 HMGB1 与免疫指标的多元线性分析

组别	HMGB1调整前			HMGB1调整后		
	β 值	95%CI	P值	β 值	95%CI	P值
婴幼儿组						
TNF- α	0.141	0.112~0.174	0.012	0.190	0.155~0.223	0.009
IL-6	0.116	0.109~0.141	0.036	0.153	0.119~0.185	0.028
IL-8	0.118	0.105~0.148	0.045	0.169	0.137~0.201	0.011
IgA	0.099	0.061~0.132	0.027	0.139	0.112~0.170	0.008
IgG	0.201	0.174~0.234	0.037	0.214	0.183~0.248	0.006
IgM	0.139	0.110~0.169	0.032	0.197	0.169~0.227	0.013
CD3 ⁺ T	-0.128	-0.159~-0.096	0.042	-0.104	-0.135~-0.082	0.031
CD4 ⁺ T	-0.116	-0.155~-0.093	0.047	-0.109	-0.139~-0.075	0.026
CD8 ⁺ T	0.118	0.093~0.148	0.026	0.124	0.098~0.149	0.012
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	-0.205	-0.227~-0.180	0.008	-0.193	-0.226~-0.169	0.002
学龄前组						
TNF- α	0.092	0.065~0.130	0.018	0.128	0.106~0.165	0.013
IL-6	0.114	0.084~0.148	0.035	0.159	0.138~0.190	0.002
IL-8	0.087	0.062~0.115	0.045	0.105	0.083~0.131	0.026
IgA	0.079	0.049~0.116	0.019	0.135	0.108~0.157	0.013
IgG	0.108	0.071~0.146	0.027	0.130	0.091~0.158	0.012
IgM	0.232	0.201~0.271	0.020	0.258	0.237~0.298	0.012
CD3 ⁺ T	-0.167	-0.186~-0.140	0.005	-0.157	-0.179~-0.031	0.001
CD4 ⁺ T	-0.125	-0.163~-0.092	0.013	-0.103	-0.145~-0.062	0.005
CD8 ⁺ T	0.078	0.047~0.108	0.037	0.125	0.104~0.157	0.011
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	-0.199	-0.238~-0.146	0.041	-0.110	-0.153~-0.074	0.008
学龄期组						
TNF- α	0.116	0.096~0.148	0.046	0.158	0.127~0.196	0.041
IL-6	0.229	0.196~0.261	0.038	0.240	0.209~0.273	0.007
IL-8	0.181	0.152~0.218	0.031	0.229	0.202~0.262	0.017
IgA	0.118	0.083~0.140	0.040	0.198	0.167~0.252	0.034
IgG	0.083	0.059~0.106	0.037	0.113	0.092~0.150	0.013
IgM	0.156	0.127~0.183	0.032	0.205	0.166~0.234	0.009
CD3 ⁺ T	-0.139	-0.172~-0.104	0.019	-0.121	-0.157~-0.085	0.018
CD4 ⁺ T	-0.173	-0.205~-0.133	0.036	-0.143	-0.178~-0.110	0.022
CD8 ⁺ T	0.102	0.081~0.136	0.037	0.148	0.109~0.173	0.007
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	-0.235	-0.267~-0.212	0.046	-0.217	-0.258~-0.186	0.023

以单因素分析结果（表4）中有统计学意义的因素作为自变量进行Logistic回归分析，采用逐步向前法筛选影响RMPP患儿预后的独立危险因素。将年龄、发热、咯痰、ESR、NE、PCT、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD3⁺ T以及CD4⁺/CD8⁺ T指标作为自变量（不纳入HMGB1），将发热和咯痰指标以有发热 = 1、无发热 = 0，有咯痰 = 1、无咯痰 = 0进行赋值，其余指标以实际值进行赋值；将RMPP患儿不同预后结局作为因变量（好转 = 0、恶化 = 1），分析结果显示，TNF- α 、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD3⁺ T、CD4⁺/CD8⁺ T淋巴细胞均为影响RMPP患儿预后的独立危险因素（ P 均< 0.05），并以此建立RMPP患儿预后预测模型1。

再根据单因素分析结果，把包括HMGB1在内所有潜在危险因素纳入多因素Logistic回归分析，结果显示TNF- α 、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD3⁺ T、CD4⁺/CD8⁺ T以及HMGB1均为影响RMPP患儿预后的独立危险因素（ P 均< 0.05），并以此建立RMPP患儿预后预测模型2，见表5。

经共线性诊断检验可知，所筛选变量的方差膨胀因子（variance inflation factor, VIF）均< 10，表明各变量间相互独立，无显著共线性问题，见表6。

对RMPP患儿预后预测模型1的Hosmer-Lemeshow检验： $P = 0.849$ ，提示拟合优度良好；对预测模型2的Hosmer-Lemeshow检验： $P = 0.413$ ，亦显示有良好的拟合优度，见表7。

表4 好转组和恶化组 RMPP 患儿的临床资料

临床资料	好转组 (101例)	恶化组 (31例)	统计量	P值
性别 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.004$	0.953 ^a
男	56 (55.45)	17 (54.84)		
女	45 (44.55)	14 (45.16)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	4.83 \pm 2.71	10.32 \pm 1.70	$t = 10.642$	< 0.001
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	15.92 \pm 1.05	16.28 \pm 0.81	$t = 1.759$	0.081
发热 [例 (%)]			$\chi^2 = 12.085$	0.001 ^a
有	49 (48.51)	26 (83.87)		
无	52 (51.49)	5 (16.13)		
喘息 [例 (%)]			$\chi^2 = 2.901$	0.089 ^a
有	36 (35.64)	6 (19.35)		
无	65 (64.36)	25 (80.65)		
气促 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.035$	0.851 ^a
有	60 (59.41)	19 (61.29)		
无	41 (40.59)	12 (38.71)		
湿啰音 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.728$	0.394 ^a
有	37 (36.63)	14 (45.16)		
无	64 (63.37)	17 (54.84)		
哮鸣音 [例 (%)]			$\chi^2 = 2.243$	0.134 ^a
有	30 (29.70)	5 (16.13)		
无	71 (70.30)	26 (83.87)		
咯痰 [例 (%)]			$\chi^2 = 8.199$	0.004 ^a
有	59 (58.42)	9 (29.03)		
无	42 (41.58)	22 (70.97)		
咳嗽 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.348$	0.555 ^b
有	95 (94.06)	30 (96.77)		
无	6 (5.94)	1 (3.23)		
皮损 [例 (%)]			$\chi^2 = 3.332$	0.068 ^b
有	4 (3.96)	4 (12.90)		
无	97 (96.04)	27 (87.10)		
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	9.02 \pm 3.24	8.58 \pm 2.76	$t = 0.675$	0.501
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	137.56 \pm 20.66	139.17 \pm 22.87	$t = 0.371$	0.711
ESR ($\bar{x} \pm s$, mm/h)	26.93 \pm 4.11	30.61 \pm 2.77	$t = 4.658$	< 0.001
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	208.71 \pm 33.66	212.59 \pm 37.13	$t = 0.548$	0.585
NE ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	4.38 \pm 1.84	5.35 \pm 1.98	$t = 2.524$	0.013
PCT ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	0.95 \pm 0.33	1.26 \pm 0.22	$t = 4.827$	< 0.001
LDH ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	396.48 \pm 135.73	422.86 \pm 170.43	$t = 0.889$	0.376
CRP ($\bar{x} \pm s$, g/L)	19.03 \pm 16.07	32.80 \pm 23.84	$t = 3.696$	< 0.001
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	36.44 \pm 7.74	35.71 \pm 5.44	$t = 0.490$	0.625
HMGB1 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	86.90 \pm 21.68	103.97 \pm 20.47	$t = 3.884$	< 0.001
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	18.53 \pm 6.21	27.06 \pm 5.36	$t = 6.891$	< 0.001
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	14.09 \pm 3.64	15.78 \pm 3.97	$t = 2.218$	0.028
IL-8 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	21.06 \pm 4.74	25.54 \pm 6.20	$t = 4.261$	< 0.001
IgA ($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.54 \pm 0.30	1.81 \pm 0.26	$t = 4.446$	< 0.001
IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L)	8.25 \pm 2.29	9.67 \pm 2.64	$t = 2.896$	0.004
IgM ($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.85 \pm 0.36	2.14 \pm 0.47	$t = 3.686$	< 0.001
CD3 ⁺ T ($\bar{x} \pm s$, %)	57.73 \pm 7.09	51.87 \pm 8.66	$t = 3.816$	< 0.001
CD4 ⁺ T ($\bar{x} \pm s$, %)	34.00 \pm 7.11	29.30 \pm 6.77	$t = 3.255$	0.001
CD8 ⁺ T ($\bar{x} \pm s$, %)	24.38 \pm 4.65	27.19 \pm 5.49	$t = 2.818$	0.006
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	1.45 \pm 0.40	1.16 \pm 0.40	$t = 3.502$	0.001

注: ^a: Pearson 卡方检验, ^b: 连续校正卡方检验

ROC曲线分析显示, HMGB1预测RMPP患儿预后的AUC为0.825 (95%CI: 0.585~0.932), 最佳截断值为86, Youden指数为0.582, 灵敏度为75.24%, 特异度为89.75%, 见图1。

六、HMGB1与年龄对RMPP患儿预后的协同作用

以HMGB1≤ 86 ng/ml、年龄≤ 3岁作为参照, 经计算, 当HMGB1> 86 ng/ml和年龄≥ 6岁两因素共同存在时RMPP患儿恶化发生风险更高 (OR = 2.746、95%CI: 1.396~4.462、P=0.013), 见表8。

七、HMGB1与婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿预后的剂量-反应关系

采用RCS可视化分析HMGB1与不同年龄RMPP患儿预后的剂量-反应关系, 调整前婴幼儿组、学龄前组、学龄期组患儿HMGB1水平分别为> 67 ng/ml、> 76 ng/ml和> 82 ng/ml, 调整性别、BMI、发热、喘息、气促、湿啰音、哮鸣音、咯痰、咳嗽以及皮损后, 婴幼儿组、学龄前组、学龄期组患儿HMGB1水平分别> 71 ng/ml、> 79 ng/ml和> 85 ng/ml, 随着各组患儿HMGB1水平升高, RMPP患儿病情恶化发生风险越高; 且HMGB1与婴幼儿组、学龄前组和学龄期组RMPP患儿病情恶化风险均非线性正相关 (调整后 $P_{\text{非线性}} = 0.034$ 、

0.046、0.069; 调整后 $P_{\text{非线性}} = 0.053$ 、0.067、0.084), 见图2~4。

讨 论

表 6 变量的共线性诊断系数

变量	容差	VIF
HMGB1	0.791	1.265
TNF-α	0.972	1.029
IL-6	0.754	1.326
IL-8	0.927	1.079
IgA	0.685	1.459
IgG	0.733	1.364
IgM	0.972	1.029
CD3 ⁺ T	0.745	1.343
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	0.627	1.594

表 7 RMPP 患儿预后预测模型的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验

模型	χ^2 值	自由度	P值
RMPP预测模型1*	3.594	8	0.849
RMPP预测模型2 [#]	8.726	8	0.413

注: *RMPP 预测模型1 指标包括年龄、发热、咯痰、ESR、NE、PCT、CRP、TNF-α、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD3⁺T 和 CD4⁺/CD8⁺T; [#]RMPP 预测模型2 指标包括 TNF-α、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD3⁺T、CD4⁺/CD8⁺T 和 HMGB1

表 5 影响 RMPP 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	临床模型1			临床模型2		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
年龄	1.130	0.339~2.278	0.354	—	—	—
发热	4.759	0.391~9.336	0.529	—	—	—
咯痰	5.112	0.333~8.248	0.112	—	—	—
ESR	2.281	0.285~3.261	0.217	—	—	—
NE	2.760	0.321~5.305	0.654	—	—	—
PCT	9.252	0.240~11.252	0.627	—	—	—
CRP	2.603	0.285~4.223	0.573	—	—	—
TNF-α	5.652	1.393~6.349	0.042	1.242	1.182~2.307	0.048
IL-6	3.920	1.255~6.211	0.023	5.766	1.308~10.312	0.035
IL-8	2.218	1.258~4.292	0.043	2.445	1.166~5.156	0.040
IgA	2.125	1.285~8.357	0.009	2.782	1.389~9.332	0.009
IgG	4.594	1.294~6.387	0.043	9.186	1.224~13.264	0.020
IgM	1.532	1.286~3.331	0.028	3.354	1.179~6.196	0.037
CD3 ⁺ T	1.801	1.259~4.330	0.044	2.807	1.193~5.294	0.026
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	1.834	1.349~4.319	0.002	1.421	1.204~5.245	0.042
HMGB1	—	—	—	4.628	1.318~6.141	0.003

注: “—”: 无相关数据; CD4⁺/CD8⁺T 为 CD4⁺T 与 CD8⁺T 淋巴细胞的比值, 故只需纳入 CD4⁺/CD8⁺T 进行分析

表 8 HMGB1 与年龄对 RMPP 患儿预后的协同作用

HMGB1 (ng/ml)	年龄 (岁)	OR值 (95%CI)	OR值 (95%CI) ^a
≤ 86	≤ 3	1.000	1.000
≤ 86	3~6	1.254 (0.876~3.259)	1.623 (0.679~3.206)
≤ 86	≥ 6	1.462 (0.943~5.262)	2.019 (0.846~5.169)
> 86	≤ 3	3.025 (1.249~4.064)	3.634 (1.243~4.021)
> 86	3~6	2.159 (1.537~3.849)	1.846 (1.247~2.624)
> 86	≥ 6	4.326 (1.846~5.545)	5.214 (2.328~7.349)
交互作用	相加模型	$RERI = 1.654$ (95%CI: 1.026~3.453)、 $P = 0.002$ $AP = 0.759$ (95%CI: 0.453~1.265)、 $P = 0.044$ $S = 1.543$ (95%CI: 0.987~2.376)、 $P = 0.001$	
	相乘模型	$OR = 2.746$ (95%CI: 1.396~4.462)、 $P = 0.013$	

注：^a：调整发热、咯痰、ESR、NE、PCT、CRP、TNF-α、IL-6、IL-8、IgA、IgG、IgM、CD3⁺T、CD4⁺/CD8⁺T；HMGB1：高迁移率族蛋白B1；OR：比值比；95%CI：95%置信区间；RERI：交互作用超额相对危险度；AP：交互作用归因比；S：交互作用指数

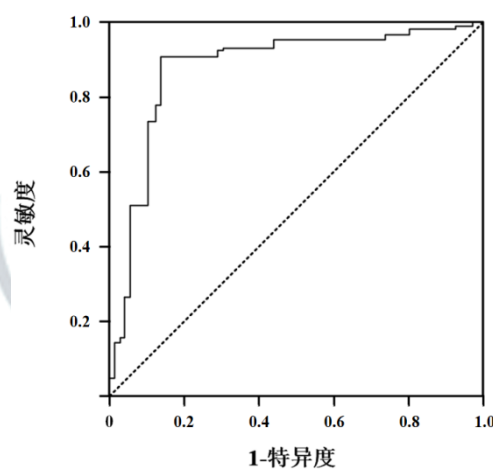
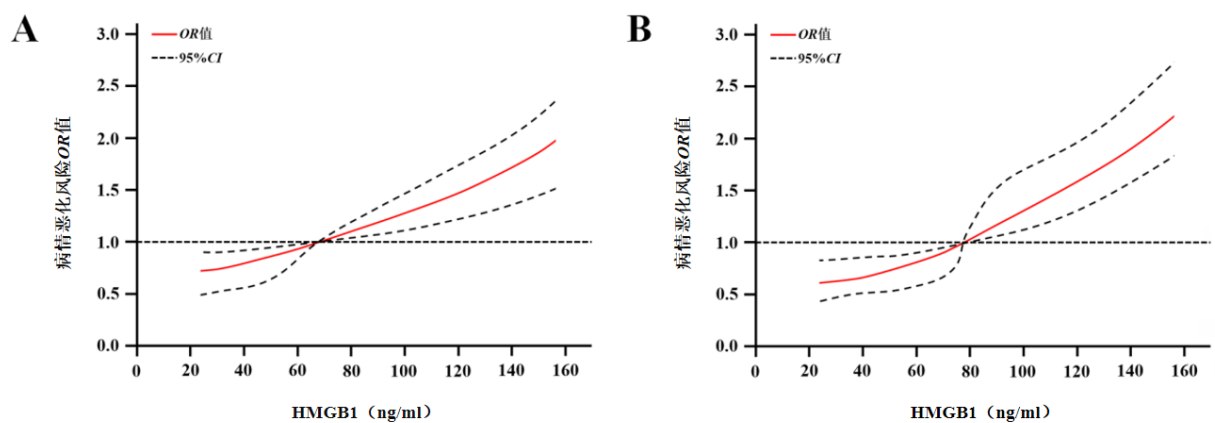
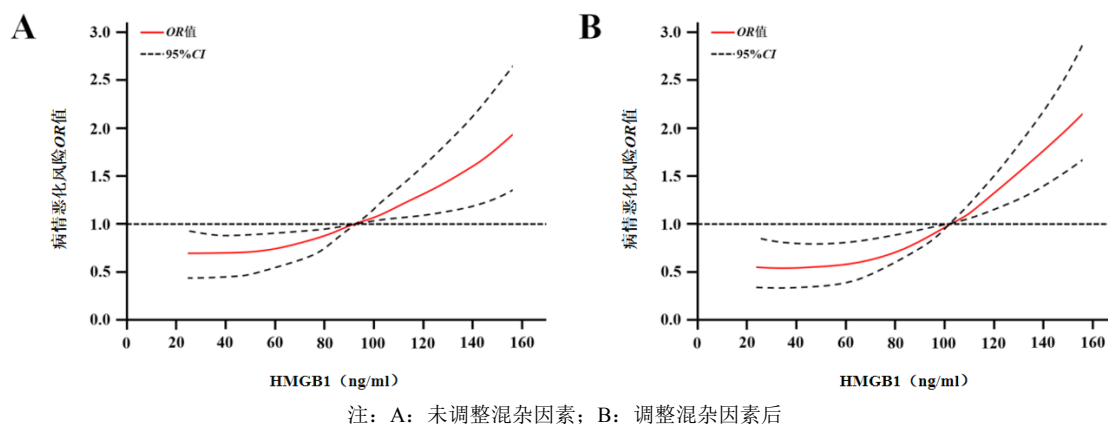


图1 HMGB1预测RMPP患儿预后的ROC曲线



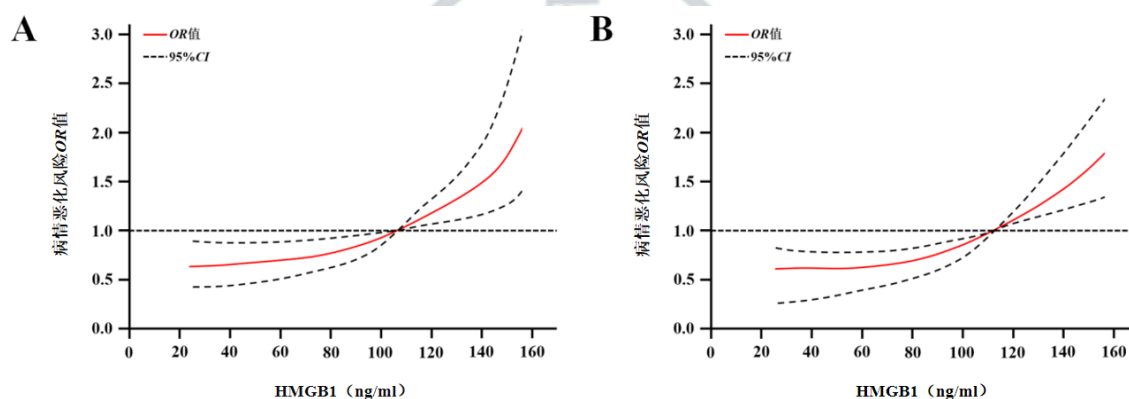
注：A：未调整混杂因素；B：调整混杂因素后

图2 HMGB1与婴幼儿组RMPP患儿病情恶化的剂量-反应关系



注：A：未调整混杂因素；B：调整混杂因素后

图3 HMGB1与学龄前组RMPP患儿病情恶化的剂量-反应关系



注：A：未调整混杂因素；B：调整混杂因素后

图4 HMGB1与学龄期组RMPP患儿病情恶化的剂量-反应关系

MPP为儿科常见疾病，患儿接受大环内酯类药物治疗后，病情可得到有效控制。然而，部分患儿对大环内酯类药物反应不佳，导致病情恶化，发展成为RMPP^[14-15]。有研究表明^[16]，RMPP在MPP患儿中发病率约为17.30%，且该比例呈现逐年攀升趋势。RMPP患儿更易激发免疫炎症反应，咳嗽、发热等应激症状也更为显著，这不仅会导致呼吸道上皮细胞受损、纤毛活动减缓以及细胞发生溶解性坏死，还会引发肺部体征，进一步加剧机体炎症反应^[17]。因此，尽早识别并及时治疗RMPP非常重要。近年来，学龄前儿童与婴幼儿MPP病例数也呈持续增长趋势。因此，本研究重点关注不同年龄段RMPP患儿HMGB1水平差异及其对预后的预测价值，以期RMPP的临床治疗提供新思路。

本研究入组RMPP患儿最常见症状为气促、咳嗽，但不同年龄段RMPP患儿存在显著差异，如婴幼儿患儿喘息、气促与咯痰症状相对明显，肺部听诊可闻及哮鸣音与湿啰音；学龄期儿童多呈现高

热，伴刺激性干咳，而肺部体征相对轻微，通常不伴有喘息表现，此外，其肺外症状主要以皮损为主；学龄前患儿的临床表现介于两者之间。分析其原因为：①婴幼儿呼吸道尚处于初级发育阶段，其支气管腔狭窄且管壁弹性组织发育不足，易于造成支气管阻塞现象，进而引发呼吸困难及喘息症状的加剧；②相较于婴幼儿，学龄期儿童的免疫系统功能已较为成熟，导致体内免疫应答过程延长，从而导致咳嗽和发热等临床症状更为显著。

在RMPP发病机制中，肺组织损伤主要由炎症反应激活驱动。此过程中，炎症细胞经历活化阶段，并随之释放大量炎性细胞因子^[18]。本研究结果表明，婴幼儿患者ESR、NE、PCT以及CRP指标均低于学龄期患儿，分析其原因为学龄期患儿RMPP炎症反应更为严重，这可能与学龄期儿童免疫系统逐渐成熟，但面对复杂病原体时的免疫反应调控能力尚不完全成熟有关；PCT和CRP作为急性时相反应蛋白，在感染或炎症时迅速升高，学龄期患儿PCT和CRP水平最高，提示炎症反应更为剧烈。

RMPP能够扰乱机体T淋巴细胞亚群的正常平衡,进而诱发免疫功能紊乱,如 $CD3^+T$ 、 $CD4^+T$ 、 $CD4^+/CD8^+T$ 淋巴细胞水平下降, $CD8^+T$ 、 $CD19^+T$ 淋巴细胞水平上升^[19]。有研究表明,RMPP患儿对机体T淋巴细胞亚群($CD3^+T$ 、 $CD4^+T$ 和 $CD19^+T$ 淋巴细胞)稳态构成干扰,从而导致免疫系统功能失调^[20]。本研究表明,学龄期患儿 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+T$ 水平最低,提示存在T淋巴细胞数量不足,患儿免疫功能下降,导致病情久治不愈。 $TNF-\alpha$ 主要由单核细胞及巨噬细胞分泌,是一种具备生物活性的多功能肽类物质, $TNF-\alpha$ 在感染状态下表达量显著上升。 $IL-6$ 与 $IL-8$ 作为感染早期的关键标志物,在免疫应答初始阶段扮演核心角色。 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 及 $IL-8$ 均已被相关研究确认为RMPP炎症反应中的核心细胞因子,对RMPP的发生与发展具有重要影响^[21]。本研究结果显示,学龄期患儿 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 及 $IL-8$ 水平均高于其他两组,表明该年龄段儿童RMPP炎症反应更为剧烈。另外,有研究显示RMPP患儿病情与血清中IgA、IgG和IgM等免疫复合物的变化具有相关性,患儿病情重,肺部病变严重,发热时间长,IgA、IgG和IgM等免疫复合物以及补体水平升高,且在相当长恢复期也处于高水平^[22]。本研究结果显示,学龄期RMPP患儿IgA、IgG和IgM水平最高,提示该年龄段患儿病情更重,更强烈的体液免疫反应参与了RMPP发病机制。

有研究发现^[23],HMGB1作为一类促炎介质,在多种炎症性疾病的病理机制中发挥重要作用。感染、代谢紊乱和组织损伤等因素能够触发细胞内HMGB1释放,进而激活自身免疫反应,并通过诱导其他炎症细胞因子的释放来加剧炎症反应。然而,关于HMGB1在肺炎发病机制中的研究仍较为匮乏,且结论不一致。有研究指出^[24],不同病情RMPP患儿外周血HMGB1水平变化并不显著;而另有研究则证实^[25],HMGB1参与了大叶性肺炎的发病过程,且与儿童大叶性肺炎的病情存在密切关联。本研究HMGB1分析显示,学龄期RMPP患儿血清HMGB1水平最高,提示学龄期RMPP患儿病情最为严重,且炎症反应过度激活与RMPP发病有关。

本研究多元线性回归分析发现,不同年龄段RMPP患儿 $CD3^+T$ 、 $CD4^+T$ 淋巴细胞、 $CD4^+/CD8^+T$ 水平与HMGB1水平呈负相关,而 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-8$ 、IgA、IgG、IgM、 $CD8^+T$ 淋巴细胞与HMGB1水平呈正相关,提示HMGB1水平与RMPP

患儿的免疫功能密切相关。HMGB1能够促进T细胞增殖和分化,增强体液免疫和细胞免疫功能。当HMGB1水平升高时,可能导致免疫功能下降,从而增加病情恶化风险^[26]。因此,通过监测HMGB1水平变化,可间接了解患儿免疫功能,为临床治疗提供重要参考。此外,本研究发现恶化组患儿的HMGB1水平显著高于好转组,且HMGB1水平与RMPP患儿病情恶化风险呈非线性正相关。这一结果表明,HMGB1水平可作为预测RMPP患儿预后的重要指标。本研究显示,HMGB1水平与年龄存在交互作用,HMGB1 > 86 ng/ml和年龄 ≥ 6 岁两因素共同存在时RMPP患儿恶化风险更高。因此,临床治疗中应特别关注学龄期RMPP患儿的HMGB1水平。本研究通过RCS模型分析发现无论是否校正混杂因素,HMGB1与不同年龄段RMPP患儿病情恶化均呈非线性正相关,即随着HMGB1水平升高,患儿病情恶化风险逐渐增加。

本回顾性研究存在一定局限性,即样本量有限且均来自单一机构,代表性欠佳;仅测某时间点HMGB1水平,缺乏动态监测。后期将开展前瞻性研究,扩大样本量,联合多机构进行多中心研究;并对患儿定期随访,多次检测HMGB1水平。

综上,HMGB1水平在不同年龄段RMPP患儿中差异显著,学龄期患者HMGB1水平最高;病情恶化患儿HMGB1水平显著高于好转患儿,HMGB1水平与RMPP患儿病情恶化风险呈正相关,具有一定预测价值。

参 考 文 献

- [1] Chen L, Yin J, Liu X, et al. Thromboembolic complications of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Clin Respir J,2023,17(3):187-196.
- [2] 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.
- [3] Zhan XW, Deng LP, Wang ZY, et al. Correlation between Mycoplasma pneumoniae drug resistance and clinical characteristics in bronchoalveolar lavage fluid of children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Ital J Pediatr,2022,48(1):190.
- [4] Zhang H, Yang J, Zhao W, et al. Clinical features and risk factors of plastic bronchitis caused by refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a practical nomogram prediction model[J]. Eur J Pediatr,2023,182(3):1239-1249.
- [5] 陈锋, 张芙蓉. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期临床特点及相关危险因素[J]. 中国热带医学,2024,24(7):777-782.
- [6] Chen J, Xi Z, Shi Y, et al. Highly homogeneous microbial communities dominated by Mycoplasma pneumoniae instead of increased resistance

- to macrolide antibiotics is the characteristic of lower respiratory tract microbiome of children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Transl Pediatr*,2021,10(3):604-615.
- [7] 李娜,穆亚平,陈静,等. 淋巴细胞亚群绝对计数对儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期预测作用[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(6):511-516.
- [8] 黄绚丽,秘乐,徐宇,等. HMGB1和RAGE在呼吸机相关性肺炎中作用的研究进展[J]. 天津医药,2023,51(11):1276-1280.
- [9] 冯妍,陈美元,吴建刚,等. 重症肺炎患儿预后的影响因素及可溶性髓样细胞触发受体-1和高迁移率蛋白B1对其预测价值[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(20):3146-3150.
- [10] 倪春燕,王建军,李美丽. HMGB1, GM-CSF, CRP, LDH在难治性肺炎支原体肺炎患儿中的表达及相关性研究[J]. 实用预防医学,2022,29(7):874-876.
- [11] 万绍春,李光媚,楼晓莉,等. 胸部CT联合中性粒细胞与淋巴细胞比值及D-二聚体在难治性支原体肺炎患儿中的评估价值分析[J]. 中国妇幼保健,2024,39(21):4333-4337.
- [12] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学,2016,36(2):97-107.
- [13] 王秀芳,胡文洁,宋丽,等. 不同年龄段难治性肺炎支原体肺炎急性期患儿纤维支气管镜下气道改变特点[J]. 中国妇幼保健,2017,32(3):504-506.
- [14] 武海艳,张翔,丁珊珊,等. 儿童难治性支原体肺炎的抗支原体药物治疗进展[J]. 中国药理学杂志,2022,31(5):334-342.
- [15] 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.
- [16] Zhou H, Chen X, Li J. Effect of methylprednisolone plus azithromycin on fractional exhaled nitric oxide and peripheral blood eosinophils in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Coll Physicians Surg Pak*,2022,32(1):33-36.
- [17] 王丹丹,王蕴娴. CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T淋巴细胞预测难治性肺炎支原体肺炎患儿塑型性支气管炎的价值及意义[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(12):1440-1443.
- [18] Li XH, Xu JM. Dose-response relationship and predictive value of soluble B7-DC in bronchoalveolar lavage fluid and risk of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *Kaohsiung J Med Sci*,2025,41(4):12944.
- [19] Yan Q, Niu W, Jiang W, et al. Risk factors for delayed radiographic resolution in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Int Med Res*,2021,49(5):3000605211015579.
- [20] 姚倩,呼蕾,陈海兰,等. MP-DNA载量联合T淋巴细胞亚群水平在小儿难治性肺炎支原体肺炎早期识别中的应用价值[J]. 中国医药导刊,2023,25(10):1018-1022.
- [21] 付彬彬,钟兰兰,叶婷婷,等. Autotaxin对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值及其与炎症细胞因子的相关性[J]. 中国当代儿科杂志,2022,24(7):765-770.
- [22] 李欢欢,王军. RMPP患儿血常规,免疫球蛋白, D-D表达及预测塑型性支气管炎发生风险的效能研究[J]. 河北医科大学学报,2021,42(8):914-919, 938.
- [23] 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.
- [24] Huang J, Zeng T, Tian Y, et al. Clinical significance of high-mobility group box-1 (HMGB1) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Clin Lab Anal*,2019,33(6):e22910.
- [25] 李会娟,梁东阁,常会娟,等. 伴有MP感染的大叶性肺炎患儿BALF中细胞因子水平变化及其意义[J]. 临床肺科杂志,2019,24(1):26-29.
- [26] 徐莉,陈运旺,廖赵妹,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎RANTES, TIM-3, HMGB1和miR-1323表达水平与病情的相关性[J]. 中华医院感染学杂志,2024,34(9):1423-1427.

(收稿日期: 2024-12-20)

(本文编辑: 孙荣华)

管豪,李小容,张瑶,等. 不同年龄难治性肺炎支原体肺炎患儿高迁移率蛋白 B1 水平差异及对转归的预测价值 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2025,19(2):104-115.

中华医学会