

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.022

难治性肺炎支原体肺炎患儿血清炎性细胞因子变化的临床意义及其危险因素分析*

秦文卿¹ 张 慧¹ 陈 刚¹ 陈 明² 姚玉前^{1Δ}

(1 徐州医科大学附属医院连云港医院 / 南京医科大学康达学院第一附属医院儿内科 江苏 连云港 222002;

2 南京医科大学第一附属医院呼吸内科 江苏 南京 210029)

摘要 目的:探讨难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)患儿血清炎性细胞因子变化的临床意义及其危险因素。**方法:**将我院从2016年1月~2020年1月收治的72例RMPP患儿纳入研究,记作RMPP组。另取我院同期收治的普通肺炎支原体肺炎(MPP)患儿70例作为对照组。检测所有患儿的血清炎性细胞因子水平,并进行对比。此外,对比两组患儿各项基线资料,并以多因素Logistic回归分析RMPP发生的危险因素。另外,比较两组患儿的影像学特征。**结果:**RMPP组患儿血清白细胞介素-6(IL-6)以及白细胞介素-10(IL-10)水平均高于对照组($P<0.05$);而两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平对比差异不明显($P>0.05$)。RMPP组年龄、发热持续时间、发热峰值、住院时间以及发热伴随症状人数占比均高于对照组($P<0.05$)。经多因素Logistic回归分析发现:发热持续时间、发热峰值、住院时间以及发热伴随症状均是RMPP患儿发病的危险因素($OR=2.773、2.344、1.058、2.515$,均 $P<0.05$)。RMPP组大叶性肺炎、胸腔积液人数占比均高于对照组,而支气管肺炎人数占比低于对照组($P<0.05$)。**结论:**RMPP患儿血清IL-6以及IL-10水平均存在明显高表达,且发热持续时间、发热峰值、住院时间以及发热伴随症状均是RMPP发病的危险因素,临床工作中需要予以重视。

关键词:难治性肺炎支原体肺炎;普通肺炎支原体肺炎;炎性细胞因子;危险因素

中图分类号:R563.15 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)17-3301-04

Clinical Significance of Changes in Serum Inflammatory Cytokines and Its Risk Factors in Children with Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia*

QIN Wen-qing¹, ZHANG Hui¹, CHEN Gang¹, CHEN Ming², YAO Yu-qian^{1Δ}

(1 Department of Pediatrics, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University/The First Affiliated Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu, 222002, China; 2 Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical significance of changes in serum inflammatory cytokines and its risk factors in children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP). **Methods:** 72 cases of children with RMPP who were admitted to our hospital from January 2016 to January 2020 were included in the study, which was referred to as RMPP group. In addition, 70 cases of common mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) children who were admitted to our hospital at the same time were taken as the control group. Serum levels of inflammatory cytokines in all children were determined and to compared. In addition, the baseline data of the two groups were compared, and the risk factors of RMPP occurs were analyzed by multivariate Logistic regression. In addition, the imaging characteristics of the two groups were compared. **Results:** The serum levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) in the RMPP group were higher than those in the control group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) between the two groups ($P>0.05$). Age, duration of fever, peak fever, hospital stays and the proportion of the number of people with fever accompanying symptoms in the RMPP group were all higher than those in the control group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that duration of fever, peak fever, hospital stays and associated symptoms of fever were all risk factors for the onset of RMPP ($OR=2.773, 2.344, 1.058, 2.515$, all $P<0.05$). The imaging characteristics of RMPP group were that the proportion of lobar pneumonia and pleural effusion were higher than those of the control group, while the proportion of bronchopneumonia was lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum levels of IL-6 and IL-10 in children with RMPP are significantly high, duration of fever, peak fever, hospital stays and associated symptoms of fever are risk factors for the onset of RMPP, which should be paid attention to in clinical work.

* 基金项目: 国家科技攻关项目(2015BAI08B27); 江苏省医学创新团队项目(CXTDA2015128)

作者简介: 秦文卿(1986-), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 小儿肺炎, E-mail: qinwenqing198611

Δ 通讯作者: 姚玉前(1984-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 小儿呼吸疾病, E-mail: yaoyuq903@163.com

(收稿日期: 2020-03-28 接受日期: 2020-04-23)

Key words: Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; Common mycoplasma pneumoniae pneumonia; Inflammatory cytokines; Risk factors

Chinese Library Classification(CLC): R563.15 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3301-04

前言

肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 属于一种常见的社区获得性肺炎, 多发生于秋冬季, 且常见于年龄较小的儿童^[1,2]。大环内酯类抗生素是目前临床上用以治疗 MPP 的有效药物之一, 然而, 随着近年来相关研究的不断深入, 越来越多的学者发现部分 MPP 患儿尽管接受过大环内酯类抗生素治疗, 其临床症状、体征均无好转或甚至加重, 部分病情严重患儿会并发严重的肺内、肺外并发症^[3-5]。目前, 临床上将该类患儿称为难治性肺炎支原体肺炎 (Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)。由于环境的不断恶化及不良生活习惯的影响, RMPP 的发病率呈逐年攀升趋势, 且病情进展较为迅速, 易迁延不愈, 甚至会引起患儿的死亡^[6,7]。迄今为止, 由于人们对 RMPP 的认识不足, 从而可能引起漏诊、误诊情况的发生, 导致错过了治疗的最佳时机, 且会出现过度应用高等级抗生素、不合理应用糖皮质激素的情况^[8]。因此, 如何有效对 RMPP 进行早期诊断显得尤为重要。免疫反应和 RMPP 存在密切关联, 而炎性细胞因子介导了机体的免疫反应过程, 因此, 炎性细胞因子可能成为识别 RMPP 的有效生物学标志物。鉴于此, 本文通过研究 RMPP 患儿血清炎性细胞因子变化的临床意义及其危险因素, 旨在为 RMPP 的早期诊断、预防以及治疗提供参考依据, 现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将我院从 2016 年 1 月~2020 年 1 月收治的 72 例 RMPP 患儿纳入研究, 记作 RMPP 组。另取我院同期收治的普通 MPP 患儿 70 例作为对照组。纳入标准: (1) 所有患儿均符合《诸福棠实用儿科学》^[9]中所制定的支原体肺炎相关诊断标准, 且 RMPP

患儿均符合《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)》^[10]中所制定的 RMPP 相关诊断标准; (2) RMPP 患儿均经大环内酯类抗生素治疗 7 d 以上无效; (3) 均经 X 线胸片检查确诊。排除标准: (1) 合并其他慢性疾病、免疫性疾病或恶性肿瘤者; (2) 心、肝、肾等重要脏器发生严重病变者; (3) 因免疫抑制剂或(和)先天性心脏病等引发的肺炎; (4) 正参与其他研究者。所有患儿家属均在知情同意书上签字, 本研究获批于医院伦理委员会。

1.2 研究方法

(1) 血清炎性细胞因子检测: 包括白细胞介素 -6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 -10 (Interleukin-10, IL-10) 以及肿瘤坏死因子 - α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)。采集所有患儿入院后翌日清晨空腹状态下肘静脉血 5 mL, 以 8 cm 为离心半径, 进行时长为 10 min 的 3000 r/min 离心处理, -80℃ 冰箱保存, 送南京金域医学检验所检验。(2) 基线资料采集: 以我院患儿基线资料调查表完成, 主要内容涵盖以下几点: ① 性别; ② 年龄; ③ 发热持续时间; ④ 发热峰值; ⑤ 住院时间; ⑥ 发热伴随症状(畏寒、寒战等)与否; ⑦ 喘息情况。(3) 影像学特征: 经 X 线胸片检查, 由我院 2 名经验丰富的医生进行阅片并记录相关结果。

1.3 统计学处理

数据应用 SPSS 22.0 软件分析, 计数资料的表示通过[n(%)]实现, 实施 χ^2 检验; 计量资料的表示通过($\bar{x} \pm s$)实现, 实施 t 检验。RMPP 患儿发病的危险因素实施多因素 Logistic 回归分析。将 $P < 0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿各项血清炎性因子水平对比

RMPP 组患儿血清 IL-6 以及 IL-10 水平均高于对照组 ($P < 0.05$); 而两组 TNF- α 水平对比差异不明显 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿各项血清炎性因子水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum inflammatory cytokines between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
RMPP group	72	32.25 $\pm$ 10.42	7.61 $\pm$ 2.10	3.76 $\pm$ 1.02
Control group	70	12.01 $\pm$ 4.95	4.45 $\pm$ 1.48	3.80 $\pm$ 1.01
t	-	14.716	10.338	0.235
P	-	0.000	0.000	0.815

2.2 两组各项基线资料对比

RMPP 组年龄、发热持续时间、发热峰值、住院时间以及发热伴随症状人数占比均高于对照组 ($P < 0.05$), 而两组性别比例、喘息人数占比对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 影响 RMPP 患儿发病的多因素 Logistic 回归分析

以 RMPP 发病与否为因变量, 赋值如下: 是 =1, 否 =0。以年龄、发热持续时间、发热峰值、住院时间以及发热伴随症状与

否为自变量, 自变量赋值如下: 年龄、发热持续时间、发热峰值、住院时间均为原值输入; 有发热伴随症状 =1, 无发热伴随症状 =0。经多因素 Logistic 回归分析发现: 发热持续时间、发热峰值、住院时间以及发热伴随症状均是 RMPP 患儿发病的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组影像学特征对比

RMPP 组影像学特征为大叶性肺炎、胸腔积液人数占比均

高于对照组,而支气管肺炎人数占比低于对照组($P<0.05$),两组间质性肺炎人数占比对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表2 两组各项基线资料对比

Table 2 Comparison of baseline data between the two groups

Baseline data	RMPP group(n=72)	Control group(n=70)	χ^2/t	<i>P</i>
Gender(male/female)	38/34	36/34	0.026	0.872
Age(years old)	7.02± 3.04	5.79± 3.10	2.387	0.018
Duration of fever(d)	12.95± 4.57	8.02± 3.10	7.502	0.000
Peak fever(℃)	39.85± 0.61	39.19± 0.62	6.394	0.000
Hospital stays(d)	13.62± 5.72	8.89± 2.31	6.427	0.000
Associated symptoms of fever	37(51.39%)	16(22.86%)	12.351	0.000
Breathing	15(20.83%)	14(20.00%)	0.015	0.902

表3 影响 RMPP 患儿发病的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of children with RMPP

Variable	Regression coefficient	Standard error	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
Duration of fever	5.204	2.156	5.018	0.001	2.773	1.239~3.181
Peak fever	6.185	3.195	4.182	0.005	2.344	1.117~7.483
Hospital stays	3.105	6.287	1.987	0.032	1.058	1.001~2.305
Associated symptoms of fever	2.873	2.841	4.363	0.012	2.515	1.305~6.293

表4 两组影像学特征对比[n(%)]

Table 4 Comparison of imaging characteristics between the two groups[n(%)]

Groups	n	Lobar pneumonia	Interstitial pneumonia	Bronchopneumonia	Pleural effusion
RMPP group	72	59(81.94)	8(11.11)	3(4.17)	37(51.39)
Control group	70	35(50.00)	9(12.86)	22(31.43)	5(7.14)
χ^2	-	16.186	0.103	18.185	33.359
<i>P</i>	-	0.000	0.749	0.000	0.000

3 讨论

RMPP 具有临床治疗效果不佳,病程迁延以及易引发呼吸窘迫综合征、坏死性肺炎等严重肺部并发症的特点,对患儿的生命健康安全造成极大的威胁^[11-13]。早期有效的诊断以及治疗是改善 RMPP 患儿预后的关键,然而,迄今为止临床上尚无针对 RMPP 的特异性诊断方式,从而易引起临床漏诊^[14-16]。目前,医疗界普遍认为 RMPP 的主要发病机制可能和患儿对阿奇霉素等一系列大环内酯类药物耐药、混合感染、合并基础疾病以及过度免疫应答等有关^[17-19]。其中免疫应答和 RMPP 的关系更是目前临床上研究的热点。而 IL-6、IL-10 以及 TNF- α 均是和机体免疫应答密切相关的炎性细胞因子,可能具有成为 RMPP 早期诊断生物学标志物的潜力,值得临床研究^[20-22]。

本文结果发现, RMPP 患儿血清 IL-6 以及 IL-10 水平均高于 MPP 患儿。这在甄波等人的研究报道中得以证实^[23]; RMPP 患儿血清 IL-6 以及 IL-10 水平分别为 32.16 (16.40~90.48)

ng/L、7.58 (4.91~13.34)ng/L, 高于普通 MPP 患儿的 11.38 (5.49~25.48)ng/L、4.39(2.85~10.24)ng/L。分析原因, IL-6 可通过刺激 T 细胞的分化,从而促进其他炎性因子的合成、释放,继而促进炎症的发展; IL-10 则可通 T 细胞下调或调控由促炎细胞因子导致的过度炎性反应等途径发挥抗炎作用^[24,25]。而上述两项细胞因子于机体免疫应答激活的过程中起着至关重要的作用。提示了我们在临床实际工作中,可能通过联合检测血清 IL-6 以及 IL-10 水平实现对 RMPP 的早期识别。此外,经多因素 Logistic 回归分析发现:发热持续时间、发热峰值、住院时间以及发热伴随症状均是 RMPP 患儿发病的危险因素。这和朱影等人的研究结果相比存在一定差异^[26]; 合并多量胸腔积液、右上肺病变均是 RMPP 的高危因素。造成这种差异的原因可能为研究中纳入的样本量不同及患儿个体间存在差异性导致的。发热持续时间的延长以及发热峰值较高可能是 RMPP 引发相对剧烈以及持久的免疫反应所致^[27,28]。住院时间的增加促使患儿暴露在病原菌环境下的时间相对延长,从而增加了 RMPP

发生的几率;发热伴随症状可在一定程度上预示机体免疫反应的加剧以及病情的加重,因此患儿发生 RMPP 的概率增大。因此,在临床实际工作中可能针对上述危险因素制定相应的干预措施,以达到降低 RMPP 发生风险的目的。另外,RMPP 患儿的影像学特征主要为为大叶性肺炎、胸腔积液。这提示了 RMPP 患儿的影像学表现较为复杂,可能是病原微生物对机体造成严重的损伤以及强烈免疫反应所致,且由于 RMPP 患儿免疫应答更为剧烈,进一步引起肺部损伤加重以及炎性渗出,从而出现了大叶性肺炎、胸腔积液等影像学表现^[29,30]。因此,当普通 MPP 患儿出现上述影像学特征时,需警惕 RMPP 的发生。

综上所述,IL-6 以及 IL-10 水平均于 RMPP 患儿血清中存在明显高表达,可能作为临床早期识别 RMPP 的有效血清学标志物。此外,发热持续时间、发热峰值、住院时间以及发热伴随症状均是 RMPP 发病的危险因素,临床工作中应针对上述因素实施干预,从而降低 RMPP 发生的风险。

参考文献(References)

- [1] 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
- [2] Lin M, Shi L, Huang A, et al. Efficacy of levofloxacin on macrolide-unresponsive and corticosteroid-resistant refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(5): 632-639
- [3] Liu J, Zhao F, Lu J, et al. High *Mycoplasma pneumoniae* loads and persistent long-term *Mycoplasma pneumoniae* DNA in lower airway associated with severity of pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 1045-1046
- [4] Choi YJ, Jeon JH, Oh JW. Critical combination of initial markers for predicting refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a case control study[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 193-194
- [5] Rogozinski LE, Alverson BK, Biondi EA. Diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* in children [J]. *Minerva Pediatr*, 2017, 69 (2): 156-160
- [6] 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): 430-431
- [7] Zhang X, Chen Z, Gu W, et al. Viral and bacterial co-infection in hospitalised children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(11): 1384-1388
- [8] Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, et al. Therapeutic efficacy of azithromycin, clarithromycin, minocycline and tosufloxacin against macrolide-resistant and macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173635
- [9] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1280-1282
- [10] 中华医学会儿科学会呼吸学组,《中华使用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 745-752
- [11] Jin X, Zou Y, Zhai J, et al. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with concomitant acute cerebral infarction in a child: A case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (13): e103
- [12] Liu TY, Lee WJ, Tsai CM, et al. Serum lactate dehydrogenase isoenzymes 4 plus 5 is a better biomarker than total lactate dehydrogenase for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(5): 501-506
- [13] 李俊梅, 郑成中, 张曼, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特点及血清 IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 的变化分析[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(24): 4768-4772
- [14] Shan LS, Liu X, Kang XY, et al. Effects of methylprednisolone or immunoglobulin when added to standard treatment with intravenous azithromycin for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(4): 321-327
- [15] Guo H, He Z, Li M, et al. Corrigendum to "Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia" [J]. *J Infect Chemother*, 2017, 23 (3): 193-194
- [16] Yu JL, Song QF, Xie ZW, et al. iTRAQ-based Quantitative Proteomics Study in Patients with Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2017, 70(5): 571-578
- [17] Xu Y, Li S, Liu J, et al. Impact of Epstein-Barr virus coinfection in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(16): 19792-19794
- [18] Guo H, He Z, Li M, et al. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(3): 162-166
- [19] Lu A, Wang C, Zhang X, et al. Lactate Dehydrogenase as a Biomarker for Prediction of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children[J]. *Respir Care*, 2015, 60(10): 1469-1475
- [20] 岳敬卫, 王立军, 苏宇飞, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿维生素 A、IL-6、IFN- γ 、IL-10 水平分析 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(6): 774-777
- [21] 彭文, 蒲娟. 难治性支原体肺炎患儿相关炎性因子特征分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(8): 1793-1795
- [22] Fan H, Lu B, Yang D, et al. Distribution and Expression of IL-17 and Related Cytokines in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2019, 72(6): 387-393
- [23] 甄波, 胡国斌, 曾艳, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿血清炎性细胞因子水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 22(44): 73-75
- [24] 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
- [25] Zhang Y, Zhou Y, Li S, et al. The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): 156465-156467
- [26] 朱影, 王婧. 儿童难治性肺炎支原体肺炎高危因素 logistic 回归分析[J]. *河北医学*, 2018, 24(5): 760-763
- [27] Huang L, Huang X, Jiang W, et al. Independent predictors for longer radiographic resolution in patients with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (12): 23719-23720
- [28] Yang M, Meng F, Wang K, et al. Interleukin 17A as a good predictor of the severity of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12934-12935
- [29] 陆妹, 傅美娇, 董鸿捌, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特点及相关因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(2): 335-337
- [30] Okumura T, Kawada JI, Tanaka M, et al. Comparison of high-dose and low-dose corticosteroid therapy for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(5): 346-350