

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.02.010
文章编号: 1005-8982(2020)02-0055-05

难治性肺炎支原体肺炎危险因素分析

刘晓梅, 崔振泽, 杨光

(大连市儿童医院 呼吸科, 辽宁 大连 116012)

摘要:目的 探讨难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)的相关危险因素。**方法** 选取2016年1月—2016年12月在大连市儿童医院呼吸科诊治的153例普通肺炎支原体肺炎(GMPP)患儿和32例RMPP患儿的一般资料、发热时间、实验室指标及影像学特点。绘制ROC曲线分析各独立危险因素在RMPP中的预测价值;采用多因素Logistic回归分析RMPP发生的相关危险因素。**结果** RMPP组发热时间、乳酸脱氢酶(LDH)、中性粒细胞百分比、C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平高于GMPP组($P < 0.05$)。RMPP组肺部浸润影 $\geq 2/3$ 肺、胸腔积液、肺实变、肺不张、合并感染及肺外并发症比例高于GMPP组($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示,发热时间、LDH、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、CRP及PCT可鉴别RMPP和GMPP($P < 0.05$),其最佳分割点分别为10.5 d、342.5 IU/L、59.85%、25.55%、22.86 mg/L及0.1 ng/ml。多因素Logistic回归分析提示,发热时间[OR=6.939(95% CI:2.016,22.885)]、肺部浸润影 $\geq 2/3$ 肺[OR=48.045(95% CI:5.880,392.561)]及LDH[OR=10.075(95% CI:2.770,36.640)]是RMPP发生的危险因素。**结论** 发热时间、肺部浸润影 $\geq 2/3$ 肺,合并感染、肺外并发症、LDH及CRP水平升高有助于早期识别RMPP。发热时间、肺部浸润影 $\geq 2/3$ 肺及LDH是RMPP发生的独立危险因素。

关键词: 支原体,肺炎;儿童;危险因素

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

Risk factors of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children

Xiao-mei Liu, Zhen-ze Cui, Guang Yang

(Department of Respiratory, Dalian Children's Hospital, Dalian, Liaoning 116012, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors of children with refractory mycoplasma pneumonia pneumonia (RMPP). **Methods** Clinical manifestations, laboratory indexes and image features of 153 children with general mycoplasma pneumoniae pneumonia (GMPP) and 32 children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) from January 2016 to December 2016 were retrospectively analyzed, and ROC curve was mapped to analyze the predictive value of independent risk factors in RMPP; stepwise logistic regression analysis was performed for risk factors of RMPP. **Results** Compared with 153 cases of general mycoplasma pneumoniae pneumonia (GMPP), durations of fever days were longer and LDH, the percentage of neutrophil, CRP, PCT levels were also higher in 32 cases of RMPP ($P < 0.05$). Lung infiltration ($\geq 2/3$), pleural effusion, pulmonary consolidations, lobar atelectasis, mixed with infection and extrapulmonary complications were higher ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that, fever duration, LDH, the percentage of neutrophil, CRP and PCT had good values for identification of children with RMPP and GMPP, and the best threshold point is 10.5 days, 342.5 IU/L, 59.85%, 22.86 mg/L and 0.1 ng/ml, respectively. Stepwise logistic regression analysis showed that fever days [OR=6.939 (95% CI: 2.016, 22.885)], lung infiltration ($\geq 2/3$) [OR=48.045 (95% CI: 5.880, 392.561)] and LDH [OR=10.075 (95% CI: 2.770, 36.640)] were the independent risk factors of RMPP. **Conclusions** Fever duration, lung infiltration ($\geq 2/3$), mixed with infection and extrapulmonary complications, the levels of serum LDH and

收稿日期: 2019-07-25

[通信作者] 崔振泽, E-mail: dletyhxk2@126.com; Tel: 13904084158

CRP are significantly increased, which is helpful for the early identification of RMPP. Fever duration, lung infiltration ($\geq 2/3$) and LDH were independent risk factors for RMPP.

Keywords: pneumonia, mycoplasma; children; risk factors

肺炎支原体肺炎 (mycoplasmal pneumoniae pneumonia, MPP) 占社区获得性肺炎住院患儿的 10% ~ 40%^[1-2]。其中,难治性肺炎支原体肺炎 (refractory mycoplasmal pneumoniae pneumonia, RMPP) 发病率逐年上升^[3],其病情重,常出现严重并发症,并遗留后遗症。因此,早期诊断并给予有效治疗,成为儿科医生非常关注的问题。本研究通过观察普通肺炎支原体肺炎 (general mycoplasmal pneumoniae pneumonia, GMPP) 及 RMPP 患儿的一般资料、发热时间、实验室指标及影像学特点,探讨发生 RMPP 的独立危险因素,为临床早期识别 RMPP 提供有效依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2016 年 12 月在大连市儿童医院呼吸科确诊为 MPP 的住院患儿 185 例。其中,男性 92 例,女性 93 例;年龄 0.58 ~ 15.33 岁,平均 (5.96 ± 2.87) 岁。根据 MPP 及 RMPP 的诊断标准分为 153 例 GMPP 患儿 (GMPP 组) 和 32 例 RMPP 患儿 (RMPP 组)。收集两组一般资料、发热时间、实验室指标及影像学特点。诊断标准: MPP 参照第 7 版《实用儿科学》^[4]MPP 诊断标准; RMPP 参照《儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识 (2017 年制定)》^[5]中 RMPP 诊断标准。纳入标准: ①经大环内酯类抗生素正规治疗 ≥ 7 d; 仍持续发热; ②临床征象加重、出现肺外并发症; ③病程延长并伴随影像学征象进展。排除标准: ①有气管、支气管及肺发育不良或畸形; ②有先天性心脏病、先天性或继发性免疫抑制或缺陷病、先天遗传代谢病及结缔组织疾病; ③有严重心、肝、肾及神经系统慢性疾病或病例资料不全。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 记录纳入患儿的临床资料,包括性别、年龄、发热时间、临床诊断、实验室检查结果、影像学检查结果、肺外并发症和应用激素、丙种球蛋白及支气管镜肺泡灌洗等治疗情况。肺外并发症主要指出现除呼吸系统以外有检验及检查结果异常的其他系统受损表现。

1.2.2 实验室检查 入院后 24 h 内采集静脉血,测

定血常规、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 及降钙素原 (Procalcitonin, PCT); 鼻咽分泌物检测呼吸道 7 种常见病毒,负压吸引痰液送检痰细菌培养,支气管镜治疗患儿采取肺泡灌洗液进行病原学检测。

1.2.3 影像学检查 记录入院前或入院 3 d 内完善的胸片或胸部 CT 结果,记录炎症浸润范围,有无实变、肺不张、胸腔积液及坏死性肺炎等情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较用 t 检验或秩和检验; 计数资料以率 (%) 表示,比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,影响因素的分析采用逐步 Logistic 回归模型,绘制 ROC 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺部情况、发热时间及实验室指标比较

两组肺部浸润影 $\geq 2/3$ 肺、胸腔积液、肺实变、合并感染及肺外并发症比例比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($\chi^2=54.671, 38.954, 10.287, 12.203$ 和 $38.070, P=0.000, 0.000, 0.001, 0.000$ 和 0.000), RMPP 组高于 GMPP 组。两组肺不张比例比较,经 Fisher 确切概率法,差异有统计学意义 ($P=0.017$), RMPP 组高于 GMPP 组。见表 1。

两组发热时间、LDH、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、CRP 及 PCT 水平比较,经 t 或秩和检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), RMPP 组发热时间、LDH、中性粒细胞百分比、CRP 及 PCT 水平高于 GMPP 组; 淋巴细胞百分比低于 GMPP 组。两组年龄、白细胞水平比较,经 t 或秩和检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 难治性支原体肺炎的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,发热时间、LDH、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、CRP 及 PCT 可鉴别 RMPP 和 GMPP ($P < 0.05$)。见表 3 和图 1。

2.3 多因素分析

以研究对象是否为 RMPP 为因变量,单因素分析

表 1 两组肺部情况比较 例 (%)

组别	n	肺部浸润影 ≥ 2/3 肺		胸腔积液		肺实变	
		是	否	有	无	有	无
GMPP 组	153	41 (26.80)	112 (73.20)	15 (9.80)	138 (90.20)	24 (15.69)	129 (84.31)
RMPP 组	32	31 (96.87)	1 (3.13)	14 (43.75)	18 (56.25)	13 (40.63)	19 (59.37)

组别	n	肺不张		合并感染		肺外并发症	
		有	无	有	无	有	无
GMPP 组	153	1 (0.65)	152 (99.35)	7 (4.58)	146 (95.42)	3 (1.96)	150 (98.04)
RMPP 组	32	3 (9.37)	29 (90.63)	8 (25.00)	24 (75.00)	10 (31.25)	22 (68.75)

表 2 两组不同发热时间及实验室指标比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	发热时间 / [d, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	LDH/[IU/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	白细胞 / [× 10 ⁹ 个/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	中性粒细胞百分比 / [%, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	淋巴细胞百分比 / [%, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	CRP/[mg/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	PCT/[ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]
GMPP 组	153	5.79 ± 2.80	8.00 (5.00, 10.00)	295.00 (253.00, 353.00)	8.05 (6.47, 9.79)	59.00 (51.58, 65.60)	29.90 (24.35, 36.93)	10.50 (4.58, 19.50)	0.05 (0.05, 0.08)
RMPP 组	32	6.77 ± 3.10	15.00 (12.00, 19.00)	438.00 (368.00, 490.00)	7.67 (6.55, 9.26)	64.30 (58.55, 72.55)	25.00 (18.85, 30.38)	35.71 (10.15, 55.73)	0.15 (0.06, 0.35)
t/Z 值		-1.766	-7.060	-6.462	-0.661	-2.724	-2.704	-3.407	-5.017
P 值		0.079	0.000	0.000	0.509	0.006	0.007	0.001	0.000

表 3 各变量 ROC 曲线下面积及最佳分割点

变量	AUC	S _b	95% CI		P 值	最佳分割点	敏感性	特异性	约登指数
			下限	上限					
发热时间	0.896	0.029	0.839	0.954	0.000	10.50	0.844	0.778	0.622
LDH	0.864	0.032	0.801	0.926	0.000	342.50	0.875	0.719	0.594
中性粒细胞百分比	0.653	0.049	0.557	0.749	0.006	59.85	0.750	0.529	0.279
淋巴细胞百分比	0.652	0.049	0.556	0.749	0.007	25.55	0.563	0.706	0.265
CRP	0.692	0.059	0.576	0.808	0.001	22.86	0.656	0.758	0.414
PCT	0.769	0.046	0.679	0.859	0.000	0.100	0.688	0.778	0.465

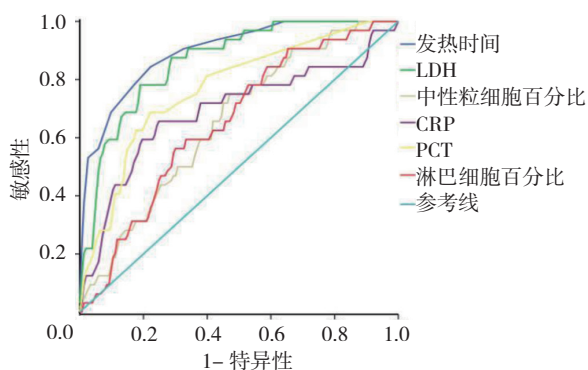


图 1 各变量判别难治性支原体肺炎的 ROC 曲线

中差异有统计学意义的变量为自变量建立二分类非条件 Logistic 回归模型。模型采用前进似然比法进行变量筛选, 检验水准 $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$ (见表 4)。结果显示, 发热时间、肺部浸润影 ≥ 2/3 肺及 LDH 是难治性支原体肺炎的影响因素 ($P < 0.05$) (见表 5)。

以回归方程计算 RMPP 的条件概率 $[P(Y=1 | X_i)]$ 进行 ROC 曲线分析, ROC 曲线下面积为 0.951 ($P < 0.05$), 最佳分割点在 0.059。此时模型敏感性为 0.969, 特异性为 0.863, 具有较高的筛检实验价值。见图 2。

表 4 赋值表

变量名称	变量符号	赋值方法	变量名称	变量符号	赋值方法
因变量			合并感染	X_6	0= 无; 1= 有
难治性支原体肺炎	Y	0= 否; 1= 是	其他合并症	X_7	0= 无; 1= 有
自变量			LDH	X_8	0= “<342.50”; 1= “≥ 342.50”
发热时间	X_1	0= “<10.5 d”; 1= “≥ 10.5 d”	中性粒细胞百分比	X_9	0= “<59.85”; 1= “≥ 59.85”
肺部浸润影 ≥ 2/3 肺	X_2	0= 否; 1= 是	淋巴细胞百分比	X_{10}	0= “<25.55”; 1= “≥ 25.55”
胸腔积液	X_3	0= 无; 1= 有	CRP	X_{11}	0= “<22.86”; 1= “≥ 22.86”
肺实变	X_4	0= 无; 1= 有	PCT	X_{12}	0= “<0.10”; 1= “≥ 0.10”
肺不张	X_5	0= 无; 1= 有			

表 5 难治性支原体肺炎影响因素的 Logistic 回归分析参数

变量	b	S_b	Wald χ^2	\hat{OR}	95% CI		P 值
					下限	上限	
截距 (β_0)	-6.849	1.243	30.364	-	-	-	0.000
发热时间 (X_1)	1.937	0.631	9.433	6.939	2.016	22.885	0.002
肺部浸润影 ≥ 2/3 肺 (X_2)	3.872	1.072	13.054	48.045	5.880	392.561	0.000
LDH (X_8)	2.310	0.659	12.299	10.075	2.770	36.640	0.000

2.4 两组治疗方案比较

两组支气管镜治疗次数、激素及丙种球蛋白使用

率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); RMPP 组高于 GMPP 组。见表 6。

表 6 两组治疗方案比较 例 (%)

组别	n	使用支气管镜				使用激素		使用丙种球蛋白	
		0 次	1 次	2 次	≥ 3 次	是	否	是	否
GMPP 组	153	145 (94.77)	3 (1.96)	5 (3.27)	0 (0.00)	3 (1.96)	150 (98.04)	0 (0.00)	153 (100.00)
RMPP 组	32	9 (28.12)	8 (25.00)	11 (34.38)	4 (12.50)	22 (68.75)	10 (31.25)	4 (12.50)	28 (87.50)
χ^2/Z 值			-9.183			95.377			-
P 值			0.000			0.000			0.001

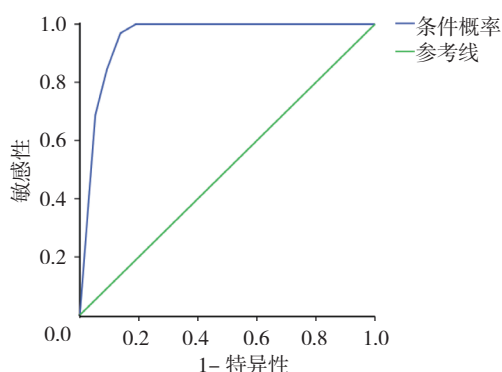


图 2 回归模型判断难治性支原体肺炎的 ROC 曲线

3 讨论

RMPP 发病机制仍不十分清楚, 多数学者认为, 过

度免疫应答发挥重要作用, RMPP 以持续高热、伴影像学进展^[6]、病变累及多个肺外器官^[7]为主要临床表现。本研究显示, RMPP 组发热时间、肺部浸润影 ≥ 2/3 肺、胸腔积液、肺实变、肺不张、合并感染及肺外并发症比例高于 GMPP 组, 与既往研究一致^[8-9]。Logistic 回归显示, 发热 >10.5 d、肺部浸润影 ≥ 2/3 肺是发展为 RMPP 的独立危险因素。

RMPP 可累及多个肺外器官, 部分患儿遗留后遗症, 甚至死亡^[10]。MPP 与心、肺及肝脏等器官存在共同抗原, 感染后引起自身免疫反应, 导致组织损伤。本研究显示, RMPP 组肺外并发症发生率高于 GMPP 组, 与刘雪梅等^[11]研究相符。

CRP 与 LDH 是反映肺炎严重程度及肺外组织损

伤的重要生物标志物。PCT也是一种炎症指标,在很多危重症患者中发现PCT升高,机制可能为重症患者中存在高浓度的促炎细胞因子,使免疫系统受累,导致全身免疫综合征^[12]。本研究显示, RMPP组CRP、LDH及PCT高于GMPP组,与相关研究结果一致^[6, 13-14],且LDH ≥ 342.5 IU/L,是发展为RMPP的独立危险因素,与高海英等^[15]研究一致。

混合感染使RMPP患儿发热时间延长,全身炎症加重,气胸、呼吸衰竭及肺内外并发症发生率升高^[16],是RMPP的发病机制之一。ZHANG等^[17]研究显示,在RMPP病例中,混合感染率为27.02%,本研究为25.0%,高于GMPP组。其中,革兰阳性球菌6例,腺病毒、EB病毒各1例,其中1例合并革兰阳性球菌感染患儿出现呼吸衰竭和全身炎症反应综合征。而GMPP组以病毒感染为主。因本研究混合感染例数较少,故没有进一步完善两组患儿临床特点比较,有待进一步研究。但另一项最新研究显示, RMPP患儿混合细菌感染少见,仅为2.67%^[18],与本研究不符。故混合感染与RMPP之间的关系,有待笔者进一步探讨。

大环内酯类抗生素耐药也是RMPP的发病机制之一。目前我国儿童MPP的耐药率 $>80\%$ ^[19]且耐药基因突变达82.5%,其分子基础是23S rRNA基因的点突变,其中2063位点突变占主导地位,其次为2064位点突变,提示耐药基因的突变为RMPP的危险因素^[20]。因本单位实验室条件有限,不能进行MPP的耐药及耐药基因检测,关于支原体耐药问题,有待今后做进一步探讨。

对两组治疗情况的研究显示, RMPP组使用支气管镜次数、激素及丙种球蛋白使用率高于GMPP组。进一步提示笔者需尽早识别RMPP,给予合理治疗。

综上所述,发热时间、肺部浸润影 $\geq 2/3$ 肺、混合感染、肺外并发症、LDH、CRP及PCT水平升高有助于早期识别RMPP。发热时间 >10.5 d、肺部浸润影 $\geq 2/3$ 肺及LDH $\geq 342.5.0$ IU/L是RMPP发生的独立危险因素,应早期积极干预,减少并发症的发生。

参 考 文 献:

- [1] JAIN S, WILLIAMS D J, ARNOLD S R, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 835-845.
- [2] LIU W K, LIU Q, de CHEN H, et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children in Guangzhou: a three-year study[J]. PLoS One, 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0096674.
- [3] GAO J, YUE B, LI H, et al. Epidemiology and clinical features of segmental/lobar pattern mycoplasma pneumoniae pneumonia: a ten-year retrospective clinical study [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(6): 2337-2344.
- [4] 胡亚美,江载芳.实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2005:1204-1205.
- [5] 中华中医药协会儿童肺炎联盟.儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)[J].中国实用儿科杂志,2017,32(12):881-885.
- [6] XU J J, SHU L H. Clinical characteristics of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J].中国当代儿科杂志,2018,20(1):37-42.
- [7] ZHANG Y, ZHOU Y, LI S, et al. The clinical characteristics and predictors of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. PLoS One, 2016, DOI: 10.1371/journal.pone.0136465.
- [8] IZUMIKAWA K. Clinical features of severe or fatal mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Front Microbiol, 2016, 6(7): 800
- [9] 曲百娜,迟磊,朱紫薇,等.儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特征及高危因素分析[J].中国中西医结合儿科学,2019,11(2):144-148.
- [10] SARAYA T. Mycoplasma pneumoniae infection basics[J]. J Gen Fam Med, 2017, 18(3): 118-125.
- [11] 刘雪梅,徐飞,谈华,等.进展为难治性支原体肺炎的危险因素分析[J].山东医药,2018,58(28):80-82.
- [12] AMMORI B J, BECKER K L, KITE P, et al. Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2003, 27(3): 239-243.
- [13] 梅淑芬,张园园,周云连,等.学龄前期儿童难治性肺炎支原体肺炎临床特征及危险因素分析[J].浙江医学,2018,40(11):1202-1205.
- [14] 李宁,陈言钊,周克英.乳酸脱氢酶在儿童难治性肺炎支原体肺炎诊断和治疗中的意义[J].中国小儿急救医学,2017,24(4):305-308.
- [15] 高海英,颜凯.难治性肺炎支原体肺炎患儿血清乳酸脱氢酶变化及临床意义[J].浙江临床医学,2016,18(8):1467-1468.
- [16] 陆燕红,张新星,严永东,等.混合感染因素对难治性肺炎支原体肺炎的影响[J].临床儿科杂志,2017,35(2):81-85.
- [17] 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.
- [18] LIU J R, LU J, DONG F, et al. Low bacterial co-infection invalidates the early use of non-anti-mycoplasma pneumoniae antibiotics in pediatric refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia patients[J]. Front Pediatr, 2018, 26(6): 296.
- [19] 付红敏,聂文莎.难治性肺炎支原体肺炎诊治中应关注的问题[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(12):891-894.
- [20] 姚慧生,张睿,刘立云,等.肺炎支原体耐药基因检测与难治性肺炎支原体肺炎的相关性分析[J].国际儿科学杂志,2016,43(6):492-496.

(唐勇 编辑)