

Research Progress of Biological Biomarkers in Children with Refractory Mycoplasma Pneumonia

Yuzhu Shi Lei Ren*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Globally, the incidence of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) in children is increasing^[1]. Domestic studies have reported^[2] that its incidence rate is approximately 28.2%. Children with RMPP often present with both intrapulmonary and extrapulmonary complications. Common intrapulmonary complications include plastic bronchitis, pleural effusion, pulmonary consolidation, and pulmonary embolism, while extrapulmonary involvement may manifest in the skin and mucosa, nervous system, hematologic system, circulatory system, and even endanger the child's life^[3]. Early diagnosis can alleviate suffering, improve quality of life, and save lives. Early identification of relevant biomarkers facilitates timely treatment, helps reduce complications and sequelae, and thereby enhances diagnostic and therapeutic standards. This article reviews recent advances in conventional and novel biomarkers of pediatric RMPP, aiming to provide a reference for its early clinical diagnosis.

Keywords

Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; Children; Biomarkers

儿童难治性肺炎支原体肺炎的生物指标物研究进展

史雨竹 任磊*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

全球范围内,儿童难治性肺炎支原体肺炎(Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)发病率逐渐增加^[1]。国内研究发现^[2],其发病率约为28.2%。RMPP患儿多伴有肺内外并发症。肺内常见并发症有塑型性支气管炎、胸腔积液、肺实变和肺栓塞等,累及肺外可出现皮肤粘膜、神经、血液、循环系统等表现,甚至危及患儿生命^[3]。早期诊断可减轻患儿痛苦、提高生活质量、挽救患儿生命。早期识别相关生物学指标有助及时予以相应治疗,有助于减少并发症及后遗症的发生,从而提高诊疗水平。本文旨在探讨近年来儿童难治性支原体肺炎的常规生物指标和新型生物指标,为临床上儿童难治性肺炎支原体性肺炎的早期诊断提供参考。

关键词

难治性肺炎支原体性肺炎; 儿童; 生物标志物

1 常规生物指标

1.1 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)

CRP 是机体在免疫反应下,细胞受炎症刺激产生的一种炎症介质,其在血液中的水平可反应机体的炎症严重程度。近年来研究发现 CRP 水平与 RMPP 的严重程度存在显著相关性^[4]。一个纳入 15 项独立研究的荟萃分析明确指出^[5],当 CRP >40 mg/L 时,OR 值为 4.975,95% 置信区间 2.116-11.697,患儿 RMPP 发生的风险显著增加,提示 CRP

可以作为 RMPP 的重要预测指标。此外,王娟^[6]等人在对 427 例住院治疗的肺炎支原体肺炎患儿进行研究得出 CRP 单独预测 MPP 进展为 RMPP 的最佳截断值是 18.16 mg/L, AUC 为 0.724,特异度和灵敏度分别为 74.9% 和 64.7%。因此,CRP 不仅可以用于检测 RMPP 的进展,还可以帮助医生在临床上进行早期诊断和干预。

1.2 乳酸脱氢酶 (Lactate Dehydrogenase, LDH)

乳酸脱氢酶 (LDH) 是一种炎症标志物亦是一种氧化还原酶。有研究表明,LDH 与肺部疾病相关,与 MPP 相比, RMPP 患儿的 LDH 可显著升高^[7]。Inamura 等人^[8]发现 LDH 是评估难治性肺炎支原体肺炎治疗效果的有用标志物。郑雪香等^[7]在探讨 LDH 对 RMPP 的预测中。通过 logistic 回归、限制性立方样条模型和决策曲线分析得出 LDH 水平等是 RMPP 的独立预测因素。Zhao 等人^[9]研究显示,相较于 NRMPP 组患者, RMPP 组患者血清 LDH 水平高于 436.5

【作者简介】史雨竹 (1997-),女,中国四川德阳人,在读硕士,住院医师,从事儿童呼吸心血管研究。

【通讯作者】任磊 (1978-),男,中国唐山滦南人,硕士,副主任医师,从事儿童呼吸心血管方向研究。

IU/L 在预测 RMPP 有重要价值。综上, LDH 不仅是 RMPP 的定量预测指标, 其升高幅度与发生风险呈“阈值-陡升”式非线性关系。

1.3 D-二聚体 (D-dimer, D-D)

D-二聚体是最简单的纤维蛋白水解产物, 不仅是凝血功能的标志物同时还是反应炎症的指标。MP 感染后, 患儿出现免疫功能异常, 破坏血管内皮, 血管开始收缩, 胶原暴露, 打破血液纤溶系统平衡, 出现高凝状态, 届时 D-二聚体水平升高。有学者研究发现^[10], 当 D-二聚体 $\geq 2.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 此截断值预测特异度为 81%, 敏感度为 79%。Huang 等人^[11]在对 306 例 GMPP 病例和 124 例 RMPP 病例进行研究后, 发现 D-D 对 RMPP 的预测能力最高 ($P < 0.001$), 最佳临界值为 738 ng/ml , AUC 为 0.923。即 D-D 的升高可对 RMPP 进行早期预测, 对机体的高凝状态及过度炎症反应及时进行治疗。

1.4 中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)

NLR 作为一种生物标志物, 因其检测方法简便, 并能够综合反映两种炎症指标, 已逐渐成为多种疾病早期诊断、病情评估和预后监测的重要工具^[12]。其值升高提示炎症反应剧烈, 免疫功能受损。相较于常规的 CRP、WBC 等, 可更好反映出机体的炎性状态。Dan 等人^[13]经多变量分析, 显示 NLR 是 RMPP 的独立预测因子 (比值比 1.246, 95% 置信区间 1.102~1.408, $P < 0.005$)。蒋亚洲、刘峰^[14]将 Logistic 回归分析中有统计学意义的指标相比, 发现 NLR 更能有效预测 RMPP。证实 NLR 是 RMPP 的独立、早期且易于获取的预测因子。它可以帮助儿科医生迅速识别 RMPP 患儿, 从而优化治疗方案和随访频率。

1.5 泛免疫炎症值 (Pan-Immune Inflammation, PIV)

PIV 是基于外周血中性粒细胞、血小板、单核细胞和淋巴细胞计数计算得出的指标, 整合了多种炎症信号, 是一种综合评估全身免疫和炎症状态的新型指标。王翠华团队^[15]首次把成人领域诞生的 PIV 引入儿科, 经 Logistic 回归分析得出, PIV 是 RMPP 疾病转归的独立危险因素 ($OR = 3.740$, $95\%CI: 1.793 \sim 7.799$, $P < 0.050$), PIV 评估 RMPP 患儿疾病转归的 ROC 曲线下面积为 0.906 ($95\%CI: 0.861 \sim 0.951$), 灵敏度为 88.26%, 特异度为 85.49%, 表明 PIV 具有价高的预后测评价值。PIV 作为一个新型综合炎症指标, 能较准确地反映难治性肺炎支原体肺炎患儿的病情严重程度及预后风险, 具有较高的临床预测价值, 值得在未来进一步验证与推广。

2 新型生物指标

2.1 血浆钙卫蛋白 (Calprotectin)

钙卫蛋白是由 S100A8 和 S100A9 组成的异二聚体。在炎症部位, 钙卫蛋白通过与 Toll 样受体 4 结合和晚期糖基化终产物受体结合, 诱导促炎细胞因子的分泌, 从而加剧炎症反应^[16]。在肺部炎症中, 钙卫蛋白能破坏内皮细胞的

紧密连接, 诱导中性粒细胞和单核细胞的迁移, 从而加剧肺部的损伤。在宫晨等^[17]研究中, 血浆钙卫蛋白升高, CRP 升高和白蛋白降低均为患儿进展为 RMPP 的危险因素 ($P < 0.05$), 其中血浆钙卫蛋白的 OR 值最高 ($OR = 1.323$, $P < 0.001$), 在鉴别诊断 GMPP 和 RMPP 中, AUC 为 0.839, 最佳截断值为 $9.79 \mu\text{g/ml}$ (敏感度为 0.647, 特异度为 0.898)。其在 RMPP 的诊断、病情评估和治疗监测中具有重要的临床应用价值。

2.2 甲壳质酶蛋白 40 (Chitinase-3-like protein, YKL-40)

YKL-40 是一个由 383 个氨基酸组成的糖蛋白, 主要由星状细胞、巨噬细胞产生, 促进炎症反应, 在肺组织中, 可加重肺泡重塑和气道纤维化, 使肺炎患儿病情加重, 导致 RMPP 的发生^[18]。王星^[19]和韩瑞芳^[20]的研究得出相同结论, RMPP 患儿血清 YKL-40 水平明显升高。王星^[19]研究发现血清 YKL-40 对 RMPP 有较高的预测价值, ROC 曲线下面积为 0.754, 敏感度为 73.91%, 特异度为 67.21%。韩瑞芳等人^[20]研究还表示与轻型 RMPP 相比, 重症 RMPP 患儿具有更高水平的血清 SAA/CRP、LDH、YKL-40。YKL-40 作为潜在新型指标, 尚可进行进一步研究来炎症其在临床实践中的应用潜力。

2.3 血清可溶性 B7 同源体 3 (soluble B7 homologous 3, sB7-H3)

sB7-H3 是 B7-H3 的可溶性形式, B7-H3 是 B7 家族的一个新成员, 也是近年新发现的免疫检查点分子, 广泛参与免疫调节和肿瘤相关机制。有研究显示^[21], 在肺炎支原体肺炎 (MPP) 中, sB7-H3 的水平与疾病严重程度相关, 联合检测 sB7-H3 和其他指标可以提高诊断的准确性和特异性。随后, 张新星等人^[22]证实在 RMPP 组患儿血清 sB7-H3 水平较 MPP 更高。RMPP 患儿肺泡灌洗液中 sB7-H3 呈持续高表达。梁利红^[23]的研究在其结果上进一步证实了 RMPP 患儿存在更为明显的炎性因子亢进状态, 研究中提到 RMPP 患儿在血清及肺泡灌洗液中 IFN- γ 、TXB2 和 sB7-H3 水平明显升高。sB7-H3 的研究仍在不断深入, 其潜力有待进一步探索。

2.4 外周血 TOLL 样受体 (Peripheral Blood Toll-like Receptors, PB-TLRs)

Toll 样受体 (TLRs) 是一类模式识别受体, 可精准感知支原体、病毒及细菌等病原体相关分子模式。冯冰瑜等人^[24]对 124 位肺炎支原体肺炎患儿进行分组后研究发现, RMPP 组 TLR2、TLR4 及 TLR7 水平高于 MPP 组, 证实了 TLR2、TLR4 及 TLR7 的表达上调与 RMPP 的发生及不良预后显著相关, 具备作为早期识别与风险分层的免疫学指标潜力。其表达强度还可量化肺炎炎症负荷, 为 RMPP 的早期诊断、风险分层及靶向干预提供新的免疫学窗口。

2.5 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF)

GM-CSF 是一种分子量约为 22-25 kDa 的单链多肽。T

细胞、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞，甚至某些癌细胞都能产生它。它不仅能督促骨髓里的粒细胞和巨噬细胞成熟；且能在免疫、炎症反应、组织修复时起到关键作用。刘超翠^[25]通过 ELISA 方法测定血清中的 GM-CSF 和 T 细胞免疫球蛋白和黏附因子 3 (TIM-3)，并结合临床指标进行 Logistic 回归和 ROC 分析。表明，GM-CSF 和 TIM-3 可作为 RMPP 早期诊断的新型免疫学标志物。当 GM-CSF 水平超过 9 ng/mL 或 TIM-3 水平超过 19.8 ng/mL 时，提示 RMPP 风险显著增加。这为临床提供了在早期可加强治疗的依据，以降低肺内外并发症的发生率。

3 结语

基于对大环内酯类药物耐药率的上升，及早识别 RMPP，可一定程度减轻患儿家庭负担，提高患儿生活质量。探索多种生物指标的联合应用，可能为 RMPP 的早期诊断和监测提供更为有效的策略。未来的研究应进一步明确这些生物标志物在临床中的应用，以期改善儿童 RMPP 的诊疗效果。

参考文献

[1] Kim K, Jung S, Kim M, 等. Global trends in the proportion of macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae infections: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. JAMA Network Open, 2022, 5(7): e2220949.

[2] Li R, Yue Y, Gu X, 等. Risk prediction models for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a systematic review[J/OL]. Chinese General Practice, 2025, 28(9): 1105.

[3] 赵顺英, 钱素云, 陈志敏, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J/OL]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(1): 73-79.

[4] 尤其, 黄支密, 郭辉, 等. 炎症指标与血常规对病毒和细菌性肺炎患者鉴别诊断及并发症预测中的作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9): 1342-1344, 1351.

[5] H G, B S, Y C, 等. The risk factors of children acquiring refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia: a meta-analysis[J/OL]. Medicine, 2021, 100(11)[2025-07-12].

[6] 王娟, 申翠平. 外周血NLR、PLR、MPVLR联合CRP在儿童难治性肺炎支原体肺炎中的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(11): 1631-1635.

[7] 郑雪香, 林继雷, 代继宏. 基于决策曲线和剂量反应分析评估乳酸脱氢酶对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 112-117

[8] Inamura N, Miyashita N, Hasegawa S, 等. Management of refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia: utility of measuring serum lactate dehydrogenase level[J/OL]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2014, 20(4): 270-273.

[9] Zhao J, Ji X, Wang Y, 等. Clinical role of serum interleukin-17A in the prediction of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J/OL]. Infection and Drug Resistance, 2020[2025-07-04].

[10] J W, Y S, H S, 等. The combination of initial markers to predict

refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in chinese children: a case control study[J/OL]. Respiratory Research, 2021, 22(1): 89.

[11] Huang X, Li D, Liu F, 等. Clinical significance of D-dimer levels in refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia[J/OL]. BMC Infectious Diseases, 2021, 21(1): 14.

[12] M S, Bi G, Cs R, 等. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population[J/OL]. Scientific Reports, 2021, 11(1)[2025-07-05].

[13] Dragoescu A N, Padureanu V, Stanculescu A D, 等. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)-a useful tool for the prognosis of sepsis in the ICU[J/OL]. Biomedicine, 2021, 10(1): 75.

[14] 蒋亚洲, 刘峰. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在肺炎支原体肺炎预后中的预测价值研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(10): 1383-1389

[15] 王翠华, 杨建功, 李敏艳, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿泛免疫炎症值与病情、预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(8): 1006-1010.

[16] Loser K, Vogl T, Voskort M, 等. The toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells[J/OL]. Nature Medicine, 2010, 16(6): 713-717.

[17] 官晨, 高慧, 詹子祥, 等. 血浆钙卫蛋白对儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊断价值[J/OL]. 安徽医科大学学报, 2025, 60(3): 535-539.

[18] 申琰军, 刘秀莉, 王菲. 血清25羟维生素D、甲壳质酶蛋白40水平对儿童难治性支原体肺炎的诊断价值[J]. 中国医刊, 2022, 57(8): 880-883.

[19] 王星, 刘辉, 庞辉, 等. 血清SAA、YKL-40及SP-A的联合检测对小儿难治性肺炎支原体肺炎的预测价值分析[J/OL]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1309-1314.

[20] 韩瑞芳, 高玲, 陈飞, 等. 血清SAA/CRP、LDH、YKL-40联合常规影响因素对难治性支原体肺炎患儿预后的预测价值分析[J/OL]. 解放军医学杂志, 2025[2025-07-05].

[21] 臧媛, 刘亚丽, 张中. 血浆可溶性B7-H3预测老年肺炎支原体肺炎严重程度的价值[J]. 实用老年医学, 2020, 34(7): 670-673.

[22] 张新星, 陈正荣, 顾文婧, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿肺泡灌洗液中sB7-H3及细胞因子表达[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(8): 561-565.

[23] 梁利红. 血清及肺泡灌洗液 γ 干扰素、血栓素和可溶性B7-H3在难治性肺炎支原体肺炎中的鉴别诊断价值分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(10): 2054-2058.

[24] 冯冰瑜, 叶洪舟, 凌寅杰, 等. 外周血TLRs在儿童难治性支原体肺炎临床诊断和预后评估中的应用[J]. 现代实用医学, 2021, 33(8): 1025-1026, 1028, 1121.

[25] 刘超翠, 杨彪, 金池, 等. 血清GM-CSF、TIM-3对难治性肺炎支原体肺炎患儿的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2025, 29(6): 649-654.