

儿童支原体肺炎重症肺炎影响因素分析及列线图模型构建

康娅楠 李秀辉 弓培慧 张岳琴 周 浩 白丽霞

摘 要 **目的** 分析儿童支原体肺炎重症肺炎的影响因素。**方法** 选择 2021 年 3 月 ~ 2022 年 2 月山西省儿童医院收治的支原体肺炎 307 例患儿为研究对象,分为重症组(200 例)及非重症组(107 例),比较两组患儿临床资料的差异,建立列线图预测模型,对模型进行内部验证。**结果** 重症组 ≥ 3 岁且 < 6 岁、 ≥ 6 岁且 ≤ 10 岁以及秋、冬季患病人数较多($P < 0.05$)。两组患儿的临床表现包括病程、峰值体温、心电图异常表现、三凹征阳性、口周发绀、肺外表现、累及其他系统方面,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。两组患儿的实验室检测指标,包括 EB 病毒感染、抗体效价水平及 C 反应蛋白等 15 项指标方面,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。*Logistic* 回归分析结果显示,病程长以及血小板计数、乳酸脱氢酶、Th 细胞水平升高与重症肺炎的发生呈正相关,NK 细胞水平升高与重症肺炎的发生呈负相关($P < 0.05$)。列线图结果显示,发生重症肺炎的概率为 92.8%,校正曲线与理想曲线基本一致,受试者工作特征曲线下面积为 0.819。决策曲线显示,阈值概率在 4% ~ 89% 时具有较高的净获益值。**结论** 列线图模型有助于早期发现儿童支原体肺炎重症肺炎的患者,对预防发展为重症肺炎提供支持。

关键词 支原体肺炎 重症 儿童 列线图

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.014

Influencing Factors Analysis and Nomogram Model Construction of Mycoplasma Pneumonia in Children with Severe Pneumonia. KANG Yanan, LI Xiuhui, GONG Peihui, et al. Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract **Objective** To analyze the influencing factors of severe pneumonia in children with mycoplasma pneumonia. **Methods** A total of 307 children with mycoplasma pneumonia hospitalized in Shanxi Children's Hospital from March 2021 to February 2022 were selected as the study subjects and divided into severe group (200 cases) and non-severe group (107 cases). The differences of the clinical data between the two groups were compared, and a nomogram prediction model was established, and the model was internally validated. **Results** The severe group had more patients aged ≤ 3 and < 6 years, ≥ 6 and ≤ 10 years and autumn and winter ($P < 0.05$). There were significant differences in the course of disease, peak body temperature, abnormal electrocardiogram findings, three concave signs positive, perioral cyanosis, extrapulmonary manifestations, and involvement of other systems between the two groups ($P < 0.05$). There were significant differences between the two groups in 15 indicators including epstein-barr virus infection, antibody titer levels, and C-reactive protein among the laboratory test indicators ($P < 0.05$). The *Logistic* regression analysis showed that long disease duration and elevated platelet count, lactate dehydrogenase, and Th cell levels were positively correlated with the occurrence of severe pneumonia, and elevated NK cell levels were negatively correlated with the occurrence of severe pneumonia ($P < 0.05$). The nomogram results showed that the probability of severe pneumonia was 92.8%, the calibration curve was basically consistent with the ideal curve, the area under the receiver operating characteristic curve was 0.819, and the decision curve showed a high net benefit value when the threshold probability was 4% - 89%. **Conclusion** The nomogram model is helpful for early detection of severe pneumonia in children with mycoplasma pneumonia, and has important significance for preventing the development of severe pneumonia.

Key words Mycoplasma pneumonia; Critical; Children; Nomogram

基金项目:山西省卫生健康委员会医学重点科技项目(2021XM25)

作者单位:030001 太原,山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室(康娅楠、李秀辉、弓培慧、张岳琴、周浩、白丽霞);030013 太原,山西省儿童医院、山西省妇幼保健院(白丽霞)

通信作者:白丽霞,电子邮箱:bailixia111@163.com

目前,社区获得性肺炎是导致儿童住院和发病的一个主要原因,全世界每年约有 2000 万患有社区获得性肺炎的儿童需要住院治疗^[1,2]。肺炎支原体可通过血液传播或免疫机制引起肺外并发症,从而影响儿童健康^[3]。支原体肺炎通常是一种良性、自限性疾病,但近年来儿童支原体重症肺炎的发生率呈上升

趋势,随着肺炎支原体耐药株增加,部分病例易发展为重症,临床症状久治难愈,其各地流行趋势受季节、地区等因素的影响^[4]。因此,本研究通过分析山西省儿童医院支原体重症肺炎的影响因素,为更好防治儿童支原体重症肺炎提供支持。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2021 年 3 月~2022 年 2 月山西省儿童医院收治的 307 例支原体肺炎患儿为研究对象,依据《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)》,将所有患儿分为重症组($n=200$)与非重症组($n=107$)^[5]。纳入标准:①以儿童支原体肺炎为主要诊断的患儿;②均符合支原体肺炎诊断标准^[5]。排除标准:①处于儿童支原体重症肺炎恢复期的患儿;②难治性支原体肺炎患儿;③临床资料不完整。本研究经山西省儿童医院医学伦理学委员会审查批准[伦理学审批号:IRB-KYYN-2020-001(1)],研究内容符合伦理学的要求。

2. 资料收集:(1)纳入因素:一般资料包括性别、年龄、地区、患病季节;患者用药包括入院前使用抗生素种类;临床表现包括心电图异常表现、三凹征阳性、口周发绀、胸腔积液、肺外表现、累及其他系统、峰值体温、呼吸、病程;实验室检测指标包括实验室微生物培养、EB 病毒感染、抗体效价水平、血细胞计数、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、D-二聚体、乳酸脱氢酶、淋巴细胞亚群。(2)收集方式:通过住院病例收集以上数据。

3. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。对实验室检测指标单因素分析提示差异有统计学意义的指标进行共线性检验后进行 Logistic 回归分析,绘制列线图、校正曲线、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和临床决策曲线,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患儿一般资料比较:重症组 ≥ 3 岁且 <6 岁、 ≥ 6 岁且 ≤ 10 岁患病人数较多,两组间年龄构成

比较,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 [$n(\%)$]

项目	重症组 ($n=200$)	非重症组 ($n=107$)	χ^2	P
性别			1.422	0.233
男性	96(48.00)	59(55.14)		
女性	104(52.00)	48(44.86)		
年龄(岁)			222.96	<0.001
<3	10(5.00)	8(7.48)		
≥ 3 且 <6	37(18.50)	15(14.02)		
≥ 6 且 ≤ 10	141(70.50)	71(66.36)		
>10	12(6.00)	13(12.15)		
地区			0.615	0.433
城镇	147(73.50)	83(77.57)		
农村	53(26.50)	24(22.43)		

2. 两组患儿季节分布:重症组在秋、冬季节患病人数较多,在春、夏季患病人数较少。两组间季节分布比较差异有统计学意义($\chi^2=14.834, P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组患儿季节分布情况 [$n(\%)$]

季节	重症组($n=200$)	非重症组($n=107$)
春季	9(4.50)	10(9.35)
夏季	17(8.50)	23(21.50)
秋季	72(36.00)	34(31.78)
冬季	102(51.00)	40(37.38)

3. 两组患儿临床特征比较:与非重症组患儿比较,重症组患儿心电图异常表现、三凹征阳性、口周发绀、合并 EB 病毒感染、胸腔积液、肺外表现的发生率及血清肺炎支原体抗体效价水平较高,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

4. 两组患儿临床体征及实验室检测指标比较:重症组峰值体温、病程、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、CRP、D-二聚体、乳酸脱氢酶的中位数均高于非重症组,T 细胞的中位数、Th 细胞和 Ts 细胞的平均数均高于非重症组,NK 细胞中位数较低,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 4。

5. Logistic 回归分析:共线性检验结果显示,白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR 具有共线性,其中白细胞计数、中性粒细胞计数高度相关将其剔除,将剩余变量纳入模型。多因素 Logistic 回归结果显示,病程延长以及血小板计数、乳酸脱氢酶、Th 细胞百分比水平升高与儿童支原体肺炎重症肺炎的发生呈正相关,NK 细胞百分比升高与重症肺炎的发生呈负相关($P<0.05$),详见表 5。

表 3 两组患儿临床特征比较[*n*(%)]

项目	重症组 (<i>n</i> = 200)	非重症组 (<i>n</i> = 107)	χ^2	<i>P</i>
入院前使用抗生素			1.634	0.201
1 种	33(16.50)	12(11.54)		
≥2 种	158(79.00)	91(85.05)		
心电图异常表现	97(48.50)	36(33.64)	6.265	0.012
三凹征阳性	42(21.00)	2(1.87)	20.778	<0.001
口周发绀	63(31.5)	15(14.02)	11.240	0.001
实验室微生物培养				
痰培养阳性	8(5.37)	4(6.90)	0.178	0.742
肺泡灌洗液培养阳性	7(4.35)	2(5.56)	0.098	0.670
EB 病毒感染				
DNA 阳性	44(57.14)	14(31.81)	7.195	0.007
抗体阳性	67(87.01)	40(88.89)	0.093	0.761
胸腔积液	119(59.50)	22(20.56)	42.560	<0.001
抗体效价水平			5.596	0.018
≤1:160	5(2.50)	9(8.41)		
≥1:320	195(97.50)	98(91.59)		
肺外表现	64(32.00)	16(14.95)	10.513	0.001
累及系统				
消化系统	39(19.50)	8(7.48)	7.772	0.005
皮肤黏膜系统	24(12.00)	6(5.61)	3.231	0.072
血液系统	10(5.00)	3(2.80)	–	0.554
神经系统	2(1.00)	1(0.09)	–	0.956

表 4 两组患儿临床体征及实验室指标比较[$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	重症组(<i>n</i> = 200)	非重症组(<i>n</i> = 107)	<i>t/z</i>	<i>P</i>
峰值体温(℃)	39.5(39.0,40.0)	39.4(38.8,39.6)	−3.458	0.001
呼吸(次/分)	26.00(25.25,28.00)	26.00(24.00,27.00)	−3.329	0.001
血细胞计数(×10 ⁹ /L)				
白细胞计数	11.60(8.78,14.62)	9.21(6.71,12.99)	−3.817	<0.001
中性粒细胞计数	8.18(5.65,11.09)	5.26(3.47,8.52)	−5.326	<0.001
淋巴细胞计数	2.53(1.71,3.26)	2.48(1.73,3.75)	−0.872	0.383
血小板计数	408.50(344.50,476.00)	383.00(296.00,457.00)	−2.266	0.023
NLR	3.32(2.22,4.88)	2.09(1.38,3.56)	−4.741	<0.001
PLR	170.70(120.90,228.27)	144.72(105.07,210.46)	−2.504	0.012
病程(天)	18(15,22)	16(13,18)	−4.754	<0.001
CRP(mg/L)	17.02(4.77,34.77)	6.81(1.15,19.38)	−4.589	<0.001
D-二聚体(mg/L)	2.29(1.02,5.27)	0.73(0.35,1.80)	−6.851	<0.001
乳酸脱氢酶(U/L)	369.50(300.00,491.00)	292.00(255.00,342.00)	−6.617	<0.001
淋巴细胞亚群(%)				
T	71.80(65.20,77.48)	69.30(62.30,74.10)	−3.067	0.002
Th	36.64±8.89	34.02±8.48	2.501	0.013
Ts	30.09±7.72	27.32±6.91	3.107	0.002
Th/Ts	1.19(0.90,1.67)	1.24(0.99,1.63)	−0.737	0.461
NK	7.50(4.83,11.90)	10.90(7.50,16.80)	−5.088	<0.001
CIK	1.25(0.60,2.20)	1.50(0.70,2.90)	−1.792	0.073
B	17.00(11.80,23.75)	17.20(13.80,22.70)	−0.339	0.735

童肺泡巨噬细胞的反应更成熟,容易产生更高水平的细胞因子,导致大龄儿童发生更严重的肺炎^[12]。儿童支原体肺炎与当地气候密切相关^[13,14]。本研究两组患儿均在秋冬季节高发,且更容易发展为重症,

5. 构建列线图模型:结合以上独立影响因素构建预测模型,列线图结果显示,上述影响因素引发重症肺炎的最佳总分界值为 486 分,儿童支原体肺炎发生重症的概率为 92.8%,详见图 1A。对模型进行验证,ROC 曲线显示 AUC 为 0.819,敏感度为 84.1%,特异性为 65.5%,提示该模型预测儿童支原体重症肺炎患者具有较高的预测效能,详见图 1B;Bootstrap 法结果显示,模型的实际预测曲线与预测曲线吻合较好,Brier=0.161,C 指数为 0.819,详见图 1C;决策曲线显示,模型阈值概率范围为 4%~89%,详见图 1D。

讨 论

儿童支原体肺炎主要通过患儿的口水或鼻腔分泌物排出后侵入另一个人体内,大约有 12% 的肺炎支原体肺炎住院儿童被送入重症监护室^[6,7]。由于肺炎支原体感染的耐药性不断增加,患儿临床症状进行性发展,重症肺炎发生率呈上升趋势^[8,9]。

儿童支原体重症肺炎的易感人群及季节分布:本研究结果显示,学龄前期及学龄期儿童更容易发展为重症。这两个阶段的儿童生活相对密集,活动范围大,与外界人群接触较多^[10,11]。T 淋巴细胞对大龄儿

在国内华北地区,儿童支原体肺炎的发生高峰在秋季^[15,16]。提示在日常生活中需加强儿童卫生的健康宣传教育,出现相关症状及时就医,在秋冬季节做好防治措施。

表 5 多因素 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	P	OR (95% CI)
病程	0.082	0.031	6.942	0.008	1.086 (1.021 ~ 1.154)
血小板计数	0.003	0.001	4.660	0.031	1.003 (1.000 ~ 1.005)
乳酸脱氢酶	0.005	0.002	10.060	0.002	1.005 (1.002 ~ 1.009)
Th 细胞	0.043	0.021	4.219	0.040	1.044 (1.002 ~ 1.087)
NK 细胞	-0.068	0.025	7.223	0.007	0.934 (0.888 ~ 0.982)

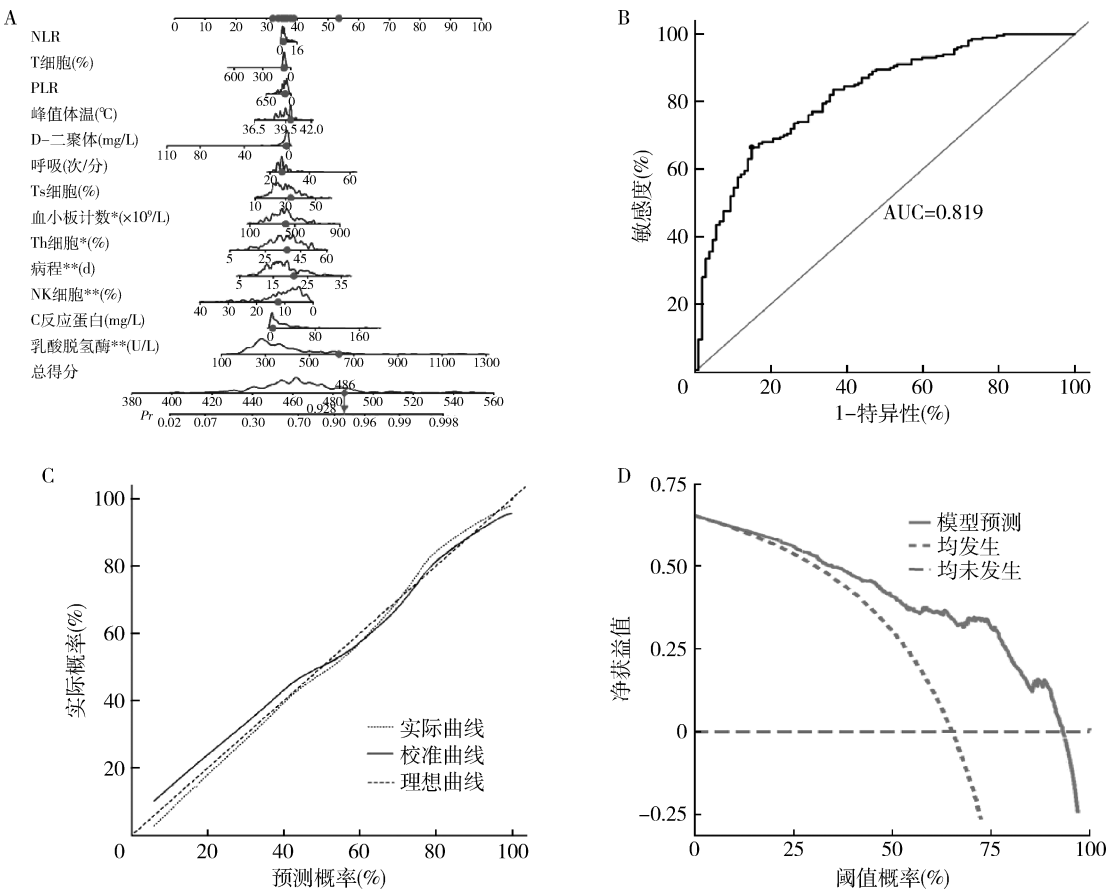


图 1 儿童支原体肺炎发生重症肺炎的预测模型

A. 列线图模型; B. 模型 ROC 曲线; C. 模型校正曲线验证; D. 模型决策曲线。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

本研究中重症组三凹征阳性、口周发绀、累及肺外其他系统的患病人数较多,肺炎支原体可通过细胞因子、免疫调节和血管闭塞等 3 种途径产生肺外症状,其产生的局部炎性细胞因子可影响免疫系统从而累及多个系统,进一步发展为重症^[17,18]。重症组的乳酸脱氢酶、抗体效价水平、炎性指标水平均高于非重症组,感染肺炎支原体后体内产生支原体特异性 T 淋巴细胞应答,通过免疫损伤直接或间接引发心肌损伤,T 淋巴细胞免疫失衡、大量细胞因子和肿瘤坏死因子的释放,增加 CRP 水平,使支原体肺炎病情加重^[19]。

重症组的 D-二聚体水平显著高于非重症组,可

能是由于肺炎支原体引起血管闭塞,表现为血管炎或血栓形成,伴有凝血状态^[20]。本研究还发现,重症组有较多人合并有 EB 病毒的感染,EB 病毒在人群中感染率高,肺炎支原体和 EB 病毒混合感染儿童 CRP、肺实变发生率较高,导致合并感染患者的症状和体征更严重^[21]。本研究中所有患儿中合并有胸腔积液的患儿占 45.93%,与以往报道比较其发生率较高,可能由于重症肺炎所占比例较高,其病程较长、CRP 与乳酸脱氢酶水平较高等因素影响胸腔积液的发生^[22]。

经 Logistic 回归分析发现,病程延长以及血小板计数、乳酸脱氢酶、Th 细胞水平升高与儿童支原体肺

炎重症肺炎的发生呈正相关, NK 细胞水平升高与患儿发生重症肺炎呈负相关。有研究指出, 小鼠在感染肺炎支原体后, 去除 NK 细胞的小鼠清除肺炎支原体的能力显著高于未去除 NK 细胞活性的小鼠^[23]。T 细胞受到肺炎支原体的刺激, 抑制 NK 细胞表面受体, 导致清除肺炎支原体的能力下降^[24,25]。

列线图用于估计与某些风险因素相关的特定结果, 本研究构建的儿童支原体重症肺炎风险预测列线图模型, 决策曲线的阈值概率为 4% ~ 89% 时, 采用本列线图预测发生重症肺炎的风险具有较高的净获益值, 提示该模型的临床预测效用较好, 表明该模型对筛查重症肺炎具有良好的准确性和鉴别性。

综上所述, 本研究通过比较重症组与非重症组的临床特征, 找出发展为重症肺炎的可能相关因素, 并利用列线图模型预测儿童支原体肺炎发生重症肺炎的风险评估, 为临床上识别并防治重症肺炎提供依据。由于本研究为单中心研究, 且基于回顾性分析建立列线图, 结果存在一定的偏倚, 未来还需开展更大样本量、多中心的前瞻性研究予以证实。

参考文献

- Otheo E, Rodriguez M, Moraleda C, *et al.* Viruses and mycoplasma pneumoniae are the main etiological agents of community - acquired pneumonia in hospitalized pediatric patients in Spain[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(1): 253 - 263
- Huang K, Liu J, Lv W, *et al.* Analysis of risk factors of bronchiolitis obliterans in children with mycoplasma pneumoniae bronchiolitis[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 9371406
- Jiang Q, Yang F, Peng Y, *et al.* Epidemiology and molecular identification of mycoplasma pneumoniae associated with respiratory infections in Zhejiang province, China, 2008 - 2017[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(11): e23460
- Gong H, Sun B, Chen Y, *et al.* The risk factors of children acquiring refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia: a Meta - analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(11): e24894
- 陈志敏, 尚云晓, 赵顺英, 等. 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
- 张秋玉. 小儿难治性肺炎支原体肺炎高危因素的 Logistic 回归分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(5): 709 - 710
- Lee KL, Lee CM, Yang TL, *et al.* Severe mycoplasma pneumoniae pneumonia requiring intensive care in children, 2010 - 2019[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(1 Pt 1): 281 - 291
- Kuo CY, Tsai WC, Lee HF, *et al.* The epidemiology, clinical characteristics, and macrolide susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children in Southern Taiwan, 2019 - 2020[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55(4): 611 - 619
- Gao LW, Yin J, Hu YH, *et al.* The epidemiology of paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in North China: 2006 to 2016[J]. *Epidemiol Infect*, 2019, 147(e192): 1 - 5
- 吴倩, 吴起武, 张海龙, 等. 五指山地区儿童肺炎支原体感染流行特点及与气候因素相关性研究[J]. *中国人兽共患病学报*, 2019, 35(7): 667 - 671
- 郑秀芬, 许亚茹, 赵惠荣, 等. 儿童支原体肺炎流行病学、临床和影像学特点分析[J]. *中国综合临床*, 2014, 30(9): 988 - 991
- Cho YJ, Han MS, Kim WS, *et al.* Correlation between chest radiographic findings and clinical features in hospitalized children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0219463
- 高霁, 蒋圣露, 郭算. 儿童肺炎支原体感染特征及危险因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(3): 317 - 320
- Onozuka D, Chaves LF. Climate variability and nonstationary dynamics of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Japan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95447
- Qu J, Yang C, Bao F, *et al.* Epidemiological characterization of respiratory tract infections caused by mycoplasma pneumoniae during epidemic and post - epidemic periods in North China, from 2011 to 2016[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 335
- 张芙蓉, 周卫芳, 李玉琴, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值在重症肺炎支原体肺炎中的诊断价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(4): 260 - 264
- 吴起武, 王影, 赵萍. 社区获得性肺炎儿童肺炎支原体感染流行病学分析[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(6): 970 - 972
- De Luigi G, Zraggen L, Kottanattu L, *et al.* Skin and mucous membrane eruptions associated with chlamydia pneumoniae respiratory infections: literature review[J]. *Dermatology*, 2021, 237(2): 230 - 235
- Qi X, Sun X, Li X, *et al.* Significance changes in the levels of myocardial enzyme in the child patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Cell Mol Biol*, 2020, 66(6): 41 - 45
- Liu L, Maharjan S, Sun JL, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of septicemia in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(6): 675884635
- Xu Y, Li S, Liu J, *et al.* Impact of epstein - barr virus coinfection in mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(16): e19792
- Kim SH, Lee E, Song ES, *et al.* Clinical significance of pleural effusion in mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. *Pathogens*, 2021, 10(9): 1075
- Odeh AN, Simecka JW. Regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells dampen inflammatory disease in murine mycoplasma pneumoniae and promote IL - 17 and IFN - gamma responses[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e155648
- Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*: a significant but underrated pathogen in paediatric community - acquired lower respiratory tract infections[J]. *Indian J Med Res*, 2018, 147(1): 23 - 31
- 王丽燕. NKT 细胞和 T 细胞亚群在支原体肺炎患儿外周血中的表达[J]. *国际儿科学杂志*, 2016, 43(6): 510 - 512

(收稿日期: 2022 - 11 - 02)

(修回日期: 2022 - 11 - 22)