

血浆钙卫蛋白对儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊断价值

宫晨¹,高慧²,詹子祥²,李迟²,方露露²,马骥²,霍绍虎²,丁圣刚²

(¹ 安徽医科大学第二附属医院儿科,合肥 230601;² 安徽医科大学第一附属医院儿科,合肥 230022)

摘要 目的 探讨血浆钙卫蛋白在难治性肺炎支原体肺炎中的诊断价值。方法 采用多中心、前瞻性队列研究方法,纳入228例肺炎支原体肺炎(MPP)患儿,其中普通性肺炎支原体肺炎(GMPP)患儿177例、难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)患儿51例。收集两组患儿入院时血浆,检测钙卫蛋白水平。对两组患儿的血检指标进行单因素差异分析,并将两组间 $P < 0.05$ 的差异变量纳入多因素logistic回归,分析GMPP患儿进展为RMPP患儿的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆钙卫蛋白对于GMPP和RMPP的鉴别诊断价值。结果 单因素分析结果显示RMPP组患儿血浆钙卫蛋白水平明显高于GMPP组患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,血浆钙卫蛋白是RMPP的独立危险因素($OR = 1.323, P < 0.001$)。ROC曲线分析显示,血浆钙卫蛋白鉴别GMPP和RMPP有较高的诊断价值($AUC = 0.839$),且与C反应蛋白、白蛋白联合可显著提高诊断效能。结论 血浆钙卫蛋白对RMPP的诊断具有较好的临床价值。

关键词 钙卫蛋白;普通性肺炎支原体肺炎;难治性肺炎支原体肺炎;危险因素

中图分类号 R 725.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)03-0535-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.020

社区获得性肺炎是儿科最常见的呼吸道疾病,其中,肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumoniae,

MPP)占总病例的30%以上^[1]。近年来,随着抗菌药物滥用,肺炎支原体肺炎中难治性肺炎支原体肺炎(refractory mycoplasma pneumoniae pneumoniae, RMPP)占比逐渐升高。由于RMPP早期症状不具有特异性,无法准确判断出病情,导致治疗延误,因此早期识别RMPP具有重要意义^[2]。钙卫蛋白是一种由S100A8和S100A9亚基组成的异二聚体钙结合蛋白^[3],在各种类型细胞中均有表达,但在髓系细胞中尤其丰富^[4-5]。最近,医学界发现了钙卫

2024-12-10 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:52273113);安徽省重点研究和开发计划项目(编号:201904a07020042)

作者简介:宫晨,男,住院医师,医学博士;

霍绍虎,男,住院医师,通信作者,E-mail: shaohuhuo@ahmu.edu.cn;

丁圣刚,男,教授,主任医师,博士生导师,通信作者,E-mail: dingsg@ahmu.edu.cn

correlated with the yielding coping strategies ($r_s = 0.177 - 0.271, P < 0.05$ or 0.01). SAS, total scores and dimensions of DDS were positively correlated with avoiding coping strategies ($r_s = 0.237 - 0.419, P < 0.05$ or 0.01). The total and dimensions of CD-RISC were positively correlated with facing coping strategies ($r_s = 0.215 - 0.349, P < 0.05$ or 0.01), and negatively correlated with yielding coping strategies ($r_s = -0.234 - -0.325, P < 0.01$). **Conclusion** More than 30% of hospitalized youth T2DM may experience negative emotions such as depression, anxiety, and DD. The occurrence of negative emotions in such patients may be related to disease management or socio-economic issues such as systolic blood pressure, educational level, hospitalization expenses, marital status, BMI, and frequency of blood glucose monitoring, as well as decreased psychological resilience and negative coping strategies.

Key words youth type 2 diabetes; inpatient; depression; anxiety; diabetes distress; coping style; psychological resilience

Fund programs China Postdoctoral Science Foundation (No. 2023M740022); Research Project of Anhui Provincial Institute of Translational Medicine (No. 2023hyx-C33); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2024AH052618)

Corresponding author Zhang Qiu, E-mail: zhangqiu@ahmu.edu.cn

蛋白作为生物标志物的潜力,据报道^[6-7],在脓毒症、重度细菌性肺炎和其他感染性疾病中,钙卫蛋白水平明显升高,且钙卫蛋白已被评估为生物标志物,可区分住院成人 CAP 的细菌或病毒感染因素^[8]。然而,目前尚无研究关注钙卫蛋白在儿童 RMPP 中的作用。因此,该研究旨在分析血浆钙卫蛋白对儿童 RMPP 的早期诊断价值,为临床诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料 本研究为多中心前瞻性队列研究,选择 2021 年 6 月至 2022 年 4 月安徽医科大学第一附属医院、安徽医科大学第二附属医院、安徽省儿童医院收治的 228 例小儿肺炎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》分为普通性肺炎支原体肺炎(GMPP) 177 例, RMPP 51 例。GMPP 组中,男 89 例,女 88 例; RMPP 组中男 25 例,女 26 例。两组的性别比较差异无统计学意义,具有可比性。

纳入标准:①符合《儿童社区获得性肺炎管理指南》中 MPP 的诊断标准。临床表现:具有肺炎支原体肺炎的典型临床症状,如发热、咳嗽(可能是干咳或伴有痰)、呼吸困难等。实验室确诊:聚合酶链反应(PCR)、血清学检测或培养方法等实验室检查确认为肺炎支原体感染。影像学证据:胸部 X 光或 CT 检查显示有肺炎的征象,符合肺炎支原体肺炎的影像学特点。②儿童 RMPP 是指在使用大环内酯类抗菌药物正规治疗 7 d 后仍然持续发热,并且肺部影像加重以及出现肺外并发症,严重者可导致死亡^[9]。③年龄 < 18 岁。

排除标准:①其他病原体感染:细菌、病毒、混合病原体感染,以及不能明确区分病原体来源感染。②支气管哮喘、过敏性疾病、非感染性肺炎。③严重免疫缺陷:HIV 感染、长期使用免疫抑制剂以及近一个月内接受过免疫治疗。④治疗史:在纳入研究前已接受过针对肺炎支原体的抗生素治疗。⑤存在严重的合并疾病。

本研究符合国家有关规定,经安徽医科大学伦理委员会批准(安徽省医学伦理批准文号 20180193)。

1.2 方法 所有患者均在入院后 24 h 内采集外周静脉血,样本以 3 000 r/min 在 4 °C 离心 10 min。吸取上清液样本,并立即储存在 - 80 °C,直至检测。采用基于时间分辨荧光免疫法的钙卫蛋白检测试剂

盒(合肥新基因科技服务有限公司),血浆钙卫蛋白浓度按照制造商的方案进行测定。通过病历系统记录入院 24 h 内的实验室检查结果,包括血常规和生化结果。

1.3 统计学处理 用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估定量数据分布的正态性。正态分布的定量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的定量数据用中位数(四分位间距)表示。两组间比较采用独立样本的 *t* 检验或者 Mann-Whitney *U* 检验。定性数据用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将两组间 $P < 0.05$ 的差异变量纳入 logistic 多因素回归分析,分析 RMPP 的独立危险因素,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血浆钙卫蛋白对于 GMPP 和 RMPP 的鉴别诊断价值。采用 SPSS 26.0 软件(SPSS Inc., 芝加哥, IL, 美国)和 R(版本 4.1.2)进行统计分析和图形绘制。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料和临床资料比较 单因素分析结果表明,一般资料中, RMPP 组患儿年龄 6.46 (2.69) 岁和体重 23.05 (9.67) kg 大于 GMPP 组患儿年龄 3.25 (3.83) 岁和体重 16 (8.75) kg。两组患儿性别无明显差异。RMPP 组患儿的血浆钙卫蛋白水平 (12.76 ± 6.59) $\mu\text{g/ml}$ 显著高于 GMPP 组的 (5.46 ± 3.46) $\mu\text{g/ml}$, 在血常规和生化结果中, RMPP 组患儿的中性粒细胞计数、红细胞计数、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 高于 GMPP 组, 而淋巴细胞计数、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、肌酸激酶同工酶、白蛋白(albumin, Alb) 等低于 GMPP 组, 两组患儿在白细胞计数、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、血红蛋白、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) 和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) 等方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 RMPP 的危险因素分析 根据单因素分析结果将两组间差异变量中 $P < 0.05$ 的变量纳入二分类 Logistic 回归分析,结果表明与 GMPP 组患儿比较,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 ($OR = 1.323, P < 0.001$)。见图 1。

2.3 ROC 曲线分析钙卫蛋白的诊断价值 结果表

表1 两组参与者临床资料对比 $[\bar{x} \pm s, M (IQR), n (\%)]$

Tab.1 Comparison of clinical data between the two groups $[\bar{x} \pm s, M (IQR), n (\%)]$

Index	GMPP(n = 177)	RMPP(n = 51)	Statistic	P value
Age (years)	3.25 (3.83)	6.46 (2.69)	-5.463	<0.001
Gender (male)	89 (50.20)	25 (49.01)	0.025	0.874
Weight (kg)	16 (8.75)	23.05 (9.67)	-5.106	<0.001
Calprotectin ($\mu\text{g/ml}$)	5.46 \pm 3.46	12.76 \pm 6.59	-7.603	<0.001
White blood cells($10^9/L$)	6.98 (3.72)	7.17 (3.85)	-1.614	0.106
Neutrophil count ($10^9/L$)	2.93 (2.69)	4.59 (2.80)	-5.757	<0.001
Lymphocyte count ($10^9/L$)	2.62 (2.26)	1.73 (1.06)	-5.970	<0.001
Eosinophil count ($10^9/L$)	0.08 (0.15)	0.08 (0.17)	-1.618	0.106
Basophil count ($10^9/L$)	0.02 (0.02)	0.02 (0.02)	-0.427	0.669
Monocyte count ($10^9/L$)	0.52 (0.32)	0.47 (0.35)	-0.702	0.482
Red blood cell ($10^9/L$)	4.48 (0.46)	4.34 (0.57)	-2.984	0.003
Hemoglobin (g/L)	122.85 \pm 0.82	121.63 \pm 1.71	0.396	0.692
Platelet ($10^9/L$)	299 (129)	226 (148.5)	-1.147	0.251
LDH (U/L)	290 (82)	306.5 (87)	-2.237	0.025
ALP (U/L)	168 (59.5)	144.5 (52.75)	-4.537	<0.001
CRP (mg/L)	5 (9.45)	22.5 (41.68)	-7.827	<0.001
CKMB (U/L)	23 (11.50)	19 (11)	-2.794	0.005
ALT (U/L)	25 (16.5)	23 (18.55)	-0.224	0.823
AST (U/L)	36 (20)	32 (16)	-1.301	0.193
Alb (g/L)	43.43 \pm 0.30	40.05 \pm 0.54	8.132	<0.001

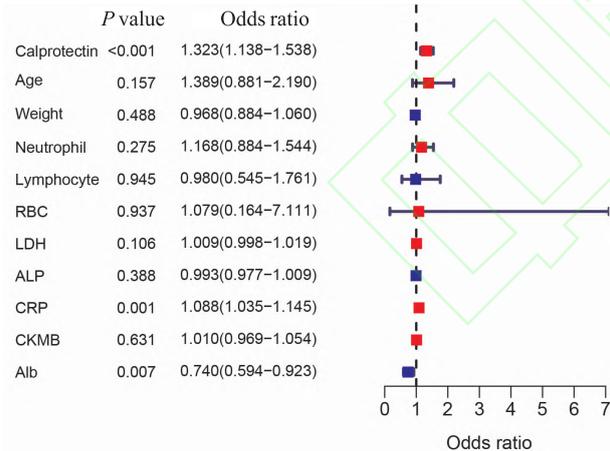


图1 森林图显示多因素 Logistic 回归分析结果

Fig. 1 Forest plots showed the results of multivariate Logistic regression analyses

明,血浆钙卫蛋白水平在鉴别诊断 GMPP 和 RMPP 的 AUC 面积为 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),具有较好的诊断效能。并且血浆钙卫蛋白在与 CRP 或白蛋白联合诊断时均显著提高了诊断效能,尤其在 CRP 和白蛋白联合诊断的 ACU 面积为 0.944,具有较高的诊断价值。见表 2。

3 讨论

肺炎支原体肺炎是儿童最常见的社区获得性肺炎。近年来,由于患儿出现肺炎支原体耐药性、混合感染及一定程度的免疫功能损害等多种因素,导致 RMPP 患病率明显升高。RMPP 患儿的病情更为复杂,病情发展更为迅猛,并且伴随多个并发症,严重时患儿还会诱发呼吸衰竭等。RMPP 目前的发病机

表2 RMPP 和 GMPP 鉴别诊断的 ROC 曲线分析

Tab.2 ROC curve analysis of the differential diagnosis of RMPP and GMPP

Index	AUC	SE	95% CI	P value
Calprotectin	0.839	0.034	0.772 - 0.906	<0.001
CRP	0.861	0.032	0.797 - 0.924	<0.001
Alb	0.810	0.035	0.742 - 0.879	<0.001
Calprotectin + CRP	0.916	0.025	0.867 - 0.966	<0.001
Calprotectin + Alb	0.908	0.024	0.860 - 0.955	<0.001
Calprotectin + CRP + Alb	0.944	0.017	0.910 - 0.978	<0.001

制尚不清楚,但肺炎支原体过度的宿主免疫反应和对大环内酯类药物的耐药性可能在 RMPP 的发生发展中起重要作用。之前的报道^[10]表明,延误治疗与疾病发展的严重程度有关。因此,尽早识别 RMPP 有助于尽早开展有效治疗,从而潜在改善疾病预后^[11]。

钙卫蛋白是一种内源性配体,具有特异性损伤相关的分子模式。钙卫蛋白被活化的粒细胞释放后,通过与细胞表面受体(如 toll 样受体 4)结合发挥细胞因子样作用,触发参与炎症过程的信号通路^[12]。研究^[6-7]显示,细菌感染的患者体内血钙卫蛋白水平显著升高,并与脓毒血症的严重程度呈正相关,血浆钙卫蛋白在诊断及预测感染时都有较高的特异性和敏感性。肺炎支原体主要引起肺泡 II 型上皮细胞损伤和肺部炎症,可引起肺组织、血清或支气管肺泡液中蛋白表达水平的改变。课题组在前期研究^[13]中发现,重症肺炎支原体肺炎患儿的肺泡灌洗液中钙卫蛋白显著升高,且血清 S100A8 和 S100A9 水平也明显升高。然而前期研究^[13]中未进一步分析 S100A8/A9 在儿童 RMPP 早期诊断中的作用。此次研究结果表明,血浆钙卫蛋白升高是儿童 RMPP 的独立危险因素,且在鉴别 GMPP 和 RMPP 方面具有较好的诊断价值。

研究^[14]表明,血液中的许多生物标志物在 RMPP 的早期诊断中显示出潜在的诊断价值。例如,炎症指标 CRP 的升高被认为是 RMPP 发生的预测指标之一。另外,血清白蛋白作为反应机体营养状况的重要指标,有时也被认为是炎症的标志,在早期 RMPP 的鉴别诊断中也起着至关重要的作用^[15]。本研究结果与之一致,多因素分析也显示血清 CRP 升高和白蛋白降低是 RMPP 的独立危险因素。

由于儿童 RMPP 早期诊断困难,单一炎症标志物在 RMPP 诊断中的价值受到严重挑战,评估可显著提高诊断效能的多个指标已成为新趋势。Wu et al 研究^[16]表明,联合血清 CRP 和钙卫蛋白水平显著提高了准确诊断脓胸的灵敏度和特异度。与之相似,本研究中,血浆钙卫蛋白、血清 CRP 水平联合白蛋白可显著提高鉴别 GMPP 与 RMPP 的诊断效能,且具有较高的敏感度和特异度,显示出良好的鉴别能力,为 RMPP 的早期诊断提供了新的诊断思路。

然而,本研究也有一定的局限性。由于患者从出现肺炎症状到入院的时间不完全相同,病程的不同可能会影响患者入院时的血浆钙卫蛋白水平。因此,本研究中所有入组患者从发病到入院的时间均

控制在 1 周内,以减少这一局限性对研究的影响。

参考文献

- [1] 刘逸琳,孙静敏,丁俊丽. 雾化吸入乙酰半胱氨酸联合支气管镜在儿童肺炎支原体肺炎中的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(3): 515-8, 522. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.03.029.
- [1] Liu Y L, Sun J M, Ding J L. Application of atomized acetylcysteine inhalation combined with bronchoscopy in Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(3): 515-8, 522. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.03.029.
- [2] 刘英丽,尚云非,桂明珠,等. 血清 CCL5、sB7-H3 水平联合对儿童难治性支原体肺炎的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(4): 492-6.
- [2] Liu Y L, Shang Y F, Gui M Z, et al. Diagnostic value of serum CCL5 combined with SB7-H3 levels in children with refractory Mycoplasma pneumoniae[J]. *J Clin Pulm Med*, 2024, 29(4): 492-6.
- [3] Koy M, Hambruch N, Hussen J, et al. Recombinant bovine S100A8 and A9 enhance IL-1 β secretion of interferon-gamma primed monocytes[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 155(3): 162-70. doi:10.1016/j.vetimm.2013.07.002.
- [4] Abtin A, Eckhart L, Gläser R, et al. The antimicrobial heterodimer S100A8/S100A9 (calprotectin) is upregulated by bacterial flagellin in human epidermal keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(10): 2423-30. doi:10.1038/jid.2010.158.
- [5] Strupat K, Rogniaux H, Van Dorsselaer A, et al. Calcium-induced noncovalently linked tetramers of MRP8 and MRP14 are confirmed by electrospray ionization-mass analysis[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2000, 11(9): 780-8. doi:10.1016/S1044-0305(00)00150-1.
- [6] Wollmer M, Wändell P, Rosenqvist M, et al. Plasma calprotectin in the emergency department: A potential clinical biomarker for patients with infectious diseases[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2021, 81(7): 593-7. doi:10.1080/00365513.2021.1980223.
- [7] Larsson A, Tydén J, Johansson J, et al. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(2): 156-61. doi:10.1080/00365513.2019.1703216.
- [8] Siljan W W, Holter J C, Michelsen A E, et al. Inflammatory biomarkers are associated with aetiology and predict outcomes in community-acquired pneumonia: Results of a 5-year follow-up cohort study[J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5(1): 00014-2019. doi:10.1183/23120541.00014-2019.
- [9] 王倩云,王海立,邵贤丽,等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿需行支气管镜辅助治疗风险预测模型的构建与验证[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(5): 82-8. doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2023.05.012.
- [9] Wang Q Y, Wang H L, Shao X L, et al. Construction and validation of risk prediction model for bronchoscopy-assisted therapy in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J].

Chin J Woman Child Health Res, 2023, 34(5): 82–8. doi:10.3969/j.issn.1673–5293.2023.05.012.

- [10] Waites K B, Xiao L, Liu Y, et al. Mycoplasma pneumoniae from the respiratory tract and beyond[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(3): 747–809. doi:10.1128/CMR.00114–16.
- [11] Yang T I, Chang T H, Lu C Y, et al. Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients: Do macrolide-resistance and/or delayed treatment matter? [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(2): 329–35. doi:10.1016/j.jmii.2018.09.009.
- [12] Loser K, Vogl T, Voskort M, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8 + T cells[J]. Nat Med, 2010, 16(6): 713–7. doi:10.1038/nm.2150.
- [13] Bai S, Wang W, Ye L, et al. IL-17 stimulates neutrophils to release S100A8/A9 to promote lung epithelial cell apoptosis in My-

coplasma pneumoniae-induced pneumonia in children[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112184. doi:10.1016/j.biopha.2021.112184.

- [14] 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): e0156465. doi:10.1371/journal.pone.0156465.
- [15] 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): 968–74. doi:10.1002/ppul.24684.
- [16] Wu K A, Wu C C, Liu Y C, et al. Combined serum biomarkers in the noninvasive diagnosis of complicated parapneumonic effusions and empyema[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 108. doi:10.1186/s12890–019–0877–8.

The diagnostic value of plasma calprotectin in children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia

Gong Chen¹, Gao Hui², Zhan Zixiang², Li Chi², Fang Lulu², Ma Ji², Huo Shaohu², Ding Shenggang²
(¹Dept of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601;
²Dept of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the diagnostic value of plasma calprotectin in refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia. **Methods** A multicenter, prospective cohort study was conducted, enrolling 228 children with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). Among these, 177 cases were diagnosed with general mycoplasma pneumoniae pneumonia (GMPP), while the remaining 51 cases were refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP). Plasma was collected at the time of admission of the children in both groups, and calprotectin levels were measured. A one-way difference analysis was performed on the blood test indexes of the children in the two groups, and the difference variables with $P < 0.05$ between the two groups were included in a multifactorial logistic regression to analyze the risk factors for the progression of GMPP to RMPP. The differential diagnostic value of plasma calprotectin for GMPP and RMPP was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results**

Univariate analysis showed that plasma calprotectin levels were significantly higher in the RMPP group than those in the GMPP group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that plasma calprotectin was an independent risk factor for RMPP ($OR = 1.323$, $P < 0.001$), ROC curve analysis showed that plasma calprotectin had a higher diagnostic value for the differential diagnosis of GMPP and RMPP ($AUC = 0.839$), and its combination with C-reactive protein and albumin could significantly improve the diagnostic efficiency. **Conclusion** Plasma calprotectin has good clinical value for the diagnosis of RMPP.

Key words calprotectin; general mycoplasma pneumoniae pneumonia; refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; risk factors

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 52273113); Key Research and Development Program of Anhui Province (No. 201904a07020042)

Corresponding authors Huo Shaohu, E-mail: shaohuhuo@ahmu.edu.cn; Ding Shenggang, E-mail: dingsg@ahmu.edu.cn