

• 论 著 •

多炎症因子水平早期变异性对肺炎支原体肺炎患儿预后的预测价值*

刘连凤,关 薇[△],岳云飞,田滑华
石家庄市妇幼保健院,河北石家庄 050000

摘 要:目的 探讨多炎症因子水平早期变异性对肺炎支原体肺炎(MPP)患儿预后的预测价值。方法 选取 2022 年 5 月至 2024 年 10 月该院收治的 MPP 患儿 253 例作为研究对象,所有患儿于入院时至入院后 72 h[T0(入院时 0~6 h)、T1(入院后 24 h)、T2(入院后 48 h)、T3(入院后 72 h)]收集血液样本,检测血清炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IL-1β、γ-干扰素(IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α),并计算变异性,ΔT1=[(T1-T0)/T0]×100%,ΔT2=[(T2-T0)/T0]×100%,ΔT3=[(T3-T0)/T0]×100%。MPP 患儿依据预后情况分为预后良好组和预后不良组,对比预后良好组和预后不良组不同时间点血清炎症因子水平及其变异性,构建多因素 Logistic 回归分析 MPP 患儿预后的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析炎症因子水平早期变异性对 MPP 患儿预后的预测价值。结果 随访观察 3 个月,共 7 例失访,最终共纳入 246 例进行分析。其中 58 例为预后不良组,188 例为预后良好组。预后不良组病程较预后良好组更长(P<0.05),疾病严重程度较预后良好组更重(P<0.05),受累肺部范围≥2/3 肺叶占比较预后良好组更高(P<0.05);T1~T3 时间点 IL-6、IL-17A、IL-1β 水平较 T0 时间点更高(P<0.012 5),预后不良组 T0~T3 时间点 IL-6、T2~T3 时间点 IL-1β 水平及 T3 时间点 IL-17A 水平较预后良好组高(P<0.05);预后不良组 IL-6(ΔT2)、IL-17A(ΔT3)、IL-1β(ΔT2)、IL-1β(ΔT3)均较预后良好组更高(P<0.05);多因素 Logistic 回归分析结果显示,IL-6(T0)、IL-6(T1)、IL-6(ΔT2)、IL-1β(ΔT3)、IL-17A(ΔT3)为 MPP 患儿预后的影响因素(P<0.05);ROC 曲线结果显示,IL-6(T0)、IL-6(T1)、IL-6(ΔT2)、IL-1β(ΔT3)、IL-17A(ΔT3)预测 MPP 患儿预后的曲线下面积均达到 0.7 以上。结论 MPP 患儿预后与炎症网络的相位敏感性 & 动态重构有关,IL-6(T0)、IL-6(T1)、IL-6(ΔT2)、IL-1β(ΔT3)、IL-17A(ΔT3)是 MPP 患儿预后的关键预测指标。动态监测炎症因子水平有助于及时干预免疫失衡和细胞因子风暴,以改善患儿预后。

关键词:炎症因子; 变异性; 肺炎支原体肺炎; 预后; 白细胞介素-6; 白细胞介素-17A
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.18.014 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2025)18-2255-08 **文献标志码:**A

Predictive value of early variability of levels of multiple inflammatory factors for the prognosis of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia*
LIU Lianfeng, GUAN Wei[△], YUE Yunfei, TIAN Huahua
Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of early variability of levels of multiple inflammatory factors for the prognosis of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods** A total of 253 MPP children admitted to the hospital from May 2022 to October 2024 were selected as the research subjects. Blood samples were collected from all patients at admission and up to 72 h [T0 (0–6 h at admission), T1 (24 h after admission), T2 (48 h after admission), T3 (72 h after admission)]. Serum inflammatory factors, including C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-1β, γ-interferon (IFN-γ), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were measured, and variability was calculated (T1=[(T1-T0)/T0]×100%, ΔT2=[(T2-T0)/T0]×100%, ΔT3=[(T3-T0)/T0]×100%). MPP patients were divided into the good prognosis group and poor prognosis according to the prognosis condition. The serum inflammatory factor levels and their variability at different time points in the good prognosis group and the poor prognosis group were compared, multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of MPP children's prognosis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of early variability of inflammatory factor levels for MPP children's prognosis. **Results** After 3 months of follow-up observation, a total of 7 cases were lost to follow-up, and a total of 246 cases were finally included for analysis. Among them, 58 cases were in the poor prognosis group, and 188 cases were in the

* 基金项目:石家庄市科学技术研究与发展计划项目(211461083)。
作者简介:刘连凤,女,副主任医师,主要从事小儿呼吸系统疾病诊治方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: lovelyweichen@163.com。

good prognosis group. The disease course of the poor prognosis group was longer than that of the good prognosis group ($P<0.05$), the severity of the disease was more severe than that of the good prognosis group ($P<0.05$), and the proportion of affected lung lobes $\geq 2/3$ was higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group ($P<0.05$). IL-6, IL-17A and IL-1 β levels at T1–T3 were higher than those at T0 ($P<0.0125$). The level of IL-6 at T0–T3, IL-1 β level at T2–T3, and IL-17A at T3 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). IL-6(Δ T2), IL-17A(Δ T3), IL-1 β (Δ T2), IL-1 β (Δ T3) in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The results of the multivariate Logistic regression analysis showed that IL-6(T0), IL-6(T1), IL-6(Δ T2), IL-1 β (Δ T3), IL-17A(Δ T3) were the factors influencing the prognosis of children with MPP ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of IL-6(T0), IL-6(T1), IL-6(Δ T2), IL-1 β (Δ T3), IL-17A(Δ T3) for predicting the prognosis of children with MPP was all above 0.7. **Conclusion** The prognosis of MPP patients is related to the phase sensitivity and dynamic remodeling of the inflammatory network. IL-6(T0), IL-6(T1), IL-6(Δ T2), IL-1 β (Δ T3), IL-17A(Δ T3) are key prognostic indicators for MPP patients. Dynamic monitoring of inflammatory factor levels can help intervene in immune imbalances and cytokine storms in a timely manner to improve the prognosis of pediatric patients.

Key words: inflammatory factors; variability; Mycoplasma pneumoniae pneumonia; prognosis; interleukin-6; interleukin-17A

肺炎支原体(MP)作为儿童社区获得性肺炎的重要病原体,近年来呈现显著流行趋势^[1]。约 30% 的 MP 感染病例会进展为重症肺炎,部分患儿甚至并发坏死性肺炎、闭塞性支气管炎等严重后遗症,这不仅威胁患儿生命健康,也导致沉重的家庭与社会医疗负担^[2-3]。肺炎支原体肺炎(MPP)的发病机制涉及病原体直接损伤与宿主免疫应答失衡的双重作用^[4]。MP 通过顶端黏附蛋白定植于呼吸道黏膜上皮,干扰宿主细胞代谢并释放 CARDS 毒素,诱导气道上皮细胞焦亡及线粒体功能障碍^[5]。MP 脂蛋白经 Toll 样受体异二聚体激活核因子(NF)- κ B 通路,导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 等促炎因子风暴;同时通过激活辅助性 T 细胞(Th)1/Th17 免疫轴,驱动 IL-17A、 γ -干扰素(IFN- γ)等过度分泌,放大炎症级联反应,形成炎症-组织损伤的恶性循环。这种级联放大的炎症失衡提示精准捕捉炎症因子的时序演变规律是预后的关键预警窗口。

尽管炎症因子水平与 MPP 预后的关系已被广泛关注,但现有研究多采用的静态检测无法捕捉相位敏感性窗口,难以解析炎症网络的动态变化特性,且单一炎症因子的预测效能有限。有研究表明,IL-6 在病程 3~5 d 内的变异系数与肺坏死风险呈强相关^[6]; IL-10 峰值水平与主要临床结局有关^[7]。基线 IL-6、IL-1 β 等多因子模型可显著提升预后风险分层精度^[8]。这些发现提示,炎症网络的动态重构和相位敏感性是炎症反应中的重要特征,即特定时间节点的关键因子波动可能成为干预靶点。针对此背景,本研究创新性地开展多炎症因子的早期动态监测,通过量化炎症因子水平及变异性,识别与预后不良显著相关的关键因子,以期为 MPP 的风险分层、治疗时机选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性纳入 2022 年 5 月至 2024 年

10 月于本院儿科住院治疗的 253 例 MPP 患儿,建立动态随访队列。

纳入标准:(1)符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)》^[9]相关诊断标准,满足以下两项,①临床症状,急性起病(病程 ≤ 7 d),发热(≥ 38.5 $^{\circ}\text{C}$)、咳嗽伴肺部湿啰音,②影像学证据,胸部 X 线/CT 显示肺实变、磨玻璃影或胸腔积液,③病原学确认,血清 MP-IgM $\geq 1:160$ (颗粒凝集法)且 MP-DNA 阳性(PCR 法);(2)年龄 1~14 岁;(3)入院前未接受大环内酯类抗菌药物或全身糖皮质激素治疗;(4)病例资料完整。排除标准:(1)合并先天性免疫缺陷病;(2)合并其他严重基础疾病;(3)入院前 48 h 内已接受免疫抑制剂或静脉免疫球蛋白治疗;(4)合并其他呼吸系统疾病;(5)入院时有明确的细菌和(或)腺病毒混合感染;(6)既往合并支气管肺发育不良病史。纳入患儿监护人均签署同意书。本研究方案通过医院医学伦理委员会审批(序号:202210)。

1.2 方法

1.2.1 临床数据采集 采集以下数据,包括性别、年龄、病程(从首次发热至入院的时间)、入院时体温($^{\circ}\text{C}$)、心率(次/分)、肺叶受累情况、实变范围(是否存在肺大片实变影)。疾病严重程度依据《诸福棠实用儿科学》^[10]中相关标准判断,其中满足以下条件中任意一条则诊断为重症:(1)患儿临床症状较重;(2)明显气促或发绀;(3)胸部 CT 检查结果显示多肺叶受累或受累面积 $\geq 2/3$;(4)合并胸腔积液或合并肺外并发症。

1.2.2 实验室检测标准化流程 血液样本采集:于 T0(入院时 0~6 h)、T1(入院后 24 h)、T2(入院后 48 h)、T3(入院后 72 h)4 个时间点采集空腹静脉血 3 mL。使用无抗凝剂真空采血管(BD SSTTM II Advance, 5 mL),室温静置 30 min 促凝。

离心分装:以 3 000×g(离心半径 10 cm,2 500 r/min)、4 ℃离心 10 min,分离血清后分装至 0.5 mL 低温冻存管,-80 ℃超低温冰箱保存(温度波动<±5 ℃)。

常规血液学检查:入院时(T0)测定白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞百分比。

炎症因子检测:采用 Luminex xMAP® 多重磁珠流式荧光检测系统,配套 Human Cytokine 10-Plex Panel(货号 LXXAHM-10)测定 C 反应蛋白(CRP)、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IL-1β、IFN-γ、TNF-α。每批次检测均包含质控品(批内变异系数<8%,批间变异系数<12%)。严格按试剂说明书执行。计算变异性:ΔT1=[(T1-T0)/T0]×100%;ΔT2=[(T2-T0)/T0]×100%;ΔT3=[(T3-T0)/T0]×100%。

1.3 治疗方法 患儿入院后均给予抗感染、营养支持、氧疗支持、纠正水电解质紊乱及维持呼吸道通畅等对症治疗,并给予氨溴索治疗,必要时进行机械通气。治疗过程中,根据患儿病情变化及时调整治疗措施。

1.4 随访 随访观察 3 个月,采用门诊复查或电话随访方式对患儿预后情况予以评估。

1.5 预后评估 基于《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)》^[9]并结合临床实际情况,随访观察 3 个月,将患儿预后明确划分为预后良好组与预后不良组。预后良好为符合以下全部标准,(1)临床缓解:体温恢复正常(<37.5 ℃)且咳嗽症状显著缓解(咳嗽频率、强度明显减轻,不影响日常活动);(2)影像学吸收:出院后 1 个月复查胸部 CT 显示肺部炎性病灶吸收≥50%,由两名放射科医师采用盲法独立评估,评估者间一致性 $Kappa>0.80$ 以确保可靠性;(3)无并发症:住院期间及随访 3 个月内未出现严重并发症(脓毒症、呼吸衰竭、肺坏死或阻塞性支气管

炎)。预后不良为符合以下任一情况,(1)急性期恶化:住院期间病情进展,需转入 ICU 治疗、需要机械通气≥48 h 或发生感染性休克;(2)肺功能损害:第 1 秒用力呼气量/用力肺活量(FEV₁/FVC)<80%预计值(使用肺功能仪 MasterScreen™ 测定);(3)影像学后遗症改变:胸部 CT 检查确认存在支气管扩张、肺纤维化或持续性肺不张。

1.6 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析,计量资料先经 Shapiro-Wilk 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布数据以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数 Wilcoxon 检验。多时间比较采用重复测量方差分析,通过 Mauchly 球形检验确定数据协方差结构,若满足球形假设($P>0.05$),直接采用标准自由度结果,若不满足($P<0.05$),使用 Greenhouse-Geisser 校正自由度;报告组间效应、时间效应及组别×时间交互效应的 F 值及 P 值,若主效应或交互效应显著,进一步采用 Bonferroni 校正,时间点间和组间比较 α 调整为 0.012 5。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 MPP 患儿预后的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析炎症因子对 MPP 患儿预后的预测效能,计算曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 终点事件分析 随访观察 3 个月,共 7 例失访,最终共纳入 246 例进行分析。其中 58 例为预后不良组,188 例为预后良好组。

2.2 两组一般资料对比 预后不良组病程较预后良好组更长($P<0.05$),疾病严重程度较预后良好组更重($P<0.05$),受累肺部范围≥2/3 肺叶占比较预后良好组高($P<0.05$),其余一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料对比[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]

项目	预后不良组(n=58)	预后良好组(n=188)	χ^2/t	P
男/女	32/26	112/76	0.354	0.552
年龄(岁)	7.15±2.05	7.29±2.27	0.443	0.659
病程(d)	4.86±1.32	4.11±1.44	3.701	<0.001
入院时体温(℃)	38.20±0.35	38.15±0.30	0.982	0.329
心率(次/分)	120.25±8.65	121.05±7.25	0.639	0.525
胸部 CT 表现			4.459	0.035
受累肺部范围≥2/3 肺叶	18(31.03)	34(18.09)		
受累肺部范围<2/3 肺叶	40(38.97)	154(81.91)		
疾病严重程度			5.377	0.020
轻度	34(41.38)	140(74.47)		
重度	24(58.62)	48(25.53)		
肺大片实变影	12(20.70)	28(14.89)	1.094	0.296
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	9.61±2.15	9.59±2.11	0.062	0.951
淋巴细胞计数(×10 ⁹ /L)	2.24±0.24	2.21±0.27	0.807	0.421
中性粒细胞百分比(%)	59.25±11.24	58.19±10.67	0.635	0.527

2.3 预后良好组和预后不良组炎症因子时间依赖性水平对比 IL-6、IL-17A、IL-1β 水平在时间、组间和组间×时间交互效应中比较差异均有统计学意义 ($P<0.001$), T1—T3 时间点 IL-6、IL-17A、IL-1β 水

平较 T0 时间点更高, 预后不良组 T0—T3 时间点 IL-6 水平、T2—T3 时间点 IL-1β 水平及 T3 时间点 IL-17A 水平较预后良好组更高 ($P<0.0125$), 见表 2、图 1。

表 2 预后良好组和预后不良组不同时间点炎症因子水平对比($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	预后不良组($n=58$)	预后良好组($n=188$)	时间主效应 (F/P)	组间效应 (F/P)	组间×时间交互 效应(F/P)
CRP(mg/L)	T0	18.80±3.88	17.71±3.93	$F=178.400$	$F=3.393$	$F=0.269$
	T1	21.26±6.55 ^a	20.98±5.98 ^a	$P<0.001$	$P=0.066$	$P=0.848$
	T2	30.65±7.02 ^{ab}	29.98±8.01 ^{ab}			
	T3	30.84±6.98 ^{ab}	29.46±6.04 ^{ab}			
IL-2(pg/mL)	T0	41.98±11.64	40.26±10.07	$F=210.600$	$F=3.533$	$F=0.750$
	T1	58.69±10.68 ^a	55.68±11.20 ^a	$P<0.001$	$P=0.061$	$P=0.522$
	T2	64.25±7.87 ^{ab}	63.75±9.68 ^{ab}			
	T3	63.24±5.64 ^{ab}	62.98±8.26 ^{ab}			
IL-6(pg/mL)	T0	42.33±9.27	31.44±9.03 ^d	$F=208.500$	$F=146.900$	$F=11.220$
	T1	62.33±12.81 ^a	50.09±10.40 ^{ad}	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$
	T2	76.43±14.21 ^{ab}	57.84±16.48 ^{abd}			
	T3	64.93±11.46 ^{ac}	61.53±13.74			
IL-8(pg/mL)	T0	24.26±8.11	23.19±7.65	$F=219.500$	$F=3.845$	$F=0.111$
	T1	33.65±5.64 ^a	32.98±4.67 ^a	$P<0.001$	$P=0.051$	$F=0.954$
	T2	38.04±4.68 ^{ab}	36.94±4.91 ^{ab}			
	T3	37.98±4.11 ^{ab}	36.65±4.98 ^{ab}			
IL-10(pg/mL)	T0	14.26±4.22	15.32±4.19	$F=454.100$	$F=0.017$	$F=1.675$
	T1	25.85±5.11 ^a	24.98±5.33 ^a	$P<0.001$	$P=0.897$	$P=0.171$
	T2	29.15±2.98 ^{ab}	28.65±4.11 ^{ab}			
	T3	31.01±2.33 ^{abc}	30.15±4.25 ^{abc}			
IL-17A(pg/mL)	T0	57.22±10.69	54.63±9.08	$F=205.700$	$F=76.630$	$F=20.170$
	T1	69.97±8.58 ^a	66.93±8.42 ^a	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$
	T2	76.36±9.87 ^{ab}	73.53±8.64 ^{ab}			
	T3	84.29±10.06 ^{abc}	69.60±7.66 ^{abcd}			
TNF-α(pg/mL)	T0	22.26±4.11	23.98±5.02	$F=162.100$	$F=0.289$	$F=2.606$
	T1	28.68±5.17 ^a	26.17±4.19 ^a	$P<0.001$	$P=0.591$	$P=0.052$
	T2	34.98±6.02 ^{ab}	32.24±4.87 ^{ab}			
	T3	33.91±5.87 ^{ab}	31.15±4.96 ^{ab}			
IL-1β(pg/mL)	T0	32.24±6.52	32.01±5.81	$F=927.400$	$F=275.200$	$F=81.400$
	T1	46.59±6.81 ^a	44.68±5.69 ^a	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$
	T2	70.98±8.12 ^{ab}	60.22±7.33 ^{abd}			
	T3	67.21±5.74 ^{abc}	48.25±6.02 ^{abcd}			
IFN-γ(pg/mL)	T0	139.99±23.67	141.38±33.76	$F=142.500$	$F=3.797$	$F=0.912$
				$P<0.001$	$P=0.052$	$P=0.435$
	T1	187.42±35.39 ^a	181.30±43.96 ^a			
	T2	220.32±42.00 ^{ab}	214.89±37.56 ^{ab}			
	T3	214.94±40.17 ^{ab}	202.71±40.74 ^{abc}			

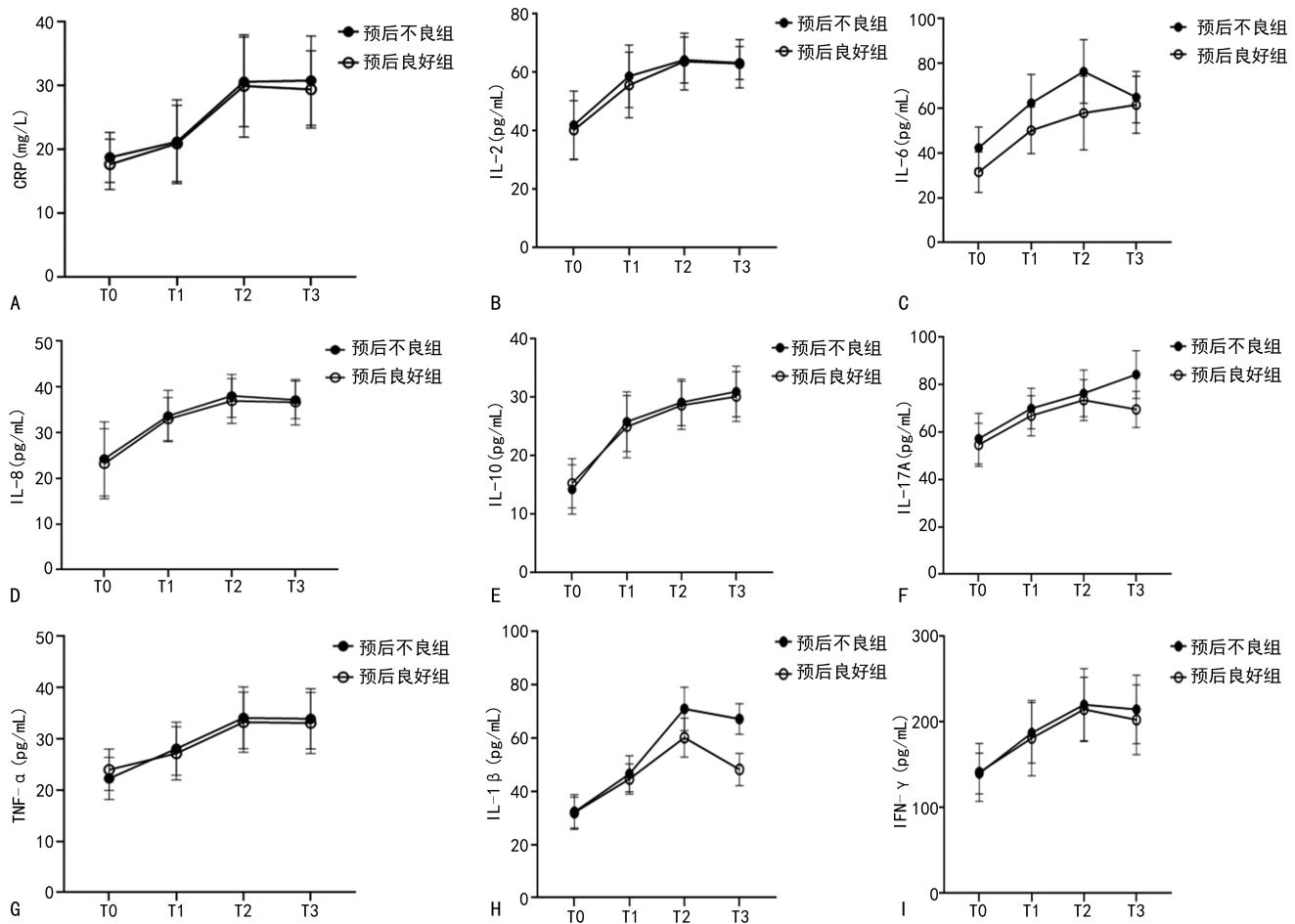
注:与 T0 时间点比较,^a $P<0.0125$;与 T1 时间点比较,^b $P<0.0125$;与 T2 时间点比较,^c $P<0.0125$;与预后不良组比较,^d $P<0.0125$ 。

2.4 预后不良组和预后良好组炎症因子变异性对比 预后不良组 IL-6(ΔT2)、IL-17A(ΔT3)、IL-1β

(ΔT2)、IL-1β(ΔT3) 均较预后良好组更高 ($P<0.05$), 见表 3。

2.5 MPP 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析 以预后作为因变量,将表 2、3 中差异有统计学意义的项目作为自变量,采用多因素 Logistic 回归分析(逐步回归法),最终 IL-6(T0)、IL-6(T1)、IL-6(ΔT2)、IL-1β(ΔT3)、IL-17A(ΔT3) 进入模型,模型拟合度

Nagelkerke $R^2=0.752(\chi^2=15.646,P=0.048)$,提示模型能够解释 75.2% 的预后变异;多因素 Logistic 回归分析结果显示,IL-6(T0)、IL-6(T1)、IL-6(ΔT2)、IL-1β(ΔT3)、IL-17A(ΔT3)为 MPP 患儿预后的影响因素($P<0.05$)。见表 4。



注: A~I 分别为预后不良组和预后良好组 CRP、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、TNF-α、IL-1β、IFN-γ 时间依赖性水平比较。

图 1 炎症因子时间依赖性水平对比

表 3 预后不良组和预后良好组炎症因子变异性对比[$M(P_{25}, P_{75}), \%$]

项目	变异性	预后不良组($n=58$)	预后良好组($n=188$)	Z	P
CRP	ΔT1	15.35(14.74,39.92)	17.22(11.31,53.79)	0.797	0.426
	ΔT2	64.64(25.75,89.71)	64.64(28.02,120.22)	0.567	0.571
	ΔT3	67.31(35.05,96.48)	54.10(28.73,100.44)	0.841	0.400
IL-2	ΔT1	40.00(14.08,71.29)	40.48(30.66,51.58)	0.395	0.693
	ΔT2	59.03(29.26,92.79)	49.51(28.82,84.38)	0.501	0.616
	ΔT3	55.13(30.94,98.87)	49.47(22.46,88.26)	0.705	0.481
IL-6	ΔT1	40.58(23.84,80.95)	59.18(22.96,99.29)	1.649	0.099
	ΔT2	48.08(29.99,68.61)	102.56(50.34,152.94)	4.465	0.001
	ΔT3	78.90(41.69,123.34)	67.62(33.33,112.80)	1.539	0.124
IL-8	ΔT1	51.92(21.46,88.26)	41.67(19.06,89.04)	0.705	0.481
	ΔT2	51.85(23.65,103.57)	41.67(19.06,89.04)	0.541	0.588
	ΔT3	56.00(40.19,74.11)	58.39(23.21,110.13)	0.282	0.778
IL-10	ΔT1	63.39(31.50,113.57)	65.00(46.15,84.74)	0.703	0.482

续表 3 预后不良组和预后良好组炎症因子变异性对比[$M(P_{25}, P_{75}), \%$]

项目	变异性	预后不良组($n=58$)	预后良好组($n=188$)	Z	P
IL-17A	$\Delta T2$	81.80(54.89,132.17)	76.67(46.15,107.44)	0.991	0.322
	$\Delta T3$	93.75(62.65,135.71)	80.62(50.00,128.10)	0.717	0.474
	$\Delta T1$	20.57(3.78,37.63)	18.51(7.84,32.17)	0.185	0.853
TNF- α	$\Delta T2$	33.33(16.32,52.00)	29.84(17.94,51.56)	0.068	0.946
	$\Delta T3$	46.65(28.28,64.76)	25.90(11.97,41.11)	5.137	0.001
	$\Delta T1$	22.11(15.73,39.72)	20.83(11.01,34.84)	1.601	0.109
IL-1 β	$\Delta T2$	53.26(27.27,65.91)	36.93(17.80,63.16)	1.657	0.097
	$\Delta T3$	45.45(20.50,56.52)	31.01(11.94,55.14)	1.802	0.072
	$\Delta T1$	42.83(18.18,72.85)	38.68(19.46,61.15)	0.719	0.472
IFN- γ	$\Delta T2$	54.43(46.40,63.06)	45.69(38.40,54.23)	0.457	0.001
	$\Delta T3$	112.27(74.01,151.04)	46.78(31.50,76.25)	8.166	0.001
	$\Delta T1$	34.91(13.00,53.88)	32.97(12.27,62.48)	0.372	0.710
	$\Delta T2$	56.84(31.36,84.67)	56.92(27.32,91.89)	0.114	0.909
	$\Delta T3$	54.44(33.07,83.18)	46.86(23.87,80.37)	0.999	0.318

表 4 MPP 患儿预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)	Bootstrap 95%CI
IL-6(T0)	0.308	0.066	22.087	<0.001	1.361(1.197~1.547)	1.257~1.632
IL-6(T1)	0.057	0.026	4.687	0.030	1.059(1.005~1.115)	1.001~1.146
IL-6($\Delta T2$)	0.027	0.007	17.168	<0.001	1.028(1.014~1.041)	1.017~1.047
IL-17A($\Delta T3$)	0.019	0.009	4.087	0.043	1.019(1.001~1.038)	1.003~1.046
IL-1 β ($\Delta T3$)	0.039	0.008	26.175	<0.001	1.039(1.024~1.055)	1.028~1.063
常量	-22.335	3.626	37.937	—	—	—

注：—表示无数据。

2.6 炎症因子水平对 MPP 患儿预后的预测价值
ROC 曲线结果显示, IL-6 (T0)、IL-6 (T1)、IL-6 ($\Delta T2$)、IL-1 β ($\Delta T3$)、IL-17A($\Delta T3$)预测 MPP 患儿预后的 AUC 均达到 0.7 以上,见表 5、图 2。

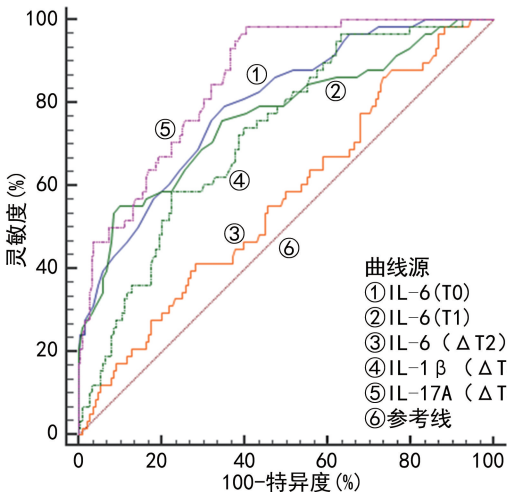


图 2 炎症因子水平对 MPP 患儿预后预测价值的 ROC 曲线分析

表 5 炎症因子水平对 MPP 患儿预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	SE	特异度 (%)	灵敏度 (%)
IL-6(T0)	0.794	0.738~0.843	0.033	64.89	79.31
IL-6(T1)	0.765	0.707~0.817	0.039	89.89	55.17
IL-6($\Delta T2$)	0.721	0.661~0.776	0.039	71.81	41.40
IL-1 β ($\Delta T3$)	0.873	0.825~0.912	0.035	59.57	98.28
IL-17A($\Delta T3$)	0.864	0.814~0.904	0.025	77.66	58.62

3 讨 论

在 MPP 的发病过程中,许多细胞因子参与了炎症反应、免疫反应和免疫损伤的过程^[11-12]。MP 通过表面黏附素 P1 与呼吸道上皮细胞膜上的唾液酸受体结合,激活 TLR2/MyD88 信号通路,驱动 NF- κ B 入核并启动炎症因子转录^[13]。这一过程中,促炎因子(IL-6、TNF- α 、IL-1 β)与抗炎因子(IL-10)的动态平衡被打破,形成细胞因子风暴,导致促炎因子级联放大,抗炎调节失代偿^[14]。然而,单时间点检测难以捕捉细

胞因子网络的时序性演变特征,导致无法识别预后不良高危人群。因此,本研究探究早期多炎症因子变异性对 MPP 患儿预后的预测价值。

本研究证实,预后不良组相较预后良好组病程更长,疾病严重程度更重,受累肺部范围 $\geq 2/3$ 肺叶占比更高,与既往研究结论一致^[15-16]。本研究通过多时间节点炎症因子动态监测更深入地探讨了 MPP 的病理机制。MPP 感染可触发内源性炎性介质的时序特异性激活,其中 IL-6、IL-1 β 等促炎因子的级联释放与抗炎因子 IL-10 的动态拮抗失衡是驱动继发性肺损伤的核心机制^[17]。这些细胞因子之间还互相影响,相互形成复杂的网络体系^[18]。既往研究多聚焦于单一时间点的静态因子水平,而本研究通过动态监测发现,MP 感染诱导的免疫应答呈现显著的网络震荡效应。IL-6、IL-17A、IL-1 β 水平在时间、组间和组间 $\times$ 时间交互效应中比较差异均有统计学意义($P < 0.001$),IL-2、IL-8、IL-10、IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 、CRP、IL-6、IL-1 β 及 IL-17A 水平随时间推移呈整体性变化,T1—T3 时间点 IL-6、IL-17A、IL-1 β 水平较 T0 时间点更高,提示早期炎症反应持续加剧,其中 IL-6、IL-1 β 等因子在 T2 达到峰值,IL-17A 在 T3 达到峰值,提示 Th1/Th17 通路存在时序性级联激活。值得注意的是,IL-2、IL-8、IL-10、CRP、IFN- γ 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这一现象可能反映 MPP 的独特免疫特征。IL-2 作为 Th1 免疫应答的关键调节因子,其分泌在 MPP 早期可能被支原体相关的免疫抑制机制所抵消^[19]。IL-8 是细菌感染主导的因子,本研究纳入的为单纯 MPP 患儿,相较于混合感染 MPP 患儿,IL-8 的表达相对稳定,这可能导致两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。有研究也报道,单纯 MPP 患者 IL-8 水平波动较小^[20],与本研究的观察结果一致,提示 MPP 可能缺乏触发 IL-8 大量释放的细菌共感染信号。IL-10 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与抗炎作用在急性期尚未充分激活有关。CRP 作为非特异性指标,其在单纯 MPP 患者中的表达可能受限于疾病早期阶段或缺乏细菌感染相关的显著刺激,因而难以区分预后差异,这在既往研究中也已被证实^[21]。另外,IFN- γ 的分泌受 MP 脂蛋白直接抑制,导致 Th1 应答整体减弱,这可能是组间差异不显著的原因。

本研究进一步揭示,尽管所有患儿均经历促炎-抗炎共同激活的过程(如 IL-2、IL-8、TNF- α 等在 T0—T3 时间点整体升高),但预后不良组的炎症网络呈现失衡性震荡特征,其中预后不良组 T0—T3 时间点 IL-6 水平高于预后良好组,提示基线炎症负荷高且单核-巨噬细胞持续活化。IL-6 作为关键的免疫调节因子,在免疫应答早期由活化 T 细胞及单核巨噬细胞分泌,对维持免疫稳态至关重要。生理状态下,外周血 IL-6 水平极低,且在静息细胞中不表达;但在感染应

激下,该因子表达可迅速上调,其升高幅度与感染严重程度呈正相关^[22-23]。此外,预后不良组 IL-6(Δ T2)水平较预后良好组更高,且 T0、T1 时间点 IL-6 水平及 IL-6(Δ T2)动态变化均能有效预测 MPP 患儿预后,提示 IL-6 不仅是 MPP 严重程度的生物标志物,其早期动态变化更能反映免疫病理进程的进展方向。基于炎症因子的相位敏感性规律,推荐在 T2 时间点评估 IL-6 波形,为临床靶向干预(如抗 IL-6 受体单抗或免疫调节治疗)提供关键时间窗,从而优化治疗策略并改善患儿结局,阻断炎症网络向不可逆损伤阶段演进。

IL-17A 是 IL-17 受体家族的核心成员,主要由 Th17 细胞分泌,在肺部感染与炎症性疾病中发挥双重作用,不仅可以激活 NF- κ B 信号通路,诱导上皮细胞产生 IL-6、TNF- α 等促炎因子及 CXCL1/8 等趋化因子,招募中性粒细胞浸润肺组织,还能上调抗菌肽表达使宿主防御增强^[24]。但持续高表达将导致气道重塑蛋白异常沉积,导致肺纤维化风险增加^[25]。本研究发现,预后不良组 T3 时间点 IL-17A 水平及其动态变化值(Δ T3)均显著高于预后良好组,且 IL-17A(Δ T3)对 MPP 患儿预后的预测效能较高(AUC = 0.864),提示 Th17 细胞介导的免疫反应可能与慢性或迁延性炎症相关,尤其在病程后期,IL-17A 的持续升高可能反映过度炎症反应或组织修复障碍等免疫失衡状态,是预后不良的重要标志。此外,IL-1 β (Δ T3)同样对 MPP 患儿预后具有预测价值,IL-1 β 作为早期促炎因子,若其水平在 T3 时间点未显著下降,可能提示炎症反应失控。既往研究证实其与肺泡上皮损伤^[26]、继发多器官功能障碍^[27]密切相关,进一步支持动态监测 IL-17A 与 IL-1 β 水平对评估免疫失衡、指导早期干预具有重要意义。IL-1 β (Δ T3)的 AUC 为 0.873,灵敏度高达 98.28%,但特异度仅 59.57%,提示 IL-1 β (Δ T3)更适合作为早期预警指标,而临床决策时需联合高特异度指标,以平衡假阳性风险。

综上所述,MPP 患儿预后与炎症网络的相位敏感性 & 动态重构有关,IL-6(T0)、IL-6(T1)、IL-6(Δ T2)、IL-1 β (Δ T3)、IL-17A(Δ T3)是 MPP 患儿预后的关键预测指标。动态监测炎症因子水平有助于及时干预免疫失衡和细胞因子风暴,以改善预后。本研究为单中心研究,检测时间窗仅覆盖入院后 72 h,缺乏更长随访时间的炎症因子数据,无法评估远期肺功能与炎症消退的关系,且仅纳入单纯 MPP 患儿,后续研究将整合多中心队列、延长随访,纳入更广泛人群并联合单细胞测序与蛋白质组学技术,解析炎症因子动态网络与宿主遗传异质性的交互作用,推动个体化治疗策略的优化与临床转化。

参考文献

[1] 闫士忍,刘宏超,周剑锁,等. 2017—2024 年北京市某医院

- 肺炎支原体抗体检测数据分析[J]. 中华预防医学杂志, 2025, 59(1): 62-68.
- [2] LI M, WEI X, ZHANG S S, et al. Recognition of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia among *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized children: development and validation of a predictive nomogram model[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 383.
- [3] PEI H, LUO H. Predictive clinical indicators of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(34): e39375.
- [4] MEYER S P, TRUCK J, VAN ROSSUM A, et al. Circulating antibody-secreting cell response during *mycoplasma pneumoniae* childhood pneumonia[J]. J Infect Dis, 2020, 222(1): 136-147.
- [5] LI G, FAN L, WANG Y, et al. High co-expression of TNF-alpha and CARDS toxin is a good predictor for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Mol Med, 2019, 25(1): 38.
- [6] TIAN F, CHEN L P, YUAN G, et al. Differences of TNF-alpha, IL-6 and Gal-3 in lobar pneumonia and bronchial pneumonia caused by *mycoplasma pneumoniae*[J]. Technol Health Care, 2020, 28(6): 711-719.
- [7] 张宏英, 方素芳, 王婷, 等. 新型冠状病毒肺炎细胞因子的动态变化及与主要临床结局的关系[J]. 福建医科大学学报, 2022, 56(1): 19-25.
- [8] 李娟, 颜维孝, 马如海. 重症 MPP 患儿外周血 Th1/Th2 类细胞因子变化及对近期预后不良的预测分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(10): 2222-2226.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 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.
- [10] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [11] 葛雯雯, 徐婷, 宋磊. 肺炎支原体肺炎患儿血清 miR-126 联合 miR-138 水平对预后的预测价值[J]. 中国医药导报, 2023, 20(24): 101-104.
- [12] DING G, ZHANG X, VINTURACHE A, et al. Challenges in the treatment of pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(7): 3001-3011.
- [13] HUANG X, GU H, WU R, et al. Chest imaging classification in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia is associated with its clinical features and outcomes [J]. Respir Med, 2024, 221: 107480.
- [14] HUANG W, XU X, ZHAO W, et al. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* in children: a systematic review and meta-analysis of laboratory features and predictors[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 9227838.
- [15] 倪萍, 张芙荣. 血清 TLR4、IL-25、IL-33 与小儿肺炎支原体肺炎病情的相关性及预测价值分析[J]. 徐州医科大学学报, 2024, 44(4): 307-312.
- [16] 王晓景, 刘瑞静, 任丽媛, 等. TLRs 和 sTREM-1 与支原体肺炎患儿预后相关性[J]. 现代科学仪器, 2024, 41(1): 85-90.
- [17] TAMIYA S, YOSHIKAWA E, OGURA M, et al. Neutrophil-mediated lung injury both via TLR2-dependent production of IL-1alpha and IL-12 p40, and TLR2-independent CARDS toxin after *Mycoplasma pneumoniae* infection in mice[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3): e158821.
- [18] FAN L, XU N, GUO Y, et al. Enhanced insights into the neutrophil-driven immune mechanisms during *Mycoplasma pneumoniae* infection [J]. Heliyon, 2024, 10(21): e38950.
- [19] ZHANG Z, DOU H, TU P, et al. Serum cytokine profiling reveals different immune response patterns during general and severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1088725.
- [20] YANG S, LU S, GUO Y, et al. A comparative study of general and severe *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 449.
- [21] YI X, JIA W, LI W, et al. Diagnostic value of cytokines in severe childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia combined with Adenovirus infection[J]. Ital J Pediatr, 2024, 50(1): 92.
- [22] LING Y, NING J, XU Y. Explore the predictive value of peripheral blood cell parameters in refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children over 6 years old [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 659677.
- [23] ZHANG Y, ZHENG W, NING H, et al. Interleukin-6 in blood and bronchoalveolar lavage fluid of hospitalized children with community-acquired pneumonia[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 922143.
- [24] 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.
- [25] LEERACH N, SITTHISAK S, KITTI T, et al. Association of serum interleukin-17 level and *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis[J]. Transl Pediatr, 2024, 13(9): 1588-1599.
- [26] YANG L, ZHANG C, LIU Y, et al. The therapeutic potential of neutrophil extracellular traps and NLRP3 inflammasomes in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Immunol Invest, 2024, 53(6): 975-988.
- [27] BERTONI A, PENCO F, MOLLIKA H, et al. Spontaneous NLRP3 inflammasome-driven IL-1-beta secretion is induced in severe COVID-19 patients and responds to anakinra treatment[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150(4): 796-805.