

• 论 著 •

基于外周血炎症指标的重症成人社区获得性肺炎预测模型的构建与验证*

陈 双¹,雷海科¹,唐鑫怡^{1,2},汪 姣³,
刘 玲⁴,胡维波⁵,黄裕林⁶,胡建娥⁷,邢祥菊⁸,杨再林^{1△}

1. 重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心,重庆 400030;2. 重庆大学医学院,重庆 400044;
3. 重庆市人民医院医学检验科,重庆 401121;4. 重庆市两江新区人民医院医学检验科,重庆 401121;
5. 重庆市荣昌区人民医院医学检验科,重庆 402460;6. 重庆市开州区人民医院医学检验科,重庆 405499;
7. 重庆大学附属三峡医院医学检验科,重庆 404000;8. 重庆医科大学附属第三医院呼吸内科,重庆 401120

摘 要:**目的** 探讨基于外周血炎症指标的重症成人社区获得性肺炎预测模型的构建与验证。**方法** 收集 2021 年 4 月至 2022 年 8 月重庆地区 7 家医院收治的 204 例成人社区获得性肺炎患者静脉血标本,检测 C 反应蛋白(CRP)、外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、细胞因子、淋巴细胞亚群和中性粒细胞 CD64 指数等指标。根据患者入院时间的先后顺序将患者分为训练集和验证集。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析训练集数据,筛选出重症化特征性指标以构建列线图模型并用验证集数据验证模型。根据训练集和验证集的受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和决策曲线分析(DCA)以评价模型对重症成人社区获得性肺炎的预测能力。**结果** Logistic 回归分析显示,年龄、CRP、WBC、白细胞介素(IL)-4/干扰素 γ 比值、IL-6/IL-10 比值是重症成人社区获得性肺炎的独立危险因素。列线图模型在训练集和验证集中 ROC 曲线的曲线下面积分别为 0.893 和 0.880。校准曲线和 DCA 结果表明,该模型对重症成人社区获得性肺炎具有良好的预测效果。**结论** 该模型纳入的炎症指标简单且临床上非常容易获得,区分度和准确度较好,可以作为预测重症成人社区获得性肺炎的实用工具,具有一定的临床应用价值。

关键词:炎症指标; 社区获得性肺炎; 列线图模型
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.006 **中图法分类号:**R563.1
文章编号:1673-4130(2024)03-0282-07 **文献标志码:**A

Development and validation of a prediction model for severe community-acquired pneumonia in adults based on peripheral blood inflammatory indicators*

CHEN Shuang¹,LEI Haike¹,TANG Xinyi^{1,2},WANG Jiao³,LIU Ling⁴,HU Weibo⁵,
HUANG Yulin⁶,HU Jian'e⁷,XING Xiangju⁸,YANG Zailin^{1△}

1. Hematology-Oncology Center,Chongqing University Cancer Hospital,Chongqing 400030,China ;
2. School of Medicine of Chongqing University,Chongqing 400044,China ;3. Department of Medical Laboratory,Chongqing General Hospital,Chongqing 401121,China ;4. Department of Medical Laboratory,the People's Hospital of Chongqing Liangjiang New Area,Chongqing 401121,China ;
5. Department of Medical Laboratory,the People's Hospital of Rongchang District,Chongqing 402460,China ;6. Department of Medical Laboratory,the People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405499,China ;7. Department of Medical Laboratory,the Three Gorges Hospital Affiliated of Chongqing University,Chongqing 404000,China ;8. Department of Respiratory Medicine,the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 401120,China

Abstract: Objective To explore the development and validation of a prediction model for severe community-acquired pneumonia in adults based on peripheral blood inflammatory indicators. **Methods** Venous blood samples of 204 community-acquired pneumonia in adults patients admitted to 7 hospitals in Chongqing area

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM272)。
作者简介:陈双,女,技师,主要从事感染免疫与肿瘤免疫研究。 △ 通信作者,E-mail:804728092@qq.com。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230811.1611.002.html>(2023-08-11)

from April 2021 to August 2022 were collected to detect C-reactive protein(CRP), peripheral white blood cell count(WBC), neutrophil to lymphocyte ratio(NLR), cytokines, lymphocyte subgroups and neutrophil CD64 index. All of patients were divided into a training group and a validation group according to the time of admission. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the data of the training group, the characteristic factors of severe progression for pneumonia were selected to construct the nomogram model, and the data of the validation group was used to verify the model. The receiver operating characteristic(ROC) curve, calibration curve and decision curve analysis(DCA) were used to evaluate the prediction ability of the model for severe community-acquired pneumonia in adults. **Results** Logistic regression analysis showed that age, CRP, WBC, interleukin(IL)-4/interferon gamma ratio and IL-6/IL-10 ratio were independent risk factors for severe community-acquired pneumonia in adults. The area under the ROC curve of the nomogram model in the training group and the validation group was 0.893 and 0.880, respectively. The calibration curve and DCA results shown that the model had a good prediction effect for severe community-acquired pneumonia in adults. **Conclusion** The inflammatory indicators included in this model are simple and easy to obtain clinically. This model with good differentiation and accuracy, it can be used as a practical tool to predict severe community-acquired pneumonia in adults, and has certain clinical application value.

Key words: inflammatory indicators; community-acquired pneumonia; nomogram model

成人社区获得性肺炎是一种常见的病原体感染后导致的肺部炎症性疾病^[1]。重症肺炎是最危重的成人社区获得性肺炎类型,会引起呼吸衰竭、全身炎症反应、感染性休克或多器官功能障碍等症状,严重者可危及生命^[2]。大多数患者诊断为重症肺炎时疾病处于中、重度阶段,生存率为 24%~50%^[3]。因此准确评估成人社区获得性肺炎的严重程度、早期预测肺炎重症转化的风险、对高风险患者及时干预,对降低患者和社会的经济负担、降低重症患者病死率至关重要。外周血的炎症指标检测,因其取材方便、报告周期短、经济成本低,是临床上评估成人社区获得性肺炎严重程度的常用方法。有研究发现,C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)可以作为肺炎的潜在预后因素^[4]。外周血细胞因子水平如白细胞介素(IL)-4、干扰素 γ (IFN- γ)、IL-6、IL-10 水平等作为新兴的炎症生物标志物,通过评价机体促炎因子和抑炎因子的平衡来反映机体免疫状态,在感染性疾病中应用十分广泛^[5-6]。T 淋巴细胞亚群计数、HLA-DR 阴性的单核细胞计数(mHLA-DR⁻)和中性粒细胞 CD64(nCD64)指数等感染相关指标在新型冠状病毒感染^[4]、结核病^[7]、锥虫病^[8]等感染性疾病中均有报道,但这些指标对重症肺炎的早期预测价值仍不清楚,临床上尚无统一的基于炎症指标的评估工具和共识。本研究通过分析重症肺炎和非重症肺炎患者外周血炎症标志物、细胞因子谱等免疫学指标,筛选出差异性因子并建立列线图预测模型,并对模型进行验证,以期对临床上对重症成人社区获得性肺炎的早期预测及诊治提供更多参

考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 4 月至 2022 年 8 月重庆大学附属肿瘤医院、重庆市人民医院、重庆市两江新区人民医院、重庆市荣昌区人民医院、重庆市开州区人民医院、重庆大学附属三峡医院、重庆医科大学附属第三医院这 7 家医院 204 例确诊的成人社区获得性肺炎患者的临床资料及外周血样本。成人社区获得性肺炎患者根据临床结局分为重症成人社区获得性肺炎患者(简称重症肺炎)100 例和非重症成人社区获得性肺炎(简称非重症肺炎)104 例。按照入院时间将 2021 年 4 月至 2022 年 3 月入院的患者纳入训练集,2022 年 4—8 月入院的患者纳入验证集。训练集共有 153 例患者,其中重症肺炎患者 77 例,非重症肺炎患者 76 例。验证集共有 51 例患者,其中重症肺炎患者 23 例,非重症肺炎患者 28 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》^[9]的重症肺炎和非重症肺炎诊断标准。排除标准:(1)患者在过去 28 d 内使用过激素、粒细胞集落刺激因子、环磷酰胺、环孢素、干扰素、肿瘤坏死因子- α 拮抗剂;(2)人类免疫缺陷病毒感染、肿瘤、器官移植;(3)肺部分切除或近期进行过大手术治疗;(4)严重神经精神障碍;(5)资料不完整;(6)24 h 内死亡。本研究经重庆大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(批准号:CZLS2022022-A)。

1.2 仪器与试剂 仪器:DXFLEX 型流式细胞仪为贝克曼库尔特有限公司产品;试剂:细胞因子 12 项检测试剂盒为青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司产品,流

式抗体为北京同生时代生物科技有限公司产品。

1.3 方法

1.3.1 标本及资料收集 留取患者经血常规和 CRP 检测后的静脉血(乙二胺四乙酸二钾抗凝),并同步收集患者临床资料。

1.3.2 指标检测 采用流式细胞术检测全血的 T 淋巴细胞亚群(抗体组合:CD3、CD4、CD8、CD45)、nCD64 指数和 mHLA-DR⁺ 细胞水平(抗体组合:CD64、CD14、HLA-DR、CD45)。通过流式细胞术检测血浆中的细胞因子水平。实验操作严格按照试剂盒说明书及实验室标准操作程序进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 和 R 语言 Medcalc(19.5.6)软件进行数据分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析。计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。先对训练集采用单因素和多因素

Logistic 回归分析筛选出重症肺炎的特征性指标,Logistic 回归分析的结果以比值比(OR)、95%置信区间(CI)和 P 值表示。根据训练集筛选出的特征性指标建立列线图预测模型,并采用验证集对该模型进行验证。分别绘制训练集和验证集的受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和决策曲线,以评估模型的效能。确定约登指数最大值为连续变量的最佳截断值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集和验证集患者临床资料比较 本研究共收集了 221 例患者,但 17 例因标本质量不合格、临床资料不完整等因素被排除,最终纳入 204 例患者,其中男 106 例,女 98 例,中位年龄 69 岁,按照入院时间先后顺序纳入训练集和验证集。训练集 153 例患者,验证集 51 例患者。训练集和验证集患者临床资料比较见表 1。

表 1 训练集和验证集患者临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

变量	训练集			验证集		
	重症肺炎($n=77$)	非重症肺炎($n=76$)	P	重症肺炎($n=23$)	非重症肺炎($n=28$)	P
年龄(岁)	78(60,84)	62(49,77)	0.001	80(67,83)	57(49,70)	0.003
性别			0.005			0.056
女性	29.0(37.7)	46.0(60.5)		7.0(30.4)	16.0(57.1)	
男性	48.0(62.3)	30.0(39.5)		16.0(69.6)	12.0(42.9)	
CRP(mg/L)	70.10(37.18,144.62)	16.61(3.20,52.77)	<0.001	42.20(23.96,91.20)	5.67(1.16,28.52)	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	10.30(7.19,13.06)	6.32(5.14,8.18)	<0.001	8.97(6.22,12.55)	5.54(4.51,7.47)	0.001
NLR	6.94(4.80,13.64)	3.55(2.33,5.37)	<0.001	6.89(4.00,9.18)	2.97(2.18,4.20)	<0.001
IL-4/IFN- γ 比值	0.97(0.41,1.40)	1.26(0.63,1.65)	0.040	0.99(0.25,1.36)	0.80(0.23,1.31)	0.733
IL-6/IL-10 比值	6.06(3.14,22.10)	1.66(0.93,3.70)	<0.001	5.60(1.54,10.62)	1.85(0.79,2.95)	0.018
IL-8(pg/mL)	100.31(54.05,323.81)	64.07(38.36,151.47)	0.007	100.31(44.11,193.91)	59.79(30.86,110.71)	0.066
IL-17(pg/mL)	8.76(6.52,14.43)	9.19(4.51,13.90)	0.492	7.30(1.93,9.69)	6.39(4.05,7.61)	0.268
T 淋巴细胞计数(个/ μL)	728(513,1 032)	896(665,896)	0.014	629(467,1 077)	867(657,1 131)	0.191
CD4/CD8 比值	1.28(0.86,1.98)	1.56(1.16,2.20)	0.116	1.46(0.88,1.87)	1.85(1.08,2.79)	0.085
mHLA-DR ⁺ 细胞(%)	0.23(0.11,0.52)	0.19(0.09,0.44)	0.255	0.15(0.09,0.40)	0.15(0.06,0.44)	0.500
nCD64 指数	1.07(0.53,2.15)	0.63(0.36,1.69)	0.017	0.81(0.60,1.54)	0.72(0.35,1.29)	0.140

2.2 训练集重症肺炎与非重症肺炎患者单因素分析

训练集单因素 Logistic 回归分析结果显示,患者的年龄、CRP、WBC 和 IL-6/IL-10 比值与重症肺炎的发生呈正相关($OR>1, P<0.05$),而 IL-4/IFN- γ 比值与重症肺炎发生呈负相关($OR<1, P<0.05$)。见表 2。

2.3 训练集重症肺炎与非重症肺炎患者多因素分析

将训练集单因素分析有统计学意义的指标进行多

因素 Logistic 回归分析。结果显示,患者的年龄、CRP、WBC、IL-4/IFN- γ 比值和 IL-6/IL-10 比值是重症肺炎的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 重症肺炎预测模型的建立 根据上述多因素分析筛选出的 5 个风险因素变量,利用 R 软件,建立重症成人社区获得性肺炎列线图预测模型,见图 1。图中每个变量的值对应一个最上方轴上的分值,将患者 5 个变量所对应的分值相加得到总分,总分对应最下

方轴上的值即为患者转化为重症肺炎的风险概率。

表 2 训练集重症肺炎和非重症肺炎患者的单因素 Logistic 回归分析		
变量	OR(95%CI)	P
年龄	1.05(1.02~1.08)	0.003
CRP	1.02(1.01~1.03)	<0.001
WBC	1.35(1.10~1.71)	0.006
NLR	1.03(0.90~1.20)	0.694
IL-4/IFN-γ 比值	0.59(0.36~0.91)	0.023
IL-6/IL-10 比值	1.06(1.02~1.12)	0.018
IL-8	1.00(1.00~1.00)	0.890
IL-17	1.02(0.95~1.08)	0.504
T 淋巴细胞计数	1.00(1.00~1.00)	0.725
CD4/CD8 比值	1.20(0.75~1.95)	0.449
mHLA-DR ⁺ 细胞	0.50(0.17~1.07)	0.174
nCD64 指数	1.01(0.83~1.22)	0.915

2.5 重症肺炎列线图预测模型的验证 ROC 曲线分析结果提示,训练集列线图模型的 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)为 0.893(95%CI:0.844~0.941),且列线图模型的 AUC 高于单个指标(图 2A),也高于联合指标(图 2B),其灵敏度为 74.026%,特异度为

92.105%(表 4)。验证集列线图模型 ROC 曲线的 AUC 为 0.880(95%CI:0.788~0.973),同样列线图模型的 AUC 高于单个指标(图 2C),也高于联合指标(图 2D),其灵敏度为 91.304%,特异度为 78.571%(表 4),提示该模型对肺炎的重症转化有良好的鉴别能力。校准曲线分析结果显示,该模型的校准曲线接近理想曲线,拟合度较好,提示该模型预测概率与实际概率较一致,说明该模型对肺炎的重症转化预测的准确度高。见图 3。决策曲线分析(DCA)结果显示,该模型在训练集和验证集中临床决策的净收益优于“所有”(假设所有患者都诊断为重症肺炎)和“无”(假设所有患者都不诊断为重症肺炎),提示该列线图模型的临床决策对患者是有利的,说明该模型对肺炎的重症转化预测有较好的临床实用性。见图 4。

表 3 训练集重症肺炎与非重症肺炎患者的多因素 Logistic 回归分析		
变量	OR(95%CI)	P
年龄	1.05(1.02~1.08)	0.001
CRP	1.02(1.01~1.03)	<0.001
WBC	1.37(1.18~1.64)	<0.001
IL-4/IFN-γ 比值	0.66(0.44~0.95)	0.027
IL-6/IL-10 比值	1.05(1.02~1.11)	0.021

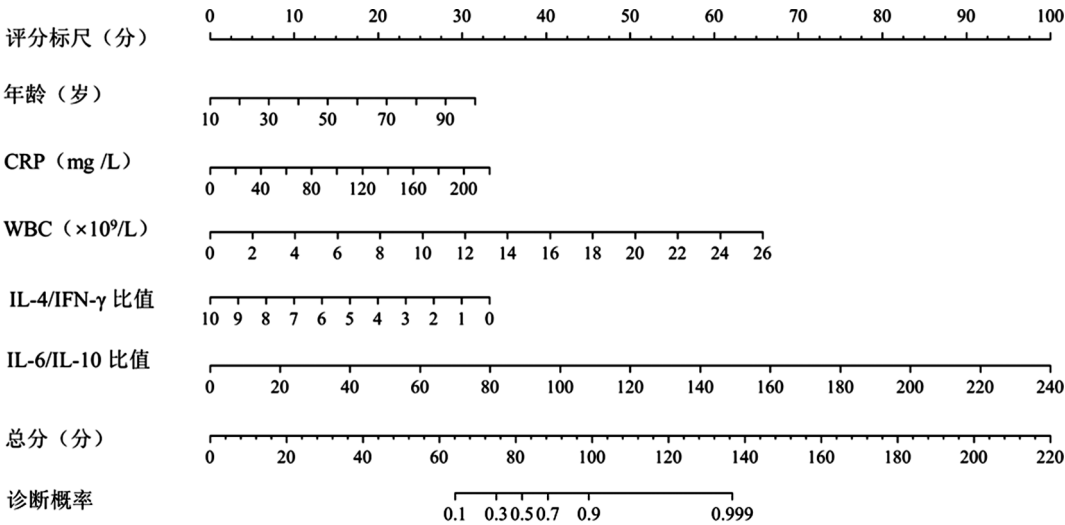
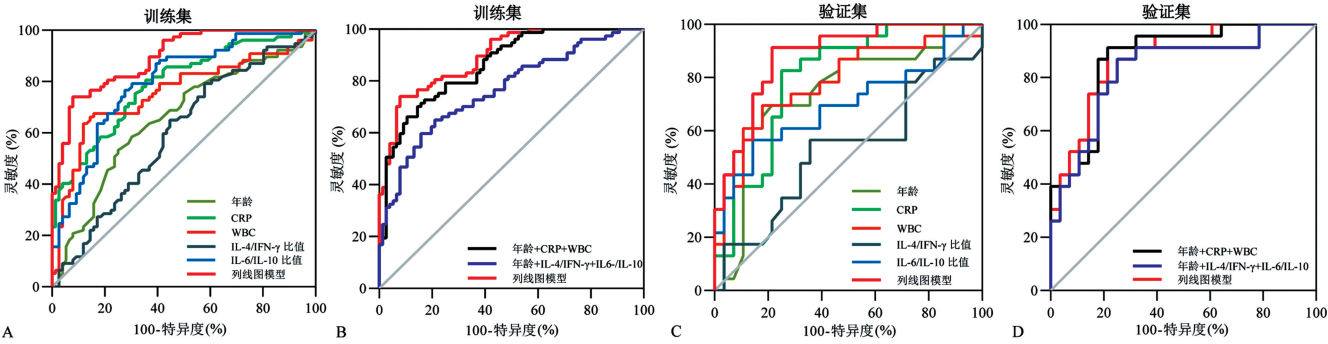


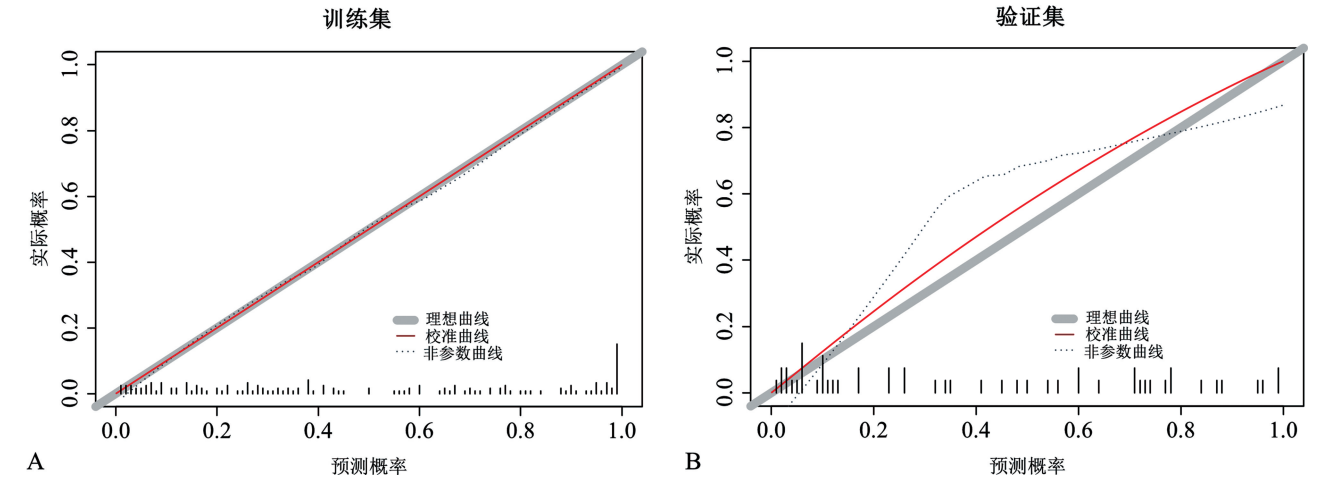
图 1 重症成人社区获得性肺炎列线图预测模型

表 4 训练集与验证集不同指标组合模式下 ROC 曲线的参数比较										
指标组合	训练集					验证集				
	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最大约登指数	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最大约登指数
年龄+CRP+WBC	0.862	0.805~0.918	70.130	85.526	0.557	0.873	0.775~0.970	91.304	78.571	0.699
年龄+IL-4/IFN-γ+IL-6/IL-10	0.765	0.691~0.840	59.740	84.211	0.440	0.832	0.717~0.948	86.957	75.000	0.620
列线图模型	0.893	0.844~0.941	74.026	92.105	0.661	0.880	0.788~0.973	91.304	78.571	0.699



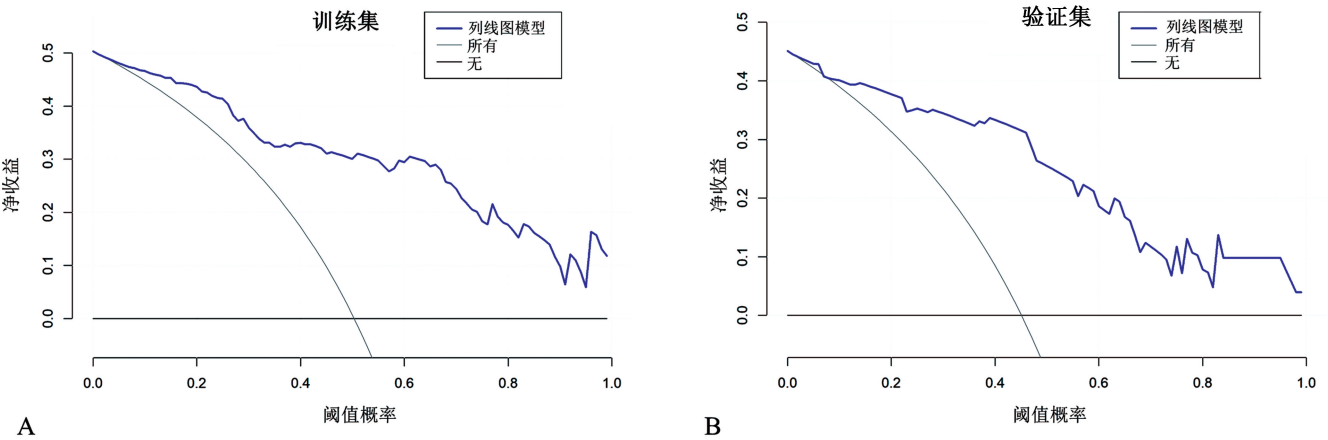
注:A 为训练集中列线图模型和单个指标的 ROC 曲线;B 为训练集中列线图模型和联合指标的 ROC 曲线;C 为验证集中列线图模型和单个指标的 ROC 曲线;D 为验证集中列线图模型和联合指标的 ROC 曲线。

图 2 训练集和验证集的不同指标及组合模式的 ROC 曲线



注:A 为训练集中列线图模型的校准曲线,B 为验证集中列线图模型的校准曲线。

图 3 训练集与验证集列线图模型的校准曲线



注:A 为训练集中列线图模型的决策曲线,B 为验证集中列线图模型的决策曲线。

图 4 训练集与验证集列线图模型的决策曲线

3 讨 论

成人社区获得性肺炎是一种常见的呼吸系统疾病,部分患者可进展为重症,并在短时间内出现呼吸衰竭,严重危害患者生命。重症肺炎具有预后较差、病死率高等特点,在治疗上也与普通肺炎存在差异。CURB-65 评分和肺炎严重指数(PSI)评分是目前临床上主要使用的肺炎风险分层评分工具,但这些评分

工具主要从患者临床表征和脏器损害程度进行评估,相关检查成本较高,且对重症肺炎的早期预测具有一定的局限性^[10]。近年来,越来越多的证据表明,炎症程度与呼吸系统疾病的风险程度密切相关,可以将炎症相关指标作为预测肺炎发展的生物标志物^[11]。因此,如何科学地利用简单快捷的外周血炎症指标,对成人社区获得性肺炎的重症转化进行早期预测,为治

疗提供依据,是临床工作中亟待解决的问题。

本研究结果发现,患者的年龄、CRP、WBC、IL-4/IFN- γ 比值和 IL-6/IL-10 比值是重症肺炎的独立危险因素($P<0.05$)。高龄患者的肺功能衰减,是临床上公认的重症肺炎患者中病死率较高的人群^[12]。WBC 和 CRP 水平与机体炎症程度密切相关^[13]。高炎症状态是导致重症肺炎患者全身多处器官功能障碍的主要原因^[2]。CRP 和 NLR 可能是预测肺炎进展的潜在指标,NLR 可以反映全身炎症和免疫反应失衡的程度,可作为肺炎的预后指标^[14]。故监测肺炎患者 WBC、NLR、CRP 水平对预测疾病进展、提高治疗效果、降低病死率有重要价值。本研究中,训练集的单因素 Logistic 回归分析结果显示,NLR 与重症肺炎的发生无显著的关联性($P>0.05$),可能是因为 NLR 对重症肺炎和非重症肺炎的鉴别价值低于 CRP 和 WBC。细胞因子作为评估患者炎症状态的指标,近年来备受关注。郭佳林等^[15]的研究比较了普通感染患者和重症肺炎患者的外周血细胞因子水平,发现重症肺炎患者细胞因子 IL-6、IL-8、IFN- γ 、IL-1 β 和 IL-4 水平高于普通感染患者。相关研究表明,IL-6 是导致机体“炎症因子风暴”的主要促炎因子^[16]。而 IL-10 作为一种抑炎因子,在疾病后期可显著增加,以抑制促炎因子过度分泌^[17]。本研究结果发现,与非重症肺炎患者比较,重症肺炎患者 IL-6/IL-10 比值更高,这可能是患者炎症增加,加速疾病进展的重要原因。IL-4 和 IFN- γ 被认为是辅助 T 细胞主要分泌的细胞因子,其水平可间接反应 Th1 和 Th2 之间的免疫反应失衡^[18]。有研究表明,IFN- γ 增高与肺部炎症和广泛的肺损伤有关,是患者病情恶化的标志^[19]。本研究结果显示,训练集中 IL-4/IFN- γ 比值与重症肺炎发生呈负相关。故动态监测 IL-6/IL-10 比值、IL-4/IFN- γ 比值,有助于早期识别肺炎重症转化。

基于外周血检测的相关指标因其检测时间快,结果易获得等优点,在感染性疾病中应用广泛。最近,ZHENG 等^[20]基于外周血的血常规、CRP 和降钙素原等指标提出 WBC 联合单核细胞复杂度分布宽度(Mon-XW)对重症肺炎和非重症肺炎具有较高的鉴别效能,其 AUC 为 0.842。刘晓萍等^[21]利用列线图模型用于预测儿童重症肺炎的转化,该模型纳入了年龄、中性粒细胞百分比、CRP、白蛋白、乳酸脱氢酶和丙氨酸氨基转移酶等指标,但未展示 AUC 结果。此外,列线图模型还多被应用于预测重症肺炎患者病死率的研究^[22]。本研究基于年龄、CRP、WBC、IL-4/IFN- γ 比值和 IL-6/IL-10 比值,建立了一个预测成人重症肺炎的转化风险的列线图模型。该模型在训练

集的 AUC 为 0.893(95%CI:0.844~0.941),在验证集的 AUC 为 0.880(95%CI:0.788~0.973)。且无论在训练集还是验证集,该列线图模型相较于年龄、CRP、WBC 的联合预测模式及年龄、IL-4/IFN- γ 比值、IL-6/IL-10 比值联合预测模式都具有更好的诊断效能。进一步通过对模型的校准曲线和 DCA 分析,列线图模型表现出了良好的准确性、有效性和临床实用性。

本研究基于临床多中心的患者数据建立的列线图模型具有较高的可靠性。但也存在一定的局限性。首先,本研究标本量较小,需要更大规模的研究数据来验证。其次,本研究因多中心原因的限制,无法详尽的收集患者临床特征信息。最后,本研究构建的模型未与临床目前常用的 CURB-65 评分和 PSI 评分系统进行比较,若能联合使用,可能具有更好的临床价值。

综上所述,CRP、WBC、IL-4/IFN- γ 比值和 IL-6/IL-10 比值是重症肺炎的早期筛查、诊断和治疗的潜在生物标志物。本研究基于患者年龄及临床上简单的外周血的炎症标志物构建的重症成人社区获得性肺炎列线图预测模型,有较好的准确度、灵敏度、区分度和临床实用性,可为临床医生早期启动重症肺炎的预防策略及优化的治疗方案提供参考,但还需要在更多研究中得到证实。

参考文献

- [1] RIDER A C, FRAZEE B W. Community-acquired pneumonia[J]. Emerg Med Clin North Am, 2018, 36(4): 665-683.
- [2] ARIANI F, LIU K, JING Z, et al. Glucocorticosteroid in treatment of severe Pneumonia[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013(1): 865635.
- [3] LEONI D, BLOT S, TSIGOU E, et al. What we learned from the EU-VAP/CAP study for severe Pneumonia[J]. Clin Pulm Med, 2017, 24(3): 112-120.
- [4] LI Z, JIANG N, LI X, et al. Two novel nomograms based on inflammatory cytokines or lymphocyte subsets to differentially diagnose severe or critical and non-severe COVID-19[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(14): 17961-17977.
- [5] ZHANG Y Y, MEI S F, ZHOU Y L, et al. Cytokines as the good predictors of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in school-aged children[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 37037.
- [6] HAUGEN J, CHANDYO R K, BROKSTAD K A, et al. Cytokine concentrations in plasma from children with severe and non-severe community acquired Pneumonia[J].

PLoS One, 2015, 10(9):e0138978.

[7] LIU Q, GAO Y, OU Q, et al. Differential expression of CD64 in patients with Mycobacterium tuberculosis infection; a potential biomarker for clinical diagnosis and prognosis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(23):13961-13972.

[8] VIANA C E M, MATOS D M, OLIVEIRA M F, et al. Immunosuppressive CD14⁺/HLA-DR^{low/-} monocytes in patients with chagas disease[J]. Acta Trop, 2021, 224(1):106154.

[9] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):253-279.

[10] MARTI C, GARIN N, GROSGURIN O, et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Critical Care(London, England), 2012, 16(4):R141.

[11] MIZGERD J P. Inflammation and Pneumonia: why are some more susceptible than others? [J]. Clin Chest Med, 2018, 39(4):669-676.

[12] SONG Y, WANG X, LANG K, et al. Development and validation of a nomogram for predicting 28-day mortality on admission in elderly patients with severe community-acquired Pneumonia[J]. J Inflamm Res, 2022, 15(1):4149-4158.

[13] PRINCIPI N, ESPOSITO S. Biomarkers in pediatric community-acquired Pneumonia[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):447.

[14] CATAUDELLA E, GIRAFFA C M, DI MARCA S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired Pneumonia[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(8):1796-1801.

[15] 郭佳林, 郭家颖, 杨记康, 等. 重症肺炎患者外周血炎症因子水平及其预后预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(20):3057-3061.

[16] COOMES E A, HAGHBAYAN H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. Rev Med Virol, 2020, 30(6):1-9.

[17] HENRY B M, BENOIT S W, VIKSE J, et al. The anti-inflammatory cytokine response characterized by elevated interleukin-10 is a stronger predictor of severe disease and poor outcomes than the pro-inflammatory cytokine response in coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 59(3):599-607.

[18] GANDHI N A, BENNETT B L, GRAHAM N M, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(1):35-50.

[19] FARA A, MITREV Z, ROSALIA R A, et al. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines[J]. Open Biol, 2020, 10(9):200160.

[20] ZHENG X, HUANG Z, WANG D, et al. A new haematological model for the diagnosis and prognosis of severe community-acquired pneumonia: a single-center retrospective study[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(16):881.

[21] 刘晓萍, 黄义双, 黄卫东, 等. 儿童社区获得性肺炎进展为重症肺炎的风险预测[J]. 兰州大学学报(医学版), 2022, 48(5):67-71.

[22] YANG L, HE D, HUANG D, et al. Development and validation of nomogram for hospital mortality in immunocompromised patients with severe pneumonia in intensive care units: a single-center, retrospective cohort study[J]. Int J Gen Med, 2022, 15(1):451-463.

(收稿日期:2023-07-04 修回日期:2023-08-09)

(上接第 281 页)

[19] 袁家楠, 曹欢, 杨慧慧, 等. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 sFRP5 和 Apelin-13 水平与骨代谢标志物的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(10):1000-1003.

[20] SUN M, WANG W, MIN L, et al. Secreted frizzled-related protein 5(SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1):129-136.

[21] 饶敏, 吴祥, 卢中朝. 分泌型卷曲相关蛋白 5、CXC 趋化因子受体 4、8-异构前列腺素水平与支气管哮喘病儿气道炎症、气道重塑的关系[J]. 安徽医药, 2022, 26(11):2231-2236.

[22] 杨昆, 解小彬, 郭维忠, 等. 创伤性膝关节骨性关节炎患者血清 MMP-13、瘦素和 IL-6 水平及其预后影响因素分析[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(7):70-75.

[23] 王玉冰, 庞子轩, 张亮, 等. 膝关节关节炎关节镜清理术预后影响因素及防治措施分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(12):2343-2344.

(收稿日期:2023-06-09 修回日期:2023-09-10)