

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2401076

论著·临床研究

钙卫蛋白S100 A8/A9对肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的预测价值

周佩 彭力 徐露 刘清华 黄寒 钟礼立

(湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院儿童医学中心儿童呼吸病学湖南省重点实验室,
湖南长沙 410005)

[摘要] **目的** 探讨钙卫蛋白S100 A8/A9复合物在重症肺炎支原体肺炎 (severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, SMPP) 患儿病情评估中的作用。**方法** 前瞻性纳入136例MPP患儿与30例健康对照儿童。根据病情严重程度,将MPP组患儿分为轻症亚组 ($n=40$) 和SMPP亚组 ($n=96$)。比较两组及两亚组间S100 A8/A9复合物及相关炎症因子的水平差异,并分析S100 A8/A9在评估MPP严重程度中的作用。**结果** MPP组患儿S100 A8/A9显著高于健康对照组,其中SMPP组升高更显著 ($P<0.05$)。多因素logistic回归分析发现血清C反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 及S100 A8/A9升高与SMPP密切相关 ($P<0.05$)。受试者操作特征曲线分析结果显示血清S100 A8/A9联合CRP预测SMPP的曲线下面积为0.904,高于S100 A8/A9、CRP单独预测SMPP的AUC ($P<0.05$),其特异度为0.718,灵敏度为0.952。**结论** S100 A8/A9与MPP病情严重程度密切相关,S100 A8/A9联合CRP更有利于判断MPP患儿的病情严重程度。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (7): 716-722]

[关键词] 肺炎支原体肺炎; 钙卫蛋白S100 A8/A9复合物; C反应蛋白; 儿童

Value of calprotectin S100 A8/A9 in predicting the severity of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children

ZHOU Pei, PENG Li, XU Lu, LIU Qing-Hua, HUANG Han, ZHONG Li-Li. First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial Key Laboratory of Pediatric Respiratory Medicine, Children's Medical Center of Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China (Zhong L-L, Email: 570047414@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the role of calprotectin S100 A8/A9 complex in evaluating the condition of children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (SMPP). **Methods** A prospective study was conducted among 136 children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) and 30 healthy controls. According to the severity of the condition, the children with MPP were divided into mild subgroup (40 children) and SMPP subgroup (96 children). The levels of S100 A8/A9 complex and related inflammatory factors were compared between the MPP group and the healthy control group, as well as between the two subgroups of MPP. The role of S100 A8/A9 in assessing the severity of MPP was explored. **Results** The MPP group had a significantly higher level of S100 A8/A9 than the healthy control group, with a significantly greater increase in the SMPP subgroup ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that the increases in serum C reactive protein (CRP) and S100A8/A9 were closely associated with SMPP ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the combined measurement of serum S100 A8/A9 and CRP had an area under the ROC curve of 0.904 in predicting SMPP, which was significantly higher than the AUC of S100 A8/A9 or CRP alone ($P<0.05$), with a specificity of 0.718 and a sensitivity of 0.952. **Conclusions** S100 A8/A9 is closely associated with the severity of MPP, and the combination of S100 A8/A9 with CRP is more advantageous for assessing the severity of MPP in children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 716-722]

[收稿日期] 2024-01-16; [接受日期] 2024-05-27

[基金项目] 国家临床重点专科重大科研专项 (Z2023029)。

[作者简介] 周佩, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 钟礼立, 女, 主任医师。Email: 570047414@qq.com。

Key words: *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*; Calprotectin S100 A8/A9; C reactive protein; Child

肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, MPP) 是儿童社区获得性肺炎的主要类型之一, 占比可达40%^[1]。随着重症肺炎支原体肺炎 (severe *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, SMPP) 病例的增加, 其非特异性的临床表现给临床诊治带来了挑战。寻找能够评估MPP病情严重程度的血清分子标志物, 对于SMPP的临床诊治具有重要意义。

MPP的致病机制主要涉及直接损伤和免疫损伤, 两者高度相关。肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 可以通过顶端结构黏附在宿主细胞膜上, MP脂蛋白可被Toll样受体 (Toll-like receptor, TLR) 异二聚体 (TLR2/6和TLR2/1) 识别, 从而上调促炎细胞因子^[2]。这一过程导致大量炎性细胞及介质在肺部聚集, 参与MPP的发生发展。但目前尚缺乏可靠的标志物来预测SMPP。钙卫蛋白S100 A8及S100 A9是反映免疫细胞激活和炎症的生物标志物^[3-4], 研究表明该指标可能是潜在的社区获得性肺炎诊断及预后标志物^[5]。2020年Havelka等^[6]研究发现钙卫蛋白在区分细菌、支原体和病毒感染方面有良好的鉴别能力。同时有研究显示S100 A8/A9可作为预测社区获得性肺炎患儿病情严重程度和建立治疗分级的生物标志物^[7], 但目前为止尚无S100 A8/A9对单纯MPP患儿及其病情严重程度预测价值的相关研究。因此本研究旨在分析S100 A8/A9和相关炎性因子在MPP患儿中的表达情况, 并探讨其在MPP患儿病情严重程度中的预测价值, 以期为临床提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入2023年10—12月于湖南师范大学附属第一医院就诊的136例MPP患儿为研究对象, 其中男55例, 女81例, 平均发病年龄(7.1±2.6)岁, 平均发热时间(5.1±2.8)d。纳入标准:(1)MPP符合《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)》中相关诊断标准^[8];(2)入院时年龄≤14岁;(3)临床资料完整, 患儿家属已签署知情同意书。排除标准:(1)近1个月内使用过糖皮质激素;(2)伴有发育不良或营养不良;(3)伴有潜在慢性呼吸系统疾病;(4)伴有先天性心脏病;

(5)合并其他感染性疾病;(6)合并自身免疫系统疾病;(7)合并其他病原体引起的肺部感染。参照《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)》^[8]中轻症、重症诊断标准将MPP组分为轻症MPP亚组(40例)和SMPP亚组(96例)。

另选择同期于我院体检的健康儿童30例作为健康对照组, 其中男16例, 女14例, 平均年龄(7.5±0.4)岁。MPP组和健康对照组性别($\chi^2=1.156, P=0.282$)、年龄($t=0.645, P=0.520$)比较差异均无统计学意义。

本研究经我院伦理委员会批准(批号:2024-170), 并获得患儿家属的知情同意。

1.2 资料收集

(1)患儿一般资料, 包括性别、年龄、发热时间。(2)收集入院时实验室检查结果, 包括C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血常规、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、细胞因子[白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17、干扰素(interferon, IFN)- α 、IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]等, 计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)。

1.3 血清S100 A8/A9水平及细胞因子测定

留取研究对象入院时静脉血3 mL, 3 500 r/min离心10 min, 取上层血清检测。按照试剂盒(广州瑞博奥生物公司, 批号:ELH-S100A8-9-1)说明书采用酶联免疫吸附试验对血清S100 A8/A9复合物进行定量分析。由于原始数据的数值范围非常大, 为了减小数据变异性, 本研究对结果进行对数转换处理。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行数据处理和分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman秩相关法进行相关性分析, 相关系数 $|r_s| \geq 0.75$ 为强

相关, $0.3 \leq |r_s| < 0.75$ 为中度相关, $|r_s| < 0.3$ 为弱相关。计算方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 评估各变量间的多重共线性, 并通过多因素 logistic 回归分析 MPP 病情严重程度的影响因素。绘制受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 分析 S100 A8/A9、CRP 单独及联合对 MPP 患儿病情严重程度的预测价值, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 比较采用 DeLong's 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MPP 组与健康对照组资料比较

MPP 组患儿 NLR、CRP、PCT、ESR、SF、LDH、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 、D-D 及 \log_2 S100 A8/A9 水平高于健康对照组 ($P < 0.05$), 两组 IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-8、IL-12p70、IFN- α 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 MPP 组和健康对照组资料比较 [M (P_{25} , P_{75})]

项目	健康对照组 (n=30)	MPP 组 (n=136)	Z 值	P 值
NLR	0.97(0.82, 1.12)	2.35(1.72, 3.34)	6.586	<0.001
CRP (mg/L)	0.50(0.50, 2.90)	23.21(12.34, 65.59)	7.258	<0.001
PCT (ng/mL)	0.01(0.01, 0.02)	0.07(0.05, 0.14)	6.483	<0.001
ESR (mm/h)	7.00(5.50, 10.00)	37.00(25.50, 52.50)	7.303	<0.001
SF (ng/mL)	62.00(48.30, 92.90)	93.90(69.25, 134.85)	3.409	0.001
LDH (U/L)	230.40(210.45, 276.05)	323.35(269.20, 400.02)	5.501	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	1.64(1.20, 4.30)	1.88(1.19, 2.79)	0.708	0.479
IL-2 (pg/mL)	1.30(1.07, 1.64)	1.64(1.22, 2.00)	1.192	0.233
IL-4 (pg/mL)	1.32(0.64, 1.74)	2.47(1.54, 3.35)	5.595	<0.001
IL-5 (pg/mL)	2.05(1.21, 2.78)	2.07(1.56, 2.77)	1.136	0.256
IL-6 (pg/mL)	1.70(1.07, 2.32)	17.24(10.04, 30.64)	7.603	<0.001
IL-8 (pg/mL)	1.40(0.90, 4.62)	1.74(0.88, 2.59)	1.403	0.161
IL-10 (pg/mL)	1.54(0.86, 2.39)	2.57(1.90, 3.38)	6.538	<0.001
IL-12p70 (pg/mL)	1.39(1.26, 1.66)	1.76(0.90, 2.61)	0.952	0.341
IL-17 (pg/mL)	2.77(2.17, 4.08)	3.51(2.44, 5.33)	2.181	0.029
IFN- α (pg/mL)	2.09(1.60, 2.85)	2.10(1.46, 2.73)	0.892	0.372
IFN- γ (pg/mL)	6.20(5.10, 8.31)	21.21(8.99, 38.52)	2.506	0.012
TNF- α (pg/mL)	2.38(1.34, 2.89)	3.23(2.18, 6.65)	4.464	<0.001
D-D (μ g/mL)	0.19(0.15, 0.26)	0.52(0.39, 0.78)	6.945	<0.001
\log_2 S100 A8/A9 (pg/mL)	21.50(20.97, 22.31)	24.53(24.19, 24.83)	7.716	<0.001

注: [NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; [CRP] C 反应蛋白; [PCT] 降钙素原; [ESR] 红细胞沉降率; [SF] 血清铁蛋白; [LDH] 乳酸脱氢酶; [IL] 白介素; [IFN] 干扰素; [TNF- α] 肿瘤坏死因子 α ; [D-D] D-二聚体。

2.2 轻症 MPP 亚组和 SMPP 亚组资料比较

轻症 MPP 亚组和 SMPP 亚组在年龄、性别上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。SMPP 亚组患儿的

NLR、CRP、PCT、ESR、SF、LDH、IL-4、IL-6、IL-17、IFN- γ 、D-D 及 \log_2 S100 A8/A9 水平比较轻症组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 轻症 MPP 亚组和 SMPP 亚组资料比较

项目	轻症 MPP 亚组 (n=40)	SMPP 亚组 (n=96)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	6.8 \pm 2.8	7.2 \pm 2.5	0.743	0.459
性别 (男/女, 例)	20/20	35/61	2.150	0.143
NLR [M(P_{25} , P_{75})]	2.11(1.25, 3.15)	2.61(1.89, 3.47)	2.984	0.003
CRP [M(P_{25} , P_{75}), mg/L]	10.63(5.07, 19.81)	49.08(38.00, 72.42)	8.284	<0.001
PCT [M(P_{25} , P_{75}), ng/mL]	0.05(0.03, 0.11)	0.08(0.05, 0.16)	2.008	0.045
ESR [M(P_{25} , P_{75}), mm/h]	33.00(18.00, 44.00)	39.00(28.75, 55.25)	1.989	0.047

续表 2

项目	轻症 MPP 亚组 (n=40)	SMPP 亚组 (n=96)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
SF [M(P_{25} , P_{75}), ng/mL]	80.10(62.05, 98.45)	107.00(73.90, 157.55)	2.600	0.009
LDH [M(P_{25} , P_{75}), U/L]	301.45(261.90, 339.38)	351.70(273.85, 426.73)	3.104	0.002
IL-1 β [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	1.39(1.20, 4.45)	2.68(1.20, 3.95)	0.424	0.671
IL-2 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	1.74(1.30, 2.29)	1.30(1.08, 1.75)	1.713	0.087
IL-4 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	1.44(1.05, 2.46)	2.44(1.67, 3.42)	2.578	0.010
IL-5 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	1.93(1.55, 2.10)	2.40(1.58, 3.25)	1.489	0.136
IL-6 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	14.00(8.15, 23.51)	20.57(13.19, 44.58)	2.301	0.021
IL-8 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	1.40(1.40, 4.62)	1.93(1.40, 6.11)	0.814	0.416
IL-10 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	2.02(1.89, 2.56)	2.71(2.20, 3.55)	0.930	0.352
IL-12p70 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	1.39(1.26, 1.48)	1.40(1.28, 1.85)	1.143	0.253
IL-17 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	3.28(2.08, 4.89)	4.71(2.57, 5.64)	2.158	0.031
IFN- α [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	1.96(1.59, 3.28)	2.09(1.60, 2.85)	0.116	0.908
IFN- γ [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	13.60(6.78, 24.97)	23.13(11.22, 47.67)	2.558	0.011
TNF- α [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	3.68(2.18, 6.53)	3.02(2.18, 6.76)	0.523	0.601
D-D [M(P_{25} , P_{75}), μ g/mL]	0.31(0.22, 0.53)	0.91(0.42, 1.61)	3.612	<0.001
log ₂ S100 A8/A9 [M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	24.22(23.69, 24.66)	24.72(24.28, 24.95)	4.236	<0.001

注: [NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; [CRP] C 反应蛋白; [PCT] 降钙素原; [ESR] 红细胞沉降率; [SF] 血清铁蛋白; [LDH] 乳酸脱氢酶; [IL] 白介素; [IFN] 干扰素; [TNF- α] 肿瘤坏死因子 α ; [D-D] D-二聚体。

2.3 MPP 组患儿 log₂ S100 A8/A9 与临床指标相关性分析

log₂ S100 A8/A9 与 CRP、SF、LDH、IL-6、IFN- γ 、D-D 呈中度正相关 ($P < 0.001$), log₂ S100 A8/A9 与 NLR、PCT、ESR、IL-4、IL-17 呈弱正相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 多因素 logistic 回归分析 MPP 患儿病情严重程度的影响因素

对表 2 中差异存在统计学意义的指标进行共线性检验, 结果显示: PCT、SF、IFN- γ 、D-D 的 VIF 均 > 10 (分别为 47.421、21.969、48.336、16.699); 余变量的 VIF 均 < 2 , 不存在多重共线性。多因素 logistic 回归分析结果显示, CRP、log₂ S100 A8/A9 升高与 SMPP 的发生密切相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 MPP 组 log₂ S100 A8/A9 与临床指标相关性分析

指标	r_s 值	P 值
NLR	0.216	<0.001
CRP	0.629	<0.001
PCT	0.198	0.002
ESR	0.245	<0.001
SF	0.410	<0.001
LDH	0.413	<0.001
IL-4	0.157	0.024
IL-6	0.514	<0.001
IL-17	0.202	0.004
IFN- γ	0.501	<0.001
D-D	0.503	<0.001

注: [NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; [CRP] C 反应蛋白; [PCT] 降钙素原; [ESR] 红细胞沉降率; [SF] 血清铁蛋白; [LDH] 乳酸脱氢酶; [IL] 白介素; [IFN] 干扰素; [TNF- α] 肿瘤坏死因子 α ; [D-D] D-二聚体。

表 4 多因素 logistic 回归分析 MPP 患儿病情严重程度的影响因素

项目	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
CRP (mg/L)	0.05	0.03	3.94	1.05(1.00 ~ 1.11)	0.047
NLR	0.04	0.22	0.04	1.05(0.68 ~ 1.62)	0.841
ESR (mm/h)	0.83	0.95	0.77	2.30(0.36 ~ 14.83)	0.380
LDH (U/L)	0.01	0.01	0.85	1.01(0.99 ~ 1.02)	0.357
IL-4 (pg/mL)	1.00	1.08	0.86	0.37(0.04 ~ 3.06)	0.354
IL-6 (pg/mL)	0.01	0.03	0.05	1.01(0.95 ~ 1.07)	0.823
IL-17 (pg/mL)	0.02	0.10	0.03	1.02(0.83 ~ 1.25)	0.858
log ₂ S100 A8/A9 (pg/mL)	0.13	0.04	9.74	1.13(1.05 ~ 1.23)	0.002
常量	23.91	23.30	1.05		0.305

注: [CRP] C 反应蛋白; [NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; [ESR] 红细胞沉降率; [LDH] 乳酸脱氢酶; [IL] 白介素。各变量均为连续型变量。

2.5 MPP 相关检测指标对 SMPP 的预测价值

ROC 曲线分析结果显示, CRP、S100 A8/A9 预测 SMPP 的 AUC 分别为 0.821、0.851 ($P<0.05$), 最佳截断值分别为 58.445 mg/L、27.425 $\mu\text{g/mL}$, 灵敏度分别为 0.738、0.714, 特异度分别为 0.895、

0.947。S100 A8/A9+CRP 的 AUC 为 0.904 ($P<0.05$), 灵敏度为 0.718, 特异度为 0.952。S100 A8/A9+CRP 预测 SMPP 的 AUC 高于 S100 A8/A9 或 CRP 单独预测 SMPP 的 AUC (分别 $Z=2.077$ 、 2.015 , $P=0.038$ 、 0.044)。见表 5。

表 5 相关指标对 SMPP 的预测价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	最佳临界值	灵敏度	特异度	P 值
CRP	0.821(0.717~0.925)	0.633	58.445 mg/L	0.738	0.895	<0.001
S100 A8/A9	0.851(0.754~0.948)	0.661	27.425 $\mu\text{g/mL}$	0.714	0.947	<0.001
S100 A8/A9+CRP	0.904(0.831~0.976)	0.670	-	0.718	0.952	<0.001

注: [CRP] C 反应蛋白; [AUC] 曲线下面积。

3 讨论

MP 是最小的原核致病微生物, 同时也是儿童社区获得性肺炎中的主要病原体, 全球每 3~7 年出现一次流行高峰。近年来儿童 SMPP 发病率逐渐增加, 且年龄在 5 岁以下的儿童发病率逐渐上升, 甚至婴儿也有较高的发病率^[1, 9-10]。相对于轻症 MPP 患儿而言, SMPP 易发生严重的肺内/肺外并发症, 包括坏死性肺炎、塑型支气管炎、胸腔积液、诱导哮喘急性发作、肺栓塞、脑炎、血栓等, 甚至导致死亡^[8, 11]。因此, 寻找能够评估 MPP 病情严重程度的血清标志物, 对于 SMPP 的诊治具有重要临床意义。

SMPP 的发生与 MP 感染后刺激机体 T 细胞活化, 促进体内细胞因子及炎症因子过度表达, 加重机体炎症反应及免疫紊乱相关^[12]。CRP、PCT、ESR、SF、LDH 等非特异性炎症指标, 以及综合反映中性粒细胞和淋巴细胞水平的 NLR、凝血功能

指标 D-D, 均与 MPP 的严重程度有关^[13-14]。有研究表明 SMPP 患儿以上指标均可有不同程度的增高^[15-18], 本研究结果与之相符。其中 CRP 作为急性期反应蛋白, 对儿童肺炎的严重程度、肺外损伤及预后均有一定的预测价值^[16, 19-23], 本研究结果亦提示 CRP 与 MPP 患儿发展成 SMPP 密切相关。

细胞因子是一类介导细胞间相互作用的可溶性分子, 具有多种免疫和炎症调节功能, 其在 SMPP 的发病机制中发挥重要作用。多项研究分析比较健康对照组、轻症 MPP 组及 SMPP 组患儿中细胞因子的水平变化, 结果提示, 与健康对照组相比, MPP 患儿 IL-4、IL-6、IFN- γ 、IL-17 显著增高, 并在 SMPP 组患儿中进一步升高^[14, 24-26], 本研究结果与之一致。IL-4 促进 Th2 细胞分化, 刺激 B 细胞产生过量免疫球蛋白 E, 加重气道高反应及肺部损伤。IL-6 是一种重要的促炎因子, 在 MPP 患儿中表达显著增加^[27]。研究表明, IL-6 可能通过促进 T 细胞的分化和极化, 增加炎症细胞因子的释放,

加剧炎症反应；IL-6可以作为初始CD4⁺T细胞向Th17细胞分化的关键诱导因子，通过激活STAT3信号通路，诱导Th17细胞特异性转录因子的表达，导致分泌大量IL-17^[28]。IFN- γ 的作用在于加剧炎症和对机体的损害，其在MPP患儿中的表达研究结果不一。大部分研究显示，MPP组患儿IFN- γ 较正常对照组明显升高，SMPP组较轻症MPP组更高^[14, 29]，本研究结果与之相符。然而本研究多因素logistic回归分析表明，这些炎症因子与MPP患儿病情程度无显著关联，可能其检测水平受病程及治疗药物的影响较大，提示未来仍需进行更多精准设计的大样本前瞻性研究来明确。

S100 A8、S100 A9是S100钙卫蛋白家族成员，主要由中性粒细胞及单核细胞分泌，占中性粒细胞胞质蛋白的45%。由于单体S100 A8和S100 A9的稳定性较低，异二聚体S100 A8/A9是血浆中存在的主要形式。机体感染MP后，体内的中性粒细胞数量显著增加并迁移到肺部促进释放S100 A8/A9^[30]。本研究中MPP组与健康对照组儿童相比，S100 A8/A9浓度显著增高，尤其在SMPP患儿中升高更显著，表明S100 A8/A9与MPP严重程度紧密相关。同时，本研究发现MPP组血浆S100 A8/A9与CRP、LDH、IL-6、IFN- γ 、SF、D-D水平均呈中度正相关。因此推测，MPP患儿血清S100 A8/A9水平的增高除与体内炎性细胞因子的表达增加有关外，也可能与凝血功能异常相关。本研究中，多因素logistic回归分析显示S100 A8/A9升高与SMPP的发生密切相关，ROC曲线分析进一步表明S100 A8/A9与CRP联合检测在预测SMPP方面优于单独检测，联合检测AUC可达0.904。这提示两项指标联合检测能更准确地评估MPP患儿的病情严重程度，其预测灵敏度和特异度分别为0.718、0.952。因此临床医生可根据该指标对MPP患儿病情严重程度进行预测，并为SMPP患儿提供早期诊断及治疗。

综上所述，血清S100 A8/A9与MPP患儿严重程度密切相关，未来可能成为预测MPP患儿疾病严重程度的新血清分子标志物。同时，相较于传统炎症指标而言，S100 A8/A9联合CRP在MPP病情严重程度评估方面有更高价值，对于疾病严重程度的预测有重要临床意义。

作者贡献声明：周佩、彭力负责完成实验、数据收集、论文撰写；徐露、刘清华负责数据分

析、论文修改；黄寒、钟礼立负责研究指导、文章设计。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 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. PMID: 31364532. PMCID: PMC6518602. DOI: 10.1017/S0950268819000839.
- [2] Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(2-3): 157-168. PMID: 15110799. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.01.001.
- [3] Sreejit G, Flynn MC, Patil M, et al. S100 family proteins in inflammation and beyond[J]. *Adv Clin Chem*, 2020, 98: 173-231. PMID: 32564786. DOI: 10.1016/bs.acc.2020.02.006.
- [4] Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2737-2753. PMID: 34648022. PMCID: PMC9586562. DOI: 10.1093/cvr/cvab329.
- [5] 马开树, 刘成坤, 屈开新, 等. 血清S100A8/A9与社区获得性肺炎患者严重程度及预后关联的回顾性队列研究[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(12): 1850-1856. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2022.12.014.
- [6] Havelka A, Sejersen K, Venge P, et al. Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4208. PMID: 32144345. PMCID: PMC7060262. DOI: 10.1038/s41598-020-61094-z.
- [7] Xie S, Wang J, Tuo W, et al. Serum level of S100A8/A9 as a biomarker for establishing the diagnosis and severity of community-acquired pneumonia in children[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1139556. PMID: 37180431. PMCID: PMC10172663. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1139556.
- [8] 国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. *传染病信息*, 2023, 36(4): 291-297. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.04.002.
- [9] Liu B, Chang X, Yan N. Clinical analysis of the epidemiology and changes in inflammatory indexes of *Mycoplasma pneumoniae* in acute and recovery stage pediatric patients[J]. *Transl Pediatr*, 2022, 11(10): 1645-1655. PMID: 36345443. PMCID: PMC9636459. DOI: 10.21037/tp-22-416.
- [10] Otheo E, Rodríguez 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. PMID: 34633153. DOI: 10.1002/ppul.25721.
- [11] Tong L, Huang S, Zheng C, et al. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10): 2824. PMID:

35628949. PMID: PMC9144103. DOI: 10.3390/jcm11102824.
- [12] Zhu Y, Luo Y, Li L, et al. Immune response plays a role in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1189647. PMID: 37304280. PMCID: PMC10250694. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1189647.
- [13] Huang X, Li D, Liu F, et al. Clinical significance of D-dimer levels in refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 14. PMID: 33407216. PMCID: PMC7787414. DOI: 10.1186/s12879-020-05700-5.
- [14] Yang M, Meng F, Gao M, et al. Cytokine signatures associate with disease severity in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17853. PMID: 31780733. PMCID: PMC6882793. DOI: 10.1038/s41598-019-54313-9.
- [15] 邹映雪. 肺炎支原体肺炎炎症指标异常的临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(16): 1209-1214. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210725-00879.
- [16] Zhou Y, Hu M, Ye B, et al. Early prediction of necrotizing pneumonia from *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with large pulmonary lesions in children[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 19061. PMID: 33149220. PMCID: PMC7643079. DOI: 10.1038/s41598-020-76083-5.
- [17] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201013-01612.
- [18] 牛艳华, 孙超, 王超, 等. 重症肺炎支原体肺炎患儿的危险因素分析[J]. 上海医学, 2023, 46(6): 388-392. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2023.06.006.
- [19] Fang C, Mao Y, Jiang M, et al. Pediatric Critical Illness Score, clinical characteristics and comprehensive treatment of children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Front Surg, 2022, 9: 897550. PMID: 35693303. PMCID: PMC9174934. DOI: 10.3389/fsurg.2022.897550.
- [20] 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. PMID: 32948415. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.08.018.
- [21] Guo S, Mao X, Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia[J]. Respir Res, 2018, 19(1): 193. PMID: 30285748. PMCID: PMC6167901. DOI: 10.1186/s12931-018-0877-x.
- [22] Wang J, Mao J, Chen G, et al. Evaluation on blood coagulation and C-reactive protein level among children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia by different chest imaging findings[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(3): e23926. PMID: 33545964. PMCID: PMC7837868. DOI: 10.1097/MD.00000000000023926.
- [23] Zhang C, Zhang Q, Du JL, et al. Correlation between the clinical severity, bacterial load, and inflammatory reaction in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Curr Med Sci, 2020, 40(5): 822-828. PMID: 33123897. PMCID: PMC7595045. DOI: 10.1007/s11596-020-2261-6.
- [24] 乔红梅, 庞焕香, 张云峰, 等. 肺炎支原体肺炎患儿 IL-6、IL-10、TNF- α 的变化[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(1): 59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2012.01.015.
- [25] Fernandes CD, Arriaga MB, Costa MCM, et al. Host inflammatory biomarkers of disease severity in pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(12): ofz520. PMID: 31867405. PMCID: PMC6917028. DOI: 10.1093/ofid/ofz520.
- [26] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.10.036.
- [27] Tian F, Chen LP, Yuan G, et al. Differences of TNF- α , IL-6 and gal-3 in lobar pneumonia and bronchial pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Technol Health Care, 2020, 28(6): 711-719. PMID: 32200365. DOI: 10.3233/THC-192011.
- [28] Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(7): 1830-1835. PMID: 20583029. DOI: 10.1002/eji.201040391.
- [29] Jin X, Zhu Y, Zhang Y, et al. Assessment of levels of D-dimer and interferon- γ in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and its clinical implication[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5025-5030. PMID: 30546408. PMCID: PMC6256836. DOI: 10.3892/etm.2018.6873.
- [30] Bai S, Wang W, Ye L, et al. IL-17 stimulates neutrophils to release S100A8/A9 to promote lung epithelial cell apoptosis in *Mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia in children[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112184. PMID: 34562768. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112184.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)