

难治性肺炎支原体肺炎患儿合并栓塞的危险因素分析及列线图预测模型的构建

谢利娜 冯特 郭燕军 张玉会 李远哲 张万存

(郑州大学附属儿童医院儿科呼吸内科, 河南郑州 450018)

[摘要] **目的** 分析难治性肺炎支原体肺炎 (refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, RMPP) 患儿合并栓塞的危险因素, 并构建列线图预测模型。**方法** 回顾性纳入2019年1月—2023年10月在郑州大学附属儿童医院确诊为RMPP的175例患儿, 根据是否合并栓塞, 分为栓塞组 ($n=62$) 和非栓塞组 ($n=113$), 采用多因素logistic回归分析筛选RMPP患儿合并栓塞的危险因素, 并应用R软件构建列线图预测模型。**结果** 多因素logistic回归分析显示, 高D-二聚体、高白细胞介素-6、高中性粒细胞与淋巴细胞比值、肺坏死、胸腔积液是RMPP合并栓塞的危险因素 ($P<0.05$)。根据上述危险因素构建列线图模型的曲线下面积为0.912 (95%CI: 0.871~0.952, $P<0.05$)。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果表明, 该模型与实际情况拟合较好 ($P<0.05$)。校准曲线和决策曲线结果显示, 该模型的预测效能和临床应用价值较高。**结论** 高D-二聚体、高白细胞介素-6、高中性粒细胞与淋巴细胞比值、肺坏死、胸腔积液是RMPP合并栓塞的危险因素, 根据上述危险因素构建列线图模型用于预测RMPP合并栓塞具有较高的临床价值。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 486-492]

[关键词] 难治性肺炎支原体肺炎; 列线图; 预测模型; 危险因素; 儿童

Risk factors for embolism in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and construction of a nomogram model for prediction of embolism

XIE Li-Na, FENG Te, GUO Yan-Jun, ZHANG Yu-Hui, LI Yuan-Zhe, ZHANG Wan-Cun. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China (Guo Y-J, Email: 15838106076@163.com)

Abstract: Objective To study the risk factors for embolism in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (RMPP) and to construct a nomogram model for prediction of embolism. **Methods** This retrospective study included 175 children diagnosed with RMPP at Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2019 to October 2023. They were divided into two groups based on the presence of embolism: the embolism group ($n=62$) and the non-embolism group ($n=113$). Multivariate logistic regression analysis was used to screen for risk factors of embolism in children with RMPP, and the R software was applied to construct the nomogram model for prediction of embolism. **Results** Multivariate logistic regression analysis indicated that higher levels of D-dimer, interleukin-6 (IL-6) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lung necrosis, and pleural effusion were risk factors for embolism in children with RMPP ($P<0.05$). The area under the curve of the nomogram model for prediction of embolism constructed based on the aforementioned risk factors was 0.912 (95%CI: 0.871-0.952, $P<0.05$). The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the model had a good fit with the actual situation ($P<0.05$). Calibration and decision curve analysis indicated that the model had high predictive efficacy and clinical applicability. **Conclusions** Higher levels of D-dimer, IL-6 and NLR, lung necrosis, and pleural effusion are risk factors for embolism in children with RMPP. The nomogram model based on these risk factors has high clinical value for predicting embolism in children with RMPP.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 486-492]

Key words: Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; Nomogram; Predictive model; Risk factor; Child

[收稿日期] 2023-11-30; [接受日期] 2024-03-20

[作者简介] 谢利娜, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 郭燕军, 女, 主任医师。Email: 15838106076@163.com。

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 是儿童和青少年呼吸道感染常见的病原体^[1]。每3~7年有一次大范围的流行。自2021年以来重症及难治性肺炎支原体肺炎 (refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, RMPP) 的发病率呈上升趋势^[2]。与普通肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MMP) 相比, RMPP临床症状更重, 更易合并肺坏死、胸腔积液、栓塞等并发症^[3]。血栓栓塞是一种严重且罕见的并发症。近年来, 国内外报道MPP合并栓塞的临床病例逐渐增多, 其中以RMPP合并肺栓塞最为常见^[4-5]。RMPP合并栓塞如果不能及时诊断和治疗, 易出现严重的后遗症甚至危及生命。RMPP合并栓塞的机制目前尚不明确, 国内外对RMPP合并栓塞的危险因素及早期诊断研究较少。本研究通过对RMPP患儿合并栓塞的危险因素进行分析, 并构建列线图预测模型, 为早期识别和治疗RMPP合并栓塞, 改善患儿预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2019年1月—2023年10月郑州大学附属儿童医院收治的175例RMPP患儿。纳入标准: (1) 年龄<18岁; (2) RMPP诊断依据《儿童肺炎支原体肺炎诊治指南(2023年版)》, 即对使用大环内酯类抗菌药物正规治疗7 d及更长时间, 仍持续发热、临床体征加重和肺部影像学进展, 甚至出现肺外并发症者^[6]; (3) 临床资料完整; (4) 获得监护人知情同意。排除标准: (1) 患有基础疾病, 包括慢性心肺疾病、风湿病、免疫缺陷病或严重血液系统疾病; (2) 存在凝血功能异常; (3) 合并有支气管哮喘、支气管扩张、闭塞性细支气管炎、肺结核等呼吸系统疾病; (4) 未完成治疗过程自动出院。

血栓栓塞的诊断依据多普勒超声、计算机体层成像、磁共振成像或病理学结果, 根据是否出现血栓栓塞将RMPP患儿分为栓塞组 ($n=62$) 和非栓塞组 ($n=113$)。

本研究已通过我院医学伦理委员会批准 (伦理批号: 2023-K-172)。所有患儿数据均进行匿名分析。

1.2 资料收集

收集患儿年龄、性别、住院时间、临床特征、影像学结果、超声结果、病理学结果、纤维支气管镜肺泡灌洗次数、纤维支气管镜下表现及相关实验室检查结果等。

1.3 病原诊断标准

单份血清MP-IgM抗体滴度 $\geq 1:160$ 、鼻咽分泌物或肺泡灌洗液MP-DNA/RNA阳性, 即诊断为MP感染^[6]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。对于符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两样本 t 检验进行组间比较; 计数资料以例数或百分率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较。采用多因素logistic回归分析筛选RMPP合并栓塞的危险因素。采用R 4.3.2中的rms程序软件包构建RMPP患儿合并栓塞的列线图预测模型, 采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC曲线) 评价该列线图模型对RMPP合并栓塞的预测效能, 采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验和校准曲线评价该列线图模型的拟合程度和校准度, 绘制决策曲线以评价该列线图模型的临床净收益。校准采用1 000个重复抽样Bootstrap算法进行评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非栓塞组与栓塞组的临床资料比较

175例RMPP患儿中, 血栓栓塞62例 (35.4%)。62例RMPP合并栓塞患儿中, 46例 (74%) 存在肺栓塞, 脾栓塞、脑栓塞、下腔静脉栓塞各1例 (2%); 13例 (21%) 存在2个及以上部位栓塞, 其中肺和心脏栓塞7例 (11%), 肺和脾脏栓塞2例 (3%), 肺和肝脏栓塞1例 (2%), 肺和上腔静脉栓塞1例 (2%), 肝和脾脏栓塞1例 (2%), 心脏、脾和肾脏栓塞1例 (2%)。与非栓塞组相比, 栓塞组患儿住院时间更长, 肺坏死、胸腔积液、心包积液比例更高, 血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、D-二聚体 (D-dimer, D-D)、C反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平更高 ($P<0.05$), 见表1。

表 1 非栓塞组与栓塞组患儿的临床资料比较

项目	非栓塞组 (n=113)	栓塞组 (n=62)	χ^2 值	P 值
性别 (男/女, 例)	61/52	34/28	0.012	0.913
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	6.9 $\pm$ 0.3	7.3 $\pm$ 0.3	1.047	0.296
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	14.5 $\pm$ 0.4	19.6 $\pm$ 1.0	5.487	<0.001
NLR ($\bar{x} \pm s$)	3.33 $\pm$ 0.17	6.53 $\pm$ 0.59	5.223	<0.001
血小板与淋巴细胞比值 ($\bar{x} \pm s$)	182 $\pm$ 9	195 $\pm$ 16	0.733	0.465
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	28 $\pm$ 3	80 $\pm$ 7	7.272	<0.001
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	28 $\pm$ 3	53 $\pm$ 7	3.285	0.002
降钙素原 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.38 $\pm$ 0.09	0.58 $\pm$ 0.16	1.166	0.245
LDH ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	413 $\pm$ 16	643 $\pm$ 38	5.583	<0.001
谷丙转氨酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	39 $\pm$ 6	56 $\pm$ 10	1.489	0.138
纤维蛋白原 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.79 $\pm$ 0.14	3.79 $\pm$ 0.16	-0.027	0.979
D-D ($\bar{x} \pm s$, μ g/mL)	1.55 $\pm$ 0.15	4.80 $\pm$ 0.50	6.179	<0.001
肺坏死 [例(%)]	38(33.6)	46(74.2)	26.393	<0.001
肺实变 [例(%)]	109(96.5)	58(93.5)	0.254	0.614
胸腔积液 [例(%)]	45(39.8)	51(82.3)	29.111	<0.001
心包积液 [例(%)]	14(12.4)	21(33.9)	57.451	<0.001
皮疹 [例(%)]	15(13.3)	7(11.3)	0.160	0.689
纤维支气管镜肺泡灌洗>1 次 [例(%)]	64(56.6)	38(61.3)	0.550	0.357
纤维支气管镜下有痰栓形成 [例(%)]	49(43.4)	29(46.8)	0.189	0.664

注：[NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值；[IL-6] 白细胞介素-6；[CRP] C 反应蛋白；[LDH] 乳酸脱氢酶；[D-D] D-二聚体。

2.2 RMPP 合并栓塞的多因素 logistic 回归分析

将表 1 中差异有统计学意义的变量作为自变量，将 RMPP 患儿是否合并栓塞作为因变量（1=合并，0=未合并），进行二元 logistic 回归分析。结果

显示，NLR、IL-6、D-D 水平高，以及肺坏死、胸腔积液是 RMPP 患儿合并栓塞的危险因素（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

表 2 RMPP 患儿合并栓塞的多因素 logistic 回归分析

影响因素	赋值	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
NLR	连续型变量	0.196	0.081	5.826	0.016	1.217(1.038~1.427)
IL-6 (pg/mL)	连续型变量	0.020	0.006	10.779	0.001	1.020(1.008~1.033)
CRP (mg/L)	连续型变量	-0.013	0.007	3.219	0.073	0.987(0.973~1.001)
LDH (mg/L)	连续型变量	0.000	0.001	0.084	0.772	1.000(0.999~1.002)
D-D (μ g/mL)	连续型变量	0.132	0.061	4.747	0.029	1.141(1.013~1.285)
肺坏死	1=发生，0=未发生	1.438	0.467	9.481	0.002	4.211(1.686~10.514)
胸腔积液	1=发生，0=未发生	1.672	0.526	10.106	0.001	5.322(1.899~14.920)
心包积液	1=发生，0=未发生	-0.027	0.538	0.002	0.960	0.974(0.339~2.793)
常量		-4.450	0.705	39.880		

注：[NLR] 中性粒细胞与淋巴细胞比值；[IL-6] 白细胞介素-6；[CRP] C 反应蛋白；[LDH] 乳酸脱氢酶；[D-D] D-二聚体。

2.3 RMPP 合并栓塞列线图预测模型的建立

根据表 2 多因素 logistic 回归分析中有统计学意义的 5 个变量，即 NLR、IL-6、D-D、肺坏死、胸腔积液，应用 R 软件绘制 RMPP 患儿合并栓塞风险

的列线图，见图 1。根据变量情况得到相应分值，将各变量分值相加得到总分，总分对应至风险轴的值即为 RMPP 患儿合并栓塞风险概率，总分越高，RMPP 患儿合并栓塞的风险越高。

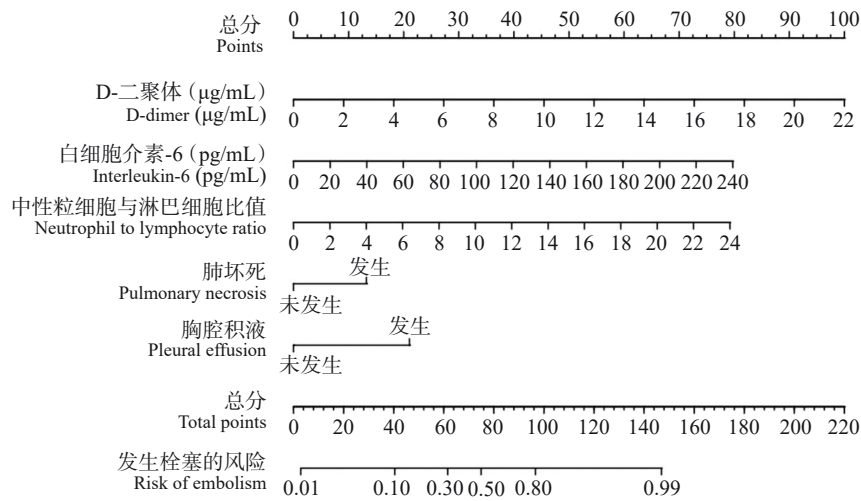


图1 RMPP 患儿合并栓塞的列线图预测模型 每个变量不同数值或类别对应列线图轴上相应的点，以该点垂直向上可以得到该变量的分值，每一个变量的得分相加得总分，以总分对应在RMPP 合并栓塞风险轴上的点，即为RMPP 合并栓塞的风险。

2.4 RMPP 合并栓塞列线图预测模型的验证

ROC 曲线分析结果显示，该列线图模型预测RMPP 合并栓塞的曲线下面积为 0.912 (95%CI: 0.871~0.952, $P<0.001$)，灵敏度为 85.5%，特异度为 83.2%，见图 2。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示，该列线图预测模型拟合较好 ($\chi^2=8.559$, $P=0.381$)。采用 1 000 次重复抽样法绘制校准曲线，其平均绝对误差为 0.027，表示该列线图预测模型的预测概率与实际概率有良好的一致性，见图 3。决策曲线分析结果显示该列线图预测模型具有较高的临床净获益率，见图 4。

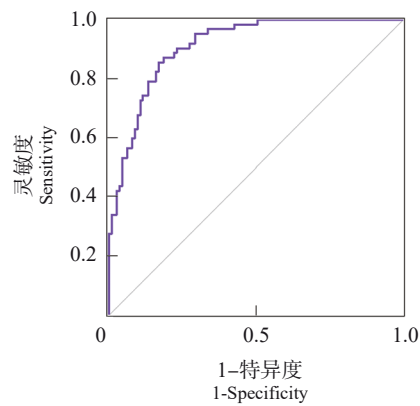


图2 列线图模型预测RMPP 患儿合并栓塞的ROC 曲线

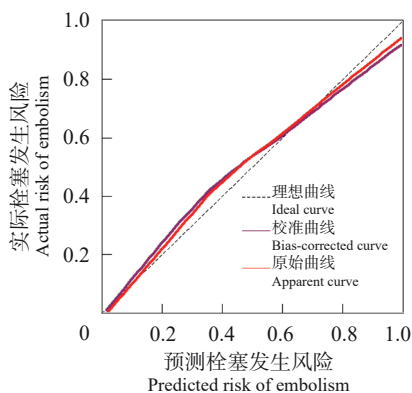


图3 列线图模型预测RMPP 患儿合并栓塞的校准曲线 理想曲线表示实际值与预测值一致；红线代表原始曲线，紫线代表校准曲线。越接近理想曲线，说明模型预测能力越好。

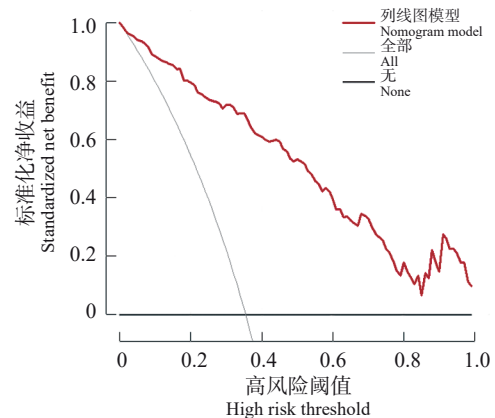


图4 列线图模型预测RMPP 患儿合并栓塞的决策曲线 黑线表示对所有RMPP 患儿均不进行干预，净收益为0；灰线表示对所有RMPP 患儿均进行干预，该线的斜率为净收益；红线表示模型预测RMPP 患儿合并栓塞风险的净收益；红线均高于黑色实线和虚线，表示预测模型的临床应用价值较高。

3 讨论

MPP是儿童最常见的社区获得性肺炎,其症状通常是自限性或很轻微的。RMPP的临床表现较普通MPP重,宿主的过度免疫反应在RMPP发病机制中起重要作用^[7]。血栓栓塞在儿童相对罕见,主要与危重症、先天性心脏病或血管畸形有关。Chen等^[8]报道证实了感染与血栓栓塞之间的相关性。目前,MP感染引起血栓栓塞的机制尚不明确,主要认为MP感染直接或间接作用损伤血管壁,导致局部血管炎或微血栓形成,从而激活凝血系统和补体系统^[9]。RMPP合并栓塞早期临床表现无特异性、诊断难度大,易遗留严重的后遗症,因此对RMPP患儿合并栓塞的危险因素进行分析及构建列线图模型具有十分重要的临床意义。

D-D是交联纤维蛋白的降解产物,不仅作为反映机体凝血功能的标志物,还作为监测炎症的指标^[10]。Wen等^[11]研究发现D-D可作为RMPP的早期预测指标。Mirijello等^[12]指出D-D是血栓事件的独立预测因子。D-D升高是肺栓塞发生的危险因素,与肺栓塞的发生及病死率密切相关^[13-14]。既往研究发现D-D>11.1 mg/L(甚至>5.0 mg/L)有助于RMPP患儿合并血栓形成的早期诊断^[15]。Han等^[16]研究表明高D-D、胸腔积液是RMPP合并栓塞的独立危险因素,本研究结果与之一致。MP感染过度的免疫反应会引起血管内皮细胞损伤,导致血液凝固和抗凝系统失衡。RMPP患儿D-D水平升高,表明机体处于高凝状态,这可能解释了RMPP合并栓塞的发生机制^[17]。

IL-6是白细胞介素家族的一员,主要由Th2细胞分泌,是一种可溶性促炎和免疫调节因子,通过刺激急性期反应和免疫反应促进宿主防御,在RMPP的发病机制中起重要作用^[18-20]。RMPP患儿血清IL-6水平升高,IL-6可作为早期诊断RMPP和评估疾病严重程度的指标^[7, 21-22]。此外,有报道表明IL-6与血栓形成密切相关^[23]。Zhou等^[24]研究发现IL-6在新型冠状病毒感染患者深静脉血栓形成的发病机制中起重要作用。本研究发现高IL-6是RMPP合并栓塞发生的危险因素。IL-6通过激活血小板、内皮细胞、单核细胞和组织因子VIIa通路来促进血栓形成^[25]。

血常规分析是临床上最常见且易获得的实验室检查。NLR是一种结合了固有免疫(主要由中性粒细胞引起)和适应性免疫(主要由淋巴细胞

引起)的炎症标志物,反映全身炎症和免疫之间的平衡,已被作为多种疾病早期诊断、病情严重程度评估及预后的生物标志物^[26-29]。Ling等^[30]研究表明NLR是RMPP的危险因素。此外,研究发现在2019年新型冠状病毒感染患者中,NLR升高增加发生深静脉血栓形成的风险^[31]。本研究栓塞组NLR水平较非栓塞组高,且高NLR是RMPP合并栓塞的危险因素之一,能够为RMPP合并栓塞早期诊断、个体化治疗提供依据。

列线图具有简单、直观且科学准确的特点,易于应用临床,具有良好的判别能力和准确性,这是目前其他临床模型无法替代的,它可以帮助临床医生,特别是基层医疗机构的医生。本研究利用临床常用的实验室指标和影像学表现,快速计算RMPP患儿合并栓塞的概率和风险,早期识别RMPP合并栓塞的患儿,及时提供个体化治疗。

本研究有一定局限性。首先,本研究是一项单中心、回顾性研究,样本量小,可能存在选择偏倚,未来需要进一步的多中心、前瞻性的样本研究。第二,未建立正常对照组,且未对发生栓塞部位进行分层分析,未进行外部验证。第三,没有动态监测D-D变化。此外,还需要建立相关的动物实验来研究RMPP患儿合并栓塞的发生机制。

综上所述,高D-D、高IL-6、高NLR、肺坏死、胸腔积液是RMPP患儿合并栓塞的危险因素,基于以上危险因素构建的列线图模型能够早期预测RMPP合并栓塞的风险,更好地指导临床医生识别RMPP合并栓塞并及时干预。

作者贡献声明:谢利娜负责研究设计、数据采集和分析、论文撰写;冯特和张玉会参与数据的收集工作;李远哲、张万存在数据分析方面提供了协助;郭燕军对研究提供了指导性的贡献。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Fu Y, Zhang TQ, Dong CJ, et al. Clinical characteristics of 14 pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia associated thrombosis: a retrospective study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 1. PMID: 36600223. PMCID: PMC9811738. DOI: 10.1186/s12872-022-03030-9.
- [2] Li M, Wei X, Zhang SS, 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. PMID: 37817172. PMCID: PMC10566172. DOI: 10.1186/s12890-023-02684-1.
- [3] 马瑞, 裴亮. 儿童难治性肺炎支原体肺炎早期临床预测因素[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(11): 1015-1017. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.11.010.
- [4] Chilet F, Iqbal AM, Mitzov N, et al. Acute saddle pulmonary embolism: a rare complication of *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Respir Med Case Rep, 2020, 30: 101033. PMID: 32368484. PMCID: PMC7190873. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101033.
- [5] Sheng CQ, Yang CF, Ao Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with pulmonary embolism: a study on pediatric cases in Jilin province of China[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(3): 201. PMID: 33574906. PMCID: PMC7818525. DOI: 10.3892/etm.2021.9634.
- [6] 赵顺英, 陈志敏, 刘瀚旻, 等. 国家卫生健康委员会《儿童肺炎支原体肺炎诊治指南(2023年版)》重点解读[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(3): 224-228. DOI: 10.12372/jcp.2023.22e0475.
- [7] Zhu Z, Zhang T, Guo W, et al. Clinical characteristics of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children treated with glucocorticoid pulse therapy[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 126. PMID: 33509121. PMCID: PMC7844890. DOI: 10.1186/s12879-021-05830-4.
- [8] Chen S, Ding Y, Vinturache A, et al. Pulmonary embolism associated with *Mycoplasma* in a child[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(11): 1347. PMID: 33098782. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30253-X.
- [9] van Es N, Kraaijpoel N, Klok FA, et al. The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(4): 678-684. PMID: 28106338. DOI: 10.1111/jth.13630.
- [10] Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(6): 1324-1329. PMID: 32306492. PMCID: PMC7264730. DOI: 10.1111/jth.14859.
- [11] Wen J, Su Y, Sun H, et al. The combination of initial markers to predict refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Chinese children: a case control study[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 89. PMID: 33752670. PMCID: PMC7983087. DOI: 10.1186/s12931-020-01577-9.
- [12] Mirijello A, La Marca A, D'Errico MM, et al. Venous thromboembolism during *Mycoplasma pneumoniae* infection: case report and review of the literature[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19): 10061-10068. PMID: 33090413. DOI: 10.26355/eurrev_202010_23223.
- [13] 张炯, 王利华, 余晓凡, 等. 氨基末端B型利钠肽前体与D-二聚体和肌钙蛋白I在急性肺栓塞患者中的应用价值[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(1): 129-132. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2021.01.033.
- [14] 余国雄, 伍丹丹. 肺栓塞患者预后不良的影响因素及其风险预测列线图模型构建[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(11): 45-49. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.289.
- [15] Liu J, He R, Wu R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia associated thrombosis at Beijing children's hospital[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 51. PMID: 31948402. PMCID: PMC6966865. DOI: 10.1186/s12879-020-4774-9.
- [16] Han C, Zhang T, Zheng J, et al. Analysis of the risk factors and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with embolism in children: a retrospective study[J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 153. PMID: 35987653. PMCID: PMC9391649. DOI: 10.1186/s13052-022-01344-0.
- [17] 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.
- [18] Xing H, Liu X, Li A, et al. Increased peripheral TFH cells and serum interleukin-21 in childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2021, 30(5): 605-607. PMID: 34027881. DOI: 10.29271/jcsp.2021.05.605.
- [19] 蔡辰, 胡培培, 陆敏, 等. 肺泡灌洗液中细胞因子及细胞学水平与重症肺炎支原体肺炎的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(18): 1421-1424. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20190621-00558.
- [20] 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. PMID: 33725960. PMCID: PMC7982158. DOI: 10.1097/MD.00000000000024894.
- [21] 朱晓晨, 付迎新, 赵淑青, 等. 血清D-二聚体、IL-6、IL-18对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 376-381. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.018.
- [22] 付彬彬, 钟兰兰, 叶婷婷, 等. Autotaxin对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值及其与炎性细胞因子的相关性[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(7): 765-770. PMID: 35894191. PMCID: PMC9336629. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2203030.
- [23] Zhang Y, Zhang Z, Wei R, et al. IL (interleukin)-6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5p[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(2): 323-334. PMID: 31852218. PMCID: PMC6975520. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313137.
- [24] Zhou X, Cheng Z, Hu Y. COVID-19 and venous thromboembolism: from pathological mechanisms to clinical management[J]. J Pers Med, 2021, 11(12): 1328. PMID: 34945800. PMCID: PMC8706381. DOI: 10.3390/jpm11121328.
- [25] Mucha SR, Dugar S, McCrae K, et al. Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management[J]. Cleve Clin J Med, 2020, 87(8): 461-468. PMID: 32409435. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc024.
- [26] Song M, Graubard BI, Rabkin CS, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 464. PMID: 33431958. PMCID: PMC7801737. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7.
- [27] Sharma DJ Sr, Nath HJ, Batta A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) useful as a cost-effective preliminary prognostic

- marker in ST-elevation myocardial infarction (STEMI): an observational study from a tertiary care hospital in Northeast India[J]. *Cureus*, 2023, 15(3): e36885. PMID: 37128536. PMCID: PMC10147565. DOI: 10.7759/cureus.36885.
- [28] Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR): a useful tool for the prognosis of sepsis in the ICU[J]. *Biomedicines*, 2021, 10(1): 75. PMID: 35052755. PMCID: PMC8772781. DOI: 10.3390/biomedicines10010075.
- [29] Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3636. PMID: 35408994. PMCID: PMC8998851. DOI: 10.3390/ijms23073636.
- [30] 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. PMID: 34869089. PMCID: PMC8633951. DOI: 10.3389/fped.2021.659677.
- [31] Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova EP, et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFLammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study)[J]. *Kardiologiia*, 2020, 60(6): 15-29. PMID: 32720612. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.
- (本文编辑: 王颖)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)