

HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 在难治性肺炎支原体肺炎患儿中的表达及相关性研究

倪春燕, 王建军, 李美丽

杭州市第九人民医院, 浙江 杭州 311225

摘要: 目的 研究高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group B1, HMGB1)、粒细胞巨噬细胞刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 在难治性肺炎支原体肺炎 (refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, RMPP) 患儿中的表达及相关性。方法 选择 2019 年 1 月—2021 年 12 月杭州市第九人民医院收治的 90 例 RMPP 患儿作为 RMPP 组, 120 例普通型肺炎支原体肺炎 (general *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, GMPP) 患儿作为 GMPP 组, 另取同期体检的 100 例健康儿童作为对照组, 检测血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 的水平, 分析不同组间血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 水平以及 HMGB1、GM-CSF、CRP 与 LDH 的相关性, 并采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线预测 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 指标对 RMPP 的诊断价值。结果 RMPP 组、GMPP 组、对照组三组血红蛋白、血小板计数、白蛋白比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); RMPP 组的血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 水平高于 GMPP 组和对照组 ($P<0.05$); RMPP 组的血清 HMGB1、GM-CSF、CRP 水平与 LDH 水平呈正相关 (相关系数分别为 0.461、0.394、0.509, $P<0.05$); 血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 对 RMPP 具有预测价值 ($P<0.05$), 其临界值分别为 76.74 ng/ml、8.31 ng/ml、24.35 mg/ml、247.60 U/L。结论 血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 增多与 RMPP 的发病密切相关, 临床上作为预测 RMPP 的血清标志物有一定参考价值。

关键词: 难治性肺炎支原体肺炎; 高迁移率族蛋白 B1; 粒细胞巨噬细胞刺激因子; C 反应蛋白; 乳酸脱氢酶

中图分类号: R725.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2022)07-0874-03 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.07.027

肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP) 是常见的儿科疾病, 由肺炎支原体感染引起。其中难治性 MPP (refractory MPP, RMPP) 会遗留支气管扩张、闭塞性细支气管炎等, 对患儿的危害较大, 需要早期识别、积极防治^[1-2]。当肺炎支原体侵

基金项目: 杭州市科学技术局 (20201203B225)

作者简介: 倪春燕 (1984-), 女, 杭州市人, 本科, 主治医师, 主要从事儿科诊疗工作。

通信作者: 王建军, E-mail: wjjlife@163.com。

入呼吸道后, 宿主的免疫炎症反应是影响感染进程及治疗结局的关键因素, 有研究报道 MPP 患儿血清中炎症标志物高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group B1, HMGB1)、粒细胞巨噬细胞刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 明显升高^[3-5]。另有研究证实乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高对 RMPP 具有预测价值^[5], 炎症反应造成组织损害是导致 LDH 升高的主要原因, 但 HMGB1、GM-CSF、CRP

素 A、 β -hCG、CA125 联合检测可为临床先兆流产结局预测和临床治疗提供参考。应加强对孕产妇早期监测, 控制妊娠期血糖, 保障孕妇身心健康。

参考文献

- [1] 苏莉, 杜小利, 李娜, 等. 先兆流产病因学研究进展 [J]. 山西中医, 2018, 34(4): 57-59.
- [2] 吴国英. 血清 HCG 和孕酮水平检验对早期先兆流产的诊断价值探讨 [J]. 当代医学, 2017, 23(17): 98-100.
- [3] 张晓东, 杨超, 刘薇拉, 等. 联合检测血清 AFU、 β -HCG 和孕酮在先兆流产中的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10): 1487-1489.
- [4] 王霞, 孔慧波, 李娜. 早期先兆流产诊断中血清孕酮及 CA125 联合检测的应用分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2017, 27(1): 38.
- [5] 温玉华, 李泽福, 唐凤荣. 孕早期抑制素与妊娠结局及并发症的相关性研究 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(15): 1798-1800.
- [6] Wei DH, Shi HR, Liao YM. Complete sequence of an ovarian cancer

- inbred Sprague-Dawley rat model mitochondrial genome [J]. Mitochondrial DNA Part A, 2016, 27(2): 1482-1483.
- [7] Wei DH, Wang Y, Shi HR. Association of p53 and mitochondrial gene with chemosensitization by metformin in ovarian cancer [J]. Oncotarget, 2018, 9(3): 2971-2976.
- [8] 彭雪秀. 血清激素检测在判断早期妊娠结局的临床价值研究 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(18): 120-124.
- [9] 潘淑芬, 吴洁丽, 吕杰强. 抑制素 A、孕酮和胎儿纤维连接蛋白联合检测在预测先兆流产结局中的临床价值研究 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(9): 142-145.
- [10] 王娟. 血清孕酮、 β -hCG 联合检测在早期先兆流产临床诊断中的价值 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3885-3886.
- [11] 刘平. 动态监测糖类抗原 125、孕酮、 β -人绒毛膜促性腺激素在先兆流产中的临床意义 [J]. 实用预防医学, 2012, 19(8): 1251-1252.
- [12] 魏娜, 薛静, 朱振宁. 雌二醇、CA125 与先兆流产保胎效果的关联性分析 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(24): 150-151.
- [13] 陈小媚, 吕红蕊, 江燕. 先兆流产与 CA125 和 β -hCG 水平的相关性分析 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(8): 83-85.

收稿日期: 2021-10-07

等炎症标志物与 LDH 的关系及其在 RMPP 中的预测价值尚不十分清楚。因此,本研究以 RMPP 患儿、普通 MPP (general MPP, GMPP) 患儿、健康体检儿童为对象,分析 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 的变化及相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 1 月—2021 年 12 月杭州市第九人民医院收治的 90 例 RMPP 患儿作为 RMPP 组、120 例 GMPP 患儿作为 GMPP 组,纳入标准:①符合 MPP 的诊断标准^[6];②临床资料完整,可进行 RMPP 及 GMPP 的评估;③入院当天留取血清标本。排除标准:①合并先天性疾病;②合并其他病原菌感染。另取同期体检的 100 例健康儿童作为对照组。RMPP 组中男性 44 例、女性 46 例,年龄 18 月龄~8 岁、平均(4.95±0.84)岁;GMPP 组中男性 62 例、女性 58 例,年龄 16 月龄~9 岁、平均(5.23±0.93)岁;对照组中男性 52 例、女性 48 例,年龄 15 月龄~10 岁、平均(5.38±0.88)岁。三组间一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 参照《诸福棠实用儿科学》^[6]进行 MPP 的诊断,诊断依据包括:有肺炎的临床表现或影像学改变,肺炎支原体的病原学检测结果阳性。RMPP 的定义为经大环内酯类抗菌药物规范治疗 7 d 及以上,临床症状加重、持续发热、肺部影像学改变加重;GMPP 的定义为以大环内酯类抗菌药物完成治疗、时间 5 d、临床治疗有效。

1.3 观察指标 入院当天完成常规实验室指标及血清 HMGB1、GM-CSF、LDH 的检测。常规实验室指标包括白细胞计数 (white blood cell, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板计数 (platelet, PLT)、白蛋白 (albumin, Alb)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP),酶联免疫吸附法试剂盒检测 HMGB1、GM-CSF、LDH。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计量资料进行正态性检验,符合正态分布采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间检测指标比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;HMGB1、GM-CSF、CRP 与 LDH 的相关性采用 Pearson 相关分析;采用受试者工作特征 (receiver operating

characteristic, ROC) 曲线下面积预测 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 指标对 RMPP 的诊断价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间常规实验室指标的比较 RMPP 组、GMPP 组、对照组 Hb、PLT、Alb 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),WBC、CRP 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);RMPP 组、GMPP 组的 WBC 高于对照组,但 RMPP 组与 GMPP 组 WBC 比较差异无统计学意义($P>0.05$);CRP 的变化趋势为 RMPP 组>GMPP 组>对照组,见表 1。

表 1 RMPP 组、GMPP 组、对照组间 WBC、Hb、PLT、CRP、Alb 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	Alb(g/L)
RMPP 组	90	14.51±2.31 ^a	137.41±22.32	203.41±35.31	26.37±9.59 ^{ab}	35.68±6.42
GMPP 组	120	13.94±2.44 ^a	139.03±23.15	200.17±32.52	20.37±8.23 ^a	36.01±7.12
对照组	100	8.39±1.75	136.54±19.93	209.18±40.73	9.39±3.48	36.78±6.51
F 值		23.657	0.375	0.871	17.812	0.683
P 值		0.000	0.692	0.448	0.000	0.506

注:a 与对照组比较, $P<0.05$,b 与 GMPP 组比较, $P<0.05$ 。

2.2 三组间血清 HMGB1、GM-CSF、LDH 的比较 三组间血清 HMGB1、GM-CSF、LDH 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),且 RMPP 组>GMPP 组>对照组,见表 2。

表 2 RMPP 组、GMPP 组、对照组间 HMGB1、GM-CSF、LDH 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HMGB1(ng/ml)	GM-CSF(ng/ml)	LDH(U/L)
RMPP 组	90	93.77±32.13 ^{ab}	10.81±3.55 ^{ab}	274.58±72.13 ^{ab}
GMPP 组	120	72.52±26.00 ^a	8.19±2.20 ^a	232.73±53.99 ^a
对照组	100	41.39±9.39	5.01±0.94	127.69±34.76
F 值		19.935	13.822	17.571
P 值		0.000	0.000	0.000

注:a 与对照组比较 $P<0.05$,b 与 GMPP 组比较 $P<0.05$ 。

2.3 RMPP 组 HMGB1、GM-CSF、CRP 与 LDH 的相关性 RMPP 组患儿血清 HMGB1、GM-CSF、CRP 水平与血清 LDH 水平具有正相关关系,相关系数分别为 0.461、0.394、0.509($P<0.05$)。

2.4 血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 对 RMPP 的预测价值 在 Prism6.0 软件中绘制血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 预测 RMPP 的 ROC 曲线,见图 1。四项指标区分 RMPP 与 GMPP 的临界值分别为 76.74 ng/ml、8.31 ng/ml、24.35 mg/ml、247.60 U/L,灵敏度及特异性,见表 3。

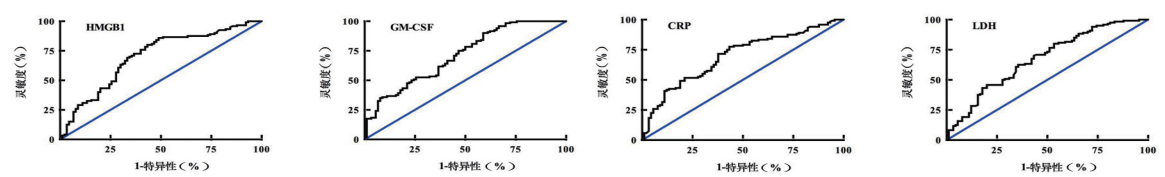


图 1 血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 预测 RMPP 的 ROC 曲线

表 3 血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 预测 RMPP 的 ROC 曲线分析

指标	曲线下面积	95%CI	灵敏度(%)	特异性(%)
HMGB1	0.702	0.629~0.774	70.00	65.56
GM-CSF	0.712	0.642~0.781	50.83	75.56
CRP	0.696	0.625~0.768	77.50	56.67
LDH	0.675	0.601~0.748	62.50	64.44

3 讨论

MPP 由肺炎支原体感染引起, 相较 GMPP, RMPP 的病情重、肺内外并发症发生风险高、治疗难度大, 严重者会危及生命^[7-8]。目前对 RMPP 的定义为大环内酯类抗菌药物正规治疗 7 d 及以上无效, 尚缺乏早期评估和诊断 RMPP 的手段。因此, 研究 RMPP 的病理生理特征、发现早期评价 RMPP 的分子标志物对于临床上进行 MPP 的风险分层、RMPP 的早期防治具有积极意义。

RMPP 的发生涉及大环内酯类抗生素耐药、免疫炎症反应异常等, 若无法及时清除肺炎支原体感染会进一步加重免疫炎症反应异常, 进而造成组织的损害^[9-10]。LDH 是细胞质中参与糖酵解的重要催化酶, 当细胞发生损伤和破裂时 LDH 会外溢进入血液循环并成为反映组织损伤程度的标志物, 尤其是对于脏器功能未发育成熟的儿童, 更加容易在炎症反应的作用下发生肺损伤并造成血清 LDH 升高。已有多项研究报道血清 LDH 升高与 RMPP 的发生有关^[5, 11-12], 可能原因是 MPP 发病后肺损伤的程度越重, 发生 RMPP 的风险越高。本研究对血清 LDH 的分析结果与既往国内学者的研究结果^[5, 11-12]一致, 即 RMPP 和 GMPP 患儿的血清 LDH 均升高且 RMPP 患儿血清 LDH 的升高较 GMPP 患儿更显著。

炎症反应激活是 MPP 发病过程中造成肺组织损害、LDH 升高的主要病理生理机制。在炎症反应激活的过程中, 炎症细胞发生活化, 多种炎症细胞因子大量释放^[13-14]。HMGB1 是 HMG 家族成员之一, 具有强大的促炎活性, 介导炎症反应的级联放大; GM-CSF 特异性刺激粒细胞的活化, 能够在炎症反应激活过程中使巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞发生过度活化^[15]; CRP 是肝细胞在促炎因子作用下合成的炎症介质, 可以反映炎症激活的程度^[16]。本研究对上述炎症标志物的分析结果显示: RMPP 和 GMPP 患儿的血清 HMGB1、GM-CSF、CRP 均升高, 且 RMPP 患儿血清 HMGB1、GM-CSF、CRP 的升高较 GMPP 患儿更显著, 提示炎症反应的过度激活与 RMPP 的发病有关。

在相关性分析中, RMPP 患儿的血清 LDH 水平与 HMGB1、GM-CSF、CRP 水平呈正相关, 提示 RMPP 发

病过程中组织损害与炎症反应激活有关; ROC 曲线分析显示: HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 四项血清指标均对 RMPP 具有预测价值, 在入院当天进行四项血清指标的检测对区分 RMPP 和 GMPP 有一定的辅助诊断价值。

综上所述, 血清 HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 升高与 RMPP 的发病密切相关, 临床可作为预测 RMPP 的血清标志物, 对临床上早期评估 RMPP 的病情、早期治疗、干预有一定参考价值。

参考文献

[1] Cheng Q, Zhang H, Shang Y, et al. Clinical features and risk factors analysis of bronchitis obliterans due to refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a nomogram prediction model[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):1085.

[2] Lee E, Lee YY, Lee E, et al. Predictive factors of the responses to treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. J Clin Med, 2021, 10(6):1154.

[3] 张芳芳, 张小玲, 刘艳. 难治性肺炎支原体肺炎患儿 T 淋巴细胞亚群和高迁移率族蛋白 B1 的表达水平及临床意义[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(8):6-9.

[4] 吴爱萍, 朱斌. 支原体肺炎患儿血清 sB7-H3、IFN- γ 、GM-CSF 的变化观察[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6):1042-1045.

[5] 郭轲, 张瑜, 陈若才, 等. 血小板参数、CRP、LDH 联合影像学表现在儿童难治性支原体肺炎诊断和预后中的价值研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(5):179-182.

[6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1280-1282.

[7] 路瑞静, 王丰, 周坤朋, 等. 2017—2019 年深圳市宝安区儿童肺炎支原体呼吸道感染感染的流行病学特征分析[J]. 实用预防医学, 2020, 27(11):1353-1355.

[8] Zhai YY, Wu SZ, Yang Y, et al. An analysis of 20 clinical cases of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5):2592-2599.

[9] Ling Y, Zhang T, Guo W, et al. Identify clinical factors related to *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with hypoxia in children[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):534.

[10] 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.

[11] 管峥, 霍洁, 袁晶, 等. 血清乳酸脱氢酶联合白细胞介素 18 对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测作用[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20):2848-2851.

[12] 郑雪香, 林继雷, 代继宏, 等. 基于决策曲线和剂量反应分析评估乳酸脱氢酶对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2):112-117.

[13] Tamiya S, Yoshikawa E, Ogura M, et al. Neutrophil-mediated lung injury both via TLR2-dependent production of IL-1 α and IL-12 p40, and TLR2-independent CARDS toxin after *Mycoplasma pneumoniae* infection in mice[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3):e0158821.

[14] Lofgren D, Lenkeit C, Lofgren D, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis: a systematic review of the literature[J]. Spartan Med Res J, 2021, 6(2):25284.

[15] Liu Y, Zhang X, Wang Y, et al. The role of granulocyte macrophage colony stimulating factor in hospitalized children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. J Infect Chemother, 2018, 24(10):789-794.

[16] 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.