

分类号: R725
学号: 20222114036

密级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学 硕士学位论文



儿童大叶性肺炎的住院病程风险预测和病原学 临床特征分析

学位申请人	周妮
指导教师	谷强副教授
申请学位类别	专业硕士
专业名称	儿科学
研究领域	儿童呼吸系统疾病
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子
2025年5月

分类号: R725
学号: 20222114036

密级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文

儿童大叶性肺炎的住院病程风险预测和病原学 临床特征分析

学位申请人	周妮
指导教师	谷强副教授
申请学位类别	专业硕士
专业名称	儿科学
研究领域	儿童呼吸系统疾病
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子
2025年5月

**Risk Prediction of Hospitalization Course and Analysis of Etiological
Characteristics in Pediatric Lobar Pneumonia**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Clinical Medicine

By

Zhou Ni

(Pediatrics)

Dissertation Supervisor: Prof. Gu Qiang

May, 2025

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：周妮

时间：2025 年 5 月 22 日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：周妮

时间：2025 年 5 月 22 日

导师签名：谷强

时间：2025 年 5 月 22 日

摘要

目的：探究影响儿童大叶性肺炎病程的独立危险因素并构建列线图模型进行风险预测；分析大叶性肺炎患儿病原分布及肺炎支原体致儿童大叶性肺炎的临床特征。

方法：

1. 选取 2018 年 1 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日期间在石河子大学第一附属医院儿科病房收治的符合大叶性肺炎诊断标准的住院患儿 552 例，根据患儿住院天数将其分为长病程组 (≥ 10 天) 160 例和短病程组 (< 10 天) 392 例。对两组患儿的临床资料进行统计分析，明确影响大叶性肺炎患儿病程的独立危险因素，并绘制 ROC 曲线，确定独立危险因素最佳阈值。绘制预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的列线图模型并进行验证。

2. 根据大叶性肺炎患儿患病时间将其分为非药物干预措施 (NPI) 实施前 265 例、NPI 实施中 23 例和 NPI 解除后 264 例，分别进行病原学检测结果分析。

3. 根据肺炎支原体 23SrRNA 基因位点：A2063G、A2064G、A2067G、C2617G 是否发生突变，将 2023 年 6 月至 2024 年 6 月肺炎支原体所致的大叶性肺炎患儿分为大环内酯类耐药肺炎支原体 (MRMP) 组 105 例和大环内酯类敏感肺炎支原体 (MSMP) 组 87 例。通过比较两组患儿的临床资料，分析 MRMP 所致的大叶性肺炎患儿的临床特点。

结果：

1. 长病程组与短病程组单因素分析：两组患儿在热峰、PCT、IL-6、LDH、D-二聚体、PLR、肺部炎症累及 ≥ 2 肺叶数比例、发生肺内并发症比例和多种病原混合感染比例、行 BAL 治疗方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2. 多因素 Logistic 回归分析及绘制 ROC 曲线：纤维支气管镜肺泡灌洗术 (BAL) 是影响大叶性肺炎患儿住院天数的保护性因素；LDH 升高、高热、混合感染、存在肺内并发症是大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的独立危险因素。LDH 预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的最佳临界值为 349U/L、AUC 为 0.784，灵敏度 74.4%，特异度 77.8%。热峰 ($^{\circ}\text{C}$) 预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的最佳临界值为 39.7°C ，AUC 为 0.705，灵敏度 51.9%，特异度 83.4%。

3. 构建列线图模型：将热峰、LDH、混合感染、肺内并发症作为协变量，住院天数 ≥ 10 天作为因变量构建列线图模型。绘制 ROC 曲线显示列线图模型具有良好的区分度；校准曲线显示列线图模型具有良好的准确度；临床决策曲线显示阈值在 0.010-0.890 之间列线图可获得临床净收益。

4. 大叶性肺炎患儿病原学检测结果分析：儿童大叶性肺炎以肺炎支原体感染为主 (58.0%)，MP 所致的大叶性肺炎患儿 MRMP 检出率 54.7%；细菌感染检出率 2.7%，前三位分别为：肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和链球菌；病毒检出率 6.7%，前三位分别为：呼吸道合胞病毒、腺病毒和鼻病毒；混合感染检出率 5.0%，以 MP 合并病毒感染 (48.1%) 为主。

5. MRMP 组与 MSMP 组临床资料比较：两组患儿在热程、咳嗽天数、住院天数，WBC、N、CRP、PCT、LDH、D-二聚体、PEF75、FVC 方面差异有统计学意义 ($P<0.05$)；在发热、咳嗽、性别、年龄、热峰、SAA、CRP、IL-6、PEF25、PEF50、FEV1 方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

6. 多因素 Logistic 回归分析及绘制 ROC 曲线：LDH、PCT、WBC 计数可作为预测 MP 致大叶性肺炎患儿为 MRMP 感染的独立危险因素。LDH 预测 MRMP 感染的阈值为 322U/L、AUC 为 0.723，灵敏度 60.5%，特异度 80.0%；WBC 预测 MRMP 感染的阈值 $7.35\times 10^9/L$ ，AUC 为 0.677，灵敏度 57.0%，特异度 75.8%；PCT 预测 MRMP 感染阈值 0.21ng/mL，AUC 为 0.764，灵敏度 62.0%，特异度 81.1%。

结论：

1、病原体混合感染、存在肺内并发症、LDH 升高、高热是导致大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的独立危险因素，以此构建预测大叶性肺炎患儿住院时间 ≥ 10 天的列线图模型，具有良好的区分度、校准度和临床应用价值。

2、LDH $>349U/L$ ，热峰 $>39.7^{\circ}C$ 可作为预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的敏感指标。

3、儿童大叶性肺炎以肺炎支原体感染为主；持续高热、长时间咳嗽、结合白细胞计数、PCT、LDH、D-二聚体升高和肺功能下降对 MRMP 有一定提示作用。

4、LDH $>322U/L$ ，PCT $>0.21ng/mL$ ，WBC $>7.35\times 10^9/L$ 可作为预测 MP 致大叶性肺炎患儿为 MRMP 感染的实验室指标。

关键词：大叶性肺炎；大环内酯耐药肺炎支原体；危险因素；列线图；儿童

Abstract

Object: Explore the independent risk factors affecting the course of lobar pneumonia in children and construct a nomogram model for risk prediction; analyze the pathogen distribution in children with lobar pneumonia and the clinical characteristics of *Mycoplasma pneumoniae*-induced lobar pneumonia in children.

Methods:

1. A total of 552 pediatric inpatients diagnosed with lobar pneumonia at the First Affiliated Hospital of Shihezi University between January 2018 and June 2024 were selected. Based on the length of hospitalization, the patients were divided into a long-course group (≥ 10 days, 160 cases) and a short-course group (< 10 days, 392 cases). A statistical analysis of the clinical characteristics of both pediatric cohorts was performed to elucidate the independent risk factors associated with the disease course of lobar pneumonia, while receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was employed to establish optimal thresholds. A nomogram model was constructed to predict hospitalization duration ≥ 10 days in children with lobar pneumonia and subsequently validated.

2. Based on the duration of illness in children with lobar pneumonia, they were divided into 265 cases before the implementation of non-pharmaceutical interventions (NPI), 23 cases during NPI implementation, and 264 cases after NPI lifting, and the results of pathogen detection were analyzed separately.

3. Based on the presence of mutations at the 23S rRNA gene loci (A2063G, A2064G, A2067G, C2617G) of *Mycoplasma pneumoniae*, children with *Mycoplasma pneumoniae*-induced lobar pneumonia from June 2023 to June 2024 were divided into a macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MRMP) group 105 cases and a macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* (MSMP) group 87 cases. By comparing the clinical data of the two groups, the clinical characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* were analyzed.

Results:

1. Univariate analysis of the long-course group and short-course group: Significant differences were observed between the two groups in terms of peak body temperature, PCT, IL-6, LDH, D-dimer, PLR, proportion of lung inflammation involving ≥ 2 lobes, proportion of intrapulmonary complications, proportion of mixed infections with multiple pathogens, and whether bronchoalveolar lavage was performed ($P < 0.05$).

2. Multivariate logistic regression analysis and ROC curve plotting: BAL was identified as a

protective factor affecting the hospitalization duration of children with lobar pneumonia, while elevated LDH, high fever, co-infection, and pulmonary complications were independent risk factors for a hospitalization duration ≥ 10 days in these patients. For lactate dehydrogenase (LDH), the optimal threshold to predict hospital stays ≥ 10 days in pediatric lobar pneumonia cases was 349 U/L, demonstrating an area under the ROC curve (AUC) of 0.784, with 74.4% sensitivity and 77.8% specificity. The optimal cutoff value for peak body temperature ($^{\circ}\text{C}$) in predicting hospitalization duration ≥ 10 days was 39.7°C , with an AUC of 0.705, sensitivity of 51.9%, and specificity of 83.4%.

3. Construction of the nomogram model: Peak body temperature, LDH, mixed infections, and intrapulmonary complications were included as covariates, with hospitalization duration ≥ 10 days as the dependent variable, to construct the nomogram model. The ROC curve demonstrated that the nomogram model had good discriminative ability. The calibration curve indicated that the nomogram model exhibited high accuracy. The clinical decision curve showed that the nomogram model could provide clinical net benefits within a threshold range of 0.010 to 0.890.

4. Analysis of pathogenic test results in children with lobar pneumonia: *Mycoplasma pneumoniae* (MP) is the predominant pathogen in pediatric lobar pneumonia (58.0%), with a macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MRMP) detection rate of 54.7% among MP-infected cases. The bacterial infection detection rate was 2.7%, with the top three pathogens being *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus* spp. The viral detection rate was 6.7%, with the top three viruses being respiratory syncytial virus, adenovirus, and rhinovirus. The mixed infection detection rate was 5.0%, primarily involving co-infections of MP and viruses (48.1%).

5. Comparison of clinical data between the MRMP group and the MSMP group: Significant differences were observed between the two groups in terms of duration of fever, duration of cough, length of hospitalization, WBC, NE, CRP, PCT, LDH, plasma D-dimer, PEF75, and FVC ($P < 0.05$). No significant differences were found in fever incidence, cough incidence, sex, age, peak body temperature, serum amyloid A (SAA), CRP, interleukin-6 (IL-6), PEF25, PEF50, or forced expiratory volume in 1 second (FEV1) ($P > 0.05$).

6. Multivariate logistic regression analysis and ROC curve plotting: LDH, PCT, and WBC were identified as independent risk factors for MRMP infection in children with *Mycoplasma pneumoniae*-induced lobar pneumonia. The threshold for LDH in predicting MRMP infection was 322 U/L, with an AUC of 0.723, sensitivity of 60.5%, and specificity of 80.0%. The threshold for WBC in predicting MRMP infection was $7.35 \times 10^9/\text{L}$, with an AUC of 0.677, sensitivity of 57.0%, and specificity of 75.8%. The threshold for PCT in predicting MRMP infection was 0.21 ng/mL, with an AUC of 0.764, sensitivity of 62.0%, and specificity of 81.1%.

Conclusion:

1. Elevated LDH, high fever, mixed pathogen infections, and the occurrence of intrapulmonary complications are independent risk factors for a hospital stay of ≥ 10 days in children with lobar pneumonia. A nomogram model constructed based on these factors demonstrates good predictive value for estimating a hospital stay of ≥ 10 days in children with lobar pneumonia.

2. LDH > 349 U/L and peak body temperature $> 39.7^{\circ}\text{C}$ can serve as sensitive indicators for predicting a hospital stay of ≥ 10 days in children with lobar pneumonia.

3. *Mycoplasma pneumoniae* infection is the primary cause of lobar pneumonia in children. Persistent high fever, prolonged cough, elevated laboratory markers such as WBC, PCT, LDH, and plasma D-dimer, as well as decreased pulmonary function, may provide indicative clues for macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MRMP) infection.

4. LDH > 322 U/L, PCT > 0.21 ng/mL, and WBC $> 7.35 \times 10^9/\text{L}$ can serve as laboratory indicators for predicting MRMP infection.

Key words: Lobar pneumonia; Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*; Risk factors; Nomogram; Childre

目录

摘要	I
Abstract	III
目录	VI
英文缩略词对照表	VIII
英文缩略词对照表 (续表)	IX
第 1 章 绪论	1
第 2 章 材料与方法	4
2.1 研究对象	4
2.1.1 研究对象的选择	4
2.1.2 分组标准	4
2.1.3 纳入标准	4
2.1.4 排除标准	5
2.2 研究方法	5
2.2.1 观察指标	5
2.2.2 病原检测方法	6
2.3 统计方法	6
第 3 章 结果	7
3.1 长病程组与短病程组患儿临床资料分析	7
3.1.1 一般资料比较	7
3.1.2 临床症状比较	7
3.1.3 实验室检查结果比较	8
3.1.4 影像学表现比较	10
3.1.5 长病程组与短病程组患儿病原体检出结果比较	11
3.1.6 长病程组与短病程组患儿 BAL 比较	12
3.1.7 影响大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的多因素 Logistic 回归分析	12
3.1.8 LDH、D-二聚体对大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的预测价值	13
3.1.9 列线图模型的构建及验证	14
3.2 大叶性肺炎患儿非药物干预措施前后病原学分析	16
3.3 肺炎支原体致儿童大叶性肺炎的临床特征分析	18

3.3.1 MRMP 组和 MSMP 组患儿临床特点比较	18
3.3.2 MRMP 组和 MSMP 组患儿实验室检查对比	19
3.3.3 MRMP 组和 MSMP 组患儿实验室结果的多因素 Logistic 回归分析	20
3.3.4 WBC、LDH、PCT 对大环内酯耐药肺炎支原体的预测价值	20
3.3.5 MRMP 组和 MSMP 组患儿肺功能检查比较	21
第 4 章 讨论	22
4.1 影响儿童大叶性肺炎病程长短危险因素	22
4.1.1 一般资料比较	22
4.1.2 临床特征	23
4.1.3 实验室检查结果分析	24
4.1.4 影像学分析	25
4.1.5 纤维支气管镜肺泡灌洗术	26
4.2 大叶性肺炎患儿病原学特征分析	27
4.3 大环内酯耐药肺炎支原体所致大叶性肺炎患儿临床特点	27
4.3.1 MRMP 组患儿临床特征	27
4.3.2 MRMP 组患儿实验室检查特点	28
4.3.3 MRMP 患儿肺功能检查	29
4.4 列线图模型	29
4.5 不足与展望	30
第 5 章 结论	31
第 6 章 综述 肺炎支原体致大叶性肺炎患儿治疗进展	32
6.1 MP 致病机制	33
6.2 临床表现	33
6.3 治疗	34
6.3.1 抗生素	34
6.3.2 糖皮质激素和免疫球蛋白	35
6.3.3 纤维支气管镜肺泡灌洗	35
6.3.4 其他治疗	36
6.4 预防	36
参考文献	37
致谢	46
作者简介	47
石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表	48

英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文名称
CAP	Community-acquired pneumonia	社区获得性肺炎
PCV7	Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine	七价肺炎球菌结合疫苗
BAL	Bronchoalveolar lavage	纤维支气管镜肺泡灌洗术
NPI	Nonpharmaceutical Interventions	非药物干预措施
WBC	White blood cell	白细胞计数
NEU	Neutrophil	中性粒细胞计数
LY	Lymphocyte	淋巴细胞计数
PLT	Platelet	血小板计数
CRP	C-reactive protein	C 反应蛋白
SAA	Serum amyloid A	血清淀粉样蛋白 A
PCT	Procalcitonin	降钙素原
IL	Interleukin	白介素
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱氢酶
CK-MB	Creatine kinase-MB	肌酸激酶同工酶
α -HBDH	α -Hydroxybutyrate dehydrogenase	α -羟丁酸脱氢酶
FIB	Fibrinogen	纤维蛋白原
D-D	D-Dimer	D-二聚体
MP	Mycoplasma pneumonia	肺炎支原体
MRMP	Macrolide resistant Mycoplasma pneumonia	大环内酯耐药肺炎支原体

英文缩略词对照表（续表）

英文缩写	英文全称	中文名称
DCA	Clinical Decision Curve	临床决策曲线
MSMP	Macrolide sensitive Mycoplasma pneumonia	大环内酯敏感肺炎支原体
NLR	Neutrophil-to-lymphocyte ratio	中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值
PLR	Platelet-to-lymphocyte ratio	血小板计数与淋巴细胞计数比值
SII	Systemic immune-inflammation index	系统免疫炎症反应指数
ROC	Receiver operating characteristic curve	受试者工作特征曲线
RSV	Respiratory Syncytial virus	呼吸道合胞病毒
Spn	Streptococcus pneumoniae	肺炎链球菌
HI	Haemophilus influenzae	流感嗜血杆菌
IVA	Influenza Virus	甲型流感病毒
RhV	Rhinovirus	鼻病毒
ADV	Adenovirus	腺病毒
EV71	Enterovirus 71	肠道病毒 71 型

第 1 章 绪论

社区获得性肺炎（Community-acquired pneumonia, CAP）是在社区活动中由肺炎链球菌、支原体等病原体引起的肺实质急性感染^[1]，主要累及终末细支气管、肺泡等肺实质结构。它是发达国家儿童住院治疗的最常见原因之一，也是发展中国家儿童死亡的主要原因^[2]。在过去 20 年里，尽管针对 b 型流感嗜血杆菌和肺炎链球菌的新型结合疫苗的出现减少了儿童肺炎的发生，并降低了住院率和死亡率，但肺炎仍然是新生儿期以外儿童死亡的主要原因^[3]。CAP 通常在门诊进行治疗，但高达 10% 的 CAP 患者需住院治疗，约 1400 万次门诊急诊就诊，74 万次住院治疗，4.1 万例死亡^[1]。CAP 是儿童住院的第五大常见原因和第二大费用高昂的原因^[4]。在资源匮乏的国家，特别是那些贫穷、饥饿和偏僻地区的儿童，肺炎给家庭和卫生医疗带来了巨大负担。

肺炎中按解剖结构分型的大叶性肺炎是儿童社区获得性肺炎住院的主要原因^[4]。它的特点是由细菌、病毒、非典型病原体单一或混合感染肺部，导致肺泡内出现弥漫性纤维素性炎症，病变范围累及一个肺叶或肺段及以上^[5]。临床上大叶性肺炎多见于年长儿，起病急骤，可有寒颤、高热可达 40℃，咳嗽、呼吸急促、呼气呻吟、鼻翼扇动等症状，重者可出现脓胸、脓气胸、胸腔积液、败血症、感染中毒性休克等肺内和肺外并发症。研究表明^[6]，自 2000 年七价肺炎球菌结合疫苗（Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7）被纳入儿童常规疫苗接种计划后，大叶性肺炎的发生率仅在婴幼儿中有显著下降，肺内并发症的发生率及 5 岁以上儿童的肺炎出院率无明显下降。大叶性肺炎病情进展迅速，近年来大叶性肺炎在低龄儿童中发病率有增长趋势^[7]，因其儿童症状不典型，起病较为隐匿，短时间内可发展为重症，发生并发症和出现死亡的概率均较高^[8]，增加了肺炎患儿的住院率和住院时长。患儿住院时间延长给患者及其家人带来沉重的负担，包括费用增加、日常活动损失和生活质量下降^[9]。缩短患儿住院时间，这种负担可能会减轻，并可能带来更好的治疗依从性。

早期发现、合理使用抗生素及适当的支持性治疗是降低肺炎死亡率，缩短住院时间的最佳方法^[10]。除此之外，近数十年来纤维支气管镜肺泡灌洗术（Bronchoalveolar lavage, BAL）在肺部感染患儿中的应用大大降低了肺炎患者肺部并发症和后遗症的发生，缩短了患儿病程^[11, 12]。针对持续高热、出现肺内并发症如塑型性支气管炎、气管内大量痰栓、大面积肺实变的大叶性肺炎患儿可行纤维支气管镜肺泡灌洗术局部冲洗清除气管内痰栓、坏死黏膜，局部药物注射可减轻局部炎症反应、促进局部炎症消散吸收、减少后遗症发生、减少患儿咳嗽时间、肺部啰音时间，从而缩短住院时间^[13]。目前我院儿科已广

泛开展 BAL 和呼吸道多种病原体靶向测序技术,对在院患儿可做到及时、正规治疗。根据现有临床资料统计,我院儿科大叶性肺炎患儿平均住院天数与之前(13.20±3.28)天^[11]相比缩短至平均(9.68±1.02)天,但仍有部分大叶性肺炎患儿住院时间较长。针对此类患儿目前尚无特异性临床特征和实验室指标,早期识别此类患儿仍有一定难度。

既往大叶性肺炎患儿以肺炎链球菌(*streptococcus pneumoniae*, SP)感染为主^[14],且多见于男性年长儿。有研究显示^[15],成人 CAP 中细菌感染(23.64%)比病毒感染(20.33%)更常见,在儿童中病毒检测(50.82%)比细菌检测(34.37%)更常见;细菌和病毒合并感染在呼吸道中也很常见,并且与疾病严重程度有关。肺炎疫苗的出现降低了儿童肺炎发生率和住院率,同时也改变了患儿病原学结构。肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)逐渐成为引起大叶性肺炎的主要病原体^[14, 16],约占儿童肺炎的30%至40%^[17],其中大环内酯类耐药肺炎支原体(*Macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae*, MRMP)感染在儿童中占比37.0%,在成年人中占比15.9%。诊断 MP 和 MRMP 的标准方法为采用下呼吸道分泌物培养出细菌,并进行药物敏感性试验检测,当红霉素和阿奇霉素最小抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)值<0.5mg/L 的肺炎支原体菌株被认为是敏感的, MIC 值>1mg/L 的菌株被认为是耐药的^[18]。针对 MRMP 菌株产生的机制目前较为公认的是抗生素作用靶点核糖体 RNA 突变引起的^[19],最常见的基因变异位点为 A2063G、其次是 A2064G。由于培养耗时、费力,目前临床上主要通过各种分子诊断技术如聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)对支原体进行突变位点检测明确 MP 的耐药性。MRMP 感染在不同地区存在明显差异,且随着时间的推移 MRMP 感染比例逐年增加,由 2000 年的 18.2%增加到 2010 年的 41.0%,再到 2019 年的 76.5%^[17]。自 2019 年 12 月 COVID-19 在中国范围内的迅速传播,全国范围内施行一系列非药物干预措施(Nonpharmaceutical Interventions, NPI),包括戴口罩、设置社交距离、学校停课、公共场所与设施关闭以及居家和旅行限制等。NPI 的实施使得通过呼吸道传播的感染性疾病的发病率降低至低水平^[20]。随着 COVID-19 得到控制,非药物干预措施的等级降低和解除,使得各种儿童感染性疾病的发病率在不同地区开始反弹,感染呼吸道的病原体优势菌株和耐药性发生了显著变化。肺炎病原学谱的不断改变以及耐药菌株的增加使得精准选择抗生素的种类变得更加困难。为防止抗生素滥用,除了提高病原检测技术灵敏度和特异度,了解本地区儿童肺炎病原学谱和掌握各类病原体和耐药菌感染所导致肺炎的临床特征也极其重要。

因此,为解决上述两个临床问题即早期识别住院时间可能较长的大叶性肺炎患儿,对其进行及时干预和了解本地区大叶性肺炎患儿病原学感染情况及其主要病原体的临床特点,本研究通过两部分展开。第一部分通过单因素和多因素 Logistic 回归分析大叶性肺炎患儿的临床资料,探讨影响大叶性肺炎患儿住院天数≥10 天的独立危险因素,并

绘制列线图模型对此类患儿进行风险概率预测，为临床医师早期识别此类患儿提供方便可行的工具；第二部分统计分析本院非药物干预措施实施前、后及解除后大叶性肺炎患儿病原体检测情况，并探讨大叶性肺炎患儿主要病原体临床特征和实验室检查结果，为早期更加科学识别病原体、给予及时干预和精准选择抗生素提供依据。

第2章 材料与方法

2.1 研究对象

2.1.1 研究对象的选择

选取石河子大学第一附属医院儿科 2018 年 1 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日期间主要诊断或影像学表现为大叶性肺炎的 552 例住院患儿为研究对象。本研究数据资料收集来源于住院电子病历系统中的电子病历。

本次研究符合临床研究的伦理学要求，经石河子大学第一附属医院伦理委员会审批通过，伦理审批号（KJ2023-335-01）。

2.1.2 分组标准

第一部分：根据患儿住院天数是否 ≥ 10 天，将患儿分为长病程组（ ≥ 10 天）160例和短病程组（ < 10 天）392例；

第二部分：我院从 2023 年 6 月份对住院患儿开展呼吸道多种病原体靶向测序技术，根据肺炎支原体 23S rRNA 基因位点：A2063G、A2064G、A2067G、C2617G 是否发生突变，将此时间点以后单一 MP 感染所致的大叶性肺炎患儿分为两组：MRMP 组（105 例）和大环内酯敏感肺炎支原体（Macrolide sensitive Mycoplasma pneumonia, MSMP）组（87 例）。

2.1.3 纳入标准

(1) 患儿年龄 ≤ 14 岁，住院治疗时间 ≥ 3 天；

(2) 满足 CAP 的诊断标准^[21]：在社区活动中罹患的感染，包括已知潜伏期的病原体感染于住院后潜伏期内出现症状，或住院 48 小时内发生的肺炎^[5]，且具备以下 2 条及以上条件。a.临床症状：新发的咳嗽、咯痰或原有呼吸道疾病症状加重、发热、呼吸急促、呻吟、发绀。b.体征：肺部固定湿啰音和（或）肺实变体征；可有鼻翼扇动和（或）胸壁吸气性凹陷。c.胸部 X 线片或 CT 显示：新发的肺部浸润性病变（斑片状、叶或段实变影、磨玻璃影或间质性改变），可合并胸腔积液。

(3) 大叶性肺炎的诊断标准符合诸福棠实用儿科学第 8 版^[5]；满足 CAP 的临床症状和体征，且胸部 X 线片或胸部 CT 提示：肺部炎症呈节段性 or 大叶性高密度影、肺实质

浸润性病变。

(4)肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae*, MPP) 诊断标准: 符合儿童肺炎支原体肺炎诊断与治疗循证指南 (2023 版)^[22]。单份血清 MP-IgM 抗体滴度 $\geq 1:160$ (明胶凝集试验 Partical agglutination, PA); 或病程中双份血清 MP-IgG 抗体滴度上升 4 倍以上; 或鼻咽拭子 MP-DNA 或 RNA 阳性。

2.1.4 排除标准

- (1) 合并严重先天性心脏病、免疫缺陷病 (如 HIV、先天性免疫缺陷病)、慢性肺病 (哮喘、囊性纤维化)、肝肾功能不全、接受肿瘤放化疗、呼吸道畸形;
- (2) 临床资料不完整者和自动离院者。

2.2 研究方法

2.2.1 观察指标

(1) 一般情况: 包括性别、年龄 (岁)、入院前发热天数 (天)、入院前咳嗽天数 (天)、入院前病程 (天)、临床肺部感染评分 (Clinical Pulmonary infection Score, CPIS), 是否行气管灌洗;

(2) 症状: 包括热程 (天)、热峰 ($^{\circ}\text{C}$)、咳嗽时间 (天)、住院天数 (天)、肺部啰音持续时间 (天);

(3) 实验室检查: 包括血常规: 白细胞 (White blood cells, WBC)、血小板计数 (platelet, PLT)、嗜酸性粒细胞 (Eosinophils, EOS)、中性粒细胞 (Neutrophils, N)、淋巴细胞 (Lymphocytes, L); 感染指标: C 反应蛋白 (C-Reactive Protein, CRP)、血清淀粉样蛋白 A (Serum amyloid A, SAA)、白介素 6 (Interleukin 6, IL-6)、降钙素原 (Procalcitonin, PCT); 心肌标志物: 乳酸脱氢酶 (Lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶 (Creatine kinase-MB, CK-MB)、肌酸激酶 (Creatine Kinase, CK)、 α -羟丁酸脱氢酶; 凝血功能指标: 血浆 D-二聚体 (D-Dimer)、纤维蛋白原 (Fibrinogen, FIB); 用力肺活量 (Forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气容积 (Forced Expiratory Volume in one second, FEV1)、25%肺活量最大呼气流量 (peak expiratory flow, PEF)、50%PEF、75%PEF。

(4) 胸部影像学检查: 感染累及部位、感染肺叶数量、肺内并发症。

(5) 病原学检测结果: 检出情况、混合感染情况。

(6) 抗生素使用情况。

2.2.2 病原检测方法

- (1) 病原检测名称：呼吸道多种病原体靶向测序技术；
- (2) 检测方法：多重靶向扩增-高通量测序法 (Targeted NGS, tNGS) 即 PCR+二代测序；
- (3) 检测仪器名称：KM MiniseqDx-CN 基因测序仪；
- (4) 检测病原种类包含细菌、病毒和非典型病原体等 107 种微生物；其中包括肺炎支原体 23S rRNA 基因位点：A2063G、A2064G、A2067G、C2617G，百日咳鲍特菌 23S rRNA 基因位点：A2047G。

2.3 统计方法

所有数据采用 SPSS26.0 统计软件进行分析。计量资料选择均数 ($\bar{x} \pm S$) 和标准差或中位数和四分位数 $M(Q1, Q3)$ 表示, 采用 t 检验、*Mann-Whitney u* 检验和 *Kruskal-wallis H* 检验分析; 计数资料选择例数和百分比 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析影响大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天独立危险因素和预测肺炎支原体致大叶性肺炎患儿为 MRMP 感染的独立危险因素, 并通过绘制 ROC 曲线和计算曲线下面积 (area under curve, AUC) 确定危险因素的最佳阈值。

采用 RStudio4.4.2 软件构建列线图模型, 并绘制 ROC 曲线和计算 AUC 评估列线图模型的区分度, 绘制校准曲线评估列线图模型准确度、绘制临床决策曲线 (Clinical Decision Curve, DCA) 曲线评价列线图模型临床效益。

第3章 结果

3.1 长病程组与短病程组患儿临床资料分析

3.1.1 一般资料比较

本研究共纳入 552 例大叶性肺炎患儿，患儿性别构成比男性：女性=0.95：1；在年龄段分布方面，各年龄段患儿占比分别 4.2%（≤1 岁）、9.2%（1-3 岁）、23.2%（3-6 岁）、63.4%（>6 岁），学龄期及以上儿童为主要的患病人群。

长病程组患儿 160 例（29.0%），短病程组患儿 392 例（71.0%）；两组患儿在性别、年龄（岁）、院前发热天数、院前病程（d）、入院时临床肺部感染评分（CPIS）方面差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表 3-1。

表 3-1 两组患儿一般资料比较[n(%), M(Q1, Q3)]

变量	长病程组 (n=160)	短病程组 (n=392)	χ^2/Z	P	
性别	男	77 (48.1%)	192 (49.0%)	0.033	0.855
	女	83 (51.9%)	200 (51.0%)		
年龄 (岁)	≤1 岁	8 (5.0%)	15 (3.8%)	4.828	0.185
	1-3 岁	21 (13.1%)	30 (7.7%)		
	3-6 岁	37 (23.1%)	91 (23.2%)		
	>6 岁	94 (58.8%)	256 (65.3%)		
院前发热时长(d)	5 (3, 6)	5 (3, 6)	-1.400	0.888	
院前咳嗽天数(d)	5 (3, 7)	5 (4, 7)	-1.090	0.324	
院前病程(d)	6 (4, 8)	7 (4, 9)	-1.164	0.244	
CPIS	5 (4, 6)	5 (4, 6)	-0.544	0.587	

3.1.2 临床症状比较

两组患儿在热程、咳嗽天数、肺部啰音持续时间方面差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；在热峰（℃）水平方面差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 3-2。

表 3-2 两组患儿临床症状比较[M(Q1, Q3), ($\bar{x}\pm S$)]

变量	热峰 (°C)	热程 (d)	咳嗽时长 (d)	肺部啰音 (d)
长病程组 (n=160)	39.7 (39.0, 40.0)	8.40±4.28	15.26±6.08	5.05±3.65
短病程组 (n=392)	39.2 (38.6, 39.8)	7.99±3.71	14.69±6.76	4.26±3.59
Z/t	-4.89	1.356	0.916	1.264
P	<0.001	0.176	0.360	0.240

3.1.3 实验室检查结果比较

3.1.3.1 长病程组与短病程组组患儿血常规结果对比

所有患儿在入院 24 小时内均进行血常规检查。两组患儿在 WBC、PLT、N、L、EOS、N%、L%、EOS%、NLR、SII 方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；在 PLR 值方面差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3-3。

表 3-3 两组患儿血常规结果比较[M(Q1, Q3)]

变量	长病程 (n=160)	短病程 (n=394)	Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	7.15 (5.80, 10.40)	7.00 (5.50, 9.38)	-1.151	0.250
PLT($\times 10^9/L$)	238 (198, 285)	273 (224, 337)	-2.300	0.225
N($\times 10^9/L$)	4.44 (3.40, 6.69)	4.32 (3.10, 5.96)	-1.228	0.220
L($\times 10^9/L$)	1.90 (1.50, 2.70)	1.81 (1.40, 2.70)	-0.434	0.665
EOS($\times 10^9/L$)	0.50 (0.40, 0.65)	0.50 (0.40, 0.65)	-0.387	0.699
N%	64.10 (55.30, 71.78)	62.30 (52.63, 71.58)	-1.022	0.307
L%	25.40 (18.38, 34.8)	26.60 (19.20, 36.33)	-0.446	0.656
EOS%	8.10 (6.60, 9.50)	7.90 (6.20, 9.50)	-0.006	0.996
NLR	2.56 (1.60, 3.73)	2.35 (1.48, 3.77)	-0.838	0.402
PLR	115.19 (81.83, 165.33)	130.93 (98.06, 183.96)	-3.138	0.002
SII	592.33 (349.83, 1058.03)	612.92 (386.87, 1051.73)	-0.810	0.418

NLP: 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; PLR: 血小板计数/淋巴细胞计数; SII: 血小板计数 \times 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数 (全身免疫反应指数)

3.1.3.2 长病程组与短病程组患儿感染指标比较

长病程组患儿血清中 PCT、IL-6 检测水平更高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；两组患儿在 SAA、CRP 水平方面，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3-4。

表 3-4 两组患儿感染指标比较[M(Q1, Q3)]

变量	长病程 (n=160)	短病程 (n=394)	Z	P
SAA(ng/mL)	96.39 (60.69, 96.39)	96.39 (56.62, 98.14)	-0.031	0.975
CRP(mg/L)	22.04 (10.00, 42.39)	17.58 (9.63, 35.70)	-1.713	0.087
PCT(ng/mL)	0.22 (0.11, 0.46)	0.15 (0.08, 0.39)	-2.575	<0.010
IL-6(pg/mL)	27.72 (15.23, 34.80)	25.21 (12.76, 34.80)	-2.362	0.018

3.1.3.3 长病程组与短病程组患儿心肌酶结果比较

长病程组患儿血清 LDH 水平更高，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)；两组患儿在 CK-MB、CK、 α -HBDH 水平方面，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3-5。

表 3-5 两组患儿心肌酶结果比较[M(Q1, Q3)]

变量	长病程 (n=160)	短病程 (n=394)	Z	P
LDH(U/L)	349.0 (217.3, 400.0)	293.0 (250.0, 336.4)	-3.500	<0.001
CK-MB(U/L)	20.75 (16.00, 26.68)	21.00 (17.00, 25.00)	-0.445	0.656
CK(U/L)	73.50 (52.25, 123.00)	70.00 (52.00, 110.00)	-0.837	0.403
α -HBDH(U/L)	222.5 (198.5, 265.3)	230.5 (193.3, 254.5)	-0.720	0.471

3.1.3.4 长病程组与短病程组患儿凝血功能指标比较

长病程组患儿血浆 D-二聚体水平更高，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)；两组患儿在 FIB 水平方面，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3-6。

表 3-6 两组患儿凝血功能指标比较[M(Q1, Q3)]

变量	长病程 (n=160)	短病程 (n=394)	Z	P
D-二聚体(mg/L)	2.90 (2.10, 4.20)	1.40 (0.7, 1.90)	-4.51	0.001
FIB(g/L)	29.00 (21.00, 29.00)	29.00 (22.25, 29.00)	-0.756	0.450

3.1.4 影像学表现比较

3.1.4.1 大叶性肺炎患儿影像学表现分析

纳入的 552 例患儿均行胸部正位片或肺部 CT 检查。大叶性肺炎患儿肺部炎症累及各肺叶的部位和数量分别为：右肺上叶 14%（102 例）、右肺中叶 9%（64 例）、右肺下叶 24%（179 例）、左肺上叶 10%（78 例）、左肺下叶 13%（98 例）；多肺叶受累 30%（其中累及双肺 9%（68 例）、 ≥ 2 肺叶 21%（156 例））。见图 3-1。

大叶性肺炎患儿发生肺内并发症的数量 306 例（55.4%）。肺内各种并发症的数量及占比分别为：肺实变 214 例（71.1%）、胸腔积液 71 例（23.6%）、肺不张 12 例（4.0%）、胸膜黏连 7 例（1.3%）、肺脓肿 2 例（0.7%）。见图 3-2。

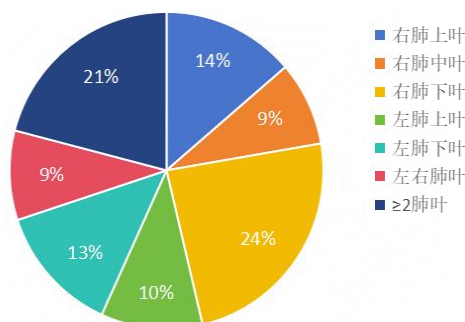


图 3-1 大叶性肺炎患儿肺部炎症感染部位占比 (%)

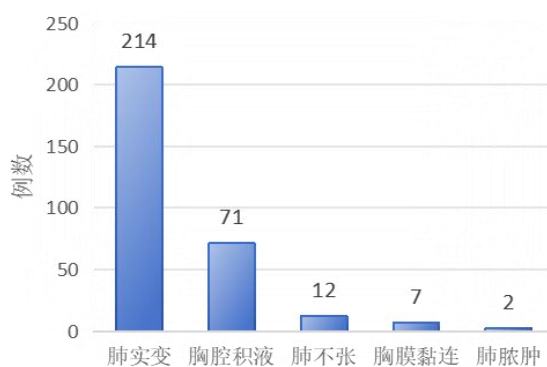


图 3-2 大叶性肺炎患儿肺内并发症 (例)

3.1.4.2 长病程组与短病程组患儿影像学表现比较

两组患儿在肺部炎症累及肺叶部位方面，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；在肺部炎症累及 ≥ 2 肺叶数方面，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

分析两组患儿肺内并发症，由于两组患儿发生肺不张、胸膜黏连、肺脓肿比例较少，

未单独对肺内各个并发症比例进行单因素分析；两组患儿在发生肺内并发症比例方面，差异均具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 3-7。

表 3-7 两组患儿影像学表现比较[n(%)]

变量	长病程组 (n=160)	短病程 (n=392)	χ^2	P
炎症累及肺叶部位和数量				
右肺上叶	33 (21.9%)	102 (21.7%)		
右肺中叶	10 (6.6%)	54 (11.5%)		
右肺下叶	44 (29.1%)	135 (28.7%)	10.136	0.071
左肺上叶	13 (8.6%)	65 (13.8%)		
左肺下叶	27 (17.9%)	71 (15.1%)		
左右肺叶	24 (15.9%)	44 (9.3%)		
≥2 肺叶	76 (47.5%)	80 (20.4%)	41.134	<0.001
肺内并发症	101 (63.1%)	205 (52.3%)	5.394	0.020
肺实变	72 (45%)	142 (36.2%)		
胸腔积液	21 (13.1%)	50 (12.8%)		
胸膜黏连	4 (2.5%)	3 (0.7%)		
肺不张	2 (1.3%)	10 (2.6%)		
肺脓肿	2 (1.3%)	0 (0%)		

3.1.5 长病程组与短病程组患儿病原体检出结果比较

两组患儿均采用血清、鼻咽拭子或肺泡灌洗液作为标本进行血清抗体、病原体核酸或呼吸道多种病原体靶向测序技术进行检测。两组患儿在混合感染比例方面差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）；在单一病原体感染及未检出病原比例方面差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表 3-8。

表 3-8 两组患儿病原感染情况比较[n(%)]

变量	长病程组 (n=160)	短病程组 (n=392)	χ^2	P
混合感染	23 (14.4%)	24 (6.1%)	9.934	0.002
单一感染	83 (51.9%)	235 (59.9%)	3.033	0.082
病原未检出	54 (33.8%)	133 (33.9%)	0.002	0.968

3.1.6 长病程组与短病程组患儿 BAL 比较

短病程组患儿行纤维支气管镜肺泡灌洗术的比例更高，两组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3-9。

表 3-9 两组患儿纤维支气管镜肺泡灌洗术比较[n(%)]

变量	长病程组 (n=160)	短病程组 (n=392)	χ^2	P	
肺泡灌洗术	是	85 (53.1%)	111 (28.3%)	30.538	<0.001
	否	75 (46.9%)	281 (71.7%)		

3.1.7 影响大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的多因素 Logistic 回归分析

将上述单因素分析筛选出具有统计学差异的危险因素：热峰、LDH、D-二聚体、PLR、PCT、IL-6、是否灌洗、 ≥ 2 肺叶、肺内并发症、混合感染纳入多因素 Logistic 回归，明确影响大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的独立危险因素。结果显示高热、LDH 升高、混合感染、存在肺内并发症为影响儿童大叶性肺炎住院天数 ≥ 10 天的独立危险因素。BAL 为大叶性肺炎患儿住院时长的保护性因素。见表 3-10。

表 3-10 影响大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
PLR	-0.002	0.002	2.464	0.116	0.998	0.995	1.001
LDH(U/L)	0.005	0.001	12.630	<0.001	1.005	1.002	1.007
PCT(ng/mL)	-0.024	0.059	0.160	0.689	0.977	0.870	1.096
IL-6(pg/l)	0.003	0.005	0.337	0.562	1.003	0.993	1.013
D-二聚体(mg/l)	0.152	0.095	2.556	0.110	1.164	0.966	1.403

续表 3-10 影响大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的多因素 Logistic 回归分析

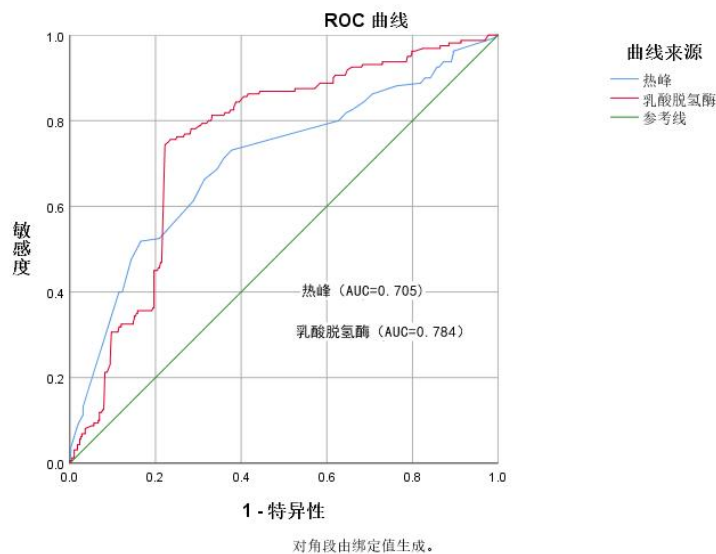
因素	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	
						下限	上限
热峰($^{\circ}\text{C}$)	0.316	0.108	8.499	0.004	1.372	1.109	1.696
混合感染	0.889	0.364	5.980	0.014	2.432	1.193	4.960
是否灌洗	-0.793	0.224	12.527	<0.001	0.453	0.292	0.702
肺内并发症	4.413	1.156	14.570	<0.001	82.503	8.559	795.283
≥ 2 肺叶	0.401	0.216	3.455	0.063	1.494	0.978	2.281
常量	-19.534	4.600	18.016	<0.001	<0.001		

3.1.8 LDH、D-二聚体对大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的预测价值

将多因素 Logistic 回归分析筛选出的独立危险因素绘制 ROC 曲线，分析得出 LDH 最佳临界值为 349U/L，曲线下面积 0.784；热峰最佳临界值为 39.7 $^{\circ}\text{C}$ ，曲线下面积 0.705。见表 3-11，见图 3-3。

表 3-11 LDH、D-二聚体对大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的预测价值

指标	最佳切割值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC (95%CI)
LDH(U/L)	349	74.4	77.8	0.784 (0.739, 0.828)
热峰($^{\circ}\text{C}$)	39.7	51.9	83.4	0.705 (0.654, 0.755)

图 3-3 LDH、热峰预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的 ROC 曲线

3.1.9 列线图模型的构建及验证

3.1.9.1 构建列线图模型

将多因素 Logistic 回归分析确定的独立危险因素：LDH、热峰、混合感染、肺内并发症作为协变量，大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天作为因变量绘制列线图模型。列线图模型中 Pulmonary_complications、Mixed_infection、Thermal_peak、LDH 分别对应各自分数（Points），将各个危险因素对应的分数（Points）相加后得出总分（Total points），总分在 Predicted_Value 轴上标记出相应的风险概率，即可得出此患儿住院天数 ≥ 10 天的风险概率，总得分越高，该患儿阳性事件发生的风险越高。见图 3-4。

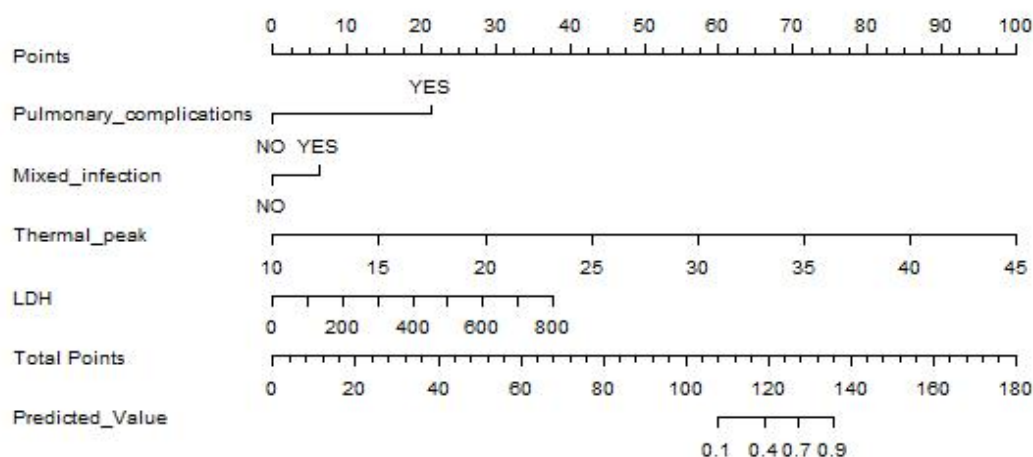


图 3-4 预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的列线图模型

Pulmonary_complications: 肺内并发症（NO: 无，YES: 有）；Mixed_infection: 混合感染（NO: 无，YES: 有）；Thermal_peak: 热峰；LDH: 乳酸脱氢酶

3.1.9.2 验证列线图模型分准确度

采用 Bootstrap 法对 552 例数据重复抽样 1000 次进行内部验证，绘制校准曲线。列线图模型的校准曲线（Nonparametric）和校正后的列线图校准曲线（Logistic calibration）与实际曲线（Ideal）基本吻合，说明该列线图模型对大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的预测概率与现实生活中该事件发生的概率的一致性较高。见图 3-5。

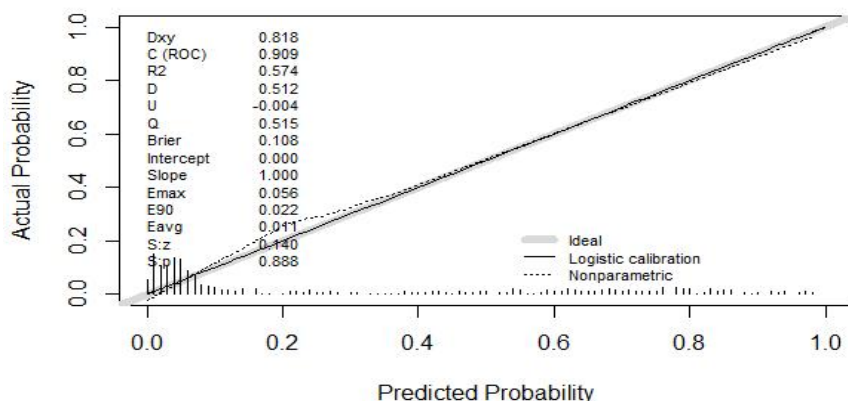


图 3-5 列线图模型预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的校准曲线

3.1.9.3 验证列线图模型区分度

用 RStudio4.4.2 软件将 552 例患儿按 7:3 比例随机分为训练集组（386 例）和测试集组（166 例），分别绘制训练集组和测试集组的 ROC 曲线进行内部验证。训练集组最佳阈值为 0.284，AUC 为 0.915，特异度为 0.837，灵敏度为 0.872。测试集组最佳阈值为 0.167，AUC 为 0.898，特异度为 0.770，灵敏度为 0.907。训练集组和验证集组的 ROC 曲线下面积均大于 0.5，显示该列线图模型具有良好区分度，即可将住院天数 ≥ 10 天的大叶性肺炎患儿与住院天数 < 10 天的患儿区分开。见图 3-6。

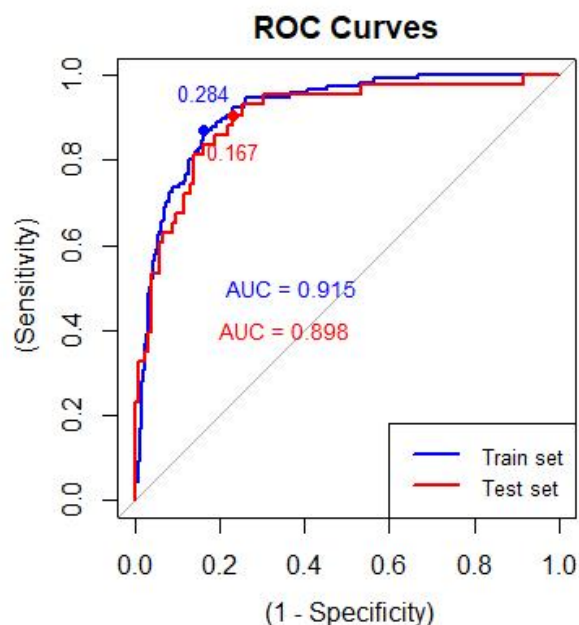


图 3-6 列线图模型预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的 ROC 曲线

3.1.9.4 绘制列线图模型临床决策曲线

临床决策曲线（Clinical Decision Curve, DCA）图中 Model 代表列线图模型的临床净收益曲线，All 代表对所有大叶性肺炎患儿均行临床干预的临床获益曲线，None 为对所有大叶性肺炎患儿均不行干预的临床获益曲线。结果显示在阈值 0.010-0.890 之间时，列线图模型的临床净收益曲线（Model）位于全部干预（All）和全部不干预（None）两条线上方，在此阈值范围内对大叶性肺炎患儿进行干预可获得临床净收益。见图 3-7。

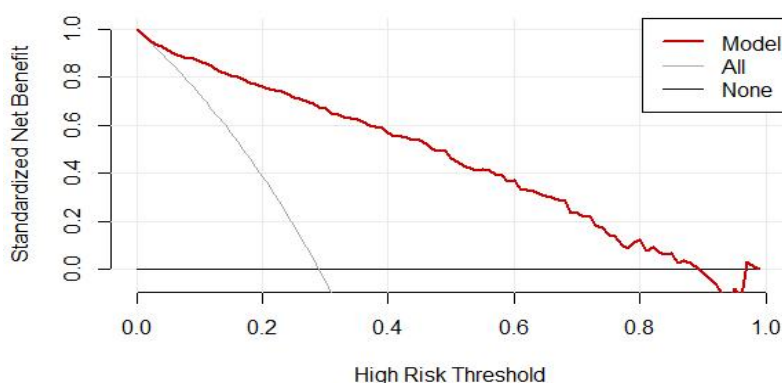


图 3-7 列线图模型预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的临床决策曲线

3.2 大叶性肺炎患儿非药物干预措施前后病原学分析

由于 2019 年 12 月 COVID-19 在全国范围内迅速传播，NPI 在全国范围内广泛实施。随着各地区 COVID-19 逐渐得到控制，NPI 在各地区逐渐解除直至彻底解封。石河子市地区 NPI 自 2023 年 2 月得到全面解除。根据大叶性肺炎患儿患病时间将其分为 NPI 实施前 265 例（48.01%）、NPI 实施中 23 例（4.17%）和 NPI 解除后 264 例（47.83%），分别进行病原学检测结果分析。

NPI 实施前，大叶性肺炎患儿以 MP 感染为主（40.38%），其次是细菌感染（3.02%）、混合感染（2.26%），最后是病毒感染（1.88%）；混合感染以 MP 合并细菌感染为主。在 NPI 实施期间各种细菌、病毒、非典型病原体引起的大叶性肺炎患儿患病率均明显下降，住院大叶性肺炎患儿以 MP 感染为主。NPI 解除后大叶性肺炎患儿仍以 MP 感染为主（72.7%），其次是病毒感染（12.1%）、混合感染（7.95%），最后是细菌感染（2.65%）。与 NPI 实施前相比，NPI 解除后 MP 感染比例上升 32.32%，其中 MRMP 感染的检出率较前升高 54.7%。细菌感染比例下降 0.37%，排名前三位的细菌分别为肺炎链球菌 3 例、流感嗜血杆菌 2 例、和链球菌 2 例。病毒感染比例升高 10.22%，排名前三位的病毒分别为呼吸道合胞病毒 8 例、腺病毒 7 例、鼻病毒 6 例感染。混合感染比例较前升高 5.85%，

由 MP 合并细菌感染（1.37%）转换为 MP 合并病毒感染（7.01%）为主。见表 3-12。

表 3-12 非药物干预措施实施前后大叶性肺炎患儿病原学检测结果[n(%)]

病原体种类	NPI 实施前 (n=265)	NPI 实施中 (n=23)	NPI 解除后 (n=264)
细菌	8 (3.02%)	—	7 (2.65%)
肺炎链球菌	1 (0.37%)	—	3 (1.13%)
流感嗜血杆菌	1 (0.37%)	—	2 (0.76%)
化脓链球菌	1 (0.37%)	—	2 (0.76%)
嗜肺军团菌	3 (1.13%)	—	—
肺炎克雷伯杆菌	1 (0.37%)	—	—
铜绿假单胞菌	1 (0.37%)	—	—
鲍曼不动杆菌	—	1 (—)	—
病毒	5 (1.88%)	—	32 (12.1%)
甲型流感病毒	4 (1.51%)	—	3 (1.14%)
风疹病毒	1 (0.37%)	—	—
呼吸道合胞病毒	—	—	8 (3.03%)
腺病毒	—	—	7 (2.65%)
鼻病毒	—	—	6 (2.27%)
肠道病毒 71 型	—	—	5 (1.89%)
人冠状病毒	—	—	3 (1.14%)
非典型病原体			
MP	107 (40.38%)	—	192 (72.7%)
MRMP	0 (0%)	0 (0%)	105 (54.7%)
MSMP	107 (100%)	22 (100%)	87 (45.3%)
衣原体	8 (3.02%)	—	—
混合感染	6 (2.26%)	—	21 (7.95%)
MP+化脓链球菌	1 (0.37%)	—	—
MP+鲍曼不动杆菌	1 (0.37%)	—	—
MP+人冠状病毒	—	—	2 (0.76%)
MP+HI	2 (0.75%)	—	2 (0.76%)

续表 3-12 非药物干预措施实施前后大叶性肺炎患儿病原学检测结果[n(%)]

病原体种类	NPI 实施前 (n=265)	NPI 实施中 (n=23)	NPI 解除后 (n=264)
MP+IVA	2 (0.75%)	—	—
Mp+RhV	—	—	6 (2.27%)
MP+SP	—	—	3 (1.14%)
MP+EV71	—	—	2 (0.76%)
ADV+EV71	—	—	2 (0.76%)
ADV+RSV	—	—	2 (0.76%)
ADV+EV71+RSV	—	—	2 (0.76%)

3.3 肺炎支原体致儿童大叶性肺炎的临床特征分析

我院从 2023 年 6 月份对住院患儿开展呼吸道多种病原体靶向测序技术。为排除由于检测方法对检测结果的影响，本研究纳入 2023 年 6 月份以后所有行呼吸道多种病原体靶向测序技术的 264 例大叶性肺炎患儿的检测结果，其中单一 MP 感染者 192 例 (72.2%)。根据 MP 在 23S rRNA 的 V 区 A2063G 或 A2064G 是否有突变，将 192 例单一支原体感染的大叶性肺炎患儿分为 MRMP 组 105 例和 MSMP 组 87 例。

3.3.1 MRMP 组和 MSMP 组患儿临床特点比较

两组患儿均有发热 (100%)、咳嗽 (100%) 症状。两组患儿在性别、年龄、热峰水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；在热程、咳嗽天数、住院天数方面差异有统计学意义 ($P<0.05$)。6 岁以上儿童为肺炎支原体致大叶性肺炎的主要发病人群，占比 77.6%。见表 3-13。

表 3-13 MRMP 组和 MSMP 组患儿临床特征分析[n(%), M(Q1, Q3)]

变量	MRMP (n=105)	MSMP (n=87)	$\chi^2/H/Z$	P
发热	105 (100%)	87 (100%)		
咳嗽	105 (100%)	87 (100%)		
性别				
男	49 (46.7%)	46 (52.9%)	0.969	0.325
女	56 (53.3%)	41 (47.1%)		

续表 3-13 MRMP 组和 MSMP 组患儿临床特征分析[n(%), M(Q1, Q3)]

变量	MRMP (n=105)	MSMP (n=87)	$\chi^2/H/Z$	P
年龄				
<1 岁	1 (1.0%)	3 (3.4%)		
1-3 岁	3 (2.9%)	6 (6.9%)		
3-6 岁	16 (15.2%)	14 (16.1%)	1.888*	0.169*
>6 岁	85 (81.0%)	64 (73.6%)		
热峰(°C)	39.4 (38.6, 40.0)	39.3 (38.7, 39.9)	-0.325	0.745
热程(d)	10 (8, 12)	8 (6, 10)	-2.452	0.017
咳嗽天数(d)	14 (11, 21)	12 (11, 16)	-2.903	0.004
住院天数(d)	9 (7, 11)	6 (6, 8)	-6.381	<0.001

*采用 Kruskal-wallis H 检验

3.3.2 MRMP 组和 MSMP 组患儿实验室检查对比

两组患儿在 WBC、NE、PCT、LDH、D-二聚体水平, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); SAA、CRP、IL-6 方面, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3-14。

表 3-14 MRMP 组和 MSMP 组患儿实验室检查结果比较[M(Q1, Q3)]

变量	MRMP (n=105)	MSMP (n=87)	Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	8.2 (6.6, 11.4)	7.1 (5.9, 8.6)	-3.478	0.001
NE($\times 10^9/L$)	4.4 (3.3, 6.1)	3.8 (2.8, 4.7)	-2.740	0.006
SAA(ng/mL)	96.3 (57.5, 96.3)	94.6 (44.1, 113.4)	-0.230	0.818
CRP(mg/L)	18.2 (10.0, 38.2)	13.1 (6.1, 24.9)	-1.663	0.096
PCT(ng/mL)	0.33 (0.11, 1.06)	0.09 (0.05, 0.15)	-2.518	0.012
IL-6(pg/mL)	23.6 (12.3, 34.8)	21.6 (12.5, 33.1)	-0.107	0.915
LDH(U/L)	341 (303, 390)	304 (272, 321)	-6.203	<0.001
D-二聚体(mg/l)	1.4 (1.1, 1.4)	0.9 (0.4, 1.4)	-4.228	<0.001

3.3.3 MRMP 组和 MSMP 组患儿实验室结果的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析有统计学意义的实验室指标 WBC、NE、PCT、LDH、D-二聚体纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示 WBC、LDH、PCT 可作为独立预测 MRMP 致大叶性肺炎患儿的独立危险因素。见表 3-15。

表 3-15 预测 MP 致大叶性肺炎患儿为 MRMP 感染的多因素 Logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>Exp(B)</i>	95% <i>CI</i>	
						下限	上限
LDH(U/L)	0.014	0.003	19.958	<0.001	1.014	1.008	1.020
PCT(ng/mL)	2.838	0.647	9.245	0.007	17.077	4.806	60.678
NE($\times 10^9/L$)	0.001	0.040	0.001	0.976	1.001	0.926	1.083
WBC($\times 10^9/L$)	0.169	0.053	10.253	0.001	1.185	1.068	1.314
D-二聚体(mg/L)	-0.039	0.130	0.092	0.762	0.961	0.745	1.240
常量	-3.516	0.867	16.437	<0.001	0.05	-	-

3.3.4 WBC、LDH、PCT 对大环内酯耐药肺炎支原体的预测价值

将多因素 Logistic 回归分析的独立危险因素 WBC、LDH、PCT 绘制 ROC 曲线。WBC 的 AUC 为 0.677,最佳切割值为 $7.35 \times 10^9/L$; LDH 的 AUC 为 0.723,最佳临界值 322U/L; PCT 的 AUC 为 0.764,最佳临界值 0.21ng/mL。见表 3-16,见图 3-8。

表 3-16 WBC、LDH、PCT 对大环内酯耐药肺炎支原体的最佳预测值

指标	最佳切割值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC (95% <i>CI</i>)
LDH(U/L)	322	60.5	80.0	0.723 (0.666, 0.781)
WBC($\times 10^9/L$)	7.35	57.0	75.8	0.677 (0.614, 0.739)
PCT(ng/mL)	0.21	62.0	81.1	0.764 (0.710, 0.818)

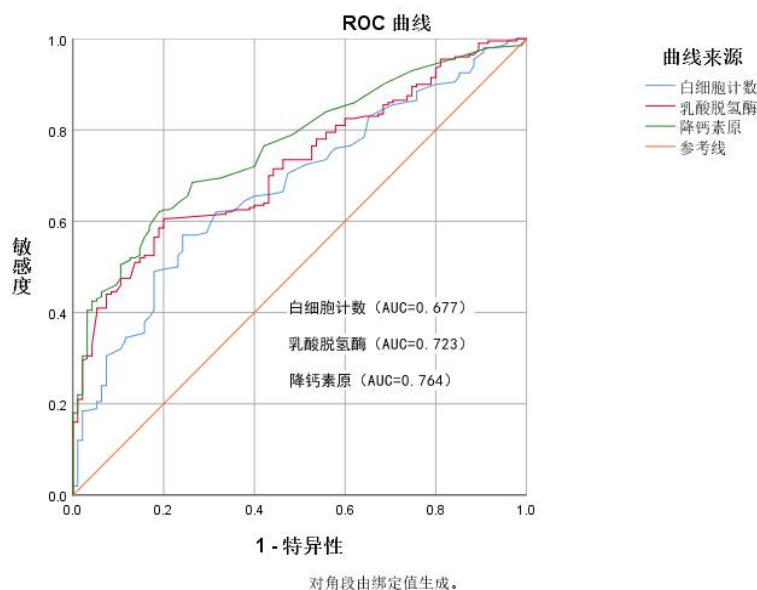


图 3-8 WBC、LDH、PCT 预测大环内酯耐药肺炎支原体的 ROC 曲线

3.3.5 MRMP 组和 MSMP 组患儿肺功能检查比较

收集 2023 年 6 月至 2024 年 6 月单一支原体感染所致的 4 岁以上大叶性肺炎患儿肺功能数据，排除既往有哮喘病史或有哮喘家族史患儿，共收集 80 例数据。其中 MRMP 组 44 例，MSMP 组 36 例。两组患儿的 PEF25(%pred)、PEF50(%pred)、PEF75(%pred)、FVC(%pred)、FEV1(%pred)值较正常值下降。在 PEF75(%pred)、FVC(%pred)水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；在 PEF25(%pred)、PEF50(%pred)、FEV1(%pred)水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3-17。

表 3-17 MRMP 组和 MSMP 组患儿肺功能检查结果比较 [$(\bar{x} \pm s)$]

参数	MRMP (n=44)	MSMP (n=36)	<i>t</i>	<i>P</i>
气道指标				
PEF25(%pred)	48.07±1.623	48.53±2.07	-0.173	0.863
PEF50(%pred)	39.33±1.82	41.43±1.77	-1.34	0.093
PEF75(%pred)	38.24±1.49	40.80±2.61	-0.476	0.041
肺通气功能				
FVC(%pred)	89.18±1.57	94.08±1.28	-2.376	0.019
FEV1(%pred)	68.9±1.45	70.25±0.98	-0.798	0.426

第4章 讨论

目前肺炎仍然是5岁以下儿童发病和死亡的主要原因。90%的儿童肺炎病例发生在低收入和中等收入国家^[23]。根据世界卫生组织（WHO）的数据，肺炎导致约20%的5岁以下儿童死亡^[24]。全球每年被诊断出患有肺炎的数百万儿童中，有多达2000万儿童需要住院治疗^[25]。其中大叶性肺炎是导致儿童肺炎住院率和死亡率增加的主要原因^[26]。在临床实践中发现，大部分大叶性肺炎患儿住院期间给予正规、及时的治疗后临床指标可快速缓解，住院时间较短；而一部分患儿却需要较长时间的院内治疗。患儿住院时间延长给患者及其家人带来了沉重的负担，包括费用增加、日常活动损失和生活质量下降^[9]。通过缩短住院治疗时间，这种负担可能会减轻，并可能带来更好的治疗依从性。

肺炎的病因越来越多地依赖于分子检测技术检测到的微生物^[23]。我院从2023年6月开展了呼吸道多种病原体靶向测序技术，提高了肺炎病原学的检出率。然而，在呼吸道标本上难以区分定植和致病微生物，而且多种病原体共存较常见，明确肺炎患儿的致病微生物、精准选择抗生素依旧存在诸多困难。由于诊断的不确定性，可能造成抗生素的滥用和致病微生物抗生素耐药性的产生。大叶性肺炎诊断和治疗方案的选择不仅需要依赖病原学检查，还需要结合不同病原体所致大叶性肺炎的临床特征综合分析。

因此本研究围绕两部分进行，首先探讨影响大叶性肺炎患儿病程长短的危险因素，并绘制列线图模型预测其住院时间较长的风险概率，以协助临床医师早期识别需要长时间院内治疗的患儿，为早期针对性治疗提供依据。其次，分析我院大叶性肺炎患儿病原学感染情况，并对主要病原体肺炎支原体的临床特征及实验室检查进行分析，为医务人员、尤其基层临床医生快速识别MRMP和MSMP提供简便易行、可获得的临床资料。

4.1 影响儿童大叶性肺炎病程长短危险因素

4.1.1 一般资料比较

本课题组收集的大叶性肺炎患儿平均住院时长为9.68天，以住院天数是否 ≥ 10 天分为长病程组（ ≥ 10 天）和短病程组（ < 10 天），其中长病程组160例，短病程组392例。两组患儿性别构成比分别为（0.93:1）、（0.96:1），差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），目前鲜有报道肺炎的患病率或严重程度在性别之间存在差异。但有文献^[27]提示男性婴幼儿更容易患呼吸道疾病，这可能与生理差异和影响免疫反应的激素有关。两组患儿在各

年龄段分布均衡, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但结果显示 6 岁以上儿童为大叶性肺炎的主要患病人群, 占比 63.4%。此外, 两组患儿在 CPIS 评分水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); CPIS 评分是综合患儿临床症状、实验室检查、影像学表现及病原体培养结果等临床数据制定的评分工具^[28], 内容具体包括患儿体温 ($^{\circ}\text{C}$)、白细胞计数、呼吸道分泌物量、气体交换指数、胸部 X 片浸润影、呼吸道分泌物病原检测结果。它不仅可以对肺部感染情况进行评估, 即当 CPIS 评分 ≥ 6 分提示存在肺炎, 还可以评估患儿病情轻重、恢复情况、是否需要更换抗生素或者停用抗生素^[29]。

4.1.2 临床特征

肺炎患儿往往表现发热、咳嗽和肺部固定湿啰音等临床症状, 临床症状的缓解程度决定患儿住院时间长短。单因素分析两组患儿在病程中的发热持续时间、咳嗽持续时间、肺部啰音持续时间方面差异无统计学意义。但两组患儿在发热热峰方面有显著性差异, 且多因素 Logistic 回归分析显示热峰为大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的独立危险因素, 提示高热患儿体温每升高 1°C , 住院天数 ≥ 10 天的风险增加 1.384 倍, 体温超过 39.7°C 可预测患儿住院天数可能 ≥ 10 天。在地年龄段发热消退往往作为治疗有效的评价指标。发热是机体对急性感染做出的一种反应, 肺炎患儿在外源性致热源 (病原微生物) 和内源性致热源 (IL-1、IL-6、TNF- α) 作用下刺激中枢体温调节系统 (大脑皮层和下丘脑), 上调体温调定点, 导致产热-散热平衡失调, 使机体产热增加, 散热减少, 最终引起发热症状^[30]。当肺部出现感染时, 体温升高可产生生物学效应使中性粒细胞、T 淋巴细胞向肺部趋化、募集, 并影响细胞因子如 PCT、IL-6 的表达增加肺部损伤^[31]。除此之外, 产生和维持机体体温升高所致的代谢需求增加可能超过宿主的代谢或心肺能力, 从而导致机体必需组织缺血进而进一步加重组织损伤, 病原体的杀伤机制也可造成其他组织损伤, 这些都可能加重患儿病情, 从而造成患儿病程延长^[31]。BTS 指南指出体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 可作为重症肺炎的标志物^[32]。文献表明^[33], 在不同年龄段发热的病因也各异, 36 月龄以下的患儿出现体温超过 39°C 需排除严重细菌感染的可能, 如果患儿一般情况良好且无明确感染灶需结合血常规、CRP、PCT 区分病毒和和细菌感染; 36 月龄以上患儿病毒感染引起发热更常见, 且当高热超过 48-72 小时需积极收治进行抗生素治疗, 直至排除严重细菌感染。当大叶性肺炎患儿出现高热时机体产生二氧化碳增加, 心率和呼吸频率加快影响心肺功能^[34], 进而引起患儿不适症状, 临床工作中针对持续高热患儿需积极寻找病因, 给予适当对症支持治疗缓解体温, 及时针对根本原因进行治疗, 减轻肺部炎症反应, 缓解肺部组织损伤。

4.1.3 实验室检查结果分析

患儿入院时的血常规结果能在一定程度上提示机体感染及病情严重程度,并以此决定治疗方案。大叶性肺炎的特征是炎症过程发展迅速和较快累及一个或多个肺叶,其组织学特征是肺泡的致密纤维蛋白-中性粒细胞浸润^[35]。肺炎初期阶段,肺泡巨噬细胞释放促炎因子(IL-1、IL-6、IL-8、IL-12)和炎性趋化因子(TNF和IL-1 β),募集并活化中性粒细胞,触发肺组织免疫级联反应^[36],当促炎因子水平高于抗炎因子水平时患儿感染加重。有研究表明,当感染患者血液中出现白细胞增多时,可作为肺炎病因和严重程度的不良预测指标^[37],白细胞减少时($<4\times 10^9/L$)与死亡率相关($OR=6.5$; $95\%CI(2.7, 15.6)$)^[38]。中性粒细胞主要通过吞噬感染部位的病原体发挥抗菌作用,同时释放活性氧和其他组织损伤分子如弹性蛋白酶和尿激酶^[39],导致肺组织损伤。肺炎患儿体内炎症反应激烈时可激活凝血途径消耗血小板,血小板(PLT)水平下降不仅提示机体的高凝状态,也可预示疾病严重程度及预后^[40]。一项荟萃分析发现,高白细胞计数、低淋巴细胞和血小板计数是进展为危重病的标志物^[41]。但也有文献认为^[42],WBC和NE与疾病严重程度无显著性相关性,而CRP和PCT与疾病严重程度呈正相关。嗜酸性粒细胞计数(EOS)为哮喘和COPD患儿的候选标志物,但其作为预测疾病严重程度仍存在争议^[43]。除全血细胞计数,NLR、PLR、SII已被发现可以作为急性和慢性感染的早期诊断指标及预后的预测指标。NLR可反应机体中性粒细胞和淋巴细胞的平衡状态,NLR水平升高时可反应机体免疫功能下降,且比CRP更能反应社区获得性肺炎的严重程度,还有助于发热患者细菌感染的鉴别诊断^[44]。另有研究表明PLR和SII对新生儿肺炎的早期诊断具有较高的诊断效能,而PLR、CRP和IL-6可能是新生儿肺炎的独立危险因素^[45]。本研究所纳入患儿均在入院24小时内采取全血进行实验室检查,单因素分析显示两组患儿血常规指标及NLR、SII水平无统计学差异;PLR水平存在组间差异,但多因素回归分析校正后显示PLR与大叶性肺炎患儿住院时长(≥ 10 天)无独立相关性。提示PLR可能作为疾病早期诊断指标更有价值。

CRP和PCT是肺炎中使用最广泛的生物标志物^[10],CRP也可以作为肺炎预后^[46]。CRP是肝脏应对机体炎症和组织损伤而合成的急性期蛋白质^[47],当机体受到细菌感染时CRP在肝脏中合成迅速增加,4-6小时内可在血液中检测到,在36-50小时内达到峰值^[48]。当机体炎症反应越强烈血液中CRP的水平越高,反应体内的感染越重^[49]。一项荟萃分析表明,C-反应蛋白 <10 或 20mg/L 可排除肺炎,当C-反应蛋白 >50 或 100mg/L 可用于诊断细菌性肺炎^[50]。PCT是降钙素的前体,机体受到细菌感染后,CALC-1基因上调,刺激巨噬细胞和单核细胞产生大量PCT,在感染后2-3小时内可在血液内检测到,在6小时达到峰值^[51],并与肺炎的严重程度有关^[52]。一项前瞻性研究表明^[53],降钙素原

$\geq 50\text{ng/mL}$ 可作为肺炎死亡的预测值。Ratageri^[54]等人发现 PCT ($>0.5\text{ng/mL}$) 对细菌性肺炎的敏感性和特异性分别为 29.7%和 87.5%，并强调了其在识别胸腔积液和严重程度方面的作用。但 Balanzadebf 等人的研究表明^[14]，在发生肺炎的患儿中降钙素原升高，但与肺炎的严重程度和肺炎患者的死亡率无关。当机体呼吸道遭受病原微生物感染时，呼吸道上皮细胞、CD14⁺ CD16⁺ 单核细胞-巨噬细胞和淋巴细胞释放 IL-6^[55, 56]，并可在感染早期达到峰值而导致促炎反应，引起感染局部细胞因子风暴^[57]。Kolsuz^[57]等人的一项前瞻性观察性研究显示，IL-6 是确定全身性炎症反应综合征患者疾病严重程度的最重要细胞因子，一般在治疗后的第 4 天或第 5 天明显降低。针对治疗第 5 天后血清 IL-6、CRP 持续高水平或淋巴细胞计数明显降低的肺炎患儿考虑发热持续时间可能更长、住院时长更长。两组患儿感染指标 CRP、SAA 水平差异无显著性差异；在 PCT、IL-6 水平方面差异存在统计学意义 ($P<0.05$)，但多因素 Logistic 回归分析显示 PCT、IL-6 水平不能作为影响大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的独立危险因素。结合本研究结果 PCT、IL-6 可作为预测患儿住院时间较长的指标。针对 CRP、PCT、IL-6 值较高的患儿我们需更加注重是否存在细菌感染的可能，需结合其他实验室检查评估病情严重程度，并需要及时复查相关感染指标评估抗感染效果，决定患儿是否需要更换或者停用抗生素。

LDH 是细胞进行无氧氧化过程中催化丙酮酸转化为乳酸的酶，广泛表达于肝、心、肺等重要器官组织中。在急性和严重肺损伤时细胞溶解或细胞膜被破坏，LDH 会释放到细胞外，导致血清中 LDH 增加^[58]。LDH 水平可反映肺部感染程度，随感染的加重而上升，目前已被证实为肺炎预后的预测因子^[59]。除此之外，LDH 水平升高也可提示病毒性肺炎可能^[60]。本研究结果显示血清 LDH 预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的最佳临界值为 349U/L，提示大叶性肺炎患儿血清 LDH 水平明显升高时，不仅提示病情严重，也提示患儿住院时长可能较长。一项研究显示^[61]，当肺部感染加重，LDH 大量释放引起糖酵解循环加快，造成乳酸大量堆积。在此过程中产生大量的氧自由基，通过 Ca²⁺ 信号通路损伤血管内皮，增强促凝活性，促进纤维蛋白的产生和沉积，进而引发血栓形成及 DIC。D-二聚体是交联纤维蛋白的纤维蛋白降解产物，是肺栓塞的重要诊断标志物^[62]，与 CAP 严重程度、死亡率和坏死性肺炎发生率有显著相关性。多因素分析表明，LDH 及 D-二聚体水平是预测大叶性肺炎患儿住院时长延长 (≥ 10 天) 的独立危险因素^[62]。临床中患儿 LDH、血浆 D-二聚体水平明显升高时提示患儿可能有较长的住院时间，需在治疗过程中动态观察 LDH、血浆 D-二聚体变化情况，必要时给予氧疗和改善凝血，防止因机体因缺氧或凝血功能异常引起病情延误、甚至引起并发症。

4.1.4 影像学分析

大叶性肺炎大多局限于 1 个肺叶或肺段，也可累及 2 个肺叶及以上，其中以下肺叶

感染率最高^[63]。一项系统评价指出^[64]，各种解剖部位（左肺、上肺叶、双侧肺多灶性和右肺门）与儿童 CAP 严重程度相关，多肺叶浸润与不良结局相关。本研究显示长病程组与短病程组患儿单肺叶浸润比例分别为 52.5%、79.6%，两组患儿在炎症累及 ≥ 2 肺叶方面差异存在统计学意义（ $\chi^2=6.697$ ， $P=0.010$ ），提示多肺叶浸润可能与大叶性肺炎患儿住院时间延长有关，可给予肺部理疗加快肺部炎症消散，缩短住院时间。两组患儿在左、右肺感染方面差异无统计学意义，但有研究显示^[65]，左侧肺炎患儿的平均发热和住院持续时间以及胸腔积液患病率显著升高。本研究显示大叶性肺炎患儿右肺肺炎更为常见 68.5%，下肺叶更容易受累 50.2%，且以右肺下叶为主 72.5%，这可能与支气管的解剖结构有关，右主支气管直径较大，长度较短，通过右肺的气流较大，隆突位于中线左侧，右主支气管与气管轴的夹角较小，因此肺炎在右肺更常见。长病程组与短病程组患儿肺内并发症（如肺实变、胸腔积液、肺不张、胸膜黏连）的发生率（63.1%、52.3%）差异具有统计学意义，且可作为大叶性肺炎患儿住院时间 ≥ 10 天的独立危险因素（ $P<0.001$ ， $OR=100.839$ ）。其中肺实变（45.0%）、胸腔积液（13.1%）、胸膜黏连（2.5%）在长病程组患儿中发病率更高。其中肺实变的大小可作为肺炎住院病程的预测指标，肺实变的程度和位置与肺炎的严重程度有关^[65]。中度至大量胸腔积液和双侧多叶浸润与重症肺炎相关性最强^[66]。肺部影像学结果随着时间推移而变化，具体取决于肺部感染的阶段和严重程度^[67]。因此，对入院考虑大叶性肺炎的患儿需积极完善肺部影像学检查，帮助临床医生评估肺部疾病严重程度，可以更迅速地识别病情可能加重的患儿，早期进行干预，促进患儿肺部感染恢复。

4.1.5 纤维支气管镜肺泡灌洗术

我院儿科针对大叶性肺炎患儿的治疗以抗感染为主，辅以对症支持治疗，对发生肺实变、存在气管内痰栓和塑型等肺部感染重的患儿联合纤维支气管镜进行支气管灌洗。本研究结果显示，行 BAL 在长病程组与短病程组患儿间存在差异（ $P<0.05$ ），且可作为大叶性肺炎患儿住院时长的保护性因素（ $P<0.001$ ， $OR=0.448$ ， $95\%CI(0.285, 0.703)$ ），即行 BAL 可缩短大叶性肺炎患儿住院时间。既往研究表明^[11, 12, 16, 68]，纤维支气管镜肺泡灌洗术直接到达肺部炎症部位进行冲洗，可清除局部痰栓、排出感染部位局部炎症因子如 IL-6、HMGB1、肿瘤坏死因子等，并可阻止局部中性粒细胞趋化、聚集、黏附，促进中性粒细胞凋亡，防止局部感染加重，并可进一步减轻全身炎症反应，降低 CRP、PCT 水平，结合本研究长短病程组患儿行 BAL 分别占比 56.6%、43.4%，显示行 BAL 可促进患儿肺部炎症消散吸收及减轻局部炎症反应，加快患儿症状缓解、减少后遗症及缩短住院时间。

4.2 大叶性肺炎患儿病原学特征分析

直到 20 世纪 90 年代, 细菌感染一直是肺炎的主要病因, 特别是肺炎球菌感染^[69, 70]。而 b 型流感嗜血杆菌疫苗和 PCV 的普及和 PCR 技术的广泛应用, 目前呼吸道病毒已被确定为 5 岁以下患者社区获得性肺炎最常见的病原体^[70]。多项全球性的多中心研究显示^[71, 72], 肺炎链球菌、肺炎支原体、偏肺病毒、鼻病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒 1、3 和 4 型以及流感病毒 A 和 B 与肺炎独立相关。中国不同地区的多项研究显示^[7, 73], 儿童大叶性肺炎病原以肺炎支原体为主, 其次为肺炎链球菌和腺病毒, 混合感染也在其中占一定比例, 其中肺炎支原体是大多数混合感染的主要病原体。提高大叶性肺炎患儿病原检出率, 可减少患儿的抗生素过度使用和抗菌药物耐药性的发生。2020 年初针对 COVID-19 的非 NPI 的引入使得呼吸道感染发生率呈明显下降趋势, 2021 年 NPI 的解除导致大多数呼吸道病原体卷土重来^[2]。石河子地区 NPI 自 2023 年上半年彻底解封, 2023 年秋季 MP 感染引起的呼吸道疾病再次被推向高潮^[74]。本研究结果显示, 非药物干预措施实施前、后及解除后大叶性肺炎患儿感染的主要病原体均为 MP, MRMP 检出率在 2023 至 2024 年上半年达到 54.7%, 目前我院收治的大叶性肺炎患儿仍以 MP 感染为主 (72.7%), 其次是病毒感染 (12.1%)、混合感染 (7.95%), 最后是细菌感染 (2.65%)。排名前三位的病毒分别为呼吸道合胞病毒 8 例、腺病毒 7 例、鼻病毒 6 例感染; 排名前三位的细菌分别为肺炎链球菌 3 例、流感嗜血杆菌 2 例、和链球菌 2 例。长病程组与短病程患儿混合感染比例分别为 14.4%和 6.1%, 差异具有统计学意义, 且混合感染可作为大叶性肺炎患儿住院时间 ≥ 10 天的独立危险因素, 提示病原体的检出率高及单一病原感染与患儿住院时间较短相关, 考虑这可能与病原检出率的提高使得临床医师精准使用抗生素, 降低抗生素使用时间和种类有关。

4.3 大环内酯耐药肺炎支原体所致大叶性肺炎患儿临床特点

收集患儿体液标本进行培养和药敏试验是诊断 MP 及 MRMP 的金标准^[17]。但由于培养法耗时、费力, 培养病原体时间长达 6 周, 目前临床诊疗过程中通常不采用培养法。聚合酶链式反应 (PCR) 因其高敏感性已被广泛应用于临床, 目前普遍采用呼吸道标本 23S rRNA 基因 PCR 扩增产物的直接测序法作为判定有无 MRMP 感染。在此次研究中我们纳入的人群均采用口咽拭子进行 PCR+二代测序检测患儿有无 MP 及 MRMP 感染。

4.3.1 MRMP 组患儿临床特征

MP 主要以飞沫的形式通过呼吸道在儿童中传播, 是儿童社区获得性肺炎的重要病

原体,每3至5年周期性爆发一次大流行^[75]。在中国,A2063G突变已成为MRMP的主要原因,检出率超过95%^[76],其次为A2064G。本研究结果显示我院过去一年MP所致的大叶性肺炎患儿中,大环内酯耐药肺炎支原体占54.7%。所有MP所致的大叶性肺炎患儿均有发热、咳嗽症状,且MRMP组患儿有更长的发热天数和咳嗽天数,差异具有统计学意义,两组间热峰差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与MP可以通过其免疫逃避机制逃避宿主免疫细胞的吞噬作用,促进病原体在体内存活时间延长并导致慢性感染有关^[77]。研究表明MRMP感染本身并不增加病原体对机体的毒力作用,但过度的免疫炎症反应或者MRMP感染治疗不及时可能导致治疗难度增加、临床症状和胸部影像学进行性加重,造成难治性肺炎支原体肺炎发生^[78],从而引起大叶性肺炎患儿住院时间延长。此外,MRMP结构域V23S rRNA的点突变导致MIC大幅增加^[79],治疗期间大环内酯类药物的疗效显著降低,未及时更换二线四环素类抗生素,从而导致MRMP患儿住院时间延长。目前并没有文献报道MP感染与性别有关,一项meta分析^[80]研究显示性别与肺炎支原体肺炎难治性无关。本研究结果显示MRMP组和MSMP组患儿性别差异无统计学意义;两组患儿在不同年龄段分布差异无统计学意义,学龄期及较大儿童为MP主要感染人群,占比77.6%,且MP感染有低龄化趋势,与之前研究结果一致^[81]。根据MRMP患儿的症状结合常见的实验室检查可早期预测MRMP患儿,及时更换二线治疗,减少不必要抗生素种类使用、缩短使用时间,从而缩短患儿病程及住院时间。

4.3.2 MRMP 组患儿实验室检查特点

MP通过将P1蛋白与纤毛结合在呼吸道上皮细胞中增殖,刺激气道粘膜中促炎细胞因子的产生,诱导细胞炎症反应和组织损伤,并最终导致宿主免疫功能的变化^[82]。一项荟萃分析和系统评价显示^[79],MRMP和MSMP感染之间的严重程度没有差异。本研究多因素Logistic回归分析LDH、WBC、PCT可作为预测MRMP的独立危险因素。本研究绘制WBC预测MRMP的最佳阈值为 $7.35 \times 10^9/L$,灵敏度57.0%,特异度75.8%,另有研究发现白细胞计数越高对识别MRMP的特异度越高,最佳阈值 $8.5 \times 10^9/L$ ^[83]。MP侵入人体后,产生自身抗原,引发免疫反应,形成免疫复合物,并引起肝脏和心肌损伤,肺部组织和肺外损伤组织释放LDH,LDH被认为是比CRP更敏感的免疫标志物^[84,85],LDH的最佳阈值为322U/L,灵敏度为60.5%,特异度为80.0%,LDH还可以取代炎症细胞因子如IL-18作为预测难治性肺炎支原体肺炎的有用指标^[86]。另有研究显示^[58],CRP、LDH、中粒细胞计数、血浆D-二聚体是难治性肺炎支原体肺炎的预测因素。结合本研究结果,与MSMP组患儿相比,MRMP组患儿有更高的WBC、NE、CRP、LDH、D-二聚体,提示MRMP组患儿发展为难治性肺炎支原体肺炎或者重症肺炎支原体肺炎的可能性更高。当机体存在全身性细菌感染、多器官功能衰竭综合征、系统炎症反应综合

征等情况时，血中的 PCT 浓度异常升高，其升高程度与感染的严重程度以及病程预后相关^[87]，另有研究表明 PCT 明显升高时提示机体细菌感染可能，本研究结果显示当 PCT 高于 0.21mg/dl 时可提示 MRMP 感染，其敏感度 62.0%，特异度 81.1%，提示 PCT 检测对 MP 及是否合并细菌感染的早期诊断有一定的指导意义。结合上述研究表明 WBC、LDH、D-二聚体可能对 MRMP 肺炎具有一定的早期预测价值，MRMP 患儿存在更激烈炎症反应，较高的 LDH、PCT、可预测发展为重症 MP 肺炎可能。

4.3.3 MRMP 患儿肺功能检查

研究表明^[88]，儿童早期肺炎与儿童晚期和成年早期的肺功能下降和哮喘风险增加有关，主要体现在增加患儿呼吸频率、降低潮气量^[89]。MP 进入人体呼吸道内与上皮细胞黏附，破坏上皮细胞的完整性，引起气道阻塞和重塑，造成肺部损伤和纤维化，进而可能引起患儿的通气功能下降。此外有研究表明 MP 可作为一种过敏原，引发哮喘发作^[90]。本研究共收集 80 例 MP 致大叶性肺炎患儿的肺功能检查结果，两组患儿 FEF25、FEF50、FEF75、FVC、FEV1 值均下降。两组患儿在 PEF75、FVC 下降水平方面差异存在统计学意义，但两组患儿 FVC 值均在 80%以上，提示 MP、尤其是 MRMP 感染可明显降低患儿通气功能，以小气道损害为主。其机制可能与 MRMP 感染呼吸道上皮引起慢性炎症反应、氧化应激、气道管壁增厚和纤维化、重塑有关。重症或反复复发性肺炎可导致肺功能显著下降。现有研究提示 COPD 的发生可能与儿童早期肺炎有关^[89]。通过早期肺功能评估联合耐药基因检测可指导临床决策，优化治疗方案。尤其对大环内酯耐药基因阳性的患儿及时调整治疗方案，能有效改善预后并降低并发症风险。综上所述预防早期下呼吸道疾病对于优化儿童期的肺功能和促进呼吸健康非常重要。

4.4 列线图模型

列线图模型是一种对疾病的发生和预后进行预测的工具，可以通过整合潜在危险因素对患者疾病进行早期诊断和对疾病的预后进行风险评估，即预测某临床事件发生的风险^[91]。列线图可帮助临床医生，尤其是基层医疗机构工作的医生，使用临床上简单易得的实验室指标快速计算出某种疾病发生的风险概率，从而尽早对患者进行个体化治疗^[92]。本研究显示 LDH、热峰、肺内并发症、混合感染为影响大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的独立危险因素，将其作为协变量构建列线图模型，从而将各个独立危险因素对大叶性肺炎患儿住院天数的风险概率可视化和量化。本研究列线图模型是基于一定范围内大叶性肺炎群体构建而成的，它是能否适用于所有的大叶性肺炎患儿，需要进一步对模型进行评估和验证。

绘制列线图模型的 ROC 曲线以评估模型的判别能力，即可将大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的患儿与住院天数 < 10 天的患儿加以区分的能力。本研究采用内部验证法将纳入人群按 7: 3 随机分为训练集组和验证集组分别绘制 ROC 曲线，训练集组最佳阈值为 0.284，AUC 为 0.915，特异度为 0.837，灵敏度为 0.872。测试集组最佳阈值为 0.167，AUC 为 0.898，特异度为 0.770，灵敏度为 0.907。两组 AUC 值均在 0.7 以上，值越大提示模型的判别能力越强^[93]，显示该列线图模型具有良好判别能力。列线图模型的校准曲线是评估模型预测准确性的重要工具^[93]，主要用于验证列线图模型的风险预测概率与实际观察概率之间的一致性，即列线图模型预测某个事件发生的概率是否与真实世界中观察到的概率相符？本研究采用 Bootstrap 法对纳入人群重复抽样 1000 次进行内部校正。图中红色线（model1）代表的校准曲线与对角线基本重合，表示预测概率与实际概率基本一致，显示该模型预测的准确性较高。对列线图预测模型中阳性事件发生的所有患儿进行干预，可出现临床获益患儿和未获得临床受益者，故需对该列线图模型的临床获益价值进行评估，可使用 DCA 进行评估。DCA 的纵轴为临床净受益值，横坐标为风险阈值概率。图中黑线（None）表示无干预时的临床净受益，浅灰色线（All）表示全部干预时的临床净受益。红色曲线（Model）离两条参考线的距离反应预测效能，距离越远表明临床净获益越大。研究结果显示，该列线图模型在 0.010-0.890 阈值范围内均呈现临床净获益 > 0 ，且始终优于无干预或全部干预策略，表明使用该模型预测大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天进行临床干预时绝大部分患儿可获得临床净收益，证实该列线图模型具有较好的临床应用价值，对临床工作具有指导意义。

4.5 不足与展望

我们的研究有几个局限性。首先，这是一项单中心研究，容易受到选择偏倚的影响，本研究所纳入的人群仅代表本地区一个医疗机构收治的大叶性肺炎患儿，以此构建的列线图模型需外部验证。其次，本研究为回顾性研究，病原体检测方法的选择和患儿的治疗方法是根据临床医生的判断和医疗水平决定的，没有绝对标准化标准，可能导致部分病原体未检出率高。最后在数据收集中对既往电子病历所记录信息的依赖性，这些信息可能没有包含到所有相关变量而造成数据缺失。未来可扩展至多中心前瞻性队列研究，结合宏基因组与宿主免疫组学深入解析耐药机制，以优化儿童肺炎诊断。

第 5 章 结论

1. LDH 升高、高热、病原体混合感染、发生肺内并发症是导致大叶性肺炎患儿住院天数 ≥ 10 天的独立危险因素，以此构建预测大叶性肺炎患儿住院时间 ≥ 10 天的列线图模型，具有良好的预测价值。

2. LDH >349 U/L，热峰 $>39.7^{\circ}\text{C}$ ，可作为预测大叶性肺炎患儿住院时间 ≥ 10 天的敏感指标。

3. 儿童大叶性肺炎以肺炎支原体感染为主；持续高热、长时间咳嗽、结合实验室检查白细胞、PCT、LDH、血浆 D-二聚体升高和肺功能下降对大环内酯耐药肺炎支原体有一定提示作用。

4. LDH >322 U/L，PCT >0.21 ng/mL，WBC $>7.35 \times 10^9$ /L，可作为预测 MRMP 感染的实验室检测指标。

第6章 综述 肺炎支原体致大叶性肺炎患儿治疗进展

摘要：肺炎支原体感染所致的大叶性肺炎在儿童社区获得性肺炎中的比例逐年增高。尽管肺炎支原体感染通常呈良性自限性病程，但大环内酯类耐药肺炎支原体的出现和部分患儿肺部的过度免疫炎症反应使得治疗变得复杂化，部分患儿出现严重的肺内或肺外并发症，造成患儿病程长、疗效差、甚至危及患儿生命。本文通过分析比较国内外相关文献，重点阐述儿童肺炎支原体致病机制、治疗及预防控制措施，为儿科临床工作者提供参考。

关键词：肺炎支原体；大叶性肺炎；儿童；治疗

Abstract: The proportion of lobar pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* (MP) in children with community-acquired pneumonia has been increasing year by year. Although MP infections typically follow a self-limiting and benign course, the emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MRMP) and excessive immune-inflammatory responses in the lungs have complicated the treatment for some children. This can lead to severe pulmonary or extrapulmonary complications, resulting in prolonged illness, poor treatment outcomes, and even life-threatening conditions. By consolidating contemporary research advancements worldwide, this paper comprehensively examines the etiopathogenesis, diagnostic and therapeutic protocols, along with prophylactic interventions for childhood lobar pneumonia induced by *Mycoplasma pneumoniae* infection, thereby facilitating evidence-informed clinical decision-making in pediatric care.

Keywords: *Mycoplasma Pneumoniae*; Lobar Pneumonia; Children; Treatment

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 是社区获得性肺炎的主要致病病原体之一，占 30-50%。MP 主要通过有症状的患者接触后以呼吸道飞沫形式传播。一项大样本单中心研究显示 MP 可引起任何年龄段的人群感染，>6 岁的儿童为主要的患病人群^[94]，并呈现低龄化趋势^[95]。MP 全年均可发病，其中以秋季和冬季为主^[80]，呈现地方性传播模式，每 3-5 年周期性流行一次。2019 年 COVID-19 流行期间非药物干预措施的实施使 MP 呼吸道感染由 8.61% 下降至 1.69%，当非药物干预措施放宽和停止实施后 MP 卷土重来^[96]。在过去 10 年中，大环内酯类药物肺炎支原体 (*macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae*, MRMP) 已在全球范围内出现，最普遍的地区是亚洲，患病率为 13.6%–100%^[97]。在日本和中国，一些流行年份的耐药率为 >90%^[79]。一些研究显示 MRMP 感染后影像学表现更严重和并发症更多^[79, 98]。MP 所致的肺炎在胸片上最常表现

为单侧或双侧肺实变和毛玻璃影。一项为期 10 年的回顾性研究表明^[99], MP 所致的以大叶性肺炎为影像学表现的社区获得性肺炎呈快速增加趋势, 与非大叶性肺炎表现的 MP 感染相比, 影像学表现为大叶性肺炎的患儿发热率更高 (90.2%)、胸腔积液发生率更高 (3.9%)、发热持续时间 (4.13 ± 4.28) 天和住院时间更长 (12.70 ± 4.54) 天, 且显示重症肺炎中 54.7% 表现为大叶性肺炎。给予 MP 所致大叶性肺炎患儿快速准确的诊断和适当的抗生素及其他辅助治疗措施有助于防止病情恶化。本综述对 MP 所致大叶性肺炎患儿的致病机制和药物及非药物治疗进行讨论。

6.1 MP 致病机制

MP 的致病性主要包括四个方面: 直接粘附性损伤、外毒素释放、炎症损伤和免疫逃避^[100]。MP 没有细胞壁, 以附着细胞器附着在呼吸道上皮的纤毛细胞上, 这个过程主要通过附着细胞器上的 P1、HMW1、HMW2、HMW3、P90、P40 和 P30 等蛋白介导^[101]。MP 侵入宿主细胞, 耗尽营养物质并释放社区呼吸窘迫综合征毒素 (CARDS 毒素)、过氧化氢和超氧自由基, 直接导致呼吸道上皮细胞损伤^[102]。CARDS 毒素引起纤毛停滞和细胞核碎裂, 并通过 TOLL 样受体 (TLR) 刺激巨噬细胞释放免疫调节因子、炎性细胞因子和趋化因子 (如 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β), 这些细胞因子作为人体免疫细胞的刺激物, 诱导中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞浸润聚集到细支气管和肺泡中, 最终导致炎症级联反应, 造成气道损伤^[103]。除此之外, MP 采取免疫逃避和调节宿主免疫反应的机制在宿主细胞内长时间存活^[104], MP 可产生与人体组织 (如肺、脑、红细胞膜、淋巴细胞、心肌细胞) 相似的黏附素, 当 MP 感染机体时, 在这些组织产生自身抗体, 形成免疫复合物, 增加自身免疫反应, 导致多系统免疫损伤, 最终形成慢性感染和全身多系统免疫损伤。同时研究表明 MP 可以感染肺泡巨噬细胞并在巨噬细胞内复制, 从而抑制受感染巨噬细胞的翻译以逃避巨噬细胞的先天免疫清除^[105]。MP 通过上述机制导致机体直接或间接损伤, 形成慢性感染状态。

6.2 临床表现

MP 引起的最常见的临床症状是发热 (99.2%)、咳嗽 (96.9%)^[106], 也可见喉咙痛、鼻炎, 偶尔有头痛、恶心和呕吐。除此之外, 肺炎支原体也与哮喘急性发作有关。一项十年的回顾性研究显示 25.6% 的儿童会出现与皮肤、消化、神经系统和心血管系统相关的并发症^[107], 如粘膜炎、肝炎、脑炎、溶血或多形性红斑。一项中国的研究显示 55.9% 的 MPP 患儿存在心肌损伤^[108]。Kammer 等人报道 24.7% 有神经系统症状和体征如热性

惊厥、癫痫和脑炎等^[109]。研究显示^[110]，MRMP 感染患儿的临床表现与大环内酯类药物敏感型（Macrolide sensitive *Mycoplasma pneumonia*, MSMP）患儿的临床表现相似。但 MRMP 感染患者因其有效的抗生素治疗延迟可导致发热时间延长，但耐药菌株与病情严重程度关系尚存在争议。

6.3 治疗

大多数儿童 MP 引起的呼吸道感染是轻度和自限性的，但仍有部分患者需要住院治疗。大环内酯类药物作为儿童肺炎支原体肺炎的一线治疗药物，在早期或者肺部炎症较轻的患儿中使用可促进临床症状消退。但临床上还可能遇到两种复杂的情况 MRMP 和难治性 MPP。研究显示肺炎支原体引起的肺部实变或胸腔积液发生率呈上升趋势，这可能与 MRMP 感染的流行有关^[99]。大环内酯类药物在临床症状较重或者大环内酯类耐药肺炎支原体感染的患儿中疗效存在不确定性，需考虑二线抗生素（如新型四环素类或氟喹诺酮类药物），但考虑这些药物在小年龄段存在不良反应，不宜作为首选抗生素。针对肺部炎症面积较大或出现肺内和肺外并发症的患儿，除使用抗生素治疗外可能需要其他辅助治疗手段如纤维支气管镜肺泡灌洗、糖皮质激素、或丙种球蛋白等。

6.3.1 抗生素

针对需要进行治疗的 MP 肺炎患儿，合理的使用抗生素是最有效的措施。由于 MP 缺乏细胞壁，对 β -内酰胺类和针对细胞壁的抗生素治疗无效。目前大环内酯类药物是针对 MP 引起的肺炎的一线治疗方案。大环内酯类抗生素结合 MP 核糖体的 50S 亚基 23SrRNA 的结构域 II 和/或 V 抑制蛋白质合成，也可通过产生细胞因子如白介素（IL）-8 起到抗菌和抗炎作用^[111]。常用的大环内酯类药物包括阿奇霉素、红霉素、克拉霉素和罗红霉素等。以阿奇霉素 3 天（10mg/kg/天，1 次/天，口服）和红霉素 14 天（25-50mg/kg/天，4-6 次/天，口服）为大环内酯类抗生素的首选治疗药物^[112]。自 2000 年代初日本首次报道 MRMP 以来，MRMP 在亚洲范围内广泛传播。中国部分地区 MRMP 感染率可达到 90%以上^[79]。MP 23SrRNA 的 V 结构域 2063（A2063G/C）、2064（A2064G/C）和 2617（C2617G/A）位置的突变是大环内酯类药物耐药产生的机制^[113]。一些研究表明接受阿奇霉素治疗 MRMP 患儿可能存在更长发热时间、住院时间及更重的影像学表现和肺外并发症，甚至可能产生难治性肺炎支原体肺炎（Refractory *mycoplasma pneumoniae pneumonia*, RMPP）^[110]。大环内酯类药物的延迟有效治疗可能使得患儿体内细胞因子如 IL-8、IL-10、IL-18、干扰素 γ （IFN- γ ）等介导的炎症反应增加，从而造成患儿抗菌治疗无效^[113]。如果大环内酯类治疗 72 小时后仍持续发热或未见临床改善，在排除其他感染

的可能原因后可选择二线抗生素四环素类和氟喹诺酮类药物治疗。

研究表明新型四环素类抗生素如多西环素、米诺环素和奥马环素对于大环内酯类药物治疗无效的患儿表现出良好的临床疗效，它们通过结合细菌核糖体 30S 小亚基和 50S 大亚基阻断蛋白质合成发挥抗菌作用^[113]。四环素类药可能引起牙釉质发育不良、牙齿着色及可逆性骨生长抑制，仅限用于 8 岁以上儿童。多西环素与其他四环素类药物相比与钙结合形成复合物的能力较低，目前没有引起儿童永久性牙齿变色的报道^[114]，临床上以多西环素 7-10 天（4mg/kg/d，2 次/天，口服）作为代替大环内酯类药物的首选治疗方案。动物实验表明氟喹诺酮类药物如左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星有引起幼年动物软骨损伤及人类肌腱断裂可能，因此不推荐用于 18 岁以下儿童^[112]。多项研究表明左氧氟沙星、莫西沙星治疗儿童 MP 感染引起的肺炎可使临床症状和影像学表现明显改善，且未观察到药物相关不良反应^[110, 115]。但目前尚无关于多西环素和氟喹诺酮类药物疗效性和不良反应的前瞻性研究，使得其在治疗儿童方面的选择有限。

6.3.2 糖皮质激素和免疫球蛋白

RMPP 是指患儿接受足量抗生素正规治疗 7 天及以上，仍持续发热和/或出现临床症状及肺部影像学表现进行性加重、或出现肺外并发症者。这类患儿肺部巨噬细胞过度活化和细胞因子、趋化因子（IL-8、IL-10）大量释放使得全身免疫反应更加激烈造成肺部损伤有关^[110]，常导致临床治疗更为复杂。多项研究报告肺炎患儿使用糖皮质激素联合抗生素治疗可降低患儿全身炎症反应，缩短儿童发热持续时间，改善咳嗽症状，促进肺部炎症吸收，缩短住院时间，降低炎症因子水平，调节机体免疫系统，从而达到增强疗效的目的^[116]。治疗方案从泼尼松龙（1mg/kg/天，3 次/天，口服）持续 3-5 天到甲泼尼龙（30mg/kg/天，1 次/天，静脉滴注）持续 3 天^[117]。多项研究表明重症肺炎患儿在病程 1 周内使用激素不良反应更小、疗效更好，且高剂量甲泼尼龙方案比低剂量方案更安全、更有效^[117, 118]。大多数 RMPP 患者在开始皮质醇治疗后 48 小时内可引起退热，但约 20% 的 RMPP 患儿在皮质醇治疗 3 天后仍高热不退^[110]。这种情况下可给予增加皮质醇激素的剂量也可更换静脉注射免疫球蛋白（IVIG）治疗。但不建议常规使用 IVIG 治疗 MRMP 肺炎，针对合并中枢神经系统损伤、免疫性溶血性贫血等免疫系统疾病、及免疫性血小板减少性紫癜的患儿考虑使用 IVIG 进行辅助治疗^[112]，IVIG 400mg/kg/天，连续 2 天^[110]。但目前针对激素和 IVIG 合适的应用时机、剂量和疗程仍需要大量临床案例进行总结。

6.3.3 纤维支气管镜肺泡灌洗

纤维支气管镜肺泡灌洗术是一项对肺部炎症进行精准定位、直接到达病灶位置、在

局部精准给药,科学灌洗的技术。进行支气管肺泡灌洗术前,必须确保患儿禁食足够长的时间以防止术中误吸和窒息。麻醉方法的选择至关重要。目前,麻醉方法主要有两种:局部麻醉和全身麻醉。在中国的大多数医院,全身麻醉是支气管镜检查的首选方法,Godfrey 等报道了支气管镜治疗使用静脉注射咪达唑仑进行镇静^[119]。不建议常规使用支气管镜检查来诊断和治疗 MP 肺炎。当 MPP 患儿怀疑合并气道内黏液栓形成,胸部影像学提示肺不张、气道阻塞、一侧或双侧肺叶实变时,应及早进行纤维支气管镜灌洗术,以减少并发症和后遗症的发生^[22],一般于病程 7~14 d 进行。怀疑肺栓塞的患儿慎用。

纤维支气管灌洗术能够使用生理盐水对患儿气道的炎性分泌物和痰栓进行冲洗,保持呼吸道通畅,改善患儿肺功能。灌洗液的量应保持在合理的范围内,通常为 0.5-1.0ml/kg。灌洗后应彻底吸出并收集灌洗液以供进一步分析。还可以在局部直接给药,增加病变部位的药物浓度,从而直接杀死致病菌,起到良好的治疗效果^[12, 13, 16]。乙酰半胱氨酸具有破坏痰液内糖蛋白二硫键的能力,抑制肺泡蛋白酶的活性,还可以抑制炎症因子的产生。用乙酰半胱氨酸混悬液进行灌洗可以减少肺部炎症反应并最大限度地减少粘膜刺激以预防感染^[119]。

6.3.4 其他治疗

MP 感染的患儿以咳嗽为主要症状,可给予小剂量的镇咳药和祛痰药以缓解咳嗽症状。部分患儿需给予面罩或鼻导管吸氧以缓解缺氧症状,以及给予支气管扩张剂以改善小气道痉挛。对于重症 MPP 患儿需关注肺栓塞发生的可能,当血清 D-二聚体水平升高,特别是 $>11.1\text{mg/L}$ (甚至 $>5.0\text{mg/L}$),有助于血栓形成的早期诊断^[120]。针对有发生肺栓塞高风险患儿,需给予抗凝治疗。

6.4 预防

MP 疫苗的研发和普及是有效的预防 MP 感染的主要途径,尤其针对低、中等收入国家。此外,营养不良是重症肺炎和死亡的主要危险因素。早期识别和治疗营养不良的肺炎儿童至关重要,包括母乳喂养 2-59 月龄儿童,补锌、补充维生素 C^[3]。改善家庭通风、使用更加清洁的烹饪燃料和减少接触二手烟烟雾是降低肺炎发病率和严重程度的重要干预措施^[23]。针对人员密集空间和环境可给予戴口罩、保持良好通风。

参考文献

- [1] Vaughn V M, Dickson R P, Horowitz J K, et al. Community-Acquired Pneumonia: A Review [J]. JAMA, 2024, 332(15): 1282-1295.
- [2] Meyer Sauter P M. Childhood community-acquired pneumonia [J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(3): 1129-1136.
- [3] le Roux D M, Zar H J. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease [J]. Pediatr Radiol, 2017, 47(11): 1392-1398.
- [4] Ambroggio L, Cotter J, Hall M, et al. Management of Pediatric Pneumonia: A Decade After the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America Guideline [J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(11): 1604-1611.
- [5] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学第 8 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1263.
- [6] Lee G E, Lorch S A, Sheffler-Collins S, et al. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications [J]. Pediatrics, 2010, 126(2): 204-213.
- [7] 陈玲, 胡荆江, 覃军. 儿童大叶性肺炎支气管肺泡灌洗液病原学与耐药性及其危险因素 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(05): 770-774.
- [8] 胡婵婵, 袁斌, 刘乃需, 等. 484 例儿童大叶性肺炎临床资料回顾性分析 [J]. 中国中医急症, 2024, 33(11): 1981-1984.
- [9] Shoham Y, Dagan R, Givon-Lavi N, et al. Community-acquired pneumonia in children: quantifying the burden on patients and their families including decrease in quality of life [J]. Pediatrics, 2005, 115(5): 1213-1219.
- [10] Yadav K K, Awasthi S. Childhood Pneumonia: What's Unchanged, and What's New? [J]. Indian J Pediatr, 2023, 90(7): 693-699.
- [11] 李姗姗, 章伟, 王彦梅, 等. 纤维支气管镜灌洗术治疗不同病程小儿大叶性肺炎疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(19): 3194-3196.
- [12] 张丽, 章伟, 袁博, 等. 纤支镜在儿科呼吸系统疾病中的临床应用价值分析 [J]. 农垦医学, 2020, 42(01): 8-12.
- [13] 张晗, 尚云晓. 纤维支气管镜对儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊断治疗价值 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(06): 504-507.
- [14] 谢心怡, 张阿敏, 郑文字, 等. 基于准确病原的儿童大叶性肺炎炎症特点 [J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(12): 52-57.
- [15] Liu Y N, Zhang Y F, Xu Q, et al. Infection and co-infection patterns of

- community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: a national surveillance study [J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(5): e330-e339.
- [16] 喻莹莹. 支气管肺泡灌洗术治疗儿童大叶性肺炎的疗效及影响病程的危险因素分析[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(03):5-9+15.
- [17] Kim K, Jung S, Kim M, et al. Global Trends in the Proportion of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(7): e2220949.
- [18] Wang Y S, Zhou Y L, Bai G N, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(9): 901-914.
- [19] 吴云, 李懿, 刘亚丽, 等. 肺炎支原体的感染治疗及对大环内酯类药物的耐药现状和机制 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2024, 44(08): 718-726.
- [20] 方峰. 新型冠状病毒大流行后儿童感染性疾病的变迁与思考 [J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(8): 703-705.
- [21] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 中国医药教育协会儿科专业委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2024 修订) [J]. *中华儿科杂志*, 2024, (10): 920-930.
- [22] 中华人民共和国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]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, (2): 79-85.
- [23] Marangu D, Zar H J. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2019, 32: 3-9.
- [24] Potpalle D, Gada S, Devaguru A, et al. Comparison of Short-Term Versus Long-Term Antibiotic Therapy Among Severe Cases of Pneumonia: A Prospective Observational Study Among Children [J]. *Cureus*, 2023, 15(2): e35298.
- [25] Lassi Z S, Imdad A, Bhutta Z A. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (6): CD008032.
- [26] Alamneh Y M, Adane F. Magnitude and Predictors of Pneumonia among Under-Five Children in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Environ Public Health*, 2020, 2020: 1606783.
- [27] Dang J, He L, Li C. Risk factors for neonatal VAP: A retrospective cohort study [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(23): 2473-2480.
- [28] 刘娜, 种琦, 董洪婧. 基于 CPIS 的用药指导对细菌感染所致老年重症肺炎患者用药时间及 DDDs 的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(13): 3187-3189.
- [29] 陈悦, 刘小煜. 血清 PCT、NLR、PLR 及 CPIS 评分对危重症患者呼吸机相关性肺炎诊断及短期预后的价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(13): 1935-1939.

- [30] Walter E J, Hanna-Jumma S, Carraretto M, et al. The pathophysiological basis and consequences of fever [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 200.
- [31] Hasday J D, Fairchild K D, Shanholtz C. The role of fever in the infected host [J]. *Microbes Infect*, 2000, 2(15): 1891-1904.
- [32] Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 [J]. *Thorax*, 2011, 66 Suppl 2: ii1- ii 23.
- [33] Jayashree M, Parameswaran N, Nallasamy K, et al. Approach to fever in children [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2024, 50: 100650.
- [34] Simon Junior H, Pedreira M C, Barbosa S M M, et al. Clinical management of fever in children in Brazil: practical recommendations from an expert panel [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2022, 20: eRW6045.
- [35] Zinserling V A, Swistunov V V, Botvinkin A D, et al. Lobar (croupous) pneumonia: old and new data [J]. *Infection*, 2022, 50(1): 235-242.
- [36] de Brito R C, Lucena-Silva N, Torres L C, et al. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia [J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1): 170.
- [37] Williams D J, Zhu Y, Grijalva C G, et al. Predicting Severe Pneumonia Outcomes in Children [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(4): e20161019.
- [38] Araya S, Lovera D, Zarate C, et al. Application of a Prognostic Scale to Estimate the Mortality of Children Hospitalized with Community-acquired Pneumonia [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(4): 369-373.
- [39] Wynn J L, Wong H R. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates [J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(2): 439-479.
- [40] 黄潇慧, 王新伟, 武洁. 中性粒细胞与淋巴细胞比率、血小板计数联合 D-二聚体对重症肺炎合并脓毒症患儿预后的预测价值 [J]. *首都医科大学学报*, 2024, 45(04): 721-726.
- [41] Henry B M, de Oliveira M H S, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(7): 1021-1028.
- [42] Florin T A, Ambroggio L, Brokamp C, et al. Biomarkers and Disease Severity in Children With Community-Acquired Pneumonia [J]. *Pediatrics*, 2020, 145(6) : e2020011452.
- [43] Benson V S, Hartl S, Barnes N, et al. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2022,

- 59(1) : 2004590.
- [44] Russell C D, Parajuli A, Gale H J, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Infect*, 2019, 78(5): 339-348.
- [45] Kurt A, Tosun M S, Altuntas N. Diagnostic accuracy of complete blood cell count and neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte, and platelet-to-lymphocyte ratios for neonatal infection [J]. *Asian Biomed (Res Rev News)*, 2022, 16(1): 43-52.
- [46] Elshazli R M, Toraih E A, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0238160.
- [47] Shi J, Zhuo Y, Wang T Q, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic biomarkers in COVID-19 and Non-COVID-19 sepsis patients: a comparative study [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 45.
- [48] Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(3): 235-243.
- [49] 田继萍, 吴明赴, 孟令玲. 呈大叶性肺炎改变的儿童肺炎支原体肺炎的影响因素及列线图预测模型构建与验证 [J]. *安徽医药*, 2024, 28(04): 718-722.
- [50] Ebell M H, Bentivegna M, Cai X, et al. Accuracy of Biomarkers for the Diagnosis of Adult Community-acquired Pneumonia: A Meta-analysis [J]. *Acad Emerg Med*, 2020, 27(3): 195-206.
- [51] Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 97-103.
- [52] Heer R S, Mandal A K J, Szawarski P, et al. Procalcitonin is a biomarker for disease severity rather than bacterial co-infection in COVID-19 [J]. *Eur J Emerg Med*, 2022, 29(4): 315.
- [53] Benet T, Picot V S, Awasthi S, et al. Severity of Pneumonia in Under 5-Year-Old Children from Developing Countries: A Multicenter, Prospective, Observational Study [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 97(1): 68-76.
- [54] Liu Q Z, Feng Z Q, Huang K W, et al. Diagnostic value of ultrasound for community-acquired pneumonia in children and its correlation with serum PCT level and PCIS [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(43): e39590.
- [55] Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients [J]. *Natl Sci Rev*, 2020, 7(6): 998-1002.
- [56] Chu H, Chan J F, Wang Y, et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With

- Implications for the Pathogenesis of COVID-19 [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1400-1409.
- [57] Xu Y, Wang N, Shen X, et al. Persistent lymphocyte reduction and interleukin-6 levels are independently associated with death in patients with COVID-19 [J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(7): 3719-3728.
- [58] Huang W, Xu X, Zhao W, et al. Refractory Mycoplasma Pneumonia in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Laboratory Features and Predictors [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 9227838.
- [59] 刘秀平, 王咏梅. 儿童重症腺病毒肺炎危险因素分析及乳酸脱氢酶在重症腺病毒肺炎中的诊断价值研究 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18(06): 68-72.
- [60] Wu M Y, Yao L, Wang Y, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 171.
- [61] 马娜, 金雨舟, 刘福菁, 等. 乳酸脱氢酶白蛋白比值对重症肺炎患者并发弥散性血管内凝血的预测价值 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(12): 845-851.
- [62] Li J, Zhou K, Duan H, et al. Value of D-dimer in predicting various clinical outcomes following community-acquired pneumonia: A network meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2022, 17(2): e0263215.
- [63] 朱文斌, 方俊梅. 儿童社区感染大叶性肺炎 120 例病原构成比及影像学特点分析 [J]. *中国中西医结合儿科学*, 2020, 12(02): 170-172.
- [64] Dean P, Florin T A. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7(4): 323-334.
- [65] Grafakou O, Moustaki M, Tsofia M, et al. Can chest X-ray predict pneumonia severity? [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 38(6): 465-469.
- [66] McClain L, Hall M, Shah S S, et al. Admission chest radiographs predict illness severity for children hospitalized with pneumonia [J]. *J Hosp Med*, 2014, 9(9): 559-564.
- [67] Li J, Yan R, Zhai Y, et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comprehensive review [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2021, 27(5): 621-632.
- [68] Xu X H, Fan H F, Shi T T, et al. Influence of the timing of bronchoscopic alveolar lavage on children with adenovirus pneumonia: a comparative study [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 363.
- [69] Wahl B, O'Brien K L, Greenbaum A, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15 [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(7): e744-e757.
- [70] Nascimento-Carvalho C M. Community-acquired pneumonia among children: the latest

- evidence for an updated management [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2020, 96 Suppl 1(Suppl 1): 29-38.
- [71] Benet T, Sanchez Picot V, Messaoudi M, et al. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(4): 604-612.
- [72] Pneumonia Etiology Research for Child Health Study G. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 757-779.
- [73] 张丽, 章伟, 袁博, 等. 儿童大叶性肺炎肺泡灌洗液病原学及临床研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(08): 607-611.
- [74] Meyer Sauter P M, Beeton M L, European Society of Clinical M, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions [J]. *Lancet Microbe*, 2024, 5(2): e100-e101.
- [75] 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.
- [76] Qu J, Chen S, Bao F, et al. Molecular characterization and analysis of *Mycoplasma pneumoniae* among patients of all ages with community-acquired pneumonia during an epidemic in China [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 83: 26-31.
- [77] Wang Z, Peng Y, Yang S, et al. Risk factors for complications of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized children in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 810.
- [78] Li P, Wang W, Zhang X, et al. Observational retrospective clinical study on clinical features of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Chinese pediatric cases [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 5632.
- [79] Chen Y C, Hsu W Y, Chang T H. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Pediatric Community-Acquired Pneumonia [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(7) : 1382-1391.
- [80] 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.
- [81] 刘凯, 付红敏, 陆权. 儿童肺炎支原体肺炎的流行病学新进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2024, (7) : 696-699.
- [82] Fan F, Lv J, Yang Q, et al. Clinical characteristics and serum inflammatory markers of community-acquired *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Clin Respir J*, 2023, 17(7): 607-617.

- [83] 陈佳怡, 张晗, 尚云晓. 肺炎支原体肺炎支气管肺泡灌洗液中 23S rRNA 耐药基因阳性患儿的临床及支气管镜下特点 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, (12): 897-902.
- [84] Jiang T T, Sun L, Wang T Y, et al. The clinical significance of macrolide resistance in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infection during COVID-19 pandemic [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13 : 1181402.
- [85] 王兰, 吴良霞. 儿童大环内酯类耐药肺炎支原体感染研究进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(05): 780-784.
- [86] Barker A F, O'Donnell A E, Flume P, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(9): 738-749.
- [87] 董西华, 阿布都外力·吐尼牙孜, 杜毅鑫. PCT 和 CRP 联合检测在细菌性肺炎和支原体肺炎鉴别诊断中的价值 [J]. 广东医学, 2014, 35(10): 1532-1534.
- [88] Collaro A J, Chang A B, Marchant J M, et al. Early Childhood Pneumonia Is Associated with Reduced Lung Function and Asthma in First Nations Australian Children and Young Adults [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24): 5727.
- [89] Gray D M, Turkovic L, Willemse L, et al. Lung Function in African Infants in the Drakenstein Child Health Study. Impact of Lower Respiratory Tract Illness [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(2): 212-220.
- [90] Ye Q, Mao J H, Shu Q, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(1): 90-97.
- [91] Xu W, Wen X, Yang H, et al. Clinical features and risk factors for development of post-infectious bronchiolitis obliterans in children [J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 759.
- [92] Shen F, Dong C, Zhang T, et al. Development of a Nomogram for Predicting Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 813614.
- [93] Teng Q L, Ju M, Liu Z Y, et al. Establishment of a nomogram model for the early diagnosis of childhood sepsis [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2022, 24(12): 1345-1350.
- [94] Miao Y, Li J, Huang L, et al. *Mycoplasma pneumoniae* detections in children with acute respiratory infection, 2010-2023: a large sample study in China [J]. *Ital J Pediatr*, 2025, 51(1): 11.
- [95] Zhang Y, Huang Y, Ai T, et al. Effect of COVID-19 on childhood *Mycoplasma pneumoniae* infection in Chengdu, China [J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 202.
- [96] Meyer Sauter P M, Chalker V J, Berger C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* beyond the COVID-19 pandemic: where is it? [J]. *Lancet Microbe*, 2022, 3(12): e897.

- [97] Pereyre S, Goret J, Bebear C. *Mycoplasma pneumoniae*: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 974.
- [98] Zhou Y, Zhang Y, Sheng Y, et al. More Complications Occur in Macrolide-Resistant than in Macrolide-Sensitive *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(2): 1034-1038.
- [99] Gao J, Yue B, Li H, et al. Epidemiology and clinical features of segmental/lobar pattern *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A ten-year retrospective clinical study [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(6): 2337-2344.
- [100] Song Z, Jia G, Luo G, et al. Global research trends of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a bibliometric analysis [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1306234.
- [101] Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections [J]. *Indian J Med Res*, 2018, 147(1): 23-31.
- [102] Hu J, Ye Y, Chen X, et al. Insight into the Pathogenic Mechanism of *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *Curr Microbiol*, 2022, 80(1): 14.
- [103] Naghib M, Hatam-Jahromi M, Niktab M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and toll-like receptors: A mutual avenue [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018, 46(5): 508-513.
- [104] Kumar S, Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*: Among the smallest bacterial pathogens with great clinical significance in children [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2023, 46: 100480.
- [105] Gao L, Zhang K, Zhang Y, et al. Strategies of *Mycoplasma ovipneumoniae* to evade immune clearance by alveolar macrophages [J]. *bioRxiv*, 2021, 6: 2386636.
- [106] Ma Y J, Wang S M, Cho Y H, et al. Clinical and epidemiological characteristics in children with community-acquired mycoplasma pneumonia in Taiwan: A nationwide surveillance [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(6): 632-638.
- [107] Gordon O, Oster Y, Michael-Gayego A, et al. The Clinical Presentation of Pediatric *Mycoplasma pneumoniae* Infections-A Single Center Cohort [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(7): 698-705.
- [108] Fan Q, Meng J, Li P, et al. Pathogenesis and association of *Mycoplasma pneumoniae* infection with cardiac and hepatic damage [J]. *Microbiol Immunol*, 2015, 59(7): 375-380.
- [109] 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.
- [110] Tsai T A, Tsai C K, Kuo K C, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 557-565.
- [111] Morozumi M, Ubukata K, Takahashi T. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*:

- characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia [J]. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2010, 16(2): 78-86.
- [112] Gao L, Sun Y. Laboratory diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children: a review [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2386636.
- [113] 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.
- [114] Stultz J S, Eiland L S. Doxycycline and Tooth Discoloration in Children: Changing of Recommendations Based on Evidence of Safety [J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(11): 1162-1166.
- [115] He Y S, Yang M, Liu G, et al. Safety study of moxifloxacin in children with severe refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2023, 58(7): 2017-2024.
- [116] Qiu J L, Huang L, Shao M Y, et al. Efficacy and safety of azithromycin combined with glucocorticoid on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(22): e20121.
- [117] Kim H S, Sol I S, Li D, et al. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumonia in children: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 251.
- [118] Liu J, He R, Zhang X, et al. Clinical features and "early" corticosteroid treatment outcome of pediatric mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1135228.
- [119] Li P L, Fu H M, Liu K, et al. Effect of bronchofiberscopic lavage with acetylcysteine instillation on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a retrospective clinical observation [J]. *Ital J Pediatr*, 2025, 51(1): 62.
- [120] 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.

致谢

时光荏苒，转眼间我的研究生生活即将画上句号。在这段充满挑战与收获的旅程中，我得到了许多人的帮助与支持。在此，我怀着无比感激的心情，向所有在我毕业论文写作过程中给予我帮助的人致以最诚挚的谢意。

首先，我要衷心感谢我的导师谷强主任。从论文的选题、框架的构建到最终的修改与完善，您始终以严谨的学术态度和耐心的指导陪伴我前行。您的悉心点拨让我在论文的写作过程中不断进步。没有您的帮助，我无法顺利完成这篇论文。其次，我要感谢在临床工作中教导我的各位老师，在将近3年的临床工作中，您们不仅传授了我丰富的专业知识，还培养了我独立思考与解决问题的能力。这些宝贵的财富将伴随我走向未来的每一步。同时，我要感谢我的同学和朋友们。在论文写作的过程中，你们给予了我许多宝贵的建议和鼓励。与你们的讨论与交流让我受益匪浅，也让我在枯燥的写作过程中感受到温暖与力量。

毕业论文的完成不仅是我学术生涯的一个里程碑，更是我人生中一段难忘的经历。在此，我再次向所有帮助过我的人表示衷心的感谢！未来的路还很长，我将带着这份感恩之心继续前行。

作者简介

周妮，女性，生于 1997 年 01 月，籍贯河南开封。2021 年毕业于郑州大学临床医学专业，获医学学士学位。2022 年 10 月起在石河子大学医学院攻读儿科学专业硕士学位，并于石河子大学医学院第一附属医院参加儿科医师规范化培训。

文章情况：

- 1、儿童大叶性肺炎病程的危险因素及风险预测，中国现代医生，已录用。

石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表

研究生姓名	周妮	学制	3 年制
专业	儿科	研究方向	儿童呼吸系统疾病
学术评语： 论文选题具有一定理论价值和现实意义，研究内容较为充实。论文内容体现该生对相关领域的研究现状进行了较为全面的梳理，研究方法合理，数据分析较为充分。论文结构清晰，论证过程基本符合逻辑，实验设计严谨，分析深入，结论具有一定参考价值。论文文字表达流畅，结论具有说服力。论文成果已达到硕士学位论文的学术水平。			
指导教师签字：谷强 2025 年 5 月 22 日			