

急性肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中乳酸水平及意义^{*}赵青,许银辉[△],贾建伟

复旦大学附属中山医院青浦分院/上海市青浦区中心医院儿科,上海 201700

摘要:目的 探讨支气管肺泡灌洗液(BALF)中糖酵解产物(乳酸)水平与急性肺炎支原体肺炎(MPP)患儿病情及预后的关系。方法 选择2022年1月至2023年2月在该院确诊为急性MPP并需要进行支气管镜检查或治疗的51例患儿作为MPP组,选择11例支气管异物患儿作为对照组。根据MPP患儿对治疗的反应,将研究组分为非难治性肺炎支原体肺炎(非RMPP)组和RMPP组。检测并比较各组患儿BALF中乳酸水平,收集各组患儿其他临床资料并比较。采用多因素Logistic回归分析RMPP发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估BALF中乳酸水平及其他指标对RMPP发生的预测价值。结果 与对照组相比,MPP组BALF中乳酸水平、中性粒细胞百分比、C反应蛋白(CRP)水平、D-二聚体水平、乳酸脱氢酶(LDH)水平均明显升高($P<0.05$)。与非RMPP组相比,RMPP组患儿年龄、发烧持续时间、BALF中乳酸水平、BALF的MP负荷、中性粒细胞百分比、CRP水平、D-二聚体水平、LDH水平均明显增加($P<0.05$),单核细胞百分比、单核细胞计数均明显降低($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示BALF中乳酸水平 >0.65 mmol/L和发热持续时间 >5.20 d是RMPP发生的危险因素($P<0.05$)。BALF中乳酸水平预测RMPP发生的曲线下面积(AUC)为0.83(95%CI:0.76~0.91),最佳截断值为0.645 mmol/L;发烧持续时间预测RMPP发生的AUC为0.83(95%CI:0.73~0.93),最佳截断值为5.20 d;BALF中乳酸水平、发烧持续时间联合预测RMPP发生的AUC为0.91(95%CI:0.84~0.97)。结论 急性MPP患儿的BALF中乳酸水平升高,特别是在RMPP患儿中升高更明显,BALF中的乳酸可能是区分RMPP和非RMPP的生物标志物之一,将BALF中的乳酸水平与发烧持续时间结合使用可提高对RMPP发生的预测价值。

关键词:支气管肺泡灌洗液; 乳酸; 肺炎支原体肺炎; C反应蛋白; D-二聚体

中图分类号:R446.19;R725.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)19-2824-06

Lactic acid level and significance in bronchoalveolar lavage fluid of children
with acute Mycoplasma pneumoniae pneumonia^{*}

ZHAO Qing, XU Yinhui[△], JIA Jianwei

Department of Pediatrics, Qingpu Branch Hospital of Affiliated Zhongshan Hospital,
Fudan University/Qingpu District Central Hospital, Shanghai 201700, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the glycolytic products (lactic acid) level in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) with the disease condition and prognosis in children patients with acute Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods** A total of 51 children patients with definitely diagnosed acute MPP requiring the bronchoscopic examination or treatment in this hospital from January 2022 to February 2023 were selected as the MPP group, and 11 children patients with bronchial foreign bodies served as the control group. According to the response to treatment, the study group was divided into the non-refractory MPP (non-RMPP) group and RMPP group. The lactic acid level in BALF was detected and compared among these groups. The other clinical data of each group were collected for conducting the comparison. The multivariate Logistic regression was adopted to analyze the influencing factors of RMPP occurrence. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of lactic acid level and other indicators in BALF for the RMPP occurrence. **Results** Compared with the control group, lactic acid level in BALF, neutrophil percentage, C-reactive protein (CRP) level, D-dimer level, and lactate dehydrogenase (LDH) level in the MPP group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the non-RMPP group, the age, fever duration, lactate acid level in BALF, MP load in BALF, neutrophil percentage, CRP level, D-dimer level and LDH level in the RMPP group were significantly increased ($P<0.05$), while the percentage

^{*} 基金项目:上海市卫生健康委员会科研项目(2021159SA)。

作者简介:赵青,男,主治医师,主要从事儿内科疾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: shanghai21626@163.com。

and count of mononuclear cell were significantly decreased ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that lactic acid level in BALF > 0.65 mmol/L and fever duration > 5.20 d were the risk factors for the RMPP occurrence ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of lactic acid level in BALF for predicting RMPP occurrence was 0.83 (95%CI: 0.76—0.91), with an optimal cut-off value of 0.645 mmol/L. AUC of fever duration for predicting the RMPP occurrence was 0.83 (95%CI: 0.73—0.93), with an optimal cut-off value of 5.20 d. AUC of fever duration combining lactic acid level in BALF for predicting RMPP occurrence was 0.91 (95%CI: 0.84—0.97). **Conclusion** The lactic acid level in BALF in the children patients with acute MPP is increased, especially which in children patients with RMPP is more significant. Lactic acid in BALF may be one of the biomarkers for distinguishing RMPP from non-RMPP, and the combination of lactic acid level in BALF with fever duration could increase the predictive value to RMPP occurrence.

Key words: bronchoalveolar lavage fluid; lactic acid; Mycoplasma pneumonia pneumonia; C-reactive protein; D-dimer

肺炎支原体(MP)感染常见于学龄前和学龄儿童。肺炎支原体肺炎(MPP)约占社区获得性肺炎病例的 40%^[1]。MP 通过对肺泡上皮细胞的毒性作用直接导致疾病,并诱发呼吸道的病理变化^[2]。此外,难治性 MPP(RMPP)可诱导闭塞性细支气管炎,从而导致肺功能的长期损害^[3]。以往的研究报告称, RMPP 患者的血液中会释放大量细胞因子,这些细胞因子在免疫炎症反应中发挥着重要作用^[4]。微生物感染会引发免疫细胞的过度激活,在短时间内释放大量的细胞因子,最终形成细胞因子风暴^[5]。乳酸作为糖酵解的终产物,最近研究证实了活化的免疫细胞需要通过乳酸来支持它们的功能,并促进炎症反应和免疫失调^[6]。然而,以前的研究主要集中在血清中的乳酸^[7]。支气管肺泡灌洗液(BALF)的生化及细胞学变化可以直接反映肺的病理、生理状态。与血清标志物相比, BALF 生物标志物的变化具有更高的特异性和敏感性,可以更早、更准确地反映肺部疾病的进展^[8]。然而,目前关于急性 MPP 患儿 BALF 中乳酸水平的研究相对较少, RMPP 与 BALF 中乳酸水平之间的关系尚不清楚。本研究旨在探讨 BALF 中乳酸水平与急性 MPP 患儿临床特征及疾病转归的关系,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1 月至 2023 年 2 月在本院确诊为急性 MPP 并需要进行支气管镜检查或治疗的 51 例患儿作为 MPP 组,另选择同期支气管异物患儿 11 例作为对照组。本研究经本院医学伦理委员会批准(2020003),且监护人知情同意。

诊断标准^[9]: MPP 主要通过临床和影像学表现进行诊断,主要表现为发热、咳嗽,可伴有头痛、流鼻涕、咽痛、耳痛。肺部可听到呼吸音减弱和潮湿或干燥的啰音。胸部 X 线片显示肺部病变, CT 检查提示肺炎。早期影像学检查结果可见支气管血管周围纹理增厚、增多,支气管壁增厚。随着疾病的进展可见磨玻璃影、斑片状浸润影、肺段或肺叶实变等,并可能合并胸腔积液。此外,还需符合以下一项或两项

标准,即(1)单份血清 MP 抗体效价 $\geq 1:160$ (颗粒凝集法);(2)聚合酶链反应阳性。如果确诊为 MPP 的患儿接受大环内酯类抗菌药物治疗 7 d 或更长时间,体温持续升高,临床症状和影像学表现加重,出现肺外并发症,则诊断为 RMPP。被诊断为 MPP 但不符合 RMPP 诊断标准的患儿将被诊断为非 RMPP。

MPP 组纳入标准: (1)符合 MPP 的诊断标准;(2)年龄为 1 个月至 14 岁(含 14 岁);(3)符合支气管镜检查指征,即肺部实变或原因不明需要治疗,符合相关指南^[10]。

对照组纳入标准: (1)小儿气管支气管异物的诊断和治疗符合《中国儿童气管支气管异物诊断和治疗专家共识》^[11]标准中有异物吸入的临床表现,并通过影像学检查证实;(2)灌洗时间在发病 1 周内,排除合并感染。

排除标准: (1)临床资料不全;(2)患儿存在免疫缺陷,入院前 3 个月使用过免疫调节剂(如皮质类固醇、环磷酰胺等);(3)患有支气管肺发育不良、先天性心脏病等基础心肺疾病;(4)合并结核感染或其他混合病原体感染,具有感染的临床相关表现。

1.2 方法

1.2.1 收集资料 收集入选患儿的临床数据,如年龄、性别、身高、体质量、体质量指数(BMI)、发烧持续时间、MP 抗体、BALF 中 MP 负荷(500 copy/mL 以下为阴性)、中性粒细胞百分比、单核细胞百分比、单核细胞计数、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、D-二聚体等资料。

1.2.2 肺炎治疗方案 所有 MPP 患儿均按照《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》^[9]进行治疗。阿奇霉素为首选, 10 mg/(kg·d),每日 1 次,疗程约 7 d。间隔 3~4 d 后,如果疾病需要开始第 2 个疗程,根据病情及家属意见,采用多西环素、左氧氟沙星、莫西沙星等治疗方案。其他治疗方法包括支气管镜介入治疗、糖皮质激素治疗、静脉注射免疫球蛋白 G 治疗和抗凝治疗。根据 MPP 患儿对治疗的反应和疾病的发展,将患儿分为非 RMPP 组和 RMPP 组。

1.2.3 BALF 中乳酸的检测 根据《中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018 年版)》进行支气管镜检查并收集 BALF。使用乳酸检测试剂盒(比色法,美国 E-
ton Bioscience 公司)检测 BALF 中乳酸水平。操作过程严格按照试剂说明书进行。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 26.0 软件对所得数据进行分析。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,两组间比较采用秩和检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 BALF 中乳酸水平及其他指标对 RMPP 发生的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析 RMPP 发生的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MPP 组和对照组临床资料比较 MPP 组和对照组性别、年龄、身高、体质量、BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比,MPP 组中性粒细胞百分比及 CRP、D-二聚体、LDH、BALF 中乳酸水平均明显增加($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 非 RMPP 组和 RMPP 组的临床资料比较 在 MPP 组中,20 例诊断为 RMPP,纳入 RMPP 组,其余患者纳入非 RMPP 组。与非 RMPP 组相比,RMPP 组患儿年龄、发烧持续时间、BALF 中乳酸水平、BALF 的 MP 负荷、中性粒细胞百分比、CRP 水平、D-二聚体水平、LDH 水平均明显升高($P < 0.05$),单核细胞百分比、单核细胞计数均明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 MPP 组和对照组临床资料比较[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	BMI(kg/m ²)
MPP 组	51	22/29	6.20±2.89	117.67±22.64	23(16,28)	15.90(14.31,17.67)
对照组	11	4/7	6.56±2.20	118.91±20.78	22(15,27)	16.41(14.89,18.05)
χ^2 或 t 或 Z		0.17	−0.47	0.72	0.30	1.06
<i>P</i>		0.680	0.853	0.644	0.761	0.479

组别	<i>n</i>	BALF 中乳酸(mmol/L)	中性粒细胞百分比(%)	CRP(mg/L)	D-二聚体(μ g/mL)	LDH(U/L)
MPP 组	51	0.62(0.25,1.70)	69.22(58.21,77.78)	20.40(10.20,69.30)	1.73(0.92,4.01)	373(265,509)
对照组	11	0.19(0.13,0.28)	38.51(37.30,56.43)	0.36(0.20,3.69)	0.61(0.41,0.63)	286(234,303)
χ^2 或 t 或 Z		3.27	3.71	3.75	3.86	2.15
<i>P</i>		<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	0.032

表 2 非 RMPP 组和 RMPP 组的临床资料比较[$M(Q_1, Q_3)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	发烧持续时间(d)	BALF 中乳酸(mmol/L)	年龄(岁)	BALF 的 MP 负荷(copy/mL)	中性粒细胞百分比(%)
RMPP 组	20	8.00(5.25,10.75)	1.67(1.17,2.31)	7.01±1.44	10 ⁷ (10 ⁶ ,10 ⁷)	81.22(72.12,87.23)
非 RMPP 组	31	4.50(0.00,10.00)	0.32(0.22,0.49)	5.35±1.96	10 ⁵ (10 ⁴ ,10 ⁶)	63.51(48.87,69.56)
<i>Z</i>		4.20	6.75	2.78	5.81	4.47
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	D-二聚体(μ g/mL)	LDH(U/L)	单核细胞百分比(%)	单核细胞计数($\times 10^9$ /L)
RMPP 组	20	96.33(19.36,133.27)	4.35(2.35,7.40)	562(439,1 036)	3.65(2.40,5.58)	0.34(0.20,0.52)
非 RMPP 组	31	15.31(5.01,23.12)	1.23(0.85,1.67)	293(231,373)	5.20(3.72,7.00)	0.52(0.34,0.63)
<i>Z</i>		3.78	4.32	4.91	2.23	2.37
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.025	0.018

2.3 多因素 Logistic 回归分析 RMPP 发生的影响因素 以是否发生 RMPP(发生=1,未发生=0)为因变量,以发烧持续时间(> 5.20 d=1, ≤ 5.20 d=0)、BALF 中乳酸水平(> 0.65 mmol/L=1, ≤ 0.65 mmol/L=0)、BALF 的 MP 负荷($> 10^6$ copy/mL=1, $\leq 10^6$ copy/mL=0)、年龄(> 5.90 岁=1, ≤ 5.90

岁=0)、中性粒细胞百分比($> 72.5\% = 1, \leq 72.5\% = 0$)、单核细胞百分比($< 4.30\% = 1, \geq 4.30\% = 0$)、单核细胞计数($> 0.43 \times 10^9$ /L=1, $\leq 0.43 \times 10^9$ /L=0)、CRP(> 37.50 mg/L=1, ≤ 37.50 mg/L=0)、LDH(> 375 U/L=1, ≤ 375 U/L=0)、D-二聚体(> 36.50 μ g/mL=1, ≤ 36.50 μ g/mL=0)为

自变量(以上自变量均是以所有患者各指标的中位数进行分层),进行多因素 Logistic 回归分析。通过逐步回归筛选、剔除变量,最终纳入发烧持续时间、

BALF 中乳酸水平进行分析。结果显示,BALF 中乳酸水平 >0.65 mmol/L 和发热持续时间 >5.20 d 是 RMPP 发生的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 RMPP 发生的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
发烧持续时间	0.359	0.171	4.398	0.036	1.432	1.266~1.645
BALF 中乳酸水平	0.999	0.415	5.802	0.016	2.716	1.507~3.882
常数项	-7.267	3.282	4.903	0.027	0.001	—

注:—表示无数据。

2.4 ROC 曲线分析 BALF 中乳酸水平、发烧持续时间单项及联合对 RMPP 发生的预测价值 以非 RMPP 为对照,绘制 ROC 曲线。BALF 中乳酸水平预测 RMPP 发生的曲线下面积(AUC)为 0.83(95%CI: 0.76~0.91),最佳截断值为 0.645 mmol/L,灵敏度为 86%,特异度为 56%;发烧持续时间预测 RMPP 发生的 AUC 为 0.83(95%CI: 0.73~0.93),最佳截断值为 5.20 d,灵敏度为 80%,特异度为 100%;BALF 中乳酸水平、发烧持续时间联合预测 RMPP 发生的 AUC 为 0.91(95%CI: 0.84~0.97, $P<0.001$),灵敏度为 83%,特异度为 92%。见图 1。

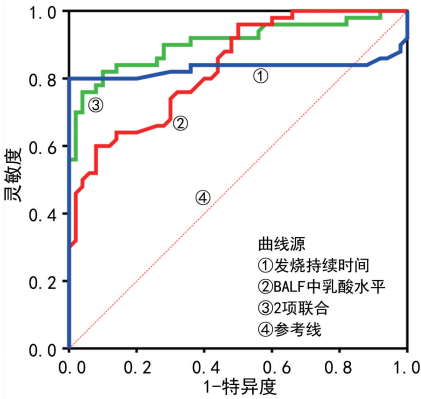


图 1 BALF 中乳酸水平、发烧持续时间单项及联合预测 RMPP 发生的 ROC 曲线

3 讨论

近年来,RMPP 的发病率不断增加,且治疗困难。目前的研究普遍认为过度的炎症反应在 RMPP 的发病机制中起着关键作用^[12]。炎症反应涉及几种细胞类型的激活,以对抗由缺氧、细菌、病毒感染引起的损伤,并维持组织的稳态。对炎症反应有促进作用的细胞,如 M1 型巨噬细胞、Th1 细胞、Th17 细胞或活化的小胶质细胞,为了满足其高能量和生物合成需求,通过糖酵解迅速获取能量以刺激炎症产生^[13]。此外,糖酵解环境下积累的乳酸代谢物已被证明通过改变细胞内信号通路、重塑表观遗传景观、控制转录后和翻译后改变等来增强炎症反应^[14]。免疫细胞的糖酵解代谢可用于靶向炎症相关疾病,如肺炎^[15]。本研究通过测定 MMP 组和对照组 BALF 中的乳酸水平,发

现 MPP 患儿的乳酸水平显著高于对照组,并且 RMPP 组 BALF 中乳酸水平显著高于非 RMPP 组。本研究结果扩展了先前的发现^[16],先前的研究测量了 88 例 MPP 患儿和 26 例异物吸入患儿的血清乳酸水平,并发现 MPP 患儿的血清乳酸水平与异物吸入患儿无明显差异。因此,本研究结果提示 BALF 中乳酸水平更能反映 MPP 患儿病情。

乳酸是炎症微环境的主要成分,可以迅速为 M1 型巨噬细胞、Th1 细胞、Th17 细胞以及活化的小胶质细胞提供能量产生炎症。乳酸在组织微环境中的积累是炎症性疾病的特征,如类风湿关节炎、滑膜炎^[17]。乳酸还增加 CD4⁺T 细胞向 IL-17⁺ 部分的转化,同时降低 CD8⁺T 细胞的细胞溶解活性。这些过程可能导致炎症部位产生自身抗体,如类风湿关节炎、滑膜炎、多发性硬化和其他自身免疫性疾病^[18]。越来越多的证据表明,乳酸在各种生物和病理过程中起着至关重要的调节作用。缺氧、炎症、病毒感染和肿瘤促进乳酸的产生,然后乳酸激活 G 蛋白偶联受体 81 (GPR81)或通过单羧酸转运蛋白穿梭于细胞膜,以执行其复杂的功能^[19]。现有的研究强调了乳酸在调节树突细胞、单核细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞、T 细胞、肿瘤细胞、成纤维细胞、巨噬细胞极化以及 Th1、Th17、MDSCs、Tregs 细胞分化中的功能,当受到有害刺激时,这些细胞都在维持宿主的免疫稳态中起作用^[20]。本研究进一步做多因素 Logistic 回归分析,发现 BALF 中乳酸水平升高是 RMPP 发生的危险因素。

在本研究中,与非 RMPP 组比较,RMPP 组的年龄、发烧持续时间、BALF 的 MP 负荷、中性粒细胞百分比、CRP 水平、D-二聚体水平、LDH 水平均明显升高,单核细胞百分比、单核细胞计数均明显降低。HUANG 等^[21]进行的系统综述和荟萃分析显示,CRP 水平、LDH 水平、中性粒细胞百分比升高和肺实变是 RMPP 的预测因素。SHEN 等^[22]基于 CRP、LDH 和 D-二聚体开发了一个 RMPP 预测模型,该模型可以用 nomogram 图可视化和精确量化患 RMPP 的风险,早期识别 RMPP。血浆 D-二聚体是交联纤维

蛋白的降解产物,也是纤维蛋白溶解系统的特异性标志物,是监测炎症和严重感染的指标之一^[23]。MPP 患儿血浆 D-二聚体水平升高可能与 MPP 患儿炎症细胞释放各种炎症介质导致的血管内皮细胞损伤有关^[24]。因此,血清 D-二聚体水平升高可能可作为 RMPP 和并发症(胸腔积液和肝损伤)发生的早期预测指标。本研究发现 RMPP 患儿的平均年龄高于非 RMPP 患儿,这与以前的报告一致^[2]。年龄较大的患儿免疫系统相对更成熟,可能更容易产生过度的免疫反应。然而,也有不同的研究结果。ZHAN 等^[25]分析了 RMPP 患儿的临床资料,发现 RMPP 组与一般 MPP 组在年龄上无明显差异,在发热持续时间、CRP 水平、红细胞沉降率、LDH 水平、血小板计数、白细胞计数、D-二聚体水平以及肺内和肺外并发症方面有明显差异。其他研究也发现,发热持续时间与 RMPP 的发生之间存在明显的相关性^[26],这与本研究的结果一致。

根据多因素 Logistic 回归分析结果,本研究进一步通过 ROC 曲线分析 BALF 中乳酸水平、发烧持续时间及 2 项联合对 RMPP 发生的预测价值。结果显示 2 项联合对 RMPP 的预测价值明显大于 BALF 中乳酸水平、发烧持续发生时间单项预测价值,表明 BALF 中乳酸水平联合发烧持续时间对预测 RMPP 发生具有较高的准确性。BALF 中乳酸水平是局部炎症指标,具有较好的灵敏度和特异度,预测 RMPP 更稳定。研究表明,过度的免疫反应与 RMPP 的形成有关,而乳酸与免疫反应有关。HUE 等^[27]在一项动物实验中发现,患侧 BALF 中的炎症细胞因子水平明显高于健侧。这些结果表明,乳酸可能是预测 RMPP 的生物标志物之一。在临床应用中,应将 BALF 中乳酸水平与发烧持续时间结合使用。本研究也有一些局限性。由于伦理要求,BALF 不容易获得,在本研究中选择同期有支气管异物的患儿作为对照组,对照组患儿数量少,且本研究是一项单中心研究,本研究的结论需要更多高质量的研究进行后续验证。

综上所述,本研究在急性 MPP 患儿的 BALF 中观察到乳酸水平升高,特别是在 RMPP 患儿中升高更显著,表明 BALF 中乳酸水平具有区分 RMPP 和非 RMPP 的潜力,将 BALF 中乳酸水平与发烧持续时间联合使用可提高对 RMPP 发生的预测价值,但本研究样本量较小,还需进一步研究进行验证。

参考文献

[1] CHEE E, HUANG K, HAGGIE S, et al. Systematic review of clinical practice guidelines on the management of community acquired pneumonia in children[J]. Paediatr Respir Rev, 2022, 42: 59-68.

[2] CHOI Y J, CHUNG E H, LEE E, et al. Clinical characteristics of Macrolide-Refractory mycoplasma pneumoniae

pneumonia in Korean children: a multicenter retrospective study[J]. J Clin Med, 2022, 11(2): 306.

[3] TONG L, HUANG S M, ZHENG C, et al. Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: early recognition and management[J]. J Clin Med, 2022, 11(10): 2824.

[4] RHIM J W, KANG J H, LEE K Y. Etiological and pathophysiological enigmas of severe coronavirus disease 2019, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease[J]. Clin Exp Pediatr, 2022, 65(4): 153-166.

[5] ZHANG H, YANG J J, ZHAO W Q, et al. Clinical features and risk factors of plastic bronchitis caused by refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a practical nomogram prediction model[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(3): 1239-1249.

[6] YE L, JIANG Y, ZHANG M M. Crosstalk between glucose metabolism, lactate production and immune response modulation[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022, 68: 81-92.

[7] GUPTA G S. The lactate and the lactate dehydrogenase in inflammatory diseases and major risk factors in COVID-19 patients[J]. Inflammation, 2022, 45(6): 2091-2123.

[8] CALZETTA L, PISTOCCHINI E, CITO G, et al. Inflammatory and contractile profile in LPS-challenged equine isolated bronchi: evidence for IL-6 as a potential target against AHR in equine asthma[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2022, 73: 102125.

[9] 倪鑫. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(9): 771-777.

[10] 国家卫生健康委员会人才交流服务中心儿科呼吸内镜诊疗技术专家组, 中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会, 等. 中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(13): 983-989.

[11] 中华医学会儿耳鼻喉头颈外科学分会小儿学组. 中国儿童气管支气管异物诊断与治疗专家共识[J]. 中华耳鼻喉头颈外科学杂志, 2018, 53(5): 325-338.

[12] LI B, PENG X, LI H, et al. The performance of the alarmin HMGB1 in pediatric diseases: from lab to clinic[J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(1): 8-30.

[13] SHEN J L, CHEN A, CAI Z W, et al. Exhausted local lactate accumulation via injectable nanozyme-functionalized hydrogel microsphere for inflammation relief and tissue regeneration[J]. Bioactive Materials, 2022, 12: 153-168.

[14] YU C H, HUANG W F, ZHOU Z C, et al. Short isoform thymic stromal lymphopoietin reduces inflammation and aerobic glycolysis of asthmatic airway epithelium by antagonizing long isoform thymic stromal lymphopoietin[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 75.

[15] SOTO-HEREDERO G, GÓMEZ DE LAS HERAS M M, GABANDÉ-RODRÍGUEZ E, et al. Glycolysis-a key

player in the inflammatory response[J]. FEBS J, 2020, 287(16):3350-3369.

[16] CHOO S, KIM S H, LEE E. Clinical significance of Mycoplasma pneumoniae specific IgM titer in children hospitalized with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1):470.

[17] YUSUF S O, CHEN P. Clinical characteristics of community-acquired pneumonia in children caused by Mycoplasma pneumoniae with or without myocardial damage: a single-center retrospective study[J]. World J Clin Pediatr, 2023, 12(3):115-124.

[18] ZHANG Y T, XING M L, FANG H H, et al. Effects of lactate on metabolism and differentiation of CD4⁺ T cells [J]. Mol Immunol, 2023, 154:96-107.

[19] BROWN T P, GANAPATHY V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer; role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and warburg phenomenon [J]. Pharmacol Ther, 2020, 206:107451.

[20] LUO Y, LI L, CHEN X, et al. Effects of lactate in immunosuppression and inflammation; Progress and prospects [J]. Int Rev Immunol, 2022, 41(1):19-29.

[21] HUANG W J, XU X H, ZHAO W Q, 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.

[22] SHEN F F, DONG C J, ZHANG T Q, et al. Development of a nomogram for predicting refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Front Pediatr, 2022, 10:813614.

[23] PENG R, YIN W H, WANG F, et al. Neutrophil levels upon admission for the assessment of acute pulmonary embolism with intermediate-and high-risk; an indicator of thrombosis and inflammation [J]. Thromb J, 2023, 21(1):28.

[24] QIU J, GE J, CAO L. D-dimer; the risk factor of children's severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Front Pediatr, 2022, 10:828437.

[25] ZHAN X W, DENG L P, WANG Z Y, et al. Correlation between Mycoplasma pneumoniae drug resistance and clinical characteristics in bronchoalveolar lavage fluid of children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1):190.

[26] LI M, WEI X, ZHANG S S, 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.

[27] HUE E, ORARD M, TOQUET M P, et al. Asymmetrical pulmonary cytokine profiles are linked to bronchoalveolar lavage fluid cytology of horses with mild airway neutrophilia [J]. Front Vet Sci, 2020, 7:226.

(收稿日期:2024-02-04 修回日期:2024-08-22)

(上接第 2823 页)

[7] AHIRWAR A K, TAKHELMAYUM R, SAKARDE A, et al. The study of serum hsCRP, ferritin, IL-6 and plasma D-dimer in COVID-19; a retrospective study [J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2022, 43(3):337-344.

[8] CHEN J, YIN Y, ZHAO L, et al. Mycoplasma pneumoniae infection prediction model for hospitalized community-acquired pneumonia children [J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(12):4020-4028.

[9] YAMAGATA A, ITO A, NAKANISHI Y, et al. Prognostic factors in nursing and healthcare-associated pneumonia [J]. J Infect Chemother, 2020, 26(6):563-569.

[10] JOHNSON M D L, YOUNIS U S, MENGHANI S V, et al. CC16 binding to $\alpha 4 \beta 1$ integrin protects against Mycoplasma pneumoniae infection [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(11):1410-1418.

[11] ERZURUM S C, FAHY J V, GASTON B, et al. Low CC16 mRNA expression levels in bronchial epithelial cells are associated with asthma severity [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(4):438-451.

[12] 王敏, 郝明伟, 陈晓明, 等. 血清 CC16、Ang-2 水平对重症肺炎患者预后的预测价值 [J]. 山东医药, 2021, 61(16):11-15.

[13] 谷青青. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 CC16、TGF- $\beta 1$ 水平与肺功能相关性及其诊断价值研究 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2020.

[14] WANG J, ZHAO Y, PAN L, et al. The relationship between the expression of serum IL-18 mRNA, CC16, and sTREM-1 and the severity and prognosis of ventilator-associated pneumonia in elderly patients [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(12):12767-12774.

[15] GAO S, WANG J, ZHANG Q, et al. Cytokine antibody array-based analysis of IL-37 treatment effects in asthma [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(17):21729-21742.

[16] 王春晖, 杨逸露, 曹碧红, 等. IL-35 和 IL-37 在新型冠状病毒肺炎患者血浆中水平及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(20):2812-2815.

[17] 梁津, 刘轻彬, 梁成员, 等. 初诊活动性肺结核患者血浆 IL-6、IL-17、IL-37 及 TIM-3 水平表达及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6):179-182.

[18] 黄穹琼. 中性粒细胞 CD64 指数、中性粒细胞与淋巴细胞比值、白介素-6 对呼吸机相关性肺炎的早期诊断价值 [J]. 安徽医药, 2022, 26(3):480-484.

[19] 卢秀兰, 孙建军, 张冬梅. 降钙素原和 C 反应蛋白在新型冠状病毒肺炎中的表达及其对预后评估价值 [J]. 安徽医药, 2022, 26(10):1989-1992.

(收稿日期:2024-01-15 修回日期:2024-08-27)