

儿童难治性肺炎支原体肺炎膜联蛋白 A1 与 疾病严重程度及塑型性支气管炎的关系

崔晓娟¹, 杜小超², 吴 波³

(达州市中西医结合医院 1. 检验科; 2. 呼吸内科; 3. 医学检验科, 四川 达州 635000)

[摘要]目的 探究儿童难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)膜联蛋白 A1(ANXA1)的变化与疾病严重程度的关系及对塑型性支气管炎的预测。方法 选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月间于我院进行治疗的 159 名 RMPP 患儿作为研究对象,另选同期于我院体检的 72 名健康儿童作为对照组,根据患儿的临床表现将患儿分为轻症组($n=94$),重症组($n=65$),后续根据 RMPP 患儿是否合并塑型性支气管炎(PB)将 RMPP 患儿分为 PB 组($n=55$)和未患 PB 组($n=104$)。采用多元线性回归分析 ANXA1 水平与免疫指标的关系;构建广义线性混合模型(GLMMs)分析 ANXA1 水平与 RMPP 严重程度的相关性。采用独立相关性分析探究 ANXA1 水平与 PB 的独立相关性;相关性亚组分析探究不同条件下 ANXA1 水平与 PB 的关系;限制性立方样条(RCS)模型分析 ANXA1 水平与 PB 的剂量-反应关系。结果 ANXA1 水平与 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)等免疫指标之间存在相关性(β 分别为 0.402、0.533、0.587、0.439, $P<0.05$);GLMMs 模型显示以 ANXA1 水平 $<264\mu\text{g/L}$ 为参照,ANXA1 水平在 $264\mu\text{g/L}\sim 352\mu\text{g/L}$ 及 $>352\mu\text{g/L}$ 时均会加重疾病程度(OR 值及其 95%CI 分别为 2.240(1.938~2.839)、3.424(2.801~3.987))。ANXA1 水平为 PB 的独立危险因素,与 ANXA1 最低的五分位组数(Q_1)比较,随着 ANXA1 水平的提高($Q_2\sim Q_5$ 组),OR 及其 95%CI 分别为 1.745(1.721~1.770)、1.687(1.634~1.728)、1.688(1.629~1.748)、1.742(1.705~1.793);在不同混杂因素下,ANXA1 水平与 PB 风险的相关性稳定存在,且亚组间不存在相互作用($P_{交互}>0.05$);RCS 模型分析显示,ANXA1 水平与轻症 RMPP 患者和重症 RMPP 患者 PB 发病呈现非线性增高趋势(非线性检验均 $P<0.001$)。结论 研究发现,ANXA1 水平与儿童难治性肺炎支原体肺炎疾病严重程度呈正相关关系,ANXA1 水平与塑型性支气管炎发病呈现正相关关系,随着 ANXA1 水平的提高,出现塑型性支气管炎的概率越大。

[关键词]儿童;支原体肺炎;难治性肺炎;塑型性支气管炎;膜联蛋白 A1;病情程度

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.02.008

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)02-0055-10

Association of ANXA1 with disease severity and plastic bronchitis in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia

CUI Xiaojuan¹, DU Xiaochao², WU Bo³

- (1. Department of Clinical Laboratory, Dazhou Integrated TCM&Western Medicine Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China;
2. Department of Respiratory Medicine, Dazhou Integrated TCM&Western Medicine Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China;
3. Department of Clinical Laboratory, Dazhou Integrated TCM&Western Medicine Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China)

[Abstract] Objective To explore the relationship between Annexin A1 (ANXA1) levels and the severity of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP), and to evaluate its predictive value for plastic bronchitis. Methods A total of 159 children with RMPP who were treated in our hospital from March 2022 to March 2024 were selected as the research subjects, and 72 healthy children who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. According to the clinical manifestations, RMPP patients were divided into a mild group ($n=94$) and a severe group ($n=65$), while healthy children served as the control group ($n=72$). Subsequently, according to whether the children with RMPP were complicated with plastic bronchitis (PB), they were divided into a PB group ($n=55$) and a non-PB group ($n=104$). Multivariate linear regression analysis was conducted to explore the relationship between ANXA1 levels and immune indicators; generalized linear mixed models (GLMMs) were used to analyze the correlation between ANXA1 levels and the severity of RMPP. Independent correlation analysis was performed to investigate the independent association between ANXA1 levels and PB; subgroup correlation analysis was carried out to explore the relationship between ANXA1 levels and PB under different conditions; and a restricted cubic spline (RCS) model

[收稿日期]2024-09-13

[作者简介]崔晓娟(1990—),女,主管技师,主要从事新生儿感染研究工作。

[通讯作者]吴 波,副主任技师。

was applied to analyze the dose-response relationship between ANXA1 levels and PB. **Results** The level of ANXA1 was correlated with T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) and other immune indicators ($\beta=0.402, 0.533, 0.587, 0.439$, $P<0.05$). GLMMs model showed that ANXA1 level was positively correlated with disease severity ($OR=2.240, 95\%CI: 1.938-2.839; OR=3.424, 95\%CI: 2.801-3.987$, respectively). The level of ANXA1 was an independent risk factor for PB. Compared with the lowest quintile (Q1), higher ANXA1 quintiles (Q2-Q5) were associated with an increased risk of PB (ORs ranged from 1.687 to 1.745, respectively $P<0.001$). Under different confounding factors, the correlation between ANXA1 level and PB risk remained stable, and there was no interaction between the subgroups ($P_{interaction}>0.05$). RCS model analysis showed that the level of ANXA1 showed a nonlinear increase trend with the incidence of PB in mild RMPP patients and severe RMPP patients (nonlinear test $P<0.001$). **Conclusion** This study found that ANXA1 levels were positively associated with disease severity in children with RMPP and with the occurrence of plastic bronchitis. Higher ANXA1 levels were associated with an increased probability of PB.

[Key words] child; mycoplasma pneumoniae pneumonia; refractory pneumonia; plastic bronchitis; Annexin A1; disease severity

小儿难治性肺炎支原体肺炎(refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)是由支原体引起的呼吸道感染,通常 RMPP 是指根据临床用药规范合理使用抗生素治疗 7 天以上,患儿仍处于高热状态、抗生素治疗无效^[1]。RMPP 可能导致患儿肺部损害及周围多系统的并发症,诱发胸腔积液、重症肺炎,甚至出现急性呼吸窘迫综合征等,严重危害儿童健康^[2]。塑型性支气管炎(plastic bronchitis, PB)是一种全年龄段疾病,常见于儿科患者,其临床表现为患儿肺部支气管内出现呈现支气管样、粘稠、橡胶样的痰栓,容易造成患儿通气功能障碍或呼吸受阻,严重时会产生肺实质或肺扩张^[3-4]。RMPP 导致的呼吸道炎症状态、粘液过度分泌等均是临床引发 PB 的常见原因^[5]。膜联蛋白 A1(annexin A1, ANXA1)是一种钙依赖的磷脂结合蛋白,通常在巨噬细胞、单核细胞中表达,通过调控细胞的增殖、凋亡和吞噬,参与炎症反应^[6]。ANXA1 在肺部炎症中表现出重要意义^[7],现有研究缺少关于 ANXA1 与 RMPP 疾病严重程度及 PB 发病间关联的研究,本研究结合广义线性混合(generalized linear mixed models, GLMMs)模型和限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)模型,探究 RMPP 患儿 ANXA1 变化与疾病严重程度的关系并对 PB 进行预测,以期为该类患儿的临床诊疗提供理论指导,提高该类患儿的诊疗效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳排标准

选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月间于我院进行治疗的 159 名 RMPP 患儿作为研究对象,另选择同时期于我院体检的 72 名健康儿童作为对照组。

纳入标准:①年龄 0~12 岁之间;②临床确诊为 RMPP(存在呼吸道症状;影像学观察到肺间质病变、肺门淋巴结增大;外周血肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)-IGM 阳性、肺泡浸泡液 MP-DNA 阳性;大环内酯抗生素治疗 7 日以上仍持续发热、其他症状加剧)^[8];③患儿基本资料完整,可以用于调查研究;④研究对象及家属均知情同意。排除标准:①研究对象患有严重精神障碍;②近期服用过抗生素、糖皮质激素类药物;③患儿心肝肾有先天畸形或有其他原因导致的严重功能不全;④合并严重炎症、感染。

本研究经我院医院伦理委员会批准(伦理学批号:2022-KTLL-015),所有参与患者的法定监护人均已知情,并由患者的监护人或直系亲属于书面签署知情同意书。

1.2 研究对象的分组

根据患儿的临床表现将患儿分为轻症组(患儿存在呼吸道症状但无发热;胸部 X 线片提示肺间质病变;外周血 MP-IGM 阳性;肺泡浸泡液 MP-DNA 阳性;大环内酯抗生素治疗 7 日以上仍持续发热但临床症状减轻, $n=94$),重症组(患儿存在呼吸道症状且发热;胸部 X 线片提示肺间质病变、肺门淋巴结增大;外周血 MP-IGM 阳性;肺泡浸泡液 MP-DNA 阳性;大环内酯抗生素治疗 7 日以上仍持续发热但临床症状加重, $n=65$),以及对照组($n=72$)。

PB 诊断标准为:支气管镜检查可见呼吸道黏膜水肿、充血、有较多的黏液性分泌物,部分或完全堵塞支气管管腔,经活检钳吸引、灌洗等过程取出置于盐水中呈“树枝样”质韧塑型物改变^[9]。根据 RMPP 患儿是否合并 PB 将患儿分为 PB 组($n=55$)和未患 PB 组($n=104$)。

1.3 一般资料收集

收集所有研究对象的性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、心率 (heart rate, HR)、呼吸频率 (respiratory rate, RR)、感染次数、是否患有相关基础疾病、母亲孕期使用抗生素史、早产史、新生儿期使用抗生素、被动吸烟史、就诊时体温、病程和住院时间等一般资料。

1.4 实验室资料收集

于入院后治疗前抽血检测三组患者的实验室资料。全自动血液分析仪检测血小板计数 (platelets, PLT)、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、红细胞计数 (red blood cell, RBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 和中性粒细胞计数 (neutrophilic count, NEUT)。酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 和 ANXA1 的表达值。使用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)。采用免疫荧光法检测血清免疫球蛋白 E (immune globulin E, IgE) 水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 软件。计量资料采用

平均数及标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验比较组间差异; 计数资料采用例数及百分比 [n(%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多元线性回归分析 ANXA1 水平与免疫指标的关系; 构建广义线性混合模型 (generalized linear mixed models, GLMMs), 分析 ANXA1 水平与 RMPP 严重程度的相关性; 采用独立相关性分析探究 ANXA1 水平与 PB 的独立相关性; 采用相关性亚组分析探究不同条件下 ANXA1 水平与 PB 的关系; 采用限制性立方样条 (restricted cubic splines, RCS) 模型及阈值效应分析 ANXA1 水平与 PB 的剂量-反应关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、轻症组和重症组患儿一般临床资料比较

三组患儿的性别、年龄、BMI、SBP、DBP、HR、RR、是否患有相关基础疾病、母亲孕期使用抗生素史、早产、新生儿期使用抗生素史和 PLT 间不存在显著差异; 对照组、轻症组、重症组的感染次数、就诊时体温、病程、住院时间、WBC、RBC、Hb、NEUT、TNF- α 、IgE、IL-6、IL-10、IL-17、ANXA1、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 依次升高 (F 值的范围为 3.603~658.090, $P < 0.05$); 对照组、轻症组、重症组的 CD8⁺ 水平依次下降 (F 值为 91.278, $P < 0.05$), 表现出显著性差异。

表 1 三组间的临床资料比较 [n(%), $\bar{x} \pm s$]

Table 1 Comparison of clinical characteristics among RMPP patients with different disease severity [n(%), $\bar{x} \pm s$]

指标	对照组 (n=72)	轻症组 (n=94)	重症组 (n=65)	χ^2/F	P
性别				0.075	0.963
男	35(48.61)	46(48.94)	33(50.77)		
女	37(51.39)	48(51.06)	32(49.23)		
年龄 (岁)	6.98 $\pm$ 1.01	7.20 $\pm$ 1.06	7.06 $\pm$ 1.14	0.906	0.406
BMI(kg/m ²)	23.15 $\pm$ 2.15	22.65 $\pm$ 2.31	22.94 $\pm$ 2.09	1.078	0.342
SBP(mmHg)	116.34 $\pm$ 9.65	116.84 $\pm$ 9.49	117.06 $\pm$ 8.99	0.108	0.898
DBP(mmHg)	72.32 $\pm$ 6.95	74.14 $\pm$ 6.84	73.64 $\pm$ 6.51	1.510	0.223
HR(次/min)	95.50 $\pm$ 11.51	97.20 $\pm$ 12.48	96.22 $\pm$ 11.30	0.429	0.652
RR(次/min)	27.98 $\pm$ 6.25	29.64 $\pm$ 6.79	28.37 $\pm$ 5.94	1.547	0.215
感染次数(次)	1.95 $\pm$ 0.89	4.33 $\pm$ 0.88 [*]	5.29 $\pm$ 1.19 ^{*#}	216.838	<0.001

(转下表)

(续上表)

指标	对照组(n=72)	轻症组(n=94)	重症组(n=65)	χ^2/F	P
是否患有基础疾病				3.306	0.192
是	6(8.33)	9(9.57)	7(10.77)		
否	66(91.67)	85(90.43)	58(89.23)		
母孕期使用抗生素史				1.910	0.385
有	11(15.28)	18(19.15)	16(24.62)		
无	61(84.72)	76(80.85)	49(75.38)		
早产				3.785	0.151
是	8(11.11)	14(14.89)	15(23.08)		
否	64(88.89)	80(85.11)	50(76.92)		
新生儿期使用抗生素史				1.382	0.501
有	10(13.89)	17(18.09)	14(21.54)		
无	62(86.11)	77(81.91)	51(78.46)		
被动吸烟史				7.016	0.030
有	14(19.44)	27(28.72)	26(40.00)		
无	58(80.56)	67(71.28)	39(60.00)		
就诊时体温(℃)	37.32±0.17	37.68±0.15 [*]	38.10±0.20 ^{*#}	353.490	<0.001
病程(天)	3.51±0.59	5.34±0.68 [*]	8.59±1.52 ^{*#}	476.092	<0.001
住院时间(天)	1.01±0.26	3.54±0.67 [*]	5.34±1.02 ^{*#}	658.090	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	316.55±23.60	316.93±22.34	318.72±24.56	0.169	0.844
WBC($\times 10^9/L$)	10.18±1.10	10.58±1.05 [*]	11.12±1.15 ^{*#}	12.650	<0.001
RBC($\times 10^{12}/L$)	5.82±1.45	6.11±1.38	6.47±1.43 [*]	3.603	0.029
Hb(g/L)	137.27±10.89	142.94±10.87 [*]	157.42±11.04 ^{*#}	61.647	<0.001
NEUT($\times 10^9/L$)	8.22±1.43	8.61±1.33	9.86±1.45 ^{*#}	25.732	<0.001
TNF- α (ng/L)	21.27±2.63	22.74±2.77 [*]	24.27±4.48 ^{*#}	14.086	<0.001
IgE(IU/mL)	78.05±8.49	82.61±9.06 [*]	95.68±12.59 ^{*#}	56.884	<0.001
IL-6(ng/L)	4.03±1.13	4.53±1.14 [*]	5.16±1.72 ^{*#}	12.426	<0.001
IL-10(ng/L)	5.10±1.16	5.54±1.28 [*]	6.48±1.84 ^{*#}	16.594	<0.001
IL-17(ng/L)	2.85±0.71	3.07±0.85	3.87±0.94 ^{*#}	28.172	<0.001
ANXA1($\mu g/L$)	180.65±59.32	240.76±79.35 [*]	441.26±114.06 ^{*#}	173.947	<0.001
CD3 ⁺ (%)	56.37±4.95	64.97±4.91 [*]	69.81±4.52 ^{*#}	138.934	<0.001
CD4 ⁺ (%)	33.89±3.91	37.95±4.16 [*]	42.67±4.29 ^{*#}	77.536	<0.001
CD8 ⁺ (%)	28.38±3.48	25.97±3.25 [*]	21.22±2.54 ^{*#}	91.278	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.12±0.40	1.41±0.32 [*]	1.66±0.35 ^{*#}	39.788	<0.001

注: * 表示该指标与对照组相比, $P < 0.05$; # 表示该指标与轻症组相比, $P < 0.05$ 。

2.2 ANXA1 水平与免疫指标的相关性

将上述具有显著性意义的指标作为调整变量纳入多元线性回归分析,结果表明,ANXA1 水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 等免疫指标之

间存在相关性(β 值及 95% CI 分别为 0.402 (0.358~0.461)、0.533 (0.456~0.593)、0.587 (0.524~0.642)、0.439 (0.397~0.480)), $P < 0.05$),见表 2。

表 2 ANXA1 水平与免疫指标的关系

Table 2 Relationship between ANXA1 levels and immune indicators

	未调整模型		模型 1		模型 2	
	$\beta(95\%CI)$	P	$\beta(95\%CI)$	P	$\beta(95\%CI)$	P
CD3 ⁺ (%)	0.441(0.402~0.497)	0.003	0.428(0.374~0.488)	0.005	0.402(0.358~0.461)	0.015
CD4 ⁺ (%)	0.592(0.491~0.719)	0.011	0.535(0.472~0.615)	0.020	0.533(0.456~0.593)	0.031
CD8 ⁺ (%)	0.622(0.571~0.683)	0.009	0.601(0.543~0.671)	0.015	0.587(0.524~0.642)	0.024
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.459(0.410~0.503)	0.001	0.441(0.397~0.482)	0.008	0.439(0.397~0.480)	0.014

注:模型 1 为调整感染次数、被动吸烟史、就诊时体温、病程和住院时间;模型 2 在模型 1 的基础上调整 WBC、RBC、Hb、NEUT、TNF- α 、IgE、IL-6、IL-10 和 IL-17。

2.3 ANXA1 水平与疾病程度的相关性

以疾病程度为因变量拟合 GLMMs 模型,参数估计基于惩罚准似然(penalised quasi-likelihood, PQL)函数通过迭代加权最小二乘法(iterated weighted least squares, IWLS)求得。调整所有协变

量后显示:以 ANXA1 水平在 $<264\mu\text{g/L}$ 为参照, ANXA1 水平在 $264\mu\text{g/L}\sim 352\mu\text{g/L}$ 及 $>352\mu\text{g/L}$ 时均会加重疾病程度(OR 值及其 $95\%CI$ 分别为 $2.240(1.938\sim 2.839)$ 、 $3.424(2.801\sim 3.987)$)。与疾病程度仍存在统计学关联($P<0.05$),见表 3。

表 3 ANXA1 水平与疾病程度的 GLMMs 模型

Table 3 GLMMs models of ANXA1 levels and disease severity

模型	ANXA1 水平($\mu\text{g/L}$)	β	$S.E.$	t	P	$OR(95\%CI)$
模型 1	<264	—	—	—	—	Ref(1.00)
	$264\sim 352$	0.670	0.253	2.648	<0.001	$1.954(1.630\sim 2.492)$
	>352	1.100	0.375	2.933	<0.001	$3.003(2.527\sim 3.644)$
模型 2	<264	—	—	—	—	Ref(1.00)
	$264\sim 352$	0.738	0.245	3.012	<0.001	$2.092(1.713\sim 2.849)$
	>352	1.171	0.361	3.244	<0.001	$3.226(2.229\sim 4.212)$
模型 3	<264	—	—	—	—	Ref(1.00)
	$264\sim 352$	0.806	0.227	3.551	<0.001	$2.240(1.938\sim 2.839)$
	>352	1.231	0.422	2.917	<0.001	$3.424(2.801\sim 3.987)$

注:模型 1 为单因素模型;模型 2 调整感染次数、被动吸烟史、就诊时体温、病程和住院时间;模型 3 调整感染次数、被动吸烟史、就诊时体温、病程、住院时间、WBC、RBC、Hb、NEUT、TNF- α 、IgE、IL-6、IL-10 和 IL-17;模型 1~3 的随机效应的标准差($95\%CI$)估计 σ_b 分别为 $2.589(2.498\sim 2.682)$ 、 $2.496(2.459\sim 2.545)$ 、 $2.436(2.378\sim 2.528)$ 。

2.4 PB 组和未患 PB 组患者的临床资料比较

收集比较 PB 组和未患 PB 组患者的一般资料,两组患者的性别、BMI、SBP、DBP、HR、RR、是否患有相关基础疾病、母孕期使用抗生素史、早产、新生儿期使用抗生素史、被动吸烟史、住院时间、PLT、RBC、Hb、NEUT、TNF- α 、IL-6、IL-10 和 IL-17 间不存在显著差异;两组患者的年龄、感染次数、就诊时体温、RMPP 程度、病程、WBC、IgE、ANXA1、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 表现出显著差

异,具有统计学意义(χ^2/t 值的范围为 $2.018\sim 31.373$, $P<0.05$)。

2.5 ANXA1 水平与 PB 的独立相关性

将 ANXA1 转化为二分类变量后,与较低的 ANXA1 水平($\leq 308.92\mu\text{g/L}$)比较,较高的 ANXA1 水平($>308.92\mu\text{g/L}$)与 PB 风险存在独立相关性(OR 及其 $95\%CI$ 为 $1.782(1.714\sim 1.866)$, $P<0.001$)。与 ANXA1 最低的五分位组数(Q_1)比较,随着 ANXA1 水平的提高($Q_2\sim Q_5$ 组), OR 及

其 95%CI 分别为 1.745(1.721~1.770)、1.687(1.634~1.728)、1.688(1.629~1.748)、1.742(1.705~1.793), 趋势性检验存在统计学意义

($P_{趋势} < 0.001$), 见表 5。该结果说明, ANXA1 水平为 PB 的独立危险因素, 随着 ANXA1 水平的提高, 患 PB 的风险越大。

表 4 两组间的临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$ Table 4 Comparison of clinical characteristics between the two groups $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

指标	PB 组(n=55)	未患 PB 组(n=104)	χ^2/t	P
性别			0.012	0.913
男	27(49.09)	52(50.00)		
女	28(50.91)	52(50.00)		
年龄(岁)	7.51±0.95	7.10±1.02	2.468	0.015
BMI(kg/m ²)	22.88±2.15	23.09±2.08	0.599	0.550
SBP(mmHg)	116.58±9.25	117.21±10.14	0.384	0.702
DBP(mmHg)	73.81±6.35	73.58±6.77	0.208	0.835
HR(次/min)	95.96±11.53	96.28±11.54	0.151	0.880
RR(次/min)	28.59±5.58	29.21±6.02	0.633	0.527
感染次数(次/min)	5.67±1.21	3.95±0.95	9.856	<0.001
是否患有基础疾病			0.088	0.767
是	5(9.09)	11(10.58)		
否	50(90.91)	93(89.42)		
母孕期使用抗生素史			0.096	0.757
有	11(20.00)	23(22.12)		
无	44(80.00)	81(77.88)		
早产			0.070	0.791
是	11(20.00)	19(18.27)		
否	44(80.00)	85(81.73)		
新生儿期使用抗生素史			0.093	0.761
有	10(18.18)	21(20.19)		
无	45(81.82)	83(78.81)		
被动吸烟史			0.222	0.637
有	17(30.91)	36(34.62)		
无	38(69.09)	68(65.38)		
RMPP 程度			31.373	<0.001
轻症	16(29.09)	78(75.00)		
重症	39(70.91)	26(25.00)		
就诊时体温(℃)	38.53±0.25	37.52±0.19	28.500	<0.001
病程(天)	9.24±1.57	5.29±0.69	21.996	<0.001
住院时间(天)	4.85±0.95	4.69±0.71	1.199	0.233
PLT($\times 10^9/L$)	318.31±23.59	317.25±24.15	0.265	0.791

(转下表)

(续上表)

指标	PB 组(n=55)	未患 PB 组(n=104)	χ^2/t	<i>P</i>
WBC($\times 10^9/L$)	11.34 $\pm$ 1.06	10.06 $\pm$ 1.02	7.425	<0.001
RBC($\times 10^{12}/L$)	6.53 $\pm$ 1.34	6.35 $\pm$ 1.26	0.838	0.403
Hb(g/L)	152.65 $\pm$ 10.25	149.96 $\pm$ 10.69	1.531	0.128
NEUT($\times 10^9/L$)	9.15 $\pm$ 1.36	8.75 $\pm$ 1.41	1.722	0.087
TNF- α (ng/L)	24.05 $\pm$ 4.29	23.67 $\pm$ 3.28	0.623	0.534
IgE(IU/mL)	93.64 $\pm$ 10.63	83.69 $\pm$ 9.36	6.080	<0.001
IL-6(ng/L)	5.22 $\pm$ 1.64	4.77 $\pm$ 1.26	1.925	0.056
IL-10(ng/L)	6.22 $\pm$ 1.57	5.83 $\pm$ 1.34	1.643	0.102
IL-17(ng/L)	3.48 $\pm$ 1.02	3.20 $\pm$ 0.86	1.829	0.069
ANXA1(μ g/L)	395.68 $\pm$ 110.29	285.36 $\pm$ 86.57	6.936	<0.001
CD3 ⁺ (%)	65.36 $\pm$ 4.26	63.81 $\pm$ 4.53	2.094	0.038
CD4 ⁺ (%)	37.79 $\pm$ 3.64	36.66 $\pm$ 3.20	2.018	0.045
CD8 ⁺ (%)	24.49 $\pm$ 2.56	25.39 $\pm$ 2.25	2.286	0.024
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.68 $\pm$ 0.36	1.47 $\pm$ 0.36	3.499	0.001

表 5 ANXA1 水平与 PB 的独立相关性 [OR(95%CI)]

Table 5 Independent correlation between ANXA1 levels and PB [OR(95%CI)]

变量	未校正模型	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4	模型 5
ANXA1(μ g/L)	1.513 (1.452~1.598)	1.503 (1.430~1.568)	1.510 (1.486~1.547)	1.568 (1.493~1.624)	1.570 (1.523~1.638)	1.571 (1.520~1.633)
ANXA1 二分类						
≤308.92	1	1	1	1	1	1
>308.92	1.703 (1.634~1.778)	1.757 (1.714~1.798)	1.760 (1.596~1.852)	1.762 (1.714~1.820)	1.784 (1.756~1.822)	1.782 (1.714~1.866)
ANXA1 五分位数组						
Q ₁ (≤176.57)	1	1	1	1	1	1
Q ₂ (176.58~242.74)	1.702 (1.552~1.766)	1.732 (1.682~1.795)	1.735 (1.625~1.844)	1.734 (1.659~1.819)	1.737 (1.693~1.785)	1.745 (1.721~1.770)
Q ₃ (272.75~308.91)	1.611 (1.536~1.698)	1.612 (1.569~1.682)	1.644 (1.621~1.669)	1.658 (1.601~1.725)	1.665 (1.633~1.989)	1.687 (1.634~1.728)
Q ₄ (308.92~441.25)	1.626 (1.581~1.669)	1.634 (1.601~1.684)	1.642 (1.597~1.699)	1.665 (1.617~1.721)	1.673 (1.635~1.706)	1.688 (1.629~1.748)
Q ₅ (≥441.26)	1.669 (1.623~1.706)	1.686 (1.629~1.758)	1.691 (1.631~1.729)	1.705 (1.638~1.759)	1.728 (1.661~1.781)	1.742 (1.705~1.793)
<i>P</i> 趋势	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：模型 1 为单因素模型；模型 2 调整感染次数、被动吸烟史、就诊时体温和病程；模型 3 调整感染次数、被动吸烟史、就诊时体温、病程、住院时间、WBC、RBC 和 Hb；模型 4 调整感染次数、被动吸烟史、就诊时体温、病程、住院时间、WBC、RBC、Hb、NEUT、TNF- α 和 IgE；模型 5 调整感染次数、被动吸烟史、就诊时体温、病程、住院时间、WBC、RBC、Hb、NEUT、TNF- α 、IgE、IL-6、IL-10 和 IL-17。

2.6 ANXA1 水平与 PB 的亚组分析

对筛选的混杂因素依据临床意义或中位数切点进行亚组分析,结果显示,在不同年龄、感染次数、就诊体温、RMPP 程度、病程、WBC、IgE、CD3⁺、

CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺, ANXA1 水平与 PB 风险的相关性稳定存在,且亚组间不存在相互作用(*P*_{交互}>0.05),见表 6。

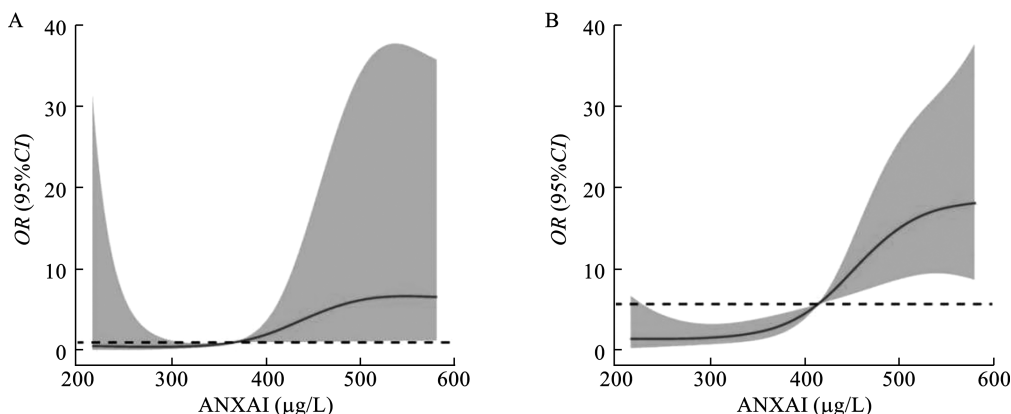
表 6 ANXA1 水平与 PB 的亚组分析
Table 6 Subgroup analysis of ANXA1 levels and PB

亚组	ANXA1 五分位数组					$P_{趋势}$	$P_{交互}$
	Q ₁ 组	Q ₂ 组	Q ₃ 组	Q ₄ 组	Q ₅ 组		
年龄(岁)							0.102
≤7	1	0.787(0.752~0.825)	0.652(0.620~0.693)	0.626(0.583~0.667)	0.575(0.524~0.622)	0.006	
>7	1	0.802(0.758~0.862)	0.746(0.714~0.774)	0.656(0.620~0.692)	0.522(0.498~0.562)	0.009	
感染次数							0.169
≤5	1	0.800(0.785~0.826)	0.753(0.724~0.774)	0.658(0.616~0.689)	0.635(0.602~0.668)	0.001	
>5	1	0.846(0.784~0.895)	0.805(0.749~0.851)	0.751(0.715~0.784)	0.606(0.558~0.661)	0.003	
就诊时体温(℃)							0.098
≤37.80	1	0.819(0.758~0.859)	0.722(0.697~0.752)	0.719(0.682~0.748)	0.690(0.651~0.736)	0.011	
>37.80	1	0.868(0.829~0.914)	0.790(0.741~0.836)	0.691(0.620~0.763)	0.668(0.634~0.697)	0.021	
RMPP 程度							0.201
轻症	1	0.855(0.782~0.961)	0.826(0.750~0.961)	0.802(0.620~0.937)	0.785(0.682~0.893)	<0.001	
重症	1	0.846(0.657~0.955)	0.815(0.679~0.952)	0.792(0.625~0.914)	0.771(0.620~0.853)	<0.001	
病程(d)							0.183
≤6.00	1	0.772(0.742~0.803)	0.720(0.675~0.752)	0.702(0.635~0.762)	0.650(0.624~0.682)	0.012	
>6.00	1	0.811(0.758~0.862)	0.765(0.724~0.795)	0.709(0.681~0.735)	0.676(0.635~0.710)	<0.001	
WBC($\times 10^9/L$)							0.216
≤11.00	1	0.821(0.758~0.895)	0.751(0.695~0.795)	0.740(0.715~0.786)	0.660(0.623~0.685)	<0.001	
>11.00	1	0.815(0.754~0.865)	0.735(0.712~0.758)	0.712(0.685~0.748)	0.679(0.658~0.693)	0.033	
IgE(IU/mL)							0.392
≤89.15	1	0.751(0.718~0.786)	0.709(0.681~0.736)	0.691(0.665~0.725)	0.668(0.625~0.707)	<0.001	
>89.15	1	0.828(0.794~0.856)	0.762(0.740~0.786)	0.741(0.715~0.768)	0.728(0.714~0.748)	<0.001	
CD3 ⁺ (%)							0.236
≤64.60	1	0.763(0.699~0.908)	0.757(0.657~0.883)	0.733(0.565~0.847)	0.722(0.596~0.841)	<0.001	
>64.60	1	0.773(0.604~0.884)	0.721(0.594~0.871)	0.714(0.552~0.836)	0.712(0.536~0.788)	<0.001	
CD4 ⁺ (%)							0.412
≤37.20	1	0.719(0.674~0.750)	0.621(0.578~0.703)	0.615(0.568~0.665)	0.581(0.536~0.592)	<0.001	
>37.20	1	0.754(0.688~0.766)	0.712(0.644~0.755)	0.650(0.591~0.698)	0.581(0.541~0.621)	<0.001	
CD8 ⁺ (%)							0.205
≤24.96	1	0.779(0.708~0.886)	0.746(0.664~0.897)	0.748(0.553~0.868)	0.731(0.612~0.819)	<0.001	
>24.96	1	0.749(0.565~0.897)	0.735(0.597~0.884)	0.714(0.559~0.856)	0.694(0.544~0.753)	<0.001	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺							0.306
≤1.58	1	0.699(0.658~0.733)	0.650(0.583~0.701)	0.633(0.566~0.681)	0.585(0.532~0.636)	<0.001	
>1.58	1	0.712(0.666~0.795)	0.705(0.653~0.733)	0.639(0.617~0.659)	0.607(0.579~0.648)	<0.001	

2.7 ANXA1 水平与不同 RMPP 程度下 PB 发病的剂量-反应关系

采用 RCS 模型分析 ANXA1 水平与不同 RMPP 程度下 PB 发病的剂量-反应关系,结果显示,ANXA1 水平与轻症 RMPP 患者和重症 RMPP 患

者 PB 发病呈现非线性增高趋势(非线性检验均显示 $P<0.001$),见图 1。当 ANXA1 水平 $>371.51\mu\text{g/L}$ 和 $415.11\mu\text{g/L}$ 时,轻症 RMPP 患者和重症 RMPP 患者 PB 发病风险随 ANXA1 水平的升高而明显上升。



注:图中 A 为 ANXA1 水平与轻症 RMPP 患者 PB 发病的剂量-反应关系;图中 B 为 ANXA1 水平与重症 RMPP 患者 PB 发病的剂量-反应关系。

图 1 ANXA1 水平与 PB 发病的剂量-反应关系分析

Fig. 1 Analysis of dose-response relationship between ANXA1 levels and PB incidence

3 讨论

RMPP 发展迅速,可能产生多种后遗症,甚至会牵连其他器官,治疗不及时或治疗方案不匹配时会导致较高的致死率^[10]。目前认为引起 RMPP 的原因主要有免疫紊乱学说、支原体直接入侵学说和呼吸道上皮的吸附作用^[11],其中,免疫紊乱学说被认为是主要的致病原因,而剧烈的免疫反应是引起各种病理改变、并发症和后遗症的主要原因^[12-13]。近年来,越来越多呼吸道感染引发的儿童 PB 被报道,PB 作为一种较为少见的呼吸道疾病,具有独特的临床表现和潜在的致命风险^[14]。

3.1 ANXA1 水平与炎症间的关系

本研究发现,对照组、轻症组和重症组患者的感染次数、被动吸烟史、就诊时体温、病程、住院时间、WBC、RBC、Hb、NEUT、TNF- α 、IgE、IL-6、IL-10 和 IL-17 间表现出显著差异,这些差异不仅揭示了疾病严重程度的分层特征,也提示了不同病情阶段下机体免疫应答的复杂性。孙源^[15]等人的研究也证实了,重症肺炎患者的 ANXA1 水平提高,同时也是影响肺炎患者预后的重要因素。这一结果表明,有效的治疗措施能够改善患者的临床症状,并促使机体生理指标向正常方向恢复。这不仅是治疗有效性的直接证据,也提示了动态监测这些指标在评估病情转归和治疗效果中的重要性。

ANXA1 作为一种内源性抗炎蛋白,受糖皮质激素的调控,在慢性炎症和免疫应答中发挥着关键作用^[16-17]。ANXA1-FPR2 通路具有主要抗炎作用,

ANXA1 主要通过调节 FPR2 诱导炎症消退,还可通过调节 FRP2 促进宿主防御,从而控制 RMPP 期间的炎症和支原体传播^[18-19]。本研究的 GLMMs 模型显示 ANXA1 水平与疾病程度呈正相关关系,吴海明^[20]等人的研究也发现,ANXA1 水平的提高可以增加毛细血管炎的风险,临床上可以借助 ANXA1 提高对 RMPP 患儿病情判断的准确度。

3.2 ANXA1 水平与 PB 发病之间的关系

PB 组和未患 PB 组患者的年龄、感染次数、RMPP 程度、就诊时体温、病程、WBC、IgE、ANXA1、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 表现出显著差异。ANXA1 水平为 PB 的独立危险因素,随着 ANXA1 水平的提高,患 PB 的风险越大;在不同年龄、感染次数、RMPP 程度、就诊体温、病程、WBC、IgE、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺, ANXA1 水平与 PB 风险的相关性稳定存在,且亚组间不存在相互作用。上述结果不仅强调了 ANXA1 在 PB 发病中的重要作用,也提示了通过调控 ANXA1 水平来预测 PB 的可能性。RCS 模型分析显示,轻症和重症 RMPP 患儿 PB 发病概率均随 ANXA1 的升高而增加。该结果进一步证实了 ANXA1 水平与 PB 发病之间的关系,并量化了这种关系的强度和趋势,这一结果不仅增强了结果的可靠性,也为临床医生提供了更直观的工具来预测和评估 PB 的发病风险。通过监控患儿的 ANXA1 水平和其他临床信息,可以制定更加精准的风险评估策略,从而指导临床决策和制定个性化的预防和治疗方案。

综上所述,ANXA1 水平与 RMPP 患儿疾病严重程度呈正相关关系,ANXA1 水平与 PB 发病呈现正相关关系,随着 ANXA1 水平的提高,出现 PB 的概率越大。医护人员在临床诊疗过程中可以根据 ANXA1 水平对 RMPP 患儿的 PB 发病风险进行预测,以便对 RMPP 患儿的诊疗、护理方案进行指导干预,具有较高的临床使用价值。但本研究受限于较小的样本量和单中心回顾性设计,可能存在一定的偏倚,未来研究中将扩大样本规模、纳入更多检测指标并采用多中心前瞻性设计,提升结果的准确性和普适性。同时,应深入探索 ANXA1 在 RMPP 和 PB 发病中的具体作用机制,以期降低 RMPP 患儿的 PB 发病概率,提高患儿生存质量。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Patel N, Patel M, Inja R, et al. Plastic bronchitis in adult and pediatric patients: a review of its presentation, diagnosis, and treatment[J]. *Mo Med*, 2021, 118(4): 363-373.
- [4] Yamasaki K, Morimoto T, Hashimoto K, et al. Plastic bronchitis caused by *Haemophilus influenzae*[J]. *Respirol Case Rep*, 2023, 11(12): e1248.
- [5] Yang L, Zhang Y, Shen C, et al. Clinical features and risk factors of plastic bronchitis caused by *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 468.
- [6] Zhang J, Wang H, Liu J, et al. ANXA1 is identified as a key gene associated with high risk and T cell infiltration in primary sclerosing cholangitis[J]. *Hum Genomics*, 2023, 17(1): 86.
- [7] Gu M, Han X, Liu X, et al. Predictive value of annexin A1 for disease severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(3): 396.
- [8] 佟立新, 孙同英, 徐莎, 等. 血清 SAA、HC-gp39 及 SF 检测在小儿难治性肺炎支原体肺炎预后评估中的应用价值研究[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(9): 69-73.
- [9] 中华中医药学会儿童肺炎协作创新共同体, 中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会, 等. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2023 年)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(3): 161-167, 222.
- [10] 王倩云, 王海立, 邵贤丽, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿需行支气管镜辅助治疗风险预测模型的构建与验证[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(5): 82-88.
- [11] Jiang Z, Li S, Zhu C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* Infections: pathogenesis and vaccine development[J]. *Pathogens*, 2021, 10(2): 119.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Zhang H, Yang J, Zhao W, 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.
- [15] 孙源, 赵立涵, 曾玮, 等. 重症肺炎患者血清 ANXA1、TIM-4 表达水平及临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(11): 1635-1639.
- [16] Zheng Y, Jiang H, Yang N, et al. Glioma-derived ANXA1 suppresses the immune response to TLR3 ligands by promoting an anti-inflammatory tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(1): 47-59.
- [17] Zhang D, Wang W, Zhou H, et al. ANXA1: an important independent prognostic factor and molecular target in glioma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 851505.
- [18] Ansari J, Senchenkova E Y, Vital S A, et al. Targeting the AnxA1/Fpr2/ALX pathway regulates neutrophil function, promoting thromboinflammation resolution in sickle cell disease[J]. *Blood*, 2021, 137(11): 1538-1549.
- [19] 陈少英, 晏平, 陈贵斌, 等. 西乐葆对重症肺炎小鼠 ANXA/FPR2 通路及炎症反应的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(21): 2578-2582.
- [20] 吴海明, 陈曦, 杨云燕, 等. 呼吸道合胞病毒感染致毛细支气管炎患儿血清 ANXA1、NGAL 水平及其临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(17): 2173-2176.

[专业责任编辑: 吴红艳]

[中文编辑: 冯佳圆; 英文编辑: 孙梦菲]