

## NETs、FOXMI、IL-17A 与儿童 MPP 进展为坏死性肺炎的相关性

毕蕊, 宋紫暄, 姜佳玲, 张从从  
(秦皇岛市第一医院儿科, 河北 秦皇岛 066000)

**[摘要]** **目的** 探讨血清中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)、叉头盒蛋白 M1(forkhead box protein M1, FOXMI)、白介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)与儿童肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)进展为坏死性肺炎相关性。**方法** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 12 月秦皇岛市第一医院收治的 203 例儿童 MPP 患儿作为建模集, 根据是否发生肺坏死分为坏死组( $n=39$ )、非坏死组( $n=164$ )。另选 2025 年 1 月至 2025 年 3 月 30 例 MPP 患儿作为外部验证集。比较两组基线资料、血清 NETs、FOXMI、IL-17A 水平, 采用 Pearson 相关性分析血清 NETs、FOXMI、IL-17A 之间的相关性, Logistic 回归分析 MPP 坏死性肺炎的相关影响因素; 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析常规指标(热程、肺实变、白细胞及联合)与血清 NETs、FOXMI、IL-17A 及联合预测 MPP 坏死性肺炎的价值; 采用 Kappa 值分析 NETs、FOXMI 联合 IL-17A 预测结果与临床实际的一致性。**结果** 坏死组热程长于非坏死组, 肺实变占比、白细胞高于非坏死组( $P<0.05$ ); 坏死组血清 NETs、FOXMI、IL-17A 显著高于非坏死组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); Pearson 相关性分析显示, NETs 与 FOXMI、IL-17A 呈正相关( $r=0.194$ 、 $0.216$ ,  $P=0.006$ 、 $0.002$ ), FOXMI 与 IL-17A 呈正相关( $r=0.203$ ,  $P=0.004$ ); Logistic 回归分析结果显示, 校正了热程、肺实变、白细胞后, 血清 NETs、FOXMI、IL-17A 仍是 MPP 坏死性肺炎的相关影响因素( $P<0.05$ ); 常规指标: 热程、肺实变、白细胞及联合预测 MPP 坏死性肺炎的 AUC 值介于  $0.648 \sim 0.854$  ( $P<0.05$ ); 血清指标: NETs、FOXMI、IL-17A 及联合预测 MPP 坏死性肺炎的 AUC 值介于  $0.749 \sim 0.941$  ( $P<0.05$ ), 其中常规指标联合的 AUC 显著大于单独的热程、肺实变、白细胞( $P<0.05$ ), NETs、FOXMI 联合 IL-17A 的 AUC 显著大于三者单独的 AUC( $P<0.05$ ), NETs、FOXMI 联合 IL-17A 的 AUC 显著大于常规指标联合的 AUC( $P<0.05$ )。**结论** 血清 NETs、FOXMI、IL-17A 与儿童 MPP 进展为坏死性肺炎有关, 联合检测三者能提高对坏死性肺炎的预测效能。

**[关键词]** 中性粒细胞胞外诱捕网; 叉头盒蛋白 M1; 白介素-17A; 儿童肺炎支原体肺炎; 坏死性肺炎; 预测效能

**[中图分类号]** R725.6;R563.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2026)07-0124-09

## Correlation of NETs, FOXMI, and IL-17 A with the Progression of MPP to Necrotizing Pneumonia in Children

BI Rui, SONG Zixuan, JIANG Jialing, ZHANG Congcong  
(Department of Pediatrics, The First Hospital of Qinhuangdao,  
Qinhuangdao Hebei 066000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation of serum neutrophil extracellular traps (NETs), forkhead box protein M1 (FOXMI), and interleukin-17 A (IL-17A) with the progression of mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) to necrotizing pneumonia in children. **Methods** A total of 203 pediatric patients with MPP admitted to the First Hospital of Qinhuangdao from January 2023 to December 2024 were selected as the modeling set, and they were divided into a necrotizing group ( $n=39$ ) and a non-necrosis group ( $n=164$ ) based on the presence or absence of pulmonary necrosis. Another 30 children with MPP from January 2025 to March 2025 were selected as an external validation set. Baseline data, serum levels of NETs, FOXMI, and IL-17A were

**[收稿日期]** 2026-02-02

**[基金项目]** 秦皇岛市科学技术研究与发展计划(202301A052)

**[作者简介]** 毕蕊(1992~), 女, 黑龙江大庆人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事呼吸疾病研究工作。

compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to assess correlations among serum NETs, FOXm1 and IL-17A. Logistic regression analysis was used to investigate the relevant influencing factors of MPP necrotic pneumonia. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the predictive value of conventional indicators (duration of fever, pulmonary consolidation, white blood cell count, and their combination) and serum NETs, FOXm1, IL-17A, and their combination in predicting necrotizing pneumonia in MPP. The consistency between the predictions made by the combination of NETs, FOXm1, and IL-17A and clinical outcomes was analyzed using the *Kappa* analysis. **Results** The necrotizing group had a longer duration of fever, a higher proportion of lung consolidation, and higher white blood cell counts than the non-necrosis group ( $P < 0.05$ ). Serum levels of NETs, FOXm1, and IL-17A were significantly higher in the necrotizing group than in the non-necrotizing group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that NETs were positively correlated with FOXm1 and IL-17A ( $r = 0.194, 0.216, P = 0.006, 0.002$ ), and FOXm1 was positively correlated with IL-17A ( $r = 0.203, P = 0.004$ ). Logistic regression analysis showed that after adjusting for duration of fever, lung consolidation, and white blood cell counts, serum NETs, FOXm1, and IL-17A remained independent factors associated with necrotizing pneumonia in MPP ( $P < 0.05$ ). For conventional indicators, the AUC values for duration of fever, lung consolidation, white blood cell counts, and their combination in predicting necrotizing pneumonia ranged from 0.648 to 0.854 ( $P < 0.05$ ). For serum indicators, the AUC values for NETs, FOXm1, IL-17A and their combination ranged from 0.749 to 0.941 ( $P < 0.05$ ). The AUC of the combination of conventional indicators was significantly higher than that of fever duration, lung consolidation, and white blood cell counts alone ( $P < 0.05$ ). The AUC for the combination of NETs, FOXm1, and IL-17A was significantly higher than that for any single serum indicator ( $P < 0.05$ ), and significantly higher than that for the combination of conventional indicators ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum NETs, FOXm1, and IL-17A are associated with the progression of MPP to necrotizing pneumonia in children. The combined detection of these three biomarkers can improve the predictive efficacy for necrotizing pneumonia.

[**Key words**] Neutrophil extracellular traps; Forkhead box protein M1; Interleukin-17A; Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children; Necrotizing pneumonia; Predictive efficacy

肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)是导致儿童住院的常见疾病之一,多数预后良好,但部分可进展为坏死性肺炎,导致肺组织破坏、空洞形成,病情严重时可危及生命<sup>[1-2]</sup>。坏死性肺炎以肺实质液化坏死、炎症反应过度激活为特征,其发病机制仍处于探索中,目前多认为与过度免疫反应、促炎因子风暴及特定转录因子的调控有关<sup>[3]</sup>。由于儿童 MPP 坏死性肺炎早期临床表现缺乏特异性,传统热程、白细胞等标志物的预测价值有限,因此探索更敏感、特异的预测指标具有重要临床意义。

肺炎支原体坏死性肺炎发病机制复杂,涉及病原体的直接损伤、过度炎症反应及免疫紊乱等多方面因素。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是中性粒细胞在感染或炎症状态下释放的由 DNA、组蛋白和抗菌蛋白组成的网状结构,具有清除病原体、加剧组织损伤的双重功能<sup>[4-5]</sup>。研究表明,NETs 在重症肺炎患儿中显著升高,可能参与了气道损伤和疾病重症化

的过程<sup>[6]</sup>。叉头盒蛋白 M1(forkhead box protein M1, FOXM1)是一种关键的促增殖和促炎转录因子,可调控细胞周期、炎症反应及组织修复,肺炎患儿 FOXM1 表达上调,且在急性呼吸窘迫综合征患者中,FOXM1 可调控老化受损的内皮细胞再生,与炎症反应的扩大有关<sup>[7]</sup>。近年来发现,FOXM1 在多种炎症和肿瘤性疾病中高表达,并通过调控下游炎症因子网络,在炎症风暴的形成中扮演核心角色,但其在肺炎支原体坏死性肺炎中的作用尚不明确<sup>[8]</sup>。白介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)系辅助性 T 细胞 17 分泌的核心细胞因子,能强力招募中性粒细胞并放大炎症反应,是 MPP 感染后机体免疫应答的关键环节<sup>[9]</sup>。在重度肺炎中 IL-17A 表达水平高于非重度患儿,参与 MPP 肺炎的病情进展和恶化<sup>[10]</sup>。基于以上背景推测,NETs、FOXM1 和 IL-17A 可能共同构成了一个促进 MPP 感染后肺组织坏死性病变的炎症放大网络,但目前国内外尚乏研究系统探讨这三项指标与肺炎支原体坏死性肺炎的关联。本研究旨在分析 NETs、

FOXMI、IL-17A 与儿童 MPP 进展为坏死性肺炎的相关性, 以期为深入了解 MPP 病情进展的机制以及临床早期识别高危患儿、优化干预策略提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究类型为前瞻性研究, 根据 Logistic 回归分析 10 倍 EPV 原则, 最终进入模型的变量预计为 3 个, 所需的阳性结局事件(坏死组)至少为 30 例, 基于本单位预调查坏死性肺炎发生率 19%, 则所需样本量至少为 158 例。选取 2023 年 1 月至 2024 年 12 月秦皇岛市第一医院收治的 203 例 MPP 患儿作为建模集。纳入标准<sup>[1]</sup>: (1)符合 MPP 的诊断<sup>[1]</sup>; (2)年龄 < 18 岁; (3)初发、未接受过抗感染/抗炎治疗的患儿。排除标准<sup>[1]</sup>: (1)慢性肺部疾病; (2)血液系统疾病; (1)自身免疫缺陷疾病; (2)气管异物; (3)肺结核、肺囊肿等空洞性肺疾病; (4)近 3 个月有输血史、免疫球蛋白应用史。另选 2025 年 1 月至 2025 年 3 月 30 例 MPP 患儿作为外部验证集。本研究经秦皇岛市第一医院伦理委员会批准(202223146)。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 分组** 坏死性肺炎的定义<sup>[1]</sup>: 肺 CT 示肺实变内出现可相互交通融合的多个低密度、薄壁腔或无壁空腔, 形成较大空腔, 或增强扫描后肺实变内出现无强化区。根据是否发生肺坏死分为坏死组( $n=39$ )、非坏死组( $n=164$ )。

**1.2.2 基线资料收集** 入院时, 收集两组年龄、性别、体重、热程、湿啰音、肺实变、胸腔积液、白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、C 反应蛋白资料。

资料收集人员接受一培训, 考核合格后方可开展工作。所有基线资料采用统一标准化操作流程收集。数据采用双人独立录入并交叉核对, 并进行范围与逻辑校验。采用完全案例研究法, 若发现数据缺失, 及时向患者复核、补充。

**1.2.3 血清 NETs、FOXMI、IL-17A 检测** 于治疗前采集空腹静脉血 3 mL, 采用酶联免疫吸附法检测血清 NETs(货号:KKX-15423R, 上海卡凯希生物科技有限公司)、FOXMI(货号:ZY5129764, 上海卓渝生物科技有限公司)、IL-17A(货号:EK117/2-48, 恩博锐科技广州有限公司)水平。特异性抗人 NETs、FOXMI、IL-17A 抗体预包被在高亲和力的酶标板上。酶标板孔中加入标准品、待测样本

和生物素化的检测抗体, 孵育, 洗涤, 加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素。洗涤后, 加入显色底物 TMB, 避光显色。加入终止液, 在 450 nm 波长测定吸光度值。拟合校准品曲线, 记录样本中 NETs、FOXMI、IL-17A 含量。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS Statistics 27.0 软件, 计数资料用  $n(\%)$  表示, 两组间行  $\chi^2$  检验; 计量资料通过方差齐性和正态分布检验后以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间行独立样本  $t$  检验; Pearson 相关性分析血清 NETs、FOXMI、IL-17A 之间的相关性; 采用 Logistic 回归分析 MPP 坏死性肺炎的相关影响因素, 拟纳入方程的连续变量利用  $z$  分数标准化方法进行标准化处理, 采用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)评估自变量是否存在多重共线性问题; 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析常规指标(热程、肺实变、白细胞及联合)与血清 NETs、FOXMI、IL-17A 预测 MPP 坏死性肺炎的价值, 有无预测价值的判断标准为 ROC 下面积(area under the curve, AUC) > 0.7, AUC 值越高, 预测价值越高, 不同方案间 AUC 的比较行 DeLong 检验; 采用 Kappa 值分析 NETs、FOXMI 联合 IL-17A 预测结果与临床实际的一致性, Kappa 值 > 0.4 为较好, Kappa 值越高, 一致性越好。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用完全案例研究法, 为控制多重比较所致的 I 类错误膨胀, 采用 Bonferroni 法对数据进行校正, 校正后的显著性水平为  $\alpha = 0.05/\text{比较次数}$ ; ROC 曲线的 AUC 两两比较采用 DeLong 检验, 并控制假发现率(false discovery rate, FDR) < 0.05。

## 2 结果

### 2.1 建模集与外部验证集基线资料比较

建模集与外部验证集患儿的基线资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 建模集两组基线资料比较

两组患儿年龄、性别、体重、湿啰音、胸腔积液、中性粒细胞、血红蛋白、C 反应蛋白比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 坏死组热程长于非坏死组, 肺实变占比、白细胞高于非坏死组( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组血清 NETs、FOXMI、IL-17A 比较

坏死组血清 NETs、FOXMI、IL-17A 显著高于非坏死组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 建模集与外部验证集基线资料比较  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

Tab. 1 Comparison of baseline data between the modeling set and the external validation set  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

| 资料                     | 建模集( $n = 203$ )  | 外部验证集( $n = 30$ ) | $t/\chi^2$ | $P$   |
|------------------------|-------------------|-------------------|------------|-------|
| 年龄(岁)                  | $5.95 \pm 1.97$   | $5.87 \pm 1.74$   | 0.211      | 0.833 |
| 性别                     |                   |                   | 0.368      | 0.544 |
| 男                      | 100(49.26)        | 13(43.33)         |            |       |
| 女                      | 106(52.22)        | 17(56.67)         |            |       |
| 体重(kg)                 | $26.05 \pm 3.96$  | $27.00 \pm 2.84$  | 1.266      | 0.207 |
| 热程(d)                  | $3.71 \pm 1.20$   | $4.13 \pm 1.15$   | 1.799      | 0.073 |
| 湿啰音                    |                   |                   | 0.399      | 0.528 |
| 无                      | 153(75.37)        | 21(70.00)         |            |       |
| 有                      | 50(24.63)         | 9(30.00)          |            |       |
| 肺实变                    |                   |                   | 0.231      | 0.631 |
| 无                      | 111(54.68)        | 15(50.00)         |            |       |
| 有                      | 92(45.32)         | 15(50.00)         |            |       |
| 胸腔积液                   |                   |                   | 0.656      | 0.418 |
| 无                      | 183(90.15)        | 25(83.33)         |            |       |
| 有                      | 20(9.85)          | 5(16.67)          |            |       |
| 白细胞( $\times 10^9/L$ ) | $13.10 \pm 2.09$  | $13.79 \pm 1.96$  | 1.701      | 0.090 |
| 中性粒细胞(%)               | $64.95 \pm 5.88$  | $66.03 \pm 6.93$  | 0.917      | 0.360 |
| 血红蛋白(g/L)              | $121.05 \pm 7.96$ | $118.79 \pm 8.03$ | 1.450      | 0.148 |
| C反应蛋白(mg/L)            | $36.42 \pm 12.14$ | $37.42 \pm 10.18$ | 0.429      | 0.668 |

表 2 建模集两组基线资料比较  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

Tab. 2 Comparison of baseline data between the two groups in the modeling set  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

| 资料                     | 坏死组( $n = 39$ )   | 非坏死组( $n = 164$ ) | $t/\chi^2$ | $P$      |
|------------------------|-------------------|-------------------|------------|----------|
| 年龄(岁)                  | $5.64 \pm 1.83$   | $6.02 \pm 2.00$   | -1.083     | 0.280    |
| 性别                     |                   |                   | 0.079      | 0.779    |
| 男                      | 20(51.28)         | 80(48.78)         |            |          |
| 女                      | 19(48.72)         | 84(51.22)         |            |          |
| 体重(kg)                 | $25.68 \pm 3.90$  | $26.14 \pm 4.27$  | -0.614     | 0.540    |
| 热程(d)                  | $5.86 \pm 1.34$   | $3.20 \pm 1.04$   | 13.537     | < 0.001* |
| 湿啰音                    |                   |                   | 0.332      | 0.564    |
| 无                      | 28(71.79)         | 125(76.22)        |            |          |
| 有                      | 11(28.21)         | 39(23.78)         |            |          |
| 肺实变                    |                   |                   | 11.137     | 0.001*   |
| 无                      | 12(30.77)         | 99(60.37)         |            |          |
| 有                      | 27(69.23)         | 65(39.63)         |            |          |
| 胸腔积液                   |                   |                   | 0.155      | 0.694    |
| 无                      | 34(87.18)         | 149(90.85)        |            |          |
| 有                      | 5(12.82)          | 15(9.15)          |            |          |
| 白细胞( $\times 10^9/L$ ) | $15.68 \pm 1.74$  | $12.49 \pm 2.13$  | 8.684      | < 0.001* |
| 中性粒细胞(%)               | $65.22 \pm 5.49$  | $64.89 \pm 6.15$  | 0.307      | 0.759    |
| 血红蛋白(g/L)              | $119.86 \pm 6.24$ | $121.33 \pm 7.65$ | -1.114     | 0.266    |
| C反应蛋白(mg/L)            | $39.59 \pm 13.18$ | $35.67 \pm 11.66$ | 1.839      | 0.067    |

\* $P < 0.05$ 。

表 3 两组血清 NETs、FOX M1、IL-17A 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum NETs, FOX M1 and IL-17A levels between the two groups( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | NETs(ng/mL)  | FOX M1(ng/mL) | IL-17A(ng/L) |
|----------|----------|--------------|---------------|--------------|
| 坏死组      | 39       | 22.04 ± 7.00 | 1.34 ± 0.13   | 13.26 ± 4.39 |
| 非坏死组     | 164      | 16.83 ± 5.17 | 1.20 ± 0.11   | 8.91 ± 2.94  |
| <i>t</i> |          | 5.258        | 6.890         | 7.481        |
| <i>P</i> |          | < 0.001*     | < 0.001*      | < 0.001*     |

\**P* < 0.05。

2.4 血清 NETs、FOX M1、IL-17A 之间的相关性

Pearson 相关性分析血清 NETs、FOX M1、IL-17A 之间的相关性显示, NETs 与 FOX M1、IL-17A 呈正相关( $r=0.194、0.216, P=0.006、0.002$ ), FOX M1 与 IL-17A 呈正相关( $r=0.203, P=0.004$ )。

2.5 MPP 坏死性肺炎的 Logistic 回归分析

VIF 检验显示, 各自变量 VIF 值介于 2.205 ~ 4.172, 无共线性问题。采用逐步回归方法进行变量筛选, 两组比较  $P<0.05$  的变量(热程、肺实变、白细胞、NETs、FOX M1、IL-17A)作为自变量进

入最终模型, 肺实变(无 = 0, 有 = 1), 热程、白细胞、NETs、FOX M1、IL-17A 均按标准化处理后数值进行赋值, Logistic 回归分析结果显示, 校正了热程、肺实变、白细胞后, 血清 NETs、FOX M1、IL-17A 仍是 MPP 坏死性肺炎的相关影响因素( $P<0.05$ ), 拟合优度检验显示, Hosmer-Lemeshow  $\chi^2=0.566, P=0.463$ , 提示模型 2 拟合良好, 见表 4。为避免样本不平衡导致的偏倚, 采用倾向性评分匹配法(PSM)对基线资料进行 1:1 匹配后重新分析, 结果与原 Logistic 回归一致, 见表 5。

表 4 MPP 坏死性肺炎的 Logistic 回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis of factors associated with necrotizing pneumonia in MPP

| 影响因素   | $\beta$ | $SE$  | Wald $\chi^2$ | $OR$  | 95% $CI$ |       | $P$      |
|--------|---------|-------|---------------|-------|----------|-------|----------|
|        |         |       |               |       | 下限       | 上限    |          |
| 模型1    |         |       |               |       |          |       |          |
| 热程     | 0.086   | 0.025 | 11.883        | 1.090 | 1.026    | 1.158 | < 0.001* |
| 肺实变    | 0.948   | 0.243 | 15.212        | 2.580 | 2.448    | 2.719 | < 0.001* |
| 白细胞    | 0.258   | 0.076 | 11.553        | 1.295 | 1.135    | 1.477 | < 0.001* |
| NETs   | 0.114   | 0.035 | 10.635        | 1.121 | 1.085    | 1.158 | < 0.001* |
| FOX M1 | 0.208   | 0.049 | 17.951        | 1.231 | 1.104    | 1.372 | < 0.001* |
| IL-17A | 0.090   | 0.029 | 9.667         | 1.094 | 1.028    | 1.165 | < 0.001* |
| 常数项    | -5.184  | 0.051 | 12.783        | —     | —        | —     | < 0.001* |
| 模型2    |         |       |               |       |          |       |          |
| NETs   | 0.115   | 0.028 | 17.001        | 1.122 | 1.062    | 1.185 | < 0.001* |
| FOX M1 | 0.165   | 0.047 | 12.294        | 1.179 | 1.115    | 1.247 | < 0.001* |
| IL-17A | 0.101   | 0.031 | 10.521        | 1.106 | 1.084    | 1.128 | < 0.001* |
| 常数项    | -4.226  | 0.044 | 16.873        | —     | —        | —     | < 0.001* |

注: 模型1未校正热程、肺实变、白细胞, 模型2校正了热程、肺实变、白细胞; \* $P<0.05$ 。

表 5 PSM 后 Logistic 回归分析结果

Tab. 5 Logistic regression analysis results after PSM

| 影响因素   | <i>OR</i> | 95% <i>CI</i> |       | <i>P</i> |
|--------|-----------|---------------|-------|----------|
|        |           | 下限            | 上限    |          |
| NETs   | 1.110     | 1.014         | 1.216 | < 0.001* |
| FOX M1 | 1.177     | 1.009         | 1.374 | < 0.001* |
| IL-17A | 1.198     | 1.022         | 1.405 | 0.004*   |

\* $P<0.05$ 。

2.6 常规指标与血清 NETs、FOXMI、IL-17A 预测 MPP 坏死性肺炎的价值

以 MPP 坏死性肺炎为状态变量(未发生 = 0, 发生 = 1), 采用 Logistic 回归拟合法进行联合 ROC 分析, 常规指标: 热程、肺实变、白细胞及联合预测 MPP 坏死性肺炎的 AUC 值介于 0.648 ~ 0.854( $P < 0.05$ ); 血清指标: NETs、FOXMI、IL-

17A 及联合预测 MPP 坏死性肺炎的 AUC 值介于 0.749 ~ 0.941( $P < 0.05$ ), 见图 1、表 6。其中常规指标联合的 AUC 显著大于单独的热程、肺实变、白细胞( $P < 0.05$ ), NETs、FOXMI 联合 IL-17A 的 AUC 显著大于三者单独的 AUC( $P < 0.05$ ), NETs、FOXMI 联合 IL-17A 的 AUC 显著大于常规指标联合的 AUC( $P < 0.05$ )。

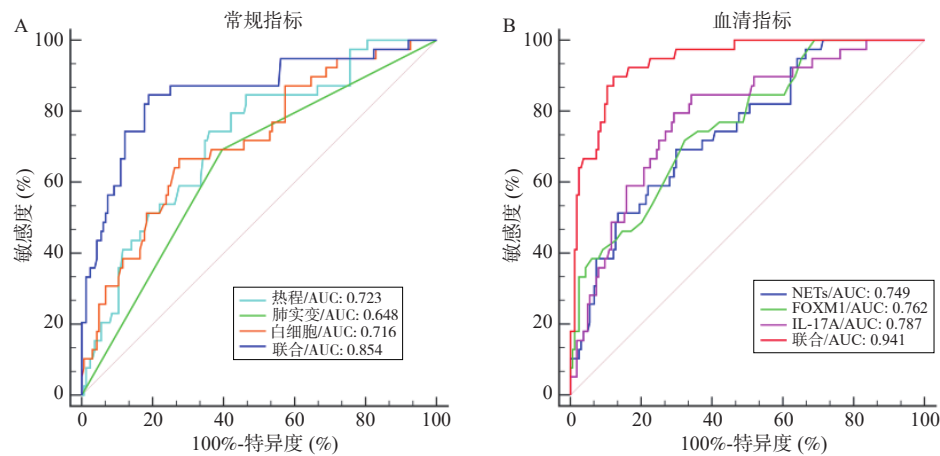


图 1 常规指标与血清 NETs、FOXMI、IL-17A 预测 MPP 坏死性肺炎的价值

Fig. 1 Value of routine indicators and serum NETs, FOXMI, IL-17 A in predicting necrotizing pneumonia in MPP

A: 常规指标预测 MPP 坏死性肺炎的价值; B: 血清 NETs、FOXMI、IL-17A 预测 MPP 坏死性肺炎的价值。

表 6 常规指标与血清 NETs、FOXMI、IL-17A 预测 MPP 坏死性肺炎的价值

Tab. 6 Predictive value of routine indicators and serum NETs, FOXMI, IL-17A for necrotizing pneumonia in MPP

| 指标     | AUC   | 95%CI         | cut-off值 | 敏感度(%) | 特异度(%) | 阳性预测值 | 阴性预测值 | P        |
|--------|-------|---------------|----------|--------|--------|-------|-------|----------|
| 常规指标   |       |               |          |        |        |       |       |          |
| 热程     | 0.723 | 0.656 ~ 0.783 | 4.85     | 74.36  | 64.02  | 32.95 | 91.30 | < 0.001* |
| 肺实变    | 0.648 | 0.578 ~ 0.714 | 是        | 69.23  | 60.37  | 36.62 | 90.15 | < 0.001* |
| 白细胞    | 0.716 | 0.648 ~ 0.777 | 14.93    | 66.67  | 72.56  | 35.53 | 90.55 | < 0.001* |
| 联合     | 0.854 | 0.797 ~ 0.899 | —        | 84.62  | 81.10  | 50.50 | 96.60 | < 0.001* |
| 血清指标   |       |               |          |        |        |       |       |          |
| NETs   | 0.749 | 0.684 ~ 0.807 | 18.33    | 69.23  | 70.12  | 35.53 | 90.55 | < 0.001* |
| FOXMI  | 0.762 | 0.697 ~ 0.819 | 1.26     | 71.79  | 67.68  | 34.57 | 90.98 | < 0.001* |
| IL-17A | 0.787 | 0.724 ~ 0.841 | 10.36    | 84.62  | 65.85  | 37.08 | 94.74 | < 0.001* |
| 联合     | 0.941 | 0.899 ~ 0.969 | —        | 89.74  | 87.80  | 63.60 | 97.30 | < 0.001* |

\* $P < 0.05$ 。

2.7 NETs、FOXMI 联合 IL-17A 预测结果与临床实际的一致性分析

外部验证集中, 经临床结果证实, 发生肺坏死 6 例, 非肺坏死 24 例。联合准确预测肺坏死 5 例, 非肺坏死 22 例。NETs、FOXMI 联合 IL-17A 预测结果与临床实际的符合率为 90.00%,  $Kappa$  值为 0.706( $P < 0.05$ ), 见表 7。NETs、FOXMI 联合

IL-17A 在外部验证集中的 0.935(95%CI: 0.735 ~ 0.975), 与建模集的 AUC 比较, 差异无统计学意义( $Z = 0.089$ ,  $P = 0.929$ ), 表明该联合预测模型在建模集与外部验证集中的区分效能具有良好的一致性; 且校准曲线分析显示, NETs、FOXMI 联合 IL-17A 预测结果与临床实际相贴合, 见图 2。

表 7 NETs、FOXMI 联合 IL-17A 预测结果与临床实际的一致性分析

Tab. 7 Consistency analysis between the predictions made by the combination of NETs, FOXMI, and IL-17A and clinical outcomes

| 临床实际 | 联合预测(n) |     | 总计(n) | 一致性   | $\chi^2$ | P      | Kappa值 | 95%CI         |
|------|---------|-----|-------|-------|----------|--------|--------|---------------|
|      | 坏死      | 非坏死 |       |       |          |        |        |               |
| 坏死   | 5       | 1   | 6     | 90.00 | 11.192   | 0.001* | 0.706  | 0.350 ~ 0.992 |
| 非坏死  | 2       | 22  | 24    |       |          |        |        |               |
| 总计   | 7       | 23  | 30    |       |          |        |        |               |

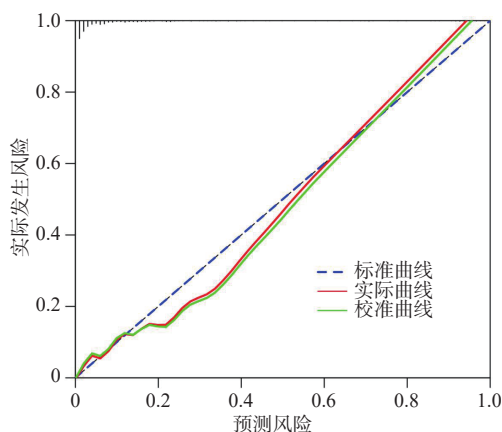
\* $P < 0.05$ 。

图 2 NETs、FOXMI 联合 IL-17A 在外部验证集中的校准曲线

Fig. 2 Calibration curve of the combination of NETs, FOXMI, and IL-17A in the external validation set

### 3 讨论

儿童 MPP 坏死性肺炎病情进展迅速,可诱发严重的肺内及肺外并发症,不仅给家庭带来沉重的经济负担,还可能出现肺部结构或功能损害,影响儿童近期预后与远期的生长发育,所以成为近年来研究的热点<sup>[12]</sup>。若能早期准确预测 MPP 患儿发生坏死性肺炎的风险,对提高诊疗效率、为患儿提供更优质的医疗服务、早期预防性干预等具有积极意义。

本研究显示, MPP 坏死性肺炎患儿的热程、肺实变比例及白细胞均显著高于非坏死组( $P < 0.05$ ),提示这些常规指标可作为疾病严重程度的早期预警信号。热程延长通常反映持续性感染或炎症反应失控,而肺实变则提示局部炎症浸润及组织损伤加重,与坏死性肺炎的病理生理机制相吻合。白细胞升高提示全身炎症反应的激活,但热程、肺实变、白细胞及联合的 AUC 介于 0.648 ~ 0.854,其中肺实变的预测价值有限,热程、白细胞预测价值稍高,三者联合后 AUC 显著提高,说

明综合评估热程、肺实变、白细胞可优化预测价值,这与单一指标难以全面反映疾病复杂性有关。值得注意的是,三者联合的 AUC 值为 0.854,仍存在较大的提升空间。

NETs 是中性粒细胞激活后释放的 DNA-蛋白复合物,过度释放会加剧组织损伤<sup>[13]</sup>。抑制 NETs 形成则能减轻 MPP 肺组织炎症反应,减轻病情<sup>[14]</sup>。肺炎患者 NETs 显著高于无感染人群<sup>[15]</sup>。杨晓琳等<sup>[16]</sup>研究,重症肺炎不良转归患儿血清 NETs 高于良好患儿,与患儿临床转归有关。与上述研究侧重于重症肺炎总体预后的视角不同,本研究创新性地 MPP 人群中区分出坏死性肺炎这一特殊严重亚型,并发现坏死组血清 NETs 显著高于非坏死组,且即使校正了热程、肺实变、白细胞等传统混杂因素后,NETs 仍是 MPP 坏死性肺炎的独立相关因素( $OR = 1.122$ ),这一发现超越了 NETs 作为炎症严重程度伴随现象的认知,提示 NETs 可能直接参与了从炎症到组织坏死转化的关键病理环节。MPP 可通过 TOLL 样受体 2/4-MyD88 通路激活中性粒细胞,导致 NETs 异常沉积,进而促进肺实质坏死<sup>[17]</sup>。可见血清 FOXMI 水平的升高,可能象征着体内一种强大的、系统性的促炎转录程序被激活,提示患儿疾病正处于急剧进展期,NETs 可能为 MPP 坏死性肺炎的防治提供了一个新的靶点,若能采用生物基因靶向技术,调控 NETs 的表达,可能有助于预防 MPP 病情的进展,减少坏死性肺炎的发生。

FOXMI 定位于 12 号染色体,是肺炎发生过程中肺泡上皮细胞、内皮细胞、炎症细胞等的核心转录调节因子<sup>[18]</sup>。有研究将 FOXMI 作为老年心力衰竭并发肺炎患者预后的标志物<sup>[19]</sup>。张薇等<sup>[20]</sup>报道,重症 MPP 患儿血清 FOXMI 高于轻症患儿,与患儿病情严重程度有关。目前国内外关于 FOXMI 在儿童感染性肺部疾病中的研究有限,尤其在坏死性肺炎中。本研究结果发现,与未发生坏死性肺炎患儿相比,发生坏死性肺炎患儿

FOXMI 显著升高, 是 MPP 坏死性肺炎的相关影响因素。本研究中 FOXMI 的 *OR* 值(1.179)在三项生物标志物中最高, 表明 FOXMI 在坏死性肺炎发生中可能扮演着极其关键的角色。FOXMI 不仅仅是疾病严重程度的标志, 其在坏死性肺炎中的高表达可能源于强烈的炎症微环境, 并通过 YAP/FOXMI 途径上调促炎因子表达, 形成正反馈循环<sup>[21]</sup>。此外, FOXMI 与 NETs 过程可能存在交叉调控, 共同加速病情进展。因此 FOXMI 有望成为一个从转录调控层面预测 MPP 向坏死性肺炎转化的新型标志物。

IL-17A 是机体感染后免疫炎症反应的关键调控因子, 阻断 IL-17A 信号能减少实验性支气管肺发育不良中的肺部炎症并减少肺泡的凋亡<sup>[22-23]</sup>。在新冠肺炎中, 拥有 IL-17A 基因多态性患者有更严重的病情<sup>[24]</sup>。与上述主要关注 IL-17A 在成人肺部感染中的研究相比, 本研究将其应用于儿童 MPP 坏死性肺炎的预测, 结果发现坏死组血清 IL-17A 显著高于非坏死组, 校正后仍是独立影响因素(*OR* = 1.106), 这一结果与既往报道<sup>[25]</sup>的 MPP 患儿 IL-17A 升高趋势一致, 但本研究进一步量化了其对坏死性肺炎的具体预测价值。本研究结果显示, IL-17A 每增加 1 个单位, 坏死风险显著增加约 10%, 证实了 Th17 免疫通路的过度激活是坏死性肺炎发生的一个诱因, 为未来针对 IL-17 通路的靶向干预在儿童重症 MPP 中的探索应用提供了理论依据。

本研究 ROC 分析发现, 血清指标: NETs、FOXMI、IL-17A 及联合预测 MPP 坏死性肺炎的 AUC 值介于 0.749 ~ 0.941(*P* < 0.05), 其中联合的 AUC 显著大于三者单独的 AUC(*P* < 0.05), 且联合的 AUC 值达 0.941, 显著高于常规指标联合的 AUC(*P* < 0.05), 提示与常规指标相比, 血清 NETs、FOXMI、IL-17A 联合在预测儿童 MPP 坏死性肺炎中更具优势, 同时 NETs、FOXMI 联合 IL-17A 预测结果与临床实际的一致性良好, 这一结果凸显了多维度生物标志物的互补价值: NETs 反映中性粒细胞激活程度, FOXMI 提示组织修复与炎症调控失衡, IL-17A 代表辅助型 T 细胞 17 免疫应答强度, 三者联合可更全面覆盖 MPP 坏死性肺炎的病理生理环节, 提高早期识别高危患儿的准确性。

NETs 和 IL-17A 在肺炎及脓毒症等领域研究已有报道, 但其在儿童 MPP 坏死性肺炎的具体价值仍需深入证实。FOXMI 作为一个众所周知的

癌基因, 在炎症性疾病尤其是儿童肺炎中的研究较少。本研究创新性引入了 FOXMI, 并探索性将固有免疫效应与组织损伤标志物 NETs、转录调控与细胞增殖关键因子 FOXMI 和 Th17 免疫通路核心细胞因子 IL-17A 这三个分别代表不同免疫和病理生理过程的生物标志物进行联合, 更全面的揭示了 MPP 坏死性肺炎发生的潜在免疫网络机制, 弥补了传统单一指标的局限。儿童 MPP 坏死性肺炎的治疗窗口期窄, 一旦肺坏死形成, 预后较差。通过检测这三个血清指标, 临床医生有望在影像学出现不可逆坏死病灶之前, 就识别出高危患儿, 从而有机会提前升级治疗方案(如早期、合理使用糖皮质激素、免疫抑制剂或针对 IL-17 通路的潜在靶向治疗), 避免病情进展至肺坏死, 最终达到改善预后、减少后遗症的目的。本研究中坏死组 39 例、非坏死组 164 例, 样本量差异较大, 主要受坏死性肺炎发生率的影响, 符合临床真实分布, 以保证样本的代表性, 为避免样本不均衡导致的偏倚, 进一步采用 PSM 对基线资料进行 1:1 匹配后重新分析, 结果与原 Logistic 回归一致, 提示分析结果稳定。本研究不足之处在于, 样本量较小, 尤其是外部验证集, 可能引起数据偏倚, 且为单中心研究, 可能存在选择偏倚, 有待后续扩大样本量, 进行多中心研究的进一步的探讨。

综上所述, 血清 NETs、FOXMI、IL-17A 与儿童 MPP 进展为坏死性肺炎有关, 联合检测三者能提高对坏死性肺炎的预测效能, 为临床决策和干预提供指导。

## [参考文献]

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华儿科杂志编辑委员会, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊断与治疗循证指南(2023)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(12): 1137-1144.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.
- [3] 罗娟, 陈鹏, 郭宏溪, 等. 儿童肺炎支原体坏死性肺炎的危险因素及预测模型[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2025, 40(3): 187-193.
- [4] Oliveira J D, Vieira-Damiani G, da Silva L Q, et al. Impact of antiplatelets, anticoagulants and cyclic nucleotide

- stimulators on neutrophil extracellular traps (NETs) and inflammatory markers during COVID-19[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2025, 58(2): 199–209.
- [5] Malamud M, Whitehead L, McIntosh A, et al. Recognition and control of neutrophil extracellular trap formation by MICL[J]. *Nature*, 2024, 633(8029): 442–450.
- [6] 董庆华, 尹建运, 苏杭, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在儿童重症肺炎支原体肺炎中的意义[J]. *新医学*, 2024, 55(7): 520–526.
- [7] Wang P, Zhang H, Zhao W, et al. Silencing of long non-coding RNA KCNQ1OT1 alleviates LPS-induced lung injury by regulating the miR-370-3p/FOXM1 axis in childhood pneumonia[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 247.
- [8] Huang X, Zhang X, Machireddy N, et al. Endothelial FoxM1 reactivates aging-impaired endothelial regeneration for vascular repair and resolution of inflammatory lung injury[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(709): eabm5755.
- [9] Jiang J, Sun L, Huang M. Abnormal Changes in IL-13 and IL-17A Serum Levels in Children with Adenovirus Pneumonia and their Diagnostic Value[J]. *Iran J Immunol*, 2024, 21(1): 81–88.
- [10] Wang H, Zhang Y, Zhao C, et al. Serum IL-17A and IL-6 in paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: Implications for different endotypes[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13: 2324078.
- [11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 赵顺英, 钱素云, 等. 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, 50(2): 79–85.
- [12] 白新风, 徐梅先. 儿童肺炎支原体坏死性肺炎预测指标[J]. *国际呼吸杂志*, 2023, 43(9): 1083–1088.
- [13] 王芸飞, 李燕. 中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症病理生理及临床应用中的研究进展[J]. *安徽医药*, 2024, 28(4): 637–643.
- [14] Yang L, Zhang C, Liu Y, et al. The therapeutic potential of neutrophil extracellular traps and NLRP3 inflammasomes in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Immunol Investig*, 2024, 53(6): 975–988.
- [15] 李星, 叶林, 赵磊, 等. 重症肺炎患者多药耐药菌感染病原学及 NETs 和 IL-17 与 TGF- $\beta$  诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(7): 973–977.
- [16] 杨晓琳, 任冲, 杨妍. 外周血 cf-DNA/NETs 水平与重症肺炎患儿转归不良的关系分析[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2025, 44(1): 66–72.
- [17] Meier A, Sakoulas G, Nizet V, et al. Neutrophil extracellular traps: An emerging therapeutic target to improve infectious disease outcomes[J]. *J Infect Dis*, 2024, 230(2): 514–521.
- [18] 商焕霞, 倪为波, 席素雅, 等. 血清 FOXM1 和 PD-L1 在老年重症肺炎早期诊断及预后评估中的预测价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(24): 2608–2612.
- [19] 安伟乔, 张绍义, 范红娟, 等. 老年心力衰竭并发肺炎患者血清 FOXM1 和 IGF2 表达水平及与预后价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(2): 146–150.
- [20] 张薇, 王丹丹, 梁丹丹, 等. 不同严重程度肺炎支原体感染患儿血清 TIMP3、STAT3 和 FOXM1 表达及意义[J]. *免疫学杂志*, 2024, 40(11): 839–843+855.
- [21] Bu M L, Li M H, Feng M, et al. Poly(I:C) exacerbates airway goblet cell hyperplasia and lung inflammation in HDM-exposed balb/C mice by YAP/FOXM1 pathway[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2023, 184(7): 707–719.
- [22] Goates M, Shrestha A, Thapa S, et al. Blocking IL-17a signaling decreases lung inflammation and improves alveolarization in experimental bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(11): 2023–2035.
- [23] Long X, Xie J, Ren L, et al. IL-17A plays a critical role in RSV infection in children and mice[J]. *Virol J*, 2023, 20(1): 30.
- [24] Khalaf Q A, Rasool K H, Naji E N. Evaluation of IL-6 and IL-17A gene polymorphisms in Iraqi patients infected with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Hum Antibodies*, 2023, 31(3): 35–44.
- [25] Luo Y, Li C, Zhou Z, et al. Biological functions of IL-17-producing cells in *Mycoplasma* respiratory infection[J]. *Immunology*, 2021, 164(2): 223–230.