

# 儿童重症肺炎实验室预测指标的研究进展

杨瑞, 冯娜\*

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年11月18日; 录用日期: 2023年12月12日; 发布日期: 2023年12月19日

## 摘要

肺炎(Pneumonia)是由细菌、病毒等各种病原体引起的呼吸系统感染性疾病。世界卫生组织(WHO)提供的数据显示, 在5岁以下儿童中, 肺炎是一种常见疾病, 并且是住院病例中最多的一种。每年, 全球有超过1.5亿的儿童患上肺炎, 其中200多万名儿童因此而不幸去世, 这表明, 重症肺炎已成为影响儿童健康的最大杀手。因此, 如果想要显著降低儿童死亡率, 我们应该首先关注降低5岁以下儿童重症肺炎的致命率。但是, 由于儿童肺炎早期通常缺乏典型的临床表现, 以至未能得到及时正确的诊断、准确的评估病情, 并采取有效的治疗措施, 使得病情会逐渐加重, 出现重症肺炎(Severe Pneumonia, SP)。所以, 在评估肺炎患儿的严重程度和预测治愈情况时, 选择适当的治疗方案尤为关键。本文旨在综述近年来实验室指标对肺炎早期识别的研究进展, 以帮助临床医生早期进行诊断和治疗。

## 关键词

儿童, 重症肺炎, 实验室指标

# Research Progress on Laboratory Predictors of Severe Pneumonia in Children

Rui Yang, Na Feng\*

Department of Pediatrics, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 12<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Pneumonia is an infectious disease of the respiratory system caused by various pathogens such as bacteria and viruses. According to the World Health Organization (WHO), pneumonia is a common disease in children under 5 years old and accounts for the largest number of hospitalizations.

\*通讯作者。

Every year, more than 150 million children around the world suffer from pneumonia, of which more than 2 million children die, which indicates that severe pneumonia has become the biggest killer of children's health. Therefore, if we want to significantly reduce child mortality, we should first focus on reducing the fatal rate of severe pneumonia in children under 5 years of age. However, due to the lack of typical clinical manifestations in early childhood pneumonia, children often fail to receive timely and correct diagnosis, accurate assessment of the disease, and effective treatment measures, resulting in progressive exacerbation of severe pneumonia (SP). Therefore, in assessing the severity of pneumonia in children and predicting the cure, the choice of appropriate treatment is particularly critical. This article aims to review the progress of early identification of pneumonia by laboratory indicators in recent years, so as to help clinicians make early diagnosis and treatment.

## Keywords

Children, Severe Pneumonia, Laboratory Index

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 儿童重症肺炎的判断标准

现较为全面且严格的关于重症肺炎的诊断标准为英美等国的重症肺炎评分系统, 目前国际上广泛使用的 SP (Severe Pneumonia)病情评估系统包括: 肺炎严重指数评分(Pneumonia Severity Index, PSI), 英国胸科协会改良肺炎评分(CURB-65), 2007 年美国感染病学会和胸科学会共同发布的社区肺炎诊断标准, 以及急性生理功能和慢性健康状况评分 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)。这些评估系统以临床、实验室指标为主, 切实反映了病情的严重程度, 但由于过于严格和复杂, 不利于病情的早期识别和干预, 具有一定局限性, 故不适用于发展中国家[1] [2]。我国目前主要参照中华医学会儿科学分会呼吸学组 2013 年制定的标准[3]: 1) 呼吸空气条件下, 血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>) ≤ 0.92 (海平面) 或 ≤ 0.90 (高原)或有中心性发绀; 2) 呼吸空气条件下, 呼吸频率(RR) ≥ 70 次/min (婴儿), ≥50 次/min (年长儿), 除外发热、哭吵等因素影响; 3) 呼吸困难: 胸壁吸气性凹陷、鼻扇; 4) 间歇性呼吸暂停, 呻吟; 5) 持续高热 3~5 d 不退或有先天性心脏病、先天性支气管肺发育不良、呼吸道畸形、重度贫血、重度营养不良等基础病者; 6) 胸片等影像学资料证实双侧或多肺叶受累或肺实变、肺不张、胸腔积液或短期内病变进展者; 7) 拒食或并有脱水征者; 8) 2 月龄以下的患儿。具备以上 1 项或以上情况的患儿, 即可考虑为重症肺炎。

## 2. 儿童重症肺炎的实验室指标

### 2.1. 炎症指标检测

降钙素原(Procalcitonin, PCT)作为一种前体蛋白, 其合成主要发生在甲状腺滤泡旁细胞内。目前, 人们已经认识到 PCT 在诊断全身细菌感染的疾病方面的重要性, 并且逐渐将其应用于重症感染患儿的诊断和疗效评估。一项研究指出[4], 细菌感染严重时, 血清中 PCT 水平会持续上升, 并在 24 小时内达到最高值。研究表明[5], 在 SP 患儿体内 PCT 水平显著高于轻症肺炎, 细菌性肺炎患儿体内 PCT 显著高于非细菌性肺炎, 表明 PCT 的显著升高可作为 SP 诊断的重要参考指标, 同时在细菌性和非细菌性肺炎鉴别

中起着重要作用[6][7][8][9][10],为SP的早期诊断提供了客观标准,为临床医师提供个体化治疗方案,从而减少心力衰竭、中毒性脑病、心肌炎等肺外并发症,提高生存率,降低死亡率。有研究表明[11],诊断脓毒症的血清降钙素原最佳截断值为 $2\mu\text{g/L}$ ,升高到 $10\mu\text{g/L}$ 时,患儿常发生脓毒性休克,进一步提示虽然PCT是用于判断细菌性肺炎以及是否存在脓毒症的良好指标,但它有一定的限制,因为它可能在轻微的细菌感染中显示为正常。尽管PCT具有高度的敏感性和特异性,但它的高价格以及检测技术的条件限制,仍然存在问题。导致适用范围缩小,不适合基层医院使用。而基层医院常规使用的超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(White Blood Cells, WBC)和淋巴细胞计数(Lymphocyte, LYM)的敏感性或特异性较低,故它们并非用来衡量SP的最佳选择。因此,寻找简单易行的生物标志物来评估SP患儿的严重程度及预后尤为重要。

中心粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)由中心粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值比值计算得到,能很好地表达NEU和LYM之间的平衡关系,并能快速反映多因素与机体炎症反应和免疫系统的关系,评估感染性疾病的严重程度,对判断患者的预后具有积极作用[12]。非特异性炎症反应系统对全身炎症现象的生理反应即表现在中性粒细胞增多和淋巴细胞减少等方面,在细菌感染性疾病中最多见,NLR升高常提示患者体内NEU升高[13][14][15]。NLR已被证明可用于重大心脏事件的死亡率分层,多种类型癌症的强预后因素以及感染、炎症疾病、术后并发症的预测因子和标志物[16]。蒋伟燕等[17]人研究发现,在早期诊断和鉴别诊断儿童细菌性重症肺炎方面,NLR具有关键的临床意义。其中NLR对于诊断细菌性肺炎具有最高灵敏度,但特异度偏低。Lee等[18]对175名CAP患者进行回顾性观察研究发现,连续NLR测量是预测住院CAP患者预后和早期治疗的有用实验室工具,并且提高了PSI的预后能力。且NLR具有获取方便、费用低廉、简单快速等特点,易于在基层医院推广使用。

血小板与淋巴细胞比值(Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR)是由血小板计数除以淋巴细胞绝对值计算得出的,主要反应全身炎症的水平,当机体遭受感染或缺氧时,肺泡巨噬细胞被激活,这将导致大量的PLT激活因子释放,使得PLT的数量增加,进而导致PLR值增加[19]。PLR在预测各种炎症方面不易受多种因素影响,检测结果波动幅度小、稳定性高。研究发现,PLR与冠心病、糖尿病、肿瘤、结缔组织疾病密切相关,被认为是社区获得性肺炎临床诊断的潜在炎症指标[20]。卡尔塔尔等[21]对114例CAP患者进行调查,发现CAP患者的PLR水平显著增高,且PLR与CRP呈正相关。PLR可作为CAP的预测指标,预测CAP的严重程度和预后。惠晓霞等[22]人研究表明,SP患儿的PLR值较普通肺炎患儿显著升高,与肺部感染严重程度呈显著正相关,因此,动态监测PLR值对SP患儿的病情评估及临床救治具有重要的意义。

红细胞分布宽度(Red Blood Cell Distribution Width, RDW)是用血细胞计数器测量红细胞在短时间内体积异质性的参数。该参数量化为红细胞体积/平均红细胞体积 $\times 100\%$ 的标准偏差,以百分比表示[23]。长期以来,RDW在临床上的应用一直局限于确定贫血的病因和疗效。现研究发现RDW可影响体内炎症因子水平,对感染性疾病的预后至关重要,当患者感染时血液系统异常,红细胞环境改变使得红细胞数量显著下降,代偿性的引起小红细胞增多,红细胞可塑性降低,导致RDW增加[24]。裴学勇等[25]人回顾性分析了154例SP患者的临床资料,发现RDW的显著升高是SP患者死亡独立危险因素,RDW的持续上升对SP患者不良结局有重要的预测价值。Braun等人回顾性研究了637名CAP患者,发现RDW与CAP患者的短期死亡率明显相关,RDW值越高,CAP患者短期死亡风险也越大,RDW值较高的CAP患者PSI和CURB-65评分也往往更高,并且与严重的临床表现相关,RDW变化越强烈预示院内结局越差,短期及长期死亡率增加[23][26],因此动态监测RDW的变化至关重要。在临床工作中,RDW可以通过血常规检测结果获得,不需要额外的检测费用。它具有简单、方便、成本低、易检测等特点,已广泛应用于心肺疾病和周围血管疾病的诊断和预后预测。

## 2.2. 免疫功能检测

白介素-6: IL-6 作为炎症反应中的重要细胞因子, 因为其转导机制, 它具有广泛的靶细胞, 通常作用于同时表达 IL-6R $\alpha$  和 gp130 的淋巴和髓系免疫细胞, 也作用于广泛的非免疫细胞, 包括炎症期间表达 gp130 的成纤维细胞和内皮细胞。在机体受到刺激后的 2 至 3 小时内, 血清中 IL-6 的含量会达到最高峰 [27]。IL-6 也是一种内生致热原, 重症肺炎持续性高热与 IL-6 水平增高有关, 值越高, 感染越重、病情进展越快 [28]。IL-6 的过度表达可能导致多个器官和系统功能的损伤, 当 IL-6 > 32.1 ng/L 时提示患者可能出现更严重的肺外并发症, 与存活患者相比, 死亡患者 IL-6 水平更高, 这表明外周血 IL-6 水平可作为预测疾病进展及死亡的独立危险因素 [29]。也有研究表明, 在 SP 中, 患儿血清 IL-6 显著升高, 高水平的 IL-6 还可以预测肺炎患儿病程早期或晚期的治疗失败风险 [30] [31]。张春玲等 [32] 研究发现, IL-6 联合 SOFA 评分的综合应用更有助于准确预测重症肺炎的预后, 从而更好地支持早期的治疗。然而, 也有研究指出不同个体感染后可以表现不同水平的 IL-6 值, 意味着个体间存在差异, IL-6 不能很好的区分轻度和重度儿童 CAP [33], 也就是说被诊断为轻度和重度的病例很难相互区分, 故用其诊疗仍存在一定争议, 有待进一步研究。

血清可溶性细胞黏附分子-1 (sICAM-1): sICAM-1 是一种单链糖蛋白, 已在多种疾病中有报道。SICAM-1 的作用是促使细胞产生炎症因子, 如 IL-6、IL-10 等, 这些炎症因子进一步刺激巨噬细胞、单核细胞等进入肺泡上皮组织, 导致其发生浸润或损伤, 进一步加重病情的发展 [34]; 还可以引发细胞膜上离子通道的开放, 从而加重肺泡组织的缺血和炎症性损伤 [35]。Lorenzo M 等 [36] 在探讨 72 例重症肺炎患儿的血清学数据分析结果表明, sICAM-1 的表达水平上升幅度可达 25% 以上。随着 sICAM-1 水平的不断上升, 重症肺炎患儿的治疗预后将变得更加不利, 与此同时, 治疗后的肺功能指标也将恶化。惠晓霞 [22] 等人发现 sICAM-1 与患儿的 CPIS 评分之间存在显著的正相关性, 这一研究结果进一步确认了该生物标志物与重症肺炎患者病情的密切关联。因此, 测定 sICAM-1 水平对于判断和指导治疗重症肺炎患儿具有重要的临床意义。

单核细胞人类白细胞抗原-DR 表达率 (Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR, mHLA-DR): 人体单核细胞表面的 HLA-DR 分子发挥着至关重要的作用, 它可以参与外来抗原的加工、处理, 并将其递呈给辅助性 T 细胞, 从而引发身体的应答。HLA-DR 分子的表达率可以影响机体的特异性和非特异性免疫系统, 反映出机体当前的免疫功能状态 [37]。有相关文献报道, 当 mHLA-DR 表达率在 30% 以下, 其表示单核细胞免疫系统受损, 导致免疫功力降低 [38]。在器官移植并发脓毒血症患者的研究中发现, 当 mHLA-DR > 30% 时, 其生存率为 10%, 当 mHLA-DR < 30% 但积极予免疫刺激治疗后快速逆转的生存率为 90.0%, 仅剩 8.0% 生存率不能被逆转 [37], 因此, 早期进行动态监测 mHLA-DR 的表达率, 极早进行免疫治疗干预, 对患者病情的预后具有重要意义。Zhuang 等 [39] 人提出, mHLA-DR 指标可以有效地预测重症肺炎患者的预后的, 其中 27.2% 的指标可被认为是最佳预后临界值。也有相关研究表明 [40], mHLA-DR 在重症肺炎中表达率降低, 并且在确诊后的 24 小时其表达小于 30% 可以作为预测患者预后不佳的指标, 因此动态监测不同时间点 mHLA-DR 的表达情况对重症肺炎的预后评估具有一定价值。

CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞计数、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>: T 淋巴细胞在各种生理过程中发挥着至关重要的功能, 不仅能够增强机体的免疫反应, 还能协助 B 细胞在体液免疫中发挥作用, 同时也能直接毁灭目标细胞, 或者通过分泌细胞因子间接影响目标细胞。成熟 T 细胞表面都有 CD3<sup>+</sup> 的表达, 根据其表达分子的不同, 又可分为两个亚群, 即 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> [41]。CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞, 亦称辅助性 T 淋巴细胞, 可产生各种因子, 刺激效应 T 细胞和 B 细胞, 提高自身抵抗力。随着 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量的下降, 人类渐渐丧失了对抗原的免疫反应能力, 因此被视为至关重要的辅助性 T 淋巴细胞。一些学者认为, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞在肺部具有重要作用。当肺组织受到感染时, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞能够增强吞噬细胞的活力, 增强 B 细胞的反应, 促

进 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的增殖。这对于维持 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的监测和杀伤功能十分重要[42]。细胞毒 T 淋巴细胞可以通过抑制细胞内的抗原反应来发挥其作用, 从而起到杀伤细胞的作用。在正常情况下, 淋巴细胞的不同亚群数量和相对比例维持在动态平衡状态, 它们之间相互制约、相互诱导。这些细胞不仅能对抗感染和清除异物, 还能保护自身组织免受损伤。在肺炎急性期时, 当 CD4<sup>+</sup> 低于 200 个/mm<sup>3</sup> 时, 机体免疫系统会受到抑制, 更易被多种致病菌感染, 导致机体组织损伤, 这也是导致重症肺炎病情迁延不愈, 死亡率高的原因之一[43]。龙思琪等[44]发现, SP 患儿的免疫功能受损更为严重。他们的 T 细胞总数以及不同亚群的水平都明显降低, 导致他们对致病菌的辨认和消灭能力受到削弱。邓建荣等[45]研究表明, 肺炎患儿的外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平随病情加重而下降, 而 CD8<sup>+</sup> 水平显著上升, 表明免疫功能受损。病情越重, 免疫功能越差。此外, 恢复期时, 外周血中的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平明显高于急性期, 而 CD8<sup>+</sup> 水平较急性期有所降低。这与国外学者研究结果相一致[46] [47]。游正铭[48]等研究发现, 监测重症肺炎患者淋巴细胞亚群有助于临床评估患者机体免疫功能, 并进行预后判断, 因此, 早期监测肺炎患儿的免疫状态, 如 T 淋巴细胞亚群的变化, 可以有效地评估患儿病情的严重程度以及治疗效果。同时在临床治疗方面也给出相应指导方向, 即除了应用抗生素外, 也可应用免疫调节剂增强机体抗病能力, 防止并发症、提高疗效、缩短病程。

### 2.3. 凝血功能检测

**D-二聚体(D-Dimer, D-D):** D-D 是一种特定的降解产物, 由活化因子 XIII 交联形成, 再通过纤溶酶水解后产生。它可作为标记纤溶过程的特异性指标。用来衡量早期凝血的状态, 并且可以预测患者可能出现的凝血障碍和血栓的发展。近年来, 全球范围内的研究发现, D-D 的含量会随着感染的严重程度而增加, 特别是在严重的呼吸道疾病(如重症肺炎)患者身上。其增加的结果会引发血液系统的紊乱, 从而影响血液的正常循环, 并对各个系统的功能造成不利影响。Chalmers 等[49]发现病情较重的 CAP 患者 D-D 水平明显高于病情较轻者, 而死亡组又明显高于存活组; 张黎蕾[50]等研究发现, D-D 的增加会导致严峻的疾病状况, 并且会影响患者的预后; 黄彩芝[51]等人研究也证实, D-D 的变化会影响到严峻的疾病状况, 因为它是一个非常关键的危险因素, 帮助我们准确地预测疾病的结果, 这与有关报道相一致[52]。也有研究发现, 当 D-D  $\geq 0.616 \mu\text{g/ml}$  时, 需警惕发生重症的可能性[53] [54] [55]。因此监测 D-D 水平对重症肺炎患者疾病的转归至关重要。

**抗凝血酶 III (Antithrombin III, AT-III):** AT-III 主要在肝内合成, 具有强大的抗凝活性, 可与凝血酶及其他丝氨酸蛋白酶结合, 是抗凝系统最重要的成分。体内超过 70% 的凝血酶是通过 AT-III 来灭活的, 其水平降低会导致血液凝固, 从而增加患血栓性疾病的风险。Agapakis 等[56]报道, 血清 AT-III 水平下降可预示普通肺炎向重症转化, 当血清 AT-III 水平 < 85% 正常值时, 可预测 CAP 的严重程度, 有助于识别需要住院治疗的严重患者, AT-III 与 CURB-65 评分相结合可以提供更高的预后准确性, 并有助于指导治疗决策; 张黎蕾[50]等研究发现, 结局不良组患者 AT-III 显著降低, 凝血功能紊乱更加严重, 这与 Agapakis 等[56]研究结果相似。因此, 监测重症肺炎患者凝血指标, 对反映病情变化、判断预后具有重要意义。

**N 端脑钠肽前体(NT-proBNP):** NT-proBNP 是由心肌细胞分泌的脑钠素原前体在蛋白酶作用下的裂解产物, 具有较高的稳定性, 半衰期长、不易受外界因素的干扰, 更易被临床检测。重症肺炎患者的炎性介质、内毒素等含量的上升对心脏具有直接的毒性作用, 同时心肌细胞因缺氧而进一步受损, 导致患者的心功能下降, 当发生心力衰竭时 NT-proBNP 水平明显升高[57]。黄彩芝等[51]研究表明 NT-proBNP 水平与重症肺炎患儿的病情及预后具有显著关系。汤炜等[58]研究发现, 重症肺炎病人的血液中, NT-proBNP 含量显著增多, 这种情况可能是由于病人的炎症反应加剧所致, 进而导致心功能严重受损、凝血功能紊

乱、患者预后差。这与上述研究结果相一致。研究表明, ICU 患者入院后 24 小时内的血清 NT-proBNP 水平变化可以反应出其病情的严重程度, 并且可以预测 28 天内的机械通气及病死率[59] [60]。因此, 动态监测 NT-proBNP 的变化, 不仅可以预测重症肺炎患者的预后, 还能评估其病情变化, 以便指导临床早期采取积极有效的措施, 避免进入恶化状态。

### 3. 总结

综上所述: 儿童 CAP 仍是儿童死亡的首要原因, 尤其是重症肺炎, 其死亡率居高不下。如果在病程早期可以识别出可能发生严重并发症的患儿, 重症肺炎的临床管理将得到极大的提升。生物标志物可以从不同角度反映重症肺炎的有关信息, 严重程度评估、预后、宿主的免疫炎症反应, 器官功能, 各种并发症以及结局等。关于重症肺炎的生物标志物在过去的研究中已经取得了巨大的进步, 但各标志物在临床工作中仍存在许多局限性, 仍需进一步探索理想的生物标志物。因此, 了解 SP 的早期识别指标, 对临床早期诊断, 有效治疗, 预防并发症的发生以及减少不良结局等方面都具有重要的意义。

### 参考文献

- [1] Black, R.E., *et al.* (2010) Global, Regional, and National Causes of Child Mortality in 2008: A Systematic Analysis. *The Lancet*, **375**, 1969-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60549-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60549-1)
- [2] Florin, T.A., *et al.* (2018) Validation of the Pediatric Infectious Diseases Society-Infectious Diseases Society of America Severity Criteria in Children with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, **67**, 112-119. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy031>
- [3] 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. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [4] 覃鑫, 胡量子. 重症肺炎患者降钙素原、C 反应蛋白、D-二聚体的水平变化及其对预后的诊断价值[J]. 医学综述, 2020, 26(15): 3077-3081.
- [5] 李雅琪, 许留刚. 血清降钙素原在婴幼儿重症肺炎早期诊断中的价值[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(3): 140-142.
- [6] 陈敏, 简亚梅, 徐亚军, 等. 降钙素原和血清淀粉样蛋白 A 在重症肺炎诊疗中的价值[J]. 华夏医学, 2023, 36(4): 62-66.
- [7] Downes, K.J., Fitzgerald, J.C. and Weiss, S.L. (2020) Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *Journal of Clinical Microbiology*, **58**, e01851-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01851-19>
- [8] 栾军, 袁杰, 张伟利. 中性粒细胞 CD64 表达指数降钙素原及血清淀粉样蛋白 A/超敏 C-反应蛋白比值在感染性肺炎患儿诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1639-1642.
- [9] 兰博, 蓝桂伍, 黄华田, 等. 肺泡灌洗液降钙素原在重症肺炎中的诊断价值[J]. 医学信息, 2023, 36(11): 145-148.
- [10] Li, Y., Min, L. and Zhang, X. (2021) Usefulness of Procalcitonin (PCT), C-Reactive Protein (CRP), and White Blood Cell (WBC) Levels in the Differential Diagnosis of Acute Bacterial, Viral, and Mycoplasmal Respiratory Tract Infections in Children. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01756-4>
- [11] 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 9-15.
- [12] Djordjevic, D., *et al.* (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 3758068. <https://doi.org/10.1155/2018/3758068>
- [13] 吴显熠, 杨超. 外周血 PCT、LDH、NLR 在重症肺炎早期诊断及预后评估中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(7): 1118-1121, 1153.
- [14] Cataudella, E., *et al.* (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*, **65**, 1796-1801. <https://doi.org/10.1111/jgs.14894>
- [15] Wu, L. and Liu, B. (2021) The Clinical Effect of a Bronchofiberscope in Treating Severe Ventilator-Associated Pneumonia. *American Journal of Translational Research*, **13**, 6966-6972.

- [16] Forget, P., *et al.* (2017) What Is the Normal Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio? *BMC Research Notes*, **10**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
- [17] 蒋伟燕, 李航逸, 瞿晓晓, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在儿童重症肺炎中的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(11): 1330-1333.
- [18] Lee, H., Kim, I., Kang, B.H. and Um, S.J. (2021) Prognostic Value of Serial Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Measurements in Hospitalized Community-Acquired Pneumonia. *PLOS ONE*, **16**, e0250067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250067>
- [19] Altas, O.F. and Kizilkaya, M. (2021) The Effects of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Prognostic Markers in Determining the Mortality in Patients Diagnosed with Pneumonia in Intensive Care. *Medeniyyet Medical Journal*, **36**, 130-137. <https://doi.org/10.5222/MMJ.2021.64160>
- [20] Qu, R., *et al.* (2020) Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Prognosis in Patients with Coronavirus Disease-19. *Journal of Medical Virology*, **92**, 1533-1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
- [21] Kartal, O. and Kartal, A.T. (2017) Value of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Pneumonia. *Bratislava Medical Journal*, **118**, 513-516. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2017\\_099](https://doi.org/10.4149/BLL_2017_099)
- [22] 惠晓霞, 王琪, 张文乾. 重症肺炎患儿血清 IL-1R1、APC、sICAM-1、NLR 及 PLR 的变化及其临床意义[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3): 465-467, 495.
- [23] Ren, Q., *et al.* (2021) The Role of Red Blood Cell Distribution Width in the Severity and Prognosis of Community-Acquired Pneumonia. *Canadian Respiratory Journal*, **2021**, Article ID: 8024024. <https://doi.org/10.1155/2021/8024024>
- [24] Chen, L., Lu, X.Y. and Zhu, C.Q. (2020) Prognostic Value of Albumin-Red Cell Distribution Width Score in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 759-765. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.04.22>
- [25] 裴学勇, 马耀, 任节, 等. 红细胞分布宽度对重症肺炎预后评估的临床价值[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(3): 226-229.
- [26] Lee, S.M., *et al.* (2016) The Clinical Significance of Changes in Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, **3**, 139-147. <https://doi.org/10.15441/ceem.15.081>
- [27] Hirano, T. (2021) IL-6 in Inflammation, Autoimmunity and Cancer. *International Immunology*, **33**, 127-148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
- [28] Andrijevic, I., *et al.* (2014) Interleukin-6 and Procalcitonin as Biomarkers in Mortality Prediction of Hospitalized Patients with Community Acquired Pneumonia. *Annals of Thoracic Medicine*, **9**, 162-167. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.134072>
- [29] Liu, F., *et al.* (2020) Prognostic Value of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Procalcitonin in Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, **127**, Article ID: 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
- [30] Martin-Loeches, I., *et al.* (2014) Predicting Treatment Failure in Patients with Community Acquired Pneumonia: A Case-Control Study. *Respiratory Research*, **15**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-75>
- [31] Paats, M.S., *et al.* (2013) Local and Systemic Cytokine Profiles in Nonsevere and Severe Community-Acquired Pneumonia. *European Respiratory Journal*, **41**, 1378-1385. <https://doi.org/10.1183/09031936.00060112>
- [32] 张春玲, 杨远见, 刘畅, 等. 血清降钙素原、肝素结合蛋白、白细胞介素-6 联合序贯器官衰竭评分对重症肺炎患者预后评估的意义[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(2): 168-172.
- [33] Vasconcellos, Â.G., *et al.* (2018) Systemic Cytokines and Chemokines on Admission of Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *Cytokine*, **107**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.005>
- [34] 陈志敏, 张园园. 儿童肺炎病原体的实验室检查方法[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(4): 448-450.
- [35] 林立, 王丽, 金尾静, 等. 支原体肺炎伴喘息患儿血清细胞间黏附分子-1 与白细胞介素-17A 的表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(7): 1472-1474.
- [36] Lorenzo, M.J., *et al.* (2015) Lung Inflammatory Pattern and Antibiotic Treatment in Pneumonia. *Respiratory Research*, **16**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0165-y>
- [37] 林洪远, 郭旭生, 姚咏明, 等. CD+14 单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3): 135-138.
- [38] Almeida-Oliveira, A., *et al.* (2011) Age-Related Changes in Natural Killer Cell Receptors from Childhood through Old Age. *Human Immunology*, **72**, 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.01.009>
- [39] Zhuang, Y., *et al.* (2015) Predicting the Outcomes of Subjects with Severe Community-Acquired Pneumonia Using

- Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR. *Respiratory Care*, **60**, 1635-1642. <https://doi.org/10.4187/respcare.03953>
- [40] 周曙俊, 周军, 王大明. 单核细胞人白细胞抗原 DR 监测在重症肺炎患者预后评估中的价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2013, 23(1): 30-33.
- [41] 李风峰, 康占旺, 曾璐, 等. 左卡尼汀辅助治疗重症肺炎伴发心力衰竭对患儿炎症细胞及 T 淋巴细胞水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(1): 56-59.
- [42] Zhang, W., Brahmakshatriya, V. and Swain, S.L. (2014) CD4 T Cell Defects in the Aged: Causes, Consequences and Strategies to Circumvent. *Experimental Gerontology*, **54**, 67-70. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.01.002>
- [43] 黄丹虹, 刘相圻. 清气化痰汤联合纤维支气管镜肺泡灌洗吸痰治疗重症肺炎疗效及对患者血清 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(11): 1541-1544.
- [44] 龙思琪, 马莉, 陈敏, 等. 婴幼儿重症和非重症肺炎淋巴细胞亚群的差异分析[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(3): 401-404.
- [45] 邓建荣, 林小芹. 婴幼儿重症肺炎免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群的变化及临床意义[J]. 海南医学, 2018, 29(22): 3173-3176.
- [46] Martin, M.D., Badovinac, V.P. and Griffith, T.S. (2020) CD4 T Cell Responses and the Sepsis-Induced Immunoparalysis State. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01364>
- [47] Hohlstein, P., et al. (2019) Prognostic Relevance of Altered Lymphocyte Subpopulations in Critical Illness and Sepsis. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 353. <https://doi.org/10.3390/jcm8030353>
- [48] 游正铭. 淋巴细胞亚群检测在重症肺炎治疗及预后评估中的意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(12): 1768-1769, 1772.
- [49] Chalmers, J.D., et al. (2009) Admission D-Dimer Can Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Emergency Medicine*, **53**, 633-638. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.12.022>
- [50] 张黎蕾, 夏永泉, 王贤, 等. 重症肺炎患者炎症指标、免疫功能及凝血功能变化对预后的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(2): 234-237.
- [51] 黄彩芝, 杨龙贵, 张聪, 等. D-二聚体、N 末端脑钠素原及炎症标志物与儿童重症肺炎预后的关系[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(10): 772-776.
- [52] Ge, Y.L., et al. (2019) Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients Is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival. *Clinical Laboratory*, **65**, Article ID: 30775898. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180720>
- [53] Wen, J., et al. (2021) The Combination of Initial Markers to Predict Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Chinese Children: A Case Control Study. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01577-9>
- [54] 邹映雪, 赵顺英, 刘瀚旻. 儿童重症肺炎临床预警及早期决策专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(3): 177-182.
- [55] 陈巧琳, 申昆玲, 谢正德. 血清铁蛋白水平与儿童社区获得性肺炎病情严重程度的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(10): 753-757.
- [56] Agapakis, D.I., et al. (2010) Coagulation and Inflammation Biomarkers May Help Predict the Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Respirology*, **15**, 796-803. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01773.x>
- [57] 马为, 高梦琦, 荆翠翠, 等. NT-pro-BNP、cTnI 及 PCT 在心力衰竭合并重症肺炎患者中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5): 777-780.
- [58] 汤炜, 许超. 重症肺炎患者血浆 N 末端脑钠肽前体、D-二聚体水平与炎症因子及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(3): 297-300, 304.
- [59] Li, J., Ye, H. and Zhao, L. (2015) B-Type Natriuretic Peptide in Predicting the Severity of Community-Acquired Pneumonia. *World Journal of Emergency Medicine*, **6**, 131-136. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.02.008>
- [60] Xiao, K., et al. (2013) Analysis of the Severity and Prognosis Assessment of Aged Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Retrospective Study. *Journal of Thoracic Disease*, **5**, 626-633.