

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.005

论著·临床研究

不同类型肺炎支原体肺炎儿童血浆凝血酶调节蛋白和D-二聚体的变化

郭山春¹ 徐传伟¹ 刘玉芹¹ 王加芬² 郑振文¹

(滨州市人民医院 1. 儿科; 2. 检验科, 山东 滨州 256610)

[摘要] 目的 探讨不同类型肺炎支原体肺炎(MPP)儿童血浆凝血酶调节蛋白(TM)和D-二聚体(D-D)的变化及其在儿童MPP发病机制中的作用。方法 52例MPP患儿,其中表现为大叶性肺炎者30例作为大叶性肺炎组,表现为间质性肺炎者22例作为间质性肺炎组;30例健康儿童作为对照组。分别采用酶联免疫吸附法、乳胶增强免疫比浊法测定血浆TM和D-D水平。结果 大叶性肺炎组、间质性肺炎组、对照组血浆TM水平(中位数)分别为23.83、15.56、8.78 $\mu\text{g/L}$,3组比较差异有统计学意义($P<0.01$),其中大叶性肺炎组和间质性肺炎组血浆TM水平均明显高于对照组($P<0.01$),且大叶性肺炎组血浆TM水平高于间质性肺炎组($P<0.05$)。大叶性肺炎组和间质性肺炎组血浆D-D水平(中位数)均明显高于参考值中位数($P<0.01$);大叶性肺炎组血浆D-D水平明显高于间质性肺炎组($0.35\mu\text{g/mL}$ vs $0.13\mu\text{g/mL}$, $P<0.01$),且大叶性肺炎组血浆D-D升高比例明显高于间质性肺炎组(87% vs 59%, $P<0.05$)。结论 血浆TM和D-D水平在MPP患儿中存在不同程度升高,表现为大叶性肺炎者升高更明显,提示血管内皮细胞损伤和血液高凝状态参与了MPP的发病机制。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 619-622]

[关键词] 肺炎支原体肺炎;凝血酶调节蛋白;D-二聚体;儿童

Changes in plasma levels of thrombomodulin and D-dimer in children with different types of *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

GUO Shan-Chun, XU Chuan-Wei, LIU Yu-Qin, WANG Jia-Fen, ZHENG Zhen-Wen. Department of Pediatrics, Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shandong 256610, China (Xu C-W, Email: xcvjgmzb@126.com)

Abstract: Objective To investigate the changes in plasma levels of thrombomodulin (TM) and D-dimer (DD) in children with different types of *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MPP), and their role in the pathogenesis of MPP in children. **Methods** Fifty-two children with MPP were divided into lobar pneumonia ($n=30$) and interstitial pneumonia groups ($n=22$) and another 30 healthy children were selected as the control group. Plasma levels of TM and D-D were measured using enzyme-linked immunosorbent assay and latex-enhanced immunoturbidimetric assay, respectively. **Results** The lobar pneumonia, interstitial pneumonia and control groups had median plasma TM levels of 23.83, 15.56 and 8.78 $\mu\text{g/L}$ respectively, with significant differences between the three groups ($P<0.01$). The lobar pneumonia and interstitial pneumonia groups had significantly higher plasma TM levels than the control group ($P<0.01$), and the lobar pneumonia group had a significantly higher plasma TM level than the interstitial pneumonia group ($P<0.05$). Median plasma D-D levels in the lobar pneumonia and interstitial pneumonia groups were significantly higher than the reference value ($P<0.01$). The lobar pneumonia group had a significantly higher plasma D-D level than the interstitial pneumonia group ($0.35\mu\text{g/mL}$ vs $0.13\mu\text{g/mL}$; $P<0.01$), and the percentage of patients with elevated plasma D-D levels was significantly higher in the lobar pneumonia group than in the interstitial pneumonia group (87% vs 59%; $P<0.05$). **Conclusions** Children with MPP, especially those with lobar pneumonia, have increased plasma levels of TM and D-D. This suggests that damage to vascular endothelial cells and blood hypercoagulability may be involved in the pathogenesis of MPP.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8): 619-622]

Key words: *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; Thrombomodulin; D-dimer; Child

[收稿日期] 2013-01-10; [修回日期] 2013-03-16

[作者简介] 郭山春,男,硕士,主治医师。

[通信作者] 徐传伟,主任医师。

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 是儿童社区获得性呼吸道感染的重要病原, 肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP) 大多表现为间质性肺炎, 近年大叶性肺炎呈明显增多的趋势。MP 除侵犯呼吸系统外, 几乎可以累及全身每一个器官系统, 一般症状较轻且通常可自愈, 但严重 MP 感染除引起重症肺炎外可伴有严重的肺外并发症^[1]。就 MPP 发病机制, 主要倾向于 MP 可以通过呼吸道上皮粘附、细胞损伤、免疫炎症反应以及 MP 直接侵入引起肺部及肺外各系统症状^[2]。另有研究表明 MP 可通过诱导产生 TNF- α 和 IL-8 等细胞因子造成血管壁的伤害, 引起局部的血管炎或血栓性的血管闭塞 (直接型发病机制), 也可通过免疫调节, 如活化的补体和纤维蛋白-D 二聚体等作用造成全身性的高凝状态, 最终出现血栓形成、血管闭塞 (间接性发病机制)^[3], 血管内皮损伤及血液高凝状态也可能参与了 MPP 的发病。

血浆凝血酶调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 是血管内皮细胞膜上的一种糖蛋白, 由血管内皮细胞合成, 并附于内皮细胞膜表面, 当血管内皮受损时, 内皮细胞表面的 TM 可被水解或脱落, 引起血浆中浓度升高^[4], TM 增高反映了血管内皮细胞受损程度。D-二聚体 (D-dimer, D-D) 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下的特异性降解产物, 为继发性纤溶特有的代谢物。D-D 的检测可提示活动性纤溶的存在与否, 对血栓形成性疾病具有早期快速诊断价值, 是直接反映凝血酶和纤溶酶生成的理想指标^[5]。本研究旨在通过探讨不同类型 MPP 儿童血浆 TM 和 D-D 的水平变化, 进一步揭示有关血管内皮细胞损伤和血液凝血状态在 MPP 发病机制中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 10 月至 2012 年 10 月在我院住院的 MPP 患儿 52 例作为研究对象, 根据患儿入院时胸片表现分为间质性肺炎组 (X 线表现为肺纹理增加及网织状阴影) 和大叶性肺炎组 (X 线表现为密度均匀的致密影, 累及肺段或整个肺叶)。在大叶性肺炎组 30 例患儿中, 男 18 例, 女 12 例; 年龄 2~14 岁, 平均 7 ± 3 岁。22 例间质性肺炎患儿中, 男 12 例, 女 10 例; 年龄 2~13 岁, 平均 7 ± 3 岁。对照组 30 例为我院健康体检儿童, 入院前 2 周无任何感染病史, 男 17 例, 女 13 例, 年

龄 2~11 岁, 平均 6 ± 2 岁。3 组儿童年龄、性别差异无统计学意义 (年龄比较: $F=2.349$, $P>0.05$; 性别构成比较: $\chi^2=0.163$, $P>0.05$)。所有入选病例和健康对照组监护人均知情同意, 本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准

入选病例均符合 MPP 诊断标准^[6], 且符合 MP 感染血清学诊断标准^[7], 即 MP 急性感染双份血清 (间隔 2 周) 恢复期抗体滴度上升 4 倍或下降至原来的 1/4 或 MP-IgM 滴度持续 $>1:160$ 。血清 MP-IgM 滴度采用日本赛乐迪亚-麦可 II 肺炎支原体抗体检测试剂盒, 采用被动凝集法检测。

1.3 排除标准

入选病例均采用 VIRCELL S.L. 提供的九项呼吸道感染病原体 IgM 抗体检测试剂盒 (间接免疫荧光法) 同时检验血清中呼吸道感染主要病原体 IgM 抗体, 检测的病原体包括嗜肺军团菌血清 1 型、肺炎支原体、Q 热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒和副流感病毒 1、2 和 3 型, 并行痰细菌培养, 排除混合感染的可能。

1.4 标本收集及检测项目

大叶性肺炎组、间质性肺炎组患儿于来院次日晨、对照组儿童于来院当日晨, 采集空腹静脉血 3 mL, 注入含有 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝液试管中, 充分混匀, 90 min 内分离血浆, 取上清, 进行血浆 D-D 即时检测; 部分上清按一次用量分装, 保存于 -20°C , 用于血浆 TM 集中检测。

1.5 血浆 TM 和 D-D 检测

血浆 TM 的检测采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验, 试剂盒由上海慧颖生物科技有限公司提供, 试剂批号 201206; 血浆 D-D 测定采用乳胶增强免疫比浊法, 试剂盒由北京华宇亿康生物工程有限公司提供, 所用仪器为德国产 Destiny Plus 型全自动血凝分析仪, 血浆 D-D 参考值为 $0\sim0.115 \mu\text{g/mL}$ 。所有操作严格按照说明书进行。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布者用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 非正态分布者以中位数 (四分位间距) [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 两两比较采用 Nemenyi 秩和检验。大叶性肺炎组和间质性肺炎组血浆 D-D 水平分别与参考值中位数比较, 采用 Wilcoxon 符号秩和检验; 血浆 D-D 水平在大叶性肺炎组与间质性肺炎组间比

较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间血浆 TM 水平的比较

大叶性肺炎组、间质性肺炎组、对照组 3 组间血浆 TM 水平比较差异有统计学意义 ($H=65.338$, $P<0.01$)，其中 MPP 大叶性肺炎组和间质性肺炎组血浆 TM 水平均高于对照组，差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 64.99 和 17.89, 均 $P<0.01$)；且大叶性肺炎组血浆 TM 水平明显高于间质性肺炎组，差异有统计学意义 ($\chi^2=10.15$, $P<0.05$)。见表 1。

2.2 组间血浆 D-D 水平比较

大叶性肺炎组和间质性肺炎组血浆 D-D 水平均明显高于参考值中位数 (Z 值分别为 4.783 和 3.590, 均 $P<0.01$)；大叶性肺炎组血浆 D-D 水平明显高于间质性肺炎组，差异有统计学意义 ($Z=4.135$, $P<0.01$)。见表 1。

表 1 3 组儿童血浆 TM 和 D-D 水平比较

[P50 (P25, P75)]			
组别	n	TM ($\mu\text{g/L}$)	D-D ($\mu\text{g/mL}$)
对照组	30	8.78(6.20,9.85)	—
间质性肺炎组	22	15.56(12.82,17.83) ^a	0.13(0.08,0.15)
大叶肺炎组	30	23.83(19.81,32.33) ^{a,b}	0.35(0.15,0.65) ^c

a: 与对照组比较, $P<0.01$; b: 与间质性肺炎组比较, $P<0.05$; c: 与间质性肺炎组比较, $P<0.01$

2.3 血浆 D-D 升高例数比较

与参考值比较, 血浆 D-D 水平升高在大叶性肺炎组有 26 例 (87%), 间质性肺炎组 13 例 (59%), 两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2=5.147$, $P<0.05$)。

3 讨论

MP 感染近年来呈现明显增多的趋势, 传统观念认为, MP 感染呈自限性经过, 然而, 近年来儿童 MPP 呈现发热时间延长和呼吸道症状加重, 并发症和肺外损害发生率增加, 难治性和重症 MPP 明显增多的趋势^[8], 对其发病机制的深入研究成了必然。本研究通过检测分析不同类型 MPP 儿童血浆 TM、D-D 水平变化, 对 MPP 的血管内皮损伤和血液凝血状态做了进一步探讨。

本研究显示, 无论是大叶性肺炎还是间质性肺炎组血浆 TM 水平均较对照组明显升高, 提示

MPP 患儿急性期存在不同程度的血管内皮损伤。孔令芬等^[9]研究显示小儿 MPP 急性期循环内皮细胞明显增高, 循环内皮细胞是目前活体组织中反映内皮细胞损伤的特异指示物^[10], 肺内皮细胞损伤导致循环内皮细胞数量显著增多, 其增高水平可反映血管内皮细胞损伤的程度^[11], 本研究结果与之吻合, 提示 MPP 急性期血管内皮细胞严重损伤, 内皮细胞功能障碍。本研究同时发现大叶性肺炎组血浆 TM 水平升高更明显, 提示 MPP 患儿血管内皮损伤程度与 MPP 的肺部病变范围有关。

文献报道急性 MP 感染患儿血浆 D-D 明显增高^[12], 本研究显示血浆 D-D 升高在大叶性肺炎组占 87%, 间质性肺炎组占 59%, 大叶性肺炎组血浆 D-D 升高比例较间质性肺炎组明显增多, 且大叶性肺炎组较间质性肺炎组血浆 D-D 水平增高更明显, 提示了 MPP 患儿存在不同程度的血液高凝状态, 且与 MPP 的严重程度及肺部病变范围有关。

孟涛等^[13]研究显示, MPP 急性发作期血浆内皮素明显增高, 血浆抗凝血酶 III 明显降低, 相关分析表明二者呈显著负相关。内皮素与 TM 增高均是反映血管内皮损害的指标, 抗凝血酶活性减低反映了凝血酶活性增强, 结合本研究结果, 表明 MPP 患儿存在不同程度的血管内皮损伤与血液高凝状态, 提示 MPP 患儿血管内皮损伤与血液高凝状态存在着内在关系。

MPP 可伴有严重的肺外并发症, 如合并脑梗死、缺血性脑卒中的病例在国内均有报道^[1,14-15]。儿童脑卒中首要致病因素为感染并发的脑动脉炎^[16]。MP 感染导致颅内血管炎症的具体机制仍未明确, 可能为 MP 诱导产生血液高凝状态, 同时伴血管内皮损伤, 脑血管内血栓形成, 继而出现脑卒中^[15]。有关 MPP 合并栓塞的报道并不多, 但尸检报告称 MPP 死亡病例中血栓形成和栓塞的现象并不少见^[14], 对于 MP 感染导致的血管内皮损伤与血液高凝状态应引起临床足够的重视。

总之, MPP 儿童存在不同程度的血浆 TM 和 D-D 升高, 且大叶性肺炎者升高更明显, 提示 MPP 患儿存在不同程度的血管内皮损伤和血液高凝状态改变, MP 感染使血管内皮细胞受损并刺激产生多种物质, 这些物质破坏了凝血机制和纤溶激活系统的正常调节, 导致血液高凝状态。血管内皮损伤和血液高凝状态可能参与了 MPP 的发病过程, 有必要对其做进一步深入的研究。对于 MPP 患儿, 通过检测血管内皮损伤与血液高凝状态指标, 早期了解凝血系统的功能状态, 对指导临床用药提供理论依据。

〔参 考 文 献〕

- [1] 李田华,邱晓梅. 儿童肺炎支原体感染致缺血性卒中一例[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(8): 622-623.
- [2] 郁园园, 陈志敏. 肺炎支原体致病机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2008, 35(3): 222-224.
- [3] Waites KB. What's new in diagnostic testing and treatment approaches for *Mycoplasma pneumoniae* infections in children?[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 719: 47-57.
- [4] Lin SM, Wang YM, Lin HC, Lee KY, Hang CD, Liu CY, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis[J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 683-689.
- [5] 贺岩, 刘愉, 赵艳玲, 邓琳菲, 王承训, 孙利伟, 等. 小儿急性呼吸道感染血浆 D-二聚体变化的研究[J]. 中国实验诊断学杂志, 2009, 13(4): 516-517.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学(上册)[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [7] 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[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(3): 223-230.
- [8] 张冰, 陈志敏. 2000-2006年三岁以上儿童肺炎支原体肺炎临床特征变化趋势[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(7): 531-534.
- [9] 孔令芬, 张雷家. 小儿肺炎支原体肺炎血一氧化氮血栓素 B2 和内皮细胞的变化及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(4): 1-2.
- [10] Takahashi H, Harker LA. Measurement of human endothelial cells in whole blood[J]. Thromb Res, 1983, 31(1): 1-12.
- [11] 陈小容, 邹霞英, 辛达临. 循环内皮细胞检测在缺氧肺血管内皮细胞损伤中的意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1996, 19(2): 78-80.
- [12] 沈林, 胡晓芳. 急性肺炎支原体肺炎儿童 CRP 和 D-二聚体检测的临床意义[J]. 微生物学杂志, 2009, 29(6): 77-79.
- [13] 孟涛, 王建春. 观察肺炎支原体肺炎患儿血浆内皮素和抗凝血酶Ⅲ的变化[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(1): 39-40.
- [14] 王维, 申昆玲. 肺炎支原体肺炎合并脑梗死三例分析[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(12): 946-949.
- [15] 孔敏, 蒋莉, 胡君, 叶园珍. 儿童肺炎支原体感染致缺血性脑卒中的临床特点并文献复习[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(11): 823-826.
- [16] Bernard TJ, Goldenberg NA. Pediatric arterial ischemic stroke[J]. Pediatr Clin North Am, 2008, 55(2): 323-338.

(本文编辑: 邓芳明)