

气道黏液栓形成的肺炎支原体肺炎患儿的预后分析

安淑华 张丽君 李金英

(河北省儿童医院呼吸科, 河北 石家庄 050031)

【摘要】 **目的** 探讨气道黏液栓形成的肺炎支原体肺炎(MPP)患儿吸收缓慢者的临床特征及治疗不足, 为判断预后及指导治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2012 年 5 月至 2014 年 5 月收治的 67 例纤维支气管镜下表现为气道黏液栓形成的 MPP 患儿的病例资料, 根据复查影像学是否恢复正常, 分为肺炎吸收缓慢组($n=30$)和对照组($n=37$)。比较两组临床表现、实验室指标、影像学结果及治疗的差异, 对有显著差异的指标行受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析。**结果** 肺炎吸收缓慢组外周血中性粒细胞比例(N)、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶、纤维蛋白原(FIB)、IgM 水平及胸腔积液发生率均高于对照组($P<0.05$), 总热程、首次应用阿奇霉素及纤维支气管镜治疗时间均长于对照组($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示总热程 ≥ 11.5 d、 $N \geq 70.7\%$ 、 $CRP \geq 57$ mg/L、 $FIB \geq 4.7$ g/L、首次行纤维支气管镜治疗时间 ≥ 13.5 d 时, 敏感度均大于 0.643, 特异度均高于 0.727。**结论** 黏液栓形成的 MPP 患儿总热程、N、CRP、FIB 及首次行纤维支气管镜治疗时间对提示肺炎吸收时间超过 2 个月均有一定的诊断价值。
【中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 487-491】

【关键词】 肺炎支原体肺炎; 黏液栓; 预后; 受试者工作特征曲线; 儿童

Prognostic judgment of children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* associated with airway mucous plug formation

AN Shu-Hua, ZHANG Li-Jun, LI Jin-Ying. Department of Respiratory Medicine, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China (Email: mxyz2000@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and treatment defects in slow-to-recover children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MPP) associated with airway mucous plug formation, and to provide a basis for prognostic judgment and therapeutic guidance. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 67 children with MPP who were admitted between May 2012 and May 2014 and showed airway mucous plug formation in fiberoptic bronchoscope examinations. Based on the results of re-examinations using imaging methods, all patients were classified into a slow-to-recover group ($n=30$) and a control group ($n=37$). Comparisons of clinical outcomes, laboratory indices, imaging findings, and treatment methods were performed between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the indices with significant differences. **Results** The percentage of neutrophils, levels of C-reactive protein (CRP), lactic dehydrogenase (LDH), fibrinogen (FIB), and IgM in peripheral blood, and incidence of pleural effusion were significantly higher in the slow-to-recover group than in the control group ($P<0.05$). The fever duration and treatment time of azithromycin and fiberoptic bronchoscope for the first time were significantly longer in the slow-to-recover group than in the control group ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the optimal cut-off points of fever duration, percentage of neutrophils, levels of CRP and FIB, and treatment time of fiberoptic bronchoscope for the first time were 11.5 days, 70.7%, 57 mg/L, 4.7 g/L, and 13.5 days, respectively, with sensitivity and specificity higher than 0.643 and 0.727. **Conclusions** The fever duration, percentage of neutrophils, level of CRP, level of FIB, and treatment time of fiberoptic bronchoscope for the first time can predict a recovery time longer than two months in children with MPP associated with mucous plug formation.

【Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(5): 487-491】

Key words: *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; Mucous plug; Prognosis; Receiver operating characteristic curve; Child

〔收稿日期〕2014-09-03; 〔接受日期〕2014-11-13

〔基金项目〕河北省医学适用技术跟踪项目(GL2010-07)。

〔作者简介〕安淑华, 主任医师, 教授。

肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae, MP) 是儿童社区获得性肺炎的重要病原之一^[1]。近些年,肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 发病率升高,重症 MPP 的比例也逐渐上升^[2],部分形成大片肺实变、肺不张,合并胸腔积液,黏液栓形成堵塞气道,后期出现坏死性肺炎、闭塞性支气管炎,导致肺炎吸收缓慢,成为迁延性肺炎。国内研究发现 MPP 患儿中气道黏液栓形成者并不少见,并且迁延性 MPP 发生黏液栓堵塞的几率显著高于非迁延性病例^[3-4],但气道黏液栓形成的 MPP 患儿其肺炎何时完全吸收,国内外报道均较少。为此本文对 67 例气道黏液栓形成的 MPP 患儿临床资料进行初步分析,探讨影响气道黏液栓形成的 MPP 患儿预后的因素,以期提高临床对该类疾病的认识并指导治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 5 月至 2014 年 5 月河北省儿童医院呼吸一科收治的 MPP 患儿为研究对象。

纳入标准:所有患儿均符合第 7 版《实用儿科学》MPP 诊断标准^[5];胸部 CT 显示大片肺实变或肺不张(占据 1 个或以上肺段范围);纤维支气管镜下显示黏液栓形成:1 个及以上肺段支气管管腔内可见黏液性分泌物呈黏稠条形堵塞,不易吸出。

排除标准:肺炎恢复期时入院者(体温稳定 1 周以上,无临床症状);病程 2 个月时无影像学资料者;有基础疾病者。

最终 67 例患儿纳入本研究,以患儿病程 2 个月^[6]时复查胸部影像学是否吸收完全为标准,将入选病例分为肺炎吸收缓慢组(胸部影像学显示仍有病灶存在者, $n=30$)和对照组(病灶完全吸收者, $n=37$)。肺炎吸收缓慢组中,男 16 例,女 14 例,平均年龄 6.0 ± 2.1 岁;对照组中,男 25 例,女 12 例,平均年龄 5.8 ± 2.0 岁;两组在性别、年龄上差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纤维支气管镜诊疗

所有入选患儿均具有纤维支气管镜诊疗适应症,在应用大环内酯类药物治疗的同时,经患儿家属知情同意行纤维支气管镜诊疗。根据患儿年龄选取不同外径的 Olympus 纤维支气管镜,在呼

吸道黏膜局部麻醉下经鼻进入气道,到达病变部位,采集分泌物进行细菌培养和药敏试验,然后以 37℃ 生理盐水灌洗病变肺段(每次 10 mL,总量 2~5 mL/kg),对于局部灌洗难以清除的黏液栓,采取毛刷或活检钳予以清除,最后缓慢拔出纤维支气管镜。

1.3 观察指标

观察指标包括:年龄、性别、总热程、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)、淋巴细胞比例(L)、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(CRP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、纤维蛋白原(FIB)、免疫球蛋白(Ig) A、IgG、IgM,有无混合感染,有无胸腔积液,阿奇霉素和糖皮质激素应用开始时间及首次行纤维支气管镜治疗的时间。病原检测方法包括:痰培养,血培养及药敏试验,肺泡灌洗液及胸腔积液病原培养,鼻咽分泌物免疫荧光法病毒抗原检测,以上检测结果中任一指标阳性者视为存在混合感染。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距) [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料用百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价各指标对预测病程 2 个月时肺炎是否完全吸收的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

肺炎吸收缓慢组总热程平均为 13.0 (12.0, 18.0) d;对照组平均为 11.0 (9.0, 12.0) d,肺炎吸收缓慢组总热程明显长于对照组 ($Z=-4.697$, $P < 0.01$)。

2.2 实验室检查

肺炎吸收缓慢组的外周血中性粒细胞比例、CRP、FIB、IgM 及 LDH 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$),外周血淋巴细胞比例明显低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 1。

表1 两组实验室检查结果比较 [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 或 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	N (%)	L (%)	PLT ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	ALT (U/L)
对照组	37	10.4(7.7,13.9)	61 $\pm$ 9	27 $\pm$ 8	261.0(212.0,364.0)	34.1(22.4,56.9)	20.0(14.0,40.0)
肺炎吸收缓慢组	30	10.3(8.7,12.6)	76 $\pm$ 8	17 $\pm$ 6	254.0(207.5,350.5)	101.0(59.0,137.4)	26.0(15.5,45.0)
Z(t) 值		-0.782	(-5.936)	(5.540)	-0.416	-4.623	-0.474
P 值		0.434	<0.001	<0.001	0.677	<0.001	0.635

续表1

组别	例数	AST (U/L)	LDH (U/L)	FIB (g/L)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
对照组	37	30.0(23.0,53.0)	381 $\pm$ 108	4.4(3.9,4.6)	1.5 $\pm$ 0.6	9.1(7.7,10.4)	1.3(0.9,1.7)
肺炎吸收缓慢组	30	30.0(20.5,48.0)	487 $\pm$ 169	5.1(4.7,5.5)	1.3 $\pm$ 0.3	9.3(7.6,11.3)	2.4(1.3,3.7)
Z(t) 值		-0.720	(-2.550)	-3.820	(0.785)	-0.468	-2.775
P 值		0.472	0.014	<0.001	0.437	0.640	0.006

注: WBC: 白细胞计数; N: 中性粒细胞比例; L: 淋巴细胞比例; PLT: 血小板计数; CRP: C反应蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; LDH: 乳酸脱氢酶; FIB: 纤维蛋白原; Ig: 免疫球蛋白。

2.3 影像学检查

肺炎吸收缓慢组胸腔积液发生率(100%)明显高于对照组(54%, 20/37) ($\chi^2=18.470$, $P<0.01$)。

2.4 混合感染

肺炎吸收缓慢组30例患儿中, 发生混合感染7例(23%), 其中合并呼吸道合胞病毒感染2例, 合并甲型流感病毒感染2例, 合并肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌感染各1例; 对照组发生混合感染2例(5%, 2/37), 其中合并表皮葡萄球菌和真菌感染各1例。两组混合感染发生率差异无统计学意义($\chi^2=3.167$, $P>0.05$)。

2.5 治疗

肺炎吸收缓慢组首次使用阿奇霉素时间及行纤维支气管镜治疗时间迟于对照组, 差异有统计

学意义($P<0.05$)。两组患儿在治疗过程中均静脉给予甲泼尼龙(每日1~2 mg/kg)或地塞米松(每日0.2~0.3 mg/kg)治疗, 1周内减停, 肺炎吸收缓慢组激素开始应用时间与对照组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.6 ROC曲线分析各因素对预测MPP患儿肺炎吸收情况的诊断价值

ROC曲线分析结果显示总热程、中性粒细胞比例、CRP、FIB、首次行纤维支气管镜时间5个因素对预测病程2个月时黏液栓形成的MPP患儿肺炎吸收状况均有一定诊断价值, 当总热程 ≥ 11.5 d, 中性粒细胞比例 $\geq 70.7\%$, CRP ≥ 57 mg/L, FIB ≥ 4.7 g/L, 首次行纤维支气管镜时间 ≥ 13.5 d时, 提示MPP患儿肺炎吸收时间超过2个月。见表3, 图1。

表2 两组治疗情况比较 [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 或 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	开始应用阿奇霉素时间(d)	首次行纤维支气管镜时间(d)	开始应用糖皮质激素时间(d)
对照组	37	5.0(3.0,6.0)	11.2 $\pm$ 2.7	10.0(8.0,12.0)
肺炎吸收缓慢组	30	6.0(4.0,8.0)	16.1 $\pm$ 5.5	11.0(8.0,12.0)
Z(t) 值		-2.319	(-5.108)	-0.780
P 值		0.020	<0.001	0.435

表 3 各因素预测 MPP 患儿肺炎吸收程度的 ROC 曲线分析结果

变量	AUC	标准误	P 值	95%CI	临界值	敏感度	特异度
总热程	0.828	0.051	<0.001	0.782~0.929	11.5 d	0.786	0.727
中性粒细胞比例	0.889	0.041	<0.001	0.809~0.968	70.7%	0.786	0.848
CRP	0.851	0.050	<0.001	0.752~0.949	57 mg/L	0.786	0.788
FIB	0.785	0.063	<0.001	0.662~0.909	4.7 g/L	0.750	0.758
首次行纤维支气管镜时间	0.788	0.062	<0.001	0.667~0.909	13.5 d	0.643	0.818

注: CRP: C 反应蛋白; FIB: 纤维蛋白原; AUC: 曲线下面积。

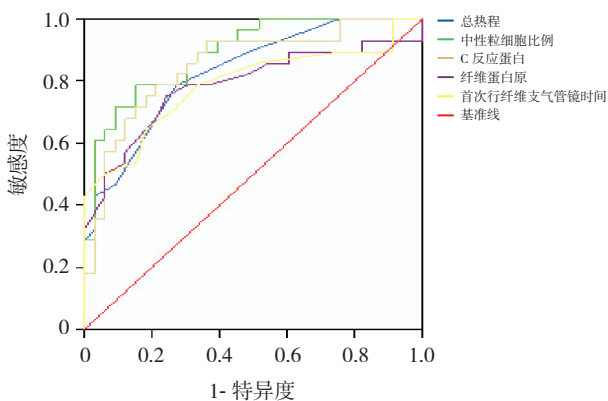


图 1 各因素预测 MPP 患儿肺炎吸收程度的 ROC 曲线分析

3 讨论

MPP 占儿童社区获得性肺炎的 40% 甚至更多^[7], 其临床表现轻重不一, 肺炎吸收时间也不尽相同。本研究以病程 2 个月为界, 观察形成气道黏液栓 MPP 患儿的肺炎吸收情况, 结果显示 67 例入组患儿中 30 例肺炎未能完全吸收, 占 45%。

本研究发现肺炎吸收缓慢组的总热程为 13.0 (12.0, 18.0) d, 较对照组 [11.0 (9.0, 12.0) d] 延长, 考虑除 MP 本身作为致热源刺激机体产生一系列细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-18) 导致发热外^[7-9], 组织损害所造成的机体应激反应及坏死物质的吸收亦可导致热程延长, 本研究中肺炎吸收缓慢组 7 例患儿后期胸部 CT 表现为坏死空洞及实变影, 形成坏死性肺炎。

本研究结果显示肺炎吸收缓慢组的中性粒细胞比例、CRP、LDH、IgM、FIB 水平均高于对照组。中性粒细胞比例增高除了因合并细菌感染外, 也可因肺组织严重损伤引起的机体应激反应所致, 二者均使肺炎恢复时间延长。CRP 是肝脏合成的一种急性时相反应蛋白, 是炎症急性期的敏感指标, 其水平可反映组织损伤严重程度。国内

外研究表明 CRP 水平越高, 提示 MPP 患儿病情越重^[10-11], 这与本文结果相符。免疫反应在 MP 致病机制中起重要作用, 体液免疫中 MP 感染可刺激 B 细胞产生自身抗体, 形成免疫复合物, 细胞免疫中 CD4⁺/CD8⁺ 比值失衡, 以及多种细胞因子的释放, 均造成机体免疫病理损害。Oishi 等^[12] 发现 IL-18 与 LDH 密切相关, 本研究显示肺炎吸收缓慢组的 LDH 水平高于对照组, 同时 IgM 水平明显高于对照组。血清 LDH 和 IgM 高水平均提示体内变态反应的持续存在, 从而影响肺炎恢复, 致病程迁延。国外也有研究证实 IgM 水平与 MPP 病情严重程度及预后密切相关^[13], 与本研究结果一致。本研究中肺炎吸收缓慢组 FIB 水平也高于对照组, 考虑 MP 感染可激活炎症介质, 造成血管内皮损伤, 导致凝血系统平衡紊乱, 重症 MPP 可出现 FIB 及 D-二聚体升高。

本研究结果显示肺炎吸收缓慢组发生胸腔积液比例 (100%) 明显高于对照组 (54%)。Narita 等^[14] 发现有肺组织纤维化改变的 MPP 患者其胸腔积液中 IL-8 显著升高, 因此胸腔积液的发生提示体内存在较强的免疫炎症反应, 造成肺组织严重的免疫病理损害, 致使恢复期延长。刘金荣等^[15] 也发现难治性肺炎支原体肺炎中胸腔积液的比例较高。

由于阿奇霉素针对性抗 MP, 并且生物利用度高、耐受性好, 是目前治疗 MPP 的首选药物^[16]。国外报道入院 24 h 内应用阿奇霉素的 MPP 患儿可缩短病程^[17], 并且使用阿奇霉素的早晚与发展为重症 MPP 及后遗症的发生有密切关系。本研究结果显示肺炎吸收缓慢组首次应用阿奇霉素时间迟于对照组。因此, 早期应用阿奇霉素抗感染对促进 MPP 吸收具有重要意义。本研究中肺炎吸收缓慢组首次行纤维支气管镜时间明显迟于对照组, 多项研究表明在疾病早期行纤维支气管镜治疗可促进肺不张恢复, 缩短病程, 减少肺部后遗症的

发生^[18-19]。以往曾有研究表明联合使用糖皮质激素治疗MPP有效,可明显改善临床症状,缩短病程^[20-22],而本研究中患儿静脉应用甲泼尼龙或地塞米松(1周内减停)治疗后,仍有部分患儿演变为坏死性肺炎、闭塞性支气管炎等。本研究结果显示联合应用糖皮质激素的早晚与有黏液栓形成的MPP患儿肺炎吸收快慢无明确关系,考虑糖皮质激素主要抑制MP引起的过强免疫反应,而此免疫损伤主要发生在MP感染的后期,早期应用糖皮质激素不能起到良好疗效,并且MPP合并细菌感染后,MP所引起的免疫病理损害只占肺损伤原因的一部分,细菌感染所引起的损伤修复需更长时间。另一方面,由于本研究样本量小,尚需大样本研究来检验两者之间是否存在关联。

综上所述,当MPP患儿出现黏液栓形成时,多数患儿4~6周肺炎可完全吸收,但当总热程 ≥ 11.5 d,中性粒细胞比例 $\geq 70.7\%$,CRP ≥ 57 mg/L, FIB ≥ 4.7 g/L,首次行纤维支气管镜时间 ≥ 13.5 d时,提示肺炎吸收时间较长,临床医生应密切观察上述指标,综合分析用以判断预后;同时早期给予大环内酯类药物抗炎,合理应用糖皮质激素,及时行纤维支气管镜治疗以缩短病程,改善预后。

[参 考 文 献]

- [1] Zhao H, Li S, Cao L, et al. Surveillance of *Mycoplasma pneumoniae* infection among children in Beijing from 2007 to 2012[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(7): 1244-1248.
- [2] Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit[J]. J Med Microbiol, 2007, 56(Pt 12): 1625-1629.
- [3] 胡英惠, 焦安夏. 小儿内生性支气管异物的临床特点及支气管镜技术的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(9): 712-714.
- [4] 焦安夏, 饶小春, 江沁波, 等. 迁延与非迁延性肺炎支原体肺炎患儿气道黏膜损害特点的对照研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(2): 111-115.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [6] 左慧敏, 刘秀云, 江载芳. 肺炎支原体肺炎患儿发生后遗症的危险因素研究[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(7): 566-569.
- [7] Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(4): 697-728.
- [8] Narita M, Tanaka H. Late increase of interleukin-18 levels in blood during *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Cytokine, 2012, 59(1): 18-19.
- [9] Arae K, Hirata M, Kurata S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces interleukin-8 production via the epidermal growth factor receptor pathway[J]. Microbiol Immunol, 2011, 55(10): 748-750.
- [10] 李素荣, 牟京辉, 常丽, 等. 肺炎支原体感染所致儿童坏死性肺炎30例胸部CT表现及转归[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(3): 211-215.
- [11] Daxboeck F, Eisl B, Burghuber C, et al. Fatal *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in a previously healthy 18-year-old girl[J]. Wien Klin Wochenschr, 2007, 119(11-12): 379-384.
- [12] Oishi T, Narita M, Matsui K, et al. Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(6): 803-806.
- [13] Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(9): 1055-1069.
- [14] Narita M, Tanaka H, Yamada S, et al. Significant role of interleukin-8 in pathogenesis of pulmonary disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2001, 8(5): 1028-1030.
- [15] 刘金荣, 彭云, 杨海明, 等. 难治性肺炎支原体肺炎的表现特征和判断指标探讨[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(12): 915-918.
- [16] Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(7): e25-e76.
- [17] Stahl JE, Barza M, DesJardin J, et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(21): 2576-2580.
- [18] 焦安夏. 支气管镜术在难治性肺炎支原体肺炎诊治中的应用[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(4): 240-241.
- [19] 倪彩云, 刘霞, 马静, 等. 支气管镜下冷冻治疗儿童肉芽及瘢痕组织导致的气道狭窄及阻塞22例[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(1): 45-49.
- [20] Lu A, Wang L, Zhang X, et al. Combined treatment for child refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid[J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46(11): 1093-1097.
- [21] 吴跃进, 孙节, 张建华, 等. 糖皮质激素辅助治疗儿童肺炎支原体大叶性肺炎的疗效[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 401-405.
- [22] Youn YS, Lee KY. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Korean J Pediatr, 2012, 55(2): 42-47.

(本文编辑: 万静)