

论著·临床研究

纤维支气管镜早期介入治疗对气道内黏液栓阻塞的儿童肺炎支原体肺炎的价值

曹丽洁 刘建华 帅金凤 牛波 路素坤 黄坤玲

(河北省儿童医院呼吸二科, 河北 石家庄 050031)

[摘要] **目的** 探讨纤维支气管镜(简称纤支镜)早期介入治疗在合并有气道内黏液栓阻塞的肺炎支原体肺炎(MPP)患儿中的应用价值。**方法** 根据入院至行纤支镜介入治疗的时间,将纤支镜下发现气道内黏液栓阻塞的MPP患儿随机分为早期介入组(≤ 3 d; $n=40$)和晚期介入组(>3 d; $n=56$),对两组患儿治疗前后的临床资料进行比较,并随访1~3个月。**结果** 96例患儿中,38例纤支镜下发现塑型性支气管树形成,其中早期介入组10例,晚期介入组28例($P=0.01$)。早期介入组患儿的纤支镜介入治疗后热程、住院时间、WBC恢复正常时间、CRP恢复正常时间短于晚期介入组($P<0.05$);肺不张复张率高于晚期介入组($P<0.05$)。出院时早期介入组肺部实变吸收面积 $\geq 60\%$ 的患儿比例高于晚期介入组;随访3个月时,早期介入组肺部实变吸收面积 $\geq 90\%$ 的患儿比例高于晚期介入组(80% vs 55%, $P=0.01$),而肺不张的发生率低于晚期介入组($P<0.05$)。**结论** 对于气道内有黏液栓阻塞的MPP患儿,早期行纤支镜介入治疗可缩短病程,减少并发症及后遗症的发生。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 298-302]

[关键词] 纤维支气管镜;肺炎支原体肺炎;黏液栓阻塞;儿童

Efficacy of early treatment via fiber bronchoscope in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia complicated by airway mucus obstruction

CAO Li-Jie, LIU Jian-Hua, SHUAI Jin-Feng, NIU Bo, LU Su-Kun, HUANG Kun-Ling. Second Department of Respiration, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China (Liu J-H, Email: liuwjm@sina.com)

Abstract: Objective To study the efficacy of early treatment via fiber bronchoscope in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) complicated by airway mucus obstruction. **Methods** According to the time from admission to the treatment via fiber bronchoscope, the children with MPP who were found to have airway mucus obstruction under a fiber bronchoscope were randomly divided into early intervention group (≤ 3 days; $n=40$) and late intervention group (>3 days; $n=56$). The two groups were compared in terms of clinical data and imaging recovery. The children were followed for 1-3 months. **Results** Of the 96 children, 38 were found to have the formation of plastic bronchial tree, among whom 10 were in the early intervention group and 28 were in the late intervention group ($P=0.01$). Compared with the late intervention group, the early intervention group had a shorter duration of fever, length of hospital stay, and time to the recovery of white blood cell count and C-reactive protein ($P<0.05$), as well as a higher atelectasis resolution rate ($P<0.05$). Compared with the late intervention group, the early intervention group had a higher percentage of children with a $\geq 60\%$ absorbed area of pulmonary consolidation at discharge. After 3 months of follow-up, the early intervention group had a higher percentage of children with a $\geq 90\%$ absorbed area of pulmonary consolidation than the late intervention group (80% vs 55%; $P=0.01$), and the early intervention group had a lower incidence rate of atelectasis than the late intervention group ($P<0.05$). **Conclusions** Early treatment via fiber bronchoscope can shorten the course of the disease and reduce complications and sequelae in MPP children with airway mucus obstruction.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(4): 298-302]

Key words: Fiber bronchoscope; *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; Airway mucus obstruction; Child

[收稿日期] 2017-12-31; [接受日期] 2018-02-08

[基金项目] 河北省科技支撑计划项目(13277753D)。

[作者简介] 曹丽洁,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 刘建华,女,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, 可引起严重的呼吸道感染^[1-2]。MP感染后可导致患儿不同程度的气道内黏液栓阻塞, 甚至形成支气管塑形, 如不及时解除气道阻塞, 后期可引起支气管炎性狭窄、闭塞、肉芽增生, 甚至遗留肺不张、继发性支气管扩张、闭塞性支气管炎、闭塞性细支气管炎等后遗症^[2,4]。纤维支气管镜 (简称纤支镜) 目前已成为治疗肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP) 的重要方法之一, 可以及时清除黏液栓, 解除气道阻塞, 减少后遗症的发生^[3-5]。但临床上对于有气道内黏液栓阻塞的MPP患儿, 如何把握纤支镜介入治疗的时机、方式及疗效如何, 目前尚无报道。本研究对河北省儿童医院96例纤支镜下发现气道内黏液栓阻塞的MPP患儿进行前瞻性随机分组, 根据入院至行纤支镜介入治疗的时间分为早期介入组 (≤ 3 d) 和晚期介入组 (>3 d), 对两组患儿临床资料、影像学恢复情况等进行分析, 并随访1~3个月, 探讨气道内黏液栓阻塞的MPP患儿纤支镜介入治疗的时机及价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013年6月至2016年6月在河北省儿童医院住院的MPP患儿, 若影像学 (胸片或肺CT) 有大片肺部实变^[6] (实变影占单侧肺的面积 $\geq 1/3$) 或肺不张, 纤支镜检查均发现1个及以上肺段支气管管腔内黏液栓形成, 则纳入研究。

1.2 诊断标准

MPP的诊断符合儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013修订)^[7]: 应用颗粒凝集法检测血清肺炎支原体抗体 (MP-Ab) 滴度 $\geq 1:160$ 或双份血清特异性抗体滴度4倍以上增高, 且支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中MP-DNA荧光定量PCR检测为阳性。

1.3 分组及排除标准

对纤支镜下发现气道内黏液栓阻塞的MPP患儿采用随机数字表法随机分为两组: (1) 早期介入组: 入院至行纤支镜介入治疗时间 ≤ 3 d; (2) 晚期介入组: 入院至行纤支镜介入治疗时间 >3 d。出现下列情况之一者则排除研究: (1) 合

并其他病毒、细菌或结核杆菌等感染者; (2) 有免疫功能缺陷和其他基础疾病者; (3) 家属不同意行纤支镜介入治疗者; (4) 一般情况差及其他不能行纤支镜介入治疗者。

1.4 观察指标

临床观察指标: 入院前热程、纤支镜介入治疗后热程、入院前大环内酯类抗菌药物及糖皮质激素使用时间、住院时间、有无合并症等。实验室检查指标: 白细胞 (WBC)、C反应蛋白 (CRP)、MP-Ab、痰和/或BALF细菌涂片及培养、MP-PCR、痰呼吸道病毒检测、胸腔积液细菌涂片及培养 (接受胸腔穿刺者)。肺部影像学: 测量急性期及恢复期肺部实变面积 (实变影占单侧肺的面积)。

1.5 纤支镜介入治疗

根据患儿年龄、体重选择合适型号的OLYMPUS纤维支气管镜, 在咪达唑仑镇静 $[(0.1\sim 0.3)\text{ mg/kg}]$ 及利多卡因“边麻边进”局部麻醉下, 经鼻行纤维支气管镜介入治疗。术中仔细观察支气管黏膜病变及支气管管腔内有无黏液栓阻塞。对黏液栓阻塞部位首先注入 37°C 无菌生理盐水 $(5\sim 20\text{ mL/次})$ 进行支气管冲洗及支气管肺泡灌洗; 若黏液栓与支气管管壁粘连紧密, 予以细胞刷刷检和/或活检钳钳夹治疗, 直至管腔内可见的黏液栓清理干净。术中记录患儿心率、血氧饱和度、有无出血等。所有患儿均有纤支镜检查及介入治疗适应证, 家属均签署知情同意书。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.6 其他治疗

所有患儿均给予大环内酯类抗菌药物序贯治疗及对症、支持治疗。对于难治性MPP患儿, 加用甲泼尼龙 $2\text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$ 治疗。

1.7 随访

出院前均行肺部影像学检查并记录。根据患儿病情及肺部影像学恢复情况分别于出院后1、2、3个月复查胸片或肺CT, 并记录肺部炎症吸收面积以及有无坏死、支气管扩张等并发症。若观察肺部影像学吸收面积 $\geq 90\%$, 则不再进行下一次随访。共随访至出院后3个月。

1.8 统计学分析

应用SPSS 17.0统计学软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布者, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$)

表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计量资料呈非正态分布者,以中位数(范围)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以率或构成比(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入气道内有黏液栓阻塞的 MPP 患儿 208

例,按排除标准排除 63 例,其中 51 例合并其他病毒、细菌感染,12 例有其他基础疾病,3 例在治疗过程中家属要求出院;出院后随访中失访 14 例。

共 96 例完成研究,其中早期介入组 40 例,晚期介入组 56 例。两组在年龄、性别、入院前热程、入院前大环内酯类抗菌药物及糖皮质激素使用时间、WBC、CRP、肺不张、急性期肺部实变面积的比较中差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 纤支镜介入治疗前两组一般资料的比较

指标	早期介入组 ($n=40$)	晚期介入组 ($n=56$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	6.3 ± 2.6	6.3 ± 2.5	0.14	0.89
性别(男/女,例)	20/20	35/21	1.49	0.22
入院前热程($\bar{x} \pm s$, d)	5.8 ± 2.0	6.5 ± 1.8	-1.71	0.09
入院前大环内酯类抗菌药物使用时间($\bar{x} \pm s$, d)	3.1 ± 2.4	3.6 ± 3.3	-9.9	0.33
入院前糖皮质激素使用时间[中位数(范围), d]	1(0~3)	2(0~9)	-1.62	0.11
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	10 ± 5	11 ± 5	-1.01	0.31
CRP[中位数(范围), mg/L]	20.3(1~252.5)	31.5(0.1~204.9)	-0.47	0.64
肺不张[n(%)]	9(23)	11(20)	0.12	0.73
肺部实变面积[n(%)]				
1/3~2/3	34(85)	42(75)	1.42	0.23
>2/3	6(15)	14(25)	1.42	0.23

2.2 纤支镜介入治疗

所有患儿纤支镜下均可见支气管内膜充血、水肿及管腔内黏液栓堵塞。38 例患儿形成塑型性支气管树,其中早期介入组 10 例,晚期介入组 28 例,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.10$, $P=0.01$)。对于管腔内堵塞的黏液栓,纤支镜下给予活钳钳夹和/或细胞刷刷检治疗,直至管腔内可见的黏液栓清理干净,见图 1。

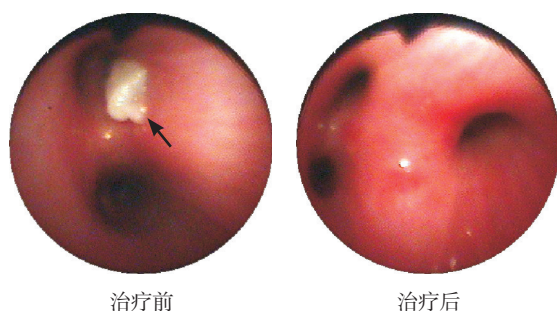


图 1 管腔内黏液栓纤支镜介入治疗前后表现 治疗后黏液栓被清除。箭头所指为黏液栓。

治疗过程中,共 58 例患儿出现气道黏膜少量出血,经局部喷洒 1:10000 肾上腺素后均可停止,其中早期介入组 19 例,晚期介入组 39 例,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.78$, $P=0.03$)。所有患儿均未出现气道内大出血、窒息、气胸、纵膈气肿等严重不良反应。

2.3 纤支镜介入治疗后临床、实验室及影像学比较

早期介入组的纤支镜介入治疗后热程、住院时间、WBC 恢复正常时间、CRP 恢复正常时间明显短于晚期介入组,肺不张复张率明显高于晚期介入组,两组间比较差异均有统计学意义。出院时肺部影像学显示,早期介入组肺部实变吸收面积 $\geq 60\%$ 的患儿比例明显高于晚期介入组,吸收面积在 30% 以下者低于晚期介入组,但坏死性肺炎的发生率两组比较差异无统计学意义,见表 2。

表2 纤支镜介入治疗后两组临床、实验室及影像学表现的比较

指标	早期介入组 (n=40)	晚期介入组 (n=56)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
纤支镜介入治疗后热程 [中位数 (范围), d]	2(0~12)	6(0~26)	-3.47	0.001
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	14 $\pm$ 6	17 $\pm$ 7	-2.26	0.03
WBC 恢复正常时间 [中位数 (范围), d]	5(3~14)	8(3~21)	-2.35	0.02
CRP 恢复正常时间 [中位数 (范围), d]	6(3~17)	10(3~28)	-3.04	0.002
肺不张复张率 [n(%)]	7(78 [#])	2(18 [#])	-	0.02 ^a
肺部实变吸收面积 [n(%)]				
未吸收	1(2)	9(16)	3.27	0.07
<30%	3(8)	16(29)	6.53	0.01
30%~	8(20)	17(30)	1.30	0.25
60%~	19(48)	10(18)	9.73	0.002
$\geq 90\%$	9(22)	4(7)	4.70	0.03
坏死性肺炎发生率 [n(%)]	8(20)	16(29)	0.91	0.34

注: # 示以早期介入组、晚期介入组肺不张例数 (分别为 9 例和 11 例) 作为分母。a 示采用 Fisher 确切概率法检验。

2.4 随访结果

83 例患儿出院后随访 1 个月, 69 例随访 2 个月, 47 例随访 3 个月。随访 3 个月时, 早期介入组肺部实变吸收面积 $\geq 90\%$ 者达 80%, 明显高于

晚期介入组 (55%, $P=0.01$), 而肺不张的发生率明显低于晚期介入组 ($P<0.05$)。在出院后 1、2 及 3 个月的随访中, 两组间坏死性肺炎的发生率差异均无统计学意义。见表 3。

表3 出院后 1、2、3 个月两组肺部影像学表现的比较 [n (%)]

指标	早期介入组 (n=40)			晚期介入组 (n=56)		
	1 月	2 月	3 月	1 月	2 月	3 月
肺部实变吸收面积						
未吸收	0(0)	0(0)	0(0)	6(11)	4(7)	1(2)
<30%	2(5)	1(2)	0(0)	9(16)	5(9)	2(4)
30%~	3(8)	2(5)	1(2)	7(12)	6(11)	5(9)
60%~	23(58)	14(35)	7(18)	19(34)	15(27)	17(30)
$\geq 90\%$	12(30)	23(58)	32(80)	15(27)	26(46)	31(55) ^a
坏死性肺炎发生率	9(22)	11(28)	11(28)	18(32)	20(36)	21(38)
肺不张发生率	1(2)	1(2)	1(2)	7(12) ^b	6(11) ^c	6(11) ^d

注: a 示与早期介入组随访 3 个月时比较, $P<0.05$; b、c、d 分别示与早期介入组随访 1 个月、2 个月、3 个月时比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

MP 已经成为儿童社区获得性肺炎的主要病原之一, 及时应用大环内酯类抗生素为治疗 MPP 的最主要方式^[1]。虽大多数 MPP 经大环内酯类抗生素治疗病情控制, 但近年来发现一些 MPP 患儿即使及时应用大环内酯类抗生素治疗, 病情仍进展, 甚至出现严重肺内外并发症, 遗留肺不张、闭塞性支气管炎及继发性支气管扩张等后遗症^[2]。MP 感染可引起气道纤毛柱状上皮损害、脱落, 使纤

毛系统功能受损, 气道清除功能下降, 加之气道黏液腺高分泌, 导致不同程度的管腔堵塞、黏液栓形成^[8], 甚至形成较大的塑型性支气管树, 如不及时解除气道阻塞, 后期可引起支气管炎性狭窄、闭塞、肉芽增生, 导致肺炎吸收缓慢, 成为迁延性肺炎, 甚至遗留肺不张、继发性支气管扩张、闭塞性支气管炎、闭塞性细支气管炎等后遗症^[2]。及时清除气道内黏液栓、解除气道阻塞对减轻高热等症状、促进肺复张、减少后遗症的发生有重要意义^[3-5]。近年来, 纤支镜介入治疗技术日趋成熟,

已成为儿科呼吸系统疾病诊治中不可缺少的安全有效的技术。有报道指出,应用纤支镜介入治疗及时解除气道内黏液栓,对缩短病程、减少后遗症的发生有重要意义^[3-4,9-10]。

本研究中 MPP 患儿纤支镜检查均发现支气管内黏液栓堵塞,影像学有大片肺部实变或肺不张,临床上表现为持续高热不退、精神差、对大环内酯类抗生素反应差等。本课题组既往研究发现,当 MPP 患儿出现持续高热 ≥ 10 d,伴咳嗽少、精神差,肺 CT 扫描提示整叶以上均一致密实变影且合并胸腔积液,CRP 及乳酸脱氢酶明显增高时,提示支气管内黏液栓堵塞的可能^[11]。本研究结果显示当临床高度怀疑 MPP 患儿支气管内黏液栓堵塞时,早期行纤支镜介入治疗可明显缩短热程及住院时间,促进 WBC、CRP 等炎症指标的恢复。MP 感染后可刺激机体产生一系列细胞因子,如 IL-2、IL-8、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 等^[12],这些细胞因子同样存在于肺泡中,而且部分细胞因子的高水平与病情的严重程度有关^[13],通过纤支镜局部肺泡灌洗治疗,可直接清除肺泡内细胞因子,减轻炎症反应^[14]。通过纤支镜下细胞刷刷检、活检钳钳夹,及时清除气道内黏液栓,通畅气道,可以促进堵塞气道远端分泌物的排出,从而促进肺部实变的吸收及肺不张的复张。本研究中,早期介入组患儿出院时、出院后 1 个月及 2 个月随访中,肺部实变吸收面积 $\geq 60\%$ 者明显高于晚期介入组,吸收面积在 30% 以下者低于晚期介入组;随访 3 个月时,早期介入组患儿肺部实变吸收面积 $\geq 90\%$ 者达 80%,明显高于晚期介入组,肺不张的发生率明显低于晚期介入组。以上结果提示,对于有支气管内黏液栓堵塞的 MPP 患儿,早期行纤支镜介入治疗,可明显加快肺部实变的吸收,减少肺不张的发生。

MPP 患儿支气管内黏液栓形成后,早期量少,且与支气管壁粘连疏松,可通过吸引、灌洗等吸出,如不及时清除,随着病程延长,黏液栓逐渐增多,可以沿支气管形成塑型性支气管树,从而堵塞气道、影响通气,临床可出现呼吸困难,甚至呼吸衰竭等。本研究中,早期介入组患儿塑型性支气管树的发生率明显低于晚期介入组,提示早期行纤支镜介入治疗,早期将支气管内黏液栓清除,可减少塑型性支气管树的发生风险。本研究在清除黏液栓及塑型性支气管树的治疗过程中,

部分患儿出现气道黏膜少量出血,但经局部喷洒 1:10000 肾上腺素后均可停止,所有患儿均未出现气道内大出血、窒息、气胸等严重不良反应,而且早期介入组不良反应的发生率明显低于晚期介入组,提示纤支镜介入治疗技术安全可靠,早期行纤支镜介入治疗的不良反应发生几率更低。

随着纤支镜介入技术的不断发展,其安全性已大大提高,对于气道内有黏液栓阻塞的 MPP 患儿,早期行纤支镜介入治疗可缩短病程,减少并发症及后遗症的发生。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [2] Izumikawa K, Izumikawa K, Takazono T, et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a review of the Japanese literature[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(3): 181-185.
- [3] Zhang Y, Chen Y, Chen Z, et al. Effects of bronchoalveolar lavage on refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Respir Care, 2014, 59(9): 1433-1439.
- [4] 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.
- [5] 王丽萍, 陈守平, 黄玉瑛, 等. 软式支气管镜在儿童呼吸系统疾病中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1174-1179.
- [6] Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, et al. Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007 with focus on pneumonia[J]. Pediatr Int, 2011, 53(2): 264-276.
- [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(2013 修订)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [8] Kraft M, Adler KB, Ingram JL, et al. Mycoplasma pneumoniae induces airway epithelial cell expression of MUC5AC in asthma[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 43-46.
- [9] 陈志敏, 刘金玲, 王财富. 小儿纤维支气管镜检查与治疗的安全性探讨[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(1): 31-33.
- [10] 梁慧, 韩青, 田曼, 等. 纤维支气管镜术在儿童肺炎支原体肺炎诊治中的应用[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(2): 122-126.
- [11] 刘建华, 路素坤, 帅金凤, 等. 分泌物堵塞呼吸道的儿童肺炎支原体肺炎临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(24): 1888-1890.
- [12] 栾海丽, 张晗, 尚云晓. 儿童肺炎支原体肺炎肺泡灌洗液中 T 细胞亚群及细胞因子检测的意义[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(11): 850-854.
- [13] 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.
- [14] 王娟, 孙军, 高长龙, 等. 纤维支气管镜肺泡灌洗术治疗儿童难治性支原体肺炎疗效分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(1): 16-18.

(本文编辑: 邓芳明)