

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.10.002

· 论 著 ·

重症腺病毒肺炎患儿临床特征和免疫指标分析

范江花, 罗海燕, 张新萍, 赵小平, 段蔚, 谢波, 肖政辉 (湖南省儿童医院, 湖南长沙 410007)

[摘要]目的:分析重症腺病毒肺炎患儿临床特征、炎症指标及免疫指标。方法:回顾性分析 2018 年 6 月至 2019 年 12 月湖南省儿童医院确诊的 91 例腺病毒肺炎患儿临床特征及免疫相关指标,根据患儿疾病严重程度分为重症腺病毒肺炎组(重症组)42 例及非重症腺病毒肺炎组(非重症组)49 例,重症组患儿根据是否发生闭塞性细支气管炎(BO)分为 BO 组和非 BO 组。所有患儿均给予止咳化痰、平喘及补液等对症支持治疗,合并感染或有感染高危因素者给予抗感染治疗,重症组给予丙种球蛋白、呼吸机辅助通气、甲泼尼龙抗炎及血液净化清除炎症介质等治疗。结果:腺病毒肺炎大多发生于<5 岁患儿,占 86.8% (79/91),病死率 5.5% (5/91),其中重症为 46.2% (42/91)。患儿年龄越小,病情越重,病死率越高,需机械通气及发生 BO 例数越多,住院时间及住 ICU 时间越长($P<0.05$)。重症组中,71.4% (30/42) 给予抗感染,54.8% (23/42) 给予丙种球蛋白免疫治疗,47.6% (20/42) 需机械通气及肺泡灌洗,38.1% (16/42) 给予甲泼尼龙抑制机体炎症反应,19.0% (8/42) 行血液净化清除体内炎症介质等,其中病死率为 11.9% (5/42),23.8% (10/42) 发生 BO。重症组患儿白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、降钙素原(PCT)、免疫球蛋白 E(IgE)及白细胞介素 6(IL-6)水平较非重症组高,淋巴细胞亚群及免疫全套指标(IgM 除外)较非重症组低($P<0.05$)。BO 组 WBC、N、CRP、IgE、IL-6 水平较非 BO 组高,B 淋巴细胞、CD3⁺、CD4⁺、Th/Ts、C3、IgA 水平较非 BO 组低($P<0.05$)。BO 组支气管肺泡灌洗液中性粒细胞水平较非 BO 组高($P<0.05$)。结论:重症腺病毒肺炎患儿体内存在较强的炎症反应和免疫功能紊乱,病死率较高且易导致 BO,临床应早期监测各项炎症及免疫指标,以尽早采取调节免疫或清除炎症因子等干预措施和综合治疗,并重视 BO 防治,改善预后。

[关键词]腺病毒;重症肺炎;闭塞性支气管炎;儿童

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)10-0005-05

Clinical Characteristics and Immune Indicators in Children with Severe Adenovirus Pneumonia

Fan Jianghua, Luo Haiyan, Zhang Xinping, Zhao Xiaoping, Duan Wei, Xie Bo, Xiao Zhenghui (Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical characteristics, inflammatory and immune indicators in children with severe adenovirus pneumonia. **Methods:** Clinical characteristics and immune indicators of 91 children with adenovirus pneumonia diagnosed in Hunan Children's Hospital from Jun. 2018 to Dec. 2019 were retrospectively analyzed. According to the severity of disease, all children were divided into 49 cases in the severe adenovirus pneumonia group (severe group) and 42 cases in the non-severe adenovirus pneumonia group (non-severe group). According to the occurrence of bronchiolitis obliterans (BO), children in the severe group were divided into the BO group and the non-BO group. All children were given symptomatic supportive treatment such as cough and sputum relief, wheezing relief and rehydration, and anti-infection treatment was given to those children with co-infection or high risk factors. Patients in the severe group were treated with gamma globulin, ventilator-assisted ventilation, methylprednisolone anti-inflammatory and blood purification to remove inflammatory mediators. **Results:** Adenovirus pneumonia mostly occurred in children <5 years old, accounting for 86.8% (79/91), and the mortality rate was 5.5% (5/91), of which 46.2% (42/91) were severe. The younger the children, the more severe the condition, the higher the mortality rate, the greater the number of cases requiring mechanical ventilation and BO, and the longer the length of hospitalization and ICU stay ($P<0.05$). In the severe group, 71.4% (30/42) were given anti-infection treatment, 54.8% (23/42) were given gamma globulin immunotherapy, 47.6% (20/42) required mechanical ventilation and alveolar lavage, 38.1% (16/42) were given methylprednisolone to inhibit the inflammatory response of the body, and 19.0% (8/42) underwent blood purification to remove inflammatory mediators. The mortality rate was 11.9% (5/42), and BO occurred in 23.8% (10/42). The levels of white blood cell (WBC) count, neutrophil (N) count, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), procalcitonin (PCT), immunoglobulin E (IgE) and interleukin 6 (IL-6) in the severe group were higher than those in the non-severe group, and the lymphocyte subsets and immune indicators (except for IgM) were lower than those in the non-severe group ($P<0.05$). The levels of WBC, N, CRP, IgE and IL-6 in the BO group were higher than those in the non-BO group, while the levels of B lymphocytes, CD3⁺, CD4⁺, Th/Ts, C3 and IgA were lower than those in the non-BO group ($P<0.05$). The level of neutrophil in bronchoalveolar lavage fluid in the BO group was higher than that in the non-BO group ($P<0.05$). **Conclusion:** Children with severe adenovirus pneumonia have the strong inflammatory and immune dysfunction, with higher mortality rate, and it is easy to prone to BO.

基金项目:2019 年国家医疗服务与保障能力提升(医疗卫生机构能力建设)项目,国卫办医函[2019]542 号;儿童急救医学湖南省重点实验室,编号 2018TP1028。

作者简介:范江花(1980.02-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童危重症及疑难疾病救治研究,E-mail: fjhsl_2008@163.com。

通讯作者:肖政辉(1967.03-),女,博士,主任医师,主要从事儿童危重症及疑难疾病救治研究,E-mail: Xiaozh8888@126.com。

Clinical monitoring of inflammatory and immune parameters should be carried out at an early stage, so that interventions and comprehensive treatment such as immunoregulation or removal of inflammatory factors can be carried out as early as possible, and emphasis should be placed on BO prevention and treatment to improve the prognosis.

[**Keywords**] adenovirus; severe pneumonia; bronchiolitis obliterans; children

人腺病毒(HAdV)肺炎是儿童社区获得性肺炎常见类型之一,也是最严重的疾病之一^[1],多发生于6个月~5岁婴幼儿^[2],重症腺病毒肺炎病程长、治疗难度大、病情进展快,病死率可高达10%,14%~60%存活者可遗留不同程度后遗症^[3-4],如闭塞性细支气管炎(bonchiolitis obliterans,BO),是目前导致婴幼儿肺炎死亡和致残的重要原因之一。迄今,重症腺病毒肺炎的发病机制尚不明确,有研究表明其可能与腺病毒本身及诱发机体的炎症反应相关,免疫系统的激活和细胞因子或炎性介质的大量释放发挥着至关重要的作用^[5-7]。本研究通过分析腺病毒感染的临床特征、炎症及免疫相关指标,为早期诊治腺病毒肺炎提供思路。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年6月至2019年12月湖南省儿童医院收治的腺病毒肺炎患儿91例。纳入标准:(1)年龄28d~18岁;(2)符合2019年腺病毒及重症腺病毒肺炎的诊断标准^[1]。符合社区获得性肺炎诊断标准,进行咽拭子荧光PCR检测腺病毒核酸阳性者和(或)血清、肺泡灌洗液(BALF)抗体阳性且具有以下诊断标准中的1项及以上:①呼吸困难与缺氧症状明显、吸氧后不能缓解;②明显中毒症状;③心力衰竭;④肺部湿啰音密集、影像提示大片阴影或实质性改变(肺实质性改变>1个肺叶或肺弥漫性渗出>3个肺叶);⑤合并症如脓胸、脓气胸等。排除标准:(1)伴支气管哮喘、肺结核等其他呼吸系统疾病;(2)伴免疫缺陷疾病;(3)近期服用过糖皮质激素或免疫抑制剂等;(4)合并严重先天性心脏病、重度营养不良。本研究经我院医学伦理委员会批准,患儿家属均已签署知情同意书。在诊治过程中,部分患儿合并细菌或支原体感染,其中肺炎链球菌13例,流感嗜血杆菌7例,肺炎支原体5例,金黄色葡萄球菌4例。

1.2 分组

根据患儿疾病严重程度分为重症腺病毒肺炎组(重症组)42例和非重症腺病毒肺炎组(非重症组)49例,对重症腺病毒肺炎患儿出院后定期随访及追踪,每月定期门诊复诊,2~4个月后根据患儿临床特征及复查肺部CT结果进行诊断。重症组患儿根据是否发生BO分为BO组和非BO组。BO诊断标准:(1)急性下呼吸道感染后出现持续或反复喘息、咳嗽、气促、呼吸困难,症状持续>6周,对支气管扩张剂无明显反应;(2)临床表现与胸部X线片表现轻重不符,临床症状重,X线片多为过度充气,也可有单侧透明肺的特征性表现;(3)肺高分辨率CT(HRCT)显示马赛克灌注征、支气管壁增厚、支气管扩张、肺不张等;(4)肺功能显示阻塞性通气功能障碍;(5)排除其他引起喘息的疾病如支气管哮喘、异物吸

入、先天性支气管肺发育畸形、肺结核、弥漫性泛细支气管炎、间质性肺炎、机化性肺炎等。

1.3 检测指标

记录患儿年龄、性别、入院时发热时间、肺部病变情况,是否使用呼吸机辅助通气(有创),住儿科重症监护病房(PICU)时间及住院时间、机械通气时间、病死率,是否发生BO等。比较分析白细胞(WBC)、中性粒细胞(N)、C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、降钙素原(PCT)、免疫球蛋白E(IgE)及白细胞介素6(IL-6)水平。

1.4 检测方法

IL-6、T淋巴细胞亚群检测取血样后,8h内应用美国B-D公司FACS Vantage流式细胞仪检测重症组和非重症组患儿外周血总T细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺。34例重症组患儿入院后3d内能耐受行支气管肺泡灌洗(BAL)时,完善胸部影像学 and 纤维支气管镜检查并进行BAL。选取病变严重部位作为灌洗部位以获取肺泡灌洗液(BALF)。具体操作方法:采用3~5mL/kg无菌生理盐水分3次通过经纤支镜插入的灌洗导管灌入支气管肺泡内,回收液>40%为回收成功。获取的肺泡灌洗液以4000r/min离心10min,取上清液,分装2个离心管中,置入-70℃冰箱中待检。

1.5 治疗

所有患儿均予以隔离,49例非重症腺病毒肺炎患儿均行对症治疗,给予氨溴索化痰,氨茶碱平喘及布地奈德等雾化,合并感染者给予抗菌药物,同时给予退热、补液维持水电质平衡等对症支持治疗,所有患儿预后良好。

42例重症腺病毒肺炎患儿中,合并细菌感染或有细菌感染的高危因素者均给予抗感染治疗,病情严重者给予丙种球蛋白免疫治疗、呼吸机辅助通气及肺泡灌洗、甲泼尼龙抑制机体炎症反应及血液净化清除体内炎症介质,所有患儿均给予止咳化痰、保持呼吸道通畅、维持水电质平衡等对症支持治疗。

1.6 统计学方法

应用Epidata 3.0、SPSS 19.0软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重症腺病毒肺炎患儿临床特征

腺病毒肺炎多发生于<5岁患儿,占86.8%(79/91),病死率5.5%(5/91)。多数患儿入院时发热时间<7d,患儿性别及发热时间<7d例数比较差异无统计学意义

($P>0.05$)。肺实质性改变发生率为 42.9% (39/91), 46.2% (42/91) 为重症。腺病毒肺炎严重程度与患儿年龄相关, 年龄越小, 病情越重, 病死率越高, 需机械通气及发生 BO 例数越多, 住院时间及住 ICU 时间越长, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。42 例重症组患儿均有反复高热, 平均热程(11.0±3.2)d, 其中热程 1~2 周 28 例, 热程 2~3 周 12 例, 热程>3 周 2 例。42 例重症组患儿均有咳嗽及肺部湿啰音, 发热 3 d 内出现咳嗽 4 例, 3~7 d 出现咳嗽 38 例, 咳嗽程度不等, 在发热 4~8 d 内出现肺部湿啰音, 发热 5~10 d 内出现呼吸困难, 呈进行性加

重, 最终部分进展至呼吸衰竭。X 线片均有渗出性病变, 其中 31 例有肺实质性改变。除呼吸系统受累外, 还有其他多系统受累, 包括循环系统受累 20 例, 消化系统受累 15 例, 神经系统受累 12 例, 并发脓毒血症 6 例, 血液系统受累 4 例。重症腺病毒肺炎患儿中, 71.4% (30/42) 给予抗感染, 54.8% (23/42) 给予丙种球蛋白免疫治疗, 47.6% (20/42) 需机械通气及肺泡灌洗, 38.1% (16/42) 给予甲泼尼龙抑制机体炎症反应, 19.0% (8/42) 行血液净化清除体内炎症介质等, 其中病死率 11.9% (5/42), 23.8% (10/42) 发生 BO。

表 1 不同年龄段腺病毒肺炎患儿临床特征

指标	<1 岁(n=21)	1~3 岁(n=30)	3~5 岁(n=28)	>5 岁(n=12)	χ^2 或 Z	P
性别(男)/例(%)	14(66.7)	18(60.0)	20(71.4)	7(58.3)	9.540	>0.05
发热<7 d/例(%)	18(85.7)	21(70.0)	22(78.6)	8(66.7)	11.025	>0.05
机械通气/例(%)	7(33.3)	7(23.3)	4(14.3)	2(16.7)	15.812	<0.05
上机时间/d	9(6.5, 13.0)	8(5.0, 11.0)	6(5.0, 9.0)	5(4.0, 6.0)	10.351	<0.05
肺实质性改变/例(%)	10(47.6)	14(46.7)	11(39.3)	4(33.3)	14.057	<0.05
重症/例(%)	14(66.7)	15(50.0)	10(35.7)	3(25.0)	19.213	<0.05
病死/例(%)	2(9.5)	2(6.7)	1(3.6)	0(0)	16.746	<0.05
发生 BO/例(%)	4(19.0)	4(13.3)	2(7.1)	0(0)	17.083	<0.05
住院时间/d	12(7.8, 16.5)	10(6.0, 12.5)	8(6.0, 11.0)	6(5.0, 10.0)	16.808	<0.05
住 ICU 时间/d	10(5.7, 12.5)	7(5.0, 10.5)	6(4.0, 9.5)	5(4.0, 8.0)	14.302	<0.05

2.2 重症组和非重症组患儿炎症因子及免疫指标比较

重症组 WBC、N、CRP、IgE、ESR、IL-6 水平较非重症组高, NK 细胞、B 淋巴细胞、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、Th/Ts、C3、C4、IgA、IgG 较非重症组低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。但重症组和非重症组 PCT、IgM 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 重症组和非重症组患儿炎症因子及免疫指标比较

指标	重症组(n=42)	非重症组(n=49)	t 或 Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	15.15±4.78	10.84±4.34	-4.208	<0.01
N/%	72.00(61.40, 83.30)	59.00(41.00, 68.60)	-4.110	<0.01
CRP/(mg/L)	34.59(19.95, 47.36)	18.18(7.37, 34.10)	-3.406	<0.01
PCT/(ng/mL)	0.40(0.09, 1.47)	0.37(0.16, 0.95)	-0.260	>0.05
ESR/(mm/h)	55.00(21.75, 63.50)	28.00(13.00, 36.50)	-4.339	<0.01
IL-6/(ng/mL)	68.00(34.30, 128.90)	32.00(21.50, 79.30)	-5.356	<0.01
B 淋巴细胞	22.06±15.17	27.41±13.87	3.119	<0.05
NK 细胞	10.44±4.99	16.74±5.66	4.570	<0.01
CD3 ⁺ /%	55.06(51.76, 69.70)	64.57(55.87, 69.70)	-2.416	<0.05
CD4 ⁺ /%	22.69±5.20	27.64±6.51	2.278	<0.05
CD8 ⁺ /%	24.80(26.70, 31.50)	30.40(25.60, 33.00)	-2.159	<0.05
Th/Ts	0.75(0.56, 1.02)	1.56(1.00, 2.11)	-5.015	<0.01
C3/(g/L)	0.71(0.62, 0.80)	0.85(0.78, 1.03)	-3.490	<0.01
C4/(g/L)	0.21±0.09	0.26±0.08	2.315	<0.05
IgA/(g/L)	0.31(0.25, 0.43)	0.68(0.46, 1.07)	-4.051	<0.01
IgG/(g/L)	10.90(6.00, 16.10)	8.66(6.53, 9.65)	-1.978	<0.05
IgE/(IU/mL)	84.65(42.60, 196.50)	53.20(9.70, 147.00)	-1.960	<0.05
IgM/(g/L)	1.03(0.69, 1.93)	1.30(0.98, 1.53)	-0.494	>0.05

2.3 BO 组和非 BO 组炎症因子及免疫指标比较

BO 组 WBC、N、CRP、IgE、IL-6 水平较非 BO 组升高, B 淋巴细胞、CD3⁺、CD4⁺、Th/Ts、C3、IgA 水平较非 BO 组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。但两组 PCT、CD8⁺、C4、IgG、IgM、NK 细胞水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。BO 组 BALF 中性粒细胞水平较非 BO 组升

高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 BO 组和非 BO 组各炎症及免疫指标比较

指标	BO 组(n=10)	非 BO 组(n=32)	t 或 Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	20.68±4.45	13.78±3.31	-3.975	<0.05
N/%	82.00±9.00	69.00±10.60	-2.607	<0.05
CRP/(mg/L)	43.92(35.86, 104.51)	28.9(18.30, 43.30)	-2.125	<0.05
PCT/(ng/mL)	1.20±2.47	0.87±0.89	0.958	>0.05
IL-6/(ng/mL)	78.00(40.50, 138.20)	54.00(20.70, 102.30)	-3.732	<0.01
ESR/(mm/h)	43.50±18.52	38.94±14.91	1.213	>0.05
B 淋巴细胞	19.83±8.79	28.36±14.52	2.591	<0.01
NK 细胞	9.02±5.07	11.97±5.48	-1.189	>0.05
CD3 ⁺ /%	50.98±14.23	59.16±12.10	-2.351	0.040
CD4 ⁺ /%	21.42±4.22	27.22±4.33	2.335	0.042
CD8 ⁺ /%	27.55±4.33	29.64±4.57	0.932	>0.05
Th/Ts	0.66±0.25	0.94±0.36	-2.576	<0.05
C3/(g/L)	0.66(0.53, 0.76)	0.73(0.71, 0.90)	-2.468	<0.05
C4/(g/L)	0.19±0.10	0.24±0.10	-0.827	>0.05
IgA/(g/L)	0.34±0.29	0.47±0.14	1.982	<0.05
IgE/(IU/mL)	80.40(9.77, 157.00)	52.30(9.54, 142.00)	-2.726	<0.05
IgG/(g/L)	9.81±5.51	12.58±6.16	1.036	>0.05
IgM/(g/L)	0.95(0.70, 1.87)	1.06(0.66, 2.00)	-0.303	>0.05
BALF 中性粒细胞	81.57±10.06(n=9)	58.00±6.54(n=25)	-3.222	<0.01
BALF 淋巴细胞	4.00(1.25, 13.75)	10.00(1.00, 19.00)	-0.854	>0.05
BALF 巨嗜细胞	13.29±8.66	41.33±24.50	2.926	<0.01

3 讨论

人腺病毒是引起儿童呼吸道感染的常见病原之一, 亦是婴幼儿病毒性肺炎的主要病原体, 急性下呼吸道感染中腺病毒感染占 3.8%~10.3%^[8]。社区获得性肺炎住院患儿中, 腺病毒感染检测阳性率为 3.5%~9.4%^[9-10]。腺病毒感染是儿童肺炎中严重类型之一, 且腺病毒肺炎重症化率远高于普通肺炎的重症化率, 本研究中重症化率为 46.2%。我国腺病毒感染以 3 型和 7 型常见, 其中腺病毒

7 型更易导致重症肺炎和死亡^[11-12]。本研究结果显示,腺病毒肺炎多发生于<5 岁患儿,占 86.8% (79/91),与文献^[13]报道一致。

重症腺病毒肺炎具有起病急、病程长、病情进展快、病死率高^[13]等特点,临床表现为高热、面色苍白、精神反应差、呼吸窘迫或喘息等,发热可持续 4~7 d 或更长,可累及肺外多系统损害如中枢神经系统、血液系统等^[14],部分患儿可遗留不同程度后遗症如肺纤维化、BO 等^[15],是目前导致婴幼儿肺炎死亡和致残的重要原因之一。本研究结果显示,重症腺病毒肺炎患儿中 47.6% 需机械通气,病死率达 11.9%, 23.8% 发生 BO。重症腺病毒肺炎的发生与患儿年龄相关,年龄越小,病情越重,病死率越高,需呼吸机通气及发生 BO 的例数越多,住院时间及住 ICU 时间越长,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。这与重症腺病毒肺炎为局灶性或融合性坏死性肺浸润和支气管炎,可导致大片肺实变,支气管及其周围的肺泡腔内炎症常进展成坏死,渗出物充满管腔,致肺通气和换气功能障碍进展为呼吸衰竭有关。因此,肺部的渗出范围与肺损伤严重程度一致,可作为重症腺病毒肺炎急性期判定病情严重程度的可靠指标。腺病毒感染不仅可引起重症肺炎,还可诱发机体炎症细胞因子(WBC、N、CRP 及 IL-6 等)的大量释放和激活及免疫紊乱,其引起的肺部和全身炎症反应较其他病毒更重^[5-7]。本研究结果显示,重症组 WBC、N、CRP、ESR、IL-6 水平较非重症组升高,提示重症腺病毒感染在体内存在较强的炎症反应,与感染后激活免疫系统和大量细胞因子及炎症介质释放导致严重肺损伤有关,与文献^[13,16]报道一致。史婧奕等^[13]发现腺病毒感染后中性粒细胞升高者达 48.6%;日本学者^[5]也报道腺病毒肺炎发热时间长,炎症反应强烈,属于少数可导致 WBC 升高的病毒性肺炎;本研究亦证实重症腺病毒肺炎患儿 WBC 及 N 水平升高明显。IL-6 可促进 B 细胞活化产生抗体,发挥体液免疫作用,还可促进肝脏合成多种急性时相蛋白。有研究^[18]发现,在重症腺病毒感染患儿中 IL-6 水平升高明显,且目前认为 IL-6 不仅可刺激免疫反应,还可能参与组织损伤,与疾病预后有关。本研究对重症组中病情严重者给予丙种球蛋白免疫治疗及甲泼尼龙抑制机体炎症反应,对存在炎症因子风暴的患儿行血液净化以清除体内炎症介质等对症支持治疗,且纤支镜肺泡灌洗可清除病原、坏死脱落组织及细胞,消除支气管阻塞,本研究所有需呼吸机辅助通气患儿均行肺泡灌洗术治疗,取得良好疗效。进一步提示临床应早期监测各项炎症及免疫指标,以尽早采取调节免疫或清除炎症因子等干预措施和综合治疗,降低病死率及并发症发生率。本研究中重症组和非重症组患儿 PCT 水平比较差异无统计学意义,与文献^[17]报道不一致,可能与 PCT 主要是反映细菌感染的指标,而非单纯炎症介质指标有关。

腺病毒感染导致的严重肺损伤及肺外多脏器损害除与体内炎症介质参与外,还与免疫功能紊乱有关。本研究结果显示,重症组患儿 NK 细胞、B 淋巴细胞、CD3⁺、

CD4⁺、CD8⁺、Th/Ts 较非重症组明显降低,提示机体细胞免疫损伤,与文献^[18-20]报道一致。重症病毒感染后导致 T、B 细胞数量减少及功能降低,且促炎细胞因子及抗炎细胞因子失衡,使 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺降低,进一步导致机体免疫功能紊乱及细胞免疫损伤。腺病毒不仅可引起 Th1/Th2 比例的失衡进而导致促炎细胞因子和抗炎细胞因子失衡,引起体内细胞因子风暴,造成机体损伤,还可逃避细胞毒性 T 细胞(CTL)杀伤。且腺病毒感染患儿体内 NK 细胞水平下降,又会进一步导致免疫功能紊乱。有研究发现重症组体液免疫中 IgA、IgG 较非重症组明显降低,IgE 较非重症组明显升高($P<0.05$),与腺病毒感染时 B 细胞功能不足,且其依赖的 T 细胞功能受损,产生抗体不足导致免疫功能失衡^[21-23],更易发生重症腺病毒肺炎甚至全身并发症有关。因此,重症腺病毒肺炎患儿的治疗除控制感染外,还需重视减轻全身炎症反应所引起的器官损伤,并调节免疫功能。

感染后 BO 为儿童下呼吸道感染严重并发症,严重影响患儿身体健康和生活质量,而腺病毒是感染后 BO 的常见病原体。腺病毒的型别(尤其是 3、7、21 血清型)及急性期病情严重程度与 BO 发生有关^[24]。宿主的免疫反应是影响肺部感染严重程度的重要因素,也是引起感染后 BO 发生的关键环节。有研究报道重症腺病毒肺炎患儿肺泡灌洗液中 IL-6、IL-8 均为高表达,印证了重症腺病毒肺炎患者肺内存在剧烈的炎症反应^[25]。本研究结果显示,重症组患儿中 BO 组 WBC、N、CRP、IgE、IL-6 水平较非 BO 组明显升高,B 淋巴细胞、CD3⁺、CD4⁺、Th/Ts、C3、IgA 较 BO 组降低($P<0.05$),提示重症腺病毒感染后 BO 发生与强烈的炎症因子参与及细胞免疫功能紊乱导致气道炎症损伤相关。本研究结果显示,BO 组 BALF 中性粒细胞水平较非 BO 组明显升高,提示由细胞因子介导的中性粒细胞和炎症介质对肺组织的损伤参与了 BO 的形成过程,与文献^[27]报道一致。因此临床需高度重视引起 BO 的高危因素,从治疗腺病毒感染急性期开始就应重视预防 BO,以最大限度地减少 BO 的发生。

综上所述,腺病毒感染后严重程度与患儿年龄、病毒型别及机体免疫功能紊乱程度密切相关。因此,在诊治过程中需重视腺病毒肺炎患儿的临床特征、各项炎症指标及免疫状态,争取早期识别及治疗,同时还需重视 BO 的预防,从而降低病死率和后遗症发生率,改善患儿最终预后和提高生存质量。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019(3): 161-166.
- [2] BERCIAUD S, RAYNE F, KASSAB S, et al. Adenovirus in fections in Bordeaux University Hospital 2008-2010: clinical and virological features [J]. J Clin Virol, 2012, 54(4): 302-307.
- [3] LYNCH J P, KAJON A E. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(4): 586-602.

- [4] RUUSKANEN O, LAHTI E, JENNINGS L C, et al. Viral pneumonia [J]. Lancet, 2011, 377(9773): 1264-1275.
- [5] SUN J, XIAO Y, ZHANG M, et al. Serum inflammatory markers in patients with adenovirus respiratory infection [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 3848-3855. doi: 10.12659/MSM.910692.
- [6] BELTRA J C, DECALUWE H. Cytokines and persistent viral infections [J]. Cytokine, 2016, 82: 4-15. doi: 10.1016/j.cyt.2016.02.006.
- [7] CHEN R F, LEE C Y. Adenoviruses types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection [J]. Int Rev Immunol, 2014, 33(1): 45-53.
- [8] BERKLEY J A, MUNYWOKI P, NGAMA M, et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan infants and children [J]. JAMA, 2010, 303(20): 2051-2057.
- [9] BARADAS C, SCHMIDT D J, FISCHER T K, et al. Molecular epidemiology of human adenovirus infections in Denmark 2011-2016 [J]. J Clin Virol, 2018, 104: 16-22. doi: 10.1016/j.jcv.2018.04.012.
- [10] XIE L, ZHANG B, XIAO N, et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China [J]. J Med Viro, 2019, 91(3): 392-400.
- [11] FU Y, TANG Z, YE Z, et al. Human adenovirus type 7 infection causes a more severe disease than type 3 [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 36.
- [12] 王春霞, 张育才. 儿童重症腺病毒肺炎诊断和治疗的难点与思考[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(3): 161-164.
- [13] 史婧娴, 王斐徐, 徐婷婷. 儿童重症监护病房重症腺病毒肺炎特点和救治方法探讨[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(3): 190-194.
- [14] 段亚丽, 朱云, 徐保平, 等. 儿童社区获得性肺炎中人腺病毒感染的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 27-32.
- [15] 宋文良, 刘春峰. 儿童腺病毒肺炎免疫学特点及免疫学治疗方法[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 746-751.
- [16] LI Y, GAO Q, YUAN X, et al. Adenovirus expressing IFN- γ (IL-29) attenuates allergic airway inflammation and airway hyperactivity in experimental asthma [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(1): 156-162.
- [17] KAWASAKI Y, HOSOYA M, KATAYOSE M, et al. Correlation between serum interleukin 6 and C-reactive protein concentrations in patients with adenoviral respiratory infection [J]. Pediatr Dis J, 2002, 21(5): 370-374.
- [18] CHEN R F, LEE C Y. Adenovirus types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection [J]. Int Rev Immunol, 2014, 33(1): 45-53.
- [19] 郑丽丽, 许航燕, 应旦红, 等. 重症腺病毒肺炎患儿 T 细胞亚群变化及其临床意义的研究[J]. 浙江医学, 2018, 40(15): 1702-1704.
- [20] COX M A, KAHAN S M, ZAJAC A J. Anti-Rival CD8 T cell and the cytokines that they love [J]. Virology, 2013, 435(1): 157-169.
- [21] CENSOPLANO N, GORGA S, WALDECK K, et al. Neonatal adenovirus infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome [J]. Pediatrics, 2018, 141(Suppl 5): S475-S480.
- [22] HAS O, KIM H S, PARK S, et al. Severe ARDS caused by adenovirus: early initiation of ECMO plus continuous renal replacement therapy [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1909.
- [23] LEE M, KIM S, KWON O J, et al. Treatment of adenoviral acute respiratory distress syndrome using cidofovir with extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Intensive Care Med, 2017, 32(3): 231-238.
- [24] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童阻塞性支气管炎的诊断与治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(10): 743-745.
- [25] 樊慧峰, 卢根, 陶建平. 腺病毒肺炎合并阻塞性支气管炎的早期识别与治疗[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 742-745.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-10-12 修回日期:2021-01-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.10.003

• 论著 •

多西环素在儿童重症肺炎支原体肺炎中的应用价值

庞英, 雷勋明, 江南静, 朱书瑶, 朱道娟 (四川省妇女儿童医院, 四川成都 610000)

[摘要]目的:观察多西环素对>8岁儿童重症肺炎支原体肺炎(SMPP)的疗效。方法:回顾性研究我院2017-2019年年龄>8岁SMPP住院患儿的病历资料,随机抽取使用多西环素病例46例为多西环素组和使用阿奇霉素病例52例为阿奇霉素组。多西环素组患儿给予多西环素口服(2.2 mg/kg, bid),阿奇霉素组患儿给予阿奇霉素静脉滴注(10 mg/kg, qd),疗程5~7 d,比较两组患儿的退热时间、咳嗽缓解时间、肺部啰音消失时间、住院时间、激素使用率及血常规、C反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肺内病变吸收等情况。结果:两组患儿均治愈或好转,多西环素组退热时间、咳嗽缓解时间、肺部啰音消失时间、住院时间、糖皮质激素使用率及LDH、CRP水平均短于或低于阿奇霉素组,肺内病变吸收率高于阿奇霉素组(P 均<0.05)。结论:>8岁儿童SMPP口服多西环素治疗安全、有效、价廉。

[关键词]多西环素;阿奇霉素;肺炎支原体肺炎;儿童

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)10-0009-03

作者简介:庞英(1973.09-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 867793093@qq.com。

通讯作者:雷勋明(1969.05-),男,硕士,主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: leixuming@126.com。