

• 临床研究 •

儿童重症腺病毒肺炎的临床特点和早期识别

福建省妇幼保健院儿科 (福州 350001) 陈燕玲 陈鲁闽¹ 陈玉云 唐秋雨 李静晶 叶 红

【摘要】 目的 探讨儿童重症腺病毒肺炎的临床特点及可用于病情早期识别的血清学诊断指标。**方法** 回顾性分析 2019 年 3 月至 9 月我院儿科收治的 60 例腺病毒肺炎的临床资料。**结果** 重症组较轻症组多伴有呼吸困难, 易并发胸腔积液、肺不张、胸膜增厚、支气管狭窄, 其热程热峰 ($P < 0.01$), 合并其他病原体感染数目 ($P < 0.05$), 血清学指标 CRP、LDH、PCT 均明显升高 ($P < 0.05$), LY、ALB、Hb 均明显降低 ($P < 0.01$)。通过 ROC 曲线分析 AUC 计算出临界值为 LDH 366.20 U/L, PCT 1.35 $\mu\text{g/mL}$, ALB 35.45 g/L, Hb 110 g/L, $\text{LY} < 1.71 \times 10^9/\text{L}$ 。**结论** 重症腺病毒肺炎临床特点为高热、热程长, 伴不同程度的呼吸窘迫, 合并多种病原菌感染, 影像学表现更严重。当血清学指标改变, 相关指标大于临界值时应警惕重症的可能。

【关键词】 儿童; 腺病毒感染; 重症肺炎; 血清学诊断

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)02-0034-04

病毒是儿童呼吸道感染的主要病原之一, 呼吸道腺病毒感染全年散发, 占全世界儿童呼吸道感染的 5%~7%^[1]。腺病毒肺炎多发生于婴幼儿, 重症病例临床表现严重, 病情进展迅猛, 可出现呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、纵隔气肿、中毒性脑病等并发症, 是造成儿童死亡的重要原因之一; 存活者远期可出现闭塞性细支气管炎、支气管扩张等后遗症, 严重影响了儿童的生活质量。因此, 早期识别出重症腺病毒肺炎具有十分重要的意义。本文对 2019 年 3 月至 9 月我院儿科病房收治的腺病毒肺炎患儿的临床资料作回顾性分析, 旨在提高临床医生对重症腺病毒肺炎的早期识别能力。

1 对象与方法

1.1 对象: 检索病历系统 2019 年 3 月至 9 月出院诊断为腺病毒肺炎的病历。纳入标准: 年龄 28 d 至 14 岁, 符合腺病毒肺炎的诊断标准^[2], 临床资料完整; 重症病例符合《2019 年社区获得性肺炎》重症肺炎诊断标准^[3], 即符合肺炎诊断标准的同时具有以下任何一种情况: 一般情况差、有意识障碍、出现低氧血症表现、超高热、持续高热 $> 5 \text{ d}$ 、有脱水征或拒食、 $\geq 2/3$ 一侧肺浸润、多叶肺浸润、胸腔积液、肺不张、肺坏死、肺脓肿、存在肺外并发症。排除标准: 中途转院或放弃治疗的儿童。

1.2 方法: 回顾病历资料, 获取包括两组的热峰、热程、有无存在呼吸困难、呼吸支持时间。实验室检查指标: 1) 血常规: 白细胞计数 (WBC)、中性

粒细胞计数 (NE)、淋巴细胞计数 (LY)、血红蛋白 (Hb)、血小板计数 (PLT); 2) C 反应蛋白 (CRP); 3) 生化指标: 清蛋白 (ALB)、乳酸脱氢酶 (LDH); 4) 降钙素原 (PCT); 5) 病原学检查: 呼吸道病原 7 项, 呼吸道病原学 9 项, 痰培养, 肺泡灌洗液涂片、培养及宏基因检查。肺部影像学表现: 记录病变的影像学表现类型、分布、范围。根据病情程度分为重症组和轻症组, 对比两组以上血清学指标水平。对有统计学差异的指标绘制受试者工作曲线 (ROC)。

1.3 统计学处理: 应用 SPSS 19.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示, 作独立样本 t 检验; 不符合正态分布, 以中位数 (范围) 表示, 作非参数检验。计数资料以构成比表示, 作卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 ROC 曲线, 计算曲线下面积 (AUC) 来评价指标用于早期诊断的准确性, 范围 0.5~1, 越接近 1 认为诊断效果越好。AUC = 0.5, 认为完全无诊断价值; AUC 0.5~0.7, 认为诊断准确性较低; AUC $> 0.7 \sim 0.9$, 认为有中等程度诊断准确性; AUC > 0.9 , 表示诊断准确性较高; AUC = 1 表示完全理想的诊断。按照约登指数 = 敏感性 + 特异性 - 1, 取约登指数最大的点为诊断点, 作为预测病情程度的临界值。

2 结果

2.1 一般资料: 60 例患儿纳入分析, < 3 岁婴幼

1 通信作者, Email: FBK2011@163.com

儿占 75.00%，>3 岁占 25.00%；重症组 25 例，男 18 例，女 7 例，平均年龄（2.60±2.56）岁；轻症组 35 例，男 23 例，女 12 例，平均年龄（2.58±1.68）岁。两组患儿在性别、年龄方面比较的差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

2.2 发热症状：轻症组热程（5.60±0.48）d，重症组热程（13.6±1.17）d，明显长于轻症组（ $P<0.01$ ）；轻症组热峰（39.2±0.17）℃，重症组热峰（39.8±0.18）℃，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ）。

2.3 呼吸症状：重症组 25 例中 21 例（84.00%）出现呼吸困难，呼吸支持时间平均为 11.24 d，轻症组 35 例均无呼吸困难表现。

2.4 合并感染：所有病例中合并其他病原体感染的患儿比例为 80.00%，合并感染的病原体前 3 位是：肺炎支原体（80.00%），肺炎衣原体（22.90%）和乙型流感病毒（11.40%）。合并感染上，重症组 100%，轻症组 66%，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2.5 住院期间胸部影像学表现：两组影像学均提示双肺纹理增多、间质或大叶或小叶实质浸润表现。重症组并发胸腔积液（4/25，16.00%）、肺不张（3/25，12.00%）、胸膜增厚（2/25，8.00%）、支气管狭窄（3/25，12.00%）、磨玻璃影（1/25，4.00%）。轻症组则未见上述并发表现。

2.6 支气管镜检查 and 肺泡灌洗液高通量测序：共 23 例行纤支镜支气管肺泡灌洗术，均为重症组。6 例行 2 次及 2 次以上的灌洗，支气管镜下多见支气管内膜炎症性改变，部分有白色黏稠样分泌物，其中 8 例出现塑形痰栓。19 例肺泡灌洗液送检宏基因检测，腺病毒分型 B7 型 17 例（其中 11 例合并腺病毒 E 型）；B5 型 1 例，B55 型合并 E4 型 1 例。

2.7 实验室检查：血清学指标方面，重症组的 CRP、LDH、PCT 均明显高于轻症组，LY、ALB、Hb 则明显低于轻症组，两组差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；两组 WBC、PLT 比较的差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表 1。

2.8 血清学指标的 ROC 曲线：将重症组和轻症组存在明显差异的指标作为检验变量，病情严重程度作为状态变量，进行 ROC 曲线分析。其中 ALB、LDH、Hb、LY、PCT 的 AUC 值均提示有一定的诊断价值。按照约登指数=敏感性+特异性-1，取约登指数最大的点作为诊断点，其诊断价值最高，可以作为预测病情程度的临界值：当 LDH≥

表 1 两组患者血清学指标比较

血清学指标	轻症 (n=35)	重症 (n=25)
CRP/(mg/L)	15.54(1.85~18.18)	28.71(7.24~29.84) *
LDH/(U/L)	330.71(263.00~356.50)	1181.37(614.90~1593.65) #
PCT/(μg/mL)	0.36(0.07~0.46)	2.41(0.22~3.06) *
ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	40.47±0.54	31.28±0.99 #
WBC/($\times 10^9$ /L)	10.18(6.35~12.50)	8.55(5.38~10.31)
PLT/($\times 10^9$ /L)	311.09(232.00~389.00)	318.84(194.50~402.00)
LY/($\times 10^9$ /L)	3.38(2.09~2.83)	1.80(0.89~2.18) #
Hb/(g/L)	123.03(116.00~130.00)	105.84(89.0~120.00) #

注：与轻症组比较，* $P<0.05$ ，# $P<0.01$ 。

366.20 U/L，PCT≥1.35 μg/mL，ALB≤35.45 g/L，Hb≤110 g/L，LY≤1.71×10⁹/L，可早期提示为重症腺病毒肺炎的可能。见表 2。

表 2 各独立相关因素的临界值和判断准确度

血清学指标	临界值	敏感性	特异性	约登指数	AUC	P 值
PCT/(μg/mL)	1.35	0.522	1.00	0.522	0.697	0.03
LDH/(U/L)	366.20	0.960	0.800	0.760	0.936	0.00
CRP/(mg/L)	11.67	0.680	0.657	0.337	0.672	0.02
Hb/(g/L)	110	0.60	0.91	0.514	0.769	0.00
LY/($\times 10^9$ /L)	1.71	0.640	0.914	0.554	0.814	0.00
ALB/(g/L)	35.45	0.800	0.971	0.771	0.931	0.00

3 讨论

腺病毒肺炎是儿童社区获得性肺炎中较严重的类型之一，好发于低龄儿童。有研究显示，相比其他病原引起的肺炎，腺病毒肺炎病情进展更快，更易发展为重症，且病死率更高^[4]。轻症患儿一般在 7~11 d 症状恢复，重症患儿病程长，一般情况差，并发症多，可累及神经、血液、循环、消化等多个系统，病死率高，幸存者更易遗留慢性气道和肺疾病^[3]。

我国腺病毒感染以 3 型和 7 型最为常见，其中重症腺病毒感染以 7 型最为常见，与其他型别相比，腺病毒 B7 更能导致重症感染和较高的死亡率^[4]。本研究中重症病例肺泡灌洗液宏基因检查以 B7 为主，既往报道常见引起重症的 3 型未检出。考虑可能与不同季节、气候、区域病原体流行不同有关。

本组病例轻症组、重症组均以 3 岁以下的婴幼儿为主，这与 Berciauda 等报道的腺病毒肺炎的好发年龄以婴幼儿为主基本一致^[5]。婴幼儿为腺病毒感染好发阶段，可能原因在于其器官和免疫系统发育不成熟，尤其是细胞免疫功能不完善，气道分泌物中缺乏分泌型 IgA 及腺病毒特异抗体。本研究

中,重症患儿热程更长,热峰更高,且多出现明显的呼吸困难,并呈现更严重的影像学表现如并发胸腔积液、肺不张、肺气肿、肺部磨玻璃样改变等,与其呼吸困难程度相吻合。腺病毒肺炎病理基础为坏死性肺炎,小气道上皮细胞及肺泡上皮细胞炎性渗出及坏死脱落可堵塞管腔而影响肺换气,导致缺氧^[6]。本研究观察到重症病例的影像学表现及支气管镜下表现与其病理表现是一致的,也正是该病理特点决定了重症腺病毒肺炎后期容易继发闭塞性细支气管炎(BO)。有项针对腺病毒肺炎 5 年随访的研究发现,几乎一半(47.7%)的腺病毒肺炎患者发展为 BO,而急性期重症比轻症患者更易发展为 BO^[7]。因此,早期识别出重症病例尤为重要。

随着检测技术的进步,儿童社区获得性肺炎中越来越多混合感染被发现,混合感染率为 16.02%~34.63%^[8-9]。阮继锋等研究认为,腺病毒感染时气道非特异性改变及病毒介导的细菌与宿主之间的特异性反应是导致混合感染的主要因素^[10]。本研究显示,腺病毒肺炎合并其他病原菌感染的患者比例为 80.0%,说明腺病毒感染常伴有其他病原体感染,而重症组合并感染其他病原体种类数目更多,这可能与腺病毒感染后免疫功能紊乱继发多重混合感染有关^[11]。本研究合并感染的病原体前 3 位是:肺炎支原体、肺炎衣原体、乙型流感病毒,与既往报道有一致的地方也有不同的地方^[12-14]。这期间的差异可能与不同地区气候、病原体流行及所检测病原体项目的不同有关。

重症腺病毒肺炎疾病初期的临床表现往往不典型,与普通型难于鉴别,单纯依靠临床症状必然影响重症腺病毒肺炎的早期识别及诊断。近年来,由于对腺病毒感染机制的深入研究,相应的免疫相关的实验室指标报道较多,但与腺病毒感染炎症损伤直接或间接相关的血清学指标鲜见报道^[15]。本研究分析发现,相比轻症组,重症组的 CRP、LDH、PCT 均明显高于轻症组,LY 计数、ALB、Hb 则明显低于轻症组,这些血清学指标均于入院 24 h 内检测,该结果提示,这些血清学指标可能对入院后及早识别重症腺病毒肺炎有所帮助。目前的研究显示,病毒感染除了对呼吸道的直接损伤作用,更重要的是感染后继发的免疫损伤,后者的严重程度与病情成正相关^[16]。腺病毒侵袭肺部主要是通过呼吸道侵入机体后,结合相应的受体,引起炎症介质释放,浸润支气管壁、细支气管壁及肺泡壁炎症细胞,炎症因子的过度释放造成组织进一步损伤,

导致支气管黏膜、肺泡壁因充血、水肿而增厚,管腔狭窄甚至堵塞,从而影响肺功能,重症病例炎症反应往往比轻症来得更剧烈^[17]。本研究得出的重症组出现明显增高的 PCT、LDH,出现贫血、低 ALB,从血清学方面进一步验证了重症腺病毒肺炎可能通过激发机体介导强烈的免疫反应从而出现一系列的临床症状。

综上所述,腺病毒肺炎患儿出现持续高热,进行性呼吸困难,短期内影像学表现进展,混合多种病原体感染;实验室检查,当 LDH ≥ 366.20 U/L, PCT ≥ 1.35 μ g/mL, ALB ≤ 35.45 g/L, Hb ≤ 110 g/L, LY $\leq 1.71 \times 10^9$ /L 时,提示可能为重症病例。需重点关注,及时干预,以减少腺病毒重症肺炎相关后遗症的发生及病死率。

参考文献

- [1] Ghebremedhin B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance [J]. Eur J Microbiol Immunol, 2014, 4 (1): 26-33.
- [2] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1191.
- [3] 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].传染病信息,2019,32(4):293-298.
- [4] 梅晓乐,陈威巍.中国呼吸道腺病毒流行趋势及临床诊疗进展[J].中国临床医生杂志,2019,47(10):1159-1161.
- [5] Berciauda S, Raynec F, Kassabb S, et al. Adenovirus infections in Bordeaux University Hospital 2008-2010: clinical and virological features [J]. J Clin Virol, 2012, 54 (4): 302-307.
- [6] 林静,陈志敏.儿童重症腺病毒肺炎早期识别的研究进展[J].浙江大学学报:医学版,2019,48(5):567-572.
- [7] Castro-Rodriguez J A, Daszenies C, Garcia M, et al. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: A 5-year follow-up [J]. Pediatr Pulmonol, 2006, 41 (10): 947-953.
- [8] Nolan V G, Arnold S R, Bramley A M, et al. Etiology and impact of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia [J]. J Infect Dis, 2018, 218 (2): 179-188.
- [9] Jiang W, Wu M, Zhou J, et al. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17 (1): 787.
- [10] 阮继锋,温敏宜.小儿重症腺病毒肺炎混合感染特征及高危因素分析[J].深圳中西医结合杂志,2016,26(10):15-16.
- [11] 张梦洁,缪红军.儿童重症腺病毒肺炎的发病机制进展[J].中国小儿急救医学,2020,27(3):225-229.
- [12] Wo Y, Lu Q B, Huang D D, et al. Epidemiological features of HAdV-3 and HAdV-7 in pediatric pneumonia in Chongqing, China [J]. Archives of Virology, 2015, 160 (3): 633-638.

- [13] Liu C, Xiao Y, Zhang J, et al. Adenovirus infection in children with acute lower respiratory tract infections in Beijing, China, 2007 to 2012 [J]. BMC Infectious Diseases, 2015, 15 (1): 408.
- [14] Chen Y, Liu F, Wang C, et al. Molecular Identification and Epidemiological Features of Human Adenoviruses Associated with Acute Respiratory Infections in Hospitalized Children in Southern China, 2012 – 2013 [J]. PloS One, 2016, 11 (5): e0155412.
- [15] 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.
- [16] 赵晓东, 窦颖. 呼吸道病毒感染与免疫应答 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25 (9): 629-631.
- [17] Otake K, Ennist D L, Harrod K, et al. Nonspecific inflammation inhibits adenovirus-mediated pulmonary gene transfer and expression independent of specific acquired immune responses [J]. 1998, 9 (15): 2207-2222.

• 临床研究 •

汉防己甲素片联合金水宝胶囊及乙酰半胱氨酸治疗矽肺的临床效果

福建医科大学附属三明第一医院职业病科 (三明 365000) 冯佩琳 周锦英 邓俊向¹

【摘要】 目的 探讨金水宝胶囊联合汉防己甲素片及乙酰半胱氨酸治疗矽肺的临床效果。**方法** 选择 2018 年 10 月至 2020 年 1 月我院收治的 80 例矽肺患者为研究对象, 采用随机数字表法分为两组各 40 例。观察组采用汉防己甲素联合金水宝及乙酰半胱氨酸治疗; 对照组仅采用汉防己甲素片治疗, 两组治疗时间均为 3 个月。比较两组治疗过程中症状如胸闷、咳嗽咳痰、喘息的改善时间, 及两组治疗前、治疗 3 个月后肺功能情况, 如第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC) 及 FEV₁/FVC 值。**结果** 观察组治疗后, 胸闷、咳嗽咳痰、喘息症状改善时间 [(35.05±1.31) d、(14.25±2.02) d、(44.12±1.35) d] 均早于对照组 [(42.85±3.11) d、(30.86±3.01) d、(50.21±1.98) d], 差异有统计学意义 ($t=14.618$ 、 $t=28.980$ 、 $t=16.072$, P 均 <0.05); 治疗 3 个月后, 两组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 均较治疗前升高, 且观察组 FEV₁ [(2.23±0.14) L]、FVC [(2.78±0.16) L]、FEV₁/FVC [(82.65±2.71)%] 均高于对照组 [(2.15±0.19) L、(2.69±0.20) L、(78.94±3.64)%], 差异有统计学意义 ($t=2.144$ 、 $t=2.222$ 、 $t=5.171$, P 均 <0.05)。**结论** 矽肺患者采用汉防己甲素片联合金水宝及乙酰半胱氨酸治疗可以改善临床症状及肺功能, 加速矽肺患者进一步康复。

【关键词】 矽肺; 汉防己甲素; 金水宝胶囊; 乙酰半胱氨酸; 肺功能

【中图分类号】 R135.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)02-0037-03

矽肺是一种常见的职业病, 基础病理变化为肺组织弥漫性纤维化和矽结节形成^[1]。汉防己甲素片作为抗矽治疗的常规用药, 可以抑制前胶原转化, 促进矽肺的胶原纤维降解、松散, 并诱导间隙内细胞新生; 乙酰半胱氨酸作为常用的化痰药, 可以溶解黏痰, 利于痰液咳出, 且该药物是还原型谷胱甘肽的前体物质, 可以降低机体氧化自由基水平, 从而对抗氧自由基诱发的肺纤维化, 两者联合使用可以延缓肺纤维化进程, 改善咳嗽、咳痰症状。金水宝胶囊为中成药, 具有补益肺肾、秘精益气的功效, 可以在一定程度上调节患者整体免疫水平。本研究探讨汉防己甲素联合金水宝及乙酰半胱氨酸治疗矽肺的临床疗效, 旨在为矽肺的治疗提供可行的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 本研究经我院医学伦理委员会批准。选择 2018 年 10 月至 2020 年 1 月我院收治的 80 例矽肺患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为两组各 40 例, 患者均为男性。其中, 观察组 40 例, 年龄 50~72 (60.09±5.31) 岁; 矽肺分期: I 期 34 例, II 期 4 例, III 期 2 例。对照组 40 例, 年龄 52~73 (60.24±5.19) 岁; 矽肺分期: I 期 33 例, II 期 5 例, III 期 2 例。两组基线特征较为一致 ($P>0.05$), 有可对比性。

1.2 方法: 1) 入选标准: ①西医符合《尘肺病治疗中国专家共识 (2018 年版)》中矽肺病诊断标准^[2]。②患者已签署知情同意书; ③为职业性矽肺病, 且已脱离粉尘作业; ④尚能自主呼吸。2) 排