

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.024

◇临床医学◇

儿童肺炎支原体感染肺外损害 166 例分析

叶玲飞¹, 王宁玲²作者单位:¹安徽医科大学附属安庆医院儿科, 安徽 安庆 246002; ²安徽医科大学第二附属医院儿科, 安徽 合肥 230000

通信作者: 王宁玲, 女, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 研究方向为儿童血液系统疾病, E-mail: zwnl126@126.com

摘要 目的 了解儿童肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)感染流行现状, 分析并总结儿童肺炎支原体感染合并肺外损害的发病特点、临床表现、治疗方案及预后。**方法** 以被动凝集法检测安徽医科大学附属安庆医院2015年5月至2016年4月因下呼吸道感染住院儿童的血清MP抗体, 对合并肺外损害的166例病儿的起病特点、临床表现、实验室检查等进行回顾性分析。**结果** (1) 1 329例病儿共检出支原体抗体阳性病儿369人, 阳性率为27.8%。夏秋季节检出率更高, 差异有统计学意义($\chi^2 = 55.540, P < 0.05$); (2) 369例MP感染病儿中出现肺外损害166例, 阳性率为45.0%(166/369)。其中, 年龄<3岁组、3~6岁组、>6岁组中肺外损害发生率分别为19.3%(32/166)、39.2%(65/166)、41.5%(69/166)。差异有统计学意义($\chi^2 = 63.121, P < 0.05$); (3) 肺炎支原体可引起全身各脏器、系统肺外损害, 以心血管系统最为常见(23.2%)。**结论** (1) 肺炎支原体感染可发生在任何年龄儿童, 婴幼儿亦不少见。(2) 不同季节肺炎支原体感染发生率不同, 夏秋季节高发。(3) 肺炎支原体感染可引起多系统肺外损害, 其中以心血管系统损害更常见。(4) 年龄>3岁儿童更易发生肺外损害。

关键词: 肺炎支原体; 感染; 肺炎; 心血管感染; 血凝集试验; 婴儿; 儿童

Analysis of 166 cases of extrapulmonary damage caused by mycoplasma pneumoniae in children

YE Lingfei¹, WANG Ningling²

Author Affiliations: ¹Department of Paediatrics, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246002, China; ²Department of Paediatrics, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230000, China

Abstract: Objective This paper aims to know infection prevalence trend of children mycoplasma pneumoniae infection, analyze and summarize pathogenic characters, clinical manifestation, therapeutic schedule and prognosis of children mycoplasma pneumoniae infection with extra-pulmonary organ damages. **Methods** The serum MP antibody of children patient with lower respiratory tract infection in Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University from May 2015 to April 2016 were detected with passive hem-agglutination method and disease characters, clinical manifestation, laboratory inspection of 369 children patients with extra-pulmonary organ damages were retrospectively analyzed. **Results** (1) In 1 329 children patients, 369 were mycoplasma antibody positive with positive rate of 27.8%. Detection rate was higher in summer and autumn, and difference had statistical significance ($\chi^2 = 55.540, P < 0.05$). (2) Extrapulmonary injury occurred in 166 of the 369 children infected with MP, with a positive rate of 45.0% (166/369). Occurrence rate of organ damages out of lung of younger than 3 years old, 3-6 years old and older than 6 years old was 19.3%, 39.2% and 41.5%, respectively. Difference had statistics significance ($\chi^2 = 63.121, P < 0.05$). (3) Mycoplasma pneumoniae may cause all viscera and systematic organ damages out of lung and angiocardy system is most susceptible (23.2%). **Conclusions** (1) Mycoplasma pneumoniae infection can occur in children of any age. Infants and young children are also common. (2) Mycoplasma pneumoniae infection rate varies in different seasons, which is higher in summer and autumn. (3) Mycoplasma pneumoniae infection may cause extra-pulmonary multiple systematic organ damages, and angiocardy system is most susceptible. (4) Occurrence rate is higher in children above 3-year-old.

Key words: Mycoplasma pneumoniae; Infection; Pneumonia; Cardiovascular infections; Hemagglutination tests; Infant; Child

支原体(mycoplasma)是一类缺乏细胞壁、呈多形性、能通过除菌滤器并能在无生命培养基中生长繁殖的最小原核细胞型微生物。其中引起小儿呼

吸系统疾病的主要为肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)。肺炎支原体主要侵犯呼吸系统, 包括咽炎、支气管炎、肺炎。也可引起其他系统损害, 如

脑膜炎、脑干炎、脊髓炎、心肌炎、免疫性溶血性贫血、肾炎、黏膜炎、肌炎、视神经炎、眼肌麻痹等^[1-2]。肺外损害可先于呼吸系统症状出现,或独立出现。机体感染肺炎支原体后,体内产生的特异性抗体IgM于一周后上升,IgG上升则更晚,造成早期确诊难度较大。而早期治疗对缩短病程,改善预后帮助较大。因此,熟悉支原体感染肺外损害的临床特点显得尤为重要。本研究旨在总结儿童肺炎支原体肺外损害的特点,提高对此类疾病的认识,争取做到早期诊断、早期治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2015年5月至2016年4月在安徽医科大学附属安庆医院住院的1 329例下呼吸道感染患儿为研究对象,年龄28 d至14岁。其中MP抗体阳性者369例。合并肺外损害者166例。患儿近亲属对所受治疗知情同意。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。本研究所述下呼吸道感染包括急性支气管炎、毛细支气管炎、肺炎。

1.2 检测方法 清晨空腹条件下抽取静脉血2 mL,以被动凝集法(日本富士肺炎支原体抗体检测试剂盒SERODIA@-MYCO II)检测支原体抗体。严格按试剂盒说明书操作,以待测血清抗体滴度大于等于1:80为阳性。

1.3 诊断标准 急性支气管炎、毛细支气管炎、支原体肺炎的诊断标准参考《诸福棠实用儿科学》第七版及《儿科学》第七版。MP感染合并肺外损害诊断标准:明确诊断下呼吸道感染,MP抗体阳性,出现肺外系统或器官损害症状或体征,或出现肺外系统损害实验室检查结果。

1.4 排除条件 (1)原有心脏、肝脏、血液、皮肤等系统器官疾病。(2)合并细菌、病毒、真菌、衣原体等其他病原体感染。(3)未检测支原体抗体。(4)明确诊断过敏性紫癜、肾炎、肾病综合征、热性惊厥、病毒性脑炎等。(5)消化系统损害排除合并细菌性及病毒性肠炎。(6)泌尿系统损害排除单纯尿白细胞阳性及先天性泌尿系统发育异常。(7)同一患儿重复感染不重复计数。

1.5 统计学方法 所有数据应用SPSS 17.0统计软件进行分析。计数资料使用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄儿童支原体感染率的比较 将本院2015年5月至2016年4月因下呼吸道感染住院的患儿1 329例分为婴幼儿组(<3岁)、学龄前儿童组(3~6岁)、学龄儿童组3组(>6岁)。其中支原体感染369

例,总的阳性率为27.8%(369/1 329)。0~3岁MP阳性患儿占MP感染总例数的41.7%(154/369),3~6岁MP阳性患儿占MP感染总例数的27.1%(100/369),>6岁MP阳性患儿占MP感染总例数的31.2%(115/369)。

2.2 不同季节肺炎支原体感染率的比较 夏秋季节(6~11月)MP感染率明显高于春冬季节(12~3月),见表1。

表1 不同季节儿童肺炎支原体感染率的比较

月份	总例数	感染/例	发生率/%
3~5月	292	71	24.3
6~8月	283	105	37.1
9~11月	334	124	37.1
12~2月	420	69	16.4

注:不同季节肺炎支原体感染率比较, $\chi^2 = 55.540, P = 0.000$

2.3 不同年龄阶段患儿肺外损害发生率的比较 369例MP感染患儿中出现肺外损害166例,阳性率为45.0%(166/369)。3岁以上儿童支原体感染肺外损害发生率明显升高,差异有统计学意义,见表2。

表2 不同年龄阶段儿童肺炎支原体感染肺外损害发生率的比较

年龄	MP感染/例	肺外损害/例	百分率/%
<3岁	154	32	19.3
3~6岁	100	65	39.2
>6岁	115	69	41.5

注:不同年龄阶段患儿肺外损害发生率比较, $\chi^2 = 63.121, P = 0.000$

2.4 不同系统肺外损害构成比的比较 MP感染合并肺外损害者166例,其中24例合并2项肺外损害,4例合并3项肺外损害,共计198项。合并4项及以上肺外损害者未见。各系统损害发生率从高到低依次为心血管系统、血液系统、消化系统、中枢神经系统、皮肤、泌尿系统,见表3。

表3 儿童肺炎支原体感染不同系统肺外损害构成比

系统	项数	构成比/%
皮肤	22	11.1
心血管系统	46	23.2
血液系统	41	20.7
消化系统	40	20.2
泌尿系统	10	5.0
中枢神经系统	35	17.7
其他	4	2.0

3 讨论

MP是儿童急性呼吸道感染的重要病原体,广泛存在于全球范围,从密切接触的亲属及社区开始流行,容易在幼儿园、学校等人员密集的环境中发生。经飞沫和直接接触传播,潜伏期1~3周,潜伏期内

至症状缓解数周内均有传染性^[3]。每3~7年出现地区周期性流行,流行时间可达一年。流行年份的发病率可达非流行年份的数倍。在本研究中测得支原体感染的阳性率为27.8%。高于韩玉芳等^[4]和江小红^[5]的22.73%、11.82%。可能与流行年份、支原体检测技术的提高等因素有关。

MP感染可发生在任何季节,不同地区流行季节有差异,北方地区秋冬季节多见,南方季节则夏秋季节高发,与柯莉芹等^[6]报道一致。气温增高可增加MP的感染^[7]。

MP好发于学龄期儿童,但近年5岁以下MP感染报道有增多。2015年5月至2016年4月本院因下呼吸道感染住院儿童支原体感染率为27.8%,0~3岁、3~6岁、>6岁组所占百分比分别为41.7%、27.1%、31.2%。0~3岁儿童MP抗体检出率高可能与以下因素有关:婴幼儿鼻黏膜柔软且血管丰富,易于感染;气管内径相对狭窄;肺泡发育不完善;胸壁柔软、胸廓活动度小,限制肺扩张,导致婴幼儿更易患呼吸系统疾病,所以婴幼儿所占住院患儿总数比例大。对于婴幼儿MP抗体检测的开展增多。

本研究369例MP感染儿童中出现肺外损害166例,阳性率为45.0%。高于刘絮洁和彭康遇^[8]的31.8%。MP的初次感染多见于婴幼儿,初次感染为致敏,但出现严重临床表现、肺外损害者多为较大儿童。

MP肺外损害的机制是目前研究的热点,但无统一结论,主要观点有直接损害、毒素作用及免疫机制。MP主要寄生于细胞外,一般为表面感染。呈短细丝状,电镜下观察,在丝状体细胞尖端有一种特殊的球形结构,位于该结构表面的P1蛋白,是MP与宿主细胞膜受体相结合的部位。MP通过P1蛋白粘附于上皮细胞膜表面受体,在黏膜定居后,可进一步通过以下不同的机制引起细胞损伤:(1)MP密切粘附于细胞膜表面,其核酸酶借助支原体特殊结构(神经氨酸酶受体位点)中的微管,注入宿主细胞内,再将酶分解的核酸类物质回收,以供利用,并影响宿主糖代谢及大分子合成。(2)MP能减弱靶细胞的过氧化氢酶活性,因而使得宿主细胞更易遭受过氧化氢的损伤。(3)MP也可穿透支气管黏膜,导致支气管上皮细胞肿胀、坏死、脱落,微绒毛运动变慢、结构变形、停止摆动,继而淋巴细胞、浆细胞、单核细胞浸润。直接损害在MP致肺内病变作用机制上起主要作用。

由于MP引起的严重病变几乎均发生在免疫功能正常的人身上,而免疫功能低下者MP感染很少引发严重病变,提示肺炎支原体的致病性可能与患儿对支原体或其代谢产物的免疫反应有关。动物模

型报道提示支原体感染动物存在心、肝、肾等器官的病理损害,但脏器匀浆MP-DNA-PCR阴性,提示肺外损害并非直接损害,考虑与免疫机制有关。(1)细胞免疫:T细胞产生的免疫应答是细胞免疫。TH1细胞分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ),TH2分泌白细胞介素(IL)-4。TH1细胞主要作用于细胞免疫,而TH2细胞与细胞外免疫反应有关。吕响红等^[9]研究发现肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)患儿TH2类细胞因子IL-4升高,TH1类细胞因子IFN- γ 降低,MPP急性期体内存在TH1/TH2失衡,TH2反应占优势,导致免疫功能紊乱,引发疾病。Romero-Rojas等^[10]检测感染MP的BALB/C鼠血清,发现IFN- γ 和IL-4均有不同程度升高,IFN- γ 在感染后第15天达高峰,IL-4在第38天达高峰,提示TH1/TH2免疫调节失衡,认为机体存在由TH1为主的细胞免疫向TH2为主的体液免疫转变。MP与机体某些组织细胞有共同抗原,诱发机体产生自身抗体,产生循环免疫复合物(circulating immunocomplex, CIC),并激活免疫系统,加重机体病理过程。张俐等^[11]研究显示MP感染小鼠及患儿急性期血清中CIC明显升高,提示CIC在MP感染肺外损害发病机制中起重要作用。MP感染患儿血清IgM、IgG、IgA均升高^[12],说明MP促进体液免疫激活。有研究^[13]提示MPP患儿急性期及恢复期IgM、IgG、免疫复合物、补体(complement, C)3、C4、B因子含量明显增高,且重症患儿升高更明显,提示体液免疫活性变化在MPP发病机制中起作用。康妍萌等^[14]综述MP感染儿童促炎细胞因子IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、TNF- α 、IFN- γ 均升高,这些细胞因子通过各自不同的途径参与机体免疫反应,引起免疫损伤。张群威等^[15]发现MPP患儿会出现IL-10/IL-17异常。细胞免疫、体液免疫、补体途径、CIC、细胞因子等相互影响、制约,共同构成肺外损害机制。但具体到肺外的不同系统,其发生机制各不相同,如MP感染后可作用于红细胞膜上的I型血型抗原,使其抗原性改变而刺激机体产生自身抗体(冷凝集素),在体内可引起免疫性贫血。人脑组织中发现有类似于支原体糖脂成分的结构,可与抗支原体抗体产生交叉反应,引起神经系统损伤。糖皮质激素常被用于治疗难治性肺炎支原体肺炎,疗效显著且安全有效,这也进一步支持MP感染的免疫损伤理论。

本研究中,MP的肺外损害遍布各个系统。其中以心血管系统最常见(23.2%),其次为血液系统(20.7%),消化系统(20.2%),中枢神经系统(17.6%),皮肤(11.1%),泌尿系统(5.0%),其他(2.0%)。不同年龄组肺

外损害均以心血管、血液、消化、中枢系统更为常见。

参考文献

- [1] CANAVAN TN, MATHES EF, FRIEDEN I, et al. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review[J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 72(2): 239-245.
- [2] ROUSSEL P, POULAT AL, ROMASZKO JP, et al. Neurological symptoms due to Mycoplasma pneumoniae infection in nine children[J]. Arch Pediatr, 2015, 22(7): 699-707.
- [3] 徐作军.《成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识》浅析[J].中国实用内科杂志, 2010, 30(12): 1146-1147.
- [4] 韩玉芳, 魏琴, 冯艳广, 等.新乡市小儿肺炎支原体、肺炎衣原体感染情况[J].实用儿科临床杂志, 2012, 27(10): 731.
- [5] 江小红.呼吸道感染患儿检测肺炎支原体抗体的应用分析[J].检验医学与临床, 2013, 10(9): 1152-1153.
- [6] 柯莉芹, 王凤美, 李银洁, 等.儿童肺炎支原体肺炎流行病学特征[J].中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 33-36.
- [7] 倪慧萍, 季伟, 陈正荣.气候因素对于儿童肺炎支原体肺炎的作用研究[J].中国医药导刊, 2014, 16(11): 1385-1386.

- [8] 刘絮洁, 彭康遇.小儿支原体肺炎并发肺外损害96例临床分析[J].湖北民族学院学报(医学版), 2010, 27(3): 55-56.
 - [9] 吕响红, 宫蕾, 杨志斌.肺炎支原体肺炎患儿血清T辅助细胞亚群水平变化及意义[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015(4): 454-457. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2015.04.004.
 - [10] ROMERO-ROJAS A, REYES-ESPARZA J, ESTRADA-PARRA S, et al. Immunomodulatory properties of Mycoplasma pulmonis. III. Lymphocyte stimulation and cytokine production by Mycoplasma pulmonis products[J]. Int Immunopharmacol, 2001(9/10): 1699-1707.
 - [11] 张俐, 宋丽君, 肖勿霞.支原体肺炎血清循环免疫复合物检测结果分析[J].中国妇幼保健, 2010, 25(35): 5300-5302.
 - [12] 康妍萌, 丁明杰, 韩玉玲, 等.重症肺炎支原体肺炎患儿肺泡灌洗液中Th1/Th2细胞免疫应答状况的研究[J].中国当代儿科杂志, 2011, 13(3): 188-190.
 - [13] 赵淑琴, 蔡栩栩, 尚云晓, 等.肺炎支原体肺炎患儿体液免疫活性的研究[J].中国实用儿科杂志, 1999, 14(12): 728-730.
 - [14] 康妍萌, 丁明杰, 韩玉玲.细胞因子与肺炎支原体感染的相关研究进展[J].山东医药, 2011, 51(21): 113-114.
 - [15] 张群威, 任志宏, 程力平, 等.肺炎支原体肺炎患儿外周血IL-10/IL-17表达与肺功能变化的相关性[J].安徽医药, 2016, 20(4): 762-763.
- (收稿日期: 2017-03-23, 修回日期: 2019-02-15)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.025

◇临床医学◇

2型糖尿病病人同型半胱氨酸水平与靶器官功能损伤的关联性研究

张春霞

作者单位: 周口市人民医院内分泌科, 河南 周口 466000

摘要:目的 探讨2型糖尿病病人同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平与肾、心血管功能损伤的关联性。方法 自2014年1月至2016年1月, 收集周口市人民医院收治的2型糖尿病120例, 根据病人血液中同型半胱氨酸水平将病人分为研究组(Hcy $\geq$ 10 μ mol/L)和对照组(Hcy<10 μ mol/L)。观察两组病人颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)、动脉硬化指数、冠心病指数、肾小球滤过率、空腹血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素功能指数(HOMA- β)。结果 与对照组比较, 研究组HOMA-IR水平显著升高[(7.48 $\pm$ 2.52)比(6.81 $\pm$ 2.53), $P=0.000$]; HOMA- β 水平显著降低[(67.83 $\pm$ 9.29)比(78.62 $\pm$ 11.53), $P=0.000$]。两组空腹血糖水平差异无统计学意义[(11.81 $\pm$ 5.48) mmol/L比(11.40 $\pm$ 5.93) mmol/L, $P=0.7530$]。与对照组比较, 研究组cIMT水平显著增高[(1.31 $\pm$ 0.21) mm比(1.12 $\pm$ 0.18) mm, $P=0.000$]; 动脉硬化指数显著增高[(3.93 $\pm$ 2.21)比(2.74 $\pm$ 1.83), $P=0.000$]; 冠心病指数显著升高[(2.39 $\pm$ 0.65)比(1.92 $\pm$ 0.58), $P=0.002$]; 肾小球率过滤显著降低[(110.48 $\pm$ 15.96) mL/min比(120.82 $\pm$ 18.92) mL/min, $P=0.000$]; 24 h尿微量蛋白尿显著增高[(23.58 $\pm$ 8.38) mg/24 h比(17.48 $\pm$ 7.92) mg/24 h, $P=0.000$]。Pearson线性相关性分析显示Hcy与2型糖尿病病人cIMT、动脉硬化指数、动脉硬化指数、冠心病指数和24 h尿微量蛋白尿等显著正相关, 与肾小球滤过率显著负相关($P<0.01$)。结论 同型半胱氨酸水平升高是2型糖尿病病人肾和心血管功能损伤的危险因素。

关键词: 糖尿病, 2型; 半胱氨酸; 颈动脉内膜中膜厚度; 肾小球滤过率; 蛋白尿; 危险因素

Association of homocysteine levels with targeted organs dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Chunxia

Author Affiliation: Department of Endocrinology, The People's Hospital of Zhoukou, Zhoukou, Henan 466000, China