

与胰岛素产生协同作用^[15]。FGF-21 具有明显的降血糖作用,且起效慢、作用强、持续时间长,并且可以独立调节血糖的细胞因子,不会促进有丝分裂,其生物活性的发挥不依赖肝素,有望成为治疗 2 型糖尿病的备选药物。

综上,儿童青少年肥胖易产生胰岛素抵抗,表现为高 LEP、低 APN、高 FGF-21,这些脂肪细胞因子分泌失调或功能异常可能是连接肥胖和 IR 相关疾病的分子基础。检验血清 LEP、APN、FGF-21 与传统 BMI、腰围等指标相比,在识别脂肪组织功能紊乱和异常分布方面,具有更高的准确性和特异性。可以为评价肥胖儿童青少年 IR 提供一定参考价值,进而在预防肥胖引起的相关疾病方面更具前瞻性,为疾病治疗提供了新思路。但本研究为小样本探索性研究,尚需前瞻性大样本的研究。

参考文献:

- [1] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease[J]. J Endocrinol, 2014, 220(2):47
- [2] 顾卫琼,洪洁,张翼飞,等.肥胖人群中血清瘦素、游离脂肪酸和脂联素水平的相互关系[J].中华内分泌代谢杂志,2003,19(3):15
- [3] Li S M, Wang W F, Zhou L H, et al. Fibroblast growth factor 21 expressions in white blood cells and sera of patients with gestational diabetes mellitus during gestation and postpartum[J]. Endocrine, 2015, 48(2):519
- [4] Gaich G, Chien J Y, Fu H, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes[J]. Cell Metab, 2013, 18(3):333
- [5] 阴津华,黎明,徐璐,等.北京地区儿童青少年胰岛素抵抗分布及其与瘦素/脂联素比值的关系[J].中华糖尿病杂志,2013,5(8):467
- [6] Booth A, Magnuson A, Fouts J, et al. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation[J]. Horm Mol Biol Clin Invest, 2016, 26(1):25
- [7] 唐金凤,杨颖,汪启迪,等.血清脂联素水平与肥胖度的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2003,19(3):166
- [8] Zhang X, Yeung D C, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans[J]. Diabetes, 2008, 57(5):1246
- [9] Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6):2143
- [10] 赵菊兰,夏天,李荣,等.单纯性肥胖患者血清脂联素、血清瘦素与肾损伤的相关性分析[J].天津医科大学学报,2016,22(1):34
- [11] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin[J]. Science, 1996, 274(5290):1185
- [12] Stojanović S, Ilić M D, Ilić S, et al. The significance of adiponectin as a biomarker in metabolic syndrome and/or coronary artery disease[J]. Vojnosanit Pregl, 2015, 72(9):779
- [13] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30[J]. Nat Med, 2002, 8(7):731
- [14] Xu P, Zhang Y, Wang W, et al. Long-term administration of fibroblast growth factor 21 prevents chemically-induced hepatocarcinogenesis in mice[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(10):3032
- [15] Li H, Zhang J, Jia W. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator from pharmacology to physiology[J]. Front Med, 2013, 7(1):25

(2016-11-02 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)05-0422-04

论著

73 例儿童 I 型塑型性支气管炎临床特征分析

郭永盛¹, 邹映雪¹, 翟嘉¹, 赵丽², 沈阳¹, 郭润¹, 黄冰¹
(天津市儿童医院 1.感染及呼吸二科;2.病理科,天津 300134)

摘要 目的:提高临床医生对 I 型塑型性支气管炎(PB)的认识。方法:采用回顾性病例分析方法对 73 例 PB 病人的临床资料进行分析。结果:73 例病例中男 52 例,女 21 例,男:女比为 2.5:1;年龄 10 月~12 岁,平均年龄(6.1±2.8)岁。所有病例均有发热,其中 68 例(占 93.1%)高热,热程平均(13.9±7.6)d;咳嗽亦为主要表现,干咳 65 例(占 89.0%)。胸部影像学显示不同表现,72 例(占 98.6%)为肺炎实变/肺不张;33 例(占 45.2%)合并胸腔积液,5 例(占 6.8%)合并肺气肿,2 例(占 2.7%)合并液气胸。15 例(占 20.5%)患者有呼吸困难,其中 9 例(占 12.3%)出现低氧血症,2 例(占 2.7%)应用无创机械通气治疗。病原学检查发现 66 例(占 90.4%)肺炎支原体(MP)阳性,有 43 例(占 58.9%)存在混合感染,7 例(占 9.6%)为其他病原体感染。所有患者外周血常规无特征性改变,65 例患者(占 89.0%)LDH 升高,57 例(占 78.1%)ESR 增快,56 例(占 76.7%)CRP 升高,64 例(占 87.6%)IL-6 升高,45 例(占 61.6%)D-二聚体升高。所有患儿均于入院后 1~9 d(病程 5~33 d)行纤维支气管镜检查,镜下发现病变部位支气管可见灰白色分泌物栓塞,栓塞物经病理诊断均为 I 型 PB。所有病例均以临床好转或治愈出院,平均住院(10.1±4.1)d。结论:MP 感染是儿童 I 型 PB 的主要病原体,持续高热及影像学进展的病人,应警惕 PB 发生,及早行纤维支气管镜检查治疗。

作者简介 郭永盛(1978-),男,主治医师,学士,研究方向:儿童呼吸及感染性疾病;通信作者:邹映雪,E-mail:xue11235813@163.com。

关键词 塑型性支气管炎;儿童;肺炎支原体;临床特征

中图分类号 R725.6

文献标志码 A

近年随着软式支气管镜技术在儿科疾病诊治中的应用,人们对塑型性支气管炎(plastic bronchitis,PB)的认识逐渐提升。I型PB与下呼吸道感染密切相关,肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia,MPP)是引起I型PB的主要疾病^[1-2]。本文对我院73例经病理诊断证实为I型PB的儿童肺炎进行回顾性病例分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象 我院感染科及呼吸二科2015年1月-2016年12月收治的73例经病理诊断证实为PB的肺炎患儿。纳入标准:经纤维支气管镜检查及病理证实为I型PB的患儿。剔除标准:非感染因素所致PB的患儿。

1.2 方法 采用回顾性病例分析方法对73例病人的临床资料进行分析。包括一般资料,临床特征,病原学检查结果,实验室检查结果,纤维支气管镜检查及病理结果,治疗及转归情况。其中病原学检查方法为所有患儿入院后均行如下检测:(1)血培养,血9种呼吸道病原抗体检测,血EBV-Ab、MP-IgM,血PCR检测(EBV、MP、TB),术前快检(乙型肝炎、HIV、梅毒);(2)痰培养(3次),呼吸道病原快检;(3)肺泡灌洗液(BALF)培养及PCR检测(EBV、MP、TB);(4)行胸腔穿刺术者做胸水培养及PCR检测(EBV、MP、TB);(5)PPD试验。MP检测为阳性的依据^[3]:(1)血清MP-IgM滴度 $\geq 1:160$;(2)肺泡灌洗液、胸水PCR检测MP-DNA $>1.0 \times 10^3$ 拷贝/mL。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例及百分比($n, \%$)表示。

2 结果

2.1 一般资料 73例患儿中男52例(占71.2%),女21例(占28.8%),男:女比约为2.5:1;年龄10月~12岁,平均年龄(6.1 ± 2.8)岁。16例患儿伴基础疾病,其中8例卵圆孔未闭,1例房间隔缺损,5例哮喘,2例中耳炎。各季节发病例数见图1。

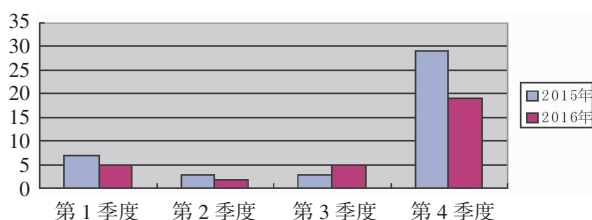
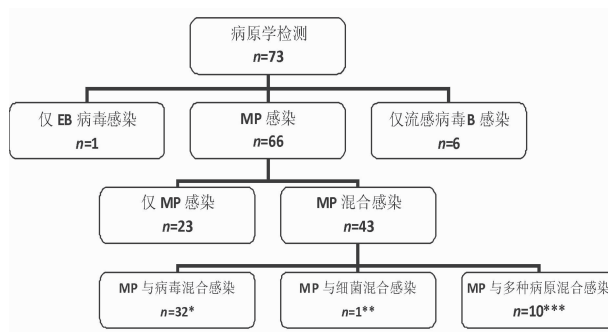


图1 各季度发病分布图(n)

2.2 临床特征 所有病例均有发热,其中68例(占93.1%)为高热(体温峰值 $>39^\circ\text{C}$),热程平均(13.9 ± 7.6)d;咳嗽亦为主要表现,干咳65例(占89.0%)。胸部影像学显示不同表现,72例(占98.6%)为肺实变/肺不张;33例(占45.2%)合并胸腔积液,其中26例单侧胸腔积液,7例双侧胸腔积液;5例(占6.8%)合并肺气肿;2例(占2.7%)合并液气胸。15例(占20.5%)患者有呼吸困难,其中9例(占12.3%)出现低氧血症,2例(占2.7%)应用无创机械通气治疗。

2.3 病原学检查结果 所有患儿均未发现HIV、梅毒、乙型肝炎、结核感染依据。病原学检查发现66例(占90.4%)肺炎支原体(MP)检测阳性,均符合MPP诊断,其中有43例(占58.9%)存在混合感染,7例(占9.6%)为其他病原体感染(图2)。



*MP+EB病毒($n=27$),MP+流感病毒B($n=5$);

**MP+肺炎链球菌($n=1$);

***MP+肺炎链球菌+流感病毒B($n=1$),MP+鲍曼不动杆菌+白色念珠菌($n=2$),MP+流感病毒B+EB病毒($n=4$),MP+流感病毒B+副流感病毒($n=3$)

所有细菌及真菌结果均为肺泡灌洗液培养所得,部分病例肺泡灌洗液及痰培养结果一致,血培养均为阴性

图2 73例病例病原学检查阳性结果

2.4 实验室检查结果

2.4.1 血常规 外周血白细胞计数:4例(占5.5%)降低($<4.0 \times 10^9/\text{L}$),其中3例(占4.1%)粒细胞减少,15例(占20.5%)升高($>10.0 \times 10^9/\text{L}$);52例(占71.2%)血小板计数升高($>300.0 \times 10^9/\text{L}$),其中12例入院初即呈现升高,其余40例为入院初计数正常,之后逐渐升高。

2.4.2 炎症指标 65例(占89.0%)LDH升高($>300 \text{ U/L}$),57例(占78.1%)ESR增快(其中33例 $>40 \text{ mm/h}$),56例(占76.7%)CRP升高(其中35例 >40

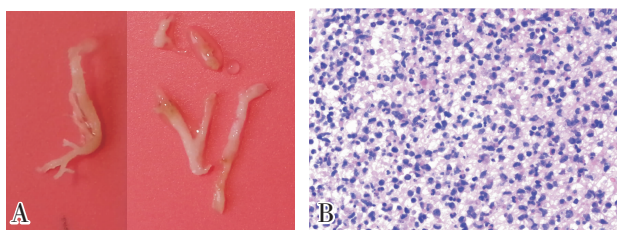
mg/L), 64 例 (占 87.6%) IL-6 升高 (>7 pg/mL), 45 例 (占 61.6%) D-二聚体升高 (>0.2 mg/L)。

2.5 纤维支气管镜检查 全部病例患儿均于入院后 1~9 d (病程 5~33 d) 行纤维支气管镜检查, 镜下均发现受累部位支气管黏膜充血、水肿, 部分支气管开口炎性水肿、狭窄, 支气管管腔较多黏稠分泌物, 于病变部位 (影像学发现肺实变/肺不张部位) 支气管可见灰白色分泌物栓塞, 行支气管内生性异物钳取术或抽吸出塑型样管型 (表 1)。

表 1 73 例病例塑型样管型累及部位

累及部位	n(%)	累及部位	n(%)
单个肺叶	55(75.3)	多个肺叶	18(24.7)
右侧	33(45.2)	单侧	10(13.7)
上叶	8(11.0)	右侧	9(12.3)
中叶	7(9.6)	左侧	1(1.4)
下叶	18(24.7)	双侧	8(11.0)
左侧	22(30.1)		
上叶	10(13.7)		
舌叶	9(12.3)		
下叶	12(16.4)		

2.6 病理结果 全部病例塑型样管型送检病理均符合 I 型塑型性支气管炎, 呈纤维素样改变伴大量炎性细胞浸润, 主要为中性粒细胞, 部分病例伴淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞增多 (图 3)。



A. 塑型样管型标本; B. 镜下可见大量中性粒细胞及少量淋巴细胞浸润 (HE $\times 20$)

图 3 塑型样管型大体标本及病理

2.7 治疗 所有患儿入院后均予抗感染治疗: MP 感染者应用阿奇霉素间断治疗 1~3 周 (最长 4 周); 感染 (或可疑感染) 细菌者联合抗生素治疗, 多选用三代头孢类抗生素, 少数病例依据药敏试验进行更换抗生素治疗; 部分 EB 病毒感染病例应用更昔洛韦/阿昔洛韦治疗; 感染 (或可疑感染) 流感病毒者应用奥司他韦治疗; 感染 (或可疑感染) 真菌者应用氟康唑治疗。64 例有入院前和 (或) 入院后静脉应用糖皮质激素史, 以地塞米松、甲基强的松龙为主, 其中 15 例应用 IVIG 支持治疗。

2.8 转归 56 例 (占 76.7%) 进行 1 次纤维支气管镜检查, 16 例 (占 21.9%) 检查 2 次, 1 例 (占 1.4%) 检查 3 次。全部病例均以好转或治愈出院, 平均住院 (10.1 ± 4.1) d, 出院后随访 3 月~1 年, 随访 43 例, 失访 30 例。随访病例中, 29 例 (占 39.7%) 出院 1 月内复查胸部影像学病变基本吸收, 8 例 (占 11.0%) 出院 1~2 月复查胸部影像学病变基本吸收, 6 例 (占 8.2%) 出院 6 月~1 年复查胸部影像学仍留有病变, 其中 2 例 (占 2.7%) 出现肺部多发空洞。

3 讨论

PB 是一种比较罕见的、但却具有潜在致命风险的疾病。以往我们对此病缺乏认识, 直到 1997 年 Seear 等^[4]在组织病理学上正式提出了 PB 的分型。依据病理特征主要分为 2 型: I 型为炎症性, 主要构成为纤维蛋白及大量炎症细胞浸润; II 型为无细胞型 (脱细胞型), 主要构成为黏液蛋白。I 型与肺部感染性疾病^[1-2,5]、支气管哮喘^[6]、肺囊性纤维化^[5]等相关; II 型与严重的先天性心脏病相关, 且容易并发于 Fontan 手术后^[5,7-9]。本研究中 73 例患儿病理分型均符合 I 型 PB, 均为感染因素引发, 皆以“肺炎”收入院, 与 I 型 PB 好发因素相符。

PB 可发生于各年龄段, 以 4~12 岁高发^[5], 而国内研究^[1-2]报道婴幼儿患病亦不少见。本研究患儿年龄为 10 月~12 岁, 与相关报道一致。在上述国内外研究中均显示, 男性患病率明显高于女性。本研究中患儿男:女比例接近 2.5:1, 与既往报道相似, 可能提示男性是 PB 的高发因素。

塑型性支气管炎特别是 I 型 PB 与感染相关, 既往发现病原以病毒为主包括流感病毒 B、流感病毒 A、副流感病毒、腺病毒、博卡病毒等^[2,9-10], 另外有细菌感染报道包括肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、鲍曼不动杆菌等^[1-2,10], 此外少数病例发现真菌感染如白色假丝酵母菌^[2,10]。近年来很多报道发现支原体感染在 PB 中亦占有重要角色, 并且多种病原混合感染很常见^[1-2,9-10]。本研究中 MPP 共 66 例 (占 90.4%), 提示 MPP 与 I 型 PB 密切相关。在本研究中肺泡灌洗液中 MP 检出率非常高, 在 66 例 MP 感染中共检出 64 例, 检出率达 87.7%; 10 例行胸腔穿刺术, 胸水 MP 检出率 100%。而血清学检查 MP 检出率较肺泡灌洗液和胸水略低, 因此提醒临床医生血清学检测 MP 阴性结果, 并不能否定 MP 感染, 可能与抗体产生时间有关, 高度怀疑 MPP 者, 符合纤维支气管镜检查或胸腔穿刺术指征者应积极行肺泡灌洗液或胸水检查, 以提高病原检出率。本研究中有 32 例 EB 病毒感染病例, 其

中31例与MP混合感染,多为肺泡灌洗液中检出,部分病例血清学检查亦有阳性结果。EBV感染与I型PB的关系在既往研究中鲜有报道,那么EBV感染,特别是MPP合并EBV感染是否会增加I型PB发生的风险有待于进一步研究。本研究还发现43例MP与病毒、MP与细菌、MP与多种病原体混合感染病例,提示应重视混合感染可能增加I型PB发生的风险。

临床表现方面最突出的症状是高热,在全部73例病例中68例高热,提示肺炎病人持续高热应警惕I型PB。15例患儿出现呼吸困难,其中4例为支气管哮喘并发肺感染病人,其呼吸困难均与自身呼吸系统基础疾病密不可分;11例呼吸困难具有明显的缺氧表现,其中9例出现低氧血症,虽然经纤维支气管镜祛除病变部位支气管堵塞物后,多数病例缺氧症状缓解,但仍有2例出现持续性低氧血症需使用无创机械通气治疗。因此,对于病原尚不明确的患儿,出现持续性高热,怀疑MP感染者,如发现呼吸困难,甚至出现缺氧、低氧血症者,应考虑I型PB发生的可能。

胸部影像学检查对于PB有较强的提示作用,全部病例中除1例外,其余均发现肺实变/肺不张。影像学检查有助于胸腔积液的发现,本研究中有33例(45.2%)合并胸腔积液,多为病变部位同侧少量积液,考虑为肺炎旁积液,少数病例为双侧胸腔积液。部分病例呈中等量以上积液,胸水检查提示为渗出液。有报道称胸腔积液在PB中较常见,尤其多见于MP感染和MP与细菌混合感染^[1]。

相对于细菌、病毒感染而言,MP感染更容易引起机体的免疫炎症反应。研究发现MPP中ESR、CRP、IL-6升高的比例明显高于其他病原体感染者。52例病例外周血血小板计数升高,但需要注意的是,研究中发现多数病例入院初血小板计数正常,但是随着病情进展血小板计数呈增高趋势,其可能预示着高凝状态的出现。而作为反映高凝状态的重要指标D-二聚体^[4]在MPP中升高的比例明显高于其他病原体感染者。同时应注意MPP中即使D-二聚体检测结果正常仍不能放松对PB的警惕,需结合临床表现和影像学综合评价。

随访工作也是非常重要的,本研究中观察随访病例没有复发情况,多数病例均于出院1月内复查胸部影像学病变基本吸收。需要注意的是43例随访病例中,37例出院2月复查胸部影像学病变基本吸收,6例出院6月~1年复查胸部影像学仍遗有病

变,其中2例出现肺部多发空洞,考虑坏死性肺炎。这提示PB虽经积极药物治疗及纤维支气管镜干预,但仍有少数病例可能遗留不可逆的肺损害,甚至严重影响预后。

本研究尚存在很多不足,采取回顾分析方式存在较大的局限性。PB的诊断有赖于支气管镜这一有创性操作及病理学证实,限于其难于预测性和伦理学要求难以进行前瞻性、随机性、对照性的科学设计,目前关于PB的国内外研究亦多为病例报道或回顾分析方式的研究。本研究在全部PB病例中MP检测阳性结果病例达90.4%,这在以往报道中从未有过,MPP病例在全部病例中占有绝对份额,相对其他病原体感染者而言样本数量差异过于显著,不适宜进行组间统计学对照研究。分析原因可能与地域差异,近2年流行病学特点,经治医生掌握纤维支气管镜指征及患儿家属意愿等诸多因素有关,致使研究结果可能存在偏倚,并不能全面反映MP在PB感染病原中的构成比例。本研究旨在强调MP在儿童I型PB中扮演重要角色,应得到广大临床医生的重视。

参考文献:

- [1] 焦安夏,马渝燕,饶小春,等.儿童肺炎支原体肺炎细菌性肺炎所致塑型性支气管炎15例临床分析[J].中国循证儿科杂志,2010,5(4):294
- [2] 王文磊,李芳.纤维支气管镜在儿童塑型性支气管炎诊治中的价值研究[J].重庆医学,2016,45(32):4490
- [3] 编辑委员会.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304
- [4] Seear M, Hui H, Magee F, et al. Bronchial casts in children: a proposed classification based on nine cases and a review of the literature[J].Am J Respir Crit Care Med,1997,155(1):364
- [5] Jasinovic T, Kozak F K, Moxham J P, et al. Casting a look at pediatric plastic bronchitis [J].Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015,79 (10):1658
- [6] Turgut T, In E, Özercan I H, et al. A case of plastic bronchitis[J].Arch Iran Med,2014,17(8):589
- [7] Schumacher K R, Singh T P, Kuebler J, et al. Risk factors and outcome of Fontan-associated plastic bronchitis: a case-control study[J].J Am Heart Assoc,2014,22(2):e000865
- [8] Do P, Randhawa I, Chin T, et al. Successful management of plastic bronchitis in a child post fontan: case report and literature review[J].Lung,2012,190(4):463
- [9] 陈进喜,林业辉,高豆豆.儿童塑型性支气管炎10例临床分析[J].海南医学,2015,26(14):2141
- [10] 卢志威,邓继岗,郑跃杰,等.儿童塑型性支气管炎24例[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(4):265

(2017-06-07 收稿)