

低分子肝素辅助治疗D-二聚体升高的儿童重症肺炎支原体肺炎的疗效观察

张春峰 贺艺璇 吴润辉 刘军 郭琰 殷菊 刘秀云

【摘要】目的 评价低分子肝素辅助治疗D-二聚体升高的儿童重症支原体肺炎的临床效果。**方法** 收集2009年1月至2017年7月首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科收治的287例轻症支原体肺炎(*mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)和247例重症支原体肺炎(*severe mycoplasma pneumoniae pneumonia*, SMPP)患儿的临床资料, MPP组采用常规抗感染治疗, SMPP组根据是否应用低分子肝素分为两个亚组, 比较轻症MPP组、SMPP低分子肝素组与SMPP非低分子肝素组的实验室检查指标、影像学表现, 比较SMPP低分子肝素组与非低分子肝素组治疗后的病情转归。**结果** SMPP低分子肝素组治疗前的D-二聚体[4.41(0.85, 29.34)mg/L]显著高于非低分子肝素组[1.89(0.11, 11.08)mg/L, $P = 0.000$]及轻症MPP组[0.50(0.04, 2.99)mg/L, $P = 0.000$]。SMPP低分子肝素组肺不张发生率(38.3% vs. 26.0%, $P < 0.05$)和发热天数[(14.13±9.20)d vs. (11.94±9.37)d, $P < 0.05$]显著高于非低分子肝素组; 但治疗后住院天数显著低于非低分子肝素组[(20.54±11.47)d vs. (21.93±16.10)d], 影像学病变明显吸收率(83.3%)高于非低分子肝素组(69.3%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** SMPP患儿早期使用低分子肝素有助于加速肺部病变吸收, 缩短住院时长, 改善预后。

【关键词】 重症支原体肺炎; 低分子肝素; 儿童; D-二聚体

Efficacy of low molecular weight heparin in the treatment of severe *mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children with elevated D-dimer Zhang Chunfeng, He Yixuan, Wu Runhui, Liu Jun, Guo Yan, Yin Ju, Liu Xiuyun. Department of Respiratory, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Liu Xiuyun, Email: liuxiu_yun@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of low molecular weight heparin (LMWP) in the treatment of severe *mycoplasma pneumoniae pneumonia* (SMPP) in children with elevated D-dimer. **Methods** A total of 247 cases of SMPP with elevated D-dimer and 287 cases of *mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MPP) in Beijing Children's Hospital from January 2009 to July 2017 were selected. The SMPP patients were divided into two groups according to whether using LMWP. Laboratory examination and image changes before treatment were compared between three groups and the duration of fever, hospital stay, the incidence of atelectasis, and image changes after treatment were also compared. **Results** The level of D-dimer [4.41(0.85, 29.34)mg/L] in LMWP group was higher than that of non-LMWP group [1.89(0.11, 11.08)mg/L, $P = 0.000$] and MPP group [0.50(0.04, 2.99)mg/L, $P = 0.000$]. The incidence of atelectasis in LMWP group was higher than that of non-LMWP group (38.3% vs. 26.0%, $P < 0.05$), the duration of fever was longer than that of non-LMWP SMPP group [(14.13±9.20) d vs. (11.94±9.37) d, $P < 0.05$]. While the imaging improvement rate in LMWP group was higher than that of non-LMWP group (83.3% vs. 69.3%, $P < 0.05$), the hospital stay in LMWP group was less than that of non-LMWP group [(20.54±11.47) d vs. (21.93±16.10) d, $P < 0.05$]. **Conclusions** Early use of LMWH can accelerate the absorption of lung lesions, shorten hospitalization time and improve prognosis for SMPP children.

【Key words】 severe *mycoplasma pneumoniae pneumonia* (SMPP); low molecular weight heparin (LMWH); child; D-dimer

肺炎支原体是儿童社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)的重要病原,近年来肺炎支

原体肺炎(*mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)发病率逐年增高,重症及难治性病例增多^[1]。MPP的进展与凝血、抗凝血及纤溶系统密切相关^[2-4],且急性期D-二聚体的升高水平与疾病严重程度呈正相关^[4],而低分子肝素辅助治疗D-二聚体升高的轻症MPP可明显改善临床症状,促进肺部病变吸收^[5-6]。本研究以轻

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸内科
国家儿童医学中心(张春峰、刘军、郭琰、殷菊、刘秀云),血液科
(贺艺璇、吴润辉)

通信作者:刘秀云, Email: liuxiu_yun@126.com

DOI:10.15932/j.0253-9713.2019.03.003

症 MPP 及重症肺炎支原体肺炎 (severe mycoplasma pneumoniae pneumonia, SMPP) 患儿为研究对象, 分析 SMPP 的临床特点及急性期应用低分子肝素的疗效, 报告如下。

对象与方法

一、一般资料

选择 2009 年 1 月至 2017 年 7 月首都医科大学附属北京儿童医院确诊为轻症的 MPP 患儿 287 例, 确诊为 SMPP 伴有 D-二聚体升高的患儿 247 例, SMPP 中 127 例为常规治疗 (SMPP 非低分子肝素组), 120 例常规治疗合并低分子肝素治疗 (SMPP 低分子肝素组)。

本研究符合伦理学标准, 低分子肝素组及非低分子肝素组患儿的监护人均签署《低分子肝素药物不良反应知情同意书》。

1. MPP 诊断标准: 依据第 8 版《诸福棠实用儿科学》的诊断标准^[7]: 具有发热、咳嗽、呼吸困难、肺部啰音等呼吸道表现, 伴胸部影像学单侧或双侧异常改变, 并出现支原体特异性 IgM 抗体阳性 (采用被动凝集法 SERODI A-MYCOI I, 急性期滴度 $\geq 1:160$), 青霉素、头孢类及磺胺类等抗菌药物治疗无效, 病程初期未发现其他病原感染证据。

2. SMPP 诊断标准: 结合一般 MPP 表现和国内外儿童重症 CAP 的诊断标准以及小儿危重病例的评分指标^[8-10], 在确诊 MPP 基础上出现下列标准中前 3 条中的任意 2 条和 (或) 后 2 条中任意 1 条为 SMPP: ①明显气促或心动过速, 伴或不伴有血压下降 (动脉收缩压 ≤ 75 mmHg) (1 mmHg=0.133 kPa)、鼻扇、三凹征及发绀等; ②有效应用大环内酯类药物 1 周以上无效 (持续腋温 ≥ 38.5 °C 或肺部影像学无好转甚至进展), 或持续发热时间超过 10 d 以上; ③胸部影像学表现为大片状致密影, 占据一个肺段或肺叶以上范围, 可累及单叶或多叶病变; ④出现胸腔积液、肺不张等肺内合并症; ⑤出现严重低氧血症 (PaO₂ < 60 mmHg) 或合并其他功能严重损害 (中枢神经系统感染、心力衰竭等)。

3. 排除标准: ①入院 7 d 内发现合并其他病原感染; ②肺炎恢复期时入院 (如病程超过 4 周, 体温平稳 1 周以上等); ③既往患有慢性肺部疾病等; ④严重肝病、静脉或动脉血栓病史等凝血功能障碍的疾病; ⑤外伤手术、采血 15 d 内或长期使用抗血小板或抗凝药物者; ⑥有低分子肝素禁忌证者: 对低分子肝素过敏等; ⑦病历资料不完整者。

二、方法

1. 分组和治疗方法: 将纳入患儿分为 3 组。①轻症 MPP 组给予大环内酯类抗菌药物及雾化止咳等常

规对症治疗; ②SMPP 低分子肝素组: SMPP 伴 D-二聚体 > 3.0 mg/L 的患儿在常规治疗的基础上加用低分子肝素皮下注射 [80~100 IU/(kg·d), 疗程 5~7 d]; ③SMPP 非低分子肝素组: SMPP 伴 D-二聚体高于正常上限 (0.2 mg/L), 且患儿家属签字拒绝使用低分子肝素的患儿纳入该组, 仅应用上述常规治疗。

2. 观察内容: ①入院 24 h 内空腹抽取静脉血检测治疗前的 WBC、中性粒细胞百分比、CRP、PLT、乳酸脱氢酶 (LDH)、ESR、FIB、D-二聚体; ②分析治疗前后胸部 CT 或 X 线片的病变类型: 大片状致密阴影 (可占据一个肺段或以上范围), 斑片状或云絮状阴影 (小叶肺炎、密度不均匀、直径 10~25 mm); ③SMPP 低分子肝素组及非低分子肝素组治疗前的肺不张发生率及治疗后的住院时长及发热时长; ④出院 1 个月后的影像学病变吸收情况: 明显吸收 (肺内未见异常或仅留少许淡薄影, 吸收 $> 50\%$), 不明显吸收 (未见吸收或仍留有大片状致密影, 吸收 $< 50\%$), 进展恶化 (面积增大或进展至不张或坏死)。

三、统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间的两两比较采用 SNK-q 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (最小值, 最大值) 表示, 采用秩和检验。计数资料以例数 (百分率) 表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基线资料的比较

3 组治疗前基线资料的比较见表 1。SMPP 低分子肝素组的 D-二聚体、WBC、CRP、PLT、肺不张发生率显著高于 SMPP 非低分子肝素组及轻症 MPP 组; SMPP 两亚组的 ESR、LDH 显著高于轻症 MPP 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。轻症 MPP 组影像学以斑片状或云絮状阴影为主, 较 SMPP 两亚组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

二、治疗后病情恢复情况的比较

SMPP 低分子肝素组患儿发热时长长于非低分子肝素组, 住院时长短于非低分子肝素组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 比较 SMPP 两亚组患儿住院期间及出院 1 个月后的影像学资料, 低分子肝素组患儿病变明显吸收的发生率高于非低分子肝素组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

讨 论

近年来, 肺炎支原体成为儿童下呼吸道感染的主

表1 3组治疗前实验室检查及影像学基线资料的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	SMPP低分子肝素组 (n=120)	SMPP非低分子肝素组 (n=127)	轻症MPP组 (n=287)	P1值	P2值	P3值
WBC($\times 10^9/L$)	11.46 \pm 4.48	9.83 \pm 4.12	7.56 \pm 3.23	0.001	0.000	0.000
中性粒细胞比例(%)	71.86 \pm 12.86	69.28 \pm 12.38	62.44 \pm 22.55	0.276	0.000	0.001
PLT($\times 10^9/L$)	355.92 \pm 163.68	322.59 \pm 128.62	289.23 \pm 106.42	0.039	0.000	0.014
CRP[中位数(最小值,最大值),mg/L]	70.30(2.52,478.00)	35.30(1.36,705.00)	13.50(1.00,438.00)	0.000	0.000	0.000
ESR(mm/h)	42.91 \pm 27.02	40.36 \pm 27.17	30.10 \pm 15.36	0.353	0.000	0.000
LDH(IU/L)	459.17 \pm 270.34	428.60 \pm 251.01	314.73 \pm 115.73	0.222	0.000	0.000
FIB[中位数(最小值,最大值),g/L]	4.77(1.26,8.59)	4.45(0.84,47.40)	4.10(2.04,395.00)	0.273	0.000	0.000
D-二聚体[中位数(最小值,最大值),mg/L]	4.41(0.85,29.34)	1.89(0.11,11.08)	0.50(0.04,2.99)	0.000	0.000	0.000
影像学改变[例(%)]				0.899	0.000	0.000
大片状致密阴影	65(54.2)	70(55.1)	35(12.2)			
斑片状或云絮状阴影	55(45.8)	57(44.9)	252(87.8)			
治疗前肺不张[例(%)]	46(38.3)	33(26.0)	0(0.0)	0.038	0.000	0.000

注: P1为SMPP低分子肝素组与非低分子肝素组比较; P2为SMPP低分子肝素组与轻症MPP组比较; P3为非低分子肝素组与轻症MPP组比较

表2 SMPP低分子肝素组和非低分子肝素组治疗后病情恢复情况的比较

组别	例数	发热天数($\bar{x} \pm s$)	住院天数($\bar{x} \pm s$)	治疗后病变明显吸收[例(%)]
SMPP低分子肝素组	120	14.13 \pm 9.20	20.54 \pm 11.47	100(83.3)
SMPP非低分子肝素组	127	11.94 \pm 9.37	21.93 \pm 16.10	88(69.3)
P值		0.000	0.002	0.011

要致病原,SMPP愈来愈常见。当MPP病情严重时,局部出现缺氧、缺血和酸中毒,另有病原体及其毒素的直接侵犯,激活凝血系统,形成高凝状态,同时机体内的纤溶、激肽和补体系统也相继被激活,可出现凝血功能的异常,严重者即可引发肺栓塞、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等危重并发症^[11],致死率极高。故早期评估MPP轻重程度,改善高凝状态,调整治疗对疾病转归及预后有帮助。

研究表明,CRP是炎症反应的敏感检测指标,可动态监测病情轻重及评估治疗效果^[12],尤其是CRP > 36.0 mg/L时,更具诊断意义;临床结合降钙素原、WBC、中性粒细胞百分比、免疫球蛋白等多项炎症指标检测,可更准确地把握MPP病情、并发症及混合细菌感染情况。

D-二聚体是交联纤维蛋白经纤溶酶作用后的终末产物,是反映继发性纤溶亢进的重要指标^[9]。D-二聚体升高的MPP患儿较D-二聚体正常的患儿临床症状及肺部影像学表现更重^[15-6]。本研究显示,D-二聚体

升高的SMPP组较轻症MPP组影像学表现更重,说明D-二聚体可提示SMPP的发生。进一步将SMPP两组进行组内比较,发现D-二聚体水平更高的低分子肝素组的影像学表现更重,肺不张发生率更高,提示D-二聚体水平与SMPP病情严重程度呈正相关,可作为SMPP病情评估的重要指标。

低分子肝素是一种由牛肺或猪小肠提取并分解、纯化加工而成的糖胺聚糖,通过抗凝血酶增强对凝血因子Xa及凝血酶的抑制,发挥良好的抗凝及抗血栓效果。研究表明,低分子肝素除抗凝抗血栓功能外,尚具有抗炎、抗纤维化、免疫调节及抑制细胞增殖等多种生物学活性及药理机制^[13-14]。Ogawa等^[15]研究证实,低分子肝素通过抑制IL-8分泌和中性粒细胞渗透从而达到对气道黏液高分泌的抑制。低分子肝素辅助治疗SMPP主要是通过以下几方面:①抗凝、抗血小板聚集、促进纤溶作用,重症肺炎患者多存在肺血管微血栓,严重者可能存在肺栓塞,在应用低分子肝素后,能够有效减少肺血管血栓的形成,同时改善微循环,增加血流灌注,改善肺功能^[14,16];②促进脂蛋白酶的合

成和分泌,降低痰液黏度,促进痰液排出;③通过调节免疫能力,抑制炎症因子的释放而产生抗炎作用^[17-18];④使嗜酸性粒细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞的趋化性降低,抑制炎症反应;④扩张小动脉,使肺循环阻力下降,缓解心脏负荷,有效改善患者的心肌供血,还能在增加心输出量的情况下,降低肺水肿的发生。此外,能有效提高血氧饱和度,降低呼吸支持时间,降低病死率^[19-21]。

SMPP病情严重且迁延,有效控制感染和炎症是减少后遗症的关键。研究显示,低分子肝素可明显改善临床症状,促进肺部病变吸收,短期应用无不良反应^[6]。本研究也显示,SMPP低分子肝素组在发热时长更长,肺内病变更重的前提下较非低分子肝素组住院时长更短,病变明显吸收率更高,提示急性期低分子肝素的使用有助于SMPP的病变吸收,缩短住院时长。

综上所述,D-二聚体可用于评估MPP患儿的病情严重程度,D-二聚体升高提示需早期干预治疗。而SMPP患儿急性期使用低分子肝素有助于加速肺部病变吸收,缩短住院时长,改善预后。本研究还存在一定缺陷,未针对低分子肝素用量分组进行比较,今后可进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Waites KB, Xiao L, Liu Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30:747-809.
- [2] Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, et al. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23:436-441.
- [3] Koh SJ, Lee JH. Clinical characteristics of nursing home-acquired pneumonia in elderly patients admitted to a Korean teaching hospital [J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30:638-647.
- [4] 俞珍惜, 刘秀云, 江载芳. 儿童重症肺炎支原体肺炎急性期的相关因素分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26:246-249.
- [5] 俞珍惜, 刘秀云, 江载芳, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎的临床特点及预后[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29:715-719.
- [6] 谭珊珊, 曹玲. 低分子肝素辅助治疗D-二聚体升高的肺炎支原体肺炎患儿疗效[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33:1242-1245.
- [7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2002:1205.
- [8] British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood[J]. *Thorax*, 2011, 66:470-483.
- [9] 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)(上)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51:745-752.
- [10] 宋国维. 小儿危重病例评分[J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12:359-360.
- [11] Nastasijević Borovac D, Radjenović Petković T, Pejčić T, et al. Role of D-dimerin predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Med Glas(Zenica)*, 2014, 11:37-43.
- [12] 李永梅, 蔺鲁, 李珊. 小儿肺炎支原体肺炎合并全身炎症反应综合征炎症因素分析的临床意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23:3909-3911.
- [13] Fan Y, Jiang M, Gong D, et al. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Reports*, 2016, 6:25984.
- [14] 韩亚春. 低分子肝素的药理作用及其临床应用和注意事项[J]. *中国医药指南*, 2016, 14:291-292.
- [15] Ogawa T, Shimizu S, Tojima I, et al. Heparin inhibit mucus hypersecretion in airway epithelial cell[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25:69-74.
- [16] 王国祥, 王玺, 王平, 等. 低分子肝素治疗对老年重症肺炎患者APACHE II评分及动脉血气分析参数的影响[J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13:16-18.
- [17] Zhao D, Ding R, Mao Y, et al. Heparin rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality through the suppression of inflammatory responses[J]. *Inflammation*, 2012, 35:1825-1832.
- [18] 逯峰, 马德晶, 高原, 等. 脓毒症大鼠血清巨噬细胞移动抑制因子和肿瘤坏死因子- α 表达的相关性及肝素对其水平的影响[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28:2169-2171.
- [19] 王平, 王玺, 张丽涓, 等. 低分子肝素对老年重症肺炎患者预后的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25:734-737.
- [20] Shi X, Li H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5:1367-1370.
- [21] 陈进, 严静, 蔡国龙, 等. 低分子肝素对老年脓毒症患者心肌损伤的影响[J]. *心脑血管病防治*, 2013, 13:203-205.

(收稿:2018-09-07)