

儿童肺炎支原体大叶性肺炎凝血功能临床研究

马云虹, 王双翼, 罗斐, 张元, 崔正九, 刁娟娟

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目之专科专病循证能力提升项目(2019XZZX-EK004)

作者单位: 250014 济南, 山东中医药大学中医儿科学专业研究生(马云虹, 王双翼, 罗斐, 张元, 崔正九); 250011 济南, 山东中医药大学附属医院儿科(刁娟娟)

作者简介: 马云虹(1997—), 女, 山东中医药大学 2021 级硕士研究生在读。研究方向: 小儿肺系、肾系疾病的诊治

通信作者: 刁娟娟, E-mail: m1887020@163.com

【摘要】 目的 研究儿童肺炎支原体大叶性肺炎凝血指标与疾病的相关性。方法 收集肺炎支原体大叶性肺炎儿童 99 例, 记录血小板计数、国际标准化比值、血浆凝血酶原时间(PT)、PT 活动度、活化部分凝血活酶时间、血浆纤维蛋白原、凝血酶时间、血浆 D-二聚体、辨证分型、退热时间、咳嗽缓解时间、啰音消失时间、总病程、住院时间和住院费用, 运用多重线性回归统计分析相关性。结果 凝血指标与住院时间、发热时间、住院费用之间存在多重线性回归关系, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。D 二聚体和病程时间以及血浆凝血酶原时间测定和咳嗽缓解时间之间存在一元线性回归关系, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 肺炎支原体感染大叶性肺炎儿童存在高凝状态, 凝血功能与疾病的病情轻重、预后具有线性回归关系。

【关键词】 大叶性肺炎; 肺炎支原体; 凝血; 相关性; 儿童

doi: 10.3969/j.issn.1674-3865.2024.03.011

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)03-0234-05

Clinical study on coagulation function of children with Mycoplasma pneumoniae lobar pneumonia MA Yunhong, WANG Shuangyi, LUO Fei, ZHANG Yuan, CUI Zhengjiu, DIAO Juanjuan. School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

【Abstract】 **Objective** To study the correlation between coagulation indexes and the disease of Mycoplasma pneumoniae lobar pneumonia in children. **Methods** Totally 99 children with Mycoplasma pneumoniae lobar pneumonia were collected. The following data were recorded: platelet count (PLT), international normalized ratio (INR), plasma prothrombin time (PT), PT activity, activated partial thromboplastin time (APTT), plasma fibrinogen (Fib), thrombin time, plasma D-dimer, syndrome differentiation, fever remission time, cough relief time, rale disappearance time, total duration of disease, length of hospital stay and hospitalization cost. The correlation was analyzed by multiple linear regression statistics. **Results** There was multiple linear regression relationship between coagulation indexes and length of hospital stay, fever time and hospitalization cost ($P < 0.05$), and the differences were statistically significant. There was a single linear regression relationship between D dimer and disease duration, plasma prothrombin time and cough relief time ($P < 0.05$). **Conclusion** There is hypercoagulation in the children with lobar pneumonia infected by Mycoplasma pneumoniae. There is a linear regression relationship between the coagulation function and the severity and prognosis of the disease.

【Keywords】 Lobar pneumonia; Mycoplasma pneumoniae; Coagulation; Relationship; Child

肺炎是儿童时期常见的呼吸系统疾病, 是 5 岁以下儿童死亡的主要原因, 流行病学调查显示, 儿童肺炎支原体感染率逐年上升^[1], 肺炎支原体感染者病情多进展迅速, 迁延难愈, 严重者可累及多脏器, 甚者出现严重的肺外并发症。近年来大环内酯类药物耐药增加^[2], 肺炎支原体肺炎的治疗逐渐成为研

究热点和难点。关于肺炎支原体肺炎凝血的相关研究较多^[3], 但凝血功能与肺炎支原体大叶性肺炎的辨证、病情、结局指标相关性研究较少, 我们开展凝血功能与肺炎支原体大叶性肺炎临床观察, 统计分析凝血功能与辨证分型、退热时间、咳嗽缓解时间、啰音消失时间、总病程、住院时间的相关性, 所以我们深入研

究了凝血与肺炎支原体大叶性肺炎病情和结局指标的相关性,为早期发现重症肺炎风险预警、合理应用抗凝药物、改善疗效预后提供循证医学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2021 年 8 月至 2022 年 10 月在山东中医药大学附属医院住院诊疗的肺炎支原体大叶性肺炎儿童。

本研究经山东中医药大学附属医院伦理委员会审核(批号:2020-伦审第 049 号-KY)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照《诸福棠实用儿科学》第 8 版中肺炎支原体大叶性肺炎的诊断标准^[4]及重症肺炎的诊断^[5]。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中医证诊断疗效标准》^[6]中“肺炎喘嗽”的诊断标准。

1.3 纳入标准

(1)符合重症肺炎支原体大叶性肺炎的中西医诊断标准;(2)年龄 1~14 岁;(3)患儿家属知情同意。

1.4 排除标准

(1)合并除肺炎支原体外其他病原体感染;(2)合并严重营养不良、佝偻病,既往存在心肝肾和造血系统等严重原发性疾病、精神疾病患者。

1.5 方法

所有入院儿童均接受抗感染及对症支持治疗,入院 24 h 内进行常规静脉采血实验室检查。

1.6 观察指标

记录血小板计数(platelet count, PLT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、PT 活动度、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、凝血酶时间(thrombin time,

TT)、血浆 D-二聚体、辨证分型、退热时间、咳嗽缓解时间、啰音消失时间、总病程、住院时间。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件及 EXCEL 对数据进行统计分析。符合正态分布的定量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的定量资料采用非参数检验;定性资料用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,等级资料用秩和检验。相关性采用多元线性回归模型进行分析。所有统计检验均采用双侧检验。 $P < 0.05$ 将认为检验的差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线结果

共收集肺炎支原体大叶性肺炎儿童 99 例,年龄 1~13 岁,平均(6.12±2.38)岁;轻症 68 例,重症 31 例;合并肺不张 13 例,胸腔积液 11 例,肺气肿 1 例,肝功损害 2 例,脓毒症 1 例,心肌损害 1 例。凝血指标中,凝血数据高于正常范围 89 例(89.9%),其中 Fib 高于正常范围 55 例(55.6%),D-二聚体高于正常范围 69 例(69.7%)。99 例患儿住院时间 2~26 d,平均(9.59±3.43)d;总病程 10~40 d,平均(20.58±6.57)d;退热时间 0~30 d,平均(9.17±5.46)d;啰音消失时间 0~24 d,平均(5.91±4.06)d;咳嗽缓解时间 2~14 d,平均(6.17±2.66)d。

重症组患儿 31 例中,男 19 例,女 12 例;年龄 2~10 岁,平均(6.32±1.64)岁。轻症组患儿 68 例中,男 32 例,女 36 例;年龄 1~13 岁,平均(6.01±2.47)岁。两组患儿在性别、年龄方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 线性回归分析

多重回归分析模型数据见表 1。表 1 可见,凝血指标与住院时间、退热时间之间存在线性回归关系,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Durbin-Watson 系数均在 1~3,满足独立性条件。

表 1 多重回归分析模型数据

| 统计值 | 住院时间 | 总病程 | 退热时间 | 啰音消失时间 | 咳嗽缓解时间 |
|------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| R^2 | 0.299 | 0.091 | 0.155 | 0.080 | 0.113 |
| F | 5.536 | 1.303 | 2.387 | 1.125 | 1.648 |
| P | 0.000 | 0.258 | 0.027 | 0.355 | 0.132 |
| Durbin-Watson 系数 | 2.000 | 1.852 | 1.736 | 1.945 | 1.823 |

共线性分析见表 2。表 2 可见,容差值均 > 0.1 , $VIF < 10$,可以证明所有自变量不存在共线性关系。

2.2.1 住院时间

住院时间根据回归标准化残差绘制正态 P-P 图,见图 1,判断回归标准化残差近似正态分布。住

院时间与凝血指标多重线性回归见表 3。结合图 1 和表 3,凝血指标和住院时间的回归模型具有统计学意义($F = 6.277, P < 0.05$), $R^2 = 0.212$,表示预测值可达 21.2%,自变量中有统计学意义的是 PLT、PT、PT 活动度和 D-二聚体,将表 3 中的数据带入

回归方程: 住院时间 = -9.818 - 0.009 × PLT + 1.248 × PT + 0.073 × PT 活动度 + 0.025 × APTT - 0.379 × Fib - 0.009 × TT + 0.551 × D-二聚体。

表 2 共线性分析

| 变量 | 容差 | VIF |
|--------|-------|-------|
| 常量 | — | — |
| PLT | 0.855 | 1.169 |
| PT | 0.428 | 2.336 |
| PT 活动度 | 0.552 | 1.811 |
| APTT | 0.687 | 1.456 |
| Fib | 0.836 | 1.197 |
| TT | 0.904 | 1.107 |
| D-二聚体 | 0.941 | 1.063 |

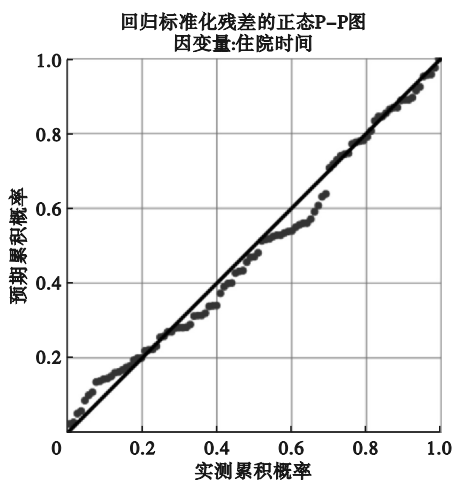


图 1 住院时间回归标准化残差正态 P-P 图

表 3 住院时间与凝血指标多重线性回归

| 变量 | 未标准化回归系数 | 标准化回归系数 | t | P |
|--------|----------|---------|--------|-------|
| 常量 | -9.818 | — | -1.319 | 0.190 |
| PLT | -0.009 | -0.295 | -3.113 | 0.002 |
| PT | 1.248 | 0.394 | 2.940 | 0.004 |
| PT 活动度 | 0.073 | 0.258 | 2.188 | 0.031 |
| APTT | 0.025 | 0.053 | 0.505 | 0.615 |
| Fib | -0.379 | -0.082 | -0.854 | 0.395 |
| TT | -0.009 | -0.031 | -0.333 | 0.740 |
| D-二聚体 | 0.551 | 0.270 | 2.986 | 0.004 |

2.2.2 退热时间

退热时间根据回归标准化残差绘制正态 P-P 图, 见图 2, 判断回归标准化残差近似正态分布。退热时间与凝血指标多重线性回归见表 4。结合图 2 和表 4, 凝血指标和退热时间的回归模型具有统计学意义 ($F=4.682, P<0.05$), $R^2=0.167$, 表示预测值可达 16.7%, 自变量中有统计学意义的是 PT, 将

表 4 中的数据带入回归方程: $=41.123+0.005 \times PLT-2.259 \times PT-0.107 \times PT \text{ 活动度}+0.045 \times APTT+0.943 \times Fib-0.033 \times TT+0.390 \times D\text{-二聚体}$ 。

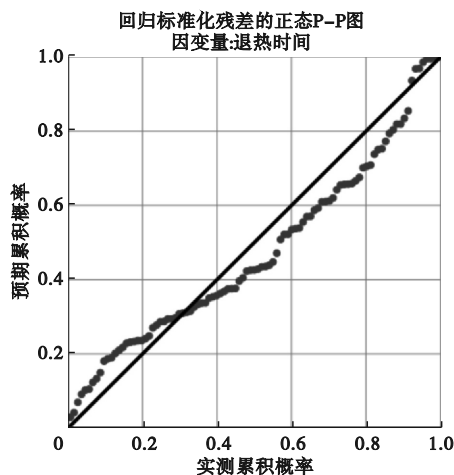


图 2 退热时间回归标准化残差正态 P-P 图

表 4 退热时间与凝血指标多重线性回归

| 变量 | 未标准化回归系数 | 标准化回归系数 | t | P |
|--------|----------|---------|--------|-------|
| 常量 | 41.123 | — | 3.156 | 0.002 |
| PLT | 0.005 | 0.100 | 0.963 | 0.338 |
| PT | -2.259 | -0.448 | -3.039 | 0.003 |
| PT 活动度 | -0.107 | -0.239 | -1.843 | 0.069 |
| APTT | 0.045 | 0.061 | 0.529 | 0.598 |
| Fib | 0.943 | 0.128 | 1.212 | 0.229 |
| TT | -0.033 | -0.073 | -0.724 | 0.471 |
| D-二聚体 | 0.390 | 0.120 | 1.208 | 0.230 |

2.3 重症组与轻症组凝血指标分析

见表 5。表 5 可见, 重症组 Fib 和 D-二聚体明显高于轻症组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明病情越重, 高凝状态越严重。

3 讨论

肺炎支原体肺炎是学龄儿童及青年常见的一种肺炎^[7], 其发病率在中国儿童中有逐年增高的趋势, 临床特征表现为咳嗽迁延难愈、体征表现不明显、部分发病可伴有喘息和发热、肺外并发症等特点^[8]。肺炎支原体侵入人体后, 诱导产生白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子等炎症因子, 这些炎症因子侵犯血管内皮细胞, 引起血液高凝^[9-10], 本次研究的 99 例肺炎支原体大叶性肺炎儿童中, 有 89 例凝血指标超过正常范围, 占 89.9%, 其中有 55 例 Fib 高于正常范围, 占 55.6%, 有 69 例 D-二聚体高于正常范围, 占 69.7%。Fib 是肝脏分泌的一种凝血必需的一种物质, 是急性时相反应蛋白, 在感染性疾病中常常可以增加^[11]。D-二聚体是纤维蛋白降解的产物, 是纤溶

表 5 重症组与轻症组凝血指标分析

| 组别 | PLT | PT | PT 活动度 | APTT |
|----------|---------------|------------|-------------|------------|
| 重症 | 322.90±104.29 | 13.05±0.91 | 93.97±11.79 | 34.76±8.71 |
| 轻症 | 357.31±116.96 | 12.66±1.14 | 93.12±13.02 | 32.66±6.69 |
| <i>t</i> | 1.403 | -1.687 | -0.310 | -1.188 |
| <i>P</i> | 0.164 | 0.095 | 0.757 | 0.241 |

| 组别 | Fib | INR | TT | D-二聚体 |
|----------|-----------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 重症 | 4.48±0.76 | 1.07(0.99,1.10) | 15.90(13.60,17.00) | 1.13(0.63,1.87) |
| 轻症 | 3.91±0.66 | 1.05(1.00,1.11) | 14.55(13.23,17.30) | 0.64(0.38,0.95) |
| <i>t</i> | -3.800 | -0.133 | -0.898 | -3.075 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.910 | 0.369 | 0.002 |

反应亢进的标志,D-二聚体水平升高,说明患者存在高凝状态及纤溶溶解^[12-13]。我们对凝血指标和退热时间、咳嗽缓解时间、啰音消失时间、总病程、住院时间进行线性回归分析统计,结果得出,凝血指标与住院时间和退热时间之间存在线性相关性,结果具有统计学意义($P<0.05$),这说明凝血指标的高低可以预估住院和退热时间,反映疾病的预后。郭教群等^[14]通过研究发现 D-二聚体、PLT、PT 与重症肺炎患者预后密切相关,D-二聚体和 PT 较高、PLT 较低提示患者存在较大的死亡风险,三者联合应用对重症肺炎患者的预后评估具有重要价值。这与本研究的结果是一致的。同时本研究发现重症组 Fib 和 D-二聚体明显高于轻症组, $P<0.05$,这提示肺炎病情越重,高凝状态越严重,佐证了本研究的线性回归方程。李君^[15]对重症肺炎合并脓毒血症的患儿凝血状态进行了观察研究,结果提示,合并脓毒血症的 PT、APTT、TT 的水平高于非合并脓毒血症的患儿,并且结合小儿危重病例评估表来看,PT 和 APTT 的数值越高,患儿病情越严重,评估表的分值也越低。袁静等^[16]通过结合重症肺炎患儿的自身因素、治疗措施、凝血因素和炎症指标等建立了重症肺炎患儿预后的 Nomogram 预测列线图,结合凝血指标作为肺炎预后的条件,结果具有较高的准确性以及经济实用性。

汪受传等^[17]运用关联规则对儿童肺炎相关的热郁痰瘀病机进行分析发现,热郁痰瘀四者并不一定会同时出现,但是瘀和其他三者同时存在的置信度 $>60\%$,瘀作为有形之邪,可以是病理产物,也可以成为致病因素。儿童的疾病传变迅速,在疾病发展早期就应重视化瘀治疗。王雪峰教授认为肺为娇脏,易受外邪侵袭出现气血运行不畅,兼之小儿体弱,则出现气滞血瘀,热瘀互结,更使病情迁延难愈,他认为在肺炎的治疗上,要及时应用活血化瘀药物,

血瘀的舌、苔、脉等表现,“但见一证便是,不必悉具”^[18]。吴鞠通云“善治血者,不求之有形之血,而求之无形之气”,所以在治疗时多应用丹参、桃仁、川芎等活血行气之品。何心如等^[19]将“热毒血瘀”理论与 PLT 及 C 反应蛋白等炎症指标联系在一起,认为热毒是体内炎症反应的根源,热毒又导致血瘀,所以病程早期要及时应用活血化瘀药物,避免重症的产生。

4 结论

本研究证明了肺炎支原体大叶性肺炎凝血指标与住院时间、退热时间之间是存在线性回归关系,其中关系显著的是 PLT、PT、PT 活动度和 D-二聚体。凝血指标越高则提示预后越差,治疗时间越长。

参考文献

- [1] 胡家康,韩志英,张俊艳. 儿童社区获得性肺炎病原学特点分析[J]. 中国实用儿科杂志,2023,38(5):381-385.
- [2] 张伟利,张新星,顾文婧,等. 肺炎支原体耐药在难治性肺炎支原体肺炎患儿发病中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(11):822-826.
- [3] 郭靖,郝明明,刘亚楠,等. 肺炎患儿严重程度与凝血功能指标的关系[J]. 河北医科大学学报,2021,42(2):167-171.
- [4] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2023,50(2):79-85.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994.
- [7] Foy HM,Grayston JT,Kenny GE,et al. Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae infection in families[J]. JAMA,1966,197(11):859-866.
- [8] 高花,田建梅. 儿童重症肺炎支原体肺炎相关高危因素 Logistic 回归分析[J]. 内蒙古医科大学学报,2023,45(S1):130-133.
- [9] 卢琳. E-选择素和 P-选择素在儿童重症肺炎支原体肺炎发病中的作用[J]. 国际儿科学杂志,2019,46(3):151-154.