

论著·临床研究

儿童重症腺病毒肺炎并噬血细胞综合征 30例临床特征分析

张华勇 李昌健 龙元 孙东明 王瑞耕 张勇

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/
武汉市妇幼保健院心血管内科, 湖北 武汉 430016)

[摘要] **目的** 总结儿童重症腺病毒肺炎(SAP)并噬血细胞综合征(HPS)的临床特征。**方法** 回顾性分析2014年1月至2019年6月收治的30例SAP并HPS患儿的临床资料,根据预后情况分为临床好转组($n=18$),和预后不良组($n=12$),总结其临床特点。**结果** 30例SAP并HPS患儿中,男女比例2:1,中位起病年龄为1岁3个月(范围:3个月至5岁),平均热程 19 ± 7 d,28例(93%)在1~6月份发病。16例(53%)患儿通过血清感染病原高通量基因检测提示为人腺病毒7型(HAdV-7)感染,另14例(47%)通过咽拭子免疫荧光法提示HAdV抗原阳性,具体分型未知。29例(97%)出现呼吸系统并发症,24例(80%)出现心血管系统并发症,16例(53%)出现消化系统并发症,9例(30%)出现中毒性脑病。18例(60%)临床好转或治愈,12例(40%)临床未愈,其中3例死亡(10%)。预后不良组发病至确诊HPS病程长于临床好转组($P<0.05$)。预后不良组纤维蛋白原、肿瘤坏死因子- α 高于临床好转组($P<0.05$)。预后不良组干扰素- γ 低于临床好转组($P<0.05$)。27例存活患儿平均随访 6 ± 2 个月,11例(41%)临床痊愈,1例(4%)HPS复发,15例(56%)出现感染后闭塞性细支气管炎后遗症。**结论** SAP可合并HPS,后遗症以感染后闭塞性细支气管炎最常见。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 744-748]

[关键词] 腺病毒肺炎; 噬血细胞综合征; 感染后闭塞性细支气管炎; 儿童

Clinical features of children with severe adenovirus pneumonia and hemophagocytic syndrome: an analysis of 30 cases

ZHANG Hua-Yong, LI Chang-Jian, LONG Yuan, SUN Dong-Ming, WANG Rui-Geng, ZHANG Yong. Department of Cardiology, Wuhan Children's Hospital/Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China (Zhang Y, Email: 1539210298@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical features of children with severe adenovirus pneumonia (SAP) and hemophagocytic syndrome (HPS). **Methods** A retrospective analysis was performed from the chart review data of 30 children with SAP and HPS who were admitted from January 2014 to June 2019. According to the prognosis, the children were divided into a good prognosis group ($n=18$) and a poor prognosis group ($n=12$). **Results** Among the 30 children with SAP and HPS, the ratio of male to female was 2:1. The median age of onset was 1 year and 3 months (range 3 months to 5 years), and the mean course of fever was 19 ± 7 d. Of the 30 children, 28 (93%) experienced disease onset in January to June. High-throughput gene detection of serum pathogens showed that 16 (53%) children were positive for human adenovirus type 7 (HAdV-7), and the other 14 (47%) children were positive for HAdV antigen based on immunofluorescence assay for throat swab, with unknown type. Of all 30 children, 29 (97%) had respiratory complications, 24 (80%) had cardiovascular complications, 16 (53%) had gastrointestinal complications, and 9 (30%) had toxic encephalopathy. Eighteen children (60%) improved or recovered and 12 (40%) did not recover (3 died). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had a significantly longer course from onset to diagnosis of HPS ($P<0.05$), significantly higher levels of fibrinogen and tumor necrosis factor- α ($P<0.05$), and a significantly lower level of interferon- γ ($P<0.05$). The mean follow-up time was 6 ± 2 months; 11 (41%) children

[收稿日期] 2020-03-08; [接受日期] 2020-05-13

[作者简介] 张华勇,男,硕士,住院医师。

[通信作者] 张勇,男,副主任医师。Email: 1539210298@qq.com。

recovered, 1 (4%) experienced recurrence of HPS, and 15 (56%) had the sequela of post-infectious bronchiolitis obliterans (PIBO). **Conclusions** HPS may be observed in children with SAP, and PIBO is the most common sequela of SAP. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(7): 744-748]

Key words: Adenovirus pneumonia; Hemophagocytic syndrome; Post-infectious bronchiolitis obliterans; Child

人腺病毒 (human adenovirus, HAdV) 是引起婴幼儿呼吸道感染的重要病原之一, 东亚地区约 5%~10% 的社区获得性肺炎由 HAdV 引起^[1-2]。其中 HAdV-7 型易引起重症腺病毒肺炎 (severe adenovirus pneumonia, SAP)^[3]。SAP 常以高热不退、肺部病变重为主要临床特征, 可出现呼吸衰竭、气胸、纵隔气肿等严重并发症, 但关于 SAP 并噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS), 目前仅有少数个案报道, 其机制可能与免疫失衡、“细胞因子风暴”有关, 但临床认识明显不足^[4-7]。基于此, 本研究回顾性分析 30 例 SAP 并 HPS 患儿的临床资料, 以提高临床医生对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2014 年 1 月至 2019 年 6 月武汉儿童医院收治的 30 例 SAP 并 HPS 患儿的临床资料。入选患儿均通过血清感染病原高通量基因检测或咽拭子呼吸道病原免疫荧光测定确诊 HAdV 感染。同时满足国家卫健委关于重症社区获得性肺炎的诊断标准^[8], 以及 HPS 诊断标准^[9]。符合以下 8 条中 5 条及以上即可诊断 HPS: (1) 发热: 体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$, 持续 $>7\text{d}$; (2) 脾大; (3) 血细胞减少 (累及外周血两系或三系): 血红蛋白 $<90\text{g/L}$, 血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致; (4) 高三酰甘油血症和/或低纤维蛋白原血症: 三酰甘油 $>3\text{mmol/L}$ 或高于同年龄的 3 个标准差, 纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$ 或低于同年龄的 3 个标准差; (5) 在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞; (6) 血清铁蛋白升高: 铁蛋白 $\geq 500\mu\text{g/L}$; (7) NK 细胞活性降低或缺如; (8) 可溶性白细胞介素-2 受体 (sCD25) 升高。

1.2 临床资料收集

通过电子病历系统查询患儿临床资料, 包括性别、起病年龄、起病时间、入院时间、发热时长、住院时长等一般资料, 以及临床症状、体征、并发症、实验室指标、影像学检查、诊治经过、

预后等。同时通过电话或门诊病历系统对患儿随访数据进行收集。

1.3 预后评估

将患儿临床预后分为 (1) 治愈: 临床症状、体征消失, 实验室及影像学等指标提示治愈; (2) 好转: 临床症状、体征明显减轻, 实验室及影像学等指标提示好转, 且无严重后遗症; (3) 未愈: 死亡; 或临床症状、体征好转, 但出院时仍存在 2 种及以上严重并发症未愈 (如气胸、纵隔气肿、皮下气肿、中量及以上胸腔积液等)^[10]。根据患儿预后情况, 将治愈或好转患儿纳入临床好转组, 将未愈患儿纳入预后不良组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数及百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 t 检验。非正态分布计量资料以中位数 (范围) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征

30 例 SAP 并 HPS 患儿中, 男 20 例, 女 10 例, 男女比例 2:1。中位起病年龄 1 岁 3 个月 (范围: 3 个月至 5 岁), 其中 <1 岁 13 例, >2 岁 5 例。28 例 (93%) 在 1~6 月份发病。中位住院时间 16 d (范围: 8~48 d), 中位确诊时间 10 d (范围: 7~24 d)。

2.2 临床特征

30 例患儿均有不同程度发热, 平均热程 $19 \pm 7\text{d}$ 。入院体检时 27 例 (90%) 出现双肺湿啰音合并哮鸣音, 3 例 (10%) 仅有湿啰音。肺部影像学提示 29 例 (97%) 存在双侧肺实变, 22 例 (73%) 存在胸腔积液 (8 例左侧胸腔积液, 9 例右侧胸腔积液, 5 例双侧胸腔积液), 8 例 (27%) 出现皮下气肿, 8 例 (27%) 出现纵隔气肿。其中 16 例 (53%) 患儿通过血清感染病原高通量基因检测提

示 HAdV-7 感染, 另 14 例 (47%) 通过咽拭子免疫荧光法提示 HAdV 抗原阳性, 具体分型未知。余相关指标见表 1。

表 1 30 例 SAP 并 HPS 患儿相关指标 (n=30)

项目	例数	百分率 (%)
发热 >7 d	30	100
脾大	18	60
血细胞减少 (两系或三系)	13	43
高三酰甘油血症 (TG>3 mmol/L)	29	97
低纤维蛋白原血症 (Fib<1.5 g/L)	14	47
找到噬血细胞*	27	90
血清铁蛋白升高 (≥ 500 μg/L)	30	100
NK 细胞活性降低或缺如	18	60
sCD25 升高	22	73

注: [TG] 三酰甘油; [Fib] 纤维蛋白原; [sCD25] 可溶性白细胞介素-2受体。* 示在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞。

2.3 并发症

30 例患儿中 29 例 (97%) 出现呼吸系统并发症, 24 例 (80%) 出现心血管系统并发症, 16 例 (53%) 出现消化系统并发症, 24 例 (80%) 出现低蛋白血症, 9 例 (30%) 出现中毒性脑病, 见表 2。

2.4 诊治经过及预后影响因素分析

30 例患儿均需氧疗, 其中 7 例 (23%) 予以呼吸机辅助通气, 11 例 (37%) 行支气管镜肺泡灌洗治疗。28 例 (93%) 使用静脉丙种球蛋白联合甲泼尼龙治疗, 2 例 (7%) 仅用甲泼尼龙治疗。3 例 (10%) 行血浆置换 + 连续性血液净化治疗。出院时 18 例 (60%) 临床好转或治愈, 9 例 (30%) 出院时虽临床好转, 但仍存在纵隔气肿、中量及以上胸腔积液等并发症未愈情况, 3 例死亡 (10%)。

临床好转组 18 例, 预后不良组 12 例。预后不良组发病至确诊 HPS 病程长于临床好转组

($P<0.05$)。预后不良组纤维蛋白原、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 高于临床好转组 ($P<0.05$)。预后不良组干扰素- γ (INF- γ) 低于临床好转组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.5 随访结果

27 例存活患儿平均随访 6 ± 2 个月, 11 例 (41%) 临床治愈; 1 例 (4%) 2 岁 10 月龄男性患儿出院半月后 HPS 复发, 行家族 HPS 相关基因检测阴性, 后血液科规范化疗, 临床治愈; 15 例 (56%) 出现感染后闭塞性细支气管炎 (post-infectious bronchiolitis obliterans, PIBO) 后遗症。

表 2 30 例 SAP 并 HPS 患儿并发症情况 (n=30)

并发症	例数	百分率 (%)
呼吸系统		
呼吸衰竭	28	93
胸腔积液	22	73
皮下气肿	8	27
纵隔气肿	8	27
塑形支气管炎	4	13
心血管系统		
心功能不全	16	53
心肌损害	16	53
心包积液	6	20
心脏骤停	3	10
消化系统		
肝功能异常	12	40
腹腔积液	3	10
消化道出血	2	7
其他		
低蛋白血症	24	80
中毒性脑病	9	30
继发性真菌感染	8	27
凝血功能障碍	7	23
肾功能损害	3	10
深静脉血栓形成	1	3

表3 临床好转组与预后不良组患儿临床资料比较 [n(%)]

项目	临床好转组 (n=18)	预后不良组 (n=12)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性 [n(%)]	11(61)	9(75)	0.625	0.429
年龄 [中位数 (范围), 岁]	1.41(0.26~5.00)	1.18(0.41~2.92)	-0.593	0.553
入院前病程 [中位数 (范围), d]	7(2~17)	7(2~20)	-0.021	0.983
发病至确诊 HPS 病程 [中位数 (范围), d]	15(9~25)	22(13~40)	-2.913	0.004
脾大 [n(%)]	11(61)	7(58)	0.023	0.879
血细胞减少* [n(%)]	7(39)	6(50)	0.362	0.547
TG [中位数 (范围), mmol/L]	3.55(2.37~5.30)	3.91(3.11~8.76)	-1.355	0.175
Fib [$\bar{x} \pm s$, g/L]	1.46 ± 0.28	1.87 ± 0.73	-2.152	0.040
铁蛋白 [中位数 (范围), $\mu\text{g/L}$]	3 999.15(823.00~24 831.80)	2 702.00(938.80~10 306.80)	-0.355	0.175
WBC [中位数 (范围), $\times 10^9/\text{L}$]	4.59(0.82~10.68)	5.27(1.03~15.48)	-0.042	0.966
PLT [$\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$]	87 ± 14	84 ± 10	0.532	0.599
N/L ($\bar{x} \pm s$)	1.9 ± 1.6	2.3 ± 1.7	-0.608	0.548
超敏 C 反应蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	38 ± 34	55 ± 32	-1.34	0.191
CD4/CD8 ($\bar{x} \pm s$)	1.5 ± 0.8	1.4 ± 0.5	0.701	0.489
CD3 ($\bar{x} \pm s$, %)	50 ± 12	54 ± 9	-0.996	0.328
CD19 ($\bar{x} \pm s$, %)	38 ± 15	38 ± 10	0.042	0.967
NK 细胞 [中位数 (范围), %]	4.24(0.57~59.58)	5.42(1.29~11.48)	-0.106	0.916
红细胞沉降率 ($\bar{x} \pm s$, mm/h)	27 ± 23	38 ± 23	-1.168	0.225
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	27.2 ± 4.6	27.4 ± 2.9	-0.188	0.852
IL-2 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	2.6 ± 0.7	2.3 ± 0.8	0.822	0.420
IL-4 [中位数 (范围), pg/mL]	3.00(1.37~8.03)	3.16(1.33~7.87)	-0.029	0.977
IL-6 [中位数 (范围), pg/mL]	454.44(27.81~1 095.41)	121.78(26.16~1 319.38)	-1.593	0.111
IL-10 [中位数 (范围), pg/mL]	31.65(9.06~106.81)	24.60(11.03~96.58)	-0.724	0.469
TNF- α [中位数 (范围), pg/mL]	1.83(0.96~7.50)	4.72(1.32~212.35)	-2.057	0.040
INF- γ [中位数 (范围), pg/mL]	114.08(8.15~287.44)	34.11(9.82~163.74)	-1.999	0.046

注: * 示血细胞两系及以上减少。[TG] 三酰甘油; [Fib] 纤维蛋白原; [N/L] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; [IL] 白介素; [TNF- α] 肿瘤坏死因子- α ; [INF- γ] 干扰素- γ 。

3 讨论

HAdV-3 及 HAdV-7 在全球已流行数十年, 以冬春季为好发季节, 感染人群以 6 月龄至 2 岁婴幼儿多见, HAdV-7 较 HAdV-3 更易导致 SAP^[10-11]。本研究中 <2 岁患儿占 83%, 93% 在 1~6 月份发病, 行血清感染病原高通量基因检测的 16 例患儿均为 HAdV-7 感染, 与既往报道相符^[11]。国内研究报道, 在北京及重庆地区 SAP 患儿多以持续高热及难治性喘息为主要表现, 可合并气胸、皮下气肿、胸腔积液、中毒性脑病等并发症。其中重庆地区 SAP 患儿平均热程可达 13 d, 82% 患儿出现呼吸衰竭^[10,12]。本研究的患儿也有类似临床特征, 同时相较于单纯 SAP, SAP 并 HPS 患儿病情更重、病程更长、肺外并发症更多。这提醒我们, 当婴幼

儿冬春季发病, 以持续高热合并难治性喘息为主要表现, 且肺部病变重, 肺外并发症多时, 需警惕为 SAP, 尽早诊治, 避免诱发 HPS, 改善预后^[13]。

HPS 可分为原发性及继发性两类, 继发性 HPS 可因感染诱发, 儿童病例中约 90% 为感染所致^[14], 最常见为 EB 病毒感染, HAdV 感染所致 HPS 报道较少, 仅有少数个案报道^[4-7,15]。其发病机制可能与感染诱发机体免疫功能失调导致巨噬细胞过度增生活化及体内“细胞因子风暴”所致的全身炎症反应有关^[16-17]。本研究患儿的各类细胞因子明显升高, TNF- α 及 INF- γ 水平在临床好转组与预后不良组中的差异可能与机体免疫失调有关, 具体机制还需进一步研究。HPS 患儿常以持续发热、脾大、血细胞减少、铁蛋白显著升高、纤维蛋白原明显降低等为主要临床表现, 病死率高。

既往个案报道 HAdV 感染相关 HPS 往往以肺炎起病,符合 SAP 特征,随着病情进展诱发 HPS,予丙种球蛋白调节免疫等对症支持治疗后可临床治愈,病死率相对较低^[4,6-7]。本研究通过氧疗、呼吸机辅助通气、支气管镜肺泡灌洗、血浆置换+连续性血液净化、丙种球蛋白及激素调节免疫等综合治疗,在未使用细胞毒性药物情况下,60% 患儿临床好转或治愈,表明 HAdV 感染相关 HPS 可以通过治疗原发疾病治愈,而不需加用细胞毒性药物^[9]。本研究中预后不良组发病至确诊 HPS 时间明显长于临床好转组。一方面, HAdV 感染相关 HPS 起病早期往往症状不典型,确诊时间越长,免疫失调、“细胞因子风暴”所致损伤越重,预后越差;另一方面,临床医生早期认识不足,诊治上较保守,可能延误诊治,导致预后较差。这也提醒临床医生,早发现、早诊治,可避免不良预后的发生。另外 SAP 并 HPS 患儿相较于单纯 SAP 患儿并发症更重且复杂,对并发症的早期干预与防治也需重视^[10,12]。

SAP 后遗症多,以 PIBO 最常见^[7,13]。既往研究显示低氧血症、哮喘家族史、PICU 住院史、需有创或无创机械通气等是发生 PIBO 的独立危险因素^[18-19]。尽管早期使用激素或丙种球蛋白可缓解临床症状,但不能减少后遗症的发生,同时 PIBO 等后遗症所导致的长期慢性咳嗽、呼吸功能降低也严重影响患儿的生活质量^[13]。目前针对 PIBO 尚无公认的治疗方法,适当运动及锻炼,避免吸入刺激性颗粒,长期使用小剂量糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂或支气管扩张剂,或可改善预后^[20]。

综上所述,SAP 病程长,可合并 HPS 等并发症,后遗症以 PIBO 最常见。综合诊治 SAP 及其并发症与后遗症,是临床重点及难题。希望更多的多中心、前瞻性研究立项,为 SAP 的综合诊治提供更多的循证医学依据。

[参 考 文 献]

- [1] Chen HL, Chiou SS, Hsiao HP, et al. Respiratory adenoviral infections in children: a study of hospitalized cases in Southern Taiwan in 2001-2002[J]. *J Trop Pediatr*, 2004, 50(5): 279-284.
- [2] Yun BY, Kim MR, Park JY, et al. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in Korean children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(12): 1054-1059.
- [3] Wo Y, Lu QB, Huang DD, et al. Epidemical features of HAdV-3 and HAdV-7 in pediatric pneumonia in Chongqing, China[J]. *Arch Virol*, 2015, 160(3): 633-638.
- [4] Mellon G, Henry B, Aoun O, et al. Adenovirus related lymphohistiocytic hemophagocytosis: case report and literature review[J]. *J Clin Virol*, 2016, 78: 53-56.
- [5] Censoplano N, Gorga S, Waldeck K, et al. Neonatal adenovirus infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome[J]. *Pediatrics*, 2018, 141(Suppl 5): S475-S480.
- [6] Hoşnut FÖ, Özçay F, Malbora B, et al. Severe adenovirus infection associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Turk J Haematol*, 2014, 31(1): 103-105.
- [7] Odièvre MH, Danékova N, Picard C, et al. Pneumonia due to adenovirus type 7: a case report in a healthy infant[J]. *Arch Pediatr*, 2011, 18(7): 772-777.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2019, 26(4): 6-13.
- [9] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95.
- [10] 刘爱良, 黄英, 杨洋, 等. 儿童重症腺病毒肺炎 213 例临床特征分析[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(8): 726-729.
- [11] Fu Y, Tang Z, Ye Z, et al. Human adenovirus type 7 infection causes a more severe disease than type 3[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 36.
- [12] 刘秀云, 江载芳. 腺病毒肺炎 12 例临床特点和鉴别诊断分析[J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(6): 454-456.
- [13] Li L, Woo YY, de Bruyne JA, et al. Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205795.
- [14] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. *Inter J hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [15] Lev R, Haim A, Greenberg D, et al. Adenovirus infection as an imitator of hemophagocytic lymphocytosis[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2018, 57(5): 600-602.
- [16] 任晓旭. 重症腺病毒感染对血液系统的损伤[J]. *中国小儿急救医学*, 2019, 26(10): 729-733.
- [17] Daher EF, Lima LL, Vieira AP, et al. Hemophagocytic syndrome in children with visceral leishmaniasis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(12): 1311-1314.
- [18] Wu PQ, Li X, Jiang WH, et al. Hypoxemia is an independent predictor of bronchiolitis obliterans following respiratory adenoviral infection in children[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1622.
- [19] Castro-Rodriguez JA, 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.
- [20] 夏利平, 姜毅. 儿童闭塞性细支气管炎的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(22): 1754-1757.

(本文编辑: 王颖)