

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.19.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200827.0949.008.html\(2020-08-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200827.0949.008.html(2020-08-27))

呼吸道合胞病毒感染致支气管肺炎患儿继发血小板增多症的临床特征及意义*

李 伟,刘琳研,李 娇,陈旺旺,段晴葵葵,万晓嘉,甘德建,王明亚,周 霞,闫 军[△]

(重庆市九龙坡区人民医院儿科 400050)

[摘要] **目的** 探讨呼吸道合胞病毒(RSV)感染致支气管肺炎患儿继发性血小板增多症(ST)的临床特征及意义。**方法** 回顾性分析该院 2017 年 2 月至 2019 年 3 月儿科确诊的支气管肺炎 RSV 阳性 168 例,RSV 感染患儿中继发血小板增多与血小板正常者的临床资料。**结果** RSV 感染肺炎患儿中 ST 组 76 例,其中男 34 例、女 42 例,年龄 5~27 个月,中位年龄 6 个月;血小板正常组 92 例,男 45 例、女 47 例,年龄 4~26 个月,中位年龄 5 个月。与血小板正常组比较,ST 组的住院时间、喘息持续时间更长,白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平更高,需吸氧率、肺外并发症及合并多种病原感染发生率均更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血小板计数与住院时间、喘息持续时间、WBC、CRP、PCT、SAA 呈显著正相关($r=0.212\sim0.544$, $P<0.05$)。**结论** 支气管肺炎 RSV 感染所致的 ST 患儿可表现出更严重的临床症状、实验室检查及肺外并发症,需引起临床工作者的重视。

[关键词] 支气管肺炎;呼吸道合胞病毒;继发性血小板增多症;临床特征

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)19-3216-04

The clinical features and significance of secondary thrombocytosis in children with bronchopneumonia caused by respiratory syncytial virus infection*

LI Wei¹, LIU Linyan¹, LI Jiao¹, CHEN Wangwang¹, DUAN Qinming¹, WAN Xiaojia¹,GAN Dejian¹, WANG Mingya¹, ZHOU Xia¹, YAN Jun^{1△}

(Department of Pediatrics, Chongqing Jiulongpo Distric People's Hospital, Chongqing, 400050, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical features and significance of secondary thrombocytosis (ST) in children with bronchopneumonia caused by respiratory syncytial virus (RSV) infection. **Methods** To retrospectively analyze the clinical data of 168 children with RSV-positive bronchopneumonia diagnosed in the pediatric department from February 2017 to March 2019 in the hospital, and the clinical data of patients with RSV infection with thrombocytosis and normal platelets. **Results** Among children with RSV-infected pneumonia, 76 cases were in the ST group, including 34 males and 42 females, aged 5–27 months, with a median age of 6 months; 92 cases in the normal platelet group, 45 males and 47 females, aged 4–26 months, with a median age of 5 months. Compared with the normal platelet group, the ST group had longer hospital stay, longer duration of wheezing; white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), serum amyloid A (SAA) levels, the rate of oxygen demand, extrapulmonary complications and multiple pathogenic infections were all higher, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Platelet count was significantly positively correlated with hospital stay, duration of wheezing, WBC, CRP, PCT, SAA ($r=0.212-0.544$, $P<0.05$). **Conclusion** More severe clinical manifestations and higher complication morbidity could be observed in the group of RSV combined with secondary thrombocytosis, need to attract the attention of clinicians.

[Key words] bronchopneumonia; respiratory syncytial virus; secondary thrombocytosis; clinical manifestations

目前,血小板增多症在儿科中较为常见,主要是 对其他疾病行血常规检查时无意发现。血小板增多

* 基金项目:重庆市区域医学重点学科建设项目(卫卫办科教发[2016]190号)。 作者简介:李伟(1987—),主治医师,硕士,主要从事儿科

呼吸道感染疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: 1220722100@qq.com。

症是指外周血血小板计数高于正常参考值,可分为原发性或继发性。原发性血小板增多症是一种骨髓增生性疾病,在儿童中少见^[1]。但是,如果儿童患有其他临床疾病时,就可导致患儿发生继发性血小板增多症(ST),其潜在原因包括急性细菌或病毒感染、组织损伤、癌症和慢性炎症,尤其是在生命早期^[2]。ST 最常见原因是儿童时期的呼吸道感染(RTI),RTI 占 ST 病例的 60%~80%^[3];但是,关于病毒感染引起的小血小板增多症的报道很少,特别是在儿童中则更少。

呼吸道合胞病毒(RSV)是世界范围内引起婴幼儿下呼吸道感染最常见、最重要的病毒病原体,也是年幼儿童因呼吸道感染致病住院的首要原因^[4]。1 岁以内的婴儿有 70%曾感染过 RSV,而到 2 岁时基本上所有婴幼儿都有 RSV 感染的病史,其感染的高峰年龄为 2~6 个月^[5]。

临床医务工作者可观察到有些感染 RSV 患儿的血常规检查中有血小板升高的现象,但其具体意义不清。国外研究表明,血小板增多症可能是 RSV 感染的早期标志^[6]。也有研究表明,血小板增多症患者表现为更严重的临床疾病,并建议血小板计数作为与下呼吸道感染的多种相关有用的临床指标^[7]。

ST 在儿科患儿中较常见,且大量增多的血小板可导致高凝状态或血栓形成,这是患儿父母和医护人员非常关心的问题。但很少有研究报道阐述血小板增多症的病因和机制,对其转归缺乏认知。本研究旨在回顾分析 RSV 感染支气管肺炎继发血小板增多患儿,讨论其临床特征及意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 2 月至 2019 年 3 月,本院收治的支气管肺炎 RSV 阳性患儿 168 例,其中男 79 例、女 89 例,年龄 4~27 个月,中位年龄 11.2 个月。其中,ST 组 76 例,男 34 例、女 42 例,年龄 5~27 个月,中位年龄 6 个月,平均血小板计数为 $563 \times 10^9/L$,血小板计数($402 \sim 500$) $\times 10^9/L$ 者 49 例(64.4%),($500 \sim 700$) $\times 10^9/L$ 者 23 例(30.3%), $>700 \times 10^9/L$ 者 4 例(5.3%);血小板正常组 92 例,男 45 例、女 47 例,年龄 4~26 个月,中位年龄 5 个月,平均血小板计数 $243 \times 10^9/L$,其中,最高 $391 \times 10^9/L$,最低 $101 \times 10^9/L$ 。两组患儿的性别、年龄比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.93, Z=0.96, P$ 均 >0.05),具有可比性。支气管肺炎诊断依据:(1)有呼吸系统的临床表现,发热、咳嗽、气促、紫绀、肺部湿啰音;(2)胸部 X 线片可见双肺条絮影等;(3)血常规中白细胞计数(WBC)、N%,C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)升高等;(4)鼻咽部抽吸标本培养阳性。上述(1)~(3)项可用于临床诊断,第(4)项可用于病原学诊断。本研究经本院医学伦理委员会审批通过,并征得患儿监护人同

意,并签署知情同意书。

1.2 方法

(1)临床信息收集:收集患儿年龄、性别,临床资料包括住院天数、吼喘、啰音、咳嗽、需吸氧率和肺外并发症等,实验室资料包括血常规、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、CRP、PCT、病原学检测及影像学等;(2)入院后采用无菌吸痰管经口或鼻负压吸取鼻咽气管部标本(NPA),制备均匀脱落细胞团涂片用于呼吸道合胞病毒抗原检测,NPA 同时行细菌微生物培养;(3)排除患儿严重的基础疾病,如先天性气道及消化道发育异常、先天性心脏病、唐氏综合症、原发性免疫缺陷等;(4)提供完整的病史资料;(5)根据患儿入院的首次或入院前门急诊首次血常规的血小板计数进行分组。ST 组:血小板计数大于 $400 \times 10^9/L$;血小板正常组:血小板计数为 $(100 \sim 400) \times 10^9/L$ 。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行分析处理,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q)$]表示,并用 Wilcoxon 秩和检验对两组进行比较,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Log 回归进行相关性分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

ST 组住院及吼喘天数长于正常血小板组,差异有统计学意义($P < 0.05$);ST 组需吸氧率及肺外并发症发生率均高于血小板正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组间啰音、咳嗽持续时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 ST 组与血小板正常组临床特征比较

项目	ST 组($n=76$)	血小板正常组($n=92$)	P
住院时间[$M(Q),d$]	9.00(8.00~11.00)	7.00(7.00~10.00)	0.012
吼喘时间[$M(Q),d$]	7.00(7.00~10.00)	5.00(4.00~8.00)	0.015
啰音时间[$M(Q),d$]	4.00(2.00~6.00)	4.00(2.00~4.00)	0.492
咳嗽时间[$M(Q),d$]	8.00(4.50~11.00)	7.00(5.00~8.00)	0.368
需吸氧率[$n(\%)$]	7(9.21)	4(4.35)	0.001
肺外并发症[$n(\%)$]	37(48.68)	21(22.83)	<0.001

2.2 实验室检查

ST 组 WBC、CRP、PCT、SAA 水平以及多种病原微生物感染发生率均高于血小板正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ST 组与正常血小板组的肺实变或肺不张发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 血小板计数与临床特征和实验指标相关性

168 例患者的血小板数量与住院时间、吼喘持续天数、WBC、CRP、PCT、SAA 指标均呈正相关($r =$

0.212~0.544, $P < 0.05$ 。

表 2 ST 组与血小板正常组实验室检查比较

项目	ST 组($n=76$)	血小板正常组($n=92$)	P
WBC[M(Q), $\times 10^9/L$]	13.56(9.56~19.86)	6.25(3.55~9.25)	<0.001
CRP[M(Q), mg/L]	25(8.00~45.25)	5.20(4.12~8.00)	<0.001
SAA[M(Q), mg/L]	35(11.20~56.65)	16.20(9.12~18.00)	<0.001
PCT[M(Q), $\mu g/L$]	0.20(0.08~0.52)	0.09(0.03~0.10)	0.003
多种病原感染[n(%)]	35(46.05)	27(29.35)	0.033
肺实变或不张[n(%)]	11(14.47)	14(15.22)	0.656

3 讨 论

血小板增多症是儿童中的常见病状,并且是转诊至儿科血液肿瘤医师或医疗机构进行进一步检查的常见原因,占儿童住院和(或)就诊/急诊的比例为 6%~15%。血小板增多症可分为原发性血小板增多症和 ST,其中原发性血小板增多症涉及原发性骨髓疾病,例如原发性血小板增多症,真性红细胞增多症,慢性粒细胞性白血病或骨髓增生异常综合征^[8]。相比之下,ST 比原发性血小板增多症更为频繁,通常病因为感染、肿瘤、免疫异常、组织缺血脏器受损、炎症、药物、外伤等,且通常是有病毒或细菌感染引起^[9]。

有学说认为,ST 与婴幼儿期血小板基础值及血小板生成素(TPO)的生理代谢有关,新生儿期为血小板生成素的生理性高峰,随年龄增长而逐渐下降^[9]。也有研究表明,ST 与年龄相关,主要见于患有呼吸道感染的小儿患者^[10]。然而,在本研究中,血小板增多症患者的年龄和性别无显著差异。

有研究表明,ST 一定程度上可提示疾病的存在,需要引起临床医师的重视,在对患儿进行治疗时,以治疗原发性疾病为主^[11]。儿童各系统疾病都可以引起继发性血小板增多,其中发生率最高的为呼吸系统疾病^[12]。血小板与炎症、肺泡表面上皮细胞密切相关,有研究表明除肝脏和骨髓外,儿童的肺部也是血小板产生、成熟和释放的重要场所,RSV 的侵袭对血小板生成素的刺激能诱发肺毛细血管网进一步释放血小板^[12]。同时,血小板增多也与肺组织细胞感染及炎症反应的程度密切相关^[13],ST 严重者可合并呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭等表现,病情重、病程长,治疗困难大,预后不佳,常累及多系统^[13]。同时有研究分析血小板增多与疾病本身的严重程度密切相关^[14]。也有研究报道,在呼吸道感染疾病中,发生 ST 的患者更容易出现喘息,呼吸困难和更长的病程^[15]。而本研究同样在 RSV 感染患儿发现,继发性血小板增多者,吼喘及住院时间更长,需吸氧率及肺外并发症更高。

感染诱发血小板增多的机制尚未完全阐明。外周血中的血小板由骨髓中的巨核细胞产生的。在正常情况下,约 1/3 的血小板黏附在毛细血管壁上。当机体处于应激状态时,各种炎症刺激可导致血小板重

新分布或使血小板生成素增加。有研究表明,ST 与几种细胞因子如 TPO、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的内源性水平升高有关^[16]。已经发现在 RSV 感染期间,许多婴儿表现出 RSV 特异性细胞因子应答,如 IL-6、IL-8、IL-22 水平升高。支气管上皮细胞分泌多种炎症细胞因子,包括 IL-1、IL-6、IL-8 和 GM-CSF,这些细胞因子导致 RSV 感染后继发引起血小板增多^[17]。另一种理论证实,感染后由于 TPO 的刺激,肺毛细血管床释放出更多的血小板;此外,TPO 浓度通常与 CRP 水平相关^[18]。而本研究也发现,ST 患儿的 CRP 更高,此外,外周血中 WBC、PCT、SAA 以及多种病原感染率均较血小板正常者更高。

血小板水平可能作为肺炎炎症及病情轻重程度的一种参考指标^[19]。有文献报道,肺炎继发血小板增多者较血小板正常者,肺外并发症发生率高达 28.95%^[20];而本研究中肺外并发症的发生率也高至 48.68%。

综上所述,本研究表明 RSV 感染合并 ST 可对儿童造成更大损害。血小板提高在临床中增加,并非是偶然现象,ST 可作为呼吸道感染后疾病严重程度的新指标,可以表明下呼吸道感染的严重程度,体现出较高的敏感性。

参考文献

- [1] ZULKAFI Z, JANAVELOO T, RAHMAN W S, et al. Extreme thrombocytosis in a child: laboratory approaches and diagnostic challenges [J]. Oman Med J, 2019, 34(4): 336-340.
- [2] HARRISON C N, BAREFORD D, BUTT N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis [J]. Brit J Haematol, 2010, 149(3): 352-375.
- [3] SUBRAMANIAM N, MUNDKUR S, KINI P, et al. Clinicohematological study of thrombocytosis in children [J]. ISRN Hematol, 2014, 2014: 389257.
- [4] LIANG B, KABATOVA B, KABAT J, et al. Effects of alterations to the CX3C motif and secreted form of human respiratory syncytial virus (RSV) G protein on immune responses to a parainfluenza virus vector expressing the RSV G protein [J]. J Virol, 2019, 93(7): e0204318.
- [5] VAN DER GUCHT W, STOBELAAR K, GOVAERTS M, et al. Isolation and character-

- ization of clinical RSV isolates in Belgium during the winters of 2016 – 2018 [J]. *Viruses*, 2019, 11(11):1031.
- [6] BILAVSKY E, YARDEN-BILAVSKY H, SHOUVAL D S, et al. Respiratory syncytial virus-positive bronchiolitis in hospitalized infants is associated with thrombocytosis[J]. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(1):39-41.
- [7] SHIN J, LEE D H, JUNG N, et al. A cross-sectional retrospective study to analyze the underlying causes and clinical characteristics of children with reactive thrombocytosis at a Korean tertiary medical center[J]. *Blood Res*, 2018, 53(3):233-239.
- [8] KUCINE N, CHASTAIN K M, MAHLER M B, et al. Primary thrombocytosis in children [J]. *Haematologica*, 2014, 99(4):620-628.
- [9] DEMIDOWICZ E, MOPPERT J, NOWACKA A Z, et al. Essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis in children[J]. *EC Paediatrics*, 2016, 2:107-115.
- [10] SARANGI R, PRADHAN S, DHANAWAT A, et al. Thrombocytosis in children: clinico-hematological profile from a single centre in Eastern India[J]. *J Lab Physicians*, 2018, 10(1):34-37.
- [11] 赵文华. 婴幼儿感染继发性血小板增多症 77 例临床分析 [J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 42(5):42.
- [12] 宋禹霏, 王新茹, 俞广程. 小儿继发性血小板增多症的回顾性研究[J]. *科学大众(科学教育)*, 2018(8):194.
- [13] FAWZY A, PUTCHA N, PAULIN LM, et al. Association of thrombocytosis with COPD morbidity: the SPIROMICS and COPD Gene cohorts[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):20.
- [14] 李涛, 郑淮武, 黄艳. 支原体肺炎婴幼儿血小板计数检测的临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(6):780-782.
- [15] ZHENG S Y, XIAO Q Y, XIE X H, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22964.
- [16] MIDDLETON E A, WEYRICH A S, ZIMMERMAN G A. Platelets in pulmonary immune responses and inflammatory lung diseases[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4):1211-1259.
- [17] KRAAKMAN M J, LEE M K, AL-SHAREA A, et al. Neutrophil-derived S100 calcium-binding proteins A8/A9 promote reticulated thrombocytosis and atherogenesis in diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(6):2133-2147.
- [18] YADAV D, CHANDRA J, SHARMA S, et al. Clinicohematological study of thrombocytosis [J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77(6):643-647.
- [19] 姚坤宇. 儿童感染与血小板水平关系的临床分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2019.
- [20] 洪淑君, 芦惠. 小儿肺炎和反应性血小板增多症之间的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(11):1412-1416.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-05-15)

(上接第 3215 页)

- [14] MORI K, LEE H T, RAPOPORT D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-reperfusion injury [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3):610-621.
- [15] LATERZA O F, PRICE C P, SCOTT M G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(12):699-707.
- [16] RISCH L, HUBER A R. Assessing the diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of impaired glomerular filtration rate[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39:661-662.
- [17] DING H, HE Y, LI K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy [J]. *Clin Immunol*, 2007, 123(2):227-234.
- [18] 张颖, 尹忠诚, 施婧, 等. 原发性肾病综合征患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的变化及意义[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(7):493-497.
- [19] 陈薪薪, 陈朝生, 陈宇, 等. 血、尿 NGAL 与 IgA 肾病临床与病理的相关性研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(3):223-226.
- [20] FASSETT R G, ROBERTSON I K, BALL M J, et al. Effects of atorvastatin on NGAL and cystatin C in chronic kidney disease: a post hoc analysis of the LORD trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27:182-189.

(收稿日期:2020-02-12 修回日期:2020-05-15)