

不同病原体感染所致重症肺炎患儿的维生素 A、D 水平变化及其临床意义[▲]

陈芬 马悦 姚彤 罗新辉

(新疆维吾尔自治区人民医院儿科, 乌鲁木齐市 830001, 电子邮箱: 5876275@qq.com)

【摘要】 目的 探讨不同病原体感染所致重症肺炎患儿的维生素 A、D 水平变化及其在病因鉴别中的作用, 以及补充维生素 A 和维生素 D 对疗效的改善作用。**方法** (1) 根据咽拭子或痰液病原学检测结果, 将 133 例重症肺炎患儿分为细菌感染组 40 例、支原体感染组 39 例、病毒感染组 54 例, 另取健康儿童 42 例为正常对照组。比较正常对照组与 3 组重症肺炎患儿治疗前的维生素 A、D 水平、不足发生率、缺乏发生率。(2) 分别将细菌感染组、支原体感染组、病毒感染组随机分为常规治疗亚组和补充治疗亚组。所有患儿均给予抗感染及其他常规治疗, 补充治疗组同时给予维生素 A 和维生素 D 补充治疗。比较常规治疗亚组和补充治疗亚组治疗前后的维生素 A、维生素 D、IgA、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 以及肺炎的治疗总有效率。**结果** (1) 治疗前, 与正常对照组相比, 3 组重症肺炎患儿的维生素 A 和维生素 D 水平均下降, 且病毒感染组、细菌感染组、支原体感染组的维生素 A 水平依次下降; 3 组重症肺炎患儿治疗前的维生素 A 和维生素 D 不足发生率均升高, 细菌感染组和支原体感染组的维生素 A 缺乏发生率、支原体感染组的维生素 D 缺乏发生率均升高, 且支原体感染组的维生素 A 缺乏发生率较病毒感染组高(均 $P < 0.05$)。(2) 补充治疗 - 细菌感染亚组患儿治疗后的维生素 D 及 IgA 水平均高于治疗前及常规治疗 - 细菌感染亚组, 而 CD8⁺T 淋巴细胞水平低于治疗前水平及常规治疗 - 细菌感染亚组(均 $P < 0.05$); 补充治疗 - 支原体感染亚组治疗后的维生素 A、维生素 D、IgA、CD4⁺T 淋巴细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗前及常规治疗 - 支原体感染亚组, 而 CD8⁺T 淋巴细胞水平低于治疗前及常规治疗 - 支原体感染亚组(均 $P < 0.05$)。各常规治疗亚组和对应的补充治疗亚组的肺炎的治疗总有效率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 不同病原体感染所致重症肺炎患儿的维生素 A、D 水平均降低, 其中肺炎支原体感染所致重型肺炎患儿的水平最低。检测维生素 A、D 水平可为儿童重症肺炎病原体种类的鉴别提供参考, 而补充维生素 A、D 可改善患儿的免疫功能, 但其对不同病原体感染所致重症肺炎疗效的改善作用仍有待进一步研究证实。

【关键词】 重症肺炎; 儿童; 维生素 A; 维生素 D; 病原学; 肺炎支原体; 细菌; 病毒; 补充治疗; 免疫功能; 疗效

【中图分类号】 R 563.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2020)23-3023-07

DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2020. 23. 05

Variations in vitamin A and D levels and their clinical significance in children with severe pneumonia resulting from various pathogens-caused infection

CHEN Fen, MA Yue, YAO Tong, LUO Xin-hui

(Department of Pediatrics, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

【Abstract】 Objective To investigate the variations in vitamin A and D levels and their roles in etiological differentiation, as well as the improvement effect of vitamin A and D supplements on efficacy, in children with severe pneumonia resulting from various pathogens-caused infection. **Methods** (1) Totally 133 children with severe pneumonia were divided into bacterial infection group ($n = 40$), *Mycoplasma* infection group ($n = 39$) and virus infection group ($n = 54$) based on the results of throat swab testing or sputum etiological detection, and another 42 healthy children were enrolled as normal control group. The levels of vitamin A and D as well as the incidence rates of vitamin A or D insufficiency and deficiency were compared between the normal control group and the three groups of severe pneumonia children before treatment. (2) The bacterial infection group, the *Mycoplasma* infection group and the virus infection group were randomly subgrouped into routine therapy group and supplementary therapy group separately. All the children received anti-infection therapy and other routine therapy, and the supplementary therapy groups were also treated with

[▲]基金项目: 国家卫生计生委医药卫生科技发展项目(W2016EWQT24)

作者简介: 陈芬(1984~), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 儿童呼吸。

通信作者: 罗新辉(1968~), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 儿童呼吸, 电子邮箱: xinhui@soho.com。

vitamin A and D complementally. The following indexes were compared between the routine therapy and supplementary therapy groups: vitamin A and D levels, IgA level, CD4⁺ T lymphocyte level, CD8⁺ T lymphocyte level and CD4⁺/CD8⁺ ratio before and after treatment, as well as the total effective rate for pneumonia treatment. **Results** (1) Before treatment, the three groups of severe pneumonia children exhibited decreased levels of vitamin A and D as compared with the normal control group, in addition, vitamin A level decreased in the virus infection group, the bacterial infection group and the *Mycoplasma* infection group successively; the three groups of severe pneumonia children possessed elevated incidence rates of pre-therapy vitamin A and D insufficiency, the bacterial infection group or the *Mycoplasma* infection group exhibited a higher incidence rate of vitamin A deficiency, the *Mycoplasma* infection group had a higher incidence rate of vitamin D deficiency, and the *Mycoplasma* infection group also reported a higher incidence rate of vitamin A deficiency as compared with the virus infection group (all $P < 0.05$). (2) Compared with pre-therapy and the routine therapy-bacterial infection group, the supplementary therapy-bacterial infection group had higher levels of vitamin D and IgA, and a lower level of CD8⁺ T lymphocyte after treatment (all $P < 0.05$); compared with pre-therapy and the routine therapy-*Mycoplasma* infection group, the supplementary therapy-*Mycoplasma* infection group obtained higher levels of vitamin A, vitamin D, IgA and CD4⁺ T lymphocyte, a higher CD4⁺/CD8⁺ ratio, and a lower level of CD8⁺ T lymphocyte after treatment (all $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in total effective rate for pneumonia treatment between the routine therapy groups and corresponding supplementary therapy groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** The levels of vitamin A and D are declined in children with severe pneumonia resulting from various pathogens-caused infection, and are the lowest in children with severe pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Detection of vitamin A and D levels can provide a reference for pathogen type differentiation in pediatric severe pneumonia; whereas supplement of vitamin A and D can improve the children's immune function, but its improvement effect on efficacy for severe pneumonia resulting from various pathogens-caused infection still needs further study and demonstration.

【Key words】 Severe pneumonia, Children, Vitamin A, Vitamin D, Etiology, *Mycoplasma pneumoniae*, Bacterium, Virus, Supplementary therapy, Immune function, Efficacy

肺炎是全球5岁以下儿童死亡的主要原因之一,2010年该年龄段儿童中有1.2亿肺炎新发病例,2013年约有93.5万例死亡病例^[1-2]。及时的诊断和治疗可使儿童肺炎特异性死亡率降低32%~72%^[3-5]。维生素A、D是人体所必需的多功能脂溶性化合物。其中维生素A是维持正常视觉功能的必需营养素,且其在细胞生长以及维持上皮完整性、机体正常免疫功能和生殖功能中亦有重要作用^[6];维生素D对于骨骼的健康至关重要,同时可能影响肌肉功能和免疫功能^[7]。有研究表明体内维生素的缺乏与儿童重症肺炎发生具有一定联系^[8],但是其具体相关性尚未阐明。本研究探讨不同病原体感染所致重症肺炎患儿维生素A和维生素D水平变化及其在病因鉴别中的作用,以及补充维生素A、D对重症肺炎患儿病情改善的影响。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取2017年8月至2019年8月于我院儿科诊治的133例重症肺炎患儿作为研究对象,年龄1个月至5岁。纳入标准:符合重症肺炎的诊断标准^[5];入院至少48h,已接受对症支持治疗;临床资料完整。排除有严重营养不良、慢性消耗性疾病、先天性心脏病、先天性免疫缺陷、支气管发育不良、胸

廓严重畸形及已确诊为支气管哮喘的患儿。根据病原学检测结果,将诊断为单一支原体感染的39例患儿纳入支原体感染组,诊断为单纯细菌感染的40例患儿纳入细菌感染组,诊断为单纯呼吸道病毒感染的54例患儿纳入病毒感染组。另选取同期在我院儿童保健科体检的42例健康儿童为正常对照组。入选标准:(1)年龄1个月至5岁,性别不限;(2)近4周内无流涕、咳嗽、发热等急性呼吸道症状,无呕吐、腹泻等消化道症状者;(3)无角膜毕脱斑及皮肤干燥症者。排除慢性疾病者。正常对照组、病毒感染组、细菌感染组和支原体感染组患儿的年龄、性别差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究获得我院医学伦理委员会的批准,并取得所有患儿家长知情同意。

表1 4组研究对象基本信息的比较

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	男性/女性(n)
正常对照组	42	2.84 ± 0.24	21/21
病毒感染组	54	2.87 ± 0.09	24/30
细菌感染组	40	2.88 ± 0.15	19/21
支原体感染组	39	2.87 ± 0.21	20/19
F/χ^2 值		0.401	0.513
P值		0.753	0.916

1.2 重症肺炎患儿的病原学检测 (1)肺炎支原体:所有患儿于入院时采集咽拭子标本,用实时荧光定量 PCR 法检测肺炎支原体核酸,并用酶联免疫吸附法检测血清肺炎支原体抗体 IgM,试剂盒分别购自 TaKaRa 公司(批号:RR820A)、欧蒙医学实验诊断股份公司(批号:20190122),严格按说明书进行操作,若肺炎支原体核酸或 IgM 检测结果为阳性即判断为支原体感染。(2)细菌培养:于入院时采集痰液标本接种于不同培养基行细菌培养,严格无菌操作,经培养箱孵育 72 h 后观察结果,最后行菌种鉴定(细菌鉴定系统购自武汉金开瑞生物工程有限公司,型号:301020)。(3)呼吸道相关病毒:采集咽拭子标本,用免疫荧光法检测呼吸道病毒(包括 A 型流感病毒, B 型流感病毒,副流感病毒 1 型、2 型、3 型,腺病毒,呼吸道合胞病毒,人偏肺病毒和博卡病毒)抗原 IgG,抗原试剂盒均购自武汉金开瑞生物工程有限公司(批号分别为:180709、181004、181117、180309、180124、180906、180512)。

1.3 亚组分组 采用随机数字表法将 3 组重症肺炎患儿分别分为两个亚组,包括常规治疗-支原体感染亚组 19 例和补充治疗-支原体感染亚组 20 例,常规治疗-细菌感染亚组 20 例和补充治疗-细菌感染亚组 20 例,常规治疗-病毒感染常规治疗组 26 例和补充治疗-病毒感染亚组 28 例。不同病原体感染所致重症肺炎各亚组间患儿的年龄、性别差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 2。

表 2 不同病原体感染所致重症肺炎各亚组患儿的基本资料的比较

组别	n	男性/女性(n)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)
常规治疗-病毒感染亚组	26	13/13	2.54 ± 0.34
补充治疗-病毒感染亚组	28	14/14	2.57 ± 0.21
t'/χ^2 值		0.000	0.387
P 值		1.000	0.699
组别	n	男性/女性(n)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)
常规治疗-细菌感染亚组	20	10/10	2.66 ± 0.65
补充治疗-细菌感染亚组	20	10/10	2.69 ± 0.12
t'/χ^2 值		0.000	0.203
P 值		1.000	0.839
组别	n	男性/女性(n)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)
常规治疗-支原体感染亚组	19	9/10	2.75 ± 0.52
补充治疗-支原体感染亚组	20	11/9	2.78 ± 0.19
t'/χ^2 值		0.227	0.237
P 值		0.634	0.813

1.4 重症肺炎患儿的治疗方法 支原体感染常规治疗组采用大环内酯类抗生素(每天每公斤体重 2.5 ~ 5 mg,分 2 次服用)进行序贯治疗,细菌感染常规治疗组给

予青霉素类(每天每公斤体重 3 万 ~ 5 万 U,分 3 次服用)、阿奇霉素[第 1 日按 10 mg/kg 顿服(一日最大量不超过 0.5 g),第 2 ~ 5 日每日按体重 5 mg/kg 顿服(一日最大量不超过 0.25 g)]或头孢类抗菌药物(每日 50 ~ 100 mg/kg,以生理盐水溶解后,静脉滴注 2 ~ 4 次/d)进行治疗,病毒感染常规治疗组采用奥司他韦(15 mg/次,3 次/d)、扎那米韦[10 mg(2 吸),2 次/d]和帕拉米韦(静脉滴注,10 mg/kg,1 次/d);所有患儿均辅以雾化吸入止咳化痰药物和行仰卧位机械通气等治疗,每隔 6 h 复查血气分析。补充治疗组同时给予口服维生素 A 软胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司,国药准字 H35020246)和阿法骨化醇胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司,国药准字 H19991114),每晚各 1 mg,相当于维生素 A 和维生素 D 各约 100 IU/kg,治疗 20 d 停 10 d 为 1 个周期,共用 3 个周期。

1.5 维生素 A 和维生素 D 水平的检测 正常对照组于体检时,重症肺炎患儿于治疗前和治疗 3 个月后,抽取清晨空腹静脉血 2 mL,1 500 r/min 离心 5 min,分离血清,置于 -20℃ 低温冰箱中待检。(1)血清维生素 A 水平由沈阳和合医学检验所采用高效液相色谱法进行检测。判定标准:维生素 A < 0.20 mg/L 为维生素 A 缺乏;0.20 ~ 0.30 mg/L 为亚临床维生素 A 缺乏;0.31 ~ 0.70 mg/L 为维生素 A 正常。(2)维生素 D 水平采用酶联免疫法测定,试剂盒购自英国 IDS 公司(批号:170921),严格按照说明书操作。判定标准:维生素 D ≤ 15.0 ng/mL 为维生素 D 缺乏;15.1 ~ 20.0 ng/mL 为维生素 D 不足;20.1 ~ 100.0 ng/mL 为维生素 D 正常。

1.6 免疫功能指标的检测 重症肺炎患儿于治疗前及治疗后 3 个月抽取清晨空腹静脉血 4 mL,其中 2 mL 采用免疫比浊法(试剂盒购自英国 Randox 公司,批号:171001)检测血清 IgA。另 2 mL 采用枸橼酸钠抗凝,采用 Beckman Coulter 公司的 EPICS XL/XL-MCL 流式细胞仪收获细胞并采用 EXPO32 ADC 软件自动分析结果,记录 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.7 重症肺炎的临床疗效的判断标准 用药 1 个周期后对重症肺炎患儿的临床疗效进行判断。显效:患儿的临床症状及体征完全消失;有效:患儿的临床症状及体征明显减轻;无效:患儿的临床症状及体征无改善。治疗总有效率 = (显效 + 有效)例数/总例数 × 100%。

1.8 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验;两组间比较采用 t 或 t' 检验,组内前后比较采用配对 t 检验;计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 重症肺炎患儿病原学检查结果 病毒感染组中,检测出呼吸道合胞病毒、A型流感病毒、B型流感病毒、副流感病毒(1型、2型、3型)、腺病毒、人偏肺病毒和博卡病毒中的1种或多种;细菌感染组中,检出大肠埃希菌、卡他莫拉杆菌、肺炎链球菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、洛非不动杆菌、醋酸钙不动杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等中的1种或多种。

2.2 治疗前4组维生素A和维生素D水平的比较 治疗前,与正常对照组相比,病毒感染组、细菌感染组、支原体感染组的维生素A、D水平均下降(均 $P < 0.05$);病毒感染组、细菌感染组、支原体感染组的维生素A水平依次下降(均 $P < 0.05$)。见表3。

表3 4组维生素A和维生素D水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	维生素A(mg/L)	维生素D(ng/mL)
正常对照组	42	0.51 ± 0.03	38.35 ± 5.25
病毒感染组	54	0.45 ± 0.06*	18.52 ± 2.09*
细菌感染组	40	0.30 ± 0.03*#	19.08 ± 3.12*
支原体感染组	39	0.21 ± 0.02*#Δ	18.04 ± 2.13*
<i>F</i> 值		482.965	373.472
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与正常对照组相比,* $P < 0.05$;与病毒感染组相比,# $P < 0.05$;与细菌感染组相比,Δ $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前4组维生素A和维生素D缺乏或不足发生情况的比较 治疗前,与正常对照组相比,病毒感染组、细菌感染组、支原体感染组的维生素A和维生素D

不足发生率均升高,细菌感染组和支原体感染组的维生素A缺乏发生率、支原体感染组维生素D缺乏发生率均升高(均 $P < 0.05$);与病毒感染组相比,支原体感染组的维生素A缺乏发生率升高($P < 0.05$);其他组之间的维生素A和维生素D缺乏、不足发生率两两比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表4。

表4 4组维生素A和维生素D缺乏和不足发生情况的比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	维生素A		维生素D	
		缺乏	不足	缺乏	亚临床缺乏
正常对照组	42	1(2.38)	3(7.14)	2(4.76)	2(4.76)
病毒感染组	54	5(9.26)	39(72.22)*	8(14.81)	35(64.81)*
细菌感染组	40	10(25.00)*	28(70.00)*	9(22.50)	28(70.00)*
支原体感染组	39	17(43.59)*#	20(52.63)*	15(38.46)*	22(56.41)*
χ^2 值		27.280	47.846	15.772	46.159
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.001	<0.001

注:与正常对照组对比,* $P < 0.05$;与病毒感染组对比,# $P < 0.05$ 。

2.4 治疗前后不同病原体感染所致重症肺炎各亚组患儿的维生素A、维生素D、免疫功能指标水平的比较 补充治疗-细菌感染亚组治疗后的维生素D及IgA水平均高于治疗前及常规治疗-细菌感染亚组,而CD8⁺T淋巴细胞水平低于治疗前及常规治疗-细菌感染亚组(均 $P < 0.05$);补充治疗-支原体感染亚组治疗后的维生素A、维生素D、IgA、CD4⁺T淋巴细胞水平以及CD4⁺/CD8⁺比值均高于治疗前及常规治疗-支原体感染亚组,而CD8⁺T淋巴细胞水平低于治疗前及常规治疗-支原体感染亚组(均 $P < 0.05$)。见表5及表6。

表5 治疗前后不同病原体感染所致重症肺炎各亚组患儿间维生素A、维生素D水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	维生素A(mg/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	维生素D(ng/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-病毒感染亚组	26	0.41 ± 0.01	0.42 ± 0.02	-0.188	0.876	19.98 ± 3.02	20.51 ± 2.36	-0.185	0.907
补充治疗-病毒感染亚组	28	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.05	-0.134	0.882	20.34 ± 2.43	21.37 ± 3.05	-0.145	0.876
<i>t</i> / <i>t'</i> 值		0.000	0.000			0.484	1.152		
<i>P</i> 值		1.000	1.000			0.630	0.254		
组别	<i>n</i>	维生素A(mg/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	维生素D(ng/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-细菌感染亚组	20	0.31 ± 0.02	0.33 ± 0.04	-0.203	0.889	18.87 ± 2.65	21.54 ± 2.39	-0.158	0.895
补充治疗-细菌感染亚组	20	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.03	-0.189	0.903	17.99 ± 3.03	32.34 ± 4.14	-3.451	0.012
<i>t</i> / <i>t'</i> 值		1.240	0.000			-0.978	10.104		
<i>P</i> 值		0.223	1.000			0.334	<0.001		
组别	<i>n</i>	维生素A(mg/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	维生素D(ng/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-支原体感染亚组	19	0.22 ± 0.01	0.40 ± 0.04	-0.208	0.879	17.46 ± 4.02	20.56 ± 2.69	-0.345	0.782
补充治疗-支原体感染亚组	20	0.19 ± 0.07	0.53 ± 0.04	-3.215	0.001	19.06 ± 5.74	39.55 ± 4.61	-4.086	0.002
<i>t</i> / <i>t'</i> 值		-1.896	10.145			1.003	15.603		
<i>P</i> 值		0.058	<0.001			0.322	<0.001		

表6 治疗前后不同病原体感染所致重症肺炎各亚组患儿间的免疫指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgA (ng/L)		t 值	P 值	CD4 ⁺ T 淋巴细胞(%)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-病毒感染亚组	26	1.03 ± 0.20	1.02 ± 0.21	0.198	0.907	35.25 ± 4.78	35.24 ± 5.24	0.247	0.997
补充治疗-病毒感染亚组	28	1.07 ± 0.41	1.08 ± 0.34	-0.208	0.886	36.89 ± 4.08	37.25 ± 4.68	-0.197	0.852
t/t'值		0.461	0.786			1.359	1.488		
P 值		0.645	0.432			0.180	0.143		

组别	n	IgA (ng/L)		t 值	P 值	CD4 ⁺ T 淋巴细胞(%)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-细菌感染亚组	20	1.04 ± 0.25	1.05 ± 0.24	-0.108	0.912	34.88 ± 4.09	34.85 ± 4.25	0.354	0.764
补充治疗-细菌感染亚组	20	1.03 ± 0.23	1.44 ± 0.25	-1.389	0.034	35.09 ± 3.42	36.45 ± 3.58	-0.342	0.776
t/t'值		-0.132	5.033			0.176	1.287		
P 值		0.896	<0.001			0.861	0.206		

组别	n	IgA (ng/L)		t 值	P 值	CD4 ⁺ T 淋巴细胞(%)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-支原体感染亚组	19	1.01 ± 0.24	1.01 ± 0.23	0.232	0.874	34.35 ± 4.02	35.22 ± 3.89	-0.203	0.883
补充治疗-支原体感染亚组	20	1.04 ± 0.23	1.65 ± 0.38	-2.248	0.004	35.02 ± 3.98	42.31 ± 5.08	-4.525	0.001
t/t'值		0.399	6.321			0.523	4.875		
P 值		0.693	<0.001			0.604	<0.001		

组别	n	CD8 ⁺ T 淋巴细胞(%)		t 值	P 值	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值		t 值	P 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-病毒感染亚组	26	14.53 ± 4.09	14.51 ± 4.23	0.231	0.873	1.45 ± 0.01	1.48 ± 0.02	-0.303	0.715
补充治疗-病毒感染亚组	28	14.23 ± 3.57	14.63 ± 3.24	-0.675	0.446	1.45 ± 0.02	1.47 ± 0.03	-0.224	0.892
t/t'值		0.288	-0.178			0.000	1.451		
P 值		0.775	0.907			1.000	0.147		

组别	n	CD8 ⁺ T 淋巴细胞(%)		t 值	P 值	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值		t 值	P 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-细菌感染亚组	20	15.23 ± 3.24	15.61 ± 3.58	-0.256	0.874	1.43 ± 0.03	1.40 ± 0.01	0.253	0.889
补充治疗-细菌感染亚组	20	15.09 ± 3.93	10.81 ± 3.62	2.369	0.025	1.43 ± 0.05	1.56 ± 0.09	-1.331	0.176
t/t'值		-0.123	-4.216			0.000	7.902		
P 值		0.903	<0.001			1.000	<0.001		

组别	n	CD8 ⁺ T 淋巴细胞(%)		t 值	P 值	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值		t 值	P 值
		治疗前	治疗后3个月			治疗前	治疗后3个月		
常规治疗-支原体感染亚组	19	15.43 ± 3.25	15.23 ± 3.54	0.226	0.805	1.44 ± 0.12	1.43 ± 0.14	0.302	0.992
补充治疗-支原体感染亚组	20	15.33 ± 4.02	9.11 ± 2.05	3.456	0.008	1.47 ± 0.11	1.78 ± 0.10	-2.103	0.018
t/t'值		-0.085	-6.563			0.815	9.020		
P 值		0.933	<0.001			0.421	<0.001		

2.5 不同病原体感染所致重症肺炎各常规治疗与补充治疗亚组患儿的临床疗效的比较 病毒感染组各亚组、细菌感染组各亚组、支原体感染组各亚组之间的治

疗总有效率比较,差异均无统计学意义[$\chi^2 = 0.004, P = 0.947; \chi^2 = 0.000, P = 1.000; P = 0.106$ (Fisher 确切概率法检验)]。见表7。

表7 不同病原体感染所致重症肺炎常规治疗与补充治疗亚组患儿的临床疗效的比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
常规治疗-病毒感染亚组	26	18(69.23)	6(23.08)	2(7.69)	24(92.31)
补充治疗-病毒感染亚组	28	19(67.86)	8(28.57)	1(3.57)	27(96.43)
常规治疗-细菌感染亚组	20	12(60.00)	6(30.00)	2(10.00)	18(90.00)
补充治疗-细菌感染亚组	20	10(50.00)	9(45.00)	1(5.00)	19(95.00)
常规治疗-支原体感染亚组	19	11(57.89)	5(26.32)	2(5.26)	16(84.21)
补充治疗-支原体感染亚组	20	13(65.00)	7(35.00)	0	20(100.00)

3 讨论

肺炎每年造成近 100 万人死亡,是 5 岁以下儿童死亡的主要原因^[9-10]。基于医院的研究有助于了解发展中国家肺炎发病和死亡的原因。然而,由于在儿童中难以获得下呼吸道标本,确定肺炎的病因仍然具有挑战性^[11-12]。既往研究表明,与儿童肺炎相关的最重要的细菌菌株包括肺炎链球菌和 B 型流感嗜血杆菌,其次是金黄色葡萄球菌和肺炎支原体^[13]。此外,与急性呼吸道感染(包括肺炎)有关的病毒病原体包括人间质肺炎病毒、腺病毒、A 型和 B 型流感病毒、鼻病毒、呼吸道合胞病毒和博卡病毒^[14-15]。本研究根据病原学检测结果将重症肺炎患儿分为病毒感染组、细菌感染组、支原体感染组,分析维生素 A 和维生素 D 水平在儿童重症肺炎病原学鉴别中的作用,以及补充外源性维生素 A 和维生素 D 对患儿免疫功能及治疗效果的影响。

维生素 A 对呼吸道上皮细胞的正常生长和分化至关重要,维生素 A 消耗后会引发上皮组织的病理变化:维生素 A 缺乏患者的鼻、鼻窦、喉、气管和支气管上皮具有广泛角质化的特征^[16];电子显微镜下显示,维生素 A 缺乏早期,上皮组织会出现快速鳞状化生、失去睫状体和杯状细胞等变化^[17]。这些变化导致呼吸道对通过空气传播的病原体和刺激物的捕获和清除减少,以及细菌与呼吸道上皮细胞结合的可能性增加^[18]。因此,作为抵御感染的第一道屏障,上皮组织的物理和生物完整性可因维生素 A 缺乏而受到损害,进而引起机体免疫功能异常,包括淋巴细胞质量和成熟的变化,免疫应答调节因子的异常产生,自然杀伤细胞的活性降低,以及异常吞噬细胞的产生^[19],而这可导致呼吸道感染发生率增加。此外,研究显示,缺乏维生素 D 也可能导致感染风险增加^[20]。维生素 D 的免疫增强作用包括诱导单核细胞分化,刺激淋巴细胞吞噬作用和增加抗体依赖性巨噬细胞数量,以及增加产生细胞因子和抗体的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞数量^[21-22]。维生素 D 严重缺乏时会导致胸壁畸形、张力减退,胸壁顺应性差,以及肺不张、纤维化^[23]。所有这些因素都会导致严重维生素 D 缺乏症患儿的肺炎发病率增加。一项荟萃分析结果显示,预防性补充维生素 D 可显著地降低儿童的呼吸道感染率^[24]。本研究结果显示,治疗前,与正常对照组相比,病毒感染组、细菌感染组、支原体感染组的维生素 A

和维生素 D 水平均下降,维生素 A 和维生素 D 不足发生率升高(均 $P < 0.05$),这表明维生素 A 和维生素 D 水平降低可能与儿童发生重症肺炎有关;此外,病毒感染组、细菌感染组、支原体感染组的维生素 A 水平依次下降(均 $P < 0.05$),这提示维生素 A 水平越低可能越易发生肺炎支原体肺炎,因此,检测维生素 A 水平或有助于儿童重症肺炎的病因诊断,为临床有针对性地用药治疗提供指导。

IgA 是分泌到黏膜中的第一抗体,是人体中的第一道防线,而人唾液中的 IgA 有利于阻止病毒和细菌在黏膜表面繁殖^[25]。研究表明,维生素 A 在 T 细胞分化及 IgA 转化和产生中起重要作用^[17]。数据显示,肺炎中血清维生素 A 水平显著降低,较低的血清维生素 A 水平与免疫 IgA 表达水平呈正相关^[26]。黏蛋白是气道黏液的主要成分,可为机体提供保护屏障。而维生素 A 缺乏会降低黏蛋白基因的表达,并削弱淋巴细胞的增殖反应,从而减少对病原体的抵抗作用^[27]。T 淋巴细胞及其亚群数量在机体细胞免疫应答中维持相对稳定的状态,其中 $CD4^+$ T 淋巴细胞可引发吞噬细胞介导的宿主防御应答,抵抗细胞内病原体感染; $CD8^+$ T 淋巴细胞多为抑制性 T 淋巴细胞,可抑制非己抗原诱发的免疫应答,同时具有一定的细胞毒性^[28]。研究显示,维生素 D 缺乏可导致体液免疫功能降低,细胞免疫功能紊乱及支气管纤毛运动减弱,可能为婴幼儿发生肺炎的潜在病因^[29]。由此可见,维生素 A、维生素 D 在维持机体免疫平衡中具有重要作用。本研究结果显示,治疗后,补充治疗-细菌感染亚组和补充治疗-支原体感染亚组的部分免疫功能指标较治疗前改善,且优于常规治疗组($P < 0.05$)。这表明补充维生素 A、维生素 D 可改善重症肺炎患儿的免疫功能,有助于患儿的病情恢复。本研究中,各个补充治疗亚组的肺炎的治疗总有效率均稍高于对应的常规治疗亚组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),这可能与各亚组样本量过少有关,今后将扩大样本进一步研究以证实补充维生素 A、维生素 D 对不同病原体感染所致儿童重症肺炎疗效的影响。

综上所述,不同病原体感染所致重症肺炎患儿的维生素 A、维生素 D 水平均降低,其中肺炎支原体肺炎患儿的水平最低。检测维生素 A、维生素 D 水平可为儿童重症肺炎病原体种类的鉴别提供参考,而补充维生素 A、维生素 D 可改善不同病原体感染所致重症患儿的免疫功能,或有助于促进病情恢复。

参 考 文 献

- [1] 朱红霞. 儿童重症肺炎的临床特征与诊断治疗[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(22): 11-13, 16.
- [2] 涂秀英. 儿童社区获得性肺炎病原学研究进展[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(13): 1 934-1 936.
- [3] 晏 蕾, 李玉茜, 高占成. 病毒性肺炎合并急性呼吸窘迫综合征的临床观察[J]. 中国医刊, 2019, 54(9): 958-961.
- [4] Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study [J]. Lancet, 2019, 394(10 200): 757-779.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急性感染联盟. 2015年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(12): 1 324-1 344.
- [6] 张 斌, 张利国, 岳静荣. 维生素 A、D、E 与儿童反复呼吸道感染的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(47): 40-41.
- [7] 宋惠玲. 维生素 A 与重症肺炎患儿体液免疫及临床转归关系研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2019.
- [8] 蒋依伶, 彭东红. 肺炎患儿血清维生素 D 水平研究[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(8): 4-6.
- [9] 李 静, 刘长山, 王雪艳. 儿童肺炎支原体肺炎临床特点及重症危险因素分析[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(4): 396-399.
- [10] 王 莹, 郭洪玲, 宋宁娟. 儿童早期预警评分在重症肺炎早期的识别与护理干预[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(58): 108.
- [11] Working Group of the South African Thoracic Society. Management of community-acquired pneumonia in adults [J]. S Afr Med J, 2007, 97(12 Pt 2): 1 296-1 306.
- [12] 李玉娣. 儿童重症肺炎支原体肺炎的临床护理[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(45): 8 833-8 834.
- [13] 张东伟, 卢 根. 呼吸道病毒感染所致的儿童危重症诊治进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 111-116.
- [14] 夏 成, 刘 勤. 高原地区婴幼儿重症肺炎的临床诊治体会[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(20): 21-22.
- [15] 凌 莉, 王 涛, 肖霓光, 等. 儿童重症社区获得性肺炎病毒病原学及危险因素[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(2): 183-188.
- [16] 李海平, 于金凤, 任丹丹, 等. 维生素 A 与反复呼吸道感染研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(8): 1 053-1 056.
- [17] 林凤姬. 反复呼吸道感染患儿血清维生素 A 水平及其对免疫功能的影响分析[J]. 中国当代医药, 2017, 24(3): 74-76.
- [18] 曹海艳, 刘世平, 雷 媛. 维生素 A 与儿童免疫功能及肺部疾病关系的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(2): 175-177.
- [19] 陈文玲, 梁金勇, 王容娟. 维生素 A 缺乏、炎症因子和小儿反复呼吸道感染的相关性分析[J]. 临床医学工程, 2019, 26(8): 1 095-1 096.
- [20] 林文浩, 夏凌志, 陈晓锐. 血清维生素 D 与反复呼吸道感染患儿免疫功能的关系分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 2 307-2 309.
- [21] 宋荟琴, 路海荣. 哮喘患儿血清维生素 D 水平与哮喘控制、肺功能及免疫功能的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(16): 2 335-2 338.
- [22] 廖崇皓, 徐岸楠. 早期补充维生素 D 对感染性疾病早产儿免疫球蛋白水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(21): 81-82.
- [23] 闫玉晓, 严 俊, 李宇宁. 维生素 D 参与支气管哮喘发生发展的机制[J]. 医学综述, 2019, 25(10): 1 921-1 925.
- [24] 齐 丽, 田永红. 维生素 D 与社区获得性肺炎病情程度的相关性研究[J]. 天津医药, 2018, 46(11): 1 189-1 192.
- [25] 汪玲娟, 孙碧霞, 陈慕恒, 等. 维生素 A 联合铁制剂治疗反复呼吸道感染患儿的临床安全性及对免疫球蛋白变化的评价[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(6): 1 016-1 018.
- [26] 卢小蕴, 夏巧湘, 方锦平. 维生素 A 对反复呼吸道感染患儿免疫功能的影响[J]. 现代实用医学, 2018, 30(10): 1 339-1 341.
- [27] 毛艳婷, 陈晓峰. 维生素 A 联合铁制剂治疗反复呼吸道感染患儿的临床安全性及对其 T 细胞亚群及免疫球蛋白变化的评价[J]. 中国民康医学, 2017, 29(5): 21-23, 33.
- [28] 刘 霞, 薛亦男, 杨 慧, 等. 维生素 A、维生素 D、维生素 E 水平与儿童反复呼吸道感染及免疫功能相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(9): 1 094-1 097.
- [29] 穆世茵, 邹映雪, 翟 嘉, 等. 维生素 D 辅助治疗儿童肺炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 124-129.

(收稿日期: 2020-06-01 修回日期: 2020-09-03)