

流感病毒感染并发儿童良性急性肌炎 临床特征和对比研究

王杨, 刘力*

天津市儿童医院综合内科免疫方向, 天津 300204

摘要: 目的: 本研究回顾性总结流感病毒感染并发儿童良性急性肌炎 (Benign acute childhood myositis, BACM) 患儿共50例的临床特征、临床转归、随访情况进行统计学分析。并将BACM与儿童特发性炎性肌病 (Idiopathic Inflammatory Myopathies, IIM) 的临床特征、实验室结果进行对比研究, 为这两种疾病的临床诊断和鉴别诊断提供思路。方法: 本研究纳入本院2023年3月至2023年5月于天津市儿童医院住院诊治的BACM的患儿50例, 及2020年1月至2023年12月于天津市儿童医院住院诊治的IIM患儿11例。回顾性收集研究对象临床资料、实验室检查结果、治疗方案、病情转归和随访情况, 分析BACM组患者临床特征及两组患者之间的差异。结果: BACM 50例患儿中男41例 (82.0%), 女9例 (18.0%), 年龄5.03 ~ 8.02岁, 病原学检查甲型流感病毒核酸检测阳性者45例 (90.0%), 乙型流感病毒核酸检测阳性者5例 (10.0%)。双侧小腿疼痛48例 (94.0%), 1例为双膝关节区疼痛, 1例为仅右侧小腿疼痛。27例出现步态异常 (54.0%), 20例下肢肌力5级, 24例下肢肌力4级, 6例不能配合肌力检查。IIM组中11例患者 (100.0%) 均有活动受限及肌力下降, 7例 (63.6%) 患者同时有双上肢、双下肢受累, 特发性炎性肌病组疼痛部位不局限于双下肢, 可以累及肩胛带肌、腰大肌、上肢肌肉群, 而且CK、CKMB、Mb、AST、ALT、LDH均高于BACM组。结论: BACM与当地流感病毒大流行密切相关, 具有自限性, 疾病预后良好, 恢复快。IIM治疗较为困难, 出现症状到确诊时间更长, 而且CK、CKMB、Mb、AST升高程度明显高于BACM组。在初始治疗后4周CK不能恢复正常。对比研究发现, CK和CKMB升高幅度越低则诊断BACM可能性越大。

关键词: 儿童良性急性肌炎; 流感病毒; 特发性炎性肌病; 临床特征; 诊断

Clinical Characteristics and Comparative Study of Influenza Virus Infection Complicated with Benign Acute Myositis in Children

Wang Yang, Liu Li*

Department of General Internal Medicine, Immunology Direction, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300204

Abstract: Objective: This study retrospectively summarizes the clinical characteristics, clinical outcomes, and follow-up of 50 children with benign acute childhood myositis (BACM) complicated by influenza virus infection, and conducts statistical analysis. Additionally, a comparative study of the clinical characteristics and laboratory results between BACM and Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIM) in children is conducted to provide insights for the clinical diagnosis and differential diagnosis of these two diseases. Methods: This study included 50 children with BACM who were hospitalized and treated at Tianjin Children's Hospital from March 2023 to May 2023, and 11 children with IIM who were hospitalized and treated at Tianjin Children's Hospital from January 2020 to December 2023. Clinical data, laboratory test results, treatment plans, disease progression, and follow-up information were retrospectively collected to analyze the clinical characteristics of patients in the BACM group and the differences between the two groups. Results: Among the 50 children with BACM, 41 were male (82.0%) and 9 were female (18.0%), with ages ranging from 5.03 to 8.02 years old. Pathogenic examination revealed that 45 cases (90.0%) were positive for influenza A virus nucleic acid detection, and 5 cases (10.0%) were positive for influenza B virus nucleic acid detection. Forty-eight children (94.0%) reported bilateral calf pain, one child reported pain in both knee areas, and one child reported pain only in the right calf. Twenty-seven children (54.0%) exhibited abnormal gait, 20 had lower extremity muscle strength of grade 5, 24 had muscle strength of grade 4, and 6 were unable to cooperate with muscle strength testing. In the IIM group, all 11 patients (100.0%) had limited mobility and decreased muscle strength, with 7 patients (63.6%) experiencing involvement of both upper and lower extremities.

作者简介: 王杨 (1994.08-), 男, 汉族, 籍贯: 天津市, 学历: 本科, 职称: 住院医师, 研究方向: 免疫方向。

通讯作者: 刘力 (1978.05-), 女, 汉族, 籍贯: 天津市, 学历: 硕士研究生, 职称: 主任医师, 研究方向: 风湿免疫方向。邮箱: may13_cn@126.com

The pain locations in the idiopathic inflammatory myopathy group were not limited to the lower extremities but could also involve the scapular belt muscles, psoas muscles, and upper extremity muscle groups. Additionally, CK, CKMB, Mb, AST, ALT, and LDH levels were higher in the IIM group compared to the BACM group. Conclusion: BACM is closely related to the local influenza epidemic, is self-limiting, has a good prognosis, and recovers quickly. The treatment of IIM is more difficult, with a longer time from symptom onset to diagnosis. Additionally, the levels of CK, CKMB, Mb, and AST are significantly higher in the IIM group compared to the BACM group. After initial treatment, CK levels do not return to normal within 4 weeks. Comparative studies have found that the lower the increase in CK and CKMB levels, the greater the likelihood of a diagnosis of BACM.

Keywords : benign acute childhood myositis; influenza virus; idiopathic inflammatory myopathies; clinical characteristics; diagnosis

引言

流感病毒感染并发儿童良性急性肌炎 (Benign acute childhood myositis, BACM) 是一个好发于儿童群体的疾病, 它是流感感染后可能出现的一种少见但很重要的并发症。在流感病毒大流行的流行病学情况下, BACM 需要临床医生去关注, 早期诊断, 以避免不必要的检查和消除患儿家属的焦虑。

一、对象和方法

(一) 对象

回顾性搜集患儿临床资料。通过纳入我院2023年3月至2023年5月诊断流行性感冒、良性急性儿童肌炎的50例患儿。纳入标准参考《诸福堂实用儿科学》第9版: (1) 上呼吸道感染症状和(或)胃肠道症状; (2) 流感病毒核酸检测阳性; (3) 突发的下肢局部疼痛、行走受限或步态异常; (4) 血清肌酸磷酸激酶增高。排除标准: (1) 神经系统疾病; (2) 免疫系统疾病; (3) 合并急性心肌炎; (4) 先天性肌营养不良; (5) 合并其他感染者。以及纳入我院在2020年1月至2023年12月确诊的11例IIM患儿。纳入标准参考1975年Bohan和Peter制定的JDM标准: ①对称性近端肌无力, 伴或不伴吞咽困难和呼吸肌无力; ②血清酶谱升高, 特别是CK升高; ③EMG异常; ④肌活检异常; ⑤特征性的皮肤损害。对于儿童患者, 具备第⑤条, 再加三项或四项可确诊为JDM; 第⑤条加上二项可能为JDM, 第⑤条加上一项为可疑JDM。此外IIM诊断依据2017年EULAR和ACR制定的成人和儿童特发性炎症性肌病的分类标准, 见附录1。本研究共收集61例患儿为研究对象。

(二) 分组

根据上述纳入标准, 将诊断良性急性儿童肌炎患者纳入BACM组, 将诊断IIM患者纳入IIM组。根据患儿发热期是否应用奥司他韦口服治疗将BACM组又分为应用奥司他韦组和未应用奥司他韦组。根据患者入院时实验室检查中补体C3水平将BACM分为补体C3减低组(补体C3 < 0.9g/L)和补体C3正常组(补体C3 ≥ 0.9g/L)。

(三) 研究方法

查阅我院数据库, 回顾性搜集患儿临床资料。一般信息包括年龄、性别、住院天数、前驱感染史、入院时肌肉症状持续时间及肌肉疼痛持续时间等。临床表现包括具体受累肌肉部位、有无活动受限、肌力有无下降等情况。实验室检查包括血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N%)、淋巴细胞比例(L%)、C反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、补体C3、补体C4等。辅助检查包括心电图、超声心动、腹部B超及胸片等。收集两组患者住院后用药情况和在住院3~5天时复查包括AST、ALT、CK、CKMB等在内的实验室指标。对BACM组患者, 收集其鼻咽拭子流感病毒核酸检测结果, 并在出院1月后电话随访临床症状及实验室指标恢复情况^[1]。

(四) 统计学方法

使用SPSS 26.0进行数据处理分析。使用Kolmogorov-Smirnov对计量资料进行正态性检验, 若变量服从正态分布, 用均数 ± 标准差($\bar{X} \pm s$)描述, 组间比较采用独立样本t检验进行, 若变量不服从正态分布, 用中位数及四分位数[M(P25,P75)]描述, 组间比较采用Mann-Whitney U检验进行。计数资料用例(%)描述, 组间比较采用卡方检验进行。对BACM组和IIM组间具有统计学意义的生化指标进行单因素及多因素逻辑回归分析, 筛选出鉴别二者的独立危险因素。对筛选出的变量绘制受试者工作特征曲线, 计算曲线面积, 评估鉴别效能, 并计算该变量的最佳截断值。当P值 < 0.05时, 差异被认为具有显著性^[2-4]。

二、结果

(一) BACM组患者一般情况、临床表现及实验室特征

表1 BACM组患者一般情况

项目	N(%)\M(P25,P75)	
性别(男)	41(82.0)	
年龄/岁	6.02 (5.03, 8.02)	
前驱发热史(有)	50 (100.0%)	
入院时肌痛持续时间/天	3(2, 4)	
鼻咽拭子核酸检测	甲型流感病毒	45 (90.0)
	乙型流感病毒	5 (10.0)
应用奥司他韦(有)	36 (72.0)	
疼痛持续时间/天	6.5 (5, 7)	
4周内复查肌酶(恢复正常)	50 (100.0%)	

本研究共纳入50例BACM患者,其中41例(82%)为男性,9例(18%)为女性,男女比为4.6:1,发病年龄集中在5.03岁至8.02岁,中位年龄为6.02岁。50例(100%)患者出现肌肉症状前均有前驱发热史,就诊时肌肉症状持续中位时间为3天(2,4)。患儿自诉在肌肉疼痛出现后中位时间6.5天(5,7)时疼痛症状出现明显缓解。BACM组中所有患者均完善鼻咽拭子流感病毒核酸检测,其中45例(90%)甲型流感病毒阳性,5例(10%)乙型流感病毒阳性,无混合感染病例。本研究中有36例(72%)的患者在病初发热时应用了奥司他韦进行抗病毒治疗。出院后1月电话随访,50例(100%)患者肌肉症状及住院期间升高的肌酸激酶水平均恢复正常。如表1所示。

表2 BACM组患者肌肉疼痛部位

项目	N (%)
双侧小腿疼痛	48 (96.0)
双膝关节疼痛	1 (2.0)
右侧小腿疼痛	1 (2.0)
活动受限(有)	27 (54.0)
肌力下降(有)	24 (48.0)

肌肉疼痛部位如表2所示。共48例(96%)出现双侧小腿疼痛,查体均表现为腓肠肌压痛,1例(2%)仅为双膝关节疼痛,1例(2%)仅出现右侧小腿疼痛,27例(54%)伴有活动受限,表现为步态异常,24例(48%)出现下肢肌力下降。

表3 BACM组患者实验室检查结果

项目	(±s)、M(P25,P75)
WBC(×10 ⁹ /L)	4.32 (3.36, 5.48)
N%	41.8 (28.4, 62.5)
L%	47.7 (22.7, 61.1)
PLT(×10 ⁹ /L)	188 (157, 238)
HGB(g/L)	134±9.35
CRP(mg/L)	2.5 (2.5, 2.5)
CK(U/L)	1572 (874, 2406)
CKMB(U/L)	28 (16, 45)
Mb(ng/ml)	229 (138, 414)
AST(U/L)	98 (63, 144)
ALT(U/L)	26 (18, 38)
GGT(U/L)	11 (10, 13)
LDH(U/L)	256 (290, 473)

项目	(±s)、M(P25,P75)
铁蛋白(ng/ml)	129 (90.1, 168)
C3(g/L)	0.92±0.17
C4(g/L)	0.32 (0.27, 0.39)

实验室检查结果如表3所示。BACM组所有患者CK水平较正常上限显著升高,中位水平为1572U/L(874,2406),28例(56%)患者CKMB升高,中位水平为28U/L(16,45),45例(90%)患者Mb升高,中位水平为229ng/ml(138,414),42例(84%)患者AST升高中位水平为98U/L(63,144)。补体C3在24例(48%)患者中低于正常下限(0.9g/L),余26例(52%)处于正常范围。BACM组患者CRP、WBC、中性粒细胞比例、淋巴细胞比例均处于正常范围,其中中位淋巴细胞比例高于中性粒细胞比例。其中有4例患者进行了心电图检测,结果均显示轻度肌源性损害。

(二) BACM组入院时及住院期间复查实验室结果比较

表4 BACM组入院时及住院期间复查实验室检查结果

	入院时(n=50)	住院期间复查(n=50)	Z值	P值
CK(U/L)	1572 (874, 2406)	208 (104, 364)	-6.154	<0.001
CKMB(U/L)	28 (16, 45)	9 (7, 15)	-5.442	<0.001
Mb(ng/ml)	229.0 (138.0, 414.0)	27 (23, 32)	-6.154	<0.001
AST(U/L)	98 (63, 144)	32 (24, 41)	-3.552	<0.001

住院期间复查肌酸激酶结果显示,10例(20%)患儿CK恢复正常,中位水平208(104,364),10例(20%)患儿CKMB,中位水平9.00(7.00,15)。比较BACM组患者入院时及住院期间复查的CK、CKMB、Mb、AST水平,如表4所示,发现这4项指标在住院期间可出现显著下降(P<0.001)。

(三) 补体C3下降与正常BACM患者亚组比较

表5 补体C3减低组与补体C3正常组比较

	补体C3减低组(n=24)	补体C3正常组(n=26)	统计值	P值
CK(U/L)	1613 (760, 2545)	1572 (937, 2132)	-0.223	0.823
CKMB(U/L)	39.5 (17.0, 50.8)	23 (15.2, 36.2)	-1.982	0.048
Mb(ng/ml)	239.0 (158.0, 433.0)	212 (136.0, 281.0)	-0.913	0.361
AST(U/L)	114 (78, 164)	88 (61, 117)	-1.923	0.082
ALT(U/L)	29 (22, 44)	24 (14, 34)	-1.760	0.078
LDH(U/L)	367 (297, 454)	352 (279, 510)	-0.369	0.712

如表5所示,BACM组中24例(48%)为补体C3减低组,26例(52%)为补体C3正常组。比较两组间实验室检查结果发现补体C3减低组患者CK、CKMB、Mb、AST水平高于补体C3正常组,其中CKMB的差异具有统计学意义(P=0.048)。

(四) 前驱发热期应用与未应用奥司他韦治疗的 BACM 比较

表6应用奥司他韦组与未应用奥司他韦组比较

	未应用奥司他韦组 (n=14)	应用奥司他韦组 (n=36)	统计值	P值
CK (U/L)	1330 (1130, 2367)	1750 (818, 2372)	-0.097	0.923
CKMB (U/L)	35.5 (17.2, 44.8)	25.5 (15.8, 45.2)	-0.432	0.665
Mb (ng/ml)	240.0 (207, 480)	199 (137, 381)	-1.253	0.210
AST (U/L)	95 (84, 120)	98 (63, 144)	-0.281	0.779
ALT (U/L)	28 (20, 47)	26 (19, 37)	-0.963	0.336
LDH (U/L)	426 (296, 538)	346 (286, 426)	-1.016	0.310
疼痛持续 时间/天	5.5 (5, 7)	6.5 (5, 7)	-1.352	0.176

应用奥司他韦与未应用奥司他韦患者在入院时 CK、CKMB、Mb、AST 水平及肌肉疼痛持续时间上无显著差异。如表6所示。

三、讨论

自2022年12月新冠病毒在中国大流行以后，流感病毒也出现全国范围大流行，特别是在儿童群体中流感病毒、肺炎支原体、腺病毒、偏肺病毒等多种病原体出现感染情况，同时我们在临床上发现 BACM 发病率呈突然增高趋势，且主要是流感病毒感染后发生，这与既往国内外研究一致，因此本研究的主要研究对象选择流感病毒感染并发 BACM 者，而没有纳入其他病原体感染后出现 BACM 者。

本研究是一项回顾性研究，收集2023年春季在我院住院治疗的流感病毒感染并发 BACM 患儿50例，一般资料显示男性病例41例，占82%；发病年龄集中在5.03岁至8.02岁，中位年龄为6.02岁，主要是学龄前期和学龄期儿童为主，这与欧美研究的发病情况一致，说明 BACM 的在年龄和性别上可能没有种族差异。研究显示 BACM 的病理机制被认为是病毒直接作用于肌肉细胞或者对细胞代谢过程特别是线粒体功能的干扰，以及病毒感染诱导的免疫过程，进而触发肌肉中的高炎症反应，导致肌纤维坏死。故分析 BACM 多见于男性的原因是其肌肉容积更大、代谢更快，病毒侵害肌肉的概率更大。另外有研究报道，这种男性易感性可能与遗传基因易感性及尚未明确的代谢缺陷相关联，但是目前仍没有确切研究。国内外多个临床研究均认为 BACM 与乙型流感病毒感染有很大的相关性，乙型流感病毒更容易合并 BACM。其原因可能是相比甲型流感病毒，乙型流感病毒更能直接侵入肌肉细胞，导致更多的肌肉细胞损伤、空泡变性坏死。本研究中，甲型流感病毒核酸检测阳性者45例，占90%，分析与既往研究不符的原因，可能是研究期间本地流行病学情况是以甲型流感病毒流行为主，导致总体乙型流感病毒后的肌炎病例比例低的原因，本研究中甲流和乙流病毒感染导致的肌痛症状似乎没有差异，但因为两组样本数量相差较大未做对比研究。本研究发现 C3 减低有24例（48%），既往文献没有相关研究，我们推测补体消耗沉积导致血管炎会不会是肌肉损伤的免疫

病理背景，但这需要病理检查结果的证实，因为 BACM 是一种自限性疾病，有创性检查并不合适^[5-10]。

综上所述：1.本研究中流感病毒并发 BACM 发病年龄为4.79 ~ 8.02岁，男性占82%。与当地流感病毒大流行密切相关，甲型流感病毒感染占90.0%。本组患儿出现感染症状到出现肌肉疼痛时间中位数是3天，主要累及双侧小腿肌群，实验室特征 CK、CKMB、AST、Mb 指标不同程度升高，WBC 正常或减低，分类以淋巴细胞为主，CRP 均正常。

2.24例（48%）患儿补体 C3 减低，与 C3 正常组相比较，C3 降低组患儿 CK、CKMB、Mb、AST 水平高于补体 C3 正常组，其中 CKMB 的差异具有统计学意义 (P=0.048)，提示补体消耗可能参与发病过程。

3.本研究显示发病初接受奥司他韦治疗对流感病毒感染并发 BACM 无预防及缩短病程作用，肌肉疼痛和活动受限具有自限性，肌肉疼痛严重时短程口服双氯芬酸钠可以快速缓解症状。所有 BACM 患儿在发病后4周内 CK 及 CKMB 恢复正常，提示疾病预后良好，恢复快。

4.研究中比较 BACM 组与 IIM 组发现，IIM 主要见于7 ~ 11岁，出现症状到确诊时间更长，可累及下肢肌肉群、肩胛带肌、腰大肌及上肢肌肉群，而且 CK、CKMB、Mb、AST 升高程度明显高于 BACM 组。IIM 治疗较为困难，在初始治疗后4周 CK 不能恢复正常。

5.对比研究发现，CK 和 CKMB 升高幅度越低则诊断 BACM 可能性越大，在两者鉴别时，预测 BACM 的 CK 和 CKMB 截断值分别为2195U/L和46U/L，当 CK < 2195U/L 时，CKMB < 46 U/L，提示 BACM 可能性更大。

参考文献

- [1] ÅKE LUNDBERG. Myalgia Cruris Epidemica[J]. Acta Paediatrica, 1957, 46(1):18-31. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1957.tb08627.x.
- [2] Szenborn L., Toczek-Kubicka K., J. Zaryczański, et al. Benign Acute Childhood Myositis During Influenza B Outbreak[J]. Advances in Experimental Medicine & Biology, 2017, 1039. DOI: 10.1007/5584_2017_79.
- [3] Cosutta F. Miosite benigna aguda da infância - relato de caso[J]. Revista Portuguesa de Clínica Geral, 2016(5). DOI: 10.32385/RPMGF.V32I5.11889.
- [4] Al-Qahtani M H., Salih A M., Yousef A A. Benign acute childhood myositis in the eastern region of Kingdom of Saudi Arabia; a 5-year experience[J]. Journal of Taibah University Medical Sciences, 2015, 10(2):197-200. DOI: 10.1016/j.jtumed.2014.12.003.
- [5] B.F. Buss, V.M. Shinde, T. Safranek, et al. Pediatric influenza-associated myositis - Nebraska, 2001-2007. Influenza Other Respir Viruses, 3 (2009), pp.277-285
- [6] Turan C., Yurtseven A., Cicek C., et al. Benign acute childhood myositis associated with influenza A/B in the paediatric emergency department and the efficacy of early-onset oseltamivir[J]. Journal of paediatrics and child health. 2022(6):58. DOI: 10.1111/jpc.15894.
- [7] Hu J J., Kao C L., Lee P I., et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis[J]. JOURNAL OF MICROBIOLOGY IMMUNOLOGY AND INFECTION, 2004.
- [8] Kerr J., Macartney K., Britton P N. Influenza-associated myositis: a single-centre, 5-year retrospective study[J]. European journal of pediatrics, 180(2):577-584[2024-03-24]. DOI: 10.1007/s00431-020-03835-w.
- [9] Ferrarini A., Lava S A G., Simonetti G D., et al. Influenzavirus B-associated acute benign myalgia cruris: An outbreak report and review of the literature[J]. Neuromuscular Disorders, 2014, 24(4):342-346. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.12.009.
- [10] Oldroyd A., Lilleker J., Chinoy H. Idiopathic inflammatory myopathies - a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment[J]. Clinical Medicine, 2017, 17(4):322. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-4-322.