

## · 短篇论著 ·

## 以神经系统症状为主要表现的肺炎支原体感染诊断和治疗

陈仕珠 张增平 任菊香 杨艳 秦致文 吕海丽 刘丽

**【摘要】 目的** 提高对肺炎支原体(Mp)神经系统感染的认识和诊治水平。**方法** 1998年12月至2011年12月连续诊治的以神经系统症状为主要表现的Mp感染55例,男29例,女26例,年龄3~68岁,平均34.9岁。均排除了其他病原体感染。**治疗**:每天阿奇霉素(AZI)10 mg/kg,其中22例联用左氧氟沙星(LEV)600 mg/d。**结果** 发病数秋季(15例)、冬季(21例)、春季(17例)均明显高于夏季(2例)( $P < 0.05$ )。患者均急性起病。44例病初全身不适、发热,继之头痛40例,伴恶心33例,颈有抵抗33例,呕吐14例。嗜睡、意识恍惚、表情淡漠、忧郁、面神经麻痹、多动症、失眠分别为7、6、5、5、3、2和2例;咽痛、咳嗽、鼻塞流涕分别为22、17和7例。WBC升高、减低和正常分别为7、11和37例。中性粒细胞(NEU)比例升高46例(83.6%);抗-Mp IgM均阳性。脑脊液清亮,蛋白偏高3例。53例治愈,2例死亡。在无卡他症状患者中,NEU比例 $\geq 0.70$ 诊断Mp感染的敏感性93.8%,特异性66.7%,准确性94.5%。53例抗Mp治疗(7.1 $\pm$ 1.2)d症状体征消失。AZI加LEV抗Mp治疗时间[(6.1 $\pm$ 0.9)d]明显短于单用AZI[(7.6 $\pm$ 1.1)d]( $P < 0.05$ )。单用AZI治疗2004年前的13例治疗时间[(6.2 $\pm$ 0.8)d]明显短于2007年以后的12例[(7.9 $\pm$ 1.1)d]( $P < 0.05$ )。**结论** 神经系统Mp感染表现复杂,误诊率高;WBC正常而NEU比例升高有诊断意义,抗-Mp IgM阳性具诊断价值;及时足量敏感大环内酯和(或)喹诺酮类药物抗-Mp治疗效佳。

**【关键词】** 支原体,肺炎; 神经系统; 脑炎; 脑膜脑炎

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, Mp)是一种为已知最小的只有688个蛋白码基因<sup>[1]</sup>、无生命、缺壁、嗜胆固醇、通过非常紧密的基因组和少量调节蛋白/肽的作用对黏膜表面高度适应并生存,具有黏膜吸附特性和细胞内感染的自我复制细菌<sup>[2]</sup>。许多研究表明,Mp除引起呼吸道感染外,尚可引起包括神经系统在内的全身多系统组织感染发病<sup>[2-4]</sup>。近年来世界范围Mp感染发病率快速上升<sup>[5]</sup>,除Mp直接感染外,其引起或继发于Mp感染的疾病不断增多<sup>[3,4,6,7]</sup>。为了提高对Mp及其相关的神经系统疾病的认识,本文对近13年来连续诊治的以神经系统(含精神)症状为主要表现的55例Mp感染作了分析。

### 一、资料与方法

1. 一般资料:1998年12月至2011年12月本院连续诊治的西安地区以神经系统症状为主要表现的Mp感染55例,男29例,女26例,年龄3~68岁,平均34.9岁。其中门诊患者14例,住院患者41例。发病3 d 46例(83.6%)被误诊为上呼吸道感染、病毒/散发性脑炎、面神经炎、抑郁、神经官能症等。所有患者诊断均经临床表现、实验室及抗-Mp IgM阳性等检查确定并排除了病毒、细菌等病原体感染性及其他疾病。

2. 检查方法:所有患者治疗前均行血常规、血清抗-Mp IgM、肝肾功能等检查,33例有脑膜刺激征疑有颅内感染的患者行腰椎穿刺作脑脊液常规、生化及细胞学检查,16例行CT和(或)MRI,有呼吸道症状者经X线胸部透视或拍片排除结核等其他肺部疾病。血清抗-Mp IgM和抗EB病毒IgM、抗疱疹(单纯疱疹I和II)病毒IgM等用ELISA和胶体金法(试剂由潍坊市康华生物工程有限公司提供)检测,具体按说明书进行。治疗初期每3 d复查1次血常规及每5 d到1周复查1次(门诊患者不得少于

每周1次)肝肾功能等。

3. 治疗方法:2006年12月前的21例和2007年1月以后12例单用阿奇霉素(AZI,江苏黄河制药股份有限公司产)每天10 mg/kg,加入5%葡萄糖500 ml中静脉滴注(病情较轻者口服);2007年1月以后的22例加用左氧氟沙星(LEV,苏州长征-欣凯制药有限公司产)每天600 mg/kg,静脉滴注。同时予维生素C等治疗,颅内压升高显著者应用甘露醇。AZI和LEV疗程据患者症状缓解情况定,体温正常、症状完全消失、血WBC计数和中性粒细胞(NEU)比例恢复正常后再续用2 d即停止治疗。治疗结束后3个月和6个月分别随访复诊1次,如无异常则此后不再复查,但仍保留电话联系。

4. 统计学分析:用SPSS 12.0统计软件进行数据分析,处理用 $\chi^2$ 检验及t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. 主要临床表现(表1):发病数占同期诊治的42 632例次的0.13%。发病时间:55例中春、夏、秋、冬分别为17、2、15和21例,发病数春、秋和冬均明显高于夏天( $P < 0.05$ ),前三者间无明显差异;其中又以冬天和早春为多,发病高峰期在每年的11月到次年的3月。55例中除12例直接由笔者(早期也误诊3例)接诊外余43例前3 d均误诊,3 d误诊率83.6%。临床特点:(1)颅内感染(33例)表现:患者均为急性起病,首发症状为发热伴全身不适(30例),4例病初有卡他症状;继之出现头痛、咽痛、意识恍惚等,其中6例体温在39.0 $^{\circ}\text{C}$ 以上,27例在38.0~39.0 $^{\circ}\text{C}$ ;于病程第(25 $\pm$ 6)h出现恶心、呕吐、颈有抵抗等。(2)意识和(或)精神异常(15例)表现:患者有或无发热突然出现忧郁和(或)表情淡漠、嗜睡等,其中3例(分别为3、4和6岁)仅表现为嗜睡,入院前已连睡2~3 d,就诊时仍呈熟睡状,唤醒闭眼吃完饭后续睡。伴低热6例,疲乏、意识恍惚/不思饮食6例;2例有卡他症状。(3)面神经炎(3例)表现:面神经麻痹,均伴低热,伴头及全身不适2例。(4)其他异常(4例)表现:失眠、多动,其中2例伴低热。55例中伴轻度咳嗽17例,其中9例为干

咳,8例咳少量白痰。

表1 Mp感染患者主要临床表现

临床表现	例数	%
发热	44	80.0
头痛	40	72.7
恶心	33	60.0
呕吐	14	25.5
颈有抵抗	34	61.8
嗜睡	7	12.7
意识恍惚	6	10.9
表情淡漠	5	9.1
忧郁	5	9.1
面神经麻痹	3	5.5
多动	2	3.6
失眠	2	3.6

2. 实验室检查结果:WBC升高7例,减低 $[(1.7 \sim 3.9) \times 10^9/L]$ 11例,正常或偏低37例。46例(83.6%)NEU比例升高,正常或减低9例。55例抗-Mp IgM均阳性,抗EB病毒IgM和抗疱疹(单纯疱疹I和II)病毒IgM、抗弓形虫IgM均阴性。颅内压升高32例,偏高3例;脑脊液(CSF)均清亮,生化检查蛋白含量均在正常范围(3例偏高),CSF细胞学检查3例NEU偏高,余均正常;细菌培养均无菌生长/阴性。CT和MRI未发现明显异常。55例中除病初有卡他症状(可能并发感冒病毒感染)的6例外,余49例中46例NEU比例升高,3例正常。在无卡他症状的患者中WBC正常或偏低、NEU比例 $\geq 0.70$ 诊断Mp感染的敏感性93.8%,特异性66.7%,准确性94.5%,阳性预示值100%,阴性预示值66.7%。

3. 治疗效果:55例中53例治愈,2例死亡。后者均为2003年前抗-Mp(血清抗-Mp均阳性)治疗中途停药或改用抗病毒治疗后死亡,其中1例抗Mp治疗3d,症状已明显减轻,因CSF生化和细胞学检查正常改按散发性脑炎抗病毒治疗1周后病情加重死亡。此2例患者年龄分别为46和51岁,平素体格健壮,发病时体温均在 $38.5^\circ\text{C}$ 以上,NEU比例分别为0.81和0.79。53例平均抗Mp治疗 $(3.8 \pm 1.0)$ d症状体征减轻, $(7.1 \pm 1.2)$ d症状体征消失。其中单用AZI的31例(2例死亡者未计)抗Mp治疗时间为 $(7.9 \pm 1.1)$ d,AZI加LEV治疗的22例抗Mp治疗时间为 $(6.1 \pm 0.9)$ d,两者间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2004年以前单用AZI治疗的13例(2例死亡者未计)治疗时间 $[(6.2 \pm 0.8)$ d]明显短于2007年以后的12例 $[(7.9 \pm 1.1)$ d, $P < 0.05$ ]。至2011年12月对53例(其中本院职工5例)中有关资料较全的21例作面对面或电话调查,患病至调查间隔时间 $5.2(2 \sim 13)$ 年,Mp再感染/复发2例(9.6%),同期收治的54例本院工作人员呼吸道Mp感染患者中41例(75.9%, $P < 0.01$ )56次Mp再感染/复发,有的半年内反复3次,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 三、讨论

Mp不仅存在于环境也存在与人、动植物体内的组织中<sup>[7]</sup>,Mp在细胞质和核周围区没有被机体免疫系统清除是由于其所处位置明显是不受免疫系统、抗体攻击和抗生素杀伤的特权区(Privilege niche)<sup>[2]</sup>,为其后反复出胞引起感染奠定了基础。Mp

含有与人体许多组织共同的抗原成分。除呼吸系统外,Mp感染及其引起的免疫损伤可造成肺外多系统慢性病变<sup>[8]</sup>,对此国内外均见报道<sup>[2,4]</sup>,但均以个案报道为多<sup>[9]</sup>,而长期观察、系统分析以神经精神症状为主要表现的Mp感染的临床特征、诊断和治疗者鲜见报道。

本资料表明,神经系统Mp感染发病数占本院同期诊治Mp感染性疾病数的0.13%。发病高峰为每年的11月到次年3月。归纳其临床和有关检查结果主要特点有:(1)神经系统感染广泛(不局限于颅内),表现复杂,既有脑/脑膜感染的炎症特点,又有脑神经和其他(外周)神经精神异常表现。(2)既有神经系统损害的相应症状,又有部分不同程度的呼吸道和(或)全身表现,给诊断造成干扰。(3)血常规检查结果既有病毒感染表现(WBC总数正常或偏低),又有细菌感染迹象(NEU比例明显升高);其他(CSF等)常规检查结果明确有特异性诊断价值的阳或阴性指标不多(如CSF有关检查结果酷似病毒感染表现,可能与其病原学特征有关),对诊断预示作用有限<sup>[2,10]</sup>,给早期诊断带来困难,加之临床医师对本病认识不足,致3d误诊率达83.6%(46/55例)。尤其对体温正常,无脑膜刺激症状,仅表现为嗜睡、忧郁、表情淡漠的患者,如医师对此认识不足则临床很难诊断。然尽管如此,仍可找到有诊断价值的特点/依据。(1)多有神经系统或主要被感染部位损害表现如头痛、颈有抵抗、神经炎等。(2)Mp感染血象虽不像单纯病毒或细菌感染那样典型,但有区别于两者的特殊表现。本资料中WBC总数大多正常,但83.6%NEU比例明显升高,此种表现为Mp感染相对特异(区别于细菌和病毒)具诊断和鉴别诊断价值的指标,尤其是无卡他症状的患者(有卡他症状者NEU比例不升高可能与并病毒感染或在感冒的基础上Mp乘机出胞继发感染有关),其诊断Mp感染有很高的预示价值。(3)抗Mp IgM阳性具病原诊断价值,但要排除部分患者近期感染过Mp遗留IgM所引起的假阳性<sup>[11]</sup>。有学者认为咽分泌物培养阳性虽为诊断Mp感染的金标准,但受影响因素较多<sup>[12]</sup>。其次,有效的试验性治疗亦是诊断的重要依据。此外,要求临床医师对Mp及其感染疾病有较高的认识水平(起主要作用,本资料中误诊率高显然与医师对此认识不足有关,是为教训)。

神经系统Mp感染一经确诊,抗Mp治疗在8年前通常即迎刃而解。然而要强调的是,Mp是极易变异为耐药的非典型细菌,大环内酯类药物广泛应用于抗Mp治疗已20年,加之应用不规范或受某些药品说明书误导<sup>[13]</sup>等致耐药率逐年快速增加<sup>[14]</sup>,国内尤著<sup>[15]</sup>,尤其是AZI早先因疗效佳而被大量甚至过度应用<sup>[16]</sup>,致目前耐药率已超过90%<sup>[17]</sup>。本资料中AZI和LEV在当时的用量已经比较大,然而2007年(尤其是2010年)以来发现单用AZI疗效欠佳甚至无效,同样的药物用量然总体疗程明显延长显然与Mp对AZI耐药有关<sup>[9,11]</sup>。近有不少研究证实<sup>[18]</sup>对AZI耐药Mp株的23S rRNA上的V区基因2063或2064位点发生A到G转换。主张治疗应避免小剂量长疗程应用抗Mp药物,因小剂量、长疗程治疗将会诱导Mp变异,有益于培养Mp的耐药性,特别是单独应用更易引起耐药<sup>[19]</sup>。然而,有的药品说明书上“服3d停4d”的用法值得商榷。即使是AZI血浆消除半寿期较长,然3d后血浆所存显然已不是有效治疗浓度了。正当药物起作用时停药势必给行将死亡的Mp以复活和变异机会。如此用法难免诱导Mp变异和耐药<sup>[2]</sup>。因此,建议目前在Mp对AZI广泛耐药的情况下,应避免给患者应用或推荐应用AZI,而应选择相对敏感的药物(如克拉霉素等)。又因抗Mp疗效与剂

量相关<sup>[13]</sup>,故宜大剂量联合应用敏感大环内酯和奎若酮类药物<sup>[13-14]</sup>,如有药敏结果提示则更佳。有研究证实患者一次性口服1.5和2g AZI耐受性好,疗效佳而不良反应并不增加<sup>[2,13]</sup>,故亦无须担心抗Mp药物的不良反应。由于条件限制,本资料未作Mp基因耐药检测,是为遗憾。对于神经系统Mp感染治愈后复发率低的原因尚不清楚,可能与机体反应强烈,Mp被完全清除有关。

本文较系统地分析了以神经系统症状为主要表现Mp感染。结果表明,神经系统Mp感染较常见,其临床表现复杂而乏特异性,加之医师对其认识不足,3d内误诊率甚高。其诊断首先要求临床医师对此有较高的认识水平并想到本病;WBC正常或减低,NEU比例升高有诊断和鉴别诊断意义(高度提示本病);进一步查血清抗Mp IgM阳性即可诊断。鉴于Mp对红霉素、阿奇霉素等高耐药率,故治疗应及时足量应用敏感大环内酯和喹若酮类药物,收效快且可避免诱发变异耐药,患者耐受性好,复发率低,无后遗症。本文为临床医师了解和诊治神经系统Mp感染提供一有参考价值的资料。

### 参 考 文 献

- [1] Dutow P, Schmidl SR, Ridderbusch M, et al. Interactions between glycolytic enzymes of *Mycoplasma pneumoniae*. J Mol Microbiol Biotechnol, 2010, 19: 134-139.
- [2] 陈仕珠. 肺炎支原体及其感染性疾病. 世界感染杂志, 2005, 5: 277-282.
- [3] Bae JW, Kim HJ, Chang GY, et al. Combined striatum, brain stem, and optic nerve involvement due to *Mycoplasma pneumoniae* in an ambulatory child. Case Rep Neurol, 2011, 3: 109-112.
- [4] Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, et al. Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection in Japan. Allergol Int, 2011, 60: 525-532.
- [5] Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. Thorax, 2011, 66: 815-822.
- [6] Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, et al. Analysis of status epilepticus with *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis. Pediatric Neurol, 2010, 43: 41-45.
- [7] Eterpi M, McDonnell G, Thomas V. Decontamination efficacy against *Mycoplasma*. Lett Appl Microbiol, 2011, 52: 150-155.
- [8] de Broucker T, Martinez-Almoyna L. Chronic meningitis; Differential diagnosis. Revue Med Inter, 2011, 32: 159-172.
- [9] Bouziri A, Khaldi A, Menif K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in children; 2 case reports. Tunis Med, 2010, 88: 125-128.
- [10] Kicinski P, Wisniewska-Ligier M, Wozniakowska-Gesicka T. Pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children-comparative analysis of clinical picture. Adv Med Sci, 2011, 56: 56-63.
- [11] Liu CL, Wang GQ, Zhang B, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized children diagnosed at acute stage by paired sera. Chin Med J (Engl), 2010, 123: 3444-3450.
- [12] Ma LD, Chen BJ, Dong YF, et al. Rapid *Mycoplasma* culture for the early diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. J Clin Lab Anal, 2010, 24: 224-229.
- [13] 陈仕珠, 韩永战, 张晋红, 等. 不同剂量阿奇霉素加左氧氟沙星治疗呼吸道肺炎支原体感染对照研究. 世界感染杂志, 2010, 10: 287-290.
- [14] Cao B, Zhao CJ, Yin YD, et al. High prevalence of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China. Clin Infect Dis, 2010, 51: 189-194.
- [15] Chironna M, Sallustio A, Esposito S, et al. Emergence of macrolide-resistant strains during an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. J Antimicrob Chemother, 2011, 66: 734-737.
- [16] Hinnerskov M, Therkildsen JM, Cordoba G, et al. Macrolide overuse for treatment of respiratory tract infections in general practice. Dan Med Bull, 2011, 58: A4356.
- [17] Bebear C, Pereyre S, Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics Future Microbiol, 2011, 6: 423-431.
- [18] Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update. Allergol Immunopathol (Madr), 2010, 38: 92-98.
- [19] Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN, et al. Associated with induced macrolide resistance. Clin Infect Dis, 2008, 47: 1546-1553.

(收稿日期: 2012-06-11)

(本文编辑: 马超)