

甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗 难治性支原体肺炎的疗效及对患儿炎性指标的影响

侯海燕¹, 张仕佳¹, 刘维娜²

1. 宝鸡市妇幼保健院儿三科, 陕西 宝鸡 721000;

2. 宝鸡市第三人民医院儿科, 陕西 宝鸡 721004

【摘要】 目的 观察甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗难治性支原体肺炎(RMPP)的疗效,并探讨其对患儿血清C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。方法 选择2018年1月至2019年6月期间宝鸡市妇幼保健院收治的150例RMPP患儿为研究对象,根据随机数表法将患者分为观察组与对照组,每组75例,对照组患儿给予阿奇霉素抗感染等常规治疗,观察组联合应用甲泼尼龙治疗,两组患儿的总疗程均为16d。比较两组患儿的临床疗效、热退时间、咳嗽缓解时间、住院时间,以及治疗前后的血清CRP、TNF- α 水平。结果 观察组患儿的热退时间、咳嗽缓解时间及住院时间分别为(8.54±2.97)d、(10.34±3.61)d、(14.22±3.37)d,明显短于对照组的(12.38±3.07)d、(14.74±3.19)d、(17.73±4.68)d,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患儿的血清CRP、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患儿的血清CRP、TNF- α 水平分别为(7.85±2.24)mg/L、(14.86±3.75)ng/L,明显低于对照组的(9.28±2.91)mg/L、(18.78±4.83)ng/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患儿的治疗总有效率为89.33%,明显高于对照组的76.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗难治性支原体肺炎可以降低患儿的血清炎症因子水平,缩短病程,提高临床疗效。

【关键词】 肺炎支原体;难治性支原体肺炎;甲泼尼龙;阿奇霉素;炎症因子;疗效

【中图分类号】 R563.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)16-2102-03

Efficacy of methylprednisolone combined with azithromycin in the treatment of refractory *Mycoplasma pneumoniae* and the influence on the inflammatory indexes. HOU Hai-yan¹, ZHANG Shi-jia¹, LIU Wei-na². 1. Department of Pediatrics, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Pediatrics, the Third People's Hospital of Baoji, Baoji 721000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of methylprednisolone combined with azithromycin in the treatment of refractory *Mycoplasma pneumoniae* (RMPP) and the influence on the level of serum C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Methods** A total of 150 children with RMPP in Baoji Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to June 2019 were selected as the study objects. According to the random number table, the patients were divided into observation group and control group, with 75 children in each group. The children in the control group were given routine treatment (azithromycin for anti-infection), while those in the observation group were treated with methylprednisolone combined with azithromycin. The total course of treatment was 16 days. The clinical efficacy, time of fever regression, time of cough relief, and length of hospital stay were recorded and compared. The changes of serum CRP and TNF- α were compared between the two groups. **Results** The time of fever regression, time of cough relief, and length of hospital stay in the observation group were (8.54±2.97) d, (10.34±3.61) d, (14.22±3.37) d, significantly shorter than (12.38±3.07) d, (14.74±3.19) d, (17.73±4.68) d in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in serum CRP and TNF- α between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the serum CRP and TNF- α in the observation group were (7.85±2.24) mg/L, (14.86±3.75) ng/L, significantly lower than (9.28±2.91) mg/L, (18.78±4.83) ng/L in the control group ($P<0.05$). After treatment, the total effective rate of the observation group was 89.33%, significantly higher than 76.00% of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Methylprednisolone combined with azithromycin can reduce the level of serum inflammatory factors, shorten the course of disease, and improve the clinical effect.

【Key words】 *Mycoplasma pneumoniae*; Refractory *Mycoplasma pneumoniae*; Methylprednisolone; Azithromycin; Inflammatory factors; Clinical efficacy

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是引起各个年龄段儿童感染性疾病的常见病原体之一,其中支原体肺炎(*mycoplasma pneumoniae*, MPP)最为常见,

占全部儿童社区获得性肺炎的10%~40%^[1]。传统观点认为本病患儿大多数可以自行缓解,是一种自限性疾病,但是近年来难治性支原体肺炎(refractory

通讯作者:刘维娜,E-mail:115926989@qq.com

Mycoplasma pneumoniae, RMPP)病例不断增多。RMPP不仅临床治疗效果较差,且部分RMPP患儿的病情可迅速进展,短时间内即可出现肺部的大面积受累,甚至可出现急性呼吸窘迫综合征和呼吸衰竭等致命性并发症,危及患儿的身体健康及生命安全^[2-3]。二代大环内酯类药物阿奇霉素是治疗肺炎支原体感染的首选用药,但其对RMPP的疗效并不理想。临床研究显示,RMPP的治疗效果欠佳的重要原因为患儿过度的免疫应答及炎症反应,因此也有不少研究探索应用糖皮质激素类药物以调节机体免疫功能、抑制炎症反应,但目前该治疗方案并未获得广泛的临床认可^[4]。本研究探讨了甲泼尼龙对难治性支原体肺炎患儿疗效及炎性指标的影响,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2019年6月期间宝鸡市妇幼保健院收治的150例RMPP患儿为研究对象。纳入标准:①年龄 ≤ 14 岁;②符合《实用儿科学》(第7版)制定的RMPP诊断标准^[5]。排除标准:①合并先天性支气管肺疾病、先天性心脏病、先天性免疫缺陷性疾病;②合并结核、消化道溃疡等糖皮质激素禁忌证;③严重肝肾功能障碍者。根据随机数表法将患者分为观察组与对照组,每组75例。观察组中男性42例,女性33例;年龄2.2~13岁,平均(6.21 \pm 2.23)岁。对照组中男性40例,女性35例;年龄3~12岁,平均(5.93 \pm 2.34)岁。两组患儿的性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有患儿家属均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 RMPP的诊断首先符合支原体肺炎的诊断^[5]:①患儿伴有顽固性剧咳,可以伴有或者不伴有体温升高;②急性期查血支原体-IgM阳性滴度在1:160以上,白细胞计数可正常或者稍有增高;③胸片可见肺部存在斑片状阴影或点网状阴影,部分患儿可出现大片状阴影。在支原体肺炎的基础上合并以下3条中的任意一条即可诊断为RMPP。①规范阿奇霉素治疗时间 >1 周,但是患儿的咳嗽等临床症状、胸片表现无好转甚至加重;②并发胸腔积液、心包积液、肺不张等多种肺内外多种并发症;③病程 >3 周。

1.3 治疗方法 两组患儿均常规给予休息、吸氧、祛痰、止咳、退热以及维持酸碱和水电解质平衡等处理,对于合并细菌感染予抗生素抗感染治疗。同时序贯应用阿奇霉素治疗,剂量为10 mg/(kg·d)。首先使用阿奇霉素注射液静脉滴注,治疗5 d后改口服阿奇霉素治疗,再3 d后停药,4 d后再予以口服治疗4 d。观察组在对照组治疗的基础上应用甲泼尼龙注射液,剂量为2 mg/(kg·d),分成两次静脉滴注,连用1周。两组患儿的总疗程均为16 d。

1.4 观察指标 记录并比较两组患儿的热退时间、咳嗽缓解时间以及住院时间;治疗前后,两组患儿均抽取空腹静脉血,采用免疫比浊法测定血清C反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.5 疗效判定标准^[6] 显效:指患儿治疗后无发热,体温恢复正常,咳嗽症状缓解,胸部影像学检查提示阴影吸收 $\geq 2/3$;有效:指患儿治疗后体温正常,咳嗽症状缓解,阴影吸收 $<2/3$;无效:指患儿治疗后体温未恢复正常,仍有咳嗽症状,胸部影像学检查提示阴影无明显变化或加重。以显效及有效例数计算治疗总有效率。

1.6 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的临床症状缓解及住院时间比较 观察组患儿的热退时间、咳嗽缓解时间及住院时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患儿的临床症状缓解及住院时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	例数	热退时间	咳嗽缓解时间	住院时间
观察组	75	8.54 \pm 2.97	10.34 \pm 3.61	14.22 \pm 3.37
对照组	75	12.38 \pm 3.07	14.74 \pm 3.19	17.73 \pm 4.68
t 值		7.785	7.910	5.386
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患儿治疗前后的血清CRP、TNF- α 水平比较 治疗前,两组患儿的血清CRP、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患儿的血清CRP、TNF- α 水平均明显下降,且观察组降低更加明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患儿治疗前后的血清CRP、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	75	33.18 \pm 10.07	7.85 \pm 2.24 ^a	43.95 \pm 11.81	14.86 \pm 3.75 ^a
对照组	75	32.12 \pm 9.67	9.28 \pm 2.91 ^a	44.39 \pm 10.42	18.78 \pm 4.83 ^a
t 值		0.465	2.744	0.124	4.514
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患儿的治疗效果比较 治疗后,观察组患儿的治疗总有效率为89.33%,明显高于对照组的76.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.653, P<0.05$),见表3。

表3 两组患儿的治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	75	29	13	8	89.33
对照组	75	20	17	18	76.00

3 讨论

肺炎支原体(MP)是一种没有细胞壁结构的原核病原体,近年来由于混合感染、肺炎支原体的耐药以及免疫损伤等诸多因素的影响,难治性支原体肺炎的发生率有逐年增高的趋势^[7-8]。所谓难治性支原体肺炎指的是部分支原体肺炎患儿经过规范应用阿奇霉素 1 周以上,但患儿临床症状和肺部影像学表现均未得到明显改善,甚至病情进行性加重,出现一系列肺内及肺外的严重并发症。研究认为, RMPP 发生的重要因素为 MP 感染后通过侵入呼吸道上皮破坏呼吸道黏膜屏障,诱导机体产生免疫炎症反应,进而诱发炎症因子瀑布样增高^[9]。 β -内酰胺类抗生素治疗肺炎支原体感染效果不佳,四环素类及喹诺酮类等通过抑制蛋白合成而发挥作用的药物,则因明显的药物不良反应而无法在儿科广泛应用^[10]。因而,针对 MP 感染临床上常常应用红霉素、阿奇霉素等大环内酯类抗生素进行治疗^[11]。阿奇霉素由于具有抗菌谱广、稳定性好、作用强等特点,目前仍然是治疗 MPP 及 RMPP 的首选药物。本研究也是应用阿奇霉素作为治疗的基本用药,但是由于阿奇霉素发挥作用的机制在于直接杀伤支原体,其对调节免疫功能、降低机体炎症因子释放的作用有限^[12]。且不少研究以及临床实践均表明,单纯应用阿奇霉素治疗 RMPP 的疗效不佳^[13]。

甲泼尼龙是一种人工合成的中效糖皮质激素,可通过抑制脂质介导的炎性细胞因子发挥调节免疫和炎性反应的作用;甲泼尼龙在局部肺组织可以达到较高的浓度,在抑制全身炎症反应的同时,还可以有效减轻肺泡及气管黏膜的水肿,进而减少分泌气道黏液、改善通气和换气功能^[14]。同时甲泼尼龙可增加循环系统对儿茶酚胺敏感性,使机体对病原菌释放内毒素耐受性得以提高,有助于维持机体内环境稳定。再次,甲泼尼龙静脉给药起效较快且与糖皮质激素受体具有较好的亲和力,血药浓度较为稳定,无需经过肝脏的转化作用,对肾上腺垂体轴的抑制作用相对较弱,用药安全性较好^[15]。TNF- α 是机体发生炎症反应时最早出现的促炎因子,而 CRP 则是最重要的炎症反应标志物。王朝燕等^[16]以支原体肺炎患儿为研究对象,指出血浆炎症因子水平与支原体感染的严重程度有关。本研究对观察组患儿在阿奇霉素治疗的基础上联合应用甲泼尼龙治疗,与单纯应用阿奇霉素的对照组进行比较,结果表明治疗后,血清 CRP、TNF- α 在两组患儿中均有明显下降,观察组降低更加明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明应用甲泼尼龙治疗

RMPP 可以更好的发挥其强大的抗炎作用,降低患儿血清炎症因子水平。此外,观察组患儿的观察组患儿热退时间、咳嗽缓解时间及住院时间均明显短于对照组,治疗总有效率也明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),也说明了甲泼尼龙的应用对缩短病程、提高疗效有利。

综上所述,甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗难治性支原体肺炎患儿可以降低血清炎症因子水平,缩短病程、提高临床疗效,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 闫超,孙红妹,赵汉青,等.北京地区 10 年间住院患儿肺炎支原体感染流行特征分析[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(16):1211-1214.
- [2] 余洁明,刘海英,刘瑜,等.纤维支气管镜肺泡灌洗术不同治疗时机对难治性肺炎支原体肺炎治疗效果的影响[J].海南医学,2017,28(4):584-586.
- [3] ZHANG X, CHEN Z, GU W, et al. Viral and bacterial co-infection in hospitalised children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Epidemiol Infect, 2018, 146(11): 1384-1388.
- [4] WU H, DING X, ZHAO D, et al. Effect of montelukast combined with methylprednisolone for the treatment of mycoplasma pneumonia [J]. J Int Med Res, 2019, 47(6): 2555-2561.
- [5] 胡亚美,江载芳.实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1204-1205.
- [6] 林顺利,陈伟雄,谢城.利福平联合阿奇霉素治疗难治性肺炎支原体肺炎临床疗效研究[J].中国医药科学,2016,6(3):118-121.
- [7] 郑宝英,闫超,薛冠华,等.耐药肺炎支原体肺炎患儿的临床特点及流行基因型特征分析[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(10):735-739.
- [8] 陈波,黄海樱,周强,等.婴幼儿肺炎支原体感染流行病学调查[J].中国妇幼保健,2014,29(30):4978-4980.
- [9] 牛波,池跃朋,帅金凤,等.儿童难治性肺炎支原体肺炎免疫机制探讨[J].中国医药导报,2016,13(6):107-110.
- [10] 胡次浪.难治性肺炎支原体肺炎免疫与炎症反应机制与治疗进展[J].实用临床医学,2016,17(3):104-105,107.
- [11] 马啸.红霉素与阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床分析[J].实用医技杂志,2019,26(5):609-611.
- [12] 谢辉.阿奇霉素联合脂溶性维生素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床观察[J].重庆医学,2016,45(8):1151-1152.
- [13] 李文,尹育华.难治性肺炎支原体肺炎 32 例临床特点及早期诊治[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(4):316-317.
- [14] 吴爱民,陈强,刘建梅,等.糖皮质激素在儿童难治性肺炎支原体肺炎中的应用[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(10):797-799.
- [15] 向君华.大剂量甲泼尼龙联合大剂量丙种球蛋白治疗重型小儿手足口病临床疗效观察[J].山西医药杂志,2016,45(13):1560-1562.
- [16] 王朝燕,禹露.小儿支原体肺炎体液免疫功能与 hs-CRP 检验的临床意义[J].海南医学,2016,27(8):1257-1259.

(收稿日期:2020-01-08)