

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.10.017

甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗小儿重症支原体肺炎临床评价*

赵力力, 吴艳玲, 冯丽娟, 尹倩倩

(邢台医学高等专科学校第二附属医院, 河北 邢台 054000)

摘要:目的 探讨甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗小儿重症支原体肺炎(MPP)的疗效及对患儿免疫功能及血清白细胞介素2(IL-2)和白细胞介素13(IL-13)水平的影响。方法 选取医院2015年11月至2017年9月收治的重症MPP患儿78例,按治疗方法的不同分为对照组和研究组,各39例。两组患儿均在常规干预基础上使用阿奇霉素治疗,研究组患儿加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,均治疗7d。结果 研究组总有效率为92.31%,明显高于对照组的71.79% ($P < 0.05$);治疗后,两组患儿血清IL-13及CD₈⁺水平较治疗前明显降低,两组患儿治疗后的IL-2,CD₃⁺,CD₄⁺,CD₄⁺/CD₈⁺水平均较治疗前明显升高,且研究组均明显优于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当(15.38%比10.26%, $P > 0.05$)。结论 甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗小儿重症MPP,可提高疗效,有效缓解临床症状,改善血清炎症因子水平及免疫功能,且不增加不良反应。

关键词:甲泼尼龙;小儿;重症支原体肺炎;阿奇霉素;免疫功能;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R985;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)10-0052-03

Clinical Evaluation on Methylprednisolone Combined with Azithromycin in the Treatment of Children Patients with Severe Mycoplasma Pneumonia

ZHAO Lili, WU Yanling, FENG Lijuan, YIN Qianqian

(The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei, China 054000)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of methylprednisolone combined with azithromycin in the treatment of children patients with severe mycoplasma pneumonia(MPP) and its effect on the immune function, the levels of serum interleukin-2(IL-2) and IL-13. **Methods** Totally 78 children patients with severe MPP admitted to our hospital from November 2015 to September 2017 were selected and divided into the control group and the study group, 39 cases in each group. On the basis of routine intervention, the children patients in the two groups were treated with azithromycin, on this basis, the children patients in the study group were treated with Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection. The treatment was continued for 7 d. **Results** The total effective rate of the study group was 92.31%, which was significantly higher than 71.79% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-13 and CD₈⁺ in the two groups were lower than those before the treatment, while the levels of IL-2, CD₃⁺, CD₄⁺ and CD₄⁺/CD₈⁺ in the two groups were higher than those before treatment, and those in the study group were better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar (15.38% vs. 10.26%, $P > 0.05$). **Conclusion** Methylprednisolone combined with azithromycin in the treatment of children patients with severe MPP can improve the therapeutic effect, effectively alleviate clinical symptoms, improve the levels of serum inflammatory factors and immune function without increasing adverse reactions.

Key words: methylprednisolone; children; severe mycoplasma pneumonia; azithromycin; immune function; inflammatory factors; clinical effect

肺炎支原体没有细胞壁,侵犯机体后会引起呼吸道系统病变,导致支原体肺炎(MPP)^[1-2]。小儿呼吸系统尚未发育成熟,且免疫功能较弱,为MPP多发人群^[3-4]。大多认为MPP有一定自限性,多数可自行缓解,但也有研究发现,部分患儿经相关治疗后症状(发热等)仍未缓解,甚至呈进行性加剧,引发重症MPP^[5-6]。现阶段,临床多使用阿奇霉素治疗小儿MPP,疗效理想,血药浓度稳定,不良反应少,能最大程度地发挥抗菌作用,同时还能产生非特异性的抗炎和抑制黏液分泌的作用^[7-8]。甲基强的松龙(甲泼尼龙)为临床常用糖皮质激素类药物,不仅有良好的抗炎作用,还可调节MPP患儿机体的免疫功能。本研究中观察了甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗小

儿重症MPP的疗效及对患儿免疫功能和血清炎症因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合重症MPP的诊断标准^[9];胸部X线摄片可见肺部明显炎症病变;伴咳嗽和发热;血清学微量免疫荧光法测得单份血清支原体免疫球蛋白IgM $\geq 1:1$ 或IgG $\geq 1:512$,或双份血清检测抗体滴度上升不小于4倍;本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿家属对研究知情,并签署知情同意书。

排除标准:并发其他感染性病变;过敏体质及对本研究拟用药物有过敏史;纳入研究前2周内采用免疫调节

*基金项目:河北省邢台市科技计划项目[2017ZC045]。

第一作者:赵力力,女,大学本科,副主任医师,研究方向为儿科呼吸道疾病,(电子信箱)zll18632915826@qq.com。

剂及糖皮质激素类药物治疗;并发其他先天性免疫缺陷。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 11 月至 2017 年 9 月收治的重症 MPP 患儿 78 例,按治疗方法的不同分为研究组和对照组,各 39 例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 ($n = 39$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,d)
研究组	24/15	7.39 $\pm$ 3.01	4.19 $\pm$ 1.26
对照组	22/17	7.66 $\pm$ 2.87	4.40 $\pm$ 1.32
χ^2/t 值	0.212	0.405	0.719
P 值	0.645	0.686	0.475

1.2 方法

两组患儿入院后均给予常规干预,包括化痰止咳、雾化吸入、吸氧等,并予注射用阿奇霉素[国药集团国瑞药业有限公司,国药准字 H20030108,规格为每支 0.125 g(12.5 万 U)]10 mg/kg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL,静脉滴注,每天 1 次,连用 3 d 后改为口服阿奇霉素分散片(湖北四环制药有限公司,国药准字 H20083598,规格为每片 0.25 g),每天 1 次,每次 0.5 g。研究组患儿加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H20070007,规格为每支 20 mg)静脉滴注,每天 1 次,每次 2 mg,连用 4 d 后改为每天 1 mg。两组患儿均连续治疗 7 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:炎症因子,抽取患儿清晨空腹静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,以酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素 2(IL-2)及白细胞介素 13(IL-13)水平。免疫功能指标,入院时及治疗结束后抽取患儿清晨空腹静脉血 4 mL,以 FACS-Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)测定血清 CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺,计算 CD₄⁺/CD₈⁺ 水平。

疗效判定^[10]:体温恢复正常,临床症状及体征全部消失,胸部 X 线摄片显示肺部病变消失 90% 以上为显效;体温恢复正常,临床症状及体征基本消失,胸部 X 线摄片显示肺部病变消失 70% ~ 90% 为有效;临床症状及体征、体温无改变,胸部 X 线摄片显示肺部病变消失不足 70%,为无效。总有效 = 显效 + 有效。

不良反应:观察患儿的恶心、呕吐、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

肺炎支原体侵犯机体后,可生成对应的自身抗体,产生免疫复合物,致使靶器官发生病变,同时患者感染肺炎支原体后会发生扁桃体炎、呼吸道感染、咽炎及肺炎等多种病变,部分患儿还会出现心肌、神经系统和肾脏等的功能性损伤^[11-12],故重症 MPP 发病后应立即治疗。

目前,临床多使用大环内酯类抗菌药物(包括红霉素、阿奇霉素等)治疗重症 MPP,但红霉素在胃酸中稳定性较差,口服难彻底吸收,且支原体多对其有耐药性。阿奇霉素的药物利用度远高于红霉素,血药浓度能长时间在组织细胞中维持极高水平;同时,阿奇霉素可阻止细菌转肽过程,从而抑制相关蛋白质合成,当药物进入机体后快速分布到组织细胞内,通过吞噬细胞的摄取和释放作用将其释放到感染区域中;阿奇霉素半衰期约为

表 2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 39$]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	23(58.97)	13(33.33)	3(7.69)	36(92.31)*
对照组	12(30.77)	16(41.03)	11(28.21)	28(71.79)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 5.571$,* $P = 0.018 < 0.05$ 。

表 3 两组患儿血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n = 39$)

组别	IL-2		IL-13	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40.87 $\pm$ 10.38	73.41 $\pm$ 15.10*	203.15 $\pm$ 10.69	91.02 $\pm$ 8.31*
对照组	41.22 $\pm$ 10.71	64.15 $\pm$ 14.44*	201.81 $\pm$ 11.32	109.26 $\pm$ 9.41*
t 值	0.147	2.768	0.538	9.074
P 值	0.884	0.007	0.593	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 5 同。

表 4 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), $n = 39$]

组别	呕吐	恶心	皮疹	合计
研究组	2(5.13)	3(7.69)	1(2.56)	6(15.38)*
对照组	1(2.56)	2(5.13)	1(2.56)	4(10.26)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.459$,* $P = 0.498 > 0.05$ 。

表 5 两组患儿免疫功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 39$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	31.37 $\pm$ 5.64	45.56 $\pm$ 4.55*	29.02 $\pm$ 4.44	34.05 $\pm$ 4.03*	31.42 $\pm$ 4.52	24.73 $\pm$ 4.32*	1.01 $\pm$ 0.34	1.73 $\pm$ 0.35*
对照组	32.01 $\pm$ 6.13	38.30 $\pm$ 5.08*	28.85 $\pm$ 5.09	30.13 $\pm$ 5.01*	32.08 $\pm$ 4.01	28.07 $\pm$ 4.61*	0.97 $\pm$ 0.31	1.20 $\pm$ 0.40*
t 值	0.480	6.648	0.157	3.807	0.682	3.302	0.543	6.227
P 值	0.633	0.000	0.876	0.000	0.497	0.002	0.589	0.000

41 h,故每日用药1次即可,对患者依从性影响较小^[13]。陶富民^[14]的研究结果显示,阿奇霉素治疗难治性MPP患儿的疗效虽较常规治疗措施明显改善,但仍难达到临床预期。本研究结果显示,研究组总有效率远高于对照组,表明在常规治疗基础上加用甲泼尼龙可有效缓解重症MPP患儿的临床症状,提高疗效。甲泼尼龙为人工合成的中效糖皮质激素药物,抗炎效果较地塞米松约高5倍,不需要经肝脏转化便可发挥生物学效应,且起效迅速,用药30 s后血药浓度便可升至峰值,可及时缓解支气管黏膜充血、渗出及水肿等症状^[15]。

MPP的发病与机体免疫功能密切相关,T细胞亚群指标可作为临床评估机体免疫功能的相关重要指标,其中CD₃⁺水平可真实表达T淋巴细胞活化比例;作为辅助性T淋巴细胞的CD₄⁺细胞,具有辅助B淋巴细胞和T淋巴细胞应答等功能;CD₈⁺细胞多属抑制性T淋巴细胞,对非己抗原引起的免疫应答有明显抑制作用^[16]。MPP发病后致使淋巴细胞多克隆活化,进而破坏T细胞亚群正常比例,而MPP患者体内CD₃⁺,CD₄⁺,CD₄⁺/CD₈⁺水平均较正常值异常降低,致使B淋巴细胞活化及过度增殖,导致免疫功能紊乱,并限制机体的免疫应答和防御功能。MPP患者血清IL-2含量异常降低、IL-13含量异常增高,提示机体发生炎症反应及免疫功能异常,可对疾病良好转归产生不利影响^[17-18]。本研究结果显示,甲泼尼龙可有效改善重症MPP患儿血清IL-2和IL-13及免疫功能指标水平,减轻体内炎症反应程度,强化机体免疫力,利于疾病良好转归,主要原因为甲泼尼龙抗炎作用较强,可有效调节免疫反应,阻止炎症细胞趋化与激活,抑制细胞因子生成。同时,相关研究还证实,甲泼尼龙可减轻微血管渗漏,缓解气道水肿,并加速气道平滑肌β₂受体功能重建,缓解气道高反应性^[19]。此外,甲泼尼龙还可有效抑制血管扩张及淋巴细胞增殖,减少白细胞浸润及巨噬细胞活化,抑制炎症渗出物生成^[20-21]。本研究中两组不良反应发生率相当,表明加用甲泼尼龙治疗重症MPP不增加不良反应。

综上所述,甲泼尼龙可提高重症MPP患儿的疗效,有效缓解临床症状,改善血清炎症因子水平及免疫功能,且未明显增加不良反应。

参考文献:

- [1] 李红芸. 甲基强的松龙治疗小儿重症支原体肺炎疗效分析[J]. 国际医药卫生导报,2015,21(7):950-952.
- [2] 刘海英,赵宏霞,庄哈娜. 探讨甲基强的松龙对重症支原体肺炎治疗前后免疫指标的影响[J]. 北方药学,2015,12(4):57.
- [3] 李国兴,朱丽虹. 痰液MP-DNA与血清MP抗体联合检测对小儿肺炎支原体肺炎早期诊断价值[J]. 临床军医杂志,2016,44(1):100-102.
- [4] INAMURA N, MIYASHITA N, HASEGAWA S, et al. Management

of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: utility of measuring serum lactate dehydrogenase level[J]. J Infect Chemother, 2014,20(4):270-273.

- [5] 刘怡,王丽红,郭红枝. 甲基强的松龙治疗小儿重症肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(27):4588-4589.
- [6] 骆秋龙,何增洪. 甲基强的松龙和丙种球蛋白联合治疗小儿急性重症支原体肺炎80例临床疗效观察[J]. 吉林大学学报(医学版),2011,37(1):46.
- [7] 郭林梅,王君霞. 小剂量甲基强的松龙治疗儿童重症肺炎支原体肺炎的临床疗效分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2014,9(6):506-508.
- [8] YOUNG YS, LEE SC, RHIM JW, et al. Early additional immune-modulators for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: an observation study[J]. Infect Chemother, 2014,46(4):239-247.
- [9] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:1199-1120.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华儿科杂志,2008,46(2):104-107.
- [11] 孙秀芹,李一民. 阿奇霉素序贯疗法联合甲基强的松龙治疗小儿肺炎支原体肺炎[J]. 江苏医药,2013,39(14):1703-1704.
- [12] 吕朝治. 甲基强的松龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗肺炎支原体肺炎患儿临床疗效评价[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2014,35(1):39-40.
- [13] 陈利娟,杨光路,商杰,等. 甲基强的松龙佐治合并细菌感染的难治性支原体肺炎的疗效观察[J]. 中国现代医生,2015,53(11):109-111.
- [14] 陶富民. 阿奇霉素联合甲基强的松龙治疗儿童难治性支原体肺炎的疗效观察[J]. 临床研究,2017,25(5):86-87.
- [15] 沈文霞. 早期小剂量甲基强的松龙联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的疗效观察[J]. 海峡药学,2017,29(4):214-215.
- [16] 黄翔. 免疫球蛋白联合甲基泼尼松龙对重症支原体肺炎患儿炎症因子与免疫功能的影响[J]. 中国医刊,2017,52(2):98-100.
- [17] 李艳红,陈永森. 不同肺炎支原体感染病期婴幼儿免疫功能及炎症因子的动态变化[J]. 海南医学院学报,2017,23(2):240-243.
- [18] 陈美元,黄丽珍,钮文思. 婴幼儿肺炎支原体肺炎急性期与恢复期免疫功能及炎症因子的变化及临床意义[J]. 儿科药理学杂志,2014,20(12):24-26.
- [19] 杨勇,吉朝利,刘艳,等. 不同剂量甲基强的松龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎对照分析[J]. 陕西医学杂志,2013,42(7):890-892.
- [20] 袁玉莲,戴立华. 甲基强的松龙用于重症哮喘急性发作院前急救48例[J]. 中国药业,2015,24(13):114-115.
- [21] 张春霞,刘国清,贺霞,等. 痰热清联合西医治疗老年重症肺炎对血清白细胞介素6和白细胞介素10的影响[J]. 中国药业,2013,22(17):26-27.

(收稿日期:2018-09-23)