

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0085-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.019



阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎临床评价*

罗丹, 邓全敏, 詹璐

(四川省德阳市人民医院, 四川 德阳 618000)

摘要:目的 探讨阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)的临床疗效。方法 选取医院2022年6月至2023年12月收治的RMPP患儿130例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各65例。两组患儿均予阿奇霉素干混悬剂口服及吸入用布地奈德混悬液,观察组患儿加予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注。两组患儿均持续治疗5 d。结果 观察组患儿退热时间、咳嗽消失时间、肺部罗音消失时间均显著短于对照组($P < 0.05$);观察组总有效率为84.62%,显著高于对照组的66.15%($P < 0.05$);与对照组比较,观察组患儿治疗后的T淋巴细胞亚群 CD_4^+ 水平及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著升高, CD_8^+ 水平及中性粒细胞与淋巴细胞计数比值均显著降低($P < 0.05$);第1秒用力呼气容积、第1秒用力呼气容积与用力肺活量的比值、最大呼气中段流量、最高呼气流速均显著升高($P < 0.05$);C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 、白细胞介素6水平均显著降低($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为6.15%,显著低于对照组的18.46%($P < 0.05$)。结论 阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童RMPP,能显著缩短患儿临床症状体征改善时间,提高临床疗效,改善肺功能,降低炎症因子水平,调节免疫功能。

关键词:阿奇霉素;甲泼尼龙;难治性肺炎支原体肺炎;儿童;肺功能;炎症因子;免疫细胞;临床疗效

Clinical Evaluation of Azithromycin Combined with Methylprednisolone in the Treatment of Pediatric Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia

LUO Dan, DENG Quanmin, ZHAN Lu

(Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan, China 618000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of azithromycin combined with methylprednisolone in the treatment of pediatric refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP). **Methods** A total of 130 children with RMPP admitted to the hospital from June 2022 to December 2023 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by a random number table method, with 65 cases in each group. The children in the two groups were given oral Azithromycin for Suspension and Budesonide Inhalation Aerosol, on this basis, the children in the observation group were given intravenous drip of Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection. Both groups were treated for 5 d. **Results** The time to fever remission, cough disappearance and lung rale disappearance in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group was 84.62%, which was significantly higher than 66.15% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the T lymphocyte CD_4^+ level and CD_4^+/CD_8^+ in the observation group significantly increased after treatment, the CD_8^+ level and neutrophil - to - lymphocyte ratio (NLR) significantly decreased ($P < 0.05$); the forced expiratory volume in one second (FEV_1), FEV_1 / forced vital capacity (FVC), maximum mid - expiratory flow (MMF) and peak expiratory flow (PEF) significantly increased ($P < 0.05$); the C - reactive protein (CRP), tumor necrosis factor - α (TNF - α), interferon - γ (INF - γ) and interleukin - 6 (IL - 6) levels significantly decreased ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 6.15%, which was significantly lower than 18.46% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Azithromycin combined with methylprednisolone can significantly shorten the improvement time of clinical symptoms and signs in children with RMPP, improve clinical efficacy and pulmonary function, decrease inflammatory factor levels, and regulate immune function.

Key words: azithromycin; methylprednisolone; refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; child; pulmonary function; inflammatory factor; immune cell; clinical efficacy

难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)为肺炎支原体(MP)感染严重且复杂的临床表型,近年来其发病率逐渐升高,且病理生理机制复杂,成为儿科呼吸领域的研究热点。RMPP的发病机制尚不明晰,但普遍认为涉及

宿主免疫系统过度激活及MP对大环内酯类抗菌药物耐药性的双重作用机制^[1-2]。阿奇霉素为大环内酯类药物的代表,因在儿童抗MP感染治疗中的高效性、安全性及良好的患儿耐受性,长期作为一线用药。然而,随

*基金项目:四川省医学(青年创新)科研课题[S20042]。

第一作者:罗丹,女,大学本科,主治医师,研究方向为儿童呼吸疾病及儿童肾脏疾病的诊治,(电子信箱)kelua641024@163.com。

着MP耐药形势的日益严峻,部分RMPP患儿在治疗过程中遭遇顽固性发热、住院周期延长及咳嗽症状加剧等挑战,严重制约了临床疗效的进一步提升^[3-4]。甲泼尼龙属人工合成的糖皮质激素,源自肾上腺皮质分泌的天然激素,具有强大的免疫调节和抗炎效能,已在多种感染性疾病及免疫介导的疾病治疗中展现出良好疗效^[5]。但其用于RMPP患儿辅助治疗的价值尚存争议,其确切的临床效果及作用机制有待深入探究。鉴于此,本研究中探讨了阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童RMPP的临床疗效,以及对患儿免疫功能、炎性反应及肺功能恢复进程的潜在影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治指南(2023年版)》^[6]中儿童RMPP的诊断标准,血清学支原体检查结果阳性;年龄 ≤ 12 岁;入院前2周内未服用过糖皮质激素;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿家属签署知情同意书。

排除标准:合并细菌、衣原体、流行性感病毒等其他因素引起的感染;合并肺结核、支气管扩张等其他肺部疾病基础;治疗期间接受机械通气;存在糖皮质激素或阿奇霉素禁忌证;持续的炎性反应。

病例选择与分组:选取医院2022年6月至2023年12月收治的RMPP患儿130例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各65例。两组患儿一般临床资料比较,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($\bar{X} \pm s, n = 65$)

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 65$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,d)	体温 ($\bar{X} \pm s$,℃)
观察组	37/28	8.91 \pm 1.63	7.64 \pm 1.41	8.85 \pm 1.09	38.41 \pm 0.74
对照组	34/31	8.58 \pm 1.45	7.43 \pm 1.25	9.11 \pm 0.90	38.47 \pm 0.75
χ^2/t 值	0.279	1.197	0.896	1.487	0.447
P值	0.725	0.234	0.372	0.140	0.655

1.2 方法

两组患儿均予排痰、吸氧、体位引流等常规对症治疗,以及呼吸支持、营养支持治疗,根据痰培养药敏试验和血清病原体检测,给予阿奇霉素干混悬剂(晖致制药<大连>有限公司,国药准字H10960112,规格为每袋0.1g)5 mg/kg口服、每天1次;以及吸入用布地奈德混悬液(阿斯利康制药有限公司,进口药品注册证号H20140475,规格为每支2 mL:1 mg), < 6 个月和 ≥ 6 个月患儿分别将1 mL和2 mL加入2 mL 0.9%氯化钠注射液,5~10 min内雾化吸入(每天2次)。观察组患儿加

予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(Pfizer Inc.,国药准字HJ20170199,规格为瓶500 mg)2 mg/kg静脉滴注,每天1次。两组患儿均持续治疗5 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)免疫细胞。分别于治疗前后采集患儿末梢血,并采用全自动血液细胞分析仪测定T淋巴细胞亚群CD₄⁺、CD₈⁺水平,以及CD₄⁺/CD₈⁺和中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)。2)肺功能。采用小儿肺功能仪分别于治疗前后检测患儿的第1秒用力呼气容积(FEV₁)及其与用力肺活量(FVC)的比值(FEV₁/FVC)、最大呼气中段流量(MMF)、最高呼气流速(PEF)。3)炎性因子。采集治疗前后患儿全血,3 000 r/min离心15 min,收集血清,采用全自动生化分析仪检测C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素6(IL-6)水平。4)症状体征及住院时间。记录患儿退热时间、咳嗽消失时间、肺部罗音消失时间,并统计住院时间。

疗效判定:治愈,体温低于37℃,肺部罗音和症状完全消失,X线摄片显示病灶吸收率超95%;显效,体温低于37℃,肺部症状和肺部罗音基本消失,X线摄片显示病灶吸收率超90%;有效,体温下降超1℃,症状缓解,肺部罗音显著减小,X线摄片显示病灶吸收率超80%,炎性反应和异常病灶有效改善;无效,高热不退,症状加重,X线摄片显示病灶吸收率低于80%,甚至加重。前三者合计为总有效。

安全性:观察患儿治疗期间恶心呕吐、皮疹、面部潮红、腹痛腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0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7。

表2 两组患儿临床症状体征持续时间比较($\bar{X} \pm s, d, n = 65$)

Tab. 2 Comparison of the duration of clinical symptoms and signs between the two groups ($\bar{X} \pm s, d, n = 65$)

组别	退热	咳嗽消失	肺部罗音消失
观察组	2.63 \pm 0.65	5.69 \pm 2.06	4.63 \pm 1.54
对照组	3.46 \pm 0.75	7.55 \pm 2.44	6.32 \pm 1.63
t 值	6.735	4.695	6.089
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

3 讨论

肺炎支原体肺炎是学龄儿童中最常见的病原体感染,病情通常较轻,且表现为自限性。然而,近年来越来越多的RMPP的报道,给儿科医师带来了巨大的挑

表3 两组患儿临床疗效比较[例(%), n = 65]

Tab. 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 65]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	25(38.46)	20(30.77)	10(15.38)	10(15.38)	55(84.62)
对照组	16(24.62)	13(20.00)	14(21.54)	22(33.85)	43(66.15)
χ^2 值					5.969
P值					0.024

表4 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), n = 65]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 65]

组别	恶心呕吐	皮疹	面部潮红	腹痛腹泻	合计
观察组	1(1.54)	2(3.08)	1(1.54)	0(0)	4(6.15)
对照组	4(6.15)	2(3.08)	3(4.62)	3(4.62)	12(18.46)
χ^2 值					4.561
P值					0.033

表5 两组患儿免疫细胞水平比较($\bar{X} \pm s, n = 65$)

Tab. 5 Comparison of immune cell levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 65$)

组别	CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺		NLR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30.66 ± 2.84	38.86 ± 2.14*	25.42 ± 2.30	21.85 ± 2.42*	1.21 ± 0.11	1.80 ± 0.17*	4.09 ± 1.40	1.85 ± 0.26*
对照组	30.28 ± 2.45	34.45 ± 2.26*	25.69 ± 2.24	23.92 ± 2.20*	1.18 ± 0.10	1.45 ± 0.13*	4.18 ± 1.42	2.72 ± 0.23*
t值	0.828	11.439	0.694	5.125	1.464	13.909	0.364	20.183
P值	0.409	<0.001	0.146	<0.001	0.717	<0.001	0.728	<0.001

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05。表6、表7同。

Note: Compared with those before treatment, *P < 0.05 (for Tab. 5 - 7).

表6 两组患儿肺功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 65$)

Tab. 6 Comparison of pulmonary function indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 65$)

组别	FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)		MMF(L)		PEF(L/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.49 ± 0.50	4.34 ± 0.48*	66.23 ± 5.33	90.54 ± 7.83*	1.06 ± 0.24	1.75 ± 0.43*	2.54 ± 0.50	3.46 ± 0.50*
对照组	2.46 ± 0.50	3.32 ± 0.47*	67.05 ± 5.80	81.20 ± 7.23*	1.11 ± 0.31	1.40 ± 0.49*	2.43 ± 0.50	2.98 ± 0.28*
t值	0.349	12.210	0.835	7.063	0.941	4.339	1.226	6.690
P值	0.728	<0.001	0.405	<0.001	0.348	<0.001	0.222	<0.001

表7 两组患儿炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 65$)

Tab. 7 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 65$)

组别	CRP(mg/L)		TNF- α (ng/mL)		IFN- γ (pg/mL)		IL-6(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	105.60 ± 9.75	56.87 ± 5.80*	81.72 ± 6.65	34.09 ± 3.77*	86.51 ± 8.77	30.25 ± 3.47*	65.15 ± 6.08	29.75 ± 3.92*
对照组	104.78 ± 9.21	72.13 ± 7.89*	78.61 ± 6.54	46.08 ± 4.12*	88.46 ± 9.25	53.68 ± 5.11*	66.28 ± 6.13	45.89 ± 4.68*
t值	0.493	12.561	0.960	17.304	1.234	30.583	1.056	21.300
P值	0.623	<0.001	0.339	<0.001	0.219	<0.001	0.293	<0.001

战^[7]。RMPP患儿大面积肺部受累常在短时间内发生,易并发胸腔积液和肺不张。RMPP的发热持续时间、住院时间长,增加了其治疗困难。经过系列治疗后,RMPP患儿仍可能出现坏死性肺炎、肺不张等病症,甚至死亡。大环内酯类抗菌药物是目前RMPP的首选治疗药物,阿奇霉素具有稳定性好、半衰期长、抗菌能力强、依从性好等特点,也常用于RMPP的治疗^[3]。研究发现,大环内酯类药物在支原体肺炎的长期治疗中易产生耐药性,单药使用效果欠佳,甚至增加了大环内酯类耐药肺炎的发生率^[8]。本研究结果显示,观察组患儿的退热时间、咳嗽消失时间、肺部罗音消失时间显著缩短,临床

疗效显著较优,提示联合用药能更有效发挥退热、镇咳的作用,提高临床疗效。

MP感染后,可释放肽聚糖等致病物质,诱导炎性细胞免疫激活,释放大量炎性因子,不仅引起凝血-纤溶系统失衡,导致局部气道黏膜微循环,而且直接损伤支气管黏膜,引起气道黏膜通透性增加,气道黏膜纤毛系统功能障碍,内分泌黏液分泌增多,同时,MP黏附在上皮细胞表面后,会继续破坏纤毛柱状上皮,减少纤毛数量,减少黏液排出量,是RMPP发生的主要免疫发病机制之一^[9-10]。肺功能不全不仅会影响儿童的正常呼吸功能,还会导致反复咳嗽和喘息。肺功能是患者气道

功能是否正常的直观体现,可客观有效地评估气道病理变化、疾病诊断和疗效^[11]。本研究中,观察组患儿各肺功能指标均显著优于对照组,提示联合用药可更好地促进患儿肺功能恢复,分析原因,甲泼尼龙属糖皮质激素,具有强效的抗炎作用,能增强内皮细胞和平滑肌细胞溶酶体膜的稳定性,减少组胺等释放,抑制活性,减少抗原与抗体结合引发的酶促过程,抑制支气管收缩物质的合成和释放,从而降低平滑肌的收缩反应,减少毛细血管的渗漏,发挥较强的局部抗炎作用,抑制气道高反应性,减少腺体分泌,缓解症状,修复受损气道^[12-13]。

免疫细胞介导的免疫反应在RMPP的进展中起重要作用。T淋巴细胞和中性粒细胞是人类宿主防御的重要细胞成分,参与免疫系统调节,其免疫失衡可导致疾病进一步恶化,诱导并激活炎性反应。其中 CD_3^+ 和 CD_4^+ 代表总T细胞群显著表达不足,而 CD_8^+ 作为调节抑制因子升高^[14-15]。IL-6是炎性反应中的重要细胞因子,其过表达可导致多器官和全身损伤,与免疫应答和造血系统的调控防御功能密切相关。它与感染和炎性反应的严重程度呈正相关,并参与肺炎感染的过程。IFN- γ 主要由辅助性T细胞1(Th1细胞)产生,参与调节感染后机体的免疫功能,并能介导其他炎性介质的产生。RMPP通过淋巴细胞的活化分泌大量细胞因子,其中IL-6、TNF- α 和IFN- γ 等系列促炎因子的释放可进一步加重炎性反应^[16]。本研究中,观察组患儿的 CD_4^+ / CD_8^+ 显著高于对照组,NLR及IL-6、TNF- α 和IFN- γ 等炎性指标水平均显著低于对照组,提示联合用药可减轻患儿机体炎性反应,分析原因,甲泼尼龙可通过脂质介导的炎性因子调节免疫和炎性反应,通过增加循环系统对儿茶酚胺的敏感性,提高机体对病原菌释放毒素的耐受性,减少损伤,维持内部环境的稳定,减轻炎性反应^[17-18]。观察组患儿不良反应发生率显著低于对照组,表明联合用药在减少药品不良反应方面具有一定优势。

综上所述,阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童RMPP,能显著缩短患儿临床症状改善时间,提高临床疗效,改善肺功能,降低炎性因子水平,调节免疫功能。

参考文献

[1] 许颖,王丹. 儿童难治性肺炎支原体肺炎危险因素分析及风险评估模型的构建[J]. 广东医学,2022,43(11):1332-1336.
[2] 郭威希,何文,陈莹,等. 临床药师参与难治性肺炎支原体肺炎的双联抗感染治疗及药学监护体会[J]. 中国药师,2022,25(9):1607-1610.
[3] TONG L, HUANG S, ZHENG C, et al. Refractory *Mycoplasma*

pneumoniae Pneumonia in Children: Early Recognition and Management[J]. J Clin Med,2022,11(10):2824.

[4] 吴英,郭丽敏,杨琴,等. 不同剂量甲泼尼龙琥珀酸钠联合阿奇霉素治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的疗效观察[J]. 国际儿科学杂志,2021,48(6):420-425.
[5] 杜春艳,张妮妮,江逊. 小剂量与常规剂量糖皮质激素辅助治疗小儿难治性肺炎支原体肺炎合并肺外并发症临床效果及安全性观察[J]. 贵州医药,2021,45(7):1097-1098.
[6] 国家卫生健康委员会,赵顺英,钱素云,等. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 传染病信息,2023,36(4):291-297.
[7] ZHANG H, YANG J, ZHAO W, et al. Clinical features and risk factors of plastic bronchitis caused by refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a practical nomogram prediction model[J]. Eur J Pediatr,2023,182(3):1239-1249.
[8] 陈丹,张娜丽,张婷,等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中肺炎支原体耐药基因检测分析[J]. 中国当代儿科杂志,2021,23(7):707-712.
[9] 黄殷,潘志伟,阳池娇,等. 气管肺泡灌洗联合免疫球蛋白对难治性肺炎支原体肺炎患儿肺功能及血液感染指标的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(20):4738-4741.
[10] 刘雪莲,李文联. 金振口服液联合甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎临床疗效及对肺功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2022,24(2):27-30.
[11] 刘玉姣,李梅. 探讨RMPP患儿肺功能参数与高分辨率胸部CT图像征象的相关性[J]. 中国CT和MRI杂志,2021,19(8):79-81.
[12] 张桂欣. 甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2020,37(10):964-967.
[13] 赵春兰,赵梅,王运芬,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的危险因素及甲泼尼龙治疗的最佳剂量探讨[J]. 现代生物医学进展,2022,22(11):2181-2185.
[14] 王丹丹,王蕴娴. CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T淋巴细胞预测难治性肺炎支原体肺炎患儿塑型性支气管炎的价值及意义[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(12):1440-1443.
[15] 苏国德,彭效芹,毕颖,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在儿童难治性肺炎支原体肺炎中的诊断及预测价值[J]. 徐州医科大学学报,2022,42(9):672-676.
[16] 史晓云,梁海丽,张晗,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的支气管镜下特征及支气管肺泡灌洗液中炎症因子水平的研究[J]. 国际儿科学杂志,2017,44(12):867-871.
[17] 王子威,胡彦宏,何瑜娜,等. 纤维支气管镜肺泡灌洗与甲泼尼龙治疗难治性肺炎支原体肺炎的疗效比较[J]. 北京医学,2021,43(2):126-129.
[18] 侯海燕,张仕佳,刘维娜. 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[J]. 海南医学,2020,31(16):2102-2104.

(收稿日期:2024-05-10;修回日期:2024-09-13)