

乙酰半胱氨酸联合琥乙红霉素治疗儿童重症支原体肺炎的临床研究

梁坤¹, 刘莹¹, 王志杰¹, 黄嘉慧¹, 党春梅¹, 吴小磊¹, 熊海波², 田玲^{1*}

1. 唐山市妇幼保健院, 河北 唐山 063000

2. 唐山市南湖医院, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨乙酰半胱氨酸联合琥乙红霉素治疗儿童重症支原体肺炎的临床疗效。**方法** 选取2020年1月—2021年12月在唐山市妇幼保健院诊治的106例肺炎患儿, 随机分为对照组和治疗组, 每组各53例。对照组口服琥乙红霉素颗粒, 每次7.5~12.5 mg/kg, 4次/d。在对照组的基础上, 治疗组雾化吸入吸入用乙酰半胱氨酸溶液, 3 mL/次, 2次/d。两组用药10 d观察治疗效果。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 血气指标血氧饱和度(SaO₂)、动脉血氧分压(pO₂)和动脉血二氧化碳分压(pCO₂), 白细胞介素-6(IL-6)、降钙素(PCT)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和γ干扰素(IFN-γ)水平, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率为98.11%, 明显高于对照组(83.02%, $P < 0.05$)。经治疗, 治疗组症状改善时间均早于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组SaO₂、pO₂指标明显高于治疗前, pCO₂指标明显低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组血气指标水平明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组IL-6、PCT、TNF-α水平均低于治疗前, 而IFN-γ水平高于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组不良反应发生率(7.55%)明显低于对照组(13.21%, $P < 0.05$)。**结论** 琥乙红霉素联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗效果确切, 患儿的症状缓解显著, 有效改善血气状态, 并能降低机体炎性反应。

关键词: 吸入用乙酰半胱氨酸溶液; 琥乙红霉素颗粒; 儿童重症支原体肺炎; 序贯疗法; 血气指标; 降钙素

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1147-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.019

Clinical study on acetylcysteine combined with erythromycin ethylsuccinate in treatment of severe mycoplasma pneumonia in children

LIANG Kun¹, LIU Ying¹, WANG Zhi-jie¹, HUANG Jia-hui¹, DANG Chun-mei¹, WU Xiao-lei¹, XIONG Hai-bo², TIAN Ling¹

1. Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, China

2. Tangshan Nanhu Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of acetylcysteine and erythromycin ethylsuccinate in treatment of severe mycoplasma pneumonia in children. **Methods** Children (106 cases) with severe mycoplasma pneumonia in Tangshan Maternal and Child Health Hospital from January 2020 to December 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 53 cases. Children in the control group were *po* administered with Erythromycin Ethylsuccinate Granules, 7.5—12.5 mg/kg, four times daily. Children in the treatment group were atomization inhalation administered with Acetylcysteine Solution for inhalation on the basis of the control group, 3 mL/time, twice daily. Children in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement of symptom, the blood gas indexes of SaO₂, pCO₂, pO₂, serological level of IL-6, PCT, TNF-α and IFN-γ, and adverse reaction in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.11%, which was significantly higher than that of the control group (83.02%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the indexes of SaO₂ and pO₂ in two groups were significantly higher than those before treatment, while the index of pCO₂ was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the level of blood gas in the treatment group was significantly

收稿日期: 2022-11-28

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20221763)

作者简介: 梁坤, 女, 主治医师, 研究方向为小儿呼吸重症。E-mail: tssjz1221@163.com

*通信作者: 田玲, 女, 主任医师, 研究方向为小儿呼吸重症。E-mail: plcing@163.com

better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, PCT and TNF- α in two groups were lower than those before treatment, while the level of IFN- γ was higher than that before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group (7.55%) was significantly lower than that in the control group (13.21%, $P < 0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of erythromycin ethyl succinate combined with acetylcysteine is effective, the symptoms of the children are relieved significantly, the blood gas state is effectively improved, and the inflammatory reaction can be reduced.

Key words: Acetylcysteine Solution for inhalation; Erythromycin Ethylsuccinate Granules; severe mycoplasma pneumonia in children; sequential therapy; blood gas index; PCT

支原体肺炎是学龄期儿童社区获得性肺炎常见的类型,其发病率较高,并具有易复发的特点^[1]。常引起发热、咳喘等症状,支原体肺炎是儿科医师广泛关注的临床问题^[2]。重症支原体肺炎引起儿童慢性气道疾病、反复呼吸道感染,对患儿的生命质量造成威胁^[3]。由于该患儿支气管黏膜可现诸多病理损害,如支气管黏膜充血水肿、黏液性分泌物增多等病症,其治疗上主要采用抗感染及支气管肺泡灌洗等方式,但疗效不甚满意^[4]。乙酰半胱氨酸具有抗氧化、抗炎、扩张微血管和溶解黏痰的作用,并可破坏细菌生物膜,与抗生素结合提高疗效^[5]。琥乙红霉素具有抗菌性,在体内与细菌核糖体结合,阻断了转肽作用,抑制细菌蛋白质的形成^[6]。因此,本研究观察采用乙酰半胱氨酸联合琥乙红霉素治疗儿童重症支原体肺炎的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 12 月—2021 年 12 月在唐山市妇幼保健院儿科诊治的 106 例儿童重症支原体肺炎患儿为研究对象,其中男孩 55 例,女孩 51 例;年龄 3.3~11.2 岁,平均年龄(7.25±1.36)岁;病程 1.6~12 d,平均病程(6.81±1.64) d。

纳入标准:(1)符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)》^[7]诊断标准;(2)有发绀、呼吸困难、鼻扇、三凹征等低氧血症的表现;(3)患儿家属同意知情书签字。排除标准:(1)合并心、肝、肾严重疾病者;(2)药物过敏史;(3)免疫缺陷病;(4)支气管或肺先天发育异常。

1.2 药物

琥乙红霉素颗粒由西安利君制药有限责任公司生产,规格 0.1 g/包,产品批号 202011023、202111017。吸入用乙酰半胱氨酸溶液由 ZAMBON S.p.A.生产,规格 3 mL:0.3 g,产品批号 202012006、202111029。

1.3 分组及治疗方法

数字随机法将患者分为对照组和治疗组,每组各 53 例,其中对照组男 29 例,女 24 例;年龄 3.3~11 岁,平均年龄(7.15±1.29)岁;病程 1.6~11.7 d,平均病程(6.65±1.42) d。治疗组男 26 例,女 27 例;年龄 3.5~11.2 岁,平均年龄(7.30±1.38)岁;病程 1.8~12 d,平均病程(6.90±1.68) d。两组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义,有可比性。

两组均采用支气管肺泡灌洗,使用纤维支气管镜实施灌洗,先行呼吸道黏膜表面麻醉,从鼻孔进入后,经过气道与支气管到达病变位置,给予温氯化钠溶液(2~5 mL/kg)灌洗,每 2 天灌洗 1 次。在常规的基础上对照组患儿口服琥乙红霉素颗粒,每次 7.5~12.5 mg/kg,4 次/d。在对照组的基础上,治疗组雾化吸入吸入用乙酰半胱氨酸溶液,3 mL/次,2 次/d。两组用药 10 d 观察治疗效果。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:患儿咳嗽等症状基本消失,X 线胸片基本正常。有效:患儿咳嗽等症状有所好转,X 线胸片有所改善。无效:症状更加严重,肺部 X 线胸片未见好转迹象。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 治疗期间,分析患儿咳嗽、乏力、发热、咽痛等临床症状改善情况。

1.5.2 血气指标 治疗前后,对患儿机体血氧含量进行测定,采用 PL2200 锐锋全自动血气分析仪检测,对血氧饱和度(SaO₂)、动脉血氧分压(pO₂)、动脉血二氧化碳分压(pCO₂)指标测定,执行试剂标准。

1.5.3 血清炎症因子测定 在清晨空腹状态下进行抽取上肢静脉血 5 mL,使用离心机离心 10 min,分离出血清,保存在-50 °C 冰箱中待检;采用酶联免疫吸附法检测,对白细胞介素-6(IL-6)、血清降钙

素(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)水平测定,严格遵循试剂盒标准。

1.6 不良反应观察

分析患儿治疗时发生的药物不良反应。

1.7 统计学分析

数据采用 SPSS 18.0 软件,计数资料用 χ^2 检验;IL-6、PCT、TNF- α 、IFN- γ 水平计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组有效率(98.11%)明显高于对照组有效率(83.02%, $P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

经治疗,治疗组出现的咳嗽、乏力、发热、咽痛等症状改善时间均早于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血气指标比较

治疗后,两组 SaO₂、pO₂ 指标明显高于治疗前,pCO₂ 指标明显低于治疗前($P < 0.05$),且治疗组血气指标水平明显好于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清学比较

治疗后,两组 IL-6、PCT、TNF- α 水平均低于治疗前,而 IFN- γ 水平高于治疗前($P < 0.05$),且治疗组 IL-6、PCT、TNF- α 和 IFN- γ 水平明显好于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	34	10	9	83.02
治疗	53	45	7	1	98.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽改善时间/d	乏力改善时间/d	发热改善时间/d	咽痛改善时间/d
对照	53	9.37 \pm 0.16	8.62 \pm 1.08	7.70 \pm 0.54	8.25 \pm 0.27
治疗	53	7.24 \pm 0.55*	6.17 \pm 0.36*	5.32 \pm 0.41*	6.04 \pm 0.61*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 SaO₂、pCO₂ 和 pO₂ 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on indexes of SaO₂, pCO₂, and pO₂ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SaO ₂ /%	pCO ₂ /mm Hg	pO ₂ /mm Hg
对照	53	治疗前	94.49 \pm 1.17	47.68 \pm 3.12	93.15 \pm 1.16
		治疗后	96.48 \pm 1.33*	44.16 \pm 2.29*	102.31 \pm 2.05*
治疗	53	治疗前	94.56 \pm 1.24	47.71 \pm 3.03	93.20 \pm 1.07
		治疗后	98.41 \pm 1.48* \blacktriangle	39.37 \pm 2.15* \blacktriangle	108.81 \pm 3.32* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$ (1 mm Hg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mm Hg=133 Pa)

表 4 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the serological level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)
对照	53	治疗前	63.51 \pm 4.61	5.14 \pm 0.92	37.42 \pm 5.17	21.37 \pm 3.61
		治疗后	34.17 \pm 3.21*	2.79 \pm 0.65*	26.38 \pm 3.41*	40.19 \pm 4.72*
治疗	53	治疗前	63.49 \pm 4.58	5.22 \pm 0.86	37.51 \pm 5.08	21.40 \pm 3.50
		治疗后	19.73 \pm 2.55* \blacktriangle	1.02 \pm 0.34* \blacktriangle	11.49 \pm 2.52* \blacktriangle	60.27 \pm 5.01* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 治疗组的不良反应总发生率 (7.55%)

明显低于对照组 (13.21%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心/例	瘙痒/例	腹痛/例	皮疹/例	总发生率/%
对照	53	2	2	1	2	13.21
治疗	53	1	1	1	1	7.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

肺炎支原体肺炎是由肺炎支原体感染诱发的社区获得性肺炎, 以学龄期儿童较为常见^[8]。早期患儿表现无明显特殊性、临床表现多样化, 容易出现漏诊、误诊, 从而延误病情, 进展为重症肺炎支原体肺炎^[9]。患儿机体免疫系统在病原体感染时, 肺炎支原体通过末端细胞器, 附着在支气管底部的纤毛呼吸上皮细胞上, 经过复杂的过程而发病^[10]。同时在机体受到感染发生免疫反应, 轻微的异物入侵可能造成机体免疫过度, 加重机体的负担, 病情加重^[11]。通过支气管镜及肺泡灌洗术治疗, 及时解除呼吸道阻塞、清理炎症因子, 对减轻咳嗽、高热等症状、促进肺复张、减少后遗症的发生有重要意义^[12]。

早期应用纤维支气管镜进行支气管肺泡灌洗基础治疗, 对重症肺炎、难治性肺炎支原体肺炎者, 再加上辅助药物, 可以加快肺复张, 缩短病程, 改善预后^[13]。琥乙红霉素为红霉素的乙酰琥珀酸酯, 抑制呼吸道黏膜的黏液分泌, 减轻由持续感染状态的弹性蛋白酶, 造成组织破坏, 并发挥抑制淋巴细胞活性和对巨噬细胞的作用^[14]。乙酰半胱氨酸是一种二硫化物还原剂, 可促进支气管微血管扩张, 纠正组织缺氧, 降低痰液的黏滞性, 增加黏膜纤毛清除功能, 能使血液对组织氧输送和释放, 防止细胞坏死的作用^[15]。

肺炎支原体肺炎多由细菌引发, 细菌病原体可诱发中性粒细胞、巨噬细胞等大量趋化富集, 炎性细胞释放大量炎症因子 IL-6、TNF- α 水平表达升高, 炎症因子又可进一步发生级联反应, 促进炎症进展, 最终发展成为重症肺炎^[16]。IFN- γ 和 PCT 的水平能反映机体内毒素状况和肺部损伤的严重程度。而肺炎支原体肺炎患儿常有呼吸道黏液阻塞, 甚至较大的支气管塑形分泌物栓塞而引发该病^[17]。本研究结果表明, 治疗组出现的咳嗽、乏力、发热、咽痛等

症状改善时间均低于对照组, 说明乙酰半胱氨酸雾化吸入与琥乙红霉素颗粒一同治疗疗效较好, 对症状可有效改善, 患儿咳嗽症状明显减轻, 患儿机体整体机能恢复增快。本研究结果表明, 治疗组治疗后 IL-6、PCT、TNF- α 水平均低于对照组, 治疗组患儿 IFN- γ 水平高于对照组。说明琥乙红霉素与乙酰半胱氨酸雾化吸入能够显著缓解患儿症状, 促进肺部病理学改善及支气管黏液的消退, 增加患儿肺部氧的含量, 从而下调炎症反应活性, 使患儿较快治愈。本研究结果表明, 治疗组治疗后不良反应低于对照组。由于抗生素的滥用, 形成耐药菌株, 极易让患儿产生耐药性, 会出现部分不良反应, 序贯疗法可以降低低患儿因药物引起机体不适症状及不良反应。

综上所述, 琥乙红霉素联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗效果确切, 对患儿的症状缓解显著, 可有效改善血气分析状态, 并能降低机体炎性反应, 且安全有效, 值得借鉴于推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陆权, 陆敏. 肺炎支原体感染的流行病学 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(4): 241-243.
- [2] 陈志敏. 儿童肺炎支原体感染诊治研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(7): 562-565.
- [3] 赵顺英, 马云, 张桂芳, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎 11 例临床分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(7): 414-416.
- [4] 董宗祈. 肺炎支原体感染的致病机制与治疗的关系 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(4): 243-245.
- [5] 邴琳琳. 琥乙红霉素干混悬剂治疗小儿支原体肺炎的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(7): 80-81.
- [6] 宋宏玲, 王晶. 乙酰半胱氨酸雾化吸入辅助治疗小儿支原体肺炎的疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(14): 50-51.

- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [8] 沈晓明. 临床儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 461-466.
- [9] 刘洋, 李敏, 徐佩茹. 肺炎支原体肺炎发病机制研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(2): 196-198.
- [10] 柯莉芹, 王凤美, 李银洁, 等. 儿童肺炎支原体肺炎流行病学特征 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 33-36.
- [11] 史瑞明. 肺炎支原体感染免疫研究进展 [J]. 国外医学妇幼保健分册, 2002, 13(2): 94-96.
- [12] 宋丽君, 李春艳. 肺炎支原体感染免疫学的相关问题 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(9): 645-649.
- [13] 李柏, 廖素雯, 赵健, 等. 肺炎支原体肺炎的诊治 [J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(8): 561-572.
- [14] 张杨, 彭绪云, 刘建平. 支气管镜肺泡灌洗治疗儿童支原体肺炎的临床体会 [J]. 当代医学, 2015, 21(9): 111-112.
- [15] 杨延彬. 研究阿奇霉素联合琥乙红霉素序贯治疗小儿支原体肺炎的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(29): 80.
- [16] 杨新丽. 吸入用乙酰半胱氨酸溶液在儿童肺炎支原体肺炎治疗中的临床体会 [J]. 益寿宝典, 2020(29): 148.
- [17] 乔红梅, 庞焕香, 张云峰, 等. 肺炎支原体肺炎患儿 IL-6、IL-10、TNF- α 的变化 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(1): 59-61.
- [18] 关敏, 白雪梅. 几种常见炎症因子在小儿重症肺炎支原体肺炎中的临床意义 [J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(5): 371-374.

[责任编辑 金玉洁]