

复方福尔可定联合多西环素治疗儿童大环内酯类耐药支原体肺炎的临床研究

张道国, 杨青松, 赵新智

无为市人民医院 儿内科, 安徽 芜湖 238300

摘要: **目的** 探究复方福尔可定联合多西环素治疗大环内酯类耐药支原体肺炎的临床效果。**方法** 选取 2022 年 4 月—2024 年 4 月在无为市人民医院治疗的大环内酯类耐药的支原体肺炎患儿 82 例, 根据患儿治疗方案差异分成对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组患儿口服盐酸多西环素片, 体质量 ≤ 45 kg 儿童每 12 h 取本品 2.2 mg/kg 口服, 体质量 > 45 kg 儿童每 12 h 取本品 100 mg 口服。治疗组在对照组基础上口服复方福尔可定口服溶液, 10 mL/次, 3 次/d。两组患儿连续治疗 7 d。观察两组患儿临床疗效, 比较治疗前后两组患儿临床主要症状消失时间, 中医证候评分和小儿病情危重程度 (PCIS) 评分, 及血清乳酸脱氢酶 (LDH)、C-反应蛋白 (CRP) 和 D-二聚体 (D-D) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 80.49% 和 95.12%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患儿发热、咳嗽、喘息以及肺部啰音消失时间均要明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿中医证候评分均显著下降, 而 PCIS 评分均明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组评分显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 LDH、CRP 和 D-D 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组各指标显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方福尔可定联合多西环素对大环内酯类耐药支原体肺炎患儿治疗效果显著, 不仅能够显著改善患儿临床症状消失时间和中医证候评分, 同时还能够促进血清学指标的恢复。

关键词: 复方福尔可定口服溶液; 盐酸多西环素片; 大环内酯类耐药; 支原体肺炎; 中医证候评分; 小儿病情危重程度评分; 乳酸脱氢酶; D-二聚体

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)09-2307-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.016

Clinical study on compound pholcodine combined with doxycycline in treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumonia* in children

ZHANG Daoguo, YANG Qingsong, ZHAO Xinzhi

Department of Pediatrics, Wuwei People's Hospital, Wuhu 238300, China

Abstract: **Objective** Exploring the therapeutic effect of compound pholcodine combined with doxycycline in treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumonia*. **Methods** Children (82 cases) with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumonia* in Wuwei People's Hospital from April 2022 to April 2024 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) group based on different treatments. Children in the control group were *po* administered with Doxycycline Hyclate Tablets, children weighing ≤ 45 kg taken 2.2 mg/kg every 12 h, and children weighing > 45 kg taken 100 mg every 12 h. Children in the treatment group were *po* administered with Compound Pholcodine Oral Solution on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the disappearance time of clinical main symptoms, the scores of TCM syndrome and PCIS, the serum LDH, CRP, and D-D levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rates in the control group and the treatment group were 80.49% and 95.12%, respectively, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of fever, cough, wheezing, and pulmonary rales in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores of children in two groups were significantly decreased, while the PCIS scores were significantly increased ($P < 0.05$), and the scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum LDH, CRP, and D-D levels of patients in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and all indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination

收稿日期: 2024-02-20

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目 (2008085QH429)

作者简介: 张道国, 主治医师, 本科, 研究方向为儿内科。E-mail: 18110286551@163.com

of compound forcodeine and doxycycline has a significant therapeutic effect on children with macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae*. It can not only significantly improve the disappearance time of clinical symptoms and traditional Chinese medicine syndrome scores, but also promote the recovery of serological indicators.

Key words: Compound Pholcodine Oral Solution; Doxycycline Hyclate Tablets; macrolide resistance; mycoplasma pneumonia; TCM syndrome score; PCIS; LDH; D-D

肺炎支原体是导致儿童社区获得性肺炎的主要致病因素, 尽管大多数患儿具有自限性特征, 但是仍有部分患儿会出现高度复杂的炎症反应甚至导致死亡^[1]。在当今医学中, 大环内酯类药物被看作是治疗肺炎支原体的首选方案, 但是由于过度使用, 导致在亚洲地区如日本和中国, 感染肺炎支原体的患者中有 80%~90% 面临大环内酯类药物耐药^[2]。多西环素是一种四环素类抗生素, 因其广谱杀菌特性、较低的耐药风险以及极高的安全系数, 已广泛应用于立克次体病, 支原体、衣原体感染, 回归热, 霍乱等感染性疾病的治疗^[3]。复方福尔可定口服溶液作为一种常用的止咳药物, 其主要组分包括福尔可定、盐酸曲普利啶、盐酸伪麻黄碱、愈创木酚甘油醚、海葱流浸膏、远志流浸膏等, 其药理作用包括止咳化痰、抗炎、抗过敏、收缩上呼吸道血管等, 适用于病毒或细菌感染而引发的咳嗽、分泌物增多以及呼吸困难等症状的治疗^[4]。本研究通过把复方福尔可定口服溶液与多西环素合用以治疗对大环内酯类耐药的支原体肺炎患儿, 期望能探究此疗法在临床上的有效性以及使用时的安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2022 年 4 月—2024 年 4 月在无为市人民医院进行治疗对大环内酯类耐药的 82 例支原体肺炎患儿作为研究对象, 其中男 37 例, 女 45 例; 年龄 8~15 岁, 平均年龄 (10.06±1.61) 岁; 入院时发热时间 2~5 d, 平均时间 (2.34±0.85) d。本研究经过无为市人民医院医学伦理委员会审批许可 (2022-A09)。

纳入标准: (1) 本研究针对支原体肺炎患儿依据《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015 版)》^[5] 中所列标准进行诊断; (2) 年龄 8~16 岁; (3) 体外药敏试验显示患儿咽分泌物中分离的肺炎支原体对大环内酯类耐药; (4) 病历等相关资料齐全; (5) 患儿监护人自愿并主动签订知情同意书。

排除标准: (1) 患儿伴发肝肾功能严重异常者; (2) 对复方福尔可定口服溶液或盐酸多西环素片不

耐受者; (3) 患儿伴发细菌或病毒感染者。

1.2 药物

复方福尔可定口服溶液由南昌立健药业有限公司生产, 规格 100 mL/瓶, 产品批号 210312、230120; 盐酸多西环素片由江苏联环药业股份有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 20210215、20230418。

1.3 分组及治疗方法

根据对大环内酯类耐药支原体肺炎患儿治疗方案之间的差异将其分成对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组男 20 例, 女 21 例; 年龄 8~15 岁, 平均年龄 (10.15±1.53) 岁; 入院时发热时间 2~5 d, 平均时间 (2.43±0.88) d; 治疗组男 17 例, 女 24 例; 年龄 8~14 岁, 平均年龄 (9.98±1.71) 岁; 入院时发热时间 2~5 d, 平均时间 (2.26±0.81) d。两组对大环内酯类耐药支原体肺炎患儿基础资料之间比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患儿口服盐酸多西环素片, 体质量≤45 kg 儿童每 12 h 取本品 2.2 mg/kg 口服, 体质量>45 kg 儿童每 12 h 取本品 100 mg 口服。治疗组在对照组的基础上口服复方福尔可定口服溶液, 10 mL/次, 3 次/d。两组患儿均进行为期 7 d 的连续治疗。

1.4 疗效评价标准^[6]

治愈: 患儿无明显意识障碍, 不再依赖呼吸机, 肾功与肺功能皆复常, 咳喘及湿啰音消除, 胸部 X 摄片示阴影完全消散。好转: 咳嗽、气促等症明显减轻, 血压维持稳定, 肺功能稍有提升, 胸片肺部阴影部分改善。无效: 未达上述任何一项标准者。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床主要症状消失时间 观察并统计所有患者发热、咳嗽、喘息以及肺部啰音从开始治疗到症状完全消失的时间。

1.5.2 中医证候和 PCIS 评分 中医证候评分^[7]: 采用《证候类中药新药临床研究技术指导原则》中的临床主要症状高热不退、面赤口渴, 痰稠色黄进行评价, 由无、轻、中、重 3 个等级分别记 0、1、2、

3 分，总分 0~9 分，分数越高表明患儿病情程度越严重。PCIS 评分^[8]：此量表主要评估小儿病情危重程度，包括动脉血氧分压、呼吸、心率等 11 项指标，每个指标根据 4、6、10 分 3 级评分体系进行评价，合计总分 44~110 分，PCIS 评分分数越高意味着患儿病情越轻。

1.5.3 血清乳酸脱氢酶 (LDH)、C-反应蛋白 (CRP) 和 D-二聚体 (D-D) 水平 所有患者治疗前后均采集晨起手臂静脉血 5 mL，均严格按照说明书经低温高速离心处理后采用 LDH 测定试剂盒 (速率法)、全量程 CRP 测定试剂盒 (胶乳比浊法) (安徽大千生物工程有限公司提供)，所用仪器为 BECKMAN COULTER AU-5800 全自动生化分析仪及 D-D 检测试剂盒 (免疫比浊法) (德国西门子医学诊断产品有限公司提供)、所用仪器希森美康 CS-5100 全自动血凝分析仪对患者血清 LDH、CRP 和 D-D 水平进行检测。

1.6 不良反应

在治疗过程中，着重关注两组患儿的恶心/呕吐、腹泻、皮疹、肝功能异常等与用药相关联的不良反应情况。

1.7 统计学方法

数据均采用 SPSS 21.0 软件进行处理，临床主要症状消失时间，中医证候评分和 PCIS 评分，血清

LDH、CRP 和 D-D 水平等计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 进行表示，比较采用 t 检验，临床有效率和不良反应发生率则采用百分比描述，比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组和治疗组患者总有效率分别为 80.49%、95.12%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组临床主要症状消失时间比较

治疗后，治疗组患儿发热、咳嗽、喘息以及肺部啰音消失时间均要明显短于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组中医证候评分和 PCIS 评分比较

治疗后，两组患儿中医证候评分均显著下降，而 PCIS 评分均明显升高 ($P < 0.05$)，且治疗组在各指标改善上显著优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清 LDH、CRP 和 D-D 水平比较

治疗后，两组患者血清 LDH、CRP 和 D-D 水平均显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组在各指标改善上显著优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组治疗期间不良反应比较

在治疗过程中，对照组不良反应发生率 7.50% 与治疗组 10.00% 比较差异无统计学意义，见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	22	11	8	80.49
治疗	41	25	14	2	95.12*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组临床主要症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on disappearance time of clinical main symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	发热消失时间/d	咳嗽消失时间/d	喘息消失时间/d	肺部啰音消失时间/d
对照	41	3.11 ± 0.96	5.73 ± 1.34	3.06 ± 0.83	5.84 ± 1.38
治疗	41	1.80 ± 0.58*	3.98 ± 1.05*	1.55 ± 0.62*	3.16 ± 0.96*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组中医证候评分和 PCIS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TCM syndrome score and PCIS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	中医证候评分		PCIS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	5.67 ± 1.32	3.09 ± 0.96*	84.06 ± 13.45	90.87 ± 14.35*
治疗	41	5.72 ± 1.35	1.37 ± 0.55*▲	86.84 ± 13.73	98.34 ± 16.03*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组血清 LDH、CRP 和 D-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum LDH, CRP, and D-D levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LDH/(IU·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	423.62 ± 39.48	32.46 ± 5.97	1.16 ± 0.37
		治疗后	302.47 ± 31.23*	18.34 ± 1.84*	0.84 ± 0.29*
治疗	41	治疗前	425.37 ± 39.18	31.99 ± 5.83	1.21 ± 0.39
		治疗后	189.71 ± 27.34*▲	8.45 ± 0.97*▲	0.49 ± 0.18*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	皮疹/例	肝功能异常/例	发生率/%
对照	41	1	1	1	0	7.32
治疗	41	1	1	1	1	9.76

3 讨论

肺炎支原体属于无细胞壁微生物家族, 因其结构特殊, 对作用于细胞壁的 β -内酰胺类抗菌药物具有天然的抗药性^[9]。临床研究表明, 几乎所有年龄段的人都有可能受到肺炎支原体的侵害, 但以儿童与青少年尤为常见, 因此极易引发爆发性的疾病蔓延^[10]。此外, 肺炎支原体不仅会导致肺部损伤, 而且还经常引发非典型肺炎以及神经系统、消化系统等多样化的肺外症状^[11]。

目前临床上治疗支原体肺炎药物包括大环内酯类的红霉素、阿奇霉素, 四环素类多西环素、米诺环素, 喹诺酮类左氧氟沙星、莫西沙星等, 由于支原体肺炎耐大环内酯类毒株的流行以及喹诺酮类对儿童骨骼发育的影响, 四环素类在临床上用作支原体肺炎的治疗越来越多^[12]。多西环素作为一种广谱的四环素类抗生素, 其主要作用机制就是选择性地与细菌核糖体的 30s 亚基的 A 位置结合, 阻断氨基酸-tRNA 在此位点的结合, 进而阻碍肽链延伸^[13]。此外, 多西环素还改变了细菌细胞膜的通透性, 导致细胞内核苷酸及其它关键物质泄漏, 进而抑制细菌 DNA 的复制, 达到强效的抑菌能力, 针对大环内酯类耐药的支原体肺炎具有很好的治疗效果^[14]。复方福尔可定口服溶液是一种复方制剂, 包括福尔可定、盐酸曲普利啶、盐酸伪麻黄碱、愈创木酚甘油醚、海葱流浸膏、远志流浸膏等活性成分, 其中福尔可定中枢镇咳、盐酸曲普利啶抗过敏、盐酸伪麻黄碱缩小人体上部呼吸道血管、愈创木酚甘油醚祛痰, 合用后对病毒或细菌感染而引发的咳嗽、分

泌物增多以及呼吸困难等症状均具有较好的治疗作用^[15-16]。本研究将这 2 种不同作用机制的药物联用并观察其对大环内酯类耐药支原体肺炎患儿的治疗效果, 在临床上取得了令人满意的治疗效果。复方福尔可定口服溶液联合多西环素的治疗组总有效率高达 95.12%, 较之单用多西环素的对照组 80.49% 显著升高, 且治疗组患儿发热、咳嗽、喘息和肺部啰音的消失时间、中医证候评分以及 PCIS 评分均要优于对照组, 同时合用并未明显增加不良反应发生率, 提示复方福尔可定口服溶液与多西环素的联用起到了协同增效但并未增加药物的不良反应, 是一种安全、高效的治疗方案。

LDH 是一种广泛存在于组织细胞中的酶, 支原体肺炎患者的肺部组织中乳酸脱氢酶的表达和活性增加, 可能促进了葡萄糖的代谢, 导致肺部组织的损伤和炎症反应, 且其水平与疾病的严重程度呈正相关, 可作为支原体肺炎的一种重要的生物标志物^[17-18]。CRP 是一种急性炎症蛋白, 主要由肝脏产生, 在发生感染、炎症、组织损伤等情况时, CRP 会在数小时内迅速升高, 因此 CRP 被认为是一种可以反映机体炎症状态的指标。CRP 作为机体炎症反应的重要蛋白, 不仅能够反映支原体肺炎的严重程度, 还能用于监测治疗效果和预测疾病的转归。当患者 CRP 水平持续升高或降低不明显时, 往往提示治疗效果不佳或疾病可能进展^[19-20]。支原体肺炎常引发大量炎性活动, 使血管内皮受损并刺激凝血系统启动, 血液黏滞度上升形成纤维蛋白凝块。D-D 即纤维蛋白降解物, 能协助化解此类凝块并降低炎症程度,

进而缓解病患不适^[21]。本研究中, 对大环内酯类耐药支原体肺炎患儿经用药治疗后两组患者血清LDH、CRP和D-D水平均显著降低, 治疗组在各指标改善上显著优于对照组, 说明复方福尔可定口服溶液与多西环素的联用可从分子水平改善对大环内酯类耐药支原体肺炎患儿的病情, 促进疾病恢复。

综上所述, 福尔可定联合多西环素对大环内酯类耐药支原体肺炎患儿治疗效果显著, 不仅能够显著改善患儿临床症状消失时间和中医证候评分, 同时还能够促进血清学指标的恢复, 具有较高的临床推广价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Krafft C, Christy C. *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents [J]. *Pediatr Rev*, 2020, 41(1): 12-19.
- [2] 王冰洁, 张泓. 大环内酯类耐药肺炎支原体研究进展 [J]. *检验医学*, 2020, 35(10): 1070-1074.
- [3] 李伟, 杨阳. 多西环素的药理学进展及临床应用概述 [J]. *广东畜牧兽医科技*, 2009, 34(6): 3-5.
- [4] 郝彦彬, 郝昆, 范雪, 等. 复方福尔可定口服液辅治支原体肺炎疗效观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(10): 2362-2363.
- [5] 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 版) [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(17): 1304-1308.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 125-127.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 证候类中药新药临床研究技术指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 58-60.
- [8] 宋国维. 小儿危重病例评分 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(5): 359-360.
- [9] Lee H, Yun K W, Lee H J, *et al.* Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(1): 23-34.
- [10] Tong L, Huang S M, Zheng C, *et al.* Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: Early recognition and management [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10): 2824.
- [11] 赵晓霞, 李歆, 殷菊. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合治疗研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(15): 2171-2175.
- [12] Biondi E, McCulloh R, Alverson B, *et al.* Treatment of mycoplasma pneumonia: A systematic review [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(6): 1081-1090.
- [13] Joshi N, Miller D Q. Doxycycline revisited [J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157(13): 1421-1428.
- [14] Singh S, Khanna D, Kalra S. Minocycline and doxycycline: More than antibiotics [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(6): 1046-1065.
- [15] Blanchard E, Tunon de Lara M. New insights into the role of pholcodine in the treatment of cough in 2013? [J]. *Therapie*, 2013, 68(2): 85-91.
- [16] Głowacka K, Wiela-Hojeńska A. Pseudoephedrine-benefits and risks [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5146.
- [17] Wang S M, Jiang Z Y, Li X J, *et al.* Diagnostic value of serum LDH in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1094118.
- [18] 袁怀平, 刘凯, 刘文雅, 等. 胸部 CT 薄层重建联合乳酸脱氢酶及 C 反应蛋白诊断儿童难治性肺炎支原体肺炎 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2023, 31(4): 375-378.
- [19] Chen P, Huang Z, Chen L M, *et al.* The relationships between LncRNA NNT-AS1, CRP, PCT and their interactions and the refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2059.
- [20] 黄亮, 潘华. CRP, IFN- γ , GM-CSF 与支原体肺炎患儿病情严重程度的相关性分析 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(22): 3915-3918.
- [21] 胡新. 肺炎支原体肺炎患儿血浆 D-二聚体表达与病情严重程度的相关性 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28(30): 113-115.

[责任编辑 金玉洁]