

阿奇霉素和头孢他啶治疗难治性肺炎支原体肺炎患儿的临床对照研究

王洁翡

郑州市妇幼保健院儿科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探讨阿奇霉素和头孢他啶对难治性肺炎支原体肺炎患儿的临床疗效及血清乳酸脱氢酶(LDH)的变化影响。**方法** 2014年1月—2017年1月选择在郑州市妇幼保健院诊治的120例难治性肺炎支原体肺炎患儿作为研究对象,根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组各60例,观察组在常规治疗基础上给予阿奇霉素辅助治疗,0.25 g/次,1次/d,对照组在常规治疗基础上给予头孢他啶辅助治疗,10~50 mg/kg加入0.5%氯化钠注射液50~100 mL内,静脉泵入,2次/d。两组都治疗14 d。**结果** 观察组与对照组患儿总有效率分别为98.3%和86.7%,观察组患儿的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组患儿治疗后的血清LDH水平分别为(143.22±26.29) U/L和(245.10±30.91) U/L,都明显低于治疗前的(445.20±35.10) U/L和(438.10±56.11) U/L($P < 0.05$);且治疗后观察组患儿的血清LDH水平也明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患儿治疗期间的皮疹、胃肠道反应、疼痛、发热等不良反应发生率为11.7%,对照组为10.0%,两组对比无明显差异。**结论** 相对于头孢他啶,阿奇霉素治疗难治性肺炎支原体肺炎患儿能提高治疗效果,且不会增加不良反应,其作用机制可能与促进血清LDH含量降低有关。

关键词: 阿奇霉素; 头孢菌素; 难治性肺炎支原体肺炎; 乳酸脱氢酶

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)07-0971-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.019

Clinical comparative study on azithromycin and ceftazidime in treatment of children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia

WANG Jie-fei

Pediatrics Department, Women & Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To investigate the effect of azithromycin and ceftazidime on serum lactate dehydrogenase (LDH) in children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia. **Methods** From January 2014 to January 2017, 120 children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in Women and Infants Hospital of Zhengzhou were selected as research object, all the cases were equally divided into observation group and control group with 60 cases in each group according to the random draw envelope principle, the observation group was given azithromycin adjuvant treatment, the control group was given cephalosporin adjuvant therapy, two groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rates of observation group and control group were 98.3% and 86.7%, respectively, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of LDH in observation group and control group after treatment were (143.22±26.29) and (245.10±30.91) U/L that were significantly lower than those before treatment of (445.20±35.10) and (438.10±56.11) U/L ($P < 0.05$), and the serum level of LDH in observation group after treatment was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions such as rash, gastrointestinal reaction, pain, fever and other adverse reactions in the observation group was 11.7%, which was 10.0% in the control group. Comparison between the two groups had not significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with cephalosporins, azithromycin in the treatment of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children can improve the therapeutic effect, and does not increase the incidence of adverse reactions, the mechanism may be related to the decrease of the content of serum LDH.

Key words: azithromycin; cephalosporin; refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; lactate dehydrogenase

收稿日期: 2017-04-10

作者简介: 王洁翡(1970—),女,河南荥阳人,本科,副主任医师,研究方向为儿科。Tel: 13523051277 E-mail: wangjiefei_1277@msarticleonline.cn

肺炎支原体肺炎是由肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 感染引起的, 其中难治性肺炎支原体肺炎的病程长, 常以发热、阵发性刺激性咳嗽为突出表现, 可并发溶血性贫血、心肌炎、肾炎、脑膜炎等严重并发症, 严重影响患儿的身心健康^[1-2]。难治性肺炎支原体肺炎主要为肺间质和肺泡发生病理性改变, 胸部 X 线可表现为斑片状阴影和云絮状密度增高影, 近年来在我国的发病率呈现上升的趋势^[3-4]。因 MP 属细胞外寄生的病原体, 无细胞壁, 对头孢菌素、青霉素等作用于细胞壁的抗生素不敏感^[5]。阿奇霉素是在红霉素结构基础上制得的新一代大环内酯类抗生素, 抗菌效力极强, 药动学特性也比较好^[6]。现代研究表明, 难治性肺炎支原体肺炎的发生常与众多因子参与有着密切的联系, 细胞因子的水平异常, 可导致机体免疫力下降与紊乱, 从而诱发该病的发生^[7-8]。乳酸脱氢酶 (LDH) 是一种糖酵解酶, 是炎症反应的重要标志物, 可用于多种炎症性疾病的鉴别与诊断^[9]。本文具体探讨了阿奇霉素对难治性肺炎支原体肺炎患儿血清乳酸脱氢酶的变化影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2014年1月—2017年1月选择在郑州市妇幼保健院诊治的120例难治性肺炎支原体肺炎患儿作为研究对象, 纳入标准: 符合难治性肺炎支原体肺炎的诊断标准; 年龄2~12岁; 自愿加入本项目研究, 签署知情同意书; 研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准: 已同时合并其他疾病如肺水肿、肺栓塞等; 不配合本次研究者; 对本研究所用药物过敏。根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组各60例, 观察组中男32例, 女28例; 年龄最小3岁, 最大11岁, 平均年龄(6.73±2.19)岁; 平均病程为(4.52±1.29)d; 临床表现: 呼吸音减弱20例, 闻及干啰音32例, 闻及湿啰音28例。对照组中男33例, 女27例; 年龄最小3岁, 最大12岁, 平均年龄(6.64±2.23)岁; 平均病程为(4.11±1.34)d;

临床表现: 呼吸音减弱18例, 闻及干啰音31例, 闻及湿啰音26例。两组患者的性别、年龄、病程、临床表现比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患儿均给予营养支持、平喘化痰、吸氧、退热等常规治疗。观察组在常规治疗基础上给予阿奇霉素片(石药集团欧意药业有限公司, 规格0.125g/片, 批号130170121), 0.25g/次, 1次/d。对照组在常规治疗基础上给予头孢他啶(海南海灵化学制造有限公司, 规格为1g/支, 批号1303152)10~50mg/kg加入0.5%氯化钠注射液50~100mL内, 静脉泵入, 2次/d。两组都治疗14d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 痊愈: 临床症状、实验室检查(红细胞、白细胞与中性粒细胞)指标均恢复正常; 有效: 临床症状显著改善、实验室检查指标有一项未达到正常; 无效: 未达上述标准甚或恶化。

总有效率=(痊愈+有效)/总例数

1.3.2 LDH 检测 所有患儿在治疗前后采集晨起空腹肘静脉血5mL, 3000r/min离心10min后取上层血清, 统一保存于-80℃冰箱, 采用全自动生化分析仪测定血清LDH水平, 格依照程序操作, 采用配套试剂盒。

1.4 不良反应

观察与记录两组出现的不良反应情况, 包括皮疹、胃肠道反应、疼痛、发热等。

1.5 统计学方法

采用SPSS19.00统计软件对所得数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料以%表示, 采用 χ^2 检验

2 结果

2.1 临床疗效对比

观察组与对照组患儿总有效率分别为98.3%和86.7%, 观察组患儿的总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患儿临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	40	12	8	86.7
观察	60	55	4	1	98.3

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 血清 LDH 变化对比

观察组与对照组患儿治疗后的血清 LDH 水平分别为 (143.22±26.29) U/L 和 (245.10±30.91) U/L, 都明显低于治疗前的 (445.20±35.10) U/L 和 (438.10±56.11) U/L ($P<0.05$); 且治疗后观察组患儿的血清 LDH 水平也明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不良反应情况对比

观察组患儿治疗期间的皮疹、胃肠道反应、疼痛、发热等不良反应发生率为 11.7%, 对照组为

10.0%, 两组对比无明显差异。见表 3。

表 2 两组治疗前后血清 LDH 变化对比 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison on serum LDH before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LDH(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	60	438.10±56.11	245.10±30.91*
观察	60	445.20±35.10	143.22±26.29*#

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 3 两组不良反应情况对比

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	胃肠道反应/例	疼痛/例	发热/例	发生率/%
对照	60	0	3	2	1	10.0
观察	60	1	2	3	1	11.7

3 讨论

MP 广泛存在于自然界, 已成为儿童呼吸系统感染的常见病原。MP 在我国的感染率 10.0% 左右, 发病率有逐年增高的趋势^[10]。难治性肺炎支原体肺炎是临床中常见疾病之一, 也是 MP 导致的主要疾病之一。其早期症状一般比较轻, 随着病情发展, 可表现为喘憋、呼吸困难等呼吸道症状, 常伴有喘息、呼吸困难、持续高热、咳嗽等明显感染中毒症状^[11]。

难治性肺炎支原体肺炎的具体发病机制尚未完全明确。普遍认为肺炎支原体感染之后, 可刺激机体 β 细胞产生大量的免疫抗体, 从而造成机体免疫损伤与多器官损害的情况发生^[12]。也有研究表明 MP 感染还能够刺激多种炎症因子水平发生紊乱, 从而引起其机体免疫力的下降, 诱发相关疾病的产生^[13]。在常规抗菌药物治疗中, 头孢菌素长期应用的效果不太佳, 患儿也容易产生药物依赖性。阿奇霉素属于大环内酯类药物, 半衰期比较长, 具有较强的渗透性, 从而有效的提高临床治疗效果^[14-15]。本研究显示观察组与对照组患儿总有效率分别为 98.3% 和 86.7%, 观察组患儿的总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组患儿治疗期间的皮疹、胃肠道反应、疼痛、发热等不良反应发生率为 11.7%, 对照组为 10.0%, 两组对比无明显差异, 表明阿奇霉素治疗难治性肺炎支原体肺炎能提高治疗效果, 且不会增加不良反应的发生。

阿奇霉素能有效杀灭与抑制多数的革兰阳性与阴性菌, 能够抑制内毒素和肺炎球菌, 并抑制病毒 DNA 的复制, 从而达到改善预后的效果^[16]。

难治性肺炎支原体肺炎患儿咳嗽较非肺炎支原体感染肺炎的时间长, 可能由于肺炎支原体通过其特殊结构吸附于呼吸道黏膜上皮细胞受体上, 降低纤毛运动, 从而引起气道高反应和慢性炎症反应^[17]。少数患儿可自愈, 但是由于早期症状不明显, 导致病程比较长的患儿多需要进行药物治疗。临床中常常给予头孢菌素治疗, 但近年来耐药率的不断增加^[18]。乳酸脱氢酶是一种糖酵解酶, 肾脏含量较高, 在机体其他组织中也广泛分布。LDH 主要含有 5 种同工酶, 人心肌、肾和红细胞中以 LDH1 和 LDH2 为多, 肺内含 LDH3 较多, 人心肌、肾和红细胞中以 LDH1 和 LDH2 为多^[19]。现代研究也表明难治性肺炎支原体肺炎也是由 T 淋巴细胞介导的细胞免疫, T 淋巴细胞被破坏后的 LDH 进入血清中, 导致患者血清 LDH 水平明显升高^[20-21]。本研究显示观察组与对照组患儿治疗后的血清 LDH 水平分别为 (143.22±26.29) U/L 和 (245.10±30.91) U/L, 都明显低于治疗前的 (445.20±35.10) U/L 和 (438.10±56.11) U/L ($P<0.05$), 治疗后观察组患儿的血清 LDH 水平也明显低于对照组 ($P<0.05$), 表明阿奇霉素的应用能促进血清 LDH 水平降低, 从而提高机体防御能力。不过本研究纳入的样本量较小, 此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

总之,相对于头孢菌素,阿奇霉素治疗难治性肺炎支原体肺炎患儿能提高治疗效果,且不会增加不良反应的发生,其作用机制可能与促进血清LDH含量降低有关。

参考文献

- [1] Lu A, Wang C, Zhang X, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker for prediction of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Respir Care*, 2015, 60(10): 1469-1475.
- [2] Miyashita N, Kawai Y, Inamura N, et al. Setting a standard for the initiation of steroid therapy in refractory or severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(3): 153-160.
- [3] 马彦生. 儿童难治性肺炎支原体肺炎 60 例临床分析 [J]. *中国实用医药*, 2016, 6(07): 51-52.
- [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] Oishi T, Narita M, Matsui K, et al. Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(6): 803-806.
- [6] 刘小娟, 安淑华, 李金英, 等. 不同指标对节段性肺炎支原体肺炎患儿炎症吸收速度的预测价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(13): 1528-1532.
- [7] 陶林辉, 应丽娅, 叶金花, 等. 肺炎支原体引起小儿呼吸道感染的临床分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(09): 2133-2137.
- [8] 张丽琴. 阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的临床疗效 [J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(06): 28-29.
- [9] Gründel A, Pfeiffer M, Jacobs E, et al. Network of surface-displayed glycolytic enzymes in *Mycoplasma pneumoniae* and their interactions with human plasminogen [J]. *Infect Immun*, 2015, 84(3): 666-676.
- [10] Kawamata R, Yokoyama K, Sato M, et al. Utility of serum ferritin and lactate dehydrogenase as surrogate markers for steroid therapy for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(11): 783-789.
- [11] 叶洪舟, 许小花, 李刚, 等. 多西环素治疗儿童大环内酯类耐药支原体肺炎的疗效评价 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(21): 121-124.
- [12] Chaabane N, Coupez E, Buscot M, et al. Acute respiratory distress syndrome related to *Mycoplasma pneumoniae* infection [J]. *Respir Med Case Rep*, 2016, 6(20): 89-91.
- [13] Xiangying M, Tao W, Shikai W, et al. Treatment with everolimus for a patient with systemic metastatic breast cancer results in severe pulmonary injury: a case report [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 8(2): 304-309.
- [14] 李晓品, 李艳红, 许风勤, 等. 阿奇霉素对肺炎支原体肺炎感染患儿 Th1/Th2 指标的影响研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(16): 3797-3799.
- [15] Gründel A, Jacobs E, Dumke R. Interactions of surface-displayed glycolytic enzymes of *Mycoplasma pneumoniae* with components of the human extracellular matrix [J]. *Int J Med Microbiol*, 2016, 306(8): 675-685.
- [16] Shan L S, Liu X, Kang X Y, et al. Effects of methylprednisolone or immunoglobulin when added to standard treatment with intravenous azithromycin for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *World J Pediatr*, 2017, 1(27): 149-154.
- [17] 高海英, 颜凯. 难治性肺炎支原体肺炎患儿血清乳酸脱氢酶变化及临床意义 [J]. *浙江临床医学*, 2016, 18(08): 1467-1468.
- [18] Borràs E, Espadas G, Mancuso F M, et al. Integrative quantitation enables a comprehensive proteome comparison of two *Mycoplasma pneumoniae* genetic perturbations [J]. *Mol Biosyst*, 2013, 9(6): 1249-1256.
- [19] Lu A, Wang L, Zhang X, et al. Combined treatment for child refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46(11): 1093-1097.
- [20] 肖喜庆. 酚妥拉明联合多巴胺对肺炎合并心力衰竭患儿心肌酶的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(15): 130-131.
- [21] Shin J E, Cheon B R, Shim J W, et al. Increased risk of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children with atopic sensitization and asthma [J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(6): 271-277.