

甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的安全性及疗效分析

顾丽萍, 徐安妮, 王晓芸

上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200062

摘要: **目的** 分析甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的安全性及疗效, 为临床治疗提供指导。**方法** 选取 2015 年 12 月—2016 年 12 月上海交通大学医学院附属新华医院收治的 200 例支原体肺炎患儿作为研究对象。随机分为观察组及对照组, 每组各 100 例。两组患儿均接受营养支持、纠正酸碱代谢失衡、吸氧等常规对症处理。对照组患儿在常规治疗基础上接受阿奇霉素静脉滴注治疗, 观察组患儿在常规治疗基础上接受甲泼尼龙联合阿奇霉素静脉滴注治疗。7 d 为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。比较两组患儿的治疗效果及不良反应发生情况。**结果** 治疗 3 疗程后, 观察组患儿治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患儿肺啰音消失时间、退热时间、咳嗽缓解时间及住院时间等指标均显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1 周后, 两组患儿各血清炎症因子水平均较治疗前出现显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组患儿各指标显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患儿总不良反应发生率相比较无显著差异。**结论** 甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎, 可提高治疗效果, 快速降低机体炎症反应, 安全可靠, 临床效果更好。

关键词: 阿奇霉素; 甲泼尼龙; 支原体; 肺炎

中图分类号: R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2018) 07 - 1304 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.029

Safety and efficacy of methylprednisolone combined with azithromycin in children with mycoplasma pneumonia

GU Liping, XU Anni, WANG Xiaoyun

Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200062, China

Abstract: Objective To observe the safety and efficacy of methylprednisolone combined with azithromycin in children with mycoplasma pneumonia. **Methods** 200 children with mycoplasma pneumonia December 2015 to December 2016 in our hospital were selected and randomly divided into observation group and control group, 100 cases in each group. Both groups received routine symptomatic treatment. In control group, children were treated with intravenous infusion of azithromycin, in observation group, children received azithromycin combined with methylprednisolone intravenous infusion. The effect were compared. **Results** After treatment for 3 courses, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$); the symptoms subsided time and hospitalization time were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$); after 1 week of treatment, the levels of serum inflammatory factors in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the degree of decline of the indexes in the observation group was more obvious ($P < 0.05$); there was no significant difference in the total number of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Azithromycin combined with methylprednisolone treatment of children with mycoplasma pneumonia, can improve the treatment effect, safe and reliable, worthy of clinical promotion.

Key words: azithromycin; methylprednisolone; mycoplasma; pneumonia

支原体是一种介于病毒和细菌之间、没有细胞壁却类似细菌的原核生物, 是当前社区获得性肺炎的主要致病菌, 学龄前儿童和青少年是其主要患病

人群^[1]。支原体入侵患者体内后, 可潜伏 2~3 周后发病, 主要表现为咽痛、咳嗽、发热、腹泻、肌痛等症状, 部分患者可出现中耳炎或鼓膜炎。大环内

收稿日期: 2017-11-12

第一作者: 顾丽萍 (1980—), 女, 汉族, 本科, 主管药师。研究方向为药学。Tel: 13501817036 E-mail: guliping@xinhua.com.cn

酯类药物是临床处理支原体感染的常用药物, 效果得到认可^[2]。但本院近年来临床实践发现, 难治性支原体肺炎患者发病率逐渐增高, 尤其多见于儿童。现有研究^[3]发现联合应用糖皮质激素对于提高儿童支原体肺炎的治疗效果具有重要意义, 现为进一步分析阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童支原体肺炎的安全性及疗效, 对 2015 年 12 月—2016 年 12 月上海交通大学医学院附属新华医院收治的 100 例支原体肺炎患儿进行了研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月—2016 年 12 月上海交通大

学医学院附属新华医院收治的 100 例支原体肺炎患儿。纳入标准: (1) 经病原学、影像学检查, 结合临床症状, 所有病例均符合支原体肺炎诊断标准^[4]; (2) 患儿接受大环内酯类抗生素超过 1 周, 临床症状无明显改善者; (3) 患儿 CRP > 40 mg/L; (4) 患儿监护人对于本次治疗方案均知情同意。排除标准: (1) 患儿有结核病史; (2) 患儿近 3 个月内有糖皮质激素治疗史; (3) 患儿药物过敏。两组患儿年龄、性别、病程等一般资料见表 1, 组间相比较均无统计学差异, 具有良好的可比性。本次研究经过本医院伦理委员会批准。

表 1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

| 组别 | n/例 | 年龄/岁 | 病程/d | CRP/(mg·L ⁻¹) | 呼吸频率/(次·min ⁻¹) | 心率/(次·min ⁻¹) | 性别(男/女) |
|----|-----|---------|----------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| 对照 | 100 | 8.8±1.3 | 10.1±2.2 | 69.9±13.4 | 23.6±3.8 | 113.7±13.9 | 57/43 |
| 观察 | 100 | 8.4±1.9 | 9.6±2.7 | 69.4±14.6 | 22.8±4.3 | 114.2±15.1 | 62/38 |

1.2 方法

两组患儿均接受营养支持、纠正酸碱代谢失衡、吸氧等对症支持治疗。对照组患儿按 10 mg/(kg·d) 剂量, 接受阿奇霉素(深圳海王药业有限公司生产) 静脉滴注治疗, 连续治疗 3 d; 按 1.5 g/(kg·d) 剂量接受丙种球蛋白(四川远大蜀阳药业股份有限公司生产) 静脉注射治疗, 连续治疗 3 d; 按 10 mg/kg 剂量接受利福平(沈阳双鼎制药有限公司生产) 静脉注射治疗, 连续治疗 4 次。按 10 mg/(kg·d) 剂量口服阿奇霉素(苏州东瑞制药有限公司生产), 治疗 3 d 后停药 4 d, 7 d 为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。观察组在对照组的的治疗基础上, 于治疗第 1 天对观察组患儿联合应用甲泼尼龙(天津药业焦作有限公司生产) 2 mg/(kg·d) 静脉滴注治疗, 连续治疗 5 d 后将剂量调整为 1 mg/(kg·d), 连续治疗 2 d。

1.3 观察指标

(1) 两组患儿治疗效果比较。显效: 患儿发热、咳嗽等症状消失, 肺部无啰音、哮鸣音, 胸片检查阴影消失。有效: 患儿发热、咳嗽等症状明显缓解, 肺部啰音、哮鸣音明显减轻, 胸片检查阴影明显缩小。无效: 患儿发热、咳嗽等症状无缓解甚至加重, 肺部存在明显的啰音、哮鸣音, 胸片检查阴影面积无明显变化甚至加重。总有效率=(有效+显效)/总例数。(2) 两组患儿一般情况比较。比较两组患儿肺啰音消失时间、退热时间、咳嗽缓解时间及住

院时间等指标。(3) 两组患儿治疗前及治疗 1 周后血清炎症因子水平比较。记录两组患儿治疗前及治疗 1 周后血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP) 水平并进行比较。(4) 两组患儿不良反应发生情况比较。在对患儿治疗过程中, 记录患儿皮疹、静脉炎、胃肠道反应等不良反应发生情况并进行比较。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 等级资料采用 χ^2 检验, 设定检验标准为 0.05。

2 结果

2.1 两组患儿治疗效果比较

治疗 3 疗程后, 观察组患儿治疗总有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患儿一般情况比较

观察组患儿肺啰音消失时间、退热时间、咳嗽缓解时间及住院时间等指标均显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患儿治疗前及治疗 1 周后血清炎症因子水平比较

两组患儿治疗前 IL-1、IL-6、CRP 等血清炎症因子水平相比无统计学差异; 治疗 1 周后, 两组患儿各血清炎症因子水平均较治疗前出现显著下降同

组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组患儿各指标显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患儿不良反应发生情况比较

在治疗过程中, 两组患儿均出现皮疹、静脉炎等不良反应, 两组患儿总不良反应发生数相比较无显著差异, 见表 5。所有出现不良反应患儿均接受及时治疗。

表 2 两组治疗效果比较

Table 2 Comparison on therapeutic effects between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 显效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 100 | 42 | 40 | 18 | 82.0 |
| 观察 | 100 | 53 | 41 | 6 | 94.0* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患儿一般情况比较

Table 3 Comparison on general situation between two groups

| 组别 | n/例 | 肺啰音消失时间/d | 退热时间/d | 咳嗽缓解时间/d | 住院时间/d |
|----|-----|-----------|----------|----------|----------|
| 对照 | 100 | 5.9±1.7 | 3.2±1.1 | 8.9±2.4 | 12.5±3.2 |
| 观察 | 100 | 4.7±1.2* | 2.1±0.4* | 6.4±1.3* | 9.8±1.5* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组患儿治疗前及治疗 1 周后血清炎症因子水平比较

Table 4 Comparison on levels of serum inflammatory factors between two groups before and after 1 weeks of treatment

| 组别 | n/例 | 时间 | IL-1/ (ng·L ⁻¹) | IL-6/ (ng·L ⁻¹) | CRP/ (mg·L ⁻¹) |
|----|-----|---------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 对照 | 100 | 治疗前 | 72.8±9.2 | 140.1±13.4 | 113.7±13.9 |
| | | 治疗 1 周后 | 39.4±7.9* | 82.1±8.9* | 42.7±8.3* |
| 观察 | 100 | 治疗前 | 72.1±8.4 | 138.7±12.7 | 114.2±15.1 |
| | | 治疗 1 周后 | 24.5±6.9*# | 46.4±9.8*# | 20.8±4.7*# |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗对照组比较: # $P < 0.05$

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

表 5 两组患儿不良反应发生情况比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 皮疹/例 | 静脉炎/例 | 胃肠道反应/例 | 其他/例 | 总发生率/% |
|----|-----|------|-------|---------|------|--------|
| 对照 | 100 | 2 | 2 | 6 | 3 | 13.0 |
| 观察 | 100 | 4 | 3 | 8 | 4 | 19.0 |

3 讨论

支原体肺炎是儿科常见病、多发病, 在社区获得性肺炎患儿中, 支原体肺炎患儿比例高达 10%~40%^[5]。患病初期, 患儿多出现咽痛、乏力、发热、食欲不振、肌肉酸痛等症状, 随着病情发展, 出现咳嗽、胸痛等肺炎表现, 影像学检查提示一个或多个肺大叶受到累及, 部分患儿伴发肺不张、胸腔积液等并发症。目前临床上对于儿童支原体肺炎的治疗并无统一标准。由于阿奇霉素等大环内酯类抗生素可与支原体 50S 亚基上的特殊靶位结合, 阻断翻

译过程中肽酰基 tRNA 向 P 位移动, 从而抑制蛋白质的合成, 抗菌效果较满意, 在支原体肺炎的治疗中受到广泛应用^[6]。但是根据本院近年来临床实践发现, 部分患儿单纯应用大环内酯类抗生素疗效不佳。

谭志团等^[7]研究中发现, 支原体肺炎患儿体内炎症因子水平较高, 其中, CRP、IL-1、IL-6 等指标远高于正常人, 分析原因可能为患儿感染支原体后体内产生支原体毒素, 导致细胞空泡化、坏死, 炎症因子进一步释放, 诱发机体产生全身炎症反应

综合征, 出现肺炎及肺外症状, 即支原体肺炎的发生、进展与体内炎症反应关系密切。此外, 免疫学研究^[8]还发现, 患儿发生支原体感染后, 可激活自身免疫反应, 体内除支原体抗体外, 还出现交叉反应抗体, 导致病情进一步加重。因此, 有效控制支原体感染后产生的全身炎症反应综合征及免疫反应对于治疗支原体肺炎及其并发症具有重要意义。

甲泼尼龙是糖皮质激素的中效合成品, 具有抗过敏、抗休克、抗感染、抗毒素等多种功效, 受体亲和力高, 起效快, 副作用小, 可通过调节免疫与炎症反应, 控制症状, 减少抗生素的应用。多个研究^[9-10]表明对于支原体肺炎患儿, 早期联合应用甲泼尼龙可减轻体内炎症反应, 减轻肺泡、气管水肿, 快速降低体温, 缩短患儿住院时间, 但仍有部分学者对早期联合应用糖皮质激素的有效性及其安全性存在质疑。

在本次研究中, 两组患儿均接受营养支持、纠正酸碱代谢失衡、吸氧等对症支持治疗, 并给予丙种球蛋白、利福平静脉注射治疗, 其中, 丙种球蛋白是儿科感染常用支持治疗药物, 可补充患儿体内 IgG, 抑制炎症反应, 但是价格昂贵, 并且有潜在的感染血液疾病风险, 应用时需注意。利福平^[11]是利福霉素类半合成广谱抗菌药, 可通过与依赖 DNA 的 RNA 多聚酶上 B 亚单位紧密结合阻断蛋白质的合成, 对于控制感染及复发效果显著。对照组患儿单纯接受阿奇霉素静脉滴注治疗, 观察组患儿接受阿奇霉素联合甲泼尼龙静脉滴注治疗。根据本次研究结果, 治疗 3 疗程后, 观察组患儿治疗总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 观察组患儿肺啰音消失时间、退热时间、咳嗽缓解时间及住院时间等指标均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 治疗 1 周后, 两组患儿各血清炎症因子水平均较治疗前出现显著下降 ($P < 0.05$), 且观察组患儿各指标下降程度显著高于对照组 ($P < 0.05$), 两组患儿总不良反应发生数相比较无显著差异, 表明采用阿奇霉素联合甲泼

尼龙治疗儿童支原体肺炎, 效果更为显著, 安全可靠。

综上所述, 阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童支原体肺炎, 可提高治疗效果, 快速降低机体炎症反应, 安全可靠, 临床效果更好。

参考文献

- [1] 贾黎红, 黄红宇, 陈颖, 等. 160 例儿童支原体肺炎的临床特点分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(12): 2570-2572.
- [2] Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al. Treatment of mycoplasma pneumonia: A systematic review [J]. Pediatrics, 2014, 133(6): 1081-1090.
- [3] Luo Z, Luo J, Liu E, et al. Effects of prednisolone on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Ped Pulmonol, 2014, 49(4): 377-380.
- [4] 王淑英, 牟月芝, 李宏伟, 等. 儿童支原体肺炎与肺炎链球菌性肺炎的 CT 表现及鉴别诊断 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(13): 3092-3093, 3098.
- [5] 金姐, 王立波, 张明智, 等. 378 例儿童支原体肺炎的临床特点及纤维支气管镜治疗 [J]. 重庆医学, 2015, 44(34): 4815-4817.
- [6] 王素霞, 王静, 任常军, 等. 阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎的疗效和安全性分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(5): 133-134, 138.
- [7] 谭志团. 儿童肺炎支原体肺炎临床表现及发病机制研究 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(34): 5647-5649.
- [8] 钱一超. 支原体肺炎儿童的免疫功能变化分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1432-1434.
- [9] 任明星, 薛国昌, 沈琳娜, 等. 甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗小儿难治性支原体肺炎的疗效与安全性分析 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 588-591.
- [10] 李华浚, 陈啸洪, 章杭湖, 等. 阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗肺炎支原体肺炎患儿的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(10): 771-773.
- [11] 赵欣宇, 陈廖斌, 谭杨, 等. 利福平在人工关节假体周围感染治疗中的应用 [J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(19): 1263-1267.