

肺炎支原体是儿童社区获得性肺炎的常见病原体之一,占小儿肺炎病原的10%~40%^[1]。小儿肺炎支原体肺炎发病率呈逐年上升的趋势,逐渐呈低龄化发展。大环内酯类抗菌药物为儿童肺炎支原体肺炎的首选治疗药物。自2001年日本学者首次报道了肺炎支原体耐药菌株以来,各地有关肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药的报道日益增多。鉴于肺炎支原体耐药的现状,大环内酯类药物的选择成为肺炎支原体感染研究的热点。乙酰吉他霉素干混悬剂是十六元环大环内酯类抗生素,体外对肺炎支原体敏感株有较好的抑菌活性^[2]。同样十六元环大环内酯类抗生素中的吉他霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎时,在改善患儿症状、体征的同时,对血清相关炎症细胞因子也具有明显改善作用^[3]。本研究通过对比乙酰吉他霉素干混悬剂和阿奇霉素干混悬剂对肺炎支原体肺炎的临床疗效及安全性,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 选取2022年4月—2023年5月肇庆市妇幼保健院收治的肺炎支原体肺炎患儿120例为研究对象,本研究经肇庆市妇幼保健院伦理委员会批准,所有患儿家属均知情同意。

1.1.2 纳入标准 ①患儿年龄均在14周岁以下;②患儿均符合《诸福棠实用儿科学》^[4]支原体肺炎的诊断标准:存在肺部啰音、咳嗽、发热等症状;③采用免疫色谱法检测患者的肺炎支原体的免疫抗原M(IgM)抗体阳性;纳入本研究的病例均已获患儿家属知情同意。

1.1.3 排除标准 ①存在大环内酯类药物使用禁忌者;②存在严重的全身系统性疾病、血液系统疾病、先天性免疫功能低下、严重出生缺陷、遗传代谢性疾病及需要呼吸支持的重症肺部疾病者。

1.2 方法

按前瞻性、随机、对照、单中心临床试验研究方法设计,采用随机数字表法将纳入患儿随机分为对照组和试验组。

1.2.1 具体治疗方法 对照组在降温、止咳化痰、解痉平喘等对症支持治疗基础上,予以口服阿奇霉素干混悬剂(辉瑞制药有限公司,规格:每袋0.1 g,国药准字H10960112,生产批号:FR7979、FR7984、FW7619、FN8118、FR0234、8138299、8138303、8138374、8139689、8144265),每日按10 mg·kg⁻¹顿服(1日最大量不超过0.5 g),疗程7~14 d,抗病原

体治疗。试验组在降温、止咳化痰、解痉平喘等对症支持治疗基础上,予以口服乙酰吉他霉素干混悬剂(广州一品红制药有限公司,规格:每袋0.1 g,国药准字H20168014,生产批号08122001、08121008),每日按25~50 mg·kg⁻¹剂量,分3~4次服用,抗病原体治疗,疗程7~14 d。

1.2.2 肺炎支原体抗体检测 采集两组患儿血样标本(可选择静脉血或毛细血管血),实验室内取出试剂(肺炎支原体IgM抗体检测试剂盒由青岛汉唐生物技术有限公司提供),在试剂加样端先加30 μL血样,后加入80~100 μL样本稀释液,10~20 min时观察结果,20 min后结果无效,观察并记录结果。

1.2.3 观察指标及判定标准 观察比较两组患儿治疗后的临床疗效,观察治疗前后症状消退情况及治疗期间药物不良反应发生情况。首次用药后(5±2)d为第1次访视期,首次用药后(10±2)d为第2次访视期。

(1)症状消退时间:观察并记录两组患儿的发热、咳嗽、憋喘和湿啰音消退时间。

(2)临床疗效:①痊愈:各项体征恢复正常;②显效:发热、咳嗽、气促等症状明显好转,体温基本恢复正常,肺部湿啰音基本消失;③有效:发热、咳嗽、气促等症状显著减轻,体温降低但没有恢复正常,肺部听诊仅少许啰音;④无效:发热、咳嗽、气促等临床症状及肺部湿啰音均未见明显改善甚至加重。

总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数

1.2.4 安全性观察 观察两组患儿治疗期间药物不良反应的发生情况。

1.2.5 依从性调查 通过问询方式,了解治疗期间两组患儿的用药感受。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件对数据进行统计分析处理,其中计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检测,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

本试验筛选120例肺炎支原体肺炎患儿,随机分组,每组60例,试验过程中,试验组脱落3例(均为失访),剔除1例(治疗过程中合并其他感染、需呼吸支持);对照组脱落2例(均为失访),最终试验组56例和对照组58例纳入统计分析。两组受试者,除年龄(入组时两组受试者均已满足入组条件,在本

研究中,年龄对治疗效果并非主要影响因素,故未把年龄作为随机化因素)对照组高于试验组外($P=0.0001$),性别、体温、白细胞计数、血清肺炎支原体IgM抗体情况、湿啰音情况、咳嗽严重程度、咳痰情况,经分析,两组病情基线指标无统计学差异($P>0.05$),从整体看,两组基线值基本均衡,具可比性,见表1。

2.2 两组患儿的疗效评价

访视1时试验组与对照组显效率分别为85.71%、48.28%($P<0.01$),推测试验组起效更快,适用于疾病起病初期治疗;访视2时,有效率、显效率、痊愈率,两组比较均无统计学意义($P>0.05$),经治疗后最终的累计总有效率均达到了100%,考虑可能与病例入组时均排除有基础疾病及重症肺部疾病者有一定关系;治疗后,试验组的总有效率和

对照组相当($P>0.05$),提示两种治疗方案均可有效治疗儿童肺炎支原体肺炎,见表2。

从治疗疗程看,试验组与对照组的平均疗程分别为(14.32±0.47)d和(14.14±1.43)d,两组比较,差异不显著($P>0.05$)。

2.3 两组患儿症状改善情况的比较

2.3.1 发热症状改善情况

两种治疗方案均可有效改善患儿发热症状,两组改善率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.3.2 湿啰音症状改善情况

访视1时试验组与对照组较基线改善率分别为94.64%、63.16%,试验组优于对照组($P<0.01$);访视2时经过有效治疗后,两组湿啰音均得到明显改善,两组改善率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.3.3 咳嗽症状改善情况

两组均可有效缓解咳

表1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

组别	年龄/月	性别/ 例(男/女)	体温/°C	咳嗽/例				咳痰/例	
				无	轻度	中度	重度	有	无
对照($n=58$)	35.90±20.31	35/23	37.77±0.97	1	1	47	9	55	3
试验($n=56$)	22.18±13.54***	27/29	37.74±1.18	0	1	46	9	55	1

组别	湿啰音/例			白细胞计数/例			肺炎支原体IgM抗体/例	
	无	少量	中等	降低	正常	升高	弱阳性	阳性
对照($n=58$)	1	41	16	1	41	16	44	14
试验($n=56$)	6	39	11	6	39	11	41	15

与对照组比较:*** $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs control group.

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	访视1				访视2				累计疗效			
	无效/例	有效/例	显效/例	痊愈/例	无效/例	有效/例	显效/例	痊愈/例	无效/例	有效/例	显效/例	痊愈/例
对照($n=58$)	0	27	28	3	0	4	21	33	0	0	7	51
试验($n=56$)	1	7*	48*	0	0	1	21	34	0	0	3	53

与对照组比较:* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表3 两组患儿发热症状改善情况

Table 3 Improvement in fever symptoms between two groups

组别	基线值	访视1		访视2	
	发热/例(占比/%)	发热/例(占比/%)	相对于基线改善率/%	发热/例(占比/%)	相对于基线改善率/%
对照($n=58$)	38(65.52)	2(3.45)***	94.74	0(0.00)***	100
试验($n=56$)	32(57.14)	2(3.57)***	93.75	0(0.00)***	100

与同组基线值比较:*** $P<0.001$ 。

*** $P<0.001$ vs baseline value in same group.

表4 两组患儿湿啰音症状改善情况

Table 4 Improvement in wet rale symptoms between two groups

组别	基线值/例			访视1/例			较基线改善率/%	访视2/例			较基线改善率/%
	无	少量	中等	无	少量	中等		无	少量	中等	
对照(n=58)	1	41	16	29***	28***	1***	63.16	52***	5***	1***	89.47
试验(n=56)	6	39	11	52***	4***	0***	94.64 ^{##}	52***	4***	0***	94.64

与同组基线值比较:*** $P < 0.001$;与对照组同时间点比较:^{##} $P < 0.01$ 。

*** $P < 0.001$ vs baseline value in same group; ^{##} $P < 0.01$ vs control group at same time point.

嗽症状,访视1时试验组与对照组比较无统计学差异($P > 0.05$);访视2时,试验组与对照组较基线改善率分别为58.93%、28.07%,两组比较,差异显著($P < 0.01$),提示试验组在改善咳嗽症状方面具有优势,

见表5。

2.3.4 咳痰症状改善情况 访视1时两组改善有限;访视2时试验组与对照组均明显改善,两组无统计学差异。见表6。

表5 两组患儿咳嗽症状改善情况

Table 5 Improvement of cough symptoms between two groups

组别	基线值/例				访视1/例				较基线改善率/%	访视2/例				较基线改善率/%
	无	轻度	中度	重度	无	轻度	中度	重度		无	轻度	中度	重度	
对照(n=58)	1	1	47	9	3***	17***	36***	2***	43.86	17***	4***	34***	3***	28.07
试验(n=56)	0	1	46	9	2***	22***	31***	1***	57.14	34***	16***	4***	2***	58.93 ^{##}

与同组基线值比较:*** $P < 0.001$;与对照组同时间点比较:^{##} $P < 0.01$ 。

*** $P < 0.001$ vs baseline value in same group; ^{##} $P < 0.01$ vs control group at same time point.

表6 两组患儿咳痰症状改善情况

Table 6 Improvement in sputum symptoms between two groups

组别	基线值/例		访视1/例		较基线改善率/%	访视2/例		较基线改善率/%
	有	无	有	无		有	无	
对照(n=58)	55	3	42*	16*	27.27	11***	47***	80.00
试验(n=56)	55	1	46*	10*	16.36	14***	42***	74.55

与同组基线值比较:* $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs baseline value in same group.

2.4 安全性评价

安全性分析基于安全数据集统计分析,即入组后经过一次及以上安全性评价者均纳入分析,其中试验组58例、对照组59例。治疗期间,试验组发生不良事件3人次,对照组发生不良事件2人次,且均为一过性的腹泻,不良事件发生率分别为5.17%、3.39%,两组无统计学差异。不良事件发生率见表7。

2.5 依从性评价

分别对试验组和对照组患者进行依从性评价问询,试验组及对照组均表现出良好的依从性,两组无统计学差异,评估结果见表8。

表7 安全性评估

Table 7 Security assessment form

组别	n/例	累计不良事件次数	不良事件发生率/%
对照	59	2	3.39
试验	58	3	5.17

3 讨论

肺炎支原体肺炎是我国5岁及以上儿童最主要的社区获得性肺炎。以发热、咳嗽为主要临床表现,极大程度影响患儿的生活质量。持续高热者预示病情重,咳嗽较为剧烈,可类似百日咳样咳嗽,部分患儿有喘息表现。肺部早期体征可不明显,随病情进展可出现呼吸音降低和干、湿性啰音^[5]。肺炎

表8 依从性评估结果

Table 8 Compliance assessment form

组别	口感/%				便利度/%		复购意愿/%		推荐意愿/%	
	差	中	好	很好	方便	不便	会	不会	会	不会
对照(n=58)	0.00	1.72	0.00	98.28	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00
试验(n=56)	0.00	0.00	0.00	100.00	100.00	0.00	98.21	1.79	98.21	1.79

支原体肺炎一年四季均可能发病,南方地区夏秋季节发病率较高,每3~7年出现地区周期性流行,流行好发于5岁以上儿童,近年来5岁以下儿童患肺炎支原体肺炎有增多趋势^[1]。

肺炎支原体是原核细胞型生物,其缺乏细胞壁,因而 β -内酰胺类抗生素对肺炎支原体感染治疗无效。而四环素类、氨基糖苷类、喹诺酮类可抑制肺炎支原体蛋白质合成,对肺炎支原体感染治疗有效,但不良反应使其在儿童中的应用受到限制,对于儿童肺炎支原体感染主要推荐使用大环内酯类抗生素。大环内酯类抗生素按化学结构分为:十四元大环内酯类(包括红霉素、克拉霉素、罗红霉素等)、十五元大环内酯类(包括阿奇霉素)和十六元大环内酯类(包括麦迪霉素、吉他霉素、乙酰吉他霉素等)^[6]。

国内大环内酯类抗菌药物耐药的肺炎支原体感染较普遍^[5],由于肺炎支原体基因组中只有一个23 S rRNA操纵子,与具有多个rRNA操纵子的细菌相比,在抗生素压力下更容易出现耐药性^[7]。导致肺炎支原体对大环内酯类药物耐药的主要机制是23 S rRNA结构域V区的点突变,已发现的突变位点主要包括2063、2064、2067和2617,以2063位点腺嘌呤(A)突变为鸟嘌呤(G)最为常见^[8]。点突变的部位决定耐药的表型。A2063G阳性表现为对十四元大环内酯类耐药,A2064G阳性表现为对十四元和十六元大环内酯类耐药,C2617G阳性表现为对十四元和十五大环内酯类抗菌药物耐药,A2067G阳性表现为对交沙霉素耐药^[9]。临床数据也支持这一理论。某院2014—2015年检出的肺炎支原体体外药敏实验中发现,对红霉素、阿奇霉素、吉他霉素的耐药率分别为18.23%、20.11%、1.13%,肺炎支原体对吉他霉素较敏感,阿奇霉素的耐药率已成为最高。这可能是由于阿奇霉素在儿童呼吸道感染中的大量使用,耐药压力选择下,导致肺炎支原体对该类药物的敏感程度呈现进一步下降趋势^[10]。另1项研究也观察到,乙酰吉他霉素干混悬剂体外对肺炎支原体有明确的抑菌活性,对肺炎支原体敏感株

具有较好的抑菌活性且乙酰吉他霉素体外对肺炎支原体耐药菌株的最小抑菌浓度(MIC)水平较低^[2]。

乙酰吉他霉素为吉他霉素的乙酰化产物,由于乙酰基的加入,阻止内酯环的打开,提高了对酸的稳定性,增加了亲脂性,使其更易透过细胞膜而发挥抗菌作用^[11]。干混悬剂即溶即服,分布广,吸收快,临床起效时间快;相对稳定,降解可能性小;减少了服药危险性以及胃肠刺激性,适应于婴幼儿患者。

本研究对比了乙酰吉他霉素干混悬剂及阿奇霉素干混悬剂治疗儿童肺炎支原体肺炎的临床疗效、安全性及依从性。在各症状缓解情况中,可以看到两组药物均可有效改善患者发热、湿啰音、咳嗽、咳痰等症状。访视1时,乙酰吉他霉素干混悬剂用药组在湿啰音较基线改善率、显效率优于阿奇霉素组,提示乙酰吉他霉素干混悬剂治疗儿童肺炎支原体肺炎起效更快。访视2时,乙酰吉他霉素干混悬剂在咳嗽症状缓解率方面优于阿奇霉素用药组,提示乙酰吉他霉素干混悬剂对肺炎支原体肺炎的咳嗽症状改善效果更好,但未能排除年龄因素对结论的影响(对照组患儿平均年龄更大,或在机体发育、免疫力等方面对疾病耐受力更强)。两组经治疗后有总有效率均为100%,无统计学差异。

乙酰吉他霉素干混悬剂和阿奇霉素均可有效治疗儿童肺炎支原体肺炎,在治疗总有效率上无统计学差异。而乙酰吉他霉素干混悬剂在起效时间、咳嗽症状缓解率上有一定优势,且安全性良好,患儿依从性好。

本研究的不足之处在于纳入样本量较少且患儿均为肇庆市妇幼保健院就诊患儿,在今后的研究中,将扩大研究对象选取范围、延长研究时间及采用更多试验方法进行深入探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
Respiratory Branch of Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of *Mycoplasma Pneumoniae* pneumonia in children (2015) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [2] 史大伟, 袁青, 涂鹏, 等. 乙酰吉他霉素干混悬剂对肺炎支原体的体外抗菌作用 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(6): 625-628.
Shi D W, Yuan Q, Tu P, et al. Antibacterial effect of acetylkitasamycin dry suspension on *Mycoplasma pneumoniae* in vitro [J]. Chin J N Drugs, 2023, 32(6): 625-628.
- [3] 赵爱利. 吉他霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的疗效及对血清相关炎症细胞因子的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4713-4716.
Zhao A L. Curative efficacy of kitasamycin in treatment of children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and the effect on serum inflammatory cytokines [J]. Matern Child Health Care China, 2017, 32(19): 4713-4716.
- [4] 王天有, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
Wang T Y, Shen K L, Shen Y. *Zhufutang Practice of Pediatrics* [M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022.
- [5] 国家卫生健康委. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(2): 79-85.
National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Mycoplasma Pneumoniae* pneumonia in children (2023 edition) [J]. Int J Epidemiol Infect Dis, 2023, 50(2): 79-85.
- [6] 沈叙庄. 我国儿童大环内酯类药物耐药的严重性及对策 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(1): 7-10.
Shen X Z. Severity of drug resistance of macrolides in children and its management in China [J]. China Ind Econ, 2010, 25(1): 7-10.
- [7] 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.
- [8] 国家卫生计生委合理用药专家委员会儿童用药专业组. 中国儿童肺炎支原体感染实验室诊断规范和临床实践专家共识(2019年版) [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(5): 366-373.
Expert Committee on Rational Use of Medicines for Children Pharmaceutical Group, National Health and Family Planning Commission. Expert consensus on laboratory diagnostics and clinical practice of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children in China (2019)[J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(5): 366-373.
- [9] Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(1): 348-350.
- [10] 林艳, 马微, 李桂艳, 等. 医院儿童肺炎支原体的耐药性变迁分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(6): 570-573, 578.
Lin Y, Ma W, Li G Y, et al. An analysis of changes in the drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae* infecting children in hospital [J]. J Pathog Biol, 2017, 12(6): 570-573, 578.
- [11] 高燕霞, 姜建国, 韩彬. 浊度法测定吉他霉素片与乙酰吉他霉素干混悬剂中主药的效价 [J]. 中国药房, 2009, 20(31): 2451-2453.
Gao Y X, Jiang J G, Han B. Titer determination of main component in kitasamycin tablets and acetylkitasamycin dry suspension by turbidimetry [J]. China Pharm, 2009, 20(31): 2451-2453.

[责任编辑 刘东博]