

· 论著 ·

糖皮质激素辅助治疗儿童重症肺炎支原体肺炎临床研究

吴炽勇* 林秋富 简方华

福建医科大学附属龙岩第一医院儿内科 (福建 龙岩 364000)

【摘要】目的 综合分析糖皮质激素辅助治疗重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗效果。方法 本次研究的主要对象为：重症肺炎支原体肺炎患儿(共96例，病例选取时间开始于2022年1月，截止时间为2023年5月)。按照治疗方法不同分为2组(每组均为48例)，一组为对照组(应用常规对症治疗方法)，另一组为实验组(在对照组基础上应用糖皮质激素辅助治疗方法)。结果 与对照组比较，实验组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗总有效率更高($P<0.05$)，实验组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床症状(咳嗽、发热以及肺啰音)消失时间更短($P<0.05$)；两组重症肺炎支原体肺炎患儿的不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)；两组治疗前炎症因子(C反应蛋白和白细胞介素-6)表达水平比较无差异($P>0.05$)，治疗后，与对照组比较，实验组上述指标更低($P<0.05$)。结论 糖皮质激素辅助治疗重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗效果显著，值得推广。

【关键词】糖皮质激素；重症肺炎支原体肺炎；儿童；临床治疗效果；不良反应

【中图分类号】R375+.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.013

Clinical Study on Glucocorticoid Assisted Treatment of Severe Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children

WU Chi-yong*, LIN Qiu-fu, JIAN Fang-hua.

Department of Pediatrics, Longyan First Hospital, Fujian Medical University, Longyan 364000, Fujian Province, China

Abstract: *Objective* To comprehensively analyze the clinical treatment effect of glucocorticoid as an adjuvant therapy for severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Method* The main subjects of this study were 96 children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia (with case selection starting from January 2022 and ending in May 2023). According to different treatment methods, they were divided into two groups (48 cases in each group), one group was the control group (using conventional Symptomatic treatment), the other group was the experimental group (using glucocorticoid adjuvant treatment on the basis of the control group). *Result* Compared with the control group, the experimental group had a higher overall clinical treatment efficiency ($P<0.05$) in children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia, and the clinical symptoms (cough, fever, and lung rales) of the experimental group had a shorter disappearance time ($P<0.05$); There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups of children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia ($P>0.05$); There was no difference in the expression level of inflammatory factors (C-reactive protein and Interleukin 6) between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, compared with the control group, the above indicators in the experimental group were lower ($P<0.05$). *Conclusion* The clinical treatment effect of glucocorticoids in the treatment of severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children is significant and worthy of promotion.

Keywords: Glucocorticoids; Severe Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia; Children; Clinical Treatment Effect; Adverse Reactions

肺炎支原体肺炎(MPP)是我国5岁及以上儿童社区获得性肺炎(CAP)最常见的病原体,占儿童社区获得性肺炎的10%~40%^[1-2]。随着肺炎球菌13价结合疫苗(PCV13)问世,使儿童肺炎的流行病学发生改变,将PCV13纳入国家免疫接种的一些国家,肺炎支原体肺炎已经成为儿科CAP的主要病原体^[3],本病有两大特点:其一是体征与发热及剧咳等临床症状不一致,其二体征轻而肺部影像改变明显。对大环内酯类药物多数有效且预后良好,但近年来重症肺炎支原体肺炎(SMPP)呈上升趋势,造成肺内及肺外严重损害,甚至遗留后遗症及危及儿童生命,如出现肺不张、坏死性肺炎、闭塞性细支气管炎、支气管扩张、急性呼吸窘迫综合征、胸腔积液、肝功能障碍、心肌炎、脑膜炎、血管栓塞等^[4]。发病机制主要为肺炎支原体(MP)直接损害与宿主异常免疫应答反应,发生SMPP及肺外并发症主要是由宿主异常免疫应答反应^[1]。早发现重症SMPP病例并予合理救治,可预防或减少严重后遗症及死亡的发生,近年来临床实践表明对重症肺炎支原体肺炎患儿单一四环素类抗生素的治疗效果不理想,因此有专家建议联合糖皮质激素药物治疗^[5]。本文回顾性研究糖皮质激素在SMPP临床有效性及安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本次研究的主要对象为：2022年1月至2023年5月

在福建医科大学附属龙岩第一医院儿科住院诊断SMPP的患儿共96例。根据是否全身使用糖皮质激素,将患儿分为对照组(48例)和实验组(48例),对照组男患儿/女患儿分别有32例、16例,平均年龄:(8.26±1.34)岁,平均病程:(10.72±1.96)d。实验组男患儿/女患儿分别有33例、15例,平均年龄:(8.17±1.29)岁,平均病程:(10.33±2.02)d。两组重症肺炎支原体肺炎患儿的一般资料比较未有差异($P>0.05$)。

SMPP入选标准:≤14岁儿童;参考《儿童肺炎支原体肺炎诊治指南(2023版)》儿童重症肺炎支原体肺炎诊断标准^[1]。排除标准:患儿临床资料不全;对糖皮质激素过敏者;存在先天性发育缺陷或免疫缺陷;患有严重疾病等。本研究通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 两组患儿都进行胸部CT检查,根据治疗方法不相同,将患儿分为对照组(48例)和实验组(48例)对照组应用常规对症治疗:其一,止咳平喘;其二,退热;其三,祛痰;其四,维持水电解质平衡及吸氧等,针对治疗MP予静脉注射用阿奇霉素粉针(国药准字H20050099,石药集团欧意药业有限公司;用量10mg/kg.d,配成药物浓度为1.0mg/ml,静滴时间为3小时,一天一次,共5-7天),停药4d后改口服阿奇霉素颗粒(国药准字H20093857,四川百利药业有限责任公司;用量10 mg/kg.d,一天一次,共3天,根据患儿临床特征是否再停药4天口服3天),同时

【第一作者】吴炽勇,男,副主任医师,主要研究方向:儿科危重症及儿科常见病诊治。E-mail: 67797245@qq.com

【通讯作者】吴炽勇

用吸入用布地奈德混悬液(国药准字H20203063,正大天晴药业集团股份有限公司一次1mg,一天雾化2-3次)等雾化。

实验组在对照组基础上应用加用小剂量静脉注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药准字H20103047,天津金耀药业有限公司;用量2mg/kg.d,分一天二次,共3-5天),根据临床特征、实验室检查及影像学检查等进行病情评估,根据病情调整静脉注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量达4-6mg/Kg.d。停静脉用后改口服强的松1mg/kg.d,逐渐减量,总用糖皮质激素疗程7-10天。

1.3 实验室检测及影像学检查 所有患儿治疗前都进行血液分析及C反应蛋白,血生化全套,降钙素原,凝血功能,血培养,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肺炎支原体抗体(MP-IgM)定量水平,间接免疫荧光试验(IFA)检测嗜肺军团菌、肺炎衣原体、腺病毒、甲型流感病毒等,流式细胞学检测白血细胞介素6(IL-6),肺部CT及心电图等检查。治疗7天后进行血液分析及C反应蛋白,生化全套,IL-6,胸片或肺部CT等指标。

1.4 观察指标 分析两组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗总有效率^[5-6](治疗结束后重症肺炎支原体肺炎患儿的临床症状体征基本消失,胸片或胸部CT渗出阴影基本吸收为显效;治疗结束后重症肺炎支原体肺炎患儿的临床症状体征有好转,胸片或胸部CT渗出阴影大部分吸收为有效;治疗结束后重症肺炎支原体肺炎患儿的临床症状体征未消失,胸片或胸部CT渗出阴影无好转为无效),总有效率=(+显效例数+有效例数)/总例数×100%;临床症状(咳嗽、发热以及肺部干湿啰音)消失时间;不良反应(皮疹、恶心、呕吐等)发生率以及治疗前后炎症因子(C反应蛋白和白细胞介素-6)表达水平。

1.5 统计学分析 采用SPSS 25.0统计学软件进行计算,计数资料采用百分比(%)表示,多个样本率比较采用 χ^2 检验即卡方检验,计量资料符合正态分布以 $\pm s$ 表示且采用t检验, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗总有效率比较 实验组48例,其中显效45例(87.5%)、有效5例(10.4%)、无效1例(2.1%);对照组48例,其中显效31例(64.6%)、有效9例(18.8%)、无效8例(16.7%)与对照组比较,实验组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗总有效率更高($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床症状消失时间比较 与对照组比较,实验组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床症状及体征(咳嗽、发热以及肺部干湿啰音)消失时间更短($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组重症肺炎支原体肺炎患儿的不良反应发生率比较 实验组不良反应发生率4.16%,有恶心和呕吐1例,皮疹1例;对照组不良反应发生率2.08%,出现恶心和呕吐1例。两组不良反应均自行消退。两组重症肺炎支原体肺炎患儿的不良反应发生率(对照组为2.08%,1/48;实验组为4.16%,2/48)比较无差异($P>0.05$)。

2.4 两组重症肺炎支原体肺炎患儿治疗前后炎症因子表达水平比较 两组治疗前炎症因子(C反应蛋白和白细胞介素-6)表达水平比较无差异($P>0.05$),治疗后,与对照组比较,实验组炎症因子(C反应蛋白和白细胞介素-6)表达水平下降更多($P<0.05$)。见表3。

表1 两组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗总有效率比较(n/%)

组别	显效	有效	无效	临床治疗总有效率
实验组(n=48)	42	5	1	47(97.92)
对照组(n=48)	31	9	8	40(83.33)
χ^2 值	6.212			
P值	<0.05			

表2 两组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床症状消失时间比较(d)

组别	咳嗽	发热	肺干湿啰音
实验组(n=48)	5.65±1.85	3.31±0.52	5.12±0.84
对照组(n=48)	8.48±2.24	4.48±0.57	6.96±1.15
t值	12.585	13.326	18.857
P值	<0.05	<0.05	<0.05

表3 两组重症肺炎支原体肺炎患儿治疗前后炎症因子表达水平比较

组别	C反应蛋白(mg/L)		白细胞介素-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(n=48)	27.57±7.18	7.17±1.54	35.15±9.96	7.41±2.21
对照组(n=48)	27.63±7.11	11.24±1.63	35.18±9.92	13.55±3.72
t值	9.214	15.125	10.269	17.142
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

调查研究显示,小儿人群是发生重症肺炎支原体肺炎的主要人群^[7]。重症肺炎支原体肺炎的发作呈季节性特点,小儿人群本身抵抗力和免疫力差,因此极易受到细菌以及病毒的侵袭,导致儿童MPP较高发病率^[8-9]。由于儿童用药限制,MP没有细胞壁,针对MP,阿奇霉素仍作为首选的大环内酯类抗生素,阿奇霉素治疗重症肺炎支原体肺炎患儿时可有效发挥蛋白质合成抗菌效果^[10-11],然而较多证据表明,即使MPP经过合理的抗生素治疗,仍有较高的儿童MPP进展为SMPP^[8-9],较多研究认为,免疫机制在SMPP中起着重要作用,当机体感染MP后,激发机体免疫,使免疫细胞过度活化,炎症因子(IL-6、TNF- α 、CRP等)呈“瀑布样”释放,使促炎因子及抗炎因子失调引起炎症风暴,从而免疫及炎症反应对机体造成损伤,对SMPP产生不利影响,基于SMPP主要是过强免疫及炎症所引起^[8,9],而糖皮质激素具有广泛抑制炎症介质、抗过敏及调节免疫等药理作用^[12],因此,糖皮质激素在治疗SMPP发挥重要作用。

本研究中,与对照组比较,实验组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗总有效率更高($P<0.05$),且实验组显效明显较高,实验组显效87.5%,对照组显效64.6%。实验组重症肺炎支原体肺炎患儿的临床症状及体征(咳嗽、发热以及肺部干湿啰音)消失时间更短($P<0.05$)。两组重症肺炎支原体肺炎患儿的不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)不良反应发生率都很低(实验组为4.16%,对照组为2.08%),提示短期内使用全身糖皮质激素治疗SMPP是安全有效的^[13]。两组治疗前炎症因子(C反应蛋白和白细胞介素-6)表达水平比较无差异($P>0.05$),治疗后,与对照组比较,实验组上述指标更低($P<0.05$)。上述指标出现的原因在于:糖皮质激素具有理想的抗炎效果,除此之外,有效抑制免疫功能亢进所引发的损伤^[14]。

由于本研究是回顾性研究,样本量较少,未对全身使用糖皮质激素的患儿进行长期随访,不能明确糖皮质激素长期、的远期的不良反应,未行不同剂量糖皮质激素进行研究,因此,有必要进行大样本及长期随访的研究以便进一步分析。

综上所述,抗生素治疗MP感染的影响是有限,小剂量糖皮质激素辅助治疗重症肺炎支原体肺炎患儿的临床治疗效果显著,与此同时具有较高安全性,能降低炎症因子表达水平及调节免疫,从而加速临床症状与体征消失。所以根据疾病的严重程度尽早短期小剂量应用糖皮质激素对于降低发病率、预防SMPP和减少不良反应更有效,是值得推广应用。

表3 预后不佳组和预后良好组的血常规相关参数比较

组别	例数	白细胞计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞(%)	血小板分布宽度(%)	血小板计数($\times 10^9/L$)
预后良好组	72	6.14 $\pm$ 1.36	54.18 $\pm$ 5.86	11.83 $\pm$ 2.12	225.51 $\pm$ 18.93
预后不佳组	30	9.78 $\pm$ 2.37	85.26 $\pm$ 10.24	19.55 $\pm$ 2.41	171.64 $\pm$ 17.32
t值		9.766	19.322	16.089	13.416
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表3

组别	例数	淋巴细胞比例(%)	单核细胞比例(%)	红细胞计数($\times 10^9/L$)	血红蛋白水平(g/L)
预后良好组	72	47.25 $\pm$ 9.46	2.74 $\pm$ 1.03	4.35 $\pm$ 0.36	122.39 $\pm$ 9.51
预后不佳组	30	32.81 $\pm$ 10.69	5.88 $\pm$ 1.91	4.41 $\pm$ 0.37	121.55 $\pm$ 9.63
t值		6.758	10.737	0.761	0.405
P值		<0.001	<0.001	0.449	0.686

析其原因可能在于：在支原体入侵患儿机体后，借助于机体细胞因子的作用诱导激活内皮细胞、粒细胞等，刺激中性粒细胞发挥趋化或局部浸润的作用，逐步对病原菌进行吞噬和杀伤，因此，相较于健康儿童，肺炎支原体感染患儿体内的单核细胞、白细胞、中性粒细胞等具有抵御作用的细胞含量明显升高，但对于红细胞或血红蛋白等非防御系统的细胞无明显影响，而血小板活化因子的释放增加时，患儿局部炎症部位出现血小板聚集的情况且被大量消耗，致使血小板计数等含量降低^[13]；在肺炎支原体感染时对患儿的支气管纤毛上皮产生刺激，到时支气管壁出现溃疡、水肿等，肺间质受到侵袭，诱导机体释放大量的炎症因子，致使机体血小板计数、淋巴细胞比例明显降低，白细胞计数、中性粒细胞、血小板分布宽度、单核细胞比例等显著升高，但经过有效的治疗后，病原菌明显减少，患儿的病情得到稳定，机体炎症反应显著减轻，对于抵御细胞的需求减少，血常规相关参数逐渐趋于正常，预后越好的患儿变化效果越显著^[14]。因此，血常规相关参数的变化可有效反映肺炎支原体感染的病情情况、治疗效果及预后情况，在疾病诊治、预后评估的应用中具有重要的临床意义。本研究结果显示，治疗后观察组白细胞计数、中性粒细胞、血小板分布宽度、单核细胞比例均低于治疗前，治疗后观察组血小板计数、淋巴细胞比例均高于治疗前；预后良好组白细胞计数、中性粒细胞、血小板分布宽度、单核细胞比例低于预后不良组，预后良好组血小板计数、淋巴细胞比例高于预后不良组，与杨燕娜等^[15]研究结果相似。

综上所述，通过血常规相关参数变化的检测可有效预测肺炎支原体感染的发生、病情进展，且与临床治疗效果和预后密切相关，临床可通过检测血常规相关参数来预测或评估临床疗效及预后情况，为临床诊治提供强有力的参考，值得临床进一步研究并推广应用。

参考文献

[1]周雯雯. 大剂量维生素C联合阿奇霉素对肺炎支原体感染患儿IL-6、TNF- α 和CRP水平的影响[J]. 中国医学创新, 2021, 18(11): 1-5.

[2]张彦, 韩玫瑰. 孟鲁司特联合阿奇霉素治疗小儿上呼吸道感染肺炎支原体感染的临床疗效及对免疫功能指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(6): 1307-1309.

[3]李丹, 何兵, 王梦龙, 等. 传染性单核细胞增多症合并肺炎支原体感染患儿实验室检测结果分析[J]. 检验医学, 2022, 37(2): 159-161.

[4]Mizukami T, Kawamura T, Narahira A, et al. Reply to: Kikuchi-Fujimoto Disease Triggered by Systemic Lupus Erythematosus and Mycoplasma pneumoniae Infection-A Report of a Case and a Review of the Literature[J]. Am J Dermatopathol, 2022, 44(9): 702-703.

[5]邢凯慧, 李文琳, 张姣琴, 等. PLT、PDW、PCT水平对肺炎支原体感染患儿病情严重程度及预后的评估价值[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(4): 702-705.

[6]中华医学会儿科学分会临床检验学组. 儿童肺炎支原体呼吸道感染实验室诊断中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(7): 507-513.

[7]王紫荆, 汪蓉, 胡小林, 等. RNA实时荧光恒温扩增技术在儿童支原体肺炎抗生素治疗中的指导价值[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(6): 716-719.

[8]瞿凤宇, 蒲开彬. 混合感染对肺炎支原体患儿外周血T淋巴细胞亚群, 常规生化指标水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(2): 224-227.

[9]Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, et al. Clinical and histologic features of Mycoplasma pneumoniae -related erythema multiforme: A single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2018, 79(1): 110-117.

[10]钟小青, 沈菲, 张宝丹, 等. 探究超敏C反应蛋白、血常规联合应用于小儿肺炎支原体感染诊断中的价值[J]. 中国实用医药, 2020, 15(7): 48-50.

[11]陈健. 超敏C反应蛋白、血常规联合应用于小儿肺炎支原体感染诊断的价值研究报告分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(11): 132-133.

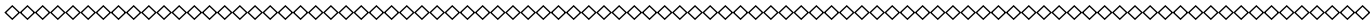
[12]陆焱, 王珏, 虞竞峰, 等. 肺炎支原体感染对儿童血常规参数及C反应蛋白水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(21): 4196-4200.

[13]邓斌, 许华. 肺炎支原体感染后小儿血常规的变化和临床意义[J]. 中国当代医药, 2019, 26(10): 141-143.

[14]杨洪琼. 小儿肺炎支原体感染采用血常规、Hs-CRP、CRP联合检测的临床价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(18): 62-63.

[15]杨燕娜, 洪开听, 范贤斌. 血常规、肺表面活性蛋白和T淋巴细胞水平与肺炎患儿病情严重程度的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(22): 5216-5218.

(收稿日期: 2023-04-25)
(校对编辑: 孙晓晴)



(上接第31页)

参考文献

[1]国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治指南(2023版)[EB/OL]. 2023-02-15].

[2]YAN CHAO, XUE GUANHUA, ZHAO HANQING, et al. Molecular and clinical characteristics of severe Mycoplasma pneumoniae Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Pediatric Pulmonology, 2019, 54(7): 1012-1021.

[3]Chen YC, Hsu WY, et al. Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infections in Pediatric Community-Acquired Pneumonia[J]. Emerging Infectious Diseases, 2020, 26(7): 1382-1391.

[4]张芙蓉, 周卫芳, 李玉琴, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值在重症肺炎支原体肺炎中的诊断价值[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(4): 260-264.

[5]高虹, 薛红霞. 阿奇霉素联合糖皮质激素治疗儿童重症肺炎支原体肺炎的效果及对机体炎性因子的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(5): 60-63.

[6]高璐, 马亚波, 董艳菊. 低剂量甲强龙的松龙对重症肺炎患儿短期预后的影响研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(11): 1470-1473.

[7]萨日娜, 王爱琼, 李晓安, 等. 支气管肺泡灌洗技术在儿童重症支原体肺炎中的临床应用研究[J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(9): 79-85.

[8]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 (05): 371-374.

[9]SUN, LIN-LI, YE, CHAO, ZHOU, YU-LU, et al. Meta analysis the Clinical Efficacy and Safety of High- and Lowdose Methylprednisolone in the Treatment of Children With Severe Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia[J]. The Pediatric infectious disease journal, 2020, 39(3): 177-183.

[10]孙建华, 赵雨芳, 叶君红. 糖皮质激素辅助治疗儿童重症肺炎支原体肺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(7): 795-797, 801.

[11]高恒妙, 钱素云. 难治性、暴发性及大环内酯类耐药肺炎支原体肺炎的治疗[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(1): 1-6.

[12]李维丽. 小剂量糖皮质激素辅助治疗儿童大叶性肺炎的效果及对临床体征、细胞因子水平的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(3): 19-21.

[13]Qiu JL, Huang L, Shao MY, et al. Efficacy and safety of azithromycin combined with glucocorticoid on refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), (2020) 99: e20121.

[14]FENG HUANG, HUIFENG FAN, DIYUAN YANG, et al. Ribosomal RNA-depleted RNA sequencing reveals the pathogenesis of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Molecular medicine reports, 2021, 24(5): 761.

(收稿日期: 2023-07-25) (校对编辑: 孙晓晴)