· 论著 ·

阿奇霉素联合特布他林对支原体肺炎患儿体液免疫及炎症水平的影响

卢红霞* 黄 晗 梁利红 梁东阁

郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院 东三街院区呼吸科 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 阿奇霉素联合特布他林对支原体肺炎(MPP)患儿体液免疫及炎症水平的影响。**方法** 选取2020年3月-2021年3月在本院确诊的98例MPP患儿, 随机把所有患儿分成观察组、对照组, 各49例, 对照组采用阿奇霉素治疗, 观察组采用阿奇霉素联合特布他林进行治疗, 均持续治疗14d。比较两组患儿临床疗效、临床症状、体液免疫及炎症水平。**结果** 观察组治疗的有效率明显高于对照组的有效率($\chi^2=4.346, P=0.037$); 观察组患儿各种症状消失和住院时间均更短($P<0.05$)。治疗后两组患儿免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)均低于治疗前, 但观察组高于对照组($P<0.05$)。治疗后两组患儿血清白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(CRP)水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组($P<0.05$)。**结论** 阿奇霉素联合特布他林临床疗效较好, 可以改善MPP患儿体液免疫及炎症水平。

【关键词】 肺炎支气管肺炎; 阿奇霉素; 特布他林; 体液免疫; 炎症

【中图分类号】 R563.1+2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.011

Effects of Azithromycin Combined with Terbutaline on Humoral Immunity and Inflammation Level in MPP Children

LU Hong-xia*, HUANG Han, LIANG Li-hong, LIANG Dong-ge.

Department of Respiratory Medicine, East Third Street Branch, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the effects of azithromycin combined with terbutaline on humoral immunity and inflammation level in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods** A total of 98 children with MPP confirmed in the hospital were enrolled between March 2020 and March 2021. They were randomly divided into observation group and control group, in 49 cases in each group. The control group was treated with azithromycin, while observation group was additionally treated with terbutaline. All were continuously treated for 14d. The clinical curative effect, clinical symptoms, humoral immunity and inflammation level were compared between the two groups. **Results** The response rate of treatment in observation group was significantly higher than that in control group ($\chi^2=4.346, P=0.037$). The disappearance time of symptoms and hospitalization time in observation group were significantly shorter than those in control group ($P<0.05$). After treatment, levels of immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin G (IgG) in both groups were decreased, which were higher in observation group than control group ($P<0.05$). After treatment, levels of serum interleukin-6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (CRP) in both groups were decreased, which were lower in observation group than control group ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical curative effect of azithromycin combined with terbutaline is good, which can improve humoral immunity and inflammation level in MPP children.

Keywords: Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia; Azithromycin; Terbutaline; Humoral Immunity; Inflammation

支原体肺炎(MPP)是指因肺炎支原体感染所引起, 多见于儿童, 目前多认为其致病可能与患儿对病原体或病原体代谢产物的过敏反应有关^[1-2]。起病较为缓慢, 初期伴乏力、头痛、咽痛、发热和食欲减退等。早期应用抗生素治疗可以减轻患儿临床症状, 并缩短病程^[3]。阿奇霉素作为首选治疗药物, 对肺炎支原体极其敏感, 故其有显著的治疗效果, 阿奇霉素的安全性也比较高, 但由于儿童身体特异性差异, 使得部分患儿应用阿奇霉素治疗效果不佳, 部分患儿甚至病情愈发严重, 可能导致死亡^[4]。特布他林是肾上腺激动药物中的常见类型, 通过扩张支气管来缓解呼吸道不适等临床症状^[5]。由于儿童身体机能发育尚处于发育阶段, 自身免疫机制不成熟, 常导致病情迁延不愈, 因此选择合理的用药方案尤为重要。目前临床已有研究者探讨过阿奇霉素与特布他林联合用药后对患儿临床症状的改善效果, 但对于体液免疫的效果观察报道相对较少^[6]。鉴于此, 本次研究进一步探讨了阿奇霉素联合特布他林对MPP患儿免疫炎症的干预效果, 现整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院在2020年3月—2021年3月收治的MPP患儿98例, 男50例, 女48例, 年龄1~12岁, 平均(5.52±1.29)岁。

纳入标准: 符合《诸福棠儿科学》中MPP诊断与治疗指南^[7], 均有咳嗽、发热症状, 且经胸部计算机断层扫描(CT)、病原

菌检测确诊; 发病到就诊时间≤48h; 经郑州大学附属儿童医院伦理通过, 患儿的家属均已对本研究了解并签署同意书。排除标准: 由于其他原因患上的肺炎; 患有其他种类的呼吸类疾病; 对本研究使用的阿奇霉素和特布他林过敏; 器官发生严重病变。随机把所有入组MPP患儿分成观察组(49例, 阿奇霉素联合特布他林)、对照组(49例, 阿奇霉素)。对照组男性25例, 女性24例, 年龄1~11岁, 平均(5.55±1.32)岁, 其中发热小儿有11位, 胸痛小儿有14位, 咳嗽小儿有24位。观察组男性25例, 女性24例, 年龄2~12岁, 平均(5.48±1.27)岁, 发热小儿有10位, 胸痛小儿有19位, 咳嗽小儿有20位。两组患儿的基线数据资料经统计学分析比较未见差异 ($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 两组患儿均需接受去热止咳等常规的对症治疗, 治疗时间均为1个疗程。

对照组的患儿静脉注射阿奇霉素(生产厂家: 海南海灵化学制药有限公司; 批准文号: 国药准字H20000083; 包装规格: 0.25g*2瓶)10mg/kg静脉滴注, 每日1次, 连续用药5d后停药4d, 待患儿体温、白细胞计数恢复正常后, 予以阿奇霉素干混悬剂(生产厂家: 辉瑞制药有限公司; 批准文号: 国药准字H10960112; 包装规格: 0.1g*6袋)10mg/kg出院带药口服, 1次/d, 午餐后口服, 连续用药3d后停药4d。

观察组患儿在接受上述治疗的同时需要通过雾化吸入硫酸特布他林品(生产厂家: 瑞典AstraZeneca AB; 批准文号: 注册

【第一作者】卢红霞, 女, 主治医师, 主要研究方向: 儿内科呼吸。E-mail: luhongxia319@163.com

【通讯作者】卢红霞

证号 H20140108; 包装规格: 2mL:5mg*20支)雾化吸入, 体重 >20kg: 5.0mg(2mL)/次, 体重 <20kg: 2.5mg(1mL)/次。10~15 min完成治疗, 雾化后喂食适量温开水, 2次/d。

两组患儿均治疗14d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 治疗结束后参考杨明珠等的研究^[8]评价两组患儿临床疗效。痊愈: 患儿不再干咳, 其体温也完全恢复到正常水平; 显效: 干咳次数明显减少, 其体温基本恢复正常; 有效: 患儿的干咳次数有所减少, 体温有所降低; 无效: 干咳次数没有减少甚至增多, 且患儿持续发热。总有效率=(治愈的MPP患儿例数+显效的MPP患儿例数+有效的MPP患儿例数)/总例数×100%。

1.3.2 临床指标 分析比较两组患儿的住院时间以及发热、咳嗽等症状完全消失所需要的时间。

1.3.3 两组MPP患儿体液免疫、炎症指标检测 分别于患儿治疗前、治疗后采集MPP患儿静脉血4mL于不抗凝试管等待化验, 以3000 r/min的转速对收集的血液行离心处理(10 min), 取其上清液, 在-80 °C环境下保存, 取上层清液采用免疫比浊法测定免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)以及免疫球蛋白M(IgM)。取上层清液采用酶联免疫吸附试验法检测白细胞介素-6(IL-6), 免疫比浊法检测血清超敏C反应蛋白(CRP)。

1.4 统计学处理 通过SPSS 18.0软件整理并分析入组MPP患儿相关资料, 满足正态分布且方差齐的计量资料(临床症状指标、免疫炎症因子)采用($\bar{x} \pm s$)表示, 通过两样本独立t检验比较

($\bar{x} \pm s$)的组间差异, 通过 χ^2 进行比较两组MPP患儿临床疗效差异, $P < 0.05$ 提示组间数据的差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组MPP患儿的临床疗效比较 观察组治疗的有效率为93.88%明显高于对照组的有效率79.59%($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组MPP患儿治疗的临床指标比较 与对照组比较, 观察组患儿各种症状消失和住院时间均明显均更短($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组MPP患儿治疗前后相关因子比较 治疗前两组患儿IgA、IgG与IgM水平比较无明显差异($P > 0.05$), 治疗后两组患儿IgA、IgG均低于治疗前, 但观察组高于对照组($P < 0.05$); IgM水平组间与组内比较无明显差异($P > 0.05$), 见表3。

2.4 两组MPP患儿治疗前后炎症水平比较 治疗前两组患儿血清IL-6、CRP水平比较无明显差异($P > 0.05$), 治疗后两组患儿血清IL-6、CRP水平均降低, 且观察组MPP患儿水平更低($P < 0.05$), 见表4。

表1 两组MPP患儿的临床疗效比较(n%)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	49	15	8	6	10	39(79.59)
观察组	49	23	13	10	3	46(93.88)
χ^2						4.346
P						0.037

表2 两组MPP患儿治疗的临床指标比较(d)

组别	例数	发热消失耗时	咳嗽消失耗时	肺部啰音消失耗时	喘憋消失耗时	住院耗时
对照组	49	5.11±1.18	9.45±2.16	7.21±1.57	3.84±0.75	13.11±2.54
观察组	49	4.06±0.87	6.47±1.32	5.81±0.95	2.61±0.47	7.31±1.28
t		5.013	8.240	5.340	9.728	14.274
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组MPP患儿治疗前后相关因子比较(g/L)

组别	例数	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	2.15±0.29	1.34±0.34*	10.76±2.24	9.09±1.97*	1.33±0.27	1.31±0.29
观察组	49	2.11±0.27	1.75±0.39*	10.84±2.19	9.89±2.01*	1.32±0.24	1.33±0.21
t		0.707	5.547	0.179	1.990	0.194	0.391
P		0.482	<0.001	0.859	0.049	0.847	0.697

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表4 两组MPP患儿治疗前后炎症水平比较

组别	例数	IL-6(pg/mL)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	64.65±11.05	39.70±8.93*	20.45±5.96	9.33±1.19*
观察组	49	64.33±10.87	33.54±8.62*	20.32±5.77	7.54±1.08*a
t		0.159	3.844	0.121	8.628
P		0.872	<0.001	0.904	<0.001

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

现在患MPP的患儿年龄越来越小, 如果患儿未得到及时准确的治疗, 其肺部会遭到严重感染^[9], 同时可能也会使其他器官的功能受损, 从而导致心肌炎、脑膜炎和急性肾炎等严重疾病^[10]。因此, 选择合适的用药方案对控制患儿疾病进展有重要的临床价值。

本次研究发现, 观察组治疗的有效率为93.88%明显高于对照组的有效率79.59%, 观察组患儿各种症状消失和住院时间均明显短于对照组。阿奇霉素是由红霉素衍生而来, 是目前儿童MPP的常见治疗药物, 具有血药浓度高、半衰期较长的特点, 通过结合支原体核糖体50s亚单位, 控制蛋白质合成, 进而杀灭支原体, 对革兰阳性菌与革兰阴性菌均有较好的临床治疗效果^[11-12]。特布他林在临床药物管理中隶属于肾上腺激动剂, 可以对平滑肌受体发生作用, 并舒张支气管平滑肌, 增加黏液纤毛的清洁能力^[13], 联合阿奇霉素治疗可以改善患儿咳嗽、喘憋呼吸道不适症状, 本研究结果显示联合用药可发挥药物的协同效果, 提高药物作用疗

效, 并改善患儿临床症状, 究其原因可能是因为两种药物联合治疗后不仅有效杀灭了病原菌, 还扩张了患儿的支气管功能, 增强呼吸道纤毛的运动能力, 进而有助于患者保持呼吸道的通畅。

体液免疫是T淋巴细胞在受到外界刺激后, 促进免疫球蛋白分泌抗体, 并同步参与机体免疫应答^[14]。IgA、IgG和IgM均是临床常见的免疫球蛋白检测蛋白, 可以客观反映机体的免疫功能状态。MPP患儿最主要的病理表现是免疫功能受损, 使得部分免疫球蛋白在MPP感染早期即被激活, 进而引起局部组织损伤的效果。本次研究结果显示, 治疗后, 两组血清中的IgA和IgG含量明显低于治疗前, 观察组的IgA和IgG含量明显低于对照组。IgA和IgG是评价机体体液免疫水平的常见指标, MPP患儿由于肺炎支原体感染, 影响了抗体的充分生成, 故而发生免疫失衡。本次研究结果显示经阿奇霉素联合特布他林治疗后对患儿体液免疫损伤有一定的恢复效果, 表明该治疗方案有利于改善患儿体液免疫水平, 有助于促进患儿疾病恢复。

支原体可黏附于呼吸道上皮细胞表面,并经过病理生理机制诱发细胞损伤,进而释放神经毒素、过氧化氢等有害物质诱导机体发生炎症反应,因此在MPP患儿治疗前有较高的炎症水平。本次研究发现,治疗后两组患儿血清IL-6、CRP水平均有明显下降,且观察组下降水平更为明显。IL-6、CRP是反映机体炎症水平的常见指标,IL-6是临床常见的多功能糖蛋白,在机体受到感染时由T细胞和巨噬细胞合成并释放,可用于调节细胞增殖分化,增强免疫机制。CRP是肝脏在炎症因子刺激作用下合成的急性时相蛋白,其浓度水平与机体炎症感染水平呈正相关,可以激活补体系统,实现提高巨噬细胞、中性粒细胞的吞噬功能^[15-16],二者均可反应患儿体内的感染水平。本次研究结果显示,阿奇霉素联合特布他林治疗对MPP患儿炎症水平有明显的控制效果,有利于控制疾病不良进展。分析其原因,阿奇霉素与特布他林联合治疗后,可以增强阿奇霉素的抗感染效果,控制内源性介质的合成与释放,抑制炎症反应所诱导的淋巴细胞聚集与炎性渗出,进而减轻气道的炎症反应,为患儿临床症状的改善创造有利条件。

综上所述,阿奇霉素联合特布他林可以改善MPP患儿体液免疫及炎症水平。但本研究样本数量有限,没有涉及地域等因素,导致结果存在一定误差,未来还需要考虑到低于和人文等因素进行深入研究。

参考文献

[1] 陈芸,韩长青,赵凤兰,等. 莲花清瘟颗粒联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床观察[J]. 世界中医药, 2020, 15 (1): 90-94.
 [2] 刘玉英,王晨,陈梅俐,等. 山萸萸碱联合阿奇霉素对小兒支原体肺炎的疗效及免疫球蛋白等的影响[J]. 西北药学杂志, 2020, 35 (2): 138-141.

[3] 李新新. 肺炎支原体抗体免疫球蛋白G、免疫球蛋白M、脱氧核糖核酸检测在诊断儿童呼吸道感染中的应用价值[J]. 黑龙江医学, 2021, 45 (23): 2552-2553, 2556.
 [4] 赵维彩,蔡杰飞,徐素文,等. 阿奇霉素联合不同剂量氨溴索对小兒支原体肺炎的疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (6): 52-55.
 [5] 王亚君,喜雷,齐孟珊,等. 布地奈德混悬液与特布他林雾化液雾化吸入治疗学龄前儿童肺炎支原体肺炎临床分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37 (5): 89-90.
 [6] 魏琳君,周江颖,沈洁娜. 阿奇霉素联合特布他林治疗儿童支原体肺炎的疗效及对血清炎症细胞因子和T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36 (17): 3988-3990.
 [7] 胡亚美. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1203-1204.
 [8] 杨明珠,韩改琳,倪莉. 布地奈德联合阿奇霉素序贯疗法对肺炎支原体肺炎患儿血清TNF- α 、CRP、IL-5及VEGF的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48 (3): 383-385.
 [9] 吴娟,顾倩,王松林,等. 支原体抗体滴度M_p-IgM与MP肺炎患儿病情严重程度的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19 (10): 1091-1094.
 [10] 王明英,李敏. 阿奇霉素联合顺尔宁治疗MPP的疗效及对免疫功能的影响[J]. 西南国防医药, 2019, 29 (2): 125-127.
 [11] 花元清. 阿奇霉素联合红霉素治疗小兒支原体肺炎的临床效果分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (11): 2535-2536.
 [12] 陈凯星,杜毓城,潘银芳. 阿奇霉素联合孟鲁司特治疗小兒肺炎支原体肺炎的效果分析[J]. 黑龙江医学, 2021, 34 (4): 853-855.
 [13] 卓艳萍,吉萍,朱玉蓉. 特布他林联合阿奇霉素治疗支原体肺炎患儿的疗效及安全性分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (7): 1568-1571.
 [14] 王艳茹,章樱,周琴,等. 小兒消积止咳口服液联合阿奇霉素治疗支原体肺炎及对患儿体液免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (5): 1168-1171.
 [15] 董金香,陈倩,常甄填,等. 阿奇霉素序贯治疗联合硫酸特布他林对肺炎支原体肺炎患儿肺功能和血清IL-6、CRP、PCT水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (16): 3160-3163.
 [16] 罗学虎,唐建军,余芳蓉,等. 氨溴索辅助阿奇霉素治疗小兒肺炎支原体肺炎患儿血清IFN- γ 、MCP-4、IL-6水平及免疫功能的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26 (2): 250-253.

(收稿日期: 2023-02-25)
 (校对编辑: 姚丽娜)

(上接第18页)

机,可贯穿于病程的始终,故治则需以活血、化痰、通窍等为主。通心络中的人参、赤芍、水蛭等皆有活血功效,全蝎可通络、溶血,蜈蚣、蝉蜕等可发挥解痉、散结作用,土鳖虫有抵抗血栓形成之功。诸药合用,共奏行气活血、通络化痰之功,与ACI患者中医治疗的治则及中医整体思想相符。

本研究中,观察组血液流变学指标的改善幅度更大,且脑循环动力学参数比较发现,观察组Qmean、Vmean高于对照组,Rv、CP参数低于对照组,考虑通心络改善ACI患者的疗效可能与血液黏度下降、脑循环状态改善有关。在血黏度下降后,血小板聚集过程受到一定的抑制作用,病灶局部的血液高凝状态得到明显改善,局部血流的恢复获得良好保障。分析出现该结果的原因,可能与通心络中部分中药材的特殊药理作用存在关联。例如,通心络中所用全蝎有通络、解痉、破血功效,陈辉霞等^[12]指出,国内外针对全蝎的药理研究侧重于抗凝、抗血栓形成、促纤溶等方面,以全蝎入药,为多种老年脑病的治疗提供了新思路。此外,现代药理研究^[13-14]证实,通心络在增强内皮细胞功能、减少神经元死亡、改善微循环等方面有重要应用价值。且根据患者用药期间不良反应的监测结果,两组均未出现与对应药物存在直接关联的不良反应,提示不论是单独用药,还是将尤瑞克林与通心络胶囊联用,均有较好的安全性。由此考虑,将通心络与其他ACI治疗常用药联合应用,具有良好的可行性。但本研究也存在局限,后续可围绕不同联合用药方案的效果差异或老年ACI患者疗效的影响因素进行分析,探索安全性好、疗效显著的联合治疗方案。

综上所述,对老年ACI患者采用尤瑞克林+通心络胶囊联合治疗,可改善患者的临床疗效,其作用机制可能与降低血黏度、改善脑循环有关。

(收稿日期: 2023-02-25)
 (校对编辑: 姚丽娜)

参考文献

[1] 廖永凤,温玉娟,邓艳丽,等. 急性脑梗死后认知功能障碍特征及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47 (8): 1024-1026.
 [2] 康凌. 急性脑梗死静脉溶栓近期预后的影响因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19 (24): 4387-4390.
 [3] 杜诚,叶新春,张卫,等. 接受血管内治疗的急性脑梗死患者预后影响因素分析[J]. 山东医药, 2021, 61 (21): 31-34.
 [4] 李丽,喻伟. 阿替普酶联合尤瑞克林对急性脑梗死的疗效及对脑血管储备功能影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (24): 3307-3310.
 [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43 (2): 146-153.
 [6] 张磊,刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30 (1): 79.
 [7] 张磊,刘建民. 改良Rankin量表[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28 (5): 512.
 [8] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病学组. 急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47 (6): 324-335.
 [9] 朱俊清,俞镜清. 长春西汀结合尤瑞克林对急性脑梗死患者炎症反应、神经功能及免疫功能的影响[J]. 广东医学, 2021, 42 (7): 849-853.
 [10] 李波,张婷,周遥,等. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32 (24): 74-78.
 [11] 杨莉,杨玉美,忽胜和,等. 法舒地尔联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清SAA、Lp-PLA2与凝血功能的影响[J]. 河北医药, 2021, 43 (18): 2767-2770.
 [12] 陈辉霞,李国毅,程记伟,等. 全蝎的药理作用及其在脑病中的应用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19 (18): 3137-3140.
 [13] 张俊红. 通心络胶囊联合阿加曲班治疗轻中度急性脑梗死的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2020, 35 (3): 465-468.
 [14] 陈宜德,江凌翔,卓徐鹏,等. 通心络胶囊联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死的疗效及对神经功能和血脂的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41 (5): 930-933.