

· 论著 ·

大剂量氨溴索联合布地奈德、阿奇霉素序贯对重症肺炎支原体肺炎患儿免疫和肺功能的影响

许院锋* 刘凤娟

清丰第一医院儿科(河南 濮阳 457300)

【摘要】目的 分析大剂量氨溴索联合布地奈德、阿奇霉素序贯对重症肺炎支原体肺炎患儿的效果。**方法** 回顾性分析86例清丰第一医院就诊的重症肺炎支原体肺炎患儿的资料，根据治疗方法分为试验组和对照组，试验组和对照组各43例。对照组实施阿奇霉素序贯疗法，试验组另雾化吸入氨溴索联合布地奈德，两组患儿治疗时间均为两周。比较两组临床效果，观察两组治疗前后IL-4、IL-10、IL-18水平，比较两组肺功能指标变化及T淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、CD8+及CD4+/CD8+水平。**结果** 试验组治疗后临床疗效优于对照组($P<0.05$)；治疗后两组患者血清IL-4和IL-18均有所降低，IL-10有所提高，且试验组优于对照组($P<0.05$)；治疗后两组患者FVC、PEF、MVV、FEV1/FVC指标均有所提高，试验组提高幅度大于对照组($P<0.05$)；治疗后两组患者CD3+、CD4+、CD8+/CD4+水平均有所升高，试验组升高幅度大于对照组，CD8+水平有所降低，试验组降低幅度大于对照组($P<0.05$)。**结论** 大剂量氨溴索联合布地奈德、阿奇霉素序贯治疗可提高患儿免疫水平，缓解其炎性反应，并改善其肺功能指标，临床疗效较为显著。

【关键词】 氨溴索；布地奈德；阿奇霉素；儿童支原体肺炎；肺功能

【中图分类号】 R725.6

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.052

The Effect of High-dose Ambroxol Combined with Budesonide and Azithromycin on Immunity and Lung Function in Children with Severe Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia

XU Yuan-feng*, LIU Feng-juan.

Pediatrics Department of Qingfeng First Hospital, Puyang 457300, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To analyze the effects of high-dose ambroxol combined with budesonide and azithromycin on immunity and lung function in children with severe M. pneumoniae pneumonia. **Methods** Retrospectively selected 86 children with severe mycoplasma pneumonia, it was divided into test group and control group according to the treatment method, with 43 cases in each. The control group were treated with azithromycin sequential therapy, and the test group were also treated with ambroxol and budesonide aerosol inhalation. The treatment time in both groups was two weeks. The clinical effects of the two groups, observe the levels of IL-4, IL-10 and IL-18 before and after treatment in the two groups, and compare the changes of lung function indicators and the levels of CD3+, CD4+, CD8+ and CD4+/CD8+ in T lymphocyte subsets were compared. **Results** The clinical efficacy of the test group was better than that control group ($P<0.05$); serum IL-4 and IL-18 in both groups, IL-10 has been improved, Moreover, the test group was better than the control group ($P<0.05$); after treatment, the FVC, PEF, MVV, and FEV1/FVC indexes were improved in both groups, the increase in the test group was greater than the control group ($P<0.05$); the CD3+, CD4+, and CD4+/CD8+ levels were increased in both groups. The increase in test group was greater than that control group. The CD8+ levels have decreased somewhat, and the decrease in test group was greater than control group ($P<0.05$). **Conclusion** High-dose ambroxol combined with budesonide and azithromycin can improve the immune level of children, improve their pulmonary function index, and alleviate their inflammatory response, with significant clinical effect.

Keywords: Ambroxol; Budesonide; Azithromycin; Mycoplasma Pneumonia in Children; Lung Function

肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae)是一种能够引起人类呼吸道感染的微生物，特别是会引起肺炎。它是支原体家族中的一员，是一种没有细胞壁的细菌，这使得它对某些抗生素具有抗性。肺炎支原体的大小通常在0.2到0.8微米之间，是能够独立生存的最小的微生物之一^[1]。肺炎支原体感染可以通过飞沫传播或接触受污染的物体表面而传播。除了引起肺炎之外，它还可能引发一系列症状，包括咳嗽、喉咙痛、鼻塞、发热以及肌肉疼痛等。在一些情况下，肺炎支原体感染可能会引起更严重的并发症，比如心肌炎、脑膜炎或者呼吸衰竭。

幼儿及少儿是该疾病的易发人群，其典型症状包括发热和咳嗽，同时可能伴有头痛、流涕、咽痛等不适症状。它可以影响患儿的支气管、细支气管、肺泡和肺间质，病情严重的患者还可能出现肺内和肺外并发症，从而影响皮肤黏膜、神经系统、血液系统等功能^[2]。

治疗肺炎支原体感染通常会使用抗生素，如红霉素、阿奇霉素、氟喹诺酮类药物等。然而，由于部分支原体对某些抗生素有抗性，因此在选择治疗方法时需要考虑患者的具体状况和药物敏

感性^[3]。

目前，治疗肺炎支原体感染常使用大环内酯类抗菌药物。但是国内普遍存在肺炎支原体对这类药物的耐药性，成为了导致重症肺炎支原体肺炎发生的主要原因之一。联合疗法是一种被广泛研究和应用的新型治疗方法，其核心在于将不同功效的药物联合使用，以更好地抑制肺炎支原体的生长和扩散。本研究选取86例重症肺炎支原体肺炎患儿，旨在探讨大剂量氨溴索联合布地奈德、阿奇霉素序贯治疗的效果，以及对患儿免疫和肺功能的改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取于2021年1月-2022年12月期间于清丰第一医院就诊的重症肺炎支原体肺炎患儿86例。

纳入标准：持续高热在5天以上。出现呼吸增快、辅助呼吸间歇性暂停、氧饱和度<92%等低血氧症状。胸片显示高于67%的一侧肺浸润、多叶肺浸润、胸腔积液、肺脓肿等重度体征。**排除标准：**出现肺栓塞、坏死性肺炎、脑炎等并发症者。合并哮喘

【第一作者】 许院锋，男，主治医师，主要研究方向：小儿内科，呼吸系统相关治疗。E-mail: shengchaoxue2502@126.com

【通讯作者】 许院锋

和原发性免疫缺陷病等疾病。对所选药物过敏者。依从性较差者。将入选患儿根据治疗方法分组。试验组男：21例，女：22例；年龄6-15岁，平均(9.2±2.4)岁。对照组男：22例，女：21例；年龄5-14岁，平均(9.4±2.6)岁。两组资料差异无统计学意义($P>0.05$)，可进行对比。

1.2 方法 对照组患儿接受阿奇霉素受序贯治疗：使用江苏吴中医药集团有限公司生产阿奇霉素(国药准字H20010606)进行注射，剂量为10mg/kg，混合四川科伦药业股份有限公司生产5%葡萄糖注射液(国药准字H51020635)进行静脉滴注，注射时间不少于60分钟，每天一次，连续使用7天后停药3天。之后使用山东淄博新达制药有限公司的阿奇霉素干混悬剂(国药准字H20094126)进行口服，剂量为10 mg/kg，每天一次，使用3天后停药4天，按此方案治疗两周。试验组患儿在对照组基础上使用正大天晴药业集团股份有限公司生产0.5 mg布地奈德混悬液(国药准字：H20203063)+山东裕欣药业有限公司生产10mg氨溴索气雾剂(国药准字H20210037)配以0.9%氯化钠注射液稀释后进行雾化吸入治疗，氧流量为6~8 L / min，每次持续10-15分钟，每天进行2次，吸入雾化治疗时间为2周。

1.3 观察指标 (1)临床疗效，治愈标准：体温稳定，咳嗽完全消失，复查胸部影像学病变完全吸收；好转标准：体温稳定，偶尔夜间咳嗽，复查胸部影像学病变基本吸收；无效标准：咳嗽未缓解甚至加重，胸部影像学病变无明显改善^[4]。(2)观察两组治疗前后IL-4、IL-10、IL-18水平变化。(3)比较两组肺功能指标，包括呼吸气流峰值(PEF)、最大通气量(MVV)、用力肺活量(FVC)、

FEV1/FVC。(4)比较两组T淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+水平变化。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0分析数据，计量资料用均数±标准差表示，用t检验，计数资料以[例(%)]表示，组间采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效 试验组治疗后临床疗效优于对照组($P<0.05$)，见表1。

2.2 肺功能指标 治疗后两组患者FVC、PEF、MVV、FEV1/FVC指标均有所提高，且试验组高于对照组($P<0.05$)，见表2。

2.3 炎症因子水平 治疗后两组患者血清IL-4和IL-18均有所降低，试验组降低幅度大于对照组，IL-10均有所提高，试验组提高幅度大于对照组($P<0.05$)，见表3。

2.4 T淋巴细胞亚群 治疗后两组患者CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平均有所升高，试验组升高幅度大于对照组，CD8+水平有所降低，试验组降低幅度大于对照组($P<0.05$)，见表4。

表1 两组患者治疗后临床疗效对比[例(%)]

组别	例数	痊愈	好转	无效	总有效
对照组	43	15(34.88)	20(46.51)	8(18.60)	35(81.40)
试验组	43	29(67.44)	12(27.91)	2(2.33)	41(95.35)
					χ^2 值 4.074
					P值 0.044

表2 两组患者治疗前后肺功能指标对比

组别	例数	FVC(L)		PEF(L/s)		MVV(L/min)		FEV1/FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	1.17±0.21	1.47±0.69*	2.19±0.17	2.59±0.27*	42.48±4.56	46.92±5.87*	56.94±9.47	64.84±6.79*
试验组	43	1.12±0.23	1.78±0.34*	2.21±0.32	3.02±0.61*	43.15±5.17	58.67±6.62*	57.02±11.52	75.19±9.63*
t值		1.053	2.643	0.362	3.735	0.637	8.708	0.035	5.760
P值		0.295	0.010	0.718	0.000	0.526	0.000	0.972	0.000

注：与治疗前比较，* $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

组别	例数	IL-4(pg /mL)		IL-10(pg /mL)		IL-18(pg /mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	33.18±3.89	20.79±1.83*	13.51±1.08	18.57±2.76*	140.36±11.28	125.78±10.58*
试验组	43	32.65±4.63	16.44±1.94*	13.68±1.12	23.22±3.02*	139.79±12.96	101.25±16.73*
t值		0.575	10.696	0.716	7.453	0.218	8.126
P值		0.567	0.000	0.476	0.000	0.828	0.000

注：与治疗前比较，* $P<0.05$ 。

表4 两组T淋巴细胞亚群指标水平对比

组别	例数	CD3+(%)		CD4+(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	50.16±1.74	60.73±2.48*	26.14±3.94	32.72±4.62*
试验组	43	50.42±1.64	68.34±2.12*	26.78±2.69	37.18±4.56*
t值		0.713	15.295	0.880	4.505
P值		0.478	0.000	0.382	0.000
组别	例数	CD8+(%)		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	31.62±3.45	29.17±1.06*	0.83±0.19	1.12±0.18*
试验组	43	31.79±4.48	23.53±1.77*	0.87±0.15	1.73±0.29*
t值		0.197	17.926	1.084	11.719
P值		0.844	0.000	0.282	0.000

注：与治疗前比较，* $P<0.05$ 。

3 讨 论

重症肺炎支原体肺炎(MPP)多见于5岁以上的儿童，但也有可能在5岁以下的儿童发病。影像学显示，轻度肺炎患儿的肺泡腔中会出现中性粒细胞浸润，重度患儿则有淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润，同时肺泡壁也变厚并水肿。病情严重者会出现纤维化和肺泡出血等表现^[5]。而肺部影像学的改变会导致患儿出现头痛、流涕、咳嗽、高热等临床症状。低龄患儿还会出现喘息、呼吸困难等情况。如果病情未得到及时控制，可能进展为危重症。因此，合理治疗、减轻损伤和后遗症的发生是MPP诊治的核心和关键。

大环内酯类抗生素能够通过干扰支原体细胞壁的合成，阻止其繁殖和生长，从而有效地杀灭病原体^[6]。阿奇霉素是在红霉素结构基础上进行升级后得到的第二代广谱大环内酯类抗生素^[7]。阿奇霉素与大多数抗生素不同，其进入人体后广泛分布于除脑脊液外的各种组织，能产生广泛的组织分布和细胞内高药物浓度，同时，其也能精准的被吞噬细胞摄取，对感染部位进行靶向治疗。阿奇霉素作为更广谱、更高效的抗生素^[8]。但由于重症支原体肺炎发病机制复杂多变，且患儿症状较为严重，单靠该药物可能会使治疗周期加长，从而延误病情。为了减少该病症对患儿的身体损伤，临幊上常采用阿奇霉素辅助其他药物进行联合治疗。痰液主要由大量的水分和少量的酸性糖蛋白组成，当呼吸道出现炎症时，痰液中还含有少量破损的炎症细胞残留的DNA^[9]。酸性糖蛋白分子中含有的双硫键具有一定的粘性，是白色痰液的主要成分。氨溴索属于黏痰调节药，不仅能抑制气管、支气管腺体和杯状细胞合成酸性粘多糖，同事能促进气管上的纤毛运动，促进痰液排出。

布地奈德通过抑制鼻咽部及气道炎症，减轻局部水肿，降低气道高反应等，被广泛应用于支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、鼻咽炎等呼吸系统疾病^[10]。与传统的口服药物相比，布地奈德气雾剂直接作用于肺部，可以更快地发挥作用。通过气溶剂技术，药物能够以微小的颗粒形式进入患儿的呼吸道，直接作用于炎症部位。这种治疗方式不仅能够降低药物的剂量，还能够提高药物的局部浓度，加速治疗效果的显现，且不良反应少。本研究中，在阿奇霉素序贯的基础上给予患儿大剂量氨溴索、布地奈德雾化治疗，结果显示治疗后试验组肺功能指标改善情况更好，总有效率也高于对照组，提示大剂量氨溴索联合布地奈德、阿奇霉素序贯疗法可促进患儿肺功能恢复正常，提高临床疗效。其原因可能是因为氨溴索作为一种黏液溶解剂，通过刺激支气管黏膜上的纤毛运动，从而减少痰液对呼吸道和肺部的浸润，避免肺部感染加重的同时优化患儿肺功能相关指标。

在MPP病情的演变中，IL-4、IL-10和IL-18炎症因子扮演着重要角色，对病情的发展起到重要的作用。因此，这些炎症因子也可以作为判断患儿病情进展和预后的参考指标。IL-4是一种由Th2细胞分泌的关键因子，它能够刺激β细胞的活化，从而引发免疫系统的过敏反应。研究表明，患有MPP感染的人血清中IL-4水平明显高于未感染者。在轻度和重度MPP患儿的血清中，IL-4的水平显著升高，而在重度病例中，升高更为明显^[11]。细胞因子数据还提示，MPP引发了类似Th2细胞因子的反应，从而促进了IgE的产生。因此，IL-4的表达水平与MPP患儿的发病和病情严重程度正相关。IL-10是另一种重要的调节性细胞因子可以调节免疫平衡。有研究显示，在支原体肺炎患儿中，IL-10的水平升高可以抑制过度的炎症反应，减轻支原体感染引起的肺组织损伤。IL-10还可以促进免疫耐受，防止免疫系统对自身组织的攻击，从而减少患儿的并发症发生率。IL-18是一种重要的促炎细胞因子，它可以促进炎症反应的发生和发展。临床数据表明IL-18的水平升高与炎症的严重程度密切相关^[12]。通过抑制IL-18的表达或活性，可以减轻炎症反应，缓解患儿的症状，促进疾病的康复。本研究结果显示，试验组患儿治疗后的IL-4、IL-18水平均低于对照组，IL-10水平高于对照组。这一结果与上述研究数据相吻合，提示大剂量氨溴索联合布地奈德、阿奇霉素序贯治疗可通过调节重症支原体肺炎患儿的炎症因子水平，进而发挥其临床疗效。

肺炎支原体感染的发病机制是一个相互作用的复杂过程，除了涉及病原体的侵入、炎症反应的发生以及肺组织的病理变化以外，宿主免疫系统的反应也是一个很重要的因素^[13]。一旦感染发生，免疫细胞被激活并释放炎症介质进入感染部位。肺炎支原体感染的复杂性在于其对宿主免疫系统的逃逸机制，抑制免疫细胞活性、减弱免疫系统反应。此外，肺炎支原体还干扰免疫细胞信号传导，抑制凋亡，增加感染持续时间和严重程度^[14]。因此，改善免疫功能是判断MPP预后效果的参考指标之一^[15]。本研究中，试验组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+升高幅度均大于对照组，CD8+降低幅度大于对照组，提示氨溴索联合布地奈德、阿奇霉素序贯治疗有效可提高患儿免疫功能，减轻患儿临床症状。

综上所述，大剂量氨溴索联合布地奈德、阿奇霉素序贯治疗可改善其肺功能指标，缓解其炎性反应并提高患儿免疫水平，临床治疗效果较为显著。

参 考 文 献

- [1] 张素峰, 杨冬仙. 儿童肺炎支原体感染及耐药情况研究 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48 (8): 927-929.
- [2] 牛永爱. 乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗支气管肺炎 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20 (24): 4141-4142.
- [3] 吴洁, 刘斌, 王江君. 布地奈德、特布他林雾化吸入联合阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎的临床疗效 [J]. 临床合理用药, 2023, 16 (3): 131-134.
- [4] 韩晓莉. 不同剂量甲泼尼龙辅助治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床效果观察 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (10): 2303-2305.
- [5] 蒋伟燕, 李航逸, 瞿晓晓, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在儿童重症肺炎中的诊断价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32 (11): 1330-1333.
- [6] 谭胜. 比较大环内酯类抗生素与喹诺酮类抗生素对成人肺炎支原体肺炎的疗效 [J]. 名医, 2018, (2): 134, 136.
- [7] 赵丽凤, 袁征, 李鹰飞. 阿奇霉素: 多功能的抗生素药物 [J]. 国外医药(抗生素分册), 2023, 44 (1): 33-38.
- [8] 孙金平, 严进霞, 瞿剑峰. 布地奈德、特布他林雾化吸入联合阿奇霉素序贯治疗小儿支原体肺炎的临床疗效及其对血清炎性因子、可溶性B7-H3、粒细胞集落刺激因子水平的影响 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (9): 81-85.
- [9] 蔡春琼, 吕铁伟, 经廷森, 等. 氨溴索联合人免疫球蛋白治疗新生儿肺炎的临床分析 [J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13 (4): 537-539.
- [10] 耿前芳, 蒋倩, 赵红. 综合护理联合定喘汤对支气管哮喘急性发作期患者的护理研究 [J]. 新中医, 2020, 52 (3): 178-180.
- [11] 潘莉, 朱敏, 邹建飞. 支原体肺炎患儿血清白细胞介素-4、白细胞介素-17、干扰素-γ、白细胞介素-36的表达及临床意义 [J]. 安徽医药, 2019, 23 (1): 132-135.
- [12] 徐梦, 卢瑞萍, 朱丽, 等. 外周血单核细胞中NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1β及IL-18表达水平与重症肺炎患者病情严重程度及预后的相关性分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28 (7): 1110-1114, 1120.
- [13] 倪彩君, 徐芳, 潘小明. 儿童肺炎支原体感染中免疫功能及抗炎、促炎因子的检测分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28 (14): 1747-1749, 1756.
- [14] 展磊, 王晓红. 肺炎支原体表面黏附蛋白的研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2020, 23, 51 (4): 76-81.
- [15] 王长黎, 王茜, 鄢斌成, 等. 扁桃体摘除术对儿童T细胞亚群及细胞免疫功能的影响 [J]. 重庆医学, 2020, 49 (5): 781-784.

(收稿日期: 2024-03-25)

(校对编辑: 韩敏求)