

· 论著 · 胸部 ·

多西环素治疗8岁以上阿奇霉素耐药儿童肺炎支原体肺炎不良反应的临床研究

丁 茸 郝彤彤 彭淑梅*

广东省妇幼保健院儿科(广东 广州 511442)

【摘要】目的 探讨8岁以上阿奇霉素耐药的儿童肺炎支原体肺炎(MPP)患儿采取多西环素治疗的临床效果。**方法** 选取广东省妇幼保健院2022年1月至2023年12月收治的80例阿奇霉素耐药的MPP患儿作为研究对象,按照是否应用多西环素的方法分为对照组(40例)与观察组(40例),对照组采用阿奇霉素治疗方法,观察组采用多西环素治疗方法。比较两组的不良反应情况、肝功能指标、临床疗效、肺功能指标、临床症状改善时间。**结果** 在恶心呕吐、腹泻不良反应率方面,观察组相对低($P<0.05$),但出现肝功能异常3例;治疗后,测评两组肝功能改善情况,具体表现为谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)都有所降低,其中观察组改善尤为突出($P<0.05$);在临床总有效率方面,观察组相对高($P<0.05$);治疗后,用第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、最大呼气流速(PEF)对肺功能进行测评后,观察组表现出更高的肺功能水平($P<0.05$);观察组症状改善时间明显缩短($P<0.05$)。**结论** 在阿奇霉素耐药的MPP儿童治疗中应用多西环素治疗的常见不良反应有恶心呕吐、腹泻、肝功能异常、皮疹等,不良反应少,安全性好,且在实际治疗中可发挥患者肺功能、肝功能的治疗优势,促进患者症状改善。

【关键词】 多西环素; 阿奇霉素; 肺炎支原体肺炎; 临床疗效; 肺功能

【中图分类号】 R375+.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.029

Clinical Study on Adverse Reactions of Doxycycline to Azithromycin Resistant Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children over 8 Years Old

DING Rong, HAO Tong-tong, PENG Shu-mei*

Department of Pediatrics, GuangDong Women And Children Hospital, Guangzhou 511442, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of doxycycline in azithromycin resistant childhood mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) children over 8 years old. **Methods** A total of 80 children with azithromycin resistant MPP admitted to Guangdong Maternal and Child Health Hospital from January 2022 to December 2023 were selected as the study objects, and were divided into control group (40 cases) and observation group (40 cases) according to whether doxycycline was used. The control group was treated with azithromycin, and the observation group was treated with doxycycline. The adverse reactions, liver function indexes, clinical efficacy, lung function indexes and clinical symptom improvement time of the two groups were compared. **Results** The adverse reaction rate of nausea, vomiting and diarrhea in the observation group was relatively low ($P<0.05$), but there were 3 cases of abnormal liver function; After treatment, the improvement of liver function in the two groups was evaluated, and the specific performance was decreased in ALT, AST and TBIL, especially in the observation group ($P<0.05$). The total effective rate was higher in the observation group ($P<0.05$). After treatment, the lung function was evaluated by forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC) and maximum expiratory flow rate (PEF) in the observation group, and the lung function level was higher ($P<0.05$). Symptom improvement time in observation group was significantly shortened ($P<0.05$). **Conclusion** The common adverse reactions of doxycycline in the treatment of azithromycin resistant MPP children include nausea, vomiting, diarrhea, abnormal liver function, rash, etc. The adverse reactions are less, and the safety is good, and the therapeutic advantages of lung function and liver function of patients can be brought into play in the actual treatment, and the symptoms of patients can be improved.

Keywords: Doxycycline; Azithromycin; Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia; Clinical Effect; Lung Function

肺炎支原体肺炎(mycoplasmal pneumoniae pneumonia, MPP)是儿童高发性疾病,主要是由肺炎支原体(mycoplasma pneumonia, MP)感染引起,可通过呼吸道飞沫或密切接触传播,造成呼吸道和肺部的急性炎症,主要表现为咳嗽、喉咙痛、鼻塞等症状^[1-2]。此病对儿童的健康构成严重威胁,由于其高度的传染性和潜在的健康影响,MPP在儿科领域一直备受关注^[3]。大环内酯类药物是临床治疗儿童MPP的一线药物,如阿奇霉素可以通过抑制细菌蛋白质合成发挥抗菌作用,对于大多数MP菌株具有良好的治疗效果^[4]。然而,随着其广泛应用,越来越多的临床案例显示,部分儿童对阿奇霉素产生了耐药性,使得治疗变得更具挑战性。阿

奇霉素的耐药性问题的儿童群体中尤为突出,其发生与多种因素有关,包括细菌耐药基因的出现、药物使用不当或过度使用等,面对这一挑战,寻找新的、有效的治疗策略变得至关重要^[5]。多西环素作为一种广谱抗生素,可通过与MP核糖体30s亚基结合,对蛋白质形成抑制,从而起到抗菌作用;且能提高细胞膜通透性,增加核苷酸漏出,促进细菌死亡^[6]。多西环素的常见不良反应有胃肠道反应(恶心呕吐、腹泻、肝功能异常、牙齿黄染等),但目前在儿童MPP领域的研究相对有限。本文对2022年1月至2023年12月广东省妇幼保健院收治的80例阿奇霉素耐药的MPP患儿展开研究,评价多西环素的临床价值,报告如下。

【第一作者】 丁 茸,女,主治医师,主要研究方向:儿童呼吸道过敏性和感染性疾病。kmykd2014rr@163.com

【通讯作者】 彭淑梅,女,主任医师,主要研究方向:儿童呼吸道过敏性和感染性疾病。pengsm2010@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取广东省妇幼保健院2022年1月至2023年12月收治的80例阿奇霉素耐药的MPP患儿作为研究对象，按照是否应用多西环素的方法分为对照组(40例)与观察组(40例)，对照组中，男/女=22/18例；年龄下限为8岁，上限为12岁，求取均值(10.48±0.35)岁；病程最短为5d，最长为2个月，求取均值(1.03±0.25)个月。观察组中，男/女=24/16例；年龄下限为8岁，上限为12岁，求取均值(10.59±0.21)岁；病程最短为8d，最长为2.5个月，求取均值(1.24±0.33)个月。两组的性别、年龄等一般资料比较，差异无统计学意义(P>0.05)，具有可比性。

纳入标准：纳入患儿均符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)》^[7]中诊断标准；年龄区间8~12岁；经阿奇霉素治疗后72h后症状无缓解或持续加重；病历资料完整。排除标准：先天性心脏病；入组前已接受其他抗生素治疗；并发其他病原体感染；对研究用药过敏；合并严重基础疾病；存在免疫缺陷。

1.2 方法 两组均予以常规对症措施，涉及多个方面，如止咳、化痰、补水补液，以及维持水电解质平衡，如果存在发热情况需进行退热(物理+药物)；同时提供良好病房环境，空气流通，避免发生交叉感染。

对照组：应用注射用阿奇霉素(批号：24332587，厂家：辉瑞制药科技有限公司)，用药方式为静滴，给药标准为1次/d、单次10 mg/kg，持续给药5~7d。

观察组：应用盐酸多西环素片(批号：3627528，厂家：开封制药集团有限公司)每日用药2次，每次2mg/kg，首次加倍，共服用5~7d。

1.3 观察指标 比较两组的不良反应情况、肝功能指标、临床疗效、肺功能指标、临床症状改善时间。(1)在治疗期间，对患儿不良反应情况进行观察记录，常见有胃肠道反应、牙齿黄染、肝功能异常等。(2)肝功能指标：治疗前后，样本为患儿空腹静脉血，通过离心操作后保留血清，全自动生化分析仪检测检测谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)。(3)临床疗效的判定：具体基于以下标准：

治疗后患儿症状完全消失，体温复常，无咳嗽、气喘，无肺部啰音，实验室指标均正常，肺部阴影消失，判定为痊愈；治疗后症状大幅度好转，体温下降或至标准范围，轻度咳嗽、气喘，肺部啰音消失，实验室炎症指标降低，肺部炎症部分吸收，判定为好转；治疗后患儿症状改善不明显，或呈加重趋势，肺部炎症无改善，需辅助治疗，判定为无效^[8]。有效率=(痊愈+好转)/病例数×100%。(4)肺功能指标：采用儿童肺功能检测仪检测第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、最大呼气流速(peak expiratory flow, PEF)，连续3次取平均值。(5)临床症状改善时间：对比2组的退热时间、咳嗽缓解时间、肺部啰音消失时间。

1.4 统计学方法 使用SPSS 24.0软件，定量数据呈($\bar{x} \pm s$)，行t检验，定性数据呈率[n(%)]，行 χ^2 检验，检验水准 α 值取双侧0.05。

2 结果

2.1 两组不良反应率的比较 在恶心呕吐、腹泻不良反应率方面，观察组相对低(P<0.05)，但出现肝功能异常3例。详见表1。

2.2 两组肝功能指标的比较 治疗后，测评两组肝功能改善情况，具体表现为ALT、AST、TBIL都有所降低，其中观察组改善尤为突出(P<0.05)。详见表2。

2.3 两组临床总有效率的比较 在临床总有效率方面，观察组相对高(P<0.05)。详见表3。

2.4 两组肺功能指标的比较 治疗后，用FEV1、FVC、PEF对肺功能进行测评后，观察组表现出更高的肺功能水平(P<0.05)。详见表4。

2.5 两组临床症状改善时间的比较 观察组症状改善时间明显缩短(P<0.05)。详见表5。

表1 两组不良反应率的比较(n/%)

组别	恶心呕吐	腹泻	牙齿黄染	肝功能异常
对照组	9	7	0	0
观察组	2	1	0	3
χ^2	5.165	5.000	-	-
P	0.023	0.025	-	0.077

表2 两组肝功能指标的比较

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	65.41±4.58	45.25±4.63 ^a	48.58±5.25	37.25±4.28 ^a	68.25±14.06	40.25±8.63 ^a
观察组	40	65.73±4.64	40.33±3.54 ^a	48.29±5.37	30.74±3.47 ^a	68.24±14.22	27.63±9.63 ^a
t值	-	0.256	5.339	0.244	7.472	0.003	6.172
P值	-	0.799	<0.001	0.808	<0.001	0.998	<0.001

注：^aP<0.05；ALT：谷丙转氨酶；AST：谷草转氨酶；TBIL：总胆红素。

表3 两组临床总有效率的比较(n/%)

组别	n	痊愈	好转	无效	有效率
对照组	40	18(45.00)	14(35.00)	8(20.00)	32(80.00)
观察组	40	22(55.00)	16(40.00)	2(5.00)	38(95.00)
χ^2	-	-	-	-	4.114
P	-	-	-	-	0.043

表5 两组临床症状改善时间的比较(d)

组别	n	退热时间	咳嗽缓解时间	肺部啰音消失时间
对照组	40	5.33±1.58	6.66±1.25	7.47±2.33
观察组	40	2.61±0.69	4.34±1.12	5.39±1.47
t值	-	9.978	8.742	4.775
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组肺功能指标的比较

组别	n	FEV1(L)		FVC(L)		PEF(L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	1.45±0.32	1.63±0.32 ^a	1.12±0.42	1.25±0.46 ^a	2.09±0.28	2.39±0.31 ^a
观察组	40	1.39±0.41	1.92±0.52 ^a	1.18±0.47	1.53±0.57 ^a	2.04±0.21	2.84±1.36 ^a
t值		0.730	3.004	0.602	2.418	0.904	2.040
P值		0.468	0.004	0.549	0.018	0.369	0.045

注: ^aP<0.05; FEV1: 第1秒用力呼气容积; FVC: 用力肺活量; PEF: 最大呼气流速。

3 讨论

MPP是儿童常见的呼吸道疾病之一, 由于儿童免疫力相对较差, 容易感染。MP通过口鼻等途径感染儿童后, 在呼吸道内繁殖并感染肺组织, 引起一系列症状, 因此针对MPP的有效治疗显得尤为重要^[9]。大环内酯类药物因其高效、毒性小、安全性等优势, 长期以来一直是儿童MPP治疗的一线药物。例如, 阿奇霉素用药后通过结合50s核糖体亚单位, 有效抑制细菌转肽过程, 进而阻碍细菌蛋白质合成, 以发挥抗菌作用, 且对酸稳定、组织渗透性好、半衰期长^[10]。然而, 随着临床应用的广泛, 越来越多的肺炎支原体对大环内酯类药物产生耐药现象。研究发现, 耐药性的产生主要与肺炎支原体23SRNA结构域V区基因发生点突变有关, 突变导致阿奇霉素与其靶点结合能力下降, 减少对蛋白质合成的抑制效果, 从而失去抗菌作用^[11]。大环内酯类耐药是MPP进展为难治性MPP的主要原因之一, 对患儿的健康恢复带来巨大挑战, 需寻求有效的药物及时清除耐药MP, 以减少并发症的出现^[12]。

多西环素作为一种广谱抗生素, 具有抗菌谱广、抗菌活性强等特点, 主要是通过干扰细菌蛋白质合成来发挥抗菌作用, 同时药物还能增加细菌细胞膜的通透性, 使其细胞内核苷酸和其他成分泄露, 从而对细菌DNA的复制发挥抑制作用^[13]。评价用药安全性: 观察组恶心呕吐、腹泻发生率较对照组更低(P<0.05), 出现肝功能异常3例。由于MP侵入机体后容易出现多种肺外并发症, 涉及到骨骼、血液、神经等系统, 其中肝功损害发生率较高^[14], 本次研究中出现3例, 主要是MP侵入肝细胞导致损伤和引起免疫调节紊乱所引起。同时研究中显示: 治疗后, 2组的ALT、AST、TBIL较之前均明显改善, 其中观察组改善程度更明显(P<0.05), 虽然研究中出现肝功能异常的病例, 但可能与MP引起的并发症有关, 并非完全由多西环素引起, 且在治疗后观察组的ALT、AST和TBIL指标改善程度更明显, 提示多西环素在改善肝功能方面具有一定作用^[15]。主要原因是应用多西环素治疗后, 药物能迅速的将机体内MP清除, 以改善病毒对肝脏的损害^[16]。此外, 治疗中不良反应多为腹泻、恶心呕吐等胃肠反应, 症状轻微, 对治疗无较大影响。可能是本研究病例收集年限较短, 观察组患儿中并未出现牙齿黄染的情况, 减少引起牙齿永久性变色的风险在儿童群体中尤其重要。相较于其他四环素类抗生素, 多西环素与钙的结合能力低, 基本不会引起8岁以上儿童牙齿永久性变色^[17]。但在临床实践中还需注意, 治疗时需要严格把控用药剂量和疗程, 总疗程不超过21d, 且多西环素存在光敏性的特征, 需避免光暴露现象, 合理保存^[18]。

本次研究结果: 观察组临床总有效率高, 且患者退热、咳嗽缓解及肺部啰音消失时间明显缩短, 肺功能指标改善效果也较对照组更优(P<0.05)。说明, 阿奇霉素耐药MPP儿童治疗中

应用多西环素可以显著提高其临床疗效, 主要原因是多西环素对阿奇霉素耐药MP比较敏感, 为多西环素的替代治疗提供有益补充, 从而促进患儿各项症状改善^[19-20]。同时在本次研究中发生耐药后仍坚持使用阿奇霉素, 而对照组患儿仍能够从中获益, 提示MPP是一种自限性疾病, 阿奇霉素仍能有效抗炎^[19]。

综上所述, 8岁以上阿奇霉素耐药儿童MPP治疗中应用多西环素, 常见不良反应有胃肠道反应、肝功能异常等, 在一定程度上用药安全性较好, 用于实际治疗中提高临床整体疗效, 提升患儿肺功能, 并改善肝功能, 促进临床症状改善, 可作为一种安全有效的补充治疗方案。

参考文献

- [1] 张道国, 杨青松, 赵新智. 复方福尔可定联合多西环素治疗儿童大环内酯类耐药支原体肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(9): 2307-2311.
- [2] 黄文献, 王玉蕾, 徐守军, 等. 儿童感染后闭塞性细支气管炎的临床特征及HRCT表现[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(12): 7-10.
- [3] 彭巍巍, 周红超, 孙瑞. 难治性肺炎支原体肺炎患儿临床特点、高分辨CT影像特点及肺功能变化的临床分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(12): 49-51, 80.
- [4] 周建平. 多西环素与阿奇霉素治疗肺炎支原体耐药基因阳性的疗效比较[J]. 临床合理用药, 2024, 17(25): 78-80.
- [5] 崔雪琴, 韩国宏, 任启波. 多西环素治疗阿奇霉素耐药儿童肺炎支原体肺炎的效果[J/OL]. 中华医院感染学杂志, 2024, 25(20): 3108-3112.
- [6] 沈国美, 胡万建, 贾舒雯. 多西环素联合甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2024, 30(9): 24-27.
- [7] 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.
- [8] 陈燕芬, 余兴华, 杨帆. 阿奇霉素、多西环素静脉滴注治疗小儿肺炎支原体肺炎临床对比观察[J]. 山东医药, 2024, 64(24): 92-96.
- [9] 刘娟, 高锋伟, 林加源, 等. 阿奇霉素干混悬剂治疗小儿支原体感染的药学研究[J]. 北方药学, 2024, 21(7): 180-181.
- [10] 陈莹. 多西环素在儿童大环内酯类耐药支原体肺炎治疗中的效果分析[J]. 系统医学, 2024, 9(9): 157-160.
- [11] 冯长洁, 张晚香, 白建强, 等. 清宣止咳颗粒联合多西环素治疗儿童支原体肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(10): 2495-2499.
- [12] 贵祥静, 王敏. 多西环素联合阿奇霉素序贯治疗肺炎支原体肺炎患儿的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(12): 55-57, 61.
- [13] Wood M E, Edwards W H, Jennings-Gaines, et al. Clearance of Mycoplasma ovipneumoniae in Captive Bighorn Sheep (Ovis canadensis) Following Extended Oral Doxycycline Treatment[J]. Journal of Wildlife Diseases, 2023, 59(4): 753-758.
- [14] 庞英, 雷助明, 江南静, 等. 多西环素在儿童重症肺炎支原体肺炎中的应用价值[J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(10): 9-11.
- [15] CN Adike, N Agbakoba, I Enweani, et al. Age-related Distribution of Mycoplasma pneumoniae in Respiratory Tract Infection in a Developing Country[J]. British Journal of Pharmaceutical Research, 2021, 33(55A): 248-255.
- [16] 陶兴茹, 段彦彦, 董丽丽, 等. 左氧氟沙星和多西环素治疗儿童难治性支原体肺炎的安全性和有效性分析[J]. 中草药, 2021, 19(5): 1025-1028.
- [17] 周铭山. 多西环素治疗小儿支原体肺炎的临床效果及安全性[J]. 临床合理用药, 2024, 17(20): 37-139.
- [18] 范素芳, 孟宪坤, 赵桂金, 等. 多西环素联合地塞米松治疗肺炎支原体肺炎患儿的疗效及对相关指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(24): 5708-5711.
- [19] 贺赛娜, 张峰. 阿奇霉素联合多西环素治疗难治性肺炎支原体肺炎效果观察[J]. 中国乡村医药, 2021, 28(20): 6-7.
- [20] Lee H, Choi Y Y, Sohn Y J, et al. Clinical efficacy of doxycycline for treatment of macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Antibiotics, 2021, 10(2): 192.

(收稿日期: 2025-01-18)

(校对编辑: 翁佳鸿)

(排版编辑: 刘淮嘉)