

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.15.035

小儿难治性支原体肺炎应用喹诺酮类进行治疗的研究*

余丹 王昱 范文婷 穆宣壑 廖伟

(解放军第三军医大学西南医院儿科 重庆 400038)

摘要 目的:探讨喹诺酮类药物治疗小儿难治性支原体肺炎的临床疗效。**方法:**选取我院 2010 年 2 月-2013 年 12 月诊断为难治性支原体肺炎的患儿 20 例,随机平均分为两组,对照组使用阿奇霉素,治疗组使用左氧氟沙星,两组患儿均用其他抗生素、抗病毒、糖皮质激素及其他药物对症支持,观察两组患儿临床疗效、住院时间、肺 CT 等改变的情况,并进行比较。**结果:**治疗组患者发热、咳嗽、喘憋、干湿罗音等临床症状持续时间和平均住院天数等均较对照组明显缩短($P<0.05$),有统计学意义,治疗组总有效率为 92.3%,高于对照组的 80.0%,两组比较差异显著($P<0.05$),有统计学意义,治疗组患儿肺 CT 显示肺部病变好转的情况,CRP,血沉恢复正常的时间与对照组相比差异显著($P<0.05$),有统计学意义,且未发现明显的不良反应。**结论:**应用喹诺酮类药物治疗小儿难治性支原体肺炎的临床疗效显著,值得临床尝试。

关键词: 小儿;支原体肺炎;难治性;喹诺酮类

中图分类号:R725.6 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)15-2939-04

The Treatment Research of Quinolone Using in Children Refractory Mycoplasma Pneumonia*

YU Dan, WANG Yu, FAN Wen-ting, MU Xuan-he, LIAO Wei

(The Southwest Hospital of Third Military Medical University, Department of Pediatrics, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT Objective: To explore the diagnosis and quinolones in the treatment of children with refractory mycoplasma pneumonia.

Methods: Selecting 20 cases in children with refractory mycoplasma pneumonia who were in our hospital from February 2010 to December 2013, and divided into two groups randomly. The patients of control group azithromycin while using levofloxacin in treatment group. At the moment, two groups of children were suited the support with other antibiotics, antiviral, glucocorticoid and other drugs. What's more, we have to observe the clinical curative effect, the length of time and lung CT changes of two groups, then take a comparison.

Results: There is statistical significance between the control group and treatment group, while the treatment group was shorter significantly than control group with fever, coughing, wheezing suppress, dry and wet rale signs and symptoms such as duration and average hospitalization days. The total effective rate of treatment group was 92.3%, which is higher than that of control group with 80.0%, while two groups are significant difference ($P<0.05$), there is statistical significance. The treatment group with lung CT lung lesions were improved, CRP, blood sedimentation restore normal time significant difference compared with control group ($P<0.05$), there is statistical significance, and found no significant adverse reactions. **Conclusion:** The clinical curative effect of application of quinolones in the treatment of children with refractory mycoplasma pneumonia is distinct, and it's worthy of clinical experiment.

Key words: Children; Mycoplasma pneumonia; Refractory; Quinolone class

Chinese Library Classification(CLC): R725.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)15-2939-04

前言

肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumonia MP)的致病菌为肺炎支原体^[1],它是非细胞内生长的最小微生物,已成为儿童社区获得性肺炎的重要病原学之一^[2,3]。肺炎支原体肺炎的突出表现为刺激性咳嗽,酷似百日咳,可咳出粘稠痰,甚至带血丝,但肺部体征常不明显,传统的治疗为采用大环内酯类抗生素,如红霉素、阿奇霉素等,但是近几年临床发现即使及时使用大环内酯类抗生素治疗^[4,5],病情不易控制甚至进展,表现为高热不退,肺内病变加重,甚至出现肺外并发症^[6]。因此单用大环内酯

类抗生素不能阻止病情进展,故称其为难治性支原体肺炎。因此,本研究将通过对我院诊断为难治性支原体肺炎的患儿应用喹诺酮类药物进行治疗,分析其临床疗效,现汇总如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2010 年 2 月-2013 年 12 月诊断为难治性支原体肺炎的患儿 20 例,所有患儿的诊断均符合难治性支原体肺炎的诊断标准,将 20 例患儿随机均分成两组,治疗组 10 例中男患儿 6 例,女患儿 4 例,平均年龄(5.46 ± 1.54)岁;对照组 18

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81170034)

作者简介:余丹(1977-),女,本科,主治医师。电话:13996205276, E-mail: 1637959878@qq.com

△ 通讯作者:廖伟,博士,硕士研究生导师, E-mail: liaowei01@163.com

(收稿日期:2014-02-20 接受日期:2014-03-18)

例中男患儿 5 例,女患儿 5 例,平均年龄(5.36± 1.74)岁,两组患儿性别、年龄、病情经统计学分析,差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 诊断标准

肺炎支原体肺炎的诊断^[7]:刺激性咳嗽为突出表现,可咳出粘稠痰,甚至带血丝;肺部体征不明显,可同时累及多个脏器;胸片阴影显著或者肺 CT 改变明显;冷凝集试验双份血清滴度≥ 4 倍增高或单份血清滴度≥ 1:64 为阳性。支原体 IgM 抗体单份血清滴度≥ 1:80 为阳性,当两者同时为阳性时则确诊为肺炎支原体肺炎。

难治性支原体肺炎的初步定义为合理应用大环内酯类抗生素一周或者以上时^[8,9],患儿仍然发热、咳嗽、喘息、胸闷、肺部体征等临床症状和影像学表现仍继续加重,甚至合并肺外多系统并发症,病情重,病程长,可达 3-4 周,甚至迁延不愈等。其中肺外表现主要包括消化系统、心血管系统、血液系统、神经系统、泌尿系统等病变。

1.3 方法

两组患儿均采用降温、止咳、化痰、雾化吸入、营养脏器等常规的综合治疗,治疗组应用左氧氟沙星进行治疗,其中左氧氟沙星 5-8mg/kg.次,2 次 / 日,加入 5% 葡萄糖液(50-100)mL 中静脉滴注,根据患儿病情变化调整剂量;对照组应用阿奇霉素进行治疗,其中阿奇霉素(规格 0.25g)10mg/kg,1 次 / 日,加入 5% 葡萄糖液(100-500)mL 静脉滴注,静脉注射 5 天为一个疗程,因为患儿行痰培养多为混合感染,加用头孢类抗生素抗细菌,喜炎平抗病毒,糖皮质激素抗炎、抗免疫,丙种球蛋白提高免疫力以及其他对症支持的药物等。在治疗的过程中要灵活使用药物,以及积极预防并且治疗并发症、不良反应。

对所有患儿进行临床检查,认真记录患儿的临床表现以及变化情况,比如发热、咳嗽、胸闷、肺部喘鸣音或干湿罗音等呼

吸系统症状,并且注意肺外症状;进行实验室检查,如血常规、CRP、血沉、心肌酶等;复查胸片或者肺 CT 等。

1.4 疗效评价标准

根据患儿的临床表现、实验室相关检查、影像学检查等进行综合评价以确定临床疗效,按照显效、好转、无效进行评定。显效^[10]:治疗 7-15 天为 1 个疗程,发热、咳嗽、气促、喘息消失,肺部干湿罗音消失,肺部 X 线或 CT 无明显异常改变,其他系统脏器的改变恢复正常;好转:治疗 7-15 天,发热、咳嗽、气促、喘息明显缓解,肺部干湿罗音明显减少,肺部 X 线或 CT 点片状浸润影或实变影等面积明显减少,其他系统脏器的改变明显好转;无效:治疗 7-15 天,发热、咳嗽、气促、喘息缓解不明显,肺部干湿罗音减少不明显甚至增多,肺部 X 线或 CT 点片状浸润影或实变影等无明显改变甚至加重,肺外表现加重等;以显效与好转之和计为总有效率。

1.5 统计学分析

全部资料均采用 SPSS10.0 统计软件进行统计分析,计量资料用平均值± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

经过系统的、积极的治疗后,治疗组患儿在临床表现、实验室检查、影像学检查等方面与对照组相比均有显著性差异(P<0.05),有统计学意义。由表 1 可见,治疗组发热、咳嗽、气促、喘息、干湿罗音持续时间、肺部阴影消失时间以及住院天数等均比对照组明显缩短,差异有显著性(P<0.05);由表 2 可见,治疗组总有效率明显高于对照组(P<0.05),治愈率亦明显高于对照组(P<0.05),有统计学意义;由表 3 可见,两组患儿 CRP、血沉恢复正常的时间比较差异显著性(P<0.05),有统计学意义。

表 1 两组病情恢复指标比较($\bar{x} \pm s, d$)

Table 1 The comparison of clinical progress indicators between two groups

	Fever relief	Cough better	Breath hold back better	Lung rale disappearing	Lung shadow disappeared	The length of time
Treatment group	3.62± 0.21	6.62± 0.41	5.02± 0.21	10.72± 0.31	15.69± 0.71	13.92± 0.21
Control group	4.02± 0.61	8.12± 0.71	6.92± 0.41	13.62± 0.61	18.72± 0.61	16.92± 0.81
t	2.552	2.699	2.204	3.415	3.622	4.103
P	0.011	0.016	0.014	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组患者的临床疗效比较[n, (%)]

Table 2 Comparison of the clinical curative effect between two groups

	Case	Excellent	Better	Invalid
Treatment group	10	6(60.0)*	4(40.0)	0(5.6)*
Control group	10	3(30.0)*	4(40.0)	3(30.0)*

注:与对照组相比,*P<0.05

Note: compared with control group, P<0.05

对于有肺外表现的患儿治疗中根据相应系统的治疗方法综合治疗,均取得了较好疗效,对症状难于控制甚至加重的患儿,加用丙种球蛋白或者血浆等,患儿均好转出院。

3 讨论

肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumonia MP)的致病菌为肺炎支原体,它是非细胞内生长的最小微生物,含 DNA 和

表 3 两组治疗后 CRP、血沉恢复正常的时间比较($\bar{x} \pm s, *10^9/L$)
Table 3 Comparison of the CRP and blood sedimentation between two groups($\bar{x} \pm s, *10^9/L$)

	CRP	ESR
Treatment group	6.47 $\pm$ 0.21*	7.25 $\pm$ 0.31*
Control group	8.50 $\pm$ 0.34*	9.35 $\pm$ 0.39*

注:与对照组相比, * $P < 0.05$

Note: compared with control group, $P < 0.05$

RNA,无细胞壁,主要经呼吸道传染,MP 尖端吸附于纤毛上皮细胞受体上,分泌毒性物质,损害上皮细胞,使黏膜的清除功能异常,且持续时间久,导致慢性咳嗽^[1]。由于 MP 与人体某些组织存在部分共同抗原^[12,13],故感染后可形成相应组织的自身抗体,导致多系统损害,比如出现心肌炎、心包炎、胰腺炎、脾肿大、消化道出血、皮疹、肾炎、血小板减少、脑膜炎、格林巴利综合征等^[14]。肺炎支原体主要及时应用大环内酯类抗生素进行治疗,近几年发现^[15,16],及时应用该类药物后,许多患儿的病情仍在进展,若不及时控制病情可能会出现一系列的肺外表现,其中脑膜炎^[7]、心肌炎等比较常见,甚至会留有后遗症,严重影响患儿的生活质量。因此,将合理应用大环内酯类抗生素一周或者以上时,患儿临床症状和影像学表现仍继续加重,甚至合并肺外多系统并发症时称其为难治性支原体肺炎。

难治性支原体肺炎的发病原因可能与以下几方面有关^[17,18]: (1) 患儿对大环内酯类抗生素耐药,然而目前对支原体肺炎的治疗仍以该类抗生素作为首选,近年研究已分离出大环内酯类对 MP 的耐药菌株,耐药机制可能为肺炎支原体基因突变或者甲基化,主动排出药物,破坏抗生素的结构使其失去抗菌活性,介于此选择新型的药物对治疗肺炎支原体至关重要;(2) 免疫应答反应异常,直接或者间接导致患儿机体细胞及体液免疫功能严重紊乱,从而导致肺炎炎症进一步加重,病情迅速发展,短时间迅速出现肺部大面积损伤,导致肺换气、通气功能障碍,呼吸衰竭以及全身炎症反应综合症等,若不及时治疗可能危及患儿生命;(3) 当支原体感染时机体的免疫功能下降,肺炎支原体常合并其他病原体感染即混合感染;(4) 当感染肺炎支原体时,需要经过 7 天左右才能够检查出支原体抗体,应用大环内酯类抗生素不及时,而导致该病发生^[19]。

由以上内容可知难治性肺炎支原体肺炎的临床表现多样性,并且出现肺外表现,症状重,病情急,若不及时采取措施控制病情,会造成严重的后果,故选择合理的药物是重中之重,本研究将研究应用喹诺酮类药物作为主要药物治疗难治性肺炎支原体。

喹诺酮类药物属于广谱的杀菌药^[20],其杀菌浓度相当于 MIC 的 2-4 倍,20 世纪 90 年代研制的左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星等,除保留了原有的氟喹诺酮类对革兰阴性菌的良好抗菌活性外,进一步增强了对革兰阳性菌、结核分枝杆菌、军团菌、支原体、衣原体的杀灭作用,并显示出良好的临床效果。左氧氟沙星临床应用广泛,可用于上、下呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、胆道感染、盆腔感染或皮肤软组织感染以及其他难治性感染等,疗效好,不良反应发生率低,不良反应主要为胃肠反应、头晕头痛等。既往研究表明 8 岁以上患儿可以选用喹诺

酮类药物进行治疗,并取得了良好的效果,不良反应少。但对于小于 8 岁患儿对该类药物应用谨慎,由于难治性肺炎支原体肺炎,对治疗困难,预后很差,并且尚无理想的抗生素选择,在成人中治疗支原体肺炎中,该类药物治疗应用广泛,效果好,故在该情况下选用喹诺酮类药物,本研究也发现该药治疗难治性肺炎支原体疗效好。由于该药在儿科未广泛应用于临床,当患儿由于病情需要应用时,向患儿家属交代患儿的病情,以及该药的药理作用经跟患儿家属沟通(并签署知情同意书后使用)需要密切关注该药可能出现的不良反应,并且及时换药。本研究中治疗组患儿在临床疗效,实验室检查,影像学方面均好于对照组,并且不良反应少。

综上所述,喹诺酮类药物治小儿难治性支原体肺炎的临床疗效显著,不良反应少,预后好,在该病的治疗方面值得尝试。

参考文献(References)

- [1] Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen [J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(4):697-728
- [2] Lee K Y, Lee H S, Hong J H, et al. Role of prednisolone treatment in severe mycoplasma pneumonia pneumonia in children [J]. Pediatr Pulmonol, 2006, 41(3):263-268
- [3] Lee KY. Pediatric respiratory infections by Mycoplasma pneumoniae [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2008, 6(4): 509-521
- [4] Meijvis S C, Hardeman H, Remmelts HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2011, 11(4): 2023-2030
- [5] Taqliabue C, Salvatore CM, Techasaensiri C, et al. The impact of steroids given with macrolide therapy on experimental mycoplasma pneumoniae respiratory infection [J]. J Infect Dis, 2008, 198 (8): 1180-1188
- [6] Akihiro T, Kousaku M, Takayuki T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Journal of Infection, 2008, 57(3):223-228
- [7] Hilde H.F, Remmelts, Sabine C.A, et al. Biomarkers define the clinical response to dexamethasone in community-acquired pneumonia [J]. Journal of Infection, 2012, 65(5):25-31
- [8] Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of Mycoplasma pneumoniae infections [J]. FEMS Microbiol Rev, 2008, 32(6):956-973
- [9] 杨暗, 黄赞, 谈钧佩, 等. 儿童支原体肺炎 482 例的临床症状及诊治分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 32(3):6379-6381
Yang Ying, Huang Yun, Tan Jun-pei, et al. Analysis of Clinical Symptoms, Diagnosis and Treatment of 482 Cases of Child Mycoplasma Pneumonia [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 32 (3): 6379-6381
- [10] 袁林, 陈超, 高尚彦, 等. 不同抗生素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎的临床分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 31(3):6060-6062
Yuan Lin, Chen Chao, Gao Shang-yan, et al. Clinical Analysis of Different Antibiotics Sequential Therapy of Mycoplasma Pneumonia in Children [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 31(3):6060-6062
- [11] 陈湘红. 儿童支原体肺炎 65 例临床特征与 X 线表现分析 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 17(3):3312-3314

- Chen Xiang-hong. Clinical characteristics and radiographic manifestation of mycoplasma pneumonia: A report of 65 cases [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 17(3):3312-3314
- [12] 高梅, 徐难冬, 周永茂, 等. 山莨菪碱辅助治疗儿童支原体肺炎疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2010, 15(2):2921-2923
- Gao Mei, Xu Yan-dong, Zhuo Yong-mao, et al. Anisodamine Adjuvant Therapy for Children Mycoplasma Pneumonia [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 15(2):2921-2923
- [13] Rodríguez de Ita JI, Torres-Quintanilla AI, Paláu-Dávila LI, et al. Clinical score to rule out pneumonia due to Mycoplasma pneumoniae [J]. An Pediatr (Barc), 2014, 14(3):1544-1549
- [14] Okazaki N, Narita M, Ymada S, et al. Characteristics of macrolide-resistant Mycoplasma Pneumoniae strains isolated from Patients and induced with erythromycin in vitro [J]. Microbiol Immunol, 2001, 45: 617-620
- [15] Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al. Increased macrolide resistance of Mycoplasma Pneumoniae in Pediatric Patients with community acquired Pneumonia [J]. Antimicro Agents Chemother, 2005, 52: 348-350
- [16] 刘金荣, 彭芸, 杨海明. 难治性肺炎支原体肺炎的表现特征和判断指标探讨[J]. 中国儿科杂志, 2012, 20(12):915-916
- Liu Jin-rong, Peng Yun, Yang Hai-ming. The performance characteristics of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia and judge index[J]. Chinese journal of pediatrics, 2012, 20(12):915-916
- [17] 周丽. 支原体肺炎并发脑炎患儿 124 例临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(16):55-57
- Zhou Li. Children with mycoplasma pneumonia complicated with encephalitis, 124 cases of clinical observation [J]. Chinese journal of practical neurological diseases, 2012, 15(16):55-57
- [18] Inamura NI, Miyashita N2, Hasegawa S3, et al. Management of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia: Utility of measuring serum lactate dehydrogenase level [J]. J Infect Chemother, 2014, 12 (5): 1341-1345
- [19] Fraser BC1, Anderson DE, White BJ, et al. Associations of various physical and blood analysis variables with experimentally induced Mycoplasma bovis pneumonia in calves[J]. Am J Vet Res, 2014, 7(3): 653-658
- [20] Bebear CM, Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in Mycoplasma pneumoniae[J]. Curr Drug Targets Infect Disord, 2005, 5(3):263-271

(上接第 2935 页)

- [11] 李贵庆, 丁岩冰, 吴健, 等. 急性非静脉曲张消化道出血临床特征分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(9): 847-850
- Li Gui-qing, Ding Yan-bing, Wu Jian, et al. Clinical characteristics of acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2012, 21(9): 847-850
- [12] Lalovic N, Dukic V N, Maric R, et al. Massive hemorrhage of upper gastrointestinal tract caused by gastrointestinal stromal tumor of the stomach--case report[J]. Med Pregl, 2012, 65(7-8): 341-345
- [13] Coakley B A, Hechtman J F, Scordi-Bello I, et al. Massive upper gastrointestinal hemorrhage due to adenocarcinoma of the pancreas: Case report and literature review[J]. J Gastrointest Oncol, 2011, 2(2): 106-108
- [14] Kim J H. Does combination therapy of aspirin plus antiplatelet therapy increase the risk of upper gastrointestinal hemorrhage?[J]. Korean J Gastroenterol, 2011, 57(4): 205-206
- [15] Nishiwaki S, Araki H, Takada J, et al. Clinical investigation of upper gastrointestinal hemorrhage after percutaneous endoscopic gastrostomy[J]. Dig Endosc, 2010, 22(3): 180-185
- [16] Choy T Y, Simoons C, Thill V, et al. Results of surgical treatment of uncontrollable upper gastrointestinal hemorrhage using endoscopy[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(105): 89-95
- [17] 张静, 张佳莹, 丁士刚, 等. 内镜止血在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床价值[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(4): 582-587
- Zhang Jing, Zhang Jia-ying, Ding Shi-gang, et al. Clinical value of endoscopic hemostasis in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Journal of Peking University(Health Sciences), 2012, 44 (4):582-587
- [18] Go J T, Vaughan-Sarrazin M, Auerbach A, et al. Do hospitalists affect clinical outcomes and efficiency for patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage (UGIH)? [J]. J Hosp Med, 2010, 5 (3): 133-139
- [19] Attar A, Sebbagh V, Vicaute E, et al. Urgent endoscopy in severe non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: does the Glasgow-Blatchford score help endoscopists?[J]. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(8-9): 1086-1093
- [20] Meltzer A C, Ali M A, Kresiberg R B, et al. Video capsule endoscopy in the emergency department: a prospective study of acute upper gastrointestinal hemorrhage[J]. Ann Emerg Med, 2013, 61(4): 438-443