

纤维支气管镜联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 难治性支原体肺炎的临床疗效观察

石颖玉, 华山, 魏文, 罗明鑫

(安徽省儿童医院呼吸二科, 安徽 合肥 230000)

摘要:目的 观察纤维支气管镜联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)患儿疗效,总结其临床意义。方法 收集 RMPP 患儿 84 例,根据家长意愿分为两组,激素治疗组($n=39$)是在常规大环内酯类药物抗感染前提下加用甲泼尼龙琥珀酸钠,联合治疗组($n=45$)是在常规大环内酯类药物抗感染前提下加用纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,观察两组疗效。结果 联合治疗组患儿体温正常及咳嗽好转时间较激素治疗组明显缩短,差异有统计学意义($P<0.01$);影像学检查显示病灶吸收较激素治疗组明显,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 纤维支气管镜联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 RMPP 较单用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,临床疗效较好,病灶吸收快。

关键词:难治性支原体肺炎;纤维支气管镜;甲泼尼龙琥珀酸钠

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.039

Efficacy of bronchoscopy plus small doses of methylprednisolone sodium succinate for children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia

SHI Yingyu, HUA Shan, WEI Wen, LUO Mingxin

(Department of Respiratory Medicine, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei, Anhui 230000, China)

Abstract: Objective To observe the curative effect of electronic bronchoscopy plus small doses of methylprednisolone sodium succinate for children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP). **Methods** Eighty-four children with RMPP were assigned into two groups according to the choices of the parent. One group, the combined treatment group, treated with electronic bronchoscopy and small doses of methylprednisolone sodium succinate ($n=45$) and another group ($n=39$), the hormonotherapy group, treated only with small doses of methylprednisolone sodium succinate. **Results** The children of the combined treatment group had normal body temperature and quicker improvement in cough compared with the hormonotherapy group. The difference was statistically significant ($P<0.01$). Imageological diagnosis results indicated that foci absorption in the combined treatment group was better than the hormonotherapy group; the difference was statistically significant ($P<0.01$). **Conclusions** Treatment with electronic bronchoscopy plus small doses of methylprednisolone sodium succinate for children of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia has better clinical efficacy and quicker foci absorption.

Key words: Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; Electronic bronchoscopy; Methylprednisolone sodium succinate

肺炎支原体(MP)是儿童社区获得性肺炎的常见病原体。尽管由MP感染导致的肺炎支原体肺炎是一种良性的、自限性的疾病,但是仍有一些病例虽然经过正规的大环内酯类抗生素治疗,病情未见好转,进展为重症肺炎,被称作难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)^[1]。近年来RMPP的发病率逐年增高,患儿正规的大环内酯类抗生素治疗1周以上,患儿咳嗽、发热等呼吸道症状未见改善,胸腔积液未见吸收,甚至部分患儿出现支气管扩张、闭塞性细支气管炎等严重后遗症^[2-3],增添了患儿的痛苦,故对RMPP患儿进行有效治疗尤为重要。现国内外资料^[4-5]均主张在大环内酯类药物抗感染治疗同时加用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,但在临床上我们发

现RMPP患儿虽加用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,但仍出现反复高热不退,咳嗽加重等表现,近几年我们使用纤维支气管镜联合小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗RMPP取得良好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月—2016年9月安徽省儿童医院住院治疗并诊断为RMPP的患儿84例,根据家长意愿是否行纤支镜灌洗治疗将其分为单用激素治疗组和联合治疗组。联合治疗组45例,其中男25例,女20例,年龄1~9岁,采用常规大环内酯类药物抗感染前提下加用纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗;单用激素治疗组39例,其中男23例,女16例,年龄11个月

~ 9 岁,采用在常规大环内酯类药物抗感染前提下加用甲泼尼龙琥珀酸钠。两组患儿的年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经安徽省儿童医院医学伦理委员会批准,患儿家属均签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:两组患儿确诊为 RMPP,依据为中华儿科学会呼吸学组《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 年修订)》中诊断 RMPP 的标准及专家共识^[6]:(1)入院后行肺泡灌洗液检测显示肺炎支原体 DNA 阳性和(或)血清支原体免疫球蛋白 M(IgM)阳性滴度 $>1:64$,临床症状表现为发热和(或)咳嗽,胸片等影像学显示:肺部为云絮状或大叶性高密度影;(2)正规大环内酯类抗生素抗感染治疗 1 周,患儿发热和(或)咳嗽症状未见好转,或患儿治疗后出现肺外系统损害,或合并肺外系统并发症;(3)入院后检测的灌洗液和血培养细菌均为阴性,且正规大环内酯类抗生素抗感染治疗 1 周后,患儿发热和(或)咳嗽症状未见好转后,通过完善血常规、呼吸道病毒谱及 3- β -D 葡聚糖抗原检测及半乳甘露聚糖检测等实验排除其他病原学的感染。排除标准:(1)呼吸道病毒谱或血培养显示检测出除支原体外其他病原学感染者;(2)既往合并闭塞性细支气管炎、间质性肺炎等肺部慢性疾病者;(3)既往确诊有免疫缺陷病及结缔组织病等基础疾病。

1.3 治疗方法 两组入院后均给予正规的大环内酯类抗生素治疗,其中 1 岁以下患儿予红霉素(湖南科伦制药,批号:B17022104)治疗:用法为 20~30 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,每天 2~3 次;1 岁及以上患儿给予阿奇霉素片(大连辉瑞公司,批号 H10960112)口服治疗:用法为 10 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,每天 1 次,口服 3 d 停 4 d,治疗疗程为 4 周;若患儿血常规提示白细胞或 C-反应蛋白升高者可根据病情联用二代或三代 β -内酰胺类抗生素,憋喘患儿给予布地奈德、吸入用沙丁胺醇雾化吸入等对症处理。激素治疗组在上述治疗同时每次加用甲泼尼龙琥珀酸钠 2 mg $\cdot$ kg⁻¹,每天 2 次,静滴共 5 d。联合治疗组患儿在上述大环内酯类及甲泼尼龙琥珀酸钠治疗同时行纤支镜灌洗治疗。

1.4 治疗的标准 (1)体温正常标准为停用激素 3 d,患儿体温未出现发热;(2)咳嗽好转标准为值班护士及家长均确认患儿咳嗽频率及剧烈程度均减轻;(3)影像学明显吸收标准为治疗 1 个月后门诊复查吸收面积 $>50\%$;(4)治疗显效为体温正常,咳嗽明显好转,肺部啰音明显吸收或消失;(5)治疗有

效标准为体温正常,但咳嗽及肺部体征仅有一项好转。有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$;(6)治疗无效标准:发热、咳嗽未见好转,影像学提示病灶无明显吸收。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分析。计量数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组采用 t 检验。计数资料为一般分类资料,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗效果比较 联合治疗组治疗的有效率明显高于激素治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 1。

表 1 两组患儿治疗效果比较/例(%)					
组别	例数	显效	有效	无效	有效率
联合治疗组	45	28(62.22)	16(35.55)	1(2.23)	44(97.77)
激素治疗组	39	13(33.33)	17(43.58)	9(23.08)	30(76.92)

注:两组有效率比较, $\chi^2=6.790,P=0.009$ 。

2.2 两组患儿体温正常、咳嗽好转、肺部啰音消失时间比较 联合治疗组治疗的体温正常时间、咳嗽好转时间、肺部啰音消失时间均明显少于激素治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 2。

表 2 两组患儿体温正常时间、咳嗽好转时间、肺部啰音消失时间的比较/(d, $\bar{x}\pm s$)				
组别	例数	体温正常时间	咳嗽好转时间	啰音消失时间
联合治疗组	45	5.1 $\pm$ 2.7	8.2 $\pm$ 3.3	6.2 $\pm$ 2.4
激素治疗组	39	8.2 $\pm$ 3.4	12.3 $\pm$ 6.3	9.2 $\pm$ 5.6
t 值		4.654	3.653	3.107
P 值		0.000	0.001	0.003

2.3 两组患儿复查肺部影像学病灶吸收的比较 联合治疗组复查肺部影像病灶吸收较激素治疗组明显,差异有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 3。

表 3 两组患儿复查肺部影像学病灶吸收的比较结果/例(%)				
组别	例数	完全吸收	吸收面积 $>50\%$	合计
联合治疗组	45	11(24.44)	23(51.11)	34(75.55)
激素治疗组	39	4(10.26)	12(30.77)	16(41.03)

注:两组比较, $\chi^2=10.339,P=0.001$ 。

3 讨论

MP 是介于病毒与细菌之间的一种病原体,相关研究显示^[7-9]:MP 感染人体后可黏附在人体呼吸道上皮细胞,促进炎症细胞因子的释放,并通过 Toll 样受体调节细胞的固有免疫,刺激辅助性 T 细胞,

促进 B 淋巴细胞分泌抗体、激活补体,导致肺部的免疫损伤。由此可见支原体肺炎不仅是感染直接损伤,还有较强烈的免疫反应造成机体损害。然而近年部分支原体肺炎患儿在正规使用大环内酯类抗生素后,病情未见明显好转,部分儿童甚至出现坏死性肺炎、呼吸窘迫综合征、闭塞性支气管炎等并发症,故早期有效治疗尤为重要。

由于肺炎支原体肺炎的发病与机体细胞免疫和体液免疫紊乱密切相关,甾体类糖皮质激素可通过多种分子机制来发挥免疫调节和抗炎效应。糖皮质激素药物能够抑制细胞间黏附分子-1 表达以改善 MP 感染患儿免疫状态。此外,糖皮质激素还具有抑制核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子 (NF- κ B) 作用,并通过调节肺泡巨噬细胞和中性白细胞水平来发挥抗炎作用。

甲泼尼龙琥珀酸钠是一种中效糖皮质激素,对皮质-肾上腺轴抑制作用较地塞米松弱,但抗炎作用较强,可经由细胞膜扩散并分布至人体细胞的胞质内,与特异性受体结合进入细胞核启动信使 RNA (mRNA) 转录,合成多种蛋白酶,此类蛋白酶具有抑制血管扩张、减少吞噬作用、降低免疫活性等作用,抑制细胞因子的释放,促进炎症的吸收,但使用小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 RMPP 患儿时,常出现部分患儿体温、咳嗽等肺部感染症状控制不佳,甚至复查肺 CT 等出现病灶面积增大等现象,尤其对于影像学提示有肺部大叶性炎症及胸腔积液患儿尤为明显,故我们使用纤支镜灌洗联合小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗。本研究显示纤支镜灌洗联合小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 RMPP,较单用小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗体温正常、咳嗽好转时间均明显缩短,且影像学恢复较快,这与部分研究相符^[10-11],考虑原因为:(1)纤支镜灌洗时能直接清除部分炎症病灶,减少脓性分泌物,减轻炎症反应,有利于黏膜康复,对改善支原体肺炎的预后起积极作用^[12];(2)纤支镜灌洗清除了部分黏附于气管上皮细胞的支原体及有毒代谢产物,从而减轻了 MP 的直接侵袭和阻断了部分的免疫反应,使疗效得到大幅提高;(3)纤支镜灌洗通过清除脓性分泌物,可以使被分泌物阻塞的气管、支气管、呼吸道得以恢复通畅,使 RMPP 患儿的临床症状及体征得以迅速改善,同时促进影像学上阴影的吸收,尤其对肺不张疗效显著,可明显减少患儿后遗症,这也与其他研究结果

相符^[13-14]。

综上所述,RMPP 患儿在正规抗感染的同时进行如纤支镜灌洗联合小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,可以缩短发热、咳嗽等症状的时间,明显提高治疗的有效率,值得临床推荐。

参考文献

- [1] 曹兰芳. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊治现状和进展[J]. 临床儿科杂志,2010,28(1):94-97.
- [2] 王静,杨燕,赵顺英. 闭塞性支气管炎二例及文献复习[J]. 中华儿科杂志,2010,48(10):764-766.
- [3] DAXBOECK F, EISL B, BURGHUBER C, et al. Fatal Mycoplasma pneumoniae pneumonia in a previously healthy 18-year-old girl [J]. Wien Klin Wochenschr,2007,119(11/12):379-384.
- [4] 李明,黄叶青. 小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠与泼尼松联合治疗小儿难治性肺炎支原体肺炎的疗效[J]. 中国医学创新,2015,12(9):10-13.
- [5] OH JW. The efficacy of glucocorticoid on macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae in children[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014,6(1):3-5.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志,2013,51(10):745-752.
- [7] TAMURA A, MATSUBARA K, TANAKA T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. J Infect,2008,57(3):223-228.
- [8] YOU SY, JWA HJ, YANG EA, et al. Effects of methylprednisolone pulse therapy on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2014,6(1):22-26.
- [9] SARAYA T, KURAI D, NAKAGAKI K, et al. Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia and therapeutic implications[J]. Frontiers in Microbiology,2014,5:410.
- [10] 王建,丁圣刚,王亚亭,等. 纤维支气管镜在儿童重症肺炎支原体肺炎中的运用[J]. 临床肺科杂志,2014,19(9):1602-1605.
- [11] 吴小磊,张慧玉,田玲,等. 电子支气管镜诊治儿童难治性肺炎支原体肺炎临床研究[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(3):190-193.
- [12] 焦安夏,饶小春,江沁波,等. 迁延与非迁延性肺炎支原体肺炎患儿气道黏膜损害特点的对照研究[J]. 中国循证儿科杂志,2010,5(2):111-115.
- [13] WANG KP, MEHTA AC, FRANCIS TJ. Flexible bronchoscopy [M]. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Company, 2004:256-269.
- [14] 吴小磊,张慧玉,田玲,等. 电子支气管镜诊治儿童难治性肺炎支原体肺炎临床研究[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(3):190-193.

(收稿日期:2017-01-23,修回日期:2017-02-10)