

布地奈德联合阿奇霉素治疗小儿难治性支原体肺炎的疗效及其对患儿免疫功能的影响

张丽¹, 尹莉², 商树芹¹

(华北医疗健康集团邢台总医院, 1. 儿科; 2. 小儿骨科, 河北 邢台 054000)

【摘要】目的: 探究布地奈德联合阿奇霉素治疗小儿难治性支原体肺炎(RMPP)的疗效及其对患儿免疫功能的影响。**方法:** 按治疗方法不同将 200 例 RMPP 患儿分为对照组和观察组, 每组各 100 例。对照组予以阿奇霉素序贯疗法, 观察组在对照组的基础上增加布地奈德雾化吸入治疗。两组均连续治疗 12 d。比较两组临床疗效及治疗前后肺功能 [用力肺活量(FVC)、第 1 s 最大呼气量(FEV1)、用力呼气 25% 时瞬时流速(PEF25)、最高呼气峰流速(PEF)]、血清炎症因子 [白细胞介素 2(IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ -干扰素(INF- γ)]、免疫功能(淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)及血浆凝血酶调节蛋白(TM)、D-二聚体(D-D)。**结果:** 观察组临床总有效率高于对照组(98.00% vs. 84.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 观察组 PEF25 提高, 且高于对照组($P < 0.05$); 观察组血清 IL-2、IL-6、TNF- α 、INF- γ 水平均低于对照组($P < 0.05$); 观察组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组, CD8⁺ 低于对照组($P < 0.05$); 观察组血浆 TM、D-D 水平均低于对照组($P < 0.05$)。两组药物不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 布地奈德联合阿奇霉素治疗小儿 RMPP 疗效较显著, 可有效改善患儿肺功能, 降低炎症反应及 TM、D-D 水平, 提高免疫功能。

【关键词】 支原体肺炎; 布地奈德; 阿奇霉素; 小儿; 炎症因子; 免疫功能

【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A

Effect of budesonide combined with azithromycin on refractory mycoplasma pneumonia in children and its influence on immune function

ZHANG Li¹, YIN Li², SHANG Shu-qin¹

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Pediatric Orthopaedics, Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai 054000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy of budesonide combined with azithromycin in the treatment of refractory mycoplasma pneumonia (RMPP) in children and its influence on immune function. **Methods:** A total of 200 children with RMPP were divided into the control group and the observation group according to different treatment methods, with 100 cases in each group. The control group was treated with azithromycin sequential therapy, and the observation group was treated with budesonide aerosol inhalation on the basis of the control group. Both groups were treated for 12 d. The clinical efficacy and lung function before and after treatment [forced vital capacity (FVC), maximum expiratory volume in one second (FEV1), instantaneous flow rate at 25% forced expiratory volume (PEF25), peak expiratory flow rate (PEF)], serum inflammatory factors [interleukin-2 (IL-2), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (INF- γ)], immune function [lymphocyte subsets CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺], plasma thrombin regulatory protein (TM), and D-dimer (D-D)] were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (98.00% vs. 84.00%, $P < 0.05$). After treatment, PEF25 in the observation group increased, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-2, IL-6, TNF- α and INF- γ in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher and CD8⁺ was lower in the observation group after treatment ($P < 0.05$). The levels of plasma TM and D-D in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Budesonide combined with azithromycin is effective in the treatment of RMPP in children, which can effectively improve lung function, reduce inflammatory response, TM and D-D levels, and improve immune function.

【Key words】 Mycoplasma pneumonia; Budesonide; Azithromycin; Children; Inflammatory factors; Immune function

支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, MPP)是临床儿科常见感染性疾病,轻症 MPP 通常被认为有自限性,但由于小儿免疫力弱、病原体耐药性增加,难治性 MPP(RMPP)发病率明显上升,治疗难度大大增加^[1]。阿奇霉素是 MPP 治疗首选药物,可通过抑制细菌合成蛋白质发挥抗菌作用,从而缓解临床症状^[2],但仍存在部分 RMPP 患儿因免疫反应异常、耐药等原因导致疗程长、预后较差^[3]。近年研究^[4]发现,在抗菌治疗基础上加用糖皮质激素(GC)可提高小儿 MPP 的临床疗效。GC 可参与调节机体发育、代谢、免疫、应激等过程,具有抗炎、抗过敏、免疫抑制、退热等多种作用,临床应用较广泛^[5]。布地奈德即为 GC 代表药物之一,临床已有将其用于 MPP 治疗的研究报道,可有效缓解急性症状,减少并发症^[6]。但 GC 有影响正常代谢、抑制儿童生长发育的可能,其是否适用于小儿 RMPP 治疗仍存在一定争议^[7]。基于此,本研究拟探究布地奈德联合阿奇霉素治疗小儿 RMPP 的疗效及其对炎症因子、免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 7 月华北医疗健康集团邢台总医院收治的 200 例 RMPP 患儿为研究对象。纳入标准:(1)符合 RMPP 诊断标准(确诊为 MPP,且经合理抗生素治疗 7 d 后症状无改善);(2)年龄 1~12 岁;(3)病程 < 14 d;(4)无慢性肺疾病、反复呼吸道感染病史;(5)患儿及其监护人均知情。排除标准:(1)对本研究药物过敏或存在禁忌症;(2)重症 MPP;(3)其他病原体混合感染;(4)合并严重肝、肾、心等器质性疾病或恶性肿瘤、免疫系统疾病、血液系统疾病、发育异常、严重营养不良;(5)近两个月内有免疫增强剂、糖皮质激素药物治疗史。按治疗方法不同将所有患儿分为对照组和观察组,每组各 100 例。本研究符合伦理且通过医院审批。两组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	性别		病程(d)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	HR(次/min)
		男	女				
观察组($n=100$)	4.72 ± 2.87	59 (59.00)	41 (41.00)	9.44 ± 1.42	91.33 ± 8.12	65.87 ± 8.25	101.26 ± 7.94
对照组($n=100$)	4.35 ± 2.28	66 (66.00)	34 (34.00)	9.36 ± 1.35	90.89 ± 7.95	65.23 ± 8.38	102.05 ± 8.31
t/χ^2 值	1.009	1.045		0.408	0.387	0.544	0.687
P 值	0.314	0.307		0.684	0.699	0.587	0.493

1.2 治疗方法

对照组予以阿奇霉素序贯疗法,阿奇霉素(华北制药股份有限公司)先以 10 mg/kg 剂量进行静脉滴注,1 次/d,连用 5 d 后停 2 d,随后以 10 mg/kg 的剂量进行口服给药,1 次/d,连用 5 d。观察组在对照组的基础上增加布地奈德(AstraZeneca Pty Ltd)雾化吸入治疗,0.5~1 mg/次,15 min/次,3 次/d。

1.3 观察指标

(1)肺功能:对 ≥ 5 岁患儿用常规肺功能检测法,对 < 5 岁患儿用潮气呼吸法检测,包括用力肺活量(FVC)、第 1 s 最大呼气量(FEV1)、用力呼气 25% 时瞬时流速(PEF25)、最高呼气峰流速(PEF)。(2)炎症因子:用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清白细胞介素 2(IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、γ-干扰素(INF-γ)。(3)免疫功能:用流式细胞仪检测淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。(4)血凝状态:用 ELISA 检测血浆凝血栓调节蛋白(TM)、D-二聚体(D-D)。(5)不良反应:治疗期间不良反应发生情况。

1.4 疗效评价

对临床疗效进行 4 级评价。痊愈:患儿症状完全消失,肺炎支原体(MP)抗体 IgM 呈阴性,胸片提示肺部阴影完全吸收;显效:患儿症状明显改善,胸片提示肺部阴影有明显吸收;有效:患儿症状有改善,胸片提示肺部阴影有吸收;无效:患儿症状无改善或加重,胸片提示肺部阴影无吸收或增加。临床总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效)例数/总例数 × 100%。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料经检验均呈正态分布,以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]描述,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组临床总有效率为 98.00%,高于对照组的

84.00%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患儿肺功能比较

治疗后, 观察组 PEF25 提高, 且高于对照组 ($P < 0.05$)。两组 FVC、FEV1、PEF 治疗前后和组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患儿临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组 ($n=100$)	21(21.00)	53(53.00)	24(24.00)	2(2.00)	98(98.00)
对照组 ($n=100$)	11(11.00)	38(38.00)	35(35.00)	16(16.00)	84(84.00)
χ^2 值					11.966
P 值					<0.001

表 3 两组患儿肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FVC(L)		FEV1(L)		PEF25(L/s)		PEF(L/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=100$)	1.92 ± 0.42	1.97 ± 0.51	1.73 ± 0.22	1.78 ± 0.35	1.16 ± 0.45	2.57 ± 0.39*	3.88 ± 1.16	3.86 ± 1.13
对照组 ($n=100$)	1.93 ± 0.38	1.96 ± 0.43	1.74 ± 0.24	1.78 ± 0.26	1.14 ± 0.50	1.16 ± 0.44	3.85 ± 1.07	3.84 ± 0.95
t 值	0.177	0.150	0.307	0	0.297	23.981	0.190	0.135
P 值	0.860	0.881	0.759	1.000	0.767	<0.001	0.849	0.892

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患儿血清炎症因子水平比较

治疗前, 两组血清炎症因子水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-2、IL-6、

TNF- α 、INF- γ 水平均降低 ($P < 0.05$); 且观察组血清 IL-2、IL-6、TNF- α 、INF- γ 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	IL-2		IL-6		TNF- α		INF- γ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=100$)	27.43 ± 2.84	14.73 ± 3.12*	21.51 ± 2.59	9.37 ± 1.06*	81.89 ± 8.79	44.95 ± 3.57*	80.28 ± 7.71	43.81 ± 3.28*
对照组 ($n=100$)	27.44 ± 3.20	21.57 ± 3.83*	21.15 ± 0.89	15.82 ± 2.20*	81.01 ± 7.10	56.56 ± 5.44*	80.99 ± 5.24	46.51 ± 4.69*
t 值	0.023	13.846	1.315	26.412	0.779	17.843	0.762	4.718
P 值	0.981	<0.001	0.190	<0.001	0.437	<0.001	0.447	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患儿免疫功能比较

治疗前, 两组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组

CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前提高, CD8⁺ 降低 ($P < 0.05$); 且与对照组相比, 观察组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均更高, CD8⁺ 更低 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患儿淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=100$)	36.64 ± 2.96	46.82 ± 2.79*	31.46 ± 2.14	27.51 ± 1.88*	1.22 ± 0.08	1.71 ± 0.12*
对照组 ($n=100$)	36.15 ± 2.17	41.63 ± 2.99*	31.79 ± 2.25	29.01 ± 2.04*	1.14 ± 0.08	1.44 ± 0.12*
t 值	1.335	12.691	1.063	5.407	0.905	15.910
P 值	0.183	<0.001	0.289	<0.001	0.366	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组患儿血凝状态比较

治疗前, 两组血浆 TM、D-D 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组血浆 TM、D-D 水平均降低 ($P < 0.05$); 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

率分别为 8.00%、5.00%, 组间比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.740, P = 0.390$)。

表 6 两组患儿血凝状态比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	TM		D-D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=100$)	25.45 ± 1.79	10.72 ± 1.14*	0.77 ± 0.11	0.08 ± 0.02*
对照组 ($n=100$)	25.14 ± 2.61	16.22 ± 1.99*	0.77 ± 0.09	0.31 ± 0.10*
t 值	0.980	23.982	0	22.553
P 值	0.329	<0.001	1.000	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.6 两组不良反应情况比较

治疗期间, 观察组发生药物相关胃肠道反应 5 例次、皮肤反应 3 例次, 对照组发生药物相关胃肠道反应 3 例次、皮肤反应 2 例次, 药物不良反应总发生

3 讨论

RMPP 病程长、易反复、并发症多,可严重威胁患儿健康,影响其生长发育,临床备受重视,但目前尚无标准治疗方案,临床常采取改善通气、抗感染等对症治疗。阿奇霉素为新型大环内酯类抗生素,可通过阻断细菌的转肽过程抑制其合成蛋白质,达到杀灭病原菌的目的。阿奇霉素对 MP、病毒、细菌等所致的小儿肺炎均表现出良好效果^[8],但其治疗 RMPP 的效果未达理想。因此,积极探寻合理疗法来快速缓解症状、改善预后具有重要临床意义。

布地奈德为强效 GC 类药物,具有抗炎、抗过敏、抑制支气管痉挛等功效^[9],不仅可通过抑制磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 活性来减少其催化生成的前列腺素类、白三烯类脂类炎症介质的合成与释放,减轻气道炎症损伤,改善黏膜充血、水肿,从而缓解呼吸道症状^[10];还可通过免疫调节作用降低患儿 MP 再感染概率^[11]。雾化吸入可使布地奈德准确作用于靶部位,迅速发挥药效,并减少全身作用,年幼患儿的依从性高于常规的注射、口服给药方式。本研究发现,观察组临床总有效率明显高于对照组,且观察组治疗后 PEF25 明显更高,表明布地奈德联合阿奇霉素治疗小儿 RMPP 可提高疗效,改善小气道肺功能,表现出一定的协同作用,明显增强对病原菌的清除效果,增强疗效。

RMPP 可引起呼吸道炎症反应,且患儿的炎症因子水平可随肺部感染加重而出现明显升高^[12]。IL-2、IL-6、TNF- α 、INF- γ 等炎症因子参与了 RMPP 的发生发展,其水平可用于指导患儿病情评估和疗效评价^[13]。刘清等^[14]研究发现,布地奈德可通过抑制 IL-23/IL-17 轴激活来降低炎症因子 IL-6、IL-17、TNF- α 等的表达,且可改善肺组织的病理变化,发挥提高疗效、改善肺功能的作用。应利君等^[15]也发现,布地奈德雾化吸入可明显下调慢阻肺急性加重期机械通气患者 IL-8 等炎症因子水平。动物实验^[16]也证实,布地奈德可明显降低大鼠血清 C 反应蛋白 (CRP)、INF- γ 等水平,减轻炎症状态。本研究发现,观察组治疗后血清 IL-2、IL-6、TNF- α 、INF- γ 均明显低于对照组,表明布地奈德联合阿奇霉素可有效减轻 RMPP 患儿炎症反应,这可能与布地奈德的抗炎作用有关。T 淋巴细胞亚群是机体免疫功能的重要组成部分,通常将其分为 CD4⁺、CD8⁺ 两大类,其中 CD4⁺ 参与体液免疫调节,在机体抗感染中作用重要。当机体受 MP 入侵时,CD4⁺/CD8⁺ 失衡,体液免疫被抑制,免疫功能失常,将进一步加重

炎症反应,引起呼吸道相关组织发生病理改变^[17]。杨硕等^[18]研究证实,由于 CD4⁺ 会参与肺部局部炎症反应,导致外周血中 CD4⁺ 数量降低,因而 MPP 患儿相较于正常儿童而言,其外周血中本研究发现,与对照组相比,观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均更高,CD8⁺ 则更低,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比例明显更低。因此,纠正 RMPP 患儿 T 细胞亚群紊乱十分重要。本研究发现,观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均明显高于对照组更高,CD8⁺ 则更低,表明布地奈德联合阿奇霉素可有效调节 RMPP 患儿 T 淋巴细胞亚群水平,改善其免疫功能,且二者联用可能具有协同作用与既往研究^[19] 结论基本一致。

在 RMPP 病程中,TNF- α 等炎症因子不仅会影响免疫调节,还会损伤血管壁,引发局部血管炎,血液呈高凝状态,增加血管闭塞、血管形成风险^[20]。已有研究^[21]发现,不同类型的 MPP 患儿的血浆 TM、D-D 水平均呈升高表现,提示血液高凝状态可能参与了 MPP 的发生发展。本研究中,观察组治疗后血浆 TM、D-D 水平均明显低于对照组,提示布地奈德联合阿奇霉素可有效改善 RMPP 患儿血液高凝状态。另外,本研究还发现,两组不良反应总发生率比较无明显差异,提示布地奈德联合阿奇霉素不会增加不良反应发生风险,二者联用安全性好。

综上,在阿奇霉素序贯疗法治疗小儿 RMPP 的基础上加用布地奈德雾化治疗,可明显提高临床疗效,提高患儿肺功能、免疫功能,降低炎症反应,改善血液高凝状态。

参考文献

- [1] Gong H, Sun B, Chen Y, et al. The risk factors of children acquiring refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(11): e24894.
- [2] 孙逊, 凌晓颖, 徐秋月, 等. 14 种口服中成药联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的网状 Meta 分析 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(22): 5958 - 5976.
- [3] 张伟利, 张新星, 顾文婧, 等. 肺炎支原体耐药在难治性肺炎支原体肺炎患儿发病中的作用 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(11): 822 - 826.
- [4] 陆卫娟, 姜鸣. 阿奇霉素联合激素治疗难治性支原体肺炎疗效观察 [J]. *儿科药理学杂志*, 2016, 22(4): 27 - 29.
- [5] Kurimoto T, Tamai I, Nakagawa T, et al. JTP-117968, a novel selective glucocorticoid receptor modulator, exhibits significant anti-inflammatory effect while maintaining bone mineral density in mice [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 895: 173880.
- [6] 袁琛, 毛伟, 闵芳梅. 布地奈德雾化吸入预防肺炎支原体感染诱发儿童哮喘急性发作的疗效观察 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(11): 2829 - 2831.

(下转第 504 页)