DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2021.01.007

红霉素和阿奇霉素治疗支原体肺炎患儿的疗效评价

徐　颖　何国华　王红群△
（芜湖市第二人民医院，芜湖 241000）

摘　要　目的　分析红霉素和阿奇霉素对肺炎支原体感染儿童血清细胞因子和肺功能的影响，评价其疗效差异。**方法**　将 2017 年 9 月至 2020 年 9 月芜湖市第二人民医院儿科收治的 100 例肺炎支原体肺炎患儿随机分为红霉素组（n=49）与阿奇霉素组（n=51），在常规治疗基础上分别使用红霉素和阿奇霉素进行抗感染治疗，通过比较两组患儿治疗后临床疗效、不良反应发生率、血清炎性细胞因子水平和肺功能的差异，评价红霉素和阿奇霉素的治疗效果。**结果**　红霉素组临床治愈、好转和无效的例数分别为 18 例、20 例、11 例，阿奇霉素组分别为 25 例、24 例、2 例，两组治疗效果差异有统计学意义（$\chi^2=7.698$，$P=0.021$）。治疗后两组 TNF-α、IFN-γ、IL-4 与 Th1/Th2 均降低（均 $P<0.05$），肺功能指标最大呼气中段流量（MMF）、峰流速（PEF）、最大吸气压（MIP）及最大呼气压（MEP）均升高（均 $P<0.05$），且阿奇霉素组变化较红霉素组更明显，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）。两组间不良反应发生率的差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　阿奇霉素对儿童支原体肺炎的疗效优于红霉素。

关键词　红霉素；阿奇霉素；肺炎支原体；炎性细胞因子；肺功能
中图分类号：R725.6　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1000-9760(2021)02-026-04

Effect evaluation of erythromycin and azithromycin on mycoplasma pneumonia in children

XU Ying, HE Guohua, WANG Hongqun△
(*Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu* 214000, *China*)

Abstract: ***Objective***　To analyze the effects of erythromycin and azithromycin on serum cytokines and pulmonary function in children with mycoplasma pneumoniae infection, and to evaluate the difference of therapeutic effects. ***Methods***　A total of 100 pediatric inpatients with mycoplasma pneumoniae were selected and randomly divided into two groups: erythromycin group (n = 49) and azithromycin group (n = 51). On the basis of conventional treatment, erythromycin and azithromycin were used for anti-infection treatment respectively. Therapeutic effect were evaluated through the comparisons of treatment outcomes, adverse reactions, serum levels of inflammatory cytokines and pulmonary function. ***Results***　In erythromycin group, 18 cases were cured, 20 cases were effective and 11 cases were ineffective, while those in azithromycin group were 25 cases, 24 cases and 2 cases respectively, and the difference between the two groups was significant ($\chi^2=7.698$, $P=0.021$). After treatment, TNF-α, IFN-γ, IL-4 and Th1/Th2 in the two groups were decreased (all $P<0.05$), and the pulmonary function indexes such as MMF, PEF, PImax and PEmax were increased (all $P<0.05$), and all the changes mentioned above were more obvious in azithromycin group (all $P<0.05$). The incidence of adverse reactions between the two groups were not significantly different ($P>0.05$). ***Conclusion***　The therapeutic effects of azithromycin is better than erythromycin on mycoplasma pneumonia in children.

Keywords: Erythromycin; Azithromycin; Mycoplasma pneumoniae; Inflammatory cytokines; Pulmonary function

△［通信作者］王红群，E-mail：samuietaohua@126.com

肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)是儿科常见的呼吸道感染,主要临床表现为咳嗽、发热等,严重时可出现心肌炎、脑炎等并发症,学龄前儿童为主要患病群体[1]。MP 感染肺部能够引发一系列的免疫应激反应,促进病情的发展[2-3]。目前临床主要采用红霉素和阿奇霉素等抗生素治疗[4]。为比较红霉素和阿奇霉素对肺炎支原体感染儿童的疗效差异,本研究将比较两种药物治疗患儿的血清细胞因子水平、肺功能和不良反应的发生率。现报告如下。

1　对象与方法

1.1　对象

选取 2017 年 9 月至 2020 年 9 月芜湖市第二人民医院儿科收治的 100 例肺炎支原体肺炎患儿作为研究对象。纳入标准:1)年龄为 3~15 岁,2 周内发病;2)主要临床表现为干咳、巨咳或者痉挛性咳嗽,伴不同程度发热;3)X 线提示肺部有浸润;4)实验室检查肺炎支原体抗体呈阳性;5)能进行红霉素/阿奇霉素抗感染治疗。排除标准:1)合并其他病菌感染;2)有红霉素/阿奇霉素过敏史;3)对红霉素/阿奇霉素耐药者;4)患有其他肺部疾病或心、肝、肾功能不全者。

所有患者按照住院号排序,采用随机数字表法,将 100 例患儿随机分为红霉素组与阿奇霉素组。其中红霉素组 49 例,男 26 例,女 23 例,年龄为 4~11 岁[(7.91±1.28)岁];阿奇霉素组 51 例,男 28 例,女 23 例,年龄为 5~13 岁[(7.69±2.01)岁]。两组患儿年龄和性别分布差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。所有患儿的监护人均对治疗方法知情同意,研究经芜湖市第二人民医院伦理委员会批准。

1.2　治疗方法

1.2.1　常规治疗和护理　全部患儿均进行常规对症治疗,包括止咳、化痰和平喘等。两组均进行常规护理。

1.2.2　抗生素治疗　1)红霉素组。静脉滴注和口服给药相结合,前 7 天静脉滴注乳糖酸红霉素,剂量 20~30mg/kg,每天 1 次;第 8~21 天改成口服给药,剂量 10mg/kg · d。2)阿奇霉素组。静脉滴注和口服给药相结合,前 5 天静脉滴注乳糖酸阿奇霉素,剂量 5~10mg/kg,每天 1 次,之后停药 7d,第 8 天开始改成口服阿奇霉素颗粒,剂量为 10mg/kg · d,服药 3d,停药 4d,总疗程为 3 周。

1.3　检测方法

1.3.1　血清应激指标检测　所有患儿均在治疗前和疗程结束后采集静脉血,采用酶联免疫吸附实验(Elisa)检测血清中细胞因子,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和 γ 干扰素(interferon, IFN-γ)的水平,以及辅助性 T 淋巴细胞 1 与辅助性 T 淋巴细胞 2 的比率(T-helper lymphocyte 1/T-helper lymphocyte 2, Th1/Th2)。

1.3.2　肺功能检测　分别在治疗前与疗程结束后两次测定并记录两组患儿的肺功能指标,包括:1)最大呼气中段流量(maximum mid-expiratory flow, MMF);2)峰流速(peak expiratory flow, PEF);3)最大吸气压(maximum inspiratory pressure, MIP)和最大呼气压(maximum expiratory pressure, MEP)。

1.4　临床结局评价标准

临床治愈:患者临床症状消失,胸部 X 线检查结果显示阴影吸收,体温和实验室检查结果均恢复正常。好转:患者临床症状减轻,胸部 X 线检查显示阴影部分吸收,体温下降,实验室检查结果趋近正常。无效:治疗后患者的临床症状、胸部 X 线表现与实验室检查结果没有改善。

1.5　统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;两组治疗效果和不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组疗效比较

阿奇霉素组疗效优于红霉素组,差异具有统计学意义(χ^2=7.697, P<0.05)。见表 1。

表 1　两组疗效比较(n/%)

组别	n	治愈	好转	无效	χ^2	P
红霉素组	49	18/36.73	20/40.82	11/22.45	7.697	0.021
阿奇霉素组	51	25/49.02	24/47.56	2/3.92		

2.2　两组不良反应情况比较

红霉素组腹泻 2 例、呕吐 1 例、皮疹 2 例、局部疼痛 1 例;阿奇霉素组腹泻 1 例、呕吐 2 例、皮疹 1 例。两组不良反应发生率分别为 12.24%(6/49)

和 9.80%(5/51),差异无统计学意义($\chi^2=0.152$, $P=0.697$)。

2.3　两组血清应激指标水平的比较

治疗前,两组血清应激指标水平差异无统计学意义($P>0.05$)。两组组内比较血清 TNF-α、IFN-γ、IL-4 与 Th1/ Th2水平均有所降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后,与红霉素组相比,阿奇霉素组血清 TNF-α、IFN-γ、IL-4 与 Th1/ Th2 水平更低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2。

2.4　两组肺功能比较

治疗前,两组肺功能指标水平差异无统计学意义($P>0.05$)。两组组内比较 MMF、PEF、MIP 及 MEP 水平均有所升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后,与红霉素组相比,阿奇霉素组 MMF、PEF、MIP 及 MEP 水平更高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 2　两组血清应激指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF-α/ng·L^{-1}		IFN-γ/ng·L^{-1}		IL-4/ng·L^{-1}		Th1/Th2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
红霉素组	49	116.22±10.03	75.24±10.11*	74.13±9.07	31.12±5.35*	11.02±4.32	9.83±3.01*	1.45±0.54	0.57±0.06*
阿奇霉素组	51	119.98±11.25	56.78±5.35*	73.15±12.23	23.66±9.64*	10.56±2.84	8.24±2.56*	1.27±0.56	0.39±0.07*
t		1.76	11.47	0.16	4.76	0.63	2.84	1.64	13.49
P		0.081	<0.001	0.651	<0.001	0.529	0.005	0.105	<0.001

注:与同组治疗前相比:* $P<0.05$

表 3　两组肺功能的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MMF/L·s^{-1}		PEF/L·s^{-1}		MIP/%		MEP/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
红霉素组	49	1.06±0.21	1.43±0.10*	0.71±0.09	1.11±0.14*	29.86±2.58	38.95±3.47*	60.99±10.03	70.13±5.45*
阿奇霉素组	51	1.02±0.14	1.79±0.07*	0.69±0.13	1.49±0.17*	30.22±3.01	41.07±2.57*	61.04±7.64	79.02±7.92*
t		1.12	20.92	0.89	12.17	0.64	3.48	0.03	6.51
P		0.263	<0.001	0.375	<0.001	0.523	0.001	0.978	<0.001

注:与同组治疗前相比:* $P<0.05$

3　讨论

支原体肺炎是由支原体感染引起的急性非典型肺部炎症,可通过飞沫和直接接触传播,临床症状主要是顽固性剧烈咳嗽和发热。儿童的呼吸道发育不够完善,免疫力相对弱,肺炎支原体感染率高,3 岁以上的学龄期儿童为最高发人群[5]。

肺炎支原体是已知最小的病原微生物,粘附于宿主细胞表面后,通过细胞介导的免疫反应引起急性肺炎[6]。由于肺炎支原体没有细胞壁,能够抑制蛋白质合成的大环内酯类抗生素是治疗支原体肺炎的首选药物,目前红霉素和阿奇霉素是临床上较常用的抗生素[7-8]。本研究通过比较二者的治疗效果、不良反应发生情况、血清应激指标水平和肺功能水平,从多个方面为临床用药选择提供依据。

本文结果显示,治疗 3 周后,采用阿奇霉素治疗的患儿治愈、好转例数均多于红霉素组,两组治疗效果差异有统计学意义,表明阿奇霉素治疗儿童肺炎支原体感染的疗效更佳。两种药物在治疗期间都有不同程度的不良反应,且二者发生率无统计学差异。既往研究对于两种药物不良反应发生率的结果不甚一致[9],可能的原因是研究样本均不够大,不能均衡患儿自身免疫力的影响。

与治疗前相比,服用两种不同药物的患儿治疗后血清应激指标水平均有不同程度的降低,说明两种药物对于改善支原体造成的机体免疫应激反应均有一定效果。但是,阿奇霉素组治疗后,IFN-γ、TNF-α、IL-4 与 Th1/Th2 水平均低于红霉素组。Th1 和 Th2 细胞能够产生 IFN-γ、TNF-α 和 IL-4 等炎性细胞因子,介导细胞免疫和体液免疫应答。既往研究表明,支原体肺炎能造成以 IFN-γ、TNF-α、IL-4 与 Th1/Th2 水平升高为主要表现的儿童体内 T 淋巴细胞亚群异常分化[10-11]。本文结果提示,红霉素和阿奇霉素均能缓解支原体肺炎造成的免疫

应激反应,阿奇霉素的效果更好。大环内脂类抗生素能够阻断转肽酶,通过抑制肺炎支原体内的蛋白质合成,从而发挥抗菌作用[12]。红霉素在血清中浓度较高,但在肺泡上皮细胞中浓度较低,因此能够短时间内缓解支原体血症,而阿奇霉素对组织渗透性大,能够在炎症细胞中达到较高的药物浓度,且药物清除半衰期更长,对肺炎支原体清除效果更佳,能够有效减轻免疫应激反应[13]。本文结果显示两组患儿的肺功能指标均明显升高,阿奇霉素组的上调幅度更大,说明阿奇霉素治疗更好改善肺功能,与缓解免疫应激反应的作用一致。

综上所述,红霉素和阿奇霉素均能有效治疗儿童支原体肺炎。阿奇霉素对缓解其引起的机体免疫应激反应与改善肺功能临床效果更好,但是对于治疗阿奇霉素具有耐药性的患者,红霉素仍是较好的治疗药物[14]。本研究也存在一些不足,样本量偏小,样本来源单一,可能使研究结果产生偏倚,将来需要采取多中心大样本进一步验证。

参考文献:

[1] 王艳蕊,王桂芳,宋丽芳,等. 儿童肺炎支原体感染的流行病学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志,2020,15(2):230-232,237. DOI:10. 13350/j. cjpb. 200222.

[2] Wang ZH, Li XM, Wang YS, et al. Changes in the levels of interleukin-17 between atopic and non-atopic children with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Inflammation, 2016, 39(6): 1871-1875. DOI: 10. 1007/s10753-016-0422-3.

[3] 石连霞,魏寒松. 肺炎支原体肺炎患儿巨噬细胞趋化因子 8、白细胞介素-17、白细胞介素-23 及免疫球蛋白水平的变化情况[J]. 中国妇幼保健,2020,35(12):2241-2244. DOI:10. 19829 /j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2020. 12. 030.

[4] Jakhar SK, Pandey M, Shah D, et al. Etiology and Risk Factors Determining Poor Outcome of Severe Pneumonia in Under-Five Children[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(1):20-24. DOI:10. 1007 /s 12098-017-2514-y.

[5] 渠滕,鞠瑛,刘义庆,等. 儿童肺炎支原体感染流行病学特征及其与气象因素的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(15):1891-1893. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 15. 024.

[6] 王兰,吴良霞. 儿童大环内酯类耐药肺炎支原体感染研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2015,35(5):780-784. DOI:11. 3969/j. issn. 1674-8115. 2015. 05. 030.

[7] 陈嘉慧,印根权,余嘉璐,等. 红霉素与阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(8):587-589. DOI:10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2015. 08. 001.

[8] Al-Eyadhy AA, Hasan G, Bassrawi R, et al. Cytomegalovirus associated severe pneumonia, multi-organ failure and Ganciclovir associated arrhythmia in immunocompetent child[J]. J Infect Chemother, 2017, 23(12): 844-847. DOI:10. 1016/j. jiac. 2017. 08. 003.

[9] 银宏伟,李兴锋. 阿奇霉素与红霉素治疗儿童支原体肺炎的临床效果比较[J]. 河南医学研究,2016,25(6): 1099-1099. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437X. 2016. 06. 096.

[10] Ye Q, Mao JH, Shu Q, et al. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(1): 90-97. DOI:10. 1016 /j. anai. 2018. 03. 014.

[11] 李菁,包军,鲍一笑,等. 肺炎支原体肺炎患儿肺泡灌洗液病菌量及其与 Th1/Th2 细胞免疫应答的关系[J]. 临床儿科杂志,2015,33(8):681-685. DOI:10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2015. 08. 001.

[12] Lee H, Yun KW, Lee HJ, et al. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(1):23-34. DOI:10. 1080/14787210. 2018. 1414599.

[13] 李晓品,李艳红,许凤勤,等. 阿奇霉素对肺炎支原体肺炎感染患儿 T h1/T h2 指标的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(16):3797-3799. DOI:10. 11816/cn. ni. 2016-160110.

[14] 胡蓉. 红霉素在儿童耐阿奇霉素支原体肺炎中的临床应用[J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(28):17,26.

(收稿日期　2020-12-16)

(本文编辑:甘慧敏)