

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.012

激素常规疗法无效果 RMPP 儿童的临床特点和治疗方案研究*

白玉荣¹, 黄玉仙²

(1. 山东省警官总医院儿科, 济南 250002; 2. 复旦大学附属华山医院感染病科, 上海 200040)

摘要:目的 探讨激素常规疗法无效果难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)儿童的临床特点,并分析影响治疗的 因素,为其临床 研究提供可参考依据。方法 共纳入 120 例诊断为 RMPP 的患儿作为研究对象,所有患儿初始均给予常规 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙治疗,根据治疗 3 d 效果分为有效组与无效组,详细记录其相关信息及临床症状,筛选出影响疗效的相关因素,应用多因素 Logistic 回归分析治疗无效的相关危险因素。结果 120 例 RMPP 患儿在给予常规 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙治疗后,有 28 例疗效不佳(占 23.3%),其中混合感染 10 例(占 35.7%),患儿出现坏死性肺炎 13 例(占 46.4%);分泌物阻塞 13 例(占 46.4%), 内膜坏死 10 例(占 35.7%)。92 例效果较好(占 76.7%),其中混合感染 5 例(占 5.4%),分泌物阻塞 10 例(占 10.9%),内膜坏死 5 例(占 5.4%),未出现肺不张及坏死性肺炎,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。白细胞计数(WBC)、嗜中性粒细胞百分比(N)、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、红细胞沉降率(ESR)、乳酸脱氢酶(LDH)、降钙素原(PCT)、IL-6、IL-8、瘦素(LP)、血清铁蛋白(SF)、清蛋白(ALB)、D-二聚体与常规激素治疗效果存在相关性,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示 N、hs-CRP、LDH、IL-8、IL-6 是影响常规激素治疗效果的独立危险因素($P < 0.05$)。常规激素治疗疗效不佳的患儿,在增加激素剂量或合用两种球蛋白治疗后症状好转。有效组抗菌药物使用天数明显低于无效组,差异有统计学意义($P < 0.05$);无效组抗菌药物二联使用比例明显高于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 多种因素影响常规 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙治疗效果,N、hs-CRP、LDH、IL-8、IL-6 水平升高可以作为预测疗效不佳的指标,增加激素剂量或合用两种球蛋白可以提高疗效。

关键词:激素;甲泼尼龙;难治性肺炎支原体肺炎;儿童

中图分类号:R725.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)06-0752-03

Clinical features and treatment of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia unresponded to conventional dose methylprednisolone in children*

Bai Yurong¹, Huang Yuxian²

(1. Department of Pediatrics, Shandong General Police Hospital, Jinan, Shandong 250002, China; 2. Department of Infectious Disease, the Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical manifestations of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) which unresponded to methylprednisolone in the dosage of $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 3 day. Methods Retrospective analysis was performed on the clinical data of 120 children with RMPP. The patients were divided into effective group and ineffective group according to initial effect of $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ methylprednisolone. The clinical manifestations, laboratory examination, radiological features and bronchofibrosopic findings of the children were compared. Results Twenty-eight patients in 120 were poor curative effect after regular $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ methyl prednisolone therapy, accounted for 23.3%. There were 10 patients in 28 with mixed infection, accounted for 35.7%; 13 patients with appeared necrotizing pneumonia, accounted for 46.4%; 13 patients with secretion obstruction, accounted for 46.4%; 10 patients with endometrium necrosis, accounted for 35.7%. 92 patients in 120 were good curative effect after regular $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ methyl prednisolone therapy, accounted for 76.7%. There were 5 patients in 92 with mixed infection, accounted for 5.4%; 10 patients with secretion obstruction, accounted for 10.9%; 5 patients with secretion obstruction, accounted for 5.4%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were correlation between effect of hormone therapy and the levels of WBC, N, hs-CRP, LDH, PCT, IL-6, IL-8, LP, SF, D-dimmer. Multiple factors analysis showed that N, hs-CRP, LDH, IL-8, IL-6 were independent risk factors influence the effect of regular hormone therapy ($P < 0.05$). The effective were improved after increasing hormone doses or share ivig. Antibiotic use days in effective group was obviously lower than that in ineffective group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Duplex control antibiotics use ratio in ineffective group was significantly higher than that in effective group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion Treatment with $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ methylprednisolone could improve clinical symptoms and radiological manifestations of most children with RMPP quickly. But it may be ineffective in some situations such as N, hs-CRP, LDH, IL-8 and IL-6.

Key words: hormone; methyl prednisolone; refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; children

肺炎支原体是引起支原体肺炎的病原菌,其主要传播途径为飞沫传播,一般可潜伏 2~3 周,儿童是其主要发病人群,一般无季节性差异,但秋冬季节可稍增多,表现为头痛、发热、食

欲减退等^[1]。研究已证实^[2],支原体由于缺乏细胞壁,对 β -内酰胺类抗菌药物及磺胺类药物为天然耐药,因此大环内酯类抗菌药物为其首选药物。临床上大环内酯类治疗效果不佳者难

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30972635)。作者简介:白玉荣(1964-),副主任医师,本科,主要从事儿内科、呼吸、心肌炎等工作。

治性肺炎支原体肺炎(RMPP)。研究认为^[3],RMPP 患者联合使用激素可以有效改善患儿坏死性肺炎等的发生。但亦有研究发现^[4],在常规 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 甲泼尼龙治疗情况下,仍有部分患儿效果不佳。在此背景下,本研究即探讨激素常规疗法无效 RMPP 儿童的临床特点,并分析影响治疗的因素,为其临床研究提供可参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法收集 2012 年 7 月至 2014 年 5 月诊断为 RMPP 的患儿 120 例,其中男 68 例,女 52 例,年龄 6 个月至 12 岁,平均(5.4 ± 2.0)岁。纳入标准:不同程度的头痛、发热、咽痛等临床表现;行咽拭子检查确诊为支原体感染;胸部 X 线片或肺 CT 示肺部大片、高密度实变阴影;正规大环内酯类抗菌药物治疗 1 周无效。排除标准:存在其他部位急慢性感染、凝血异常、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等。

1.2 方法 纳入本研究后记录基本信息及相关病史,具体内容:白细胞计数(WBC)、嗜中性粒细胞百分比(N)、高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、红细胞沉降率(ESR)、乳酸脱氢酶(LDH)、降钙素原(PCT)、IL-6、IL-8、瘦素(LP)、血清铁蛋白(SF)、清蛋白(ALB)、D-二聚体等。筛选出影响疗效的相关因素,应用多因素 Logistic 回归分析治疗无效的相关危险因素。所有患儿初始均给予常规 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 甲泼尼龙治疗,根据治疗 3 d 效果分为有效组与无效组。有效组:甲泼尼龙治疗 3 d 临床症状及体征明显减轻,连续 3 d 腋温小于 37.5 °C,胸部 X 线片示肺部炎症部分吸收;无效组:甲泼尼龙治疗 3 d 临床症状及体征未改善甚至加重,胸部 X 线片检查亦无改善甚至加重。同时所有患儿均行痰培养及支气管纤维镜检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 软件包进行数据处理,正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。计数资料用百分数表示,组间比较用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现分析 120 例 RMPP 患儿在给予常规 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 甲泼尼龙治疗后,有 28 例疗效不佳(23.3%),男 15 例,女 13 例,平均年龄(5.3 ± 1.8)岁;痰培养示:混合感染 10 例(35.7%),其中 3 例为肺炎链球菌(10.7%),1 例为副流感嗜血杆菌(3.6%),1 例为假菌丝酵母菌感染(3.6%),3 例为流感病毒感染(10.7%),2 例为 EB 病毒(7.1%);胸部 X 线片显示:患儿均有整个肺叶实变、肺不张,13 例患儿出现坏死性肺炎(46.4%);纤维支气管镜示:支气管内膜红肿、坏死,分泌物阻塞 13 例(46.4%),内膜坏死 10 例(35.7%)。92 例效果较好(76.7%),男 53 例,女 39 例,平均(5.4 ± 2.1)岁;痰培养示:混合感染 5 例(5.4%),分别为肺炎链球菌、副流感嗜血杆菌各 2 例(各占 2.2%),1 例为假菌丝酵母菌感染(1.1%);胸部 X 线片显示:患儿肺实变少于整个肺叶,未出现肺不张及坏死性肺炎;纤维支气管镜示:支气管内膜红肿、坏死,但较无效组程

度轻,分泌物阻塞 10 例(10.9%),内膜坏死率 5 例(5.4%),两组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.2 影响常规激素治疗效果的单因素分析 WBC、N、hs-CRP、LDH、PCT、IL-6、IL-8、LP、SF、D-二聚体与常规激素治疗效果存在相关性,两组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05);其余因素比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.3 影响常规激素治疗效果的独立危险因素分析 影响常规激素治疗效果的独立危险因素分析结果表明,N、hs-CRP、LDH、IL-8、IL-6 是影响常规激素治疗效果的独立危险因素(*P* < 0.05),见表 2。

2.4 治疗方案研究 常规 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 甲泼尼龙治疗疗效不佳的 28 例患儿,有 10 例改为 4 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 甲泼尼龙治疗 3 d 后症状好转,12 例改为 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 甲泼尼龙治疗 3 d 后症状好转,6 例患儿在 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 甲泼尼龙治疗基础上加用 400 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 丙种球蛋白治疗后症状好转。两组患儿抗菌药物使用情况比较发现,有效组抗菌药物使用天数明显低于无效组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);无效组抗菌药物二联使用比例明显高于观察组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);两组抗菌药物使用等级均以限制性抗菌药物为主,二者比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

表 1 影响常规激素治疗效果的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

项目	无效组 (n=28)	有效组 (n=92)	t/χ ²	P
WBC(×10 ⁹ /L)	12.36 ± 2.33	8.32 ± 1.55	6.914	<0.05
N	0.82 ± 0.07	0.75 ± 0.06	4.063	<0.05
hs-CRP (mmol/L)	9.47 ± 1.24	3.34 ± 1.17	4.176	<0.05
ESR(U/L)	28.56 ± 4.35	28.17 ± 5.74	1.607	>0.05
LDH(U/L)	479.56 ± 92.85	145.46 ± 84.35	4.176	<0.05
PCT(ng/mL)	0.74 ± 0.35	0.44 ± 0.25	6.017	<0.05
IL-6(pg/mL)	18.56 ± 1.65	12.74 ± 1.95	4.206	<0.05
IL-8(ng/mL)	0.70 ± 0.18	0.34 ± 0.14	5.914	<0.05
LP (ng/mL)	13.43 ± 3.26	5.43 ± 2.94	5.335	<0.05
SF(μg/L)	425.42 ± 50.71	234.42 ± 40.65	5.545	<0.05
ALB(g/L)	41.55 ± 6.54	41.54 ± 6.46	1.065	>0.05
D-二聚体(μg/L)	600.46 ± 103.05	355.44 ± 98.55	13.664	<0.05

表 2 影响常规激素治疗效果的独立危险因素分析

项目	回归系数	S. E.	Wald	OR	95%CI	P
N	1.102	0.468	5.544	3.012	1.203~7.541	<0.05
hs-CRP	1.079	0.501	4.630	2.942	1.101~7.861	<0.05
LDH	0.699	0.307	5.165	2.012	1.101~3.676	<0.05
IL-6	0.577	0.204	7.996	1.782	1.194~2.659	<0.05
IL-8	1.102	0.468	5.544	3.012	1.203~7.541	<0.05

表 3 两组患儿抗菌药物使用情况比较

组别	n	使用天数 ($\bar{x} \pm s, d$)	一联使用 [n(%)]	二联使用 [n(%)]	三联使用 [n(%)]	非限制抗菌药物 [n(%)]	限制抗菌药物 [n(%)]	特殊抗菌药物 [n(%)]
有效组	92	5.24 ± 1.65	84(91.3)	8(8.7)	0	8(8.7)	84(91.3)	0
无效组	28	7.34 ± 1.56	17(60.7)	10(35.7)	1(3.6)	2(7.1)	24(85.7)	2(7.1)
t/χ ²		4.097	3.112	0.345	—	—	—	—
P		0.027	0.045	0.539	—	—	—	—

—:此项无数据。

3 讨 论

流行病学研究发现^[5],支原体肺炎是小儿疾病的主要原因,且是引起小于 5 岁小儿死亡的主要疾病之一。小儿支原体肺炎多亚急性起病,表现为毛细支气管炎,发热一般无定型,咳嗽症状较重,多为刺激性干咳,胸部 X 线片改变多为下叶单侧病变。研究发现^[6],RMPP 患儿在抗菌药物使用基础上联合使用激素可以有效缓解患者临床症状。目前临床上普遍以 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙作为 RMPP 患儿治疗初始剂量。

本研究以 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙作为初始剂量治疗,结果发现 120 例 RMPP 患儿有 28 例疗效不佳(23.3%),其中混合感染 10 例(35.7%),纤维支气管镜示分泌物阻塞 13 例(46.4%),内膜坏死率 10 例(35.7%)。马晓丽等^[7]研究发现,常规 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙后 110 例中无效 24 例(21.8%),用药后 48 h 内热峰无明显下降($<1^\circ\text{C}$),72 h 后仍高热,5~7 d 后影像学异常无好转甚至进展,支气管镜检查存在在支气管闭塞,与本研究结果一致。

为更好地提高疗效,本研究分析影响常规激素治疗效果的单因素发现 WBC、N、hs-CRP、LDH、PCT、IL-6、IL-8、LP、SF、D-二聚体与常规激素治疗效果存在相关性;进一步多因素分析发现 N、hs-CRP、LDH、IL-8、IL-6 是影响常规激素治疗效果的独立危险因素。Dumke 等^[8]进行类似研究发现,治疗无效组的 WBC、N、hs-CRP、LDH、D-二聚体均明显高于有效组,白细胞分类淋巴细胞(L)明显低于有效组,两组间差异比较均有统计学意义($P < 0.05$)。hs-CRP 是被公认的炎性反应标记物之一,在各种感染的发生、发展过程中起重要作用。LDH 是一种糖酵解酶,存在于机体所有组织细胞的胞质内,当严重感染时其血浆中的水平升高^[9]。IL-6 是由单核巨噬细胞、血管内皮细胞等多种细胞产生的多肽物质,其可以活化 B 细胞使其分泌抗体,同时刺激肝细胞合成急性期蛋白,进而参与了炎性反应的发生、发展,因此 IL-6 在炎性反应的发生过程中起重要的调节作用^[10]。IL-8 是一种可以激活中性粒细胞的细胞引起,激活中性粒细胞后可以产生强烈的炎性反应,不仅可以释放大量的活性物质,且常常造成细胞的损伤^[11]。激素治疗无效的患儿由于更容易发生混合感染,出现坏死性肺炎,因此其炎性反应程度越严重,使得上述炎性指标水平升高。亦有研究^[12-15]进一步对上述指标行 ROC 曲线研究发现,hs-CRP 的界值为 110 mg/L,LDH 的界值为 478 IU/L,N 的界值为 0.78。可见上述指标可以作为预测 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙治疗无效的指标。

本研究进一步发现,常规 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙治疗疗效不佳患儿,在增加甲泼尼龙剂量或增加两种球蛋白治疗后症状好转。分析可能与 RMPP 在主要发病机制为过度免疫反应有关,通过有效组与无效组 hs-CRP、LDH、IL-8、IL-6 等炎性因子比较亦证实无效组炎性反应更明显。因此加大激素剂量或合用两种球蛋白可以提高疗效。本研究分析患儿抗菌药物使用情况发现,有效组抗菌药物使用天数明显低于无效组,无效组抗菌药物二联使用比例明显高于观察组。可见在激素治疗有效的情况下,明显降低了抗菌药物的联合应用比例。而无效组抗菌药物联合应用增加亦可能与其混合感染风险大有关。

综上所述,本研究显示,多种因素影响常规 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甲泼尼龙治疗效果,N、hs-CRP、LDH、IL-8、IL-6 水平升高

可以作为预测疗效不佳的指标,增加激素剂量或合用两种球蛋白可以提高疗效。

参考文献:

- [1] 辛德莉,王斯,韩旭. 耐药肺炎支原体肺炎患儿的临床特点[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(5):1213-1215.
- [2] Miyashita N,Maruyama T,Kobayashi T,et al. Community-acquired macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia in patients more than 18 years of age[J]. J Infect Chemother,2011,17(5):114-118.
- [3] 鲍芳,曲久鑫,刘振嘉,等. 儿童大环内酯耐药支原体肺炎的临床特点及治疗转归[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(10):756-761.
- [4] 杨红欣,王海霞,商华. 中西医结合治疗儿童获得性肺炎 193 例[J]. 世界中医药,2013,8(8):898-900.
- [5] 张玲. 阿奇霉素不同给药途径治疗小儿支原体上呼吸道感染的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(34):57-58.
- [6] 谭继红. 临床路径在儿童肺炎中应用效果的 Meta 分析[J]. 重庆医学,2013,42(26):2735-2739.
- [7] 马晓丽,郑跃杰. 肺炎支原体对大环内酯类药物耐药研究[J]. 临床儿科杂志,2013,31(6):596-597.
- [8] Dumke R,von Baum H,Luck PC,et al. Occurrence of macrolideresistant Mycoplasma pneumoniae strains in Germany[J]. Clin Microbiol Infect,2010,16(4):613-616.
- [9] 张金龙,谭亚萍. 连花清瘟胶囊治疗肺部感染 30 例疗效观察[J]. 世界中医药,2010,5(3):158-159.
- [10] Kenzaka T,Takamura N,Kumabe A,et al. A case of subacute infective endocarditis and blood access infection caused by Enterococcus durans [J]. BMC Infect Dis,2013,13(1):594.
- [11] 李莉. 凉山彝区社区获得性肺炎单病种管理临床路径的初步探讨[J]. 重庆医学,2013,42(10):1164-1165.
- [12] 陈莉莉,刘金荣,赵顺英,等. 常规剂量甲泼尼龙治疗无效的儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特征和治疗探讨[J]. 中华儿科杂志,2014,52(3):172-176.
- [13] Wu YJ,Sun J,Zhang JH,et al. Clinical efficacy of adjunct therapy with glucocorticoids in children with lobar pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi,2014,16(4):401-405.
- [14] Chen L,Liu J,Zhao S,et al. Clinical features and treatment of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia unresponded to conventional dose methylprednisolone in children[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi,2014,52(3):172-176.
- [15] Yao YQ,Wang ZW,Ding YX,et al. Effect of Zhifei mixture combined western drugs on symptoms and signs of children with mycoplasma pneumonia [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi,2014,34(5):522-525.