阿奇霉素序贯疗法联合特步他林治疗小儿支原体肺炎的临床观察

杜晓宁*，梁丽霞#，严慧芳，闫　平，杜桂梅，孙海英（衡水市哈励逊国际和平医院儿科，河北 衡水　053000）

中图分类号　R725.6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2016）06-0740-03
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.07

摘　要　目的：观察阿奇霉素序贯疗法联合特步他林治疗小儿支原体肺炎的疗效和安全性。方法：将130例支原体肺炎患儿随机均分为对照组与观察组。对照组患儿采用阿奇霉素序贯疗法，即给予阿奇霉素注射液10 mg/kg，静脉滴注，每日1次，连续使用3～5 d，随后休息4 d，再给予阿奇霉素分散片10 mg/kg，顿服，每日1次，连续使用3 d，随后休息4 d；观察组患儿在对照组治疗的基础上给予特布他林注射液2.5 mg，加入0.9%氯化钠注射液5 ml中，雾化吸入，每日2次，每次10～15 min，雾化后给患儿喂食温开水。两组疗程均为2周。观察两组患儿临床疗效，治疗前后细胞因子［肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-6、IL-8］水平变化，相关症状、体征（喘憋、啰音、咳嗽、发热）消失时间、住院时间和不良反应发生情况。结果：治疗后，观察组患儿有效率显著高于对照组，TNF-α、IL-6、IL-8水平均显著低于对照组，相关症状、体征消失时间和住院时间均显著短于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义（$P<0.05$）。结论：阿奇霉素序贯疗法联合特布他林雾化能有效改善患儿的细胞因子水平，提高临床疗效，且安全性较好。

关键词　阿奇霉素；序贯疗法；特布他林；支原体肺炎；疗效

Clinical Observation of Azithromycin Sequential Therapy Combined with Terbutaline in the Treatment of Mycoplasma Pneumonia

DU Xiaoning，LIANG Lixia，YAN Huifang，YAN Ping，DU Guimei，SUN Haiying（Dept. of Pediatrics，Halixun International Peace Hospital，Hebei Hengshui 053000，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE：To observe the efficacy and safety of azithromycin sequential therapy combined with terbutaline in the treatment of mycoplasma pneumonia. METHODS：130 children with mycoplasma pneumonia were randomly divided into control group and observation group. Control group was given azithromycin sequential therapy by using 10 mg/kg Azithromycin dispersible tablet by intravenous infusion，once a day，for continuous 3-5 d，then rested for 4 d，and then given 10 mg/kg Azithromycin dispersible tablet at a draught，once a day，for continuous 3 d，then rested for 4 d；observation group was additionally given 2.5 mg Terbutaline injection adding into 5 ml sodium chloride injection by inhalation via oxygen atomization，twice a day，10-15 min every times，and then the children were fed with warm boiled waterafter atomization. The treatment course for both groups was 4 weeks. Clinical efficacy，and changes of cytokines levels［tumor necrosis factor-α（TNF-α），interleukin-6（IL-6），IL-8］，disappeared time of related symptoms and signs（wheezing，rales，coughing，fever），hospitalization time before and after treatment，and incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS：After treatment，the effective rate in observation group was significantly higher than control group，levels of TNF-α，IL-6 and IL-8 were significantly lower than control group，disappeared time of related symptoms and signs and hospitalization time were significantly shorter than control group，the differences were statistically significant（$P<0.05$）. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups（$P>0.05$）. CONCLUSIONS：Azithromycin sequential therapy combined with terbutalineaerosol therapycan effectively improve the cytokines levels and clinical efficacy，with good safety.

KEYWORDS　Azithromycin；Sequential therapy；Terbutaline；Mycoplasma pneumonia；Efficacy

小儿支原体肺炎又称原发性非典型肺炎，由支原体感染引起，可通过血液传播至全身引起全身支原体感染，而对患儿的生命健康产生威胁。小儿支原体肺炎是婴幼儿常见的呼吸道传播性疾病，约占小儿肺炎病例的30%左右[1]。患儿的免疫系统尚未发育完全[2]，机体免疫力、抵抗力均较差，因此需要在临床上采取安全、积极、有效的治疗措施。序贯疗法是近年来提出的一个新的治疗观念，应用于临床也取得了显著的效果[3]。因此，笔者观察了阿奇霉素序贯疗法联合特步他林治疗小儿支原体肺炎的疗效和安全性，以为临床提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选取我院2014年2月－2015年2月收治的130例支原体肺炎患儿，按随机数字表法均分为观察组和对照组。观察组男性36例、女性29例，年龄（3.57±1.13）岁，临床表现：发热24例次、胸痛17例次、咳嗽37例次、气促30例次；对照组男性32例、女性33例，年龄（4.16±0.94）岁，临床表现：发热31例

*主治医师。研究方向：新生儿临床疾病的诊断与治疗。电话：0318-2187115。E-mail：duxiaoningm@163.com
#通信作者：主任医师。研究方向：新生儿临床疾病的诊断与治疗。电话：0318-2187115。E-mail：lianglixia75@sina.com

次，胸痛16例次，咳嗽34例次，气促33例次。两组患儿性别、年龄、临床表现等基本资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，所有患儿监护人均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

所有患儿均经过血清特异性抗体（Ig）M检测为阳性。纳入标准[4]：患儿出现持续5 d以上的发热不适，伴有咳嗽，胸部正位片检查示双肺纹理增粗，伴有小点片状阴影或斑片样阴影，甚至伴有大片的阴影，少数患儿科出现肺不张、胸腔积液等，肺部听诊可闻及呼吸音增粗，部分患儿出现干湿性啰音。排除心肝肾等器质性病变以及对大环内酯类抗菌药物过敏的患儿。

1.3 治疗方法

对照组患儿采用阿奇霉素序贯疗法，即给予阿奇霉素注射液10 mg/kg，静脉滴注，每日1次，连续使用3～5 d，随后休息4 d，再给予阿奇霉素分散片（石药集团欧意药业有限公司，规格：0.25 g）10 mg/kg，顿服，每日1次，连续使用3 d，随后休息4 d；观察组患儿在对照组治疗的基础上给予硫酸特布他林注射液（成都华宇制药有限公司，规格：2 ml∶0.50 mg）2.5 mg，加入0.9%注射用氯化钠5 ml中，雾化吸入，氧流量设置为6～8 L/min），每日2次，每次10～15 min，雾化后给患儿喂食温开水，雾化连接管以及面罩均为一人一用，以避免交叉感染。两组疗程均为2周。

1.4 观察指标

观察两组患儿的临床疗效，治疗前后肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-6、IL-8水平变化，相关症状、体征（喘憋、啰音、咳嗽、发热）消失时间，住院时间和不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准[5]

治愈：治疗后症状完全消失，体温无升高，肺部啰音较治疗前显著减少，胸片复查显示病灶完全吸收。好转：治疗后症状较前显著改善，肺部啰音较治疗前显著减少，血象较治疗前有所好转。无效：未达上述标准。总有效率＝（治愈例数+好转例数）/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析。计数资料以%表示，采用χ^2检验；计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t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

观察组患儿总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），详见表1。

表1 两组患儿临床疗效比较[例（%）]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case（%）]

组别	n	治愈	好转	无效	总有效率,%
观察组	65	40(61.54)	22(33.85)	3(4.62)	95.38
对照组	65	29(44.62)	21(32.31)	15(23.08)	76.92

2.2 两组患儿治疗前后TNF-α、IL-6、IL-8水平比较

治疗前，两组患儿TNF-α、IL-6、IL-8水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组患儿各指标均显著低于同组治疗前，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），详见表2。

2.3 两组患儿主要症状、体征消失时间和住院时间比较

表2 两组患儿治疗前后TNF-α、IL-6、IL-8水平比较（$\bar{x}\pm s$，ng/L）

Tab 2 Comparison of TNF-α, IL-6 and IL-8 between 2 groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，ng/L）

组别	n	TNF-α		IL-6		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	61.12±21.78	16.93±7.16*#	155.72±64.18	9.84±4.92*#	38.19±15.28	3.92±1.56*#
对照组	65	60.77±27.83	23.25±8.02*	157.29±74.33	14.07±6.38*	40.02±20.35	7.72±3.74*

注：与治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组比较，#$P<0.05$

Note：vs. before treatment，*$P<0.05$；vs. control group，#$P<0.05$

观察组患儿的喘憋消失时间、啰音消失时间、咳嗽消失时间、发热消失时间和住院时间均显著短于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），详见表3。

表3 两组患儿主要症状、体征消失时间和住院时间比较（$\bar{x}\pm s$，d）

Tab 3 Comparison of main symptoms and signs and hospitalization time between 2 groups（$\bar{x}\pm s$，d）

组别	n	喘憋消失时间	啰音消失时间	咳嗽消失时间	发热消失时间	住院时间
观察组	65	2.6±0.8*	4.6±0.7*	6.8±1.4*	4.6±0.7*	7.6±1.3*
对照组	65	3.8±0.9	5.4±0.9	10.7±2.1	5.4±1.6	12.2±1.7

注：与对照组比较，*$P<0.05$

Note：vs. control group，*$P<0.05$

2.4 不良反应发生情况

观察组患儿出现2例呕吐，1例恶心，不良反应发生率为5.45%；对照组患儿出现恶心、呕吐各1例，不良反应发生率为3.36%；两组患儿均未见其他明显并发症。两组患儿不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨论

小儿支原体肺炎是儿科常见的临床疾病，多见于学龄前儿童和婴幼儿。目前，其发病机制尚不清楚，多数研究认为其可能与机体免疫紊乱有关。近些年，有研究发现支原体肺炎发病后，机体可出现免疫应答，导致气道高反应性，在临床上表现为痉挛性咳嗽、顽固性干咳或慢性咳嗽，甚至诱发哮喘急性发作[6]。支原体肺炎除能引起呼吸道损伤之外，还会诱发心肌炎、肾炎等系统性疾病[7]，若未及时治疗，可造成极大损害。

大环内酯类药物通过与敏感微生物的50 s核糖体亚单位相结合干扰蛋白质合成，是小儿支原体肺炎的有效用药，曾作为治疗小儿支原体肺炎的首选用药[8-9]，但是其副作用较多，因此，其使用逐渐受到限制。阿奇霉素是目前唯一被应用于小儿支原体肺炎的半合成15元环大环内酯类抗菌药物，组织渗透性较强，能渗透到人体各组织器官的巨噬细胞、单核细胞中，并在溶酶体中存积，作用于感染部位时的浓度高出正常血清浓度的10～100倍，特别是在肺组织中的浓度高且持续时间长[10]。阿奇霉素的代谢无需经过细胞色素P_{450}的参与，其对常见的革兰阳性菌和革兰阴性菌均有良好的抗菌活性。阿奇霉素在组织和血液中的半衰期分别长达68 h和46 h，口服给药后

可被迅速吸收，生物利用度可达3%～7%。口服0.5 g后，到达峰值时间约为2.5～2.6 h，血药峰浓度（c_{max}）为0.40～0.45 mg/L。阿奇霉素在机体中分布广泛，各组织中的浓度能够达到同时期血液中浓度的10～100倍，特别是在巨噬细胞和纤维母细胞中浓度极高。阿奇霉素的血清蛋白结合率随浓度的增加而明显下降，因此，用药后72 h内的血药浓度仍可超过37 μg/L，远远超出支原体的最小抑菌浓度，且阿奇霉素的胃肠道副反应较少，可被用于序贯治疗。虽然序贯治疗或连续静脉滴注治疗均能达到类似的治疗效果，但是序贯疗法可预防长时间静脉输液导致的感染[11]。

TNF-α、IL-6、IL-8是三种主要炎性细胞因子，可激活巨噬细胞及中性粒细胞，诱导其他炎性因子的释放[12]，其中IL-6起到协调作用，对诱导肝细胞合成急相蛋白有重要的作用[13]；IL-8是中性粒细胞强烈趋化因子，对诱导炎性反应起着十分重要的作用[14]。

特布他林属于短效β-肾上腺受体激动药，可舒张支气管平滑肌，增加支气管内纤毛运动，能很好地稳定肥大细胞膜，抑制内源性介质导致的水肿和炎症介质释放[15]，减少黏液的分泌、改善气道阻力。同时，特布他林还可有效预防和抑制白三烯所致的血管通透性增加、气道嗜酸粒细胞浸润和支气管痉挛，以改善肺功能，抑制呼吸道重塑和抗纤维化，从而减轻气道炎症，降低气道高反应性。吸入的特布他林在5～30 min内起效，1～2 h后可发挥最大作用，并维持长达6 h。特布他林的主要机制是结合硫酸并通过硫酸结合物的形式排出体外，且在体内不形成活性代谢物。特布他林雾化溶液需要配合喷雾器使用，无需吸气帮助，因此常被用于常规吸入药疗效较差的患者。β_2受体主要分布在呼吸道黏膜内，因此使用吸入治疗起效快，在1 h内即可到达血液和组织，且全身副作用较小，对患者十分有利。

本研究结果显示，观察组患儿有效率显著高于对照组，TNF-α、IL-6、IL-8水平显著低于对照组，相关症状和体征消失时间、住院时间均显著短于对照组，差异均有统计学意义。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义。

综上所述，阿奇霉素序贯疗法联合特布他林雾化能够有效改善患儿的细胞因子水平，提高临床疗效，且安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小，此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Wu ZG, Li Y, Gu J, *et al*. Detection of viruses and atypical bacteria associated with acute respiratory infection of children in Hubei, China[J]. *Respirology*, 2014, 192(11): 1.

[2] Moreau JF, Watson RS, Hartman ME, *et al*. Epidemiology of ophthalmologic disease associated with erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in hospitalized children in the United States [J]. *Pediatr Dermatol*, 2014, 31(2): 163.

[3] Luo Z, Luo J, Liu E, *et al*. Effects of prednisolone on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(4): 377.

[4] Guo L, Liu F, Lu MP, *et al*. Increased T cell activation in BALF from children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(8): 814.

[5] Olson D, Watkins LK, Demirjian A, *et al*. Outbreak of Mycoplasma pneumoniae-associated Stevens-Johnson Syndrome[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(2): e386.

[6] Oskooee MB, Karimi A, Shiva F, *et al*. Detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia trachomatis in Iranian children with acute lower respiratory infections by polymerase chain reaction[J]. *Asian Pac J Trop Dis*, 2014, 19(9): 3.

[7] Pavone P, Falsaperla R, De Silva K, *et al*. Down syndrome and arterial ischemic stroke in childhood: A potential immunologic link with selective IgG_4 subclass deficiency [J]. *Eur J Pediatr Neurol*, 2014, 18(4): 520.

[8] Ma YJ, Wang SM, Cho YH, *et al*. Clinical and epidemiological characteristics in children with community-acquired mycoplasma pneumonia in Taiwan: a nationwide surveillance[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(6): 632

[9] Merluzzi S, Fabbro E, Bizzaro N. Micoplasmi e ureaplasmi: aspetti clinici, stato attuale e prospettive delle tecniche diagnostiche[J]. *Rivista Italiana Della Medicina di Laboratorio*, 2014, 10(2): 89.

[10] Ye Q, Xu XJ, Shao WX, *et al*. Mycoplasma pneumoniae infection in children is a risk factor for developing allergic diseases[J]. *Scientific World Journal*, 2014, 29(13): 13.

[11] Kristensen K, Nygaard U, Sørensen C.Clinical assessment cannot predict if children are infected with Mycoplasma pneumoniae[J]. *Ugeskr Laeger*, 2013, 175(48): 2 949.

[12] Liu H, Xiao XC, Lu JY, *et al*. Study on epidemic characteristics and etiology of community acquired pneumonia in Guangzhou from 2009 to 2012 [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2013, 47(12): 1 083.

[13] Bao F, Qu JX, Liu ZJ, *et al*. The clinical characteristics, treatment and outcome of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2013, 36(10): 756.

[14] You L, Chen H, Han C, *et al*. The value of early diagnostic screens for the diagnosis of influenza A, B and Mycoplasma pneumoniae infections[J]. *Clin Lab*, 2013; 59(11/12): 1 239.

[15] Liu Y, Ye X, Zhang H, *et al*. Characterization of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae isolate from children in Shanghai, China [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 67(4): 355.

（收稿日期：2015-10-26　修回日期：2015-12-07）
（编辑：刘明伟）