

儿童难治性肺炎支原体肺炎临床特点分析

梅淑芬 金海丽 王孙尧

310003 浙江杭州, 浙江省中西医结合医院儿科

通讯作者: 梅淑芬, Email: 342959644@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.005

【摘要】目的 探讨儿童难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)的临床特点,为临床治疗提供依据。**方法** 采用回顾性研究方法,选择 2013 年 1 月至 2016 年 6 月浙江省中西医结合医院 220 例肺炎支原体肺炎(MPP)住院患儿作为研究对象,根据 MPP 和 RMPP 诊断标准,分为普通组(172 例)和难治组(48 例)。观察两组患儿一般资料、肺部阳性体征发生率、实验室检查结果、影像学改变、肺外并发症、治疗和转归。**结果** 两组患儿性别无明显差异;难治组发病年龄明显大于普通组(岁: 7.15 ± 1.89 比 4.86 ± 2.16),热程较普通组明显延长($d: 11.17 \pm 2.82$ 比 6.27 ± 2.29 , 均 $P < 0.01$),C-反应蛋白[CRP(mg/L): 46.8 ± 18.6 比 13.5 ± 8.4]和红细胞沉降率[ESR(mm/h): 56.9 ± 14.8 比 28.7 ± 10.2]、肺部阳性体征发生率[100.0% (48/48) 比 33.7% (58/172)]、肺段实变发生率[81.3% (39/48) 比 27.9% (48/172)]和肺外并发症发生率[83.3% (40/48) 比 16.3% (28/172)]均明显高于普通组(均 $P < 0.01$)。所有患儿均应用大环内酯类抗菌药物及中药治疗,难治组患儿加用糖皮质激素,少数使用丙种球蛋白及支气管镜下灌洗;两组患儿均热退,病情好转出院,影像学恢复良好,未发现支气管扩张及肺不张等后遗症。**结论** 对于发热时间大于 10 d、肺部体征较严重、并发症多,ESR 增快,CRP 升高,且肺部影像学表现明显异常的 MPP 患儿,要警惕 RMPP,除早期应用大环内酯类抗菌药物外,可合理应用激素、丙种球蛋白及支气管镜下灌洗等治疗。

【关键词】 肺炎支原体肺炎,难治性; 肺炎支原体; 儿童

基金项目: 浙江省杭州市社会发展科研项目(20160533B39)

Clinical features analysis of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children Mei Shufen, Jin Haili, Wang Sunyao

Department of Paediatric, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

Corresponding author: Mei Shufen, Email: 342959644@qq.com

【Abstract】Objective To approach the clinical features of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (RMPP) in children and provide evidence for clinical treatment. **Methods** A retrospective analysis was conducted. Two hundreds and twenty children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) admitted to the Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province were enrolled from January 2013 to June 2016. According to the criteria of diagnosis of MPP and RMPP, the patients were divided into a general group (172 cases) and a refractory group (48 cases). Their general information, incidence of pulmonary positive sign, laboratory data, radiological findings, complications, therapeutic situations and prognoses, etc. between the two groups were observed. **Results** There were no significant difference in gender distribution between the two groups, but the age of the refractory group was much older than that of the general group (years: 7.15 ± 1.89 vs. 4.86 ± 2.16), and the fever duration in the refractory group was obviously longer than that in the general group (days: 11.17 ± 2.82 vs. 6.27 ± 2.29 , $P < 0.01$). the levels of C-reactive protein [CRP (mg/L): 46.8 ± 18.6 vs. 13.5 ± 8.4], erythrocyte sedimentation rate [ESR (mm/h): 56.9 ± 14.8 vs. 28.7 ± 10.2], incidence of positive pulmonary sign [100.0% (48/48) vs. 33.7% (58/172)], the incidence of pulmonary segmental consolidation [81.3% (39/48) vs. 27.9% (48/172)] and incidence of extra-pulmonary complications [83.3% (40/48) vs. 16.3% (28/172)] were all higher in refractory group than those in general group (all $P < 0.01$). All the patients were treated with macrolide antibiotics and traditional Chinese medicine, the patients in the refractory group was additionally treated with glucocorticoids, and a few of them were treated with gamma immunoglobulin and bronchoalveolar lavage; all of them recovered well, high temperature had returned to normal and the imageology findings recovered well, then they all discharged without any sequela such as bronchiectasis and pulmonary atelectasis. **Conclusions** Physicians should pay more attention to the MPP patients with longer fever duration (especially longer than 10 days), serious signs and symptoms, more complications, higher CRP and ESR and severe radiological findings. Besides early application of macrolide antibiotics, rational use of glucocorticoids, gamma immunoglobulin and bronchoalveolar lavage can be considered.

【Key words】 Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; *Mycoplasma pneumoniae*; Children

肺炎支原体(MP)是儿童社区获得性肺炎的主要病原之一,占 15%~40%^[1-2]。有文献报道儿童难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)发病率呈逐年增加

趋势^[3],并常伴随严重的肺内外并发症,可导致肺不张、支气管扩张和闭塞性细支气管炎等后遗症,甚至死亡,严重影响了患儿的生活质量。本研究通过

观察肺炎支原体肺炎(MPP),尤其是RMPP的临床特点,为早期诊断MPP和识别RMPP,以及合理、及时、规范治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例选择:采用回顾性研究方法,选择2013年1月至2016年6月浙江省中西医结合医院收治的220例MPP住院患儿作为研究对象,均符合第7版《诸福棠实用儿科学》MPP诊断标准^[4],且中医辨证为痰热壅肺;排除慢性肺部疾病、先天性免疫缺陷及心、肝、肾、神经系统慢性疾病者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,经医院医学伦理委员会批准,所有检查和治疗均获得患儿家属的知情同意,并签署知情同意书。

1.3 研究分组:220例患儿中男性122例,女性98例;年龄1~13岁,平均 (5.36 ± 2.30) 岁。根据MPP和RMPP诊断标准将患儿分为两组,普通组172例,难治组48例。

1.4 判定标准

1.4.1 MP阳性判定标准:患者血清MP-免疫球蛋白M(IgM)抗体滴度 $\geq 1:160$ 或者恢复期血清MP-IgG抗体滴度升高 ≥ 4 倍,伴或不伴咽拭子MP-DNA阳性。

1.4.2 RMPP诊断标准:参照2013年儿童社区获得性肺炎管理指南^[5],经大环内酯类抗菌药物规范治疗7d及以上,临床征象加重,仍持续发热,肺部影像学表现加重,且明确为MP感染者,可诊断为RMPP。

1.5 观察指标及方法:入院后常规采血进行MP抗体测定,采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测咽拭子MP-DNA,恢复期再次采血进行MP抗体测定。观察两组患儿性别、年龄、热程、肺部阳性体征(干湿啰音、呼吸音减低或呼吸加快)、胸部影像学(X线胸片或CT)改变、实验室检查结果[C-反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR)]、肺外并发症、治疗和转归。

1.6 统计学方法:使用SPSS 17.0统计软件处理数据,先对数据进行正态分布检测,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料用例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1):两组患儿性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。难治组年龄大于普通组,热程大于10d者所占比例也明显多于普通组[66.7%(32/48)

比9.3%(16/172)],且难治组热程较普通组明显延长,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

表1 两组患儿一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	热程 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
普通组	172	96	76	4.86 ± 2.16	6.27 ± 2.29
难治组	48	26	22	7.15 ± 1.89	11.17 ± 2.82
t/χ^2 值		0.041		5.090	7.813
P 值		0.871		0.000	0.000

2.2 肺部体征及影像学改变(表2~3):难治组肺部阳性体征及肺段实变发生率均较普通组明显升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。普通组主要表现为双肺散在小叶实质浸润(88例,51.2%),8例(4.7%)为双肺弥漫性间质浸润;主要为单一肺叶肺段实变,且累及范围均小于1/3肺叶;少数(6例,3.5%)患者伴有少量胸腔积液。难治组表现为密度均匀的肺段实变,且累及范围均超过1/3肺叶,其中31例(64.6%)为单侧肺部实变,8例(16.7%)为双侧肺部实变;6例(12.5%)合并肺不张,6例(12.5%)为双肺弥漫性间质改变;胸腔积液发生率高于普通组($P < 0.01$),其中16例(33.3%)伴少至中等量胸腔积液,5例(10.4%)有大量胸腔积液。

表2 两组患儿肺部阳性体征发生率比较

组别	例数 (例)	肺部阳性体征发生率[% (例)]			
		肺部啰音	呼吸音低	呼吸加快	合计
普通组	172	16.3(28)	11.6(20)	5.8(10)	33.7(58)
难治组	48	29.2(14)	54.2(26)	16.7(8)	100.0(48)
χ^2 值		4.035	41.063	5.884	66.030
P 值		0.045	0.000	0.015	0.000

表3 两组患儿影像学改变发生率比较

组别	例数 (例)	影像学改变[% (例)]	
		肺段实变	胸腔积液
普通组	172	27.9(48)	3.5(6)
难治组	48	81.2(39)	43.8(21)
χ^2 值		44.670	56.501
P 值		0.000	0.000

2.3 实验室检查结果(表4):难治组CRP和ESR均明显高于普通组(均 $P < 0.01$)。

表4 两组患儿实验室检查结果比较

组别	例数(例)	CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	ESR(mm/1h, $\bar{x} \pm s$)
普通组	172	13.5 ± 8.4	28.7 ± 10.2
难治组	48	46.8 ± 18.6	56.9 ± 14.8
t/χ^2 值		8.563	8.758
P 值		0.000	0.000

2.4 肺外并发症(表 5):难治组肺外并发症发生率明显高于普通组,差异有统计学意义($P<0.01$)。普通组以腹痛、腹泻、呕吐等消化道症状及肝功能损害为主,少数表现为皮疹。难治组除消化道症状、肝功能损害、皮疹等发生率明显高于普通组外(均 $P<0.01$),还伴有其他系统损害,包括泌尿系统损害[主要为镜下血尿和(或)蛋白尿,14 例(29.2%)],心脏损害[表现为心电图异常和(或)心肌酶升高,12 例(25.0%)],关节痛 6 例(12.5%)、血液系统异常 4 例(8.3%);2 个及以上系统损害 26 例(54.2%)。

表 5 两组患儿肺外并发症比较						
组别	例数 (例)	肺外并发症〔例(%)〕				
		消化道	肝功能	皮疹	其他	合计
普通组	172	14(8.1)	6(3.5)	8(4.7)	0(0)	28(16.3)
难治组	48	22(45.8)	15(31.2)	10(20.8)	36(75.0)	40(83.3)
t/χ^2 值		38.959	33.497	13.081	154.239	79.010
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 治疗及转归:普通组患儿单用阿奇霉素 2~3 个疗程抗感染及中药定喘汤加减化痰宣肺止咳治疗,住院 10 d 内均取得较好疗效;难治组除使用阿奇霉素 3~4 个疗程和中药定喘汤加减外,均加用甲泼尼龙 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,连用 3~7 d,其中 15 例序贯口服泼尼松 3~7 d,7 例加用丙种球蛋白,8 例行胸腔穿刺引流,另有 4 例发热不退、肺不张行支气管镜下灌洗治疗,均热退病情好转出院;最长住院时间 22 d;后期随访复查肺部 X 线或 CT 均恢复良好,未发现支气管扩张及肺不张等后遗症。

3 讨 论

近年来,随着诊疗水平的提高、实验室检测手段的改进以及 β 内酰胺类抗菌药物的广泛使用,MPP 的检出率及治愈率均显著提高^[6],儿童 MPP 的发病率呈明显上升趋势,同时 RMPP 发病率也逐年增加^[3,7]。研究表明,血清 MP 抗体联合总 IgE 检测可为临床 MPP 诊断和治疗提供可靠的实验室依据^[8];各亚型抗体联合检测可区分新发和既往感染,且适用于任何年龄段患者^[9]。大部分 MPP 为轻症,少数 MPP 病情严重,表现为高热持续不退,剧烈咳嗽、喘息、气促、呼吸困难,甚至出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS),胸部影像学改变进展迅速,表现为大片状肺实变、胸腔积液、肺不张、坏死性肺炎,部分可引起支气管扩张、闭塞性细支气管炎等后遗症。除呼吸道症状外,MP 感染还可引起肺外多系统如消化系统、皮肤、循环系统、肌肉骨骼、泌尿系

统、中枢神经系统、血液系统等损害^[10]。研究表明,MPP 是由 MP 直接侵犯呼吸道组织和 MP 激发机体过强的免疫反应两大主要机制引起,而 RMPP 发生机制目前并未完全明确,可能与机体的免疫失调、抗菌药物耐药、混合感染^[11]有关。MP 感染后导致机体细胞免疫和体液免疫功能紊乱,引起肺部和全身过强的免疫反应^[12];同时,MP 与人体部分组织存在共同抗原,感染后引起自身免疫反应,导致组织损伤,故 MP 感染可引起多系统损害。RMPP 患儿既往多为健康儿童,无基础疾病史。本研究中普通 MPP 和 RMPP 两组在性别上差异无统计学意义,而难治组发病年龄大于普通组,这可能与年龄较大儿童免疫系统发育比较完善有关。难治组热程大于 10 d 的患者比例多于普通组,且难治组较普通组热程明显延长,提示热程大于 10 d 的 MPP 患儿要考虑 RMPP 的可能。难治组肺部阳性体征和影像学改变的比例及 CRP、ESR 水平均明显高于普通组;RMPP 影像学改变以肺部实变为主,单侧实变较多见,且实变范围常累及整个肺叶的 1/3 甚至 2/3 以上,部分为双侧实变或伴胸腔积液、肺不张。难治组肺外并发症发生率明显高于普通组,且很多病例为多系统损害,与病情严重程度一致。难治组经大环内酯类抗菌药物联合激素、丙种球蛋白及胸腔穿刺引流、支气管镜下灌洗等治疗后,临床症状、体征均好转,影像学恢复良好。因此,对于发热时间长(尤其是发热时间大于 10 d)、肺部体征明显、CRP 和 ESR 明显升高、肺部影像学检查可见大片高密度均匀实变、病变范围超过 1/3 肺叶、伴有肺外并发症的 RMPP 患儿要引起重视,积极分析难治的病因,以做到早期诊断、及时治疗。早期使用敏感的抗菌药物治疗,合理应用激素、丙种球蛋白,必要时使用支气管镜灌洗,积极防治并发症,可取得较好的疗效;研究表明,联合中医中药辨证施治可明显改善 MPP 患者临床症状及预后^[13]。虽然大部分 MPP 为轻症并有一定的自限性,但早期使用大环内酯类药物仍有助于减轻病症、缩短病程。目前红霉素、克拉霉素、阿奇霉素等大环内酯类药物仍然是治疗儿童 MP 感染的主要药物,对 RMPP 应提倡足量、足疗程、序贯性的抗 MP 治疗。MP 对大环内酯类抗菌药物耐药是发生 RMPP 的重要原因。文献报道,2000 年以来 MP 对大环内酯类药物的耐药率明显增加^[14-15],其中以东亚地区更为显著^[16-17];我国北京和上海等地区 90% 以上的 MP 临床分离株对大环内酯类耐药,且儿童的耐药率高

于成人^[11]。2011 年美国临床与微生物标准化委员会(CLSI)发布的临床常用抗 MP 抗菌药物耐药折点表显示,MP 对氟喹诺酮类和四环素类抗菌药物均敏感,而对大环内酯类中的红霉素和阿奇霉素有不同程度耐药^[18]。MP 对大环内酯类抗菌药物耐药的机制主要是与大环内酯类结合的核糖体 23SrRNA 结构域的碱基发生点突变,引起抗菌药物与核糖体亲和力下降,导致耐药。但临床报道显示,对阿奇霉素耐药的 MPP,虽然热程明显延长,但大部分仍能临床治愈,这可能由于阿奇霉素在细胞内浓度较高,可达到或超过耐药 MP 最低抑菌浓度(MIC)^[19-20],所以阿奇霉素仍是治疗 MPP 的首选药物。8 岁以上的患儿如疗效欠佳可选用四环素类。氟喹诺酮类药物因对儿童骨骼发育有影响不推荐常规使用,如病情危重必须在家长知情同意下才能使用。氨基糖苷类抗菌药物因有明显的耳肾毒性亦不推荐。糖皮质激素是目前治疗 RMPP 的重要药物,具有广泛的抗炎作用^[21],而 MP 激发的免疫炎症反应,尤其是异常的免疫与过强炎症反应是发生 RMPP 的重要机制,因而对病情严重、进展迅速的 MPP,尤其是合并肺内或肺外并发症者,合理使用糖皮质激素有助于及时控制病情。此外,肺部病变迁延,出现闭塞性细支气管炎、肺不张、肺纤维化、支气管扩张等后遗症也是激素应用的指征。静脉注射免疫球蛋白也有抗炎作用,并可增强免疫力,是治疗 MPP 的可选药物,由于免疫球蛋白是血液制品且价格昂贵,不推荐常规使用;但对重症 MPP 合并肺外并发症者可考虑应用,有糖皮质激素应用指征但存在禁忌证(如免疫功能缺陷)的 RMPP 或重症 MPP 患儿亦可优先考虑^[10]。重症 MPP 常合并胸腔积液、肺不张及坏死性肺炎等并发症,存在胸腔积液的患儿应及时进行胸腔穿刺或闭式引流。对重症 MPP 患儿,尤其是合并肺部大片实变、肺不张、塑型性支气管炎^[22]者,除应用抗菌药物、激素、免疫球蛋白等治疗外,早期进行支气管镜下灌洗治疗可促进临床症状与炎症指标恢复^[23],有效缩短病程及减少后遗症的发生^[24]。

参考文献

- [1] Principi N, Esposito S. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in paediatric patients[J]. Curr Opin Infect Dis, 2002, 15(3): 295-300.
- [2] 沈叙庄,杨永弘. 儿童社区获得性肺炎病因诊断和流行病学研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2003, 30(5): 225-227.
- [3] 张冰,陈志敏. 2000—2006 年杭州市三岁以上儿童肺炎支原体肺炎临床特征变化趋势[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(7):

531-534.

- [4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [5] 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.
- [6] 宋莉红,肖红丽,辛德莉,等. 成人肺炎支原体急性感染致社区获得性肺炎的临床特征: 一项多中心横断面研究[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(6): 492-497.
- [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] 冯广满,蒋旺珍,吴见欢,等. 肺炎患儿检测肺炎支原体抗体和血清总 IgE 的临床价值[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(2): 84-86.
- [9] 张健,徐瑞亮,刘栋,等. 两种肺炎支原体抗体检测方法的临床应用研究[J]. 实用检验医师杂志, 2013, 5(3): 151-155, 178.
- [10] 陈志敏. 儿童肺炎支原体感染的临床特征与诊治原则[J]. 浙江医学, 2012, 34(8): 579-582, 595.
- [11] 陈志敏,赵顺英,王颖项,等. 肺炎支原体感染的若干问题[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 84-87.
- [12] 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): 814-819.
- [13] 张成军,封继宏. 中西医结合治疗成人肺炎支原体肺炎 20 例临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(6): 373-374.
- [14] Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, et al. Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(6): 2302-2306.
- [15] Okazaki N, Ohya H, Sasaki T. *Mycoplasma pneumoniae* isolated from patients with respiratory infection in Kanagawa Prefecture in 1976-2006: emergence of macrolide-resistant strains[J]. Jpn J Infect Dis, 2007, 60(5): 325-326.
- [16] Zhou Z, Li X, Chen X, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adults in Zhejiang, China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(2): 1048-1051.
- [17] Kawai Y, Miyashita N, Yamaguchi T, et al. Clinical efficacy of macrolide antibiotics against genetically determined macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in paediatric patients[J]. Respirology, 2012, 17(2): 354-362.
- [18] Waites KB, Bade DJ, Bebear CM, et al. CLSI M43—methods for antimicrobial susceptibility testing for human mycoplasmas; approved guideline [EB/OL]. (2011-10-01) [2016-06-17]. <http://standards.globalspec.com/std/1532819/clsi-m43>.
- [19] Waites KB. What's new in diagnostic testing and treatment approaches for *Mycoplasma pneumoniae* infections in children?[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 719: 47-57.
- [20] Atkinson TP, Waites KB. *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Childhood[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(1): 92-94.
- [21] 李刚,顾承东,张素巧,等. 糖皮质激素对重症社区获得性肺炎合并脓毒性休克患者的治疗价值[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(9): 780-784.
- [22] 蔡小芳,孙继民,李文斌,等. 儿童重症塑型性支气管炎 8 例临床分析[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(1): 73-75.
- [23] 陈璐,孟燕妮,黄建宝,等. 纤维支气管镜在儿童难治性肺炎支原体肺炎合并肺不张诊治中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(23): 78-81.
- [24] Zhang Y, Chen Y, Chen Z, et al. Effects of bronchoalveolar lavage on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Respir Care, 2014, 59(9): 1433-1439.

(收稿日期: 2016-11-28)