阿奇霉素联合α干扰素治疗儿童肺炎支原体肺炎效果分析

赵文静，方 辉，江 洁
（安徽省铜陵市妇幼保健院药学部，安徽铜陵 244000）

摘要：目的 观察阿奇霉素联合α干扰素（interferon-α，IFN-α）治疗儿童肺炎支原体肺炎（mycoplasma pneumoniae pneumonia，MPP）效果。**方法** 选取2018年11月至2019年8月于安徽省铜陵市妇幼保健院确诊的MPP的患儿170例，随机分为对照组、观察组。对照组给予阿奇霉素治疗，观察组给予阿奇霉素联合IFN-α治疗。观察治疗前后粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF）、血清淀粉样蛋白A（serum amyloid A，SAA）指标变化，通过高渗盐水支气管激发实验观察气道反应性。**结果** 治疗后，观察组GM-CSF低于对照组（$P<0.05$），用力肺活量（forced vital capacity，FVC）、第1秒用力呼气量（forced expiratory volume in the first second，FEV1）、呼气流量峰值（peak expiratory flow，PEF）、最大呼气中期流量（maximal mid-expiratory flow，MMEF）均下降。观察组△FVC为（5.07±4.32），低于对照组的（7.24±5.92）；△MMEF为（12.17±7.33），低于对照组的（16.23±8.81）（$P<0.05$）；观察组总有效率为88.23%，高于对照组的69.41%（$P<0.05$）。**结论** 采用阿奇霉素联合IFN-α治疗MPP，较阿奇霉素单药效果更佳，且气道反应性降低。

关键词：干扰素；肺炎支原体；粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；气道反应性
中图分类号：R725.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)06-0726-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.013

Effects of azithromycin combined with interferon-α on children with mycoplasma pneumoniae pneumonia

ZHAO Wenjing, FANG Hui, JIANG Jie
(*Department of Pharmacy, Tongling Maternal and Child Health Hospital, Tongling 244000, Anhui Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe effects of azithromycin combined with interferon-α(IFN-α) on mycoplasma pneumoniae pneumonia(MPP). ***Methods*** A total of 170 children with MPP diagnosed in Tongling maternal and child health hospital from November 2018 to August 2019 were selected. They were randomly divided into control group and observation group. The control group was given azithromycin and the observation group was given azithromycin combined with IFN-α. The curative effect and the changes of granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF) and serum amyloid A(SAA) were observed before and after treatment. The airway reactivity was observed by hypertonic saline bronchial provocation test. ***Results*** After treatment, GM-CSF of the observation group was lower than that of control group($P<0.05$). Forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in the first second(FEV1), peak expiratory flow(PEF) and maximum mid expiratory flow(MMEF) decreased. The △FVC of the observation group was (5.07±4.32), lower than that of the control group(7.24±5.92), the △MMEF(12.17±7.33) was lower than that of the control group (16.23±8.81) ($P<0.05$). The total effective rate of observation group(88.23%) was higher than that of control group(69.41%) ($P<0.05$). ***Conclusion*** Compared with azithromycin, azithromycin combined with IFN-α can achieve better curative effect and reduce airway responsiveness in children with MPP.

Key words: interferon; mycoplasma pneumoniae; granulocyte-macrophagecolony colony stimulating factor; airway responsiveness

收稿日期：2020-04-22；**修回日期：**2022-05-20
作者简介：赵文静，主管药师，研究方向：儿科药物学研究。
基金项目：安徽省铜陵市卫生健康委科研项目(卫科研[2015]16号)

小儿肺炎支原体肺炎（mycoplasma pneumoniae pneumonia，MPP）是一种肺炎支原体（mycoplasma pneumonia，MP）感染引起的急性支气管和肺泡炎症[1]。MPP 四季均可发病，约占小儿肺炎总数的 10% ～ 20%。其特点为阵发性、刺激性咳嗽，以夜间为重，伴发热症状，患儿体温正常后仍有咳嗽症状，MP 可损伤气道上皮，引起气道高反应性，部分患儿尤其是婴幼儿易出现喘息甚至呼吸困难等症状[2]。阿奇霉素等大环内脂类药物为 MPP 感染的一线治疗药物，多数患儿经对症治疗后预后良好[3]，但部分患儿治疗后出现胸腔积液甚至呼吸衰竭，并存在皮肤黏膜、神经、心血管、血液及消化系统等并发症[4]。虽然 MPP 致病机制目前尚未明确，但免疫机制学说在 MPP 发生发展中起着重要作用[5]，而干扰素（interferon，IFN）是一种广谱的抗病毒制剂，可调节人体免疫系统[5]。本研究采用阿奇霉素联合 IFN-α 治疗 MPP 患儿，观察其疗效及对粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF）、血清淀粉样蛋白 A（serum amyloid A，SAA）及气道高反应性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 11 月至 2019 年 8 月于我院门诊就诊并确诊为 MPP 的患儿共计 170 例。每组样本量计算公式为：$n = 2\bar{p}\bar{q}(z_\alpha + z_\beta)^2/(p_1 - p_0)^2$，$\alpha$ 双侧 0.05，β 单侧 0.1，结合既往研究 $p_1 = 0.9$，$p_0 = 0.7$，$n = 2\times0.8\times0.2(1.96 + 1.28)^2/(0.9 - 0.7)^2 = 83.980\ 8$，根据 1 ∶ 1 配比，2 组 168 例，故总计选取 170 例患儿入组。

所有患儿均按照中华医学会儿科学分会呼吸学组提出的《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识（2015 年版）》[6] 明确诊断，通过实验室检查排除合并细菌性肺炎的患儿。入组患儿年龄为 10 个月～ 7 岁，男性 92 例，女性 78 例。所有患儿监护人均签署知情同意书，研究经院医学伦理委员会审核批准（2018002）。

1.2 研究方法

根据随机数字表法将患儿随机分为对照组和观察组，每组 85 例。对照组给予阿奇霉素（0.125 g/ 支，180406，东北制药集团沈阳第一制药有限公司）一日 1 次，每次 10 mg/kg 静脉滴注，治疗 7 d；观察组给予阿奇霉素一日 1 次，每次 10 mg/kg 静脉滴注，治疗 7 d，IFN（20 μg/ 支，201808091，深圳科兴生物工程有限公司）一日 1 次，每次 5 U/kg 溶于生理盐水中，雾化吸入，治疗 7 d。期间两组均给予维持水电解质平衡、止咳等对症支持治疗。

1.3 观测指标

1.3.1 主要疗效指标

主要观察指标为疗效评价，评价标准为治愈：体温恢复正常，咳嗽、肺部啰音、X 线肺部阴影消失；显效：体温恢复正常，咳嗽、肺部啰音与 X 线肺部阴影明显减少；好转：体温基本正常，咳嗽、肺部啰音与 X 线肺部阴影有所减轻；无效：未达以上标准[7]。总有效率＝（痊愈例数＋显效例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.2 次要疗效指标及气道反应性

次要疗效指标为血清 GM-CSF、SAA 水平，治疗前、后采集患儿空腹静脉血，离心后保存送检。使用人 GM-CSF 酶联免疫吸附试剂盒（上海西唐生物科技有限公司）、人 SAA 检测试剂盒（上海泽叶生物科技有限公司）检测 GM-CSF、SAA 水平。治疗后采用 4.5% 高渗盐水行气管激发实验（bronchial provocation test，BPT）评价气道反应性[8]。根据患儿身高、体质量计算其肺功能的正常理论值。△＝BPT 前肺功能的实际值 / 理论值－ BPT 后肺功能的实际值 / 理论值。△用力肺活量（forced vital capacity，FVC）、△第一秒用力呼气量（forced expiratory volume in the first second，FEV1）、△呼气流量峰值（peak expiratory flow，PEF）反映大气道高反应性指标，△最大呼气中期流量（maximal mid-

expiratory flow，MMEF）反映小气道高反应性指标。

1.4 统计方法

采用 SPSS18.0 对数据进行处理，两组间数据比较，计量数据符合正态分布以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验，不符合正态分布以中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数检验；计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

对照组男性 41 例，女性 44 例，年龄（3.51±2.72）岁，病程（1.81±0.79）d；观察组男性 51 例，女性 34 例，年龄（3.13±2.87）岁，病程（2.06±1.01）d。两组一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

2.2 两组 GM-CSF 和 SAA 的比较

如表 1 所示，治疗前两组 GM-CSF 和 SAA 均符合正态分布，t 检验比较后，差异无统计学意义（$P>0.05$）。观察组治疗后 GM-CSF 和 SAA 均符合正态分布，与对照组相比 GM-CSF 差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 1 两组 GM-CSF 和 SAA 比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of GM-CSF and SAA between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	GM-CSF/μg·L^{-1}		SAA/mg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=85）	10.69±2.85	8.74±3.05	114.41±30.21	25.07±5.37
观察组（n=85）	11.06±3.16	6.61±2.77*	120.15±31.33	19.11±4.98

注：与对照组比较，*$P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$

2.3 两组气道反应性的比较

两组△ FVC、△ FEV1、△ PEF 和△ MMEF 均符合正态分布，且均较前下降，其中△ MMEF 下降较为显著。观察组△ FVC 为（5.07±4.32），低于对照组的（7.24±5.92），△ MMEF 为（12.17±7.33），低于对照组的（16.23±8.81），组间比较差异均有统计学意义（$P<0.05$）。△ FEV1 和△ PEF 两组间差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

表 2 两组患者气道反应性的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of airway responsiveness between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	△FVC	△FEV1	△PEF	△MMEF
对照组（n=85）	7.24±5.92	8.98±6.86	4.22±4.09	16.23±8.81
观察组（n=85）	5.07±4.32*	8.02±6.15	3.85±3.39	12.17±7.33*

注：与对照组比较，*$P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$

2.4 两组短期疗效比较

治疗后，观察组的总有效率为 88.23%（75/85），对照组的总有效率为 69.41%（59/85），两组间差异有统计学意义（$P<0.05$）。

3 讨论

小儿 MPP 是儿科常见病，MP 黏附于上皮细胞表面，难以清除和吞噬。同时，MP 合成的过氧化氢除造成呼吸道上皮细胞损伤外，还释放毒性代谢产物，诱导免疫反应，引起其他系统损伤[9]。目前，临床对于重症 MPP 和难治性 MPP，除采用抗菌药物外，还加用糖皮质激素及支气管镜治疗[10]。IFN 具有多重免疫调节作用，可提高巨噬细胞的吞噬活性，增强淋巴细胞对靶细胞的特异性细胞毒作用[11]。尚云晓等[12]对沈阳、北京、上海、成都等国内 11 家医院收集的 330 例细支气管炎患儿进行研究，采用低剂量和高剂量的重组人 IFN-α1b 雾化吸入，结果显示，IFN-α1b 雾化吸入可减轻小儿急性毛细支气管炎症状，缩短病程，且安全性良好。李思思[13]的临床研究纳入了 120 例 5 岁以上 MPP 患儿，观察到布地奈德与重组人 IFN-α1b 联合雾化吸入后，炎症明显减轻，有效缩短了咳嗽缓解时间和肺部啰音消失时间。我院采用阿奇霉素联合 IFN-α 治疗 MPP 患儿，观察组总有效率为 88.23%，高于对照组的 69.41%，与上述研究结果一致，提示 IFN 可促进和维护机体免疫功能，促进机体免疫防护和免疫自稳，对小儿

呼吸系统炎症的治疗具有确切效果。

GM-CSF 为刺激粒细胞 - 巨噬细胞增殖、分化的糖蛋白。刺激其细胞成熟，促进成熟细胞向外周血释放，可介导炎症反应，因炎症反应损伤的内皮细胞可释放 GM-CSF，进而促进单核巨噬细胞形成，文献报道其在 MPP 临床应用中具有重要价值 [14]。SAA 是一种由肝细胞产生的血清急性时相蛋白，SAA 在病毒、支原体感染时的敏感性高于 C 反应蛋白，当机体存在感染时，SAA 可在 4 ～ 6 h 内迅速升高约 1 000 倍，机体抗原清除后则迅速降至正常水平。本研究结果表明，IFN-α 可降低炎症反应，治疗 MP 感染的患儿。

此外，本研究还观察了患儿的气道反应性。据报道，约 30% 的 MP 感染可出现喘鸣 [15]，部分患儿在 MP 感染治愈后仍有长时间的咳嗽 [16]，因此，本研究采用 BPT 观察患儿气道反应性。结果表明，MPP 患儿大气道、小气道均有通气障碍，气道反应性增高，这可能与 MP 入侵导致气道黏膜损伤有关。治疗后观察组的气道反应性指标变化优于对照组，可能是由于患儿免疫系统尚未发育完善 [17]，保护性免疫功能低下，而呼吸系统出现的炎症使患儿呼吸道抵抗力急剧下降，且自身产生的 IFN 相对不足，采用 IFN 联合治疗可提高患儿的免疫功能，改善症状，取得更佳效果。

4 结论

综上所述，采用阿奇霉素联合 IFN-α 治疗 MP 感染，与阿奇霉素单药相比效果更佳。此外，MP 感染患儿气道反应性升高，对于感染治愈后仍存在咳嗽的患儿，应提醒其复查，观察指标变化，防止转化为咳嗽变异性哮喘。

参考文献：

[1] Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: clinical features and management[J]. Lung India, 2010, 27(2): 75-85.

[2] 陈广. 儿童肺炎支原体肺炎的临床分析[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2019.

[3] Morozumi M , Takahashi T , Ubukata K . Macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia[J]. J Infect Chemother, 2010, 16(2): 78-86.

[4] 程红. 儿童肺炎支原体肺炎治疗的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2018, 35(3): 249-251.

[5] 张巧, 符州, 田代印. 儿童难治性肺炎支原体肺炎发病机制及治疗研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 61-63.

[6] 陈志敏, 尚云晓, 赵顺英, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.

[7] 郭云霞. 红霉素、阿奇霉素序贯疗法治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(38): 35-36.

[8] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第三部分)——组织胺和乙酰甲胆碱支气管激发试验[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 566-571.

[9] 王秀琴. 小儿肺炎支原体肺炎的临床特点及诊治分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(10): 1195-1196.

[10] 陈志敏. 肺炎支原体肺炎的再认识——从发病机制到临床治疗的探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(4): 253-257.

[11] 林旻, 熊华兰. 雾化吸入干扰素同沙丁胺醇对重症肺炎患儿的疗效及PCT和CRP水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4): 495-498.

[12] 尚云晓, 黄英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素α1b治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(11): 840-844.

[13] 李思思. 布地奈德联合重组人干扰素α1b雾化吸入对儿童肺炎支原体肺炎疗效的临床研究[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2019.

[14] 周红, 徐庆雷, 马小波, 等. 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、髓过氧化物酶在肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中的表达及其临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(4): 313-315.

[15] 赵茜叶, 侍苏杰, 徐海燕, 等. 肺炎支原体肺炎患儿肺功能变化与慢性咳嗽的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(4): 270-273.

[16] 姚蔚峦. 支原体肺炎致慢性咳嗽的危险因素研究[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(10): 1805-1807.

[17] 赵勇. 布地奈德雾化吸入联合阿奇霉素序贯疗法对支原体肺炎患儿肺功能、血清炎症因子及免疫功能的影响[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(1): 49-52.

(编辑：史琦琪)