

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research阿奇霉素联合孟鲁司特钠治疗不同严重程度
儿童肺炎支原体肺炎的临床研究Clinical trial of azithromycin combined with montelukast sodium in children with
Mycoplasma pneumoniae pneumonia of different severity

董育哲, 王一平

(扬州大学 医学院 附属淮安市妇幼保健院 药学
部, 江苏 淮安 223002)

DONG Yu - zhe, WANG Yi - ping

(Department of Pharmacy, Affiliated
Hospital of Yangzhou University Medical
College and Huai'an Maternal and Child
Health Hospital, Huai'an 223002,
Jiangsu Province, China)作者简介: 董育哲 (1987 -), 男, 主管药师, 主要
从事药学相关的临床工作和研究

通信作者: 王一平, 主管药师

MP: 15951262133

E - mail: 1131770038@qq.com

摘要:目的 观察阿奇霉素注射液和颗粒联合孟鲁司特钠片对不同严重程度儿童肺炎支原体肺炎(MPP)的临床疗效和安全性。方法 将本院收治的MPP患儿根据治疗方法分为对照组和试验组。所有患儿均静脉滴注阿奇霉素注射液 $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$,持续滴注5 d直至体温恢复正常,后改用阿奇霉素颗粒冲服,剂量同上,连服3 d停4 d,总疗程3周。试验组在此基础上加服孟鲁司特钠片, ≤ 5 岁患儿剂量为 $4\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,5岁以上患儿剂量为 $5\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,总疗程3周。根据MPP严重程度将患儿分为轻症MPP组和重症MPP组。治疗后,比较2组患儿不同严重程度下的临床疗效、NLRP3炎症小体通路相关指标和小气道功能指标;用多元线性回归分析NLRP3炎症小体通路相关指标与小气道功能的相关性;用广义估计方程模型(GEE)分析NLRP3炎症小体通路相关指标在不同时间点、不同组别、不同程度的变化情况。结果 本研究共纳入92例患儿,其中试验组和对照组各46例,用倾向评分匹配法(PSM)矫正混杂因素,匹配后2组均入组40例,轻症MPP组47例、重症MPP组33例。重症患儿与轻症患儿的白细胞计数(WBC)分别为 (10.82 ± 1.59) 和 $(10.06 \pm 1.47) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,C-反应蛋白(CRP)分别为 (19.45 ± 8.94) 和 $(8.67 \pm 4.08) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,白细胞介素-6(IL-6)分别为 (18.25 ± 4.48) 和 $(13.65 \pm 4.33) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,白细胞介素-10(IL-10)分别为 (6.70 ± 1.89) 和 $(5.26 \pm 1.35) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,上述指标在亚组间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组和对照组的轻症MPP患儿治疗有效率分别为100.00%(22例/22例)和88.00%(22例/25例);重症MPP患儿治疗有效率分别为88.89%(16例/18例)和60.00%(9例/15例),上述指标在组间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后,试验组轻症与重症MPP患儿NLRP3 mRNA分别为 0.89 ± 0.11 与 1.11 ± 0.10 ,凋亡相关斑点样蛋白(ASC)mRNA分别为 0.77 ± 0.10 与 0.95 ± 0.15 ,半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)mRNA分别为 0.69 ± 0.09 与 0.82 ± 0.10 ;呼吸初期瞬间流量(FEF25%)分别为 (2.72 ± 0.24) 与 $(2.28 \pm 0.19) \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$,呼吸中期瞬间流量(FEF50%)分别为 (2.90 ± 0.40) 与 $(2.37 \pm 0.31) \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$,呼吸后期瞬间流量(FEF75%)分别为 (2.13 ± 0.32) 与 $(1.73 \pm 0.35) \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$,上述指标在亚组间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。相关性分析显示,MPP患儿NLRP3炎症小体通路相关指标NLRP3、ASC和caspase-1 mRNA与小气道功能指标FEF25%、FEF50%和FEF75%水平之间均呈负相关关系,负相关性在统计学上差异均具有统计学意义(均 $P < 0.001$)。GEE结果显示,试验组NLRP3 mRNA的降低幅度均大于对照组。在轻症MPP中,试验组与对照组估计值分别为-0.76和-0.56;试验组ASC mRNA的降低幅度均大于对照组,试验组与对照组估计值分别为-0.56和-0.26;试验组caspase-1 mRNA的降低幅度均大于对照组,试验组与对照组估计值分别为-0.32和-0.26,交互项在统计学上差异均显著(均 $P < 0.05$)。结论 阿奇霉素注射液和颗粒联合孟鲁司特钠片治疗可以明显提升不同严重程度MPP患儿的临床疗效,通过靶向抑制NLRP3炎症小体通路,减轻不同严重程度MPP患儿的过度炎症反应,改善

小气道功能,尤其对轻症患儿疗效更明显。

关键词:阿奇霉素注射液;阿奇霉素颗粒;孟鲁司特钠片;肺炎支原体肺炎;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3;小气道功能

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.01.002

中图分类号:R969.4 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2026)01-0007-08

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effects and safety of the combination of azithromycin (injection and granules) and montelukast sodium tablets on the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) in children of different severity. **Methods** The children with MPP treated in our hospital were divided into control group and treatment group based on the treatment method. All children received intravenous infusion of azithromycin injection at a dose of $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$ for 5 days until body temperature returned to normal, followed by oral administration of azithromycin granules at the same dose for 3 days, then 4 days off, for a total course of 3 weeks. On this basis, the treatment group was additionally given montelukast sodium tablets, with a dose of $4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for children ≤ 5 years old, and $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for children over 5 years old, for a total course of 3 weeks. According to the severity of MPP, patients were divided into mild MPP group and severe MPP group. After treatment, the clinical efficacy, NLRP3 inflammasome pathway-related indicators and small airway function indicators were compared between the two groups of children with different severity levels; multiple linear regression was used to analyze the correlation between NLRP3 inflammasome pathway-related indicators and small airway function; and generalized estimating equation (GEE) model was used to analyze the changes in NLRP3 inflammasome pathway-related indicators at different time points, in different groups, and with different severities. **Results** This study included a total of 92 patients, with 46 cases in each group. Confounding factors were adjusted using propensity score matching (PSM), and after matching, 40 cases were included in each group, while 47 cases in mild MPP group and 33 cases in severe MPP group. The white blood cell count (WBC) in severe MPP and mild MPP groups were (10.82 ± 1.59) and $(10.06 \pm 1.47) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, C-reactive protein (CRP) were (19.45 ± 8.94) and $(8.67 \pm 4.08) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, interleukin-6 (IL-6) were (18.25 ± 4.48) and $(13.65 \pm 4.33) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, and interleukin-10 (IL-10) were (6.70 ± 1.89) and $(5.26 \pm 1.35) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$. Comparisons of these indicators between subgroups showed statistically significant differences (all $P < 0.05$). The effective treatment rates of children with mild MPP in treatment group and control group were 100.00% (22 cases/22 cases) and 88.00% (22 cases/25 cases), respectively; the effective treatment rates of children with severe MPP were 88.89% (16 cases/18 cases) and 60.00% (9 cases/15 cases), respectively. Comparisons between groups showed that these differences were statistically significant (all $P < 0.05$). After treatment, the mild and severe MPP children in treatment group had NLRP3 mRNA levels of 0.89 ± 0.11 and 1.11 ± 0.10 , apoptosis-associated speck-like protein (ASC) mRNA levels of 0.77 ± 0.10 and 0.95 ± 0.15 , caspase-1 mRNA levels of 0.69 ± 0.09 and 0.82 ± 0.10 ; forced expiratory flow at 25% of the pulmonary volume (FEF25%) levels were (2.72 ± 0.24) and $(2.28 \pm 0.19) \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$, forced expiratory flow at 50% (FEF50%) levels were (2.90 ± 0.40) and $(2.37 \pm 0.31) \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$, forced expiratory flow at 75% (FEF75%) levels were (2.13 ± 0.32) and $(1.73 \pm 0.35) \text{ L} \cdot \text{s}^{-1}$, all showing statistically significant differences (all $P < 0.05$). Correlation analysis showed that in children with MPP, the NLRP3 inflammasome pathway-related indicators NLRP3, ASC and caspase-1 mRNA were all negatively correlated with small airway function indicators FEF25%, FEF50% and FEF75%, and the negative correlations were statistically significant (all $P < 0.001$). GEE results indicated that the reduction in NLRP3 mRNA levels in treatment group was greater than that in control group. In mild MPP, the estimated values for treatment and control groups were -0.76 and -0.56 , respectively; the reduction in ASC mRNA in treatment group was greater than in the control group, with estimated values of -0.56 and -0.26 , respectively; the reduction in caspase-1 mRNA in treatment group was greater than in control group, with estimated values of -0.32 and -0.26 , respectively, and all interaction terms were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** Azithromycin combined with montelukast sodium can significantly improve the clinical efficacy of children with different severity of

MPP, reduce the excessive inflammatory response of children with different severity of MPP by targeting and inhibit the NLRP3 inflammasome pathway, and improve the function of the small airway, especially in children with mild disease.

Key words: azithromycin injection; azithromycin granule; montelukast sodium tablet; *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; nucleotide – binding oligomerization domain – like receptor protein 3; small airway function

肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP) 是儿童社区获得性肺炎的常见类型, 占儿科社区获得性肺炎病例的 40% 以上^[1]。MP 引发的过度免疫炎症反应被认为是 MPP 的主要病理机制^[2]。有研究表明, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide – binding oligomerization domain – like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体通路的异常激活在 MPP 肺部损伤中起关键作用, 其激活可以促进促炎细胞因子的释放, 加剧组织损伤^[3-4]。目前, 阿奇霉素仍是儿童 MPP 的首选治疗药物^[5]。随着 MP 耐药率升高, 需开发新的 MPP 治疗药物。孟鲁司特钠是一种高选择性半胱氨酰白三烯受体 1 拮抗剂, 可以通过抑制多种炎症细胞的活化和浸润来改善机体炎症反应^[6-7]。已有研究表明, 阿奇霉素联合孟鲁司特钠联合治疗可以有效改善 MPP 患儿的炎症免疫状态^[8]。但该联合疗法对不同严重程度 MPP 患儿的疗效差异及其对 NLRP3 炎症小体通路的具体影响机制尚不明确。因此, 本研究旨在探讨阿奇霉素联合孟鲁司特钠对不同严重程度 MPP 儿童体内 NLRP3 炎症小体通路关键组分表达的影响, 为临床优化 MPP 治疗方案提供实验依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022 年 1 月至 2024 年 3 月以我院收治的 MPP 患儿纳入为研究对象。本研究经扬州大学医学院附属淮安市妇幼保健院伦理委员会审批通过 (伦理批号: 2025015), 豁免患儿监护人知情同意。

诊断与入选标准 符合《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版)》^[9] 中关于 MPP 的诊断标准, 发病至就诊时间 < 7 d 者, 无交流障碍者。

排除标准 有危重症、难治性和大环内酯类药物无反应性 MPP 者; 存在先天性免疫缺陷障碍患儿; 存在先天性或慢性呼吸系统疾病者; 反复呼吸道感染患儿; 有其他病原体感染或合并严重肝肾功能障碍者。

2 药品、试剂与仪器

阿奇霉素注射液, 规格: 每支 0.125 g, 批号: 211204、220212、220214, 批准文号: 国药准字

H20000197, 东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产; 阿奇霉素颗粒, 规格: 每袋 0.1 g, 批号: 2310012、2307022, 批准文号: 国药准字 H19991397, 山东济南药业集团有限公司生产; 孟鲁司特钠片, 规格: 每片 5 mg, 批号: Q22211001、Q22211103、Q22220506, 批准文号: 国药准字 H20203047, 河北石家庄石药集团欧意药业有限公司。C – 反应蛋白 (C – reactive protein, CRP) 检测试剂盒和酶联免疫吸附实验试剂盒, 均由浙江杭州联科生物技术股份有限公司生产; 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增试剂盒, 北京宝日医生物技术有限公司生产。

MasterScreen PEAD 儿童肺功能仪, 北京先锋世纪医学仪器有限公司产品; NanoDrop 紫外分光光度计, 中国赛默飞世尔科技有限公司产品; SYSMEX XT – 2000i 全自动血液分析仪, 上海科华生物工程股份有限公司产品; 伯乐 T100 梯度 PCR 扩增仪, 上海孚约生物科技有限公司。

3 分组与治疗方法

将纳入的患儿根据治疗方式分为对照组 (接受阿奇霉素治疗) 和试验组 (接受阿奇霉素联合孟鲁司特钠治疗)。对照组接受静脉滴注 10 mg · kg⁻¹ 阿奇霉素注射液, 每日 1 次, 持续滴注 5 d 直至体温恢复正常, 后改用阿奇霉素颗粒冲服, 剂量同上, 连服 3 d 停 4 d, 总疗程 3 周。试验组在此基础上加服孟鲁司特钠片, ≤ 5 岁患儿剂量为 4 mg · d⁻¹, 5 岁以上患儿剂量为 5 mg · d⁻¹, 总疗程 3 周。

同时, 将患儿分为轻症 MPP 组和重症 MPP 组^[9]。重症诊断标准为符合以下任何 1 项: ① 体温保持在 39 °C 及以上, 超过 5 d, 且体温无下降趋势; ② 出现频繁干咳、呼吸困难、喘息等之一表现; ③ 出现肺外并发症; ④ 影像学表现为单个肺叶 ≥ 2/3 有大片状致密阴影, 可合并支气管炎, 伴有胸腔积液导致肺不张; ⑤ CRP、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、D – 二聚体之一明显升高者。轻症诊断标准为不符合重症表现, 病程多为 7 ~ 10 d。

4 观察指标与疗效判定

小气道功能指标 分别于治疗前、治疗 7 d 后, 用儿童肺功能仪测定呼吸初期瞬间流量 (forces expiratory flow 25%, FEF25%)、呼吸中期瞬间流量 (forces

expiratory flow 50%, FEF50%) 和呼吸后期瞬间流量 (forces expiratory flow 75%, FEF75%)。

NLRP3 炎症小体通路相关指标 分别于治疗前、治疗 7 d 后,采集外周血 3 mL,加入细胞裂解液,提取总核糖核酸(ribonucleic acid, RNA),用紫外分光光度计对总 RNA 纯度和浓度进行检测,用实时荧光定量聚合酶链式反应仪,按照 PCR 扩增试剂盒说明进行扩增,以 β -actin 为内参。引物序列:NLRP3 上游 5'-TCTGTTTCATTGGCTGCGGAT-3',下游 5'-GCCTTTTTCGAACCTGCCGT-3';凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)上游 5'-GCTGCAGATGGACCCCATAG-3',下游 5'-ACATTGTGAGCTCCAAGCCA-3';半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteinyI-aspartic acid proteinase 1, caspase-1)上游 5'-CACGAGACCTGTGCGATCAT-3',下游 5'-CTTGAGGGAACCA-CTCGGTC-3'; β -actin上游 5'-CTGGGACGACATGGAGAAAA-3',下游 5'-TGCCTGCTTCACCACCTTCT-3'。PCR 反应条件为 95℃ 10 min, 95℃ 15 s, 56℃ 30 s, 72℃ 45 s, 连续循环 38 次。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算外周血 NLRP3、ASC 和 caspase-1 mRNA 相对表达水平。

实验室指标 于治疗前收集患儿肘静脉血 3 mL,用全自动血液分析仪检测白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞。用免疫比浊法检测 CRP。用酶联免疫吸附实验检测干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、干扰素- α (interferon- α , IFN- α)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)。

临床疗效评价^[10] 根据用药期间患儿症状及体征消失时间及程度、X 光片检查判定治疗效果。治愈:5 d 内患儿体温恢复正常,治疗结束后头痛、乏力、咳嗽及咯痰程度消失,肺部无啰音,X 光片征象恢复正常(恢复程度达 95% 以上);显效:治疗 5 d 内体温逐渐恢复正常,头痛、乏力、咳嗽及咯痰程度减轻,肺部啰音基本消失,X 光片征象基本恢复正常(恢复程度达 90% 以上);有效:治疗 5 d 内体温有所降低,头痛、乏力咳嗽及咯痰等症状仅部分减轻,X 光片征象部分恢复正常(恢复程度达 80%);无效:治疗 5 d 内体温未下降,治疗后各项体征不变或仅轻微改变,X 光片征象未有较大改变(恢复程度 20% 左右)。临床总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 记录 2 组患儿治疗期间出现的药物不良反应,包括胃肠道症状、皮疹、肝功能异常、头痛、失眠等。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 t 检验,多组间比较用 F 检验;计数资料用率(%)表示,用 χ^2 检验。用倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)矫正混杂因素;用多元线性回归分析 NLRP3 炎症小体通路相关指标与小气道功能的相关性;用广义估计方程模型(generalized estimating equations, GEE)分析 NLRP3 炎症小体通路相关指标在不同时间点、不同组别、不同程度的变化情况。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 92 例,对照组和试验组各 46 例。试验组和对照组患儿的 TNF- α 分别为 (4.78 ± 1.22) 和 (5.69 ± 1.52) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),2 组间的倾向性评分呈现出明显的失衡状态;用 PSM 进行 1:1 的精确配对,2 组研究各纳入 40 例病例。PSM 后,2 组间的性别、年龄、发病至治疗时间、体质量指数、体温、WBC、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性。不同严重程度 MPP 患儿在 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、CRP、IFN- α 、IL-2、IL-6 和 IL-10 方面比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),重症 MPP 患儿的 WBC、中性粒细胞、CRP、IFN- α 、IL-2、IL-6 和 IL-10 均显著增加,淋巴细胞和单核细胞均显著降低,见表 1。

2 2 组患儿 NLRP3 炎症小体通路相关指标的比较

治疗前,对照组和试验组间指标差异在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),重症 MPP 患儿的 NLRP3 炎症小体通路相关指标均高于轻症患儿,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,2 组患儿各项指标水平较治疗前均显著下降(均 $P < 0.05$),试验组轻症、重症患儿的 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 水平均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),重症 MPP 患儿的上述指标水平均显著高于同组内的轻症患儿(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患儿小气道功能的比较

治疗前,对照组与试验组间各项小气道功能

指标(FEF25%、FEF50%、FEF75%)水平在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。重症MPP患儿的上述指标水平均低于轻症患儿,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,2组患儿各项指标水平较治疗前均显著上升

(均 $P < 0.05$),试验组患儿治疗后的FEF25%、FEF50%和FEF75%水平均显著高于同期对照组(均 $P < 0.05$),且重症MPP患儿的上述指标水平均显著低于同组内的轻症患儿(均 $P < 0.05$),见表3。

表1 2组患儿一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data of two groups of children

Item	Group		Severity	
	Control($n = 40$)	Treatment($n = 40$)	Mild MPP($n = 47$)	Severe MPP($n = 33$)
Gender($n, \%$)				
Male	18(45.00)	21(52.50)	23(48.94)	16(48.48)
Female	22(55.00)	19(47.50)	24(51.06)	17(51.52)
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	4.88 $\pm$ 1.98	5.23 $\pm$ 2.26	4.96 $\pm$ 2.16	5.18 $\pm$ 2.08
Time from onset to treatment(d, $\bar{x} \pm s$)	2.10 $\pm$ 0.32	2.12 $\pm$ 0.35	2.08 $\pm$ 0.29	2.15 $\pm$ 0.39
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	21.83 $\pm$ 1.00	21.84 $\pm$ 1.07	21.88 $\pm$ 1.07	21.77 $\pm$ 0.99
Body temperature($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	38.82 $\pm$ 0.28	38.91 $\pm$ 0.30	38.85 $\pm$ 0.30	38.89 $\pm$ 0.29
WBC($10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	10.69 $\pm$ 1.72	10.06 $\pm$ 1.33	10.06 $\pm$ 1.47	10.82 $\pm$ 1.59*
Neutrophil($\%$, $\bar{x} \pm s$)	62.39 $\pm$ 7.17	63.16 $\pm$ 9.50	58.10 $\pm$ 6.28	69.44 $\pm$ 6.20*
Lymphocyte($\%$, $\bar{x} \pm s$)	25.99 $\pm$ 6.17	28.02 $\pm$ 8.07	30.56 $\pm$ 6.02	21.93 $\pm$ 5.58*
Monocyte($\%$, $\bar{x} \pm s$)	10.94 $\pm$ 4.81	9.80 $\pm$ 4.23	12.62 $\pm$ 4.68	7.17 $\pm$ 1.15*
CRP($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	13.19 $\pm$ 8.60	13.05 $\pm$ 8.29	8.67 $\pm$ 4.08	19.45 $\pm$ 8.94*
IFN- γ ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	7.91 $\pm$ 2.29	7.35 $\pm$ 2.48	7.21 $\pm$ 2.21	8.22 $\pm$ 2.53
IFN- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	8.26 $\pm$ 3.45	7.61 $\pm$ 3.37	7.23 $\pm$ 3.25	8.95 $\pm$ 3.40*
IL-2($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	9.49 $\pm$ 9.25	8.47 $\pm$ 8.28	3.76 $\pm$ 2.72	16.41 $\pm$ 8.99*
IL-6($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	15.17 $\pm$ 5.14	15.93 $\pm$ 4.73	13.65 $\pm$ 4.33	18.25 $\pm$ 4.48*
IL-10($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	5.86 $\pm$ 1.48	5.85 $\pm$ 1.98	5.26 $\pm$ 1.35	6.70 $\pm$ 1.89*
TNF- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	5.05 $\pm$ 1.06	5.39 $\pm$ 1.39	5.26 $\pm$ 1.33	5.77 $\pm$ 1.20

Control group: Treated with azithromycin; Treatment group: Treated with azithromycin combined with montelukast sodium; BMI: Body mass index; WBC: White blood cell; CRP: C-reactive protein; IFN- γ : Interferon- γ ; IFN- α : Interferon- α ; IL-2: Interleukin-2; IL-6: Interleukin-6; IL-10: Interleukin-10; TNF- α : Tumor necrosis factor alpha; MPP: *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; Compared with mild MPP subgroup, * $P < 0.05$.

表2 2组患儿核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体通路相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome pathway-related indicators in the two groups of children($\bar{x} \pm s$)

Item	Control			
	Mild MPP($n = 25$)		Severe MPP($n = 15$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NLRP3 mRNA	2.15 $\pm$ 0.35	1.13 $\pm$ 0.13	2.44 $\pm$ 0.42*	1.36 $\pm$ 0.18*
ASC mRNA	1.84 $\pm$ 0.35	0.96 $\pm$ 0.13	2.07 $\pm$ 0.19*	1.20 $\pm$ 0.13*
caspase-1 mRNA	2.01 $\pm$ 0.31	0.95 $\pm$ 0.11	2.31 $\pm$ 0.34*	1.10 $\pm$ 0.13*
Item	Treatment			
	Mild MPP($n = 22$)		Severe MPP($n = 18$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NLRP3 mRNA	2.19 $\pm$ 0.34	0.89 $\pm$ 0.11 [#]	2.65 $\pm$ 0.46*	1.11 $\pm$ 0.10 ^{*#}
ASC mRNA	1.77 $\pm$ 0.37	0.77 $\pm$ 0.10 [#]	2.18 $\pm$ 0.23*	0.95 $\pm$ 0.15 ^{*#}
caspase-1 mRNA	1.98 $\pm$ 0.39	0.69 $\pm$ 0.09 [#]	2.20 $\pm$ 0.33	0.82 $\pm$ 0.10 ^{*#}

ASC: Apoptosis-associated speck-like protein; caspase-1: Cysteinyil-aspartic acid proteinase 1; Compared with mild MPP subgroup, * $P < 0.05$; Compared with control group of the same severity, [#] $P < 0.05$.

4 NLRP3 炎症小体通路相关指标与小气道功能的相关性分析

相关性分析显示,MPP 患儿外周血 *NLRP3*、*ASC*、*caspase - 1* mRNA 与小气道功能指标 FEF25%、FEF50%、FEF75% 水平均呈负相关关系(均 $P < 0.05$),见表 4。

5 NLRP3 炎症小体通路相关指标在不同时间、不同组别、不同严重程度的 GEE 分析

治疗后,试验组 *NLRP3* mRNA 的降低幅度均大于对照组。轻症 MPP 中,试验组与对照组估计值分别为 -0.76 和 -0.56;试验组 *ASC* mRNA 的降低幅度均大于对照组,试验组与对照组估计值分别为 -0.56 和

-0.26;试验组 *Caspase - 1* mRNA 的降低幅度均大于对照组,试验组与对照组估计值分别为 -0.32 和 -0.26,交互项在统计学上差异均显著(均 $P < 0.05$)。

6 2 组患儿的临床疗效评价

治疗后,组间比较显示,试验组轻症总有效率显著高于对照组轻症(100.00% vs. 88.00%, $P < 0.05$),试验组重症总有效率显著高于对照组重症(88.89% vs. 60.00%, $P < 0.05$);组内比较显示,对照组轻症 MPP 总有效率显著高于重症,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组轻症 MPP 总有效率和重症总有效率在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 3 2 组患儿不同严重程度下小气道功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of small airway function in children of the two groups with different severities($\bar{x} \pm s$)

Item	Control			
	Mild MPP($n = 25$)		Severe MPP($n = 15$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FEF25% ($L \cdot s^{-1}$)	1.36 $\pm$ 0.17	1.78 $\pm$ 0.20	1.19 $\pm$ 0.15 *	1.45 $\pm$ 0.16 *
FEF50% ($L \cdot s^{-1}$)	2.07 $\pm$ 0.32	2.50 $\pm$ 0.34	1.59 $\pm$ 0.35 *	1.91 $\pm$ 0.40 *
FEF75% ($L \cdot s^{-1}$)	1.27 $\pm$ 0.21	1.78 $\pm$ 0.19	1.02 $\pm$ 0.17 *	1.36 $\pm$ 0.21 *

Item	Treatment			
	Mild MPP($n = 22$)		Severe MPP($n = 18$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FEF25% ($L \cdot s^{-1}$)	1.45 $\pm$ 0.18	2.72 $\pm$ 0.24 #	1.22 $\pm$ 0.19 *	2.28 $\pm$ 0.19 * #
FEF50% ($L \cdot s^{-1}$)	2.09 $\pm$ 0.37	2.90 $\pm$ 0.40 #	1.57 $\pm$ 0.37 *	2.37 $\pm$ 0.31 * #
FEF75% ($L \cdot s^{-1}$)	1.27 $\pm$ 0.24	2.13 $\pm$ 0.32 #	1.10 $\pm$ 0.21 *	1.73 $\pm$ 0.35 * #

FEF25% : Forces expiratory flow 25% ; FEF50% : Forces expiratory flow 50% ; FEF75% : Forces expiratory flow 75% ; Compared with mild MPP subgroup, * $P < 0.05$; Compared with control group of the same severity, # $P < 0.05$.

表 4 NLRP3 炎症小体通路相关指标与小气道功能的相关性

Table 4 Correlation between NLRP3 inflammasome pathway - related indicators and small airway function

Item	FEF25%	FEF50%	FEF75%
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
<i>NLRP3</i> mRNA	-1.46(-2.16 ~ -1.16)	-1.53(-2.03 ~ -1.26)	-1.37(-1.95 ~ -1.12)
<i>ASC</i> mRNA	-1.21(-1.53 ~ -1.16)	-1.43(-1.99 ~ -1.10)	-1.42(-1.75 ~ -1.16)
<i>caspase - 1</i> mRNA	-2.06(-2.46 ~ -1.46)	-1.47(-1.78 ~ -1.03)	-1.26(-1.52 ~ -1.04)

表 5 2 组患儿不同严重程度下临床疗效的比较($n, \%$)

Table 5 Comparison of clinical efficacy in two groups of children with different severity levels ($n, \%$)

Item	Control($n = 40$)		Treatment($n = 40$)	
	Mild MPP($n = 25$)	Severe MPP($n = 15$)	Mild MPP($n = 22$)	Severe MPP($n = 18$)
Cure	10(40.00)	3(20.00)	14(63.64)	8(44.44)
Significant effective	8(32.00)	2(13.33)	7(31.82)	5(27.78)
Valid	4(16.00)	4(26.67)	1(4.55)	3(16.67)
Invalid	3(25.00)	6(40.00)	0(0.00)	2(11.11)
Total effective rate	22(88.00)	9(60.00) *	22(100.00)	16(88.89)

Compared with mild MPP, * $P < 0.05$.

讨 论

MPP 是儿童社区获得性肺炎的主要类型之一。目前,大环内酯类抗生素仍是儿童 MPP 的首选治疗药物,临床上,阿奇霉素可以有效控制轻症 MPP 患儿的感染症状,多数治疗后预后良好^[11]。然而,近年来随着大环内酯类抗生素耐药率上升限制了其单药疗效,给临床治疗带来挑战^[12]。因此,探究联合治疗方案成为改善 MPP 患儿预后的重要方向。本研究通过对比阿奇霉素单药及其联合孟鲁司特钠的疗效,分析不同严重程度 MPP 患儿的 NLRP3 炎症小体通路与小气道功能变化,旨在为 MPP 精准治疗提供依据。

有研究表明,炎性细胞因子参与了 MP 感染的免疫发病机制^[13-14]。MP 感染后,MP 脂质相关膜蛋白可以激活 Toll 样受体,导致中性粒细胞释放。细胞因子被广泛用作 MPP 的血清生物标志物,其中白细胞介素是由多种细胞产生的一类细胞因子,在免疫系统中起着重要的调节作用,与 MPP 的发生和发展有关^[15]。本研究发现,随着 MPP 严重程度的增加,患儿的 WBC、中性粒细胞、CRP、IL-2、IL-6 和 IL-10 均明显增加,淋巴细胞和单核细胞均明显降低,与相关研究结果一致^[14]。提示重症 MPP 伴随更强烈的细胞炎症反应。

NLRP3 炎症小体作为固有免疫的关键信号枢纽,其活化会促进 caspase-1 介导的细胞焦亡,加剧肺部炎症损伤和气道功能障碍,促进患儿病情进展^[16]。本研究发现,重症 MPP 患儿的 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 水平均明显高于轻症患儿,说明病情的发展可以促进 NLRP3 炎症小体通路的表达。治疗后,试验组 NLRP3 炎症小体通路相关指标下降幅度大于对照组,说明联合用药可以减轻患儿的炎症反应和免疫反应。另外,轻症患儿 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 水平均更低,说明联合用药对轻症患儿的治疗疗效较好。GEE 分析显示,联合用药明显改善了患儿的炎症反应,且试验组的 NLRP3 通路抑制效果明显优于对照组。

MP 感染引发的免疫炎症反应会导致气道黏膜充血、水肿、分泌物增多,直接影响肺的通气功能^[17]。有研究发现,MPP 患儿小气道通气指标低于健康儿童,且预后部分小气道损伤持续存在^[18]。本研究发现,治疗后,试验组不同严重程度患儿各指标明显高于对照组,重度 MPP 患儿明显低于轻症,与相关研究结果一致^[19],说明联合用药可以明显改善患儿小气道功能,且对轻症患儿改善效果最好。有研究发现,MPP 患儿小气道功能受损与 MP 引起呼吸道粘膜损

伤以及免疫损伤有关^[20]。本研究发现,MPP 患儿 NLRP3 炎症小体通路相关指标与小气道功能指标水平呈负相关关系。这可能是由于 MP 刺激 NLRP3 炎症小体通路,促进细胞因子分泌,引发炎症反应的同时引起平滑肌收缩增强,腺体分泌增加,导致小气道阻塞,影响肺通气功能^[20]。临床疗效显示,试验组不同严重程度 MPP 总有效率高于对照组,表明小儿 MPP 治疗中,联合孟鲁司特钠可以通过调控 NLRP3 炎症小体通路减轻炎症,并改善小气道功能,从而更好缓解症状与体征。本文仍存在以下不足:本研究为单中心回顾性分析,样本量较小;未分析孟鲁司特钠不同剂量对通路指标及疗效的影响,无法确定最佳给药剂量;缺乏长期随访数据,无法评估联合治疗对预后的长期影响。未来需开展多中心、大样本随机对照研究,结合耐药基因检测和长期随访,进一步优化联合治疗方案。

本研究提示:阿奇霉素联合孟鲁司特钠治疗可以明显提升不同严重程度 MPP 患儿的临床疗效,通过靶向抑制 NLRP3 炎症小体通路,减轻不同严重程度 MPP 患儿的过度炎症反应,改善小气道功能,尤其对轻症患儿疗效更明显。

参考文献:

- [1] NATIONAL HEALTH COMMISSION. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* in children (2023 edition) [J]. *Infect Dis Inf*, 2023, 36(4): 291—297.
- [2] DENG F, CAO H, LIANG X, et al. Analysis of cytokine levels, cytological findings, and MP-DNA level in bronchoalveolar lavage fluid of children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J/OL]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(5): e849. 2023-05-01 [2025-07-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37249293/>.
- [3] LUO H, HE J, QIN L, et al. *Mycoplasma pneumoniae* lipids license TLR-4 for activation of NLRP3 inflammasome and autophagy to evoke a proinflammatory response [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(1): 66—79.
- [4] YIN M, MARRONE L, PEACE C G, et al. NLRP3, the inflammasome and COVID-19 infection [J]. *QJM*, 2023, 116(7): 502—507.
- [5] 王书玲,郭玉清,唐晓阳,等. 益肺通络汤联合阿奇霉素对毒热闭肺证儿童重症肺炎支原体肺炎患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2025, 47(4): 1162—1167.
- [6] GUIMARÃES M, VERTZONI M, FOTAKI N. Performance evaluation of montelukast pediatric formulations: Part II - a PBPK modelling approach [J]. *AAPS J*, 2022, 24(1): 27.
- [7] RANASINGHE C, PRASHAR J. Is montelukast monotherapy effective for the management of allergic rhinitis in children [J]. *Arch Dis Child*, 2022, 107(2): 197—201.
- [8] LIANG Y, LI W. Efficacy and safety analysis of montelukast sodium

- added on azithromycin in the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J/OL]. *Front Med*, 2025, 12: 1506621. 2025 - 06 - 27 [2025 - 07 - 09]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40655106/>.
- [9] 赵顺英, 钱素云, 陈志敏, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版) [J]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(1): 73—79.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 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.
- [11] SHENG Y, LIANG Y, ZHAO C, *et al*. Azithromycin sequential therapy plus inhaled terbutaline for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A systematic review and Meta - analysis [J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 653. 2024 - 06 - 28 [2025 - 07 - 09]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38944667/>.
- [12] 刘景, 张景岚, 胡靖, 等. 特布他林联合阿奇霉素序贯疗法对肺炎支原体肺炎患儿 TLR4/MyD88/NF - κ B 通路的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(2): 265—269.
- [13] CHOI Y J, JEON J H, OH J W. Critical combination of initial markers for predicting refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A case control study [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 193.
- [14] LING Y, ZHANG T, GUO W, *et al*. Identify clinical factors related to *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with hypoxia in children [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 534.
- [15] ZHANG Z, DOU H, TU P, *et al*. Serum cytokine profiling reveals different immune response patterns during general and severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1088725. 2022 - 11 - 22 [2025 - 07 - 09]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36618370/>.
- [16] WANG L P, HU Z H, JIANG J S, *et al*. Serum inflammatory markers in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and their predictive value for mycoplasma severity [J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(22): 4940—4946.
- [17] 林宗泽, 廖笑玲, 吴亮, 等. 肺炎支原体感染对患儿血清 sICAM - 1 CXCL8 IL - 23 水平及肺功能的影响 [J]. 中国妇幼保健杂志, 2024, 39(9): 1627—1630.
- [18] 王秀萍, 田富香. 肺炎支原体肺炎患儿肺功能检测的临床意义 [J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(12): 1362—1364.
- [19] WANG L, LI Q, HU J, *et al*. Characterization of diffuse lung function in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J/OL]. *Front Pediatr*, 2025, 12: 1443877. 2025 - 01 - 06 [2025 - 07 - 09]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39834489/>.
- [20] 刘芳君, 龚财惠, 秦江蛟, 等. 肺炎支原体肺炎婴幼儿肺功能的变化 [J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 118—123.
- (本文编辑:王珊 收稿日期 2025 - 10 - 30)

· 科学文摘 ·

伊考曲激酶与德乌拉韦替尼治疗中度至重度斑块状银屑病患者的两项 3 期随机、安慰剂对照和活性对照试验

引自: GOLD L S, ARMSTRONG A W, BISSONNETTE R, *et al*. Once - daily oral icotrokinra versus placebo and once - daily oral deucravacitinib in participants with moderate - to - severe plaque psoriasis (ICONIC - ADVANCE 1 & 2): Two phase 3, randomised, placebo - controlled and active - comparator - controlled trials [J]. *Lancet*, 2025, 27, 406 (10510): 1363—1374.

本研究旨在观察 icotrokinra (JNJ - 77242113) 的有效性和安全性。本研究分别在 13 个国家的 149 个中心进行 (ICONIC - ADVANCE 1, 随机分配为 2: 1: 2), 和在 11 个国家的 114 个中心进行 (ICONIC - ADVANCE 2, 随机分配为 4: 1: 4)。纳入体表面积受累 $\leq 10\%$, 银屑病面积和严重程度指数 (PASI) ≤ 12 , 研究者全球评估 (IGA) ≤ 3 的中重度斑块状银屑病成年人。患者每日口服 icotrokinra 200 mg, 每日 1 次或安慰剂或氘可来昔替尼 6 mg。ICONIC - ADVANCE 1 于 2024 年 1 月 17 日至 2024 年 5 月 24 日共筛选 988 例患者, 纳入 774 例, 其中 icotrokinra 组 311 例、安慰剂组 156 例、氘可来昔替尼组 307 例。icotrokinra 组和安慰剂组的 IGA = 0 或 1 的比例分别为 68% (213 例/311 例) 和 11% (17 例/156 例), 治疗差异为 58%, 95% CI 为 50 ~ 64 ($P < 0.0001$); PASI 90 的比例分别为 55% (171 例/311 例) 和 4% (6 例/156 例), 治疗差异为 51%, 95% CI 为 44 ~ 57 ($P < 0.0001$)。ICONIC - ADVANCE 2 于 2024 年 9 月 9 日至 2024 年 6 月 13 日共筛选 917 例患者, 纳入 731 例, 其中 icotrokinra 组 322 例、安慰剂组 82 例、氘可来昔替尼组 327 例。icotrokinra 组和安慰剂组的 IGA = 0 或 1 的比例分别为 70% (227 例/322 例) 和 9% (7 例/84 例), 治疗差异为 62%, 95% CI 为 53 ~ 69 ($P < 0.0001$); icotrokinra 组和安慰剂组的 PASI 90 的比例分别为 57% (184 例/322 例) 和 1% (1 例/84 例), 治疗差异为 56%, 95% CI 为 48 ~ 62 ($P < 0.0001$)。到第 16 周, icotrokinra 组和安慰剂组的不良事件发生率分别为 48% (303 例/632 例) 和 57% (136 例/237 例), 最常见的不良事件是鼻咽炎和上呼吸道感染。