

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.12.006

• 论著 •

米诺环素治疗儿童耐药肺炎支原体肺炎临床疗效观察

韩旭, 苗耐英, 温慧敏, 王彩虹 (中国石油天然气集团公司中心医院, 河北廊坊 065000)

[摘要] 目的: 观察米诺环素治疗儿童耐药肺炎支原体肺炎的临床疗效, 探讨儿童耐药肺炎支原体肺炎的有效治疗方法。方法: 观察 2012 年 3 月至 2015 年 12 月中国石油天然气集团公司中心医院儿科病房诊断为耐药肺炎支原体肺炎、经阿奇霉素治疗 2 d 发热不退的患儿 59 例, 随机分为治疗组 29 例和观察组 30 例, 治疗组患儿在阿奇霉素治疗的基础上加用米诺环素治疗, 对照组患儿继续应用阿奇霉素治疗, 比较两组患儿抗生素治疗后发热时间、总热程、住院时间、并发症发生率。结果: 治疗组患儿治疗后发热时间、总热程、住院时间分别为 (3.71±1.01) d、(6.45±1.34) d、(8.34±2.17) d, 均短于对照组的 (5.22±1.21) d、(8.28±1.17) d、(11.28±2.83) d, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。治疗组 2 例出现并发症, 对照组 3 例出现并发症, 两组比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。结论: 米诺环素治疗儿童耐药肺炎支原体感染有效, 值得临床推广应用。

[关键词] 肺炎支原体; 耐药; 分子药敏试验; 米诺环素

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0017-03

Minocycline in Children with Macrolide-Resistant *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia

Han Xu, Miao Naiying, Wen Huimin, Wang Caihong (Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Hebei Langfang 065000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of minocycline in children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. **Methods:** Fifty-nine children who were diagnosed as macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and fever persisted for two days after azithromycin treatment from March 2012 to December 2015 were divided randomly into two groups. The treatment group (29 cases) was given minocycline treatment and azithromycin treatment while the control group (30 cases) was only given azithromycin treatment. The differences between the two groups in febrile days after administration of antibiotic treatment, total febrile days, length of stay and the occurrences of complications were compared. **Results:** In treatment group, febrile days after administration of antibiotic treatment was (3.71±1.01) d, total febrile days was (6.45±1.34) d and length of stay was (8.34±2.17) d, in control group, febrile days after administration of antibiotic treatment was (5.22±1.21) d, total febrile days was (8.28±1.17) d and length of stay was (11.28±2.83) d, the differences were significant in two groups (P < 0.05). There was no significant difference in the occurrence of complications between the two groups (P > 0.05). **Conclusion:** Minocycline is effective in treatment in children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.

[Keywords] *Mycoplasma pneumoniae*; macrolide-resistant; molecular antibiotic susceptible test; minocycline

肺炎支原体肺炎是儿童社区获得性肺炎的常见类型, 大环内酯类药物是治疗儿童肺炎支原体感染的首要药物选择。近年来, 儿童耐药肺炎支原体感染呈上升趋势, 大环内酯类抗生素对耐药菌株感染病例的临床治疗效果降低^[1], 耐药菌株的出现给儿童肺炎支原体肺炎的治疗带来了挑战。本研究旨在探讨米诺环素治疗儿童耐药肺炎支原体肺炎的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月至 2015 年 12 月我院儿科病房疑似肺炎支原体肺炎 71 例, 年龄 ≥ 8 岁, 伴有发热、咳嗽、肺部 X 线片改变, 经阿奇霉素治疗 2 d 体温未降至正常的 71 例患儿进行临床观察, 其中肺炎支原体 IgM 抗体阴性、分子药敏试验证实为敏感菌株感染及合并其他病原体感染的 12 例予以剔除。59 例患儿分为治疗组 29

例和对照组 30 例, 治疗组男 18 例, 女 11 例, 年龄 (9.54±1.20) 岁; 对照组男 17 例, 女 13 例, 年龄 (10.32±1.76) 岁。两组患儿性别及年龄比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。

1.2 辅助检查及耐药基因检测

血、尿、大便常规、血沉、CRP、肝肾功能及心肌酶谱、胸片、肺炎支原体 IgM 抗体, 必要时进行痰培养及呼吸道其他病原检测。于病程的 2~5 d 采集患儿咽拭子标本进行巢式 PCR 扩增及 DNA 测序检测红霉素耐药基因^[2], 确定是否为耐药肺炎支原体感染。

1.3 方法

对照组继续应用阿奇霉素 10 mg/(kg·d) 静脉滴注, 每天 1 次, 用药 5 d, 停药 3 d, 必要时给予第 2 个疗程。治疗组在阿奇霉素治疗基础上加用盐酸米诺环素 (惠氏制药有限公司, 国药准字 H10960011) 首剂

基金项目: 廊坊市科学技术研究与发展计划项目, 编号 20120130026。

作者简介: 韩旭 (1972.08~), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事小儿呼吸系统疾病研究, E-mail: zongyiyuanzkb@126.com。

4 mg/kg, 随后每次 2 mg/kg, 口服, 每 12 h 1 次, 连用 5 d。观察抗生素治疗后发热时间、总热程、住院时间和并发症发生率。

1.4 统计学方法

应用 SPSS11.5 统计软件, 对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布且具有方差齐性的资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异比较采用独立样本 t 检验, 对符合正态分布不具有方差齐性的组间差异比较采用独立样本 t' 检验, 计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例排除

共 71 例患儿进入临床观察。分子药敏试验结果显示 5 例患儿血清肺炎支原体 IgM 抗体阴性, PCR 扩增均为阴性, 4 例 23SrRNA 无点突变, 为敏感菌株感染, 予以剔除。62 例存在 23SrRNA 点突变, 为耐药菌株感染, 其中, 56 例为 2063 位 A→G 点突变, 6 例为 2064 位 A→G 点突变。62 例耐药菌株感染病例中, 3 例合并其他病原体感染 (1 例合并流感嗜血杆菌感染, 1 例合并鲍曼不动杆菌感染, 1 例合并乙型流感病毒感染) 予以剔除。最终对 59 例病例的临床资料进行总结分析。

2.2 两组患儿临床指标比较

治疗组患儿治疗后发热时间、总热程、住院时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 2 例出现并发症, 其中, 1 例合并胸腔积液, 1 例合并肝损害; 对照组 3 例出现并发症, 其中, 2 例合并胸腔积液, 1 例合并心肌酶升高。两组并发症发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿临床指标比较

组别	例数	发热时间/d	总热程/d	住院时间/d	并发症发生例数
治疗组	29	3.71±1.01	6.45±1.34	8.34±2.17	2
对照组	30	5.22±1.21	8.28±1.17	11.28±2.83	3
t		2.63	2.46	2.76	-
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05*

注: * 采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

大环内酯类抗生素的结合位点位于核糖体 50S 亚基 23SrRNA, 对肺炎支原体耐药机制的研究发现, 核糖体 50S 亚基 23SrRNA V 区中心环红霉素作用靶基因的点突变是造成肺炎支原体对大环内酯类耐药的主要原因。耐药菌株的出现造成大环内酯类药物临床治疗效果的下降。

Matsubara K 等^[3] 对大环内酯类抗生素治疗的 22 例耐药菌株感染患儿和 47 例敏感菌株患儿进行的研究显示, 耐药组的发热时间 (4.0 d) 较敏感组 (1.5 d) 长 ($P < 0.01$), 咳嗽时间 (11.4 d) 较敏感组 (7.0 d) 长 ($P < 0.01$), 治疗有效率 (22.7%) 较敏感组 (91.5%) 低 ($P <$

0.01)。Kawai Y 等^[4] 研究显示, 经大环内酯类治疗 48 h 后敏感组患儿鼻咽部肺炎支原体载量明显减低, 临床症状好转, 而耐药组患儿的抗菌作用有效性及临床有效性分别为 9.5%、28.5%, 表明大环内酯类抗生素对耐药肺炎支原体肺炎治疗的有效性降低。

米诺环素为半合成四环素类抗生素, 通过特异性地与核糖体 30S 亚基 A 位点结合, 阻止氨基酰-tRNA 在该位点的联结, 抑制肽链延长而发挥抗菌作用。体外药物敏感性试验证实, 肺炎支原体耐药株米诺环素 MIC 与敏感株相同, 对米诺环素敏感^[5-6]。

Okada T 等^[7] 研究显示, 对于儿童耐药肺炎支原体肺炎经抗生素治疗, 大环内酯类治疗组 48 h 内退热的比例是 46%, 米诺环素治疗组比例为 90%。Kawai Y 等^[8] 对更大样本的研究显示, 耐药肺炎支原体肺炎患儿大环内酯类治疗组 48 h 内退热的比例是 48%, 而米诺环素治疗组为 87%, 米诺环素治疗组抗生素治疗后的平均发热时间明显低于大环内酯类治疗组, 鼻咽部肺炎支原体载量下降更迅速, 提示米诺环素在缩短耐药肺炎支原体患儿的临床病程、降低肺炎支原体载量方面的有效性。本研究治疗组在药物治疗后发热时间、总热程、住院时间方面均较对照组缩短, 提示米诺环素对耐药肺炎支原体感染治疗的临床有效性, 与文献报道一致。

治疗组在阿奇霉素治疗基础上加用米诺环素治疗, 临床疗效与米诺环素的抗菌作用及阿奇霉素的免疫调节作用有关。肺炎支原体感染造成的机体损害除由病原体本身造成的直接损害外, 还与细胞免疫反应有关, 阿奇霉素具有抑制细胞因子释放从而控制炎症反应的作用。两药合用未见严重不良反应, 但由于观察例数少, 尚需大样本的研究观察。

对于儿童肺炎支原体肺炎的治疗, 因肺炎支原体耐药株与敏感株均对米诺环素敏感, 因此, 在耐药率较高的地区, 对于 8 岁以上儿童, 米诺环素可作为治疗的首选。在临床上未获得是否为耐药肺炎支原体感染的实验室证据的情况下, 临床上遇到阿奇霉素治疗效果不佳的病例, 尤其是治疗 2~3 d 发热不退时应考虑到耐药菌株感染的可能, 在积极地进行病原学检查的同时, 及时调整治疗方案, 加用或更换为米诺环素治疗。

参考文献:

- [1] PRINCIPI N, ESPOSITO S. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(3): 506-511.
- [2] 辛德莉, 糜祖煌, 韩旭, 等. 用巢式聚合酶链反应和测序检测肺炎支原体 23SrRNA 中的点突变 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(7): 522-525.
- [3] MATSUBARA K, MOROZUMI M, OKADA T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients [J]. J Infect Chemother, 2009, 15(6): 380-383.
- [4] 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.
- [5] MIYASHITA N, KAWAI Y, AKAIKE H, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adolescent with community-acquired pneumonia [J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 126.
- [6] AKAIDE H, MIYASHITA N, KUBO M, et al. In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients: results from a multicenter surveillance study [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2012, 65(6): 535-538.
- [7] OKADA T, MOROZUMI M, TAJIMA T, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(12): 1642-1649.
- [8] KAWAI Y, MIYASHITA N, KUBO M, et al. Therapeutic efficacy of macrolide, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients [J]. *Antimicrob agents chemother*, 2013, 57(5): 2252-2258.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2016-05-23 修回日期:2016-07-28)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 12. 007

• 论 著 •

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎 53 例临床分析

陈鸿羽¹, 李媛媛¹, 邓春¹, 胡燕² (1. 重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014; 2. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400042)

[摘要] 目的: 分析耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎的临床特点。方法: 回顾性分析重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 2010 年 1 月至 2014 年 12 月痰培养确诊为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎的临床资料。结果: 53 例耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎的临床表现及体征无特异性, 其对青霉素类、 β -内酰胺类加酶抑制剂、头孢菌素类及碳青霉烯类 100% 耐药, 但对阿米卡星、喹诺酮类高度敏感 (90.6%~98.1%)。结论: 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染已是临床抗感染治疗的难题之一, 其临床表现与体征无特异性, 治疗上可结合药敏结果选用喹诺酮类药物, 但其安全性仍需深层次研究。

[关键词] 新生儿; 肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯类

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0019-04

Clinical Analysis of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Pneumonia in 53 Newborn Infants

Chen Hongyu¹, Li yuanyuan¹, Deng Chun¹, Hu Yan² (1. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective:** To analysis the clinical features of neonatal pneumonia with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Methods:** Retrospective analysis of the clinical data of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in Neonatal Department of Children's Hospital of Chongqing Medical University from Jan. 2010 to Dec. 2014. **Results:** The clinical features and signs of 53 neonatal pneumonia with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* showed no specificity, they were nearly 100% resistant to penicillins, β -lactamase inhibition, cephalosporins and carbapenem, but they were highly sensitive to amikacin, quinolones, which the susceptibility rate were behind 90.6% and 98.1%. **Conclusion:** The infection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is one of difficult problems in clinical treatment, and its clinical features and signs showed no specificity, we can choose quinolones to treat which combined with drug sensitivity, but its security still need advanced study.

[Keywords] neonatal; *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem

肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, Kpn) 广泛存在于自然界, 在正常人的呼吸道、肠道均可寄居, 对环境适应能力较强, 是院内感染的重要致病菌。新生儿尤其是早产儿、低出生体重儿, 由于身体发育不成熟、免疫

功能低下, 容易感染 Kpn, 同时有创性治疗或操作 (如机械通气、插管及静脉穿刺等) 更容易引起院内感染。碳青霉烯类抗生素是目前临床上抗菌谱最广、抗菌活性最强的非典型 β -内酰胺类抗生素, 尤其适用于治疗产超广

作者简介: 陈鸿羽 (1989.12~), 女, 硕士, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: 1005692296@qq.com。

通讯作者: 胡燕 (1967.04~), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事产科新生儿临床工作, E-mail: huyancq@163.com。