

- [32] 刘殿玉. 中药治疗幽门螺旋杆菌感染性儿童再发性腹痛 30 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(4): 338-340.
[33] 闫武杰. 中西医结合根治慢性胃炎儿童幽门螺杆菌感染 60 例疗效

观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2014, 6(6): 530-532.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2018-10-13 修回日期:2018-11-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.020

• 综述 •

儿童难治性肺炎支原体肺炎发病机制及治疗研究进展

张巧 综述,符州,田代印 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)06-0061-03

Mechanism and Treatment of Refractory *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia in Children

Zhang Qiao, Fu Zhou, Tian Daiyin (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

肺炎支原体肺炎(MPP)常见于青少年和儿童,肺炎支原体(MP)是急性呼吸系统感染性疾病中较为常见的病原体。据统计,在所有社区获得性肺炎(CAP)的病原中,肺炎支原体占 10%~40%。临床上将难治性支原体肺炎(RMPP)定义为予以大环内酯类抗生素感染治疗 5~7 d 后,患者仍有持续性发热的表现,并且患者的肺部体征以及影像学表现呈进行性加重。RMPP 在中国、日本及韩国的发病率基本一致,且呈逐年升高的趋势^[1-2],然而在北美及欧洲国家,其发病率只有 10% 以下^[3]。亚洲国家的较高发病率可能与 MP 对大环内酯类抗生素耐药及机体免疫紊乱有关。RMPP 患儿病情重,进展快,甚至可出现呼吸衰竭及其他系统并发症等。笔者主要就 RMPP 的发病机制及治疗进展作一综述。

1 RMPP 可能的发病机制

1.1 MP 耐药

日本研究者 Okazaki 第一次分离到一种特殊类型的 MP 菌株,其对大环内酯类抗生素耐药,之后多个国家相继开始对 MP 耐药的问题加以报道。Yamada M 等^[4]在美国进行的调查中表示,MP 感染者只有 8.2% 对大环内酯类药物存在耐药性,该耐药现象在亚洲国家普遍存在,据报道中国儿童耐药率大于 80%,其耐药主要是核糖体 50S 亚单位的 rRNA 结构域 V 区的基因突变,影响了抗生素与核糖体之间的结合,导致抗生素对细菌合成蛋白的过程有一定的抑制作用,进而出现了耐药现象。

1.2 免疫功能紊乱

体液免疫和细胞免疫共同参与 MP 感染的进程。正常情况下,机体内 Th1/Th2 处于动态平衡状态,而 MP 感染会导致 Th1 免疫应答受抑制,但是 Th2 免疫应答相对于 Th1 具有一定的优势^[5]。据有关资料显示,MP 会刺激体内产生特异性 IgG、IgE、IgM 抗体,补体 C1q、C3、C4 水平升高,相关多种细胞因子紊乱,而 RMPP 患儿体内 IgG 及 IgM 水平明显高于 MP 患儿,IgE 水平也明显升高,导致患儿气道反应性

升高,喘息加重,炎症反应加重导致肺损伤^[6]。此外,在细胞内,RMPP 患儿体内的免疫功能紊乱,无法充分发挥巨噬细胞的吞噬功能,导致体内的 MP 无法快速清除,造成患者的临床症状不断加重。另一方面,MP 与人体组织中具有相同的某部分抗原,当患者受到呼吸系统感染或其他系统感染后,因 MP 进入人体导致自身产生相应抗体,该抗体与人体中 MP 的相似抗原结合后形成免疫复合物,激活炎症反应,释放相应的炎症因子和炎症介质,导致各个系统出现其他并发症。

1.3 混合感染

MP 感染人体后会黏附于气道表面,损伤纤毛上皮,导致纤毛结构异常及数量减少,影响其清除功能;另一方面,由于气道黏液分泌物附着,导致很多其他真菌、细菌和病毒快速繁殖。研究显示,RMPP 混合其他病原体感染率高达 50%^[7]。

1.4 MP 载量过多

MP 型别根据其 P1 基因分为 I 和 II 两个型,I 型分为 5 个亚型,II 型分为 3 个亚型。研究表明,MP 的严重程度与 MP 的型别无关,与其呼吸道的 MP 载量有关^[8],因过多的 MP 载量可能导致机体产生更为严重的免疫反应。

1.5 黏液栓

MP 感染后会刺激体内产生肿瘤坏死因子,IL-2、IL-6、IL-8 等各种细胞因子分泌增多,上皮细胞通透性增加,表达 MUC5AC 基因和黏蛋白明显增多,且细胞因子会促进杯状细胞增多,上皮细胞生成减少,加重气道阻塞,黏液分泌增多,若不及时清除,易导致肺不张、支气管闭塞等后遗症。

1.6 高凝状态

机体在缺氧以及感染的情况下能够激活炎症介质和炎症因子释放,损伤某些毛细血管内皮组织,使一些抗纤溶、促凝的物质得到释放,从而造成血栓甚至肺栓塞形成,使肺组织局部缺血造成肺组织坏死^[9]。

1.7 社区获得性呼吸窘迫综合征毒素

MP 能分泌一种细胞毒素,为 MP 的人表面活性蛋白 A 结合蛋白,即社区获得性呼吸窘迫综合征毒素(CARDSTx),

其血清转化能力、免疫原性较强,从而导致上皮细胞损伤,进而使呼吸道黏膜与 MP 之间产生一定的相互作用,形成空泡,出现细胞死亡^[10]。实验显示,MP 感染动物模型内,CARDSTx 的浓度和肺组织炎症反应情况,MP 菌落总数呈正相关^[11]。

2 RMPP 的临床表现

RMPP 通常以持续高热,剧烈咳嗽为主要临床表现,高热主要为稽留热,咳嗽剧烈,伴有胸部不适、呼吸困难等临床表现。大部分患儿病情呈进行性加重,出现胸腔积液、肺不张和肺坏死等一系列表现,部分还会合并其他系统如心血管系统(心音低钝,心律失常)、消化系统(呕吐、腹胀、腹泻、血便)、泌尿系统(血尿、蛋白尿)并发症,重者累及血液系统出现溶血性贫血,累及神经系统出现抽搐,危重症患者出现多器官功能衰竭甚至危及生命^[12]。

3 RMPP 的治疗

3.1 抗生素治疗

尽管没有足够的证据证明抗生素对肺炎支原体的有效性,甚至认为支原体肺炎是一类自限性疾病,但目前临床上大环内酯类抗生素仍作为儿童支原体肺炎的一线用药^[13]。因 MP 缺乏细胞壁,其对作用于细胞壁的 β -内酰胺类抗生素无效,对干扰或抑制细菌 DNA 或者蛋白质合成的抗生素类有效,如四环素类、喹诺酮类、大环内酯类药物,故大环内酯类抗生素在临床上常作为首选。常用的大环内酯类抗生素有红霉素、阿奇霉素、罗红霉素,阿奇霉素在组织内有效浓度高,半衰期长,一天仅需一次给药,因此作为治疗儿童 MPP 的首选药物^[14]。传统治疗方式为采用单一的阿奇霉素进行治疗,但是这种治疗周期较长,并伴有胃肠道反应。RMPP 的治疗周期长,导致患儿家庭难以接受,因此需要尽快解决该种问题,寻找更有效的治疗方案^[15]。

伴有细菌混合感染的患儿可加用 β -内酰胺类抗生素。在 RMPP 中,发热常作为评估一线抗生素疗效的临床指标,通常在治疗 48~72 h 内消退,如果临床症状在 48~72 h 后仍未得到改善,需警惕向 RMPP 发展^[1]。儿科感染疾病协会和美国传染病学会推荐阿奇霉素作为抗生素的一线用药,克拉霉素、红霉素、强力霉素(≥ 8 岁儿童)、左氧氟沙星以及莫西沙星(青少年)作为二线用药^[16]。

3.2 糖皮质激素和丙种球蛋白

0.5%~2.0% 的 MPP 会发展成 RMPP,然而到目前为止,没有特定的生化指标来预测 RMPP 的发展进程,因此临床上的治疗策略很大程度上依赖于密切的临床观察和医师的经验。虽然没有明确的治疗指南,糖皮质激素和丙种球蛋白的运用被认为是一种合理的选择。有证据表明 MPP 的严重程度部分取决于宿主的免疫反应,因而可使用糖皮质激素及丙种球蛋白等免疫调节剂治疗^[17]。

糖皮质激素与人体细胞膜上的受体结合后形成相应的激素-激素受体复合物,通过 3 个途径产生生物学效应:(1)诱导 MAPK-磷酸酶-1 产生,使 MAPK 去磷酸化,抑制磷脂酶 A2 产生;(2)对酶联蛋白 1 的产生起促进作用的同时抑制磷脂酶 A2 产生,并且对一些炎症介质如白三烯基前列腺素的释放起抑制作用;(3)阻止 NF- κ B 功能,抑制相关细胞因子如黏附因子,趋化因子等的表达^[18]。糖皮质激素可有效减轻机体过强的免疫反应造成的肺损伤。Lee K Y 等^[19]研

究中包括 15 例 RMPP 患儿正规使用大环内酯类抗生素无效,予以泼尼松龙口服 3~7 d 后 14 例患儿在 24 h 内热退,其呼吸道症状均好转,其影像学表现得到改善。Tamura A 等^[20]对 6 例 RMPP 的患儿采用静脉激素冲击疗法,连续 3 d 静脉使用甲泼尼龙后,4~14 d 内所有患儿均热退,其临床症状及影像学表现均好转,且无不良反应发生。目前尚缺乏最佳的剂量与疗程的相关研究。

静脉用丙种球蛋白主要是通过抗原与 IgG 发生反应,从而产生抗原抗体复合物,避免病原体对机体造成损害,还可抑制炎症因子与细胞因子的产生,减轻炎症反应及对机体的损害。但丙种球蛋白其为血液制品,且价格昂贵,因此常用于重症病例的支持治疗。

3.3 支气管镜灌洗

大部分 RMPP 患儿会出现气道分泌物增多,黏液栓阻塞,导致气管通气不佳,堵塞,严重者还可能出现肺不张等一系列疾病。采用支气管镜灌洗技术能够有效的缓解肺部通气不畅的问题,改善换气功能,促进肺复张。吴小磊等^[21]对 60 例 RMPP 的患儿行支气管镜介入治疗后患儿病程明显缩短,治疗效果显著。现已普遍用于临床。

4 RMPP 的预后和并发症

普通型 MPP 进展为 RMPP 以及其严重的并发症主要源于大环内酯类耐药,合并其他微生物的感染,或者宿主超强的免疫反应。最初的症状和体征难以区分普通型 MPP 和 RMPP, RMPP 通常更多地表现为持续高热、剧烈咳嗽、后续再入院治疗、更长的抗生素疗程以及加用二线抗生素抗感染。RMPP 发生并发症的概率更高,可表现为包括胸腔积液、闭塞性细支气管炎、肺不张、急性呼吸窘迫综合征等。肺外并发症包括肝脏转氨酶和胰酶水平升高、皮疹、蛋白尿、关节炎、前庭神经炎、心肌炎以及严重的并发症如 Stevens-Johnson 综合征、多形性红斑、溶血性贫血、脑炎、横贯性脊髓炎、格林-巴利综合征等。

综上所述,导致儿童出现 RMPP 的发病机制主要与 MP 耐药、机体免疫功能紊乱、混合感染及高凝状态等因素有关。临床上若对大环内酯类抗生素治疗 5~7 d 无效的患儿,需考虑 RMPP,部分患儿可加用糖皮质激素抗炎,必要时可给予静脉用丙种球蛋白支持治疗,对呼吸道分泌物明显增多黏稠者可行支气管镜灌洗,改善肺部通气及换气功能,缩短其病程,减少并发症的发生。

参考文献:

- [1] YAMAZAKI T, KENRI T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolide resistant *M. pneumoniae* [J]. Front Microbiology, 2016, 7: 693. doi: 10.3389/fmicb.2016.00693.
- [2] WU P S, CHANG L Y, LIN H C, et al. Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Taiwan [J]. Pediatric pulmonology, 2013, 48(9): 904-911.
- [3] PEREYRE S, GORET J, BÉBÉAR C. *Mycoplasma pneumoniae*: Current knowledge on macrolide resistance and treatment [J]. Front Microbiology, 2016, 7: 974. doi: 10.3389/fmicb.2016.00974.
- [4] YAMADA M, BULLER R, BLEDSOE S, et al. Rising rates of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the central United States

- [J]. *Pediatric Infect Dis J*, 2012, 31(4): 409-410.
- [5] 王俊, 韩晓华, 杨柏松, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清及诱导痰中白细胞介素-4 及干扰素的测定[J]. *中国实用儿科杂志*, 2005, 20(9): 543-545.
- [6] HASSAN J, IRWIN F, DOOLEY S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a pediatric population: Analysis of soluble immune markers as risk factors for asthma [J]. *Human Immunology*, 2008, 69(12): 851-855.
- [7] 田林瑞. 重症肺炎支原体肺炎 33 例临床分析[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40(1): 67-68.
- [8] NILSSON A C, BJÖRKMAN P, WELINDER-OLSSON C, et al. Clinical severity of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection is associated with bacterial load in oropharyngeal secretions but not with MP genotype [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 39. doi: 10.1186/1471-2334-10-39.
- [9] MARGETIE S. Inflammation and haemostasis [J]. *Biochem Med*, 2012, 22(1): 49-62.
- [10] KANNANT R, BASEMAN J B. ADP ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(17): 6724-6729.
- [11] HARDY R D, COALSON J J, PETERS J, et al. Analysis of pulmonary inflammation and function in the mouse and baboon after exposure to *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin [J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7562.
- [12] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [13] GARDINER S J, GAVRANICH J B, CHANG A B. Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): CD004875.
- [14] MICHAEL H, JULIA C, NICKY C, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011 [J]. *Thorax*, 2011, 66(Suppl 2): IV1-IV64.
- [15] 贺晓露, 李渠北. 儿童难治性肺炎支原体肺炎抗菌药物治疗进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2016, 22(4): 54-57.
- [16] BRADLEY J S, BYINGTON C L, SHAH S S, et al. The management of community acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7): e25-e76.
- [17] LUO Z, LUO J, LIU E, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(4): 377-380.
- [18] LU A, WANG L, ZHANG X, et al. Combined treatment for child refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with ciprofloxacin and glucocorticoid [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46(11): 1093-1097.
- [19] LEE K Y, LEE H S, HONG J H, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(3): 263-268.
- [20] 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.
- [21] 吴小磊, 张慧玉, 田玲, 等. 电子支气管镜诊治儿童难治性肺炎支原体肺炎合并肺不张诊治中的应用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(3): 190-193.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-02-06 修回日期:2018-04-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.021

• 综述 •

新生儿期纤维蛋白原降低研究进展

夏洪艳¹, 苏庸春², 温贤浩¹ (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. 重庆市渝北区人民医院, 重庆 400120)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)06-0063-04

Process of Neonatal Fibrinogen Reduction

Xia Hongyan¹, Su Yongchun², Wen Xianhao¹ (1. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics Chongqing 400014, China; 2. People's Hospital of Yubei District of Chongqing, Chongqing 400120, China)

纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是一种大分子量(340 kD)糖蛋白,是由肝脏合成的血浆中含量最丰富的凝血因子,其在凝血共同途径中被激活,通过裂解、单体交联生成稳定的可溶性纤维蛋白,将血液的有形成分包裹其中形成牢固的血栓,由此发挥凝血功能^[1-2]。FIB降低是指血浆 FIB 水平低于正常参考区间下限。林莉等^[3]进行的一项回顾性临床研究显示,320 例儿童期 FIB 降低(FIB≤1 g/L)的病例中,新

生儿期所占比例最高(165 例,51.6%),由此推测新生儿 FIB 降低的发生率明显高于其他年龄段儿童。考虑与新生儿期凝血系统发育不完善、不成熟,易受自身疾病状态及外界因素影响有关。鉴于 FIB 在凝血过程中具有重要作用,临床工作中常规将其下降水平与出血发生风险相联系,并给予预防性的干预措施。然而对于新生儿期 FIB 正常参考水平、FIB 降低的原因以及 FIB 降低后出血发生的风险、临床

作者简介:夏洪艳(1991.04-),女,硕士,主要从事儿童血液系统疾病研究,E-mail: 397247273@qq.com。

通讯作者:温贤浩(1974.01-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童血液系统疾病研究,E-mail: 2210779430@qq.com。