

- Laryngomalacia and complicated, life-threatening mTOR-positive Kaposiform hemangioendothelioma cured by Supraglottoplasty and sirolimus [J]. *Klinische pediatric*, 2014, 226(6-7): 362-368.
- [21] REICHEL A, HAMM H, WIEGERING V, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: Successful treatment with sirolimus [J]. *Journal dtschen dermatologischen gesellschaft*, 2017, 15(3): 329-331.
- [22] TAN X, ZHANG J, ZHOU S, et al. Successful management of steroid-resistant vascular tumors associated with the Kasabach-Merritt phenomenon using sirolimus [J]. *Journal of dermatology*, 2018, 45(5): 580-583.
- [23] WADHWA S, KIM T H, LIN L, et al. Hepatic angiosarcoma with clinical and histological features of Kasabach-Merritt syndrome [J]. *World journal of gastroenterology*, 2017, 23(13): 2443-2447.
- [24] 牛会林, 周少毅, 林雀卿, 等. 儿童脉管异常 117 例临床病理学观察 [J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(4): 252-257.
- [25] LOW I C, YANG R Y, SYMMANS P J. Microscopic kaposiform hemangioendothelioma with extensive lymphangiomatosis: An extraordinary example of an unusual entity [J]. *International journal of surgical pathology*, 2013, 21(3): 297-302.
- [26] SAITO M, GUNJI Y, KASHII Y, et al. Refractory kaposiform hemangioendothelioma that expressed vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 and VEGFR-3: A case report [J]. *Journal of pediatric hematology and oncology*, 2009, 31(3): 194-197.
- [27] LE H A R, JOKINEN C H, RUBIN B P, et al. Expression of proxl, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. *American journal of surgical pathology*, 2010, 34(11): 1563-1573.
- [28] SATHE A, CHALAUD G, OPPOLZER I, et al. Parallel PI3K, AKT and mTOR inhibition is required to control feedback loops that limit tumor therapy [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190854.
- [29] WALKER N M, BELLOLI E A, STUCKEY L, et al. Mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) and mTORC2 as key signaling intermediates in mesenchymal cell activation [J]. *Journal of biological chemistry*, 2016, 291(12): 6262-6271.
- [30] 曹爽, 钟武. 哺乳动物西罗莫司靶蛋白的生物功能及其抑制剂研究进展 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2014, 41(1): 6-20.
- [31] SHAW L M, KAPLAN B, BRAYMAN K L. Advances in therapeutic drug monitoring for immunosuppressants: A review of sirolimus. Introduction and overview [J]. *Clinical therapeutics*, 2000, 22(Suppl B): B1-B13.
- [32] WANG C, LI Y, XIANG B, et al. Successful management of pancreatic kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus: Case report and literature review [J]. *Pancreas*, 2017, 46(5): e39-e41.
- [33] DAS B B, SHOEMAKER L, SUBRAMANIAN S, et al. Acute sirolimus pulmonary toxicity in an infant heart transplant recipient: Case report and literature review [J]. *Journal of heart and lung transplantation*, 2007, 26(3): 296-298.
- [34] MATTHEWS K, GOSSETT J, KAPPELLE P V, et al. Indications, tolerance and complications of a sirolimus and calcineurin inhibitor immunosuppression regimen: Intermediate experience in pediatric heart transplantation recipients [J]. *Pediatric transplantation*, 2010, 14(3): 402-408.
- [35] YANG G, YANG L, YANG X, et al. Efficacy and safety of a mammalian target of rapamycin inhibitor in pediatric patients with tuberous sclerosis complex: A systematic review and meta-analysis [J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2015, 9(2): 626-630.
- [36] GHEITH O, CERNA M, HALIM M A, et al. Sirolimus-induced combined posterior reversible encephalopathy syndrome and lymphocytic pneumonitis in a renal transplant recipient: Case report and review of the literature [J]. *Experimental and clinical transplantation*, 2017, 15(Suppl 1): 170-174.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-01-31 修回日期:2018-03-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.019

• 综述 •

儿童幽门螺杆菌感染治疗进展

贾真, 袁雪晶 (南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)06-0058-04

Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection in Children

Jia Zhen, Yuan Xuejing (Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Nanjing 210029, China)

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是慢性活动性胃炎的主要致病因素, 亦与消化性溃疡、胃腺癌和胃黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤的发生有关。Hp 感染最重要的年龄段是儿童时期, 大部分成人 Hp 感染在此阶段获得。我国儿童 Hp 感染率为 25%~59%, 平均感染率 41%, 且每年以 0.5%~1.0% 的速度递增^[1]。儿童感染 Hp 不仅会引起慢性胃炎、消化性溃疡, 还可能致生长发育迟缓、营养不良、

特发性血小板减少性紫癜等疾病^[2-3], 因此控制儿童 Hp 感染具有十分重要的意义。相对于成人, 儿童的脏腑娇嫩, 根除 Hp 治疗用药应更加谨慎。现将近年来国内外儿童 Hp 的中西药治疗进展情况综述如下。

1 西药治疗

2015 版《儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识》的推荐

基金项目: 江苏省中医院 2018 年院级创新发展基金专项课题, 编号 Y2018CX08。

作者简介: 贾真 (1991.10-), 硕士, 主要从事小儿消化系统疾病研究, E-mail: 1312246029@qq.com。

通讯作者: 袁雪晶 (1976.01-), 女, 博士, 副教授, 主任中医师, 主要从事小儿消化系统疾病研究, E-mail: yuanxuejing2007@126.com。

方案指出一线方案(首选方案)适用于克拉霉素耐药率较低(<20%)地区,即质子泵抑制剂(PPI)+克拉霉素+阿莫西林,疗程 10 d 或 14 d;若患者青霉素过敏,则换用甲硝唑。在克拉霉素耐药率较高(≥20%)的地区,含铋剂的三联疗法(阿莫西林+甲硝唑+胶体次枸橼酸铋剂)和序贯疗法(PPI+阿莫西林共 5 d, PPI+克拉霉素+甲硝唑共用 5 d)可作为一线疗法^[4]。二线方案用于一线方案治疗失败者,即 PPI+阿莫西林+甲硝唑+胶体次枸橼酸铋剂或伴同疗法(PPI+克拉霉素+阿莫西林+甲硝唑),疗程 10 d。除此推荐方案外,大量学者亦提出其他有效针对儿童 Hp 感染的西医治疗方案并进行相关临床研究,以达到 Hp 的最佳根除率。

1.1 三联疗法

标准三联疗法为 PPI+克拉霉素+阿莫西林,在发展中国家和发达国家儿童中 Hp 根除率约 65% 和 80%^[5],疗程 10 d 或 14 d。但有研究^[6]表明, PPI+克拉霉素+阿莫西林 1 周与 2 周疗程的疗效相似,而 1 周疗程比 2 周疗程更为经济。临床应用的 PPI 主要为奥美拉唑和兰索拉唑。奥美拉唑疗效确切,有研究^[7]发现标准三联疗法后延长奥美拉唑治疗时间可提高儿童 Hp 根除率。有研究^[8]显示,以兰索拉唑为主的三联方案相较于以奥美拉唑为主的三联方案更经济,但效果无明显差异。大环内酯类抗生素克拉霉素在三联疗法中具有重要地位,且少有临床研究舍去克拉霉素。另一种抗生素变化较大,多用 β-内酰胺类抗生素阿莫西林,但有研究^[9]表明使用阿莫西林/克拉维酸钾的三联疗法更简单、经济、有效。若患者青霉素过敏,则换用硝基咪唑类抗生素甲硝唑,也可用咪唑吡啶,其疗效优于甲硝唑^[10]。

1.2 四联疗法

四联疗法通常是在三联疗法的基础上加用铋剂。有研究^[11]表明,铋剂主要作用是对 Hp 耐药菌株额外地增加 30%~40% 的根除率,短期应用安全性高,治疗失败后抗生素选择余地大,经验治疗根除 Hp 推荐应用铋剂四联方案。

1.3 序贯疗法

指南推荐序贯疗法(PPI+阿莫西林共用 5 d, PPI+克拉霉素+甲硝唑共用 5 d)的疗效确切。一项国内儿童多中心前瞻性随机对照研究^[12]显示,标准序贯疗法 10 d 的根除率分别高于 7 d、10 d 标准三联疗法 20%、13% 左右。国内有学者^[13]在标准序贯疗法的基础上加以改动,亦取得了较高的根除率,如前 5 d 给予奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林克拉维酸钾治疗,后 5 d 给予奥美拉唑、克拉霉素及替硝唑。或在常规治疗基础上给予强化序贯疗法抗 HP(第 1~7 d 给予奥美拉唑静脉滴注,阿莫西林、克拉霉素口服;第 8~21 d 给予奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素口服,总疗程 3 周^[14])。序贯疗法提高 Hp 根除率的机制尚未明确,可能与以下因素有关:(1)前 5 d 使用阿莫西林杀灭大部分 Hp,减少了患儿细菌负荷量,还增加了细菌对克拉霉素的敏感性。(2)序贯疗法适当地延长疗程,使根除 Hp 治疗更彻底,且 3 种抗生素短期联合应用,强强联合增强了抑菌杀菌作用,又减少了 Hp 耐药机会。

1.4 联合益生菌疗法

多项研究^[15-17]表明,标准三联疗法加用益生菌可显著提高 Hp 根除率,减轻患者症状。联合使用的益生菌多为复合菌制剂,如双歧杆菌三联活菌制剂、复方嗜酸乳杆菌制

剂、酪酸梭菌二联活菌制剂等。Fujimura S 等^[18]的研究也明确肯定了益生菌在显著提高 Hp 根除率方面的作用。此外,国内也有很多序贯疗法联合益生菌的研究,朱香丽等^[19]比较了序贯疗法、三联疗法、序贯疗法联合乳酸菌及三联疗法联合乳酸菌,结果显示序贯疗法联合乳酸菌的疗效最佳,但成本较高。小儿肠胃功能较弱,标准三联疗法治疗过程中,抗 Hp 治疗影响儿童肠道菌群平衡,患儿体内有益的厌氧菌数量减少,原本体内不占优势的需氧杆菌增加,导致病原菌更易侵袭。益生菌可有效抑制 Hp 在胃黏膜上皮的定植和生长,改善胃黏膜的炎症程度从而起到保护胃黏膜的作用,通过改善胃肠道微生态环境调节机体的免疫功能,提高患者治疗的依从性。

1.5 其他疗法

目前,国内许多学者^[20]对二联疗法也进行了探讨,如阿莫西林/克拉维酸钾联合雷贝拉唑钠、克拉霉素联合奥美拉唑^[21]。赵红梅等^[22]发现猴头菌提取物辅助治疗 Hp 感染可提高 Hp 根除率,减少不良反应发生率,且猴头菌提取物颗粒剂型及口感适合儿童服用。此外,部分学者认为蒙脱石散、多聚赖氨酸复合体漱口水、乳铁蛋白、复方凝乳酶也可用于提高 Hp 根除率。2015 版《儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识》则指出伴同疗法的临床研究较少,临床疗效尚未得到有力的证实。

2 中药治疗

近年来针对儿童 Hp 纯中药治疗的研究报道较少。临床研究中,中药对 Hp 感染的治疗效果确切。抑菌作用的中药分类有补气、化湿、理气、温阳等,如党参、甘草、白芍、石斛、枸杞、厚朴、陈皮、木香、延胡索、枳壳、吴茱萸等,作用最强的为清热燥湿药如黄芩、黄连。徐艺等^[23]对常用的百余种中草药和胃溃疡常用方剂进行 Hp 有毒株及无毒株分类抑菌研究,结果显示,具有抑制 Hp 作用的中药以清热解毒药为主,其中黄连抑菌作用最强,其次为大黄、黄芩。

治疗儿童 Hp 感染的基础方为三黄六君汤、半夏泻心汤、七味白术散以及各医家自制处方等,多数辨证施治是在这些基础方上加减。中医辨证是中医治疗的一大特色,有关儿童 Hp 感染的病症,临床辨证主要包括脾胃湿热型、脾虚湿滞型、寒邪客胃型、肝气犯胃型、脾胃虚寒型、胃阴不足型、气滞血瘀型等。脾胃湿热型在临床上较为多见,治疗时可采用藿朴夏苓汤配合运脾开胃汤(常用药物包括苍术、姜半夏、陈皮、炒枳壳、香橼、茯苓、炒薏苡仁、连翘、焦山楂、炒谷芽、广藿香、砂仁),疗效显著^[24]。徐小芹等^[25]自制中药基础方(黄芩、佛手、陈皮、郁金、厚朴、枳壳、黄连)加茯苓、茵陈;三黄六君汤去党参,加竹茹、白芍、川楝子^[26];对于舌苔厚腻湿邪偏重者,也可用半夏泻心汤去甘草、人参、大枣,而热邪偏重者,半夏泻心汤加黄连、黄芩或蒲公英^[27]。脾虚湿滞型的治疗也可采用藿朴夏苓汤配合运脾开胃汤或采用七味白术散加味(包括太子参、茯苓、炒白术、藿香、木香、煨葛根、黄连、柴胡、陈皮、炒麦芽、白芍、炙甘草)^[28]。寒邪客胃型治疗可采用三黄六君汤去陈皮加木香,若寒痛甚加熟附子以温脏散寒。肝气犯胃型治疗方法为三黄六君汤加柴胡、枳实,半夏泻心汤加木香、枳壳、陈皮等。脾胃虚寒型、胃阴不足型、气滞血瘀型的治疗都可在三黄六君汤的基础上加减,脾胃虚寒型加桂枝、芍药、甘草;胃阴不足型去陈

皮、法半夏,加沙参、麦冬、川楝子;气滞血瘀型加肉桂、干姜、茴香。上述治疗中三黄六君汤基础方加减与七味白术散基础方加减的 Hp 根除率分别较三联疗法高 24%、16%。

3 中西医结合治疗

中西医结合治疗多为在标准三联、四联疗法的基础上联合复方中成药或中药复方汤剂。单味中药联合西药治疗较为少见。中成药在联合用药中作用主要是减轻临床症状,对 Hp 根除率影响不大,如蒲地蓝消炎口服液联合标准三联疗法^[29]。大部分中西医结合治疗的研究中,中医药不但可以减轻临床症状,还可显著提高 Hp 根除率。如加味乌贝散联合三联疗法及元胡止痛滴丸联合三联疗法, Hp 根除率比三联疗法高 10% 左右^[30-31];芍药甘草汤加减联合三联疗法总有效率高达 100%^[32]。半夏泻心汤本就可作为纯中医疗法治疗 Hp 感染,与西医联合治疗时与西医疗法相比可将 Hp 根除率提高约 13%^[33]。

4 总结

近年来儿童 Hp 感染不断增加,引发的疾病严重影响患儿的身心健康,因此寻找安全有效的抗 Hp 感染治疗方法具有重要的临床意义。中医治疗 Hp 还未给出统一的病名和诊断治疗标准,大部分学者都是在基础方上进行辨证加减;西医治疗 Hp,三联疗法简单、方便、经济、效果好,是儿童 Hp 感染的首选方案;四联疗法 Hp 根除率较高,临床效果好,若三联疗法治疗失败,四联疗法是更好地选择;序贯疗法 Hp 根除率高,不良反应少,但序贯疗法和三联、四联疗法都在改善临床症状方面有一定欠缺,联合益生菌治疗是可行有效的。目前其他疗法尚未得到大数据支持,有待进一步研究。中药复方疗法在缓解临床症状,减少复发率方面具有优势,中西医结合疗法的 Hp 根除率普遍比纯中医和纯西医疗法高,在缓解临床症状上优势显著,但缺乏规范化的临床研究数据。寻找更安全有效的抗儿童 Hp 感染治疗方法应从中医或中西医结合方面着手,并加强中药制剂抗 Hp 感染的药理学研究,使其更加标准化系统化,并在 Hp 分子生物学等研究的基础上,开展中医或中西医结合研究,以进一步提高 Hp 根除率,达到消除患者临床症状的目的。

参考文献:

- [1] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染的流行病学[J]. 中国医刊, 2007, 42(2): 17-18.
- [2] FIGURA N, FRANCESCHI F, SANTUCCI A, et al. Extragastic manifestations of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2010, 15(Suppl 1): 60-68.
- [3] AFIFI R A, ALI D K, SHAHEEN I A. A localized case-control study of extra-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *Indian J Pediatr*, 2011, 78(4): 418-422.
- [4] SCHWARZER A, BONTEMPS P, URRUZUNO P, et al. ESPGHAN Working Group on *Helicobacter pylori*. Sequential therapy as first line treatment in children with new diagnosed symptomatic *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2011, 16(Suppl 1): 85.
- [5] KHURANA R, FISCHBACH L, CHIBA N, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(5): 523-536.
- [6] 项立, 文飞球, 卓卫华, 等. 不同疗程三联药物治疗儿童幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 205-206.
- [7] 刘志刚, 何昀, 贾德勤, 等. 不同疗程奥美拉唑治疗儿童消化道溃疡的疗效观察[N]. 广西医科大学学报, 2017, 34(11): 1630-632.
- [8] 林海玲, 叶飘. 兰索拉唑为主的三联方案治疗少儿幽门螺杆菌阳性的十二指肠溃疡[J]. 现代实用医学, 2007, 19(6): 456-470.
- [9] 卢中朝, 蒋丽蓉, 黎晓兰. 两种短程三联疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染疗效评价[J]. 儿科药理学杂志, 2005, 11(5): 13-14.
- [10] 杨勇, 刘作义, 张萍, 等. 两种不同方案治疗儿童幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效评价[J]. 儿科药理学杂志, 2001, 7(2): 20-21.
- [11] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O' MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [12] HUANG J B, ZHOU L, GENG L, et al. Randomised controlled trial: Sequential vs. standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Chinese children-a multicentre, open-labelled study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(10): 1230-1235.
- [13] 伍成峰, 蔡丹玲, 张洪实. 10 天序贯疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染慢性胃炎的疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(5): 584-585.
- [14] 王婧, 张震, 汤兴萍. 强化序贯疗法抗幽门螺杆菌治疗儿童过敏性紫癜的临床应用[J]. 中国临床研究, 2015, 28(6): 790-792.
- [15] 王文姝, 蒋丽蓉, 邓朝晖. 双歧杆菌三联活菌散联合三联疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染的临床疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(7): 8-12.
- [16] 孙蓓蓓. 益生菌联合三联疗法对儿童幽门螺杆菌感染的临床疗效[J]. 中国医药导报, 2015, 12(20): 125-128.
- [17] 许玲芬, 杨晓琳, 郭静, 等. 酪酸梭菌二联活菌辅助治疗儿童幽门螺杆菌感染的随机对照临床试验[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(4): 413-416.
- [18] FUJIMURA S, WATANABE A, KIMURA K, et al. Probiotic mechanism of *Lactobacillus gasseri* OLI2716 strain against *Helicobacter pylori* [J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(3): 1134-1136.
- [19] 朱香丽, 刘峥, 吴忠强, 等. 不同治疗方案对儿童幽门螺杆菌感染的临床疗效评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(6): 672-676.
- [20] 陈云波. 阿莫西林克拉维酸钾联合雷贝拉唑钠治疗儿童幽门螺杆菌阳性胃病的效果与安全性观察[J]. 中国当代医药, 2014, 21(8): 94-95, 98.
- [21] 冷振环. 克拉霉素辅助治疗儿童幽门螺杆菌阳性慢性胃炎的可行性研究[J]. 中国医药科学, 2015, 5(13): 98-100.
- [22] 赵红梅, 游洁玉. 猴头菌提取物颗粒治疗小儿幽门螺杆菌相关性慢性浅表性胃炎临床研究[J]. 儿科药理学杂志, 2009, 15(6): 11-13.
- [23] 徐艺, 叶柏, 单兆伟, 等. 中草药单味与复方对幽门螺杆菌抑菌作用研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(5): 292-293.
- [24] 黄晶晶, 韩新民. 韩新民教授治疗学龄前儿童 Hp 相关性厌食的经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(11): 880-882.
- [25] 徐小芹, 郑娇阳. 中医辨证治疗儿童幽门螺杆菌感染临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(3): 118-119.
- [26] 梁玉, 潘奔前, 李真妮, 等. “三黄六君汤”治疗儿童幽门螺杆菌感染性胃及十二指肠疾病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(29): 4549-4550.
- [27] 李莲嘉. 半夏泻心汤治疗儿童胃幽门螺杆菌感染[J]. 黑龙江中医药, 2007, 43(6): 24.
- [28] 魏海英, 王君霞. 七味白术散治疗小儿幽门螺杆菌感染性胃炎的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(12): 2407-2408.
- [29] 陈红, 邵山鹰, 吴铁峰, 等. 标准三联疗法联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童幽门螺杆菌感染胃炎的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(10): 2374-2377.
- [30] 张健鸿, 兰志建, 徐黎明, 等. 三联疗法联合加味乌贝散治疗幽门螺杆菌引起小儿消化性溃疡 93 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2014, 10(3): 35-38.
- [31] 高静云, 赵志青, 张颖, 等. 元胡止痛滴丸联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染儿童再发性腹痛的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(36): 5090-5092.

- [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),