

- [4] RUUSKANEN O, LAHTI E, JENNINGS L C, et al. Viral pneumonia [J]. Lancet, 2011, 377(9773): 1264-1275.
- [5] SUN J, XIAO Y, ZHANG M, et al. Serum inflammatory markers in patients with adenovirus respiratory infection [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 3848-3855. doi: 10.12659/MSM.910692.
- [6] BELTRA J C, DECALUWE H. Cytokines and persistent viral infections [J]. Cytokine, 2016, 82: 4-15. doi: 10.1016/j.cyt.2016.02.006.
- [7] CHEN R F, LEE C Y. Adenoviruses types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection [J]. Int Rev Immunol, 2014, 33(1): 45-53.
- [8] BERKLEY J A, MUNYWOKI P, NGAMA M, et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan infants and children [J]. JAMA, 2010, 303(20): 2051-2057.
- [9] BARADAS C, SCHMIDT D J, FISCHER T K, et al. Molecular epidemiology of human adenovirus infections in Denmark 2011-2016 [J]. J Clin Virol, 2018, 104: 16-22. doi: 10.1016/j.jcv.2018.04.012.
- [10] XIE L, ZHANG B, XIAO N, et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China [J]. J Med Viro, 2019, 91(3): 392-400.
- [11] FU Y, TANG Z, YE Z, et al. Human adenovirus type 7 infection causes a more severe disease than type 3 [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 36.
- [12] 王春霞, 张育才. 儿童重症腺病毒肺炎诊断和治疗的难点与思考[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(3): 161-164.
- [13] 史婧娴, 王斐徐, 徐婷婷. 儿童重症监护病房重症腺病毒肺炎特点和救治方法探讨[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(3): 190-194.
- [14] 段亚丽, 朱云, 徐保平, 等. 儿童社区获得性肺炎中人腺病毒感染的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 27-32.
- [15] 宋文良, 刘春峰. 儿童腺病毒肺炎免疫学特点及免疫学治疗方法[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 746-751.
- [16] LI Y, GAO Q, YUAN X, et al. Adenovirus expressing IFN- γ (IL-29) attenuates allergic airway inflammation and airway hyperreactivity in experimental asthma [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(1): 156-162.
- [17] KAWASAKI Y, HOSOYA M, KATAYOSE M, et al. Correlation between serum interleukin 6 and C-reactive protein concentrations in children with adenoviral respiratory infection [J]. Pediatr Dis J, 2002, 21(5): 370-374.
- [18] CHEN R F, LEE C Y. Adenovirus types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection [J]. Int Rev Immunol, 2014, 33(1): 45-53.
- [19] 郑丽丽, 许航燕, 应旦红, 等. 重症腺病毒肺炎患儿 T 细胞亚群变化及其临床意义的研究[J]. 浙江医学, 2018, 40(15): 1702-1704.
- [20] COX M A, KAHAN S M, ZAJAC A J. Anti-Rival CD8 T cell and the cytokines that they love [J]. Virology, 2013, 435(1): 157-169.
- [21] CENSOPLANO N, GORGA S, WALDECK K, et al. Neonatal adenovirus infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome [J]. Pediatrics, 2018, 141(Suppl 5): S475-S480.
- [22] HAS O, KIM H S, PARK S, et al. Severe ARDS caused by adenovirus: early initiation of ECMO plus continuous renal replacement therapy [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1909.
- [23] LEE M, KIM S, KWON O J, et al. Treatment of adenoviral acute respiratory distress syndrome using cidofovir with extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Intensive Care Med, 2017, 32(3): 231-238.
- [24] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童阻塞性支气管炎的诊断与治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(10): 743-745.
- [25] 樊慧峰, 卢根, 陶建平. 腺病毒肺炎合并阻塞性支气管炎的早期识别与治疗[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 742-745.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-10-12 修回日期:2021-01-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.10.003

• 论著 •

多西环素在儿童重症肺炎支原体肺炎中的应用价值

庞英, 雷勋明, 江南静, 朱书瑶, 朱道娟 (四川省妇女儿童医院, 四川成都 610000)

[摘要]目的:观察多西环素对>8岁儿童重症肺炎支原体肺炎(SMPP)的疗效。方法:回顾性研究我院2017-2019年年龄>8岁SMPP住院患儿的病历资料,随机抽取使用多西环素病例46例为多西环素组和使用阿奇霉素病例52例为阿奇霉素组。多西环素组患儿给予多西环素口服(2.2 mg/kg, bid),阿奇霉素组患儿给予阿奇霉素静脉滴注(10 mg/kg, qd),疗程5~7 d,比较两组患儿的退热时间、咳嗽缓解时间、肺部啰音消失时间、住院时间、激素使用率及血常规、C反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肺内病变吸收等情况。结果:两组患儿均治愈或好转,多西环素组退热时间、咳嗽缓解时间、肺部啰音消失时间、住院时间、糖皮质激素使用率及LDH、CRP水平均短于或低于阿奇霉素组,肺内病变吸收率高于阿奇霉素组(P 均<0.05)。结论:>8岁儿童SMPP口服多西环素治疗安全、有效、价廉。

[关键词]多西环素;阿奇霉素;肺炎支原体肺炎;儿童

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)10-0009-03

作者简介:庞英(1973.09-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 867793093@qq.com。

通讯作者:雷勋明(1969.05-),男,硕士,主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: leixuming@126.com。

Application Value of Doxycycline in Children with Severe *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia

Pang Ying, Lei Xunming, Jiang Nianjing, Zhu Shuyao, Zhu Daojuan (Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Sichuan Chengdu 610000, China)

[Abstract] Objective: To observe the efficacy of doxycycline in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (SMPP) in children over 8 years old. **Methods:** Medical records of children over 8 years old with SMPP in our hospital from 2017 to 2019 were retrospectively analyzed. Forty-six patients with doxycycline were randomly extracted as the doxycycline group and 52 cases with azithromycin were randomly selected as the azithromycin group. Doxycycline group was given doxycycline orally (2.2 mg/kg, bid), and azithromycin group was given azithromycin by intravenous infusion (10 mg/kg, qd), both groups were treated for 5 to 7 d. The duration of fever, relief time of cough, disappearance time of pulmonary rales, length of stay, application rate of hormone, blood routine, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), absorption of pulmonary lesions in two groups were compared. **Results:** Children in both groups were cured or improved. The duration of fever, relief time of cough, disappearance time of pulmonary rales, length of stay, application rate of hormone, LDH and CRP in the doxycycline group were shorter or lower than those in the azithromycin group, the absorption rate was higher than that in the azithromycin group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Oral doxycycline treatment for SMPP in children over 8 years old is safe, effective and inexpensive.

[Keywords] doxycycline; azithromycin; *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; children

肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP)是学龄期儿童常见的肺部感染性疾病。近年来,重症肺炎支原体肺炎(SMPP)、耐药 MPP 报道逐渐增多,部分 SMPP 虽经大环内酯类抗菌药物治疗仍病情进展迅速,发展成难治性肺炎支原体肺炎(RMPP),导致严重并发症,甚至威胁生命^[1]。对 SMPP 患儿尽早使用敏感抗菌药物治疗可缓解临床症状、缩短病程、避免或减少并发症的发生,对阻断肺炎支原体(MP)在人群中的传播具有重要意义。本研究探讨多西环素在>8 岁 SMPP 患儿的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2017–2019 年年龄>8 岁 SMPP 住院患儿的病历资料。SMPP 诊断标准均符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)》^[2]:(1)具有发热、咳嗽、呼吸困难、肺部啰音等肺炎临床表现;(2)有肺炎的影像学改变;(3)单份血清 MP 抗体滴度 $\geq 1:160$ 或双份血清检查 MP 抗体滴度上升 ≥ 4 倍;(4)符合《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 年修订)》^[3]重症肺炎标准。排除标准:(1)合并其他病原感染;(2)先天性或继发性免疫抑制或缺陷、慢性肺疾病、肾脏或肝脏疾病、心血管疾病等;(3)既往有重症肺炎病史未能痊愈者。随机抽取使用多西环素病例 46 例为多西环素组(男 26 例,女 20 例)和使用阿奇霉素病例 52 例为阿奇霉素组(男 28 例,女 24 例),患儿年龄 8.1~15.7(11.5 $\pm$ 2.1)岁。两组患儿年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

两组患儿均常规给予口服退热药物、止咳化痰、维持水电解质平衡,对需要吸氧者予以吸氧治疗,对肺不张者予以支气管肺泡灌洗治疗。多西环素组患儿给予多西环素(广东华南药业集团有限公司)口服(2.2 mg/kg, bid),阿奇霉素组患儿给予阿奇霉素(峨眉山通惠制药有

限公司)静脉滴注(10 mg/kg, qd),疗程 5~7 d。若出现明显喘息、常规阿奇霉素或多西环素治疗后仍持续高热,伴有临床症状与肺部影像学表现加重,出现肺外并发症时,加用静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠 2 mg/(kg·d)治疗 3~5 d。治疗 7 d 后进行疗效评价,比较两组患儿的退热时间、咳嗽缓解时间、肺部啰音消失时间、住院时间、激素使用率及血常规、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肺内病变吸收等情况。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前临床特征比较

两组患儿入院时均有咳嗽、发热等呼吸道症状。治疗前两组患儿发热时间、肺部啰音、肺实变、肺不张、胸腔积液、WBC、中性粒细胞、CRP、LDH 比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前临床特征比较

项目	多西环素组($n=46$)	阿奇霉素组($n=52$)	t 或 χ^2	P
发热时间/d	6.9 $\pm$ 1.9	6.5 $\pm$ 2.4	0.920	>0.05
肺部啰音/例(%)	24(52.2)	23(44.1)	0.617	>0.05
肺实变/例(%)	36(78.3)	37(71.2)	0.649	>0.05
肺不张/例(%)	4(8.7)	6(11.5)	0.634	>0.05
胸腔积液/例(%)	5(10.9)	5(9.6)	0.420	>0.05
WBC($\times 10^9/L$)	7.9 $\pm$ 3.1	7.4 $\pm$ 2.4	0.907	>0.05
中性粒细胞/%	60.3 $\pm$ 14.7	63.5 $\pm$ 12.8	1.160	>0.05
CRP/(g/L)	44.9 $\pm$ 12.5	42.3 $\pm$ 16.9	0.858	>0.05
LDH/(U/L)	356.6 $\pm$ 71.9	366.8 $\pm$ 64.2	0.740	>0.05

2.2 两组患儿治疗后疗效指标比较

两组患儿均治愈或好转,多西环素组退热时间、咳嗽缓解时间、肺部啰音消失时间、住院时间、糖皮质激素使用率及 LDH、CRP 均低于阿奇霉素组,肺内病变吸收率高于阿奇霉素组(P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗后疗效指标比较

指标	多西环素组(n=46)	阿奇霉素组(n=52)	t 或 χ^2	P
退热时间/d	2.9±1.6	5.2±1.7	0.812	<0.01
咳嗽缓解时间/d	4.8±1.3	6.2±1.6	4.470	<0.01
啰音消失时间/d	5.6±1.2	7.9±2.2	6.480	<0.01
住院时间/d	8.8±2.2	10.1±2.4	2.620	<0.05
激素使用率/%	10.9	28.8	4.850	<0.05
WBC($\times 10^9/L$)	6.8±2.2	6.2±1.6	2.760	>0.05
中性粒细胞/%	57.9±9.9	61.8±10.3	1.880	>0.05
CRP/(g/L)	13.1±6.9	16.2±7.3	2.150	<0.05
LDH/(U/L)	184.0±52.3	206.6±50.6	2.170	<0.05
肺内病变吸收率/%	87.0	63.5	7.504	<0.05

2.2 不良反应

多西环素组胃肠道反应 2 例,阿奇霉素组胃肠道反应 4 例,无其他明显不良反应,均不影响治疗。随访过程中未见多西环素组患儿出现牙齿黄染、骨骼发育不良、二重感染等不良反应。

3 讨论

MP 是儿童社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 的重要病原之一, MPP 占儿童 CAP 的 10%~40%^[3]。大环内酯类抗菌药物尤其是阿奇霉素是治疗儿童 MPP 的首选。但随着阿奇霉素在儿科中的广泛应用,不规范用药甚至滥用情况造成 MP 耐药率逐渐上升^[4]。有报道 MP 对大环内酯类抗菌药物的耐药率已高达 90%^[5]。越来越多的研究发现, SMPP 出现呼吸困难、低氧血症等临床表现及发生肺外并发症均可能与耐药 MP 感染有关^[6]。因此,如何合理选用 SMPP 抗菌药物已成为儿科医生需要面对的问题。

四环素类包括四环素、多西环素、米诺环素等,其抗菌药理作用机制是作用于 MP 核糖体 30S 亚基,抑制蛋白质合成的肽链延长。因可能影响 <8 岁儿童的牙釉质发育或导致四环素牙的发生,只能应用于 >8 岁患儿^[7]。目前尚无 MP 对四环素类抗菌药物临床耐药的报道。Lung D C 等^[8]发现, 70% MPP 是耐药 MP 感染,多西环素治疗耐药 MP 相关 CAP 可在 24 h 内起效,优于大环内酯类抗菌药物。本研究结果显示,多西环素组患儿退热时间、咳嗽缓解时间、肺部啰音消失时间、住院时间均短于阿奇霉素组,肺内病变吸收率高于阿奇霉素组,也提示多西环素治疗 >8 岁 SMPP 患儿在缓解临床症状方面优于阿奇霉素,原因可能与 MP 对多西环素较敏感有关。有国外学者^[9]提出, MPP 患儿大环内酯类抗菌药物治疗 48~72 h 后如临床症状仍未改善,建议换用四环素及氟喹诺酮类药物。

有研究^[10-11]发现, CRP、ESR 及 LDH 水平是 SMPP 急性期的独立相关因素。本研究发现,治疗后多西环素

组患儿的 LDH、CRP 明显低于阿奇霉素组,可能与 MP 对多西环素更敏感有关,提示多西环素能有效缓解 SMPP 病情。但 CRP、LDH 对 SMPP 疗效评估的临床价值有限,应结合临床及影像学等多因素进行疗效评估。同时,本研究随访过程中未见多西环素组患儿出现牙齿黄染、骨骼发育不良、二重感染等不良反应。

综上所述, >8 岁儿童 SMPP 口服多西环素治疗是安全、有效、价廉的,对减少大环内酯类抗菌药物的使用及耐药菌的产生、恢复 MP 对大环内酯类抗菌药物的敏感性具有积极作用。但本研究不足之处是样本量较小且为回顾性研究,还需临床多中心大样本的随机前瞻性研究来证实多西环素治疗 SMPP 的有效性和安全性。

参考文献:

- [1] 荆小袁. 重症肺炎支原体肺炎危险因素分析及临床意义[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(7): 519-522.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 746-747.
- [4] 马红霞, 周玲. 儿童支原体肺炎耐药性与大环内酯类抗生素应用的关联性研究[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(7): 34-37.
- [5] LIU Y, YE X, ZHANG H, et al. Characterization of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China [J]. Diagnostic microbiology & infectious disease, 2010, 67(4): 355-358.
- [6] 陈佳怡, 尚云晓. 耐大环内酯类药物的儿童肺炎支原体肺炎的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(5): 335-339.
- [7] 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.
- [8] LUNG D C, YIP E K T, LAM D S Y, et al. Rapid defervescence after doxycycline treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*-associated community-acquired pneumonia in children [J]. The pediatric infectious disease journal, 2013, 32(12): 1396-1399.
- [9] YAMAZAKI T, KENRI T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolide-resistant MP [J]. Frontiers in microbiology, 2016, 7: 693. doi: 10.3389/fmicb.2016.00693.
- [10] 张晗, 尚云晓. 重症肺炎支原体肺炎早期识别[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(3): 176-179.
- [11] 卢琳, 朱春梅, 姚海兰. 重症肺炎支原体肺炎患儿血清 E-选择素和 P-选择素水平及临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(22): 1694-1697.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-11-15 修回日期:2021-01-17)

《儿科药理学杂志》投稿网址: <http://www.ekyxxx.com.cn>。