

儿科难治性疾病(2013)

文章编号:1005-2224(2013)12-0881-03

难治性肺炎支原体肺炎判断与药物治疗

刘金荣,赵顺英

中图分类号:R72 文献标志码:C



赵顺英,教授、主任医师。首都医科大学附属北京儿童医院呼吸与结核专业科主任。北京市医学会儿科分会呼吸学组副组长。目前承担国家自然科学基金、北京市自然科学基金等,主要从事哮喘发病机制研究。

关键词:难治性肺炎支原体肺炎;诊断;治疗

Keywords: refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; diagnosis; treatment

肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)已成为儿童社区获得性肺炎的主要病原之一,肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)全年散发,秋末和冬初为发病高峰,好发于5~19岁的学龄儿童和青年。

大多数MPP经大环内酯类抗生素治疗后病情控制,但一些MPP患儿即使及时应用大环内酯类抗生素治疗,病情仍进展,表现为持续高热、肺部影像学加重等,称难治性肺炎支原体肺炎(refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP),包括重症肺炎支原体肺炎(severe mycoplasma pneumoniae pneumonia, SMPP)^[1-3],重症病例甚至死亡。RMPP若治疗不恰当,常导致严重肺内外并发症,如胸腔积液、肺坏死等,且易遗留闭塞性细支气管炎、肺不张以及支气管扩张等后遗症,甚至需要肺叶切除。由于这些后遗症的危害性,如何更有效地治疗RMPP,降低其后遗症的发生,已成为目前研究和关注的热点。

1 RMPP判断

由于RMPP治疗方案不同于一般或轻型MPP,如对

作者单位:首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045

通讯作者:赵顺英,电子邮箱:zhaoshunying2001@163.com

RMPP判断不足,延误了治疗时机,易遗留后遗症;若判断过度,可导致治疗过度尤其是糖皮质激素过度使用。因此, RMPP的判断非常重要。结合国外文献报道,我们根据病例统计分析认为,高热持续7 d以上、C-反应蛋白(CRP) > 40 mg/L(参考值 < 8 mg/L)、肺部影像学提示大片高密度均匀实变,应考虑为RMPP^[4]。

上述描述的RMPP的判断一般是需要加用糖皮质激素治疗的病例。我们临床观察到少数RMPP病例CRP升高不明显,这些病例往往由于混合病毒感染等原因所致,治疗上不同,详见下述。

2 RMPP治疗

根据目前认识的RMPP发病机制,三方面的治疗尤为关键:(1)对大环内酯类抗生素耐药的支原体感染治疗:更换对MP有效的其他种类抗生素;(2)过度或异常的炎症反应治疗:适当的糖皮质激素治疗;(3)混合感染的治疗:针对混合的细菌和病毒感染,选用抗生素或抗病毒治疗。

2.1 耐药MP感染的治疗 自2001年日本Okazaki等^[5]首次报道MP耐药菌株以来,MP的耐药问题越来越受到关注。虽然文献报道,耐药支原体感染组的热程要长于敏感组,但总体上并没有发现不良预后,认为耐药MP的感染可能不是RMPP发生的主要原因^[6-7];但据另一些文献报道,结合我们对RMPP病例的临床治疗反应,考虑重症MPP的发生与大环内酯类抗生素耐药的MP感染有关^[8]。目前可用于临床、对MP有效的其他药物有四环素类抗生素和喹诺酮类抗生素药物。四环素类抗生素对MP耐药性较低,包括多西环素、米诺环素(美满霉素)、替加环素等,因可能使牙齿发黄或牙釉质发育不良等副反应,多西环素及米诺环素应用于8岁以上患儿,国内有报道应用盐酸米诺环素治疗8岁以上MPP患儿有明显疗效^[9]。替加环素在体外对MP有抗菌活性,但目前国内无儿童适应证。喹诺酮类抗生素与MP的DNA解旋酶和拓扑异构酶IV发生交替作用,干扰和抑制蛋白质合成,对MP有抑制作用。多篇文献报道RMPP病例应用环丙沙星或莫西沙星治疗疗效较好,但大部分报道联合应用激素^[10-12]。由于动物实验发现喹诺酮类抗生素可能影响骨骼发育,在儿童应用受到限制。我们认为,喹诺酮类抗生素在儿童的副反应目前不确定,四环素类抗生素副反应主要为牙齿问题,应与感染本身的严重性和后遗症的危害性进行利弊分析,若临床证据或实验室证据存在耐药MP感染,病情较重,在家长充分知情和理解情况下,可考虑使用。

2.2 过度炎症反应的治疗

2.2.1 糖皮质激素 RMPP的发病与MP感染所激发的过度炎症反应有关已得到公认,因此普遍使用糖皮质激素治疗,关键问题是哪些人群更适合以及使用的时机、剂量和疗程。

适应证:总体适用于RMPP,但我们发现对于CRP无明显升高或与影像学实变范围和密度不一致者,糖皮质激素治疗效果欠佳,这些患儿更多为合并病毒感染(文章待发表)。

时机:根据我们的统计分析,激素使用过晚,虽然有助于控制体温和炎性指标,但不能阻止后遗症发生。目前最佳的使用时机尚不确定,但根据RMPP的发病演变过程,我们认为5~7d为转折点,对于MPP患儿,在发病7d左右应评估病情,明确是否为RMPP病例,决定是否应用糖皮质激素治疗。

剂量:现有国内外文献对于激素的用量并不一致,如Lee等^[1]对抗生素治疗无效的15例RMPP肺炎给予泼尼松龙1 mg/(kg·d)口服治疗,连用3~7d,随后减量,14例在24h内退热,数天后临床与影像学改善。Youn等^[13]对小部分泼尼松龙1 mg/(kg·d)口服治疗无反应的患者,改为甲基泼尼松龙10 mg/(kg·d)静点2~3d,并在1周内减停或予丙种球蛋白1 g/(kg·d)1~2次,所有患者临床和影像学表现在几天内均明显改善,且未出现相关副反应。Tamura等^[2]对6例RMPP患儿应用甲基泼尼松龙30 mg/(kg·d)静脉点滴,连用3d,所有患儿均在用药后4~14h内体温降至正常,临床症状和影像学表现也大为改善,缩短了住院天数,减少了RMPP的发生,而且未发现激素的不良反应。

目前国内多使用2 mg/(kg·d)甲基泼尼松龙或大致相同剂量的其他糖皮质激素治疗,而10 mg/(kg·d)或30 mg/(kg·d)甲基泼尼松龙治疗国内未见报道,为何使用这些剂量,国外文献并未讨论或对患者的临床特征描述不多,我们的病例分析(文章待发表)提示,甲基泼尼松龙2 mg/(kg·d)对于大多数RMPP患儿,能迅速改善临床症状及影像学表现,减少后遗症,但当肺CT提示整叶以上均一致实变影、CRP \geq 110 mg/L、外周血淋巴细胞 \leq 0.13、血清乳酸脱氢酶(LDH) \geq 478 IU/L、血清铁蛋白 \geq 328 ng/mL时,甲基泼尼松龙2 mg/(kg·d)治疗无效,应加大剂量。故应用激素治疗之前,应对每一例RMPP的CRP等炎性指标、肺部影像学进行分析评估,决定激素剂量。一般认为,肺部实变影范围越大,密度越高,CRP越高,激素用量越大,对于CRP在200 mg/L以上者,可考虑至少10 mg/(kg·d)以上激素治疗。

疗程:根据每例患者的临床、影像表现以及炎性指标的改变确定激素疗程,初始一般应用3d,体温正常、实变和胸腔积液好转以及炎性指标下降时逐渐减量,病情稳定时停用,我们的RMPP病例总疗程一般为10~30d。

2.2.2 丙种球蛋白 静脉用丙种球蛋白(IVIG)对RMPP患儿有减轻病情,阻断疾病进展的作用,对SMPP患儿尤其

有严重肺外并发症者,联合应用糖皮质激素的疗效更佳。对于RMPP,我国IVIG的使用较普遍,我们认为,若应用了激素治疗,根据家庭经济情况,可不使用该药。对于RMPP,CRP不高且合并呼吸道病毒感染(尤其是腺病毒),又无有效抗病毒治疗的情况下,应使用IVIG治疗。

2.3 混合感染 MP感染损害支气管上皮细胞和纤毛,导致黏液-纤毛系统功能受损,且RMPP病例存在黏液高分泌或黏膜坏死以及脱落,使气道清除功能下降。因此,理论上易合并细菌或病毒感染。我们在临床发现,混合感染的常见病原主要有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、腺病毒、流感病毒、EB病毒等(文章待发表)。另外,CRP明显升高一般认为存在细菌感染,根据我们的动态观察,RMPP病例CRP的明显升高一般发生于5d以后,因此对于病程5d后CRP明显升高(尤其是CRP超过100 mg/L)或在病程5d内CRP升高超过40 mg/L的MPP患儿,是耐药或单一的过度炎症反应还是合并细菌感染,一定根据临床和病原学分析及激素或抗生索的治疗反应确定。

根据我们的临床病例总结和分析,对于RMPP患儿,存在大片实变、CRP无明显升高或与实变范围和密度不一致者,应考虑合并病毒感染,积极寻找呼吸道病原体或EB病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)等病毒,并于适当治疗。

2.4 高凝状态 研究发现,RMPP患儿纤维蛋白原(FIB)水平显著升高,一些病例D-二聚体(D-Dimer)高于5 μ g/mL,甚至高达15 μ g/mL,提示存在高凝状态或血栓形成,一些病例发生肺栓塞,认为高凝状态引起的血供障碍是引起肺坏死以及支气管黏膜坏死的主要原因之一。因此,对于D-二聚体明显升高者,应给予低分子肝素抗凝治疗。

参考文献:

- [1] Lee KY, Lee HS. Role of prednisolone treatment in severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(3): 263-268.
- [2] 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.
- [3] 赵顺英, 马云, 张桂芳, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎11例临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2003, 18(7): 414-416.
- [4] 刘金荣, 彭芸, 杨海明, 等. 难治性肺炎支原体肺炎的表现特征和判断指标探讨[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(12): 915-918.
- [5] Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al. Characteristics of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro[J]. *Microbiol Immunol*, 2001, 45(8): 617-620.
- [6] Kurata S, Taguchi H, Sasaki T, et al. Antimicrobial and immunomodulatory effect of clarithromycin on macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae[J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59 (Pt 6): 693-701.

- [7] Hong JH, Chun JK, Uh Y, et al. Two cases of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with A2063G Mutation in the 23S rRNA gene in siblings [J]. *Ann Lab Med*, 2013, 33(1):65-68.
- [8] Lung DC, Chan YH, Kwong L, et al. Severe community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in a 6-year-old boy [J]. *Hong Kong Med J*, 2011, 17(5):407-409.
- [9] 杨雪, 秦选光, 辛德莉. 盐酸米诺环素治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床观察 [J]. *中国病案*, 2013, 14(4):64-66.
- [10] 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.
- [11] Shen Y, Zhang J, Hu Y, et al. Combination therapy with immune-modulators and moxifloxacin on fulminant macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(5):519-522.
- [12] Sogen K, Tanaka M, Muraoka K, et al. Case of macrolide-ineffective *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia successfully treated with intravenous ciprofloxacin [J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2008, 46(2):111-115.
- [13] Youn YS, Lee KY. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *Korean J Pediatr*, 2012, 55(2):42-47.

(2013-10-15 收稿)

文章编号:1005-2224(2013)12-0883-04

儿童迁延性喘息临床诊治

洪建国

中图分类号:R72 文献标志码:C



洪建国, 教授、主任医师。现任上海交通大学附属第一人民医院儿内科主任、儿科教研室主任, 兼任中华医学会变态反应专业委员会副主任委员, 上海市医学会理事、上海市变态反应学会主任委员、儿科学会顾问、呼吸学组组长等职。

关键词: 喘息; 喘鸣; 儿童

Keywords: wheeze; stridor; child

喘息(wheeze)是儿童期常见的呼吸道症状, 国外资料

基金项目:上海市科学技术委员会重大项目(10D21951100)

作者单位:上海交通大学附属第一人民医院儿科, 上海 200080

电子信箱: hongjianguo@hotmail.com

显示, 大约有1/3儿童在3岁前有至少1次喘息^[1]。系列性前瞻性研究显示, 3岁以前出现喘息的儿童中50%经历过1次以上喘息发作^[2]。儿童喘息不但常见, 而且病因不一, 临床表现多样。大部分儿童患者的喘息表现为发作性, 多与病毒性呼吸道感染相关, 但是喘息症状频繁出现或迁延不愈的病例在临床上也并不十分少见。遗憾的是目前对于儿童, 特别是学龄前儿童喘息的病理生理和治疗的循证依据十分有限^[1]。

儿童早期喘息的发生多伴随着呼吸道病毒感染, 如呼吸道合胞病毒、鼻病毒、人类偏肺病毒和流感病毒等。近年发现, 新生儿期气道细菌的定植可能同样是以后发生反复喘息和哮喘的重要原因^[3]。在生后3年内出现喘息的儿童中, 60%以上至6岁喘息可以缓解, 即所谓的“一过性喘息”。肺功能对照研究显示, 与无喘息儿童相比, 一过性喘息儿童在6岁以前多存在与生命早期被动吸烟、早产等多种原因导致的肺发育延迟, 具体表现为肺通气功能低于正常儿童。随着年龄的增长, 肺发育逐渐正常, 肺功能恢复, 喘息缓解^[4]。在3岁前发生的喘息儿童中有约20%为非过敏性喘息。这些儿童在1岁之内就可以出现频繁喘息, 直至儿童期。但是典型的病例随着年龄的增长, 至青少年期喘息发作的频率逐渐减少。对于非过敏性喘息儿童, 在1岁时进行肺功能检查显示, 虽然肺功能略低于对照组, 但是用甲胆碱激发并不存在气道高反应性。这些非过敏性喘息儿童的发病也与急性病毒性呼吸道感染密切相关, 随着年龄增长, 呼吸道感染的频率减少, 喘息发生率也随之下降, 直至缓解, 仅少部分患儿的喘息可以延续到学龄期。第三种表型即所谓的“过敏性喘息”, 或与IgE致敏相关的喘息。这些儿童大多有个人过敏史, 如湿疹及变应原致敏等, 或者有哮喘家族史。此类儿童约占3岁以下喘息儿童的20%, 过敏性喘息儿童在婴儿期的肺功能正常, 但是至6岁时肺功能已出现下降, 并可以观察到典型的支气管反应性增高^[2]。因此预测儿童期喘息持续的可能性具有临床实际意义, 但是目前尚无一个公认的特异性和准确性均佳的预测方法。在几乎所有的研究中, 生命早期变应原致敏都显示为重要的预测6岁后喘息持续发生的危险因素, 而且与过敏的种类和强度呈正相关关系^[5], 因此建议对于幼龄儿童喘息应常规进行过敏状态检查。

在讨论儿童喘息时首先需明确其定义: 喘息是一种连续的, 通常为高音调的笛音性呼吸音, 伴有呼气相延长, 是气流通过部分受阻的胸腔内气道导致的湍流状气流震动气道壁所产生的异常呼吸音。虽然此定义被医护人员所熟知, 患者及家长对此也有所了解, 但是在儿科临床实际工作中往往会将不同异常呼吸音相混淆, 最常见的是将喘息与喘鸣(stridor)相混淆^[6]。喘鸣是一种具有音乐声性质的单音调尖锐声音, 通常不用听诊器就可以闻及, 其主要是由胸腔外大气道阻塞所致, 多见于吸气相。喘鸣的出现多提示喉和近端气管的气道阻塞和气流受限。一般通过