

· 临床研究 ·

匹多莫德、孟鲁司特及甲泼尼龙琥珀酸钠联合治疗肺大叶实变性重症支原体肺炎的效果

王焱¹, 张兵兵²

1. 张家港市中医医院儿科, 江苏 张家港 215600;
2. 苏州大学附属儿童医院神经内科, 江苏 苏州 215000

摘要: **目的** 探讨匹多莫德、孟鲁司特及甲泼尼龙琥珀酸钠联合治疗肺大叶实变性重症支原体肺炎(MPP)患儿的临床疗效。**方法** 选择 2014 年 11 月至 2017 年 11 月进行治疗的 MPP 患儿 105 例,按照随机数字表法分为两组,对照组 53 例,观察组 52 例。所有患儿入院后均给予常规治疗,对照组患儿在常规治疗基础上使用阿奇霉素,观察组患儿在对照组方案的基础上使用匹多莫德、孟鲁司特及甲泼尼龙琥珀酸钠联合治疗,对治疗的效果和不良反应进行对比。**结果** 对照组患儿咳嗽、发热、肺部罗音和哮鸣音的持续时间均长于观察组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后,两组患儿 C 反应蛋白、血沉和白细胞计数均低于治疗前($P < 0.01$),且观察组低于对照组($P < 0.01$)。观察组患儿治疗效果优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组患儿的消化道反应、皮疹、头痛、头晕、食欲不佳等各项不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 使用匹多莫德、孟鲁司特及甲泼尼龙琥珀酸钠联合治疗肺大叶实变性重症支原体肺炎,可改善患儿的症状,提升治疗效果,安全可靠。

关键词: 匹多莫德; 孟鲁司特; 甲泼尼龙琥珀酸钠; 支原体肺炎, 肺大叶实变性, 重症; 症状

中图分类号: R 563.1 R 453 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1087-04

Efficacy of combined treatment of Pidotimod, Montelukast and Methylprednisolone sodium succinate in patients with lobar consolidation of severe mycoplasma pneumonia

WANG Yan*, ZHANG Bing-bing

* Department of Pediatrics, Zhangjiagang Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China

Abstracts: Objective To investigate the clinical efficacy of combined treatment of Pidotimod, Montelukast and Methylprednisolone sodium succinate in children with lobar consolidation of severe mycoplasma pneumonia (MPP).

Methods A total of 105 MPP children were selected from November 2014 to November 2017 and randomly divided into control group ($n = 53$) and observation group ($n = 52$). Based on routine treatment after admission, azithromycin was given in control group, and combined treatment of Pidotimod, Montelukast and Methylprednisolone sodium succinate was given in observation group. The therapeutic effect and adverse reactions were compared between two groups. **Results** The duration time of cough, fever, lung rale and wheeze in control group were significantly longer than those in observation group (all $P < 0.01$). After treatment, the values of C reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count decreased in both two groups, and they were significantly lower in observation group than those in control group (all $P < 0.01$). The therapeutic effect in observation group was better than that in control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions including digestive tract reactions, rash, headache, dizziness and poor appetite between two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The combination treatment of Pidotimod, Montelukast and Methylprednisolone sodium succinate can improve the symptoms and increase the therapeutic effect in the treatment of children with lobar consolidation of severe mycoplasma pneumonia, and has good security.

Key words: Pidotimod; Montelukast; Methylprednisolone sodium succinate; Mycoplasma pneumonia, pulmonary lobar denaturation, severe; Symptoms

近年来,随着空气污染程度的增加及其他因素的综合作用,儿童出现呼吸道疾病的比例在不断上升,尤其在秋冬季节,各类呼吸道疾病占据我国各个级别医院的儿科门诊与住院病例中相当大的比例^[1-2]。其中肺大叶实变性重症支原体肺炎(MPP)是其中一种较为常见的肺部感染,也是儿科非常高发的慢性呼吸道疾病^[3]。该病临床表现为喘息、呼吸困难和发热等,严重影响患儿的身体健康。MPP的主要病原体为肺炎支原体,该种支原体为儿童呼吸系统感染中较为常见的一种非典型性病原体,由该种病原体感染诱发小儿出现的MPP一般临床症状较为严重,且哮喘持续时间长。对于症状轻微的MPP,临床工作中一般使用大环内酯类抗生素进行治疗,如阿奇霉素等,可取得较为理想的效果^[4-6]。但重症MPP的治疗方法尚存在争议,如果没有选择正确的方法进行治疗,则会导致儿童出现较多的不良反应,如支气管扩张、细支气管炎和肺功能出现异常等。随着近些年抗生素滥用情况的加重,微生物耐药性提升,导致治疗的困难程度上升,使病情恶化,不仅患儿自身需要承受疾病所带来的痛苦,而且对监护人也带来极大的心理负担。有研究表明使用匹多莫德、孟鲁司特及甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)联合治疗,可提升MPP的治疗效果^[7],但该方面的文献报道较少。鉴于此,本研究选择2014年11月至2017年11月在本院治疗的MPP患儿105例的资料进行分析,对匹多莫德、孟鲁司特及甲强龙联合治疗MPP的临床疗效进行探讨,报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择2014年11月到2017年11月治疗的MPP患儿105例,本研究已通过本院医学伦理委员会的批准和通过,所有患儿的监护人均签署知情同意书。按照随机数字表法将105例患儿分为两组,对照组53例,观察组52例。纳入标准:(1)患儿入院后根据其临床表现、体征、影像学检查资料与支原体抗体滴度检查结果,确诊为MPP,主要诊断标准为支原体单份血清抗体滴度高于1:160或双份血清抗体滴度升高大于4倍,肺大叶出现实变或者坏死性改变,并发闭塞性支气管炎,并发全身性炎症反应等;(2)患儿按照本研究设定的方案进行治疗,依从性良好,并且可以提供本研究所需要的数据资料。排除标准:(1)先天性的呼吸循环系统发育障碍;(2)因某种原因无法保证全程治疗或者治疗的依从性不佳;(3)合并有消化系统、神经系统、免疫血液系统等疾病,可能对研究结果造成影响;(4)对研究中所使用

的药物和器材过敏。

1.2 研究方法 所有患儿入院后均给予常规化痰、止咳和平喘等一般对症治疗。同时注意患儿在治疗过程中的病情变化,对异常状况及时处理。对照组患儿在常规治疗基础上使用阿奇霉素(峨眉山通惠制药有限公司,国药准字H20066565)进行治疗,具体方法如下:将0.5g阿奇霉素溶于250ml 0.9%生理盐水之中静脉滴注,1h内滴注完成,1次/d,连续使用7d,7d之后改用口服,连续治疗28d。观察组患儿在对照组治疗方法基础上使用匹多莫德口服溶液(江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂,国药准字H20030463,0.4g/支)、孟鲁司特钠咀嚼片(英国Merck Sharp & Dohme公司,批准文号:J20130054,5mg/片)及注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时辉瑞制药,进口药品注册证号:H20170197)进行联合治疗,具体如下:每日早晚服用1支匹多莫德口服溶液,每日进行甲泼尼龙琥珀酸钠的静脉滴注,剂量为2mg/kg,连续治疗5d。每日口服1片孟鲁司特钠咀嚼片,在晚饭后服用,6岁或6岁以上的患儿每次服5mg,6岁以下的患儿每次服4mg,连续用药56d。

1.3 观察指标 (1)对两组患儿的一般情况进行记录,如年龄、性别、体重、就诊时间等。(2)对两组患儿临床症状与体征的缓解时间进行对比。(3)对两组患儿治疗前后的C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)和白细胞计数(WBC)进行测量和比较。采集患儿晨起空腹肘部静脉血5ml,以3500rpm的速度离心15min后取上层血清,放入-20℃冰箱内待用。利用美国贝克曼博尔特公司的AU5800全自动生化仪,使用免疫比浊法对CRP浓度进行测定,试剂盒购自美国贝克曼博尔特公司。使用北京慧佳美康生物科技有限公司的赛科希德SD-100动态血沉压积测试仪,使用国际标准魏氏法对ESR进行检测。使用江苏英诺华医疗技术有限公司的HB-7021三分类全自动血细胞分析仪对WBC进行检测。(4)对两组患儿的治疗效果进行对比。显效为患儿的体温恢复到正常,停止药物使用后24h内未出现复发、咳嗽、咳痰等症状及肺部体征等完全消失,影像学检查结果显示肺部病灶全部吸收;有效为患儿的体温恢复到正常,且停止药物使用后24h内未出现复发、咳嗽、咳痰等症状及肺部体征等基本消失,影像学检查结果显示肺部病灶明显吸收;无效为患儿的体温、咳嗽、咳痰与肺部体征等未出现明显变化或者出现病情的加重,影像学检查显示肺部病灶未出现吸收或出现加重。(5)对两组患儿在治疗程中的不良反应情况进行比较。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计处

理。对数据进行描述性分析, 计量资料结果使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料结果使用例数及百分比表示, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 两组计量数据比较采用独立样本 t 检验, 同组干预前后计量数据比较采用配对 t 检验, 两组等级资料比较采用秩和检验中的 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较 两组患者年龄、性别、体质量、就诊时间等一般资料比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患儿临床症状与体征的缓解时间比较 对照组患儿咳嗽、发热、肺部罗音和哮鸣音的持续时间均长于观察组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组患儿治疗前后 CRP、ESR、WBC 比较 治疗前, 两组患儿 CRP、ESR、WBC 比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后, 两组患儿 CRP、ESR、WBC 水平均较治疗前降低 (P 均 < 0.01), 且观察组低于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 两组患儿治疗效果比较 观察组患儿治疗效果优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组患儿治疗过程中的不良反应情况比较 两组患儿的消化道反应、皮疹、头痛、头晕、食欲不振等各项不良反应发生率比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 5。

表 1 两组患儿一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	男/女(例)	体质量(kg)	就诊时间(d)
对照组	53	8.47 ± 2.54	29/24	18.75 ± 3.72	5.12 ± 1.24
观察组	52	8.52 ± 2.61	28/24	19.35 ± 3.41	4.98 ± 0.98
t/χ^2 值		0.099	0.008	0.861	0.641
P 值		0.921	0.929	0.391	0.523

表 2 两组患儿临床症状与体征的缓解时间比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	咳嗽	发热	肺部罗音	哮鸣音
对照组	53	10.24 ± 2.31	6.89 ± 2.12	7.59 ± 1.12	5.42 ± 1.02
观察组	52	7.32 ± 2.15	4.31 ± 1.78	5.47 ± 0.81	4.03 ± 0.92
t 值		6.702	6.747	11.096	7.328
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患儿治疗前后 CRP、ESR、WBC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	WBC($\times 10^9/L$)
对照组	53	治疗前	21.62 ± 4.25	35.31 ± 6.28
		治疗后	8.43 ± 2.01	13.25 ± 2.55
		t 值	20.425	23.694
P 值		0.000	0.000	
观察组	52	治疗前	21.83 ± 4.18	34.87 ± 7.02
		治疗后	5.06 ± 0.78*	9.67 ± 1.68*
		t 值	28.440	25.175
P 值		0.000	0.000	

注: 与对照组治疗后比较, * $P < 0.01$ 。

表 4 两组患儿治疗效果比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	53	15(28.30)	36(67.93)	2(3.77)
观察组	52	27(51.92)	25(48.08)	0
Z 值			3.290	
P 值			0.001	

表 5 两组患儿治疗过程中的不良反应情况比较 例(%)

项目	例数	消化道反应	皮疹	头痛	头晕	食欲不振
对照组	53	2(3.77)	4(7.55)	5(9.43)	6(11.32)	7(13.21)
观察组	52	3(5.77)	5(9.62)	7(13.46)	4(7.69)	8(15.38)
χ^2 值		0.230	0.143	0.421	0.401	0.102
P 值		0.631	0.705	0.517	0.527	0.750

3 讨论

在空气污染的加剧和遗传易感性等因素的共同作用下, 近些年以来, 我国人群儿童中, 由于肺炎支原体感染所诱发的小儿肺炎发病率逐渐提升, 目前已经成为了儿科高发呼吸道疾病之一。研究显示, 呼吸道感染和过敏性反应是小儿肺部感染的重要危险因素^[8-9]。支原体肺炎是支原体感染所引发的肺部间质性炎性疾病, 在临床工作中拥有较高的发病率, 在社区获得性肺炎中比例为 20% ~ 30%, 该种肺炎在各个年龄段的人群中均有发病, 特别在儿童患者中处于高发状态^[10]。肺炎支原体诱发小儿肺部感染的主要发病机制包括如下几个方面: (1) 肺炎支原体可以直接吸附在儿童呼吸道的黏膜表面或者上皮细胞上, 对儿童的肺部构成直接的损伤; (2) 肺炎支原体使儿童的气道平滑肌过度收缩, 增加腺体的黏液分泌量, 使气道的反应性增高; (3) 肺炎支原体感染后, 宿主的细胞膜抗原发生转变, 从而导致免疫球蛋白 E 介导的超敏反应发生, 此过程可以使细胞免疫与体液免疫的平衡被打破, 使炎症反应持续^[11]。研究显示, 支原体感染可以引发儿童的哮喘与喘息症状, 对患儿的生活质量造成了直接的影响^[12]。

常规状态下, 大多数儿童为一般性的支原体肺炎感染, 其病理改变大多为间质性肺炎和急性毛细支气管炎, 且起病速度较慢, 主要以咳嗽为临床症状。一般使用大环内酯类抗生素如阿奇霉素等进行治疗, 可获得较为满意的效果。重症 MPP 一般是肺炎支原体感染合并了强烈的免疫反应所导致的, 患儿的临床症状较为严重, 可以表现为高热、顽固性的咳嗽等, 如不及时治疗, 则一般预后不佳。

在本研究中首先采取随机分组的方法将全部患儿分为对照组与观察组, 保证两组患儿在非研究因素上的平衡性。然后给予对照组患儿阿奇霉素进行治疗, 给予观察组患儿阿奇霉素、匹多莫德、孟鲁司特及

甲强龙的联合治疗。阿奇霉素为大环内酯类抗生素,其作用机制为直接与支原体的核糖体结合之后,对蛋白合成的过程进行抑制,发挥出杀灭微生物的作用,且阿奇霉素的体内半衰期时间较长,在给药后可以维持较长时间血液有效浓度与组织有效浓度,还可以在呼吸道内起到长时间的抑菌效果。但阿奇霉素在重症 MPP 方面,作用不甚理想^[13]。因为支原体肺炎的发病与免疫功能紊乱之间有着密切的联系,而在罹患支原体肺炎的患儿之中也大多数存在细胞免疫功能的障碍,炎症反应又可以引发呼吸系统的反应和过敏状态,所以只单纯的利用大环内酯类抗生素所取得的效果十分有限。而观察组患者使用的药物中首先为匹多莫德,该药物是一种人工合成的免疫系统调节剂,使用匹多莫德可以有有效的刺激人体 T 淋巴细胞的功能,主要为提升 T 淋巴细胞的数量,改善 CD4⁺与 CD8⁺的比值,使 T 细胞群的比例更为恰当,使人体的免疫力提升^[14]。在患儿的免疫力提高之后,才可以进行进一步的病情控制,这非常有利于治疗。也有部分研究结果显示匹多莫德除了可以对免疫功能进行调节外,还能够改善发热、咳嗽的症状,消除患者肺部的罗音,改善相关临床症状。而孟鲁司特为一种具有高度选择性的半胱氨酰白三烯受体的拮抗剂,对于人体内的炎症介质和细胞因子均具有比较明显的抑制作用。有研究证实支原体肺炎患者体内的白三烯水平显著高于正常人,在使用孟鲁司特的情况下可以对升高的白三烯水平进行较好的抑制,改善患者临床症状^[15]。甲强龙是糖皮质激素类药物,在给药后会在短时间内产生较为强劲的镇静,抗炎症反应效果,甲强龙在透过人体细胞膜之后可以与细胞内的受体结合,并且进入到细胞核内,启动 mRNA 的转录,合成酶蛋白,达到消除炎症反应和提升免疫力的效果,而且甲强龙在人体内的半衰期较短,这也可以使不良反应发生的概率降低。在匹多莫德、孟鲁司特及甲强龙三种药物的联合作用下,通过不同作用机制的有效组合,对于控制患者的病情有着较为良好的表现。

本研究中两组患儿在接受治疗后,病情均得到改善,无论从症状与体征的缓解或各项血清学指标的变化来看,两种治疗方式均可以取得效果,但观察组患儿疗效优于对照组,此结果一方面提示在常规治疗基础上单纯使用阿奇霉素也可以获得一定的疗效,毕竟在理论上阿奇霉素对于支原体的作用是肯定的,在另一方面也提示利用匹多莫德、孟鲁司特及甲强龙与阿奇霉素联合治疗,可以显著提升治疗效果,因为此三种药物的加入对于重症 MPP 的治疗拥有针对性,机

制如上文所叙述。在治疗过程中两组的不良反应比较无统计学意义,说明两种治疗方法在安全性上是基本等效的,也说明匹多莫德、孟鲁司特及甲强龙在精确控制用量和对患儿进行监测的情况下,可以避免因用药产生的不良反应增多现象。

但本研究因为条件所限,纳入的样本量比较少,希望将来有机会进行更大规模的试验,对本研究的结果进行深入分析。

综上所述,使用匹多莫德、孟鲁司特及甲强龙联合治疗 MPP 患儿,可改善其临床症状,提升治疗效果,安全可靠。

参考文献

- [1] 许姜姜,舒林华. 儿童难治性肺炎支原体肺炎临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志,2018,20(1):37-42.
- [2] 陈微,郑丽娜,管敏昌,等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿肺泡灌洗液细胞学计数及肺炎支原体耐药基因检测的临床意义[J]. 中国医药,2017,12(3):351-355.
- [3] 朱艳辉,宋宏玲. 药物联合治疗儿童重症支原体肺炎的临床观察[J]. 中国妇幼健康研究,2013,24(6):925-927.
- [4] 张潮,姚宝珍. 阿奇霉素联合甲泼尼龙对重症支原体肺炎患儿免疫功能及心肌酶谱的影响[J]. 实用医院临床杂志,2018,15(1):188-190.
- [5] 谭政,杨菁菁,许小毛,等. 支原体肺炎合并 ARDS 2 例并文献复习[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(6):411-417.
- [6] 潘建丽,孙欣荣,王立军,等. 肺炎支原体肺炎患儿炎症细胞因子及其与 ESR 的相关性[J]. 临床肺科杂志,2017,22(4):714.
- [7] 刘青,李虎,万俊,等. 儿童重症肺炎支原体肺炎流行病学及临床特点分析[J]. 安徽医学,2017,38(12):1553-1556.
- [8] 郭玮,田曼. 儿童重症肺炎的病原学特点及诊治进展[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(3):216-220.
- [9] 崔丹,李洁,孙鹏,等. PEWS 评分结合 SBAR 标准化沟通对重症肺炎患儿病情判断的有效性研究[J]. 国际儿科学杂志,2017,44(2):141-143.
- [10] 田继萍. 甲泼尼龙联合红霉素治疗小儿支原体肺炎的临床疗效评价[J]. 国际儿科学杂志,2017,44(1):70-72.
- [11] 程真梅,曹梅,吉山宝. 阿奇霉素序贯疗法联合痰热清对小儿支原体肺炎患者内在作用机制研究[J]. 海南医学院学报,2017,23(6):789-792.
- [12] 路素坤,刘建华,帅金凤,等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的相关指标[J]. 河北医药,2017,39(6):881-882,885.
- [13] 楚加元,许洲. 阿奇霉素序贯疗法用于儿童支原体肺炎的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(18):2521-2523.
- [14] 朱坎贤,李文. 匹多莫德颗粒对小儿反复上呼吸道感染血浆 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 临床医学工程,2017,24(3):377.
- [15] 于海梅,高捷,钟晓,等. 口服孟鲁司特钠联合布地奈德及复方异丙托溴氨雾化治疗儿童支气管哮喘前后单核细胞趋化蛋白-4 的变化情况[J]. 中国药物与临床,2017,17(4):553-556.