

阿奇霉素联合甲泼尼龙对儿童难治性肺炎支原体肺炎外周血乳酸脱氢酶、D-二聚体的影响

洪先慧, 申建伟, 姚倩倩

上海市交通大学医学院附属松江医院, 上海 201600

DOI:10.61369/MRP.2026030021

摘要 : 目的: 探究阿奇霉素联合甲泼尼龙方案, 对难治性支原体肺炎患儿外周血乳酸脱氢酶及 D-二聚体水平的干预效果。研究方法: 选取 2023 年 8 月至 12 月于上海市松江区中心医院儿科住院治疗的难治性肺炎支原体肺炎患儿 80 例作为研究样本, 通过随机数字表法将其分为对照组与观察组, 每组各纳入 40 例患儿。对照组使用阿奇霉素治疗, 观察组在阿奇霉素基础上联合甲泼尼龙治疗, 比较两组患儿不良反应、临床疗效、症状消失时间、住院时间、乳酸脱氢酶、D-二聚体。结果: 观察组的不良反应发生率明显低于对照组 ($p < 0.05$)。观察组热退时间、咳嗽缓解时间、相较于对照组, 观察组患儿的肺部啰音消失时间、胸部 X 线片肺炎病灶吸收时间以及整体住院时间均更短, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 完成规范化治疗后, 观察组患儿外周血中的乳酸脱氢酶水平、D-二聚体水平均明显低于对照组, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎疗效优于阿奇霉素单药治疗, 且能更有效降低外周血乳酸脱氢酶、D-二聚体水平。

关键词 : 难治性肺炎支原体肺炎; 阿奇霉素; 甲泼尼龙; 乳酸脱氢酶; D-二聚体

Effect of Azithromycin Combined with Methylprednisolone on Lactate Dehydrogenase and D-dimer in Peripheral Blood of Children with Refractory Mycoplasma Pneumonia

Hong Xianhui, Shen Jianwei, Yao Qianqian

Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600

Abstract : Objective: To investigate the intervention effect of azithromycin combined with methylprednisolone on the levels of lactate dehydrogenase (LDH) and D-dimer in peripheral blood of children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Methods: A total of 80 children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia hospitalized in the Department of Pediatrics at Songjiang District Central Hospital in Shanghai from August to December 2023 were selected as the study sample. They were randomly divided into a control group and an observation group using a random number table, with 40 children in each group. The control group received azithromycin treatment, while the observation group received azithromycin combined with methylprednisolone. The adverse reactions, clinical efficacy, time to symptom resolution, hospitalization duration, LDH levels, and D-dimer levels were compared between the two groups. Results: The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($p < 0.05$). The observation group showed shorter durations for fever resolution, cough relief, disappearance of pulmonary rales, absorption of pneumonia lesions on chest X-ray, and overall hospitalization compared to the control group, with statistically significant differences between groups ($P < 0.05$). After completing standardized treatment, the levels of LDH and D-dimer in the peripheral blood of children in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences between groups ($P < 0.05$). Conclusion: The combination of azithromycin and methylprednisolone is more effective than azithromycin monotherapy in treating refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children, and it can more effectively reduce the levels of LDH and D-dimer in peripheral blood.

Keywords : refractory mycoplasma pneumonia; azithromycin; methylprednisolone; lactate dehydrogenase; D-dimer

肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是我国5岁及以上儿童最主要的社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP), 可引起各种临床症状, 甚至危及患儿生命安全^[1]。近年来, MPP的发病率呈上升趋势, 且难治性肺炎支原体肺炎 (refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP) 病例越来越多^[2]。大环内酯类药物是治疗儿童 MPP的首选治疗药物, 一直以来均取得了良好效果, 阿奇霉素作为临床应用最广泛的抗生素之一, 是治疗肺炎支原体性肺炎的主要药物之一。随着阿奇霉素的临床应用愈加广泛, 其不良反应包括腹痛、呕吐、腹泻、皮疹的发生率也逐渐增加。单一使用阿奇霉素短时间内对难治性肺炎支原体肺炎的疗效不佳。甲泼尼龙琥珀酸钠 (methylprednisolone) 临床常用的糖皮质激素之一, 具有抗炎、免疫调节等作用, 能够抑制机体炎性介质的释放, 降低气道高反应性, 促进临床病情好转^[3]。乳酸脱氢酶 (lactic acid dehydrogenase, LDH) 存在于机体所有组织细胞的胞质内, 当机体发生损伤时, LDH 会迅速增加^[4]。D-二聚体的升高被认为是炎症反应的间接表达, 有报道 D-二聚体水平与肺部感染发病率相关, 并与疾病严重程度及不良事件风险增加有关^[5]。本研究旨在探讨阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童 RMPP的不良反应及疗效, 并观察其对外周血乳酸脱氢酶、D-二聚体的影响。

一、资料与方法

(一) 一般资料

选取2023年8月至2023年12月上海市松江区中心医院儿科收治的80例入选病例均为小儿难治性肺炎支原体肺炎患者, 患儿家长均已全面了解本研究相关事宜, 自愿签署知情同意文件, 本研究已获得本院医学伦理委员会的正式审批许可。通过随机数字表法对所有研究对象进行分组, 设置对照组与观察组各40例, 其中对照组含男患儿24例、女患儿16例, 平均年龄达 (8.74±2.30) 岁; 观察组含男患儿22例、女患儿18例, 平均年龄为 (8.87±2.32) 岁。两组患儿的一般基线资料经统计学对比分析, 差异无显著性 (P>0.05), 符合临床研究的可比性要求。纳入标准: 符合《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023年版)》中相关诊断标准^[1], 即大环内酯类抗生素标准治疗7d或以上后, 临床症状加重, 发热持续 (≥38.5℃), 肺部影像学表现加重, 且儿童明确感染肺炎支原体; 年龄5~13岁的儿童患儿。排除标准如下: 对阿奇霉素及甲泼尼龙任一药物过敏或存在明确使用禁忌; 近段时间内曾使用糖皮质激素类相关药物; 合并有哮喘、肺结核等慢性呼吸系统疾病; 同时合并其他类型常见呼吸道病毒感染; 患有先天性免疫缺陷、先天性肺发育异常等先天性病症; 合并其他身体系统或重要器官的严重器质性疾病。

(二) 方法

本研究所有受试患儿均行标准化常规治疗, 涉及电解质及酸碱稳态维持、物理降温干预、祛痰排痰、平喘解痉等对症处置, 对照组仅应用阿奇霉素进行单药干预治疗, 即注射用阿奇霉素静脉按照10mg/kg·d, 按照药液浓度1mg/mL加入5%葡萄糖溶液中静滴, 1次/d, 连续用药5d, 停药3d, 之后再给予注射用阿奇霉素静脉按照10mg/kg·d, 按照药液浓度1mg/mL加入5%葡萄糖溶液中静滴, 1次/d, 连续用药3d, 停药3d, 共14天。观察组在参照组的基础上加用甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注使用, 按照2mg/Kg·d, 加入50~100mL5%葡萄糖溶液, 1次/d, 持续

用药5d后, 减量至1mg/Kg·d, 继续用药2d, 7d为一疗程。两组患儿均治疗14天。

(三) 观察指标

比较两组患儿不良反应、临床疗效、症状消失时间、住院时间、乳酸脱氢酶、D-二聚体。①不良反应包括腹痛、呕吐、腹泻、皮疹。②临床疗效: 疗效标准^[6]: 显效: 患儿临床症状、体征消失, 生命体征恢复正常, 胸部影像学检查示阴影消失; 有效: 患儿临床症状、体征好转, 生命体征明显恢复, 胸部影像学检查示阴影吸收; 无效: 上述指标无明显改变或加重。本次研究总有效率计算方式为: 总有效率 = (显效病例数 + 有效病例数) ÷ 总病例数 × 100%。③详细记录两组患儿各类临床症状的消失时间, 涵盖体温降至正常时间、咳嗽症状缓解时间、肺部啰音消失时间、胸部X线片肺炎病灶吸收时间, 并同步统计两组的住院全程时间。④采集患儿治疗前、治疗14d后5ml空腹静脉血, 采用全自动生化仪检测LDH水平, 酶联免疫吸附法检测D-二聚体。

(四) 统计学方法

本研究采用SPSS 27.0统计学软件开展数据统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行t检验; 计数资料以百分率表示, 组间对比采用 χ^2 检验, 以P<0.05判定为组间差异具有统计学意义。

二、结果

(一) 两组患儿治疗期间不良反应发生率对比

对照组不良反应发生率为17.50%, 观察组不良反应发生率为12.50%, 两组不良反应发生率经统计学对比, 差异无统计学意义 (P>0.05)。见表1。

表1 两组治疗期间不良反应发生率比较 [n (%)]

组别	腹痛	呕吐	腹泻	皮疹	发生率
对照组 (n=40)	2 (5.00)	2 (5.00)	1 (2.50)	2 (5.00)	7 (17.50)
观察组 (n=40)	1 (2.50)	1 (2.50)	2 (5.00)	1 (2.50)	5 (12.50)
χ^2 值					0.39
P值					0.53

(二) 两组治疗疗效比较

对照组11例(27.50%)显效,20例(50.00%)有效,9例(22.50%)无效,有效率为77.50%。观察组16例(40.00%)显效,23例(57.50%)有效,1例(2.50%)无效,总有效率39例(97.50%)。观察组总有效率高于对照组(P=0.0179),差异具有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组治疗疗效比较 [n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组(n=40)	11 (27.50)	20 (50.00)	9 (22.50)	31 (77.50)
观察组(n=40)	16 (40.00)	23 (57.50)	1 (2.50)	39 (97.50)
X ² 值				5.6
P值				0.0179

(三) 两组患儿症状消失时间和住院时间比较

观察组在体温恢复正常时间、咳嗽症状缓解时间、肺部啰音消退时间、胸片所示肺炎病灶吸收时间及总住院时长上,均显著短于对照组,组间对比差异具有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组患儿症状消失时间和住院时间比较 (d, x ± s)

组别	热退时间	咳嗽缓解时间	肺部啰音消失时间	胸片肺炎吸收时间	住院时间
对照组(n=40)	3.97 ± 0.73	7.13 ± 1.04	7.88 ± 1.19	8.84 ± 0.78	9.96 ± 1.33
观察组(n=40)	1.61 ± 0.47	5.88 ± 0.67	5.91 ± 0.71	6.23 ± 0.62	7.95 ± 0.54
t值	17.11	6.39	8.99	16.59	8.88
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

(四) 两组患儿治疗前后 LDH 和 D-二聚体水平比较

治疗前对两组患儿外周血中的LDH及D-二聚体水平进行比较,结果显示组间均无显著性差异(P>0.05);完成对应治疗后,两组的外周血LDH、D-二聚体水平均较治疗前明显降低,同时观察组的指标数值低于对照组,组间对比差异有统计学意义(P<0.05),具体数据详见表4。

表4 两组患儿 LDH、D-二聚体水平比较 (x ± s)

组别	LDH (U/L)		D-二聚体 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=40)	275.02 ± 11.26	176.33 ± 8.25	1.22 ± 0.13	0.52 ± 0.07
观察组(n=40)	274.90 ± 9.38	133.70 ± 8.05	1.21 ± 0.11	0.31 ± 0.05
t值	0.05	23.39	0.11	15.12
P值	0.96	0.000	0.92	0.000

三、讨论

肺炎支原体是一种非典型病原体,介于细菌和病毒之间,可以在呼吸道上皮的纤毛细胞上进行附着,并迅速繁殖,进而诱导肺炎支原体肺炎发生及发展^[7]。MPP以干咳、发热为最主要的临床表现,通常伴有头痛、咽痛、肌痛等症状;实验室检查结果大多表现为炎症标志物如中性粒细胞占比、C-反应蛋白

(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶、D-二聚体、血清铁蛋白以及某些细胞因子不同程度升高;X线片上可能为斑片状肺实变或无明显异常,胸部计算机断层扫描可见支气管壁增厚、小叶中心结节、淋巴结肿大或磨玻璃样改变等^[1]。

RMPP通常用来描述MPP难以治疗的状态,但尚未得到明确定义。定义难治性病例主要有两点:临床或影像学表现持续或加重或对适当治疗无反应^[8]。根据我国儿童肺炎支原体肺炎诊疗的最新指南,对于使用大环内酯类抗菌药物正规治疗7天以上,临床症状仍加重、持续发热、肺部影像学进行性进展的患者,应考虑RMPP^[1]。RMPP发热持续时间明显更长,住院时间更长,并且更有可能出现胸外并发症,包括胸腔积液和多器官功能障碍,还可能导致更严重的长期后遗症,包括闭塞性细支气管炎和支气管扩张等^[9]。

阿奇霉素作为大环内酯类抗菌药物之一,由于其疗效好、安全性高、耐受性强等特点,对于MP、肺炎衣原体、流感嗜血杆菌等具有显著的抑制效果,能够阻断病菌的增殖,长期以来一直是首选抗菌药物^[10]。但随着抗生素的广泛使用,支原体的耐药性增加,单独应用治疗疗效不佳。甲泼尼龙是一种糖皮质激素类药物,通过抑制炎症细胞的活化和聚集,抑制促炎细胞因子的生成,从而抑制炎症反应的发生,具有强效的抗炎和免疫机制作用^[11]。

本研究发现,单用阿奇霉素或加用甲泼尼龙治疗RMPP的儿童中,腹痛、呕吐、腹泻、皮疹是常见的副作用,两组不良反应发生率无显著差异。本研究表明阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗RMPP是安全的,并且不会增加不良事件的发生。同时,本研究表明,阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗组患儿治疗该组总有效率相较于阿奇霉素单一用药组更高,同时体温恢复、咳嗽缓解、肺部啰音消退、胸片肺炎病灶吸收的时间及整体住院时长,均短于阿奇霉素单药治疗组,可见阿奇霉素联合甲泼尼龙应用存在协同效应,能够有效改善RMPP患儿的临床症状与体征,加速患儿康复进程。

乳酸脱氢酶是机体在缺氧环境中进行糖酵解的酶,促进丙酮酸生成乳酸,主要存在于心肌、肝脏、肾脏、骨骼肌和肺组织中。在机体发生损伤时,LDH可迅速升高并释放入血。有研究表明,LDH水平受多种肺部疾病影响,在MPP患儿血清中的表达明显升高^[12]。D-二聚体是纤维蛋白分解产物,肺炎的炎症细胞释放的炎症因子可以促进凝血过程,病原体及其代谢产物直接或间接损伤血管内皮细胞,都可增加纤维蛋白的形成,D-二聚体水平与肺部感染发病率相关,并与疾病严重程度呈正相关^[13]。本研究所得结果显示,两组受试患儿在治疗前的LDH及D-二聚体水平对比无显著性差异;经过规范治疗干预后,采用阿奇霉素联合甲泼尼龙方案治疗的组别,其LDH与D-二聚体水平均低于单纯使用阿奇霉素治疗的组别,组间差异具备统计学意义(P<0.05)。

与单独使用阿奇霉素相比, 甲泼尼龙联合阿奇霉素能更有效地降低 LDH、D-二聚体, 抑制炎症反应, 从而促进患儿更快的恢复。

本研究的局限性在于, 未探讨不同剂量的甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗 RMPP 的疗效和不良事件, 以及对 RMPP 儿童 LDH、D-二聚体的影响, 需要进一步的研究来探讨上述问题。

综上所述, 阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体疗效优于阿奇霉素单药治疗, 降低临床症状缓解指标, 且能更有效降低外周血乳酸脱氢酶、D-二聚体水平。

参考文献

- [1] 赵顺英, 钱素云, 陈志敏, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版) [J]. 传染病信息, 2023, 36 (04): 291-297.
- [2] Rivaya B, Jordana-Lluch E, Fernández-Rivas G, et al. Macrolide resistance and molecular typing of *Mycoplasma pneumoniae* infections during a 4 year period in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(10):2752-2759.
- [3] 刘晓萌, 张燕北, 于海明, 等. 甲泼尼龙琥珀酸钠治疗儿童重症支原体肺炎的效果及对炎症因子的影响 [J]. 中国医药导报, 2021, 18 (29): 98-101.
- [4] 罗浪, 王进, 曹赛红, 等. PCT、CRP、NEU% 及 WBC 在血流感染早期诊断中的应用研究 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20 (23): 3545-3548.
- [5] Cerda-Mancillas MC, Santiago-Germán D, Andrade-Bravo B, et al. D-dimer as A Biomarker of Severity and Adverse Outcomes in Patients with Community Acquired Pneumonia. *Arch Med Res.* 2020;51(5):429-435.
- [6] Lv J, Fan F. Efficacy of Methylprednisolone plus Azithromycin in the Treatment of RMPP and Its Effect on the Changes of T Lymphocyte Subsets [retracted in: *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023 Dec 13;2023:9898404]. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:1833195.
- [7] Zhu, Y.G.; Tang, X.D.; Lu, Y.T.; Zhang, J.; Qu, J.M. Contemporary Situation of Community-acquired Pneumonia in China: A Systematic Review. *J. Transl. Int. Med.* 2018, 6, 26 - 31.
- [8] Miyashita, N.; Kawai, Y.; Inamura, N.; Tanaka, T.; Akaike, H.; Teranishi, H.; Wakabayashi, T.; Nakano, T.; Ouchi, K.; Okimoto, N. Setting a standard for the initiation of steroid therapy in refractory or severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults. *J. Infect. Chemother.* 2015, 21, 153 - 160.
- [9] Esposito, S.; Argentiero, A.; Gramegna, A.; Principi, N. *Mycoplasma pneumoniae*: A pathogen with unsolved therapeutic problems. *Expert Opin. Pharm.* 2021, 22, 1193 - 1202.
- [10] Mandell, L.A.; Wunderink, R.G.; Anzueto, A.; Bartlett, J.G.; Campbell, G.D.; Dean, N.C.; Dowell, S.F.; File, T.M., Jr.; Musher, D.M.; Niederman, M.S.; et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2007, 44 (Suppl. S2), S27 - S72.
- [11] Meduri GU, Shih MC, Bridges L, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2022;48(8):1009-1023.
- [12] Zhang, Y.; Zhou, Y.; Li, S.; Yang, D.; Wu, X.; Chen, Z. The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *PLoS ONE* 2016, 11, e0156465
- [13] Cerda-Mancillas MC, Santiago-Germán D, Andrade-Bravo B, et al. D-dimer as A Biomarker of Severity and Adverse Outcomes in Patients with Community Acquired Pneumonia. *Arch Med Res.* 2020;51(5):429-435.