

· 临床经验 ·

阿奇霉素联合糖皮质激素对重症肺炎患儿免疫功能及心肌酶谱的影响

琚璐, 郑建保

[摘要] **目的** 探讨阿奇霉素联合糖皮质激素治疗重症肺炎患儿的临床疗效及对免疫功能、心肌酶谱的影响。**方法** 将84例重症肺炎患儿随机分为观察组与对照组,每组42例。2组均予以常规治疗,对照组加用阿奇霉素治疗,观察组在对照组基础上加用糖皮质激素治疗。对比2组临床疗效、治疗前后免疫功能指标、心肌酶谱参数及炎性细胞因子水平。**结果** 观察组总有效率为95.24%,明显高于对照组的80.95% ($P<0.05$);观察组的体温复常、咳嗽消失、肺啰音消失、肺X线片正常时间及住院时间均较对照组显著缩短 ($P<0.05$);治疗后观察组的免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、T淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、IL-10均显著高于对照组 ($P<0.05$), $CD8^+$ 、心肌酶谱(AST、LDH、CK、CK-MB)、促炎因子(IL-6、TNF- α 、sI-CAM-1)显著低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 阿奇霉素联合糖皮质激素能够显著控制重症肺炎患儿的炎症反应,增强细胞免疫及体液免疫功能,改善心肌功能,有利于病情早日康复。

[关键词] 重症肺炎;儿童;阿奇霉素;糖皮质激素;免疫功能;心肌酶谱

[中图分类号] R725.6 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1672-271X(2017)06-0639-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.06.020

重症肺炎患儿由于患病后持续、严重炎症反应可导致心肌细胞凋亡,容易合并心肌损伤,使血清心肌酶水平上升。炎症反应及免疫功能低下在重症肺炎的发生及心肌损伤中具有重要作用,早期治疗中纠正免疫功能、控制炎症反应对于改善临床预后具有积极意义^[1]。目前,临床对重症肺炎的诊治尚缺乏统一标准,多采取大环内酯类及四环素类抗生素治疗,但长程、大剂量使用大环内酯类抗生素可能存在疗效不佳、病情迁延难愈等问题,可能发展成为难治性肺炎。近年来,临床研究发现早期短程小剂量糖皮质激素辅助治疗儿童肺炎能够提高临床疗效,但其作用机制目前尚不完全明确^[2]。本研究对重症肺炎患儿采用阿奇霉素加用小剂量糖皮质激素治疗,观察临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年3月至2016年4月我院呼吸科收治的重症肺炎患儿84例,按照数字随机原则分为2组:观察组42例,其中男24例,女18例,年龄2个月~12岁,平均(2.34 ± 0.25)岁;发病时间12h~3d,平均(1.98 ± 0.12)d;23例明显全身

中毒症状,19例不明显;发病诱因:26例病毒感染,16例细菌感染。对照组42例,其中男27例,女15例,年龄3个月~10岁,平均(2.26 ± 0.31)岁;发病时间11h~3d,平均(2.01 ± 0.15)d;25例明显全身中毒症状,17例不明显;发病诱因:29例病毒感染,13例细菌感染。2组年龄、性别、发病时间、病情等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究获得医院伦理委员会的审核批准(批准号:20130301),患儿家长或法定监护人均知情同意。

1.2 病例选择 **纳入标准:**①符合2013年《儿童社区获得性肺炎管理指南》^[3]中对重症肺炎的诊断标准;②经病史询问、临床表现、痰培养、实验室检查、胸X线片检查、CT检查等确诊。排除标准:①合并慢性肾炎、免疫缺陷、自身免疫性疾病、先天性心脏病等慢性基础性疾病者;②近2周内使用免疫调节剂或糖皮质激素治疗者;③既往重症肺炎史者;④对本研究用药过敏或过敏性体质者。

1.3 治疗方法 2组患儿入院后均常规予以面罩吸氧、止咳平喘、化痰解痉、退热、保肝及营养心肌等常规综合处理。对照组在上述基础上予以盐酸阿奇霉素注射液5mg/kg加入0.9%氯化钠注射液250mL中静脉滴注1h以上,2次/d,连续用药5d后停药4d,第二个疗程改为相同剂量口服,总疗程14d。观察组在对照组的基础上,加用甲泼尼龙琥珀酸2mg/kg静脉滴注,2次/d,用药5d后改为强的松口服,2mg/kg,1次/d,直至体温复常3d后停药。

作者单位: 335000 鹰潭,解放军第184医院呼吸科

引用格式: 琚璐,郑建保.阿奇霉素联合糖皮质激素对重症肺炎患儿免疫功能及心肌酶谱的影响[J].东南国防医药,2017,19(6):639-642.

1.4 观察指标 ①观察记录 2 组临床症状体征转复时间,包括体温复常、咳嗽消失、肺啰音消失、肺 X 线片正常及住院时间。②治疗前及治疗 7 d 后,晨取空腹外周静脉血 5 mL,于 3 000 r/min 转速下离心 15 min,留取上清液,采用 ELISA 法测定白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1),采用免疫比浊法测定免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG,采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比值,采用全自动生化仪以酶动力学法测定心肌酶,包括天门冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)。

1.5 疗效标准 参照《诸福棠实用儿科学》^[4]拟定疗效标准。痊愈:治疗 3 d 临床症状及体征完全消失,病毒学检查、实验室检查及影像学检查均恢复正常;显效:治疗 3 d 体温复常,7 d 后咳嗽、肺啰音等症状基本消失,10 d 后 X 线片显示肺部炎症吸收,心肌酶及肝功能等基本恢复正常;有效:治疗 3 d 体温降低,7~10 d 后咳嗽、肺部炎症及心肌酶等明显好转;无效:治疗 14 d 后临床症状、体征及各项检查无明显好转甚至加重。计算总有效率=(痊愈+显效+

有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 19.0 版统计学软件分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 观察组 23 例痊愈,11 例显效,6 例有效,2 例无效,总有效率为 95.24%(40/42);对照组 14 例痊愈,12 例显效,8 例有效,8 例无效,总有效率为 80.95%(40/42)。观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

2.2 症状体征转复时间及住院时间比较 观察组的症状体征转复时间及住院时间均较对照组显著缩短($P<0.05$),见表 1。

2.3 治疗前后临床指标比较 治疗后 2 组的 IgA、IgG、IgM、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-10 均显著提高,且观察组显著高于对照组($P<0.05$),见表 2。CD8⁺、心肌酶谱、IL-6、TNF- α 及 sICAM-1 均显著降低且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3、表 4、表 5。

表 1 重症肺炎患儿症状体征转复时间及住院时间比较($\bar{x}\pm s$,d)

组别	<i>n</i>	体温复常	咳嗽消失	肺啰音消失	肺 X 线片正常	住院时间
对照组	42	4.35 \pm 0.82	12.31 \pm 3.32	9.12 \pm 1.83	11.42 \pm 3.31	15.23 \pm 3.45
观察组	42	2.49 \pm 0.45 [*]	7.81 \pm 1.45 [*]	5.67 \pm 0.78 [*]	8.65 \pm 2.21 [*]	11.02 \pm 2.56 [*]

与对照组比较,^{*} $P<0.05$

表 2 重症肺炎患儿治疗前后免疫球蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IgA	IgG	IgM
对照组	42			
治疗前		0.83 \pm 0.17	6.31 \pm 2.11	0.72 \pm 0.13
治疗后		0.91 \pm 0.20 [*]	7.78 \pm 2.32 [*]	0.78 \pm 0.15 [*]
观察组	42			
治疗前		0.81 \pm 0.19	6.21 \pm 2.23	0.71 \pm 0.12
治疗后		0.98 \pm 0.23 [#]	8.69 \pm 2.45 [#]	0.87 \pm 0.16 [#]

与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表 3 重症肺炎患儿治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	42				
治疗前		40.55 \pm 5.12	26.58 \pm 4.01	25.11 \pm 3.42	1.06 \pm 0.23
治疗后		56.57 \pm 5.67 [*]	32.31 \pm 4.45 [*]	22.14 \pm 3.21 [*]	1.46 \pm 0.25 [*]
观察组	42				
治疗前		40.31 \pm 5.67	25.31 \pm 3.32	24.23 \pm 3.19	1.04 \pm 0.21
治疗后		63.21 \pm 7.02 [#]	36.21 \pm 5.32 [#]	18.21 \pm 2.23 [#]	1.99 \pm 0.27 [#]

与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表 4 重症肺炎患儿治疗前后心肌酶谱比较($\bar{x}\pm s$, IU/L)

组别	n	AST	LDH	CK	CK-MB
对照组	42				
治疗前		80.12±23.42	318.23±40.43	279.12±23.24	46.02±10.49
治疗后		55.19±8.89*	211.21±17.68*	199.27±14.55*	31.12±4.69*
观察组	42				
治疗前		82.23±22.11	321.23±42.19	282.12±19.12	47.19±11.23
治疗后		48.11±3.45**	186.54±12.34**	165.34±8.84**	21.12±2.28**

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P<0.05$

表 5 重症肺炎患儿治疗前后炎症细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6(ng/L)	IL-10(pg/L)	TNF- α (ng/L)	sICAM-1(ng/L)
对照组	42				
治疗前		171.24±33.21	53.01±13.44	85.19±20.23	31.12±5.29
治疗后		86.69±18.37*	88.24±14.32*	43.21±5.67*	22.01±4.95*
观察组	42				
治疗前		169.23±29.23	50.21±12.34	88.21±19.23	30.44±5.02
治疗后		77.21±14.55**	116.57±15.43**	24.56±3.24**	15.11±4.12**

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P<0.05$

3 讨论

重症肺炎实际上是由于肺部局部炎症反应所致,而炎症反应可导致机体免疫异常,进而导致体内大量内源性炎症介质合成和释放,导致机体免疫功能下降,增加多重耐药菌感染风险,且容易造成感染性休克或者 MODS^[5]。TNF- α 是一种重要的免疫调节因子,能够介导炎症反应而引起局部免疫反应及脏器组织损伤。IL-6 是急性期重要促炎症介质之一,能够促进淋巴细胞的成熟和分化,激活补体等。sICAM-1 在炎症反应、免疫识别及肿瘤浸润、转移等过程中均具有重要作用,能够促进白细胞聚集而损伤肺组织及支气管,在肺炎的发生及发展中具有重要作用^[6]。在细菌、病毒等病原微生物入侵情况下,机体会反应性生成 IL-10 等抑炎因子对抗炎症,但抑炎因子分泌不足出现促炎/抑炎因子失衡而导致肺部感染加重。糖皮质激素具有抗炎、抑制炎症渗出、抗支气管痉挛、调节免疫、改善血管通透性以及改善微循环等作用,对于肺炎中毒症状、感染性休克、中毒性脑病以及重症哮喘等均具有良好效果^[7]。甲泼尼龙琥珀酸钠是一种新型肾上腺激素,属于中效糖皮质激素,经静脉给药后能够迅速起效,对免疫反应各环节产生抑制作用,稳定溶酶体膜并抑制炎症反应,有效缓解支气管痉挛,提高气道组织对于 β_2 受体激动剂所具有的敏感性,进而发挥抗炎及抗过敏作

用^[8]。卫丽等^[9]研究表明,对重症肺炎患儿应用甲泼尼龙琥珀酸钠能够有效下调 TNF- α 、sICAM-1 水平,上调 IL-10 水平,从而快速控制炎症性反应。考虑到大剂量或超大剂量使用糖皮质激素可能引起水电解质紊乱、消化道溃疡或出血、骨质疏松等一系列严重近远期不良反应,本研究选择 2 mg/(kg·d) 小剂量短程治疗,仍获得满意效果,且未见不良反应发生。研究结果显示,2 组治疗 14 d 后促炎因子(IL-6、TNF- α 、sICAM-1)均显著降低,IL-10 均显著升高,但观察组的改善幅度显著优于对照组,说明早期应用小剂量糖皮质激素辅助治疗重症肺炎能够减轻肺部炎症反应。

重症肺炎患儿存在严重气道感染或炎症反应,而炎症细胞因子能够介导广泛免疫反应,进而造成免疫功能失调,引起 Th1/Th2 失衡,大量促炎症细胞因子分泌而抗炎性细胞因子缺乏,对病原微生物在体内存活及复制具有积极意义^[10]。T 细胞亚群是机体重要免疫活性细胞之一,其中,CD3 分子主要分布在成熟 T 细胞表面,具有抗炎识别作用;CD4 与 CD8 均分布在抑制细胞核杀伤性 T 细胞的表面,前者对于 B 细胞分化生成抗体具有辅助作用,而后者对抗体合成、分泌以及 T 细胞增生具有抑制作用,CD4/CD8 失衡多提示免疫功能紊乱^[11]。本研究中,2 组治疗后 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均显著提高且观察组显著高于对照组,CD8+均显著降低且观察组显著低于对照组,与

赵艳飞等^[12]报道相似。同时,2 组 IgA、IgM 及 IgG 均显著提高,且观察组显著高于对照组,说明 2 组的免疫功能均显著改善而观察组改善更为明显。据此可推断,早期小剂量应用糖皮质激素联合阿奇霉素治疗重症肺炎能够通过调节免疫功能,增强细胞免疫及体液免疫,纠正 Th1/Th2 失衡,抑制炎症反应及其所介导的免疫反应,从而抑制病情进展,改善临床症状。

心肌损伤是重症肺炎最为常见的危重并发症之一,主要是由于重症肺炎导致肺部气体交换面积减少,出现 CO₂潴留、缺氧、肺通换气功能障碍等,加之感染中毒可导致微循环障碍以及心肌细胞缺氧性损伤。冯道营等^[13]研究表明,重症肺炎患儿的心肌损害程度与其心肌酶水平密切相关,心肌酶水平能够早期反映患儿的病情程度。但重症肺炎患儿的早期心肌损害多属于一过性及可逆性损伤,心肌细胞在去除缺氧、缺血因素后能够较好地修复和再生。本研究中 2 组治疗后心肌酶水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,表明糖皮质激素辅助治疗重症肺炎能够有效下调心肌酶水平,控制病情进展。观察组的治疗总有效率显著高于对照组,且主要临床症状、体征转复时间及住院时间均较对照组明显缩短。充分证实糖皮质激素联合阿奇霉素治疗重症肺炎具有良好疗效,能够促进临床症状的缓解,改善免疫功能并保护心肌损伤。推测可能是由于糖皮质激素能够在快速有效地抑制毛细血管扩张、减轻炎性渗出、抑制淋巴细胞增殖、减少巨噬细胞活化以及白细胞浸润等而控制炎症症状及其所致免疫紊乱,并可提高免疫功能,从而提高临床疗效^[14]。

综上所述,阿奇霉素联合小剂量糖皮质激素短期治疗儿童重症肺炎能够有效抑制炎症反应、调节免疫功能并保护心肌损伤,降低心肌酶谱,从而促进临床症状的缓解,提高临床疗效,缩短疗程,为重症肺炎的治疗提供了新途径。

[参考文献]

- [1] 李梅玲,程齐俭,瞿洪平. 重症肺炎的抗炎辅助治疗进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 128-130.
- [2] 刘启乐,庞 大,冯焱光,等. 早期短期小剂量糖皮质激素联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 41(1): 41-42, 43.
- [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)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [4] 江载芳,申昆玲,沈 颖. 诸福棠实用儿科学(上册)[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1280.
- [5] 李梅玲,程齐俭,瞿洪平,等. 重症肺炎的抗炎辅助治疗进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 128-130.
- [6] 余小平,蒋 鹏,夏翠英,等. 重症肺炎患儿血清细胞因子、C 反应蛋白及白细胞的临床检测意义[J]. 医学综述, 2016, 22(15): 3076-3079.
- [7] Ariani F, Liu K, Jing Z, *et al.* Glucocorticosteroid in treatment of severe pneumonia [J]. Mediators Inflamm, 2013; 865635. doi: 10.1155/2013/865635.
- [8] Nagy Jr B, Gaspar I, Papp A, *et al.* Efficacy of methylprednisolone in children with severe community acquired pneumonia[J]. Pediatric Pulmonol, 2013, 48(2): 168-175.
- [9] 卫 丽,白涛敏,穆志龙,等. 早期小剂量糖皮质激素对儿童重症肺炎血清 TNF- α 、sICAM-1 水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(7): 729-732.
- [10] 孔练花,李 军,韩亚萍,等. 基因修饰的树突状细胞体外免疫功能的初步研究[J]. 东南国防医药, 2011, 13(6): 481-484.
- [11] 吴昌贤,邢琼娜. 静脉注射丙种球蛋白对重症肺炎患儿免疫功能的影响[J]. 西南国防医药, 2014, 24(6): 615-617.
- [12] 赵艳飞. 糖皮质激素对重症肺炎支原体肺炎患儿免疫功能的影响[J]. 医学综述, 2014, 20(21): 4011-4012.
- [13] 冯道营. 重症肺炎患儿心肌酶谱及肌钙蛋白 T 变化的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(11): 874-875.
- [14] 刘 青,施 毅. 肺炎链球菌肺炎诊治进展[J]. 东南国防医药, 2013, 15(5): 499-502.

(收稿日期:2017-04-23; 修回日期:2017-07-11)

(本文编辑:叶华珍)