

C 反应蛋白对肺炎支原体肺炎的预测价值*

蒋 自¹, 吴文辉¹, 许凤娇¹, 李 霞² (江苏省宜兴市中医医院: 1. 检验科; 2. 儿科 214200)

【摘要】 目的 探讨预测大环内酯类抗菌药物对小儿大环内酯类耐药的肺炎支原体(MRMP)肺炎功效的潜在实验室指标。**方法** 本研究纳入 108 例肺炎支原体肺炎患者。根据 23SrRNA 基因域特异点突变结果将患者分为 MRMP 组和大环内酯类敏感的肺炎支原体(MSMP)组, 并将 MRMP 组分为大环内酯类无效(MNE)组和大环内酯类有效(ME)组, 分别比较每组患者的一般资料、实验室检查、影像学检查结果。并通过逐步逻辑分析和 ROC 曲线评价预测大环内酯类药物效力的有效指标。**结果** MRMP 组患者住院时间、启动治疗后发热时期、治疗启动后超过 72 h 的发热持续时间较 MSMP 组明显延长, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 ME 亚组相比, MNE 亚组血清 C 反应蛋白(CRP)和鼻咽呼吸道白细胞介素-6 水平明显增高。在逐步逻辑回归分析中, CRP 是预测大环内酯类药物对 MRMP 肺炎效力的重要因素, 在 ROC 曲线分析中 CRP 曲线下面积为 0.76, CRP 最佳截断值是 44.9 mg/L, 灵敏度是 42.6%, 特异度是 95.0%。**结论** CRP 是预测大环内酯类药物效力的有效指标, 对指导临床治疗和改善 MRMP 肺炎患者的预后具有重要意义。

【关键词】 肺炎支原体肺炎; 大环内酯类抗菌药物; C 反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.004 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)09-1188-03

Predictive value of C-reactive protein on Mycoplasma pneumoniae pneumonia* JIANG Zi¹, WU Wen-hui¹, XU Feng-jiao¹, LI Xia² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics, Yixing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yixin, Jiangsu 214200, China)

【Abstract】 Objective To investigate the potential laboratory indicators for predicting the efficacy of macrolides in treating children patients with macrolides-resistant Mycoplasma pneumoniae(MRMP) pneumonia. **Methods** A total of 108 patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia were enrolled in this study. According to the results of specific point mutations in 23S rRNA gene domain, the children patients were divided into the MRMP and macrolide-sensitive (MSMP) groups. Moreover the MRMP group was re-divided into the macrolide non-effect(MNE) subgroup and the macrolide effect(ME) subgroup. The general data, laboratory detection, imageological examination results were compared between each of two groups. The stepwise logistic regression model and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were adopted to analyze the effective laboratory indicators for predicting the efficacy of macrolides in MRMP pneumonia. **Results** Compared with MSMP group, the hospital stays, febrile periods after initiation of macrolides treatment and fever time more than 72 h in the MRMP group were significantly extended, the differences were statistically significant($P < 0.05$). Compared with the ME subgroup, the serum CRP level and nasopharyngeal respiratory tract IL-6 levels in the MNE subgroup were significantly increased. In the stepwise logistic regression analysis, CRP was the significant factor predicting the efficacy of macrolides in the patients with MRMP pneumonia. The area under the curve of CRP was 0.76 in ROC curve analysis. The optimal cutoff value of CRP was 44.9 mg/L, with a sensitivity of 42.6% and a specificity of 95.0%. **Conclusion** Serum CRP could be an effective indicator for predicting the efficacy of macrolides, and has an important significance to guide the clinical treatment and improve the prognosis in the patients with MRMP pneumonia.

【Key words】 mycoplasma pneumoniae; macrolide; C-reactive protein

肺炎支原体是儿童和成人常见的社区获得性肺炎致病微生物, 肺炎支原体的感染具有地方性和周期性, 占学龄期儿童社区获得性肺炎的 10%~40%^[1]。考虑其他主要抗菌药物的不良反应, 大环内酯类抗菌药物是儿童治疗用药的最常见选择^[2]。大环内酯类耐药的肺炎支原体(MRMP)在世界范围内

广泛出现, MRMP 可延长患者的临床病程, 近来相关报道也提出了 MRMP 有可能更易引起严重的并发症^[3-4]。对于儿童 MRMP 感染可选择的抗菌药物很少, 在治疗严重 MRMP 感染时四环素、多西环素可以被考虑, 除此之外, 全身皮质类固醇激素抗菌疗法也经常被建议用来治疗大环内酯类不敏感的肺炎

* 基金项目: 国家中医药管理局重点学科项目(ZYHL0305-1)。

作者简介: 蒋自, 男, 大专, 检验师, 主要从事临床检验分子生物学免疫学。

支原体感染^[5]。然而这些药物的不良反应和安全问题在儿科患者解决之前应用时需谨慎,且只用于对大环内酯类无反应的患者。因此,预测大环内酯类药物对 MRMP 肺炎患者的功效对指导临床治疗非常重要。目前国内关于 MRMP 肺炎相关研究尚少,本文研究的目的是寻找预测大环内酯类抗菌药物对小儿 MRMP 肺炎功效的潜在实验室指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 2~9 月入住本院儿科的肺炎支原体肺炎患者共 108 例,诊断肺炎支原体肺炎依据临床症状、下呼吸道感染体征、胸部 X 线片、血清学检验。根据鼻咽吸取物肺炎支原体聚合酶链反应(PCR)和 23SrRNAV 域的特异点突变结果,将肺炎支原体肺炎患儿分为 MRMP 组和大环内酯类敏感的肺炎支原体(MSMP)组。为了探讨大环内酯类药物对 MRMP 肺炎患儿功效预测的潜在指标,将 MRMP 组又分为大环内酯类有效组(ME)和大环内酯类无效组(MNE)2 个亚组,分组依据给予大环内酯类药物后 72 h 内的退热情况。退热定义为在没有应用退热药物的情况下至少 24 h 体温低于 38 ℃,存在基础疾病的患儿,例如先天性心脏病、支气管肺发育不良、免疫缺陷、恶性肿瘤、潜在引起下呼吸道感染合并病毒感染。

1.2 方法 所有血样和鼻咽吸取物均在患者刚入院后就采集。鼻咽吸取物储存在-80 ℃冰箱待测。并对患者一般资料、实验室检查、影像学检查、入院前治疗、住院时间和相关并发症等相关资料进行收集。肺炎支原体的 DNA 和 23SrRNAV 域的特异点突变鉴定采用 PCR 检测,鼻咽吸取物

中白细胞介素-6(IL-6)的检测按照试剂盒说明采用酶联免疫吸附试验。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件系统对数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,连续变量资料采用 *t* 检验,分类变量资料采用 χ^2 检验,多变量分析使用逐步 Logistic 回归模型。实验室指标预测大环内酯类抗菌药物对治疗 MPMP 肺炎的效力采用 ROC 曲线分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MRMP 的组成 本研究纳入 108 例 PCR 检测肺炎支原体阳性的患者,其中 46 例(42.6%)对大环内酯类耐药。所有 MRMP 隔离菌落在 23SrRNA 基因 V 区域存在 A2063G 点突变,未检测到在 2064 区域存在点突变病例。

2.2 MRMP 组和 MSMP 组临床资料比较 见表 1。MRMP 和 MSMP 两组患者一般资料数据差异无统计学意义(*P*>0.05)。入院时两组患者发热天数、实验室结果和胸片结果也无明显差异。然而,与 MSMP 组相比,MRMP 组患者住院时间明显延长,差异有统计学意义(*P*<0.05),大环内酯类药物治疗启动后也有更长的发热时期,差异有统计学意义(*P*<0.05),大环内酯类治疗启动后超过 72 h 发热持续时间的患者比例也明显增高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 大环内酯类对 MRMP 肺炎患者效力比较 见表 2。与 ME 亚组相比,MNE 亚组血清 C 反应蛋白(CRP)和鼻咽呼吸道 IL-6 水平明显增高。两亚组其他实验室和影像学检查结果差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 MRMP 组和 MSMP 组临床资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	总发热天数 ($\bar{x}\pm s$,d)	住院时间 ($\bar{x}\pm s$,d)	药物治疗后发热 天数($\bar{x}\pm s$,d)	治疗后发热时间 大于 72 h 的数量[<i>n</i> (%)]
MRMP 组	46	24/22	5.6±2.3	6.6±4.6	10.4±7.8	5.3±6.0	24(52.1)
MSMP 组	62	30/32	5.2±3.9	5.5±2.7	7.2±3.5	2.5±1.3	12(19.4)
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

续表 1 MRMP 组和 MSMP 组临床资料比较

组别	<i>n</i>	白细胞 ($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	中性粒细胞 ($\bar{x}\pm s$,%)	淋巴细胞 ($\bar{x}\pm s$,%)	红细胞沉降率 ($\bar{x}\pm s$,mm/h)	CRP ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	IL-6 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	胸片突变、 渗出[<i>n</i> (%)]
MRMP 组	46	8.978±2.245	67.3±14.5	32.5±15.4	52.4±15.3	34.8±22.4	85.5±25.2	12(26.1)
MSMP 组	62	8.768±3.245	62.3±14.7	30.8±17.9	58.5±18.9	37.6±26.5	83.7±27.7	9(21.0)
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 MNE 组和 ME 组临床资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	白细胞 ($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	中性粒细胞 ($\bar{x}\pm s$,%)	淋巴细胞 ($\bar{x}\pm s$,%)	红细胞沉降率 ($\bar{x}\pm s$,mm/h)	CRP ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	IL-6 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	胸片突变、渗出 [<i>n</i> (%)]
MNE 组	25	13/12	5.7±2.5	8.757±3.256	63.7±10.1	28.7±9.8	59.8±17.5	40.8±16.5	93.7±37.9	7(28.0)
ME 组	21	12/9	5.4±2.3	9.236±2.368	69.7±11.9	34.6±15.8	54.7±13.8	33.8±15.7	82.8±29.7	5(23.8)
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.4 逻辑回归和 ROC 曲线分析 见图 1。在逐步逻辑回归

分析中,CRP 是预测大环内酯类药物对 MRMP 肺炎效力的重

要因素[优势比 1.25, 95% 可信区间(CI) 1.09~1.27, $P < 0.05$]。在 ROC 曲线分析中, IL-6 曲线下面积(AUC)为 0.69, CRP 的 AUC 为 0.76, 明显高于 IL-6, 具有一定预测能力。CRP 最佳截断值是 44.9 mg/L, 灵敏度是 42.6%, 特异度是 95.0%。

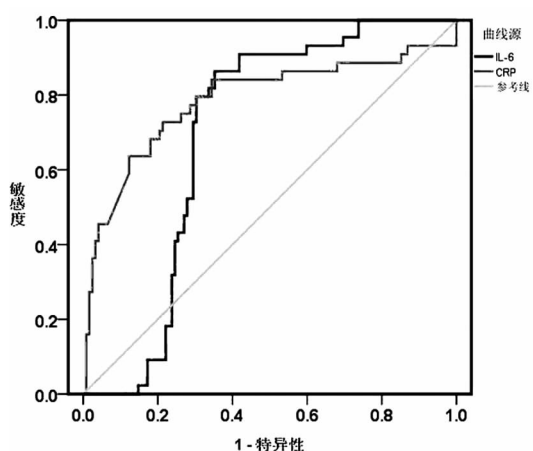


图 1 ROC 曲线图

3 讨 论

在我国 MRMP 的发病率高于 92.0%, 儿童比成人的耐药情况更为常见, MRMP 在全世界的发病率也逐年上升^[6]。不幸的是, 对于儿童相关的 MRMP 感染可供选择的抗菌药物很少。由于肺炎支原体缺乏细胞壁, 因此其对 β 内酰胺类或其作用于细胞壁的抗菌药物先天耐受, 目前主要是大环内酯类和其他相关的, 例如四环素类、氟喹诺酮类在临床上被用来治疗肺炎支原体感染^[7]。一些研究报道指出, 糖皮质激素对改善患者肺炎支原体肺炎临床症状和影像学检查可产生有益作用^[8]。但是关于儿童 MRMP 感染抗菌药物和糖皮质激素的应用仍需要进一步进行前瞻性研究。由于考虑药物不良反应, 对于这些感染大环内酯类抗菌药物仍是儿童治疗用药的常用选择。

虽然一系列报道提出, MRMP 肺炎的耐药菌株并不会增加病情的严重程度, 但是其可延长临床上患者的相关症状和体征, 大环内酯类药物治疗效力也会降低^[9]。本研究结果也证明了相似的临床特点。与 MSMP 组相比, 启动大环内酯类药物治疗后 MRMP 组的住院时间和发热时间也延长了, MRMP 组发热时间超过 72 h 的患者比例也显著增高。

肺炎支原体 23SrRNA2063 或 2064 位点的基因突变, 是大环内酯类抗菌药物耐药的主要机制, 在体外药敏试验均为耐药, 但是肺炎支原体此位点的突变与在体内是否耐药的关系尚不明确, 且应用大环内酯类药物治疗相当一部分是有效的。本研究 MRMP 比例是 51.6%, 都有 A2063G 点突变, 适时定量 PCR 可以直接快速检测呼吸道标本突变的 23SrRNA, 耐药基因型一旦诊断就可以快速调整治疗方案^[10-11]。MRMP 会增加患者的临床病程、住院时间等, 大环内酯类药物对其治疗的效力有时也会降低。早期预测大环内酯类药物对儿童 MRMP 肺炎的效力对这些患者的医疗管理是非常重要的。在逐步逻辑回归分析中, CRP 对 MRMP 肺炎患者大环内酯类药物治疗效力的预测是有独立意义的因素。在 ROC 曲线分析中, CRP

的 AUC 为 0.76, 表明了其一定的预测能力。IL-6 的 AUC 为 0.69, 但是鼻咽吸取物中的 IL-6 在大多数医院的实验室并不常规检测, 因此在临床实践中 CRP 应该是预测大环内酯类药物对儿童 MRMP 肺炎效力的有用指标。

本研究结果证实了 CRP 是预测大环内酯类药物效力的有效指标, 有利于临床制订更好的治疗计划和改善儿童 MRMP 肺炎患者的预后。

参考文献

- [1] 张永明, 刘秀云, 江载芳. 儿童肺炎支原体肺炎合并肺不张发病率及预后研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(2): 143-146.
- [2] 赵茂茂, 宋波, 蒲增惠, 等. 肺炎支原体对抗菌药物敏感性以及对大环内酯类的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(20): 5027-5029.
- [3] 张忠浩, 辛德莉, 刘喜杰, 等. 耐红霉素肺炎支原体肺炎 24 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(12): 927-929.
- [4] Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults: clinical findings, drug susceptibility, and therapeutic efficacy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(10): 5181-5185.
- [5] 张映霞. 糖皮质激素辅助治疗儿童肺炎支原体肺炎 27 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(5): 425-426.
- [6] Eshaghi A, Memari N, Tang P, et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in humans, Ontario, Canada, 2010-2011[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(9): 1525-1527.
- [7] Komatsu H, Tsunoda T, Inui A, et al. Characteristics of hospitalized children infected with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18(3): 294-299.
- [8] 王晓芳, 陆娇, 周小建, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎 62 例临床分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(9): 1713-1716.
- [9] 梁晓宇, 张菁. 耐大环内酯类肺炎支原体在呼吸道感染中的作用[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(1): 37.
- [10] Uh Y, Hong JH, Oh KJ, et al. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* and its detection rate by Real-Time PCR in primary and tertiary care hospitals[J]. Ann Lab Med, 2013, 33(6): 410-414.
- [11] 沈俊媛, 卢忠, 盛文彬, 等. Real-timePCR 检测肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药基因[J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(8): 721-724.

(收稿日期: 2014-11-23 修回日期: 2015-01-15)