

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 06. 022

阿奇霉素联合小剂量激素对儿童大叶性支原体肺炎 T 细胞亚群、IL-6 和 TNF- α 的影响

刘 丽,杨显贵,朱 迪,任媛媛,孙 伟
(辽宁省鞍山市中心医院 114000)

摘 要:目的 分析阿奇霉素联合小剂量激素对儿童大叶性支原体肺炎 T 细胞亚群、白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的影响。**方法** 选取该院 2014 年 12 月至 2016 年 11 月接诊的 120 例大叶性支原体肺炎患儿作为研究对象,随机分为观察组和对照组各 60 例,对照组患儿给予阿奇霉素静脉滴注抗炎治疗,观察组患儿在阿奇霉素治疗基础上联合使用地塞米松治疗,观察对比两组患儿治疗前后的治疗效果。**结果** 两组患儿治疗前 CD4⁺ T 细胞百分比、CD8⁺ T 细胞百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组患儿治疗 1 周后观察组 CD4⁺ T 细胞百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ T 细胞百分比低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患儿治疗前 TNF- α 、IL-6、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患儿的临床症状消失时间及住院时间均少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患儿治疗后有效率(95.00%)高于对照组(81.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对大叶性支原体肺炎患儿给予阿奇霉素联合小剂量激素治疗,不仅能有效改善 T 细胞亚群水平和血清炎症因子水平,还能减轻患者症状,提高临床疗效,值得临床上推广。

关键词:阿奇霉素; 地塞米松; 大叶性支原体肺炎; T 细胞亚群; 白细胞介素-6
中图法分类号:R563.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)06-0810-04

Effect of azithromycin combined with small dose hormone on T lymphocyte subsets, IL-6 and TNF- α in children patients with Mycoplasma lobar pneumonia

LIU Li, YANG Xiangui, ZHU Di, REN Yuanyuan, SUN Wei
(Anshan Municipal Central Hospital, Anshan, Liaoning 114000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of azithromycin combined with low dose hormone on T lymphocyte subsets, interleukin and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in children patients with Mycoplasma lobar pneumonia. **Methods** One hundred and twenty children patients with Mycoplasma lobular pneumonia in this hospital from December 2014 to November 2016 were selected as the study subjects and randomly divided into the observation group and control group, 60 cases in each group. The control group was given intravenous infusion of azithromycin anti-inflammatory treatment, while on this basis the observation group was combined with dexamethasone use. The therapeutic effects after treatment were observed and compared between the two groups. **Results** The CD4⁺ and CD8⁺ cellular percentage and CD4⁺/CD8⁺ before treatment had no statistical difference between the two groups($P>0.05$), the CD4⁺ and CD8⁺ cellular percentage and CD4⁺/CD8⁺ after 1-week treatment in the observation group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); the levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP before treatment had no statistical difference between the two groups($P>0.05$), the levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP after treatment in the observation group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); the clinical symptom disappearance time and hospitalization time in the observation group were less than those in the control group, the differences between the two groups were statistically significant($P<0.05$); the curative effect rate in the observation group was 95.00%, which was higher than 81.67% in the control group, the difference between the two groups was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Adopting the therapy of azithromycin combined with low-dose prednisone in the treatment of child mycoplasma lobular pneumonia not only can effectively improve the level of T cell subsets and serum levels of inflammatory factors, but also reduces the patient's symptoms, increases the clinical efficacy and is worthy of clinical promotion.

作者简介:刘丽,女,主治医师,主要从事新生儿及儿童呼吸系统疾病诊疗研究。

Key words: azithromycin; dexamesathone; Mycoplasma lobar pneumonia; T cell subsets; interleukin-6

近年来,小儿肺炎支原体肺炎发病率不断增多,社区获得性肺炎有 20%左右是由支原体引起的^[1]。支原体肺炎发病机制中排除肺炎支原体对肺组织的侵袭外,免疫炎症性反应在疾病的发展中起着重要作用,免疫受损直接引起心、肺、肝、肾等多个肺外靶器官发生病变。常见的支原体肺炎是小叶受累,但最近几年,大叶受累的情况也逐渐增多,且常常伴有肺内和肺外并发症^[2-3]。症状较重、住院时间较长、治疗效果不佳是大叶性支原体肺炎具有的特点,目前临床中对此类肺炎主要采取大环内酯类抗菌药物,以及吸氧、祛痰、维持酸碱平衡等综合治疗方式,治疗效果不是特别显著。本研究旨在研究给予大叶性支原体肺炎患儿阿奇霉素联合小剂量激素治疗对患儿 T 细胞亚群、白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子(TNF)-α 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 12 月至 2016 年 11 月在本院治疗的 120 例大叶性支原体肺炎患儿作为研究对象,按照随机数字表法将所有患儿分为两组,观察组 60 例,对照组 60 例。按照《诸福棠实用儿科学》中支原体肺炎诊断标准选择患儿:胸部影像学检查满足肺炎改变条件,血清学抗体检查满足肺炎支原体 IgM 抗体≥80。所有患儿入院时均有发热、干咳、肺部干湿啰音等症状,均无心肝肾疾病、肺炎支原体肺炎、癫痫等疾病,且入院前 1 周内未使用激素或免疫调节剂。观察组中男 32 例,女 28 例;伴呼吸衰竭 8 例,伴肺不张 6 例,伴胸腔积液 5 例;年龄 2~13 岁,平均(7.86±4.67)岁;体质量 18~43 kg,平均(31.04±11.25)kg;病程 6~14 d,平均病程(10.52±3.11)d。对照组中男 34 例,女 26 例;伴呼吸衰竭 6 例,伴肺不张 7 例,伴胸腔积液 6 例;年龄 3~14 岁,平均(8.75±4.69)岁;体质量 15~47 kg,平均(31.84±14.93)kg;病程 5~15 d,平均(10.23±4.42)d。患儿的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本院伦理委员会批准同意整个研究过程。所有的入选患儿家属均知晓且签署自愿书。

1.2 方法 入院时,给予所有患儿面罩吸氧、氨溴索

雾化祛痰、止咳平喘、退热等常规治疗,针对肺不张、肺间质纤维化的患儿加用免疫球蛋白治疗。对照组患儿在此基础上给予 10 mg/(kg·d)阿奇霉素静脉滴注治疗,滴注 5 d,在停药 5 d 后改服 2~3 个疗程阿奇霉素,口服 5 d 停 5 d 为 1 个疗程,同时加用 1~2 周的第二、三代头孢菌素治疗。观察组在阿奇霉素治疗基础上,给予患儿 0.2 mg/(kg·d)地塞米松静脉注射治疗,注射 5 d。对于症状严重的患儿,可适当增加用药剂量。

1.3 观察指标 治疗前和治疗 1 周后抽取患儿 5 mL 清晨空腹静脉血,针对患儿的 TNF-α、IL-6 采用 B&D 公司流式细胞仪及配套双抗体夹心酶联免疫吸附试剂盒测定;对于超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用 BNII 全自动蛋白分析仪测定;外周血 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞计数采用流式细胞学技术测定。观察记录患儿以上指标和体温恢复时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间、肺部影像学恢复时间和住院平均时间以及治疗效果。

1.4 评价标准^[4] 患儿的临床症状消失或者明显改善,T 细胞亚群水平和血清炎症因子水平等指标恢复正常水平记为显效;患儿的临床症状有所改善,T 细胞亚群水平和血清炎症因子水平指标逐渐恢复正常水平,或部分异常记为有效;患儿的体征、临床症状、T 细胞亚群水平和血清炎症因子水平等方面未发生明显转变甚至加重记为无效。总有效=显效+有效。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后 T 细胞亚群水平比较 两组患儿治疗前 CD4⁺ T 细胞百分比、CD8⁺ T 细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿治疗 1 周后 T 细胞亚群均有所改善,且观察组 CD4⁺ T 细胞百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组,CD8⁺ T 细胞百分比低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前和治疗 1 周后 T 细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后
观察组	60	31.01±2.48	34.27±2.71	26.24±2.87	22.89±2.23	1.18±0.32	1.50±0.35
对照组	60	30.51±2.39	32.18±2.53	26.15±2.48	25.24±2.01	1.17±0.25	1.27±0.28
<i>t</i>		1.124 5	4.366 7	0.183 8	6.063 3	0.190 8	3.974 8
<i>P</i>		0.263 1	0.000 0	0.854 5	0.000 0	0.849 0	0.000 1

2.2 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较 两组患儿治疗前 TNF-α、IL-6、hs-CRP 水平比较,差异

无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 周后两组患儿 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均有所改善,且观察组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前和治疗 1 周后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)		IL-6(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后
观察组	60	124.12 $\pm$ 28.86	52.27 $\pm$ 16.02	66.21 $\pm$ 12.68	29.85 $\pm$ 7.87	19.59 $\pm$ 5.42	5.17 $\pm$ 1.36
对照组	60	115.76 $\pm$ 27.54	64.26 $\pm$ 18.43	63.17 $\pm$ 15.44	38.13 $\pm$ 8.88	18.61 $\pm$ 6.34	7.52 $\pm$ 2.19
t		1.623 3	3.803 3	1.178 6	5.405 3	0.910 1	2.382 0
P		0.107 2	0.000 2	0.240 9	0.000 0	0.364 6	0.018 8

表 3 两组患儿临床症状消失时间与住院时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	n	体温恢复时间	咳嗽消失时间	肺部啰音消失时间	肺部影像学恢复时间	住院时间
观察组	60	3.14 $\pm$ 0.76	4.76 $\pm$ 1.27	5.89 $\pm$ 1.63	8.24 $\pm$ 2.14	11.37 $\pm$ 2.65
对照组	60	4.18 $\pm$ 1.21	6.43 $\pm$ 1.86	8.17 $\pm$ 2.15	10.51 $\pm$ 2.38	14.24 $\pm$ 3.21
t		5.637 8	5.743 6	6.545 8	5.493 7	5.340 7
P		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0

2.4 两组患儿治疗效果比较 观察组患儿治疗后有效率(95.00%)高于对照组(81.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿治疗效果比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	60	34(56.67)	23(38.33)	3(5.00)	57(95.00)
对照组	60	15(25.00)	34(56.67)	11(18.33)	49(81.67)
χ^2		12.451 9	4.043 4	5.175 2	5.175 2
P		0.000 4	0.044 3	0.022 9	0.022 9

3 讨 论

儿童获得性肺炎中导致多器官受损的常见病病原体之一是支原体,该肺炎的特点是发病急,并发症多,主要以呼吸系统症状为主^[5]。肺炎支原体肺炎主要表现为发热、咳嗽、缺氧等症状,广泛的免疫炎症反应将会诱发心肌炎、脑膜炎、肾炎等肺外多器官病变,若治疗不及时或者治疗不当将会导致严重的不良后果^[6-7]。有大量医学报道称,大叶性肺炎改变的支原体肺炎呈逐渐增多趋势,且常伴有胸腔积液、肺不张、肺外系统受累等严重并发症^[8]。目前,研究者对呼吸道上皮细胞吸附作用和免疫学发病机制进行研究,但关于支原体肺炎发病机制尚未明确。有部分学者认为,免疫受损与体液免疫及细胞免疫存在着密切关系,免疫反应是致病的主要原因,将会致使多脏器受损^[9-10]。有研究发现,支原体肺炎患儿急性期其细胞免疫功能会受到抑制,从而导致体液免疫功能出现紊乱现象^[11]。近年来,随着耐药菌株的产生,对于重症支原体肺炎患儿单纯使用阿奇霉素或者联合使用第二、三代头孢类药物的不能达到满意效果。支原体肺炎患儿急性期伴气道炎症反应和高反应性,采用激素治疗能有效抗炎、抑制免疫功能、减轻气道平滑肌痉挛等。有关报道称,采用激素辅助治疗支原体肺炎

2.3 两组患儿临床症状消失时间、住院时间情况比较 观察组患儿的体温恢复时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间、肺部影像学恢复时间及住院时间均少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

可以通过阻断炎症介质和细胞因子释放的方式起到调节免疫状态的作用^[12-13]。

T 细胞是人体主要的免疫细胞,主要由 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞组成,能保持健康机体的外周血 T 细胞亚群的平衡。有相关研究发现,支原体肺炎在发病过程中存在着 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 等多种炎症因子参与气道与肺间质的炎症反应^[14]。TNF- α 主要是由单核巨噬细胞合成并能刺激转化生长因子- β 1 合成胶原蛋白及蛋白多糖等细胞外基质,是炎症反应的最初启动者,参与急性肺损伤,对中性粒细胞和淋巴细胞有激活功效,还能诱发次级炎症介质合成(主要包括 IL-1、IL-6、IL-8、血小板激活因子、前列腺素、白三烯等)。IL-6 是一种急性反应期重要的炎症介质,对于 hs-CRP 的合成起着刺激作用,还能有效促进淋巴细胞的分化与成熟,从而促进炎症反应。hs-CRP 是一种非特异性的应急性蛋白,受机体感染或损伤影响,当机体感染或损伤时其水平呈急剧上升趋势,对激活补体和加强吞噬细胞的功能起着关键作用^[15]。本研究中,笔者对大叶性支原体肺炎患儿给予阿奇霉素联合地塞米松治疗,观察分析患儿 T 细胞亚群、IL-6 和 TNF- α 等的变化情况。研究结果显示,患儿治疗 1 周后 T 细胞亚群均有所改善, TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平也均有所改善;治疗后患儿的体温恢复时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间、肺部影像学恢复时间及住院时间有明显缩短;患儿治疗后有效率高达 95.00%。

综上所述,对大叶性支原体肺炎患儿实施阿奇霉素联合小剂量激素治疗,安全有效,可有效改善患儿的 T 细胞亚群和降低炎症因子水平,恢复免疫功能,有利于病情的控制,提高治疗效果,值得临床医学上进一步的推广使用。(下转第 816 页)

细胞体外增殖,诱导细胞在 S 期凋亡,其凋亡机制可能与阿司匹林可抑制肿瘤血管生成相关因子表达有关。

参考文献

- [1] 程光.不同化疗方案治疗老年Ⅲ期非小细胞肺癌的效果及预后[J].中国老年学杂志,2015,34(13):3636-3637.
- [2] 刘飞,贾鑑慧,孙丽萍,等.奥利沙铂、多西紫杉醇化疗方案联合同步三维适形放疗治疗晚期非小细胞癌的近期临床疗效观察[J].现代生物医学进展,2014,14(7):1315-1319.
- [3] 张根豪,刘俊文,苏利沙,等.阿司匹林对人卵巢癌组织和 SKOV3 细胞 SOX7 表达和 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J].郑州大学学报(医学版),2015,58(2):240-243.
- [4] 李涛,乔筱玲,王敏,等.阿司匹林促进干扰素- α 诱导肝癌凋亡的作用机制[J].中华肝胆外科杂志,2014,20(9):670-674.
- [5] 关云哲,王振中.小剂量阿司匹林对前列腺癌细胞的增殖抑制作用研究[J].中国实验诊断学,2014,17(5):821-822.
- [6] ZELL J A, MCLAREN C E, ALBERS C G, et al. A phase IIa clinical biomarker trial of aspirin and dietary arginine restriction in colorectal cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2011,29(15):132-135.
- [7] 田伟,豆亚伟,戴云,等.不同化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及肿瘤标志物与疗效的相关性研究[J].河北医学,2016,22(8):1305-1307.
- [8] 王南雄,吕军,胡卫列,等.阿司匹林预防前列腺癌内分泌治疗后心血管病的效果及安全性[J].广东医学,2014,35(7):1105-1107.
- [9] 刘宇,高东,钟静静,等.阿司匹林与氟尿嘧啶协同抑制结

肠癌细胞生长增殖的机制研究[J].中国病理生理杂志,2014,2(6):988-993.

- [10] LICHTENBERGER L M, PHAN T, FANG D, et al. Bioavailability of aspirin in rats comparing the drug's uptake into gastrointestinal tissue and vascular and lymphatic systems: implications on aspirin's chemopreventive action [J]. J Physiol Pharmacol, 2016, 67(5): 635-642.
- [11] SHIAO J, THOMAS K M, RAHIMI A S, et al. Aspirin/antiplatelet agent use improves disease-free survival and reduces the risk of distant metastases in Stage II and III triple-negative breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 161(3): 463-471.
- [12] ITALIAN A I. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: reflections on the 2016 U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. G Ital Cardiol(Rome), 2016, 17(11): 881-883.
- [13] YANG L U, CHEN Y J, TANG Z, et al. Aspirin and levofloxacin for the prevention of the occurrence of prostate cancer or transformation to castration-resistant prostate cancer: a two-part, open-label, randomised, controlled study [J]. Lancet, 2016, 388(1): 85-90.
- [14] HENRY W S, LASZEWSKI T, TSANG T, et al. Aspirin suppresses growth in PI3K-Mutant breast cancer by activating AMPK and inhibiting mTORC1 signaling [J]. Cancer Res, 2017, 77(3): 790-801.
- [15] HUANG X Z, CHEN Y, WU J, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: a dose-response meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(3): 4781-4795.

(收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-11-22)

(上接第 812 页)

参考文献

- [1] 柯莉芹,王凤美,李银洁,等.儿童肺炎支原体肺炎流行病学特征[J].中国当代儿科杂志,2013,15(1):33-36.
- [2] MA X, DING M J, ZHAO X X, et al. Features of lung dysfunction in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia with different chest imaging findings[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 997-1000.
- [3] 吴跃进,孙节,张建华,等.糖皮质激素辅助治疗儿童肺炎支原体大叶性肺炎的疗效[J].中国当代儿科杂志,2014,16(4):401-405.
- [4] 万其芳.阿奇霉素联合小剂量激素治疗肺炎支原体大叶性肺炎的疗效[J].实用临床医学,2015,16(5):11-12.
- [5] YOU S Y, JWA H J, YANG E A, et al. Effects of methylprednisolone pulse therapy on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6(1): 22-26.
- [6] 付晓燕,辛德莉,秦选光,等.儿童肺炎支原体感染流行病学、临床特点、发病机制及治疗研究进展[J].山东医药,2015,55(4):96-99.
- [7] 孟珊珊.儿童肺炎支原体感染的肺外表现及发病机制[J].国际儿科学杂志,2013,40(1):14-18.
- [8] 徐翠萍,张波.大叶性肺炎支原体肺炎的临床特点分析

[J].空军医学杂志,2015,31(1):31-34.

- [9] 阳爱梅,宋建辉,黄榕,等.1 026 例儿童肺炎支原体感染及耐药情况分析[J].中国当代儿科杂志,2013,15(7):522-525.
- [10] WU Y J, SUN J, ZHANG J H, et al. Clinical efficacy of adjuvant therapy with glucocorticoids in children with lobar pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae [J]. Chi J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 401-405.
- [11] 李凯.儿童重症肺炎支原体肺炎 30 例临床分析[J].中国综合临床,2013,29(11):1222-1223.
- [12] 王利玲,杜琳麟,程申,等.阿奇霉素联合热毒宁治疗肺炎支原体感染患儿血清炎症因子的影响分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(4):863-865.
- [13] 饶鸣皋.血清炎症因子在难治性肺炎支原体肺炎患儿中变化的临床意义[J].安徽医药,2014,18(9):1710-1711.
- [14] 甄波,胡国斌,曾艳等.难治性肺炎支原体肺炎患儿血清炎症性细胞因子水平变化及意义[J].山东医药,2015,59(44):73-75.
- [15] 贺金娥,高春燕,李红日,等.小剂量甲泼尼龙对肺炎支原体肺炎患儿血清肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J].中国当代儿科杂志,2013,15(10):850-853.

(收稿日期:2017-08-25 修回日期:2017-11-12)