

• 综 述 •

肺炎支原体感染的治疗进展*

陈 枫^{1,2}, 朱文勇²综述, 廖国阳^{1,2△}审校

(1. 昆明医科大学, 昆明 650599; 2. 中国医学科学院医学生物学研究所/云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 昆明 650118)

关键词:肺炎支原体; 感染; 治疗; 进展

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2429-03

肺炎支原体(Mp)是一种主要引起年轻人和儿童上、下呼吸道感染病原体^[1-2],最近的数据显示,Mp 是 5~15 岁儿童社区获得性肺炎(CAP)的常见病原菌,占 10%~40%^[3-4],仅次于肺炎链球菌,且有逐年升高的趋势,除此之外,它还与急性和慢性呼吸道疾病有关,有 25%~30% 的 Mp 感染会引发肺外并发症^[5]。Mp 的感染通常间隔 3~7 年会发生地方性流行和大流行^[6-8],已严重威胁人类的身体健康。本文章针对 Mp 感染的治疗方法进行了综述及讨论。

1 抗菌药物治疗

与所有的支原体一样,Mp 缺乏肽聚糖细胞壁,因此,对影响细胞壁合成的抗菌药物如头孢素类、青霉素类等不敏感,但大环内酯类、喹诺酮类、四环素类、氨基糖苷类等抗菌药物能抑制或影响蛋白质合成,可以用于 Mp 感染治疗,达到缩短病程的目的^[9]。

抗菌药物治疗 Mp 感染的时间常为 7~14 d,四环素类药物和喹诺酮类被证明比大环内酯类药物在抗 Mp 感染上更有效。但四环素类药物如多西环素和米诺环素易引起牙齿黄染和龋齿,8 岁以下儿童禁用;喹诺酮类药物如左氧氟沙星和莫西沙星易导致软骨损害,<18 岁青少年慎用^[10-11];氨基糖苷类药物可能会造成肾毒性和耳毒性,所以这 3 种药物使用不多。大环内酯类如红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等可结合核糖体 RNA,阻碍核糖体 SDS 亚基组装,抑制细菌生长。红霉素是第一代大环内酯类抗菌药物,其抗菌谱与青霉素相似,可有效阻止病原体蛋白质合成,维持血清浓度,但其刺激血管壁,引起患者局部疼痛、胃肠道反应、注射部位疼痛、血栓性静脉炎等。阿奇霉素组织渗透力较强,在肺组织浓度高,半衰期长,抗菌谱广泛,疗程短^[12]。维生素有助于维持免疫系统功能正常,能加强对传染病特别是呼吸道感染及寄生虫感染的身体抵抗力。Xin 等^[13]发现亚临床维生素 A 缺乏与儿童 Mp 感染有关。阿奇霉素联合大剂量维生素 C 治疗小儿支原体肺炎有显著的临床疗效,能缩短疗程和减轻不良症状^[14]。

2 免疫治疗

2.1 糖皮质激素 大量研究表明,机体被 Mp 感染后会引引起细胞免疫和体液免疫的紊乱,表现为 Th1/Th2 免疫失衡,CD25⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,CD8⁺ 升高,干扰素(IFN)-α、IFN-γ、白介素(IL)-2、IL-4、IL-10、IL-6、IL-12、IL-18 等多种细胞因子参与 Mp 感染的免疫病理反应过程,引发迟发性超敏反应^[15-18]。过度的细胞介导的免疫反应引起炎症细胞

因子瀑布反应可能是造成重症和难治支原体感染肺损伤的关键原因。通过激素等下调细胞介导的免疫反应,可减少细胞介导的肺损伤。

糖皮质激素作为抑制炎症的常用的药物,通过促炎因子基因向抑炎因子基因转换抑制炎症,在感染患儿同时使用抗菌药物的前提下合理使用激素可减轻患儿病情,加速恢复,缩短住院时间。Yamasaki 等^[19]研究发现治疗难治性肺炎支原体肺炎可考虑用糖皮质激素,他们在给用米诺环素的同时用泼尼松龙治疗,患者的临床症状如发烧、咳嗽等得到改善。在 Koichi 等^[20]的研究发现通过管理类固醇且没有加入抗支原体的药物仍会改善呼吸衰竭。注射 3~5 d 的甲泼尼龙(125~250 mg/d)或注射 5~7 d 的泼尼松龙(>20 mg/d)可能使肺炎支原体肺炎患者无呼吸衰竭,但仍持续发烧或咳嗽,呼吸困难,喘息,或弥漫性肺炎。郑炬等^[21]和 Sun 等^[22]发现在抗菌药物使用的前提下,短期常规剂量的甲泼尼龙通过静脉滴注到难治性肺炎支原体肺炎患儿体内,有缓解咳嗽的功能,部分患儿有退热效果,加快恢复。

2.2 免疫球蛋白 免疫球蛋白具有抗感染和调节免疫的作用,通过补充各种免疫分子,如免疫球蛋白和细胞因子等,可增强机体免疫功能。Caroline 等^[23]通过使用丙种球蛋白,使患有由 Mp 感染引起急性脑炎的患儿的症状得到显著改善。Li 等^[24]发现使用丙种球蛋白治疗难治性肺炎支原体肺炎患儿,能明显改善患儿的临床症状,提升免疫力,疗效确实。

2.3 其他 匹多莫德作为一种新型人工合成的非特异性免疫调节剂,其既可以刺激自然杀伤细胞活性、单核细胞吞噬活性和中性粒细胞趋化功能,也可以促进 T 细胞增殖,恢复 CD4⁺/CD8⁺ 比值,介导 IL-2 和 IFN-γ 分泌,调节特异性免疫功能,同时使发热、咳嗽、肺部啰音消失时间缩短^[25]。使用孟鲁司特和阿奇霉素联合治疗儿童支原体肺炎继发哮喘可以减轻免疫炎症反应、改善肺功能、提高哮喘控制率、降低复发率^[26]。

3 中药治疗

近年来,耐药菌逐渐增加,同时中药具有不良反应小等优点,从而中药在 MP 治疗方面渐显优势。桔梗皂苷 D 是芩柏清肺丸(芩柏)的重要成分,通过桔梗皂苷 D 治疗 Mp 感染的细胞和小鼠,可以使细胞生长加快,同时强烈抑制 Mp P1 和 P30 的表达,从而显著抑制 Mp,已被批准为首批有效抗 MP 的中药^[27-28]。Lan 等^[29]发现将阿奇霉素与大桑菊合剂联合使用,能有效改善肺炎支原体肺炎患儿的症状,减少抗菌药物疗程和

* 项目基金:国家自然科学基金“青年科学基金”项目(31500011);中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助项目(2016-I2M-3-026);云南省创新团队项目(2015HC027)。

△ 通信作者, E-mail: liaogy@imbcams.com.cn。

缩短整体病程。

4 疫 苗

至今为止,还没有能有效预防 Mp 感染的疫苗。Mp 感染呼吸道始于 MP 黏附到呼吸道的纤毛柱状上皮细胞。黏附过程由 MP 的一种特殊顶端结构——黏附细胞器介导完成,这种顶端结构具有引导 MP 滑行移动和黏附功能。这个顶端结构包括主要蛋白 P1 黏附素和 P30 黏附素,以及辅助蛋白 HMW-1、HMW-2、HMW-3 和蛋白 A、B、C。随后,MP 释放细胞毒素、过氧化氢和超氧化物等损伤呼吸道纤毛上皮细胞的结构和功能。除此之外,Mp 引发宿主的炎症反应,特别是肺部的炎症反应^[9,30]。

在 1960 和 1970 年的一些研究进行了测试免疫原性和几种疫苗的保护效果。Linchevski 等^[31]最近的一项荟萃分析表明这些疫苗的对肺炎的保护率为 41%,对肺炎以外的呼吸道疾病的保护效果,无论是否伴随非发热性疾病差异均无统计学意义($P>0.05$)。最常见的不良反应包括:注射部位的疼痛(10%~100%的参与者);注射混有明矾佐剂的疫苗后出现硬结、红斑、结节(10%~20%的参与者);注射系统性疫苗后出现全身不适或发热全身。

Schurwanz 等^[32]将具有免疫原性和介导黏附的抗原与 P1 和 P30 区域结合形成一个新的嵌合蛋白,与多特异性抗 MP 动物血清的结果做比较,针对这种蛋白的抗体能使 Mp 黏附到人支气管上皮细胞的数量减少 95%,通过进一步优化抗原似乎有希望可用于疫苗。Szczepanek 等^[33]通过突变 p-130 和 II-3 使 P30 发生突变,这变异大幅度影响 MP 滑行移动和黏附功能。将 P30 突变菌免疫 Balb/c 小鼠,攻毒后发现会加剧疾病的产生,包括嗜酸性粒细胞浸润和 IL-17 应答。

Mp 附着到呼吸道上皮细胞表面后,表达社区获得性呼吸窘迫综合征毒素(CARDS TX)。CARDS TX 结合到呼吸道上皮细胞的人表面蛋白 A 和膜联蛋白 A2,参与 Mp 的复制、气道炎症和肺组织病变,可作为一个有效的候选疫苗^[34-35]。

虽然目前还未研发的 Mp 治疗,但是也有相关动物的 Mp 疫苗已研发出,且已经应用于动物的预防和治疗,如猪 Mp 疫苗,已成功的研发出猪 Mp 减毒疫苗和灭活疫苗,这为人的 Mp 研发可以提供一定的思路和方法。通过继续研发 MP 疫苗,可以减少高危人群,如儿童、老年人、军人等的发病率。同时疫苗也可能会降低大环内酯类耐药菌的增加,减少大环内酯类耐药菌的影响。

5 结 论

近十年来,抗大环内酯类 Mp 在全世界范围内传播,在欧洲和美国大环内酯类耐药率为 0%~15%,在以色列大约为 30%,在亚洲已经上升到 90%~100%^[6,36-37]。由于这种高水平的耐药率,致使患者长时间的发烧、咳嗽,以及在医院长时间住院^[38]。第四代大环内酯类抗菌药物索利霉素被认为能有效的抗 Mp,包括抗阿奇霉素的耐药菌^[39]。这使如何将各种治疗手段结合起来利用,减少 Mp 感染的可能,降低肺外并发症的发生成为全球范围内共同关心的问题。采用中西医联合治疗、疫苗治疗和抗菌药物与免疫疗法联合治疗将成为以后治疗 Mp 感染的重要策略。

参考文献

[1] Nilsson AC, Björkman P, Persson K, et al. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of

acute Mycoplasma pneumoniae infection and reveals a high rate of persistent infection [J]. BMC Microbiol, 2008,8(1):93-100.

- [2] Arnold FW, Summersgill JT, Ramirez JA, et al. Role of atypical pathogens in the etiology of community-acquired pneumonia[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016,37(6): 819-828.
- [3] Kogoj R, Mrvic T, Praprotnik M, et al. Prevalence, genotyping and macrolide resistance of Mycoplasma pneumoniae among isolates of patients with respiratory tract infections, Central Slovenia, 2006 to 2014 [J]. Eur Com Dis Bul, 2015,20(37):1-7.
- [4] Atkinson TP, Waites KB. Mycoplasma pneumoniae infections in childhood[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014,33(1): 92-94.
- [5] Cao B, Qu JX, Yin YD, et al. Overview of antimicrobial options for Mycoplasma pneumoniae pneumonia: focus on macrolide resistance[J]. Clin Res J, 2015,20(1):1-11.
- [6] Pereyre S, Goret J, Bébér C, et al. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment[J]. Front Microbiol, 2016,22(7):974-985.
- [7] Ho PL, Law PY, Chan B, et al. Emergence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in Hong Kong is linked to increasing macrolide resistance in multilocus variable-number tandem-repeat analysis type 4-5-7-2 [J]. J Clin Microbiol, 2015,53(11):3560-3564.
- [8] Kim EK, Youn YS, Rhim JW, et al. Epidemiological comparison of three Mycoplasma pneumoniae pneumonia epidemics in a single hospital over 10 years[J]. Korean J Pediatr, 2015,58(5):172-177.
- [9] Parrott GL, Kinjo T, Fujita J, et al. A Compendium for Mycoplasma pneumoniae[J]. Frontiers in Microbiology, 2016,7(1):513-528.
- [10] 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.
- [11] Yasuhiro K, Naoyuki M, Mika K, et al. Nationwide surveillance of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection in pediatric patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013,57(8):4046-4069.
- [12] Fang BW, Zeng JS. Analysis of the merits of azithromycin and erythromycin in treatment of Mycoplasma pneumonia in children[J]. Modern Treat, 2015,26(15):3408-3409.
- [13] Xin LH, Zhang W, Feng ZW, et al. The relationship between the vitamin A level and Mycoplasma pneumonia in children[J]. J Clin Microbiol, 2016,34(10):740-743.
- [14] Meng R. Clinical efficacy of azithromycin combined with high doses of vitamin C treating pediatric Mycoplasma pneumonia[J]. Chin J Clin, 2014,15(1):121-123.
- [15] Li W, Liu YJ, Zhao XL, et al. Th1/Th2 cytokine profile and its diagnostic value in Mycoplasma pneumoniae pneu-

- monia[J]. *Iranian J Pediatr*, 2016, 26(1): 3807-3810.
- [16] Odeh AN, Simecka JW. Regulatory CD4⁺ CD25⁺ T cells dampen inflammatory disease in murine *Mycoplasma pneumoniae* and promote IL-17 and IFN- γ responses[J]. *Plos One*, 2016, 11(5): 1-25.
- [17] Yasutomi M, Okazaki S, Hata I, et al. Cytokine profiles in *Mycoplasma pneumoniae* infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Microbiol Immunology Infect*, 2016, 49(1): 813-816.
- [18] Li JG, Ym DU, Yan ZD, et al. CD80 and CD86 knockdown in dendritic cells regulates Th1/Th2 cytokine production in asthmatic mice[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 878-884.
- [19] Yamasaki K, Yatera K, Kato K, et al. Successful additional corticosteroid treatment in a patient with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in whom a monobacterial infection was confirmed by a molecular method using bronchoalveolar lavage fluid[J]. *Inter Med*, 2016, 55(6): 703-707.
- [20] Koichi I, Kinichi I, Takahiro T, et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A review of the Japanese literature[J]. *J Infect Chem*, 2014, 20(3): 181-185.
- [21] 郑烜, 赵娟娟, 焦慧超, 等. 甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 30(10): 1351-1353.
- [22] Sun YY, Hye JJ, Eun AY, et al. Effects of methylprednisolone pulse therapy on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(1): 22-26.
- [23] Caroline CL, Marie O, Kevin C, et al. Immediate relief of *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis symptoms after intravenous immunoglobulin[J]. *Pedia Neurology*, 2009, 41(5): 375-377.
- [24] Li XW, Xian M. Effectiveness of intravenous immunoglobulin for refractory mycoplasma pneumonia[J]. *Chin J Bio Phar*, 2016, 10(36): 131-133.
- [25] Wang ZB, Lin J, Luo YF, et al. Observation of Oral Pidotimod on comprehensive immune status for children with *Mycoplasma pneumonia*[J]. *J Pedia Pharmacy*, 2016, 20(2): 30-32.
- [26] Gong L, Xu L, Diao M, et al. Clinical effect of treating secondary asthma attacks of children *Mycoplasma pneumoniae* with combined therapy of montelukast and azithromycin[J]. *European Rev Med Phar Sci*, 2016, 20(1): 5256-5260.
- [27] Menga YL, Wanga WM, Lv DD, et al. The effect of Platy-codin D on the expression of cytoadherence proteins P1 and P30 in *Mycoplasma pneumoniae* model[J]. *Envir Tox Phar*, 2017, 49: 188-193.
- [28] Meng YL, Yang Y, Lu WH, et al. The inhibition of Platy-codin D on *Mycoplasma pneumoniae* proliferation and its effect on promoting cell growth after anti-*Mycoplasma pneumoniae* treatment[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2015, 13(4): 192-198.
- [29] Lan YJ, Li HG, Lin XJ, et al. Clinical study on treating *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children by TCM external treatment combined with Dasangju mixture[J]. *Chin J Infect*, 2016, 23(3): 23-25.
- [30] Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A, et al. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: An update[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2016, 34(1): 7-16.
- [31] Linchevski I, Klement E, Nir-Paz R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* vaccine protective efficacy and adverse reactions: systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2009, 27(18): 2437-2446.
- [32] Schurwanz N, Jacobs E, Dumke R, et al. Strategy to create chimeric proteins derived from functional adhesin regions of *Mycoplasma pneumoniae* for vaccine development[J]. *American Soci Micro*, 2009, 77(11): 5007-5015.
- [33] Szczepanek SM, Majumder S, Sheppard ES, et al. Vaccination of BALB/c mice with an avirulent *Mycoplasma pneumoniae* P30 mutant results in disease exacerbation upon challenge with a virulent strain[J]. *Infect Immunity*, 2012, 80(3): 1007-1014.
- [34] Kannan TR, Coalson JJ, Cagle M, et al. Synthesis and distribution of CARDS Toxin during *Mycoplasma pneumoniae* infection in a murine model[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(10): 1596-1604.
- [35] Becker A, Kannan TR, Taylor AB, et al. Structure of CARDS toxin, a unique ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin from *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(16): 5165-5170.
- [36] Patrick MMS, Wendy WJU, David N, et al. Infection with and carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in children[J]. *Front in Microbiol*, 2016, 7(1): 329-341.
- [37] Béb  ar C, Pereyre S, Peuchant O, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics[J]. *Future Med Lid*, 2011, 6(4): 423-431.
- [38] Zheng XT, Lee S, Selvarangan R, et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*, United States[J]. *Emer Infect Dis*, 2015, 21(8): 1470-1472.
- [39] David O, Hristo M, Analia M, et al. Characterization of *Mycoplasma pneumoniae* infection and outcomes in the SOLITAIRE-Oral, global phase 3 clinical trial for so-lithromycin[J]. *Med Health*, 2015, 2(1): 893.

(收稿日期: 2017-03-03 修回日期: 2017-05-05)