

• 论 著 •

支原体肺炎患儿行特布他林辅助治疗对血清 CXCL8、ECP 水平的影响

唐闻琼,邢凯慧,吴世丽,苏丽娜

(海南省妇女儿童医学中心,海南海口 571100)

摘要:目的 研究特布他林辅助治疗对支原体肺炎患儿血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)、趋势因子白细胞介素-8(CXCL8)水平的影响。方法 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月该院治疗的 136 例小儿支原体肺炎患儿为研究对象,随机分为对照组和研究组,每组患儿 68 例,研究组患儿联合使用阿奇霉素和特布他林,对照组患儿仅采用阿奇霉素治疗,治疗 2 周,观察两组患儿临床症状指标、疗效、血清炎症因子、CXCL8、ECP、不良反应之间的差异。结果 经过治疗,研究组患儿的总有效率(80.88%)明显高于对照组(67.65%),差异有统计学意义($\chi^2=2.541, 4.112, P=0.011, 0.043$),研究组患儿的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-6(IL-6)、ECP、CXCL8 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组患儿均未出现不良反应。结论 支原体肺炎患儿使用阿奇霉素联合特布他林治疗,有效缩短住院时间和临床症状的消失时间,血清炎症反应明显降低,安全性较好,效果显著。

关键词:阿奇霉素; 特布他林; 支原体肺炎; 血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白; 趋势因子白细胞介素-8

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.018

中图法分类号:R725.6

文章编号:1673-4130(2020)03-0327-04

文献标识码:A

Effects of adjuvant treatment with terbutaline on serum CXCL8 and ECP levels in children with Mycoplasma pneumonia

TANG Wenqiong, XING Kaihui, WU Shili, SU Lina

(Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou, Hainan 571100, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of terbutaline adjuvant therapy on serum eosinophil cationic protein(ECP)and trend factor interleukin-8(CXCL8)levels in children with mycoplasma pneumonia. **Methods** A total of 136 children with mycoplasma pneumonia treated in the hospital from March 2015 to March 2017 were selected as the research objects, and they were randomly divided into a control group and a study group, with 68 children in each group. The children in the study group used azithromycin and terbutaline. The control group of children were treated with azithromycin only for 2 weeks. The clinical symptoms, curative effect, serum inflammatory factors, CXCL8, ECP, and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of children in the study group(80.88%)was significantly higher than that of the control group(67.65%), and the difference was statistically significant($\chi^2=2.541, 4.112, P=0.011, 0.043$). The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-6(IL-6), ECP, CXCL8 in the study group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). There were no adverse reactions in the two groups. **Conclusion** The treatment of azithromycin and terbutaline in patients with Mycoplasma pneumonia can effectively shorten the hospital stay and the disappearance of clinical symptoms. The serum inflammatory response is significantly reduced, the safety is better, and the effect is significant.

Key words: azithromycin; terbutaline; mycoplasma pneumonia; serum eosinophil cationic protein; trend factor interleukin-8

支原体肺炎是临床常见的儿童肺炎性疾病,有流行病学资料显示,支原体肺炎疾病的发病率在总体儿童肺炎占比可达 30%以上^[1],主要临床症状表现为发热和咳嗽^[2],目前针对支原体肺炎主要采取抗菌药物

作者简介:唐闻琼,女,主治医师,主要从事儿科疾病的方面研究。

本文引用格式:唐闻琼,邢凯慧,吴世丽,等.支原体肺炎患儿行特布他林辅助治疗对血清 CXCL8、ECP 水平的影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(3):327-330.

治疗,但是随着抗菌药物的长期使用,患儿耐药情况较为凸显。同时,长期的抗菌药物暴露,造成患儿的不良反应随之增多,肝功能损伤、过敏反应等不可忽视。所以针对抗菌药物使用的现状,临床寻找降低抗菌药物使用的辅助性治疗方案迫在眉睫。研究证实,支原体、衣原体已经不再单纯是病原体,也可作为变异性抗原刺激机体免疫系统,进而导致患儿特异性免疫抗原抗体应答反应^[3]。血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)是由嗜酸性粒细胞合成的一种毒性蛋白,是患儿嗜酸细胞激活及气道炎症活动的重要标志。趋势因子白细胞介素-8(CXCL8)介导支原体肺炎患儿炎性反应,与患儿免疫功能密切相关。特布他林能有效治疗支原体肺炎,但关于特布他林对支原体肺炎患儿 CXCL8、ECP 影响的报道较少,本研究通过观察特布他林辅助治疗对支原体肺炎患儿血清 CXCL8、ECP 水平的影响,为临床治疗及效果评价提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 3 月至 2017 年 3 月期间收治的 136 例支原体肺炎患儿。随机分为研究组和对照组,每组 68 例。对照组男性 33 例,女性 35 例;年龄 1~12 岁,平均(5.71±1.23)岁;临床表现:发热 61 例次,胸痛 54 例次、咳嗽 23 例次、气促 31 例次。研究组男性 34 例,女性 34 例;年龄 1~13 岁,平均(5.92±1.64)岁;临床表现:发热 64 例次,胸痛 51 例次、咳嗽 26 例次、气促 36 例次。两组患儿的性别($\chi^2=0.031, P=0.861$)、年龄($t=0.845, P=0.400$)、临床表现($\chi^2=0.534, P=0.912$)等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)所有患儿符合支原体肺炎诊断标准^[4];(2)患儿血清特异性抗-MP-IgM(+);(3)经影像学检查确诊为支原体肺炎;(4)所有患儿均无免疫系统疾病;(5)所有患儿家属知情且同意本研究方案。排除标准:(1)其他因素导致的小儿肺炎;(2)合并伴有其他呼吸道疾病的患儿;(3)对本研究使用药物过敏的患儿;(4)伴有严重合并症或并发症患儿;(5)伴有严重心、肝肾等器质性病变患儿;(6)有长期使用皮质激素使用史的患儿。所有患儿家长均签署知情同意书,并获得医院伦理学术委员会论证通过。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 对照组患儿仅采用阿奇霉素干悬混剂(购自中国辉瑞制药有限公司,国药准字 H10960112,30 mg/kg)进行治疗,研究组患儿采用阿奇霉素干悬混剂(购自中国辉瑞制药有限公司,国药准字 H10960112,30 mg/kg)联合特布他林喷雾剂(购自中国阿斯利康制药有限公司,国药准字 H10930058,1 次 0.25~0.50 mg,1 d 3~4 次)进行治

疗,两组患儿治疗时间均为 2 周。

1.2.2 患儿效果评价 评价标准^[5]:患儿体温在 5 d 内降到正常水平,临床症状和体征均消失,影像学检查,肺部病变部位缩小 95%以上则为痊愈;患儿体温在 5 d 内降到正常水平,临床症状和体征显著减轻,影像学检查,肺部病变部位缩小 90%则为显效;患儿体温在 5 d 内有所降低,临床症状和体征有所减轻,影像学检查,肺部病变部位缩小 80%则为有效;患儿体温,临床症状,影像学特征在 5 d 内均无明显改善或进行性加重则视为无效。总有效率=(痊愈+显效+有效)/136×100%。

1.2.3 两组患儿临床症状指标 对比两组患儿喘憋、啰音、咳嗽、发热消失时间和住院时间之间的差异。

1.2.4 两组患儿炎症因子水平对比 治疗前和治疗 2 周后,分别于清晨采集两组患儿外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 取上清,-80 ℃保存。采用酶联免疫吸附测定法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (INF- γ)。试剂盒购自日本 Sigma 公司,操作过程严格按照说明书执行。

1.2.5 两组患儿血清 ECP、CXCL8 水平对比 分别对以上两组患儿血样进行固相夹心酶联免疫吸附测定法检测血清 CXCL8、ECP 水平,分别设置标准样品孔、样品孔以及空白对照孔。在标准样品孔中添加标准样品(0.75~12.00 ng/mL)50 μ L,再次添加辣根过氧化物酶标记抗体 50 μ L,在待测样品孔中依次添加待测样品 10 μ L,稀释液 40 μ L 以及辣根过氧化物酶标记抗体 50 μ L,室温下孵育 1 h,添加洗涤剂后,静置 60 s,弃去洗涤剂和水分,进行洗板操作 6 次,加入底物,37 ℃孵育 15 min 后,采用紫外线分光光度计进行吸光度值测定。本研究采用的实验试剂均购自日本 Sigma 公司,操作流程严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 文中数据均采用 SPSS20.0 软件进行汇总分析。两组患儿的疗效对比使用秩和检验,患儿临床症状指标、炎症因子水平、ECP、CXCL8 对比使用独立 t 检验进行对比,总有效率对比使用 χ^2 检验。其中计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患疗效对比 经过治疗,研究组患儿(80.88%)的总有效率明显高于对照组(67.65%),差异有统计学意义($\chi^2=4.112, P=0.043$)。见表 1。

2.2 两组患儿临床症状指标对比 治疗结束后,分别对两组患儿的临床症状(发热、咳嗽、啰音)消失时间、住院时间进行对比,两组患儿临床症状指标之间

的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患儿疗效对比[$n(\%)$]						
组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组	68	13(19.12)	13(19.12)	29(42.64)	13(19.12)	55(80.88)
对照组	68	3(4.41)	12(17.65)	31(45.59)	22(32.35)	46(67.65)
χ^2			2.541			4.112
P			0.011			0.043

2.3 两组患儿炎症因子水平对比 治疗前,两组患儿炎症因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-6)水平之间的差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后各炎症因子较治疗前

均有所下降($P<0.05$),且治疗后研究组患儿的炎症因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-6)水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患儿临床症状指标对比($\bar{x}\pm s, h$)					
分组	n	发热消失时间	咳嗽消失时间	肺部啰音消失时间	住院时间
研究组	68	4.61 $\pm$ 0.77	6.81 $\pm$ 1.44	4.26 $\pm$ 0.77	7.63 $\pm$ 1.34
对照组	68	5.44 $\pm$ 1.62	10.72 $\pm$ 2.11	5.46 $\pm$ 0.98	12.32 $\pm$ 1.72
t		3.816	12.622	7.940	17.738
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患儿炎症因子水平对比($\bar{x}\pm s$,ng/L)							
组别	<i>n</i>	IL-6		TNF- α		INF- γ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	68	32.45±10.12	8.31±4.44	16.46±6.66	4.32±2.67	26.09±5.34	16.23±2.68
对照组	68	30.29±11.09	12.31±5.18	16.12±6.47	7.44±3.26	26.85±6.01	18.98±2.98
<i>t</i>		1.186	4.835	0.302	6.106	0.780	5.658
<i>P</i>		0.238	0.000	0.763	0.000	0.437	0.000

2.4 两组患儿血清 ECP、CXCL8 水平对比 治疗前,两组患儿血清 ECP、CXCL8 水平之间的差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后血清 ECP、CXCL8 水平较治疗前均有所下降($P<0.05$),且治疗后研究组患儿的血清 ECP、CXCL8 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿血清 ECP、CXCL8 水平对比($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	CXCL8(ng/L)		ECP(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	68	296.16 $\pm$ 30.74	161.62 $\pm$ 28.18	49.12 $\pm$ 10.89	19.25 $\pm$ 7.67
对照组	68	288.51 $\pm$ 32.05	227.08 $\pm$ 33.14	48.23 $\pm$ 10.13	28.44 $\pm$ 9.26
t		1.421	12.409	0.493	6.159
P		0.158	0.000	0.623	0.000

2.5 两组患儿不良反应对比 两组患儿均未出现明显不良反应。

3 讨 论

支原体肺炎常见于学龄前儿童,有临床研究证实,由于长期的支原体感染,患儿较长时间的咳嗽等变异性反应,极易造成患儿的气道重塑,最终导致患儿的不可逆性改变^[6]。同时,支原体也可作为患儿的免疫系统刺激物^[7],造成患儿的免疫系统紊乱,随着患儿的免疫功能下降,最终形成恶性循环,严重影响患儿的生命质量^[8]。解剖学研究证实,顽固性干咳、痉挛性咳嗽以及慢性咳嗽对一些免疫力较低患儿易

造成其气道高反应性,进而导致哮喘的发生,严重威胁患儿的生命安全^[9-10]。阿奇霉素是大环内酯类抗菌药物的重要代表,具有良好的治疗效果,但是长期使用阿奇霉素,极易造成患儿的解剖学结构改变。所以在临床上,及时寻找联合用药辅助性措施,对于患儿的治疗具有积极的意义^[11]。

本研究中,研究组患儿联合使用阿奇霉素和特布他林,患儿的临床症状改善时间以及总有效率明显优于对照组。提示,联合用药具有协同作用,能够缓解临床症状、改善支气管收缩、缩短住院时间、提高临床疗效^[12]。缪华等^[13]在特布他林联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的研究中提到,两种药物的联合使用对于患儿的临床症状改善具有良好的效果,与本文结果相互印证。

从患儿的炎症因子分布以及 ECP、CXCL8 水平分析,联合用药组患儿的炎症因子分布以及 ECP、CXCL8 水平明显低于对照组,分析认为特布他林可提高纤毛运动的能力,促进黏液分泌物的清除,拮抗呼吸道平滑肌的收缩,从而来有效改善患儿呼吸困难症状^[14];此外还具有抗炎作用,能抑制患儿的气道炎症、控制炎症反应^[15]。阿奇霉素对于患儿的支原体具有积极的杀灭作用^[16],同时,阿奇霉素在红霉素结构的基础上经重排、扩环、还原和 N-甲基化等分子重构而成,具有组织渗透性好的优点,巨噬细胞可通过跨膜转运方式促使阿奇霉素在局部病灶细胞内维持较

高水平,提高其治疗效果。特布他林辅助阿奇霉素采用序贯疗法能显著改善患儿的临床症状,可以直接杀灭病菌^[17],降低 IL-6、TNF- α 、IFN 炎症因子水平,减轻炎性反应。随着患儿炎性反应的缓解,患儿趋化性因子以及嗜酸性粒细胞也随之下降,患儿血清 ECP、CXCL8 水平明显下降^[18]。侯小瑞等^[19]在对小儿支原体肺炎患儿的治疗中采用特布他林序贯治疗措施,患儿的肺功能指标显著改善,ECP 水平显著下降。卜小芳等^[20]在对支原体肺炎患儿的外周血 CXCL8 基因水平的分析中指出,患儿的 CXCL8 基因水平在一定程度上反映了患儿的病灶部位炎性反应,也从侧面反映了本研究中支原体肺炎患儿行特布他林辅助治疗的有效性。

从安全性角度分析,本研究采用的阿奇霉素干悬混剂联合特布他林并未增加对患儿的不良反应,两组患儿均未出现明显不良反应。

本次研究仅限于来本院就诊的患儿,在广度和深度上存在地域、人文等因素的差异,可能导致分析结果存在误差。但除去以上因素,本研究选用了熟练固定的操作人员,尽量避免了人为因素的干扰。

4 结 论

阿奇霉素干悬混剂联合特布他林对于小儿支原体肺炎患儿的住院时间和临床症状的消失具有良好的缩短效应,同时血清炎性反应明显缓解,安全性较好,效果显著,值得在临床工作中推广。

参考文献

- [1] 弓育梅,李健,梅鹏.阿奇霉素联合特布他林雾化吸入治疗小儿支原体肺炎的疗效分析[J].实用临床医药杂志,2017,21(21):159-161.
- [2] 郑静,宋闻.阿奇霉素联合特布他林和布地奈德治疗小儿支原体肺炎的临床研究[J].中国妇幼保健,2016,31(13):2655-2657.
- [3] 金辉.IL13、IL18 及 TNF- α 在支原体肺炎儿童血清中的表达及临床价值[J].国际检验医学杂志,2017,38(20):2832-2834.
- [4] 宋茜,陈培丽.小儿支原体肺炎的诊断[J].上海医学,1999(11):700-701.
- [5] 裴新昕.阿奇霉素、特布他林、孟鲁司特联用对咳嗽变异性哮喘合并感染患儿气道功能及感染程度的影响[J].海南医学院学报,2016,22(18):2167-2170.
- [6] 赵蓓,童人杰,张春芬,等.布地奈德、阿奇霉素联合特布他林治疗小儿急性支气管炎的临床观察[J].中国药房,2016,27(18):2519-2521.
- [7] 刘红伟,安冀坤,马桂芹,等.血清免疫学指标水平与小儿支原体肺炎患儿病情严重程度的关系研究[J].国际检验

医学杂志,2017,38(12):1608-1610.

- [8] 彭秀娟,向婷,马永能,等.肺炎支原体抗体在儿童呼吸道感染中的临床应用[J].国际检验医学杂志,2017,38(17):2353-2354.
- [9] 邵文静.中性粒细胞/淋巴细胞计数比值在小儿支原体肺炎和支气管肺炎中的诊断和鉴别诊断意义[J].国际检验医学杂志,2017,38(10):1430-1431.
- [10] YAN S, YAO B, LIAN L, et al. Development of Fluorescence Surrogates to Predict the Photochemical Transformation of Pharmaceuticals in Wastewater Effluents. [J]. Environ Sci Technol, 2017, 51(5): 2738.
- [11] MEIMING L V. Efficacy of azithromycin sequential therapy combined with tanreqing injection for treatment of children with mycoplasma pneumonia [J]. J Hainan Med Univ, 2016, 12(5): 11-12
- [12] RAN Q G, LEI L H, DING J, et al. Clinical analysis of 120 children with mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Chinese J Woman Child Health Res, 2016, 24(8): 575-579.
- [13] 缪华,刘晓蓉.特布他林联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效[J].热带医学杂志,2017,17(12):1659-1662.
- [14] 鱼建飞,梅玲华,贺兆平.特布他林辅助阿奇霉素序贯治疗小儿肺炎的疗效及其对患儿气道炎症因子的影响[J].海南医学,2017,28(1):73-76.
- [15] STIELER S A L, SANCHEZ L C, MALLICOTE M F, et al. Effects of clarithromycin, azithromycin and rifampicin on terbutaline-induced sweating in foals [J]. Equine Vet J, 2017, 49(5): 624-628.
- [16] DASENAKI M E, BLETSOU A A, KOULIS G A, et al. Qualitative multiresidue screening method for 143 veterinary drugs and pharmaceuticals in milk and fish tissue using liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(18): 4493-4508.
- [17] NAFFAA M E, MUSTAFA M, AZZAM M, et al. Serum inorganic phosphorus levels predict 30-day mortality in patients with community acquired pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(1): 332.
- [18] UFUK A, SOMERS G, HOUSTON J B, et al. In vitro, assessment of uptake and lysosomal sequestration of respiratory drugs in alveolar macrophage cell line NR8383 [J]. Pharm Res, 2015, 32(12): 3937-3951.
- [19] 侯小瑞,靳瑞霞,谢意茹.特布他林序贯治疗小儿支原体肺炎的临床研究[J].临床肺科杂志,2018,23(8):91-94.
- [20] 卜小芳,王健,倪宁,等.肺炎支原体肺炎患儿外周血 CXCL8 及其 mRNA 表达[J].中国免疫学杂志,2016,32(8):1195-1199.