

# 儿童难治性肺炎支原体肺炎 (RMPP) 的诊治与探讨

吴志刚

肥东县妇幼保健院 (肥东县妇女儿童保健中心), 安徽 合肥 231699

**摘要:** 肺炎支原体是最常见的儿童社区获得性肺炎病原体之一, 肺炎支原体肺炎好发于学龄期儿童, 青少年亦常见。近年来肺炎支原体感染有上升趋势, 且引起的难治性肺炎支原体肺炎病例不断增多, 难治性肺炎支原体肺炎 (refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP) 年长儿多见, 病情较重, 发热及住院时间长, 常表现持续发热、剧烈咳嗽、呼吸困难等, 影像学表现为肺部病灶范围扩大、密度增高、胸腔积液, 甚至有坏死性肺炎及肺脓肿, 而且易累及其他系统, 甚至引起多器官功能障碍。在耐大环内酯类抗生素肺炎支原体不断攀升的今天, 我们如何更好治疗难治性肺炎支原体肺炎是儿科面临的严峻挑战。本文从儿童难治性肺炎支原体肺炎病因、发病机制、临床表现、诊断治疗等方面的进展作一简要综述与探讨。

**关键词:** 难治性肺炎支原体肺炎; 儿童; 诊治

**中图分类号:** R473

## 0 引言

肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae, MP) 是一种介于细菌与病毒之间的微生物, 无细胞壁结构, 是一种能够在无细胞培养基上生存的最小的病原微生物, 也是导致非典型肺炎的主要病原体之一, 引起肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP), MPP 既往被认为具有一定的自限性, 但是较多的文献及临床实践显示, 其临床上的表现具有较大的差异性。

另外 RMPP 或重症肺炎支原体肺炎 (severe mycoplasma pneumoniae pneumonia, SMPP) 由于其临床表现不典型性, 早期主要表现持续性发热、咳嗽, 肺部体征少, 往往易漏诊, 相应地, 大环内酯类抗生素就会被延迟使用, 往往造成 MPP 发展至 RMPP, RMPP 因免疫反应异常、肺炎支原体耐药性和混合感染而引起持续发热和肺外系统受累, 严重者可并发胸腔积液、肺不张、纵隔积气、气胸、坏死性肺炎等。因此, 早期识别 RMPP 对患者的长期健康尤为重要<sup>[3]</sup>。

## 1 RMPP 致病机制

MPP 的致病机制既往认为主要有两方面: (1) 直接侵犯, MP 依赖其顶端 P1 粘蛋白特殊结构, 通过神经氨酸酶受体紧密连接于宿主上皮细胞, 释放过氧化氢酶等毒性产物导致气道上皮细胞坏死; (2) 免疫损害, 由于 MP 与机体组织存在共同抗原, 因此 MP 感染引起

的免疫应答可以导致多系统损害, 故目前认为过强的细胞免疫反应是 RMPP 或 SMPP 的发病机制之一<sup>[4]</sup>。具体来说 RMPP 发病机制主要为细胞毒性损害、大环内酯类抗生素耐药、诊治的延误、过强的免疫反应等诸多因素综合所致。

### 1.1 细胞毒性损害与膜蛋白固有防御

MP 感染后分泌的社区获得性呼吸窘迫综合征毒素 (Community acquired respiratory distress syndrome toxin, CARDS) 可引起哺乳动物上皮细胞广泛损害, 其作用与 ADP-核糖基化以及空泡变性有关, 进而引起气道上皮细胞坏死, 提示 MP 感染确实存在细胞毒性损害, 也有文献<sup>[5]</sup>显示, MP 感染产生的 CARDS 可致气道炎症, 导致哮喘难以控制。但是 MP 感染后分泌的表面活性蛋白-A (surfactant protein-A, SP-A) 对黏膜具有保护作用。Muir<sup>[6]</sup>等在可疑呼吸机相关支原体肺炎中 41% (15/37) CARDS 检测阳性, 且研究表明脱机困难和氧合指数低与该毒素有关, 因此细胞毒性损害在 MPP 发病机制中发挥重要作用, 通过治疗 MPP 来改善机械通气患者预后有望成为可能的有效的临床治疗方案。

### 1.2 免疫损害

MP 感染引起免疫损害主要为机体出现免疫功能紊乱和失衡所致, 其中主要为 T 细胞参与的免疫损害尤为重要, Th1 型细胞因子在细胞免疫应答引发的 MPP 发病机制中发挥中重要的作用。Th1 型细胞因子中的

IL-8、IL-10 等在感染 MP 后的患者血清中呈现增高的趋势。细胞介导的宿主免疫而不是直接的微生物损伤在肺炎支原体感染的进展中起着重要的作用, IL-18 在 MP 感染后升高, 表现出其与临床病情严重程度呈现相关性, 这可能由于它的人体水平升高, 特别是在急性期, IL-18 的增加诱导各种细胞因子的表达, 另外, IL-18 可诱导激活粒巨细胞集落刺激因子和细胞间黏附分子-1 表达, 激发起变态反应性炎症, 提示 IL-18 等 Th1 型细胞因子属于促炎细胞因子, 研究发现, 迟发型超敏反应可被 IL-18 诱导, 是造成严重肺部损害原因之一<sup>[7]</sup>。

### 1.3 大环内酯类抗生素耐药

由于 MP 无细胞壁, 故对  $\beta$  内酰胺酶抗生素天然耐药, 大环内酯类抗生素成为治疗儿童 MP 感染的首选。但是近来, 耐大环内酯类肺炎支原体 (Macrolide resistant mycoplasma pneumoniae MRMP) 菌株不断被报道, MP 对大环内酯类药物耐药的分子机制为红霉素的作用靶位 23SrRNA V 区中心环 2063 及 2064 位点突变, 基于 MP 仅有 1 个 rRNA 操纵子, 通常认为 23SrRNA V 区中心环 2063 及 2064 位点突变与大环内酯类药物耐药有关<sup>[8]</sup>。而且耐药的 MP 易致严重临床症状, 是发生 RMPP 的基础, 然而, 关于 MPP 大环内酯类抗生素耐药与疾病进展之间关系的相关性研究仍然有限。

## 2 诊断

### 2.1 RMPP 的诊断

目前 RMPP 诊断没有统一标准, 目前较多文献认为 RMPP 和 SMPP 没有本质差异, 前者侧重治疗难易而后者侧重临床症状而已, 多数文献认为存在以下临床症状即可考虑 RMPP 或 SMPP 的诊断, 持续性发热虽然经过大环内酯类抗生素治疗, 体温仍然持续不退达 7-10 天以上, 且出现胸部影像学短期恶化, 出现大叶性实变或累及多个肺段的病变, 甚至出现严重临床症状如胸腔积液、坏死性肺炎、肺脓肿, 部分还可引起肺不张、闭塞性细支气管炎等并发症而致病程迁延, 同时血清 MP-IgM >1:160 或 MP-IgG 双份血清 4 倍以上升高即可考虑 RMPP 诊断。

### 2.2 MP 的检测进展

#### 2.2.1 清学检测技术

目前大多医院采用明胶颗粒凝集法, 阳性为双份

血清 4 倍升高; 其次为间接免疫荧光测 MP-IgM (VIRCELL. S. L), 阳性为抗体滴度  $\geq 1:160$ 。优点为相对快速、高效、便捷的方法, 可在大多数医院开展, 缺点为不能早期诊断。

#### 2.2.2 PCR 技术

近年来, 实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR) 技术, 使得 PCR 技术从定性到定量质的飞跃, PCR 产物可以被间接的检测到。此方法和半巢式 16SrDNA PCR 的符合率达 97.4%。多重 PCR (multiplex PCR), 又称多重引物 PCR 或复合 PCR, 它是二对以上引物加在 PCR 同一反应体系里, 多个核酸被同时扩增出来的技术, 由于有了多重 PCR, 儿童下呼吸道感染的不同病原微生物 (支原体、衣原体) 的同时检测成为可能。

### 2.3 3MP-RNA 检测价值

实时荧光核酸恒温扩增检测技术 (Simultaneous Amplification and Testing, SAT) 是将实时荧光检测技术和新一代的核酸恒温扩增技术相结合的一种新型核酸检测技术。该技术具有高灵敏度、高特异性、反应稳定、低污染等优点, 由于环境中存在 RNA 分解酶, MP-RAN 不稳定, 非常容易分解, 但是一旦咽拭子检测 MP-RAN (+) 则提示现症感染, 相对于 MP-DNA 核酸检测阳性, 意义更大, 因为后者阳性, 未必现症感染。

## 3 RMPP 临床及其相关严重炎症指标

### 3.1 RMPP 临床特征

RMPP 其病理改变为间质性肺炎, 偶尔为支气管肺炎, 这是一种原发性非典型肺炎, 其临床症状较 MPP 重, 表现痉挛性咳嗽、持续性高热时间长达 7-10 天以上, 肺部影像学进展快, 短期内可累及多叶段或整个大叶性实变或伴胸腔积液, 气管镜下气管粘膜分泌增多阻塞, 纤维素样坏死阻塞气管开口、粘膜糜烂坏死容易引起肺不张、甚至坏死性肺炎, 部分并发肺部弥散功能异常或闭塞性细支气管炎等并发症。

### 3.2 RMPP 相关严重指标

刘金荣[9]等认为 RMPP 患儿胸部影像学呈均匀一致大叶性实变, 尤其病变超过 2/3 肺叶, CT 值超过 40HU, 伴或不伴有胸腔积液。c-反应蛋白 (C-reactive protein CRP) 为急性时相反应蛋白, 是临床常用的急

性炎症反应指标, 当 CRP > 40mg/L 提示 MPP 发展为 SMPP 可能。乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 被认为 SMPP 或 RMPP 时唯一独立的危险因素, Lu A [10] 等研究认为 LDH 大于 379IU/L 时预测 RMPP 阳性率达 74.2%, 特异性达到 85.8%, 可以适当控制炎症。

## 4 主要治疗

### 4.1 大环内酯类抗生素早期应用

大环内酯类抗生素作为 MPP 的常用药物, 应用广泛, 但随着 RMPP 的发病率不断上升, 在过去的十年中, 耐大环内酯肺炎支原体肺炎在世界范围内越来越流行和普遍, 在日本和中国发病率大于 50%, 导致大环内酯类抗生素对于 RMPP 的治疗效果受到严重影响。对于 MPP 尤其 RMPP 患者, 及早使用大环内酯类抗生素可以防止出现细支气管炎或肺功能损害等并发症的出现, 能显著的缩短 RMPP 患儿的临床症状及体征, 同样能够加快其胸片阴影部分的吸收消散进程以及住院的时间, 大环内酯类抗生素具有安全可靠, 值得临床早期应用。

### 4.2 肾上腺皮质激素应用

难治性或严重的肺炎支原体感染的发病机制与对该病原体的过度免疫反应密切相关, 如高度活化的细胞介导的免疫反应和细胞因子的强烈表达, 对难治性和重度组的患者使用皮质激素可导致所有患者的症状迅速改善, 血清 LDH 水平下降。血清 LDH 水平可作为确定难治性或严重肺炎支原体肺炎中皮质激素治疗的参数。对于一般的 MPP 早期可以不使用皮质激素, 但是对 RMPP 患者, 如持续性高热、肺部影像学短期内呈现恶化为大叶性实变或伴有胸腔积液。肾上腺皮质激素早期及时使用, 有利于减轻临床症状、体征和改善肺泡灌洗液实验室指标、促进肺部影像学吸收好转。

### 4.3 呼吸内镜肺泡灌洗液的价值

呼吸内镜肺泡灌洗术通过可弯曲支气管镜来对患儿支气管以及肺泡通过无菌 0.9% 氯化钠溶液进行灌洗, 可以促进对患儿的感染控制及胸部影像学的病变吸收。在呼吸内镜下, MPP 患儿的临床特点为气道黏膜充血水肿沿管壁纵向延伸, 伴黏膜炎症突起, 黏膜滤泡样增生, 管口狭窄, 或塑性支气管, 黏膜坏死糜烂, 肉芽增生等改变, 呼吸内镜肺泡灌洗能够清除阻塞分泌物, 使得气道通畅以及气道分泌物引流吸收, 明显改善患儿的临床症状体征, 促进肺部胸片阴影的吸收, 提高

治疗效率, 减少了患儿后遗症, 早期的支气管肺泡灌洗术能够缩短病程, 改善预后, 若胸片恢复不理想, 可反复多次予以支气管肺泡灌洗术治疗促进胸片的恢复。

## 5 结语

总之, 对于 MPP 及 MPP 发展而成的 RMPP 相关的致病机制临床症状等知识的熟知了解, 有利于儿科医生对 MPP 及 RMPP 的早期诊断与及时的治疗, 这在临床工作中非常重要, 对于有 RMPP 倾向者, 糖皮质激素适时使用以及呼吸内镜及时介入治疗有利于阻断病程、抑制炎症、缩短病程, 改善 RMPP 预后。

## 参考文献

- [1] 陈晨, 黄旭强, 赵丹洋, 等. 2014-2018 年患儿肺炎支原体耐药调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(12): 1850-1855.
- [2] 李娜, 穆亚平, 陈静, 等. 淋巴细胞亚群绝对计数对儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期预测作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(06): 511-516.
- [3] 武青芳. Th1 及 Th2 细胞因子与支原体肺炎严重程度的关系探究[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(06): 644-645.
- [4] 杨香红, 李艳莉, 罗春玉. 肺炎支原体肺炎患儿免疫功能的变化及其与病情程度和疾病分期的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 113-116.
- [5] 夏雯, 戴晓玥, 吴亮, 等. 社区获得性呼吸窘迫综合征 (CARDS) 肺炎支原体毒素促进 THP-1 细胞自噬并激活 NLRP3 炎性体 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(12): 1076-1082.
- [6] Muir MT, Cohn SM, Loudon C, et al. Novel toxin assays implicate *Mycoplasma pneumoniae* in prolonged ventilator course and hypoxemia[J]. Chest, 2011, 139(2): 305-310.
- [7] 杨祎, 张春生, 徐乐, 等. 儿童过敏性紫癜感染的临床及肾损伤特点[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(05): 791-795.
- [8] 陈丹, 张娜丽, 张婷, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中肺炎支原体耐药基因检测分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(07): 707-712.
- [9] 刘金荣, 彭芸, 杨海明. 难治性肺炎支原体肺炎的表现特征和判断指标探讨[J]. 中华儿科杂

志, 2012, 50, (12): 915-918.

[10] Lu A, Wang C, Zhang X, et al. Lactate Dehydrogenase as a Biomarker for Prediction of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children[J]. *Respir Care*, 2015, 60(10): 1469-1475.

[11] Zhang Y, Zhou Y, Li S1, et al, The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156465.