

难治性肺炎支原体肺炎诊治要点

▲首都医科大学附属北京儿童医院呼吸二科 刘金荣 赵顺英

典型病例

主诉 男性，5岁。主因“发热、咳嗽9 d”入院。

现病史 患儿于入院前9 d接触肺炎患者后出现发热，热峰最高为39.5℃，伴咳嗽，少痰。入院前7 d胸部X线示右上肺斑片状阴影，予阿奇霉素和头孢曲松联合治疗4 d，仍高热、频繁咳嗽。入院前3 d换用美罗培南、红霉素静脉滴注，仍持续高热、咳嗽加重，且呼吸急促。1 d前于我院就诊，查血常规：白细胞 $10.75 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比80.2%，C反应蛋白211 mg/L，血白蛋白18.8 g/L，丙氨酸转氨酶229.2 U/L，肌酸激酶同工酶96 U/L。胸片提示两肺广泛大片致密实变影，右上肺著，双肺胸腔积液（右侧著），“肺炎、胸腔积液、低白蛋白血症、肝功损害、心肌损害”收入病房。

既往史 无特殊。

体格检查 体温37.0℃，脉搏138次/min，呼吸38次/min，精神反应弱、呼吸促、三凹征阳性。两肺呼吸音粗，右肺呼吸音较左肺减低，未闻及干湿啰音。

辅助检查 血清及胸水肺炎支原体抗体IgM：1:320。凝血功能：D-二聚体6.2 μg/ml（参考值0.1~0.5 μg/ml）。铁蛋白737 ng/ml。支气管镜报告：双侧支气管内有黏稠分泌物附着，部分管壁黏

膜糜烂。胸水常规：白细胞 $120 \times 10^6/L$ ，单核细胞76%，多核细胞24%。胸水生化：葡萄糖7.08 mmol/L，总蛋白30.4 g/L，乳酸脱氢酶1919.3 U/L。胸水细菌培养阴性。灌洗液细菌培养阴性，无EB病毒DNA。

诊断 根据患儿高热已达7 d以上，经大环内酯类抗生素治疗后病情仍继续进展，肺部影像学提示大片高密度均匀实变，C反应蛋白 $> 40 \text{ mg/L}$ ，故考虑为RMPP合并胸腔积液，肝功能损害及心肌损害。

入院后即给予阿奇霉素，因C反应蛋白高达211 mg/L，考虑甲泼尼龙 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗无效，拟用 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。实予 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连用3 d。

患儿呼吸困难考虑与胸腔积液有关，抽取胸腔积液300 ml（图1）。但随后患儿精神反应仍弱，呼吸困难仍存在，给予经鼻持续呼吸道正压通气，入院第2天加用替考拉宁治疗。患儿入院第3天热峰降至37.8℃，呼吸渐平稳，第4天体温降至正常。根据治疗反应考虑病情控制与糖皮质激素治疗有关，基本除外合并细菌感染，停用替考拉宁。第6天复查外周血C反应蛋白降至12.0 mg/L；第10天肺CT仅提示云絮状高密度病灶，第13天出院（图2）。

肺炎支原体肺炎（MPP）好发于学龄儿童，大多数MPP经大环内酯类抗生素治疗后病情控制，但部分MPP患儿即使及时应用大环内酯类抗生素治疗，病情仍进展，表现为持续高热、肺部影像学加重等，因此称为难治性肺炎支原体肺炎（RMPP），部分为重症病例。近年临床发现，RMPP有增多趋势。因本病在急性期可发生全身炎症反应综合征、脓毒症、肺损伤、多脏器功能衰竭，甚至死亡，并易遗留闭塞性细支气管炎、肺不张以及支气管扩张等后遗症，造成患儿日后反复肺部感染，甚至需要肺叶切除，其诊治成为关注焦点。

发病时长及影像学表现为诊断关键

该病根据发病天数、影像学表现、C反应蛋白表现及治疗反应诊断。若经大环内酯类抗生素治疗后发热持续、影像学表

现加重，应考虑本病。高热持续7 d以上、C反应蛋白 $> 40 \text{ mg/L}$ （参考值为 $< 8 \text{ mg/L}$ ）、肺部影像学提示大片高密度均匀实

变应考虑为RMPP。一些病例可能C反应蛋白较低，但根据发热时间和肺部大片实变阴影，也要考虑本病，或与混合病毒感染有关。

治疗需关注三大问题

根据目前RMPP发病机制，治疗应注意3种情况：（1）对大环内酯类抗生素耐药；（2）过度炎症反应；（3）混合感染。

两类抗生素可用于耐药肺炎支原体

文献报道，耐药支原体感染患儿热程要长于敏感患儿，但未发现不良预后，提示耐药肺炎支原体发生的原因。根据文献报道，并结合作者医院的诊

治病例，考虑重症MPP的发生与大环内酯类抗生素耐药有关。

目前可用于儿童、对耐药肺炎支原体有效的药物有四环素类和喹诺酮类抗生素。前者包括多西环

素、米诺环素等，因对牙齿发育有影响，8岁以上患儿方可应用。有文献报道，环丙沙星或莫西沙星对RMPP疗效较优，但大部分病例同时联用激素治疗。

过度炎症反应的激素应用需注意时机、剂量和疗程

RMPP发病与肺炎支原体感染所诱发的过度炎症反应有关，因此普遍使用糖皮质激素治疗，关键是使用时机、剂量和疗程。糖皮质激素总体来说适用于RMPP，根据临床观察，对于C反应蛋白无明显升高或与肺部实变范围和密度不一致者，可考虑合并病毒感染，糖皮质激素治疗效果可能欠佳。根据RMPP的病程发展，认为发病后5~7 d为转折点，应在此期间评估病情，若符合RMPP，可应用糖皮质激素治疗。

现有的国内外文献对于激素的用量不一致。如日本Lee等口服泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗3~7 d后减量；韩国Youn等对小部分口服泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗无

应答者，改用静脉注射甲泼尼龙 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、2~3 d，并在1周内减停或者予丙种球蛋白 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、1~2次；而日本Tamura等对6例RMPP患儿静脉注射甲泼尼龙 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续3 d。

目前国内多使用甲泼尼龙 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或大致剂量的其他糖皮质激素治疗，未见甲泼尼龙 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗的大宗病例报道。为何选用这些剂量，国外文献特征描述不多。根据作者医院收治病例分析，提示甲泼尼龙 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 能迅速改善大多数RMPP患儿的临床症状及影像学表现，减少后遗症；但当肺CT提示整叶以上均

一致实变影、C反应蛋白 $\geq 110 \text{ mg/L}$ 、外周血淋巴细胞百分比 $\leq 13\%$ 、血清乳酸脱氢酶 $\geq 478 \text{ U/L}$ 、血清铁蛋白 $\geq 328 \text{ ng/ml}$ 时，甲泼尼龙 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗无效，应加大剂量。因此，在应用激素治疗之前，应根据每一例RMPP的C反应蛋白等炎症指标、肺部影像学决定激素剂量。一般认为，肺部实变影范围越大、密度越高、C反应蛋白值越高，激素用量越大，对于C反应蛋白 $> 200 \text{ mg/L}$ 者，可考虑至少 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 以上激素治疗。根据每例患者的临床、影像表现以及炎症指标确定激素的用量，初始一般应用3 d，体温正常、实变和胸腔积液好转以及炎症指标下降时逐渐减量。

据病程及C反应蛋白判断是否混合感染

肺炎支原体感染损害支气管上皮细胞和纤毛，导致黏液-纤毛系统功能受损，且RMPP病例存在黏液高分泌或黏膜坏死以及脱落，使气道清除功能下降，因此易合并细菌或病毒感染。C反应蛋白明显升高一般认为存在细菌感染，根据

对病例的动态观察，RMPP病例C反应蛋白明显升高一般发生于疾病进展5 d以后。因此，对于在病程5 d内C反应蛋白升高超过 40 mg/L 的MPP患儿，是因此易合并细菌或病毒感染，需根据临床和病原学分析以及激素或抗生

素的治疗反应确定。根据作者医院收治病例分析，对存在大面积实变、C反应蛋白无明显升高或与实变范围和密度不一致者，应考虑合并病毒感染，积极寻找呼吸道病原体或EB病毒、巨细胞病毒等，并予适当治疗。

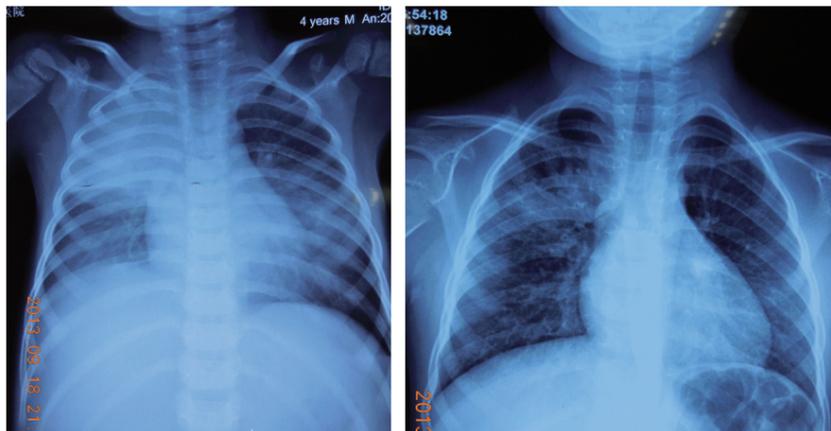


图1 胸腔积液抽取胸水后所行床旁胸片

图2 激素治疗16天复查胸片