

纤维支气管镜灌洗对儿童重症肺炎支原体肺炎的调控作用

邝瑞军 施 静 邓莉莉

(郴州市第一人民医院儿科, 湖南郴州 423000)

摘 要 目的: 探讨纤维支气管镜灌洗对儿童重症肺炎支原体肺炎(RMPP)血清Th17/Treg的调控作用。方法: 选取2017年1月~2019年12月我院RMPP患儿114例, 简单随机化分组, 各38例。所有患儿均予以常规治疗, 在此基础上, 对照A组予以甲泼尼龙琥珀酸钠, 对照B组予以纤维支气管镜灌洗, 观察组予以纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠。对比两组临床疗效、症状改善情况、肺部影像学病灶吸收情况及治疗前后炎症指标[白介素6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)], Th17/Treg表达。结果: 观察组临床疗效高于对照A、B组($P < 0.05$); 观察组体温正常、咳嗽好转、啰音消失时间均短于对照A、B组($P < 0.05$); 观察组复查肺部影像学病灶吸收情况优于对照A、B组($P < 0.05$); 观察组治疗后IL-6、TNF- α 水平低于对照A、B组, IL-10水平高于对照A、B组($P < 0.05$); 观察组治疗后Th17、Th17/Treg低于对照A、B组, Treg高于对照A、B组($P < 0.05$)。结论: 纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗RMPP患儿, 可调控血清Th17/Treg失衡及炎症因子表达, 促进肺部影像学病灶吸收, 改善临床症状, 疗效显著。

关键词 纤维支气管镜灌洗; 甲泼尼龙琥珀酸钠; 重症肺炎支原体肺炎; Th17/Treg; 炎症

Regulatory effect of bronchofiberscope lavage on serum Th17/Treg in children with severe RMPP

Kuang Ruijun; Shi Jing; Deng Lili

(Department of Pediatrics, Chenzhou First People's Hospital Chenzhou 423000, Hunan, China)

Abstract Objective: To investigate the regulatory effect of bronchofiberscope lavage on serum Th17/Treg in children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP). Methods: From January 2017 to December 2019, 114 children with RMPP in our hospital were selected and simply randomized into groups of 38 cases each. All children were treated routinely, on this basis, control group A was given methylprednisolone sodium succinate, control group B was given bronchofiberscope lavage, and observation group was given bronchofiberscope lavage combined with methylprednisolone sodium succinate. The clinical efficacy, improvement of symptoms, absorption of pulmonary imaging lesions, and inflammatory indicators [interleukin 6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor alpha (TNF- α)], and Th17/Treg expression before and after treatment were compared between the two groups. Results: The clinical effect of the observation group was higher than that of the control groups A and B ($P < 0.05$); the time of temperature became normal, the cough improved, and the disappearance of snoring sounds of the observation group was shorter than those of the control A and B groups ($P < 0.05$); the review of lung imaging lesion absorption in the observation group was better than that in the control A and B groups ($P < 0.05$); after treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in the observation group were lower than those in the control A and B groups, and the levels of IL-10 were higher than those in the control A and B groups ($P < 0.05$); after treatment, Th17 and Th17/Treg in observation group were lower than those in control groups A and B, and Treg was higher

收稿日期: 2020-12-24

作者简介: 邝瑞军(1985-1), 男, 湖南郴州人, 本科, 主治医师, 研究方向: 儿童急危重症及呼吸系统疾病。

通讯作者: 邓莉莉, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向: 儿童急危重症相关疾病。

than those in control groups A and B ($P < 0.05$). Conclusion: Bronchofiberscope lavage combined with methylprednisolone sodium succinate in children with RMPP can regulate the serum Th17/Treg imbalance and the expression of inflammatory factors, promote the absorption of lung imaging lesions, improve clinical symptoms, and have a significant effect.

Keywords Bronchofiberscope lavage; Methylprednisolone sodium succinate; Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; Th17/Treg; Inflammation

肺炎支原体 (MP) 为儿童社区获得性肺炎 (Community-acquired pneumonia, CAP) 常见病原, 占 10% ~ 40%^[1]。肺炎支原体肺炎 (Mycoplasmal Pneumoniae Pneumonia, MPP) 具有易复发、迁延不愈的特点, 重症患儿可合并肺外器官、组织病变, 严重危害儿童健康^[2]。重症肺炎支原体肺炎 (RMPP) 单一大环内酯类药物难以控制病情, 故采用新的治疗方案成为临床研究热点。临床研究发现, 针对 RMPP 患儿, 在大环内酯类药物抗感染的基础上, 加用甲泼尼龙琥珀酸钠及纤维支气管镜灌洗, 可有效提高临床疗效^[3-4]。近年来, 随对 T 淋巴细胞亚群研究的深入, 发现 Th17/Treg 失衡及其相关效应因子表达参与

RMPP 发生、发展^[5]。基于此, 本研究采用纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 RMPP 患儿, 从症状改善、炎性因子、血清 Th17/Treg 表达等方面探讨疗效。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月我院 RMPP 患儿 114 例, 简单随机化分组, 各 38 例。观察组、对照 A 组、对照 B 组性别、年龄、体质量、病程、C 反应蛋白水平等资料均衡可比 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

Table 1 Comparison of three groups of general information

资料	观察组 (n=38)	对照 A 组 (n=38)	对照 B 组 (n=38)	t/χ^2	P
性别 (男/女)	20/18	22/16	23/15	0.501	0.778
年龄 (岁)	1~14 (7.07±2.72)	1~14 (6.75±2.48)	1~14 (7.21±2.83)	0.294	0.746
体质量 (kg)	12~41 (28.75±4.29)	12~43 (29.26±4.58)	12~42 (28.39±4.61)	0.359	0.699
病程 (d)	8~20 (14.83±2.19)	8~22 (15.09±2.31)	8~20 (15.14±2.26)	0.207	0.813
C 反应蛋白 (mg/L)	9~18 (13.24±1.85)	9~18 (12.97±1.74)	9~18 (13.35±1.92)	0.430	0.652

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1) 均符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)》^[6]中相关诊断标准; (2) 正规大环内酯类抗生素抗感染治疗 1 周, 咳嗽、发热症状未见好转, 或出现肺外系统损害; (3) 无胸腔积液; (4) 家属知情并签署承诺书。

1.2.2 排除标准

(1) 支原体外其他病原学感染; (2) 既往确诊有结缔组织病、免疫缺陷病等疾病; (3) 既往合并间质性肺炎、闭塞性细支气管炎等肺部慢性疾病; (4)

合并呼吸衰竭; (5) 严重营养不良。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法

3 组均常规应用大环内酯类药物, 并给予祛痰、雾化等常规疗法。于此基础上, 观察组予以纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠 (辽宁海思科制药有限公司, 国药准字 H20133233), 甲泼尼龙琥珀酸钠 2 mg/kg, 静滴, 1 次/d, 持续 5d; 3C40 型 Olympus 纤维支气管镜 (日本), 经鼻进镜, 依次观察声门、气管、各叶支气管开口、隆突处边进边麻醉, 用 37℃ 0.9% 氯化钠注射液对病变组织进行灌洗, 将黏液栓吸

出,总量<5 ml/kg,灌洗频率依据患儿身体情况设定(3~5次)。对照A组予以甲泼尼龙琥珀酸钠,对照B组予以纤维支气管镜灌洗,方法同观察组。

1.3.2 检测方法

空腹抽取外周静脉血2ml,离心(半径8cm,3500r/min,9min),取血清,白介素6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)以酶联免疫吸附试验测定,试剂盒购自美国R&D公司;Th17、Treg细胞比例以流式细胞仪检测(美国BD公司)。

1.4 观察指标

(1)临床疗效。(2)症状改善情况(体温正常、咳嗽好转、啰音消失时间)。(3)肺部影像学病灶吸收情况。(4)治疗前后血清炎性指标(IL-6、IL-10、TNF- α)水平。(5)治疗前后Th17、Treg、Th17/Treg水平。

1.5 疗效标准

体温正常,咳嗽、肺部罗音明显好转为显效;体温正常,咳嗽、肺部罗音仅有一项好转为有效;未达到上述标准为无效。将显效、有效计入总有效。

1.6 统计学方法

采用SPSS22.0统计分析软件,计数资料以率表示,2组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对 t 检验,多组间比较用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组临床疗效高于对照A、B组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 症状改善情况

观察组体温正常、咳嗽好转、啰音消失时间均短于对照A、B组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 肺部影像学病灶吸收情况

观察组复查肺部影像学病灶吸收情况优于对照A、B组($P < 0.05$)。见表4。

表2 3组临床疗效对比[n(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy of the three groups [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	38	24 (63.16)	12 (31.58)	2 (5.26)	36 (94.74)
对照A组	38	13 (34.21)	16 (42.11)	9 (23.68)	29 (76.32)
对照B组	38	11 (28.95)	17 (44.74)	10 (26.32)	28 (73.68)
χ^2					6.654
P					0.036

表3 两组症状改善情况对比($\bar{x} \pm s, d$)

Table 3 Comparison of symptoms improvement between the two groups ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	例数	体温正常时间	咳嗽好转时间	啰音消失时间
观察组	38	5.12 \pm 2.67	8.25 \pm 3.37	6.29 \pm 2.45
对照A组	38	8.27 \pm 3.41	12.34 \pm 6.15	9.27 \pm 3.02
对照B组	38	8.94 \pm 3.52	13.19 \pm 6.78	9.84 \pm 3.29
F		15.228	8.358	15.969
P		<0.001	<0.001	<0.001

表4 3组肺部影像学病灶吸收情况对比[n(%)]

Table 4 Comparison of lung imaging lesion absorption in the three groups [n(%)]

组别	例数	完全吸收	吸收面积>50%	合计
观察组	38	9 (23.68)	20 (52.63)	29 (76.32)
对照A组	38	4 (10.53)	13 (34.21)	17 (44.74)
对照B组	38	3 (7.89)	12 (31.58)	15 (39.47)
χ^2				12.130
P				0.002

2.4 炎症指标

3组治疗前IL-6、IL-10、TNF- α 水平相比,无明显差异($P > 0.05$);观察组治疗后IL-6、TNF- α 水平低于对照A、B组,IL-10水平高于对照A、B组($P < 0.05$)。见表5。

2.5 Th17/Treg

3组治疗前Th17、Treg、Th17/Treg水平相比,无明显差异($P > 0.05$);观察组治疗后Th17、Th17/Treg低于对照A、B组,Treg高于对照A、B组($P < 0.05$)。见表6。

表 5 3 组炎症指标水平对比 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)Table 5 Comparison of three groups of inflammatory indicators ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	例数	IL-6		IL-10		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	20.62 \pm 5.41	6.12 \pm 1.24	95.47 \pm 8.24	122.53 \pm 16.19	130.36 \pm 28.78	47.74 \pm 15.25
对照 A 组	38	21.83 \pm 5.74	9.47 \pm 1.46	96.18 \pm 8.96	113.47 \pm 13.26	132.47 \pm 25.72	60.36 \pm 16.17
对照 B 组	38	20.09 \pm 5.17	10.02 \pm 1.52	94.36 \pm 7.92	110.59 \pm 12.98	134.12 \pm 28.41	63.74 \pm 15.26
<i>F</i>		1.020	84.950	0.455	7.298	0.176	11.153
<i>P</i>		0.364	<0.001	0.636	0.001	0.839	<0.001

表 6 3 组 Th17/Treg 对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of three groups of Th17/Treg ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Th17 (%)		Treg (%)		Th17/Treg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	3.12 \pm 1.04	1.67 \pm 0.32	3.15 \pm 0.92	7.32 \pm 1.16	1.00 \pm 0.35	0.23 \pm 0.04
对照 A 组	38	3.21 \pm 1.06	1.94 \pm 0.35	3.18 \pm 0.94	5.98 \pm 1.12	1.01 \pm 0.39	0.32 \pm 0.06
对照 B 组	38	3.04 \pm 1.03	2.01 \pm 0.37	3.12 \pm 0.95	5.64 \pm 1.19	0.97 \pm 0.32	0.36 \pm 0.07
<i>F</i>		0.253	38.830	0.039	22.395	0.131	50.039
<i>P</i>		0.777	<0.001	0.962	<0.001	0.877	<0.001

3 讨论

现阶段,大环内脂类抗菌药物为儿童 MPP 首选治疗药物,但临床用药不规范、细菌耐药性快速增长等均导致其疗效逐渐降低,对于 RMPP 患儿更为明显^[7-8]。为进一步提升疗效,临床多采用多药联合治疗。甲泼尼龙琥珀酸钠为中效糖皮质激素,其抗感染作用是可的松的 7 倍,并可通过抑制炎症因子与脂质介导产物,发挥强效免疫调节与抗炎作用^[9-10]。但实验研究结果显示,部分 RMPP 患儿在大环内酯类药物抗感染治疗的基础上加用甲泼尼龙琥珀酸钠,仍存在反复高热不退,咳嗽加重等表现^[11-12]。

随着医疗技术的快速进步,纤维支气管镜的临床应用已介入治疗范围,并取得较佳成果。纤维支气管镜灌洗可将部分炎症病灶直接清除,减少脓性分泌物,抑制炎症反应,促进黏膜康复,同时,清除部分黏附于气管上皮细胞的 MP 与有毒代谢产物,阻断部分免疫反应,并减少 MP 直接侵袭,此外,其清除脓性分泌物,使被阻塞支气管、气管、呼吸道恢复通畅,迅速改善 RMPP 患儿临床症状与体征,并促进影像学上阴影吸收。另外,纤维支气管镜抽取分泌物进行病

原微生物培养,可为后续用药提供指导。石颖玉等研究表明,纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 RMPP 患儿,可促进病灶吸收与症状好转。本研究分 3 组进行探讨,结果显示,对照 A 组 76.32%、对照 B 组 73.68%总有效率相似,均有待提高,而观察组总有效率显著高于对照 A、B 组,且体温正常、咳嗽好转、啰音消失时间均短于对照 A、B 组,复查肺部影像学病灶吸收情况优于对照 A、B 组 ($P < 0.05$)。分析其原因在于,纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠达到集中杀菌,协同抗感染,控制炎症反应,促进病灶吸收。多项研究证实,细胞因子 IL-6、TNF- α 、IL-10 参与 RMPP 发生、发展,且与病情严重程度相关。IL-6 是免疫应答早期发挥重要作用的免疫调节因子,可促进自然杀伤细胞活化及 T 细胞增殖,促使 IL-2 与其受体结合,进而抑制 IL-2 促进活化 T 细胞增殖的作用。TNF- α 为活化单核巨噬细胞生成的一种蛋白质,可刺激免疫球蛋白 (IgG) 分泌及 B 细胞增殖,增加微血管通透性,趋化中性粒细胞,介导 RMPP 的炎症反应,诱发肺部及肺外组织损伤。IL-10 是免疫反应最重要的负调节因子,由 Th2 细胞产生,

具有抑制炎症反应的生物学效应。本研究结果显示,观察组治疗后 IL-6、TNF- α 水平低于对照 A、B 组, IL-10 水平高于对照 A、B 组 ($P < 0.05$)。究其原因,纤维支气管镜灌洗可清除大量黏液及炎性分泌物,降低体内炎症因子、致病微生物及内毒素浓度,抑制持续性炎性损伤,同时,甲泼尼龙琥珀酸钠具有明确抑制炎性因子分泌的作用,二者联合协同增效。

Th17、Treg 细胞是新型免疫学 T 细胞亚群, Th17 细胞主要通过分泌效应性细胞因子 IL-17, 放大、促进炎症反应, Treg 细胞主要对免疫细胞起负调节作用, 通过分泌效应细胞因子 (IL-10 等) 抑制 T 细胞活化、增殖, 发挥免疫抑制功能^[21-22]。研究发现, Treg/Th17 细胞失衡及其相关效应因子表达在小儿 MPP 感染中发挥重要作用^[23]。且研究认为, Notch 信号通路通过调节 Th17 与 Treg 细胞分化及细胞因子分泌, 参与 Th17/Treg 免疫失衡, 导致细胞免疫失衡状态^[24]。本研究创新性探讨发现, 对照 A 组、B 组治疗后 Th17、Treg、Th17/Treg 均有所改善, 且效果相当, 而观察组治疗后 Th17、Treg、Th17/Treg 改善效果优于对照 A、B 组。表明纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠可更有效调控 RMPP 患儿清 Th17/Treg 失衡, 可能为其促进病灶吸收、改善临床症状的重要机制之一。但本研究研究病例数较少, 有待进一步观察与研究。

综上可知, 纤维支气管镜灌洗联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 RMPP 患儿, 可调控血清 Th17/Treg 失衡及炎症因子表达, 促进肺部影像学病灶吸收, 改善临床症状, 疗效显著。

参考文献

- [1] Zeng WY, Li 1, Xu ZL, et al. Severe Mycoplasma Pneumonia in Child with Bilateral Parapneumonic Effusion Successfully Treated with Integrated Chinese and Western Medicine: A Case Report[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(9):683-685.
- [2] Zhang Y, Zhou Y, Li S, et al. The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children[J]. PLoS One. 2016, 11(5):e0156465.
- [3] 常光妮, 张晗, 尚云晓. 盐酸氨溴索经纤维支气管镜灌洗治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的疗效观察[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(8):652-654.
- [4] 张晗, 尚云晓. 纤维支气管镜对儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊断治疗价值[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(6):504-507.
- [5] 屠昌明, 田园. 支原体肺炎患儿外周血 Th17, Treg 细胞亚群和细胞因子表达及 CRP, PCT 水平的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4):108-111.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17):1304-1308.
- [7] Mingyue Yang, Fanzheng Meng, Kuo Wang, et al. Interleukin 17A as a good predictor of the severity of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):12934.
- [8] Zeng WY, Li Y, Xu ZL, et al. Severe Mycoplasma Pneumonia in Child with Bilateral Parapneumonic Effusion Successfully Treated with Integrated Chinese and Western Medicine: A Case Report[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(9):683-685.
- [9] 尚莹, 杨成胜, 崔怀亮, 等. 甲强龙联合阿奇霉素治疗肺炎支原体感染致过敏性紫癜的效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(14):2224-2227.
- [10] 宋淑范, 辛平. 炎症细胞因子 IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺癌生长及转移的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11):2323-2331.
- [11] 郑茂, 陈瑶, 符佳. 难治性肺炎支原体肺炎患儿的早期临床特征及相关细胞因子水平变化[J]. 中国医药, 2017, 12(10):1499-1502.
- [12] 陶沛, 夏万敏. 纤维支气管镜早期介入治疗肺炎支原体肺炎合并气道内黏液栓阻塞患儿的临床价值[J]. 中国医药导报, 2019, 16(24):107-110.