

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.10.010

论著·临床研究

小剂量甲泼尼龙对肺炎支原体肺炎患儿血清肿瘤坏死因子 α 水平的影响

贺金娥¹ 高春燕¹ 李红日²

(1. 延安大学附属医院儿科, 陕西 延安 716000; 2. 首都儿科研究所附属儿童医院急诊科, 北京 100020)

[摘要] 目的 观察小剂量甲泼尼龙对肺炎支原体肺炎(MPP)患儿血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平的影响。方法 选取2012年1月至2012年12月患MPP且住院前均未使用糖皮质激素的38例患儿作为研究对象。采用病例对照研究法随机选取20例为甲泼尼龙干预组(在常规治疗基础上每日静脉滴注甲泼尼龙1 mg/kg, 共3 d), 余18例为常规治疗组, 分别于治疗前, 以及治疗后第4天和第7天留取血清样本; 随机选取25例同期于保健门诊行健康体检儿童作为正常对照组, 体检当天采集血清样本。采用ELISA法检测3组儿童血清TNF- α 水平。结果 甲泼尼龙干预组和常规治疗组患儿入院时血清TNF- α 水平均明显高于正常对照组(均 $P<0.01$), 但两组之间差异无统计学意义; 治疗后第4天和第7天时, 甲泼尼龙干预组TNF- α 水平均明显低于常规治疗组(分别 $P<0.05$, $P<0.01$); 第7天时, 甲泼尼龙干预组TNF- α 水平与正常对照组差异无统计学意义, 而常规治疗组仍明显高于正常对照组($P<0.01$)。结论 小剂量甲泼尼龙可以显著降低MPP患儿血清TNF- α 水平, 抑制炎症反应, 可能减轻炎症反应对机体的损害。 [中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 850-853]

[关键词] 肺炎支原体肺炎; 肿瘤坏死因子 α ; 甲泼尼龙; 儿童

Effect of low-dose methylprednisolone on serum TNF- α level in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia

HE Jin-E, GAO Chun-Yan, LI Hong-Ri. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China (Li H-R, Email: hong691028@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate the effect of low-dose methylprednisolone on serum tumor necrosis factor alpha (TNF- α) level in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods** A case-control study was conducted among 38 children with MPP who received treatment in the Affiliated Hospital of Yan'an University between January and December 2012, and who had not received glucocorticoids before hospitalization. They were randomly divided into methylprednisolone treatment ($n=20$) and conventional treatment groups ($n=18$). The methylprednisolone treatment group was administered with methylprednisolone (1 mg/kg-d) by intravenous drip for three days in addition to conventional treatment. Serum samples were collected from both groups before treatment and on days 4 and 7 of treatment. Twenty-five children who underwent physical examination in the healthcare clinic during the same period were randomly selected as a normal control group, and serum samples were collected on the same day that the physical examination was performed. Serum TNF- α levels in the three groups were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** On admission, the methylprednisolone treatment and conventional treatment groups had significantly higher serum TNF- α levels than the normal control group ($P<0.01$), but there was no significant difference between the methylprednisolone treatment and conventional treatment groups. On days 4 and 7 of treatment, the methylprednisolone treatment group had significantly lower serum TNF- α levels than the conventional treatment group ($P<0.05$; $P<0.01$). On day 7 of treatment, there was no significant difference in serum TNF- α level between the methylprednisolone treatment and normal control groups, but the conventional treatment group still had a significantly higher serum TNF- α level than the normal control group ($P<0.01$). **Conclusions** Low-dose methylprednisolone can significantly decrease serum TNF- α level and inhibit inflammatory response in children with MPP, and may reduce damage caused by inflammatory response. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(10): 850-853]

Key words: Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Tumor necrosis factor alpha; Methylprednisolone; Child

[收稿日期] 2013-03-22; [修回日期] 2013-05-04

[作者简介] 贺金娥, 女, 学士, 主治医师。

[通信作者] 李红日, 副主任医师。

肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae, MP) 是儿童肺部感染的常见病原体, 近年来发病率有升高趋势, 可侵犯多个器官系统, 引起严重的肺外并发症^[1-3]。其中炎性细胞因子在 MP 肺部感染中起重要作用, 大量研究表明肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是最重要的早期炎症因子之一, 存在着广泛的生理和免疫功能, 在感染所致急性肺损伤的过程中起着重要作用^[4-6]。因此检测患者血清 TNF- α 含量可反映患者炎症反应强度及损伤程度。已有研究表明, 对肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 患儿尤其是重症 MPP 患儿, 及时适量给予肾上腺糖皮质激素可抑制炎症反应, 减少并发症的发生, 改善预后^[7-9]。以往常采用大剂量糖皮质激素短期治疗以阻断炎症反应过程, 但结果欠佳, 主要与机体免疫力过度受抑, 增加感染等有关, 且有严重副作用。因此本研究观察小剂量、短疗程甲泼尼龙对 MPP 患儿血清 TNF- α 水平的影响, 探讨其对儿童 MPP 的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月至 2012 年 12 月在延安大学附属医院住院治疗的 38 例 MPP 患儿作为研究对象, 年龄 2~12 岁, 所有患儿住院前均未使用糖皮质激素。随机选取 20 例为甲泼尼龙干预组 (静脉滴注甲泼尼龙每日 1 mg/kg, 共 3 d), 余 18 例为常规治疗组, 两组常规使用阿奇霉素治疗, 其他治疗措施亦大致相同。另选取 25 例同时期门诊行健康体检儿童作为正常对照组。MP 抗体 (MP-IgM) 滴度 $\geq 1:80$ 为阳性, 诊断为 MP 感染, MPP 诊断标准见诸福棠实用儿科学第 7 版^[10]; 经检查未发现其他病原菌感染, 无风湿性疾病及血液系统疾病。该试验经延安大学伦理委员会批准并获受试对象家长知情同意。3 组儿童体重、性别和年龄差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 3 组儿童一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)
正常对照组	25	11/14	7.1 $\pm$ 2.7	23 $\pm$ 6
常规治疗组	18	8/10	6.0 $\pm$ 2.2	20 $\pm$ 5
甲泼尼龙干预组	20	9/11	7.5 $\pm$ 2.6	23 $\pm$ 5
$\chi^2(F)$ 值		0.004	(1.833)	(1.857)
P 值		0.998	0.169	0.165

1.2 实验方法

3 组儿童每次均空腹取 2 mL 静脉血, 其中甲泼尼龙干预组和常规治疗组患儿在治疗前、以及治疗后第 4 天和第 7 天取血, 正常对照组仅于门诊体检时采血 1 次, 采用双抗体夹心 ELISA 法测定血清中 TNF- α 水平。TNF- α 检测试剂盒购自北京方程生物科技有限公司, 检测步骤严格按说明书操作。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组儿童血清 TNF- α 水平的比较

甲泼尼龙干预组和常规治疗组患儿入院时血清 TNF- α 水平均明显高于正常对照组 (均 $P<0.01$), 但两组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后第 4 天和第 7 天, 甲泼尼龙干预组 TNF- α 水平均明显低于常规治疗组 (分别 $P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后第 7 天甲泼尼龙干预组 TNF- α 水平与正常对照组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但常规治疗组仍明显高于正常对照组 ($P<0.01$)。见表 2。

表 2 3 组儿童血清 TNF- α 水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	治疗前	4 d	7 d
正常对照组	25	49 $\pm$ 30	49 $\pm$ 30	49 $\pm$ 30
常规治疗组	18	92 $\pm$ 24 ^a	88 $\pm$ 13 ^a	72 $\pm$ 10 ^a
甲泼尼龙干预组	20	94 $\pm$ 22 ^a	78 $\pm$ 16 ^{a,b}	52 $\pm$ 17 ^c
F 值		34.30	37.24	12.915
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

a: 与正常对照组比较, $P<0.01$; b: 与常规治疗组比较, $P<0.05$; c: 与常规治疗组比较, $P<0.01$

3 讨论

炎性细胞因子在 MP 肺部感染中的作用已有较多研究, 目前认为促炎介质 (如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α) 和抗炎介质 (如 IL-10、IL-4) 的平衡失调在肺部感染中发挥重要作用^[4-6,11]。肺部 MP 感染时肺泡上皮的损伤导致肺泡巨噬细胞和中性粒细胞以及全身炎症连锁反应活化, 引起肺内炎症反应, 中性粒细胞凋亡增加, 毛细血管内皮细胞受损, 支气管肺泡灌洗液及血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 等水平增高。本研究结果显示

MP 患儿血清 TNF- α 水平明显高于正常对照组,与文献报道相符^[11]。

TNF- α 主要来自巨噬细胞,存在着广泛的生理和免疫功能,是最重要的早期炎症因子之一,TNF- α 的作用较广,它能直接损伤肺内皮细胞、激活中性粒细胞、凝血系统和补体系统,并与其它细胞因子相互促进或相互制约而形成纵横交错的作用网络,造成肺组织损伤,导致急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS)^[5-6]。研究表明 MPP 患儿血清中 TNF- α 浓度明显高于对照组,而治疗后恢复期其浓度明显下降^[11-13]。MPP 伴有胸腔积液的患儿 X 线胸片检查出现肺部纤维化改变者,血清和胸水中 TNF- α 浓度较肺部无纤维化改变者明显增高,提示 TNF- α 在 MPP 的发生发展过程中起重要作用,与肺部有无纤维化形成关系十分密切^[11]。MPP 患儿血清 TNF- α 水平高于正常对照组及普通肺炎组,MPP 伴喘息患者高于不伴喘息者,提示 TNF- α 浓度增高可能在小儿 MPP 导致喘息样发作中起重要作用^[12]。

理论上糖皮质激素可抑制 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等促炎细胞因子的转录,非特异性的抑制炎症反应,减少炎症因子的释放,有利于减轻或缓解免疫损伤,维持或恢复脏器功能的稳定,减少肺部感染导致的 ALI/ARDS 的发生。以往采用大剂量糖皮质激素短期治疗以阻断炎症反应过程,但结果欠佳,主要与大剂量糖皮质激素过度抑制机体免疫力,增加感染等有关,且有严重副作用。Bone 等^[14]对 17 个中心 304 例具有 ARDS 高危因素的脓毒症患者进行了前瞻、随机、双盲和对照研究,在诊断脓毒症 2 h 内开始应用甲基强的松龙(30 mg/kg, 6 h/次)或安慰剂治疗,用药 24 h,研究结果显示,甲基强的松龙组与安慰剂组相比,前者发生 ARDS 的比率及 ARDS 发生后 14 d 病死率高于后者,而 ARDS 的逆转率明显低于后者。表明脓毒症患者早期应用大剂量甲基强的松龙治疗不能预防 ARDS 的发生,反而会阻止 ARDS 的逆转以及增加 ARDS 患者的病死率。

近年来,中、小剂量糖皮质激素的使用受到重视。Meduri 等^[15]对 91 例早期严重 ARDS 患者进行长疗程糖皮质激素治疗的随机双盲对照研究,甲基强的松龙每日 1 mg/kg,结果显示第 7 天开始两组即出现明显差别,甲基强的松龙治疗组肺损伤评分、C-反应蛋白水平、机械通气时间、ICU 住院时间及 ICU 住院期间病死率均明显降低,而且甲基强的松龙治疗组感染率亦明显降低,表明

长疗程甲基强的松龙治疗能下调患者全身炎症反应、改善肺内外脏器功能、缩短机械通气时间。Lee 等^[16]将发生于胸部手术后的早期 ARDS 患者,给予低剂量甲基强的松龙治疗,首剂 2 mg/kg 静脉注射,继以每日 2 mg/kg 口服,发现低剂量糖皮质激素治疗可以抑制 ALI/ARDS 早期的纤维增生,明显降低 ARDS 的病死率。本课题组既往在动物实验中使用单次小剂量氢化可的松(腹腔注射氢化可的松 5 mg/kg)治疗气管内注射大肠杆菌引起的大鼠肺内源性 ALI,可减轻肺水肿及肺泡内炎细胞浸润,减少 TNF- α 和 IL-8 的释放,减少炎症蛋白渗出,维持血压稳定^[17]。丁圣刚等^[18]对重症 MPP 患儿给予琥珀酸氢化可的松每日 5~10 mg/kg,静脉滴注 3~5 d,后改强的松口服并逐渐减量,维持 7~10 d,可明显抑制全身炎症反应,减轻临床症状、促进肺部炎症吸收、改善预后、减少并发症的发生。Remmelts 等^[19]对 MPP 患者给予大环内酯类抗生素联合地塞米松治疗,地塞米松每日 5 mg 静脉注射,连用 4 d,结果表明可以显著降低患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平,减轻临床症状。

本试验用甲泼尼龙治疗 MPP 患儿,用量仅为每日 1 mg/kg、连用 3 d,结果表明,可以显著降低血清中促炎因子 TNF- α 的水平,提示小剂量、疗程短的糖皮质激素治疗 MPP 即可显著抑制炎症细胞因子的产生,可能减轻过度炎症反应对机体的损伤。

[参 考 文 献]

- [1] Ngeow YF, Suwanjutha S, Chantarojanasifi T, Wang F, Saniel M, Alejandria M, et al. An Asian study on the prevalence of a typical respiratory pathogens in community-acquired pneumonia[J]. Int J Infect Dis, 2005, 9(3): 144-153.
- [2] Youn YS, Lee KY. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Korean J Pediatr, 2012, 55(2): 42-47.
- [3] Vervloet LA, Vervloet VE, Tironi Junior M, Ribeiro JD. Mycoplasma pneumoniae-related community-acquired pneumonia and parapneumonic pleural effusion in children and adolescents[J]. J Bras Pneumol, 2012, 38(2): 226-236.
- [4] Ahn KK, Kwon D, Jung K, Ha Y, Seo MJ, Kim SH, et al. Identification of interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 expression in lungs from pigs naturally infected with Mycoplasma hyopneumoniae by in situ hybridization[J]. J Vet Med Sci, 2009, 71(4): 441-445.
- [5] Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNF-alpha in pulmonary pathophysiology[J]. Respir Res, 2006, 7(125): 1-9.
- [6] Baluk P, Yao LC, Feng J, Romano T, Jung SS, Schreiter JL, et al. TNF- α drives remodeling of blood vessels and lymphatics in sustained airway inflammation in mice[J]. Clin Invest, 2009, 119(10): 2954-2964.

- [7] Fernaders AB, Zin WA, Rocco PR. Corticosteroids in acute respiratory distress syndrome[J]. Braz J Med Biol Res, 2005, 38(2): 147-159.
- [8] Morrow MD. Implications of pharmacogenomics in the current and future treatment of asthma[J]. J Manag Care Pharm, 2007, 13(6): 497-505.
- [9] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1671-1684.
- [10] 申昆玲, 江载芳. 支原体肺炎 [M] // 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学上册. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1204-1205.
- [11] 曹岩, 刘红, 卢晟晔, 杨春荣. 儿童肺炎支原体肺炎血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 浓度测定及其临床意义的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(18): 2575-2578.
- [12] 酆银芳, 于莹, 陆志芳. IL-13 和 TNF- α 在肺炎支原体肺炎儿童血清中的表达及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(4): 275-277.
- [13] 庞焕香, 乔红梅, 成焕吉, 张云峰, 刘肖君, 李君召. 支原体肺炎患儿肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平检测及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(10): 808-810.
- [14] Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome[J]. Chest, 1987, 92(6): 1032-1036.
- [15] Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial[J]. Chest, 2007, 131(4): 954-963.
- [16] Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo JI. Low-dose steroid therapy at an early phase of postoperative acute respiratory distress syndrome[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(2): 405-410.
- [17] 李红日, 宋国维, 甘小庄, 崔小岱, 孙春荣, 孙丽萍. 小剂量氢化可的松对急性肺损伤大鼠血清炎症因子的影响 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(6): 412-414.
- [18] 丁圣刚, 王建, 王亚亭, 丁俊丽. 糖皮质激素在治疗儿童重症肺炎支原体肺炎 (MPP) 中的价值 [J]. 复旦学报 (医学版), 2012, 39(2): 180-183.
- [19] Remmelts HH, Meijvis SC, Biesma DH, van Velzen-Blad H, Voorn GP, Grutters JC, et al. Dexamethasone downregulates the systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia[J]. Clin Vaccine Immunol, 2012, 19(9): 1532-1538.

(本文编辑: 周勇)

· 消息 ·

《中国小儿急救医学》杂志 2014 年度征稿、征订启事

《中国小儿急救医学》(原刊名《小儿急救医学》)是中华人民共和国卫生部主管,中华医学会和中国医科大学主办的中华医学会系列杂志之一,是国内儿科领域中惟一一本反映危重症急救方面的国家级专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊,中国科技类核心期刊,美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ, VINITI)、波兰《哥白尼索引》(IC)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory)、WHO西太平洋地区医学索引(Western Pacific region Index Medicus, WPRIM)收录期刊,曾荣获全国医药卫生优秀期刊二等奖和中华医学会系列杂志优秀期刊二等奖。本刊设有专题讨论、论著、临床应用研究、综述与讲座、儿科急诊室、教学查房、继续医学教育、临床病例(理)讨论、病案报告等栏目。主要读者对象为全国各级医院的儿科医生,尤其是 PICU、NICU 或急诊室的儿科医生。

本刊从 2014 年起改为单月刊,每月 20 日出版,国内外公开发行,刊号为 CN 11-5454/R,ISSN 1673-4912。每期定价 10 元,全年 120 元。通过邮局发行,邮发代号 8-72。欢迎广大读者订阅。漏订者可汇款至《中国小儿急救医学》编辑部,联系地址:沈阳市和平区三好街 36 号,邮编:110004。汇款时,请写清收件人的姓名、详细地址、邮编及所订杂志的期号和册数,不另寄邮费。

网上投稿系统网址: <http://www.cma.org.cn/ywzx/ywzx.asp> 联系电话: 024-23926295 /024-96615 转 13729 E-mail: zgxejjyx@163.com

欢迎广大儿科临床医生积极投稿并订阅杂志!

《中国小儿急救医学》杂志编辑部