

雾化吸入乙酰半胱氨酸联合支气管镜 在儿童肺炎支原体肺炎中的应用

刘逸琳^{1,2}, 孙静敏², 丁俊丽²

摘要 目的 回顾性分析雾化吸入乙酰半胱氨酸联合支气管镜灌洗治疗儿童肺炎支原体肺炎(MPP)的疗效。方法 收集MPP住院患者120例,根据治疗方法不同,分为联合治疗组(43例)、雾化组(40例)及支气管镜组(37例)。其中,在接受常规治疗的同时,单以雾化吸入乙酰半胱氨酸的患儿纳入雾化组,单以支气管镜灌洗的患儿纳入支气管镜组,联合以上两种治疗方案的患儿纳入联合治疗组,比较各组临床疗效、影像学恢复情况及不良反应发生率。结果 雾化组和支气管镜组总有效率无显著差异,均低于联合治疗组($P < 0.05$);三组肺部影像学好转率差异有统计学意义($P < 0.05$),联合治疗组最高,支气管镜组高于雾化组;联合治疗组与支气管镜组患儿发热、肺部啰音持续时间差异无统计学意义($P > 0.05$),均短于雾化组($P < 0.05$);雾化组和支气管镜组咳嗽持续时间、气促持续时间和住院时间差异无统计学意义($P > 0.05$),均长于联合治疗组($P < 0.05$);三组治疗后均未见严重不良反应,组间比较无显著差异。结论 雾化吸入乙酰半胱氨酸联合支气管镜灌洗对儿童支原体肺炎治疗较单一治疗效果更好。

关键词 肺炎支原体肺炎;支气管镜灌洗;乙酰半胱氨酸;儿童

中图分类号 R 563.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)03-0515-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.03.029

肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, MPP)是儿童常见的社区获得性肺炎之一,约占30%以上,并有逐年增高的趋势^[1]。患儿一般以发热、咳嗽、气促、肺部啰音为主要临床表现,病情危重者可发生皮肤黏膜、消化系统肺外并发症,对中国儿童的健康成长构成了严重威胁。目前,儿童

MPP的治疗主要以大环内酯类抗生素为主的综合治疗,但肺炎支原体对大环内酯类抗菌药物的耐药、其他病原混合感染、机体过度的炎症反应,以及气道分泌物、痰栓堵塞等因素,增加了MPP治疗的难度^[2-3]。目前,支气管镜已经成为MPP治疗中不可缺少的手段,不仅可以去除痰栓、通畅气道,还可以改善炎症,缩短病程^[3-4]。然而,对于塑形性支气管炎、分泌物黏稠者,单纯支气管镜灌洗效果欠佳,有时甚至反复灌洗亦难以去除分泌物及痰栓。乙酰半胱氨酸又称为N-乙酰半胱氨酸,是一种黏痰溶解剂,予以乙酰半胱氨酸雾化或许可以稀释痰液,提高支气管灌洗效果。该研究通过比较以下三种方案的疗效,乙酰半胱氨酸雾化吸入、支气管镜肺泡灌洗、乙酰半胱氨酸雾化吸入联合支气管镜肺泡灌洗,探讨MPP的更优治疗方案,为MPP的治疗提供依据和新思路。

1 材料与方法

1.1 病例一般资料 收集安徽医科大学第一附属医院2021年6月—2022年2月收治的MPP患儿120例。根据患儿治疗方法不同分为联合治疗组(43例)、雾化组(40例)及支气管镜组(37例)。组间一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(批号: PJ2023-05-28)。纳入标准:①年龄1~14岁;②临床确诊为MPP^[4-5];排除标准:①有其他急慢性感染或合并免疫缺陷者;②有心、肺、肾脏功能不全者;③可疑肺结核者、伴真菌感染等;④既往接受支气管肺泡灌洗治疗,或支气管镜治疗者;⑤对所用药存在过敏反应者。

1.2 治疗方法 所有患儿均常规静脉滴注阿奇霉素10 mg/(kg·d)或红霉素30 mg/(kg·d),必要时静脉滴注甲泼尼龙2 mg/(kg·d),持续3~5 d^[5]。支气管镜组患儿在常规治疗基础上予以纤维支气管镜(日本PenTax公司生产,型号FB10v15v)进行支气管肺泡灌洗^[6]。雾化组患儿在常规治疗同时,入院后予以乙酰半胱氨酸溶液(富露施,

2022-08-29 接收

基金项目:教育部重点实验室项目(编号:JK20214);国家级安徽医科大学大学生创新创业训练计划项目(编号:202110366001);安徽医科大学基础与临床合作研究提升计划项目(编号:2020xkjT027)

作者单位:¹安徽医科大学第一临床学院,合肥 230032

²安徽医科大学第一附属医院儿科,合肥 230022

作者简介:刘逸琳,女,本科;

丁俊丽,女,副主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: shdj12014@163.com

表1 三组患儿一般资料比较[n(%)]

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	是否使用糖皮质激素 (是/否)	肺不张 [n(%)]	肺部喘鸣音 [n(%)]	入院时体温[n(%)]		
							<38℃	(38~39)℃	>39℃
联合治疗	43	23/20	6.7±2.9	20/23	10(23.2)	40(93.0)	21(48.8)	17(39.5)	5(11.6)
支气管镜	37	17/20	6.8±2.2	17/20	9(24.3)	36(97.2)	19(51.4)	14(37.8)	4(10.8)
雾化	40	20/20	6.8±2.7	18/22	9(22.5)	39(97.5)	21(52.5)	15(37.5)	4(10.0)

ZAMBON S. p. A. 公司, 国药准字 HJ20150548, 规格 3 ml: 0.3 g/支) 0.3 g 雾化吸入, 每天 2 次。联合治疗组在给予患儿常规治疗同时, 联合乙酰半胱氨酸雾化吸入与支气管镜肺泡灌洗术。

1.3 观察指标

1.3.1 临床总体疗效 根据患儿 7 d 内临床症状、体征改善情况将总体疗效分为三个等级: 显效、有效、无效, 见表 2。统计显效及有效例数, 按如下公式计算总有效率。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%

表2 临床总体疗效分级

项目	退热时间(d)	咳嗽、气促	肺部啰音
显效	<3	明显改善或消除	基本消失
有效	3~7	有所改善	有所减少
无效	>7	无明显改善	无明显改善或加重

1.3.2 肺部影像学好转率 根据患者 7 d 内肺部影像学复查结果分为 3 个等级, ① 显效: 炎症完全吸收, 肺部病变消失; ② 有效: 炎症吸收且病变面积缩小 50% 以上; ③ 无效: 炎症未吸收或病变面积缩小 50% 以下。对显效及有效的患儿例数进行统计。好转率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.3.3 症状缓解时间及住院时间 对三组治疗期间发热、咳嗽、气促、肺部啰音持续时间及住院时间

进行比较。

1.3.4 不良反应情况 记录各组发生的不良反应, 如术后低热、麻醉药物过敏、支气管痉挛等, 并比较各组间不良反应的发生率。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验。分类资料采用频数和率表示, 无序资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 雾化组总有效率(62.5%) 和支气管镜组总有效率(62.1%) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且两组总有效率均低于联合治疗组(90.7% $P < 0.05$), 见表 3。

2.2 肺部影像学好转率比较 联合治疗组患儿肺部影像学好转率 100% (43/43) 高于支气管镜组(78.4% 29/37), 支气管镜组高于雾化组(60.0% 24/40), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.3 症状、体征持续时间及住院时间比较 联合治疗组与支气管镜组发热和肺部啰音持续时间差异无统计学意义, 但均较雾化组显著缩短 ($P < 0.05$); 雾化组患儿和支气管镜组咳嗽、气促持续时间、平均住

表3 临床疗效对比[n(%) $\bar{x} \pm s$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效	χ^2 检验	
						χ^2 值	P 值
联合治疗	43	17(39.5)	22(51.2)	4(9.3)	39(90.7) * #	13.175	0.010
支气管镜	37	11(29.7)	12(32.4)	14(37.8)	23(62.1)		
雾化	40	7(17.5)	18(45.0)	15(37.5)	25(62.5)		

与雾化组比较: * $P < 0.05$; 与支气管镜组比较: # $P < 0.05$

表4 不同组别肺部影像学好转率对比[n(%) $\bar{x} \pm s$]

组别	n	显效	有效	无效	好转率	χ^2 检验	
						χ^2 值	P 值
联合治疗	43	21(48.8)	22(51.2)	0(0)	43(100.0) * #	24.122	0.000
支气管镜	37	13(35.1)	16(43.2)	8(21.6)	29(78.4) *		
雾化	40	6(15.0)	18(45.0)	16(40.0)	24(60.0)		

与雾化组比较: * $P < 0.05$; 与支气管镜组比较: # $P < 0.05$

表5 不同组别症状、体征持续时间及住院时间对比(*n*)

组别	<i>n</i>	发热持续时间	肺部啰音持续时间	咳嗽持续时间	气促持续时间	住院时间
联合治疗	43	4.1 ± 2.2*	4.0 ± 1.8*	4.2 ± 2.0* #	2.3 ± 1.5* #	6.2 ± 2.1* #
支气管镜	37	4.3 ± 3.4*	3.8 ± 2.0*	5.4 ± 2.7	3.2 ± 2.4	7.5 ± 2.2
雾化	40	6.1 ± 2.3	5.5 ± 2.2	5.5 ± 2.0	3.2 ± 1.4	7.5 ± 1.5
<i>F</i> 值		6.911	8.448	4.353	3.557	5.964
<i>P</i> 值		0.001	0.000	0.015	0.032	0.003

与雾化组比较: * $P < 0.05$; 与支气管镜组比较: # $P < 0.05$ 。

表6 并发症率对比情况 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	术后低热	麻醉 药物过敏	支气管 痉挛	并发症发生率 (%)	χ^2 检验	
						χ^2 值	<i>P</i> 值
联合治疗	43	1	0	0	2.3	1.276	0.756
支气管镜	37	1	0	0	2.7		
雾化	40	0	0	0	0		

院时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 均长于联合治疗组 ($P < 0.05$)。见表5。

2.4 并发症比较 均未见肺外损害, 联合治疗组出现1例术后低热, 总发生率为2.3%; 雾化组未出现不良反应; 支气管镜组出现1例术后低热, 总发生率为2.7%。三组并发症发生率差异无统计学意义, 见表6。

3 讨论

MPP是一种常见的肺部感染性疾病, 发病率高, 每3~5年全球大流行一次^[7]。MP是最小的非细胞型微生物, 无细胞壁结构, 呈高度多态性, 其编码多种毒力因, 包括黏附素、糖脂、毒性代谢物、社区获得性呼吸窘迫综合征毒素和荚膜多糖。MPP的发病机制主要涉及免疫逃避、黏附、炎症损伤和细胞毒性。MP依靠顶端PI黏附蛋白定植于呼吸道, 其多种毒力因子参与炎症反应直接损伤细胞, 诱导宿主细胞程序性死亡; MP在宿主细胞内产生的氧自由基导致呼吸道纤毛破坏; MP通过分子模拟、抗原变异、细胞内存活及抗氧化等机制逃避宿主的免疫反应^[8]。由于儿童气道相对狭窄, 纤毛运动能力差, 肺泡数量较少、面积也相对较小, 呼吸储备能力差, 儿童MPP的临床表现明显, 若不及时诊治可能会导致肺不张、肺坏死, 病情危重时可造成呼吸衰竭甚至危及生命。

MPP治疗的关键在于及时清除病原, 去除气道内黏液栓, 畅通气道, 改善气道及全身炎症。Yan et al^[9]发现75%疗效不佳的MPP患儿支气管镜下可见支气管黏液栓形成。MPP发病后, 短时间内气道、肺间质、肺泡腔等多处受累, 纤毛功能受损、气道清除功能下降, 加之气道黏液高分泌状态, 容易形成

痰栓甚至支气管塑形, 如若不能及时清除, 解除气道阻塞, 改善炎症状态, 将会导致肺不张、甚至支气管炎性狭窄、闭塞, 进而影响肺炎吸收, 引发肺不张、呼吸衰竭、以及闭塞性细支气管炎等严重并发症和后遗症。

相比于传统治疗方法, 支气管镜肺泡灌洗作为诊治MPP的重要工具, 能够深入支气管亚段清理黏液栓及坏死物质, 并对支气管肺泡进行灌洗, 帮助减少呼吸道阻塞、改善通气^[10]。

在支气管镜肺泡灌洗的基础上联合其他药物是提高MPP疗效的重要途径。乙酰半胱氨酸是一种黏液溶解剂, 含有能破坏黏液蛋白二硫键的巯基, 可降低黏液栓的黏稠度, 为痰液排出创造有利条件。雾化吸入是乙酰半胱氨酸最常用的给药方式, 药物在吸入后可直达肺部, 病灶局部药物浓度较高, 溶解黏稠痰液, 促使分泌物快速降解, 使肺部与支气管复通。另外, 乙酰半胱氨酸被人体吸收后会迅速转化为人体自身固有半胱氨酸, 安全性高^[11]。

本研究结果表明, 乙酰半胱氨酸雾化联合支气管镜灌洗总体有效率、咳嗽、气促症状、肺部影像学的改善显著优于单用乙酰半胱氨酸雾化或支气管镜灌洗治疗, 对发热、肺部啰音的缓解优于单纯雾化乙酰半胱氨酸。联合治疗能更好地改善呼吸系统症状, 其原因可能是MPP患儿痰液多而黏稠, 气管镜灌洗不易清除, 而乙酰半胱氨酸可发挥协同作用, 能有效溶解黏液栓, 协助支气管镜清理支气管的阻塞物, 帮助畅通气道、改善通气, 并可有效清除炎症细胞和炎症因子。

本研究显示, 联合治疗组出现1例术后低热; 雾化组未出现不良反应; 支气管镜组出现1例术后低热。并发症总体例数较少。报道称, 不良反应常发

生在婴幼儿、伴有较严重的实质性疾病或双侧主支气管阻塞的患儿^[12] ,常见并发症包括发热、出血、气胸、气道阻塞、肺叶塌陷、支气管痉挛等 ,但多为一过性^[13] 。Goussard et al^[14] 报告 ,在儿童严重气道阻塞的支气管镜检查中 ,并发症发生率为 3. 2%^[16] ,与本研究并发症发生率相似 ,推测与支气管镜的使用有关。婴幼儿气道狭小、软骨柔软、肺泡数量少且面积小 ,故需严格掌握该技术的适应证和禁忌证 ,术前做好细致且充分的准备工作 ,操作熟练轻柔 ,为支气管镜肺泡灌洗技术有效性及安全性提供保障。

综上所述 ,对于 MPP 患儿 ,在积极予以支气管镜灌洗的同时 ,辅以适当的乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗 ,可明显提高疗效、缩短病程。

参考文献

[1] Gao L W , Yin J , Hu Y H , et al. The epidemiology of paediatric Mycoplasma pneumoniae pneumonia in North China: 2006 to 2016 [J]. Epidemiol Infect 2019 ,147: e192.

[2] Tsai T A , Tsai C K , Kuo K C , et al. Rational stepwise approach for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Journal of microbiology , immunology , and infection 2021 ,54(4) : 557 - 65.

[3] Tong L , Huang S , Zheng C , et al. Refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: early recognition and management [J]. J Clin Med ,2022 ,11(10) : 2824.

[4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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 - 8.

[5] 中华医学会儿科学分会临床检验学组. 儿童肺炎支原体呼吸

道感染实验室诊断中国专家共识 [J]. 中华检验医学杂志 , 2019 ,42(7) : 507 - 13.

[6] 中华医学会呼吸病学分会支气管镜学组. 支气管镜(可弯曲支气管镜) 临床应用指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志 , 2000 ,23(3) : 134.

[7] Lee H , Yun K W , Lee H J , et al. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Expert Rev Anti Infect Ther ,2018 ,16(1) : 23 - 34.

[8] Jiang Z , Li S , Zhu C , et al. Mycoplasma Pneumoniae infections: pathogenesis and vaccine development [J]. Sci Rep 2021 ,10(2) : 119.

[9] Yan Y , Wei Y , Jiang W , et al. The clinical characteristics of corticosteroid-resistant refractory Mycoplasma Pneumoniae pneumonia in children [J]. Curr Pharm Biotechnol 2016 ,6: 39929.

[10] Webster I , Goussard P , Gie R , et al. The indications and role of paediatric bronchoscopy in a developing country with high prevalence of pulmonary tuberculosis and HIV [J]. Expert review of respiratory medicine 2017 ,11(2) : 159 - 65.

[11] Zhou N , Yang X , Huang A , et al. The potential mechanism of N-acetylcysteine in treating COVID-19 [J]. Curr Pharm Biotechnol , 2021; 22(12) : 1584 - 90.

[12] 曹芳 ,方识进 ,华山等. 电子支气管镜保留灌注乙酰半胱氨酸及布地奈德治疗儿童难治性支原体肺炎的临床效果观察 [J]. 中国医药 2020 ,15(3) : 369 - 73.

[13] 史军然 ,杜杰静 ,高虹等. 乙酰半胱氨酸联合丙酸倍氯米松雾化吸入治疗毛细支气管炎的临床效果 [J]. 中国当代医药 , 2020 ,27(12) : 90 - 3.

[14] Goussard P , Retief F , Burke J , et al. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis [J]. Ther Adv Infect Dis 2021 ,8: 20499361211037168.

Application of atomized acetylcysteine inhalation combined with bronchoscopy in Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children

Liu Yilin^{1, 2} , Sun Jingmin² , Ding Junli²

(¹The First School of Clinical Medicine , Anhui Medical University , Hefei 230032;

²Dept of Pediatrics ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022)

Abstract Objective To retrospectively analyze the efficacy of aerosol inhalation of N-acetylcysteine(NAC) solution combined with bronchoalveolar lavage in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia(MPP) . **Methods** A retrospective study was conducted on 120 children with MPP. According to different treatment methods , they were divided into combined treatment group (43 cases) , atomization group (40 cases) and bronchoalveolar lavage group (37 cases) . Among them , while receiving conventional treatment , children who were treated with aerosol inhalation of N-acetylcysteine alone were included in the atomization group , and those who were treated with bronchoalveolar lavage alone were included in the bronchoalveolar lavage group , and children treated with the combination of the above two treatments were included in the combined treatment group. The clinical efficacy , imaging recovery and incidence of adverse reactions were compared among all groups. **Results** Compared the total effective (下转第 522 页)

- 1883 – 91.
- [16] Gostynska S, Venkatesan T, Subramani K, et al. Megakaryocyte/platelet-derived TGF- β 1 inhibits megakaryopoiesis in bone marrow by regulating thrombopoietin production in liver [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(11): 3321 – 8.
- [17] Nakamura-ishizu A, Chin D W L, Matsumura T, et al. Prolonged maintenance of he-matopoietic stem cells that escape from thrombopoietin deprivation [J]. *Blood*, 2021, 137(19): 2609 – 20.
- [18] Chen X, Wang C, Sun N, et al. Aurka loss in CD19 + B cells promotes megakary-ocytopenia *via* IL-6/STAT3 signaling-mediated thrombopoietin production [J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4655 – 71.
- [19] Guan Y, Hasipek M, Jiang D, et al. Eltrombopag inhibits TET dioxygenase to contribute to hematopoietic stem cell expansion in aplastic anemia [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4): 149856 – 69.
- [20] Xing S, Shen X, Yang J K, et al. Single-dose administration of recombinant human thrombopoietin mitigates total body irradiation-induced hematopoietic system injury in mice and nonhuman primates [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(5): 1357 – 67.
- [21] Barbieri D, Elvira-Matlot E, Pelinski Y, et al. Thrombopoietin protects hematopoietic stem cells from retrotransposon-mediated damage by promoting an antiviral response [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1463 – 80.
- [22] Morcos M N F, Li C, Munz C M, et al. Fate mapping of hematopoietic stem cells reveals two pathways of native thrombopoiesis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4504 – 17.
- [23] Roskoski R Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183(1): 106362 – 78.
- [24] Kapur R. Regulatory T cells are replenished in the splenic micro-environment of patients with immune thrombocytopenia by treatment with thrombopoietin receptor agonists [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198(5): 803 – 4.
- [25] Chanswangphuwana C, Allan D S J, Chakraborty M, et al. Augmentation of NK cell proliferation and anti-tumor immunity by transgenic expression of receptors for EPO or TPO [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 47 – 59.
- [26] 张小侠, 曾庆曙, 李庆生, 等. 流式微球芯片俘获技术对免疫性血小板减少症患者抗体的检测及临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(2): 311 – 5.
- [27] 赵冀霄, 左斌, 阮长耿, 等. 高通量法测定血小板自身抗体的含量及临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(12): 1955 – 8.
- [28] Di Paola A, Palumbo G, Merli P, et al. Effects of eltrombopag on *in vitro* macrophage polarization in pediatric Immune thrombocytopenia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 97 – 109.

(上接第 518 页)

rate among the three groups, there was no significant difference between the atomization group and the bronchoalveolar lavage group ($P > 0.05$), which were both lower than that of the combined treatment group ($P < 0.05$); the difference in the improvement rate of lung imaging among the three groups was statistically significant ($P < 0.05$), the combined treatment group was the highest, and the BAL group was higher than the atomization group; There was no significant difference in the duration of fever and pulmonary rales between the combined treatment group and the BAL group ($P > 0.05$), which were shorter than those in the atomization group ($P < 0.05$); There was no significant difference in duration of cough, shortness of breath and hospital stay between the atomization group and the BAL group ($P > 0.05$), which were longer than those in the combined treatment group ($P > 0.05$). There was no serious adverse reactions in the three groups. There was no significant difference in the three groups ($P > 0.05$).

Conclusion Compared with single treatment, N-acetylcysteine solution combined with bronchoalveolar lavage is more effective and has more advantages in the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children.

Key words acetylcysteine; *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; children; bronchoalveolar lavage