中图分类号：R969.4；R978.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)19－0107－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.19.023

低分子肝素联合阿奇霉素治疗重症肺炎支原体肺炎合并胸腔积液临床观察*

王培文，王　帅，魏红艳，冯艳芳，滕艳妹，田佩佩

（河北省沧州市人民医院，河北 沧州　061000）

摘要：目的　探讨低分子肝素联合阿奇霉素治疗重症肺炎支原体肺炎（MPP）合并胸腔积液的临床疗效。**方法**　选取医院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月收治的重症 MPP 合并胸腔积液患儿 80 例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各 40 例。两组患儿均予阿奇霉素治疗，观察组患儿加用低分子肝素。**结果**　治疗后，观察组患儿的咳嗽消失、发热消失、胸腔积液消退、肺部罗音消失、住院的时间均显著短于对照组（$P<0.05$）；观察组患儿的用力肺活量（FVC）、第 1 秒用力呼气容积（FEV_1）、FEV_1/FVC 均显著高于对照组（$P<0.05$）；观察组患儿的白细胞介素 8、γ 干扰素、肿瘤坏死因子－α 水平均显著低于对照组（$P<0.05$）；观察组患儿的抗原分化簇 4 受体（CD_4^+）、抗原分化簇 8 受体（CD_8^+）/CD_4^+ 均显著高于对照组，CD_8^+ 显著低于对照组（$P<0.05$）；观察组患儿的血小板计数、纤维蛋白原均显著高于对照组（$P<0.05$），凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间均显著短于对照组（$P<0.05$）。观察组和对照组患儿的肝、肾功能均正常，不良反应发生率相当（27.50% 比 12.50%，$P>0.05$）。**结论**　低分子肝素联合阿奇霉素治疗重症 MPP 合并胸腔积液，能有效改善患儿的临床症状、体征、肺功能、血清炎性因子水平、免疫功能和凝血功能指标，缩短住院时间，且安全性良好。

关键词：低分子肝素；阿奇霉素；肺炎支原体肺炎；胸腔积液；肺功能

Clinical Observation of Low Molecular Weight Heparin Combined with Azithromycin in the Treatment of Severe *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia Complicated with Pleural Effusion

WANG Peiwen, WANG Shuai, WEI Hongyan, FENG Yanfang, TENG Yanmei, TIAN Peipei

(Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China　061000)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of low molecular weight heparin combined with azithromycin in the treatment of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) complicated with pleural effusion. **Methods**　A total of 80 children with severe MPP complicated with pleural effusion admitted to the hospital from January 2022 to June 2023 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 40 cases in each group. The children in the two groups were treated with azithromycin, on this basis, the children in the observation group received low molecular weight heparin. **Results**　After treatment, the disappearance time of cough, disappearance time of fever, disappearance time of pleural effusion and disappearance time of pulmonary rales, and length of hospital stay in the observation group were significantly shorter than those in the control group　group ($P<0.05$). The forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1), and FEV_1/FVC in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$); the levels of interleukin－8, interferon γ, and tumor necrosis factor－α in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), the 4 receptor (CD_4^+) and antigen differentiation cluster 8 receptor (CD_8^+)/CD_4^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the antigen differentiation cluster the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$); the platelet count and fibrinogen in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while the prothrombin time and activated－partial thromboplastin time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). The liver and kidney function in the observation group and the control group were normal, and the incidence of adverse reactions in the two groups was comparable (27.50% *vs.* 12.50%, $P>0.05$). **Conclusion**　Low molecular weight heparin combined with azithromycin in the treatment of severe MPP complicated with pleural effusion can effectively improve the clinical symptoms, signs, lung function, serum inflammatory factor levels, immune function, coagulation function indicators, shorten the length of hospital stay, and have good safety.

Key words: low molecular weight heparin; azithromycin; *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; pleural effusion; lung function

肺炎支原体肺炎（MPP）是机体感染肺炎支原体　（MP）后引发的呼吸道感染性疾病，临床表现为肺部炎

*基金项目：河北省沧州市科技计划自筹经费项目[222106030]。

第一作者：王培文，男，大学本科，主治医师，研究方向为儿科重症疾病的诊治，（电子信箱）13832705889@163.com。

症、剧烈咳嗽等。由于儿童身体各系统及器官功能尚未发育成熟，免疫功能低下，较成年人更易感染MP，从而诱发MPP。MP除可直接侵袭肺组织外，还能引起宿主的异常免疫应答，导致肺和肺外组织的免疫损伤[1]。MPP感染致患儿肺部损伤，导致炎性反应增强，释放炎性因子，进而使患儿肺部渗出液增多，导致胸腔积液[2]。目前，主要采用大环内酯类抗菌药物治疗MPP，其中阿奇霉素为首选药物，患儿耐受性好，但单用疗程较长、起效慢、不良反应多，若无法及时控制病情，可致患儿肝、肾功能损害，影响预后[3]。低分子肝素为临床常用抗凝剂，主要用于防治静脉血栓，具有不良反应少、生物利用度高等优势[4]。故本研究中探讨了低分子肝素联合阿奇霉素治疗重症MPP合并胸腔积液的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识（2015年版）》中MPP诊断标准[5]，且经肺部X线、彩色多普勒超声检查等影像学检查确诊；存在胸腔积液；符合《儿童社区获得性肺炎管理指南（2013修订）（上）》中重症MPP诊断标准[6]；年龄低于18岁。本研究方案经我院医学伦理委员会审批[批件号：K2022－批件－036（11.1）]，患儿监护人签署知情同意书。

排除标准：存在心、肝、肾等脏器严重障碍；存在支气管异物、肺结核、支气管哮喘等其他呼吸系统疾病；免疫抑制剂或糖皮质激素用药史；鼻咽抽吸物和支气管肺泡灌洗液检测出除MP外的其他病原体；对本研究中所用药物过敏。

脱落/剔除标准：中途自愿退出；临床资料不完整；未严格按本研究方案进行治疗。

病例选择与分组：选取我院2022年1月至2023年6月收治的重症MPP合并胸腔积液患儿80例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各40例。两组患儿一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较（$n=40$）

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups（$n=40$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\overline{X}\pm s$，岁）	病程（$\overline{X}\pm s$，d）
观察组	22/18	8.28±1.25	9.26±2.35
对照组	21/19	8.31±1.19	9.31±2.12
χ^2/t值	0.050	0.110	0.100
P值	0.823	0.913	0.921

1.2 方法

两组患儿均予常规支气管扩张、吸氧、纠正电解质等对症治疗，根据其临床症状予祛痰、止咳、退热治疗，同时予注射用阿奇霉素（国药集团国瑞药业有限公司，国药准字H20030269，规格为每支0.5 g＜按$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$计＞）10 mg/kg＋氯化钠注射液（石家庄四药有限公司，国药准字H13023202，规格为每瓶100 mL∶0.9 g）静脉滴注，每天1次，每次100 mL，连续5 d，停药4 d；待体温、白细胞计数恢复正常后，予阿奇霉素胶囊（苏州二叶制药有限公司，国药准字H20083315，规格为每粒0.25 g＜25万IU＞）餐后口服，每天1次，每次10 mg/kg，连续3 d，停药4 d。以上述治疗为1个疗程，共治疗2个疗程。观察组患儿在此基础上加用低分子肝素钙注射液（深圳赛保尔生物药业有限公司，国药准字H20060191，规格为每支0.5 mL∶5 000 AXa IU）皮下注射，每天1次，每次100～180 IU/kg。两组患儿均连续治疗32 d。

1.3 观察指标

临床相关指标：比较咳嗽消失、发热消失、胸腔积液消退、肺部罗音消失、住院的时间。

肺功能：采用Master Screen Paed型肺功能检测仪（德国Yeager公司）检测第1秒用力呼气容积（FEV_1）、用力肺活量（FVC）、FEV_1/FVC。

血清炎性因子：抽取治疗前后的空腹静脉血各3 mL，采用高速冷冻离心机离心（转速为3 000 r/min，离心半径为8 cm）10 min，采用酶联免疫吸附试验法测定白细胞介素8（IL－8）、γ干扰素（IFN－γ）水平，采用免疫比浊法测定肿瘤坏死因子－α（TNF－α）水平。检测仪器为全自动电化学发光免疫分析仪（美国Luminex Corporation公司），严格按试剂盒说明操作。

免疫功能：采用免疫荧光法测定抗原分化簇4受体（CD_4^+）、抗原分化簇8受体（CD_8^+）、CD_4^+/CD_8^+。检测仪器为NovoCyte D2040R型流式细胞仪（安捷伦生物＜杭州＞有限公司）。

凝血功能：抽取治疗前后的空腹静脉血各3 mL，置含EDTA－K2的抗凝剂真空管（沧州永康医药用品有限公司，货号为91404290）中，混匀，采用CS5100型全自动血凝分析仪（希森美康有限公司）测定血小板计数（PLT）、纤维蛋白原（Fib）、凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）。

安全性：记录治疗期间恶心呕吐、胃肠道出血、胃胀、头痛、皮疹等不良反应发生情况，并监测肝、肾功能。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X}\pm s$表示，行t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

两组患儿肝、肾功能均正常，结果见表2至表7。

表 2 两组患儿临床相关指标比较($\bar{X} \pm s$,d,$n = 40$)

Tab. 2 Comparison of clinical - related indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$,d,$n = 40$)

组别	发热消失时间	咳嗽消失时间	肺部罗音消失时间	胸腔积液消退时间	住院时间
观察组	2.89 ± 0.45	5.39 ± 0.54	5.78 ± 0.42	7.75 ± 1.16	9.79 ± 1.12
对照组	3.75 ± 0.56	8.11 ± 0.64	8.82 ± 0.59	9.62 ± 1.76	13.12 ± 1.22
t 值	7.571	20.544	26.548	5.611	12.717
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患儿肺功能指标比较($\bar{X} \pm s$,$n = 40$)

Tab. 3 Comparison of lung function indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$,$n = 40$)

组别	FVC(L)		FEV_1(L)		FEV_1/FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.39 ± 0.45	3.46 ± 0.59[a]	1.59 ± 0.35	2.95 ± 0.35[a]	66.53 ± 7.78	85.26 ± 5.93[a]
对照组	2.42 ± 0.31	3.12 ± 0.44[a]	1.62 ± 0.29	2.52 ± 0.32[a]	66.95 ± 9.35	80.77 ± 7.27[a]
t 值	0.347	2.922	0.417	5.735	0.218	3.027
P 值	0.729	0.005	0.678	0.000	0.828	0.003

注:与本组治疗前比较,[a]$P < 0.05$。表 4 至表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, [a]$P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

表 4 两组患儿血清炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$,ng / L,$n = 40$)

Tab. 4 Comparison of serum inflammatory factor indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$,ng / L,$n = 40$)

组别	IL-8		IFN-γ		TNF-α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	23.84 ± 2.48	10.21 ± 1.26[a]	34.68 ± 5.98	13.29 ± 2.85[a]	17.89 ± 3.85	4.25 ± 1.23[a]
对照组	24.01 ± 2.26	16.64 ± 1.98[a]	35.12 ± 5.64	16.98 ± 3.12[a]	18.11 ± 3.67	6.65 ± 1.59[a]
t 值	0.320	17.328	0.339	5.523	0.262	7.551
P 值	0.750	0.000	0.736	0.000	0.794	0.000

表 5 两组患儿免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$,$n = 40$)

Tab. 5 Comparison of immune function indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$,$n = 40$)

组别	CD_4^+(%)		CD_8^+(%)		CD_4^+/CD_8^+	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	26.79 ± 3.79	39.19 ± 3.11[a]	31.95 ± 4.54	22.26 ± 3.68[a]	0.83 ± 0.26	1.76 ± 0.26[a]
对照组	27.15 ± 3.26	31.14 ± 3.56[a]	32.14 ± 4.19	28.78 ± 3.21[a]	0.84 ± 0.25	1.08 ± 0.22[a]
t 值	0.455	10.770	0.195	8.444	0.175	12.627
P 值	0.650	0.000	0.846	0.000	0.861	0.000

表 7 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%),$n = 40$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups[case(%),$n = 40$]

组别	恶心呕吐	胃肠道出血	胃胀	头痛	皮疹	合计
观察组	3(7.50)	1(2.50)	3(7.50)	2(5.00)	2(5.00)	11(27.50)
对照组	2(5.00)	0(0)	2(5.00)	1(2.50)	0(0)	5(12.50)
χ^2 值						2.812
P 值						0.094

3 讨论

MPP 为自限性疾病,可导致难治性支原体肺炎。严重 MPP 患儿会出现长时间发热、肺血管微血栓形成、胸腔积液、肺坏死,甚至肺外多脏器损伤等并发症[7]。阿奇霉素作为常用大环内酯类抗菌药物,具有组织渗透性强、长效、抑制支原体蛋白合成等优点,可通过迅速促进机体巨噬细胞转运炎性细胞抗 MP,但治疗周期较长,且疗效有个体差异[8]。低分子肝素属肝素衍生物,较普通肝素有分子量较低、抗凝作用稳定、可预测、使用方便等优点[9]。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组患儿咳嗽消失、发热消失、胸腔积液消退、肺部罗音消失、住院的时间均显著更短,治疗后的 FVC,FEV_1,FEV_1 / FVC 均显著更高,表明低分子肝素联合阿奇霉素可有效改善重症 MPP 合并胸腔积液患儿的临床症状、体征、住院时间及肺功能。这是由于阿奇霉素可结合患儿支原体核糖体阻碍蛋白质合成,消灭 MP[10];低分子肝素能增强患儿纤溶系统的活性,促进血栓溶解,使肺动脉恢复通畅,缓解发热、咳嗽、肺部罗音、胸腔积液等临床症状,缩短住院时间,并通过改善血液循环,提高氧气供应,进而改善肺功能,促进血管内皮细胞表面超氧化物歧化酶的合成与释放,从而防止疾病进展[11]。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组患儿治疗后的 IL - 8,IFN - γ,TNF - α 水平均显著更低,表明低分子肝素联合阿奇霉素可有效改善重症 MPP 合并胸腔积液患儿的血清炎性因子水平。由于 MP 可表面黏附于呼吸道上皮细胞,并经多种生理、病理机制诱发细胞损害,释放神经毒素等有害物质,进而引发炎性反应,故重症 MPP 合并胸腔积液患儿体内的 IL - 8,IFN - γ,

表 6 两组患儿凝血功能指标比较($\bar{X} \pm s$,$n = 40$)

Tab. 6 Comparison of coagulation function indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$,$n = 40$)

组别	PLT($\times 10^9$ / L)		Fib(mg / mL)		PT(s)		APTT(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	159.89 ± 25.75	206.58 ± 27.78[a]	3.59 ± 1.15	6.26 ± 1.14[a]	14.79 ± 3.86	11.25 ± 2.48[a]	42.86 ± 6.15	32.56 ± 5.48[a]
对照组	161.12 ± 26.15	174.59 ± 31.24[a]	3.61 ± 1.08	5.15 ± 1.58[a]	15.11 ± 3.35	12.89 ± 2.59[a]	43.09 ± 6.09	36.79 ± 4.58[a]
t 值	0.212	4.840	0.080	3.603	0.396	2.893	0.168	3.746
P 值	0.833	0.000	0.936	0.001	0.693	0.005	0.867	0.000

TNF－α等炎性因子水平均升高，且参与患儿气道及肺间质炎性反应过程[12]。低分子肝素属抗凝血、抗血栓药物，可促进血管内皮细胞的合成，释放纤溶酶原激活剂，进而缩短优球蛋白的溶解时间，且不会影响患儿血管内皮细胞和其他细胞的功能。另外，低分子肝素可通过与患儿细胞表面炎性因子结合，阻止炎性因子与其细胞受体结合，从而抑制炎性细胞激活，且可保护患儿血管内皮细胞的完整性，减少炎性因子对其血管内皮细胞的损伤，阻止炎性反应进一步增强[13]。

本研究结果显示，与对照组比较，观察组患儿治疗后的CD_4^+和CD_4^+/CD_8^+均显著更高，CD_8^+显著更低，表明低分子肝素联合阿奇霉素可有效改善重症MPP合并胸腔积液患儿的免疫功能指标。当患儿发生MP感染并诱发MPP后，可出现各种免疫功能损伤，以T淋巴细胞亚群损伤最突出，主要是由于MPP不仅会直接损伤患儿的组织细胞，还会导致其自身的免疫损伤[14]。而低分子肝素对凝血酶有抑制作用，且抗凝血功能较强，可通过调节患儿的抗氧化功能防止细胞凋亡，增强凝血酶的亲和力，提高免疫保护功能，进而促使患儿全身血液循环功能的重新建立，改善微循环及免疫功能[15]。

本研究结果显示，与对照组比较，观察组患儿治疗后的PLT和Fib指标均显著更高，PT和APTT均显著更短，表明低分子肝素联合阿奇霉素可有效改善重症MPP合并胸腔积液患儿的凝血功能指标。重症MPP合并胸腔积液患儿由于MP侵犯及炎性反应，直接激活其凝血系统形成高凝状态，进而促使微血管血栓形成[16]。而低分子肝素是由普通肝素经解聚降解制成的分子量较低的肝素，主要通过加强对患儿凝血因子Xa、凝血酶的抑制，发挥良好抗血栓、抗凝作用；同时，低分子肝素具有抗炎、抗氧自由基作用，主要通过激活患儿巨噬细胞的吞噬作用，抑制其白细胞超趋化因子等炎性因子，进而保护内皮细胞免受炎性因子及自由基的攻击，且对患儿过度反应导致的自身破坏有较好的预防作用[17]。另外，本研究中两组患儿的肝、肾功能均正常，不良反应发生率相当，表明低分子肝素联合阿奇霉素治疗重症MPP合并胸腔积液的安全性良好。

综上所述，低分子肝素联合阿奇霉素治疗重症MPP合并胸腔积液，能有效改善患儿的临床症状、体征、肺功能、血清炎性因子水平、免疫功能和凝血功能指标，缩短住院时间，且安全性良好。

参考文献

[1] KIM SH, LEE E, SONG ES, et al. Clinical Significance of Pleural Effusion in *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children[J]. Pathogens, 2021, 10(9): 1075.

[2] 王崇杰，骆学勤，罗　健，等. 46例重症肺炎支原体肺炎合并胸腔积液患儿临床及预后分析[J]. 临床儿科杂志，2020，38(4)：269－274.

[3] 王成侠. 小儿豉翘清热颗粒联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎临床观察[J]. 中国药业，2020，29(8)：106－108.

[4] 杨惠邻，钱　红，沈　锋，等. 小剂量低分子肝素可改善老年重症肺炎患者预后：一项1 173例患者的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学，2020，32(1)：26－32.

[5] 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.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组，《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. 中华儿科杂志，2013，51(10)：745－752.

[7] CHOO S, LEE YY, LEE E. Clinical significance of respiratory virus coinfection in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 212.

[8] CHEN Y, DONG S, TIAN L, et al. Combination of azithromycin and methylprednisolone alleviates *Mycoplasma pneumoniae* induced pneumonia by regulating miR－499a－5p/STAT3 axis[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(3): 578.

[9] 邢　锐，曹　玲. 低分子肝素治疗病毒性肺炎致急性呼吸窘迫综合征的机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志，2023，50(6)：361－365.

[10] 王芝芳，何璐伟，朱佳燕. 孟鲁司特和布地奈德联合阿奇霉素对小儿肺炎支原体肺炎患者疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2022，38(16)：1851－1854.

[11] 吴小利，李　戴，朱静叶，等. 低分子肝素辅助治疗*D*－二聚体升高的儿童重症肺炎支原体肺炎的疗效观察[J]. 中国妇幼保健，2020，35(18)：3412－3414.

[12] 王　坤，孔小行，成芳芳，等. 儿童细菌性肺炎与肺炎支原体肺炎合并中至大量胸腔积液临床特征及预测指标研究[J]. 医学研究杂志，2022，51(2)：114－119.

[13] 王成效，田春霞. 低分子肝素辅助治疗*D*－二聚体升高的重症肺炎支原体肺炎患儿的临床疗效观察[J]. 贵州医药，2023，47(2)：248－249.

[14] 窦寅菡，车大钿. 重症肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能变化研究进展[J]. 国际儿科学杂志，2020，47(7)：457－459.

[15] MARIETTA M, VANDELLI P, MIGHALI P, et al. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low－molecular weight heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID－19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID－19 HD): a structured summary of a study protocol[J]. Trials, 2020, 21(1): 574.

[16] 张晓莉，李　华. 肺炎支原体肺炎患儿病原菌特点及体液免疫功能和凝血功能变化[J]. 血栓与止血学，2022，28(3)：423－424.

[17] 罗姣姣，周　琳，王玉梅. *D*－二聚体升高MPP患儿临床特点及低分子肝素的辅助治疗效果观察[J]. 河北医学，2020，26(1)：126－129.

(收稿日期：2023－09－13；修回日期：2024－04－23)