

早产儿解脲支原体感染的临床治疗疗效分析

周 君

东阳市妇幼保健院 浙江 金华 东阳 322100

摘要: 对早产儿解脲支原体感染治疗的方案的临床效果进行探讨和分析。**方法:** 选取2021年1月-2021年12月本院新生儿科NICU病房住院病例中解脲支原体感染的早产儿42例, 作为研究对象。随机分为两组, 红霉素针(A组)21例, 阿奇霉素干混悬剂疗法组(B组)21例, 比较两组临床治疗疗效。**结果:** B组总有效率90.5%, 高于A组的86.7%, 两组结果表明疗效经 χ^2 检验差异有显著性。**结论:** 阿奇霉素干混悬剂组比红霉素针组治疗早产儿的解脲支原体感染治疗效果更好。

关键词: 红霉素; 阿奇霉素; 早产儿; 解脲支原体

支原体是细胞外存活的最小微生物, 是缺乏细胞壁, 革兰染色无法显示的一类原核细胞型微生物, 形态高度多形性, 呈球形、杆形, 定植于呼吸道真核细胞生殖真核细胞内。1937年Dienes和Edsall首次报道从人前庭大腺的脓肿分离出支原体。目前已确定有肺炎支原体支原体支原体及人类有致病性的人型支原体。解脲支原体分为解脲支原体(ureaplasma urealyticum, UU)、微小脲支原体(ureaplasma parvum, UP)。UU属人支原体科, 解脲支原体属, 有14个血清型, 又可以细细分成两大小群, 生物一群parvum biovar和生物二群urealyticum biovar。研究表明UU为育龄期妇女常见的下生殖道病原菌, 以生物一群parvum biovar 包括1、3、6型单纯感染多见, 且感染率高。新生儿感染主要来自宫内感染, 而不是出生后的后天感染, 不受产妇分娩方式的影响, 也不受胎膜早破时间的影响。它主要是经母亲胎儿垂直传播, 足月儿中的感染率为38%, 在早产儿(特别是极低出生体重儿)中的感染率则高达95%。

UU是一种软膜纲类微生物, 主要依靠细胞表面表达的蛋白附着在宿主呼吸道或生殖泌尿道粘膜上皮细胞上。这种黏附经历很多过程, 具体致病机制尚不明确。多重结合抗原(multiplebanded antigen, MBA)学说是目前最被认可的致病机制之一; 宿主通过免疫系统检测出与病原体有关的分子模式, 产生细胞因子和抗体, UU通过改变MBA结构域的大小来逃避宿主的免疫识别, 从而使机体的防御机制遭到破坏。另外, MBA结构域大小应着隔壁邻近基因变化而变化, 在羊动物实验中, 母羊UU宫内感染, 羊水和胎羊的肺组织中的MBA蛋白和MBA基因的长短均随妊娠时间延长发生明显的改变, 表明UU通过改变MBA蛋白和基因的大小逃脱免疫清除。体外实验表明, UU可抑制抗菌肽基因的表达, 受UU刺激后, 细胞

防御基因基因的表达显著降低, 有利于UU逃避机体宿主的免疫反应, 从而形成定植和慢性感染^[1], 导致感染部位发生炎性反应, 引起细胞凋亡和纤维化等病理损害。UU另一个毒力因素是通过分解尿素改变pH和造成氨积聚, 导致组织细胞损伤, 这在临床和动物试验均得到证实^[2]; UU的基础致病机制之一与免疫调节密切相关, 免疫调节因子如IL-2、IL--6、IL-8、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1 β 等的平衡对于免疫功能非常重要, UU可能通过提高这些促炎细胞因子水平, 有差别地打破这种细致的平衡, 损伤局部组织并改变组织在重要时点的正常发展途径。其他机制包括分泌磷脂酶A和C(不同血清型磷脂酶A2活性有差异); 产生溶血素等, 这些都可能涉及致病过程, 表现通常是缓慢的, 从而可致UU感染结局是慢性化破坏机体正常组织功能。

新生儿出生后感染UU可出现早产、急性肺部感染的风险较高。研究表明UU定植能刺激孕母机体产生TNF- α 、IL-1、IL-8、单核细胞趋化因子1、转化生长因子 β 等介质, 影响胎儿发育, 引起早产, 增加低出生体重儿发生率, 特别是促炎细胞因子IL-1 β 可通过干扰孕酮受体增加前列腺素水平表达, 诱发早产^[3], 也是早产儿容易UU感染的一方面因素, 它也是早产儿脑白质损伤和BPD发生的主要致病因素之一。现已有多项研究表明脲支原体被检测到存在于胎儿脐带血、新生儿血液、脑脊液、肺、气道分泌物、胃液等组织^[4], 所以在新生儿常见疾病如先天性肺炎、新生儿败血症和中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染中, UU是最需要首先排除的宫内感染致病菌。对于UU是否治疗及治疗方案, 目前意见并不统一, 曾有采用红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等药物治疗有一定效果的报道。本次对红霉素针组、阿奇霉素干混悬剂口服组治疗早产儿尿支原体肺炎的临床效

果进行了深入的临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料选取2021年1月-2021年12月笔者所在医院新生儿科NICU病房解脲支原体感染的早产儿住院病例42例(排除重症及其他早产儿严重合并症者),其中女23例,男19例。所有患儿均符合《实用新生儿学》第5版解脲支原体感染、亚临床症状或轻症的诊断标准。无临床症状或仅表现为轻度呼吸困难,肺内不伴有罗音,也不伴有少许泡音。UU检测方法统一,均采用PCR诊断,取痰培养作为标本。

1.2 治疗方案42例患儿随机分为两组:红霉素针组(A组)21例,阿奇霉素口服组(B组)21例。两组患儿在年

分组	例数	男/女	出生体重中位数(四分位数)(g)	平均起病时间(天)	平均疗程(周)	副作用(胃肠道症状发生率)	痰培养平均转阴性时间(周)
A组	21	10/11	1630(1221.3070)	2.5	3.6	55.0%	3.3
B组	21	9/12	1620(1021.3030)	2.6	2.2	22.5%	2.2

2.1 疗效A组总有效率86.7%,低于B组的90.5%,两组疗效经 χ^2 检验差异有显著性($\chi^2 = 7.211, P < 0.01$)。

2.2 主要症状体征两组症状与体征改善、痰培养结果转阴时间比较,经t检验有明显差异性($P < 0.01$)

2.3 副作用治疗两组患者均有不同程度的胃肠道症状,但患儿多能耐受,不影响治疗,未发现肝功能异常的情况。

3 讨论

解脲支原体是目前发现的微生物,可自我复制,独立存活。生育期女性UU感染率高达40%~80%,围产期解脲支原体定植及感染与新生儿不良预后相关。解脲支原体感染多见于早产儿,因此,加强围产期保健,减少解脲支原体宫内感染和避免早产的危险,提高出生人口生存率。随着诊疗技术的进步,UU感染的诊断途径增多。本次研究均应用PCR诊断取痰培养。解脲支原体属于细胞内的致病菌,且没有细胞壁,故影响细胞壁合成的抗生素对解脲支原体没有任何作用。所以针对解脲支原体感染的治疗应选择大环内酯类抗生素,它影响的是病原蛋白的合成。

大环内酯类抗生素经典药物是红霉素,它作用于支原体的核糖体亚单位,能阻止蛋白质合成,达到抑制细菌浓度的作用^[5]。其体内分布特征为血清中浓度较高,而组织中浓度较低。因为红霉素能维持血清的高浓度,迅速缓解支原体血症。红霉素不耐酸,口服吸收少,所以在治疗解脲支原体感染的早产儿时,应采用静脉注射的方法。但药物进入体内被细胞色素P450系统大量代谢,副作用可能出现心血管不良反应如QTC间期延长,以及

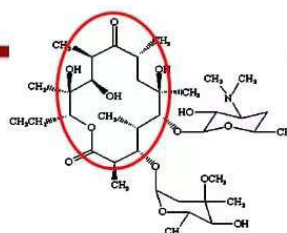
龄、性别、发病时间、双肺罗音等数据上无显著差异,具有可比性。A组静脉注射用乳糖酸红霉素注射液20mg/(kg·d),疗程2-3周;B组予阿奇霉素干混悬剂10mg/(kg·d)口服,连用5d为1个疗程,停3d再连用3d为第2个疗程,若无效,再停4d再开始第3个疗程,疗程2-3周。

1.3 疗效评定标准治愈:停止吸氧,临床症状和体征消失,血常规,X光胸片显示肺部无炎性病灶,痰液培养结果转为阴性;效果:停止吸氧,临床症状和体征好转,X光胸片显示无炎性病灶,痰培养结果转为阴性;无效:氧气依赖、呼吸困难,X光胸片显示肺部或肺部间质纤维化。总的有效率是治愈率+显效率。

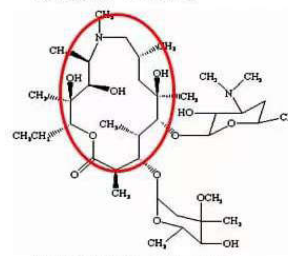
2 结果

肥厚性幽门狭窄等。

阿奇霉素属于一种新型大环内酯类抗生素,是将红霉素结构中9a位上甲基氮杂,将内酯环14元环扩展为15元环而得^[6](见下图)。它在炎症组织中浓度大于Mc90的时间更长,能起到趋化和调理身体的作用,促使白细胞和吞噬细胞趋向炎症,保证炎症部位的高浓度。由于其特殊的药代动力学呈多房室模型,在细胞内、组织内浓度都高,细胞内浓度高释放到组织再到血清,这种更优化的体内分布使其具有更独特的治疗效果,阿奇霉素虽经肝脏代谢,但通过粪便大量排出原形,对肝脏功能不会产生明显的损害^[7]。与红霉素相比,阿奇霉素的化学稳定性更好,半衰期长,治疗时间短,所以在早产儿解脲支原体感染的治疗上,阿奇霉素的应用呈上升趋势。



红霉素-14元环



阿奇霉素-15元环

本研究表明,红霉素半衰期短,在肺泡上皮、炎性细胞中浓度不高,无法对肺泡细胞中的解脲支原体保持有效治疗,且红霉素的代谢离不开细胞色素P450酶的参与,其胃肠动力样作用可影响胃肠道功能^[8]。红霉素需要静脉使用,对于早产儿来说静脉注射相对困难,住院时间延长。同时红霉素的胃肠道副作用相对较大,影响早产儿的生长发育追赶及胃肠内营养的建立。而且用药时间过久或用量过大,都会对肝功能造成伤害。而阿奇霉素组织穿透性强,半衰期长,在肺组织中浓度较高,对解脲支原体有杀灭作用。可口服阿奇霉素干混悬剂,给药途径便捷,无需延长住院时间,家属更容易接受。

结束语:本组临床数据表明,阿奇霉素治疗早产儿的解脲支原体感染较单用红霉素效果更好,疗程缩短,不良反应减少,患者用药依从性提高,是一种简便易行的给药方法,值得临床推广。

参考文献

[1]Bharat A Cunningham SA,Scott Budinger GR,et al.Disseminated ureaplasma infection as a cause of fatal hyperammonemia in humans[J].SciTranslMed,2015,7(284):284re3.DOI:10.1126/scitranslmed.aaa849.

[2]郑淮武,万胜明,邱素清.解脲支原体与新生儿疾病

关系的研究进展[J].中华新生儿科杂志,2019,34(3):23

[3]Glaser K, Speer CP. Neonatal CNS infection and inflammation caused by ureaplasma species: rare or relevant? [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(2):233-248.

DOI: 10.1586/14787210.2015.999670.

[4]Oh KJ, Romero R, Park JY, et al. The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by ureaplasma species[J]. J Perinat Med, 2019, 47(5):516-527. DOI:10.1515/jpm-2019-0003.

[5]陈秋文.药物治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床疗效分析.吉林医学,2010,31(5):609.

[6]肖永新.不同给药方案治疗小儿支原体肺炎的成本-效果分析.中国药事,2010,19(6):54.

[7]江月萍.炎琥宁佐治小儿支原体肺炎132例疗效观察.中国医学创新,2008,5(33):14-15.

[8]冯改梅,陈淑香,贾佳.盐酸氨溴索雾化吸入联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎76例疗效观察.中国医学创新,2010,7(3):35-36.