

## 糖皮质激素在儿童支原体肺炎治疗中的作用的系统评价分析

赵春阳<sup>1,2</sup>, 蔡佳怡<sup>3,4</sup>, 姜明燕<sup>1,2\*</sup>

(1. 中国医科大学附属第一医院药理学部, 沈阳 110016; 2. 中国医科大学药学院, 沈阳 110122; 3. 沈阳药科大学, 沈阳 110840; 4. 沈阳军区总医院药理学部, 沈阳 110016)

**【摘要】 目的:** 系统评价糖皮质激素在儿童支原体肺炎治疗中的作用。**方法:** 计算机检索中英文数据库, 依据纳入指标及排除指标纳入文献, 根据 Jadad 评分及偏倚分析对文献进行评价, 运用 Revman5.0 进行系统评价。**结果:** 糖皮质激素对儿童支原体肺炎患者的体温及 CRP 调节具有特异质, 进行随机效应模型评价, 结果分别为 -1.4 及 -0.42,  $P < 0.05$ , 具有统计学意义。亚组分析氢化可的松、甲泼尼龙及地塞米松对体温的调节结果均有显著性差异, 氢化可的松效果最好;**结论:** 糖皮质激素在儿童支原体肺炎治疗中对体温和 CRP 的调节有积极意义。

**【关键词】** 糖皮质激素; 支原体肺炎; 系统评价

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)01-0028-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.006

### Glucocorticosteroid for the treatment of children mycoplasmal pneumonia: A systematic review

ZHAO Chun-yang<sup>1,2</sup>, CAI Jia-yi<sup>3,4</sup>, JIANG Ming-yan<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China; 3. Department of Pharmacy, General Hospital of Shenyang Military Area Command, Shenyang 110840, China; 4. School of Life Sciences and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the effect of glucocorticosteroid on children mycoplasmal pneumonia. **Methods:** Meta-analysis was performed by evaluating 19 controlled trials of the effect of glucocorticosteroid on children mycoplasmal pneumonia. **Results:** The results of pooled effects of glucocorticosteroid on body temperature and CRP control were -1.4 and -0.42 respectively, which showed significant difference. **Conclusion:** Glucocorticosteroid has a significant effect on children mycoplasmal pneumonia in body temperature and CRP control.

**【Keywords】** glucocorticosteroid; mycoplasmal pneumonia; meta-analysis

支原体肺炎是儿童常见的肺部感染性疾病之一, 近些年来发病率一直呈上升趋势。最新研究表明, 10%~40% 的儿童社区获得性肺炎是由肺炎支原体感染引起的。支原体肺炎起病缓慢, 潜伏期长达 2~3 周, 发病初期有咽痛、头痛、发热、乏力、肌肉酸痛、食欲减退、恶心、呕吐等症状。发热一般为中等热度, 2~3 d 后出现明显的呼吸道症状, 突出表现为阵发性刺激性咳嗽, 以夜间为重, 咳少量黏痰或黏液脓性痰, 发热可持续 2~3 周, 体温正常后仍可遗有咳嗽。肺炎支原体肺炎经常表现的症

状较轻且为自限性疾病, 但目前越来越多的临床发现经过系统抗菌药物治疗的支原体肺炎的儿童仍会出现症状加重、影像学改变恶化等现象<sup>[1]</sup>。一些研究发现早期的联合免疫调节剂(糖皮质激素)可以有效的缓解患者的症状、加快患者的康复<sup>[2]</sup>。

糖皮质激素在呼吸系统疾病中有着广泛的应用, 特别是急性期症状的缓解。糖皮质激素对炎症反应有着抑制作用。基于其在细胞免疫调节中的作用机制, 糖皮质激素在控制儿童支原体肺炎的症状方面有着积极的意义。国内外很多专家对糖皮质激

[收稿日期] 2015-09-23

[基金项目] 辽宁省“基于 GAP 国际认证的新药临床评价共性技术及应用”课题项目(2014226033)

[作者简介] 赵春阳, 男, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13889884573; E-mail: i52caizcy@163.com

[通讯作者] \*姜明燕, 女, 教授、主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 18040099699; E-mail: syjmy@126.com

素在儿童支原体肺炎中的作用进行了研究,但说法不一<sup>[3]</sup>。笔者采用 meta 分析的方法对相关的随机对照试验进行综合分析,以评价糖皮质激素在治疗儿童支原体肺炎中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献检索

利用 Pubmed、Medline 及 Corchrane Library 数据库检索自 1980—2014 年间的有关糖皮质激素在儿童支原体肺炎治疗中的作用的临床对照试验。同时,检索中国知网、维普医学、万方医学有关糖皮质激素在儿童支原体肺炎治疗中的作用的临床对照试验。

检索关键词(英文):“glucocorticoids” OR “corticosteroids” OR “steroids” 作为关键词,并与 “Mycoplasma pneumoniae infection” OR “Mycoplasma pneumoniae pneumonia” 应用布式运算符“AND”连接,进行检索。检索关键词(中文):“糖皮质激素” OR “皮质类固醇激素” OR “激素” 作为关键词,并与“支原体肺炎”,“支原体感染”,“非典型病原体感染”应用布式运算符“AND”连接,进行检索。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 文章纳入标准 ①临床试验研究的患者均为

<18 岁的儿童<sup>[4]</sup>;②临床试验研究的患者均为符合肺炎支原体肺炎明确诊断的患者<sup>[4]</sup>;③临床研究均采用抗菌药物联合糖皮质激素治疗作为对照组;④公开发表的临床对照试验(随机对照研究、队列研究、病例对照研究)。⑤结局指标:体温的回复时间及 CRP 的下降为治疗康复指标<sup>[5]</sup>。

1.2.2 文献排除标准 ①重复发表试验。②非成组对照试验。③研究个体不符合研究范围(动物实验、机理研究、不良反应相关研究)。④入组诊断非单一的肺炎支原体肺炎。⑤重点指标未包含体温及 CRP 的变化。

1.2.3 文章的质量评价 分别通过 Cochrane 推荐的偏移分析表法及随机对照研究(RCTs)参考 Jadad 质量记分法对文章进行评价<sup>[6]</sup>。纳入研究的质量评价要点:是否采用了随机方法并具体阐述了随机法,方法是否恰当;分配方案是否被很好地隐藏(采用 Cochrane 评价者手册 4.3.2 中的评价方法);是否采用了盲法(对研究对象和结果测量者);是否具体描述了盲法;是否对失访和退出作出了清楚的描述,是否进行了意愿治疗分析。

1.2.4 文献的提取 采用统一的表格对文献的资料进行提取,其中主要包括作者、发表年限、临床对照研究的类型、年龄区间、病例数、干预措施、评分方法及评分见表 1。

表 1 系统评价分析中纳入文章的文献信息

研究	研究类型	年龄 / 岁	病例数	试验组	对照组	用量 (mg·kg <sup>-1</sup> )	疗程 (d)	评价方法	得分
陈进 2013 <sup>[7]</sup>	RCT	0.5~12	60	阿奇霉素	+ 氢化可的松	5~10	3~5	JADAD	7
陈真堂 2010 <sup>[8]</sup>	RCT	0.5~1	84	阿奇霉素	+ 氢化可的松	5~10	3~5	JADAD	8
丁荣泉 2012 <sup>[9]</sup>	RCT	2~13	86	阿奇霉素	+ 地塞米松	0.05~0.1	3~5	JADAD	6
唐双意 2010 <sup>[10]</sup>	RCT	3~10	96	克拉霉素	+ 甲泼尼松龙	2	3	JADAD	6
高大明 2010 <sup>[11]</sup>	RCT	0.5~14	88	阿奇霉素	+ 地塞米松	0.2~0.3	3~5	JADAD	7
黄冬娥 2013 <sup>[12]</sup>	RCT	0.5~12	50	阿奇霉素	+ 地塞米松	0.2	3	JADAD	7
李劲松 2011 <sup>[13]</sup>	RCT	0.8~11	41	头孢曲松	+ 甲泼尼松龙	2	3	JADAD	7
刘阳 2014 <sup>[14]</sup>	RCT	4~14	80	阿奇霉素	+ 地塞米松	0.3~0.5	5	JADAD	8
Lizhen H 2014 <sup>[15]</sup>	RCT	0.5~12	53	阿奇霉素	+ 甲泼尼松龙	2	3	JADAD	8
唐春梅 2011 <sup>[16]</sup>	RCT	0.75~13	66	阿奇霉素	+ 甲泼尼松龙	4	3	JADAD	7
王丹霞 2011 <sup>[17]</sup>	RCT	0~1	80	阿奇霉素	+ 甲泼尼松龙	2	5	JADAD	6
王伏东 2011 <sup>[18]</sup>	RCT	0.5~12	44	阿奇霉素	+ 糖皮质激素	-	-	JADAD	7
王颖, 等 2008 <sup>[19]</sup>	RCT	2~13	56	阿奇霉素	+ 地塞米松	0.05~0.1	3~5	JADAD	7
吴跃进 2014 <sup>[20]</sup>	RCT	4.1~14.2	106	阿奇霉素	+ 地塞米松	0.05~0.1	3~5	JADAD	6
Youn YS 2014 <sup>[21]</sup>	RCT	0.5~12	183	抗生素	+ 甲泼尼松龙	2~3	5	JADAD	6
张清友 2011 <sup>[22]</sup>	RCT	0.5~12	34	抗生素	+ 糖皮质激素	2	5	JADAD	5
张兆兰 2011 <sup>[23]</sup>	RCT	6~14	60	阿奇霉素	+ 甲泼尼松龙	1~2	3~4	JADAD	6
郑改平 2012 <sup>[24]</sup>	RCT	0~12	74	阿奇霉素	+ 地塞米松	0.2~0.3	7	JADAD	6
Xiul LZ 2014 <sup>[25]</sup>	RCT	0~12	58	阿奇霉素	+ 甲泼尼松龙	2~4	5	JADAD	7



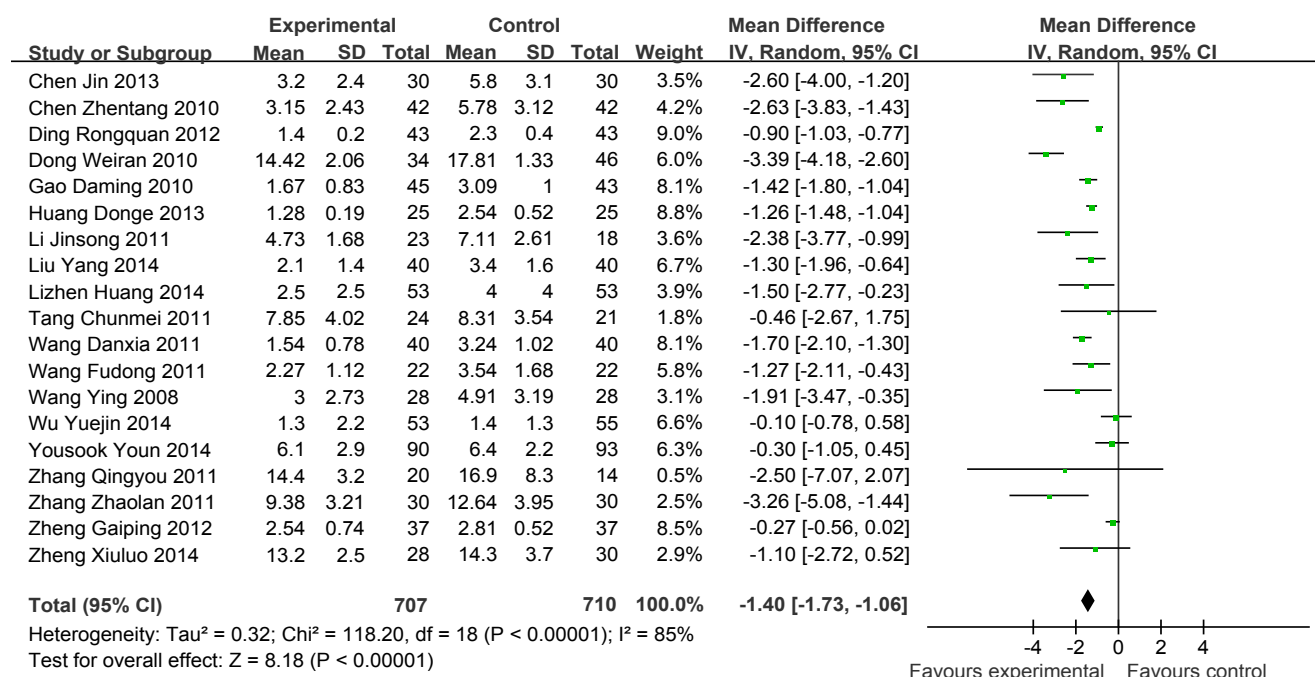


图4 森林图(糖皮质激素对体温的调节)

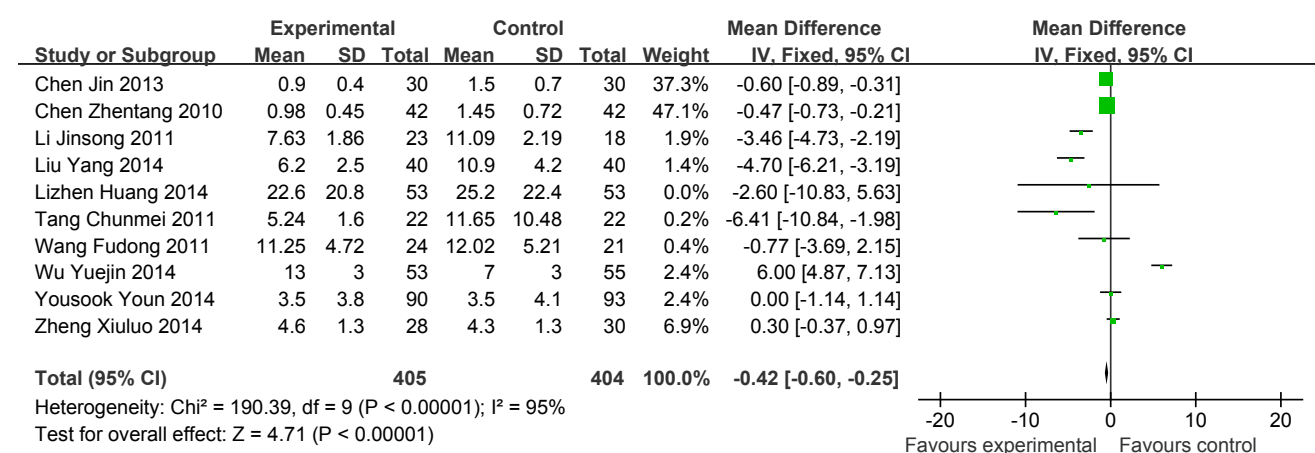


图5 森林图(糖皮质激素对CRP的调节)

$P \leq 0.05$ 。地塞米松相对前两种激素而言,对于体温的控制稍差一些,结果为-1.4 (-1.23, -1.05),  $Z=13.8$  其  $P$  均  $\leq 0.05$ , 具有统计学意义。亚组之间  $P=0.001$ 。  $I^2=85.5\%$ , 有显著性差异, 3 种激素对体温控制有显著性差异, 其中氢化可的松效果最好, 见图 6。

### 2.3 辅助指标分析

共 9 篇文章讨论了有关糖皮质激素治疗支原体肺炎的疗效相关指标; 住院时间。共纳入 759 名患者, 均值及方差分布为 -2.18 (-2.86, -1.51)。结果表明两组存在显著性差异 ( $P=0.03$ )。糖皮质激素的应用可以缩短住院时间, 见图 7。

### 2.4 偏倚分析

根据漏斗图分析, 研究激素对体温的调节作用时存在一定的偏倚。当进行亚组分析时, 具有较好的对称性, 显示偏倚较小, 见图 8。分别进行了 Begger 检验, 均未见明显偏移。

## 3 讨论

### 3.1 评价分析的局限性

**3.1.1 观察性研究分析较多是笔者的局限性之一** 临床研究主要分为观察性研究和试验性研究。其中观察性研究包括描述性研究、病例对照研究、队列研究。主要是根据研究者在临床研究的过程中是否



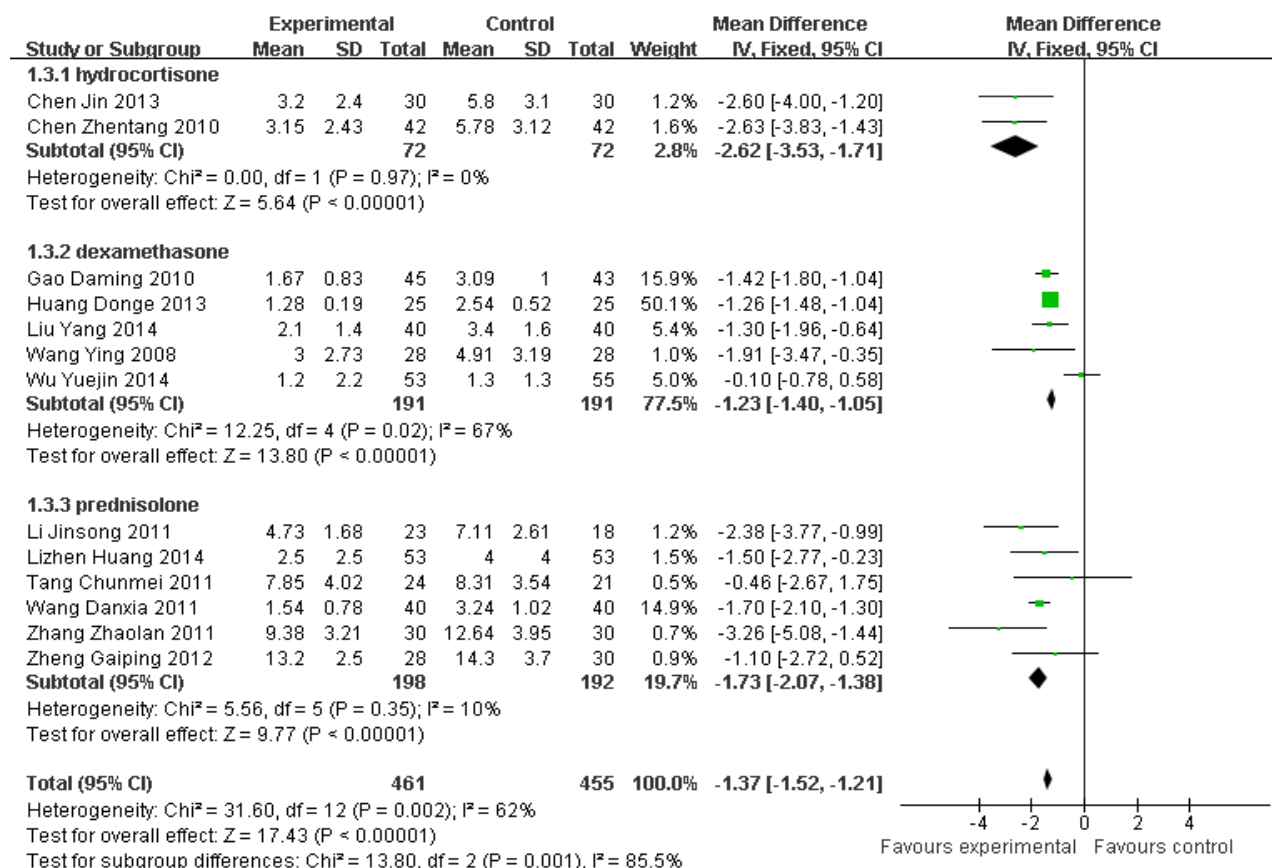


图 6 亚组分析森林图

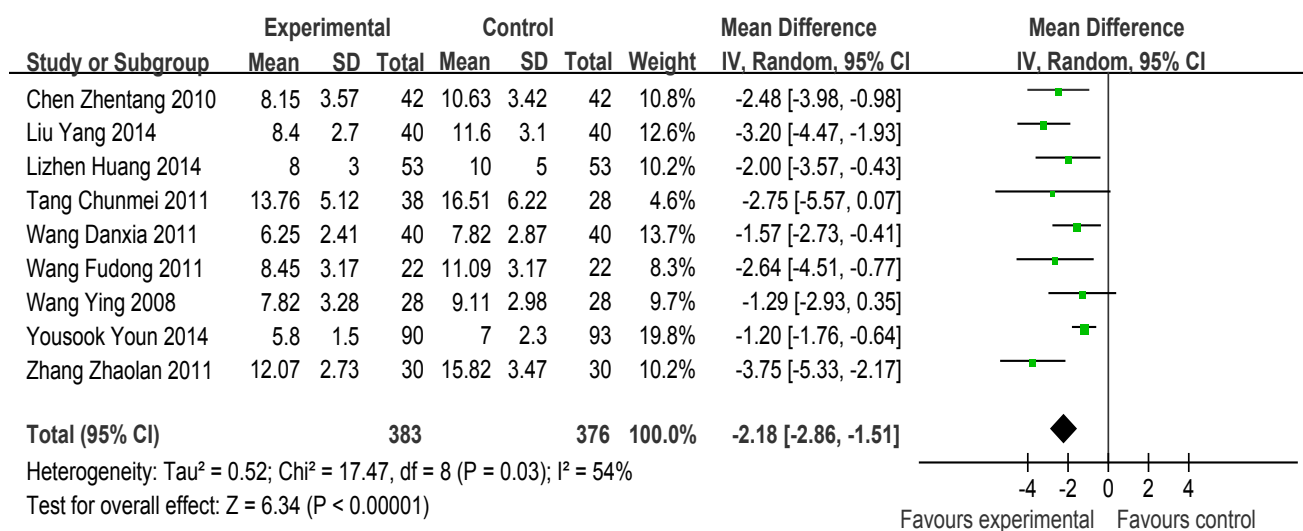


图 7 住院时间森林图

实施了干预。回顾性的选取试验组与对照组，对暴露与非暴露的组别进行比较也属于观察性试验的类别。观察性试验因其成本相对较小，易于实施，在临床研究所占比例较大，能够为临床提供大量有用的信息。但观察性研究因其方法的局限性不可避免的产生选择偏倚，其中入院偏倚、患者选择偏倚、

检验偏倚、应答偏倚都是其局限性。本文选取的文献虽然通过随机抽样、设立对照、设立严格的诊断标准等尽量减少偏倚，但由于其多为单一医院的小样本量的观察研究，选择偏倚是不可避免的。

**3.1.2** 另一个局限性是纳入文献信息不足 笔者纳入的文献中部分文章有关儿童肺炎支原体肺炎的发

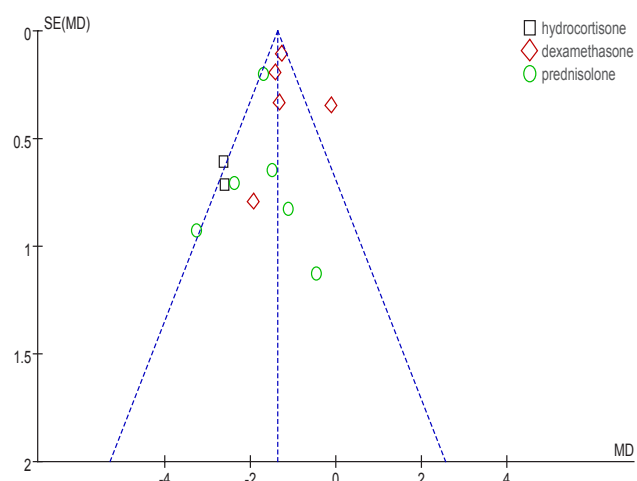


图8 漏斗图(糖皮质激素对体温调节)

病时间、病程、以及严重程度都没有详尽的描述。同时,部分文章对于合并用药的用药情况或者患者自服药品的信息也没有详细的描述或前瞻性的控制。这可能掩盖了糖皮质激素儿童支原体肺炎患者体温调控以及对CRP的调控。另外,如果可以针对肺部影像学的改变进行系统评价分析,将会更准确的反应儿童支原体肺炎病情的转归,但纳入的文献提供信息不足。

### 3.2 糖皮质激素在治疗支原体肺炎的研究进展

作为呼吸道常见感染病原体之一,肺炎支原体主要经呼吸道飞沫传播。症状一般较轻,表现为发热、刺激性干咳等,婴幼儿可有喘息,30%的患者无症状。目前支原体肺炎发病率逐年攀升,并且肺炎支原体感染除呼吸道外,还可引起多系统、多器官损害,如脑炎、心肌炎、关节炎和肝功损害等,使得其得到越来越多的重视。研究表明,肺炎支原体肺炎可以通过细胞因子介导广泛的免疫反应,进而导致Th1/Th2失衡,部分白介素及肿瘤坏死因子明显升高。适量细胞因子的分泌对机体有保护作用,有利于病原体清除,过量分泌则会对机体产生不利影响,可引起或加重疾病。糖皮质激素通过对细胞因子的抑制(抑制了白介素及肿瘤坏死因子的分泌),调节炎性细胞,减轻炎症症状<sup>[26]</sup>。

### 3.3 不同糖皮质激素的药代动力学差异

不同糖皮质激素的药代动力学差异是导致本研究特异质出现的主要原因之一。通过进行不同种激素的亚组分析,解释了特异质对本文结论的影响。在纳入的19篇文献中,有7篇涉及甲泼尼松龙作为实验组,甲泼尼松龙蛋白结合率为77%,半衰期

为12~36 h,通常给药4~6 h后可观察到临床疗效,为中效糖皮质激素。6篇涉及地塞米松,其血浆半衰期在36~54 h左右,注射后1 h可达峰值。而氢化可的松为短效糖皮质激素,半衰期只有8~12 h,蛋白结合率为75%~96%。不同的糖皮质激素在起效时间、作用时长以及药物代谢过程都有着不同。

同时,不同种糖皮质激素的给药量与用药疗程在文献中有着不同。氢化可的松的给药剂量为5~10 mg·kg<sup>-1</sup>,疗程为3~5 d;甲泼尼松龙给药剂量1~4 mg·kg<sup>-1</sup>,疗程为3~5 d;地塞米松给药剂量为0.2~0.5 mg·kg<sup>-1</sup>,疗程5 d。

### 3.4 糖皮质激素的不良反对其临床应用有着一定的影响<sup>[27]</sup>

糖皮质激素在控制症状,缓解炎症反应方面有着积极的意义。但其带来的不良反应,特别是对于儿童的不良反应也是其临床应用不得不考虑的内容之一。甲泼尼松龙相对其他糖皮质激素类药物,其盐皮质激素的作用相对小一些。但限钠补钾的饮食可能是必要的。同时,糖皮质激素增加了钙的排出,各种骨质疾病,特别是骨质疏松应提高警惕。消化道溃疡、出血也是应用糖皮质激素可能产生的不良反应<sup>[28]</sup>。目前应用于儿童支原体肺炎的糖皮质激素都以小剂量为<sup>[29]</sup>,患者耐受程度较好<sup>[30]</sup>。但针对儿童应用糖皮质激素仍需要更多长期、大样本量研究的支持。

### 3.5 研究不足及进一步需要完善的内容

本研究纳入文献已中文文章为主,缺少国外对于儿童应用糖皮质激素在治疗儿童支原体肺炎的文章。纳入的病例数不足,需要更多的大样本、高质量的随机对照实验研究或大数据的支持<sup>[31]</sup>。同时,因不同药物的疗程、给药剂量均不同,在比较临床疗效与安全性同时,需要更多的数据对不同药物的药物经济学进行评价,这对临床药物的选择有着积极的意义。

## 4 结论

笔者通过对检索到符合要求的文献提取数据进行meta分析,结果显示激素对儿童肺炎支原体肺炎的治疗作用、主要包括对体温的调节和对CRP的调节、有着积极的意义。其中氢化可的松、甲泼尼松龙、地塞米松都可以加快患者体温的恢复,且氢化可的松效果最好。由于纳入的研究存在较多混杂因素,因此将此结果应用于临床仍需进行更多的

精心设计的队列研究及随机对照研究。

#### 【参考文献】

- [1] Hussain A, Alabdullaha, Lawrence K. Fox. Effects of dexamethasone and Mycoplasma bovis on bovineneutrophil function in vitro[J]. Veter ImmunolImmunopathol, 2015, 164(2):67-73.
- [2] Tagliabue C, Salvatore C M. The Impact of Steroids Given with Macrolide Therapy in Experimental Mycoplasma pneumoniae Respiratory Infection[J]. J Infect Dis, 2008, 15, 198(8): 1180-1188.
- [3] 刘长青. 糖皮质激素辅助治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床分析[J]. 吉林医学, 2012, 33(5):958-959.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童社区获得性肺炎管理指南, [J]. 中华儿科杂志, 2013, 10, 51(10):745-752.
- [5] 董伟然. 儿童难治性支原体肺炎的临床特点分析及甲泼尼松龙的治疗作用研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [6] 曾宪涛, 包翠萍. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4 (3):183-184.
- [7] 陈进. 短期小剂量糖皮质激素治疗儿童支原体肺炎的疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(17):59-60.
- [8] 陈真堂. 短期小剂量糖皮质激素联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎临床分析[J]. 内蒙古中医药, 2010, 10(20):114-115.
- [9] 丁荣泉. 抗生素联合糖皮质激素治疗小儿支原体肺炎的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2012, 10(5):129.
- [10] 唐双意, 刘滔滔, 钟小斌. 某“三甲”医院 2009 年 1-6 月糖皮质激素应用分析[J]. 中国药房, 2011, 22(14):1258-1261.
- [11] 高大明, 翟爱国. 小剂量激素短疗程辅助治疗支原体肺炎临床观察[J]. 安徽医药, 2010, 14(6):713-714.
- [12] 黄冬娥, 陈小燕. 短期应用低剂量糖皮质激素佐治儿童支原体肺炎临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2013:77.
- [13] 李劲松, 张利. 联合方案治疗儿童重症支原体肺炎临床疗效评价[J]. 安徽医药, 2011, 15(6):752-753.
- [14] 刘阳. 阿奇霉素联合地塞米松治疗儿童重症支原体肺炎的疗效分析[J]. 中国民康医学, 26(19):46-47.
- [15] Lizhen H, Early G. Treatment with Corticosteroids in Patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia: A Randomized Clinical Trial[J]. J Tropical Pediatrics, 2014, 60(5): 338-342.
- [16] 唐春梅. 糖皮质激素在支原体肺炎的疗效[J]. 求医问药, 2011, 9(9):273-274.
- [17] 王丹霞. 小剂量糖皮质激素在儿童支原体肺炎中应用疗效研究[J]. 中外医学研究, 2011, 9(29):30-31.
- [18] 王伏东, 高惠峰. 红霉素和糖皮质激素联合治疗持续高热的肺炎支原体肺炎的疗效[J]. 药物与临床, 2011, 8(18):82-84.
- [19] 王颖, 朱彦宣, 张辛兰. 小儿支原体肺炎短期应用小剂量糖皮质激素的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2013, 34(23):4924-4925.
- [20] 吴跃进, 孙节. 糖皮质激素辅助治疗儿童肺炎支原体大叶性肺炎的疗效[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(4):401-405.
- [21] Youn Y S, Lee S C. Early Additional Immune-Modulators for Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children: An Observation Study[J]. Infect Chemother, 2014, 46(4):239-247.
- [22] 张清友, 王秀丽. 儿童重症肺炎支原体肺炎临床特征及激素治疗疗效分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(3):223-224.
- [23] 张兆兰. 抗生素 + 糖皮质激素治疗难治性肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 临床荟萃, 2011, 26(21):1906-1907.
- [24] 郑改平. 糖皮质激素用于小儿肺炎支原体肺炎的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2012, 17(14):40.
- [25] Xiu LZ, Jian L. Effects of Prednisolone on Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 4 (9):377-380.
- [26] 侯安存, 卢炎, 沙莉, 等. 支原体肺炎患儿辅助性 T 淋巴细胞亚群 Th1、Th2 细胞状况[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(9):252.
- [27] Tagliabue G, Salvatore C. The Impact of Steroids Given with Macrolide Therapy in Experimental Mycoplasma Pneumoniae Respiratory Infection[J]. J Infect Dis, 2008, 15, 198(8):1180-1188.
- [28] 黄颖. 糖皮质激素类药物在临床中的合理应用[J]. 中外健康文摘, 2009, 6(14):44.
- [29] 张祖莲. 阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效和安全性, 临床药物治疗杂志, 2011, 9(5):29-30.
- [30] 张海英, 李玉珍. 糖皮质激素类药物的药理特性及合理应用, 临床药物治疗杂志, 2004, 2(3):36-42.
- [31] 赵箫陶, 黄慈波. 糖皮质激素的合理使用[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 8(1), 23-28.