

· 论著 ·

联合脾多肽注射液治疗儿童肺炎支原体肺炎的有效性和安全性多中心临床研究

程琪¹ 尚云晓¹ 张晗¹ 李玖军¹ 陈宁¹ 单丽沈¹ 杨男¹ 宁立华² 白雪梅³ 刘建华⁴ 韩玉玲⁵ 王继春⁶ 李静⁷ 冯雍¹ 刘立云¹ 陈丽¹ 刘思¹ 张琴珍¹ 郑佳² 李逢潮³ 路素坤⁴ 张贇⁵ 柴小艺⁷

¹中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科, 沈阳 110004

²包头市第四医院儿科 014030

³大连市中心医院儿科 116000

⁴河北省儿童医院呼吸科, 石家庄 050031

⁵济南市儿童医院呼吸内科 250022

⁶内蒙古医科大学附属医院儿科, 呼和浩特 010030

⁷锦州医科大学附属第一医院儿科 121001

通信作者: 张晗, Email: zhanghan1977@126.com

【摘要】 目的 在多临床中心观察联合脾多肽注射液治疗 3~14 岁儿童肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, MPP) 的有效性及安全性。方法 采用随机、对照、多中心临床研究, 纳入 7 家医院于 2023 年 9 月 1 日至 2024 年 1 月 31 日的 240 例 3~14 岁 MPP 住院儿童, 根据肺炎严重程度分为轻症 MPP 组 80 例和重症 MPP/难治性 MPP (SMPP/RMPP) 组 160 例。按照 1:1 的比例采用随机表法随机分为对照组和试验组, 经过筛选后, 进入为期 5~7 d 的治疗期。对照组给予阿奇霉素治疗, 试验组给予阿奇霉素联合脾多肽注射液治疗。对比两组肺 CT 恢复情况、住院天数、发热天数、咳嗽评分、轻症 MPP 是否发展为 SMPP 或 RMPP、激素使用天数、使用丙种球蛋白、支气管镜治疗以及免疫功能等指标以评估脾多肽注射液的疗效。观察用药后不良事件发生、生命体征、血常规、尿常规、肝功能、心肌酶、肾功能及心电图以评估安全性。结果 7 家医院最终完成试验的受试者为 231 例, 其中试验组 118 例、对照组 113 例。主要观察指标: 试验组肺 CT 加重率低于对照组 (2.6% 比 15.3%, $P < 0.01$), 差异具有统计学意义; 次要指标: 住院天数、发热天数、咳嗽评分、激素使用天数、是否使用丙种球蛋白治疗、支气管镜治疗例数、免疫球蛋白差异两组之间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。但试验组在支气管镜下发现塑型性支气管炎的比率低于对照组 (0 比 18.8%, $P = 0.03$), 差异具有统计学意义。在轻症 MPP (72 例) 中, 两组间住院天数、发热天数、咳嗽评分、激素使用天数、是否使用丙种球蛋白治疗、支气管镜治疗例数、肺 CT 好转率比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。但试验组与对照组相比, 发展为 SMPP/RMPP 的比率低 (24.3% 比 48.6%, $P = 0.03$), 出入组前后 IgG 差异小 [0.53 (-0.04, 1.18) g/L 比 1.33 (0.48, 2.25) g/L, $P = 0.01$]。SMPP/RMPP (159 例) 患儿中, 试验组在支气管镜下发现塑型性支气管炎的比率低于对照组 (0 比 20.0%, $P = 0.04$), 且肺 CT 加重率低于对照组 (1.3% 比 19.5%, $P < 0.01$), 肺 CT 好转率高于对照组 (88.8% 比 75.3%, $P = 0.03$), 差异具有统计学意义。住院天数、发热天数、咳嗽评分、激素使用天数、是否使用丙种球蛋白治疗、支气管镜治疗例数、免疫球蛋白差异两组比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。试验组 2 例出现皮疹, 停药后好转。无因脾多肽注射液的使用出现呼吸困难、发绀等生命体征异常的严重不良反应。用药前后血常规、肝功能、心肌酶、肾功能、心电图、尿常规值较基线比均无明显变化。结论 联合脾多肽注射液治疗儿童 MPP 可减少轻症 MPP 发展为 SMPP/RMPP 的概率, 影像学表现加重比率减少, 促进肺部炎症吸收, 降低支气管镜下塑型发生率, 安全性良好。

【关键词】 儿童; 肺炎支原体肺炎; 多中心临床研究; 脾多肽注射液; 免疫调节剂

基金项目: 北京中卫医药卫生科技发展中心临床科研资助计划专项科研基金项目 (ZWKY-2022-003)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2025.03.013

Multi-center clinical study on the efficacy and safety of combined lienal polypeptide injection therapy in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*

Cheng Qi¹, Shang Yunxiao¹, Zhang Han¹, Li Jiujun¹, Chen Ning¹, Shan Lishen¹, Yang Nan¹, Ning Lihua², Bai Xuemei³, Liu Jianhua⁴, Han Yuling⁵, Wang Jichun⁶, Li Jing⁷, Feng Yong¹, Liu Liyun¹, Chen Li¹, Liu Si¹, Zhang Qinzhen¹, Zheng Jia², Li Fengchao³, Lu Sukun⁴, Zhang Yun⁵, Chai Xiaoyi⁷

¹Pediatric Respiratory Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

²Department of Pediatrics, the Fourth Hospital of Baotou, Baotou 014030, China

³Department of Pediatrics, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116000, China

⁴Department of Pulmonology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China

⁵Department of Pulmonology, Jinan Children's Hospital, Jinan 250022, China

⁶Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China

⁷Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China

Corresponding author: Zhang Han, Email: zhanghan1977@126.com

[Abstract] Objective To observe the efficacy and safety of combined lienal polypeptide injection therapy in the treatment of Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) in children aged 3 to 14 years old in multiple clinical centers. **Methods** A randomized, controlled, multi-center clinical study design was adopted. A total of 240 hospitalized children aged 3 to 14 years old with MPP from 7 hospitals from September 1, 2023 to January 31, 2024 were included. According to the severity of pneumonia, they were divided into the mild MPP group with 80 cases and the severe MPP/refractory MPP (SMPP/RMPP) group with 160 cases, and then randomly divided into the control group and the experimental group at a ratio of 1:1, using the random number table method. After screening, subjects entered a treatment period of 5 to 7 days. The control group was treated with azithromycin, while the experimental group was treated with azithromycin plus lienal polypeptide injection. The recovery of lung CT, length of hospital stay, duration of fever, cough score, whether mild cases developed into severe or refractory cases, duration of hormone use, use of intravenous immunoglobulin (IVIG), bronchoscopy treatment, and immune function were observed between the two groups to evaluate the efficacy of lienal polypeptide injection. Adverse events after medication, vital signs, blood routine, urine routine, liver function, myocardial enzymes, renal function, and electrocardiogram were observed to evaluate the safety. **Results** A total of 231 subjects have completed the trial in the 7 hospitals, including 118 cases in the experimental group and 113 cases in the control group. Main observation index: the rate of lung CT aggravation in the experimental group was lower than that in the control group (2.6% vs 15.3%, $P < 0.01$), and the difference was statistically significant. Secondary indexes: there were no statistically significant differences in the length of hospital stay, duration of fever, cough score, duration of hormone use, whether IVIG treatment was used, the number of bronchoscopy treatment cases, and immunoglobulin between the two groups (all $P > 0.05$). However, the rate of cases of plastic bronchitis (PB) found under bronchoscopy in the experimental group was lower than that in the control group (0 vs 18.8%, $P = 0.03$), and the difference was statistically significant. Among the mild MPP (72 cases), there were no statistically significant differences in the length of hospital stay, duration of fever, cough score, duration of hormone use, whether IVIG treatment was used, the number of bronchoscopy treatment cases, and the improvement rate of lung CT between the two groups (all $P > 0.05$). However, compared with the control group, the rate of cases developing into SMPP/RMPP in the experimental group was less (24.3% vs 48.6%, $P = 0.03$), and the difference in IgG before and after treatment was small [0.53 (-0.04, 1.18) g/L vs 1.33 (0.48, 2.25) g/L, $P = 0.01$]. Among the SMPP/RMPP cases (159 cases), the rate of cases of PB found under bronchoscopy in the experimental group was less than that in the control group (0 vs 20%, $P = 0.04$), and the rate of cases with aggravated lung CT in the experimental group was less than that in the control group (1.3% vs 19.5%, $P < 0.01$), and the improvement rate of lung CT in the experimental group was higher than that in the control group (88.8% vs 75.3%, $P = 0.03$), with statistically significant differences. There were no statistically significant differences in the length of hospital stay, duration of fever, cough score, duration of hormone use, whether IVIG treatment was used, the number of bronchoscopy treatment cases, and immunoglobulin between the two groups (all $P > 0.05$). Two cases in the experimental group developed rashes, which improved after the drug was discontinued. There were no serious adverse reactions such as abnormal vital signs like dyspnea and cyanosis due to the use of lienal polypeptide injection. There were no obvious changes in blood routine, liver function, myocardial enzymes, renal function, electrocardiogram, and urine routine values before and after medication compared with the baseline. **Conclusion** The combined use of lienal polypeptide injection in the treatment of MPP in children can reduce the probability of the transformation from mild cases to SMPP/RMPP, reduce the rate of aggravation of the image findings, promote the absorption of lung inflammation, reduce the rate of PB found under bronchoscopy, and has good safety.

[Key words] Children; Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Multi-center clinical study; Lial polypeptide injection; Immunomodulator

Fund program: Clinical Research Funding Program Special Research Fund Project of Beijing Zhongwei Medical and Health Science and Technology Development Center (ZWKY- 2022-003)



DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2025.03.013

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 是儿童社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 的重要病原之一。MP 在儿科门诊检出率为 7.8%~10.12%，肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP) 约占住院儿童 CAP 的 10%~40%^[1]。MPP 是儿科医师广泛关注的临床问题。MP 引起的相关呼吸道症状的发病机制主要为直接损伤 (包括黏附、入侵和毒素)、细胞因子介导的炎症损伤和免疫逃避效应。肺外表现的发病机制除了病原体的直接损伤外，免疫炎症反应 (包括细胞免疫及体液免疫) 是导致重症的重要因素。故合理使用抗生素的同时，医生还应注重免疫调节^[2-3]。

脾多肽注射液是从健康小牛脾脏中提取的多肽、游离氨基酸、核酸物质，具有免疫刺激作用，能激活淋巴细胞活性，提高细胞免疫功能和体液免疫功能。多项单中心研究发现，联合脾多肽注射液治疗 MPP，可以改善患儿免疫功能^[4-5]。但联合脾多肽注射液治疗 MPP 是否有助于缩短病程、减少重症发生率、减少激素使用时间等，仍需进一步观察。因此，本研究拟在多个临床中心观察联合脾多肽注射液治疗 3~14 岁儿童 MPP 的有效性、安全性，以及对免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2023 年 9 月 1 日至 2024 年 1 月 31 日于中国医科大学附属盛京医院、包头市第四医院、河北省儿童医院、济南市儿童医院、锦州医科大学附属第一医院、大连市中心医院、内蒙古医科大学附属医院儿科病房住院的 240 例 MPP 患儿，各中心采取竞争入组的方式。纳入标准：(1) 年龄为 3 至 14 岁，性别不限；(2) 受试者明确诊断为 MPP；(3) 受试者法定监护人签署知情同意书。排除标准：(1) 过去的 90 d 内参加过其他临床试验；(2) 严重呼吸功能不全者；(3) 有呼吸功能衰竭而进行机械通气病史者；(4) 先天性心脏病、支气管异物、结核感染者；(5) 其他原因导致呼吸困难者；(6) 患其他系统性疾病者，如肿瘤、免疫缺陷性疾病、基因缺陷者；(7) 入组前有以下任何一项实验室检查指标符合：丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶 > 1.5 倍正常值上限，血清肌酐 > 1.5 倍正常值上限。本研究获得参加此项临床研究的中心单位中国医科大学附属盛京医院伦理委员会批准 (伦理编号：2023PS011T)，参与本研究的病例均签署知情同意书 (8 岁以上受试者签署受试者及受试者监护人知情同

意书，8 岁以下受试者签署受试者监护人知情同意书)。

1.2 研究流程与干预措施 本研究维持 5~7 d，分为 3 个阶段：筛选期 (第 1 天)，治疗期 (第 1~7 天)，治疗结束 (第 5~7 天)。MPP 患儿收入院后，进入筛选期，研究者评估病史、临床表现；并根据 CAP 严重程度评估标准，分为轻症 MPP (80 例) 和重症 MPP/难治性 MPP (severe MPP/refractory MPP, SMPP/RMPP) 组 (160 例)。

诊断标准：轻症 MPP：不符合重症及危重症表现者，符合轻症 CAP 判定标准。具体参考《儿童社区获得性肺炎管理指南 (2024 修订)》^[6]。SMPP：指 MPP 病情严重，符合重症 CAP 判定标准。RMPP 指 MPP 患儿使用大环内酯类抗菌药物正规治疗 7 d 及以上，仍持续发热、临床征象及肺部影像学所见加重，出现肺外并发症者。

如符合纳入标准且不符合排除标准的受试者监护人在充分知情告知后自愿签署知情同意书，并完成给药前的基线检查及临床症状评分等，按照 1:1 比例采用随机表法随机分配至对照组和试验组，经过筛选后，进入为期 5~7 d 的治疗期。对照组及试验组的干预方式分别为对照组：阿奇霉素治疗；试验组：阿奇霉素联合脾多肽注射液治疗。在随机化入组后，所有患者都给予阿奇霉素静脉输液治疗，剂量为 10 mg/kg 日一次，疗程为先应用 5 d，停 3 d 后再用 3 d^[6]。可根据病情需要使用静脉糖皮质激素、支气管镜治疗。试验组为在阿奇霉素治疗的基础上，给予静脉输注脾多肽注射液 4 ml+0.9% 氯化钠注射液 100 ml，每日一次，疗程 5~7 d。

1.3 观察指标 两组住院期间的疗效评估：主要指标：出组前肺 CT 与入组前肺 CT 对比，评估肺炎恢复情况。次要指标：住院天数；住院期间发热天数；治疗过程中咳嗽评分 (王氏评分法)^[7]，记录咳嗽、喉中痰鸣、听诊肺部啰音，见表 1；治疗过程中轻症患者是否发展为 SMPP/RMPP；SMPP/RMPP 患者激素使用天数、丙种球蛋白使用情况、支气管镜情况；免疫功能指标 (免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 A) 差异。安全性指标：不良事件发生率和发生类型，生命体征 (体温、呼吸、脉搏、血压、SaO₂)，临床实验室检查 (血常规、尿常规、肝功能、心肌酶、肾功能)，心电图。

1.4 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 23.0 进行统计分析，符合正态分布的计量资料，以均值±标准

表 1 咳嗽评分

症状/体征	正常 0 分	轻度 1 分	中度 2 分	重度 3 分
咳嗽	无	间断咳嗽、不影响正常生活及学习	介于轻度和重度咳嗽之间	重度咳嗽,昼夜咳嗽频繁,影响学习和睡眠
喉中痰鸣音	无	偶有	常见	频繁
肺部啰音	无	少许	中等量	多量

差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料采用中位数 (第 25 百分位数, 第 75 百分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验); 计数资料用例 (%) 表示, 两组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

7 家医院共纳入 240 例 3~14 岁 MPP 患儿, 其中 9 例患儿脱落, 最终纳入 231 例, 对照组 113 例, 试验组 118 例。对照组和试验组的年龄分布、性别、体重差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.1 临床疗效评价 主要指标肺 CT 加重率, 试验组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但肺 CT 好转率, 两组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其他次要指标: 住院天数、发热天数、咳嗽评分、激素使用天数、是否使用丙种球蛋白治疗、支气管镜治疗例数、免疫球蛋白差异, 两组之间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。但试验组在支气管镜下发现塑型性支气管炎的比率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 试验组及对照组患儿入组时一般资料比较

项目	试验组 ($n=118$)	对照组 ($n=113$)	W 值/ χ^2 值	P 值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	8 (6, 9)	8 (6, 9)	6.487	0.64
不同年龄段占比 [例 (%)]				
3~6 岁	36 (30.5)	29 (25.7)	0.67	0.44
7~10 岁	67 (56.8)	71 (62.8)	0.65	0.38
11~14 岁	15 (12.7)	13 (11.5)	0.08	0.80
性别 [例 (%)]				
男	53 (44.9)	58 (51.3)	0.95	0.30
女	65 (55.1)	55 (48.7)	1.22	0.30
体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, kg]	27.9 (21.9, 37.3)	28 (21.9, 35.3)	5.531	0.76

2.2 轻症 MPP 患儿临床疗效评价 根据病情轻重程度纳入了 72 例轻症 MPP 患儿, 其中对照组 35 例, 试验组 37 例, 进一步行临床疗效评估。如表 4 所示, 在轻症 MPP 中, 两组间年龄、性别、体重差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。疗效评价中住院天数、发热天数、咳嗽评分、激素使用天数、是否使用丙种球蛋白治疗、支气管镜治疗例数、肺 CT 好转率比较, 差

表 3 试验组与对照组疗效指标比较

项目	试验组	例数	对照组	例数	W 值/ χ^2 值	P 值
住院天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	7 (7.9)	118	7 (7.8)	113	6.632	0.94
发热天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6 (4.8)	118	6 (5.9)	113	6.240	0.40
咳嗽评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	7 (7.8)	118	7 (7.8)	113	6.524	0.86
激素使用天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	5 (4.5)	74	5 (5.6)	80	2.567	0.14
使用丙种球蛋白 [例 (%)]	2 (1.7)	118	0	113	0.47	0.49
支气管镜检查 [例 (%)]	22 (18.6)	118	16 (14.2)	113	0.55	0.46
支气管镜镜下改变 [例 (%)]		22		16		
絮状痰	10 (45.5)		4 (25.0)		1.67	0.20
痰栓	12 (54.5)		9 (56.3)		0.15	0.70
塑型性支气管炎	0 (0)		3 (18.8)		4.48	0.03
免疫球蛋白差异 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L] ^a		116		111		
IgA	0.28 (0.11, 0.46)		0.25 (0.08, 0.50)		6.414	0.96
IgG	0.74 (0.06, 1.46)		0.80 (0.13, 1.81)		6.980	0.27
IgM	0.89 (0.64, 1.29)		0.79 (0.42, 1.28)		7.225	0.11
肺 CT 恢复情况 [例 (%)] ^b		116		111		
痊愈	8 (6.9)		3 (2.7)		2.16	0.10
好转	99 (85.3)		84 (75.7)		3.39	0.07
未愈	6 (5.2)		7 (6.3)		0.14	0.70
加重	3 (2.6)		17 (15.3)		11.44	<0.01

注: ^a 出组时免疫球蛋白值减入组时免疫球蛋白值, ^b 出组时复查肺 CT 与入组时肺 CT 对比

异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。试验组与对照组相比, 发展为 SMPP/RMPP 的比率低, 差异具有统计学意义 ($P=0.03$)。对照组出组时与入组时 IgG 的差异高于试验组 ($P<0.05$)。

2.3 SMPP/RMPP 患儿临床评价 纳入的 SMPP/RMPP 患儿 159 例, 其中对照组 78 例, 试验组 81 例。进一步行临床疗效评估。如表 5 所示, SMPP/RMPP 患儿中两组间年龄、性别、体重差异无统计学意义 ($P>0.05$)。试验组在支气管镜下发现塑型性支气管炎的比率低于对照组, 且肺 CT 加重比率低于对照组, 肺 CT 好转率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。两组在住院天数、发热天数、咳嗽评分、激素使用天数、是否使用丙种球蛋白治疗、支气管镜治疗例数、免疫球蛋白差异方面比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

2.4 退出及不良事件监测 本研究 240 例受试者中, 9 例提前退出, 其中试验组 2 例因治疗中出现不良反应皮疹, 对照组 6 例及试验组 1 例没有完成入组或者出组化验检查。2 例皮疹患儿均停用脾多肽注射液并

给予氯雷他定口服后皮疹消退。其余试验组患儿及监护人无在治疗过程中要求停药。本研究未出现死亡病例, 无因脾多肽注射液使用出现呼吸困难、发绀等生命体征异常的严重不良反应。用药前后血常规、肝功能、心肌酶、肾功能、心电图、尿常规值较基线比均无明显变化, 两组差异不具有统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

本研究发现联合脾多肽注射液治疗儿童 MPP 在疗效方面具有潜在优势。试验组与对照组相比, 尽管在住院天数、发热天数和咳嗽评分等临床指标上未见显著差异, 但在某些重要结局指标上呈现出良好的效果。具体而言, 试验组在支气管镜下观察到塑型性支气管炎的患者较少, 肺部 CT 加重率也显著低于对照组。进一步的亚组分析中, 轻症 MPP 的试验组在治疗过程中转变为 SMPP/RMPP 的比率低于对照组, 治疗后 IgG 差异水平低于对照组。同时在 SMPP/RMPP 中, 试验组及对照组在糖皮质激素应用时长及支气管镜治疗概率无显著差异的情况下, 试

表 4 试验组与对照组疗效指标的比较 (轻症肺炎支原体肺炎亚组分析)

项目	试验组	例数	对照组	例数	W值/ χ^2 值	P值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	7 (7.9)	37	8 (6.9)	35	665.52	0.93
性别 [例 (%)]		37		35		
男	13 (35.1)		19 (54.3)		2.67	0.10
女	24 (64.9)		16 (45.7)		2.67	0.10
体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, kg]	27.4 (21.9, 36.5)	37	27.3 (20.4, 35.6)	35	664.18	0.55
住院天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	7 (7.8)	37	7 (7.8)	35	645.25	0.99
发热天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	4 (3.7)	37	5 (3.6)	35	645.48	0.99
出组前咳嗽评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	7 (7.8)	37	7 (6.8)	35	759.54	0.19
激素使用天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	5 (4.5)	37	4 (3.5)	16	124.25	0.89
是否发展为 SMPP/RMPP [例 (%)]	9 (24.3)	37	17 (48.6)	35	4.58	0.03
使用丙种球蛋白 [例 (%)]	0	37	0	35	-	-
支气管镜检查 [例 (%)]	2 (5.41)	37	1 (2.86)	35	<0.01	1
支气管镜镜下改变 [例 (%)]		2		1		
絮状痰	2 (100)		0		3.23	0.08
痰栓	0		1 (100)		3.10	0.08
塑型性支气管炎	0		0		-	-
免疫球蛋白差异 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L] ^a		36		33		
IgA	0.29 (0.22, 0.53)		0.43 (0.17, 0.61)		660.54	0.43
IgG	0.53 (-0.04, 1.18)		1.33 (0.48, 2.25)		807.21	0.01
IgM	0.43 (0.23, 0.91)		0.62 (0.42, 0.98)		747.52	0.07
肺 CT 恢复情况 [例 (%)] ^b		36		34		
痊愈	6 (16.7)		2 (5.9)		2.01	0.16
好转	28 (77.8)		26 (76.5)		0.02	0.90
未愈	2 (5.6)		4 (11.8)		0.86	0.35
加重	0		2 (5.9)		2.18	0.14

注: SMPP 为重症肺炎支原体肺炎, RMPP 为难治性肺炎支原体肺炎, ^a 出组时免疫球蛋白值减入组时免疫球蛋白值, ^b 出组时复查肺 CT 与入组时肺 CT 对比

表5 试验组与对照组疗效指标的比较 (SMPP/RMPP亚组分析)

项目	试验组	例数	对照组	例数	W值/ χ^2 值	P值
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	8 (6,9)	81	8 (7,9)	78	3 008.13	0.51
性别[例(%)]		81		78		
男	40 (49.4)		39 (50)		0.02	0.88
女	41 (50.6)		39(50)		0.02	0.88
体重[M(P ₂₅ ,P ₇₅),kg]	28 (21.9,37.3)	81	28 (23.1,34.8)	78	2 367.53	0.97
住院天数[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	7 (7,9)	81	8 (7,9)	78	3 150.21	0.98
发热天数[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	7 (5,9)	81	7 (5,10)	78	2 866.52	0.31
出组前咳嗽评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅),分]	7 (7,8)	80	7 (7,8)	78	2 813.43	0.27
激素使用天数[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	5 (4,6)	59	5 (5,7)	64	1 559.32	0.08
使用丙种球蛋白[例(%)]	2 (2.47)	81	0	78	0.47	0.49
支气管镜检查[例(%)]	20 (24.7)	81	15 (19.2)	78	0.41	0.52
支气管镜镜下改变[例(%)]		20		15		
絮状痰	8 (40.0)		4(26.7)		0.68	0.41
痰栓	12 (60.0)		8 (53.3)		0.01	0.92
塑型性支气管炎	0		3 (20.0)		4.38	0.04
免疫球蛋白差异[M(P ₂₅ ,P ₇₅),g/L] ^a		80		78		
IgA	0.28 (0.09,0.44)		0.23 (0.04,0.42)		2 991.09	0.65
IgG	0.68 (0.07,1.66)		0.66 (0.07,1.49)		3 051.28	0.81
IgM	0.77 (0.39,1.36)		0.86 (0.42,1.46)		3 355.35	0.41
肺CT恢复情况[例(%)] ^b		80		77		
痊愈	2 (2.5)		1 (1.3)		0.30	0.58
好转	71 (88.8)		58 (75.3)		4.83	0.03
未愈	6 (7.5)		3 (3.9)		0.94	0.33
加重	1 (1.3)		15 (19.5)		14.25	<0.01

注:SMPP为重症肺炎支原体肺炎, RMPP为难治性肺炎支原体肺炎, ^a出组时免疫球蛋白值减入组时免疫球蛋白值, ^b出组时复查肺CT与入组时肺CT对比

验组肺CT好转率高于对照组,肺CT加重率低于对照组。这提示了脾多肽注射液可能在减少MP引发的肺部炎症及结构损伤方面发挥了积极作用,减少了疾病由轻症转为SMPP/RMPP的发生概率。

既往关于联合脾多肽注射液治疗儿童MPP有效性的研究多为单中心设计,样本来源相对局限,研究结果的普遍性和代表性受到一定限制^[4-5]。而本研究采用多中心临床研究,纳入不同地区、不同医疗条件下的患儿,使研究结果更能反映真实世界的临床情况,增强了结论的可靠性和外推性。尤为重要的是,既往研究未深入探讨脾多肽注射液对儿童SMPP的治疗效果,本研究在此方面进行了探索性分析,发现联合治疗在SMPP/RMPP患儿中有一定优势,如在肺部炎症吸收、临床症状缓解等方面,这为SMPP/RMPP的治疗提供了新的潜在方向。

多肽是目前研究新药的热点。与传统化学治疗药物相比,各种新型多肽药物具有安全性高、毒性低、特异性高的特点,可有效应用于多种疾病治疗,包括糖尿病、骨质疏松症、肿瘤等^[8]。伴随着生物技术的不断发展,多种多肽类药物投入市场,在临

床上应用,还有正在进行临床试验的药物^[9]。截至2023年底,37种多肽新药已获我国国家食品药品监督管理局批准上市,但国产多肽新药数量仅为5种^[10]。脾多肽注射液是一种我国自主研发从牛脾脏提取的多肽,每1ml中含多肽4.0mg,含游离氨基酸5.0mg,含核酸1.0mg。

多项基础研究表明脾多肽对免疫调节的作用是双向的,脾多肽对机体免疫功能的调节一方面是通过增强机体特异性免疫反应,主要以CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞介导的细胞免疫为主;另一方面是促进机体非特异免疫应答,主要通过提高NK细胞杀伤肿瘤细胞能力及增强巨噬细胞吞噬活性^[11-13]。过度免疫反应在肺损伤相关机制中具有极为关键的作用,也是导致SMPP/RMPP的重要机制。脾多肽可能通过调节IKK β 的磷酸化和p65的释放,参与NF- κ B信号通路,抑制促炎因子的释放和细胞凋亡,从而调节对MP的过度免疫反应,有效改善肺部的炎症浸润和结构性损伤^[11, 14-15];同时NF- κ B诱导的基因和信号通路对B细胞的发育、分化和存活起着基础性作用,影响免疫球蛋白抗体的产生^[16]。

本研究来自不同地区的 7 个研究中心的数据分析,提示联合脾多肽注射液对 MPP 的治疗优势,是目前脾多肽注射液药物上市后较大规模的临床研究。脾多肽注射液在 MPP 中可能通过双向调节细胞免疫及体液免疫,协同 MPP 的治疗及减少 SMPP/RMPP 的发生。目前脾多肽药物的药理作用研究仍在初步阶段,需要更长时间随访观察其对免疫功能的影响,需更进一步探索其肺部免疫机制以及脾多肽成分与抗菌药物之间互作关系。

综上,联合脾多肽注射液治疗儿童 MPP 可减少轻症向 SMPP/RMPP 转变的发生率,降低影像学表现加重比率,促进肺部炎症吸收,降低支气管镜下塑型的发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang F, Cheng Q, Duo H, et al. Childhood Mycoplasma pneumoniae: epidemiology and manifestation in Northeast and Inner Mongolia, China [J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12 (5) : e0009724. DOI: 10.1128/spectrum.00097-24.
- [2] Hu J, Ye Y, Chen X, et al. Insight into the pathogenic mechanism of Mycoplasma pneumoniae [J]. *Curr Microbiol*, 2022, 80 (1) : 14. DOI: 10.1007/s00284-022-03103-0.
- [3] 席少婷,蔡栩栩. 儿童难治性肺炎支原体肺炎诊治进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(6) : 384-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.06.003.
- [4] 张磊,王耀邦,高凤,等. 阿奇霉素与免疫刺激剂脾多肽联合治疗支原体肺炎的疗效及对细胞免疫水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32 (24) : 6168-6171. DOI: 10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411.2017.24.38.
- [5] 王宏杰. 脾多肽辅助阿奇霉素对肺炎支原体肺炎患儿的有效性和免疫功能改善的影响[J]. *抗感染医药*, 2020, 17(2) : 269-271. DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2020.02-035.
- [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,中国医药教育协会儿科专业委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2024 修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(10) : 920-930. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240728-00523.
- [7] 程琪,张晗,尚云晓,等. 丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液在 2~4 岁哮喘儿童急性发作期的有效性和安全性多中心临床研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38 (11) : 846-852. DOI: 10.19538/j.ck2023110609.
- [8] Rossino G, Marchese E, Galli G, et al. Peptides as therapeutic agents: challenges and opportunities in the green transition era [J]. *Molecules*, 2023, 28(20) : 7165. DOI: 10.3390/molecules28207165.
- [9] Muttenthaler M, King GF, Adams DJ, et al. Trends in peptide drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (4) : 309-325. DOI: 10.1038/s41573-020-00135-8.
- [10] 窦树珍,周治寰,邹慧. 多肽药物研发和市场格局分析与展望[J]. *中国生物工程杂志*, 2024, 44 (11) : 110-122. DOI: 10.13523/j.cb.2404013.
- [11] Wang J, Zheng M, Min Q, et al. The dual regulatory function of lienal peptide on immune system [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 245-253. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.12.005.
- [12] Wu YP, Deng J, Ouyang SH, et al. Immune regulation effect of lienal polypeptides extract in Lewis lung carcinoma-bearing mice treated with cyclophosphamide [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(1) : 66-77. DOI: 10.1177/1535370217737982.
- [13] Rao Q, Zhang H, Zhang C, et al. Lienal polypeptide promotes NK cells to suppress PCa survival in vitro [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1) : 425-430. DOI: 10.3892/ol.2018.8632.
- [14] 葛鹏,李汉杰,陈鑫. 脾多肽注射液通过肿瘤转移相关蛋白 1 参与大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2019, 26(3) : 264-268. DOI: 10.7507/1007-4848.201803045.
- [15] 苏俊孟,晖郭,飞夏. 脾多肽对急性肺损伤大鼠 TLR9 信号相关因子的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(3) : 296-299. DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.03.011.
- [16] Guldenpfennig C, Teixeira E, Daniels M. NF- κ B's contribution to B cell fate decisions [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1214095. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1214095.

(收稿日期:2024-08-04)

(本文编辑:侯萍)