

· 诊疗方案 ·

成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识

中华医学会呼吸病学分会感染学组

鉴于肺炎支原体肺炎在我国社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 中占有很高的比例,且近年来发现我国肺炎支原体在体外对大环内酯类抗生素的耐药率明显高于其他国家,中华医学会呼吸病学分会感染学组成员经过充分讨论并征求了部分学组外专家意见后,对肺炎支原体肺炎的诊治形成了如下共识,特整理发表,供临床医生参考。

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*) 属于柔膜体纲中的支原体目、支原体科、支原体属,最初曾被称为 Eaton 媒介 (Eaton Agent),直至 20 世纪 60 年代才被确认为支原体属的一个种。肺炎支原体肺炎是由肺炎支原体引起的以间质病变为主的急性肺部感染,由于此类肺炎在临床表现上与肺炎链球菌等常见细菌引起的肺炎有明显区别,且 β -内酰胺类抗生素和磺胺类药物等治疗无效,因此临床上又将其与嗜肺军团菌、肺炎衣原体及立克次体等其他非典型病原体引起的肺炎统称为“原发性非典型肺炎”^[1]。

一、流行状况

肺炎支原体肺炎广泛存在于全球范围内,多为散发病例,约 3~6 年发生一次地区性流行,流行时间可长达 1 年,流行年份的发病率可以达到非流行年份的数倍,容易在学校、幼儿园及军队等人员比较密集的环境中集中发病^[1]。最近的一项包括亚洲地区在内的全球性 CAP 病原学调查结果显示,肺炎支原体肺炎占 CAP 的 12%,在所有非典型病原体感染所导致的 CAP 中所占的比例超过了 50%^[2]。与大多数国外地区相比,我国肺炎支原体肺炎的发病率可能更高。一项专门针对亚洲地区 CAP 中非典型致病病原流行状况的调查显示,亚洲地区 CAP 中肺炎支原体肺炎占 12.2%,而我国上海和北京两地 CAP 中肺炎支原体肺炎的比例却分别高达 26.7% 和 22.3%^[3-5]。在不久前完成的一项 7 个城市 12 家医院参加的全国性成人 CAP 致病原调查中,肺炎支原体肺炎的比例也达到了 20.7%,已经

超过了肺炎链球菌,成为成人 CAP 的首要致病原^[6]。

一般认为,肺炎支原体肺炎的流行较少受到气候和季节的影响,但在美国绝大多数的暴发流行都发生在夏末秋初^[1],而我国秋冬季发病率较高,可能与秋冬季室内活动增多、空气流通差及人员接触密切有关。肺炎支原体肺炎可发生于任何年龄,但在青壮年、无基础疾病的 CAP 患者中所占比例更高,我国全国性的成人 CAP 调查结果表明,30 岁以下年龄组和 31~50 岁年龄组的肺炎支原体感染率分别高达 32.8% 和 27.8%,远高于 50 岁以上的中老年患者^[6]。

二、临床表现及一般实验室检查

潜伏期为 1~3 周。发病形式多样,多数患者仅以低热、疲乏为主,部分患者可出现突发高热并伴有明显的头痛、肌痛及恶心等全身中毒症状。

呼吸道症状以干咳最为突出,常持续 4 周以上,多伴有明显的咽痛,偶有胸痛、痰中带血。呼吸道以外的症状中,以耳痛、麻疹样或猩红热样皮疹较多见,极少数患者可伴发胃肠炎、心包炎、心肌炎、脑膜脑炎、脊髓炎、溶血性贫血、弥漫性血管内凝血、关节炎及肝炎等。

阳性体征以显著的咽部充血和耳鼓膜充血较多见,少数患者可有颈部淋巴结肿大。肺部常无阳性体征,少数患者可闻及干湿性啰音。

外周血白细胞总数和中性粒细胞比例一般正常,少数患者可升高。

三、肺部影像学表现

肺部阳性体征少而影像学表现明显是支原体肺炎的一个重要特点。病变多为边缘模糊、密度较低的云雾样片状浸润影,从肺门向外周肺野放射,肺实质受累时也可呈大片实变影。部分病例表现为段性分布或双肺弥漫分布的网状及结节状间质浸润影。胸腔积液少见。与普通细菌性肺炎通常表现为下肺单一的实变影或片状浸润影相比,支原体肺炎累及上肺者或同时累及双肺者更多,且吸收较慢,即使经过有效治疗,也需要 2~3 周才能吸收,部分患者甚

至延迟至 4~6 周才能完全吸收。

以上临床、实验室、影像学表现可供医生与细菌性肺炎鉴别时参考。

四、病原学诊断^[1,7]

血清特异性抗体检测仍然是目前诊断肺炎支原体肺炎的主要手段。颗粒凝集 (particle agglutination, PA) 试验和补体结合 (complement fixation, CF) 试验是检测肺炎支原体血清特异性抗体的传统方法,但无法区分 IgG 和 IgM,抗体滴度受 IgG 的影响较大,升高时间偏晚,高滴度抗体持续的时间较长。酶免疫测定试验 (enzyme immunoassays, EIA) 或免疫荧光法 (immunofluorescent assay, IFA) 可以分别检测肺炎支原体特异性 IgG 和 IgM,其中特异性 IgM 在感染后第 1 周即可出现,在感染后 3 周达到高峰,对早期诊断更有价值,但部分反复发生肺炎支原体感染的成年患者,特异性 IgM 可能持续阴性,因此,即使肺炎支原体特异性 IgM 多次阴性,也不能排除肺炎支原体急性感染。无论采用何种检测方法,急性期及恢复期的双份血清标本中,肺炎支原体特异性抗体滴度呈 4 倍或 4 倍以上增高或减低时,均可确诊为肺炎支原体感染,这是目前国际上公认的标准。此外,颗粒凝集试验特异性抗体滴度 $\geq 1:160$,或补体结合试验特异性抗体滴度 $\geq 1:64$,或特异性 IgM 阳性,也可作为诊断肺炎支原体近期感染或急性感染的依据。

血清冷凝集试验曾是诊断肺炎支原体感染的重要方法,但其阳性率仅为 50% 左右,而且呼吸道合胞病毒、腺病毒、巨细胞病毒以及肺炎克雷伯菌感染也可诱导血清冷凝集素的产生,因此,血清冷凝集试验结果只能作为诊断肺炎支原体感染的参考。

肺炎支原体生长缓慢,体外培养困难,近年来人们利用肺炎支原体生长过程中分解葡萄糖并产酸的特点设计了快速培养鉴定方法,通过观察培养基颜色的变化来早期发现肺炎支原体的生长,不仅缩短了培养时间,也提高了阳性率,其临床应用价值尚待进一步研究。

基于核酸技术的肺炎支原体检测方法 (如 PCR、实时 PCR 等) 具有快速、简便、敏感度高的特点,但感染后肺炎支原体的持续存在、无症状的肺炎支原体携带都可能造成假阳性。

五、抗感染治疗

大环内酯类抗生素、氟喹诺酮类药物、多西环素及米诺环素等四环素类抗生素是治疗肺炎支原体的常用药物。抗感染治疗的疗程通常需要 10~14 d,

部分难治性病例的疗程可延长至 3 周左右,但不宜将肺部阴影完全吸收作为停用抗菌药物的指征。在上述三类抗菌药物中,氟喹诺酮类药物可能对骨骼发育产生不良影响,一般情况下应避免用于 18 岁以下的未成年人;四环素类药物可引起牙齿黄染及牙釉质发育不良,也不宜用于 8 岁以下患儿。因此,大环内酯类抗生素可作为治疗儿童肺炎支原体肺炎的首选药物,其中阿奇霉素及克拉霉素等新型大环内酯类药物具有半衰期长、用药次数少、胃肠道反应轻、生物利用度高及细胞内药物浓度高等特点,与红霉素相比,患者的依从性和耐受性更好,临床应用更有优势。

近年来,肺炎支原体对大环内酯类抗生素的耐药问题开始引起人们的关注。事实上,早在 20 世纪 70 年代有些学者就发现,在先期接受过大环内酯类抗生素治疗的患者中偶尔可以分离到对红霉素耐药的肺炎支原体菌株^[1]。2001 年,日本学者首先证实肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药与 23S rRNA 基因上的点突变有关^[8]。根据最近的调查结果,在日本、法国及德国,肺炎支原体对大环内酯类抗生素的耐药率分别达到了 30.6%^[9]、9.8%^[10] 和 3.0%^[11],而在我国北京、上海两家医院,儿童呼吸道感染患者中肺炎支原体对大环内酯类抗生素的耐药率已经超过了 80%^[12-13],最近,北京朝阳医院报道的一组成人肺炎支原体感染患者中,肺炎支原体对红霉素的耐药率也达到了 69%^[14]。

目前,由于相关研究不多,尚难准确判断体外耐药会在多大程度上影响大环内酯类抗生素对肺炎支原体感染的临床疗效。日本的两项临床研究结果显示,与敏感菌株导致的肺炎支原体肺炎相比,大环内酯类抗生素耐药菌株导致的肺炎在单独接受大环内酯类抗生素治疗时,退热时间显著延迟,更多的患者由于持续发热、咳嗽或肺部阴影难以吸收而不得不换用氟喹诺酮类药物或四环素类抗生素,但并未发现治疗失败或病情显著恶化的情况^[9,15]。Cao 等^[14]的调查也显示了相似的结果,在 10 例起始接受大环内酯类抗生素治疗的肺炎支原体肺炎患者中,9 例大环内酯类抗生素耐药菌株感染者退热时间均超过了 72 h,而且临床医生均经验性更换了抗生素。根据现有的研究结果,建议在临床工作中,对于大环内酯类抗生素治疗 72 h 仍无明显改善的成人肺炎支原体肺炎患者,应考虑大环内酯类抗生素耐药菌株感染的可能,若无明确禁忌证,可换用呼吸喹诺酮类药物或四环素类抗生素。

与大环内酯类抗生素日益严峻的耐药形势相比,氟喹诺酮类药物和四环素类抗生素仍然对肺炎支原体保持了良好的体外抗菌活性。迄今为止,在国内外现有的临床研究中尚未发现对这两类抗菌药物耐药的肺炎支原体菌株^[1]。在临床常用的氟喹诺酮类药物中,左氧氟沙星、莫西沙星及吉米沙星等呼吸喹诺酮类药物对肺炎支原体的体外抗菌活性良好,而且具有较好的肺组织穿透性和较高的吞噬细胞内浓度,是治疗成人肺炎支原体肺炎的理想药物。与上述药物相比,诺氟沙星和依诺沙星等对肺炎支原体的抗菌活性较差,不宜作为肺炎支原体肺炎的常规治疗药物。虽然环丙沙星对肺炎支原体也有较好的抗菌活性,但考虑到部分支原体肺炎可能合并肺炎链球菌感染^[4,6],且其肺组织穿透性和吞噬细胞内浓度与呼吸喹诺酮类药物相比没有优势,因此,也不推荐常规用于肺炎支原体肺炎的治疗。

志谢 以王明贵与曹彬教授为首的两个团队为本共识的制定提供了很有价值的先期研究证据

参 考 文 献

- [1] Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *FEMS Microbiol Rev*, 2008, 32:956-973.
- [2] Arnold FW, Summersgill JT, LaJoie AS, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 1086-1093.
- [3] Ngeow YF, Suwanjutha S, Chantarojanasiri T, et al. An Asian study on the prevalence of atypical respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis*, 2005, 9: 144-153.
- [4] 刘又宁,赵铁梅,姚婉贞,等. 北京地区成人社区获得性肺炎非典型病原体流行病学调查. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27:27-30.
- [5] 黄海辉,张婴元,黄绍光,等. 上海地区社区获得性肺炎的病原学调查. *中国抗感染化疗杂志*, 2003, 3:321-324.
- [6] 刘又宁,赵铁梅,陈民钧,等. 中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29:3-9.
- [7] Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9: 263-273.
- [8] Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. *Microbiol Immunol*, 2001, 45: 617-620.
- [9] Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52: 348-350.
- [10] Pereyre S, Charron A, Renaudin H, et al. First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 years. *J Clin Microbiol*, 2007, 45:3534-3539.
- [11] Dumkel R, von Baum H, Lück PC, et al. Occurrence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16:613-616.
- [12] Xin D, Mi Z, Han X, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* from China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53: 2158-2159.
- [13] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* isolates and molecular analysis on macrolide-resistant strains from Shanghai, China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53:2160-2162.
- [14] Cao B, Zhao CJ, Yin YD, et al. High prevalence of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China. *Clin Infect Dis*, 2010, 51:189-194.
- [15] Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, et al. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 709-712.

(收稿日期:2010-07-05)

(本文编辑:李文慧)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)
美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS)
支气管肺泡灌洗液 (BALF)
慢性阻塞性肺疾病 (COPD)
中心静脉压 (CVP)
肺一氧化碳弥散量 (D_LCO)
欧洲呼吸病学会 (European Respiratory Society, ERS)
红细胞沉降率 (ESR)
第一秒用力呼气容积,一秒容积 (FEV_1)
第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值,一秒率 (FEV_1/FVC)
用力肺活量 (FVC)
苏木精-伊红染色 (HE 染色)

重症监护病房 (ICU)
最低抑菌浓度 (MIC)
阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS)
肺泡气-动脉血氧分压差 [$P_{(A-a)}O_2$]
动脉血二氧化碳分压 ($PaCO_2$)
动脉血氧分压 (PaO_2)
磷酸盐缓冲液 (PBS)
聚合酶链反应 (PCR)
结核分枝杆菌 (MTB)
结核菌素纯蛋白衍生物 (PPD)
动脉血氧饱和度 (SaO_2)
经支气管镜肺活检 (TBLB)
占预计值百分比 (占预计值%)