

多西环素与阿奇霉素治疗8岁以下儿童支原体肺炎安全性比较

彭妍¹ 郭慧² 尹城³

1 赣南医科大学第一附属医院, 江西赣州, 341000;

2 宜春市妇幼保健院, 江西宜春市, 336000;

3 井冈山大学, 江西吉安, 360006;

摘要: 目的: 比较多西环素与阿奇霉素治疗8岁以下儿童支原体肺炎(MP)的安全性。方法: 回顾性分析某本院儿科2023年1月1日至2024年8月1日收治的MP患(1~8岁)309例, 按用药方案的不同分为对照组(157)和观察组(152例)。对照组患儿的给予口服阿奇霉素干混悬剂, 观察组患儿给予口服盐酸多西环素片, 两组患儿均持续治疗8~14 d。比较两组患儿不良反应发生情况。结果: 观察组与对照组患儿不良反应发生率差异无统计学意义(8.6%比8.9%, $P > 0.05$)。多西环素组不良反应发生时间均在给药24h后, 阿奇霉素组不良反应发生时间也主要集中在给药24h后, 24h内发生的不良反应仅4例。服用多西环素组患儿不良反应发生率峰值见于6~8岁患儿, 其次为3~6岁; 服用阿奇霉素组患儿不良反应高发年龄段为3~6岁, 6~8岁次之。对服用多西环素的152例患儿进行电话回访, 根据家属描述, 118例患儿有恒牙萌出, 未观察到有四环素样染色情况。结论: 对于8岁以下儿童MP治疗, 多西环素与阿奇霉素安全性相当, 多西环素可做为耐药MP, 尤其是耐药重症MP的重要治疗选择。

关键词: 支原体肺炎; 儿童; 多西环素; 阿奇霉素; 不良反应; 安全性

DOI: 10.69979/3029-2808.25.08.008

肺炎支原体(MP)所致肺炎在儿童中高发, 传染性强, 且具有复发倾向和迁延特性。由于儿童气管及支气管管腔狭窄、呼吸道血管丰富、黏液腺发育不完全、机体免疫功能发育不成熟, 故更易发生感染^[1]。目前临床多采用阿奇霉素、克拉霉素等大环内酯类抗生素治疗。近年来耐药MP病例逐渐增多, 尤其对于重症耐药MP的低龄儿童, 临床药物选择面临困难。现国外已有研究证明多西环素可安全用于8岁以下儿童^[2], 但目前国内关于多西环素在此年龄段儿童中的使用安全性研究较少, 临床医生启动多西环素治疗方案时面临两难困境, 一方面需解决儿童耐药肺炎支原体感染问题, 另一方面担心多西环素可能带来的不良反应及超说明书用药带来的压力。本研究旨在分析比较8岁以下MP儿童使用多西环素和阿奇霉素治疗期间的不良反应发生率, 以探究多西环素在该年龄段儿童中的使用安全性, 为临床医生在面对耐药重症MP低龄儿童时提供更安全有效的治疗选择, 以缓解临床治疗困境。

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疗指南(2023年版)》临床诊断标准; 影像学检查证实存在肺炎性改变; 血清学检测示肺炎支原体特异性抗体滴度升高($\lg M \geq 1:160$); 多西环素组肺炎支原体耐药基因检测阳性、阿奇霉素组肺炎支原体耐药基因检测阴性; ≤ 8 岁。

排除标准: 未接受目标药物治疗(阿奇霉素或多西环素); 联合或序贯使用阿奇霉素和多西环素; 入院前1周内使用过大环内酯类、四环素类或其他抗MP活性药物; 已知对阿奇霉素或多西环素过敏; 重度肝/肾功能不全($ALT/AST > 3$ 倍上限值, 或 $eGFR < 30$ mL/min/1.73m²); 治疗中转院或因其他因素不能继续治疗; 伴有活动性基础病; 合并其他病原体感染(经病原学证实的病毒/细菌混合感染); 基线资料缺失影响疗效评估。

病例分组: 回顾性分析本院儿科2023年1月1日至2024年8月1日收治的MP患儿309例, 按给药方案分为对照组和观察组。对照组中男81例, 女76

例；年龄 1~8 岁，平均年龄(5.5±1.6)岁；观察组中男 79 例，女 73 例；年龄 2~8 岁，平均年龄(5.5±1.5)岁。比较两组患儿基本资料，差异无统计学意义(P>0.05)。其中对照组患儿家属均签署了超说明书用药同意书。

1.2 方法

治疗方案：对照组患儿予以阿奇霉素干混悬剂（瑞辉制药，国药准字 H10960112，规格 0.1g/袋）（每次 10 mg / kg，每天一次）；观察组患儿予以盐酸多西环素片（河北东风药业有限公司，批号 20240304，规格 0.1g/片）（每次 2 mg / kg，每天 2 次）。两组患儿均持续治疗 8~14 d。

不良反应评估：依据《药物临床试验质量管理规范》（GCP）及国家药品不良反应监测中心因果评价标准，监测并记录两组患者的不良反应发生情况，明确其与用药的相关性。

统计学处理：研究采用 SPSS 27.0 进行统计分析。计数资料以频数（百分比）[n（%）]表示，组间比较行 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

(1) 两组患儿不良反应发生情况比较 观察组中患儿的不良反应发生率为 8.6%，对照组中患儿的不良反应发生率为 8.9%，两组不良反应发生率相当，且都未出现严重的不良反应，无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 观察组与对照组不良反应发生情况比较 [n(%)]

组别	例数	腹痛	呕吐	恶心	皮疹	白细胞减少	贫血	胸痛	头晕	合计
观察组	152	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (3.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (8.6)
对照组	157	6 (3.9)	1 (0.6)	0 (0)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	14 (8.9)
χ^2 值										0.008
P 值										0.930

注：与对照组比较，P>0.05

(2) 出现不良反应的发生时间 多西环素组不良反应发生的时间均在给药 24h 后，阿奇霉素组不良反应发生的时间也主要集中在给药 24h 后，24h 内发生的不良反应仅 4 例，见表 2。

表 2 观察组与对照组出现不良反应的发生时间 [n(%)]

组别	N	<24h	24-72h	>72h
观察组	13	0 (0)	6 (46.1)	7 (53.8)
对照组	14	4 (25.6)	5 (35.7)	5 (35.7)

(3) 患儿发生不良反应的年龄分布情况 服用多西环素组患儿不良反应发生率峰值见于 6~8 岁患儿，其次为 3~6 岁；服用阿奇霉素组患儿不良反应高发年龄段为 3~6 岁，6~8 岁次之。见表 3。

表 3 观察组与对照组不良反应的的年龄分布情况 (n)

年龄	n	1~2 岁	3~6 岁	6~8 岁
观察组	13	0	6	7
对照组	14	0	13	1

(4) 服用多西环素对患儿的长期影响 本研究于 2025 年 5 月起对服用多西环素的 152 例患儿进行电话回访，有 118 例患儿有恒牙萌出，根据家属描述，儿童牙齿未观察到四环素样染色。但因结果依赖家属主观性描述，结论还需进一步验证。

MP 是儿童肺部感染常见的病原体，其发病机制可能为肺炎支原体侵入呼吸道，利用黏附细胞器附着于细胞表面，不断增殖并释放毒性物质（如自由基、社区获得性呼吸窘迫综合征毒素等）造成呼吸道上皮的直接损伤，人体可通过自身免疫反应、过敏反应、免疫复合物形成等多种途径产生免疫应答，从而导致肺和肺外组织的免疫损伤^[3]。尽管阿奇霉素等大环内酯类药物目前仍是儿童 MP 感染的首选治疗药物，但长期广泛临床应用已导致其耐药率显著上升。本研究表明多西环素与阿奇霉素的不良反应发生率无显著差异，提示在阿奇霉素耐药情况下，多西环素可作为替代选择，尤其针对重症或耐药支原体肺炎患儿。

传统四环素类药物被证实存在致畸性及导致 8 岁以下儿童恒牙着色、牙釉质发育不全等严重不良反应，因此产生的类效应认知偏差使多西环素在儿科应用中受限。当前该药用于 8 岁以下儿童属超适应症使用。但其实多西环素与钙离子的结合能力远低于其余四环素类药物，其导致牙齿染色的可能性极低^[4]。对孕妇和儿童使用多西环素的现有文献的系统评价显示，多西环素的安全性及四环素有显著差异，未发现多西环素的使用与妊娠期间的致畸作用或儿童牙齿染色之间存在相关性^[2]。

3 讨论

有研究显示 58 名儿童 8 岁前平均接受过 1.8 个疗程的多西环素治疗,恒牙萌出后与 213 名从未接受过多西环素治疗的儿童进行比较,暴露儿童的牙齿未观察到四环素样染色或发育不全的情况^[5]。本研究中亦未观察到严重不良反应(如四环素类药物常见的牙齿染色),但其仅限于耐药病例的短期应用,而且由于样本量有限且依赖于家长主观描述,需通过长期、客观的牙科检查验证。

本研究观察多西环素不良反应主要集中在用药后 24-72h (46.1%) 和 72h 后 (53.8%),提示其不良反应可能与药物在体内的蓄积作用或代谢产物相关,可能导致延迟性反应(如皮疹、胃肠道刺激),提示需关注治疗中后期的皮疹或迟发性胃肠道反应,建议用药后至少监测至疗程结束^[6]。阿奇霉素不良反应发生在用药 24 h 内的比例 (25.6%) 较四环素组高,可能与药物快速吸收后对胃肠道的直接刺激相关,此外干混悬剂的使用可能进一步增加早期反应风险,提示治疗初期应密切观察腹痛、呕吐等急性反应,必要可通过餐后服药或联用护胃药物以减轻此类不适。

本研究显示多西环素及阿奇霉素组均为 3~8 岁患儿发生不良反应比例高,一方面可能与低龄儿童样本量少有关,另一方面年长儿童表达能力较强,家长可能更易察觉轻微不适(如头晕、皮疹),而低龄儿童症状容易被忽视或归因于其他因素有关。但有研究指出,6 岁以上儿童使用多西环素时皮疹发生率升高,可能与免疫系统成熟后对药物代谢产物的敏感性增加有关^[7]。另有文献显示,阿奇霉素导致 3-6 岁儿童腹痛发生率显著高于其他年龄段,与本研究结果一致,可能与不同年龄段肠道菌群动态变化相关^[8]。

综上所述,多西环素与阿奇霉素治疗 8 岁以下儿童 MP 安全性相当。多西环素可作为 8 岁以下儿童耐药 MP 治疗的可行选择。但多西环素应限于阿奇霉素耐药或重症病例,且需通过超说明书用药伦理审查,并充分告知家长超说明书用药的风险。治疗期间需密切监测皮疹、胃肠道反应等常见不良反应,长期随访牙齿发育情况。本研究仍存在一定的局限性,如样本量较少,尤其是低龄儿童数据较少,随访时间较短,可能遗漏远期不良反应,另外家长反馈存在一定的主观偏差。另外本研究通过耐药基因分型分组,不能排除疾病本身对不良反应发生的影响,最终可能影响结论的全面性及准确性,后续

需开展长期、多中心、随机、前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] 林莉,狄天伟,杨爱娟,等. 儿童肺炎支原体感染流行病学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(11):1333-1336.
- [2] Ruby C, Clare L, Nicholas P J D, et al. Revisiting Doxycycline in Pregnancy and Early Childhood-Time to Rebuild Its Reputation?[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2016, 15(3): 367-382.
- [3] 苏然, 刘佳慧. 多西环素联合甲泼尼龙对难治性支原体肺炎患儿症状改善和肺功能的影响[J]. 当代临床医刊, 2023, 36(6): 26-28.
- [4] Gary P W, Ronald P W, Franc S, et al. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breast feeding women[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2019, 93(3): 238.0-242.0.
- [5] Todd SR, Dahlgren FS, Traegar MS, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain spotted fever[J]. Journal of Pediatrics, 2015, 166(5): 1246-1251.
- [6] Kenneth N. Agwuh, Alasdair Macgowan. Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of The Tetracyclines Including Glycylcyclines[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006, 58(2): 256-265.
- [7] 李珊珊,郑吉善,陈燕燕,等. 多西环素治疗 8 岁以下儿童大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎的临床观察[J]. 中国药房, 2025, 36(04): 464-468.
- [8] Dongjin Li, Yajun Wang. Safety of Azithromycin in Pediatric Infectious Diseases: a Clinical Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Translational Pediatrics, 2021, 10(10): 2594-2601.

作者简介: 彭妍, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学