

儿童肺炎支原体脑炎的研究进展

曾艳玲, 曹 洁

重庆医科大学附属儿童医院全科, 重庆

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月24日

摘 要

肺炎支原体脑炎是儿童感染MP后最常见的神经系统并发症, 发病机制虽未明确, 但直接侵入损伤、免疫介导损伤及血管闭塞等理论得到深入探究, 为诊疗提供了理论基础。同其他脑炎相比, 其临床特点缺乏特异性, 传统的培养、PCR在脑脊液中检出率低, 血清学检测方法在敏感性和特异性上存在局限, 所以MPIE尚无统一的诊断标准。在治疗方面, 以抗肺炎支原体治疗为主, 糖皮质激素、IVIG、血浆置换等免疫调节治疗的疗程、疗效、安全性等仍在进一步探索中。因此, 本文从肺炎支原体脑炎的发病机制、临床表现、病原学检测、脑电图、颅脑MRI、治疗等方面进行综述, 为临床医生的诊治提供思路及参考。

关键词

肺炎支原体, 脑炎, 儿童, 治疗

Advances in Research on Mycoplasma Pneumoniae Encephalitis in Children

Yanling Zeng, Jie Cao

Department of General Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 21st, 2025; accepted: Mar. 14th, 2025; published: Mar. 24th, 2025

Abstract

Mycoplasma Pneumoniae Encephalitis (MPIE) is the most common neurological complication in children after Mycoplasma Pneumoniae (MP) infection. Although the pathogenesis remains unclear, theories such as direct invasive injury, immune-mediated injury, and vascular occlusion have been deeply explored, providing a theoretical basis for diagnosis and treatment. Compared with other types of encephalitis, its clinical features lack specificity. The detection rates of traditional culture and PCR in cerebrospinal fluid are low, and serological detection methods have limitations in sensitivity and specificity. Therefore, there is still no unified diagnostic standard for MPIE. In terms of treatment, anti-MP

treatment is the main approach, and the treatment courses, efficacy, and safety of immunomodulatory therapies such as glucocorticoids, Intravenous Immunoglobulin (IVIG), and plasma exchange are still being further explored. Therefore, this article reviews the pathogenesis, clinical manifestations, etiological detection, electroencephalogram, cranial MRI, and treatment of MPIE, in order to provide ideas and references for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Mycoplasma Pneumoniae, Encephalitis, Children, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺炎支原体脑炎(Mycoplasma Pneumoniae Encephalitis, MPIE)是由肺炎支原体(Mycoplasma Pneumoniae, MP)感染引起的中枢神经系统炎症性疾病, 陈丽芳等人报道 2011~2014 年 MP 感染患儿中 MPIE 的发病率平均为 5.75%, 且呈逐年上升趋势[1], 约占儿童脑炎的 6% [2], 尤其在学龄前期儿童中最为常见。由于 MPIE 发病机制尚不清楚, 其临床表现多样且缺乏特异性, 脑脊液 MP 培养及聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测检出率低, 因此支原体脑炎常被误诊为其他类型的脑炎, 如果治疗不及时, 患者容易留有癫痫、瘫痪、认知障碍等神经系统后遗症。因此, 提高临床医师对该病的认识, 避免误诊、漏诊, 尽早进行针对性治疗, 对改善患儿预后至关重要。本文对 MPIE 的病因、临床表现、诊断方法、治疗策略以及未来展望进行综述。

2. 发病机制

MPIE 发病机制尚不明确, 目前认为同直接侵袭神经系统、免疫介导的损伤以及血管闭塞等方面相关[3][4]: 1) 直接损伤机制: MP 在呼吸道感染后经过血行播散, 突破血脑屏障进入中枢神经系统, 诱发细胞因子产生或释放毒素引起局部损伤。2) 免疫介导: MP 感染后, 宿主免疫系统被过度激活, 产生大量炎性细胞因子(如 IL-6、IL-8、IL-18 等), 导致脑组织损伤。MP 的 P1 黏附素以及糖脂会形成一种类似半乳糖脑苷脂 C (GalC) 的结构, 这种结构会引发针对宿主髓鞘成分的交叉反应性抗体应答, 从而攻击自身神经系统[5]。3) 血管闭塞: MP 感染后炎症反应可致血管内皮损伤, 从而导致血管炎和/或血栓形成(伴或不伴全身高凝状态)。MPIE 发病可由多病因导致, 患儿症状严重程度可能与宿主免疫反应的强度有关。

3. 临床特点

3.1. 临床表现

支原体脑炎的临床表现多样且缺乏特异性, 不同的发病机制所致的症状也有轻重之分。多数患儿在发病前可有呼吸道前驱症状, 包括发热、咳嗽、咽痛等 MP 感染症状。部分患儿可直接以神经系统症状为首发表现, 包括意识障碍、颅内压增高(头痛、呕吐、视乳头水肿)、精神行为异常、性格改变、运动障碍、癫痫发作、脑梗塞等。病程中伴或不伴呼吸系统症状。目前认为 MPIE 发病时间同发病机制有关, 研究认为 MPIE 可分为两类: 早发型(发热 7 天内出现神经系统症状)和晚发型(发热 7 天以后出现神经系统

症状)[3]。早发型病例中脑脊液或脑组织 MP 检出率较高,考虑同 MP 直接入侵中枢神经系统有关,症状通常较轻,可仅出现发热、头痛等表现,予以抗感染后可治愈;晚发型主要由免疫介导机制引起,涉及细胞免疫和体液免疫反应,包括细胞因子释放、补体系统激活及免疫复合物形成,从而导致疾病发生。除了有发热、头痛外,还可能出现意识障碍、癫痫发作、精神行为异常等表现,症状相对多样且复杂,积极治疗后仍可能遗留癫痫、偏瘫等后遗症。

3.2. 病原学检查

3.2.1. 血清学检测

血清学检测主要是 MP 抗体检测,主要包括 IgM 和 IgG。IgM 通常在发病后约 1 周可以检测,直到在第 3 周达到峰值滴度,并在长达几年内下降到低水平[6]。一次 IgM 抗体阳性视为 MP 急性感染[7],因为儿童未反复暴露,抗原反应较成人较好,因此 MP 的 IgM 滴度被认为在儿科人群中更可靠。在未开展 MP-PCR 检测的机构,血清学检测仍是检测 MP 的主要方法。

IgG 通常在患病 2 周后升高,并在 5 周时达到峰值,在体内可以持续存在数月甚至数年。分别在疾病急性期和恢复期采集血清检测, IgG 抗体滴度呈 4 倍或以上升高被认为是 MP 现症感染;然而,一些患者或家属在疾病康复后不愿检查第二次血液样本,单份 IgG 抗体阳性可能仅提示既往感染,所以临床上 IgG 检测评估 MP 感染较少应用。

虽然在临床上血清学检测操作性强,但其准确性及特异性不足,仍会出现假阴性、假阳性结果。例如,在 MP 感染的初期或因免疫功能低下,患者体内没有产生足够的抗体,则会假阴性结果[8]。此外,MP 抗原与其他微生物抗原可能存在交叉反应,或者患者自身存在一些免疫紊乱等情况,可能会导致检测结果出现假阳性。

3.2.2. PCR 检测

因对标本要求较低、检测时间短、灵敏度高、特异性高等特点,目前 PCR 法是检测 MP 感染的主要方法[9]。若脑脊液或脑组织 MP-PCR 阳性,则可确诊 MPIE。但因为 MP 可通过黏附素黏附于细胞表面,因此脑脊液中游离 MP 少,检出率低,且无法区分是活菌还是死菌,不能准确反映支原体在体内的感染活性和实际致病状态[10]。此外,PCR 检测对于仪器设备、试剂、人员的专业度要求都比较高,故其综合成本相对较高,在一些资源有限的地区或情况下难以开展。

3.2.3. MP 培养

MP 培养是诊断 MP 感染的可靠方法,但体外培养需要 3 周时间,且检出率不高,临床上很少应用。

3.2.4. 脑脊液内特异性 IgM 检测

IgM 抗体为大分子物质,不易透过血脑屏障。但有研究报道在 14 例 MPIE 病例中检测到了神经鞘内 IgM 的产生,鞘内产生抗体通常被视为中枢神经系统感染的高特异性标志物[11],因此脑脊液 MP 抗体测定也是确诊方法之一,但其检出率较低,且存在假阳性、假阴性可能。

3.3. 脑电图检查

约 80% 的 MPIE 患儿脑电图存在异常,但缺乏特异性,以背景慢化为主,典型表现为弥漫性不规则高波幅慢波,以 $\theta\delta$ 混合波常见。波部分患儿可有痫样放电,脑电图上可观察到棘波、尖波、棘慢波综合等痫样放电图形。周期性一侧性癫痫样放电、额叶间歇性节律性 δ 活动或枕叶间歇性节律性 δ 活动较少见[12]。

3.4. 颅脑 MRI 检查

MPiE 患儿头颅 MRI 的表现多样, 同病毒性脑炎患者相比, 并不具备特异性。中枢神经系统病理改变包括脱髓鞘、血管周围水肿、炎性浸润、白质内出血、胶质细胞增生、微血栓形成等, 相应的影像学表现为 T2WI 和 FLAIR 序列可见高信号[13]。受累区域包括大脑皮层、基底节、丘脑、纹状体、胼胝体等。部分严重病例可见脑梗死灶, 在 DWI 上呈高信号, 提示脑组织缺血坏死。神经影像学上观察到特征性双侧病变的脑部疾病也经常被报道与肺炎支原体感染相关[14]。虽然颅脑 MRI 不能对 MPiE 进行病因性诊断, 但可评估病情轻重, MRI 改变愈明显, 病情愈重, 预后愈差。

4. 诊断

MPiE 的临床表现、实验室检验及相关检查并无特异性。MPiE 确诊需依靠脑脊液 MP 检出阳性, 但培养或 PCR 法阳性率均不高, 因此 MPiE 至今尚无统一的诊断标准。目前国外比较推崇的是 Bitnun 等[15]提出的 MP 脑炎诊断标准。该标准分为两个部分, 即脑炎诊断以及 MP 与脑炎相关程度的判断。首先符合 2013 年《国际脑炎学会颁布的脑炎诊断指南》[16]中的脑炎诊断标准。脑炎被定义为脑病(持续 ≥ 24 h 意识障碍, 包括昏睡、极度烦躁, 或性格/行为明显改变)附加下列两项或以上: 发热(体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)、癫痫发作、局灶性神经异常、脑脊液细胞数增多(白细胞 > 5 个/毫升)、与脑炎相符的脑电图改变或影像学检查异常结果。在满足脑炎的诊断条款后, 根据 MP 作为脑炎病因的证据力度进行分类: 1) 临床诊断 MPiE 以下两项任选一项: 如脑脊液培养和(或)PCR 呈阳性, 可伴或不伴血清学检测阳性; 如仅有咽拭子培养和(或)PCR 阳性, 同时需伴有血清学检测阳性。2) 拟诊 MPiE: 在无其他病原感染的确凿证据下, 血清学检测阳性, 咽拭子和脑脊液的培养及 PCR 阴性; 或者是血清学检测阴性, 但咽拭子培养或 PCR 阳性。3) 未确定 MPiE: 虽血清学检测阳性, 但咽拭子和脑脊液培养以及 PCR 均阴性, 且还具有至少一种其他病原感染的确凿证据。

5. 治疗

5.1. 抗 MP 治疗

抗 MP 有效抗生素包括大环内酯类抗菌药物(阿奇霉素、红霉素、罗红霉素、克拉霉素)、新型四环素类抗菌药物(多西环素、米诺环素)、喹诺酮类抗菌药物(左氧氟沙星、莫西沙星)。阿奇霉素可通过血脑屏障、不良反应减少, 所以被认为是大多数 MPiE 患儿的一线抗感染药物。随着支原体耐药性的增加, 对耐药 MP 具有确切疗效、且易过血脑屏障的左氧氟沙星及多西环素的应用逐渐增多。Esposito 等[17]报道 5 例 MP 相关脑膜脑炎的儿童病例, 其中静点左氧氟沙星(25 mg/kg/d , 分两次给药) 14 d 后神经系统体征和症状消失, 且具有良好的安全性。但由于多西环素可能导致牙齿发黄和牙釉质发育不良, 对于 8 岁以下患儿属于超说明书使用; 左氧氟沙星存在儿童不可逆软骨损伤的风险, 18 岁以下儿童使用属超说明书用药, 需评估利弊, 取得家属知情同意后, 再予以临床使用[18]。

5.2. 免疫调节治疗

对于一些有免疫介导机制致病的患儿, 仅抗 MP 治疗对免疫紊乱的调节具有局限性, 通常使用类固醇联合或不联合静脉注射免疫球蛋白(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)进行治疗, 难治性病例接受血浆置换, 如果该措施无效, 则接受免疫抑制药物或生物反应调节剂[19]。

糖皮质激素作为重要的辅助治疗, 可以通过控制免疫反应, 减少脑水肿, 改善神经传导功能, 从而减轻脑组织损害, 改善预后[20]。在一项重症 MPiE 病例报告中, 单纯抗 MP 治疗无效时, 糖皮质激素治疗后神经系统症状可显著好转[21]。刘瀚旻等[22]认为, 伴有严重肺外并发症包括脑膜脑炎的 MP 感染者

是予以糖皮质激素治疗的指征。有关自身免疫性脑炎的一项研究表明, 大剂量糖皮质激素治疗会增加抗 NMDAR 脑炎患者的院内感染发生率增高, 导致患者住院时间更长, 短期预后更差[23]。因此, 对免疫功能低下的患儿应谨慎使用。

IVIG 为人体常见的免疫球蛋白, 临床常通过给予重症感染患儿 IVIG 治疗, 达到抗炎、补充免疫蛋白、中和毒素、杀死病原体的作用。有研究显示, 与阿奇霉素单独使用组相比, 阿奇霉素联合 IVIG 或糖皮质激素与更短的住院时间和症状控制相关, 特别是在 IVIG 联合使用组[24]。Daba 等[25]认为, MPIE 患儿神经系统症状可能部分由自身免疫引起, 所以对于怀疑患有 MPIE 的患儿, 特别是那些有前驱症状的患者, 应考虑早期给予 IVIG。与糖皮质激素相比, IVIG 在调节免疫的同时, 一般不会过度抑制机体的正常免疫功能, 对患者的免疫防御能力影响较小。在目前的 IVIG 治疗中暂无血栓、溶血性贫血等严重不良事件的报告, 用药安全性较高。

联合使用 IVIG 和糖皮质激素治疗较单纯使用糖皮质激素治疗可以更明显缩短退热、咳嗽好转、惊厥控制及意识恢复时间[26]。对于重症 MP 脑炎病例, 还可尝试血浆置换治疗。Ye 等[27]报道了一名重症肺炎支原体肺炎合并抗 IgG 抗体相关性脑炎自身免疫性脑炎病例, 通过静脉注射甲基强的松龙、静脉注射 IVIG 和血浆交换治疗, 随访一年, 无明显神经系统后遗症。目前对于糖皮质激素、IVIG 治疗支原体脑炎的疗效及安全性尚无统一结论, 不同的剂量、使用时机和疗程等因素, 也可能导致治疗效果参差不齐。未来需要更多高质量、大样本、多中心的随机对照试验来进一步明确糖皮质激素和 IVIG 在 MPIE 治疗中的疗效和安全性。

6. 结论

随着 MP 感染率的增加, MPIE 也得到越来越多人的重视, 但其临床特点、脑脊液、脑电图、颅脑 MRI 无特异性, 目前常用的 MP 病原学诊断方法(培养、PCR 和血清学检测)在病因诊断方面仍存在不足, 容易漏诊、误诊。在治疗方面, 仍以抗 MP 为主, 免疫治疗(糖皮质激素、IVIG、血浆置换等)作为辅助治疗仍在探索阶段, MPIE 免疫介导损伤的发病机制及免疫治疗疗程、疗效及安全性仍需大规模研究, 为 MPIE 患者的诊断、治疗和预后提供理论支持。

参考文献

- [1] 陈丽芳, 田巧焕. 肺炎支原体感染致小儿神经系统损伤的流行病学资料临床分析[J]. 社区医学杂志, 2017, 15(11): 56-57.
- [2] Britton, P.N., Dale, R.C., Blyth, C.C., Clark, J.E., Crawford, N., Marshall, H., *et al.* (2019) Causes and Clinical Features of Childhood Encephalitis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, **70**, 2517-2526. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz685>
- [3] Narita, M. (2009) Pathogenesis of Neurologic Manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Pediatric Neurology*, **41**, 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012>
- [4] Narita, M., Tanaka, H., Togashi, T. and Abe, S. (2005) Cytokines Involved in CNS Manifestations Caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatric Neurology*, **33**, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.03.003>
- [5] Meyer Sauter, P.M., de Bruijn, A.C.J.M., Graça, C., Tio-Gillen, A.P., Estevão, S.C., Hoogenboezem, T., *et al.* (2019) Antibodies to Protein but Not Glycolipid Structures Are Important for Host Defense against *Mycoplasma pneumoniae*. *Infection and Immunity*, **87**, e00663-18. <https://doi.org/10.1128/iai.00663-18>
- [6] Chang, H., Chang, L., Shao, P., Lee, P., Chen, J., Lee, C., *et al.* (2014) Comparison of Real-Time Polymerase Chain Reaction and Serological Tests for the Confirmation of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children with Clinical Diagnosis of Atypical Pneumonia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **47**, 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.03.015>
- [7] 王颖硕, 陈志敏. 肺炎支原体病原学诊治新进展[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(6): 12-15.
- [8] 吴诗阳, 孙加进, 杨州. 肺炎支原体血清学抗体检测的研究进展[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(20):

135-138.

- [9] 高科, 赵武, 杭航, 等. 儿童肺炎支原体感染致中枢神经系统损害研究进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(2): 124-127.
- [10] Meyer, S., Moeller, A., Relly, C., Berger, C., Plecko, B., Nadal, D., *et al.* (2016) Swiss National Prospective Surveillance of Paediatric *Mycoplasma pneumoniae*-Associated Encephalitis. *Swiss Medical Weekly*, **146**, w14222. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14222>
- [11] Bencina, D., Dovc, P., Mueller-Premru, M., *et al.* (2000) Intrathecal Synthesis of Specific Antibodies in Patients with Invasion of the Central Nervous System by *Mycoplasma pneumoniae*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **19**, 521-530. <https://doi.org/10.1007/s100960000303>
- [12] Bitnun, A., Ford-Jones, E., Blaser, S. and Richardson, S. (2003) *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, **14**, 96-107. <https://doi.org/10.1053/spid.2003.127226>
- [13] 郑萍, 张建昭, 董静静, 等. 基于 RNA 恒温扩增技术诊断的儿童肺炎支原体脑炎临床特征分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(1): 72-76.
- [14] Narita, M. (2016) Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*, **7**, Article 23. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00023>
- [15] Bitnun, A., Ford-Jones, E.L., Petric, M., MacGregor, D., Heurter, H., Nelson, S., *et al.* (2001) Acute Childhood Encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, **32**, 1674-1684. <https://doi.org/10.1086/320748>
- [16] Venkatesan, A., Tunkel, A.R., Bloch, K.C., Laming, A.S., Sejvar, J., Bitnun, A., *et al.* (2013) Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, **57**, 1114-1128. <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
- [17] Esposito, S., Tagliabue, C., Bosis, S. and Principi, N. (2011) Levofloxacin for the Treatment of *Mycoplasma pneumoniae*-Associated Meningoencephalitis in Childhood. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **37**, 472-475. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.01.008>
- [18] 赵顺英, 钱素云, 陈志敏, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版) [J]. 传染病信息, 2023, 36(4): 291-297.
- [19] D'Alonzo, R., Mencaroni, E., Di Genova, L., Laino, D., Principi, N. and Esposito, S. (2018) Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated with *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 2751. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02751>
- [20] Principi, N., Esposito, S., Blasi, F. and Allegra, L. (2001) Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Children with Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. *Clinical Infectious Diseases*, **32**, 1281-1289. <https://doi.org/10.1086/319981>
- [21] Akkus, A., Torun, E.G., Yazici, M.U., Azapagasi, E., Sahap, S.K., Danis, A., *et al.* (2020) Severe *Mycoplasma* Encephalitis in a Child: The Corticosteroid Treatment. *Klinische Pädiatrie*, **232**, 219-221. <https://doi.org/10.1055/a-1138-0744>
- [22] 刘瀚旻, 陆权, 洪建国, 等. 儿童肺炎支原体感染治疗的系统评价[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 111-118.
- [23] Wang, J., Lin, J., Wang, M., Meng, Z., Zhou, D. and Li, J. (2021) High Dose Steroids as First-Line Treatment Increased the Risk of In-Hospital Infections in Patients with Anti-NMDAR Encephalitis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 774664. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774664>
- [24] Fan, G., Guo, Y., Tang, F., Chen, M., Liao, S. and Wang, J. (2023) Determining the Clinical Characteristics, Treatment Strategies, and Prognostic Factors for *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis in Children: A Multicenter Study in China. *Journal of Clinical Neurology*, **19**, 402-409. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0328>
- [25] Daba, M., Kang, P.B., Sladky, J., Bidari, S.S., Lawrence, R.M. and Ghosh, S. (2019) Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis. *Journal of Child Neurology*, **34**, 687-691. <https://doi.org/10.1177/0883073819854854>
- [26] 李华梅, 王群, 曾燕玲, 等. 糖皮质激素联合丙种球蛋白治疗小儿肺炎支原体脑炎的效果和安全性观察[J]. 北方药学, 2020, 17(7): 169-170.
- [27] Ye, Z., Chen, Y. and Tian, X. (2024) Case Report: A Co-Occurring Case of Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia and Anti-IgG5 Antibody-Associated Encephalitis in a Pediatric Patient. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1393540. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1393540>