

儿童大环内酯类耐药的重症肺炎支原体肺炎早期识别与治疗



于 曼^{1,2}, 叶乐平¹

1. 北京大学第一医院儿童医学中心儿童呼吸内科 (北京 102627)

2. 北京市平谷区医院儿科 (北京 101200)

【摘要】儿童肺炎支原体肺炎是儿童常见的呼吸系统疾病,受群体免疫下降、大环内酯类抗生素耐药、延误诊疗、混合感染等多种因素影响,重症肺炎支原体肺炎(severe *Mycoplasmal pneumoniae pneumonia*, SMPP)的发病率呈增长趋势,形势严峻。大部分 SMPP 患儿临床症状重,病程长,易合并肺实变、肺不张、塑形性支气管炎、肺坏死、肺外表现等严重并发症,遗留支气管扩张、闭塞性细支气管炎等慢性肺疾病,影响患儿生活质量。对于有可能发展为 SMPP 的患儿,需引起高度重视。通过临床表现、相关实验室检查、肺部影像学、支气管镜下改变等,可以早期识别大环内酯类耐药的 SMPP,及时调整个体化治疗方案。尽早诊断并进行有效治疗,可减轻患儿痛苦,缩短病程,减少重症发生率。本文对儿童大环内酯类耐药的 SMPP 的早期识别及治疗方案进行综述。

【关键词】肺炎支原体;大环内酯类抗生素;耐药;重症肺炎;早期识别;治疗

【中图分类号】R 725.6 **【文献标识码】**A

Early identification and treatment of macrolide-resistant severe *Mycoplasmal pneumoniae pneumonia* in children

YU Man^{1,2}, YE Leping¹

1. Department of Pediatric Respiratory Medicine, Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102627, China

2. Department of Pediatrics, Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China

Corresponding author: YE Leping, Email: yeleping@bjmu.edu.cn

【Abstract】*Mycoplasmal pneumoniae pneumonia* (MPP) is a common respiratory disease in children. The incidence of severe MPP (SMPP) has increased and the situation is critical due to a variety of factors such as declining herd immunity, macrolide antibiotic resistance, delayed diagnosis and treatment, and mixed infection. Most children with SMPP have severe clinical symptoms and a long course of disease. SMPP is prone to serious complications such as lung consolidation, atelectasis, plastic bronchitis, necrotizing pneumonia, and extrapulmonary manifestations, leaving behind chronic lung diseases such as bronchiectasis and bronchiolitis obliterans, which affect the quality of children's life. Children who are likely to develop SMPP should be given high attention. Early identification of SMPP with macrolide-resistant can be achieved by clinical manifestations, relevant laboratory tests, lung imaging, and bronchoscopic changes, and individualized treatment plan can be adjusted in time. Early diagnosis and effective treatment can alleviate the pain of

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411243

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82371708);北京大学第一医院跨学科交叉研究专项(2023IR03)

通信作者:叶乐平,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,Email: yeleping@bjmu.edu.cn

children, shorten the course of disease, and reduce the incidence of severe diseases. This article reviews the early identification and treatment of severe macrolide-resistant MPP in children.

【Keywords】 *Mycoplasma pneumoniae*; Macrolide antibiotics; Drug resistance; Severe pneumonia; Early identification; Treatment

肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasmal pneumoniae pneumonia*, MPP) 由肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 感染引起, 为儿童社区获得性肺炎的常见疾病, 好发于学龄期以上的儿童, 但近年来, 在 3 月龄以上的婴幼儿中发病亦不少见^[1]。近年执行的非药物干预 (non-pharmaceutical interventions, NPIs) 使 MPP 发病率在 2020 年降至最低^[2]。实施 NPIs 期间, 儿童与微生物接触减少, 缺乏免疫刺激, 群体免疫下降; 减少 NPIs 后, 人群普遍易感, 感染性疾病的发病率逐渐上升, 2023 年 8 月迎来 MP 流行高峰, 流行特征较前有所不同, 儿童感染 MP 后免疫炎症反应重, 发展成重症肺炎支原体肺炎 (severe MPP, SMPP) 的概率增加^[3]。大环内酯类抗生素为治疗 MP 感染的首选药物, 然而, 有研究表明, 大环内酯类耐药使大环内酯类抗生素疗效降低, 未能及时选择有效的治疗方案, 可能导致病情进展或病程延长, 发展为 SMPP^[4]。因此, 早期识别大环内酯类抗生素耐药的 MP 感染, 对于 SMPP 的预防和治疗具有重要意义。本文就儿童大环内酯类耐药的 MPP 研究现状进行综述, 对耐药菌株感染及 SMPP 的早期识别及治疗方案提供参考。

1 大环内酯类耐药MPP的耐药机制

近年来, MP 耐药率逐渐增高, 我国住院儿童 MP 耐药率达 90% 以上, 2023 年秋冬季北京地区耐药率甚至接近 100%^[3], 欧美地区耐药率相对较低。MP 有不同的基因分型, 其中以 P1-I 型、MLVA4-5-7-2 和 ST3 为主。研究发现, 在亚洲国家, 基因型与大环内酯类药物耐药性之间存在相关性, 可根据当下流行的 MP 基因型预测其耐药性, 然而在美洲和欧洲国家发现, 基因型及耐药性不存在联系, 故 MP 基因型与耐药性之间的相关性尚存在争议^[5]。目前研究大环内酯类药物耐药机制最为明确的是 MP 核糖体 23Sr RNA V 区和 II 区的基因突变以及核糖体蛋白 L4 和 L22 基因突变, 其次为核糖体甲基化修饰以及外排泵的形成。

1.1 MP核糖体23Sr RNA V区和II区的基因突变

MP 感染的首选药物为大环内酯类抗菌药, 其与 MP 核糖体大亚基的 23Sr RNA 结构域 V 区或 II 区的特定核酸结合, 促进肽酰基 tRNA 和核糖体提前分离, 从而抑制蛋白质合成达到抑菌作用。MP 核糖体 50S 亚基 23Sr RNA 上的第 2063、2064、2067 及 2617 等特殊位点发生点突变, 抑制与 MP 蛋白质生物合成和增殖, 是导致大环内酯类耐药 MP (macrolide-resistance MP, MRMP) 的主要机制, 其中 A2063G 位点突变多见, 2063、2064 位点突变导致高水平耐药, 2607 及 2617 位点突变导致低水平耐药^[5]。

1.2 核糖体蛋白L4和L22基因突变

体外研究发现, 编码核糖体蛋白 L4 和 L22 基因突变为低水平耐药, 但临床分离株少见, 核糖体蛋白 L4 和 L22 对核糖体大亚基的组装起支架作用, 维持核糖体结构的稳定性, L4 及 L22 基因突变影响 MP 核糖体与大环内酯类药物结合部位, 从而导致大环内酯类失效^[6]。

1.3 核糖体甲基化修饰以及外排泵的形成

由 *erm* 基因介导编码的核糖体基化酶, 可使核糖体的药物结合部位甲基化, 表现为高水平耐药; MP 耐药菌株中细菌细胞膜成分改变形成质子泵, 可主动将药物排出体外, 降低细胞内抗菌药物浓度, 可能与耐药性有关^[6]。

2 MRMP的早期识别

早期识别耐药菌株, 能减少重症和后遗症的发生, 但大环内酯类耐药基因的检测耗时较长、费用偏高, 检测技术未被临床广泛应用, 不能及时明确耐药株, 延误诊疗, 是 MPP 发展为 SMPP 的危险因素之一。研究表明, 71%~88% 的大环内酯类敏感 MP (macrolide-sensitive MP, MSMP) 肺炎患儿在大环内酯类药物治疗后 48 h 内发热消退, 而在耐药 MPP 患儿中, 52%~73% 患儿在治疗 48 h 内仍持续发热, 更有 30% 的患儿在 72 h 内持续发热, 因此, 对于大环内酯类药物治

疗 72 h 后发热仍无改善、临床症状或肺部影像学无缓解或进一步加重的 MPP，排除其他感染等病因后，需考虑疑似 MRMP 感染^[7-8]，故可通过早期治疗效果来预判 MRMP 感染。在临床诊疗过程中，除治疗效果外，也可通过临床表现、相关实验室检查、影像学表现、支气管镜下表现等方面，进行早期识别^[9]。

2.1 临床表现

MSMP 及 MRMP 感染的 MPP 初始症状相似，且都可能发展为 SMPP，多在病程 1 周左右发生，常表现为持续高热 ≥ 5 d，或热程 ≥ 7 d，发热无好转趋势；静息状态、吸空气时指脉氧饱和度 $\leq 93\%$ 。研究发现，在 MP 流行期间，需特别关注新生儿 SMPP 的早期识别，新生儿起病不典型，病情进展快，可出现呼吸频率 ≥ 70 次/分、呼吸暂停或呼吸衰竭等危重表现^[10]。国内有研究表明，MRMP 感染不一定发展为 SMPP，MRMP 重症组与 MRMP 非重症组的年龄及性别无明显差异，但 MRMP 重症组的发热时间及住院时间较长，费用更高，MRMP 导致的 SMPP 炎症反应和临床表现更重^[11]。国外也有文献报道，MRMP 肺炎患儿比 MSMP 肺炎患儿的发热时间、住院时间、抗生素疗程、大环内酯类药物使用后的退热时间均要长，MRMP 肺炎出现疾病进展、肺内和（或）肺外并发症的风险增加，导致住院时间延长，收住儿童重症监护室的概率增加^[9, 12]。

若出现持续发热、咳嗽、喘息及呼吸困难、胸痛、咯血等表现，需警惕 MP 坏死性肺炎（MP necrotizing pneumonia, MPNP）、塑形性支气管炎（plastic bronchitis, PB）、肺栓塞（pulmonary embolism, PE）、急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）等。有研究发现，MP 引起过强的免疫反应，细胞因子损伤血管内皮细胞导致血管炎及血栓性的血管闭塞，导致 MPNP 的发生，对于炎症指标、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）、D-二聚体升高，伴有热程长、胸痛、合并细菌感染的 MPP，需警惕 MPNP，易出现 PE、肺气肿及支气管胸膜瘘等并发症^[13]。对于 MRMP 患儿，无效的抗菌治疗可导致肺炎进展或更多的肺外并发症^[9]。研究表明，MPP 最常见的肺外表现是累及消化系统，主要表现为腹痛、呕吐、腹泻；其次为皮肤黏膜及神经

系统受累，主要表现为皮疹、皮疹黏膜炎、意识障碍、头痛等^[14]。国外文献报道，MP 感染后产生炎症因子、免疫复合物、活化补体系统，使血管内皮活化导致溶血、血栓形成、急性肝炎、大脑坏死性损伤、脑梗死等肺外并发症^[15]。

2.2 相关实验室检查

仅依靠实验室指标来确定 MP 的耐药性是不可靠的，但可通过一些相关的临床指标预测 MRMP 肺炎。LDH、D-二聚体和其他炎症标志物可能对 MRMP 肺炎有一定的早期预测价值^[16]。有研究发现，D-二聚体水平与儿童 MPP 的严重程度呈正相关^[17]。流行高峰的 MRMP 比日常普通感染的免疫应答反应更强^[18]。与 MSMP 感染个体相比，MRMP 患儿血清中干扰素- γ （IFN- γ ）、IL-6 和 IFN- γ 诱导蛋白 10、IL-13 和 IL-33 水平明显升高^[9]。在 MRMP 肺炎中，耐药重症患儿与耐药非重症患儿相比，除上述指标升高外，降钙素原、红细胞沉降率、肌钙蛋白 I、丙氨酸氨基转移酶也较高，且与疾病的严重程度呈正相关^[8, 11]。研究表明，鼻咽抽吸物中 IL-18、CARDS 毒素和血清 C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）可作为预测 MRMP 感染的难治性 MPP（refractory MPP, RMPP）有价值的标志物^[19]。有研究指出，RMPP 外周淋巴细胞亚群中 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺ 绝对计数更低，而 CD56⁺ 绝对计数明显增高，其中 CD4⁺ 预测 RMPP 的价值最高^[20]。

2.3 影像学改变

国内研究显示，大环内酯类耐药 MPP 患儿中，重症组患儿肺实变、胸腔积液、肺部大片状阴影的比例明显高于非重症组^[11]，如肺实变区出现囊性空腔，多提示 MPNP。国外研究显示，MRMP 肺炎比 MSMP 肺炎更容易造成黏液栓堵塞气道、肺不张、大片肺实变^[12]。单个肺叶实变提示 PB 的可能，PB 单个肺叶受累比多个肺叶受累的发生率高，PB 患儿的胸腔积液及心包积液高于非 PB 患儿^[21]。相较于无肺内并发症的患儿，SMPP 合并肺内并发症的患儿的 CRP、LDH、D-二聚体、LDH 与白蛋白比值（LDH to albumin ratio, LAR）水平更高，其中，LAR、D-二聚体可作为中-重度胸腔积液的预测因子，D-二聚体对于 MPNP 的预测价值更高^[22]。

2.4 支气管镜下改变

MPP 支气管镜下表现与疾病严重程度及病程

长短有关,病程 2 周以上可出现管腔通气不良、增生、狭窄和闭塞^[16]。MRMP 肺炎和 MSMP 肺炎在支气管镜下的黏膜表现存在差异。研究发现,MRMP 感染患儿的支气管镜表现更为严重,主要表现为黏膜糜烂、坏死、支气管狭窄, PB 形成的可能性更高^[23],如肺泡灌洗液提示米汤样浑浊,需警惕 MPNP,其支气管镜改变早于影像学改变^[24],相比之下,MSMP 肺炎的特征是纵行黏膜皱襞,伴有棉絮状分泌物^[9],镜下表现较轻。

3 MRMP 的治疗原则

经大环内酯类药物治疗后,MRMP 患儿临床疗效往往低于 MSMP 患儿,早期识别 MP 耐药及 SMPP、根据个体差异制定个体化的治疗方案是治疗的关键。在 MRMP 患儿中,可延长抗菌疗程以及应用替代抗菌药物,从而达到满意的治疗效果。除抗 MP 治疗之外,对于炎症反应重的 SMPP,需选择合适时机进行抗炎治疗;对于合并严重肺内并发症的患儿,如 PB、肺不张、气道阻塞和肺实变,推荐行支气管镜灌洗;若合并肺外并发症,应采取相应的对症治疗,可避免后遗症发生或减轻症状。

3.1 大环内酯类抗菌药物

耐药与否,与临床疗效并不完全一致。对于一些感染 MRMP 的患儿,使用大环内酯类抗生素也可改善临床症状,因大环内酯类抗生素除抗菌作用外,也可影响炎症细胞及因子、调节免疫,但这种现象可能也与 MP 的自限性有关^[8]。

3.2 新型四环素类抗菌药物

对于大环内酯类药物耐药或治疗 72 h 无反应的 MPP,或明确 MRMP 肺炎的患儿,有文献指出,对于 8 岁及以上儿童,可使用米诺环素或多西环素,对于 8 岁以下儿童,需取得家长同意^[14, 16]。研究发现,对于 MRMP 的治疗,四环素类抗菌药物可在 24~72 h 内退热,有效缩短住院时间^[25]。多西环素与钙的结合能力不如其他四环素,且发生牙齿染色的风险最小^[26],在 2~8 岁的儿童中,使用多西环素出现牙齿永久性变色微乎其微,安全性更高,对于 MRMP 感染的患儿,可适当放宽多西环素的年龄限制^[7]。有研究发现,多西环素在治疗期间,未发现厌食、恶心呕吐、腹泻、皮疹、光过敏等不良反应^[27]。替加环素及奥马环素也可用于其他抗菌药物治疗无效的严重感染,

但临床研究数据及经验尚不完善,需综合评估后决定是否应用^[28]。

3.3 喹诺酮类抗菌药物

对于大环内酯类抗生素正规治疗至少 48 h 后疗效不佳的患儿,且合并严重肺内、肺外并发症,如呼吸衰竭、ARDS、脑炎、脓毒症等,需考虑 MRMP 感染,充分评估其风险及利弊,可以酌情使用喹诺酮类药物^[29]。研究表明,使用喹诺酮类抗生素治疗 MRMP 感染的患儿,通常在 48 h 内退热,莫西沙星在儿童中比左氧氟沙星更安全,其不仅具有抗菌活性,而且还具有有效的抗炎作用^[25]。国内有研究发现,使用莫西沙星 10 mg/kg,每天 1 次(最大剂量 400 mg,每天 1 次),静脉注射,疗程 7~14 d,疗效显著,可改善预后,且短期内未发现胃肠道症状、皮疹、心电图 QT 间期延长等短期药物不良反应^[30]。指南推荐左氧氟沙星剂量根据年龄划分,6 个月~5 岁:每次 8~10 mg/kg,每 12 h 一次;5~16 岁:每次 8~10 mg/kg,每日一次;青少年:500 mg/d,每日一次,最高剂量 750 mg/d,疗程 7~14 d^[16]。研究发现,喹诺酮类药物常见副作用表现为恶心、腹泻等胃肠道症状,其次为严重的过敏和皮肤反应及中枢神经系统影响,对于骨骼肌肉系统的远期不良反应还需要更多的研究证实^[31]。

3.4 免疫调节剂

国内外研究发现,MRMP 的炎症反应更重,选择合适时机联合免疫疗法,可以早期控制发热,改善肺部炎症,也可减轻或避免后遗症发生^[9, 32]。对于合并皮肤黏膜及神经系统受累的患儿,免疫调节剂的应用也可缩短住院时间及减轻临床症状,改善预后^[8, 29]。

3.4.1 糖皮质激素

对于 MRMP 感染的患儿,不常规使用糖皮质激素,但对于更换有效抗菌药物仍效果不佳时,需考虑机体存在过激的免疫应答反应,此时需要使用糖皮质激素来抑制免疫反应。研究表明,对于喘息、肺部影像学提示弥漫性改变,可能发展为闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterative, BO)的高危人群,使用糖皮质激素可减少或阻断 BO 的发生^[33]。有研究发现,理想的糖皮质激素治疗时间为病程的 5~10 d,6~7 d 最佳^[34],若起始剂量为 1~2 mg/kg/d 能控制病情者,疗程一般 3~7 d^[8],若存在过强免疫炎症反应,相关研究

建议初始剂量 4~6 mg/kg/d 甚至更高^[8, 35], 高达 20~30 mg/kg/d^[35], 待体温正常、炎性指标和影像学好转后, 逐渐减量, 合并有 PB 或 MPNP 者, 糖皮质激素疗程多为 2~3 周^[9]。国内研究发现, 早期加用糖皮质激素临床效果更好^[36]。

3.4.2 免疫球蛋白

对于存在超强免疫反应或严重肺外并发症的患儿, 免疫球蛋白的免疫抑制效果显著。临床对照研究结果显示, 免疫球蛋白或糖皮质激素联合大环内酯类抗生素疗效相似, 对于不能排除肺结核、严重活动性消化性溃疡、真菌感染和血液系统疾病的患儿, 使用免疫球蛋白更为安全^[32]。

3.5 其他

有研究提出, 对于 SMPP 患儿, 无论大环内酯类抗生素是否耐药, 阿奇霉素联合乌司他丁 (Ulinastatin, UTI) 序贯疗法可有效控制疾病进展^[37]。UTI 是一种广谱蛋白酶抑制剂, 可抑制多种蛋白酶活性并释放炎症因子, 通过维持溶酶体膜的稳定性来减轻氧化应激和细胞损伤^[37-38]。研究发现, UTI (5 000 U/kg, 每天 2 次) 和阿奇霉素联合使用持续一周, 可有效且迅速地缓解全身炎症反应, 并没有表现出明显的毒副作用, 为 SMPP 患儿治疗的优化提供更多参考^[37]。孟鲁司特可抑制白三烯导致的支气管痉挛, 降低气道高反应性, 研究表明, 孟鲁司特联合阿奇霉素治疗儿童 MPP 有较好的临床疗效, 可降低炎症反应相关因子, 改善肺功能及免疫功能, 减轻气道炎症, 且安全性高^[39]。

4 预后

研究发现, 大部分 SMPP 患儿给予积极治疗后多无远期后遗症, 但也有少部分 BO、闭塞性支气管炎、支气管扩张、肺纤维化、单侧透明肺等严重后遗症, 也可能诱发支气管哮喘、肺炎支原体肺炎等, 影响预后^[40-41]。早期识别 MRMP 及 SMPP, 通过合理应用抗菌药物、联合免疫疗法、支气管镜灌洗等措施可改善预后。

4.1 闭塞性细支气管炎

研究表明, 初诊年龄越小、存在过敏体质、发热持续时间越长的 SMPP 患儿, 出现喘息、呼吸急促、低氧血症、呼吸衰竭、需要有创机械通气、糖皮质激素和免疫球蛋白治疗, 以及 LDH、CK-MB、谷丙转氨酶水平越高的患儿, 发生 BO

的风险越大, 血清 LDH 水平升高和低氧血症是 SMPP 后 BO 最为重要的危险因素^[42]。

4.2 闭塞性支气管炎

有研究发现, 对于持续高热、呼吸困难、伴有中-大量胸腔积液的患儿, 病程中诊断合并 PE 或高度可疑合并 PE, 支气管镜下存在炎性分泌物阻塞或 PB, 或伴有较为广泛的气道黏膜坏死, 容易遗留闭塞性支气管炎^[43]。

4.3 支气管哮喘

MP 感染导致的气道反复损伤及其所致的气道高反应性、诱导炎症因子释放使气道重塑、感染后所致宿主的免疫应答紊乱, 介导特异性 IgE 的产生, 诱发支气管哮喘的发作和发生^[44]。国外研究发现, 在 MP 暴露后, 哮喘发生率高于非暴露组, 年龄为 24~71 个月的感染患儿, 风险最高, 早期控制感染可降低支气管哮喘的风险^[45]。

4.4 支气管扩张

MRMP 患儿如感染不能得到及时控制, 会引起持续的呼吸道感染和炎症、支气管阻塞, 这些因素互为因果, 形成恶性循环, 逐渐破坏支气管壁的平滑肌、弹力纤维甚至软骨, 削弱了支气管管壁的支撑结构, 最终形成不可逆性支气管扩张。

4.5 其他

研究表明, 对于合并严重肺外并发症的患儿, 如肺炎支原体肺炎, 常伴有多系统受累和 CRP 显著升高, 高脑脊液蛋白水平、血液 LDH 升高和较高的年龄可能导致肺炎支原体肺炎预后不佳^[46]。国内研究发现, 局灶性神经功能缺损、癫痫持续状态、脑电图或头颅影像学异常及需糖皮质激素治疗是 MP 肺炎预后不良的危险因素^[41]。

5 结语

近年来, 随着 MRMP 和 SMPP 患儿的增多, 临床工作需要新的诊疗思路。对于大环内酯类抗菌药物早期治疗效果差、全身免疫反应强烈伴炎性指标显著升高、肺部影像学提示肺不张或肺实变、支气管镜下黏膜充血伴有 PB 的 MPP, 需警惕 MRMP 感染, 可调整为新型四环素类及喹诺酮类药物抗感染。目前研究发现, 多西环素及米诺环素相对安全, 莫西沙星及左氧氟沙星临床应用少, 远期副作用还需要进一步证实。若肺部病变重, 或免疫反应较强、存在 BO 等远期并发症的高危因素, 在抗感染基础上需联合免疫调节疗

法, 现较为明确的是加用糖皮质激素或免疫球蛋白。对于 SMPP, 有报道可应用 UTI 进行免疫调节, 但其在儿童中的相关研究较少, 需进一步研究。大部分 MPP 患儿预后良好, 但对于合并喘息、呼吸困难、存在气道高反应性的患儿, 需警惕 BO 或支气管哮喘等后遗症。需要特别强调的是, 在日常诊疗工作中, 临床医生应时刻谨记合理应用抗生素, 规范治疗对未来医疗环境有潜移默化的影响。

伦理声明: 不适用

作者贡献: 查阅文献、撰写文章: 于曼、叶乐平;
修改文章、审阅文章、资金支持: 叶乐平

数据获取: 不适用

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 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. [The Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association the Editorial Board, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children (2024 revision)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2024, 62(10): 920-930.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112140-20240728-00523](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20240728-00523).
- 2 Qiu W, Ding J, Zhang H, et al. *Mycoplasma pneumoniae* detections in children with lower respiratory infection before and during the COVID-19 pandemic: a large sample study in China from 2019 to 2022[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 549. DOI: [10.1186/s12879-024-09438-2](https://doi.org/10.1186/s12879-024-09438-2).
- 3 刘凯, 付红敏, 陆权. 儿童肺炎支原体肺炎的流行病学新进展[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(7): 696-699. [Liu K, Fu HM, Lu Q. Advancement in epidemiology of *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children in China[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2024, 62(7): 696-699.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112140-20240407-00247](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20240407-00247).
- 4 殷勇, 陈健德. 儿童大环内酯类耐药肺炎支原体肺炎诊疗理念与实践[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(3): 177-181. [Yin Y, Chen JD. Diagnosis and treatment philosophy and practice of macrolide-resistant *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2024, 42(3): 177-181.] DOI: [10.12372/jcp.2024.24e0003](https://doi.org/10.12372/jcp.2024.24e0003).
- 5 Leng MD, Yang JM, Zhou JJ. The molecular characteristics, diagnosis, and treatment of macrolide-resistant *mycoplasma pneumoniae* in children[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1115009. DOI: [10.3389/fped.2023.1115009](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1115009).
- 6 吴云, 李懿, 刘亚丽, 等. 肺炎支原体的感染治疗及对大环内酯类药物的耐药现状和机制[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2024, 44(8): 718-726. [Wu Y, Li Y, Liu YL, et al. Treatment of *mycoplasma pneumoniae* infection and status and mechanism of macrolide resistance[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2024, 44(8): 718-726.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112309-20240129-00040](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112309-20240129-00040).
- 7 Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4): 557-565. DOI: [10.1016/j.jmii.2020.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.10.002).
- 8 Ding G, Zhang X, Vinturache A, et al. Challenges in the treatment of pediatric *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(7): 3001-3011. DOI: [10.1007/s00431-024-05519-1](https://doi.org/10.1007/s00431-024-05519-1).
- 9 Wang YS, Zhou YL, Bai GN, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of macrolide-resistant *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. World J Pediatr, 2024, 20(9): 901-914. DOI: [10.1007/s12519-024-00831-0](https://doi.org/10.1007/s12519-024-00831-0).
- 10 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿肺炎支原体肺炎诊断与治疗专家共识 (2024)[J]. 中华新生儿科杂志 (中英文), 2024, 39(7): 385-390. [Chinese Medical Association Science Branch Neonatology Group. Expert consensus on diagnosis and treatment of *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in neonates (2024)[J]. Chinese Journal of Neonatology, 2024, 39(7): 385-390.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2024.07.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2024.07.001).
- 11 陈梦雪, 李京阳, 杨芬, 等. 儿童大环内酯类耐药重症肺炎支原体肺炎的临床特征及危险因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(3): 187-192. [Chen MX, Li JY, Yang F, et al. Clinical features and risk factors of macrolide-resistant severe *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2024, 42(3): 187-192.] DOI: [10.12372/jcp.2024.24e0026](https://doi.org/10.12372/jcp.2024.24e0026).
- 12 Choi YJ, Chung EH, Lee E, et al. Clinical characteristics of macrolide-refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children: a multicenter retrospective study[J]. J Clin Med, 2022, 11(2): 306. DOI: [10.3390/jcm11020306](https://doi.org/10.3390/jcm11020306).
- 13 Luo Y, Wang Y. Risk prediction model for necrotizing pneumonia in children with *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 2079-2087. DOI: [10.2147/JIR.S413161](https://doi.org/10.2147/JIR.S413161).
- 14 Biagi C, Cavallo A, Rocca A, et al. Pulmonary and extrapulmonary manifestations in hospitalized children with *mycoplasma pneumoniae* infection[J]. Microorganisms, 2021, 9(12): 2553. DOI: [10.3390/microorganisms9122553](https://doi.org/10.3390/microorganisms9122553).
- 15 Liu J, Li Y. Thrombosis associated with *mycoplasma pneumoniae* infection (Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(3): 967. DOI: [10.3892/ETM.2021.10399](https://doi.org/10.3892/ETM.2021.10399).
- 16 国家卫生健康委员会. 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. [National Health Commission. Guideline for diagnosis and treatment of *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children (2023 version)[J]. Infectious Disease Information, 2023, 36(4): 291-297.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-5515.2023.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-5515.2023.04.001).

- j.issn.1007-8134.2023.04.002.
- 17 Zheng Y, Hua L, Zhao Q, et al. The level of D-dimer is positively correlated with the severity of *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 687391. DOI: 10.3389/fcimb.2021.687391.
- 18 顾雨瞳, 杨芬, 叶剑敏, 等. 住院患儿肺炎支原体肺炎大环内酯类耐药情况及临床诊治[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(3): 182-186, 192. [Gu YT, Yang F, Ye JM, et al. Macrolide resistance in hospitalized children with *mycoplasma pneumoniae* pneumonia and its clinical diagnosis and treatment[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2024, 42(3): 182-186, 192.] DOI: 10.12372/jcp.2024.24e0025.
- 19 Li P, Wang W, Zhang X, et al. Observational retrospective clinical study on clinical features of macrolide-resistant *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Chinese pediatric cases[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 5632. DOI: 10.1038/s41598-024-55311-2.
- 20 李娜, 穆亚平, 陈静, 等. 淋巴细胞亚群绝对计数对儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期预测作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 511-516. [Li N, Mu YP, Chen J, et al. Value of absolute counts of lymphocyte subsets in the early prediction of refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2019, 21(6): 511-516.] DOI: CNKI:SUN:DDKZ.0.2019-06-003.
- 21 Yang L, Zhang Y, Shen C, et al. Clinical features and risk factors of plastic bronchitis caused by *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 468. DOI: 10.1186/s12890-023-02766-0.
- 22 Luo XQ, Luo J, Wang CJ, et al. Clinical features of severe *mycoplasma pneumoniae* pneumonia with pulmonary complications in childhood: a retrospective study[J]. Pediatr Pulmonol, 2023, 58(10): 2815-2822. DOI: 10.1002/ppul.26593.
- 23 陈佳怡, 张晗, 尚云晓. 肺炎支原体肺炎支气管肺泡灌洗液中 23S rRNA 耐药基因阳性患儿的临床及支气管镜下特点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(12): 897-902. [Chen JY, Zhang H, Shang YX. Clinical and bronchoscopy characteristics of *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children with 23S rRNA resistance gene positive in bronchoalveolar lavage fluid[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2022, 37(12): 897-902.] DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210723-00869.
- 24 刘帅帅, 马静, 张忠晓, 等. 儿童肺炎支原体坏死性肺炎的早期预测指标[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(8): 601-604. [Liu SS, Ma J, Zhang ZX, et al. Early predictors of *mycoplasma pneumoniae* necrotizing pneumonia in children[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2021, 36(8): 601-604.] DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20191231-01327.
- 25 Cai F, Li J, Liang W, et al. Effectiveness and safety of tetracyclines and quinolones in people with *mycoplasma pneumoniae*: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Eclinicalmedicine, 2024, 71: 102589. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102589.
- 26 Ahn JG, Cho HK, Li D, et al. Efficacy of tetracyclines and fluoroquinolones for the treatment of macrolide-refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 1003. DOI: 10.1186/s12879-021-06508-7.
- 27 戴初凤, 周芳, 黄琴, 等. 多西环素不同时间给药对大环内酯类耐药肺炎支原体肺炎患儿的影响[J]. 药学前沿, 2024, 28(11): 431-437. [Dai CF, Zhou F, Huang Q, et al. Effect of doxycycline administered at different times on macrolide-resistant children with *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2024, 28(11): 431-437.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202409039.
- 28 张海邻, 陈瑞杰, 董晓艳, 等. 四环素类抗菌药物儿科临床应用专家共识(2024 年版)[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(9): 641-651. [Zhang HL, Chen RJ, Dong XY, et al. Expert consensus on clinical application of tetracycline antibiotics in children (2024 Edition)[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2024, 39(9): 641-651.] DOI: 10.19538/j.ek2024090601.
- 29 高恒妙, 钱素云. 难治性、暴发性及大环内酯类耐药肺炎支原体肺炎的治疗[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(1): 1-6. [Gao HM, Qian SY. Treatment of refractory, fulminant and macrolide-resistant *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2021, 28(1): 1-6.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.01.001.
- 30 杨梅, 王晓玲, 钱素云. 莫西沙星治疗儿童重症肺炎支原体肺炎的安全性和有效性分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(8): 982-986. [Yang M, Wang XL, Qian SY. Analysis of the safety and efficacy of moxifloxacin in the treatment of severe *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2021, 30(8): 982-986.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.013.
- 31 刘小会, 毕晶, 张亚芳, 等. 左氧氟沙星在儿科临床中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(10): 764-767. [Liu XH, Bi J, Zhang YF, et al. Application status and safety of Levofloxacin in pediatric clinical practice[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2023, 38(10): 764-767.] DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230627-00527.
- 32 Qiu JL, Huang L, Shao MY, et al. Efficacy and safety of azithromycin combined with glucocorticoid on refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a PRISMA-compliant systematic review and Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(22): e20121. DOI: 10.1097/MD.00000000000020121.
- 33 温潇慧, 徐慧, 唐晓蕾, 等. 儿童肺炎支原体细支气管炎临床特点及预后研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(12): 963-967. [Wen XH, Xu H, Tang XL, et al. Clinical features and prognosis of *mycoplasma pneumoniae* bronchiolitis in children[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2020, 35(12): 963-967.] DOI: 10.19538/j.ek2020120610.
- 34 Liu J, He R, Zhang X, et al. Clinical features and "early" corticosteroid treatment outcome of pediatric *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1135228. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1135228.
- 35 Han HY, Park KC, Yang EA, et al. Macrolide-resistant and

- macrolide-sensitive *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children treated using early corticosteroids[J]. J Clin Med, 2021, 10(6): 1309. DOI: [10.3390/JCM10061309](https://doi.org/10.3390/JCM10061309).
- 36 张贺, 刘晓萌, 宋义琴, 等. 甲泼尼龙辅助治疗儿童肺炎支原体感染性大叶性肺炎疗效与安全性分析[J]. 新医学, 2020, 51(8): 624–627. [Zhang H, Liu XM, Song YQ, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone in adjuvant treatment of lobar pneumonia caused by *mycoplasma pneumoniae* in children[J]. Journal of New Medicine, 2020, 51(8): 624–627.] DOI: [10.3969/j.issn.0253-9802.2020.08.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9802.2020.08.011).
- 37 Dian D, Zhang W, Lu M, et al. Clinical efficacy of ulinastatin combined with azithromycin in the treatment of severe pneumonia in children and the effects on inflammatory cytokines and oxidative stress: a retrospective cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 7165–7174. DOI: [10.2147/IDR.S428900](https://doi.org/10.2147/IDR.S428900).
- 38 Fan X, Zhang J, Hu J. Protective effect of ulinastatin on myocardial injuries in children with severe pneumonia[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(3): 2006–2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056839/>
- 39 Gong L, Xu L, Diao M, et al. Clinical effect of treating secondary asthma attacks of children *mycoplasma pneumoniae* with combined therapy of montelukast and azithromycin[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(24): 5256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28051240/>
- 40 Tong L, Huang S, Zheng C, et al. Refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management[J]. J Clin Med, 2022, 11(10): 2824. DOI: [10.3390/jcm11102824](https://doi.org/10.3390/jcm11102824).
- 41 薛婧如, 孙素真. 儿童肺炎支原体脑炎的临床特征及预后不良危险因素分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(17): 2125–2131. [Xue JR, Sun SZ. Clinical characteristics and risk factors for unfavourable prognosis of *mycoplasma pneumoniae* encephalitis in children[J]. Chinese General Practice, 2023, 26(17): 2125–2131.] DOI: [10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0832](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0832).
- 42 Zheng H, Ma Y, Chen Y, et al. Clinical analysis and risk factors of bronchiolitis obliterans after *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 4101–4108. DOI: [10.2147/IDR.S372940](https://doi.org/10.2147/IDR.S372940).
- 43 唐文祥, 李森. 肺炎支原体参与支气管哮喘发病机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(7): 478–482. [Tang WX, Li M. Progress on *mycoplasma pneumoniae* in the pathogenesis of asthma[J]. International Journal of Pediatrics, 2021, 48(7): 478–482.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.07.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.07.010).
- 44 王亨, 徐玮涵, 刘金荣, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎的临床表型分析[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(7): 669–675. [Wang H, Xu WH, Liu JR, et al. Clinical phenotyping of severe *mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2024, 62(7): 669–675.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112140-20231227-00466](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20231227-00466).
- 45 Ha EK, Jin JO, Kim JH, et al. Age-related effects of *mycoplasma pneumoniae* infection and subsequent asthma exacerbation in children[J]. Pediatr Pulmonol, 2024, 59(6): 1569–1577. DOI: [10.1002/ppul.26907](https://doi.org/10.1002/ppul.26907).
- 46 Fan G, Guo Y, Tang F, et al. Determining the clinical characteristics, treatment strategies, and prognostic factors for *mycoplasma pneumoniae* encephalitis in children: a multicenter study in China[J]. J Clin Neurol, 2023, 19(4): 402–409. DOI: [10.3988/jcn.2022.0328](https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0328).

收稿日期: 2024 年 11 月 29 日 修回日期: 2025 年 01 月 25 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 于曼, 叶乐平. 儿童大环内酯类耐药的重症肺炎支原体肺炎早期识别与治疗[J]. 医学新知, 2025, 35(4): 461–468. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411243](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411243).
Yu M, Ye LP. Early identification and treatment of macrolide-resistant severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(4): 461–468. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411243](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411243).