

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



戴初凤, 周 芳, 黄 琴, 邵启民

杭州市儿童医院风湿免疫肾内科 (杭州 310014)

【摘要】目的 评价多西环素 (DOX) 不同给药时间对大环内酯耐药肺炎支原体肺炎 (MR-MPP) 患儿的影响。方法 分析 2022 年 1 月至 2023 年 12 月杭州市儿童医院诊断为 MR-MPP 患儿临床资料。根据治疗方案分为 DOX 组、静脉注射阿奇霉素改为口服 DOX (ATD) 组和单独静脉注射阿奇霉素 (AZI) 组。ATD 组根据阿奇霉素治疗时间分为 ATD1 组 (<3 d) 和 ATD2 组 (≥3 d)。比较各组的临床症状, 并采用倾向性评分匹配 (PSM) 对 DOX+ATD1 组和 ATD2 组患儿进行 1:1 匹配分析。结果 研究共纳入 156 例 MR-MPP 患儿, DOX 组、ATD 组和 AZI 组分别为 25 例、85 例和 46 例。与 ATD 组和 AZI 组相比, DOX 组治疗后住院时间和发热时间较短, 胸片改善率较高, 糖皮质激素使用率低 ($P<0.05$)。DOX 组和 ATD1 组住院时间、治疗后发热持续时间和糖皮质激素使用率均低于 ATD2 组, 且 96 h 退热率和胸部 X 线改善率高于 ATD2 组 ($P<0.05$)。DOX 组 72 h 内退热率高于 ATD1 组和 ATD2 组 ($P<0.05$)。PSM 分析显示 DOX+ATD1 组的住院时间、治疗后发热时间和糖皮质激素使用率均低于 ATD2 组, 72 h 退热率高于 ATD2 组 (均 $P<0.05$)。治疗期间未观察到与 DOX 相关的不良反应。结论 早期 (72 h 内) 口服 DOX 可显著改善 MR-MPP 患儿的临床疗效。

【关键词】大环内酯耐药; 肺炎支原体; 多西环素; 阿奇霉素; 倾向评分匹配; 糖皮质激素; 不良反应

【中图分类号】 R969.4 **【文献标识码】** A

Effect of doxycycline administered at different times on macrolide-resistant children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

DAI Chufeng, ZHOU Fang, HUANG Qin, SHAO Qimin

Department of Rheumatology, Immunology and Nephrology, Hangzhou Children's Hospital, Hangzhou 310014, China

Corresponding author: SHAO Qimin, Email: sqmfy0088@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the impact of different dosing times of doxycycline (DOX) on children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MR-MPP). Methods Clinical data of children diagnosed with MR-MPP at Hangzhou Children's Hospital from January 2022 to December 2023 were analyzed. Children were divided into three groups based on treatment regimens: the doxycycline (DOX) group, the intravenous azithromycin converted to oral DOX (ATD) group, and the intravenous azithromycin alone (AZI) group. The

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202409039

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2019KY525)

通信作者: 邵启民, 主任医师, Email: sqmfy0088@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

ATD group was further divided into ATD1 group (<3 days) and ATD2 group (≥ 3 days) according to the duration of azithromycin treatment. Clinical symptoms of each group were compared, and propensity score matching (PSM) analysis was used for adjustment. **Results** A total of 156 children with MR-MPP were included in the study, with 25 in the DOX group, 85 in the ATD group, and 46 in the AZI group. Compared with the ATD and AZI groups, the DOX group had a shorter hospital stay and fever duration, higher chest radiograph improvement rate, and lower glucocorticoid usage rate ($P < 0.05$). The DOX group and ATD1 group had lower hospital stays, post-treatment fever durations, and glucocorticoid usage rates than the ATD2 group, and higher 96-hour fever resolution rates and chest X-ray improvement rates than the ATD2 group ($P < 0.05$). The DOX group had a higher fever resolution rate within 72 hours compared to the ATD1 and ATD2 groups ($P < 0.05$). PSM analysis showed that the DOX-ATD1 group had a lower hospital stay, post-treatment fever duration, and glucocorticoid usage rate than the ATD2 group, and a higher 72-hour fever resolution rate than the ATD2 group (all $P < 0.05$). No adverse reactions related to DOX were observed during the treatment period. **Conclusion** Early oral administration of DOX within 72 hours can significantly improve the clinical efficacy in children with MR-MPP.

【Keywords】 Macrolide-resistant; *Mycoplasma pneumoniae*; Doxycycline; Azithromycin; Propensity score matching; Glucocorticoid; Adverse events

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 是呼吸道感染常见病原体, 以儿童感染较为常见^[1-2]。大多数 MP 肺炎 (MP pneumonia, MPP) 是一种自限性疾病, 预后良好。然而, 部分患者可能由于大环内酯类耐药 (macrolide-resistant, MR) 发展为重症 MPP 或难治性 MPP, 导致更严重的临床症状或各种肺外并发症^[3-4]。近年来, 全球 MP 感染比例呈上升趋势, 以中国最为明显^[5]。随着 MP 感染数量的增加, MR-MPP 病例数也不断增加, 其临床诊治面临重大挑战。

多西环素 (doxycycline, DOX) 是一种广谱抗生素, 常用于细菌、MP、衣原体等感染的治疗。基础研究表明 DOX 可抑制 MP DNA 复制, 减少肺部病原体负荷^[6]。此外, 临床研究显示, 与阿奇霉素相比, DOX 治疗 MR-MPP 患儿更有效^[7-8]。然而, 关于 DOX 治疗的具体切入时间目前尚未确定。本研究旨在评价 DOX 不同时间给药对 MR-MPP 患儿的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 12 月杭州市儿童医院既往无基础病史的社区获得性肺炎儿童的临床资料。纳入标准: ①符合肺炎的临床症状、体征和影像学表现^[9]; ②鼻咽拭子聚合酶

链反应 (polymerase chain reaction, PCR) MP 阳性; ③二代测序 (next generation sequencing, NGS) 提示 23S rRNA 结构域 V 发生点突变 (A2063G 或 A2064G)^[10]。排除标准: ①混合感染, 包括细菌、呼吸道合胞病毒、流行性感病毒、副流感病毒、冠状病毒、人鼻病毒、腺病毒、人类偏肺病毒和肺炎衣原体; ②入院前开始接受阿奇霉素或 DOX 治疗者; ③合并肺结核、哮喘、免疫缺陷等易发肺部感染的慢性疾病者; ④住院时间 < 48 h; ⑤年龄 < 8 岁 (不能使用 DOX)。本研究方案经杭州市儿童医院医学伦理委员会批准通过 (批文号: KL202404019), 并豁免知情同意。

1.2 方法

所有患儿均给予注射用阿奇霉素 [海南倍特药业有限公司, 规格 0.5 g (50 万单位), 批号: D2402291] 或盐酸 DOX 肠溶胶囊 [永信药品工业 (昆山) 股份有限公司, 规格: 0.1 g, 批号: 17V036] 治疗。

抗生素治疗方案由主治儿科医生判断: 患儿有 MPP 接触史或暴露史, 则口服 DOX (2.2 mg/kg, q12h)。其余患儿首选治疗方式均为静脉注射阿奇霉素 (10 mg/kg, qd), 直到 PCR 和点突变检测结果。此外, 部分患儿由静脉注射阿奇霉素改为口服 DOX, 而另一部分患者因无法耐受口服胶囊, 故继续静脉注射阿奇霉素治疗。

根据治疗方案，将 MR-MPP 患儿分为单独口服 DOX (DOX) 组、静脉注射阿奇霉素改为口服 DOX (ATD) 组和单独静脉注射阿奇霉素 (AZI) 组。此外，ATD 组患儿根据静脉注射阿奇霉素的时间分为静脉注射阿奇霉素 < 3 d (ATD1 组) 和静脉注射阿奇霉素 ≥ 3 d (ATD2 组) 两组。

1.3 资料收集

从电子病例系统收集 MR-MPP 患者的临床资料，包括人口学资料 (性别和年龄)、住院时间、发热持续时间 (治疗前发热持续时间和治疗后发热持续时间)、退热率 (24、48、72、96 h 内退热率)、入院首次实验室检查结果 (白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、C-反应蛋白、降钙素原和乳酸脱氢酶)、入院首次和治疗结束时胸部影像检查结果 (肺实变、斑片状和胸腔积液) 和治疗期间不良反应。

发热持续时间定义为患儿体温为 ≥ 37.5 °C，每次发热间隔 < 24 h 的天数。退热时间定义为患儿体温 < 37.5 °C，持续 48 h 后的天数。胸部 X 改善定义为实变影和浸润影较治疗前减少 30%。

由于白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数等通常在早期阶段正常或轻微升高，只有极少数患者在治疗后重新检查这些炎症指标。故为避免选择偏倚，这些指标未作为疗效评价指标。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 25.0 进行倾向评分匹配 (pendant

score matching, PSM) 和统计分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，事后比较采用 LSD 检验；不符合正态分布以中位数和四分位数 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验，事后比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以 $n (%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。为减少可能的选择偏倚，DOX+ATD1 组和 ATD2 组患儿进行 1:1 PSM 匹配，卡尺值为 0.02。匹配因素包括年龄、性别、治疗前的发热持续时间和入院前的胸片检查。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 156 例 MR-MPP 患儿，DOX 组、ATD 组和 AZI 组分别为 25 例、85 例和 46 例；ATD1 组和 ATD2 组分别为 25 例和 60 例。DOX 组、ATD 组和 AZI 组 MR-MPP 患儿年龄、性别、治疗前发热持续时间等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 1。

2.2 DOX 与阿奇霉素临床疗效

DOX 组患儿住院时间和治疗后发热持续时间均短于 ATD 组和 AZI 组 ($P < 0.05$)。此外，DOX 组患儿 48 h 内退热率和胸部 X 线改善率均显著高于 ATD 组和 AZI 组 ($P < 0.05$)，且糖皮质激素使用率显著低于 ATD 组和 AZI 组 ($P < 0.05$)。具体见表 2。

表 1 各治疗组中 MR-MPP 患者的特点

Table 1. Characteristics of patients with MR-MPP in each treatment group

特征	DOX 组 (n=25)	ATD 组 (n=85)	AZI 组 (n=46)	$\chi^2/F/H$	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	9.92 ± 1.29	9.93 ± 1.36	9.70 ± 1.19	0.514	0.599
性别 [n (%)]				0.142	0.951
女	11 (44.00)	38 (44.71)	19 (41.30)		
男	14 (56.00)	47 (55.29)	27 (58.70)		
发热 [n (%)]	22 (88.00)	81 (95.29)	46 (100.00)	5.463	0.070
治疗前发热持续时间 [$M (P_{25}, P_{75})$, d]	3.00 (2.00, 6.50)	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 5.00)	0.701	0.498
胸片检查结果 [n (%)]					
肺叶实变	19 (76.00)	61 (71.76)	34 (73.91)	0.199	0.910
斑片状	6 (24.00)	24 (28.24)	12 (26.09)	0.199	0.910
胸腔积液 [n (%)]	9 (36.00)	22 (25.88)	19 (41.30)	3.473	0.193
实验室检查					
白细胞计数 [$M (P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	6.20 (5.15, 7.00)	6.80 (5.50, 7.88)	7.60 (5.60, 8.70)	0.011	0.989

续表1

特征	DOX组 (n=25)	ATD组 (n=85)	AZI组 (n=46)	$\chi^2/F/H$	P
中性粒细胞百分比 [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	66.50 (56.90, 69.45)	64.35 (58.73, 70.10)	64.80 (53.90, 70.50)	0.002	0.998
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	219.76 \pm 22.19	222.67 \pm 26.95	224.60 \pm 21.97	0.308	0.735
C-反应蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	20.69 \pm 9.42	19.58 \pm 9.69	22.78 \pm 8.31	1.780	0.172
降钙素原[M (P ₂₅ , P ₇₅), ng/L]	0.081 (0.052, 0.138)	0.088 (0.062, 0.152)	0.104 (0.0710, 0.156)	0.438	0.646
乳酸脱氢酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	285.75 \pm 31.74	286.80 \pm 27.68	287.92 \pm 27.50	0.051	0.950

表2 MR-MPP治疗后临床疗效的比较

Table 2. Comparison of clinical efficacy after therapy in MR-MPP

指标	DOX组 (n=25)	ATD组 (n=85)	AZI组 (n=46)	χ^2/F	P
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	6.01 \pm 1.07 ^{ab}	8.05 \pm 0.54 ^a	9.05 \pm 0.54	20.701	<0.001
治疗后发热持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	2.20 \pm 1.08 ^{ab}	3.03 \pm 0.57 ^a	4.50 \pm 0.29	11.581	<0.001
48 h内退热率[n (%)]	13/22 (59.09) ^{ab}	15/81 (18.52) ^a	1/46 (2.17)	28.437	<0.001
胸部X线改善率[n (%)]	22 (88.00) ^{ab}	44 (51.76) ^a	18 (39.13)	15.891	<0.001
糖皮质激素使用率[n (%)]	1 (4.00) ^{ab}	23 (27.06) ^a	21 (45.65)	13.981	0.001

注: 与AZI组比较, ^aP<0.05; 与ATD组比较, ^bP<0.05。三组发热人数分别为22、81和46人。

2.3 DOX不同时间给药的疗效

DOX组和ATD1组住院时间、治疗后发热持续时间和糖皮质激素率均低于ATD2组 (P<0.05), 且96 h退热率和胸部X线改善

率高于ATD2组 (P<0.05)。DOX组72 h内退热率高于ATD1组和ATD2组 (P<0.05), 且ATD1组和ATD2组之间差异无统计学意义 (P>0.05)。具体见表3。

表3 DOX不同时间给药的疗效比较

Table 3. Comparison of efficacy of DOX at different dosing time

指标	DOX组 (n=25)	ATD1组 (n=25)	ATD2组 (n=60)	$\chi^2/F/H$	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	9.92 \pm 1.29	10.08 \pm 1.29	9.87 \pm 1.40	0.221	0.802
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	6.01 \pm 1.07 ^a	6.89 \pm 0.51 ^a	7.97 \pm 0.64	6.718	<0.001
发热率[n (%)]	22 (88.00)	25 (100.00)	56 (93.33)	2.824	0.184
治疗前发热持续时间 [M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	3.00 (2.00, 6.50)	3.00 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	7.828	0.549
治疗后发热持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	2.20 \pm 1.08 ^a	2.91 \pm 0.58 ^a	4.08 \pm 0.57	63.188	<0.001
72 h内退热率[n (%)]	15/22 (68.18) ^{ab}	10/25 (40.00)	18/56 (32.14)	8.477	0.015
96 h内退热率[n (%)]	18/22 (81.82) ^a	19/25 (76.00) ^a	23/56 (41.07)	15.059	0.001
胸部X线改善率[n (%)]	22 (88.00) ^a	19 (76.00) ^a	25 (41.67)	19.236	<0.001
糖皮质激素使用率[n (%)]	1 (4.00) ^a	1 (4.00) ^a	22 (36.67)	17.061	<0.001

注: 与ATD2组比较, ^aP<0.05; 与ATD1组比较, ^bP<0.05。

将DOX+ATD1组与ATD2组进行PSM匹配分析, 比较早期口服DOX疗效。两组间的基线特征差异无统计学意义 (P>0.05)。DOX+ATD1组的住院时间、治疗后发热时间均小于ATD2

组 (P<0.05); 72 h内退热率高于ATD2组, 且接受糖皮质激素辅助治疗人数少于ATD2组 (P<0.05)。具体见表4。

表4 早期口服DOX的疗效比较

Table 4. Comparison of the efficacy of early oral DOX

指标	DOX+ATD1组 (n=28)	ATD2组 (n=28)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	9.00 (9.00, 10.00)	10.00 (9.00, 10.00)	1.325	0.447
性别[n (%)]			0.644	0.422
女性	15 (53.57)	12 (42.86)		
男性	13 (46.43)	16 (57.14)		
治疗前发热持续时间[M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	3.00 (2.00, 5.00)	3.00 (2.00, 4.00)	1.547	0.326

续表4

指标	DOX+ATD1组 (n=28)	ATD2组 (n=28)	$\chi^2/t/Z$	P
胸片检查结果[n (%)]			0.076	0.783
肺叶实变	17 (60.71)	18 (64.29)		
斑片状	11 (39.29)	10 (35.71)		
住院时间[M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	7.00 (6.00, 8.00)	8.00 (7.00, 9.00)	3.256	0.037
治疗后发热持续时间[M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (3.00, 5.00)	5.254	0.027
72 h内退热率[n (%)]	16 (57.14)	8 (28.57)	4.667	0.031
糖皮质激素使用率[n (%)]	2 (7.14)	12 (42.86)	9.524	0.002

2.4 不良反应

ATD 组 3 例患者接受鼻插管供氧, AZI 组 1 例, DOX 组 0 例。住院期间, 无患者被转移到重症监护病房或接受机械通气。在静脉注射阿奇霉素治疗期间, 患者出现腹痛 10 例, 呕吐 3 例, 皮疹 3 例。所有接受 DOX 治疗的患者均反应良好, 未观察到与口服 DOX 相关的不良反应。

3 讨论

近年来, MPP 发病率逐渐增加, 部分患儿会发生难治性 MPP, 甚至危及生命^[11]。MP 缺乏细胞壁, 故其对 β 内酰胺类药物及所有针对细胞壁的抗菌药物都天然耐药^[12]。在具体临床实践中, 多采用针对细菌核糖体、抑制蛋白质合成或抑制 DNA 复制的抗菌药物, 如 MR、DOX 及氟喹诺酮类药物^[13-14]。23S rRNA 基因结构域 V 突变可干扰大环内酯与 rRNA 的结合, 是造成 MP 对大环内酯类药物耐药主要原因^[7]。目前, 尚无研究报告 MP 临床分离株对四环素存在耐药性, 故 DOX 对大环内酯敏感或耐药菌株均具有良好的生物活性^[6, 15]。本研究结果显示 DOX 组患儿临床疗效优于 ATD 组和 AZI 组, 与既往报道一致^[7-8]。此外, ATD 组临床疗效优于 AZI 组, 与 Chen 等^[16]报道相符。上述结果均提示口服 DOX 方案治疗 MR-MPP 比大环内酯方案更加有效, 如更短的住院时间、治疗后发热持续时间、胸部 X 线改善率等。

MP 菌株耐药可能会导致治疗失败。与敏感菌株感染相比, 耐药菌株治疗时间、咳嗽持续时间及退热时间显著延长^[17]。对于出现病情恶化患儿可能会辅以全身糖皮质激素治疗^[18]。然而, 早期大剂量糖皮质激素可能会导致肺泡巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬功能受到抑制, 淋巴细胞动员减少。因此, 过早适用糖皮质激素可能会增加混合感染风险, 并导致病情加重^[19]。故在 MR-MPP

疾病早期有效控制炎症、防止疾病恶化、降低糖皮质激素使用率对患儿诊疗尤为重要。本研究结果显示 DOX 组 72 h 退热率优于 ATD1 组和 ATD2 组。此外, 在 72 h 内与 DOX, ATD1 组近 76.00% 的 MR-MPP 患儿在 96 h 内退热。此外, DOX 组和 ATD1 组胸部 X 线改善率和糖皮质激素使用率均显著低于 ATD2 组。既往研究表明, 口服 DOX 治疗 3 d 后, 患者 MP 拷贝量由 10^6 /mL 下降到 5×10^2 /mL^[11], 提示 DOX 可降低肺炎支原体 DNA 载量。因此, 早期口服 DOX 治疗 MR-MPP 患儿可迅速改善临床症状, 促进肺部炎症吸收。进一步分析表明, DOX+ATD1 组患儿的住院时间、治疗后发热持续时间、72 h 退热率和糖皮质激素使用率较 ATD2 组显著改善。该结果提示在 72 h 内给药 DOX 可显著改善 MR-MPP 患儿治疗效果。综上所述, 临床医生应警惕 MR-MPP 患儿治疗失败, 如果有症状持续恶化迹象, 应考虑使用 DOX 作为替代药物。

本研究中, 口服 DOX 的治疗时间通常为 7~10 d。在治疗期间未观察到与 DOX 相关不良反应。然而, 既往研究显示 DOX 常见不良反应包括厌食、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、光敏性等^[17]。本研究具有一定的局限性: 第一, 可能存在记忆偏倚导致数据缺失, 从而低估对疾病严重程度评估; 第二, 可能存在选择偏倚导致结果可靠程度下降; 第三, 样本量较小; 第四, 仅关注 23S rRNA 基因结构域 V 点突变 (A2063G 或 A2064G) 所致的耐药, 并未观察 A2063T、A2063C、C2617G 等碱基突变所致的耐药。第五, 由于医生个体差异性, 糖皮质激素使用标准并不统一。

综上所述, 早期 (72 h 内) 口服 DOX 可显著缩短 MR-MPP 患儿住院时间及发热持续时间, 提高胸部 X 线改善率, 降低糖皮质激素使用率。

因此，儿科医生早期识别 MR-MPP 病例，从而转化 DOX 治疗至关重要。此外，仍需大规模、前瞻性研究明确 DOX 的最佳用药时间以指导临床 MR-MPP 患儿诊治。

参考文献

- 1 冯伟静, 陈建, 董泽伍. 痰热清联合甲泼尼龙治疗小儿重症支原体肺炎患者的疗效 [J]. 西部医学, 2023, 35(12): 1813-1816. [Feng WJ, Chen J, Dong ZW. Efficacy of sputum reqing combined with methylprednisolone in pediatric patients with severe mycoplasma pneumoniae[J]. Medical Journal of West China, 2023, 35(12): 1813-1816.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.12.018.
- 2 孙小野. 许昌地区不同年龄段小儿肺炎支原体肺炎临床特点分析 [J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(4): 542-544. [Sun XY. Analysis of clinical characteristics of Mycoplasma pneumoniae in children of different ages in Xuchang[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2022, 35(4): 542-544.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2022.04.023.
- 3 Zhou Y, Zhang Y, Sheng Y, et al. More complications occur in macrolide-resistant than in macrolide-sensitive Mycoplasma pneumoniae pneumoniae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 1034-1038. DOI: 10.1128/AAC.01806-13.
- 4 Izumikawa K, Izumikawa K, Takazono T, et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a review of the Japanese literature[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(3): 181-185. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.09.009.
- 5 Kim K, Jung S, Kim M, et al. Global trends in the proportion of macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae infections: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(7): e2220949. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20949.
- 6 Okada T, Morozumi M, Tajima T, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection in a 2011 outbreak among Japanese children[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(12): 1642-1649. DOI: 10.1093/cid/cis784.
- 7 陈燕芬, 余兴华, 杨帆. 阿奇霉素、多西环素静脉滴注治疗小儿肺炎支原体肺炎临床对比观察 [J]. 山东医药, 2024, 64(24): 92-96. [Chen YF, Yu XH, Yang F. Clinical comparison of azithromycin and doxycycline for mycoplasma pneumoniae in children[J]. Shandong Medical Journal, 2024, 64(24): 92-96.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.24.022.
- 8 崔雪琴, 韩国宏, 任启波. 多西环素治疗阿奇霉素耐药儿童肺炎支原体肺炎的效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, (20): 3108-3112. [Cui XQ, Han GH, Ren QB. Effect of doxycycline in the treatment of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in azithromycin-resistant children[J]. Chinese Journal of Hospital Infection, 2024(20): 3108-3112.] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3436.R.20240904.1030.026.html>.
- 9 朱美君, 宋磊, 周峰, 等. 23S rRNA 基因突变与儿童肺炎支原体耐药机制相关性 [J]. 海南医学, 2018, 29(3): 365-368. [Zhu MJ, Song L, Zhou F, et al. Association between S rRNA gene mutations and drug resistance mechanisms of M. pneumoniae in children[J]. Hainan Medical Journal, 2018, 29(3): 365-368.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.03.020.
- 10 Li H, Li S, Yang H, et al. Resurgence of Mycoplasma pneumoniae by macrolide-resistant epidemic clones in China[J]. Lancet Microbe, 2024, 5(6): e515. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00405-6.
- 11 陈锋, 张芙蓉. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期临床特点及相关危险因素 [J]. 中国热带医学, 2024, 24(7): 777-782. [Chen F, Zhang FR. Early clinical characteristics and associated risk factors of refractory M. pneumoniae pneumonia in children[J]. China Tropical Medicine, 2024, 24(7): 777-782.] DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2024.07.04.
- 12 翟培珺, 许敏凡, 李悦铭, 等. 无锡地区 2021-2023 年肺炎支原体药敏分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(11): 95-98. [Zhai PJ, Xu MF, Li YM, et al. Drug susceptibility analysis of M. pneumoniae in Wuxi region during 2021-2023[J]. China Health Standard Management, 2024, 15(11): 95-98.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2024.11.023.
- 13 周云连, 倪晨. 儿童肺炎支原体对大环内酯类抗菌药物的耐药现状及抗菌药物治疗的研究进展 [J]. 浙江医学, 2024, 46(12): 1233-1238. [Zhou JL, Ni C. Current status of macrolide antimicrobial resistance against Mycoplasma pneumoniae and research progress of antimicrobial therapy in children[J]. Zhejiang Medical Journal, 2024, 46(12): 1233-1238.] DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.

- 2024.46.12.2024-918.
- 14 王晶, 李新民, 韩耀巍, 等. 肺炎支原体的致病机制及中药治疗儿童肺炎支原体感染的研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(4): 513-520. [Wang J, Li XM, Han YW, et al. Progress on the pathogenic mechanism of *M. pneumoniae* and the treatment of traditional Chinese medicine for *M. pneumoniae* infection in children[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022, 41(4): 513-520.] DOI: [10.11656/j.issn.1673-9043.2022.04.20](https://doi.org/10.11656/j.issn.1673-9043.2022.04.20).
 - 15 Lee H, Choi YY, Sohn YJ, et al. Clinical efficacy of doxycycline for treatment of macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(2): 192. DOI: [10.3390/antibiotics10020192](https://doi.org/10.3390/antibiotics10020192).
 - 16 Chen Y, Zhang Y, Tang QN, et al. Efficacy of doxycycline therapy for macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children at different periods[J]. Ital J Pediatr, 2024, 50(1): 38. DOI: [10.1186/s13052-024-01615-y](https://doi.org/10.1186/s13052-024-01615-y).
 - 17 王兰, 吴良霞. 儿童大环内酯类耐药肺炎支原体感染研究进展 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2015, 35(5): 780-784. [Wang L, Wu L. Progress in macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in children[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2015, 35(5): 780-784.] DOI: [11.3969/j.issn.1674-8115.2015.05.030](https://doi.org/11.3969/j.issn.1674-8115.2015.05.030).
 - 18 Yang EA, Kang HM, Rhim JW, et al. Early corticosteroid therapy for mycoplasma pneumoniae pneumonia irrespective of used antibiotics in children[J]. J Clin Med, 2019, 8(5): 726. DOI: [10.3390/jcm8050726](https://doi.org/10.3390/jcm8050726).
 - 19 Gavrilovic S, Andrijevic A, Mujakovic A, et al. Adjunct corticosteroid treatment in patients with pneumonia: A precision medicine approach[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2019, 19(4): 315-320. DOI: [10.17305/bjbms.2019.3977](https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.3977).

收稿日期: 2024 年 09 月 10 日 修回日期: 2024 年 10 月 10 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮