

儿童难治性肺炎支原体肺炎的发病机制及治疗进展

周雪¹, 刘庆², 李元霞^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月29日

摘要

儿童难治性肺炎支原体肺炎(refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)病情重, 进展快, 常合并多种并发症, 且发病率逐年升高, 越来越受到国内、外关注, 其发病机制可能与炎症反应、MP耐药、混合感染及黏液分泌增多等原因有关, 临床诊疗存在一定难度。本文就儿童RMPP的发病机制、临床特点以及治疗进展作一综述。

关键词

难治性肺炎支原体肺炎, 发病机制, 治疗

Research Progress in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children

Xue Zhou¹, Qing Liu², Yuanxia Li^{2*}

¹Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 29th, 2024

Abstract

Pediatric refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia is serious, rapid progression, often com-
*通讯作者。

文章引用: 周雪, 刘庆, 李元霞. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的发病机制及治疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1210-1217. DOI: 10.12677/acm.2024.1461899

combined with multiple complications, and the incidence rate is increasing year by year, It has attracted more and more attention both at home and abroad. Its pathogenesis may be related to inflammation, MP drug resistance, mixed infection, increased mucus secretion and other reasons, and clinical diagnosis and treatment is difficult. This article reviewed the pathogenesis, diagnosis and treatment of RMPP in children.

Keywords

Refractory Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2024 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

肺炎支原体肺炎(mycoplasmal pneumoniae pneumonia, MPP)已成为儿童社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)的常见病原体之一[1]。在全球范围内,肺炎支原体肺炎的流行每隔3~7年发生一次,占流行年份儿科CAP病例的40%以上[2]。大部分儿童肺炎支原体肺炎具有自限性,但临床上仍有一些病例在接受大环内酯类抗生素治疗7日以上后,临床症状和体征继续恶化,病情未得到有效控制,进一步发展为难治性肺炎支原体肺炎(refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP) [3] [4] [5]。目前由其导致的塑型性支气管炎、坏死性肺炎可导致肺通气功能障碍,如不能及时采取有效的治疗措施将危及生命[6] [7]。因此,如何有效治疗RMPP患儿、降低并发症的发生率已成为儿科的热门话题。下面就RMPP的发病机制、治疗进展予以综述。

2. RMPP的发病机制

1) 炎症反应:截至目前,普遍认为体液免疫和细胞免疫相互作用导致RMPP患儿体内免疫应答失调。严永东[8]研究发现,CD4⁺T细胞、CD3⁺/CD25等免疫活化细胞较非感染期表达降低,而CD8⁺T细胞的数量较非感染期显著增加,表明RMPP患儿体内Th1细胞介导的体液免疫呈抑制状态,而Th2细胞介导的免疫反应呈亢进状态。而CD4⁺T细胞的活化被抑制后会影响到B细胞的增殖分化,进而患儿体内无法产生足够的特异性抗体,亦会导致体液免疫功能受到抑制。此外,由于细胞免疫和体液免疫的相互作用,RMPP患儿体内存在高细胞因子血症,大量细胞因子与细胞膜上的受体结合后侵犯肺部和支气管组织,引起肺组织的损伤[9]。吴琼等[10]研究发现RMPP患儿体内IL-18及IL-33均呈高表达。IL-18可激活巨噬细胞及T细胞释放细胞因子,促进炎症反应;而IL-33可激活Th2型淋巴细胞及肥大细胞等介导Th2型免疫反应,参与MPP的发病。

2) MP耐药:由于肺炎支原体缺乏细胞壁,所以其对作用于细胞壁的药物具有耐药性。针对肺炎支原体的有效抗菌药物包括抑制DNA复制的氟喹诺酮类药物以及抑制蛋白质合成的大环内酯类药物和四环素类药物,由于氟喹诺酮类和四环素类药物的潜在毒性,肺炎支原体的一线治疗药物是大环内酯类药物,特别是在儿童中,由于阿奇霉素具有很强的耐受性和更长的半衰期,其已成为世界上公认的一线抗生素。然而,由于抗生素的滥用,从2000年代开始,全球范围已经出现了耐大环内酯类药物的肺炎支原体(macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia, MRMP) [11]。有研究证实,中国MP感染患儿的耐药率高达90%以上,儿童MP分离株耐药率高于成人,且有逐年上升的趋势。大环内酯类药物的作

用靶点主要为支原体核糖体的 50S 大亚基上的 23S 核糖体核糖核酸(ribosomal RNA, rRNA)。研究表明, 23SrRNA 的第五结构域(V区)中心环上的 2063 及 2064 位点碱基发生点突变, 导致核苷酸序列异常, 进而使核糖体与大环内酯类药物亲和力下降, 从而造成耐药[12]。另有文献显示, 2067、2617 位点碱基亦可发生点突变而致耐药。此外, 唐愈菲等研究发现 MP 耐药机制还和核糖体蛋白 L4、L22 基因位点的突变及药物主动外排系统有关。

3) MP 载量与分型: MP 的致病机制主要是通过黏附呼吸道上皮细胞, 破坏黏膜上皮从而引起一系列炎症反应; P1 蛋白是参与黏附最主要的蛋白, 其通过黏附呼吸道上皮细胞、借助滑行运动定植, 抵抗黏液纤毛的清除与吞噬细胞的吞噬发挥致病作用[13] [14]。P1 蛋白的概念被提出后, 人们将 MP 分为 P1-I 和 P1-II 两种分型。流行病学调查发现 MP 的型别每 9~10 年发生 1 次转变, 我国以 I 型 MP 为主。通过蛋白质组学分析发现 II 型菌株比 I 型菌株产生更多毒素; 而从患儿的临床评估显示感染 I 型 MP 患儿发生重症支原体肺炎和肺外并发症的风险明显高于 II 型患儿, 因此关于哪种基因型 MP 致病力更强尚有争论[15]。此外, 也有研究显示, MP 载量与 MP 感染所致疾病的严重程度成正相关, MP 载量越高, 其临床症状严重程度、CRP 及肺部并发症发生率可能越高[16], 范玉洁等[17]通过将高 MP 载量组与低 MP 载量组对比发现, 高 MP 载量组其发热时间长, 发热峰值更高, 肺部并发症发生率及 CRP 均比低 MP 载量组高。因此高载量 MP 是使 MPP 进展为 RMPP 的原因之一。

4) 混合感染: MP 感染可引起机体炎症反应和组织损伤, 炎症细胞释放的炎性介质和酶类可以破坏呼吸道黏膜的结构和功能, 导致黏膜充血、水肿和坏死, 呼吸道清除能力降低, 气道分泌物增多, 其是病原微生物的良好培养基, 所以 MPP 容易发生混合感染。王颖等[18]研究表明无病毒感染及 2 种以下病毒感是难治性肺炎支原体肺炎发生的独立保护因素, 中性粒细胞百分比的高低与难治性肺炎支原体肺炎发生几率成正比。许多研究指出, 难治性肺炎支原体肺炎患儿的炎性指标升高, 也可进一步证实存在细菌感染[19], 目前文献报道混合感染的发生率为 30%~60%。已知的感染源各不相同, 但是最多见的感染病原体是肺炎链球菌, 临床中也可见到腺病毒、呼吸道合胞病毒等, 因此我们在治疗中遇到常规抗生素治疗效果不佳时, 一定要警惕混合感染的可能, 及时采取相应的对策。

5) 高凝状态: MP 感染可直接损伤血管内皮细胞, 也可引起自身免疫反应产生抗磷脂抗体和抗核抗体, 诱导机体转变为高凝状态, 易合并血栓栓塞并导致 RMPP 的发生。Graw-Panze 研究[20]表明 MP 感染、缺氧和免疫损伤引起的肝细胞损伤可增加内源性凝血因子的合成, 而抗凝血酶 III (AT-III)、蛋白 C 和蛋白 S 等关键抗凝因子的二次合成减少。张晶等[21]研究发现 MP 感染可以引起蛋白 S 的活性下降, 支原体产生的多糖可诱导单核细胞产生促凝活性, 启动凝血及血栓形成。

6) 黏液分泌增多: MP 感染后可导致花生四烯酸的代谢产物增多, 淋巴细胞被激活, 释放大量的炎性细胞, 引发炎症反应; 同时可以活化黏液腺, 使其分泌大量黏液, 堵塞呼吸道管腔, 导致患儿通气不畅, 形成肺脓肿、胸腔积液等并发症[22] [23]。

3. 临床特点

1) 临床表现: 肺炎支原体肺炎是我国 5 岁及以上儿童最主要的社区获得性肺炎, 国家卫生健康委员会在儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版)中指出: MPP 患儿使用大环内酯类抗菌药物正规治疗 7 d 及以上, 仍持续发热、临床征象及肺部影像学所见加重、出现肺外并发症者考虑可能为难治性肺炎支原体肺炎[24]。

2) 影像学表现: MPP 早期胸片或胸部 CT 主要表现为支气管血管周围纹理增粗、增多、支气管壁增厚, 可有磨玻璃影、“树芽征”、小叶间隔增厚、网格影等。部分 MPP 可表现为局限或弥漫性细支气管炎特征, 胸部高分辨 CT (HRCT) 显示为小叶中心结节影、分支样线条征、细支气管扩张以及马赛克征象,

同时可伴有支气管炎，出现支气管壁增厚和分泌物堵塞。岳甜甜等[25]研究发现大部分 RMPP 患儿的胸部 CT 显示有大片实变影，以肺段实质浸润性病变为主，且 RMPP 患儿胸部 CT 肺外改变、胸膜肥厚、少量胸腔积液率均高于非难治性肺炎支原体肺炎患儿，但树芽征率低于非难治性肺炎支原体肺炎患儿，由此可见，MPP 潜伏期长，早期症状不典型，对于临床表现难以明确病因、抗感染治疗效果欠佳的患儿，及早行胸部 CT 是非常重要的。

4. 治疗进展

RMPP 的治疗重点是早发现、早诊断。除退热止咳、保持呼吸道通畅、维持水电解质平衡等一般支持治疗外，更重要的是抗生素、激素、丙种球蛋白的应用以及支气管镜肺泡灌洗联合治疗。儿童 RMPP 的临床表现及预后各不相同，应结合患儿情况制定个体化的治疗方案。

1) 抗生素治疗：目前国内外公认治疗支原体肺炎的首选药物为阿奇霉素，其为一种大环内酯类抗生素，具有稳定性好，抗菌谱广等特点，但近年来由于抗生素的滥用，混合感染发生率的升高，单独使用阿奇霉素治疗支原体肺炎的效果并不理想，需联合使用激素或者其他抗生素，有研究指出，患者在接受大环内酯类抗生素治疗 48~72 h 后仍保持发热或胸部影像学检查恶化，才考虑将抗生素换为四环素类或喹诺酮类[26]。多西环素片属于半合成的四环类抑菌剂，可在一定程度上改变细胞膜的通透性，使细胞核的重要成分漏出，进一步抑制细菌的 DNA 复制。多西环素在机体内作用时间较短，半衰期较长，可阻止蛋白质合成，达到抑制或杀灭细菌的作用。许多研究表明，多西环素不太可能导致幼儿出现可见的牙齿染色或牙釉质发育不全，但其在使用过程中应注意避免因多西环素相关的光敏性而过度暴露在阳光下，喹诺酮类药物对 RMPP 患儿敏感性较高，但是此类药物影响软骨发育，也不适用于软骨发育尚未成熟的患儿[27] [28] [29]。综上所述，阿奇霉素的作用仍不可忽视，轻症可予 10 mg/(kg·d)，qd，口服或静点，疗程 3 d，必要时可延长至 5 d；轻症也可第一日 10 mg/(kg·d)，qd，之后 5 mg/(kg·d)，连用 4 天。重症推荐阿奇霉素静点，10 mg/(kg·d)，qd，连用 7 d 左右，间隔 3~4 d 后开始第 2 个疗程，总疗程依据病情而定，多为 2~3 个疗程。也可采用克拉霉素 10~15 mg/(kg·d)，疗程一般为 10 d 左右。红霉素：多为 30~45 mg/(kg·d)，疗程 10~14 d。对于血象炎性指标显著升高的患儿应警惕混合感染的可能，需及早采取经验性治疗，待检查结果回报进一步调整方案。

2) 糖皮质激素：糖皮质激素能提高机体对细菌内毒素的耐受性，具有良好的退热作用，且有明显的缓解毒血症的作用。甲泼尼龙是一种中效糖皮质激素，可抑制炎症介质释放、稳定溶酶体膜，阻止补体参与炎症反应。经静脉用药能迅速发挥药效，发挥出局部抗炎作用，进而有效缓解症状、体征，减少病程，改善临床预后，更重要的是，机体代谢中无需进行肝脏转化，有利于减少药物副作用[30]。刘晓萌等人将甲泼尼龙用于治疗 RMPP，发现其可促进患儿症状改善，控制疾病进展[31]。近年来也有研究[32]提出甲泼尼龙的疗效具有剂量依赖性，用药安全是限制糖皮质激素大剂量用药的主要因素。雷东红有研究[33]表明长期大剂量使用激素会使儿童胃酸分泌增多，引发恶心呕吐。故而甲泼尼龙治疗 RMPP 的最佳剂量也一直存在争议。肖永伟、李富等研究[34] [35]显示，应用大剂量甲泼尼龙辅助治疗 RMPP 临床效果更佳，能更快速缓解咳嗽、发热等症状，改善肺部啰音及喘鸣音等体征，促进影像学征象好转，提升疗效。小、中剂量应用一般需 30 min 才可发挥治疗作用，同时存在剂量依赖性；而大剂量应用能降低剂量依赖性，迅速控制病情，提升疗效。但是大剂量糖皮质激素不良反应发生率也高于小、中剂量。Yang 等[36]通过对照研究，结果提示对于 RMPP 患儿，早期开始激素治疗可有效改善病情、延缓病情进展，降低闭塞性支气管炎的发生风险，改善预后。总体来说，甲泼尼龙对治疗 RMPP 患儿有积极作用，但是关于其使用剂量、时机及疗程还需要进一步研究。

3) 丙种球蛋白：小儿免疫系统发育不完善，免疫功能较弱，有研究[37]发现，免疫功能低下是支原

体肺炎发生的主要诱因，也是患儿在抗生素治疗过程中病情迁延不愈的主要原因。目前研究显示，阿奇霉素联合丙种球蛋白治疗支原体肺炎已取得显著成效，丙种球蛋白是一种免疫调节剂，是从血浆中提取出的多种抗体，静脉注射后可快速提高机体中 IgG 水平，而 IgG 抗体是免疫应答反应过程中最持久、最重要的抗体，可抵御支原体的黏附，有助于激活补体，加强吞噬功能，形成复杂的免疫网络，继而可扩散到血管外间隙内，进而增强机体免疫功能，有利于机体抵御外界致病菌的侵袭。此外，丙种球蛋白还具有免疫调节作用，可促进机体自身免疫功能恢复。金建国[38]研究发现使用丙种球蛋白治疗后患儿血清 NF- κ B、HIF-1、MAPK 水平低于未使用者，以上因子均在炎症反应时高表达，也间接证实了丙种球蛋白联合阿奇霉素治疗小儿重症支原体肺炎可减轻机体炎症反应。余先胜[39]的研究也肯定了丙种球蛋白对 RMPP 的治疗作用。但也有研究[40]表示丙种球蛋白联合阿奇霉素治疗支原体肺炎与阿奇霉素联合激素相比较，其缩短热程时长效果不如后者，结合丙种球蛋白价格较高，经济负担较重，总体来说国内使用较少，其使用指征、剂量、时长等还需进一步研究。

4) 抗血栓治疗：RMPP 患儿血液呈高凝状态，容易发生血栓栓塞，常见于肺、脑及下肢深静脉栓塞，需积极抗血栓治疗，主要包括抗凝、溶栓及外科手术治疗。目前临床上抗凝主要选择低分子量肝素钙 100 U/(kg·次)，qd，皮下注射，一般疗程 1~2 周。另一种药物是维生素 K 拮抗剂华法林，华法林初始剂量为 5~10 mg，通常在肝素静脉输注开始 12~48 h 后给予。用药时应注意监测患儿的血常规、生化及血凝等指标，如有异常应及时调整用药。目前应用较广泛的溶栓药为尿激酶，此外还包括链激酶及组织型纤溶酶原激活物。国外对因血栓栓塞严重而出现明显脏器衰竭表现的患儿，多主张积极尽早接受溶栓治疗[41]，我国曾报道[42] 2 例合并心脏栓塞患儿由于多发血栓及血栓活动度较大等原因，为避免栓子脱落发生大面积 PE，在无溶栓禁忌情况下予尿激酶进行溶栓治疗，溶栓后病情明显好转，随访复查示栓子逐渐吸收，且无严重并发症发生。但国内目前仍缺乏数据指导儿童药物溶栓治疗，大多都是借鉴成人，针对儿童药物溶栓剂的适应证、给药途径、剂量及疗程仍有待进一步开展多中心、大样本研究。手术治疗主要用于栓塞情况严重且抗凝失败或存在溶栓禁忌证时，但国内 RMPP 患儿合并血栓栓塞症状较轻，易误诊为其他系统疾病所致的栓塞，所以临床病例较少，且手术的风险较大，导致应用较少。

5) 支气管镜肺泡灌洗：国内外普遍认为支气管镜肺泡灌洗对 RMPP 具有积极治疗作用，支气管镜下可清晰观察气道病变，了解病情严重程度，在支气管镜辅助下进行支气管肺泡灌洗可迅速清除气道炎症分泌物及痰栓，可有效改善支气管堵塞，促进肺复张，改善肺的通气换气功能，减少并发症的发生，还可减少病原体及其代谢毒素的毒性作用，避免对气道产生进一步损伤；同时，还可取气道分泌物进行细菌培养，以指导临床合理用药；还可以把药物直接用于病变位置，继而发挥更好的疗效[43] [44]。关于介入时机，黄蓉等研究[45]指出，病程 < 14 天介入的治疗效果优于晚期组，其发热时间、咳嗽持续时间、啰音持续时间、住院时间均短于晚期介入，提示早期应用支气管镜支气管肺泡灌洗可显著地提高 RMPP 的治疗效果，促进患儿症状与体征缓解，加快患儿病情康复。邸翔等[46]研究指出病程 < 10 天介入效果比晚期有效，总体来说早期介入治疗 RMPP 效果优于晚期，但在临床中也需综合评估患儿状况，不可一味遵循早期介入的治疗方案。

5. 预后

RMPP 大多预后良好，但也有可能并发闭塞性支气管炎、闭塞性细支气管炎(包括透明肺)、支气管扩张、肺不张、机化性肺炎等后遗症，治疗不及时也有可能发生肺外并发症，王小严等[47]研究发现 RMPP 患儿的血浆 D-D 水平呈异常高表达情况也提示预后不良，监测血浆 D-D 水平能判断病情严重程度与进展，对于 RMPP 患儿的诊疗具有一定作用。

6. 总结

近年来 RMPP 的发病率逐年增加, 其发病机制可能与炎症反应、MP 耐药、MP 载量与分型、混合感染、高凝状态及黏液分泌增多有关, 其发病机制复杂多样导致临床治疗存在一定难度。对于 RMPP 患儿应结合患儿临床表现, 实验室及影像学检查采取个体化的治疗方案。治疗方面主要包括抗生素、糖皮质激素的合理使用, 必要时可加用丙种球蛋白, 并积极预防血液高凝状态, 此外, 早期予以支气管镜肺泡灌洗, 可缩短病程, 减少并发症的发生率。儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊疗依然是儿科领域的重点, 国内目前尚缺乏充分的诊疗经验, 具体有待大家继续研究与讨论。

基金项目

延安市科技计划项目, 项目编号: 2023-SFGG-115。

参考文献

- [1] Chen, P., Huang, Z., Chen, L., Zhuang, S., Lin, H., Xie, J., *et al.* (2021) The Relationships between Lncrna NNT-AS1, CRP, PCT and Their Interactions and the Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 2059. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81853-w>
- [2] Song, Z., Jia, G., Luo, G., Han, C., Zhang, B. and Wang, X. (2023) Global Research Trends of *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia in Children: A Bibliometric Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1306234. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1306234>
- [3] Li, Y., Guo, Z., Zhang, G., Tian, X., Li, Q., Chen, D., *et al.* (2020) The Correlation between Vitamin a Status and Refractory *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia (RMPP) Incidence in Children. *BMC Pediatrics*, **20**, Article No. 359. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02254-y>
- [4] Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association The Editorial Board and Chinese Journal of Pediatrics (2013) [Guidelines for Management of Community Acquired Pneumonia in Children (The Revised Edition of 2013) (II)]. *Chinese Journal of Pediatrics*, **51**, 856-862.
- [5] Tamura, A., Matsubara, K., Tanaka, T., Nigami, H., Yura, K. and Fukaya, T. (2008) Methylprednisolone Pulse Therapy for Refractory *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia in Children. *Journal of Infection*, **57**, 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.06.012>
- [6] 刘田田, 王金菊, 梁艳龙, 张丽娉, 解童玲, 孙广荣. 重症难治性支原体肺炎混合感染病儿的临床特点[J]. 青岛大学学报(医学版), 2024, 60(2): 1-4.
- [7] 崔小健, 张嘉懿, 郭文伟, 司萍, 沈永明, 郭伟, 张同强. 儿童难治性肺炎支原体肺炎发生塑型性支气管炎的临床特征及高危因素预测[J]. 重庆医学, 1-9.
- [8] 严永东. RMPP 患儿免疫功能变化及匹多莫德的治疗作用[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(7): 570-572
- [9] 鲍汝英, 徐国成. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的发病机制及治疗进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(13): 1274-1278.
- [10] 吴琼, 李艳华, 廖震, 等. 儿童难治性支原体肺炎感染病原菌特点和耐药性分析及血清白细胞介素 18、33 变化研究[J]. 中国基层医药, 2019, 26(21): 2607-2611.
- [11] Wang, N., Xu, X., Xiao, L. and Liu, Y. (2023) Novel Mechanisms of Macrolide Resistance Revealed by *in Vitro* Selection and Genome Analysis in *Mycoplasma Pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1186017. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1186017>
- [12] 王亨, 赵顺英. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的发病机制和诊治研究进展[J]. 世界临床药物, 2020, 41(5): 389-398.
- [13] 赵梦楠, 刘宗昂, 王舰. 肺炎支原体 P1 蛋白的研究进展[J]. 微生物学杂志, 2011, 31(6): 84-87.
- [14] 郭靖, 闫平, 殷占茹. 难治性支原体肺炎患儿血清抗炎与致炎因子表达的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(21): 3338-3340.
- [15] 陶冶, 李乐, 余资笔. 难治性肺炎支原体肺炎生物标志物研究进展[J]. 实用临床医学, 2023, 24(2): 129-134, 138.
- [16] Nilsson, A.C., Björkman, P., Welinder-Olsson, C., Widell, A. and Persson, K. (2010) Clinical Severity of *Mycoplasma Pneumoniae*(mp) Infection Is Associated with Bacterial Load in Oropharyngeal Secretions but Not with MP Genotype. *BMC Infectious Diseases*, **10**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-39>

- [17] 范玉洁, 俞怡雪, 李玉琴, 张丹丹, 周卫芳. 儿童肺炎支原体肺炎中 MP 载量的临床意义及可能发病机制[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(8): 1203-1207.
- [18] 王颖, 刘道路, 张瑜. 儿童难治性支原体肺炎风险因素评估[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2023, 46(6): 563-566.
- [19] 陆明琰, 刘晓风, 张裕祥, 谢海燕, 王晓丽. 血清 APOC1、LDH 及炎性感染指标在难治性支原体肺炎患儿中的表达水平及其与肺通气功能、预后效果的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(18): 3519-3523.
- [20] Graw-Panzer, K.D., Verma, S., Rao, s., Miller, S.T. and Lee, H. (2009) Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in a Child with Pneumonia Due to Mycoplasma Pneumoniae. *Journal of the National Medical Association*, **101**, 956-958. [https://doi.org/10.1016/s0027-9684\(15\)31045-2](https://doi.org/10.1016/s0027-9684(15)31045-2)
- [21] 张晶, 刘奉琴, 郭春艳, 梁燕, 陈星. 儿童难治性肺炎支原体肺炎合并肺栓塞 2 例报告[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 1043-1045.
- [22] Wang, X., Zhong, L., Chen, Z., Zhou, Y., Ye, B. and Zhang, Y. (2018) Necrotizing Pneumonia Caused by Refractory Mycoplasma Pneumonia Pneumonia in Children. *World Journal of Pediatrics*, **14**, 344-349. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0162-6>
- [23] Chiu, C., Chiang, L. and Chen, T. (2006) Mycoplasma Pneumoniae Infection Complicated by Necrotizing Pneumonitis with Massive Pleural Effusion. *European Journal of Pediatrics*, **165**, 275-277. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-0058-z>
- [24] 赵顺英, 钱素云, 陈志敏, 高恒妙, 刘瀚旻, 张海邻, 刘金荣. 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.
- [25] 岳甜甜, 黄依莲, 张珂. 难治性肺炎支原体肺炎患儿的 CT 影像学表现与临床特征的关系[J]. 河南医学研究, 2023, 32(19): 3594-3598.
- [26] Lee, H., Yun, K.W., Lee, H.J. and Choi, E.H. (2017) Antimicrobial Therapy of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **16**, 23-34. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1414599>
- [27] 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.
- [28] Lee, H., Choi, Y.Y., Sohn, Y.J., Kim, Y.K., Han, M.S., Yun, K.W., et al. (2021) Clinical Efficacy of Doxycycline for Treatment of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *Antibiotics*, **10**, Article 192. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020192>
- [29] Cao, B., Qu, J., Yin, Y. and Eldere, J.V. (2015) Overview of Antimicrobial Options for *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia: Focus on Macrolide Resistance. *The Clinical Respiratory Journal*, **11**, 419-429. <https://doi.org/10.1111/crj.12379>
- [30] 刘畅, 杨晓琳, 潘凤琪, 隋登宇, 岳晓红. 不同剂量糖皮质激素治疗小儿难治性肺炎支原体肺炎合并肺外并发症的效果[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(1): 36-38.
- [31] 刘晓萌, 张燕北, 于海明, 等. 甲泼尼龙琥珀酸钠治疗儿童重症支原体肺炎的效果及对炎症因子的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(29): 98-101
- [32] 赵春兰, 赵梅, 王运芬, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的危险因素及甲泼尼龙治疗的最佳剂量探讨 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(11): 2181-2185.
- [33] 雷东红, 迟建秀, 葛雯雯. 不同剂量甲泼尼龙对小儿重症支原体肺炎的疗效及安全性观察 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(7): 1210-1214.
- [34] 肖永伟. 不同剂量甲泼尼龙佐治儿童难治性肺炎支原体肺炎临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2024, 22(3): 68-70.
- [35] 李富, 雷国峰, 赵宇欣, 马惠, 张永强. 不同剂量甲泼尼龙治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床研究[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(6): 513-516, 529.
- [36] Yang, E., Kang, H., Rhim, J., Kang, J. and Lee, K. (2019) Early Corticosteroid Therapy for *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia Irrespective of Used Antibiotics in Children. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 726. <https://doi.org/10.3390/jcm8050726>
- [37] 马明铭, 李芳, 杨慧, 阿选德. 丙种球蛋白联合加倍剂量甲泼尼龙治疗常规剂量甲泼尼龙无效难治性支原体肺炎疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(10): 1374-1377.
- [38] 金建国, 华晴, 葛瑜. 丙种球蛋白联合阿奇霉素治疗小儿重症支原体肺炎的临床疗效及其对免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(36): 38-41.
- [39] 余先胜. 丙种球蛋白联合阿奇霉素治疗小儿难治性支原体肺炎的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(4):

95-97.

- [40] Shan, L., Liu, X., Kang, X., Wang, F., Han, X. and Shang, Y. (2017) Effects of Methylprednisolone or Immunoglobulin When Added to Standard Treatment with Intravenous Azithromycin for Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *World Journal of Pediatrics*, **13**, 321-327. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0014-9>
- [41] Monagle, P., Cuello, C.A., Augustine, C., Bonduel, M., Brandão, L.R., Capman, T., *et al.* (2018) American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Blood Advances*, **2**, 3292-3316. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024786>
- [42] 宋绍秀, 徐勇胜. 儿童肺炎支原体肺炎合并肺栓塞 9 例临床分析并文献复习[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(11): 96-103.
- [43] 高枫. 纤支镜支气管灌洗对儿童难治性肺炎支原体肺炎临床症状、炎症因子水平的影响[J]. 系统医学, 2022, 7(9): 10-14.
- [44] 蔡卓波. 支气管镜肺泡灌洗术治疗儿童支原体肺炎合并肺实变的效果[J]. 大医生, 2023, 8(19): 29-32.
- [45] 黄蓉, 刘玉玲. 不同支气管镜支气管肺泡灌洗时机治疗难治性肺炎支原体肺炎患儿的临床效果[J]. 内科, 2022, 17(5): 514-518.
- [46] 邸翔, 葛宾. 治疗时机对 RMPP 患儿纤维支气管镜支气管肺泡灌洗术治疗效果及预后的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(5): 44-48.
- [47] 王小严. 血浆 D-二聚体水平与儿童肺炎支原体肺炎严重程度及预后的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2023, 18(23): 49-51.