

儿童肺炎衣原体肺炎研究进展

查乔慧¹, 贾鲲鹏^{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: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月2日

摘要

肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*, *C. pneumoniae*)是儿童非典型社区获得性肺炎的重要病原体。其专性细胞内寄生、双相发育周期及可逆性持续状态, 使感染呈隐匿起病、病程迁延、病原检出受采样时机影响以及抗菌药物清除不完全等特点。近年来我国及东亚地区儿童肺炎衣原体肺炎(*Chlamydia pneumoniae* pneumonia, CPP)出现明显回升, 患儿以学龄期儿童为主, 但婴幼儿、免疫功能低下和有基础疾病者亦可发生重症。CPP临床表现缺乏特异性, 持续咳嗽较常见, 影像学可表现为肺实变、胸膜下团块样影、晕轮征、支气管充气征及间质性改变; 混合感染十分常见。病原诊断应以核酸扩增试验为核心, 结合配对血清学、下呼吸道标本、影像学 and 病程综合判读, 单次血清IgG阳性或治疗后短期PCR持续阳性均不能独立证明活动性感染。治疗以大环内酯类为首选, 同时重视支持治疗、混合感染覆盖与抗菌药物管理; 持续发热或进展性肺实变者需重新评估病原、并发症和非感染性疾病, 而非简单延长或叠加抗菌药物。本文从病原生物学、流行病学、宿主免疫与微生物组、临床表型、诊断技术、治疗及远期影响等方面综述儿童CPP研究进展, 并提出未来应加强多中心主动监测、统一诊断标准、开展药代或药效和随机对照研究以及推动疫苗与宿主靶向治疗转化。

关键词

肺炎衣原体, 肺炎, 儿童, 社区获得性感染, 核酸扩增试验, 大环内酯类, 持续感染

Research Progress of *Chlamydia pneumoniae* Pneumonia in Children

Qiaohui Zha¹, Kunpeng Jia^{2*}

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

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

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 2, 2026

*通讯作者。

文章引用: 查乔慧, 贾鲲鹏. 儿童肺炎衣原体肺炎研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 379-390.
DOI: 10.12677/acm.2026.1693058

Abstract

Chlamydia pneumoniae is an important cause of atypical community-acquired pneumonia in children. Its obligate intracellular lifestyle, biphasic developmental cycle, and reversible persistent phenotype contribute to an insidious onset, prolonged clinical course, time-dependent pathogen detection, and incomplete microbiological eradication. Recent studies from China and other East Asian regions have demonstrated a marked resurgence of pediatric *C. pneumoniae* pneumonia, predominantly among school-aged children, while infants and immunocompromised children remain vulnerable to severe disease. Clinical and radiological findings are non-specific, and coinfection is frequent. Nucleic acid amplification tests should serve as the cornerstone of etiological diagnosis and must be interpreted together with specimen type, timing, paired serology, imaging findings, and clinical evolution. Macrolides remain the first-line antimicrobial agents, but supportive care, assessment for coinfection and complications, and antimicrobial stewardship are equally important. This review summarizes advances in pathogen biology, epidemiology, host immunity and microbiome, clinical phenotypes, diagnostic technologies, treatment, long-term consequences, prevention, and future research priorities of pediatric *C. pneumoniae* pneumonia.

Keywords

Chlamydia pneumoniae, Pneumonia, Child, Community-Acquired Infection, Nucleic Acid Amplification Tests, Macrolides, Persistent Infection

Copyright © 2026 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

肺炎衣原体是仅能在真核细胞内完成复制的革兰阴性样病原体, 是儿童上、下呼吸道感染及非典型社区获得性肺炎的病原体之一[1]。其临床疾病负担长期被低估: 一方面, 多数感染无症状或呈轻症、自限性; 另一方面, 病原培养困难, 单次血清学结果易误判, 常规多重病原检测平台覆盖程度不一, 使不同研究报告的检出率差异较大[2]-[5]。2024年以来, 法国、中国和韩国等地陆续观察到 *C. pneumoniae* 感染回升; 我国 2025~2026 年发表的多中心或大样本回顾性研究进一步提示, 儿童 CPP 不仅病例数增加, 且部分地区出现肺实变、混合感染和大环内酯反应欠佳比例升高[6]-[13]。

既往综述多集中于流行病学、分子机制或诊疗策略的单一方面。随着核酸诊断、宏基因组/靶向测序、CRISPR 即时检测、宿主-病原互作及肺微生态研究进展, 有必要从“感染暴露-细胞内持续-免疫损伤-临床表型-精准诊疗”的连续链条重新审视儿童 CPP。本文为叙述性综述, 检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网和万方数据库建库至 2026 年 7 月的中英文文献, 检索词包括“*Chlamydia pneumoniae*”“*Chlamydophila pneumoniae*”“children”“pneumonia”“epidemiology”“persistence”“PCR”“macrolide”“microbiome”等, 优先纳入指南、系统评价、较大样本原始研究及机制研究。

2. 病原生物学特征

2.1. 分类、基因组与发育周期

C. pneumoniae 曾被命名为 *Chlamydophila pneumoniae*, 现多归入 *Chlamydia* 属。病原体具有高度保

守、相对缩减的基因组, 依赖宿主细胞提供能量、脂质和部分代谢底物。其主要存在 3 种功能状态: 具有感染性的原体(elementary body, EB)、具有代谢和复制活性的网状体(reticulate body, RB)以及应激诱导的持续型/异常体。EB 经受体介导内吞进入呼吸道上皮细胞, 在不与溶酶体融合的包涵体内于 2~8 h 转化为 RB; RB 二分裂增殖后重新分化为 EB 并释放, 完整复制周期约 48~72 h [14]-[16]。基因组学研究显示 *C. pneumoniae* 遗传多样性总体有限, 但全基因组测序和多位点序列分型正提高对传播链、毒力差异和进化关系的认识; 我国 2024 年丽水暴发株以 ST16 为代表[14] [17]。

2.2. III型分泌系统及包涵体膜蛋白

III型分泌系统(type III secretion system, T3SS)是 *C. pneumoniae* 重塑宿主细胞的重要工具。病原体通过 T3SS 将效应蛋白输送至宿主胞质或包涵体膜, 调控囊泡运输、细胞骨架、凋亡、炎症信号及营养获取 [15] [16] [18] [19]。包涵体膜蛋白 Cpn0308 可定位于包涵体膜并与宿主 ACBD3 相互作用; 进一步研究显示, Cpn0308-ACBD3 轴可募集 PI4KB、促进磷脂酰肌醇 4-磷酸在包涵体周围富集, 从而支持 EB 向 RB 转化和病原复制[20]-[22]。另一效应蛋白 CP0236 可结合 Act1, 阻断 IL-17 受体下游 NF- κ B 活化, 提示 *C. pneumoniae* 可通过削弱黏膜中性粒细胞防御实现免疫逃逸[23]。这些发现将传统的“细胞内隐匿”概念推进到可干预的宿主脂质代谢和信号平台层面。

2.3. 持续状态及其临床意义

IFN- γ 介导的吡嗪胺 2,3-双加氧酶活化、色氨酸耗竭, 铁限制、氧化还原失衡以及 β -内酰胺类暴露等均可使衣原体进入可逆的持续状态。此时 RB 体积增大、分裂停滞、感染性 EB 产量下降, 但病原体仍存活并维持转录与代谢活动; 去除应激后可恢复完整发育周期[24]-[28]。*C. pneumoniae* 对宿主谷胱甘肽及其氨基酸库具有依赖性, 感染可激活整合应激反应并重塑巨噬细胞谷胱甘肽代谢[29]。体外研究还提示, 阿莫西林可诱导异常体并削弱随后阿奇霉素或多西环素的清除效果, 但该发现尚不能直接转化为临床用药禁忌, 应通过儿童药代或药效和前瞻性研究验证[30]。持续状态可解释部分患儿症状迁延、治疗后短期 PCR 阳性及复发, 但“PCR 持续阳性”不等同于存在可培养活菌, 更不应单独作为延长疗程的依据。需要特别指出的是, 上述关于“持续状态”的阐述主要基于体外细胞模型、动物实验及有限的人体组织病理间接证据。虽然“持续状态”在理论上解释了部分患儿症状迁延和短期 PCR 阳性的现象, 但从体外诱导的“异常体”到患儿体内真实存在的“休眠病原体”之间, 仍存在关键的循证鸿沟。目前尚无公认的儿童体内持续状态生物标志物, 亦无大样本前瞻性研究证实“持续状态”直接导致临床治疗失败或慢性肺部结构损伤。因此, 将体外现象直接映射为临床抗生素疗程决策时, 必须保持审慎。未来需借助单细胞测序、原位 RNA 探针及纵向多中心药代/药效学研究, 明确持续状态在儿童体内的真实发生率及其独立临床后果。

3. 流行病学与疾病负担

3.1. 年龄、季节与周期性流行

C. pneumoniae 主要经呼吸道飞沫和密切接触传播, 潜伏期通常为 3~4 周, 传播链较隐匿。初次感染多发生于学龄儿童和青少年, 密集学校、宿舍和家庭环境可出现聚集性病例[4] [6] [12]。既往研究报告儿童 CAP 中 *C. pneumoniae* 检出率从不足 2%到 20%以上不等, 差异与人群年龄、季节、地区、检测方法及病例定义有关[31]-[36]。因此, “占儿童 CAP 的固定比例”并不适用于所有时期和地区。

近年数据显示呼吸道病原生态已经改变。北京 2017~2025 年 331 例研究发现, 2025 年 1~9 月 CPP 占 CAP 的 7.91%, 患病年龄明显向 6~18 岁迁移, 混合感染、CT 肺实变、胸膜下团块和大环内酯反应欠佳

比例均升高[6]。石家庄 2015~2025 年 291 例研究显示平均年龄 8.12 岁, 冬春季多见, 7~16 岁占 68.04%, 病例数呈上升趋势[7]。2026 年内蒙古 266 例研究亦观察到 2025 年 3 月后病例增加, 并强调婴幼儿混合感染风险和支气管镜表型[9]。这些结果支持建立分年龄、分季节和分检测平台的动态监测, 而不能仅依赖历史血清流行病学。

3.2. 混合感染与高危人群

C. pneumoniae 可与肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、百日咳鲍特菌和多种呼吸道病毒共同检出。韩国单中心研究中流感嗜血杆菌共检出较多, 墨西哥研究中约 64% 患儿合并肺炎支原体; 我国近期队列中混合感染比例亦较高[7] [12] [31]-[33]。核酸共检出并不必然代表所有病原均为致病因子, 应结合载量、标本部位、宿主免疫状态及临床响应判定。年龄较小、免疫缺陷、慢性肺病、神经肌肉疾病和其他基础疾病患儿发生重症或复杂病程的风险较高[4] [8] [10]。

多篇研究提示的 CPP 病例数“回升”, 其背后混杂着多重非生物学因素: 防控措施调整后的免疫落差、不同年代采用的检测方法灵敏度跃升(从血清学过渡到高敏 NAAT)、以及临床医生对非典型病原体关注度提高带来的送检偏倚, 均可能放大“真实发病率上升”的效应。当前最具争议的问题在于——我国不同城市报告的重症比例(如大环内酯反应欠佳率)差异悬殊, 究其根本, 是各地病原流行克隆型(如 ST16)的毒力差异所致, 还是源于各家医院对“重症”和“难治”的判定标准不一致? 这一核心问题尚无定论。此外, 目前绝大多数流行病学资料来自住院肺炎患儿, 轻症、门诊及无症状感染者的实际疾病负担几乎处于认知盲区。未来需基于统一 NAAT 平台、固定采样频率和标准病例定义的多中心区域网络, 结合基因组流行病学和医疗大数据, 才能剥离混杂因素, 精准界定儿童 CPP 真实的年龄别发病率、周期波动规律及疾病严重度谱。

4. 发病机制: 病原复制、免疫反应与肺微生态

4.1. 上皮屏障损伤与先天免疫

C. pneumoniae 首先黏附并进入呼吸道上皮细胞, 引起纤毛功能受损、细胞凋亡/坏死、黏液分泌增加及肺泡-毛细血管屏障破坏。上皮细胞、肺泡巨噬细胞和树突状细胞通过 TLR2、TLR4 及其他模式识别受体感知病原体, 产生 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1 β 和趋化因子, 招募中性粒细胞和单核细胞。适度炎症有利于清除病原, 过度或迁延反应则促进肺实变、间质损伤和机化[15] [16] [37]-[39]。

NLRP3/ASC 炎症小体在 *C. pneumoniae* 感染中具有“双刃剑”作用。动物和细胞研究表明, TLR2/MyD88 信号上调 pro-IL-1 β , NLRP3/ASC/caspase-1 促其成熟; 缺失 IL-1 或 caspase-1 可导致病原清除延迟和死亡增加, 但过度炎症又可能造成组织损伤与纤维化[37]-[39]。*C. pneumoniae* 甚至可利用炎症小体和宿主脂滴代谢优化细胞内生长, 提示仅用“抑炎”或“促炎”解释病理过程均过于简单[40]。

4.2. 适应性免疫与免疫逃逸

Th1 细胞及 IFN- γ 通常是控制细胞内原体的核心, 但 IFN- γ 诱导的营养限制亦可推动持续状态。CD8+T 细胞、NK 细胞和局部抗体共同参与防御; 与此同时, 病原体通过抑制宿主细胞凋亡、干扰 NF- κ B/IL-17 信号、调节 IL-10 以及“隐藏”于单核-巨噬细胞系统中延长生存[23]-[28] [41]。因此, 重症程度可能由病原负荷、持续状态和宿主免疫反应共同决定, 而不是单纯由“毒力强弱”决定。

4.3. 肺微生物组与肠-肺轴

健康肺部并非无菌环境, 其微生物群由上呼吸道迁入、黏膜清除和局部生长三者动态平衡。儿童处

于微生物组和黏膜免疫发育期, 分娩方式、喂养、抗菌药物、环境暴露及病毒感染均可能改变肺/肠微生物生态[42]-[45]。理论上, 微生物多样性下降、短链脂肪酸产生减少、上皮屏障受损和 Th1/Th2/Th17 失衡可降低对 *C. pneumoniae* 的定植抵抗, 促进混合感染和肺实变; *C. pneumoniae* 持续感染又可反向改变局部营养、氧化还原和炎症环境, 形成恶性循环。

但目前“肺微生物组失调导致儿童 CPP 肺实变”的直接临床证据有限, 多数资料来自其他肺炎、哮喘、慢性肺病或动物模型。李伟等人提出的“高多样性/短链脂肪酸保护 - 失调 - 病原增殖 - 免疫异常 - 肺实变”模型具有启发意义, 但尚属机制假说而非已确立的临床因果链[46]。

值得强调的是, 目前将“肺微生物组失调”与“CPP 肺实变或重症”直接串联的因果链条, 仍属理论推导和假说构建阶段。现有证据多来自横断面研究或成人/动物模型, 儿童下呼吸道低生物量样本极易受到上呼吸道菌群污染, 且多数研究未能充分校正抗菌药物使用史和既往感染史这一强混杂因素。因此, “多样性下降→病原增殖→免疫异常→实变”这一模型虽具启发意义, 但远未达到临床因果验证的层面。在临床诊疗中, 不建议将微生物组检测作为 CPP 患儿常规评估项目; 未来的前瞻性研究应严格采用污染对照、纵向动态采样和多组学整合策略, 以厘清微生态失调究竟是 CPP 的“因”、“果”还是仅仅是伴随现象。

5. 临床表现、实验室与影像学特征

5.1. 临床表现

CPP 常呈亚急性或渐进性起病, 持续性干咳或少痰咳嗽最常见, 可伴发热、乏力、头痛、咽痛、声音嘶哑和胸痛。肺部体征可轻于影像学改变, 部分患儿无固定湿啰音。病程可持续 2~3 周或更久, 与肺炎支原体肺炎高度重叠[7]-[12]。婴幼儿、免疫功能低下或合并基础疾病者可出现低氧血症、呼吸衰竭、胸腔积液、机化性肺炎、肺栓塞和多器官受累, 但总体重症比例低于典型化脓性细菌肺炎。

2025 年 CPP 与 MPP 配对研究显示, CPP 患儿平均年龄更大、咳嗽时间更长、胸痛较多, 白细胞和嗜酸性粒细胞水平相对较高, 但任何单项指标均不足以完成病原鉴别[8]。新近重症风险预测研究尝试整合病程、炎症指标、影像学和组织损伤指标, 但模型仍需外部验证[10]。

5.2. 实验室检查

外周血白细胞计数可正常或轻度升高, 中性粒细胞比例、CRP 和 PCT 多为正常至中度升高; 若显著升高, 应警惕细菌混合感染、大片实变、胸腔积液或其他病原。部分患儿可出现 D-二聚体升高、肝酶异常、肌酸激酶同工酶升高和高凝状态[6]-[11]。支气管肺泡灌洗液细胞分类常以中性粒细胞为主。实验室指标的主要价值在于评估严重程度和并发症, 而非特异诊断 *C. pneumoniae*。

5.3. 影像学、支气管镜与病理

胸部 X 线可呈肺门周围或斑片状浸润、间质性改变及节段性实变。CT 表现具有异质性: 可见单侧或双侧实变、胸膜下团块样高密度影、晕轮征、支气管充气征、树芽征、支气管壁增厚及少量胸腔积液。温潇慧等人研究的 10 例病例系列中, 胸膜下团块伴晕轮征和支气管充气征较突出[11]; 北京后干预时期队列肺实变和胸膜下团块比例明显升高[6]。这些征象可提示 CPP, 但与真菌感染、肺炎支原体肺炎、肺梗死和机化性肺炎存在重叠。

支气管镜并非轻症 CPP 常规检查。对于持续高热、大片或迁延性实变、肺不张、痰栓、咯血、疑似异物或病原学不明确的重症患者, 可获取下呼吸道标本并清除分泌物。镜下可见黏膜充血水肿、条絮状分泌物和滤泡样改变; 上述表现缺乏特异性, 且接受支气管镜的患儿通常病情更重, 解释疗效时需警惕

指征偏倚[9] [11]。少数机化性肺炎病例病理可见 Masson 小体和肌纤维母细胞增生。

6. 病原学诊断与鉴别诊断

6.1. 核酸扩增试验：急性感染诊断核心

实时 PCR 及其他核酸扩增试验(NAAT)具有较高灵敏度、特异度和较短周转时间，是急性 *C. pneumoniae* 感染的首选实验室方法[5] [47]。宜在抗菌治疗前采集鼻咽/口咽拭子、鼻咽吸取物、痰或支气管肺泡灌洗液；病情较重、上呼吸道标本阴性但临床高度怀疑时，下呼吸道标本更具解释力。检测结果受采样部位、病程、样本质量、前期用药和平台靶基因影响。

阳性 NAAT 提示存在病原核酸，但应结合症状、影像和时间关系判断活动性感染。症状缓解后数周仍可能检出核酸；低载量、无症状和混合感染情况下，病原归因尤其困难。阴性结果也不能完全排除感染，必要时可重复采样或更换标本类型。

6.2. 血清学和培养

细胞培养具有病原学特异性，但技术复杂、周期长且灵敏度低，不适合常规临床。微量免疫荧光曾被视为血清学参照方法，急性感染常以 IgM 滴度 $\geq 1:16$ 或配对血清 IgG 升高 ≥ 4 倍作为依据；然而不同试剂和实验室一致性不足，交叉反应和既往暴露可造成误判[47]。单份 IgG 阳性不能诊断急性感染，IgA 亦不能可靠证明“慢性感染”。血清学更适合回顾性流行病学或 PCR 不可及情况下的辅助诊断。

6.3. 测序与 CRISPR 快速检测

靶向二代测序和宏基因组测序可扩大病原谱、识别混合感染，并在传统检测阴性、免疫抑制或重症病例中发挥作用，但成本、污染、定植/感染区分和报告标准仍是瓶颈。基于 ERA-CRISPR/Cas12a 和单管 Palm-Cas12a 的快速检测已实现约 30 min 级别的特异检测或多病原联合检测，为基层和床旁应用提供可能[48] [49]；在大规模临床应用前仍需多中心评价灵敏度、特异度、最低检出限及对不同基因型的覆盖。

6.4. 临床诊断路径与鉴别

学龄儿童或青少年出现渐进性持续咳嗽、肺部体征较轻但影像异常、常规 β -内酰胺治疗反应欠佳、学校/家庭聚集发病或多重病原检测提示 *C. pneumoniae* 时提高警惕。同时排除或识别肺炎支原体、百日咳、病毒性肺炎、典型细菌肺炎、肺结核、真菌感染、异物、肺栓塞及非感染性机化性肺炎。CPP 与 MPP 鉴别可参考年龄、咳嗽持续时间、胸痛、嗜酸性粒细胞和影像学差异(见表 1)，但不能替代病原检测[8]。

Table 1. Differential diagnosis table of pneumonia caused by different pathogens
表 1. 不同病原肺炎的鉴别诊断表

特征	肺炎衣原体肺炎	肺炎支原体肺炎	病毒性肺炎(以腺病毒/流感为例)	细菌性肺炎(肺炎链球菌等)
好发年龄	学龄期及青少年(6~18 岁)	学龄前及学龄期(3~15 岁)	婴幼儿及学龄前多见	各年龄均可，婴幼儿及老人高危
起病方式	亚急性、渐进性(潜伏期长)	亚急性，逐渐加重	急性起病，常有上感前驱症状	急性起病，突发寒战高热
发热特点	低 - 中度热，或不发热	中 - 高热，可持续 1~3 周	高热(流感)、或中低热(腺病毒)	稽留高热，常伴寒战

续表

咳嗽特点	持续性干咳/少痰, 可迁延数周	刺激性干咳, 夜间加重	初为干咳, 后可有痰	脓性痰、铁锈色痰(典型)
肺部体征	体征轻于影像, 常无明显啰音	体征轻于影像, 可有细湿啰音	喘憋、三凹征(婴幼儿多见)	实变体征(语颤增强、管状呼吸音)
WBC/CRP/PCT	多正常/轻度升高, CRP/PCT 中度	多正常/轻度升高, CRP 轻中度	可正常、降低(流感)或升高	显著升高, CRP/PCT 明显增高
典型影像学	单侧/双侧实变, 胸膜下团块影、晕轮征, 间质改变	间质浸润、斑片影, 可伴肺门淋巴结肿大	双肺间质改变, 或腺病毒大片实变	节段/大叶性实变, 支气管充气征
病原诊断金标准	NAAT (首选) + 配对血清学	NAAT (首选) + 抗体分型	抗原检测或 NAAT	培养或 NAAT
一线治疗	大环内酯类	大环内酯类(耐药可用四环素类替代)	对症支持(流感可用奥司他韦)	青霉素类/头孢菌素类

(注: 此表重在展示“不能仅凭单一指标确诊”, 强调综合判读的重要性)。

6.5. 诊断方法的关键争议与临床抉择

当前 CPP 病原学诊断面临的争议并非技术匮乏, 而是不同检测平台的结果差异性及其临床解读的混乱。具体而言: 1) 商业化多重 PCR 试剂盒 vs. 实验室自建方法(LDT): 商业化平台(如 FilmArray RP、睿司倍等)具有标准化、操作便捷、质控严格的优点, 但其覆盖的 *C. pneumoniae* 靶基因通常单一, 且不同厂家的最低检出限(LoD)差异可达 10 倍以上(从 10^2 copies/mL 到 10^4 copies/mL 不等), 导致弱阳性样本的判读存在显著批间差异。LDT 方法(多为自研实时 PCR)虽可灵活选择高保守靶基因(如 *ompA*、16S rRNA)并调整灵敏度, 但缺乏统一的标准品和室内质评, 不同医疗中心间的结果难以互认。2) 对临床决策的实际影响: 当商用试剂盒报“弱阳性”而 LDT 报“阴性”时, 临床医师不应机械地采信某一方, 而应结合患儿病程(起病第几天)、采样部位(鼻咽 vs 下呼吸道)和前期抗菌药物暴露进行综合判断。单纯依赖单一时间点的单一平台结果, 极可能导致过度抗感染治疗或误判治疗失败。3) 未来方向: 呼吁建立区域性 *C. pneumoniae* 核酸检测的参考品和标准化室内质评体系, 并推广“临床预测概率 + NAAT 半定量 Ct 值 + 配对恢复期血清学”的三维诊断模式, 以克服单一平台的方法学局限性。

7. 治疗进展

7.1. 一般与支持治疗

多数 *C. pneumoniae* 呼吸道感染为轻症或自限性。确诊肺炎后应根据氧合、呼吸功、进食状态和基础疾病决定门诊或住院治疗。低氧血症给予氧疗, 维持适当液体和营养, 必要时采用高流量鼻导管或无创或有创通气。退热、气道清理和并发症监测同样很重要。

7.2. 抗菌药物选择与疗程

C. pneumoniae 为细胞内病原, β -内酰胺类、磺胺类对其无可靠临床活性。国内 2019 年儿童 CAP 诊疗规范推荐衣原体肺炎首选大环内酯类, 红霉素 40 mg/(kg·d), 疗程 2~3 周, 亦可选罗红霉素、阿奇霉素或克拉霉素[50]; 当前国际公共卫生资料将阿奇霉素列为一线药物, 四环素类和氟喹诺酮类为备选[4]。儿

童 CAP 随机试验显示, 5 d 阿奇霉素方案对包括 *C. pneumoniae* 在内的非典型肺炎具有良好疗效和耐受性[51], 但 CPP 特异的最佳剂量、疗程及微生物学清除终点仍缺乏高质量随机对照证据。

临床可依据年龄、病情、药品说明书和当地指南选择阿奇霉素方案; 不建议仅因影像未完全吸收或 PCR 未转阴而机械延长疗程。若同时高度怀疑肺炎链球菌等典型细菌感染, 可联合 β -内酰胺类, 但应明确其目的在于覆盖共感染, 而非治疗 *C. pneumoniae*。多西环素可在年龄适宜、严重过敏或大环内酯治疗失败时经专科评估使用; 氟喹诺酮类在儿童中应限于缺乏更安全有效替代药物的复杂病例并充分进行获益-风险评估。

7.3. 治疗反应欠佳、持续感染与耐药

48~72 h 无改善时, 应评估病毒/细菌混合感染、胸腔积液、肺脓肿、肺不张、肺栓塞、异物及机化性肺炎。*C. pneumoniae* 可在短疗程后持续存在, 少数病例可能需要再次治疗, 但目前尚无统一的“难治性 CPP”定义。

与肺炎支原体相比, *C. pneumoniae* 临床获得性耐药监测资料有限。体外和基因研究提示, 23S rRNA 变异可影响大环内酯敏感性, *gyrA*/*parC* 相关变异与喹诺酮敏感性下降有关, *rpoB* 变异与利福霉素耐药相关[52]。近期北京队列报告大环内酯临床反应欠佳比例上升, 但临床无反应可能由延迟治疗、持续状态、共感染、宿主免疫或错误病原归因造成, 不能直接等同于基因型耐药[6]。奥马环素成功治疗喹诺酮无反应的个案属于成人/特殊病例证据, 不能据此外推为儿童常规方案[53]。

7.4. 糖皮质激素、支气管镜和其他治疗

糖皮质激素不应作为普通 CPP 常规治疗。对于重症高炎症表型、明显气道阻塞、感染后机化性肺炎或其他明确免疫介导并发症, 可在充分抗感染、排除未控制的细菌/真菌感染后个体化短程使用; 目前证据主要来自病例系列。支气管镜灌洗适用于痰栓、肺不张、迁延性大片实变或需获取下呼吸道标本者, 不宜仅因病原阳性常规实施。免疫球蛋白、抗炎生物制剂、抗氧化剂及微生物组干预均缺乏 CPP 特异的临床试验证据。

当前儿童 CPP 治疗的临床决策正深陷于三个层面的争议之中。其一, “大环内酯耐药”的真实临床意义被夸大。现有研究报道的 23S rRNA 基因突变多来自成人分离株或体外诱导株, 儿童体内耐药突变株的自然携带率及与临床预后的关联迄今缺乏系统调查。临床实践中所谓的“大环内酯反应欠佳”, 绝大多数可归因于延迟就诊、合并病毒感染、胸腔积液或免疫炎症过度应答, 在排除上述混杂因素之前, 不应轻易将治疗应答不良归咎于“耐药”并更换二线药物。其二, 二线药物的儿童适用性处于证据“灰色地带”。多西环素和氟喹诺酮类在儿童中的使用受限于牙齿着色和软骨发育的潜在风险, 现有推荐依据主要来自成人资料或专家意见, 缺乏针对 CPP 患儿的药代/药效学(PK/PD)研究和安全性与疗效的高质量随机对照试验(RCT), 临床医师在超说明书使用时面临显著的循证不足和法律风险。其三, 疗程与疗效终点的定义缺乏统一标准。目前对“临床治愈”“微生物学清除”和“影像学吸收”三者的时间差缺乏儿童特异性的参考值, 导致部分医师以 CT “实变未完全吸收”为由将疗程延长至 4 周甚至更久, 这种做法既无微生物学依据, 也明显违抗抗生素管理原则。未来需开展多中心、前瞻性、不同年龄段分层的治疗优化研究, 探索治疗药物监测(TDM)在重症或持续高热患儿中的指导价值。

8. 预后、复发与远期影响

大多数免疫功能正常患儿经适当治疗预后良好, 影像学吸收可滞后于症状改善。对重症、大片实变、机化性肺炎、肺功能异常、反复喘息或免疫缺陷患儿, 建议出院后 4~8 周复评症状和体征; 影像学复查

应基于持续症状或复杂病变, 而非所有患儿常规 CT。长期咳嗽、运动耐量下降或反复喘息者可行肺功能及支气管舒张试验。

C. pneumoniae 与哮喘、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病和肺癌等慢性疾病的关联受到广泛关注, 但证据多为观察性、血清学或组织检出研究, 因果关系尚未确立[53]-[57]。儿童纵向研究发现慢性 *C. pneumoniae* 检出及局部免疫反应与哮喘发作频率相关, 但也有大型前瞻研究观察到感染与新发哮喘呈负相关[48]-[50]。因此, 不应以“预防远期慢病”为由对无症状或单纯血清阳性儿童进行长期抗菌治疗。

9. 预防、疫苗与新型干预

目前无获批的 *C. pneumoniae* 疫苗。呼吸卫生、手卫生、通风、减少聚集环境传播及在明确院内暴发时采取飞沫防护是主要预防措施; 接触后常规预防性抗菌药物不推荐[4]。病原体可重复感染, 且自然免疫保护有限。

主要外膜蛋白(MOMP)高度保守、免疫原性较强, 是多表位疫苗的重要候选。基于免疫信息学的 MOMP/核心蛋白多表位疫苗已完成结构预测、分子对接和动物前验证层面的研究, 但尚未进入 *C. pneumoniae* 人体临床试验[58][59]。硫酸化糖胺聚糖可通过结合 OmcB 抑制 EB 黏附, Cpn0308-ACBD3-PI4KB、谷胱甘肽/整合应激反应和 NLRP3 炎症小体也构成潜在宿主靶点[22][29][60]。这些策略必须兼顾宿主防御和炎症损伤的平衡, 避免因抑制先天免疫而增加病原负荷。

10. 总结与展望

儿童 CPP 正由“少见、轻症的非典型肺炎”转变为需要动态监测和精准分层管理的临床问题。其核心特征是病原细胞内复制与持续状态、非特异临床影像表型、较高混合感染率以及诊断结果对标本和时机高度敏感。临床实践应坚持以 NAAT 为核心、综合病程和影像判读, 合理使用大环内酯类, 重视支持治疗和并发症复评, 避免将单次抗体阳性、短期 PCR 持续阳性或影像吸收延迟等同于治疗失败。未来通过标准化诊断、前瞻性治疗研究和宿主-病原-微生态多组学整合, 有望实现儿童 CPP 从经验治疗向病原及宿主双靶向精准管理转变。

基金项目

陕西省卫生健康科研基金项目(编号: 2021D054); 延安市科技计划项目(编号: 2023SFGG-114)。

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.
- [2] 马冉, 张英谦, 刘建华. 儿童肺炎衣原体肺炎的流行病学特征、分子机制与诊疗策略[J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(1): 112-115.
- [3] Shim, J.Y. (2020) Current Perspectives on Atypical Pneumonia in Children. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **63**, 469-476. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.00360>
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (2025) Clinical Overview of *Chlamydia pneumoniae* Infection. <https://www.cdc.gov/cpnemumoniae/hcp/clinical-overview/index.html>
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (2025) Laboratory Testing for *Chlamydia pneumoniae*. <https://www.cdc.gov/cpnemumoniae/php/laboratories/index.html>
- [6] Qian, J., Liu, M., Zhu, C. and Wang, Y. (2026) Epidemiological Shifts and Clinical Characteristics of Childhood *Chlamydia pneumoniae* Pneumonia in Beijing before, during, and after Public Health Interventions (2017-2025). *BMC Infectious Diseases*, **26**. <https://doi.org/10.1186/s12879-026-13779-5>
- [7] Ma, R., Zhang, Y., Wang, Y., Liu, Y., Ba, C. and Zhang, M. (2025) Epidemiological and Clinical Analysis of 291 Children Diagnosed with *Chlamydia pneumoniae* Pneumonia: A 10-Year Retrospective Study in Shijiazhuang, China.

- Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article 1681564. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1681564>
- [8] Huang, Y., Chen, Y., Liu, M., Tang, L. and Tang, L. (2025) Comparative Analysis of *Chlamydia pneumoniae* Pneumonia (CPP) and Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children and Risk Factors of Severe CPP. *BMC Infectious Diseases*, **25**, Article No. 993. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11405-4>
 - [9] Qiao, Q., Shi, J.H., Wang, J.N., et al. (2026) A Retrospective Analysis of 266 Cases: Clinical Features of *Chlamydia pneumoniae* Pneumonia in Children. *BMC Infectious Diseases*, **26**, Article No. 951.
 - [10] 张题培, 任佳音, 赵延凤, 等. 儿童重症肺炎衣原体肺炎危险因素分析及预测模型构建[J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(7): 780-786.
 - [11] 温潇慧, 李惠民, 张晓艳, 等. 儿童肺炎衣原体肺炎 10 例临床特征分析[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(4): 362-366.
 - [12] Han, H.Y., Moon, J.U., Rhim, J.W., Kang, H.M., Lee, S.J. and Yang, E. (2023) Surge of *Chlamydia pneumoniae* Pneumonia in Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia at a Single Center in Korea in 2016. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **29**, 453-457. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.01.012>
 - [13] Edouard, S., Attamna, R., Million, M., Boschi, C., Delerce, J., Caputo, A., et al. (2025) Significant Rise of *Chlamydia pneumoniae* Infection in 2024 in Marseille, France. *International Journal of Infectious Diseases*, **155**, Article 107897. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.107897>
 - [14] Luu, L.D.W., Kasimov, V., Phillips, S., Myers, G.S.A. and Jelocnik, M. (2023) Genome Organization and Genomics in Chlamydia: Whole Genome Sequencing Increases Understanding of Chlamydial Virulence, Evolution, and Phylogeny. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1178736. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1178736>
 - [15] Elwell, C., Mirrashidi, K. and Engel, J. (2016) Chlamydia Cell Biology and Pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, **14**, 385-400. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.30>
 - [16] Tagini, F., Puolakkainen, M. and Greub, G. (2025) From Coughs to Complications: The Story of *Chlamydia pneumoniae*. *Journal of Medical Microbiology*, **74**, 1-10. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.002006>
 - [17] Wang, W., Liu, S., Qin, X., Liang, J., Huang, J. and Qin, T. (2025) Human Infection with *Chlamydia pneumoniae* ST16—Lishui City, Zhejiang Province, China, 2024. *China CDC Weekly*, **7**, 389-392. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2025.064>
 - [18] Kozusnik, T., Kebbi-Beghdadi, C., Ardisson, S., Adams, S.E. and Greub, G. (2025) A Conserved Chlamydia-Specific Type III Secretion System Effector Linked to Stress Response. *Microbiology*, **171**, 1-16. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001545>
 - [19] Lugert, R., Kuhns, M., Polch, T. and Gross, U. (2004) Expression and Localization of Type III Secretion-Related Proteins of *Chlamydia pneumoniae*. *Medical Microbiology and Immunology*, **193**, 163-171. <https://doi.org/10.1007/s00430-003-0206-x>
 - [20] Luo, J., Jia, T., Flores, R., Chen, D. and Zhong, G. (2007) Hypothetical Protein Cpn0308 Is Localized in the *Chlamydia pneumoniae* Inclusion Membrane. *Infection and Immunity*, **75**, 497-503. <https://doi.org/10.1128/iai.00935-06>
 - [21] Ma, L., Jia, X., Gao, Z., Zhou, Y., Cheng, Y., Li, P., et al. (2025) The *Chlamydia pneumoniae* Inclusion Membrane Protein Cpn0308 Interacts with Host Protein ACBD3. *Journal of Bacteriology*, **207**, e00275-24. <https://doi.org/10.1128/jb.00275-24>
 - [22] Feng, X., Cao, T., Jia, X., Jia, Z., Li, P., Zhou, Y., et al. (2026) *Chlamydia pneumoniae* Facilitates Its Development by Recruiting PI4P to Inclusion Bodies via the Cpn0308-ACBD3-PI4KB Pathway. *Infection and Immunity*, **94**, e00580-25. <https://doi.org/10.1128/iai.00580-25>
 - [23] Wolf, K., Plano, G.V. and Fields, K.A. (2009) A Protein Secreted by the Respiratory Pathogen *Chlamydia pneumoniae* Impairs IL-17 Signalling via Interaction with Human Act1. *Cellular Microbiology*, **11**, 769-779. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01290.x>
 - [24] Mehta, S.J., Miller, R.D., Ramirez, J.A. and Summersgill, J.T. (1998) Inhibition of *Chlamydia pneumoniae* Replication in Hep-2 Cells by Interferon-γ: Role of Tryptophan Catabolism. *The Journal of Infectious Diseases*, **177**, 1326-1331. <https://doi.org/10.1086/515287>
 - [25] Pantoja, L.G., Miller, R.D., Ramirez, J.A., Molestina, R.E. and Summersgill, J.T. (2001) Characterization of *Chlamydia pneumoniae* Persistence in HEp-2 Cells Treated with Gamma Interferon. *Infection and Immunity*, **69**, 7927-7932. <https://doi.org/10.1128/iai.69.12.7927-7932.2001>
 - [26] Timms, P., Good, D., Wan, C., et al. (2009) Differential Transcriptional Responses between the Interferon-γ-Induction and Iron-Limitation Models of Persistence for *Chlamydia pneumoniae*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **42**, 27-37.
 - [27] Panzetta, M.E., Valdivia, R.H. and Saka, H.A. (2018) Chlamydia Persistence: A Survival Strategy to Evade Antimicrobial Effects In-Vitro and In-Vivo. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 3101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03101>
 - [28] Chacko, A., Barker, C.J., Beagley, K.W., Hodson, M.P., Plan, M.R., Timms, P., et al. (2014) Increased Sensitivity to Tryptophan Bioavailability Is a Positive Adaptation by the Human Strains of *Chlamydia pneumoniae*. *Molecular*

- Microbiology*, **93**, 797-813. <https://doi.org/10.1111/mmi.12701>
- [29] Ylätalo, M., Taavitsainen-Wahlroos, E., Reigada, I. and Hanski, L. (2025) *Chlamydia pneumoniae* Relies on Host Glutathione for Its Growth and Induces Integrated Stress Response-Mediated Changes in Macrophage Glutathione Metabolism. *Microbes and Infection*, **27**, Article 105501. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2025.105501>
 - [30] Taavitsainen-Wahlroos, E., Reigada, I., Sulmona, I. and Hanski, L. (2023) Impact of Azithromycin, Doxycycline and Redox-Active Small Molecules on Amoxicillin-Induced *Chlamydia pneumoniae* Persistence. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **167**, Article 115451. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115451>
 - [31] Merida Vieyra, J., De Colsa Ranero, A., Palacios Reyes, D., Murata, C. and Aquino Andrade, A. (2023) *Chlamydophila Pneumoniae*-Associated Community-Acquired Pneumonia in Paediatric Patients of a Tertiary Care Hospital in Mexico: Molecular Diagnostic and Clinical Insights. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 21477. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48701-5>
 - [32] Alves, M.S., da Silva Cariolano, M., dos Santos Ferreira, H.L., Sousa de Abreu Silva, E., Felipe, K.K.P., Monteiro, S.G., et al. (2020) High Frequency of *Chlamydia pneumoniae* and Risk Factors in Children with Acute Respiratory Infection. *Brazilian Journal of Microbiology*, **51**, 629-636. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00229-w>
 - [33] del Valle-Mendoza, J., Orellana-Peralta, F., Marcelo-Rodríguez, A., Verne, E., Esquivel-Vizcarra, M., Silva-Caso, W., et al. (2017) High Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Children with Acute Respiratory Infections from Lima, Peru. *PLOS ONE*, **12**, e0170787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170787>
 - [34] Baer, G., Engelcke, G., Abele-Horn, M., Schaad, U.B. and Heininger, U. (2003) Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as Causative Agents of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalised Children and Adolescents. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **22**, 742-745. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-1037-9>
 - [35] Chaudhry, R., Nazima, N., Dhawan, B. and Kabra, S.K. (1998) Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Children with Community Acquired Pneumonia. *The Indian Journal of Pediatrics*, **65**, 717-721. <https://doi.org/10.1007/bf02731050>
 - [36] Kumar, S., Saigal, S.R., Sethi, G.R., et al. (2016) Application of Serology and Nested Polymerase Chain Reaction for Identifying *Chlamydophila pneumoniae* in Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections in Children. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **59**, 499-503. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.191803>
 - [37] He, X., Mekasha, S., Mavrogiorgos, N., Fitzgerald, K.A., Lien, E. and Ingalls, R.R. (2010) Inflammation and Fibrosis during *Chlamydia pneumoniae* Infection Is Regulated by IL-1 and the NLRP3/ASC Inflammasome. *The Journal of Immunology*, **184**, 5743-5754. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903937>
 - [38] Shimada, K., Crother, T.R., Karlin, J., Chen, S., Chiba, N., Ramanujan, V.K., et al. (2011) Caspase-1 Dependent IL-1 β Secretion Is Critical for Host Defense in a Mouse Model of *Chlamydia Pneumoniae* Lung Infection. *PLOS ONE*, **6**, e21477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021477>
 - [39] Abdul-Sater, A.A., Saïd-Sadier, N., Padilla, E.V. and Ojcius, D.M. (2010) Chlamydial Infection of Monocytes Stimulates IL-1 β Secretion through Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Microbes and Infection*, **12**, 652-661. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.04.008>
 - [40] Itoh, R., Murakami, I., Chou, B., Ishii, K., Soejima, T., Suzuki, T., et al. (2014) *Chlamydia pneumoniae* Harness Host NLRP3 Inflammasome-Mediated Caspase-1 Activation for Optimal Intracellular Growth in Murine Macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **452**, 689-694. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.08.128>
 - [41] Smith-Norowitz, T.A., Shidid, S., Amornruk, N., et al. (2025) IL-10 Cytokine Responses in *Chlamydia pneumoniae*-Stimulated Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, **55**, 79-83.
 - [42] Di Simone, S.K., Rudloff, I., Nold-Petry, C.A., Forster, S.C. and Nold, M.F. (2023) Understanding Respiratory Microbiome-Immune System Interactions in Health and Disease. *Science Translational Medicine*, **15**, eabq5126. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq5126>
 - [43] Lipinski, J.H., Ranjan, P., Dickson, R.P. and O'Dwyer, D.N. (2024) The Lung Microbiome. *The Journal of Immunology*, **212**, 1269-1275. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300716>
 - [44] Whiteside, S.A., McGinniss, J.E. and Collman, R.G. (2021) The Lung Microbiome: Progress and Promise. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e150473. <https://doi.org/10.1172/jci150473>
 - [45] Donovan, C., Liu, G., Shen, S., Marshall, J.E., Kim, R.Y., Alemão, C.A., et al. (2020) The Role of the Microbiome and the NLRP3 Inflammasome in the Gut and Lung. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 925-935. <https://doi.org/10.1002/jlb.3mr0720-472rr>
 - [46] 李伟, 闫军, 刘琳砚. 肺微生物组失调和肺炎衣原体感染在儿童肺实变中的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2026, 38(2): 245-249.
 - [47] Dowell, S.F., Peeling, R.W., Boman, J., Carlone, G.M., Fields, B.S., Guarner, J., et al. (2001) Standardizing *Chlamydia pneumoniae* Assays: Recommendations from the CDC and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clinical*

- Infectious Diseases*, **33**, 492-503. <https://doi.org/10.1086/322632>
- [48] Zhou, Y., Yan, Z., Zhou, S., Li, W., Yang, H., Chen, H., *et al.* (2024) ERA-CRISPR/Cas12a-Based, Fast and Specific Diagnostic Detection for *Chlamydia Pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article 1477422. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1477422>
 - [49] Kan, X., Wu, Y., Zhang, X., Zeng, Z., Lou, C., Wu, L., *et al.* (2024) Palm Multidiagnostic of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* Using One-Tube CRISPR/Cas12a. *Transboundary and Emerging Diseases*, **2024**, Article 5002521. <https://doi.org/10.1155/2024/5002521>
 - [50] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.
 - [51] Harris, J.S., Kolokathis, A., Campbell, M., Cassell, G.H. and Hammerschlag, M.R. (1998) Safety and Efficacy of Azithromycin in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **17**, 865-871. <https://doi.org/10.1097/00006454-199810000-00004>
 - [52] Benamri, I., Azzouzi, M., Sanak, K., Moussa, A. and Radouani, F. (2021) An Overview of Genes and Mutations Associated with Chlamydiae Species' Resistance to Antibiotics. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **20**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00465-4>
 - [53] Cunningham, A.F., Johnston, S.L., Julious, S.A., *et al.* (1998) Chronic *Chlamydia pneumoniae* Infection and Asthma Exacerbations in Children. *European Respiratory Journal*, **11**, 345-349. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11020345>
 - [54] Schmidt, S.M., Müller, C.E. and Wiersbitzky, S.K.W. (2005) Inverse Association between *Chlamydia pneumoniae* Respiratory Tract Infection and Initiation of Asthma or Allergic Rhinitis in Children. *Pediatric Allergy and Immunology*, **16**, 137-144. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00229.x>
 - [55] Webley, W.C. and Hahn, D.L. (2017) Infection-Mediated Asthma: Etiology, Mechanisms and Treatment Options, with Focus on *Chlamydia pneumoniae* and Macrolides. *Respiratory Research*, **18**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0584-z>
 - [56] Premachandra, N.M. and Jayaweera, J.A.A.S. (2022) *Chlamydia pneumoniae* Infections and Development of Lung Cancer: Systematic Review. *Infectious Agents and Cancer*, **17**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00425-3>
 - [57] Filardo, S., Di Pietro, M., Romano, S., *et al.* (2024) Updating the Relationship of *Chlamydia pneumoniae* with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Systematic Review of Reviews. *New Microbiologica*, **47**, 217-226.
 - [58] Subedi, L., Gaire, B.P., Koronyo, Y., Koronyo-Hamaoui, M. and Crother, T.R. (2024) *Chlamydia pneumoniae* in Alzheimer's Disease Pathology. *Frontiers in Neuroscience*, **18**, Article 1393293. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1393293>
 - [59] Guo, X., Pan, X., Sun, Q., Hu, Y. and Shi, J. (2023) Design of a Novel Multiepitope Vaccine against *Chlamydia pneumoniae* Using the Extracellular Protein as a Target. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 15070. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42222-x>
 - [60] Noor, F., Ahmad, S., Saleem, M., Alshaya, H., Qasim, M., Rehman, A., *et al.* (2022) Designing a Multi-Epitope Vaccine against *Chlamydia pneumoniae* by Integrating the Core Proteomics, Subtractive Proteomics and Reverse Vaccinology-Based Immunoinformatics Approaches. *Computers in Biology and Medicine*, **145**, Article 105507. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105507>