

儿童大环内酯类无反应性肺炎支原体肺炎 延长阿奇霉素与换用多西环素的疗效研究

马依晨^{1,2} 周熙惠¹ 赵晓丹² 王晨阳²

(1. 西安交通大学第一附属医院儿科, 陕西西安 710061; 2. 宝鸡市中心医院儿科, 陕西宝鸡 721000)

[摘要] **目的** 比较儿童大环内酯类无反应性肺炎支原体肺炎 (macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MUMPP) 延长阿奇霉素 (prolonged azithromycin, PAZM) 与换用多西环素 (switching to doxycycline, SDXC) 的疗效和安全性。**方法** 选取2023年1—12月于宝鸡市中心医院住院的173例MUMPP患儿为研究对象, 根据初始大环内酯类药物治疗72 h后二次抗生素的选择分为PAZM组和SDXC组, 比较两组疗效、药物不良反应, 分析难治性肺炎支原体肺炎 (refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, RMPP) 的危险因素。**结果** SDXC组退热时间、咳嗽缓解时间、糖皮质激素使用率均短于或低于PAZM组 ($P<0.05$), 肺部病灶吸收率高于PAZM组 ($P<0.05$)。两组均未发生肝肾功能和牙齿变色等不良反应。PAZM组中有47例发生RMPP。单因素分析显示乳酸脱氢酶及年龄是RMPP的危险因素 ($P<0.05$)。**结论** MUMPP患儿中SDXC组疗效优于PAZM组, 多西环素短期使用相对安全。**[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (12): 1294-1300]**

[关键词] 难治性肺炎支原体肺炎; 阿奇霉素; 多西环素; 儿童

Efficacy of prolonged azithromycin versus switching to doxycycline in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children

MA Yi-Chen, ZHOU Xi-Hui, ZHAO Xiao-Dan, WANG Chen-Yang. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China (Zhou X-H, Email: zhouxih@xjtu.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of prolonged azithromycin (PAZM) versus switching to doxycycline (SDXC) in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MUMPP) in children. **Methods** A total of 173 children with MUMPP who were hospitalized in Baoji Central Hospital, from January to December 2023 were selected as subjects. According to the choice of secondary antibiotic after 72 hours of initial macrolide therapy, they were divided into two groups: PAZM and SDXC. The efficacy and adverse drug reactions were compared between the two groups, and the risk factors for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (RMPP) were analyzed. **Results** Compared with the PAZM group, the SDXC group had significantly shorter time to defervescence and time to cough relief, a significantly lower proportion of patients using glucocorticoids, and a significantly higher proportion of patients with lung lesion absorption ($P<0.05$). No adverse reactions such as liver and kidney function impairment and tooth discoloration were observed in either group. RMPP occurred in 47 cases in the PAZM group. The univariate analysis showed that lactate dehydrogenase levels and age were risk factors for RMPP ($P<0.05$). **Conclusions** The efficacy of SDXC is superior to that of PAZM in children with MUMPP, and short-term use of doxycycline is relatively safe. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1294-1300]**

Key words: Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; Azithromycin; Doxycycline; Child

长期以来, 大环内酯类抗生素 (macrolides antibiotics, MA) 是治疗儿童肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP) 的首选

药物, 但近年来 MA 耐药 MPP (macrolide-resistant MPP, MRMP) 的发病率在世界范围内显著增加, 特别是在日本、韩国和中国, 有些地区 MRMP 的

[收稿日期] 2024-06-24; [接受日期] 2024-10-21

[作者简介] 马依晨, 女, 本科, 副主任医师。

[通信作者] 周熙惠, 女, 主任医师。Email: zhouxih@xjtu.edu.cn。

发病率高达90%^[1]。MRMPP可引起难治性MPP (refractory MPP, RMPP), 患儿表现为经过适当的抗生素治疗7 d或更长时间, 仍持续发热和/或临床和影像学表现恶化^[2]。开始治疗后48~72 h内临床症状是否消退可用于早期评估MPP对MA的治疗反应^[3]。MA无反应性MPP (macrolide-unresponsive MPP, MUMPP) 是指MPP患儿经过MA正规治疗72 h后仍持续发热 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, 被认为是MRMPP的早期征象^[4]。因此有专家建议, 如果出现MUMPP, 应将抗生素改为二线药物, 如四环素类或氟喹诺酮类药物^[5-6]。然而二线药物治疗儿童MPP疗效和安全性的数据有限; 也有一些研究提示, MA对MUMPP患者仍然有效^[7]。到目前为止, 儿童MUMPP二线药物的适应证和应用时机尚未确定。

本研究旨在探讨1~14岁的MUMPP患儿在无条件下进行MP耐药检测的情况下, 选择延长阿奇霉素 (prolonged azithromycin, PAZM) 与换用多西环素 (switching to doxycycline, SDXC) 两种方案的疗效和安全性, 并寻找MUMPP患儿PAZM治疗发生RMPP的危险因素, 为儿科医师把握MPP治疗时机、选择更合理的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2023年1月1日—12月31日在宝鸡市中心医院住院的1~14岁的MUMPP患儿。

纳入标准: (1) 患有MPP^[8]; (2) 被诊断为MUMPP^[8]; (3) 诊断MPP后初始72 h治疗采用静脉滴注阿奇霉素; (4) 72 h后二次抗生素治疗为延长静脉滴注阿奇霉素或换用静脉滴注多西环素; (5) 临床资料完整。

排除标准: (1) 既往有重症肺炎病史未能痊愈者; (2) 免疫抑制或缺陷、慢性肺疾病、肾脏或肝脏疾病、心血管疾病等; (3) MA治疗72 h内体温正常; (4) 在初始72 h治疗已开始使用多西环素或其他抗菌药物, 或联合糖皮质激素治疗; (5) 明确合并其他病原菌感染; (6) 中途转院或不能坚持治疗。

本研究已通过宝鸡市中心医院医学伦理委员会批准 (批件号: BZYL2023-58)。使用多西环素的患儿家属均签署了药物使用知情同意书, 8岁以下的患儿家属签署超说明书用药知情同意书。

1.2 治疗方法及分组

MUMPP患儿初始72 h治疗均静脉滴注阿奇霉素 (海南省海灵制药), 10 mg/ (kg · 次), 1次/d。根据阿奇霉素初始治疗72 h后二次治疗使用的抗生素分组: PAZM组继续静脉滴注阿奇霉素, 初始及二次静脉阿奇霉素治疗共5~7 d, 体温正常、咳嗽减轻后停药3 d, 出院后再口服阿奇霉素1~2周 (每周口服3 d停药4 d); SDXC组静脉滴注多西环素 (海口奇力制药股份有限公司), 2 mg/ (kg · 次), 2次/d, 体重超过45 kg的儿童按成人剂量给药, 达到出院标准后, 改为居家口服多西环素治疗, 总疗程10 d。治疗4~7 d时, 仍持续发热、临床或影像学表现加重者, 加用甲泼尼龙琥珀酸钠 (国药集团容生制药有限公司) 标准方案, 1~2 mg/ (kg · 次), 2次/d, 疗程3~5 d; 甲泼尼龙标准方案使用3~5 d后, 仍持续或反复发热、病情进展的患儿, 增加甲泼尼龙剂量, 3~5 mg/ (kg · 次), 2次/d。肺部影像学显示肺不张、大片肺实变影及RMPP药物治疗效果欠佳者, 进行支气管镜检查及肺泡灌洗。

1.3 研究指标

通过医院电子信息系统, 获取患儿的临床资料。(1) 基本信息: 性别、年龄。(2) 临床症状 (体温、咳嗽、气促、胸闷等)、肺部体征 (肺部啰音)、肺内及肺外并发症等。(3) 临床治疗情况: 抗生素使用情况、是否行支气管镜下肺泡灌洗、是否使用甲泼尼龙等。(4) 实验室检查和影像学资料: 白细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞绝对值 (neutrophils, NEUT)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、D-二聚体 (D-dimer, D-D); 胸部X线片或CT结果; 支气管镜检查结果。(5) 疗效和安全性: 药物不良反应 (住院期间病历资料、出院1个月内电话随访的信息)、疗效评估和住院时间。

1.4 疗效评估

疗效评估标准如下^[9]。显效: 二次治疗1周后体温正常, 咳嗽消失, 肺部啰音消失, 肺部影像显示感染病灶基本消散; 有效: 二次治疗1周后体温及咳嗽症状好转, 肺部啰音好转, 肺部影像显示感染病灶明显缩小 (70%以上); 无效: 治疗1周后仍有反复发热, 症状未见明显改善, 肺部听

诊无明显改善甚至加重，或出现了严重并发症，肺部影像无好转或加重。总有效率=（显效例数+有效例数）/总例数×100%。肺部病灶吸收率=治疗后复查肺部影像显示感染病灶明显缩小（70%以上）的患儿例数/总例数×100%。

1.5 不良反应评估

收集住院期间皮疹、关节疼痛、心率、胃肠道反应、牙齿变色、注射部位疼痛、血常规、肝肾功能等资料。电话随访出院后1个月内是否出现皮疹和牙齿变色。

1.6 统计学分析

应用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用两样本 t 检验，非正态分布计量资料以中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分率（%）或构成比表示，组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。采用单因素分析筛选MUMPP患儿PAZM

治疗发生RMPP的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入MUMPP患儿173例，平均年龄（ 7.2 ± 2.6 ）岁。男性93例（53.8%），女性80例（46.2%）；血、痰培养及呼吸道病原核酸检测均未合并其他病原体感染，均未进行支原体培养、药敏检测及耐药基因检测。PAZM组105例，SDXC组68例。PAZM中47例（44.8%）发生RMPP最终换药治疗，58例未发生RMPP（55.2%）。SDXC组中68例均未发生RMPP。纳入研究的病例治疗过程中均未使用人免疫球蛋白或其他免疫治疗。

两组性别、年龄、开始二次治疗时的病程、热程、咳嗽时长、发热峰值等的比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表1。

表1 两组人口学资料和开始二次治疗前情况比较

临床资料	PAZM组 ($n=105$)	SDXC组 ($n=68$)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
男性[例(%)]	58(55.2)	35(51.5)	0.236	0.627
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	7.0 ± 2.8	7.5 ± 1.9	1.249	0.213
病程 $[M(P_{25}, P_{75}), d]$	6.0(4.0, 8.0)	6.0(5.0, 7.7)	0.281	0.779
热程 $[M(P_{25}, P_{75}), d]$	5.0(3.0, 7.0)	5.0(4.0, 6.0)	0.034	0.973
咳嗽时长 $[M(P_{25}, P_{75}), d]$	5.0(4.0, 7.0)	6.0(4.0, 7.0)	0.474	0.635
热峰($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}C$)	39.1 ± 0.7	39.3 ± 0.7	1.431	0.154

注：[PAZM] 延长阿奇霉素；[SDXC] 换用多西环素。

2.2 两组检验指标和肺部影像结果的比较

两组入院时WBC、NEUT、CRP、PCT、ESR、IL-6、LDH、D-D的比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。两组肺部影像比较，SDXC组肺实变的比例高于PAZM组（ $P<0.05$ ）。两组胸腔积液、胸膜增厚、肺不张患儿比例的差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表2。

2.3 两组二次治疗后情况的比较

SDXC组二次治疗后退热时间、咳嗽缓解时间均短于PAZM组（ $P<0.05$ ），糖皮质激素使用率低于PAZM组（ $P<0.05$ ），且在SDXC后有58例患儿（58/68，85.3%）24 h内热退。两组二次治疗后复

查的肺部影像进行比较，SDXC组患儿肺部病灶吸收率高于PAZM组患儿（ $P<0.05$ ），见表3。治疗效果比较：治疗1周后，SDXC组的总有效率高于PAZM组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表4。

2.4 两组药物不良反应发生率比较

两组住院期间均无肝肾功能损害，没有因药物相关不良反应而停药的情况，随访1个月均未观察到牙齿黄染的不良反应。

2.5 PAZM组发生RMPP的危险因素分析

采用单因素分析法比较PAZM组中RMPP和非RMPP患儿的临床资料，发现两组间LDH和年龄差异存在统计学意义（ $P<0.05$ ），见表5。

表2 两组入院时检验指标和肺部影像比较

临床资料	PAZM 组 (n=105)	SDXC 组 (n=68)	t/Z/ χ^2 值	P 值
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	7.1 $\pm$ 2.2	6.3 $\pm$ 2.8	0.129	0.060
NEUT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	4.2 $\pm$ 1.8	3.9 $\pm$ 2.3	0.218	0.278
CRP ($M(P_{25}, P_{75})$, mg/dL)	14.6(7.6, 25.8)	16.8(9.8, 26.0)	0.834	0.404
PCT [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	0.1(0.1, 0.3)	0.1(0.1, 0.3)	0.717	0.474
ESR ($M(P_{25}, P_{75})$, mm/h)	31(21, 39)	30(21, 38)	0.233	0.816
IL-6 ($M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL)	31.8(14.3, 52.8)	36.4(5.5, 57.9)	0.205	0.837
LDH ($M(P_{25}, P_{75})$, U/L)	271(251, 301)	264(240, 322)	0.401	0.688
D-D [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	0.4(0.3, 0.5)	0.4(0.3, 0.5)	0.948	0.065
肺实变 [例(%)]	36(34.3)	37(54.4)	6.854	0.009
胸腔积液 [例(%)]	8(7.6)	4(5.9)	0.193	0.661
胸膜增厚 [例(%)]	15(14.3)	6(8.8)	1.155	0.283
肺不张 [例(%)]	4(3.8)	4(5.9)	0.402	0.536

注：[PAZM] 延长阿奇霉素；[SDXC] 换用多西环素；[WBC] 白细胞计数；[NEUT] 中性粒细胞绝对值；[CRP] C-反应蛋白；[PCT] 降钙素原；[ESR] 红细胞沉降率；[IL-6] 白细胞介素-6；[LDH] 乳酸脱氢酶；[D-D] D-二聚体。

表3 两组二次治疗后情况比较

临床资料	PAZM 组 (n=105)	SDXC 组 (n=68)	Z/ χ^2 值	P 值
二次治疗后退热时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	1.0(0, 2.0)	0(0, 1.0)	-4.259	<0.001
二次治疗后 24 h 内退热例数 [例(%)]	62(59.0)	58(85.3)	13.379	<0.001
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	7.0(5.0, 9.0)	6.0(5.0, 7.7)	1.851	0.064
咳嗽缓解时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6.0(4.0, 8.0)	5.0(4.0, 6.0)	2.716	0.007
糖皮质激素使用率 [例(%)]	24(22.9)	7(10.3)	4.429	0.035
肺部病灶吸收率 [例(%)]	81(77.1)	63(93.0)	4.855	0.028
支气管镜介入治疗例数 [例(%)]	15(14.3)	10(14.7)	0.006	0.939
支气管镜介入治疗时间 [例(%)]				
≤ 7 d	4(3.8)	2(2.9)	0.000	1.000
8~13 d	8(7.6)	7(10.3)	0.373	0.541
≥ 14 d	3(2.9)	1(1.5)	0.006	0.940
支气管镜检查阳性 [例(%)]				
黏液栓堵塞	3(2.9)	2(2.9)	0.000	1.000
黏膜糜烂	6(5.7)	3(4.4)	0.001	0.979
黏膜充血水肿	15(14.3)	10(14.7)	0.006	0.939

注：[PAZM] 延长阿奇霉素；[SDXC] 换用多西环素。

表4 两组疗效比较

组别	总例数 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)	χ^2 值 [#]	P 值 [#]
PAZM 组	105	18	40	47	55.2	41.792	<0.001
SDXC 组	68	38	30	0	100		

注：[PAZM] 延长阿奇霉素；[SDXC] 换用多西环素。[#]两组总有效率的比较。

表 5 PAZM 组 RMPP 和非 RMPP 的临床资料比较

临床资料	非 RMPP 组 (n=58)	RMPP 组 (n=47)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
男性 [例(%)]	34(58.6)	24(51.1)	0.600	0.439
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	8.1 $\pm$ 2.5	6.1 $\pm$ 2.9	3.923	<0.001
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	7.0(5.0, 8.5)	6.0(4.0, 7.0)	1.946	0.052
热程 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	5.0(4.0, 7.0)	5.0(3.0, 6.0)	1.765	0.077
咳嗽时长 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6.0(4.0, 8.0)	5.0(3.0, 7.0)	1.736	0.082
热峰 ($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	39.2 $\pm$ 0.8	39.2 $\pm$ 0.7	0.176	0.861
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	7.2 $\pm$ 2.7	7.4 $\pm$ 2.8	0.437	0.663
NEUT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	4.4 $\pm$ 2.1	4.3 $\pm$ 2.2	0.210	0.834
CRP [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/dL]	13.2(7.3, 20.6)	18.3(10.5, 26.5)	1.933	0.053
PCT [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	0.1(0.1, 0.3)	0.1(0.1, 0.3)	0.209	0.834
ESR [$M(P_{25}, P_{75})$, mm/h]	32(22, 40)	30(19, 39)	0.845	0.398
IL-6 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	25.5(12.0, 56.4)	37.2(15.1, 73.0)	1.079	0.280
LDH [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	265(241, 296)	286(259, 332)	2.291	0.022
D-D [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	0.5(0.4, 0.6)	0.5(0.3, 1.0)	0.329	0.742
肺实变 [例(%)]	19(32.8)	17(36.2)	0.134	0.714
胸腔积液 [例(%)]	3(5.2)	5(10.6)	0.462	0.497
胸膜增厚 [例(%)]	10(17.2)	5(10.6)	0.924	0.336
肺不张 [例(%)]	3(5.2)	1(2.1)	0.089	0.766

注：[RMPP] 难治性肺炎支原体肺炎；[WBC] 白细胞计数；[NEUT] 中性粒细胞绝对值；[CRP] C-反应蛋白；[PCT] 降钙素原；[ESR] 红细胞沉降率；[IL-6] 白细胞介素-6；[LDH] 乳酸脱氢酶；[D-D] D-二聚体。

3 讨论

MP 是儿童社区获得性肺炎的常见病原体，MA 是一线治疗药物^[10]。然而，由于 MA 的广泛应用，MRMPP 的发生率明显上升。一些研究表明，与 MA 相比，四环素类抗生素等二线药物可显著缩短 MRMPP 患儿的发热时间，表现出更好的体外抗菌活性，提示四环素类抗生素对于 MRMPP 具有更好的临床和微生物疗效^[11-12]。尽管可以通过耐药基因位点突变或体外药敏试验进行 MP 耐药分析，但由于设备和检测成本等问题，目前尚不能普遍开展。本研究在市级医院无条件进行 MP 耐药性检测的情况下，比较 MUMPP 患儿二次治疗选择 PAZM 与 SDXC 的疗效，发现 SDXC 组退热时间、咳嗽缓解时间均短于 PAZM 组，糖皮质激素使用率低于 PAZM 组，肺部病灶吸收率高于 PAZM 组。

MA 是否敏感可通过观察阿奇霉素治疗 48~72 h，临床症状是否好转来评估。有研究表明，对大环内酯敏感的 MPP 患儿在阿奇霉素治疗后 48 h 内退热；相反，对大环内酯耐药的 MPP 在阿奇霉素治疗后，有 30% 的患儿发热超过 72 h^[13]。本研究中，PAZM 组有 44.8% 的患儿二次治疗后发热时间超过 72 h，即初始阿奇霉素治疗后发热时间超过

144 h。MUMPP 发展为 RMPP 会导致严重的临床不良后果，与非 RMPP 患儿相比，RMPP 患儿使用糖皮质激素和支气管肺泡灌洗的比例显著增加、有更多的患儿入住重症监护病房，住院时间也更长，并可能与更多的肺外并发症相关^[12]。对 MUMPP 的患儿换用二线药物，可防止 MUMPP 进展为 RMPP，并会降低疾病的严重程度。本研究比较了 PAZM 与 SDXC 治疗 MUMPP 的疗效，SDXC 组总有效率 100%，85.3% 的 MUMPP 患儿在开始多西环素治疗后 24 h 内热退；而 PAZM 组总有效率仅有 55.2%。这些研究结果均提示对 MUMPP 患儿及时更换二线药物的必要性。

四环素类是治疗儿童 MPP 主要二线药物，多西环素属于新型四环素类，相比传统四环素，多西环素的钙螯合率较低，从而降低了牙齿黄染和牙釉质发育不全的风险^[14]。在儿童中使用多西环素的多项研究未发现牙齿着色现象^[15-16]。本次研究中也未发现使用多西环素引起牙齿黄染的现象，且未监测到出现严重不良反应需要中止治疗的病例，提示短期使用多西环素具有安全性。

有学者认为：MA 在临床上对部分 MUMPP 患儿仍然有效，其抗炎作用可使 MPP 的临床表现得改善，加之四环素类药物在儿童应用的安全性

依据不够充分,对MUMPP儿童二次治疗是否选择二线药物,还应该评估MUMPP患儿发生RMPP的风险^[7, 17]。血清LDH是一种对RMPP有较高预测价值的标志物,多篇文献提示LDH在RMPP患者中显著升高^[18-19]。本研究单因素分析结果显示高浓度的血清LDH和年龄与RMPP的发生有关,RMPP组患儿年龄更小,这与郭丽军^[20]的研究中发现年龄 ≤ 2 岁是儿童RMPP发生的独立危险因素相符。Xie等^[17]构建了一个直观的列线图预测模型,用于PAZM治疗的MUMPP患儿发生RMPP风险的个性化预测。研究发现,年龄、WBC、NEUT、PCT、LDH是RMPP的独立危险因素。根据列线图,危险因素得分较低的MUMPP患儿,可以考虑继续使用MA。

有学者根据现有证据和专家意见,提出了对儿童MPP采用逐步递进的治疗方案,治疗的每个阶段都应权衡其风险与获益^[21],建议初始治疗使用MA,治疗72 h观察疗效;发生MUMPP时将治疗药物改为四环素类;初始治疗达7 d观察疗效,诊断RMPP时加用甲泼尼龙标准方案,1~2 mg/(kg·次),2次/d;对甲泼尼龙标准方案抵抗的高炎症型RMPP,增加甲泼尼龙剂量或使用免疫球蛋白;在治疗递进的每一步中都要注意排除其他病原体导致的感染。本研究中所有患儿初始治疗均选择阿奇霉素,在治疗72 h仍发热,临床评估为MUMPP后,有39.3% (68/173)接受了SDXC治疗,60.7% (105/173)接受了PAZM治疗,SDXC组无一例发展为RMPP,而PAZM组有44.8% (47/105)发展为RMPP。SDXC组使用甲泼尼龙的占比为10.3%,PAZM组使用甲泼尼龙的占比为22.8%。

本研究存在一定局限性,首先这是一项单中心、回顾性研究,二次治疗药物的选择是基于医生的临床经验结合家属的意愿,因此不可避免地会出现分组偏倚,例如SDXC组患儿肺实变比例高于PAZM组,可能的原因是当患儿出现肺实变时医生更倾向于选择二线药物,家长也更容易接受二线药物潜在的不良反应。其次,对牙齿黄染等药物不良反应的追踪时间较短(出院1个月内),对多西环素安全性的监测存在局限。今后应开展多中心、前瞻性、随机对照研究,其研究结果将对儿童MPP治疗有更好的指导价值。

作者贡献声明:马依晨负责研究设计、数据

采集和分析、论文撰写;周熙惠负责研究设计、论文修改;王晨阳和赵晓丹参与数据的收集和分析工作。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Waites KB, Xiao L, Liu Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(3): 747-809. PMID: 28539503. PMCID: PMC5475226. DOI: 10.1128/CMR.00114-16.
- [2] Matsuda K, Narita M, Sera N, et al. Gene and cytokine profile analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in Fukuoka, Japan[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 591. PMID: 24330612. PMCID: PMC3883477. DOI: 10.1186/1471-2334-13-591.
- [3] 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. PMID: 33268306. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.10.002.
- [4] Yamazaki T, Kenri T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolide-resistant *M. pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 693. PMID: 27242718. PMCID: PMC4876131. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00693.
- [5] Cardinale F, Chironna M, Chinellato I, et al. Clinical relevance of *Mycoplasma pneumoniae* macrolide resistance in children[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(2): 723-724. PMID: 23224091. PMCID: PMC3553869. DOI: 10.1128/JCM.02840-12.
- [6] 赵顺英, 刘瀚旻, 陆权, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊治的专家释疑(2023年11月)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(2): 108-113. PMID: 38228509. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231120-00382.
- [7] Hubert D, Dumke R, Weichert S, et al. Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* during an outbreak in a primary school: clinical characterization of hospitalized children[J]. Pathogens, 2021, 10(3): 328. PMID: 33802078. PMCID: PMC7999249. DOI: 10.3390/pathogens10030328.
- [8] 中华人民共和国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]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(2): 79-85. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230217-00023.
- [9] 曾兆彬, 王奇伟, 刘鼎立, 等. 不同剂量甲泼尼龙对小儿难治性肺炎支原体肺炎的疗效分析[J]. 中华全科医学, 2020, 18(7): 1150-1152, 1226. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001452.
- [10] Shah SS, Test M, Sheffler-Collins S, et al. Macrolide therapy and outcomes in a multicenter cohort of children hospitalized with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. J Hosp Med, 2012, 7(4): 311-317. PMID: 22271440. DOI: 10.1002/jhm.1904.
- [11] Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, et al. Therapeutic efficacy of azithromycin, clarithromycin, minocycline and tosufloxacin

- against macrolide-resistant and macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173635. PMID: 28288170. PMCID: PMC5348022. DOI: 10.1371/journal.pone.0173635.
- [12] Chen J, Qi X, Yin Y, et al. Effects of minocycline on macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a single-center retrospective study[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(11): 2997-3004. PMID: 34976765. PMCID: PMC8649588. DOI: 10.21037/tp-21-356.
- [13] Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, et al. Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(5): 2252-2258. PMID: 23459497. PMCID: PMC3632908. DOI: 10.1128/AAC.00048-13.
- [14] Tredwin CJ, Scully C, Bagan-Sebastian JV. Drug-induced disorders of teeth[J]. J Dent Res, 2005, 84(7): 596-602. PMID: 15972585. DOI: 10.1177/154405910508400703.
- [15] 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. PMID: 38439015. PMCID: PMC10913651. DOI: 10.1186/s13052-024-01615-y.
- [16] Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, et al. Dental staining after doxycycline use in children[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(10): 2887-2890. PMID: 29091225. PMCID: PMC5890778. DOI: 10.1093/jac/dkx245.
- [17] Xie Q, Zhang X, Cui W, et al. Construction of a nomogram for identifying refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia among macrolide-unresponsive mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 6495-6504. PMID: 36474517. PMCID: PMC9719700. DOI: 10.2147/JIR.S387809.
- [18] 郑雪香, 林继雷, 代继宏. 基于决策曲线和剂量反应分析评估乳酸脱氢酶对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 112-117. PMID: 32051076. PMCID: PMC7390016. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.02.006.
- [19] 管峥, 霍洁, 袁晶, 等. 血清乳酸脱氢酶联合白细胞介素 18 对儿童难治性肺炎支原体肺炎的预测作用[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20): 2848-2851. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.20.021.
- [20] 郭丽军. 小儿难治性肺炎支原体肺炎临床治疗分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(25): 68-69. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2011.25.046.
- [21] 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. PMID: 38634891. DOI: 10.1007/s00431-024-05519-1.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)