

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.08.006

论著·临床研究

耐大环内酯类药物的肺炎支原体肺炎 患儿临床特征及治疗

陈煜 田维敏 陈琪 赵红缨 黄萍 林志青 陈凌

(厦门大学附属中山医院儿科, 福建 厦门 361004)

[摘要] **目的** 分析大环内酯类药物耐药的肺炎支原体肺炎患儿的临床特征, 并探讨其治疗方案。**方法** 采集 136 例肺炎支原体肺炎患儿的咽拭子或支气管肺泡灌洗液标本, 实时荧光定量 PCR 检测 23s rRNA 编码基因 2063/2064 A:G 突变情况, 依结果分为突变耐药组 (耐药组, $n=81$) 和野生型敏感组 (敏感组, $n=55$), 分析两组患儿的年龄构成、呼吸道症状、肺外并发症、实验室检查指标、影像学改变、治疗方式及住院天数。**结果** 耐药组较敏感组发热时间、高热时间延长, 有血氧饱和度降低的例数多 ($P<0.05$); 耐药组谷丙转氨酶 (ALT)、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平高于敏感组 ($P<0.05$)。常规使用阿奇霉素治疗对敏感组疗效好, 而耐药组更多需要加用激素治疗。**结论** 耐大环内酯类药物的肺炎支原体感染单从某一项临床特征无法鉴别, 但发热和高热时间延长、血氧饱和度降低, 以及 ALT、LDH 升高有一定提示作用。对于耐药肺炎支原体肺炎患儿, 阿奇霉素配合激素可能是更佳的治疗模式。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(8): 629-634]

[关键词] 耐大环内酯类肺炎支原体; 肺炎支原体肺炎; 临床特征; 激素; 儿童

Clinical features and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children

CHEN Yu, TIAN Wei-Min, CHEN Qi, ZHAO Hong-Ying, HUANG Ping, LIN Zhi-Qing, CHEN Ling. Department of Pediatrics, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China (Chen L, Email: lindachen@189.cn)

Abstract: Objective To study the clinical features of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and its treatment regimens in children. **Methods** The samples of throat swab or bronchoalveolar lavage fluid were collected from 136 children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Quantitative real-time PCR was used to detect 2063/2064 A:G mutation in 23S rRNA, and according to such results, the children were divided into drug-resistance group with 81 children and sensitive group with 55 children. The two groups were compared in terms of age composition, respiratory symptoms, extrapulmonary complications, laboratory markers, imaging changes, treatment regimens, and length of hospital stay. **Results** Compared with the sensitive group, the drug-resistance group had significantly longer duration of pyrexia and severe fever, a significantly higher percentage of children with reduced blood oxygen saturation, and significantly higher levels of alanine aminotransferase (ALT) and lactate dehydrogenase (LDH) ($P<0.05$). The conventional azithromycin treatment had a good clinical effect in the sensitive group, while corticosteroid therapy was usually needed in the drug-resistance group. **Conclusions** Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection cannot be identified based on a single clinical feature, but prolonged duration of pyrexia and severe fever, reduced blood oxygen saturation, and increased ALT and LDH can suggest the presence of this disease. Azithromycin combined with glucocorticoids may be a good treatment regimen for children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(8): 629-634]

Key words: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*; *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; Clinical feature; Glucocorticoid; Child

[收稿日期] 2018-03-23; [接受日期] 2018-07-10

[作者简介] 陈煜, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 陈凌, 女, 副主任医师。

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 是儿童社区获得性肺炎的常见病原体, 好发于学龄前期和学龄期儿童^[1]。大环内酯类抗生素如红霉素、阿奇霉素用于治疗 MP 感染已有多年历史, 但近年来世界范围内分离到耐大环内酯类肺炎支原体 (macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, MRMP) 菌株逐年增多^[2], 已证实 23S rRNA 编码基因 2063 或 2064 位发生 A 到 G 的点突变是 MP 耐药的重要机制^[3-5]。本研究旨在分析发生 2063/2064 A:G 突变的肺炎支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, MPP) 患儿的临床特征, 并探讨其治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月我院收治的 MPP 住院患儿共 593 例为研究对象, 所有患儿均符合 MPP 诊断标准。排除合并细菌、病毒、结核、真菌感染患儿, 获得单纯 MP 感染病例 145 例。再按排除标准剔除先天性心脏病 6 例, 自动出院 3 例, 最终纳入研究 136 例, 其中男 76 例, 女 60 例, 年龄 8 个月至 14 岁。

1.2 病例诊断和排除标准

MPP 诊断标准参照第 8 版《诸福棠实用儿科学》^[6] 和儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识^[7]:

(1) 具有发热、咳嗽等呼吸道感染症状和 (或) 其他肺外表现; (2) 听诊肺部可闻及中细湿罗音和 (或) 影像学发现肺部病灶; (3) 血清 MP 抗体 IgM $\geq 1:160$, 明胶颗粒凝集法测得 MP-Ab 在急性期和恢复期滴度呈 4 倍以上增高或减低, 咽拭子或肺泡灌洗液经实时荧光定量 PCR 检出 MP-DNA。

排除标准: (1) 有基础疾病, 如先天性心脏病、支气管肺发育不良、闭塞性细支气管炎等; (2) 凝血功能异常或心肺功能严重减退; (3) 家属自动出院终止治疗。

1.3 方法

所有病例首先采用基础治疗, 即每日静脉滴注阿奇霉素 (10 mg/kg), 辅以雾化、祛痰治疗。对于阿奇霉素治疗 7 d 无效, 且影像学显示大片肺实变不张者加行支气管肺泡灌洗术。对于持续高

热, 病情进展迅速伴有 C 反应蛋白 (CRP)、乳酸脱氢酶 (LDH) 显著升高者, 加用甲泼尼龙静脉滴注抑制炎症反应, 剂量为每日 1~2 mg/kg, 疗程 3~6 d。存在严重肺内肺外并发症者予联合丙种球蛋白治疗。

通过咽拭子或支气管肺泡灌洗液收集标本, 经实时荧光定量 PCR 检测 23S rRNA 第 2063 和 2064 两个位点 A:G 突变。根据 PCR 检测结果分为 2063/2064 A:G 突变耐药组 (耐药组) 和野生型敏感组 (敏感组), 耐药组 81 例, 敏感组 55 例。对比分析两组患儿的年龄构成、呼吸道症状、肺外并发症、实验室检查、影像学改变、治疗方式以及住院天数。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两样本 *t* 检验; 非正态分布计量资料采用中位数 (四分位间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用百分率或构成比 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄构成

耐药组年龄 5.9 ± 2.8 岁, 敏感组年龄 5.2 ± 3.1 岁, 两组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。根据年龄段分为婴幼儿期 (<3 岁)、学龄前期 (3 岁~) 和学龄期 (7~14 岁) (表 1), 可见两组均以学龄前期患者为多, 且婴幼儿期患者在敏感组中的构成比高于耐药组 ($P < 0.05$)。

表 1 年龄构成 [例 (%)]

组别	<i>n</i>	婴幼儿期	学龄前期	学龄期
耐药组	81	10(12.3)	49(60.5)	22(27.2)
敏感组	55	17(30.9)	25(45.5)	13(23.6)
χ^2 值		7.094	2.987	0.213
<i>P</i> 值		0.008	0.084	0.645

2.2 呼吸道症状

纳入统计的呼吸道症状包括发热时间、高热

时间 ($\geq 39^\circ\text{C}$)、肺部湿罗音存在时间、是否伴有喘鸣音、是否存在血氧饱和度 (SPO_2) 降低 $<92\%$ (表2)。可见与敏感组相比,耐药组发热时间、

高热时间延长, SPO_2 降低比例增高 ($P < 0.05$), 肺部湿罗音存在时间、伴有喘鸣音比例在两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表2 临床表现

组别	n	发热时间 ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	高热时间 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{d}$]	湿罗音时间 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{d}$]	有喘鸣音 [例 (%)]	SPO_2 降低 [例 (%)]
耐药组	81	7.4 \pm 2.2	5(4, 6)	4(3, 6)	8(10)	23(28)
敏感组	55	5.9 \pm 2.5	4(2, 5)	5(3, 6)	6(11)	8(15)
$t(\chi^2)$ [Z] 值		3.705	[3.668]	[0.128]	(0.038)	(0.064)
P 值		0.001	<0.001	0.898	0.846	0.044

2.3 肺外并发症

MP可引起各系统受累,本研究所见肺外并发症包括胃肠道症状、皮疹、关节肌肉疼痛、血栓形成、脑炎。胃肠道症状最多见,其次为皮疹和关节肌肉痛,发生率在两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在耐药组中诊断MP感染相关脑炎1例,在敏感组中诊断下肢静脉血栓和肺栓塞形成1例,此2例系MP感染罕见并发症,发生率在两组间比较差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表3 肺外症状 [例 (%)]

组别	n	胃肠道 症状	皮疹	关节肌 肉痛	血栓 形成	脑炎
耐药组	81	10(12)	3(4)	2(2)	0(0)	1(1)
敏感组	55	6(11)	3(5)	1(2)	1(2)	0(0)
χ^2 值		0.065	0.004	0	*	*
P 值		0.799	0.950	1.000	0.404	1.000

注: * 示采用 Fisher 确切概率法。

2.4 实验室检查

本研究统计了两组患儿白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞 (NE) 比例、CRP、谷丙转氨酶 (ALT)、肌酸激酶同工酶 MB (CKMB)、LDH, 均取其病程中检测最高值。结果显示耐药组较敏感组 ALT、LDH 显著升高 ($P < 0.05$), 而 WBC、NE、CRP、CKMB 在两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表4。

2.5 影像学改变

肺炎支原体肺炎的影像学改变主要包括4种形式^[7-8]: (1)点状或斑片状浸润; (2)磨玻璃影等间质性改变; (3)节段性 or 大叶性实质浸润; (4)单纯的肺门淋巴结肿大。此外,还可出现胸腔积液、肺不张、小气道病变(树芽征和马赛克征)等。本研究通过X线胸片和(或)肺部多层螺旋CT,观察患儿的影像学改变,在每例患儿中均有出现上述肺部病变形式的1种或多种,但发生率在两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表5。

表4 实验室检查

组别	n	WBC ($\bar{x} \pm s, 10^9/\text{L}$)	NE ($\bar{x} \pm s, \%$)	CRP [$M(P_{25}, P_{75}), \text{mg/L}$]	ALT ($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$)	CKMB [$M(P_{25}, P_{75}), \text{IU/L}$]	LDH [$M(P_{25}, P_{75}), \text{IU/L}$]
耐药组	81	8.7 \pm 2.5	61 \pm 14	35.1(14.9, 54.3)	48 \pm 15	33.9(28.0, 41.6)	341.2(277.3, 407.7)
敏感组	55	8.4 \pm 3.5	65 \pm 11	37.0(8.6, 57.8)	43 \pm 9	35.7(28.8, 41.8)	280.9(216.6, 349.5)
$t(Z)$ 值		0.176	1.785	(0.133)	2.268	(0.029)	(2.991)
P 值		0.860	0.076	0.894	0.025	0.977	0.003

注: [WBC] 白细胞计数; [NE] 中性粒细胞; [CRP] C反应蛋白; [ALT] 谷丙转氨酶; [CKMB] 肌酸激酶同工酶 MB; [LDH] 乳酸脱氢酶。

表5 影像学改变 [例(%)]

组别	n	点片状浸润影	间质性改变	节段/大叶性浸润影	单纯肺门淋巴结肿大	胸腔积液	肺不张	小气道病变
耐药组	81	61(75)	16(20)	10(12)	1(1)	4(5)	7(9)	19(70)
敏感组	55	40(73)	11(20)	8(15)	1(2)	3(5)	5(9)	13(72)
χ^2 值		0.114	0.001	0.138	-*	-*	0	0.018
P 值		0.735	0.972	0.710	1.000	1.000	1.000	0.893

注：* 示采用 Fisher 确切概率法；小气道病变仅从完善肺部 CT 病人中分析，耐药组 27 例，敏感组 18 例。

2.6 治疗方式和住院天数

本研究就单纯基础治疗，以及加用支气管肺泡灌洗、激素或丙种球蛋白的治疗方式进行统计。结果显示敏感组仅靠基础治疗的治愈率高于耐药

组 ($P < 0.05$)，而耐药组更需要加用激素治疗。两组采用支气管肺泡灌洗治疗率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。最终的住院天数耐药组要长于敏感组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表6 两组不同治疗方式和住院时间比较

组别	n	单纯基础治疗 [例(%)]	支气管肺泡灌洗 [例(%)]	激素 [例(%)]	丙种球蛋白 [例(%)]	住院天数 [$M(P_{25}, P_{75}), d$]
耐药组	81	53(65)	9(11)	19(23)	1(1)	8(6, 9)
敏感组	55	45(82)	7(13)	5(9)	1(2)	6(5, 8)
$\chi^2(Z)$ 值		4.368	0.082	4.652	-*	(3.314)
P 值		0.037	0.774	0.031	1.000	0.001

注：* 示采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

MP 是一种介于细菌和病毒之间的微生物，缺乏细胞壁支持而仅有细胞膜，通过呼吸道传播，约 3~4 年可出现一次爆发流行^[9]。1995 年 Lucier 等^[3]在红霉素诱导耐药的 MP 菌株中发现，23s rRNA 编码基因 2063/2064 位 A 到 G 突变会导致大环内酯类与 MP 核糖体亲和力下降，从而产生耐药性。2001 年 Okazaki 等^[4]首次在 MPP 患者体内分离到耐药菌株，也证实 23s rRNA 基因 2063/2064 位发生主要为 A 到 G 的突变，此外少数菌株还存在 A 到 C 的突变类型。我国学者辛德莉等^[5]在 2003~2006 年共分离 MP 50 株，其中耐药菌株 46 株，占 92%，基因突变位点和国外结论相同。现在世界各国均有对 MP 耐药情况进行监测，总体来说东亚地区耐药情况最为严重并呈逐渐上升趋势，而欧美地区 MP 耐药率较低^[10-12]。本研究检出突变菌株多于野生菌株，符合我国 MP 流行病学特点。

关于 MRMP 的临床特征存在争议。辛德莉等^[13]

发现耐药组发热天数、病程和住院时间长于敏感组，性别、年龄、最高体温、肺外并发症无显著区别。Ma 等^[14]在研究中也指出，耐药菌株感染患者平均发热时间更长，超敏 CRP 更高，而咳嗽、鼻涕、咽痛、咳痰、气促、胸痛及呼吸困难等症状无差异。Zhou 等^[15]的结论是耐药组发热中位时间、大环内酯类药物治疗后退热时间均显著长于敏感组，同时存在更多的并发症，包括肝功能异常、心肌炎、皮疹、脑炎、蛋白尿、溶血性贫血、关节炎等。然而也有学者意见相反，如 Kim 等^[16]认为两组发热时间相似，白细胞、CRP、血沉等检查亦无差异，仅在耐药组中发现更多的胸腔积液病例。Lee 等^[17]的研究结论也是耐药组和敏感组临床表现、实验室和影像学检查均无差异。Yoon 等^[18]通过 logistic 回归指出，MPP 发热时间和是否耐药无关，而主要取决于影像学的形态特点。此外，MRMP 似乎并不导致儿童重症病例增多。Komatsu 等^[19]分析了 31 份 MRMP 病例，虽有 21 例需要吸氧但都无需机械通气，经大环内酯或四环素类抗生素治疗

后痊愈。Matsubara 等^[20]也认为耐药组病情严重程度与敏感组比较无显著差异。Ferguson 等^[12]发现成人 MRMP 感染患者比儿童更多地需要吸氧和入住 ICU, 提示 MRMP 重症病例可能和免疫系统过度反应有关, 儿童免疫系统不完善反而不易出现严重免疫损伤。在本研究中, 学龄前期和学龄期耐药组患儿占比大于敏感组, 可能和学校儿童集中交叉感染有关, MRMP 是否易感染大于 3 岁儿童需要更大样本量研究。耐药组和敏感组相比, 发热时间、高热时间均延长, 可能和大环内酯类抗生素疗效不佳和持续免疫反应有关; 同时 SPO₂ 降低比例增高, 提示病变范围大渗出多, 虽未见更多呼吸衰竭患儿, 却有更强的重症病例倾向。与一般 MPP 相似, 耐药组也存在临床症状与体征不一致、临床表现与胸部影像学改变不一致的特征。目前已明确, 促炎细胞因子 IL-8 和 IL-18 在 MP 感染免疫级联放大过程中发挥作用, 伴随有 LDH 升高^[21], 数值显著升高还预示常规剂量甲泼尼龙治疗无效^[22]。本研究耐药组较敏感组 LDH 升高有差异, 而 CRP 改变相似, 不仅证实 MRMP 存在更强的免疫反应, 且 LDH 较 CRP 可视作更敏感的免疫学指标。两组 ALT 升高有差异但无法排除大环内酯类药物对肝脏的影响, 尚需要进一步研究。

MP 感染虽可使用四环素类、氨基糖苷类及喹诺酮类抗生素, 但基于副作用考虑, 仅有大环内酯类抗生素被批准用于全年龄段儿童患者。MP 感染具有一定自限性, 轻症病例可不治疗^[23], 而重症病例与其并发症的发生和免疫损伤密切相关^[24]。大环内酯类抗生素除抗 MP 作用外, 还有免疫调理作用, 因此 MRMP 使用大环内酯类抗生素仍有疗效, 即使错过最佳时机也应在诊断后立即使用^[25], 本研究半数以上 MRMP 患者仅通过基础治疗治愈即为佐证。在 MP 感染并发过度炎症反应时, 激素已有较多应用。如 Luo 等^[26]证实阿奇霉素联合强的松治疗 MPP 能缩短发热时间, 缓解呼吸困难和加快渗出吸收, Lee 等^[27]也指出激素可迅速改善重症 MPP 的临床和影像学表现。我国儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识也指出急性起病、发展迅速且病情严重的 MPP 可考虑全身使用糖皮质激素^[7]。本研究中 MRMP 患儿发热时间长且 LDH 升高明显, 提示病原体难以清除的情况下其免疫反应强而持久, 因而激素使用率更高, 幸运的是未

见常规剂量激素治疗无效病例。此外 MP 感染分泌物粘稠, 伴气道上皮损伤后纤毛功能障碍, 易形成塑性分泌物, 后期还可因肉芽增生导致气道闭塞, 及时应用气管镜疏通气道可减轻发热, 治疗肺不张和减少后遗症^[7,28-29]。本研究两组均有使用气管镜治疗, 但使用频率并无区别, 影像学也未见更多肺不张病例, 说明 MRMP 肺损伤病理改变和一般 MP 感染相似, 不能因此滥用气管镜。丙种球蛋白主要用于 MP 感染有严重合并症的情况, 如 Ahluwalia 等^[30]报道丙种球蛋白治疗 MP 感染相关 Stevens-Johnson 综合征。本研究在治疗 MP 感染相关脑炎和血栓形成病例中也有应用, 但病例数目太少统计学意义有限, 需要多中心大样本研究来证实 MRMP 感染和丙种球蛋白治疗的相关性。

综上所述, MRMP 感染在我国儿童中广泛流行, 单纯从年龄构成、呼吸道表现、肺外并发症、实验室或影像学检查无法鉴别, 但发热和高热时间延长、SPO₂ 降低、LDH 升高有一定提示作用。因 IL-8 和 IL-18 等促炎细胞因子的级联放大作用, MRMP 感染免疫反应持久而强烈, LDH 较 CRP 可视作更敏感的免疫学指标。治疗方面除了大环内酯类抗生素以外, 对持续高热、病情进展迅速伴有 LDH 显著升高者配合激素使用可能是更佳的治疗模式。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [2] 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.
- [3] Lucier TS, Heitzman K, Liu SK, et al. Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(12): 2770-2773.
- [4] Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro[J]. Microbiol Immunol, 2001, 45(8): 617-620.
- [5] 辛德莉, 韩旭, 糜祖煌, 等. 肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药性及耐药机制研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(5): 543-546.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1280-1282.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童肺炎支原体肺炎诊

- 治专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [8] 温顺航, 张海邻, 李昌崇. 儿童肺炎支原体肺炎的影像学表现[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(16): 1272-1274.
- [9] 柯莉芹, 王凤美, 李银洁, 等. 儿童肺炎支原体肺炎流行病学特征[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 33-36.
- [10] 郑宝英, 闫超, 薛冠华, 等. 耐药肺炎支原体肺炎患儿的临床特点及流行基因型特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(10): 735-739.
- [11] Zheng X, Lee S, Selvarangan R, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, United States[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(8): 1470-1472.
- [12] Ferguson GD, Gadsby NJ, Henderson SS, et al. Clinical outcomes and macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* infection in Scotland, UK[J]. *J Med Microbiol*, 2013, 62(Pt 12): 1876-1882.
- [13] 辛德莉, 王斯, 韩旭, 等. 耐药肺炎支原体肺炎患儿的临床特点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(16): 1213-1215.
- [14] Ma Z, Zheng Y, Deng J, et al. Characterization of macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in children in Shenzhen, China[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(7): 695-700.
- [15] Zhou Y, Zhang Y, Sheng Y, et al. More complications occur in macrolide-resistant than in macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 1034-1038.
- [16] Kim YJ, Shin KS, Lee KH, et al. Clinical characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* from children in Jeju[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(10): 1642-1646.
- [17] Lee E, Cho HJ, Hong SJ, et al. Prevalence and clinical manifestations of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children[J]. *Korean J Pediatr*, 2017, 60(5): 151-157.
- [18] Yoon IA, Hong KB, Lee HJ, et al. Radiologic findings as a determinant and no effect of macrolide resistance on clinical course of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 402.
- [19] Komatsu H, Tsunoda T, Inui A, et al. Characteristics of hospitalized children infected with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Braz J Infect Dis*, 2014, 18(3): 294-299.
- [20] Matsubara K, Morozumi M, Okada T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients[J]. *J Infect Chemother*, 2009, 15(6): 380-383.
- [21] Narita M, Tanaka H. Late increase of interleukin-18 levels in blood during *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Cytokine*, 2012, 59(1): 18-19.
- [22] 陈莉莉, 刘金荣, 赵顺英, 等. 常规剂量甲泼尼龙治疗无效的儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床特征和治疗探讨[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 172-176.
- [23] Spuesens EB, Meyer Sauter PM, Vink C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections - does treatment help?[J]. *J Infect*, 2014, 69 Suppl 1: S42-S46.
- [24] Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 23.
- [25] Yang D, Chen L, Chen Z. The timing of azithromycin treatment is not associated with the clinical prognosis of childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in high macrolide-resistant prevalence settings[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191951.
- [26] Luo Z, Luo J, Liu E, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(4): 377-380.
- [27] Lee KY, Lee HS, Hong JH, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(3): 263-268.
- [28] 王菲, 张晗, 王植嘉, 等. 难治性肺炎支原体肺炎支气管镜肺泡灌洗术治疗时机研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(11): 855-858.
- [29] 陈志敏. 合理治疗难治性肺炎支原体肺炎[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 724-728.
- [30] Ahluwalia J, Wan J, Lee DH, et al. *Mycoplasma*-associated Stevens-johnson syndrome in children: retrospective review of patients managed with or without intravenous immunoglobulin, systemic corticosteroids, or a combination of therapies[J]. *Pediatr Dermatol*, 2014, 31(6): 664-669.

(本文编辑: 万静)