

儿童肺炎支原体肺炎研究进展

余敏¹, 刘权娥^{1,2*}, 郭靖¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²湘西自治州人民医院, 湖南 吉首

收稿日期: 2023年1月26日; 录用日期: 2023年2月19日; 发布日期: 2023年2月27日

摘要

肺炎支原体肺炎是儿童病房常见的呼吸道疾病, 其发病机制尚未完全明确, 直接损伤及免疫紊乱是主要流行假说。大环内酯类抗生素是肺炎支原体感染的首选用药, 但近年随着耐药支原体的流行, 有效新型药物的研究成为热点。对于病情严重的患儿, 应尽早联合免疫调节剂、纤维支气管镜等辅助治疗。

关键词

肺炎支原体肺炎, 儿童

Research Progress on *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children

Min Yu¹, Quane Liu^{1,2*}, Jing Guo¹

¹Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

²Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital, Jishou Hunan

Received: Jan. 26th, 2023; accepted: Feb. 19th, 2023; published: Feb. 27th, 2023

Abstract

Mycoplasma pneumoniae pneumonia is a common respiratory disease in pediatric wards, whose pathogenesis is not fully understood. Direct injury and immune disorders are the main prevalent hypotheses. Macrolide antibiotics are the drugs of first choice for *Mycoplasma pneumoniae* infection, but in recent years, with the prevalence of drug-resistant mycoplasma, research on effective new drugs has become a hot topic. For children with severe disease, adjuvant therapy with immunomodulators and fiberoptic bronchoscopy should be combined as early as possible.

*通讯作者。

Keywords

Mycoplasma pneumoniae Pneumonia, Children

Copyright © 2023 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(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是儿童社区获得性肺炎(Community Acquired Pneumonia, CAP)的常见病原体。肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, MPP)发病率逐年上升[1],部分进展为重症或难治性MPP,对患儿身心造成危害[2],寻求有效治疗方法成为研究热点,准确评估患儿病情并尽早干预,可使患儿受益。本文综述了儿童MPP的研究现状,包括流行病学特征、发病机制、辅助检查、临床特点及治疗等内容。

2. 流行病学特征

MP在人群中通过飞沫传播,潜伏期为2~3周[3],在体外可独立存活,侵袭人体后可引起急性下呼吸道感染,近年MPP在儿童中的发病率呈总体上升趋势,Kepling等报道南京地区2011~2015年MP发病率在各类病原中最高[4]。台湾一项调查显示,儿童CAP中的MP感染率为22.6%,仅次于肺炎链球菌[5]。MP感染每3~7年出现一次区域流行,持续约1~2年,全年均可发生,但分布具有季节性差异[6],有研究报道冬季检出率最高[1]。发病年龄主要为学龄前及学龄期儿童,女性更易感[7]。

3. 发病机制

3.1. 直接损伤

MP大小介于细菌及病毒之间,直径约0.1~0.3 nm,是一种可在无生命培养基中存活繁殖的原核微生物,MP对人呼吸道上皮细胞具有高亲和力,通过其附着细胞器定植于呼吸道,该细胞器分内部和表面两个部分,内部结构HMW2、HMW3、P65、P41、MPN387等多种蛋白组成,表面黏附复合物中的Nap结构由主要黏附素(P1、P30)和辅助蛋白(P40、P90)组成。MP附着细胞器与呼吸上皮的相互作用诱导宿主细胞中的细胞骨架重排,促进MP进入细胞内[8],该过程可破坏呼吸道黏膜上皮细胞的完整性,开启MP入侵的第一步。2005年Kannan等[9]首次发现MP可分泌一种独特的ADP核糖基化和空泡化毒素-社区获得性呼吸窘迫综合征毒素(CARDS TX),CARDS TX与宿主细胞表面受体结合并迅速内化,内化过程由网格蛋白分子介导,并形成吸收该毒素的分子支架[10],发挥类似外毒素的作用,使细胞发生空泡变性。CaRDS TX还可结合膜联蛋白A2,进一步促进其与肺泡的结合和毒性作用[11]。此外,MP在宿主细胞内释放过氧化氢、超氧化物基团等有毒物质,引起炎症而损伤细胞[12]。

3.2. 免疫紊乱

3.2.1. 固有免疫

固有免疫系统是生物体在长期进化过程中逐渐形成的天然免疫系统,参与固有免疫的细胞主要包括单核/巨噬细胞、粒细胞、NK细胞(natural killer cell)、树突状细胞等、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等,这些细胞通过其表面的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别并结合入侵病原体及体内非己抗原

性异物,产生非特异性免疫应答。Lai 等人[13]在小鼠模型中发现巨噬细胞对 MP 的清除有关键性作用,肺巨噬细胞表面的 Toll 样受体(TLR)2 被 MP 脂蛋白活化后,可杀死被 MP 感染的细胞。Saraya T 等[14]研究发现 MPP 的病理特征为肺泡内可见大量巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞,支气管血管周围富含浆细胞。

3.2.2. 细胞免疫

细胞免疫是由 T 淋巴细胞介导的免疫应答。CD4+T 细胞即辅助性 T 淋巴细胞(Th),未受抗原刺激的初始 CD4+T 细胞称为 Th0 细胞,可分化为 Th1、Th2、调节性 T 细胞(Treg)及 Th17 等细胞亚群。Th1 主要分泌干扰素- γ (IFN- γ)、TNF、IL-2 等,增强 NK 细胞、CTL 的细胞毒性作用,杀死病变细胞。Th2 主要分泌 IL-4、IL-5、IL-10、及 IL-13 等,促进抗体的产生,清除胞外致病菌。若 Th1/Th2 比例出现失衡,则会引起免疫紊乱。Hardy 等研究发现 CARDS TX 可诱导小鼠和狒狒肺部促炎因子的表达增加,主要包括 IL-12、IFN- γ 、TNF- α [15],提示 Th1 细胞在 MP 引发的免疫反应中发挥重要作用。国内学者发现 MP 感染患儿的支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF)中 IL-4 明显升高,IFN- γ 的变化则不明显,提示 Th2 型细胞在炎症反应中占据主导地位[16]。郭伟等[17]通过检测不同病程 MPP 患儿血清及 BALF 中的 IL-4、IFN- γ 浓度,发现病程在 1 周内以 IFN- γ 升高为主,1-2 周后则以 IL-4 升高为主,认为机体存在着从 Th1 为主过渡到 Th2 为主的细胞免疫应答的转变。Guo 等[18]研究发现 MPP 也可能存在 Th17/Treg 比例失衡, Odeh 通过动物研究发现 Treg 对 MPP 免疫损伤发挥保护作用[19]。

3.2.3. 体液免疫

MP 可刺激机体产生 IgM、IgG、IgE 和 IgA,但其诱导的免疫清除能力有限,可导致 MP 出现慢性感染[20]。IgM 在发病 1 周后可被检测到,3~6 周达到峰值,随后逐渐下降,IgG 则通常在 IgM 生成后 2 周开始出现,持续时间较长[21]。相关研究表明,SMPP 患儿血清 IgA、IgM、IgG 水平显著高于轻症患儿,提示体液免疫紊乱随病情恶化而加重[22]。

4. 临床特点

MPP 常见于学龄前期及学龄期儿童,但近年来在婴幼儿中的发病率在逐渐升高,一项对 4741 名儿童的流行病学调查显示婴儿组 MP 检出率达 37.86%,显著高于年长儿组,呈现低龄化趋势[23]。婴幼儿的 MPP 起病急,呼吸困难、气促、喘息等症状明显,常可闻及肺部湿啰音和哮鸣音,而年长儿起病较为缓慢,多表现为顽固的刺激性干咳,肺部体征常较临床症状轻,后期可出现粘液痰,更易出现高热。

MPP 病情加重可发展为重症肺炎支原体肺炎(Severe mycoplasma pneumoniae pneumonia, SMPP),国内外对于 SMPP 尚无明确统一的定义,参照我国指南[24],SMPP 指患儿病程中出现一般情况差、意识障碍、呼吸困难(鼻翼扇动、呻吟、吸气性三凹征)、气促、低氧血症、多肺叶或 $\geq 2/3$ 的肺叶受累、合并肺内外并发症等重度 CAP 表现,持续高热超过 5 天或出现超高热也应视为重症。常见的肺内并发症包括胸腔积液、肺不张、闭塞性支气管炎、坏死性肺炎等。部分 SMPP 患儿合并肺外多系统损害,包括心血管、消化、泌尿、皮肤粘膜、神经及血液系统等[25]。心血管系统表现临床并不常见,以心慌、气短为主要症状,血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)明显升高,严重者出现心力衰竭,尽早诊断及干预可以改善预后[26]。消化系统多表现为肝损害,以恶心、呕吐、腹痛、腹泻为主要症状,还可出现肝脾肿大,肝功能呈轻、中度受累,转氨酶不同程度升高,大多数在 7~10 天内恢复正常,在 4 周内可全部恢复[27]。泌尿系统受累以急性肾小球肾炎综合征较为常见,部分病例出现肾功能衰竭。皮肤损害可表现为荨麻疹、斑丘疹、Seteven-Johnson 综合征、结节性红斑等。MP 入侵还可造成视网膜损害,严重者造成永久性视力下降或失明。神经系统以 MP 脑炎最常见,还可出现吉兰巴利综合征、多

发性神经根炎、横纹肌炎、脑出血等。血液系统受累时患儿可出现溶血、血小板减少、粒细胞减少、噬血细胞综合征等表现[28]。

5. 辅助检查

5.1. 影像学表现

婴幼儿主要表现为双肺散在斑片状影或间质性改变，学龄前期及学龄期儿童以单侧肺段或肺叶的实变影为主。张宁[29]等研究发现 MPP 多表现为肺纹理增粗模糊，常累及多个肺叶，单侧或双侧的磨玻璃影、实变影及网格结节影，以双肺下叶多见，多呈小叶性分布。赵志勇等[30]报道支气管壁增厚是 MPP 区别于细菌性和病毒性肺炎的特异性影像学表现。SMPP 病例主要表现为大片状实变影，类似于细菌性肺炎，难治性肺炎支原体肺炎(Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP)患儿肺部浸润范围常 ≥ 2 个肺叶，易合并胸腔积液[31]。

5.2. 实验室检查

5.2.1. 病原检测

包括 1) 培养法：是 MPP 诊断的金标准，但 MP 生长缓慢，还存在操作复杂、培养基昂贵、阳性率低等缺点，临床难以开展，主要用于实验室研究。2) 核酸检测：包括 DNA 及 RNA 的检测，常用于早期诊断。MP-DNA 的检测难以区分携带者与感染者，应定量检测。MP-RNA 检测方法称为实时荧光恒温扩增技术(SAT)，奚卫等[32]对比不同实验室检测方法对 MP 感染的检测效能，发现 SAT 检测的敏感性和特异性分别为 91.1%和 90.9%，优于另两种检测方法。由于 RNA 只存在于活菌体中，故在现症感染的诊断及评价 MPP 治疗的疗效中具有重要价值[33]。近年来核酸检测技术在病原耐药性检测中也发挥着重要作用，临床应用较广泛。3) 抗原检测：MP 抗原检测特异性高，但敏感性低，易造成假阴性导致漏诊。

5.2.2. 血清抗体检测

IgM 和 IgG 是临床常检测的血清 MP 抗体，患儿在急性期与恢复期双份血清抗体滴度相差 4 倍及以上，是临床诊断的金标准。IgM 阳性常提示近期感染，故间接免疫荧光法(IFA)、被动颗粒凝集法(PA)及酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫胶体金法等可用于 MP 感染的早期诊断。于艳红等[34]报道，IFA 检测敏感性和特异性均较高，其与 PA 联合检测可提高 MP 感染的早期诊断准确率。免疫胶体金法定性检测 MP-IgM 常用于门诊快速筛查，其灵敏度及特异度均高，但阴性结果不能排除 MP 感染。

6. 治疗

MP 缺少细胞壁结构，因此对破坏细胞壁结构的抗生素有天然的耐药性，抑制 DNA 代谢和蛋白质合成的抗生素是其首选用药，包括大环内酯类、四环素类及喹诺酮类药物，考虑到后两者对儿童软组织的损害及牙釉质发育的损害，国内禁用于儿童。临床常使用以阿奇霉素为代表的大环内酯类药物，但由于抗生素的滥用，耐药 MP 在全球范围内的流行率逐年攀高，对新型药物的研究也成为近年热点。Lefamulin 是一种新型的半合成截短侧耳素类抗生素，对支原体及革兰氏阳性菌有较好的活性，Waites KB 等利用体外试验对比 Lefamulin、阿奇霉素、莫西沙星、四环素等对耐药 MP 的治疗活性，发现 Lefamulin 活性最高[35]，但目前仍处于临床试验阶段，在儿童中使用的安全性有待考证。

对于病情严重的患儿应尽早联合其他辅助治疗。由于免疫紊乱参与了 MPP 的发病，免疫调节剂常被用于重症及难治性 MPP，研究报道应用糖皮质激素可使患儿症状明显改善，促进肺功能的恢复[36]。王仙金等[37]对丙种球蛋白治疗儿童 RMPP 疗效的研究作 meta 分析发现，临床治疗有效率明显提高，有效减少了并发症的发生。对于药物治疗效果欠佳的严重肺部并发症如肺不张、气道内黏液栓等，早期行纤

维支气管镜介入治疗对减少患儿并发症、改善预后的疗效价值得到肯定[38]。

7. 总结与展望

儿童 MPP 临床表现不典型, 早期易漏诊, 临床医师应合理运用检测方法做到早期、准确诊断。轻症 MPP 可自限, 但重症及难治性 MPP 对患儿身心造成巨大危害, 加重家庭负担, 仍需对其病原学、发病机制深入研究, 寻求有效诊治方法, 近年新型抗生素的研发及纤维支气管镜等的应用为治疗策略提供了新思路。

参考文献

- [1] 王艳蕊, 王桂芳, 宋丽芳, 李培岭. 儿童肺炎支原体感染的流行病学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(2): 230-232+237.
- [2] Gao, L.-W., Yin, J., Hu, Y.-H., et al. (2019) The Epidemiology of Paediatric *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in North China: 2006 to 2016. *Epidemiology and Infection*, **147**, e192. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000839>
- [3] Ma, Y.-J., Wang, S.-M., Cho, Y.-H., et al. (2015) Clinical and Epidemiological Characteristics in Children with Community-Acquired *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Taiwan: A Nationwide Surveillance. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, **48**, 632-638. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.08.003>
- [4] Chen, K., Jia, R., Li, L., Yang, C. and Shi, Y. (2015) The Aetiology of Community Associated Pneumonia in Children in Nanjing, China and Aetiological Patterns Associated with Age and Season. *BMC Public Health*, **15**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1422-1>
- [5] Chi, H., Huang, Y.-C., Liu, C.-C., et al. (2020) Characteristics and Etiology of Hospitalized Pediatric Community-Acquired Pneumonia in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, **119**, 1490-1499. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.07.014>
- [6] Qu, J., Yang, C., Bao, F., et al. (2018) Epidemiological Characterization of Respiratory Tract Infections Caused by *Mycoplasma pneumoniae* during Epidemic and Post-Epidemic Periods in North China, from 2011 to 2016. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 335. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3250-2>
- [7] Cheng, Y., Dai, S., Hou, D., et al. (2022) The Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* among Children in Beijing Before and During the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 854505. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.854505>
- [8] Chang, H.-Y., Prince, O.A., Sheppard, E.S. and Krause, D.C. (2011) Processing Is Required for a Fully Functional Protein P30 in *Mycoplasma pneumoniae* Gliding and Cytadherence. *Journal of Bacteriology*, **193**, 5841-5846. <https://doi.org/10.1128/JB.00104-11>
- [9] Kannan, T.R., Provenzano, D., Wright, J.R. and Baseman, J.B. (2005) Identification and Characterization of Human Surfactant Protein a Binding Protein of *Mycoplasma pneumoniae*. *Infection and Immunity*, **73**, 2828-2834. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.5.2828-2834.2005>
- [10] Krishnan, M., Kannan, T.R. and Baseman, J.B. (2013) *Mycoplasma pneumoniae* CARDS Toxin Is Internalized via Clathrin-Mediated Endocytosis. *PLOS ONE*, **8**, e62706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062706>
- [11] Somarajan, S.R., Al-Asadi, F., Ramasamy, K., et al. (2014) Annexin A2 Mediates *Mycoplasma pneumoniae* Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome Toxin Binding to Eukaryotic Cells. *mBio*, **5**, e01497-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01497-14>
- [12] Waites, K.B., Xiao, L., Liu, Y., Balish, M.F. and Atkinson, T.P. (2017) *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and beyond. *Clinical Microbiology Reviews*, **30**, 747-809. <https://doi.org/10.1128/CMR.00114-16>
- [13] Lai, J.F., Zindl, C.L., Duffy, L.B., et al. (2010) Critical Role of Macrophages and Their Activation via MyD88-NFκB Signaling in Lung Innate Immunity to *Mycoplasma pneumoniae*. *PLOS ONE*, **5**, e14417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014417>
- [14] Saraya, T., Kurai, D., Nakagaki, K., et al. (2014) Novel Aspects on the Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia and Therapeutic Implications. *Frontiers in Microbiology*, **5**, Article 410. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00410>
- [15] Hardy, R.D., Coalson, J.J., Peters, J., et al. (2009) Analysis of Pulmonary Inflammation and Function in the Mouse and Baboon after Exposure to *Mycoplasma pneumoniae* CARDS Toxin. *PLOS ONE*, **4**, e7562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007562>
- [16] 郑敏斯, 何德根, 高梅, 李晓冰. 儿童支气管哮喘与肺炎支原体感染的相关性研究[J]. 中国医学创新, 2016,

- 13(9): 30-32.
- [17] 郭伟, 张同强, 徐勇胜. 肺炎支原体肺炎患儿 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-4 细胞因子水平的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(23): 65-68.
- [18] Guo, H., He, Z., Li, M., Wang, T. and Zhang, L. (2016) Imbalance of Peripheral Blood Th17 and Treg Responses in Children with Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **22**, 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.12.006>
- [19] Odeh, A.N. and Simecka, J.W. (2016) Regulatory CD4⁺CD25⁺ T Cells Dampen Inflammatory Disease in Murine *Mycoplasma Pneumoniae* and Promote IL-17 and IFN- γ Responses. *PLOS ONE*, **11**, e0155648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155648>
- [20] Dumke, R. and Jacobs, E. (2016) Antibody Response to *Mycoplasma pneumoniae*: Protection of Host and Influence on Outbreaks? *Frontiers in Microbiology*, **7**, Article 39. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00039>
- [21] Atkinson, T.P., and Waites, K.B. (2014) *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Childhood. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **33**, 92-94. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000171>
- [22] Diplomatico, M., Gicchino, M.F., Ametrano, O., et al. (2017) A Case of Urticarial Vasculitis in a Female Patient with Lupus: *Mycoplasma pneumoniae* Infection or Lupus Reactivation? *Rheumatology International*, **37**, 837-840. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3626-9>
- [23] 许沙沙, 郭连峰, 吴妍, 等. 儿童肺炎支原体肺炎临床特征和流行病学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14): 3307-3310.
- [24] 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.
- [25] Meyer Sauter, P.M., Unger, W.W.J., Van Rossum, A.M.C., et al. (2018) The Art and Science of Diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **37**, 1192-1195. <https://doi.org/10.1097/INF.00000000000002171>
- [26] Rao, H., Ericson, J.E. and O'Hara, C. (2020) *Mycoplasma pneumoniae* Presenting with Pericardial Tamponade. *Clinical Pediatrics*, **59**, 198-200. <https://doi.org/10.1177/0009922819885662>
- [27] Poddighe, D. (2020) *Mycoplasma pneumoniae*-Related Hepatitis in Children. *Microbial Pathogenesis*, **139**, Article ID: 103863. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103863>
- [28] 卢志威, 杨军, 王纓, 等. 肺炎支原体相关性噬血细胞综合征三例并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 792-796.
- [29] 张宁, 王涛, 谭清体. 小儿支原体肺炎胸部 CT 影像学特征及其鉴别诊断[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(12): 36-38.
- [30] 赵志勇, 郑昊宇, 张巍. 细菌性、病毒性及支原体肺炎的高分辨率 CT 征象分析与鉴别[J]. 武警医学, 2020, 31(9): 774-777.
- [31] Wang, M., Wang, Y., Yan, Y., et al. (2014) Clinical and Laboratory Profiles of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *International Journal of Infectious Diseases*, **29**, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.07.020>
- [32] 奚卫, 张颐豪, 赵荣平, 魏清. 3 种检测方法在儿童肺炎支原体感染诊断中的应用[J]. 检验医学, 2019, 34(10): 941-943.
- [33] 国家卫生计生委合理用药专家委员会儿童用药专业组. 中国儿童肺炎支原体感染实验室诊断规范和临床实践专家共识(2019 年) [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(5): 366-373.
- [34] 于艳红, 马洪刚, 刘红, 李美岩. 不同检测方法对儿童肺炎支原体感染诊断价值分析[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(2): 195-196.
- [35] Waites, K.B., Crabb, D.M., Duffy, L.B., et al. (2017) *In Vitro* Activities of Lefamulin and Other Antimicrobial Agents against Macrolide-Susceptible and Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* from the United States, Europe, and China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**, e02008-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02008-16>
- [36] Qiu, J.-L., Huang, L., Shao, M.-Y., et al. (2020) Efficacy and Safety of Azithromycin Combined with Glucocorticoid on Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e20121. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020121>
- [37] 王仙金, 林荣军, 杨雪. 丙种球蛋白对儿童难治性肺炎支原体肺炎疗效的 Meta 分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(02): 5-9.
- [38] 曹丽洁, 刘建华, 帅金凤, 等. 纤维支气管镜早期介入治疗对气道内黏液栓阻塞的儿童肺炎支原体肺炎的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 298-302.