多西环素治疗8岁以下儿童大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎的临床观察Δ

李珊珊[1*]，郑吉善[2]，陈燕燕[1]，沈珑慧[1#]（1.宁波大学附属妇女儿童医院药剂科，浙江 宁波 315012；2.宁波大学附属妇女儿童医院儿科，浙江 宁波 315012）

中图分类号 R969.3；R978.1 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2025）04-0464-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.04.13

摘 要 目的 探讨多西环素治疗8岁以下儿童大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎（MUMPP）的疗效与安全性。**方法** 回顾性收集2023年1月1日至12月31日宁波大学附属妇女儿童医院收治的8岁以下MUMPP患儿资料，根据不同抗感染治疗方案分为多西环素组（44例）、多西环素联合甲泼尼龙组（35例）、阿奇霉素联合甲泼尼龙组（35例）。多西环素组患儿给予盐酸多西环素肠溶胶囊；多西环素联合甲泼尼龙组患儿给予盐酸多西环素肠溶胶囊+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠；阿奇霉素联合甲泼尼龙组患儿给予注射用阿奇霉素+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠；3组疗程均为10 d。比较3组患儿的退热率、退热时间、肺部感染吸收好转率，记录其住院期间及出院后5个月内的不良反应发生情况。**结果** 多西环素组、多西环素联合甲泼尼龙组患儿治疗后48、72 h的退热率及肺部感染吸收好转率均显著高于阿奇霉素联合甲泼尼龙组，退热时间显著短于阿奇霉素联合甲泼尼龙组（$P<0.05$），而多西环素组与多西环素联合甲泼尼龙组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。3组患儿住院期间及出院后5个月内的皮疹、呕吐、腹痛、腹泻及转氨酶升高的发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；使用多西环素的患儿均未出现牙齿发黄、牙釉质发育不良。**结论** 多西环素用于8岁以下儿童MUMPP的疗效和安全性均较好；辅助使用低剂量糖皮质激素并不一定能带来明显的额外疗效。

关键词 多西环素；大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎；儿童；疗效；安全性

Clinical observation of doxycycline in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children under 8 years of age

LI Shanshan[1], ZHENG Jishan[2], CHEN Yanyan[1], SHEN Longhui[1] (1. Dept. of Pharmacy, Women and Children's Hospital Affiliated to Ningbo University, Zhejiang Ningbo 315012, China; 2. Dept. of Paediatrics, Women and Children's Hospital Affiliated to Ningbo University, Zhejiang Ningbo 315012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To investigate the efficacy and safety of doxycycline in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MUMPP) in children under 8 years of age. **METHODS** The medical records of children with MUMPP admitted to the Women and Children's Hospital Affiliated to Ningbo University were collected from January 1st, 2023 to December 31st, 2023. They were divided into doxycycline group (44 cases), doxycycline combined with methylprednisolone group (35 cases), and azithromycin combined with methylprednisolone group (35 cases) according to the treatment methods. Doxycycline group was given Doxycycline hyclate enteric-coated capsules; doxycycline combined with methylprednisolone group was given Doxycycline hyclate enteric-coated capsules and Methylprednisolone sodium succinate for injection; azithromycin combined with methylprednisolone group was given Azithromycin for injection and Methylprednisolone sodium succinate for injection. Treatment courses of 3 groups lasted for 10 d. The fever reduction rate, the time of fever reduction and improvement rate of lung infection absorption were compared among the three groups. The occurrence of adverse drug reactions was recorded during their hospitalization and followed up within 5 months after discharge. **RESULTS** The fever reduction rats 48, 72 h after treatment and improvement rate of lung infection absorption in doxycycline group and doxycycline combined with methylprednisolone group were significantly higher than azithromycin combined with methylprednisolone group; the time of fever reduction was significantly shorter than azithromycin combined with methylprednisolone group ($P<0.05$); there was no statistical significance in the difference between the doxycycline group and the doxycycline combined with methylprednisolone group ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of rash, vomiting, abdominal pain, diarrhea, and elevated transaminases among the three groups during hospitalization and within 5 months after discharge ($P>0.05$). None of the children treated with doxycycline suffered from tooth discoloration or enamel hypoplasia. **CONCLUSIONS** Doxycycline has good efficacy and safety in therapy of MUMPP in children under 8 years of age; adjunctive coadministration of low-dose glucocorticoids does not necessarily result in significant additional efficacy.

KEYWORDS doxycycline; macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; children; efficacy; safety

Δ **基金项目** 浙江省医药卫生科技计划项目（No.2023KY1118）；宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目（No.2022020405）

＊**第一作者** 主管药师，硕士研究生。研究方向：抗感染临床药学。E-mail：376213594@qq.com

\# **通信作者** 副主任药师。研究方向：药事管理。E-mail：nbslh22@163.com

肺炎支原体肺炎（*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia，MPP）是我国5岁及以上儿童最常见的社区获得性肺炎（community acquired pneumonia，CAP）[1]，约占儿童及青少年所有CAP的30%～40%[2]。大环内酯类抗菌药物阿奇霉素是治疗儿童MPP的首选药物[1]。然而，肺炎支原体（*Mycoplasma pneumoniae*，MP）的*23S rRNA*基因突变，尤其是2063G和2064G位点的改变，已被证实能干扰阿奇霉素与其靶标结合，从而引起高水平的耐药[3]。目前，临床可通过测定2063G和2064G位点的突变情况来判断MP是否耐药[4]。中国儿童的MP耐药一直处于较高水平。2019年北京地区25 d～17岁患儿的MP耐药率高达92.9%[5]。MP耐药可能导致大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎（macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia，MUMPP），临床如未能及时识别并有效治疗，可引起包括发热、住院时间延长以及MUMPP进展为重症、危重症或难治性MPP等问题[6]。

多西环素是一种半合成四环素类抗菌药物，其抗菌机制主要是通过与30S核糖体亚单位结合，干扰细菌的蛋白质合成，从而抑制病原菌的繁殖。国内外指南对MUMPP患儿推荐使用四环素类抗菌药物如多西环素[1,7]，但多西环素因可能导致患儿牙齿发黄、牙釉质发育不良的潜在药品不良反应（adverse drug reaction，ADR）而被限制在8岁以下儿童中应用[1]。《临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识》指出，短疗程使用多西环素可能不会引起幼儿牙齿永久性变色，允许所有年龄段患儿使用多西环素不超过21 d[8]。目前已有研究证实，糖皮质激素用于严重肺炎儿童安全、有效[9]。也有学者认为，MUMPP患儿可使用非大环内酯类药物（如四环素类）联合糖皮质激素或大环内酯类药物（如阿奇霉素）联合糖皮质激素[10]。为此，本研究以多西环素联合甲泼尼龙和阿奇霉素联合甲泼尼龙为对照，回顾性分析了多西环素治疗8岁以下儿童MUMPP的临床效果和安全性，旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2023年1月1日至12月31日我院收治的114例8岁以下MUMPP患儿资料，按不同抗感染治疗方案分为多西环素组（44例）、多西环素联合甲泼尼龙组（35例）和阿奇霉素联合甲泼尼龙组（35例）。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准（批件号：EC2024-101）。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）符合《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南（2023年版）》[1]中MUMPP的诊断标准；（2）年龄＜8岁；（3）依从性良好。

本研究的排除标准为：（1）明确合并其他病原菌感染的患儿；（2）合并先天性疾病、慢性病史的患儿；（3）对本研究所用药物过敏的患儿；（4）病历资料不全的患儿。

1.3 用药方法

3组患儿均给予布洛芬混悬液退热，吸入用布地奈德混悬液、吸入用硫酸沙丁胺醇溶液、吸入用异丙托溴铵溶液止咳祛痰，同时辅助叩击排痰等常规治疗。在此基础上，多西环素组患儿给予盐酸多西环素肠溶胶囊；多西环素联合甲泼尼龙组患儿给予盐酸多西环素肠溶胶囊+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠；阿奇霉素联合甲泼尼龙组患儿给予注射用阿奇霉素+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠。

具体用药信息如下：盐酸多西环素肠溶胶囊[德全药品（江苏）股份有限公司，国药准字H20030627，规格0.1 g（按多西环素计）]2 mg/kg，口服，q12 h，连用10 d。注射用甲泼尼龙琥珀酸钠（南光化学制药股份有限公司，国药准字HC20160039，规格40 mg）1 mg/kg，静脉滴注，q12 h，根据临床症状好转情况逐渐减停，疗程3～5 d。注射用阿奇霉素[海南倍特药业有限公司，国药准字H20067075，规格0.5 g（按$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$计）]10 mg/kg，静脉滴注，qd，连续使用7 d，停用3 d，再使用3 d。

1.4 观察指标

观察指标包括：（1）3组患儿治疗后的退热率及退热时间。退热指耳温低于37.5 ℃且持续时间＞48 h；退热率＝退热例数/总例数×100%。（2）3组患儿治疗后的肺部感染吸收好转情况。肺部感染吸收好转指治疗7～10 d时进行肺部影像学检查，与治疗前相比，实变或浸润面积减少＞30%；肺部感染吸收好转率＝肺部感染吸收好转例数/总例数×100%。（3）3组患儿住院期间及出院后5个月内的ADR发生情况及转归情况。根据诺氏ADR评估量表评价多西环素、阿奇霉素与ADR的关联性，分为“确定”（≥9分）、“很可能”（5～8分）、“可能”（1～4分）、“可疑”（≤0分）[11]；根据《不良事件通用术语评价标准（CTCAE）》5.0版对ADR严重程度进行分级，分为1级（轻度，无症状或症状轻微，仅为临床或诊断所见，无需治疗）、2级（中度，需较小、局部对症处理或非侵入性治疗，不影响日常活动和疾病正常治疗）、3级（严重或具有其他重要医学意义，不立即危及生命）、4级（危及生命）、5级（与ADR相关的死亡）[12]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用方差分析，两两比较采用Bonferroni检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料以频数或率表示，采用χ^2检验或Fisher精确检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 3组患儿的基线资料比较

3组患儿的年龄、性别、临床症状持续时间等基线资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。结果见表1。

2.2 3组患儿的退热率、退热时间、肺部感染吸收好转率比较

多西环素组、多西环素联合甲泼尼龙组患儿治疗后48、72 h的退热率及肺部感染吸收好转率均显著高于阿奇霉素联合甲泼尼龙组，退热时间显著短于阿奇霉素联

表1　3组患儿的基线资料比较

指标	多西环素组（n=44）	多西环素联合甲泼尼龙组（n=35）	阿奇霉素联合甲泼尼龙组（n=35）	P
年龄/例(%)				
<4岁	0(0)	2(5.71)	3(8.57)	0.121
4～<6岁	3(6.82)	4(11.43)	3(8.57)	0.915
6～<8岁	41(93.18)	29(82.86)	29(82.86)	0.287
男性/例(%)	24(54.55)	19(54.29)	17(48.57)	0.846
临床症状持续时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d				
发热	6(5,7)	6(5,7)	6(4,7)	0.677
咳嗽	6(4,7)	6(5,7)	6(4,7)	0.847
影像学检查结果[a]/例(%)				
肺部干湿啰音	11(25.00)	7(20.00)	5(14.29)	0.499
肺部斑片状影	21(47.73)	14(40.00)	10(28.57)	0.223
肺实变/肺不张	24(54.55)	22(62.86)	25(71.43)	0.305
胸腔积液	3(6.82)	5(14.29)	3(8.57)	0.622
实验室检查结果				
A2063G/A2064G检出/例(%)	35(79.55)	27(77.14)	33(94.29)	0.108
白细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/×10^9 L^{-1}	7.15(5.73,8.58)	8.20(6.30,10.40)	6.80(5.25,8.23)	0.128
中性粒细胞百分比($\bar{x}\pm s$)/%	65.50±8.55	63.24±13.43	63.50±8.93	0.568
C反应蛋白[$M(P_{25},P_{75})$]/(g/L)	9.00(5.00,21.20)	12.00(5.20,22.68)	9.80(4.00,17.50)	0.741
降钙素原[$M(P_{25},P_{75})$]/(ng/mL)	0.11(0.06,0.17)	0.14(0.09,0.27)	0.13(0.10,0.21)	0.212

a：同一患儿合并有多种影像学结果。

合甲泼尼龙组（P<0.05）；而多西环素组与多西环素联合甲泼尼龙组患儿的上述指标比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。结果见表2。

表2　3组患儿的退热率、退热时间、肺部感染吸收好转率比较

指标	多西环素组（n=44）	多西环素联合甲泼尼龙组（n=35）	阿奇霉素联合甲泼尼龙组（n=35）
治疗后48 h退热率/例(%)	15(34.09)[a]	14(40.00)[a]	4(11.43)
治疗后72 h退热率/例(%)	32(72.73)[a]	30(85.71)[a]	11(31.43)
退热时间($\bar{x}\pm s$)/d	2.80±1.13[a]	2.57±0.95[a]	4.06±1.57
肺部感染吸收好转率/例(%)	26(59.09)[a]	25(71.43)[a]	12(34.29)

a：与阿奇霉素联合甲泼尼龙组比较，P<0.05。

2.3　3组患儿的ADR发生情况

ADR发生时间为用药后1～6 d。住院期间及出院后5个月内，使用多西环素的患儿均未出现牙齿发黄、牙釉质发育不良。3组患儿皮疹、呕吐、腹痛、腹泻、转氨酶升高的发生率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。结果见表3。

表3　3组患儿住院期间及出院后5个月内的ADR发生率比较[例(%)]

ADR	多西环素组（n=44）	多西环素联合甲泼尼龙组（n=35）	阿奇霉素联合甲泼尼龙组（n=35）
皮疹	0(0)	0(0)	1(2.86)
呕吐	1(2.27)	1(2.86)	0(0)
腹痛	1(2.27)	1(2.86)	2(5.71)
腹泻	0(0)	0(0)	1(2.86)
转氨酶升高	0(0)	1(2.86)	0(0)

2.4　3组患儿的ADR严重程度及转归情况

多西环素组有1例7岁1个月男性患儿服用多西环素3 d后出现腹痛、呕吐，ADR严重程度为2级，未停药，经开塞露塞肛对症治疗后痊愈。多西环素联合甲泼尼龙组有1例7岁11个月女性患儿服用多西环素3 d后出现腹痛、呕吐，ADR严重程度为2级，未停药，经铝碳酸镁混悬液护胃治疗后ADR消失；另有1例7岁5个月男性患儿服用多西环素6 d后丙氨酸转氨酶升至113 U/L（参考范围8～30 U/L）、天冬氨酸转氨酶升至62 U/L（参考范围18～45 U/L），ADR严重程度为3级，因病情需要，未停用多西环素，经谷胱甘肽护肝治疗后ADR好转。阿奇霉素联合甲泼尼龙组有1例3岁5个月女性患儿使用阿奇霉素2 d后出现腹泻，ADR严重程度为2级，未停药，经蒙脱石散止泻治疗后ADR消失；1例7岁1个月男性患儿注射阿奇霉素3 d和1例7岁5个月女性患儿注射阿奇霉素2 d后出现腹痛，ADR严重程度均为2级，未停药，减慢阿奇霉素滴速后ADR消失；1例7岁6个月男性患儿使用阿奇霉素1 d后背部出现散在皮疹，ADR严重程度为2级，未停药，经盐酸西替利嗪滴剂治疗后ADR消失。

2.5　多西环素、阿奇霉素与ADR的关联性评价结果

多西环素组1例患儿的诺氏ADR评估量表评分为5分，多西环素联合甲泼尼龙组2例患儿的诺氏ADR评估量表评分为5分，阿奇霉素联合甲泼尼龙组4例患儿的诺氏ADR评估量表评分为5～6分，提示多西环素、阿奇霉素与ADR的关联性均为“很可能”。

3　讨论

MP是自我复制最少且拥有异常小基因组的病原微生物。MP感染的致病表现是细胞毒性作用、呼吸道局部组织破坏和宿主免疫应答的综合结果[13]。一项研究纳入了2007－2017年因MP感染住院的儿童353例，其中约一半患儿不足6岁，结果显示，低龄儿童受MP感染的影响更为显著，更容易因MP感染住院[14]。大环内酯类药物被推荐为治疗8岁以下儿童MPP的一线抗菌药物[1]。但由于MP只有一个*23S rRNA*操纵子基因组而具有高突变率，暴露于抗生素期间容易导致*23S rRNA*结构域点的2063G、2064G位点突变，这两个位点突变都可能导致MP对大环内酯类药物高度耐药并表现出较高的最低抑菌浓度，从而导致MUMPP的发生风险明显增加[3]。研究表明，MUMPP患儿除了细菌载量增加，过度的宿主免疫反应也可能是其肺损伤的发病机制[6]。使用大环内酯类药物治疗MUMPP者的疗效明显低于使用大环内酯类药物敏感的MPP者[15]，高比例（57.9%）的患儿在对大环内酯类药物耐药后会出现肺炎进展或临床治疗失败[16]。多西环素是治疗MUMPP的替代药物，文献表明，MP临床分离株中尚未见对多西环素耐药的报告[17]，多西环素对大环内酯类耐药菌株有良好的抗菌活性且口服给药即有良好的生物利用度[18]。本研究中，高达83.33%（95/114）的患儿存在MP A2063G/A2064G位点突变，由此可见，MP的耐药性增加是MUMPP发生风险增加和治疗难度加大的关键因素。因此，针对儿科患者的特殊性，临床实践中可能需要加强MP的耐药性监测，确定治疗方案时可考虑选用四环素类抗菌药物（如多西环素），以期改善患儿的临床症状和治疗结局。

本研究结果表明，多西环素组、多西环素联合甲泼

尼龙组患儿治疗后48、72 h的退热率及肺部感染吸收好转率均显著高于阿奇霉素联合甲泼尼龙组，退热时间显著短于阿奇霉素联合甲泼尼龙组，这提示多西环素、多西环素联合甲泼尼龙能更快地改善患儿的临床症状，加速肺部炎症的吸收，这与文献报道的结果相似[10]。有文献指出，202例1～14岁患儿在接受多西环素治疗3 d后，MP DNA载量从10^6拷贝/mL下降至5×10^2拷贝/mL，表明多西环素可以降低MP的DNA载量，快速改善临床症状并促进肺部炎症的吸收[19]。MUMPP患儿辅助使用全身性糖皮质激素已经显示出良好的临床疗效[20]，但糖皮质激素不合理使用可能会增加混合感染的风险[21]。一项荟萃分析结果显示，糖皮质激素对免疫细胞的作用呈剂量依赖性，与高剂量[10～30 mg/(kg·d)]甲泼尼龙相比，低剂量[1～2 mg/(kg·d)]甲泼尼龙治疗重症支原体肺炎的疗效和安全性更低[9]。本研究结果显示，多西环素组与多西环素联合甲泼尼龙组患儿的退热率、肺部感染吸收好转率、退热时间比较，差异均无统计学意义。这提示单用多西环素与多西环素联合甲泼尼龙的疗效相当，辅助使用低剂量糖皮质激素并未能带来明显的额外疗效。

低龄儿童使用多西环素的耐受性良好，常见的ADR包括胃肠道紊乱、食管炎、光敏性、牙齿变色等[22－23]。一项回顾性研究结果显示，在48例诊断为药物性食管炎的患者中，有52%患者的药物性食管炎是由四环素类及多西环素诱发[24]。其原因主要为多西环素是一种酸性药物，当其在食管壁滞留时，可使食管局部形成强酸环境，从而灼伤食管，导致食管炎、食管溃疡发生[25]。多西环素类抗菌药物也被公认为是引起光敏性的药物类别之一，其引起的光敏性发生率为3%～16%[26]。多西环素引起光敏性的机制主要是因为其能吸收紫外线，导致皮肤中的氧化应激反应增强，进而引发炎症和组织损伤，且该作用与多西环素呈剂量依赖性[27]。一项关于8岁前儿童早期接触抗菌药物对牙齿健康的系统评价中，没有证据表明推荐剂量的多西环素与不良牙齿发育相关，且中位治疗时间长达10 d对牙齿染色的影响可忽略不计。这主要是由于多西环素与钙的结合能力弱，不太可能产生导致牙齿染色的离子复合物[28]。多西环素引起肝毒性的研究相对少见，但仍有引起肝酶升高、胆红素水平异常等潜在的ADR风险，其机制可能与多西环素可抑制线粒体蛋白质合成导致的线粒体损伤有关[29]。本研究中，服用多西环素患儿出现的ADR主要表现为呕吐、腹痛、转氨酶升高，经对症治疗后ADR消失，而且住院期间及出院后5个月内均未发生牙齿发黄、牙釉质发育不良的ADR。3组患儿的皮疹、呕吐、腹痛、腹泻、转氨酶升高的发生率比较，差异均无统计学意义。因此，临床在使用多西环素时，医师和临床药师应提醒患儿随餐服药以减少胃肠道不适，采取站立服药、服药时多饮水等措施，以降低食管炎和食管溃疡的发生风险；建议患儿在用药期间及停药后一段时间内避免日晒并采取必要的防晒措施；密切监测患儿肝功能指标，及时发现可能出现的肝毒性；此外还需警惕多西环素可能导致的赫氏反应、硬化性胆管炎、溃疡性结肠炎、精神疾病等药品说明书未记载的ADR[22]。

综上所述，多西环素在合适的剂量和疗程管理下，可作为治疗8岁以下儿童MUMPP的有效选择，且总体安全性良好，未观察到严重ADR的发生；辅助使用低剂量糖皮质激素并不一定带来明显的额外疗效，其应用剂量及时机应基于充分的医学判断和最新的临床证据。8岁以下儿童应用多西环素属于超说明书用药，临床医师需根据患儿情况评估益处/风险比、考量耐药性，做好超说明书用药备案以及风险告知，而且临床药师应在用药过程中做好用药监护。本研究为单中心、回顾性研究，且样本量较小，可能存在选择偏差，故所得结论仍需多中心、前瞻性随机对照、大样本的真实世界临床研究进一步证实。

参考文献

[1] 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]. 中国合理用药探索，2023，20(3)：16-24.
National Health Commission.Guidelines for diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children：2023 edition[J]. Chin Rational Drug Use，2023，20(3)：16-24.

[2] KIM K，JUNG S，KIM M，et al. Global trends in the proportion of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections：a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open，2022，5(7)：e2220949.

[3] ZHOU Y L，ZHANG Y Y，SHENG Y J，et al. More complications occur in macrolide-resistant than in macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother，2014，58(2)：1034-1038.

[4] 涂鹏，窦海伟，史大伟，等. 流感样病例中肺炎支原体感染与耐药情况研究[J]. 中国全科医学，2022，25(2)：145-148，158.
TU P，DOU H W，SHI D W，et al. Infection and drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae*：an analysis of influenza-like illness[J]. Chin Gen Pract，2022，25(2)：145-148，158.

[5] 王亚翠，吴喜蓉，刘芳，等. 2016年至2019年北京住院儿童肺炎支原体感染流行病学特征和耐药性[J]. 中华实用儿科临床杂志，2022，37(14)：1082-1085.
WANG Y C，WU X R，LIU F，et al. Epidemiological characteristics and macrolide-resistance of children hospitalized with *Mycoplasma pneumoniae* infection in Beijing from 2016 to 2019[J]. Chin J Appl Clin Pediatr，2022，37(14)：1082-1085.

[6] YANG H J，SONG D J，SHIM J Y. Mechanism of resistance acquisition and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Korean J Pediatr，2017，60(6)：167-174.

[7] PEREYRE S，GORET J，BÉBÉAR C. *Mycoplasma pneumoniae*：current knowledge on macrolide resistance and treatment[J]. Front Microbiol，2016，7：974.

[8] 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写

组，中华预防医学会医院感染控制分会，中国药理学会临床药理分会. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识[J]. 中华医学杂志，2023，103(30)：2281-2296.
Editing Group for Multidisciplinary Expert Consensus on the Rational Use of Tetracyclines Commonly Used in Clinical Practice，Hospital Infection Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association，Clinical Pharmacology Branch of Chinese Pharmacological Society. Multidisciplinary expert consensus on the rational use of tetracyclines commonly used in clinical practice[J]. Natl Med J China，2023，103(30)：2281-2296.

[9] SUN L L，YE C，ZHOU Y L，et al. Meta-analysis of the clinical efficacy and safety of high- and low-dose methylprednisolone in the treatment of children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Pediatr Infect Dis J，2020，39(3)：177-183.

[10] BAE E，KIM Y J，KANG H M，et al. Macrolide versus non-macrolide in combination with steroids for the treatment of lobar or segmental *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia unresponsive to initial macrolide monotherapy [J]. Antibiotics，2022，11(9)：1233.

[11] NARANJO C A，BUSTO U，SELLERS E M，et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther，1981，30(2)：239-245.

[12] FREITES-MARTINEZ A，SANTANA N，ARIAS-SANTIAGO S，et al. Using the common terminology criteria for adverse events（CTCAE - version 5.0）to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr，2021，112(1)：90-92.

[13] LEE H，YUN K W，LEE H J，et al. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Expert Rev Anti Infect Ther，2018，16(1)：23-34.

[14] GORDON O，OSTER Y，MICHAEL-GAYEGO A，et al. The clinical presentation of pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infections：a single center cohort[J]. Pediatr Infect Dis J，2019，38(7)：698-705.

[15] 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.

[16] CHEONG K N，CHIU S S，CHAN B W，et al. Severe macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia associated with macrolide failure[J]. Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi，2016，49(1)：127-130.

[17] CHEN Y，ZHANG Y，TANG Q N，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.

[18] LEE H，CHOI Y Y，SOHN Y J，et al. Clinical efficacy of doxycycline for treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Antibiotics，2021，10(2)：192.

[19] OKADA T，MOROZUMI M，TAJIMA T，et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children[J]. Clin Infect Dis，2012，55(12)：1642-1649.

[20] 殷勇，陈健德. 儿童大环内酯类耐药肺炎支原体肺炎诊疗理念与实践[J]. 临床儿科杂志，2024，42(3)：177-181.
YIN Y，CHEN J D. Diagnosis and treatment philosophy and practice of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. J Clin Pediatr，2024，42(3)：177-181.

[21] GAVRILOVIC S，ANDRIJEVIC A，MUJAKOVIC A，et al. Adjunct corticosteroid treatment in patients with pneumonia：a precision medicine approach[J]. Bosn J Basic Med Sci，2019，19(4)：315-320.

[22] 王克华，郭琼杰，王娜. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的多西环素儿童相关不良事件风险信号挖掘[J]. 药物不良反应杂志，2024，26(3)：157-161.
WANG K H，GUO Q J，WANG N. Signal mining of risk of doxycycline-related adverse events in children based on US FDA adverse event reporting system database[J]. Adverse Drug React J，2024，26(3)：157-161.

[23] 陈龙，陈高艳，丁楠楠. 基于FAERS数据库对8岁以下儿童使用四环素类药物的ADR信号挖掘[J]. 中南药学，2024，22(10)：2819-2825.
CHEN L，CHEN G Y，DING N N. Data mining of tetracyclines ADR signals in children under 8 based on FAERS database[J]. Cent South Pharm，2024，22(10)：2819-2825.

[24] DAĞ M S，ÖZTÜRK Z A，AKıN I，et al. Drug-induced esophageal ulcers：case series and the review of the literature[J]. Turk J Gastroenterol，2014，25(2)：180-184.

[25] 王璐，曾露，魏安华. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的不同年龄段人群多西环素风险信号分析[J]. 中国临床药学杂志，2024，33(7)：509-514.
WANG L，ZENG L，WEI A H. Analysis of risk signals of doxycycline in different age groups based on the FDA adverse event reporting system database[J]. Chin J Clin Pharm，2024，33(7)：509-514.

[26] BLAKELY K M，DRUCKER A M，ROSEN C F. Drug-induced photosensitivity：an update：culprit drugs，prevention and management[J]. Drug Saf，2019，42(7)：827-847.

[27] LAYTON A M，CUNLIFFE W J. Phototoxic eruptions due to doxycycline：a dose-related phenomenon[J]. Clin Exp Dermatol，1993，18(5)：425-427.

[28] RAVINDRA D，HUANG G，HALLETT K，et al. Antibiotic exposure and dental health：a systematic review [J]. Pediatrics，2023，152(1)：e2023061350.

[29] WEI C Y，LIU Y，JIANG A D，et al. A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data[J]. Int J Clin Pharm，2022，44(3)：709-716.

（收稿日期：2024-09-09　修回日期：2024-12-27）
（编辑：陈　宏）