

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.026

阿奇霉素序贯治疗联合麻杏石甘汤加味对痰热闭肺型肺炎支原体肺炎患儿 Th17/Treg 细胞因子和 NLRP3 炎症小体通路的影响 *

于欣田¹ 孙冬冬¹ 胡红蕾¹ 李宇哲¹ 刁娟娟^{2Δ}

(1 山东中医药大学第一临床医学院 山东 济南 250014; 2 山东省中医院儿科 山东 济南 250014)

摘要 目的:观察阿奇霉素序贯治疗联合麻杏石甘汤加味对痰热闭肺型肺炎支原体肺炎(MPP)患儿辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)细胞因子和 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体通路的影响。**方法:**选择山东省中医院 2019 年 4 月~2021 年 5 月期间收治的痰热闭肺型 MPP 患儿 106 例,根据随机数字表法分为对照组和研究组,各为 53 例,对照组患儿接受阿奇霉素序贯治疗,研究组患儿接受阿奇霉素序贯治疗联合麻杏石甘汤加味治疗,对比两组疗效、中医证候积分、Th17/Treg 细胞因子和 NLRP3 炎症小体通路相关指标,记录两组不良反应发生情况。**结果:**与对照组相比,研究组的临床总有效率明显更高($P<0.05$)。两组治疗后次证积分、主证积分、总积分均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后白介素-17A(IL-17A)、白介素-25(IL-25)水平均较治疗前下降,白介素-10(IL-10)、白介素-35(IL-35)水平均较治疗前升高,且研究组的变化程度大于对照组($P<0.05$)。两组治疗后 NLRP3 mRNA、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC)mRNA、半胱天冬酶 1(caspase-1) mRNA 均较治疗前下降,且研究组的下降程度大于对照组($P<0.05$)。两组在治疗期间均未出现明显不良反应。**结论:**阿奇霉素序贯治疗联合麻杏石甘汤加味治疗痰热闭肺型 MPP 患儿疗效显著,可促进症状改善,作用机制可能与调节 Th17/Treg 细胞因子和 NLRP3 炎症小体通路有关。

关键词:阿奇霉素;麻杏石甘汤加味;痰热闭肺型;肺炎支原体肺炎;Th17/Treg 细胞因子;NLRP3 炎症小体通路

中图分类号:R563.15 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)12-2328-05

Effects of Azithromycin Sequential Therapy Combined with Modified Moxing Shigan Decoction on Th17/Treg Cytokines and NLRP3 Inflammatory Body Pathway in Children with Phlegm Heat Closed Lung Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia*

YU Xin-tian¹, SUN Dong-dong¹, HU Hong-lei¹, LI Yu-zhe¹, DIAO Juan-Juan^{2Δ}

(1 The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250014, China;

2 Department of Pediatrics, Shandong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250014, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Azithromycin sequential therapy combined with Modified Moxing Shigan decoction on helper T cell 17 (Th17) / regulatory T cell (Treg) cytokines and NOD like receptor protein 3 (NLRP3) inflammatory body pathway in children with phlegm heat closed lung Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods:** 106 children with phlegm heat closed lung MPP who were treated in Shandong hospital of traditional Chinese medicine from April 2019 to May 2021 were selected. According to the random number table method, they were divided into control group and study group, with 53 cases in each group. The children in the control group received Azithromycin sequential therapy, and the children in the study group received Azithromycin sequential therapy combined with Modified Moxing Shigan decoction. The curative effects, TCM syndrome scores, Th17/Treg cytokines and NLRP3 inflammatory body pathway related indicators were compared between the two groups, and the occurrence of adverse reactions in the two groups were recorded. **Results:** Compared with the control group, the total clinical response rate of the study group was significantly higher ($P<0.05$). After treatment, the secondary symptom score, main symptom score and total score of the two groups decreased compared with those before treatment, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, interleukin-17A (IL-17A) and interleukin-25 (IL-25) levels in the two groups decreased compared with before treatment, and the interleukin-10 (IL-10) and interleukin-35 (IL-35) levels increased compared with before treatment, and the degree of change in study group was greater than that in control group ($P<0.05$). NLRP3 mRNA, adaptor protein apoptosis related spot like protein (ASC) mRNA and caspase-1 (caspase-1) mRNA in the two groups after treatment decreased compared with before treatment, and the decrease degree in

* 基金项目:国家中医药管理局中医循证能力建设项目(2019XZZX-EK004)

作者简介:于欣田(1997-),女,硕士研究生,研究方向:小儿肺系肾系疾病,E-mail: reyihan7701@163.com

Δ 通讯作者:刁娟娟(1973-),女,博士,主任医师,研究方向:小儿肺系肾系疾病,E-mail: Diaojju@163.com

(收稿日期:2021-10-24 接受日期:2021-11-20)

the study group was greater than that in the control group ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions in both groups during treatment. **Conclusion:** Azithromycin sequential therapy combined with Modified Maxing Shigan decoction has significant efficacy in the treatment of children with phlegm heat closed lung MPP, which can promote symptom improvement, the mechanism may be related to the regulation of Th17/Treg cytokines and NLRP3 inflammasome body pathway related indicators.

Key words: Azithromycin sequential therapy; Modified Maxing Shigan decoction; Phlegm heat closing lung type; Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Th17/Treg cytokines; NLRP3 inflammasome body pathway

Chinese Library Classification(CLC): R563.15 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)12-2328-05

前言

肺炎支原体肺炎(MPP)是由肺炎支原体引起的呼吸道和肺部的急性炎症改变^[1]。其发病机制与免疫炎症损伤相关,既往就有研究显示 MPP 患儿体内存在辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)失衡现象^[2];亦有研究显示^[3],NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体通路可激发和调控炎症反应。阿奇霉素序贯治疗是 MPP 患儿的常用治疗方法,具有一定的治疗效果,但足量、长期的抗菌药物治疗后,可能会产生耐药性,疗效不稳定^[4]。中医将支原体肺炎归属于“肺炎喘嗽”等范畴,以痰热闭肺型多见^[5]。麻杏石甘汤加味是治疗此类证型 MPP 患儿的常用药物^[6],但过往相关报道多集中于治疗效果方面,而有关其对 Th17/Treg 细胞因子和 NLRP3 炎症小体通路的影响的相关报道尚不多见,本研究就此展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获得山东省中医院伦理委员会的审核批准。选择山东省中医院 2019 年 4 月~2021 年 5 月期间收治的 MPP 患儿 106 例,纳入标准:(1)西医诊断参照《诸福棠实用儿科学》(第 8 版)^[7];(2)中医诊断参考《中医儿科常见病诊疗指南》^[8],辨证分型为痰热闭肺型,主证:咳嗽、发热、气喘、咯痰;次证:呼吸困难、有汗、咽红肿、口渴欲饮、纳呆、小便黄少、便秘;舌脉及指纹:舌质红,苔黄腻,脉滑数或指纹紫滞,具备 3 项或 3 项以上次证及 2 项或 2 项以上主证,参照舌脉诊断辨证;(3)年龄在 2 岁以上,12 岁以下;(4)自愿参加本研究,患儿监护人签署知情同意书。排除标准:(1)免疫功能低下、混合感染、合并支气管哮喘和肺结核的患儿;(2)对本研究用药有过敏症的患儿;(3)伴有脱水症、呼吸频率明显增快、意识障碍及胸腔积液等重症 MPP 患儿;(4)合并心脑血管疾病或肝、肾功能严重异常者。根据随机数字表法分为对照组(53 例,阿奇霉素序贯疗法治疗)和研究组(53 例,阿奇霉素序贯疗法结合麻杏石甘汤加味治疗),两组一般资料对比无差异($P>0.05$),如表 1 所示。

表 1 两组患儿的一般资料

Table 1 General data of children in the two groups

Groups	Male/female(n)	Age(years)	Course of disease(d)	Temperature($^{\circ}\text{C}$)
Control group(n=53)	28/25	7.46 $\pm$ 1.35	5.34 $\pm$ 1.08	38.86 $\pm$ 0.34
Study group(n=53)	29/24	7.62 $\pm$ 1.27	5.29 $\pm$ 1.14	38.81 $\pm$ 0.44
χ^2/t	0.038	-0.628	0.232	0.655
P	0.846	0.531	0.817	0.514

1.2 方法

对照组患儿应用阿奇霉素序贯疗法进行治疗,将 10 mg/kg 的注射用阿奇霉素(批准文号 J20140073,规格:0.5 g,Pfizer Inc.)加入 5%葡萄糖注射液中,静脉滴注,1 次/d。滴注 5 d 后改阿奇霉素干混悬剂[国药准字 H10960112,规格:0.1 g(按 $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 计),辉瑞制药有限公司]治疗,每次 10 mg/kg,溶于水搅拌均匀后口服,1 次/d,连续用药 3 d,再以注射用阿奇霉素静脉给药 3 d;以上作为 1 个疗程,根据病情变化可重复疗程。基于对照组治疗,研究组结合麻杏石甘汤加味治疗,复方组成:生麻黄 6 g,炒苦杏仁 9 g,生石膏 24 g,甘草 6 g,其中喘息痰鸣者,加炒葶苈子、枳壳;壮热烦渴者重用生石膏,加大黄;咽喉红肿疼痛者,加射干、芦根;以上药物加清水没过药面浸泡 1 h 后,第一遍煎煮以大火开锅后改小火煎煮 10 min,滤出药液备用(滤出 50~100 mL),第二遍煎煮加清水没过药面,以大火开锅后改小火煎煮 20 min,倒出全部药液,与第一遍滤出的药

液混匀,共 200 mL,分早晚两次温服,连续治疗 1 周。

1.3 疗效判定标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]评定两组患儿的临床总有效率。未愈:症状及体征均无改善,或恶化者。好转:肺部罗音减少,X 线复查肺部病灶未完全吸收,喉间痰鸣、咳嗽、发热等症状减轻。治愈:X 线复查肺部病灶吸收,喉间痰鸣、咳嗽、发热等症状消失,体温正常,肺部罗音消失。总有效率=治愈率+好转率。

1.4 评价指标

(1)参考《中医病证诊断疗效标准》^[9],对两组患儿治疗前后中医证候主证、次证进行评分,其中主证有:发热、咳嗽、气喘、咯痰,按照无轻中重评分 0 分、3 分、6 分及 9 分。

次证包括:口渴欲饮、有汗、呼吸困难、咽红肿、纳呆、便秘、小便黄少,按照无轻中重评分 0 分、1 分、2 分、3 分。总积分为主证与次证积分之和。(2)治疗前后分两管采集两组患儿 6 mL

静脉血,其中一管经常规离心后取上清液编号保存待检测。参考试剂盒(均购自深圳海思安生物技术有限公司)说明书步骤,以酶联免疫吸附法检测血清白介素-10(IL-10)、白介素-35(IL-35)、白介素-17A(IL-17A)、白介素-25(IL-25)水平。(3)另一管静脉血标本装于EDTA抗凝管中,加入等体积PBS、混匀,加入等体积人淋巴细胞分离液(杭州联科生物技术有限公司),2500 r/min离心12 min,留取单个核细胞层,采用实时荧光定量PCR技术(美国ABI公司)检测,扩增按照PCR扩增试剂盒(大连宝生物公司)说明进行。引物序列:内参物U6上游:5'-GTGCGTGTCTGCTGGAGTCG-3',下游:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3;NLRP3上游:5'-TCTGTTTCATTGGCTGCGGAT-3',下游:5'-GCCTTTTTCGAAGTGGCGT-3';caspase-1上游:5'-CACGAGACCTGTGCGATCAT-3',下游:5'-CTTGAGGGAACCACTCGGTC-3;ASC上游:5'-GCTGCAGATGGACCC-

CATAG-3',下游:5'-ACATTGTGAGCTCCAAGCCA-3'。PCR反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性15 s,56℃退火30 s,72℃延伸45 s,38次连续循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法计算外周血ASC、NLRP3、caspase-1 mRNA相对表达量。(4)用药安全性:观察治疗过程中两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS22.0软件分析数据。计量资料、计数资料分别用($\bar{x}\pm s$)、[例(%)]来表示,分别采取t检验和 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对比疗效

研究组临床总有效率92.45%(49/53)明显高于对照组75.47%(40/53)($P<0.05$),见表2。

表2 疗效对比[例(%)]

Table 2 Comparison of curative effects[n(%)]

Groups	Cure	Improve	Healed	Total effective rate
Control group(n=53)	10(18.87)	30(56.60)	13(24.53)	40(75.47)
Study group(n=53)	13(24.53)	36(67.92)	4(7.55)	49(92.45)
χ^2				5.675
P				0.017

2.2 中医证候积分对比

两组治疗前主证积分、次证积分、总积分对比无统计学差

异($P>0.05$)。两组治疗后主证积分、次证积分、总积分均较治疗前下降,且研究组较对照组低($P<0.05$),见表3。

表3 中医证候积分对比($\bar{x}\pm s$,分)

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores($\bar{x}\pm s$, scores)

Groups	Main symptom score		Secondary symptom score		Total score	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=53)	21.36 $\pm$ 5.31	15.26 $\pm$ 3.27*	15.18 $\pm$ 3.21	9.93 $\pm$ 2.16*	36.54 $\pm$ 5.29	25.19 $\pm$ 4.63*
Study group(n=53)	21.78 $\pm$ 4.28	8.69 $\pm$ 1.82*	15.57 $\pm$ 3.19	5.51 $\pm$ 1.59*	37.35 $\pm$ 4.97	14.20 $\pm$ 3.14*
t	-0.488	12.781	-0.627	11.997	-0.812	14.302
P	0.655	0.000	0.532	0.000	0.418	0.000

Note: * was compared with before treatment, there was a statistical difference.

2.3 Th17/Treg 细胞因子对比

两组治疗前血清IL-10、IL-35、IL-17A、IL-25水平对比无统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后IL-10、IL-35水平均较治疗前

升高,血清IL-17A、IL-25水平均较治疗前下降,且研究组的变化程度大于对照组($P<0.05$),见表4。

表4 Th17/Treg 细胞因子对比($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Table 4 Comparison of Th17/Treg cytokines($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Groups	IL-10		IL-35		IL-17A		IL-25	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=53)	17.24 $\pm$ 3.27	22.72 $\pm$ 3.81*	11.91 $\pm$ 2.08	19.65 $\pm$ 3.52*	59.12 $\pm$ 5.32	43.28 $\pm$ 5.34*	46.03 $\pm$ 5.18	38.94 $\pm$ 4.87*
Study group(n=53)	17.17 $\pm$ 2.14	29.39 $\pm$ 3.92*	12.23 $\pm$ 2.91	27.03 $\pm$ 3.84*	58.86 $\pm$ 6.79	31.54 $\pm$ 5.87*	46.71 $\pm$ 6.05	29.64 $\pm$ 4.64*
t	0.130	-8.883	-0.651	-10.314	0.219	10.770	-0.622	10.065
P	0.897	0.000	0.516	0.000	0.827	0.000	0.536	0.000

Note: * was compared with before treatment, there was a statistical difference.

2.4 NLRP3 炎症小体通路相关指标对比

两组治疗前 NLRP3 mRNA、ASC mRNA、caspase-1 mRNA 对比无统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后 NLRP3 mRNA、ASC

mRNA、caspase-1 mRNA 均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 5。

表 5 NLRP3 炎症小体通路相关指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Comparison of NLRP3 inflammatory body pathway related indicators($\bar{x}\pm s$)

Groups	NLRP3 mRNA		ASC mRNA		caspase-1 mRNA	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=53)	1.68±0.39	1.27±0.36*	1.36±0.28	1.04±0.25*	1.39±0.27	0.98±0.19*
Study group(n=53)	1.62±0.48	0.91±0.28*	1.39±0.31	0.79±0.19*	1.42±0.23	0.72±0.16*
t	0.076	5.747	-0.523	5.796	-0.616	7.620
P	0.482	0.000	0.602	0.000	0.539	0.000

Note: * was compared with before treatment, there was a statistical difference.

2.5 用药安全性

两组治疗期间均未出现明显不良反应。

3 讨论

MPP 是由肺炎支原体(MP)侵袭所引起的肺系疾病,MP 侵袭呼吸道黏膜后吸附于细胞膜受体表面,在持续复制、繁殖过程中不断产生有毒物质,造成呼吸系统受累^[10,11]。目前对于 MPP 的治疗,西医以大环内酯类药物为首选。阿奇霉素抗菌谱广泛,其药理机制主要为通过有效抑制细菌转肽,进而阻碍蛋白质在细菌内的合成,发挥强效抗菌作用,对肺炎反应产生抑制作用^[12,13]。阿奇霉素的给药方式常选择静脉滴注,可取得最佳抑制效果,但静脉输注的给药方法时间持续较长,MPP 的患病人群多集中于儿童,配合度相对更低,且长时间的用药也会导致细菌出现耐药性,易导致菌群失调和二重感染^[14]。故而近几年多采用序贯疗法,即在早期治疗中行静脉滴注,待患儿病情平稳后改为口服。以往的研究结果显示^[15],阿奇霉素序贯疗法能快速缓解难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)患儿临床症状,且患儿具有较好的遵医行为。尽管阿奇霉素序贯治疗效果较好,患儿依从性亦较好,但是也有部分患儿单用阿奇霉素难以在短期内明显改善临床症状及体征^[16]。

中医学认为,MPP 的病机主要为外邪于肺卫不解而入里化热,致痰热交结、郁闭肺气,故中医治疗主张辛凉宣泄、清肺平喘^[17]。麻杏石甘汤加味出自《伤寒论》,既往常用于支气管哮喘、支气管肺炎、大叶性肺炎、急性支气管炎、上呼吸道感染等疾病的治疗^[18]。方中生麻黄为君药,发挥平喘镇咳、抗炎祛痰等作用;生石膏为臣药,可制约生麻黄的发汗、温性作用,两药相伍,清肺而不留邪,宣肺而不助热;炒苦杏仁为佐药,具有止咳、消痰润肺作用;甘草为使药,具有缓急止痛、祛痰止咳,调和药性的作用。全方合用,共奏宣肺止咳、清热化痰、泻火消滞之功效^[19,20]。本次研究发现,治疗后,研究组的中医证候积分下降程度明显高于对照组,临床总有效率明显高于对照组。可见阿奇霉素序贯治疗联合麻杏石甘汤加味治疗可促进痰热闭肺型 MPP 患儿症状早日改善,提高治疗效果。现代药理研究表明^[21,22],麻杏石甘汤加味具有调节免疫功能、抗病毒抗炎和止咳的作用。此外,麻杏石甘汤加味较注重调节机体整体,从而形成"正

气内存,邪不可干"的良好状态,促进患儿早日恢复。

以往有研究表明^[23],在呼吸道炎症性疾病中麻杏石甘汤加味发挥作用的机制可能与调节机体细胞因子水平有关。而 MPP 患儿存在显著的免疫炎症损伤,其中 Th17/Treg 细胞因子、NLRP3 炎症小体通路相关指标在 MPP 中的作用愈发受到临床关注。Treg 细胞可通过分泌 IL-10、IL-35 等多种细胞因子发挥免疫调节作用,以往的报道证实 MPP 患儿分泌的细胞因子水平降低^[24]。Th17 细胞可分泌 IL-17、IL-25 等细胞因子参与促炎作用,以往的报道证实 MPP 患儿分泌的细胞因子水平升高^[25]。而 NLRP3 活化后可与 ASC、caspase-1 组成 NLRP3 炎症小体,促进下游 IL-17、IL-25 等促炎因子大量成熟并分泌到细胞外,导致机体过度炎症反应^[26,27]。本次研究结果显示,治疗后,研究组 IL-17、IL-25 水平、NLRP3 mRNA、ASC mRNA、caspase-1 mRNA 低于对照组,IL-10、IL-35 水平高于对照组,提示阿奇霉素序贯治疗联合麻杏石甘汤加味治疗可有效调节 Th17/Treg 细胞因子水平,抑制 NLRP3 炎症小体通路激活,此调节作用对 MPP 的恢复起促进作用。分析原因可能是因为麻杏石甘汤加味组方中生麻黄、炒苦杏仁等药物具有较好的抗炎、调节免疫功效^[28]。同时两组未见明显不良反应发生,主要是因为阿奇霉素对胃肠道刺激较轻,且对肝脏影响较小^[29,30],而麻杏石甘汤加味作为中药汤方,本身也具有低毒特性,故而未见明显不良反应^[31]。

综上所述,阿奇霉素序贯治疗联合麻杏石甘汤加味治疗痰热闭肺型 MPP 患儿,可促进症状改善,可能与其可发挥调节 Th17/Treg 细胞因子和 NLRP3 炎症小体通路相关指标的作用有关。

参考文献(References)

- [1] Fu X, Yang N, Ji J. Application of CT images based on the optimal atlas segmentation algorithm in the clinical diagnosis of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children [J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(6): 1647-1651
- [2] 李志萍,陈惠军,常绍鸿,等. 儿童支原体肺炎的 Th17/Treg 细胞平衡变化及 Notch 信号通路作用研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1048-1052
- [3] 房有福,李娜. 肺炎支原体肺炎 NLRP3 炎症小体通路的表达及意

- 义[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(9): 742-745
- [4] 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
- [5] 孙建宏, 窦海伟, 辛德莉. 中医药治疗肺炎支原体肺炎的组方分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(33): 3742-3747
- [6] 陈启锋, 顾敏勇, 毛庆东. 麻杏石甘汤联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(7): 840-842
- [7] 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: 1277-1280
- [8] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 270
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 286-288
- [10] Jin X, Zou Y, Zhai J, et al. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with concomitant acute cerebral infarction in a child: A case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(13): e0103
- [11] Liu J, He R, Wu R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia associated thrombosis at Beijing Children's hospital [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 51
- [12] 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
- [13] Qiu JL, Huang L, Shao MY, et al. Efficacy and safety of azithromycin combined with glucocorticoid on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(22): e20121
- [14] Wang J, Yang C. Clinical effect of sequential therapy with azithromycin in children *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(4(Special)): 1649-1652
- [15] Shi H, Lan L, Lv X, et al. Effect of pidotimod combined with azithromycin on children with *mycoplasma pneumonia* and the expression levels of IL-10 and G-CSF in serum [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 1800-1806
- [16] Guo Q, Li HY. Rapid resolution of reversible bronchiectasis after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an adult: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(13): e15048
- [17] 张赛, 程燕. 中医诊疗小儿肺炎支原体肺炎概况 [J]. 中医药学报, 2016, 44(1): 73-76
- [18] 杨淑芝. 加味麻杏石甘汤对小儿支原体肺炎痰热证的疗效研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 881-882
- [19] 杨春, 梁文旺, 李日东. 麻杏石甘汤治疗小儿支原体肺炎的优势及机制探讨[J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 691-695
- [20] 王文学, 郭亚雄, 胡静雪. 麻杏石甘汤治疗肺炎支原体肺炎的疗效及机理研究[J]. 西南国防医药, 2019, 29(4): 493-495
- [21] 王昌儒, 张军平. 麻杏石甘汤加味联合西药治疗小儿肺炎支原体肺炎的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(8): 1002-1004
- [22] 别心坦. 麻杏石甘汤联合抗生素治疗伴心肌损害肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(17): 1876-1879
- [23] 刘阿玲, 李红梅, 李玲玲. 麻杏石甘汤结合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(12): 1125-1128
- [24] 张骞, 侯瑞霞, 张超, 等. 肺炎支原体肺炎患儿外周血单个核细胞 TIPE2 的表达及与 Th17/Treg 平衡的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 12-17
- [25] 余粱, 梁美婷, 曹正, 等. 肺炎支原体肺炎伴喘息儿童血清 25(OH) D₃/Th17/Treg 表达水平与肺功能的关系[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(14): 2723-2727
- [26] Luo H, He J, Qin L, et al. *Mycoplasma pneumoniae* lipids license TLR-4 for activation of NLRP3 inflammasome and autophagy to evoke a proinflammatory response [J]. Clin Exp Immunol, 2021, 203(1): 66-79
- [27] Segovia JA, Chang TH, Winter VT, et al. NLRP3 Is a Critical Regulator of Inflammation and Innate Immune Cell Response during *Mycoplasma pneumoniae* Infection [J]. Infect Immun, 2017, 86(1): e00548-17
- [28] 牟淑娟, 孙树雅, 沈鸿渺. 麻杏石甘汤合苏葶定喘丸化裁对痰热闭肺证支原体肺炎小儿症状缓解、血清因子水平的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(11): 1809-1812
- [29] Yuan X, Liu J, Bai C, et al. Tigecycline in the treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia non-responsive to azithromycin and fluoroquinolone: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(28): e21128
- [30] Al-Salloum J, Gillani SW, Mahmood RK, et al. Comparative efficacy of azithromycin versus clarithromycin in combination with beta-lactams to treat community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a systematic review[J]. J Int Med Res, 2021, 49(10): 300060
- [31] 狄雯雯, 李巧香, 陆影, 等. 麻杏石甘汤合玉屏风散对支原体肺炎患儿血清炎症因子、氧化应激及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(2): 320-324