

## 儿童肺炎支原体肺炎中药临床试验设计与评价技术指南

中华中医药学会儿科分会, 中华中医药学会中药临床药理分会

**摘要:** 《儿童肺炎支原体肺炎中药临床试验设计与评价技术指南》为中华中医药学会标准化项目《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一。其目的是以临床价值为导向, 主要是在病证结合模式下, 重点讨论具有病种、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗儿童肺炎支原体肺炎临床试验设计与评价提供思路和方法。制定过程中先后成立指南工作组、起草专家组和定稿专家组, 采用文献研究和共识会议的方法, 最终形成指南送审稿定稿。该指南的主要内容包括临床定位、试验总体设计、诊断标准与辨证标准、受试者的选择与退出、给药方案、有效性评价、安全性观察、试验流程、试验的质量控制9部分, 以期申办者/合同研究组织、研究者在儿童肺炎支原体肺炎中药临床试验及上市后临床有效性再评价方案设计中提供借鉴与参考。

**关键词:** 儿童肺炎支原体肺炎; 中药; 临床试验; 技术指南

中图分类号: R287.5; R288.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)02-0258-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.004

## Guideline on design and evaluation of clinical trials for Chinese medicine in common pediatric diseases: *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in children

Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine, Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch of China Association of Chinese Medicine

**Abstract:** *Guideline on Design and Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Mycoplasma Pneumoniae Pneumoniae in Children* is one of the standardization projects of the China Association of Traditional Chinese Medicine *Guideline on Design and Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases*. The purpose is to discuss the clinical positioning, experimental design and implementation of the characteristics of diseases, children and traditional Chinese medicine under the mode of combining disease and syndrome with clinical value, so as to provide suggestions and methods for the design and evaluation of clinical trial of MPP in children with traditional Chinese medicine. In the process of developing, working group on the guidelines, drafter group and a finalizer group were established, and the methods of literature research and consensus meeting were adopted to form the final draft of the guidelines. The main contents of this guideline include clinical positioning, overall design of the trial, diagnostic and syndrome differentiation criteria, selection and withdrawal of subjects, administration scheme, effectiveness evaluation, safety observation, trial process, quality control of the trial. The formulation of this guideline provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials and post-marketing evaluation on the treatment of *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in children with traditional Chinese medicine.

**Key words:** *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in children; Chinese medicine; clinical trials; guideline

《儿童肺炎支原体肺炎中药临床试验设计与评价技术指南》(以下简称本指南)为中华中医药学会标准化项目——《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一,于2017年6月正式立项。受中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会

委托,由天津中医药大学第一附属医院牵头组织国内同行专家,成立工作组,负责制定。本指南以临床价值为导向,主要是在中医病证研究模式下,重点讨论具有病种、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题,为中药治疗儿童肺炎支

收稿日期: 2022-12-19

基金项目: 重大新药创制项目“儿童中药新药临床评价技术示范性平台建设”(2020ZX09201-008)

通信作者: 胡思源,天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心,教授、主任医师,博士生导师,主要从事儿童中药临床评价方法学研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com

原体肺炎临床试验设计与评价提供思路和方法,供申办者/合同研究组织、研究者在中药临床试验及上市后临床有效性再评价方案设计中使用。

指南的制定经历3个阶段:第1阶段成立指南工作组,系统检索国内外相关文献,归纳、分析、提炼试验设计与评价技术要点,形成指南初稿;第2阶段组织国内儿科和临床药理专家,组成起草专家组,负责对指南初稿逐条分析、讨论,决定取舍与完善,形成指南送审稿草案;第3阶段采用共识会议法,邀请来自国内药物临床试验机构中医儿专业及临床药理专业的专家学者,组成定稿专家组,负责指南送审稿的定稿,现将主要内容介绍如下。

## 1 适用范围

本指南提出了中药治疗儿童肺炎支原体肺炎临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。

本指南适用于中药新药及上市后评价的临床随机对照试验设计,供申办者或合同研究组织、研究者参考使用。

## 2 规范性引用文件

本指南没有规范性引用文件。

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

### 3.1 社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)

CAP指原本健康的儿童在医院外获得的感染性肺实质炎症,可引起机体不同程度缺氧和感染症状,通常有发热、咳嗽、呼吸增快、肺部湿性啰音等表现,并有胸部X线片的异常改变,是相对于医院获得性肺炎(HAP)而言<sup>[1-2]</sup>。

### 3.2 肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, MPP)

MPP指由肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)感染引起的CAP<sup>[3-4]</sup>。

### 3.3 难治性肺炎支原体肺炎(refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, RMPP)

MPP经大环内酯类药物正规治疗7 d以上,临床征象加重、持续发热、出现肺外并发症、病程延长并伴随影像学征象进展<sup>[3-4]</sup>。

## 4 概述

MP是儿童CAP的重要病原<sup>[5]</sup>。据报道,MPP占住院CAP患儿的10%~20%<sup>[6-7]</sup>。MPP起病可急可缓,以发热和咳嗽为主要表现,婴幼儿可出现喘息或呼吸困难,年长儿肺部湿啰音出现相对较晚,可有肺部实变体征。其自然病程自数日至2~4周

不等,大多数在8~12 d退热,恢复期需1~2周。X线阴影完全消失一般比症状延迟2~3周,且偶可见复发。

参照CAP病情严重度评估标准,儿童MPP可分为轻度(即轻症或普通型)和重度(包括重症和RMPP)<sup>[5]</sup>。重症病例可合并胸腔积液或脓胸、气胸、肺脓肿、坏死性肺炎等,约1/4患儿出现皮肤黏膜、心血管、血液、神经、消化等肺外多系统表现。此外,还有RMPP的提法。本病大多病程自限,一般预后良好,但重症或RMPP患儿可能危及生命或遗留后遗症,少数患儿表现危重,发展迅速,可出现呼吸窘迫,甚至死亡<sup>[3-4]</sup>。

儿童MPP的治疗主要包括:(1)一般治疗和对症治疗(氧疗和液体疗法)<sup>[1,8]</sup>。(2)抗MP治疗。首选大环内酯类抗菌药物(如红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素),其中阿奇霉素又为治疗首选,其次是红霉素。对大环内酯类耐药者,必要时可酌情选择四环素类(如多西环素、米诺环素)或喹诺酮类(如环丙沙星、莫西沙星),但因四环素类可能导致牙齿发黄或牙釉质发育不良,限于8岁以上患儿,因喹诺酮类对骨骼发育可能产生不良影响,儿童使用受到了限制。对于混合感染,可参照CAP指南<sup>[1,8]</sup>选择联用其他抗菌药物等<sup>[3]</sup>。(3)对于RMPP和重症MPP,可能需要加用糖皮质激素及支气管镜治疗。有研究表明,当糖皮质激素疗效不稳定或大环内酯类药物产生耐药时,免疫球蛋白治疗RMPP可能是有效的,可以考虑进行联合治疗<sup>[3,5,9]</sup>。

儿童MPP隶属于中医儿科学“肺炎喘嗽”范畴。临床常见风热闭肺、风寒闭肺、痰热闭肺、毒热闭肺、湿热闭肺等常证和心阳虚衰、内陷厥阴等变证<sup>[4,10]</sup>。

## 5 设计与评价技术要点

### 5.1 临床定位

儿童MPP中药临床试验大多以轻症MPP为适应证。一般情况下,将缩短病程或热程,加速肺部病变吸收,或改善症状或中医证候,作为主要试验目的。若选择重症MPP或RMPP为适应证,还可以将提高治愈率、改善远期预后作为主要试验目的<sup>[11-14]</sup>。

### 5.2 试验总体设计

一般采用随机双盲、联合或加载试验、安慰剂平行对照、优效性检验、多中心临床研究的方法。

**5.2.1 对照** 因有针对MP的公认有效治疗,一般采用标准治疗基础上的安慰剂对照。

**5.2.2 随机与分层** 可采用完全随机或区组随机设计。

**5.2.3 盲法** 为解决偏倚,原则上应采用双盲法。未设计盲法者应说明理由或拟采取的控制偏倚措施。

**5.2.4 多中心** 至少3家中心同期进行。

**5.2.5 样本量估算** 确证性试验需要估算有效性评价所需的样本量。样本量的估算,除设I、II类错误的允许范围外,还要根据临床意义确定优效界值。同时,需要该品种或其同类品种前期临床研究数据的支持。

### 5.3 诊断标准与辨证标准

儿童MPP的诊断和病情判断,建议参照《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识》(2015)<sup>[3]</sup>、《儿童社区获得性肺炎诊疗规范》(2019年版)<sup>[5]</sup>。

小儿肺炎喘嗽常证和变证的中医辨证标准,建议采用本项目组参照《儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年)》<sup>[4]</sup>和《中医儿科常见病诊疗指南》<sup>[10]</sup>制定的标准。对于本指南暂未涉及的重度MPP或RMPP的某些中医辨证类型,可自行组织专家制定相应标准。

### 5.4 受试者的选择与退出

**5.4.1 受试人群与入选标准** 儿童MPP中药临床试验,一般以2~17岁的轻症MPP患儿为受试人群。必要时,也可以考虑选择1岁以上,或重症MPP/RMPP人群。入选标准主要包括:(1)符合儿童MPP的诊断及病情判断标准,以及中医辨证标准。(2)病原学诊断:至少选择以下1种方法确诊MPP。①血清学检测是我国目前临床诊断MP感染的主要方法。有近期或急性MP感染证据,即微量颗粒凝集法(PA)检测血清免疫球蛋白M(IgM)和免疫球蛋白G(IgG)混合抗体,单次MP抗体滴度 $\geq 1:160$ ,酶联免疫吸附法(ELISA)单次测定MP-IgM,显示阳性。②肺炎支原体DNA或RNA(PCR)检测。可采集咽拭子或支气管肺泡灌洗液标本进行早期诊断<sup>[4]</sup>。(3)年龄:MPP多发于学龄期儿童和青少年,但5岁以下儿童也不少见,年龄上、下限也可考虑限定在13岁、1岁。(4)病程:以轻症MPP为适应证,因其病程自限,可适当限定基线病程。但若采用MP-IgM确诊,因MP-IgM抗体一般在感染后4~5d才出现<sup>[3]</sup>,应予权衡。(5)知情同意过程符合伦理学要求,法定监护人或与受试儿童( $\geq 8$ 岁)共同签署知情同意书。

**5.4.2 排除标准** 主要考虑排除以下情况:(1)已

出现胸腔积液或脓胸、气胸、肺脓肿、坏死性肺炎、支气管胸膜瘘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或急性呼吸衰竭等肺内并发症,或脓毒症、脓毒性休克、病毒性脑病、溶血尿毒综合征以及迁延性病灶(心包炎、心内膜炎、脑膜炎、脑脓肿、脓毒症性关节炎、骨髓炎)等肺外并发症<sup>[5]</sup>,若以轻症MPP为适应证,一般应排除。(2)需要与MPP相鉴别的疾病,如肺结核、细菌性或病毒性肺炎、医院获得性肺炎以及其他病原微生物肺炎等。混合其他病原微生物感染者,则不在排除之列。(3)患有原发性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷综合征、先天性呼吸道畸形、肺发育异常、吸入性肺炎、肺部恶性肿瘤等基础疾病继发的肺部感染。(4)近3个月确诊感染过MP,或入组前已使用大环内酯类抗生素者,应斟酌是否排除。

**5.4.3 研究者决定退出** 对于轻症MPP,用药后任何时间病情恶化,转为重症MPP或RMPP,视为治疗失败,研究者应决定其退出试验,以保护受试者安全。

### 5.5 给药方案

**5.5.1 用法用量** 对于中药新药,建议以《诸福棠实用儿科学》<sup>[15]</sup>中的年龄分期为基础,划分用药年龄段。中药注射剂,多以住院患儿为受试者,可以按体质量确定使用剂量。

**5.5.2 疗程** 根据中药临床应用经验、适应证的不同病情、基础治疗或对照药物疗程、主要指标观测需要等,确定疗程。轻症MPP,一般设置为5~14d;重症MPP/RMPP,一般设置为14~21d<sup>[9-12]</sup>。

**5.5.3 基础治疗和合并用药** 儿童MPP中药临床试验一般为加载设计,建议参照儿童MPP相关指南、共识和诊疗规范<sup>[1,3-5,8]</sup>,采用标准治疗措施,作为基础治疗。包括:(1)应采取包括休息、护理与合理饮食、调整室内温湿度、多饮水、氧疗、纠正电解质紊乱、吸痰在内的一般治疗和对症支持措施。(2)抗MP治疗,建议首选阿奇霉素,按 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,一次性口服或静脉给药。轻症,疗程3d;重症或RMPP,疗程5~7d,4d后可重复第2个疗程。(3)若以重症MPP或RMPP为适应证,应加用糖皮质激素<sup>[10,15]</sup>,以及使用包括丙种球蛋白、支气管镜治疗在内的综合治疗措施。(4)试验期间,应允许使用解热镇痛药(如对乙酰氨基酚、布洛芬混悬液)作为退热的补救药物。合并其他病原微生物感染者,可进行抗感染联合治疗,但不允许合并使用其他具有抗肺炎支原体肺炎作用的药物,以及同类中药。

## 5.6 有效性评价

**5.6.1 指标评价** 儿童MPP的有效性评价指标,主要包括临床痊愈天数或比例、完全退热天数或比例,住院天数,胸部X线改变(如肺浸润、肺不张、胸腔积液)吸收或消退比例,呼吸道症状体征(如咳嗽、咯痰、呼吸急促或困难、肺部啰音)疗效,中医证候积分或疗效,治疗失败比例,转重症比例或需要重症监护/死亡比例,远期肺部并发症(如肺不张、支气管扩张、闭塞性毛细支气管炎)发生比例,以及其他理化指标,如血氧饱和度、支气管镜黏膜变化、肺功能、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体、降钙素原(PCT)、乳酸脱氢酶(LDH)、心肌肌钙蛋白等<sup>[11-14,16]</sup>。

以缩短MPP病程或热程为目标的试验,建议选择临床痊愈天数或占比、完全退热天数或占比,作为主要评价指标;以改善MPP症状为目标的试验,可以选择咳嗽、咯痰等单项症状疗效,作为主要评价指标;以改善重症MPP或RMPP远期预后为目标的试验,建议以远期并发症发生比例作为主要评价指标。

**5.6.2 指标测量方法与终点指标的定义** (1)中医证候分级量化标准:小儿肺炎喘嗽常证的证候分级量化标准,可以参照本项目组依据《儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年)》<sup>[4]</sup>和《中医儿科常见病诊疗指南》<sup>[10]</sup>制定的标准,但需自行确定主、次症及其权重。(2)临床痊愈:可定义为MPP特异性症状体征(发热、咳嗽、咯痰、喘促、肺部啰音)完全消失,或症状减轻至不影响学习、生活及睡眠,且没有新的MPP症状或并发症<sup>[17-18]</sup>。(3)完全退热:可定义为体温(腋温) $<37.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,且保持24 h及以上。(4)咳嗽、咯痰缓解:定义为咳嗽或咯痰评分降至轻度或正常,不影响日常活动,且保持24 h及以上。(5)中医证候“有效”:建议参照《中药新药临床研究一般原则》<sup>[19]</sup>,定义为证候计分和减少 $\geq 50\%$ 者,占总例数的百分率。(6)治疗失败:对于轻度MPP,可定义为首次用药72 h后,仍持续高热不退( $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),或用药后任何时间病情恶化,出现呼吸急促、呼吸困难、紫绀等,均视为治疗失败;对于重症MPP,可根据入选病情自拟,如治疗后病情加重,转为重症、监护或死亡。(7)X线胸片肺浸润吸收情况:①完全吸收,指胸部X线双肺浸润阴影完全消失;②部分吸收,胸部X线双肺浸润阴影明显缩小或改善。

## 5.7 安全性观察

应对前期研究提示的毒性靶器官或具有儿童

针对性的安全性指标,进行密切观察。应注意观察大环内酯类药物常见不良反应,如肝酶升高,耳鸣、听觉障碍,药热、药疹、荨麻疹,腹痛、腹泻、恶心等胃肠道反应,以及静脉注射引起的局部刺激反应等<sup>[20]</sup>。

## 5.8 试验流程

MPP为急性感染性疾病,且有公认的有效治疗,无法设置导入期。治疗观察期间,至少设置基线、治疗观察结束2个时点,并根据疗程,设置几个中间访视时点。应每天记录症状体征变化情况至少1次。住院受试者,由研究人员直接观察记录;门诊受试者,应通过《受试者日志》,由监护人及患儿记录。因肺部病变的吸收滞后于症状体征的改善,必要时可设计有效性随访期(如4周);以改善远期预后为目标的试验,可能需要6个月甚至更长时期的随访。

## 5.9 试验的质量控制

主要是设立《受试者日志》。对于门诊受试者,研究者应对患儿及其监护人进行指导,使其能够及时、准确地记录每日症状严重程度、用药及不良事件等情况。

## 6 说明

目前,国内有关儿童MPP的中药临床试验文献,大多以轻症MPP为适应证,研究中药与标准治疗的协同作用。对于重症MPP或RMPP,国内外均主张采用以抗生素(主要是大环内酯类)和糖皮质激素为主,必要时加用支气管镜的综合治疗方案。若疗效不稳定或产生耐药,还可能联合应用免疫球蛋白治疗。

鉴于部分重症MPP或RMPP患儿可能导致死亡,或遗留肺结构和(或)功能损害,本指南也对重症MPP和RMPP作为中药的适应证的问题进行了讨论,期望能提供一些评价思路和方法。考虑到重症MPP和RMPP的个体化治疗需要,可基于现实医疗环境,开展实效性随机对照试验或单臂研究。

**本指南执笔人:**胡思源(天津中医药大学第一附属医院)。

**本指南起草专家:**马融(天津中医药大学第一附属医院)、胡思源(天津中医药大学第一附属医院)、王雪峰(辽宁中医药大学附属医院)、徐保平(首都医科大学附属北京儿童医院)、李新民(天津中医药大学第一附属医院)、吴力群(北京中医药大学东方医院)、张葆青(山东中医药大学附属医院)、胡艳(首都医科大学北京儿童医院)、薛征(上海市

中医医院)、黄宇虹(天津中医药大学第二附属医院)、闫永彬(河南中医药大学第一附属医院)、钟成梁(天津中医药大学第一附属医院)。

**本指南定稿专家:**汪受传(南京中医药大学)、熊磊(云南中医药大学)、胡镜清(中国中医科学院中医基础理论研究所)、丁樱(河南中医药大学第一附属医院)、徐荣谦(北京中医药大学东直门医院)、虞坚尔(上海市中医医院)、杨忠奇(广州中医药大学第一附属医院)、高蕊(中国中医科学院西苑医院)、刘建忠(湖北省中医院)、何平(云南省中医院)、冀晓华(中国中医科学院西苑医院)、孙丽平(长春中医药大学附属医院)、王俊宏(北京中医药大学东直门医院)、万力生(深圳市儿童医院)、袁斌(江苏省中医院)、杨一民(厦门市中医医院)、张喜莲(天津中医药大学第一附属医院)、戎萍(天津中医药大学第一附属医院)、王卉(天津中医药大学第一附属医院)、陈常青(天津中草药杂志社)、李红珠(天津中草药杂志社)、李磊(中国中药协会)。

**指南工作组:**李梅芳(天津中医药大学第一附属医院)、蔡秋晗(天津中医药大学第一附属医院)、刘孟书(天津中医药大学)、姜妹婷(天津中医药大学)、朱荣欣(天津中医药大学)。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.  
The Respiratory Group, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children (2013) (I) [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51(10): 745-752.
- [2] 毛萌, 桂永浩, 译. 尼尔逊儿科学[M]. 第19版. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2017.  
Mao M, Gui Y H, trans. *Nelson Textbook of Pediatrics* [M]. 19th Ed. Xi'an: World Book Publishing Xi'an Co., Ltd., 2017.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 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.  
The Respiratory Group, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. Diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children (2015) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [4] 中华中医药学会儿童肺炎联盟. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 881-885.  
Children's Pneumonia Alliance of Chinese Traditional Medicine Association. Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine in the diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* in children (2017) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(12): 881-885.
- [5] 倪鑫. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(9): 771-777.  
Ni X. Dignosis and treatment guideline of community acquired pneumonia in children (2019) [J]. Clin Edu Gen Pract, 2019, 17(9): 771-777.
- [6] Jain S, Williams D J, Arnold S R, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. children [J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 835-845.
- [7] Liu W K, Liu Q, Chen D H, et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children in Guangzhou: A three-year study [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96674.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(下)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 856-862.  
The Respiratory Group, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children (2013) (II) [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51(11): 856-862.
- [9] Shan L S, Liu X, Kang X Y, et al. Effects of methylprednisolone or immunoglobulin when added to standard treatment with intravenous azithromycin for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. World J Pediatr, 2017, 13(4): 321-327.
- [10] 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.  
China Association of Chinese Medicine. *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Diseases of Pediatrics in Traditional Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [11] Huang L, Gao X, Chen M. Early treatment with corticosteroids in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: A randomized clinical trial [J]. J Trop Pediatr, 2014, 60(5): 338-342.
- [12] Yang A J, Xi K, Yao Y Q, et al. Effect of Qingfei Mixture on pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with

- phlegm heat obstructing fei (Lung) syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(9): 681-688.
- [13] Xu B, Peng X, Yao Y, et al, et al. Low-dose versus high-dose methylprednisolone for children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MCMP): Study protocol for a randomized controlled trial [J]. Pediatr Investig, 2018, 2(3): 176-183.
- [14] Xiao Z, Jiang Y, Gao X, et al. Comparison of the ameliorative effects of Qingfei Tongluo Formula and azithromycin on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. J Nat Med, 2017, 71(4): 685-692.
- [15] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.  
Jiang Z F, Shen K L, Shen Y. *Zhu Futang Practice of Pediatrics* [M]. 8th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2015.
- [16] Kun J, Chao W, Silei Y. Effect of combination of methylprednisolone and azithromycin on pediatric *Mycoplasma pneumoniae* and its effects on procalcitonin, HS-CRP, cardiac troponin and IL-2 [J]. Acta Med Mediter, 2018, 34(3): 805-809.
- [17] 边红恩, 陈团营, 单海军. 加味五虎汤联合阿奇霉素治疗痰热闭肺型儿童支原体肺炎疗效及对T淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 164-169.  
Bian H E, Chen T Y, Shan H J. Efficacy of Modified Wuhutang combined with azithromycin in treating children with phlegm heat closed lung type *Mycoplasma pneumoniae* and its effect on T lymphocyte subsets [J]. Chin J Exptal Tradit Med Form, 2018, 24(2): 164-169.
- [18] 郑锋, 陆凤娟, 徐颖, 等. 双黄连颗粒联合阿奇霉素干混悬剂治疗儿童支原体肺炎的临床疗效观察 [J]. 中药材, 2015, 38(2): 416-418.  
Zheng F, Lu F J, Xu Y, et al. Clinical efficacy of Shuanghuanglian Granule combined with azithromycin suspension in the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* in children [J]. J Chin Med Mater, 2015, 38(2): 416-418.
- [19] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03) [2022-12-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.  
National Medical Products Administration. The principles of new drug clinical research in traditional Chinese medicine [EB/OL]. (2015-11-03) [2022-12-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.
- [20] 张克义, 赵乃才. 临床药物不良反应大典 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001.  
Zhang K Y, Zhao N C. *Review of Adverse Drug Reactions* [M]. Shenyang: Liaoning Science and Technology House, 2001.

[责任编辑 李红珠]