临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003783

阿奇霉素治疗23S rRNA的A2063G基因位点突变肺炎支原体肺炎患儿的临床观察

李　雯[1]，罗同勇[1]，王　飞[1]，张　波[2]，江永贤[1]，胡思琪[1]
（1.四川省妇幼保健院/四川省妇女儿童医院/成都医学院附属妇女儿童医院临床药学科，成都　610041；
2.宜宾市第二中医医院药剂科，宜宾　644000）

【摘　要】目的：观察阿奇霉素治疗23S rRNA的A2063G基因位点突变肺炎支原体患儿的临床疗效。**方法：**回顾性收集四川省妇幼保健院2023年1月至12月确诊的肺炎支原体肺炎（mycoplasma pneumoniae pneumonia，MPP）患儿并使用多重靶向扩增-高通量测序法（targeted next-generation sequencing，tNGS）检测出肺炎支原体的共242例。根据是否出现突变位点分为突变组（88例）和非突变组（154例）。**结果：**88例患儿携带23S rRNA的A2063G位点突变基因；2组胸片均提示右侧病变多见于左肺。2组患儿均给予阿奇霉素治疗，2组患儿年龄、性别、发热时间、C-反应蛋白含量、胸部影像好转时间、用药天数、治疗有效率，比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。但呼吸道症状突变组比非突变组持续时间更长[（11.51±3.31）d vs.（10.06±3.63）d]，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**阿奇霉素对23S rRNA的A2063G基因位点突变肺炎支原体仍具有治疗作用。

【关键词】阿奇霉素；大环内酯耐药；支原体肺炎；23Sr RNA耐药基因
【中图分类号】R725.6　　**【文献标志码】**A

Clinical efficacy of azithromycin for treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with gene mutations at site A2063G of 23S rRNA in children

Li Wen[1], Luo Tongyong[1], Wang Fei[1], Zhang Bo[2], Jiang Yongxian[1], Hu Siqi[1]
(1. Department of Clinical Pharmacy, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital/Sichuan Provincial Hospital for Women and Children / Women and Children's Hospital Affiliated to Chengdu Medical College; 2. Department of Pharmacy, Yibin Second Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】*Objective*: To observe the clinical efficacy of azithromycin for the treatment of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) with gene mutations at site A2063G of 23S rRNA in children. ***Methods*:** Data were retrospectively collected for 242 children diagnosed with MPP at Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital from January to December 2023, in whom MPP was detected using targeted next-generation sequencing (tNGS). According to the presence or absence of mutations, the children were classified into mutation group (88 cases) and non-mutation group (154 cases). ***Results*:** Gene mutations at site A2063G of 23S rRNA were detected in 88 patients. The chest X-rays of both groups showed more lesions in the right lung than in the left lung. Both groups were treated with azithromycin and compared for differences in age, sex, duration of fever, C-reactive protein level, time to improvement of chest X-rays, days of medication, and response rate, with no significant differences found in the above indicators ($P>0.05$). However, the duration of respiratory symptoms was significantly longer in the mutation group than in the non-mutation group [(11.51±3.31) d vs. (10.06±3.63) d, $P<0.05$]. ***Conclusion*:** Azithromycin is effective in treating MPP with gene mutations at site A2063G of 23S rRNA.

【Key words】azithromycin; macrolide resistance; *mycoplasma pneumonia*; 23S rRNA resistance gene

肺炎支原体（mycoplasma pneumoniae，MP）是儿童呼吸道感染最常见的病原体之一，MP肺炎占住院儿童社区获得性肺炎的10%~40%，每3~7年出现周期性暴发现象，且流行期间支原体载量大，感染较为严重[1-3]。目前，大环内酯类药物被看作是治疗肺炎支原体肺炎（mycoplasma pneumoniae pneumonia，MPP）的首选方案，但是由于过度使用，导致在

作者介绍：李　雯，Email：493466772@qq.com，研究方向：儿科抗感染方面的研究。
通信作者：张　波，Email：407397707@qq.com。
基金项目：国家药品监督管理局药品监管科学体系建设重点资助项目（编号：RS2024G001）；2024年四川省妇幼保健院科技创新资助项目（编号：20240325）；成都医学院2024年第一批临床科学研究基金资助项目（编号：24LHXX1-07）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250227.1458.002（2025-02-28）

亚洲地区，感染肺炎支原体的患者中有80%~90%面临大环内酯类药物耐药，目前临床常见的肺炎耐药基因阳性主要为A2063G或A2064G阳性[4-5]。既往主要采用阿奇霉素治疗支原体肺炎，虽然尚无确切证据证明A2063G或A2064G基因阳性患儿一定对阿奇霉素耐药，但相关证据显示会导致阿奇霉素治疗效果下降，进而影响支原体肺炎的治疗效果[6]。本研究通过回顾性分析，旨在进一步探讨阿奇霉素对23S rRNA的A2063G基因位点突变肺炎支原体肺炎的疗效及预后情况，为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集四川省妇幼保健院2023年1月1日至12月31日确诊MPP患儿。纳入标准：①符合《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南》[7]的诊断标准确诊为MPP；②取呼吸道分泌物使用二代测序技术进行靶向高通量测序（targeted next-generation sequencing，tNGS）检测支原体耐药基因23Sr RNA的A2063G基因位点突变；③选用口服或静脉滴注阿奇霉素进行抗感染治疗。排除标准：①有严重基础疾病者，如先天性心脏病、严重肝肾功能不全等；②临床资料不全及自动出院终止治疗。本研究经四川省妇幼保健院伦理委员会批准（批件号：20240419-092）。

1.2 方法

1.2.1 基因位点突变检测方法 用生理盐水漱口2~3次用力咳出深部痰液、气管抽吸物或取肺泡灌洗液放入采样管严格密封，-20 ℃干冰运输至金域医学检验中心检测。采用超多重PCR建库，对目标序列进行靶向扩增富集，采用二代测序技术，进行tNGS检测分析病原体及突变基因。

1.2.2 数据收集 通过医院电子病历系统共筛选242例送tNGS检测出MP且诊断为MPP患儿，收集记录患儿的年龄、性别、用药前发热时间、呼吸道症状好转时间（以达到出院标准或呼吸道症状消失为时间节点）、血清C-反应蛋白以及胸部X线或CT检查结果、降钙素原、细菌监测结果、重症例数、药物不良反应的发生等。根据是否监测出23S rRNA的A2063G基因位点突变肺炎支原体，分为肺炎支原体突变组（88例）和非突变组（154例）。2组患儿针对常见临床表现个体化给予对症治疗，如布洛芬退热、氨溴索化痰等，在此基础上均给予注射用阿奇霉素（规格：0.5 g×10瓶，生产厂家：海南倍特药业有限公司，生产批号D2312142）或口服阿奇霉素干混悬剂（规格：0.1 g×12袋，生产厂家：海南倍特药业有限公司，生产批号T240101）10 mg/（kg·d），1次/d，连续用药3~7 d，停药3~4 d后根据临床表现决定是否开启下一疗程。

1.3 观察指标与疗效评价

观察指标：患儿发热时间、咳嗽消失或明显减轻时间和住院时间、肺部听诊啰音、C-反应蛋白，胸部影像学检查。按照痊愈、显效、进步、无效4级进行疗效评定，总有效率通过痊愈和显效合计后计算[8]。痊愈：治疗后体温恢复正常、咳喘症状消失、肺部啰音消失，胸片显示肺部感染病灶基本消散；显效：药物治疗后体温、咳喘症状有所好转、肺部啰音好转，胸片或CT显示肺部感染病灶明显缩小（70%以上）；进步：用药后病情未加重，咳嗽、发热好转不明显，达不到出院指征。无效：治疗后，患儿仍有反复发热，症状未见明显改善，肺部听诊无明显改善甚至加重，或出现严重的并发症，胸片无好转或加重。总有效率=（痊愈例数+显效例数）/总例数×100%。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料使用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验，不符合正态分布的数据使用中位数（四分位间距）[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较采用非参数检验；计数资料采用例数（%）表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 tNGS结果

使用tNGS共检测出242例患儿感染MP，其中未携带突变基因的154例；携带突变基因的88例，且基因突变位点均为23Sr RNA的A2063G，耐药基因突变检出率为36.36%。

2.2 支原体肺炎患儿临床特征

2组患儿临床表现大多数为高热，呼吸道症状主要为咳嗽、咳痰、咽痛。突变组与非突变组患儿性别比例（男性59.09% vs. 53.90%）、平均年龄[（5.56±2.59）岁 vs.（5.95±3.92）岁]比较，差异无统计学意义。突变组与非突变组用药前C-反应蛋白（20.63±26.53 vs. 20.63±20.49）、诊断重症患儿比例（15.90% vs. 16.88%）、阿奇霉素所致药物不良反应发生率（3.40% vs. 3.24%）比较，差异无统计学意义，见表1。

2组患儿在使用阿奇霉素期间均未发生严重的不良反应。突变组使用阿奇霉素所致的3例药物不良反应中，其中皮疹2例，呕吐1例；非突变组的5例不良反应中，其中皮疹4例，呕吐1例。

对比有胸部影像（X线片或CT）的检查结果，突变组共收集67例有影像学病例：其中双侧肺病变37例（55.22%），单侧肺病变30例（44.78%）；非突变组共收集89例有影像学病例：其中双侧肺病变41例（46.06%），单侧肺病变48例（53.94%）。2组胸部影像单双侧对比，差异无统计学意义（χ^2=1.282，P>0.05）。

针对2组中胸部影像仅是单侧病变的病例进一步对比分析。突变组单侧肺病变中右侧肺病变17例（56.67%）、左侧13例（43.33%）；非突变组右侧肺病变30例（62.50%）、左侧18例（37.50%），2组均右肺病变多于左肺病变，胸部影像单侧病变中对比，差异无统计学意义（χ^2=0.262，P>0.05）。

表 1　2组临床特征比较[n,%;$\bar{x}\pm s$;$M_d(P_{25},P_{75})$]

项目	突变组（n=88）	非突变组（n=154）	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别				
男	52（59.09）	83（53.90）	0.613	0.434
女	36（40.91）	71（46.10）		
重症肺炎支原体肺炎（n）	14（15.90）	26（16.88）	0.039	0.844
发生不良反应（n）	3（3.40）	5（3.24）	0.000	1.000
年龄（岁）	5.56 ± 2.59	5.95 ± 3.29	−1.016	0.311
C-反应蛋白（mg/L）[a]	13.3（6.30，19.60）	13.6（7.30，26.00）	−0.577	0.564

注：a，突变组C-反应蛋白值为75例数据，13例缺失；非突变组C-反应蛋白值为142例数据，12例缺失

2.3　阿奇霉素对支原体的疗效分析

突变组有效和显效共73例，总有效率为82.95%；非突变组有效和显效共140例，总有效率为90.91%。阿奇霉素对非突变组对比突变组治疗疗效，差异无统计学意义（χ^2=3.359，P>0.05）。

2组在对症的基础上规范使用阿奇霉素治疗后，2组发热天数[（5.04 ± 1.96）d vs.（5.26 ± 1.93）d]、胸部影像好转时间[（8.07 ± 2.53）d vs.（8.07 ± 3.23）d]、平均阿奇霉素累计用药天数[（6.80 ± 2.35）d vs.（7.24 ± 2.90）d]比较差异无统计学意义，但在呼吸道症状好转时间上突变组明显持续时间更长[（11.51 ± 3.31）d vs.（7.24 ± 2.90）d]，差异有统计学意义，见表2。

表2　阿奇霉素对2组患者发热天数、胸部影像好转等临床疗效比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	突变组	非突变组	t 值	P 值
呼吸道症状好转天数[a]（d）	11.51 ± 3.31	10.06 ± 3.63	2.919	0.004
发热天数[b]（d）	5.04 ± 1.96	5.26 ± 1.93	−0.723	0.471
胸部影像好转天数[c]（d）	8.07 ± 2.53	8.07 ± 3.23	0.006	0.995
呼吸道症状好转天数[a]（d）	6.80 ± 2.35	7.24 ± 2.90	1.223	0.253

注：a，呼吸道症状好转天数病例中，突变组77例数据，缺失11例；非突变组142例数据，缺失12例；b，发热天数病例中，突变组64例数据，缺失24例；非突变组121例数据，缺失33例；c，胸部影像好转天数病例中，突变组13例数据，缺失75例；非突变组28例数据，缺失126例；d，平均阿奇霉素用药天数病例中，突变组75例数据，缺失13例；非突变组142例数据，缺失12例

3　讨　论

大环内酯类抗菌药物是治疗儿童肺炎支原体感染的首选药物，但研究显示肺炎支原体对大环内酯类抗菌药物的耐药性呈上升趋势，我国MP对大环内酯类药物的耐药率逐渐升高，其中高发地区耐药率可达90%以上[9]。MPP耐药机制可能与基因突变、药物外排、药物灭活、甲基化作用这4个方面有关。其中基因突变为当前研究焦点，也是较为肯定肺炎支原体耐药机制之一。MP对大环内酯类抗菌药物耐药主要为23S rRNA基因上2063、2064或2617位等点的碱基突变，其中2063、2064位点变异报道较多，专家共识指出2063位点突变表现为对14环大环内酯类耐药，2064位点突变表现为对14和16环大环内酯类耐药[10-11]。药物外排耐药机制为在细菌中较为常见，而肺炎支原体为原核生物，Pereyre S等[12]在体外诱导耐药菌株中认为肺炎支原体不存在药物外排机制。药物灭活往往需要钝化酶破坏抗生素结构，在肺炎支原体耐药机制中尚未有相关文献报道[13]。甲基化作用可使23S rRNA基因上单个腺嘌呤核苷酸甲基化，从而使抗生素和靶位点亲和力下降。但该作用机制前提是微生物含有多个rRNA操纵子，而肺炎支原体仅具有一个rRNA操纵子，故从理论上不存在该耐药机制[14]。所以从作用机制上分析阿奇霉素作为15环大环内酯类抗菌药物对23S rRNA的A2063G基因位点突变肺炎支原体仍然可能是有效的。且阿奇霉素有较好的组织渗透性，肺组织中有较高浓度，有较长的抗菌药物后效应，还具有抗炎作用。

本次的研究结果与上述理论机制一致。对比非突变组，突变组用药天数，及用药后患儿退热、胸部影像学及好转时间，炎症指标无明显区别，但呼吸道症状改善时间稍长。阿奇霉素使用期间未发生严重药物不良反应，仅有个别患儿发生呕吐及皮疹，停药后好转，可见此药物安全性较高。但本研究还存在一定不足之处，tNGS检测灵敏度高，但其不能区分活菌和死菌，是定植、污染还是致病菌。检出的结果需结合其他传统微生物报告及监测技术进行交叉验证。支原体感染有一定自限性，两组中部分病例检测出多种病原体，在后期的治疗中结合患儿临床表现还会加入抗细菌或抗病毒治疗，对治疗方案存在一定影响。

综上所述，对于儿童感染23S rRNA基因2063G位点突变大环内酯耐药肺炎支原体仍可首选阿奇霉素且有一定疗效，tNGS检测对尽早确诊的时效性及检出率有一定优势。目前，仍然缺乏专门治疗耐大环内酯的肺炎支原体感染的指南或共识，部分肺炎支原体指南建议如果大环内酯治疗48~72 h后持续发热或胸部影像继续进展，应考虑二线抗菌四环素类药物和喹诺酮类药物[15-16]。但非大环内酯类药物在儿童用药中安全性的不确定性，药物更换具有很大的年龄限制[17]。建议用药前临床医生应该权衡临床益处和潜在的不良反应并做好知情告知及超说明书备案。对于重症难治性MPP应采取不同侧重的综合治疗（抗感染、排痰、糖皮质激素、丙种球蛋白，支气管镜、肺泡灌洗、抗凝等联合）。在治疗过程中还需警惕治疗过强炎症反应及细胞因子风暴，若不及时控制，将可能增加混合感染和后遗症的发生概率。

参 考 文 献

[1] Diaz MH, Benitez AJ, Winchell JM. Investigations of Mycoplasma pneumoniae infections in the United States: trends in molecular typing and macrolide resistance from 2006 to 2013[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(1): 124-130.

[2] Cheng Y, Cheng YJ, Dai SZ, et al. The prevalence of Mycoplasma pneumoniae among children in Beijing before and during the COVID-19 pandemic[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 854505.

[3] Gao LW, Yin J, Hu YH, et al. The epidemiology of paediatric Mycoplasma pneumoniae pneumonia in North China: 2006 to 2016[J]. Epidemiol Infect, 2019, 147: e192.

[4] 王冰洁，张 泓. 大环内酯类耐药肺炎支原体研究进展[J]. 检验医学，2020，35(10)：1070-1074.
Wang BJ, Zhang H. Research progress of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae[J]. Lab Med, 2020, 35(10): 1070-1074.

[5] 李珊珊，张云沛，刘晓锡. 加味麻杏石甘汤联合阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎患儿的疗效及对血清炎症因子、氧化应激反应的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2023，22(8)：870-875.
Li SS, Zhang YP, Liu XX. Efficacy of Modified Maxing Shigan Decoction combined with azithromycin sequential therapy in the treatment of children with myco-plasma pneumonia and its influence on children's serum inflammatory factors and oxidative stress response[J]. J Clin Exp Med, 2023, 22(8): 870-875.

[6] 张 丽，尹 莉，商树芹. 布地奈德联合阿奇霉素治疗小儿难治性支原体肺炎的疗效及其对患儿免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报，2023，38(4)：496-499，504.
Zhang L, Yin L, Shang SQ. Effect of budesonide combined with azithromycin on refractory mycoplas-ma pneumonia in children and its influence on immune function[J]. J N Sichuan Med Coll, 2023, 38(4): 496-499, 504.

[7] 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]. 全科医学临床与教育，2023，21(3)：16-24.
National Health Commission. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Mycoplasma Pneumonia in Children (2023) [J]. Clinical Education of General Practice, 2023, 21(3): 196-202.

[8] 陈 莹. 多西环素在儿童大环内酯类耐药支原体肺炎治疗中的效果分析[J]. 系统医学，2024，9(9)：157-160.
Chen Y. Effect of doxycycline in the treatment of macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Syst Med, 2024, 9(9): 157-160.

[9] Yang HJ. Benefits and risks of therapeutic alternatives for macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Korean J Pediatr, 2019, 62(6): 199-205.

[10] Cardinale F, Chironna M, Dumke R, et al. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in paediatric pneumonia[J]. Eur Respir J, 2011, 37(6): 1522-1524.

[11] 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.
Expert Committee on Rational Use of Medicines for Children Pharmaceutical Group, National Health and Family Planning Commission. Expert consensus on laboratory diagnostics and clinical practice of Mycoplasma pneumoniae infection in children in China (2019) [J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(5): 366-373.

[12] Pereyre S, Guyot C, Renaudin H, et al. *In vitro* selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in Mycoplasma pneumoniae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(2): 460-465.

[13] 潘明安，张天托，朱家馨，等. 肺炎支原体的耐药情况及其对阿奇霉素耐药机制的研究[J]. 中国抗生素杂志，2010，35(9)：721-725.
Pan MA, Zhang TT, Zhu JX, et al. The study of drug resistance and mechanism of azithromycin for Mycoplasma pneumoniae[J]. Chin J Antibiot, 2010, 35(9): 721-725.

[14] 张 涛. 儿童肺炎支原体耐药性与临床用药相关性的研究[D]. 广州：广州医科大学，2014.
Zhang T. Study on the correlation between drug resistance of *Mycoplasma* pneumoniae in children and clinical medication[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2014.

[15] 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.

[16] Chou CC, Shen CF, Chen SJ, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in in Taiwan Province of China [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(1): 172-199.

[17] Huang X, Li D, Liu F, et al. Clinical significance of D-dimer levels in refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 14.

（收稿：2024-07-11；修回：2025-01-26；录用：2025-02-12）
（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：
李 雯，罗同勇，王飞，等. 阿奇霉素治疗23S rRNA的A2063G基因位点突变肺炎支原体肺炎患儿的临床观察[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(11)：1569-1572.