

# 肺炎支原体耐药机制与早期识别的研究进展

白娜 燕晋媛 尚晓丽

昆明医科大学第二附属医院 云南 昆明 650101

**摘要:**肺炎支原体是儿童急性呼吸道感染和肺炎的主要病原体,尤其是学龄儿童及青少年社区获得性肺炎。大环内酯类药物是目前治疗肺炎支原体肺炎的一线用药,但近年来大环内酯类药物耐药肺炎支原体检出率明显增高。本文系统综述儿童肺炎支原体耐大环内酯类药物的发生机制、临床特征及其早期识别策略,为进一步指导儿童耐大环内酯类肺炎支原体的早期识别、诊断和精准治疗提供循证医学依据。

**关键词:**肺炎支原体肺炎;耐药基因;儿童;大环内酯类

## 引言:

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP) 是一种大小介于细菌和病毒之间的微生物,以环状双链 DNA 分子作为主要遗传物质,缺乏细胞壁结构,故对作用于细胞壁的抗菌药物天然耐药,需使用大环内酯类、氨基糖甙类等抑制核酸、蛋白质合成的药物治疗。近年来大环内酯类耐药肺炎支原体 (Macrolide Resistant MP, MRMP) 发生率明显增高,成为临床治疗中的难点和热点问题。<sup>[1]</sup>

## 1 儿童耐药肺炎支原体感染现状

最早在 2001 年,日本学者 Okazaki 等<sup>[2]</sup>第一次报道了 MP 耐药菌株。在亚洲国家,尤其是中国和日本,大环内酯类耐药率可能超过 90%<sup>[3]</sup>。不同地区对大环内酯类药物的耐药性存在差异,一项对国内部分地区 18 岁以下儿童肺炎支原体流行情况及大环内酯类耐药情况分析发现,MP 的 PCR 检测阳性率最高的是北京 (74.5%),其次是上海 (50%)、辽宁沈阳 (50%)、吉林长春 (41.3%)、湖北武汉 (41.2%)、甘肃夏河 (38.5%)、湖南长沙 (19.6%),而大环内酯类耐药数据显示,上海最高,耐药率高达 100%,而甘肃的耐药率最低为 20%<sup>[4]</sup>。

## 2 肺炎支原体耐药机制

MP 缺乏细胞壁,因而对作用于细菌细胞壁的  $\beta$  内酰胺类抗生素天然无效,而对影响其蛋白质合成、DNA 复制的抗菌药敏感。儿童肺炎支原体肺炎的治疗以大环内酯类抗生素为首选<sup>[5]</sup>。大环内酯类药物可结合到病原体核糖体 50S 亚基 23S rRNA 的特殊靶位,阻止肽酰基 tRNA 从 mRNA 的氨基酸酰-tRNA 结合位点移向肽酰-tRNA 结合位点,选择抑制病原体蛋白质的合成。然而,由于临床中普通细菌感染患儿应用大环内酯类药物较广泛,促使 MP 为了生存而在其形态、结构、代谢等方面出现了改变,MP 23S rRNA 结构域 V 中腺苷 (A) 的 N6

位置与药物分子形成氢键,而结构域 V 中腺苷突变为鸟苷 (G) 后,鸟苷的 N6 位置无法形成类似的氢键,从而降低大环内酯类与核糖体的亲和力。同时,突变可能改变核糖体的局部构象,影响局部电荷分布,进一步削弱药物与靶点的相互作用<sup>[6]</sup>。

## 3 耐药肺炎支原体的早期识别

### 3.1 生物标志物识别

近年来人们对使用生物标记物辅助确定 MRMP 产生了浓厚的研究兴趣。Narita 等人发现乳酸脱氢酶升高可能为 MRMP 感染提供一些指示<sup>[7]</sup>。同样,较高的 D-二聚体水平与更严重的临床表现和更长的治疗持续时间相关<sup>[8]</sup>。Jiang 等人<sup>[9]</sup>研究发现,在 MRMP 感染的社区获得性肺炎患者中,乳酸脱氢酶和 D-二聚体水平升高明显更高,表明 MRMP 引起的疾病的严重程度更重。Logistic 回归分析发现,白细胞计数越高,识别 MRMP 越敏感,最佳阈值为 8.55<sup>[10][11]</sup>。

在 MP 感染过程中,细胞因子网络的平衡对疾病的发展和转归具有重要影响。MP 感染后,宿主免疫系统通过模式识别受体识别 MP 的病原相关分子模式,进而激活免疫细胞,释放大量细胞因子。促炎细胞因子,如 IL-1、IL-6 等在 MP 感染的早期阶段发挥重要作用,通过激活巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞,促进病原体

的清除。抗炎细胞因子如 IL-10 在 MP 感染的后期发挥重要作用。它们通过抑制促炎细胞因子的产生, 调节免疫反应的强度, 防止过度的炎症损伤。松田等人发现与 MSMP 感染者相比, MRMP 患者血清的白介素-6 水平显着升高<sup>[12]</sup>。Wu TH 等人<sup>[13]</sup>报道 MRMP 感染患者血清的 IL-13 和 IL-33 水平显着升高。

这些研究表明, 常规血液检查特定指标和细胞因子可能作为预测 MRMP 感染的潜在候选标志物。虽然乳酸脱氢酶、D-二聚体等常规指标和特定细胞因子可能为 MRMP 的早期识别提供参考, 但目前尚缺乏特异性和较为敏感的标志物。

### 3.2 肺部影像学识别

在 Jiang 等人<sup>[9]</sup>的研究中, MRMP 组胸腔积液的发

生率明显更高 ( $P=0.005$ )。Kim<sup>[6]</sup>等人的研究中所有 24 例胸腔积液患者均属于 MRMP 组, 提示 MRMP 患儿更易出现胸腔积液。然而, Lee E 等人的研究报告称, MRMP 和 MSMP 感染的影像发现无差异<sup>[11]</sup>。目前相关研究有限, 无一致性结论。

### 3.3 支气管镜识别

有研究表明 MRMP 肺炎和 MSMP 肺炎在支气管镜下的粘膜表现存在差异, MRMP 肺炎主要表现为粘膜糜烂、坏死、支气管狭窄, 内源性痰栓或塑型形成的可能性较高。相比之下, MSMP 肺炎的特点是粘膜纵向皱襞、分泌物蓬松、分泌物粘稠, 提示 MRMP 感染儿童的总体支气管镜下改变更为严重<sup>[14]</sup>。

### 总结与展望 :

目前, 肺炎支原体仍是儿科门诊及住院患儿呼吸道感染的主要病原, 耐药肺炎支原体感染率也在逐年上升, 通过临床症状以及胸部影像学等无法明确鉴别 MRSP 和 MSMP。当前的研究表明, MRSP 患儿血清 C 反应蛋白、D-二聚体、LDH、白介素 6 等炎症指标会有不同程度的上升, 但机体对病原感染的炎症反应涉及多个器官、组织, 过程中有多种物质参与, 调节机制复杂, 发生机制尚未完全清楚, 需在后续研究及临床应用中继续探索新的更特异的检测指标, 同时进行大样本的研究验证并明确现有指标对疾病严重程度的评估意义, 为临床早期识别耐药支原体感染提供依据。

### 参考文献 :

[1] 赵顺英, 钱素云, 陈志敏, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版) [J]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(01):73-79.

[2] Okazaki M, Narita M, Yamada S, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro [J]. *Microbiol Immunol*. 2001, 45(8):617-620.

[3] Shim Jung Yeon. Current perspectives on atypical pneumonia in children [J]. *Clinical and experimental pediatrics*. 2020, 63(12):469-476.

[4] Jiang Yue, Dou Haiwei, Xu Bo, et al. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in several regions of China from 2013 to 2019 [J]. *Epidemiology And Infection*. 2024, 152:75.

[5] 赵顺英, 钱素云, 陈志敏, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版) [J]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(1):73-79.

[6] Kim K, Jung S, Kim M. Global trends in the proportion of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*. 2022, 5:947-949.

[7] Narita M, Tanaka H. Late increase of interleukin-18 levels in blood during *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *Cytokine*. 2012, 59:18-19.

[8] Inamura, N, Miyashita, N, Hasegawa, S. Management of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: utility of measuring serum lactate dehydrogenase level [J]. *Infect. Chemother*. 2014, 20: 270-273.

[9] Jiang Ting-Ting, Sun Lin, Wang Tian-Yi, et al. The clinical significance of macrolide resistance in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infection during COVID-19 pandemic [J]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023, 13:118-119.

- [10]Chen JY, Zhang H, Shang YX. Clinical and bronchoscopic characteristics of children with 23S rRNA resistance gene in *Mycoplasma pneumoniae* bronchoalveolar lavage fluid[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2022,37:897 - 902.
- [11]Lee E, Cho HJ, Hong SJ, Lee J, Sung H, Yu J. Prevalence and clinical manifestations of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children[J]. *Korean J Pediatr*. 2017,60:151.
- [12]Matsuda K, Narita M, Sera N, Maeda E, Yoshitomi H, Ohya H, et al. Gene and cytokine profile analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in Fukuoka, Japan [J]. *BMC Infect Dis*. 2013,13:591.
- [13]Wu TH, Wang NM, Liu FC, Pan HH, Huang FL, Fang YP, et al. Macrolide resistance, clinical features, and cytokine profiles in Taiwanese children with *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. *Open Forum Infect Dis*. 2021,8:416.
- [14]Chen JY, Zhang H, Shang YX. Clinical and bronchoscopic characteristics of children with 23S rRNA resistance gene in *Mycoplasma pneumoniae* bronchoalveolar lavage fluid[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2022,37:897 - 902.

---

基金：昆明医科大学 2024 年研究生教育创新基金（2024S293）