

# 肺炎支原体对16元大环内酯类药物的敏感性及其耐药风险研究进展

谢华宇<sup>1\*</sup>, 张刘苗<sup>1</sup>, 张 鸿<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院感染性疾病科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月29日

## 摘要

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是儿童和青壮年社区获得性呼吸道感染的常见病原体。大环内酯类和相关抗生素是治疗这些感染的首选药物, 然而大环内酯类药物在肺炎支原体中的耐药率一直在大幅上升。在MP耐药机制相关研究中, 23S rRNA V区中A2063G和A2064G基因突变位点对14和15元大环内酯类抗生素具有较高的耐药性, 目前尚缺乏系统归纳MP对16元大环内酯类耐药机制研究进展的相关文献报道, 本文综述了MP对16元大环内酯类抗生素的耐药机制的研究进展。

## 关键词

肺炎支原体, 十六元大环内酯, 抗菌药物敏感性, 耐药机制, 耐药风险, 临床用药

# Research Progress on the Susceptibility and Resistance Risk of *Mycoplasma pneumoniae* to 16-Membered Macrolides

Huayu Xie<sup>1\*</sup>, Liumiao Zhang<sup>1</sup>, Hong Zhang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 29, 2026

## Abstract

*Mycoplasma pneumoniae* (MP) is a common pathogen causing community-acquired respiratory

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 谢华宇, 张刘苗, 张鸿. 肺炎支原体对 16 元大环内酯类药物的敏感性及其耐药风险研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3209-3220. DOI: 10.12677/acm.2026.1652140

tract infections in children and young adults. Macrolides and related antibiotics are the first-line drugs for treating these infections; however, the resistance rate of MP to macrolides has been increasing substantially. In studies on the resistance mechanisms of MP, the A2063G and A2064G mutations in domain V of the 23S rRNA gene confer high-level resistance to 14- and 15-membered macrolides. Currently, there is a lack of systematic reviews summarizing the research progress on the resistance mechanisms of MP to 16-membered macrolides. This article reviews the advances in understanding the resistance mechanisms of MP to 16-membered macrolide antibiotics.

## Keywords

*Mycoplasma pneumoniae*, 16-Membered Macrolide, Antimicrobial Susceptibility, Mechanism of Resistance, Risk of Resistance, Clinical Medication

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是引起社区获得性呼吸道感染的重要病原体, 可导致非典型肺炎、支气管炎、咽炎等多种呼吸系统疾病, 尤其在儿童和青壮年人群中发病率较高。流行病学研究表明, MP 感染呈周期性流行特征, 每 3~7 年出现一次区域性爆发高峰[1] [2]。尽管多数 MP 感染呈自限性病程, 但重症肺炎及肺外并发症仍对临床诊疗构成挑战。大环内酯类及相关抗生素被普遍认为是治疗肺炎支原体感染的首选抗生素[3]。该类抗生素通过结合细菌 50S 核糖体大亚基的 23S rRNA 结构域, 抑制蛋白质合成而发挥抗菌作用。然而, 近年来大环内酯类药物在呼吸道感染中的广泛使用, 导致耐药肺炎支原体(MRMP)的检出率在全球范围内显著上升[4]。特别是在东亚地区, 包括中国、日本、韩国等国家, MRMP 比例已高达 70%~90%, 严重影响了临床治疗效果。耐药机制研究证实, MP 对大环内酯类药物的耐药主要与 23S rRNA 结构域中特定碱基的点突变相关。其中, A2063G 和 A2064G 突变最为常见, 可显著降低 14 元大环内酯类(如红霉素、克拉霉素、罗红霉素)和 15 元大环内酯类(阿奇霉素)抗生素与核糖体的亲和力, 导致高水平耐药[5]。

大环内酯类药物按化学结构可分为 14 元大环内酯类、15 元大环内酯类和 16 元大环内酯类三类。与 14、15 元大环内酯类药物不同, 16 元大环内酯类(如交沙霉素、螺旋霉素、麦迪霉素、醋酸麦迪霉素等)在结构上具有独特的氨基糖和中性糖侧链, 可能影响其与核糖体突变位点的相互作用。现有研究表明, 携带 A2063G 或 A2064G 突变的 MRMP 菌株对 16 元环大环内酯类药物往往仍保持较高的敏感性, 提示 16 元环类药物可能成为耐药 MP 感染的替代治疗选择[6] [7]。然而, 目前关于 MP 对 16 元环大环内酯类药物的耐药机制研究相对有限, 其长期应用是否诱导新的耐药突变、是否存在交叉耐药风险等问题尚缺乏系统总结。本文旨在系统综述肺炎支原体对 16 元大环内酯类药物的敏感性特征及潜在耐药机制的研究进展, 分析现有研究中关于耐药突变位点、路径最小抑菌浓度变化及临床疗效的证据, 对比 MRMP 替代治疗药物优劣、构建儿童分层临床, 以为临床合理选用 16 元大环内酯类药物治疗 MP 感染、延缓耐药发展及后续耐药监测提供参考依据。

## 2. 16 元大环内酯类药物概述

### 2.1. 代表药物与结构特点

大环内酯类抗生素(macrolide antibiotics)是一类以大环内酯环为核心骨架、通过苷键连接一个或多个

脱氧糖或氨基糖的蛋白质合成抑制剂[8]。按照内酯环的原子数目的不同,大环内酯类药物可划分为 14 元大环内酯类(如红霉素、克拉霉素、罗红霉素)、15 元大环内酯类(如阿奇霉素)及 16 元大环内酯类三个亚类。其中,16 元大环内酯类药物(16-membered macrolide antibiotics)以十六元内酯环为配基,是由链霉菌和小单孢菌等微生物产生的一类天然或半合成抗生素[9]。

16 元大环内酯类的代表药物涵盖天然产物与半合成衍生物两大类。天然产物中,交沙霉素(josamycin)和泰乐菌素 A (tylosin A)是该亚类中被研究最为深入的成员[9],此外还包括螺旋霉素(spiramycin)、麦迪霉素(midecamycin)以及由小单孢菌属(*Micromonospora griseorubida*)产生的麦新霉素类(mycinamicins) [10]。半合成衍生物则包括乙酰螺旋霉素(acetylspiramycin)、乙酰麦迪霉素(acetylmidecamycin)和罗他霉素(rokitamycin)等。泰乐菌素 A 主要用于兽医领域,而交沙霉素和螺旋霉素则在人类临床[11]。在结构特征上,16 元大环内酯类与 14/15 元大环内酯类存在显著差异。其内酯环扩大至 16 个碳原子,且通常连接两个或以上的糖基侧链(包括氨基糖与中性),这使得分子整体尺寸更大、空间构型更为复杂。

## 2.2. 抗菌机制及与 14/15 元大环内酯类的比较

大环内酯类药物的共同作用靶点是细菌 50S 核糖体亚基上的新生肽链输出通道(nascent peptide exit tunnel, NPET) [8]。药物分子进入该通道后,如同“瓶颈”一般阻塞肽链的正常延伸与输出,导致翻译过程提前终止,从而抑制细菌蛋白质合成。这种选择性毒性的分子基础在于细菌 70S 核糖体与人类 80S 核糖体在结合口袋处——尤其是 23S rRNA 上关键的 A2058 位点——存在结构差异。然而,16 元大环内酯类与 14/15 元大环内酯类在核糖体内的结合模式与空间到达范围上存在重要差异,这构成了理解其差异化抗菌谱系和耐药规避潜力的关键。14 元大环内酯类和 15 元大环内酯类药物的核糖体结合高度依赖于与 23S rRNA 上 A2058 位点形成的氢键相互作用。当细菌通过 *erm* 基因介导的甲基转移酶对 A2058 位点进行 N<sup>6</sup>-二甲基化修饰时,该位点产生的空间位阻和氢键破坏会导致药物亲和力急剧下降,形成所谓的 MLSB 型耐药(对大环内酯类、林可酰胺类和链阳性菌素 B 类交叉耐药)。这是当前 14/15 元大环内酯类药物最主要耐药威胁。

相对而言,16 元大环内酯类因其更大的分子尺寸和延伸的糖基侧链,能够在 NPET 通道内建立额外的分子间相互作用,其结合并非完全依赖 A2058 这一单一“锚定”位点。Breiner-Goldstein 等通过解析 *Deinococcus radiodurans* 50S 亚基(D50S)与多种 16 元大环内酯类的麦新霉素类抗生素的复合物晶体结构,揭示了这些药物在通道内形成的独特接触模式,并在抗菌实验中证实其能够克服临床分离金黄色葡萄球菌中的红霉素耐药。在肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)的耐药机制研究中,目前已知主要的耐药突变集中于 23S rRNA 的特定位点,尤其是 A2063G 和 A2064G 等突变。鉴于 16 元大环内酯类与核糖体的结合模式不同于 14/15 元大环内酯类,其对携带上述特定位点突变的耐药菌株可能保留部分活性,这一推断具有合理的结构生物学基础,但目前针对肺炎支原体的直接验证数据仍然有限。

## 2.3. 药代动力学与安全性优势

16 元大环内酯类药物在药代动力学(pharmacokinetics)与安全性方面相对于 14/15 元大环内酯类有若干值得关注的特征。胃肠道耐受性方面,16 元大环内酯类具有明确优势。红霉素因作为胃动素受体激动剂而导致显著的恶心、呕吐、腹痛等消化道反应,这一问题在儿童患者中尤为突出。16 元大环内酯类对胃动素受体的亲和力显著低于 14 元大环内酯类化合物,因而胃肠道不良反应的发生率明显更低。

## 2.4. 临床定位

肺炎支原体是儿童社区获得性肺炎最重要的病原体之一,大环内酯类是治疗肺炎支原体感染的推荐

首选[7]。然而,全球范围内(尤其是东亚地区)大环内酯耐药肺炎支原体(MRMP)的流行已严重削弱了阿奇霉素等 14/15 元大环内酯类药物的治疗效果。2021~2023 年北京地区分离的 62 株肺炎支原体中,红霉素和阿奇霉素耐药率均达 100%,且所有分离株均携带 A2063G 突变。2023 年阿奇霉素的 MIC 值较 2021~2022 年显著升高,提示耐药水平仍在持续攀升[12]。儿科面临的困境尤为严峻:虽然四环素类和氟喹诺酮类对耐药支原体有效,但因对儿童骨骼和软骨发育的潜在毒性,其在儿科中的使用受到年龄限制[6]。因此,能够规避现有耐药机制的口服替代药物对于儿科临床有迫切需求。综合前述证据,16 元大环内酯类作为儿童耐药肺炎支原体感染的替代口服药物,其临床定位基于三重优势的叠加:第一,对 A2063G 耐药株保留抗菌活性[6][12]。第二,儿科用药安全性优越。胃肠道反应轻微、无 CYP3A4 抑制、药物相互作用风险极低,解决了红霉素在儿童中严重腹痛导致依从性差的问题,也避免了联合用药时的安全隐患[9]。第三,诱导耐药风险低。16 元大环内酯类药物不仅最难诱导肺炎支原体耐药,且诱导产生的耐药突变与 14/15 元大环内酯类的耐药谱不交叉。这为临床合理轮替用药策略提供了理论支撑。Wang 等建议,如果菌株敏感,将麦迪霉素作为首选治疗药物可能具有潜在益处[7]。

### 3. 肺炎支原体对 16 元大环内酯类药物的敏感性现状

#### 3.1. 国内外体外药敏实验及临床研究数据

16 元大环内酯类药物(以交沙霉素和麦迪霉素为代表)在肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)感染治疗中的地位,与 14 元大环内酯类(红霉素)和 15 元大环内酯类(阿奇霉素)大环内酯类药物存在本质性的药敏谱差异。这一差异构成了理解 16 元大环内酯类药物临床价值的核心药理学基础。

从体外数据来看,现有文献揭示了一个关键现象:14/15 元大环内酯类耐药株对 16 元大环内酯类药物可保留敏感性,但这种保留具有突变位点依赖性。在一项针对成人 MP 临床分离株的系统性药敏研究中,共分离 72 株 MP 菌株,其中大环内酯类耐药率为 41.7%。在所测试的三种大环内酯类药物中,16 元大环内酯类药物麦迪霉素对 MP 表现出最强的体外抗菌活性,其 MIC<sub>90</sub>g/ml。这一数据提示,即便在耐药株高度流行的地区,16 元大环内酯类药物仍可能保持相对较高的体外活性[13]。体外诱导耐药实验进一步揭示了 16 元大环内酯类药物独特的耐药诱导特征。Wang 等通过对 M129 亲本株进行逐步递增浓度的药物诱导实验发现,麦迪霉素是最不易诱导耐药的大环内酯类药物——诱导至耐药所需浓度高达 5.12 mg/L,历经 7 代传代、共计 87 天;而相比之下,罗红霉素仅需 0.25 mg/L 浓度、2 代传代(23 天)即可诱导产生耐药。更为重要的是,由 16 元大环内酯类药物(麦迪霉素和交沙霉素)诱导产生的耐药突变株仍对 14 元大环内酯类和 15 元大环内酯类药物保持敏感,而由 14 元大环内酯类或 15 元大环内酯类药物诱导的耐药株则对所有大环内酯类药物均表现为耐药[7]。这种单向交叉耐药的不对称性是 16 元大环内酯类药物最具临床转化意义的药理学特征之一。

#### 3.2. 不同 23S rRNA 突变位点对 16 元大环内酯类药物敏感性的影响

##### 3.2.1. 突变位点与耐药表型的非均质性

肺炎支原体大环内酯类耐药的分子基础在于 23S rRNA 基因 V 区域的单点突变[14]。然而,不同突变位点所赋予的耐药谱存在显著差异,这种差异对于理解 16 元大环内酯类药物的敏感性格局至关重要。A2063G 突变是全球范围内最为普遍的耐药突变类型。在成人 MP 分离株研究中,所有大环内酯类耐药株同样携带 2063 位点突变。A2063G 突变可赋予 MP 对 14 元大环内酯类、15 元大环内酯类及 16 元大环内酯类药物的广谱耐药性,是临床上最具挑战性的突变类型[13]-[15]。A2064G 突变虽然同样位于 23S rRNA V 区域的关键功能位点,但其流行率及对 16 元大环内酯类药物敏感性的影响与 A2063G 突变不完全一致。

### 3.2.2. 16 元大环内酯类药物特异性突变位点

体外诱导实验揭示了 16 元大环内酯类药物与 14/15 元大环内酯类药物在耐药突变选择上的显著分化。由 16 元大环内酯类药物诱导选择出的突变主要集中于 A2067G/C 位点, 而非 14/15 元大环内酯类药物常见的 A2063G 或 A2064C 位点。这一发现具有重要的理论意义: A2067 位点突变的功能意义在于其赋予的耐药表型具有高度选择性——携带该突变的菌株对 16 元大环内酯类药物(交沙霉素、麦迪霉素)耐药, 但对 14 元大环内酯类和 15 元大环内酯类药物仍然敏感[7]。这种交叉耐药的不对称性反映了不同环数大环内酯类药物与核糖体结合位点的构效关系差异。

### 3.2.3. C2617 位点突变的特殊性

C2617 位点突变在体外诱导实验中亦被选择出现(C2617A/T), 见于 14 元大环内酯类和 15 元大环内酯类药物的诱导突变株[7]。有文献报道 C2617G 突变可同时赋予对 14 元大环内酯类和 16 元大环内酯类药物的耐药性[16], 提示该位点突变的耐药谱可能跨越不同环数类别, 其对 16 元大环内酯类药物敏感性的影响需在临床分离株中进一步验证。

### 3.2.4. 核糖体蛋白突变的辅助作用

除 23S rRNA 突变外, 核糖体蛋白 L4 的氨基酸替换(G72R、G72V)在麦迪霉素诱导过程中被选择出现, 提示核糖体蛋白结构变异可能构成 16 元大环内酯类药物耐药的辅助机制。此外, L22 蛋白的 T508C 突变亦在临床分离株中被检出。全基因组测序还鉴定出 dnaK、rpoC、glpK、MPN449 及 hsdS (MPN365) 等基因的序列变异, 这些非经典耐药相关基因的变异是否通过间接途径影响 16 元大环内酯类药物的敏感性, 尚待功能验证。值得关注的是, 成人 MP 临床分离株中还检出了外排泵基因 msrA/B 和 mefA1。外排泵抑制剂利血平可将携带这些基因的菌株对阿奇霉素的 MIC 降低至原值的四分之一[7][13][15], 表明外排泵机制可能作为点突变之外的辅助耐药途径部分参与大环内酯类耐药。然而, 外排泵机制对 16 元环药物敏感性的具体影响在现有文献中尚缺乏直接数据。

## 3.3. 地区与人群差异

### 3.3.1. 地区差异的理论框架

肺炎支原体大环内酯类耐药率呈现显著的地理异质性, 这一格局对 16 元大环内酯类药物的临床定位具有直接影响。从宏观层面看, 大环内酯类耐药在亚洲地区(尤其是中国)的流行程度远高于欧美地区。中国近年来大环内酯类耐药 MP 的患病率显著增高[13][14], 这与大环内酯类药物在儿科呼吸道感染中的广泛经验性使用所形成的选择压力密切相关。在高耐药率地区, 由于 A2063G 突变的高度流行——如青岛地区研究中所有测序样本均检出该突变——16 元大环内酯类药物面临的潜在耐药风险需要审慎评估。鉴于 A2063G 突变可赋予对包括 16 元大环内酯类在内的广谱大环内酯类耐药[14][15], 在 A2063G 突变高度富集的地区, 16 元大环内酯类药物的预期体外敏感率可能低于基于其他突变位点数据的理论估计。

### 3.3.2. 人群差异

现有研究在儿童与成人个体间的耐药特征对比方面提供了初步证据。大环内酯类耐药机制的研究长期以儿童患者为主要对象, 而关于成人患者耐药特征和机制的报道相对匮乏。北京地区成人 MP 分离株的耐药率为 41.7%, 提示大环内酯类耐药并非儿科特有的问题。从基因型分布来看, P1 黏附素基因分型研究显示 MP 存在 1 型和 2 型的流行动态变化。青岛地区 2019 年的数据显示 1 型(57.1%)略高于 2 型(42.9%), 提示基因型正在由 1 型向 2 型逐渐转变[13][15]。不同 P1 基因型是否与 16 元环药物的差异性敏感表型相关, 是现有文献尚未充分回答的问题。

### 3.4. 药敏检测的方法与折点问题

#### 3.4.1. 检测方法的层级结构

肺炎支原体对 16 元大环内酯类药物敏感性的准确评估，在方法学层面面临多重挑战。当前 MP 药敏检测方法可按功能层级进行分类。1) **表型药敏**(肉汤微量稀释法/琼脂稀释法)：直接测定 MIC 值，反映菌株对 16 元大环内酯类药物的真实敏感性，是评估药物活性的重要方法，但需培养 4~6 天，时效性差。参考 CLSI M43-A 文件提供了标准化操作参数。2) **基因型检测**(PCR 测序/荧光 PCR)：快速检测 23S rRNA 结构域 V 区突变位点(如 A2063G、A2064G、A2067G 等)，灵敏度高，但无法覆盖核糖体蛋白突变及外排泵机制所介导的耐药。3) **血清学检测**(IgM/IgG)：通过检测宿主免疫应答辅助急性期 MP 感染的诊断，不直接反映菌株耐药性。联合使用血清学检测和 PCR 可能是减少大环内酯类药物消耗和降低抗生素选择压力的更为审慎的方法[14]。然而，这些诊断策略主要服务于感染确认，对于 16 元大环内酯类药物的敏感性判断仍需依赖表型药敏或耐药基因检测。

#### 3.4.2. MIC 测定的标准化挑战

表型药敏试验(以肉汤微量稀释法为代表)是评估 16 元大环内酯类药物体外活性的金标准[13]。然而，MP 的苛养性和生长缓慢特性使得 MIC 测定的标准化面临固有困难。不同实验室在培养基组成、接种菌量、培养条件及判读终点等方面的差异，可能导致 MIC 值的实验室间变异，从而影响 16 元环药物敏感性数据的可比性。

#### 3.4.3. 折点缺失的核心困境

当前 16 元大环内酯类药物(交沙霉素、麦迪霉素等)针对 MP 的药敏折点尚未被 CLSI 或 EUCAST 正式确立，这构成了该领域最根本的方法学瓶颈。在缺乏公认折点的条件下，不同研究对“敏感”与“耐药”的界定可能采用不同的 MIC 阈值标准，导致跨研究间敏感率数据的直接比较受限、临床治疗决策缺乏统一的实验室判读依据以及耐药监测数据的流行病学解读存在不确定性。

#### 3.4.4. 分子检测方法对 16 元大环内酯类药物敏感性评估的局限

基于 23S rRNA V 区域突变检测的分子诊断方法可用于大环内酯类耐药的快速判断[14]。然而，如前文所述(3.2 节)，不同突变位点对 16 元大环内酯类药物的耐药表型影响存在显著差异——仅检出 A2063G 突变即判定为“大环内酯类耐药”可能高估了对 16 元大环内酯类药物的真实耐药率，而仅检测常见位点可能遗漏 A2067 等 16 元大环内酯类特异性耐药位点。因此，针对 16 元大环内酯类药物敏感性评估的分子检测策略需要覆盖包括 A2067G/C 在内的多个位点，同时纳入核糖体蛋白 L4 突变(如 G72R/V)的检测，方能提供更为精准的 16 元大环内酯类药物耐药预测。此外，外排泵基因(msrA/B、mefA)的检测亦应纳入考量[7] [13]，以全面评估可能影响 16 元大环内酯类药物敏感性的多种耐药机制。

## 4. MRMP 替代治疗药物对比(16 元大环内酯类、四环素类、氟喹诺酮类)

### 4.1. 16 元大环内酯类、四环素类、氟喹诺酮类核心指标对比

为明确不同类别替代药物在儿童 MRMP 临床治疗中的适用价值，本研究从体外抗菌有效性、儿童安全性、耐药现状、药物可及性及治疗成本五个核心维度，对 16 元大环内酯类、四环素类与氟喹诺酮类药物进行系统比较，结果见表 1。

### 4.2. 儿童 MRMP 临床路径建议

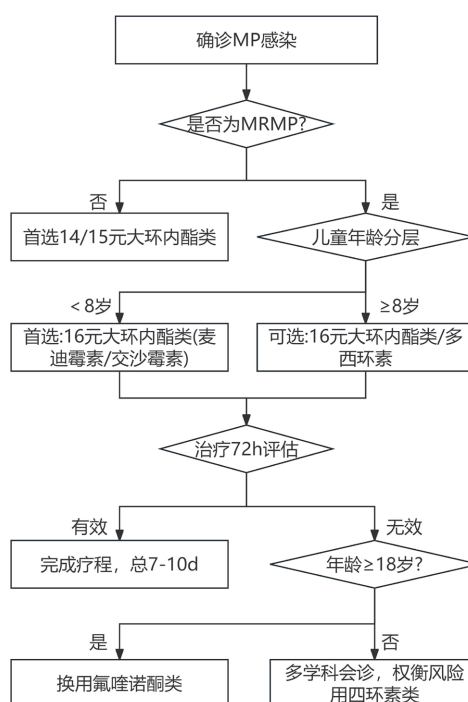
基于上述药物获益 - 风险特征与现有临床证据，结合儿童年龄、耐药状态及治疗反应，本研究提出

儿童 MRMP 感染临床路径，具体路径如图 1。

**Table 1.** Comparison of core indicators of 16-membered macrolides, tetracyclines and fluoroquinolones for the treatment of pediatric MRMP

**表 1.** 16 元大环内酯类、四环素类、氟喹诺酮类治疗儿童 MRMP 核心指标比较

对比维度	16 元大环内酯类 (交沙霉素/麦迪霉素)	四环素类 (多西环素/米诺环素)	氟喹诺酮类 (左氧氟沙星/莫西沙星)
体外抗菌有效性	对 2063G/A2064G 突变株保持敏感，仅 A2067G/C 突变耐药	对所有 MRMP 菌株均保持高度敏感，无已知靶点耐药	对所有 MRMP 菌株均保持高度敏感，临床耐药极罕见
儿童安全性	全年龄段安全；无牙齿染色、无软骨损伤；胃肠道反应轻微	8 岁以下禁用；可致牙齿黄染、牙釉质发育不全；光敏反应	18 岁以下禁用；潜在软骨/关节损伤；肌腱炎风险
耐药现状	专属耐药位点 A2067G/C，与 14/15 元大环内酯类无交叉耐药	临床耐药率 < 1%，选择压力极低	临床耐药率极低，严格限制使用
药物可及性	口服制剂，国内常规采购，可及性高	口服/注射剂，可及性高	口服/注射剂，可及性高
治疗成本	低，日均费用 < 10 元	低，日均费用 < 10 元	中高，日均费用 20~50 元
适用人群	儿童首选、全年龄段适用	8 岁以上儿童及成人	18 岁以上成人、重症挽救治疗



**Figure 1.** Clinical pathway for pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infection

**图 1.** 儿童 MRMP 临床路径图

## 5. 肺炎支原体对大环内酯类药物的耐药机制

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)对大环内酯类药物的耐药性已成为全球性的临床挑战。自 2000 年以来,大环内酯耐药肺炎支原体(macrolide-resistant *M. pneumoniae*, MRMP)的流行率在全球范围内持续上升,尤其在东亚地区,耐药率已高达 80%~90% [17]。大环内酯类药物作为肺炎支原体感染的一线治疗药物,其耐药机制的阐明对于临床治疗策略的制定具有决定性意义[13]。16 元大环内酯类药物(如麦迪霉素、交沙霉素等)因其独特的结构特征,在耐药谱型上与 14 元大环内酯类及 15 元大环内酯类药物表现出显著差异,这一现象提示其与核糖体的结合模式及耐药突变的选择压力存在本质区别[7]。本节围绕肺炎支原体对 16 元大环内酯类药物的主要及次要耐药机制两个层面展开系统论述。

### 5.1. 主要机制: 23S rRNA 结构域 V 区点突变

大环内酯类药物的抗菌作用靶点是细菌核糖体 50S 大亚基的 23S rRNA,药物通过与结构域 V 区(domain V)的肽酰转移酶中心(peptidyl transferase center, PTC)结合,物理性阻塞新生肽链输出通道,从而抑制蛋白质合成。肺炎支原体基因组仅含单拷贝 rRNA 操纵子,这一基因组学特征意味着 23S rRNA 基因中的单个点突变即可赋予整个细菌群体高水平耐药性,无需通过多拷贝基因的逐步积累即可实现表型转变。以下按突变位点对不同环数大环内酯类药物的影响进行分层论述。

#### 5.1.1. 14 元大环内酯类与 15 元大环内酯类耐药的核心突变位点

目前已被广泛证实的肺炎支原体大环内酯耐药核心突变主要集中在 23S rRNA 结构域 V 区的 2063 和 2064 位点。临床研究显示,几乎所有大环内酯耐药肺炎支原体菌株均携带 A2063G 和/或 A2064G 突变。在成人患者的临床分离株中,全部大环内酯耐药菌株均在 2063 位点检出突变[13] [17]。这些位点的突变通过改变 23S rRNA 的空间构象,显著降低了药物与核糖体的结合亲和力。从证据强度看,A2063G 是全球范围内最为普遍的耐药突变类型,在东亚地区的临床分离株中占比常超过 90%,其与对 14/15 元大环内酯类的高水平耐药之间的因果关系已通过临床表型-基因型关联研究及体外诱导实验得到充分验证[7]。A2063G 或 A2064G 突变可使红霉素、阿奇霉素的 MIC 升至 > 128 mg/L,临床疗效基本丧失[18]。

#### 5.1.2. 16 元大环内酯类药物特异性突变位点

与 14/15 元大环内酯类药物形成鲜明对比的是,16 元大环内酯类药物所诱导选择的耐药突变位点具有显著的特异性,且不同 23S rRNA 突变位点赋予的 16 元大环内酯类药物耐药表型存在非均质性(heterogeneity),这是理解 16 元大环内酯类药物临床价值的关键。第一,A2063G 突变其主要介导对 14/15 元药物的耐药,但现有证据表明其亦可部分降低 16 元大环内酯类药物的敏感性。在青岛地区 2019 年的流行病学调查中,所有经测序的 MP 分离株均检出 A2063G 突变;在成人 MP 分离株研究中,所有大环内酯类耐药株同样携带 2063 位点突变。A2063G 突变可赋予 MP 对 14 元、15 元及 16 元大环内酯类药物的广谱耐药性,尽管其对 16 元大环内酯类药物的 MIC 升高幅度通常低于对 14/15 元药物的升高幅度(例如麦迪霉素 MIC<sub>90</sub> 为 8 mg/L,而红霉素 MIC<sub>90</sub> > 128 mg/L),但该突变的存在仍是 16 元大环内酯类药物敏感性下降的最主要遗传背景。第二,A2064G 突变同样位于 23S rRNA V 区域的关键功能位点,但其流行率低于 A2063G。在青岛地区的研究中,2064 位点突变未被检出。然而,A2064G 是当前最值得关注的潜在耐药威胁——该位点突变可同时介导对 14 元、15 元及 16 元大环内酯类药物的交叉耐药,且其对 16 元大环内酯类药物的 MIC 升高幅度可能超过 A2063G。体外诱导实验表明,A2064C 突变可在 14/15 元药物诱导过程中被选择出现,提示该位点突变与药物选择压力的类型密切相关。第三,A2067G/C 突变是 16 元大环内酯类药物自身诱导选择出的特征性突变位点。Wang [7]等的体外选择实验明确证实,交沙霉素和麦迪霉素诱导产生的耐药突变株主要携带 A2067G 或 A2067C 突变,而非经典的 A2063G/A2064G 位点

突变。这一发现具有重要的理论意义——它表明 16 元大环内酯类药物与核糖体的结合位点或结合模式与 14/15 元大环内酯类药物存在结构性差异，导致耐药选择压力作用于不同的核苷酸位点。A2067 位点突变赋予的耐药表型具有高度选择性——携带该突变的菌株仅对 16 元大环内酯类药物(交沙霉素、麦迪霉素)耐药，而对 14 元及 15 元大环内酯类药物仍然敏感。这种非对称交叉耐药模式构成了 16 元大环内酯类药物作为“耐药防火墙”的分子基础。第四，C2617 位点突变(C2617A/T)在体外诱导实验中亦被选择出现，见于 14/15 元大环内酯类药物的诱导突变株。有文献报道 C2617G 突变可同时赋予对 14 元及 16 元大环内酯类药物的耐药性，提示该位点突变的耐药谱可能跨越不同环数类别，其对 16 元环药物敏感性的影响需在临床分离株中进一步验证。

### 5.1.3. 耐药诱导的难易程度差异

体外诱导实验同时揭示了不同大环内酯类药物诱导耐药产生的时间动力学差异。在所有受试药物中，罗红霉素最易诱导耐药产生——仅需在 0.25 mg/L 浓度下经过 2 代传代(23 天)即可选出耐药突变株；而麦迪霉素诱导耐药最为困难，需在 5.12 mg/L 浓度下经过 7 代传代(87 天)方能获得耐药突变株[7]。这一显著差异提示 16 元大环内酯类药物的耐药屏障高于 14/15 元环药物，即在相同的抗生素暴露选择压力下，细菌获得对 16 元大环内酯类药物耐药性的概率更低、速度更慢。该特性为临床优先选用 16 元环药物以延缓总体耐药发展提供了直接实验依据。

## 5.2. 次要机制：核糖体蛋白突变、外排泵及其他新机制

除 23S rRNA 靶点突变外，以下机制在大环内酯类耐药中扮演辅助或潜在角色，其证据强度当前弱于点突变，但在持续药物压力下可能逐渐累积。

### 5.2.1. 核糖体蛋白 L4/L22 突变

核糖体蛋白 L4 和 L22 参与构成核糖体肽链输出通道的内壁结构，其氨基酸序列的改变可通过改变通道的空间构型间接影响大环内酯类药物的结合与滞留。在肺炎支原体中，体外诱导实验已捕获到与 16 元大环内酯类药物耐药相关的核糖体蛋白突变。Wang [7]等在麦迪霉素诱导的耐药突变株中检测到核糖体蛋白 L4 的 G72R 和 G72V 单氨基酸替换突变。值得注意的是，这些 L4 突变出现在麦迪霉素诱导的中间传代过程中，提示在 23S rRNA 靶点突变完全确立之前，核糖体蛋白突变可能作为一种过渡性或辅助性耐药机制发挥作用。在同属支原体的 *Mycoplasma capricolum* subsp. *capricolum* (Mcc)中，Prats-van der Ham 等的研究进一步证实了核糖体蛋白 L22 的 Ala89Asp 突变与大环内酯类高水平耐药相关联[19]。核糖体蛋白突变在临床分离株中的检出频率远低于 23S rRNA 靶点突变，其独立赋予高水平耐药的能力尚需进一步验证[20]。现有证据更倾向于将其定位为辅助性机制，可能在与 23S rRNA 突变协同存在时增强耐药表型[14]。

### 5.2.2. 外排泵机制：证据薄弱但不可忽视

外排泵介导的大环内酯类耐药在多种细菌中已有充分记录，但在肺炎支原体中的证据仍极为有限。Xie [13]等在 72 株成人临床分离的肺炎支原体中发现 2 株大环内酯耐药株携带外排泵基因 *msrA/B* 和 *mefA*。在加入外排泵抑制剂利血平(reserpine)后，这两株菌株对阿奇霉素的 MIC 降低至原来的四分之一。这一结果提示外排泵机制可能在部分菌株中对大环内酯类耐药性起到一定的辅助贡献。然而，携带外排泵基因的菌株占比极低(2/30 耐药株)，难以代表肺炎支原体耐药的主流机制；再者，这些菌株同时携带 23S rRNA 2063 位点突变，因此外排泵的独立耐药贡献难以从靶点突变效应中剥离。目前尚无文献报道外排泵机制在肺炎支原体对 16 元环大环内酯类药物耐药中的特异性作用，这一领域仍需深入探索。

### 5.2.3. 全基因组视角下的潜在新机制

Wang 等通过对体外诱导耐药突变株进行全基因组测序,在经典的 23S rRNA 和核糖体蛋白突变之外,还鉴定出 dnaK、rpoC、glpK、MPN449 以及 hsdS (MPN365)等基因的序列变异。虽然这些基因变异与耐药表型的因果关系尚待功能验证,但其涉及的分子伴侣(dnaK)、RNA 聚合酶(rpoC)、代谢酶(glpK)和限制修饰系统(hsdS)等多种生物学功能,提示大环内酯类药物的选择压力可能驱动了超越经典耐药靶点的适应性基因组重塑[7]。这些发现为理解肺炎支原体耐药的全基因组适应性演化提供了新的视角。这些发现为理解肺炎支原体耐药的全基因组适应性演化提供了新的视角,也预示着 16 元环类药物长期压力下可能出现目前未知的耐药通路。

### 5.3. 潜在耐药风险与演化趋势

东亚地区肺炎支原体对大环内酯类药物的耐药率长期居高不下,我国部分地区已超过 90%,阿奇霉素等 14/15 元药物的临床疗效严重受限[21]。16 元大环内酯类药物虽具较高耐药屏障及单向交叉耐药优势,但长期应用仍面临风险:① A2064G 突变可介导对 16 元环药物的交叉耐药,需重点监测[18];② 持续药物压力下,核糖体蛋白突变及外排泵等次要机制可能从辅助地位上升为主导;③ 全球 MRMP 已出现反弹(日本、意大利南部),警示耐药克隆传播未受遏制[22]。未来应强化耐药监测(尤其针对 A2067、A2064 位点),将 16 元大环内酯类药物定位于二线或轮替用药,而非一线经验性使用[23]。

## 6. 小结与展望

### 6.1. 总体高度敏感性与 A2064G 主要耐药风险

综合现有研究证据,肺炎支原体(MP)对 16 元大环内酯类药物(如麦迪霉素、交沙霉素)总体保持较高的体外敏感性。在大环内酯类耐药 MP (MRMP)日益严峻的背景下,16 元大环内酯类药物展现出独特的临床价值。研究表明,由 14 元或 15 元大环内酯类药物(如红霉素、阿奇霉素)体外诱导产生的耐药突变株,对 16 元大环内酯类药物仍可保持敏感[7];而麦迪霉素对成人 MP 临床分离株同样显示出较强的抗菌活性[13]。这种差异化的敏感性模式为临床治疗 MRMP 感染提供了重要的替代选择,尤其对于儿科患者而言意义重大[17]。

然而,16 元大环内酯类药物并非不存在耐药风险。23S rRNA 结构域 V 区的 A2064G 突变是当前最值得关注的潜在耐药威胁,该位点突变可同时介导对 14 元、15 元及 16 元大环内酯类药物的交叉耐药。与之不同的是,16 元大环内酯类药物自身诱导的耐药突变主要集中于 A2067G/C 位点及核糖体蛋白 L4 的氨基酸替换(如 G72R、G72V),且这些突变所致的耐药性通常局限于 16 元大环内酯类药物内部,并不扩展至 14 元及 15 元大环内酯类药物[7]。此外,以 A2063G 为代表的高频耐药突变在临床分离株中几乎普遍存在[13][15],虽然该突变主要影响 14 元及 15 元大环内酯类药物的疗效,但其高流行率所反映的大环内酯类药物整体选择压力不容忽视,提示 16 元大环内酯类药物的敏感性优势在持续用药压力下可能逐步削弱。

### 6.2. 当前不足与未来方向

目前该领域仍存在若干未解决的关键问题。第一,16 元大环内酯类药物耐药机制的研究深度尚显不足。现有研究多聚焦于 23S rRNA 靶位突变和核糖体蛋白改变,而外排泵机制(如 msaA/B、mefA 基因介导的药物外排)在 16 元大环内酯类药物耐药中的贡献尚缺乏系统评价[13]。耐药机制的多样性与复杂性提示,单一靶点的检测策略可能低估真实的耐药水平。第二,体外耐药数据与体内临床转归之间的对应关系尚未明确。体外药敏试验所获得的最低抑菌浓度(MIC)能否准确预测临床疗效,仍是一个悬而未决的核

心问题, 尤其是对于 16 元大环内酯类药物这类体外敏感性数据相对有限的品种, 更需审慎解读。第三, 关于耐药性产生的动态过程, 究竟是大环内酯类药物的使用直接诱导了体内 MP 耐药突变的发生, 还是低丰度耐药亚群在药物选择压力下逐步富集成为优势种群, 目前尚无定论[17]。厘清这一问题对于制定合理的用药策略至关重要。第四, 16 元大环内酯类特有的耐药机制研究仍属空白。目前 MP 耐药机制的研究主要集中在 23S rRNA V 区经典点突变(A2063G、A2064G 等), 而对 16 元大环内酯类药物可能涉及的其他耐药途径——如核糖体蛋白 L4 和 L22 基因突变、药物外排泵系统、药物修饰酶介导的酶性失活等——相关研究极为匮乏。值得注意的是, 体外筛选与全基因组分析已揭示了大环内酯类耐药的非经典新机制, 包括 dnaK、rpoC 等基因的变异可能参与耐药调控[7], 这提示 16 元大环内酯类药物的耐药机制探索仍存在广阔的未知空间, 亟需借助高通量测序等技术手段进行系统性挖掘。第五, MRMP 临床路径缺乏标准化, 16 元大环内酯类、四环素类、氟喹诺酮类的分层使用证据不足, 儿童重症感染的替代方案仍需大样本临床研究验证。第六, 当前检索到的文献中缺乏大样本、多中心的 16 元大环内酯类药物 MIC 分布数据及敏感率的系统性报告。

未来研究应着重从以下方向推进: 一是开展多中心、大样本的前瞻性临床研究, 系统评估 16 元大环内酯类药物治疗 MRMP 感染的真实世界疗效, 建立体外药敏与临床预后的量化关联; 二是深入解析 A2064G 等关键位点突变的分子流行病学动态, 建立针对 16 元药物耐药风险的早期预警与快速检测体系; 三是系统开展 16 元大环内酯类药物特有耐药机制的基础研究, 全面评估核糖体蛋白突变、外排泵系统及酶性失活机制在其耐药形成中的相对贡献[7]; 四是构建基于年龄、病情、耐药基因型的分层用药指南, 规范 16 元大环内酯类与其他替代药物的轮替使用策略; 五是在临床实践中倡导大环内酯类抗生素的规范化、精准化使用, 减缓耐药选择压力的持续累积。总之, 维护 16 元大环内酯类药物对 MP 的高敏感性优势, 需要基础研究与临床实践的协同推进, 以期儿童及成人 MP 感染的治疗提供更为坚实的循证依据。

## 参考文献

- [1] Song, Z., Jia, G., Luo, G., Han, C., Zhang, B. and Wang, X. (2023) Global Research Trends of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children: A Bibliometric Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1306234. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1306234>
- [2] Guo, D., Hu, W., Xu, B., Li, J., Li, D., Li, S., et al. (2019) Allele-Specific Real-Time PCR Testing for Minor Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 616. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4228-4>
- [3] Yamazaki, T. and Kenri, T. (2016) Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Japan and Therapeutic Strategies for Macrolide-Resistant *M. pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, **7**, Article No. 693. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00693>
- [4] Guo, Z., Liu, L., Gong, J., Han, N., He, L., Wang, W., et al. (2022) Molecular Features and Antimicrobial Susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* Isolates from Paediatric Inpatients in Weihai, China. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **28**, 180-184. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.01.002>
- [5] Lucier, T.S., Heitzman, K., Liu, S.K. and Hu, P.C. (1995) Transition Mutations in the 23S rRNA of Erythromycin-Resistant Isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **39**, 2770-2773. <https://doi.org/10.1128/aac.39.12.2770>
- [6] Wang, N., Zhou, Y., Zhang, H. and Liu, Y. (2020) *In Vitro* Activities of Acetylmidecamycin and Other Antimicrobials against Human Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **75**, 1513-1517. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa027>
- [7] Wang, N., Xu, X., Xiao, L. and Liu, Y. (2023) Novel Mechanisms of Macrolide Resistance Revealed by *in Vitro* Selection and Genome Analysis in *Mycoplasma pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1186017. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1186017>
- [8] Dinos, G.P. (2017) The Macrolide Antibiotic Renaissance. *British Journal of Pharmacology*, **174**, 2967-2983. <https://doi.org/10.1111/bph.13936>
- [9] Arsic, B., Barber, J., Čikoš, A., Mladenovic, M., Stankovic, N. and Novak, P. (2018) 16-Membered Macrolide Antibiotics:

- A Review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **51**, 283-298.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.05.020>
- [10] Breiner-Goldstein, E., Eyal, Z., Matzov, D., Halfon, Y., Cimicata, G., Baum, M., *et al.* (2021) Ribosome-Binding and Anti-Microbial Studies of the Mycinamicins, 16-Membered Macrolide Antibiotics from *Micromonospora griseorubida*. *Nucleic Acids Research*, **49**, 9560-9573. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab684>
- [11] Chulovska, U. and Tolokh, O. (2016) Rational Antibiotic Therapy of Acute Respiratory Infections in Outpatient Practice. *Family Medicine*, No. 6, 64-69. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.6.2016.249499>
- [12] Jia, X.Y., *et al.* (2024) Increased *In Vitro* Antimicrobial Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* Isolates Obtained from Children in Beijing, China, in 2023. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article ID: 1478087.
- [13] Xie, P., Zhang, Y., Qin, Y., Fang, Y., Yang, N., Bai, Y., *et al.* (2025) Macrolide Resistance in *Mycoplasma pneumoniae* in Adult Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article ID: 1496521.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1496521>
- [14] Leng, M., Yang, J. and Zhou, J. (2023) The Molecular Characteristics, Diagnosis, and Treatment of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1115009.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2023.1115009>
- [15] Jiang, F., Wang, R., Chen, P., Dong, L., Wang, X., Song, Q., *et al.* (2021) Genotype and Mutation Patterns of Macrolide Resistance Genes of *Mycoplasma pneumoniae* from Children with Pneumonia in Qingdao, China, in 2019. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **27**, 273-278. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.003>
- [16] Oishi, T., Hattori, N. and Yoshioka, D. (2024) Novel Knowledge of Macrolide Resistance in *Mycoplasma pneumoniae* by Azithromycin Exposure. *Microorganisms*, **12**, Article No. 218. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010218>
- [17] Yang, H., Song, D.J. and Shim, J.Y. (2017) Mechanism of Resistance Acquisition and Treatment of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *Korean Journal of Pediatrics*, **60**, Article No. 167.  
<https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.6.167>
- [18] Oishi, T., Yoshioka, D., Nakano, T. and Ouchi, K. (2022) Recent Trend of Antimicrobial Susceptibility among *Mycoplasma pneumoniae* Isolated from Japanese Children. *Microorganisms*, **10**, Article No. 2428.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10122428>
- [19] van der Ham, M.P., Tatay-Dualde, J., Gómez-Martín, Á., *et al.* (2018) 23S rRNA and L22 Ribosomal Protein Are Involved in the Acquisition of Macrolide and Lincosamide Resistance in *Mycoplasma capricolum* subsp. *capricolum*. *Veterinary Microbiology*, **216**, 207-211.
- [20] van der Ham, M.P., Tatay-Dualde, J., de la Fe, C., *et al.* (2017) Molecular Resistance Mechanisms of *Mycoplasma Agalactiae* to Macrolides and Lincomycin. *Veterinary Microbiology*, **211**, 135-140.
- [21] 王颖硕, 庄海宁. 《儿童大环内酯类耐药肺炎支原体肺炎诊治专家共识》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2025, 40(8): 652-655.
- [22] Oishi, T. and Ouchi, K. (2022) Recent Trends in the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 1782. <https://doi.org/10.3390/jcm11071782>
- [23] Yin, Y. (2024) Challenges in the Treatment of Pediatric *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *European Journal of Pediatrics*, **183**, 3001-3011.