

鲁西南地区肺炎支原体感染及耐药情况分析

邱亚^{1*}, 山凤连^{2#}

¹济宁医学院临床医学院(济宁医学院附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院呼吸与危重症科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年2月25日; 录用日期: 2025年3月18日; 发布日期: 2025年3月26日

摘要

目的: 探讨鲁西南地区2024年1月~2024年11月MP感染及耐药情况。方法: 回顾性分析2024年1月~2024年11月在济宁医学院附属医院住院的3018例完善多种病原体靶向检测检查的呼吸道感染患者的临床资料, 对其呼吸道标本检测MP感染及耐药基因(23S rRNA)突变情况。结果: 2024年1月~11月3018例检测患者中, MP检测阳性率为28.26%, 其中853例MP阳性患者中耐大环内酯类MP检出率为91.21%; 女性患者阳性率(34.49%)高于男性患者(23.95%), 差异有统计学意义($P < 0.01$), 女性患者耐药率为90.57%, 男性患者耐药率为88.76%, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 不同月份时期的MP阳性率及耐药率差异有统计学意义($P < 0.01$); 耐大环内酯类MP的位点突变为2063、2617, 未发现2064位点的突变, 其中2063位点的突变占检测患者的94.3%; 不同年龄段患者MP阳性率差异有统计学意义($P < 0.01$), 以7~12岁患者的阳性率最高, 各年龄组间的耐药率差异无统计学意义($P > 0.01$)。结论: 鲁西南地区2024年1月~11月进行多种病原体靶向检测患者MP感染率在不同月份、年龄存在差异, 且对大环内酯类耐药率较高。

关键词

肺炎支原体, 多种病原体靶向检测, 大环内酯耐药

Analysis of *Mycoplasma pneumoniae* Infection and Drug Resistance in Southwest Shandong Province

Ya Qiu^{1*}, Fenglian Shan^{2#}

¹Clinical College, Jining Medical University (Affiliated Hospital of Jining Medical University), Jining Shandong

²Department Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 邱亚, 山凤连. 鲁西南地区肺炎支原体感染及耐药情况分析[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 145-151.

DOI: 10.12677/jcpm.2025.42156

Abstract

Objective: To explore the MP infection and drug resistance in Southwestern Shandong Province from January to November 2024. **Methods:** Retrospectively analyze the clinical data of 3018 patients with respiratory tract infections who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Jining Medical College from January to November 2024 and underwent multipathogen targeted detection, and test their respiratory specimens for MP infections and mutations of drug resistance genes (23S rRNA). **Results:** Among 3018 tested patients from January to November 2024, the positive rate of MP detection was 28.26%, among which the detection rate of macrolide-resistant MP was 91.21% in 853 MP-positive patients; the positive rate of female patients (34.49%) was higher than that of male patients (23.95%), with a statistically significant difference ($P < 0.01$), and the drug-resistance rate of female patients was 90.57%, and the resistance rate of male patients was 88.76%, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); the differences in MP positivity rate and resistance rate in different month periods were statistically significant ($P < 0.01$); the mutations of macrolide-resistant MP were detected at loci 2063 and 2617, and no mutation was detected at locus 2064, in which the mutation at locus 2063 accounted for 94.3% of the tested patients; the difference in MP positivity rate of patients in different age groups was statistically significant ($P < 0.01$), with the highest positivity rate in patients aged 7~12 years old, and the difference in resistance rate between age groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The rate of MP infection in patients who underwent multipathogen targeted testing in Southwestern Shandong Province from January to November 2024 differed in different months and ages, and the rate of resistance to macrolides was high.

Keywords

Mycoplasma pneumoniae, Multi-Pathogen Targeted Testing, Macrolide Resistance

Copyright © 2025 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

肺炎支原体是常见的上呼吸道感染非典型性病原体, 是儿童及年轻人社区性获得性肺炎的主要病因[1]-[3], MP可全年发病, 其流行特征会受到地区、气候等的影响[4], MP肺炎可引起呼吸道症状, 如发热、咳嗽、咳痰等, 一些儿童甚至可能发展为难治性肺炎支原体肺炎(PMPP), 具体发病机制尚不明确, 但可能与机体免疫应答及耐大环内酯类MP感染有关[5]。MP缺乏细胞壁, 对 β -内酰胺类抗生素天然耐药, 对干扰蛋白质及DNA合成的抗生素敏感, 又因四环素类抗生素不良反应较多, 尤其对于儿童, 所以大环内酯类抗生素成为治疗MP感染的首选药物。然而近年来在世界范围内关于耐大环内酯类MP的报道逐渐增多, 东亚地区耐大环内酯类菌株可达90%以上[6]。

MP对大环内酯类抗生素耐药主要涉及机制: 抗生素作用靶点改变、主动外排机制增强、产生灭活酶, 其中靶位突变是耐药的主要原因[7][8]。不少研究表明, 大环内酯类药物的结合位点在23S rRNA结构域V区, 此区域核苷酸序列的变化使抗生素和核糖体间的亲和力减弱, 从而造成MP耐药, 目前国内发现的主要耐药突变位点是2063、2064[9]。本研究拟运用多种病原体靶向检测来分析鲁西南地区2024年1月~11月MP感染及耐药的流行病学特征, 以助于MP感染的预防及治疗。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

研究对象选取 2024 年 1 月~2024 年 11 月在济宁医学院附属医院住院的完善多种病原体靶向检测检查的呼吸道感染患者为研究对象。

2.2. 研究方法

采集确诊或疑似 MP 感染患者的痰液、咽拭子、肺泡灌洗液等标本。采用靶向病原体检测, 通过富集样本中的目标病原特异核酸片段, 利用二代测序方法进行测序, 最后利用生物信息学方法进行序列分析以鉴定病原体, 定性检测标本中 MP 中 23S rRNA 的耐药突变位点。

2.3. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计学软件进行数据处理, 计数资料用例(%)表示, 组间比较使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 2024 年 1 月~11 月 MP 感染及耐药情况

2024 年 1 月~11 月中疑似肺炎支原体感染患者中行多种病原体靶向检测的病例数一共 3018 例, 其中 MP 感染数有 853 例, MP 感染率约 28.26%。在感染 MP 的患者中, 发现存在 23S rRNA 耐药基因突变的病例数有 778 例, 占 MP 感染患者的 91.21%, 占总病例数的 25.78%。

3.2. 不同性别 MP 感染及耐药情况

在 3018 例受检患者中, 一共有 1783 例男性受检患者和 1235 例女性受检患者, 男性肺炎支原体阳性检出率为 23.95%, 女性肺炎支原体阳性检出率为 34.49%, 女性的 MP 阳性检出率高于男性, 差别具有统计学意义($P < 0.01$); 在 853 例 MP 感染阳性的患者中, 无耐药基因突变的女性患者有 39 例, 男性患者有 36 例, 而在发生 23 rRNA 耐药基因突变的患者中, 女性患者耐药率为 90.57%, 男性患者耐药率为 88.76%, 比较突变组和无突变组的男女差异无显著意义($P > 0.05$), 见表 1。

Table 1. MP infections and drug resistance in different genders

表 1. 不同性别 MP 感染及耐药情况

性别	例数	MP 阳性例数[例(%)]	耐药突变阳性[例(%)]
男	1783	427 (23.95)	391 (90.57)
女	1235	426 (34.49)	387 (88.76)
P 值		<0.01	0.709

3.3. 2024 年 1~11 月不同月份 MP 感染及耐药情况

MP 感染可发生于全年, 四季的感染情况及耐药发生率在同一地区会出现差异, 在本研究中 MP 的感染阳性率及耐药率于 6~10 月份为高发期(图 1), 比较 1~11 月份本地区的 MP 感染检出率及耐药率的差异均具有意义($P < 0.01$), 说明夏秋季节为肺炎支原体的流行期(表 2)。

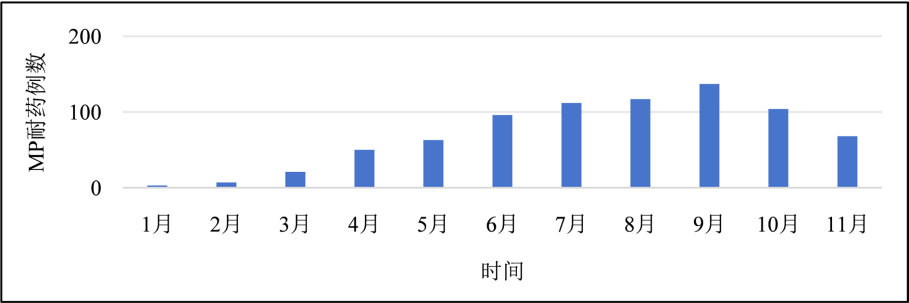


Figure 1. MP drug resistance situation in multipathogen targeted detection from January to November 2024

图 1. 2024 年 1 月~11 月多种病原体靶向检测中的 MP 耐药情况

Table 2. Detection of MP infections and drug-resistant gene mutations in different months

表 2. 不同月份 MP 感染和耐药基因突变检出情况

月份	例数	MP 阳性例数[例(%)]	MP 突变阳性例数[例(%)]
1~2 月	161	13 (8.07)	10 (76.92)
3~5 月	771	166 (21.53)	134 (80.72)
6~8 月	1066	342 (32.08)	325 (95.03)
9~11 月	1020	332 (32.55)	309 (93.07)
P 值		<0.01	<0.01

3.4. MP 耐药基因突变位点情况

本研究中共检测了 778 位发生 MP 耐药患者，其中基因突变位点绝大多数发生在 A2063G，占检测总数的 94.3%，只有 1 例患者发生了 C2617G 位点的突变，有 43 例患者存在 A2063G 及 C2617G 两个突变点，对以阿奇霉素及红霉素为代表的 14 环和 15 环大环内酯类药物耐药，并未发生 A2064C 等其他位点的突变，且 C2617G 位点的突变只发生于 1~5 月份，在 MP 感染的高峰期只存在 A2063G 位点的突变(表 3)。

Table 3. Detection of MP resistance gene mutation sites in different months

表 3. 不同月份 MP 耐药基因突变位点检出情况

突变位点	1~2 月[例(%)]	3~5 月[例(%)]	6~8 月[例(%)]	9~11 月[例(%)]
A2063G	2 (20.00)	98 (73.13)	325 (100.00)	309 (100.00)
C2617G	0	1 (0.74)	0	0
A2063G 和 C2617G	8 (80.00)	35 (26.12)	0	0

3.5. 不同年龄 MP 的感染及耐药情况

对 853 例 MP 感染阳性患者进行年龄分层，MP 感染多发生在 0~12 岁及 19~40 岁人群，占总检测患者的 22.99% (692/3018)，不同年龄段患者阳性率比较，差异有统计学意义(P < 0.01)。不同年龄段 MP 耐药率比较，差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 4。

Table 4. Positive and resistant MP infections at different ages
表 4. 不同年龄 MP 感染阳性及耐药情况

年龄	患者[例(%)]	MP 阳性[例(%)]	MP 突变阳性例数[例(%)]
0~6 岁	953 (31.58)	360 (37.78)	326 (90.56)
7~12 岁	238 (7.89)	155 (65.13)	142 (91.61)
13~18 岁	105 (3.48)	65 (61.90)	60 (92.31)
19~40 岁	362 (11.99)	177 (48.89)	164 (92.66)
41~60 岁	528 (17.49)	57 (10.79)	51 (89.47)
>60 岁	832 (27.57)	39 (4.69)	35 (89.74)
P 值		<0.01	0.953

4. 讨论

肺炎支原体(MP)是目前世界已知病原体中能独立生存的最小的细菌，常引起上呼吸道和下呼吸道感染，尤其在儿童及年轻人中。在全球范围内，MP 每 3~7 年发生一次区域性爆发，每次持续 1~2 年[10]。近年来有研究表明在 COVID-19 大流行期间 MP 感染阳性率有所降低，2020 年夏季为 2015~2023 年 MP 发病率最低的时期，[11]-[13]考虑原因是新型冠状病毒大流行期间人们改变了日常生活方式，如外出时戴口罩、尽量减少外出、注重生活用品消毒等，进一步切断了病原体的传播途径，从而降低了 MP 感染阳性率。

MP 主要通过空气飞沫和接触传播，在一年四季皆可发病，在不同地区不同气候条件下各个季节的阳性率或有不同[9]。MP 感染率及耐药率在各个地区存在差异可能与经济和环境因素有关，发达国家和发展中国家、城乡之间存在医疗资源分配不均的情况，经济发达地区医疗资源丰富，抗生素使用规范，耐药率相对较低，而经济相对落后地区抗生素滥用的现象普遍，耐药率会较高。而不同地区不同气候及人口密度、流动性也会影响 MP 的感染率及耐药率。在本研究中，MP 感染率在 6~10 月较高，表明在鲁西南地区支原体肺炎高发于夏秋季，这与滨州地区某研究结果一致[14]，该研究发现 MP 阳性检出率高发于夏秋季，可能鲁西南地区与滨州地理环境、气候相似。在本研究中，女性患者的 MP 阳性检出率高于男性，这与郑金菊等[15]报道一致，可能与研究对象自身生理特点有关。所有年龄段的人都易感，临床表现各不相同，可以是自限性的，也有可能发展成重症肺炎，导致呼吸系统内外的多种并发症[16]。一些 MP 肺炎患儿用大环内酯类抗生素治疗 1 周或更长长时间后，临床表现和肺部炎症反而会加重，发展成难治性支原体肺炎(RMPP)，且 RMPP 会引起肺内、肺外并发症，病程长，治疗困难，给患儿带来严重的身心健康问题[17]。相较于成年人，儿童的肺炎支原体更常见，本研究中发病年龄以 0~18 岁常见，这与 Jiang Q [18]等人研究一致，提示临床上应重视青少年 MP 感染的早期诊断及预防。

由于缺乏细胞壁，肺炎支原体对作用于细菌细胞壁的 β -内酰胺类和其他抗生素具有天然耐药性，对干扰蛋白质或 DNA 合成的抗生素如大环内酯类、四环素类和喹诺酮类药物敏感，大环内酯类抗生素是 MP 的临床首选治疗药物。自 2001 年以来，日本首次报道了耐大环内酯类肺炎支原体分离株[19]，相继有多个国家与地区报道了耐大环内酯类肺炎支原体。据报道，在中国和日本的部分 MP 耐药率可高达 90%，在欧洲部分地区高达 30% [20]，2019 年，Waites 等人报告了美国 8 个州 2015 年至 2018 年间的大环内酯类药物耐药性监测数据；耐大环内酯类肺炎支原体的总体患病率为 8%，在美国南部和东部最高(15%, 21%) [21]。研究发现，大环内酯类药物的靶位点是细菌核糖体的大(50S)亚基。23rRNA 中特定核苷酸的改变导

致药物和核糖体之间的亲和力降低。临床菌株中的许多大环内酯类药物耐药病例可能与 23S rRNA 结构域 V 中 2063、2064、2067 和 2617 位点的突变有关[22]-[24], 在中国地区报道的 2063、2024 位点突变较多, 本研究中 MP 耐药位点突变为 A2063 及 C2617, A2063 位点突变率为 94.3%, 全年均有发生, 并未发现 A2064 位点的突变, 与广东某地区突变位点研究结果不同[25], 考虑与地区、气候、研究对象特点不同有关。本研究中 C2617 位点突变的 MP 感染出现在 1~5 月, 在 6~11 月均未出现, 可能与肺炎支原体病株不同有关, 提示不同时期流行的肺炎支原体可能具有不同的耐药突变, 需要进一步研究讨论。陈茜茜等[17]回顾性分析海南省妇女儿童医学中心的 4417 例患者的临床资料, 对比 RMPP 患儿大环内酯类耐药基因突变阳性及阴性的临床表现差异, 发现耐药基因突变阳性患儿相较于阴性患儿的发热时间、住院时间长, 且更容易发生肺实变, 所以 RMPP 患儿应尽早检测有无耐药基因突变, 及时调整抗生素, 对临床的正确诊治具有重要的参考价值。

本研究采用的是多种病原体靶向检测确诊 MP 感染, 与常规 PCR 检测不同点在于可明确患者所感染 MP 是否存在耐药突变及发生突变的位点, 从而能更好地早期诊断、早期指导抗生素使用, 避免重症肺炎的发生。

综上所述, 鲁西南地区 2024 年 1 月~11 月肺炎支原体 MP 感染率在不同季节、不同年龄、不同性别均存在差异, 耐药情况在性别、年龄无差异, MP 对大环内酯类药物耐药率较高, 这就要求在临床治疗时需要及时关注治疗效果, 从而明确是否需要调整抗生素。本研究的局限性: (1) 本研究采用的是进行多种病原体靶向检测的患者, 缺少部分肺炎支原体感染阳性的患者, 样本选择存在偏差, 可能会导致本研究结果高估 MP 耐药率, 影响研究结果的普适性, 需要扩大研究样本保证结果的准确性; (2) 本研究只针对大环内酯类药物耐药进行研究, 需进一步扩大研究对象人群, 了解更多抗生素耐药情况。

声 明

该病例报道已获得病人知情同意。

基金项目

济宁市重点研发计划(2021YXNS066), 贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(JYHL2019FMS01)。

参考文献

- [1] Zhu, Y., Luo, Y., Li, L., Jiang, X., Du, Y., Wang, J., et al. (2023) Immune Response Plays a Role in *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1189647. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1189647>
- [2] Tanaka, T., Oishi, T., Miyata, I., Wakabayashi, S., Kono, M., Ono, S., et al. (2017) Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Japan, 2008-2015. *Emerging Infectious Diseases*, **23**, 1703-1706. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170106>
- [3] Kurkela, S., Puolakkainen, M., Hokynar, K., Nieminen, T., Saxen, H., Mannonen, L., et al. (2019) *Mycoplasma pneumoniae* Outbreak, Southeastern Finland, 2017-2018: Molecular Epidemiology and Laboratory Diagnostic Lessons. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **38**, 1867-1871. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03619-7>
- [4] 顾雨瞳, 杨芬, 叶剑敏, 等. 住院患儿肺炎支原体肺炎大环内酯类耐药情况及临床诊治[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(3): 182-186.
- [5] Li, P., Wang, W., Zhang, X., Pan, J. and Gong, L. (2024) Observational Retrospective Clinical Study on Clinical Features of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Chinese Pediatric Cases. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 5632. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55311-2>
- [6] Gao, L., Yin, J., Hu, Y., Liu, X., Feng, X., He, J., et al. (2019) The Epidemiology of Paediatric *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in North China: 2006 to 2016. *Epidemiology and Infection*, **147**, e192. <https://doi.org/10.1017/s0950268819000839>

- [7] Jiang, Y., Kang, H., Dou, H., Guo, D., Yuan, Q., Dong, L., *et al.* (2024) Comparative Genomic Sequencing to Characterize *Mycoplasma pneumoniae* Genome, Typing, and Drug Resistance. *Microbiology Spectrum*, **12**, e361523. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03615-23>
- [8] 赵茂茂, 宋波, 蒲增惠, 等. 肺炎支原体对抗菌药物敏感性及对大环内酯类的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(20): 5027-5029.
- [9] 刘鑫. 浙江省宁波地区 2019-2021 年住院儿童肺炎支原体感染及耐药分析[J]. 上海预防医学, 2023, 35(2): 154-158.
- [10] Li, Y., Wu, M., Liang, Y., Yang, Y., Guo, W., Deng, Y., *et al.* (2024) *Mycoplasma pneumoniae* Infection Outbreak in Guangzhou, China after COVID-19 Pandemic. *Virology Journal*, **21**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02458-z>
- [11] 李月平, 于培霞, 王瑞雪, 等. 2015-2023 年某医院收治的 30241 例呼吸道感染患者肺炎支原体检测结果分析[J]. 山东医药, 2024, 64(15): 86-89.
- [12] 马建萍, 张学亮, 赵黎晴, 等. 2019-2023 年某院肺炎支原体感染情况及影响因素[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(21): 2582-2587.
- [13] You, J., Zhang, L., Chen, W., Wu, Q., Zhang, D., Luo, Z., *et al.* (2024) Epidemiological Characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* in Hospitalized Children before, during, and after COVID-19 Pandemic Restrictions in Chongqing, China. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article ID: 1424554. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1424554>
- [14] 刘可娜, 秦翠梅, 尚艳梅. 医院近五年肺炎支原体耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(3): 333-335.
- [15] 郑金菊, 李伟, 李胜军, 等. 2018 年青岛部分地区儿童呼吸道感染病原体分析[J]. 青岛大学学报(医学版), 2022, 58(1): 127-130.
- [16] Jiang, Y., Dou, H., Xu, B., Xu, B., Zhou, W., Wang, H., *et al.* (2024) Macrolide Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Several Regions of China from 2013 to 2019. *Epidemiology and Infection*, **152**, e75. <https://doi.org/10.1017/s0950268824000323>
- [17] 陈茜茜, 林秋玉, 张湘云, 等. 大环内酯类耐药肺炎支原体感染与儿童难治性肺炎支原体肺炎的关系[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(22): 3190-3195.
- [18] Jiang, Q., Yang, F., Peng, Y., Dong, X. and Ge, Y. (2020) Epidemiology and Molecular Identification of *Mycoplasma pneumoniae* Associated with Respiratory Infections in Zhejiang Province, China, 2008-2017. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23460. <https://doi.org/10.1002/jcla.23460>
- [19] Okazaki, N., Narita, M., Yamada, S., Izumikawa, K., Umetsu, M., Kenri, T., *et al.* (2001) Characteristics of Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* Strains Isolated from Patients and Induced with Erythromycin *in Vitro*. *Microbiology and Immunology*, **45**, 617-620. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2001.tb01293.x>
- [20] Waites, K.B., Xiao, L., Liu, Y., Balish, M.F. and Atkinson, T.P. (2017) *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. *Clinical Microbiology Reviews*, **30**, 747-809. <https://doi.org/10.1128/cmr.00114-16>
- [21] Waites, K.B., Ratliff, A., Crabb, D.M., Xiao, L., Qin, X., Selvarangan, R., *et al.* (2019) Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the United States as Determined from a National Surveillance Program. *Journal of Clinical Microbiology*, **57**, e00968-19. <https://doi.org/10.1128/jcm.00968-19>
- [22] Morozumi, M., Ubukata, K. and Takahashi, T. (2010) Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*: Characteristics of Isolates and Clinical Aspects of Community-Acquired Pneumonia. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **16**, 78-86. <https://doi.org/10.1007/s10156-009-0021-4>
- [23] Principi, N. and Esposito, S. (2012) Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*: Its Role in Respiratory Infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **68**, 506-511. <https://doi.org/10.1093/jac/dks457>
- [24] Béb  ar, C., Pereyre, S. and Peuchant, O. (2011) *Mycoplasma pneumoniae*: Susceptibility and Resistance to Antibiotics. *Future Microbiology*, **6**, 423-431. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.18>
- [25] 谢俊杰. 广东三水地区肺炎儿童肺炎支原体流行病学、基因分型及耐药基因突变单中心研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 南方医科大学, 2023.