儿科疾病药物治疗进展专题

·综 述·

新型四环素类治疗儿童大环内酯类耐药型肺炎支原体肺炎研究进展

周 宁，谢晓恬*
（上海市同济医院儿科，上海 200065）

摘要：肺炎支原体肺炎（*Mycoplasmal pneumoniae* pneumonia，MPP）是儿童期社区获得性肺炎中最常见的病原学类型之一。近年来，大环内酯类耐药型 MPP（macrolide-resistant *Mycoplasmal pneumoniae* pneumonia，MRMP）发生率呈显著增高趋势，随着新型冠状病毒肺炎进入季节性流行模式，儿童 MPP 发病率呈显著上升趋势。大环内酯类抗生素是儿童 MPP 的首选抗感染药物，疗效显著。现基于儿童 MRMP 流行趋势、发生机制和早期诊断要点，综述新型四环素类药物治疗儿童 MRMP 的作用机制、实施方案、疗效及安全性等方面的最新进展，为临床提供参考。

关键词：社区获得性肺炎；大环内酯类耐药型肺炎支原体肺炎；四环素类
中图分类号：R725.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）12-1201-005
引用：周宁, 谢晓恬. 新型四环素类治疗儿童大环内酯类耐药型肺炎支原体肺炎研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46（12）: 1201-1205. DOI：10.13683/j.wph.2025.12.001

Research progress of novel tetracyclines in the treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children

ZHOU Ning, XIE Xiaotian*
（*Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China*）

Abstract: *Mycoplasmal pneumoniae* pneumonia（MPP） is one of the most common etiological types of community-acquired pneumonia in childhood. In recent years, the incidence of macrolide-resistant MPP（MRMP） has shown a significantly increasing trend. With the entry of coronavirus disease 2019 into the seasonal epidemic mode, the incidence of MPP in children shows a significant upward trend. Macrolide antibiotics are the preferred anti-infective drugs for children with MPP, with remarkable therapeutic effects. Based on the epidemic trend, occurrence mechanism and key points of early diagnosis of MRMP in children, this paper reviewed the latest progress in the mechanism of action, implementation plan, efficacy and safety of new tetracycline drugs in the treatment of MRMP in children, providing a reference for clinical practice.

Key words: community-acquired pneumonia; macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; tetracyclines

肺炎支原体肺炎（*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia，MPP）是儿童期社区获得性肺炎（community-acquired pneumonia，CAP）的主要病原学类型之一。随着新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019，COVID-19）进入季节性流行模式，儿童 MPP 发病率呈显著上升趋势，MPP 已占儿童 CAP 的 30% ～ 40%[1—2]。

大环内酯类抗生素是儿童 MPP 的首选抗感染

收稿日期：2025-07-28
作者简介：周宁，硕士，主治医师，研究方向：儿科感染性疾病、急救医学、儿童血液病。
通信作者：谢晓恬，教授，博士生导师，主任医师，研究方向：儿科学、儿童血液肿瘤。

药物，疗效显著。然而，近年来大环内酯类耐药型 MPP（macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia，MRMP）发生率逐年上升，尤其是中国、日本及韩国等国家的 MRMP 占比已高达儿童 MPP 的 70% ～ 90%，显著高于欧美国家 [3—5]。儿童 MRMP 可导致患儿病程延长、住院率上升，重症 MPP（severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia，SMPP）占比增高，危及生命安全 [5—7]。新型四环素类抗生素以多西环素（doxycycline）为代表，其被推荐为儿童 MRMP 的首选替代治疗药物 [8—10]。现通过系统梳理近年国内外文献，整合儿童 MRMP 的流行趋势、发生机制及早期诊断要点，并重点总结四环素类抗生素治疗的临床原则、方法、疗效数据及安全性等最新进展，以供临床参考。

1 儿童 MRMP 概述

1.1 MRMP 发生率演变与分布现状

近年来，MRMP 全球发生率逐年上升，且亚太地区高于欧美国家，并呈现与年龄相关的流行特征。全球 MRMP 平均占比由 2000 年的 18.2%，增高至 2010 年的 41.0%，并于 2019 年达到 76.5%；全球儿童 MRMP 平均占比（37.0%）高于成人（15.9%）；我国 MRMP 占比最高约为 79.5%，日、韩等西太平洋国家约为 53.4%，均高于南太平洋国家（9.8%）和美国（8.4%）[3]。国内资料提示，儿童 MRMP 发生率随年龄增长而增高 [11]，且存在地区分布差异，上海地区 182 分离株 MP 检测示 MRMP 高达 97.3%[12—13]。

1.2 大环内酯类抗生素耐药机制与临床关联

长期、广泛应用大环内酯类抗生素，是导致临床 MRMP 发生的主要原因 [5—6]。肺炎支原体属于无细胞壁的原核细胞型病原体，抗菌药物的作用靶点为其胞内核糖体，靶基因关键位点出现获得性突变是导致 MRMP 的主要原因。23S 核糖体 RNA（ribosomal RNA，rRNA）V 区为核糖体 50s 大亚基的核心组成，是实现核糖体催化肽键形成和肽链翻译延伸的主要功能单位。大环内酯类抗生素通过选择性与支原体 23S rRNA 的 V 区结合，导致细胞蛋白质合成障碍，发挥抗菌效应。长期、广泛应用大环内酯类抗生素，可导致肺炎支原体 23S rRNA 的 V 区发生核苷酸点突变或甲基化，显著降低与核糖体结合力，诱发 MRMP。目前，已知的导致 MRMP 的主要突变位点为 A2063G（95.8% ～ 97.7%）、A2064G（3.5% ～ 6.7%）[3,8]。

体外试验 [13] 中，A2063G 和 A2064G 突变的肺炎支原体分离株，对于 12 ～ 16 碳内酯环的大环内酯类抗生素均出现不同程度耐药。与 MRMP 相关的其他罕见突变位点，可能还包括 A2063C、A2063T、A2064C、C2617A、C2617G、A2067G、A2054G、A2058G 及 A1290G 等。此外，编码肺炎支原体核糖体蛋白 L4 基因和核糖体蛋白 L22 基因结构域Ⅱ中的点突变，亦可引发 MRMP；细胞主动外排机制构成细胞药物外排泵的膜转运蛋白功能过度激活，可能与 MRMP 有关 [3,8]。既往关于儿童 MRMP 的临床表现严重程度的报道存在一定差异 [14—15]，但近年多数研究 [16—17] 显示，与大环内酯类敏感型肺炎支原体感染比较，儿童 MRMP 表现为发热时间延长、住院率增高、住院时间延长及依赖糖皮质激素干预的概率增高，并因病程延长而易出现肺内外并发症，SMPP 发生风险增加。

2 儿童 MRMP 诊断标准与条件

2.1 儿童 MPP 诊断标准

凡具有 CAP 临床表现和影像学改变，并符合以下任何 1 或 2 项病原学检测阳性，即可诊断为 MPP。①血清学：单份血清肺炎支原体 - 免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）M 滴度≥ 1 ∶ 160（颗粒凝集法）；或病程中双份血清肺炎支原体 -IgG 滴度上升 4 倍及以上。②肺炎支原体 DNA 或 RNA：采集咽拭子或支气管肺泡灌洗液标本检测，灵敏度和特异性均较高 [9—10]。

2.2 儿童 MRMP 早期诊断条件

①耐药基因检测：采用定量聚合酶链反应法

检测显示 A2063G、A2064G 等点突变阳性，具有 MRMP 确诊价值。②早期临床识别：经大环内酯类药物正规治疗 72 h 仍持续发热，临床征象无好转，或伴肺部影像学无改善或进一步加重，出现肺外病变[8,10]。需注意的是，上述突变位点所示耐药状况与临床疗效并非完全一致，且耐药基因检测方法仍远未普及；多数医院需标本外送第三方检测，需一定耗时，故该临床早期识别线索具有重要临床意义。

3 新型四环素类治疗儿童 MRMP 相关研究

近年国内外指南或专家共识均推荐，如多西环素、米诺环素（minocycline）等的新型四环素类，如左氧氟沙星（levofloxacin）、莫西沙星（moxifloxacin）等的氟喹诺酮类药物作为儿童 MRMP 的替代疗法。

3.1 作用机制

肺炎支原体属于无细胞壁的微生物家族，作用于细胞壁的抗菌药物对其治疗无效，故作用于微生物核糖体的大环内酯类抗生素为多年来治疗 MPP 的首选有效药物。新型四环素类抗生素能选择性地与核糖体 30s 亚基上 A 位点结合，通过竞争性阻断氨基酰 - 转运 RNA 与该位点结合，致相关肽链合成障碍，进而发挥抗菌效应[18—19]。此外，新型四环素类还可提高微生物细胞膜通透性，导致细胞内核苷酸等功能物质丢失和 DNA 合成受抑，进一步增加 MRMP 患者治疗获益[8,20]。氟喹诺酮类药物主要通过抑制微生物 DNA 旋转酶和拓扑异构酶Ⅳ，阻碍细菌 DNA 复制，发挥抗菌作用[21]。

3.2 药物疗法

目前，指南推荐的常用新型四环素类主要包括多西环素、米诺环素，其中多西环素应用最广[8,10]。推荐的治疗方法分别为：多西环素每次 2 mg/kg，每 12 h 用药 1 次，口服或静脉滴注；米诺环素首剂每次 4 mg/kg，最大量不超过 200 mg，间隔 12 h 后应用维持量每次 2 mg/kg，每 12 h 用药 1 次，每次最大量不超过 100 mg，口服。一般疗程为 10 d。

3.3 效应分析

3.3.1 疗效归纳对比

近年国内研究[9—10]显示，接受多西环素、米诺环素治疗的儿童 MRMP 总有效率达 94.9%，两种用药的总有效率分别为 94.5%、98.3%。SMPP 病例接受多西环素（每次 2 mg/kg，每 12 h 用药 1 次，静脉滴注，疗程 7 d）治疗，辅以糖皮质激素[22]或支气管镜肺泡灌洗术[23]后均告治愈。有学者对比多西环素与大环内酯类抗生素疗效，发现多西环素治疗组总有效率为 94.5%，显著高于大环内酯类抗生素治疗组的 67.8%；米诺环素组与左氧氟沙星组总有效率分别为 96.67%、90.00%[24]。因文献和例数有限，后续有待进一步对比分析验证

3.3.2 早期不良反应

新型四环素类近期不良反应发生率约为 9.3%(24/257)，分别为呕吐、腹泻等消化道反应 15 例（5.8%）、皮疹 6 例（2.3%）、头痛头晕 3 例（1.2%），未见肝肾或其他重要脏器损害，亦未见牙齿、骨骼或黏膜损伤等不良反应报道[9—10]。

3.3.3 安全性分析

国内外多项临床报道显示，N-TCY 的近期不良反应均为轻微和可逆[19—23]。因第 1 代四环素类药物可致 8 岁及以下儿童牙齿表面永久性染色或牙釉质发育不全[25—26]，故四环素类在儿科的应用曾受严格年龄限制，相关指南仅推荐应用于 8 岁以上儿童 MRMP 的治疗。目前研究[27]表明，新型四环素类作为新型半合成四环素类抗生素，与钙的螯合程度远低于第 1 代四环素类药物，故导致儿童牙齿永久性染色和损伤的概率极低[28]。国际上，除个案报道外[29]，临床未见新型四环素类相关各年龄段儿童牙釉质损伤[29—31]，亦无其他明显不良反应[28,30]。

美国儿科学会推荐，儿童无论年龄大小，均可接受不超过 3 周疗程（≤ 21 d）的新型四环素类治疗[19]。国家卫健委《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南（2023 年版）》[10]推荐，新型四环素类仅适用于 8

岁以上儿童，应用于 8 岁以下儿童属超说明书用药，但提出临床可在充分评估利弊，并取得家属知情同意后谨慎应用。

4 结语

新型四环素类药物治疗儿童 MRMP 安全、有效，为临床积极应对 MRMP 发生率不断增高的趋势提供了有效的药物疗法。然而，目前国内指南尚未更新，故应用时需注意：8 岁及以下儿童应用时应慎重权衡利弊；关注如牙釉质损伤等可能存在的特殊远期不良反应；SMPP 患儿应用新型四环素类以静脉输注为宜，并及时考虑糖皮质激素或纤支镜肺泡灌洗术等措施，以确保疗效。

参考文献：

[1] ZHANG XB, HE W, GUI YH, *et al*. Current *Mycoplasma pneumoniae* epidemic among children in Shanghai: unusual pneumonia caused by usual pathogen[J]. World J Pediatr, 2024, 20(1): 5-10.

[2] OTHEO E, RODRIGUEZ M, MORALEDA C, *et al*. Viruses and *Mycoplasma pneumoniae* are the main etiological agents of community-acquired pneumonia in hospitalized pediatric patients in Spain[J]. Pediatr Pulmonol, 2022, 57(1): 253-263.

[3] KIM K, JUNG S, KIM M, *et al*. Global trends in the proportion of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Med Assoc Netw Open, 2022, 5(7): e2220949.

[4] KUO CY, TSAI WC, LEE HF, *et al*. The epidemiology, clinical characteristics, and macrolide susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children in southern Taiwan province of China, 2019—2020[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2022, 55(4): 611-619.

[5] LOCONSOLE D, ROBERTIS AL, SALLUSTIO A, *et al*. Update on the epidemiology of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Europe: a systematic review[J]. Infect Dis Rep, 2021, 13(3): 811-820.

[6] LANATA MM, WANG H, EVERHART K, *et al*. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in children, Ohio, USA[J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(6): 1588-1597.

[7] CHEN YC, HSU WY, CHANG TH. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric community-acquired pneumonia[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(7): 1382-1391.

[8] WANG YS, ZHOU YL, BAI GN, *et al*. Expert consensus on the diagnosis and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. World J Pediatr, 2024, 20(9): 891-902.

[9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.

[10] 中华人民共和国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]. 中国合理用药探索, 2023, 20(3): 16-24.

[11] 乔静, 庞新丰. 肺炎支原体23S rRNA耐药基因位点突变情况与儿童呼吸道感染患者临床症状分析[J]. 临床研究, 2021, 29(2): 9-11.

[12] ZHAO F, LI J, LIU J, *et al*. Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* isolates across different regions of China[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 23(8): 143.

[13] WANG N, ZHANG H, YIN Y, *et al*. Antimicrobial susceptibility profiles and genetic characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* in Shanghai, China, from 2017 to 2019[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 4443-4452.

[14] KIM YJ, SHIN KS, LEE KH, *et al*. Clinical characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* from Children in Jeju[J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(10): 1642-1646.

[15] YOON IA, HONG KB, LEE HJ, *et al*. Radiologic findings as a determinant and no effect of macrolide resistance on clinical course of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 402.

[16] ZHAN XW, DENGLP, WANG ZY, *et al*. Correlation between *Mycoplasma pneumoniae* drug resistance and clinical characteristics in bronchoalveolar lavage fluid of children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 190.

[17] CHEN YC, HSU WY, CHANG TH. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric community-acquired pneumonia[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(7): 1382-1391.

[18] 崔雪琴, 韩国宏, 任启波. 多西环素治疗阿奇霉素耐药儿童

肺炎支原体肺炎的效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(20): 3108-3112.

[19] LEE H, CHOIYY, SOHN YJ, *et al*. Clinical efficacy of doxycycline for treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Antibiotics, 2021, 10(2): 192.

[20] SINGH S, KHANNA D, KALRA S. Minocycline and doxycycline: more than antibiotics[J]. Curr MolPharmacol, 2021, 14(6): 1046-1065.

[21] OISHI T, YOSHIOKA D, NAKANO T, *et al*. Recent trend of antimicrobial susceptibility among *Mycoplasma pneumoniae* isolated from Japanese children[J]. Microorganisms, 2022, 10(12): 2428.

[22] 贾彩萍, 李文斌, 孟慧琴, 等. 不同剂量甲泼尼龙联合多西环素治疗儿童大环内酯类耐药重症肺炎支原体肺炎的效果[J]. 中国合理用药探索, 2025, 22(3): 87-93.

[23] 张宇, 顾愚汉, 王卓, 等. 多西环素治疗儿童耐药肺炎支原体感染性大叶性肺炎回顾性分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(10): 1072-1077.

[24] 胡姿平, 刘静, 苏适. 左氧氟沙星与米诺环素在儿童耐药肺炎支原体肺炎治疗中的效果比较[J]. 医药前沿, 2024, 14(1): 43-46.

[25] SANCHEZ AR, ROGERS RS, SHERIDAN PJ. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity[J]. Int J Dermatol, 2004, 43(10): 709-715.

[26] WALLMAN IS, HILTON HB. Teeth pigmented by tetracycline[J]. Lancet, 1962, 1(7234): 827-829.

[27] 高一波, 王静林, 郑锋, 等. 多西环素在儿童中的安全性研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(2): 220-224.

[28] BISHNOI A, VINAY K. Butterfly rash, dental staining & painful nails in a child[J]. Indian J Med Res, 2019, 150(1): 103-104.

[29] HA SG, OH KJ, KO KP, *et al*. Therapeutic efficacy and safety of prolonged macrolide, corticosteroid, doxycycline, and levofloxacin against macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. J Korean Med Sci, 2018, 33(43): e268.

[30] STULTZ JS, EILAND LS. Doxycycline and tooth discoloration in children: changing of recommendations based on evidence of safety[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(11): 1162-1166.

（编辑：虞　瑛）