

奥马环素治疗儿童大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎的疗效与安全性^Δ

朱青梅^{1*}, 王菁², 石莉莉³, 杨东亮¹, 何家伟¹, 沈静¹, 杨建华^{1#}(1. 新疆医科大学第一附属医院药学部/新疆药物临床研究重点实验室, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆维吾尔自治区第六人民医院公共卫生与感染管理科, 乌鲁木齐 830013; 3. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830054)

中图分类号 R969.3;R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0480-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.12



摘要 目的 探讨奥马环素治疗儿童大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎(MUMPP)的疗效与安全性。方法 回顾性选取2022年1月至2025年6月于新疆医科大学第一附属医院儿内科住院的1~18岁MUMPP患儿作为研究对象,根据初始大环内酯类药物治疗72 h后二次抗生素的选择分为奥马环素组和多西环素组。在常规治疗基础上,奥马环素组患儿静脉输注注射用甲苯磺酸奥马环素2.4 mg/kg(每日1次),多西环素组患儿口服盐酸多西环素片2 mg/kg(每日2次)。比较两组患儿的疗效和安全性,对临床疗效进行单因素分析和多因素Logistic回归分析,并采用亚组分析与多重敏感性分析验证结论的稳健性。结果 本研究共纳入284例MUMPP患儿,奥马环素组和多西环素组各142例。在疗效方面,虽然奥马环素组患儿住院时间长于多西环素组($P<0.05$),但肺部病灶吸收率和临床疗效均显著高于或优于多西环素组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,药物($OR=5.300$, 95%CI:2.526~11.123)、住院时间($OR=1.348$, 95%CI:1.167~1.556)、用药时间($OR=1.422$, 95%CI:1.169~1.729)是临床疗效的影响因素($P<0.05$)。亚组分析结果显示,在各亚组中,奥马环素的临床疗效均显著优于多西环素($P<0.05$);多重敏感性分析结果显示,逆概率加权法校正前后及4个模型(逐步调整变量)的回归系数 B 均显著大于1($P<0.05$)。在安全性方面,两组患儿的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.447$, $P=0.504$)。结论 在住院及用药时间较长的情况下,奥马环素治疗儿童MUMPP的疗效优于多西环素,且安全性良好。

关键词 奥马环素;儿童;大环内酯类药物;耐药;肺炎支原体肺炎;临床疗效;安全性

Efficacy and safety of omadacycline in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children

ZHU Qingmei¹, WANG Jing², SHI Lili³, YANG Dongliang¹, HE Jiawei¹, SHEN Jing¹, YANG Jianhua¹(1. Dept. of Pharmacy/Key Laboratory of Clinical Drug Research in Xinjiang, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Dept. of Public Health and Infection Management, Sixth People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830013, China; 3. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the efficacy and safety of omadacycline in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MUMPP) in children. **METHODS** A retrospective study was conducted on children aged 1-18 years old with MUMPP who were hospitalized in the Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2022 to June 2025. According to the selection of secondary antibiotics after 72 h of initial treatment with macrolides, they were divided into the omadacycline group and the doxycycline group. Based on conventional treatment, children in the omadacycline group were given intravenous infusion of 2.4 mg/kg (once daily) of omadacycline tosylate, while children in the doxycycline group were given oral doxycycline hydrochloride tablets at 2 mg/kg (twice daily). The efficacy and safety were compared between the two groups of pediatric patients. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were performed on clinical efficacy, and subgroup analysis along with multiple sensitivity analyses were conducted to verify the

^Δ基金项目 新疆维吾尔自治区卫生健康委员会“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划(No.TSYC202401A024);新疆药物临床研究重点实验室开放课题(No.2024XJYWY12)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: zhuqingmei111@126.com

通信作者 主任药师, 博士。研究方向: 药物经济学、临床药学、天然药用资源的开发与利用。E-mail: yjh-yft@163.com

robustness of the conclusions. **RESULTS** A total of 284 children with MUMPP were included in this study, with 142 in the omadacycline group and 142 in the doxycycline group. In terms of efficacy, although the hospitalization time of children in the omadacycline group was longer than that in the doxycycline group ($P<0.05$), the lung lesion absorption rate and clinical efficacy were significantly higher or better than

those in the doxycycline group ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that medication (OR=5.300, 95%CI: 2.526-11.123), length of hospital stay (OR=1.348, 95%CI: 1.167-1.556), and medication duration (OR=1.422, 95%CI: 1.169-1.729) were influencing factors of clinical efficacy ($P<0.05$). The subgroup analysis results showed that the clinical efficacy of omadacycline was significantly better than that of doxycycline in all subgroups ($P<0.05$). The results of multiple sensitivity analysis showed that the regression coefficients B of the four models (gradually adjust variables) before and after inverse probability of treatment weighting were significantly greater than 1 ($P<0.05$). In terms of safety, there was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups of patients ($\chi^2=0.447$, $P=0.504$).

CONCLUSIONS In the case of hospitalization and prolonged medication, the efficacy of omadacycline in treating childhood MUMPP is superior to that of doxycycline, and its safety is good.

KEYWORDS omadacycline; children; macrolides; drug resistance; *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; clinical efficacy; safety

肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)作为儿童常见的社区获得性肺炎,临床上通常以大环内酯类抗生素为一线治疗药物。然而近年来,在全球范围内,特别是日本、韩国以及中国等东亚地区,大环内酯类耐药MPP的发病率显著上升,部分地区发病率高达90%^[1]。大环内酯类耐药MPP患儿在接受规范的大环内酯类抗生素治疗 ≥ 7 d后,若仍持续发热,且(或)出现临床症状及影像学恶化,可进展为难治性MPP;此类患儿进而易发展为重症MPP^[2]。重症MPP具有起病急、病程长、治疗难度大的特点,严重威胁儿童的健康^[3]。我国多中心临床研究数据显示,2013—2022年,重症MPP患儿在MPP患儿中的占比从0.7%上升至35%,且发病群体多为低龄儿童^[4],其远期预后问题已引起广泛关注。

大环内酯类药物无反应性MPP(macrolide-unresponsive MPP, MUMPP)是指经大环内酯类抗生素规范治疗72 h后仍持续发热(体温 ≥ 38.0 °C)^[5]。专家共识建议,当发生MUMPP时,应及时换用四环素类或氟喹诺酮类等二线药物^[6]。四环素类药物具有独特的抗菌机制以及广谱抗菌活性,是临床治疗耐药性MPP的首要选择。奥马环素是在传统四环素类药物基础上进行结构修饰后得到的新型甘氨酸环素类抗生素,其在保留传统四环素类药物抗菌优势的同时,显著提升了传统四环素类药物对耐药菌的活性,并降低了不良反应的发生风险^[6]。该药于2019年在美国获批上市,但目前儿科领域的临床应用数据仍较为有限,仅见1例16岁MUMPP患儿使用奥马环素成功治愈的个案报道^[7]。本研究旨在探讨在肺炎支原体对大环内酯类药物耐药严重的情况下,奥马环素治疗1~18岁MUMPP患儿的疗效与安全性,以期为临床合理用药、优化治疗策略提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项回顾性病例对照研究。选取2022年1月至2025年6月,于新疆医科大学第一附属医院(简称“我院”)儿内科住院的1~18岁MUMPP患儿作为研究对象。本研究的纳入标准包括:(1)确诊为MPP^[8];(2)进一步诊断为MUMPP^[8];(3)MPP确诊后接受大环内酯类药物治疗72 h,后续需二次抗生素治疗时,采用静脉输

注奥马环素或口服多西环素(对照药)方案;(4)临床资料完整。本研究的排除标准包括:(1)存在先天性呼吸道畸形、肺部发育异常、吸入性肺炎、肺部恶性肿瘤等基础疾病,并继发肺部感染的患儿;(2)患有免疫抑制或免疫缺陷、慢性肺疾病、肾脏/肝脏/血液系统疾病等的患儿;(3)治疗中途转院或无法坚持完成治疗的患儿。本研究已获得我院医学伦理委员会批准(批件号:K202503-14)。对于8岁以下使用奥马环素和多西环素治疗的患儿,其家属均已签署超说明书用药知情同意书。

1.2 分组与治疗

根据用药方案的不同,将患儿分为奥马环素组和多西环素组。在常规治疗(根据具体情况给予雾化、祛痰等治疗)的基础上,奥马环素组患儿给予注射用甲磺酸奥马环素[规格0.1 g(按 $C_{28}H_{40}N_4O_7$ 计),国药准字H20210050,浙江海正药业股份有限公司]2.4 mg/kg,静脉滴注,每日1次^[8];多西环素组患儿给予盐酸多西环素片[规格0.1 g(按 $C_{22}H_{24}N_2O_8$ 计),国药准字H41020946,开封制药(集团)有限公司]2 mg/kg,口服,每日2次^[8]。若肺部影像学显示有肺不张、大片肺实变影,或药物治疗效果不佳的患儿,需进行支气管镜肺泡灌洗治疗。

1.3 资料收集

通过我院电子信息系统获取患儿的临床资料,包括所用药物、年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、住院时间、用药时间、退热时间、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原、D-二聚体、肺炎支原体病原学检测结果、是否使用激素、是否使用中成药、是否进行肺泡灌洗、最高体温、不良反应发生情况等。其中,儿童的BMI分类标准参考《7岁以下儿童生长标准》(WS/T 423-2022)^[9]和《学龄儿童青少年超重与肥胖筛查》(WS/T 586-2018)^[10]。

1.4 疗效评价

疗效观察指标包括住院时间、退热时间、肺部病灶吸收率、临床疗效4个方面。退热指耳温低于37.5 °C且持续时间 > 48 h;肺部病灶吸收率(%)=治疗后复查肺部影像检查感染病灶明显缩小(70%以上)的患儿例数/总例数 $\times 100\%$ 。临床疗效的判定标准如下——(1)临

床治愈:患儿的临床症状与体征均已消失或完全恢复正常,肺部影像学检查结果显示感染病灶基本消散,实验室检查结果无异常;(2)临床改善:经二次治疗1周后,患儿的临床症状与体征有所改善,肺部影像学检查结果显示感染病灶明显缩小(70%以上),实验室检查结果良好;(3)临床无效:患儿的临床症状与体征未得到改善,肺部影像学检查结果显示病灶无好转甚至加重,实验室检查结果无改善^[11-12]。

1.5 安全性评价

统计两组患儿在院治疗期间的不良反应发生情况,并电话随访两组患儿出院后1个月内出现四环素类药物相关牙着色的发生情况。不良反应的关联性评价、严重程度分级和结果均参考《药品不良反应报告和监测管理办法》^[13]。

1.6 统计学方法

采用R 4.3.1软件与SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。计量资料符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验或Kruskal-wallis H 检验。计数资料以例数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。基线资料的组间差异通过逆概率加权法(inverse probability of treatment weighting, IPTW)校正。

将所有可能的协变量与临床疗效进行单因素分析,对 $P<0.2$ 的变量先进行共线性分析,以方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF) <5 和容忍度 >0.2 表示不存在严重的多重共线性;将筛选得到的不存在严重的多重共线性的变量纳入多因素Logistic回归分析,结果以比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。

采用亚组分析与多重敏感性分析验证结论的稳健性:对IPTW校正后仍有差异的指标进行亚组分析,在各亚组内比较两药的临床疗效;构建多因素Logistic回归模型,逐步调整或剔除WBC、D-二聚体、肺泡灌洗这3个变量后进行多重敏感性分析。比较IPTW校正前原始模型与IPTW校正后模型的药物效应估计值(即OR),若上述不同分析方法得出的核心结论保持一致,则认为研究结果具有稳健性。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究共纳入284例MUMPP患儿,奥马环素组和多西环素组各142例。IPTW校正前,两组患儿的WBC、CRP、降钙素原、D-二聚体、用药时间、肺泡灌洗、细菌感染、真菌感染比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。经IPTW校正后,两组患儿除WBC、D-二聚体、肺泡灌洗外,其余基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

2.2 疗效分析

奥马环素组患儿住院时间长于多西环素组($P<0.05$),肺部病灶吸收率和临床疗效显著高于或优于多西环素组($P<0.05$)。结果见表2。

表1 IPTW校正前后两组患儿的基线资料比较

| 项目 | 多西环素组 (n=142) | 奥马环素组 (n=142) | P | |
|--|--------------------|---------------------|---------|---------|
| | | | IPTW校正前 | IPTW校正后 |
| 年龄($\bar{x}\pm s$)/岁 | 8.19 \pm 2.97 | 8.01 \pm 3.71 | 0.659 | 0.855 |
| 性别/例(%) | | | 0.235 | 1.000 |
| 男 | 77(54.23) | 67(47.18) | | |
| 女 | 65(45.77) | 75(52.82) | | |
| BMI/例(%) | | | 0.124 | 0.224 |
| 偏瘦 | 53(37.32) | 70(49.30) | | |
| 正常 | 81(57.04) | 65(45.77) | | |
| 肥胖 | 8(5.63) | 7(4.93) | | |
| 用药时间[M(P_{25}, P_{75})]/d | 6.00(4.00, 7.00) | 7.00(5.00, 8.00) | <0.001 | 0.471 |
| WBC[M(P_{25}, P_{75})]($\times 10^9 L^{-1}$) | 7.41(5.79, 9.83) | 8.89(6.51, 12.51) | <0.001 | 0.017 |
| CRP[M(P_{25}, P_{75})](mg/mL) | 12.60(7.35, 24.88) | 21.65(11.38, 47.65) | <0.001 | 0.245 |
| 降钙素原[M(P_{25}, P_{75})](ng/mL) | 0.08(0.05, 0.13) | 0.15(0.08, 0.35) | <0.001 | 0.218 |
| D-二聚体[M(P_{25}, P_{75})](mg/mL) | 0.18(0.12, 0.32) | 0.53(0.22, 2.04) | <0.001 | 0.001 |
| 激素使用/例(%) | | | 0.774 | 0.134 |
| 未使用 | 30(21.13) | 32(22.54) | | |
| 使用 | 112(78.87) | 110(77.46) | | |
| 中成药使用/例(%) | | | 0.335 | 0.613 |
| 未使用 | 79(55.63) | 87(61.27) | | |
| 使用 | 63(44.37) | 55(38.73) | | |
| 肺泡灌洗/例(%) | | | <0.001 | 0.028 |
| 未灌洗 | 109(76.76) | 56(39.44) | | |
| 灌洗 | 33(23.24) | 86(60.56) | | |
| 最高体温/例(%) | | | 0.076 | 0.145 |
| 正常 | 15(10.56) | 7(4.93) | | |
| 异常 | 127(89.44) | 135(95.07) | | |
| 细菌感染/例(%) | | | 0.029 | 0.285 |
| 未合并 | 124(87.32) | 110(77.46) | | |
| 合并 | 18(12.68) | 32(22.54) | | |
| 真菌感染/例(%) | | | 0.028 | 0.560 |
| 未合并 | 139(97.89) | 131(92.25) | | |
| 合并 | 3(2.11) | 11(7.75) | | |
| 病毒感染/例(%) | | | 0.548 | 0.730 |
| 未合并 | 85(59.86) | 80(56.34) | | |
| 合并 | 57(40.14) | 62(43.66) | | |

表2 两组患儿的疗效比较

| 项目 | 多西环素组(n=142) | 奥马环素组(n=142) | χ^2/Z | P |
|-------------------------------|------------------|-------------------|------------|--------|
| 住院时间[M(P_{25}, P_{75})]/d | 6.00(5.00, 7.00) | 9.00(7.00, 12.00) | -9.865 | <0.001 |
| 退热时间[M(P_{25}, P_{75})]/d | 1.00(0.00, 2.00) | 1.00(0.00, 2.00) | -0.730 | 0.465 |
| 肺部病灶吸收好/例(%) | 75(52.80) | 97(68.30) | -2.667 | 0.008 |
| 临床疗效/例(%) | | | 68.944 | <0.001 |
| 临床无效 | 2(1.41) | 2(1.41) | | |
| 临床改善 | 122(85.92) | 55(38.73) | | |
| 临床治愈 | 18(12.68) | 85(59.86) | | |

2.3 临床疗效的影响因素分析

2.3.1 单因素分析

单因素分析结果显示,临床无效组、临床改善组、临床治愈组患儿的药物、年龄、用药时间、住院时间、WBC、CRP、D-二聚体、细菌感染、真菌感染、肺泡灌洗等比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表3。

2.3.2 多因素Logistic回归分析

对单因素分析中 $P<0.2$ 的因素进行共线性分析,结果显示,各因素的VIF均小于5,且容忍度均大于0.2,表明各因素之间不存在严重的多重共线性。以不存在多重共线性的15个因素作为自变量并完成赋值,以用临床疗

表3 临床疗效的单因素分析结果

| 因素 | 临床无效组 (n=4) | 临床改善组 (n=177) | 临床治愈组 (n=103) | F/H | P |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|--------|--------|
| 药物/例(%) | | | | - | <0.001 |
| 多西环素 | 2(50.00) | 122(68.93) | 18(17.48) | | |
| 奥马环素 | 2(50.00) | 55(31.07) | 85(82.52) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$)/岁 | 2.50±0.58 | 8.28±3.19 | 8.01±3.52 | 6.077 | 0.003 |
| BMI/例(%) | | | | - | 0.255 |
| 偏瘦 | 0(0) | 73(41.24) | 50(48.54) | | |
| 正常 | 4(100) | 95(53.67) | 47(45.63) | | |
| 肥胖 | 0(0) | 9(5.08) | 6(5.83) | | |
| 性别/例(%) | | | | - | 0.006 |
| 男 | 1(25.00) | 94(53.11) | 49(47.57) | | |
| 女 | 3(75.00) | 83(46.89) | 54(52.43) | | |
| 住院时间[M(P_{25} , P_{75})]d | 8.00(6.25, 15.00) | 6.00(5.00, 8.00) | 10.00(8.00, 14.00) | 91.108 | <0.001 |
| 用药时间[M(P_{25} , P_{75})]d | 5.50(4.25, 9.00) | 6.00(4.00, 7.00) | 7.00(7.00, 9.00) | 55.373 | <0.001 |
| WBC[M(P_{25} , P_{75})]($\times 10^9 L^{-1}$) | 10.25(7.58, 12.37) | 7.64(5.95, 10.22) | 8.87(6.47, 12.03) | 6.099 | 0.047 |
| CRP[M(P_{25} , P_{75})](mg/mL) | 5.40(5.00, 18.40) | 14.70(8.20, 27.40) | 21.00(10.20, 53.30) | 11.467 | 0.003 |
| 降钙素原[M(P_{25} , P_{75})](ng/mL) | 0.07(0.05, 0.23) | 0.09(0.06, 0.14) | 0.17(0.07, 0.44) | 19.488 | 0.277 |
| D-二聚体[M(P_{25} , P_{75})](mg/mL) | 0.14(0.11, 0.26) | 0.21(0.13, 0.44) | 0.50(0.21, 1.78) | 23.513 | <0.001 |
| 激素使用/例(%) | | | | - | 0.016 |
| 未使用 | 1(25.00) | 37(20.90) | 24(23.30) | | |
| 使用 | 3(75.00) | 140(79.10) | 79(76.70) | | |
| 中成药使用/例(%) | | | | - | 0.003 |
| 未使用 | 2(50.00) | 97(54.80) | 67(65.05) | | |
| 使用 | 2(50.00) | 80(45.20) | 36(34.95) | | |
| 肺泡灌洗/例(%) | | | | - | <0.001 |
| 未灌洗 | 2(50.00) | 117(66.10) | 46(44.66) | | |
| 灌洗 | 2(50.00) | 60(33.90) | 57(55.34) | | |
| 最高体温/例(%) | | | | - | 0.008 |
| 正常 | 1(25.00) | 13(7.34) | 8(7.77) | | |
| 异常 | 3(75.00) | 164(92.66) | 95(92.23) | | |
| 细菌感染/例(%) | | | | - | <0.001 |
| 未合并 | 1(25.00) | 156(88.14) | 77(74.76) | | |
| 合并 | 3(75.00) | 21(11.86) | 26(25.24) | | |
| 真菌感染/例(%) | | | | - | <0.001 |
| 未合并 | 3(75.00) | 174(98.31) | 93(90.29) | | |
| 合并 | 1(25.00) | 3(1.69) | 10(9.71) | | |
| 病毒感染/例(%) | | | | - | 0.005 |
| 未合并 | 1(25.00) | 107(60.45) | 57(55.34) | | |
| 合并 | 3(75.00) | 70(39.55) | 46(44.66) | | |

—:采用Fisher确切概率法。

效作为因变量(赋值规则:临床无效="0";临床改善="1";临床治愈="2"),开展多因素Logistic回归分析。结果显示,多因素Logistic回归分析结果显示,药物(OR=5.300, 95%CI: 2.526~11.123)、住院时间(OR=1.348, 95%CI: 1.167~1.556)、用药时间(OR=1.422, 95%CI: 1.169~1.729)是临床疗效的影响因素($P<0.05$)。结果见表4。

2.4 临床疗效的亚组分析

针对患儿基线资料中WBC、D-二聚体以及肺泡灌洗基线不齐的情况,依据中位数将WBC和D-二聚体分为高、低2个亚组,依据是否灌洗将肺泡灌洗情况分为灌洗、未灌洗2个亚组,以此来比较多西环素与奥马环素的临床疗效差异。结果显示,在各亚组中,奥马环素的临床疗效均显著优于多西环素($P<0.05$)。结果见表5。

表4 多因素Logistic回归分析结果

| 变量 | 赋值 | B | 标准误 | Wald χ^2 | OR | 95%CI | P |
|-------|------------------|--------|-------|---------------|-------|--------------|--------|
| 药物 | 多西环素="1"奥马环素="2" | 1.668 | 0.378 | 19.444 | 5.300 | 2.526~11.123 | <0.001 |
| 年龄 | / | 0.040 | 0.051 | 0.612 | 1.041 | 0.942~1.150 | 0.434 |
| 性别 | 男="1"女="2" | -0.166 | 0.320 | -0.519 | 0.847 | 0.452~1.587 | 0.604 |
| 住院时间 | / | 0.298 | 0.074 | 16.459 | 1.348 | 1.167~1.556 | <0.001 |
| 用药时间 | / | 0.352 | 0.100 | 12.415 | 1.422 | 1.169~1.729 | 0.001 |
| 激素使用 | 未使用="0"使用="1" | -0.482 | 0.413 | 1.363 | 0.618 | 0.275~1.387 | 0.243 |
| 中成药使用 | 未使用="0"使用="1" | -0.599 | 0.332 | 3.256 | 0.550 | 0.287~1.053 | 0.071 |
| 最高体温 | 正常="0"异常="1" | -0.099 | 0.640 | 0.024 | 0.906 | 0.258~3.178 | 0.878 |
| 肺泡灌洗 | 未使用="0"使用="1" | -0.417 | 0.369 | 1.278 | 0.659 | 0.319~1.358 | 0.258 |
| WBC | / | -0.025 | 0.038 | 0.437 | 0.975 | 0.904~1.051 | 0.509 |
| CRP | / | -0.008 | 0.008 | 1.011 | 0.992 | 0.976~1.008 | 0.315 |
| D-二聚体 | / | 0.040 | 0.076 | 0.276 | 1.041 | 0.897~1.207 | 0.599 |
| 细菌感染 | 未合并="0"合并="1" | 0.152 | 0.437 | 0.122 | 1.164 | 0.495~2.740 | 0.727 |
| 真菌感染 | 未合并="0"合并="1" | -0.955 | 0.892 | 1.146 | 0.385 | 0.067~2.212 | 0.284 |
| 病毒感染 | 未合并="0"合并="1" | -0.252 | 0.330 | 0.582 | 0.777 | 0.407~1.485 | 0.446 |

/:连续性变量不分类;OR>1表示与临床疗效好呈正相关,即保护因素。

表5 WBC、D-二聚体和肺泡灌洗情况的亚组分析结果 [例(%)]

| 指标 | 亚组 | 临床疗效 | 多西环素 | 奥马环素 | Z | P |
|-------|------------|------|-----------|-----------|-------|--------|
| 肺泡灌洗 | 未灌洗(n=165) | 临床无效 | 1(0.92) | 1(1.79) | 6.349 | <0.001 |
| | | 临床改善 | 96(88.07) | 21(37.50) | | |
| | | 临床治愈 | 12(11.01) | 34(60.71) | | |
| | 灌洗(n=119) | 临床无效 | 1(3.03) | 1(1.16) | 3.943 | <0.001 |
| | | 临床改善 | 26(78.79) | 34(39.53) | | |
| | | 临床治愈 | 6(18.18) | 51(59.30) | | |
| WBC | 低(n=142) | 临床无效 | 1(1.19) | 0(0) | 6.422 | <0.001 |
| | | 临床改善 | 75(89.29) | 23(39.66) | | |
| | | 临床治愈 | 8(9.52) | 35(60.34) | | |
| | 高(n=142) | 临床无效 | 1(1.72) | 2(2.38) | 4.780 | <0.001 |
| | | 临床改善 | 47(81.03) | 32(38.10) | | |
| | | 临床治愈 | 10(17.24) | 50(59.52) | | |
| D-二聚体 | 低(n=142) | 临床无效 | 2(2.04) | 1(2.27) | 5.159 | <0.001 |
| | | 临床改善 | 86(87.76) | 20(45.45) | | |
| | | 临床治愈 | 10(10.20) | 23(52.27) | | |
| | 高(n=142) | 临床无效 | 0(0) | 1(1.02) | 8.843 | <0.001 |
| | | 临床改善 | 36(81.82) | 35(35.71) | | |
| | | 临床治愈 | 8(18.18) | 62(63.27) | | |

2.5 多重敏感性分析

为评估患儿WBC、D-二聚体和肺泡灌洗基线不齐对研究结果的潜在影响,将WBC、D-二聚体和肺泡灌洗这3个变量作为协变量纳入Logistic回归模型,分别在逐步调整变量以及IPTW校正后进行多重敏感性分析。结果显示,IPTW校正前后及4个模型的回归系数B均大于1($P<0.05$),这表明奥马环素的疗效优于多西环素的结论具有稳健性。结果见表6。

2.6 安全性分析

奥马环素组有23例患儿(16.20%)出现不良反应,多西环素组有19例患儿(13.38%)出现不良反应。两组患儿的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.447, P=0.504$)。发生不良反应的42例患儿共计出现56例次不良反应,均为轻度。其中,多西环素组患儿出现27例次:皮疹5例次、恶心3例次、呕吐8例次、腹泻1例次、腹痛4例次、头晕1例次、肌肉酸痛2例次、肝酶升

表6 多重敏感性分析结果

| 项目 | B | 标准误 | Wald χ^2 | OR | 95%CI | P |
|---------|-------|-------|---------------|-------|--------------|--------|
| IPTW校正前 | 1.657 | 0.368 | 20.241 | 5.244 | 2.548~10.793 | <0.001 |
| IPTW校正后 | 2.250 | 0.521 | 18.635 | 9.484 | 3.415~26.337 | <0.001 |
| 模型1 | 1.546 | 0.349 | 19.629 | 4.693 | 2.368~9.299 | <0.001 |
| 模型2 | 1.617 | 0.363 | 19.869 | 5.037 | 2.474~10.255 | <0.001 |
| 模型3 | 1.671 | 0.365 | 20.943 | 5.320 | 2.600~10.884 | <0.001 |
| 模型4 | 1.560 | 0.356 | 19.184 | 4.761 | 2.368~9.571 | <0.001 |

模型1:去除WBC、D-二聚体和肺泡灌洗;模型2:去除WBC;模型3:去除D-二聚体;模型4:去除肺泡灌洗。

高3例次;奥马环素组患儿出现29例次:皮疹17例次、恶心1例次、呕吐4例次、腹泻2例次、腹痛3例次、肝酶升高2例次。

3 讨论

3.1 奥马环素的疗效分析

大环内酯类抗生素的耐药率日益攀升,奥马环素用于儿童MUMPP的治疗意义重大。本研究结果表明,奥马环素组患儿入院时的炎症指标(WBC、CRP、D-二聚体)水平更高,合并细菌或真菌感染以及接受支气管肺泡灌洗的比例也更高。基线资料数据显示,奥马环素组患儿病情相较于多西环素组更严重,经IPTW校正后,除WBC、D-二聚体和肺泡灌洗外,其余基线资料组间比较均无显著差异,这进一步证实了奥马环素多用于病情更重的患儿。

在疗效评估方面,奥马环素组患儿的肺部病灶吸收率和临床疗效显著高于或优于多西环素组。其中,多西环素组有2例患儿因治疗失败转而接受奥马环素治疗。考虑到基线资料不均衡的情况,本研究针对WBC、D-二聚体、肺泡灌洗展开了亚组分析,亚组分析结果显示,在各亚组中,奥马环素组患儿的临床疗效依旧优于多西环素组,这与亚组分析前的结果一致。为了验证结果的稳健性,本研究采用多重敏感性分析,得出了一致的结论。然而,奥马环素组患儿的住院时间与多西环素组比较更长,这可能与该组患儿的初始病情较重、合并感染较多有关,此结果与既往研究结果一致^[14]。此外,新型四环素类抗生素的疗程一般为10 d^[8,15],奥马环素属于静脉制剂,需要在住院期间使用;而多西环素为口服制剂,患儿病情好转后可出院并继续接受治疗直至10 d,这也会使多西环素组患儿的住院时间缩短。奥马环素组患儿的肺部病灶吸收率显著高于多西环素组,这提示住院时间较长的患儿,其病灶吸收情况更佳。而两组患儿的退热时间比较无显著差异,这可能与部分患儿以咳嗽症状为主,且发热症状在前期治疗中已得到控制有关。多西环素虽为口服制剂,但其口服生物利用度高(>90%)^[16],全身药物暴露量与静脉给药量近乎等效;而奥马环素采用静脉给药,在血药浓度达峰时间上具有先天优势,这有助于快速控制急性感染、缩短发热时间。对于临床病情趋于稳定但仍需完成抗感染疗程的患儿,医生可遵循标准临床路径,采用口服药物序贯治疗方案,该模式能显著缩短患儿的住院时间。相比之下,静脉注射奥马环素

需患儿在整个有效治疗周期内持续住院,直至感染得到充分控制方可停药,客观上必然导致更长的住院时间。

3.2 奥马环素临床疗效的影响因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,药物、用药时间和住院时间是临床疗效的影响因素,具体来说使用奥马环素、住院时间越长、用药时间越久,临床疗效越好。奥马环素疗效显著,这与其药理特性密切相关。该药作为米诺环素的C9位氨基修饰衍生物,通过结构优化有效克服了核糖体保护及外排泵介导的耐药机制,不仅拓宽了抗菌谱,也增强了对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及厌氧菌等的活性^[17-18]。尤其在针对肺炎支原体方面,奥马环素在体内外均表现出比多西环素更强的抗菌活性,其最低抑菌浓度更低^[19],这为治疗重症或传统药物疗效不佳的MUMPP患儿提供了理论依据。此外,本研究结论也与前人研究相呼应。如李小娟等^[20]的研究表明,血清乳酸脱氢酶、D-二聚体、CRP水平越高,表示药物疗效越差,从侧面反映了重症感染患儿更需强效、覆盖全面的抗菌治疗。而本研究中的多重敏感性分析(包括IPTW校正前后及各模型)显示,回归系数B显著大于1,进一步证实了奥马环素疗效的稳健性与可靠性。

此外,奥马环素在体内外均展现出比多西环素更优的抗菌活性,尤其针对肺炎支原体的最低抑菌浓度更低^[19],适用于症状较重的MUMPP患儿的治疗。作为米诺环素的衍生物^[17],奥马环素通过结构修饰,克服了核糖体保护和外排泵机制所导致的耐药问题,拓宽了抗菌谱,增强了对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、厌氧菌等的抗菌活性^[18],尤其适用于传统治疗无效的MUMPP患儿。多重敏感性分析结果显示,IPTW校正前后各模型的回归系数均大于1且差异显著,这进一步表明奥马环素具有显著疗效。

3.3 奥马环素的安全性分析

在安全性方面,两组患儿的不良反应发生率并无显著差异,且均为轻度,经对症处理后均得到缓解,这与既往研究结果相符^[21]。在本研究中,奥马环素组患儿皮疹的发生率高于说明书或文献报道的数据,而胃肠道反应的发生率相对较低。多西环素组患儿的胃肠道反应发生频次较高,这与多西环素属于口服制剂有关。因此,对于既往频繁出现胃肠道疾病的患儿,应优先选择奥马环素。另有研究报道,奥马环素未显示出与其他抗生素存在交叉耐药或拮抗作用^[22],且延长其用药疗程也未增加不良反应,这表明其在MUMPP患儿中的应用具有良好的安全性。

需要指出的是,奥马环素用于儿童(≤ 8 岁)MUMPP目前属于超说明书用药,主要原因是8岁以下儿童使用四环素类药物可能会引发牙齿变色。《四环素类抗菌药物儿科临床应用专家共识(2024年版)》提及:短期使用多西环素导致牙齿变色的风险较低,经权衡利弊后,可在各年龄段儿童中使用,但疗程不得超过21 d^[15]。据曾娜等^[23]报道,76例接受米诺环素治疗(0.9~3.0 mg/kg,疗

程2~17 d)的儿童,包括33例年龄<8岁及43例年龄≥8岁者,在用药6个月后均未见明显的牙齿变色或牙釉质发育不全。因此,在剂量和疗程适宜的前提下,米诺环素治疗儿童MUMPP的安全性较高,短期应用不会出现明显的牙齿变色、牙釉质发育不全等问题。奥马环素作为米诺环素的衍生物,其在保留后者核心四环素骨架的同时,通过结构优化显著改善了后者抗菌活性、耐药性及药代动力学特性^[17]。鉴于其化学结构与米诺环素高度相似,同属四环素类抗生素,且作用机制相似,因此在牙齿着色等典型不良反应方面,二者具有可类比的风险特征,故短期使用奥马环素引起牙齿变色的风险也应处于较低水平。本研究中,所有患儿在治疗期间及随访中亦未观察到牙齿变色相关不良反应,这进一步支持了该药物在儿童MUMPP短期治疗中的安全性。

3.4 本研究的局限性

(1)本研究属于回顾性研究,样本量较小,且两组患儿的肺泡灌洗情况存在差异,这可能反映了基线病情的异质性,导致选择偏倚;(2)奥马环素组患儿的用药时间及住院时间较长,这虽然可能与该组患儿合并感染较多、病情较重相关,但是仍可能存在未被完全测量的混杂因素的干扰。未来需开展更大规模的前瞻性研究,在严格匹配基线特征的基础上,进一步验证奥马环素在儿童MUMPP治疗中的应用价值。

综上所述,在住院时间及用药时间较长的情况下,奥马环素治疗儿童MUMPP的疗效优于多西环素,且安全性良好。

参考文献

[1] WAITES K B, XIAO L, LIU Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(3): 747-809.

[2] KUTTY P K, JAIN S, TAYLOR T H, et al. *Mycoplasma pneumoniae* among children hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(1): 5-12.

[3] YANG S, LU S K, GUO Y H, et al. A comparative study of general and severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 449.

[4] YANG S, LU S, GUO Y, et al. A comparative study of general and severe mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 449.

[5] TSAI T A, TSAI C K, KUO K C, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4): 557-565.

[6] 赵顺英,刘瀚旻,陆权,等. 儿童肺炎支原体肺炎诊治的专家释疑:2023年11月[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(2): 108-113.

[7] XU L M, FANG C Q. Case report: omadacycline in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an adolescent patient[J]. Front Cell

Infect Microbiol, 2023, 13: 1244398.

[8] 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]. 传染病信息, 2023, 36(4): 291-297.

[9] 国家卫生健康委员会. 7岁以下儿童生长标准: WS/T 423-2022[S]. 北京:人民卫生出版社, 2023: 7-19.

[10] 国家卫生和计划生育委员会. 学龄儿童青少年超重与肥胖筛查: WS/T 586-2018[S]. 北京:中国标准出版社, 2018: 1-2.

[11] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.

[12] 马依晨,周熙惠,赵晓丹,等. 儿童大环内酯类无反应性肺炎支原体肺炎延长阿奇霉素与换用多西环素的疗效研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(12): 1294-1300.

[13] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2011-05-04) [2025-09-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.

[14] 刘力铭. 儿童重症肺炎支原体肺炎的临床特征及危险因素分析[D]. 大理:大理大学, 2024.

[15] 中国药学会儿童药物专业委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组合理用药协作组,中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会呼吸学组,等. 四环素类抗菌药物儿科临床应用专家共识:2024年版[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(9): 641-651.

[16] 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组,中华预防医学会医院感染控制分会,中国药理学会临床药理分会,等. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(30): 2281-2296.

[17] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识: 2015年版[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.

[18] XU G Q, LIU X, WANG J Q, et al. Evaluation of omadacycline regimens for community-acquired bacterial pneumonia patients infected with *Staphylococcus aureus* by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. J Chemother, 2024, 36(8): 709-716.

[19] 董璐瑶,李国庆,游雪甫,等. 奥马环素研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(1): 48-56.

[20] 李小娟,张科. 血清乳酸脱氢酶和D-二聚体及C反应蛋白与重症肺炎支原体肺炎患儿预后的关系[J]. 医药论坛杂志, 2025, 46(6): 625-630.

[21] STETS R, POPESCU M, GONONG J R, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia[J]. N Engl J Med, 2019, 380(6): 517-527.

[22] BAKER D E. Omadacycline[J]. Hosp Pharm, 2019, 54(2): 80-87.

[23] 曾娜,王小洁,孙华君. 米诺环素治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的用药安全性分析[J]. 药学服务与研究, 2020, 20(2): 137-139.

(收稿日期:2025-10-11 修回日期:2026-02-07)

(编辑:舒安琴)