

论 著

临床研究

2011—2024年南阳市肺炎支原体流行预测模型的建立及分子流行病学特征分析

汪海霞¹, 吴岳^{1*}, 赵莹莹¹, 冯扬帆¹, 杜伟鹏¹, 张舒林^{2*}, 周宏兵³, 龚豪¹, 柴森¹¹南阳市中心医院医学检验科, 河南南阳 473000; ²上海交通大学基础医学院免疫学与微生物学系, 上海 200025;³南阳师范学院数学与统计学院, 河南南阳 473061

[中图分类号] R563.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0253.2026.0402

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 汪海霞, 吴岳, 赵莹莹, 等. 2011—2024年南阳市肺炎支原体流行预测模型的建立及分子流行病学特征分析[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(5): 675-683.

[收稿日期] 2025-02-18

[录用日期] 2025-12-01

[上线日期] 2026-04-02

[摘要] 目的 分析南阳市肺炎支原体(MP)感染流行趋势、病原学特点和MP基因变异与进化情况, 为临床实验室MP检测能力评估和疫情防控提供依据。**方法** 回顾性收集2011年1月—2024年3月南阳市中心医院收治的117 382例疑似MP感染患者的MP检测数据, 分析MP感染的流行特点、耐药变迁、实验室检测方法学差异。基于R语言的时间序列分析, 采用ARIMA模型对实验室检测MP-IgM阳性率进行建模, 依据拟合优度统计量贝叶斯信息量准则(BIC), 筛选最优的MP感染预测模型。通过美国GenBank数据库获取MP序列, 参照MP原型株截取各分离株黏附蛋白(P1)区构建进化树并进行遗传变异分析。**结果** 2011—2024年, 南阳市MP感染流行持续存在; 2011—2019年MP感染与其他呼吸道多病原体交替或重合流行, 2020—2022年呈MP单一流行且为上升趋势, 而2023—2024年MP和甲型流感病毒(IAV)混合流行。MP感染患者以学龄前儿童为主。MP对大环内酯类抗生素的耐药与流行趋势相一致, 呈“波浪形”, 平均耐药率>80%, 以2024年耐药率最高, 耐药突变均来自A2063G位点。荧光定量PCR法和一代测序法检测肺泡灌洗液MP-DNA具有显著优势。混合感染类型以MP-IAV多见, <14岁患者的混合感染还有MP-乙型流感病毒、MP-鼻病毒、MP-副流感病毒、MP-合胞病毒、MP-腺病毒。筛选的最优MP感染预测模型为ARIMA(2, 1, 3)(0, 1, 1)₁₂, 预测精度较高。与MP原型株相比, MP P1已发生不同程度进化, 南阳市当前流行的基因型为MP P1-II型。**结论** 南阳市MP感染持续流行; MP临床检验采用核酸和IgM联合检测较为合理; MP高耐药率和高混合感染亟须疫苗普及和抗生素合理使用。

[关键词] 肺炎支原体; 流行变迁; 实验室检测Establishment of a prediction model for *Mycoplasma pneumoniae* epidemic and analysis of molecular epidemiological characteristics in Nanyang from 2011 to 2024Wang Hai-Xia¹, Wu Yue^{1*}, Zhao Ying-Ying¹, Feng Yang-Fan¹, Du Wei-Peng¹, Zhang Shu-Lin^{2*}, Zhou Hong-Bing³, Gong Hao¹, Chai Sen¹¹Department of Laboratory Medicine, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China²Department of Immunology and Microbiology, School of Basic Medical Sciences, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200025, China³School of Mathematics and Statistics, Nanyang Normal University, Nanyang, Henan 473061, China

*Corresponding author. Wu Yue, E-mail: wuyuetop@163.com; Zhang Shu-Lin, E-mail: shulinzhang@sjtu.edu.cn

This work was supported by the National Key Research and Development Program Project (2023YFE0199200), and the Nanyang City Key Scientific Research Project (KJGG091)

[Abstract] **Objective** To analyze the epidemic trend, etiological characteristics, and genetic variation and evolution of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) in Nanyang, thereby providing evidence for the assessment of clinical laboratory MP detection**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2023YFE0199200); 南阳市科技攻关项目(KJGG091)**[作者简介]** 汪海霞, 硕士研究生, 主要从事临床实验室呼吸道病原体检测及致病机制研究**[通信作者]** 吴岳, E-mail: wuyuetop@163.com; 张舒林, E-mail: shulinzhang@sjtu.edu.cn

capabilities and epidemic prevention and control. **Methods** Retrospective collection was performed on MP detection data from 117,382 febrile patients admitted to Nanyang Central Hospital from January 2011 to March 2024. The epidemiological characteristics, drug resistance trends, and methodological differences in laboratory detection of MP infection were analyzed. Based on time-series analysis in R language, the ARIMA model was used to model the positive rate of laboratory-detected MP-IgM, and the optimal prediction model for MP infection was screened according to the Bayesian Information Criterion (BIC) of goodness-of-fit statistics. MP sequences were obtained from the GenBank database of the United States, and the adhesion protein (P1) region of each isolate was intercepted with reference to the MP prototype strain to construct a phylogenetic tree and perform genetic variation analysis. **Results** MP infection remained continuously epidemic in Nanyang from 2011 to 2024. From 2011 to 2019, MP infection occurred alternately or concurrently with other respiratory pathogens; from 2020 to 2022, MP showed a single epidemic with an upward trend; while from 2023 to 2024, mixed epidemics of MP and influenza A virus (IAV) were observed. Preschool children accounted for the majority of MP-infected patients. The resistance to macrolide antibiotics in MP was consistent with the epidemic trend, showing a wave pattern, with an average resistance rate exceeding 80%, peaking in 2024. All resistance mutations were located at the A2063G locus. Fluorescent quantitative PCR and Sanger sequencing (first-generation sequencing) showed significant advantages in detecting MP-DNA from bronchoalveolar lavage fluid. MP-IAV was the most common type of mixed infection. In patients under 14 years old, other mixed infections also included MP-influenza B virus, MP-rhinovirus, MP-parainfluenza virus, MP-respiratory syncytial virus, and MP-adenovirus. The optimal MP infection prediction model was screened as ARIMA (2, 1, 3) (0, 1, 1)₁₂, which exhibited high predictive accuracy. Compared with the MP prototype strain, MP P1 had undergone varying degrees of evolution, and the current prevalent genotype in Nanyang was MP P1 type II. **Conclusions** MP infection is continuously prevalent in Nanyang. Combined detection of nucleic acid and IgM is reasonable for clinical MP testing. The high drug resistance rate and high mixed infection rate of MP necessitate widespread vaccination and rational use of clinical antibiotics.

[Key words] *Mycoplasma pneumoniae*; epidemic changes; laboratory detection

多种呼吸道传染病的季节性流行常导致临床患儿、发热门诊患者骤增^[1-3]；相关病原体的特征及疫情防控、溯源、预测模型建立一直是学界研究热点^[4-5]。肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)感染不同于严重急性呼吸综合征(SARS)、新冠病毒感染、禽流感等，其治疗和防控措施也有所不同^[6]。在临床医学检验实验室中，呼吸道传染病病原体的检测目标涵盖病原体血清IgM/IgG、病原体-DNA/RNA、病原体靶抗原-Ag等，涉及的方法有免疫层析法、化学发光法、荧光定量PCR法、一代测序法及二代测序法等^[7-9]。由此产生大量病原体实验室检测数据和相关的研究报道^[10-12]及专家共识^[13-14]。本研究以2011年—2024年南阳市中心医院收治的发热患者MP实验室检测数据为依据，收集MP感染患者的年龄、标本类型等资料，分析MP流行变迁及趋势，采用时间序列分析法建立MP感染预测模型，并分析MP基因变异和进化情况，旨在为南阳市MP感染的临床诊疗及疫情防控提供科学依据和策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 患者、样本和数据来源 通过医院医学检验科信息系统(LIS)，回顾性选取2011年1月—2024年3月南阳市中心医院各临床科室(门诊、急诊和住院)送检的疑似MP感染患者共117 382例，其中2011年1月—2020年1月87 378例，2020年2月—2022年

12月20 787例，2023年1月—2024年3月9217例。纳入标准：(1)具有呼吸道感染临床症状；(2)腋温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ；(3)就诊24 h内MP-IgM或核酸检测首次阳性。排除标准：(1)LIS系统查重者；(2)其他病原体或肿瘤等引起的发热；(3)免疫功能低下或自身免疫性疾病；(4)服用激素或免疫抑制剂。

收集患者的检测结果、相应标本来源和检测方法：(1)MP-IgM：来自患者外周血血清111 823份；检测方法为间接免疫荧光法(IFA)和磁微粒化学发光法(CLIA法)。(2)MP-DNA：来自患者痰液标本462例，咽拭子标本2861例，脑脊液标本857例，肺泡灌洗液标本1379例；检测方法包括荧光定量PCR法、一代测序法、二代测序法。本研究获南阳市中心医院医学伦理委员会审查批准(20250213)。

1.1.2 标本及采集方式 (1)血清：无菌静脉穿刺抽取患者肘部空腹外周静脉血2 ml，静置30 min，3000 r/min离心10 min，取上清；(2)鼻咽分泌物拭子：将鼻咽拭子贴住患者鼻孔壁慢慢转动至鼻咽处，擦拭和旋转后缓慢取出，置于专用保存管中；(3)肺泡灌洗液：使用光学纤维支气管镜，按照肺泡灌洗术的标准操作规程，留取肺泡灌洗液于无菌痰杯内，立即送检。

1.1.3 实验室检测及仪器 严格按照检测试剂盒说明书中的实验步骤操作，稀释液采用去离子水配置，孵育过程于 37°C 湿盒内进行。主要仪器包括VI-200磁微粒发光分析仪(北京中航赛维生物科技有限公

司)、一代测序仪 ABI-3500DX(美国ABI公司)及BigDye测序试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)、二代测序仪 Illumina nextseq500/550(美国因美纳公司)、BX51 医用荧光显微镜(日本奥林巴斯公司)。

1.1.4 试剂及判读标准 PNEUMOSLIDE呼吸道九联检测 IgM 试剂盒(IFA 法, 22N418, 西班牙比尔塞有限公司); 呼吸道病原体 MP-IgM 检测试剂盒(北京贝尔生物工程股份有限公司); 呼吸道病原体谱 IgM 检测试剂盒(IFA 法, T240215KA, 德国欧蒙公司); 13 种呼吸道病原体多重检测试剂盒(230120002, 宁波海尔施基因科技股份有限公司); 二代测序 DNA 文库构建试剂盒 Nextera XT DNA Library Preparation(美国 Illumina 公司); MP 核酸检测试剂盒(220704, 长沙圣湘生物科技股份有限公司)。阳性结果判断依据和标本结果的判读及检验结果的解释, 均严格按照配套试剂盒说明书进行。

1.2 流行病学特征分析

1.2.1 MP 感染的时间趋势分析 收集 2011 年 1 月—2024 年 3 月数据, 按月份统计 MP 检测阳性例数及 MP 阳性率(MP 阳性率=每月 MP 阳性例数/当月送检总例数 $\times 100\%$; IFA 法, 西班牙比尔塞有限公司), 绘制时间序列变化曲线, 分析 MP 感染的长期变化趋势及年度间流行特征; 比较不同时间阶段 MP 与其他呼吸道病原体的阳性率及构成比变化情况。

1.2.2 MP 感染患者的年龄分布 根据患者年龄将研究对象分为不同年龄组(0~20 岁每岁为一组, 20~70 岁每 10 岁为一组、>70 岁为一组), 统计各年龄组 MP 阳性例数及阳性率, 比较不同年龄段 MP 感染的分布特征(IFA 法, 德国欧蒙公司)。同时, 计算 MP 耐药率, MP 耐药率(%)=每年 MP 耐药检测阳性例数/每年 MP 送检阳性例数 $\times 100\%$, 检测方法为二代测序法。

1.2.3 流行高峰 指在特定时间段内, 实验室检测 MP 阳性率明显高于本地区一般水平的现象, 且出现特征性峰值。

1.2.4 混合感染情况 呼吸道病原体混合感染定义为: 同一患者同时出现了两种或两种以上的病原体(如病毒、支原体等), 在同一时间段内检测的靶物质(如 IgM、核酸)为阳性结果。

1.3 MP 实验室检测方法的年代变化和一致率分析 对 2019 年 1—12 月(疫情前)和 2023 年 1—12 月(疫情后时期)本院临床实验室 MP 检测方法学进行比较和分析。(1)统计两个时期不同检测方法(包括 IFA 法、胶体金法、CLIA 法、PCR 法、一代测序及二代测序)的使用频率及构成比, 比较不同时期检测方法的应用结构变化, 以分析检测策略的迁移趋势。(2)基于不同标本类型(包括血清、肺泡灌洗液、痰液及脑

脊液), 计算各检测方法对 MP 的阳性率。(3)以肺泡灌洗液 MP-DNA 检测结果作为参考标准, 评估血清 MP-IgM 检测方法(IFA 法等)与核酸检测结果之间的一致性, 采用 Kappa 统计量进行一致性评价。

1.4 MP 感染的时间序列预测模型的建立与评价 基于 2011 年 1 月—2019 年 7 月临床实验室检测的每月 MP-IgM 阳性率数据, 建立最优自回归移动平均混合模型(autoregressive integrated moving average model, ARIMA)。采用已筛选出的最优模型预测 2019 年 8—12 月的每个月的 MP 阳性率, 指数平滑的外样本回代评估模型的预测精度。

1.4.1 预测模型建立流程 通过实验室信息系统收集每月 MP 阳性率序列数据, 采用 ADF 检验对序列数据进行平稳性检验($P>0.05$, 为非平稳序列), 再进行白噪声检验, 由平稳白噪声序列计算自相关系数(ACF)和偏自相关系数(PACF), 初步建立 ARIMA 模型; 估计初始模型中未知参数的值, 对初始模型进行检验, 采用贝叶斯准则选择赤池信自恒准则(AIC)或贝叶斯信息量准则(BIC)最小值进行模型优化筛选, 确定最优模型; 采用最优模型预测 MP 阳性率的走势。

1.4.2 模型预测方法及预测精度分析 采用拟合优度最好的模型 ARIMA(2, 1, 3)(0, 1, 1)₁₂ 对 2019 年 8—12 月 MP 阳性率进行预测, 并与 2019 年 8—12 月实验室检测 MP 阳性率实际数据(即验证集)进行比较分析, 采用外样本的外回代分析, 比较拟合预测数据的线形轨迹与实际数据的线形轨迹吻合程度。

1.5 分子流行病学分析 MP 基因型分布及进化趋势 从 GenBank 数据库获取 MP 基因序列, 构建 P1 基因进化树, 分析 MP 基因型分布及进化趋势。

1.5.1 MP 基因序列获取 从美国 GenBank 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)下载可获取的全部 MP 基因序列, 其中含南阳市分离株的 MP 序列。下载数据以“fasta”格式保存。剔除序列相似性高(>99%)及没有具体分离时间、地点的序列后, 选取代表性序列用于进一步分析。

1.5.2 MP 黏附蛋白(P1)基因序列进化树的构建 构建 MP P1 基因进化树, 对 MP P1 基因变异和进化趋势进行分子流行病学分析。使用 ClustalX2 软件对得到的 MP 序列进行校读、比对, 参照 MP 原型株(M129)P1 基因序列分别截取各分离株 P1 区序列。使用 SDT 软件, 以 Muscle 法对上述获取的 MP P1 区序列进行一致性划分, 以热图中核苷酸序列一致性作为同一基因型的原则进行划分。使用 MEGA 7.0 软件, 采用最大似然法(maximum likelihood, ML)、Kimura 2-parameter 模型构建进化树, 采用自检法(自助法重复抽样 1000 次)检验进化树可靠性。

1.6 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行统计分析, GraphPad Prism软件制图。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用Dunnett- t 检验。时间序列分析基于R语言和RStudio下载安装包进行建模, 逐步进行参数估计、模型判断、数据预测。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 南阳市MP感染的流行变迁 2011年1月—2024年3月的实验室常见呼吸道病原体检测结果显示, 南阳市MP感染呈持续流行, 高峰多出现在每年6月和

12月前后; 2012—2014年、2017—2019年、2021年、2023—2024年3月, 分别出现流行高峰(图1A)。2011—2019年呈现呼吸道多病原体交替或重合流行; 2020—2022年呈现MP的单一呼吸道病原体流行, 且MP流行呈上升趋势; 2023年1月—2024年3月, MP和甲型流感病毒混合流行(图1B)。

2.2 南阳市MP感染患者年龄分布及耐药变迁 MP感染患者以学龄前儿童为主, 婴幼儿和青少年不易感, 中老年患者也多见(图2A)。MP对大环内酯类抗生素耐药呈现较缓的“波浪形”, 平均耐药率 $>80\%$, 以2024年耐药率最高; 不同年龄段耐药率未见明显差异(图2B); 耐药突变类型均来自A2063G突变。

2.3 南阳市MP临床检测的方法学变化及检测差异

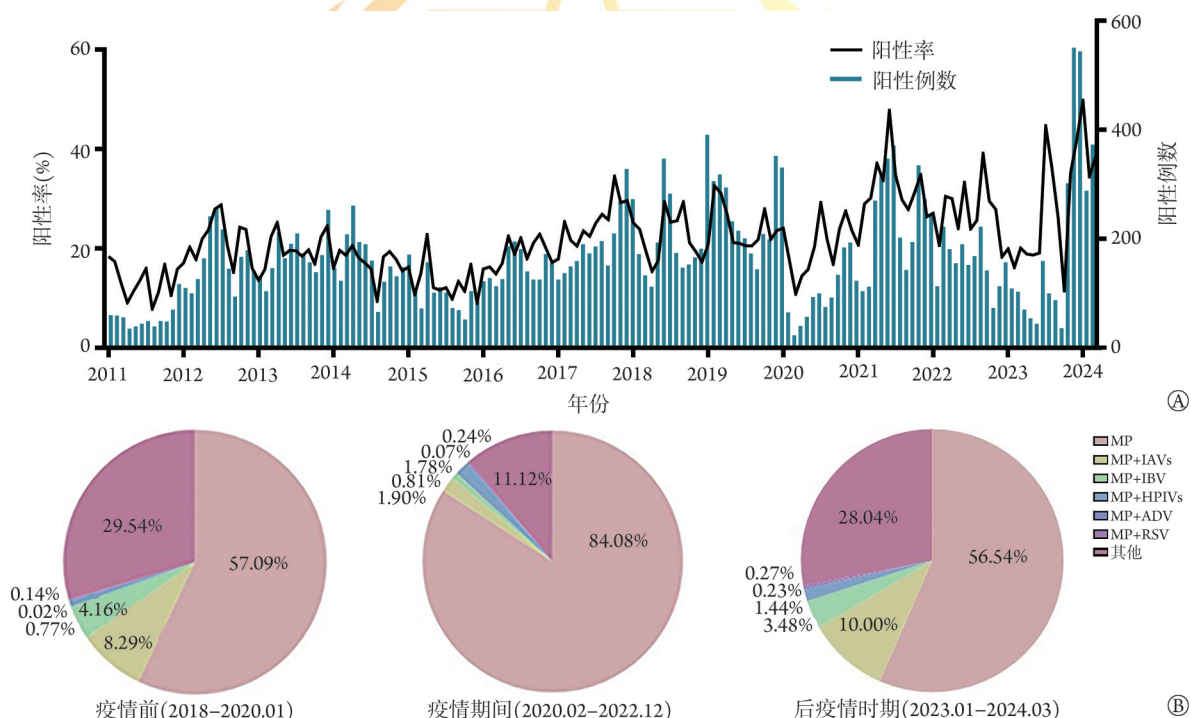


图1 2011—2024年南阳市呼吸道感染患者肺炎支原体(MP)检出情况

Fig.1 Identification of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) in respiratory infection patients in Nanyang city, 2011—2024

A. MP感染的实验室检出情况(2011年1月—2024年3月); B. 2019新冠病毒感染疫情前后发热患者MP及其他常见呼吸道病原体阳性构成比(2018—2024年)。MP检测采用间接免疫荧光法(IFA)。IAV. 甲型流感病毒; IBV. 乙型流感病毒; HPiV. 人副流感病毒; ADV. 腺病毒; RSV. 呼吸道合胞病毒

分析 2019年, MP临床实验室检测方法学占比为IFA法 $>$ 胶体金法 $>$ 一代测序 $>$ PCR法 $>$ 二代测序; 2023年, 占比为胶体金法 $>$ 一代测序 $>$ 磁微粒 $>$ IFA法 $>$ PCR法 $>$ 二代测序(图3A)。PCR法和一代测序法检测肺泡灌洗液MP-DNA阳性率分别为89.2%(761/853)、77.2%(254/329), 而痰液和脑脊液检出MP阳性分别为0.3%(2/593)、0.7%(3/437)(图3B)。MP实验室检测方法学之间存在差异, 以肺泡灌洗液MP-DNA为参考方法, MP-IgM(IFA法, 欧蒙)的Kappa值0.829为最高(附表1)。

2.4 MP与其他呼吸道病原体混合感染在不同年龄段的分布 MP合并其他呼吸道病原体的混合感染中, ≤ 14 岁患者混合感染常见于MP-甲型流感病毒、MP-乙型流感病毒、MP-鼻病毒、MP-副流感病毒、MP-呼吸道合胞病毒、MP-腺病毒; >14 岁患者则以MP-甲型流感病毒、MP-乙型流感病毒为主(图4)。

2.5 南阳市MP阳性时间序列模型的建立及预测分析 采用ARIMA模型对2011年1月—2019年7月实验室检测的MP-IgM阳性率序列进行建模, 通过ADF检验对序列的非平稳进行检验, 均 $P > 0.05$, 为非平

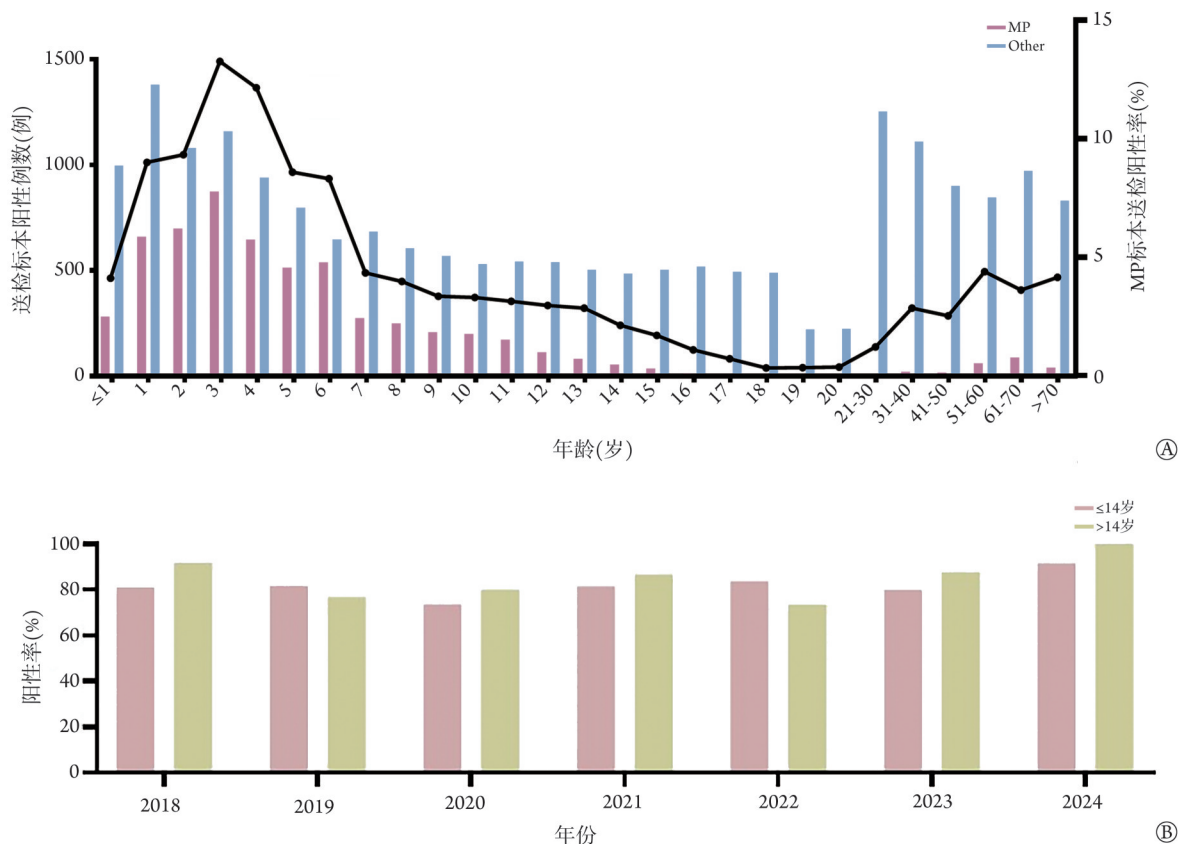


图2 南阳市肺炎支原体(MP)感染患者年龄分布及耐药率的流行变迁

Fig.2 Epidemiological changes in age distribution and antibiotic resistance rates among *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection patients in Nanyang city

A. MP感染患者的年龄及实验室送检标本阳性率分布; B. 不同年龄段MP感染患者大环内酯类耐药率(二代测序法)。MP检测采用间接免疫荧光法(IFA); 耐药率检测采用二代测序法

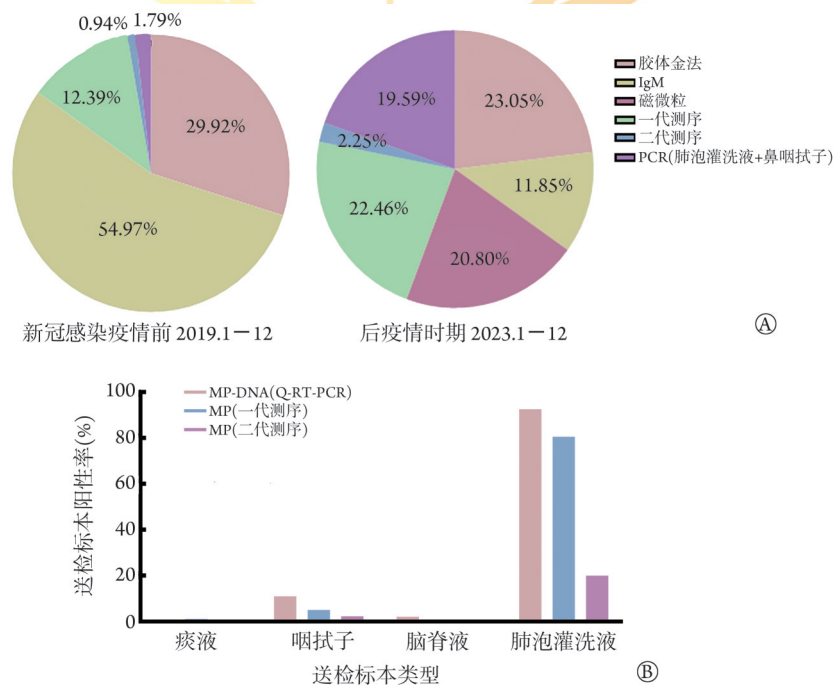


图3 南阳市肺炎支原体(MP)临床实验室检测方法及其阳性率

Fig.3 Assay methods and positivity rates in clinical laboratory testing of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) in Nanyang City

A. 不同实验室检测方法占比; B. 不同检测方法的MP阳性率(2019.01—2024.03)

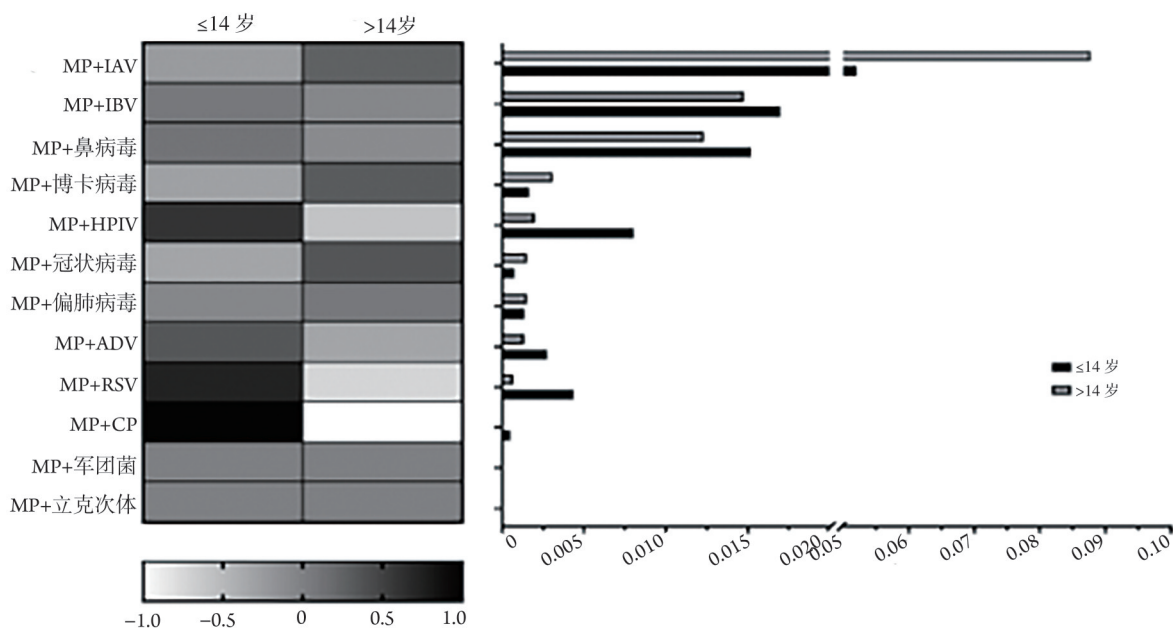


图4 南阳市肺炎支原体(MP)相关混合感染在不同年龄段的分布

Fig.4 Distribution of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) mixed infections in different age groups in Nanyang city

MP检测采用一代测序法。IAV.甲型流感病毒;IBV.乙型流感病毒;HPIV.人副流感病毒;ADV.腺病毒;RSV.呼吸道合胞病毒;CP.肺炎衣原体

稳序列(附图1A)。一阶差分后,经ADF检验,LB统计量 $P<0.05$,一阶差分后序列为平稳序列(附图1B)。根据差分后序列的自相关图和偏自相关图可知,一阶、二阶自相关系数、偏自相关系数均落在2倍标准差之外,初步判定模型为ARIMA(2, 1, 2)(0, 1, 1)₁₂(附图1C、附图1D)。对拟合模型ARIMA(2, 1, 2)(0, 1, 1)₁₂进行有漂移项的显著性检验,该模型成立(附图1)。

2.6 ARIMA相对最优模型的确立及预测 依据考察的ARIMA各个模型的BIC函数值,选择其最小值对应模型作为最终拟合模型,即BIC为-338.985时,最优模型为ARIMA(2, 1, 3)(0, 1, 1)₁₂。采用最优模型ARIMA(2, 1, 3)(0, 1, 1)₁₂预测2019年8—12月MP阳性率,外回代散点图显示,该模型具有较高的预测精确度,最高达97.93%(图5)。

2.7 MP P1基因序列进化树分析 本研究共获取44条MP全基因序列进行分子流行病学分析,包括已报道的MP P1-I型代表株M129(GenBank: U00089.2)和MP P1-II型代表株FH(GenBank: CP002077.1),及42条分别来自美国、德国、日本、韩国、中国(含台湾地区)(南阳市分离株为GenBank: 010547.1)等的MP序列。MP P1基因可分为2个亚型,与各分型代表株比较,MP P1基因型在流行过程中已发生不同程度转变,其中MP P1-I型基因同源性为97.65%~99.81%,MP P1-II型基因同源性为98.15%~99.76%。MP P1原始株(M129: U00089)出现最早,随后于美国、韩国、

日本、中国等地区相继报道,且均与M129呈高度同源性。南阳市MP分离株为II型,与MP P1-II型代表株FH的同源性为95.12%,提示其已发生一定程度进化,为当前流行的主要基因型(图6)。

3 讨论

支原体是一类没有细胞壁的最小原核细胞型微生物^[15]。MP感染是一种异质性疾病,血清MP-IgM抗体阳性,提示患者有近期感染^[16];患者血清MP-IgG抗体检测可用于分析病原学流行病学特征^[17]。临床实验室用于MP抗体检测的方法主要有免疫层析法、CLIA法和IFA法,急诊检测多采用免疫层析法,普通门诊检测多采用后两者。在分子生物学方面,MP-DNA的临床实验室检测多采用荧光定量PCR法、一代测序法^[18];而从基因组角度揭示MP的进化传播及耐药突变,多采用二代测序法^[19]。以上检测方法涉及标本包括肺泡灌洗液、脑脊液、鼻咽拭子、痰。本研究结果显示:(1)较其他来源标本和检测技术,PCR法和一代测序检测肺泡灌洗液的MP-DNA阳性率和临床实用价值较高;(2)对方法学进行比较,肺泡灌洗液MP-DNA检测与MP-IgM(IFA,欧蒙)一致性较高,Kappa值高达0.829,与免疫层析法一致性较低;(3)IFA法检测MP-IgM时,高滴度的抗核抗体(ANA)、高浓度的EB病毒VCA抗体(EB-VCA-IgG)和类风湿因子(RF)可造成100%的假阳性,其他病毒和细菌的感染亦可产生假阳性。基于以上方面,

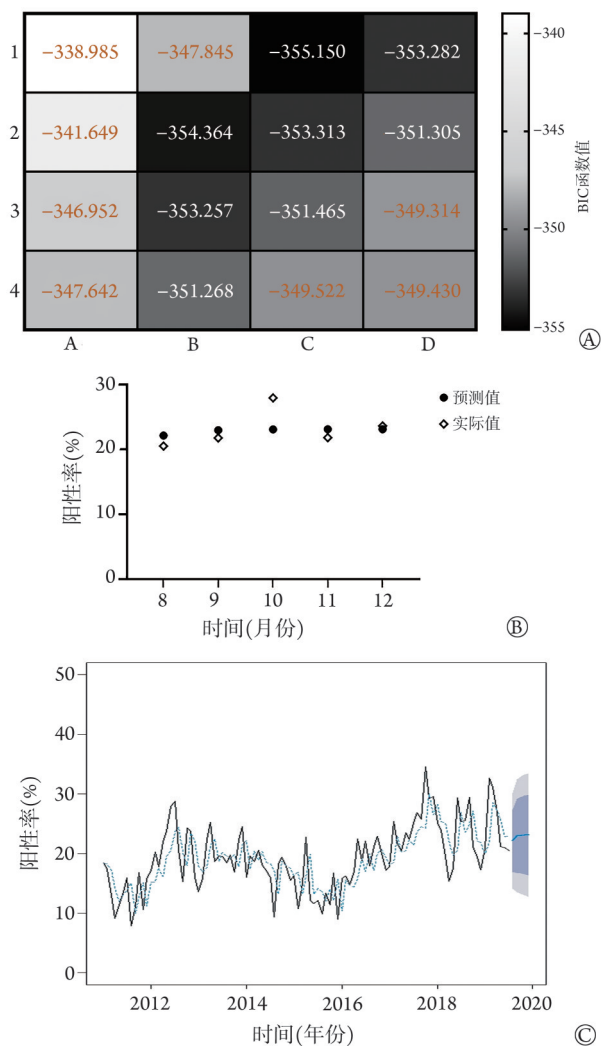


图5 南阳市肺炎支原体(MP)阳性率的时间序列模型的确立及预测

Fig.5 Establishment and prediction of the model for time series of positive rate of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) in Nanyang City

A. 通过检验的模型中的贝叶斯信息量准则(BIC)函数分布; B. ARIMA(2, 1, 3)(0, 1, 1)₁₂模型预测2019年8—12月实验室检测MP阳性率; C. ARIMA(2, 1, 3)(0, 1, 1)₁₂模型预测实验室检测肺炎支原体(MP)阳性率的效果图(黑色曲线为实际值, 蓝色虚线为拟合/预测值)。MP检测采用间接免疫荧光法(IFA)

在实验室检测判读结果和临床医师诊治患者时,有必要加强医技与临床医师的交流,以减少患者漏诊和误诊。MP相关的混合感染中,以MP-甲型流感病毒感染较为多见;在提高MP检测能力的同时,甲型流感病毒及其他呼吸道病原体也应关注。

2024年10月,美国疾控中心公告,美国的MP感染大幅增加,日本相似的疫情报道紧随其后;同期我国多地医院接诊量倍增,导致发热的主要呼吸道病原体也是MP^[20]。目前,中国MP感染的流行情况缺乏整体数据,而病原体培养难以普及,因此,本研究回顾性分析南阳市中心医院临床实验室MP检测的多年数据,分析MP感染流行趋势、患者年

龄分布、实验室检测方法与干扰因素,建立预测模型并分析MP进化变异;结果显示,2011年1月—2024年3月,MP在南阳市呈流行态势,出现四个感染流行高峰,分别为2012—2014年、2017—2019年、2021年、2023年1月—2024年3月,周期1~3年,流行程度逐次加重。究其原因,可能与临床医师对MP感染的重视和临床实验室检测方法的多样性及准确性提高有关。新冠感染疫情使得呼吸道病原体感染由多病原体交替或重合流行改变为MP的单一流行^[21];进入新冠感染后疫情时期,MP和甲型流感病毒混合流行,可能因区域内呼吸道病原体感染相互干扰或相互促进^[22-23]。新冠病毒感染疫情期间的非药物干预^[24]显著减少了医院就诊的MP感染患者,2020年2—5月较为显著;但疫情期间MP呼吸道感染病原体阳性构成比上升,可能由免疫差距导致^[25];上述原因可解释2021年底和2023年底MP感染广泛流行的现象,与其他学者的报道一致^[26-27]。MP感染者以学龄前儿童为主,婴幼儿和青少年不易感,老年患者的感染率也较高。有趣的是,MP对大环内酯类抗生素的耐药呈现较缓的“波浪形”,与流行年份较为吻合,不同年龄段耐药率无明显差异,以2024年耐药率>95%为最高,耐药突变类型均来自A2063G突变^[28],需警惕耐药MP大范围流行^[29-30]。本研究基于R语言,采用时间序列分析ARIMA模型对MP的流行进行建模;MP感染流行有季节性,其中以每年6月和12月前后为最高。依据BIC函数值,筛选出MP检出阳性率序列最优模型为ARIMA(2, 1, 3)(0, 1, 1)₁₂。采用最优模型,南阳市2019年12月MP阳性率预测精度最高达97.93%,外回代散点图显示该模型具有较高预测精确度。MP P1为致病的主要黏附因子,其位于MP外膜表面具有免疫原性和免疫特异性,是MP分型的重要区域。P1基因长度约为5000 bp,由1627个氨基酸组成,处于MP基因的180 858—185 741位,包含一个开放阅读框(ORF)和两个重复Rep4和Rep2/3,基于重复序列重组变化是引起MP变异的主要原因。对MP P1基因进化树分析显示,当前MP P1-II型占主导地位,为流行的主要亚型,与杨艳娜等^[31]的结果一致。由于我国上传MP全基因序列有限,基于多跨度年限的MP进化趋势在本研究中未做分析;有报道显示,MP每10年间会发生不同程度的基因型间转换^[32],因此,应加强MP分子流行病学监控,实时追踪优势流行株的更替,预测流行趋势。

综上所述,南阳市2011—2024年MP感染呈持续流行,混合感染以MP-甲型流感病毒为主,其他病原体呈低位流行。需要重视因新冠感染疫情防控带来的MP免疫差距和非药物干预导致的其他病原

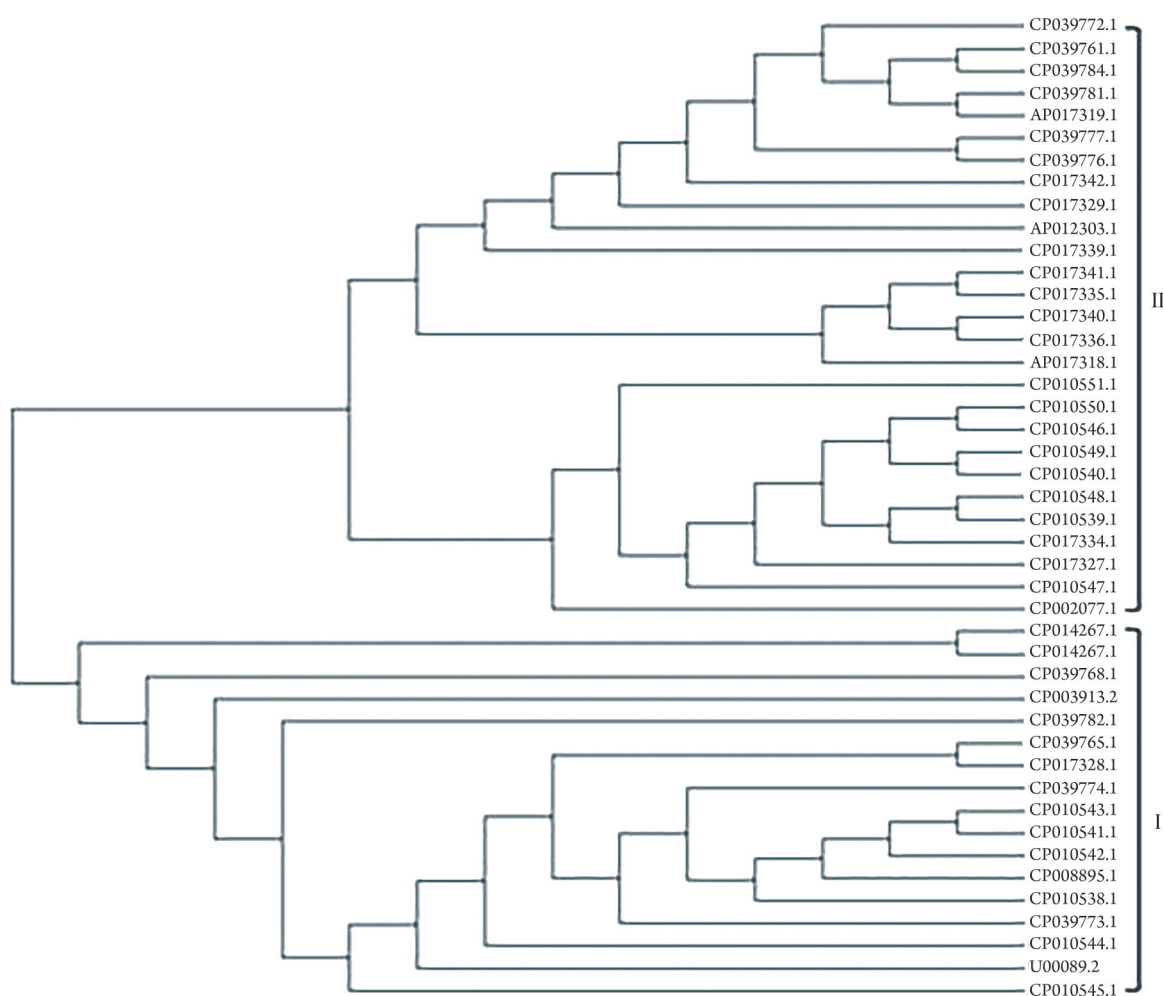


图6 全序列肺炎支原体(MP) P1 基因构建系统进化树

Fig.6 Evolutionary tree constructed from the full sequence *Mycoplasma pneumoniae* (MP) P1 gene

体暴发流行, 实验室检测新技术的开发^[33]、抗生素的合理使用^[34-35]、疫苗的普及接种对MP感染流行的防控尤为重要。本研究存在一定的局限性: (1)为单中心回顾性研究, 样本来源相对集中, 可能存在一定选择偏倚; (2)检测人群的流行病学特征相对单一, 未能覆盖性别、职业、地区及危险因素暴露水平的人群; (3)ARIMA模型整体预测精度较高, 但对个别月份的预测出现较大偏差, 后续将尝试结合长短期记忆网络(LSTM)或XGBoost等模型, 以期获得精度更高的预测模型^[36-37]; (4)对多种MP检测方法进行了一致性分析, 但受限于单中心设计和样本量, 结论有待进一步验证。未来有必要开展多中心、大样本、前瞻性研究, 以获取更具代表性的数据, 提升研究证据的等级。

【附加材料】

附表1及附图1见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0253.2026.0402FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [2] Planas D, Saunders N. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 671-675.
- [3] Daniel JS, Changil K, Roy AE, *et al*. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 omicron(B.1.1.529) variant: a cross-sectional study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(6): 813-820.
- [4] Dolgin E. Omicron is supercharging the COVID vaccine booster debate[EB/OL]. [2021-12-02]. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-03592-2>.
- [5] Amalio T, Ann A. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19[J]. *Nature*, 2021, 596(7873): 495-504.
- [6] 杜鸿飞, 赵梦川, 张晓双, 等. 2016-2024年河北省儿童医院呼吸道感染住院患儿肺炎支原体感染的流行病学特征分析[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(9): 1097-1102.
- [7] 张梦怡, 李岚舒, 黄维金, 等. 甲型流感病毒H3N2抗原进化研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2023, 43(6): 479-484.
- [8] Jain S, Williams DJ. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5): 835-845.

- [9] 孟磊俊,王洁,蔡沁,等.新型冠状病毒流行前后上海单中心住院儿童常见呼吸道病毒及非典型病原体感染变化[J].中华微生物学和免疫学杂志,2023,43(3):222-229.
- [10] Li ZJ, Zhang HY. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5026.
- [11] Ai J, Wang H, Zhang H, et al. Alterations of pathogen transmission patterns and attenuated immune stimulation might be the cause of increased adult respiratory infections cases in 2023, results from a multi-center study in mainland China[J]. Heliyon, 2024, 10(12): e32304.
- [12] 谢嘉慧,邝璐,钟家禹,等.2018年至2021年广州地区儿童急性呼吸道感染病原体的流行特征[J].中华传染病杂志,2023,41(2):137-143.
- [13] 王雅杰,陈瑜,关明,等.全国传染病临床检验现状与发展需求调研报告[J].中华检验医学杂志,2025,48(1):38-48.
- [14] 全球华人临床微生物暨感染学会.成人门急诊急性呼吸道感染诊治与防控专家共识[J].中华传染病杂志,2024,42(6):321-337.
- [15] 史继静,赵靓,李晓亮,等.基于宏基因组学第二代测序技术分析烧伤脓毒症患者感染病原体的特征[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(10):940-947.
- [16] Baumgarth N. B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin M antibodies are nonredundant components of the protective response to influenza virus infection[J]. J Exp Med, 2000, 192(2): 271-280.
- [17] Guo M. Recombinant infectious hematopoietic necrosis virus expressing infectious pancreatic necrosis virus VP2 protein induces immunity against both pathogens[J]. Fish Shellfish Immunol, 2018, 78: 187-194.
- [18] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿肺炎支原体肺炎诊断与治疗专家共识(2024)[J].中华新生儿科杂志(中英文),2024,39(7):385-390.
- [19] Fu C, Mo L, Feng Y, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in hospitalized pediatric patients presenting with acute lower respiratory tract infections utilizing targeted next-generation sequencing[J]. Infection, 2025, 53(4): 1437-1447.
- [20] 刘凯,付红敏,陆权.儿童肺炎支原体肺炎的流行病学新进展[J].中华儿科杂志,2024,62(7):696-699.
- [21] 汪海霞,张学东,张舒林,等.2011—2023年南阳市临床检测呼吸道病原体流行趋势及新冠疫情防控的影响[J].中华医院感染学杂志,2024,34(11):1672-1678.
- [22] Opatowski L, Baguelin M, Eggo RM. Influenza interaction with cocirculating pathogens and its impact on surveillance, pathogenesis, and epidemic profile: a key role for mathematical modelling[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(2): e1006770.
- [23] Du H, Li J, Wen H, et al. Respiratory pathogen profiles of patients - Beijing municipality, China, November 2023-April 2024[J]. China CDC Wkly, 2025, 7(4): 113-120.
- [24] Nina H, Lukas G, Alessandro L, et al. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions[J]. Nat Hum Behav, 2020, 4(12): 1303-1312.
- [25] Cohen R, Ashman M. Pediatric infectious disease group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill immunity gap?[J]. Infect Dis Now, 2021, 51(5): 418-423.
- [26] 邹雨航,李梦瑶,张园园,等.肺炎支原体感染检测的研究进展[J].中华儿科杂志,2023,61(3):274-277.
- [27] Li LF, Guo PB, Ma JY, et al. Impact of COVID-19 on the epidemiological features of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in children with community-acquired pneumonia in Henan, China[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(1): e0491122.
- [28] Anastasios S, Kari R. The contribution of viruses and bacteria to childhood community-acquired pneumonia: 11-year observational study from Norway[J]. Pediatr Infect Dis J, 2023, 42(6): 456-460.
- [29] Li H, Li S, Yang H, et al. Resurgence of *Mycoplasma pneumoniae* by macrolide-resistant epidemic clones in China[J]. Lancet Microbe, 2024, 5(6): e515.
- [30] ESGMAC MAPS Study Group. Global spatiotemporal dynamics of *Mycoplasma pneumoniae* re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions: an epidemiological and transmission modelling study [J]. Lancet Microbe, 2025, 6(4): 101019.
- [31] 杨艳娜,李敏,杨阳,等.一起学校肺炎支原体P1-II型感染暴发疫情的流行病学调查[J].预防医学,2024,36(4):342-344.
- [32] Ishiguro N, Sato R, Kikuta H, et al. P1 gene of *Mycoplasma pneumoniae* isolated from 2016 to 2019 and relationship between genotyping and macrolide resistance in Hokkaido, Japan[J]. J Med Microbiol, 2021, 70(6): 001365.
- [33] 张倚玮,刘立雍,何利华,等.基于标本核酸的肺炎支原体基因分型荧光PCR方法的建立和应用[J].中华微生物学和免疫学杂志,2024,44(8):653-659.
- [34] 吕萌,陶兴茹,周宇雪,等.液相色谱串联质谱检测儿童患者血浆左氧氟沙星方法的建立及临床验证[J].中华检验医学杂志,2024,47(8):945-951.
- [35] 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): 901-914.
- [36] 汤舒涵,戴智翔,王崑,等.人工智能在传染病监测预警中应用的现状与挑战[J].中华流行病学杂志,2025,46(10):1886-1891.
- [37] Nie Z, Liu X, Chen J, et al. A unified evolution-driven deep learning framework for virus variation driver prediction[J]. Nat Mach Intell, 2025, 7(1):131-144.

(责任编辑:蒋铭敏,郭蕊)