

基于倾向性评分匹配法研究阿奇霉素仿制药与原研药治疗儿童支原体肺炎的有效性与安全性

周 涛, 凌蓉蓉*

南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 比较注射用阿奇霉素仿制药与原研药治疗儿童支原体肺炎的有效性和安全性。**方法** 采用回顾性队列研究, 收集 2023 年 1 月 1 日—2025 年 1 月 31 日于江苏省中医院(南京中医药大学附属医院)住院治疗的支原体肺炎儿童患者相关临床信息。根据其使用注射用阿奇霉素的厂家分为仿制药组和原研药组。采用倾向性评分匹配法(PSM), 按照 1:1 比例匹配两组患者, 减少基线混杂偏倚。**结果** PSM 前仿制药组 289 例, 原研药组 47 例, 共 336 例, 组间有差异。PSM 后两组各有 42 例患者匹配成功, 两组患者的基线特征及合并用药情况无明显差异, 两组用药剂量、方法及疗程一致。仿制药组和原研药组在总有效率、退热时间、咳嗽消失时间、胸片恢复情况、肺部啰音消失时间、药物不良反应上无明显差异($P>0.05$)。**结论** 仿制药与原研药注射用阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎轻症均有效, 两者临床症状体征消失时间、胸片恢复情况、安全性相当。

关键词: 支原体肺炎; 阿奇霉素; 仿制药; 原研药; 倾向性评分匹配

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3303-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.022

Study on efficacy and safety of azithromycin generic and original drugs in treatment of children with mycoplasma pneumonia based on propensity score matching method

ZHOU Tao, LING Rongrong

Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of generic azithromycin for injection and original drug in the treatment of mycoplasma pneumonia in children. **Methods** A retrospective cohort study was used to collect clinical information on children with mycoplasma pneumonia hospitalized at Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine) from January 1st, 2023 to January 31st, 2025. They are divided into generic drug group and original drug group according to the manufacturer using azithromycin for injection. The propensity score matching method (PSM) was used to match the two groups of patients in a 1:1 ratio to reduce baseline confounding bias. **Results** There were 289 cases in the pre-PSM generic drug group and 47 cases in the original drug group, totaling 336 cases, with differences between the groups. After PSM, 42 patients in each group were successfully matched, and there was no significant difference in baseline characteristics and concomitant medication between the two groups. There was no significant difference between the generic drug group and the original drug group in the total effective rate, fever time, cough disappearance time, recovery of chest radiographs, disappearance time of pulmonary rales, and adverse drug reactions ($P>0.05$). **Conclusion** The generic drug and the original drug azithromycin for injection are effective in the treatment of mild mycoplasma pneumonia in children. The disappearance time of clinical symptoms and signs, chest radiograph recovery and safety of the two drugs are equivalent.

Key words: mycoplasma pneumonia; azithromycin; generic drugs; original drug; propensity score matching

收稿日期: 2025-03-14

基金项目: 江苏省中医药领军人才培养项目(SLJ0320)

作者简介: 周 涛(1991—), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为儿童呼吸系统疾病及中医药标准化。E-mail: 734907405@qq.com

*通信作者: 凌蓉蓉(1976—), 女, 副主任护师, 主要从事儿童呼吸系统疾病及护理研究。E-mail: 551358984@qq.com

肺炎支原体肺炎 (MPP) 是我国 5 岁以上儿童最常见的社区获得性肺炎 (CAP)^[1-2]。目前指南中, 儿童 MPP 一线治疗药物, 推荐使用大环内酯类抗菌药, 并首选阿奇霉素, 次选红霉素或克拉霉素^[3]。近年来由于大环内酯类药物耐药情况不断增加, 抗感染反应不佳, 导致患者发热和抗感染时间延长, 住院时间及人数增加, 重症收治比例上升, 接受糖皮质激素或二线抗生素比例显著增高, 患者疾病负担和医疗成本明显增加^[4]。结合国家药品集采、部分医院对原研药和仿制药的“一刀切”政策等背景因素, 医生和患者对阿奇霉素能否继续作为儿童 MPP 首选药物, 以及国家集采仿制药阿奇霉素的有效性和安全性, 产生质疑。有关阿奇霉素的原研药与仿制药临床使用中的差异未见报道。本研究来源真实世界数据, 采用回顾性队列研究, 使用倾向性评分匹配法 (PSM)^[5]分析江苏省中医院 (南京中医药大学附属医院) 住院的 MPP 患儿, 使用不同厂家注射用阿奇霉素治疗的临床资料, 研究两者之间的有效性及安全性差异, 旨在为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取江苏省中医院 (南京中医药大学附属医院) 儿科 2023 年 1 月 1 日—2025 年 1 月 31 日收治的 MPP 患儿, 根据阿奇霉素使用情况进行分组, 原研药组使用注射用阿奇霉素 (辉瑞制药有限公司, 规格: 每支 0.5 g, 价格: 每支 63.19 元, 国药准字 J20140073), 仿制药组使用注射用阿奇霉素 (国药集团国瑞药业有限公司, 规格: 每支 0.5 g, 价格: 每支 9.5 元, 国药准字 H20030269)。两组用量一致。使用医院信息系统 (HIS), 收集一般资料、检验检查、医嘱信息等。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准: ①符合“儿童 MPP 诊疗指南 (2023 年版)”^[1]中的轻症或普通型诊断标准^[6]; ②常见呼吸道感染病原, 如腺病毒、鼻病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒、肺炎衣原体、嗜肺军团菌等检测阴性; ③使用注射用阿奇霉素一次性 iv 治疗, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 5~7 d, 必要时 4 d 后重复第 2 个疗程; ④1 周左右复查全胸片或胸部 CT; ⑤治疗结果明确, 临床资料完整。

1.2.2 排除标准: ①合并肺内并发症 (如胸腔积液, 肺实变和坏死, 肺栓塞, 支气管哮喘急性发作, 合并常见呼吸道感染混合感染等); ②合并肺外并发症 (如循环系统、血液系统、神经系统、皮

肤黏膜系统及消化系统严重并发症); ③使用其他抗支原体药物; ④使用糖皮质激素、丙种球蛋白等。

1.3 结局指标

依据“儿童 MPP 中药临床试验设计与评价技术指南”^[6]设定主要结局指标: ①临床症状体征, 如退热时间、咳嗽和湿啰音明显缓解或消失时间 (至少稳定 24 h)、住院天数; ②全胸片恢复情况; ③总有效率; ④不良反应 (ADR)。结局指标观察时间点为阿奇霉素干预后 1 周。

1.4 疗效评价标准

依据“江苏省中医优势病种诊疗方案 (试行) 通知 苏中医医政函 [2022] 1 号”中制定的肺炎疗效评定标准: ①临床治愈: 临床症状及肺部体征全部消失, 影像学检查肺部阴影完全吸收; ②显效: 临床症状及肺部体征大部分消失, 影像学检查肺部阴影大部分吸收; ③好转: 部分症状消失, 肺部体征或影像学检查有所减轻; ④无效: 症状和体征未减轻或加重, 影像学检查无变化或加重。

总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 好转) 例数 / 总例数

1.5 统计学分析

使用 Microsoft Excel 2021 录入数据库, SPSS27.0 统计软件进行统计分析。计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐者采用 t 检验; 不符合正态分布以中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料, 以例和率表示, 采用 χ^2 检验。采用 PSM 均衡混杂因素, 匹配比例 1:1, 卡钳值设定 0.02, 优先考虑完全匹配, 保留最大样本量。

2 结果

2.1 患者信息

收集符合纳入和排除标准患者 336 例, 其中原研药组 47 例, 仿制药组 289 例。PSM 前, 两组患者在年龄、降钙素原 (PCT)、抗菌药使用、三烯受体拮抗剂 (LTRA) 使用情况等组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。按照 1:1 比例匹配, 共 42 对匹配成功。匹配后, 两组的基线特征、合并用药情况相当, 各变量组间差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组疗效比较

原研药组与仿制药组总有效率分别为 97.6% (41/42)、100% (42/42), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。原研药组在“痊愈、显效”例数上 (35/42) 略高于仿制药组 (30/42), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 PSM 前后患者基线特征、合并用药情况

Table 1 Baseline characteristics and concomitant medications of patients before and after PSM

变量		PSM 前			PSM 后		
		原研药组(<i>n</i> =47)	仿制药组 (<i>n</i> =289)	<i>P</i> 值	原研药组 (<i>n</i> =42)	仿制药组 (<i>n</i> =42)	<i>P</i> 值
性别	男	18 (38.3%)	142 (49.1%)		18 (42.9%)	15 (35.7%)	
	女	29 (61.7%)	147 (50.9%)		24 (57.1%)	27 (64.3%)	
年龄/岁		5 (4, 7)	7 (4, 8.5)	0.047	5.5 (3.75, 11.4)	6 (4, 8)	0.514
Hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		7.9 (1.3, 15.6)	7.28 (1.6, 14.6)	0.960	8.0 (1.4, 16.4)	9.7 (3.1, 14.5)	0.975
WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)		8.1 (6.7, 11.6)	8.0 (6.4, 10.2)	0.277	8.5 (6.8, 11.5)	7.8 (6.6, 9.1)	0.195
中性粒细胞百分比/%		57.9 (51.7, 69.0)	58.9 (52.4, 67.7)	0.796	59.2 (53.3, 70.0)	57.9 (46.6, 63.5)	0.166
PCT/(ng·mL ⁻¹)		0.06 (0.04, 0.09)	0.07 (0.05, 0.14)	0.049	0.09 (0.06, 0.16)	0.08 (0.05, 0.12)	0.289
IgG/(g·L ⁻¹)		9.8 (7.6, 11.2)	9.3 (8.0, 11.3)	0.952	9.7 (7.6, 10.8)	9.1 (7.9, 10.7)	0.704
IgA/(g·L ⁻¹)		1.2 (0.8, 1.4)	1.2 (0.9, 1.8)	0.059	1.2 (0.7, 1.4)	1.1 (0.8, 1.8)	0.369
ALT/(U·L ⁻¹)		11.0 (9.0, 14.0)	12.0 (10.0, 15.0)	0.123	11 (9.0, 13.2)	13.5 (9.0, 16.2)	0.053
LDH/(U·L ⁻¹)		300 (259, 343)	289 (252, 333)	0.353	295 (258, 329)	317 (285, 358)	0.075
CK-MB/(U·L ⁻¹)		21.0 (18.0, 26.0)	20.5 (17.0, 25.0)	0.379	21 (18.0, 25.5)	21.0 (17.0, 28.0)	0.847
合并用药	中药煎剂	37 (78.7%)	219 (75.8%)	0.660	35 (83.3%)	34 (80.9%)	0.776
	抗菌药	35 (74.5%)	249 (86.2%)	0.040	34 (80.9%)	33 (78.6%)	0.786
	ICS	25 (53.2%)	213 (73.7%)	0.912	30 (71.4%)	35 (83.3%)	0.192
	支气管舒张剂	38 (80.9%)	223 (77.2%)	0.573	33 (78.6%)	37 (88.1%)	0.242
	祛痰药	16 (34.0%)	94 (32.5%)	0.837	14 (33.3%)	10 (23.8%)	0.334
	抗组胺药	2 (4.3%)	30 (10.4%)	0.185	2 (4.8%)	5 (11.9%)	0.236
	LTRA	4 (8.5%)	60 (20.8%)	0.047	4 (9.5%)	3 (7.1%)	0.693

hs-CRP-超敏 C 反应蛋白; WBC-白细胞计数; IgG-免疫球蛋白 G; IgA-免疫球蛋白 A; ALT-丙氨酸氨基转移酶; LDH-乳酸脱氢酶; CK-MB-肌酸激酶同工酶; ICS-吸入性糖皮质激素; LTRA-白三烯受体拮抗剂。

hs-CRP-high-sensitivity C-reactive protein; WBC-white blood cell count; IgG-immunoglobulin G; IgA-immunoglobulin A; ALT-alanine aminotransferase; LDH-lactate dehydrogenase; CK-MB-creatine kinase isoenzyme MB; ICS-inhaled corticosteroids; LTRA-leukotriene receptor antagonist.

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of effectiveness between two groups

组别	<i>n</i> /例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
原研药	42	24	11	6	1	97.6
仿制药	42	16	14	12	0	100.0

2.3 两组全胸片恢复情况比较

全胸片恢复情况中, 原研药组总有效率为 88.1%(37/42), 仿制药组总有效率为 73.8%(31/42), 原研药组在“痊愈+显效”总例数上稍多, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.4 两组主要结局指标比较

两组在退热时间、咳嗽消失时间、啰音消失时

间上情况相当, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

2.5 不良反应发生情况

阿奇霉素最常见的不良反应为胃肠道不适(恶心呕吐、腹痛腹泻)、皮疹和注射部位疼痛等, 两组在这些不良反应上, 发生情况无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 5。

表 3 两组全胸片恢复情况比较

Table 3 Comparison of recovery conditions of two groups of chest X-rays

组别	<i>n</i> /例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
原研药	42	17	14	6	5	88.1
仿制药	42	18	6	7	11	73.8

表 4 主要结局指标情况

Table 4 Main outcome indicators

组别	n/例	退热时间/d	咳嗽消失时间/d	啰音消失时间/d
原研药	42	2.0 (1.0, 3.0)	6.5 (5.0, 7.0)	6.0 (4.0, 7.0)
仿制药	42	2.0 (1.0, 2.0)	7.0 (5.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)

表 5 不良反应发生情况

Table 5 Occurrence of adverse drug reaction

组别	n/例	腹痛/例	腹泻/例	呕吐/例	静脉炎/例	感觉异常/例	皮疹/例	总发生率/%
原研药	42	4	2	1	1	0	0	19.0
仿制药	42	4	3	1	0	1	3	28.5

3 讨论

本研究评价了注射用阿奇霉素原研药与仿制药治疗儿童 MPP 的有效性和安全性。结果显示：第一，两组在总体有效性、退热时间、咳嗽消失时间、啰音消失时间、全胸片恢复情况上结果相当，组间无统计学差异；但从临床经验及病理角度，全胸片恢复情况痊愈或明显好转似乎不及既往，仿制药组也不及原研药组，但差异无统计学意义。这可能与大环内酯类耐药肺炎支原体(MRMP)有关，自 2000 年以来，特别是东亚地区，MRMP 分离率高达 70%~90%，增加 MPP 治疗难度。第二，安全性方面，两组均出现了阿奇霉素常见的不良反应，仿制药组不良反应总发生率略高于原研药组，但单项不良反应或总体不良反应发生率无统计学差异。第三，药品价格上，仿制药优势明显，原研药注射用阿奇霉素，规格：每支 0.5 g，价格：每支 63.19 元，仿制药组注射用阿奇霉素，规格：每支 0.5 g，价格：每支 9.5 元。但两者之间经济学差异，需要更加严谨的经济学评价研究加以确证。另外，本研究中抗生素联用情况较多，受疾病初期病原菌不明，经验性使用抗菌药物，或合并细菌感染影响；并与国家医疗保障疾病诊断相关分组(CHS-DRG)中，部分省市医保局关于儿童肺炎住院结算判定标准智能审核相关，即必须使用抗菌药物(核心治疗药物)，也与临床医师医保知识不足，出院诊断较为笼统相关。因此，基于有效性、安全性及药品价格，仿制药与原研药注射用阿奇霉素均可治疗儿童 MPP 轻症，且两者结果相当。选择仿制药还是原研药需要评估患者病情。

有关大环内酯类耐药 MPP 近年来较多的被提及，主要考虑：23S rRNA V 区基因突变，使药物无法与之形成共价结合；外排机制及甲基化钝化酶等原

因导致。主要突变点位为 A2063G、A2064G 等^[7]。临床中普遍认为肺炎支原体基因突变对大环内酯类药物耐药产生了显著影响^[8]，常用病原靶向二代测序技术(tNGS)检测 MPP 突变与耐药情况，但研究表明^[9]其特异性(27.8%)、阳性预测值(48.3%)不高，但阴性预测值(84.2%)价值更大。李雯等^[10]的临床研究更直接表明阿奇霉素对肺炎支原体最常见的 23S rRNA A2063G 基因点位突变仍有效，与非突变组相比，突变组在有效性、退热时间、用药时间、全胸片好转时间上无明显差异，但在呼吸道症状持续时间上，突变组(11.51±3.31) d 比非突变组(10.06±3.63) d 更长，有统计学差异。

本研究为真实世界回顾性队列研究，原研药组与仿制药组分布于纳入时间中的各个时间段，并进行了协变量控制，减少了不同时期支原体突变、耐药及混杂因素导致的偏倚。但临床中更应注重开展前瞻性随机对照研究，严格纳入排除标准、增加样本量、减少病例数据缺失及判断偏差，避免遗漏未被察觉或记录的不良反应，从而全面提高研究的科学性与可靠性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版)的通知[EB/OL]. (2023-02-06) [2025-01-26]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/16/content_5741770.htm. National Health Commission. Notice of the General Office of the National Health Commission on Issuing Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children (2023 edition) [EB/OL]. (2023-02-06) [2025-01-26]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/16/content_5741770.htm.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑

- 委员会, 中国医药教育协会儿科专业委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2024 修订) [J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 920-930.
- The Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics, China Medicine Education Association Committee on Pediatrics. Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Children (2024 revision) [J]. Chin J Pediatr, 2024, 62(10): 920-930.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊断与治疗循证指南(2023) [J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(12): 1137-1144.
- The Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, China National Clinical Research Center of Respiratory Diseases, The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics, Evidence-Based Guideline for the Diagnosis and Treatment of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children (2023) [J]. Chin J Pediatr, 2024, 62(12): 1137-1144.
- [4] Wang Y S, Zhou Y L, Bai G N, 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.
- [5] 陈曦, 杨玉平, 何克林. 倾向性评分法在中医药研究中的应用概况 [J]. 中医杂志, 2024, 65(21): 2269-2274.
- Chen X, Yang Y P, He K L. A review of the application of propensity scoring method in traditional Chinese medicine research [J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(21): 2269-2274.
- [6] 中华中医药学会儿科分会, 中华中医药学会中药临床药理分会. 儿童肺炎支原体肺炎中药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(2): 258-263.
- Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine, Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch of China Association of Chinese Medicine. Guideline on design and evaluation of clinical trials for Chinese medicine in common pediatric diseases: Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(2): 258-263.
- [7] 林莉, 狄天伟, 杨爱娟, 等. 儿童肺炎支原体感染流行病学特征分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(11): 1333-1336.
- Lin L, Di T W, Yang A J, et al. Epidemiological characteristics of Mycoplasma pneumoniae infection in children [J]. J Pathog Biol, 2023, 18(11): 1333-1336.
- [8] 李文博, 张帆, 程云, 等. 23S rRNA 基因检测在儿童肺炎支原体肺炎大环内酯类耐药中的应用关联研究 [J]. 儿科药理学杂志, 2025, 31(2): 32-36.
- Li W B, Zhang F, Cheng Y, et al. Application of 23S rRNA gene detection in macrolide resistance in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. J Pediatr Pharm, 2025, 31(2): 32-36.
- [9] 徐东, 舒赛男, 罗小平, 等. tNGS 在儿童肺炎支原体肺炎诊治中的应用 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2025, 54(1): 95-100.
- Xu D, Shu S N, Luo X P, et al. Application of tNGS in the diagnosis and treatment of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong, 2020, 54(1): 95-100.
- [10] 李雯, 罗同勇, 王飞, 等. 阿奇霉素治疗 23S rRNA 的 A2063G 基因位点突变肺炎支原体肺炎患儿的临床观察 [J/OL]. 重庆医科大学学报, 2025: 1-4. (2025-02-28) [2025-03-03]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZQYK20250227001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- Li W, Luo T Y, Wang F, et al. Clinical observation of azithromycin in the treatment of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia with mutation of A2063G gene locus of 23S rRNA [J/OL]. J Chongqing Med Univ, 2025: 1-4. (2025-02-28) [2025-03-03]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZQYK20250227001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.

[责任编辑 齐静雯]