

生殖支原体感染治疗的研究进展

王芋丹, 熊正爱*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2023年11月11日; 录用日期: 2023年12月4日; 发布日期: 2023年12月11日

摘要

生殖支原体是一类可引起多种男性和女性生殖道疾病的重要性传播病原体, 核酸扩增试验目前被认为是诊断生殖支原体感染唯一的方法。生殖支原体感染主要的治疗药物包括大环内酯类、喹诺酮类、四环素类, 近年来生殖支原体对以上抗生素的耐药现象日趋严重, 不断增加的治疗失败率导致人们迫切需要在其治疗领域进行新的探索。本文就生殖支原体感染治疗的研究进展进行综述。

关键词

生殖支原体, 耐药性, 治疗

Progress in the Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infection

Yudan Wang, Zheng'ai Xiong*

Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 11th, 2023; accepted: Dec. 4th, 2023; published: Dec. 11th, 2023

Abstract

Mycoplasma genitalium is an important sexually transmitted infection that can cause various male and female genito-urinary tract diseases, and nucleic acid amplification test is currently considered as the only method for diagnosing *Mycoplasma genitalium* infection. The main therapeutic drugs for *Mycoplasma genitalium* infection include macrolides, quinolones, and tetracyclines. In recent years, *Mycoplasma genitalium* has become increasingly resistant to these antibiotics, and the increasing rate of treatment failure has led to an urgent need for new exploration in its treatment field. This article reviews the progress in the treatment of *Mycoplasma genitalium* infection.

*通讯作者。

Keywords

Mycoplasma genitalium, Resistance, Treatment

Copyright © 2023 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

生殖支原体(*Mycoplasma genitalium*, Mg)是目前已知最小的能够独立存活并完成自我复制的原核生物,基因组大小仅 580 kb,呈烧瓶形,于 1981 年首次从非淋菌性尿道炎(non-gonococcal urethritis, NGU)的男性病人中分离出来[1]。生殖支原体是一类重要的性传播感染病原体,其所导致的疾病多无典型的临床表现,但可导致严重的后果。生殖支原体已被证实是非淋菌性尿道炎的第二大病原体[2],还与男性前列腺炎、附睾炎、包皮龟头炎相关。生殖支原体感染还可导致女性盆腔炎、输卵管炎、宫颈炎、阴道炎、不孕、异位妊娠、早产等疾病的发生。此外,生殖支原体可能与肿瘤发病和 HIV 感染有关[3] [4]。因此,临床上有必要重视生殖支原体感染的治疗。生殖支原体培养困难且耗时长,临床上通常不用分离培养法诊断生殖支原体感染,而血清学检测因特异性较低一般也很少应用于临床[5]。核酸扩增试验(nucleic acid amplification test, NAAT)目前被认为是诊断生殖支原体感染唯一的方法,主要包括基于 DNA 水平的聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术与基于 RNA 水平的实时荧光核酸恒温扩增(simultaneous amplification and testing, SAT)技术。SAT 技术靶标多拷贝 16SrRNA,与靶标单拷贝 DNA 的 PCR 检测相比具有更高的灵敏度[6]。由于 RNA 仅在活的病原体中存在,故以 RNA 为靶标的 SAT 技术可以反映病原体的存活状态,且 RNA 降解时间短,不易出现假阳性结果,可及时判愈,更适合用于临床疗效评估并指导精准医疗。此外, RNA 检测方法可对尿液进行检测,相较于传统采样方法,具有无创、非侵入性、方便等优点,可用于大规模人群筛查[7] [8]。因此,目前国内临床上主要用 SAT 技术诊断生殖支原体感染。生殖支原体缺乏细胞壁,对 β -内酰胺类抗生素不敏感,主要治疗药物包括大环内酯类、喹诺酮类、四环素类[9]。然而近年来由于抗生素的滥用,不断出现新的耐药菌株且耐药性也越来越强,以上抗生素治疗失败率显著上升,不断增加的治疗失败率导致人们迫切需要在其治疗领域进行新的探索。本文就生殖支原体感染治疗的研究进展进行综述。

2. 传统抗生素

2.1. 大环内酯类

大环内酯类抗菌机制在于:结合细菌核糖体的 P 位,阻碍其肽链延长,其代表药物阿奇霉素是目前国内外指南推荐的一线药物。近年来阿奇霉素耐药率显著上升, Machalek 等[10]发表的 meta 分析显示,大环内酯类耐药率从 2010 年之前的 10.4% 增加到 2016~2017 年的 51.4%。分析大环内酯类药物耐药性增加的原因:1) 主要与细菌 23SrRNA 的基因突变相关,此基因 V 区的碱基突变可以改变核糖体结构,阻止药物与核糖体结合[11]。23SrRNA 基因的主要突变位点为 A2058G、A2059G 和 A2058T,此外 A2058C、A2059C 和 A2059T 位点也可发生突变。Wujian Ke 等[12]的研究显示,101 例大环内酯类耐药突变的样本中, A2059G 占 58.42%、A2058G 占 20.79%、A2058T 占 19.80%、A2059C 占 0.99%。2) 可能由于 L4 和 L22 基因突变,导致其编码的核糖体蛋白中的氨基酸改变所致。阿奇霉素有多种治疗方案,除了传统的

单剂方案(1 g)和欧洲的 5 日疗法(1.5 g) [13]外, 大剂量方案如英国的 3 日疗法(2 g) [14]、美国和澳洲的 4 日疗法(2.5 g) [15] [16] [17]也较为常见, 2021 年美国 CDC 指南不建议使用单剂 1 g 的方案[15]。目前多国指南提出, 可常规进行大环内酯类耐药突变检测(macrolide resistance-mediating mutations, MRMMs), 根据耐药检测的结果进行治疗, 治愈率可达 90%以上[18]。大环内酯类耐药检测技术现已比较成熟, 主要检测大环内酯类耐药相关的 23S rRNA 突变位点, 包括 A2058G、A2059G、A2058T、A2058C 和 A2059C。Roy 等[19]评估了三种大环内酯类耐试剂的效能, 三种试剂检测大环内酯类耐药性的灵敏度范围为 95%~100%, 特异度范围为 94.6%~97.3%。除阿奇霉素以外, 第一代大环内酯类药物交沙霉素, 也被用于治疗生殖支原体感染。在俄罗斯, 交沙霉素被用作治疗 Mg 感染的一线药物, 常规用法为 500 mg, tid, 治疗 10 d。然而, 与交沙霉素耐药相关的突变的报道也已经出现, Guschin 等[20]研究发现, 23SrRNA 基因的 A2059G 和 A2062G 位点突变可导致对交沙霉素的耐药性。

2.2. 喹诺酮类

喹诺酮类抗菌机制在于: 结合 DNA 螺旋酶和拓扑异构酶IV, 阻断病原体 DNA 复制从而起到杀菌作用。第四代喹诺酮类药物莫西沙星, 在大多数国家被用作治疗生殖支原体感染的二线药物, 尽管早期治愈率接近 100%, 但随着该药物使用越来越广泛, 近年出现的治疗失败病例也越来越多。Jensen 等[13]的研究显示, 生殖支原体对莫西沙星的耐药率高达 30%, 主要集中在亚太地区。分析喹诺酮类药物耐药性增加的原因: DNA 螺旋酶由细菌的 GyrA 和 GyrB 基因编码, 拓扑异构酶IV由 ParC 和 ParE 基因编码, 这些基因的突变均可导致耐药的发生, 主要是 gyrA 和 parC 喹诺酮抗性决定区域(quinolon resistance determining region, QRDR)的突变[21] [22]。发生于 parC 基因的 S83I 突变是导致喹诺酮类耐药的最常见原因, Murray 等[23]的研究表明, 约 60%携带 S83I 突变的生殖支原体感染病例使用莫西沙星治疗失败, 然而在不携带这种突变的病例中仅 4%莫西沙星治疗失败。该研究还显示, S83I 突变的发生率呈上升趋势, 从 2012~2013 年的 13%增加到 2019~2020 年的 23%。此外, parC 基因的 S83R、S83N、D87Y、D87H 突变及 gyrA 基因的 M95I、D99N、A79S 突变也较为常见。在国际指南越发强调耐药性检测的重要性的背景下, 能够像大环内酯类一样, 利用分子检测手段准确预测喹诺酮类药物耐药性, 并根据耐药性结果指导治疗成为很多研究人员的目标。然而, 喹诺酮类耐药机制较大环内酯类更加复杂, 在耐药位点的选择上遇到了诸多困难, 目前喹诺酮类耐药性检测技术尚不完善。Fernández-Huerta 等[24]评估了一种来自澳洲的检测试剂的效能, 该试剂检测喹诺酮类耐药突变的灵敏度为 97.6%, 特异度为 100.0%。然而, Conway 等[25]检测喹诺酮类耐药突变并探讨其与莫西沙星治疗结局之间的关系, 96 例患者中有 7 例检测到喹诺酮类耐药突变, 有 3 人获得莫西沙星治疗结果, 其中 2 人治愈, 只有 1 人治疗失败, 这一结果提示突变的测值和治疗结局之间的相关性很差, 并不能根据检测结果制定治疗方案。因此, 未来需要更多的研究来进一步发展喹诺酮类药物的耐药性检测技术。第四代喹诺酮类药物西他沙星已经成为治疗耐药生殖支原体感染的一种替代选择, 常规用法为 100 mg, bid, 治疗 7 d。Murray 等[26]的研究表明, 与莫西沙星相比, 西他沙星对 parC 基因 S83I 突变的生殖支原体具有更好的疗效。Ando 等[27]的前瞻性研究中, 西他沙星用于治疗喹诺酮耐药生殖支原体感染的男男性接触者总体治愈率约为 87.8%。

2.3. 四环素类

四环素类抗菌机制在于: 结合细菌核糖体的 A 位, 阻碍其合成蛋白质。其代表药物多西环素被推荐为治疗生殖支原体感染的三线药物, 但其疗效较差, 治愈率仅为 30%~40% [28]。然而, 多西环素作为初始经验性治疗可以显著降低生殖支原体负荷, 是澳洲及英国指南中推荐的生殖支原体感染耐药性指导治疗的第一步[16] [17]。四环素类耐药机制不明, 有限的研究显示, 与四环素耐药相关的大多数突变位于由

螺旋 31(H31)的 16SrRNA 核苷酸 964-967 和螺旋 34(H34)的核苷酸 1054-1056 和 1196-1200 形成的四环素结合位点[29]。四环素类耐药突变相关文章较少,仅有的文献提示其突变率低,且无意义突变占比较大[30],因此目前还没有针对四环素类耐药性的检测试剂。第二代四环素类药物米诺环素是治疗多药耐药生殖支原体感染的另一种选择,常规用法为 100 mg, bid, 治疗 14 d。Glaser 等[31]的研究显示,米诺环素成功地治愈了大环内酯、喹诺酮、多西环素治疗均失败的生殖支原体感染。Clarke 等[32]的最新研究显示,米诺环素治愈了 68%的耐大环内酯类生殖支原体感染。

3. 治疗研究进展

2021 年美国 CDC 指南:复发性非淋菌性尿道炎、复发性宫颈炎患者应进行生殖支原体检测,盆腔炎的女性也可考虑进行检测,不建议对无症状的生殖支原体感染者进行检测。如果有条件的话,生殖支原体检测应该与耐药性检测一起进行,根据耐药性检测结果指导治疗。指南推荐方案:① 大环内酯类敏感者口服多西环素 100 mg, bid, 治疗 7 d,然后在 4 天内口服 2.5 g 阿奇霉素(第 1 天 1 g,第 2 至 4 天每天 500 mg)。疗程完成后 21 天进行判愈试验(test of cure, TOC),此方案只有在可进行判愈试验且没有其他替代方案时才使用,如果出现对症治疗失败或判愈试验阳性,建议咨询专家。② 大环内酯类耐药者口服多西环素 100 mg, bid, 治疗 7 d,然后口服莫西沙星 400 mg, qd, 治疗 7 d。当 NAAT 检测到 Mg 感染但耐药性测试不可进行时,推荐口服多西环素 100 mg, bid, 治疗 7 d,然后口服莫西沙星 400 mg, qd, 治疗 7 d。若合并盆腔炎,初始经验治疗为口服多西环素 100 mg, bid, 治疗 14 d,当 NAAT 检测到 Mg 感染推荐口服莫西沙星 400 mg, qd, 治疗 14 d。性伴管理:有症状的生殖支原体感染患者的性伴侣可进行 NAAT 检测,阳性者可进行治疗,如果无法对性伴进行检测,则可给予与患者相同的抗菌药物治疗方案。随访:对于接受推荐方案治疗的无症状患者,不建议进行判愈试验。患有持续性尿道炎、宫颈炎或盆腔炎且生殖支原体检测阳性的患者应使用莫西沙星进行治疗[15]。

2021 年欧洲指南的治疗适应征:临床标本中检测出 Mg 感染,检测出 Mg 感染的患者,其性伴侣也应接受生殖支原体检测,并给予与患者相同的抗菌药物治疗。对于耐药性检测结果未出但有症状的病人建议首先使用多西环素初始经验性治疗,然后根据耐药性检测结果给予阿奇霉素或莫西沙星治疗。如果症状在多西环素治疗期间消失,可不再给予进一步治疗,然后,在治疗结束后 3 周后进行 TOC,若症状复发或 TOC 阳性,患者应按照耐药性检测结果进行相应治疗,不必重复使用多西环素治疗。指南推荐方案:无并发症的 Mg 感染:① 未进行耐药性检测或无大环内酯类耐药者推荐第 1 天口服阿奇霉素 500 mg,第 2 至 5 天每天口服阿奇霉素 250 mg 或口服交沙霉素 500 mg, tid, 治疗 10 d。大环内酯类耐药者推荐口服莫西沙星 400 mg, qd, 治疗 7 d。② 阿奇霉素治疗后持续感染者二线治疗方案为口服莫西沙星 400 mg, qd, 治疗 7 d。③ 阿奇霉素和莫西沙星治疗后持续感染者三线治疗方案为口服普那霉素 1 g/次, 4 次/d, 治疗 10 d 或口服米诺环素 100 mg, bid, 治疗 14 d 或口服多西环素 100 mg, bid, 治疗 14 d。若有盆腔炎或附睾炎等并发症,推荐口服莫西沙星 400 mg, qd, 治疗 14 d。性伴管理:检测出生殖支原体感染的患者,其性伴侣也应接受生殖支原体检测,并给予与患者相同的抗菌药物治疗,应避免无保护的性交,直到患者及其性伴侣均完成治疗,症状消失,判愈试验阴性。随访:所有患者均应考虑判愈试验(TOC),且 TOC 必须在完成治疗后的三个星期后进行[13]。

4. 耐药性指导的治疗及联合治疗

2021 年欧洲指南和 2021 年美国 CDC 指南都建议进行耐药性指导的治疗,以提高治疗生殖支原体感染的疗效和减少大环内酯类药物耐药性。耐药性指导的治疗(Resistance-guided therapy)由以下三个步骤组成[33],① 首先进行为期 1 周的多西环素初始经验性治疗;② 同时检测生殖支原体及其耐药性;③ 最

后依据耐药检测的结果进行治疗, 若大环内酯类敏感则予以阿奇霉素, 若大环内酯类耐药则予以莫西沙星。初始治疗选用多西环素可使得微生物负荷减少, 微生物清除加强[34]。根据耐药性检测结果, 大环内酯类敏感者予以多西环素 - 阿奇霉素序贯治疗, 治愈率可显著提高至 85.8%; 而大环内酯类耐药者给予多西环素 - 莫西沙星序贯方案, 可达到 92%的治愈率[17]。一项来自墨尔本的研究显示, 多西环素初始治疗 1 周后, 根据耐药性检测结果给无大环内酯类耐药者口服阿奇霉素, 给大环内酯类耐药者口服西他沙星, 治愈率分别为 94.8%和 92.2% [16]。Sweeney 等[35]强调了对生殖支原体耐药性进行持续监测的必要性, 并提出引入喹诺酮耐药性检测将大大改善生殖支原体感染的管理。然而, Read [16]等的前瞻性研究表明, 仅用一种抗生素治疗生殖支原体感染, 容易快速出现耐药性。此外, 序贯疗法的疗程较长, 考虑到患者依从性的问题, 可减少耐药性产生并缩短疗程的联合治疗方案应运而生。Durukan 等[36]以多西环素联合西他沙星每次两种药均 100 mg, bid, 治疗 7 d 的方案治疗 12 名多西环素 - 莫西沙星序贯疗法及普那霉素治疗均失败的 Mg 感染者, 共 11 例(91.7%)获得治愈。Doyle 等[37]的研究指出, 普那霉素联合多西环素, 可治愈 75%的大环内酯类耐药性 Mg 感染。近期一些研究对耐药性指导的联合治疗方式的疗效和耐受性进行了评估, 一项来自墨尔本的前瞻性研究中, 所有 Mg 感染者在联合治疗前均接受 7 天多西环素初始经验治疗, 再根据大环内酯类的耐药情况, 大环内酯类敏感者给予多西环素 - 阿奇霉素联合治疗, 大环内酯类耐药者多西环素 - 莫西沙星联合治疗, 治愈率分别为 93%和 85% [18]。

5. 其他药物

5.1. 普那霉素

普那霉素由 2 种协同成分组成: 普那霉素 IA, 一种 B 组链阳性菌素; 普那霉素 IIA, 一种大环内酯类抗生素[38], 两者的组合具有杀菌作用, 具有广泛的抗菌谱。抗菌机制在于: 结合细菌核糖体 50S 亚基, 阻碍合成蛋白质, 不与大环内酯类产生交叉耐药。普那霉素建议使用的最大剂量是每次 1 克, 每天 4 次, 连续 10 天。Bissessor 等[39]对莫西沙星不敏感的 6 例生殖支原体感染患者给予普那霉素治疗, 最终全部治愈。Read 等[40]的数据显示, 多西环素 - 莫西沙星序贯治疗失败生殖支原体感染患者, 口服普那霉素治疗治愈率可达到 75%。普那霉素已被 2021 年欧洲指南定为阿奇霉素和莫西沙星治疗后生殖支原体持续感染的三线治疗药物。

5.2. 酮内酯类

酮内酯类是一类较新的抗菌药物, 它是由大环内酯类通过酮基取代支链糖基, 在内酯环上连接环氨基甲酸酯基团而得。Solithromycin (CEM-101)是新研发的酮内酯类抗生素, 与 rRNA 第 II 和 V 域的 3 个核糖体位点结合, 细胞内浓度很高[41], 抗菌活性较第一代和第二代大环内酯类更高[42]。Solithromycin 对大环内酯类敏感和耐药的生殖支原体都具有活性, 但存在交叉耐药。Hook 等[43]用 Solithromycin 治疗淋病的 II 期临床试验中, 其对所有淋球菌感染患者均展现出抑菌作用, 10 名参与者中还有 7 名(70%)同时记录到生殖支原体的清除。Jensen 等[44]的研究显示, Solithromycin 治疗大环内酯类耐药的 Mg 感染的治愈率为 65%~85%。

5.3. 截短侧耳素

截短侧耳素是一类广谱二萜烯类抗生素, 对许多革兰阳性菌具有抗菌活性, 抗菌机制在于: 与细菌核糖体 50S 亚基结合, 抑制蛋白质合成。以前很长一段时间被当作兽用药物使用, 直到截短侧耳素类药物瑞他帕林(reta-pamulin)在美国和欧洲被批准用于人类, 这类药物的应用才实现了从动物到人的跨越。Lefamulin (BC-3781)是一种新型的截短侧耳素类抗生素, 目前主要用来医治肺炎[45]。Paukner 等[46]的体

外研究显示, Lefamulin 对大环内酯类敏感的生殖支原体的 MIC 为 0.001 mg/L, 对阿奇霉素及莫西沙星均耐药的生殖支原体菌株的 MIC 为 0.016~0.063 mg/L。Wicha 等[47]的最新研究中, 给 3 只雄性和 3 只雌性大鼠单次静脉注射 30 mg/kg lefamulin, Lefamulin 在大鼠体内快速均匀地分布于泌尿生殖道组织中, 浓度与在肺部观察到的浓度相似甚至更高。由此, Lefamulin 在治疗生殖支原体感染领域具有巨大的潜力, 需要更多的研究来进一步评估其临床应用。

5.4. 四环素类衍生物

Omadacycline (PTK0796)是米诺环素的半合成衍生物, 目前主要用于治疗社区获得性肺炎、皮肤软组织感染、尿路感染。抗菌机制在于: 与细菌核糖体 30S 亚基结合, 抑制蛋白质合成。Waites 等[48]对 10 株生殖支原体进行体外研究显示, Omadacycline 具有较强的抗生殖支原体作用(MIC = 0.5 mg/L), 且不受包括四环素类在内的其他药物的耐药性的影响。

5.5. 新型拓扑异构酶抑制剂

Zoliflodacin (ETX0914/AZD0914)是一种新型拓扑异构酶抑制剂, 抗菌机制在于: 与细菌 DNA 螺旋酶和(或)拓扑异构酶IV相互作用, 从而抑制 DNA 复制, 与喹诺酮类没有交叉耐药性[49]。Zoliflodacin 对淋球菌、革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、沙眼衣原体、生殖支原体等多种微生物均有抑制作用。Gouveia 等[50]对其进行体外研究显示, 无论生殖支原体菌株是否耐药, 这种药物的 MIC 均较低, 只有 1 株偏高 (MIC = 4 mg/L), 该研究还表明, Zoliflodacin 对生殖支原体的疗效优于莫西沙星。Waites 等[51]对 11 个生殖支原体菌株进行体外研究, 结果表明, Zoliflodacin 在抗生殖支原体感染方面展现出了与左氧氟沙星和多西环素相当的效力, MIC 范围为 0.5~1.0 mg/L。

Gepotidacin (GSK2140944)也是一种新型拓扑异构酶抑制剂, 抗菌机制在于: 作用于细菌 DNA 螺旋酶和(或)拓扑异构酶IV, 从而抑制细菌 DNA 复制。Gepotidacin 对淋球菌、革兰阳性菌、革兰阴性菌, 包括携带喹诺酮类耐药决定簇的微生物在内, 都具有广谱抗菌活性。Jensen 等[52]对 54 个生殖支原体菌株进行体外研究显示, 无论生殖支原体菌株是否耐药, 这种药物的 MIC 均较低, 此外, 该研究中 Gepotidacin 与多西环素在治疗 Mg 感染时还展现出了协同作用。由此, 需要更多的研究进一步评估 Gepotidacin 单独或与多西环素联合使用在治疗 Mg 感染方面的价值。

6. 结论

综上所述, 越发严重的耐药问题给生殖支原体药物治疗领域带来了巨大的挑战。多国指南均强调了耐药性检测的重要性, 提倡利用分子检测技术检测与大环内酯类耐药相关的 23SrRNA 突变, 并根据耐药性结果指导治疗。利用分子检测技术检测与喹诺酮类耐药相关的 parC 和 gyrA 突变对指导治疗也具有重要意义, 然而喹诺酮类耐药机制复杂, 预测喹诺酮类耐药的分子检测试剂尚不完善。目前也没有针对四环素耐药性的检测试剂。因此, 未来需要更多的研究来进一步发展抗菌药物的耐药性检测技术。目前我国尚未有 Mg 感染相关诊疗指南, 国外 Mg 感染处理指南是否适用于我国, 尚需进一步的临床疗效观察数据。临床上需加强耐药性指导的治疗, 避免抗生素滥用, 同时加大上述有潜力的药物的开发或者针对耐药机制研发新的敏感的治疗药物, 从而提高生殖支原体感染的治愈率及减少耐药现象。

参考文献

- [1] Gnanadurai, R. and Fifer, H. (2020) *Mycoplasma genitalium*: A Review. *Microbiology (Reading, England)*, **166**, 21-29. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000830>
- [2] Martin, D.H., Manhart, L.E. and Workowski, K.A. (2017) *Mycoplasma genitalium* from Basic Science to Public Health:

- Summary of the Results from a National Institute of Allergy and Infectious Diseases Technical Consultation and Consensus Recommendations for Future Research Priorities. *The Journal of Infectious Diseases*, **216**, S427-s430. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix147>
- [3] Raj, J.S., Rawre, J., Dhawan, N., *et al.* (2022) *Mycoplasma genitalium*: A New Superbug. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and Aids*, **43**, 1-12. https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_103_20
- [4] Hosseininasab-Nodoushan, S.A., Ghazvini, K., Jamialahmadi, T., *et al.* (2022) Association of Chlamydia and Mycoplasma Infections with Susceptibility to Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 923-928. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.07.016>
- [5] Yu, J., Zhou, Y., Luo, H., *et al.* (2023) *Mycoplasma genitalium* Infection in the Female Reproductive System: Diseases and Treatment. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article ID: 1098276. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1098276>
- [6] Qing, L., Song, Q.X., Feng, J.L., *et al.* (2017) Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* Infections Using a Novel Isothermal Simultaneous RNA Amplification Testing Method in Infertile Males. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **16**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0220-2>
- [7] 王彦彬, 诸靖宇, 李瑞鹏, 等. 实时荧光核酸恒温扩增技术在泌尿生殖道解脲脲原体感染中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23): 5322-5324.
- [8] 杜强, 洪锴, 潘伯臣. 两种检测男性生殖道沙眼衣原体和解脲支原体方法的对比[J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(4): 785-788.
- [9] 薛国爽. 28072 例女性生殖道支原体培养及药敏结果分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [10] Machalek, D.A., Tao, Y., Shilling, H., *et al.* (2020) Prevalence of Mutations Associated with Resistance to Macrolides and Fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **20**, 1302-1314. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30154-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30154-7)
- [11] Gosse, M., Lysvand, H., Pukstad, B., *et al.* (2016) A Novel Simple Probe PCR Assay for Detection of Mutations in the 23S rRNA Gene Associated with Macrolide Resistance in *Mycoplasma genitalium* in Clinical Samples. *Journal of Clinical Microbiology*, **54**, 2563-2567. <https://doi.org/10.1128/JCM.01233-16>
- [12] Ke, W., Li, D., Tso, L.S., *et al.* (2020) Macrolide and Fluoroquinolone Associated Mutations in *Mycoplasma genitalium* in a Retrospective Study of Male and Female Patients Seeking Care at a STI Clinic in Guangzhou, China, 2016-2018. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 950. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05659-3>
- [13] Jensen, J.S., Cusini, M., Gomberg, M., *et al.* (2022) 2021 European Guideline on the Management of *Mycoplasma genitalium* Infections. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, **36**, 641-650. <https://doi.org/10.1111/jdv.17972>
- [14] Soni, S., Horner, P., Rayment, M., *et al.* (2019) British Association for Sexual Health and HIV National Guideline for the Management of Infection with *Mycoplasma genitalium* (2018). *International Journal of STD & AIDS*, **30**, 938-950. <https://doi.org/10.1177/0956462419825948>
- [15] Workowski, K.A., Bachmann, L.H., Chan, P.A., *et al.* (2021) Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports*, **70**, 1-187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>
- [16] Read, T.R.H., Fairley, C.K., Murray, G.L., *et al.* (2019) Outcomes of Resistance-Guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **68**, 554-560. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy477>
- [17] Durukan, D., Read, T.R.H., Murray, G., *et al.* (2020) Resistance-Guided Antimicrobial Therapy Using Doxycycline-Moxifloxacin and Doxycycline-2.5 g Azithromycin for the Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infection: Efficacy and Tolerability. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **71**, 1461-1468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1031>
- [18] Vodstrcil, L.A., Plummer, E.L., Doyle, M., *et al.* (2022) Combination Therapy for *Mycoplasma genitalium*, and New Insights into the Utility of parC Mutant Detection to Improve Cure. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **75**, 813-823. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1058>
- [19] Le Roy, C., B  be  r, C. and Pereyre, S. (2020) Clinical Evaluation of Three Commercial PCR Assays for the Detection of Macrolide Resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Journal of Clinical Microbiology*, **58**, e01478-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01478-19>
- [20] Guschin, A., Ryzhikh, P., Rumyantseva, T., *et al.* (2015) Treatment Efficacy, Treatment Failures and Selection of Macrolide Resistance in Patients with High Load of *Mycoplasma genitalium* during Treatment of Male Urethritis with Josamycin. *BMC Infectious Diseases*, **15**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0781-7>
- [21] 刘亚丽, 张文娟, 王洁, 等. 脲原体属和人型支原体体外药物敏感性及其对喹诺酮类药物耐药机制分析: 单中心

- 回顾性研究[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(3): 249-256.
- [22] Couldwell, D.L., Tagg, K.A., Jeffreys, N.J., *et al.* (2013) Failure of Moxifloxacin Treatment in *Mycoplasma genitalium* Infections Due to Macrolide and Fluoroquinolone Resistance. *International Journal of STD & AIDS*, **24**, 822-828. <https://doi.org/10.1177/0956462413502008>
- [23] Murray, G.L., Bodiyaabadu, K., Vodstrcil, L.A., *et al.* (2022) parC Variants in *Mycoplasma genitalium*: Trends over Time and Association with Moxifloxacin Failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **66**, e0027822. <https://doi.org/10.1128/aac.00278-22>
- [24] Fernández-Huerta, M., Bodiyaabadu, K., Esperalba, J., *et al.* (2019) Multicenter Clinical Evaluation of a Novel Multiplex Real-Time PCR (qPCR) Assay for Detection of Fluoroquinolone Resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Journal of Clinical Microbiology*, **57**, e00886-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00886-19>
- [25] Conway, R.J.H., Cook, S., Malone, C., *et al.* (2020) Clearance of *Mycoplasma genitalium* Infection with Moxifloxacin in the Presence of Quinolone Resistance-Associated Mutations. *Sexually Transmitted Diseases*, **47**, 197-198. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001095>
- [26] Murray, G.L., Bodiyaabadu, K., Danielewski, J., *et al.* (2020) Moxifloxacin and Sitafloxacin Treatment Failure in *Mycoplasma genitalium* Infection: Association with parC Mutation G248T (S83I) and Concurrent gyrA Mutations. *The Journal of Infectious Diseases*, **221**, 1017-1024.
- [27] Ando, N., Mizushima, D., Takano, M., *et al.* (2023) Effectiveness of Sitafloxacin Monotherapy for Quinolone-Resistant Rectal and Urogenital *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **78**, 2070-2079. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad208>
- [28] Jensen, J.S., Cusini, M., Gomberg, M., *et al.* (2016) 2016 European Guideline on *Mycoplasma genitalium* Infections. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, **30**, 1650-1656. <https://doi.org/10.1111/jdv.13849>
- [29] Le Roy, C., Touati, A., Balcon, C., *et al.* (2021) Identification of 16S rRNA Mutations in *Mycoplasma genitalium* Potentially Associated with Tetracycline Resistance *in Vivo* but Not Selected *in Vitro* in *M. genitalium* and *Chlamydia trachomatis*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **76**, 1150-1154. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab016>
- [30] 唐箫, 陈娇, 杨菁. 生殖支原体感染的治疗方案及耐药情况研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(3): 39-42.
- [31] Glaser, A.M., Geisler, W.M., Ratliff, A.E., *et al.* (2019) Two Cases of Multidrug-Resistant Genitourinary *Mycoplasma genitalium* Infection Successfully Eradicated with Minocycline. *International Journal of STD & AIDS*, **30**, 512-514. <https://doi.org/10.1177/0956462418816757>
- [32] Clarke, E.J., Vodstrcil, L.A., Plummer, E.L., *et al.* (2023) Efficacy of Minocycline for the Treatment of *Mycoplasma genitalium*. *Open Forum Infectious Diseases*, **10**, ofad427. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad427>
- [33] 苏晓红. 生殖支原体感染的诊疗进展[J]. 皮肤科学通报, 2021, 38(1): 58-64+6.
- [34] 冷欣颖, 邹华春, 付雷雯, 等. 2021 美国 CDC 生殖支原体感染治疗指南读解[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2021, 28(6): 487-492.
- [35] Sweeney, E.L., Bradshaw, C.S., Murray, G.L., *et al.* (2022) Individualised Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infection-Incorporation of Fluoroquinolone Resistance Testing into Clinical Care. *The Lancet Infectious Diseases*, **22**, e267-e270. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00629-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00629-0)
- [36] Durukan, D., Doyle, M., Murray, G., *et al.* (2020) Doxycycline and Sitafloxacin Combination Therapy for Treating Highly Resistant *Mycoplasma genitalium*. *Emerging Infectious Diseases*, **26**, 1870-1874. <https://doi.org/10.3201/eid2608.191806>
- [37] Doyle, M., Vodstrcil, L.A., Plummer, E.L., *et al.* (2020) Nonquinolone Options for the Treatment of *Mycoplasma genitalium* in the Era of Increased Resistance. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, ofaa291. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa291>
- [38] Mast, Y. and Wohlleben, W. (2014) Streptogramins—Two Are Better than One! *International Journal of Medical Microbiology*, **304**, 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.08.008>
- [39] Bissessor, M., Tabrizi, S.N., Twin, J., *et al.* (2015) Macrolide Resistance and Azithromycin Failure in a *Mycoplasma genitalium*-Infected Cohort and Response of Azithromycin Failures to Alternative Antibiotic Regimens. *Clinical Infectious Diseases*, **60**, 1228-1236. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1162>
- [40] Read, T.R.H., Jensen, J.S., Fairley, C.K., *et al.* (2018) Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Infection. *Emerging Infectious Diseases*, **24**, 328-335. <https://doi.org/10.3201/eid2402.170902>
- [41] Lemaire, S., Van Bambeke, F. and Tulkens, P.M. (2009) Cellular Accumulation and Pharmacodynamic Evaluation of the Intracellular Activity of CEM-101, a Novel Fluoroketolide, against *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, and *Legionella pneumophila* in Human THP-1 Macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**, 3734-3743.

- <https://doi.org/10.1128/AAC.00203-09>
- [42] Llano-Sotelo, B., Dunkle, J., Klepacki, D., *et al.* (2010) Binding and Action of CEM-101, a New Fluoroketolide Antibiotic That Inhibits Protein Synthesis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **54**, 4961-4970. <https://doi.org/10.1128/AAC.00860-10>
- [43] Hook, E.W., Golden, M., Jamieson, B.D., *et al.* (2015) A Phase 2 Trial of Oral Solithromycin 1200 mg or 1000 mg as Single-Dose Oral Therapy for Uncomplicated Gonorrhea. *Clinical Infectious Diseases*, **61**, 1043-1048. <https://doi.org/10.1093/cid/civ478>
- [44] Jensen, J.S., Fernandes, P. and Unemo, M. (2014) *In Vitro* Activity of the New Fluoroketolide Solithromycin (CEM-101) against Macrolide-Resistant and -Susceptible *Mycoplasma genitalium* Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **58**, 3151-3156. <https://doi.org/10.1128/AAC.02411-14>
- [45] Dillon, C., Guarascio, A.J. and Covvey, J.R. (2019) Lefamulin: A Promising New Pleuromutilin Antibiotic in the Pipeline. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **17**, 5-15. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1554431>
- [46] Paukner, S., Gruss, A. and Jensen, J.S. (2018) *In Vitro* Activity of Lefamulin against Sexually Transmitted Bacterial Pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **62**, e02380-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02380-17>
- [47] Wicha, W.W., Henson, C., Webbley, K., *et al.* (2022) Tissue Distribution of [(14)C]-Lefamulin into the Urogenital Tract in Rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **66**, e0035522. <https://doi.org/10.1128/aac.00355-22>
- [48] Waites, K.B., Crabb, D.M., Atkinson, T.P., *et al.* (2022) Omadacycline Is Highly Active *In Vitro* against *Mycoplasma genitalium*. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0365422.
- [49] Jones, J.A., Virga, K.G., Gumina, G., *et al.* (2016) Recent Advances in the Rational Design and Optimization of Antibacterial Agents. *Medchemcomm*, **7**, 1694-1715. <https://doi.org/10.1039/C6MD00232C>
- [50] Damiao Gouveia, A.C., Unemo, M. and Jensen, J.S. (2018) *In Vitro* Activity of Zoliflodacin (ETX0914) against Macrolide-Resistant, Fluoroquinolone-Resistant and Antimicrobial-Susceptible *Mycoplasma genitalium* Strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **73**, 1291-1294. <https://doi.org/10.1093/jac/dky022>
- [51] Waites, K.B., Crabb, D.M., Duffy, L.B., *et al.* (2015) *In Vitro* Antibacterial Activity of AZD0914 against Human Mycoplasmas and Ureaplasmas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**, 3627-3629. <https://doi.org/10.1128/AAC.04945-14>
- [52] Jensen, J.S., Nørgaard, C., Scangarella-Oman, N., *et al.* (2020) *In Vitro* Activity of the First-in-Class Triazaacenaphthylene Gepotidacin Alone and in Combination with Doxycycline against Drug-Resistant and -Susceptible *Mycoplasma genitalium*. *Emerging Microbes & Infections*, **9**, 1388-1392. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1775498>