

百日咳重现下 MRBp 感染的治疗、防控及面临的挑战

薛 达¹, 王增国^{1, 2a}, 蒋恺憧^{2b}, 汤舒越¹ (1. 陕西中医药大学, 陕西咸阳 712046; 2. 西安市儿童医院 a. 检验科; b. 儿科疾病研究所, 西安 710002)

摘要: 百日咳 (whooping cough) 是由百日咳鲍特菌 (*Bordetella pertussis*, Bp) 感染, 通过空气传播的急性呼吸道传染病。大环内酯类抗生素 (Macrolides antibiotics) 一直是治疗百日咳的首选药物。但自从国内首次报道耐大环内酯类百日咳鲍特菌 (Macrolide-resistant *Bordetella pertussis*, MRBp) 后, 近年来我国出现了 MRBp 的广泛流行。尤其近期全球百日咳重现, 深入了解 MRBp 流性特征、诊疗、防控进展及面临的挑战尤为重要。

关键词: 百日咳; 百日咳鲍特菌; 耐大环内酯类百日咳鲍特菌; 诊疗; 防控

中图分类号: R516.6; R446.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-001-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.001

Treatment, Prevention and Challenges of MRBp Infection in the Resurgence of Pertussis

XUE Da¹, WANG Zengguo^{1, 2a}, JIANG Kaichong^{2b}, TANG Shuyue¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2a. Department of Clinical Laboratory; 2b. Institute of Pediatric Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710002, China)

Abstract: Whooping cough, caused by *Bordetella pertussis* (Bp) infection, is an acute respiratory infectious disease in children transmitted through the air. Macrolide antibiotics have long been the first-line treatment for whooping cough. However, in recent years, macrolide-resistant *Bordetella pertussis* (MRBp) has been rarely reported outside China. The high prevalence of MRBp in China adds to the global challenge of whooping cough resurgence. The research firstly reports the emergence of clinical MRBp strains in China and has conducted extensive research in this field. This paper focuses on discussing the progress and challenges in the diagnosis, treatment and prevention of MRBp based on historical and recent studies.

Keywords: whooping cough; *Bordetella pertussis*; macrolide-resistant *Bordetella pertussis*; diagnosis and treatment; prevention and control

百日咳是由百日咳鲍特菌 (*Bordetella pertussis*, Bp) 感染引起的急性呼吸道传染病, 其病程可长达数周或数月。疫苗的使用使得百日咳在全球范围内得到有效控制, 但近年来, 多个国家和地区的百日咳发病率均有所增加^[1]。我国近年也同样出现了百日咳发病激增的现象。学界认为, 百日咳重现的原因较为复杂, 包括对百日咳的重视程度不够, 医疗和检验技术的进步, Bp 的适应性变异及自然感染或疫苗接种后抗体无法提供终身免疫等原因^[2]。

大环内酯类抗生素 (Macrolides antibiotics) 一直是预防和治疗百日咳的首选药物^[3], 早期使用大环内酯类抗生素可以有效缩短疾病持续时间并减轻症状。然而, 随着耐大环内酯类百日咳鲍特菌 (macrolide-resistant *Bordetella pertussis*, MRBp) 的出现及其在我国的流行, MRBp 在百日咳重现中的影响不容忽视。全球许多实验室主要使用 PCR 方法进行百日咳的诊断, 而分离培养的缺失则可能

导致 MRBp 的漏检^[1]。因此, 在应对百日咳重现时, 必须重视新出现的 MRBp 及其所带来的新的挑战。

1 百日咳流行现状

在百日咳疫苗问世之前, 百日咳是一种极为常见的儿童传染病, 其发病率和死亡率均较高。据美国数据显示, 在 20 世纪前期, 每年有 115 000 ~ 270 000 例百日咳病例和 5 000 ~ 10 000 例儿童因该病而死亡^[4], 随着上世纪 40 年代百日咳疫苗的使用, 百日咳病例大幅减少, 1976 年美国仅报告了 1 010 例病例^[5]。然而, 由于全细胞百日咳疫苗 (wP) 的不良反应的报道, 导致疫苗接种覆盖率急剧下降, 使得 20 世纪 70 年代许多国家百日咳再次流行^[6]。随后, 在 20 世纪 80 年代无细胞百日咳疫苗 (aP) 的出现缓解了这一情况。然而, 在过去的 20 年中, 尽管多数国家的百日咳疫苗接种覆盖率超过 90%^[5], 但百日咳仍然出现发病率不断增高的趋势, 学界称这种现象为百日咳重现。

基金项目: 国家自然科学基金委员会 (8217081223)。

作者简介: 薛达 (1998-), 男, 硕士在读, 研究方向: 传染病流行病学与实验诊断学, E-mail: a1095255605@icloud.com。

通讯作者: 王增国 (1981-), 男, 博士, 主任技师, E-mail: william_wzg@126.com。

1978年我国开始实施扩大免疫规划, wP被纳入儿童计划免疫,并在2013年被aP完全替代。鉴于全球的百日咳重现情况,王增国^[7]研究团队自2011年开始百日咳相关研究,并率先报道了我国百日咳可能被低估的情况,同时指出MRBp已成为我国的优势流行株。根据国家卫生健康委员会公布的传染病报告病例数据显示,我国的百日咳报告病例数从2017年起迅速增多,截至2024年4月,百日咳报告病例数为91 272例,死亡7例。

2 MRBp的流行特征及分子机制

2.1 MRBp的发现与流行 1994年,美国亚利桑那州尤首次报道了MRBp,此后其他国家很少有MRBp的报道^[8-10]。2011年,我国首次在山东省的两例无症状学生中检测出MRBp^[11]。2012年,王增国的研究团队首次在我国的临床分离株中发现,当年分离的4株Bp都为大环内酯类抗生素耐药型^[12]。自此以后,MRBp在中国多个地区都有报道,且普遍流行。随后,MRBp在我国的近邻国家和地区,如柬埔寨、日本、越南以及中国台湾,也相继有报道^[8, 13-14]。

2.2 MRBp的基因型 我国最早出现的MRBp均属于ptxP1谱系,而全球其他地区的优势流行株ptxP3谱系则多对大环内酯类抗生素敏感。当时,我国的ptxP3谱系(主要是MT27)同样对大环内酯类抗生素敏感^[15]。然而,新的研究结果表明我国又出现了ptxP3谱系的MRBp,特别是MT28-Shanghai(ptxP3/prn150)耐药菌株的出现,可能在MRBp的传播中起到推波助澜的作用^[16-18]。根据对上海2016~2022年收集的283株Bp的研究分析,MRBp的发生率从2016年的36.4%显著增加到2022年的97.2%。2020年之前的所有MRBp均为ptxP1谱系,而ptxP3-MRBp的构成比从2016年的0%飙升至2022年的66.7%^[19]。

2.3 Bp对大环内酯类抗生素的耐药分子特征 细菌对大环内酯类抗生素的耐药机制主要包括靶位改变、外排系统、药物灭活和核糖体变构等。自2003年首次报道Bp的23S rRNA中的A2047G突变与MRBp相关以来,几乎所有研究都发现MRBp出现了23S rRNA中的A2047G突变,该突变会改变大环内酯类抗生素的结合位点,从而导致这些抗生素无法抑制肽链的延伸。目前,仅伊朗的一项研究发现了一株可能未出现A2047G突变的MRBp,但其对不同大环内酯类抗生素的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)并不一致^[20],笔者认为,这可能是由于该菌株在抗生素压力下处于应激或耐受状态,尚未发生A2047G突变。

3 MRBp感染的诊疗、防控及面临的挑战

3.1 尚无标准化的耐药性检测体系

3.1.1 亟需建立标准化抗生素敏感度实验体系: 目前尚缺乏用于评估Bp抗生素敏感性的标准方法或折点。通常情况下,研究中采用E-test方法来测定其MIC值。发生A2047G突变的MRBp对红霉素、克拉霉素及阿奇霉素的MIC值通常均 $\geq 256 \mu\text{g/ml}$,但敏感、中介及耐药之间的折点尚不明确。同时,MRBp的出现使得其他抗生素(如磺胺类或头孢菌素类)可能进一步成为一线治疗药物。为了更好地监测大环内酯类及替代抗生素的耐药性,标准的抗生素敏感性检测方法显得尤为必要。

即便当前主要针对大环内酯类抗生素,具体的耐药性检测方法细节也需进一步确认。例如,培养液的选择问题:炭琼脂相比BG琼脂更为方便且具有更好的生长效率^[21],但由于炭粉的存在,可能导致某些药物的MIC值升高。而一般情况下,标准的0.5麦氏单位浓度的菌液在BG琼脂平板中可能生长效果不佳。

3.1.2 亟需快速的耐药相关突变检测试剂应用: 虽然总体而言,我国Bp对大环内酯类抗生素的耐药性较高,但精准检测仍然可以更准确地指导抗生素治疗。更重要的是,我国不同地区的耐药率可能存在差异,许多地区尚没有相关耐药率数据。此外,MRBp已在我国周边地区出现,提示可能导致全球传播,因此在全球范围内的快速检测或监测将成为未来需要关注的重要话题。

鉴于发生23S rRNA中的A2047G突变的Bp对大环内酯类抗生素均呈现耐药性,且Bp的临床分离率低、分离时间长、常规抗生素敏感性实验没有标准方案等问题,王增国课题组曾发表了一系列方法,从临床标本中直接特异性扩增Bp的23S rRNA包含2047位点区域,并以此观察是否发生A2047G突变,以提示耐药株或敏感株的感染^[22]。然而,由于23S rRNA基因在Bp中一般仅有3个拷贝,而常规用于核酸检测的IS481基因具有数百个拷贝,理论上,针对23S rRNA基因的检测灵敏度会低于使用IS481基因的Bp核酸检测方法。实验数据也显示,在相同检测体系下,23S rRNA-PCR的Ct值比IS481-PCR高出约3~5个Ct值。

从临床实践来看,IS481-PCR低Ct值时代表细菌载量较高,此时最需要精准检测并指导用药,23S rRNA-PCR可以给出结果并指导用药;相反,当IS481-PCR的Ct值较高(>35)时,23S rRNA-PCR可能无法给出结果,这提示细菌载量相对较低,可能是病程晚期或现用抗生素已经基本清除了感染的Bp,在这种情况下,耐药突变检测的意义也显得不那么迫切。

3.2 针对MRBp的抗生素治疗选择及效果评价的相关研究薄弱

3.2.1 备用抗生素的选择及治疗方案：百日咳的抗生素早期应用可以有效控制感染、减轻症状、缩短病程，同时能够有效阻断传播。常用的抗生素包括大环内酯类药物、磺胺类药物、 β -内酰胺类抗生素等。其中，大环内酯类药物仍然是目前Bp感染的首选药物，如阿奇霉素、红霉素等^[23]。近50多年来，由于MRBp罕见报道，大环内酯类抗生素作为针对百日咳的首选抗生素一直没有受到挑战。

虽然磺胺类药物一直被认为是Bp治疗的二线抗生素。然而，多年来临床上已较少使用磺胺类药物，同时也因为它们的禁忌症、副作用；此外，市售的磺胺类药物多为大片剂，这使得不同体重儿童使用正确剂量增加了一定的不便利；另外，为确保安全性，对于磺胺类药物的使用还需要进行血细胞、尿常规以及肝肾功能等方面的规范化监测，给患者带来很多不便。虽然磺胺类药物因为我国MRBp的普遍流行被推上针对MRBp的首选抗生素的地位^[24-25]。而关于磺胺类药物的使用疗程在我国以往的文献中尚存在着不同的建议^[26]。因此，亟需科学更新的数据来评价磺胺类药物在Bp治疗及预防性服药中的效果。

尽管体外实验发现，静脉用 β -内酰胺类抗生素对Bp的MIC较低，但也有研究指出其在细胞内的浓度可能不如大环内酯类和喹诺酮类抗生素^[27]。因此并不建议作为考虑的抗生素。而喹诺酮类抗生素同样因为在儿童中的使用禁忌，不适宜成为当前百日咳感染高发人群中的一线用药，但是对于成人患者可否考虑使用也是一个值得关注的话题。笔者课题组也曾通过体外实验发现，头孢克洛、头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南对Bp的MIC₉₀分别为32, 0.125, 0.125和0.38 μ g/ml，提示三代和四代头孢菌素类抗生素对Bp的体外敏感度尚可^[28]。其后其它研究也发现相同结果，甚至发现哌拉西林的MIC₉₀更低，为 $\leq 0.016 \mu$ g/ml^[29-30]。此外通过对125例MRBp感染者的治疗情况分析发现，在治疗后14天， β -内酰胺类药物对MRBp的清除率显著高于大环内酯类抗生素，而 β -内酰胺类抗生素对于清除MRBp和MS-Bp的效果并无明显差异^[30]，然而，该研究采用细菌培养法计算清除率，而Bp分离率低这一客观现象可能会对研究结果产生影响。

在社区获得性肺炎患者的治疗中，常采用的双联疗法通常包括大环内酯类抗生素，甚至在针对大环内酯类抗生素耐药菌株时。这主要是因为大环内酯类抗生素还具有免疫调节作用，并且已有报道显示其在治疗中取得了良好的效果^[31-32]。王增国课题

组的体外实验也发现，大环内酯类抗生素可能具有抑制Bp毒力及生物膜的作用^[33]。那么大环内酯类抗生素与其他抗生素结合是否能够更好地缩短治疗疗程，清除病原体或减轻疾病程度呢？也是值得思考的一个选项。

3.2.2 应再次探索并深入了解其病理生理机制：从临床上，我们观察到很多百日咳患者在疾病进入恢复期后仍然出现咳嗽引发的气道痉挛，这严重干扰了患者的生活和工作质量。为了解决这个问题，我们也许可以考虑采用中药、镇咳药、降低气道反应等经验性方法。而更为关键的是，我们对百日咳的发病机制尚不完全明了；而现在，我们也许需要再次关注百日咳这一古老疾病的病理生理，并深入探究其病因机制。或许，当前百日咳的再次流行将重新引发人们对这一古老而神秘疾病的关注，帮助我们揭开其面纱，深入理解其致病机制，为更加科学有效的治疗提供思路。

4 结语

因此，百日咳病程长、抗生素治疗周期长的特点，使得有效抗生素治疗在控制百日咳传播方面显得颇为重要。全球百日咳重现下我国MRBp呈优势流行且我们邻国的MRBp也逐渐增多；更为重要的是，全球优势的ptxP3谱系Bp对大环内酯类抗生素也已呈现耐药现象并在我国的占比不断增高。这提示了MRBp在全球进一步传播的风险，甚至可能会进一步助长“百日咳重现”现象。作为全球MRBp最高发的地区，我国的临床和科学研究者应尽快展开相关研究，以遏制百日咳的不断增高，尤其是MRBp可能进一步在全球的流行，也可能对全球百日咳防控提出新的挑战。

参考文献：

- [1] MATTOO S, CHERRY J D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella subspecies*[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2005, 18(2): 326-382.
- [2] FENG Ye, CHIU C H, HEININGER U, et al. Emerging macrolide resistance in *Bordetella pertussis* in mainland China: findings and warning from the global pertussis initiative [J]. The Lancet Regional Health Western Pacific, 2021, 8: 100098.
- [3] TIWARI T, MURPHY T V, MORAN J, et al. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines [J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2005, 54(RR-14):1-16.
- [4] PLOTKIN S, ORENSTEIN W, OFFIT P, et al. Plotkin's vaccines[M]. 7th Ed. Philadelphia: Elsevier Press, 2017.
- [5] MERDRIGNAC L, AYT ELBELGHITI F, PANDOLFI E, et al. Effectiveness of one and two doses of acellular

- pertussis vaccines against laboratory-confirmed pertussis requiring hospitalisation in infants: Results of the PERTINENT sentinel surveillance system in six EU/EEA countries, December 2015 - December 2019 [J]. Vaccine, 2024, 42(9):2370-2379.
- [6] CHERRY J D. The 112-year odyssey of pertussis and pertussis vaccines-mistakes made and implications for the future [J]. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2019, 8(4): 334-341.
- [7] WANG Z, CUI Z, LI Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2014, 20(11): O825-O830.
- [8] IVASKA L, BARKOFF A M, MERTSOLA J, et al. Macrolide resistance in *Bordetella pertussis*: current situation and future challenges[J]. Antibiotics, 2022, 11(11): 1570.
- [9] GUILLOT S, DESCOURS G, GILLET Y, et al. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* infection in newborn girl, France[J]. Emerging Infectious Diseases, 2012, 18(6): 966.
- [10] SHAHCHERAGHI F, NAKHOST LOTFI M, NIKBIN V S, et al. The first macrolide-resistant *Bordetella pertussis* strains isolated from Iranian patients [J]. Jundishapur Journal of Microbiology, 2014, 7(6): e10880.
- [11] YAO Kaihu, DENG Jikui, MA Xiang, et al. The epidemic of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* with limited genome variation associated with pertussis resurgence in China [J]. Expert Review of Vaccines, 2020, 19(11): 1093-1099.
- [12] WANG Zengguo, LI Yarong, HOU Tiejun, et al. Appearance of macrolide-resistant *Bordetella pertussis* strains in China [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(10): 5193-5194.
- [13] KOIDE K, YAO Shuman, CHIANG C S, et al. Genotyping and macrolide-resistant mutation of *Bordetella pertussis* in east and south-east Asia [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2022, 31: 263-269.
- [14] YAMAGUCHI T, KAWASAKI Y, KATSUKAWA C, et al. The first report of macrolide-resistant *Bordetella pertussis* isolation in Japan [J]. Japanese Journal of Infectious Diseases, 2020, 73(5): 361-362.
- [15] XU Zheng, WANG Zengguo, LUAN Yang, et al. Genomic epidemiology of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in China[J]. Emerging Microbes & Infections, 2019, 8(1): 461-470.
- [16] FU Pan, ZHOU Jinlan, MENG Jianhua, et al. Emergence and spread of MT28 ptxP3 allele macrolide-resistant *Bordetella pertussis* from 2021 to 2022 in China [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2023, 128: 205-211.
- [17] CAI Jiehao, CHEN Mingliang, LIU Qiyi, et al. Domination of an emerging erythromycin-resistant ptxP3 *Bordetella pertussis* clone in Shanghai, China [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2023, 62(1): 106835.
- [18] WU Xiaoying, DU Qianqian, LI Dongfang, et al. A cross-sectional study revealing the emergence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* carrying ptxP3 alleles in China [J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 901617.
- [19] FU Pan, ZHOU Jinlan, YANG Chao, et al. Molecular evolution and increasing macrolide resistance of *Bordetella pertussis*, Shanghai, China, 2016-2022 [J]. Emerging Infectious Diseases, 2023, 30(1): 29-38.
- [20] MIRZAEI B, BAMERI Z, BABAEI R, et al. Isolation of high level macrolide resistant *Bordetella pertussis* without transition mutation at domain V in Iran [J]. Jundishapur Journal of Microbiology, 2015, 8(7): e18190.
- [21] MERTSOLA J, KURONEN T, TURUNEN A, et al. Diagnosis of pertussis [J]. Journal of Infection, 1984, 8(2): 149-156.
- [22] WANG Zengguo, HAN Ruijun, LIU Ying, et al. Direct detection of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in clinical specimens by PCR [J]. Journal of Clinical Microbiology, 2015, 53(11): 3418-3422.
- [23] 吴小英, 李丽君, 姚开虎, 等. 儿童重症百日咳治疗策略研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(2): 192-197.
- WU Xiaoying, LI Lijun, YAO Kaihu, et al. Research advances in the treatment strategies for severe pertussis in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2021, 23(2): 192-197.
- [24] 中华医学会感染病学分会儿科感染学组, 国家卫生健康委能力建设和继续教育儿科专委会感染组, 中国临床实践指南联盟方法学专委会, 等. 中国百日咳诊疗与预防指南 (2024 版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(15): 1258-1279.
- Pediatric Infection Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Infection Group, Pediatric Expert Committee of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education, China Clinical Practice Guidelines Alliance Methodology Committee, et al. Guidelines for diagnosis and management and prevention of pertussis of China (2024 edition) [J]. National Medical Journal of China, 2024, 104(15): 1258-1279.
- [25] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 百日咳诊疗方案 (2023 年版) [EB/OL] (2023-12-28) [2024-04-10]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cff021a484d0c9c200f85f2bf746b/files/f732266b89ab427289ab37b886158a1c.pdf>.
- National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment plan for pertussis (2023 edition) [EB/OL] (2023-12-28) [2024-04-10]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cff021a484d0c9c200f85f2bf746b/files/f732266b89ab427289ab37b886158a1c.pdf>.
- [26] 中华医学会儿科学分会感染学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 568-572.

- Gynecological Pathology, 2019, 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1): S64-S74.
- [11] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.
- [12] SÉLÉNOU C, BRIOUDE F, GIABICANI E, et al. IGF2: development, genetic and epigenetic abnormalities[J]. Cells, 2022, 11(12): 1886.
- [13] HUANG Huilin, WENG Hengyou, SUN Wenju, et al. Recognition of RNA N6-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation[J]. Nature Cell Biology, 2018, 20(3): 285-295.
- [14] HUANG Xinwei, ZHANG Hong, GUO Xiaoran, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1 (IGF2BP1) in cancer[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2018, 11(1): 88.
- [15] SHI Wenjing, TANG Yongzhe, LU Jing, et al. MIR210HG promotes breast cancer progression by IGF2BP1 mediated m6A modification[J]. Cell and Bioscience, 2022, 12(1): 38.
- [16] XUE Teng, LIU Xiaoqiu, ZHANG Mei, et al. PADI2-catalyzed MEK1 citrullination activates ERK1/2 and promotes IGF2BP1-mediated SOX2 mRNA stability in endometrial cancer[J]. Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany), 2021, 8(6): 2002831.
- [17] MÜLLER S, BLEY N, BUSCH B, et al. The oncofetal RNA-binding protein IGF2BP1 is a druggable, post-transcriptional super-enhancer of E2F-driven gene expression in cancer[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(15): 8576-8590.
- [18] LI Na, ZHAN Xianquan. Identification of pathology-specific regulators of m 6 A RNA modification to optimize lung cancer management in the context of predictive, preventive, and personalized medicine[J]. EPMA Journal, 2020, 11(3): 485-504.
- [19] LAN Q, LIU P Y, BELL J L, et al. The emerging roles of RNA m6A methylation and demethylation as critical regulators of tumorigenesis, drug sensitivity, and resistance[J]. Cancer Research, 2021, 81(13): 3431-3440.
- [20] XI Yufeng, WANG Yujia. IGF2BP1, a new target to overcome drug resistance in melanoma?[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 947363.
- [21] ZHANG Bin, LIU Zhiyi, WU Rui, et al. Transcriptional regulator CTR9 promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis via increasing PEG10 transcriptional activity[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2022, 43(8): 2109-2118.
- [22] TANG F H, CHANG W A T S A I E M, et al. Investigating novel genes potentially involved in endometrial adenocarcinoma using next-generation sequencing and bioinformatic approaches[J]. International Journal of Medical Sciences, 2019, 16(10): 1338-1348.
- [23] YE Mengling, ZHAO Lu, ZHANG Lu, et al. LncRNA NALT1 promotes colorectal cancer progression via targeting PEG10 by sponging microRNA-574-5p[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(11): 960.
- [24] SINHA A, ZOU Yong, PATEL A S, et al. Early-stage lung adenocarcinoma MDM2 genomic amplification predicts clinical outcome and response to targeted therapy[J]. Cancers, 2022, 14(3): 708.
- [25] ZHANG Lin, WAN Yicong, ZHANG Zihan, et al. IGF2BP1 overexpression stabilizes PEG10 mRNA in an m6A-dependent manner and promotes endometrial cancer progression[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1100-1114.
- 收稿日期: 2023-11-04
修回日期: 2024-01-17

(上接第4页)

- The Subspecialty Group of Infectious Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The Editorial Board of *Chinese Journal of Pediatrics*. Recommendation for diagnosis and treatment of Chinese children with pertussis[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2017, 55(8):568-572.
- [27] HOPPE J E. State of art in antibacterial susceptibility of *Bordetella pertussis* and antibiotic treatment of pertussis[J]. Infection, 1998, 26(4):242-246.
- [28] LI Yarong, LIU Xiaoguai, ZHANG Bei, et al. Where macrolide resistance is prevalent [J]. Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica, 2015, 123(4): 361-363.
- [29] HUA Chunzhen, WANG Hongjiao, ZHANG Zhe, et al. In vitro activity and clinical efficacy of macrolides, cefoperazone-sulbactam and piperacillin/piperacillin-tazobactam against *Bordetella pertussis* and the clinical manifestations in pertussis patients due to these isolates: a single-centre study in Zhejiang Province, China [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2019, 18: 47-51.
- [30] MI Yumei, HUA Chunzhen, FANG Chao, et al. Effect of macrolides and β -lactams on clearance of *Bordetella pertussis* in the nasopharynx in children with whooping cough [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2021, 40(2): 87-90.
- [31] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7):546-557.
- LIN Jiangtao, ZHANG Yongming, WANG Changzheng, et al. Chinese expert consensus for non-anti-infective effects and clinical use of macrolides[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2017, 56(7): 546-557.
- [32] ASADI L, SLIGL W I, EURICH D T, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. Clinical Infectious Diseases, 2012, 55(3): 371-380.
- [33] LÜ Zhe, YIN Sha, JIANG Kaichong, et al. The whole-cell proteome shows the characteristics of macrolides-resistant *Bordetella pertussis* in China linked to the biofilm formation [J]. Archives of Microbiology, 2023, 205(6): 219.
- 收稿日期: 2024-01-31
修回日期: 2024-06-11