

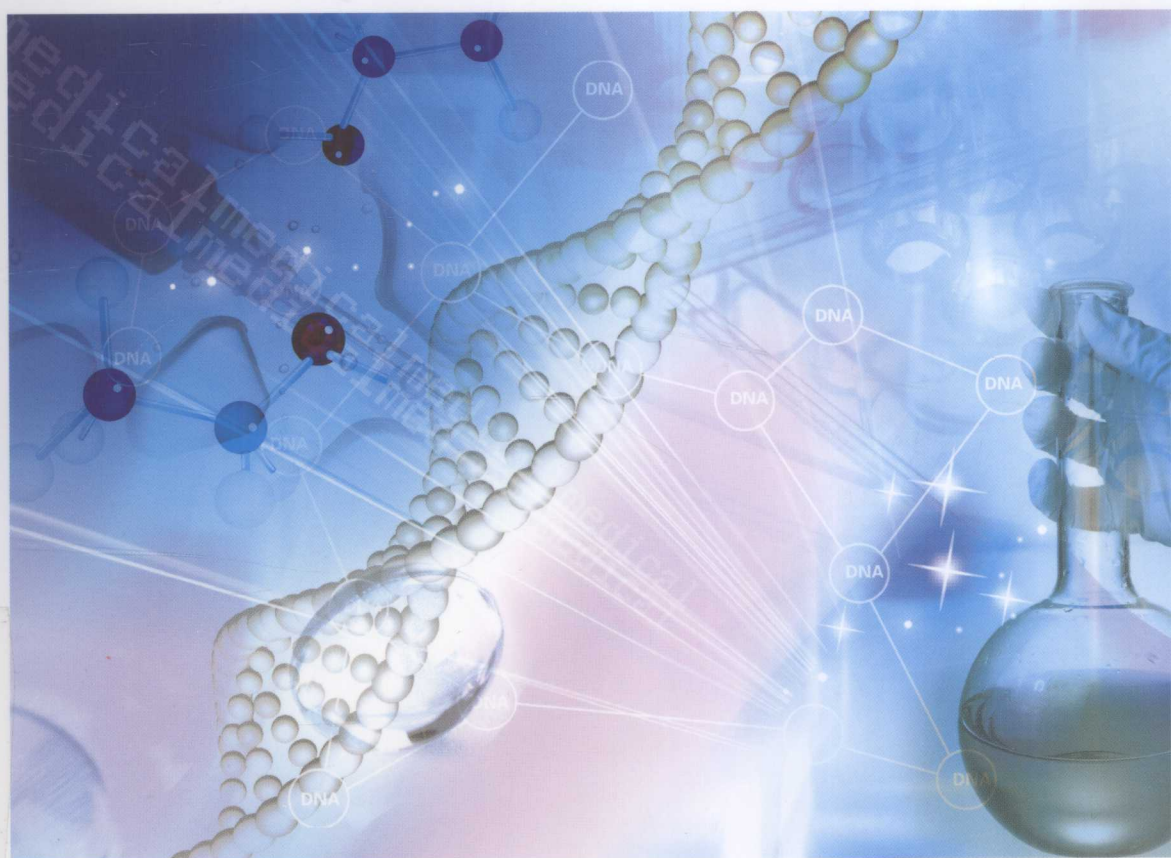
小儿支原体



XIAOER ZHIYUANTI
GANRANXING JIBING

感染性疾病

主 编 王丽燕 于雁玲 冀 湧



 军事医学科学出版社

小儿支原体感染性疾病

主 编 王丽燕 于雁玲 冀 湧

副主编 马雁军 朱 镭 韩美蓉

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

小儿支原体感染性疾病/王丽燕,于雁玲,冀湧主编.

-北京:军事医学科学出版社,2015.5

ISBN 978-7-5163-0617-8

I. ①小… II. ①王… ②于… ③冀… III. ①小儿

疾病-肺炎枝原体-感染-诊疗 IV. ①R725.631

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第084962号

策划编辑:孙宇

责任编辑:曹继荣

出版:军事医学科学出版社

地址:北京市海淀区太平路27号

邮编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,63827166

编辑部:(010)66931053,66931039

传真:(010)63801284

网址:<http://www.mmsp.cn>

印装:北京宏伟双华印刷有限公司

发行:新华书店

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:15.75

字数:386千字

版次:2015年10月第1版

印次:2015年10月第1次

定价:48.00元

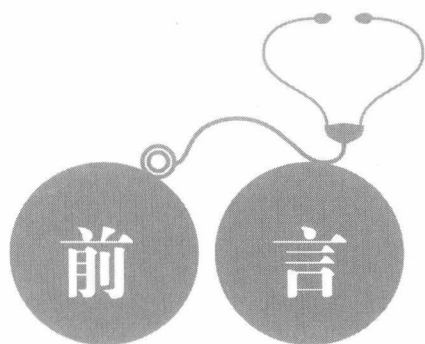
本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

主编简介

王丽燕,女,1972年出生,硕士研究生,副主任医师。山西省儿童医院门诊部副主任。1996年7月毕业于山西医科大学儿科系,同年分配至山西省儿童医院工作至今。从事儿科临床工作近20年。担任山西省医师协会青年医师分会副会长、山西省医师协会儿科医师分会常务委员兼副总干事。专业为小儿呼吸,研究方向为支原体感染、慢性咳嗽。在国家级及省级刊物发表论文10余篇。荣获山西省科技厅科技进步三等奖1项。

于雁玲,女,1968年出生,硕士研究生,副主任医师。山西省儿童医院医务科主任。从事儿科临床20余年,先后在国家级省级、论文刊物发表24篇,荣获省教育厅科研成果一等奖1项,省科技厅科技进步三等奖1项。担任山西省医师协会理事、山西省医师协会儿科医师分会副会长兼总干事、山西省医学会青年委员会副主任委员、儿科专业委员会秘书、山西女医师协会秘书。

冀湧,女,副主任医师,山西省儿童医院新生儿重症医学科主任。1992年毕业于山西医科大学临床医学系,从事儿科急救工作20余年,擅长重症肺炎等呼吸系统疑难杂症和新生儿重症的诊断和治疗。担任山西省医学会儿科青年委员会副主任委员、山西省医师协会新生儿专业委员会委员。先后在国家级和省级刊物发表10余篇论文。



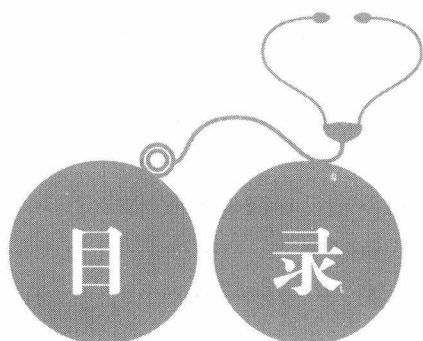
支原体感染是小儿常见病、多发病,可引起上、下呼吸道感染及肺外多系统的损害,临床表现多种多样,重症肺炎可遗留肺不张、肺坏死、闭塞性细支气管炎等疾病。肺炎支原体感染还可促进哮喘的发生或使原患有哮喘的患儿急性发作或加重,故有关支原体感染的诊治一直是医学界研究的热点。

本书是编者在大量阅读有关支原体感染的专著、教材,学习国内外权威医学杂志中的论著、论文、指南、共识等,收集、倾听国内外知名学者的讲座、培训等资料,结合日常临床工作中大量病例诊治的经验积累,历时3年完成的一本有关小儿支原体感染诊治的专业书籍。

本书从支原体的生物学起源及归属写起,介绍了常见致病性支原体的各种理化特征、生物学特点以及所致疾病的诊治要点。重点论述了肺炎支原体所致的感染,从感染部位、发病机制、病理、临床表现以及诊治预防等方面进行了详细的介绍,尤其深入阐述了有关肺炎支原体肺炎的诊断和治疗。最后通过病例分享,希望能进一步加深对支原体感染性疾病的认识。书后附有支原体感染性疾病治疗中常用药物的说明书,供读者使用时参考。

本书中的专业术语及概念均引自相关教材、指南、共识,力求准确,并附有参考文献。但由于时间紧迫,编写仓促,难免有误,不足之处敬请指正。

编者



第一章 支原体总论	(1)
第一节 支原体的分类	(1)
第二节 支原体的形态与结构	(4)
第三节 支原体的繁殖与培养	(5)
第四节 支原体的抵抗力	(6)
第五节 支原体的致病性与免疫性	(6)
第六节 支原体与细菌 L 型的区别	(9)
第七节 支原体的实验室检查	(10)
第二章 主要的致病性支原体	(11)
第一节 肺炎支原体	(11)
第二节 泌尿生殖系支原体	(18)
第三节 致病性支原体与衣原体	(21)
第三章 小儿生殖泌尿系支原体感染性疾病	(31)
第一节 新生儿肺炎	(31)
第二节 新生儿脑膜炎	(32)
第四章 小儿呼吸道支原体感染性疾病	(34)
第一节 急性上呼吸道感染	(34)
第二节 急性支气管炎	(36)
第五章 肺炎支原体肺炎	(39)
第一节 肺炎支原体肺炎的临床表现	(40)
第二节 肺炎支原体肺炎的病理改变	(44)

第三节	肺炎支原体肺炎的实验室检测	(45)
第四节	肺炎支原体肺炎的影像学表现	(62)
第五节	肺炎支原体肺炎的其他辅助检查	(75)
第六节	肺炎支原体肺炎的诊断	(81)
第七节	肺炎支原体肺炎的鉴别诊断	(83)
第八节	肺炎支原体肺炎的治疗	(102)
第九节	难治性肺炎支原体肺炎和重症肺炎支原体肺炎	(109)
第十节	肺炎支原体感染与儿童哮喘	(122)
第十一节	闭塞性毛细支气管炎	(125)
第六章	病历分享	(132)
第七章	常用药物说明书解读	(145)
第一节	抗微生物药物	(145)
第二节	降低气道高反应药物	(173)
第三节	止咳化痰药物	(181)
第四节	解除支气管痉挛药物	(194)
第五节	激素类药物	(202)
第六节	调节免疫药物	(217)
第七节	抗过敏药物	(228)
参考文献		(235)

第一章

支原体总论

在 34 亿年前,地球上开始出现生命,生生不息的进化过程形成了丰富多彩的生物世界。生命形态从最初的非细胞形态到细胞形态,从原核细胞形态到真核细胞形态,从单细胞真核细胞形态到多细胞真核细胞形态,从细胞到组织、器官、系统,经历了漫长的生物进化发展历程,形成了以植物、菌类、动物三大环节为主的生态系统。绿色植物通过叶绿素进行光合作用,供应自己,又供应异养生物,是自然界的生产者。菌类是自然界的分解者,是异养生物。动物是异养生物,是消费者,是地球上最后出现的一类生物。

随着动物的进化出现了人类,人类为了更好地生存,与环境及生物进行着长期的坚持不懈地斗争。

1898 年,法国的 Nocard 和 Roux 首先在患传染性胸膜肺炎的牛肺部病灶中发现了一种微生物,后来又从多种禽类、家畜中也分离出类似的微生物,把它称为类胸膜肺炎样微生物(pleuro-pneumonia-like organism, PPLO)。1937 年, Dienes 从患前庭腺炎女性的脓液中分离出一种与之类似的微生物,即现在的人型支原体。1944 年, Eaton 从非典型肺炎人类患者中也分离出一种类似的微生物,命名为 Eaton 菌,即现在的肺炎支原体。1962 年, Chanock 和 Hayflick 在人工培养基上成功分离培养出 Eaton 病原体,称为支原体。在 1967 年的国际微生物学会上,科学家们把这种类胸膜肺炎样微生物正式命名为支原体。它是目前所知的能在无生命培养基中繁殖的最小微生物。由于没有细胞壁,支原体呈高度多形性,它们能形成丝状或分枝状,故称之为支原体。

第一节 支原体的分类

支原体是一种生物,为了便于研究,每一种生物都可以通过分类系统,依不同的分类阶元,表示出它在生物界的地位,以反映该种生物的分类属性以及与其他生物的亲缘关系。

目前,我国采用的公认的分类方法是我国学者陈世襄提出的两总界(六界)系统,两总界即原核总界和真核总界,六界系统(图 1-1-1)即病毒界、原核生物总界的蓝藻界和裂殖菌界(裂殖菌类和立克次体)、原生生物界、真核生物总界的真菌界、植物界、动物界。

根据自然分类法,分类学家将生物归类划分为界、门、纲、目、科、属和种等自高而低的 7 个

等级(阶元)。种(物种)是分类学的基本单位,近缘的种归合为属,近缘的属归合为科,科隶属于目,目隶属于纲,纲隶属于门,门隶属于界。

支原体(mycoplasma)属于原核生物界的裂殖菌界,是原核细胞型微生物中的真细菌,其大小介于病毒与狭义的细菌之间,不需要寄生于其他生物细胞,能通过滤器,是可用人工培养基增殖的最小的原核细胞型微生物。

支原体因其没有细胞壁,1969年,国际细菌命名委员会将支原体列为柔膜体纲,该纲唯一的目为支原体目,支原体目又分为3科(表1-1-1),即支原体科、无胆甾支原体科和螺旋支原体科。支原体科,下分四个属(表1-1-2),与人类有关的是支原体属和脲原体属。

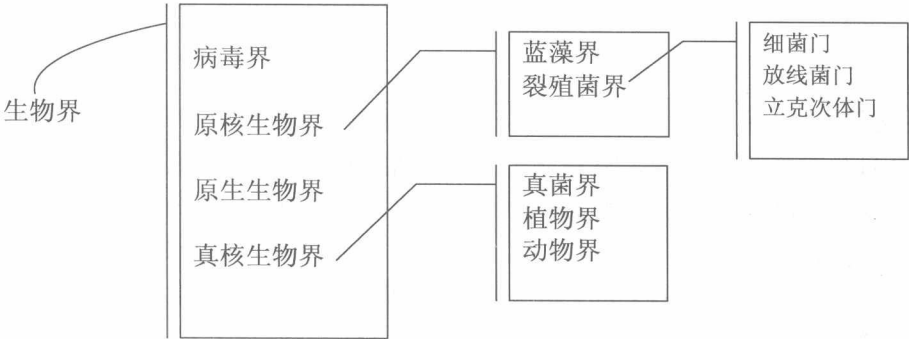


图 1-1-1 生物分界系统简图

支原体在生物界中的位置:

- 原核生物界
 - 裂殖菌界
 - 细菌门
 - 柔膜体纲
 - 支原体目
 - 支原体科
 - 支原体属

表 1-1-1 支原体目的分类

项目	科别	特点
柔膜体纲支原体目	支原体科	生长时需要固醇类
	无胆甾支原体科	生长时无需固醇类
	螺旋支原体科	植物和昆虫的支原体

表 1-1-2 与人类有关的支原体科的分类

项目	属别	主要的致病性支原体	引起的疾病
支原体科	支原体属 (已知 70 种)	肺炎支原体 (<i>mycoplasma pneumonia</i> , Mp)	呼吸道感染
		人型支原体 (<i>M. hominis</i> , Mh)	生殖泌尿道感染、不育症
		生殖支原体 (<i>M. genitalium</i> , Mg)	生殖泌尿道感染
		发酵支原体 (<i>M. fermentens</i> , Mf)	肿瘤
		穿透支原体 (<i>M. penetraus</i>)	条件感染, 常见于艾滋病
	脲原体属	溶脲脲原体(解脲脲原体) (<i>ureaplasma urealyticum</i> , Uu)	生殖泌尿道感染、流产、不孕症、不育症

在生物界中,科学家们把个体微小、结构简单、肉眼不能直接看见,必须借助光学显微镜或者电子显微镜放大数千倍,甚至数万倍后才能够观察到的这些微小生物,统称为微生物(micro-organism)。它主要包括病毒、细菌、真菌等三类(表 1-1-3)。支原体是一种微生物。

表 1-1-3 微生物分类及其特点

分类	代表	特点
非细胞型微生物	病毒(亚病毒和朊粒)	1. 无典型的细胞结构,是结构最简单,最小的一类微生物,能通过细菌滤器; 2. 由单一核酸(DNA 或 RNA)和蛋白质衣壳组成; 3. 必须寄生在活细胞内才能生长繁殖。
原核细胞型微生物 (统称为细菌) (广义的细菌)	古细菌:包产甲烷细菌 蓝细菌:过去称蓝绿藻 真细菌:细菌(狭义的细菌)、支原体、衣原体、放线菌、螺旋体、立克次体等	1. 仅有原始核,无核膜、无核仁,染色体仅为单个裸露 DNA 分子; 2. 胞质内缺乏完整的细胞器。
真核细胞型微生物	真菌	1. 细胞核分化程度较高,有典型的核结构(有核膜、核仁); 2. 通过有丝分裂进行繁殖; 3. 胞质内有完整的细胞器。

支原体虽然在自然界中广泛分布,但是大多不致病,人、家畜和禽类多有携带,在正常人和

正常动物的上呼吸道分泌物中可分离出多种支原体,说明绝大多数支原体构成人和动物的正常菌群,迄今能分离到的支原体已达 150 多种,从人体、动物、植物、昆虫和组织培养液中能分离到的寄生性支原体有 90 多种,有致病性的支原体是 14 种,人类支原体至少有 15 种。

目前所能确定的引起人类呼吸道感染性疾病的也只有肺炎支原体。人型支原体、生殖支原体、溶脲脲原体等是泌尿道、阴道、子宫颈及子宫内膜的常见寄生菌,在机体健康或正常情况下一般不致病,对人体是无害的。但是当机体抵抗力降低时即可导致疾病发生,成为条件致病微生物。有证据表明,这类支原体可引起生殖泌尿道感染。

(于雁玲 冀 湧)

第二节 支原体的形态与结构

支原体的体积小于狭义的细菌,是原核细胞生物中最小的微生物,其大小为 $0.2 \sim 0.3 \mu\text{m}$,最小的颗粒仅为 $0.08 \mu\text{m}$,故能通过滤菌器。支原体因缺乏细胞壁,形态呈高度多形性,常见有球形、杆形、丝状、分枝状、棒状、星状、环状、哑铃状等多种形态。

支原体的分子量较小,只有大肠埃希菌的 $1/5$,故其合成和代谢很有限。

支原体用普通染色不易着色,用姬姆萨染色(Giemsa stain)法长时间染色能着很浅的色,可染成淡紫色(图 1-2-1),革兰染色阴性。

支原体结构简单,主要由细胞膜和细胞质构成。最外层是细胞膜,细胞膜是由蛋白质与脂质组成的三层结构,内、外二层主要是蛋白质,中间层为脂质。在脂质中固醇约占 36%。故凡能作用于固醇的物质,如两性霉素 B、皂素、洋地黄苷等均能引起支原体细胞膜的破坏而死亡。细胞质中含有一个环状双链 DNA。

有的支原体在细胞膜外还有一层由多聚糖构成的荚膜,有毒性,是支原体的一种致病因素。

有的支原体有一种特殊的顶端结构(图 1-2-2),能使支原体黏附在宿主上皮细胞表面,这与支原体在黏膜上的定植和致病有关。这种顶端结构在表面上通过交替黏附和释放,造成支原体在表面滑动。

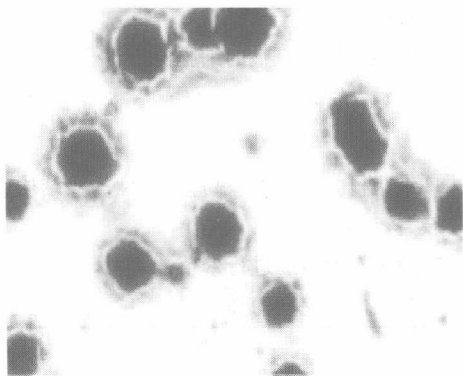


图 1-2-1 支原体姬姆萨染色成浅紫色

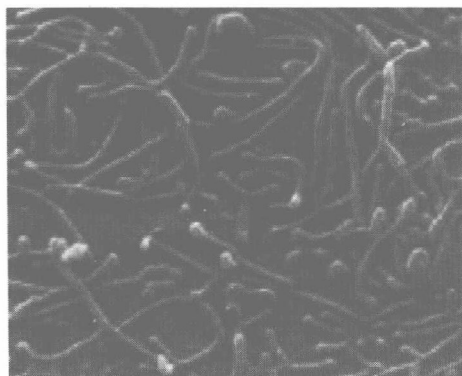


图 1-2-2 有顶端结构的支原体标本

有的支原体内有許多微丝组织成网,在前方向微丝成束,向前突出,使支原体能运动。在放大倍数 12 000 倍的显微镜下观察,可观察到上皮细胞表面不停涌动的颗粒,为运动的支原体(图 1-2-3)。

支原体细胞膜上的抗原结构由蛋白质和糖脂组成。各种支原体均有其特有的抗原结构,交叉较少,其在鉴定支原体时有重要意义。如支原体细胞膜中的糖脂是半抗原,与蛋白质结合后具有抗原性,是产生体液免疫的抗原物质,是生长抑制试验、代谢抑制试验及补体结合抗体试验的抗原。

可根据支原体是否能利用葡萄糖、水解精氨酸和尿素来进行鉴别其种类。

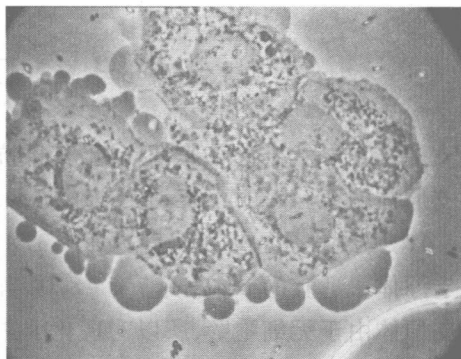


图 1-2-3 在放大倍数 12 000 倍的显微镜下观察,可见上皮细胞表面不停涌动的颗粒,为运动的支原体

(王丽燕 于雁玲)

第三节 支原体的繁殖与培养

在实验室中研究发现,支原体的繁殖以二分裂方式为主,亦可出芽、分枝或由球体延伸成长丝状后分节断裂成球状或短杆状的颗粒。支原体的繁殖比一般细胞要慢,平均生长周期为 1~3 小时,长者达 6~9 小时。

支原体不需要宿主细胞生存,故可在无生命培养基上进行培养生长,但对培养基的营养要求高于一般细菌。实验室中支原体的培养基一般采用的是以牛心浸液做基础,添加 10%~20% 的动物血清以及 10% 的新鲜酵母浸液,在含 1.4% 琼脂的固体培养基上孵育 3~14 天后,可形成典型的油煎蛋样菌落,其直径为 0.1~0.15 μm ,放在低倍镜下观察菌落,可看到核心较厚,如同蛋黄伸入培养基中,周边为一层薄薄的透明颗粒区,形同蛋清,故常称之为油煎蛋样菌落。

支原体在液体培养基中也可进行繁殖,但是液体培养基培养生长的支原体增殖数量较少,而且个体小,折光性差,仅在管底可见到聚集的小颗粒,一般不容易见到培养液混浊。

无论是在固体培养基中还是在液体培养基中生长,支原体在增殖达高峰后便会很快死亡。如果是在低温下可延长存活时间。

支原体一般为兼性厌氧,仅个别菌株专性厌氧。最适合支原体生长的 pH 值为 7.8~8.0,当 pH 值降低至 7.0 以下时,支原体会很快死亡。

在进行细胞培养时,支原体常常是污染细胞培养的一个重要因素,有时需要采用一定方法去除。但是支原体在细胞培养中不一定都引起其他细胞的病变,但可影响这些细胞用于病毒培养,故可根据实际情况进行实验室处理。

(于雁玲 冀湧)

第四节 支原体的抵抗力

支原体在自然界分布非常广泛,其抵抗力的高低与其形态结构有关。

支原体耐寒,4℃时可存活1~2周,-20℃时则可存活半年左右,其生长繁殖的温度范围为22~41℃,最适合的生长温度为36~37℃,不耐高温,56℃时30分钟可以将其灭活。

支原体最适宜的pH值为7.6~8.0,当pH值降低至7.0以下时,支原体会很快死亡。

支原体由于无细胞壁,所以对理化因素的影响比细菌敏感,对紫外线、干燥、热等均敏感,一般的脂溶剂、清洁剂以及常用的消毒剂如酚、甲醛等可以将支原体灭活,乙醇、特异性抗体和补体能将支原体溶解,但是支原体对醋酸铀、结晶紫的抵抗力比细菌强,故上述物质可作为杂菌生长的抑制剂加入支原体培养基中起到防止杂菌污染的作用。

支原体由于缺乏细胞壁,对影响细胞壁合成的抗生素如青霉素类天然耐药,但是对于干扰蛋白质合成的抗生素如多西环素、交沙霉素、氯霉素、红霉素、螺旋霉素、链霉素等敏感,对作用于DNA旋转酶而阻碍DNA复制的喹诺酮类药物如左旋氧氟沙星、司帕沙星等均敏感。对作用于固醇类的物质如两性霉素B、皂素、洋地黄毒苷等均敏感。

近年来,由于人类大量使用抗生素,支原体为了生存,在形态、结构和代谢等方面逐渐出现了一些变化,利于其逃避被机体清除或被药物破坏消灭的可能,从而导致支原体的耐药,重症或难治性支原体感染病例增加。1985年至1999年期间,日本分离到的296株肺炎支原体中尚无一株对大环内酯类药物耐药。1999年后就有了支原体耐药的报道,有的学者研究报道,1/5的溶脲脲原体与1/4的人型支原体对多西环素已产生耐药,但是耐药株对环丙沙星和氧氟沙星仍敏感,两种支原体对交沙霉素均高度敏感,而且还发现耐药株大多携带着耐四环素基因tetM,故大多数耐药株支原体对四环素类药物耐药。2000年以后,支原体的耐药问题越发受到普遍关注,欧洲与美国亦渐有报道。有学者报道,2000年至2006年间分离到的85株肺炎支原体菌株中有15株存在对大环内酯类药物耐药。2002年至2007年期间,日本分离到的肺炎支原体菌株对大环内酯类药物的耐药率逐年升高。我国也有了较多文献报道,有学者报道上海市2005年至2008年期间,来自儿童患者的53株肺炎支原体临床分离株中,83%在体外对红霉素、阿奇霉素、克拉霉素耐药,但是临床治疗尚有效。支原体的耐药特点及耐药机制、体外药敏试验与体内药物治疗效果是否一致,还需要研究者们继续努力,探究真相。

(于雁玲 马雁军)

第五节 支原体的致病性与免疫性

人与生物是密不可分的,生物对人或有益,或有害,或两者兼有,其最终的结果与人有关,与生物亦有关。本节主要谈及其中一种生物——支原体。

支原体广泛存在于人类及其他动物的体内外,大多数种类的支原体是不致病的,是与之共生的寄生菌。能够引起人类疾病的主要有肺炎支原体、溶脲脲原体、人型支原体和生殖支原体

等。肺炎支原体可引起人类的上呼吸道感染、下呼吸道感染等呼吸道感染性疾病。溶脲脲原体、人型支原体和生殖支原体等在一定条件下能够引起人类的泌尿生殖系统感染和不孕、不育症。

一、致病性

支原体的致病性主要与其结构与形态、理化性质有关。

支原体的细胞膜厚度为 7.5~10 nm, 内外两层为蛋白质和糖类, 中层为含有胆固醇的磷脂。除穿透支原体外, 一般为表面感染, 大多不侵入血液。

1. 特殊顶端结构 研究者在电镜下观察到, 支原体一端有一种烧瓶状的特殊末端结构, 能与宿主细胞上的受体结合而黏附于细胞上, 支原体黏附细胞的特性成为其感染致病的先决条件。支原体侵入机体后, 首先通过这种烧瓶状的特殊的末端结构, 与宿主细胞上的受体结合而黏附于细胞上, 然后通过以下几种机制引起细胞损伤而导致疾病: ①从宿主的细胞膜中夺取脂质和固醇作为养料供应自己生长繁殖, 被剥夺脂质和固醇的细胞膜受损, 细胞屏障功能丧失, 从而导致细胞损伤。②支原体吸附于红细胞、单核细胞、CD4⁺ 细胞、尿道上皮细胞等细胞的表面后, 与细胞膜相互作用, 产生并释放有毒的代谢产物, 如神经毒素(外毒素)、磷脂酶 C、核酸酶、过氧化氢和超氧离子、氨(NH₃)等毒性物质, 毒性物质进一步损害宿主细胞。

溶脲脲原体能通过黏附精子, 影响精子活动的动力, 导致不育。且与人精子膜有共同抗原, 可因免疫损伤而致不育。

穿透支原体通过黏附宿主的 CD4⁺ T 淋巴细胞, 并侵入细胞内引起免疫损伤而致病。

2. 荚膜或微荚膜 研究者发现, 有的支原体在细胞膜外还有一层由多聚糖构成的荚膜或微荚膜, 具有毒性, 能使宿主细胞受损, 同时还具有抗吞噬作用, 能使其免于被机体清除, 也是致病的因素。

3. 抗原或超抗原 支原体细胞膜中的外膜蛋白上的 P-1 蛋白抗原性极强, 是主要的抗原决定簇。支原体细胞膜中的糖脂是半抗原, 与蛋白质结合后具有抗原性, 是产生体液免疫的抗原物质。

有的支原体可产生一类具有免疫调节活性的蛋白质, 这种蛋白质能在感染部位刺激炎症细胞产生, 炎症细胞继而分泌大量的细胞因子, 开始为 TNF- α 和 IL-1, 随后为 IL-6 等多种有害的细胞因子, 进一步引起组织损伤。关节炎支原体可产生超抗原, 使 T 细胞增殖, 释放细胞因子, 吸引炎症细胞浸润。

4. 尿素酶 溶脲脲原体感染机体后可以产生大量的尿素酶, 尿素酶可水解宿主体内的尿素, 释放出大量氨, 氨对细胞有毒害, 而且可促使结石形成, 导致机体损伤。

5. 共同或类似抗原 溶脲脲原体与人精子细胞膜有共同抗原, 可因免疫损伤而致不育。肺炎支原体与人体的心肌细胞、肾小球细胞等多种细胞膜有类似抗原, 进一步因机体的免疫清除而导致免疫损伤。

二、免疫性

免疫是指机体对感染有抵抗能力, 而不患疫病或传染病。

1. 人体的免疫系统 宿主体内的免疫系统,能够识别并清除从外环境中侵入体内的病原体及其产生的毒素和内环境中因基因突变产生的肿瘤细胞,从而实现免疫防卫功能,保持机体内环境的稳定。免疫系统至关重要,人类必不可少,没有免疫系统人类将无法生存。

机体的免疫系统主要由免疫组织和免疫器官、免疫细胞及免疫活性分子等组成。免疫细胞对病原体或肿瘤细胞的应答如果适当,则病原体或肿瘤细胞被清除,完成免疫防卫功能;免疫细胞的应答如果过强,会导致过敏性疾病;免疫细胞的应答如果过弱,则容易导致严重的感染;免疫细胞如果对自身组织发生应答,则会导致自身免疫,使机体受损。

人体内有两种免疫应答类型,一种被称为固有性免疫应答,是指机体遇到病原体后,首先产生并能够迅速起防卫作用的免疫应答。执行固有免疫功能的有皮肤、黏膜的物理阻挡作用;局部细胞分泌的抑菌、杀菌物质的化学作用;有吞噬细胞的吞噬病原体作用;自然杀伤(natural killer, NK)细胞对病毒感染靶细胞的杀伤作用,血液和体液中存在的抗菌分子,如补体等。固有免疫能在感染的早期(数分钟至 96 小时内)执行防卫功能。

如果在感染的早期,病原体不能被完全清除,炎症进一步发展,单核巨噬细胞($M\phi$)分泌细胞因子,细胞因子促使淋巴细胞向炎症部位聚集,病原体成分将这些淋巴细胞活化,启动特异性免疫应答,识别病原体成分后被活化 T 及 B 淋巴细胞,并不能即刻表现防卫功能,而是要经过免疫应答过程 4~5 天后,才能生成效应细胞,对已识别的病原体施加杀伤清除作用。特异性免疫应答是继固有性免疫应答之后发挥效应的,在最终清除病原体、促进疾病治愈、防止再感染方面起主导作用。

2. 支原体感染机体后的免疫 支原体能通过特殊末端结构直接黏附宿主的细胞膜,损害宿主的细胞,其皮肤黏膜的物理阻挡作用消失。宿主细胞受损后能刺激淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞局部聚集,吞噬病原体及受损细胞,同时产生多种细胞因子,固有免疫能在感染的早期启动并执行防卫功能。研究发现,支原体感染宿主后,机体 6 小时后开始产生 IFN, 48 小时后达高峰,以后缓慢减少。支原体感染还可诱生 IL-1 β 、IL-6 和 TNF、IL-2 等。

支原体感染机体后如果病原体不能被及时完全清除,炎症将进一步发展,局部的单核巨噬细胞($M\phi$)将进一步分泌细胞因子,细胞因子促使淋巴细胞向炎症部位聚集,诱导机体各种细胞因子的产生。支原体具有多种耐热或不耐热的丝裂原,可作为抗原,这种病原体成分被 B 细胞和 T 细胞识别后, B 细胞和 T 细胞受到刺激进行转化,启动特异的细胞免疫应答和体液免疫应答。

启动细胞免疫应答,机体特异性 CD4⁺ Th1 细胞分泌细胞因子 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 和 GM-CSF 等,进一步活化 $M\phi$,清除或杀灭支原体。但是免疫细胞在清除支原体的同时,会释放大炎症细胞因子,能够引起自身组织损伤。

启动体液免疫应答,机体针对肺炎支原体的菌体蛋白及脂多糖等抗原产生抗体,首先产生的是 IgM 抗体,随后出现 IgG 抗体,虽然血清中存在抗体,但对机体并无完全保护的免疫作用,因为支原体可通过表面抗原的变异而逃避机体的免疫防御,避免巨噬细胞的吞噬。机体对于自身抗原的反应还可导致机体损伤。

IgG 中的 IgG₁ 和 IgG₂ 抗体具有调理作用,可加强巨噬细胞对支原体的杀伤作用。黏膜产生的 SIgA 具有保护作用,在局部黏膜阻止支原体感染中起重要作用。

支原体感染机体后,机体内免疫系统立即启动,最终是否能清除或杀灭支原体,除与支原体感染的数量和毒力有关外,关键取决于机体自身的免疫系统。通过一系列的免疫应答,如果应答适度,支原体被清除,机体恢复健康;如果应答过度,支原体被清除的同时机体受损,两败俱伤;如果应答无力,机体会发展为重症或难治性支原体感染,还可能迁延不愈或反复感染。总之,人体患病后疾病的恢复很大程度上取决于自身,自身的免疫系统扮演着举足轻重的角色。故临床上常常见到同种疾病、同样病情的患者在相同治疗的情况下结果差别很大。差别的产生很大一部分是由自身的免疫能力不同导致的,故临床医师要谨慎对待每一位患者,不能仅仅因病而治,而且还要因人而治,及时评估个体免疫功能状态,采取个性化治疗方案,才可能收到良好的治疗效果,让患者满意,保障医疗安全。

(于雁玲 冀 湧)

第六节 支原体与细菌 L 型的区别

在实验室中,进行病原体的鉴定培养时,常常需要与细菌 L 型进行鉴别,以避免漏诊或误诊。

细菌 L 型不是自然界中的天然形态,是一种外界因素导致的缺陷型细菌。它是某些细菌在一些影响细胞壁合成的物质,如抗生素、溶菌酶、抗体和补体、胆汁等作用下,细胞壁受损出现缺陷,研究者称之为 L 型细菌。

L 型细菌因缺乏细胞壁,其致病性与无细胞壁的支原体和病毒相似,主要引起的是间质性炎症,尤其多见于慢性感染,如骨髓炎、心内膜炎、反复的泌尿道感染等。在动物实验中和临床工作中发现,呼吸道或血液中感染细菌 L 型的动物或人类常常表现为间质性肺炎,与肺炎支原体肺炎相似,难以鉴别。支原体和细菌 L 型都能引起泌尿生殖道的感染。现已有研究证明,溶脲脲原体和细菌 L 型都能吸附精子,导致不育。

实验室中进行细胞培养时,常常加青霉素抑制杂菌的污染,但对培养基中的支原体无效,支原体仍能生长,并有诱导污染细菌变为 L 型的可能。而支原体与细菌 L 型的生物学多种特性都极为相似,如多形性、能通过滤菌器、在固体培养基上培养菌落呈荷包蛋样或颗粒状,故在进行支原体的分离鉴定时应当特别注意。

支原体与细菌 L 型如何鉴别呢?细菌 L 型适宜在高渗培养基上进行培养,而支原体适合在含有胆固醇的培养基上生长;细菌 L 型的细胞膜不含胆固醇,而支原体细胞膜中含有高浓度的胆固醇;用液体培养基进行培养时细菌 L 型较支原体易附壁,液体浑浊度稍高。但是最终的鉴别,首先要确定是否存在诱导因素,如果有,明确诱导因素,去除诱导因素后再进行分离鉴定。细菌 L 型在脱离诱导因素后常可恢复为原来的细菌型,而支原体则没有变化。

(于雁玲 冀 湧)

第七节 支原体的实验室检查

支原体的实验室检查主要有分离培养、血清学检查及分子生物学技术。最常见的有以下几种:

一、分离培养

由于支原体培养要求所需的营养条件高、所需时间长、培养阳性率低,不能满足临床需要,故虽然支原体分离培养是诊断的金标准,但是临床上多不采用。目前支原体的分离培养主要是用于科学研究。一般采用的是以牛心浸液做基础,添加 10%~20% 的动物血清以及 10% 的新鲜酵母浸液,在含 1.4% 的琼脂固体培养基上孵育 3~14 天后,可形成典型的油煎蛋样菌落,放在低倍镜下观察菌落,再进一步根据其理化性质进行鉴定分型。

二、血清学检测

支原体具有多种耐热或不耐热的丝裂原,可作为抗原,刺激机体产生抗体,我们可以通过检测血清中的抗体间接诊断支原体感染。支原体细胞膜中的糖脂是半抗原,与蛋白质结合后具有抗原性,是产生体液免疫的抗原物质,是生长抑制试验、代谢抑制试验及补体结合抗体试验的抗原。

1. 代谢抑制试验(metabolic inhibition test, MIT) 是将支原体接种在一个含有抗血清与酚红及相应底物的葡萄糖培养基中,若抗体与支原体相应,则支原体的生成、代谢受到抑制,支原体生长受抑,底物不分解,指示剂酚红不变颜色。应用这种方法可将某些支原体分成若干血清型,如利用 McAb 可将溶脲脲原体分为 16 个血清型。临床上应用这种方法,通过已知支原体检测患者血清中特异性抗体,进行血清学诊断或血清流行病学调查。

2. 生长抑制试验(growth inhibition test, GIT) 操作步骤与药敏试验的纸片法相似,将沾有特异性抗血清纸片贴于划有支原体的琼脂平板表面,若两者相应则纸片周围生长的菌落受到抑制。特异性与敏感性均高。

3. 酶联免疫吸附试验(ELISA) 此试验方法敏感、特异性高,且快速、经济,为目前诊断支原体感染的一种实用可靠的血清学方法。应用 μ 链捕获 ELISA 检测血清中特异的支原体抗体。市场上有 ELISA 试剂盒出售。

三、分子生物学

用 DNA 探针检测分泌物、血液、脑脊液、肺泡灌洗液、胸腔积液、腹水等的支原体 DNA,其敏感度为 95%,特异度为 89%~98%。还可应用 PCR 检测呼吸道分泌物、血清、脑脊液等的肺炎支原体的 P-1 基因,敏感性与特异性均高。

(于雁玲 朱 镭)