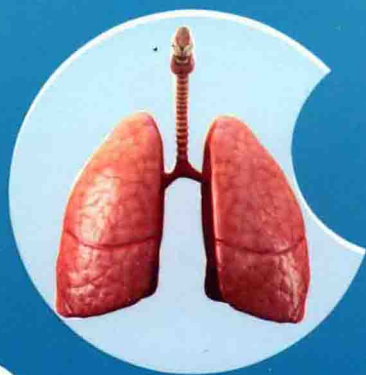


肺炎

支原体肺炎

主 编 ◎ 潘长旺 陈成水



 人民卫生出版社

肺炎

支原体肺炎

主 编 潘长旺 陈成水
副主编 刘文权 谭 峰 李玉苹
编 者 (按姓氏笔画排序)

王梦怡 (宁波市第二医院)
叶君如 (温州医科大学附属第一医院)
叶彩儿 (温州医科大学附属第一医院)
华倩倩 (东阳市人民医院)
刘文权 (温州医科大学基础医学院)
李云雷 (乐清市人民医院)
李玉苹 (温州医科大学附属第一医院)
李继法 (温州医科大学附属第一医院)
杨 莉 (温州医科大学附属第一医院)
杨芳芳 (宁波市第二医院)
张虎祥 (温州医科大学附属第一医院)
陈成水 (温州医科大学附属第一医院)
金旭如 (温州医科大学附属第一医院)
周海生 (乐清市人民医院)
姚丽丽 (温州医科大学附属第一医院)
徐 显 (乐清市人民医院)
黄慧聪 (温州医科大学基础医学院)
梁韶晖 (温州医科大学基础医学院)
谢于鹏 (温州医科大学附属第一医院)
蒲桂梅 (温州医科大学附属第一医院)
谭 峰 (温州医科大学基础医学院)
谭 峰 (温州医科大学基础医学院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肺炎支原体肺炎 / 潘长旺, 陈成水主编. —北京:
人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19358-0

I . ①肺… II . ①潘… ②陈… III . ①肺炎枝原体 - 肺炎 - 诊疗 IV . ① R563.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 143711 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肺炎支原体肺炎

主 编: 潘长旺 陈成水

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 4.5

字 数: 113 千字

版 次: 2014 年 8 月第 1 版 2014 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19358-0/R · 19359

定 价: 16.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前 言

肺炎支原体是社区获得性肺炎的重要病原体,是一种无细胞膜、介于细菌与病毒之间的最小原核细胞型微生物,主要经呼吸道传播,也可经血行播散至全身各组织器官。国际上对肺炎支原体的研究已有很长历史。早在 1938 年,人们即发现临床上某些肺炎患者的临床表现与细菌性肺炎十分相似,但却对常用的抗生素不敏感,因此将其称之为非典型肺炎。由于肺炎支原体无细胞壁、形态多样,且体积微小,可通过除菌滤器,长期以来并未分离得到确切的病原体。直至 20 世纪 60 年代,随着检测技术的提高与电镜技术的高速发展,人们才逐渐认识到其形态特征,并通过组织培养、动物及人体试验等证实可致肺炎,从而最终将其命名为肺炎支原体。

肺炎支原体肺炎占肺炎总数的 10% ~ 20%,在密集居民中可达 50%。由于儿童机体免疫力较弱,以往报道多以小儿感染居多。近年来,随着生活节奏的加快、生活压力的加大、大气污染的日益严重以及抗生素的滥用,肺炎支原体肺炎的发病人数逐年增多,发病人群也不仅仅见于儿童和青少年,也常见于老年人和免疫功能低下的患者。肺炎支原体肺炎的主要症状为持续性高热和刺激性干咳,影像学表现呈多样性。除引起呼吸道疾病外,由于持续、低水平或反复肺炎支原体感染,加之神经系统、心脏、消化道、肌肉、骨骼、泌尿和血液系统及皮肤等肺外肺炎支原体感染症状轻重不一,增加了肺炎支原体肺炎的诊治难度,如并发肺炎支原体脑炎时,死亡率可高达 10%。然而,由于

肺炎支原体肺炎的临床症状常与 X 线、CT 表现不相符,极易被误诊为其他肺部炎症而延误治疗,给诊断和治疗带来困难。同时,鉴于肺炎支原体肺炎对 β -内酰胺类抗生素和磺胺类药物无效,一旦误诊或漏诊,则造成治疗失败。

然而,与肺炎支原体肺炎发病率逐渐增高相反,人们对该病的认识却十分有限。在此背景下,我们收集国内外相关资料,邀请有关专家,组织编写了这本专著。编者中既有在临床一线工作的医务工作者,也有长期从事肺炎支原体研究的科研人员。本书从肺炎支原体肺炎目前的流行情况、肺炎支原体的致病与致病机制、抗支原体药物及耐药性、肺炎支原体肺炎临床表现、病理学与影像学特征、肺炎支原体实验室检查、诊断与鉴别诊断、治疗与预后、流行病学与预防等十个方面进行了系统的描述。因此,本书既可告诉普通百姓“什么是肺炎支原体?肺炎支原体肺炎有什么危害?如何预防肺炎支原体感染?”等问题,也可作为一本专业的参考手册,指导临床医护人员及时地诊断、治疗该病。

本书由 22 位编者共同完成,为使全书文笔流畅连贯,我们在汇总时,对全部文字和图表进行了认真修正和统一处理。但书中的错误和缺点仍在所难免,恳请读者指正。

本书的编写得到了浙江省科学技术厅社会发展项目(2011C13040)资助,在此一并表示衷心的感谢。

潘长旺 陈成水

2014 年 4 月于温州医科大学

目 录

第一章 绪论	1
第一节 概述	1
第二节 肺炎支原体感染	2
第三节 肺炎支原体病研究进展及发展方向	5
第二章 病原与免疫学	9
第一节 病原学	9
一、形态与生理学特征	9
二、基因组特征	12
第二节 免疫学	13
一、抗原结构与变异	13
二、肺炎支原体的免疫	16
第三章 肺炎支原体的致病与致病机制	23
第一节 肺炎支原体的致病性	23
一、肺炎支原体的毒力	23
二、毒素样物质	26
第二节 肺炎支原体的致病机制	29
一、肺炎支原体对宿主细胞的直接作用	29
二、肺炎支原体感染引起的免疫病理损伤	32

第四章 抗支原体药物及耐药性	39
第一节 概述	39
第二节 大环内酯类抗生素	40
第三节 四环素类抗生素	44
第四节 喹诺酮类抗菌药物	47
第五章 肺炎支原体肺炎临床表现	55
第一节 症状与体征	55
第二节 支原体肺炎与其他呼吸道疾病	55
第三节 肺外并发症	56
第六章 肺炎支原体病理学和影像学	59
第一节 临床与病理	59
第二节 影像学 and 鉴别	59
一、X 线	59
二、胸部 CT	60
第七章 肺炎支原体实验室检查	65
第一节 一般血液学检查	65
一、血常规	65
二、血沉	66
三、C 反应蛋白	66
四、降钙素原	67
第二节 病原学检查	67

一、标本采集	67
二、培养与鉴定	68
三、形态学检查	71
第三节 免疫学检查	71
一、检测抗体	72
二、检测抗原	77
第四节 分子生物学诊断	79
一、核酸杂交技术	80
二、核酸扩增技术	81
三、扩增产物的检测	86
第五节 肺炎支原体抗菌药物敏感性试验	86
一、药敏试验中抗菌药物、培养基的选择	87
二、药敏试验方法	89
三、药敏试验结果解释	90
第八章 诊断与鉴别诊断	93
第一节 临床诊断	93
一、流行病学	93
二、临床特征	93
三、实验室检查	93
四、治疗	94
第二节 免疫学诊断	94
一、特异性血清学检测	95
二、非特异血清学检测	96

三、分子生物学检测	97
第三节 鉴别诊断	97
一、细菌性肺炎	97
二、病毒性肺炎	98
三、肺炎衣原体肺炎	99
四、结核病	100
五、病毒性上呼吸道感染	102
第九章 治疗与预后	105
第一节 临床治疗	105
一、一般治疗	105
二、对症治疗	106
三、抗感染治疗	107
四、免疫抑制剂的应用	111
五、经支气管镜治疗	112
六、其他治疗	114
七、重症支原体肺炎的治疗	116
八、肺外并发症的治疗	117
第二节 评估与预后	118
一、对治疗反应的评估	118
二、预后与预防	119
第十章 流行病学与预防	121
一、传染源和传播途径	121

二、易感人群	121
三、流行特征	122
参考文献	127

第一章 绪 论

第一节 概 述

支原体 (*Mycoplasma*) 又称霉形体, 是目前发现的最小原核细胞型微生物。支原体无细胞壁、形态多样, 可通过除菌滤器, 且能在无生命培养基中生长繁殖。由于他们能形成有分支的长丝, 故称之为支原体。支原体归属于柔膜体纲、支原体目。支原体目下再分支原体科、无胆甾原体科、螺原体科。支原体科又分为支原体属和脲原体属。

支原体在自然界中广泛分布, 迄今已分离到 150 余种, 主要包括动物致病性支原体, 如肺支原体、猪肺炎支原体、滑膜支原体、丝状支原体、运动支原体、鸡毒支原体、山羊支原体; 植物致病性支原体如植原体; 非致病性支原体如花中间支原体、嗜酸热原体、火山热原体; 而对人已明确有致病作用的支原体, 即人类致病性支原体有生殖支原体、肺炎支原体、解脲支原体、穿透支原体。其中能引起人呼吸道感染的支原体称为肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*, MP)。

国际上对肺炎支原体的研究已经有近 50 年的历史。早在 1938 年, Reimann 在美国费城某医院见到 7 名患肺炎的病例, 其临床表现及体征都非常特殊, 区别于一般临床上所见的细菌性肺炎, 对常用的抗生素不敏感, 但临床表现与病程却类似, 因此称之为非典型肺炎。后来, Eaton 等将 1 名非典型肺炎患者的呼吸道分泌物接种棉鼠、地鼠后也可引起肺炎, 并发现其能通过滤菌器, 疑为病毒, 称为 Eaton 因子。1943 年, Peterson 发现这类肺炎患者血清中存在着冷凝素, 冷凝集试验阳性者服用四环素后可使病程缩短, 阴性者治疗效果不明显, 遂将冷凝集素的存

在与否作为此肺炎的分类指标。1957年, Liu用间接免疫荧光法显示出这种病原体定位在感染的鸡胚肺及支气管上皮细胞表面。用此病原体作抗原, 以间接免疫荧光法检测21例被感染志愿者的双份血清, 19例出现4倍以上升高的抗体滴度, 进一步阐明了该病原体与非典型肺炎的因果关系。直到20世纪60年代初, Marmion及Goodburn等用姬姆萨染色发现出现免疫荧光部位有一种小的球杆状体, 与类胸膜肺炎微生物(PPLO)形态相似, 提出Eaton因子是支原体。同年Channock等在组织培养中分离出此病原体, 又通过动物及人体试验, 确定它是非典型肺炎的病原, 命名为肺炎支原体。

肺炎支原体是社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)的主要病原体, 由其感染引起的肺炎称为肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)。MPP的感染广泛存在于世界各地, 可引起地区性流行。

肺炎支原体的培养难度大, 且生长缓慢, 对临床诊断帮助不大。过去主要靠血清学方法, 近年来随着分子生物学技术的发展, 利用PCR、单克隆抗体、基因探针等技术开展抗原及抗原成分的快速诊断, 为临床诊治起到了很好的指导作用。由于肺炎支原体肺炎的发病机制目前尚未完全清楚, 对肺炎支原体肺炎进行快速、简易可靠的诊断, 并为患者提供有针对性的廉价的药物治疗是目前亟待解决的问题。

第二节 肺炎支原体感染

肺炎支原体肺炎(MPP)是由肺炎支原体引起的以间质病变为主的急性肺部感染, 由于此类肺炎在临床表现上与肺炎链球菌等常见细菌引起的肺炎有明显区别, 且 β -内酰胺类抗生素和磺胺类药物等治疗无效, 因此临床上又将其与嗜肺军团菌、肺炎衣原体及立克次体等其他非典型病原体引起的肺炎统称为

“原发性非典型肺炎”。

肺炎支原体肺炎广泛存在于全球范围内,多为散发病例,约3~6年发生一次地区性流行,流行时间可长达1年,流行年份的发病率可达到非流行年份的数倍,容易在学校、幼儿园及军队等人员比较密集的环境中集中发病。其潜伏期为1~3周。发病形式多样,多数患者仅以低热、疲乏为主,部分患者可出现突发高热并伴有明显的头痛、肌痛及恶心等全身中毒症状。呼吸道症状以干咳为主,常持续4周以上,多伴有明显的咽痛,偶有胸痛、痰中带血。阳性体征以显著的眼部充血和耳鼓膜充血较多见,少数患者可有颈部淋巴结肿大。肺部常无阳性体征,少数患者可闻及干湿性啰音。外周血白细胞总数和中性粒细胞比例一般正常,少数患者可升高。肺部阳性体征少而影像学表现明显是支原体肺炎的一个重要特点,病变多为边缘模糊、密度较低的云雾样片状浸润影,从肺门向外周肺野放射,肺实质受累时可呈大片实变影。部分病例表现为段性分布或双肺弥漫分布的网状及结节状间质浸润影。胸腔积液少见。与普通细菌性肺炎相比,支原体肺炎累及上肺或同时累及双肺者更多,且吸收较慢,即使经过有效治疗,也需要2~3周才能吸收,部分患者甚至延迟至4~6周才能完全吸收。

血清特异性抗体检测仍然是目前诊断肺炎支原体肺炎的主要手段。颗粒凝集试验和补体结合试验是检测肺炎支原体血清特异性抗体的传统方法,但无法区分IgG和IgM。酶免疫测定试验或免疫荧光法可以分别检测肺炎支原体特异性IgG和IgM,对早期诊断更有价值,但在部分反复发生肺炎支原体感染的成年患者中,特异性IgM可能持续阴性。因此,即使肺炎支原体特异性IgM多次阴性,也不能排除存在肺炎支原体急性感染的可能性。无论采用何种检测方法,急性期及恢复期的双份血清标本中,肺炎支原体特异性抗体滴度呈4倍或4倍以上增高或减低时,均可确诊为肺炎支原体感染,这是目前国际上公认

的标准。此外,颗粒凝集试验特异性抗体滴度 $\geq 1:160$,或补体结合试验特异性抗体滴度 $\geq 1:64$,或特异性IgM阳性,也可作为诊断肺炎支原体近期感染或急性感染的依据。

大环内酯类抗生素、氟喹诺酮类药物、多西环素及米诺环素等四环素类抗生素是治疗肺炎支原体的常用药物。抗感染治疗的疗程通常需要10~14天,部分病例的疗程可延长至3周左右,但不宜将肺部阴影完全吸收作为停用抗菌药物的指征。在上述三类抗菌药物中,氟喹诺酮类药物可能对骨骼发育产生不良影响,一般情况下应避免用于18岁以下未成年人。四环素类药物可引起牙齿黄染及牙釉质发育不良,也不宜用于8岁以下患儿。因此,大环内酯类抗生素可作为治疗儿童肺炎支原体肺炎的首选药物,其中阿奇霉素及克拉霉素等新型大环内酯类具有半衰期长、用药次数少、胃肠道反应轻、生物利用度高和细胞内药物浓度高等特点。同时,在患者的依从性和耐受性方面比红霉素更好,临床应用更有优势。然而近年来,肺炎支原体对大环内酯类抗生素的耐药问题开始引起人们的关注。在日本、法国及德国,肺炎支原体对大环内酯类抗生素的耐药率分别达到了30.6%、9.8%和3.0%,而在我国北京,肺炎支原体对红霉素的耐药率高达69%。与大环内酯类抗生素日益严峻的耐药形势相比,氟喹诺酮类药物和四环素类抗生素依然对肺炎支原体保持了良好的体外抗菌活性。迄今为止,在国内外现有的临床研究中,尚未发现对这两类抗菌药物耐药的肺炎支原体菌株。根据现有的研究结果,建议在临床工作中,对于大环内酯类抗生素治疗72小时仍无明显改善的成人肺炎支原体肺炎患者,应考虑大环内酯类抗生素耐药菌株感染的可能,若无明确禁忌证,可换用呼吸喹诺酮类药物或四环素类抗生素。

肺炎支原体(MP)主要感染呼吸道,除引起肺炎外,还可引起上呼吸道感染,如咽炎、气管炎、支气管炎等。根据病变部位不同,其临床表现各异。MP感染轻者无任何症状,一般表现为

头痛、发热、咳嗽等症状,3%~10%会进展为肺炎。此外,MP感染不仅可引起呼吸道感染,也可引起肺外其他器官病变。神经系统可累及大脑、小脑、脑膜、脑血管、脑干、颅神经、脊髓、神经根、周围神经等,表现为脑膜脑炎、急性播散性脑脊髓膜炎、横断性脊髓炎、无菌性脑膜炎、周围神经炎、吉兰-巴雷综合征、脑梗死、Reye综合征等。泌尿系统疾病中,最常见的为急性肾小球肾炎综合征,类似链球菌感染后急性肾小球肾炎。心血管系统包括引起心肌炎和心包炎,甚至心功能衰竭。血液系统疾病则以溶血性贫血多见,也可引起血小板减少、粒细胞减少、再生障碍性贫血、凝血异常,出现脑、肢体动脉栓塞及DIC。其他临床表现包括皮疹,多见斑丘疹和疱疹;关节肌肉病变,多表现为非特异性肌痛,常见为腓肠肌痛,关节炎主要累及大中关节。

第三节 肺炎支原体病研究进展及发展方向

近20年来,生物化学、遗传学、细胞生物学、分子生物学等学科的发展,电子显微镜、细胞培养、组织化学、标记技术、电子计算机、分子生物学技术等极大地促进了肺炎支原体学的发展,但尚有诸多方面问题有待进一步的研究和探索。根据我国目前情况,应在以下几方面加强研究。

(一) 致病机制研究

通过开展肺炎支原体基因结构和功能的研究,将逐步揭示肺炎支原体的致病基因与致病相关基因。支原体致病机制与其黏附、直接侵入及毒性损失、体液及细胞免疫、细胞因子的作用有关,现已深入认识到分子水平:对其毒素、侵袭性蛋白、黏附素等致病物质,肺炎支原体的结构蛋白和非结构蛋白的结构和功能,但肺炎支原体进入到宿主细胞的基因调控、肺炎支原体与宿主细胞间相互关系等仍需进一步研究。

(二) 诊断方法及技术的建立

目前,国内外采用的肺炎支原体感染的诊断方法包括肺炎支原体培养法、血清学抗体检测法、抗原检测法和核酸检测法等。肺炎支原体培养的分离培养和鉴定可客观反映感染的存在,至今仍是支原体鉴定的金标准,并用于验证其他方法的检测结果,但对培养条件要求苛刻生长缓慢,用于临床诊断治疗的指导意义不大,也不易于推广。血清抗体检测方法比病原分离更为实用,最主要的检测法是 MP-IgM 的测定。核酸检测技术(PCR)具有高度特异性和敏感性,可以检测早期的感染,近几年出现的实时 PCR 技术也应用于肺炎支原体感染的诊断,是目前公认的准确性和重复性最好的核酸分子技术。

(三) 新型药物研究与研发

目前,治疗支原体肺炎主要使用阿奇霉素等大环内酯类抗生素。大环内酯类抗生素对支原体肺炎有一定的疗效,但毒副作用十分明显,服药后患者胃肠反应强烈,恶心呕吐情况经常发生;长期使用,对病人的肝肾损伤也较大。静脉注射阿奇霉素等红霉素类药物易引起血管痛,严重者可引发静脉炎。特别对于正处在生长发育期的儿童,由于其身体各项功能发育尚未完全,此类药物的毒副作用更大。同时,红霉素类药物易使患者产生耐药性。故研发治疗肺炎支原体肺炎新药是当务之急。近期,中药对治疗肺炎支原体肺炎取得了一定的成效。由黑龙江省中医研究院研制并应用于临床的抗支原体微丸根据中医理论由黄芩、百部、白前、紫苑等中药组成,在临床应用中发现其治愈率和总有效率均高于阿奇霉素近十个百分点,具有非常好的治疗效果。由山东医药大学从古方贝母瓜蒌散(黄芩、瓜蒌、黄连、浙贝母、赤芍、百部、甘草)的基础上化裁而来的支原体颗粒小儿肺炎支原体感染具有可靠、良好的治疗作用,该药能够显著地清

除肺炎支原体,有显著的抗病原微生物作用;也有研究发现,中西医结合(阿奇霉素+麻杏石甘汤)治疗小儿早期肺炎支原体感染疗效明显优于单纯西医(阿奇霉素)治疗。

但是,现阶段部分中药的药理作用还不清楚,对于肺炎支原体引起的肺炎,中药中的化学成分是否起到与抗生素一样的作用,是否也会抑制支原体的蛋白质合成还有待进一步的研究。

(四) 疫苗研究

免疫治疗主要有特异性免疫防治和非特异性免疫防治两种。肺炎支原体感染后,会产生特异性的 IgM、IgG、IgA 等抗体,对肺炎支原体的再繁殖及感染有一定的保护作用,故而可以通过疫苗来减少或防止肺炎支原体的感染。现肺炎支原体疫苗已在动物上取得一定成果,比如国际上广泛使用的美国辉瑞动物保健品公司采用佐剂 Amphigen 制备的“瑞倍适”灭活疫苗。但在人类肺炎支原体疫苗尚未取得显著成果。Yayoshi 等用国际标准株 FH-P24 和它的分裂株 P24-S1、P24-S11 作为活疫苗经鼻顺次免疫 BALB/C 小鼠,发现 FH-P24 株免疫效果相对较好,但其安全性需进一步研究。Jensen 等报道将灭活肺炎支原体疫苗在人体中应用,发现有 90% 产生保护性抗体,但临床经验证明,即使血清中有了保护性抗体,预防发病的保护力并不大。且在未产生保护性抗体的人群中,感染后的症状比未用疫苗者反而更严重。因此,减毒活疫苗的安全性有待进一步提高。现阶段,人们又致力于将 P1 蛋白作为疫苗的研究。虽然,关于是否能找到一种保护性强同时安全性高的疫苗目前尚无定论,但从抗体角度而言,利用抗 P1 抗体来阻止肺炎支原体的黏附作用,从而减轻支原体的致病性的特点,预防接种,从而降低肺炎支原体的感染率在理论上是可行的,但需要通过严格的实验来验证。

非特异性的免疫防治主要有免疫抑制剂和免疫调节剂。近年来细胞因子的研制及应用成为研究的热点。但细胞因子在肺