

生殖道支原体 定植与感染

中国医学科学院皮肤病研究所
中国CDC性病控制中心

蒋娟

2008-05-17



概述

支原体是大小和结构介于细菌和病毒之间、能在无生命培养基中生长、增殖的最小微生物。已知人类是16种支原体的宿主。



2008-05-17



概述

- 1898年法国Nocard及Roux首先自牛肺疫的病灶分离出此微生物，称为胸膜肺炎微生物。
- 1937年自妇女下生殖道巴氏腺炎的脓液中分离出第一株人系支原体。
- 1962年Chanock用无细胞的人工培养基分离肺炎支原体成功，证实人类有支原体病存在。



2008-05-17



概述 - 柔膜体纲的特征

- 目前所知能独立生活、自行繁殖的最小微生物
- 缺少细胞壁对青霉素等干扰细胞壁合成的抗生素天然抵抗，而对四环素类及大环内酯类等干扰蛋白质合成的药物敏感等特性



2008-05-17



人支原体病

人体分离出支原体 = 疾病 ???

泌尿生殖道检出支原体 = 性病 ???



2008-05-17



人支原体病

人和动植物体内、自然界有支原体存在

大多为非致病菌

人口咽部的5种支原体

女性阴道的解脲脲原体

或条件致病菌

免疫功能降低、免疫缺陷或手术创伤等



2008-05-17



人支原体病

支原体主要寄生或侵犯人类的：

- 呼吸系统
- 泌尿生殖系统
- 关节

引起相应的病变



2008-05-17



人支原体病

对人体有致病性的支原体

肺炎支原体 (Mp)

生殖支原体 (Mg)

解脲脲原体 (Uu)

人型支原体 (Mh)

发酵支原体 (Mf)



人支原体病的发病机制

支原体的侵袭力 - 粘附性

粘附素

肺炎支原体：MpP1和MpP30

生殖支原体：MgPa

两种支原体的粘附素可共享抗原决定簇

与多种真核细胞和病毒蛋白有同源性



2008-05-17



人支原体病的发病机制

支原体的某些酶类

磷脂酶

磷脂酶A1、A2：水解宿主细胞膜上的磷脂，产生溶血磷脂和游离脂肪酸

磷脂酶C使质膜上的磷脂分解产生1,2-甘油二酯和磷酸酯

磷脂酶还能将宿主体内的花生四烯酸转变为白三烯，后者通过中性粒细胞的聚集和血管通透性的增加损伤组织



人支原体病的发病机制

支原体的某些酶类

Uu

- **脲酶**，能分解尿素作为能量，还产生 NH_3 ，使周围环境的pH值升高，对宿主细胞有急性毒性作用
- 将人IgA分解成两个片段，使粘膜表面的膜表面的重要防御机制受到破坏



2008-05-17



人支原体病的发病机制

Mh、Mpe及Mpi

精氨酸酶

分解精氨酸产生 NH_3 ，也有类似
Uu的氨毒性作用



人支原体病的发病机制

免疫逃逸：Mp膜上的甘油磷脂与宿主细胞有共同抗原，Mh易发生抗原变异而逃避宿主的免疫应答

免疫刺激：许多支原体有丝裂原，有促有丝分裂作用，非特异性地多克隆刺激T、B淋巴细胞增殖



2008-05-17



人支原体病的发病机制

免疫抑制

- 结核菌素试验阳性者患支原体肺炎后，结核菌素试验暂时被抑制
- 发酵支原体可引起严重免疫抑制



2007-12-26



人支原体病的发病机制

- 损伤宿主细胞膜使其发生抗原结构改变，与宿主细胞膜发生的交叉反应，导致自身抗体的产生
- 免疫细胞激活诱导大量细胞因子的产生
- 超抗原的存在



2008-05-17



流行病学

不同人群生殖道支原体的分离率不同

- 性成熟无症状妇女宫颈或阴道分离率
Uu为 40% ~ 80%
Mh为20% ~ 50%
- 正常男性尿道分离率
Uu 34% ~ 50%
Mh为20 ~ 50%
Mg为0 ~ 2%



流行病学

女性生殖道支原体定植的相关因素：

年轻

社会经济状况较低

多性伴

口服避孕药



2008-05-17



流行病学

- 约40%有支原体定植的母亲将支原体传播给其婴儿
- 大多数婴儿的支原体定植是暂时的，生后3个月分离率急剧下降
- 儿童和无性经历的成年人支原体定植率不到10%
- 定植在青春期后随着性活动而增加



2008-05-17



流行病学

- 解脲脲原体在人类泌尿生殖道中共生
- 其感染组织的程度取决于机体激素水平、机体免疫状况、手术创伤等因素



2008-05-17



解脲脲原体和生殖支原体在 4 组人群中的检出情况

组别	Uu培养	Uu 半定量培养 10 ⁴ ccu/mL	Uu nPCR	Mg nPCR
NGU组	29 (30.2)*	14/29 (48.3)	40 (40.0)	25 (25.0)
非NGU 组	31 (34.4)**	13/31(41.9)	42 (44.7)	6 (6.4)
男男性 接触组	***	***	25 (22.7)	6 (5.5)
健康体检 组	49 (50.0)	***	46 (46.9)	0



Detection of five *Mycoplasma spp* at three mucosal sites

	Pharynges	Urethra	Rectum
Uu(200)	21	59	27
Mh(200)	11	28	7
Mg(91)	2	2(126)	0
Mf(91)	2	0	0
Mpir(91)	2	0	0

男性尿道炎

- 与男性尿道炎密切相关的是Uu和Mg，尤其是Mg
- 尚无证据支持Mh能引起尿道炎
- Uu和Mg是Ct阴性的NGU(NCNGU)的主要病原体



2008-05-17



男性尿道炎(Uu)

Uu的血清型与疾病有一定的关系

Uu有14种血清型，分成两大生物群

I 群：1，3，6，14型，又称为细小脲原体

II 群：其余10种血清型，又称为解脲脲原体



2008-05-17



男性尿道炎(Uu)

- 泌尿生殖道炎症患者中以4型感染较多
- 早期的志愿者尿道支原体接种引起尿道炎的菌株是血清型5
- 在体检人群中以3型居多



2008-05-17



男性尿道炎(Uu)

- Bradshow的病例对照研究提示，无论是解脲脲原体还是细小脲原体，与尿道炎均无相关性
- 细小脲原体与阴道加特纳菌更易从14天内有过无保护阴道性交的无症状男性尿液中检出
- 这两种微生物是阴道的正常菌群，提示可能是在阴道性交后，在男性尿道内的一过性定植



2008-05-17



男性尿道炎(Uu)

- 排除了Ct或Mg感染后，与男性NGU相关的Uu为生物2群，而生物1群与尿道炎不相关，可能是尿道正常定植的菌群
- 国内有研究提示Uu生物2群在男性尿道的分离与高危性行为有关，与尿道炎无相关性，普通男性尿道内分离的Uu以生物1群为主



男性尿道炎(Mg)

- 1981年，Tully首次从NGU患者的尿道中分离出生殖支原体 (*Mycoplasma genitalium*, Mg) 第12种自人体分离的支原体
- 1995年，Mg全基因组序列测序成功，成为第一个基因组被完全测序的微生物
- Mg的体外分离培养极为困难，细胞培养分离既非常规也很困难



Modified Henle-Koch postulates by Taylor-Robinson for establishing that a mycoplasma is a cause of disease

Epidemiology

The organism should be detected more frequently and/or in larger numbers from patients with disease than from those without

Antibody response

An antibody response, measured by any of several available techniques, should be demonstrated in the infected host

Response to treatment

Clinical and microbiological cure after treatment with an antimicrobial agent to which the organism is susceptible *in vitro*

Transmissibility

The organism should infect an animal host from which they can be recovered and, in so doing, produce disease similar to that seen in man



2008-05-17



Mg作为致病菌的证据

Mg独立于Ct之外引起尿道粘膜损害

Mg的很多特征与肺炎支原体相同

用单克隆抗体分别覆盖MgPa的N端、C端和中间部分，让Mg与HPE-2细胞接触，C端的单克隆抗体能阻止Mg对细胞的粘附



2008-05-17



Mg作为致病菌的证据

将Mg接种于雄性黑猩猩尿道，出现明显尿道炎表现，且血清特异性抗体滴度增高4倍或以上

研究资料荟萃分析提示，在1233例NCNGU中，Mg阳性率21.7%，1537例对照组Mg阳性率为6.0%



Mg与NGU

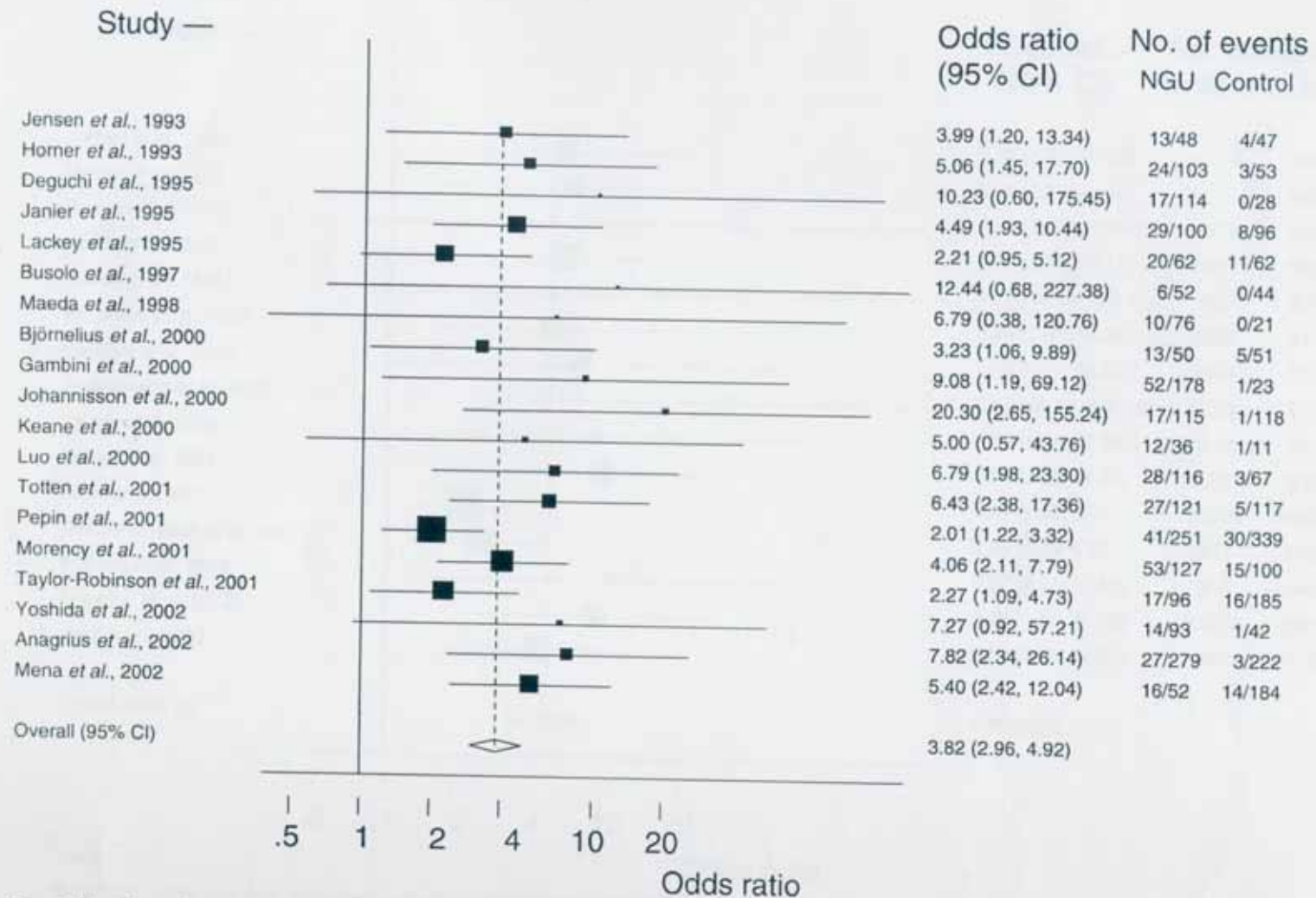


fig. 1 Odds ratios and 95% confidence intervals in epidemiologic studies on Mg and NGU

Mg与NCNGU

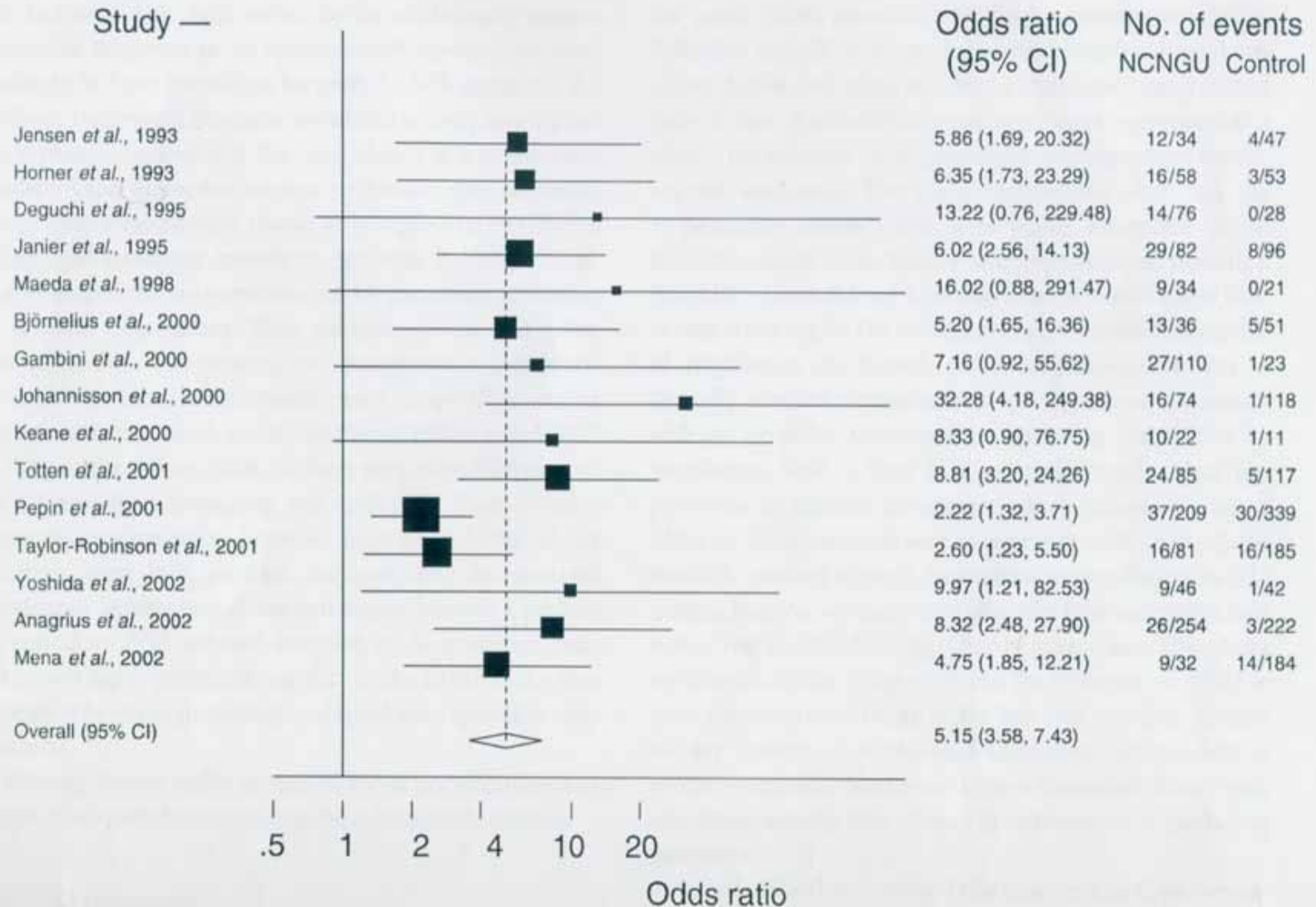


fig. 2 Odds ratios and 95% confidence intervals in epidemiological studies of *M. genitalium* PCR positivity and non-chlamydial, non-gonococcal urethritis

Mg与NGU

- 100例NGU病人中25例Mg阳性（25%）
门诊对照组94人中6例阳性（6.4%）
健康体检组98人中无1例阳性
- 病例组与对照组除首次性交年龄和Ct感染外，
人口学、性行为学、临床表现上无差异
- 排除Ct感染及其它混杂因素后，Mg与NGU独立相关
Mg阳性使罹患NGU的危险性增加了5.5倍
($p = 0.002$, 95% CI 1.882 - 16.256)



Mg与慢性NGU

- 经过有效的抗生素治疗，仍有20% ~ 60%的急性NGU患者出现持续性或复发性尿道炎
- Horner等对109例男性急性尿道炎患者在治疗结束后的10 ~ 92天进行了随访，7例随访期间Mg阳性者临床上均有持续性尿道炎表现



2008-05-17



Mg与慢性NGU

- Maeda等对72例急性NGU患者用左旋氧氟沙星治疗14天，有45例得到随访（包括Mg阳性5例），5例Mg阳性者在随访期间尿道炎持续存在
- Deguchi等用实时定量PCR检测复发性NGU患者首段尿中Mg菌量的变化，发现NGU复发者首段尿中Mg再次增殖



MPC

- Mg与MPC相关性的研究不多，结果不一，与MPC的定义有关
- 但多数认为与MPC相关，排除淋球菌与CT感染后仍相关



2008-05-17



MPC

- Manhart对719个就诊于STD门诊患者的宫颈分泌物标本进行研究，Mg的检出率为7.0%
- Mg感染与年轻、近期多性伴、流产史、吸烟、月经周期及阴道冲洗等因素相关
- 经多因素回归分析对年龄、月经周期、宫颈炎的其它病原体进行调整后，MPC与Mg感染的相关性较无Mg感染者高3.3倍



2008-05-17



PID

- 动物实验发现Mg可引起子宫内膜炎和输卵管炎，器官培养见Mg粘附于输卵管粘膜上皮细胞
- 临床上Mg与急性子宫内膜炎及附件炎相关



2008-05-17



PID

- 大约有8%的输卵管炎患者从输卵管中可培养分离到Mh，从没有损害的患者中则分离不到
- Mh也能从子宫内膜中分离到，而且在和Ct或Ng无关的PID患者中，Mh特异性抗体升高，也能说明Mh的作用



2008-05-17



PID

- 但是由于很少有研究将PID与BV的研究联系起来，而患BV时Mh大量增殖
- BV与PID的关联还是Mh与PID的关联？值得进一步研究
- 血清学研究、动物接种和输卵管培养接种都不支持Uu的病原学作用



2008-05-17



不孕及妊娠不良结局

- 间接证据表明Mg与不孕相关
- 与妊娠不良结局不相关
1014名孕妇宫颈拭子检测示Mg的携带率为6.2%，Mg感染与死胎、流产、早产及低体重儿无相关性
- 与BV不相关



2008-05-17



产后热及流产后热

- 8%的产后热妇女血中可分离到Mh，且多数可检测到特异性抗体
- 有发热的流产妇女中50%可检测到Mh特异性抗体，无发热的流产妇女中仅为14%
- 小部分流产后发热的病人血液中分离到Mh，无发热者分离不出这种微生物

Mh引起产后热及流产后发热

Uu引起产后热的证据不足



不育症

- 不育者精液中Uu检出率达40% ~ 58% , 明显高于对照组
- Uu能吸附于精子, 使精子的运动能力和穿透能力降低, 数目减少及畸型增多
- Uu能改变精子的细胞形态, 出现不成熟的精子



2008-05-17



不育症

但很多研究的缺陷是只作了Uu检测，没有同时对其它微生物进行研究，而这些微生物很可能是不育的真正原因



2008-05-17



不育症

- 对原发性不孕、Uu阳性的夫妇进行双盲的、安慰剂对照的、针对支原体的治疗研究，未发现受孕率的差异性(英国)
- 一项对234例不育者精液的研究发现，尽管Uu和Mh分离率高，但它们并没有对精子的特性（包括精子运动、密度和形态）起负面影响，不影响男性生育(巴西)



2008-05-17



泌尿生殖道支原体感染的治疗

- 对沙眼衣原体有效的药物对支原体也会有效
- 疗程一般需要较长时间
- 支原体感染的治疗方案如下：
 - 多西环素100mg，口服，1日2次，共10 - 14日
 - 米诺环素100mg，口服，1日2次，共10 - 14日
 - 克拉霉素100mg，口服，1日2次，共10 - 14日
 - 阿奇霉素1g多日疗程



支原体感染的治疗

- 生殖支原体的清除比较困难，可引起慢性或持续性尿道炎，疗程要延长（1个月）
- PID要考虑Mh的感染，用药时要注意



2008-05-17



Table 2 Response to treatment of *M. genitalium* PCR positive men with NGU in open studies

Study	Treatment	Follow-up time (days)	No. of <i>M. genitalium</i> NGU available for follow-up	Persistently positive	Urethritis in persistently positive
Horner <i>et al.</i> ^{24,51}	Doxycycline 200 mg × 1 + 100 mg × 13 days	10–21	14	7 (50%)	7 (100%)
Johannisson <i>et al.</i> ³⁴	Tetracycline 500 mg × 2 × 10 days	> 21	13	8 (61%)	6 (75%)
Gambini <i>et al.</i> ³⁵	Doxycycline 200 mg × 7 days	14	35	2 (6%)	2 (100%)*
	Azithromycin 1 g stat	14*	17	3 (18%)	3 (100%)*
Maeda <i>et al.</i> ⁵⁴	Levofloxacin 100 mg × 3 × 14 days	14	12	8 (67%)	1 (13%) 5 (63%) recurrent NGU
Falk <i>et al.</i> ^{52,53}	Doxycycline 200 mg × 1 + 100 mg × 8 days or Lymecycline 300 mg × 2 × 10 days	28–35	16	10 (63%)	8 (80%)
	Azithromycin 500 mg × 1 + 250 mg × 4 days	28–35	8	0	–

*Not clearly stated in the article.

支原体对抗生素的敏感性

最近的一项研究发现，阿奇霉素单一剂量（1g共1次）或多剂量（1g/次，1周共3次）治疗Mg感染的失败率为28%，继以莫西沙星400mg/日，共10天的治疗，症状消失，病原体清除



2008-05-17



结 语

值得一提的是，检出Mg意味着应该给予抗生素治疗，而其它支原体尤其是解脲脲原体，几乎可以在一半以上有性经历的正常成人中分离出来，故对这类就诊者常规给予抗支原体治疗是不明智的



2008-05-17



谢谢

