

- Qual Health Care, 1999, 7: 83-87.
- [14] Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(1): 71-93.
- [15] Farra A, Islam S, Stralfors A, et al. Role of outer membrane protein OprD and penicillin binding proteins in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and meropenem[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(5): 427-433.
- [16] Giske CG, Buaro I, Sundsfjord A, et al. Alterations of porin, pumps, and penicillin binding proteins in carbapenem resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Microb Drug Resist, 2008, 14(1): 23-30.
- [17] 林冬玲, 陈茶, 曾建明. 铜绿假单胞菌耐药机制研究[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(3): 92.
- [18] Akasaka T, Tanaka M, Yaumguchi A, et al. Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(8): 2263-2268.
- [19] Song J, Ruan Q, Qi J, et al. The mechanism of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to beta-lactam antibiotics and clinical significance[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2002, 22(4): 339-342.
- [20] Farra A, Islam S, Stralfors A, et al. Role of outer membrane protein OprD and penicillin-binding proteins in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and meropenem[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(5): 427-433.
- [21] Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(3): 969, 976.
- [22] Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Lancet, 2003, 362: 1888.
- [23] Galimand M, Gerbaud G, Courvalin P. Spectinomycin resistance in *Neisseria* spp. due to mutations in 16S rRNA[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(5): 1365.
- [24] Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases[J]. Nat Rev Microbiol, 2004, 2(2): 95-108.
- [25] Fettes SB, Lough M. AN audit of provision of parenteral nutrition in two acute hospitals: Team versus nonteam [J]. Scott Med J, 2000, 45(4): 121.
- [26] Drago L, Deveceni E, Nicola L, et al. In vitro selection of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp by levofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with β -lactams and amikacin[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(2): 353-359.
- [27] Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of doxipenem and six comparator drugs against 423 aerobic and anaerobic bacterial isolates from infected diabetic foot wounds[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(2): 761-766.

(收稿日期: 2013-01-16)

• 综 述 •

解脲支原体致病机制与耐药机制研究进展

张 艳 综述, 张 波 审校

(解放军第二五二医院检验科, 河北保定 071000)

关键词: 解脲支原体; Toll 样受体; 生物膜; 抗药性; 微生物

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 13. 036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)13-1715-03

解脲支原体(Uu)是一种大小介于细菌与病毒之间且能在人工培养基上生长繁殖的最小原核微生物。根据其表面抗原的变异,解脲支原体可分为 14 个血清型,而根据其分子特征又可分为两个生物群,生物 1 群包括 1、3、6、14 四个血清型;生物 2 群为其余 10 个血清型。近年来随着抗菌素在临床的广泛应用,大量 Uu 耐药菌株产生,从而为临床治疗带来极大困难。因此明确 Uu 的致病性及致病机制、耐药机制等对临床合理应用抗菌素、避免耐药性的产生具有重要意义。

1 Uu 的致病性与致病机制

1.1 致病性 Uu 能紧紧黏附于易感宿主细胞膜表面受体上,这种黏附细胞的特性成为支原体的致病性条件。当机体免疫力低下或黏膜受损时支原体感染人体,一般黏附于泌尿生殖道上皮细胞表面的受体上,导致细胞损伤而使炎症上行,引起非淋菌性尿道炎、尿路结石、前列腺炎、肾盂肾炎、女性盆腔炎、阴道宫颈感染等多种疾病,并与女性不孕、习惯性流产及胎儿宫内发育迟缓等有关^[1-4]。有研究表明,Uu 感染可增加 HPV 感染的风险,高浓度的 Uu 感染可能是 HPV 感染的辅助因子,在

HPV 侵入宫颈上皮细胞和 HPV 持续感染过程中起作用。在男性,Uu 感染可以影响精子的浓度、活动度、形态学以及 DNA 凝结等,从而影响精子质量^[5],并且还可能破坏生精细胞^[6-7],从而导致男性不育。另外,有文献提示解脲支原体可能是 HIV 感染和进展的协同因子,且能增强 HIV 在外周血单核细胞中的复制^[8]。

1.2 致病机制

1.2.1 直接黏附 Uu 感染人体后,黏附于易感宿主细胞膜表面的受体上,其类脂侵入细胞内,使宿主细胞双层类脂分子紊乱,细胞内代谢产物外溢。毒性蛋白质(如脲酶、磷脂酶、IgA 蛋白酶等)进入宿主细胞,通过与宿主细胞膜之间的相互作用,释放有毒的代谢产物(如氨、超氧化物自由基和过氧化氢等)。同时从宿主细胞膜获取脂质和胆固醇,引起细胞膜损伤。此外,Uu 和宿主细胞膜之间成分的互换,还可能启动细胞膜到核的信号转导,改变基因表达,导致宿主细胞染色体异常,影响蛋白质和 DNA 的合成,严重者导致细胞死亡。

1.2.2 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) Uu 缺乏细胞

壁,但其细胞膜中却含有丰富的脂蛋白,称脂质相关膜蛋白(lipid-associated membrane protein, LAMPs)。目前研究认为 LAMPs 可能是 Uu 中重要的病原相关分子模式,它可与宿主细胞上特定的 Toll 样受体结合,激活信号传导通路,启动多种与炎症反应相关的基因转录,导致炎症介质的释放,引起机体炎症反应,从而成为 Uu 重要的致病机制。有研究显示,人类 TLR2, TLR6^[9-10] 参与了 Uu 的 LAMPs 识别。Peltier 等^[11] 发现,TLR4 也参与了 Uu 的 LAMPs 识别,Uu 的 LAMPs 能同时活化人单核细胞白血病细胞株(THP-1 细胞)表面的 TLR2 和 TLR4,产生肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor)等炎症细胞因子。TNF 与女性生殖关系密切,有报道高于正常生理浓度的 TNF 对精子活力、精子穿透卵细胞及早期胚胎发生都有不良作用。但 TLRs 识别 LAMPs 的具体机制仍需进一步研究。

1.2.3 逃逸机制^[12-16] 近年来研究表明,支原体能在宿主体内的持续性感染是其致病的主要原因。在与宿主的长期共同进化过程中,支原体形成了多种逃逸宿主免疫反应的生存方式,以逃避宿主的免疫应答。目前通过表面抗原变异^[17] 和对免疫系统的调节是支原体逃避宿主细胞的免疫监视,形成持续感染的重要特征。(1)表面抗原变异:Uu 膜外有一层黏性物质(荚膜),这种物质和其外膜的多变性逃避了免疫监视和不易被吞噬细胞摄取,从而在宿主体内形成长时间寄居。多带抗原(multiple banded antigen, MBA)是 Uu 感染人体时被识别的主要抗原,在其基因组中含有生物群和血清型特异区, MBA 抗原的 N 末端含有群抗原决定簇, C 末端重复序列数量变化造成其分子量存在较大变化,这种高频变异使其可以逃逸宿主免疫系统的攻击,有利于在宿主体内长期生存,为诱发多种疾病奠定基础。(2)免疫调节:Uu 还可通过影响人体的免疫系统而发挥致病作用。在 Uu 感染后能刺激淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞产生细胞因子,如 IL-16、IL-6 和 TNF。在人和动物以及试管内还观察到 Uu 使淋巴细胞产生免疫抑制现象。另外支原体还能非特异性的与抗体结合部位结合,阻止吞噬细胞对支原体的破坏,妨碍特异性抗体与抗原的结合。

2 Uu 的耐药机制

Uu 由于被含有蛋白、脂质和胆固醇的细胞膜包围,不能合成细胞壁的前体,而没有细胞壁,所以 β -内酰胺类抑制细胞壁合成的抗菌药对其无效,临床常使用能干扰蛋白质合成的抗菌素(如四环素、大环内酯类)及阻止 DNA 复制的抗菌素(如喹诺酮类)进行治疗。然而近年来随着抗菌素的普遍应用,Uu 耐药性不断增强,使临床用药面临很大困难^[18-19]。

2.1 碱基突变 氟喹诺酮类是一类人工合成的广谱抗菌素,对 Uu 有很好的抗菌活性,且能口服,应用方便。自从其用于治疗 Uu 感染以来,耐药率逐年上升。喹诺酮类药物的作用靶位为细菌的 II 型拓扑异构酶,包括旋转酶和拓扑异构酶 IV。有文献显示,对喹诺酮类药物的耐药机制主要是菌株 DNA 螺旋酶和拓扑异构酶 IV 序列碱基突变,相应氨基酸改变,从而使酶蛋白空间构象改变,导致喹诺酮类药物不能与酶蛋白-DNA 复合体结合,从而产生耐药性^[20-21]。

2.2 生物膜形成 生物膜(Biofilm, BF)是微生物繁殖过程中将菌体包裹在自身产的多糖、蛋白质和 DNA 等胞外基质中形成的团块结构^[22],多项研究表明生物膜形成后可以增强细胞对多种环境压力如热、干燥、缺氧、高渗透压等的抵抗力及抗菌药物的耐受性。目前生物膜的形成已被列入细菌耐药尤其多重耐药的机制之一。国外已有研究证实 Uu 可以形成生物

膜^[23-25],并且生物膜形成可同时增强 Uu 对大环内酯类、喹诺酮类、四环素等多种常用抗菌素的抵抗力。体外药敏结果仅提示游离状态的病原微生物药敏情况,并不能完全代表体内药敏情况,生物膜一旦形成,微生物就会出现多重耐药,这也可能是体外敏感的药物在临床应用时耐药的原因之一。

3 小 结

综上所述,对 Uu 致病性及致病机制的研究,解释了 Uu 感染引起的常见临床症状。对 Uu 生物膜的形成、耐药性和耐药机制的研究,为人们进一步探索 Uu 临床感染和抗菌素耐药机制提供了新的方向。另外,如何从分子生物学角度阐述 Uu 感染宿主细胞后的信号传导机制,检测不同血清型 Uu 感染细胞后的蛋白表达差异以及相关疫苗的研制,也是值得深入探索的问题。

参考文献

- [1] Taylor-Robinson D, Lamont RF. Mycoplasmas in pregnancy[J]. BJOG, 2011, 118(2): 164-174.
- [2] Short VL, Jensen, Nelson DB, et al. Mycoplasma genitalium among young, urban pregnant women[J]. Infection Dis Obstet Gynecol, 2010(2010): 984760.
- [3] Olomu IN, Hecht JL, Onderdonk AO, et al. Perinatal correlates of ureaplasma urealyticum in placenta parenchyma of singleton pregnancies that end before 28 weeks of gestation[J]. Pediatrics, 2009, 123(11): 1329-1336.
- [4] Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant women[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2010, 14(1): 90-95.
- [5] Rybar R, Prinsoilova P, Kopecka V, et al. The effect of bacterial contamination of semen on sperm chromatin integrity and standard semen parameters in men from infertile couples[J]. Andrologia, 2011, doi:10.1111/j. 1439-0272. 2011. 01198. x.
- [6] Gupta A, Gupta S. Correlation of mycoplasma with unexplained infertility[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, 280(6): 981-985.
- [7] 叶玲玲,索永善,曹文丽.解脲支原体感染对男性精液常规主要参数及精子功能的影响[J].中国预防医学杂志, 2008, 9(3): 186-188.
- [8] Manhas A, Seti S, Shanna M, et al. Association of genital mycoplasmas including Mycoplasma genitalium in HIV infected men with nongonococcal urethritis attending STD& HIV clinics[J]. Indian J Med Res, 2009, 129(3): 305-310.
- [9] McGowin CL, Ma L, Martin DH, et al. Mycoplasma genitalium-Encoded MG309 Activates NF-KB via Toll-Like Receptors 2 and 6 To Elicit Proinflammatory Cytokine Secretion from Human Genital Epithelial cells[J]. Infection and Immunity, 2009, 77(3): 1175-1181.
- [10] Shimizu T, Kida Y, Kuwano K. Ureaplasma parvum lipoproteins, including MB antigen, activate NF-KB through TLR1, TLR2 and TLR6[J]. Microbiology, 2008, 154(50): 1118-1325.
- [11] Peltier MR, Freeman AJ, Mu HH, et al. Characterization of the macrophage-stimulating activity from ureaplasma urealyticum[J]. Am J Reprod Immunol, 2007, 57(3): 186-192.
- [12] Ma L, Jensen JS, Mancuso M, et al. Genetic variation in the complete MgPa operon and its repetitive chromosomal elements in clinical strains of Mycoplasma genitalium[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15660.

- [13] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of Macrolide-resistant strains from Shanghai, China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(18): 2160-2162.
- [14] Xin D, Mi Z, Han X, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae from China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(20): 2158-2159.
- [15] Miyata M. Unique centipede mechanism of Mycoplasma gliding [J]. Annu Rev Microbiol, 2010, 64(4): 519-537.
- [16] Chang HY, Jordan JL, Krause DC. Domain analysis of protein P30 in Mycoplasma pneumoniae cytoadherence and gliding motility [J]. J Bacteriol, 2011, 193(7): 1726-1733.
- [17] Cirri C, Xavier LN, Baranowski E. Phase and antigenic variation in mycoplasma [J]. Future Microbiol, 2010, 5(7): 1073-1085.
- [18] 陈澈, 程大林, 王淑琴. 8494 例泌尿生殖道支原体感染及药敏分析 [J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(1): 127-130.
- [19] 刘小玉, 张辉亮, 林华秀. 161 例患者泌尿生殖道支原体感染的调查与药敏试验分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(11): 1573-1574.
- [20] 赵缙, 赵芳, 黄娅等. 拓扑异构酶基因突变在脲原体对喹诺酮耐药中的作用 [J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(4): 424-425.
- [21] 任小蓉, 尚宏喜, 刘恩让等. 2011 年深圳地区解脲脲原体药敏及耐药机制的研究 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(8): 771-773.
- [22] Heiby N, Bjamshoh T, Givskov M, et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(4): 322-332.
- [23] Simmons WL, Dybvig K. Mycoplasma biofilms ex vivo and in vivo [J]. FEMS Microbiol Lett, 2009, 295(1): 77-81.
- [24] Garela-Castillo M, Morosini MI, Galvez M, et al. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma Parvum isolates [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(5): 1027-1030.
- [25] Maeda S, Yasuda M, Ito S, et al. Azithromycin treatment for non-gonococcal urethritis negative for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum, and Ureaplasma urealyticum [J]. International Journal of Urology, 2009, 16(1): 215-216.

(收稿日期: 2013-01-12)

肌钙蛋白在非急性冠脉综合征中的临床价值

丘霞¹综述, 王敏^{2△}审校

(重庆市南川区人民医院: 1. 内二科, 2. 内一科, 重庆南川 408400)

关键词: 肌钙蛋白; 冠状动脉疾病; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 13. 037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)13-1717-03

急性冠脉综合征包括不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死和 ST 段抬高型心肌梗死。心肌血清标志物肌钙蛋白(cTn)是心肌梗死重要标志物, 对于诊断、风险评估、预后及决定溶栓和血运重建起重要作用。心肌 cTn 由 cTnC, cTnI 和 cTnT 3 种蛋白质组成, 与肌球蛋白相互作用, 形成肌钙蛋白-原肌球蛋白复合体^[1]。该复合体形成横纹肌骨架, 协调心肌的兴奋-收缩偶联机制, 发挥心肌细胞调节功能。如果心肌细胞在急性缺血或任何其他机制损伤后, 这些蛋白质将被释放入血, 引起 cTn 升高。

cTn 升高是心肌梗死定义的重要组成部分, 欧洲心脏病学会和美国心脏病学会联合会定义心肌梗死, 以出现心肌缺血标志和症状高于健康人群 99 百分位数的血清 cTn 升高^[2]。标准 cTn 检测在心肌梗死发生的最初数小时内由于其灵敏度较低, 需在 6~12 h 内连续监测, 这将延误诊断并可能增加发病率和死亡率。为克服这一问题, 现已采用检测高敏 cTn, 它能够检测远低于正常参考人群的 99 百分位数水平^[3-4]。然而, 敏感性增加随之降低了特异性。虽然高敏 cTn 能早期检测心肌梗死, 但在其他患者中 cTn 值升高的患者数量因此持续增加, 这使临床医生在鉴别诊断方面面临挑战。cTn 增高只提示心肌损伤的存在, 而不是心肌损伤机制, 所以应重视非心肌缺血原因所致 cTn 增高。本文拟就 cTn 在非急性冠脉综合征中的临床价值作一综述。

1 非心脏疾病引起的肌钙蛋白升高

1.1 慢性肾功能不全 慢性肾功能不全患者常合并出现急性冠脉综合征, 因此在非急性心肌缺血时利用 cTn 升高诊断急性冠脉综合征是不准确的^[5-6]。动物实验表明, 损伤和压力可诱发骨骼肌中的 cTnT 异形体, 这是推测以同样的方式诱导 cTnT 在透析病人中慢性骨骼肌损伤和炎症^[7-8]。心力衰竭是肾功能衰竭中一种常见的合并症, 在没有任何缺血或梗死证据时可以出现肌钙蛋白升高^[9]。降低清除率是另一个肾衰竭 cTn 增高的可能解释; 但是, cTn 是像能被网状内皮组织系统清除的 CK, CKMB 和白蛋白的大分子。最近的研究证实心脏 cTn 是分裂成粒子长度(8~25)×10³ 的免疫颗粒, 他们对免疫测定法特别敏感。虽然这些碎片足够小可以被健康肾脏清除, 肾脏损坏导致清除率减少^[10]。健康的人的心脏通常心肌损伤所致的心肌损失少, 但当合并肾功能衰竭是, 由于常规的心肌损伤, cTn 碎片清除率就会损坏。在肾功能衰竭是, cTnT 增高比 cTnI 增高更常见。除外在透析率是更高的清除率, cTnI 在血液中不稳定, 更容易发生化学改变; 因此, 肾功能损害的患者被认为 cTnT 比 cTnI 更有优势^[11]。

1.2 蛛网膜下腔出血 冠状动脉疾病或冠状动脉血管痉挛在蛛网膜下腔出血是心肌损伤的基础, 但这在冠脉造影没有显影, 心肌缺血继发于心动过速或(和)高血压是其他可能机制。今天, 最广为接受的理论是“儿茶酚胺假说”^[12]。多个尸检研