

## 综述

支原体感染症的微生物学、  
流行病学及诊断技术

中国医学科学院流行病学微生物学研究所 李之桂

支原体感染本是一种常见的疾病，由于我国对它研究较少，故而未被重视。本病原体由 Nocard 及 Ronx 于 1898 年从牛肺疫分离 PPLO (类胸膜肺炎生物体 *Pleuro Pneumonia like Organisms*) 以来，兽医部门对它研究较多；1929 年 L. Pasteur 称其为 *Mycoplasma* (译名为支原体) [1]。首次从人体腺脓疡分离人型支原体 (*M. hominis*) 是 1937 年。1944 年 Eaton 等以鸡胚从原发性非典型肺炎病人中分离了 Eaton agent, 即肺炎支原体。第二次世界大战期间，美军中发生了与大叶性肺炎相异的原因不明的肺炎，后来被证明系肺炎支原体感染所致，且这种支原体是引起人呼吸道病的最常见的原因之一。1954 年 Shepard 还从非淋菌性尿道炎病人分离了脲解脲支原体 (*Ureaplasma urealyticum*)。

自从 1962 年美国国立卫生研究所 Chanock 和 Hayflick [2] 用人工培养法将肺炎支原体培养成功以来，研究工作更为深入广泛。1935 年，我国学者汤飞凡、魏曦等从牛肺疫中分离了 PPLO，而且对它做了多方面的研究 [3]。

1972 年以来，为研究支气管炎病因，上海第二医学院、上海市防疫站 [4] 及沈阳中国医科大学先后分离了多株支原体。近两年来，医科院儿科研究所和卫生部药品生物制品检定所合作，对儿童肺炎进行了支原体分离的研究，取得了很好的成绩 [5]。

迄今为止，国内外从各种动物、昆虫和植物中共分离了 60 余种支原体，由人体分离出 12 种 [6]，其中 8 种为多见，另从口咽部及呼吸道分离的主要有五种，其中肺炎支原体被证明是引起非典型肺炎、支气管炎、中耳炎等的病原体 [7]；并能引起髓膜炎、脑炎、神经根炎以及肝疾患等。人支原体 I 型可以引起咽炎及支气管炎，还可能引起流产、盆腔炎及败血症。脲解脲支原体 (T-株) 能引起精子坏死症、尿道炎，还可引起流产，还有前列腺炎、Reiters 病、卵巢炎、输卵管炎及产后的发热等。

**一、关于肺炎支原体感染症：**由肺炎支原体引起的支原体肺炎，其临床症状是咳嗽、咽疼痛、胸痛等。

它的潜伏期为 8 ~ 35 天，平均为 23 天。患者主要是儿童，多数自然治愈，少数转成慢性炎症。有效的药物是大环内脂系抗菌药物，如红霉素、金霉素、白霉素、庆大霉素等，而四环素系药物居于其次 [8]。X 线胸部影像，呈间质性散播性浸润到大叶性实变。一般分成两种类型：I 群为急性，呈区域性大叶性实变，用抗菌素易于治愈。II 群为轻症，呈弥漫性网状结节状阴影，抗菌素治疗效果不佳。故认为 I 群因感染而发病，II 群则被推论为与免疫有关 [7]，且病理组织学呈现类似迟发性变态反应的图像。故而目前认为，支原体肺炎发病原因是反复感染致敏机体，与变态反应有关的观点是较易接受的想法。支原体繁殖部位系在气管粘膜表面，这与病毒在细胞内繁殖截然不同。

免疫系统未发育成熟的婴儿和免疫力低下的老年人，很少发生支原体肺炎，其理由也由此可得到支持。

Smith 等 [9] 用肺炎支原体死菌菌苗做感染防御实验，发现免疫后未见抗体上升的病例比未免疫者的症状重。后来，有人以肺炎支原体菌体成分为抗原，进行迟发性皮肤变态反应、淋巴细胞转化、巨噬细胞移动抑制试验，明确了肺炎支原体感染症中存在着细胞性免疫状态。光井等人 [10] 报告，以肺炎支原体做皮内变态反应，6% 的病人显示了阳性速发型变态反应。一例诱发试验也呈现阳性。堀内 [11] 等报告皮内试验阳性率达 9%，2 例诱发试验阳性。铃木等证明用唾液支原体做皮内反应，阳性率也很高，可见存在诱发性阳性病例。

有人用血小板凝集技术测定肺炎支原体感染病人，血清中有免疫复合物存在 [12, 13]。

病人免疫球蛋白 IgG，在初病时水平很低，恢复期有所增加。IgM 初病期高者较多。初期 IgG 高而 IgM 低的病例，被视为再感染例，但看法尚不一致 [14]。有人认为呼吸道分泌 IgA 对再感染有防御作用 [12]。

以上从临床症状、治疗、X 线影像、病理改变及免疫学反应等不完全资料表明，对肺炎支原体感染症的发病机理，提出了不少免疫学上有兴趣的课题，提



示我们不能只从呼吸道，而应从全身免疫反应来深入研究，才能说明它是一种与变态反应有关的疾病。

脲解脲支原体感染症：关于脲解脲支原体引起的疾病，可疑的有流产、早产、男、女不育症等等，但仍有争议。

人支原体、脲解脲支原体与非淋菌性尿道炎(NGU)的关系有许多资料，其中有不少报告指出，后者的病原菌检出率与健康人没有差别[13]。

**二、支原体微生物学：**支原体是病原微生物学中最晚被人们注意的，它属于最小的一种微生物，是地球上自己独立增殖的最小生命单位，为115~150nm，与中型病毒大小相似，但保持有细胞中的遗传信息及能够自我复制，显然与病毒不同。它含有核酸，即DNA、RNA，但鸟嘌呤/胞嘧啶%(G/C)比细菌低，基因组也小。最大的特征是没有细菌所具有的细胞壁，仅有三层结构的界限膜。据J.G.Tully[1]所描述的特征归纳如下：①细胞外可能增殖(M. hyorhinis的细胞适应株例外)；②大小为300nm(增殖单位)；③缺硬细胞壁及细胞壁肽聚糖的前体；④固体培养基上可以形成特征性的集落，呈颗粒性球状或煎鸡蛋状；⑤大多数需要胆固醇及天然血清蛋白；⑥可耐受大多数阻碍细胞壁合成的抗生物质及青霉素。

1.形态：集落形态独特，菌体小，多形态，用姬姆萨染色较难着色。集落形态不似细菌、真菌，集落陷入琼脂内一部分，直径为0.5毫米左右，中心浓暗。用白金耳只能除去集落表面部分，中心仍陷入琼脂内部。这种特征似油煎鸡蛋状。

2.营养需求：全部支原体均需求胆固醇，它反映了原核生物膜构造和脂质代谢的特殊性。人血清中含有的三种脂蛋白乃支原体发育的有效成分[15]。而脲支原体需尿素，是原核、真核生物中唯一的例外。

3.支原体的界限膜：厚75~110Å，分为内、中、外三层，膜系由脂质35%、蛋白质50~60%所组成。全部菌体则由脂质10~20%、蛋白5%、碳水化合物10%所组成[16]。

4.对物理、化学因素的抵抗力：对热及声波处理抵抗力弱；冻融几次即破碎；对酸性抵抗力弱；抗硷性较强；抗有机溶媒弱；对酶处理则因菌株而异[17~19]。

5.生物学性状及物理、化学性状：支原体属的鉴别点系依据下列性状：即基因组的大小、G+C%胆固醇需求性、NADH(还原型二磷酸吡啶核苷)、氧化酶存

在部位(胞膜或胞浆)、尿素分解能力、厌氧程度、发育最适温度、pH及宿主范围等。

6.人支原体鉴别点：多用分解葡萄糖能力、血球吸附性能、美兰还原能力及由此而阻止发育、四氮唑还原能力、奥普托欣(Optochin)敏感性及脲分解能力。此外，还有集落形态、发育速度和厌氧程度等。

7.支原体病原性：支原体不产生毒素，但代谢产物则具有毒性。肺炎支原体产生氨，其产量多少与菌株毒力强弱无关。大量的死菌及膜提取物对小鼠有毒性，与肠道菌内毒素的活性相似。支原体极易吸附于各种细胞，如呼吸及生殖器官的粘膜、支气管上皮、肋膜、精子、红血球、巨噬细胞、培养细胞以及塑料、玻璃上。因此，其产生的毒性产物易使组织产生病变，并易吸收宿主的营养。

8.抗原性及免疫化学：抗原物质存在于界限的膜上，特异性成分是糖脂质[20]。糖脂质与膜蛋白结合则具有高度的抗原性。肺炎支原体的主要磷脂质(磷脂酰甘油)具有与心磷脂相似的构造，是补助糖脂质的脂类，它可以提高糖脂质的血清学活性。

9.支原体与L型细菌的异同点[21]：某些细菌：如大肠杆菌、变形杆菌、假单胞菌、克雷白菌属、肠球菌、金黄色葡萄球菌、甲、乙型溶链菌、流感嗜血杆菌、棒状菌属、念珠状菌及分枝杆菌属等、可以因某种因素而丧失细胞壁或其合成障碍，从而形成L型菌，它与支原体有类似点。其相似及相异之处，请参见下表。

附表 支原体与L型细菌的异同

相似点	相异点
滤过性，缺细胞壁	L型能复原成细菌
集落大小和形态两者相似	细菌L型不需求胆固醇
对渗透压的不同不易产生碎裂	细菌L型集落不陷入琼脂
对青霉素具有抵抗力	细菌L型集落染色性不同
用特异抗体能抑制生长	支原体仅有分解几种糖的能力

### 三、流行病学

1.人肺炎支原体感染的流行病学：第二次世界大战中，发现了与大叶性肺炎相异的称之为原发性非典型肺炎(简称PAP)的一种原因不明的肺炎。后来了解它是因肺炎支原体感染所致，它还可致上呼吸道炎、支气管炎等疾病。肺炎支原体是引起人呼吸道病的最常见的原因之一。

关于发病率的报告，1973年Foy等[22]于8年中分析了8,000例肺炎病人，认为每年发病占居民人口的



1%，其中肺炎支原体所致肺炎可占1%。1970年Foy等指出〔23〕：经五年观察，西雅图、华盛顿州的肺炎，20%为肺炎支原体感染。1971年Glezen等〔24〕报告，在Chapel Hill每年实际被侵袭人数占1.2~3%。在北卡罗林那州感染率为1~5%/年。Denny等1971年证明，美军里20%及45%的肺炎病例与支原体感染有关。新津等〔7〕报告，流行周期是以3~5年出现高峰为其特征，作者是根据仙台市学龄儿童X线集体体检诊所发现的PAP来分析，在近16年中以4年为一周期出现一次流行高峰。

发病及流行地区：肺炎支原体感染可遍布于世界各地，如欧、亚、北美的温带地区，热带及极地则少有报导。但血清流行病学调查则包括阿拉斯加及巴西；发现有肺炎支原体抗体的范围是在蒙哥马利州、马里兰（Cook等1960）〔25〕。从地区的分布可以看出，气候不是发生肺炎支原体感染的决定因素。

支原体肺炎全年皆可发生，寒冷季节病例较多，它反映出环境是影响人与人之间传播的重要条件。Denny等1971〔26〕报告，秋天在学生及军人中频繁地发生。Wright等（1969）证明，发病的适宜温度为15℃，相对湿度为75~85%〔38〕。

好发年龄为10岁左右，有时可有4~50岁或更高龄的病人（Foy等1970）〔23〕。有的报告认为5~30岁为多发年龄，老年很少发生，未满1岁的婴儿则没有发现（Fernald等1975〔28〕）。

肺炎支原体引起的发病，据Foy等（1966）〔29〕的报告，家庭内传播的，肺炎占30~40%，支气管炎占40~50%，上呼吸道感染占10%，不显性感染占10~20%，不显性感染中小儿占多数。Rifkind等（1962）报告〔30〕，人体感染实验则肺炎占11%，有热性呼吸道炎症占7%，无热性呼吸道炎症占15%，不显性感染占26%。其中中耳炎占51%。

传染性：此症较呼吸道病毒传染性较小，它可经空气传播，经实验性气溶胶吸入可以发病（Chanock及Rifkind）〔31〕。Collier及Clyde（1974）〔32〕报导，支原体可以从病人的鼻、喉、气管及痰中分离，支原体存在于整个呼吸道粘膜，微生物存在于痰中，它同脱落细胞或细胞残片相联系，所以它的传播需要病人喷咳出的气溶胶大滴。这一概念可从它的传播与流行存在于家庭、学校及机关密切接触的人群之中的事实所支持。Steinberg等（1969）〔33〕调查证明，军队中在临床人之间传播，在超过40%的新兵于基本训练12~14周期间，表明了抗肺炎支原体血清抗体的变

化，包括1/4的人已存在抗体；并指出，再感染不是稀有的，认为兵营附近容易发生传播。

肺炎支原体传播的重要因素是易感性儿童。Foy等（1966）报告〔29〕，据在西雅图调查，家庭发病率儿童为84%，成人为41%。相似的高频传播曾在瑞典的斯德哥尔摩发生（Biberfelt等1969〔34〕）。

Fay's资料证明，59例家庭传染中，42例具有下呼吸道症状，6例为咽炎，9例全无症状。有趣的是所有无症状者都是小孩。所以多数人认为感染率不好确定，因为有许多人虽已感染，但并未被发现。Foy（1967）证明，无症状及稍有呼吸道症状者却经X线检查证明有浸润发生。

有人〔35〕认为，肺炎支原体肺炎的发生是散在的，但它在家庭、学校、军队及收容所的密切接触者中流行，其感染力虽然没有流感那样强，但愈后则成为带菌者，于6~8周内仍排菌，可以长期缓慢持续地引起流行。作者在三个月间发现家庭内约有84%的小儿及41%的成人被感染。

2. 人泌尿生殖器支原体感染的流行病学：婴儿的泌尿生殖器官的感染一般是通过产道时发生，脲支原体从外阴部分离在女婴中占1/4~1/3，而人型支原体所占的比例较少。男婴中因生殖器粘膜很少暴露，仅占6%〔36〕（Foy等1970a）。

脲支原体是人体的正常菌丛之一，对于泌尿生殖器官的病原性很弱，对脲解脲支原体及人型支原体的致病问题，还有争论。

男女性接触的有无及多少，与脲解脲支原体的带菌率有关〔37〕，这是值得重视的。

**四、支原体的分离与鉴定：**人肺炎支原体分离培养用培养基，一般使用PPL0琼脂培养基，也称Chanock基础培养基〔38〕。或者用PPL0液体培养基，也可用牛心消化液基础培养基〔4〕以及酸消化猪胃脲基础培养基〔39〕来代替。如果从各种动物分离支原体，应在上列基础培养基成分之外，另行分别加入被检动物的同种血清。T株分离培养用培养基可使用Taylor-Robinson培养基或U-9培养基〔38〕。

可以利用支原体能分解下列基质的特性，于培养基中加入葡萄糖、精氨酸、尿素等各0.1%，再加入指示剂，即0.002%的酚红，来鉴别支原体种别〔48〕。同时还可根据培育支原体的条件，如厌氧或嗜氧、酵母浸液需求，生长繁殖速度、集落形态、血球溶血情形及血球吸附能力等性状，来鉴别支原体〔40〕。检定集落形态的方法有集落染色法—Dienes法及Klienbe-



rger法。

**五、支原体感染症的血清学诊断：**血清学诊断包括：补体结合试验、代谢抑制试验、被动血凝试验、被动乳胶凝集试验、血凝抑制试验，红血球吸附抑制试验，荧光抗体法及酶联抗体法等。

补体结合试验(CF)是常用的方法。从人分离的支原体菌种所作补体结合反应的交叉，难于区别唾液支原体和口腔支原体两种抗原。肺炎支原体抗体与人以外来源的解神经支原体的脂质抗原交叉反应[41]，解神经支原体是小白鼠滚转病(Rolling disease)的病原体[19]。

代谢抑制试验(MI)：抗各种支原体特异抗体可以抑制该菌的生长发育及其代谢活性。进行此试验时应注意被检血清的人是否曾用过抗菌药，即大环内脂及四环素类抗菌素[42]。它还包括发酵抑制试验[43]及四氮唑还原抑制试验(TRI)。此外，还有利用水解精氨酸的精氨酸水解抑制试验、利用分解尿素作用的尿素分解抑制试验等方法[43]。

被动血凝试验(PHA)，被动胶乳凝集试验(PLA)，血凝抑制试验(HI)用于检查支原体也是有用的方法。而且PHA, PLA法的敏感度高于CF。

红细胞吸附抑制试验的特异性较好。荧光抗体法(FA)[44]及酶联抗体法[45]的特异性及敏感性亦较好。

根据Kenny(1977)[43]用双扩散法比较了23种支原体抗原与其抗血清间交叉免疫反应情况。证明了肺炎支原体仅同由本菌免疫的特异抗体产生6条沉淀线。

一般检定支原体均应利用CF法，但是应在CF法检查之外尚应利用PHA、PLA、MI、FA中的任一种方法并用进行判断为好。一般CF有64×以上滴度即可能反映感染。PLA法易于查出早期上升的抗体，故它比CF更适用于诊断。

### 参 考 文 献

- 1.北本治：临床と细菌，7(2)：171，1980—6。
- 2.Chanock RM et al：Proc Natl Acad Sci USA，48：41，1962。
- 3.Tang FF et al：J Path & Bact，42：45，1936。
- 4.上海第二医学院等：慢性气管炎防治资料选编(第二辑)，59~70页，1973。

- 5.曹玉璞等：中国医学科学院学报，3(2增刊)：12，1981。
- 6.Tully JG et al：The mycoplasmas, Vol 2, P 195-198, AP, New York, 1979.
- 7.升田隆雄：临床と细菌，7(2)：211，1980。
- 8.泉川欣一：临床と细菌，7(2)：203，1980。
- 9.Fernald GM et al：Pediatrics, 55:327, 1975.
- 10.光井庄太郎他：アレルギー，19：525，1970。
- 11.堀内俊晴：アレルギー，21：336，1972。
- 12.Brunner H et al：Infect Immunity, 8:612, 1973.
- 13.Piot P：Br J Ven Dis, 52:266, 1976.
- 14.Biberfeld et al：Acta Path Microb Scand, 79:620, 1971.
- 15.Slutsky GM et al：Biochem, 16:5158, 1977.
- 16.Neimark HC：Proc Natl Acad Sci USA, 74:4041, 1977.
- 17.三輪谷俊夫：临床检查，25(4)：364，1981。
- 18.Kanny GE：Ann N Y Acad Sci, 143:676, 1967.
- 19.Cassell GH et al：The Mycoplasmas, Vol 2, p 260, AP, New York, 1979.
- 20.Razin S et al：Infect Immun, 3:420, 1971.
- 21.杉山太规子：临床と细菌，7(2)：177，1980。
- 22.Foy HM et al：Am J Epidemiol, 97:93, 1973.
- 23.Foy HM et al：J Am Med Assoc, 214:1666, 1970.
- 24.Glezen WP et al：J Pediat, 78:397, 1971.
- 25.Cook MK et al：Brit Med J, 1:905, 1960.
- 26.Denny FW et al：J Infect Dis, 123:74, 1971.
- 27.Wright DN et al：J Bacteriol, 99:491, 1969.
- 28.Fernald GW et al：Pediat, 55:327, 1975.
- 29.Foy HM et al：J Am Med Assoc, 197:859, 1966.
- 30.Rifkind D et al：Am Rev Respira Dis, 85:479, 1962.
- 31.Chanock RM et al：Proc Natl Acad Sci USA, 47:887, 1961b.
- 32.Collier AM et al：Am Rev Respira Dis, 110:765, 1974.
- 33.Steinberg P et al：Am J Epidemiol, 89:62, 1969a.
- 34.Biberfeld G et al：Scand J Infect Dis, 1:39, 1969.
- 35.Foy HM et al：JAMA, 197:859, 1966.
- 36.Foy HM et al：J Infect Dis, 121:597, 1970a.
- 37.Taylor-Robinson D et al：The Mycoplasmas, Vol 2, p 308, Acad Press, New York, 1979.
- 38.本间一阳他：临床と细菌，(2)：187，1980。
- 39.胡宗汉等：中华微生物学和免疫学杂志，1(3)：196，1981。
- 40.石田名香雄他：临床病理，13：549，1965。
- 41.Kenny GE：Ann N Y Acad Sci, 225: 54, 1973.
- 42.长谷川纯男：日胸会志，10：330，1972。
- 43.Barile MF et al：The Mycoplasmas, Vol 1, pp 357-395, 368-372, AP, New York, 1979.
- 44.Del Giudice RA et al：Int J Syst Bacteriol, 24:147, 1974.
- 45.Voller A：Manual of Clinical Immunology, P 359-371, Am Soc Microbiol, Washington, D C, 1976.