

· 综述 ·

人型支原体泌尿生殖道外和肺外感染诊断研究进展

吴开进¹ 赖昌生²

【摘要】人型支原体是人类条件病原微生物之一，除引起泌尿生殖道黏膜相关感染和肺部感染外，在其他器官和组织引起的感染越来越受到临床关注。然而，人型支原体感染者无症状或症状不典型和临床表现多样化，实验室常规培养鉴定病原体过程中受到诸多因素制约难以正确识别；另外，抗菌药物广泛应用诱导多重耐药菌株产生，使得临床对人型支原体感染的诊断和治疗复杂化，且极易被忽略或误诊。因此，如何做到对人型支原体感染早诊断、早治疗是临床和实验室需要共同探索的问题。本文对人型支原体在其他器官和组织感染的特征作简要介绍，就人型支原体的几种检测鉴别技术及其耐药性研究进展进行综述，以期为临床诊断治疗人型支原体感染提供参考。

【关键词】人型支原体；感染；培养；鉴定；耐药性

Progress on the diagnosis of extra-genitourinary tract and extra-pulmonary infection of *Mycoplasma hominis* Wu Kaijin¹, Lai Changsheng². ¹Clinical Laboratory, ²Department of Science and Education, Red Cross Hospital of Yulin City, Yulin 537000, China

Corresponding author: Wu Kaijin, Email: 493221676@qq.com

【Abstract】*Mycoplasma hominis* is a kind of conditional pathogenic microorganism for human beings. In addition to urogenital mucosal infection and pulmonary infection, the infection of other organs and tissues caused by *Mycoplasma hominis* had received more and more attention of clinical workers. Nevertheless, *Mycoplasma hominis* infection usually showed no symptom, atypical clinical symptoms, or diversified symptoms, it was difficult to make correct identification because the conventional cultivation and identification of pathogen in the laboratory were restricted by many factors, and the extensive use of antibacterial drugs would induce multiple drug-resistant strains, thereby making the clinical diagnosis and treatment of these infections more complicated, so it very easy to be neglected or misdiagnosed. Therefore, it was still an exploratory issue for both clinic and laboratory to take early diagnosis and treatment for *Mycoplasma hominis* infection. In this paper, the characteristics of *Mycoplasma hominis* infection in other organs and tissues were briefly introduced. Several detection and identification techniques of *Mycoplasma hominis* and their drug resistance were reviewed in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment of *Mycoplasma hominis*.

【Key words】*Mycoplasma hominis*; Infection; Cultivation; Identification; Drug resistance

人型支原体(*Mycoplasma hominis*, Mh)是支原体家族成员之一，最初被称为胸膜肺炎样体，是人类口腔、呼吸道和泌尿生殖道的共生体，可导致相关感染疾病，如尿道炎、宫颈炎、盆腔炎和肺炎等，也可引起其他组织和器官感染，如创伤感染、产后术后感染、支原体菌血症、关节炎和神经中枢系统感染等，甚至导致更为严重的疾病^[1-4]。支原体因缺乏细胞壁的特殊结构，使得各种染色难以辨别，常规培养不易生长，典型的广谱抗菌药物治疗无效，经验性抗菌治疗导致Mh抗药性日趋严重^[5-6]。Mh感染症状复杂性和耐

药性为临床诊断和治疗带来困惑，为进一步研究Mh相关感染疾病、培养鉴定及其抗药性，本文对Mh在泌尿生殖道外和肺外感染诊断及耐药性进行综述。

一、Mh引起其他器官或组织感染

1. 创伤感染：Mh是公认导致术后切口感染的病原体之一。自上世纪70年代报道2例下颌骨折复位术后患者伤口中分离出Mh以来^[7]，陆续发现Mh引起创面感染病例多见于妇科及剖宫产术后切口，症状表现为切口疼痛、脓肿、盆腔脓肿、脓毒症或合并感染等^[8-10]。妇产科术后易发生Mh感染的因素是多方面，术前使用头孢类抗菌药物预防感染但对支原体无作用，女性生殖器支原体高携带率增加了Mh感染风险，医院内支原体交叉污染或感染也是一种潜

在风险^[4, 8, 11-12]。Mh感染也可发生于机体某些部位,如关节术后、腹股沟、脊柱术后、颅部和胸骨部创伤等^[13-16],甚至近年来微创手术切口同样发现Mh感染病例^[2]。Mh感染多与外科手术操作相关,可在术后4 d至7周发生,多集中在2周内,常规涂片染色和一般细菌培养不易发现^[7, 17]。如果临床中反复出现感染并使用 β -内酰胺药物治疗无效,可考虑由支原体引起的感染,结合清创、引流或冲洗并联合经验性抗Mh治疗,若疗效显著则进一步证实为支原体感染。

2. 中枢神经系统感染: Mh引起中枢神经系统感染多见于新生儿,可能是接触了母体生殖系统感染或所携带支原体所致^[18];在其他人群中也存在Mh感染所致中枢神经系统病例,其中以脑脓肿为最常见,其次为脑膜炎、脊髓脓肿和硬膜下积脓等^[2, 19]。易感因素包括患者病程长、自身免疫抑制、恶性肿瘤、创伤、泌尿生殖道导尿操作或手术,感染途径可能是治疗过程中的直接污染,也可由泌尿生殖道寄生Mh引起的继发于菌血症的播散感染^[2, 15, 20]。常规细菌培养对早期诊断Mh在中枢神经系统感染较为困难,多项研究推荐使用PCR检测进行中枢神经系统感染的病原体鉴定^[2-3, 14]。经验性治疗Mh引起中枢神经系统感染时可首选莫西沙星^[15, 21],因莫西沙星与其他氟喹诺酮类抗菌药物相比,其脑脊液渗透能力更强。

3. 菌血症: Mh菌血症临床表现无特异性,发病原因不明确,一般无明显病灶,通常与导尿操作或手术、会阴部损伤有联系,使Mh得以在这些部位繁殖而导致菌血症^[17, 22]。以往临床认为大多数患者的支原体血症为一过性,并未被重视而其致病作用被低估^[23]。Mh菌血症常伴有多脏器同时发生感染,如腹膜炎、伤口脓肿、关节炎和肾盂肾炎等^[24-26],即使进行血液培养,因BACT/Algle和BACTEC培养基中含有聚碲酸钠,可能抑制支原体生长而不易获得阳性结果^[27];若未采用人工观察和盲转方法处理血培养瓶,对苛养菌培养较难获得满意效果,易出现漏检而导致误诊、漏诊并延误治疗。Mh菌血症若未及时有效治疗亦可造成严重后果甚至死亡^[28]。对疑似菌血症患者出现持续发热,血培养未发现细菌生长,且常规抗菌药物治疗无效时,不排除为非典型病原菌或Mh感染的可能。

4. 器官移植术后感染: 器官移植是目前治疗终末期器官疾病的首选方法,侵袭性和播散性支原体感染为实体器官移植受者少见的并发症之一,到国外有多例因心脏、肺、肾等器官移植术后罹患Mh感染的报道^[14, 26, 29-31]。Mh引起这类患者感染的致病机理及其传播途径尚未明确,引起感染因素有术前潜在感染因素,如伤口、导尿管和支架管等;与手术操作、中心静脉穿刺、外分流引流管、支气管内插管等医源因素有关,还与免疫制剂使用和自身内源性Mh有关,甚至在器官供给者与器官受者间由于供者无症状携带或感染Mh而向受者传播^[30]。目前国内尚未发现因器官移植受者感染Mh

的报道^[32],原因可能为在器官移植中Mh感染的病例确实很少,医者未意识到此种感染存在,查找感染源时未考虑支原体培养或实验条件有限无法培养造成漏检、漏报,但进行前瞻性研究来评估移植受者Mh感染的存在,为常规感染治疗失败的病例诊断提供一定的思路。

二、Mh实验室检测

1. 培养法: 支原体培养有液体培养和固体培养,其中固体培养被视为“金标准”,液体培养因其操作方便同时可进行支原体鉴定和药敏试验而受到青睐。

目前国内基层医疗单位主要采用传统的培养方法对Mh培养进行研究。随着支原体固体培养基成品商品化,“金标准”的作用日益凸显,菌落生长可初步提示支原体的存在^[4, 33],但菌落需进一步鉴别才能减少假阳性或错误报告。固体培养法是否成功获得菌落与接种手法有关,当标本中支原体滴度较低时因接种量少可能无法在固体培养基上获得菌落而出现漏检造成假阴性。因此,对阴性培养结果,应设立最低培养时限,并要求在强光下认真观察平板中菌落的生长情况^[34-35]。固体培养法具有液体培养无法替代的自身优势,固体培养直接分离Mh具有通用、特异性和选择性强,较液体培养更有科学性的指导意义。

Mh液体培养法是运用Mh独有的精氨酸酶分解精氨酸产生的 NH_3 使液体培养基pH值升高、指示剂变红,从而推断培养结果。这种方法的结果受诸多因素影响,如pH值升至7.8以上则易导致Mh死亡而显示弱阳性,Mh分解精氨酸能力不强则呈假阴性,杂菌过多掩盖了支原体阳性结果等^[33, 35]。Mh液体培养法虽然存在一些设计的缺陷,但利用Mh在液体培养基中快速生长的特点,优化联合固体培养法对提高支原体的培养鉴定能力也具有实用意义。

2. 血清学诊断: 支原体血清学诊断包括凝集反应、补体结合、间接红细胞凝集、代谢抑制试验和酶联免疫吸附试验等,这些方法虽然有助于生殖道支原体致病作用的研究,但Mh表面抗原的高度异质性,使得血清学试验在临床工作中并无实用性^[1]。然而,探索血清学快速诊断Mh感染方法的步伐并未停止,Saadat等^[36]提出Mh膜蛋白(P120和P80)通过生物信息学工具设计,产生一种重组嵌合蛋白Mh128,Mh128是一种特异的具有免疫反应性的嵌合蛋白,可用于诊断人体Mh感染。特异性免疫蛋白成功研发将为制备快速血清学诊断试剂奠定基础。

3. 基因测序技术: 分子生物学应用于Mh检测方法有传统的聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测、巢式-聚合酶链反应(nested-PCR)检测和实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time PCR)检测等PCR技术。目前用于构建引物的Mh基因序列主要是16S rRNA基因,有研究发现应用16S rRNA实时逆转录PCR可进一步提高某些难直接检测分析标本的阳性率,还能排除假阳性^[37-38]。基因测

序方法虽然具备较高的准确性,但同时也需要较高技术和环境条件而无法在普通实验室进行大规模的普及应用。有研究发现通过改进核酸扩增技术方法,建立一种基于颜色判定的环介导等温扩增技术,借助简单的恒温仪器直接检测标本中的Mh核酸,同样具备较高的灵敏度和特异度,操作简单,成本低廉^[39],此种改进方法适合基层医院应用。

4. 质谱技术快速鉴定Mh: 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass, MALDI TOF MS)技术是近年发展起来的一种软电离新型有机质谱,可在数分钟内直接对培养皿生长的或标本中本身的绝大多数菌落进行鉴定分类,随着质谱技术在微生物鉴定方面广泛应用,为Mh快速鉴定提供技术支持^[16, 40]。质谱技术Mh鉴定可避免使用16S rDNA测序这样繁杂的操作和较高实验条件要求,并且具有较好的可重复性和准确性,检测成本较低,操作简单便捷^[41],随着质谱仪的普及,质谱技术将成为鉴定Mh的常规方法。

三、Mh对抗菌药物的耐药性

有关Mh耐药机制目前研究较多的为喹诺酮类和四环素类药物。已证实Mh旋转酶基因GyrA发生突变是引起喹诺酮类诱导产生耐药性的主要原因,每一种旋转酶基因突变均可造成喹诺酮类药物的交叉耐药^[42]。Mh基因中携带耐四环素基因(tetM)产生耐药性,也使四环素在治疗Mh感染中的应用存在局限^[42]。交沙霉素除对大环内酯类抗菌药物保持较好的敏感性外,对其他同类药物则显示出高度耐药,可能与药物结构和Mh获得性耐药有关^[33]。另外,当Mh与解脲脲原体混合感染时,可能存在多种耐药机制同时发挥作用而导致交叉耐药,使耐药谱扩大^[10, 44-45]。因此,临床中用于治疗Mh感染的大环内酯类和喹诺酮类药物,还有类似于抑制蛋白质合成的林可霉素类等抗菌药物均可出现耐药。我国不同地区Mh的耐药情况也不相同,即使是同类抗菌药物因代数不同,结构改变也出现耐药率不同^[6, 32, 43, 45]。Mh耐药情况趋于复杂化,Mh感染治疗过程中需要个体化针对靶位治疗,所选择敏感抗菌药物是否适用或在靶部位发挥作用,混合感染病例的治疗,如何选择合理化的抗菌治疗方案,避免耐药株产生等均值得深入探讨,同时应加强耐药监测。

四、小结

目前Mh引起泌尿生殖道外和肺外感染的疾病呈增加趋势,临床对Mh潜在感染尚无足够的认知,对疑似Mh感染病例往往根据经验进行诊断治疗,以往虽然依据一些经验推断Mh感染并在治疗方面取得一定成效,但要做到早期诊断、早治疗尚有赖于实验室检查的诊断能力全面提高。国内一些基层实验室正在开展对Mh在泌尿生殖道外和肺外感染的非生殖道Mh感染相关研究,并探索传统方法与具备基因测序技术能力较好的实验室联合检测,从而实现了对Mh所致感染更深入研究。另外,临床尚需要对类似Mh感染的病

例进行总结分析,评估易感危险因素和治疗方案,形成诊断共识,才能提高对Mh感染的诊治水平,从而合理治疗,遏制多重耐药株的产生。

参 考 文 献

- [1] 张岱,刘朝晖. 生殖道支原体感染诊治专家共识[J]. 中国性科学,2016,25(3):80-82.
- [2] Parsonson F. Mycoplasma hominis infection following neurosurgical intervention in a patient with cord compression[J]. Pathology,2016,48(2):106-110.
- [3] Otgonjargala B, Becker K, Batbaatar GA, et al. Effect of mycoplasma hominis and cytomegalovirus infection on pregnancy outcome: a prospective study of 200 mongolian women and their newborns[J]. PLoS One,2017,12(3):283-298.
- [4] 池细倮,高世华,李国玉,等. 人型支原体致手术切口感染临床特性[J]. 检验医学,2018,33(9):859-861.
- [5] Fürnkranz U, Walochnik J, Henrich B. Mycoplasma hominis, shows strain-dependent increase of resistance to selected antibiotics after symbiosis with Trichomonas vaginalis[J]. J Glob Antimicrob Resist,2018,14(9):169-175.
- [6] 吕萌萌,李轶,郑业焕,等. CLSI M43-A指南中人型支原体敏感性研究[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(3):283-284, 288.
- [7] Lee YH, Nersasian RR, Nguyen-kim-lan N, et al. Wound infection with Mycoplasma hominis[J]. JAMA,1971,218(2):252-253.
- [8] Roberts S, Maccato M, Faro S, et al. The microbiology of post-caesarean wound morbidity[J]. Obstet Gynecol,1993,81(3):383-386.
- [9] Kegaya K, Nonaka H, Kasezawa Y, et al. A case of sepsis caused by intraabdominal infection with Mycoplasma hominis after caesarean section[J]. Jpn J Med Sci Biol,2014,63(3):311-316.
- [10] Mori N, Takigawa A, Kagawa N, et al. Pelvic abscess due to Mycoplasma hominis following caesarean section[J]. JMM Case Reports,2016,3(4):5059-5063.
- [11] 谢多希,徐秀琴,周文斐,等. 妇产科手术切口支原体感染临床研究[J]. 中国微生态学杂志,2007,19(2):219, 221.
- [12] 杨善文,王秋萍,邱细梅. 剖宫产术后切口支原体感染的危险因素研究[J]. 中国全科医学,2012,15(9A):2909-2911.
- [13] Steffenson DO, Dummer JS, Granick MS, et al. Sternotomy infections with Mycoplasma hominis[J]. Ann Intern Med,1987,106(2):204-208.
- [14] Marini H, Merle V, Frébourg N, et al. Mycoplasma hominis wound infection after a vascular allograft[J]. J Infect,2008,57(3):272-274.
- [15] Whitson WJ, Ball PA, Lollis SS, et al. Postoperative mycoplasma hominis infections after neurosurgical intervention[J]. J Neurosurg Pediatr,2014,14(2):212-218.
- [16] Qiu HJ, Lu WP, Li M, et al. The infection of Mycoplasma hominis after total knee replacement: Case report and literature review[J]. Chin J Traumatol,2017,20(4):243-245.
- [17] Madoff S, Hooper DC. Nongenitourinary infections caused by Mycoplasma hominis in adults[J]. Rev Infect Dis,1988,10(3):602-613.
- [18] Hata A, Honda Y, Asada K, et al. Mycoplasma hominis meningitis in a neonate: case report and review[J]. J Infect,2008,57(4):338-343.
- [19] Zhou ML, Wang P, Chen S, et al. Meningitis in a Chinese adult patient caused by Mycoplasma hominis: a rare infection and literature review[J]. BMC Infect Dis,2016,16(1):557-564.
- [20] Kupila L, Rantakokko-jalava K, Jalava J, et al. Brain abscess caused by Mycoplasma hominis: A clinically recognizable entity[J]. Eur J

- Neurol,2006,13(5):550-551.
- [21] Watt KM, Massaro MM, Smith A, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in an infant with *Mycoplasma hominis* meningitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2012,31(2):197-199.
- [22] 穆柳青, 孟华蓉, 陈伟, 等. 人型支原体致产妇产后血症1例[J]. *临床检验杂志*,2016,34(11):880.
- [23] Posse T, Prieto M, Cipolla L, et al. *Mycoplasma hominis* bacteremia. An underestimated etiological agent[J]. *Rev Argent Microbiol*,2018,50(1):45-47.
- [24] Brunner S, Freyrindova P, Altwegg M, et al. Retroperitoneal abscess and bacteremia due to *Mycoplasma hominis* in a polytraumatized man[J]. *Infection*,2000,28(1):46-48.
- [25] 吴丽莎, 朱红军, 陈乐川. 神经外科术后人型支原体血流感染一例[J]. *中华临床感染病杂志*,2016,9(6):538-539.
- [26] Brind, Bryan J, Steven P, et al. *Mycoplasma hominis*--associated cystitis, pyelonephritis, and bacteremia in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant patient[J]. *Infect Dis Clin Pract*,2016,24(1):50-51.
- [27] Waites KB, Canupp KC. Evaluation of BacT/ALERT system for detection of *Mycoplasma hominis* in simulated blood cultures[J]. *J Clin Microbiol*,2001,39(12):4328-4331.
- [28] Wylam ME, Kennedy CC, Hernandez NM, et al. Fatal hyperammonaemia caused by *Mycoplasma hominis*[J]. *Lancet*, 2013,382(9908):1956.
- [29] Hagiya H, Yoshida H, Yamamoto N, et al. *Mycoplasma hominis* periaortic abscess following heart-lung transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*,2017,19(3):697-700.
- [30] Sampath R, Patel R, Cunningham SA, et al. Cardiothoracic transplant recipient mycoplasma hominis: an uncommon infection with probable donor transmission[J]. *Ebiomedicine*,2017,19(5):84-90.
- [31] Okumura Y, Kajihara T, Koba Y, et al. Multiple intraabdominal abscesses caused by *Mycoplasma hominis* infection following simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. *Ann Lab Med*,2018,38(4):381-383.
- [32] 中华医学会器官移植学分会. 中国实体器官移植供者来源感染防控专家共识(2018版)[J]. *中华器官移植杂志*,2018,39(1):41-52.
- [33] 叶金艳, 屈平华, 杜玉海, 等. 人型支原体在生殖道外感染中的分离与特征[J]. *中华检验医学杂志*,2013,36(7):653-655.
- [34] 林茂锐, 周旋, 李明友, 等. 液体培养法, 固液结合培养法和PCR法在支原体检测中的应用[J]. *中国临床研究*,2018,31(2):248-251.
- [35] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社,2015:770-771.
- [36] Saadat S, Sajadi MM, Alikhani MY, et al. Production of a chimeric protein and its potential application in sero-diagnosis of *Mycoplasma hominis* infection[J]. *J Microbiol Methods*,2018,144(1):186-191.
- [37] Birmingham P, Helm JM, Manner PA, et al. Simulated joint infection assessment by rapid detection of live bacteria with real-time reverse transcription polymerase chain reaction[J]. *J Bone Joint Surg Am*,2008,90(3):602-608.
- [38] 董铮, 李文波, 白国昌, 等. 关节液16S rRNA实时逆转录PCR在假体周围感染诊断中的应用[J]. *中华骨科杂志*,2016,36(20):1312-1318.
- [39] 龚杰, 冉梦龙, 吴伟伟, 等. 基于颜色判定的环介导等温扩增检测人型支原体的研究[J]. *中国病原生物学杂志*,2018,13(6):584-587,591.
- [40] 林豪芸, 梁训宏, 陈茶, 等. 采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱鉴定血液分离的人型支原体[J]. *中华检验医学杂志*,2015,38(11):774-776.
- [41] Pailhories H, Rabier V, Eveillard M, et al. A case report of *Mycoplasma hominis* brain abscess identified by MALDI-TOF mass spectrometry[J]. *Int J Infect Dis*,2014,29(2):166-168.
- [42] 张红艳, 夏云, 赵鹃, 等. 成都地区人型支原体对喹诺酮类药物的耐药机制研究[J]. *中华检验医学杂志*,2018,41(5):385-389.
- [43] Calcutt MJ, Foecking MF. An Excision-competent and exogenous mosaic transposon harbors the tetM gene in multiple mycoplasma hominis lineages[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2015,59(10):6665-6666.
- [44] Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S, et al. Detection of mycoplasma genitalium, mycoplasma hominis, ureaplasma urealyticum, and ureaplasma parvum DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men[J]. *J Infect Chemother*,2006,12(5):269-271.
- [45] 周运恒, 马红霞, 石晓星, 等. 人型支原体合并解脲脲原体感染的检出率和耐药性分析[J]. *中国感染与化疗杂志*,2014,14(1):11-14.

(收稿日期: 2019-01-15)

(本文编辑: 孙荣华)

吴开进, 赖昌生. 人型支原体泌尿生殖道外和肺外感染诊断研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2019,13(4):269-272.