

# 关于 L 型细菌的几个问题

## 知识介绍

郭秉兰

(中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所, 北京)

**摘要** L 型细菌在国内外的研究日益俱增。本文较详细地介绍了 L 型细菌的生物学特性和产生机制。并用具体病例说明 L 型细菌的致病性。用鼠疫、霍乱和伤寒说明 L 型细菌在流行病中的研究价值。并用具体方法区分易于混淆的支原体。

**关键词** L 型细菌; 变异型

L 型细菌在国外研究较多, 特别在临床上致病性细菌的 L 型研究报道更为常见<sup>[1-3]</sup>。在国内随着其他学科的发展, L 型细菌的研究逐渐开展起来, 但多为临床检出报道<sup>[4,5]</sup>, 本文就 L 型细菌的基本特征介绍如下。

### (一) L 型细菌的生物学特性

L 型细菌是细菌的特殊变异型, 细菌本来具有坚韧的细胞壁保持着细菌的固有形态, 但是, 当细菌受到物理、化学、生物等外界的因素作用时, 全部或部分地丧失细胞壁, 而胞壁内膜——原浆膜完整, 在一定的渗透压条件下, 不影响其生存和繁殖, 但不能保持其固有形态, 而菌体形成高度多形态的变异菌。这种菌首先在英国李司忒 (Lister) 医学研究所发现, 就以该研究所名称的第一个字母“L”命名为 L 型细菌<sup>[6]</sup>。这种菌的这一形态在革兰氏阳性菌称为原生质 (Protoplasts), 它们的外壁全部失去, 同时失去原菌的噬菌体的受体。在革兰氏阴性菌称为圆球体 (Spheroplasts), 虽然失去坚硬的粘肽层 (Mucopetide), 但尚保留着脂蛋白、脂质、脂多糖, 其原菌的菌体抗原和噬菌体的受体仍存留着<sup>[6]</sup>。L 型细菌的大小不一, 在显微镜下可以看到有三种类型: 原生小体, 极小, 圆形直径  $0.05-0.5\mu\text{m}$ , 缺乏核质; 中型体, 中等大小, 直径  $0.1-1\mu\text{m}$ , 原浆密度较大, 有一核区, 位于中央或与细胞膜相连, 菌体形态多样, 有呈膨大的圆形、卵圆形、纺锤形、杆状和丝状等; 巨型体, 直径  $1-50\mu\text{m}$ , 原浆密度低, 可单独存在或连结成堆, 呈圆形或丝状等。L 型菌革兰氏染

色呈阴性。在半固体培养基上可形成小菌落生长缓慢, 需经 2—7 天才能形成肉眼刚能看到的小菌落, 一般需放大 100—200 倍才能看清楚, 形态如“油煎蛋”样, 中心致密较厚呈黑色, 边缘疏松, 用 Dienes 氏染色法染色呈蓝色。在液体培养基中出现絮状或颗粒状生长物<sup>[7]</sup>。

L 型菌的繁殖方式尚不清楚, 但在实验室我们看到了该菌的芽生、不对称分裂、破碎等繁殖方式。Wilson's 于 1976 年提出<sup>[6]</sup>: 原生小体先在巨型体内繁殖, 而后巨型体破裂放出原生小体。我们在实验室亦观察到这种繁殖方式。L 型菌的生长和繁殖所要求的培养基和原菌不同, 除一般基础营养物质外, 需加 NaCl 或蔗糖保持高渗环境, 加兔溶血或酵母作为刺激生长物。在半固体培养基中加少量琼脂作为支架。L 型菌能通过滤菌器, 各种细菌的 L 型菌大小差别很大, 变形杆菌的 L 型菌  $0.1-0.2\mu\text{m}$ , 葡萄球菌的为  $0.7\mu\text{m}$ 。一般多用孔径  $0.45\mu\text{m}$  滤菌器。由于 L 型菌的菌体柔软具有可塑性而能通过滤菌器, 所以称此菌为滤过型细菌。

L 型菌除上述特性与原菌不同外, 其致病性、对抗生素的敏感性和抗原性亦与原菌有所不同。

### (二) L 型菌产生机制

L 型菌的分布非常广泛, 凡是有细菌的地方皆有 L 型菌存在, 如土壤<sup>[8]</sup>、水溪<sup>[9]</sup>、动物器官<sup>[10]</sup>及人体组织等<sup>[4,5]</sup>。L 型菌产生的机制, 虽然还不是很清楚, 但有些因素可以肯定, 如少数细菌由于自溶酶作用的结果而自发产生<sup>[11]</sup>, 在

临床上由于不适当的应用抗生素,以及感染过程中抗体和补体作用下产生;以及在发病过程中由于人体免疫机能低下而产生。在实验室人工可以诱导出L型细菌,一般多用青霉素,而万古霉素、先锋霉素、瑞斯托霉素、头孢霉素、杆菌肽、环丝氨酸<sup>[12]</sup>、甘氨酸、氯化锂、甘油、酶类<sup>[13]</sup>、噬菌体或与噬菌体有关的溶解酶<sup>[14]</sup>及紫外线等作用下皆可使细菌转变为L型细菌。总之,直接或间接作用于细胞壁,均能使细菌发生亚致死损伤的因素,都有可能使细菌转变为L型。细菌经诱导因子转变为L型菌后,当除去诱导因子,又能恢复为原菌者称为不稳定型,亦称为返祖型,不能复原者称为稳定型。

### (三) L型细菌的致病性

L型细菌和疾病的关系虽有争论,但近年来报道材料说明:不仅L型细菌返祖后具有致病性,就是L型细菌本身亦能引起疾病的发生。Kagan<sup>[15]</sup>曾把L型细菌注入猴的扁桃腺及静脉中,猴便发生喉炎及心肌炎。Mckay<sup>[12]</sup>曾将付流感杆菌的稳定型L型菌注入猪气管内,结果所有被注射L型的猪均发生肺炎。倪语星<sup>[16]</sup>用金黄色葡萄球菌稳定型L型菌滴鼻感染小鼠,小鼠患有间质性肺炎。在临床上常见的L型细菌引起的疾病,如慢性及复发性泌尿系统感染疾病,可从慢性肾盂肾炎患者尿中分离到L型细菌。L型细菌在机体内持续存在,使疾病形成慢性,反复发作,又如从心内膜炎、脓肿、化脓性关节炎等患者中分离出金黄色葡萄球菌<sup>[17]</sup>。在应用抗生素治疗过程中,细菌可能转变为L型细菌,如Dominique<sup>[18]</sup>总结502例肾盂肾炎患者,有105例分离出L型细菌,其中89例皆用过能抑制细胞壁合成的抗生素。从长期发热的并用过青霉素的败血症和白血病患者中亦能分离出L型细菌<sup>[19]</sup>、但少数未用过抗生素治疗的细菌感染病人中仍能分离到L型细菌。所以在临床上若遇到感染性疾病慢性迁延不愈反复发作的患者;长期发热原因不明经培养又查不到病原菌的患者;疾病开始曾分离到细菌,后经抗生素治疗转为阴性而体温持续不退的患者;患有风湿热伴有间歇发热的儿童等。

在做临床常规培养的同时,应该做L型细菌的检查,以提高检出率和治愈率。

### (四) L型细菌对抗生素的敏感性

细菌一旦转变为L型细菌后,对抗生素的敏感性与原菌显著不同。对作用于细胞壁的抗生素,如青霉素类、头孢霉素类、杆菌肽、万古霉素等因能抑制细菌细胞壁的合成,而能诱导细菌转变为L型,所以L型细菌对这类抗生素失去敏感性而产生抗药性。对另一类作用于细菌胞浆蛋白质的抗生素如红霉素、林可霉素、竹桃霉素和四环素,L型菌的敏感性比原菌强,这是因为L型细菌无壁,抗生素更易进入胞浆中。因氯霉素是作用于胞浆中蛋白质的,故细胞壁不影响它进入胞浆,所以氯霉素对细菌和L型菌皆有药效。有些正常细菌对氯霉素产生了抗药性,但是转变为L型菌后则出现敏感性,所以在临床上对抗生素的选用应根据菌型及药物敏感性给予调整,以提高治疗效果。

### (五) L型细菌在流行病中的作用

L型细菌在流行病中具有重要作用,大量材料已证实,L型细菌广泛存在自然界<sup>[20]</sup>。稳定型L型细菌可以长期潜伏在机体内,使机体产生特异性抗体,使病人形成慢性病灶,反复发作,如肾炎、风湿性关节炎。实验证实L型细菌的毒力明显低于原菌株,能使寄主不发生急性发病过程,从而病原体可以较长时间的保存下来,使传染源长期保留成为潜在性危险,但有了细菌存活的适宜条件,L型细菌又返祖为原菌株,恢复其毒力继续传播疾病<sup>[21]</sup>如结核分枝杆菌经Березовский<sup>[22]</sup>研究确定:结核杆菌L型,就是结核菌长期存在的主要类型。霍乱弧菌已被证实是以L型菌方式在小肠中越冬<sup>[23]</sup>。Дунаев<sup>[23]</sup>在研究鼠疫苗L型时指出,鼠疫苗L型转变过程,可能是由于鼠疫苗在疫源地长期保存的结果。但是,经多次分离和培养证实,L型细菌只能在特制培养基和特殊培养条件下才能分离到,所以在临床上经常漏诊,如报告629例尸检确诊为肾盂肾炎的患者,生前漏诊率高达83.4%<sup>[24]</sup>。在常规培养下不能分离到细菌,从而影响流行病学调查的准确性及监测和预报的可靠性。

## (六) L 型细菌与支原体区别

L 型细菌与支原体都是缺乏细胞壁的, 所以在菌体形态及菌落形态上相似, 极易混淆。两者的区别是: L 型细菌是受外界因素影响而形成, 支原体是原有形态, 两者在分类上毫无关系; 经用菌落染色法染色, 虽然两者皆为蓝色, 但支原体颜色可以保持很长时间, L 型细菌则很快退色; L 型细菌经固体培养基传代后可以返祖为原菌, 而支原体无返祖现象; L 型菌和支原体还可以应用生化特性和电镜超微结构观察加以区别。

## (七) 小结

1. L 型菌是细菌的特殊变异型, 所以在菌体形态上出现高度的多形态, 它的生长和繁殖要求特殊培养基, 分离和培养要求特殊技术, 除了许多生物学特性与原菌不同外, 其致病性, 对抗生素的敏感性和抗原性与原菌亦有不同。

2. L 型细菌广泛分布于自然界, 和人类关系甚为密切。近年来工作证实, 不仅 L 型细菌返祖后具有致病性, L 型细菌本身同样是病原菌, 所以在临床检验和治疗中应给予关注, 特别在临床上广泛应用抗生素的今天, L 型细菌的检验和治疗更为重要。

3. 随着对 L 型菌的日益深入研究, 科学家们逐渐地认识到 L 型菌不仅是致病菌, 更重要的是病原菌长期保存的一种方式, 如结核、鼠

疫、霍乱、伤寒等。

## 参 考 文 献

- [1] Прохоровский, С. В.: ЖМЭИ, 8: 10, 1985.
- [2] Takahashi, T.: Japan J. Exp. Med. 50(1): 73---77, 1980.
- [3] Takahashi, T.: Japan J. Exp. Med. 50(3): 217---220, 1980.
- [4] 林特夫等: 中华医学检验杂志, 8(1): 16—19, 1985.
- [5] 周惠平等: 中华医学检验杂志, 8(1): 20, 1985.
- [6] Wilson, C. S.: Topicy and Wilson's, Pricipes of Bacteriology Virology Sixth Edition, 2: 48—52, 1976.
- [7] 余滨: 医学微生物学, 人民卫生出版社, 32—34, 1983.
- [8] Rwitz, A. H.: Can. J. microbiol. 24(1): 50, 1978.
- [9] Carrere, L. et al.: Trop. Dis. Bull. 50(11): 1029, 1953.
- [10] Дунаев, Г. С. И ДР: ЖМЭИ, 8: 50, 1982
- [11] 倪语星等: 国外医学(微生物分册), 2: 57, 1982.
- [12] 甘幼强: 天津医药, 6: 248, 1978.
- [13] 姜顺求等: 地方病防治研究资料, 3: 21, 1982.
- [14] Yamanoto, A.: Japon. J. Exp. Med. 50(5): 383, 1980.
- [15] Kagan, G. Y.: Ann. NY Acad. Sci. 143: 719—733, 1967.
- [16] 倪语星等: 蚌埠医学院学报, 8: 104, 1983.
- [17] Charache P. et al.: Clin. Res. 13: 293, 1965.
- [18] Dominique, G. J. et al.: J. Urol. 104: 790, 1970.
- [19] 林特夫: 微生物学通报, 12(1): 32, 1985.
- [20] Кац, Л. Н.: ЖМЭИ 7: 8, 1981.
- [21] Хоменко, А. Г.: ЖМЭИ 3: 9, 1984.
- [22] 董天光摘译: 国外医学(内科分册), 9: 148, 1982.
- [23] Дунаев, Г. С. И ДР. (白常乐译): 地方病译丛, 3: 29, 1983.
- [24] Kleeman, C. R. et al.: Pyelonephritis Medicina, 39: 3, 1980.