

肺炎衣原体的生物学特性与临床

戢新平 李丽云

(中国医科大学呼吸疾病研究所 北京 110001)

自 30 年代发现衣原体后,在很长时间内,人们认识到的衣原体只有两类:沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*, CT) 和鹦鹉热衣原体 (*Chlamydia psittaci*, CP), 并对它们进行了广泛、深入的研究。随着对衣原体认识的深入,新发现一种衣原体——肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*, CPn),

1 生物学特性

1.1 发现与命名: 1956 年我国台湾小学生进行沙眼的疫苗检测时,从沙眼患者的结膜中分离出一种新的衣原体,分离出的头两株分别命名为 TW-183 和 AR-39,

最初认为它是 CT 的一个株,并将此株统称为 TWAR。进一步对衣原体的原体超微结构及 DNA 分析研究后,发现 TWAR 既不同于 CT,又不同于 CP。1989 年,Grayston 等^[1]推荐,正式命名 TWAR 株为肺炎衣原体。

1.2 生物学特性

(一)生态特性:衣原体是一种介于病毒和细菌之间的专性细胞内寄生物。CT 和 CP 为球形,CPn 为梨形,但近年来有多位学者发现有的 CPn 也为球形^[2]。直

1996-11-03 收稿

径约 0.1~1.0 μm , 姬姆萨染色法可着色, 革兰氏染色不着色。无运动力, 能独立进行有限的代谢活动; 染色体有 DNA 和 RNA 两种核酸, 只能在细胞内复制、繁殖, 发育周期分为原体和网状体两阶段, 前者有感染性无增殖力, 后者有增殖力无感染性。

(二) 培养特性: CPn 只能在活细胞内生长繁殖。最初采用鸡胚卵黄囊培养, 灵敏度很低; 后用改良的沙眼衣原体 HeLa229 细胞培养, 仍不满意, CPn 在细胞内的包涵体小于其它衣原体, 成熟也缓慢, 并可在传代中丢失。1990 年 Cles 采用 HL 细胞进行培养, 发现接种后 CPn 包涵体形成单位显著高于 HeLa229 细胞, Maass 进一步采用无血清培养基, 使 HL 细胞对 CPn 的易感性增加 10~50 倍。1992 年, Wong^[3]采用 HEP-2 细胞(喉癌细胞)和 H292 细胞(肺癌细胞)培养 CPn, 发现它们的包涵体形成单位显著高于 HeLa229 细胞, 比 HL 细胞也高, 因此认为这两种细胞是目前最敏感和有效的培养 CPn 的细胞系。

(三) 抗原性: CPn 有属特异性和种特异性两种抗原, 其物质基础为脂多糖 (LPS)、主要外膜蛋白 (MOMP) 和其它蛋白; 其中 43、46、53 和 60Ku 的多肽和 98Ku 的蛋白目前看来具有种特异性, 而 LPS 和 39.5Ku 的 MOMP 只具有属特异性^[2]。不同株之间抗原性极为相似, 而 Black^[4]认为不同 CPn 株间抗原性存在变异。

(四) 免疫应答 人体感染衣原体后免疫应答极为复杂, 能产生属特异性和种特异性抗体。CPn 不同株的免疫应答数量上虽有轻微不同, 但本质上一致, 而与 CT、CP 所产生的应答截然不同, 但有交叉免疫反应, 主要由 73Ku 的蛋白和 40Ku 的 MOMP 产生。人体感染 CPn 后产生 IgG、IgM 和少量 IgA 抗体; 初次感染时 IgM 于发病 3 周后出现, IgG 于 6~8 周出现, 而 IgA 反应较弱或不出现; 再次感染时 IgG 常在 1~2 周内出现, 效价可以很高, 往往没有 IgM 出现或其效价很低。衣原体感染后, 人体所获得的免疫力很弱。

2 临床特点

2.1 致病机理: 衣原体和宿主细胞相互作用包括以下几个步骤: 粘附、侵入、细胞内发育、能量寄生、细胞破坏、新的感染颗粒的释放或形成慢性感染。而具体致病机理尚未明了, 可能有以下几种因素的参予:

(一) 脂多糖 (LPS): 衣原体象 G⁻细菌一样有典型的细胞壁成分 LPS, 它是迄今唯一证明存在于被感染细胞表面的衣原体成份。但从来没有人描述过感染衣原体后出现休克样症状, 因此衣原体 LPS 的内毒素活力

看来比 G⁻肠杆菌小得多。

(二) 外膜蛋白: 近几年来对衣原体外膜蛋白的研究比较多, 其中最重要的蛋白是 MOMP。将从衣原体的原体获得的 MOMP 插入人工膜, 发现具有穿孔功能, 能形成内外物质交换的通道, 提示 MOMP 在衣原体的致病机理中有一定作用。

(三) 热休克蛋白: 有两种热休克蛋白已引起广泛注意, 一种是 57Ku 的外膜蛋白, 能使敏感的豚鼠和猴发生迟发型变态反应; 另一种是 75Ku 的 DNA K 同源物, 体外包涵体数减少试验显示抗 75Ku 单价特异血清对其具有一定的中和作用。

(四) 细胞因子: 不少实验表明衣原体感染后, 体内有 γ 干扰素、白介素 1、白介素 6 和肿瘤坏死因子 (TNF) 的产生, 这原本是机体对抗感染的, 但它们也参与炎症反应; 而且 TNF 最近证明能抑制脂蛋白脂酶, 导致脂肪动员和血甘油三酯、低密度脂蛋白的升高, 成为冠心病的一个危险因素。

2.2 临床特点

(一) 临床表现

(1) 呼吸系统: 大部分 CPn 感染表现为轻度上呼吸道症状, 20 岁以下者只有 38% 发展为肺炎, 60 岁以上者 69% 发生肺炎。CPn 肺炎的症状和体征无特征性, 少数表现为急性起病伴一过性肺炎表现。大多数起病缓慢, 开始时出现流感似的上呼吸道症状, 发生咽炎时常伴声音嘶哑和发热, 一般低于 38 $^{\circ}\text{C}$; 数天或数周后出现咳嗽, 多无痰, 肺部多可闻及干、湿罗音, 使本病呈双病程。持续性的干咳常见, 甚至在适当的抗生素治疗下仍顽固性咳嗽。单纯 CPn 很少致死, 但原有基础病(心衰、COPD)时, 症状往往较重, 而引起死亡; 合并细菌感染, 也是死亡原因之一。近年来报道 CPn 感染与支气管痉挛和哮喘发作有关系, 当血清抗体滴度增高时, 哮喘发生率增高, 反复可迁延性感染可引起喘息型支气管炎和哮喘的发作^[5,6]。CPn 还与结节病、胸膜炎有关。

(2) 心血管系统: Kuo 于 1992 年用电子显微镜、肺炎衣原体免疫过氧化物酶染色和聚合酶链反应这 3 种方法在部分尸体中探查到冠状动脉粥样硬化灶处有 CPn 存在。另有人发现 CPn 感染使冠心病形成的危险性增加^[7]。但目前的资料只能表明 CPn 与动脉硬化之间有相关性, 尚难肯定二者的因果关系。如果 CPn 在动脉硬化中起致病作用, 那么 CPn 的根治对减少动脉硬化和冠心病有极大价值。CPn 还能引起心内膜炎, 细菌培养阴性的心内膜炎应注意此病原体的感染。

(3)其它:CPn引起的皮肤红斑、结节、甲状腺炎、脑炎、中耳炎、鼻窦炎、格林巴利综合征也见报道。在镰状细胞病和机械通气病人发生的肺炎也应注意CPn感染的可能。

(二)辅助检查:CPn感染时白细胞多正常,血沉常增快。发生肺炎时,常呈单个肺段或亚段的浸润,以下叶多见,少数可扩展到一侧肺,甚至双肺。这些无特异性。CPn感染的诊断主要依靠病原体的分离和血清学检测,有下面几种:

(1)分离和培养:基于CPn的培养特性,此法复杂、费时,而且敏感性不高。既使采用目前认为最有效的HEP-2和H292细胞系,也还须通过临床标本的检测来分析其诊断价值,寻找更有效的细胞系也很必要。

(2)直接或间接免疫荧光试验(IFA):市售的荧光抗体有多抗和单抗,多抗为抗衣原体LPS抗体,为属特异性;单抗为抗MOMP抗体,包括衣原体属特异性和CPn种特异性单抗,其中种特异性单抗能识别CPn原体或胞浆内包涵体而直接定型,并可明显降低非特异性背景染色,故有较高的敏感性和特异性。此法目前主要用于细胞培养中CPn的识别。近年来也尝试应用于临床标本的检测。

(3)酶联免疫吸附试验(ELISA):此法操作自动化,简便快速。所用抗体为衣原体属LPS多抗或单抗,具有属特异性,不能直接识别CPn。

(4)微量免疫荧光抗体检测(MIF):MIF是目前检测CPn最常用的血清学方法,它以特异性的CPn株的原体作为抗原,检测血清中种特异性抗体,对CPn诊断有特异性。目前诊断标准为^[1]:①急性感染:双份血清抗体效价升高4倍以上或IgM \geq 1:16或IgG \geq 1:512;②既往感染:IgM $<$ 1:16且1:16 \leq IgG $<$ 1:512;③未感染过:IgG $<$ 1:16;④慢性感染:IgA $>$ 1:8。但由于①衣原体属之间有交叉免疫反应;②机体对CPn的特异性免疫应答尚知之不多;③CPn的大量分离纯化十分困难,其抗原分析还十分不完善;④对CPn变异株的认识不多;⑤有报道发现抗体滴度降至1/8需16个月,最长达9年,再感染后抗体存在时间长,并且滴度很少下降。因此,许多学者对血清学的特异性有怀疑。

(5)核酸杂交:其检测衣原体的特异性强,但敏感性不太高。目前主要用于PCR结果的检测、判定,尚未直接用于临床标本的检测。

(6)聚合酶链反应(PCR):1990年Holland^[9]应用三对合成的CT的MOMP基因序列的寡核苷酸引物进行

PCR,检测细胞培养中的三种衣原体,发现CT的DNA可被所有三对引物扩增,而CPn和CP的DNA反能被其中的两对引物扩增。1992年Campbell^[10]应用特异性识别CPn的MOMP基因片段的2对引物扩增三种衣原体,可见9株CPn均被扩增,而8株CT、5株CP扩增结果阴性。应用此法对临床咽拭子进行PCR,在CPn血清学和分离培养都阳性的8例中PCR均阳性,在二者都阴性的20例中无一例PCR阳性,在血清学阳性而分离培养阴性的8例中4例PCR阳性。同期Gaydos^[11]应用特异性识别CPn的16S rRNA核苷酸序列的引物进行PCR,所有CPn株均阳性,而CT、CP均阴性。1993年Torg^[12]采用识别MOMP基因片段的套式PCR检测痰中的肺炎衣原体,也取得了较满意的结果。以上研究说明PCR在诊断CPn感染上有高度敏感性和特异性,为CPn的诊断提供了一个重要的方法。

(三)治疗:目前对CPn的治疗类似于对CP的治疗。根据体外药敏试验,四环素和红霉素对CPn最有效;强力霉素对此病原体也有良好的效果;已有人成功地应用氟喹酸治疗CPn肺炎和支气管炎;罗红霉素也有效。 β -内酰胺类和磺胺类药物不敏感。抗生素虽然能很好地控制临床症状和体征,却难以根治,因为某些患者虽然采用了适当的抗生素治疗,在感染后的几个月内仍可从咽拭子中分离出此病原体;因此,Grayston^[13]推荐采用强化、长期抗生素治疗方案,即红霉素或四环素每日2克共二周或每日1克共三周,方能达到较好治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Grayston J T, Campbell L A, Kuo C C et al. J Infect Dis, 1990, 161: 618~625.
- [2] Kanamoto Y, Lijima Y, Miyashita et al. Microbiol Immunol, 1993, 37(6): 495~498.
- [3] Wong K H, Skelton S K, Chan Y K. J Clin Microbiol, 1992, 30: 1625~1630.
- [4] Black C M, Johnson J E, Farshy C E et al. J Clin Microbiol, 1991, 29: 1312~1316.
- [5] David L H, Dodge R W, Golubjatniko V R et al. JAMA, 1991, 266(2): 225~230.
- [6] Beaty C D, Grayston J T, Wang S P et al. Am Rev Respir Dis, 1991, 144: 1406~1410.
- [7] Saikku P. Eur Heart J, 1993, 14(suppl): 62~65.
- [8] Kishimoto T, Soejima R. Intern Med, 1993, 32(12): 934~936.

(下转第45页)

(上接第 56 页)

- [9] Holland S M, Gaydos C A, Quinn T C. *J Infect Dis*, 1990, 162: 984~987.
- [10] Campbell L A, Melgosa M P, Hamilton D J et al. *J Clin Microbiol*, 1992, 30(2): 434~439.

- [11] Gaydos C A, Quinn T C, Eiden J J. *J Clin Microbiol*, 1992, 30: 796~800.
- [12] Tong C Y W, Sillis M. *J Clin Pathol*, 1993, 46: 313~317.
- [13] Grayston J T. *Annu Rev Med*, 1992, 43: 317.