

tion of de novo palmitate synthesis by fatty acid synthase induces apoptosis in tumor cells by remodeling cell membranes, inhibiting signaling pathways, and reprogramming gene expression[J]. *Format: AbstractSend to EBioMedicine*, 2015, 2(8):808-824.

[29] LI J, DONG L, WEI D. Fatty acid synthase mediates the epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells. *nt J Biol Sci*, 1994, 10(2):51-52.

[30] 苗常青, 许静, 王军, 等. 脂肪酸合成酶在胰腺癌细胞凋亡过程中的作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015(6):770-774.

[31] MAKOWSKI K, MIR J F, MERA P, et al. (-)-UB006: A

new fatty acid synthase inhibitor and cytotoxic agent without anorexic side effects[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 5(131):207-221.

[32] WANG Y, TIAN W X, MA X F. Inhibitory effects of onion (*Allium cepa* L.) extract on proliferation of cancer cells and adipocytes via inhibiting fatty acid synthase[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 1994, 13(11):51-52.

[33] LEE K H, LEE M S, CHA E Y. Inhibitory effect of emodin on fatty acid synthase, colon cancer proliferation and apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):2163-2173.

(收稿日期:2018-12-24 修回日期:2019-02-16)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.040

生殖支原体与泌尿生殖道疾病的研究进展

黄秀荣 综述, 张群先 审校

(河池市人民医院检验科, 广西河池 547000)

关键词: 生殖支原体; 泌尿生殖道疾病; 沙眼衣原体

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)10-1444-04

生殖支原体(MG)属于柔膜体纲支原体目,是一种介于病毒及细菌之间,迄今为止发现的能自我复制的最小微生物,1995年完成其基因序列测定,基因组长 580×10^3 ,共包含482个蛋白编码基因^[1]。MG是人类发现的第12种支原体,在人的泌尿生殖道黏膜仅次于解脲支原体(UU)和人型支原体。随着检测技术的不断发展,MG引起临床相关疾病的问题被广泛重视。《2009年欧洲非淋菌性尿道炎治疗指南》已明确MG是非淋菌性尿道炎(NGU)的病因之一,《2010年美国CDC宫颈炎的诊断指南》中也强调MG的致病作用。此外,盆腔炎性疾病(PID)、不孕不育、艾滋病、前列腺炎、附睾炎等也与MG感染有密切关系。本文主要从MG在泌尿生殖道的致病机制、所致的相关疾病及主要检测手段等方面进行综述。

1 MG的流行病学特征

MG是除沙眼衣原体(CT)外最常见的性传播病原体,主要由性接触传播,少数可由母婴传播或间接接触传播。MG感染率呈逐年上升趋势,但在国内,由于检测技术的限制,MG一直处于被忽视的状态。MG在不同人群中检出率差别较大,各地报道为0.0%~47.5%^[2],可能和研究人群、社会经济条件、标本选取、检测技术等不同有关。PLECKO等^[3]报道MG在健康人群中感染率为1.0%~3.3%,在不育男性中感染率为2%~5%,在性病高危人群中感染率为2%~33%,在NGU患者中感染率为13%~42%。女性性工作者(FSW)感染率较高,在发达国家一般女性MG的平均感染率为1.3%,FSW则为15.9%;而在非洲FSW的MG平均感染率高达38.0%;我国FSW的MG感染率约为13.2%^[4]。

2 MG的致病机制

2.1 黏附与侵入 MG是近年来性传播疾病中的新星,随着聚合酶链反应(PCR)技术的不断发展,对其致病机制的研究有了很大的进展。MG没有细胞壁,它的胞膜表面含有丰富的脂质相关膜蛋白(LAMPs),MG通过LAMPs黏附到宿主的纤毛上皮细胞、CD4⁺T细胞和巨噬细胞上,从而控制宿主细胞的自由运动和细胞分裂。另一方面,MG黏附后可以通过受体介导的细胞内吞作用侵入细胞,定植在细胞内非常靠近核仁的膜结合滤泡中,逃逸人体的防御机制和抗菌药物的作用,使感染易转化为慢性;MG的LAMPs还可以与宿主细胞内的凝集素发生凝集反应而使宿主细胞受损甚至死亡^[5];另外,侵入细胞的MG可以在细胞内进行DNA复制,利用它自身的核酸酶MG-186降解宿主细胞的核酸以利于自己生长。

2.2 细胞毒性作用 MG对宿主细胞具有相关的毒性效应。LAMPs通过与宿主细胞特定的TOLL样受体结合,诱导宿主细胞分泌肿瘤坏死因子(TNF)- β 、TNF- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-8和IL-10等炎症因子^[6],引起细胞损伤,形态学上表现为胞质溶解和细胞器不可辨认等现象。另外支原体LAMPs能诱导淋巴细胞和单核细胞的通透性增加,腺苷三磷酸(ATP)被释放,释放的ATP与相应受体P2X结合,使细胞内的细胞凋亡相关蛋白活性增高,从而加速细胞凋亡或坏死。

2.3 抗原变异逃避宿主免疫反应 MG的黏附蛋白(MgPa)不仅可以介导MG黏附于宿主上皮细胞,其本身也是一种主要的免疫原,能刺激机体产生强烈的免疫应答。而由MgpB基因编码的MgPa由于MgpB

基因序列的变化可使 MG 逃避宿主免疫反应,造成感染持续。

3 MG 与泌尿生殖道疾病关系的研究

3.1 MG 与尿道炎 目前,临床已经明确 MG 感染可导致 NGU。在美国 NGU 检出率最高的病原体是 CT,其次是 MG、阴道毛滴虫等,MG 是目前公认的与持续性 NGU 相关的占主导地位的一种病原体^[7]。法国学者也报道,MG 是 CT 之后位居第 2 位感染的病原体,它可导致人类中 10%~35% 的 NGU,临床表现不一,范围从无症状到有明显的症状,如排尿灼、瘙痒、脓性分泌物等^[8]。体外试验也证实,MG 是 NGU 的致病病原体,把 MG 接种到黑猩猩后,黑猩猩出现了以多形核白细胞为主的急性尿道炎感染症状,后期出现特异性的抗体反应。由于 MG 的复制速度比衣原体慢,所以感染后发展为 NGU 需要更长的时间,而且容易出现持续性或复发性,也比其他的病原菌感染容易出现尿道流液症状^[9]。

3.2 MG 与宫颈炎 宫颈炎是常见的生殖道感染性疾病,除了 CT 和淋球菌是宫颈炎的病原体外,MG 与宫颈炎也有密切关系。有学者通过对女性宫颈分泌物 MG 的检测,对淋球菌和 CT 的干扰进行排除,并校正混杂因素后应用多因素 Logistic 回归分析得出,MG 感染是宫颈炎的独立致病因素,且宫颈炎 MG 感染的归因危险度为 70%^[4]。LIS 等^[10]对女性生殖道 MG 感染的 Meta 分析结果显示,MG 感染与女性宫颈炎风险增加显著相关[优势比(OR)为 1.66,95% 置信区间(CI)为 1.35~2.04]。另外,DEHON 等^[11]对性病低危人群进行回顾性研究,发现 MG 感染的女性患者其宫颈液白细胞较 MG 阴性者明显增加,因此认为 MG 是宫颈炎的病原体。国内李冰蕾等^[12]采用荧光 PCR 技术检测黏液脓性宫颈炎女性患者生殖道分泌物,发现尿道炎症状、非婚性接触史、复发性宫颈炎等与 MG 感染有关,提示 MG 感染可能是黏液脓性宫颈炎的致病因素。因此,临床医生在治疗宫颈炎时应重视 MG,对于迁延不愈的宫颈炎应考虑 MG 感染,早期应及时规范地治疗。

3.3 MG 与 PID PID 是指女性上生殖道的一组感染性疾病,包括子宫内膜炎、输卵管炎等,可导致不孕、慢性腹痛和宫外孕等后遗症。引起 PID 的病原体除了众所周知的 CT、淋球菌外,近 70% 的 PID 病因不明,其中 MG、UU 等被认为可能是 PID 的重要病原体。由于 MG 可感染宫颈上皮细胞,其也可能上行感染导致盆腔炎。将雌性小鼠用孕酮或雌二醇调理,然后阴道内接种 MG,在接种几周后就可以上行感染到上生殖道和膝关节,在 77 d 后观察到持续的下生殖道感染,在第 21 天至第 10 周观察到输卵管积水^[2]。以上研究说明 MG 感染是 PID 的病因,但我国对 MG 的检测还不是很重视。

3.4 MG 与不孕不育 输卵管不孕是女性常见的不

孕症原因。MG 作为可能导致 PID 的重要病原体,其感染会造成输卵管黏膜的炎症、损伤及瘢痕形成,最后导致输卵管功能异常而造成不孕。LIS 等^[10]汇总了 1980—2014 年的发表数据进行 Meta 分析后得出,MG 感染使女性不孕的风险增加近 1.5 倍。对于男性,DNA 损伤被认为是一项评价精液质量和预测生育能力的指标。有国外学者评估过不育男性精子 DNA 的完整性,发现 CT 与 MG 感染的男性精子有更多的 DNA 碎片,认为 MG 感染可能会损伤精子 DNA 的完整性而导致不孕;还有 MG 可吸附人类精子的头、体、尾各段,直接影响精子活动,还可影响精液 pH 值和白细胞计数^[13]。国内相关的研究较少,闫泽晨等^[14]对 352 例不育男性患者的精液进行 MG 检测及精液质量分析,发现 MG 感染患者精液量、精子前向运动指数(PR)均比 MG 阴性患者低($P=0.008$ 、 0.032),而精子 DNA 碎片指数(DFI)则明显高于阴性对照组($P=0.014$),提示 MG 感染可影响精液质量,尤其是精子活力。但李维娜等^[15]的研究结果却显示,MG 感染并不影响精子活力,只会明显降低精液量和精子浓度。因此,MG 感染与不孕不育的关系仍是目前研究的热点。

3.5 MG 与人类免疫缺陷病毒(HIV)感染 MG 是 HIV 相关病原体,MG 感染诱发的细胞因子的表达和多形核白细胞反应可以促进 HIV 的感染和传播。1990 年 MONTAGNIER 等首先发现并报道 MG 可能和 HIV 的感染与传播有关;2009 年 1 项有关 MG 感染和 HIV 的关系的 Meta 分析发现,MG 的感染率为 3.1%~47.5%,其中共纳入的 19 项研究就有 17 项显示 MG 感染者更容易感染 HIV,MG 感染使 HIV 感染的发生率上升 2 倍^[16]。2014 年已有体外试验结果显示,MG 感染后会泌尿生殖道细胞屏障功能受损,使 HIV 容易入侵^[17];同时,MG 感染可以激活 HIV 靶细胞,促进 HIV 的感染和繁殖;到 2015 年 MG 已被证实与生殖道 HIV-1RNA 独立相关^[18]。但 MG 与 HIV 间相互作用的具体分子机制还有待进一步研究。

3.6 MG 与前列腺炎 目前为止,有关 MG 与前列腺炎的研究报道不多,一些文献报道 MG 感染与前列腺炎有关。如 MANDAR 等^[19]对 60 例慢性前列腺炎患者的精液进行 MG 检测,发现 18% 的慢性前列腺炎患者精液标本 MG 检测结果为阳性,且明显高于健康对照组,支持 MG 可能会引起慢性前列腺炎的观点。国内谢红林等^[20]用 PCR 技术检测 683 例慢性非细菌性前列腺炎患者的 MG,发现 MG 阳性率高达 40.41%,而对照组为 3.14%($P<0.05$),提示 MG 感染很可能是慢性非细菌性前列腺炎的发病原因之一。因此,MG 感染可能是某些前列腺炎的一个病因,但仍需要更多证据。

3.7 MG 与附睾炎 MG 与附睾炎的相关性报道资

料不多,国内更少,而且观点不一致。国外研究者对56例年龄小于40岁,且患有急性附睾炎的男性进行病原体检测,结果显示CT阳性率为50.0%,MG阳性率为8.9%^[21]。提示40岁以下急性附睾炎患者感染的主要病原体为CT,MG致病率较低,其在急性附睾炎中的作用仍有待确定。HAMASUNA^[22]报道了1例典型急性附睾炎患者,其尿液标本中除检测出MG外再无其他病原体被检测出来。所以MG与附睾炎的相关性还有待深入研究。

3.8 MG与其他疾病 MG可能与妊娠不良结局、自然流产、胎膜早破、前列腺癌、卵巢癌等有一定的相关性。妊娠不良结局主要包括异位妊娠(EP)、流产和早产等,EP与妊娠早期的孕产妇发病率和偶尔的病死率有关。在REFAAT等^[23]的病例对照研究中,EP中的CT和MG单一和共同感染的概率明显升高,提示MG可能是EP的致病因子。谢婧等^[24]采用PCR检测48例自然流产患者的宫颈分泌物中的MG和UU情况,并进行对照分析,结果提示,MG感染和复发性自然流产(RSA)密切相关,而单纯UU感染可能并不是导致RSA发生的因素。还有文献报道,MG可能与一些肿瘤的生长有关系^[25]。但现有的研究样本量较少,不能充分证明MG在癌症发展中的作用。

4 MG的实验室检查

4.1 分离培养 MG生长对营养要求很高,生长极其缓慢,单纯的SP4培养基初代培养时间约需要1~3个月,Vero细胞培养初代生长时间也需3周左右^[26]。且培养过程菌株容易死亡,阳性率低,所以分离培养法不适用于临床快速检测。

4.2 血清学方法 MG的主要外膜抗原黏附蛋白与肺炎支原体外膜黏附蛋白的氨基酸序列同源性高,血清学检测存在交叉反应,因此,血清学诊断方法受到一定限制。近年来人们不断探索血清学检测方法,有学者应用脂结合膜蛋白-酶免疫测定法(LAMP-EIA)检测血清MG抗体,发现与其他支原体没有交叉反应,表明这种检测具有高度的种属特异性^[26]。但也有研究发现该检测法受个体反应性、MG载量、宿主免疫力等因素影响,难以建立相应的诊断标准,所以很难应用于临床诊断^[27]。因此至今没有一种血清学方法能够有效应用于临床的诊断。

4.3 分子生物学方法

4.3.1 DNA探针技术 早期有报道用核素标记的cDNA探针技术检测MG,斑点杂交检测的灵敏度可达到0.1 ng,比培养法快速,同时克服了血清学无特异性的缺点。但由于DNA探针技术放射性同位素存在污染,费用较高,操作繁琐,随着PCR技术的问世,MG检测迅速被PCR技术取代。

4.3.2 PCR技术 核酸扩增检测技术是目前WHO推荐的检测MG的方法,是MG研究普遍采用的唯一可行方法。其中以TaqMan探针技术为代表的荧光

PCR技术凭借其特异度高、灵敏度高、快速的特点成为MG检测的重要方法。它结合DNA探针杂交技术和PCR技术的优点,可实时捕捉扩增过程产生的荧光信号,得到DNA模板的准确定量结果,且在闭管状态下进行,不用电泳或放射自显影,减少了传统PCR易导致假阳性的问题,操作简便快捷,备受青睐。实时(荧光)恒温扩增RNA技术(SAT)是以实时荧光和RNA恒温扩增检测技术为基础的第2代核酸检测技术,灵敏度和特异度更高,准确而快速,但对实验室要求比较严格,需要的设备也特殊。随后,人们以PCR技术为基础,不断建立和优化许多MG的检测方法。2000年一种新的核酸等温扩增方法问世,即环介导等温扩增技术(LAMP),其特点是在等温条件下即可高效、快速、特异、灵敏地扩增靶序列,不需要特殊的仪器设备,特别适合在现场和基层部门应用。MG的LAMP检测法的灵敏度、特异度与荧光定量PCR技术相近,但是成本相对较低;2014年国内杨天等^[27]也建立了MG的LAMP检测法,对20份HIV感染者的DNA样品进行检测,发现与传统的PCR相比,MG的LAMP检测法用时更短,特异度、灵敏度都较高。但本研究例数偏少,还需进一步的研究与探索;2018年李晶等^[28]建立了一种含有人源性内参基因的双重荧光PCR,通过添加人 β -globin基因检测引物探针作为体系检测内参,建立并优化荧光PCR,结果显示加入内参基因的双重荧光PCR比无内参荧光PCR更有优势,具有良好的应用前景。另外,连接酶链反应法(LCR)也越来越多地应用于MG的检测。LCR是类似于PCR的一种新兴检测技术,和PCR不同的是,LCR应用4种核酸探针自动检测,反应时间短,技术比PCR要求低,对早期和无症状携带者有较高的临床价值,且可重复性好。

5 小结

MG是一种重要的传播疾病的病原体,现已证实是男性尿道炎的重要病原体之一,在男性非衣原体NGU中的发病率更高。与其他常见的生殖道感染性疾病,如女性宫颈炎、PID、前列腺炎、附睾炎等有密切关系,甚至和HIV感染、不孕不育等有关。所以寻找一种方便快捷、特异性强、灵敏度高的检测方法非常重要。由于MG分离培养法耗时长、阳性率低,血清学方法缺乏特异性,所以难以用于常规实验室检查。PCR因其特有的优点已广泛应用于临床检测,实时荧光PCR快速、特异、灵敏,又能定量,成为MG检测的主要手段。MG的致病机制非常复杂,目前仍有一些机制未完全清楚,所以需要学者们不断地研究与探索,为MG相关疾病的预防、诊断和治疗打下坚实的基础。

参考文献

[1] 刘玮,李颖毅,商学军.生殖支原体在男性泌尿生殖相关

- 疾病中的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(7): 645-650.
- [2] 李冰蕾, 占城. 生殖支原体致病性的研究进展[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2017, 31(9): 1030-1032.
- [3] PLECKO V, ZELE-STARCEVIC L, TRIPKOVIC V A, et al. Unusually low prevalence of *Mycoplasma genitalium* in urine samples from infertile men and healthy controls: a prevalence study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(8): e005372-5375.
- [4] 程雨欣, 苏晓红, 李赛. 生殖支原体与女性泌尿生殖道疾病研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(11): 1178-1181.
- [5] NITA-LAZAR M, BANERJEE A, FENG C G, et al. Galectins regulate the inflammatory response in airway epithelial cells exposed to microbial neuraminidase by modulating the expression of SOCS1 and RIG1[J]. *Mol Immunol*, 2015, 68(2, A): 194-202.
- [6] CHAUDHRY R, GHOSH A, CHANDOLIA A. Pathogenesis of *mycoplasma pneumoniae*: an update[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2016, 34(1): 7-16.
- [7] GOTTESMAN T, YOSSEPOWITCH O, SAMRA Z, et al. Prevalence of *mycoplasma genitalium* in men with urethritis and in high risk asymptomatic males in Tel Aviv: a prospective study[J]. *Int J STD AIDS*, 2017, 28(2): 127-132.
- [8] GOUBARD A, JEANTILS V, MONFORT L, et al. *Mycoplasma genitalium*: taux de positivité et symptomatologie associée[J]. *Méd Malad Infect*, 2018, 48(4): S35.
- [9] HORNER P J, BLEE K, FALK L, et al. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis[J]. *Int J STD AIDS*, 2016, 27(11): 928-937.
- [10] LIS R, ROWHANI-RAHBAR A, MANHART L E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(3): 418-426.
- [11] DEHON P M, MCGOWIN C L. *Mycoplasma genitalium* infection is associated with microscopic signs of cervical inflammation in liquid cytology specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(7): 2398-2405.
- [12] 李冰蕾, 占城. 生殖支原体感染与女性黏液脓性宫颈炎相关性研究[J]. 实用皮肤病学杂志, 2017, 10(2): 83-84.
- [13] AL-SWEIH N A, AL-FADLI A H, OMU A E. Prevalence of *chlamydia trachomatis*, *mycoplasma hominis*, *mycoplasma genitalium*, and *ureaplasma urealyticum* infections and seminal quality in infertile and fertile men in Kuwait[J]. *J Androl*, 2012, 33(6): 1323-1329.
- [14] 闫泽晨, 商学军, 刘玮, 等. 生殖支原体感染对男性不育患者精液质量的影响[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(4): 317-321.
- [15] 李维娜, 朱文兵, 刘刚. 生殖支原体感染与男性不育相关性分析[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(11): 999-1004.
- [16] NAPIERALA M S, WEISS H A. Association of *mycoplasma genitalium* and HIV infection: a systematic review and meta analysis[J]. *AIDS*, 2009, 23(5): 611-620.
- [17] DAS K, DELA G G, SIWAK E B, et al. *Mycoplasma genitalium* promotes epithelial crossing and peripheral blood mono-nuclear cell infection by HIV-1[J]. *Int J Infect Diseases*, 2014, 23: 31-38.
- [18] NAPIERALA M, MUNSON E, WENTEN D, et al. Detection of *mycoplasma genitalium* from male primary urine specimens: an epidemiologic dichotomy with *trichomonas vaginalis* [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 82(3): 194-198.
- [19] MANDAR R, RAUKAS E, TÜRK S, et al. *Mycoplasmas* in semen of chronic prostatitis patients[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2005, 39(5): 479-482.
- [20] 谢红林, 赵旭东, 叶纯华. 前列腺炎患者生殖支原体感染检测的临床评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(18): 4450-4451.
- [21] SHIN I, TOMOHIRO T, MITSURU Y, et al. Prevalence of genital *mycoplasmas* and *ureaplasmas* in men younger than 40 years of age with acute epididymitis[J]. *Int J Urol*, 2012, 19(3): 234-238.
- [22] HAMASUNA R. Editorial comment from Dr Hamasuna to prevalence of genital *mycoplasmas* and *ureaplasmas* in men younger than 40 years of age with acute epididymitis [J]. *Int J Urol*, 2012, 19(3): 239-243.
- [23] REFAAT B, ASHSHI A M, BATWA S A, et al. The prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* tubal infections and their effects on the expression of IL-6 and leukaemia inhibitory factor in Fallopian tubes with and without an ectopic pregnancy[J]. *Innat Immun*, 2016, 22(7): 534-545.
- [24] 谢婧, 焉彩霞, 刘志敏, 等. 复发性自然流产患者宫颈分泌物中生殖支原体与解脲脲原体的检测及临床意义[J]. 当代医学, 2016, 22(10): 48-49.
- [25] KHATIB N, BRADBURY C, CHALKER V, et al. Prevalence of *trichomonas vaginalis*, *mycoplasma genitalium* and *ureaplasma urealyticum* in men with urethritis attending an urban sexual health clinic[J]. *Int J STD AIDS*, 2015, 26(6): 388-392.
- [26] 刘排, 蒋娟, 孙建. 生殖支原体检测方法研究进展[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2013, 27(3): 312-314.
- [27] 杨天, 陈璐斯, 胡一珉, 等. 生殖支原体环介导等温扩增检测方法的建立[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(11): 860-862.
- [28] 李晶, 冉梦龙, 龚杰, 等. 含内参基因的高灵敏度生殖支原体双重荧光 PCR 方法的建立[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(7): 714-716.