

支原体与艾滋病相关性的研究进展

朱成斌^{1,2}, 陈姿旭¹, 段 璟¹, 张之楷¹, 刘 鹏^{1*}

(1. 南华大学衡阳医学院基础医学院; 2. 衡阳市中医医院检验科, 湖南 衡阳 421001)

【摘要】支原体是一类缺乏细胞壁, 能通过滤菌器且可在无生命培养基中繁殖的最小原核细胞型微生物。艾滋病, 全称为获得性免疫缺陷综合征 (AIDS), 是一种由人类免疫缺陷病毒 (HIV) 引起的慢性传染病。现有研究表明, 生殖道感染的支原体如生殖支原体、发酵支原体、穿透支原体及梨支原体等能促进艾滋病患者的病程发展, 因而被称为“艾滋病相关支原体”。现就生殖道感染性支原体与艾滋病的关系, 以及其致病、流行、治疗等方面的研究进行综述, 为艾滋病的防治提供参考。

【关键词】支原体; 人类免疫缺陷病毒; 致病机制; 艾滋病

【中图分类号】R375

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.03.0135.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.03.040

艾滋病, 全称为“获得性免疫缺陷综合征” (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 是由人类免疫缺陷病毒 (HIV) 引起的一种病死率极高的恶性传染病。HIV 病毒可侵入人体, 破坏人体的免疫系统, 令感染者逐渐丧失对各种疾病的抵抗能力, 最后导致死亡。20 世纪 90 年代早期, 临床研究发现, 发酵支原体、穿透支原体、梨支原体与艾滋病病程发展有相关性, 随后陆续发现生殖支原体、人型支原体、解脲支原体同样可以增加 HIV 感染后相关的细胞病变效应, 加快艾滋病的病程发展, 其可能扮演辅助因子或促进因子的角色^[1]。因此本文从多个方面总结了生殖道感染性支原体与艾滋病相关性最新的研究成果, 包括生殖道感染性支原体与艾滋病的关系, 以及其致病、流行、治疗等方面, 并为后期艾滋病及支原体的研究提供参考和指导作用。

1 艾滋病相关支原体的致病作用

支原体是一类广泛分布于自然界、无细胞壁、呈高度多形性且能自我复制的最小原核细胞型微生物。支原体属于柔膜纲细菌, 基因组较小, 只有 0.58~2.20 Mb, 因而自身生物合成的能力非常有限, 表现出严格的宿主寄生和特异性。目前人致病性支原体包括引起人类社区获得性肺炎的肺炎支原体与引起泌尿生殖道感染的支原体。泌尿生殖道支原体主要通过性行为传播, 易发生互相传染和反复感染, 长期或反复感染会对女性子宫颈和输卵管内的内膜层产生破坏, 从而引起宫颈炎、盆腔炎、绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎等疾病, 甚至引起不孕不育; 引起泌尿生殖道感染的支原体主要有穿透支原体、生殖支原体、解脲支原体、

人型支原体、发酵支原体、梨支原体等。有研究表明, 由泌尿生殖道支原体引起的慢性持续感染与 AIDS 的发生、发展密切相关^[2]。在江苏省 312 名男性 HIV 感染者/AIDS 患者中的生殖支原体、发酵支原体、梨支原体的感染率分别为 26.9%、13.8% 及 21.8%^[3]。在林森等^[4]的实验中, 102 例 HIV 感染者/AIDS 患者中共有 67 例患者尿样中检出支原体, 感染率为 65.69%, 其中, 生殖支原体、发酵支原体、梨支原体的感染率分别为 22.55%、28.43%、14.17%。

1.1 穿透支原体 穿透支原体是 1990 年 LO 等^[5]从 AIDS 患者的尿液中分离出的致病性支原体, 因其能穿过宿主细胞膜并在细胞中存活而得名。2000 年, 赵季文等^[6]在中国首次从 2 例 AIDS 患者尿液中分离出穿透支原体。穿透支原体可利用其顶端结构吸附并穿入细胞, 包括淋巴细胞、单核吞噬细胞等, 并在细胞内大量复制而致细胞损伤和死亡。核因子- κ B (NF- κ B) 被认为在人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 基因表达的调控中发挥了重要作用, 即可提高 HIV 的复制率。SHIMIZU 等^[7]研究发现, 穿透支原体的脂质相关膜蛋白 (LAMPs) 与 AIDS 有关, 其能够激活人类单核细胞株人髓系白血病单核细胞 (THP-1) 中的 HIV 长末端重复序列 (LTRs), 从而增强 HIV 的复制, 而 LAMPs 对 HIV LTRs 的激活即依赖于 NF- κ B, NF- κ B 通过与 HIV-1 LTRs 中的两个 11bp 的蛋白质超二级结构 (Motifs) 结合而激活 LTRs 驱动的 RNA 转录。同时, 利用反相高效液相色谱法对穿透支原体 LAMPs 进行纯化, 刺激转基因细胞, 继而检测荧光素酶的表达水平, 发现 Toll 样受体 1 (TLR1) 和 Toll 样受体 2 (TLR2) 的协同作用也是穿透支原体激活 LTRs 所必需。

作者简介: 朱成斌, 2016 级在读硕士生, 副主任技师, 研究方向: 微生物的致病机制。

通信作者: 刘鹏, 博士研究生, 讲师, 研究方向: 微生物的致病机制。E-mail: pengliu@live.cn

IYAMA 等^[8]研究发现,与其他支原体相比,穿透支原体具有较强的诱导原单核细胞/单核母细胞产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和增强 HIV-1 复制的活性,穿透支原体产生的碳水化合物可能与 HIV-1 感染后进展有关。 $CD4^+$ T 淋巴细胞是辅助 T 淋巴细胞识别抗原的信号转导途径, $CD4^+$ 是 HIV 的重要受体,也是 HIV 的主要攻击对象; $CD8^+$ 是细胞免疫的效应细胞,能释放多种细胞因子,并通过细胞毒性 T 淋巴细胞效应杀死被感染的靶细胞,是机体抗 HIV 最重要的免疫细胞,其数量与功能同病毒量呈正相关。HIV 感染者早期即出现 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数下降和 $CD4^+/CD8^+$ 比值下降,感染时间越长, $CD4^+$ T 淋巴细胞计数及 $CD4^+/CD8^+$ 比值越低。穿透支原体阳性率随 AIDS 疾病的进展而升高,其原因为穿透支原体可激活 $CD4^+$ T 淋巴细胞,而 HIV 能够识别并结合 $CD4^+$ T 淋巴细胞表面受体进入细胞,在细胞中由于逆转录酶的作用形成互补的 DNA,并整合到 $CD4^+$ T 淋巴细胞的 DNA 中,从而复制出新的 HIV,并破坏大量 $CD4^+$ T 淋巴细胞,从而促进 HIV 的传播,在 HIV 患者中,穿透支原体感染与低 $CD4^+$ T 淋巴细胞百分比显著相关^[9]。

1.2 生殖支原体 生殖支原体是性传播疾病的主要支原体之一,可引起男性非淋菌性尿道炎,也可引起女性的宫颈炎、盆腔炎等疾病,并与早产和自然流产风险的增加显著相关^[10]。生殖支原体可导致黏膜破坏,并引发相关的炎症反应(细胞因子表达增加、多形核白细胞反应),进而促进 HIV 的传染。同时 HIV 病毒出芽和生殖支原体黏附之间也存在关联,支原体黏附于 HIV 感染的淋巴细胞上可能会激活病毒复制或释放的过程,从而加速疾病进展。在 MAVEDZENGE 等^[11] 研究中,生殖支原体与 HIV-1 获得之间存在相关性,发现感染生殖支原体的妇女感染 HIV-1 的风险是未感染生殖支原体的妇女两倍以上。此外,有研究表明,艾滋病患者更容易感染生殖支原体,表明免疫功能低下个体感染生殖支原体的概率增加^[12]。艾滋病患者中生殖支原体的检出率较高,也可能是由于这一人群中广谱抗生素使用的增加,导致生殖支原体产生耐药性,无法从体内清除^[13]。

1.3 解脲支原体 解脲支原体又名解脲脲原体,因菌落细小也称为 T 株,该支原体由 SHEPARD 首次从非淋菌性尿道炎患者的尿道分泌物中分离获得^[14]。解脲支原体常定植于泌尿生殖道黏膜上皮细胞表面,目前发现解脲支原体感染可导致非淋菌性尿道炎(nongonococcal urethritis, NGU),除引起泌尿生殖系统的炎症外,妊娠期感染还会造成流产、早产等不良结局。解脲支原体之所以能够在哺乳动物体内持续感染,与其能策略性地逃避宿主的免疫并长期潜伏在宿主体内有关。解脲支原体依赖自身

的脲酶、磷脂酶和蛋白酶破坏宿主细胞黏膜表面的分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 及纤毛等免疫屏障,进而进行入侵、定居及增殖,荚膜样物质刺激机体免疫细胞分泌促炎症因子,从而诱发机体局部组织的炎症反应,引起泌尿生殖道黏膜损伤。韦明等^[15] 抽取了 35 例 AIDS 患者的宫颈分泌物,其中感染解脲支原体患者为 5 例(14.3%),发现随着 $CD4^+$ T 细胞计数的升高,解脲支原体阳性患者的构成比例较阴性患者降低;随着 HIV 载量的升高,解脲支原体阳性患者的构成比例较阴性患者升高。一项江苏省男性 HIV 感染者/艾滋病患者支原体感染的研究调查显示,患者所感染的支原体中,解脲支原体占比最大,检出率为 51.71%^[16]。目前,HIV 通过母婴垂直传播的流行情况正在加剧,有可能发生在子宫内或在分娩及母乳喂养的过程中。有学者指出,由于病原体的感染会刺激机体的免疫应答反应增强,此时大量的免疫细胞会成为 HIV 的潜在感染目标,支原体尤其是解脲支原体是绒毛膜羊膜炎的一种常见病原体,并且可以垂直传播,因此解脲支原体可能会在孕期增强 HIV 的传播^[17]。

1.4 人型支原体 人型支原体最初被称为胸膜肺炎样体,是人类泌尿生殖道、口腔、呼吸道的共生体。泌尿生殖系统中,人形支原体感染常见于女性输卵管炎,部分见于子宫内膜炎、盆腔炎及不孕症患者,男性的感染部位主要见于尿道黏膜。人形支原体在新生儿中主要引起结膜炎和肺炎,通常由分娩时垂直传播而造成感染。人型支原体可引起泌尿系的感染和生殖器的炎症,增加艾滋病的感染风险。研究表明,人形支原体与男性行为者 HIV 感染风险增高相关^[18]。此外,另有研究表明,在 HIV 感染女性患者中,人型支原体的存在可适度增加生殖道 HIV 脱落的程度^[19]。因此,感染人型支原体的 HIV 感染妇女可能会增加其性伴侣感染 HIV 的风险。

1.5 发酵支原体 发酵支原体可通过 TLR1、TLR2 及 Toll 样受体 6 (TLR6),激活 NF- κ B 促进 HIV 的复制,增强 HIV 的感染能力,加速艾滋病进程。LEMAITRE 等^[20] 发现发酵支原体与 HIV 之间存在协同效应,发酵支原体能增强 HIV 相关的细胞病变作用,电镜观察感染 HIV 的人急性淋巴细胞性白血病细胞(MOLT-4),同时进行定量分析,结果发现,HIV 和发酵支原体趋向于感染相同的细胞,而且其附着于细胞表面的相同部位。当 HIV 感染细胞中存在发酵支原体时,细胞病变效应增加,然而这一现象的机制尚不清楚。BAUER 等^[21] 在 15 例肾功能衰竭的艾滋病患者的肾组织中检测出发酵支原体,而肾功能正常的患者未查及,因此认为,发酵支原体与艾滋病相关性肾病相关。通过发酵支原体与 HIV 相关性的实验研究总结发现,亚洲人的检测样本中发酵支原体与 HIV 感染风险

相关,但是欧洲和美国少有类似的征象,因此考虑其风险可能与种族也有一定的关系^[22]。

1.6 梨支原体 梨支原体是从 AIDS 患者原代淋巴细胞培养物中分离出的一种新型致病性支原体,其一般从 AIDS 感染者的尸体、体液及外周血单个核细胞中检出^[23]。在 2015 年发表的文章中,陈璐斯等^[24]调查的 1 541 名江苏省男性 HIV/AIDS 人群中,梨支原体感染率较高(15.4%),在 HIV/AIDS 人群中未接受高效抗病毒治疗者,梨支原体感染风险高于已治疗者,表明接受抗病毒治疗及机体 CD4⁺ T 淋巴细胞计数保持较高水平者,可降低梨支原体的感染风险。然而目前,有关梨支原体的研究相对来说较少,其作为 HIV 感染的促进因子作用尚未明了,有待进一步研究。

2 HIV 相关支原体治疗用药情况

泌尿生殖道支原体与 HIV 感染阳性有显著相关性。支原体缺乏细胞壁,对糖肽类及 β-内酰胺酶类等作用细胞壁的抗生素天然耐药;由于缺乏叶酸从头合成途径,因此对磺胺类和二氨基嘧啶类抗微生物药类治疗也无效。支原体的感染通常选择干扰蛋白质合成和抑制 DNA 复制的抗菌药物,包括四环素类(如多西环素、米诺环素、四环素等)、大环内酯类(如阿奇霉素、交沙霉素、左旋氟沙星等)、喹诺酮类(如加替沙星、莫西沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、司帕沙星、环丙沙星等)等药物进行治疗。但是因药物使用的不规范,耐药率已有上升,且不同地区存在不同的耐药情况^[25-26]。因此对 HIV 合并泌尿生殖道支原体感染患者进行治疗时,应该根据地区的流行病学资料,合理选择药物进行治疗。王薇华等^[27]的研究结果表明,在治疗耐药性解脲支原体感染时,中西医结合的治疗达到了较为良好的效果,可为临床治疗耐药性支原体提供参考。

3 小结与展望

目前关于生殖道感染性支原体可能是 AIDS 的辅助因子或促进因子的讨论逐渐深入。这些支原体在 HIV 的传播和发展过程中起到了协同作用并加剧 HIV 的逆转录。当患者感染了这类支原体时,泌尿生殖系统黏膜受到损伤为 HIV 的入侵提供了机会。在艾滋病疾病进展中,支原体刺激产生炎症细胞因子来影响 HIV 的复制和基因表达。

如今更多的研究是关于 HIV 感染者中相关支原体的感染率,但其作为 HIV 辅助因子的具体作用仍然尚未明确。最重要的是,几乎所有的研究都是横断面的,且没有明确感染的顺序。所以在未来应该注重探究二类感染的先后关系,合理整理资料,并对相关支原体的影响作用、影响机

制进行更微观的实验和研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 邹芳霞,忽胜和,贾寒,等.泌尿生殖道支原体感染的研究进展[J].临床医学进展,2022,12(2):933-938.
- [3] 周良佳,吴建茹,朱一,等.江苏省男性 HIV 感染者/AIDS 患者 AIDS 相关支原体感染情况分析[J].临床检验杂志,2013,31(3):210-214.
- [4] 林森,张云桂,周奇文,等.HIV 感染/AIDS 患者相关支原体感染与免疫指标及炎症因子水平的关联性[J].中华医院感染学杂志,2019,29(7):976-979,996.
- [5] LO S C, HAYES M M, TULLY J G, et al. *Mycoplasma penetrans* sp. nov., from the urogenital tract of patients with AIDS[J]. Int J of Syst Bacteriol, 1992, 42(3): 357-364.
- [6] 赵季文,贾成梅,糜祖煌,等.我国首次成功分离穿通支原体和发酵支原体的报告[J].疾病监测,2000,15(11):405-408.
- [7] SHIMIZU T, KIDA Y, KUWANO K. Lipid-associated membrane proteins of *Mycoplasma fermentans* and *M. penetrans* activate human immunodeficiency virus long-terminal repeats through Toll-like receptors[J]. Immunology, 2004, 113(1): 121-129.
- [8] LYAMA K, ONO S, KUWANO K, et al. Induction of tumor necrosis factor alpha (TNF α) and enhancement of HIV-1 replication in the J22HL60 cell line by *Mycoplasma penetrans*[J]. Microbiol Immunol, 1996, 40(12): 907-914.
- [9] GRAU O, SLIZEWICZ B, TUPPIN P, et al. Association of *Mycoplasma penetrans* with Human Immunodeficiency Virus Infection[J]. J Infect Dis, 1995, 172(3): 672-681.
- [10] 宣岩,赵雅琪,洪翔,等.中国孕产妇生殖支原体感染率的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2022,22(3):332-337.
- [11] MAVEDZENGE S N, VAN DER POL B, WEISS H A, et al. The association between *Mycoplasma genitalium* and HIV-1 acquisition in African women[J]. AIDS, 2012, 26(5): 617-624.
- [12] 朱一,吴建茹,张钰,等.生殖支原体感染和 HIV 感染相关性的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2012,12(11):1314-1319.
- [13] 程灿灿,古裕莲.生殖支原体耐药及机制研究进展[J].医学综述,2019,25(9):1846-1850,1855.
- [14] SHEPARD, M C. *Ureaplasma urealyticum*: history and progress[J]. Pediatr Infect Dis, 1986, 5(6): 223-231.
- [15] 伟明,江洪,罗春英,等.AIDS 宫颈分泌物淋病奈瑟菌、解脲支原体、沙眼衣原体检测及与 CD4⁺ T 细胞计数和 HIV 载量的关系[J].实用妇产科杂志,2016,32(12):937-939.

阿加曲班治疗急性脑梗死患者对其脑血流、凝血功能及血管内皮功能的影响

代航鲲^{*}，刘家敏^{*}
(丰县人民医院神经内科, 江苏 徐州 221700)

【摘要】目的 分析使用阿加曲班治疗急性脑梗死患者对其脑血流、凝血功能及血清一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、舒张功能(FMD)的影响。**方法** 选择2020年1月至2022年5月丰县人民医院收治的90例急性脑梗死患者,以随机数字表法分为参照组(45例,接受抗血小板聚集,并使用他汀类药物控制血脂,稳定斑块,同时进行改善脑循环及控压、控糖等常规治疗)和研究组(45例,阿加曲班+常规治疗),治疗周期均为1个月。对两组患者治疗效果,治疗前后颈动脉平均血流量(Qmean)、平均血流速度(Vmean)、外周阻力(RV)、脉动指数(PI)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及血清NO、ET-1、VEGF、FMD进行对比。**结果** 研究组较参照组的总有效率(95.56% vs 80.00%)上升;较治疗前,治疗后两组患者颈动脉Qmean、Vmean及血清NO、VEGF、FMD均升高,颈动脉PI、RV及血浆FIB、血清ET-1降低,治疗后两组PT、TT、APTT均延长,且治疗后研究组上述指标变化幅度均大于对照组,组间比较均差异显著(均 $P<0.05$)。**结论** 阿加曲班治疗急性脑梗死能够有效改善患者脑部血流循环、凝血及血管内皮功能,临床疗效显著提升。

【关键词】急性脑梗死;阿加曲班;脑血流;凝血功能;血管内皮功能

【中图分类号】R743.33

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.03.0138.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.03.041

作者简介:代航鲲,大学本科,主治医师,研究方向:神经内科相关疾病的诊治。

通信作者:刘家敏,硕士研究生,主任医师,研究方向:神经内科相关疾病的诊治。E-mail: xzfxljm@163.com

- [16] 成浩,徐金水,吴建茹,等.江苏省男性HIV感染者/艾滋病人中解脲脲原体和生殖支原体的检测分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(8):1163-1165.

[17] 王蓓,成浩.致病性支原体与HIV交互作用机制研究进展[J].东南大学学报(医学版),2010,29(5):575-580.

[18] KATO Y, KAWAGUCHI S, SHIGEHARA K, et al. Prevalence of *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis* and *Ureaplasma spp.* in the anus and urine among Japanese HIV-infected men who have sex with men[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(4): 403-406.

[19] SHA B E, ZARIFARD M R, WANG Q J, et al. Female genital-tract HIV load correlates inversely with *Lactobacillus* species but positively with bacterial vaginosis and *Mycoplasma hominis*[J]. J Infect Dis, 2005, 191(1): 25-32.

[20] LEMAITRE M, HENIN Y, DESTOUESSE F, et al. Role of mycoplasma infection in the cytopathic effect induced by human immunodeficiency virus type 1 in infected cell lines[J]. Infect Immun, 1992, 60(3): 742-748.

[21] BAUER F A, WEAR D J, ANGRITT P, et al. *Mycoplasma fermentans* (incognitus strain) infection in the kidneys of patients with acquired
- immunodeficiency syndrome and associated nephropathy: a light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural study[J]. Hum Pathol, 1991, 22(1): 63-69.

[22] LIU Y, DONG Y H, WEN Y H, et al. Association of *Mycoplasma fermentans* and the risk of HIV-1 infection: A meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(2): e18499.

[23] GIUDICE R A D, TULLY J G, DAVID L R, et al. *Mycoplasma pirum* sp. nov., a terminal structured mollicute from cell cultures[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 1985, 35(3): 285-291.

[24] 陈璐斯,吴建茹,王蓓,等.男性HIV/AIDS人群中梨支原体感染状况及其影响因素研究[J].中华流行病学杂志,2015,36(8):825-828.

[25] 曾俊萍,刘佳,曾辛.2016—2019年南昌地区泌尿生殖道支原体感染现状及药敏分析[J].检验医学与临床,2021,18(9):1238-1241.

[26] 王宏波,王宇鹏,李皇庆,等.长沙地区1409例泌尿生殖道支原体感染者的感染状况及药敏分析[J].中国微生态学杂志,2020,32(2):172-175,179.

[27] 王薇华,刘格,叶花.中西医结合外治法治疗耐药性解脲支原体感染33例临床观察[J].中医药导报,2012,18(7):41-42.