

溶脲脲原体感染现况及耐药机制研究进展

谭春艳, 周莹(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院检验科
作者简介: 谭春艳(1964-),女,大学本科,医学学士,副主任技师,研究方向:临床血液检验。E-mail:tanchunyan_001@163.com

[摘要] 支原体是最小的原核微生物,溶脲脲原体是引起泌尿生殖道感染最为常见的病原体之一。该文收集参考国内外相关文献对溶脲脲原体对大环内酯类、喹诺酮类、四环素类抗生素耐药机制的研究取得的进展进行综述。

[关键词] 溶脲脲原体; 大环内酯类; 四环素类; 喹诺酮类; 耐药机制
[中图分类号] R 375.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)05-0479-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.05.33

The infection status and mechanism of antibiotic resistance in *Ureaplasma urealyticum* TAN Chun-yan,ZHOU Ying,TAN Yi. Department of Clinical Laboratories,the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region,Nanning 530021,China

[Abstract] Mycoplasma is the smallest prokaryotic microorganisms, *Ureaplasma urealyticum* (Uu) is one of the most common pathogens causing urogenital tract infections. Collecting the relevant literature at home and abroad, the mechanisms of antibiotic resistance of macrolides, tetracyclines, quinolones in Uu were introducing in this paper.

[Key words] *Ureaplasma urealyticum* (Uu); Macrolides; Tetracyclines; Quinolones; Mechanism of antibiotic resistance

溶脲脲原体(*Ureaplasma urealyticum*, Uu)是造成非淋球菌性生殖道感染最为常见的病原体之一,传染性强,所引起的生殖道感染对人类健康危害性大,是我国重点防治的性传播疾病(sexually transmitted disease,STD)之一。四环素类、大环内酯类及喹诺酮类抗生素是治疗 Uu 感染的主要药物。随着 Uu 对抗生素的耐药情况日趋严重,其耐药机制研究逐渐受到重视。现将国内外研究进展做一综述。

1 泌尿生殖道支原体感染现况

支原体是最小的原核微生物,缺乏细胞壁,呈高度多形性,能在无生命培养基中繁殖。寄居于男女泌尿生殖道黏膜的至少有 3 种,以 Uu、人型支原体(*Mycoplasma hominis*, Mh)最常见,其次为生殖道支原体(*Mycoplasma genitalum*, Mg)。据临床资料统计,在泌尿生殖道支原体感染类型中,以 Uu 单独感染最为常见。致病性支原体为特定血清型的支原体^[1-3]。支原体感染在女性可引起广泛的非淋菌性生殖道感染,可造成不孕不育及胎儿宫内感染、流产等不良后果^[4-6];在男性可并发前列腺炎、附睾炎、精囊炎等。

2 治疗解脲支原体药物类型

由于支原体的结构特点,其不受干扰细胞壁合成的抗生素如 β -内酰胺类影响,对干扰叶酸合成的磺胺类药物亦不敏感。支原体通过 DNA 的复制进行繁殖传代,通过核糖体合成生命所需的蛋白质,故对干扰蛋白质合成或核酸代谢的抗生素敏感。临床常用四环素类、大环内酯类、喹诺酮类对支原体感染进行治疗^[7]。随着人群中 STD 发病率升高,在用药过程中,由于经验用药、患者用药不规范、混合感染等因素的影响,Uu 对上述 3 类药物的耐药性有逐年增强的趋势。

3 解脲支原体耐药机制

3.1 Uu 对大环内酯类药物耐药机制 大环内酯类抗生素主要通过和细菌核糖体 50S 大亚基结合,抑制肽酰基转移酶的活性,影响蛋白质的合成,进而发挥抑菌作用。50S 大亚基由 23S rRNA 和核糖体蛋白组成。核糖体蛋白 L4 和 L22 参与维持 23S rRNA 的立体构象。L4 及 L22 的突变可以使细菌多肽链通道发生重大变化。L4 变异使入口通道变窄,不能与大环内酯类抗生素结合,可降低药物与靶点结合

的能力。而 L22 变异扩大入口通道,通过无效途径结合大环内酯抗生素^[8]。法国的 Pereyre 等^[9]经体外药物诱导 Uu,发现诱导耐药株 L4 核糖体蛋白上的 65、70、71 位氨基酸发生突变。在结构域 V 上发现 C2611A 和 A2062G 的突变。袁建明等^[10]试验证明经阿奇霉素诱导耐药后,L22 核糖体蛋白上氨基酸的改变。Zaman 等^[11]也证实 L4 和 L22 虽然主要结合在 23S rRNA I 区,但其突变主要影响 II、III、V 区残基的构象,从而影响通过与 V 区肽转移酶相结合而发挥作用的抗生素的活性。聂署萍等^[8]报道,23S rRNA V 区主要的突变位点为 A2058、A2059 及 C2611。孟冬娅等^[12]研究报道,Uu 23S rRNA 突变类型有 3 种: A2149C 和 A2181T; A2149C 和 A2181T、C2243N(T 或 C); C2243N(T 或 C)。其中 Uu 23S rRNA、C2243N(T 或 C)变异可能导致其对罗红霉素、阿奇霉素产生耐药。这些位点的突变能导致对大环内酯的高水平耐药。另外,Uu 可能存在着主动外排泵基因和甲基钝化酶基因导致对大环内酯类抗生素的耐药。大量关于脲原体致病性和耐药性的研究文献报道认为,脲原体的两个生物群 Parvo 和 T960 是脲原体属下两个完全独立的物种,T960 生物群可能是致病菌群,而 Parvo 生物群是定植菌群。经检测^[13,14]表明,msr 基因是细菌对大环内酯类耐药的一种常见的主动外排基因,可介导对大环内酯类和链阳性菌素 B 耐药。Uu 临床菌株携带对大环内酯类耐药的 msr 基因(包括 msrA、msrB、msrD),msrB 基因主要分布在 T960 生物群。此外经研究甲基钝化酶(ermA,ermB,ermC)、主动外排泵(mefA/E、msrA/B、mreA)等可转移耐药基因后,卢荣标等^[15]发现 Parvo 生物群含有 ermB 和 msrA/B 两种机制,而 T960 生物群只发现 ermB 机制;msrA/B 可能倾向于只存在于 Parvo 生物群菌株中。陆春等^[16]研究提出 ermB 基因可能是介导 Uu 对红霉素耐药的一种重要的基因,ermB 与转座子遗传标记 int-Tn 基因密切相关。

3.2 Uu 对喹诺酮类药物耐药机制 喹诺酮类抗生素主要以脱氧核糖核酸(DNA)为靶。DNA 回旋酶可使双股 DNA 扭曲成为袢状或螺旋状(称为超螺旋),喹诺酮类妨碍此种酶起作用,造成细菌 DNA 的不可逆损害,而使细菌细胞不再分裂,从而抑制细菌或支原体的活性而阻碍 DNA 的复制。其作用靶位为细菌的 II 型拓扑异构酶,包括 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV。DNA 回旋酶是 A₂B₂ 四聚体结构,分别由 gyrA 和 gyrB 基因编码。A 亚基是喹诺酮类药

物的主要作用部位,在 DNA 合成中起着解链和连接作用,可使 DNA 双链断裂。同时利用 gyrB 水解三磷酸腺苷(ATP)获能,形成 DNA 负超螺旋,并连接 DNA 断裂端。拓扑异构酶 IV 是 C₂E₂ 四聚体结构,分别由 parC 和 parE 基因编码^[17,18],parC 可将断裂的 DNA 重新连接,parE 水解 ATP。拓扑异构酶 IV 的 parC 和 parE 亚基分别与 DNA 回旋酶的 gyrA 和 gyrB 亚基有一定的同源性^[19]。有研究报道^[20] Uu 回旋酶基因 gyrA 发生突变是引起喹诺酮类诱导产生耐药性的原因,每一种回旋酶基因突变,都可造成喹诺酮类药物的交叉耐药。Bébéar 等^[21]对 13 株分离的 Uu 进行研究,通过扩增 gyrA、gyrB、parC 和 parE 基因的喹诺酮耐药决定区(QRDR),并测定碱基序列。发现除 1 株对喹诺酮类敏感的 Uu 未发生突变外,其它 12 株喹诺酮类耐药的 Uu 都出现 parC 基因或 parC 和 gyrA 基因的突变。gyrB 和 parE 基因未检测到突变。其中 gyrA 基因的突变位点有 Gln100→Arg、Asp112→Glu,parC 基因的突变位点有 Ser83→Leu、Glu87→Lys、Ala125→Thr、Ala136→Thr。国内陈肖燕等^[22]在对耐喹诺酮类 Uu 的研究中发现,gyrA 基因 137C→A 的误义突变导致编码的 Asp112→Glu,parC 基因 100C→T 的误义突变导致编码的 Ser83→Leu 外,还发现了少见的突变形式,即 parC 基因 225G→A,parE 基因 40G→A,41T→C 的错义突变。王蓓等^[23]研究发现,gyrA 基因出现 302C→T 和 336C→A 的突变,分别导致 Ala101→val 和 Asp112→Glu;同时还发现 2 株菌株存在鲜见报道的 gyrA 基因 267T 缺失的突变。parC 基因出现 248C→T 及鲜见报道的 310G→T 和 324T→A 的突变。喹诺酮类药物可通过与 DNA 和酶的结合形成“药物-DNA-酶”断裂复合物以拮抗 II 型拓扑异构酶,从而干扰了细菌(支原体)DNA 复制,修复和重组,达到杀菌目的。许阳等^[24]报道,7 株 Uu 的 gyrA 基因 309A→G 变异,密码子由 CAT→CGT,导致 His103→Arg 精氨酸;另有 2 株菌株对喹诺酮类抗生素耐药,但其 gyrA、parC 编码的氨基酸未发生改变,提示尚可能有其他机制导致耐药,如其他基因位点变异、内流系统改变等。同时许阳等^[25]报道,次抑菌浓度喹诺酮类药物可诱导 Uu 出现交叉耐药,其产生可能与 gyrA 基因突变有关。

3.3 Uu 对四环素类药物耐药机制 四环素是一种快速抑菌剂,主要抑菌机制是通过与核糖体 30S 亚基结合,从而抑制氨基酰-tRNA 与核蛋白体结合,从而达到阻断蛋白质合成的目的。tetM 基因是这种核

蛋白体保护蛋白的编码基因。根据转座子 Tn1545 上的 tetM 基因序列建立的 PCR 检测方法能检出耐四环素的 Uu^[26]。Uu 基因中携带耐四环素基因 tetM 是其耐药机制之一^[27]。Beeton 等^[28]研究发现, Uu 耐药株中有个别 tetM 基因检测为阴性; Uu 敏感株中也检测到 tetM 基因阳性, 但其最低抑菌浓度 (MIC) 明显高于 tetM 阴性组。这表明 tetM 基因是介导四环素耐药的重要机制, 但并不是唯一机制, 其中有其他相关耐药机制的参与, 尚需进一步研究。同时, 需注意 Uu 生物被膜 (biofilm, BF) 形成与耐药性的相关性。BF 是微生物在生长过程中附着于组织细胞或物体表面而形成的由微生物的细胞及其分泌的聚合物等所组成的膜样多细胞复合体^[29]。微生物形成 BF 后对环境压力、抗菌药物及宿主免疫攻击的抵抗力均增强。叶晓敏等^[30]研究表明 Uu 形成 BF 后, 对大环内酯类、喹诺酮类、四环素类药物的 MIC 值都明显增高。故 BF 是 Uu 出现多重耐药的机制之一, 因此在脲原体感染对抗生素耐药的时候还要考虑到 BF 形成及相关基因的改变。

4 结语

对 Uu 的耐药机制研究正不断深化, 目前尚未透彻。故临床用药时, 应该建立在支原体鉴定及药敏试验的结果之上, 避免经验用药、反复用药造成的耐药诱导。对耐药机制的研究还可指导新型敏感药物的研制。

参考文献

- 1 苏文, 殷素梅, 赵论. 解脲支原体血清型及其耐药性分析[J]. 中华全科医学, 2009, 7(4): 347-348.
- 2 李华, 张洪文, 陈蒲香, 等. 解脲脲原体血清型 3 在小鼠生殖道中的致病性[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(3): 204-208.
- 3 徐斌, 孙晶, 于海滨, 等. 不同人群解脲支原体和人型支原体感染状况分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2003, 29(2): 210-211.
- 4 Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant women[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(2): e90-e95.
- 5 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.
- 6 韦柳华, 蒋利君, 李钰. 不孕妇女解脲支原体和人型支原体感染及耐药分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(1): 196-197, 封3.
- 7 Krausse R, Schubert S. In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against Mycoplasma hominis and Ureaplasma ssp. isolated in Germany over 20 years[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(11): 1649-1655.
- 8 聂署萍, 陆学东. 大环内酯类药物细菌耐药机制的研究进展[J].

国际检验医学杂志, 2007, 28(4): 370-372.

- 9 Pereyre S, Métifiot M, Cazanave C, et al. Characterisation of in vitro-selected mutants of Ureaplasma parvum resistant to macrolides and related antibiotics[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 29(2): 207-211.
- 10 袁建明, 王蓓. 解脲脲原体对大环内酯类抗生素耐药机制的研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2008, 24(11): 1009-1013.
- 11 Zaman S, Fitzpatrick M, Lindahl L, et al. Novel mutations in ribosomal proteins L4 and L22 that confer erythromycin resistance in Escherichia coli[J]. Mol Microbiol, 2007, 66(4): 1039-1050.
- 12 孟冬娅, 马晓博, 何莉, 等. 解脲脲原体 23SrRNA 位点突变与大环内酯类药物耐药的关系[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(6): 653-656.
- 13 叶庭路, 陆春, 陈传杰, 等. 解脲脲原体 Parvo 和 T960 生物群 msr 基因的检测[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2010, 30(4): 377-381.
- 14 Lu C, Ye T, Zhu G, et al. Phenotypic and genetic characteristics of macrolide and lincosamide resistant Ureaplasma urealyticum isolated in Guangzhou, China[J]. Curr Microbiol, 2010, 61(1): 44-49.
- 15 卢荣标, 陆春, 马寒, 等. 不同生物群解脲脲原体对红霉素耐药基因的分布差异[J]. 中国皮肤性病杂志, 2010, 24(8): 699-701, 711.
- 16 陆春, 叶庭路, 朱国兴, 等. 解脲脲原体 ermB 基因与转座子遗传标记 int-Tn 的相关性[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(6): 702-705.
- 17 Giraud E, Baucheron S, Cloeckaert A. Resistance to fluoroquinolones in Salmonella: emerging mechanisms and resistance prevention strategies[J]. Microbes Infect, 2006, 8(7): 1937-1944.
- 18 Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ. Mechanisms of quinolone resistance in Escherichia coli and Salmonella: recent developments[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 25(5): 358-373.
- 19 Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, 著, 徐建国, 梁国栋, 邢来君, 等, 译. 临床微生物学(下册)[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 2136-2143.
- 20 蒋东霞, 胡杰英, 徐虹, 等. 细胞因子诱导杀伤细胞联合阿霉素逆转多药耐药的研究[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(5): 328-330.
- 21 Bébear CM, Renaudin H, Charron A, et al. DNA gyrase and topoisomerase IV mutations in clinical isolates of Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis resistant to fluoroquinolones[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(10): 3323-3325.
- 22 陈肖燕, 张钧, 谢鑫友, 等. 80 株解脲脲原体的药敏及耐药机制分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005, 25(5): 423-427.
- 23 王蓓, 徐金水, 于红, 等. 解脲脲原体临床分离株的耐药现状与耐药基因研究[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(6): 621.
- 24 许阳, 骆丹, 孙蔚斌, 等. 解脲脲原体临床分离株中喹诺酮类耐药株的筛选及其耐药基因的研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(1): 7-9.
- 25 许阳, 骆丹, 朱正华, 等. 体外诱导解脲脲原体对喹诺酮类药物交叉耐药的研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2007, 40(2): 71-73.
- 26 李琴, 糜祖煌, 秦玲, 等. PCR 法解脲脲原体分群和四环素

- 耐药检测[J]. 中国优生与遗传杂志, 2003, 11(5): 34, 66.
- 27 管琳, 叶信予, 张贤华. 解脲脲原体对四环素的耐药性分析及其耐药机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(3): 188 - 190.
- 28 Beeton ML, Chalker VJ, Maxwell NC, et al. Concurrent titration and determination of antibiotic resistance in ureaplasma species with identification of novel point mutations in genes associated with resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 2020 - 2027.
- 29 Greiner LL, Edwards JL, Shao J, et al. Biofilm Formation by Neisseria gonorrhoeae[J]. Infect Immun, 2005, 73(4): 1964 - 1970.
- 30 叶晓敏, 陆春, 朱国兴, 等. 解脲脲原体生物被膜形成与耐药性的相关性研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2011, 31(3): 245 - 249.
- [收稿日期 2011 - 11 - 07][本文编辑 谭毅 韦颖]

《中国临床新医学》杂志基金课题论文和博士 硕士研究生毕业论文征稿及奖励启事

《中国临床新医学》杂志是经中华人民共和国新闻出版总署批准出版, 由中华人民共和国卫生部主管, 由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊, 国内统一连续出版物号为 CN45-1365/R, 国际标准刊号为 ISSN1674-3806, 邮发代号为 48-173, 国内外公开发行人。欢迎踊跃投稿和订阅。

办刊宗旨: 报道国内外医学科学的最新研究成果, 传播医学科学的最新理论和信息, 交流医学科学的最新经验, 介绍医学科学的最新技术。报道内容包括基础研究、实验研究、临床研究、教学研究中的发明创造、成果报告和学术经验, 临床疾病诊疗中的新技术、新项目、新方法等。

栏目设置: 专家特稿、基金课题报告、博硕论坛、临床与实验研究、技术创新、护理研讨、短篇报道、循证医学、新进展综述等。

本刊广泛征集基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文并实行快速发表和以下奖励制度:

- 1 对基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文开辟“快速通道”以最快的速度发表(两个月内)。
- 2 对基金课题论文(作者须提供项目合同书复印件)和博士、硕士研究生毕业论文分别实行以下奖励制度:

- (1) 国家级基金课题论著性论文每篇奖励 2000 元, 短篇论著每篇奖励 1000 元。
- (2) 省、部级基金课题论著性论文每篇奖励 1500 元, 短篇论著每篇奖励 600 元。
- (3) 各省、自治区、直辖市卫生厅(局)重点课题论著性论文每篇奖励 1000 元, 短篇论著每篇奖励 500 元。

- (4) 博士研究生毕业论文每篇奖励 1000 元, 硕士研究生毕业论文每篇奖励 500 元。

- (5) 对基金课题论著性论文和博士、硕士研究生毕业论文一律免收版面费和审稿费。

3 投稿要求和注意事项

- (1) 论文每篇要求在 4000 字以内(不包括图表和参考文献), 并附 300 字以内的中文摘要、关键词; 英文题目、作者姓名(汉拼)、单位英文名称、英文摘要和关键词。

- (2) 来稿须附单位推荐信, 推荐信须明确表明“同意推荐、无一稿两投、不涉及保密及署名争议问题”, 来稿请自留底稿。

- (3) 文稿须(A4 纸打印)寄一份纸质打印稿, 并发电子邮件(电子文稿必须是 word 文档)到编辑部。稿件所附照片一律要求使用原始照片。来稿要求按本刊书写格式规范进行书写, 项目要齐全(包括题目、作者署名、基金项目批准单位及编号、作者单位、作者简介; 中文摘要、关键词; 英文摘要及关键词), 字迹要清楚, 标点要准确, 文字应双倍行距打印。要注意特殊文种大小写、上下角标符号、缩略语等的正确书写。

- (4) 来稿请在署名下标明: 基金项目(项目来源及编号); 作者单位(包括邮编、所在地、单位名称); 作者简介(包括姓名、出生年月、性别、学历、学位、技术职称、是否研究生导师、主要研究方向、电话号码和 E-mail)。

- (5) 来稿请寄: 广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内《中国临床新医学》杂志编辑部收。本刊网址: <http://www.zglcxyzz@163.com>, E-mail: zglcxyzz@163.com。邮政编码: 530021。电话: 0771-2186013。