

## 细菌 L型感染的意义和研究进展(二)

黄谷良, 林特夫

[关键词] 细菌 L型; 感染

[中国图书资料分类法分类号] R 378 [文献标识码] A

上文提及 L型的致病特点和与相关感染的关系<sup>[1]</sup>, 本文就 L型对结核分枝杆菌、螺旋体和垂直感染引发的疾病以及与肿瘤等的可能关系进一步进行评述。

### 1 结核分枝杆菌 L型与肺内外感染

结核病是由结核分枝杆菌(简称 MTB)引起, 近年来仍有上升趋势。我国结核病的发病率和死亡率在各种传染病中处于首位。要消灭结核病, 必须对 MTB及其 L型有一个正确的认识。有学者对肺内外结核进行分离培养, 肺内感染细菌型伴 L型的阳性率比单独细菌型高 10%, 肺外感染则高 27.7%<sup>[2]</sup>。不少病例经治疗后细菌型消失, 而 L型继续存在。

1.1 MTB及其 L型的生物学特性 MTB的结构比较复杂, 变异成 L型后, 难以识别。MTB的细胞壁有内外二层: 外层有分枝菌酸, 决定细菌的抗酸性, 分枝菌酸缺失, 呈抗酸阴性; 内层为肽聚糖, 比较坚硬, 能维持细菌的外形。肽聚糖的缺失使 L型变为多形性, 由细长的杆菌变为粗短、球状或细长的丝状体。所以 MTB根据细胞壁各成分的缺失以及缺失程度的不同, 可以是抗酸阴性或阳性, 形态各异<sup>[3]</sup>。甚至有的由于核在不断分裂而菌体没有分裂, 以致在阴性的长丝中出现红色颗粒<sup>[4]</sup>。MTB变异为 L型后随着细胞壁的缺失, 细胞膜可代偿性地增厚<sup>[4]</sup>; 这可能与 L型抵抗力加大、耐药性增强有关。

1.2 MTB L型感染肺结核的临床特点 (1)病程长, 延误诊断多。病程越长, 痰菌 L型阳性率越高, 大于 1年者可达 71.4%。有空洞者阳性率高于无空洞者。(2)胸片见局部有间质性炎, 而浸润和播散灶少见。(3)结核菌属胞内感染菌被吞噬后转变为 L型, 有躲避药物治疗的作用。有学者在电镜下观察, 发现对链霉素、异烟肼多耐的 MTB缺壁, 呈颗粒状, 说明缺壁与耐药有一定关系<sup>[6]</sup>。(4)儿童初

次感染结核, 由于机体尚无特异性免疫, 易经淋巴道进入血液, 造成菌血症; 成人在免疫功能低下时亦然。MTB在抗生素及巨噬细胞溶菌酶等作用下变异为 L型, 也可经血道和淋巴道, 扩散到机体任何部位, 造成肺外感染。有学者检查肺结核患者外周血 MTB及其 L型的总阳性率可达 32%, 说明有隐性菌血症存在, L型可黏附在红细胞表面或隐匿在红、白细胞内<sup>[7]</sup>。这亦可能是患者血沉加快的原因之一。有学者对血沉快的 28例进行溶血培养, 与 20例血沉正常者进行比较, 前者 20例阳性, 后者仅 3例阳性<sup>[8]</sup>。

1.3 易被忽略的 MTB L型肺外感染 MTB可侵犯人体任何部位, 除脑膜炎发病急、易引起重视外, 当其变为 L型感染时, 症状不典型, 往往易被忽视<sup>[9]</sup>, 如病理诊断的 42例非典型慢性炎症(慢性淋巴结炎、支气管炎、胸膜炎和膀胱黏膜炎)经抗酸染色, MTB L型阳性占 34例(80%)<sup>[10]</sup>。有学者在 49例前列腺肥大手术标本中有 61.25%检出抗酸菌 L型, 前列腺肥大可能是 MTB及其 L型长期刺激所致<sup>[11]</sup>。刘开杨等<sup>[12]</sup>对 121例慢性前列腺炎常规培养阴性, 作抗酸染色, 12.4%抗酸 L型阳性。徐淑秀等<sup>[13]</sup>对咽感异常者 217例作涂片抗酸染色, 86例(39.6%)有抗酸菌 L型, 其中, 36例伴细菌型。口服利福平 30天后复查, 39例自觉咽感异常消失。3个月后 L型转阴。我室曾从 1例肾盂静脉造影疑为肾结核患者, 3年内尿培养多次抗酸菌 L型阳性, 鉴定为鸟胞内分枝杆菌 L型, 对多种抗结核药物治疗无效。药敏试验对异烟肼、链霉素、利福平、乙胺丁醇均耐药。国内报道 23株非结核分枝杆菌对常用的抗结核药耐药, 而新型红霉素, 如克拉红霉素, 可破坏细胞壁和细胞膜结构, 对鸟胞内分枝杆菌血培养清除率达 62%~68%<sup>[14]</sup>。另 1例临床疑为膀胱结核患者 3次尿培养抗酸菌 L型阳性, 但患者尿 MTB PCR(-), 皮试 PPD(-)。同样, 马筱玲以 MTB L型稳定株感染豚鼠, 豚鼠 PPD始终阴性。这是由于 MTB L型缺乏细胞壁上的蜡质 D, 不能与菌体蛋白结合而使 T淋巴细胞致敏所致。患者的 PCR阴性是因为 L型失去细胞壁, 其细胞膜代偿性增厚。PCR试剂盒中的裂解剂主要是溶菌酶, 用以

[收稿日期] 2005-12-26

[基金项目] 国家卫生部基金资助课题(88208120, 91108049)

[作者单位] 蚌埠医学院 病原生物学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 黄谷良(1921-), 男, 博士, 教授, 全国 L型组顾问。

裂解细胞壁的肽聚糖,但不能裂解增厚的、以脂质为主的细胞膜。不能释放 DNA,故 PCR呈阴性。谢家政等<sup>[15]</sup>研究也发现 MTB细菌型培养与 PCR结果无明显差异,而 MTB I型的 PCR阳性率明显低于培养的阳性率,临床应予以重视。戴云海等<sup>[16]</sup>曾以玻璃砂研磨法破膜提取 DNA,使原 PCR阴性的 I型转阳。也有学者对 I型稳定株以某公司提供的试剂盒作染色体特异性 PCR扩增片段进行 HaqII限制性内切酶谱分析。证明 I型的 DNA与亲代菌除有一致的酶切片段外,也发现与亲代有不同的片段。表明染色体基因也有所改变<sup>[17]</sup>。

## 2 螺旋体 I型与疾病的关系

### 2.1 钩端螺旋体

螺旋体也有细胞壁,在体内外因素特别是青霉素和溶菌酶的作用下也可形成 I型。将钩端螺旋体(简称钩体)接种在含青霉素 0.8~4 U/ml的半液体培养基中,可诱导出钩体 I型,在暗视野及扫描电镜下,可见 I型呈颗粒状(直径 0.15~5 μm),有的表面可长出小芽,小芽伸长呈螺旋状长丝。此外,尚可见巨大的囊状体(直径 35 μm)<sup>[18]</sup>。此囊状体为 I型所特有,内有大小不等的颗粒,囊成熟破裂放出大量颗粒。这可能是螺旋体 I型繁殖的一种方式。

钩体的致病比较特殊,发病初期很像感冒,有发热、全身酸痛。在症状消退 0.5~6个月后,出现涉及眼与神经系统后发症,可有肢体瘫痪、失语与视力减退等。我院尚发现与癫痫有关<sup>[19]</sup>。在 1991年洪水后,我室取流行区的可疑患者 186例 206份标本(血 135份,脑脊液 71份)进行分离培养,血清作显微镜凝集试验。结果 I型分离阳性率为 28.6%,远高于钩体原型 10.2% ( $P < 0.005$ )<sup>[20]</sup>。汤郡等<sup>[21]</sup>以波摩那(56608)感染豚鼠,再以青霉素诱导其变为 I型,处死豚鼠解剖观察,见豚鼠眼有葡萄膜炎、视网膜炎,肺血管壁增厚、管腔变窄,脑血管有钩体 I型穿入,钩体的另一端连有巨形体。1只豚鼠出现瘫痪,脊髓前角神经元变性,细胞减少,核消失。我室从 1例广泛脑梗死患者分离出 I型稳定株,经玻璃砂破膜,应用 SDS-PAGE及斑点免疫结合试验鉴定为钩端螺旋体 I型<sup>[22]</sup>。进一步研制单克隆抗体,鉴定为赖型(56601),凝集效价 1:3 200与波摩那型有交叉(1:800),但与其他各群各型均无交叉<sup>[20]</sup>。将此 I型株与波摩那原型株经腹腔感染豚鼠各 5只;次日两组均有发热。从原型组中 4/5分离出原菌,从 I型组中 3/5分离出 I型。2个月后两组豚鼠各有 4只存活。抽取心脏血培养,原型组 4只均无钩体存活;而 I型组 3/4仍培养出 I型。

两组病理切片示多脏器有间质性炎症。免疫酶染色显示 I型组,从心、肺、肝、肾中均查到钩体抗原,且从 1只鼠脑中见有 I型巨形体。感染原型组仅 1只从眼、肝、肾查到抗原,而 1只在肾曲管管腔内见有 I型长丝体。表明不论感染原型或 I型都可能从尿中排出钩体 I型,提示在预防感染传播上应予以重视<sup>[23]</sup>。

### 2.2 疏螺旋体

疏螺旋体在我国引起的疾病有回归热与莱姆病。回归热由回归热疏螺旋体(*B. recurrentis*)引起;莱姆病由伯氏疏螺旋体(*B. burgdorferi*)引起。

回归热的发病症状是反复发生高热,每次持续数日,热退 1周左右又重复发热。发热期可在血涂片镜检时看到螺旋体。发热的消退是由于抗体的出现,抗体加补体使血液中的螺旋体失去细胞壁变为 I型。第 2次的高热估计是由于 I型的返祖。Seegan<sup>[18]</sup>报道回归热患者螺旋体在血液中消失时,血液仍有感染性,认为血液中的 I型颗粒在发病中起重要作用。

莱姆病可引起局部红疹、心肌炎、面神经麻痹、肌萎缩性脊髓侧索硬化、帕金森病和慢性关节炎等。一般应用 ELISA检测抗体,但常出现假阴性反应。有学者认为这是由于螺旋体为了逃避宿主的免疫系统变异为 I型,使抗体呈假阴性<sup>[24]</sup>。Matman在国际莱姆病慢性病会议上建议应用荧光染色在暗视野下检测,可在血液中见有发荧光的 I型圆球体出现。

### 2.3 梅毒螺旋体

梅毒螺旋体主要引起梅毒,一般很少侵入血液,只在硬下疳中取材经暗视野或镀银染色才能检查到螺旋体。此后侵入淋巴结,迅速变为 I型颗粒,特别在青霉素治疗后,可用荧光抗体染色鉴定<sup>[4]</sup>。有学者对 1例神经梅毒,取 2份脑脊液培养 4天,见有许多卵圆体(约 2 μm×5 μm),进而繁殖,仅 1份出现螺旋体。有研究证明,多株梅毒螺旋体经培养后除二分裂外,可见有出芽,并离开母体,开始形成囊样体,其中含有许多细小的螺旋体。由于螺旋体培养比较困难,因此临床诊断多作血清抗体检查。已知梅毒螺旋体 I型可感染胎儿导致先天性梅毒,对孕妇应注意检查与防治。

## 3 细菌 I型的垂直感染、生殖异常和不孕(育)

### 3.1 I型的垂直感染

细菌失去细胞壁,暴露的细胞膜柔软有可塑性,故 I型可通过 0.22 μm除菌滤膜,因此也可通过血脑屏障引起脑膜炎和血胎屏障感染子代。陶晓珊等报道 81例产妇分别取母血、脐血和羊水分离 I型,结果 3种标本均阳性者为

17.7%, 母血与脐血阳性者 31.5%。表明相当一部分 L型可通过胎盘传给婴儿。

朱明利<sup>[7]</sup>分别以 MTB及其 L型和从肺癌患者血分离出的 MIB L型感染小鼠,待小鼠产子后取子鼠的组织作免疫酶染色,结果 3组检出的抗酸菌 L型分别为 4/7、4/6和 6/11,也表明 MTB L型可由母鼠垂直感染子鼠。子鼠的病变主要为间质性炎症,无一例有典型结核结节。夏佩莹等<sup>[25]</sup>分别以金葡菌及其 L型经静脉与阴道感染雌鼠各 12只(感染后以雌雄 2:1同笼饲养)。对各感染母鼠的子宫内膜、胎盘及子鼠肝、肺等组织作免疫组化和金葡菌地高辛探针原位杂交。结果:静注细菌型组受孕率 50%, L型组 41.7%;阴道感染细菌型组受孕率 50%, L型组 25%。而盐水对照组 100%受孕。母鼠子宫内膜和子鼠肝、肺中免疫组化金葡菌 L型阳性率分别为 60.5%、93.3%和 60%。同时金葡菌 L型探针杂交阳性率也分别为 20.8%、33.3%和 16.6%。

3.2 L型与生殖异常的关系 刘勇等<sup>[26]</sup>进一步探讨金葡菌 L型感染与先天畸形的关系。他们从安徽省淮北矿工总医院病理科提供的 21份先天畸形胎儿石蜡包埋标本作苏木精-伊红染色和金葡菌及其 L型免疫组化染色。结果在 5例(23.81%)胎儿肺组织中检出有金葡菌 L型抗原,而未检出有细菌性抗原。此 5例肺组织均有间质性炎症。另取少许标本按文献提取 DNA作 PCR检测,4例(19.05%)检出金葡菌 L型 DNA阳性。已知在胎儿胚胎发育第 3~8周,对致畸因子特别敏感,如风疹病毒、弓形虫和梅毒螺旋体均有致畸作用。L型特性近似病毒,并已证明能通过胎盘垂直感染,这提示细菌 L型对胎儿可以有致畸作用,孕妇特别在妊娠早期应重视预防感染。

3.3 L型感染与不孕(育)的关系 不孕可由多种原因引起。我室曾对不孕妇女的阴道分泌物棉拭做溶脲脲原体和细菌 L型培养。前者阳性率为 68.6%,后者为 38.0%。另从不育男子精液中分离出溶脲脲原体 62.7%,细菌 L型 27.0%,其中最多见的为金葡菌 L型<sup>[27]</sup>。吴爱武等<sup>[28]</sup>对 22例溶脲脲原体培养阴性的精液作 L型培养,结果 27.27%培养出金葡菌及其 L型。将精子固定后经扫描电镜检查,见精子头或尾部有 L型吸附,可能影响精子的动力,与不育有关。我室进而对 2~5年不育者的精液作抗酸染色,结果单见有抗酸菌 L型者 14.2%, L型伴细菌型者 7.1%。有的尚见 L型呈圆球体或巨形体黏附在精子头部<sup>[29]</sup>。戴云海等<sup>[30]</sup>用 MTB L型感染小鼠意外发现 19/26(73.08%)在辜

丸间质有其 L型存在,是否与不育有关值得重视。张世馥<sup>[31]</sup>对 426例不孕患者子宫内膜切片作免疫组化染色,80.1%查有 L型。通过对 30例不孕(育)患者子宫内膜和精液进行培养,53.4%子宫内膜和 43.3%精液 L型阳性,经过治疗 8对夫妇已怀孕<sup>[32]</sup>。说明不孕(育)者应取男、女泌尿生殖道分泌物做病原和 L型培养,按药敏给予治疗。淋病是目前世界发病率最高的性传播性疾病,由淋病奈瑟菌(简称淋球菌)引起,可导致男、女生殖道化脓性感染。若不进行彻底治疗可引起输卵管和输精管炎症、瘢痕收缩、管腔堵塞,导致不孕(育)。淋球菌感染还可通过血液播散全身。Mattman<sup>[4]</sup>曾用异硫氰酸荧光黄标记淋球菌抗体对患者血离心后的白细胞层染色,见红、白细胞上黏附有发荧光的 L型。已知淋球菌感染多用青霉素治疗,很易产生耐药的 L型。有学者将分离的 50株淋球菌细菌型和 11株 L型做药敏试验;前者对青霉素类中度敏感,对红霉素低敏,而 L型对青霉素耐药,对红霉素敏感<sup>[33]</sup>。我国学者对淋球菌 L型耐药性质粒的丢失作过报道,但对淋球菌 L型与不孕(育)的关系以及对动物的致病性尚应进一步研究。

#### 4 细菌 L型感染与肿瘤的关系

某些病毒与肿瘤有关已为一些学者所认识,至于细菌感染与肿瘤的关系尚有待进一步研究。早在 1890年英国病理学家 Russell<sup>[34]</sup>在其肿瘤组织切片中看到有大小不等的颗粒出现。小的仅勉强可见,大的如酵母菌,呈多形性。他不了解微生物,不能解释此颗粒为何物,仅把它称为肿瘤病原菌。后人则一直称之为 Russell小体。Bunting与 Mazet 1941年分别从霍奇金淋巴瘤患者淋巴结和血液中分离出 20多株多形性细菌。Nuzum 1925年从 41例人乳腺癌中发现 38例有葡萄球菌 L型,可经除菌滤器;后经其他学者证实可引起动物肿瘤。有学者在 1 000例恶性肿瘤活检中发现病毒样 CWDB<sub>3</sub>而在 100例良性病例中则无<sup>[34]</sup>。Domingu等<sup>[35]</sup>也提到霍奇金淋巴瘤和乳腺癌中见有大量抗酸颗粒,并认为与肿瘤的发生有关。

微生物是否能引起肿瘤,必须具备以下条件:除从各肿瘤中能分离培养出或从病理标本中能证实与某病原有关,进一步尚应证实该病原可进入肿瘤细胞特别是核内,引起细胞的恶变;从肿瘤分离的病原经动物试验可引起相似的肿瘤发生;或有能激发癌基因或抑制抑癌基因等证据。目前病原菌与肿瘤的关系已开始受到关注。特别是幽门螺杆菌(Hp)感染。据统计分析大约 30%~50%胃癌归因于 Hp感

染。WHO已将HP列入一级致癌物质。细菌L型与肿瘤的关系国外尚缺乏深入研究,我院近年来则有较多的研究。

4.1 L型与肿瘤有关的例证 于东红等<sup>[36]</sup>对136例由胃镜取得和手术切除的胃恶性肿瘤组织,经免疫组化染色。结果HP L型阳性率为71.3%,而细菌型仅5.9%。电镜观察见L型在癌细胞内,黏附在核膜上。对食管癌112例和对照30例作HP L型的检测及增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞癌基因(cerbB-2)和抑癌基因(P53)的表达以了解其对食管癌的发生机制。结果经免疫组化染色证明HP L型的检出率为65.2%,明显高于对照组( $P < 0.05$ )。癌组的PCNA、cerbB-2和P53的表达阳性率也高于HP L型阴性组。表明HP L型与cerbB-2和P53的表达存在相关性。说明HP L型参与细胞癌基因和抑癌基因的突变,并通过促细胞增殖加速基因突变而致癌<sup>[37]</sup>。戴云海等<sup>[30]</sup>从肺癌患者痰分离出MTB L型1株,通过静脉和皮下感染小鼠24只,结果1例肝脏出现梭形细胞癌样增生,3例卵巢膜瘤样增生,而注射MTB和盐水对照组均未见恶变。张世馥等<sup>[38]</sup>对420例肿瘤(乳腺癌、肠腺癌、恶性淋巴瘤和绒毛膜癌)抗酸菌检出率为11.2%,其中尤以淋巴瘤的检出率最高,达44%。何杰等<sup>[39]</sup>用金葡菌L型DNA探针对12例检出金葡菌L型的子宫颈癌组织切片作原位杂交,结果10例(83.3%)阳性。癌细胞内有金葡菌L型DNA阳性颗粒。同样,夏佩莹等<sup>[40]</sup>对20例子宫内膜腺癌用金葡菌L型DNA探针作原位杂交,45%癌细胞核和胞质内见有紫蓝色L型DNA阳性信号。汪万英等<sup>[41]</sup>做了细菌及其L型诱发小鼠肿瘤的研究。她先后做了3批动物试验:第一批用金葡菌及其L型感染昆明鼠90只,45天处死检查,其自发肿瘤发生率6.3%。第二批用荷瘤C57BL/6N小鼠150只分别用金葡菌、结核菌及其L型感染,90天处死,其自发肿瘤发生率12.5%。第三批C57BL/6N小鼠90只,用金葡菌L型感染,15、30、45天分别处死,总肿瘤发生率为11.1%。另外14.4%出现增生和瘤样增生(癌前病变)。随时间延长肿瘤发生率有上升趋势。

#### 4.2 L型与肿瘤发生的可能机制

4.2.1 L型能进入宿主细胞核促使恶变 肿瘤的病毒病因已引起重视。L型缺乏细胞壁,表面电荷发生改变使其在细胞表面的黏附力增强。其原生小体大小与中等大小病毒近似,可与细胞融合。已有证明L型的核酸可在癌细胞内表达,与核酸的整合可促使其恶变。

4.2.2 长期L型感染的慢性炎症可促使组织过度

增生与癌变 炎症及其代谢产物对体细胞有直接的损害。汪万英等<sup>[41]</sup>以金葡菌L型感染小鼠,84天处死小鼠,取肝测丙二醛(MDA),结果感染豚鼠的MDA明显高于对照鼠。说明炎症灶内巨噬细胞在吞噬和消化过程中呼吸暴发和酶化学反应,产生自由基、单生态氧和MDA等活性物质,导致细胞膜破坏,DNA排列、修复或转录错误,激活癌基因或灭活抑癌基因,使细胞发生癌变。上述动物试验也证明L型感染可使动物组织增生或瘤样增生,以致自发肿瘤的产生率达6%以上。

4.2.3 L型感染促使肿瘤转移的机制 肿瘤细胞从原发肿瘤脱落形成转移灶的过程中,需反复降解细胞外基质膜构成的屏障。肿瘤细胞穿过细胞外基质缺损处,进入局部淋巴系统及毛细血管,才能在远隔部位形成新的转移灶<sup>[41]</sup>。基质金属蛋白酶MMPs可降解基膜和细胞外基质的大多数蛋白。血管内皮因子VEGF-C是最强的促淋巴生长因子,能诱导淋巴管增生和实体瘤扩散。俞岚等<sup>[43]</sup>用免疫组化和原位杂交来检测金葡菌L型与高转移人卵巢癌细胞株(HO-8910EM)的体外共培养以及97例卵巢乳头状癌和23例良性乳头状瘤组织中L型感染情况和MMP2、MMP9、VEGF-C蛋白的表达。结果表明:(1)HO-8910EM株与金葡菌L型共培养后在细胞质与核中可测到L型阳性信号,表明L型已进入细胞核内。(2)卵巢癌中MMP2和MMP9 mRNA表达阳性率分别为59.85%和58.8%,而良性乳头状瘤中分别为21.1%和17.4%( $P < 0.05$ );卵巢癌中MMP2和MMP9蛋白表达阳性率分别为74.2%和76.3%,明显高于乳头状瘤( $P < 0.05$ )。(3)卵巢癌中VEGF-C mRNA阳性表达为57.7%,而乳头状瘤为8.5%( $P < 0.05$ )。卵巢癌中VEGF-C蛋白表达率亦高于乳头状瘤( $P < 0.005$ )。这些结果表明MMPs与VEGF-C在卵巢癌的发生和转移中起重要作用,且实验证明卵巢乳头状瘤中金葡菌L型感染率25.8%,也高于乳头状瘤13.3%。表明金葡菌L型感染通过使MMPs增加,在肿瘤的发生和转移中起到重要作用。

#### 5 存在问题与展望

20世纪80年代以后,我国L型研究蓬勃发展,对疾病的发病机制、诊断、治疗及病原追踪等做了不少工作。有的省、市在临床检验中已将L型检查定为常规,但也有些问题尚有待解决:(1)细菌L型诊断标准和药敏试验还不够统一规范。特别是结核菌的药敏试验比较繁琐,一般市级医院大多不开展。而一些难治性结核病大多又与其L型的耐药有关。

简便有效的药敏检测方法亟待解决。(2) L型免疫的研究国内外关注较少。临床与动物试验均表明 L型存留在体内的时间长,其原因及清除机制值得研究。(3) L型有细胞壁缺陷,呈可塑性,能通过除菌滤器。其原生小体与病毒大小相当,在红细胞内很像包涵体,已知能通过胎盘引起垂直感染、生殖异常与胎儿畸形等。对于这些现象尚有待进一步研究。(4)肿瘤患者材料与动物实验已初步证实 L型与肿瘤的发生有关,为肿瘤的病因研究开拓了一条新途径。进一步应当考虑如何在基因水平上研究肿瘤的诊断和治疗问题。

应当理解细菌 L型变异可以说是细菌为了生存竞争、逃避宿主的免疫功能、抵御不良环境所采取的重要措施,待条件适合时卷土重来。看来若要为消灭各种感染性疾病而与细菌进行斗争,清除 L型是一个不可忽视的环节。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] 林特夫,黄谷良.细菌 L型感染的意义和研究进展(一)[ J ].蚌埠医学院学报,2006,31(2):111-115
- [ 2 ] Bobchenok AP, Steklova IN, Vishnevskaja EB, et al. The detection rate and clinical diagnostic value of L-forms of the pathogen in patients with pulmonary or extrapulmonary tuberculosis [ J ]. Probl Tuberk 2002 (4): 19-21
- [ 3 ] 黄谷良,林特夫,马筱玲,等.我国结核分枝杆菌研究及意义 [ J ].中华综合临床医学杂志,2003,5(4):100-104
- [ 4 ] Maitan IH. Cell wall deficient forms stealth pathogens [ M ]. 2nd ed. London: CRC Press, 1993: 217, 311
- [ 5 ] 刘 勇,林特夫.结核分枝杆菌丝状 L型的多形性及其微区图谱研究 [ J ].中华微生物学和免疫学杂志,1996,16(增刊 2):49
- [ 6 ] Michajlova I, Kussowski V, Radoucheva T, et al. Morphological variability and cell wall deficiency in Mycobacterium tuberculosis heteroresistant strains [ J ]. Int J Tuberc Lung Dis 2005, 9(8): 907-914
- [ 7 ] 朱明利,黄谷良,林特夫.分支杆菌血症研究进展 [ J ].中华结核和呼吸杂志,2001,24(10):618-619
- [ 8 ] 李春红.血沉快慢与 TB-I检出率的关系 [ J ].中国微生态学杂志,1998,10(4A):104
- [ 9 ] Isanova AB, Grandzhier FS, Kjazimova LG, et al. Comparative analysis of result of sputum fluid microbiological in children and adults [ J ]. Probl Tuberk 1993 (5): 35
- [ 10 ] 汪万英,何 杰,张世馥,等.分支杆菌 L型感染与无反应性结核的研究 [ J ].中国微生态学杂志,1996,8(1):14-16
- [ 11 ] 张世馥,姚 敏,李 勇.抗菌素 L型与前列腺增生症 [ J ].中国微生态学杂志,1999,11(1):47-48
- [ 12 ] 刘开杨,刘 芬,季建军,等.结核菌 L型感染与慢性前列腺炎的关系 [ J ].中国皮肤性病学杂志,2003,17(4):242-245
- [ 13 ] 徐淑秀,蒋玉梅.咽感异常与咽部 L型感染 [ J ].中国微生态学杂志,1998,10(4A):30
- [ 14 ] 林特夫.分支杆菌属 [ A ].见:陆德源主编.医学微生物学 [ M ].第 5版.北京:人民卫生出版社,2004:157-168
- [ 15 ] 谢家政,王安潮.肺结核患者分支杆菌 L型检测及临床意义 [ J ].中华结核和呼吸杂志,1999,22(3):190
- [ 16 ] 戴云海,林特夫,黄谷良.分支杆菌 L型系列研究 [ J ].中国防痨杂志,1996,18(增刊):45
- [ 17 ] 王豫萍,王 和.结核分支杆菌稳定 L型染色体 DNA的限制性酶切图谱分析 [ J ].贵州医药,2004,28(7):584-585
- [ 18 ] 汤 郡.螺旋体 L型 [ A ].见:黄谷良等主编.细菌 L型与疾病 [ M ].北京:学苑出版社,1991:370-380
- [ 19 ] 马登宏,吴国林,汤 郡,等.以癫痫首发的钩端螺旋体脑膜炎 [ J ].功能性立体定向神经外科杂志,1998,11(3):23
- [ 20 ] 黄谷良,林特夫,宋秀宇,等.钩端螺旋体后发症与 L型 [ J ].蚌埠医学院学报,2002,27(1):5-8
- [ 21 ] 汤 郡,黄谷良,林特夫,等.钩端螺旋体 L型致病性实验研究 [ J ].中华微生物学和免疫学杂志,1993,13(1):21-24
- [ 22 ] 宋秀宇,林特夫,张树波.应用 SDS-PAGE及斑点免疫结合试验测定钩端螺旋体 L型 [ J ].淮海医药,2000,18(2):81
- [ 23 ] 林特夫,张世馥,黄谷良,等.钩端螺旋体 L型稳定株致病性实验研究 [ J ].中国人兽共患病杂志,1997,13(5):10-12
- [ 24 ] DayStar Lyme Disease/Chronic Illness Conference Summary 23 May 2005
- [ 25 ] 夏佩莹,刘 勇,汪万英,等.金黄色葡萄球菌 L型感染垂直传播及 DNA原位杂交的研究 [ J ].中国人兽共患病杂志,1999,15(5):56-58
- [ 26 ] 刘 勇,夏佩莹,刘德纯,等.先天畸形胎儿石蜡标本金黄色葡萄球菌 L型检测 [ J ].蚌埠医学院学报,2001,26(4):286-287
- [ 27 ] Huang G, Lin T. Bacterial L forms research in China [ J ]. Chin Med J 1996, 109(1): 18-20
- [ 28 ] 吴爱武,黄谷良,林特夫,等.精液细菌 L型感染与男性不育的关系 [ J ].中国微生态学杂志,1995,7(1):4-7
- [ 29 ] 王利娟,吴士彬.抗菌素及其 L型感染与慢性前列腺炎和不育的关系 [ J ].中国微生态学杂志,1998,10(4A):44
- [ 30 ] 戴云海,林特夫,姚 敏,等.结核分枝杆菌 L型感染 C57BL/6N小鼠致病与致癌的实验研究 [ J ].上海医学检验杂志,2001,16(增刊):26-27
- [ 31 ] 张世馥.细菌 L型致病性病理学研究进展 [ J ].中国微生态学杂志,1998,16(4A):7-8
- [ 32 ] 赵发英,王万英.不孕症患者子宫内膜和精子中细菌 L型检查和意义 [ J ].中国微生态学杂志,1996,8(6):36-37
- [ 33 ] 南 晶,钟 华,蒋燕萍.淋病奈瑟菌 细菌型及 L型对抗生素敏感性试验 [ J ].蚌埠医学院学报,2003,28(3):237-238
- [ 34 ] Canwell A. The forgotten clue to the bacterial cause of cancer [ J ]. Cancer 2004 Sept 7
- [ 35 ] Domingue G, Jr, Woody HB. Bacterial persistence and expression of disease [ J ]. Clin Microbiol Rev 1997, 10(2): 320-344
- [ 36 ] 于东红,叶和平,王 萍,等.胃恶性肿瘤与幽门螺杆菌 L型感染的关系 [ J ].中国人兽共患病杂志,1997,13(1):7-9
- [ 37 ] 于东红,贾继辉,王 萍,等.食管癌与幽门螺杆菌 L型感染和 PCNA, cerbB-2, P53表达关系的研究 [ J ].上海医学检验杂志,2001,16(增刊):33-35
- [ 38 ] 张世馥,姚 敏,汪万英,等.恶性肿瘤中抗菌素 L型检出的意义研究 [ J ].中国微生态学杂志,1994,6(6):57-59
- [ 39 ] 何 杰,张世馥,姚 敏.金黄色葡萄球菌 L型感染与宫颈癌关系的探讨 [ J ].中国肿瘤临床,1995,22(增刊):44
- [ 40 ] 夏佩莹,汪万英,赵发英,等.原位杂交检测子宫内膜癌中金黄色葡萄球菌 L型 DNA [ J ].中国人兽共患病杂志,2000,16(3):44-45
- [ 41 ] 汪万英,何 杰.细菌 L型与肿瘤和不孕关系 [ J ].上海医学检验杂志,2001,16(增刊):58-59
- [ 42 ] Airoh K, Kaxonen T, Vaalanoja M, et al. Expression of collagenase-1 and -3 and their inhibitor TIMP-1 and -3 correlates with the level of invasion in malignant melanoma [ J ]. Brit J Cancer 1999, 80(56): 733-743
- [ 43 ] 俞 岚,汪万英,王朝夫,等.卵巢肿瘤 MMP-2, MMP-9及 TIMP-2和细菌 L型检测的意义 [ J ].蚌埠医学院学报,2005,30(3):198-201