DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.11.043
第22卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 11
1116 2000年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2000

综述

文章编号:1000-5404(2000)11-1116-03

# 泌尿道感染防御机制的研究进展

# Advances in defence mechanism of urinary tract infection

卢根生,宋 波,金锡御 (第三军医大学附属西南医院泌尿中心,重庆 400038)

泌尿道感染(UTI)是威胁人类健康的常见疾病之一。Maskell估计约50%的妇女一生中有过泌尿道感染。我国的普查资料显示,女性的发病率为2.05%。尽管当今抗菌药物研究迅猛发展,品种不断更新换代,泌尿道感染的发病率仍居高不下,且不断面临新的挑战。抗菌素的滥用、免疫抑制剂的应用等导致一些原来非致病菌引起的感染不断增加。近年来,泌尿道感染发病机制的研究已深入到免疫学和分子生物学。下面我们就机体防御机制作一综述。

病原体进入泌尿道后必须经过定居、粘附及侵入才能导致泌尿道感染。而在正常情况下,机体具有完善的防御机制防止泌尿道感染发生。

## 1 正常尿液具有清除泌尿道病原体的一些特性

Jack[1]报道:泌尿道感染患者尿液中分离的大肠杆菌能在正常尿液中存活,而绝大多数粪便内菌株将被杀死。定居尿道的绝大多数细菌不能在尿液中繁殖,且很少能导致泌尿道感染。正常尿液中包含的抗菌因素有:高浓度的尿素、pH值、高渗透压、盐、有机酸等。即使将尿液稀释,它也具有抑制细菌生长的能力,尤其是高渗透压和低pH值尿液。但是过高的渗透压又降低尿道壁多形核白细胞(PMNs)的嗜菌作用。体外实验表明[2]:当pH值降低至5时,多形核白细胞的嗜菌能力完全消失。Connell等[3]研究显示:尿液中还有多种未被证实的抗菌因子存在,多胺是重要的抗菌因子之一。

## 2 泌尿道粘膜表面的粘蛋白是防止细菌感染的重要屏障

动物实验表明:尿路上皮可分泌粘蛋白,如氨基葡萄糖聚糖、糖蛋白、粘多糖等。扫描电镜观察尿路上皮细胞上有一层白色粘膜样物质,可见细菌附着在这层物质上。排尿时这些粘蛋白如能排出,则入侵细菌亦随之排出。如果用稀盐酸涂于膀胱粘膜仅1 min,细菌粘着率明显增高,因为稀盐酸破坏粘蛋白而为细菌入侵提供条件。24 h后细菌粘附率可恢复到盐酸处理前的状态。如果在盐酸破坏粘蛋白层之后,膀胱内灌注外源性的粘多糖如合成的戊聚糖多硫酸盐等,则抗细菌粘着功能即可恢复[4]。

病原菌所引起的泌尿道感染的先决条件是病原菌必须定居于尿路。通常这些细菌有粘着于尿路粘膜的能力,不易被尿液冲洗掉。这种粘着由致病菌的菌毛完成,菌毛的尖端为糖被膜,能产生粘附素(Adhesin),粘附素与上皮细胞相应的粘附素受体结合[5]。根据受体对粘附素的特异性,菌毛可分为I型、S型和P型。I型菌毛能识别宿主上皮细胞的特异性受体的氨基多糖聚糖或糖氨基糖甙等,这类糖蛋白皆有a-D-甘露糖,因此这些菌毛的粘附功能可用D-甘露糖阻断[6]。P型菌毛能结合a-半乳糖酰-1-4-β-半乳糖(Galα1-4Galβ)。下尿路感染皆为I型菌毛细菌引起,上尿路感染主要由P型菌毛大肠杆菌引起。在正常情况下,机体分泌SIgA及其类似物,这些物质常常是由粘附素受体衍生而来,并竞争性抑制细菌粘附于尿路上皮。尿液中还含有多种寡糖和大量糖蛋白也具有受体活性。

Tamm-Horsfall蛋白(THP、又称尿调节蛋白)是由肾髓襻上皮细胞分泌,游离在正常尿液中或裱衬于上皮细胞表面。普通显微镜下可见上皮细胞表面聚集的THP。THP与大肠杆菌S菌毛结合,阻止大肠杆菌与尿路上皮细胞结合。由于THP缺乏α-半乳糖酰-1-4-β-半乳糖,P型菌毛大肠杆菌不能与THP结合,因此THP不能干扰P-菌毛大肠杆菌对肾脏入侵。THP还能与嗜中性粒细胞结合,加强其嗜菌作用。老年人尿液中THP减少可能与老年人肾功能减退,肾单位减少有关[7]。它导致细菌粘附率增高,因而容易发生菌尿或泌尿道感染。

粘多糖同THP大部分悬浮在尿液中不一样,主要裱衬在膀胱表面。动物实验表明:粘多糖在防止细菌粘附于膀胱上皮细胞起重要作用。

正常尿液含有多种低分子寡糖,是一种很强的大肠杆菌粘附抑制剂[7]。用α-甘露糖苷酶处理寡糖,能减弱它们的抑制作用。因此它们很可能含有与大肠杆菌菌毛粘附素连接的甘露糖残基。事实上泌尿道免疫球蛋白,尤其是分泌型IgA(SIgA)的碳水化合物链含有甘露糖残基,能与甘露糖敏感的大肠杆菌菌毛结合。

## 3 病菌侵入后造成泌尿道局部炎症反应及大量细胞因子产生

小鼠膀胱炎的实验研究中,膀胱壁局部多形核白细胞、巨

作者简介:卢根生(1965—),男,湖北省黄冈市人,博士研究生,主治医师,讲师,主要从事膀胱功能障碍疾病的研究,发表论文11篇。电话:(023)68754265

收稿日期:2000-07-15;修回日期:2000-10-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

噬细胞数量及活性增加[8]。临床上, 我们可以发现尿路感染患者尿液中大量的多形核中性粒细胞, 表明中性白细胞参与了泌尿道的抗感染。尽管多形核白细胞在尿液及泌尿道普遍存在, 但它们的作用主要是阻止泌尿道感染进一步加重。目前尚未证实多形核白细胞能防止细菌粘附及定居于泌尿道的作用。细菌粘附的早期结果是导致粘膜的炎症反应, 多形核白细胞随即进入粘膜层, 并最终进入尿液。据文献[9]报道, 细菌的清除与泌尿道壁多形核白细胞聚集有明显的关系。这种防御机制在细菌性膀胱炎自限过程中起重要作用。不管怎么说, 多形核白细胞在预防膀胱感染及膀胱感染初期未起重要作用。

尿路上皮细胞参与了多形核白细胞游走并最终进入尿液, 其方式有: (1)通过分泌多形核白细胞化学诱导剂, (2)表达与多形核白细胞有关的粘附素分子。泌尿道产生的 IL-8 是多形核白细胞的化学诱导剂。据报道: 泌尿道 IL-8 水平与尿路感染后尿液中多形核白细胞数量呈正相关。尿路上皮还表达某些粘附分子(ICA-1), 促进多形核白细胞经上皮游走。

多形核白细胞表面含有甘露糖残基, 能够与大肠杆菌和其它肠杆菌菌毛结合, 进一步促进多形核白细胞对细菌的识别、粘附和吞噬。但是泌尿道感染患者组织中分离的大肠杆菌能够逃避宿主的防御反应, 这是因为大肠杆菌侵入组织后菌毛脱落, 这个过程称为阶段性变种, 它导致细菌的毒力增加, 吞噬细胞对其难以识别和吞噬。

细胞因子是泌尿道感染防御机制的重要内容。研究表明: 细胞因子是泌尿道局部产生[10]。绝大多数泌尿道感染的儿童和成人尿液中 IL-6、IL-8 水平升高。大肠杆菌刺激培养的移行上皮细胞能够产生 IL-1、IL-1β、IL-6 及 IL-8[11]。除此之外, 长期或临时定居于尿道粘膜的非上皮细胞(如多形核白细胞)受刺激后也产生大量的 IL-1、IL-8、IL-6 和 TNF-α 等细胞因子。这些细胞因子能促进吞噬细胞的游走和聚集, 刺激淋巴细胞产生免疫调节因子, 同时还能刺激尿路上皮细胞表达人类白细胞抗原 II 类分子[12]。

鼠泌尿道感染的实验模型研究表明: 有些品系小鼠由于对内毒素处于低反应状态而易患泌尿道感染。易感鼠的多形核白细胞及细胞因子反应较正常鼠明显降低。结果提示炎症反应在消除细菌性泌尿道感染过程中起重要作用。

## 4　病菌侵入后, 泌尿道产生的复杂防御反应涉及到免疫系统的多个方面, 包括体液免疫、细胞免疫及补体系统

泌尿道感染 7~10 d 内出现全身及局部特异性抗体反应。下尿路感染后机体反应较上尿路感染更表浅以及免疫反应细胞更少累及。泌尿道感染引起的抗体反应主要表现在 IgM 和 IgG 的升高。细菌的 O-抗原、K-抗原以及埃希氏大肠杆菌 P-菌毛刺激机体产生相应的抗体。

肾盂肾炎患者不仅血清 IgA 升高, 而且局部也产生 SIgA。进一步研究显示: SIgA 是由粘膜上皮细胞或肾小管上皮细胞分泌。即使感染局限在下尿路, 也出现膀胱粘膜的抗体反应。组织学研究发现: 泌尿道粘膜下不仅遍布巨噬细胞, 而且有分泌 IgA 的淋巴细胞。Christmas[13] 显示, 与正常健康人对照, 细菌性膀胱炎患者膀胱壁有大量的分泌 IgA 的浆细胞。也有学者证实, 在泌尿道感染期间, 抗体分泌细胞和 B-淋巴细胞游走到肾脏及尿道粘膜下。与此同时, 免疫相关抗原表达细胞(Ia-expressing cells)和 Langerhans 细胞也被证实存在于尿道粘膜上皮及肾小管上皮。

尽管有许多研究者报道了泌尿道感染者机体特异性的抗体反应, 但是免疫球蛋白的作用定位一直争论不休。有一点可以肯定, 当肾盂肾炎累及深部实质时抗体反应有很重要的防御作用。这种抗体反应可以促进吞噬细胞对细菌的调理素作用(Opsonizition)和吞噬作用。另一方面, IgG、IgM-抗原复合物快速激活补体系统, 进一步促进局部抗炎作用的生物放大效应。因此, 局部深部组织的抗体反应有利于减少深部组织的损害, 限制细菌播散及防止菌血症。但是, 不同类型的免疫球蛋白的作用差异尚不清楚。大肠杆菌 P 菌毛接种动物后产生的免疫球蛋白能限制大肠杆菌粘附于尿路上皮并防止感染进一步上行导致肾盂肾炎。也有学者发现, 泌尿道 SIgA 水平越低, 患泌尿道感染的可能性越大。

细胞免疫在表浅及深部泌尿道感染中的作用并不十分重要。这一点可以从形态学的研究中找到答案。尽管有 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞存在于粘膜下层, 但在膀胱炎和肾盂肾炎相关部位粘膜层中很少发现有 T 淋巴细胞。

有资料显示: 无胸腺小鼠包括 Swiss 鼠和 BALB/c 鼠与正常鼠对照, 抵抗膀胱炎的能力无显著的差异[10]。正常鼠用环孢霉素 A 处理后, 并不减弱其抗感染的能力。临床观察与动物实验结果相一致。有细胞免疫缺陷的人群对泌尿道感染的易感性和泌尿道感染的严重程度无明显增加。当然, 细胞免疫也有一些调节作用, 泌尿道 T 细胞产生的免疫调节因子如 IL-4、IL-5、IL-10 及 IL-13 等可能影响细菌对粘膜上皮细胞的粘附和侵入[14]。

关键词: 泌尿道感染; 防御机制; 免疫
中图法分类号: R691.3　　文献标识码: A

## 参考文献:

[1] Jack D, Sobel M D. Pathogenesis of urinary tract infection[J]. Infect Dis Clin North Am, 1997, 11(3): 531—538.

[2] Gargan R A, Hamilton-Miller J M T, Brumfitt W. Effect of pH and osmolability on *in vitro* phagocytosis and killing by neutrophils in urine[J]. Infect Immun, 1993, 61(1): 8—12.

[3] Connell H, deMan P, Jodal U, *et al*. Lack of association between heridysin and 4cute inflammation in human urinary tract infection[J]. Microb Pathol, 1999, 14(5): 463—468.

[4] Parkkinen J, Virkola R, Korhonen T. Identification of factors in urine that inhibit the binding of Escherichia coli adhesins[J]. Infect Immun, 1998, 56(9): 2 623—2 627.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[5] Sauer F G, Mulvey M A, Schilling J D, *et al*. Bacterial pili: molecular mechanisms of pathogenesis[J]. Curr Opin Microbiol, 2000, 3(1): 65—72.
[6] Khan A S, Muhldorfer I, Demuth V, *et al*. Functional analysis of the minor subunits of S fimbrial adhesion in pathogenic Escherichia coli[J]. Mol Gen Genet, 2000, 263(1): 96—105.
[7] Hamilton Miller J M. Issues in urinary tract infections in the elderly[J]. World J Urol, 1999, 17(6): 396—401.
[8] Arinola O G, Salimonu L S. Humoral immunity in Nigerians with Schistosoma haematobium infection[J]. West Afr J Med, 1999, 18(4): 275—280.
[9] Cobbs C G, Kaye D. Antibacterial mechanisms in the urinary bladder[J]. Yale J Biol Med, 1987, 40(2): 93—98.
[10] Uehling D T, Johnson D B, Hopkins W J. The urinary tract response to entry of pathogens[J]. World J Urol, 1999, 17(6): 351—358.
[11] Hedges S, Svensson M, Svanborg C. Interleukin-6 response of epithelial cell lines tobacterial stimulation *in vitro*[J]. Infect Immun, 1992, 60(7): 1 295—1 299.
[12] Hopkins W J, Heisey D M, Lorentzen D F, *et al*. A comparative study of major histcompatibility complex and red blood cell antigen phenotypes as risk factors for recurrent urinary tract infections in women[J]. J Infect Dis, 1998, 177(5): 1 296—1 301.
[13] Christmas T. Lymphocyte populations in the bladder wall in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis[J]. Br J Urol, 1994, 73(3): 508—513.
[14] Hedges S, Anderson P, Lidin-Janson G. Interleukin-6 response to deliberate colonization of the human urinary tract with gram-negative bacteria[J]. Infect Immun, 1999, 59(3): 421—427.

（编辑　王　红）

# 经验与短篇

文章编号：1000-5404(2000)11-1118-01

## 经枕骨大孔窗口发现颈内动脉 1 例

## A case report of finding internal carotid artery through foramen magnum window by TCD

吕智勇　（第三军医大学附属西南医院神经医学科，重庆 400038）

患者女性，45 岁。头痛、头晕 5 年，曾在其它医院行 TCD 检测，结果示双侧椎动脉严重痉挛，经治疗无效来我院就诊。我科采用德国 EME 公司生产的 TC2020 经颅多普勒仪，患者取坐位于枕骨大孔窗口对椎-基底动脉进行扫查，取频谱图像好，包络线清晰，完整的层流图形，检测收缩期峰值(Vs)，舒张期峰值(Vd)等。当探查深度为 56～60 mm 时，发现在探测双侧椎动脉的位置各出现两种截然不同的层流图形. 第 1 种图形血流峰值高：左侧为 140 cm/s(Vs) 43 cm/s(Vd)，右侧为 135 cm/s(Vs) 37 cm/s(Vd)；第 2 种图形血流峰值低：左侧为 62 cm/s(Vs) 28 cm/s(Vd)，右侧为 60 cm/s(Vs) 27 cm/s(Vd)。为鉴别上述 2 种图形何为椎动脉，笔者采用食指、中指持续压迫受检侧的颈总动脉，发现第一种层流图形马上消失，停止压迫，图形再现。而第 2 种图形不受按压的影响，即为椎动脉。多普勒提示：(1)本例乃经枕骨大孔窗口探及到同侧的颈内动脉，而颈内动脉的血流速度一般明显较椎动脉高。患者曾被诊断的椎动脉严重痉挛可能是错误地把颈内动脉当成了椎动脉；(2)该患者双侧椎动脉(及其它颅内血管)血流速度正常。后行脑电监测发现该患者为头痛型癫痫，经抗癫痫治疗后，病人的头痛症状消失。

### 讨论

头痛、头晕是临床最多见的病症。正常情况下，颈总动脉的血流 70%进入颈内动脉，每分钟约有 350 ml 通过双侧颈内动脉，而每侧椎动脉每分钟只有 100 ml 血流通过，故椎-基底动脉血流速度相对缓慢[1]。平常从枕骨大孔窗口可以检测到椎动脉颅内段、小脑下后动脉和基底动脉[2]。像本例从枕骨大孔窗口探查到颈内动脉的现象较少见。不过，我们自发现此例现象以来，后又陆续遇到 10 余例类似情况出现。说明应引起经颅多普勒操作者的注意。

关键词：经颅多普勒；枕骨大孔窗口；椎动脉；颈内动脉
中图法分类号：R445.1　　文献标识码：B

### 参考文献：

[1] 曹起龙. 彩色多谱勒超声定量检测在脑血管病诊断中的进展和应用[A]. 见：陈国田，曹起龙 主编. 简明神经电生理诊断学[M]. 北京：科学技术文献出版社，1998. 238—240.
[2] 孙荣青，马保现，杨　波. 脑动脉的解剖学基础[A]. 见：杨波，任国兴，冯国慧 主编. 经颅多普勒超声应用和实践[M]. 西安：陕西科学技术出版社，1995. 40—52.

（编辑　谢义霞）

作者简介：吕智勇(1969—)，男，重庆市永川市人，技师。电话：(023)68754000-73072

收稿日期：2000-07-21；修回日期：2000-10-31

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net