

- [17] Peter S, Tobias G, Boris B, et al. Emmpin and its ligand Cyclophilin A as novel diagnostic markers in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Inte J Cardiol*, 2011, 49(8):1-6.
- [18] Christine S, Zuern-Karin AL, Muller B, et al. Cyclophilin A predicts clinical outcome in patients with congestive heart failure undergoing endomyocardial biopsy[J]. *Eur J Heart Failure*, 2013, 15(11):176-184.
- [19] Esther J, Pavón C, García-Rodríguez, E, et al. Increased expression and phosphorylation of the two S100A9 isoforms in mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus: a proteomic signature for circulating low-density granulocytes[J]. *J Proteom*, 2012, 75(56):1778-1791.
- [20] Tsuyoshi N, Shiya D, Mitsuhias K, et al. Cyclophilin A secreted from fibroblast-like synoviocytes is involved in the induction of CD147 expression in macrophages of mice with collagen-induced arthritis[J]. *J Inflam*, 2012, 44(9):1-7.
- [21] Erik J, Angela S, Benton A, et al. Extracellular cyclophilin Levels associate with parameters of asthma in phenotypic clusters[J]. *J Asthma*, 2011, 48(21):986-993.
- [22] Pan LH, Wang H, Hutcheson-Dilks G, et al. Regulatory polymorphisms in the Cyclophilin A gene, PPIA, accelerate progression to AIDS[J]. *PLoS Pathog*, 2007, 3(3):e88-91.
- [23] Takeuchi H. Contribution of Cyclophilin A to determination of simian immunodeficiency virus tropism: a progress update[J]. *Vaccine Suppl*, 2012, 28(9):B51-B54.
- [24] Vaibhav B, Jiong S, David R, et al. The host protein transportin SR2/TNPO3 and Cyclophilin A exert opposing effects on HIV-1 uncoating[J]. *J Virology*, 2013, 87(44):421-432.
- [25] Coelmont L, Haoulle X, Chatterji U, et al. DEB025 (Alisporivir) inhibits hepatitis C virus replication by preventing a Cyclophilin A induced cis/trans isomerization in domain-III of NS5A[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3):e13687.
- [26] Anita Nag, Jason M, Robotham H, et al. Suppression of viral RNA binding and the assembly of infectious hepatitis C virus particles in vitro by cyclophilin inhibitors[J]. *J Virol*, 2012, 86(25):12616-12624.
- [27] Michael B, Sam H, James B, et al. HCV NS5A and IRF9 compete for CypA Binding[J]. *J Virus Hepatitis*, 2013, 58(3):16-23.
- [28] Zhou DJ, Mei Q, Li J, et al. Cyclophilin A and viral infectious[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 424(86):647-650.
- [29] Liu X, Zhao Z, Xu C, et al. Cyclophilin A restricts influenza A virus replication through degradation of the M1 protein[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e31063.
- [30] He HY, Mou ZR, Li WL, et al. Proteomic methods reveal cyclophilin A function as a host restriction factor against rotavirus infection[J]. *Proteomics*, 2013, 22(7):1-32.
- [31] Zheng JM, Jennifer E, Laura V, et al. Prolyl isomerase cyclophilin A regulation of Janus-activated kinase 2 and the progression of human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):7769-7778.
- [32] 韩学哲, 丁艳, 王勇, 等. 亲环素 A 蛋白表达水平与人胶质瘤分级相关性研究[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(7):613-615.
- [33] Li Z, Zhao X, Bai S, et al. Proteomics identification of Cyclophilin A a potential prognostic factor and therapeutic target in endometrial carcinoma[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7(20):1810-1823.

(收稿日期:2015-05-29 修回日期:2015-09-15)

• 综 述 •

乙型肝炎疫苗突破性感染患者病毒 S 基因变异的研究进展

覃 英¹, 黄婉芸² 综述, 廖 璞^{3△}, 陶华林^{1▲} 审校 (1. 泸州医学院附属医院检验科, 四川 泸州 646000; 2. 浙江大学医学院, 杭州 310000; 3. 重庆市临床检验中心 400014)

【关键词】 乙型肝炎疫苗突破性感染; 乙型肝炎病毒; S 基因变异; 变异基因监测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)04-0559-04

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈全球分布,与肝硬化、肝癌关系密切,是世界性公共卫生疾病之一。我国在 2006 年开展的大型全国 HBV 血清学流行病学调查研究表明,乙型肝炎携带者约有 9 300 万例,占总人数的 7.18%,被世界卫生组织划入了乙型肝炎病毒感染高流行区。自实行乙型肝炎疫苗免疫计划,慢性肝炎、肝炎性肝硬化、肝癌发病率明显下降。然而,乙型肝炎疫苗突破性感染却持续被发现。变异的 HBV 抗原性及免疫原性发生改变,可能导致乙型肝炎表面抗原(HB-

sAg)检测为假阴性(诊断逃避),感染乙型肝炎表面抗体(HBsAb)阳性患者(疫苗逃避)及逃避免疫球蛋白的治疗。通过监测乙型肝炎疫苗突破性感染患者的变异基因,可更好地了解乙型肝炎疫苗突破性感染的机制,为研发新的、更有效的乙型肝炎疫苗及检测方法提供新思路,为乙型肝炎治疗新策略提供科学依据。现综述如下。

1 乙型肝炎疫苗突破性感染

乙型肝炎疫苗突破性感染是指按免疫计划接种过乙型肝炎

△ 通讯作者, E-mail: liaopu@sina.com. ▲ 通讯作者, E-mail: lzyxyjyx@163.com.

炎疫苗却感染了 HBV, 应有确切的疫苗接种史, HBsAb 为阳性或阴性, 乙型肝炎核心抗体 (HBcAb) 和/或 HBsAg 为阳性。到目前为止, 此术语尚无确切定义。病毒性肝炎预防局 (VH-PB) 认为应包含: 对乙型肝炎疫苗无反应未产生 HBsAb 而引起的 HBV 感染; 由于未知原因导致疫苗接种失败而造成的感染^[1]。乙型肝炎疫苗突破性感染的主要原因不是很清楚, 该研究也甚少。有研究表明, 这可能与 HBV 变异、母体内病毒高载量、胎儿宫内感染、疫苗延迟接种、免疫抑制等有关^[2]; 意大利网络监测数据分析显示, 符合乙型肝炎疫苗突破性感染的 7 个病例中, 4 个归因于免疫应答低下, 其余 3 个则与病毒变异有关; Abushady 等^[3] 研究认为乙型肝炎疫苗突破性感染主要由基因型为 E 的病毒引起, 这是因为在病毒发生变异时, 不同的基因型所产生的抗体与抗原的亲合力不同, 中国台湾的一项研究也表明, 母亲基因型为 C 的孩子比母亲基因型为 B 的孩子, 接种乙型肝炎疫苗后感染乙型肝炎的概率更高^[4]; Valats 等^[5] 在研究健康者对乙型肝炎疫苗反应时证实, 乙型肝炎疫苗低反应者 (接种乙型肝炎疫苗后 HBsAb < 10 mIU/mL) 的 B 细胞反应低下, 而这种 B 细胞反应可能调节机体防止疫苗突破性感染的发生。

2 HBV S 基因的变异

HBV 基因变异可因人体免疫应答和疫苗接种, 使病毒受免疫压力而导致变异, 也可能在慢性、持续性感染过程中自然变异或因抗病毒药物治疗诱导变异。发生变异的病毒抗原性及免疫原性改变, 从而逃避免疫系统的识别及清除而长期生存, 对乙型肝炎的预防、诊断、治疗带来挑战^[6]。

2.1 在 B 细胞表位上的变异 HBV S 基因主要编码 HBsAg, 包括 T 和 B 细胞表位, 是诱导机体产生中和抗体的蛋白基因, 第 124~149 位氨基酸是 HBsAg 的主要亲水区, 被称为“a”决定簇, 是变异发生的主要部位^[7]。此决定簇诱导产生的抗体对 HBsAg 均可结合并具有中和作用, 因此可有效保护机体免受各亚型病毒的感染, 但该区域的变异会使 HBsAg 的构型改变, 导致病毒抗原性和免疫原性改变, 从而造成免疫逃避, 使疫苗接种失败。较多研究资料对与乙型肝炎疫苗逃避株相关的“a”决定簇变异进行研究, 常见的有 G145R/A、P120S/E、I126A/N/S、D144A/E、M133L、Q129H/R、S143L/M, 少见的有 M125T、T127P、K141E、P142S 等, 多种变异常同时存在, 以前认为 G145R 是最常见的变异, 近年来报道 G145A 变异的更多^[8]。据研究表明, 与诊断逃逸有关的变异主要有 P120T、T126S、Q129H、G130N、S143L、D144A、G145A/R, 与疫苗逃逸及免疫球蛋白治疗失败有关的变异位点为 120、126、129、130、133、134、137、140、143、144、145^[9]。另外, HBV S 基因“a”抗原决定簇的变异存在地区性差异, 对其进行地区性研究有重要意义^[10]。在乙型肝炎患者中, 是否接种乙型肝炎疫苗, HBV 的变异位置存在一定的差异, Hsu 等^[11] 研究发现, 乙型肝炎疫苗突破性感染患者病毒 S 基因变异发生在“a”决定簇的可能性更大; 变异发生在“a”决定簇第 2 个环 (第 139~149 位氨基酸) 的频率比第 1 个环 (第 124~137 位氨基酸) 大^[12]。“a”决定簇是 HBV S 基因最易发生变异的部位, 但 B 细胞表位外的区域也有报道。这些变异同样也会影响 HBsAg 的表达及抗原和抗体的亲合力, 从而造成漏检及疫苗逃避, 引起疫苗突破性感染。据调查研究, 氨基酸第 118、123 之间的区域是最常见的插入部位, 插入后将改变氨基酸的表达, 影响病毒的免疫原性^[13]。

2.2 在 T 细胞表位的变异 免疫表位的变异分布情况反映

了病毒与宿主在感染期的长期作用。研究显示发生在 S 基因上使氨基酸发生改变的变异会引起免疫目标的改变, 导致 HBV 逃避免疫监测, 避免 MHC II 限制的 Th 细胞的识别, 降低 MHC I 介导的寡肽在肝细胞表面上的亲和力^[14]。理论上 T 细胞表位的变异反映了通过 CD4+Th 和 B 细胞相互作用而产生 HBsAb 情况。适宜的 T 细胞反应是乙型肝炎感染或接种疫苗产生足够抗体的先决条件, 因此 T 细胞表位变异将影响 T 细胞对抗原的识别作用^[15]。对 HBsAg 产生抗体的体液免疫依赖 T 细胞的识别作用, 在含有 HBsAg 的区域至少有受 MHC II 限制的 CD4+T 细胞表位, 一旦这些表位发生变异, 将会影响体液免疫, 从而影响抗体的产生^[16]。Bauer 等^[13] 对 30 例接种疫苗患者的研究显示, 有 26 个变异的 Th 细胞表位, 主要发生在 P1(aa 16~33) 和 P4(aa 213~216), 其中有 6 个变异引起细胞免疫缺失或降低, 这些变异的表位不能活化 T 细胞, 从而导致 B 细胞不能产生抗体。同样 MHC I 类限制的 CD8+CTL 细胞对乙型肝炎感染具有重要的抑制作用。中国台湾的一项研究发现, 接种乙型肝炎疫苗而 HBsAg 阳性的 5 例患者 (其中 4 例同时为 HBcAb 阳性) 均有 S45T/A、N131T、I194V、S207N (均属于 T 细胞表位) 的变异, 从而推断这些免疫表位的变异可引起病毒免疫原性的改变, 导致免疫逃避, 引起乙型肝炎疫苗突破性感染^[7]。较多的研究显示, 在“a”决定簇上下游、Th、CTL 表位的大量变异都对乙型肝炎疫苗突破性感染具有潜在作用。

3 乙型肝炎疫苗突破性感染患者 S 基因变异

变异病毒导致乙型肝炎疫苗突破性感染的机制: (1) S 基因的逃避性变异, 改变病毒的免疫原性, 从而逃避免疫系统的识别及清除而长期生存。 (2) N-糖基化位点发生变异, 使 S 蛋白的空间构型发生改变, 导致抗原性改变, HBsAb 不能与 HBsAg 结合^[17]。 (3) S 基因碱基序列的改变, 产生无效的中和抗体, 降低 HBsAb 对 HBsAg 的亲合力, 一旦感染病毒载量较大时, 将无法清除, 造成乙型肝炎感染, 这针对不同的基因型^[18]。大量研究显示暴发性及急性乙型肝炎主要与 HBeAg 的缺失有关, 而 HBsAg 表位变异与慢性感染相关。Monica 等对 1 例具有保护性抗体而突然患有急性肝炎的患者基因序列分析发现 M125T、T127P、Q129H 变异; Michler 等^[17] 研究数据提示 2 例暴发性肝炎也均存在 S 基因变异 (S143L、S143M)。接种乙型肝炎疫苗的慢性感染患者常存在多种变异, Baclig 等^[19] 对按免疫计划接种乙型肝炎疫苗的人群研究证实, HBV DNA 阳性的 8 例患者中有 5 例发生 S 基因变异 (L22R、A126T、132L、P173T 等), 其他研究者在研究乙型肝炎疫苗突破性感染患者时也发现有意义的变异, 如 P120T、T126S、Q129H、S143L/M、D144A、G145A/R 等。同时研究者提示 HBV 基因变异在不同基因型的分布具有显著差异, 基因型为 A~D 的病毒发生变异的可能性更大, 这表明不同基因型在变异病毒的诊断、疫苗的设计、免疫球蛋白的治疗方面具有不同的临床意义^[9]。

4 乙型肝炎疫苗突破性感染患者病毒 S 基因变异监测

尽管乙型肝炎疫苗的普遍接种对 HBV 控制显著有效, 但仍有一些问题阻碍着乙型肝炎的全面控制和 HBV 的彻底清除, HBV 变异就是一个重要原因。乙型肝炎疫苗免疫所产生的中和抗体会免疫选择乙型肝炎病毒变异株, 长期接种普遍性乙型肝炎疫苗, 变异株可能在免疫人群中流行, 引起感染。乙型肝炎疫苗突破性感染患者的监测对 HBV S 基因变异所产生的危害分析具有重要作用, 且可对病毒变异出现的频率及地理分布进行相关分析, 进一步了解疫苗逃逸株的潜在模式。建议

运用以下方式进行监测:选择按标准程序接种乙型肝炎疫苗(这一点是判断乙型肝炎疫苗突破性感染的重要前提条件)而 HBsAg 和/或 ABcAb 阳性的患者,对其进行乙型肝炎病毒 DNA 检测,如果阳性则进行 HBV S 基因变异检测。除乙型肝炎疫苗突破性感染患者需要监测外,对血液捐献者、HBsAg 阳性携带者母亲和其他高危患者(静脉内注射毒品、性乱行为者等)进行监测同样具有重要意义。

5 未来疫苗接种策略影响

最近 20 年的大量研究表明,疾病的进展速度、诊断方法的可靠性、抗病毒治疗、免疫成功都受病毒的遗传变异性影响。普遍性的乙型肝炎疫苗接种对变异具有选择性压力,导致变异株的蔓延。监测乙型肝炎疫苗突破性感染患者的变异基因,可更好了解乙型肝炎疫苗突破性感染机制,为研发新的、更有效的乙型肝炎疫苗及检测方法提供新思路,为乙型肝炎治疗新策略提供科学依据,降低 HBsAg 携带率。El 等^[12]研究显示,接种乙型肝炎疫苗的患者发生的“a”决定簇变异中,27% 发生在 G145R,20% 发生在 T126A/S,约占 50%。Hsu 等^[20]研究表明,新的、独特的序列变异氨基酸位置(M103I、L109P、S117R、F134I、S136L)。而 Hsu 等实验研究显示,乙型肝炎疫苗推广 20 年后,HBV S 基因变异率并未显著增加,变异株病毒未在人群中流行,但同时也认为变异株仍有可能通过母婴传播,感染乙型肝炎变异株儿童的长期健康状况仍不清楚,所以应提高警惕,加强监测,在设计新的乙型肝炎疫苗及检测方法时,应综合考虑常见的和独特的变异体,防止变异株病毒的蔓延。

6 结 语

普遍性乙型肝炎疫苗接种在减少 HBV 携带者中起到重要作用,但在乙型肝炎疫苗突破性感染中,S 基因的变异率却有所增加,特别是 G145R/A、T126A/S,虽有研究提示现在的疫苗对这两种变异具有免疫作用,但仍需进一步的大样本研究。因此,对乙型肝炎疫苗突破性感染患者病毒 S 基因变异的监测迫切需要,应对患者疫苗接种史、病毒传播的危险因素、S 基因变异情况及病毒基因型等特征进行收集,发现具有临床意义的变异基因,研究变异基因出现的频率、地理分布特征及在不同基因型中的分布情况,分析乙型肝炎疫苗突破性感染的潜在危险因素及发病原因,制定出有效的策略来预防、诊断及治疗 HBV 的感染,以降低 HBsAg 的携带率以全面控制乙型肝炎。

参考文献

- [1] Fitz-Simons D, Hendrickx G, Vorsters A, et al. Hepatitis B vaccination; a completed schedule enough to control HBV lifelong[J]. Vaccine, 2013, 31(4): 584-590.
- [2] Chang MH. Break through HBV infection in vaccinated children in Taiwan: surveillance for HBV mutants[J]. Antiviral Therapy, 2010, 15(3 pt B): 463-469.
- [3] Abushady EA, Gameel MM, Klena JD, et al. HBV vaccine efficacy and detection and genotyping of vaccinee asymptomatic breakthrough HBV infection in Egypt[J]. World J Hepatol, 2011, 3(6): 147-156.
- [4] Wen WH, Chen HL, Ni YH, et al. Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization[J]. Hepatology, 2011, 53(2): 429-436.
- [5] Valats JC, Tuailon E, Funakoshi N, et al. Investigation of

memory B cell responses to hepatitis B surface antigen in health care workers considered as non-responders to vaccination[J]. Vaccine, 2010, 28(39): 6411-6416.

- [6] Lin YM, Jow GM, Mu SC, et al. Naturally occurring hepatitis B virus B-cell and T-cell epitope mutants in hepatitis B vaccinated children[J]. Scientific World J, 2013, 20(13): 571-575.
- [7] Lazarevic I, Cupic M, Delic D, et al. Prevalence of hepatitis B virus MHR mutations and their correlation with genotypes and antiviral therapy in chronically infected patients in Serbia[J]. J Med Virol, 2010, 82(7): 1160-1167.
- [8] Ma Q, Wang Y. Comprehensive analysis of the prevalence of hepatitis B virus mutations in the major hydrophilic region of surface antigen[J]. J Med Virol, 2012, 84(2): 198-206.
- [9] 钱福初, 邹伟华, 秦基取, 等. 湖州地区乙型肝炎疫苗免疫失败儿童乙型肝炎病毒 S 基因“a”决定簇变异分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(3): 176-178.
- [10] Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. Universal infant immunization and occult hepatitis B virus infection in children and adolescents: a population-based study[J]. Hepatology, 2015, 61(4): 1183-1191.
- [11] Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after nationwide vaccination program in Taiwan[J]. Gut, 2004, 53(10): 1499-1503.
- [12] El Chaar M, Candotti D, Crowther RA, et al. Impact of hepatitis B virus surface protein mutations on the diagnosis of occult hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2010, 52(10): 1600-1610.
- [13] Bauer T, Weinberger K, Jilg W. Variants of two major T cell epitopes within the hepatitis B surface antigen are not recognized by specific T helper cells of vaccinated individuals[J]. Cell, 2002, 35(2): 455-465.
- [14] Lin YM, Jow GM, Mu SC, et al. Naturally occurring hepatitis B virus B-cell and T-cell epitope mutants in hepatitis B vaccinated children[J]. Scientific World J, 2013, 20(15): 510-513.
- [15] Shi L, Wang JM, Ren JP, et al. KLRG1 impairs CD4+ T cell responses via p16ink4a and p27 kip1 pathways; role in hepatitis B vaccine failure in individuals with hepatitis C virus infection[J]. J Immunol, 2014, 192(2): 649-657.
- [16] Luongo M, Critelli R, Grottola A, et al. Acute hepatitis B caused by a vaccine-escape HBV strain in vaccinated subject: Sequence analysis and therapeutic strategy[J]. J Clin Virol, 2015, 62(2): 89-91.
- [17] Michler T. Correlation of fulminant hepatitis B, HBeAg start-codon depletions and escape mutations in the 2nd loop of the HBsAg adeterminant[J]. In J Infect Dis, 2014, 21(1): 312-315.
- [18] Lai MW, Lin TY, Tsao KC, et al. Increased seroprevalence of HBV DNA with mutations in the S gene among individuals greater than 18 years old after complete vaccination[J]. Gastroenterology, 2012, 143(2): 400-407.

- [19] Baclig MO, Alvarez MR, Gopez-Cervantes J, et al. Unique surface gene variants of hepatitis B virus isolated from patients in the Philippines[J]. J Med Virol, 2014, 86(2): 209-216.
- [20] Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population

of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization[J]. J Infect Dis, 2010, 201(8): 1192-1200.

(收稿日期: 2015-07-25 修回日期: 2015-09-25)

• 综 述 •

持续复发性沙眼衣原体感染治疗的研究进展

汤 镇 综述, 曾 丹 审校(重庆市第三人民医院 400014)

【关键词】 沙眼衣原体; 泌尿生殖道感染; 持续性感染; 复发

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.055 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0562-04

沙眼衣原体是一种专性细胞内寄生的原核细胞微生物, 感染人体可引起沙眼、包涵体性结膜炎、泌尿生殖道衣原体感染、性病淋巴肉芽肿和沙眼衣原体肺炎。既往研究将衣原体引起的生殖道感染定义为非淋球菌性尿道炎(NGU), 美国和中国疾病预防控制中心(CDC)分别于 2002 年和 2006 年将其正式更名为沙眼衣原体泌尿生殖道感染, 男性包括尿道炎、前列腺炎、附睾炎、直肠炎、Reiter 综合征; 女性包括黏液性宫颈炎、尿道炎、子宫内膜炎、盆腔炎、肝周炎。2011 年美国 CDC 数据表明, 生殖道沙眼衣原体感染患病率达 409.2/100 000, 呈逐年递增趋势^[1]。一项关于沙眼衣原体感染发病率的研究结果显示, 全球每年通过性传播的病例高达 9 000 万, 其中亚洲最多, 且多发生于青少年和青壮年^[2]。现综述如下。

1 持续复发性衣原体感染的定义和流行病学特点

1980 年首次定义衣原体的持续性感染后, 较多证据显示生殖道衣原体感染存在持续性复发感染, 但目前尚无关于持续复发性衣原体感染的统一定义^[3]。衣原体在发育周期的不同阶段有 2 种形式: 网状体(RB)是细胞内无感染性但代谢活跃且有分裂能力的大而疏松的颗粒结构, 原体(EB)是细胞外具有感染性但代谢不活跃的小而致密的颗粒结构。EB 附着于上皮细胞, 形成包涵体, 分化成 RB。正常发育周期中, RB 可通过二分裂产生 EB, 但在有害因素(抗菌药物、营养素缺乏等)存在时, RB 形态继续增大但不再分裂, 从而形成形态异常、体积增大的变体(AB), 此时衣原体感染进入持续状态, 当有害因素消失时, AB 可恢复至正常 RB, 然后继续发育, 导致复发性衣原体感染。分子生物学表明, 衣原体持续感染即衣原体在体内形成变体(AB)。病原学显示, 衣原体持续感染是指体内存在活的但不能培养的衣原体感染状态。从临床角度提示, 持续性衣原体感染是指衣原体在机体形成的一种无症状感染。因此, 持续复发性衣原体感染是由于临床治疗失败诱导衣原体形成活的但不能培养的变体, 进入的一种无临床症状的感染状态, 在数月或数年之后变体恢复成正常 RB 所导致的感染。

由于活的衣原体是无法培养, 导致既往难以估计持续复发性衣原体感染的发病率。PCR 技术应用使研究取得的持续复发性衣原体感染的发病率更接近真实值。2009 年一项系统综述研究报道男性衣原体感染患者复发感染的中位数为 13.9%^[4]。另外一项研究说明, 妊娠期女性沙眼衣原体感染复发率为 9.0%^[5]。还有研究报道英国和美国青少年女性沙眼衣原体年复发率分别为 29.9% 和 34.0%^[6]。2011 年一项评论分析沙眼衣原体感染控制项目的研究结果, 提示在全球大力

实施沙眼衣原体感染控制项目的背景下, 其发病率在项目实行的前 10 年降低, 而后升高, 衣原体感染的后遗症发生率和血清阳性率降低, 但与此同时复发率上升, 可能与大量抗菌药物的使用有关^[7]。

2 持续复发性衣原体感染的诱因与发病机制

有研究证据显示营养物质缺乏(氨基酸、铁、葡萄糖等)、抗菌药物、热休克蛋白、细胞因子、腺苷等因素可诱导持续性衣原体感染, 而上述不良因素消失后, 则可能导致衣原体复发感染^[8-9]。有关研究证实, 营养素缺乏、抗菌药物、基因敲除小鼠(IFN- γ)、腺苷、合并 HSV 感染等可通过阻碍衣原体发育晚期相关蛋白质的表达、抑制细胞内衣原体复制, 阻断沙眼衣原体的生长发育周期诱导衣原体持续性感染^[10-12]。沙眼衣原体通过诱导 T 细胞凋亡、抑制宿主细胞凋亡途径和抗凋亡家族成员 Mcl-1, 调节宿主细胞凋亡信号级联反应维持其持续性感染^[13]。沙眼衣原体通过蛋白裂解、脱泛素作用、下调炎性细胞因子等抑制宿主细胞的免疫反应, 导致持续感染^[14-15]。

3 持续复发性衣原体感染的判定

尽管泌尿生殖道衣原体感染的名称已经做了更改, 但其诊断和治疗方面仍是使用以前的方法, 未做相应修改, 主要原因是国内外都无新概念下的诊断标准和治疗方案的循证医学证据。衣原体重复感染是指抗菌药物治疗后不论病因所引起的衣原体感染, 包括治疗失败所致的复发感染和再感染等。目前尚无有效的实验方法可以鉴别复发感染和再感染, 但最近有大量研究显示衣原体基因分型方法可在一定程度上鉴别治疗失败所致的复发感染和再感染。Darville 等^[15]通过 PCR 检测沙眼衣原体 ompA 基因和基因测序, 建立了一种高敏感性(80.0%)、高特异性的沙眼衣原体基因分型方法, 通过对比治疗前后衣原体基因型, 可确定重复感染病例是再感染还是复发感染。Stevens 等在 Darville 建立的基因分型方法基础上, 通过 2 次 qPCR 检测沙眼衣原体 ompA 基因, 发现更省时、敏感性更高(86.4%)的高通量基因分型方法。Matthew 等^[16]检测沙眼衣原体的 7 个管家基因序列将其分为 15 个基因型。Y-vonne 等^[17]发现基于沙眼衣原体基因组 5 个目标区域(CT046、CT058、CT144、CT172、CT682)的多位点序列分型(MLST)系统, 并证实其比 ompA 基因分型系统具有更高的区分度。2013 年一项关于女性沙眼衣原体治疗失败的队列研究结合全面的性行为资料、Y 染色体 DNA 检测、高区分度的衣原体基因分型方法(MLST), 将相同 MLST 基因型和未检测到 Y 染色体或自诉无性行为的重叠感染病例定义为治疗失败及