

- [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

持续复发性衣原体感染^[18]。尽管有大量的研究报道衣原体基因分型可用于持续复发性衣原体诊断,但尚无充足的临床依据证实其敏感性和有效性。基于血清/血浆标本的抗原/抗体检测和核酸扩增可能是很有希望成为持续复发性衣原体感染的诊断方法。

4 持续复发性衣原体感染的治疗进展

4.1 衣原体感染的治疗

4.1.1 尿道炎 2010 年美国 CDC 治疗指南推荐方案^[1]:阿奇霉素 1 g, 单次顿服;或强力霉素 100 mg, 口服, 2 次/天, 共 7 d。替代方案:红霉素 500 mg, 口服, 4 次/天, 7 d;或琥乙红霉素 800 mg, 口服, 4 次/天, 7 d;或氧氟沙星 300 mg, 口服, 2 次/天, 7 d;或左氧氟沙星 500 mg, 口服, 1 次/天, 7 d。2010 年欧洲衣原体感染管理指南推荐方案^[19]:阿奇霉素 1 g, 单次顿服;或强力霉素 100 mg, 口服, 2 次/天, 7 d。替代方案:交沙霉素 500~1 000 mg, 口服, 2 次/天, 7 d;或使用其他合适剂量的大环内酯类抗菌药物。

4.1.2 衣原体性前列腺炎 2002 年意大利一项关于衣原体性前列腺炎的随机对照研究结果显示,阿奇霉素(500 mg/d, 3 次/周, 3 周)和克林霉素(500 mg, 2 次/天, 13 d)的衣原体清除率和临床治愈率分别为 80.4%、80.0%和 69.6%、71.1%^[20]。有研究发现环丙沙星(500 mg, 2 次/天, 20 d)治疗衣原体性前列腺炎也有很好的疗效,但其临床治愈率和衣原体清除率均低于阿奇霉素(500 mg/d, 3 次/周, 3 周)^[21]。有学者研究报道罗红霉素在治疗衣原体性前列腺炎的疗效几乎与环丙沙星相同^[22]。

4.1.3 盆腔炎 2010 年美国 CDC 指南注射治疗推荐方案 A^[1]:头孢替坦 2 g, 1 次/12 小时;或头孢西丁 2 g, 1 次/6 小时;加强力霉素 100 mg 口服, 1 次/12 小时。推荐方案 B:克林霉素 900 mg, 1 次/8 小时, 加庆大霉素负荷剂量 2 mg/(kg·8 h)和维持剂量 1.5 mg/(kg·8 h)(也可单次注射 3~5 mg/kg·d)。替代方案:氨苄青霉素/舒巴坦 3 g, 1 次/6 小时, 加强力霉素 100 mg, 1 次/12 小时。口服治疗推荐方案:单次肌注头孢曲松钠 250 mg, 加强力霉素 100 mg 口服, 2 次/天, 14 d, 加或不加甲硝唑 500 mg 口服, 2 次/天, 14 d;单次肌注头孢西丁 2 g, 同时顿服丙磺舒 1 g, 加强力霉素 100 mg 口服, 2 次/天, 14 d, 加或不加甲硝唑 500 mg 口服, 2 次/天, 14 d;其他注射类第 3 代头孢菌素(如头孢唑肟、头孢噻肟等), 加强力霉素 100 mg 口服, 2 次/天, 14 d, 加或不加甲硝唑 500 mg 口服, 2 次/天, 14 d;替代治疗:左氧氟沙星 500 mg 口服, 1 次/天或氧氟沙星 400 mg 口服, 2 次/天, 14 d, 加或不加甲硝唑 500 mg 口服, 2 次/天, 14 d。2012 年欧洲盆腔炎治疗指南门诊方案^[23]:单肌注头孢曲松钠 500 mg 或单次肌注或静脉注射头孢西丁 2 g 和口服丙磺舒 1 g, 口服强力霉素 100 mg, 2 次/天, 加甲硝唑 400 mg/d, 2 次/d, 14 d;口服氧氟沙星 400 mg, 2 次/天或左氧氟沙星 400 mg, 1 次/天, 口服甲硝唑 500 mg, 14 d。住院方案:静脉注射头孢西丁 2 g, 4 次/天(或静脉注射头孢替坦 2 g, 2 次/天或静脉注射或肌注头孢曲松钠 1 g, 1 次/天), 加静脉注射或口服强力霉素 100 mg, 2 次/天, 加甲硝唑 400 mg, 2 次/天, 疗程共 14 d;静脉注射克林霉素 900 mg, 3 次/天, 分 3 次或单次静脉注射庆大霉素 2 mg/(kg·d)(负荷剂量)和 1.5 mg/(kg·d), 口服克林霉素 450 mg, 4 次/天或口服强力霉素 100 mg, 2 次/天, 14 d, 口服甲硝唑 400 mg, 2 次/天, 14 d。替代方案:静脉注射氧氟沙星 400 mg, 2 次/天, 加静脉注射甲硝唑 500 mg, 3 次/天, 14 d;静脉注射环丙沙星 200 mg, 2 次/天, 加静脉注射或口服强力霉素 100 g, 2 次/天, 加静脉注射甲硝唑

500 mg/d, 3 次/天, 14 d;口服莫西沙星 400 mg, 1 次/天, 14 d。

4.1.4 子宫内膜炎和黏液性宫颈炎 2011 年一项多中心临床研究结果表明,左氧氟沙星(500 mg, qd, 7 d)治疗衣原体感染的子宫内膜炎后 14~21 d, 衣原体清除率和临床有效率分别为 68.8%和 94.7%^[24]。2010 年美国 CDC 黏液性宫颈炎治疗指南^[1]:阿奇霉素 1 g, 单次顿服;或强力霉素 100 mg, 口服, 2 次/天, 连用 7 d。

4.1.5 直肠炎 2010 年美国 CDC 指南推荐方案^[1]:阿奇霉素 1 g 顿服或头孢曲松钠 250 mg 单次肌肉注射, 加强力霉素 100 mg, 口服, 2 次/天;7 d。2012 年欧洲直肠炎指南推荐治疗:强力霉素 100 mg, 口服, 2 次/天, 7 d。专家推荐经验治疗:阿奇霉素 500 mg, 口服, 4 次/天, 3 周;或强力霉素 100 mg 口服, 2 次/天, 3 周。

4.1.6 附睾炎和肝周炎 2010 年美国 CDC 附睾炎指南推荐方案^[1]:单次肌注头孢曲松钠 250 mg, 加强力霉素 100 mg, 口服, 2 次/天, 10 d。2012 年欧洲附睾炎治疗指南一线治疗:肌注头孢曲松钠 500 mg, 加口服强力霉素 100 mg, 2 次/天, 14 d。二线治疗:口服氧氟沙星 200 mg, 2 次/天, 14 d;或左氧氟沙星 500 mg, 1 次/天, 10 d。2014 年日本一项临床研究证实静脉注射阿奇霉素 500 mg, 1 次/天, 1~2 d 后口服阿奇霉素 250 mg, 1 次/天, 5~6 d(总疗程 7 d)治疗衣原体性肝周炎, 衣原体清除率和临床治愈率均达 100%^[25]。

4.1.7 反应性关节炎 2001 年欧洲反应性关节炎治疗指南一线治疗(轻度)^[26]:物理治疗(冷敷), 非甾体类抗炎药;关节内注射糖皮质激素。二线治疗(中重度或一线治疗失败):系统使用糖皮质激素 10~25 mg/d;柳氮磺胺吡啶(2 g/d);甲氨蝶呤(7.5~15 mg/d);硫唑嘌呤(1~4 mg/kg·d);金盐和青霉素胺 D;抗菌药物(赖甲环素, 3 个月);外科治疗(滑膜切除术和关节成形术)。一项随机双盲安慰剂对照研究结果显示,联合阿奇霉素、强力霉素和/或利福平治疗衣原体感染所致的反应性关节炎 6 个月的疗效显著高于安慰剂对照组, 且不良反应低^[27]。

4.1.8 妊娠期衣原体感染 2010 年美国 CDC 指南推荐方案^[1]:阿奇霉素 1 g, 单次顿服;或强力霉素 100 mg, 口服, 2 次/天, 7 d。替代方案:红霉素碱 500 mg, 口服, 4 次/天, 7 d;或琥乙红霉素 800 mg, 口服, 4 次/天, 7 d;或氧氟沙星 300 mg, 口服, 2 次/天, 7 d;或左氧氟沙星 500 mg, 口服, 1 次/天, 7 d。2012 年欧洲衣原体感染管理指南一线治疗:阿奇霉素 1 g 顿服;替代治疗:阿莫西林 500 mg, 口服, 4 次/天, 7 d。

4.1.9 持续性衣原体感染 2009 年欧洲非淋球菌性尿道炎管理指南一线治疗^[28]:阿奇霉素 500 mg, 单次顿服后继续使用 250 mg/d, 4 d;若伴阴道毛滴虫感染, 加甲硝唑 400~500 mg, 2 次/天, 5 d;红霉素 500 mg, 口服, 4 次/天, 21 d。二线治疗:莫西沙星 400 mg, 1 次/天, 7~10 d;若伴阴道毛滴虫感染, 加甲硝唑 400~500 mg, 2 次/天, 5 d。

4.2 持续复发性衣原体感染的治疗进展 尽管目前尚无持续复发性衣原体感染的相关临床治疗指南,但许多研究提示靶向治疗、光疗及衣原体疫苗有望成为持续复发性衣原体感染的临床治疗方法。抗菌药物难以到达衣原体 AB 内,即使进入 AB 内也难以达到需要的浓度,因此有学者通过研究发现 D-L 丙交酯-乙交酯聚合物制成的微粒子包裹抗菌药物可将利福平和阿奇霉素送入 AB 内,包裹利福平和阿奇霉素 2 种抗菌药物的微粒子对减少衣原体数量的效果优于单独包裹利福平或阿奇霉素^[29]。Cassandra 等^[30]利用发光二激光研究结果显示,405 nm 紫光对胞内沙眼衣原体的生长具有抑制效应,减少衣原体

载量,同时伴随促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)水平降低,提示 405 nm 可见光可能是治疗持续复发性衣原体感染的潜在方法。Hanna 等^[31]通过研究水滤紫外线 A 联合可见光照射对宿主细胞内外中衣原体的作用,结果发现宿主细胞中衣原体 EB 的感染性降低,包涵体和 AB 数量减少,提示水滤紫外线 A 联合可见光可能对持续性衣原体感染治疗有效。最近有报道衣原体的积极治疗可能会减弱宿主的自然免疫,导致衣原体持续性感染。因此衣原体感染的有效控制和管理可能依赖于可以诱导更合适的自然免疫反应的衣原体疫苗。有学者研究发现沙眼衣原体结构保守的某些蛋白可作为沙眼衣原体感染治疗的候选疫苗^[32]。目前大多数衣原体疫苗研究均是建立在 Th1 免疫反应是宿主抗衣原体的保护性免疫反应假说的基础上,尚缺乏充足的循证医学证据。因此,衣原体疫苗研究尚需进一步深入了解衣原体感染的发病机制。

5 展望和思考

持续复发性衣原体感染的判定尚无国际公认的“金标准”,从而给其科学研究和临床治疗带来较大困难,因此持续复发性衣原体感染的判定是临床医师急需解决的临床难题。此外,关于积极的抗菌药物治疗可能诱导持续复发性衣原体感染的问题,值得临床关注,并通过更多的随机对照研究,探讨抗菌药物治疗失败的原因,为持续复发性衣原体感染的防治提供指导。

参考文献

- [1] Kimberly A, Workowski, Stuart M. Centers for disease control and prevention sexually transmitted disease treatment guidelines berman [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53 (S3):S59-63.
- [2] Da-Ros CT, Schmitt DA S. Global epidemiology of sexually transmitted diseases [J]. Asian J Androl, 2008, 10 (1): 110-114.
- [3] Edgardh K, Kühlmann-Berenzon S, Grunewald M, et al. Repeat infection with Chlamydia trachomatis: a prospective cohort study from an STI-clinic in Stockholm [J]. BMC Public Health, 2009, 9(6):198-202.
- [4] Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, et al. Repeat infection with chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature [J]. Sex Transm Dis, 2009, 36(21):478-489.
- [5] Erica K, Berggren C, Loral P. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae and repeat infection among pregnant urban adolescents [J]. Sex Transm Dis, 2011, 38(3):172-174.
- [6] La Montagne D, Baster K, Emmett L, et al. Incidence and reinfection rates of genital chlamydia infection among women aged 16 to 24 years attending general practice, family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort study by the chlamydia recall study advisory group [J]. Sex Transm Infect, 2007, 83 (11):282-303.
- [7] Jean M, Chavez J, Rodolfo D, et al. Chlamydia trachomatis infection control programs: lessons learned and implications for vaccine development [J]. Infect Dis Obstetr Gynecol, 2011, 20(11):754-760.
- [8] Angela H, Christopher I, Meirion L, et al. Chlamydial development is adversely affected by minor changes in amino acid supply, blood plasma amino acid levels, and glucose deprivation [J]. Cell, 2000, 68(3):1457-1464.
- [9] Maud D, Sylvain M, Mohamed H, et al. Penicillin kills chlamydia following the fusion of bacteria with lysosomes and prevents genital inflammatory lesions in C. muridarum-infected mice [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e83511.
- [10] Pettengill MA, Lam VW, Ojcius DM. The danger signal adenosine induces persistence of chlamydial infection through stimulation of A2b receptors [J]. PLoS One, 2009, 4(12):e8299.
- [11] Stefan J, Inga K, Larissa S, et al. Host immune responses after hypoxic reactivation of IFN- γ induced persistent Chlamydia trachomatis infection [J]. Frontiers Cellular Infect Microbiol, 2014, 4(43):1-7.
- [12] Jennifer K, Dawn L, Jennifer H, et al. Commonly prescribed β -lactam antibiotics induce C. trachomatis persistence/stress in culture at physiologically relevant concentrations [J]. Frontiers Cellular Infect Microbiol, 2014, 4 (44):1-10.
- [13] Vanover J, Sun J, Deka S, et al. Herpes simplex virus co-infection-induced Chlamydia trachomatis persistence is not mediated by any known persistence inducer or antichlamydial pathway [J]. Microbiology, 2008, 154(Pt 3): 971-978.
- [14] Krishnaraj R, Manu S, Christine L, et al. Mcl-1 is a key regulator of apoptosis resistance in Chlamydia trachomatis-infected cells [J]. PLoS One, 2008, 3(9):e3102.
- [15] Darville T, Thomas J, Hiltke C. Pathogenesis of genital tract disease due to Chlamydia trachomatis [J]. J Infect Dis, 2010, 201(Suppl 2):S114-S125.
- [16] Matthew P, Stevens B, Jimmy T, et al. Development and evaluation of an ompA quantitative real-time PCR assay for Chlamydia trachomatis serovar determination [J]. J Clin Microbiol, 2010, 6(48):2060-2065.
- [17] Yvonne P, Giovanna M, Barica K, et al. Multi locus sequence typing of Chlamydiales: clonal groupings within the obligate intracellular bacteria Chlamydia trachomatis [J]. BMC Microbiology, 2008, 8(2):42-43.
- [18] Jane S, Lenka AV, Wilhelmina MH, et al. A cohort study of Chlamydia trachomatis treatment failure in women: a study protocol [J]. BMC Infectious Diseases, 2013, 13 (21):379-381.
- [19] Lanjouw JM, Ossewaarde A, Stary K, et al. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections [J]. Int J STD & AIDS, 2010, 21 (11):729-737.
- [20] Skerk V, Schnwald S, Krhen I, et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis [J]. J Chemother, 2002, 14 (4): 384-389.
- [21] Choe HS, Lee SJ, Han CH, et al. Clinical efficacy of roxithromycin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in comparison with ciprofloxacin and aceclofenac: a prospective, randomized, multicenter pilot

- trial[J]. Int J Antimicrob Agents, 2003, 21(5): 457-462.
- [22] Choe HS, Lee SJ, Han CH, et al. Clinical efficacy of roxithromycin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in comparison with ciprofloxacin and aceclofenac: a prospective, randomized, multicenter pilot trial[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(1): 20-25.
- [23] Jonathan R, Philippe J, Jorgen J. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease Int[J]. J STD AIDS, 2014, 25(1): 1-7.
- [24] Mikamo H, Yamagishi Y, Takahashi K, et al. Clinical study of levofloxacin 500 mg qd in the treatment of cervicitis and intrauterine infections caused by Chlamydia trachomatis[J]. Jpn J Antibiot, 2011, 64(4): 217-229.
- [25] Mikamo H, Iwasaku K, Yamagishi Y, et al. Efficacy and safety of intravenous azithromycin followed by oral azithromycin for the treatment of acute pelvic inflammatory disease and perihepatitis in Japanese women[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(7): 429-435.
- [26] Carlin T, Keat A. European guideline for the management of sexually acquired reactive arthritis[J]. Int J STD & AIDS, 2001, 12(Suppl3): 94-102.
- [27] Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced re-active arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(5): 1298-1307.
- [28] Shahmanesh M, Moi H, Lassau F, et al. 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis[J]. Int J STD & AIDS, 2009, 20(12): 458-464.
- [29] Udaya S, Bharath R, Mirabela H, et al. Targeted delivery of antibiotics to intracellular Chlamydial infections using PLGA nanoparticles [J]. Biomaterials, 2011, 32(27): 6606-6613.
- [30] Cassandra J, Jessica L, Nathan AA, et al. Inhibitory effects of 405 nm irradiation on Chlamydia trachomatis growth and characterization of the ensuing inflammatory response in HeLa cells[J]. BMC Microbiol, 2012, 12(5): 176-180.
- [31] Hanna M, Maria K, Theresa P. Water-filtered infrared a irradiation in combination with visible light inhibits acute Chlamydial infection[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102239.
- [32] Sarah EM, Patrick J, Andrew W, et al. Immunity and vaccines against sexually transmitted Chlamydia trachomatis infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(1): 56-61.

(收稿日期: 2015-06-01 修回日期: 2015-09-20)

(上接第 550 页)

很容易感染阴沟肠杆菌,一旦感染,便成为临床医师棘手的问题。因此,监测新生儿阴沟肠杆菌院内感染情况是非常必要的。

本院 2014 年 1~12 月共收治 1 152 例新生儿患儿,其中感染阴沟肠杆菌 46 例,占 3.99%。虽然在医院感染中所占比例小,但是由于阴沟肠杆菌属一类易产诱导酶的细菌,一旦爆发,其后果极其严重。阴沟肠杆菌通常情况下,只产生低水平 AmpC 酶,而三、四代头孢菌素和喹诺酮类药物是弱的诱导剂,不会直接导致细菌耐药^[1]。但是,当大量使用三、四代头孢菌素或喹诺酮类药物治疗这种细菌引发的感染时,该菌通过染色体自发突变持续高产 AmpC 酶和 ESBLs 酶,从而对多种 β 内酰胺类抗菌药物耐药,并迅速传播^[3-5]。本研究显示,阴沟肠杆菌对青霉素及第 1、2、3 代头孢的耐药性很强,与国内其他相关报道相近^[2-4]。值得注意的是,本研究在对此 46 株例菌进行 ESBLs 酶和 AmpC 酶检测后发现,分别产 ESBLs、AmpC 酶和产两种酶的阴沟肠杆菌菌株占 65.21%,其中产两种酶的有 6 株例,占 13.04%,这比与 2006 年及 2011 年的相关报道比较的有所增多^[2-4],可见阴沟肠杆菌产诱导酶菌株,在逐年增加。另外,研究结果显示,哌拉西林/他唑巴坦的抗菌活性很好,优于氨苄西林/舒巴坦,这可能是因为哌拉西林本身对革兰阴性杆菌的抗菌活性强于氨苄西林所致,并且他唑巴坦与哌拉西林的协同作用优于氨苄西林/舒巴坦^[6],因此哌拉西林/他唑巴坦稳定性优于氨苄西林/舒巴坦,同时,没有发现碳青霉烯类耐药菌株,这是因为碳青霉烯类的高抗菌活性和低耐药突变选择能力^[7]。研究还发现本院分离的阴沟肠杆菌对喹诺酮类药物还是很敏感的,这可能是因为喹诺酮类药物的不良反应限制了本院感染患儿的使用,因此阴沟肠杆菌没有被诱导出高产 AmpC 酶。

总之,在治疗阴沟肠杆菌感染时,抗菌药物的选择应同时兼顾抗菌活性和对耐药突变的选择能力,以防止产 ESBLs 酶和高产 AmpC 酶突变株的产生和进一步蔓延。同时在针对新生儿这一特殊群体时,在没有药敏情况下的,建议临床医师可以暂时选择碳青霉烯类和哌拉西林/他唑巴坦治疗,待药敏结果出示后调整用药方案。

参考文献

- [1] 许小敏,陈琳,赵伟和,等. 阴沟肠杆菌耐药性的检测与分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(3): 343-344.
- [2] 刘石,郑国方. 阴沟肠杆菌致新生儿感染 17 例分析[J]. 右江民族医学院学报, 2007, 17(2): 183-185.
- [3] 张永标,唐英春,张扣兴. 阴沟肠杆菌感染的临床分布与耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(10): 1174-1177.
- [4] 聂川,张永,罗先琼,等. 新生儿病房阴沟肠杆菌感染及药敏结果分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(9): 825-828.
- [5] National Committee for Clinical Laboratory Standards. M100S11 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Eleventh informational supplement. Pennsylvania: NCCLS, 2001.
- [6] 余丹阳,刘又宁. β-内酰胺类抗菌药物对阴沟肠杆菌高产 AmpC 酶突变的选择作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(4): 15-18.
- [7] 年华,褚云卓,王倩. 医院感染大肠埃希菌耐药性变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(4): 452-454.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-25)