

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.025
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190125.1521.011.html(2019-01-28)

不孕不育人群淋球菌感染现状及耐药性分析

胡 坚¹,黄益飞¹,刘 刚^{1,2△}

(1. 中信湘雅生殖与遗传专科医院检验科,长沙 410078; 2. 中南大学生殖与干细胞研究所,长沙 410078)

[摘要] **目的** 了解不孕不育人群中淋球菌感染率及耐药现状。**方法** 对 2012 年 1 月至 2017 年 6 月在中信湘雅生殖与遗传专科医院就诊的不孕不育患者生殖道分泌物标本进行淋球菌分离鉴定,鉴定为阳性菌株者进行药敏试验;药敏试验采用美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的纸片扩散(K-B)法,药敏纸片选用 5 种常用抗菌药物。**结果** 不孕不育人群淋球菌的感染率为 0.05%,其中男性不育人群淋球菌感染率为 0.03%,女性不孕人群淋球菌感染率为 0.06%;分离鉴定的淋球菌菌株对 5 种抗菌药物的耐药性有明显的区别,菌株对四环素、青霉素和环丙沙星的耐药性比较高,对头孢曲松、大观霉素的灵敏度比较高。**结论** 不孕不育人群中女性淋球菌感染率显著高于男性,第三代头孢菌素和大观霉素可作为淋病治疗的首选药物。
[关键词] 不育,女(雌)性;不育,男(雄)性;淋球菌;感染率;抗菌药物;耐药性
[中图分类号] R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)10-1724-02

Infection status quo and drug resistance of neisseria gonorrhoeae in infertility patients HU Jian¹,HUANG Yifei¹,LIU Gang^{1,2△}

(1. Clinical Laboratory, Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya, Changsha, Hunan 410078, China;
2. Institute of Reproduction and Stem Cell Engineering, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the infection rate and drug resistance of neisseria gonorrhoeae in infertile population. **Methods** The isolation and identification of neisseria gonorrhoeae from genital tract secretions in patients with infertility in Reproductive and Genetic Hospital of CITIC-Xiangya from January 2012 to June 2016 were separated and identified. Those identified as positive strains were tested for drug sensitivity using Kirby-Bauer (K-B) method recommended by Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 5 commonly used antimicrobial agents were selected for the drug sensitive paper. **Results** The infection rate of neisseria gonorrhoeae in infertile population was 0.05%. Among them, it in infertile male population was 0.03% which in infertile female population was 0.06%. Neisseria gonorrhoeae strains on the resistance of 5 antimicrobial drugs are significantly different. The strains were more resistant to tetracycline, penicillin and ciprofloxacin, and more sensitive to ceftriaxone and spectinomycin. **Conclusion** The infection rate of neisseria gonorrhoeae in infertile female is higher than that in infertile male. Third-generation cephalosporins and spectinomycin can be used as the preferred drug for gonorrhea treatment.
[Key words] infertility, female; infertility, male; neisseria gonorrhoeae; infection rate; antibacterial drugs; antibiotic resistance

淋球菌感染导致的淋病如果未得到及时有效的治疗,还会导致女性子宫-输卵管炎、男性睾丸-附睾炎等,从而继发不孕不育或异位妊娠^[1-2]。随着淋球菌耐药性不断增加,尤其是头孢曲松耐药株的出现,淋病的治疗越来越具有挑战性^[3-4]。为了解不孕不育患者中临床分离的淋球菌耐药状况,笔者对近年收集的菌株进行耐药性统计分析,旨在为临床医生合理使用抗菌药物,为感染的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株收集

收集 2012 年 1 月至 2017 年 6 月在中信湘雅生殖与遗传专科医院就诊 136 533 例不孕女

性患者宫颈管口分泌物分离的淋球菌菌株,91 811 例不育男性患者尿道口分泌物中分离的淋球菌株。所有菌株均经革兰染色、氧化酶试验初选,最后用法国生物梅里埃公司的 API 系统鉴定确证。

1.2 方法

1.2.1 药敏试验

采用纸片扩散(K-B)法,纸片为英国 Oxoid 公司产品,操作方法和结果判断均按美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准进行,在含 1%生长添加剂的 GC 培养基上涂抹 0.5 个麦氏浊度标准的菌液,贴上药敏纸片后,置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中 24 h 后观察结果。

1.2.2 青霉素酶测定 采用青霉素酶法,将 50 μ L 的 4 个麦氏浊度的菌悬液滴入有青霉素酶的试剂条反应孔中,再在上面覆盖矿物油,CO₂ 下培养 2 h 左右,呈现黄、黄绿或黄蓝色则表示青霉素酶阳性。所用试剂为法国生物梅里埃公司产品。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析。女性不孕人群淋球菌感染率与男性不育人群淋球菌感染率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 感染率 136 533 例不孕女性患者宫颈管口分泌物中,检出淋球菌 83 株,感染率 0.06%,91 811 例不育男性患者尿道口分泌物中,检出淋球菌株 23 株,感染率 0.03%。不孕不育人群的淋球菌感染率为 0.05%。女性不孕人群的淋球菌感染率明显高于男性不育人群($P<0.05$)。

2.2 药敏试验结果 5 类药物敏感试验中,大观霉素的灵敏度最高(100.0%),其次为头孢曲松(98.1%),青霉素的耐药率 52.7%,四环素的耐药率 66.0%,耐药率最高的是环丙沙星(97.2%),见表 1。

表 1 106 例淋球菌 5 种抗菌药物的耐药分析 (%)

抗菌药物名称	耐药率	灵敏度	中介灵敏度
环丙沙星	97.2	0.0	2.8
四环素	66.0	10.4	23.6
青霉素	52.7	6.7	40.6
头孢曲松	1.9	98.1	0.0
大观霉素	0.0	100.0	0.0

2.3 青霉素酶测定结果 共有 30 株阳性,阳性率为 28.3%。青霉素酶阳性的菌株对青霉素类抗生素(青霉素 G、氨基-、羧基及脲基青霉素)耐药,但对其他 β -内酰胺抗生素的灵敏度则不确定。

3 讨 论

人是淋球菌唯一的天然宿主,最主要通过不洁性交而传染,可继发不孕不育症;淋球菌感染引起的附睾炎,尿道瘢痕性狭窄,输精管梗阻、狭窄导致男性不育^[2];淋球菌感染引起的输卵管炎、输卵管堵塞、子宫内膜炎、继发性输卵管卵巢囊肿或盆腔囊肿导致女性不孕^[4]。

本研究中不孕不育人群淋球菌感染率为 0.05%,远远高于中国疾病预防控制中心(CDC)收集的全国人群的淋病报告发病率 7.25/10 万,而且在不孕不育人群中女性的淋球菌感染率高于男性,也与 CDC 收集的全国男性人群淋球菌感染率高于女性的结果相反^[5-6]。分析原因可能与检测方法有关,我国一般医疗机构开展淋球菌培养和核酸检测的方法不足,可能导致阳性检出率降低;还有女性感染患者一般无症状,其诊断需用培养或核酸检测的方法^[7]。

本研究中 5 类抗菌药物均是近年来经验性治疗

淋病的常用药物,药敏试验结果显示,头孢曲松和大观霉素仍有很高的灵敏度,灵敏度分别为 98.1%及 100.0%,可继续作为治疗淋病的首选药物,青霉素、四环素及环丙沙星表现出不同程度的耐药性,分别为 52.7%、66.0%、97.2%,这些药物能否作为经验性治疗药物应慎重考虑。鉴于淋球菌的耐药性日益严重,美国 CDC 在 2010 年公布的淋病治疗方案中,推荐使用三代头孢菌素加阿奇霉素或多西环素作为一线治疗药物^[8];中国 CDC 推荐首选头孢曲松、头孢噻肟或大观霉素^[9]。

据研究表明,淋球菌对青霉素产生耐药有两种机制:一种是由染色体介导即染色体基因的改变对青霉素产生耐药;另外一种为质粒介导获得新的耐药基因,产生 β -内酰胺酶,降解青霉素导致对青霉素产生耐药^[10-11]。本次调查采用青霉素酶法检测有 28.3% 的淋球菌 β -内酰胺酶为阳性的菌株,提示这可能是淋球菌对青霉素类药物高耐药率的重要原因。头孢菌素是一类广谱半合成抗菌药物,对 β -内酰胺酶稳定,已广泛用于淋菌感染治疗,迄今为止仍保持较高的灵敏度。本次调查的菌株对头孢曲松耐药率只有 1.9%,表明头孢曲松仍可作为淋球菌感染治疗的首选药物。

大观霉素属于氨基糖苷类抗菌药物,淋球菌对其耐药的主要机制是 spe 位点突变,使菌体核糖体 30S 亚单位结构改变,阻止药物与细菌结合,导致了对药物灵敏度降低^[12-13]。尽管临床使用较多,但目前尚未见高度耐药的淋球菌菌株出现,本调查检测结果有 100.0% 的灵敏度,与高剑云等^[14]调查结果一致。说明大观霉素仍可作为治疗淋球菌感染的首选药物。

本研究中四环素与环丙沙星的耐药性分别为 66.0%、97.2%。对四环素耐药的主要机制是细胞膜对药物的通透性降低^[15]。淋球菌对氟喹诺酮类药物如环丙沙星耐药的主要机制是 DNA 促旋酶 A 亚单位(*gyrA*)和拓扑异构酶 IV (*parC*)基因内的氟喹诺酮的耐药决定区突变所致^[16]。细菌的耐药性可随着携带耐药基因的质粒在同属或不同属的细菌之间发生转移,而染色体基因的交流是淋球菌之间交流的主要方式,甚至也能介导淋球菌和同属其他细菌间的 DNA 交流。因此,在高耐药率的现状下,临床不宜将喹诺酮类和四环素类药物作为淋球菌感染治疗的一线药物。

综上所述,通过分离培养鉴定法可以提高淋球菌的检出率。同时鉴于淋球菌的耐药形势日益严重,应加强药敏试验,为临床合理用药提供参考,以减缓淋球菌耐药性的发生和传播。

参考文献

[1] RUGGERI M,CANNAS S,CUBEDDU M,et al. Bacterial agents as a cause of infertility in humans[J]. New Microbiol,2016,39(3):206-209.
[2] GIMENES F,SOUZA R P,BENTO J C,et al. Male infertility;a public health issue caused by (下转第 1731 页)

- Chondrosarcoma of Maxilla in a Pediatric Patient; A Rare Case Report [J]. Case Rep Oncol Med, 2016, 2016; 5419737.
 - [35] GOLDMAN R L, PERZIK S L. Extraosseous chondrosarcoma of the maxilla[J]. Arch Surg, 1967, 95(2): 301-303.
 - [36] SLOOTWEG P J. Clear-cell chondrosarcoma of the maxilla: report of a case[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1980, 50(3): 233-237.
 - [37] HACKNEY F L, ARAGON S B, AUFDEMORTE T B, et al. Chondrosarcoma of the Jaws: clinical findings, histopathology, and treatment[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991, 71(2): 139-143.
 - [38] ANWAR R, RUDDY J, GHOSH S, et al. Chondrosarcoma of the maxilla[J]. J Laryngol Otol, 1992, 106(1): 53-55.
 - [39] SELZ P A, KONRAD H R, WOOLBRIGHT E. Chondrosarcoma of the maxilla: a case report and review[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997, 116(3): 399-400.
 - [40] GALLEGO L, JUNQUERA L, FRESNO MF, et al. Chondrosarcoma of the temporomandibular joint. A case report and review of the literature[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2009, 14(1): E39-43.
 - [41] KHARRAT S, SAHTOUT S, TABABI S, et al. Chondrosarcoma of sinonasal cavity: a case report and brief literature review[J]. Tunis Med, 2010, 88(2): 122-124.
 - [42] PONTES H A, PONTES F S, DE ABREU M C, et al. Clinicopathological analysis of head and neck chondrosarcoma: three case reports and literature review[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012, 41(2): 203-210.
 - [43] TAKAHAMA A, ALVES F D, PRADO F O, et al. Chondrosarcoma of the maxilla: report of two cases with different behaviours[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2012, 40(3): e71-74.
 - [44] SATOMI T, KANEKO T, ABUKAWA H, et al. Chondrosarcoma of the maxilla extending to the pterygoman-dibular space: a case report and review of the literature [J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015, 14 (Suppl 1): S133-137.
 - [45] ROSENBLATT D O, LIPIN RB, PALACIOS E, et al. Unusual maxillary chondrosarcoma[J]. Ear Nose Throat J, 2012, 91(9): 355-359.
 - [46] SATOMI T, KANEKO T, ABUKAWA H, et al. Chondrosarcoma of the maxilla extending to the pterygoman-dibular space: a case report and review of the literature [J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015, 14 (Suppl 1): S133-137.
 - [47] FLETCHER C D. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification[J]. Histopathology, 2014, 64(1): 2-11.
 - [48] CHENG J, YU H B, WANG D M, et al. Spontaneous malignant transformation in craniomaxillofacial fibrous dysplasia[J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(1): 141-145.
- (收稿日期: 2018-10-11 修回日期: 2019-01-12)
-
- (上接第 1725 页)
- sexually transmitted pathogens[J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(12): 672-687.
- [3] OHNISHI M, GOLPARIAN D, SHIMUTA K, et al. Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhea: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7): 3538-3545.
 - [4] TSEVAT D G, WIESENFELD H C, PARKS C, et al. Sexually transmitted diseases and infertility[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(1): 1-9.
 - [5] CHEN S C, YIN Y P, DAI X Q, et al. First nationwide study regarding ceftriaxone resistance and molecular epidemiology of neisseria gonorrhoeae in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(1): 92-99.
 - [6] 中国 CDC 性病控制中心. 2016 年全国梅毒与淋病疫情分析报告[J]. 性病情况简报, 2017, 23(1): 1-8.
 - [7] 施晓明, 马家奇, 王丽萍, 等. 2005 年全国医疗机构法定传染病漏报情况调查分析[J]. 疾病监测, 2006, 21(9): 493-496.
 - [8] WORKOWSKI KA, BERMAN S; Centers for Disease control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010[J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-12): 1-110.
 - [9] WANG Q Q, ZHANG G C. Guidelines for diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2007.
 - [10] UNEMO M, SHAFER W M. Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae: origin, evolution, and lessons learned for the future[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1230: E19-28.
 - [11] LEWIS D A. The Gonococcus fights back: is this time a knock out? [J]. Sex Transm Infect, 2010, 86: 415-421.
 - [12] KIRKCALDY R D, BALLARD R C, DOWELL D. Gonococcal resistance: are cephalosporins next? [J]. Curr Infect Dis Rep, 2011, 13: 196-204.
 - [13] 刘明章, 沈翠芬, 吴原, 等. 淋菌对 β -内酰胺类抗菌药物的药敏试验结果回顾性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(3): 612-614
 - [14] 高剑云, 陈建忠, 赵金方, 等. 淋病奈瑟菌 PI 优势基因型及其 G120/G121 突变与耐药性关系[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(4): 442-446.
 - [15] 黄朝伟, 赖维. 淋球菌耐药性的研究进展[J]. 国际皮肤性病学杂志, 2004, 30(1): 7-9.
 - [16] TIEJUN Z, XIAOMING Z, JILUN Z, et al. Fluoroquinolone resistance among Neisseria gonorrhoeae isolates from Shanghai, China: detection of quinolone resistance - determining region mutations [J]. Indian J Med Res, 2009, 129(6): 701-706.
- (收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-11-28)