

生殖道沙眼衣原体感染的挑战与应对

唐卫明 薛耀华 郑和平

510000 广州,北卡罗来纳州大学教堂山分校医学院北卡罗来纳大中国项目办
(唐卫明);南方医科大学皮肤病医院 广东省皮肤病医院(薛耀华、郑和平)

通信作者:郑和平,Email:hpzheng@21cn.com

基金项目:广东省自然科学基金(2015A030313895);广东省科技计划项目(2013B021800169);美国国立卫生研究院基金(NIAID:1R01AI114310、FIC:1D43TW009532和FIC:R25TW0093)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.05.001

2016年6月,在《柳叶刀-传染病》(The Lancet Infectious Diseases)杂志上发表的一篇有关生殖道沙眼衣原体感染危害的文章,将长久以来学术界对衣原体危害的讨论再次升温^[1]。如何有效地预防、控制沙眼衣原体感染,降低其感染的危害及疾病负担再次成为了热门话题。现从生殖道沙眼衣原体感染的预防和控制中面临的挑战及如何应对进行概述。

一、预防和控制中面临诸多挑战

1. 生殖道沙眼衣原体感染已成为全球热点的公共卫生问题。世界卫生组织报道每年约有1.31亿新感染者^[2-3]。美国疾病控制中心报告2015年新发病例达152万,较2014年增长5.9%^[4]。欧洲2004—2013年报告的沙眼衣原体感染发病率增幅高达68%^[5]。我国105个性病监测点报告生殖沙眼衣原体感染发病率由2008年的32.48/10万增长到2015年的37.18/10万,以年均2%的比例持续增长^[6]。此外,生殖道沙眼衣原体感染也是HIV感染的重要协同因素^[7],进一步促进了HIV广泛经性传播。然而,目前对生殖道沙眼衣原体感染的认识薄弱,预防意识不足,患者主动求医行为与医生主动检测的意识尚未建立,这在一定程度上造成衣原体的传播。

2. 不及时诊治常导致严重的并发症。约50%~70%沙眼衣原体感染者表现为无症状感染,可导致病原体的逆行感染并对组织产生持续性破坏^[8],引起严重的并发症。既往的研究表明,生殖道沙眼衣原体感染与宫颈炎、不孕、不育、异位妊娠、输卵管堵塞和早产等密切相关,严重影响人类的生殖健康^[1,9-10]。而重复感染或再感染会进一步加剧对生殖健康的危害。数学模型研究进一步表明,22%未经治疗沙眼衣原体感染的女性1年内将发展成盆腔炎^[11],其中8%将导致异位妊娠,11%发生不孕。

3. 目前广泛使用的单剂量阿奇霉素治疗无并发

症生殖道沙眼衣原体感染的疗效已受质疑^[12]。英国报道16~24岁女性中每年复发感染率为29.9%^[13],美国则达34%^[14]。澳大利亚对1116例衣原体感染年轻女性治疗随访,3个月后18%治疗女性再次出现沙眼衣原体阳性^[15]。为进一步排除重复感染,Golden等^[16]发现,尽管使用了推荐治疗方案且患者治疗期间无性行为,依然有8%的患者治疗失败。Batteiger等报道女性生殖道沙眼衣原体感染患者在治疗期间严格执行医嘱且无性行为,13.7%仍出现治疗失败^[15]。一项基于不同患者人群的研究发现,沙眼衣原体感染经规范化治疗后失败率为5%~23%^[17]。直肠沙眼衣原体感染的队列研究报告,阿奇霉素治疗失败率高达22%^[18]。

4. 检测技术敏感性低致漏检率高。在我国,大多数的实验室采用快速胶体金方法检测沙眼衣原体,该方法具有及时性的优点,但检测阴道样本与宫颈样本的敏感性分别仅为32.8%和49.7%^[19]。尽管高敏感性的核酸扩增检测技术在发现生殖道沙眼衣原体方面取得了长足的进步,但目前临床实验室检测采用该方法仍不普及。在生殖道沙眼衣原体所造成的疾病诊断方面仍困难重重,例如,对盆腔炎的诊断上仍主要依赖于临床表现^[20]。

二、如何应对挑战

面对这些挑战,需要从预防、危害评估、诊断与治疗、性伴通知及疫苗研制等角度出发,提出预防、控制沙眼衣原体感染的应对策略,综合防控生殖道沙眼衣原体感染及其引起的并发症。

1. 加大宣传教育,扩大筛查。在做好一级预防的基础上,进一步扩大对易感人群(如性活跃的女性)的筛查,从而增加病例的发现和管理,控制传染源,预防疾病进一步传播。鉴于现阶段生殖道沙眼衣原体感染的广泛流行,可以在临床诊疗指南中增

加对有较大感染风险的人群的筛查,从而促进无症状感染者的发现。目前,一些发达国家(如美国、加拿大、澳大利亚等国)已建议对所有性活跃的女性或其他有高度感染风险的女性进行筛查。如美国指南中建议,对性活跃的女性或其他有高度感染风险的女性每年进行一次筛查,并强调对治疗后3~6个月患者进行定期复查^[21]。定期复查不仅能够评估治疗的效果,还能够及早发现重复感染或再感染的患者,降低重复感染对该患者的危害,从而预防生殖道沙眼衣原体的进一步传播。

2. 评估沙眼衣原体感染对女性生殖健康的危害:既往的研究表明,生殖道沙眼衣原体感染和盆腔炎、不育、异位妊娠、早产、流产、死胎等有密切的相关性^[1,9,22-24]。丹麦 Davies 等^[1]的研究也表明,曾经感染过生殖道沙眼衣原体的妇女罹患盆腔炎的危险较未感染者增加了50%,异位妊娠的风险增加了31%,输卵管功能不全的风险增加了37%。鉴于目前国内尚无大规模的研究数据,开展沙眼衣原体感染对女性生殖健康危害的评估研究,对评估疾病负担、引导政策的制定和实施方面有着重要的作用。

3. 推广和应用高敏感性检测技术:要推广与普及核酸扩增检测技术,特别是沙眼衣原体与淋球菌联合双检,一方面可以提高检测的敏感性,同时避免混合感染中淋球菌的漏检。2014年,美国疾病预防控制中心推荐实验室检测沙眼衣原体与淋球菌采用高敏感性的核酸扩增技术^[25],可采用无创伤性的女性阴道拭子和男性尿液样本,检测有症状与无症状的生殖道沙眼衣原体感染。2014年,中国疾病预防控制中心性病控制中心联合中华医学会皮肤性病学分会性病学组和中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会发布指南^[26],推荐采用核酸扩增技术为实验室检测方法。2010年,原卫生部办公厅关于印发《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》的通知(卫办医政发[2010]194号)要求严格的分区检测。随着全自动核酸扩增检测平台的发展,将进一步促进该技术的广泛应用。在扩大核酸扩增检测技术的同时,仍需进一步加强对快速、简便、准确的检测方法的研究,以满足不具备开展核酸扩增检测技术条件的实验室需要。

4. 评估不同治疗方法的效果,落实性伴通知和配偶治疗:目前推荐使用的单剂量阿奇霉素治疗沙眼衣原体感染的疗效已受质疑^[12]。既往的研究表明单剂量(1g)的阿奇霉素比多日的多西环素(100mg,每天2次,用7d)在治疗生殖道沙眼衣原体感染方

面疗效较差^[27-28]。如在治疗泌尿生殖道沙眼衣原体感染方面,两者的治愈率分别为94%和97%;在治疗直肠沙眼衣原体感染方面,这两种治疗的治愈率分别为83%和99%^[27-28]。为此,欧盟2015年颁布的指南中提及阿奇霉素5d疗法,其在治疗生殖道沙眼衣原体感染中有较好的疗效,治愈率为98.8%^[29]。我国目前尚缺乏疗效的研究数据,仍需要运用临床随机对照试验进一步评估不同药物与不同治疗方法的疗效,探讨阿奇霉素多次用药的效果。除此以外,规范化治疗尚需进一步加强,并开展阿奇霉素治疗失败的机制研究。

性伴通知和配偶治疗是性传播疾病防治的一个重要工具,也是促进病例发现与截断传染源的有效手段^[30]。目前性伴通知方法成功运用于多种性传播疾病的防控。生殖道沙眼衣原体感染者的性伴或配偶有较大可能已经感染了沙眼衣原体,特别是无症状生殖道沙眼衣原体感染。因此,促进性伴通知可以有效促进病例的发现,从而为性伴双方都提供有效的治疗,预防重复感染。

5. 促进生殖道沙眼衣原体感染疫苗的研制与开发。有效的疫苗可以克服在衣原体防治方面的诸多困难。世界卫生组织及美国国立卫生研究院对沙眼衣原体疫苗研发制定了策略:①获得更多更好的流行病学资料,强化开发疫苗的理由;②通过模型预测疫苗在控制沙眼衣原体感染方面的理论影响力;③进一步加强基础研究;④定义预期的第一代疫苗的主要特征;⑤加强对疫苗研制的投入^[31]。虽然衣原体疫苗的特征尚待确定,但有两个方面值得优先考虑:①能够建立高水平的免疫预防感染;②能在上生殖道保护方面起到重要的作用。目前重组主要外膜蛋白亚单位疫苗的研究已显示,较强的中和抗体和Th1反应,可保护猪阴道衣原体感染和小鼠上生殖道感染^[32]。未来几年内,预计将有几种衣原体疫苗能够进入一期临床。为此,我国在衣原体疫苗的研制方面需加快脚步,早日研发出有效的疫苗。

三、结语

生殖道沙眼衣原体感染是一种重大的性传播疾病,应重视对其的防治工作。进一步深化政策倡导,加快相关政策和策略的制定与颁布,加强对防治人员和临床医务人员的专业技能培训,提高对生殖道沙眼衣原体危害的认识,运用预防、治疗、性伴通知和治疗,疫苗研制等方面的综合干预工具,有效控制生殖道沙眼衣原体的传播,降低其危害。

参 考 文 献

- [1] Davies B, Turner KM, Frølund M, et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population - based retrospective cohort study in Denmark [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(9): 1057-1064. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30092-5.
- [2] Rekart ML, Gilbert M, Meza R, et al. *Chlamydia* public health programs and the epidemiology of pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(1): 30-88. DOI: 10.1093/infdis/jis644.
- [3] World Health Organization. Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016-2021 [M]. Geneva: World Health Organization, 2016: 7-11. DOI: WHO/RHR/16.09.
- [4] Centers for disease control and prevention. 2015 sexually transmitted diseases surveillance [J/CD]. Available online at: <https://www.cdc.gov/std/stats15/chlamydiahtm-foot-2>. (accessed at February 8, 2017).
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013 [M]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2015: 7-10. DOI: 10.2900/910982.
- [6] 岳晓丽, 龚向东, 滕菲, 等. 2008-2015年中国性病监测点生殖道沙眼衣原体感染流行特征分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2016, 49(5): 308-313. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.05.002.
- [7] Schust DJ, Ibane JA, Buckner LR, et al. Potential mechanisms for increased HIV-1 transmission across the endocervical epithelium during *C. trachomatis* infection [J]. *Curr HIV Res*, 2012, 10(3): 218-227.
- [8] Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(25): 2424-2430. DOI: 10.1056/NEJMcp030542.
- [9] Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, et al. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(Suppl 2): S134-155. DOI: 10.1086/652395.
- [10] Mylonas I. Female genital *Chlamydia trachomatis* infection: where are we heading? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(5): 1271-1285. DOI: 10.1007/s00404-012-2240-7.
- [11] Herzog SA, Heijne JC, Althaus CL, et al. Describing the progression from *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* to pelvic inflammatory disease: systematic review of mathematical modeling studies [J]. *Sex Transm Dis*, 2012, 39(8): 628-637. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31825159ff.
- [12] Handsfield HH. Questioning azithromycin for chlamydial infection [J]. *Sex Transm Dis*, 2011, 38(11): 1028-1029. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e318227a366.
- [13] Scott Lamontagne D, Baster K, Emmett L, et al. Incidence and reinfection rates of genital chlamydial infection among women aged 16-24 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(4): 292-303. DOI: 10.1136/sti.2006.022053.
- [14] Batteiger BE, Tu W, Ofner S, et al. Repeated *Chlamydia trachomatis* genital infections in adolescent women [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(1): 42-51. DOI: 10.1086/648734.
- [15] Walker J, Fairley CK, Urban E, et al. Maximising retention in a longitudinal study of genital *Chlamydia trachomatis* among young women in Australia [J]. *Bmc Public Health*, 2011, 11: 156. DOI: 10.1186/1471-2458-11-156.
- [16] Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhoea or chlamydial infection [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(7): 676-685. DOI: 10.1056/NEJMoa041681.
- [17] Pitt RA, Alexander S, Horner PJ, et al. Presentation of clinically suspected persistent chlamydial infection: a case series [J]. *Int J STD AIDS*, 2013, 24(6): 469-475. DOI: 10.1177/0956462412472815.
- [18] Khosropour CM, Dombrowski JC, Barbee LA, et al. Comparing azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydial infection: a retrospective cohort study [J]. *Sex Transm Dis*, 2014, 41(2): 79-85. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000088.
- [19] Yin YP, Peeling RW, Chen XS, et al. Clinic-based evaluation of Clearview *Chlamydia* MF for detection of *Chlamydia trachomatis* in vaginal and cervical specimens from women at high risk in China [J]. *Sex Transm Infect*, 2006, 82(Suppl 5): v33-v37. DOI: 10.1136/sti.2006.022475.
- [20] Simms I, Warburton F, Weström L. Diagnosis of pelvic inflammatory disease: time for a rethink [J]. *Sex Transm Infect*, 2003, 79(6): 491-494. DOI: 10.1136/sti.79.6.491.
- [21] Centers for Disease Prevention and Control. 2015 STD Treatment Guidelines [S]. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm> (accessed at February 28, 2017).
- [22] Baud D, Regan L, Greub G. Emerging role of *Chlamydia* and *Chlamydia*-like organisms in adverse pregnancy outcomes [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2008, 21(1): 70-76. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3282f3e6a5.
- [23] Howie SE, Horner PJ, Horne AW. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: known unknowns [J]. *Discov Med*, 2011, 12(62): 57-64.
- [24] Baud D, Goy G, Jaton K, et al. Role of *Chlamydia trachomatis* in miscarriage [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(9): 1630-1635. DOI: 10.3201/eid1709.100865.
- [25] Centers for Disease Prevention and Control. Recommendations for the laboratory - based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*—2014 [J]. *MMWR*, 2014, 63(RR02): 1-19. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/tr6302a1.htm> (accessed at February 28, 2017).
- [26] 中国疾病预防控制中心性病控制中心, 中华医学会皮肤性病学会分会性病学组, 中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会: 梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(5): 365-372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.05.022.
- [27] Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta - analysis of randomized clinical trials [J]. *Sex Transm Dis*, 2002, 29(9): 497-502.
- [28] Kong FY, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(5): 1290-1297. DOI: 10.1093/jac/dku574.
- [29] Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, et al. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections [J]. *Int J STD AIDS*, 2016, 27(5): 333-348. DOI: 10.1177/0956462415618837.
- [30] Cowan FM, French R, Johnson AM. The role and effectiveness of partner notification in STD control: a review [J]. *Genitourin Med*, 1996, 72(4): 247-252.
- [31] Gottlieb SL, Deal CD, Giersing B, et al. The global roadmap for advancing development of vaccines against sexually transmitted infections: Update and next steps [J]. *Vaccine*, 2016, 34(26): 2939-2947. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.111.
- [32] Gottlieb SL, Johnston C. Future prospects for new vaccines against sexually transmitted infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30(1): 77-86. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000343.

(收稿日期:2017-02-09)
(本文编辑:吴晓初)