维普资讯 http://www.cqvip.com

女性．生殖道感染、沙眼衣原体

第23卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.23 No.3
1998 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1998

318-321

(39)

沙眼衣原体与女性生殖道感染研究进展

儿科学院 韦 红* 综述 吴仕孝 审校

中图分类号 R374

R691.3
R374.1

近年来，沙眼衣原体(Chlamydia trac homatis，Ct)的感染率和危害性已超过淋球菌而居性传播性疾病(Sexually Transmitted Disease，STD)之首。生殖道Ct感染常为亚临床状态，临床上不易察觉，病人得不到及时诊治，使ct在人群中得以传播蔓延。女性持续的ct生殖道感染可导致输卵管性不孕症(Tubal Factor Infertility，TFI)和异位妊娠(Ectopic Pregnancy，EP)等后遗症。因此了解Ct感染的发病机理，及时诊断合理治疗G生殖道感染，对于维持女性生殖道健康，防止不孕症和印等不良后果有积极意义。

1 Ct微生物学

Ct属于衣原体属沙眼衣原体种，有3个生物型，18个血清型。其中D～K及Da9个血清型与生殖道感染有关，系经性接触传播，也可在母婴之间垂直传播。

Ct具有二种形态。一种是具有感染性无代谢活性的原体(EB)，另一种为无感染性，但有代谢活性的始体，也称网状体(RB)。EB吸附于易感细胞表面，其包膜围于EB外形成空泡。EB在空泡中发育成RB。RB在细胞内经二分裂后生成大量EB，组成包涵体。当宿主细胞破裂释放EB，又可侵入另一细胞。整个生活周期约48～72小时。

Ct主要外膜蛋白(MOMP)是Ct外膜结构中含量最丰富的蛋白质，具有免疫原性。抗原多变的MOMP是血清学分型的基础。针对MOMP的抗体在体内、体外皆可中和Ct感染性。针对Ct脂多糖(LPS)的抗体不具有中和活性，是免疫学诊断方法的基础。此外Ct在热或其它应激状态下合成高度保守的Ct热休克蛋白60(Heat shock protein60，Hsp60)，其确切功能尚不完全清楚，但与Ct感染的免疫病理有关。Ct的Hsp60基因有二个开放阅读框架(ORF)，分别编码分子量为11.122和57.956Kda的二种蛋白质。后者为Hsp60。CtHsp60与肺炎衣原体中相应结构的同源性为81%，与人Hsp60也有48%同源性。CtHsp60与人Hsp60同源性是感染所致慢性后遗症的基础[1]。

2 Ct感染的流行病学

一般认为Ct是发达国家STD和发展中国家可预防的致盲的最重要的病原菌。近年来研究表明Ct在发展中国家泌尿生殖道感染中也很常见。Cates报道：1987年至1991年妇女生殖道衣原体流行程度为8%～40%，平均为15%[2]。美国疾病控制中心(CDC)统计美国每年有约4百万新病例发生，其耗费高达2.4亿美元。美国大学生中Ct感染率为9%[3]。瑞典(1988年)调查在青春期诊所就诊的少女，17%有Ct感染；参加家庭计划诊所的20～24岁妇女感染率达10%[4]。埃及的报道与西方国家相似[5]。在中国广州淫乱妇女中Ct感染率高达37.6%[6]。

Ct首先感染生殖道柱状上皮，引起子宫颈炎，进而沿柱状上皮上行，引起子宫内膜炎、输卵管炎、盆腔炎(PID)，最后发展为TFI.EP等严重后遗症。宫颈Ct感染妇女15～40%发展为PID，近20%经腹腔镜证实的PID将致不孕症，18%将长期盆腔疼痛，9%将致EP[7,8]。妊娠妇女的Ct感染可垂直传播

* 女，1972－05出生，研究生

维普资讯 http://www.cqvip.com

给新生儿，垂直传播率为23%～70%，感染Ct的新生儿20%～25%发展为Ct结膜炎，10%～20%发生Ct肺炎。此外，妊娠妇女Ct感染与产后宫颈炎，早产儿和低出生体重儿有关[9,10]。

Jonsson等用血清学方法调查了与Ct感染与Ct感染危险性有关的社会因素和性行为因素。多重回归分析示：性伴数目、初次性交年龄、人流史及PID史均与血清Ct抗体有关[3]。即多性伴，初次性交年龄小是Ct感染的危险因素。另有人提出：≤16岁，多性伴、未婚、宫颈粘液脓性分泌物、宫颈触血、黑人妇女、口服避孕药是Ct感染的危险因素[11,12]。了解Ct感染的危险因子，对易感人群进行Ct筛查，及时诊治，对于防止Ct传播蔓延，防止其转为慢性化及发生后遗症很有必要。

3 Ct与女性生殖道感染

3.1 Ct与PID Witkin等对PID患者宫颈标本行聚合酶联反应(PCR)发现：60%(9/15)PID患者标本检出了CtDNA[13]。重医微生物室以细胞培养法检测PID、宫颈炎患者宫颈标本，Ct阳性率高达52%(234/450)[14]。Ct侵犯宫颈柱状上皮，引起宫颈管炎，继而上行引起宫内感染，输卵管炎。CtPID趋向于无症状或亚临床型，就是急性PID，其临床表现也不尽相同。因此诊断较为困难，且复发率高。有人报道青春期Ct感染，首次感染后5年内复发者高达30～45%[15]。由于治疗不及时和长期反复感染，CtPID常转为慢性，输卵管结构、功能受到严重破坏，从而引起TFI、EP等恶果。

Khamesipour等在生殖道Ct感染的动物模型上观察到了由急性PID转变为慢性PID，最后发展为TFI的全过程[16]。发现Ct急性输卵管炎时，有明显炎症细胞浸润，以多核细胞为主；尔后，以单核炎症细胞浸润为主，输卵管水肿，粘膜皱臂消失，有时导致输卵管疤痕形成，管腔狭窄或完全闭塞，其结构功能完全被破坏。Witkin等发现输卵管炎病人的单核细胞在体内自动地释放出强烈的致炎症疤痕化的细胞因子$CTNF_2$、IL－1、IL－6等，这也加重了对输卵管的损害[17,18]。

CtPID每一次复发皆增加了输卵管损害的危险。近十年来PID世界范围内的急剧增加已继发了TFI和EP的流行。研究表明：1次PID发作，其TFI发生率为8%；2次发作，TFI发生率为19.5%；三次以上发作可使TFI发生率达到40%[4]。PID妇女中EP发生率也比非PID引起EP高6倍之多[5]。

3.2 Ct与TFI Ct生殖道感染慢性化致使输卵管狭窄闭塞，卵细胞移行受阻，因而引起TFI。大量血清流行病学研究及动物实验证实了Ct感染、输卵管炎与TFI的关系。Ct感染的数目和严重程度增加了TFI的可能性。Patton等调查了25名CtPID后的TFI妇女，其中50%(12/24)用原位杂交法测出了Ct；71.4%(15/21)用血清学方法测出了Ct抗体；79.2%(19/24)用组化法可测出Ct[19]。Brunham等也发现了不孕症妇女中，Ct抗体比其它原因不孕症或妊娠妇女为高[20]。Kelver等对144例不孕症妇女进行血清Ct抗体测定，阳性率为65%。而这些阳性病人中，经腹腔镜证实有77%输卵管发生了梗阻[21]Camphell。等将10例不孕症病人手术切除的输卵管梗阻段与正常人输卵管标本进行Ct培养，梗阻者90%Ct培养阳性，而对照组皆阴性[22]。这皆说明了Ct感染所致输卵管损害、梗阻或闭塞，确实是TFI发病的原因。

由于30－80%的TFI缺乏PID史，PID亚临床感染常上升为TFI。因此，防治TFI不能单靠治疗临床可见的急性PID来达到。TFI的病因病理的探讨对TFI的防治更有价值。

3.3 Ct与EP 研究表明PID发作后，患者首次妊娠发生EP者达8%[23]。EP患者腹腔镜检可见继发于PID的输卵管损害的证据。但因PID的隐匿性，临床大多数EP无PID史。Brunham等用血清学方法发现41%的EP患者血清Ct抗体阳性，而对照组仅为19%；且EP患者Ct抗体效价远远高于对照组。这说明EP发生与Ct感染极为有关。CtPID慢性化所致输卵管狭窄梗阻，孕卵移行受阻，停留于输卵管，即可引起EP。组织学检查发现65%EP患者输卵管固有层有浆细胞浸润，而对照组为33%；有浆细胞浸润者Ct抗体阳性。故浆细胞浸润与Ct感染血清学有特异性联系[24]。

4 发病机理

Ct所致女性生殖道感染的机理尚不完全清

维普资讯 http://www.cqvip.com

楚。在PID.EP.TFI妇女生殖道分离Ct常为阴性，故推测免疫反应在Ct致病机理中起一定作用。近年来，Ct的一种分子量为57Kda的Hsp60逐渐引起人们的重视。将纯的CtHsp60置入既往Ct感染的豚鼠结膜，能诱发出眼部迟发超敏反应(DH)[25]。表现为粘膜下单核巨噬细胞浸润，与人输卵管炎炎症反应有类似之外。在临床上，PID.EP.TFI患者血清中也有针对CtHsp60的抗体存在。这提示CtHsp60可做为一种免疫原，引起机体T细胞应答和抗体应答，造成机体的损伤。

在培养已证实的生殖道Ct感染的人群中，分析其血清对Ct各蛋白抗原的反应情况，发现绝大多数Ct感染者的血清有此蛋白抗原的抗体，而无Ct感染者则无一有此抗体[26]。在TFI妇女中76%(16/21)有抗CtHsp60的抗体，且抗体反应主要针对CtHsp60的F_3区(201－300氨基酸)，而非TFI患者中只22%(2/9)有抗CtHsp60的抗体($P=0.019$)，且滴度很低[27]。Wagar等发现31%的PID和80%EP患者血清中，抗57Kda蛋白(Hsp60)的抗体滴度≥1:512[28]。Brunham等用免疫印迹技术显示90%EP患者有57Kda特异的抗体，而对照组化25%($CP=0.008$)[24]。进一步研究发现无论急、慢性Ct感染，血清抗CtHsp60抗体主要为IgG。

由于Hsp60是生物界分布最广泛、结构最保守的蛋白质之一，CtHsp60与其它细菌Hsp60及人Hsp60具有广泛的交叉性抗原决定簇。因此，CtHsp60可能模拟宿主自身抗原，逃避宿主免疫防御，使Ct增殖侵害；同时又可做为Ct的主要抗原，引起机体感染免疫；再之，人生殖道Ct感染可使淋巴细胞对CtHsp60和人Hsp60共同的表位致敏，当Ct复发或再感染时，淋巴细胞增殖，可诱导机体对自身Hsp60的自身免疫反应，引起输卵管炎症浸润，初期以多核细胞为主，尔后以单核细胞为主，输卵管周粘连，疤痕形成，输卵管部分或完全闭塞，功能受损。输卵管结构功能的破坏是Ct致TFI.EP的根本原因。

5 Ct实验室检查

5.1 临床标本的直接镜检 将上皮细胞刮片，用姬姆萨染色法染色后在显微镜下观察有无Ct包涵体。亦可将刮片用甲醇固定，碘染色后镜检。因Ct包涵体基质含糖原，经碘染色后呈棕褐色。由于宫颈标本Ct数量通常较少，且混杂有细菌和粘液，使结果难以解释，故此法很有局限性。

5.2 细胞培养 最常用McCoy单层细胞经放线菌酮处理后接种标本、孵育后碘染镜检。此法特异性高，是传统的其它非培养方法的"金标准"，但其敏感性受采集标本技术、转运、保存、培养过程等多方面影响。培养时间长、要求高、常规实验室不能进行。但其在增殖Ct、Ct抗原制备，致病性及免疫性研究中的作用尚不可取代。

5.3 抗原检测 直接荧光抗体试验(DFA)在临床检验中常用。将标本涂片后，用商品化的Ct的MOMP单克隆抗体检测标本中的Ct。在荧光显微镜下激发出荧光者为Ct阳性。此法简易可快速诊断，特异性好。但受主观因素影响较大。酶免疫试验(EIA)在主观影响方面优于DFA。现市售EIA产品均为LPS的单克隆或多克隆抗体。但用LPS抗体与其它细胞种属有交叉反应，可出现假阳性。

5.4 核酸探针检测 用同位素或非同位素标记的基因片段做为核酸探针，检测标本中Ct基因。具有较高特异性和敏感性，是快速检测宫颈Ct感染的可靠方法。

5.5 聚合酶联反应(PCR) PCR是用特异引物和Taq DNA聚合酶经过加热变性、降温复性、适温延伸，多次循环使标本中的靶DNA片段扩增10^{9-12}倍，仅需4～5小时即可检出标本中10^{-17}g的DNA。在CtPCR中，引物可来自编码MOMP的基因，16srRNA基因和共有质粒。PCR用于检测泌尿生殖道标本快速、简便、特异性及灵敏度均优于其它方法。

5.6 连接酶联反应(LCR) LCR是利用相邻的两对互补的寡核苷酸探针分别与其互补的变性的DNA退火杂交，DNA连接酶修复二者之间的缺口，形成由两条寡核苷酸链连接的较长DNA链，反复循环，能将特定的DNA片段按指数扩增。542例初次排尿标本检测Ct，LCR的敏感性(98%)，特异性(100%)均优于PCR的82%～95%及94%—99.8%[29]。

维普资讯 http://www.cqvip.com

6 Ct的治疗

美国疾病控制中心(CDC)推荐的Ct治疗方案如下四环素(Tetracycline)每16小时500mg;或强力霉素(Doxycline)每12小时100mg;或米诺环素(Minocycline)每12小时100mg。疗程均为7天。PID患者可用头孢西丁(Cefoxitin)2g静脉滴注,每天4次,并加用强力霉素100mg,每天2次口服或静脉滴入。用药至临床好转后2天,继续口服强力霉素100mg每一2次。总疗程10－14天。也可用红霉素每天1－2g(分4次口服)7－14天。孕妇只可用红霉素,不用四环素类药物,因后者可影响胎儿骨骼生长及乳齿黄染。最近报道阿齐红霉素(Azithromycline)一次口服1g治疗泌尿生殖道感染97.5%有效[80]。

对患者性伴也应相应检查和治疗。当临床表现消失或Ct被消灭后,还应随访远期后遗症的情况。

总之应高度重视Ct在女性生殖道感染中的作用,以及其可引起不孕症、异位妊娠等不良后果。对PID.EP.TFI患者,首先应考虑Ct感染,进行特异性检查,对其及其性伴进行正规、有效治疗,阻断疾病的发展。对于维持女性生殖道正常功能,促进女性生殖健康有重大意义。

参 考 文 献

1.Cerrone MC.et al.Infect Immun 1991;59:79
2.Cates W.et al.Am J Obstet Gyneol 1991;164:1771
3.Johnson BA.et al.JAMA 1990;264:3161
4.Jonsson M.et al.Sexually Transmitted Disease 1995;22:355
5.Mehanna MTR.et al Sexually Transmitted Disease 1995;22:317
6.Hua Bai.et al.Sexually Transmitted Disease 1995;22:383
7.Westrom L.et al.Am J Obset Gynecol 1980;138:880
8.Westrom L.et al.Sexually Transmitted Disease 1992;19:185
9.Remington TS.et al.Infectious disease of fetus and newborn infants.4th ed.Philadelphia:Saunders 1995;658－659
10.McGregor JA.et al.Am J Obstet Gynecol 1991;164:1782
11.Phillips RS.et al.Am J Med 1989;86:515
12.OH.MK.et al.Sexually Transmitted Disease 1993;20:45
13.Witkin SS.et al.Am J Obstet Gynecol 1993;168:1438
14.朱道银,等.中华微生物学和免疫学杂志 1993;13:108
15.Hillis S.et al.In:Orfila J.et al.eds.Chlamydial infection:Proceedings of the 8th International Symposium on Human Chlamydial infections. Societa Editrics Esculapio.Bologna 1994;611
16.A.Khamesipour.et al.J Reprod Fertil 1994;101:287
17.Witkin SS.et al.Am J Obstet Gynecol 1991;165:719
18.Ault KA.et al.Am J Obstet Gynecol 1996;175:1242
19.Patton DL.et al.Am J Obstet Gynecol 1994;171:95
20.Brunham Rc.et al.J Infect Dis 1985;152:1275
21.Kelver ME.et al.Int J Fertil 1989;34:42
22.Camphell LA.et al.Fertil Steril 1993;59:45
23.Westrom L.et al.Br Med J 1981;282:15
24.Brunham Rc.et al.J Infect Dis 1992;165:1076
25.Morrison RP.et al.J exp Med 1989;169:163
26.Batteiger N.et al.Infect Immun 1982;38:1181
27.Arno JN.et al.Fertil Steril 1995;64:730
28.Wagar EA.et al.J Infect Dis 1990:162:922
29.Chernesky MA.et al.J Infect Dis 1994;170:1308
30.吴仕孝.儿科药学杂志 1997;3:39

(收 稿 日 期 1997－04－28)