

·综述·

欧洲、澳大利亚、英国生殖支原体感染诊疗指南介绍

程雨欣 李赛 苏晓红

中国医学科学院 北京协和医学院 皮肤病研究所性病科, 南京 210042

通信作者: 苏晓红, Email: suxh@ncstdlc.org

【摘要】 生殖支原体可导致非淋菌性尿道炎、宫颈炎等泌尿生殖道感染甚至附睾炎、盆腔炎、早产等并发症。由于近年来生殖支原体感染率的升高以及多种常用治疗药物耐药的普遍出现, 2016年欧洲、2017年澳大利亚性健康联盟、2018年英国性健康与HIV协会分别颁布了生殖支原体感染的诊疗指南, 就其感染的临床表现、诊断、患者与性伴的治疗、随访等方面给出了建议, 对我国生殖支原体感染的诊治有重要的指导意义。

【关键词】 生殖器支原体; 支原体感染; 诊断; 治疗; 指南; 指南解读

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20170163)

DOI: 10.35541/cjd.20190199

European, Australian and British guidelines for the diagnosis and treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: explanation and comparison

Cheng Yuxin, Li Sai, Su Xiaohong

Department of Sexually Transmitted Disease, Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing 210042, China

Corresponding author: Su Xiaohong, Email: suxh@ncstdlc.org

【Abstract】 *Mycoplasma genitalium* can cause non-gonococcal urethritis, cervicitis, and even epididymitis, pelvic inflammatory diseases, preterm birth and other complications. Due to increased prevalence of *Mycoplasma genitalium* infections and emergence of resistance to a variety of commonly used antibiotics in recent years, European experts, Australian Sexual Health Alliance (ASHA) and British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) issued guidelines for the diagnosis and treatment of *Mycoplasma genitalium* infections in 2016, 2017 and 2018 respectively. These guidelines provide opinions on clinical manifestations and diagnosis of *Mycoplasma genitalium* infections, treatment and follow-up of patients and partners, which have an important role in guiding the management of *Mycoplasma genitalium* infections in China.

【Key words】 *Mycoplasma genitalium*; *Mycoplasma* infections; Diagnosis; Treatment; Guidelines; Guideline elaboration

Fund program: Natural Science Foundation of Jiangsu Province of China (BK20170163)

DOI: 10.35541/cjd.20190199

生殖支原体(*Mycoplasma genitalium*, MG)被认为是除淋球菌和沙眼衣原体外,另一重要的泌尿生殖道感染病原体,可导致男性非衣原体非淋菌性尿道炎、直肠炎、附睾炎以及女性宫颈炎、盆腔炎性疾病(pelvic inflammatory diseases, PID)等,并与自发性流产、早产密切相关^[1-2]。我国关于MG的流行病学研究较少,性病高危人群和性病门诊有症状的患者中MG患病率为3.4%~28%^[3]。目前,对MG耐药情况的研究极其匮乏。南京地区2011—2015年性病门诊男性MG阳性尿道炎患者中,MG大环内酯和喹诺酮耐药相关基因(23S rRNA和*parC*)的突变率均高达89%^[4],提示南京地区MG耐药形势严峻。我国至今尚未颁布MG感染诊断与治疗的专家共识或指南。因此,了解并学习国外指南对我国临床医生在临床实践中的规范诊疗具有重要的借鉴价值和指导作用。本文拟对新近发布的欧洲、澳大利亚

和英国的MG诊疗指南进行比较和总结。

一、指南制定背景

由于MG培养极为困难,商品化的诊断试剂问世不久且未能普及,多数MG感染并未被早期识别或仅作为非淋菌性尿道炎(non-gonococcal urethritis, NGU)进行经验性治疗。然而,NGU及黏液脓性宫颈炎一线治疗药物多西环素治疗MG感染疗效欠佳^[5],MG对另一种一线药物阿奇霉素的耐药问题近年来日趋严重^[6],且二线治疗药物莫西沙星的治疗失败率也在逐年升高^[7]。尤其在英国2018年报道了多药耐药的“超级淋球菌”后,有专家指出,如果继续当前的处理措施,MG也将在十年内变成一种对一、二线抗生素耐药的超级微生物^[8]。基于此,继2016年欧洲MG感染诊疗指南(简称欧洲指南)^[9]、澳大利亚性健康联盟(Australasian

Sexual Health Alliance, ASHA)^[10]于2017年在其网站上发布并更新MG感染指南(简称澳大利亚指南)之后,2018年英国性健康与HIV协会(British Association for Sexual Health and HIV, BASHH)^[11]也推出了MG感染治疗指南(简称英国指南),以促进对MG感染的精确诊断和有效治疗,以及对抗生素耐药的控制。

二、指南解读及比较

欧洲、澳大利亚和英国指南均从临床表现、诊断、患者和性伴处理及随访方面进行了介绍。其中,欧洲和英国指南还简要阐述了MG的流行病学概况和传播途径,并强调了特殊人群的治疗。欧洲及英国指南的制定均基于文献检索,并提供了治疗建议的证据等级,而澳大利亚指南的内容是基于专家共识,主要来自现有的性传播感染指南,并未标注证据强度。

(一)MG的传播途径与临床表现

除了既往认为的通过生殖器-生殖器黏膜接触传播外,欧洲^[9]和英国^[11]指南指出,肛门直肠部位MG的检出提示MG也可经阴茎-肛门性交传播。而口咽部MG的携带并不常见,提示口交并非主要传播方式。值得注意的是,欧洲指南^[9]提出,虽然母婴传播尚未被系统研究,但已有新生儿呼吸管道中检出MG的报道。

性病门诊就诊的男性MG感染者中,约70%为无症状感染^[9],常见的临床表现包括尿痛、尿道分泌物等尿道炎症状,以及直肠炎^[9-10]和包皮龟头炎^[11]。有可能出现反应性关节炎^[9-10]、附睾炎^[9-11]等并发症。就诊的女性中,约40%~75%患者为无症状感染^[9],常见症状包括阴道分泌物、尿痛、宫颈炎、下腹痛、月经间期出血和性交后出血。并发症有PID、反应性关节炎、早产、流产等^[9-11]。

(二)MG检测的指征及实验室诊断

由于大部分MG感染并不进展至疾病状态^[1,12],且目前的治疗方法有诱导耐药的可能^[13],三个指南均暂不推荐对无症状人群进行常规筛查。欧洲指南^[9]建议:①有尿道炎、黏液脓性宫颈炎、急性盆腔痛/PID及急性附睾炎(<50 岁)症状体征者;②具上述临床表现者的固定性伴;③有高危性行为者(年龄 <40 岁,近1年有 >3 次与新性伴的性接触者);④与诊断为性传播感染或PID者尤其是MG感染者有性接触者;⑤终止妊娠或其他损伤宫颈屏障的操作前,均应检测MG。男男性接触者(men who have sex with men, MSM)中,MG的感染率可达13.4%,且肛门直肠是最常见的感染部位(8.9%)^[14],因此,欧洲指南^[9]建议,对MSM人群进行包括肛门取样在内的常规MG检测。英国指南^[11]同时提供了基于GRADE评级系统的推荐等级:强烈推荐对NGU人群、有PID症状和体征的人群进行MG检测;对有黏液脓性宫颈炎症状和体征尤其是有性交后出血的人群进行检测为弱推荐;对有附睾炎以及性获得性直肠炎人群进行MG检测则为弱推荐;同时,强调MG感染者的当前性伴也应进行MG检测。

三个指南均推荐核酸扩增试验(nucleic acid

amplification test, NAAT)作为MG的实验室诊断方法,在欧洲^[9]及英国^[11]指南中还强调检测MG特异性DNA或RNA的NAAT是唯一可用的诊断方法。美国食品药品监督管理局(the US Food and Drug Administration, FDA)在2019年1月23日批准了首个用于检测MG RNA的试剂盒(Aptima Mycoplasma genitalium Assay, 美国Hologic公司)^[15]。此外,由于大环内酯耐药菌株的普遍存在,欧洲和英国指南强烈建议对所有MG阳性的样本进行大环内酯耐药突变点的检测,并考虑引入喹诺酮类耐药相关突变的检测。

关于NAAT检测的最佳样本类型尚缺乏确实的临床证据支持。对于男性,三个指南均推荐采用首段尿液(first void urine, FVU)样本,英国指南^[11]提到FVU样本的敏感性可达98%~100%。对于女性,澳大利亚^[10]和英国^[11]指南均认为,阴道拭子敏感性最高,其次为宫颈拭子,同时检测阴道和宫颈拭子可能进一步提高敏感性(阴道85.7%,宫颈74.3%,二者联合95.7%)。而女性尿液样本的敏感性低于阴道拭子,不作为首选推荐。欧洲指南^[9]则认为女性尿液和阴道拭子样本均有较高的敏感性,且可由患者自行取材。该指南还特别强调了MSM人群及高危女性中肛门取材的重要性,虽然肛门感染与MG感染症状之间的关联并不确定,但忽略上述人群的肛门标本可导致高达70%的漏检率。

(三)患者及性伴的处理

1. 患者教育:医师应与患者详细解释MG感染的病情、传播方式、如何预防及并发症等,注意强调MG感染对患者及其伴侣可能造成的远期并发症。同时,还应建议患者避免性接触,直到他们及其性伴完成治疗,症状完全消失。关于禁欲时间,英国指南^[11]认为至少为治疗起始后14 d,澳大利亚指南^[10]建议治疗结束后14 d,欧洲指南^[9]建议应对MG感染者进行其他性传播感染如沙眼衣原体、淋球菌、梅毒、HIV和阴道毛滴虫的筛查。

2. 抗生素治疗方案:关于无并发症MG感染的治疗,各指南根据耐药情况的知晓时间及临床实践经验推荐了不同的抗生素使用方案(表1)。对已行大环内酯耐药位点检测且无耐药的患者,欧洲指南^[9]推荐的一线治疗方案为阿奇霉素5日疗法(总剂量1.5 g)或交沙霉素;澳大利亚^[10]和英国^[11]指南均建议予多西环素预处理的序贯治疗,但后续阿奇霉素的疗程及剂量略有不同,其中澳大利亚指南建议总剂量2.5 g的4日疗程,英国指南则推荐总剂量2 g的3日疗法。澳大利亚的研究^[16]显示,多西环素与阿奇霉素序贯治疗可清除94.8%大环内酯敏感MG感染;此外,多西环素与西他沙星序贯治疗可清除92.2%大环内酯耐药MG感染。

如果已知大环内酯耐药或者阿奇霉素治疗失败,3个指南均建议使用莫西沙星400 mg, 1日1次,疗程7或10 d。欧洲指南^[9]提出,如果阿奇霉素和莫西沙星均治疗失败,三线治疗可考虑多西环素100 mg, 1日2次,共14 d,或普那霉素1 g, 1日4次,共10 d。英国指南^[11]也列举了其他证据单薄但可考虑的替代方案:①多西环素100 mg, 1日2次,共7 d,然后用普那霉素1 g, 1日4次,共10 d;②普那霉素1 g, 1日

表1 欧洲、澳大利亚及英国生殖支原体感染诊疗指南中生殖支原体感染诊断方法、采样、抗生素治疗、性伴处理及禁欲时间等的比较

	欧洲(2016) ^[9]	澳大利亚(2017) ^[10]	英国(2018) ^[11]
诊断试验	核酸扩增试验(不推荐在无症状人群中进行)	核酸扩增试验(不推荐在无症状人群中进行)	核酸扩增试验(不推荐在无症状人群中进行)
诊断样本			
男性	首段尿液	首段尿液	首段尿液
女性	尿液、阴道拭子	阴道拭子(次选宫颈拭子)	阴道拭子(次选宫颈拭子)
患者处理			
无并发症			
无大环内酯类耐药	阿奇霉素首日 500 mg, 第 2 ~ 5 天 250 mg, 1 日 1 次; 或交沙霉素 500 mg, 1 日 3 次, 10 d。	多西环素 100 mg, 1 日 2 次, 7 d, 然后阿奇霉素首日 1 g, 第 2 ~ 4 天 500 mg, 1 日 1 次。	多西环素 100 mg, 1 日 2 次, 7 d, 然后阿奇霉素首日 1 g, 第 2 ~ 3 天 500 mg, 1 日 1 次。
有大环内酯类耐药	莫西沙星 400 mg, 1 日 1 次, 7 ~ 10 d	莫西沙星 400 mg, 1 日 1 次, 7 d	莫西沙星 400 mg, 1 日 1 次, 10 d
有并发症	莫西沙星 400 mg, 1 日 1 次, 口服 14 d		
性伴处理	对性伴进行评估、检测和治疗, 建议使用与患者相同的方案	莫西沙星 400 mg, 1 日 1 次, 14 d	莫西沙星 400 mg, 1 日 1 次, 14 d
禁欲时间	检测判愈	治疗结束后 14 d	治疗起始后 14 d
首次检测判愈时间	≥ 治疗开始后 3 周	≥ 治疗开始后 4 周	≥ 治疗开始后 3 周

4 次, 共 10 d; ③多西环素 100 mg, 1 日 2 次, 共 14 d; ④米诺环素 100 mg, 1 日 2 次, 共 14 d。

对于有并发症的 MG 感染, 如 PID、附睾睾丸炎等患者, 三个指南均建议采用莫西沙星 400 mg, 1 日 1 次, 口服 14 d。

3. 特殊人群的治疗: 妊娠和哺乳期女性 MG 感染的用药需要充分权衡利弊。欧洲指南^[9]认为妊娠期间的 MG 感染可能会增加自发性流产和早产风险, 对大环内酯敏感的人群可使用 5 日疗程的阿奇霉素治疗, 但对大环内酯耐药的 MG 感染, 考虑到药物对妊娠的风险可能超过感染本身, 可待分娩后再开始治疗。英国指南^[11]认为, 阿奇霉素导致出生缺陷或不良妊娠结局的风险极低, 3 日疗程的阿奇霉素可用于妊娠中无并发症的 MG 感染, 但妊娠期禁用莫西沙星和多西环素。哺乳期女性的用药仅在英国指南中提及, 由于阿奇霉素在母乳中浓度极低, 婴儿的系统暴露远低于治疗剂量, 据此认为哺乳期使用阿奇霉素对婴儿造成不良影响的风险很低, 但需监测可能出现的因药物干扰婴儿胃肠道菌群导致的腹泻和念珠菌感染。一项大型的队列研究^[17]确实发现, 分娩后 0 至 13 d 使用大环内酯的哺乳女性其新生儿出现幽门狭窄的风险显著增加。**多西环素、莫西沙星和普那霉素均禁用于哺乳期女性。**

4. 不良反应: 英国指南^[11]同时提到了药物的不良反应。阿奇霉素、多西环素、莫西沙星和普那霉素均可引起胃肠道反应, 尤其当应用多西环素时和阿奇霉素剂量超过 1 g 时。对于同时服用了可能延长 QT 间期药物的患者, 多西环素和莫西沙星的使用要格外谨慎。此外, 当患者出现肌肉、肌腱、骨骼或神经系统的不良反应时应当立即停止使用喹诺酮类药物。肝毒性在喹诺酮类药物的不良反应中非常罕见 (< 1/10 000)。

5. 性伴处理: 三个指南均建议对患者的性伴进行 MG 检测以及接受恰当的治疗, 以减低其与患者间交叉感染的风

险。欧洲指南^[9]建议对患者出现症状或确定 MG 感染前 6 个月期间接触的所有性伴均应进行评估、检测和治疗。欧洲^[9]和英国^[11]指南认为对性伴应使用与患者相同的抗生素方案, 除非其抗生素耐药信息有另外的提示。

(四) 随访判愈

鉴于 MG 对大环内酯类抗生素的高耐药率, 且喹诺酮类耐药性检测尚未广泛开展, 三个指南均建议对患者常规进行检测判愈 (test of cure, TOC), 以减少 MG 尤其是耐药菌株持续携带并进一步传播的风险。研究^[18]发现, 治疗后的早期进行判愈检测可能会产生假阴性结果。因此英国^[11]和欧洲^[9]指南均强调首次 TOC 的时间不应早于治疗开始后 3 周, 而澳大利亚指南^[10]进一步将 TOC 时间推迟至治疗开始后 4 周。

三、结语

近年来, MG 作为一种性传播病原体越来越受到关注。其感染率的升高、持续性和复发性感染造成的远期不良影响, 以及大环内酯类甚至喹诺酮类耐药率上升的形势都给 MG 的诊疗带来了新的挑战。精确的诊断与规范的治疗不仅有助于减少耐药的发生, 也可进一步降低疾病负担。虽然有研究^[13]提出了一些既往不作为 MG 感染常规治疗的药物如西他沙星、大观霉素, 以及一些新型的抗生素如索利霉素、Lefamulin、Liflodacin 等作为多药耐药 MG 感染的备选治疗, 但这些药物尚需更多的体外实验及临床研究以证实其有效性及安全性。目前我国尚未出台 MG 感染诊断与治疗的专家共识或指南, 临床医生对 MG 感染者给出诊治建议时须结合本地区的耐药流行情况, 同时考虑到患者的个体化需求和可利用的资源。未来需完善相关的流行病学研究, 呼吁有条件的医疗机构在临床上开展 MG 核酸检测, 探索基于我国 MG 感染现状的针对性治疗方案, 积极开展抗生素耐

药监测,为制定我国MG感染治疗指南提供更多的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Horner PJ, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* infection in Men [J]. J Infect Dis, 2017,216(suppl_2):S396-S405. doi: 10.1093/infdis/jix145.
- [2] Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2015,61(3):418-426. doi: 10.1093/cid/civ312.
- [3] 苏晓红. 生殖支原体感染诊断和治疗面临的挑战[J]. 中华皮肤科杂志, 2018,51(5):328-331. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.05.002.
- [4] Li Y, Su X, Le W, et al. *Mycoplasma genitalium* in symptomatic male urethritis: macrolide use is associated with increased resistance [J/OL]. Clin Infect Dis, 2019. [2019-06-18]. https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz294/5440986. doi: 10.1093/cid/ciz294.
- [5] Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2013,56(7):934-942. doi: 10.1093/cid/cis1022.
- [6] Sethi S, Zaman K, Jain N. *Mycoplasma genitalium* infections: current treatment options and resistance issues [J]. Infect Drug Resist, 2017,10:283-292. doi: 10.2147/IDR.S105469.
- [7] Murray GL, Bradshaw CS, Bissessor M, et al. Increasing macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* [J]. Emerg Infect Dis, 2017,23(5):809-812. doi: 10.3201/eid2305.161745.
- [8] British Association for Sexual Health and HIV. BASHH launches new NICE accredited guidelines to help prevent *Mycoplasma genitalium* becoming the next superbug, but funding cuts may hinder implementation [EB/OL]. (2018-07-13) [2018-11-20]. https://bashh.org/news/news/bashh-launches-new-nice-accredited-guidelines-to-help-prevent-mycoplasma-genitalium-becoming-the-next-superbug-but-funding-cuts-may-hinder-implementation/.
- [9] Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016,30(10):1650-1656. doi: 10.1111/jdv.13849.
- [10] ASHA. Australian STI management guidelines for use in primary care [EB/OL]. (2018-03) [2018.11.20]. http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium.
- [11] Soni S, Horner P, Rayment M, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium* (2018) [J]. Int J STD AIDS, 2019,956462419825948. doi: 10.1177/0956462419825948.
- [12] Golden MR, Workowski KA, Bolan G. Developing a public health response to *Mycoplasma genitalium* [J]. J Infect Dis, 2017,216(suppl_2):S420-S426. doi: 10.1093/infdis/jix200.
- [13] Bradshaw CS, Jensen JS, Waites KB. New horizons in *Mycoplasma genitalium* treatment [J]. J Infect Dis, 2017,216(suppl_2):S412-S419. doi: 10.1093/infdis/jix132.
- [14] Couldwell DL, Jalocon D, Power M, et al. *Mycoplasma genitalium*: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney [J]. Sex Transm Infect, 2018,94(6):406-410. doi: 10.1136/sextrans-2017-053480.
- [15] The U.S. Food and Drug Administration. FDA permits marketing of first test to aid in the diagnosis of a sexually-transmitted infection known as *Mycoplasma genitalium* [EB/OL]. (2019-01-23) [2019-06-18]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-test-aid-diagnosis-sexually-transmitted-infection-known-mycoplasma.
- [16] TRH R, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: a prospective evaluation [J]. Clin Infect Dis, 2019,68(4):554-560. doi: 10.1093/cid/ciy477.
- [17] Lund M, Pasternak B, Davidsen RB, et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study [J]. BMJ, 2014,348:g1908. doi: 10.1136/bmj.g1908.
- [18] Falk L, Enger M, Jensen JS. Time to eradication of *Mycoplasma genitalium* after antibiotic treatment in men and women [J]. J Antimicrob Chemother, 2015,70(11):3134-3140. doi: 10.1093/jac/dkv246.

(收稿日期:2019-01-07)

(电子版发表日期:2019-09-11)

(本文编辑:周良佳)

白细胞介素 17A 在银屑病发病及治疗中的研究进展

朱冠男 王刚

第四军医大学西京皮肤医院,西安 710032

通信作者:王刚,Email:xjwgang@fmmu.edu.cn

【摘要】 近十余年来的基础和临床研究发现并确立了Th17/白细胞介素17A(IL-17A)在银屑病发病中的核心地位。IL-17A不仅能影响角质形成细胞的增殖活性和细胞功能,对银屑病免疫病理环境中的免疫细胞和相关细胞因子也有很重要的调控作用。近年来针对IL-17A通路的单抗如司库奇尤单抗、ixekizumab、brodalumab等在国内外陆续上市,在临床应用中展现出了显著的疗效。本文介绍IL-17A在银屑病发病机制中的作用以及靶向IL-17A及其受体IL-17RA生物治疗的最新进展。

【关键词】 银屑病; Th17细胞; 抗体,单克隆; 白细胞介素17A

基金项目:陕西省重点研发计划课题(2018SF-334)

DOI:10.35541/cjd.20190430