

男性非淋菌性泌尿生殖系统炎症患者解脲和人型支原体感染及耐药性变迁研究

李华信 高春芳 吴晓菲 孙良起 张仪 王晓静 薛党党 李晓冰 高延芳 王晓川

【摘要】 **目的** 研究男性非淋菌性泌尿生殖系统炎症患者解脲支原体(UU)和人型支原体(MH)感染及对抗菌药物耐药情况的变迁,以了解本地区男性支原体的感染状况并指导临床合理使用抗菌药物。**方法** 采用病原培养法和PCR方法对2007年1月~12月在我院门诊以泌尿生殖系统不适就诊的453例患者的泌尿生殖系统标本进行UU和MH检测,同时进行体外药物敏感试验,并与2000年进行比较,对UU和MH的感染及体外药物敏感性的变化情况进行分析。**结果** 2000年131例支原体检测结果中UU 46例占35.1%,MH 18例占13.7%,UU和MH混合感染者24例占18.3%;2007年453例支原体检测结果中,UU 151例占33.3%,MH 60例占13.2%,UU和MH混合感染者78例占17.2%。2007年与2000年相比,男性泌尿生殖系统UU和MH对CRA和AZI的耐药率明显增高,对JOS的耐药率有所改善,而DOX和MIN的耐药率相对稳定;敏感性较高的依次是DOX、MIN和JOS。**结论** UU和MH已成为男性非淋菌性泌尿生殖系统炎症的主要病原体且以UU为主。男性泌尿生殖系统感染患者的就医人数2007年比2000年显著增多,提示人们的自我保护意识明显加强。2007年与2000年相比,UU、MH的感染率以及UU和MH的混合感染率虽然变化不大,但一段时间以来都维持在较高的水平,应引起人们的高度重视。UU和MH的耐药率较高,且随着时间的变化,其耐药性也随之改变。因此,临床治疗支原体感染时应尽量根据药敏结果选择敏感药物。DOX、MIN和JOS可作为本地区支原体感染治疗的首选药物。

【关键词】 男性;解脲支原体;人型支原体;耐药性;变迁

UU and MH infection of male urogenital system NGU and drug-resistance evolution Li Hua-xin, GAO Chun-fang, WU Xiao-fei, SUN Liang-qi, ZHANG Yi, WANG Xiao-jing, XUE Dang-dang, LI Xiao-bing, GAO Yan-fang, WANG Xiao-chuan. Department of Laboratory Medicine, the 150th Hospital of PLA, Luoyang 471031, China
Corresponding author: Li Huaxin, Email: 947273373@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the UU and MH infection of male

作者单位:471031 洛阳市,解放军150中心医院检验科(李华信、孙良起、王晓静、薛党党、李晓冰、高延芳、王晓川);全军肛肠研究所(高春芳);解放军63880部队检验科(吴晓菲)

通讯作者:李华信 Email:947273373@qq.com

urogenital system NGU and drug-resistance evolution, to guide the reasonable choice of the clinical medicine. **Methods** To detect the UU and MH of the 453 mycoplasma culture cases in 2007 by pathogeny culture and PCR, and test the drug sensitivity, then compare the UU and MH infection and the differences of drug sensitivity with that in 2000. **Results** Of the 131 mycoplasma culture cases in 2000, 35.1% were infected with UU (46 cases), 13.7% with MH (18 cases), 18.3% with both UU and MH (24 cases), and of the 453 mycoplasma positive culture in 2007, 33.3% were infected with UU (151 cases), 13.2% with MH (60 cases), 17.2% with both UU and MH (78 cases). Compare with 2000, the drug-resistance rates to CRA and AZI rose obviously in 2007 and the drug-resistance rate to JOS had some improvement, but the drug-resistance rates to DOX and MIN did not change significantly. The rank of the drug sensitivity rate is DOX, MIN and JOS. **Conclusions** UU and MH had become the major pathogens of male NGU and UU made the first place. The obviously increase of the patients with UU and MH infection pointed out the improvement of their self-protect consciousness. Although the rates of UU and MH infection or mixed infection did not change significantly, the positive rate of mycoplasma had been at a high level during a long period, therefore attention should be paid to. UU and MH had high rate of drug-resistance which evolved with time. Treatment for mycoplasma should be based on drug sensitivity tests. DOX, MIN and JOS could be used as the local first choice to treat mycoplasma infection.

【Key words】 Male; Ureaplaema urealyticum; Mycoplasma haminis; Drug-resistance; Evolution

男性生殖健康日益受到人们的关注。许多病原生物与男性泌尿生殖系统感染密切相关,其中解脲支原体(UU)和人型支原体(MH)是引起男性非淋菌性泌尿生殖系统炎症的主要病原体,可引起男性非淋菌性尿道炎(NGU)、慢性前列腺炎和不育症等疾患^[1]。近年来,由于不规范治疗、滥用抗生素、混合感染、反复感染以及慢性迁延等原因,支原体耐药性不断发生变化,耐药菌株逐年增加,导致抗感染治疗难度增大。本研究对2000年^[2]及2007年在我院就诊的男性非淋菌性泌尿生殖系统感染患者进行UU和MH培养检测并进行药物敏感试验,以研究男性非淋菌性泌尿生殖系统感染患者UU和MH的感染及抗生素耐药性的变迁,现将结果报告如下。

资料与方法

一、临床资料

临床病例分为两组,即2000年组和2007年组,两组均因泌尿生殖系统炎症来我院皮肤性病科、泌尿内科和泌尿外科门诊就诊的男性患者。其中2000年131例,年龄15~67岁,平均年龄30.6岁,支原体感染期2d~11年不等。2007

年组 453 例, 年龄为 16 ~ 60 岁, 平均年龄 31.2 岁, 支原体感染期 5 d ~ 9 年不等。其中两组感染率最高的均为 20 ~ 40 岁年龄组。部分患者有婚外性接触史。患者有不同程度的尿痛、尿急、尿频、尿道口刺痒、排尿困难、排尿时或排尿后有灼烧感、会阴部胀痛等症状, 部分患者的泌尿生殖系统症状反复发作。

二、标本采集与处理

被检测患者留取标本前 1 周内未使用过任何抗生素。标本采集是用消毒棉拭子插入尿道口 1 ~ 2 cm 处旋转 15 ~ 20 s 后取出, 或留取前列腺液、精液及中段尿。每人份取 2 管, 行支原体培养和 PCR 检测。

三、试剂与方法

1. 培养法: 使用珠海浪峰生物技术有限公司生产的 IST 检测药敏试剂盒, 将取样拭子浸于转运肉汤中, 洗脱分泌物后(取前列腺液、精液或中段尿 0.7 ml 直接加入转运肉汤中)置 35℃ 孵育培养 24 h ~ 48 h 后, 观察试条上每孔的颜色变化。孔 1—UU, 孔 2—MH。孔 3 ~ 孔 12 为 10 种常用抗生素, 分别是四环素(TET)、乙酰螺旋霉素(ASP)、红霉素(ERY)、罗红霉素(ROX)、强力霉素(DOX)、可乐比妥(CRA)、氧氟沙星(OFL)、美满霉素(MIN)、交沙霉素(JOS)、阿奇霉素(AZI)。

2. PCR: 试剂由上海申友生物技术有限责任公司提供。将取样拭子放入 1.5 ml 置有 0.7 ml 无菌生理盐水的离心管中漂洗片刻, 在管壁上挤干后丢弃(前列腺液、精液、尿液直接取 0.7 ml 置于 1.5 ml 离心管中)。混匀后 4000 r/min 离心 2 min。吸上清 300 μ l 以 12 000 r/min 离心 5 min。弃上清后将离心管倒置吸水纸上, 去除残液。加入裂解缓冲液 20 μ l 震荡混匀, 于 95℃ 加热 10 min, 12 000 r/min 离心 5 min。吸上清 2 μ l 加入到已分装好盛有 22 μ l 反应液和 1 μ l 酶的反应管中, 再分别取 2 μ l 参比液和阴性对照液。分别混匀后 4000 r/min 离心 1 min。置入美国应用生物公司生产的 ABI 7000 全自动 PCR 热循环仪中按下列条件扩增: 37℃ 2 min, 94℃ 3 min, 94℃ 5 s, 60℃ 40 s, 40 次循环, 37℃ 5 s 保温。

四、结果判定

1. 培养法: 各孔由黄变红表明有支原体生长, 用“+”表示; 不变色表明无支原体生长, 用“-”表示; 变红浑浊表明有污染, 要重复试验。UU 于 24 h 报结果, MH 于 48 h 报结果。孔 1(+)-解脲支原体生长(UU $\geq 10^4$), 孔 2(+)-人型支原体生长(MH $\geq 10^4$), 孔 3 ~ 孔 12-(+)为耐药, (-)为敏感。

2. PCR 法: 阴性对照的 Ct 值为零, 试验才有效。标本的 Ct 值若无任何数值判为阴性; 若小于等于 38 判为阳性; 若大于 38 可能是被检标本的支原体滴度较低, 易造成漏检, 重复测定后若结果仍在此范围者判为阴性。

3. 支原体阳性判断标准: 培养法和 PCR 法结果均阳性, 才判定为阳性。

五、统计学处理: 采用 χ^2 检验。

结 果

一、2007 年与 2000 年支原体感染情况

2007年与2000年支原体感染率均较高,分别为63.8%和67.1%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。2007年与2000年感染率最高的都是UU,分别为33.3%和35.1%;其次是UU + MH,分别为17.2%和18.3%,单纯的MH感染率最低,分别为13.2%和13.7%;2007年与2000年比较,同型支原体的感染率均有所减少,但变化不显著,差异无明显统计学意义($P > 0.05$)。男性泌尿生殖系统感染患者的就医人数2007年(453例)比2000年(131例)明显增多,支原体感染例数绝对值2007年(289例)比2000年(88例)也显著增加,而感染百分率均有所减少但变化不明显。

二、不同标本中UU和MH的感染率

男性非淋菌性泌尿生殖系统炎症患者,2007年与2000年各类标本中支原体感染率最高的都是尿道分泌物,分别为75.6%和72.9%;精液的感染率次之,分别为62.3%和57.9%;前列腺液感染率分别为46.4%和45.2%;尿液的感染率最少,分别为57.1%和40.0%(2000年由于尿液检测例数太少,不能真正反映尿液中支原体的感染情况)。2007年与2000年比较,不同标本中同型支原体感染率变化不显著。结果见表1。

表1 2000年及2007年男性泌尿生殖系统感染者不同标本中UU和MH的感染率 [例(%)]

标本种类	2000年				2007年			
	UU	MH	UU + MH	合计	UU	MH	UU + MH	合计
前列腺液	6(21.4)	4(14.3)	3(10.7)	13(46.4)	20(19.2)	15(14.4)	12(11.5)	47(45.2)
尿道分泌物	36(43.9)	12(14.6)	14(17.1)	62(75.6)	118(40.5)	40(13.7)	54(18.6)	212(72.9)
精液	4(28.6)	2(14.3)	3(21.4)	9(62.3)	11(28.9)	4(10.5)	7(18.4)	22(57.9)
尿液	0(0)	0(0)	4(57.1)	4(57.1)	2(10.0)	1(5.0)	5(25.0)	8(40.0)

3. 各型支原体耐药株及耐药率:2000年和2007年支原体对TET和ERY两种药物的耐药率都在80%以上。2000年耐药率在30%以下的有DOX、CRA、MIN、JOX和AZI,耐药率在20%以下的有DOX、CRA、MIN和JOX。2007年DOX、MIN和JOX耐药率仍保持在20%以下,而CRA和AZI的耐药率却上升到30%以上。2007年与2000年相比,支原体对CRA($\chi^2 = 8.32, P < 0.01$)和AZI($\chi^2 = 5.01, P < 0.01$)的耐药率明显增高,差异有统计学意义;支原体对JOX的耐药率有所改善(2000年为18.2%,2007年为13.1%);而DOX、MIN的耐药率相对稳定(表2)。

讨 论

支原体是一类缺乏细胞壁、形态上呈高度多形性,能通过除菌滤器,在无生命培养基中能生长繁殖的最小原核细胞型微生物^[3]。泌尿生殖系统中的UU和MH是引起非淋菌性泌尿生殖系统炎症的主要病原体,可引起尿道炎、尿结石、慢性前列腺炎、附睾炎等多种疾病^[4]。支原体还可通过性接触引起男性性腺感染,造成精液生化成分异常,导致精子畸形、数目减少、活动率下降,使精子运动速度减

慢、运动方式改变,以致男性不育^[5]。

表2 2000年及2007年各型支原体耐药株及耐药率 [例(%)]

抗生素	2000年				2007年			
	UU	MH	UU + MH	合计	UU	MH	UU + MH	合计
TET	39(84.8)	14(77.8)	24(100)	77(87.5)	122(80.8)	48(80.0)	76(97.4)	246(85.1)
ASP	17(37.0)	5(27.8)	22(91.7)	44(50.0)	53(35.1)	21(35.0)	66(84.6)	140(48.4)
ERY	45(97.8)	11(61.1)	21(87.5)	77(87.5)	139(92.1)	50(83.3)	60(76.9)	249(86.2)
ROX	18(39.1)	3(16.7)	19(79.2)	40(45.5)	63(41.7)	29(48.3)	47(60.3)	139(48.1)
DOX	4(8.7)	2(11.1)	6(25.0)	12(13.6)	11(7.3)	5(8.3)	15(19.2)	31(10.7)
CRA	6(13.0)	3(16.7)	3(12.5)	12(13.6)	57(37.7)	23(38.3)	16(20.5)	96(33.2)
OFL	22(47.8)	6(33.3)	8(33.3)	36(40.9)	83(55.0)	36(60.0)	43(55.1)	162(56.1)
MIN	8(17.4)	1(5.6)	2(8.3)	11(12.5)	22(14.6)	5(8.3)	7(9.0)	34(11.8)
JOX	9(19.6)	2(11.1)	5(20.8)	16(18.2)	21(13.9)	6(10.0)	11(14.1)	38(13.1)
AZI	12(26.1)	1(5.6)	6(25.0)	19(21.6)	60(39.7)	15(25.0)	27(34.6)	102(35.3)

本研究显示,2007年与2000年男性非淋菌性泌尿生殖系统炎症患者支原体感染率均较高,分别为63.8%和67.1%。与黄泽红等^[6]报道的60.3%相近,与李文广等^[1]报道的39.7%差别较大,可能与标本留取环节、样本构成、地域差距、流行株类型、检测方法以及使用的试剂盒不同等因素有关。2007年及2000年男性泌尿生殖系统感染患者的支原体感染率都在60%以上,这种高水平感染率说明支原体感染的治愈率不高,支原体感染没有得到有效的控制。原因可能是支原体感染后,部分无症状或症状轻微者自行购药导致用药不当形成慢性迁延性支原体感染,或忽视同期对性伴侣的检查治疗,致使支原体感染情况没有得到有效控制所致。虽然2007年男性泌尿生殖系统感染患者的就医人数比2000年明显增多,但2007年与2000年比较,同型支原体的感染率却均有减少的趋势,说明人们重视自我及正视现实的思想观念有较大转变,同时也说明人们看病、治病、防病的自觉性明显提高。仅仅7年时间,男性泌尿生殖系统支原体感染由2000年的88例升高到2007年的289例,增长速度高出3倍还多,这不得不引起社会各界的高度关注及医学界的高度警惕和重视。UU特殊的顶端结构使其能够牢固地黏附于靶细胞表面,这是导致UU高感染率的重要原因^[4]。因此男性非淋菌性泌尿生殖系统炎症患者一经检测有支原体感染,一定要到正规医疗机构进行及时、有效、系统、彻底的治疗,以防止反复迁延感染。

本研究还显示,2007年与2000年男性泌尿生殖系统UU和MH感染患者同一部位标本的同型支原体感染率变化不明显;说明各型支原体对男性泌尿生殖系统各器官的易感性变化不大。但不同部位标本的各型支原体感染率不同,感染率最高的是尿道分泌物,其次是精液,前列腺液,最低的是尿液。这种差异可能与取材部位、取材方法以及支原体寄生部位不同有关,支原体多寄生于男性尿道和阴茎包皮内。提示对男性泌尿生殖系统炎症患者若怀疑有UU或MH感染时,应尽

量取尿道分泌物进行支原体检测,以提高检出率,增加治疗机会。

由于支原体缺乏细胞壁,对于干扰细胞壁形成的 β -内酰胺类抗生素如青霉素和头孢菌素等具有天然耐药性,四环素类、大环内酯类和喹诺酮类是治疗支原体的常用药物。本试验药品均为这三类抗生素,其中TET、ASP、ERY、ROX、AZI和JOS为大环内酯类抗生素,DOX和MIN为半合成四环素类抗生素,CRA和OFL为喹诺酮类抗生素。本结果显示,治疗UU和MH的常用药物中,TET、ERY、ASP、ROX和OFL的耐药性仍保持在较高水平。特别是TET和ERY两种药物,2007年与2000年耐药率都在80.0%以上,虽然ASP、ROX和OFL3种药物的耐药率没有前两种高,但也都在40.0%以上,说明本地区支原体的主要耐药菌株没有改变。2000年组支原体感染耐药率在30%以下的有DOX、CRA、MIN、JOX和AZI,耐药率在20%以下的有DOX、CRA、MIN和JOX;2007年组DOX、MIN和JOX耐药率仍保持在20%以下,而CRA和AZI的耐药率却上升到30%以上。2007年与2000年组相比,UU和MH对CRA($\chi^2 = 8.32, P < 0.01$)和AZI($\chi^2 = 5.01, P < 0.01$)的耐药率明显增高,差异有显著统计学意义。这可能是由于CRA和AZI两种抗生素近年来在本地区长时间广泛使用有关。研究表明治疗支原体感染的药物使用一段时间后均会产生耐药性,初用疗效很好的抗生素并不表明长期有效;对UU和MH耐药性较强的抗生素,往往是临床使用时间较长者。由于以往的良好疗效且服用方便,CRA和AZI可能仍是很多临床医生经验治疗的首选药物,不难想象,在不久的将来这两种药物的耐药率将会逐渐提高。因此提醒临床医生和患者在治疗泌尿生殖系统支原体感染时一定要合理选择抗生素,且不要长时间反复使用同一种抗生素。2007年与2000年相比,JOX的耐药率有所改善,而DOX、MIN的耐药率相对稳定,可能与这3种药物在本地区应用较少有关。因此,DOX、MIN和JOX可作为本地区治疗泌尿生殖系统UU和MH感染时经验用药的首选药物。以上研究显示,本地区男性泌尿生殖系统UU和MH感染患者对大部分大环内酯类和喹诺酮类抗生素产生了抗药性,而对半合成四环素类抗生素的耐药性较弱并保持相对稳定。

本研究提示,随着时间的变化,UU和MH的耐药性也在发生变化,而男性泌尿生殖系统UU和MH的感染率却变化甚微。因此,临床诊治泌尿生殖系统UU和MH感染时应尽可能做支原体培养及药敏试验,根据试验结果选择最敏感的抗生素进行规范、足量、合理用药,以减少用药的盲目性。同时注意抗生素使用量的起点不要太高,更换品种不宜太频繁,用药时间要适当,杜绝滥用抗生素,减少耐药株的发生,提高治愈率,防止复发。本研究表明,对UU和MH感染及其耐药性变迁的研究,可为经验治疗男性泌尿生殖系统UU和MH感染提供依据。连续定期检测是了解UU和MH感染和耐药性变迁的重要手段,对感染UU和MH的患者进行有效预防和彻底治疗具有重要的参考价值。

参 考 文 献

- 1 李文广, 陈海. 男性非淋菌性尿道炎支原体感染及耐药性分析. 中国热带医学, 2007, 7:1910-1934.
- 2 李华信, 孙良起, 陈松涛. 洛阳地区泌尿生殖道炎患者解脲支原体和人型支原体检测. 中国皮肤性病杂志, 2002, 16: 34-35.
- 3 张卓然主编. 临床微生物学和微生物学检验. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 289-293.
- 4 NIN Conceridemia Development Conference Summary Treatment of hypertrigly. Ceridemia Arteriosclerosis, 1984, 4: 296.
- 5 Kesteloot H, Geboers J, Joossens JV. On the within-population relationship between nutrition and serum lipids: the B. I. R. N. H. study. Eur Heart J, 1989, 10: 196-202.
- 6 黄泽红, 高俊, 单炽昌. 男性不育患者解脲支原体检出率及药敏分析. 广东药学院学报, 2005, 21: 622-623.

(收稿日期: 2008-05-21)

(本文编辑: 王丹静)

李华信, 高春芳, 吴晓菲, 等. 男性非淋菌性泌尿生殖系统炎症患者解脲和人型支原体感染及耐药性变迁研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008, 2(4): 314-320.