

淋病治疗新进展

程婉秋 李树锦 邵小华 彭 静 朱晓艳

[关键词] 淋病奈瑟菌;抗菌药物;耐药性;治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.03.025

淋病是由淋病奈瑟菌(*neisseria gonorrhoeae*, NG)引起的,在世界范围内广泛流行的性传播疾病^[1]。随着人员流动的急剧增加,人们观念和行为的改变,每年全球新发感染者达1.06亿,严重影响人类的公共卫生安全^[2]。随着NG感染的流行和抗生素的广泛使用,NG的耐药现象逐年增加,NG的治疗面临着严峻的挑战^[3]。近年来,美国、欧洲和加拿大的卫生机构已将耐药的NG视为一种新兴的威胁。2017年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)强调了现有的NG治疗方法的不足,新型抗生素的研发成为了淋病研究的重中之重^[4]。目前,各国研究人员均在寻找有效的抗菌疗法,如疫苗研发、联合疗法、替代药物、新药研发等。本综述主要讨论我国淋病治疗的最新研究进展及目前处于开发后期的新型抗生素和疫苗等。旨在为临床治疗提供理论依据。

1 NG 抗生素耐药现状

淋病早期治疗以青霉素和四环素为主,20世纪80年代末,鉴于高度耐受青霉素和四环素NG的广泛传播,临床已不再推荐使用青霉素、四环素用于淋病的治疗^[5]。随后,WTO推荐以环丙沙星为代表的氟喹诺酮类药物等作为淋病治疗的首选药物^[6],但由于NG染色体GyrA和ParC基因突变,DNA旋转酶和拓扑异构酶IV氨基酸改变,导致NG对喹诺酮类药物的耐药现象越来越广泛,2007年,中国疾病预防控制中心提出不再使用该类药物治疗淋病^[7]。

1981年,大观霉素曾是治疗淋病的一线药物之一,随后发现由于16S rRNA基因核苷酸多态性,临床上出现了耐大观霉素的NG^[8]。随着高水平阿奇霉素耐药的案例报道,阿奇霉素不再作为单一疗法使用^[9]。但在过去二十年中,一半以上的NG感染仍坚持使用大观霉素治疗,大观霉素依然保留了对大多数NG的杀菌活性^[10]。

头孢曲松是大多数国家治疗淋病的一线药物,但近几年来,许多国家和地区报道NG对其敏感性降低,甚至出现高度耐药的菌株^[11]。2011年,日本发现了第一株对头孢曲松高度耐药的NG H041型。Ohnishi等^[12]研究发现,H041型NG拥有特殊的镶嵌基因penA,并有mtrR、penB、ponA基因位点的突变,

使得NG对头孢曲松高度耐药。2012年,对头孢曲松高度耐药NG F89型在法国、西班牙先后被报导。F89型NG对头孢曲松高度耐药的原因除了有镶嵌型penA外,镶嵌penA编码的PBP2蛋白中还存在氨基酸置换,且mtrR、penB、ponA、pilQⅦ等基因也发生了突变。头孢曲松高度耐药H041型NG和F89型NG的发现,使得治疗淋病新药物的研制迫在眉睫^[13]。

厄他培南是一种相对较新的碳青霉烯类抗生素,主要用于治疗肠杆菌科细菌引起的感染。最近的一项体外研究^[14]显示,厄他培南对H041型和F89型淋球菌等头孢曲松耐药菌株,具有一定的杀菌活性,表明厄他培南可能是淋病的有效治疗选择。然而,Quaye等^[15]认为厄他培南不适合作为淋病一线治疗的替代品。因此,临床上厄他培南用于淋病治疗效果须进一步验证。

2 NG 联合治疗方案

为减少头孢曲松耐药菌株的进一步出现,各国陆续推荐使用抗生素联合治疗的方法治疗淋病^[16]。但Hauser等^[17]实验结果显示,头孢曲松和阿奇霉素的组合杀菌效果较单独使用头孢曲松差。因此,需要进行更多的临床试验来验证联合治疗的临床疗效是否高于单药治疗。

美国一项随机临床试验评估阿奇霉素与庆大霉素或阿奇霉素与吉米沙星联合治疗的效果与安全性,结果显示阿奇霉素联合庆大霉素治疗生殖道淋病的有效率为100%,阿奇霉素联合吉米沙星治疗有效率为99.5%,且对10例咽部淋球菌感染和1例直肠淋球菌感染亦有明显的疗效,但是阿奇霉素与吉米沙星能否作为新的联合治疗替代方案需要进一步研究验证^[18]。

Clifton等^[19]对临床常用的几种联合用药进行了体外杀菌实验,其中包括阿奇霉素联合头孢克肟,阿奇霉素联合头孢曲松、阿奇霉素联合庆大霉素及阿奇霉素联合壮观霉素。结果显示阿奇霉素联合头孢克肟、阿奇霉素联合头孢曲松素具有较高的体外杀菌活性,而阿奇霉素联合庆大霉素及阿奇霉素联合壮观霉素的体外杀菌活性不理想。因此,阿奇霉素联合头孢克肟或头孢曲松素治疗淋病,具有较高的杀菌效果,可降低头孢曲松、头孢克肟耐药菌株的出现。

3 新型抗菌药物

3.1 索利霉素 索利霉素为第四代大环内酯类抗生素,对常见的革兰氏阳性菌和苛刻的革兰氏阴性细菌,包括淋病奈瑟氏球菌有较好的杀菌活性^[20]。索利霉素体外药敏试验显示,该抗生素对头孢曲松耐药的菌株(如 H041 型, F89 型)有明显的抗菌作用,且比其他大环内酯类药物,如阿奇霉素、红霉素有更低的最小抑菌浓度值^[21]。索利霉素 2 期临床试验显示,其对单纯性生殖道淋病及包括咽部和直肠在内复杂性淋病的患者有很好的临床疗效^[22]。3 期临床试验显示,索利霉素治疗单纯性泌尿生殖道淋病临床疗效低于与头孢曲松联合阿奇霉素联合治疗组。此外,索利霉素对高水平阿奇霉素耐药的 NG 的治疗效果不佳。目前,由于索利霉素 3 期实验结果不理想,使得索利霉素用于淋病治疗的尝试停滞不前^[23]。

3.2 唑利氟达星 唑利氟达星是一种新型的细菌 DNA 促旋酶/拓扑异构酶抑制剂,具有靶向抑制 *gyrB* 和 *parE* 基因的活性^[24]。2014 年至 2015 年多中心 2 期临床试验评估唑利氟达星治疗单纯性泌尿生殖系统淋病安全性和有效性,结果显示,唑利氟达星治疗有效率为 98%^[25]。另外,唑利氟达星对伴肛直肠 NG 感染也有良好的治疗效果^[26]。2018 年 11 月,在荷兰,南非,泰国和美国等国家中推进唑利氟达星进入全球第三阶段临床试验,目前暂无实验结果。

3.3 Gepotidacin Gepotidacin(GSK2140944)是一种三氮杂茈类抗菌剂,具有针对 *gyrA* 和 *parC* 基因的新型 DNA 拓扑异构酶 II 抑制活性^[27]。Gepotidacin 对高度耐药的 NG 具有较好的体外活性,且与其他类抗生素之间无显著交叉耐药反应,表明 Gepotidacin 可作为联合治疗的抗生素之一^[28]。Taylor^[29] 研究发现,用 Gepotidacin 治疗 4~8 d 后,所有的单纯泌尿道淋病及伴有肛肠淋病的患者均有效,而伴有口咽感染中有一例治疗无效。最初预测该药物可能对氟喹诺酮耐药的 NG 有效果,然而,最近的第 2 阶段研究的数据^[30]显示,Gepotidacin 未能治愈氟喹诺酮类耐药性淋病。

4 淋球菌疫苗的研制

人是 NG 的唯一宿主,适当使用疫苗有助于消灭病原菌。然而迄今为止,国内外尚未成功研制出能有效防治淋病感染的疫苗。我国食品和药品管理局和疾病预防控制中心已将抗淋病疫苗的筛选与研制作为淋病研究的重要内容^[31]。

在加拿大北部因纽特人群灭活的全细胞疫苗的研究中发现,尽管超过 90% 的疫苗接种者中成功诱导出了抗体反应,但因缺乏适应性免疫应答,预防感染效果欠佳^[32]。2018 年, Gala 等开发了一种新型的基于纳米技术的疫苗制剂。其将福尔马林固定的全细胞淋病奈瑟氏球菌作为疫苗抗原包封在一种可生物降解的微粒中,通过微针皮肤贴片经皮传送发挥作用。通过体外细胞和小鼠体内疫苗接种试验研究发现新型淋病纳米疫苗可引发抗原特异性体液免疫和细胞免疫,是一种潜在的功能性疫苗^[33]。

综上,由于 NG 的多样性,不同地区使用抗菌药物治疗淋病的用量和频率差别,导致 NG 的耐药性因时间和地区的变化而有所不同,不同国家选择的治疗方案也不尽相同。NG 的抗菌药物耐药性问题日益严重,快速检测、新型抗性分离株的传播控制、优化给药方案及疫苗研制是避免耐药菌株的快速出现,保持抗生素疗效的最重要策略。头孢曲松与其他抗生素的双重疗法是目前控制多重耐药 NG 的重要策略,尽管联合治疗方案的证据不足,但是许多国家仍然建议使用双重治疗方案作为指南。

参考文献

- [1] 张欠欠, 秦晓文. 某院泌尿生殖系感染患者淋菌和非淋菌感染的调查分析[J]. 中国艾滋病性病, 2020(1):2.
- [2] 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.
- [3] 张丽君, 王峰, 彭毅, 等. 深圳市 NG 阿奇霉素耐药的分子机制及流行特征分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(3):219-224.
- [4] BEATRIZ S G, PG M. Future prospects for *neisseria gonorrhoeae* treatment[J]. Antibiotics, 2018, 7(2):49.
- [5] GIANECINI R, OVIEDO C, GUANTAY C, et al. Prevalence of *bla* TEM-220 gene in penicillinase-producing *neisseria gonorrhoeae* strains carrying Toronto/Rio plasmid in Argentina, 2002-2011[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(1):571.
- [6] ADGBOLA RA, SABALLY S, CORRAH T, et al. Increasing prevalence of penicillinase-producing *neisseria gonorrhoeae* and the emergence of high-level, plasmid-mediated tetracycline resistance among gonococcal isolates in The Gambia[J]. Trop Med Int Health, 1997, 2(5):428-432.
- [7] CAMPOS-OUTCALT D. Practice alert: CDC no longer recommends quinolones for treatment of gonorrhea[J]. J Fam Pract, 2007, 56(7):554-558.
- [8] BOSLEGO J W, TRAMONT E C, TAKAFUJI E T, et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and of penicillinase-producing *neisseria gonorrhoeae* [J]. N Engl J Med, 1987, 317(5):272-278.
- [9] CHISHOLM S A, DAVE J, ISON C A. High-level azithromycin resistance occurs in *neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(9):3812-3816.
- [10] LEE H, HONG S G, SOE Y, et al. Trends in antimicrobial resistance of *neisseria gonorrhoeae* isolated from Korean patients from 2000 to 2006 [J]. Sex Transm Dis, 2011, 38(11):1082-1086.
- [11] JANDA, WILLIAM M. Emerging extended-spectrum cep-

- alospirin resistance in neisseria gonorrhoeae [J]. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2016, 38(2):9–18.
- [12] 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.
 - [13] GONG Z, LAI W, LIU M, et al. Novel genes related to ceftriaxone resistance found among ceftriaxone-resistant neisseria gonorrhoeae selected in vitro [J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2016, 60(4):2043–2051.
 - [14] UNEMO M, GOLPARIAN D, LIMNIOS A, et al. In vitro activity of ertapenem versus ceftriaxone against Neisseria gonorrhoeae isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants: ertapenem for treatment of gonorrhea? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(7):3603–3609.
 - [15] QUAYE N, COLE M J, ISON C A. Evaluation of the activity of ertapenem against gonococcal isolates exhibiting a range of susceptibilities to cefixime [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(6):1568–1571.
 - [16] SCHUMACHER C M, GHANEM K G. Retreatment rates for uncomplicated gonorrhea infection: comparing ceftriaxone and azithromycin versus ceftriaxone and doxycycline [J]. *Sex Transm Dis*, 2013, 40(7):539–545.
 - [17] HAUSER C, HIRZBERGER L, UNEMO M, et al. In vitro activity of fosfomicin alone and in combination with ceftriaxone or azithromycin against clinical neisseria gonorrhoeae isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3):1605–1611.
 - [18] KIRKCALDY R D, WEINSTOCK H S, MOORE P C, et al. The efficacy and safety of Gentamicin plus Azithromycin and Gemifloxacin plus Azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(8):1083–1091.
 - [19] CLIFTON S, BOLT H, MOHAMMED H, et al. Prevalence of and factors associated with MDR neisseria gonorrhoeae in England and Wales between 2004 and 2015: analysis of annual cross-sectional surveillance surveys [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(4):923–932.
 - [20] JENSEN JS, FERNANDES P, UNEMO M. In vitro activity of the new fluoroketolide Solithromycin (CEM-101) against macrolide-resistant and susceptible mycoplasma genitalium strains [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(6):3151–3156.
 - [21] GOLPARIAN D, FERNANDES P, OHNISHI M, et al. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical neisseria gonorrhoeae isolates and international reference strains, including those with high-level antimicrobial resistance: potential treatment option for gonorrhea? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5):2739–2742.
 - [22] HOOK E W 3rd, GOLDEN M, JAMIESON B D, et al. A phase 2 trial of oral Solithromycin 1200 mg or 1000 mg as single-dose oral therapy for uncomplicated gonorrhea [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(7):1043–1048.
 - [23] CHEN M Y, MCNULTY A, AVERY A, et al. Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8):833–842.
 - [24] O'DONNELL J, LAWRENCE K, VISHWANATHAN K, et al. Single-dose pharmacokinetics, excretion, and metabolism of zoliflodacin, a novel spiropyrimidinetrione antibiotic, in healthy volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 63(1):e01808–18.
 - [25] TAYLOR S N, MARRAZZO J, BATTEIGER B E, et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhea [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(19):1835–1845.
 - [26] BASARAB G S, KERN G H, MCNULTY J, et al. Corrigendum: responding to the challenge of untreatable gonorrhea: ETX0914, a first-in-class agent with a distinct mechanism-of-action against bacterial Type II topoisomerases [J]. *Sci Rep*, 2015, 18(5):14157.
 - [27] O'RIORDAN W, TIFFANY C, SCANGARELLA – OMAN N, et al. Efficacy, safety, and tolerability of Gepotidacin (GSK2140944) in the treatment of patients with suspected or confirmed gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6):e02095–16.
 - [28] FARRELL D J, SADER H S, RHOMBERG P R, et al. In vitro activity of Gepotidacin (GSK2140944) against neisseria gonorrhoeae [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(3):e02047–16.
 - [29] TAYLOR S N, MORRIS D H, AVERY A K, et al. Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: a phase 2, randomized, doseranging, single-oral dose evaluation [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(4):504–512.
 - [30] SCANGARELLA – OMAN N E, HOSSAIN M, DIXON P B, et al. Microbiological analysis from a phase 2 randomized study in adults evaluating single oral doses of gepotidacin in the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea caused by Neisseria gonorrhoeae [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12):e01221–18.
 - [31] GOTTLIEB S L, DEAL C D, GIERSING B, et al. The global roadmap for advancing development of vaccines against

不同支抗应用于上颌前突的研究进展

章雨秋 韩梅 米方林

[关键词] 传统支抗;微型种植体支抗;上颌前突;支抗控制
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.03.026

正畸治疗过程中,任何施加于矫治牙的力,必然同时产生一个方向相反、大小相同的反作用力,能抵抗该反作用力的结构被称为“支抗”。上颌前突是临床常见的错颌畸形,该类错颌畸形患者常采用拔牙矫治进行正畸治疗,为获得正常的覆殆、覆盖,使侧貌更加美观,常需增强支抗以便在生物力学范围内最大程度内收前牙。根据支抗牙移动占据拔牙间隙的多少又将支抗分为强支抗(不超过拔牙间隙的1/3),中支抗(不超过拔牙间隙的1/2)和弱支抗(不超过拔牙间隙的2/3)。临床常用牙齿自身作为支抗,但 Nabbout 等^[1]使用3D扫描仪计算出精确度更高的各个牙齿的支抗系数,表明牙齿所能提供的支抗较使用平片计算牙周膜面积所得出的支抗系数更低。因此在上颌前突治疗中,使用牙齿自身作为支抗被认为是危险的,必须增加辅助装置。

近年来支抗设计的研究层出不穷,强而适中的传统支抗即横腭杆(transpalatal arch,TPA)、Nance弓和口外弓;而微型种植体支抗因其支抗体积小,操作便捷,以及较高的性价比在临床中逐渐替代传统支抗,但过度滥用微型种植体支抗易造成牙根吸收等不良反应。因此,本综述旨在分析TPA、Nance弓、口外弓、微型种植体(单独或联合使用)用作矫正安氏Ⅱ类Ⅰ分类、安氏Ⅰ类双颌前突正畸患者的机制,支抗控制,优缺点以供临床医师参考。

1 TPA

1.1 TPA的作用机制 TPA采用不锈钢丝将两侧磨牙连为一体,由双侧磨牙共同承担矫治力,能有效减少矢状向的支抗控制,避免磨牙发生近中倾斜和扭转运动。且 Ω 朝远中的横腭弓比 Ω 朝近中的横腭弓能更好地对磨牙的近中移动加以控制,NEY等^[2]研究表明,牙周膜内应力分布和 Ω 曲的方向有着密不可分的关系,其作用机理可能为舌肌力的方向影响牙周内的应

力分布。舌肌所产生力量随着TPA距离腭黏膜的距离而变化,即距离越远,力量越大。

上颌磨牙牙冠近中颊侧倾斜移位、磨牙伸长是上颌支抗丢失的常见表现形式。吞咽时舌体对上方的TPA产生压力,能有效防止垂直向支抗丢失。

1.2 TPA的支抗控制 单独使用TPA作为强支抗,这一做法一直备受质疑。部分学者认为TPA可单独使用,是一种合格的支抗。李毕超等^[3]研究表明,使用TPA可阻碍牙弓中后段牙冠舌向位移,有利于维持牙弓形态的稳定,而 Alhadlaq 等^[4]和 Kecik 研究^[5]与其研究结果不一致,指出单独使用TPA不能在上颌前突的正畸治疗中最大程度地减少支抗丢失。Diar - Bakirly 等^[6]的系统评价结果也显示单独使用TPA平均支抗丢失为1.76~4.21 mm,表明仅使用TPA作为支抗装置组的支抗丢失较大,占拔牙间隙的27%~54%,因此不推荐单独使用TPA。

综上,大多数研究不推荐在临床上单独使用TPA作为强支抗使用,但诸多学者^[7]支持其作为中度支抗用于其它错颌畸形或对支抗要求较低的病例。

2 Nance弓

2.1 Nance弓的作用机制 Nance弓采用不锈钢丝将双侧磨牙连接在一起,在牙弓前部借树脂基托与腭黏膜贴合,双侧磨牙所承受的矫治力可经过基托传至腭黏膜,有效地避免矢状向的支抗丢失,防止支抗磨牙的近中移动,保持牙弓合适的长度。

2.2 Nance弓的支抗控制 目前研究认为,Nance弓在一定程度上能够减少支抗丢失。AL等的研究^[8]显示支抗丢失发生在前10周。Chopra等^[9]研究表明,Nance弓垂直向控制良好,上颌的支抗损失为(2.00±0.65)mm(28.08%)。这些研究都佐证了Nance弓能有效的增强支抗,在一定程度上能满足临床上对于增强支抗的要求。

作者单位:637000 四川南充 川北医学院口腔医学系

- sexually transmitted infections: update and next steps[J]. Vaccine,2016,34(26):2939-2947.
- [32] GREENBERG L. Field trials of a gonococcal vaccine[J]. J Reprod Med,1975,14(1):34-36.
- [33] GALA RIKHAY P, ZAMAN ROKON U Z, D' SOUZA MARTIN J, et al. Novel whole - cell inactivated neisseria

gonorrhoeae microparticles as vaccine formulation in microneedle - based transdermal immunization[J]. Vaccines, 2018,6(3):60.

(2019-11-25 收稿)
(本文编校:张迪,崔月婷)