

• 临床检验研究论著 •

不孕妇女生殖道感染病原体检测分析^{*}

李靖¹, 欧南城¹, 叶晓涛^{1△}, 许兴桂², 黄衍锋³

(1. 深圳市龙岗区坪地人民医院检验科, 广东深圳 518117; 2. 深圳市龙岗中心医院妇产科, 广东深圳 518117; 3. 深圳市龙岗中心医院检验科, 广东深圳 518117)

摘要:目的 分析不孕妇女生殖道感染的病原体分布和支原体药敏。方法 对 260 例不孕妇女(试验组)的阴道分泌物和宫颈分泌物进行相关病原体的实验室检查, 并与 260 例妊娠妇女(对照组)进行比较。结果 试验组妇女生殖道感染的病原体阳性率为 61.2%。病原体检出前 3 位依次为支原体(47.7%)、假丝酵母菌(30.0%)和细菌性阴道病(BV)病原菌(16.7%); BV 病原菌、支原体和 pH 值在不孕妇女与对照组间差异具有统计学意义($P<0.05$), 其他病原体和生殖道清洁度在试验组与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)。多西环素和米诺环素对解脲支原体的敏感率高达 90% 以上, 喹诺酮类药物对解脲支原体的敏感率低于 40%。结论 BV 病原菌和支原体感染是引起妇女不孕的重要因素, 须加强监测, 合理使用抗菌药物。

关键词:不孕症; 生殖道感染; 病原体; 药物敏感试验

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.11.008 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2014)11-1395-03

Analysis of the pathogens of reproductive tract infection in infertile women^{*}

Li Jing¹, Ou Nancheng¹, Ye Xiaotao^{1△}, Xu Xinggui², Huang Yanfeng³

(1. Department of Clinical Laboratory, Longgang District Pingdi People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518117, China; 2. Obstetrics and Gynecology, Longgang District Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518117, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Longgang District Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518117, China)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution of reproductive tract infection(RTI) pathogens and the drug sensitivity of *Mycoplasma* in infertile women. **Methods** Experimental examinations of the pathogens related to RTI were performed in 260 cases of infertile women(test group) and compared with 260 cases of pregnant women(control group). **Results** In test group, the positive rate of RTI pathogens was 61.2%. The top 3 pathogens were *Mycoplasma* (47.7%), *Candida* (30.0%) and bacterial vaginosis (BV) pathogens(16.7%). There were significant differences of BV pathogens, *Mycoplasma*, and pH value between test group and control group($P<0.05$). And the differences of other pathogens and the cleanliness were not significant between test group and control group($P>0.05$). The drug sensitivity rates of *Ureaplasma urealyticum* to doxycycline and minocin were above 90%, and which to quinolone was less than 40%. **Conclusion** BV pathogens and *Mycoplasma* infection is one of the important factors which could affect women infertility. It is necessary to strengthen the monitoring and rational use of antimicrobial agents.

Key words: infertilit; reproductive tract infections; pathogen; drug susceptibility test

中国大约有 8% 的育龄夫妇存在不孕不育的问题, 其中女性原因造成的不孕不育约占 60%, 已成为一个非常重要的生殖健康问题和公共卫生问题。研究表明, 除先天性、内分泌及免疫因素外, 慢性生殖道感染也是引起女性不孕的重要原因^[1]。近年来, 感染性疾病引起的不孕症患者数量呈逐年上升趋势, 越来越引起人们的重视。本研究对女性不孕症患者生殖道感染情况进行了初步调查与研究, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 试验组: 2010 年 1 月至 2013 年 1 月在龙岗中心医院与坪地人民医院就诊的女性不孕症患者共 260 例, 其中继发性不孕症 155 例, 原发性不孕症 105 例; 年龄 22.5~40.1 岁, 平均(28.56±4.32)岁。对照组: 选择同期在门诊妊娠妇女 260 例为对照人群; 年龄 21.5~41.2 岁, 平均(26.85±3.82)岁。2 组年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 阴道分泌物检测 用无菌棉拭子取阴道分泌物用于滴虫、真菌、细菌性阴道病(BV)病原菌快速检测及 pH 测定, 拭

子涂湿片根据判定标准(表 1)^[2]判定阴道清洁度, 镜下检出活的阴道滴虫则判为阳性, 湿片高倍镜检查真菌(菌丝、孢子)、滴虫等。BV 病原菌检测采用唾液酸酶法(试剂为珠海浪峰生物技术有限公司产品)。pH 精密试纸(pH3.8~5.4)由上海三爱思试剂有限公司提供。

表 1 阴道清洁度评定标准

清洁度 [*]	乳酸杆菌	球菌	上皮细胞	白(脓)细胞(/HP)
I 度	多	未见	满视野	0~5
II 度	中	少量	1/2 视野	5~15
III 度	少	多	少量	15~30
IV 度	未见	大量	少/未见	>30

^{*}: 生殖道清洁度 I~II 度为正常, III~IV 度为异常。

1.2.2 宫颈分泌物检测 所有患者清洁外阴后, 再用消毒取样拭子取宫颈分泌物分别用于解脲支原体(Uu)、人型支原体(Mh)和沙眼衣原体(Ct)检测, 支原体检测试剂由珠海丽珠有

^{*} 基金项目: 深圳市宝安区科技计划医疗卫生资助项目(2013062)。 作者简介: 李靖, 男, 主管检验技师, 主要从事临床检验研究。

[△] 通讯作者, E-mail: yexiaotao338@163.com。

限公司提供, Ct 检测试剂采用英国立明公司产品, 严格按操作说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 试验组生殖道感染的病原体阳性率为 61.2%(159/260), 试验组与对照组感染生殖道病原体的分布比较见表 2。

表 2 试验组与对照组生殖道病原体的比较[n(%)]

病原体	试验组 (n=260)	对照组 (n=260)	χ^2	P
BV 病原菌	57(16.2)	36(13.8)	2.775	0.016
假丝酵母菌	78(30.0)	87(33.5)	0.719	0.396
滴虫	33(12.7)	28(10.8)	0.464	0.496
BV 病原菌+假丝酵母菌	18(6.9)	21(8.7)	0.249	0.617
BV 病原菌+滴虫	15(5.8)	10(3.8)	1.051	0.050
支原体	124(47.7)	74(28.5)	13.491	0.000
Ct	17(8.1)	23(8.8)	0.975	0.323

2.2 不孕与妊娠妇女生殖道清洁度、pH 值的比较见表 3。

表 3 试验组生殖道清洁度、pH 值的比较[n(%)]

项目	试验组(n=260)	对照组(n=260)	χ^2	P
生殖道清洁度Ⅲ~Ⅳ度	112(43.1)	124(47.7)	1.117	0.291
pH>4.5	133(51.2)	98(37.7)	9.542	0.002

2.3 260 例不孕女性检测出支原体 124 例阳性, 阳性率为 47.7%, 其中 Uu 感染 108 例, Mh 感染 11 例, Uu+Mh 混合感染 5 例; 108 例不孕妇女感染 Uu 药敏试验结果见表 4。

表 4 试验组生殖道感染 108 株 Uu 药敏试验结果(%)

药物	敏感	中介	耐药
多西环素	94.4	3.7	1.9
米诺环素	96.3	1.9	1.9
交沙霉素	88.9	7.4	3.7
克拉霉素	81.5	3.7	14.8
罗红霉素	66.7	18.5	14.8
阿奇霉素	59.3	22.2	18.5
氧氟沙星	30.0	46.7	23.3
左氧氟沙星	38.9	50.0	11.1
司帕沙星	38.5	46.7	14.8

3 讨 论

婚后正常性生活的状态下, 没有采取任何避孕措施, 2 年内没有怀孕, 称之为不孕症。引起女性不孕的因素很多, 卵巢因素、内分泌异常及生殖器官异常均可导致不孕, 生殖道感染性疾病引起不孕是现在临床讨论的重点, 临床治疗后有很好的疗效, 以往研究认为 Ct、Uu 的感染与女性不孕的关系尤为密切, 近年发现 BV 是育龄妇女最常见的生殖道感染性疾病^[3]。本研究对 260 例不孕妇女与妊娠妇女生殖道病原体比较发现, BV 病原菌分布在不孕妇女与妊娠妇女间差异具有统计学意

义($P<0.05$); 假丝酵母菌、滴虫和衣原体的分布在不孕妇女与妊娠妇女间差异无统计学意义($P>0.05$)。BV 以下生殖道微生物菌群变化为特征, 主要表现为占绝对优势的乳酸菌被大量的阴道加德纳菌(GV)以及与 BV 密切相关的一系列有潜在致病作用的微生物所替代^[4]。Spandorfer 等^[5]研究发现, 原发性不孕的患者与 BV 病原菌感染有着密切关系, 同时还发现不正常的阴道菌群分布与炎症细胞因子间存在着密切关系。王蕊等^[6]对生殖内分泌门诊不孕症患者进行调查发现, 不孕症患者 BV 病原菌的阳性率明显高于其他门诊患者, 两者存在显著性差异($P<0.05$); 原发性不孕症患者中 BV 病原菌阳性率明显高于继发性不孕患者和其他疾病门诊患者。说明 BV 病原菌感染可能是引起女性不孕的重要原因。BV 病原菌感染主要由大量的厌氧菌和需氧菌生长引起, 以厌氧菌为主, 从而抑制了乳酸菌的正常生长, 破坏了阴道酸性平衡, 使阴道 pH 值升高。从表 3 结果发现, 不孕妇女与妊娠妇女比较, pH 值差异具有统计学意义($P<0.05$), 进一步说明 BV 病原菌感染可能是引起女性不孕的重要原因, 但是生殖道清洁度在不孕妇女与妊娠妇女间差异无统计学意义($P>0.05$), 与王蕊等^[6]研究结果相符, 即 90% 的 BV 病原菌阳性者未叙述有白带异常, 特别是原发性不孕的患者中, 绝大部分没有白带异常、外阴瘙痒或疼痛, 也没有 BV 病原菌感染诊断病史。说明生殖道清洁度不是导致妇女不孕的重要因素。

支原体是一种简单的原核生物, 与泌尿生殖道感染有关的主要是 Uu 和 Mh 两种, 支原体是非淋病性尿道炎及宫颈炎的第二大病原体。本研究中, 不孕妇女与妊娠妇女生殖道病原体比较发现, 支原体在不孕女性与妊娠妇女间的分布差异具有统计学意义($P<0.05$)。目前认为, 支原体导致女性不孕的机制可能与下列因素有关^[7]: 吸附在精子表面, 阻碍精子运动; 支原体感染可刺激机体产生抗体对精子产生损伤; 产生神经氨酸酶样物质, 干扰卵子与精子的结合。临床上抗菌药物的广泛应用和不合理使用, 使支原体的耐药率逐年上升, 给治疗带来了较大的困难^[8]。因此, 调查本地区不孕患者感染的支原体对常用药物的耐药性变化, 对临床合理用药具有重大指导意义。支原体药敏试验主要有四环素类、大环内酯类、喹诺酮类, 本研究结果显示, 本地区不孕妇女感染的支原体对多西环素、米诺环素和交沙霉素敏感率较高, 对喹诺酮类的敏感率低于 40%, 这与凌艳姣等^[9]的研究结果相符。

本研究认为, 生殖道假丝酵母菌、滴虫及衣原体同样可使阴道内环境改变, 使生殖道清洁度从 I~II 度升高至 III~IV 度, 但不是引起妇女不孕的主要因素。通过对女性不孕者生殖道感染病原体分析认为, BV 病原菌感染和支原体感染是引起妇女不孕的重要因素, 应加强监测, 合理用药, 减少因感染性疾病导致的不孕。

参考文献

[1] Montoya JM, Bernal A, Borrero C. Diagnostics in assisted human reproduction[J]. Reprod Biomed Online. 2002; 5(2): 198-210.
[2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 324.
[3] Rein MF, Shih LM, Miller JR, et al. Use of a lactoferrin assay in the differential diagnosis of female genital tract infections and implication for the pathophysiology of bacterial (下转第 1399 页)

3 讨 论

支原体是泌尿生殖道感染、性传播疾病的最为常见的病原体之一,常和淋球菌、沙眼衣原体等引起泌尿生殖道的混合感染,给临床诊疗带来一定困难,应引起临床的高度重视。泌尿生殖道支原体感染主要通过性传播,多见于青壮年。此次研究显示,性活跃年龄段 20~49 岁之间的人群支原体感染率为 80%~100%。4 229 例标本中,男性总数 3 056 例,阳性率 14.61%;女性总数 1 173 例,阳性率 13.08%。本研究对象主要是本院性病门诊患者,支原体阳性数中男性高于女性,这与黄忠玲等^[3]报道的女性高于男性有区别,黄忠玲等报道由于女性生殖器局部微环境更易感染且临床症状不如男性,其研究人群主要为皮肤性病科、泌尿科、妇产科等较常见人群,而本研究则是性病门诊,主要为性传播疾病,且男性临床症状较女性更加明显,于是形成就诊人数男性大于女性的情况,从而检测出的感染者男性数大于女性数。4 229 例患者中总感染人数 1 171 例,总感染率为 27.69%,低于黄忠玲等^[3]报道的 49.37%,接近于罗慧琴等^[4]报道的 28.47%以及陈琼^[5]报道的 30.69%。本院 2008 年 1 月至 2012 年 12 月五年来,支原体感染逐年呈上升趋势。感染数据显示,单纯 Uu、单纯 Mh、Uu 和 Mh 混合感染的感染率分别为 25.02%、0.90%、1.77%,Uu 感染率明显高于 Uu+Mh 和单纯 Mh,说明支原体患者主要以 Uu 为主,其次为 Uu+Mh 感染,单纯 Mh 感染者较少,说明 Mh 不易单独感染,易合并 Uu 共同感染,此结果与林建鹏等^[6]报道的一致。

无论单纯的 Uu、Mh 还是混合感染,交沙霉素、多西环素均保持较低的耐药率($\leq 13.33\%$),本研究中 Uu、Mh 混合感染时各类抗菌药的耐药率要比单纯 Uu 或单纯 Mh 感染时高,与国外报道支原体混合感染中更易出现药物的交叉耐药相符^[7]。2008~2012 年间,支原体感染对喹诺酮类抗菌药物耐药率较高($>24.78\%$),对新型大环内酯类抗菌药物交沙霉素的耐药率最低(1.11%),提醒医师在临床上选择抗菌药物时需谨慎,避免过度用药和滥用药。单纯 Uu 感染对交沙霉素、克拉霉素、罗红霉素、多西环素的敏感率较高,分别为 94.52%、92.16%、90.93%、90.65%;耐药最严重的是环丙沙星,达到 70.44%,其次为氧氟沙星 22.85%,因此治疗单纯 Uu 感染应首选敏感性高的药物而慎用喹诺酮类药物。Mh 对多西环素、交沙霉素的敏感率较高(97.37%、94.74%),分析认为交沙霉素化学结构为 16 元环,比 14 元环的克拉霉素,15 元环的阿奇霉素更稳定,不易产生耐药性,应作为 Mh 感染治疗的首选药

物;Mh 对红霉素具有天然耐药性,药敏数据中,耐药最高的是红霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素,均达 73.68%。本调查发现,单一 Mh 感染分离率虽低(3.24%),但其耐药率远高于 Uu,与沈利蒙^[8]等报道一致;克拉霉素、罗红霉素对于 Uu 有较好的抗菌活性,却对 Mh 引起的感染治疗效用不明显,Uu 合并 Mh 感染的治疗,如果不考虑毒副作用,应首选交沙霉素和多西环素以及司帕沙星,而罗红霉素、红霉素和环丙沙星以及其他氟喹诺酮类抗菌药物已不合适作为常规药物使用。各地区报道的结果存在一定差异,可能由于不同地区及医院医生的用药习惯不同,也可能是支原体的流行株有差异,导致不同地区支原体耐药情况及趋势存在差异。目前,随着抗菌药物的广泛使用,支原体耐药也日益增多。各地文献报道显示,支原体耐药情况有越来越严重的趋势。选择体外敏感药物、实施足剂量、足疗程及联合用药,对减少支原体耐药株产生、阻断耐药基因的传播、提高抗菌药物的使用持久性,减缓 Uu 和 Mh 引起的泌尿生殖道疾病传播蔓延起到重要作用。

参考文献

- [1] 张有忠. 泌尿生殖道支原体和脲支原体感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2527-2529.
- [2] 卢志勇, 杨丽霞, 钟清华, 等. 女性泌尿生殖道支原体感染与耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(2): 197-198.
- [3] 黄忠玲, 廖彬. 2 032 例支原体感染及耐药性分析[J]. 中国医药指南 2012, 10(7): 216-217.
- [4] 罗慧琴, 王志刚, 李玲, 等. 583 例泌尿生殖道支原体感染培养结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(11): 1441-1443.
- [5] 陈琼. 1 642 例性病门诊患者支原体感染状况及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(13): 1351-1352.
- [6] 林建鹏, 潘莉明, 龙淑珍. 359 例女性非淋球菌性尿道炎支原体检测及药敏分析[J]. 中外医学研究, 2011, 9(15): 65-66.
- [7] Domingues D, Tavora Tavora L, Duarte A, et al. Genital mycoplasmas in women attending a family planning clinic in Guinea-Bissau and their susceptibility to antimicrobial agents [J]. Acta Trop, 2003, 86(1): 19-24.
- [8] 沈利蒙, 楚旭, 董华丽, 等. 2007~2011 年杭州市萧山区女性支原体感染及耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 5(4): 462-465.

(收稿日期: 2014-01-13)

(上接第 1396 页)

- vaginosis[J]. Sex Transm Dis, 1996, 23(6): 517-521.
- [4] Aroutcheva AA, Simoes JA, Behbakht K, et al. Gardnerella vaginalis isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems[J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(7): 1022-1027.
 - [5] Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, et al. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women under going IVF[J]. J Reprod Med, 2001, 46(9): 806-810.
 - [6] 王蕊, 李春霞, 邵幸曙, 等. 女性不孕症患者下生殖道细菌性阴道

病感染状况初探[J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(2): 121-123.

- [7] 周淑群, 韦树华, 周定球, 等. 支原体、衣原体感染与不孕症的关系及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(10): 1314-1316.
- [8] 瞿良, 王惠萱. 妇科生殖道分泌物支原体感染情况及药敏分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(8): 932-933.
- [9] 凌艳姣, 黄慧. 不孕妇女宫颈分泌物支原体属与衣原体属检测及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(5): 1050-1052.

(收稿日期: 2014-01-22)