



我国淋病治疗 现状调查

第六届全国艾滋病学术会议

杭州，2019年10月15-18日

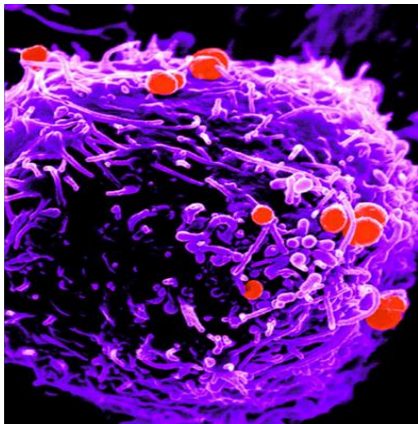


中国疾病预防控制中心性病控制中心

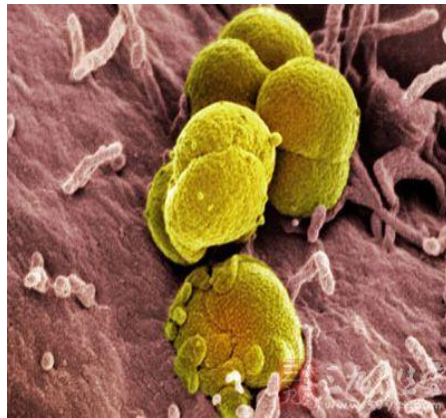
韩 燕

淋病的简介

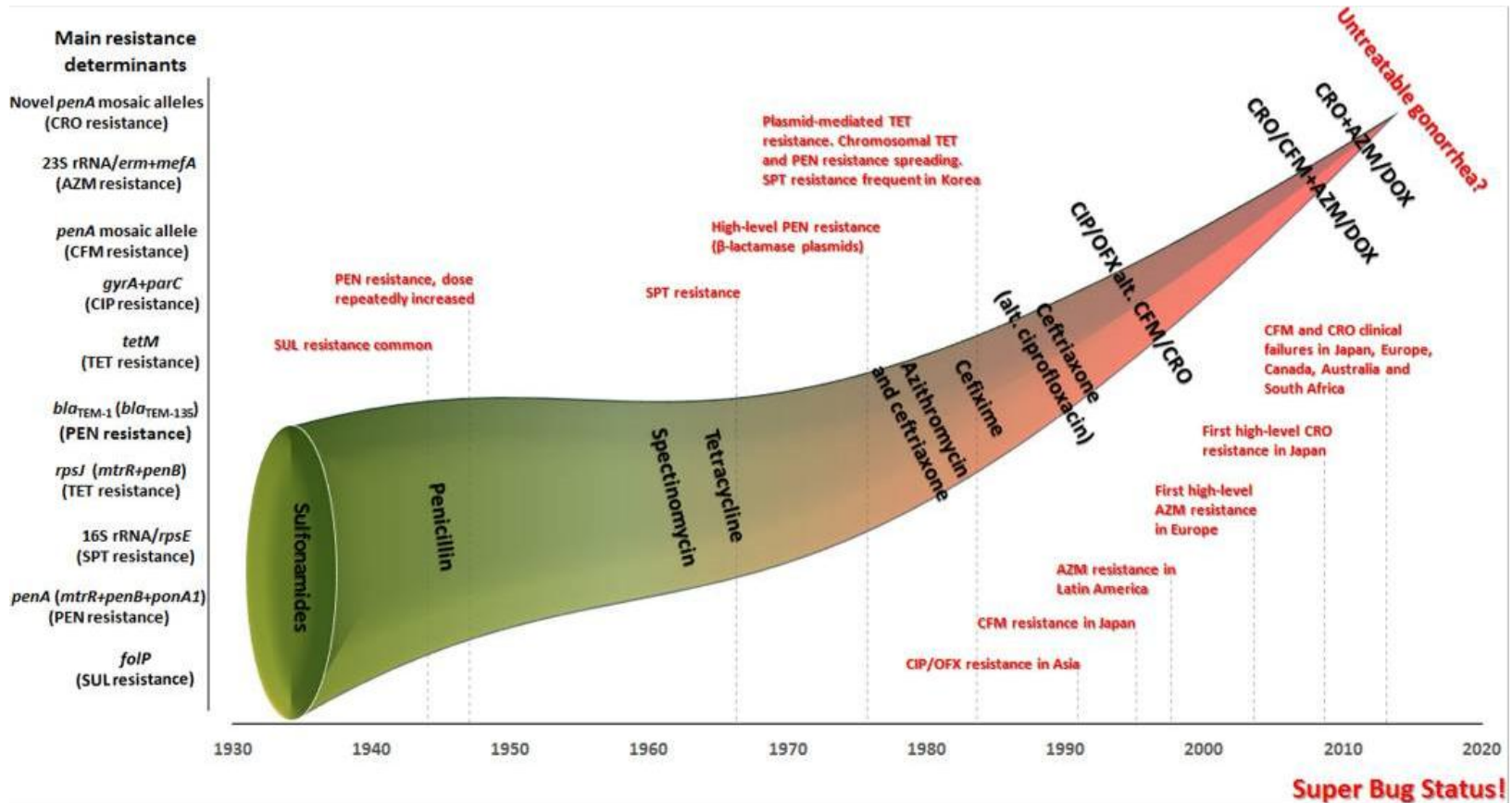
- 淋病的病原体淋球菌，革兰氏阴性双球菌
- 男性：引起急性尿道炎，可并发急性附睾炎
- 女性：引起阴道炎，盆腔炎，可并发子宫内膜炎、输卵管炎、卵巢脓肿、盆腔炎
- 目前尚无有效疫苗控制淋球菌的感染
- 因此淋球菌感染的控制依赖于有效的抗生素的治疗：
 - 磺胺类药物、青霉素、四环素、环丙沙星等均曾成功应用于淋病的治疗



neisseria.org/images/ng-lym2.jpg



治疗抗生素使用现状



淋球菌耐药监测网络 WHO-GASP

WHO的GASP始于1990年

已经整合了

西太区-GASPs

欧洲-EURO-GASP

美国-GISP

加拿大- GASP

澳大利亚-AGSP

英国-UK GRASP



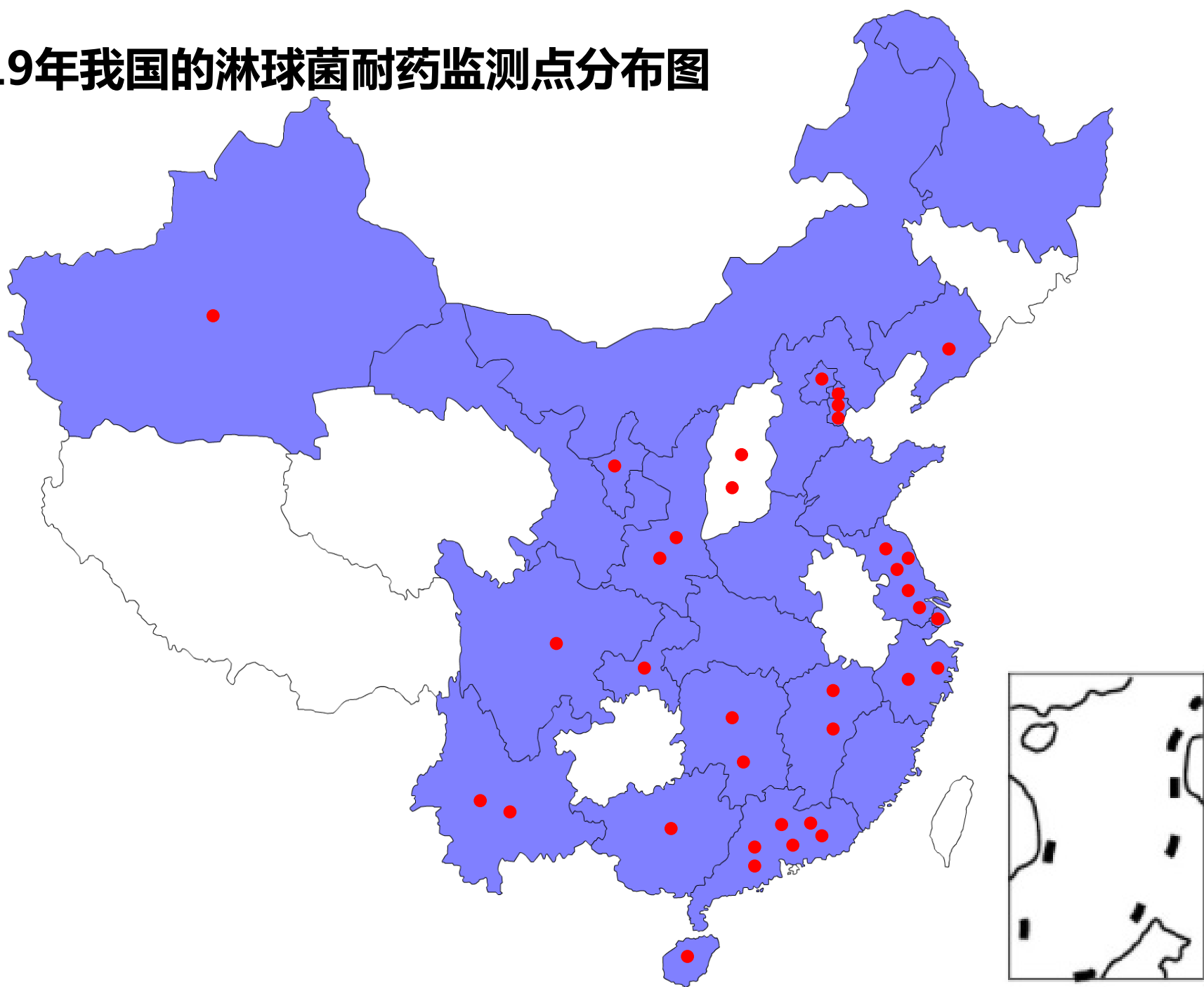
GASP: Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme

GISP: Gonococcal Isolate Surveillance Project

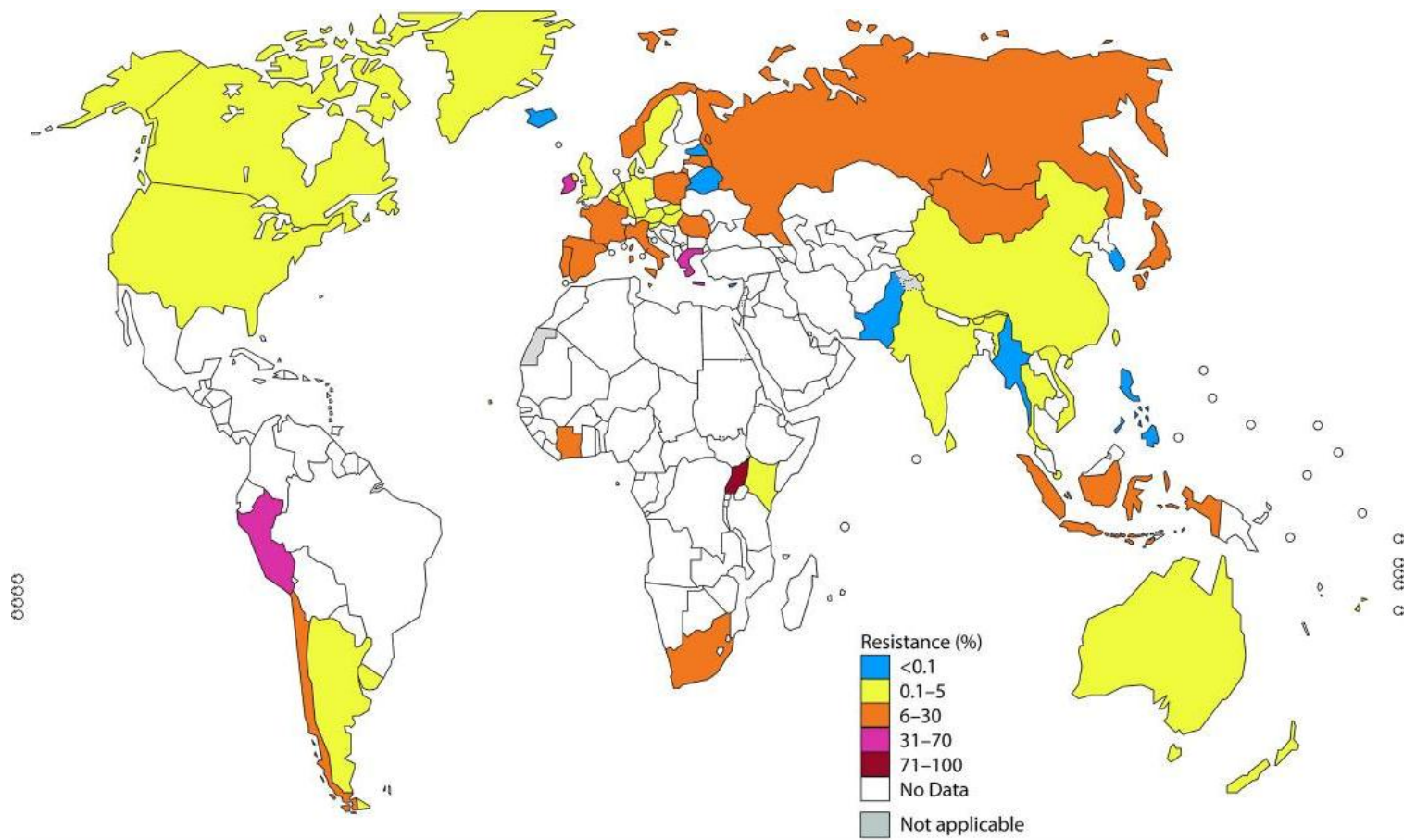
AGSP: Australian Gonococcal Surveillance Programme

GRASP: Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme

2019年我国的淋球菌耐药监测点分布图



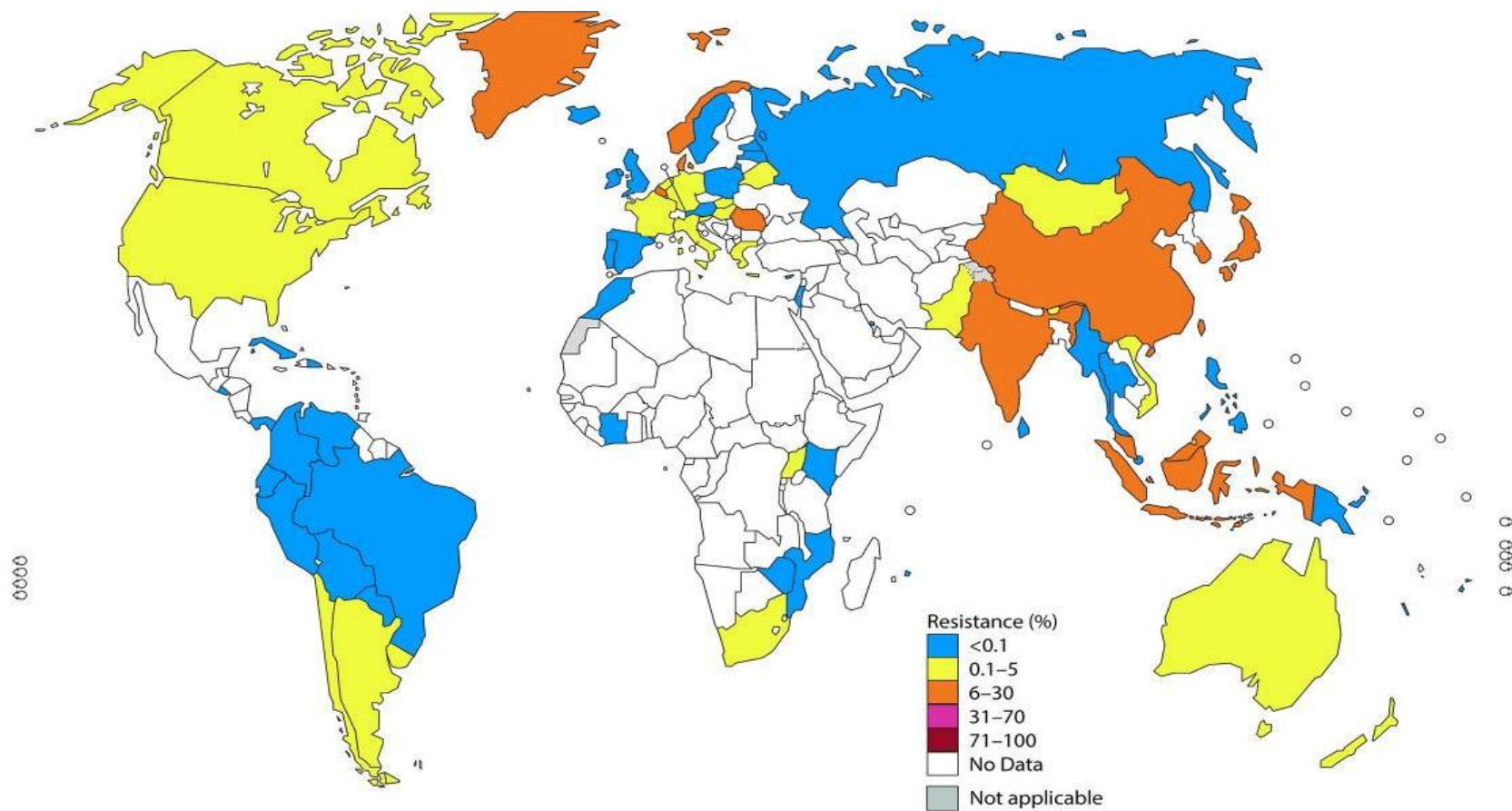
全球淋球菌菌株对阿奇霉素耐药的比例



WHO根据全球淋球菌耐药监测项目 (GASP) 2011-2014数据估计

PLoS Med. 2017 Jul; 14(7): e1002344.

全球淋球菌菌株对头孢菌素类药物敏感性降低的比例



WHO根据全球淋球菌耐药监测项目 (GASP) 2011-2014数据估计

PLoS Med. 2017 Jul; 14(7): e1002344.

我国2013-2016年阿奇霉素及头孢曲松监测数据

Proportion (%) of isolates

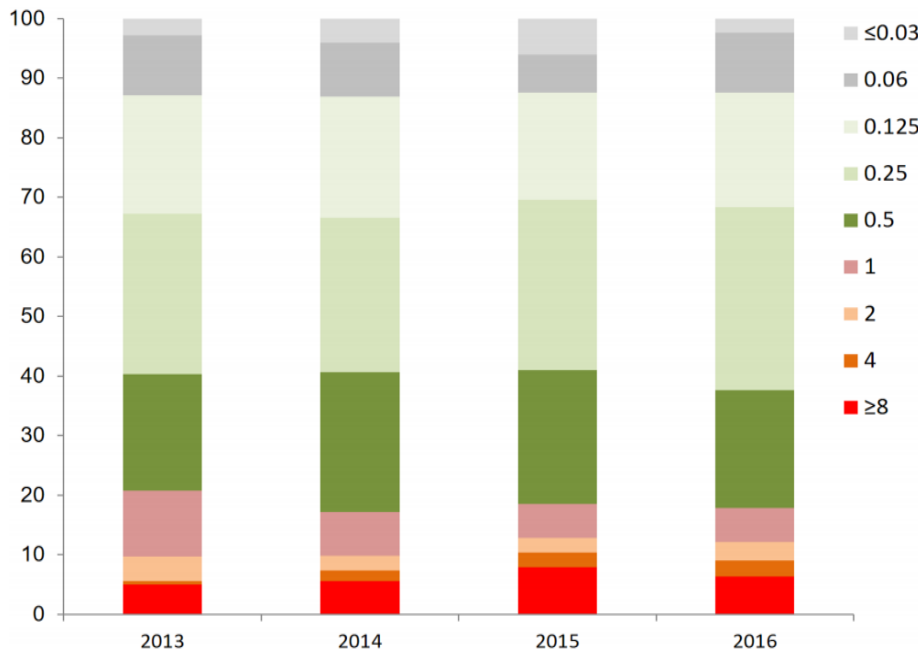


Fig 2. Proportion of *N. gonorrhoeae* isolates with different minimum inhibitory concentrations (mg/l) for azithromycin, by year.

Proportion (%) of isolates

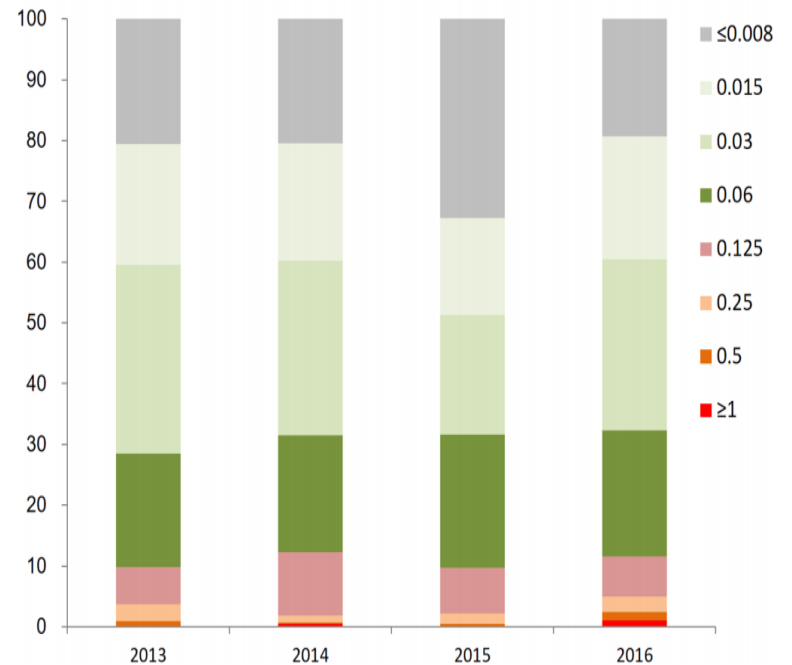


Fig 3. Proportion of *N. gonorrhoeae* isolates with different minimum inhibitory concentrations (mg/l) for ceftriaxone, by year.

阿奇霉素高度耐药的比例逐年增高；头孢曲松低敏菌株的比例逐年增高

超级淋球菌的出现

SCIENCE NEWS | Mon Jul 11, 2011 4:35am EDT

Scientists find first superbug strain of gonorrhea



- * 第一株高度耐头孢曲松的“超级淋球菌” — H041 : XDR, MLST7363, NG-MAST ST4220
- * 咽部感染, 1g头孢曲松治疗失败, MIC 1-2 mg/L
- * 在法国和西班牙也发现了对头孢菌素高度耐药的淋球菌 MLST1901 NG-MAST ST1407



国际现行的治疗指南-1

国家或地区	组织者	年份	无并发的淋病的首选治疗方案 (宫颈炎、尿道炎、直肠炎)	淋菌性咽炎的首选治疗方案
日本	日本感染症学会	2011	头孢曲松钠1g，静脉注射，单次； 或头孢地嗪1g，静脉注射，单次； 或壮观霉素2g，肌肉注射，单次。	头孢曲松钠1g，静脉注射，单次；或头孢地嗪1-2g，每日1-2次，持续1-3天，静脉注射。
英国	英国性健康与艾滋病协会 (BASHH)	2011	头孢曲松钠500mg，肌肉注射，单次，联合阿奇霉素1g，口服，单次	头孢曲松钠500mg，肌肉注射，单次，联合阿奇霉素1g，口服，单次；或环丙沙星500mg，口服，单次（淋球菌对环丙沙星敏感）；或氧氟沙星400mg，口服，单次（淋球菌对环丙沙星敏感）
欧洲	国际性传播感染控制联盟 (IUSTI)	2012	头孢曲松钠500mg，肌肉注射，单次，联合阿奇霉素2g，口服，单次	头孢曲松钠500mg，肌肉注射，单次，联合阿奇霉素2g，口服，单次
新西兰	新西兰性健康协会	2014	头孢曲松钠500mg，肌肉注射，单次，联合阿奇霉素1g，口服，单次	头孢曲松钠500mg，肌肉注射，单次，联合阿奇霉素1g，口服，单次
澳大利亚	澳大利亚性健康联盟	2016	头孢曲松钠500mg，肌肉注射，单次，联合阿奇霉素1g，口服，单次	头孢曲松钠500mg，肌肉注射，单次联合阿奇霉素1g，口服，单次

国际现行的治疗指南-2

国家或地区	组织者	年份	无并发的淋病的首选治疗方案 (宫颈炎、尿道炎、直肠炎)	淋菌性咽炎的首选治疗方案
加拿大	加拿大公共卫生局	2013	头孢曲松250mg, 肌肉注射, 单次, 联合阿奇霉素1g, 口服, 单次; 或头孢克肟800mg, 口服, 单次, 联合阿奇霉素1g, 口服, 单次	头孢曲松250mg, 肌肉注射, 单次, 联合阿奇霉素1g, 口服, 单次
美国	美国疾病预防控制中心	2015	头孢曲松钠250mg, 肌肉注射, 单次, 联合阿奇霉素1g, 口服, 单次	头孢曲松钠250mg, 肌肉注射, 单次, 联合阿奇霉素1g, 口服, 单次
国际	世界卫生组织 (WHO)	2016	联合治疗: 头孢曲松钠250mg, 肌肉注射, 单次 (或头孢克肟400mg, 口服, 单次), 联合阿奇霉素1g, 口服, 单次; 或单药治疗: (依据当地的监测数据) 头孢曲松250mg, 肌肉注射, 单次 头孢克肟400mg, 口服, 单次; 或壮观霉素2g, 肌肉注射, 单次	联合治疗: 头孢曲松钠250mg, 肌肉注射, 单次 (或头孢克肟400mg, 口服, 单次), 联合阿奇霉素1g, 口服, 单次; 或单药治疗: (依据当地的监测数据) 头孢曲松250mg, 肌肉注射, 单次

国际现行的治疗指南-3

国家或地区	组织者	年份	无并发的淋病的首选治疗方案（宫颈炎、尿道炎、直肠炎）	淋菌性咽炎的首选治疗方案
中国	中国疾病预防控制中心性病控制中心、中华医学会皮肤性病学分会和中国医师协会皮肤科医师分会	2014	头孢曲松钠250mg，肌肉注射，单次，或大观霉素2g（宫颈炎4g），肌肉注射，单次	头孢曲松钠250mg，肌肉注射，单次
中国		2019	头孢曲松钠 500mg ，肌肉注射，单次，或大观霉素2g（宫颈炎4g），肌肉注射，单次	头孢曲松钠 500mg ，肌肉注射，单次

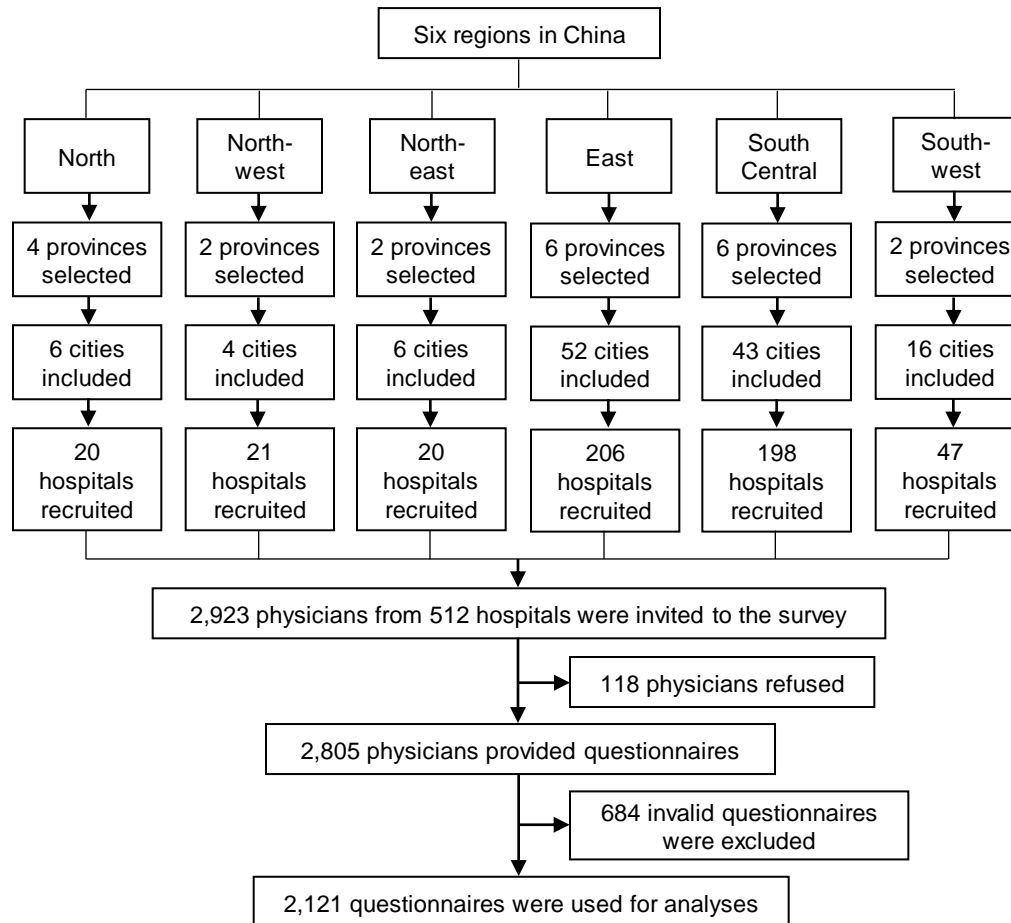
开展调查的目的

1. 我国临床医生是否按照指南对无并发症的患者进行抗生素治疗 以医生为基础的调查
2. 我国尚未发现临床治疗失败的病例是否与治疗的行为相关？ 以患者为基础的调查

我国淋病诊疗的现状

—医生为基础的调查

调查方法



2018年7-9月，本中心在全国范围内开展了从事淋病诊疗临床医生的诊疗行为调研

覆盖了全国的六大地区

22个省127个市512家医院，2923名临床医生

最终获得有效问卷2121份

调查医生的基本特征 (1)

地区	样本量 (%)*	医疗机构的等级及性质 (%)				
		初级综合性医院	二级综合性医院	三级综合性医院	皮肤科专科医院	其他医院
华北	130 (6.7)	3 (2.3)	4 (3.1)	109 (83.8)	0 (0.0)	14 (10.8)
东北	67 (6.5)	0 (0.0)	4 (6.0)	55 (82.1)	7 (10.4)	1 (1.5)
华东	758 (8.3)	27 (3.6)	221 (29.1)	404 (53.3)	63 (8.3)	43 (5.7)
华南	808 (11.0)	21 (2.6)	247 (30.6)	345 (42.7)	101 (12.5)	94 (11.6)
西南	268 (7.8)	45 (16.8)	123 (45.9)	68 (25.4)	24 (8.9)	8 (3.0)
西北	90 (6.6)	3 (3.3)	4 (4.4)	81 (90.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
合计	2121 (8.8)	99 (4.7)	603 (28.4)	1062 (50.1)	195 (9.2)	162 (7.6)

* 为参与调查的医生数占2015年参与淋病报病的医生的比例

调查医生的基本特征（2）

地区	样本量	医生的职称 (%)			
		住院医	主治医	主任医	进修
华北	130	21 (16.2)	42 (32.3)	39 (30.0)	28 (21.5)
东北	67	13 (19.4)	18 (26.9)	33 (49.2)	3 (4.5)
华东	758	153 (20.2)	369 (48.7)	220 (29.0)	16 (2.1)
华南	808	180 (22.3)	336 (41.6)	264 (32.7)	28 (3.5)
西南	268	96 (35.8)	81 (30.2)	58 (21.7)	33 (12.3)
西北	90	10 (11.1)	41 (45.6)	39 (43.3)	0 (0.0)
合计	2121	473 (22.3)	887 (41.8)	653 (30.8)	108 (5.1)

近三年内接受内部培训或外部培训的医生1902名，占89.7%

调查的结果

- 近6个月诊断病例的数量

< 5例 56.6%

> 30例 7.3% 主要为皮肤科的医生 ($\chi^2 = 53.04, P < 0.001$)

- 诊断的依据

革兰氏染色 31.1% 主要是泌尿外科采用 ($\chi^2 = 72.17, P < 0.001$)

未接受培训的医生 ($\chi^2 = 14.97, P < 0.001$)

培养 54.5%

核酸检测 13.0% 三级综合性医院采用 ($\chi^2 = 6.06, P = 0.001$).

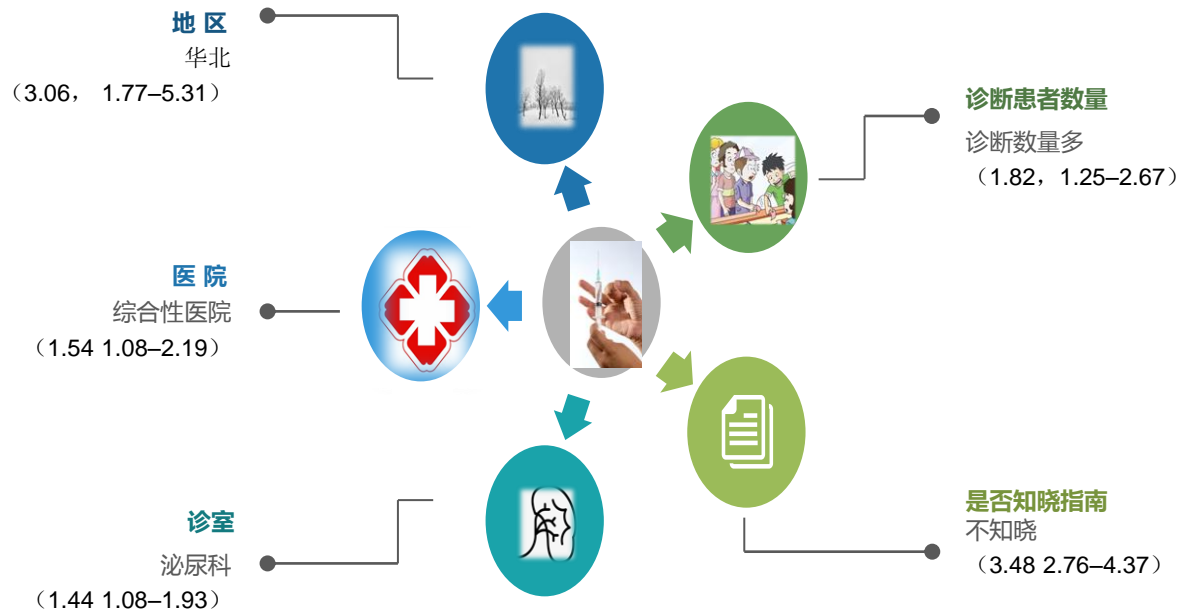
其他检测 1.3%

调查的结果 (2)

78.3%的医生选用头孢曲松，其中使用头孢曲松1g及以上的剂量占58.7%

泌尿外科医生使用率 (65.7%&57.9%; $\chi^2 = 6.74, P = 0.009$).

62.2%的医生未按照国家指南进行淋病的治疗



我国淋病诊疗的现状

—患者为基础的调查

调查方法



2013-2017年，本中心在我国5个省7个淋球菌耐药监测点，收集1686例无症状感染的淋病患者

收集患者的治疗信息：使用的药物、药物剂量、药物使用的方式、药物每天的使用的次数及药物使用的天数并收集患者感染的其他相关信息

招募对象的比例

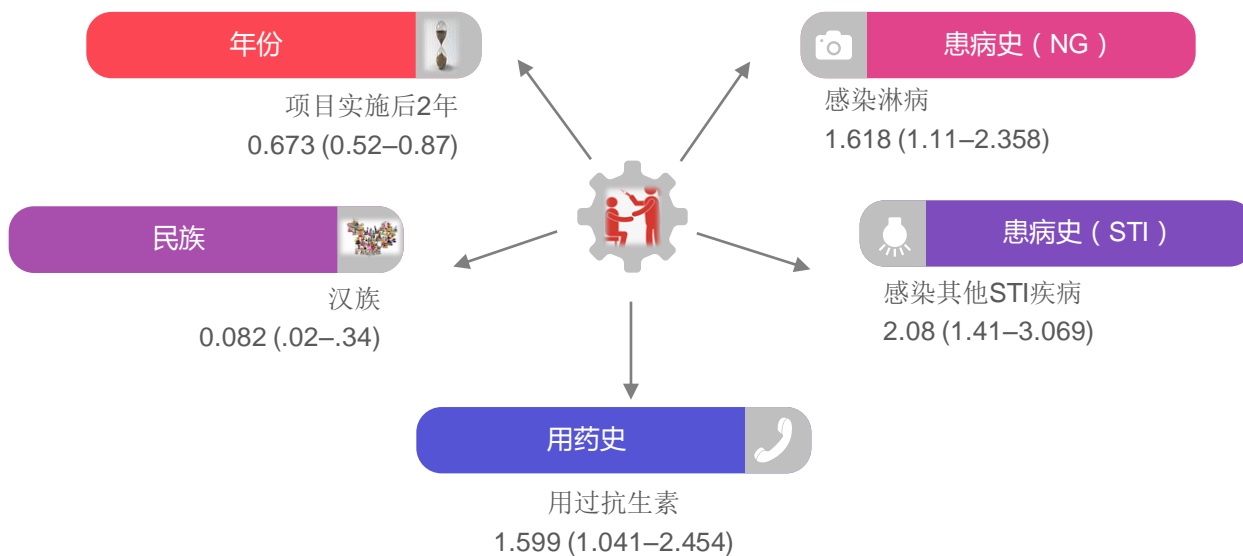
共招募1686例感染淋球菌的无并发症的淋病患者，其中男性93.4%，女性6.6%

Zone	Province	Sex	Sample Size (% ^a)				
			2013	2014	2015	2016	2017
South	Guangdong	Total	85 (0.42)	121 (0.74)	160 (0.94)	192 (0.89)	242 (0.81)
		Male	82 (0.46)	115 (0.81)	146 (0.94)	175 (0.94)	222 (0.85)
		Female	3 (0.13)	6 (0.28)	14 (0.6)	17 (0.6)	20 (0.54)
	Guangxi	Total	62 (1.29)	59 (1.4)	63 (1.3)	64 (1.3)	66 (1.09)
		Male	62 (1.89)	57 (1.88)	62 (1.71)	63 (1.71)	66 (1.38)
		Female	0 (0)	2 (0.17)	1 (0.08)	1 (0.08)	0 (0)
	Hainan	Total	9 (0.80)	43 (2.98)	46 (1.73)	32 (1.73)	93 (3.74)
		Male	9 (0.94)	40 (3.23)	43 (2.06)	30 (2.06)	92 (4.73)
		Female	0 (0)	3 (1.46)	3 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.18)
North	Tianjin	Total	21 (1.9)	70 (4.9)	114 (6.69)
		Male	19 (1.89)	64 (4.99)	99 (6.53)
		Female	2 (1.96)	6 (4.11)	15 (7.89)
	Beijing	Total	24 (5.21)	63 (15.44)	57 (13.73)
		Male	20 (4.69)	62 (17.08)	47 (12.47)
		Female	4 (11.43)	1 (2.22)	10 (26.32)

^aThe rate (%) refers to the ratio of sample size to the number of reported cases with gonorrhoea to the national surveillance program in the same year.

调查结果

83.1%(1401)患者接受头孢曲松钠治疗，剂量在250mg-28000mg之间，72.7%剂量>1000mg



结论

1.我国淋病治疗目前主要使用头孢曲松钠治疗（78.3%）

其中医生自述使用1g以上治疗的占58.7%

2.医生未按照指南进行治疗的比例高，达62.2%

3.患者接受的头孢曲松治疗剂量大于1g占72.7%

4.招募的患者中未监测到治疗失败的病例

但患者感染的菌株中9.8% 头孢曲松最低抑菌浓度超过了0.125 mg/L

MIC (mg/L)	Cefixime 400 mg po			Ceftriaxone 250 mg im			Ceftriaxone 1 g im		
	median ^a	lower 95% CI	upper 95% CI	median ^a	lower 95% CI	upper 95% CI	median ^a	lower 95% CI	upper 95% CI
0.015	28.3	23.6	34.3	49.9	23.8	>90	65.4	32.6	>90
0.03	24.9	20.8	30.2	41.4	19.7	86.5	56.9	28.3	>90
0.06	21.5	17.9	26.2	32.8	15.1	68.8	48.5	23.9	>90
0.125	18.0	14.9	22.2	24.1	10.5	52.2	40.3	19.6	83.3
0.25	14.5	11.8	18.0	15.4	5.3	34.3	31.6	15.4	65.8
0.5	10.9	8.3	13.8	6.0	0.0	19.8	23.1	11.1	49.8
1	6.8	3.8	9.6	0.0	0.0	6.5	14.6	5.32	34.4
2	0.25	0.25	4.6	0.0	0.0	0.0	6.05	0.0	20.3
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.6

深灰,超过MIC浓度10h以上, 浅灰 超过MIC浓度10–20 h

我国未报道淋病治疗失败的病例，可能是与使用高剂量治疗有关

高剂量使用抗生素治疗的危害

- 细菌耐药性的影响

2.487 [J Infect Public Health](#). 2019 Jul - Aug;12(4):460-464. doi: 10.1016/j.jiph.2019.03.017. Epub 2019 Apr 10.

Antimicrobial overuse and misuse in the community in Greece and link to antimicrobial resistance using methicillin-resistant *S. aureus* as an example.

[Karakonstantis S](#)¹, [Kalemaki D](#)².

7.185 [Emerg Infect Dis](#). 2002 Mar;8(3):278-82.

A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance.

[Bronzwaer SL](#)¹, [Cars O](#), [Buchholz U](#), [Mölstad S](#), [Goetsch W](#), [Veldhuijzen IK](#), [Kool JL](#), [Sprenger MJ](#), [Degener JE](#); [European Antimicrobial Resistance Surveillance System](#).

- 污染环境，对动植物的影响

7.913 [Water Res](#). 2019 Oct 1;162:437-445. doi: 10.1016/j.watres.2019.06.073. Epub 2019 Jul 4.

Industrial wastewater treatment plant enriches antibiotic resistance genes and alters the structure of microbial communities.

[Bengtsson-Palme J](#)¹, [Milakovic M](#)², [Švecová H](#)³, [Ganijo M](#)⁴, [Jonsson V](#)⁵, [Grabic R](#)³, [Udikovic-Kolic N](#)⁶.

8.049 [Environ Health Perspect](#). 2015 Apr;123(4):337-43. doi: 10.1289/ehp.1408555. Epub 2015 Jan 22.

Antibiotics, bacteria, and antibiotic resistance genes: aerial transport from cattle feed yards via particulate matter.

[McEachran AD](#)¹, [Blackwell BR](#), [Hanson JD](#), [Wooten KJ](#), [Mayer GD](#), [Cox SB](#), [Smith PN](#).

WHO全球行动计划

-
- Increase the awareness of appropriate use of antimicrobials among healthcare providers and consumers, particularly in high-risk frequently transmitting populations, including sex workers and men who have sex with men
 - Improve prevention, diagnosis, treatment and control of gonorrhoea, using prevention messages, interventions, effective and recommended diagnosis and antimicrobial treatment regimens
 - Systematically monitor, early detect and follow-up clinical treatment failures with recommended treatment using a standard case definition of treatment failure and protocols for confirmation, reporting and management of failure
 - Effective drug regulations and prescription policies
 - Strengthened and quality-assured antimicrobial susceptibility surveillance, particularly in settings with a high gonorrhoea burden (and/or *N. gonorrhoeae* antimicrobial resistance), other sexually transmitted infections and HIV
 - Build capacity to establish regional networks of laboratories to perform quality-assured gonococcal culture and antimicrobial susceptibility testing
 - Research to identify novel molecular methods to detect and monitor antimicrobial resistance
 - Research to identify and/or develop alternative strategies and/or novel antimicrobials (or other therapeutic compounds) for effective gonorrhoea treatment (and, ideally, a vaccine)
-

1. 增强临床医生和患者**合理使用抗生素的意识**，尤其是高危险的人群中，包括性工作者和MSM人群
2. 通过有效的预防干预手段及**修订诊疗指南**等手段进一步促进淋球菌感染的预防、诊疗和控制
3. 系统监测、早期检测，对**推荐治疗临床治疗失败病例**进行随访
4. **有效的药物法规和处方政策**
5. **加强淋球菌敏感性监测的质量**
6. **加强区域性网络进行淋球菌培养和敏感性检测的能力**
7. 研发分子检测耐药菌株的方法
8. 研发和验证新的替代性的抗生素或有效的控制手段（疫苗等）

A ROADMAP plan to address research needs for gonococcal antimicrobial resistance in China.

Chen XS, Yin YP, Li XY.



Element	Component	Description
R	Resistance surveillance	Surveillance program for systematically monitoring magnitude, trends and risk factors of the AMR
O	Outcomes due to resistance	Public health, clinical and economic outcomes due to emergency and spread of the AMR
A	Antibiotic stewardship and application	Appropriate use of antibiotics, including prescription and administration behaviors
D	Diagnostic tools	Rapid, accurate, easy to use and interpret and affordable tools for diagnosing the AMR
M	Mechanism of resistance	Biological mechanisms leading to development and evolution of the AMR
A	Antimicrobial assessment	Post-marketing surveys on potency of generic antimicrobials recommended for treatment
P	Population PK/PD	Quantification of antimicrobial effect on the target population (patients who use the antibiotic).

致谢





感谢聆听！

THANK YOU

