

· 专家笔谈 ·

沙眼衣原体对输卵管致病性的研究进展

◎侯淑萍¹ 李东宁²

【摘要】 沙眼衣原体专性细胞内寄生,是导致全世界细菌性性传播疾病的首位病原菌。沙眼衣原体感染下生殖道往往缺乏明显的临床症状。如果治疗不及时,该病原菌可以上行感染至输卵管及卵巢并引起炎症性的损害,最终可以导致严重的并发症如输卵管性不孕。沙眼衣原体对输卵管的损伤不可逆且永久存在,这种损伤是由宿主的先天及后天免疫应答所致。临床及实验室研究发现有许多因素参与了衣原体所致的输卵管损伤,包括衣原体的免疫病理学损伤、衣原体热休克蛋白 cHSP60 及 cHSP10、炎性细胞因子、基质金属蛋白酶、活化素、诱导型一氧化氮合酶等。最新的假说认为多个正反馈环路可能也参与了沙眼衣原体所致的输卵管损伤。尽管提出了许多观点,但是沙眼衣原体对输卵管损伤的具体机制仍有待于进一步明确。

【关键词】 沙眼衣原体; 输卵管损伤; 发病机制

【中图分类号】 R 518.5; R 711.76 【文献标识码】 A 【文章编号】 1001-8077(2016)03-0286-05

Research Progress on Pathogenesis of Fallopian Tube Damage Caused by Chlamydia Trachomatis Infections

HOU Shuping¹ LI Dongning²

(1. Department of Dermatology and Venereology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; 2. Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China)

【Corresponding author】 LI Dongning, E-mail: ldn000123@sina.com

【基金项目】 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81301469)

【作者单位】 1. 天津医科大学总医院皮肤科, 天津 300052; 2. 辽宁医学院附属第一医院皮肤科, 121001 辽宁锦州

【通讯作者】 李东宁, E-mail: ldn000123@sina.com

[Abstract] Chlamydia trachomatis is an obligate intracellular bacterial pathogen which remains the leading bacterial cause of sexually transmitted disease worldwide. Chlamydia trachomatis infections of the lower female genital tract frequently are asymptomatic; however, if infections are either not resolved or left untreated, chlamydia can ascend to and cause pathologies in the upper genital tract, potentially leading to severe complications such as tubal infertility. Chlamydial pathogenesis of irreversible and permanent tubal damage is a consequence of innate and adaptive host immune responses to ongoing or repeated infections. Clinical observations and experimental data have indicated that the pathogenesis of fallopian tube damage may involve several factors including chlamydial immunopathology, chlamydial antigens such as the 60-kDa heat shock protein 60 (cHSP60) and the 100-kDa heat shock protein 60 (cHSP10), inflammatory cytokines, metalloproteinases, activins, iNOS, etc. This review also introduced a new hypotheses to explain mechanisms that may contribute to fallopian tube damage during a C. trachomatis infection: multiple positive feedback loops. Although many opinions have been proposed, the specific mechanism of Chlamydia trachomatis caused fallopian tube damage remains to be further defined.

[Key words] Chlamydia trachomatis; Fallopian tube damage; Pathogenesis

沙眼衣原体(chlamydia trachomatis, CT)是目前居世界首位的细菌性传播疾病的病原菌。据估计,每年约有 4 百万~5 百万的新增病例^[1],是危害人类健康的重要病原体之一。女性下生殖道的 CT 感染通常是慢性隐匿性的,然而,如果没有及时诊治,衣原体可以上行到上生殖道,引起输卵管及卵巢的炎症反应,最终导致输卵管功能破坏及输卵管性不孕的发生。CT 感染导致严重的输卵管损伤已经在体内外实验中均得到了证实,其致病机制一直是各国学者研究的焦点。随着研究的深入,不断有人提出新的发现及观点。现就沙眼衣原体对输卵管致病性的研究进展综述如下。

1 免疫病理学与输卵管损伤

细胞介导的免疫反应既可以产生免疫保护作用,使得机体避免再次感染,但同样也可以造成免疫病理损伤。疾病在机体内的最终转归依赖于很多因

素,比如衣原体抗原、细胞因子谱、HLA 亚型和宿主基因因子、细菌载量和感染途径及感染次数等^[1]。衣原体感染通常是慢性的,如果反复发作会导致严重的并发症。在 CT 感染的女性患者中,无论感染的临床表现明显与否,盆腔炎每复发一次输卵管永久性损伤的发生几率就会增加一倍。一项回顾性研究发现,1 844 例经腹腔镜确诊为 CT 感染致盆腔炎的女性患者中有 209 例(16%)无法怀孕,其中,有 141 例确诊为输卵管性不孕。值得注意的是,不孕率的高低直接与盆腔炎的发作次数和严重性相关。

多数学者认为前炎症因子可能在输卵管病变形成的过程中起到关键的作用。有报道称衣原体的质粒和半胱天冬酶的激活是形成输卵管炎症所必需的^[2]。CT 感染所致的炎症损伤可以导致极具破坏性的后遗症,如输卵管闭塞。在 CT 感染的输卵管组织切片上可以观察到:①弥漫性的炎症细胞浸润,包括多核白细胞和淋巴细胞;②淋巴滤泡,包括 B 淋巴细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞。这些炎症细胞浸润后期可能导致局部的上皮细胞增殖以及瘢痕形成。瘢痕形成可能会导致输卵管闭塞和不孕。

2 衣原体蛋白与输卵管损伤

CT 感染细胞后通过合成多种蛋白来满足自身生长需求及对宿主的致病作用。目前,衣原体热休克蛋白 cHSP60、cHSP10 和分泌蛋白 CT443 被认为可能与输卵管炎症性病变的发生相关。研究发现,血清抗 cHSP10 的抗体滴度和人类生殖道疾病的严重性相关,针对 cHSP10 的免疫反应也和输卵管不孕显著相关。与有生育能力的女性相比,在沙眼衣原体感染的不孕妇女的宫颈上皮细胞 cHSP60 和 cHSP10 的 mRNA 及蛋白水平均很高^[3]。输卵管性不孕和抗 cHSP60 的抗体相关,与抗人类 HSP60 的抗体无关,提示这种不孕与感染相关而不是与自身免疫炎症反应相关^[4]。cHSP60 从衣原体感染的细胞释放出来以后会立即成为 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的攻击目标,这种攻击可能会诱导输卵管上皮局部的前炎症反应,从而导致瘢痕形成和输卵管闭塞。cHSP10 也被鉴定为人类 T 淋巴细胞的攻击目标^[5]。最近也有人研究了 cHSP60 和 cHSP10 对于原代宫颈上皮细胞凋亡的影响,发现 cHSP60 和 cHSP10 可以诱导半胱天冬酶表达、前炎症因子产生和原代宫颈内上皮细胞凋亡;据此推测 cHSP60 和 cHSP10 在衣原体持续感染所致女性输卵管性不孕的发病机制中起到重要的作用^[6]。

有报道称 CT443 与上生殖道的病变相关^[7],而且该蛋白还可以作为衣原体感染进展的标记物。D 型 CT 经 IFN- γ 诱导可以持续感染 HeLa 细胞,后者释放出高迁移率族 1 (high mobility group box1, HMGB1),HMGB1 是前炎症损伤相关性因子,推测衣原体感染的细胞释放 HMGB1 可能会促进慢性炎症的形成^[8]。

沙眼衣原体质粒操控系统和基因转化系统技术的发展为研究沙眼衣原体的致病机制提供了巨大的帮助。Liu 等^[9-10]发现衣原体质粒编码的蛋白 Pgp3 和 Pgp5 对于鼠肺炎衣原体诱导上生殖道病变起到至关重要的作用,Pgp3 或 Pgp5 缺失会降低衣原体的上行感染以及上生殖道中炎性细胞浸润。Hou 等^[11]报道了沙眼衣原体质粒编码蛋白 Pgp3 可以在体外结合人类抗菌多肽 LL-37 并抑制 LL-37 对沙眼衣原体的杀伤作用,提示 Pgp3 可能通过这个途径来

促进衣原体的上行感染能力。Turner 等^[12]通过研究提出 Tc0668 是一个鼠肺炎衣原体的由染色体编码的泌尿生殖道致病因子。

3 细胞因子对输卵管结构的损伤

在输卵管中,纤毛上皮细胞和巨噬细胞是衣原体的最初攻击目标^[13]。沙眼衣原体感染可以直接导致人类输卵管上皮细胞丢失微绒毛和纤毛。通过旁分泌的 Wnt 信号途径,衣原体感染可以破坏上皮组织的稳定性,而且这种破坏还可以在感染的纤毛细胞间传播^[14]。

沙眼衣原体感染所致慢性输卵管组织破坏的主要因素是炎症反应。衣原体感染后,CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润并释放化学趋化因子和细胞因子到宫颈分泌物和输卵管中,从而导致持续的炎症反应。衣原体感染输卵管后,TNF- α 及一些前炎症细胞因子和化学趋化因子如 IL-6 和 IL-8 均升高。

体外模型显示,在没有中性粒细胞浸润的情况下,衣原体感染诱导上皮细胞合成 IL-1 β 和 IL-1 型受体,这种合成可以启动对输卵管的损伤。IL-1 破坏纤毛细胞意味着中性粒细胞浸润对于破坏输卵管组织并非必需的,因此,白介素也可能导致输卵管的瘢痕形成乃至输卵管性不孕,但是,这种破坏发生的机制依然不明确。

4 基质金属蛋白酶(MMPs)与输卵管损伤

衣原体感染可以攻击宿主蛋白比如 Caspase-1、基质金属蛋白酶(MMPs)等。它们破坏基底膜、吸引炎症细胞聚集,在一系列的炎症性和纤维样变的疾病中起到重要的作用。中性粒细胞可以产生 MMPs,Th1 细胞因子 IFN- γ 也可以诱导产生 MMPs。在体外,衣原体感染上皮细胞可以引起细胞外基质成分比如黏蛋白和 MMPs 的差异表达。MMP-2 被认为与衣原体感染所致输卵管纤维化及瘢痕形成有关,在衣原体感染的输卵管器官培养中检测到了 MMP-9。

5 活化素、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和输卵管损伤

在 14 例衣原体感染的宫外孕女性患者的输卵管中发现活化素 βA (TGF- β 家族中的一员) 表达升高^[15]。在输卵管的移植体中,有报道称用沙眼衣原体处理后,输卵管上皮中的 TLR2 被活化^[16]。TLR2 激活可以使输卵管上皮细胞分泌活化素。由于活化素对 TLR2 有反应,而衣原体感染又可以诱导 TLR2 信号途径激活,因此推测衣原体感染的输卵管上皮细胞激活 TLR2 信号途径,进而导致活化素水平升高^[17]。活化素 A 高表达可能是导致输卵管纤维化的一个重要因素,因为在其他炎症性和纤维化性的疾病比如类风湿性关节炎和炎症性肠疾病中就出现了活化素表达的延长或升高^[18]。

在沙眼衣原体感染的输卵管中也出现了产生一氧化氮的 iNOS。在一些宫外孕的女性患者输卵管中也检测到了 iNOS 的高表达,包括能检测到沙眼衣原体主外膜蛋白的患者及仅检测到 cHSP60 抗体的患者^[19]。在一个衣原体诱导输卵管宫外孕的模型中发现细胞因子/趋化因子促使 iNOS 产生一氧化氮,这可能会促进瘢痕形成和组织重建,从而加重感染诱导的免疫病理损伤,而且还可能发展为永久性的输卵管损伤^[20]。

6 多个正反馈环路与输卵管损伤

最近提出了一个解释衣原体诱导纤维性瘢痕形成的假说。E 型沙眼衣原体感染癌上皮细胞后检测衣原体和所感染宿主细胞的转录因子^[21],发现在感染后 1h,感染的上皮细胞就开始释放宿主来源的组织损伤因子,这些损伤因子最终导致瘢痕形成及输卵管闭塞。这个假说的具体机制如下:衣原体 EB 感染上皮细胞导致前炎症因子及趋化因子的产生,进而引起免疫细胞的活化聚集。聚集的免疫细胞和被感染的上皮细胞分泌 MMPs,后者可以作用于包括胶原在内的细胞外基质成分。MMPs 的分解产物也有促炎症作用。受感染的上皮细胞表达纤维化分子 TGF- β , Gremlin1 和 Tenascin-C; 其中每一个分子的表达都会引起另一个分子的放大表达,造成一系

列的嵌套式的正反馈循环,这种循环可以提高胶原及其他细胞外基质成分的沉积,这种沉积又可以进一步诱导免疫细胞的聚集及活化,从而导致瘢痕不断加剧,最终引起输卵管闭塞^[1]。

尽管提出了许多观点,但是沙眼衣原体对输卵管损伤的具体机制仍未明确,许多衣原体领域的学者正在致力于揭示该致病机制,该机制的阐明将为临床上女性 CT 患者的输卵管性不孕提供潜在的防治措施。

[参 考 文 献]

- [1] Hafner LM. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections [J]. Contraception 2015, 92 (1): 108–115.
- [2] Cheng W, Shivshankar P, Li Z, et al. Caspase-1 contributes to Chlamydia trachomatis-induced upper urogenital tract inflammatory pathologies without affecting the course of infection [J]. Infect Immun 2008, 76 (2): 515–522.
- [3] Jha R, Vardhan H, Bas S, et al. Cervical epithelial cells from Chlamydia trachomatis-infected sites co-express higher levels of chlamydial heat shock proteins 60 and 10 in infertile women than in fertile women [J]. Gynecol Obstet Invest 2009, 68 (3): 160–166.
- [4] Hjelholt A, Christiansen G, Johannesson TG, et al. Tubal factor infertility is associated with antibodies against Chlamydia trachomatis heat shock protein 60 (HSP60) but not human HSP60 [J]. Hum Reprod 2011, 26 (8): 2069–2076.
- [5] Follmann F, Olsen AW, Jensen KT, et al. Antigenic profiling of a Chlamydia trachomatis gene-expression library [J]. Infect Dis 2008, 197 (6): 897–905.
- [6] Jha R, Vardhan H, Bas S, et al. Chlamydia trachomatis heat shock proteins 60 and 10 induce apoptosis in endocervical epithelial cells [J]. Inflamm Res 2011, 60 (1): 69–78.
- [7] Rodgers AK, Budrys NM, Gong S, et al. Genome-wide identification of Chlamydia trachomatis antigens associated with tubal factor infertility [J]. Fertil Steril 2011, 96 (3): 715–721.
- [8] Rödel J, Grosse C, Yu H, et al. Persistent Chlamydia trachomatis infection of HeLa cells mediates apoptosis resistance through a Chlamydia protease-like activity fac-

- torin dependent mechanism and induces high mobility group box 1 release [J]. *Infect Immun* ,2012 ,80(1) : 195 – 205.
- [9] Liu Y ,Huang Y ,Yang Z ,et al. Plasmid-encoded Pgp3 is a major virulence factor for *Chlamydia muridarum* to induce hydrosalpinx in mice [J]. *Infect Immun* ,2014 ,82(12) : 5327 – 5335.
- [10] Huang Y ,Zhang Q ,Yang Z ,et al. Plasmid encoded Pgp5 is a significant contributor to *Chlamydia muridarum* induction of hydrosalpinx [J]. *PLoS One* ,2015 ,10(4) : e0124840.
- [11] Hou S ,Dong X ,Yang Z ,et al. Chlamydial plasmid-encoded virulence factor pgp3 neutralizes the antichlamydial activity of human cathelicidin LL-37 [J]. *Infect Immun* ,2015 ,83(12) : 4701 – 4709.
- [12] Conrad TA ,Gong S ,Yang Z ,et al. The Chromosome-Encoded hypothetical protein TC0668 is an upper genital tract pathogenicity factor of *Chlamydia muridarum* [J]. *Infect Immun* ,2016 ,84(2) : 467 – 479.
- [13] Abdul-Sater AA ,Saïd-Sadier N ,Padilla EV ,et al. Chlamydial infection of monocytes stimulates IL-1 β secretion through activation of the NLRP3 inflammasome *Microbes and infection* [J]. *Institut Pasteur* ,2010 ,12(8–9) : 652 – 661.
- [14] Kessler M ,Zielecki J ,Thieck O ,et al. *Chlamydia trachomatis* disturbs epithelial tissue homeostasis in fallopian tubes via paracrine Wnt signaling [J]. *Am J Pathol* ,2012 ,180(1) : 186 – 198.
- [15] Refaat B ,Al-Azemi M ,Geary I ,et al. Role of activins and inducible nitric oxide in the pathogenesis of ectopic pregnancy in patients with or without *Chlamydia trachomatis* infection [J]. *Clin Vaccine Immunol* ,2009 ,16(10) : 1493 – 1503.
- [16] Shaw JL ,Wills GS ,LeeKF ,et al. *Chlamydia trachomatis* infection increases fallopian tube PFKFB3 via TLR4 and NFkappaB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy [J]. *Am J Pathol* ,2011 ,178(2) : 253 – 260.
- [17] Shaw JL ,Horne AW. The paracrinology of tubal ectopic pregnancy [J]. *Mol Cell Endocrinol* ,2012 ,358(2) : 216 – 222.
- [18] Phillips DJ ,de Kretser DM ,Hedger MP. Activin and related proteins in inflammation: not just interested bystanders [J]. *Cytokine Growth Factor Rev* ,2009 ,20(2) : 153 – 164.
- [19] Refaat B ,Al-Azemi M ,Geary I ,et al. Role of activins and inducible nitric oxide in the pathogenesis of ectopic pregnancy in patients with or without *Chlamydia trachomatis* infection [J]. *Clin Vaccine Immunol* ,2009 ,16(10) : 1493 – 503.
- [20] Shao R ,Zhang SX ,Weijdegård B ,et al. Nitric oxide synthases and tubal ectopic pregnancies induced by *Chlamydia* infection: basic and clinical insights [J]. *Mol Hum Reprod* ,2010 ,16(12) : 907 – 915.
- [21] Humphrys MS ,Creasy T ,Sun Y ,et al. Simultaneous transcriptional profiling of bacteria and their host cells [J]. *PLoS One* ,2013 ,8(12) : e80597.

[收稿日期] 2016 – 03 – 01

[修回日期] 2016 – 03 – 12

279

衣原体的抵抗力和对抗微生物制剂的敏感性

◎刘源 牟宽厚

牟宽厚教授,西安交通大学第一附属医院皮肤性病科主任,主任医师。中国医师协会皮肤性病学会常委;皮肤性病学会陕西常委;中西医结合学会陕西省副主委。主持和参与多项国家和省级科研课题。主要从事白癜风、银屑病和性传播疾病的研究。获陕西省和西安市科技进步奖多项。发表学术论文 50 篇。



【内容简介】 衣原体是与人类关系密切的微生物,可以引起泌尿生殖道感染、肺炎及沙眼等疾病。生殖系统受到沙眼衣原体感染还可能造成继发性不孕不育的发生或者通过免疫逃逸机制而造成感染的持续存在。随着抗生素的使用,衣原体的耐药情况越来越多。在衣原体耐药株中,对四环素类药物耐药最为普遍,对喹诺酮类药物耐药的部分机制已经明确。除四环素和喹诺酮类药物外,衣原体对大环内酯类药物的耐药报道相对较少。目前,临床医师一方面应该加强耐药性检测以指导临床用药,另一方面,从基因水平研究其耐药机制,为新药研发、临床治疗提供新的靶点和突破。

286

沙眼衣原体对输卵管致病性的研究进展

◎侯淑萍 李东宁

李东宁教授,锦州医科大学皮肤性病学教研室主任,附属一院皮肤性病科主任,主任医师,硕士生导师。锦州市第十二、十三届政协委员。中华医学会皮肤性病分会辽宁省副主任委员,辽宁省免疫学会皮肤免疫专业委员会副主任委员,中国医师协会皮肤科分会性病亚专业委员会委员、秘书,中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组委员,中国中西医结合学会皮肤性病专业辽宁省副主任委员,辽宁省细胞生物学会皮肤组织再生专业委员会副主任委员,辽宁省激光学会常委,锦州市皮肤性病学会主任委员。主要研究方向为过敏性皮肤病、性病、白癜风、激光美容等。发表学术论文 60 余篇,主编参编著作 5 部。



【内容简介】 沙眼衣原体是导致全世界细菌性传播疾病的首位病原菌。沙眼衣原体感染下生殖道往往缺乏明显的临床症状。治疗不及时则可上行感染至输卵管及卵巢并引起炎症性的损害,最终导致严重的并发症如输卵管性不孕。沙眼衣原体对输卵管的损伤不可逆且永久存在,这种损伤是由宿主的先天及后天免疫应答所致。研究发现有许多因素参与了衣原体所致的输卵管损伤,包括衣原体的免疫病理学损伤、衣原体热休克蛋白 cHSP60 及 cHSP10、炎性细胞因子、基质金属蛋白酶、活化素、诱导型一氧化氮合酶等。最新的假说认为多个正反馈环路可能也参与了沙眼衣原体所致的输卵管损伤。目前,沙眼衣原体对输卵管损伤的具体机制仍有待于进一步明确。