

前 言

本标准第 2 章为强制性的,其余为推荐性的。

性病性淋巴肉芽肿是由沙眼衣原体的性病性淋巴肉芽肿血清型(L1,L2,L3 型)引起的一种经典性传播疾病。我国自 20 世纪 90 年代以来有散发临床疑似病例报告,且报告病例数呈增长趋势。为了对性病性淋巴肉芽肿患者进行可靠的诊断,以给予合理的治疗,了解国内性病性淋巴肉芽肿的流行趋势和流行规律,为防治工作提供可靠的依据,特制定本标准。

在制定本标准的过程中,认真研究了我国卫生部制定的《性病诊断标准与治疗方案》(暂行)和《性病诊疗规范和性病治疗推荐方案》,参阅了美国疾病控制中心 1997 年修订的性病性淋巴肉芽肿诊断标准、1998 年美国疾病控制中心《性传播疾病治疗指南》和 1999 年英国生殖医学与性病研究医学会《性传播疾病指南》中的有关部分。

本标准的附录 A 是规范性附录,附录 B 是资料性附录。

本标准由卫生部疾病控制司提出。

本标准起草单位:中国医学科学院皮肤病研究所。

本标准主要起草人:苏晓红、王千秋。

本标准由卫生部委托卫生部传染病防治监督管理办公室负责解释。

性病性淋巴肉芽肿诊断标准及 处理原则

1 范围

本标准规定了性病性淋巴肉芽肿的诊断标准及处理原则。

本标准适用于全国各级医疗保健机构和卫生防疫机构及性病防治机构。

2 诊断标准

2.1 接触史

有非婚性接触史或性伴感染史。

2.2 临床表现

2.2.1 本病是由沙眼衣原体的侵袭性血清亚型 L1、L2 或 L3 型引起的一种慢性性传播疾病。潜伏期为 5 d~21 d, 平均 7 d~10 d。临床上可分为早、中、晚三个阶段。

2.2.2 早期表现:原发性皮损为无痛性丘疹、丘疱疹或脓疱、浅溃疡或糜烂。主要发生在外生殖器部位,好发于男性的冠状沟、龟头、包皮、阴茎,女性的阴道后壁、阴唇、阴唇系带或宫颈。若尿道内受累则可出现非特异性尿道炎症状。直肠受累可出现直肠炎,常见于男性同性恋或女性患者。原发性皮损往往呈一过性,常不为患者所觉察。

2.2.3 中期表现:在原发性皮损发生后 1 周~4 周,患者出现近卫淋巴结炎。腹股沟淋巴结肿大和疼痛是性病性淋巴肉芽肿临床上最常见的表现,也是大多数患者就诊的主要原因。三分之二的患者为单侧受累。可为单个或多个淋巴结肿大。疼痛性淋巴结炎症被称之为横痃。肿大的淋巴结可坏死、破溃或穿孔,形成窦道或排出脓液,多发性损害可形成“喷水壶”状外观。当腹股沟淋巴结和股淋巴结同时受累时,腹股沟韧带将这两群肿大的淋巴结隔开,形成所谓的“沟槽征”。“沟槽征”为性病性淋巴肉芽肿较为特征的表现,但仅见于 15%~20% 的患者。其他部位的淋巴结亦可受累。女性出现腹股沟淋巴结病变的仅占 20%~30%。深部盆腔淋巴结亦可受累,可出现下腹痛和腰痛。直肠周围淋巴组织受累出现直肠炎和直肠周围炎,称为肛门生殖器直肠综合征。患者出现腹痛,直肠疼痛,里急后重,粘液性直肠分泌物或脓血便,腹泻或便秘。淋巴结炎时患者可出现发热、头痛、关节痛等全身症状以及皮肤结节性红斑或多形红斑样皮疹。

2.2.4 晚期临床表现为直肠周围脓肿、坐骨直肠瘻、直肠阴道瘻、肛瘻和直肠狭窄,以及生殖器象皮肿。

2.3 实验室检查

2.3.1 血清学试验

在感染 2 周后,抽取患者的静脉血,作微量免疫荧光血清学试验,高滴度的衣原体抗体($\geq 1:512$)或前后 2 次抗体滴度增加 4 倍对性病性淋巴肉芽肿有诊断意义。

2.3.2 组织病理学检查

取肿大的淋巴结作病理检查,淋巴结有星状脓疡和肉芽肿形成对诊断有参考意义。

2.3.3 沙眼衣原体抗原检测或细胞培养

从生殖器溃疡皮损或直肠组织取标本,或从肿大的淋巴结抽取脓液接种于 McCoy 细胞作沙眼衣原体培养和分型(见附录 A)。分离出 L1、L2 或 L3 型沙眼衣原体可确诊。淋巴结标本作直接免疫荧光试验(DIF)(见附录 A)证实有发荧光的沙眼衣原体包涵体对诊断亦有意义。

2.4 病例分类

2.4.1 临床诊断病例

根据 2.1 和 2.2, 并排除生殖器溃疡或腹股沟淋巴结病变的其他原因。早期原发性皮损阶段应符合:

- a) 溃疡组织液用暗视野显微镜检查梅毒螺旋体阴性, 或梅毒血清学试验阴性;
- b) 临床上排除单纯疱疹病毒(HSV)感染, 或 HSV 培养阴性。

2.4.2 确诊病例

除符合 2.1、2.2 外, 还具备 2.3 中的任何一项指标的病例。

3 治疗原则

明确诊断, 及时治疗; 足量、规则用药; 不同病情采用不同的治疗方案。治疗期间应避免性生活。性伴应接受检查和治疗。治疗后应进行随访和判愈。

4 临床治愈

治疗后患者的活动性症状和体征消失可判断为临床治愈。通常需要 3 周~6 周。一般不需作微生物学判愈试验。抗生素治疗对性病性淋巴肉芽肿的急性感染如早期淋巴结病变和直肠结肠炎疗效较好。晚期严重的淋巴组织受累导致的器质性病变常为不可逆的。

5 管理及预防

性病性淋巴肉芽肿通常经性交直接传染。好发于性活跃的人群。女性无症状携带者是主要的传染源, 从而使性病性淋巴肉芽肿的控制和预防较为困难。对确诊病例或可疑病人及其发病前 30 d 内的性接触者应给予及时治疗, 消灭传染源, 减少疾病的传播。治疗后应进行随访和判愈。男女双方均应筛查可能存在的其他性传播疾病。对患者和重点人群应加强健康教育和咨询, 促进其改变性行为, 避免非婚性接触, 提倡使用安全套。

附录 A
(规范性附录)
性病性淋巴肉芽肿的实验室诊断

A.1 标本的采集

沙眼衣原体为细胞内寄生菌,如需作病原学检查,标本中必须含有细胞成分。标本常采自溃疡面、直肠组织或淋巴结。对有波动的淋巴结,在常规清洁消毒皮肤后,用注射器从临近健康组织进针作淋巴结穿刺抽取脓液,对无波动的肿大淋巴结,可向其中注射 1 mL 生理盐水,再从中回抽液体。对溃疡皮损,先用一无菌棉拭子将溃疡表面的痂皮和污物擦去,用另一棉拭子从溃疡基地部或边缘取渗出液。用作培养的标本应置于运送培养液中,在 18 h 内送至实验室,或于 -70℃ 保存备用。

A.2 微量免疫荧光试验(MIF)

MIF 为间接免疫荧光试验。该方法采用从鸡胚卵黄囊中培养并提取、经福尔马林固定的各型沙眼衣原体为抗原,检测患者血清中的型特异性沙眼衣原体抗体。

A.2.1 方法

A.2.1.1 用尖头笔将各型抗原按一定的排列顺序点于玻片上,置空气中干燥 30 min,用丙酮固定 10 min。

A.2.1.2 将对倍稀释的血清(1:8 以上)加于各组抗原点上。将涂片置 37℃ 饱和湿度孵育 30 min,用磷酸盐缓冲液(PBS)和蒸馏水淋洗数遍,置室温干燥。

A.2.1.3 将荧光素标记的抗人免疫球蛋白(IgG 或 IgM)加于抗原点上,再经孵育、淋洗和干燥。

A.2.1.4 抗原点上加甘油 PBS 固封剂,覆以盖玻片,在荧光显微镜下观察结果,检查每个抗原点上是否有特异性荧光。

A.2.2 结果

反应终点判断为抗原点上出现明显荧光的最高血清稀释度。与最高稀释度的血清呈现阳性反应的抗原型即为感染的沙眼衣原体血清型。

A.2.3 临床意义

泌尿生殖道无并发症的衣原体感染时衣原体抗体滴度低,而深部感染或系统感染时抗体滴度很高。微量免疫荧光血清学试验的抗体滴度 $\geq 1:512$ (IgG)或 $1:32$ (IgM)对性病性淋巴肉芽肿有诊断意义。前后两次抗体滴度呈 4 倍增加亦有诊断意义。

A.2.4 注意事项

在试验前抗原需进行预滴定,使能以最高稀释度的抗原获得强的特异性染色。以 PBS 制备抗原工作液,用滤膜过滤(0.45 μm)或高速离心(1 500 g, 4℃, 30 min)进行澄清。

A.3 直接免疫荧光试验(DIF)

A.3.1 原理

采用荧光素标记的抗沙眼衣原体主要外膜蛋白的单克隆抗体,对临床标本作涂片染色,如果标本中存在衣原体包涵体或原体,则抗原抗体结合,在荧光显微镜下可见呈苹果绿色荧光的衣原体颗粒。

A.3.2 材料

荧光素标记的抗沙眼衣原体主要外膜蛋白的小鼠单克隆抗体、稀释液(含 0.1%叠氮钠的去离子水)、阳性对照、阴性对照和封固液。

A. 3.3 方法

A. 3.3.1 将标本的一半涂于玻片凹孔的上半部,另一半涂于下部。空气干燥,滴 0.5 mL 丙酮固定。

A. 3.3.2 每张对照片及标准片均加 30 μ L 试剂,使整个凹孔全被试剂覆盖。

A. 3.3.3 将凹片放入湿盒中在室温孵育 15 min。用蒸馏水或去离子水淋洗,去掉多余试剂,置空气中干燥。

A. 3.3.4 每个凹孔中央加一滴封固液,加一片盖玻片,在荧光显微镜下(400 倍)观察。

A. 3.4 结果

阳性标本中常可见到散在的、发苹果绿色荧光、针尖样大小的原体颗粒。细胞复染呈红色。对于泌尿生殖器标本,每片中原体数 ≥ 10 个时,结果为阳性。有时可见到比原体大 2~3 倍的衣原体颗粒,可能为未成熟的衣原体、网状体或原体与网状体的中间类型。

A. 3.5 临床意义

DIF 诊断沙眼原体的敏感性较高,从患者生殖器溃疡分泌物、淋巴结抽吸液或受感染组织的细胞内检出沙眼衣原体颗粒则支持性病性淋巴肉芽肿的诊断。

A. 3.6 注意事项

本试剂盒主要用于检查泌尿生殖器、直肠、和眼结膜标本。直肠标本需在有症状的病人中采取。本试验不能用作治愈试验。

该试验技术要求高,结果判断有主观性,观察者需有一定经验。为确保判断结果的正确性,观察者应事先进行培训。

观察结果时应认真、仔细,注意区别非特异性荧光、自发荧光等假阳性结果。某些色素颗粒、白细胞、上皮细胞或细胞碎片、细菌和酵母菌等会发出非特异性荧光,但其形状和大小与原体不同,荧光颜色可为黄绿色但不是苹果绿色。

A. 4 沙眼衣原体细胞培养

A. 4.1 标本的预处理

将标本(拭子、抽吸液或刮取物)从 -70°C 取出,置 37°C 水浴中振荡,迅速融化。在旋涡振荡器上振荡 30 s,无菌条件下取出拭子并弃之。直肠标本因含大量的杂菌,作衣原体培养前应先先用抗生素(包括庆大霉素、万古霉素、链霉素和制霉菌素)作预处理。横痃抽吸液先以生长培养基作 1:10 稀释,以防其对原体的毒性作用。

A. 4.2 材料

A. 4.2.1 细胞生长培养液

每 1 000 mL 中含 RPMI 1640 16.4 g,胎牛血清 10%,庆大霉素 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$,万古霉素 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$,制霉菌素 25 U/mL,HEPES 10 mmol/L,L-谷氨酰胺 2 mmol/L,用碳酸氢钠调节 pH 至 7.2。

A. 4.2.2 标本运送液

每 1 000 mL 细胞生长培养液另加葡萄糖 3.5 g。

A. 4.2.3 分离培养液

细胞生长培养液另加环己米替(放线菌酮),终浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

A. 4.2.4 无钙镁 PBS

每 100 mL 双蒸水中加氯化钠(NaCl)8.0 g,氯化钾(KCl)0.2 g,磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)1.15 g,磷酸二氢钾(KH_2PO_4)0.2 g。

A. 4.2.5 胰蛋白酶-EDTA 液

每 200 mL 无钙镁 PBS 中,加胰蛋白酶 0.1g,EDTA·Na₄ 0.04 g。

A. 4.2.6 碘染色液

每 50 mL 蒸馏水中,加碘化钾(KI)5.0 g,结晶紫 5.0 g,甲醇 50 mL。

A. 4. 2. 7 碘甘油封固液

等量碘染色液与甘油混合。

A. 4. 3 方法

A. 4. 3. 1 McCoy 细胞单层的制备

将 McCoy 细胞从液氮中取出,置 37℃ 水浴中迅速融化。将其加入已含有细胞生长培养液的培养瓶中,孵育 8 h,待细胞贴壁后更换新鲜生长培养液。继续在 36℃ 培养 2 d~3 d,直至细胞融合成单层。吸去培养液,用少量胰蛋白酶溶液清洗单层。加胰蛋白酶-EDTA 溶液消化单层,室温中孵育 2 min~3 min,让细胞完全离散。加入生长培养基,吹打细胞使之混悬。用血球计数器计数细胞,再以培养液作稀释,使其达到所需浓度(如需在 48 h 后在 96 孔板中生成单层细胞,则 McCoy 细胞浓度以 1×10^5 为好)。然后接种于 96 孔微量板孔中,每孔加入 0.2 mL 细胞悬液。微量板孔底已预先放入一直径为 0.5 cm 的圆形玻片,细胞即在此玻片上生长。在 5% 二氧化碳(CO₂)、36℃ 及潮湿空气条件下培养 48 h,倒置显微镜下观察细胞已长成单层即可用于标本接种。

A. 4. 3. 2 临床标本的接种

将已生长 48 h 的 96 孔板细胞单层取出,吸去孔中的培养液,加入处理过的标本液 0.1 mL。一般每个标本接种 2 孔(一孔观察结果,另一孔作盲传)。每批临床标本均设阳性对照和阴性对照。将已接种标本的微量板在 36℃ 条件下静止 1 h~2 h(不需要离心)。吸去所接种的标本液,每孔中加入 0.2 mL 含有放线菌酮的分离培养基,在 5% 二氧化碳(CO₂)、36℃ 及潮湿空气条件下培养 48 h,然后观察结果。

A. 4. 3. 3 观察结果

对培养片常用的方法有碘染色、姬姆萨染色和免疫荧光染色。

碘染色方法如下:

- a) 吸去微量板中的分离培养基;
- b) 加 0.2 mL 甲醇于培养孔中,固定 10 min;
- c) 弃去甲醇,加 0.2 mL 碘染色液,染 15 min 后弃去染色液;
- d) 加 1 滴碘甘油封固液于洁净载玻片上;
- e) 将盖玻片从孔中取出,细胞面朝下,放于封固液上,显微镜(10×40 倍)下观察。衣原体包涵体位于细胞浆内,染成深棕色。如有,则沙眼衣原体培养阳性。如无,则将另一孔中玻片上的细胞刮下,作盲传,继续如前法接种于新的细胞单层,培养后观察结果,如仍无包涵体则确定为阴性,如有包涵体则确定为阳性。当碘染色见包涵体形态不典型或不能确定结果时,可用 95% 的乙醇脱色 2 min~3 min,以荧光标记的单克隆抗体染色后重新进行鉴定。

姬姆萨染色的方法与碘染色基本相同,只是在甲醇固定后,加 0.2 mL 姬姆萨染液,染 30 min。吸去染液,以磷酸缓冲液洗片后,取出盖玻片,自然干燥后镜检。

直接免疫荧光法的操作步骤如下:

- a) 用吸管将培养孔中的培养液吸去,加入 0.2 mL 甲醇。固定细胞 10 min 后吸去甲醇;
- b) 加入 0.1 mL 荧光标记的单克隆抗体,在 36℃ 下孵育 30 min;
- c) 吸去单抗,取出圆形盖玻片,用去离子水漂洗 30 min;
- d) 用滤纸吸干水分,将圆形盖玻片有细胞的一面朝下,用试剂盒中提供的封片液将其贴在载玻片上;
- e) 将玻片置于荧光显微镜下观察(10×40 倍)。

直接免疫荧光法的优点是,可在培养后较早时间内(36 h~48 h)进行鉴定,非常敏感、特异。缺点是需荧光显微镜,且价格昂贵。

A. 4. 3. 4 结果

碘染色和姬姆萨染色均可用光学显微镜检查。但姬姆萨染色时,用暗视野显微镜检查,相对于周围的暗色背景来说,衣原体包涵体呈柠檬黄色,带有荧光,易于初学者所识别。碘染色后,由于包涵体富

含糖原,因此被染成深棕色,位于胞浆。免疫荧光染色,阳性者可见发苹果绿色荧光的包涵体。

A. 4. 3. 5 临床意义

细胞培养是诊断沙眼衣原体的“金标准”方法,其特异性很高(100%),但由于脓液对培养细胞有毒性作用,诊断性病性淋巴肉芽肿的敏感性通常只有50%左右。从皮损或淋巴结抽吸液中培养出沙眼衣原体可明确性病性淋巴肉芽肿的诊断。

A. 4. 3. 6 注意事项

A. 4. 3. 6. 1 McCoy 细胞浓度应合适,产生的细胞单层密度不宜过密或过疏,否则会影响衣原体的生长。应该事先摸索好适宜的细胞接种浓度。

A. 4. 3. 6. 2 细胞过于老化,受到污染或因毒性作用而破坏时,可能产生假阴性结果。此时,需要换用新鲜、无污染的细胞,有时需采用其他检测方法。

A. 4. 3. 6. 3 应该保存好制备培养基的各种试剂的来源及批号、用量及配制方法,以便追溯问题的来源。在配好培养基后,应该首先检查它对细胞及已知阳性衣原体株的生长支持情况,有无污染,然后才能正式用于临床标本的检测。

A. 4. 3. 6. 4 胎牛血清是培养基中的关键成分,应该符合质量要求。每批血清应该事先检测是否适合衣原体的生长。

A. 4. 3. 6. 5 放线菌酮的浓度对衣原体生长的影响也很大,应该事先摸索,将不同稀释度的放线菌酮加入培养基,以决定最合适的工作浓度。

附 录 B
(规范性附录)
性病性淋巴肉芽肿的治疗方案

B.1 治疗目的

及时、有效的抗生素治疗可以治愈现症感染,缓解临床症状,阻止进一步的组织损伤,缩短病程,消灭传染性。但晚期患者组织损伤严重时可遗留后遗症。

B.2 推荐治疗方案

- a) 多西环素 100 mg,口服,每日 2 次,共 21 d;或
- b) 红霉素 500 mg,口服,每日 4 次,共 21 d;或
- c) 四环素 500 mg,口服,每日 4 次,共 14 d~28 d;或
- d) 米诺环素 100 mg,口服,每日 2 次,共 10 d。

以上推荐方案主要适用于无合并症的感染。对孕妇或哺乳期妇女宜采用红霉素。对慢性感染者可采用一个以上疗程,交替使用上述抗生素。对 HIV 阳性患者可适当延长治疗时间。对横痃可行穿刺术抽吸脓液,一般不主张外科切开引流。对瘻管或窦道形成者可行外科修补术或成形术,对直肠狭窄可行扩张术,对生殖器象皮肿可行整形手术。在对有合并症患者行外科手术前,应给予正规的抗生素治疗。

B.3 随访与判愈

对患者应作治疗后随访,直至临床症状和体征消失,通常需要 3 周~6 周。一般不需做微生物学判愈试验。

B.4 性伴通知

患者出现临床症状之前 30 d 内,与其有性接触的性伴均应接受检查和治疗。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部防疫司,性病诊断标准与治疗方案(暂行)1991 19-20
- [2] 中华人民共和国卫生部防疫司,性病防治手册(第二册). 南京:江苏科学技术出版社,1994. 78
- 84
- [3] 中华人民共和国卫生部疾病控制司,性病诊疗规范和性病治疗推荐方案,2000. 8-10
- [4] 曾仁山 性病性淋巴肉芽肿 吴志华主编,现代性病学,149-154
- [5] 全国性病监测协作组,1999年全国性病流行病学分析 中国性病艾滋病防治 2000;6:129-132
- [6] 刘文春,童应强,陈明 性病性淋巴肉芽肿 1 例报告 中国皮肤性病学杂志. 1995;9:155-156
- [7] 王占云,直肠-乙状结肠性病性淋巴肉芽肿 1 例临床放射学杂志 1995;14:44
- [8] 牟鸿鑫,近世花柳病学(第3版)商务印书馆 1951,419-426
- [9] 西安医学院皮肤病学教研室,皮肤性病临床手册 人民卫生出版社 1962,635-638
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious under public health surveillance. MMWR 1997;46(No RR-10):50
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases 2002 MMWR 2002;51(No RR-6):18
- [12] Roest RW, van der Meijden WI; European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of tropical genito-ulcerative diseases. Int J STD AIDS. 2001; 12 Suppl 3:78-83.
- [13] Peter L Perine and Walter E Stamm. lymphogranuloma Venereum. In: Holmes KK, et al. eds. sexually transmitted diseases. 3rd ed New York, McGraw-Hill. 1999:423-432
- [14] DJ Kellock, R Barlow, SK Suvama, et al. lymphogranuloma Venereum; biopsy, serology, and molecular biology. Genitourin Med 1997;73:399-401
- [15] TJ Brown, A Yen-Moore, and SK Tyring. An overview of sexually transmitted diseases. (Part I). J Am Acad Dermatol 1999;41:511-529.
- [16] E Van Dyck, Z A Meheus and P Piot. Laboratory Diagnosis of sexually transmitted diseases. Geneva: World Health Organization, 1999,22-35.
-