文章编号：1001-8689(2019)02-0168-06

淋球菌对大观霉素耐药机制的研究进展

孙思[1]　刘兰兰[1]　佟立峰[1]　吕纯芳[1]　罗珍胄[1,*]　陈绍椿[2]　陈祥生[2]
(1 深圳市南山区慢性病防治院，深圳 518000；2 中国医学科学院北京协和医学院皮肤病研究所，南京 210042)

摘要：本文从淋病的流行现状、淋球菌的耐药现状、大观霉素在目前淋病治疗方案中的作用、淋球菌对大观霉素耐药机制等方面进行综述，以期阐述淋球菌与大观霉素相互作用的细胞通路、耐药机制及相关的耐药基因，为淋病的精准治疗、耐药监测和新药开发等提供参考和新思路。

关键词：淋病；淋病奈瑟球菌；大观霉素；抗药性；耐药机制

中图分类号：R978.1　　**文献标志码**：A

Advance on the mechanism of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to spectinomycin

Sun Si[1], Liu Lan-lan[1], Tong Li-feng[1], Lü Chun-fang[1], Luo Zhen-zhou[1], Chen Shao-chun[2] and Chen Xiang-sheng[2]
(1 Nanshan Center for Chronic Disease Control, Shenzhen 518000; 2 Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking UnionMedical College, Nanjing 210042)

Abstract　This article overviews the prevalence of gonorrhea, the drug resistance status of NG, and the role of spectionmycin in current NG treatment programs. By expounding the cell pathway, resistant mechanisms and relevant resistant genes of the interactions between NG and spectinomycin, this article provides references and new thoughts for the accurate treatment, drug resistance monitoring, and drug developmentof gonorrhea.

Key words　Gonorrhea; *Neisseria gonorrhoeae*; Spectinomycin; Resistance; Resistant mechanism

淋球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*, NG) 是全球最常见的性病病原体之一，由其所致的淋病在全球范围内流行。淋病能导致泌尿生殖系统化脓性临床表现，如果未及时治疗，将可能向组织入侵，导致睾丸炎、附睾炎、骨盆炎症或输卵管炎，造成女性不孕、异位妊娠、胎膜早破和男性不育等后遗症；若全身性扩散，将导致关节炎、腱鞘炎或皮炎等。除此之外，淋病还将加大艾滋病毒感染风险[1]。

淋病的治疗药物是抗生素，但由于抗生素的滥用，加大了淋球菌对抗生素的选择压力，同时淋球菌之间易发生耐药基因的水平转移，由此导致淋球菌先后对磺胺类抗生素、青霉素、四环素、环丙沙星和氧氟沙星普遍耐药，同时也对目前推荐治疗药物 (头孢曲松、头孢克肟、大观霉素) 表现出敏感性下降的趋势[1]。大观霉素作为多数国家治疗淋病的推荐药物之一，在控制淋病的流行、预防淋病的后遗症以及降低艾滋病感染风险等方面起到重要作用，但部分国家和地区已有报道对大观霉素耐药的淋球菌菌株。因此，研究淋球菌对大观霉素的耐药机制刻不容缓。

本文将从淋病的流行现状、淋球菌的耐药现状、大观霉素在目前淋病治疗方案中的作用、淋球菌对大观霉素耐药机制等方面进行综述。

1　淋病的流行现状和淋球菌的耐药现状

1.1　淋病的流行现状

2012 年，世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 估计全世界每年有 7800 万人感染淋病，其中西

收稿日期：2018-07-05

作者简介：孙思，男，生于 1989 年，硕士，初级医师，主要研究方向为分子流行病学，E-mail: 372513304@qq.com
[*] 通讯作者，E-mail: paulluo9909@163.com

太平洋区域 3520 万人、东南亚区域 1140 万人、非洲区域 1140 万人。另外，在医疗资源缺乏的区域，由于检测手段的缺乏，病例报告的不完整，可能使其报告的病例数远低于真实情况 [2]。

淋病在美国是第二大常见性病，2017 年美国报告病例数约为 55.56 万，发病率为 171.9/10 万，其中南部地区发病率最高，为 194.0/10 万 [3]。2017 年，英国新发淋病患者数目超过 44500 例，并且大部分病患的年龄低于 25 岁 [4]。韩国卫生和福利部估计韩国淋病的年发病率为 100/10 万 [5]。

在我国，1953 年淋病早期患者已近绝迹，1960 年基本上完成了晚期患者的普查普治，1964 年已基本消失淋病 [6]。但我国在 1991—1999 年淋病的发病率逐渐上升至最高峰，达到 22.78/10 万，之后经过一系列有效的防治措施，淋病的发病率在 1999—2006 年总体呈现下降趋势，只是在 2004 年出现一个小的发病高峰 (17.34/10 万)[6]，发病率目前最低的年份是 2012 年 (6.78/10 万)，近几年的发病率变化不大。目前淋病的上报例数居于性病中的第二位，全国甲乙类法定传染病报告发病数的第 5 位，2016 年的上报例数是 115024，发病率为 8.36/10 万，2017 年上报例数为 138855，发病率为 10.06/10 万 [7]。

1.2　淋球菌的耐药现状

淋病在各国受到重视，不仅在于其发患者数之多，更在于淋球菌对治疗药物的耐药性。迄今为止，淋球菌已先后对推荐用于治疗淋病的抗生素 (磺胺类抗生素、青霉素、四环素、环丙沙星、氧氟沙星) 产生广泛耐药 [1]。

其他各国 (或地区) 淋球菌耐药监测结果显示淋球菌对青霉素、四环素和环丙沙星的耐药率非常之高，对阿奇霉素也表现出一定的耐药性，同时对头孢类抗生素、大观霉素的敏感性近年来都有所下降。对 PubMed 近 10 年的文献统计，其他各国 (或地区) 淋球菌对青霉素耐药率范围为 0.8%~100%[5,8]，四环素耐药率范围为 6%~100%[9-10]，环丙沙星耐药率范围为 2%~100%[9-10]，阿奇霉素耐药率范围为 0.17%~25%[11-12]，大观霉素耐药率范围为 0.6%~11.6%[13-14]，头孢曲松的耐药率范围为 0.4%~1.6%[15-16]，其低敏率范围为 1.1%~55.8%[17-18]。

我国各地区已发表的数据显示，淋球菌对青霉素、四环素和环丙沙星的耐药率非常之高，对阿奇霉素也表现出一定的耐药性，同时对头孢类抗生素、大观霉素的敏感性近年来都有所下降。近 7 年国内文献显示，我国各地区淋球菌对青霉素的耐药率范围为 51.16%~98.9%，产青霉素酶淋球菌 (penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*, PPNG) 的百分率范围为 13.73%~42.41%[19-22]；四环素耐药率范围为 57.7%~100%，抗四环素淋球菌 (tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, TRNG) 百分率范围为 12.5%~66.84%[19,22-24]；环丙沙星耐药率范围为 39.83%~100%，其高度耐药率范围为 42%~52.3%[25-27]；阿奇霉素耐药率范围为 3.1%~29.9%[28-29]；大观霉素耐药率范围为 0.13%~6.25%[30-31]；头孢曲松耐药率范围为 0.5%~4.2%，其低敏率范围为 1.85%~12.2%[32-33]。广东、河南和贵州检出多重耐药的淋球菌 [28, 34-35]。

2　大观霉素在淋病治疗方案中的作用

大观霉素作为氨基糖苷类抗生素，能与 16S rRNA 相互作用，从而在肽链延长的过程中，阻遏延伸因子 (elongation factor G, EF-G) 将肽基 tRNA 从 A 位催化转运至 P 位，抑制蛋白的翻译。简而言之，大观霉素结合细菌的 30S 核糖体亚基，从而抑制蛋白的翻译，产生抑菌的作用 [36]。

在 20 世纪 40 年代，青霉素是治疗淋病的主要药物，但到了 20 世纪 60 年代早期，淋球菌中出现了产青霉素酶淋球菌 (penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*, PPNG)，而青霉素无法治愈罹患该种淋病的患者。在这种情况下，大观霉素作为特效药用于治疗这些患者。之后，随着 PPNG 的流行率超过 5%，大观霉素于 1981 年在驻韩美军中开始作为一线药物用于淋病治疗 [37]。

在大观霉素作为特效药用于淋病治疗后的 1967 年，荷兰首次报道了在青霉素敏感的淋球菌中出现了大观霉素抗性。另外，1981 年在菲律宾出现了同时耐青霉素和大观霉素的淋球菌。同时，1983 年在英国伦敦出现了许多耐大观霉素淋球菌。并且，1985 年驻韩美军中大观霉素治疗淋病的临床失败率达到 8.2%。随后，全球范围便不再推荐用于治疗淋病的单一疗法 [37]。

目前，淋球菌对大观霉素的耐药，特别是高水平耐药，在全球非常少见。但如果将其作为一线治疗药物治疗淋病，可能会导致淋球菌对其耐药率的升高。大观霉素对口咽部淋病的治疗效果不佳，使得其应用范围小于头孢类抗生素，特别是在男同性恋人群中，大观霉素的有效率更低。所以，许多国家和地区不将大观霉素作为治疗淋病首选抗生素，特别是不用于口咽部淋病的治疗，但可用于头孢类

抗生素治疗失败的淋病患者的治疗 [38]。

各国或地区的淋病治疗方案中，头孢曲松是大多数国家所使用的首选治疗药物，但是，由于淋球菌对头孢曲松的敏感性下降，特别是日本等出现对头孢曲松耐药的淋球菌，提示未来使用头孢曲松治疗淋病的严峻性 [1]。大观霉素虽然不作为治疗淋病的首选药物，但它在许多国家或地区的方案中，仍然作为一个替代治疗药物发挥作用。

韩国在 2002—2006 年，使用大观霉素对大部分的淋病患者进行治疗，并且 2009—2012 年的情况也与之类似。虽然韩国普遍使用大观霉素治疗淋病，但淋球菌对大观霉素的敏感性依旧很高，目前大观霉素在韩国作为推荐抗生素用于淋病的治疗 [5]。其他国家和地区淋病治疗方案中大观霉素的使用情况见表 1。

3　淋球菌对大观霉素耐药机制

对于淋球菌，大观霉素是一种外界刺激因子，当大观霉素作用于淋球菌时，将导致淋球菌产生一系列的细胞反应，引起淋球菌对环境适应性的改变和蛋白表达水平的变化，这些变化也在一定程度上促进淋球菌对大观霉素产生耐药。淋球菌对大观霉素耐药的产生机制可以归纳为以下几类：①抗生素的酶解或修饰；②靶标的修饰或保护，以降低其与抗生素的亲和性 [37]。

3.1　淋球菌对大观霉素的反应

3.1.1　淋球菌对抗生素环境的适应性

一般而言，在有相应抗生素的体内和体外环境中，耐药细菌相对于敏感细菌更有竞争优势，而在没有相应抗生素的环境中，耐药细菌的适应性普遍比敏感细菌低。但是，耐药淋球菌 (resistant *Neisseria gonorrhoeae*, R-NG) 相对于敏感淋球菌 (spectinomycin sensitive *Neisseria gonorrhoeae*, S-NG)，其适应性并不降低，原因在于 mtrCDE 外排泵操纵子的去阻遏作用 [37]。

在一个 BALB/c 雌性小鼠下生殖道感染模型中，*mtrD* 或 *mtrE* 的无效突变 (null mutation) 导致 MtrCDE 外排泵功能丧失，使得淋球菌持续感染的能力降低，这可能是由于细菌无法通过 MtrCDE 外排泵排出来源于宿主的疏水剂。此外，*mtrR* 作为 mtrCDE 阻遏蛋白 MtrR 的基因，对它的无效突变将导致 mtrCDE 的过表达，从而使得 R-NG 在体内环境中的适应性提高。与之相反，对 *mtrA*(mtrCDE 的激

表 1　各国 (地区) 淋病治疗方案中大观霉素的使用情况

Tab. 1　Application of spectinomycin for treatment of gonorrhea in different countries

区域	患者症状	治疗方案中大观霉素使用情况
WHO[38]	无并发症	大观霉素 2g 肌肉注射
	头孢曲松治疗失败	大观霉素 2g 肌肉注射和阿奇霉素 2g 口服
	新生儿眼结膜炎	大观霉素 25mg 肌肉注射
欧洲 [39]	孕期或哺乳期	大观霉素 2g 肌肉注射
	青霉素过敏	大观霉素 2g 肌肉注射和阿奇霉素 2g 口服
	播散性淋病	大观霉素每半天 2g 肌肉注射，持续 7d
	淋菌性眼结膜炎	大观霉素每天 2g 肌肉注射，持续 3d
日本 [40]	无并发症	大观霉素 2g 肌肉注射
	并发盆腔炎或精囊炎	大观霉素 2g 肌肉注射，3d 后分别在左右臀部注射 2g 大观霉素
	淋菌性眼结膜炎	大观霉素 2g 肌肉注射
德国 [41]	青霉素过敏	大观霉素 2g 肌肉注射和阿奇霉素 2g 口服
	孕期或哺乳期	大观霉素 2g 肌肉注射
英国 [42]	无并发症	大观霉素 2g 肌肉注射和阿奇霉素 1g 口服
	β- 内酰胺类抗生素过敏	大观霉素 2g 肌肉注射和阿奇霉素 1g 口服
	孕期或哺乳期	大观霉素 2g 肌肉注射和阿奇霉素 1g 口服
	淋菌性眼结膜炎患者	大观霉素每天 2g 肌肉注射，持续 3d
	播散性淋病	大观霉素每半天 2g 肌肉注射，持续 7d
加拿大 [43]	无并发症	大观霉素 2g 肌肉注射和阿奇霉素 1g 口服
中国 [44]	无并发症	大观霉素 2g 肌肉注射
	并发附睾炎、前列腺炎、精囊炎或盆腔炎	大观霉素每天 2g 肌肉注射，持续 10d
	淋菌性眼结膜炎	大观霉素每天 2g 肌肉注射，持续 3d
	播散性淋病	大观霉素每半天 2g 肌肉注射，持续 10d 或以上

活蛋白 MtrA 的基因) 的无效突变，导致 mtrCDE 诱导性过表达的功能丧失，使得 R-NG 在体内环境中的适应性降低 [45]。

另外，由于抗生素的广泛使用，由此造成的选择压力使得某些 R-NG 相对于 S-NG 在体外和体内环境中具有更好的适应性。再者，细菌的补偿突变、稳定突变和修复突变等特性能在保持其抗生素耐药性的同时维持其在体内和体外环境的适应性。淋球菌的 MtrCDE 外排泵的功能和外界环境中抗生素的选择压力，使得青霉素、四环素、氟喹诺酮类药物不用于治疗淋病的多年之后，全球范围内仍然有相当比例的相关 R-NG 流行 [46]。

目前没有发现淋球菌对大观霉素的耐药机制中包含了 MtrCDE 外排泵，所以自 20 世纪 60 年代用于淋病的治疗以来，虽然出现了对大观霉素耐药的淋球菌，但在不推荐作为一线治疗淋病药物之后，淋球菌对大观霉素的敏感性得到恢复。

3.1.2　大观霉素引起淋球菌的蛋白表达水平变化

大观霉素进入淋球菌胞质会破坏细胞膜的完整性 [47]。Nabu 等 [36] 对大观霉素耐药菌株 (spectinomycin resistant *Neisseria gonorrhoeae*, SR-NG) 和敏感菌株 (spectinomycin sensitive *Neisseria gonorrhoeae*, SS-NG) 分别在无抗生素和低于大观霉素最低抑菌浓度 (sub-minimum-inhibitory-concentration, subMIC) 的条件下所表达蛋白的水平进行比较，探索了大观霉素和淋球菌相互作用时，淋球菌的蛋白组学图谱。

研究发现，不管是 SR-NG 还是 SS-NG，在 subMIC 的条件下，Rmp、DLDH、MQO、L7/L12、谷氨酸脱氢酶和过氧化物还原酶的表达均上升，氨基酸 ABC 转运器底物结合蛋白 (amino acid ATP binding cassette transporter substrate-binding protein, aa-SBP) 的表达降低。Rmp 属于 OmpA 家族，是淋球菌主要的外膜蛋白组分之一，在淋球菌中起到维持细胞膜完整性的功能；DLDH 和 MQO 参与了细菌的新陈代谢，它们表达的增高可能反应了淋球菌在不利于其生长的环境中为了维持其新陈代谢形成的适应性表现；谷氨酸脱氢酶和过氧化物还原酶参与细菌应对环境因素诱导产生的氧化应激的抵抗机制；L7/L12 在蛋白合成以及 EF-G 功能实现的过程中发挥了重要的作用，其表达的上调可能是淋球菌为了克服蛋白合成抑制剂对翻译抑制的补偿机制；ABC 转运器作为大观霉素进入的孔道，aa-SBP 表达的减少，起到抑制大观霉素进入细胞质的作用。而在无大观霉素的情况下，SR-NG 相对于 SS-NG，其 EF-Tu 和 EF-Ts 的表达上调，起到促进蛋白翻译的作用 [36]。淋球菌对大观霉素引起的蛋白表达的水平变化，在一定程度上反应了淋球菌对外界环境刺激因子的适应性变化。

3.2　药物失活

近年研究发现，革兰阴性菌中的腺苷转移酶和磷酸转移酶可使大观霉素失活，从而导致细菌对大观霉素耐药。其中腺苷转移酶有两组，分别是 ANT(3") 和 ANT(9)。ANT(3") 是最常见的腺苷转移酶，编码它们的基因通常称为 *aadA*，目前至少有 22 种相关的基因，其以基因盒的形式嵌入整合子、质粒和转座子，广泛存在于革兰阴性菌中；ANT(9) 分为两种，分别是 ANT(9)-Ia 和 ANT(9)-Ib，编码它们的基因也被称为 *ant(9)-Ia* 和 *ant(9)-Ib*，前者首先发现于金黄色葡萄球菌中，后者发现于粪肠球菌。磷酸转移酶 APH(9) 目前发现有两种，分别为 APH(9)-Ⅰa 和 APH(9)-Ⅰb，前者发现嗜肺军团菌，在氨基糖苷类抗生素中，只与大观霉素结合 [47]。

3.3　药物作用靶点的改变

大观霉素的作用靶点是 16S rRNA，其 34 螺旋区域中 C1192U 的点突变会导致淋球菌对大观霉素高水平的耐药 [48]。另外，30S 核糖体蛋白 S5 的 21~25 位氨基酸形成的环形结构，能与 16S rRNA 的 34 螺旋区域结合，也参与到大观霉素与核糖体的结合，该蛋白 Val25 的缺失和 K26E 的改变会导致淋球菌对大观霉素高水平耐药 [49]，T24P 的改变也会导致淋球菌对大观霉素低水平耐药 [50]，可能是由于 S5 的改变扰乱了大观霉素与 16S rRNA 的结合，导致淋球菌对大观霉素耐药。

4　展望

淋病作为常见性病之一，其病原体淋球菌所表现出的抗生素耐药性一直被各国重视，并且各国政府和组织长期监测淋球菌对相关抗生素的耐药率。对抗生素耐药机制的研究，特别是对相关耐药基因的研究，能优化耐药监测的手段，指导精准治疗，如检测相关耐药基因，相对于琼脂糖稀释法，能极大地缩短监测的时间和减少监测的成本，及早知晓耐药情况，从而指导精准用药，能在一定程度上缓解淋球菌对抗生素耐药的严峻形势。另外，阐明淋球菌对抗生素的耐药机制，有助于针对性地开发新药，同时指导药物的联合治疗。淋球菌对大观霉素的耐药机制中不包括 MtrCDE 外排泵，对大观霉素

耐药的淋球菌，在外界环境中其适应性相对于 S-NG 低。如果谨慎使用大观霉素，能使淋球菌长期保持对大观霉素敏感性，为新药的研发或其他治疗手段的发现提供更充足的时间。

参 考 文 献

[1] Unemo M, Bradshaw C S, Hocking J S, *et al*. Sexually transmitted infections: challenges ahead[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017,17(8): e235-e279.

[2] Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, *et al*. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0143304.

[3] https://www.cdc.gov/std/stats17/gonorrhea.htm[EB/OL]. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017- Gonorrhoea.

[4] https://www.nhs.uk/conditions/gonorrhoea/[EB/OL]. Overview - Gonorrhoea.

[5] Lee H, Unemo M, KimH J, *et al.* Emergence of decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae* in Korea[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(9): 2536-2542.

[6] 吴晓明，林汉生 . 1991—2006 年全国淋病与梅毒的流行特征分析 [J]. 现代预防医学 , 2008, 35(16): 3051-3052.

[7] http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s3578/new_list.shtml[EB/OL]. 2016 年和 2017 年全国法定传染病疫情概况 .

[8] Kubanov A, Vorobyev D, ChestkovA, *et al*. Molecular epidemiology of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Russia (Current Status, 2015)[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 389.

[9] Herchline T E, InkrottB P. Resistance trends in *Neisseria gonorrhoeae* in southwestern Ohio[J]. *Sex Transm Dis*, 2010, 37(2): 121-122.

[10] Duplessis C, Puplampu N, Nyarko E, *et al*. Gonorrhea surveillance in Ghana, Africa[J]. *Mil Med*, 2015, 180(1): 17-22.

[11] Martin I, Jayaraman G, Wong T, *et al*. Trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Canada: 2000—2009[J]. *Sex Transm Dis*, 2011, 38(10): 892-898.

[12] Cobo F, Cabezas-Fernandez M T, Cabeza-Barrera M I. Antimicrobial susceptibility and typing of *Neisseria gonorrhoeae* strains from Southern Spain, 2012-2014[J]. *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2016, 34(1): 3-7.

[13] Kubanova A, Kubanov A, Frigo N, *et al*. Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP)--resistance in *Neisseria gonorrhoeae* during 2009—2012 and NG-MAST genotypes in 2011 and 2012[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(1): 342.

[14] Bala M, Kakran M, Singh V, *et al*. Monitoring antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in selected countries of the WHO South-East Asia Region between 2009 and 2012: a retrospective analysis[J]. *Sex Transm Infect*, 2013, 89(4): iv28-35.

[15] Cole M J, Spiteri G, Jacobsson S, *et al*. Is the tide turning again for cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe? Results from the 2013 European surveillance[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15(1): 321.

[16] Filipiuc S, Nicolae O, Lunca C, *et al*. The monitoring of *Neisseria gonorrhoeae* infection incidence and its resistance in Suceava County[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2009, 113(4): 1238-1242.

[17] Lahra M M. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific and South East Asian Regions, 2010[J]. *Commun Dis Intell Q Rep*, 2012, 36(1): 95-100.

[18] Tapsall J. Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2008[J]. *Commun Dis Intell Q Rep*, 2009, 33(3): 268-274.

[19] 湛学军 , 谢大泽 , 徐燕萍 , 等 . 女性患者淋球菌对抗生素的多重耐药性分析 [J]. 检验医学与临床 , 2010, 7(5): 385-386, 389.

[20] 潘永年 , 吴正青 , 彭一凯 , 等 . 351 例淋病临床流行病学观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志 , 2010, 9(6): 367-368.

[21] 时祝帅 , 王德霞 , 聂青松 . 2010—2015 年扬州地区淋球菌耐药性和流行株质粒谱的研究 [J]. 蚌埠医学院学报 , 2016, 41(12): 1681-1683.

[22] 谢俭 , 陈怀忠 . 233 株淋球菌耐药性的监测与分析 [J]. 中国医学创新 , 2011, 8(17): 121-122.

[23] 顾华爱 . 淋病患者 156 例淋病奈瑟球菌耐药性分析 [J]. 中国乡村医药 , 2010, 17(7): 54.

[24] 张丽君 , 何亮 , 王峰 , 等 . 深圳地区淋球菌株耐药性流行趋势分析 [J]. 中国热带医学 , 2010, 10(5): 561-562.

[25] 曹文苓 , 黎小东 , 毕超 , 等 . 广州地区 2013 年淋球菌耐药监测结果分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志 , 2014, 28(11): 1144-1145.

[26] 蒋英 , 刘键 , 谢延 , 等 . 103 株淋球菌耐药性研究 [J]. 实用预防医学 , 2013, 20(3): 345-347.

[27] 黎小东 , 曹文苓 , 宋卫忠 , 等 . 2010 年广州地区淋球菌耐药监测结果分析 [J]. 中国微生态学杂志 , 2012, 24(6): 554-555, 560.

[28] 黄健 , 黄美容 , 黄洋 , 等 . 性病患者中淋球菌感染的流行病学调查及耐药性研究 [J]. 国际检验医学杂志 , 2015, 36(17): 2554-2555.

[29] 余宝珠 , 龚宇花 , 黄辉如 . 惠州地区淋球菌对抗菌药物的耐药性分析 [J]. 检验医学与临床 , 2013, 10(9): 1111-1112.

[30] 陈晨春 . 南宁市 1993—2013 年梅毒及淋病流行特征分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志 , 2015, 29(2): 158-159.

[31] 叶峰山 . 淋病奈瑟菌耐大观霉素与 16S rRNA 基因突变

发生情况的研究 [D]. 2010, 太原 : 山西医科大学 .

[32] 梁佩婵 , 黄海花 , 吴志周 , 等 . 江门市淋球菌对 7 种抗菌药物耐药性的结果分析 [J]. 国际检验医学杂志 , 2017, 38(2): 258-260.

[33] Yin Y P, HanY, Dai X Q, *et al*. Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to azithromycin and ceftriaxone in China: A retrospective study of national surveillance data from 2013 to 2016[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(2): e1002499.

[34] 郭青良 , 闫圣男 , 时颖涛 , 等 . 我院男科门诊淋球菌药物敏感性及耐药分析 [J]. 中国合理用药探索 , 2017, 14(8): 18-20.

[35] 黄辉如 . 惠州地区淋球菌对抗菌药物的敏感性测定及多重耐药分析 [J]. 国际检验医学杂志 , 2015, 36(15): 2273-2275.

[36] Nabu S, Lawung R, Isarankura-Na-Ayudhya P, *et al*. Reference map and comparative proteomic analysis of *Neisseria gonorrhoeae* displaying high resistance against spectinomycin[J]. *J Med Microbiol*, 2014, 63(3): 371-385.

[37] Unemo M, Shafer W M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: Past, evolution, and future[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(3): 587-613.

[38] WHO Guidelines Approved by the guidelines review committee.WHO Guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.

[39] Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults[J]. *Int J Std Aids*, 2013, 24(2): 85-92.

[40] Available from: http://jssti.umin.jp/pdf/guideline-2011.pdf[EB/OL]. 2011 年度版発行に際して .

[41] https://www.egms.de/static/en/journals/id/2014-2/id000010.shtml[EB/OL]. Gonorrhoea in adults and in adolescents.

[42] Bignell C, Fitz Gerald M. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011[J]. *Int J STD AIDS*, 2011, 22(10): 541-547.

[43] Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/assets/pdf/section-5-6-eng.pdf[EB/OL]. Guidelines on Sexually Transmitted Infections.

[44] 徐金华 , 王千秋 , 刘全忠 . 性传播疾病临床诊疗与防治指南 [M]. 上海 : 上海科学技术出版社 , 2014: 91-103.

[45] Jerse A E, Sharma N D, Simms A N, *et al*. A gonococcal efflux pump system enhances bacterial survival in a female mouse model of genital tract infection[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(10): 5576-5582.

[46] Unemo M, Nicholas R A. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(12): 1401-1422.

[47] Ramirez M S,Tolmasky M E. Aminoglycoside modifying enzymes[J]. *Drug Resist Updat*, 2010, 13(6): 151-171.

[48] Unemo M, Fasth O, Fredlund H, *et al*. Phenotypic and genetic characterization of the 2008 WHO *Neisseria gonorrhoeae* reference strain panel intended for global quality assurance and quality control of gonococcal antimicrobial resistance surveillance for public health purposes[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(6): 1142-1151.

[49] Unemo M, Golparian D, SkogenV, *et al*. *Neisseria gonorrhoeae* strain with high-level resistance to spectinomycin due to a novel resistance mechanism (mutated ribosomal protein S5) verified in Norway[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(2): 1057-1061.

[50] Ilina E, Malakhova M, Bodoev I, *et al*. Mutation in ribosomal protein S5 leads to spectinomycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*[J]. *Front Microbiol*, 2013, 4: 186.