

· 论 著 ·

潜在血源传播梅毒患者血清抵抗特性分析

林丽蓉¹, 童曼莉², 付左根², 但冰², 杨天赐¹

(1. 厦门大学附属中山医院临床检验中心, 福建 厦门 361004; 2. 厦门大学医学院基础部, 福建 厦门 361005)

摘要: 目的 研究潜在血源传播梅毒患者血清抵抗特性, 探讨其传染性和复发的血清学指标。方法 在回顾性分析 2005 年 6 月-2009 年 5 月厦门大学附属中山医院收治的 714 例潜在血源传播梅毒患者的血清抵抗特性基础上, 采用荧光螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)进行梅毒特异性 IgM 抗体(TP-IgM)检测。结果 714 例潜在血源传播梅毒患者中, 有 242 例患者经 1 年梅毒规范治疗后, 其反应素仍保持阳性, 血清抵抗率 33.89%, 其中男性患者血清抵抗率 28.08%, 显著低于女性患者(40.54%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 12.306, P < 0.05$); 不同检测年度、不同年龄患者血清抵抗率差异无统计学意义; 采用 FTA-ABS 法, 242 例血清抵抗患者中检出 TP-IgM 的阳性率为 32.23%, 显著高于梅毒血清治愈组(10.70%)和献血员组(0)。结论 潜在血源传播梅毒患者有着较高的血清抵抗率, 是梅毒治疗失败的重要表现, 并容易复发和具有传染性, TP-IgM 可作为其复发和具有传染性的血清学指标。

关键词: 潜在血源传播; 梅毒; 患者; 血清抵抗; 梅毒甲苯胺红不加热血清反应素试验; 梅毒特异性 IgM 抗体

中图分类号: R181.3⁺2 文献标识码: A 文章编号: 1005-4529(2011)06-1154-04

Characteristics of serologic resistance in syphilis patients with latent blood transmitted risk

LIN Li-rong^{*}, TONG Man-li, FU Zuo-gen, DAN Bing, YANG Tian-ci

(* Zhongshan Hospital, Medical College of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To study the characteristics of the syphilis serologic reaction in syphilis patients with latent blood transmitted risk, and explore whether it can be taken as a serologic marker for relapse and infection of syphilis. **METHODS** The characteristics of the syphilis serologic reaction from 714 cases of syphilis patients with latent blood transmitted risk were retrospectively analyzed. All sera samples were collected from Zhongshan hospital, Xiamen University from Jun 2005 to May 2009. Treponema pallidum (TP) specific IgM antibody (TP-IgM) was detected with fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-Abs). **RESULTS** Among the 714 patients who received recommended therapy for syphilis, 242 cases were still tested positive in nontreponemal antibody the prospective one year, with a syphilis serologic reaction incidence of 33.89%. The incidence of male patients (28.08%) was lower than that of the female patients (40.54%), there was a significant difference according to gender ($\chi^2 = 12.306; P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of serologic reaction among patients according to the annum and age. 78 cases out of 242 patients with serologic reaction were TP-IgM positive by FTA-Abs, the positive rate (32.23%) of which was markedly higher than that in serum cure group (10.70%). **CONCLUSION** Syphilis patients with latent blood transmitted risk have higher incidence of serologic reaction, which is the important manifestations of treatment failure. Therefore, TP-IgM could be taken as a serologic marker for relapse and infection of syphilis.

Key words: Syphilis patient with latent blood transmitted risk; Latent blood transmission; Syphilis; Patients; Serologic resistance; TRUST; TP-IgM

收稿日期: 2010-11-15; 修回日期: 2010-12-30

基金项目: 福建省自然科学基金(2009J01200);

福建省科技计划重点项目(2009D019);

厦门市科技计划(3502z20089015)

通讯作者: 杨天赐, E-mail: ytc@xmu.edu.cn

青霉素 G 是梅毒治疗的首选药物, 已经成功应用于临床 50 年。然而, 推荐的任何一种梅毒治疗方案都可出现治疗失败, 而判断疗效通常很困难, 至今尚未建立判断治愈或失败标准。梅毒血清反应素的滴度变化与病情密切相关, 常作为梅毒血清治愈的

判断依据。然而,一些梅毒患者经推荐的驱梅治疗后,其血清反应素仍然保持在某一低滴度,甚至终身。研究发现,早期梅毒患者经推荐的驱梅治疗 1 年后有 15.00% 的患者反应素不能转阴。通常将这种血清反应现象称为血清抵抗(serofast reaction 或 sero-resistant)^[1,2]。目前,国内外尚无梅毒血清抵抗具体时间划分的标准,在本研究中,笔者将接受规范梅毒治疗>1 年,血清反应素持续阳性,并保持在某一滴度>3 个月者判断为梅毒血清抵抗。在先前有关潜在血源传播患者的研究中^[3,4],笔者探讨了该人群的梅毒血清学指标的筛查方法。为了进一步探讨该人群患者中梅毒患者血清抵抗的特性,为临床防治提供依据,预防医院感染,笔者在回顾性分析 2005 年 6 月-2009 年 5 月我院收治的 714 例潜在血源传播梅毒患者血清抵抗特性基础上,采用荧光密螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)进行梅毒特异性 IgM 抗体(TP-IgM)检测,探讨其传染性和复发的血清学指标。

1 资料与方法

1.1 资料 2005 年 6 月 1 日-2009 年 5 月 31 日在厦门大学附属中山医院因患与梅毒无关的疾病入院,术前(或输血前)梅毒血清阳性,经临床确诊为梅毒感染的患者 1985 例,其中男性 1070 例,女性 915 例。我们根据以下入选标准选取其中 714 例具有完整随访资料的潜在血源传播梅毒患者(男 381 例,女 333 例,平均年龄 42 岁),作为本课题的研究对象:(1)接受过规范的驱梅治疗>1 年,临床症状消失。(2)治疗前甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)和苍白密螺旋体特异性抗体明胶凝集试验(TPPA)均呈阳性。(3)HIV 抗体阴性。(4)排除再感染可能性。(5)排除自身免疫性疾病。治疗后定期复查 TRUST 和 TPPA,每 3 个月复查 1 次。空腹抽取患者血清,血清标本如在 24 h 内检测则置于 4℃冰箱,否则置于-70℃冰箱内分装保存,避免反复冻融。

1.2 方法

1.2.1 梅毒反应素与特异性抗体检测 所有的标本均进行梅毒反应素检测(采用 TRUST 试验,厦门英科新创科技公司)和梅毒特异性抗体检测(采用 TPPA 试验,日本富士株式会社)。所有试剂均在产品有效期内使用,严格按产品说明书操作并判断结果。TRUST 试验中,血清标本除了原倍检测外,还用 0.9% NaCl 作 1:2~1:32 稀释,以避免前带现象和出现假阴性结果,阳性标本继续进行倍比稀释直到最高效价。另外,1:80 的 TPPA 最初稀释度

被判断为阳性。对检测结果判断有疑问,将进行重复试验,并将重复后的结果作为最终结果。

1.2.2 TP-IgM 检测 TP-IgM 抗体检测采用 FTA-ABS 法,试剂盒购自德国欧蒙公司,严格按产品说明书操作并判断结果,血清稀释度为 1:10,并根据下边分组法进行试验。

1.2.2.1 血清抵抗组 潜在血源传播梅毒患者中,经 1 年梅毒规范治疗后,其 TRUST、TPPA 仍保持阳性的患者作为试验组。

1.2.2.2 血清治愈对照组 随机抽取潜在血源传播梅毒患者中,经 1 年梅毒规范治疗后,其 TRUST 转阴,但 TPPA 仍保持阳性的患者 215 例(男性 103 例,女性 112 例),作为血清治愈对照组。

1.2.2.3 献血员对照组 健康献血者 100 例,来自福建省莆田市中心血站无偿献血者,男、女各 50 人,平均年龄 28 岁,无梅毒治疗史,无性病史,并经梅毒抗体酶联免疫吸附试验(ELISA)(厦门英科新创科技公司)、TPPA 试验(日本富士株式会社)双重检测均为阴性。

1.3 统计学方法 统计学分析采用 SPSS13 软件,阳性率之间作配对资料的 χ^2 检验,当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 潜在血源传播梅毒患者的血清抵抗结果 714 例潜在传播梅毒患者 2005 年 6 月-2006 年 5 月、2006 年 6 月-2007 年 5 月、2007 年 6 月-2008 年 5 月和 2008 年 6 月-2009 年 5 月血清抵抗发生率依次为 33.40%、34.23%、32.05%、34.84%,经 χ^2 检验,差异无统计学意义。714 例潜在血源传播梅毒患者中,242 例患者经 1 年梅毒规范治疗后,其 TRUST 仍保持阳性,血清抵抗发生率 33.89%。其中,男性患者血清抵抗率 28.08%,女性患者 40.54%,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.306$, $P < 0.05$)。将 714 例潜在血源传播梅毒患者按 ≤ 22 、23~45、46~60、 ≥ 61 岁分成 4 个不同年龄段,各个年龄段的血清抵抗发生率经 χ^2 检验,差异无统计学意义。见表 1。

2.2 梅毒血清抵抗患者 TP-IgM 抗体检测结果 采用 FTA-ABS 对 242 例血清抵抗患者 TP-IgM 进行检测,并设定 215 例血清治愈患者和 100 例献血员作为对照。在 242 例血清抵抗标本中共检出 78 例 TP-IgM 阳性标本,阳性率 32.23%。血清治愈组 TP-IgM 的阳性率为 10.70%,血清抵抗组 TP-IgM 阳性率显著高于血清治愈组,差异有统计学

表 1 不同性别及年龄潜在传播梅毒患者血清抵抗率(%)

项 目	检测数	血清抵抗数	抵抗率
性别 男	381	107	28.08
女	333	135	40.54
年龄 ≤22 (岁)	167	55	32.93
23~ 45	302	104	34.44
46~ 60	147	49	33.33
≥61	98	34	34.69

意义($\chi^2 = 30.665, P < 0.05$)。100 例献血员 FT A-Abs TP-IgM 均阴性。见表 2。

表 2 不同试验组梅毒特异性 IgM 检测阳性率(%)

试验组	检测例数	阳性例数	阳性率
血清抵抗组	242	78	32.23
血清治愈对照组	215	23	10.70
献血员对照组	100	0	0.00

3 讨 论

由于在诊疗过程中,医务人员、其他患者可能直接或间接接触手术、预计将要手术、输血及妊娠妇女等患者的血液,存在血源性感染的潜在危险,卫生部门已将该人群患者的梅毒血清学检测纳入常规检查。我们将该人群患者统称为潜在血源传播患者^[3,4]。我们严格筛选了 2005 年 6 月-2009 年 5 月我院收治的具有完整临床随访资料的潜在血源传播梅毒患者 714 例作为我们的研究对象,经临床症状和实验室检查确诊为血清抵抗的有 242 例,其血清抵抗率 33.89%,与国内报道一致^[5],但高于国外学者关于早期梅毒患者血清抵抗率的报道。

梅毒患者治疗后出现血清抵抗的原因仍未明确,证据表明梅毒患者存在免疫失衡或免疫抑制,从而促进了苍白密螺旋体在血中的繁殖和扩散。在 714 例不同性别潜在血源传播梅毒患者血清抵抗发生率的研究中,我们发现女性患者的发生率 40.54% 显著高于男性患者(28.08%)。我们选择这 714 例研究对象的时候,并没有性别选择倾向,其性别构成比例与普通患者相似。我们认为男女患者的细胞免疫存在差异是造成其发生率显著不同的因素,对此有待深入研究。我们研究还表明,不同年龄段患者血清抵抗率无显著性,不同于 Dowel ME 等关于老年患者血清抵抗的发生率较高的报道, Dowl ME 等认为,老年梅毒患者多为晚期潜伏梅毒患者,而未经过正规及时的驱梅毒治疗,从而造成老年人血清抵抗发生率较高。而在我们研究中, > 60 岁的老年人其梅毒的临床阶段分布、治疗方案与其他年龄组患者相似,所以不同年龄患者其血清抵抗率没有差异性。杨文林等在对 1994 年 1 月-2003 年 12 月

不同年度梅毒血清抵抗率的分析中发现,前 5 年的梅毒血清抵抗率(19.8%)显著低于后 5 年(33.8%),其后 5 年的血清抵抗率与我们结果极其相似,但我们结果表明各年度之间没有显著性差异。对此,我们推测不同地区所采用的治疗方案的差异是造成这种现象的原因。

毫无疑问,血清抵抗患者是否存在复发和传染性,是问题的焦点。TP-IgM 最早出现在被苍白密螺旋体感染的机体,当体内存在活的苍白密螺旋体,将刺激机体免疫系统产生一定浓度的 TP-IgM。Herremans 等^[6]认为 TP-IgM 是梅毒早期感染并活动、具有传染性的一项血清学标志。采用 FT A-Abs 法进行 TP-IgM 抗体检测,在 242 例血清抵抗患者中检出 78 例 TP-IgM 阳性标本,阳性率 32.23%,提示其体内残存有活的苍白密螺旋体。在经 1 年规范治疗后其 TRUST 转阴,但 TPPA 仍阳性的血清治愈组,TP-IgM 阳性率 10.70%,统计学分析显示,两组间阳性率差异有统计学意义($P < 0.01$)。值得注意的是,血清治愈组 TP-IgM 阳性率 > 10.00%,提示其体内存在活的苍白密螺旋体,应引起足够的重视,并采取相应的治疗措施。所以,我们一贯以来将 TRUST 转阴作为血清治愈的判断依据的做法值得反思,这可能导致梅毒复发和传染,而且与目前我国梅毒发生率急剧上升不无关系^[7,8]。尽管 TP-IgM 阴性不能完全排除传染性的可能,但 TP-IgM 阳性必定提示该患者具有传染性并可导致复发,TP-IgM 可作为该患者具有传染性,并可能复发的血清指标。

参考文献

- [1] CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. No. RR-11, MMWR, 2006: 55.
- [2] Yuldashev KA, Abzoirov KM. Some immunological indicators in sero resistant syphilis[J]. J Eur Acad Dermatol Venerol, 2004, 18(S2): 486.
- [3] 林丽蓉, 杨波, 潘锡涛, 等. 潜在的血源传播患者梅毒血清学检测方法的选择[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(10): 1491-1494.
- [4] 林丽蓉, 但冰, 付左根, 等. 潜在血源传播患者梅毒血清学 TRUST/TPPA 与 IgM 抗体联合检测[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(5): 446-448.
- [5] 王林娜, 左亚刚, 刘永鑫, 等. 梅毒血清抵抗发生率及其相关因素[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(3): 338-341.
- [6] Herremans M, Notermans DW, Mommers M, et al. Comparison of a *Treponema pallidum* IgM immunoblot with a 19S fluorescent treponemal antibody absorption test for the diagnosis of congenital syphilis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 59(1): 61-66.

(转第 1241 页)

治疗带来众多问题,如患者住院时间延长,治疗费用增高,死亡率上升,医院感染率升高等。虽然世界各地都有产 ESBLs ECO 的报道,但地区间分布差异有统计学意义^[1,2]。

从 2008 年 8 月-2010 年 2 月产 ESBLs ECO 分离率看,总分离率为 35.9%。而上海交通大学医学院附属新华医院 2005-2007 年大肠埃希菌产 ESBLs 的检出率为 46.8%^[2]。我们建议各地区建立本地区的检测体系,以监测 ESBLs 的流行趋势,预防产 ESBLs ECO 在本地区的暴发流行。根据我院 1 年 6 个月的时间统计资料,感染标本的分布依次是尿、痰、血。特别是尿,占标本总数的 50.5%,说明我院产 ESBLs ECO 的感染以泌尿道为主。表 2 结果表明,感染科室分布是 ICU、呼吸科、儿科、血液病科、老年病科等。感染科室的分布与这些科室收治的患者疾病类型及治疗手段有很大关系。多为病情较重,住院时间长且机体抵抗力弱,机会性感染增加;侵入性诊疗操作较多,如呼吸机、导尿管、各种插管的使用。

3.2 ECO 的耐药性分析 大肠埃希菌的耐药问题在世界上已经普遍^[3,6],其中产 ESBLs ECO 的多药耐药问题尤为突出。目前我院产 ESBLs 大肠埃希菌仅对亚胺培南、美罗培南 100.0% 敏感,对阿米卡星、呋喃妥因、哌拉西林/他唑巴坦的敏感性 > 50.0%,而对其他 β -内酰胺类及 β -内酰胺酶抑制剂的复合物耐药性均 > 70.0%。这与吉林大学第一医院检验科产 ESBLs ECO 耐药性检测结果相似^[7]。特别显示出对氨基糖苷类(庆大霉素)、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶类、喹诺酮类的耐药性均 > 70.0%,表现出多药耐药性。这可能是携带 β -内酰胺酶的质粒通过转导、接合、转化等形式在细菌间传播,并与其他耐药基因融合形成多药耐药。加上第三代头孢菌素的广泛应用,造成对细菌耐药性的选择压力,形成新的耐药菌株。此外这些耐药菌株是多药耐药基因库,耐药基因可在同种均属和不同均属间传播,给控制医院感染带来压力。

我院非产 ESBLs 菌株对三代头孢类、氨曲南、

阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦的敏感性均 > 50.0%。但是对磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、其他氨基糖苷类、喹诺酮类也显示出明显耐药性,敏感性 < 40.0%。表明我院非产 ESBLs ECO 存在其他耐压机制,有待进一步研究。对亚胺培南、美罗培南未出现耐药,其他地区已出现耐药^[8]。基于产与非产 ESBLs 菌株的耐药谱不同,所以对鉴定出的大肠埃希菌最好做 ESBLs 检测和药敏试验,根据结果指导临床合理用药。

综上所述,细菌培养部门应做好感染性标本的检测并根据耐药性变迁及时与临床联系。同时感染管理部门应做好医院感染的监测与控制工作,更重要的是临床各科室人员重视消毒灭菌工作,提高无菌意识,做好感染源的隔离,严格按照抗菌药物应用指南根据药敏结果进行用药,这在预防与控制耐药菌株的流行中起主导作用。

参考文献

- [1] 郜玉峰,李家斌. 2006-2007 年安徽省大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌耐药性监测研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(12): 1586-1589.
- [2] 陶晓勤,张蓓,陈峰,等. 2005 至 2007 年新华医院细菌耐药性监测[J]. 检验医学, 2009, 24(10): 769-771.
- [3] 董明驹,史莉,李萍. 襄樊市大肠埃希菌的感染现状及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6): 883-884.
- [4] 李晓非,陈育林,杨惠仙,等. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(9): 1323-1324.
- [5] 罗燕萍,李琴春,叶丽艳,等. 104 株大肠埃希菌对 3 种氟喹诺酮类药物突变抑制浓度的比较研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(17): 2242-2244.
- [6] 施金玲,蔡璇,孙端阳,等. 湖北地区三级医院近 5 年大肠埃希菌的耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(13): 1927-1928.
- [7] 林花,王欣,才华,等. 老年下呼吸道院内感染产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌的监测及耐药性分析[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(24): 3248-3249.
- [8] 王慧,熊自忠,曹鸿鑫,等. 239 株非产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗菌药物及美罗培南的耐药性检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(1): 106-107.

(接第 1156 页)

- [7] 刘冬先,徐昌敏,严小枫,等. 妊娠梅毒 58 例流行特征及预后分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(8): 926-929.
- [8] Lin LR, Fu ZG, Dan B, et al. Development of a colloidal

gold immunochromatography assay to detect immunoglobulin G antibodies to *Treponema pallidum* with TPN17 and TPN47[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 68(3): 193-200.