

• 综 述 •

梅毒特异性抗体试验生物学假阳性分析

宋焕景, 侯生根, 陈建春 综述, 彭德志 审核

(济南全域医学检验中心有限公司, 山东济南 250101)

关键词:梅毒; 抗体特异性; 梅毒血清诊断; 假阳性反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)14-1846-02

梅毒是由苍白螺旋体苍白亚种(*Treponemapallidum* subsp *pallidum*)引起的一种性传播疾病。梅毒血清学检查是诊断梅毒的主要依据之一,其方法包括非梅毒螺旋体抗体试验和梅毒螺旋体抗体试验:非梅毒螺旋体抗体试验包括 RPR、VDRL、USR、TRUST,其采用的是类脂质抗原,检测血清中的抗类脂质抗体;梅毒螺旋体抗体试验包括 TPPA、TPHA、TP-ELISA、FTA-ABS 等,检测的是血清中梅毒特异性抗体,因此临床常用其作为梅毒确诊试验^[1]。

非梅毒螺旋体抗体试验测定的是血清中的反应素,由于反应素也可在某些非梅毒患者及正常人血清中出现,故可呈生物学假阳性,已为临床所共识^[2]。但梅毒特异性抗体试验也存在假阳性,据文献^[3]报道,TP-ELISA 特异性为 97%~100%,TPHA-TPPA 特异性为 98%~100%,仍存在一定的假阳性,应引起临床注意,现对其引起生物学假阳性的因素作一综述。

1 老年人

近年来,一些刊物陆续刊出老年人梅毒阳性率偏高的结果分析的文章^[4-8]。有些老年人梅毒检测结果阳性,而无临床症状无发病史和疾病接触史。邹辉祥等^[8]统计了 5 816 例术前、输血前例行梅毒相关抗体检测的人群,其中 59 岁以下 3 502 例(60.21%),60 岁以上 2 314 例(39.79%)。经 TPPA 检测,59 岁以下年龄组阳性率 1.13%,60 岁以上老年人阳性 57 例,阳性率 3.43%,其中 60~69 岁 3.12%,70 岁以上 3.90%。老年阳性人群中,男性 31 例(54.4%),女性 26 例(45.6%),老年人群 TPPA 假阳性率明显高于一般人群,且年龄越高假阳性率越高,阳性率随年龄增大呈阶梯性升高。

57 例老年人阳性患者现在无梅毒的任何临床症状与体征,绝大部分离退休前有固定且体面职业;部分离休近 20 年,活动能力及范围有限,也有部分因疾病已经行动不便,承认曾经有过不洁性交史者极少数,属于感染低危人群,梅毒抗体阳性率反比性活跃的青壮年人群高不合常理。如上所述,说这些人曾经或现在正患梅毒,除血清学试验阳性外,无其他任何根据。所以只能说老年人的 TP 血清学试验假阳性率偏高。其原因可能由于年龄因素生理功能逐步退化,容易出现免疫功能上的异常,易产生一些清蛋白抗体或一些异常蛋白质而干扰了检测的结果出现假阳性。同时老年人是恶性肿瘤、糖尿病、肝硬化、类风湿关节炎等疾病的高发人群,老年患者所患的基础疾病可能使机体释放诱导产生抗类脂抗体和/或 TP 抗体的交叉抗原,老年患者体内可能有螺旋体共生,诱导产生抗属、群或科特异抗原的交叉反应抗体而产生假阳性^[9]。

2 恶性肿瘤

查阅文献,恶性肿瘤患者梅毒特异性抗体假阳性率偏高有数篇相关报道^[10-12]。宋燕等^[12]统计了来自大连大学附属新华医院及大连医科大学附属一院恶性肿瘤患者 5 324 例,共检出 TPPA 阳性 100 例(1.84%),其中男 46 例(1.86%),女 54 例

(1.80%)。恶性肿瘤患者 TPPA 阳性率高于文献报道的在一般人群中 0.7%的阳性率。研究检测出的 100 例梅毒螺旋体阳性患者,均因恶性肿瘤入院治疗,无梅毒的明显症状和体征,本人否认有婚外性史,家属及配偶梅毒血清学检查为阴性,也无临床病史给予支持。其中 TPPA 阳性的肿瘤患者中,男性以肺癌最多,其次是直肠癌。女性则以子宫内膜癌最高,其次是乳腺癌,但各种肿瘤的发病率不同,所测各种肿瘤血清标本数各异,故从各种肿瘤梅毒阳性例数占所测相应肿瘤的血清总例数的百分率来看,不同的恶性肿瘤梅毒阳性率比较均有统计学意义,以子宫内膜癌最高,其次是胰腺癌、卵巢癌、肺癌。

肿瘤患者梅毒抗体阳性率高于一般人群,可能与下列因素有关:(1)肿瘤患者假阳性率高于一般人群,是否是由于某些肿瘤抗原与梅毒螺旋体抗体存在相似的表位,肿瘤患者体内产生的肿瘤抗原能与梅毒螺旋体抗原发生交叉反应,或肿瘤患者体内产生的一些异常蛋白干扰了梅毒螺旋体抗体检测的反应^[13]。(2)老年患者为肿瘤的高发人群,老年患者所患的基础疾病或体内非梅毒螺旋体共生等导致 TPPA 假阳性。

另有学者认为,部分肿瘤患者存在潜伏梅毒,在正常情况下,机体的天然免疫防御机制能够阻止肿瘤的发生。梅毒感染后,体内 T 细胞、辅助性 T 细胞(Th 细胞)、Th/Ts 均低于正常,显示免疫功能抑制。国外学者研究认为,机体清除梅毒螺旋体的过程是不完全的和长期的,处于持久感染状态。患者在长期的低免疫状态下,是否会使各种肿瘤的发生概率增加,这些问题还有待于进一步探讨。在恶性肿瘤的发生、发展过程中,免疫抑制、免疫耐受是很重要的两个方面,梅毒感染必然会加重肿瘤患者的免疫抑制,从而促使恶性肿瘤的发生、发展,影响其预后^[14-15]。

3 内科疾病及其他原因

已有文献记载的相关疾病有:SLE 患者血清可使 FTA-ABS 呈假阳性反应,但此时梅毒螺旋体多呈串珠状荧光,而真阳性为均匀性荧光;传染性单核细胞增多症患者可能由于嗜异性抗体存在,可使 TPPA 呈假阳性;在某些梅毒螺旋体抗原血清试验假阳性患者中,血清中可同时存在多种自身抗体,如抗核抗体,抗线粒体抗体等。国外文献曾报道过因 VDRL 及 FTA-ABS 阳性误诊为梅毒的原发性胆汁性肝硬化患者,其抗线粒体抗体呈强阳性^[16];由疏螺旋体引起的 Lyme 病,也可能发生梅毒螺旋体抗原血清试验阳性,而非梅毒螺旋体抗原血清试验阴性^[17];需要指出的是,由其他一些密螺旋体感染所致的疾病,包括雅司、品他、地方性梅毒等,梅毒血清试验反应阳性,包括非梅毒螺旋体抗体试验和梅毒螺旋体抗体试验^[18],另外糖尿病、肝硬化、麻风、海洛因成瘾等也可造成 TPPA 阳性^[19-20]。除疾病之外,某些生理状况的改变也可造成 TPPA 阳性,罗岚等^[21]进行了妊娠引起梅毒血清试验假阳性的相关个例报道。

4 关于梅毒特异性抗体生物学假阳性的讨论

梅毒特异性抗体假阳性有其生物学基础,梅毒特异性抗体实验所测为抗 TP 的 IgG/IgM 类抗体。试验中所用抗原或为 Nichols 株梅毒螺旋体冻干悬液(FTA-ABS),或为 Nichols 株超声处理(或 SDS 提取)的材料(TPHA、TPPA),或为 TpN17, TpN47, TpN44.5 基因重组蛋白特异性抗原(ELISA、金标记免疫层析、免疫印迹)。按标准的原设计方法,进行这些试验时,待测血清都应预先用非致病性密螺旋体 *T. phagedenis* 的 Reiter 株提取物或超声处理材料进行吸收。吸收稀释液中还含有正常兔睾丸提取物、正常兔血清(Nichols 株是在兔睾丸中繁殖的)。TPHA 试验用的吸收稀释液中还含有超声处理的绵羊红细胞和牛红细胞(吸除嗜异性抗体)。用 Reiter 株吸收的目的是除去待测血清中可能存在的与其他非梅毒螺旋体抗原产生交叉反应的抗群、抗属或抗科特异抗原抗体。已知与人类共生的螺旋体很多,如口腔螺旋体、皮肤相关螺旋体、肠道螺旋体等,这些螺旋体可能不致病,也可能参与齿龈类、牙周病、腹泻等的发病。已发现抗梅毒 MW 37000 的鞭毛鞘蛋白(FI-aA)的单克隆抗体和抗 MW 47000 脂蛋白的单克隆抗体可与某些口腔螺旋体反应。齿龈炎和牙周病患者常产生抗梅毒螺旋体 MW 47000、37000、14000 和 12000 抗原的 IgG 类抗体。甚至部分健康人也可测出抗 MW 47000 和 37000 抗原的抗体。因此,进行 TrAT 时待测血清预先用 Reiter 株提取物吸收是非常必要的。即使如此,试验的特异性仍只能达 99% 左右,不能绝对排除假阳性^[22-23]。

查阅近两年的文献,也有学者推测老年人阳性率高的原因是由于历史原因感染未经正规治疗抗体遗留下来^[24],但这很难解释为什么年龄越大阳性率高,与梅毒病程发展规律也不符。笔者认为,可能在资料统计中将极少部分既往有婚外性生活史,接触史等但本人否认的部分既往感染或隐性感染者统计在内,导致统计阳性率会比实际假阳性率稍高,但对于整体统计结果影响不大。

权威专家指出,梅毒的血清学试验阳性,只提示所测标本中有抗类脂抗体或抗 TP 抗体存在,不能作为感染梅毒螺旋体的绝对依据,阴性结果也不能排除梅毒螺旋体感染,检测结果应结合临床综合分析^[25]。如何判断生物学假阳性反应,笔者认为需要依赖病史、临床症状及多次血清试验的结果才能确定。在找出更好的解决办法之前,对老年人、肿瘤患者等梅毒抗体阳性报告无法确认前,应及时与临床沟通慎重发出阳性报告。

参考文献

- [1] 马开富,刘胜武.梅毒血清学诊断实验方法研究进展[J].国际检验医学杂志,2012,33(1):63-65.
- [2] Zhu WF,Lei SY,Li LJ. Hepatitis C virus infection and biological false-positive syphilis test;a single-center experience[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2011,10(4):399-402.
- [3] Yin YP,Chen XS,Wei WH. A Dual Point-of-Care Test Shows Good Performance in Simultaneously Detecting Nontreponemal and Treponemal Antibodies in Patients With Syphilis:A Multisite Evaluation Study in China. Clin Infect Dis. 2012 Nov 28.

- [4] 李玉兰,沈黎勇.老年人梅毒阳性检测结果的分析[J].放射免疫学杂志,2012,25(5):597-598.
- [5] 姚家奎,丁德坤,孙蓉.应用多种方法检测老年患者梅毒抗体的探讨与分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(19):2376-2378.
- [6] 徐传和,李琳,郑连荣.老年人梅毒抗体检测假阳性率偏高的临床分析[J].中国老年学杂志,2012,32(4):1495-1497.
- [7] 范向华,朱易华,林桦.70 岁以上住院患者梅毒螺旋体血清学检测的结果分析[J].放射免疫学杂志,2012,25(6):709-710.
- [8] 邹辉祥,杨开洪,梁知锐.老年人群梅毒血清学检测结果分析[J].中外医疗,2012,32(1):49-50.
- [9] 陈利琼,杨桂英,刘玉平.梅毒特异性抗体与非特异性抗体的临床应用分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(8):912-913
- [10] 王明丽,张毅敏,徐笑红.住院肿瘤患者梅毒抗体检出情况分析[J].浙江预防医学,2011,23(3):44-46.
- [11] 陈红霞.肿瘤患者与老年患者的 TPPA 假阳性分析[J].江西医学检验,2007,20(2):288-289.
- [12] 宋燕,于景云,张风华.5324 例恶性肿瘤患者梅毒螺旋体抗体检测结果[J].实用预防医学,2009,16(1):233-234.
- [13] 吴绍熙.现代医学真菌检验手册[M].2 版.北京:中国协和医科大学出版社,2005:148.
- [14] Cruz AR,Ramirez LG,Zuluaga AV. Immune evasion and recognition of the syphilis spirochete in blood and skin of secondary syphilis patients;two immunologically distinct compartments[J]. PLoS Negl Trop Dis,2012,6(7):1717.
- [15] 胡黎娅,瞿琳.肿瘤患者梅毒螺旋体抗体阳性率调查分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(16):1832-1833.
- [16] de Larra? aga G,Trombetta L,Wingeyer SP. False positive reactions in confirmatory tests for syphilis in presence of antiphospholipid antibodies: misdiagnosis with prognostic and social consequences[J]. Dermatol Online J,2006,12(4):22.
- [17] Naessens R,Vermeiren S, Van Schaeren J. False positive Lyme serology due to syphilis: report of 6 cases and review of the literature[J]. Acta Clin Belg,2011,66(1):58-59.
- [18] 郑占才.关于梅毒血清学检查的几个热点问题[J].中国性科学,2012,20(2):10-12.
- [19] 王月梅.梅毒螺旋体抗体筛查中的假阳性反应[J].中国保健,2007,15(20):109-110
- [20] 陈虎根.提高梅毒血清实验室检查假阳性的认识,减少梅毒的误诊误治(附梅毒误诊 2 例分析)[J].内蒙古中医药,2012,2(1):99.
- [21] 罗岚,钟志健.妊娠引起梅毒血清试验假阳性 1 例[J].旅行医学科学,2005,11(2):45.
- [22] 武建国.老年人抗梅毒螺旋体抗体测定的假阳性率偏高[J].临床检验杂志,2006,24(4):241-243.
- [23] 卢秋维.梅毒实验室诊断技术的临床应用进展[J].新医学杂志,2010,3(10):1034-1036.
- [24] 郑颖,徐冬梅,丁文杰,等.老年患者抗梅毒螺旋体抗体阳性与免疫印迹法结果的对比分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(18):4054-4055.
- [25] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版 南京:东南大学出版社,2006:650.

(收稿日期:2013-01-18)