

## • 论 著 •

## 梅毒检测在孕前优生健康检查中的应用

李银清,麦爱平,谭 遥,刘锡英

(清远市清城区人口和计划生育服务站,广东清远 511518)

**摘要:**目的 探讨梅毒检测在孕前优生健康检查中的应用。方法 以 2011 年 3 月至 2013 年 10 月进行国家免费孕前优生健康检查的妇女 12 900 例为研究对象,均进行梅毒螺旋体抗原血清试验(TPPA)和快速血浆反应素环状(RPR)试验孕前检查,记录检测结果并进行比较。结果 12 900 例待孕妇女中,RPR 试验阳性 63 例(0.49%),TPPA 试验阳性 129 例(1.00%),RPR 及 TPPA 试验均阳性 45 例(0.35%)。RPR 试验阳性率与 TPPA 试验阳性率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而与 RPR 联合 TPPA 试验阳性率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );TPPA 试验阳性率与 RPR 联合 TPPA 试验阳性率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。RPR 试验灵敏度为 71.4%,TPPA 试验灵敏度为 34.9%。结论 RPR 试验和 TPPA 试验都是梅毒诊断快速而有效的方法,其中 RPR 试验的灵敏度较 TPPA 试验高,可在孕前优生健康检查的筛查中推广,而 RPR 试验联合 TPPA 试验可做进一步确诊。

**关键词:**梅毒检测; 梅毒螺旋体抗原血清试验; 快速血浆反应素环状卡片试验; 孕前优生健康检查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.038

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)13-1891-03

### The application of syphilis detection in the pre-pregnancy eugenics inspection

Li Yinqing, Mai Aiping, Tan Yao, Liu Xiyi

(Population and Family Planning Service Station of Qingcheng District, Qingyuan, Guangdong 511518, China)

**Abstract: Objective** To investigate the application of syphilis detection in the pre-pregnancy eugenics inspection. **Methods** 12 900 women who attended the national free pre-pregnancy eugenics inspection from March 2011 to October 2013 were selected as subjects. The treponema pallidum particle agglutination assay(TPPA) and rapid plasma regain test(RPR) were conducted among them before pregnancy, and the results of syphilis detections were recorded and compared. **Results** In 12 900 women, 63 cases(0.49%) were syphilis positive in RPR tests, 129 cases(1.00%) were syphilis positive in TPPA test, and 45 cases(0.35%) were syphilis positive both in RPR and TPPA tests. There were significant differences in positive rates of syphilis between that in the RPR test and that in the TPPA test( $P < 0.05$ ), while no significant differences were found in positive rates of syphilis between that in the RPR test and that in the combined detection of RPR test and TPPA test. There were significant differences in positive rate of syphilis between that in the TPPA test and that in the combined detection of RPR test and TPPA test( $P < 0.05$ ). The sensitivity of RPR test and TPPA test was 71.4% and 34.9%, respectively. **Conclusion** Both the RPR test and TPPA test could be the fast and effective method in diagnosis of syphilis. However, RPR test might be more sensitive, which could be widely used in the pre-pregnancy eugenics healthy screening. Moreover, the diagnosis results could be confirmed by combination of RPR test and TPPA test.

**Key words:** syphilis detection; treponema pallidum particle agglutination assay; rapid plasma regain card test; pre-pregnancy eugenics inspection

梅毒通常是由苍白螺旋体苍白亚种(TP)感染所引起的一种慢性、系统性性传播疾病<sup>[1]</sup>。其主要通过性传播途径、母婴垂直传播途径等传播,是《中华人民共和国传染病防治法》中的乙类防治管理病种。随着医学和科技的不断发展,有效的抗菌药物治疗可积极控制梅毒的发展,但梅毒发病率仍居高不下,且梅毒感染还可增加患艾滋病的风险<sup>[2]</sup>。根据临床表现可将梅毒分为一期梅毒、二期梅毒、三期梅毒、潜伏梅毒和胎传梅毒等。一期梅毒的标志性临床特征为硬下疳,通常感染 TP 后 7~60 d 出现。二期梅毒以二期梅毒疹为特征,可伴有全身症状。三期梅毒,也称晚期梅毒,传染性减弱但对自身组织器官的破坏性增强,可有皮肤黏膜溃疡性损害或内脏器官的肉芽肿样病变,近关节结节、心血管毒素、神经梅毒等表现<sup>[3]</sup>。潜伏梅毒(又称隐形梅毒),无明显临床症状,或显性梅毒经活动期后症状暂时消退,梅毒血清试验阳性、脑脊液检查正常。胎传梅毒(又称先天性梅毒)是患梅毒的孕妇,往往是晚期梅毒通过胎盘血将梅毒螺旋体传染给胎儿所致,可造成流产、死胎、死产,也可导致新生儿死亡等<sup>[4]</sup>。因此,在孕前选择敏感度和特异度

好的梅毒检测方法十分必要,不仅可以控制和预防母体 TP 感染和胎传梅毒的发生,也是保障优生优育的重要内容和目标。

结合临床症状、皮肤或黏膜损害标本直接查找病原体和血清学结果是诊断梅毒的有效方法。梅毒螺旋体体外培养尚未成功,对梅毒螺旋体的直接观察主要利用暗视野显微镜(DFM)直接镜检或直接免疫荧光检查,但梅毒的自然病程可有不明显的潜伏期,且晚期皮肤黏膜损害标本采集不良,同时也受药物使用的影响,因此 DFM 的总体灵敏度不高<sup>[5]</sup>。所以血清学诊断是梅毒诊断的主要手段与主要依据。为探讨梅毒检测在孕前优生健康检查中的应用,本研究选取 12 900 例待孕妇女,均进行梅毒螺旋体抗原血清试验(TPPA)和快速血浆反应素环状(RPR)卡片试验检测,记录待孕妇女梅毒检测结果并进行比较,评价梅毒孕前诊断的准确率。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2011 年 3 月至 2013 年 10 月在本站进行国家免费孕前优生健康检查的妇女 12 900 例,年龄(26.12±3.6)岁,均进行梅毒 TPPA 试验孕前检查和梅毒 RPR 试验孕前检

查。纳入标准:在本站进行国家免费孕前优生健康检查的育龄妇女,并签署知情同意书。排除标准:(1)子宫畸形、多囊卵巢综合征、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退等不孕症患者;(2)艾滋病、淋病等其他性病患者;(3)系统性红斑狼疮、恶性肿瘤等需要长期服用激素的恶性疾病患者;(4)近期有青霉素类药物应用史者。记录待孕妇女各项梅毒检测结果,进行比较,作为梅毒孕前诊断的准确度评价。

## 1.2 方法

**1.2.1 检测方法** 于月经干净后 3~7 d 内进行孕前检查,注意最好不同房。检查前 2 d 注意休息,体检当天清晨空腹,无菌采取外周静脉血 2 mL,静置离心后取血清备用。分别进行梅毒 RPR 试验及 TPPA 试验,RPR 试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供,TPPA 试剂由日本富士株式社提供。RPR 与 TPPA 试验严格按照试剂盒说明操作进行。

**1.2.2 诊断标准** 参照《中华人民共和国卫生行业标准(WS279-2008)》,除梅毒流行病史和临床表现外,非梅毒螺旋体抗原血清试验(RPR/UST)、甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)和 TPPA 均呈阳性反应可作为实验室确诊病例<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 干预措施** RPR 及 TPPA 检测均为梅毒阳性的患者建议停止受孕,接受治疗。RPR 试验阳性、TPPA 试验阴性,或 RPR 试验阴性、TPPA 试验阳性的待孕妇女,进行定期检查、随访。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $\alpha=0.05$  为检验水准,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

12 900 例待孕妇女中,RPR 试验阳性 63 例(0.49%),TPPA 试验阳性 129 例(1.00%),RPR 及 TPPA 试验均阳性 45 例(0.35%)。RPR 试验阳性率与 TPPA 试验阳性率比较差异有统计学意义( $\chi^2=7.62, P<0.05$ );RPR 试验阳性率与 RPR 联合 TPPA 试验阳性率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.00, P>0.05$ );TPPA 试验阳性率与 RPR 联合 TPPA 试验阳性率比较差异有统计学意义( $\chi^2=13.61, P<0.05$ )。RPR 试验灵敏度为 71.4%,TPPA 试验灵敏度为 34.9%。12 900 例待孕妇女 RPR 试验与 TPPA 试验检测结果,见表 1。

表 1 12 900 例待孕妇女 RPR 试验与 TPPA 试验检测结果(n)

RPR	TPPA		合计
	+	-	
+	45	18	63
-	84	12 753	12 837
合计	129	12 771	12 900

+:阳性; -:阴性。

## 3 讨 论

据世界卫生组织(WHO)报道,全球每年约有 1 200 万新发梅毒病例,近年来梅毒在中国的发病率呈逐年上升趋势,位居性传播疾病之首<sup>[7]</sup>。随着经济的发展,大量流动人员的出入境,不稳定因素的逐年增加,国内外胎传梅毒的发病率也逐年上升。胎传梅毒患儿的生存率极低,但也有存活 2 年以上的患儿,称为晚期先天性梅毒。由于梅毒孕妇可传染胎儿,引起死胎、流产、早产等,严重危害妇女儿童的健康。尽管孕期筛查和产前检查已经很普及,但妊娠期孕妇机体处于免疫抑制状态,且 90% 的孕妇无特异性临床症状,多数医生易疏忽,延迟梅毒

治疗及诊断时机,往往给孕妇、婴儿甚至整个家庭造成严重负担<sup>[8]</sup>。因此,应该呼吁高度重视孕前梅毒检查,尽可能地降低胎传梅毒的发病率,提高新生儿的生存质量。

梅毒血清学实验室诊断的方法很多,选取灵敏度高、特异度强,且符合患者利益的检查方法显得尤为重要。RPR、TRUST 等检测方法主要针对非螺旋体抗原(心磷脂抗原),可做定量试验,用于判断疗效、判断病情活动程度;而 TPPA、梅毒螺旋体酶联免疫吸附试验(TP-ELISA)等是针对梅毒螺旋体特异性抗原的检测方法,特异度高,用于 TP 感染的确证<sup>[9]</sup>。另外还有梅毒螺旋体 IgM 抗体检测,对诊断婴儿的胎传梅毒意义很大。TPPA 试验利用人工载体明胶粒子包被纯化后的梅毒螺旋体菌株成分制成抗原,用于检测血清中的梅毒特异性抗体,其对各期梅毒的检测特异度和灵敏度均较高,是目前国际上公认的梅毒确诊的首选方法,但其试剂尚未商业化、价格较高,检测时需将标本做系列稀释,且以肉眼判断结果,主观性较强,自动化程度低,不利于大批量标本检测<sup>[10-12]</sup>。RPR 试验操作简单、快速,尤其适用于人群筛查、疗效观察及判断是否复发与再感染,其在疗效观察上的优势是 TPPA 无法比拟的<sup>[13]</sup>,但 RPR 试验不是对梅毒抗体的直接检测,其特异度不高。所以对于梅毒的孕前检查,RPR 试验联合 TPPA 试验是十分必要的。

本研究发现 TPPA 试验的阳性率(1.00%)最高,RPR 试验的阳性率(0.49%)次之,RPR 联合 TPPA 试验的阳性率(0.35%)最低。RPR 试验阳性率高于 TPPA 联合 RPR 试验,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。分析原因除研究对象的个体差异等因素,还包括可见 RPR 试验的假阳性。RPR 试验是对类脂质抗体进行检测,本研究在纳入受试者时已尽可能排除患产生类脂质抗体疾病的患者,但 RPR 检测假阳性仍未完全避免。此外,由于 RPR 试验阳性提示存在活动期梅毒,而对早期梅毒的灵敏度低,或出现前滞反应,即少数患者血清反应素水平过高,超出 RPR 检测范围而抑制了阳性反应所致 RPR 的前滞反应,并且 RPR 试验阴性亦不能完全排除无梅毒螺旋体感染。因此,临幊上在 RPR 试验阳性的同时,应进一步进行 TPPA 试验,同时结合临床症状做谨慎的诊断。研究显示,TPPA 试验阳性率高于 RPR 试验及 RPR 联合 TPPA 试验,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。分析其原因,RPR 试验只反映现症感染的梅毒患者,而 TPPA 试验不仅可反映现症感染的梅毒患者,还可以反映既往感染现已治愈的梅毒患者,梅毒患者经过正规抗梅毒治疗,梅毒螺旋体抗原消失后很长时间,IgG 抗体仍可通过记忆细胞作用继续产生,甚至终生可在血清中检出。因此,TPPA 试验不适宜作为评价疗效或判断复发与再感染的指标。同时,本研究结果表明 RPR 试验的灵敏度(71.4%)较 TPPA 试验(34.9%)高,所以 RPR 可在孕前优生健康检查的筛查中推广。

综上所述,梅毒检测是孕前优生健康检查中不可缺少的项目之一,可降低胎传梅毒的发生率,是对孕妇、胎儿的重要保护手段,也是优生优育的重要前提。RPR 试验可作为孕前优生健康检查的筛查试验被推广,在对梅毒进行确诊时可进行 RPR 联合 TPPA 试验。对于梅毒孕前检查除依靠灵敏度和特异度较高的 RPR 联合 TPPA 试验诊断,还应结合待孕妇女和伴侣的生活史、既往史进行综合分析,做出正确的诊断。此外,应从根本上加强梅毒检测在孕前优生健康检查中的宣传教育,对梅毒进行全面、系统的监控,从源头上控制、降低梅毒的发病率。

(下转第 1895 页)

实<sup>[11-12]</sup>。本研究证实了上述研究结果,表明 HE4 对乳腺癌诊断具有参考价值。本研究也发现乳腺癌患者血清 CA153 水平高于乳腺良性疾病组织,且其在乳腺癌中的检出率达 67.5%,与之前的研究结果较一致<sup>[2,13-15]</sup>。目前,因 CA153 对乳腺癌检测的灵敏度和特异度较好,已被 FDA 批准为乳腺癌的诊断指标<sup>[16]</sup>。值得注意的是,笔者通过乳腺癌和乳腺良性肿瘤患者血清 HE4 与 CA153 水平相关性分析显示,乳腺癌患者和乳腺良性肿瘤患者血清 HE4 与 CA153 水平均呈正相关,尤其是乳腺癌患者,相关系数  $r$  为 0.447 6,提示乳腺癌组织中 HE4 和 CA153 的表达可能介导某些相似的生物学过程,也间接肯定了 HE4 对乳腺癌的诊断价值。

本研究进一步分析了检测血清 HE4 和 CA153 对乳腺癌患者的检出率,结果显示血清 HE4 和 CA153 均能较好地检出乳腺癌患者,检出率分别达 85.0% 和 67.5%,提示 HE4 可较好的预测乳腺癌的发生。然而联合检测血清 HE4 与 CA153 时发现其检出率更高,达 92.5%,表明联合检测血清 HE4 和 CA153 能够更好地指示乳腺癌的发生,对乳腺癌的早期诊断具有更大的实用价值,可成为乳腺癌筛查和早期诊断的可靠模式。

综上所述,本研究发现乳腺癌患者组织及血清 HE4 高表达,表明其具有潜在的诊断和预后判断价值,同时提示联合检测血清 HE4 和 CA153 能够更好地检出乳腺癌,但其具体的作用机制有待进一步的研究。

## 参考文献

- Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions[J]. Lancet, 2012, 380(9856): 1840-1850.
- Pelton K, Coticchia CM, Curatolo AS, et al. Hypercholesterolemia induces angiogenesis and accelerates growth of breast tumors in vivo[J]. Am J Pathol, 2014, 184(7): 2099-2110.
- Hondermarck H. Breast cancer: when proteomics challenges biological complexity[J]. Mol Cell Proteomics, 2003, 2(5): 281-291.
- Staden SV, Staden JFV. New tool for screening of whole blood for early detection of breast cancer antigen (CA153)[J]. J Med Chem, 2013, 1(2): 86-91.
- 陈光辉,曾今诚,隋洪,等.血清 CA153、CA125、CEA 和 CA19-9 联合检测对乳腺癌早期诊断的价值[J].现代医院,2012,12(6):

(上接第 1892 页)

## 参考文献

- 马开富. CMIA 与 ELISA、TPPA、TRUST 检测梅毒的方法学比较[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(16): 1994-1996.
- Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(5): a000414.
- 蒋传好. 梅毒螺旋体重组蛋白 TpF1 在梅毒血清学诊断中的应用[D]. 南华大学, 2013.
- 王华, 张洪为, 雷丽明. 胎传梅毒 152 例临床流行病学调查分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(1): 52-53.
- 雷震山, 杜剑强, 吴少琴, 等. 巢式 PCR 法在早期梅毒诊断中的应用评价[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(23): 4529-4531.
- 来时明, 姜宪尘. 2011 年浙江省衢州市梅毒诊断符合率调查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(1): 235-236.
- Desrosiers DC, Anand A, Luthra A, et al. TP0326, a Treponema

71-73.

- Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(6): 555-566.
- Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350-357.
- Galgano MT, Mills SE, Stelow EB. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid revisited: a histologic and immunohistochemical study of thyroid lesions with prominent trabecular architecture and sclerosis[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(10): 1269-1273.
- Li J, Chen H, Mariani A, et al. HE4 (WFDC2) promotes tumor growth in endometrial cancer cell line[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3): 6026-6043.
- Karlsen NS, Karlsen MA, Høgdall CK, et al. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(11): 2285-2295.
- Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(7): 1173-1180.
- Brennan DJ, Hackethal A, Metcalf AM, et al. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer: a population based study[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(1): 159-165.
- Brouckaert O, Laenen A, Wildiers H, et al. The prognostic role of preoperative and (early) postoperatively change in CA15.3 serum levels in a single hospital cohort of primary operable breast cancers[J]. Breast, 2013, 22(3): 254-262.
- 华彬, 陆旭, 肖文政, 等. 血清肿瘤标记物  $\beta$ 2 微球蛋白、癌胚抗原、CA153 和 CA125 检测对乳腺癌临床实践的意义探讨[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(3): 10-13.
- 姜肖刚, 谢玮, 陈相, 等. 血清 nectin-4、CA15-3、CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(10): 755-756.
- Luo L, Dong LY, Yan QG, et al. Research progress in applying proteomics technology to explore early diagnosis biomarkers of breast cancer, lung cancer and ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(20): 8529-8538.

(收稿日期: 2015-04-28)

pallidum  $\beta$ -barrel assembly machinery A (BamA) orthologue and rare outer membrane protein[J]. Mol Microbiol, 2011, 80(6): 1496-1515.

- 崔静. 183 例先天性梅毒临床资料分析[D]. 吉林大学, 2012.
- 熊春莲, 李方才, 占小梅, 等. 梅毒血清学试验在梅毒诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 199-200.
- 秦玲. TPPA 和 TRUST 两种检查方法在梅毒血清学检查中的应用[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2010, 18(7): 881-882.
- 龚匡隆, 尤永燕, 张津萍, 等. 现用梅毒血清试验临床应用价值评估[J]. 微生物与感染, 2011, 6(1): 23-26.
- 肖春梅, 朴桂花, 李富荣, 等. 梅毒血清学实验室检查及临床应用[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(8): 1485-1486.
- 吴劲松. RPR 与 TPPA 检测对梅毒诊断及疗效的价值分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(2): 416-417.

(收稿日期: 2015-05-10)