

• 论 著 •

164 例 HIV-1 感染者梅毒 RPR 出现生物学假阳性情况分析<sup>\*</sup>刘 意, 冯 霞, 刘 安, 魏虹娟, 李 宇<sup>△</sup>

首都医科大学附属北京佑安医院临检中心, 北京 100069

**摘要: 目的** 了解性病门诊人类免疫缺陷病毒 1 亚型(HIV-1)感染者梅毒快速血浆反应素试验(RPR)出现生物学假阳性(BFP)情况。**方法** 收集该院性病门诊中已确诊 HIV-1 感染者, 采用梅毒螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS-IgG)、RPR 进行检测, 对 RPR 出现 BFP 的 HIV-1 感染者, 根据抗病毒治疗情况分成已治疗和未治疗两组, 检测病毒载量及 CD4<sup>+</sup> T 细胞检测并进行比对, 观察抗病毒治疗情况对 RPR 出现 BFP 有无影响, 1 年后随访检测 RPR, 分析 RPR 出现 BFP 的临床转归情况。**结果** 2 146 例已确诊 HIV-1 感染者中 RPR 出现 BFP 的有 164 例; 4 072 例 HIV 抗体阴性者中 RPR 出现 BFP 的有 22 例, HIV-1 感染者和 HIV 阴性者 BFP 发生率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。164 例 RPR 出现 BFP 的患者中未进行抗病毒治疗 140 例, 病毒载量基线 HIV RNA 3.50(1.48~6.15)lg copies/mL, CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 344.50(239.75~480.25)mm<sup>3</sup>; 已进行抗病毒治疗 24 例, 未检测到 HIV RNA 目标基因, CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 420.00(289.25~611.75)mm<sup>3</sup>。1 年后随访检测 RPR, 其中 109 例转为阴性, 31 例 RPR 持续阳性, 24 例 FTA-ABS-IgG 转为阳性。**结论** 性病门诊 HIV-1 感染者 RPR 出现 BFP 和 HIV 感染存在一定关系, 未进行抗病毒治疗的 HIV-1 感染者, RPR 更容易出现 BFP, 对 HIV-1 感染者 RPR 出现 BFP 情况, 建议临床进行随访追踪, 以便及时治疗或排除梅毒感染。

**关键词:** HIV-1 感染者; 生物学假阳性; 梅毒螺旋体抗体吸收试验; 快速血浆反应素试验

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.015 **中图法分类号:** R446.11

**文章编号:** 1673-4130(2022)09-1093-04

**文献标志码:** A

### Biological false positive of syphilis RPR in 164 HIV-1 infected patients<sup>\*</sup>

LIU Yi, FENG Xia, LIU An, WEI Hongjuan, LI Yu<sup>△</sup>

Clinical Examination Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

**Abstract: Objective** To investigate the biological false positive (BFP) of syphilis rapid plasma reagent test (RPR) in patients with human immunodeficiency virus (HIV-1) in sexually transmitted diseases clinic. **Methods** For HIV-1 infected patients who were diagnosed in sexually transmitted diseases clinic of the hospital, Fluorescent treponemal IgG antibody absorption test (FTA-ABS-IgG), RPR were used for detection. HIV-1 infected patients with BFP of RPR were divided into treated and untreated groups according to antiviral treatment. Viral load and CD4<sup>+</sup> T cells were detected and compared, and the effect of antiviral treatment on BFP of RPR was observed. RPR was followed up and detected 1 year later to analyze the clinical outcome of BFP of RPR. **Results** 164 cases had BFP of RPR among 2 146 confirmed HIV-1 infected patients, and 22 cases had BFP of RPR in 4 072 HIV-negative patients. There was a significant difference in the incidence of BFP between HIV-1 infected patients and HIV-negative patients ( $P < 0.01$ ). Among 164 patients with RPR of BFP, 140 patients were not treated with antiviral therapy. The baseline viral load of HIV RNA was 3.50 (1.48~6.15) lg copies/mL, and the CD4<sup>+</sup> T cell count was 344.50(239.75~480.25)mm<sup>3</sup>. 24 cases were treated with antiviral therapy. The target gene of HIV RNA was not found and CD4<sup>+</sup> T cell count were 420.00(289.25~611.75)mm<sup>3</sup>. 1 year later, RPR turned negative in 109 cases. The results were continuously positive for RPR in 31 cases. 24 cases with FTA-ABS-IgG turned positive. **Conclusion** There is a correlation between BFP of RPR and HIV infection among HIV-1 infected patients in STD clinic. HIV-1 infected patients without antivi-

\* 基金项目:首都医科大学基础临床科研合作项目(16JL61);佑安肝病艾滋病—2018 院内中青年人才孵育项目(YNKTQN20180210)。

作者简介:刘意,女,副主任技师,主要从事艾滋病、梅毒等疾病血液方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 15810856859@163.com。

本文引用格式:刘意,冯霞,刘安,等. 164 例 HIV-1 感染者梅毒 RPR 出现生物学假阳性情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9):

ral treatment are more likely to have BFP of RPR. For BFP of RPR in HIV infected patients, it is recommended to follow up in clinic in order to treat or eliminate syphilis infection in time.

**Key words:** HIV-1 infected patients; biological false positive; fluorescent treponemal IgG antibody absorption test; rapid plasma reagent

目前,我国艾滋病进入快速增长期,艾滋病的传播方式也逐渐由高危人群向一般人群蔓延。至 2018 年我国新报告人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者和艾滋病患者 14.8 万例,估计当年新发感染 8.1 万例<sup>[1-2]</sup>。随着 HIV 感染者的增加,梅毒快速血浆反应素试验(RPR)出现生物学假阳性(BFP)也随之增加,HIV 感染和 BFP 反应是否具有相关性尚需进一步研究。本研究通过对 2019 年 6—12 月本院性病门诊就诊的 HIV-1 感染者血清进行梅毒特异性抗体、RPR 检测,同时检测 HIV 病毒载量及 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数,并进行随访检测,分析 HIV-1 感染者 RPR 出现 BFP 与病毒载量的相关性。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2019 年 6—12 月本院感染中心性病门诊就诊者 6 218 例,男 6 010 例,年龄 18~75 岁,平均 31 岁;女 208 例,年龄 21~62 岁,平均 36 岁。临床诊断主要为高危行为接触、咨询及尿道炎、生殖器疱疹等。所有样本均进行 HIV 抗体、梅毒抗体及 RPR 检测,HIV-1 抗体筛查试验有反应样本需进行 HIV-1 确证试验进行最终确认并,根据《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断:WS293-2019》<sup>[3]</sup>确诊 HIV 感染者。所有受试者及家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。

**1.2 仪器与试剂** 梅毒特异性抗体检测:荧光螺旋体 IgG 抗体吸收试验(FTA-ABS-IgG)检测采用德国欧蒙医学诊断股份有限公司生产的梅毒荧光免疫吸附 FTA-ABS-IgG 试剂盒;非特异性抗体 RPR 采用上海科华生物工程股份有限公司生产的梅毒快速血浆反应素试剂盒;HIV-1 病毒载量采用瑞士 ROCHE 公司生产试剂盒;采用美国 BD/CD4/CD8/CD3/CD45 四色荧光标记抗体,BDFACSCali-bur 流式细胞仪检测 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数。

## 1.3 方法

**1.3.1 标本采集** 所有患者门诊就诊时用非抗凝分离胶采血管采集静脉血 5 mL 离心后备用,乙二胺四

乙酸三钾盐(EDTA-K<sub>3</sub>)抗凝 10 mL 备用。

**1.3.2 实验室检测** 对筛选出的 HIV-1 感染者采用 FTA-ABS-IgG、RPR 进行检测,对 RPR 出现 BFP 的 HIV-1 感染者,根据抗病毒治疗情况分成已治疗和未治疗两组,检测病毒载量及 CD4<sup>+</sup> T 细胞检测并进行比对,观察抗病毒治疗情况对 RPR 出现 BFP 有影响,1 年后随访检测 RPR,分析 RPR 出现 BFP 者的临床转归情况。

**1.3.3 阳性判断标准** FTA-ABS-IgG 结果判定标准:梅毒螺旋体抗体在涂片反应区域上产生特异性的荧光,阳性反应的荧光模式必须和阳性对照的一致。每个反应区中的螺旋体都必须清晰可辨,如果只有几个螺旋体出现荧光,则不考虑判阳性,阴性反应不出现荧光。RPR 阳性结果判定:可见中等或较大的黑色凝块判为阳性并进行环状连续倍比稀释,以记录最终稀释滴度。病毒载量检测判断标准:标本分别为 200 μL,采用 EasyQ 方法,最低检测限为 50 copies/mL。

**1.4 RPR 出现 BFP 判定标准** 需排除技术性假阳性,即将同一份标本重复实验后结果仍为 FTA-ABS-IgG 阴性、RPR 阳性。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理及统计分析,非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Prism 6 软件对未治疗 HIV-1 感染者病毒载量水平与 RPR 出现 BFP 进行相关性分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 梅毒检测结果** 2 146 例 HIV-1 感染者中,164 例 RPR 出现 BFP;4 072 例 HIV 抗体阴性者中,22 例 RPR 出现 BFP。HIV-1 感染者与 HIV 抗体阴性者 BFP 发生率比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。HIV-1 感染者 RPR 滴度最高可至 1:16,HIV 抗体阴性者 RPR 滴度以 1:2 分布最多,见表 1。

表 1 出现 BFP 的不同人群 RPR 滴度分布情况[% (n/n)]

组别	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16
HIV-1 感染者	28.66(47/164)	55.49(91/164)	12.80(21/164)	7.31(12/164)	1.21(2/164)
HIV 抗体阴性者	36.36(8/22)	50.00(11/22)	9.09(2/22)	4.55(1/22)	0.00(0/22)

**2.2 病毒载量及 CD4<sup>+</sup> 细胞计数结果** HIV-1 感染者中,164 例 RPR 出现 BFP 患者中未进行抗病毒治疗的有 140 例,病毒载量基线 HIV RNA 3.50 (1.48~6.15) lg copies/mL, CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 344.50(239.75~480.25) mm<sup>3</sup>; 已进行抗病毒治疗 24 例, 检测不到 HIV RNA 目标基因, CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 420.00(289.25~611.75) mm<sup>3</sup>, 已治疗和未治疗两组 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。未治疗组中, 病毒载量为 1.00~2.00 lg copies/mL 的有 17 例 (12.14%), >2.00~3.00 lg copies/mL 的有 9 例 (6.43%), >3.00~4.00 lg copies/mL 的有 47 例 (33.57%), >4.00~5.00 lg copies/mL 的有 43 例 (30.71%), >5.00 lg copies/mL 的有 24 例 (17.14%), 病毒载量水平与 RPR 出现 BFP 无相关性 ( $P > 0.05$ )。

**2.3 164 例 RPR 出现 BFP 的 HIV-1 感染者随访检测结果** 1 年后随访检测 FTA-ABS-IgG 和 RPR, 其中 FTA-ABS-IgG 阴性、RPR 转为阴性 109 例, FTA-ABS-IgG 阴性、RPR 继续阳性 31 例, FTA-ABS-IgG 转为阳性、RPR 阳性 24 例。

### 3 讨 论

目前, 对于人体感染梅毒后产生心磷脂抗体的机制还不是完全明确。有学者认为, 梅毒螺旋体感染人体造成宿主细胞组织的破坏, 宿主细胞的线粒体释放出心磷脂, 从而刺激机体产生心磷脂抗体<sup>[4]</sup>。但是近年来也有研究发现, 梅毒螺旋体菌体细胞溶解物中含有大量心磷脂, 因此认为亦有可能是梅毒螺旋体本身释放了心磷脂抗体<sup>[5]</sup>。

由梅毒螺旋体以外的其他生物致病因子或其他疾病因素引起的 RPR 阳性但梅毒螺旋体抗体阴性称 BFP<sup>[6]</sup>。目前, 梅毒非特异性抗体血清学试验通常有 RPR、甲胺苯红不加热血清反应素试验及性病研究实验室试验等<sup>[7]</sup>, RPR 主要采取心磷脂、卵磷脂、胆固醇作为抗原<sup>[8]</sup>, 用于检测血清中非特异性抗体, 特点是操作简单、快捷、试验用时少, 主要用于梅毒临床疗效观察, 作为判定是否治愈、复发或再感染的观测指标。非特异性梅毒血清学试验的特点是灵敏度较高, 但在某些疾病状态下可出现 BFP<sup>[9]</sup>。导致 RPR 出现 BFP 的主要原因有某些自身免疫疾病、非梅毒螺旋体感染、静脉吸毒, 且该现象也偶见于健康人群。

本研究中, HIV-1 感染者 RPR 出现 BFP 的比例明显高于 HIV 抗体阴性者, 与国外报道的研究显示 HIV 抗体阳性组 RPR 出现 BFP 的比例高于 HIV 抗体阴性组观点一致<sup>[10]</sup>。我国 HIV 感染人群主要为男男同性恋人群, 国外 HIV 感染者以静脉吸毒为主要感染途径, 虽国内外 HIV 感染群体不同, 但 RPR 出现 BFP 的比例均高于 HIV 阴性者, 报道分析这可能

与 HIV 感染者高  $\gamma$  球蛋白血症及心磷脂抗体的形成有关<sup>[11]</sup>, 具体发生原因还需做下一步研究。本研究中, 出现 BFP 的 HIV-1 感染者的 RPR 滴度最高可达 1:16, 而出现 BFP 的 HIV 抗体阴性人群的 RPR 滴度为 1:2 的比例最高, 与国外报道的相一致<sup>[4]</sup>, 笔者认为出现 BFP 的 HIV 抗体阴性人群的 RPR 滴度都较低, 多小于 1:8, 这可能与生成抗  $\beta_2$ -糖蛋白 I 抗体和狼疮抗凝物质等的干扰有关, 且可能导致动静脉血栓形成、反复发生的流产及血小板减少等。HIV 感染与多种机制引起的进行性 CD4<sup>+</sup> T 细胞丢失和免疫功能障碍有关<sup>[12]</sup>, CD4<sup>+</sup> T 细胞计数是反映 HIV 感染者免疫缺陷程度的重要指标之一<sup>[13]</sup>。郭宏雄等<sup>[14]</sup> 研究发现, 梅毒可使 HIV 感染者体内的病毒载量增加, CD4<sup>+</sup> T 细胞计数降低, 该研究对象为已确诊梅毒和 HIV 共同感染的人群, 与本研究对象是非梅毒的 HIV 感染者不同。本研究结果显示, 未进行抗病毒治疗的 HIV-1 感染者病毒载量水平与 RPR 出现 BFP 无相关性, 但已进行抗病毒治疗及进行抗病毒治疗的 HIV-1 感染者 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数可能与 RPR 出现 BFP 有关。因此, 若未进行抗病毒治疗的 HIV-1 感染者 RPR 出现 BFP, 临床需要结合 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数和其他检测结果综合分析, 并加强随访管理。

本研究 1 年随访检测 RPR 有 109 例转为阴性, 与 GWANZURA 等<sup>[15]</sup> 报道的某些非梅毒螺旋体性感染, 如 HIV 感染、病毒性肝炎、某些急性感染性发热性疾病, BFP 持续时间较短, 常在 6 个月内转阴的结论一致。而 24 例 FTA-ABS-IgG 阳转, 提示初次 FTA-ABS-IgG 检测阴性, 可能与 HIV 感染抑制了 FTA-ABS-IgG 的敏感性, 使其出现假阴性结果相关<sup>[4]</sup>。目前有国内文献报道, 一些慢性疾病可使 RPR 出现 BFP, 且可能持续数年或终身<sup>[16]</sup>, 但相关机制尚无成熟研究结果, 本研究有 31 例 RPR 持续阳性者, 还需进一步追踪随访研究其发展方向。本研究不足之处在于未进一步探讨 HIV-1 感染者 RPR 出现 BFP 和未出现 BFP 两组之间的情况, 以及其与病毒载量及 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数的相关性, 今后将进一步进行收集完善研究。

临幊上发现 RPR 出现 BFP 时, 一方面要注意多方查找其潜在病因, 另一方面也需考虑 RPR 检测全程手工完成, 检测仪器是否定期校准、移液器是否精确、人工操作是否规范等人为误差因素可能造成 RPR 出现 BFP 的情况<sup>[17]</sup>。任何一种梅毒螺旋体抗体血清试验都难以达到 100% 的准确性, 若发现 BFP 的情况可以进行多种试验, 如酶联免疫吸附试验、梅毒螺旋体明胶凝集试验 (TPPA)、FTA-ABS、免疫印迹法等进行验证<sup>[18]</sup>。对于 HIV-1 感染者 RPR 出现 BFP 的

情况,建议 6 个月后随访监测 RPR 滴度,观察其动态变化,若发现梅毒抗体呈阳性,需积极治疗,杜绝传播,同时也需要做好咨询沟通以免引起过度恐慌。

## 参考文献

[1] 吕繁,陈方方.艾滋病疫情估计及结果解读要点[J].中华流行病学杂志,2019,40(10):1191-1196.

[2] ZHAO Y, HAN M J, MA Y, et al. Progress towards the 90-90-90 targets for controlling HIV: China, 2018 [J]. China CDC Weekly, 2019, 1:4-7.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.艾滋病和艾滋病病毒感染诊断:WS293-2019[S].北京:中国标准出版社,2019:5-7.

[4] 郑占才,溪茜.梅毒血清反应素试验及其生物学假阳性[J].中日友好医院学报,2003,17(3):180-182.

[5] 王欣俞,赵晋文,丁晓娜,等.梅毒螺旋体,心磷脂 IgG 抗体检测在梅毒诊断中的应用分析[J].检验医学与临床,2019,16(15):2123-2126.

[6] 李娟,张明,夏炜,等. MSM 人群 HIV 感染者 RPR 试验假阳性分析[J].中国皮肤性病学杂志,2017,31(5):529-530.

[7] 庄亦晖,龚燕,许晓峰,等.梅毒螺旋体特异性抗体检测方法在血清学诊断中的应用评估[J].检验医学,2018,33(7):633-636.

[8] 宋文智. TP-ELISA 与 RPR 检测在梅毒筛查中的对比研究[J].皮肤病与性病,2020,42(3):363-364.

[9] 魏玲,庄琪,陈智睿. CMIA 与 TPPA 检测梅毒血清抗体阳性符合率比较及假阳性结果分析[J].中国保健营养,2020,30(32):305-306.

[10] JOYANES P, BOROBIO M V, ARQUEZ J M, et al. The association of false positive rapid plasma reagins results and HIV infection[J]. Sex Transm Dis, 1998, 25(10): 569-571.

[11] HERNANDEZ A I, BOLUMAR F, MORENO R, et al. False positive tests for syphilis associated with human immunodeficiency virus and hepatitis B infection among intravenous drug abusers, Valencien Study Group on HIV Epidemiology[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998, 17(11): 784-787.

[12] 范伟光,孟娟,苏苗苗,等.人类免疫缺陷病毒感染者抗病毒治疗期间病毒载量与免疫学指标的关系[J].安徽医药,2022,26(2):257-260.

[13] 叶润华,段松,项丽芬,等.云南省德宏州无抗病毒治疗史的 HIV 感染者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数自然变化及其影响因素[J].中华流行病学杂志,2011,32(9):882-887.

[14] 郭宏雄,徐晓琴,胡海洋,等.梅毒对 HIV-1 感染者病毒载量和 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数的影响[J].江苏大学学报,2007,17(6):531-533.

[15] GWANZURA L, LATIF A, BASSETT M, et al. Syphilis serology and HIV infection in Harare, Zimbabwe[J]. Sex Transm Infec, 1999, 75(6): 426-430.

[16] 张文静.基于血清学的梅毒假阳性的相关因素检验研究[J].国际检验医学杂志,2016,37(10):1362-1367.

[17] 高瑞,李倩,杨齐.输血前梅毒患者血清学检测发生的高危因素分析[J].黑龙江医学,2021,45(11):1221-1223.

[18] 闫朝春,薄维波,黄慧青,等.梅毒螺旋体抗体检测方法的临床选择及应用价值[J].实用医技杂志,2021,28(1):11-14.

(收稿日期:2021-09-11 修回日期:2021-12-30)

(上接第 1092 页)

[4] 王秋卉,金科,梁峰鸣,等.尿液 TIMP-2/IGFBP-7 对心脏术后患者早期急性肾损伤的预测价值[J].广东医学,2020,41(17):1796-1799.

[5] 王珍珍,郭腾飞,吴婷婷,等.尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤的早期诊断价值:meta 分析[J].检验医学与临床,2020,17(15):2122-2125.

[6] 张宝文,雷香丽,李瑾娜,等.miR-21-5p 靶向调控 TIMP3 抑制 2 型糖尿病肾病小鼠肾脏系膜细胞增殖及细胞外基质堆积[J].山东大学学报(医学版),2020,58(7):7-14.

[7] 陆玉琴,赵信科,冯明霞,等.高血压患者血清 MMP-2、TIMP-2、Hcy、UA 水平与颈动脉硬化的相关性[J].临床荟萃,2020,35(7):595-598.

[8] 刘之荷,万辛.造影剂肾病的分子影像学诊断和防治进展[J].分子影像学杂志,2021,44(4):718-724.

[9] 王庆.血清 CysC 和 LDH 及 Cr 检测对多发性骨髓瘤早期肾功能损伤的诊断价值[J].当代医学,2021,27(7):73-75.

[10] 冯佳,谢芳莘,杨嘉洁,等.TIMP2 基因修饰间充质干细

胞治疗阿尔兹海默症的实验小鼠模型研究[J].中国输血杂志,2020,33(5):441-445.

[11] 张会超,韩丽华,王振涛,等.益气活血方对心梗后左室重构大鼠心肌基质金属蛋白酶-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$  的影响[J].中医临床研究,2020,12(13):24-27.

[12] 徐为海,庄颖. MMP-2 和 TIMP-2 在 POAG 患者小梁细胞中的表达及其作用机制研究[J].贵州医药,2020,44(2):182-184.

[13] 陈凯,陈丽玲,应明,等.造影剂肾病的危险因素及新型预测模型的建立[J].岭南心血管病杂志,2021,27(2):132-137.

[14] 李明,陈入漂,吴振平,等.尿液中 IGFBP7 和 TIMP-2 联合检测对 HBV 相关慢加急性肝衰竭致急性肾损伤的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2019,35(7):1560-1564.

[15] 李倩琴,郑少忆,徐榕玲,等.组织抑制剂金属蛋白酶-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白-7 对危重患者急性肾损伤的预测价值[J].分子影像学杂志,2019,42(2):227-233.

(收稿日期:2021-10-11 修回日期:2022-01-28)