

• 综 述 •

梅毒实验室检测在其临床分期中的应用进展

刘 炎,何颖雨,刘 磊,郑山根

【关键词】梅毒;梅毒螺旋体;血清学检测;临床分期;慢性传染性疾病;传播

【中图分类号】R 759.1

【文献标识码】A

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2022.06.018

梅毒是由梅毒螺旋体引起的全身性慢性传染性疾病,主要通过性接触传播,也可经母婴传播及血液传播。全世界每年有 500 多万例梅毒新发确诊病例,且梅毒患者感染其他性传播疾病的风险更高,因此临床医生及公共卫生管理人员对梅毒的诊断和管理具有很大的挑战性^[1]。国内外最新梅毒诊疗指南提出,不同分期的梅毒诊断都依赖于患者临床症状、流行病史以及实验室检测的综合判断。梅毒实验室检测作为梅毒诊疗的客观依据,成为临床手术操作、临床输血、志愿者献血、孕产检前期的常规检测项目。各个检测方法的灵敏性和特异性均不同,联合两种及以上的梅毒实验室检测方法应用于梅毒的临床分期,可提高梅毒早期诊断率,有利于患者预后^[2-5]。本文就梅毒实验室检测在其临床分期中的应用作一综述,为临床医生在梅毒诊断、治疗及随访方面提供理论依据。

1 梅毒的临床分期

1.1 先天性梅毒

先天性梅毒是梅毒螺旋体经母体胎盘传入至胎儿血液中,导致胎儿感染,多发生在妊娠 4 个月,在妊娠期间未经正规治疗,可导致胎儿出现神经、骨骼严重发育不良,甚至出现胎儿死亡。Lago 等^[6]提出先天性梅毒是一种可预防和控制的疾病,其预防和诊疗与经济水平、产前护理及卫生资源密切相关。目前,主要通过通过对孕妇所患梅毒采取有效的早期筛查和治疗等策略来消除母婴传播,以防疾病进一步播散。另有报道指出,先

天性梅毒在围产期的发病率及死亡风险分别为 33.6% 和 6.5%^[7]。提高新生儿梅毒的产后护理及诊疗质量至关重要,能避免患儿发生严重的后遗症。

1.2 早期梅毒

早期梅毒指梅毒感染病程在 2 年之内,包括原发性、继发性和早期潜伏期梅毒^[5]。原发性(一期)梅毒主要是表现为接触部位出现单个、无痛的硬下疳,通常初次出现的硬下疳容易被病人忽视,导致不能及时治疗,从而侵犯全身皮肤及淋巴组织,进一步发展发展为继发性(二期)梅毒。继发性梅毒临床表现多样,即使未经治疗,症状和体征仍可自行消失,部分病人可进入潜伏期。潜伏期梅毒指感染梅毒后经过一定的活动期,由于机体免疫力增强或不规则治疗的影响,症状可暂时消退,但未完全痊愈,梅毒血清学反应可为阳性^[1,4]。早期梅毒是梅毒治疗及阻止疾病进展的关键期,结合患者的流行病史及临床表现选择合理的检测方法能够及时明确诊断,进行有效治疗,阻止梅毒向晚期发展^[8]。

1.3 晚期梅毒

晚期梅毒指梅毒感染病程在两年以上,包括晚期潜伏期梅毒和三期梅毒^[5]。晚期潜伏期梅毒临床表现不明显,梅毒血清学检测可呈阳性,若未经正规治疗,约 1/3 的病人发展为三期梅毒。三期梅毒主要引起神经、心脏、耳、眼等损害,常以神经梅毒、心血管梅毒、胶质瘤为主要临床表现,其中神经梅毒多发生于感染梅毒螺旋体后 10~20 年,若发生梅毒性脑膜炎、麻痹性痴呆,将导致严重的临床不良结局。Ropper 等^[9]认为,早期神经梅毒通常以无症状性脑膜炎为特征,多发生于梅毒感染后 1~2 年,约 10%~20% 的早期神经梅毒数 10 年后发展为晚期神经梅毒,主要表现为全身麻痹和背痠。心血管梅毒最常表现为升主动脉动脉瘤的形成,可发生严重的心

【基金项目】国家自然科学基金(81801984);湖北省自然科学基金(2021CFB501)

【作者单位】510515 广东广州,南方医科大学第一临床医学院(刘 炎);中部战区总医院输血医学科(何颖雨、刘 磊、郑山根)

【通信作者】郑山根,E-mail: sxkzsg@sina.com

血管事件。晚期梅毒预后较差,结合流行病史、典型临床表现及实验室检测,晚期梅毒较容易被诊断。

2 梅毒的实验室检测

2.1 形态学观察

早期诊断和治疗对降低梅毒流行率有重要意义,合理的选择和联合不同检测方法是梅毒诊断的基础^[10]。形态学观察主要包括暗视野显微镜检查、银染色及苍白螺旋体直接荧光染色,对早期梅毒诊断具有十分重要的意义。然而,该检测方法对于实验室检测人员有较高要求,需要经过严格培训才能保证结果准确性。另外,暗视野显微镜检查及银染色检测阳性率较低,若检测为梅毒螺旋体,即可确诊,若检测为阴性时,并不能排除梅毒感染。Patriquin 等^[11]认为,莱姆病与梅毒分别是由伯氏疏螺旋体及梅毒苍白螺旋体引起的传染性疾病,均属于螺旋体科,在形态学上极为相似,因此两者可能引起交叉反应,可通过免疫印迹分析进一步鉴别。

2.2 血清学检测

血清学检测是诊断梅毒和监测治疗效果应用最广泛的实验室技术,主要包括非梅毒螺旋体抗原血清学试验(nontreponemal tests, NTT)和梅毒螺旋体抗原血清学试验(treponemal tests, TT)^[12]。NTT 主要包括快速血浆反应素环状卡片实验(rapid plasma reagin, RPR)、甲苯胺红不加热血清试验(toluidine red unheated serum test, TURST)及性病实验室试验(venereal disease research laboratory, VDRL)等检测方法。Satyaputra 等^[13]认为,NTT 主要用于监测梅毒治疗反应及反映疾病的活动性,RPR 滴度定量检测是通过体外人工合成的抗原(含有心磷脂、卵磷脂及胆固醇)吸附于活性炭表面,梅毒患者血清中的反应素与抗原结合形成抗原-抗体复合物,从而形成肉眼可见的颗粒,临床上常用于梅毒初筛^[14-17]。TURST 具有上述相同的试验原理,是观察梅毒治疗效果、复发、再感染的重要依据,尤其对早期梅毒具有特殊价值。TURST 联合 TT 应用于各期梅毒患者筛查均较为可靠;若梅毒抗体含量过高,检测时可出现前带现象,易出现假阴性。因此,检测时应加强操作的规范性,并做好稀释试验,可有效避免前带现象。有研究指出,脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)-VRDL 被认为是神经梅毒诊断的“金标准”^[18],该检测结果为阳性可高度怀疑神经梅毒,结合无症状性脑膜炎或全身麻痹和背痛等临床表现,基本可以诊断神经梅毒^[9]。TT 主要包括梅毒螺旋体颗粒凝集试验(treponema pallidum particle ag-

glutination, TPPA)、梅毒螺旋体血球凝集试验(treponema pallidum hemagglutination test, TPHA)、梅毒螺旋体酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、化学发光免疫分析(chemiluminescence immunoassays, CLIA)、荧光法密螺旋体抗体吸附(fluorescent treponemal antibody-absorbed, FTA-ABS)试验等检测方法。这些方法均可作为检测患者血清中存在的特异性梅毒抗体包括 IgM 抗体和 IgG 抗体,且不同检测方法的灵敏度和特异度均有差异。Park 等^[19]利用 16 种密螺旋体试验包括 13 种全自动免疫分析检测试验和 3 种人工检测试验(FTA-ABS、TPHA、TPPA)检测血清样本,发现 TPHA 和 FTA-ABS 对原发性和继发性梅毒的敏感性均低于 TPPA,且 TPPA 是最具特异度的人工密螺旋体检测方法。目前,该检测方法常作为梅毒检测的确证试验,有很高的临床应用价值。有报道指出,以 NTT 作为初筛,会出现较高的假阴性率,增加漏诊风险,而以 TT 作为初筛,提高了灵敏度和特异度,降低了漏诊率^[20-23]。目前,两类血清学检测方法常联合应用,可提高梅毒诊断准确率。

2.3 其他实验室检测方法

除了形态学观察及血清学检测方法,还有很多新型梅毒检测方法,包括梅毒螺旋体蛋白印迹试验、免疫层析试纸(immuno chromatographic strip, ICS)、快速诊断试验(rapid diagnostic tests, RDT)、免疫组化(immunohisto chemistry, IHC)及核酸扩增试验(nucleic acid amplification tests, NAAT)等。陆学东等^[24]指出,蛋白印迹试验具有高度灵敏度和特异度,尤其对早期梅毒具有较高的诊断价值。该研究对 86 份梅毒血清进行检测,蛋白印迹试验的检测率为 100%。蛋白印迹试验可最先检测出患者血清中的 47 000 蛋白抗体,该抗体可作为梅毒的早期诊断指标,又因在梅毒治疗后该抗体变化明显,也可考虑作为疗效观察的指标。Tucker 等^[25]指出,ICS 快速检测对早期梅毒及合并艾滋病感染的梅毒评估具有较好的灵敏度和特异度。该研究对 22 000 个血清样本进行了 ICS 快速检测,发现其与 NTT 具有相似的特征,有利于扩大梅毒筛查的广度和深度。RDT 是一种密螺旋体特异性快速诊断试验,具有操作简单、结果判断快速等特点,适用于基层医疗中梅毒的筛查,若对检测结果存在疑问,仍需进一步完善 TPPA 确证试验^[26]。有报道指出,较常见的 IHC 技术是利用亲和素-生物素过氧化物酶复合物对梅毒螺旋体进行检测,并发现 IHC 在继发性梅毒活检中检测苍白球比银染色更敏感和特

异,而 NAAT 对于早期梅毒有较好的灵敏度和特异度,对于继发性梅毒检测仍需进一步展开研究^[9]。

3 梅毒实验室检测在临床分期中的意义

3.1 先天性梅毒实验室检测意义

先天性梅毒主要通过母婴垂直传播,在妊娠早期和怀孕 28~32 周进行梅毒筛查,能够有效防止梅毒螺旋体经母亲胎盘传给胎儿,而分娩后的筛查主要用于胎儿的早期治疗,避免患儿出现严重的并发症^[22]。ICS 快速检测和 RDT 具有简单、快速等优点,适合产前梅毒和早期先天性梅毒的筛查,现逐步发展成许多偏远地区基层医疗中妊娠妇女及儿童的一种保健措施。因上述两种检测方法存在一定的假阳性或假阴性,适合梅毒的初步筛查,不作为常规检测,仍需完善 RPR 定量判断疾病的活动性。另 Satyaputra 等^[13]指出,对于已完成梅毒治疗周期的患者,RPR 仍能继续追踪抗体的滴度,并判断治疗效果及疾病是否治愈。有报道提出,TP-IgM 在早期先天性梅毒中检测阳性率及敏感性均高于 RPR,因此,美国疾病控制与防治中心 (centers for disease control and prevention, CDC) 推荐其作为早期先天性梅毒的补充试验^[27]。Hu 等^[28]提出,利用母亲梅毒治疗前的非特异性梅毒抗体滴度作为先天性梅毒的预测因素,且未经治疗的非特异性梅毒抗体滴度 $>1:8$ 时,患儿发生先天性梅毒的阳性预测值最高。总之,先天性梅毒的确诊仍需结合流行病学史、临床表现及采用 RDT 及 TP-IgM 等实验室检测进行综合评估。

3.2 早期梅毒实验室检测意义

早期梅毒出现皮疹、硬下疳等临床表现时,可利用病变活检进行银染色等形态学检测,但目前大多数实验室不具备检测条件及设备,因此无法开展此项检测方法。目前血清学检测是梅毒诊断主要的检测方法,其检测阳性是感染梅毒螺旋体后或临床表现出现前 2~4 周。多项研究提示,ELISA 通常在梅毒螺旋体感染后 3~4 周可检测到梅毒抗体,由于 CLIA 与 ELISA 均是检测特异性抗体,无法鉴别梅毒螺旋体感染的时间点或是否已经过治疗,因此不适合早期梅毒检测^[20,29]。而陆学东等^[24]发现,蛋白印迹试验对早期梅毒的诊断具有较高的诊断价值。Smith 等^[30]发现, Tp0453 和 Tp0453-Tp0326 嵌合体具有较强的免疫原性,且能产生无交叉反应的高效价抗体,对早期梅毒具有高灵敏度 (96% 和 94%), 针对潜在的血清交叉反应也具有极好的特异度 (100% 和 99%), 从而避免了假阳性的出现,在早期梅毒诊断中有重要意义。另有报

道指出,FTA-ABS 在梅毒各个时期的特异度可达 90% 以上,尤其在一期梅毒硬性下疳出现 8 天后可检测为阳性,对早期梅毒的敏感性高于二期梅毒^[31-32]。除了采用具有较高特异度的实验室检测,早期梅毒诊断仍需结合临床表现及流行病学史进行综合评估。

3.3 晚期梅毒实验室检测意义

晚期梅毒多伴有靶器官的损害,临床上以神经梅毒最为常见。神经梅毒的实验室检测主要基于血清及脑脊液的非特异性和特异性梅毒抗体检测和脑脊液中细胞计数及蛋白异常水平综合判断^[9],结合神经系统症状及患者的梅毒接触史可诊断神经梅毒。Marra 等^[18]指出,CSF-VDRL 是诊断神经梅毒的“金标准”,但是 VDRL 的灵敏度仅为 30%~70%,特异度为 100%,仍需进一步完善梅毒密螺旋体检测,其中发现 CSF-VDRL 结合 TPHA $\geq 1:640$ 对神经梅毒具有较好的诊断价值^[17]。另 CDC 建议,脑脊液蛋白水平较高 (>45 mg/dl) 的患者应利用 FTA-ABS 进行脑脊液检测,因为 FTA-ABS 比 CSF-VDRL 检测敏感性更高,可避免神经梅毒的漏诊及延误患者治疗^[33]。目前抗生素的广泛使用,大部分晚期梅毒经过治疗,易导致血清学检测呈阴性,建议经 TPPA 确证试验后加做定量 RPR 或 TURST 试验作为补充试验,用来评估疾病活动性和监测治疗效果^[34]。

4 结语

综上所述,不同梅毒检测方法均存在优缺点,为了让临床医生提高对梅毒临床分期的认识,合理选择和联合不同梅毒检测方法对于疾病的诊疗及控制疾病播散至关重要。随着技术的发展,更多新型检测方法如 IHC 及 NAAT 可能成为未来研究的重点,能更好的应用于疾病的监测及诊疗。

参 考 文 献

- [1] Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, *et al.* Syphilis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17073
- [2] Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis laboratory guidelines: Performance characteristics of nontreponemal antibody tests [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (Suppl 1): S21-S42
- [3] Janier M, Unemo M, Dupin N, *et al.* 2020 European guideline on the management of syphilis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35 (3): 574-588
- [4] 薛如君, 张锡宝. 中外最新梅毒指南的解读、比较及更新内容 [J]. 皮肤病学诊疗学杂志, 2017, 24 (1): 52-56
- [5] 中国疾病预防控制中心性病控制中心, 中华医学会皮肤性病学会性病学组, 中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会. 梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南 (2020 年) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53 (3): 168-179
- [6] Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of

- congenital syphilis[J]. Sex Transm Dis, 2013, 40(2): 85-94
- [7] Rowe CR, Newberry DM, Jnah AJ. Congenital syphilis: A discussion of epidemiology, diagnosis, management, and nurses' role in early identification and treatment[J]. Adv Neonatal Care, 2018, 18(6): 438-445
 - [8] Luo Z, Ding Y, Yuan J, *et al.* Predictors of serological cure after penicillin therapy in HIV-negative patients with early syphilis in Shenzhen, China[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245812
 - [9] Ropper AH. Neurosyphilis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(14): 1358-1363
 - [10] Luo Y, Xie Y, Xiao Y. Laboratory diagnostic tools for syphilis: Current status and future prospects[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 10: 574806
 - [11] Patriquin G, LeBlanc J, Heinsteins C, *et al.* Cross-reactivity between Lyme and syphilis screening assays: Lyme disease does not cause false-positive syphilis screens[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 84(3): 184-186
 - [12] Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015[J]. MMWR Recomm Rep, 2015, 64(RR-03): 1-137
 - [13] Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, *et al.* The laboratory diagnosis of syphilis[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(10): e0010021
 - [14] 胡梅, 刘娜, 蔡宇雨, 等. 梅毒血清学检测不同方法的准确性分析与比较[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(36): 2844-2847
 - [15] 何静, 杨新春, 王平, 等. 梅毒检验的假阴性与假阳性临床原因探讨[J]. 中国性科学, 2017, 26(2): 65-67
 - [16] 夏芳, 徐元宏, 汪学龙. 梅毒螺旋体抗体血清学检测方法的临床应用价值探讨[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6): 863-867
 - [17] 田晓波, 潘书娟, 李娅娣, 等. 血清学监测 228 例早期梅毒患者治疗效果的价值评估[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(7): 411-414
 - [18] Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, *et al.* Cerebrospinal fluid treponema pallidum particle agglutination assay for neurosyphilis diagnosis[J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(6): 1865-1870
 - [19] Park IU, Tran A, Pereira L, *et al.* Sensitivity and specificity of treponemal-specific tests for the diagnosis of syphilis[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 1): S13-S20
 - [20] Trinh TT, Kamb ML, Luu M, *et al.* Syphilis testing practices in the Americas[J]. Trop Med Int Health, 2017, 22(9): 1196-1203
 - [21] 苏洪洪, 龚辰, 王金湖, 等. 住院患者 80 478 例梅毒抗体检测分析[J]. 中国基层医药, 2020, 27(7): 773-775
 - [22] Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis[J]. Clin Vaccine Immunol, 2015, 22(2): 137-147
 - [23] Forrester AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(1): 17-28
 - [24] 陆学东, 张银辉, 党倩丽, 等. 梅毒实验室诊断及评价[J]. 中华检验医学杂志, 2005(12): 1262-1263
 - [25] Tucker JD, Bu J, Brown LB, *et al.* Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(6): 381-386
 - [26] Sarkodie F, Hassall O, Owusu-Dabo E, *et al.* Improving the screening of blood donors with syphilis rapid diagnostic test (RDT) and rapid plasma reagin (RPR) in low- and middle-income countries (LMIC)[J]. Transfus Med, 2017, 27(1): 52-59
 - [27] 刘意, 姜金丽, 李宇, 等. 梅毒螺旋体 IgM 抗体检测在梅毒诊断中的意义[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(3): 292-294
 - [28] Hu F, Guo SJ, Lu JJ, *et al.* New screening approach to detecting congenital syphilis in China: A retrospective cohort study[J]. Arch Dis Child, 2021, 106(3): 231-237
 - [29] 刘宏业, 韩燕, 尹跃平. 梅毒免疫和梅毒螺旋体的研究进展[J]. 国际皮肤性病杂志, 2016, 42(6): 490-493
 - [30] Smith BC, Simpson Y, Morshed MG, *et al.* New proteins for a new perspective on syphilis diagnosis[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(1): 105-111
 - [31] 王可玲, 于艳妮, 刘鹏. 梅毒的临床分期特征及其实验室检测方法[J]. 医学信息, 2020, 33(6): 27-30
 - [32] Wang KD, Xu DJ, Su JR. Preferable procedure for the screening of syphilis in clinical laboratories in China[J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(1): 26-31
 - [33] Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: A systematic review[J]. Sex Transm Dis, 2012, 39(4): 291-297
 - [34] Janier M, Unemo M, Dupin N, *et al.* 2020 European guideline on the management of syphilis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(3): 574-588

(2022-03-17 收稿)

(上接第 459 页)

- [9] Meneses E, Boneva D, McKenney M, *et al.* Massive transfusion protocol in adult trauma population[J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(12): 2661-2666
- [10] Yang JC, Wang QS, Dang QL, *et al.* Investigation of the status quo of massive blood transfusion in China and a synopsis of the proposed guidelines for massive blood transfusion[J]. Medicine, 2017, 96(31): e7690
- [11] 李明明. 血浆和红细胞不同比例在大量输血患者中应用效果分析[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 404-408
- [12] 赵铁民, 吴晓艳. 青藏高原地区大量输血治疗后患者部分检验指标检测值变化及相关因素研究[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(5): 474-476
- [13] Spinella PC, Dunne J, Beilman GJ, *et al.* Constant challenges and evolution of US military transfusion medicine and blood operations in combat[J]. Transfusion, 2012, 52(5): 1146-1153
- [14] Jones TB, Moore VL, Shishido AA. Prehospital whole blood in SOF: Current use and future directions[J]. J Spec Oper Med, 2019, 19(4): 88-90
- [15] 刘跃平, 史鸿翔, 王超, 等. 新鲜全血输注在野战输血中的应用[J]. 人民军医, 2014, 57(8): 830-831
- [16] 朱国标, 彭涛, 甘新宇, 等. 野战输血体系在汶川地震军队系统血液保障中的应用[J]. 西南国防医药, 2009, 19(3): 348-349
- [17] 甘新宇, 朱国标, 黄菲, 等. 地震等突发事件时血液运送的探讨[J]. 西南军医, 2009, 11(5): 890-891
- [18] 靳冰, 成海, 张蓉, 等. 远海岛礁医院应急采供血机制的探究[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(8): 742-745
- [19] 张玉华, 徐雷, 周虹, 等. 现代战争条件下美军野战输血保障情况分析与思考[J]. 军事医学, 2014, 38(6): 474-477
- [20] Williams J, Merutka N, Meyer D, *et al.* Safety profile and impact of low-titer group O whole blood for emergency use in trauma[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2020, 88(1): 87-93
- [21] Warner N, Zheng J, Nix G, *et al.* Military prehospital use of low titer group O whole blood[J]. J Spec Oper Med, 2018, 18(1): 15-18

(2022-01-19 收稿)