

- sion of interferon-induced microRNAs in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with pegylated interferon alpha [J]. Virol J, 2010, (7): 311.
- [11] Guo CJ, Pan Q, Cheng T, et al. Changes in microRNAs associated with hepatic stellate cell activation status identify signaling pathways[J]. FEBS J, 2009, 276(18): 5163-5176.
- [12] Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, et al. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16081.
- [13] Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis [J]. Hepatology, 2011, 53(1): 209-218.
- [14] Venugopal SK, Jiang J, Kim TH, et al. Liver fibrosis causes down-regulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 298(1): G101-106.
- [15] Ji J, Zhang J, Huang G, et al. Overexpressed microRNA-27a and 27b influence fat accumulation and cell proliferation during rat hepatic stellate cell activation[J]. FEBS Lett, 2009, 583(4): 759-766.
- [16] Guo CJ, Pan Q, Li DG, et al. miR-15b and miR-16 are implicated in activation of the rat hepatic stellate cell: an essential role for apoptosis[J]. J Hepatol, 2009, 50(4): 766-778.
- [17] Yoon SO, Chun SM, Han EH, et al. Deregulated expression of microRNA-221 with the potential for prognostic biomarkers in surgically resected hepatocellular carcinoma[J]. Hum Pathol, 2011, 31(3): 6-21.
- [18] Yang L, Ma Z, Wang D, et al. MicroRNA-602 regulating tumor suppressive gene RASSF1A is overexpressed in hepatitis B virus-infected liver and hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(10): 803-808.
- [19] Fomari F, Gramantieri L, Giovannini C, et al. MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxombicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells[J]. Cancer Res, 2009, 69(14): 5761-5167.
- [20] 赵敏, 李贵柱, 邹强, 等. 肝癌组织 miR-122 的表达及其与细胞周期调控的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(5): 406-408.
- [21] Huang J, Wang Y, Guo Y, et al. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1 [J]. Hepatology, 2010, 52(1): 60-70.
- [22] 张明, 刘卫辉, 尤楠, 等. 7 种 microRNAs 在原发性肝癌组织和癌旁组织间的差异表达及与血清肿瘤标志物水平的相关性研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(6): 562-566.

(收稿日期: 2011-08-01)

• 综 述 •

## 梅毒螺旋体的检测方法和临床应用及研究进展

席艳华<sup>1</sup>综述, 刘金涛<sup>2</sup>审校

(1. 内蒙古呼和浩特市 120 医疗急救指挥中心 010031;

2. 内蒙古呼和浩特市第二医院肝病实验诊断科 010031)

**关键词:** 梅毒; 梅毒苍白螺旋体; 检测; 进展

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 20. 033

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2011)20-2373-04

梅毒(Syphilis)在中国死灰复燃且迅速蔓延,其危害仅次于艾滋病,而先天性梅毒发病率也在升高,虽然各国间梅毒流行情况差别很大,但它依旧是十分严重的社会和医学问题,引起社会学家和医学界的高度重视。因此,对梅毒的快速、全面、特异检测显得尤为重要。

### 1 梅毒螺旋体生物学特性梅毒

梅毒是由梅毒苍白螺旋体(treponema pallidum, TP)感染而引起生殖器官、附属淋巴结和全身病变的慢性传染病,是性传播疾病(sexually transmitted diseases, STDs)之一,是一种社会性疾病,具有自限性。TP 进入人体后引起复杂免疫反应,并产生多种多样的症状和体征,给临床诊断带来一定困难<sup>[1]</sup>,可侵犯人体全身器官,既能产生各种各样的症状和体征,又可多年无症状而呈潜伏状<sup>[2]</sup>。而人类对其无先天免疫力,也无疫苗人工免疫方法,仅在感染后产生感染性免疫。TP 抗原是一种体表蛋白,为蛋白质多糖复合物,其有型和型的特异性;另一种为螺旋体抗原,是类脂质多糖复合物,无属和种的特异性,但具有广泛交叉反应。血清学反应的敏感性是血清反应的灵敏度。I 期梅毒阳性率及血清反应强度是最早期敏感性的代表, I 期梅毒中晚期阳性率可渐高; II 期梅毒是血清反应的高峰阶段,阳性率约 95% 以上,滴度也较高。特异性是反应的准确程度,特异性抗原诱发人体产生特异性抗体,具有很高敏感性和特异

性。反应素是由类脂质抗原诱发的反应,有较强敏感性但不具有绝对特异性,存在生物学真阳性反应、生物学假阳性反应及人工假阳性反应。

### 2 实验室检测

**2.1 病原体检测** 暗视野检查法是一种最可靠、常用方法。是早期非特异抗体和特异抗体还未产生或水平较低时诊断梅毒不可或缺的方法,但因用药、取材不当等较多因素可影响检查结果,有一定局限性。镜检时应与雅司螺旋体、齿大螺旋体、齿小螺旋体、软螺旋体、生殖器螺旋体相区别。最近通过羊膜穿刺术获得孕妇的羊水,以其作暗视野显微镜观察,对先天性梅毒有诊断价值。免疫荧光检查法是一种可区别病损内螺旋体是梅毒螺旋体或其他非致病螺旋体的方法,具特异性。银染色法(Levaditi 染色或 Warthin-Starry 染色)是一种可显示内脏器官及皮肤损害中螺旋体的方法,但腐生螺旋体也可染色,故为非特异性染色法。

**2.2 血清学检测** 对于早期梅毒有 TP 检查、反应素及特异性梅毒血清反应检查。而晚期梅毒, TP 转阴,反应素反应也常减退或转阴,只有特异性血清学反应,但检验结果要结合临床才能做出完全正确的判断。梅毒几乎可累及所有的器官和系统,易与其他的疾病混淆。通过暗视野显微镜检查和血清学试验可以正确诊断,但单靠临床表现不能对本病做出诊断;对有

可疑病损的Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ期梅毒患者主要依靠于血清学试验才能诊断;潜伏期则完全依赖血清学试验才能诊断;治疗效果随访也要靠血清学试验。快速反应素环状卡片血清学试验(RPR)可作筛查,酶联免疫吸附试验可作定量,用于疗效观察;酶联免疫吸附试验梅毒螺旋体血凝测定(TPHA)特异性高,主用于确认试验。为了提高梅毒的检出率及正确性,对高度疑似梅毒患者,应同时进行密螺旋体荧光抗体吸收试验(FTA-ABS)检测及免疫印迹法(WB)确认<sup>[3]</sup>。实验室合理地选用不同检测方法进行梅毒检测,将减少漏诊、误诊,为临床梅毒分期确诊提供全面参考依据,且对判定梅毒发展和痊愈,判断药物疗效有十分重要意义<sup>[4]</sup>。

**2.2.1 梅毒血清学检验** 梅毒血清学检验分为非特异性反应素及特异性抗体检验两大类。临床主要有:(1)非密螺旋体试验,是用正常牛心肌的心类脂(cardiolipin)作为抗原检测患者血清反应素。主要测定对组织破坏产生反应所形成的抗体,为非特异性反应素抗体检验。适用于对梅毒筛查和对治疗的监测。性病研究所实验室玻片试验(VDRL)对早期梅毒检出率达70%,RPR/USR(or TRUST)可作为梅毒患者的诊断和疗效之参考,还有自动反应素试验(ART)。(2)密螺旋体试验为特异性抗体检验,主要用于诊断试验。密螺旋体荧光抗体吸收试验(FTA-ABS),这种抗体比心类脂抗体和反应素出现的早,最初为IgM,继之出现为IgG及IgA,有些患者还可检出IgE类抗体。此类抗体除IgM,即使经过足量抗梅毒治疗仍能持续存在甚至终生保留。因此,不适用观察疗效、复发及再感染。但经治疗后IgM比抗心类脂抗体消失快,因此它的存在是活动性梅毒一个指征,常用于梅毒早期诊断,是诊断早期梅毒和先天性梅毒的敏感性指标<sup>[5]</sup>。密螺旋体微量血凝试验/苍白螺旋体血凝试验(MHA-TP/TPHA)虽广泛应用于临床梅毒诊断,但这种反应较晚,Ⅰ期梅毒不能使用,Ⅱ期梅毒的早期定性试验强度也很弱,而且在梅毒感染早期及经药物治疗后,试验效果受影响,定性试验的强度和定量试验的稀释度明显降低。梅毒螺旋体制运试验(TPI)检测血清中是否存在抑制螺旋体活动的特异性抗体。非特异性抗体与特异性抗体是机体在受TP感染后所产生的不同类型的抗体,非特异性抗体往往可提示为现症感染,并可用于临床疗效观察;而特异性抗体常用于确诊感染,不便于用于疗效观察,但两类抗体联合检测时应用性会更强<sup>[6]</sup>。

**2.2.2 梅毒螺旋体 IgM 抗体检测** TP IgM 抗体检测是近年来才有的新诊断梅毒的方法,用它来诊断梅毒具有敏感性高、能早期诊断、能判定胎儿是否感染梅毒螺旋体等优点。特异性IgM类抗体的产生是感染梅毒和其他细菌或病毒后机体首先出现的体液免疫应答,一般在感染的早期呈阳性,随着疾病发展而增加,IgG抗体随后才慢慢上升。经有效治疗后,IgM抗体消失,IgG抗体则持续存在。此外TP IgM检测对诊断新生儿的先天性梅毒意义重大,因IgM抗体分子较大,母体IgM抗体不能通过胎盘,如果TP IgM阳性则表示婴儿已被感染。

**2.2.3 各期末经治疗的患者血清学试验阳性率分布及应用情况** VDRL、RPR(和ART)、FTA-ABS、MHA-TP、TPI的阳性率依次为:Ⅰ期梅毒依次分别是70%、85%、88%、65%、50%。FTA-ABS是最好的诊断Ⅰ期梅毒的试验,RPR阳性,再用FTA-ABS确诊,Ⅱ期梅毒依次分别是100%、100%、100%、100%<sup>[7]</sup>和95%,Ⅱ期和复发性梅毒应从潮湿的生殖器病损部位取材做暗视野镜检,阳性者可诊断和治疗,但必须用RPR或VDRL来监测治疗效果。当暗视野检查阴性或该方法不能应

用时,可通过RPR或VDRL阳性并经FTA-ABS阳性加以确诊。有时Ⅱ期梅毒抗体浓度太高,会干扰非密螺旋体试验的血凝反应产生假阳性,这可通过稀释血清加以避免。潜伏期和Ⅲ期梅毒依次分别为70%、80%、98%、95%、95%。在RPR或VDRL试验阳性的基础上再用FTA-ABS试验加以确诊,即可诊断。晚期梅毒只要体征和受累器官相符,再加上FTA-ABS试验阳性即可诊断。非密螺旋体试验对晚期梅毒意义不大,易出现假阴性。

**2.2.4 胶体金法(colloidal gold device,CGD)或免疫斑点试验(immuno-blot test,IBT)** 作为检测梅毒抗体的初筛实验,用酶联免疫分析(EIA)法或FTA-ABS来检测TP。而RPR/TPHA一般在CDC中心多应用于流行病学的检测。(1)IBT:属间接法。(2)CGD:适用于性病门诊快速检测、献血者筛查以及紧急用血,特别是成分血的筛检。(3)EIA:检测血清中TP IgG抗体和早期的IgM抗体。该法利用抗原的不同特性,联合使用可得到更高的敏感性和特异性<sup>[8-9]</sup>,适用于大批血源的筛检和临床梅毒确诊<sup>[10]</sup>。(4)蛋白印迹试验(western blot assay, WB):是一种借助抗原鉴定特异性抗体的有效方法,该法是在凝胶电泳和固相免疫测定技术基础上发展起来的一种新的免疫生化技术;待测蛋白既可以是粗提物也可以经过一定的分离和纯化,另外这项技术的应用需要利用待测蛋白的单克隆或多克隆抗体进行识别。新生儿血清IgM-WB优于FTA-ABS试验;WB可能高于现行常规综合诊断方法价值,且优于常规综合诊断方法中的任何一种<sup>[11]</sup>。(5)PCR:近年分子生物学发展迅速,PCR广泛应用。PCR不仅可用于基因分离、克隆、核酸序列分析等基础研究,还可用于临床疾病的诊断,已在梅毒的临床诊断中得到应用<sup>[12]</sup>,但这种实验方法要求有条件好的实验室和技术一流的检验师,而中国目前很少有这样水平的实验室。其实,诊断梅毒不一定要作PCR,一般抽血化验即可。

**2.2.5 区别两种血清学试验的重要性** 临床实验室在开展梅毒血清学检验时,通常从非特异的梅毒血清学试验中选择一种作为过筛试验(如RPR),再从特异血清学试验中选择一种(如TPHA),作为确证试验。(1)两者全为阴性:排除梅毒或初期的感染(潜伏期);(2)前者阳性,后者阴性:假阳性或初期感染;(3)前者阴性,后者阳性:梅毒治疗或晚期梅毒;(4)两者全阳性:梅毒感染。对于反应素反应,晚期梅毒自然阴转率约为20%~25%,阳性滴度与病情有关,具有观察疗效作用。患者经治疗后反应素滴度下降或消失,部分患者治疗不及时或不彻底则出现血清反应素不转阴,称血清抵抗。对于特异性抗体反应,晚期梅毒和梅毒治愈后IgG抗体在体内持续存在,甚至终生存在<sup>[13]</sup>。

### 3 临床应用

选择敏感性、特异性均高的检测方法有助于梅毒确诊。梅毒诊断应十分认真仔细,因为它和许多其他疾病表现有相似之处,表现多样、复杂且病程很长,长时间处于潜伏状态,诊断时必须结合病史、体格检查及检验结果,有必要时再做TP抗原试验、脑脊液检查以除外神经梅毒(尤其无症状神经梅毒),早期梅毒可有神经损害,Ⅱ期梅毒有约35%患者脑脊液异常,因此要进行脑脊液、基因诊断检测等,综合分析判断,必要时还需进行追踪随访,家庭调查和试验治疗等。诊断梅毒时如单做RPR试验,不仅在诊断Ⅰ期梅毒,而且在诊断Ⅱ期和晚期梅毒时,均容易漏诊。每种方法均存在一定的假阴性和假阳性,为了提高梅毒检出率,对于TP EIA阳性标本,需做TRUST和TPPA复检<sup>[14]</sup>。EIA可作为输血和手术前检测的一种理想筛

查方法,但对 EIA 阳性标本应做 TPPA 检测<sup>[15]</sup>。TP EIA 有结果客观准确、操作简便、试剂成本低等优点,可作为早期梅毒诊断的方法,尤其适用于Ⅱ期梅毒的诊断。但 TP EIA 本身也存在问题,如标本中一些类过氧化物酶样物质的增高、血浆蛋白紊乱等,会造成假阳性<sup>[16]</sup>。TRUST 主要用于皮肤科或性病科患者的筛查及梅毒患者疗效观察<sup>[17]</sup>。有研究显示,TRUST 敏感性和特异性均低于 TPPA、TP EIA 和 SYP 法<sup>[18]</sup>。TRUST 对早期、Ⅲ期、治疗后及潜伏期梅毒易出现假阴性反应,而受到传染病影响如在受到疟疾、风疹、猩红热、结核病、肺炎、类风湿关节炎、自身免疫性溶血及一些原因不明的发热疾病影响时均可产生生物学阳性反应,还会受到年龄、孕妇等影响而产生假阳性。因此,TRUST 敏感性和特异性有一定局限性,结果为肉眼观察,易出现漏检和误判。TRUST 法与其他疾病有明显的交叉反应,易产生假阳性<sup>[19]</sup>,但 TRUST 滴度测定与 TPPA 联合检测可提高梅毒的检出率。TRUST 可用于梅毒治疗期间疗效判定<sup>[20]</sup>。EIA 和化学发光法可作为 TPPA 的替代实验,在临床中广泛应用<sup>[21]</sup>。梅毒 TRUST 或 TPPA 都存在一定的假阳性,发现梅毒血清学试验阳性时必须详细询问病史,排除假阳性<sup>[22]</sup>。针对 TP 感染在社会人群中造成的危害,必须对住院患者特别是手术患者进行 TP 的相关检测,以杜绝一切可能发生的机会性感染<sup>[23]</sup>。EIA 法敏感性、特异性最强,是目前梅毒血清学检测的首选方法<sup>[24]</sup>。

#### 4 检测技术的应用和进展

**4.1 重组 TP 抗原在血清学诊断中的应用** 近年来,应用研究趋向于将 2 种或 2 种以上的重组抗原联合使用,综合抗原不同特性使其具有更高的特异性和敏感性。

**4.2 对特定人群进行梅毒筛查是控制和预防梅毒重要措施之一** 因 TP 目前还不能人工培养,其用于诊断试验 TP 主要通过兔睾丸接种获得,TP 重组蛋白制备使研究者能够在实验室里得到不同目抗原,一方面为建立现有梅毒血清学诊断的替代方法提供了条件,又为建立特异性和敏感性更高的诊断新方法奠定了基础,同时通过对不同重组抗原的结构以及生物学和免疫学的分析,可以达到筛选 TP 致病因子和开发 TP 疫苗的目的,为 TP 的预防和治疗提供更加有效的手段。在 TP 人工培养尚未获得成功的情况下,基因克隆(即 DNA 重组)技术的出现为该病原的研究开辟了一条新途径,使 TP 研究进入一个新阶段。目前 TP 全部基因组 DNA 序列已经被解析,如 TpN29-35(TpD)、TpN44.5(TmPA)等近 20 多种对梅毒发病机制探讨、疫苗研制以及血清学诊断试验建立与应用具有意义,为梅毒预防和控制提供了更加有效的手段。

#### 5 分子生物学进展

应用分子生物学技术诊断梅毒主要有两个目的:(1)制备大量的螺旋体蛋白供血清诊断试验作抗原。(2)PCR 选择扩增螺旋体 DNA 序列,从而使经选择的螺旋体 DNA 拷贝数量增加,能够用特异性探针进行检测。

**5.1 基因结构研究进展** 有研究者报道用重组 DNA 技术得到了相对分子质量为  $190 \times 10^3$  的 4D 膜蛋白抗原进行间接 EIA 试验,检测受试血清中抗 TP IgG 抗体,显示特异性很强。有研究者对 TP *TmpA* 和 4D 基因 519 和 428 碱基对序列进行扩增建立了 PCR 检测 CSF 致病螺旋体特异性 DNA 序列。

**5.2 病原学检测现状** 密螺旋体病的确诊是很难的,因为 4 种病原性密螺旋体形态相同,在免疫学上又关系密切,现尚未分出种特异性抗原,而且 4 种病的血清学反应相当类似,没有可用来鉴别的生化反应。

**5.3 PCR 的应用** 检测临床标本中 TP 最敏感、可靠方法是免感染试验(RIT)。RIT 能证实活的 TP 存在,能检测单个螺旋体,被称为鉴定临床标本中 TP 的“金标准”。然而用 RIT 对新生儿或成人梅毒进行常规诊断不切合实际。梅毒的血清学诊断对确定感染及治疗很有意义,但对早期梅毒诊断不敏感,对先天性及神经性梅毒的诊断不够特异。俞伍国等<sup>[25]</sup>将 PCR 技术用于先天梅毒的诊断中,发现其敏感性和特异性均优于血清学方法。高度敏感性使 PCR 方法尤其适用于微量 TP 检测,如先天、早期梅毒;良好的特异性使 PCR 技术在梅毒和其他螺旋体感染的鉴别诊断、TP 病原学研究方法中具有重要作用;艾滋病患者感染梅毒后可出现多种异常免疫学变化,对梅毒血清学反应延迟出现甚至完全消失,此时应用 PCR 方法检测组织中病原体将显示出其独特价值,但 PCR 方法并不能取代梅毒的血清学反应。将 PCR 应用于检测羊水(含有相对多的梅毒螺旋体数量)时与 RIT 比较,其敏感性为 100%;应用于血清和 CSF 标本(含有梅毒螺旋体的量可能较少)时,PCR 的敏感性就不如 RIT,因此在确认 PCR 对梅毒正确诊断前须将 PCR 与 RIT 的结果作临床比较。在患者抗菌剂治疗前和治疗后不同时相取其 CSF,用 PCR 研究 CSF 中梅毒 DNA 存在情况。结果表明,DNA 很稳定,在静注青霉素治疗杀死 TP 后,这种 DNA 在 CSF 中可遗留较长时间。在检查抗菌剂对神经梅毒患者治疗效果时,PCR 的使用受到限制。PCR 也被用作分子探针来进一步了解先天性梅毒的发病机制,PCR 是诊断和评价新生儿神经梅毒有价值的手段。乱交者是 HIV 和梅毒螺旋体感染的高危人群,在这种情况下血清学试验检测无效,用 PCR 对患者 CSF 检查是证实 TP 感染的惟一方法。

目前,还没有一种单一的实验室方法能完全满意地鉴定出梅毒的感染,所有的实验室方法都具有其特殊的应用范围。只运用单一的试剂诊断具有很大的局限性,易漏检。检出率的提高受试剂的选择、来源、质量、检验人员技术、操作水平、结果判定水平的影响;同时,也受受检者检测时机及诊断检测试剂的影响。建议用两种或以上的经批准的正规厂家的生产质量保证的诊断试剂、经批准的诊断试验与方法进行诊断,同时提高检验人员的技术水平,以提高检出率。

#### 参考文献

- [1] 武建国. 老年人抗梅毒螺旋体测定的假阳性率偏高[J]. 临床检验杂志, 2006, 24(4): 241-243.
- [2] 李节. 梅毒的实验室诊断方法[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(4): 508.
- [3] 刘意, 魏红娟, 任翊, 等. 三种实验室检测方法对梅毒诊断的临床意义分析[J]. 中国艾滋病性病, 2006, 12(6): 541-542.
- [4] 肖淑辉, 王宗山. 评价梅毒 RPR、EIA、TPHA 血清学检测方法的临床意义[J]. 中华医学会第七次全国检验医学学术会议资料汇编, 2008, 12: 15.
- [5] 巫翠萍, 覃西, 钱士匀. 梅毒荧光吸收试验在早期梅毒和先天性梅毒诊断中的价值[J]. 中国医学检验杂志, 2005, 6(3): 193-194.
- [6] 陈刚. 梅毒血清学试验中特异性抗体与非特异性抗体检测的临床应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(2): 59-63.
- [7] 陈银华. 梅毒的实验室诊断及临床应用[J]. 实用医技杂志, 2010, 17(3): 245-246.
- [8] 刘建侠. 梅毒的实验室诊断[J]. 哈尔滨医药, 2005, 25(1): 51-52.
- [9] 贾月琴, 季必华. 梅毒螺旋体实验室诊断研究进展[J]. 安徽医学, 2005, 26(5): 453-454.
- [10] 陈刚. 梅毒血清学试验中特异性抗体与非特异性抗体检测的临床

应用[J]. 临床和实验室诊断, 2008, 7(2): 59.

[11] 张荣, 周华, 潘鹏, 等. 蛋白免疫印迹和荧光 PCR 诊断早期先天梅毒研究[J]. 中国热带医学, 2006, 6(6): 947-948.

[12] 李钟洙, 王传敏. 荧光 PCR 技术检测梅毒螺旋体 DNA 的意义[J]. 吉林医学, 2009, 30(9): 769-771.

[13] 赖年钰, 甘晓协. 3 种梅毒抗体检测方法的比较[J]. 检验医学与临床, 2009, 11(2): 1946-1947.

[14] 程茂良, 周仁芳, 王珏, 等. 3 种不同梅毒抗体检测方法在临床中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2006, 16(10): 1255.

[15] 黄波, 钟方木, 纪红星. 3 种梅毒诊断试验的临床应用评价[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(1): 10-11.

[16] 何广文, 胡晓川. 赤峰市无偿献血者梅毒感染的筛查分析[J]. 中国医药导报, 2006, 3(33): 115.

[17] 王露楠, 邓巍, 李金明. 梅毒螺旋体感染不同血清学诊断方法的临床评价[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 25(6): 352-353.

[18] 邓兆享, 彭志雄. 改良梅毒检测常用方法对梅毒诊治的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(6): 433-434.

[19] 吴丽, 陈述志, 苏曼华. 梅毒血清学检测方法在临床应用中的比较[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(30): 1755-1756.

[20] 孔丽蕊. 3 种梅毒血清学检测方法的评价[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(18): 1119-1120.

[21] 祝新, 吴志周, 柯建良. 四种梅毒血清学实验检测方法的比较[J]. 热带医学杂志, 2008, 8(9): 993-994.

[22] 方伟祯, 谢文锋, 丁睿, 等. 300 例住院患者梅毒血清学试验阳性结果分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(3): 9-11.

[23] 姜烜星, 王涛, 陈晓琴. 1 910 例住院患者梅毒血清学检测结果分析[J]. 中国临床研究, 2010, 23(5): 40.

[24] 陈灵敏, 李长如, 周海星, 等. 梅毒血清学检测方法的分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(18): 1996-1997.

[25] 俞伟国, 郭亚华, 殷嫦嫦. 梅毒螺旋体检测的适宜方法探讨[J]. 山东医药, 2007, 47(5): 47-48.

(收稿日期: 2011-08-13)

• 综 述 •

# Th17 细胞在自身免疫疾病中的研究

张军芳, 谭明娟 综述, 夏永祥<sup>△</sup> 审校  
(南京医科大学附属南京第一医院医学检验科 210006)

**关键词:** 白细胞介素 17; 关节炎, 类风湿; 红斑狼疮, 系统性; Th17 细胞  
**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 20. 034 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2011)20-2376-03

自身免疫疾病是威胁人类健康的常见疾病之一。免疫系统异常是导致自身免疫疾病发生、进展和预后的关键。CD4<sup>+</sup> T 细胞作为效应 T 细胞的重要成分, 参与免疫应答的各个阶段, 在免疫调节中发挥关键作用。经典免疫学将 CD4<sup>+</sup> T 细胞分为 Th1 和 Th2 两个亚群, 两者在免疫应答反应过程中相互调节和制约。Th17 细胞是近年来发现的一种不同于 Th1 和 Th2 的新型 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群, 该细胞特异性地产生白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)效应因子, 故命名为 Th17。Th17 细胞的发现是对 Th1/Th2 模式重要的补充, 在自身免疫疾病和炎症性疾病中发挥重要调节作用。本文就 Th17 细胞及其相关细胞因子在自身免疫疾病中的研究进展做一综述。

## 1 Th17 细胞研究概述

早在 1986 年, 有研究者提出了 Th1/Th2 细胞亚群假说, 认为根据分泌细胞因子的不同, Th 细胞(T helper cells)分为 Th1 和 Th2 两个亚群。Th1 细胞主要分泌  $\gamma$ -干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等从而介导细胞免疫, 其具有清除细胞内病原微生物、抗肿瘤等作用; 而 Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子介导体液免疫, 且参与清除细胞外病原微生物及变态反应。IFN- $\gamma$  和 IL-4 相互拮抗, 调控 Th1 和 Th2 细胞的分化。Th17 细胞是在自身免疫疾病机制的研究中发现的。Park 等<sup>[1]</sup>对实验性自身免疫性脑脊髓膜炎(Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)动物模型的研究发现, 清除或中和 Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$  或 IL-12 的功能, 并不能预防或减轻疾病的进展。而 IL-23 的缺失降低了体内 IL-17 T 细胞的比例, 因此延缓了疾病的进程。在随

后的研究中, 给予 EAE 小鼠抗 IL-17 抗体处理, 可以延缓 EAE 所致麻痹的发生, 并且使已经发生的麻痹明显减轻。IL-17 T 细胞缺失可以使 EAE 等自身免疫疾病的发病受到抑制, 从而认识到 EAE 的发病因素是 IL-17 T 细胞而不是经典的 Th1 细胞。Th17 细胞代表一类不同于 Th1 或 Th2 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群, 具有很强的促炎症作用, 并与多种自身免疫疾病的发生和发展有关<sup>[2]</sup>。该细胞亚群具有分泌 IL-17、IL-6、TNF- $\alpha$  而不分泌 IFN- $\gamma$  和 IL-4 的特征<sup>[1,3]</sup>。

## 2 Th17 细胞分泌的细胞因子

Th17 细胞因分泌 IL-17 而得名, 以分泌 IL-17 为特征, 但也分泌其他的炎症因子, 这些因子在炎症过程中也起重要作用。

**2.1 IL-17** IL-17 是近年来发现的一种前炎症细胞因子, 主要由活化的记忆性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分泌, 是含有一个 N<sub>2</sub> 末端信号肽的 155 个氨基酸的糖蛋白<sup>[4]</sup>。IL-17 是 IL-17 细胞因子家族的一个成员, IL-17 家族包括 6 种细胞因子[IL-17(IL-17A)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(IL-25)和 IL-17F]。其中最重要的就是 IL-17 或 IL-17A。IL-17A 生物学活性的特征是具有强大的致炎性, 它可刺激滑膜细胞、成纤维细胞、角质细胞、上皮细胞及内皮细胞分泌各种细胞因子, 如 IL-6、IL-8、前列腺素 E2、单核细胞化学趋化蛋白-1、粒细胞集落刺激因子等细胞因子<sup>[5]</sup>。IL-17 主要通过其受体(IL-17R)特异性结合, 发挥促炎症发展、免疫应答、造血等多种功能。在炎症性疾病, 如, 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、哮喘及同种排斥反应患者的血清和病变组织中均能检测到 IL-17。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: 18951670130@189. cn.