

- [5] FIJALKOWSKA A, WIATR E, KURZYNA M, et al. Normal D-dimer concentration in hospitalized patients with lung diseases[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2012, 80(2):101-108.
- [6] GLOBER N, TAINTER C R, BRENNAN J, et al. Use of the d-dimer for detecting pulmonary embolism in the emergency department[J]. *J Emerg Med*, 2018, 54(5):585-592.
- [7] GLOBER N, TAINTER C R, BRENNAN J, et al. The DAGMAR score: d-dimer assay-guided moderation of adjusted risk. improving specificity of the d-dimer for pulmonary embolism[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 8(8):S6735-S6757.
- [8] 王海疆. 标本保存温度、时间对凝血指标和 D-二聚体检测结果的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(9):1239-1241.
- [9] WAHLS S A. Causes and evaluation of chronic dyspnea[J]. *Am Fam Physician*, 2012, 86(2):173-182.
- [10] GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2018 report[EB/OL]. (2016-05-01)[2018-12-18]http://www.goldcopd.org.
- [11] ADELOYE D, CHUA S, LEE C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence; systematic review and meta-analysis[J]. *J Glob Health*, 2015, 5(2):020405-020415.
- [12] YIN P, WANG H D, VOS T, et al. A subnational analysis for mortality and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China 1990-2013: findings from global burden of disease study (GBD) 2013[J]. *Chest*, 2016, 150(6):1269-1280.
- [13] 钱森林, 李艳. 联合检测 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物在急性肺栓塞预后评估中的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(8):901-904.
- [14] BELOHLÁVEK J, DYTRYCH V, LINHART A. Pulmonary embolism, part I: epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18(2):129-138.
- [15] WOOD K E. Major pulmonary embolism; review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism[J]. *Chest*, 2002, 121(3):877-905.
- [16] 李湘, 罗燕青, 曲雷. D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期预后的关系研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(5):595-597.
- [17] ALEVA F E, VOETS L W, SIMONS S O, et al. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2017, 151(3):544.
- [18] SILVA D R, COELHO A C, GAZZANA M B, et al. D-dimer levels in stable COPD patients; a case-control study[J]. *COPD*, 2012, 9(4):426-431.

(收稿日期:2019-04-10 修回日期:2019-06-22)

• 短篇论著 •

潜伏期妊娠梅毒患者血浆梅毒螺旋体 DNA 定量与不良妊娠结局的关系

张培育¹, 马肖肖¹, 薛林¹, 刘杰²

(1. 新沂市人民医院检验科, 江苏徐州 221400; 2. 徐州市妇幼保健院检验科, 江苏徐州 221400)

摘要:目的 研究潜伏期妊娠梅毒患者血浆梅毒螺旋体 DNA 定量对不良妊娠结局的影响。方法 将纳入研究的 136 例潜伏期妊娠梅毒患者分成治疗组与不接受治疗的对照组, 治疗前检测血浆梅毒螺旋体 DNA 定量, 并在产后和新生儿做相同的检测比较。结果 治疗组产后血浆梅毒螺旋体 DNA 定量下降程度显著大于对照组 ($P < 0.05$); 新生儿血浆梅毒螺旋体 DNA 阳性率也低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组中, 引产、死胎、早产和宫外孕 4 种严重不良妊娠结局者及新生儿梅毒螺旋体抗原颗粒凝集试验和梅毒血浆反应素快速试验同时阳性者发生率随血浆梅毒螺旋体 DNA 定量值增高而增高。结论 潜伏期妊娠梅毒患者血浆梅毒螺旋体 DNA 定量对不良妊娠发病率有重要的影响, 潜伏期梅毒的孕妇应早期足量正规治疗以防止胎儿感染, 有效减少妊娠不良结局, 降低新生儿先天梅毒和并发症的发生。

关键词:梅毒; 妊娠; 梅毒螺旋体; 潜伏期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.22.028

文章编号:1673-4130(2019)22-2799-03

中图法分类号:R759.1

文献标识码:B

梅毒是由梅毒螺旋体引起的一种慢性传染病, 主要通过性接触或血液传播。近年来我国梅毒发生率

呈逐年上升趋势^[1], 而孕妇中梅毒发病率也居高不下^[2], 严重影响了母婴健康。凡有梅毒感染史, 无临

床症状或临床症状已消失,除梅毒血清学阳性外无任何阳性体征,且脑脊液检查正常者称为潜伏梅毒(隐性梅毒),其发生与机体免疫力较强或药物治疗剂量不足暂时抑制梅毒螺旋体有关。潜伏期妊娠梅毒无任何明显症状,其传染源易被忽略,再加上抗梅毒治疗率低,导致流产、早产、死胎和先天梅毒儿等不良妊娠结局,更对母婴的身体健康造成严重的威胁^[3]。本研究从潜伏期妊娠梅毒患者血浆梅毒螺旋体 DNA 定量探讨其对不良妊娠结局的影响,以期更有效地预防和控制先天梅毒。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择新沂市人民医院及徐州市妇幼保健院 2016 年 1 月至 2017 年 12 月诊治潜伏期妊娠梅毒患者为研究对象,临床资料主要为产前和产后检查的临床资料。纳入标准:(1)连续的梅毒血清学试验变化,即非螺旋体试验增加 4 倍或 4 倍以上,梅毒螺旋体抗原颗粒凝集试验(TPPA)阳性。(2)无一期或二期梅毒的症状史。(3)其性伴侣病程在 2 年以内的一期、二期或潜伏梅毒。(4)基因检测梅毒螺旋体 DNA 阳性可确诊。(5)脑脊液检查正常,排除神经梅毒;X 线片、彩超、CT 和 MRI 检查排除骨关节梅毒、心血管梅毒和神经梅毒。除早期潜伏梅毒以外,其他几乎均为病程病期不明的梅毒。近 3 个月内未接受过抗梅毒药物治疗。共纳入 136 例潜伏期妊娠梅毒患者,妊娠 20~24 周,平均 22.4 周。对纳入者健康宣教,告知抗梅毒治疗的必要性。将其中 70 例接受正规抗梅毒治疗并复检患者作为治疗组,年龄 18~34 岁,平均(24.5±3.2)岁;治疗方案为给予青霉素肌肉注射,每侧臀部 120 万单位,共 240 万单位,只注射 1 次;文化程度高中及以上占 85.7%,因部分患者不能准确确定病程时间,故未将其纳入统计。另 66 例因各种原因不接受正规治疗者作为对照组,年龄 20~32 岁,平均(23.2±4.3)岁,文化程度高中及以上占

69.7%。两组年龄比较差异无统计学意义($t=1.6989, P=0.0917$),文化程度差异有统计学意义($\chi^2=1.6989, P=0.0409$)。本研究经相应医院伦理委员会同意,并与患者签署知情同意书。

1.2 检测方法 采集患者静脉血 5 mL,取 3 mL 分离血清,用于梅毒血浆反应素快速试验(RPR)和 TP-PA 检测;余 2 mL 用乙二胺四乙酸抗凝试管采集,静置 2.0 h 后取上层血浆 200 μ L,全过程严格防止溶血,采血过程中不使用止血带,血标本尽快送检或置于-70 $^{\circ}$ C 冰箱冻存,留作血浆梅毒螺旋体 DNA 定量检测。产后包括新生儿的检测如上。TPPA 为日本 Fujirebio Inc 公司产品;RPR 为科华公司产品;血浆梅毒螺旋体 DNA PCR 试剂采用中山医科大学达安基因诊断中心产品,其 PCR 引物包括上游引物:CGT CTG GTC GAT GTG CAA ATG AGT G;下游引物:CAC AGT GCT CAA AAA CGC CAC G。血浆梅毒螺旋体 DNA PCR 标本处理、定量标准品稀释、结果判定等按试剂盒说明书进行,用 ABI PE7700 PCR 仪扩增。PCR 扩增条件:93 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,然后按 93 $^{\circ}$ C 45 s \rightarrow 55 $^{\circ}$ C 60 s,先做 10 个循环,最后按 93 $^{\circ}$ C 30 s \rightarrow 55 $^{\circ}$ C 45 s,做 30 个循环,读数并保存结果,血浆梅毒螺旋体 DNA 结果 $<1.0 \times 10^3$ 拷贝/毫升为正常值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗组和对照组血浆梅毒螺旋体 DNA 定量情况分析 治疗组孕妇产后血浆梅毒螺旋体 DNA 定量下降程度显著大于对照组($P < 0.05$);新生儿血浆梅毒螺旋体 DNA 阳性率低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗组和对照组初检、复检及产后血浆梅毒螺旋体 DNA 定量情况(拷贝/毫升,对数值)

组别	n	初检		治疗后		产后		新生儿	
		≥ 3.0	< 3.0	≥ 3.0	< 3.0	≥ 3.0	< 3.0	≥ 3.0	< 3.0
治疗组	70	30	40	2	68	3	67	5	65
对照组	66	28	38	—	—	30	36	23	37
χ^2		0.002 6				31.330 5		15.949 1	
P		0.959 3				0.000 0		0.000 1	

注:对照组有 6 例非正常分娩,实际新生儿 60 例;—表示此项无数据

2.2 对照组血浆梅毒螺旋体 DNA 定量与先天性梅毒的关系 对照组中,引产、死胎、早产和宫外孕 4 种严重不良妊娠结局者,在血浆梅毒螺旋体 DNA 含量在 > 5.0 、 ≤ 5.0 、 ≤ 4.0 和 ≤ 3.0 定量段中分别为 75.0%、75.0%、25.0%和 7.1%。而治疗组治疗后无

上述严重不良结局。对照组存活新生儿的 TPPA 和 RPR 同时阳性者血浆梅毒螺旋体 DNA 含量在 > 5.0 、 ≤ 5.0 、 ≤ 4.0 和 ≤ 3.0 定量段中分别为 100.0%、100.0%、78.6%和 54.2%。而治疗组仅有 ≤ 4.0 和 ≤ 3.0 血浆梅毒螺旋体 DNA 定量段 60.0%和

15.4%。见表 2。

表 2 血浆梅毒螺旋体 DNA 定量与先天性梅毒的关系(n)

定量分组	n	引产	死胎	早产	宫外孕	TPPA+	RPR+
≤3.0	38	0	0	1	0	24	13
≤4.0	16	1	1	3	0	14	11
≤5.0	8	0	1	4	1	6	6
>5.0	4	0	2	1	0	2	2
合计	66	1	4	9	1	45	32

3 讨 论

妊娠后感染梅毒或者梅毒患者合并妊娠统称为妊娠梅毒,妊娠梅毒不但危害孕妇健康,梅毒螺旋体可以通过胎盘进入胎儿血液循环,导致流产、早产、死胎和先天梅毒儿等不良妊娠结局。胎儿可在分娩时经产道感染,出现梅毒的临床表现,也可引起新生儿暴发性脓毒血症,严重者可致死亡,或新生儿、儿童期无症状,但感染持续存在直到青春前期表现为晚期梅毒,这些都称为先天梅毒^[4]。研究数据表明,我国先天梅毒的疾病负担依然很重,然而这是可预防和改善的^[5]。

临床上大量存在的潜伏期妊娠梅毒无任何明显症状,患者自身重视不够,其传染源易被忽略,再加上对患者健康宣教不及时,抗梅毒治疗率低,易导致流产、早产、死胎和先天梅毒儿等不良妊娠结局。潜伏期妊娠梅毒孕妇对所产婴儿先天梅毒影响较明显,对梅毒行早期诊断与治疗至关重要^[6]。采用正确的方式发现和评估潜伏期梅毒孕妇的不良妊娠结局非常重要,这可使临床尽早采取干预措施预防阻断梅毒母婴传播,降低胎儿及新生儿病死率^[7]。

梅毒的初步诊断一般使用 RPR 和 TPPA,然而这些试验在早期的梅毒诊断方面存在问题,不管是血清学试验还是显微镜检查,均受限于较低的灵敏度和特异度,而早期梅毒血浆梅毒螺旋体 DNA 的 PCR 检测阳性率较高,病变组织中的梅毒螺旋体 DNA 检测是诊断先天梅毒较好的方法,但创伤性的检查且标本不易取得影响推广^[8-9]。有研究发现,经血清学试验诊断的潜伏梅毒,其血浆梅毒螺旋体 DNA 阳性率可达 40.6%,其性伴侣也有较高的感染率,说明潜伏梅毒仍是一个重要的易被忽视的传染源,且血浆梅毒螺旋体 DNA 含量越高,感染性伴侣的危险度越高。本研究将血浆梅毒螺旋体 DNA 的 PCR 定量检测用于潜伏期妊娠梅毒患者对胎儿的影响作为研究方向,以期控制潜伏期妊娠梅毒患者不良妊娠的发生率。

本研究依据医学伦理学原则,对每个潜伏期妊娠梅毒患者做了不良妊娠结局风险宣教,告知新生儿感染风险,但仍有相当数量患者因各种原因不接受抗梅毒治疗,本研究将接受和不接受治疗的潜伏期妊娠梅毒患者分别设为治疗组和对照组,从纳入研究者的基线水平看,对照组文化教育层次较低,因此,需要提高宣教力度,促使这部分孕妇接受治疗。治疗组与对照

组初检血浆梅毒螺旋体 DNA 定量结果差异无统计学意义,而治疗后检查发现对照组显著高于治疗组,接受治疗是降低体内血浆梅毒螺旋体 DNA 的有效手段。新生儿血浆梅毒螺旋体 DNA 亦如此,对照组新生儿血浆梅毒螺旋体 DNA 阳性率显著高于治疗组,说明潜伏期妊娠梅毒血液中梅毒螺旋体是导致新生儿先天梅毒的重要原因。从对照组来看,引产、死胎、早产和宫外孕 4 种严重不良妊娠结局者显著高于治疗组,血浆梅毒螺旋体 DNA 定量值越高,不良妊娠结局的严重程度越高,所以,早期采取合理的治疗干预是预防和控制先天梅毒的关键。

总之,潜伏期妊娠梅毒患者无任何明显症状,易被忽略,且配偶未就诊检测或配偶拒绝检测也是潜伏期妊娠梅毒发生率高的主要原因^[10-11]。促进配偶就诊,最大限度发现梅毒患者,加强产前检查和健康宣教,可以尽早发现潜伏性妊娠梅毒。而潜伏期妊娠梅毒患者血浆梅毒螺旋体 DNA 定量对不良妊娠发病率有重要影响,潜伏期妊娠梅毒的孕妇应早期足量正规治疗以防胎儿感染。

参考文献

- [1] 曾丹. 梅毒螺旋体分子流行病学研究进展[J]. 重庆医学, 2014,43(3):355-358.
- [2] 吴肖冰,洪福昌,彭东宇,等. 深圳市已婚妊娠梅毒患者配偶的梅毒感染情况及影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2016,20(12):1278-1281.
- [3] 赵艳凤. 潜伏期妊娠梅毒 56 例临床及母婴传播的干预分析[J]. 中国医药指南, 2015,13(22):181.
- [4] 万朝敏. 先天性梅毒流行病学现状[J]. 实用儿科临床杂志, 2006,21(22):1521-1522.
- [5] 付翰林,刘晓英,秦家碧,等. 我国妊娠梅毒中先天梅毒报告发病率的 Meta 分析[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(6):363-368.
- [6] 黄密芬,顾海娜. 晚期妊娠合并潜伏期梅毒对母婴的影响及防治对策[J]. 中国性科学, 2015,24(6):90-93.
- [7] 胡树群,李玉霞,金倩,等. 预防梅毒母婴传播的干预措施及效果[J]. 中国实用医药, 2015,10(9):201-202.
- [8] TIPPLE C, HANNA M O, HILL S, et al. Getting the measure of syphilis: qPCR to better understand early infectious[J]. Sex Transit Infect, 2011,87(6):479-485.
- [9] 邓美霞. 梅毒实验室检测方法的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2016,44(1):76-82.
- [10] 蔡川川,蔡艳霞,杨日东,等. 血浆梅毒螺旋体 DNA 含量与潜伏梅毒患者传染性的相关分析[J]. 中国皮肤病性病学杂志, 2012,26(10):911-913.
- [11] TRECKER M A, GU W, JOLLY A, et al. Female partner notification is a promising prevention strategy for controlling sexually transmitted infections in Shanghai: demographic and behavioral data from a Shanghai clinic[J]. Sex Transm Dis, 2014,41(12):702-705.