

编者按:2000 年卫生部发出的《临床输血技术规范》通知中列出了输血者在输血前应作经血传播疾病的检查,其中包括献血员筛查中的 4 项检验:乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、抗丙型肝炎病毒抗体(抗-HCV)、抗人类免疫缺陷病毒抗体(抗-HIV)和梅毒检验。由于当前科技水平的限制,输血时仍可能发生某些不能预测或不能防止的输血传染病,因此输血前有必要进行以上各项检查,以了解受血者的有关情况。为了使读者对这 4 项检查的临床意义和技术要点有进一步的了解,本期刊登了这一专刊。HBsAg 和抗 HCV 是检验科经常检查的项目,在《乙型肝炎病毒感染和丙型肝炎病毒感染的实验室检查》一文中叙述了检测方法的要点和进展。艾滋病和梅毒这两种性传播性疾病的流行病学和检测方法的进展颇受同道们关注,在《获得性免疫缺陷综合征与梅毒》一文中作了较全面的介绍。另外刊登的几篇有关文章,颇有参考价值。

在输血前进行这 4 项检查时试剂的选用极为重要。献血员筛查时必须应用卫生部批批检的试剂,这一原则也适用于输血前检查。为保证检验质量,实验室还须注意有关的规定和技术操作的正确性,希望读者对这一专辑提出宝贵意见。

文章编号:1001-2087(2002)06-0325-04

中图分类号:R512.91

文献标识码:A

获得性免疫缺陷综合征与梅毒

康来仪, 宁 镇

(上海市疾病预防控制中心,上海 200336)

关键词:获得性免疫缺陷综合征;人类免疫缺陷病毒;梅毒;梅毒螺旋体

获得性免疫缺陷综合征(艾滋病,AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的全身性传染病,而梅毒是苍白螺旋体引起的、开始以局部皮肤病变为主,而后波及全身各系统的传染病。两种疾病颇多类同,均可经性传播和经血液及母婴传播。

一、流行现状

1. AIDS 自 1981 年 6 月 5 日美国首先报告 5 例 AIDS 以来,已蔓延到全球各国和各地区,截止 2001 年底,估计 HIV 感染者和 AIDS 患者已达 6 480 万,其中死亡人数 2 480 万,尚存活者估计为 4 000 万。AIDS 不仅危害严重,且其流行的势头仍未遏止,目前全球每日以 14 000 例新的感染递增。我国于 1985 年 6 月发现一例外籍 AIDS 患者,同年发现因输入国外血制品凝血因子Ⅷ而引起的 4 例 HIV 感染者。1995 年 AIDS 疫情迅速上升,根据传染病报告,至 2001 年底,累计报告 30 736 例,包括 HIV 感染者 29 142 例和 AIDS 患者 1 594 例。

我国 AIDS 流行有一个过程:1985 年发现首例,至 1989 年前主要集中在 8 个省、直辖市,从外籍来华人员中不断检出 HIV 感染者和 AIDS 患者,这是 AIDS 在我国的传入期;1989 年起除沿海地区 HIV/AIDS 人数继续上升外,在我国云南边境瑞丽地区注射吸毒的人群中发现 HIV 局部性暴发,在毗邻的广东、广西省吸毒者中发现成批 HIV

感染者。同时,在我国的平原地区如河南、河北、与河南接壤的安徽部分地区有有偿供血者中出现不少 HIV 感染者,尤其在血球还输过程中的交叉感染,这是 AIDS 在我国的扩散期;从 1995 年起我国大陆除北方 3 个省外,均发现 HIV/AIDS,至 1998 年已遍布全国,AIDS 在我国确实进入了流行的迅速上升期。调查资料不仅证明我国 HIV 感染人数和 AIDS 患者人数每年以 30% 以上的速度上升,到 2001 年估计实际人数已达 85 万以上。

综上所述,我国的 AIDS 虽是一种传入性疾病,但确实已在我国人群中流行,在分析疫情时,不仅要看传报数和估计数,更要看到影响流行的各种社会经济因素正在增加,看到具有各种高危行为和危险因素的人群正在不断扩大,例如迅速上升的性病、结核、吸毒、卖淫嫖娼、同性恋的人数,性观念和性实践行为的显著变化,婚前性行为 and 婚外恋的现象广泛存在,缺乏自我保护意识的流动人员激增,采供血和医源性防止工作仍有漏洞,人群包括医务人员对 AIDS 知识的缺乏,社会上还充满对 HIV 感染者和患者的歧视,对安全性行为(包括推广使用避孕套和清洁针具)仍有争论,等等。可以断言,近年来,我国 AIDS 的流行势头仍方兴未艾。

2. 梅毒和其他性传播性感染 梅毒是最常见的一种性病,在 20 世纪之前与淋病、软下疳、性病

性淋巴肉芽肿、腹股沟肉芽肿,合称为经典性病(veneral disease, VD)。到 1975 年世界卫生组织将凡能通过性接触传播的疾病均称为性传播性疾病(sexually transmitted disease, STD),按病原体分有细菌、螺旋体、支原体、衣原体、真菌、病毒、原虫、体外寄生虫,共计 29 种。从 90 年代起,鉴于不少性病的临床表现不显,尤其女性感染者,故将 STD 改成性传播性感染(sexually transmitted infection, STI)。根据世界卫生组织 STD 的分类,甲型肝炎、乙型肝炎也包括在内。为了合理应用卫生资源,在 2002 年 4 月卫生部召开的全国艾滋病性病的会议上,强调我国的性病防治工作要坚持以我国颁发的有关法律、法规为依据,我国《中华人民共和国传染病防治法》规定要管理的性病是 AIDS、淋病和梅毒。此外,卫生部《性病防治管理办法》规定除上述 3 种病以外,还有生殖器疱疹、尖锐湿疣、软下疳、非淋菌性尿道炎(NGU)、性病性淋巴肉芽肿(LGV)均为监测性疾病。在这次会议上,要求全国在性病控制上强调加强对 AIDS、淋病和梅毒 3 种疾病的管理,有条件的省、市如有衣原体实验室条件可开展衣原体感染的诊断与防治,而其他仍列为监测性疾病。

性病正在全球广泛蔓延,如 1999 年成人可治愈性病估计达 3.4 亿,其增长如此迅速,固然与性行为的改变、社会不稳定包括战争、灾难、人口流动等有关外,在客观上由于前几年性病流行得以控制,各国对相关性病防治研究体系被破坏,放弃了性病的课堂教学有关,当然检测技术的提高,使原来难以诊断的性病均相继发现,再加上抗生素的滥用,使耐药株发生率增高,影响了治疗效果。我国性病自 1977 年卷上重来,疫情迅速上升,尤其 20 世纪 90 年代以来差不多每年以 30% 递增。如 2001 年传报病例达 795 612 例,实际例数近 400 万,2001 年全国性病的发病率按省排列,上海居首位,达 229.55/100 000。虽然我国和上海性病的疾病谱仍以淋病为主,但是近年来非淋菌性尿道炎和梅毒的发病率上升很快,其中流动人口发病率比上海户籍的增高更快。应该指出的是,女性梅毒发病率的升高速度比男性更快,先天性梅毒的发生率也自然增高,2001 年报告的先天性梅毒婴儿 96 例,为前几年报告的总和。

梅毒和一些其他性病均与 AIDS 密切相关,从社会学角度来看,人群中梅毒发病率高,意味着

人群中性乱现象严重,提供了 AIDS 流行的条件;从医学角度来说,患有梅毒的人,因有局部溃疡,可明显增加带有 CD4 受体信息的目标细胞,故对 HIV 感染的易感性增加 2~10 倍;同样, HIV 感染者伴有梅毒,其生殖道排出的 HIV 量要比仅有 HIV 感染者排出量大得多。

总之, AIDS 和梅毒在我国的流行情况不容乐观,无疑地为在防治工作中应用特异性实验诊断是一项十分重要的工作,它对揭示流行规律,明确诊断,评估药物和疫苗效果至关重要,如何提高这两大产品的敏感度和特异度,尤其是保证供应渠道极为重要。

二、实验诊断

1. AIDS HIV 有外膜和核两层结构,外膜上有许多棘突状物质,顶端含有 gp120 蛋白,下面柄含有 gp41,核部分包以外壳,含有 p17 蛋白,核心内有双股 RNA 和各种酶(如逆转录酶、整合酶、蛋白酶等),周围包有 P24 蛋白。

(1) HIV 分 HIV-1 和 HIV-2 两型,各型本身的毒力存在差异,一般以 HIV-1 的毒力比 HIV-2 强,致病性也强,引起的临床症状也重,造成母婴传播的机率也高。(2) HIV-1 进入机体后,其外膜上 gp120 蛋白能与带有 CD4 受体的宿主细胞结合,然后其 gp41 对宿主细胞的外膜在协同受体参与下将蛋白融化,让 HIV 的核酸进入细胞内。根据感染细胞系不同,有不同协同受体,一般以 CCR5 主要代表嗜巨噬细胞系病毒系的协同受体,而 CXCR4 主要代表嗜 T 细胞系病毒系的协同受体。(3) 进入宿主体内的 HIV,可引起一系列的抗原抗体反应和细胞免疫应答。根据 HIV 感染后的临床过程分急性感染期,慢性潜伏期和 AIDS 期。在急性感染期血浆中 HIV 病毒和 P24 蛋白抗原检出率达到最高,慢性潜伏期迅速下降,检出率大幅度降低,待 AIDS 期前复又上升。HIV RNA 的滴度在急性感染期最早出现并达到高峰,到慢性潜伏期时滴度明显下降,但仍处于一定水平,发展到 AIDS 阶段, HIV RNA 又上升。在急性感染早期可见 HIV 特异性细胞毒性淋巴细胞应答,随着病程的发展逐渐下降,到 AIDS 晚期明显降低。HIV 特异性抗体往往在感染 HIV 后经过一定的窗口期,在急性感染后期开始检出,包括外膜抗体与核心抗体,均在慢性潜伏期达到高峰,核心抗体滴度要比外膜抗体低,发病晚期可以检不出。一般窗口期在 45 d 至 3

个月,其长短取决于检测试剂质量和检测技术,宿主反应和 HIV 毒株特点。CD4⁺淋巴细胞在急性感染期数量明显下降,到慢性潜伏期虽又回升,但其数量不能达到原有水平,进入慢性潜伏期后随着病程的发展,CD4⁺细胞数随之下降,到临床期,尤其在晚期 CD4⁺细胞数每 mm³ 血液中只有几个到二三十个。(4) HIV 具有极大的不稳定性,其 gp120 的 V3 区是最为常见的变异区,出现不同亚型, gag 区和各种酶也可发生变异。目前 HIV 亚型繁多,HIV-1 型至少有 M 群(A~K)、O 群(O)和 N 群(N)13 个亚型,HIV-2 型至少有 A~F 6 个亚型,各地区各有其主要亚型。了解亚型对流行规律、传播途径、实验诊断、药物和疫苗的研究十分有益。(5) 机体感染 HIV 的免疫应答,首先是细胞免疫应答,包括自然杀伤(NK)细胞和 T 淋巴细胞。NK 细胞在抗 HIV 过程中不仅能直接攻击 HIV,而且能提高 CD8⁺ 细胞应答,刺激分泌 γ -干扰素,随着病程的发展,NK 细胞应答下降,甚至凋亡。CD8⁺ 细胞能分泌 RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β ,从而提高抗 HIV 病毒的活性反应,抑制 HIV 中的 RT、env、gag、vif、Nef,同时还可抑制 HIV 在 CD4⁺ 细胞中的复制,一旦 CTL 被抑制则抗 HIV T 淋巴细胞免疫活性下降,此外,CD4⁺ 细胞从 Th1 变成 Th2,使 IL-2 干扰素的分泌减少。从目前的临床实践表明,CD4⁺ 细胞数的下降与 HIV RNA 上升呈负相关,如 CD4⁺ 细胞数平均值在 100/mm³ 时,则其 HIV RNA 滴度可达到 10⁶ 拷贝数/ml,相反,在 CD4⁺ 数 >500/mm³ 时,其 HIV RNA 滴度则 <10³ 拷贝数/ml。

HIV 实验诊断主要包括 HIV 病毒分离培养, P24 抗原检测, HIV 核酸测定和 HIV 抗体检测,也可做 HIV 毒力分析, HIV 亚型分型, HIV 病毒变异识别(基因型和表型),协同受体测定, CD4 淋巴细胞计数,以及其他免疫功能标志物测定,如在 HIV 感染和发病期间的 β 2 微球蛋白,新蝶呤(incopurin)细胞素,干扰素,肿瘤坏死因子等细胞因子等等。但在临床和预防实践中,最基本的方法还是 HIV 抗体测定,不仅可靠,而且可行,也是目前 HIV 感染者和 AIDS 患者的常规特异性诊断依据。HIV 抗体测定包括筛查和确认两部分,即筛查呈阳性反应者,需经确认。现有的筛查方法有酶联免疫吸附试验(ELISA),快速筛查试验(RST),简单筛查试验(ST),唾液检测(Orasure)和尿液检

测(PAT,EIA)。这些筛查试验中,以 ELISA 的敏感度和特异度最高,在献血员筛查和其他检查中尽可能采用这种方法,不仅价格低廉,而且有检测记录,可作为日后有争议(包括司法诉讼)时的重要依据。最近国内多家公司研制成第 3 代 ELISA 试剂,经市场试剂质量考核结果,其质量已接近国外进口试剂。简单筛查试剂中明胶颗粒凝集试验(PA),但当时只检测 HIV-1 型,最近已制成 HIV-1/2 混合型的 PA,可以作为 ELISA 以外另一种不同原理试剂测定的品种。快速诊断试剂,如雅培的 Determine,EY 的胶体金试验,均已通过我国药品监督部门的批准和批批检,其优点为速度快,操作简单,但敏感度比 ELISA 稍差,根据我国的政策在边远地区可以用作血液筛查,在一般临床上只限于急诊者或估计难以复诊而具有高危行为的 HIV 病毒感染者疑似者筛查抗体。唾液试剂,操作很方便,可以避免刺伤皮肤粘膜,但价格较高。尿液检测,可以用作流行病学调查,但其敏感度和特异度比上述几种稍差。在临床上筛查呈阳性反应的必须作确认试验,确认方法有免疫印迹法(WB)和免疫荧光法(IFA)。我国目前规定使用 WB,有 HIV-1/2 混合型,单独 HIV-1 型或 HIV-2 型。

十余年来, HIV 抗体诊断试剂的质量不断提高,将敏感度和特异度双双提高到最佳状态,以 ELISA 为例,1985 年首次成功地研制成 HIV-1 型 ELISA 试剂,仅单用 HIV-1 型全病毒进行包被,采用间接法。至 1992 年研制成 HIV-1/2 混合型第 2 代 ELISA 检测方法,虽仍为间接法,但改用重组或多肽抗原包被,原来在 HIV 感染后 2 个月以上才能检出,运用第 2 代试剂一小部分可提前在 3~4 周检出。从 1998 年起采用第 3 代试剂,测试方法改为夹心法,而且采用高度提纯的重组抗原和多肽包被,同时考虑到多种亚型,不但包括 M 群,还有 O 群,使检出率提高,检出时间有的可缩至感染后 7 d 左右。2000 年又研制成第 4 代 ELISA 试剂,在酶标板上同时包有抗原和抗体,这样一部分处于窗口期的标本也可检出,我国还未广泛应用,也需经临床考核作进一步验证。我国目前已进入第 3 代试剂水平,国家也要求采用第 3 代 ELISA 试剂,以提高敏感度和特异度。

随着 AIDS 疫情的发展,为尽早期发现感染者,估价临床发展过程,考评药物效果,急需在我国逐渐建立起 HIV 核酸测定系统,在我国《艾滋病检

测工作管理办法》和《艾滋病检测技术规范》要求在全国省级 HIV 抗体确认中心和有条件的各种医疗卫生机构建立 HIV 病毒载量测定技术,国际上已有比较成熟的 HIV RNA 商业性病毒载量检测法,如罗氏公司的 RT-PCR、拜耳公司的 bDNA、梅里埃公司的 NASBA 和雅培公司的 LCx RT-PCR。HIV 病毒载量测定结果可揭示传染几率和传染源、预测预后,监视病程,提供 AIDS 抗病毒药物应用的治疗指征,对窗口期标本的鉴定,对 HIV 阳性母亲所生婴儿的早期诊断和评价药物疗效等均有重要意义。

2. 梅毒 梅毒传播力很强,各国报告对梅毒患者的性伴追踪结果,一期、二期和早期潜伏梅毒的达 18%~80%,每个性伴可能感染机率平均为 60%,当然不少诊断,尤其早期梅毒均需靠实验室诊断才发现。梅毒的诊断应包括流行病学资料、临床表现和特异性实验室诊断。梅毒特异性实验室诊断包括病原体检查、血清学检测和核酸检测。

早在 1905 年就提出用姬姆氏染色苍白螺旋体,作出病原体诊断。目前梅毒螺旋体实验室诊断方法包括:(1)暗视野镜检(dark-field microscopy, DFM),是一期梅毒最主要的诊断方法;(2)直接免疫荧光抗体检测(direct fluorescent-antibody test, DFA-TP)。上述两法均无法将苍白螺旋体与其他螺旋体区分开来,DFM 结果阴性,如有危险行为和临床表现,则不能排除诊断;(3)人工培养苍白螺旋体尚未成功,但可以动物(家兔)接种培养。

早在 1906 年既建立梅毒血清学检查,其目的是作为二期或三期梅毒诊断的主要依据,有非梅毒螺旋体血清试验(non-treponemal serological test)和梅毒螺旋体血清试验(treponemal serological test)两大类。一般前者用于初筛,往往在梅毒感染 4~10 周产生抗类脂质抗原的非特异性反应素抗体,以 IgM 为主,IgG 次之,梅毒患者如未经治疗这种抗体可长期存在,治疗后可转阴;后者一般在感染梅毒螺旋体后 3~8 周出现特异性抗体,以 IgG 为主,IgM 次之,是常用于确认的方法。

目前常用的非梅毒螺旋体血清试验有:(1)性病研究实验室试验(venereal disease research labo-

ratory, VDRL)。这种方法抗原配置技术不高,但配置成的抗原使用时间不能超过 24 h;(2)快速血浆反应素环状卡片试验(rapid plasma reagin circle card test, RPR),是 VDRL 的改良方法,测试结果可保存,所配置的新鲜抗原在 4℃ 中保存 1 年;(3)不加热血清反应素试验(unheated serum reagin test, USR);(4)甲苯胺红试验(toluidized red unheated serum test, TRUST),与 RPR 原理相同,仅在抗原中加入甲苯胺红颗粒代替碳颗粒作为指示剂。上述 4 种试剂均用于筛查,但在早晚梅毒敏感度低,假阳性反应高,并随年龄、妊娠、药瘾、肿瘤、自身免疫疾病等增高,也有漏检情况。

目前常用的梅毒螺旋体血清试验方法有:(1)荧光梅毒螺旋体吸附试验(serum fluorescent treponemal antibody absorption test, FTA-ABS);此法敏感度和特异度均高,被视为金标准;(2)梅毒螺旋体微量血凝试验(microhemagglutination test for treponema pallidum, MHA-TP);此法常用冷冻干燥的 TP 或裂解物 TP 作抗原,敏感度和特异度均高;(3)梅毒螺旋体血球凝集试验(treponemal pallidum hemagglutination assay, TPHA);(4)梅毒螺旋体酶联免疫吸附试验(TP-ELISA);主要用 P47、P17、P15 包被;(5)梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(treponema pallidum particle assay, TP-PA),此法敏感度和特异度高,操作方法简单,是 TPHA 的升级产品;(6)梅毒螺旋体快速诊断试验(treponema pallidum rapid test, TP-RT);目前有雅培公司的 Determine 法和胶体金法。

疑为梅毒也可用 PCR 作 TP-DNA 检测,但不作常规用。

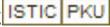
对先天性梅毒患者,一般在 1 个月龄时作定量非梅毒螺旋体血清试验,但呈阳性的反应素在 6 个月龄至 1 岁内消失,最好作 IgM 型抗梅毒螺旋体血清试验加以确认。在作出婴儿梅毒诊断时,应掌握母亲梅毒感染的记录。用脐带血作血清学试验易产生假阳性,如有可能对胎盘液或脐带血用 DFA-TP 或 DFM 作病原体检查。

(收稿日期:2002-08-28)

(本文编辑:范基农)

致谢:本次“输血前经血传播疾病检查专题”得到英科新创(厦门)科技有限公司的大力支持。特此致谢!

获得性免疫缺陷综合征与梅毒

作者: [康来仪](#), [宁镇](#)
作者单位: [上海市疾病预防控制中心, 上海, 200336](#)
刊名: [上海医学检验杂志](#) 
英文刊名: [SHANGHAI JOURNAL OF MEDICAL LABORATORY SCIENCES](#)
年, 卷(期): 2002, 17(6)
被引用次数: 11次

引证文献(11条)

1. [向磊](#), [包蕴菡](#), [江家云](#), [何静](#), [何宁](#) [昆明市五华区暗娼哨点监测分析](#)[期刊论文]-[现代预防医学](#) 2013(8)
2. [敬永霞](#) [首次受血者血清中梅毒抗体检测的意义](#)[期刊论文]-[国外医学\(临床生物化学与检验学分册\)](#) 2004(5)
3. [马秀清](#), [扎洛](#), [王琰](#) [输血及术前患者血清感染性指标监测可行性分析](#)[期刊论文]-[青海医药杂志](#) 2004(5)
4. [冯宁](#) [大同市2010年暗娼哨点监测结果分析](#)[期刊论文]-[医学信息\(上旬刊\)](#) 2011(8)
5. [钟艺华](#), [李光勤](#), [唐显军](#) [住院患者手术及输血前梅毒和HIV感染调查分析](#)[期刊论文]-[重庆医科大学学报](#) 2012(2)
6. [康来仪](#), [郑晓虹](#), [金子辰](#) [当前HIV实验诊断中的若干问题](#)[期刊论文]-[上海医学检验杂志](#) 2003(6)
7. [秦彦珉](#), [王晓辉](#), [石向东](#), [谭京广](#), [刘刚](#), [廖玉学](#) [深圳市暗娼、吸毒人群和货柜司机HIV及梅毒感染状况分析](#)[期刊论文]-[热带医学杂志](#) 2010(7)
8. [周萌](#), [毕研奎](#) [HIV/AIDS合并梅毒感染情况分析与对策](#)[期刊论文]-[河南中医学院学报](#) 2009(4)
9. [余梅](#), [刘流](#) [艾滋病在口腔颌面部表现及HIV感染检测方法](#)[期刊论文]-[医学综述](#) 2008(15)
10. [王同展](#), [傅继华](#), [毕振强](#) [HIV/AIDS检测技术及其研究进展](#)[期刊论文]-[中国公共卫生](#) 2004(10)
11. [郭永强](#) [国内艾滋病检测技术研究进展](#)[期刊论文]-[国外医学\(医学地理分册\)](#) 2013(2)

引用本文格式: [康来仪](#), [宁镇](#) [获得性免疫缺陷综合征与梅毒](#)[期刊论文]-[上海医学检验杂志](#) 2002(6)