

## CMIA 方法筛查儿童抗梅毒特异性抗体结果的解读

宋秦伟, 王娅琳, 刘智圆, 张 易, 高 爽, 马丽娟\*

(首都儿科研究所附属儿童医院 检验科, 北京 100020)

**摘要:** **目的** 探究如何正确解读化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)筛查检测儿童抗梅毒螺旋体特异性抗体阳性(S/CO>1)结果。**方法** 收集2018年7月至2019年6月用CMIA方法从23 038例患儿中筛查到的抗梅毒螺旋体(TP)特异性抗体阳性的(S/CO>1)临床血清样本,再采用梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)复检;甲苯胺红不加热血清学试验(TRUST)检测TP非特异性抗体;免疫印迹法(Western blot)检测TP特异性IgG和IgM抗体。**结果** CMIA初筛阳性(S/CO>1)141例,初筛阳性率为0.61%(141/23 038)。141例CMIA阳性患儿血清复检结果:TRUST阳性2例(1.42%,2/141),TPPA阳性7例(4.96%,7/141),IgG阳性13例(9.22%,13/141),IgM阳性6例(4.25%,6/141);其中S/CO>10者11例,包括TRUST阳性2例(18.18%,2/11),TPPA阳性7例(63.64%,7/11),IgG阳性10例(90.91%,10/11),IgM阳性3例(27.27%,3/11)。10例父母或母亲有梅毒病史(90.91%,10/11),年龄小于6个月者9例(81.82%,9/11)。**结论** 用CMIA方法对儿童进行梅毒螺旋体的筛查,当其S/CO<10时,假阳性率仍然较高,需要用确证方法进行排除;梅毒检测结果需要结合患儿年龄及其父母的梅毒病史进行正确解读。

**关键词:** 化学发光微粒子免疫分析法;梅毒螺旋体抗体;儿童;假阳性

中图分类号:R446.61 文献标志码:A

## Interpretation of CMIA test results of syphilis antibody in children

SONG Qin-wei, WANG Ya-lin, LIU Zhi-yuan, ZHANG Yi, GAO Shuang, MA Li-juan\*

(Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

**Abstract: Objective** To explore how to correctly interpret the results of CMIA screening for anti-treponema pallidum specific antibody(S/CO > 1) in children. **Methods** From July 2018 to June 2019, 23 038 patients had been screened for anti-TP antibody by CMIA, the positive results(S/CO > 1) were re-examined by Treponema pallidum particle agglutination assay(TPPA), TP nonspecific antibody was checked by tolulized red unheated serum test(TRUST) and TP specific IgG and IgM antibody were confirmed by Western blot. **Results** Totally 23 038 patients were screened for anti-TP antibody by CMIA, among them 141 were positive(S/CO>1) with and the positive rate as 0.61%(141/23 038). The re-test results of 141 children(S/CO>1) were as follows: the number of positive cases of TRUST, TPPA, IgG and IgM were 2(1.42%, 2/141), 7(4.96%, 7/141), 13(9.22%, 13/141) and 6(4.25%, 6/141), respectively. In addition, 11 cases with S/CO>10, including the number of positive cases of TRUST, TPPA, IgG and IgM were 2(18.18%, 2/11), 7(63.64%, 7/11), 10(90.91%, 10/11) and 3(27.27%, 3/11), respectively, 10(90.91%, 10/11) cases of parents had syphilis history and 9(81.82%,

收稿日期:2020-07-01 修回日期:2020-08-16

基金项目:北京市医院管理局“青苗”计划专项基金(QML20171304)

\*通信作者(corresponding author):lijuanmary@sina.com

9/11) cases were younger than 6 months. **Conclusions** Screening the children with *Treponema pallidum* by CMIA, when the  $S/CO < 10$ , the false-positive rate was high when the  $S/CO < 10$ , which must be excluded by confirmatory methods. The correct interpretation of syphilis test results should combine with the age of the child and the history of syphilis of his or her parents.

**Key words:** chemiluminescent microparticle immunoassay; antibodies to *treponema pallidum*; children; false positive

梅毒(syphilis)是由苍白密螺旋体(*treponema pallidum*, TP)又称梅毒螺旋体引起的一种常见的性传播疾病,主要通过性接触传播,亦可通过母婴垂直和血液传播<sup>[1]</sup>。检测TP作为临床常规筛查项目,其检测方法种类繁多。血清学检测TP是诊断TP的主要实验室方法<sup>[2]</sup>,其中临床常用的检测方法主要包括:快速血浆反应素试验(rapid plasma reagin test, RPR)和甲苯胺红不加热血清试验(toluidized red unheated serum test, TRUST)等非特异性抗体筛查试验以及酶联免疫吸附试验、梅毒螺旋体明胶凝集试验(*treponema pallidum* particle agglutination assay, TPPA)、化学发光法、荧光抗体吸收试验和免疫印迹法(Western blot)等特异性抗体筛查和确认试验<sup>[3-4]</sup>。化学发光微粒子免疫分析法(chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA)具有灵敏度高、重复性好、自动化程度高等优点,易于大样本量筛查检测,已广泛应用于临床实验室。然而,临床检测中,时常出现假阳性结果<sup>[5-6]</sup>。其结果解读给临床带来一定的困惑。尤其对于儿童群体,涉及的家庭人群范围更广,对家庭的影响也更大。如何排除假阳性和正确解读结果具有重要意义。本研究将CMIA方法筛查出的阳性结果( $S/CO > 1$ )的儿童血清样本,通过其他检测方法进行复检和分析,探讨对该检测结果的准确解读,以指导临床诊断。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料:2018年7月至2019年6月,首都儿科研究所附属儿童医院23 038例门诊和住院患儿采用CMIA方法进行TP抗体筛查。CMIA阳性( $S/CO > 1$ )141例,男94例,女47例,平均年龄2.7岁(1天~15.5岁)。此研究经首都儿科研究所医学伦理委员会批准(伦理审批编号:SHERLL2017029),并取得所有涉及此项研究患者监护人的知情同意。

1.1.2 试剂和试剂盒:仪器配套的CMIA法用抗梅

毒螺旋体抗体试剂(美国雅培公司);TPPA试剂盒(日本富士株式会社);TRUST试剂盒(上海荣盛生物药业有限公司);Western blot用TP-IgG抗体检测试剂盒和TP-IgM抗体检测试剂盒(德国欧蒙医学实验诊断股份公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 标本采集:采集空腹静脉血2 mL,3 500 r/min离心10 min,分离血清,完成CMIA初筛检测,初筛阳性样本于当天完成TPPA和TRUST方法复检,剩余血清样本-80℃分装冻存,用于Western blot方法检测。

1.2.2 4种方法检测TP抗体:CMIA方法用全自动免疫分析仪,仪器工作正常、质控在控等条件下,按照仪器操作说明进行检测;TPPA方法、TRUST方法和Western blot均需将4℃冷藏保存试剂盒平衡室温后使用,所有检测操作和结果判定均按照试剂盒说明书进行。

### 1.3 统计学分析

分析采用SPSS18.0软件,计数资料采用百分率表示,率的比较采用卡方检验。

## 2 结果

### 2.1 CMIA方法筛查阳性率及其他检测方法复检结果

CMIA方法阳性( $S/CO > 1$ )141例,阳性率为0.61%(141/23 038);复检结果:TRUST阳性2例(1.42%,2/141),TPPA阳性7例(4.96%,7/141),IgG阳性13例(9.22%,13/141),可疑8例(5.67%,8/141),IgM阳性6例(4.25%,6/141),可疑4例(2.83%,4/141)(表1)。

### 2.2 按S/CO值分组验证CMIA筛查阳性结果

$S/CO$ 值大于10,共有11例,其中7例TPPA阳性(同时2例TRUST阳性); $S/CO$ 值 $\geq 10$ 组,其他各方法复检阳性符合率均明显高于 $S/CO$ 值为1~10组(均 $P < 0.05$ )(表2)。

表 1 141 例 CMIA 方法筛查阳性样本其他检测方法复检结果

Table 1 Retest results of 141 CMIA positive samples by other testing methods (*n*)

methods	IgG			IgM			TPPA	
	<i>p</i>	<i>s</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>s</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>n</i>
TRUST								
<i>p</i>	2	0	0	1	0	1	2	0
<i>n</i>	11	8	120	5	4	130	5	134
TPPA								
<i>p</i>	7	0	0	3	0	4		
<i>n</i>	6	8	120	3	4	127		
IgM								
<i>p</i>	5	1	0					
<i>s</i>	0	4	0					
<i>n</i>	8	3	120					

*p*. positive; *s*. suspected; *n*. negative.

表 2 不同 S/CO 值分组其他复检方法检测结果

Table 2 Test results of other methods in different S/CO value groups

value of S/CO	No. of cases ( <i>n</i> )	No. of positive cases/%			
		TRUST	TPPA	IgM	IgG
1~10	130	0	0	3(2.3)	3(2.3)
≥10	11	2(18.2)	7(63.6)	3(27.3)	10(90.9)

### 2.3 11 例 S/CO 值 ≥ 10 病例临床资料和检测结果

81.82%(9/11)的病例年龄小于 6 个月,父母均有 TP 病史,且 IgG 均为阳性;编号 11 号病例年龄最

大为 9 岁,其父母均为现症病例,该病例被确诊现症感染;编号 10 号病例年龄 2.3 岁,其他方法复检均为阴性,该病例临床诊断为川崎病,CMIA 方法同时检测丙型肝炎病毒抗体结果亦为阳性( $S/CO > 1$ ),其  $S/CO$  值为 3.4,通过其他检测方法和临床资料已排除梅毒和丙肝感染,考虑为自身免疫性疾病引起的假阳性(表 3)。

### 3 讨论

目前血清学检测是临床诊断 TP 感染的主要实验室检测方法,可分为非特异性(TRUST)和特异性(CMIA、TPPA 和 Western blot)抗 TP 抗体试验<sup>[7]</sup>。CMIA 方法灵敏度高、重复性好、自动化程度高,不区分 IgG 和 IgM 抗体类型,时常出现假阳性结果<sup>[3,5-6]</sup>。TRUST 方法中的定性结果,可用于现症 TP 诊断;定量结果可用于疗效观察和判定是否治愈。然而,很多疾病或生理状态可导致假阳性<sup>[8-9]</sup>,如单核细胞增多症、病毒性肺炎和肝损伤等。TPPA 方法能够测定抗体效价,特异性强,敏感性略低;不能区分 IgG 和 IgM 抗体类型;且不能自动化检测,条件受限实验室可用于确认试验<sup>[10-11]</sup>。Western blot 特异性强,灵敏度高,可分别检测 IgG 和 IgM 抗体,但操作复杂,不利于大样本量检测,主要用于确认试验<sup>[8,10]</sup>。这些检测方法均不能完全满足临床诊断和疗效观察的高敏感性,高特异性且操作简便的需求,多种检测方法的联合应用是最好的解决途径。

表 3 11 例 S/CO 值 ≥ 10 病例临床资料和检测结果汇总

Table 3 Summary of clinical data and test results of 11 cases with S/CO value ≥ 10

No.	age	parental history of syphilis	value of S/CO	TRUST	TPPA	IgM	IgG
1	1 day	+	11.52	0	0	-	+
2	1 day	+	17.32	0	1:320	-	+
3	3 days	+	18.36	0	>1:1280	-	+
4	17 days	+	12.13	0	0	-	+
5	0.2 year	+	20.26	1:2	1:640	-	+
6	0.2 year	+	21.52	0	1:640	+	+
7	0.3 year	+	15.00	0	0	-	+
8	0.3 year	+	24.76	0	1:640	+	+
9	0.6 year	+	10.10	0	1:160	-	+
10	2.3 years	-	11.34	0	0	-	-
11	9.0 years	+	21.34	1:4	>1:1280	+	+

+. positive; -. negative.

本研究显示,CMIA 方法在儿童病例中的 TP 初筛阳性率(0.61%)明显低于成人(2.0%~4.5%)<sup>[11-12]</sup>,这归因于 TP 的主要传播途径是性传播。CMIA 方法检测结果的 S/CO 值越大,其他方法复检的阳性符合率越高,被诊断为 TP 感染的可能性越大。本实验室的结果显示,S/CO 值 $\geq 10$ 可作为一个临界值,用于预判 TP 感染,S/CO 值 $\geq 10$ 再结合父母有 TP 病史,可以确定儿童血清样本中存在抗 TP 抗体,但不能断定是 TP 感染。由于检测人群的不同以及仪器、试剂和环境等差异,各实验室应该建立自己实验室的临界值<sup>[6,10-12]</sup>,用于结果预判和复检规则的设定。儿童的年龄对临床诊断亦有重要参考价值,本研究显示,6 个月以下婴幼儿及新生儿,母传 IgG 抗体的可能性最高,需要复检 IgM 抗体,IgM 抗体阳性对先天 TP 感染的确诊有重要意义<sup>[13-15]</sup>,但 IgM 抗体阴性不能排除胎

传 TP 感染,需要后期随访复检。另外,存在自身免疫性疾病等特殊病症引起的假阳性情况,需要结合临床症状,父母病史进行排除。CMIA 方法 TP 初筛阳性,需要采用其他检测方法复检,建议采用 Western blot 复检,条件受限实验室可用 TPPA 方法,但要考虑到其灵敏性稍低可能会存在假阴性。由于本研究存在一定的局限性,如阳性样本量较小,需要继续积累增加样本量,以便更加深入的探讨。

总之,CMIA 方法用于儿童群体的 TP 筛查检测,S/CO 值 $< 10$ 时存在假阳性的比率较高,建议用 Western blot 或 TPPA 方法复检;其父母的梅毒病史是必须考虑的要素,还要考虑患儿年龄。儿童 TP 感染诊断比成人更加复杂,做出明确诊断需要慎重,除考虑上述几种因素和正确解读实验室检测结果,还要充分结合其他临床资料进行综合判断。

## 参考文献:

- [1] Cerqueira LRP, Monteiro DLM, Taquette SR, *et al.* The magnitude of syphilis: from prevalence to vertical transmission [J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2017, 59: e78. doi:10.1590/S1678-9946201759078.
- [2] 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: 2844-2847.
- [3] 李志艳,刘平,高健,等.梅毒螺旋体抗体筛查方法的比较性研究[J].*中华检验医学杂志*, 2012, 35: 1176-1179.
- [4] 刘平,李志艳,冯珍如,等.化学发光微粒子免疫分析在梅毒螺旋体抗体筛查中的应用探讨[J].*标记免疫分析与临床*, 2016, 23: 1077-1079, 1085.
- [5] Wellinghausen N, Diitenberger H. Evaluation of two automated chemiluminescence immunoassays, the LIAISON Treponema Screen and the ARCHITECT Syphilis TP, and the Treponema pallidum particle agglutination test for laboratory diagnosis of syphilis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49: 1375-1377.
- [6] 张保平,刘珊,韩艳秋.使用化学发光法检测 26 707 例血清抗梅毒螺旋体特异性抗体以及结果假阳性率分析[J].*现代检验医学杂志*, 2015, 2: 70-73.
- [7] 马开富.梅毒血清学诊断实验方法研究进展[J].*国际检验医学杂志*, 2012, 33: 63-66.
- [8] Marangoni A, Sambri V, Accardo S, *et al.* Evaluation of LIAISON Treponema Screen, a novel recombinant antigen-based chemiluminescence immunoassay for laboratory diagnosis of syphilis [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12: 1231-1234.
- [9] Yen-Lieberman B, Daniel J, Means C, *et al.* Identification of false-positive syphilis antibody results using a semi-quantitative algorithm [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2011, 18: 1038-1040.
- [10] 张晓红,张倩,周学红,等.化学发光法检测梅毒特异性抗体在临床筛查试验中的应用评价[J].*中华检验医学杂志*, 2014, 10: 780-783.
- [11] 张薇,车玉传.雅培 ARCHITECT i2000SR 在梅毒实验室诊断中的临床应用和评价[J].*检验医学与临床*, 2018, 15: 3721-3725.
- [12] 黎翠翠,谭俊青,李嵩文,等.化学发光法检测梅毒抗体在临床筛查试验中的应用价值[J].*实验与检验医学*, 2018, 36: 207-208, 224.
- [13] 庞琳.先天梅毒的诊断与治疗[J].*中国新生儿科杂志*, 2009, 24: 75-77.
- [14] 李军,郑和义.梅毒检测研究进展[J].*中国医学科学院学报*, 2012, 34: 95-98.
- [15] 王欣俞,王德辉,刘淑娟.新生儿 64 例筛查梅毒血清学法的临床应用[J].*中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 9: 1781-1783.