

- is different molecularly from DCIS with co-existing IDC [J]. Breast J, 2008, 14(1): 122-125.
- [9] LEHOTSKA V, RAUOVA K, VANOVCANOVA L. Multiparametric MRI analysis of morphologico-functional features of DCIS-correlation with grade of nuclear atypia[J]. Neoplasma, 2018, 65(3): 389-397.
- [10] ALVARADO R, LARI S A, ROSES R E, et al. Biology, treatment, and outcome in very young and older women with DCIS [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(12): 3777-3784.
- [11] JOHNSON C E, GORRINGE K L, THOMPSON E R, et al. Identification of copy number alterations associated with the progression of DCIS to invasive ductal carcinoma [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(3): 889-898.
- [12] SOPIK V, NAROD S A. Common genetic susceptibility to DCIS and invasive ductal carcinoma [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 60-65.
- [13] MASOOD S. New insights from breast pathology: should we consider low grade DCIS not a cancer [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(Suppl 1): S93-S94.
- [14] ZOMBORI T, CSERNI G. Elastic stains in the evaluation of DCIS with comedo necrosis in breast cancers [J]. Virchows Arch, 2018, 472(6): 1007-1014.
- [15] YOUNGWIRTH L M, BOUGHEY J C, HWANG E S. Surgery versus monitoring and endocrine therapy for low-risk DCIS: The COMET Trial [J]. Bull Am Coll Surg, 2017, 102(1): 62-63.
- [16] SANGER N, ENGELS K, GRAF A, et al. Molecular markers as prognostic factors in DCIS and small invasive breast cancers [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014, 74(11): 1016-1022.
- [17] RUSSELL C A. Molecular profiling for DCIS [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2014, 12(9): 611-613.
- [18] FRANK S, DUPONT A, TEIXEIRA L, et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS) treated by mastectomy, or local excision with or without radiotherapy: a monocentric, retrospective study of 608 women [J]. Breast, 2016, 25(1): 51-56.
- [19] KUERER H M. Navigating treatment controversies for DCIS in the era of genomic profiling and active surveillance trials [J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(4): 386-387.
- [20] LEAL C, LOPES C. Grading systems for DCIS [J]. Am J Clin Pathol, 2002, 117(4): 664.
- [21] SHELLEY H E, THOMPSON A. What can molecular diagnostics add to locoregional treatment recommendations for DCIS? [J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(4): 249-252.
- [22] BARTOVA M, ONDRIAS F, MUY-KHENG T, et al. COX-2, p16 and Ki67 expression in DCIS, microinvasive and early invasive breast carcinoma with extensive intra-ductal component [J]. Bratisl Lek Listy, 2014, 115(7): 445-451.
- [23] LIN C Y, MOONEY K, CHOY W, et al. Will oncotype DX DCIS testing guide therapy? A single-institution correlation of oncotype DX DCIS results with histopathologic findings and clinical management decisions [J]. Mod Pathol, 2018, 31(4): 562-568.
- [24] FAUSTO P, BARNI S. Benefit of tamoxifen in estrogen receptor positive DCIS of the breast [J]. Gland Surg, 2012, 1(1): 3-4.
- [25] KARAVITES L C, KANE A K, ZAVERI S, et al. Tamoxifen acceptance and adherence among patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) treated in a multidisciplinary setting [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2017, 10(7): 389-397.
- [26] VANDENBUSSCHE C J, CIMINO-MATHEWS A, PARK B H, et al. Reflex estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) analysis of ductal carcinoma in situ (DCIS) in breast needle core biopsy specimens: an unnecessary exercise that costs the united states \$ 35 million/y [J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(8): 1090-1099.
- [27] GRIMM L J, SHELLEY HWANG E. Active surveillance for DCIS: the importance of selection criteria and monitoring [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(13): 4134-4136.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-05-15)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.046

新生儿先天性梅毒检测与预防研究进展

刘晶^{1,2}, 杨会娟²综述, 裴林^{1△}审校

(1. 北京大学人民医院检验科, 北京 100044; 2. 北京市普仁医院检验科 100062)

关键词: 先天性梅毒; 梅毒螺旋体; 兔睾丸感染试验; 新生儿

中图法分类号: R759.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)20-3145-05

梅毒是目前临床常见的性传播疾病之一,是由梅毒螺旋体(TP)感染引起的慢性、系统性传播疾病。该病的传染性强,危害极大,可侵犯全身各组织器官。

早期梅毒主要侵犯皮肤黏膜,晚期可侵犯心血管、神经等系统,造成心血管梅毒和神经性梅毒,严重危害患者身心健康^[1]。目前,孕产妇梅毒仍然是全球公共

卫生问题,文献[2]统计 2012 年全球约有 93 万例孕妇感染梅毒,孕妇梅毒感染是新生儿梅毒发生的直接原因。

先天性梅毒(CS)一般是在妊娠 4 个月时,母亲体内的 TP 通过胎盘传递给胎儿,对胎儿的健康造成严重危害:一方面可导致出生时流产、死胎等不良妊娠结局;另一方面新生儿梅毒可出现多系统损害,严重危害婴儿生长发育^[2]。据统计 2012 年全球孕产妇梅毒引起 35 万例不良妊娠结局^[3];其中,活动期未经治疗的梅毒孕妇导致晚期流产或死胎占 25%,早产或低质量儿占 13%,新生儿死亡占 11%,新生儿有典型临床症状和体征占 20%。CS 主要临床表现为皮肤和多系统损害,典型皮肤损害为水疱、斑丘疹和相关脱皮;系统损害为肝大、贫血和血小板减少等症状。随着梅毒患病率的升高,CS 发生率也随之上升,但是由于 CS 临床表现多种多样,临床医师对该病认识不足,对未进行血清学检测而首先出现皮肤和其他系统损害的病例,临床诊断较为困难,常因误诊、漏诊对胎儿造成不良影响。CS 是一种可预防的疾病,可通过有效的产前筛查和针对感染孕妇的治疗来将其消除^[4-5]。本文通过总结近年来 CS 检测及预防的研究进展,为临床诊断新生儿 CS 提供依据。

1 TP 病原学检测

1.1 兔睾丸感染试验(RIT) 由于 TP 体外培养困难,利用家兔对 TP 的易感性,将其注射到兔睾丸内,TP 在活体内能够繁殖,可使用显微镜观察 TP。该方法灵敏度、特异度均高,被认为是诊断梅毒感染的金标准。然而,由于实验动物敏感性不同,存在个体差异,并且试验所需时间较长,花费较高,目前不被临床常规应用。

1.2 暗视野显微镜法 使用暗视野显微镜可直接观察到早期胎传梅毒患儿皮肤黏膜破损处或胎盘中的 TP,具有简单及快速等优点。但此方法对临床标本质量要求较高,检测阴性不能排除 CS 感染。

1.3 TP 荧光免疫染色法 在荧光显微镜下直接观察病原体,此方法为暗视野显微镜的替代方法,阴性也不能排除 CS 感染。

1.4 实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR) 该技术在临床检测中发展迅速,具有检出限低、灵敏度高、特异度高等优点,是目前临床诊断梅毒的主要分子生物学方法。其可检测新生儿血清、脑脊液中的 TP 载量,能够检测到传统方法无法检测到的病原体。CHI 等^[6]以 Tp0858 为目的基因,利用 FQ-PCR 可快速地将 TP、地方性 TP 及雅司螺旋体加以区分。GAYET-AGERON 等^[7]研究发现 FQ-PCR 在一期梅毒的病变分泌物中显示出较高的灵敏度,在一、二期梅毒的血液标本中显示出中度灵敏度;当患者合并人免疫缺陷病毒(HIV)感染时,由于 FQ-PCR 内部有效性未发生改变,其灵敏度不受影响。随着基因分型研究的不断

深入,发现 TP 基因分型对患者症状持续时间、药物耐药情况及治疗效果都有重要影响^[8]。PCR 扩增标本中的基因,可以确定血液中是否存在有活性的 TP,对判断梅毒预后具有重要临床意义。

2 新生儿梅毒血清学检测

2.1 传统的梅毒检测

2.1.1 非 TP 抗原血清学试验 常用的检测方法有性病研究实验室试验(VDRL)和快速血浆反应素试验(RPR)。此类试验所采用的抗原成分相同,检测的是抗心磷脂 IgG 和 IgM 混合型抗体(又称反应素),为非特异抗体检测试验。母亲梅毒感染时,反应素可通过胎盘传递给胎儿,如胎儿未感染,出生 3~4 个月后可自动转阴,如胎儿滴度不降或反升,或高于母体的 4 倍以上,即可诊断为 CS。低于该值也不能排除胎传梅毒可能。在未接受治疗的婴儿中,如果月龄小于 6 个月 VDRL/RPR 检测为阴性,则可排除 CS 的诊断。文献[9]报道母亲梅毒特异性抗体阳性,RPR 结果为阴性,且新生儿 RPR 也为阴性时,则胎儿常规检查(包括全血细胞计数、脑脊液分析和长骨 X 线等)一般正常。一些自身免疫性疾病也可产生抗心磷脂抗体,RPR 可受其影响而出现假阳性结果。此外,CS 患儿常因其他疾病使用青霉素类抗菌药物,使 RPR 滴度降低甚至转阴,也可出现假阴性结果。

2.1.2 TP 抗原血清学试验 采用 TP 或其成分作为抗原,测定血清中特异性的梅毒抗体。主要包括梅毒螺旋体血凝试验(TPHA)、梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)和化学发光免疫检测(CLIA)等检测方法。此类试验检测的是 TP IgM 和 IgG 混合型抗体。由于血清中 TP-IgG 抗体相对分子质量较小,可通过胎盘进入胎儿血液循环。当检测结果为阳性时,不能判断胎儿体内的 TP-IgG 抗体是来源于母体还是自身产生。因此,TPHA、TPPA 和 CLIA 阳性的新生儿尚不能确诊梅毒感染。

2.2 新生儿 TP-IgM 抗体的检测 TP-IgM 抗体由胎儿 B 淋巴细胞产生,胎儿感染两周后即可从血清中检测出,是梅毒感染产生最早的抗体。TP-IgM 抗体对诊断 CS 具有重要意义,由于 IgM 抗体相对分子质量较大,不能透过胎盘屏障,若在新生儿血液或脑脊液中检测到 IgM 抗体,则可说明胎儿在宫内已受到梅毒感染,可诊断为 CS。当胎儿宫内梅毒感染时,1~2 周即可在其血清中发现特异性的 IgM 抗体,并能随治疗的进行而逐渐消失。胎儿梅毒感染早期 IgM 抗体尚未产生,可能为阴性,因此 IgM 阴性也不能排除梅毒感染,但其阳性结果可作为 CS 的诊断依据。有学者认为检测母亲的 IgM 抗体可识别其是否有垂直传染的可能,这比检测婴儿的 IgM 更有意义^[10]。随着分子生物学、免疫学和基因工程技术的飞速发展,制备 TP 特异蛋白抗原技术已取得成功,TP-IgM 抗体的检测已经逐渐应用于实验室诊断中。目前常用的 3

种检测方法: (1) 19S-IgM-荧光梅毒螺旋体抗体吸收试验 (FTA-ABS-19S-IgM); (2) 梅毒免疫印迹试验 (TP-IgM-WB); (3) 梅毒螺旋体-IgM-酶联免疫吸附试验 (TP-IgM-ELISA)。

2.2.1 FTA-ABS-19S-IgM 采用亲和层析和免疫吸附分离技术, 利用已知抗原与患儿血清中 IgM 抗体特异性结合, 以分离排除 IgG 干扰, 使患儿检测不受母体 IgG 抗体影响。FTA-ABS-19S-IgM 在 CS 的诊断中灵敏度为 72%~77%, 特异度为 100%^[11]。类风湿因子(RF)中的 IgM 成分可引起该试验的假阳性。大多数无症状的梅毒新生儿, 依据传统的母婴 RPR 滴度差异、典型的临床表现难以作出判断, 需要借助 FTA-ABS-19S-IgM 试验辅助诊断, 以提高新生儿 CS 的诊断效率, 减少漏诊。此方法尚存在操作复杂、费时、需要借助荧光显微镜、结果判读易受操作人员经验影响等缺点, 因此一般只用于专业领域参考实验室的检测。

2.2.2 TP-IgM-WB 该方法是在凝胶电泳和固相免疫技术的基础上, 发展起来的一种新型免疫生化技术。根据抗原抗体的特异性结合, 检测复杂样品中某种蛋白。试验中, 血清梅毒抗体与固相分离的天然或重组抗原结合, 通过酶标记 IgM 抗体, 酶标二抗与底物发生反应, 可显示出特异性的抗原条带, 其数量和深浅程度可作为新生儿梅毒的结果判断。由于该方法具有较高的分辨力、特异度及灵敏度, 现已成为分析蛋白的一种常规技术^[12]。免疫印迹法能够对蛋白分子进行定性和半定量分析, 在 CS 的诊断中起到良好的作用。

在梅毒感染的过程中, TP-IgM-WB 可检测到相对分子质量为 92.0×10^3 、 47.0×10^3 、 45.0×10^3 、 17.0×10^3 、 15.5×10^3 和 37.0×10^3 的 TP 特异性蛋白; 其中相对分子质量为 47×10^3 、 45×10^3 、 17×10^3 和 15.5×10^3 的 TP 特异性蛋白是 TP 外膜上特异的脂蛋白, 感染过程中产生的特异性抗体为梅毒所特有, 存在于整个病程中, 具有较强的免疫原性, 尤其对伴有 HIV 感染的梅毒患者, 在 TP 水平较低时也可检测到相对分子质量为 47.0×10^3 的 TP 特异性蛋白。因此, 这几种抗体可作为梅毒感染的特异性诊断指标。

2.2.3 TP-IgM-ELISA 以超声提取的 TP 为抗原, 检测血清中 TP-IgM 抗体。现国外已有商品化的 IgM-ELISA 试剂盒用于新生儿梅毒及无症状患者 IgM 的检测^[13], 具有灵敏度高(88%)、特异度好(100%)和操作简单等优点。在无症状的 CS 患者中, 检测到 IgM 阳性率为 3%~7%。TP-IgM-ELISA 试剂盒在国内也有销售, 但目前仅供临床科学研究使用, 尚不能用于临床诊断。

3 新生儿脑脊液中的 TP-IgM 检测

有症状的梅毒新生儿发生神经性梅毒的概率为

60%, 可通过脑脊液的异常来确定。但是, 脑脊液异常在新生儿神经性梅毒中并不常见, 尤其是对于无症状的梅毒患儿情况更为少见。美国疾病预防控制中心建议未经治疗或未经正规驱 TP 治疗的母亲, 应对其胎儿进行脑脊液检查^[14]。若在新生儿脑脊液中检测到 TP, 则可作为 CS 的诊断依据。与血清学相比, 脑脊液的检查附加反应更少, 结果更为可靠。比较 TP-IgM-WB、RIT 及 PCR 3 种方法检测脑脊液的灵敏度可知, TP 抗原检测比 IgM 抗体检测更为敏感^[15]。TP-IgM-WB 对新生儿神经性梅毒的诊断灵敏度较低, 且检测存在局限性。在无症状 CS 的诊断中, 脑脊液 IgM 抗体检测均为阴性^[16], 因此, 脑脊液 IgM 抗体检测不适用于无症状 CS 的诊断。

4 后续血清学的检测

若母亲血清学检测为阳性, 其胎儿应每隔 2~3 个月进行 VDRL 或 RPR 滴度检测, 直至无反应性或抗体滴度降低 4 倍。未感染或成功治疗的胎儿, 在其 6 个月时非特异性梅毒抗体滴度检测无反应性。胎传梅毒抗体存在时间较长, 约为 15 个月左右。母亲或胎儿滴度应使用相同的检测方法进行监测。如果 6~12 个月后 VDRL 或 RPR 仍保持反应性或梅毒抗体滴度增加, 应重新评估婴儿的临床疾病(包括全血计数、腰椎穿刺、长骨 X 线片和临床指示的其他检查)^[16]。胎儿出生时 IgM 抗体呈阳性反应, 应及时给予适当治疗, 并在治疗后 1、2、3、6 和 12 个月对治疗效果进行评估。通过新生儿 IgM 抗体的连续监测即可确定或排除疑似感染。18 个月后的梅毒监测是 CS 的诊断依据。如在新生儿期非 TP 抗体检测为非反应性, 则不需进一步评估或治疗。若非螺旋体抗体检测仍有反应性, 则应重新评估和治疗。

5 脐带血与血清标本的检测

由于血清标本假阳性率低, 脐带血可能受其母体血液污染造成假阳性。脐带血和新生血清标本同时进行 RPR 检测, 如果将血清作为真阳性标本, 则脐带血 RPR 假阳性率为 10%, 假阴性率为 5%。因此, 中国疾病预防控制中心建议梅毒血清学试验应采用新生儿的血清标本, 而不是检测脐带血。

6 新生儿梅毒的预防

目前尚未研制出预防梅毒感染的疫苗^[17]。但通过孕早期筛查和正规驱 TP 治疗可显著减少 CS 的发生^[18]。2007 年, 世界卫生组织(WHO)发起了一项消除梅毒母婴传播的全球倡议。该倡议的一个重要方面是加强、监测梅毒消除的进展情况。2008 年, WHO 采用国家数据输入卫生系统模型估计, 发现感染梅毒的孕产妇高达 410 万例, 其中 52 万例发生不良妊娠结局。2012 年, 孕产妇梅毒感染显著下降至 100 万例, 尽管筛查和治疗都有所加强, 但仍造成 35 万例不良妊娠结局^[2]。因此, WHO 建议所有孕产妇在第一次产检和妊娠中期均应进行梅毒筛查。

在英国,梅毒的产前筛查是妊娠筛查计划中的一部分。英国推荐梅毒初筛首先使用灵敏度高的酶联免疫法,然后再使用特异度高的 TPPA/RPR 进行确认。梅毒阳性孕妇在孕早期筛查出的概率高达 95%。在 2005—2012 年,筛查的 524 000~710 000 名女性中,0.15% 初筛梅毒为阳性,仅不到 1/3 患者需要治疗^[19]。我国多项研究表明,梅毒的产前筛查对提高患者预后及降低 CS 发生有重要意义^[20-22]。为实现最大限度降低母婴传播的感染风险,我国于 2015 年制定了预防艾滋病、梅毒和乙型肝炎母婴传播工作实施方案^[23]。最近,由深圳发起的 CS 控制计划中的数据表明,配对母亲为梅毒血清学阳性的 4 746 例婴儿,其 CS 发生率约为 3.41%^[24]。然而,其中孕前筛查梅毒血清学阳性的孕妇经过治疗,CS 发生率可降低至 0.22%。因此,通过孕早期筛查和正规治疗可有效预防 CS 的发生。

CS 在发展中国家仍然非常常见,与许多女性不接受产前保健,或产前保健不包括梅毒筛查等密切相关。尽管发达国家 CS 的发生较为少见,但也仍有发生,因为有些梅毒患者因各种原因不愿意进行产前保健。妊娠中期梅毒的胎盘传播与 CS 高发生率直接相关,但可通过早期诊断(例如产前筛查)、妊娠中晚期治疗和婴儿出生后精心管理等措施明显降低 CS 的发生风险。因此,产前梅毒筛查不仅可以减少孕期梅毒导致的不良结局,还能够帮助孕产妇进行正确的产前保健,对 CS 的预防有重要的临床意义。

7 小 结

若产妇非特异性 TP 抗体检测为阳性,应对其胎儿的临床表现进行彻底检查。此外,CS 的症状通常微小且非特异,高达 60% 的患儿在出生时无症状。因此,有 CS 风险的胎儿应借助血清学检测进行评估。由于产妇 IgM 抗体不能穿过胎盘,胎儿 IgM 抗体阳性应首先考虑先天性感染。TP-IgM-WB 是目前检测新生儿梅毒的公认方法。TP-IgM-WB 灵敏度高,能够快速识别新生儿梅毒。有时对于无症状患儿感染 IgM 是唯一诊断依据。疑似病例也可通过产后连续抗体监测来证实或排除梅毒感染。由于 CS 危害极大,对于有 CS 感染风险的患儿,应加以正规治疗,以免造成胎儿的多系统损害。

传统梅毒筛选方法一般推荐先采用非 TP 血清学试验进行初筛,阳性者再进行 TP 血清学试验进一步验证。然而,由于非 TP 试验与 TP 试验结果存在的不一致比例较高,近年来许多国内外学者提出梅毒反向筛查方案即以 TP-ELISA 作为初筛试验,然后阳性标本用 TPPA 进行确认,再对 TPPA 确认阳性的患者进行 RPR 半定量检测。这样的筛查流程可以有效地提高筛查效率,避免漏诊和误诊,增加检测的准确性^[25-27]。

对于 CS 最重要的还是预防,但由于很多梅毒孕

妇隐瞒病史,导致临床对病情漏诊和误诊,进而引起 CS 的发生,患儿不能接受较为系统和正规的治疗。因此,在做好 CS 诊断和治疗的同时,最主要的还是要加强健康宣传教育,使梅毒感染的孕妇能主动接受梅毒筛查和正规治疗。

参考文献

- [1] PEELING R W, MABEY D, KAMB M L, et al. Syphilis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17073.
- [2] WIJESOORIYA N S, ROCHAT R W, KAMB M L, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study [J]. Lancet Global Health, 2016, 4(8): e525-533.
- [3] IWAHASHI M, KUSAMA Y. Congenital syphilis [J]. Pediatr Int, 2017, 59(6): 746.
- [4] 高红, 刘春艳, 陈明. 梅毒孕妇不同治疗时期梅毒螺旋体 DNA 检测分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2018, 19(1): 18-20.
- [5] 戴艳, 王红, 王静, 等. 扬州市 2013—2015 年梅毒母婴传播阻断工作临床干预情况 [J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(12): 1135-1137.
- [6] CHI K H, DANAVAL D, TALEO F, et al. Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies in skin ulceration clinically suspected as yaws in Vanuatu using real-time multiplex PCR and serological methods [J]. Am J Trop Med Hygiene, 2015, 92(1): 134-138.
- [7] GAYET-AGERON A, NINET B, TOUTOUS-TRELLU L, et al. Assessment of a real-time PCR test to diagnose syphilis from diverse biological samples [J]. Sex Transm Infect, 2009, 85(4): 264-269.
- [8] 汤镇, 曾丹. 梅毒螺旋体基因分型及临床相关性研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(3): 420-422.
- [9] WOZNIAC P S, CANTEY J B, ZERAY F, et al. Congenital syphilis in neonates with nonreactive nontreponemal test results [J]. J Perinatol, 2017, 37(10): 1112-1116.
- [10] RAWSTRON S A, MEHTA S, BROMBERG K. Evaluation of a *Treponema pallidum*-specific IgM enzyme immunoassay and *Treponema pallidum* western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis [J]. Sex Transm Dis, 2004, 31(2): 123-126.
- [11] HERREMANS T, KORTBEEK L, NOTERMANS D W. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(5): 495-501.
- [12] SUN R, LAI DH, REN R X, et al. *Treponema pallidum*-specific antibody expression for the diagnosis of different stages of syphilis [J]. Chin Med J, 2013, 126(2): 206-210.
- [13] NEMES-NIKODEM E, VOROS E, PONYAI K, et al. The importance of IgM positivity in laboratory diagnosis of gestational and congenital syphilis [J]. Eur J Microbiol Immunol, 2012, 2(2): 157-160.
- [14] GHANEM K G. Management of adult syphilis, key questions to inform the 2015 centers for disease control and

prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(Suppl 8): S818-S836.

[15] MICHELOW I C, WENDEL G D, NORGARD M V, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis [J]. N Engl J Med, 2002, 346(23): 1792-1798.

[16] BRACCIO S, SHARLAND M, LADHANI S N. Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(3): 268-724.

[17] LITHGOW K V, CAMERON C E. Vaccine development for syphilis[J]. Expert Review Vaccines, 2017, 16(1): 37-44.

[18] MATTHIAS J M, RAHMAN M M, NEWMAN D R, et al. Effectiveness of prenatal screening and treatment to prevent congenital syphilis, louisiana and florida, 2013 — 2014[J]. Sex Transm Diseases, 2017, 44(8): 498-502.

[19] HUGHES G, FIELD N. The epidemiology of sexually transmitted infections in the UK: impact of behavior, services and interventions[J]. Future Microbiol, 2015, 10(1): 35-31.

[20] ZHANG X H, XU J, CHEN D Q, et al. Effectiveness of treatment to improve pregnancy outcomes among women with syphilis in Zhejiang Province, China[J]. Sex Transm Infect, 2016, 97(2): 052363.

[21] QIN J B, FENG T J, YANG T B, et al. Synthesized prevention and control of one decade for mother-to-child transmission of syphilis and determinants associated with congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in Shenzhen, South China [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(12): 2183-2198.

[22] YANG L G, TUCKER J D, LIU F Y, et al. Syphilis screening among 27, 150 pregnant women in South Chinese rural areas using point-of-care tests[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72149.

[23] 杨秋霞, 李侠, 陈煜. 强化预防 HIV/梅毒/乙肝母婴传播综合措施探索[J]. 中外女性健康研究, 2015, 23(23): 41.

[24] HONG F C, WU X B, YANG F, et al. Risk of Congenital Syphilis(CS) Following Treatment of Maternal Syphilis: Results of a CS Control Program in China[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(4): 588-594.

[25] MMEJE O, CHOW J M, DAVIDSON L, et al. Discordant Syphilis Immunoassays in Pregnancy: Perinatal Outcomes and Implications for Clinical Management[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(7): 1049-1053.

[26] 邵坤, 贺诗文, 刘倩, 等. 合理选择梅毒反向筛查试验的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(18): 1561-1563.

[27] AMIN A K, MANUEL R J, ISON C A, et al. Audit of laboratory diagnostic methods for syphilis in England and Wales[J]. Sex Transm Infect, 2009, 85(2): 88-91.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-05-15)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 20. 047

阿扎胞苷治疗 MDS 的研究进展

胡玉梅, 蒋 艳 综述, 冀林华 审校
(青海大学附属医院, 西宁 810000)

关键词:骨髓增生异常综合征; 阿扎胞苷; DNA 甲基转移酶抑制剂; 安全性
中图分类号:R551. 3 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)20-3149-03

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干祖细胞,以血细胞病态造血,高风险向急性髓系白血病转化为特征的难治性血细胞质量异常的异质性疾病。目前普遍认为 DNA 的过度甲基化是 MDS 的发病机制之一。阿扎胞苷于 2004 年 5 月被美国食品与药品管理局(FDA)批准,用于治疗 MDS。

1 阿扎胞苷作用机制

阿扎胞苷是一种低甲基化药物表观的遗传学抗肿瘤药物,可影响细胞分化、基因表达和 DNA 的合成与代谢,从而产生细胞毒性,导致细胞快速的分裂死亡^[1-2]。阿扎胞苷可有效治疗 MDS 主要源于其 DNA 去甲基化活化和对骨髓中异常造血细胞的直接细胞毒作用。通常来说,其在最大抑制 DNA 甲基化浓度时并不会显著抑制 DNA 合成,但是低甲基化时可以恢复被过度甲基化的抑癌基因的正常功能,细胞毒作用则可杀伤包括正常生长调控机制失效的肿瘤细胞

在内的快速分裂细胞^[3-4]。

2 阿扎胞苷治疗 MDS 患者的疗效分析

2.1 阿扎胞苷治疗中高危组 MDS 患者的疗效分析

Ⅲ期临床试验表明:阿扎胞苷治疗高危组 MDS 效果佳,可使患者获得较长的中位生存期并可明显改善复杂染色体核型 MDS 患者的总体生存率(OS)($P=0.0017$)^[5-6]。DINMOHAMED 等^[7]比较阿扎胞苷(66 例)、传统治疗(37 例)、强效化疗(18 例)治疗高危 MDS 的效果,结果发现,阿扎胞苷组较传统治疗组有较长的生存期,而同强效化疗组相比,两组生存期相似(同 BERNAL 等^[8]研究结果一致);对于 7 号染色体缺失的患者使用阿扎胞苷治疗较另外两种治疗可获得较长总体生存期($P=0.019$);就转化为急性白血病的时间方面,三者间无明显差异($P=0.231$)。进一步研究发现,经阿扎胞苷治疗的国际预后评分系统(IPSS)分期的中高危 MDS,其转化为急性髓性白血