

• 传染性疾病专题

梅毒的细胞免疫学及其发病机制研究进展

侯 宏

(南京市红十字医院检验科, 江苏 南京 210001)

摘要: 梅毒是一种多发于 20~39 岁性活跃人群的慢性、系统性、危害性极大的性传播疾病, 主要通过黏膜或受伤的皮肤传播, 其临床表现复杂多样, 几乎可侵犯全身各组织器官。机体对于梅毒螺旋体 (TP) 的免疫应答过程十分复杂, 固有免疫、细胞免疫及免疫逃逸均参与该过程, 且细胞免疫在梅毒一期阶段主要是清除 TP, 而在梅毒二、三期阶段也存在着明显的细胞免疫抑制。因此, 现就梅毒的发病机制、梅毒患者的细胞免疫学反应方面进行综述, 以期对临床诊治提供参考。

关键词: 梅毒; 梅毒螺旋体; 细胞免疫学; 发病机制

中图分类号: R759.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0021.04

梅毒属于一种慢性、接触性传染病, 由机体感染梅毒螺旋体 (TP) 所致, 主要通过性接触传播, 也可以通过胎盘传给下一代而发生胎传梅毒。疾病的每一个发展阶段都有不同的临床症状, 且具备重复感染的特点, 因此, 临床上对于梅毒是无法完全根治的。梅毒的发病机制较为复杂, 有报道指出, 其在一定程度上与机体的细胞免疫具有重要的关系, TP 进入人体后, 机体随之产生细胞免疫和体液免疫, 通过一系列免疫应答予以限制或消灭, 一般认为细胞免疫是清除 TP 的主要方式, 体液免疫保护作用有限^[1]。梅毒患者感染 TP 后, 虽然机体可逐渐产生针对 TP 的免疫力, 但 TP 的免疫是不完全的, 大多数患者不能完全清除 TP, 最终将演化为慢性迁延性疾病^[2]。故本研究主要对梅毒的发病机制、梅毒患者的细胞免疫学反应方面进行综述, 以期对该病的控制与治疗提供理论依据。

1 TP 的感染机制

TP 含有表面抗原, 能刺激机体产生特异性凝集抗体及螺旋体制动抗体或溶解抗体, 与雅司螺旋体有交叉反应。TP 的特异蛋白 [重组 TP 蛋白 TP0965 (rTp0965)] 可使得人脐静脉管内皮细胞 (HUVECs) 的单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) mRNA 及蛋白表达水平升高, 从而增加内皮细胞通透性, 使单核细胞募集并通过内皮细胞层迁移, 最终引起内皮屏障功能障碍而导致感染^[3-4]。重复基因 K (TprK) 是 TP 中较为重要的致病因子, 其属于亚家族 III, 具有最强的细胞免疫反应靶点和免疫原性, TprK 变体的存在是由于宿主免疫压力所引起, 进一步表明, 宿主选择性针对特异性 TprK 表位产生 TP 免疫反应, 可使得机体在感染 TP 的过程中, 出现新的 TprK 变体免疫选择, 从而证实了在 TP 感染过程中存在的抗原变异, 同时 TprK 的多样性被认为与

TP 的免疫逃逸密切相关。TpFI 属于 TP 编码中的一个小分子铁蛋白, 其作为 TP 的主要抗原之一, 在梅毒发病早期可在血清中呈高表达, 具有较高的敏感性, 其作用机制主要在于, 其可以对机体内的炎症因子白细胞介素-8 (IL-8) 的信号通路进行激活, 进而促进 HUVECs 的增殖。此外, 有研究发现, 在晚期梅毒患者机体中, 当 TpFI 被激活后, 会导致机体 HUVECs 分泌 IL-8、CC 家族趋化因子配体 20 (CCL20) 等炎症因子, 进而促进血管出现炎症反应、机体内血管的生成及心血管疾病的发生发展^[5], 故而 TpFI 在晚期 (二期、三期) 梅毒患者中具有一定的作用, 也许对机体的 IL-8 因子进行更为深入的研究, 可为控制梅毒患者的疾病进展提供一定的指导意义, 进而促进梅毒血清免疫学的发展。

2 机体的免疫反应与梅毒发病机制的关系

2.1 固有免疫 在梅毒感染初期, 固有免疫细胞可以识别 TP 抗原信号, 激活相关免疫细胞功能, 从而启动固有免疫应答并给适应性免疫细胞传递抗原信号, 刺激 T 细胞的分化和 B 细胞抗体的分泌。梅毒感染中的固有免疫包括树突状细胞 (DC)、自然杀伤细胞 (NK)、中性粒细胞、巨噬细胞等, TP 及其膜脂蛋白主要通过 Toll 样受体 2 (TLR2) 信号通路刺激 DC 成熟, 并诱导 DC 分泌白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等细胞因子, 引发炎症反应对 TP 进行清除^[6]。巨噬细胞经蛋白水解酶溶解作用对 TP 进行杀伤清除, 但 TP 受表面存在的壳膜样物质的保护, 不会被彻底清除, 且能够在巨噬细胞胞内存活繁殖, 从而导致部分梅毒患者经久不愈。此外, 由于 TP 属于一种具有特殊结构外膜的病毒, 其表面暴露的脂蛋白较少, 病原相关模式

分子 (PAMPs) 和单核巨噬细胞、DC 表面的 TLRs 难以接触, 使机体的先天性病原识别系统难以被激活, 固有免疫不能发挥作用, 导致 TP 在机体中的不断感染, 加重梅毒的病情发展^[7]。

2.2 细胞免疫 细胞免疫在梅毒患者的免疫反应中占主导地位, 是影响病情发生、发展及转归的重要因素。故对于梅毒患者细胞免疫功能的作用机制, 主要从一、二、三期梅毒的免疫作用及梅毒血清固定中的免疫作用等方面进行。

2.2.1 一期梅毒的免疫作用 对于一期梅毒患者, 机体可通过自身的细胞免疫作用对病情进行控制, 其中 DC 作为重要的免疫细胞之一, 其属于功能性最强的抗原提呈细胞, 当机体感染 TP 后, 其能够对初始 T 细胞进行激活, 提高淋巴细胞的刺激作用, 促进机体内 T 细胞产生特异性免疫应答。有研究表明, 在一期梅毒的患者机体中, NK 也发挥着重要的作用, NK 属于一种与 T 细胞不同的免疫细胞, 其无需预先致敏就能发挥杀伤介质、识别靶细胞的作用^[8]; 此外, NK 中含有 IL-2 的特异性受体, 可在机体分泌 IL-2 时大量、快速增殖, 使得机体产生大量的 γ -干扰素 (IFN- γ), IFN- γ 可激活巨噬细胞并有利于 1 型辅助性 T 细胞 (Th1) 的分化, 促进机体出现迟发型超敏反应 (DTH)。CD4⁺T 淋巴细胞分泌的细胞因子 IL-2 增多, 有助于增强机体的免疫性 T 淋巴细胞、NK 细胞等分化增殖, 清除血液中 TP, 控制梅毒病情进展^[9]。

在一期梅毒的免疫调节中, 各种炎症因子均发挥了相应的作用, 其中 Th1 分泌产生的 IL-6、TNF- α 等炎症因子具有清除 TP 的作用; IL-6 主要通过通过对 B 细胞进行刺激, 进而促进免疫球蛋白的分泌, 达到清除 TP 的目的; 此外, IL-6 还可通过作用于细胞毒性 T 淋巴细胞, 促进 IL-2 的分泌, 诱导巨噬细胞与 NK 的分化, 最终促进机体对 TP 的清除作用; IL-2 作为一期梅毒主要的炎症因子之一, 在促进巨噬细胞与 NK 分化的同时, 还能增强 T 细胞的杀伤活性, 同时能直接或间接地影响 B 细胞的功能, 加强机体对于 TP 的清除效果。TNF- α 是一种主要由 NK、活化的巨噬细胞等产生的一种炎症因子, 其在机体的免疫应答过程中可发挥重要的作用, 其表达水平升高, 则表明机体的 TP 感染加重^[10-11]。IL-12 作为一种对 CD4⁺T 淋巴细胞分化为 Th1 和 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 起到激活作用的因子, 其还可对肿瘤坏死因子- γ (TNF- γ) 的产生起到促进作用; 而 TNF- γ 作为一种具有广泛免疫调节作用的因子, 可以对机体免疫球蛋白 E 及 Th2 细胞因子的分泌起到抑制作用, 促进 Th1 细胞因子的生成, 进一步激活巨噬细胞, 从而发挥清除 TP 的作用^[12]。故在一期梅毒时, Th1 细胞及其产生的细胞因子对 TP 的清除起着重要的作用。有研究表明,

若机体的 Th1/Th2 平衡出现异常时, 呈向 Th2 漂移状态, 而中性粒细胞及 NK 细胞对于 TP 细胞的吞噬作用极低, 进而使得病情进一步发展, 最终进入二期梅毒^[13]。

在一期梅毒的细胞免疫调节机制中, 除 Th1 外, 辅助性 T 细胞 17 (Th17) 作为一种新型的效应 CD4⁺T 淋巴细胞也具有重要的作用。有研究表明, Th17 细胞可分泌白细胞介素-17 (IL-17), 同时还可对 IL-8、单核细胞趋化因子-1 等趋化性效应因子的分泌起到促进作用, 诱导机体炎症反应^[14]。调节性 T 细胞 (Tregs) /Th17 动态平衡同样对维持机体适应性免疫内环境的稳定起着重要作用, Tregs 能够下调机体免疫应答的水平, 减轻对机体组织的损伤以维持自身耐受, 发挥免疫抑制作用; 而 Th17 细胞恰恰相反, 可以通过 IL-17 细胞因子而发挥抗感染作用, 并促进炎症反应过程。当患者体内 Tregs/Th17 细胞平衡状态异常, 就会造成免疫抑制, 减弱了机体对 TP 的控制, 进而使得病情进一步发展^[15]。

2.2.2 二、三期梅毒的免疫作用 有相关研究发现, 二期梅毒患者机体血浆 C-反应蛋白 (CRP) 水平升高时, Th17 水平也呈升高的趋势, 且其与血清 IL-6 的表达有正相关的关系, 而 IL-6 对于 Th17 的增殖分化又具有促进的作用, 且由于 Th17 与 Th1 的相互作用, 会使得机体在二期梅毒时 Th1 水平减少, 这也是二期梅毒细胞免疫作用出现异常的主要原因之一^[16]。在进入二、三期梅毒时机体自身的细胞免疫作用因 Th1/Th2 平衡异常, 使得细胞免疫出现损害, 免疫调节由 Th1 向 Th2 转换。在 Th1 向 Th2 转换的过程中, 起到主要作用的是白细胞介素-33 (IL-33), IL-33 属于 Th2 细胞的重要激活因子之一, 其通过特异性通路可诱导 Th2 介导的固有和适应性免疫反应, 促进 Th1 向 Th2 的转换; 此外, IL-33 通过与其受体 ST2L 结合调节特异性和先天性免疫细胞功能, 诱导 Th2 型细胞免疫, 抑制免疫应答, 促进病情进展; IL-33 水平升高可通过诱导 Th1/Th2 免疫失衡抑制细胞免疫功能, 导致 TP 感染加重^[17]。白细胞介素-13 (IL-13)、白细胞介素-4 (IL-4) 等因子均由 Th2 分化产生, 其中 IL-13 可有效地对 Th1 细胞的活化进行抑制, 使得 Th1 分泌的 IL-12、IFN- γ 等因子减少, 进而使 Th1 在二、三期梅毒的免疫作用被抑制, Th2 细胞的免疫作用占据主要作用, 导致机体处于 TP 持续感染的状态; IL-4 属于一种由丝裂原刺激的 CD4⁺T 淋巴细胞、抗原细胞产生的一种炎症因子, 其在二、三期梅毒可以对 B 细胞进行激活, 并对其表面的主要组织相容复合体 (MHC) II 类抗原表达起到促进的作用, 进而对 B 细胞的抗原呈递作用进行加强, 促进 T 淋巴细胞的分化、增殖, 在二、三期梅毒中发挥重要作用^[18]。

9 型辅助性 T 细胞 (Th9) 细胞属于一种由 Th2 分化而

来的,具有增加炎症细胞数量并分泌炎症介质的作用;白细胞介素-9(IL-9)作为Th9主要分泌的炎症因子,在梅毒的免疫机制中发挥重要作用,其可促进Th17细胞分泌IL-17、IFN- γ 及TNF等促炎因子,进而使得机体出现炎症反应,且这种炎症反应与某些自身免疫性疾病息息相关;此外,若Th9细胞与其他免疫细胞的动态平衡被破坏,可导致免疫疾病的发生,因此,抑制Th9的活性或阻断其表达可能对抑制TP感染具有一定的指导意义^[19]。

二期梅毒存在CD4⁺/CD8⁺平衡失调,使二期梅毒患者的NK细胞活性被抑制,导致DTH出现障碍。NK细胞水平降低可影响机体从多个环节消除TP,是TP逃避免疫监视的主要因素之一。CD4⁺CD25⁺Tregs的缺乏或功能障碍会影响免疫环境的稳定性,但CD4⁺CD25⁺Tregs的增多会抑制机体的免疫功能,使TP可以有效避免被机体消除,导致感染扩散或长期持续存在^[20]。相关研究显示,梅毒患者外周血中CD4⁺CD25⁺Tregs的显著增加可加强机体对TP的抵抗^[21]。

2.2.3 梅毒血清固定中的免疫作用 梅毒血清固定是指梅毒患者经过正规治疗后(早期梅毒在治疗结束6个月以后,晚期梅毒在治疗结束1年半以后),非TP抗体滴度下降至一定程度(一般 $\leq 1:8$)即不再下降,且始终不转阴。有研究表明,在机体的Th1/Th2出现失衡导致机体自身细胞免疫被破坏后,会使得机体血清固定组细胞出现异常,即CD4⁺T淋巴细胞水平下降至低于正常组,CD8⁺T淋巴细胞水平升高至高于正常组,进而使得机体的CD4⁺/CD8⁺平衡出现异常,机体的免疫功能被进一步破坏,导致机体清除TP的能力下降,使得梅毒血清出现固定的现象^[22]。此外,在梅毒血清固定的患者中NK细胞也具有较为重要的作用,在NK细胞活化后,会使得机体分泌大量的IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子,进而使得Th1的免疫优势被激活,发挥免疫调节作用;NK属于一种具有抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用的效应细胞,通过与机体内相应的靶细胞进行结合后发挥免疫作用,在机体出现梅毒血清固定时,使NK细胞与血清中的相应靶细胞的结合作用出现障碍,进而使得机体对于TP的清除作用出现异常,故而,NK细胞在梅毒血清固定患者的病情进展研究中具有重要的研究价值。

2.3 免疫逃逸 TP可能通过毒力变异、抗原变异等方式来逃避机体自身的免疫清除,致使免疫逃逸的发生,进而促进疾病的进展,加重患者的临床症状,其机制在于,TprK抗原变异的存在能使TP逃避宿主的免疫反应,从而有助于TP的慢性感染,TprK基因C区含有T细胞表位,可刺激机体产生细胞免疫反应;TprK基因V区存在B细胞表位,可刺激机体产生体液免疫反应^[23]。此外,有

研究表明,随着梅毒患者的TP感染时间的延长,V6区域的基因多样性得以增加,进而使V6区域的基因转换更为普遍,而抗-V6抗体与V6基因的多样性具有正相关的关系,进一步证实了TprK的基因序列变异性与TP的免疫逃逸的相关性^[24]。总之,TprK对于TP的免疫逃逸作用机制主要是通过自身基因变异来实现的,这也许可以为后续对TP细胞的免疫逃逸进行抑制,抑制机体的TP感染提供一定的研究基础。

3 小结与展望

本研究主要从梅毒的发病机制、梅毒患者的细胞免疫学反应方面(固有免疫、细胞免疫、免疫逃逸等)进行综述,同时详细分析不同分期的梅毒的免疫作用,发现梅毒的免疫作用主要与机体的巨噬细胞、DC细胞、NK细胞、Th1细胞、Th17细胞等的免疫作用有关,临床可根据上述细胞的变化情况对梅毒疾病发生、发展及转归情况进行分析。对于梅毒患者检查的最主要手段就是血清检测,属于预防梅毒的主要环节之一,临床上对于将要住院的患者,有必要进行梅毒等传染性疾病的检测,以免因患者隐瞒感染史最终导致院内感染现象的发生。孕产妇属于梅毒感染的特殊人群之一,需院内妇产科门诊加强对于梅毒的宣传,提高备孕人群对于婚前检查、产中筛查的意识,进而减少母婴传播的发生率。通过本文的阐述希望能给临床医务工作者提供一定的借鉴和参考,以期在临床对梅毒患者的病情监测与治疗方面提供指导。

参考文献

- [1] 高晓莉,武铮,王剑锋,等.梅毒的细胞免疫学发病机制研究进展[J].中国艾滋病性病,2020,26(10):1144-1146.
- [2] 刁玉增,安仲武,李海英,等.梅毒螺旋体感染者血清Tim-3水平与机体免疫功能相关性分析[J].蚌埠医学院学报,2021,46(3):356-359.
- [3] 刘凤辉,郑碧英,张俊爱,等.固有免疫在梅毒螺旋体感染免疫致病中的作用和机制[J].山西医药杂志,2019,48(3):312-316.
- [4] 张瑞丽,王千秋.梅毒螺旋体膜蛋白Tpp17调节血管内皮屏障通透性的机制研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2015,35(7):506-510.
- [5] 鲁东平,贾婕,魏少凤,等.梅毒螺旋体TpF1蛋白诱导巨噬细胞活化并促进细胞因子分泌的研究[J].中国艾滋病性病,2021,27(10):1115-1119.
- [6] SMIBERT O C, ABBINGA S, SPELMAN D W, et al. Neurosyphilis: concordance between cerebrospinal fluid analysis and subsequent antibiotic strategy for patients undergoing evaluation of a diagnosis of neurosyphilis[J]. Int J Infect Dis, 2019, 82(5): 73-76.
- [7] 赵洋,栾兴宝,杜天意,等.梅毒血清固定影响因素及发生机制

序贯血液净化治疗急性重症有机磷中毒 对患者心肌功能的影响

徐小侠, 陈 敏

(庆阳市第二人民医院急诊科, 甘肃 庆阳 745000)

摘要: **目的** 探讨序贯血液净化治疗急性重症有机磷中毒对患者血清胆碱酯酶 (CHE)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、缺血修饰白蛋白 (IMA) 水平的影响。**方法** 以随机数字表法将 2019 年 12 月至 2021 年 11 月期间于庆阳市第二人民医院就诊的 80 例急性重症有机磷中毒患者分为对照组 (40 例) 和观察组 (40 例)。给予所有患者常规急诊治疗, 对照组患者在此基础上进行血液灌流治疗, 观察组患者在对照组的基础上进行序贯血液净化治疗, 两组患者均观察至出院。比较两组患者治疗后的临床疗效、临床指标, 治疗前后血清 CHE、NSE 及心肌损伤标志物水平。**结果** 治疗后观察组患者临床治疗总有效率高于对照组; 观察组患者 CHE 活性恢复时间、昏迷时间、住院时间均短于对照组, 阿托品使用剂量少于对照组; 治疗后两组患者 CHE 水平均升高, 且观察组较对照组升高; 血清 NSE、CK、LDH、CK-MB、IMA 水平均降低, 且观察组较对照组降低 (均 $P < 0.05$)。**结论** 序贯血液净化可通过提高毒素清除率, 快速恢复急性重症有机磷中毒患者血清 CHE 活性, 从而减少阿托品使用量, 减轻患者心肌与神经系统的损伤, 进而缩短昏迷与住院时间, 提升治疗效果。

关键词: 有机磷中毒; 序贯血液净化; 血液灌流; 心肌功能

中图分类号: R595

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0024.05

作者简介: 徐小侠, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 临床急诊医学。

- 的研究进展 [J]. 北京医学, 2020, 42(10): 963-965.
- [8] 张伟, 王政洁, 闫越颖, 等. Tim-3 对早期梅毒患者外周血 CD56 dim NK 细胞的影响及初步机制 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(16): 2005-2010.
- [9] 刘宏业, 韩燕, 尹跃平. 梅毒免疫和梅毒螺旋体的研究进展 [J]. 国际皮肤性病杂志, 2016, 42(6): 490-493.
- [10] 陈俊, 季必华. 细胞因子与梅毒免疫的研究进展 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2016, 30(11): 1175-1177, 1181.
- [11] 陈锐, 郑雅雯, 陈红, 等. 梅毒的免疫学实验诊断进展 [J]. 皮肤病诊疗学杂志, 2021, 28(1): 69-72, 77.
- [12] 彭滢, 王佳伟. 我国人类免疫缺陷病毒和梅毒螺旋体感染中枢神经系统研究进展 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(7): 391-396.
- [13] 郭娜, 栗斌, 姜太一, 等. 人类获得性免疫缺陷病毒 1 型或 / 和梅毒感染对单核细胞表型及功能的影响 [J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(4): 308-312.
- [14] 陈丹, 李智铭, 林建新, 等. 梅毒血清固定患者外周血中 Th17/Treg 细胞、Foxp3 和 ROR- γ t 的表达水平及相关性研究 [J]. 北京医学, 2017, 39(11): 1146-1149.
- [15] 胡鹏飞, 胡南, 葛亮, 等. 大败毒胶囊对梅毒血清固定患者外周血 Treg/Th17 比例及 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平的影响 [J]. 中国性科学, 2016, 25(6): 146-148.
- [16] 黄勇, 崔雪娇, 李双庚, 等. T 淋巴细胞亚群在梅毒血清固定患者外周血表达及对患者发病机制影响分析 [J]. 中国性科学, 2018, 27(9): 94-97.
- [17] 章鹏飞, 季必华. 早期梅毒患者治疗前后血清 IL-27 和 IL-33 水平检测 [J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(5): 453-456.
- [18] 于晓云, 闫宁, 李子海, 等. CXCL8、CXCL10 和 Th1/Th2 细胞因子在神经梅毒患者的血清和脑脊液中的表达情况研究 [J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(4): 335-340.
- [19] 刘敏, 张君, 蔡茂强, 等. 梅毒血清固定患者外周血 Th9 细胞的检测 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2017, 24(6): 373-376.
- [20] 关杨, 吴肖冰, 郑锦芬, 等. 梅毒血清固定患者外周血 CD4⁺CD25⁺ 叉状头螺旋转录因子 + 调节性 T 细胞及其相关因子的表达 [J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(6): 326-330.
- [21] 余快, 银林, 何流. 不同分期梅毒患者外周血中 T 细胞亚群表达差异及价值 [J]. 中国性科学, 2019, 28(10): 111-114.
- [22] 边可, 熊琦, 雷微, 等. 梅毒血清固定患者外周血单个核细胞中转录因子 T-bet/GATA-3 的表达 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2017, 31(3): 258-262.
- [23] PARVEEN N, FERNANDEZ M, HAYNES A M, et al. Non-pathogenic borrelia burgdorferi expressing treponema pallidum TprK and Tp0435 antigens as a novel approach to evaluate syphilis vaccine candidates [J]. Vaccine, 2019, 37(13): 1807-1818.
- [24] 张素芳, 周平玉. 梅毒螺旋体部分膜蛋白研究进展 [J]. 国际皮肤性病杂志, 2015, 41(3): 203-206.