

妊娠梅毒 RPR 滴度对围产结局及新生儿血清学转归的影响

王根菊, 韩国荣, 江红秀, 王翠敏, 丁 祎, 和沁园

(东南大学附属第二医院妇产科, 江苏 南京 210003)

[摘要] **目的:**探讨孕母梅毒快速血浆反应试验(rapid plasma regain, RPR)滴度与新生儿 RPR 阳性率及围生结局关系。**方法:**对 2009 年 1 月 1 日—2014 年 2 月 1 日经 RPR 和梅毒螺旋体颗粒凝集试验筛查, 192 例妊娠合并梅毒孕母分娩前及其部分新生儿出生时及 6 月龄时外周血检测, 比较孕母 RPR 滴度与新生儿 RPR 阳性率、阴转率及不良围生结局的关系。**结果:**新生儿 RPR 滴度与孕母呈正相关, 孕母 RPR 滴度 1:1 时, 新生儿 RPR 阳性率 68.4%; 孕母 RPR 滴度 1:2 时, 新生儿 RPR 阳性率 87.0%; 当孕母 RPR 滴度 $\geq 1:8$ 时, 新生儿 RPR 阳性率 100.0%; 孕母 RPR 滴度 $\geq 1:8$ 与 $\leq 1:4$ 比较, 新生儿 RPR 阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。孕母 RPR 滴度 $\geq 1:8$ 时, 婴儿 6 月龄 RPR 阴转率下降, 与 RPR 滴度 $\leq 1:4$ 比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着孕母 RPR 滴度的升高, 畸形、死胎及新生儿死亡、早产及先天性梅毒的风险升高, 婴儿不良结局风险升高。当孕母 RPR 滴度 $\geq 1:8$ 时, 与孕母 RPR 滴度 $\leq 1:4$ 比较, 新生儿畸形、早产、先天性梅毒增多, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**随着孕母 RPR 滴度的升高, 新生儿 RPR 阳性率升高, 当 RPR 滴度 $\geq 1:8$ 时, 新生儿 RPR 阳性率为 100%, 6 月龄阴转率下降, 胎儿畸形、早产、先天性梅毒发生率显著升高。

[关键词] 妊娠合并梅毒; 妊娠结局; 先天性梅毒; 胎儿畸形; RPR 滴度

[中图分类号] R759

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)11-1624-04

doi:10.7655/NYDXBNS20151127

Effects of rapid plasma regain titer of syphilis during pregnancy on perinatal outcome and serologic outcome of the newborn

Wang Genju, Han Guorong, Jiang Hongxiu, Wang Cuimin, Ding Yi, He Qinyuan

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Hospital Affiliated to Medical School, Southeast University, Nanjing 210003, China)

[Abstract] **Objective:**To analyze the relationship between rapid plasma regain (RPR) titer of syphilis and adverse pregnancy outcomes in pregnant women and RPR positive rate of newborns. **Methods:**From Jan 1, 2009 to Feb 1, 2014, 192 pregnant women with syphilis were screened by RPR test and treponema pallidum particle agglutination (TPPA) test before delivery and some of the newborn were screened for peripheral blood at birth and 6 months, so that to find the relationship between RPR titer of syphilis in pregnant women and RPR positive rate and negative conversion rate of the newborns, as well as the adverse pregnant outcomes in pregnant women with syphilis. **Results:**RPR titer of newborns was closely relative to their mothers. When RPR titer of pregnant women was 1:1 and 1:2, PRP positive rate of the newborns was 68.4% and 87.0%, respectively. When RPR titer of pregnant women was higher than 1:8, PRP positive rate of the newborns reached 100% and higher than those with mother's RPR titer was $\leq 1:4$ ($P < 0.05$). When RPR titer of pregnant women was $\geq 1:8$, the RPR negative conversion rate of the 6-month newborns was decreased, compared that with mother's RPR titer was $\leq 1:4$ ($P < 0.05$). With the rise of RPR titer of pregnant woman, risk of malformation, stillbirth, preterm birth, congenital syphilis, neonatal death and adverse newborn outcome increased. Preterm birth, congenital syphilis and neonatal malformation rates were increased when RPR titer of pregnant women was $\geq 1:8$, compared that when RPR titer of pregnant women was $\leq 1:4$ ($P < 0.05$). **Conclusion:**With the increase of RPR titer syphilis in pregnant women, PRP positive rate of the newborns was also increased. In addition, when RPR titer of pregnant women was $\geq 1:8$, PRP positive rate of the newborn reached 100%, the RPR negative conversion rate of the 6-month newborns was decreased, and occurrence rates of malformation, preterm birth and congenital syphilis were significantly increased.

[Key words] pregnancy complicated syphilis; pregnant outcomes; congenital syphilis; malformation; RPR titer

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(11):1624-1627]

近几十年来随着我国改革开放及性传播疾病的蔓延,梅毒发病率呈逐渐上升趋势,导致妊娠合并梅毒也日渐增多。研究表明 60%~100%未经治疗过的妊娠梅毒会发生不良妊娠结局^[1]。为了解妊娠期梅毒感染程度与围生结局的关系,对东南大学附属第二医院妇产科收治的妊娠合并梅毒病例进行回顾性分析,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2009 年 1 月 1 日—2014 年 2 月 1 日在东南大学附属第二医院妇产科分娩的妊娠合并梅毒感染的孕妇 192 例,年龄 21~38 岁,平均年龄 24 岁,新生儿完成 6 个月的跟踪随访。妊娠梅毒诊断标准:孕妇本人或配偶有梅毒感染史;梅毒螺旋体颗粒凝集试验 (treponema pallidum particle agglutination, TPPA) 和快速血浆反应试验 (rapid plasma regain, RPR) 均阳性;具有梅毒的临床症状和体征;依据有无临床症状、体征分为显性和潜伏梅毒^[2-3]。新生儿先天梅毒诊断标准:①母亲和新生儿梅毒血清学检查呈阳性,梅毒螺旋体滴度持续上升,或滴度高于其母 4 倍;②新生儿血液中暗视野也查出梅毒螺旋体;③新生儿有下列 2 个以上临床特征及表现:肢端掌趾脱皮、黏膜损害、斑疹、肝脾肿大、低体重、病理性黄疸、呼吸困难、水肿、腹水、梅毒假性麻痹、血小板减少和贫血。

1.2 方法

采用 RPR 及 TPPA 检测孕母及新生儿血清标本,试验方法参照试剂盒说明书。

1.3 统计学方法

使用 SPSS17.0 统计学软件,定性资料的描述采用频数和率,组间比较进行 χ^2 检验,等级资料间的相关分析采用 Spearman 等级相关, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

因 31 例死胎、畸形、早产、其他因素等转儿科治疗而未抽取婴儿静脉血,实际随访新生儿 161 例,出生时 TPPA 均为阳性,故只比较新生儿 RPR 的阳性率及阴转率。

等级相关 Kendall's tau-b 方法计算新生儿 RPR 滴度与孕母 RPR 滴度呈正相关(相关系数为 1.000, $P < 0.001$),孕母 RPR 滴度越高,新生儿出生后 RPR 滴度也越高。通常新生儿的 RPR 滴度小于等于孕母的滴度(表 1),孕母 RPR 滴度 1:4 组中的 1 例婴儿出生后 RPR 滴度 1:32,是母亲的 8 倍,该例新生儿 6 月龄时 RPR 未转阴,1 岁时 RPR 滴度仍为 1:8,诊断为胎传隐性梅毒。当孕母 RPR 滴度为 1:1 时,新生儿出生时 RPR 阳性率 68.4%,随着孕母 RPR 滴度的升高,新生儿 RPR 阳性率逐渐升高,当孕母 RPR 滴度 $\geq 1:8$ 时,新生儿 RPR 阳性率 100.0%,与孕母 RPR 滴度 $\leq 1:4$ 比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=22.7, P < 0.05$)。新生儿出生时 RPR 滴度越低,6 月龄时 RPR 阴转率越高,随着 RPR 滴度的逐渐升高,6 月龄阴转率下降,等级相关系数为 1.000 ($P < 0.001$),RPR $\geq 1:8$ 与 RPR $\leq 1:4$ 比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=45.57, P < 0.05$)。

孕母 RPR $\leq 1:4$ 组中,病例总数 123 例,2 例新生儿早产死亡,1 例死胎,正常儿 120 例。孕母 RPR $\geq 1:8$ 组病例总数 69 例,有 4 例胎儿畸形,累计不良结局共 17 例,正常儿 52 例(表 2)。统计学分析,孕母 RPR $\geq 1:8$ 组,畸形、早产、先天性梅毒发生与孕母 RPR $\leq 1:4$ 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),两组新生儿死亡及死胎的发生,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组正常儿比例差异有统计学意义,说明 RPR 滴度越高,不良妊娠结局风险越高。其中 5 例先天性梅毒儿的母亲均为现症感染。7 例胎儿畸形中,6 例孕妇系现症感染,仅 1 例为既往感

表 1 孕母分娩前 RPR 滴度与新生儿 RPR 阳性率及 6 月龄时阴转率的关系

Table 1 Relationship between RPR titer of syphilis before delivery, RPR positive rate of the newborns and negative conversion rate after six months of born

孕母 RPR 滴度	例数	新生儿 RPR 滴度							阳性率 (%)	6 月龄阴转率[n(%)]
		阴性	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32		
1:1	38	12	19	7	0	0	0	0	68.4	36(94.7)
1:2	46	6	27	10	3	0	0	0	87.0	40(90.0)
1:4	30	1	7	14	6	1	0	1	96.7	22(75.9)
1:8	26	0	4	7	10	4	1	0	100.0	13(50.0)
1:16	15	0	1	0	6	5	2	1	100.0	4(26.7)
>1:32	6	0	0	0	0	2	2	2	100.0	1(16.7)

染; 新生儿死亡中 4 例为现症感染, 1 例为既往感染; 死胎中现症感染 3 例, 既往感染 1 例; 早产中现症感染的孕妇 10 例, 既往感染仅 1 例。现症感染的孕妇发生畸形、早产、先天性梅毒的风险均较

既往感染大, 以上结果说明围生不良结局与孕母 RPR 基线密切相关, 同时现症感染对不良围生结局影响大。孕母感染的程度直接决定了孩子的感染程度及胎儿的结局。

表 2 孕母分娩前 RPR 滴度与围产结局的关系

Table 2 Relationship between RPR titer of syphilis in pregnant women and pregnancy outcomes (n)

孕母 RPR 滴度	例数	胎儿畸形	新生儿死亡	死胎	早产	先天性梅毒	正常新生儿
≤1:4	123	0	2	1	2	0	120
≥1:8	69	7	3	3	9	5	52
χ ² 值		12.95	1.29	2.71	10.67	9.05	23.34
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

妊娠合并梅毒可通过脐带血及胎盘传播感染胎儿, 对母婴造成极大危害。尽管妊娠期间, 梅毒容易被检测和治疗, 但目前梅毒感染仍然是围产儿死亡的一个重要原因^[4-5]。尤其是妊娠合并梅毒患者怀孕期间不接受治疗, 或者在怀孕后期才接受治疗, 以及 RPR 基线高滴度都是不良妊娠结局的危险因素之一^[4,6]。无论是活动期梅毒还是潜伏期梅毒, 均可导致流产、早产、死胎、先天梅毒儿, 甚至新生儿死亡。近年来, 我国梅毒发病率呈迅速上升趋势^[7], 导致妊娠合并梅毒患者数目随之上升。东南大学附属第二医院收治的妊娠感染性疾病中梅毒发病率整体呈上升趋势。妊娠期梅毒常无明显临床症状, 潜伏梅毒占绝大多数, 这可能与孕妇体内免疫系统暂时处于抑制状态有关^[8]。

梅毒影响胎儿胎盘的机制: 一是经过脐静脉血进入胎儿体内, 发生胎儿梅毒, 累及胎儿的各器官系统并能广泛侵犯多个脏器, 包括胎儿内脏、神经、骨骼及皮肤黏膜, 造成妊娠期梅毒孕妇发生早产、死胎和胎儿先天梅毒等; 二是可以通过破坏胎盘绒毛细胞滋养层的屏障作用, 造成胎盘组织的局灶性坏死, 脐动脉炎症、缺氧病变及绒毛炎症水肿, 使胎盘屏障功能减退、破坏, 引起宫内感染^[9]。

表 1 显示新生儿的宫内感染状况与孕母 RPR 的滴度密切相关, RPR 滴度越高, 新生儿出生时的 RPR 阳性率就越高, 且两者呈正相关。当孕母 RPR 滴度 ≥1:8 时, 新生儿出生时的 RPR 阳性率达到 100.0%。这也提示我们医务人员, 当 RPR 滴度 >1:8, 应该告知家属及本人妊娠结局, 新生儿出生后 RPR 阳性, 尤其是治疗无效、青霉素过敏而用其他方案如头孢曲松治疗的患者, 妊娠结局未必满意, 孕母 RPR 滴度越高, 传给胎儿的抗体量越大, 新生儿出

生时的 RPR 阳性率越高, 先天性梅毒的可能性越大。随着孕母 RPR 滴度的升高, 新生儿 6 月龄时 RPR 阴转率下降, 长期不转阴, 先天性梅毒风险升高。考虑部分患儿血清学指标阳性为母亲感染后传递抗体的可能性大, 对他们的随访时间应该个体化, 当新生儿出生后 RPR 滴度较母血增高 4 倍以上时应高度怀疑胎传梅毒。本文 1 例新生儿皮肤黏膜缺损, 其母系一期梅毒 RPR 滴度 1:32, 考虑妊娠结局与梅毒的现症感染密不可分。

表 2 显示畸形发生、新生儿死亡、早产、先天性梅毒及死胎的发生与 RPR 滴度密切相关, 滴度越高, 畸形、死胎及新生儿死亡、早产及先天性梅毒的风险越大, 尤其是畸形、早产和先天性梅毒的发生率, 孕母 RPR 滴度 ≥1:8 与 RPR 滴度 ≤1:4 比较, 差异显著, 现症感染的孕妇, 围产不良结局较既往感染风险明显增加。所以当孕母 RPR 滴度 ≥1:8 及现症感染时, 应告知胎儿畸形、早产及先天性梅毒的可能性增大, 由家属及本人考虑妊娠是否继续, 本研究中 1 例 RPR 1:64 的孕妇, 胎儿腹水伴畸形为孕晚期发现梅毒, 治疗时青霉素过敏, 红霉素治疗不敏感, RPR 滴度持续不降, 后 B 超提示胎儿腹水畸形。即使 RPR 滴度降到 1:8 以下时, 仍然不能避免不良结局的发生, 本研究中 1 例死胎就发生于孕母 RPR 1:1 的梅毒孕妇。当孕母 RPR 滴度 ≥1:8 时, 新生儿死亡及死胎发生率明显升高, 但是与 RPR 滴度 ≤1:4 比较, 统计学差异不明显, 考虑与本研究中 RPR 滴度 1:4 及以下样本量 123 例, 1:8 及以上样本量 69 例, 悬殊过大有关, 可考虑扩大样本量。

考虑到新生儿在分娩时接触感染孕妇分泌物、血液或生殖器病变可导致获得性梅毒。当孕母 RPR 滴度 ≤1:4 现症感染时, 这部分新生儿出生后可予注射卞星青霉素 5 万 U/kg, 预防新生儿梅毒, 同时对于先天性梅毒儿也有治疗作用。对于妊娠梅毒的

治疗,青霉素是首选药物,如过敏可选用第三代头孢类药物或红霉素^[10]。但是尚无资料显示除卞星青霉素及青霉素以外的药物对宫内婴儿的疗效,只有青霉素及卞星青霉素能够同时治疗孕妇本人及宫内感染的胎儿。

对于妊娠梅毒,国内有多个学者认为,妊娠合并梅毒最好终止妊娠,以杜绝先天性梅毒的发生,最好治愈后再计划妊娠^[11-12]。Berman 等^[13]研究表明,如果孕期不治疗,80%的梅毒感染孕妇导致严重妊娠不良结局,包括死胎、早产、新生儿死亡或先天性梅毒感染等。

总之,梅毒持续感染是先天性梅毒、新生儿死亡、死胎及导致胎儿畸形及残疾的一个重要原因。尤其是 RPR 滴度 $\geq 1:8$ 及现症感染时,新生儿宫内感染及不良结局的风险明显升高,RPR 滴度 1:8 也是治疗性引产的一个界点。大多数不良结果发生在妊娠合并梅毒没有治疗或只在孕晚期接受治疗、RPR 高滴度尤其是治疗不敏感的患者。但是可以通过早期检测和治疗,减少减轻风险,因此强调早期检测和规范治疗是唯一有效阻止梅毒母婴传播的手段。有文献报道多数地区妊娠合并梅毒的发病率为 2%~5%^[14],建议对所有首次产前梅毒筛查结果阳性者,应暂缓妊娠计划,先进行系统治疗,RPR 滴度降为 1:4 以下,并持续低水平 6 个月以上,才能计划妊娠^[7]。

[参考文献]

- [1] 张 荣, 阚乃颖. 妊娠期梅毒的临床结局[J]. 安徽医学, 2012, 16(2): 192-193
- [2] 刘冬先, 徐昌敏, 严小枫, 等. 妊娠梅毒 58 例流行特征及预后分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(8): 926-929
- [3] 蔡碧珊, 郑道城, 陈永锋. 心理干预对复发性生殖器疱

疹患者的心理健康状况的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2005, 11(22): 95-96

- [4] Qin JB, Feng TJ, Yang TB, et al. Risk factors for congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in offspring of women with syphilis in Shenzhen, China: a prospective nested case-control study[J]. Sex Transm Dis, 2014, 41(1): 13-23
- [5] Watson-Jones D, Changalucha J, Gumodoka B, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy[J]. J Infect Dis, 2002, 18(6): 940-947
- [6] Deperthes BD, Meheus A, O'Reilly K, et al. Maternal and congenital syphilis programmes: Case studies in Bolivia, Kenya and South Africa[J]. Bull World Health Organ, 2004, 82(6): 410-416
- [7] 万正敏. 妊娠合并梅毒的干预措施对围产结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(3): 481-484
- [8] 樊向荣, 惠 悦. 妊娠合并梅毒[J]. 中华围产医学杂志, 1998, (4): 190-192
- [9] 曹赞孙. 现代围产医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 376-378
- [10] 梁西岚. 妊娠合并梅毒临床诊治探讨[J]. 河北医学, 2011, 6(6): 785-787
- [11] 林 宇, 陈涵强. 新生儿先天梅毒 28 例临床诊断和治疗[J]. 中国优生与遗传杂志, 1999, 7(2): 95
- [12] 邓庆珊, 温济英, 何秋婉, 等. 妊娠期抗梅毒治疗对胎婴儿的影响[J]. 中国基层医药, 2006, 13(5): 846-847
- [13] Berman Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment[J]. Bull World Health Organ, 2004, 82(6): 433-438
- [14] Turcanu C, Perko T, Laes E. Public participation processes related to nuclear research installations: What are the driving factors behind participation intention[J]. Public Underst Sci, 2014, 23(3): 331-347

[收稿日期] 2014-04-01