

## 梅毒母婴阻断中治疗时机与疗程对婴幼儿血清学结局的影响

顾朝阳<sup>1</sup>, 尹力<sup>2</sup>, 刘超<sup>3</sup>, 陈科锦<sup>4</sup>

<sup>1</sup>常州市钟楼区妇幼保健计划生育服务中心, 江苏常州 213000; <sup>2</sup>解放军总医院医学创新研究部, 北京 100853; <sup>3</sup>北京卫戍区海淀第三十三离职干部休养所, 北京 100089; <sup>4</sup>常州市妇幼保健院保健部, 江苏常州 213000

**摘要:** **背景** 梅毒母婴传播导致全球每年数十万例不良妊娠结局, 我国防控形势尤为严峻。尽管孕期青霉素治疗是核心策略, 但治疗时机选择、血清学固定人群管理及规范方案有效性仍存争议。**目的** 评估不同治疗措施对梅毒孕妇及其所生婴幼儿血清学结局的影响, 探讨治疗时机及疗程差异的临床意义。**方法** 采用回顾性队列研究设计, 以常州市2015年1月至2019年12月的梅毒感染孕妇为研究对象, 按照干预措施分为未治疗组、单疗程组及双疗程组。通过分层分析比较各组婴幼儿梅毒特异性抗体转阴时间、感染排除时间及母体非特异性抗体滴度变化。**结果** 未治疗组( $n=145$ )、单疗程治疗组( $n=116$ )与双疗程治疗组( $n=148$ )在年龄、民族、学历、婚姻状态、梅毒分期、感染途径等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但三组孕妇的血清滴度降幅存在显著差异( $H=16.762, P<0.001$ ), 而双疗程治疗使婴幼儿的特异性抗体中位转阴时间缩短 [ $M(IQR): 6(3 \sim 12)$  vs  $9(6 \sim 12)$ ,  $P=0.008$ ]。治疗启动时机对单疗程、双疗程的多个治疗亚组在母体血清滴度降幅、所生婴幼儿特异性抗体转阴时间及婴幼儿梅毒排除时间等方面的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。血清固定孕妇的治疗获益有限, 其新生儿抗体转阴时间与未治疗组差异无统计学意义( $H=3.994, P>0.05$ )。高滴度组与低滴度组的两组滴度降幅差异有统计学意义( $P<0.001$ ), 主要表现在高滴度组中在分别接受单疗程、双疗程治疗后滴度降幅显著 [ $M(IQR): 0(0 \sim 1), 1(0 \sim 3)$ ]。通过析因分析结合 Bootstrap 自助法(各因素组合亚组抽样 80 次验证)发现, 不同治疗强度与高低滴度因素间交互作用极显著( $P<0.001$ ), 且高滴度组随治疗强度增加滴度变化更明显、患者获益更大, 符合临床实践。**结论** 分娩前完成足疗程青霉素治疗可加速婴幼儿血清学转阴, 但也需重新评估血清固定孕妇的治疗必要性。

**关键词:** 梅毒; 母婴阻断; 血清学结局; 治疗时机; 血清固定

中图分类号: R759.1; R714.25; R725.1

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)09-0832-08

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25042104

引用本文: 顾朝阳, 尹力, 刘超, 等. 梅毒母婴阻断中治疗时机与疗程对婴幼儿血清学结局的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (9): 832-839.

## Influences of timing and duration of treatment on serologic outcomes in infants in mother-to-child interruption of syphilis

GU Chaoyang<sup>1</sup>, YIN Li<sup>2</sup>, LIU Chao<sup>3</sup>, CHEN Kejin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Changzhou Zhonglou District Maternal and Child Health and Family Planning Service Center, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Medical Innovation and Research Division of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>3</sup>Beijing Garrison Haidian 33rd Separation Cadre Training Center, Beijing 100089, China; <sup>4</sup>Department of Health Care, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: CHEN Kejin. Email: chenkejin@njmu.edu.cn

**Abstract: Background** Syphilis mother-to-child transmission causes hundreds of thousands of adverse pregnancy outcomes globally each year, with China's prevention and control situation being particularly severe. Although penicillin treatment during pregnancy is the core strategy, controversies persist regarding the optimal timing of treatment, the management of serofast populations, and the effectiveness of standardized protocols. **Objective** To evaluate the effect of different treatment regimens on serological outcomes in infants born to mothers with syphilis, and explore the clinical implications of variations in treatment timing and duration. **Methods** A retrospective cohort study design was performed in pregnant women with syphilis infection in Changzhou from January 2015 to December 2019, and the patients were categorized into untreated group, single-course group, and

收稿日期: 2025-04-21

基金项目: 中国性病艾滋病防治协会-艾伯维妇幼关爱及预防母婴传播基金(PMTCT201904); 常州市卫生青年人才培养项目(CZQM2020101)

第一作者: 顾朝阳, 本科, 副主任医师。Email: 505526998@qq.com

通信作者: 陈科锦, 硕士, 主治医师。Email: chenkejin@njmu.edu.cn

double-course group according to different intervention methods. The time of syphilis-specific antibody conversion in infants, time of infection exclusion and changes in maternal non-specific antibody titers were compared among the groups by stratified analysis. **Results** There were no statistically significant differences in demographic characteristics such as age, ethnicity, education level, marital status, syphilis stage, and mode of infection among the three groups ( $P>0.05$ ). However, significant difference was found in the reduction of serum titers among pregnant women in the untreated group ( $n=145$ ), single-course treatment group ( $n=116$ ), and double-course treatment group ( $n=148$ ) ( $P<0.001$ ). Additionally, double-course treatment shortened the time to seroconversion of treponema pallidum antibodies in infants [ $M(IQR)$ : 6(3, 12) vs 9(6, 12),  $P=0.008$ ]. There were no significant differences between the single-course and double-course treatment subgroups in terms of maternal serum titer reduction, the time to seroconversion of specific antibodies in infants, and the time to exclusion of syphilis in infants ( $P>0.05$ ). The therapeutic benefits for pregnant women with fixed serum titers were limited, and there was no significant difference in the time to seroconversion of antibodies in their newborns compared to the untreated group ( $P>0.05$ ). The difference in titer reduction between the high titer group and the low titer group was significant ( $P<0.001$ ), mainly manifested in the high titer group, where titer reduction was significant after receiving single-course and double-course treatments [ $M(IQR)$ : 0 (0, 1), 1 (0, 3)]. Using factorial ANOVA combined with the Bootstrap resampling method (each factor combination subgroup was sampled 80 times for validation), it was found that the interaction between different treatment intensities and high/low titer levels was extremely significant ( $P<0.001$ ). Moreover, in the high-titer group, more pronounced titer changes were observed with increasing treatment intensity, resulting in greater patient benefits, which aligns with clinical practice. **Conclusion** Completion of a full course of penicillin therapy prior to delivery accelerates the recovery of serologic conversion in infants, but the need for therapy in serofixed pregnant women also needs to be reassessed.

**Keywords:** syphilis; mother-to-child transmission; serological outcomes; treatment timing; serofast state

**Cited as:** Gu CHY, Yin L, Liu CH, et al. Influences of timing and duration of treatment on serologic outcomes in infants in mother-to-child interruption of syphilis[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(9): 832-839.

梅毒是由苍白螺旋体(*treponema pallidum*, TP)引起的性传播疾病,其母婴传播可导致流产、死产、早产及先天性梅毒(Congenital Syphilis, CS),是全球重大公共卫生问题。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2021年报告,全球每年约70万孕妇感染梅毒,其中30%~50%未规范治疗,导致约35万例不良妊娠结局和20万例新生儿先天性梅毒<sup>[1]</sup>。中国作为梅毒高负担国家之一,2020年先天梅毒报告发病率为9.7/10万活产儿,虽较2015年下降20%,但地区差异有统计学意义,经济发达地区防控形势依然严峻<sup>[2]</sup>。

目前梅毒母婴阻断(prevention of mother-to-child transmission, PMTCT)的核心策略是孕期规范化青霉素治疗。WHO及各国指南均强调对血清学阳性孕妇进行至少一疗程青霉素治疗<sup>[3]</sup>。然而,临床实践中面临两大争议:其一,治疗时机与疗程的优化。尽管多项研究证实孕早期治疗可显著降低CS风险<sup>[4]</sup>,但多数孕妇确诊于孕中晚期,导致治疗窗口受限。其二,血清学固定人群管理难题。10%~20%的孕妇治疗后滴度长期维持在低水平( $<1:8$ ),其是否需强化治疗或延长随访尚无定论<sup>[5]</sup>。近年精准医学发展推动策略转型,2020年国家卫健委更新《预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范》,将传统“两疗程刚性要求”调整为“分娩前1个月完成治疗”,强调以随访期间滴度动态变化为核心调整方案<sup>[6]</sup>。然而,这一调整的循证

依据仍显不足。研究表明,单纯依赖滴度下降幅度可能低估治疗失败风险,15%的孕妇尽管滴度下降 $\geq 4$ 倍,新生儿仍发生CS,提示需结合分子检测(如聚合酶链式反应, polymerase chain reaction, PCR)或临床症状综合评估<sup>[7]</sup>。此外,血清学固定的机制尚未明确<sup>[8]</sup>,其与母婴传播风险的关联亟待探究。在新生儿管理方面,现行方案要求出生后18个月内定期进行快速血浆反应素环状卡片试验(rapid plasma reagin, RPR)和梅毒螺旋体颗粒凝集试验(*treponema pallidum* particle agglutination assay, TPPA),但实际操作中失访率高达30%以上<sup>[9]</sup>。美国疾病控制与预防中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)指南提出,若新生儿出生时RPR滴度 $\leq$ 母亲分娩前4倍且无临床症状,可缩短随访至6个月<sup>[10]</sup>,但该建议缺乏大样本验证。此外,治疗时机对婴幼儿血清学转归的影响尚未明确。现有证据显示孕晚期单疗程治疗与孕早期治疗在婴幼儿抗体清除率上无显著差异,凸显地域化方案优化的必要性<sup>[11]</sup>。本研究基于常州市2015—2019年梅毒孕产妇队列,系统探讨不同治疗时机、不同疗程对母婴血清学结局、所生婴幼儿抗体清除时间与梅毒排除时间的差异化效应、血清学固定孕妇的治疗必要性,进一步分层分析高低滴度组梅毒孕妇的母婴血清学变化,为优化梅毒母婴阻断策略、降低CS疾病负担提供关键证据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象及设计

本研究采用回顾性动态队列研究设计,基于中国预防梅毒母婴传播信息系统,回顾性收集2015年1月至2019年12月在常州市所有助产机构分娩的所有梅毒感染产妇在孕期的青霉素治疗情况与之后母婴结局情况,分析孕期青霉素治疗情况与母婴结局的关联。无主动招募环节,通过数据库检索符合条件的全部研究对象。纳入标准:(1)任何一次检测梅毒特异性抗体和非特异性抗体结果均呈阳性;(2)妊娠状态。排除标准:(1)分娩孕周 $<28$ 周;(2)孕早期、孕中期自然流产或人工终止妊娠;(3)青霉素治疗疗程不完整;(4)存在关键信息缺失。暴露因素:孕期接受青霉素治疗。暴露组根据接受青霉素治疗的疗程进一步分为单疗程组和双疗程组。参照组为孕期未接受治疗的梅毒感染孕妇。本研究遵循《赫尔辛基宣言》(2013年版)伦理原则的说明。本研究已通过南京医科大学附属常州妇幼保健院医学伦理委员会批准(编号:2019007)。

### 1.2 研究变量

(1)孕妇的结局指标:为非特异性抗体的滴度变化情况。指标采集方法与定义:①采集节点:初始滴度为孕期首次确诊梅毒时的RPR滴度;产前滴度:分娩前最后一次检测的RPR滴度。②母体滴度变化( $\Delta\log_2$ )定义:RPR滴度在孕期治疗前后的对数变化值,计算公式如下: $\Delta\log_2 = \log_2(\text{初始滴度}) - \log_2(\text{分娩前滴度})$ ;  $\log_2$ :以2为底的对数。

(2)梅毒感染产妇所生婴幼儿的结局指标:为婴幼儿抗体转阴时间、梅毒排除时间。指标采集方法与定义:①对梅毒暴露儿童在出生后3、6、9、12、15和18个月进行随访,开展儿童生长发育评价(测量身高、体重)和梅毒血清学检测(TP和RPR)。若其21月龄时还无法确定其感染状况,一般将其定义为失访。②抗体转阴时间是任何一次随访中梅毒血清学检测TP由阳性转为阴性的月份。③梅毒排除时间是指0、3、6月随访连续3次滴度阴性的月份或者任何一次检测TP为阴性的月份。

(3)干预指标:是否接受青霉素治疗、接受单或双疗程治疗以及治疗的时机。固定协变量有孕妇的年龄、民族、学历、婚姻状态、梅毒分期、感染途径等。血清学固定的定义为梅毒非特异性抗体孕期没有变化且均 $\leq 1:8$ 。

### 1.3 治疗方案

根据国家工作规范,梅毒感染孕妇的推荐治疗方案如下(二选一):方案1:苄星青霉素240万单位,分两侧臀部肌内注射,每周1次,连续3次为1个疗程。方案2:普鲁卡因青霉素G,80万单位/日,肌内注射,连续15日为1个疗程。

### 1.4 数据采集与统计学分析

**1.4.1 数据采集** 通过信息系统导出数据,再由两名独立研究员根据纳入排除标准筛选数据。通过Excel数据比对测量数据一致性。对于数据缺失的个案,先是联系孕期建册的基层医疗机构,再联系孕妇本人获取数据。对关键变量缺失 $>20\%$ 的对象予以剔除,其余采用多重插补法填补。

**1.4.2 样本量估算** 假定治疗降低40%的母婴结局风险,即设定风险比 $HR=0.6$ 时,参考Log-rank检验( $\alpha=0.05$ ,统计功效 $1-\beta=80\%$ ),失访率设定为10%,计算得需至少201例总样本量(未治疗组:单疗程组:双疗程组=1:1:1)。即使考虑多重比较,进行Bonferroni校正( $\alpha=0.05/3\approx 0.0167$ ),所需总样本量为278例。

**1.4.3 统计学分析** 数据的整理和核对使用Excel 2010,统计分析使用SAS 9.3。基线数据分析时,部分分类变量至少有20%的单元格期望频数 $<5$ ,卡方检验不适用,故采用Fisher精确检验分析。对研究对象的结局变量,如母体滴度变化、抗体转阴时间等进行正态性检验(Shapiro-Wilk检验),结果显示部分数据不符合正态分布。为保持描述的一致性,所有变量的集中趋势和离散程度均采用中位数(四分位数间距)[ $M(IQR)$ ]表示,组间差异分析采用非参数检验方法(Kruskal-Wallis检验)。此外,采用自助法(Bootstrap)内部抽样验证,以两因素析因方差法行不同治疗强度和高低滴度因素间的交互影响作用分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组人口学特征差异分析

共纳入梅毒感染孕妇480例,其中未治疗组173例、单疗程治疗组138例、双疗程治疗组169例。三组人口学特征在年龄、民族、学历、婚姻状态、梅毒分期、感染途径等方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

### 2.2 三组结局事件汇总结果

480例患者样本,15例在干预过程中出现不良

表1 三组人口学特征差异分析(例,%)

Tab. 1 Analysis of demographic differences between the three groups (n, %)

指标	未治疗组 (n=173)	单疗程组 (n=138)	双疗程组 (n=169)	$\chi^2$ 值	P值
年龄				10.224	0.116
<25岁	23(13.29)	25(18.12)	43(25.44)		
25~29岁	72(41.62)	59(42.75)	63(37.28)		
30~34岁	41(23.70)	34(24.64)	36(21.30)		
≥35岁	37(21.39)	20(14.49)	27(15.98)		
民族				1.399	0.497
汉族	165(95.38)	132(95.65)	165(97.63)		
其他	8(4.62)	6(4.35)	4(2.37)		
学历				13.337	0.101
小学及以下	15(8.67)	13(9.42)	11(6.51)		
初中	47(27.17)	43(31.16)	57(33.73)		
高中	41(23.70)	35(25.36)	54(31.95)		
大专/本科	41(23.70)	30(21.74)	37(21.89)		
不详	29(16.76)	17(12.32)	10(5.92)		
职业				31.273	<0.001
工人	41(23.70)	19(13.77)	21(12.43)		
农牧民	5(2.89)	5(3.62)	17(10.06)		
商业服务人员	13(7.51)	10(7.25)	25(14.79)		
专业技术人员	5(2.89)	2(1.45)	6(3.55)		
家庭主妇/待业	75(43.35)	75(54.35)	82(48.52)		
不详	34(19.65)	27(19.57)	18(10.65)		
婚姻状态				3.782	0.151
初婚	141(81.50)	104(75.36)	142(84.02)		
其他	32(18.50)	34(24.64)	27(15.98)		
梅毒分期				/	0.606
不详	33(19.08)	30(21.74)	45(26.63)		
II期	2(1.16)	1(0.72)	1(0.59)		
I期	6(3.47)	8(5.80)	6(3.55)		
隐性	132(76.30)	99(71.74)	117(69.23)		
感染途径				/	0.474
不详	98(56.65)	87(63.04)	108(63.91)		
母婴/血液传播	3(1.73)	2(1.45)	5(2.96)		
性传播	72(41.62)	49(35.51)	56(33.14)		

/表示数据中具有期望频数<5且比例>20%,使用Fisher精确检验,无统计量。

表2 孕期不同治疗强度对梅毒感染产妇产母血清学结局的结果特征比较 [M(IQR)]

Tab. 2 Comparison of the characteristics of serological outcomes in mothers and infants with syphilis infection during pregnancy under different treatment intensities [M(IQR)]

指标	未治疗组	单疗程组	双疗程组	H值	P值
感染产妇产母滴度变化(n=409)	0(0,0)(n=145)	0(0,1)(n=116) <sup>a</sup>	0(0,1)(n=148) <sup>a</sup>	16.762	<0.001
婴儿特异性抗体转阴的月份(n=177)	9(6,12)(n=71)	12(6,15)(n=35)	6(3,12)(n=71) <sup>b</sup>	9.712	0.008
婴儿排除梅毒感染的月份(n=219)	6(6,12)(n=88)	7.5(6,12)(n=46)	6(3,9)(n=85) <sup>ab</sup>	6.646	0.036

整体比较为Kruskal-Wallis秩检验(Kruskal-Wallis test for independent samples)。组间两两比较为Wilcoxon秩检验(Wilcoxon's rank sum test),显著性标记<sup>a</sup> $P<0.05$ , vs 未治疗组; <sup>b</sup> $P<0.05$ , vs 单疗程组。

结局终点,56例未能随访到结局事件(迁移外地或更换了联系方式)。最终纳入409例梅毒感染产妇产母进行后续分析。详细随访汇总结果见图1。此外,敏感性分析显示,退出原因(尤其是失访)未显著影响治疗组与对照组的滴度变化的差异( $P>0.05$ ),提示研究结果具有稳健性。

### 2.3 不同治疗强度对母婴血清学结局的影响

数据及分析结果列于表2。(1)母体血清滴度变化:根据治疗强度分层分析显示,未治疗组、单疗程治疗组及双疗程治疗组孕妇的血清滴度降幅( $\Delta\log_2$ )整体差异有统计学意义( $P<0.001$ )。其中单、双疗程组的滴度变化[M(IQR): 0(0, 1)],显著高于未治疗组[M(IQR): 0(0, 0)]。(2)梅毒暴露婴幼儿血清学转归:未治疗组、单疗程治疗组及双疗程治疗组的TP转阴时间的整体差异具有统计学意义( $P=0.008$ )。其中接受双疗程治疗的梅毒感染产妇产母所生的梅毒暴露婴幼儿TP转阴中位时间为6个月,显著短于单疗程组12个月。(3)梅毒暴露婴幼儿的梅毒排除时间:未治疗组、单疗程治疗组及双疗程治疗组的梅毒暴露婴幼儿的梅毒排除时间的差异也具有统计学意义( $P=0.036$ )。其中接受两疗程治疗的梅毒感染产妇产母所生的梅毒暴露婴幼儿的梅毒排除中位时间为6个月,显著短于单疗程组的中位时间7.5个月。

### 2.4 首个疗程的治疗时机对母婴血清学结局的影响

在接受治疗的孕妇中,首个疗程的不同治疗时机,孕早期、孕中期、孕晚期等三组的母体血清滴度降幅( $\Delta\log_2$ )差异均无统计学意义( $P=0.082$ )。不同治疗时机的婴幼儿TP转阴时间( $P=0.115$ )及婴幼儿梅毒排除时间( $P=0.246$ )差异亦无统计学意义,见表3。

### 2.5 双疗程的治疗时机对母婴血清学结局的影响

梅毒感染孕妇在孕期接受两个疗程治疗,所在的不同治疗时机形成了6个组。经统计分析,发

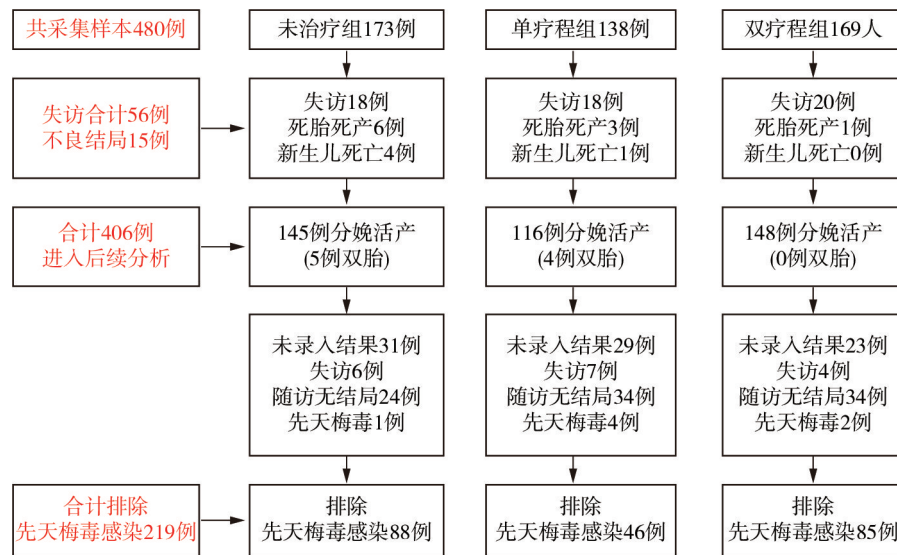


图1 梅毒感染孕妇的随访及结局汇总结果

Fig. 1 Follow-up and outcome observation process for pregnant women with syphilis infection

表3 不同时期的首疗程治疗对梅毒感染产妇女血清学结局的结果特征比较 [M(IQR)]

Tab. 3 Comparison of the characteristics of serological outcomes in mothers and infants with syphilis infection treated with first-line therapy at different stages [M(IQR)]

指标	孕早期	孕中期	孕晚期	H值	P值
滴度变化(n=264)	0(0,1)(n=75)	0(0,1)(n=110)	0(0,0)(n=79)	5.015	0.082
婴儿特异性抗体转阴的月份(n=106)	6(3,12)(n=41)	9(6,15)(n=49)	12(6,18)(n=16)	4.320	0.115
婴儿排除梅毒感染的月份(n=131)	6(6,12)(n=51)	6(6,15)(n=59)	9(6,12)(n=21)	2.809	0.246

现不同治疗时机在治疗前后的母体血清滴度降幅( $P=0.687$ )、所生婴幼儿TP转阴时间( $P=0.612$ )及婴幼儿梅毒排除时间( $P=0.855$ )等方面的差异均无统计学意义,见表4。

### 2.6 梅毒血清学固定孕妇的母婴结局

在梅毒血清学固定的孕妇(孕期滴度无变化且 $\leq 1:8$ )这一群体中,单疗程治疗组、双疗程治疗组与未治疗组在婴幼儿TP转阴时间( $P=0.136$ )及婴幼儿梅毒排除时间( $P=0.151$ )等方面的差异均无统计

学意义(表5)。提示血清学固定状态下,治疗干预对婴幼儿结局改善有限。

### 2.7 不同治疗强度(不同疗程数)对初始高、低滴度组的母婴血清学结局的影响

数据及分析结果列于表6,解析如下:(1)全部六亚组的整体比较:滴度变化差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。TP转阴月份方面,整体差异也有统计学意义( $P=0.038$ )。婴儿排除梅毒感染的月份方面则不显著。(2)两组间整体比较:高滴度组与低

表4 不同时期的两疗程治疗对梅毒感染产妇女血清学结局的结果特征比较[M(IQR)]

Tab. 4 Comparison of the characteristics of serological outcomes in mothers and infants with syphilis infection treated with two courses of therapy at different time points [M(IQR)]

指标	孕早期+孕早期	孕早期+孕中期	孕早期+孕晚期	孕中期+孕中期	孕中期+孕晚期	孕晚期+孕晚期	H值	P值
滴度变化(n=148)	0(0,3)(n=3)	0(0,2)(n=13)	0(0,1)(n=42)	1(0,1)(n=13)	0(0,1)(n=69)	0.5(0,1.5)(n=8)	3.086	0.687
婴儿特异性抗体转阴的月份(n=71)	/(n=0)	9(6,12)(n=7)	6(3,10.5)(n=24)	6(3,9)(n=3)	6(3,15)(n=35)	12(6,18)(n=2)	2.684	0.612
婴儿排除梅毒感染的月份(n=85)	6(6,6)(n=1)	6(6,12)(n=9)	6(3,9)(n=27)	6(3,9)(n=3)	6(3,12)(n=42)	6(6,18)(n=3)	1.961	0.855

表5 不同治疗强度对梅毒血清学固定的孕妇母婴结局的结果特征比较 [M(IQR)]

Tab. 5 Comparison of maternal and infant outcomes in pregnant women with syphilis serological fixation according to different treatment intensities [M(IQR)]

指标	未治疗	单疗程	双疗程	H值	P值
婴儿特异性抗体转阴的月份(n=86)	9(6,12)(n=38)	12(6,15)(n=18)	6(3,12)(n=30)	3.994	0.136
婴儿排除梅毒感染的月份(n=101)	6(6,12)(n=50)	12(6,15)(n=19)	6(3,10.5)(n=32)	3.778	0.151

滴度组的两组滴度降幅差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其差异主要表现在高滴度组中在分别接受单疗程、双疗程治疗后滴度降幅显著[0(0, 1)、1(0, 3)]。两组间所生婴幼儿特异性抗体转阴月份的差异不显著( $P=0.509$ ), 所生婴幼儿排除梅毒感染的月份差异亦不显著( $P=0.535$ )。 (3) 各组内的整体比较和两两比较: 梅毒血清学初始高滴度( $\geq 1:8$ )的孕妇, 孕期末治疗、接受单疗程、双疗程治疗后的三组滴度变化差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。而梅毒血清学初始低滴度( $\leq 1:8$ )的孕妇, 三组的滴度变化差异无统计学意义( $P=0.195$ )。三组高滴度组孕妇, 所生婴幼儿特异性抗体转阴月份的差异不显著, 所生婴幼儿排除梅毒感染的月份差异亦不显著。同样地, 三组低滴度组孕妇, 所生婴幼儿特异性抗体转阴月份、排除梅毒感染的月份差异均不显著。各组内的两两比较结果见表中显著性标记。主要为: 双疗程组和未治疗、单疗程组相比, 滴度变化差异均有显著性意义( $P < 0.05$ )。 (4) 不同治疗强度和高低滴度因素间的交互影响作用--析因方差分析: 滴度变化是本研究的核心效应量, 由上分析知其差异为极显著, 且样本量较大, 值得进一步分析。现采用自助法(Bootstrap)行内部抽样验证(各因素组合即6个亚组各抽样80次, 组成伪样本集, 行两因素析因方差分析), 以分析不同治疗强度和高低滴度这两个因素间的交互影响作用。经分析知: 各因素影响及两因素交互作用差异均有显著意义( $P < 0.001$ )。结合图2看, 随着疗程的增加(治疗强度的增加), 高滴度组的滴度变化水平显著增加, 患者获益更大(即高滴度患者更适合选择高强度的治疗), 与临床实践和认知吻合。

### 3 讨论

本研究通过系统性分析梅毒母婴阻断中治疗

时机与疗程的交互作用, 揭示了青霉素规范化治疗的时效性与精准化需求。孕期治疗可降低梅毒血清学滴度, 而两个疗程的治疗使婴幼儿的TP抗体转阴时间缩短(中位6个月 vs 未治疗组9个月)。根据国家工作规范, 抗体未转阴的新生儿需持续随访至18月龄, 若平均转阴时间从9月龄提前至6个月, 可将随访周期缩短33%, 减轻家庭心理负担及医疗系统压力<sup>[12]</sup>。至于双疗程治疗的额外成本, 如第二疗程药物及监测费用, 则需与远期健康收益去权衡。此外, 抗体转阴时间缩短能否降低远期并发症风险, 这一点有待观察。

单疗程组中位转阴时间却为12个月, 这与三组滴度的变化趋势不一致。广东省的既往研究指出出生时TPPA阳性新生儿, 除确诊为先天梅毒患儿外, 其梅毒血清学转阴时间较集中, 但与母亲梅毒干预时期无关<sup>[13]</sup>, 这一点与本研究结果一致, 但其未对不同疗程不同时机进一步分析。本研究填补了这一空白, 无论是首次疗程的不同治疗时机, 还是两个疗程的不同治疗时机, 多个比较组在母体血清滴度降幅、所生婴幼儿TP转阴时间及婴幼儿梅毒排除时间等方面的差异均不显著, 提示治疗时机的灵活性。这一结果为我国2020年《预防母婴传播工作规范》中“孕产妇一旦发现感染, 即刻开始治疗”的策略提供了直接证据。基于此, 建议在资源有限地区可推行“晚期补救策略”。针对因社会因素(如流动人口)延误治疗的孕晚期病例, 采用免疫层析试纸在15分钟内完成初筛, 确诊后立即给予单疗程苄星青霉素治疗, 确保分娩前完成治疗。然而, 多个比较组的差异均不显著, 此结果也有可能是样本量过小所致, 未必能精准呈现真实世界中的实际状况。

值得注意的是, 血清固定孕妇的治疗获益有限, 其新生儿抗体转阴时间与未治疗组无显著差异( $P > 0.05$ ), 提示需重新评估此类人群的过度治

表6 不同治疗强度对高滴度组和低滴度组梅毒孕妇母婴结局的结果特征比较[M(IQR)]

Tab. 6 Comparison of maternal and infant outcomes in pregnant women with syphilis in the high-titer group and low-titer group according to different treatment intensities [M(IQR)]

指标	高滴度组			低滴度组			六亚组整体比较	
	未治疗	单疗程	双疗程	未治疗	单疗程	双疗程	H值	P值
滴度变化(n=409)	0(0,0)(n=21)	0(0,1)(n=36) <sup>a</sup>	1(0,3)(n=42) <sup>ab</sup>	0(0,0)(n=124)	0(0,0)(n=80)	0(0,1)(n=106)	50.893	<0.001
婴儿特异性抗体转阴的月份(n=177)	9(6,15)(n=4)	12(12,18)(n=7)	6(6,12)(n=17)	9(6,12)(n=67)	12(6,15)(n=28)	6(3,12)(n=54)	11.812	0.038
婴儿排除梅毒感染的月份(n=219)	9(6,15)(n=4)	9(6,12)(n=11)	6(6,12)(n=19)	6(6,12)(n=84)	6(6,15)(n=35)	6(3,9)(n=66)	7.457	0.189

各组内两两比较的显著性标记: a、b分别为和未治疗组、单疗程组相比 $P < 0.05$ 。

表7 滴度变化资料的两因素析因方差分析结果 ( $\bar{x}\pm s$ )Tab. 7 Results of the two-factor factorial ANOVA on titer change ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	因素B:不同疗程		
	B1:未治疗	B2:单疗程	B3:双疗程
因素A:滴度高低			
A1:高滴度	0.2±0.1	0.7±0.1	1.9±0.4
A2:低滴度	0.2±0.1	0.2±0.1	0.6±0.1
析因方差分析 <i>F, P</i>			
因素A	1 317.817, <0.001(因素A各水平间有极显著性差异)		
因素B	1 624.099, <0.001(因素B各水平间有极显著性差异)		
交互A×B	526.302, <0.001 (因素AB间交互作用有极显著性意义)		

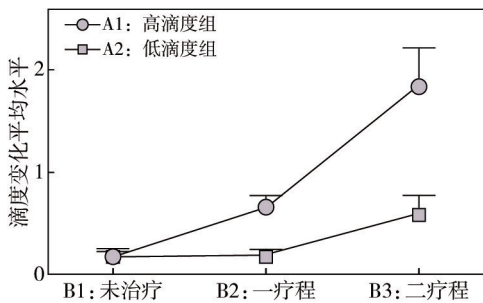


图2 不同治疗强度和滴度因素间的交互影响作用图

Fig. 2 The interaction effect between different treatment intensities and high/low titer levels

疗风险。尽管目前梅毒血清固定的免疫学机制尚未完全阐明——可能与感染免疫、免疫抑制或自身免疫反应相关，但现有证据表明，细胞介导免疫与抗体驱动的体液免疫在此过程中可能发挥协同作用<sup>[14]</sup>。值得注意的是，若感染早期未遵循规范治疗方案(如药物剂量不足或疗程中断)，可能导致血药浓度未能持续达到杀灭苍白螺旋体的有效阈值，致使病原体在组织中隐匿残留，形成持续性抗原刺激<sup>[15]</sup>。基于上述机制复杂性，单纯依赖非螺旋体抗体滴度(如RPR)变化难以准确区分活动性感染与免疫记忆状态。因此，建议有条件的地区可将分子检测技术(如PCR)纳入血清固定患者的管理流程：如活动性感染筛查，通过检测苍白螺旋体特异性DNA片段(如Tp47基因)，识别需强化治疗的病例<sup>[15]</sup>；又或者结合血清细胞因子谱(如IFN- $\gamma$ 、IL-10)，动态监测免疫调节状态<sup>[14]</sup>。

对于血清固定人群，其管理可从“经验性治疗”转向“监测-分子诊断”模式：通过PCR检测，针对苍白螺旋体特异性基因(如Tp47)进行定性检测，区分活动性感染与免疫记忆状态<sup>[16-18]</sup>。同时也可进一步优化随访周期。若PCR阴性且无症状，可延长随访问隔至6个月，减少不必要的血清学检

测。若PCR阳性或出现临床症状(如皮疹、骨膜炎)，需立即启动强化治疗。这些发现不仅为优化资源配置提供了新视角——建议在基层医疗场景推行“孕晚期补救性单疗程”策略，更凸显了分子诊断技术在血清固定管理中的潜在价值。

分层分析进一步显示，高滴度组( $\geq 1:8$ )通过双疗程治疗实现更高的滴度降幅，验证了病原体负荷对治疗响应的决定性作用。基于此，优先推荐双疗程苄星青霉素治疗，其机制在于：一方面延长药物暴露时间，双疗程可维持血药浓度高于最小抑菌浓度(MIC)至少14 d，覆盖苍白螺旋体的分裂周期(约30 h)，减少耐药风险<sup>[19]</sup>；另一方面穿透胎盘屏障，高滴度组孕妇的胎盘炎症反应可能阻碍药物渗透，双疗程可增强胎儿组织中的药物分布<sup>[20]</sup>。临床实践中，建议对高滴度孕妇产前进行动态滴度监测、治疗前基线评估、治疗后随访。具体措施有治疗前检测TPPA与RPR滴度，排除神经梅毒(检测脑脊液)；治疗后每4周检测RPR滴度，确保 $\Delta \log_2 \geq 2$ (滴度下降 $\geq 4$ 倍)，若未达标，需补充第二疗程并评估性伴侣治疗情况。

本研究尝试引入Bootstrap自助法进行内部抽样验证(对各因素组合亚组抽样80次生成伪样本集)，以补充验证关键发现的稳健性。选择“滴度变化”进行，主要基于两点考量：(1)该指标为本研究的核心效应量，原始数据显示该指标在不同治疗强度与高低滴度组间存在极显著差异( $P < 0.001$ )，提示两因素交互作用可能存在重要效应，亟需深入探究；(2)该指标总样本量较大(400余例)且各亚组样本量充足(均 $\geq 30$ 例)，为Bootstrap生成分布合理的伪样本集提供了基础——相较于小样本重复易导致的严重偏态，当前样本量下伪样本的数据分布接近正态或均匀分布，能适配析因方差分析的前提假设，有效支撑了交互作用结论的可靠性。

此外，本研究还存在一些不足之处：(1)医疗资源配置不均、疗效可能被高估等因素都会限制研究结论的外推性：本研究数据来源于常州地区，其医疗资源配置(如规范化诊疗流程、快速检测技术、专科医生培训)相对优于中西部基层地区；在基层医疗场景中，因检测延迟、治疗不规范及失访率高，实际新生儿抗体转阴时间可能长于本研究结果。下一步为提升研究结论的普适性，将结合地区差异制定分层策略。(2)本研究未纳入青霉素过敏人群进行分析，未来需探索替代方案的效

果。(3)本研究依赖国家监测系统数据,缺乏部分临床细节的具体收集和分析,可能存在回顾性数据偏差。(4)长期随访数据不足,如未能评估儿童期神经发育结局,未来需延长至儿童期评估神经梅毒风险。

综上所述,梅毒母婴阻断已从“一刀切”治疗迈入精准医学时代。通过风险分层、分子诊断与智能化管理,可显著提升防控效率。本研究为全球资源不均衡地区的策略优化提供了实证依据;同时呼吁加强跨学科合作,从根本上降低梅毒疾病负担。

**作者贡献** 陈科锦负责数据分析、论文撰写;顾朝阳负责研究设计、数据收集;尹力、刘超参与文献综述与稿件修订。所有作者均对最终稿件内容达成一致。

**利益冲突** 作者声明不存在任何可能影响本研究客观性的财务、个人或其他利益冲突。本研究未接受可能产生利益关联的企业或机构资助。

**数据共享声明** 因涉及患者隐私,本研究原始数据暂不公开。经医学伦理委员会批准的研究者可联系通讯作者(chenkejin@njmu.edu.cn)提交数据使用申请,审批通过后可在签署保密协议后获取脱敏数据。

#### 参考文献

- 1 World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016 - 2021: actions for impact: web annex 1: key data at a glance [EB/OL]. <https://iris.who.int/handle/10665/342808>.
- 2 World Health Organization. GLOBAL GUIDANCE ON CRITERIA AND PROCESSES FOR VALIDATION; ELIMINATION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV, SYPHILIS AND HEPATITIS B VIRUS [EB/OL]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039360>.
- 3 Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2021, 70 (4): 1-187.
- 4 徐美凤,魏青,何婷,等.梅毒孕妇抗梅毒治疗时机对新生儿梅毒感染的影响研究[J].*中华医院感染学杂志*,2017,27(6):1387-1390.

- 5 Tuddenham S, Ghanem KG. Management of adult syphilis: key questions to inform the 2021 centers for disease control and prevention sexually transmitted infections treatment guidelines [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74 (Supplement\_2): S127-S133.
- 6 国家卫生健康委办公厅.预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020年版)[EB/OL].<https://www.nhc.gov.cn/fys/c100078/202011/0d0d2478617f401694e89788a948b394.shtml>.
- 7 Rac MWF, Bryant SN, Cantey JB, et al. Maternal titers after adequate syphilotherapy during pregnancy [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 (5): 686-690.
- 8 中国医师协会皮肤科医师分会性传播疾病专业委员会.梅毒血清固定临床管理专家共识(2023)[J].*中华皮肤科杂志*,2023,56(5):383-388.
- 9 蒋丹,蒋富香,谭成富.怀化市梅毒感染孕产妇所生儿童随访结果及影响因素分析[J].*中国妇幼保健杂志*,2019,10(6):50-54.
- 10 U. S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 [EB/OL]. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/congenital-syphilis.htm>.
- 11 Hawkes S, Matin N, Broutet N, et al. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11 (9): 684-691.
- 12 赵家华,岑雨樱,许晓娇,等.1247例中枢神经系统感染性疾病的流行病学及临床特征分析[J].*解放军医学杂志*,2024,49(1):43-49.
- 13 庄舜怡,潘宁,刘晓芳,等.广东省某地区梅毒感染孕产妇所生儿童随访情况及影响因素分析[J].*医学动物防制*,2021,37(8):801-804.
- 14 廖远泉.梅毒血清固定相关机制研究进展[J].*中华临床实验室管理电子杂志*,2018,6(4):199-203.
- 15 Morshed MG. Current trend on syphilis diagnosis: issues and challenges [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 808: 51-64.
- 16 于宝丹,陈聪,柯吴坚,等.重组梅毒螺旋体蛋白Tp47通过诱导uPA增加血管内皮细胞通透性[J].*基础医学与临床*,2022,42(1):120-125.
- 17 李蕾,崔晓腾,于文颖.梅毒血清固定患者NLRP3炎性小体通路、TLRs通路表达水平与Th1/Th2的关联[J].*中华医院感染学杂志*,2025,35(11):1644-1649.
- 18 李群,董福云,邢海燕.妊娠合并梅毒感染外周血miR-31表达与Th17/Treg相关细胞因子水平变化及临床意义[J].*中华医院感染学杂志*,2024,34(14):2197-2200.
- 19 Tantalo LC, Lieberman NAP, Pérez-Mañá C, et al. Antimicrobial susceptibility of *Treponema pallidum* subspecies pallidum: an in-vitro study [J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4 (12): e994-e1004.
- 20 Rac MWF, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216 (4): 352-363.

(责任编辑:施晓亚,潘越)