

梅毒患者血清 IL-1 β 、IL-8 表达水平与血清反应素滴度的相关性分析

邓毅¹, 雷鸣¹, 吴雪峰¹, 赵飞骏²

1.常德市第一人民医院,湖南 常德 415003; 2.南华大学病原生物学研究所/
特殊病原体防控湖南省重点实验室,湖南 衡阳 421001

摘要: **目的** 探讨不同临床分期梅毒患者血清白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白介素-8(interleukin-8, IL-8)表达水平与梅毒血清反应素滴度的相关性。 **方法** 收集 40 例健康体检者血清、120 例梅毒患者血清(分为一期梅毒组、二期梅毒组和隐性梅毒组),采用酶联免疫吸附试验检测各组血清中 IL-1 β 、IL-8 水平,比较各组间 IL-1 β 和 IL-8 表达水平的差异,采用梅毒甲苯胺红不加热血清试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)检测梅毒患者血清反应素滴度,根据 TRUST 滴度将梅毒患者分为高滴度组和低滴度组,比较各组间 IL-1 β 和 IL-8 表达水平的差异。 **结果** 各组血清 IL-1 β 、IL-8 表达水平差异有统计学意义($P<0.05$),其中二期梅毒组血清 IL-1 β [15.10(10.63, 19.16)]pg/ml 和 IL-8[108.67(69.96, 139.79)]pg/ml 明显高于一期梅毒组、隐性梅毒组和正常组;高滴度组 IL-8[86.03(62.25, 144.94)]pg/ml 明显高于低滴度组[57.21(52.16, 86.13)]pg/ml,差异有统计学意义($P<0.05$),但高滴度组 IL-1 β [11.12(7.18, 15.96)]pg/ml 与低滴度组[8.43(6.93, 14.05)]pg/ml 比较差异无统计学意义($P>0.05$);二期梅毒患者血清 IL-8 水平与反应素滴度呈正相关($r=0.625, P<0.05$)。 **结论** 梅毒患者血清 IL-1 β 和 IL-8 在一期梅毒、二期梅毒和隐性患者中均呈高水平表达,且 IL-1 β 和血清 IL-8 表达水平变化与梅毒的病程进展有一定的相关性。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81971980);湖南省出生缺陷协同防治重大专项子课题(2019SK1010)

作者简介:邓毅(1980-),女,硕士研究生,副主任技师,研究方向:临床检验诊断学。

通信作者:赵飞骏, E-mail: nhdzxhfj@163.com。

营养素摄入量目标的要求^[14]。

岳麓区整体膳食结构特点不同于上海、北京、河北等地区,但都存在蔬果、奶类摄入不足和油、盐摄入过量风险^[15-17]。建议加大膳食指南和平衡膳食宝塔的宣传力度,引导该地区居民增加新鲜蔬果和奶类的摄入量,倡导推广使用控油壶、限盐勺。结合居民膳食与营养素摄入现状,针对性开展营养健康餐厅和营养健康食堂的建设,向在外就餐人员提供合理膳食和传递正确的营养知识、行为习惯,加快形成有利于健康的生活方式。

由于本次调查只涉及 3 岁及以上的常住人口,流动人口的食物消费状况还未可知,因此 392 名调查对象的消费量数据并不能代表岳麓区全人群各类食物和营养素摄入状况,研究存在一定的局限性。

参考文献

- [1] 丁心悦,杨振宇,赵丽云,等.膳食模式与中国 2~5 岁儿童营养不良关系[J].中国公共卫生,2021,37(5):865-870.
- [2] 纪桂元,洪晓敏,蒋琦,等.广东省成年居民膳食模式与超重肥胖的关系[J].华南预防医学,2019,45(3):206-210.
- [3] 全桂霞,高鑫,许如意,等.北京市海淀区 35 岁及以上体检人群膳食模式与高血压患病风险的关联性分析[J].实用预防医学,2022,29(8):906-911.
- [4] 中国营养学会.中国居民膳食指南(2016)[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [5] 苏彦萍,杨昆,刘相佟,等.北京市成年人饮食行为与慢性病

- 发病风险研究[J].预防医学,2021,33(2):111-116.
- [6] 中国营养学会.中国居民膳食营养素参考摄入量(2013 版)[M].北京:科学出版社,2014.
- [7] 赵丽云,何宇纳.中国居民营养与健康状况监测报告[2010—2013]之一——膳食与营养素摄入状况[M].北京:人民卫生出版社,2018.
- [8] 朱谦让,戴月,谢玮,等.江苏省居民膳食结构与营养素摄入状况评价[J].江苏预防医学,2017,28(3):259-261.
- [9] 颜玲,刘敏,刘蒙蒙,等.2002—2012 年四川省居民膳食结构变化[J].卫生研究,2018,47(5):716-720.
- [10] 陈佳,陆凯,王历,等.蔬菜水果摄入量对我国成人高血压发病率影响的队列研究[J].重庆医学,2017,46(14):1959-1962.
- [11] Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, et al. Evidence update on the relationship between diet and the most common cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: a systematic review[J]. Nutrients, 2021, 13(10):3582.
- [12] Toh DWK, Koh ES, Kim JE. Incorporating healthy dietary changes in addition to an increase in fruit and vegetable intake further improves the status of cardiovascular disease risk factors: a systematic review, meta-regression, and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutr Rev, 2020, 78(7):532-545.
- [13] 邹霞,林爱华.高血压知识、健康信念对食盐和烹调油摄入量影响的研究[J].现代预防医学,2012,39(11):2679-2681.
- [14] 中华人民共和国中央人民政府.中国食物与营养发展纲要(2014—2020 年)[EB/OL].(2014-01-28)[2021-01-07].http://www.gov.cn/zwzgk/2014-02/10/content_2581766.htm.
- [15] 杨屹,吴抗,阮晓楠,等.2016 年上海浦东新区居民膳食结构和营养素摄入状况评价[J].现代预防医学,2019,46(19):3496-3500.
- [16] 李爱军,高美丽.北京市房山区城乡居民营养膳食调查结果分析[J].慢性病学杂志,2021,22(7):1012-1015.
- [17] 田美娜,陈磊,宋立江,等.河北省 7 个监测点城乡居民膳食结构分析[J].现代预防医学,2015,42(20):3679-3681.

收稿日期:2022-05-20

关键词: 梅毒;白介素-1 β ;白介素-8;甲苯胺红不加热血清试验

中图分类号:R759.1 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2023)03-0279-05 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2023.03.006

Correlation of serum IL-1 β and IL-8 expression levels with serum reagin titer in patients with syphilis

DENG Yi¹, LEI Ming¹, WU Xue-feng¹, ZHAO Fei-jun²

1. The First People's Hospital of Changde City, Changde, Hunan 415003, China;

2. Hunan Provincial Key Laboratory for Special Pathogen Prevention and Control, Institute of Pathogenic Biology,
University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Corresponding author: ZHAO Fei-jun, E-mail: nhdxzhjf@163.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the expression levels of serum interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-8 (IL-8) and serum reagin titer in patients with syphilis at different clinical stages. **Methods** Serum samples were collected from 40 physical examinees and 120 patients with syphilis (who were divided into the primary syphilis group, the secondary syphilis group and the latent syphilis group). The serum levels of IL-1 β and IL-8 in each group were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The toluidine red unheated serum test (TRUST) was used to test serum reagin titers of the syphilis patients. According to the TRUST titers, the syphilis patients were separated into the high titer group and the low titer group, and the differences in the expression levels of IL-1 β and IL-8 between the groups were compared. **Results** The expression levels of serum IL-1 β and IL-8 were significantly different among the groups ($P<0.05$), of which serum IL-1 β (15.10 (10.63, 19.16)) pg/ml and IL-8 (108.67 (69.96, 139.79)) pg/ml were significantly higher in the secondary syphilis group than in the primary syphilis group, the latent syphilis group and the normal group. Serum IL-8 (86.03 (62.25, 144.94)) pg/ml was significantly higher in the high titer group than in the low titer group (57.21 (52.16, 86.13)) pg/ml, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). However, no statistically significant difference was found in IL-1 β between the high titer group (11.12 (7.18, 15.96) pg/ml) and the low titer group (8.43 (6.93, 14.05) pg/ml) ($P>0.05$). There was a positive correlation between serum IL-8 level and reagin titer in patients with secondary syphilis ($r=0.625$, $P<0.05$). **Conclusion** Serum IL-1 β and IL-8 were expressed at high levels in patients with primary, secondary and latent syphilis, and there was a certain correlation between changes in serum levels of IL-1 β and IL-8 expression and the disease progression of syphilis.

Keywords: syphilis; interleukin-1 β ; interleukin-8; toluidine red unheated serum test

梅毒是由梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*, Tp)引起的一种严重危害人类健康的性传播疾病^[1-2]。既往研究发现, Tp 通过黏膜或破损的皮肤进入人体后, Tp 抗原可能触发严重的免疫和炎症反应^[3-4]。近年来大量 Tp 膜脂蛋白被证实与炎症反应的发生相关, 如外膜蛋白 Tp92 通过核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nod-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase-1)途径促进人微血管内皮细胞 1(human microvascular endothelial cell-1, HMEC-1)分泌促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白介素-6(interleukin-8, IL-6), 通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation protein 88, MyD88)/核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)途径促进 HMEC-1 细胞和巨噬细胞分泌白介素-8(interleukin-8, IL-8)^[5], 梅毒螺旋体蛋白 Tp0768 通过内质网应激反应调节活性氧类(reactive oxygen species, ROS)/NF- κ B 途径^[6], 梅毒螺旋体膜蛋白

Tp0971 通过 Toll 样受体 2(Toll-like receptors 2, TLR2)/NF- κ B 途径均可诱导巨噬细胞释放细胞因子 IL-1 β 、IL-8 和 IL-6^[7]。IL-1 β 、IL-8 和 IL-6 等细胞因子可引导中性粒细胞和淋巴细胞聚集于炎症位置, 并触发炎症介质的级联释放, 形成 Tp 感染的局部炎症和系统症状, 以清除部分 Tp, 同时也会加重感染部位的免疫损害。目前对梅毒患者血清中 IL-1 β 、IL-8 在梅毒不同临床分期中的变化趋势及其作用尚不明确, 本研究通过检测不同临床分期梅毒患者血清 IL-1 β 、IL-8 水平及梅毒甲苯胺红不加热血清试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)滴度, 探讨梅毒患者血清中 IL-1 β 、IL-8 的水平在梅毒不同临床分期中是否存在差异及变化趋势, 以及 IL-1 β 、IL-8 水平与 TRUST 滴度的相关性, 以期对梅毒评估病情及有效治疗提供一定的实验参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择常德市第一人民医院皮肤性病科 2018 年 5 月—2020 年 1 月确诊的梅毒患者 120 例

作为实验组。纳入标准:入选病例的诊断及临床分期均依据《梅毒诊断标准》(WS 273-2018)。排除标准:近期使用糖皮质激素或免疫抑制剂;人类免疫缺陷病毒抗体初筛阳性;合并血液系统疾病或自身免疫性疾病。根据临床分期对研究对象进行分组:①一期梅毒组:纳入患者 24 例,男性 10 例,女性 14 例,年龄范围 21~59 岁,平均年龄(37.04±12.31)岁;②二期梅毒组:纳入患者 55 例,男性 28 例,女性 27 例,年龄范围 22~56 岁,平均年龄(35.53±10.68)岁;③隐性梅毒组:纳入患者 41 例,男性 18 例,女性 23 例,年龄范围 20~55 岁,平均年龄(37.41±11.29)岁。根据 TRUST 滴度水平将研究对象分组,高滴度组(TRUST 滴度>1:4)纳入患者 53 例,男性 29 例,女性 24 例,年龄范围 20~59 岁,平均年龄(37.04±11.80)岁;低滴度组(TRUST 滴度≤1:4)纳入患者 67 例,男性 27 例,女性 40 例,年龄范围 22~55 岁,平均年龄(36.03±10.70)岁。另选取该院健康体检者 40 人作为正常对照组,男性 20 例,女性 20 例,年龄范围 22~57 岁,平均年龄(34.20±9.74)岁。正常对照组纳入标准:Tp 抗体、人类免疫缺陷病毒抗体检测结果均为阴性,血常规、C-反应蛋白、肝肾功能检查结果均无异常。本研究经医院伦理审核,纳入对象均知情同意。

1.2 检测方法 所有入选梅毒患者及健康对照者采集外周静脉血 2 管,采血量均为 5 ml。待血液样本自行凝集 30 min 后,置入离心机内,3 000 rpm 离心 10 min,收集血清样本,放置于-80 ℃冰箱冷冻保存,以备 IL-1β、IL-8 因子的检测。使用酶联免疫吸附试验法对 IL-1β、IL-8 进行测定,试剂盒购自杭州联科生物技术有限公司;采用 TRUST 试验对梅毒血清反应素抗体滴度进行检测,试剂盒购自上海荣盛股份有限公司,每个样本进行 3 次平行测定,取 2 次测定一致的结果作为最终检测结果。所有实验均按说明书操作。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 26.0 软件处理数据,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料采用例数及构成比进行描述,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验,采用 Spearman 分析描述 TRUST 滴度与 IL-1β、IL-8 水平的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床分期梅毒患者血清 IL-1β、IL-8 水平的比较 血清 IL-1β、IL-8 表达水平在不同临床分期梅毒各组之间差异有统计学意义($P<0.05$),其中二期

梅毒患者血清 IL-1β、IL-8 表达量最高;进一步两两比较,除隐性梅毒组、一期梅毒组血清 IL-8 表达量差异无统计学意义($P>0.05$),其余各组间血清 IL-1β、IL-8 表达量差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同临床分期梅毒患者血清 IL-1β、IL-8 水平对比[$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	IL-1β(pg/ml)	IL-8(pg/ml)
一期梅毒组	24	8.06(7.01,11.34)	54.76(50.52,62.59)
二期梅毒组	55	15.10(10.63,19.16)	108.67(69.96,139.79)
隐性梅毒组	41	6.45(4.50,7.44)	58.11(52.30,77.27)
正常对照组	40	3.96(3.38,4.66)	32.04(22.01,39.05)
H 值		115.99	108.81
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同性别和临床分期梅毒患者血清 TRUST 滴度构成比 三组不同临床分期的梅毒病例滴度分布于 1:1~1:64,其中 TRUST 滴度 1:2 所占比例最高,男性 26.8%,女性 31.3%。一期梅毒组 TRUST 滴度 1:8 比例最高占 29.2%,二期梅毒组和隐性梅毒组 TRUST 滴度 1:2 比例最高,分别为 25.5%和 39.0%,见表 2。

表 2 不同性别和临床分期梅毒患者血清 TRUST 滴度构成比情况($n, \%$)

TRUST 滴度	性别		病期		
	男	女	一期梅毒	二期梅毒	隐性梅毒
1:1	3(5.4)	4(6.3)	1(4.2)	2(3.6)	4(9.8)
1:2	15(26.8)	20(31.3)	5(20.8)	14(25.5)	16(39.0)
1:4	9(16.1)	16(25.0)	5(20.8)	10(18.2)	10(24.4)
1:8	11(19.6)	15(23.4)	7(29.2)	12(21.8)	7(17.1)
1:16	13(23.2)	5(7.8)	4(16.7)	11(20.0)	3(7.3)
1:32	4(7.1)	3(4.7)	2(8.3)	4(7.3)	1(2.4)
1:64	1(1.8)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.6)	0(0.0)
总计	56(100.0)	64(100.0)	24(100.0)	55(100.0)	41(100.0)

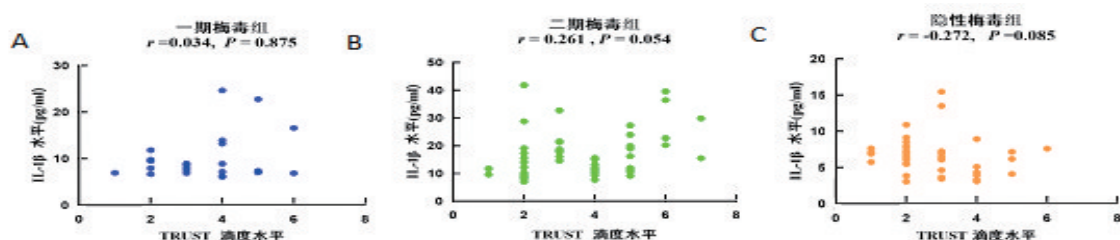
2.3 不同 TRUST 滴度梅毒患者血清 IL-1β、IL-8 水平的比较 梅毒低滴度组和高滴度组与正常对照组相比较,血清 IL-1β、IL-8 水平均显著升高,各组间差异均有统计学意义($P<0.001$)。梅毒高滴度组 IL-8 水平高于低滴度组,差异有统计学意义($P<0.05$),但高滴度组 IL-1β 表达水平与低滴度组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 不同 TRUST 滴度梅毒患者血清 IL-1β、IL-8 水平的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	IL-1β(pg/ml)	IL-8(pg/ml)
低滴度组	67	8.43(6.93,14.05)	57.21(52.16,86.13)
高滴度组	53	11.12(7.18,15.96)	86.03(62.25,144.94)
正常对照组	40	3.96(3.38,4.66)	32.04(22.01,39.05)
H 值		69.96	94.55
P 值		<0.001	<0.001

2.4 不同临床分期梅毒患者血清 TRUST 滴度与 IL-1β水平的相关性分析 相关性分析显示,不同临床分期各组的血清 TRUST 滴度与 IL-1β 水平均无相

关性($P>0.05$),见图 1。

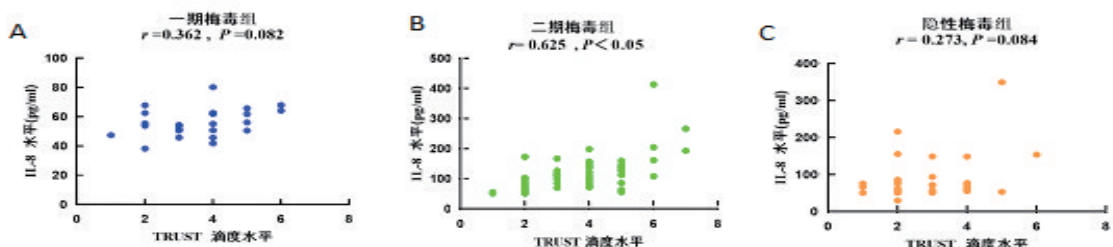


注:TRUST 滴度为阴性、1:1、1:2、1:4、1:8、1:16,则滴度水平分别表示为 0、1、2、3、4、5。

图 1 一期梅毒组(A)、二期梅毒组(B)及隐性梅毒组(C)血清 IL-1 β 水平与 TRUST 滴度的相关性分析

2.5 不同临床分期梅毒患者血清 TRUST 滴度与 IL-8 水平的相关性分析 相关性分析结果显示,二期梅毒血清患者 TRUST 滴度与 IL-8 水平呈正相关($r=0.625$,

$P<0.05$),一期梅毒组和隐性梅毒组血清 TRUST 滴度与 IL-8 水平均无相关性($P>0.05$),见图 2。



注:TRUST 滴度为阴性、1:1、1:2、1:4、1:8、1:16,则滴度水平分别表示为 0、1、2、3、4、5。

图 2 一期梅毒组(A)、二期梅毒组(B)及隐性梅毒组(C)血清 IL-8 水平与 TRUST 滴度的相关性分析

3 讨论

IL-1 β 是白介素-1 家族的成员,是细胞内的强力致炎因子^[8],其具有促进骨髓释放中性粒细胞、在局部释放溶酶体、致热作用以及促进细胞分解代谢等生物学功能。目前普遍认为 T 淋巴细胞介导的细胞免疫是机体清除 Tp 的主要方式,在梅毒病程中扮演着重要的角色。人类的细胞免疫应答过程有赖于 T 细胞亚群之间的相互协作以及相互制约,从而形成适度的免疫应答,其既能清除抗原性异物,又不损伤机体的自身组织。若某个 T 细胞亚群的数量和功能发生异常,机体就会出现细胞免疫功能失调和细胞免疫抑制现象,并发生一系列病理变化^[9-10]。有研究表明,二期梅毒患者外周血中辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1,Th1)细胞有所减少,辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17,Th17)细胞数显著增加,存在 Th1/Th17 失衡的状态^[11]。由此可见,Th17 细胞亚群在介导宿主防御、清除 Tp 中发挥了重要作用,同时促进了炎症反应的发生。Kryczek 等^[12-13]研究发现,IL-1 β 可以促进 CD4⁺T 细胞向 Th17 亚群分化,即使在缺少抗原刺激的情况下,IL-1 β 也可以通过诱发记忆性 CD8⁺T 淋巴细胞分泌 IFN- γ 和 IL-17 活化 T 淋巴细胞,从而在适应性免疫应答中发挥重要作用。

本研究结果显示,血清 IL-1 β 表达水平在不同临

床分期梅毒各组之间差异有统计学意义($P<0.05$),其中二期梅毒患者血清 IL-1 β 表达量最高;进一步两两比较,各组间 IL-1 β 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示梅毒患者体内 IL-1 β 水平与梅毒病程变化存在一定的相关性。推测可能的机制是,Tp 感染人体后,病原体可以活化 NLRP3 炎症复合体,促进机体产生半胱天冬酶-1,使无活性的 IL-1 β 前体水解为 IL-1 β 并分泌到细胞外,IL-1 β 则可通过促进 Th17 的分化参与免疫反应的表达和调节,介导机体固有免疫系统清除病原体和被感染的细胞^[14-15]。本研究同时表明,不同临床分期各组的血清 IL-1 β 水平与 TRUST 滴度均无相关性($P>0.05$)。

IL-8 是一种重要的中性粒细胞趋化因子^[16],一般情况下,IL-8 为诱导性表型,机体受病原体感染时,成纤维细胞、中性粒细胞、巨噬细胞或单核细胞等接受外源性刺激或内源性刺激如细菌脂多糖、IL-1、PHA、TNF- α 等分泌 IL-8,激活后的 IL-8 能够调节机体免疫功能以及促进炎症反应进程^[17-18]。Luo 等^[5, 19]的研究发现,梅毒螺旋体外膜蛋白 Tp92 可通过 MyD88/NF- κ B 途径促进 HMEC-1 细胞和巨噬细胞分泌 IL-8,还可通过调控 NF- κ B 通路促进人急性单核细胞白血病细胞株分泌 IL-8,IL-8 能诱导单核细胞、中性粒细胞、NK 细胞等上调巨噬细胞分化抗原-1(macrophage

associated antigen-1, Mac-1) 的表达。作为白细胞黏附分子, Mac-1 可以介导内皮细胞与中性粒细胞间的粘附, 促进中性粒细胞游走并聚集到炎症位置, 同时释放组织胺、溶酶体酶等有害物质, 从而引起 Tp 感染的局部炎症反应及系统症状^[20-21]。

本研究结果表明, 梅毒低滴度组和高滴度组血清 IL-8 水平高于正常对照组, 梅毒高滴度组 IL-8 水平明显高于低滴度组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。研究结果同时显示, 血清 IL-8 表达水平在不同临床分期梅毒各组之间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中二期梅毒患者血清 IL-8 表达量最高, 但隐性梅毒组、一期梅毒组血清 IL-8 表达量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。有研究表明^[22], 二期梅毒的渗出性斑块、结节、丘脓疱疹、扁平湿疣、斑丘疹等损害中都可检出 Tp, 而且二期梅毒患者皮损的微血管密度和血管内皮生成因子的表达量明显增加。Tp 的梅毒螺旋体 F1 蛋白具有生长因子样活性, 其能通过诱导宿主分泌 IL-8 来刺激血管内皮细胞增殖迁移、促进血管生成。IL-8 是一种趋化因子, 能趋化中性粒细胞和淋巴细胞聚集到感染部位, 加大感染部位炎性细胞浸润程度, 增强免疫病理损伤程度, 且 IL-8 又可促进中性粒细胞释放弹性蛋白酶, 损伤内皮细胞, 从而利于 Tp 穿过血管从感染部位扩散到全身。TRUST 滴度可以反映组织损伤的程度, 通过相关分析发现, 二期梅毒血清患者 TRUST 滴度与 IL-8 水平呈正相关 ($r=0.625, P<0.001$), 一期梅毒组和隐性梅毒组血清 TRUST 滴度与 IL-8 水平均无相关性 ($P>0.05$)。分析其原因可能是, 二期梅毒是梅毒发展的第二个阶段, 该阶段时 Tp 在人体内大量播散引起机体组织学上损伤和细胞浸润加重, 从而进一步引发炎症反应, 其体内免疫作用越明显, 机体则随之释放更多的相关细胞因子。

IL-1 β 、IL-8 作为致炎因子在机体感染 Tp 后的免疫应答中发挥着重要的作用, 参与了一系列病理生理反应, 其水平变化可能为临床诊疗提供新的思路。但本次研究样本量较少, 未纳入三期梅毒病例, 且研究周期较短, 导致此次研究结果以及相关结论存在一定的不足。在以后的研究中, 将扩大临床样本量, 进行多层次、更深入的梅毒整体免疫机制研究, 为临床梅毒的诊断和治疗开辟新的路径。

参考文献

[1] Smolak A, Rowley J, Nagelkerke N, et al. Trends and predictors of syphilis prevalence in the general population: global pooled analyses of 1103 prevalence measures including 136 million syphilis tests[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(8):1184-1191.

[2] 张静航, 高守芝, 陈曦, 等. 2010—2020 年湖南省梅毒时空分布特征分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(12):1469-1472.

[3] Peeling RW, Hook ER. The pathogenesis of syphilis: the great mimicker, revisited[J]. J Pathol, 2006, 208(2):224-232.

[4] Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features[J]. Clin Microbiol Rev, 1999, 12(2):187-209.

[5] Luo X, Zhang X, Zhao T, et al. A preliminary study on the proinflammatory mechanisms of *Treponema pallidum* outer membrane protein Tp92 in human macrophages and HMEC-1 cells[J]. Microb Pathog, 2017, 110:176-183.

[6] Li W, Zhou X, Cai J, et al. Recombinant *Treponema pallidum* protein Tp0768 promotes proinflammatory cytokine secretion of macrophages through ER stress and ROS/NF- κ B pathway[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105(1):353-366.

[7] 张跃军, 蒋传好, 刘良专, 等. 梅毒螺旋体膜蛋白 Tp0971 经 TLR2/NF- κ B 诱导巨噬细胞分泌细胞因子[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(5):668-672.

[8] Leon LR. Invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice[J]. J Appl Physiol (1985), 2002, 92(6):2648-2655.

[9] Taylor AL, Llewelyn MJ. Superantigen-induced proliferation of human CD4+CD25- T cells is followed by a switch to a functional regulatory phenotype[J]. J Immunol, 2010, 185(11):6591-6598.

[10] Sewgobind VD, van der Laan LJ, Kho MM, et al. Characterization of rabbit antithymocyte globulins-induced CD25+ regulatory T cells from cells of patients with end-stage renal disease[J]. Transplantation, 2010, 89(6):655-666.

[11] Zhu A, Han H, Zhao H, et al. Increased frequencies of Th17 and Th22 cells in the peripheral blood of patients with secondary syphilis[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2012, 66(3):299-306.

[12] Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. Interleukins 1 β and 6 but not transforming growth factor- β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells[J]. Nat Immunol, 2007, 8(9):942-949.

[13] Kryczek I, Wei S, Vatan L, et al. Cutting edge: opposite effects of IL-1 and IL-2 on the regulation of IL-17+ T cell pool IL-1 subverts IL-2-mediated suppression[J]. J Immunol, 2007, 179(3):1423-1426.

[14] Andrei C, Margiocco P, Poggi A, et al. Phospholipases C and A2 control lysosome-mediated IL-1 β secretion: implications for inflammatory processes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(26):9745-9750.

[15] Lin LR, Liu W, Zhu XZ, et al. *Treponema pallidum* promotes macrophage polarization and activates the NLRP3 inflammasome pathway to induce interleukin-1 β production[J]. BMC Immunol, 2018, 19(1):28.

[16] Weiss N, Deboux C, Chaverot N, et al. IL8 and CXCL13 are potent chemokines for the recruitment of human neural precursor cells across brain endothelial cells[J]. J Neuroimmunol, 2010, 223(1-2):131-134.

[17] Patil RH, Naveen KM, Kiran KK, et al. Dexamethasone inhibits inflammatory response via down regulation of AP-1 transcription factor in human lung epithelial cells[J]. Gene, 2018, 645:85-94.

[18] Hao C, Wu B, Hou Z, et al. Aspartic acid inhibits LPS-induced inflammatory response in human gingival fibroblasts[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 50:313-318.

[19] Luo X, Zhang X, Gan L, et al. The outer membrane protein Tp92 of *Treponema pallidum* induces human mononuclear cell death and IL-8 secretion[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12):6039-6054.

[20] Xu BF, Wang QQ, Zhang JP, et al. *Treponema pallidum* induces the activation of endothelial cells via macrophage-derived exosomes[J]. Arch Dermatol Res, 2019, 311(2):121-130.

[21] 刘小军, 张跃军, 吴移谋, 等. 梅毒螺旋体重组蛋白 Tp0663 前炎症活性的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(28):15-19.

[22] El-Shafaey ES, Ateya A, Ramadan H, et al. Single nucleotide polymorphisms in IL8 and TLR4 genes as candidates for digital dermatitis resistance/susceptibility in Holstein cattle[J]. Anim Biotechnol, 2017, 28(2):131-137.