

不同类型神经梅毒驱梅后实验室检查指标差异分析

师璐^{1,2)} 黄宇明^{1,2)} 寇程^{1,2)} 许东梅^{1,2)}

1)首都医科大学附属北京地坛医院,北京 100015 2)国家传染病医学中心,北京 100015

通信作者:许东梅

【摘要】目的 探讨无症状神经梅毒、脊髓痨和麻痹性痴呆驱梅后实验室检查指标的差异及影响因素。方法 收集首都医科大学附属北京地坛医院神经内科住院治疗的 50 例 HIV 阴性神经梅毒患者,其中无症状 16 例,脊髓痨 14 例,麻痹性痴呆 20 例。比较驱梅后 3 组间外周血和脑脊液(CSF)实验室检查指标,采用 Logistic 回归分析 CSF 蛋白和 CSF 甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)滴度的影响因素。结果 驱梅后外周血淋巴细胞(LY)及亚群多重比较,无症状患者 LY 总数显著大于脊髓痨和麻痹性痴呆患者,CD4⁺T 淋巴细胞计数显著大于麻痹性痴呆患者,CD8⁺T 淋巴细胞计数显著大于脊髓痨患者($P < 0.05$);驱梅后脊髓痨患者 CSF 蛋白显著高于无症状和麻痹性痴呆患者($P < 0.05$)。Logistic 回归分析提示,驱梅后麻痹性痴呆和无症状患者 CSF 蛋白更倾向低于脊髓痨患者($OR = 0.169, 95\% CI: 0.033 \sim 0.875, P = 0.034; OR = 0.092, 95\% CI: 0.015 \sim 0.573, P = 0.011$);脊髓痨和麻痹性痴呆患者 CSF TRUST 滴度更倾向高于无症状患者($OR = 15.298, 95\% CI: 2.070 \sim 113.077, P = 0.008; OR = 14.736, 95\% CI: 2.174 \sim 99.886, P = 0.006$)。结论 不同类型神经梅毒驱梅后实验室检查指标差异可能与免疫损伤和病理改变有关,应动态监测这类指标预测病情和预后,制定个体化精准治疗方案。

【关键词】 神经梅毒;临床分型;驱梅治疗;实验室检查指标;影响因素

【中图分类号】 R759.1+3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 07-0825-07

基金项目: 首都医科大学附属北京地坛医院院内科科研基金“启航计划”项目(编号:DTQH201607)

Analysis the differences of laboratory indexes among different types of neurosyphilis after penicillin treatment

SHI Lu^{1,2)}, HUANG Yuming^{1,2)}, KOU Cheng^{1,2)}, XU Dongmei^{1,2)}

1) Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2) National Center for Infectious Disease, Beijing 100015, China

Corresponding author: XU Dongmei

【Abstract】 Objective To investigate the differences and influencing factors of laboratory indexes among asymptomatic neurosyphilis, tabes dorsalis and general paresis after penicillin treatment. **Methods** Totally of 50 HIV-negative neurosyphilis patients were enrolled, who were hospitalized in the Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University including 16 patients of asymptomatic neurosyphilis, 14 patients of tabes dorsalis and 20 patients of general paresis. The differences in peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) indexes after treatment were compared among the three groups, and influencing factors of CSF protein and CSF TRUST titer were analyzed by Logistic regression. **Results** Post hoc multiple comparisons of peripheral blood lymphocytes (LY) and their subgroups showed that the count of LY in asymptomatic neurosyphilis was significantly higher than tabes dorsalis and general paresis, while the count of CD4⁺T lymphocytes in asymptomatic neurosyphilis was significantly higher than general paresis and the count of CD8⁺T lymphocytes in asymptomatic neurosyphilis was significantly higher than tabes dorsalis ($P < 0.05$). The CSF protein quantification of tabes dorsalis

DOI: 10.12083/SYSJ.220713

本文引用信息:师璐,黄宇明,寇程,许东梅. 不同类型神经梅毒驱梅后实验室检查指标差异分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2022,25(7):825-831. DOI: 10.12083/SYSJ.220713

Reference information: SHI Lu, HUANG Yuming, KOU Cheng, XU Dongmei. Analysis the differences of laboratory indexes among different types of neurosyphilis after penicillin treatment[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(7): 825-831. DOI: 10.12083/SYSJ.220713

was significantly higher than asymptomatic neurosyphilis and general paresis after treatment ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that CSF protein of general paresis and asymptomatic neurosyphilis after treatment was more likely to be lower than tabes dorsalis ($OR=0.169, 95\% CI: 0.033-0.875, P=0.034$; $OR=0.092, 95\% CI: 0.015-0.573, P=0.011$); CSF TRUST titer of tabes dorsalis and general paresis more likely to be higher than asymptomatic neurosyphilis ($OR=15.298, 95\% CI: 2.070-113.077, P=0.008$; $OR=14.736, 95\% CI: 2.174-99.886, P=0.006$). **Conclusion** The differences in laboratory indexes among three types of neurosyphilis after penicillin treatment may be related to immune damage and pathological changes. Monitor the changes of laboratory indexes after treatment dynamically in order to predict the state and prognosis of illness, and formulate individualized and precise therapy.

【Key words】 Neurosyphilis; Clinical classification; Penicillin treatment; Laboratory indexes; Influencing factors

梅毒(syphilis)曾在中国广泛流行,随着青霉素的出现,20世纪60年代中国基本消灭了梅毒,但到20世纪80年代,梅毒病人数量复增^[1]。2014-2019年中国梅毒报告发病率逐年增长,2019年已达38.37/10万,年均增长4.41%,其中三期梅毒年均增长1.61%^[2]。神经梅毒(neurosyphilis, NS)是指由梅毒螺旋体(*treponema pallidum*, TP)侵入神经系统引起的一类疾病,可以在梅毒感染后的任何阶段发生^[3]。据统计目前全球神经梅毒的报告发病率为(0.47~2.1)/10万,截至2019年中国神经梅毒的发病率约0.26/10万^[2,4]。梅毒螺旋体可以侵入中枢神经系统和周围神经系统,感染后呈现多样的临床症状,因此,神经梅毒被称为“伟大的模仿者”^[5],其中早期神经梅毒包括无症状、脑脊膜和脑脊膜血管神经梅毒,晚期神经梅毒包括实质神经梅毒(脊髓痨和麻痹性痴呆)^[6-7]。目前针对不同类型神经梅毒驱梅治疗后实验室检查指标研究较少,其外周血和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)异常指标的持续存在具有一定临床意义。因此,应及时发现这类患者,探究异常持续存在的原因,并为其制定个体化治疗方案。本文旨在探讨无症状、脊髓痨和麻痹性痴呆三种神经梅毒患者在青霉素治疗后外周血和脑脊液实验室检查指标差异,并探究影响差异的因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019-09—2021-09于首都医科大学附属北京地坛医院神经内科住院治疗的50例HIV阴性神经梅毒患者为研究对象。入组标准:(1)年龄18~80岁;(2)既往首次入院确诊的神经梅毒患者,诊断标准参照2021年美国疾病控制和预防中心性传播疾病梅毒诊治指南^[8]:(1)血清梅毒学检查,梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(*treponema pallidum* particle assay, TPPA)阳性;(2)脑脊液检查异常(CSF细胞计数或蛋白异常,CSF WBC计数 $\geq 5 \times 10^6$ 个/L或蛋白 > 500 mg/L,脑脊液性病研究实验室试验

(venereal disease research laboratory test, VDRL)阳性,伴或不伴神经系统症状和体征。本院采用甲苯胺红不加热血清试验(tolulized red unheated serum test, TRUST)代替VDRL;(3)接受 ≥ 1 次正规青霉素驱梅治疗。排除标准:(1)HIV感染;(2)其他中枢神经系统感染性疾病;(3)其他可能引起梅毒血清学假阳性和脑脊液梅毒指标异常疾病。本研究已通过北京地坛医院医学伦理委员会批准(审批号:京地伦科字[2017]第(025)-01号)。

1.2 方法

1.2.1 收集一般资料:由神经内科医师详细询问病史并进行体格检查,收集入组患者的社会人口学资料,包括性别、年龄、疾病临床分型、病程、既往驱梅治疗次数、临床症状和体征等。

1.2.2 收集实验室检查指标:收集入组患者在末次驱梅治疗后外周血和脑脊液实验室检查指标,包括外周血WBC计数、淋巴细胞(lymphocyte, LY)总数、CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞计数、白蛋白(albumin, ALB)定量、血清TPPA和TRUST、血清梅毒荧光螺旋体抗体吸附试验IgM (fluorescent treponemal antibody-absorption IgM, FTA-ABS-IgM)和梅毒荧光螺旋体抗体吸附试验IgG (fluorescent treponemal antibody-absorption IgG, FTA-ABS-IgG)等;脑脊液指标包括腰穿压力,CSF WBC计数、蛋白定量、糖和氯化物浓度,CSF TPPA和TRUST,CSF FTA-ABS-IgM和FTA-ABS-IgG等。

1.2.3 分型标准^[6]:根据病史、临床症状、体征,结合实验室和影像学检查,将患者分为无症状神经梅毒、脊髓痨和麻痹性痴呆3种临床类型。

1.3 统计学处理 应用SPSS 24.0统计学软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用单因素方差分析,多重比较采用最小显著差数法(least significant difference, LSD);非正态分布计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用Kruskal-Wallis检验;计数资料采用率(%)表

示,比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用二分类或多元有序 Logistic 回归分析影响神经梅毒患者驱梅治疗后 CSF 蛋白和 CSF TRUST 滴度的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般临床资料比较 共入组 50 例神经梅毒患者,其中无症状 16 例,脊髓痨 14 例,麻痹性痴呆 20 例。无症状神经梅毒患者年龄均值为 43 岁,男

性占比 75%,病程和总驱梅次数的中位数分别为 1.5 a 和 1.5 次;脊髓痨患者年龄均值为 52.29 岁,男性占比 64.29%,病程的中位数为 2.75 a,驱梅次数的中位数为 2.5 次;麻痹性痴呆患者年龄均值为 54.63 岁,男性占比 95%,病程的中位数为 2 a,驱梅次数的中位数为 3 次。3 组患者年龄比较有统计学差异,无症状患者年龄明显小于脊髓痨和麻痹性痴呆患者 ($P = 0.006$),但在性别比例、病程和驱梅次数上差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 3 组患者一般临床资料比较
Table 1 Comparison of general clinical data among the three groups

资料	无症状(n=16)	脊髓痨(n=14)	麻痹性痴呆(n=20)	统计量	P 值
年龄/岁	43.00±8.27	52.29±13.17	54.63±9.82	$F = 5.794$	0.006
性别(男)	12(75.00)	9(64.29)	19(95.00)	$\chi^2 = 5.391^a$	0.078
疾病病程/a	1.50(0.23, 3.00)	2.75(1.00, 7.25)	2.00(0.75, 3.00)	$\chi^2 = 2.590^b$	0.274
驱梅次数/次	1.50(1.00, 2.75)	2.50(1.75, 4.00)	3.00(2.00, 4.75)	$\chi^2 = 5.637^b$	0.060

注:^a为 Fisher 确切概率法,^b为 Kruskal-Wallis 检验

2.2 3 组患者外周血实验室检查指标比较 驱梅后 3 组患者 LY 总数、CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞计数总体比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但在多重比较时,无症状患者 LY 总数显著大于脊髓痨和麻痹性痴呆 ($P = 0.021, 0.049$), CD4⁺T 淋巴细胞计数显著大于麻痹性痴呆 ($P = 0.038$), CD8⁺T 淋巴细胞计数显著大于脊髓痨 ($P = 0.016$)。在 WBC 计数、ALB 定量方面,

3 组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2, 图 1)。驱梅后梅毒血清学方面,3 组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。但从整体分布趋势分析,无症状患者血清 TRUST 滴度集中在 1:16 及以下,但血清 FTA-ABS-IgM 阳性率在 3 组中最高(31.25%);脊髓痨和麻痹性痴呆中约 20% 的患者血清 TRUST 滴度集中在 1:32 ~ 1:64(表 3)。

表 2 3 组患者外周血一般指标比较
Table 2 Comparison of general indexes in peripheral blood among the three groups

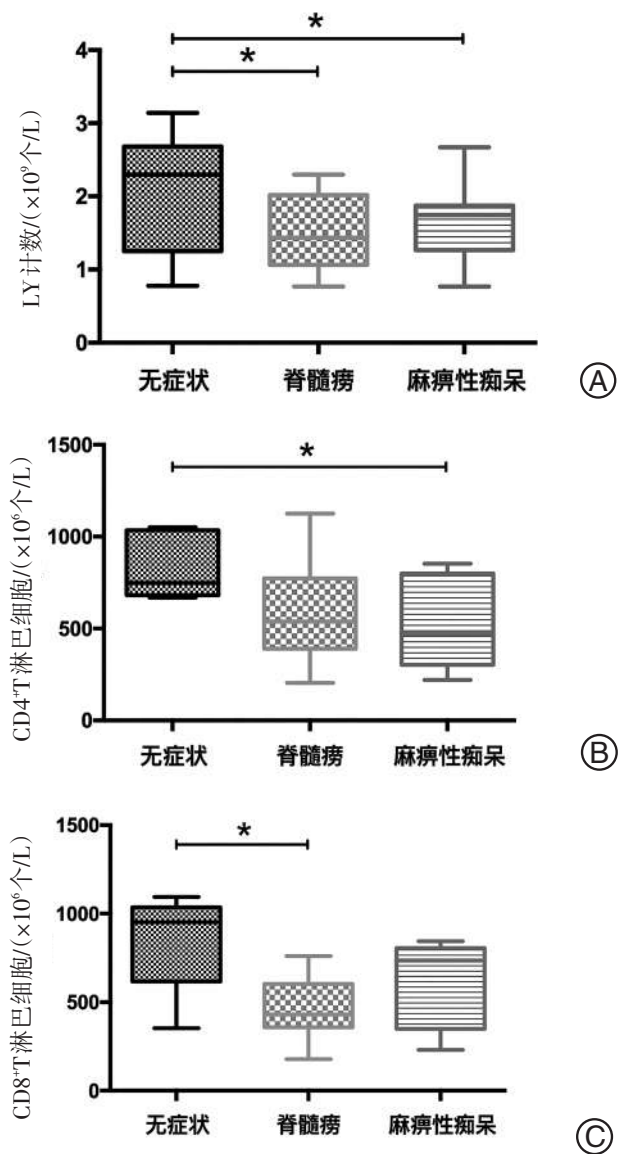
指标	无症状(n=16)	脊髓痨(n=14)	麻痹性痴呆(n=20)	F 值	P 值
WBC 计数/($\times 10^9$ 个/L)	7.11±1.69	6.62±1.62	6.94±1.79	0.275	0.761
LY 总数/($\times 10^9$ 个/L)	2.07±0.81	1.50±0.51	1.61±0.46	3.173	0.053
ALB/(g/L)	42.81±3.55	42.82±3.83	40.29±3.36	2.438	0.102
CD4 ⁺ T 淋巴细胞/($\times 10^6$ 个/L)	835.80±183.55	585.50±305.71	499.00±242.05	2.693	0.100
CD8 ⁺ T 淋巴细胞/($\times 10^6$ 个/L)	851.40±288.98	461.50±190.44	620.00±237.47	3.655	0.051

注:多重比较采用 LSD 法

表 3 3 组患者梅毒血清学指标比较 [n(%)]
Table 3 Comparison of syphilis serological indexes among the three groups [n(%)]

指标	无症状(n=16)	脊髓痨(n=14)	麻痹性痴呆(n=20)	χ^2 值 ^a	P 值
血清 TPPA(阳性)	16(100.00)	14(100.00)	20(100.00)	-	-
血清 TRUST 滴度				14.821	0.329
阴性	1(6.25)	2(14.29)	2(10.00)		
1:1	1(6.25)	3(21.43)	1(5.00)		
1:2	1(6.25)	0	4(20.00)		
1:4	5(31.25)	1(7.14)	2(10.00)		
1:8	5(31.25)	3(21.43)	6(30.00)		
1:16	3(18.75)	2(14.29)	1(5.00)		
1:32	0	2(14.29)	1(5.00)		
1:64	0	1(7.14)	3(15.00)		
血清 FTA-ABS-IgG(阳性)	16(100.00)	14(100.00)	20(100.00)	-	-
血清 FTA-ABS-IgM(阳性)	5(31.25)	2(14.29)	4(20.00)	1.515	0.883

注:^a为 Fisher 确切概率法



注:A:3组患者LY总数比较;B:3组患者CD4⁺T淋巴细胞计数比较;C:3组患者CD8⁺T淋巴细胞计数比较;*P<0.05

图1 3组患者LY总数和CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞计数比较
Figure 1 Comparison of total LY and CD4⁺/CD8⁺T lymphocyte counts among the three groups

2.3 3组患者脑脊液实验室检查指标比较 驱梅治疗后3组患者CSF蛋白定量比较差异有统计学意义(P<0.005),脊髓痨患者CSF蛋白明显高于无症状和麻痹性痴呆患者(P=0.006),而在腰穿压力、CSF

WBC计数、CSF葡萄糖和氯化物浓度方面比较,差异均无统计学意义(P>0.05,表4)。驱梅治疗后CSF TRUST阳性率及滴度分布方面,3组间比较差异均无统计学意义(P>0.05),但趋势表现为脊髓痨和麻痹性痴呆患者CSF TRUST阳性率高于无症状患者,且麻痹性痴呆患者的阳性率最高(50%)(P=0.054、0.063)。此外,有且仅有1例无症状患者CSF FTA-ABS-IgM阳性(表5,图2)。

2.4 神经梅毒驱梅治疗后CSF蛋白和CSF TRUST滴度影响因素分析

2.4.1 驱梅后CSF蛋白影响因素分析:将计量资料CSF蛋白定量根据蛋白≤50 mg/dL或>50 mg/dL转化为二分类计数资料,并认为CSF蛋白>50 mg/dL为异常升高^[6]。筛选出3个专业上认为可能对驱梅后CSF蛋白影响的因素,分别为神经梅毒分型、病程和驱梅次数,应用Forward:Conditional法筛选变量进行二分类Logistic回归分析,结果显示,神经梅毒分型和驱梅次数为治疗后CSF蛋白的影响因素,神经梅毒分型以“脊髓痨”为参照类型,驱梅后麻痹性痴呆CSF蛋白异常升高的OR值为0.169(95% CI:0.033~0.875, P=0.034);无症状患者为0.092(95% CI:0.015~0.573, P=0.011);驱梅次数的OR值为0.563(95% CI:0.333~0.952, P=0.032),见表6。

2.4.2 驱梅后CSF TRUST滴度影响因素分析:筛选出3个专业上认为可能对驱梅后CSF TRUST滴度影响的因素,分别为神经梅毒分型、病程和驱梅次数。以CSF TRUST滴度为因变量,神经梅毒分型为自变量(其中“无症状”为参照类型),病程和驱梅次数为协变量,进行多元有序Logistic回归分析,结果提示,神经梅毒分型为治疗后CSF TRUST滴度的影响因素,相对于无症状患者,脊髓痨患者CSF TRUST滴度更高的OR值为15.298(95% CI:2.070~113.077, P=0.008),麻痹性痴呆患者为14.736(95% CI:2.174~99.886, P=0.006)(表7),脊髓痨和麻痹性痴呆患者较无症状患者驱梅后CSF TRUST滴度高的风险大。

表4 3组患者脑脊液一般指标比较

Table 4 Comparison of general indexes in cerebrospinal fluid among the three groups

指标	无症状(n=16)	脊髓痨(n=14)	麻痹性痴呆(n=20)	统计量	P值
腰穿压力/mmH ₂ O	175.63±27.32	156.77±32.63	156.21±44.78	F=1.472	0.240
CSF WBC计数/(×10 ⁹ 个/L)	5.00(1.50, 8.00)	4.00(2.00, 10.75)	4.00(2.00, 8.75)	χ ² =0.058*	0.971
CSF蛋白/(mg/dL)	41.98±19.04	66.73±22.87	47.07±21.63	F=5.645	0.006
CSF葡萄糖/(mmol/L)	3.53±0.39	3.46±0.59	3.87±0.88	F=1.807	0.176
CSF氯/(mmol/L)	126.31±1.98	127.73±3.58	128.18±2.39	F=2.295	0.112

注:*为Kruskal-Wallis检验

表 5 3 组患者脑脊液梅毒指标比较

Table 5 Comparison of CSF syphilis indexes among the three groups

指标	无症状(n=16)	脊髓痨(n=14)	麻痹性痴呆(n=20)	χ^2 值	P值
CSF TPPA(阳性)	16(100.00)	14(100.00)	20(100.00)	-	-
CSF TRUST滴度(阳性)	2(12.50)	6(42.86)	10(50.00)	5.822	0.054
CSF TRUST滴度分级				10.117 ^a	0.063
阴性	14(87.50)	8(57.14)	10(50.00)		
1:1	2(12.50)	2(14.29)	7(35.00)		
1:2	0	4(28.57)	2(10.00)		
1:4	0	0	1(5.00)		
CSF FTA-ABS-IgG(阳性)	16(100.00)	14(100.00)	20(100.00)	-	-
CSF FTA-ABS-IgM(阳性)	1(6.25)	0	0	1.871 ^a	0.596

注:^a为 Fisher 确切概率法

表 6 驱梅后 CSF 蛋白的影响因素分析

Table 6 Analysis of influencing factors for CSF protein after treatment

因素	B值	S.E.值	Wald值	P值	OR(95% CI)
神经梅毒分型					
麻痹性痴呆	-1.776	0.838	4.490	0.034	0.169(0.033 ~ 0.875)
无症状	-2.385	0.933	6.538	0.011	0.092(0.015 ~ 0.573)
脊髓痨	-	-	-	-	1.000
驱梅次数	-0.574	0.268	4.587	0.032	0.563(0.333 ~ 0.952)

注:^a为 Fisher 确切概率法

表 7 驱梅治疗后 CSF TRUST 滴度的影响因素分析

Table 7 Analysis of influencing factors for CSF TRUST titer after treatment

因素	B值	S.E.值	Wald值	P值	OR(95% CI)
神经梅毒分型					
脊髓痨	2.728	1.021	7.143	0.008	15.298(2.070 ~ 113.077)
麻痹性痴呆	2.690	0.976	7.592	0.006	14.736(2.174 ~ 99.886)
无症状	-	-	-	-	1.000
病程	-0.288	0.186	2.403	0.121	0.750(0.521 ~ 1.079)
驱梅次数	-0.363	0.237	2.349	0.125	0.696(0.438 ~ 1.106)

注:TRUST 滴度经过倒数转换(1/TRUST 滴度)后参与分析

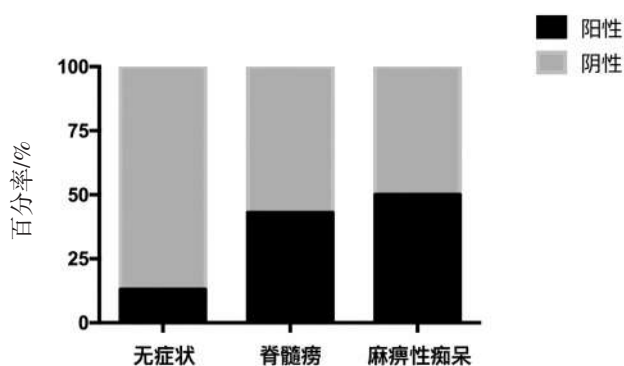


图 2 3 组患者 CSF TRUST 阳性率比较

Figure 2 Comparison of the positive rate for CSF TRUST among the three groups

3 讨论

不同类型神经梅毒对驱梅治疗的反应不尽相同,

可能与 TP 感染时间、免疫反应及病理改变有关^[9-10], 动态观察外周血和 CSF 指标(如 WBC 和 LY 计数、CSF 蛋白和 TRUST 滴度等)变化,可以评估驱梅治疗效果,预测临床预后^[11-12]。本研究发现,无症状、脊髓痨和麻痹性痴呆患者驱梅治疗后 3 组间外周血 LY 计数和 CSF 蛋白存在差异,且神经梅毒分型为驱梅后 CSF 蛋白和 CSF TRUST 滴度的影响因素。

本研究入组的 50 例神经梅毒患者,无症状年龄均值(43 岁)显著小于脊髓痨(52.29 岁)和麻痹性痴呆(54.63 岁)。有研究发现神经梅毒患者年龄 ≥ 45 岁出现神经系统症状、体征的风险更高,可能与 TP 感染时间较长有关^[13]。由于 3 组患者驱梅治疗次数比较无统计学差异,便于更好地分析末次治疗结束后 3 组间各项指标差异。

本研究发现,无症状患者驱梅后 LY 总数显著大于脊髓痨和麻痹性痴呆患者,同时 CD4⁺T 淋巴细胞计数显著大于麻痹性痴呆患者,CD8⁺T 淋巴细胞计数显著大于脊髓痨患者。FAN 等^[14]的研究指出,在神经梅毒疾病进展过程中,CD3⁺CD4⁺T 淋巴细胞的数量逐渐减少,可能与 Fas 通路介导的 T 淋巴细胞过度凋亡和 Bcl-2 蛋白下调有关。上述过程导致患者免疫功能障碍,使梅毒螺旋体不能被完全清除。LIU 等^[15-16]多次分析 HIV 阴性的梅毒和神经梅毒患者外周血 T 淋巴细胞亚群发现,症状神经梅毒外周血 CD4⁺Th2 细胞减少的情况较梅毒更常见。本研究提示,无症状患者外周血 LY 总数和 CD4⁺T 淋巴细胞计数较高,说明这类患者的免疫功能可能较完备,细胞免疫反应更激烈,利于梅毒螺旋体清除。值得一提的是,CD8⁺T 细胞中的 Ts 细胞能够抑制 Th 细胞活性,具有免疫抑制功能^[17-18]。CD4⁺T 细胞中 Th2 细胞的转录因子是 Gata3,Gata3 表达被认为是耐受反应的免疫学生物标志物^[19]。上述两种 T 淋巴细胞计数增加,同时可能有助于 TP 免疫逃逸,导致神经梅毒隐匿进展,因此,推测无症状神经梅毒较脊髓痨和麻痹性痴呆免疫功能损伤轻,但更可能出现免疫耐受。值得一提的是,虽差异无统计学意义,但无症状患者驱梅后血清 FTA-ABS-IgM 阳性率在 3 组中最高,且有 1 例 CSF FTA-ABS-IgM 为阳性。LIN 等^[20]发现,血清 FTA-ABS-IgM 可作为梅毒复发和感染的血清学标志物,只有当活性梅毒螺旋体持续存在并刺激机体时,FTA-ABS-IgM 才会保持一定水平,呈现阳性结果。无症状患者处于疾病早期,免疫功能相对完备但易出现免疫耐受反应,CSF FTA-ABS-IgM 阳性提示 CSF 中可能存在较多的活性梅毒螺旋体,导致无症状患者疾病进展加重的风险高。

本研究还发现,驱梅治疗后脊髓痨 CSF 蛋白明显高于无症状和麻痹性痴呆,二分类 Logistic 回归分析提示麻痹性痴呆和无症状患者 CSF 蛋白异常的风险低于脊髓痨患者。脊髓痨的病理改变是脊膜炎性病变后伴随着脊髓后根和后索的炎性病变和免疫损伤(L₃₋₄脊髓为主),同时终丝和马尾神经也可受累,而麻痹性痴呆是以淋巴细胞和浆细胞在皮层和皮层小血管浸润的脑膜炎性病变为主^[21-24]。因此,脊髓痨驱梅治疗后血或 CSF TRUST 滴度有所下降,但炎性病变和免疫损伤同时造成的蛋白渗出较多,导致 CSF 蛋白下降程度较其他两型低。多次驱梅治疗后的脊髓痨患者,若血清 TRUST 固定或 CSF TRUST 阴性,应注意动态监测其 CSF 蛋白下降情况,评估是否需要

合并免疫治疗^[25-26]。

驱梅后 CSF 梅毒指标 3 组间比较差异无统计学意义,但趋势表现为麻痹性痴呆 CSF TRUST 阳性率在 3 组中最高。多元有序 Logistic 回归分析提示,脊髓痨和麻痹性痴呆比无症状患者驱梅后 CSF TRUST 滴度下降慢的风险大。有研究发现,麻痹性痴呆患者的大脑皮质可以检测到梅毒螺旋体,这种情况在其他类型神经梅毒中罕见,因此,驱梅治疗后麻痹性痴呆 CSF TRUST 滴度阳性率可能较高且滴度水平下降慢^[27-28]。动态监测麻痹性痴呆患者的 CSF TRUST 滴度,可以有力预测驱梅疗效,评估临床病情和预后。

不同类型神经梅毒对驱梅治疗的反应存在差异,无症状神经梅毒驱梅后 LY 计数较高,提示其免疫应答能力较强,但易出现免疫耐受反应,CSF 中较多的活性梅毒螺旋体使其疾病进展风险高,应重视这类患者的病情变化,谨防漏诊、误诊延误病情。脊髓痨驱梅后 CSF 蛋白下降程度较其他两型低,与其病变部位广且同时合并炎性病变和免疫损伤有关,监测这类患者的 CSF 蛋白变化对判断预后和调整治疗方案有重要作用^[29-31]。麻痹性痴呆驱梅后 CSF TRUST 阳性率高且 CSF TRUST 滴度下降慢,可能与大脑皮质中的梅毒螺旋体有关,动态监测这类患者的 CSF TRUST 滴度变化,可以有效评估疗效和预后^[32-35]。

本研究存在一些不足:(1)样本量较小;(2)属于回顾性研究,未进行前瞻性随访,无法动态观察不同类型神经梅毒驱梅后实验室检查指标的差异;(3)分组仅涉及早期神经梅毒中一型和晚期神经梅毒中两型,未能进行多种神经梅毒类型间驱梅后指标差异分析。今后需要扩大样本量且增加神经梅毒类型进行前瞻性队列研究进一步验证结论。

4 参考文献

- [1] COHEN M S, HENDERSON G E, AIELLO P, et al. Successful eradication of sexually transmitted diseases in the People's Republic of China: implications for the 21st century[J]. J Infect Dis, 1996, 174 (Suppl 2): S223-S229. DOI: 10.1093/infdis/174.supplement_2.s223.
- [2] 岳晓丽, 龚向东, 李婧, 等. 2014—2019 年中国梅毒流行趋势与特征分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(8): 668-672. DOI: 10.35541/cjd.20210098.
- [3] GONZALEZ H, KORALNIK I J, MARRA C M. Neurosyphilis[J]. Semin Neurol, 2019, 39(4): 448-455. DOI: 10.1055/s-0039-1688942.
- [4] ROPPER A H. Neurosyphilis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(14): 1358-1363. DOI: 10.1056/NEJMra1906228.
- [5] BHAI S, LYONS J L. Neurosyphilis Update: Atypical is the New Typical[J]. Curr Infect Dis Rep, 2015, 17(5): 481. DOI: 10.1007/s11908-015-0481-x.

- [6] 中国疾病预防控制中心性病控制中心. 梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染指南与共识诊疗指南(2020年)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(3): 168-179. DOI: 10.35541/cjd.20190808.
- [7] JANIER M, UNEMO M, DUPIN N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35 (3) : 574-588. DOI: 10.1111/jdv.16946.
- [8] WORKOWSKI K A, BACHMANN L H, CHAN P A, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2021, 70 (4) : 1-187. DOI: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- [9] CLEMENT M E, OKEKE N L, HICKS C B. Treatment of syphilis: a systematic review [J]. *JAMA*, 2014, 312 (18) : 1905-1917. DOI: 10.1001/jama.2014.13259.
- [10] SENA A C, ZHANG X H, LI T, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 479. DOI: 10.1186/s12879-015-1209-0.
- [11] LI W, JIANG M, XU D, et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Neurosyphilis in HIV-Negative Patients: A Retrospective Study of 264 Cases [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2426313. DOI: 10.1155/2019/2426313.
- [12] HE C, SHANG X, LIU W, et al. Combination of the neutrophil to lymphocyte ratio and serum toluidine red unheated serum test titer as a predictor of neurosyphilis in HIV-negative patients [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 185. DOI: 10.3892/etm.2021.9616.
- [13] HE C, KONG Q, SHANG X, et al. Clinical, laboratory and brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) characteristics of asymptomatic and symptomatic HIV-negative neurosyphilis patients [J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27 (11) : 1596-1601. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.07.004.
- [14] FAN Y M, ZENG W J, WU Z H, et al. Immunophenotypes, apoptosis, and expression of Fas and Bel-2 from peripheral blood lymphocytes in patients with secondary early syphilis [J]. *Sex Transm Dis*, 2004, 31 (4) : 221-224. DOI: 10.1097/01.olq.0000119172.42652.51.
- [15] LIU L L, CHAO P L, ZHANG H L, et al. Analysis of lymphocyte subsets in HIV-negative neurosyphilis patients [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75 (2) : 165-168. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.007.
- [16] LIU L L, LIU W N, JIANG X Y, et al. Changes of T lymphocyte subsets in patients with HIV-negative symptomatic neurosyphilis [J]. *Microb Pathog*, 2019, 130: 213-218. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.03.008.
- [17] LU S, ZHENG K, WANG J, et al. Characterization of *Treponema pallidum* Dissemination in C57BL/6 Mice [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 577129. DOI: 10.3389/fimmu.2020.577129.
- [18] CAGNONI A J, GIRIBALDI M L, BLIDNER A G, et al. Galectin-1 fosters an immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer by reprogramming CD8 (+) regulatory T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (21). DOI: 10.1073/pnas.2102950118.
- [19] JACKSON J A, HALL A J, FRIBERG I M, et al. An immunological marker of tolerance to infection in wild rodents [J]. *PLoS Biol*, 2014, 12 (7) : e1001901. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001901.
- [20] LIN L R, ZHENG W H, TONG M L, et al. Further evaluation of the characteristics of *Treponema pallidum*-specific IgM antibody in syphilis serofast reaction patients [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 71 (3) : 201-207. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.07.005.
- [21] ZHANG Y Q, HUANG M, JIA X Y, et al. A clinical study of new cases of parenchymal neurosyphilis: has tabes dorsalis disappeared or been missed? [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2015, 27 (1) : e17-e21. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.13100303.
- [22] HOLDORFF B. Wilhelm Erb (1840-1921), an influential German founder of neurology in the nineteenth century [J]. *J Hist Neurosci*, 2021, 30(3): 300-314. DOI: 10.1080/0964704X.2020.1852055.
- [23] MACINTYRE I, GARDNER-THORPE C, DEMETRIADES A K. John Goodsir (1814-1867) and his neurological illness [J]. *J Med Biogr*, 2021: 9677720211021573. DOI: 10.1177/09677720211021573.
- [24] TATU L, Bogousslavsky J. Tabes dorsalis in the 19(th) century. The golden age of progressive locomotor ataxia [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177 (4) : 376-384. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.10.006.
- [25] PASTUSZCZAK M, KOTNIS-GASKA A, JAKUBOWICZ B, et al. *Treponema pallidum*-specific immune responses and autoimmunity in patients who remain serofast after treatment of syphilis [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(5) : 620-625. DOI: 10.5114/ada.2018.77497.
- [26] PASTUSZCZAK M, JAKIELA B, WOJAS-PELCA A. Association of interleukin-10 promoter polymorphisms with serofast state after syphilis treatment [J]. *Sex Transm Infect*, 2019, 95 (3) : 163-168. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053753.
- [27] MAO C, GAO J, JIN L, et al. Postmortem Histopathologic Analysis of Neurosyphilis: A Report of 3 Cases With Clinicopathologic Correlations [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018 Mar 12. DOI: 10.1093/jnen/nly004.
- [28] TONG M L, CHEN Y Y, ZHU X Z, et al. Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics of General Paresis and Non-Neurosyphilis Dementia [J]. *Eur Neurol*, 2018, 80 (1/2) : 82-86. DOI: 10.1159/000493866.
- [29] ZHANG H L, LIN L R, LIU G L, et al. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era [J]. *Dermatology*, 2013, 226(2): 148-156. DOI: 10.1159/000347109.
- [30] TONG M L, LIN L R, ZHANG H L, et al. Spectrum and characterization of movement disorders secondary to neurosyphilis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19 (4) : 441-445. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.01.003.
- [31] DONG H, LIU Z, DUAN Y, et al. Syphilitic meningomyelitis misdiagnosed as spinal cord tumor: Case and review [J]. *J Spinal Cord Med*, 2021, 44 (5) : 789-793. DOI: 10.1080/10790268.2019.1658283.
- [32] GE W, ZHANG Y, PENG C, et al. Development and external validation of a nomogram for neurosyphilis diagnosis among non-HIV patients: a cross-sectional study [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 451. DOI: 10.1186/s12883-021-02454-8.
- [33] YU J, SHI J, WAN H, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and predictors of neurosyphilis patients with human immunodeficiency virus co-infection: A retrospective study at infectious diseases hospitals in two cities of China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (42) : e27430. DOI: 10.1097/MD.00000000000027430.
- [34] YAN J, LUO L, HAN J, et al. Comparing Noninvasive Predictors of Neurosyphilis Among Syphilis Patients With and Without HIV Co-Infection Based on the Real-World Diagnostic Criteria: A Single-Center, Retrospective Cohort Study in China [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2022, 38 (5) : 406-414. DOI: 10.1089/AID.2021.0085.
- [35] LI D, HUANG X, SHI M, et al. Diagnostic role of CXCL13 and CSF serology in patients with neurosyphilis [J]. *Sex Transm Infect*, 2021, 97(7): 485-489. DOI: 10.1136/sextrans-2020-054778.