

以认知功能障碍及精神行为异常起病的神经梅毒治疗前后实验室指标的变化分析

张磊 高俊华 李务荣 许东梅

首都医科大学附属北京地坛医院,北京 100015

通信作者:许东梅

【摘要】 目的 分析以认知功能障碍及精神行为异常起病的神经梅毒患者治疗前后实验室指标的变化,探讨评价疗效的方法。方法 选取 2015-01—2020-03 首都医科大学附属北京地坛医院神经内科确诊的 70 例以认知功能障碍及精神行为异常起病神经梅毒患者,记录血 TRUST 滴度、脑脊液 TRUST 滴度、脑脊液常规白细胞计数、脑脊液蛋白质定量及梅毒脑脊液检验指标分级评定的基线及随访结果,对比分析经过青霉素规范驱梅治疗前后上述指标的变化。结果 70 例患者中,男 57 例,女 13 例,年龄(50.54±11.30)岁。共计 66 例完成了第一次随访,53 例完成了第二次随访,34 例完成了第三次随访,14 例完成了第 4 次随访。对各种指标在治疗后不同时间截点的构成比进行比较,脑脊液 TRUST 差异有统计学意义($\chi^2=21.342, P < 0.001$),脑脊液白细胞计数差异无统计学意义($\chi^2=8.605, P=0.072$),脑脊液蛋白含量差异有统计学意义($\chi^2=13.573, P < 0.001$),梅毒脑脊液检验指标分级差异有统计学意义($\chi^2=37.247, P < 0.001$)。对血 TRUST、脑脊液 TRUST、脑脊液白细胞计数、脑脊液蛋白含量及梅毒脑脊液检验指标分级情况进行两两之间的相关性分析。在 $P=0.01$ 级别上,脑脊液蛋白含量和血 TRUST 之间相关性不显著($r=0.116$),其余指标两两之间均显著相关,其中梅毒脑脊液检验指标分级与脑脊液 TRUST 之间 $r=0.820$,与脑脊液白细胞计数之间 $r=0.659$,血 TRUST 与脑脊液 TRUST 之间 $r=0.593$ 。结论 规范青霉素治疗仅对部分以认知功能障碍及精神行为异常起病的神经梅毒患者有效,各项脑脊液检测指标对疗效评价有差异,而使用脑脊液实验室指标分级评价此类患者治疗效果可能是一种简便的方法。

【关键词】 神经梅毒;认知功能障碍;精神行为异常;脑脊液;实验室检查

【中图分类号】 R749.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)06-0729-07

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 of Laboratory Index before and after Neurosyphilis Treatment with cognitive dysfunction and abnormal mental behavior

ZHANG Lei, GAO Junhua, LI Wurong, XU Dongmei

Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015 China

Corresponding author: XU Dongmei

【Abstract】 Objective Analyze the changes of laboratory indicators before and after the treatment of neurosyphilis patients with cognitive dysfunction and abnormal mental behavior, and explore the method to evaluate the efficacy. **Methods** Between January 2015 and March 2020, we recorded blood TRUST titer, CSF TRUST titer, CSF routine WBC count, CSF protein quantification and Classification and evaluation of syphilis CSF test index baseline and follow-up results, and analyzed the changes before and after penicillin standard plum treatment. **Results** Of 70 patients, 57 males and 13 females, with a mean age of (50.54±11.30) years. A total of 66 people completed the first follow-up, 53 completed the second, 34 completed the third, and 14 completed the fourth follow-up. Comparison of the composition ratios of various measures at different times after treatment, CSF

DOI: 10.12083/SYSJ.220486

本文引用信息:张磊,高俊华,李务荣,许东梅.以认知功能障碍及精神行为异常起病的神经梅毒治疗前后实验室指标的变化分析[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(6):729-735. DOI:10.12083/SYSJ.220486

Reference information: ZHANG Lei, GAO Junhua, LI Wurong, XU Dongmei. Analysis of Laboratory Index before and after Neurosyphilis Treatment with cognitive dysfunction and abnormal mental behavior [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(6): 729-735. DOI: 10.12083/SYSJ.220486

TRUST, $\chi^2=21.342$, $P < 0.001$ suggesting significant differences. For the CSF leukocyte count, the $\chi^2=8.605P$ value was equal to 0.072, suggesting that the differential significance was not significant. CSF protein content, $\chi^2=13.573$, $P < 0.001$, suggests a significant difference. Grading of syphilis CSF test index, $\chi^2=37.247$, $P < 0.001$, suggesting a significant difference. Correlation between pairwise analysis of blood TRUST, CSF TRUST, CSF WBC count, CSF protein content and grading of syphilis CSF test index. At P -level 0.01, $r=0.116$ between CSF protein content and blood TRUST, the correlation was not significant. The remaining indicators showed significant correlation between pairwise, with $r=0.820$ between syphilis CSF test index grade and CSF TRUST, 0.659 between CSF WBC count, and 0.593 between blood and CSF TRUST. **Conclusion** Regulating penicillin treatment is only effective in some neurosyphilis patients with cognitive dysfunction and abnormal mental behavior. CSF testing indicators differ in efficacy evaluation, and using CSF laboratory indicators for grading evaluation of such patients may be a simple method.

【Key words】 Neurosyphilis; Cognitive dysfunction; Mental behavior abnormalities; Cerebrospinal fluid; Laboratory tests

神经梅毒可以发生在梅毒的任何阶段, 未经治疗的梅毒患者约 20% 最终会发展成为无症状神经梅毒, 其中约 10% 会发展成为有症状的神经梅毒患者^[1]。认知功能障碍及精神症状起病的症状性神经梅毒对患者健康及其家庭乃至社会的危害均较大, 但经过规范驱梅治疗常能取得较好的疗效。青霉素用于神经梅毒治疗是多个指南的共识^[1-3]。梅毒实验室指标特别是脑脊液指标对疗效的评价意义重大^[3]。此类症状性神经梅毒患者驱梅治疗后脑脊液指标会如何变化, 临床需同时观察多个指标变化评价其疗效, 能否使用更为简便的评价方法是目前研究的热点。本文分析首都医科大学附属北京地坛医院神经内科 2015-01—2020-03 收治的 70 例以认知功能障碍及精神行为异常起病的症状性神经梅毒患者的基线临床资料及后续随访情况, 希望能为临床评价此类症状性神经梅毒疗效提供一定的帮助。

1 资料及方法

1.1 一般资料 纳入首都医科大学附属北京地坛医院神经内科 2015-01—2020-03 住院的以认知功能障碍及精神行为异常起病的症状性神经梅毒患者共 70 例, 其中男 57 例, 女 13 例, 男:女为 4.4:1, 年龄(50.54±11.30)岁。共计有 66 例完成了第一次随访, 53 例完成了第二次随访, 34 例完成了第三次随访, 14 例完成了第 4 次随访。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 入组标准: ①符合症状性神经梅毒诊断标准^[4]; ②神经梅毒的症状及体征(必须存在认知功能障碍和/或精神行为异常临床表现); ③血梅毒螺旋体颗粒凝集(*Treponema pallidum* particle agglutination, TPPA)试验阳性; ④脑脊液 TRUST 阳性或脑脊液 WBC > 5 个/μL 或者脑脊液蛋白 > 45 mg/dl。本文使用甲苯胺红不加热血清试验(toluidine red unheated

serum test, TRUST)代替指南中采用的抗类脂质抗体性病研究实验室(veneral disease research laboratory, VDRL)试验^[5]。

1.2.2 排除标准: ①精神发育迟滞; ②人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗体阳性^[6]; ③甲状腺功能低下^[7], 叶酸及维生素 B12 缺乏^[8]; ④严重头部外伤^[9]及颅脑手术史; ⑤既往有明确的精神疾病史如精神分裂症、情感性精神障碍、抑郁症等; ⑥发病前或近期有精神活性物质滥用或依赖^[10], 或可能由于近期或远期滥用这些物质所导致的认知功能障碍。

1.3 认知功能障碍及精神行为异常的评估标准

(1)认知功能障碍标准:轻度认知功能障碍(MCI)诊断参照 Winblad B 等提出的诊断标准^[11]。选用的量表为简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)。痴呆诊断标准参照 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南^[12]。(2)精神症状采用神经认知障碍精神行为症状群(neuropsychiatric syndrome, NPS)评估;精神行为异常采用神经精神科问卷(neuropsychiatric Inventory, NPI)评估^[13]。

1.4 神经梅毒治疗及随访

1.4.1 治疗方案:静滴青霉素(1 800 ~ 2 400)万 U/d, (300 ~ 400)万 U/4 h, 连续 10 ~ 14 d^[2], 治疗结束后予以苄星青霉素 240 万 U, 1 次/周, 肌内注射, 共 3 次^[14]。首次青霉素治疗神经梅毒患者, 滴度较高的患者容易出现吉海氏(Jarisch-Herxheimer)反应^[15]。在驱梅治疗前 3 d, 口服强的松 20 mg, 1 次/d, 连续服用 3 d。

1.4.2 随访方案:参照指南^[1], 首次治疗后 3 ~ 6 个月应进行腰椎穿刺, 之后每 6 个月进行 1 次, 直至脑脊液白细胞计数正常且脑脊液 TRUST 呈阴性, 随访 2 a。若在治疗后 6 个月时脑脊液白细胞计数未下降, 或治疗后 1 a 时脑脊液 TRUST 滴度未下降至原来

的 1/4(或若初始滴度<1:2,此时脑脊液 TRUST 没有转阴),建议再治疗。此外,如果任何随访脑脊液样本显示脑脊液白细胞计数增多或脑脊液 TRUST 滴度增加至 4 倍,也需要进行再治疗。

1.5 观察指标 观察指标为血及脑脊液 TRUST 滴度,脑脊液白细胞计数,脑脊液蛋白含量等。为了方便评估患者的治疗效果,将梅毒脑脊液检验指标进行分级。具体分级内容及使用条件见表 1。

表 1 梅毒脑脊液检验指标分级

Table 1 Classification of syphilis CSF test indicators

分级	脑脊液 TRUST	脑脊液白细胞计数(个/ μ L)
1 级	阴性	≤ 5
2 级	阴性	> 5
3 级	阳性	≤ 5
4 级	阳性	> 5

注:梅毒脑脊液检验指标分级使用条件:a:同时满足 b、c; b:既往曾确诊过神经梅毒(包括无症状性神经梅毒或症状性神经梅毒);c:既往血及脑脊液 TPPA 试验均为阳性

1.6 统计学方法 使用 IBM SPSS 25 统计软件分析,对于治疗前后不同随访时间截点实验室指标变化,采用行乘列表卡方检验对构成比进行分析。各种实验室指标的相关性比较使用非参数检验斯皮尔曼相

关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

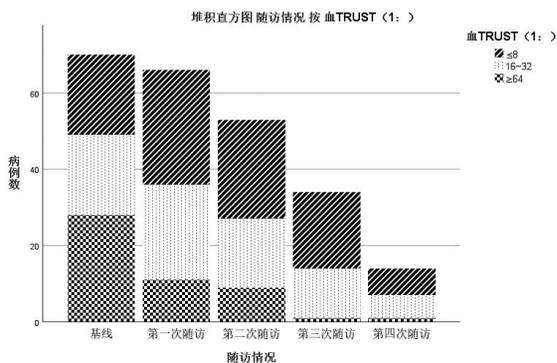
2.1 基线资料情况 70 例患者中,36 例完成了认知功能评定,34 例使用 MMSE 评估病情,22 例 MMSE 评分 ≤ 22 分,10 例 ≤ 15 分。8 例使用 MoCA 量表评估,评分均 < 26 分。49 例表现不同程度记忆损害表现,29 例有计算、推理等执行功能损害表现,41 例存在精神行为异常及人格改变,14 例出现语言功能障碍表现,4 例出现视空间能力障碍表现,48 例同时存在两个或两个以上认知域损害表现,影响患者日常生活,诊断痴呆。48 例存在至少一种精神行为异常表现,29 例同时表现两种精神行为异常及人格表现,13 例有幻觉表现,8 例有妄想表现,3 例同时存在幻觉及妄想,26 例情绪障碍表现,11 例有睡眠障碍,7 例反应迟钝。

2.2 血梅毒检验指标 70 例患者血梅毒 TPPA 试验均为阳性。血 TRUST 阴性 1 例,余 69 例为阳性,滴度 1:1~1:256(1:256 为首都医科大学附属北京地坛医院实验室检测上限)。3 例血 TRUST 滴度 1:1,2 例 1:2,1 例 1:4,14 例 1:8,6 例 1:16,15 例 1:32,13 例 1:64,8 例 1:128,7 例 1:256。基线及后续随访的血 TRUST 试验结果见表 2、图 1。

表 2 血 TRUST 结果 [n(%)]

Table 2 Blood TRUST Results [n(%)]

血 TRUST 滴度(1:)	阴性	1	2	4	8	16	32	64	128	258	合计
基线	1(1.43)	3(4.29)	2(2.86)	1(1.43)	14(20.00)	6(8.57)	15(21.43)	13(18.57)	8(11.43)	7(10.00)	70
随访情况											
随访 1	0	4(6.06)	2(3.03)	7(10.61)	18(27.27)	9(13.64)	15(22.73)	5(7.58)	4(6.06)	2(3.03)	66
随访 2	0	2(3.77)	4(7.55)	6(11.32)	14(26.42)	11(20.75)	7(13.21)	6(11.32)	1(1.89)	2(3.77)	53
随访 3	0	0	3(8.82)	7(20.59)	10(29.41)	7(20.59)	6(17.65)	1(2.94)	0	0	34
随访 4	0	0	0	1(7.14)	6(42.86)	4(28.57)	2(14.29)	1(7.14)	0	0	14
合计	1(0.42)	9(3.80)	11(4.64)	22(9.28)	62(26.16)	37(15.61)	45(18.99)	26(10.97)	13(5.49)	11(4.64)	237



注:为方便标注,将滴度分为 $\leq 1:8$ 、1:16~32、 ≥ 64 三个部分

图 1 血 TRUST 结果

Figure 1 Blood TRUST Results

2.3 脑脊液相关检验指标 70 例患者腰椎穿刺及脑脊液梅毒检验结果:TPPA 均为阳性,15 例脑脊液

TRUST 阴性,55 例脑脊液 TRUST 阳性,其中 12 例滴度 1:1,15 例 1:2;16 例 1:4;7 例 1:8;4 例 1:16;1 例 1:32。使用行乘列表卡方检验分析脑脊液 TRUST 的不同结果在基线资料与不同随访的构成比比较差异有统计学意义($\chi^2=21.342, P=0.0001$)。见表 3 及图 2。

70 例患者脑脊液白细胞计数结果:31 例 ≤ 5 个/uL,39 例 > 5 个/uL。使用行乘列表卡方检验分析脑脊液白细胞计数的不同结果在基线资料与不同随访次数的构成比比较差异有统计学意义($\chi^2=8.605, P=0.072$)。见表 3 及图 3。

70 例患者脑脊液蛋白质含量结果:17 例 ≤ 45 mg/dL,53 例 > 45 mg/dL。使用行乘列表卡方检验分析脑脊液蛋白含量的不同结果在基线资料与不同随

访的构成比比较差异有统计学意义($\chi^2=13.573, P=0.0009$)。见表 3 及图 4。

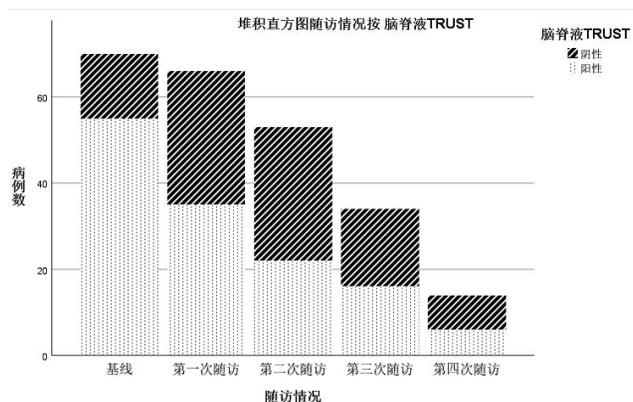
梅毒脑脊液检验指标分级, 基线资料使用行乘

列表卡方检验分析梅毒脑脊液实验室分级的不同情况在基线资料与不同随访次数的构成比比较差异有统计学意义($\chi^2=37.247, P=0.0001$)。见表 3 及图 5。

表 3 脑脊液实验室检查结果

Table 3 Summary of CSF laboratory findings

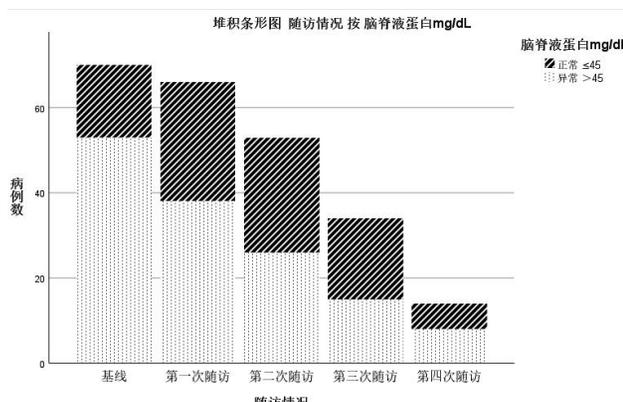
随访	n	脑脊液梅毒 TRUST 试验		脑脊液白细胞计数		脑脊液蛋白		梅毒脑脊液检验指标分级			
		阴性	阳性	正常	异常	正常	异常	1 级	2 级	3 级	4 级
基线	70	15(21.40)	55(78.60)	31(21.40)	39(78.60)	17(24.30)	53(75.70)	9(12.90)	6(8.60)	9(12.90)	46(65.70)
第 1 次	66	31(47.00)	35(53.00)	42(63.60)	24(36.40)	29(43.90)	37(56.10)	19(28.80)	12(18.20)	13(19.70)	22(33.30)
第 2 次	53	31(58.50)	22(41.50)	30(56.60)	23(43.40)	27(50.90)	26(49.10)	12(22.60)	18(34.00)	11(20.80)	12(22.60)
第 3 次	34	18(52.90)	16(47.10)	24(70.60)	10(29.40)	19(55.90)	15(44.10)	10(29.40)	8(23.50)	8(23.50)	8(23.50)
第 4 次	14	8(57.10)	6(42.90)	7(50.00)	7(50.00)	6(42.90)	8(57.10)	4(28.60)	4(28.60)	1(7.10)	5(35.70)
合计		103(43.50)	134(56.50)	134(56.50)	103(43.50)	98(41.40)	139(58.60)	54(22.80)	48(23.50)	41(17.70)	91(39.20)
χ^2 值		21.342		8.605		13.573		37.247			
P 值		0.0001		0.072		0.009		0.0001			



注: 为便于标注, 将脑脊液 TRUST 结果分为阴性及阳性两个部分

图 2 脑脊液 TRUST 结果直方图

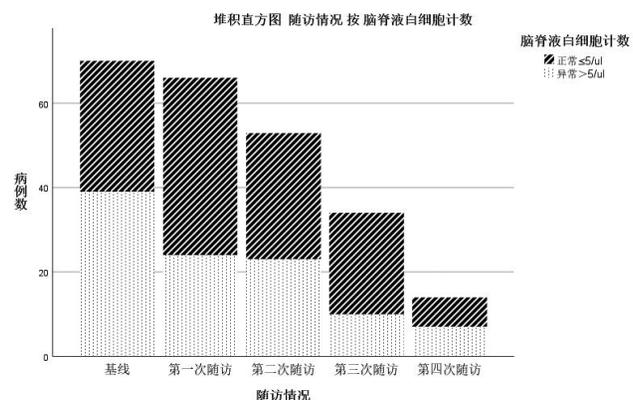
Figure 2 CSF TRUST results histogram



注: 为便于标注, 将脑脊液蛋白含量分为正常 ≤45 mg/dl 及异常 >45 mg/dl 两部分

图 4 脑脊液蛋白含量直方图

Figure 4 CSF protein content histogram



注: 为便于标注, 将脑脊液白细胞计数分为正常 ≤5 uL 及异常 >5 uL 两部分

图 3 脑脊液白细胞计数直方图

Figure 3 CSF WBC count histogram

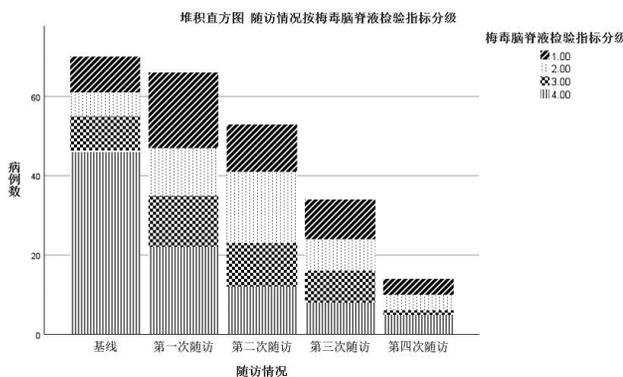


图 5 梅毒脑脊液检验指标分级直方图

Figure 5 Histogram of the graded cerebrospinal fluid test index for syphilis

2.4 各指标的相关性分析 根据随访情况, 血 TRUST、脑脊液 TRUST、脑脊液白细胞计数, 脑脊液

蛋白含量及梅毒脑脊液检验指标分级情况进行两两之间的相关性分析, 统计学方法为非参数检验的斯

皮尔曼相关分析,计算相关系数,在 $P=0.01$ 为相关性显著的做出标识。结果显示除脑脊液蛋白含量和血 TRUST 之间无显著性相关,其余指标两两之间均提示相关性显著。血 TRUST 和脑脊液 TRUST 之间相关系数 $r=0.593$ 。梅毒脑脊液检验指标分级和脑脊液

TRUST 相关系数 $r=0.820$,和脑脊液白细胞计数相关系数 $r=0.659$ 。随访次数和其他指标之间均为负相关,提示随着随访次数增多,各种指标的数值有下降趋势。见表 4。

表 4 各指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of each indicator

	随访次数	血 TRUST	脑脊液 TRUST	脑脊液白细胞计数	脑脊液蛋白含量	脑脊液检验指标分级
随访次数		-0.287*	-0.346*	-0.257*	-0.225*	-0.287*
血 TRUST 滴度	-0.287*		0.593*	0.236*	0.116	0.512*
脑脊液 TRUST 滴度	-0.346*	0.593*		0.234*	0.282*	0.820*
脑脊液白细胞计数	-0.257*	0.236*	0.234*		0.224*	0.659*
脑脊液蛋白含量	-0.225*	0.116	0.282*	0.224*		-0.239*
脑脊液实验室分级	-0.287*	0.512*	0.820*	0.659*	0.239*	

注:统计学方法为非参数检验斯皮尔曼相关分析;*表示在 $P=0.01$ 级别(双侧)相关性显著

3 讨论

本研究中的 70 例患者均符合入组标准且不存在排除标准,符合 2015 版美国指南^[1]症状性神经梅毒诊断标准,脑脊液 TPPA 均为阳性,脑脊液 TPPA 试验阴性诊断神经梅毒的可能性较低。2020 年欧洲梅毒管理指南表明脑脊液 VDRL/快速血浆反应素环状卡片试验(rapid plasma reagin circle card test, RPR)阳性可支持梅毒晚期中存在神经梅毒的诊断,但在早期梅毒中意义尚不确定^[2]。我国 2020 年梅毒诊疗指南将脑脊液 VDRL 试验异常纳入诊断标准,并提到在无条件的 VDRL 试验情况下,可用 TPPA、RPR、TRUST 替代^[3],上述脑脊液检验指标均存在假阴性可能,脑脊液 WBC > 5 个/uL 或者脑脊液蛋白质含量 > 50 mg/dl 提示血脑屏障破坏。对于症状性神经梅毒诊断标准,不同指南对脑脊液白细胞计数及脑脊液蛋白质含量均有所规定。2015 版美国指南中的脑脊液蛋白质含量标准低于 2020 版中国指南。美国指南扩大了神经梅毒的诊断范围,诊断标准宽松^[16],漏诊较少。神经梅毒临床表现多样,脑脊液检查尤为重要^[17]。

本研究治疗后随访的病例均为青霉素驱梅治疗患者。目前还没有对青霉素耐药梅毒的报道^[18]。对于治疗效果差异的原因分析:(1)本研究纳入的患者的共同的临床表现为认知功能障碍及精神行为异常,但临床分型可能为麻痹性痴呆、梅毒性脑膜炎、梅毒性脑炎、脑膜血管性梅毒、或者混合型^[19]。不同的类型提示处于不同的疾病阶段,对青霉素治疗反应亦不同。(2)不同患者的身体状况不同,如年龄,性别,自身免疫力,以及合并疾病对治疗反应不相同。

本研究治疗后随访中发现,较多患者血 TRUST

滴度呈现 4 倍下降,提示驱梅治疗有效。有文献^[20]认为对于大多数有临床和血清学反应的患者,可能不需要重复脑脊液检查。对于血 TRUST 滴度不下降,需要考虑患者病程及疗程,在一项系统评价中,早期梅毒患者在治疗后 6 个月内通常即出现血清学应答,而晚期潜伏梅毒患者的下降速度通常较慢(需 12-24 个月)^[21]。本研究随访也发现部分患者虽然经过多次驱梅治疗,但血梅毒 TRUST 滴度仍未下降或表现为升高。对于神经梅毒和血清固定的关系尚存在争议^[22]。由于一旦确定为血清固定,是指此患者无需再进行治疗。血清固定通常需要除外神经梅毒,血 TRUST 滴度和神经梅毒病情严重程度不平行。因此对于本研究中血 TRUST 滴度不下降的患者可能需要较长的随访时间,动态观察脑脊液指标的变化,来评估是否需要继续治疗。

脑脊液梅毒相关检验指标治疗前后对比分析显示,随着随访次数的增多,脑脊液 TRUST、脑脊液细胞数及蛋白质含量等指标均呈现下降趋势,提示驱梅治疗部分患者中有明显疗效。但也发现部分患者脑脊液指标在治疗前后变化不明显甚至恶化,具体包括滴度异常升高,细胞数及蛋白质含量的增高。分析原因可能有:首先,患者尚处于疾病的进展阶段,青霉素治疗的效果可能需要更长的时间观察,相邻两次随访的脑脊液 TRUST 滴度增高和(或)脑脊液白细胞计数及脑脊液蛋白质含量增高可能和临床症状变化并不相符。第二,患者可能合并了其他的中枢神经系统疾病,如其他感染性疾病或继发自身免疫相关的中枢神经系统疾病造成血脑屏障破坏。本研究中部分患者未能完成随访,这些资料的缺失可

能造成统计结果的偏倚。

症状性神经梅毒患者临床上可通过脑脊液 TRUST 滴度变化,脑脊液白细胞计数及脑脊液蛋白质含量是否有下降来判断疗效。文献^[23]认为,脑脊液蛋白增高能作为有症状神经梅毒发病的独立预测因素。脑脊液白细胞增多、脑脊液蛋白质含量提高提示神经组织的炎症状态,对神经梅毒的诊断有辅助作用,但是对于病原体诊断缺乏特异性^[24-30]。有研究提示脑脊液白细胞计数和脑脊液生蛋白质含量升高程度越大,患者预后越差^[31-37]。本研究中的相关性分析提示:脑脊液蛋白含量和血 TRUST 试验相关性不显著,中国指南也提示治疗过程中可能脑脊液蛋白含量下降相对困难。脑脊液 TRUST 试验滴度和脑脊液白细胞计数的动态变化,对评价疗效有重要意义^[38-44]。随访中需要同时参照两个指标评价疗效。本研究整合了这两个指标引入了梅毒脑脊液检验指标分级作为评价疗效的方法,随访中分级降低常提示疗效明显,经过统计学验证有较好的相关性,有望能为临床工作提供一些帮助。

本研究随访观察中发现,较多患者脑脊液指标和临床症状均有明显好转,也有部分患者实验室检验指标变化和临床症状改变并不相关。对于症状性神经梅毒患者驱梅治疗效果评价需要结合临床表现变化及实验室指标改变综合评定^[45-51]。

本研究不足之处是纳入的病例数有限,而且随访过程中部分脱落,完成 4 次随访的人数较少,可能造成统计结果的偏倚。今后尚需要更多病例的观察分析。

4 参考文献

- [1] WORKOWSKI K A. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61 Suppl 8: S759-762. DOI: 10.1093/cid/civ771.
- [2] 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.
- [3] LU P, ZHENG D C, FANG C, et al. Cytokines in cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients: Identification of Urokinase plasminogen activator using antibody microarrays [J]. J Neuroimmunol, 2016, 293: 39-44. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.12.010.
- [4] ROPPER A H. Neurosyphilis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(14): 1358-1363. DOI: 10.1056/NEJMra1906228.
- [5] ZHU L, GU X, PENG R R, et al. Comparison of the cerebrospinal fluid (CSF) toluidine red unheated serum test and the CSF rapid plasma reagin test with the CSF venereal disease research laboratory test for diagnosis of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients in China[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(3): 736-740. DOI: 10.1128/JCM.02522-13.
- [6] COTTO B, NATARAJANSEENIVASAN K, LANGFORD D. HIV-1 infection alters energy metabolism in the brain: Contributions to HIV-associated neurocognitive disorders [J]. Prog Neurobiol, 2019, 181: 101616. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.101616.
- [7] CHAKER L, CAPPOLA A R, MOOIJAAART S P, et al. Clinical aspects of thyroid function during ageing[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(9): 733-742. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30028-7.
- [8] SMITH A D, REFSUM H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment [J]. Annu Rev Nutr, 2016, 36: 211-239. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071715-050947.
- [9] MOHAMED A Z, CUMMING P, NASRALLAH F A. White-matter alterations are associated with cognitive dysfunction decades following moderate-to-severe traumatic brain injury and/or post-traumatic stress disorder [J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2021, 6(11): 1100-1109. DOI: 10.1016/j.bpsc.2021.04.014.
- [10] BECHARA A, BERRIDGE K C, BICKEL W K, et al. A Neurobehavioral Approach to Addiction: Implications for the Opioid Epidemic and the Psychology of Addiction[J]. Psychol Sci Public Interest, 2019, 20(2): 96-127. DOI: 10.1177/1529100619860513.
- [11] WINBLAD B, PALMER K, KIVIPELTO M, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 240-246. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
- [12] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会, 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.003.
- [13] CUMMINGS J L, MEGA M, GRAY K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia[J]. Neurology, 1994, 44(12): 2308-2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308.
- [14] MARRA C M, BOUTIN P, MCARTHUR J C, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(3): 540-544. DOI: 10.1086/313725.
- [15] DAVIS L E, OYER R, BECKHAM J D, et al. Elevated CSF cytokines in the Jarisch-Herxheimer reaction of general paresis[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(8): 1060-1064. DOI: 10.1001/jama-neurol.2013.2120.
- [16] SALAMANO R, BALLESTÉ R, PERNA A, et al. Cerebrospinal fluid examination may be useful in diagnosing neurosyphilis in asymptomatic HIV + patients with syphilis [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2016, 74(2): 128-132. DOI: 10.1590/0004-282X20160016.
- [17] LIU L L, ZHANG H L, HUANG S J, et al. Assessing cerebrospinal fluid abnormalities in neurosyphilis patients without human immunodeficiency virus infection[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 17(4): 1120-4. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.10.008.
- [18] TIEN V, PUNJABI C, HOLUBAR M K. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections [J]. J Travel Med, 2020, 27(1): taz101. DOI: 10.1093/jtm/taz101.
- [19] FIRLAG-BURKACKA E, SWIECKI P, CIELNIAK I, et al. High frequency of neurosyphilis in HIV-positive patients diagnosed with early syphilis[J]. HIV Med, 2016, 17(5): 323-326. DOI: 10.1111/hiv.12307.
- [20] GHANEM K G, RAM S, RICE P A. The Modern Epidemic of Syphilis [J]. N Engl J Med, 2020, 382(9): 845-854. DOI: 10.1056/NEJMra1901593.
- [21] 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.
- [22] LI X X, ZHANG J, WANG Z Y, et al. Increased CCL24 and CXCL7 levels in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34 (9) : e23366. DOI: 10.1002/jcla.23366.
- [23] 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.
- [24] TUDDENHAM S, GHANEM K G. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies [J]. *Sex Transm Dis*, 2018, 45 (3) : 147–151. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000723.
- [25] FRIEDRICH F, AIGNER M, FEARN S, et al. Psychosis in neurosyphilis—clinical aspects and implications [J]. *Psychopathology*, 2014, 47(1): 3–9. DOI: 10.1159/000350059.
- [26] WAHAB S, MD RANI S A, SHARIS OTHMAN S 张磊补充文献. Neurosyphilis and psychosis [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2013, 1: 90–94. DOI: 10.1111/appy.12050.
- [27] SPELBER D, LAHIJANI S. Neurosyphilis Presenting as Mania and Psychosis After Incidental Treatment With Cephalexin: A Case Report and Literature Review of Jarisch–Herxheimer Reactions [J]. *Psychosomatics*, 2020, 61 (2) : 177–180. DOI: 10.1016/j.psym.2019.06.001.
- [28] FRIEDRICH F, GEUSAU A, GREISENEGGER S, et al. Manifest psychosis in neurosyphilis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2009, 31 (4) : 379–381. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2008.09.010.
- [29] RAHMAN S, TRIMZI I, CENTERS N, et al. Neurosyphilis and organic psychosis [J]. *Del Med J*, 2011, 83(10) : 313–315.
- [30] SAINI H S, SAYRE M, SAINI I, et al. Neurosyphilis Presenting as Intermittent Explosive Disorder and Acute Psychosis [J]. *Cureus*, 2019, 11(12) : e6337. DOI: 10.7759/cureus.6337.
- [31] FADEN J, O'REARDON J. Misdiagnosed neurosyphilis associated with prolonged psychosis [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2016, 28 (6) : 362–364. DOI: 10.1017/neu.2016.23.
- [32] RAMACHANDRAN P S, BAIRD R W, MARKEY P, et al. Neurosyphilis: Still prevalent and overlooked in an at risk population [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10) : e0238617. DOI: 10.1371/journal.pone.0238617.
- [33] DAS S, KALYAN A, GARG K, et al. A case of very early neurosyphilis presented as schizophrenia-like psychosis [J]. *Asian J Psychiatr*, 2018, 31: 92–93. DOI: 10.1016/j.ajp.2018.01.019.
- [34] MOOLLA Y, ABDUL J. Revisiting an old foe: The face of psychosis in neurosyphilis [J]. *S Afr Med J*, 2016, 106 (12) : 1186–1187. DOI: 10.7196/SAMJ.2016.v106.i12.11446.
- [35] AKINCI E, ÖNCÜ F, Topçular B. Neurosyphilis in Psychiatric Settings: Three Case Reports [J]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2017, 28 (1) : 61–66.
- [36] Sarkar S, Ghosal M K, Ghosh S K, et al. Schizophrenia-like psychosis as the presenting feature of neurosyphilis in a non-human immunodeficiency virus-infected Indian man: A reminder of a forgotten complication! [J]. *Indian J Psychiatry*, 2019, 61 (2) : 213–216. DOI: 10.4103/psychiatry.
- [37] DUNAWAY S B, MAXWELL C L, TANTALO L C, et al. Neurosyphilis Treatment Outcomes After Intravenous Penicillin G Versus Intramuscular Procaine Penicillin Plus Oral Probenecid [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(2) : 267–273. DOI: 10.1093/cid/ciz795.
- [38] MEHRABIAN S, RAYCHEVA M, TRAYKOVA M, et al. Neurosyphilis with dementia and bilateral hippocampal atrophy on brain magnetic resonance imaging [J]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 96. DOI: 10.1186/1471-2377-12-96.
- [39] XIANG L, ZHANG T, ZHANG B, et al. The associations of increased cerebral small vessel disease with cognitive impairment in neurosyphilis presenting with ischemic stroke. *Brain Behav*, 2021, 11(6) : e02187. DOI: 10.1002/brb3.2187.
- [40] LEE S H, YANG H, KANG N R, et al. Re-emerging Neurosyphilis in Korea as a Possible Etiology of Psychotic Disorders with Pleomorphic Symptoms and Cognitive Dysfunction: a Case Report and Literature Review [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35 (33) : e271. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e271.
- [41] CHEN W C, WANG H Y, CHEN P A, et al. Memantine Rescues Neurosyphilis-Related Schizophrenic-like Features and Cognitive Deficit [J]. *Clin Neuropharmacol*. 2019, 42 (4) : 133-135. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000347.
- [42] ZHONG X, SHI H, HOU L, et al. Neuropsychiatric Features of Neurosyphilis: Frequency, Relationship with the Severity of Cognitive Impairment and Comparison with Alzheimer Disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2017, 43 (5/6) : 308–319. DOI: 10.1159/000476060.
- [43] WŁODARCZYK A, SZARMACH J, JAKUSZKOWIAK-WOJTEN K, et al. Neurosyphilis presenting with cognitive deficits—a report of two cases [J]. *Psychiatr Danub*, 2017, 29 (Suppl 3) : 341–344.
- [44] IKEDA S, YAKUSHIJI Y, ERIGUCHI M, et al. [Neurosyphilis with cerebellar ataxia, personality change and cognitive decline one year after onset of cerebral infarction]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2018, 58(8) : 499–504. DOI: 10.5692/clinicalneuro.001170.
- [45] HO E L, MAXWELL C L, DUNAWAY S B, et al. Neurosyphilis Increases Human Immunodeficiency Virus (HIV)-associated Central Nervous System Inflammation but Does Not Explain Cognitive Impairment in HIV-infected Individuals With Syphilis [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (6) : 943–948. DOI: 10.1093/cid/cix473.
- [46] MUKKU S, SAFAL S S, PRITAM R, et al. Neurosyphilis presenting as rapidly progressive psychosis & dementia—A forgotten entity [J]. *Asian J Psychiatr*, 2019, 40: 103–106. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.02.010.
- [47] MURTAZ M, BANGASH A, REHMAN A U, et al. A case of neurosyphilis with psychosis and hippocampal atrophy [J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35 (1) : e100674. DOI: 10.1136/gpsych-2021-100674.
- [48] ALLEN M, AISENBERG G, NIX B, et al. Psychosis in neurosyphilis: an association of poor prognosis [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36 (3) : 361.e5–6. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2014.01.015.
- [49] 李莹华, 李贞兰, 连雅雯, 等. 生长激素在脑损伤中的应用研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(2) : 240–244. DOI: 10.12083/SYSJ.220042.
- [50] ZHANG M, ZHONG X, SHI H, et al. BACE1 and Other Alzheimer's-Related Biomarkers in Cerebrospinal Fluid and Plasma Distinguish Alzheimer's Disease Patients from Cognitively-Impaired Neurosyphilis Patients [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(1) : 313–322. DOI: 10.3233/JAD-200362.
- [51] KOHLER C G, PICKHOLTZ J, BALLAS C. Neurosyphilis presenting as schizophrenialike psychosis [J]. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 2000, 13(4) : 297–302.