

神经梅毒诊断与治疗新进展

王娜 张馨月 张吴琼 张微观 刘 崔俐

【摘要】 神经梅毒系指梅毒螺旋体感染中枢神经系统导致的慢性传染性疾病。神经梅毒临床表现多样,误诊率极高,特别合并人类免疫缺陷病毒感染时,神经梅毒的临床表现和实验室结果更加复杂。神经梅毒迄今仍无诊断“金标准”,需结合临床表现、实验室检查、影像学检查等多方面进行综合判断。青霉素是治疗神经梅毒的首选药物。本文拟就神经梅毒的诊断与治疗新进展进行简要概述,以提高临床医师对神经梅毒的认识。

【关键词】 神经梅毒; 综述

The new progress on diagnosis and treatment of neurosyphilis

WANG Na, ZHANG Xin-yue, ZHANG Wu-qiong, ZHANG Wei-guan-liu, CUI Li
Department of Neurology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China
Corresponding author: CUI Li (Email: chuili1967@126.com)

【Abstract】 Neurosyphilis refers to a chronic infectious disease caused by *Treponema pallidum* (TP) infection of the central nervous system. The clinical manifestations of neurosyphilis are varied, and the misdiagnosis rate is very high. Particularly when combined with HIV infection, clinical manifestations and laboratory examination of neurosyphilis become more complicated. Currently, there is still no gold standard for the diagnosis of neurosyphilis. Clinical manifestations, laboratory examination, imaging examination and other aspects should be included in the comprehensive analysis of neurosyphilis. Penicillin is still the first choice for the treatment of neurosyphilis. This paper reviews the research progress on the diagnosis and treatment of neurosyphilis, so as to strengthen the understanding of neurosyphilis.

【Key words】 Neurosyphilis; Review

神经梅毒(neurosyphilis)系梅毒螺旋体(TP)感染脑实质、脑膜、脊膜等导致的慢性传染性疾病,可发生于梅毒的各个时期^[1]。在“青霉素前时代”,梅毒发病率相对较高,以后随着公共卫生的发展和青霉素的出现,梅毒得到较好控制,然而,近年来由于同性恋群体的扩大、吸毒及其他药物滥用行为的增多,特别是随着人类免疫缺陷病毒(HIV)的传播,全球梅毒发病率呈上升趋势,神经梅毒发病率亦随之显著升高。本文拟就神经梅毒流行病学及诊断与治疗新进展进行综述。

一、流行病学

梅毒是由梅毒螺旋体感染导致的慢性传播疾病,可以侵及皮肤、黏膜、心血管系统和中枢神经系统等多个组织和器官。解放前和解放初期,梅毒

在全国范围内广泛流行;新中国成立后经过 10 年(1949-1959 年)的预防与治疗,梅毒获得较好的控制;至 20 世纪 80 年代初,梅毒在我国又再次出现,自 20 世纪 90 年代以来,梅毒患者明显增多,发病率呈不断上升的趋势^[2]。龚向东等^[3]对 2000-2013 年我国梅毒流行病学特征和趋势进行分析,结果显示,梅毒发病率年平均增长率超过 10%,男女比例约为 0.92:1,其中,一期和三期梅毒患者男性多于女性、二期和隐性梅毒患者则女性多于男性;在全国 31 个省、市、自治区的所有县级行政区中,除西藏自治区边远山区 33 个、甘肃省 2 个、青海省 1 个、陕西省 1 个县级行政区未报告外,余均报告梅毒病例,而近 10 年来,梅毒高发地区主要为西北地区(包括新疆维吾尔自治区、青海省、宁夏回族自治区)、闽江地区、长江三角洲地区(包括浙江省、上海市)、珠江三角洲地区(广西壮族自治区、广东省)等,其次为重庆市、东北地区(包括黑龙江省、吉林省、辽宁省)、北京市、天津市等;20~39 岁性活跃青

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.07.004

作者单位: 130021 长春, 吉林大学第一医院神经内科

通讯作者: 崔俐 (Email: chuili1967@126.com)

年为梅毒高发人群,故这一群体一直是我国梅毒防治的重点人群;从疫情分析结果来看,近 10 年我国梅毒流行病学新特点为:按照职业分类,以农民报告病例数最多,以离退休人员、农民、牧民增长幅度最高;按照年龄分类,以 60 岁以上老年人增长速度最快。因此,提示应特别关注农民或民工、牧民和老年人群性传播疾病的预防与治疗。随着我国梅毒发病率的快速增长,其在全国乙类传染性疾病的发病率排位不断上升,自 2009 年至今一直位居第 3 位,仅次于乙型肝炎和肺结核。

二、临床表现

梅毒根据临床表现可以分为一期梅毒(如感染部位溃疡或硬下疳)、二期梅毒(包括二期梅毒疹、皮肤黏膜病变、淋巴结肿大等)、三期梅毒(心脏梅毒、树胶肿、脊髓痨、麻痹性痴呆等)。既往认为,神经梅毒是梅毒的晚期表现^[4];晚近研究显示,神经梅毒可发生于梅毒的各个时期,根据其临床表现可以分为无症状性神经梅毒、脑(脊)膜梅毒、脑(脊)膜血管梅毒、脊髓痨、麻痹性痴呆和梅毒性树胶肿,上述各分型并非孤立存在,而是神经梅毒发展的各个时期。

1. 无症状性神经梅毒 此类患者可无任何神经系统症状与体征;腰椎穿刺脑脊液检查仅轻度异常,白细胞计数 $\geq 10 \times 10^6/L$ [$(0 \sim 5) \times 10^6/L$]、蛋白定量 $> 500 \text{ mg/L}$ ($150 \sim 450 \text{ mg/L}$);梅毒血清学检测阳性。此类患者若未予系统治疗可进展为症状性神经梅毒。

2. 脑(脊)膜梅毒 此型多发生于梅毒螺旋体感染未经治疗的二期,主要为青年男性患者。临床表现为急性梅毒性脑膜炎,伴明显头痛、呕吐和脑膜刺激征,严重者可出现意识障碍、抽搐发作、精神异常和脑神经麻痹,呈亚急性或慢性发病者以颅底脑膜受累最为常见,病变主要累及第 2~6 和 8 对脑神经,影响脑脊液循环者还可出现颅内高压。临床诊断为脑膜炎的患者,除考虑常见病因(如病毒、细菌感染等)外,还应考虑梅毒螺旋体感染。

3. 脑(脊)膜血管梅毒 此型多发生于梅毒螺旋体感染后 2~10 年,神经系统症状缓慢或突然出现,体征与闭塞的血管有关,可出现偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲、失语等,偶可见部分性癫痫、脑积水和脑神经麻痹。青年脑血管病患者若无高血压、糖尿病、吸烟等危险因素,应注意筛查梅毒。

4. 脊髓痨 此型起病隐匿,潜伏期较长,多发生

于梅毒螺旋体感染后 8~12 年,临床主要表现为下肢脊神经根支配区疼痛和感觉异常,随着病情进展,可以出现深感觉障碍、感觉性共济失调。部分患者可以出现内脏危象,如胃危象,表现为阵发性上腹部剧痛和持续性呕吐而无腹肌强直和压痛;膀胱危象,表现为下腹部疼痛和尿频。亦可出现原发性视神经萎缩,表现为视物模糊和视野缩小。体征呈现双下肢深浅感觉减退或消失、腱反射减退或消失、肌张力降低、跟-膝-胫试验欠稳准、Romberg 征阳性、阿-罗瞳孔。

5. 麻痹性痴呆 此型多于梅毒螺旋体感染后 10~30 年发病,高峰发病年龄为 40~50 岁,男性多于女性。临床症状以进行性痴呆伴脑神经损害征象为主,早期表现为注意力不集中,遗忘,焦虑,易疲劳,性格改变,记忆力、计算力和判断力减退,自制力差,逐渐进展为痴呆;若伴血管病变则可出现瘫痪、偏身感觉障碍、偏盲、失语等,少数可伴癫痫发作。体征表现为手部、唇部、舌部的细小或粗大震颤,言语模糊,腱反射亢进,病理征阳性。

6. 梅毒性树胶肿 包括脑树胶肿和脊髓树胶肿,前者临床症状类似脑肿瘤、脑脓肿或脑结核;后者即为脊膜肉芽肿。

7. 其他 神经梅毒还可以出现一些特殊表现,如顽固性癫痫发作、舞蹈病、帕金森综合征、眩晕和共济失调、眼梅毒等。

三、实验室检查

梅毒的实验室检查包括病原体检查、核酸检测、血清学和脑脊液检测。

1. 病原体检查 即梅毒螺旋体检查,包括暗视野显微镜检查、直接免疫荧光法和梅毒螺旋体镀银染色,均于光学显微镜下观察梅毒螺旋体的特征形态和运动方式。该方法是诊断早期梅毒的直接方法,但是由于受到患者用药、检测仪器状态和检测技师技术等条件的制约,实际阳性检出率并不高,未检出梅毒螺旋体并不能排除梅毒螺旋体感染的可能性,该方法费时、费力,不适用于梅毒的大规模筛查。

2. 核酸检测 采用聚合酶链反应(PCR)对血浆、血清、皮肤破损部位组织液、淋巴穿刺液和脑脊液等标本进行梅毒螺旋体核酸检测。梅毒螺旋体不能体外培养,通过 PCR 技术扩增梅毒螺旋体 DNA 以检测病原体是最有潜力的诊断方法,其优点是特异性较高,对早期梅毒、神经梅毒、先天性梅毒和伴

获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)梅毒的诊断,以及梅毒发病期与既往感染梅毒螺旋体的鉴别诊断均具有重要价值。

3. 血清学检测 目前,梅毒螺旋体血清学检测主要有两种方法:(1)非梅毒螺旋体血清学试验,即以心磷脂、卵磷脂和胆固醇作为抗原检测宿主对梅毒螺旋体表面类脂物质产生的IgG和IgM,包括性病研究实验室试验(VDRL)、快速血浆反应素试验(RPR)和甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)等。由于反应素并非仅存在于梅毒患者体内,风湿病或自身免疫性疾病患者也可呈假阳性,因此,上述指标的敏感性和特异性均较低。(2)梅毒螺旋体血清学试验,包括荧光密螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)、梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)、各种酶联免疫吸附试验(ELISA)、化学发光免疫分析(CIA)、免疫印迹法(Western blotting)、快速梅毒螺旋体抗体检测等。其原理是,梅毒螺旋体抗原能够与人体血清或血浆中抗梅毒螺旋体特异性抗体发生抗原抗体反应,上述指标的敏感性和特异性相对较高。多项研究显示,血清梅毒螺旋体血凝试验(TPHA)和TPPA试验检测梅毒螺旋体的敏感性和特异性均较高,但两种检测方法不能相互替代^[5]。张士君^[6]的研究显示,CIA法与ELISA法检测梅毒螺旋体的敏感性差异无统计学意义,且均优于TPPA试验,可在临床推广应用。于连辉等^[7]以TPPA试验结果为参照,计算增强化学发光技术(ECT)检测梅毒螺旋体的灵敏度为98.9%,特异度为88%,二者具有较高的一致性。但是由于TPPA试验操作复杂,不适用于急诊检测^[8-9]。ECT技术自动化程度较高、操作简便、检测速度较快,在国外已作为常规检测,较多应用于临床^[10],ECT技术敏感性和特异性均较高,且操作简便快速,适用于急诊梅毒血清学检测。ECT技术检测呈阳性时,建议进一步采用RPR试验检测疾病活动性。两种梅毒血清学检测方法对梅毒临床诊断和分型具有重要意义。2015年,美国疾病预防控制中心(CDC)建议,仅采用一种梅毒血清学检测方法作为临床诊断标准是不充分的,有可能使一期梅毒患者出现假阴性结果或未感染梅毒螺旋体的人群出现假阳性结果,因此,非梅毒螺旋体抗体检测阳性的患者尚待梅毒螺旋体抗体检测的进一步证实^[1]。非梅毒螺旋体抗体滴度可能与疾病活动度相关,并可用于预后评价;而梅毒螺旋体抗体在多数患者体内可呈终身阳性,与治疗无关,因此,梅毒螺

旋体抗体检测阳性的患者仍需行非梅毒螺旋体抗体检测以指导治疗。临床实践中,两种检测均阴性即可排除梅毒(除外窗口期);非梅毒螺旋体抗体检测阳性、梅毒螺旋体抗体检测阴性,即假阳性;非梅毒螺旋体抗体检测阴性、梅毒螺旋体抗体检测阳性,即既往感染(除外早期非活动期梅毒);两种检测方法均阳性即提示现症感染(除外梅毒孕妇所生婴儿)。因此,联合应用两种检测方法,可以使梅毒螺旋体的实验室检查和报告系统更加规范,从而较好地避免梅毒的漏报、误报和误诊^[11-12]。

4. 脑脊液检查 通常认为,脑脊液白细胞计数(淋巴细胞为主) $\geq 10 \times 10^6/L$ 、蛋白定量 $> 500 \text{ mg/L}$ 可辅助诊断神经梅毒,其中,白细胞计数升高可能是唯一提示早期神经梅毒的证据;蛋白定量升高可辅助诊断神经梅毒,但不能作为独立诊断依据。研究显示,约12%的梅毒性脑膜炎、34%的脑(脊)膜血管梅毒、25%的麻痹性痴呆和47%的脊髓痨患者蛋白定量可正常^[13],且其他原因引起的中枢神经系统损害也可出现蛋白定量升高,故蛋白定量不适用于神经梅毒的筛查。葡萄糖和氯化物水平可升高或降低^[14]。因此,脑脊液生化指标敏感性和特异性均较低,仅能作为神经梅毒的辅助诊断标准。常用检测方法包括脑脊液RPR试验、脑脊液TPPA试验、脑脊液TPHA试验、脑脊液VDRL试验、脑脊液TRUST试验、脑脊液FTA-ABS试验等。其中,脑脊液VDRL试验特异性较高,排除血液标本污染的情况后呈阳性即可明确诊断为神经梅毒,但敏感性较低,若仅根据脑脊液VDRL试验阳性即诊断神经梅毒,则有相当部分患者漏诊。苏宗义等^[15]的研究显示,脑脊液VDRL试验、脑脊液RPR试验和脑脊液TRUST试验敏感性和特异性差异均无统计学意义,我国目前尚无脑脊液VDRL试验试剂,可以脑脊液RPR试验或脑脊液TRUST试验替代。Marra等^[16]研究显示,与脑脊液VDRL试验相比,脑脊液RPR试验具有更高的假阴性率,故不可作为脑脊液VDRL试验的替代。李洁等^[17]对28例神经梅毒患者进行腰椎穿刺脑脊液检查以及脑脊液RPR和TPHA试验,结果显示,24例患者脑脊液RPR试验阳性、26例脑脊液TPHA试验阳性,阳性率分别为85.71%和92.86%。苏宗义等^[15]对123例疑似神经梅毒患者的临床资料和脑脊液检测结果进行综合分析,并对脑脊液梅毒螺旋体ELISA试验、脑脊液TRUST试验和脑脊液VDRL试验检测神经梅毒的敏感性和特异性进行比

较,结果显示,ELISA 试验的灵敏度和特异度分别为 100% (25/25) 和 43.88% (43/98)、TRUST 试验分别为 84% (21/25) 和 96.94% (95/98), VDRL 试验均为 100% (25/25、98/98),提示脑脊液梅毒螺旋体 ELISA 试验不能作为神经梅毒的诊断标准,脑脊液 TRUST 试验可以替代脑脊液 VDRL 试验用于神经梅毒的诊断,亦可作为预后评价标准。曾荣等^[18]对脑脊液 TPPA 试验和脑脊液 TRUST 试验的敏感性和特异性进行比较发现,二者联合应用高于单独检测,同时可降低其假阴性率。2015 年,美国疾病预防控制中心建议,如果脑脊液 VDRL 试验阴性,但出现神经梅毒临床征象、梅毒血清学检测阳性、脑脊液白细胞计数和(或)蛋白定量升高,仍应考虑神经梅毒,此时需联合脑脊液 FTA-ABS 试验以作为额外诊断指标^[1]。与脑脊液 VDRL 试验相比,脑脊液 FTA-ABS 试验敏感性较高,但特异性较低,因此,对于无特异性神经系统症状和体征者,若脑脊液 FTA-ABS 试验阴性,神经梅毒的可能性较小^[1]。总之,尽管脑脊液 VDRL 试验阳性是诊断神经梅毒的有利依据,但其敏感性不高,故实际应用中应结合脑脊液 TPPA 试验、脑脊液 TPHA 试验或脑脊液 FTA-ABS 试验以综合判断。

Tau 蛋白属微管相关蛋白(MAP),广泛存在于神经元轴突和胞质,参与多种神经系统疾病的发生与发展过程。中枢神经系统病变时脑脊液 tau 蛋白水平升高,可以作为神经系统受累的生物标志物,但有研究显示 tau 蛋白特异性较差^[19]。与 tau 蛋白相似,脑脊液 IgG 指数诊断神经梅毒的特异性较低。家兔感染试验的原理是将疑似梅毒患者的组织液、体液和分泌液注射至兔睾丸,再进行兔梅毒血清学检测和睾丸炎观察(包括组织暗视野显微镜寻找梅毒螺旋体),该方法能够证实存在活的梅毒螺旋体,故成为科研中神经梅毒诊断的“金标准”,但其操作时间长、过程繁琐,故难以在临床开展。IgM 是梅毒早期感染宿主产生的抗体,正常情况下,血清梅毒 IgM 不能穿过血-脑屏障,故脑脊液 IgM 阳性是诊断神经梅毒的有力证据,此外,梅毒晚期和潜伏期患者脑脊液 IgM 水平下降速度较自愈或治愈患者慢,因此,血清和脑脊液梅毒螺旋体 IgM 检测亦适用于对早期梅毒、晚期梅毒、先天性梅毒、神经梅毒复发或再感染的判断。

四、实验室检查结果与预后之间的关系

神经梅毒的实验室检查结果与治疗效果和预

后密切相关。魏春波等^[20]研究显示,脑脊液蛋白定量与症状性神经梅毒的发生显著相关,脑脊液蛋白定量升高为其危险因素,且每升高 1 g/L,发生症状性神经梅毒的风险增加 1.056 倍。曹小丽等^[21]发现,脑实质梅毒患者脑脊液蛋白定量明显升高,且与患者预后和非正规治疗密切相关。血清 RPR 试验滴度可以反映青霉素治疗早期效果。谭燕等^[22]研究显示,采用青霉素治疗的神经梅毒患者 1 年内病情加重的概率较高,但重复治疗后远期预后较好,并且脑脊液蛋白定量和脑脊液 PRP 试验滴度与远期预后密切相关,即脑脊液蛋白定量和脑脊液 PRP 试验滴度越高、远期预后越差,而血清 PRP 试验滴度与病情严重程度和远期预后无关联性。林珊和陈梅根^[23]发现,神经梅毒患者脑脊液细胞学均异常,且随着脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体滴度下降而逐渐恢复正常,提示脑脊液细胞学指标是临床诊断和疗效评价的重要标志物。有研究显示,辅助性 T 细胞 17(Th17)和白细胞介素-17(IL-17)参与中枢神经系统损伤过程,可能与症状性神经梅毒有关,可用于评价神经梅毒患者治疗效果^[24]。

五、影像学检查

神经梅毒影像学表现多样,各种不同分型的影像学表现亦有差异。无症状性神经梅毒影像学表现一般无改变。脑(脊)膜梅毒头部 CT 增强扫描可见脑膜线样强化;MRI 表现为脑膜和脑表面 T₁WI 呈较脑脊液略高信号和 T₂WI 弥漫性线样高信号,增强扫描呈明显强化伴脑积水。脑(脊)膜血管梅毒头部 MRI 呈现急性脑梗死表现,累及额叶、基底节区、颞叶、放射冠、顶叶、半卵圆中心等部位,且病灶散在,不完全符合血管分布;CTA、MRA 和数字减影血管造影术(DSA)检查提示受累动脉呈短的节段性不规则狭窄、节段性扩张或“腊肠”样改变^[25]。麻痹性痴呆头部 MRI 表现为弥漫性脑萎缩,脑室系统对称性扩大,脑沟、脑裂增宽,以颞叶和海马多见,其次为额叶^[26]。温瑶等^[14]研究显示,脑萎缩并非麻痹性痴呆的必要条件。梅毒性树胶肿常见多发性不对称性大脑半球梗死灶,主要位于皮质下和深部脑白质,可见脑内类圆形长 T₁、长 T₂ 异常信号,中心呈“干酪”样坏死而呈现混杂信号,周围大片脑水肿,表现出占位效应,增强扫描呈明显环形强化,中心坏死区未见强化,应注意与其他肉芽肿性病变(如结核瘤、隐球菌性肉芽肿等)和肿瘤相鉴别。总之,神经梅毒的影像学表现多样,缺乏特异性,不能作

为神经梅毒的直接诊断依据,如果出现高度怀疑的征象可结合实验室检查,对早期发现和诊断仍具有重要临床意义。

六、脑电图检查

神经梅毒患者脑电图改变无特异性,多数仅呈轻度异常,少数呈中至重度异常。李洁等^[17]对 35 例神经梅毒患者的脑电图结果进行分析显示 18 例异常,均表现为全脑广泛性慢波,其中轻度异常 15 例,中至重度异常 3 例,以 α 波和 δ 波为主并可见多发性尖-慢复合波和棘-慢复合波。Hajjaj 和 Kissani^[27]发现,神经梅毒伴癫痫发作患者脑电图周期性单侧痫样放电(PLEDs)频率较高。周期性单侧痫样放电是一种不常见的脑电图征象,近年研究显示其与癫痫发作密切相关,是神经元兴奋性增高的表现^[28]。周期性单侧痫样放电多源自单侧额颞叶前部,可随神经梅毒的好转而减弱。因此,脑电图可以作为评价神经梅毒治疗效果的指标之一。此外,周期性单侧痫样放电亦可见于单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)、Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)、桥本脑病(HE)、慢性肝性脑病等疾病。因此,对于原因不明的癫痫持续状态(SE)或难治性癫痫患者,特别是伴认知功能障碍和行为障碍、脑电图检测呈现周期性单侧痫样放电患者,除考虑上述疾病外,也应注意与神经梅毒相鉴别^[29]。

七、神经梅毒合并人类免疫缺陷病毒感染

当神经梅毒合并 HIV 感染时,不仅梅毒病程和临床表现改变,而且 HIV 可以导致脑膜病变,破坏血-脑屏障,使梅毒螺旋体更易进入中枢神经系统。神经梅毒合并 HIV 感染患者脑脊液白细胞计数升高($>5 \times 10^6/L$),而以较高白细胞计数($>20 \times 10^6/L$)作为临界值有可能提高神经梅毒的诊断特异性。有研究显示,在未经治疗的 HIV 阳性梅毒患者中,神经梅毒发生率为 23.5%,而 HIV 阴性的梅毒患者仅为 10%^[30]。HIV 感染可引起脑脊液白细胞计数或蛋白定量升高,因此,神经梅毒合并 HIV 感染患者的实验室结果更加复杂,近年有研究者发现,脑脊液 CXCL2 和 CXCL13 表达水平对神经梅毒合并 HIV 感染的诊断和疗效评价有一定价值^[31]。研究显示,HIV 阳性的梅毒患者中外周血 CD4⁺T 细胞计数 $\leq 350 \times 10^6/L$ 者神经梅毒发生率是 CD4⁺T 细胞计数 $>350 \times 10^6/L$ 者的 2.87 倍,而且,高效抗逆转录病毒疗法(HAART)可以降低 HIV 载量,增加 CD4⁺T 细胞计数,有助于减少神经梅毒的发生,与未经治疗

的 HIV 阳性梅毒患者相比,采用高效抗逆转录病毒疗法的 HIV 阳性梅毒患者的神经梅毒发病率减少 65%^[32]。因此,在临床实践中,若 HIV 阳性的梅毒患者 CD4⁺T 细胞计数 $\leq 350 \times 10^6/L$ 、细胞免疫明显受到抑制时,除正规驱梅治疗和随访外,还应及时予以有效抗病毒治疗,以减少神经梅毒的发生风险。

八、治疗

目前,神经梅毒的治疗仍首选大剂量青霉素,及时、足量、足疗程的青霉素治疗对无症状性和症状性神经梅毒均安全、有效。为抑制赫氏反应(Jarisch-Herxheimer reaction),可以在应用青霉素前 1 天服用泼尼松(10 mg/次、2 次/d,连续 3 天)。成人常规剂量:水剂青霉素($18 \sim 24$) $\times 10^6$ U/d 静脉滴注,给药方式为每 4 小时静脉滴注($3 \sim 4$) $\times 10^6$ U 或持续静脉滴注,连续治疗 10 ~ 14 天;普鲁卡因青霉素 2.40×10^6 U/d 肌肉注射,同时丙磺舒 2 g(4 次/d)口服,连续治疗 10 ~ 14 天。上述治疗方案结束后继续肌肉注射苄星青霉素 2.40×10^6 U(1 次/周),连续治疗 3 周。青霉素过敏患者尤其是孕妇,尽量脱敏后再治疗。2015 年,美国疾病预防控制中心推荐,头孢曲松钠可以作为青霉素的替代药物,推荐剂量是 2 g/d 肌肉注射或静脉滴注,连续治疗 10 ~ 14 天^[33]。有文献报道,苄星青霉素联合头孢曲松钠对神经梅毒的治疗效果更佳,可改善皮肤损伤和外周血 T 细胞亚群指标^[34]。伴眼梅毒或视神经病变的患者联合应用糖皮质激素效果更佳^[35]。有研究显示,头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒伴精神症状的疗效和安全性均较好,且对精神症状有明显改善作用^[36]。治疗后每 6 个月进行脑脊液检查,直至脑脊液白细胞计数正常;若治疗 6 个月后脑脊液白细胞计数无下降或治疗后 2 年脑脊液白细胞计数和蛋白定量未降至正常水平,可予以重复治疗。

综上所述,神经梅毒临床表现复杂多样,症状不典型或无症状,各分型交叉重叠,极易漏诊或误诊,误诊率高达 80.95%^[37]。应注意与脑血管病、脑(膜)炎、多发性硬化(MS)、中枢神经系统肿瘤、帕金森综合征、阿尔茨海默病(AD)等相鉴别^[38]。早期神经梅毒经治疗有痊愈的可能,未及时治疗可导致病残或病死。目前尚无统一的诊断标准,需临床医师重视并熟练掌握临床表现、实验室检查和影像学检查等,详细询问病史,一经诊断,即刻予正规的驱梅治疗,并进行充分随访,以彻底治疗。此外,国家还应多宣传梅毒相关知识,提高人们对梅毒的认

识,从而预防梅毒螺旋体感染,降低梅毒和神经梅毒发病率。

参 考 文 献

- [1] Ke WJ, Yang B. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases (syphilis) by CDC of United States in 2015. *Pi Fu Xing Bing Zhen Liao Xue Za Zhi*, 2015, 22:343-344. [柯吴坚, 杨斌. 2015 年美国疾病预防控制中心性传播疾病(梅毒)治疗指南. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2015, 22:343-344.]
- [2] Gong XD, Ye SZ, Zhang JY, Zhang GC, Shao CG, Liang GJ, Jiang WH, Xia Q, Wang QP. Epidemiological situation of sexually transmitted diseases in China: from 1991 to 2001. *Zhonghua Pi Fu Ke Za Zhi*, 2002, 35:178-182. [龚向东, 叶顺章, 张君炎, 张国成, 邵长庚, 梁国钧, 姜文华, 夏强, 王全佩. 1991~2001 年我国性病流行病学分析. *中华皮肤科杂志*, 2002, 35:178-182.]
- [3] Gong XD, Yue XL, Teng F, Jiang N, Men PX. Syphilis in China from 2000 to 2013: epidemiological trends and characteristics. *Zhonghua Pi Fu Ke Za Zhi*, 2014, 47:310-315. [龚向东, 岳晓丽, 滕菲, 蒋宁, 门佩璇. 2000-2013 年中国梅毒流行特征与趋势分析. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47:310-315.]
- [4] Wu ZH, Fan YM. Research progress and status quo of neurosyphilis. *Zhonghua Pi Fu Ke Za Zhi*, 2004, 37:313-315. [吴志华, 樊翌明. 神经梅毒的研究进展与现状. *中华皮肤科杂志*, 2004, 37:313-315.]
- [5] Wu YQ, Ji BH. Progress of diagnosis and treatment in neurosyphilis. *Zhongguo Pi Fu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2015, 29:418-420. [吴亚琼, 季必华. 神经梅毒的诊治进展. *中国皮肤性病学杂志*, 2015, 29:418-420.]
- [6] Zhang SJ. The significance of CLIA, ELISA and TPPA for detection of treponema pallidum specific antibodies. *Zhongguo Xian Dai Yao Wu Ying Yong*, 2015, 9:41-42. [张士君. CLIA、ELISA 与 TPPA 三种方法对梅毒螺旋体特异性抗体检测的意义. *中国现代药物应用*, 2015, 9:41-42.]
- [7] Yu LH, Cui JT, Jia Y, Yan WJ, Wang QF, Xu SX, Zhang WH, Chen Q, Ni AP. Comparison of enhanced chemiluminescence technologies with other syphilis serology and the application for emergency screening procedure in a stat laboratory. *Xian Dai Jian Yan Yi Xue Za Zhi*, 2015, 30:123-126. [于连辉, 崔京涛, 贾妍, 闫文娟, 王巧凤, 许少侠, 张伟红, 陈倩, 倪安平. 梅毒实验诊断中增强化学发光技术与其他血清学比对应以及在急诊筛查流程的探讨. *现代检验医学杂志*, 2015, 30:123-126.]
- [8] Sun J, Liu MH, Yan Z. Comparison of the two methods on examing the syphilis. *Jian Yan Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2011, 8:1039-1041. [孙俊, 刘美华, 闫忠. 两种梅毒检测方法的比较. *检验医学与临床*, 2011, 8:1039-1041.]
- [9] Xia YF. The reasonable selection of clinically common syphilis serological detection method. *Jian Yan Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2011, 8:3042-3044. [夏映凤. 临床常见梅毒血清学检测方法的合理选择. *检验医学与临床*, 2011, 8:3042-3044.]
- [10] Loeffelholz MJ, Binicker MJ. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*, 2012, 50:2-6.
- [11] Yan CL. Clinical evaluation of TPPA in combination with TRUST for detecting syphilis. *Xian Dai Yi Yuan*, 2010, 10:63-64. [严春玲. TPPA 和 TRUST 联合检测梅毒的临床应用效果评价. *现代医院*, 2010, 10:63-64.]
- [12] Luo SY. Combined application of specific and non-specific serological detection methods in syphilis screening. *Shi Yong Zhong Xi Yi Jie He Lin Chuang*, 2014, 14:71-72. [罗三艳. 特异性和非特异性血清学检测方法在梅毒筛查中的联合应用. *实用中西医结合临床*, 2014, 14:71-72.]
- [13] Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*, 2010, 16:E157-168.
- [14] Wen Y, Guo Y, Xu JJ, Wu J. Clinical analysis of 45 cases with neurosyphilis. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 32:179-180. [温瑶, 郭阳, 徐锦锦, 吴江. 45 例神经梅毒的临床分析. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32:179-180.]
- [15] Su ZY, Gong AH, Sui Q, Le HY, Li CH, Liu XY. Value of TP-ELISA, TRUST and VDRL on cerebrospinal fluid to diagnosis of neurosyphilis. *Zhongguo Wei Sheng Tai Xue Za Zhi*, 2014, 26:1411-1413. [苏宗义, 龚爱红, 隋青, 乐宏元, 李彩虹, 刘新勇. 脑脊液 TP-ELISA、TRUST 和 VDRL 检测对神经梅毒的诊断价值探讨. *中国微生态学杂志*, 2014, 26:1411-1413.]
- [16] Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis*, 2012, 39:453-457.
- [17] Li J, Zou H, Lu LP, Lan LK. Analysis of 35 cases with neurosyphilis. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2014, 21:300-301. [李洁, 邹海, 卢丽萍, 蓝丽康. 神经梅毒 35 例分析. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21:300-301.]
- [18] Zeng R, Chen JH, Lei SS, Xia MW. Investigation on diagnostic value of Cerebrospinal fluid TPPA and TRUST detection in the diagnosis of neurosyphilis. *Bethune Jun Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2012, 10:236-237. [曾荣, 陈继华, 雷生锁, 夏明万. 脑脊液 TPPA 与 TRUST 检测对神经梅毒的诊断价值探讨. *白求恩医学院学报*, 2012, 10:236-237.]
- [19] Yuksel D, Yilmaz D, Uyar NY, Senbil N, Gurer Y, Anlar B. Tau proteins in the cerebrospinal fluid of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev*, 2010, 32:467-471.
- [20] Wei CB, Lun WH, Wan G. Investigation on the risk factors of the symptomatic neurosyphilis by Logistic regression analysis. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Kan Ran Bing Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2014, 8:545-547. [魏春波, 伦文辉, 万钢. 有症状神经梅毒危险因素 Logistic 回归分析. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014, 8:545-547.]
- [21] Cao XL, Chen L, Yin RX. The clinical analysis of 31 neurosyphilis patients with HIV antibody negative. *Shi Yong Yi Xue Za Zhi*, 2012, 28:626-628. [曹小丽, 陈莉, 尹瑞兴. HIV 抗体阴性神经梅毒 31 例临床分析. *实用医学杂志*, 2012, 28:626-628.]
- [22] Tan Y, Wang LJ, Zhang YH, Fang YX, Hou L. Correlation between 3 years prognosis and protein content in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2013, 12:183-186. [谭燕, 王丽娟, 张玉虎, 方雅秀, 侯乐. 神经梅毒脑脊液蛋白含量与 3 年远期预后相关研究. *中华神经医学杂志*, 2013, 12:183-186.]
- [23] Lin S, Chen MG. The clinical application of cerebrospinal fluid cytology on neurosyphilis patients. *Jian Yan Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2011, 8:2025. [林珊, 陈梅根. 神经梅毒患者的脑脊液细胞学检查在临床的应用. *检验医学与临床*, 2011, 8:2025.]
- [24] Wang C, Zhu L, Gao Z, Guan Z, Lu H, Shi M, Gao Y, Xu H, Yang XF, Zhou P. Increased interleukin-17 in peripheral blood and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8:E3004.
- [25] Kuker W. Imaging of cerebral vasculitis. *Int J Stroke*, 2007, 2:184-190.
- [26] Yu Y, Wei M, Huang Y. Clinical presentation and imaging of general paresis due to neurosyphilis in patients negative for human immunodeficiency virus. *J Clin Neurosci*, 2010, 17:308-310.
- [27] Hajjaj I, Kissani N. Status epilepticus revealing syphilitic

- meningoencephalitis. *Acta Neurol Belg*, 2010, 110:263-267.
- [28] Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, Rabinstein AA. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors. *Epilepsia*, 2015, 56:133-138.
- [29] Liu B, Zan K, Cui GY, Shen X. Clinical analysis of 4 cases with neurosyphilis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:362-363.[刘彬, 管坤, 崔桂云, 沈霞. 神经梅毒四例临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:362-363.]
- [30] Huang SY, Wu H, Zhang T, Huang XJ, Tang H, Gao YQ. Syphilis and HIV co-infection research. *Guo Ji Liu Xing Bing Xue Chuan Ran Bing Xue Za Zhi*, 2010, 37:353-357.[黄舒燕, 吴昊, 张彤, 黄晓婕, 汤宏, 高艳青. 梅毒与 HIV 混合感染研究进展. *国际流行病学传染病学杂志*, 2010, 37:353-357.]
- [31] Tsai HC, Ye SY, Lee SS, Wann SR, Chen YS. Expression of CXCL2 in the serum and cerebrospinal fluid of patients with HIV and syphilis or neurosyphilis. *Inflammation*, 2014, 37:950-955.
- [32] Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeiding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2008, 22:1145-1151.
- [33] Fan SR, Liang LF. CDC 2015 guideline for the diagnosis and treatment of syphilis. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2015, 18:3260-3264.[樊尚荣, 梁丽芬. 2015 年美国疾病预防控制中心性传播疾病诊断和治疗指南(续)——梅毒的诊断和治疗指南. *中国全科医学*, 2015, 18:3260-3264.]
- [34] Ju XL, Du K, Cheng F, Su JW. Influence of benzathine benzylpenicillin combined with ceftriaxone sodium for the skin lesion and blood immune indexes of patients with early syphilis. *Zhongguo Xing Ke Xue*, 2015, 24:53-56.[鞠小玲, 杜坤, 程丰, 苏江维. 苄星青霉素联合头孢曲松钠对早期梅毒患者皮损及血液免疫指标的影响观察. *中国性科学*, 2015, 24:53-56.]
- [35] Wang Z, Wu XY, Wang B, Xue L, Xue H, Xue SZ. Clinical analysis of 60 neurosyphilis cases. *Zhongguo Xing Ke Xue*, 2015, 24:65-67.[王倬, 吴洵映, 王蓓, 薛笠, 薛徽, 薛少真. 神经梅毒 60 例临床表现分析及诊治体会. *中国性科学*, 2015, 24:65-67.]
- [36] Jin XL, Xu QX, Guo WG, Dai XK. Clinical observation on ceftriaxone combined with aripiprazole in the treatment of neurosyphilis with psychiatric symptoms. *Zhongguo Yao Fang*, 2015, 26:2087-2089.[靳西龙, 许秋霞, 郭玮刚, 戴雄凯. 头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒伴发精神症状的临床观察. *中国药房*, 2015, 26:2087-2089.]
- [37] Pan PK, Meng RJ, Wei LH, Wei SR. Research progress in diagnosis and treatment of neurosyphilis. *Zhongguo Yi Xue Gong Cheng*, 2012, 20:234-236.[潘鹏克, 蒙仁玖, 韦礼华, 韦仕荣. 神经梅毒的诊治研究进展. *中国医学工程*, 2012, 20:234-236.]
- [38] Ye LC, Lin H, Huang YT, Murong SX. Analysis of misdiagnosed cases with neurosyphilis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2004, 4:378-381.[叶励超, 林弘, 黄玉婷, 慕容慎行. 神经梅毒临床误诊病例分析. *中国现代神经病学杂志*, 2004, 4:378-381.]

(收稿日期:2016-05-31)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 阿利新蓝 Alcian blue(AB)
- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- 爱丁堡利手问卷 Edinburgh Handedness Inventory(EHI)
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- 白天过度嗜睡 excessive daytime sleepiness(EDS)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- Creutzfeldt-Jakob 病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
- 病毒载量 viral load(VL)
- 病态窦房结综合征 sick sinus syndrome(SSS)
- 不加热血清反应素试验 unheated serum reagin(USR)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 大脑后动脉 posterior cerebral artery(PCA)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 单核细胞趋化蛋白-1 monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
- 导航经颅磁刺激 navigated transcranial magnetic stimulation(nTMS)
- 癫痫持续状态 status epilepticus(SE)
- 电压门控性钾离子通道 voltage-gated potassium channel(VGKC)
- 动脉血氧饱和度 arterial oxygen saturation(SaO₂)
- 短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
- 多次睡眠潜伏期试验 Multiple Sleep Latency Test(MSLT)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 翻转时间 inversion time(TI)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 风疹病毒 rubella virus(RV)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 非朗格汉斯细胞组织细胞增生症 non-Langenhans' cell histiocytosis(NLCH)
- 辅助性 T 细胞 helper T cell(Th)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic neurological syndrome(PNS)
- 腹外侧视前区 ventrolateral preoptic area(VLPO)
- 干扰素- γ interferon- γ (IFN- γ)
- 干扰素- γ 诱导蛋白-10 IFN- γ inducible protein-10(IP-10)
- 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)
- 高效抗逆转录病毒疗法 highly active antiretroviral therapy(HAART)
- 弓形虫 toxoplasma(TOX)
- 寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)