

· 梅毒螺旋体与中枢神经系统感染 ·

不同时期神经梅毒患者临床特征及血清学和脑脊液检测分析

王宝洁 汪春娟 孙昊 郭守刚

【摘要】 目的 总结不同时期神经梅毒患者临床特征以及梅毒血清学和脑脊液检测特点。方法 回顾分析 12 例不同时期神经梅毒患者[早期神经梅毒 5 例,包括 4 例脑(脊)膜梅毒、1 例脑(脊)膜血管梅毒;晚期神经梅毒 7 例,均为麻痹性痴呆]的临床症状、影像学表现、梅毒血清学和脑脊液检测、治疗及预后。结果 12 例神经梅毒患者血清抗梅毒螺旋体特异性抗体和快速血浆反应素试验(RPR)、脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体均呈阳性,9 例脑脊液 RPR 试验阳性。5 例早期神经梅毒患者中 1 例脑脊液压力升高、3 例白细胞计数增加、4 例蛋白定量升高;7 例晚期神经梅毒患者中 1 例脑脊液压力升高、7 例白细胞计数增加、7 例蛋白定量升高,脑脊液细胞学均呈淋巴细胞反应且以小淋巴细胞为主。12 例患者分别静脉滴注不同剂量青霉素或肌肉注射头孢曲松钠,8 例神经精神症状明显好转、4 例未见明显改善。结论 神经梅毒发病形式多样,临床症状不典型,极易误诊。明确诊断需依靠临床表现及梅毒血清学和脑脊液检测,早期诊断和规范治疗对改善预后和减少并发症至关重要。

【关键词】 神经梅毒; 血清学试验; 脑脊液

Analysis of clinical features, serologic and cerebrospinal fluid tests in patients with neurosyphilis at different stages

WANG Bao-jie, WANG Chun-juan, SUN Hao, GUO Shou-gang

Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong, China

Corresponding author: GUO Shou-gang (Email: 16966608@qq.com)

【Abstract】 Objective To summarize the clinical features, serologic, cerebrospinal fluid (CSF) tests in patients with neurosyphilis at different stages. **Methods** A retrospective analysis was made on the clinical features, imaging, serologic and CSF tests, treatment and prognosis of 12 cases diagnosed as neurosyphilis. In those cases, 5 cases were early-stage neurosyphilis, including 4 syphilitic meningitis (meningomyelitis) and one meningovascular syphilis; 7 cases were late-stage neurosyphilis, all of whom were general paresis. **Results** The serum *Treponema pallidum* antibody (TP - Ab) and rapid plasma regain (RPR) tests were positive in all 12 cases. The CSF TP-Ab tests of 12 cases were all positive and CSF RPR tests were positive in 9 cases. In 5 cases of early-stage neurosyphilis, one case had elevated intracranial pressure (ICP), 3 cases presented with elevated white blood cell (WBC), 4 cases had elevated protein concentration. In 7 cases of late-stage neurosyphilis, one case had elevated ICP, 7 cases presented with elevated WBC and protein concentration. CSF cytology showed lymphocyte reaction, mainly small lymphocytes. All cases were treated with different doses of intravenous penicillin or ceftriaxone sodium by intramuscular injection, among whom 8 cases presented improved neuropsychiatric symptoms, while 4 cases had no significant improvement. **Conclusions** Neurosyphilis is easy to be misdiagnosed because of various styles of onset and nontypical clinical manifestations. A definite diagnosis depends on clinical manifestations and serologic and CSF examinations. Early diagnosis and standard treatment is essential for improving prognosis and reducing complications.

【Key words】 Neurosyphilis; Serologic tests; Cerebrospinal fluid

This study was supported by Scientific and Technical Development Plan Project of Shandong, China (No. 2014GSF118117).

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.07.005

基金项目:山东省科技发展计划项目(项目编号:2014GSF118117)

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院神经内科

通讯作者:郭守刚(Email:16966608@qq.com)

梅毒系梅毒螺旋体(TP)感染导致的性传播疾病。自 2000 年以来,梅毒发病率逐年增加,最初文献报道主要发生于男性,近 2 年女性和婴儿患者也逐渐增多^[1]。早期诊断和及时治疗至关重要。近 1/3 未经治疗的梅毒患者最终进展为晚期梅毒,晚期梅毒可以对心血管系统和中枢神经系统产生不可逆性损伤甚至导致患者死亡。中枢神经系统受累可发生于梅毒螺旋体感染后任何时期^[1]。文献报道,有 4%~10% 未经治疗的梅毒患者最终进展为神经梅毒^[2]。此外,合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的梅毒患者神经梅毒发病率更高,因此,对合并 HIV 感染或无临床症状的神经梅毒的明确诊断具有一定挑战性。本研究根据神经梅毒临床表现进行分期,对早期和晚期患者血清和脑脊液检测进行回顾分析,以为临床早期诊断神经梅毒提供依据。

临床资料

一、病例选择

1. 诊断标准 (1)神经梅毒的诊断^[1,3]:①梅毒血清学检测[抗梅毒螺旋体特异性抗体、快速血浆反应素试验(RPR)]呈阳性。②梅毒脑脊液检测(抗梅毒螺旋体特异性抗体、RPR 试验)呈阳性。③脑脊液白细胞计数 $>5 \times 10^6/L$ 。④脑脊液蛋白定量 $>450 \text{ mg/L}$ 。⑤存在其他疾病不能解释的神经精神症状。同时满足上述标准中的①、②和⑤,方可诊断为神经梅毒;若不满足②,则须同时满足①、③、④和⑤。(2)神经梅毒的分期^[4]:①早期神经梅毒,即病变仅累及脑(脊)膜和脑血管,包括无症状性神经梅毒、脑(脊)膜梅毒、脑(脊)膜血管梅毒。②晚期神经梅毒,即病变累及脑实质,包括麻痹性痴呆和脊髓痨。

2. 一般资料 选择 2008 年 1 月~2015 年 12 月山东大学附属省立医院神经内科明确诊断的神经梅毒患者 12 例,男性 7 例,女性 5 例;年龄 24~68 岁,中位年龄 44 岁;病程 8 天至 3 年,中位病程 6 个月;均无冶游史,2 例既往有梅毒及其他性传播疾病病史;实验室检查 HIV 均呈阴性。根据神经梅毒分期标准,早期梅毒 5 例,包括脑(脊)膜梅毒 4 例、脑(脊)膜血管梅毒 1 例;晚期梅毒 7 例,均为麻痹性痴呆(表 1)。

二、临床表现

1. 临床症状与体征 本组 4 例脑(脊)膜梅毒患者,1 例表现为双下肢无力、麻木,3 例表现为头痛、

发热、耳鸣,伴发作性四肢抽搐;1 例脑(脊)膜血管梅毒患者,表现为头晕伴右侧肢体无力;其中,1 例初次诊断为病毒性脑炎、1 例为颅内感染、1 例为脊髓脊膜炎、1 例为缺血性卒中。7 例麻痹性痴呆患者,主要表现为记忆力减退、精神异常、反应迟钝,简易智能状态检查量表(MMSE)评分 21~26 分、平均为 23.40 分,蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 12~18 分、平均为 15.83 分;其中,2 例初次诊断为缺血性卒中、1 例为认知功能障碍、1 例为阿尔茨海默病(AD)、1 例为轻度认知损害(MCI)、1 例为器质性精神障碍。

2. 影像学表现 影像学表现缺乏特异性。早期梅毒患者头部 MRI 主要表现为双侧枕叶、右侧顶叶 T₂WI、FLAIR 成像异常高信号,可见脑回肿胀或梗死灶,增强扫描未见明显强化;晚期梅毒患者头部 MRI 主要表现为额颞叶、侧脑室旁多发片状 T₂WI、FLAIR 成像异常高信号,脑室系统稍扩大,脑池、脑沟略增宽、加深,海马、额颞叶萎缩。

3. 血清学检查 本组 12 例患者血清抗梅毒螺旋体特异性抗体和 RPR 试验均呈阳性,其中,5 例早期梅毒患者血清抗梅毒螺旋体特异性抗体 33.48~56.90 IU/L(0~1 IU/L),平均 40.94 IU/L;血清 RPR 试验滴度 1:2~64,1 例滴度为 1:2、1 例为 1:16、3 例为 1:64。7 例晚期梅毒患者血清抗梅毒螺旋体特异性抗体 33.59~52.66 IU/L,平均 44.28 IU/L;血清 RPR 试验滴度 1:8~64,1 例滴度为 1:8、5 例为 1:16、1 例为 1:64。

4. 脑脊液检查 本组 12 例患者脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体均呈阳性、9 例脑脊液 RPR 试验呈阳性反应,其中,5 例早期梅毒患者脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体 2.38~52.33 IU/L(0~1 IU/L),平均为 26.84 IU/L;4 例脑脊液 RPR 试验滴度 1:4~64,1 例滴度为 1:4、1 例为 1:16、1 例为 1:32、1 例为 1:64;1 例脑脊液压力 $>200 \text{ mm H}_2\text{O}$ ($1 \text{ mm H}_2\text{O} = 9.81 \times 10^{-3} \text{ kPa}$, 80~180 mm H₂O);3 例白细胞计数 $>5 \times 10^6/L$ [(0~5) $\times 10^6/L$],均呈淋巴细胞反应且以小淋巴细胞为主;4 例蛋白定量 $>450 \text{ mg/L}$ (150~450 mg/L)。7 例晚期梅毒患者脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体 11.53~47.88 IU/L,平均 32.15 IU/L;5 例脑脊液 RPR 试验滴度为 1:2~16,2 例为 1:2、2 例为 1:8、1 例为 1:16;1 例脑脊液压力 $>200 \text{ mm H}_2\text{O}$;7 例白细胞计数 $>5 \times 10^6/L$,均呈淋巴细胞反应且以小淋巴细胞为主;7 例蛋白定量 $>450 \text{ mg/L}$ 。

表 1 12例神经梅毒患者的临床资料
Table 1. Clinical data of 12 patients with neurosyphilis

Case	Sex	Age (year)	Initial diagnosis	Final diagnosis	Clinical feature	Imaging	Serum		CSF				
							TP-Ab (IU/L)	RPR	ICP (mm H ₂ O)	WBC (×10 ⁷ /L)	Protein (mg/L)	TP-Ab (IU/L)	RPR
1	Female	47	Cognitive impairment	Neurosyphilis (general paresis)	Memory loss for 2 years, vertigo for 6 months	Multiple old infarcts, atrophy of hippocampus	42.18	1 : 16	140	28	840	11.53	1 : 2
2	Female	37	Viral encephalitis	Neurosyphilis (syphilitic meningitis)	Paroxysmal limbs twitch for 8 d	Multiple abnormal signals of bilateral occipital lobes, right parietal lobe, gyrus swelling	56.90	1 : 64	110	4	530	52.33	1 : 32
3	Female	43	AD	Neurosyphilis (general paresis)	Lags in response for 2 years, aggravating for 6 months	Multiple abnormal signals of frontotemporal lobes and insula, brain atrophy	52.66	1 : 16	120	6	870	26.55	1 : 2
4	Male	48	Intracranial infection	Neurosyphilis (syphilitic meningitis)	Headache with mild fever for one month, tinnitus for 7 d	Multiple old infarcts	35.21	1 : 64	270	34	170	34.74	1 : 64
5	Male	42	MCI	Neurosyphilis (general paresis)	Memory loss for 3 years, aggravating for 6 months	Infarcts of corona radiata	47.85	1 : 16	250	28	630	44.58	1 : 8
6	Female	24	Meningoencephalitis	Neurosyphilis (syphilitic meningitis)	Weakness and paresthesia of the lower extremities for 7 months	Normal spinal cord MRI finding	33.48	1 : 2	102	44	1050	8.94	1 : 4
7	Male	51	Organic psychiatric disorder	Neurosyphilis (general paresis)	Psychiatric and behavioural changes for 6 months	Abnormal signals of right frontal lobe	40.40	1 : 16	140	36	1250	32.53	1 : 8
8	Male	45	Ischemic stroke	Neurosyphilis (general paresis)	Memory loss, lags in response for one month	Multiple old infarcts, brain atrophy	47.74	1 : 16	150	40	1120	28.03	-
9	Male	43	Ischemic stroke	Neurosyphilis (general paresis)	Memory loss for 3 months	Infarcts of left occipital and temporal lobe	45.54	1 : 64	200	18	880	47.88	1 : 16
10	Male	54	Neurosyphilis	Neurosyphilis (general paresis)	Memory loss accompanied with raves for one month	Abnormal signals of bilateral frontotemporal lobes and insula	33.59	1 : 8	100	14	590	33.59	-
11	Female	27	Neurosyphilis	Neurosyphilis (syphilitic meningitis)	Headache for 2 months	Normal brain MRI finding	35.50	1 : 16	115	1	640	2.38	-
12	Male	68	Ischemic stroke	Neurosyphilis (meningovascular syphilis)	Weakness of right limbs for 6 months	Infarcts of left medulla oblongata	43.59	1 : 64	170	32	1350	35.63	1 : 16

- , negative, 阴性。CSF, cerebrospinal fluid; 脑脊液; TP-Ab, Treponema pallidum antibody; 抗梅毒螺旋体特异性抗体; RPR, rapid plasma reagin; 快速血浆反应素试验; ICP, intracranial pressure; 颅内压; WBC, white blood cell; 白细胞计数; AD, Alzheimer's disease; 阿尔茨海默病; MCI, mild cognitive impairment; 轻度认知损害

三、治疗及预后

本组 12 例患者中 3 例静脉滴注青霉素 4×10^6 U (1 次/4 h), 连续治疗 14 d; 5 例静脉滴注青霉素 3×10^6 U (1 次/4 h), 连续治疗 14 d; 2 例静脉滴注青霉素 8×10^6 U (1 次/8 h), 连续治疗 10 d; 余 2 例因对青霉素过敏, 予头孢曲松钠 2 g (1 次/d) 肌肉注射, 连续治疗 14 d。本组患者共住院 14 ~ 18 d、平均 15 d, 出院时 8 例患者神经精神症状明显好转, 其余 4 例未见明显改善。

典型病例

例 1 女性, 37 岁, 主因发作性四肢抽搐 8 d, 于 2015 年 6 月 20 日入院。患者 8 d 前无明显诱因出现四肢抽搐, 眼球上翻, 舌咬伤, 意识障碍、呼之不应, 小便失禁, 无口吐白沫, 持续约 2 min 后意识恢复, 遂至我院急诊就诊。急诊体格检查: 体温 37.9°C , 呼吸 19 次/min, 心率 80 次/min, 血压 130/90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。实验室检查: 血清尿酸为 $67 \mu\text{mol/L}$ (123 ~ 430 $\mu\text{mol/L}$), 血清钙 2.05 mmol/L (2.20 ~ 2.80 mmol/L), 血糖水平 8.35 mmol/L (3.90 ~ 6.10 mmol/L)。临床诊断为“癫痫, 病毒性脑炎?”予单唾液酸四己糖神经节苷脂(申捷) 80 mg 和依达拉奉 30 mg 静脉滴注。急诊留观期间四肢抽搐频繁发作, 3 ~ 4 次/d, 持续 1 ~ 3 min/次, 发作时意识不清, 出现短暂性呼吸暂停, 予以苯巴比妥 0.10 g/次、2 次/d 静脉滴注, 以及气管插管呼吸机辅助通气, 持续治疗 1 周后病情稳定, 未再抽搐发作。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食较差, 持续导尿、大便正常, 体重未见明显变化。既往身体健康, 否认冶游史和不洁性生活史, 个人史和家族史无特殊。入院后体格检查: 血压 130/90 mm Hg, 神志欠清楚, 不能言语; 近记忆力和理解力、定向力和远记忆力检查不配合; 双侧听力正常; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径 4 mm, 对光反射稍迟钝, 眼球各向运动不配合, 无眼震; 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 无舌肌萎缩和震颤, 无口角歪斜, 悬雍垂居中, 双侧咽反射存在, 软腭活动度可; 颈部抵抗; 四肢肌力 3 级, 肌张力增高, 腱反射亢进, 共济运动和深浅感觉检查不配合, 双侧 Babinski 征阴性、Kernig 征阳性。实验室检查: 血常规红细胞计数 $5.31 \times 10^{12}/\text{L}$ [(3.50 ~ 5.00) $\times 10^{12}/\text{L}$], 尿常规尿蛋白定量 200 mg (< 150 mg), 血糖 7.76 mmol/L、血清钾 3.40 mmol/L (3.50 ~ 5.50 mmol/L), 余未见明显异常; 血清抗梅毒螺旋体特异性抗体 56.90 IU/L, RPR

试验滴度 1 : 64。腰椎穿刺脑脊液检查压力和常规正常, 蛋白定量 530 mg/L、葡萄糖和氯化物于正常值范围, 细胞学检查仅见少数成熟淋巴细胞; 脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体 52.33 IU/L、RPR 试验滴度 1 : 32。影像学检查: 头部 MRI 显示, 双侧枕叶、右侧顶叶脑回肿胀, $T_2\text{WI}$ 和 FLAIR 成像呈多发异常高信号 (图 1)。最终临床诊断为神经梅毒 (梅毒性脑膜炎)。予青霉素 3×10^6 U (1 次/4 h) 静脉滴注, 连续治疗 14 d。患者共住院 18 d, 出院时一般状况可, 未再出现抽搐发作, 神志清楚, 言语尚清晰、流利, 能够正确回答家属和主管医师提出的问题。

例 2 女性, 43 岁, 主因反应迟钝 2 年, 进行性加重 6 个月, 于 2014 年 3 月 11 日入院。患者 2 年前无明显诱因出现反应迟钝, 表现为与他人交流减少, 言语减少, 理解力稍减退, 记忆力稍减退、以近记忆力显著, 无头晕和头痛, 无幻听和幻视, 无视物模糊和复视, 无饮水呛咳和吞咽困难, 无行走不稳、不自主运动和肢体抽搐, 无性格多疑, 无意识障碍, 无大小便障碍。6 个月前反应迟钝进行性加重, 于当地医院行头部 MRI 检查显示, 双侧额颞岛叶多发异常高信号。临床诊断为阿尔茨海默病。予吡拉西坦(脑复康) 0.80 g/次、3 次/d 口服, 治疗 1 个月未见明显好转。为求进一步诊断与治疗, 遂至我院就诊。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食尚可, 大小便正常, 体重未见明显变化。既往高血压病史 2 年, 血压最高时达 160/120 mm Hg, 规律服用氨氯地平 (2.50 g/d), 血压控制在 120/70 mm Hg; 余无异常。否认冶游史和不洁性生活史, 个人史和家族史无特殊。入院后体格检查: 血压 130/75 mm Hg, 神志清楚, 言语欠清晰、流利, 近记忆力和理解力略下降, 定向力和远记忆力正常; 双侧听力正常; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 眼球各方向运动充分, 无眼震; 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 无舌肌萎缩和震颤, 无口角歪斜, 悬雍垂居中, 双侧咽反射存在, 软腭活动度可; 颈部柔软、无抵抗; 四肢肌力和肌张力正常, 腱反射亢进, 共济运动和深浅感觉无异常, 双侧 Chaddock 征阳性、右侧 Babinski 征阳性、脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血清抗甲状腺球蛋白 (TG) 抗体 88.50 IU/ml (0 ~ 60 IU/ml)、糖类抗原 72-4 (CA72-4) 16.74 U/ml (0 ~ 6.90 U/ml), 血清抗梅毒螺旋体特异性抗体 52.66 IU/L、RPR 试验滴度 1 : 16; 腰椎穿刺脑脊液检查压力和常规于正常值范围, 蛋白定量 870 mg/L、葡萄糖和氯化物于正

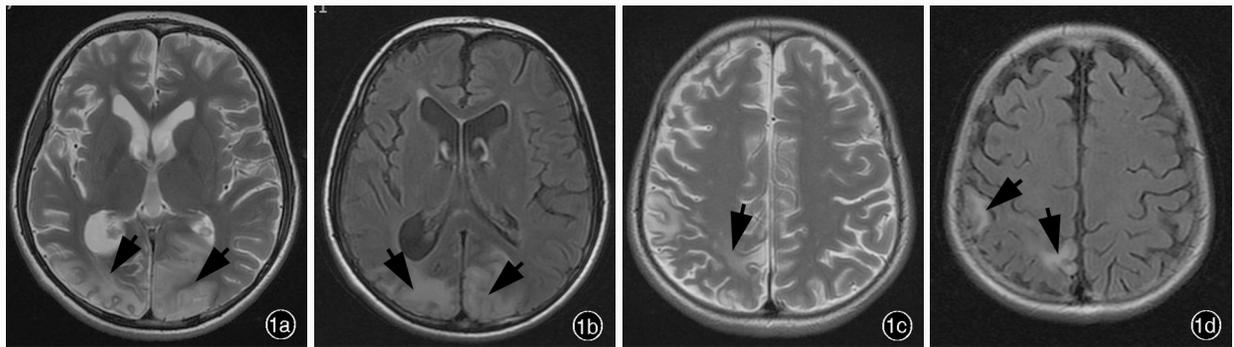


图 1 误诊为病毒性脑炎的早期神经梅毒患者头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T₂WI 显示, 双侧枕叶高信号, 脑回肿胀(箭头所示) 1b 横断面 FLAIR 成像显示, 双侧枕叶高信号, 脑回肿胀(箭头所示) 1c 横断面 T₂WI 显示, 右侧顶叶多发高信号(箭头所示) 1d 横断面 FLAIR 成像显示, 右侧顶叶多发高信号(箭头所示)

Figure 1 Brain MRI findings of patient with early-stage neurosyphilis who was misdiagnosed as viral encephalitis. Axial T₂WI (Panel 1a) and FLAIR (Panel 1b) showed hyperintense in bilateral occipital lobes and gyrus swelling (arrows indicate). Axial T₂WI (Panel 1c) and FLAIR (Panel 1d) showed multiple hyperintense in right parietal lobe (arrows indicate).

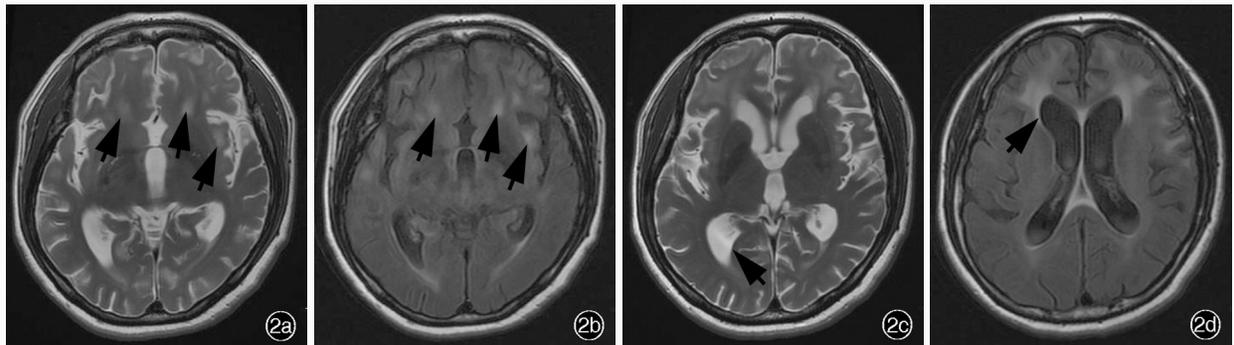


图 2 误诊为阿尔茨海默病的晚期神经梅毒患者头部 MRI 检查所见 2a 横断面 T₂WI 显示, 双侧额颞岛叶皮质和皮质下异常高信号(箭头所示) 2b 横断面 FLAIR 成像显示, 双侧额颞岛叶异常高信号(箭头所示) 2c 横断面 T₂WI 显示, 脑室系统扩大, 脑沟增宽(箭头所示) 2d 横断面 FLAIR 成像显示, 脑室系统扩大, 脑沟增宽(箭头所示)

Figure 2 Brain MRI findings of patient with late-stage neurosyphilis who was misdiagnosed as AD. Axial T₂WI showed cortical and subcortical hyperintense in bilateral frontotemporal and insular lobes (arrows indicate, Panel 2a). Axial FLAIR showed hyperintense in bilateral frontotemporal and insular lobes (arrows indicate, Panel 2b). Axial T₂WI (Panel 2c) and FLAIR (Panel 2d) showed enlargement of ventricular system and widening of sulci (arrows indicate).

常值范围, 细胞学检查仅见少数成熟淋巴细胞, 脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体 26.55 IU/L、RPR 试验滴度 1:2。影像学检查: 头部 MRI 显示, 双侧额颞岛叶多发异常信号, T₂WI 和 FLAIR 成像呈现高信号, 脑室系统扩大, 脑池、脑沟增宽、加深(图 2)。最终临床诊断为神经梅毒(麻痹性痴呆)。遂予以青霉素 3×10^6 U(1 次/4 h) 静脉滴注, 连续治疗 14 d。患者住院 17 d, 出院时一般状况可, 反应迟钝症状较入院时好转, 言语清晰、流利, 能够正确回答家属和主管医师提出的问题。

讨 论

梅毒系梅毒螺旋体感染导致的性传播疾病, 流行病学资料显示, 截至 2013 年底, 我国梅毒发病率约为 29.16/10 万^[5]。中枢神经系统受累可出现于梅

毒螺旋体感染后的任何时期, 无症状性神经梅毒是最常见类型。梅毒性脑膜炎是最早出现的临床症状, 常发生于梅毒螺旋体感染后 12 个月内或二期梅毒。约 40% 患者可以出现头痛、脑膜刺激征、脑神经受累(最常累及的脑神经依次是面神经、听神经、外展神经、视神经)、听力丧失、耳鸣、头晕^[6]; 亦可同时伴全身症状, 如皮疹、淋巴结肿大。难治性癫痫尽管临床少见, 但仍可作为神经梅毒的首发症状。脑(脊)膜血管梅毒通常发生于梅毒螺旋体感染后 6~7 年, 也有最早发生于感染后 6 个月内的报道^[6]。神经系统症状取决于受累部位, 最常累及大脑中动脉(MCA)及其分支。超过 75% 的患者可以出现发作性症状, 如偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲、失语, 称为“梅毒性卒中”^[1]。梅毒性脊髓脊膜炎常出现慢性进行性双下肢无力和感觉异常, 随后出现大小便障碍

和截瘫^[6]。脑实质受累致神经精神症状通常发生于疾病晚期,然而由于抗生素的早期应用,严重并发症较少出现。疾病早期可出现易激惹、健忘、人格改变、睡眠习惯改变,随后出现情绪波动、记忆力和判断力减退、定向力障碍、谵妄,甚至偶可见癫痫发作。常见的神经系统体征包括瞳孔异常(阿-罗瞳孔常出现于麻痹性痴呆和脊髓痨患者),构音障碍,面部、舌和手部肌肉颤动,较少见视神经萎缩和眼肌麻痹^[1,7-8]。本组 5 例早期梅毒患者中 3 例表现为头痛、发热、耳鸣伴发作性四肢抽搐,1 例表现为头晕伴右侧肢体无力,1 例表现为双下肢无力;7 例晚期梅毒患者均出现不同程度记忆力减退、精神异常和反应迟钝。

明确诊断神经梅毒,除临床表现外,尚须血清学检测和至少 1 项脑脊液检测异常,包括脑脊液白细胞计数增加、蛋白定量升高、IgG 指数升高、寡克隆区带(OB)阳性^[6],然而目前尚无快速可行的明确诊断“金标准”。有文献报道,任意一项梅毒血清学检测和脑脊液性病研究实验室试验(VDRL)同时阳性即可明确诊断为神经梅毒^[6]。尽管脑脊液 VDRL 试验特异性极高,但灵敏度较低,仅 22%~69%^[9],不适用于神经梅毒的排除性诊断,而且该项试验过程复杂且耗时^[10]。约 25% 的神经梅毒患者血清 VDRL 试验亦可呈阴性。国外一项比较脑脊液 RPR 试验与脑脊液 VDRL 试验检测敏感性与特异性的研究显示,二者灵敏度分别为 75% 和 70.8%、特异度为 99.3% 和 99%^[11],因此,二者均适用于神经梅毒的诊断。此外,有文献报道,血清 RPR 试验滴度 $\geq 1:32$ 者更易进展为神经梅毒^[12-13]。本组 12 例患者血清抗梅毒螺旋体特异性抗体和 RPR 试验、脑脊液抗梅毒螺旋体特异性抗体均呈阳性,其中 3 例血清 RPR 试验滴度 $\geq 1:32$ 。本组患者中早期神经梅毒脑脊液 RPR 试验阳性率为 4/5、晚期神经梅毒为 5/7。脑脊液常规和生化检测无特异性,单纯依靠脑脊液检测难以与其他脑(膜)炎区分,然而,近 70% 的早期神经梅毒患者脑脊液异常,表现为白细胞计数增加、蛋白定量升高。因此,联合临床特征与实验室检查有助于神经梅毒的早期诊断。脑脊液蛋白定量降低有可能是评价疗效的良好指标。本组 12 例患者中 9 例脑脊液白细胞计数增加,细胞学检查均呈淋巴细胞反应且以小淋巴细胞为主,表明免疫反应参与神经梅毒的病理生理学过程;11 例脑脊液蛋白定量升高,表明脑脊液白细胞计数增加和蛋白定

量升高均提示神经梅毒的可能。

神经梅毒影像学表现无特异性。Brightbill 等^[6]发现,31% 的神经梅毒患者影像学表现正常,23% 可见脑梗死表现,20% 可见脑白质异常信号。也有研究显示,45% 的梅毒性脑膜炎患者 MRI 异常^[14]。脑(脊)膜血管病变在神经梅毒患者中较为常见,影像学可见基底节区或脑干梗死灶,这是由于梅毒螺旋体侵犯穿支动脉引起血管内膜炎,进而导致皮质和皮质下梗死、软脑膜强化、脑膜炎和动脉炎^[15-16]。麻痹性痴呆患者的颞叶病灶与神经精神症状和认知功能障碍相关,应注意与副肿瘤性边缘性脑炎相鉴别。二者均表现出记忆力减退、癫痫发作、神经精神异常等症状,但神经梅毒极少仅累及颞叶^[17]。本组 5 例早期神经梅毒患者 MRI 表现为额颞叶、侧脑室旁、枕叶皮质下多发性片状长 T₁、长 T₂ 信号;7 例晚期梅毒患者 MRI 表现为脑室系统稍扩大、脑池脑沟略增宽,海马、额颞叶萎缩。

美国疾病预防控制中心(CDC)指南建议^[3],神经梅毒的推荐治疗方案为:水剂青霉素(18~24) $\times 10^6$ U/d[即(3~4) $\times 10^6$ U/次,1 次/4 h]静脉滴注,连续治疗 10~14 天,继续普鲁卡因青霉素 2.40 $\times 10^6$ U(1 次/周)肌肉注射,连续治疗 3 周;替代治疗方案为:普鲁卡因青霉素 2.40 $\times 10^6$ 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,继续苄星青霉素 2.40 $\times 10^6$ U(1 次/周),连续治疗 3 周。青霉素过敏患者可予头孢曲松钠 2 g/d 肌肉注射,连续治疗 10~14 天。指南还建议^[3],应每 6 个月复查 1 次脑脊液,直至脑脊液检测正常;如果治疗 6 个月后脑脊液白细胞计数无下降或治疗 2 年后脑脊液白细胞计数未降至正常水平,应再次治疗。Liu 等^[18]研究显示,神经梅毒患者 CD3⁺T 细胞计数和 CD8⁺T 细胞计数均高于正常对照组,CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞比值和自然杀伤 T 细胞(NKT)均低于正常对照组。CD8⁺T 细胞主要抑制机体免疫反应,还可抑制抗梅毒螺旋体特异性抗体的产生,因此,外周血 CD8⁺T 细胞计数显著升高可促进梅毒螺旋体繁殖^[19]。自然杀伤 T 细胞通过杀伤抗原表达的靶细胞启动适应性免疫反应,从而早期识别并清除病原体^[20],而自然杀伤 T 细胞的减少可以从多个环节降低细胞免疫反应对抗梅毒螺旋体的能力^[18]。因此,尽管接受正规的驱梅治疗,仍有 11.54%~31.30% 的患者血清 RPR 试验 2 年内持续阳性,可能是由于细胞免疫功能损害,降低机体清除梅毒螺旋体的能力。本组有 8 例

患者出院时神经精神症状好转,余 4 例未见改善。

综上所述,神经梅毒发病形式多样、临床症状不典型,易误诊为脑炎、脑血管病、阿尔茨海默病等。明确诊断需依靠临床表现及梅毒血清学和脑脊液检测,早期诊断和规范治疗对改善预后和减少并发症至关重要。

参 考 文 献

- [1] Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*, 2010, 16:E157-168.
- [2] Conde-Sendín MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol*, 2004, 52:29-35.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention; Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-11):1-94.
- [4] Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*, 2003, 290:1510-1514.
- [5] Hu BX, Qu B, Liu J, Wu YX, Wang DB. Analysis of the epidemiological features and prediction of the trend of syphilis in China between 1990 and 2011. *Xian Dai Yu Fang Yi Xue*, 2014, 41:961-963. [胡冰雪, 曲波, 刘洁, 武玉欣, 王东博. 中国 1990-2011 年梅毒流行特征分析与趋势预测. *现代预防医学*, 2014, 41:961-963.]
- [6] Brightbill TC, Ihmeidan IH, Post MJ, Berger JR, Katz DA. Neurosyphilis in HIV - positive and HIV - negative patients: neuroimaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995, 16:703-711.
- [7] Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect Dis Clin North Am*, 2013, 27:705-722.
- [8] Jantzen SU, Ferrea S, Langebner T, Gaebel W, Griese M, Arendt G, Dihné M. Late-stage neurosyphilis presenting with severe neuropsychiatric deficits: diagnosis, therapy, and course of three patients. *J Neurol*, 2012, 259:720-728.
- [9] Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med*, 1986, 104:368-376.
- [10] Ho EL, Tantaló LC, Jones T, Sahi SK, Marra CM. Point-of-care treponemal tests for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis*, 2015, 42:48-52.
- [11] Castro R, Prieto ES, da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. *J Clin Lab Anal*, 2008, 22:257-261.
- [12] Merins V, Hahn K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. *Eur J Med Res*, 2015, 20:81.
- [13] Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, Stoner BP, Augenbraun M, Barker DE, Corbett JJ, Zajackowski M, Raines C, Nerad J, Kee R, Barnett SH. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*, 2004, 189:369-376.
- [14] Wordowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-12):1-110.
- [15] Jiang K, Yuan J, Zhu YC, Cui LY. Dizziness and progressively poor memory for one year, combined with epilepsy, mental and behavior disorder for 19 days. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:337-340. [姜坤, 袁晶, 朱以诚, 崔丽英. 头晕记忆力减退 1 年加重伴癫痫发作精神行为异常 19 天. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:337-340.]
- [16] Holland BA, Perrett LV, Mills CM. Meningovascular syphilis: CT and MR findings. *Radiology*, 1986, 158:439-442.
- [17] Scheid R, Voltz R, Vetter T, Sabri O, von Cramon DY. Neurosyphilis and paraneoplastic limbic encephalitis: important differential diagnoses. *J Neurol*, 2005, 252:1129-1132.
- [18] Liu LL, Chao PL, Zhang HL, Tong ML, Liu GL, Lin LR, Su YH, Wu JY, Dong J, Zheng WH, Yang TC. Analysis of lymphocyte subsets in HIV - negative neurosyphilis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75:165-168.
- [19] MacLean S, Luger A. Finding of neurosyphilis without the Venereal Disease Research Laboratory test. *Sex Transm Dis*, 1996, 23:392-394.
- [20] Krebs P, Barnes MJ, Lampe K, Whitley K, Bahjat KS, Beutler B, Janssen E, Hoebe K. NK cell-mediated killing of target cells triggers robust antigen-specific T-cell-mediated and humoral responses. *Blood*, 2009, 113:6593-6602.

(收稿日期:2016-06-14)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

黑色素聚集激素 melanin-concentrating hormone(MCH)
 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
 化学发光免疫分析法
 chemiluminescence immunoassay(CLIA)
 回波时间 echo time(TE)
 获得性免疫缺陷综合征
 acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
 激励次数 number of excitation(NEX)
 激素反应性慢性炎症性淋巴细胞性脑桥血管周围强化
 chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular
 enhancement responsive to steroids(CLIPPERS)

吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
 疾病预防控制中心
 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)
 脊髓亚急性联合变性
 subacute combined degeneration of the spinal cord(SCD)
 加拿大蒙特利尔神经病学研究所
 Montreal Neurological Institute(MNI)
 甲苯胺红不加热血清试验
 toluidine red unheated serum test(TRUST)
 甲基化 CpG 结合蛋白 2
 methyl CpG-binding protein 2(MeCP2)