

· 临床论著 ·

有症状与无症状神经梅毒患者临床
及实验室特征的比较

魏春波 伦文辉 万钢 徐克沂 荣在丽

【摘要】 目的 分析有症状与无症状神经梅毒患者的临床及实验室特征。**方法** 对33例确诊为神经梅毒的患者进行血液梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)、快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)检测及脑脊液检测,对其临床及实验室特征进行回顾性分析。**结果** 33例神经梅毒患者抗-HIV均为阴性,其中有症状神经梅毒患者22例(66.7%),无症状神经梅毒患者11例(33.3%);有症状神经梅毒组脑脊液白细胞计数为 $(25.18 \pm 25.47) \times 10^6/L$,异常率为68.2%(15/22),无症状神经梅毒组脑脊液白细胞计数为 $(21.09 \pm 21.49) \times 10^6/L$,异常率为81.8%(9/11),二者差异无统计学意义($F = 0.2432, P = 0.6808$)。有症状神经梅毒组患者脑脊液蛋白为 $(69.84 \pm 28.83) \text{ mg/dl}$,异常率为72.7%(16/22);无症状神经梅毒组患者脑脊液蛋白为 $(43.75 \pm 19.6) \text{ mg/dl}$,异常率为18.2%(2/11),二者差异有显著统计学意义($F = 0.0040, P = 0.0078$)。**结论** 脑脊液蛋白异常可能与神经梅毒的发展及相关症状的发生存在一定相关性,而脑脊液白细胞的异常可能贯穿神经梅毒的全过程。

【关键词】 有症状; 无症状; 神经梅毒; 临床和实验室特征

Compariosn of the symptomatic and asymptomatic neurosyphilis patients for clinical and laboratory features WEI Chun-bo*, LUN Wen-hui, WAN Gang, XU Ke-yi, RONG Zai-li. *Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 100015 Beijing, China

Corresponding author: LUN Wen-hui, Email: lunwenhui@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical and laboratory characteristics in symptomatic neurosyphilis and asymptomatic neurosyphilis patients. **Methods** Total of 33 patients diagnosed as neurosyphilis received blood tests with treponema pallidum particle agglutination (TPPA), rapid plasma reagin circle card test (RPR) and cerebrospinal fluid (CSF) examination in 2008-2012. Clinical and laboratory features of patients were ananalyzed, retrospectively. **Results** There were 22 cases with symptomatic neurosyphilis excluded HIV infection, with the cerebrospinal fluid leukocyte as $(25.18 \pm 25.47) \times 10^6/L$ and the abnormal rate as 68.2% (15/22). While for 11 cases with asymptomatic neurosyphilis, the cerebrospinal fluid leukocyte was $(21.09 \pm 21.49) \times 10^6/L$ and the abnormal rate was 81.8% (9/11). The cerebrospinal fluid leukocyte count and its abnormal rate in two groups had no significant differences ($F = 0.2432, P = 0.6808$). The cerebrospinal fluid protein concentrations and abnormal rates between symptomatic neurosyphilis patients and asymptomatic neurosyphilis patients were $(69.84 \pm 28.83) \text{ mg/dl}$ vs. $(43.75 \pm 19.6) \text{ mg/dl}$ and 72.7% (16/22) vs. 18.2% (2/11), with significant differences ($F = 0.0040, P = 0.0078$). **Conclusions** Abnormal CSF protein may be associated with the development and symptoms of neurosyphilis. While abnormal white blood cells in CSF may play a continuing role in the neurosyphilis progression.

【Key words】 Symptomatic; Asymptomatic; Neurosyphilis; Clinical and laboratory features

近年来,梅毒发病率有上升趋势,我国疾病预

防与控制中心疫情报告显示,梅毒已在性传播疾病中居首位,在法定传染病疫情中位居第3位,张子平等^[1]认为我国已经步入神经梅毒的高峰期,而神经梅毒极易误诊和误治,给患者带来疾苦,若不及

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.03.015

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院(魏春波、伦文辉、万钢、徐克沂); 航空总医院皮肤科(荣在丽)

通讯作者: 伦文辉, Email: lunwenhui@163.com

时诊治,则可能带来严重后果。分析本院自2008年8月至2012年8月收治的神经梅毒患者共33例的临床和实验室资料,报道如下。

资料与方法

一、临床资料

本研究收集神经梅毒患者33例,均为临床或实验室确诊患者,无疑似病例。其中男性26例,女性7例,年龄29~67岁。平均年龄47岁。入组的33例患者中麻痹性痴呆者4例(12.1%),脊髓痨者2例(6.1%);初始误诊为脑梗塞者2例,最终确诊此2例(6.1%)为脑膜血管梅毒;出现精神行为异常者6例(18.2%),部分被诊断为精神疾患,如抑郁症、精神分裂症等,病程有的长达20年,出现脑神经受损者4例(12.1%),如视神经受损表现为视力的下降,动眼神经受损,表现为眼睑不能睁开,面神经受损表现为面部感觉的异常、不自主的抖动等,11例无症状神经梅毒患者均无明显的临床体征。

二、入选标准^[2]

神经梅毒确诊病例无任何神经系统症状体征,梅毒血清学试验阳性,仅脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)异常为无症状神经梅毒组;有明显神经精神症状伴有脑脊液异常者为有症状神经梅毒组。所有患者艾滋病病毒(HIV)抗体检测均为阴性,回顾性分析神经梅毒有、无症状患者组的临床及实验室特征。

1. 血液检测:梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(treponema pallidum particle agglutination, TPPA)阳性,快速血浆反应素环状卡片试验(rapid plasma reagin circle card test, RPR)阳性患者;

2. 脑脊液检测:RPR阳性,白细胞计数 $\geq 10 \times 10^6/L$,蛋白量 $> 500 \text{ mg/L}$ 患者;

3. 其他:患者均通过墨汁染色、抗酸染色等排除其他引起脑脊液病变的疾患。

三、统计学处理

应用SAS 9.12 统计学分析软件,脑脊液蛋白、白细胞异常率采用Fisher确切概率法,脑脊液蛋白含量及白细胞计数采用两样本 t 检验及两样本的秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、病例分组

33例HIV阴性患者中男性26例,女性7例,年龄29~67岁,有症状神经梅毒患者22例

(66.7%),无症状神经梅毒患者11例(33.3%)。此33例非HIV感染神经梅毒患者中,血清RPR滴度1:2者3例(9.1%),RPR滴度1:8者5例(15.2%),RPR滴度1:16者10例(30.3%),RPR滴度1:32者8例(24.2%),RPR滴度1:64者4例(12.1%),RPR滴度1:128者3例(9.1%);RPR滴度 $< 1:16$ 者8例(24.2%)。

二、临床表现

本组患者中有症状神经梅毒组患者共22例(66.7%),其中麻痹性痴呆者4例(18.2%),表现为痴呆、记忆力下降、精神行为异常、阿-罗瞳孔等,伴癫痫者1例(4.5%);精神异常者6例(27.3%),表现为情绪抑郁淡漠或幻听、胡言乱语、被害妄想等由精神病医院诊断为抑郁症或精神分裂症;脊髓痨者2例(9.1%),表现为步态不稳、双下肢麻木、踩棉花感等;脑血管损害者2例(9.1%)表现为偏瘫、失语等,其中1例(4.5%)年龄40岁,另1例(4.5%)67岁,均无血管病危险因素及家族史;脑神经损害者5例(22.7%),视力下降者2例(9.1%),眼睑下垂者2例(9.1%),面部感觉异常伴不自主抖动者1例(4.5%);脑膜炎3例(13.6%),表现为头痛、呕吐、发热和脑膜刺激征阳性等。

三、治疗史

有症状组中有5例(22.7%)患者曾用过苄星青霉素240万单位治疗,疗程3周。无症状组中有7例(63.6%)患者均曾肌注苄星青霉素240万单位,疗程为3周,1~3个疗程不等,4例(36.4%)患者因配偶患有梅毒,且认为病史较长,检测得知自身梅毒感染后要求脑脊液检查而确诊且无梅毒治疗史。在既往治疗方面,无症状组有7例(63.6%)患者曾接受正规治疗,症状组中5例(22.7%)患者曾接受正规治疗,差异无统计学意义($F = 0.0245$, $P = 0.0518$)。

四、实验室检查

33例患者脑脊液检测结果显示,TPPA和RPR检测均为阳性。无症状组患者脑脊液白细胞计数最低值为 $2 \times 10^6/L$,最高值为 $80 \times 10^6/L$,平均值为 $21.09 \times 10^6/L$,异常率为81.8%(9/11);有症状组患者脑脊液白细胞计数最低值为0,最高值为 $80 \times 10^6/L$,平均值为 $25.18 \times 10^6/L$,异常率为68.2%(15/22),两组脑脊液白细胞计数差异无统计学意义。而无症状组患者脑脊液蛋白最低值为21.4 mg/dl,最高值为81.3 mg/dl,平均43.75 mg/dl,异常率为18.2%(2/11);有症状组患者脑脊液蛋白为最大值

136 mg/dl, 最小值31.9 mg/dl, 平均72.3 mg/dl, 异常率为72.7% (16/22), 两组差异具有统计学意义 ($F = 0.0040$, $P = 0.0078$), 见表1。两组脑脊液蛋白浓度也具有显著统计学差异, 有症状组患者脑脊液蛋白浓度显著高于无症状组。33例患者均行腰穿脑脊液压力测试, 无症状组有4例 (36.4%) 显示高颅内压, 而有症状组仅1例 (4.5%) 为高颅内压。

五、误诊情况

22例有症状性神经梅毒患者中有17例首诊被误诊, 误诊率高达77.3%, 曾被误诊的诊断有痴呆症4例, 抑郁症4例、精神分裂症2例、病毒性脑膜炎3例、脑梗塞2例、癫痫1例, 面神经炎1例等, 其中1例患者误诊时间长达20年。

六、治疗与转归

33例患者确诊神经梅毒后均给予正规全程青霉素治疗, 治疗前口服强的松30 mg/次, 1次/d, 连服3 d; 给予水剂青霉素2400万 U/d, 分6次静滴, 连续10~14 d, 继续以苄星青霉素240万U肌注1次/周, 连续3次。随访或电话随访中表现为脑梗塞、脑膜炎、脑神经损害的有症状神经梅毒患者均基本康复, 其余患者均有不同程度改善, 其中1例麻痹性痴呆患者随访1年后死亡; 无症状患者随访中无明显临床症状发生。

讨 论

神经梅毒是梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统而导致的神经系统功能障碍, 是一种慢性、系统性的性传播疾病。神经梅毒大致可分为无症状神经梅毒、脑脊膜梅毒、脑膜血管梅毒、脑实质梅毒 (麻痹性痴呆和脊髓痨) 和树胶样肿性神经梅毒等。无症状神经梅毒是指无任何神经系统症状和体征, 血清学及脑脊液检查符合神经梅毒诊断标准。无症状神经梅毒约占临床诊断为神经梅毒病例的33%, 在未治疗的梅毒患者中, 脑脊液异常的发生率在感染后12~18个月达高峰, 脑膜炎通常有自限性, 但无症状神经梅毒未经治疗或感染持续存在可发生有严重症状

的神经梅毒。一项研究报告指出, 脑脊液异常持续5年以上, 若不进行治疗则发展为神经梅毒的概率高达87%^[3]。因此, 临床随访中应正规随访, 及时发现无症状神经梅毒并给予相关治疗, 以减少显性神经梅毒的发生。症状神经梅毒由无症状神经梅毒演变而来, 主要包括脑膜、脑血管和脑实质性梅毒等。Choe等^[4]对70例未经治疗的潜伏梅毒患者进行腰椎组织活检, 发现57例 (81%) 患者脑脊液异常, 其中在血清RPR滴度 $< 1:16$ 时, 神经梅毒的发生率约为6.2%。而在本研究中33例HIV阴性的神经梅毒患者中, 血清RPR滴度 $< 1:16$ 者8例, 占神经梅毒的24.2%, 因此, 在梅毒的治疗随访中对RPR滴度较低的患者, 在考虑血清学固定时, 也应脑脊液检查排除神经梅毒。本研究观察的33例病例中有12例行正规治疗及随访, 有8例在治疗后有脑脊液单位下降4倍, 但最终发展为神经梅毒。因此, 在梅毒的治疗随访中, 如治疗有效, 也应按时随访, 避免遗漏血清复发及临床症状复发而延误病情, 而对血清学固定的患者, 血清学固定并非随访终点, 有资料表明约35%患者病情可能复发^[5]。在随访中, 血清甲苯胺红不加热血清试验 (toluidine red unheated serum test, TRUST) 或RPR有明显下降, 但未转阴者应建议患者行腰椎组织学活检而脑脊液除外神经梅毒。而实际临床工作中, 仅35%患者接受了医生有关脑脊液检查的建议^[6], 对拒绝检测的患者可行试验性神经梅毒治疗并正规随访, 以减少显性神经梅毒的发生。无症状神经梅毒组中未接受正规治疗者占36.4%; 而症状组神经梅毒未接受正规治疗者占77.3%, 高于无症状治疗组 ($P = 0.0518$), 有症状组具有不能接受正规治疗的趋势, 可能与症状组发现较晚或误诊等因素有关。本研究中22例有症状性神经梅毒中有17例首诊被误诊, 误诊率高达77.3%, 较易误诊为脑血管疾患或精神疾患等, 因此, 临床中如发现中老年症状首发合并智能障碍者、年龄较轻及无糖尿病、高血压血管病危险因素的脑血管病患者应结合病史、查体及实验室指标检查以排除神经梅毒^[7-8]

表1 有症状与无症状患者脑脊液的检测

组别	无治疗史 [例 (%)]	脑脊液白细胞异常率 [例 (%)]	脑脊液白细胞计数 ($\times 10^6/L$, $\bar{x} \pm s$)	脑脊液蛋白异常 [例 (%)]	脑脊液蛋白含量 (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)
无症状组	4 (36.4)	9 (81.8)	21.09 \pm 21.49	2/11 (18.2)	43.75 \pm 19.6
有症状组	17 (77.3)	15 (68.2)	25.18 \pm 25.47	16/22 (72.7)	69.84 \pm 28.83
统计量	$F = 0.0245$	$F = 0.2432$	$Z = 0.0576$	$F = 0.0040$	$t = -2.70$
P	0.0518	0.6808	0.954	0.0078	0.0112

在病例选择方面,根据诊断标准本研究选择了33例神经梅毒确诊病例,排除疑似病例的入组,以排除其他因素对本研究的干扰。如脑脊液抗体检测仅TPPA予以排除,因脑脊液对TPPA敏感性较好,但所测的是梅毒螺旋体IgG抗体,分子量较小,易穿透脑脊液屏障,由血液进入脑脊液,易出现假阳性,故不作为神经梅毒的确诊依据^[9]。神经梅毒临床表现无特异性,故实验室检查尤其是脑脊液检查对于神经梅毒的诊断尤为重要,而脑脊液的性病研究实验室(venereal disease research laboratory, VDRL)的实验特异性较高,而敏感性较低且试剂需新鲜配制,临床上多以RPR等代替。对于神经梅毒的诊断中,脑脊液的VDRL或RPR阳性为必需的,因为其阳性提示活动性的梅毒感染,脑脊液的白细胞计数及生化检查也是神经梅毒检测的指标,在实质性神经梅毒或无症状梅毒中脑脊液白细胞计数及总蛋白可正常或稍高^[10],本研究中,无症状和有症状患者白细胞异常率分别为81.8%和68.2%,差异无统计学意义,表明脑脊液白细胞计数异常可能贯穿神经梅毒的全过程。血脑脊液屏障受损时,脑脊液蛋白会增加,后者中有血液中的清蛋白、脑源性蛋白质的异常表达及脑脊液中球蛋白的异常表达,而脑脊液蛋白检测能较好地反映血脑脊液屏障的受损情况,对神经系统疾病病情的判断有一定价值,且脑脊液总蛋白增加可能代表脑损伤的严重程度^[11],也有研究通过检测脑脊液蛋白监测神经系统有无受累的报道^[12]。本研究结果发现症状组脑脊液蛋白异常率及浓度均高于无症状神经梅毒组患者,表明有症状性神经梅毒血脑脊液屏障损伤较重导致血液清蛋白进入脑脊液循环,加之脑源性蛋白及脑脊液球蛋白的异常表达,从而引起脑脊液蛋白升高。因此,在神经梅毒脑脊液检测中如有脑脊液蛋白升高,可能预示症状神经梅毒的发生。

无症状神经梅毒患者因脑脊液出现异常,但无临床症状和体征,故脑脊液检查对本病的诊断具有决定性,对可疑患者进行脑脊液检查可以早期发现无症状神经梅毒。杨日东等^[13]研究表明23.19%血RPR持续阳性的梅毒患者脑脊液可检出一种或一种以上梅毒抗体。各期梅毒均可发生中枢神经系统(central nervous system, CNS)损害,其中大多数病例无症状,未经及时治疗的梅毒患者4%~9%可发展为症状神经梅毒^[14],一般在患梅毒后1~1.5年时CSF异常发生率最高,未经治疗的无症状神经梅毒患者有23%~87%可发展为

临床神经梅毒^[15]。因此,除对无症状神经梅毒及早发现并进行充分规范治疗以阻止其发展为显性神经梅毒外;还应在诊断神经梅毒的基础上,分析神经梅毒的临床及实验室特征,发现无症状神经梅毒与有症状神经梅毒的差别,以便尽早掌握病情且利于治疗及随访,尽早恢复神经功能,降低病死率。本研究11例无症状神经梅毒患者中,4例出现颅内压不同程度升高,白细胞异常率为45.5%,蛋白异常率为18.2%,提示患者虽然表现为无症状,但结合脑脊液细胞学、生化以及颅内压的异常,排除了其他神经系统感染,表明神经系统可能已出现病变,但病变较为轻微或神经系统功能性代偿而患者未表现出临床症状。

参 考 文 献

- 1 张子平,程波,王柠,等.神经梅毒的临床表现与诊断的探讨.中国麻风皮肤病杂志,2006,22(4):285-287.
- 2 王千秋,张国成.性传播疾病临床诊疗指南.上海:上海科学技术出版社,2007:4-5.
- 3 刘全忠,王千秋.性传播疾病.北京:人民卫生出版社,2011:15.
- 4 Choe PG, Song JS, Song KH, et al. Usefulness of routine Lumbar puncture in non-HIV patients with latent syphilis of unknown duration. Sex Transm Infect, 2010, 86(1):39-40.
- 5 吴志华.现代皮肤性病学.广州:广东人民出版社,1999:350.
- 6 Thurnheer MC, Weber R, Toutous-Trellu L, et al. Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational Swiss HIV Cohort Study. AIDS, 2010, 24(12):1907-1916.
- 7 阳清伟,郑维红,王显铜.神经梅毒患者的首发症状及临床分析.华西医学,2008,23(6):1308-1309.
- 8 鞠贵平,庄志清.以精神障碍为首发症状的神经梅毒15例临床分析.中国实用神经疾病杂志,2010,13(23):21-22.
- 9 Holmes KK, Mardh PA, Sparling PE, et al. Sexually transmitted disease. 3rd. New York: Mcgraw Hill, 1999:487-498.
- 10 徐文彦.实验室检查对神经梅毒诊断的重要性.临床皮肤科杂志, 2009, 38(11):742-743.
- 11 刘远程,魏聪.神经系统疾病中脑脊液蛋白参数的临床价值探讨.检验医学与临床,2010,7(17):1892.
- 12 Paraskevas GP, Kapaki E, Kararizou E, et al. Cerebrospinal fluid tau protein is increased in neurosyphilis: a discrimination from syphilis without nervous system involvement? Sex Transm Dis, 2007, 34(4):220-223.
- 13 杨日东,李季,梁艳华,等. RPR持续阳性梅毒患者脑脊液梅毒检测的意义.中国皮肤性病学杂志,2004,18(3):32-33.
- 14 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(5):313-315.
- 15 韩国柱,蒋明军,张心保.神经梅毒的诊断和治疗.中华皮肤科杂志, 2000, 33(3):205-207.

(收稿日期:2012-12-25)

(本文编辑:孙荣华)