

· 临床论著 ·

有症状神经梅毒危险因素 Logistic 回归分析

魏春波 伦文辉 万钢

【摘要】 目的 探讨发生症状性神经梅毒的危险因素。方法 回顾性分析 33 例确诊的神经梅毒病例,从患者的年龄、性别、有无前期规范治疗、治疗前血清快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)滴度、治疗前脑脊液 RPR 滴度、脑脊液常规、生化、颅内压力等方面,进行回顾性单因素条件 Logistic 回归分析。结果 年龄、性别、治疗前血清 RPR 滴度、治疗前脑脊液 RPR 滴度、脑脊液白细胞数、颅内压力等方面差异均无统计学意义;前期规范治疗可以减少症状性神经梅毒的发生,脑脊液蛋白浓度与症状性神经梅毒的发生显著相关($\chi^2 = 4.9184$, $P = 0.0266$),为该疾病发生的危险因素;且脑脊液蛋白浓度,每升高 1 个单位,症状性神经梅毒的危险性可增加 1.056 倍。结论 正规的治疗和随访可以减少症状性神经梅毒的发生;在神经梅毒的治疗、随访中,应特别注意脑脊液蛋白浓度的变化,其水平升高可能预示着症状性神经梅毒的发生。

【关键词】 症状性神经梅毒;危险因素;Logistic 回归分析

Investigation on the risk factors of the symptomatic neurosyphilis by Logistic regression analysis

WEI Chunbo*, LUN Wenhui, WAN Gang. *Department of Dermatology and Venereology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: LUN Wenhui, Email: lunwenhui@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate on the risk factors of association with the symptomatic neurosyphilis. **Methods** The clinical data of 33 patients with neurosyphilis were analyzed, retrospectively, including the age, sex, standardized treatment, serum rapid plasma reagin test (RPR) titer and RPR titer in cerebrospinal fluid before treatment, cerebrospinal fluid routine, biochemical and intracranial pressure, etc. **Results** There were no significant differences in age, gender, serum RPR titer, RPR titer in cerebrospinal fluid before treatment, cerebrospinal fluid white blood cell count and intracranial pressure. Standardized treatment could reduce the incidence of symptomatic neurosyphilis. There was a significant correlation between cerebrospinal fluid (CSF) protein concentration and the incidence of symptomatic neurosyphilis ($\chi^2 = 4.9184$, $P = 0.0266$). CSF protein concentration was a risk factor, and when it increases by one unit, symptomatic neurosyphilis could increase the risk of 1.056 times. **Conclusions** Regular treatment and follow-up could reduce the incidence of symptomatic neurosyphilis. In the course of neurosyphilis therapy and follow-up, we should pay particular attention to changes in cerebrospinal fluid protein concentration, which may indicate the occurrence of symptomatic neurosyphilis, when it is elevated.

【Key words】 Symptomatic neurosyphilis; Risk factors; Logistic regression analysis

梅毒发病率有上升趋势,神经梅毒近几年屡有报道。神经梅毒对人类危害性非常严重,可产生功能障碍、器质性损害甚至危及生命。本文回顾了本院 2008 年 8 月至 2012 年 8 月住院治疗的 33 例 HIV 阴性的神经梅毒患者的临床资料,分析与神经梅毒病情的进展相关的危险因素,报道如下。

资料与方法

一、临床资料

本研究共收集神经梅毒患者 33 例,均为神经梅毒确诊病例,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。22 例患者中为显性神经梅毒表现为麻痹性痴呆 4 例,脊髓痨 2 例,脑膜血管梅毒 2 例,精神行为异常 6 例,抑郁症 2 例、精神分裂症 1 例,脑神经的受损 4 例,22 例有

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.04.024

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院皮肤性病科(魏春波、伦文辉),病案室(万钢)

通讯作者: 伦文辉, Email: lunwenhui@163.com

症状神经梅毒患者均未正规随访。11例无症状神经梅毒患者无明显临床体征。血清学方面,快速血浆反应素环状卡片试验(rapid plasma reagin test, RPR) 1:2者3例;1:8者5例,1:16者10例,1:32者8例,1:64者4例,1:128者3例。33例患者脑脊液检测,无症状组患者脑脊液白细胞为 $(2\sim 80) \times 10^6/L$,平均值为 $21.09 \times 10^6/L$;有症状组患者脑脊液白细胞最低值为 $(0\sim 80) \times 10^6/L$,平均 $25.18 \times 10^6/L$ 。而无症状组患者脑脊液蛋白为 $21.4\sim 81.3\text{ mg/dl}$,平均值为 43.75 ;有症状组患者脑脊液蛋白为 $31.9\sim 136\text{ mg/dl}$,平均 72.3 mg/dl 。脑脊液压力测试,无症状组患者中有4例显示高颅内压,有症状组患者中1例为高颅内压。

二、治疗史

有症状组患者中有5患者曾用过苄星青霉素240万单位治疗3周。在无症状组中有7例经曾肌注苄星青霉素240万单位,3周,1~3疗程不等。

三、入选标准

神经梅毒确诊病例^[1],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、精神症状的神经梅毒为症状神经梅毒组。本研

究入选患者均为本院住院患者,人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体检测阴性。

血液:梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(treponema pallidum particle agglutination test, TPPA)+; RPR(快速血浆反应素环状卡片试验)+; 脑脊液:RPR+ 白细胞计数 $\geq 10 \times 10^6/L$,蛋白浓度 $> 500\text{ mg/L}$ 。

其他:患者均通过脑脊液常规、生化及墨汁染色、抗酸染色等排除其他引起脑脊液病变的疾患。

四、统计学处理

应用SAS 9.12 统计分析软件,从患者年龄、性别、有无前期规范治疗、治疗前血清RPR滴度、治疗前脑脊液RPR滴度、脑脊液常规、生化、颅内压力等方面进行单因素条件Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、有症状神经梅毒危险因素研究因素赋值

有症状神经梅毒危险因素研究因素赋值见表1。其中脑脊液蛋白浓度、脑脊液白细胞数和年龄以原数值为变量。

二、Logistic回归结果分析

强制自变量筛进入回归模型筛选出两个专业上认为有意义的因素。即患者的脑脊液蛋白浓度 $[OR = 1.056 (1.006 \sim 1.107), P = 0.0266]$ 和正规梅毒治疗史 $[OR = 0.168 (0.035 \sim 0.818), P = 0.0272]$ 。而患者的年龄、性别、血清RPR滴度、脑脊液RPR滴度、脑脊液白细胞计数和颅内压等均无统计学意义($P > 0.05$);对脑脊液蛋白浓度及有无正规治疗史进行多因素Logistic回归分析,脑脊液蛋白浓度仍具有统计学意义($P < 0.05$)。症状神经梅毒危险因素单因素条件Logistic回归分析结果见表2。

讨 论

神经梅毒大致可分为无症状神经梅毒、脑脊膜

表1 有症状神经梅毒危险因素赋值表

危险因素	赋值
治疗史	
无	1
有	2
性别	
男	1
女	2
症状	
无	0
有	1
血清 RPR 滴度	
1:1	1
1:2	2
1:4	3
1:8	4
1:16	5
1:32	6
1:64	7
1:128	8
脑脊液 RPR 滴度	
1:1	1
1:2	2
1:4	3
1:8	4
1:16	5

表2 症状神经梅毒危险因素单因素条件 Logistic 回归分析结果

危险因素	B	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
性别	-1.2862	2.1242	0.1450	0.276 (0.049 ~ 1.558)
年龄	0.0261	0.5184	0.4715	1.026 (0.956 ~ 1.102)
血清 RPR 滴度	0.4660	2.9710	0.0850	1.594 (0.938 ~ 2.708)
脑脊液 RPR 滴度	0.6100	2.9490	0.0860	1.841 (0.917 ~ 3.694)
脑脊液蛋白浓度	0.0542	4.9184	0.0266	1.056 (1.006 ~ 1.107)
脑脊液白细胞计数	0.0077	0.2183	0.6404	1.008 (0.976 ~ 1.041)
颅内压	-0.0116	2.0846	0.1488	0.988 (0.973 ~ 1.004)
正规梅毒治疗史	-0.1783	4.8804	0.0272	0.168 (0.035 ~ 0.818)

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,而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。通常认为梅毒感染后3~18个月侵入中枢神经系统,早期梅毒未经治疗或治疗不彻底者8%~10%出现神经梅毒,未经治疗的梅毒20%发展为无症状神经梅毒,4%~9%发展为有症状的神经梅毒^[2]。有哪些因素提示神经梅毒的进展呢?在印度的一项对HIV阴性的且没有中枢神经系统症状的早期潜伏梅毒、二期梅毒及VDRL>1:32的患者进行了脑脊液检查,发现18%的患者符合神经梅毒诊断,在脑脊液的常规及生化检查中,发现42%的患者出现白细胞异常,而39%的患者出现蛋白异常^[3]。本研究结果发现,经过曾经正规驱梅治疗的患者发生症状性神经梅毒的风险减小[OR=0.168(0.035~0.818), $P<0.05$]。无症状神经梅毒组接受正规治疗有高于有症状神经梅毒组患者倾向($P=0.0518$)^[4],在梅毒治疗中,苄星青霉素的治疗可有效杀灭梅毒螺旋体,阻断梅毒自然进程,自然也减少了神经梅毒的发生。然而,一旦发展到神经梅毒,苄星青霉素就不能起到对神经梅毒治疗的作用。在病史采集中也显示,无症状组在治疗随访中均有良好的依从性,而有症状神经梅毒组22例患者17例以神经系统症状为首发症状就诊而未驱梅治疗。因而,依从性对及时发现和阻止神经梅毒的发展同样至关重要。

脑脊液蛋白浓度的异常不仅有神经系统的受损,还有一些炎性因子和免疫蛋白成分的产生,在早期无症状神经梅毒中检测到升高的细胞因子成分,如IL-17A和IFN- γ ^[5]。本课题组对33例患者的实验室分析中发现脑脊液蛋白异常率及浓度方面症状组均高于无症状神经梅毒组^[4]。有研究表明神经梅毒脑脊液蛋白含量与病情加重有关,也与预后相关,即蛋白越高,病情越重,预后越差^[6]。本研究也发现脑脊液蛋白浓度是发生症状性神经梅毒的危险因素[OR=1.056(1.006~1.107), $P<0.05$],表明脑脊液蛋白浓度,每升高1个单位,症状性神经梅毒发生的风险可能增加1.056倍,且多

因素Logistic回归分析也有统计学意义。因此,在神经梅毒随访中如果发现脑脊液蛋白升高,可能预示神经梅毒的进展或病情的加重。

理论上讲,患者病程的长短也应是危险因素之一,但在本研究观察的患者很难给出感染梅毒的确切时间,因此,未统计在列。而其他因素,如CSF白细胞计数与神经梅毒的活动性高度相关,是监测神经梅毒疗效的最敏感指标^[7],在症状性神经梅毒与无症状神经梅毒中无差别,提示CSF白细胞在神经梅毒中起到持续性作用,不能从CSF白细胞计数中发现发生症状性神经梅毒的风险。从年龄、性别、颅内压等因素中不能发现症状神经梅毒危险因素。RPR可检测非梅毒螺旋体抗体试验抗体滴度,这与疾病的活动性呈正相关^[8],而本研究发现血清RPR滴度[OR=1.594(0.938~2.708), $P=0.085$]和脑脊液RPR滴度[OR=1.841(0.917~3.694), $P=0.086$]有一定的危险倾向性,而谭燕等^[6]对41例神经梅毒患者进行了前瞻性研究发现血清RPR滴度与病情严重程度和远期预后无关,需加大样本量,进一步观察。

参考文献

- 1 王千秋,张国成主编. 性传播疾病临床诊疗指南[M]. 上海: 上海科学技术出版社,2007:4-5.
- 2 何明峰. 神经梅毒的近期研究综述[J]. 实用医药杂志,2011,28(6):551-554.
- 3 Pastuszczyk M, Zeman J, Jaworek AK, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in HIV-negative patients with secondary and early latent syphilis and serum VDRL \geq 1:32[J]. Indian J Dermatol,2013,58(4):325.
- 4 魏春波, 伦文辉, 万钢, 等. 有症状与无症状神经梅毒患者临床及实验室特征的比较[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(3):214-218.
- 5 Pastuszczyk M, Jakiela B, Wielowieyska-Szybinska D, et al. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis[J]. Sex Transm Dis,2013,40(10):808-812.
- 6 谭燕, 王丽娟, 张玉虎, 等. 神经梅毒脑脊液蛋白含量与3年远期预后相关研究[J]. 中华神经医学杂志,2013,12(2):183-186.
- 7 吴志华, 樊翌明. 神经梅毒的研究进展与现状[J]. 中华皮肤科杂志,2004,37(5):313-315.
- 8 叶顺章, 邵长庚主编. 性病诊疗与预防[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社,2011:128.

(收稿日期: 2014-01-10)

(本文编辑: 孙荣华)

魏春波, 伦文辉, 万钢. 有症状神经梅毒危险因素Logistic回归分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 545-547.