

· 临床论著 ·

神经梅毒临床及实验室诊断相关因素的分析

陈春晓 蒋荣猛

【摘要】目的 分析神经梅毒诊断的临床及实验室相关因素。**方法** 收集首都医科大学附属北京地坛医院 2008 至 2013 年住院的 153 例梅毒患者的临床和实验室资料, 分为非神经梅毒组 (85 例) 和神经梅毒组 (68 例); 比较两组患者性别、年龄、神经系统症状、血清甲苯胺红不加热血清反应素试验 (TRUST) 滴度、脑脊液梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验 (TPPA)、脑脊液 TRUST 滴度、脑脊液压力、脑脊液细胞数和脑脊液蛋白水平的差异, 分析神经梅毒诊断的相关因素。**结果** 神经梅毒组与非神经梅毒组患者年龄、血清 TRUST、脑脊液 TRUST、脑脊液白细胞和脑脊液蛋白等差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05); 而脑脊液压力差异无统计学意义 ($P = 0.383$)。神经梅毒组的脑脊液 TRUST 滴度与血清 TRUST 滴度、脑脊液蛋白定量呈正相关关系 ($r = 0.254, 0.399, P = 0.036, 0.002$)。将年龄、血清 TRUST、脑脊液 TPPA、脑脊液 TRUST、脑脊液白细胞以及脑脊液蛋白等变量进行 Logistics 回归分析发现, 脑脊液 TPPA 阳性、脑脊液蛋白升高和神经梅毒的诊断相关, 且差异具有统计学意义 ($OR = 9.955, 27.707; 95\%CI: 1.127 \sim 87.960, 1.939 \sim 396.010, P = 0.039, 0.014$)。**结论** 神经梅毒脑脊液 TRUST 滴度与血清 TRUST 滴度、脑脊液蛋白呈正相关; 除脑脊液 TRUST 阳性外, 脑脊液 TPPA 阳性以及脑脊液蛋白异常 ($\geq 50 \text{ mg/dl}$) 对于神经梅毒的诊断意义较大。

【关键词】 神经梅毒; 甲苯胺红不加热血清反应素试验; 脑脊液; 诊断

Analysis of the factors related to clinical and laboratory diagnosis of neurosyphilis CHEN Chunxiao*, JIANG Rongmeng. *The First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, China
Corresponding author: JIANG Rongmeng, Email: 13911900791@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the diagnose related elements of neurosyphilis in the clinical and laboratory. **Methods** Clinical and laboratory datas of 153 hospitalized patients with syphilis were collected in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University during 2008-2013, which divided into non neurosyphilis group (85 cases) and neurosyphilis group (68 cases). The two groups compared the differences in sex, age, neurological symptoms, serum tolulized red unheated serum test (serum TRUST), cerebrospinal fluid (CSF) titer of treponemal pallidum particle agglutination (TPPA), CSF titer of TRUST, CSF pressure, CSF-white blood cell counts and CSF protein, respectively. The related factors in the diagnosis of neurosyphilis were analyzed. **Results** The age, serum titer of TRUST, CSF titer of TRUST, CSF-white blood cell counts and CSF protein of non neurosyphilis patients and the neurosyphilis patients were compared with significant differences (all $P < 0.05$); but the CSF pressure was with no significant difference ($P = 0.383$). In neurosyphilis group, there were positive correlations between CSF titer of TRUST and the titer of serum TRUST titer, CSF protein ($r = 0.254, 0.399; P = 0.036, 0.002$). The CSF TPPA positive and the increasing of CSF protein levels were found associated with the diagnosis of neurosyphilis, by Logistic regression analysis in age, serum titer of TRUST, CSF TPPA, CSF titer of TRUST, CSF-white blood cell counts and CSF protein, with significance difference ($OR = 9.955, 27.707; 95\%CI: 1.127-87.960, 1.939-396.010, P = 0.039, 0.014$). **Conclusions** The CSF titer of TRUST in neurosyphilis was positively correlated with serum titer of TRUST, CSF protein. Excepting for the facor of CSF TRUST positive, the CSF TPPA positive and CSF protein abnormal ($\geq 50 \text{ mg/dl}$) had significance for the diagnosis of neurosyphilis.

【Key words】 Neurosyphilis; Toluidine red unheated serum test; Cerebrospinal fluid; Diagnosis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.015

作者单位: 311200 杭州市, 杭州市萧山区第一人民医院感染科 (陈春晓); 首都医科大学附属北京地坛医院感染二科 (蒋荣猛)

通讯作者: 蒋荣猛, Email: 13911900791@163.com

神经性梅毒是由梅毒螺旋体引起的慢性中枢神经系统感染性疾病,其首发症状表现多样,临床表现及影像学改变无特异性,易漏诊、误诊,有文献报道显示,国内神经梅毒误诊率为47%^[1]。但目前权威的神经梅毒诊断标准仍比较模糊,尤其是对无神经系统症状或体征的梅毒患者,如何进行神经梅毒的早期诊断,尚缺乏金标准。本文通过比较神经梅毒和非神经梅毒患者在临床表现及实验室检查等方面的差异,分析影响神经梅毒诊断的相关因素,现将结果报道如下。

资料与方法

一、病例选择

1. 临床资料及入选标准:本研究收集首都医科大学附属北京地坛医院2008至2013年住院梅毒患者共153例,所有病例均行脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)检查,根据2010年美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)指定的神经梅毒诊断标准^[2]:①梅毒血清学试验阳性;②脑脊液性病研究实验室抗原(venereal disease research laboratory test, VDRL)阳性(有或无临床表现),分为神经梅毒组(68例)和非神经梅毒组(85例)。

2. 排除标准:其他脑膜炎及脑炎;颅内肿瘤;其他原因引起的脊髓病变;孕妇;人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性;脑脊液培养、革兰染色、抗酸染色、墨汁涂片阳性;抗-B型脑炎阳性。

二、研究方法

收集153例病例的临床和实验室资料,所有病例均行脑脊液检查,比较两组患者的性别、年龄、神经系统症状、血清甲苯胺红不加热试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)滴度、脑脊液梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(treponema pallidum

particle agglutination, TPPA)、脑脊液TRUST滴度、脑脊液压力、脑脊液细胞数以及脑脊液蛋白方面的差异,并分析神经梅毒诊断的相关因素。

三、统计学处理

应用SPSS 19.0统计学分析软件,用 t 检验和卡方检验分别比较计数资料和等级资料之间的差异,采用多元回归分析神经梅毒组脑脊液TRUST滴度与年龄、血清TRUST、脑脊液TRUST、脑脊液白细胞、脑脊液蛋白、脑脊液压力的相关性;采用Logistics回归方法,筛选性别、年龄、血清TRUST、脑脊液TPPA、脑脊液TRUST、脑脊液细胞数、脑脊液蛋白、神经系统症状等因素和诊断神经梅毒的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般情况

非神经梅毒组中男性23例,女性62例,年龄14~79岁,平均年龄30岁;神经梅毒组中男性53例,女性15例,年龄23~77岁,平均年龄43岁。153例患者中有神经系统症状共63例,神经梅毒组53例,非神经梅毒组10例;血清TRUST阳性共133例,神经梅毒组68例,非神经梅毒组65例;脑脊液TRUST阳性共68例,神经梅毒组68例,非神经梅毒组0例;脑脊液白细胞计数 > 5 个/ mm^3 共44例,神经梅毒组41例,非神经梅毒组3例;脑脊液蛋白 $> 40 \text{ mg/dl}$ 共43例,神经梅毒组42例,非神经梅毒组1例,见表1。

二、神经梅毒组与非神经梅毒单因素比较

两组患者的年龄、血清TRUST、脑脊液TRUST、脑脊液白细胞和脑脊液蛋白进行比较,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05);而两组患者的脑脊液压力差异则无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表1 神经梅毒组与非神经梅毒组的一般情况[例(%)]

一般情况	神经梅毒组(68例)	非神经梅毒组(85例)
性别(男)	53(77.9)	23(27.0)
神经系统症状	53(77.9)	10(11.8)
血清TRUST阳性	68(100.0)	65(76.5)
脑脊液TRUST阳性	68(100.0)	0(0.0)
脑脊液白细胞计数 > 5 个/ mm^3	41(60.0)	3(3.5)
脑脊液蛋白 $> 50 \text{ mg/dl}$	42(61.8)	1(1.2)

表2 神经梅毒组与非神经梅毒组各项指标均值比较

组别	年龄(岁)	血清TRUST	脑脊液TRUST	脑脊液压力(mmH_2O)	脑脊液白细胞计数($\times 10^6/\text{L}$)	脑脊液蛋白(mg/dl)
神经梅毒组	49.03	1 : 51.88	1 : 4.09	149.72	35.934	61.794
非神经梅毒组	40.06	1 : 11.95	阴性	142.34	2.827	26.836
t	4.229	7.352	9.559	0.876	5.571	9.309
P	0.000	0.000	0.000	0.383	0.000	0.000

三、神经梅毒组脑脊液 TRUST 滴度与其他因素相关性分析

神经梅毒组脑脊液 TRUST 滴度与年龄、血清 TRUST、脑脊液 TRUST、脑脊液白细胞、脑脊液蛋白以及脑脊液压力进行多元回归分析,结果显示,神经梅毒脑脊液 TRUST 滴度和年龄、脑脊液 TPPA、脑脊液压力和脑脊液白细胞计数无相关性 (P 均 > 0.05),而与血清 TRUST 滴度、脑脊液蛋白则呈正相关关系 (P 均 < 0.05),见表3。

四、神经梅毒诊断相关因素 Logistic 回归分析

将性别、年龄、血清 TRUST (设定血清 TRUST 滴度如下: 阴性 = 0, 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 TPPA、脑脊液 TRUST (同血清 TRUST 设定)、脑脊液白细胞 (设定脑脊液细胞计数 $< 5 \times 10^6/L = 0$, $5 \times 10^6/L \sim 10 \times 10^6/L = 1$, $10 \times 10^6/L \sim 20 \times 10^6/L = 2$, $\geq 20 \times 10^6/L = 3$)、脑脊液蛋白 (设定脑脊液蛋白 $< 40 \text{ mg/dl} = 0$, $\geq 40 \text{ mg/dl} = 1$)、神经系统症状等变量进行 Logistic 回归分析结果显示,脑脊液 TPPA 阳性、脑脊液蛋白升高与神经梅毒的诊断相关 ($OR = 9.955$ 、 27.707 ; $95\%CI$: $1.127 \sim 87.960$ 、 $1.939 \sim 396.010$, P 均 < 0.05); 性别、年龄、血清 TRUST、脑脊液白细胞与神经梅毒诊断相关性不大 ($OR = 0.284$ 、 0.947 、 1.427 、 $42\ 208.313$ 、 8.674 , P 均 > 0.05),见表4。

讨 论

梅毒发病率逐年增加,仅2012年全国报告超过41万例,神经梅毒也随之增加。由于神经梅毒可发生在梅毒的任何时期^[2],加之早期神经梅毒没有特异临床症状,且梅毒素有“模仿者”(great imitator)之称,其可以模拟其他疾病的表现,临

床表现多样,临床误诊率较高。现有的神经梅毒诊断标准,无论欧洲性传播疾病 (sexually transmitted disease, STD) 诊断标准还是美国 CDC 诊断标准^[3],均基于脑脊液穿刺检查的结果。然而,临床上神经梅毒早期大多无临床症状,流行病学研究显示,约有70%的早期梅毒患者脑脊液异常^[4],在未治疗的梅毒患者中,感染后12~18个月,脑脊液异常的发生率达高峰,未经治疗或感染持续存在的无症状神经梅毒可发生有严重症状的神经梅毒^[5]。而一旦出现神经系统症状,通常已经发展到神经梅毒的晚期阶段,此时采取治疗措施,疗效往往较差,尤其是晚期神经梅毒患者即便经过规范驱梅治疗也具有较高的致残率。而对无症状者进行脑脊液穿刺筛查,一方面临床上不可行,一方面也造成医疗资源的巨大浪费。因此,探寻神经梅毒的早期诊断方法尤其重要。

本文采用 TRUST 检测进行神经梅毒研究,是改良后的 VDRL 检测,用于诊断梅毒的非特异性抗体,因采用甲苯胺红溶液使得梅毒检出率高,结果清晰且易判断 (肉眼即可判断),目前临床广泛用于替代快速血浆反应素环状卡片试验 (rapid plasma reagin, RPR)。郑东等^[6]也认同在脑脊液中 TRUST 检测和 RPR 及 VDRL 是等效的。在无条件进行 CSF VDRL 试验的情况下,CSF RPR 和 TRUST 可以考虑作为一种替代^[7]。

分析相关文献及本文研究,有如下总结: 本文神经梅毒组与非神经梅毒组分别在年龄、血清 TRUST、脑脊液 TRUST、脑脊液白细胞、脑脊液蛋白比较均有差异,神经梅毒患者脑脊液 TRUST、TPPA、白细胞以及蛋白异常率均显著高于非神经梅毒,和国内外研究结果相符^[8]。

CSF VDRL 特异性较高,如果结果阳性,可作为神经梅毒确诊依据^[9-10],但敏感性非常低 (10%

表3 神经梅毒组脑脊液 TRUST 与其他因素相关性分析

神经梅毒组	年龄	血清 TRUST	脑脊液 TPPA	脑脊液压力	脑脊液白细胞计数	脑脊液蛋白
t	-0.987	2.143	0.592	-1.555	-1.484	3.200
P	0.328	0.036	0.556	0.125	0.143	0.002
标准相关系数 r	-0.125	0.254	0.073	-0.183	-0.179	0.399

注: 因变量: 脑脊液 TRUST

表4 神经梅毒诊断相关因素的 Logistics 回归分析

	OR	$95\%CI$	P
性别	0.284	0.014 ~ 5.831	0.414
年龄	0.947	0.842 ~ 1.066	0.368
脑脊液 TPPA	9.955	1.127 ~ 87.960	0.039
神经系统症状	8.674	0.835 ~ 90.105	0.070
脑脊液蛋白	27.707	1.939 ~ 396.01	0.014
血清 TRUST	1.427	0.781 ~ 2.6080	0.247
脑脊液白细胞	42 208.313	—	0.995

注: “—”: 无相应数据

~ 60%)，甚至在活动性的神经梅毒患者脑脊液中亦呈阴性，易造成漏诊^[11]。但如果需要脑脊液 TRUST 阳性加上脑脊液白细胞数和蛋白质含量异常才能诊断神经梅毒，部分患者将被漏诊^[12]。有文献提示脑脊液 TPPA 与 TRUST 联合检测对神经梅毒敏感度及特异性均高于单独检测，同时可降低其假阴性^[13-14]，与本文结论相符。本研究结果显示，脑脊液 TRUST 滴度和血清 TRUST 滴度高度相关。对缺乏神经系统症状和体征的梅毒患者，高滴度的血清 TRUST 结果有助于临床医生做早期神经梅毒筛查，建议行脑脊液检查，以便明确是否存在神经梅毒，但血清 TRUST 高滴度不等同于就是神经梅毒。血清 TRUST 滴度值具体多少对神经梅毒有提示价值，缺少相关研究。下一步可进行同一血清 TRUST 滴度值脑脊液异常率比较。

CSF VDRL 敏感性低^[15]，而梅毒血清特异性试验 (treponema pallidum hemagglutination assay, TPHA) /梅毒螺旋体抗体微量血凝试验 (antibody of treponema pallidum hemagglutination test, MHA-TP) 和梅毒荧光密螺旋体抗体吸收试验 (fluorescent treponemal antibody absorbed, FTA-ABS) 属于密螺旋体抗体实验，具有敏感性高的特点，但容易出现假阳性结果。然而，Castro 等^[9]评估 TPPA 对神经梅毒的诊断时提出 CSF TPPA 敏感性为 100%，但因所测的是抗梅毒螺旋体 IgG 抗体，分子量较小，易穿透血脑屏障，由血液进入脑脊液，故不可作为神经梅毒确诊依据^[16]，更多用于排除本病，即 CSF TPPA (一) 可排除神经梅毒。本文结果显示，在排除其他原因的脑脊液异常疾病后，脑脊液 VDRL 阳性即可诊断神经梅毒，但 TPPA 阴性不能排除神经梅毒。脑脊液检查是神经梅毒不可缺少的一种检查方法，除脑脊液 TRUST 阳性外，脑脊液 TPPA 阳性、脑脊液蛋白 $\geq 50 \text{ mg/dl}$ 对诊断神经梅毒意义较大。而且，有文献提出脑脊液蛋白含量能反应梅毒螺旋体破坏血脑屏障情况^[10]，本文研究提示脑脊液蛋白 $\geq 40 \text{ mg/dl}$ 时即引起血脑屏障损害，故脑脊液蛋白不仅可作为诊断神经梅毒的重要指标，也可以用于判断临床疗效。

脑脊液 TRUST 滴度与脑脊液蛋白呈正相关，对于诊断神经梅毒意义不大，但可从中探寻神经梅毒发病机理及治疗方案。脑脊液蛋白的主要来源：

①局部合成，中枢神经系统感染时激活免疫细胞产生。②血脑屏障的改变，通过脑毛细管通透性增加，使血中的免疫球蛋白进入脑脊液中。持续大量的梅毒螺旋体存在脑脊液中，刺激机体产生变态反应，进一步加重神经系统损害。在治疗方面，及早控制梅毒螺旋体数量及感染持续时间尤为重要。

综上，神经梅毒脑脊液 TRUST 滴度与血清 TRUST 滴度、脑脊液蛋白呈正相关；除脑脊液 TRUST 阳性外，脑脊液 TPPA 阳性、脑脊液蛋白异常 ($\geq 50 \text{ mg/dl}$) 对于神经梅毒的诊断意义较大。

参考文献

- 1 邹蓉, 李润华. 神经梅毒6例临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2002, 28(5): 375-376.
- 2 Christina M, Marra MD. Update on Neurosyphilis[J]. Curr Infect Dis Rep, 2009, 11: 127-134.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. MMRW, 2010, 59(RR12): 26-38.
- 4 Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features[J]. Clin Microbiol Rev, 1999, 12(2): 187-209.
- 5 周平玉. 神经梅毒[J]. 临床皮肤科杂志, 2008, 37(3): 200-202.
- 6 郑东, 彭英, 张良, 等. 脑脊液 TRUST 及 TPPA 检测对于神经梅毒的诊断价值[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(8): 841-843.
- 7 马朝东, 丁克云, 沈卉君, 等. 脑脊液异常的14例梅毒患者临床分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2013, 27(2): 166-167.
- 8 李淑莲, 林志峰, 张惠娜, 等. 梅毒血清固定与神经梅毒的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(10): 2235-2238.
- 9 Castro R, Pricto ES, Aguas MJ, et al. Evaluation of the treponema pallidum particle agglutination technique (TPPA) in the diagnosis of neurosyphilis[J]. J Clin Lab Anal, 2006, 20(6): 233-238.
- 10 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.
- 11 Marrac CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features[J]. Infect Dis, 2004, 189(3): 369-376.
- 12 姚龙腾, 黄良彬, 陈兆樵, 等. 38例神经梅毒脑脊液检查结果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(22): 91-92.
- 13 曾荣, 陈继华, 雷生锁, 等. 脑脊液 TPPA 与 TRUST 检测对神经梅毒的诊断价值探讨[J]. 白求恩医学院学报, 2012, 10(3): 236-237.
- 14 吴小杨, 谢雯熙. 神经梅毒51例临床分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(5): 324-327.
- 15 孙艳虹, 曾智杰, 孙丽琴, 等. 32例神经梅毒患者血清学诊断与临床分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2012, 4(1): 34-37.
- 16 Holmes KK, Mardh PA, Sparling PE, et al. Sexually transmitted disease[M]. 3rd. New York: Mccraw Hill, 1999: 487-498.

(收稿日期: 2014-01-27)

(本文编辑: 孙荣华)