

# 神经梅毒强化驱梅治疗疗效预测因素的回顾性研究

陈勇<sup>1,2</sup> 张玲<sup>3</sup> 詹永靖<sup>4</sup> 段毓姣<sup>1</sup> 徐艳利<sup>1</sup> 蒋荣猛<sup>1</sup> 李兴旺<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨神经梅毒强化驱梅治疗疗效的预测因素。**方法** 回顾性分析67例HIV阴性实验室确诊的神经梅毒患者的临床资料,采用Logistic回归分析方法,分析性别、年龄、临床分型、既往驱梅治疗史、强化驱梅前血清梅毒快速血清反应试验(serum-RPR)滴度、脑脊液白细胞(CSF-WBC)计数、脑脊液蛋白(CSF-PRO)水平、脑脊液RPR(CSF-RPR)滴度等对驱梅治疗后6~12个月血清RPR滴度正常化的影响。**结果** 入选的67例患者,平均年龄为(47.52 ± 11.29)岁,男:女 = 3.19:1。在多因素Logistic回归模型中,驱梅前serum-RPR滴度、CSF-WBC计数与驱梅治疗后6~12个月serum-RPR滴度正常化呈正相关( $P$ 均 $< 0.05$ ;  $OR = 2.449$ , 95%CI: 1.390~4.312;  $OR = 1.017$ , 95%CI: 1.000~1.034),而驱梅前CSF-RPR滴度与驱梅治疗后6~12个月血清RPR滴度正常化呈负相关( $P$ 均 $< 0.05$ ,  $OR = 0.510$ , 95%CI: 0.294~0.887)。在单因素Logistic回归分析中,强化驱梅前serum-RPR滴度和CSF-WBC计数是驱梅治疗后6~12个月serum-RPR滴度正常化的独立预测因素( $P$ 均 $< 0.05$ ;  $OR = 1.653$ , 95%CI: 1.157~2.361;  $OR = 1.016$ , 95%CI: 1.000~1.032)。**结论** 强化驱梅前serum-RPR滴度水平及CSF-WBC计数对强化驱梅的有效性具有一定的预测作用。而脑脊液RPR滴度,是强化驱梅治疗效果较差的预测因素。宿主的免疫状态对神经梅毒的疗效和转归可能有重要作用。

**【关键词】** 神经梅毒; 强化驱梅治疗; 预测因素; Logistic回归分析; 回顾性研究

**Retrospective study on the predictive factors of curative effect in intensive anti-syphilis therapy for neurosyphilis** Chen Yong<sup>1,2</sup>, Zhang Ling<sup>3</sup>, Zhan Yongjing<sup>4</sup>, Duan Yujiao<sup>1</sup>, Xu Yanli<sup>1</sup>, Jiang Rongmeng<sup>1</sup>, Li Xingwang<sup>1</sup>. <sup>1</sup>The National Clinical Key Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Peking University Teaching Hospital, Beijing 100015, China; <sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China  
Corresponding author: Li Xingwang, Email: ditanlxw@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the predictive factors of curative effect in intensive anti-syphilis therapy for neurosyphilis. **Methods** The clinical data of 67 cases with HIV negative neurosyphilis confirmed by lab test were analyzed, retrospectively. The probably predicative factors including the age, gender, clinical categories, history of anti-syphilis treatment, serum rapid plasma regain test (serum-RPR) titer, cerebrospinal fluid (CSF) RPR titer, CSF white blood cell (WBC) count, and CSF protein level before intensive anti-syphilis therapy were measured by Logistic regression analysis to predict the normalization of serum RPR during 6-12 month after the therapy. **Results** The average age of 67 cases which met inclusion

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.03.005

基金项目: 国家科技重大专项项目(No. 2012ZX10005010); 首都医科大学附属北京地坛医院感染病科国家临床重点专科资助项目

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染病科国家临床重点专科<sup>1</sup>; 075000 张家口市, 河北北方学院附属第一医院感染科<sup>2</sup>; 100015 北京, 北京大学地坛医院教学医院感染病科国家临床重点专科<sup>3</sup>; 100053 北京, 首都医科大学宣武医院感染科<sup>4</sup>

通讯作者: 李兴旺, Email: ditanlxw@163.com

criteria was  $(47.52 \pm 11.29)$  years old. The ratio of male : female was 3.19 : 1. In the multivariate Logistic model, the serum-RPR titer, the CSF-RPR titer, and the CSF-WBC count before intensive anti-syphilis therapy were meaningful predictive factors for the normalization of serum RPR during 6-12 month after the therapy. The serum-RPR titer and the CSF-WBC count before intensive therapy were positively predictive factors for the normalization of serum RPR during 6-12 month after the therapy ( $P < 0.05$ ;  $OR = 2.449$ , 95%CI: 1.390-4.312;  $OR = 1.017$ , 95%CI: 1.000-1.034), but the CSF-RPR titer was a negative predictive factor ( $P < 0.05$ ;  $OR = 0.510$ , 95%CI: 0.294-0.887). Furthermore, in the univariate Logistic analysis, the serum-RPR titer and the CSF-WBC count before the therapy were independently predictive factors for the normalization of serum RPR during 6-12 month after the therapy ( $P < 0.05$ ,  $OR = 1.653$ , 95%CI: 1.157-2.361;  $OR = 1.016$ , 95%CI: 1.000-1.032). **Conclusions** The serum RPR titer, and the CSF-WBC count before intensive therapy were positively predictive factors for curative effect in neurosyphilis, however, the CSF RPR titer may be a negative predictive factor for that. Moreover, the immunity mechanism of the host may play an important role in the curative effect and outcome of neurosyphilis.

**【Key words】** Neurosyphilis; Intensive anti-syphilis therapy; Predictive factor; Logistic regression analysis; Retrospective study

神经梅毒是由于梅毒螺旋体侵入中枢神经系统, 并导致中枢神经系统间质和(或)实质受累的一组疾病。流行病学分析显示<sup>[1]</sup>, 2000至2013年我国梅毒的报告发病率呈显著上升趋势。而且未经治疗的梅毒患者, 早期即可有中枢神经系统的侵犯<sup>[2]</sup>。然而, 目前对神经梅毒强化驱梅治疗疗效的预测因素研究较少。本研究回顾性分析了2009年1月至2014年12月于首都医科大学附属北京地坛医院住院治疗的67例HIV阴性神经梅毒患者的临床资料, 分析影响神经梅毒强化驱梅治疗疗效的预测因素, 为疾病的治疗、随访及预后判断, 提供经验及理论依据, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、临床资料

本研究收集自2009年1月至2014年12月于本院住院治疗的67例HIV阴性的实验室确诊的神经梅毒患者的性别、年龄、临床分型、既往驱梅治疗史、强化驱梅前血清快速血浆反应(RPR)试验滴度、脑脊液白细胞(CSF-WBC)计数、脑脊液蛋白(CSF-PRO)水平、脑脊液RPR(CSF-RPR)滴度以及强化驱梅后6~12个月血清RPR滴度等临床资料。

### 二、入选以及排除标准

根据2010年美国CDC<sup>[3]</sup>及我国2014年发布的神经梅毒的诊断标准<sup>[3-4]</sup>, 本研究入选的神经梅毒确诊标准为: 有梅毒螺旋体引起中枢神经系统感染

的证据, 并且CSF检查梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(TPPA)及RPR均为阳性的患者。所有入选患者, 均行抗HIV-检测排除HIV感染, 脑脊液墨汁染色、抗酸染色排除隐球菌感染及结核分支杆菌感染, 并剔除强化驱梅治疗前和治疗后6~12个月患者血清学RPR滴度资料不完整的病例。

### 三、分型标准

根据入选患者的病史、临床表现<sup>[5]</sup>, 结合影像学检查, 把入选病例分为无症状型神经梅毒、间质型神经梅毒及实质型神经梅毒3种临床类型。其中间质型神经梅毒包括: ①梅毒性脑膜炎, ②脑膜血管性梅毒; 实质型神经梅毒包括: ①麻痹性痴呆, ②脊髓痨; 单纯眼梅毒而无其他脑间质及实质受累症状者, 划入无症状型神经梅毒。

### 四、疗效判断标准

所有入选患者, 均接受规范的水剂青霉素序贯苄星青霉素或头孢曲松强化驱梅治疗, 并根据强化驱梅治疗后6~12个月患者血清RPR滴度下降的最低水平判断疗效<sup>[3, 6]</sup>, 其中强化驱梅后血清RPR滴度较强化驱梅前血清RPR滴度有 $\geq 4$ 倍下降者判断为治疗有效; 而对于强化驱梅后血清RPR滴度较驱梅前血清RPR滴度升高、不变或虽有下降但未达到4倍者判断为治疗无效。

### 五、统计学处理

应用SPSS 17.0统计分析软件, 对正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 $t$ 检验; 对偏态分布计量资料采用四分位数表示, 比较采用非参数秩和检验, 计数资料率的比较采用卡方检验。并从性

别、年龄、既往驱梅治疗史、临床分型、强化治疗前serum-RPR滴度,以及强化治疗前CSF-RPR滴度、CSF-WBC计数、CSF-PRO水平等对治疗疗效的影响,进行二项非条件Logistic回归分析,计算相对风险比(OR)和95%可信区间(95%CI),其中年龄、CSF-WBC计数及CSF-PRO水平以原数值为解释变量,而其余预测因素及被解释变量的赋值见表1。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者的一般情况

本研究共入选HIV阴性神经梅毒确诊病例67例,年龄22~75岁,平均年龄为(47.52 ± 11.29)岁。其中男性51例,女性16例,男:女 = 3.19:1。67例患者中,包括无症状型神经梅毒25例(占37.3%);间质型神经梅毒9例(占13.4%),其中梅毒性脑膜炎2例,脑膜血管型梅毒7例;实质型神经梅毒33例(占49.3%),其中麻痹性痴呆23例,脊髓痨10例。

### 二、Logistic回归分析结果

选择进入(强制性)筛选策略筛选解释变量,解释变量的剔除标准为 $P > 0.10$ ,进入回归模型,筛选出3个专业上认为对治疗效果有意义的因素,即强化驱梅前serum-RPR滴度、CSF-WBC计数及CSF-RPR滴度。而患者的性别、年龄、临床分型、既往驱梅治疗史、CSF-PRO水平等均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表2)。对强化驱梅前serum-RPR滴度、CSF-WBC计数及CSF-RPR滴度进行多因素Logistic回归分析发现,强化驱梅前serum-RPR滴度、CSF-WBC计数及CSF-RPR滴度对疗效的预测差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。构建Logistic方程:  $\text{Logit } P = -4.082 + 0.772$

$\text{serum-RPR} + 0.017\text{CSF-WBC} - 0.673\text{CSF-RPR}$ 。方程预测的总体正确率为74.6%。

对可能的预测因素,进行单因素Logistic回归

表1 神经梅毒治疗效果预测因素赋值表

预测因素	赋值
性别	
男	1
女	2
治疗史	
有	1
无	2
临床分型	
无症状型	1
间质型	2
实质型	3
强化治疗前Serum-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
1:256	9
强化治疗前CSF-RPR滴度	
1:1	1
1:2	2
1:4	3
1:8	4
1:16	5
治疗疗效	
有效	1
无效	0

表2 采用进入策略筛选解释变量的结果

变量	B值	S.E.值	Wald值	P值	OR值(95%CI)
性别	0.521	0.881	0.350	0.554	1.685 (0.300~9.472)
年龄	-0.008	0.028	0.075	0.784	0.992 (0.939~1.049)
间质型 vs 无症状型	-0.448	0.818	0.300	0.584	0.639 (0.129~3.172)
实质型 vs 无症状型	1.165	0.928	1.574	0.210	3.205 (0.520~19.776)
驱梅治疗史	0.444	0.789	0.316	0.574	1.559 (0.332~7.322)
serum-RPR	0.896	0.289	9.618	0.002	2.449 (1.390~4.312)
CSF-WBC	0.018	0.009	3.744	0.053	1.018 (1.000~1.036)
CSF-PRO	-0.012	0.012	1.085	0.297	0.988 (0.965~1.011)
CSF-RPR	-0.654	0.352	3.450	0.063	0.520 (0.261~1.037)

分析发现（见表4），强化驱梅治疗前serum-RPR滴度和CSF-WBC分别是强化驱梅治疗后6~12个月serum-RPR滴度正常化的独立预测因素（ $P$ 均 $<0.05$ ）。

讨 论

近10余年来，国内外梅毒的发病率均呈逐年上升趋势<sup>[1,7]</sup>，尤其在高收入国家，男男性行为者成为梅毒新发病例的主要增长人群<sup>[8]</sup>，这必然会导致神经梅毒发病率的增加<sup>[9]</sup>。由于神经梅毒的发病过程、对驱梅治疗的反应以及预后等在个体间存在较大的差异<sup>[10-11]</sup>，因此，针对不同人群制定个体化的干预措施，可能为患者带来更多的临床获益。根据2010年美国CDC发布的性传播疾病治疗指南<sup>[3]</sup>，神经梅毒患者经强化驱梅治疗6个月后，脑脊液异常的正常化对治疗及随访方案的制定有重要意义。而Marra等<sup>[6]</sup>研究显示，对于规范驱梅治疗的神经梅毒患者，驱梅治疗7~13个月后serum-RPR滴度 $\geq 4$ 倍的降低或转阴，对CSF-WBC计数及VDRL正常化的预测准确度均可达90%以上。本研究通过对可能影响神经梅毒患者强化驱梅治疗后6~12个月血清RPR滴度产生影响的预测因素，如性别、年龄、既往驱梅治疗史、强化驱梅前serum-RPR滴度、CSF-WBC、CSF-PRO和CSF-RPR等进行分析，探索可能对神经梅毒预后具有预测作用的指标，以指导诊疗方案的制定。

本研究显示，在多因素Logistic回归分析中，驱梅前serum-RPR滴度是驱梅治疗后6~12个月时疗效的预测因素，并与治疗有效率呈正相关，OR值较高，且在单因素分析中，仍与治疗有效率呈正相关（OR = 1.653、95%CI: 1.157~2.361）。Marra等<sup>[12]</sup>研究显示，血清RPR滴度 $\geq 1:32$ 的患者，具有更高患神经梅毒的风险，且脑脊液中梅毒螺旋体的检出率显著高于对照组。而在Wang等<sup>[13]</sup>研究中发现，基线血清RPR水平更高的患者，经治疗后血清RPR正常化的比例更高。提示血清RPR滴度较高患者血液中梅毒螺旋体浓度更高，更容易出现神经系统入侵，从而诱导宿主产生更强大的清除病原体的免疫应答。而较低的病原体数量，所诱导的宿主免疫应答较弱，清除侵入病原体的能力受损。因此，对于血清RPR滴度较高的梅毒患者，特别是RPR滴度 $\geq 1:32$ 的梅毒患者，早期明确神经梅毒的诊断，及时给予强化驱梅治疗，可能会提高神经梅毒治愈率，改善患者的预后。

较早期有研究显示<sup>[14]</sup>，未经治疗的早期梅毒患者中，虽有较高的脑脊液异常率，但仅有5%~10%发展为晚期神经梅毒，提示脑脊液对病原体具有一定的清除能力。较早期动物研究<sup>[15-16]</sup>显示，病灶局部CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞及IFN- $\gamma$ 样产物在清除梅毒螺旋体方面发挥着重要作用。在Li等<sup>[17]</sup>研究中也发现，与无神经受累的梅毒患者相比，神经梅毒患

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	B值	S.E.值	Wald值	P值	OR值（95%CI）
Serum-RPR	0.772	0.250	9.540	0.002	2.165（1.326~3.534）
CSF-WBC	0.017	0.009	3.939	0.047	1.017（1.000~1.034）
CSF-RPR	-0.673	0.282	5.694	0.017	0.510（0.294~0.887）

表 4 预测因素的单因素 Logisitic 回归分析结果

变量	B值	S.E.值	Wald值	P值	OR（95%CI）
性别	0.025	0.578	0.002	0.966	1.025（0.330~3.182）
年龄	-0.013	0.022	0.355	0.551	0.987（0.945~1.031）
间质型 vs 无症状型	-0.270	0.546	0.245	0.621	0.763（0.262~2.224）
实质型 vs 无症状型	0.999	0.790	1.598	0.206	2.714（0.577~12.767）
驱梅治疗史	-0.102	0.495	0.043	0.836	0.903（0.342~2.382）
serum-RPR	0.503	0.182	7.630	0.006	1.653（1.157~2.361）
CSF-WBC	0.016	0.008	3.904	0.048	1.016（1.000~1.032）
CSF-PRO	-0.007	0.008	0.813	0.367	0.993（0.997~1.009）
CSF-RPR	-0.011	0.194	0.003	0.956	0.989（0.677~1.446）



者脑脊液有更高的白细胞计数,且 $CD4^+$  T细胞为主要的炎性浸润细胞。而且Pastuszczyk等<sup>[18]</sup>对无症状型神经梅毒的研究显示,脑脊液中白细胞增多与脑脊液中IL-17A和IFN- $\gamma$ 呈正相关。然而,Stary等<sup>[19]</sup>对HIV阳性和HIV阴性梅毒患者的对照研究中显示,HIV阳性病灶内梅毒螺旋体数量更多,而且IFN- $\gamma$ /IL-17双阳 $CD8^+$  T细胞在抗梅毒免疫应答中发挥重要作用,但不足以清除梅毒螺旋体。本研究发现,在多因素及单因素Logistic回归分析中,强化驱梅前CSF-WBC计数对驱梅治疗后6~12个月血清RPR滴度正常化均有一定的预测作用。均提示在神经梅毒患者中,脑脊液中的免疫反应,对病原体的清除能力,对神经梅毒驱梅治疗的疗效及疾病的转归发挥了重要作用。然而,其在多因素分析中,CSF-WBC预测的OR值仅为1.017(95%CI:1.000~1.034),可能是由于脑脊液白细胞计数增多导致的炎症反应,可能会导致神经系统损伤;而这些细胞的不同组分和这些组分间的相互作用,也可能发挥一定的作用。

本研究还发现,在多因素分析中,强化驱梅前CSF-RPR滴度水平是疗效差的较强预测因素。Wang等<sup>[13]</sup>研究中发现,神经梅毒患者脑脊液VDRL滴度与脑脊液中IL-17的水平呈正相关,而脑脊液IL-17的水平与疗效及预后水平呈负相关。由于机体清除梅毒螺旋体的机制主要为Th1型 $CD4^+$  T淋巴细胞介导,生成IFN- $\gamma$ 和IL-2等细胞因子,通过迟发型超敏反应来完成<sup>[20]</sup>。而IL-17主要是通过对中性粒细胞的募集,对细胞外菌具有较强的抗菌作用,而对细胞内菌的抗菌作用有限<sup>[21]</sup>。同时,IL-17生成的增加,可能提示宿主自身的迟发型超敏反应不足以清除病原体。因此,临床上对于强化驱梅前CSF-RPR滴度较高的患者,应该注意加强随访,及时给予再次强化驱梅治疗,以期改善其疗效和预后。

而对于性别、年龄、临床分型、既往驱梅治疗史、强化驱梅前脑脊液蛋白水平等可能会对预后产生影响的因素,在回归分析中作为无关的解释变量剔除。这不能排除与本研究样本量较小、部分解释变量的组成不均衡等因素有关。

总之,强化驱梅前血清RPR滴度水平及脑脊液WBC计数对强化驱梅的有效性具有一定的预测作

用。而脑脊液RPR滴度的增高,是强化驱梅治疗效果较差的预测因素。而且,对于神经梅毒患者治疗效果及预后的改善,不仅早期诊断和早期强化治疗具有重要地位,而宿主对梅毒螺旋体的免疫清除能力也发挥了重要作用。因此,对免疫机制在中枢神经系统清除梅毒螺旋体的作用的研究和认识,对神经梅毒患者根据免疫状态进行分层管理,可能具有重要意义。

本研究为回顾性研究,样本量较小、部分解释变量的组成不均衡,而利用强化驱梅后血清RPR滴度的正常化间接反映脑脊液的正常化,可能存在一定程度上的不一致性。因此,所得结论仍需进行前瞻性大样本的研究加以验证。

## 参 考 文 献

- 1 龚向东,岳晓丽,滕菲,等. 2000-2013年中国梅毒流行特征与趋势分析[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(5):310-315.
- 2 Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment[J]. Ann Intern Med,1988,109(11):855-862.
- 3 Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010[J]. MMWR Recomm Rep,2010,59(RR-12):1-110.
- 4 中国疾病预防控制中心性病控制中心,中华医学会皮肤性病学会性病学组,中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会. 梅毒,淋病,生殖器疱疹,生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(5):365-372.
- 5 Dennis L, Kasper EB, Anthony Fauci SH, et al. Harrison's principles of internal medicine 16th edition[M]. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2004:977-985.
- 6 Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis[J]. Clin Infect Dis,2008,47(7):893-899.
- 7 Patton ME, Su JR, Nelson R, et al. Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2014,63(18):402-406.
- 8 Read P, Fairley CK, Chow EP. Increasing trends of syphilis among men who have sex with men in high income countries[J]. Sex Health,2015,12(2):155-163.
- 9 Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review[J]. CNS Neurosci Ther,2010,16(5):e157-e168.
- 10 Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review[J]. JAMA,2014,312(18):1905-1917.
- 11 Ghanem KG, Workowski KA. Management of adult syphilis[J]. Clin Infect Dis,2011,53(Suppl 3):S110-S128.
- 12 Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid

- abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features[J]. *J Infect Dis*,2004,189(3):369-376.
- 13 Wang C, Zhu L, Gao Z, et al. Increased interleukin-17 in peripheral blood and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients[J]. *PLoS Negl Trop Dis*,2014,8(7):e3004.
- 14 Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material: a review and appraisal[J]. *J Chronic Dis*,1955,2(3):311-344.
- 15 Leader BT, Godornes C, VanVoorhis WC, et al. CD4<sup>+</sup> lymphocytes and gamma interferon predominate in local immune responses in early experimental syphilis[J]. *Infect Immun*,2007,75(6):3021-3026.
- 16 Marra CM, Castro CD, Kuller L, et al. Mechanisms of clearance of *Treponema pallidum* from the CSF in a nonhuman primate model[J]. *Neurology*,1998,51(4):957-961.
- 17 Li K, Wang C, Lu H, et al. Regulatory T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid of syphilis patients with and without neurological involvement[J]. *PLoS Negl Trop Dis*,2013,7(11):e2528.
- 18 Pastuszcak M, Jakiela B, Wielowieyska-Szybinska D, et al. Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon-gamma levels in early asymptomatic neurosyphilis[J]. *Sex Transm Dis*,2013,40(10):808-812.
- 19 Stry G, Klein I, Bruggen MC, et al. Host defense mechanisms in secondary syphilitic lesions: a role for IFN-gamma-/IL-17-producing CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Am J Pathol*,2010,177(5):2421-2432.
- 20 Carlson JA, Dabiri G, Cribier B, et al. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity[J]. *Am J Dermatopathol*,2011,33(5):433-460.
- 21 Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens[J]. *Immunology*,2009,126(2):177-185.

陈勇, 张玲, 詹永婧, 等. 神经梅毒强化驱梅治疗疗效预测因素的回顾性研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(3):274-279.