

症状性神经梅毒患者强化驱梅治疗前后临床和实验室特征

钱芳 王爱彬 田地 徐艳利 宋蕊 蒋荣猛 陈志海

【摘要】目的 分析症状性神经梅毒患者强化驱梅治疗前后临床特征和实验室指标变化, 及其对疗效评估的意义。**方法** 回顾性分析于首都医科大学附属北京地坛医院住院治疗的29例HIV阴性症状性神经梅毒患者的临床资料。对患者治疗前及治疗结束6个月的血清和脑脊液(CSF)进行甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)和梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(TPPA)。观察血清TRUST (serum-TRUST)和脑脊液中白细胞计数(CSF-WBC) ($\times 10^6/L$)、脑脊液蛋白水平(CSF-PRO) (mg/dl)以及CSF-TRUST动态变化, 分析以上指标的临床意义及对疗效的评估价值。**结果** 经强化驱梅治疗, 于结束治疗6个月时serum-TRUST下降 ≥ 4 倍的患者8例(27.58%), 结束治疗2年后增加至15例(51.72%)。治疗前、结束治疗6个月及2年的患者 \log_2 serum-TRUST倒数中位数(四分位数)分别为1.81 (1.20, 2.11)、1.51 (1.20, 1.81)和1.20 (0.90, 1.51), 两两比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.001)。治疗结束6个月时CSF-TRUST滴度下降 ≥ 4 倍或阴转的患者共17例(62.97%); 治疗前及治疗结束6个月时患者 \log_2 CSF-TRUST倒数中位数(四分位数)分别为0.60 (0.30, 0.90)和0.30 (0.00, 0.60), 差异有统计学意义($Z = -3.012$, $P = 0.003$)。治疗前及治疗结束6个月时患者CSF-PRO中位数(四分位数)分别为64.50 (52.05, 88.55)和50.85 (37.28, 65.25), 差异有统计学意义($Z = -3.238$, $P = 0.001$)。**结论** 强化驱梅治疗前后CSF-PRO和CSF-TRUST滴度可用来评估神经梅毒患者的疗效; serum-TRUST滴度下降 ≥ 4 倍可预测神经梅毒患者的疗效。

【关键词】 症状性神经梅毒; 强化驱梅治疗; 实验室特征

Clinical and laboratory characteristics of patients with symptomatic neurosyphilis before and after intensive anti-syphilis treatment Qian Fang, Wang Aibin, Tian Di, Xu Yanli, Song Rui, Jiang Rongmeng, Chen Zhihai. Department of Infectious Diseases, National Clinical Key Specialty for Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Chen Zhihai, Email: chenzhihai001@126.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics and laboratory indexes of patients with symptomatic neurosyphilis before and after intensive anti-syphilis therapy, and its significance for curative effect evaluation. **Methods** Data of 29 patients with HIV-negative symptomatic neurosyphilis in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were analyzed, retrospectively. Serum and cerebrospinal fluid (CSF) were detected by toluidine red unheated serum test (TRUST) and treponema pallidum particle agglutination test (TPPA) before treatment and 6 months after treatment. The levels of serum TRUST (serum-TRUST), white blood cell count in CSF (CSF-WBC) ($\times 10^6/L$), cerebrospinal fluid protein level in CSF (CSF-PRO) (mg/dl) and dynamic changes of CSF-TRUST were detected, respectively. The clinical significance and evaluation value of curative effect of the above indicators were analyzed. **Results** There were 8 cases (27.58%) with serum-TRUST decreased more than 4 times after 6 months intensive anti-syphilis treatment, which were 15 cases (51.72%) 2 years after treatment. Before treatment, 6 months after treatment and 2 years after treatment, the median (quartile) of \log_2 serum-TRUST countdown were 1.81 (1.20, 2.11), 1.51 (1.20, 1.81) and 1.20 (0.90, 1.51), respectively, the differences between every two groups were significant (all $P < 0.001$).

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.02.009

基金项目: 国家科技重大专项 (No. 2018ZX09711003)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心、感染病科国家临床重点专科

通信作者: 陈志海, Email: chenzhihai001@126.com

There were 17 patients (62.97%) with CSF-TRUST titers decreased more than 4 times or negative at the end of 6 months after treatment. Before treatment and 6 months after treatment, the median (quartile) of log₁₀serum-TRUST countdown were 0.60 (0.30, 0.90) and 0.30 (0.00, 0.60), respectively, with significant difference ($Z = -3.012$, $P = 0.003$). Before treatment and 6 months after treatment, the median (quartile) of CSF-PRO were 64.50 (52.05, 88.55) and 50.85 (37.28, 65.25), respectively, with significant difference ($Z = -3.238$, $P = 0.001$).

Conclusions Titers of CSF-PRO and CSF-TRUST before and after treatment could be used to evaluate the curative effect of patients with neurosyphilis, and the decrease of serum-TRUST titer ≥ 4 times could predict the curative effect of patients with neurosyphilis.

【Key words】 Symptomatic neurosyphilis; Intensive anti-syphilis therapy; Clinical and laboratory characteristics

神经梅毒 (neurosyphilis, NS) 是梅毒螺旋体 (*treponema pallidum*, TP) 感染所引起的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 疾病。自20世纪80年代, 我国梅毒发病率呈逐年上升趋势^[1], 神经梅毒发病率随之升高, 其临床表现多样, 同时因抗菌药物的广泛使用, 神经梅毒的自然病程和临床表现并不典型, 临床医师极易误诊和漏诊^[2-5]。近年来对神经梅毒临床表现、脑脊液及影像学改变的报道及研究日渐增多, 临床医师对神经梅毒的认识逐渐深入, 越来越多患者得到正规的诊断及治疗。

本研究回顾性分析2010年1月至2018年6月于首都医科大学附属北京地坛医院住院治疗的29例症状性神经梅毒患者的临床资料, 总结其强化驱梅治疗前后临床特征及实验室指标变化, 分析实验室检查对评估强化驱梅疗效的价值, 现报道如下。

资料和方法

一、临床资料

本研究纳入2010年1月至2018年6月于首都医科大学附属北京地坛医院住院的人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 阴性的症状性神经梅毒患者共29例。回顾性分析患者的临床表现、实验室检查、影像学检查、治疗及预后等资料。

二、入选及排除标准

入组患者抗-HIV均为阴性, 结合2014年我国神经梅毒诊疗指南^[6]及2015年美国CDC的神经梅毒诊断标准^[7], 本研究神经梅毒患者的入选及排除标准如下:

1. 血液检测: 甲苯胺红不加热血清试验 (toluidine red unheated serum test, TRUST) 阳性和梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验 (*Treponema pallidum*

particle agglutination test, TPPA test) 阳性。

2. 脑脊液检测: 脑脊液白细胞计数 $\geq 5 \times 10^6/L$ 和 (或) 蛋白量 $> 50 \text{ mg/dl}$; 脑脊液TRUST和TPPA检测均阳性。

3. 脑脊液墨汁染色、抗酸染色、隐球菌抗原、弓形体抗体、脑脊液革兰染色及培养均阴性, 排除其他病原微生物引起脑脊液病变的疾患。

三、强化驱梅治疗方案及实验室检查

结合2014年我国神经梅毒诊疗指南^[6]及2015年美国CDC的神经梅毒诊断标准^[7], 强化驱梅治疗方案为应用水剂青霉素400万U/次, 6次/d静脉滴注, 连续14 d, 继以苄星青霉素240万U/次, 肌肉注射, 每周1次, 连续3周。青霉素过敏的患者给予头孢曲松2 g/次, 1次/d静脉滴注, 连续14 d。强化驱梅治疗前给予强的松20 mg/d, 连续3 d, 预防吉-海反应。

29例患者强化驱梅治疗前、治疗结束6个月及治疗后2年均行血清学TRUST及TPPA检测; 其中27例患者于治疗前及治疗结束6个月分别行腰椎穿刺并复查脑脊液, 分别进行脑脊液白细胞计数、蛋白量及CSF-TRUST检测, 比较治疗前后患者血液和脑脊液检测指标的变化。

四、统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件分析, CSF-WBC、CSF-PRO等非正态计量资料采用中位数 (Q1, Q3) 进行统计描述, 采用Wilcoxon秩和检验进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组患者的一般资料和临床表现

入组HIV阴性的神经梅毒确诊患者共29例, 年龄24~75岁, 平均年龄为48.9岁。其中男性24例,

女性5例,男:女=4.8:1。

29例患者均有明显神经系统症状及体征,且伴脑脊液异常。其中,麻痹性痴呆患者19例(65.5%),表现为记忆力下降、言语混乱、反应迟钝、计算力下降;伴精神行为异常者13例,表现为情绪焦虑抑郁、淡漠、烦躁易怒、胡言乱语、幻听等;脊髓痨者9例(31.0%),表现为双下肢乏力、麻木、疼痛,行走不稳,小便失禁、双下肢肌力下降、腱反射减弱及感觉减弱等,其中5例同时伴麻痹性痴呆表现;眼梅毒患者2例(6.9%),表现为视物模糊、视力下降,失明,复视,视野狭窄,眼球运动受限;脑脊膜梅毒患者4例(13.8%),表现为头晕、头痛,脑膜刺激征阳性等。

二、实验室检查

1. 血清学:强化驱梅治疗前所有患者血清学TRUST及TPPA均为阳性,治疗后无1例患者serum-TRUST阴转。治疗结束6个月时serum-TRUST下降 ≥ 4 倍的患者8例(27.58%),治疗结束2年时增加至15例(51.72%)。

入组患者在驱梅治疗前、结束治疗6个月及2年的 \log_2 serum-TRUST中位数(四分位数)分别为1.81(1.20, 2.11)、1.51(1.20, 1.81)和1.20(0.90, 1.51),结束治疗6个月时较驱梅治疗前差异有统计学意义($Z=-3.861$ 、 $P<0.001$),结束治疗2年较驱梅治疗前差异有统计学意义($Z=-4.120$ 、 $P<$

0.001),结束治疗2年较结束治疗6个月差异有统计学意义($Z=-2.784$ 、 $P=0.005$)。

2. 脑脊液:29例患者治疗前均行腰椎穿刺,患者脑脊液TRUST和TPPA均阳性,结束治疗6个月时有27例患者再次行腰椎穿刺复查脑脊液。其中17例(62.97%)患者CSF-TRUST滴度下降 ≥ 4 倍(8例)或阴转(9例);CSF-TRUST滴度下降 < 4 倍者4例(14.81%);6例(22.22%)患者CSF-TRUST滴度未下降。

入组患者在强化驱梅治疗前及治疗结束6个月脑脊液蛋白量及 \log_2 CSF-TRUST倒数中位数(四分位数)差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。

三、疗效与预后

29例患者经上述强化驱梅治疗结束时有16例患者(55.1%)临床症状有不同程度缓解,见表2。

7例患者于强化驱梅治疗结束后(1例为治疗后5个月,4例为8~12个月,1例为1年4个月,1例为2年8个月)神经系统症状、体征再次加重或出现新发神经精神症状,再次给予强化驱梅治疗,相关治疗和实验室检查详见表3。此7例患者治疗结束后6个月时脑脊液及血液指标变化:①CSF TRUST滴度:6例患者无下降,1例下降 < 4 倍;②CSF-WBC:2例患者下降,5例未下降;③CSF-PRO:4例患者下降,3例未下降;④血TRUST滴度:1例患者下降4倍,3例患者下降2倍,3例患者无变化。

表1 27例HIV阴性的神经梅毒患者强化驱梅治疗前后脑脊液相关指标[中位数(四分位数)]

指标	治疗前	治疗结束6个月	Z值	P值
CSF-WBC ^{a,b}	10.00 (6.00, 45.00)	5.50 (3.00, 10.00)	-0.318	0.751
CSF-PRO ^{a,b}	64.50 (52.05, 88.55)	50.85 (37.28, 65.25)	-3.238	0.001
\log_2 CSF-TRUST ^{a,c}	0.60 (0.30, 0.90)	0.30 (0.00, 0.60)	-3.012	0.003

注:^a:为非正态分布资料,采用Wilcoxon检验;^b:所检测患者为27例;^c:所检测患者为18例(27例患者中9例患者治疗结束时复查CSF-TRUST阴转,不能取对数); \log_2 CSF-TRUST:脑脊液TRUST滴度倒数的对数

表2 29例HIV阴性的神经梅毒患者强化驱梅治疗前后的临床表现[例(%)]

临床表现	治疗前(29例)	治疗后症状减轻(16例)
脑脊膜梅毒	4 (13.8)	3 (18.8)
头痛	4 (13.8)	3 (18.8)
头晕	3 (10.3)	1 (6.3)
脑膜刺激征	1 (3.4)	1 (6.3)
眼梅毒	2 (6.9)	2 (12.5)
视物模糊	2 (6.9)	2 (12.5)
复视	1 (3.4)	1 (6.3)
麻痹性痴呆	19 (65.5)	10 (63.0)

续表 2

反应迟钝	11 (37.9)	9 (31.3)
言语障碍	6 (20.7)	5 (26.3)
记忆障碍	7 (24.1)	2 (12.5)
精神行为异常	7 (24.1)	2 (12.5)
脊髓痨	9 (31.0) ^a	1 (6.3)
大小便失禁	1 (3.4)	1 (6.3)
下肢感觉异常	4 (13.8)	1 (6.3)
步态蹒跚	5 (17.2)	0 (0.0)

注: ^a 其中 5 例伴麻痹性痴呆表现

表 3 7 例复治的 HIV 阴性神经梅毒患者强化驱梅治疗前后实验室指标

患者编号	CSF-WBC (/μl) ^a		CSF-PRO (mg/dl) ^b		CSF-TRUST 倒数		serum-TRUST 倒数		
	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 2 年
1	2	4	58.4	64.5	1	2	16	8	8
2	50	6	52.6	20.7	8	8	32	16	4
3	6	4	52.7	39.4	2	1	16	16	16
4	8	10	87.6	50.6	16	16	256	128	128
5	20	4	64.5	85.7	2	4	128	128	128
6	0	5	46.5	9.9	2	2	64	64	16
7	11	12	64.1	66.0	4	4	64	16	16

注: ^a CSF-WBC 正常值范围: 0 ~ 8 个 /μl; ^b CSF-PRO 正常值范围: 20 ~ 45 mg/dl

讨 论

神经梅毒是梅毒螺旋体 (*treponema pallidum*, TP) 入侵中枢神经系统导致 CNS 受累的疾病。TP 在感染人体早期即可侵入中枢神经系统, 表现为 CSF 中白细胞增多、蛋白浓度升高、PCR 可检测出 TP 等, 导致暂时性 CSF 异常。有文献报道^[8], 侵犯 CSF 的神经梅毒患者中 13.5%~20% 发展为持续性 CSF 异常 (即无症状神经梅毒)。无症状神经梅毒患者如未治疗可进展至有症状神经梅毒, 包括间质型神经梅毒 (脑脊膜梅毒、脑膜血管梅毒) 和实质型神经梅毒 (麻痹性痴呆和脊髓痨)。TP 感染 CNS 的检测方法包括 TP 入侵 CNS 的病原学检测及 TP 导致 CNS 受累的检测。TP 感染人体后, 可通过检测 CSF 暗视野显微镜镜检^[9]、兔接种试验 (rabbit incubation test, RIT) 检测脑脊液中 TP^[9-10]、CSF 中 TP 基因序列^[11-14] 检测等作为明确 TP 入侵 CNS 诊断的证据。而 CSF 常规、生化检查、CSF 中非梅毒螺旋体抗原血清学试验及梅毒螺旋体抗原血清学试验异常可作为 TP 导致 CNS 受累的有力证据^[15]。

目前国际上仍无公认的神 经梅毒诊断金标准, 需结合患者的流行病学史、临床表现、实验室

及影像学检查进行综合判断。2015 年美国 CDC 性病治疗指南提出脑脊液抗类脂质抗体性病研究实验室 (venereal disease research laboratory, VDRL) 试验阳性是实验室确诊神经梅毒的必要条件, 但因 VDRL 试验灵敏度低及操作复杂, 限制了其在临床中的应用。Gu 等^[16] 比较了 CSF-TRUST 和 CSF-VDRL 检测对神经梅毒诊断的敏感性 & 特异性, 认为 CSF-TRUST 可作为替代 CSF-VDRL 的检测方法。近期有文献报道^[17], 脑脊液 TRUST 诊断神经梅毒的敏感性为 76.2%, 特异性高于脑脊液 VDRL 试验 (93.1% vs. 90.3%)。我国 2014 年发布的梅毒诊疗指南建议在无条件进行 FTA-ABS 和 VDRL 的情况下, 可用 TRUST 和 TPPA 替代。本研究中 29 例患者强化驱梅治疗前脑脊液 TRUST 和 TPPA 均为阳性, 确诊为神经梅毒。

本研究给予所有患者强化驱梅治疗, 但如何评估近期及远期疗效, 目前仅有少量文献报道。谭燕等^[18] Logistic 回归分析显示, 脑脊液蛋白含量与治疗过程中病情加重呈正相关; 该研究将患者治疗结束 3 年的日常生活能力 (activities of daily living, ADL) 作为其指标, 而与远期预后密切相关的因素有: 入院时脑脊液蛋白、脑脊液快速血浆

反应素试验(rapid plasma reagin test, RPR)以及简易精神状态评分(mini-mental state examination, MMSE)。患者入院时CSF-RPR越高、CSF-PRO越高, MMSE评分越低, 3年后其日常生活能力越差。本研究对27例患者治疗前及结束治疗6个月时CSF-WBC及CSF-PRO结果进行比较, 结果显示治疗前后CSF-PRO差异有统计学意义, 与谭燕等^[18]研究结果相符。脑脊液蛋白含量可反映TP导致血脑屏障破坏的情况, CSF-PRO越高提示病情越重, CSF-PRO下降可评估强化驱梅治疗疗效。本研究显示治疗后CSF-WBC亦呈下降趋势, 但治疗前及结束治疗6个月时差异无统计学意义; 因本研究病例数较少, 今后应增加患者病例数, 进一步观察强化驱梅治疗前后患者CSF-WBC变化规律。同时本研究显示结束强化驱梅治疗6个月时62.97%患者CSF-TRUST滴度下降 ≥ 4 倍或阴转, 治疗前及治疗后6个月 \log_2 CSF-TRUST倒数的中位数(四分位数)差异有统计学意义。

本研究29例患者在随访过程中有7例患者神经症状再次加重或出现新发神经症状(其中5例发生在治疗结束1年内, 2例出现在治疗结束1年后)并进行再次强化驱梅治疗。这7例患者治疗后脑脊液指标无明显改善, 与临床症状加重趋势一致。综上, 提示治疗前、后CSF-PRO以及CSF-TRUST滴度下降可用来评估疗效。

现有指南^[7]建议驱梅治疗结束后每6个月进行腰椎穿刺, 直至CSF-WBC恢复正常。驱梅治疗结束6个月CSF-WBC若无下降或治疗结束2年CSF-WBC和CSF-PRO未降至完全正常, 建议重复驱梅治疗。但实际临床工作中, 仍有很大一部分患者拒绝复查脑脊液, 有文献^[19]报道仅35%患者接受脑脊液复查。对不愿复查脑脊液的患者, 如何评价疗效及预测复发? 青霉素治疗早期梅毒疗效明确, 且与血清RPR滴度密切相关^[20]。血清RPR滴度在一定程度上反映患者体内梅毒螺旋体的数量, 血清RPR滴度下降是否可以预测驱梅治疗疗效? Marra等^[21]研究认为, 对于规范驱梅治疗的神经梅毒患者, 驱梅治疗7~13个月后血清RPR滴度下降 ≥ 4 倍或阴转, 对CSF-WBC及CSF-VDRL正常化的预测准确度均可达90%以上。本研究显示患者治疗结束6个月serum-TRUST下降 ≥ 4 倍的比率为27.58%, 治疗结束2年时增加至51.72%, 提示serum-TRUST滴度下降 ≥ 4 倍可预测神经梅毒患者的疗效, 但本研究病例数较

少, 仍需进一步扩大患者例数, 分析serum-TRUST变化规律与疗效的相关性。

神经梅毒是一类异质性疾病, 其中神经功能损伤可分为可逆性以及不可逆性损伤。症状性神经梅毒患者若出现神经元损伤、脑萎缩等不可逆性损伤, 即使强化驱梅治疗已尽可能将体内梅毒螺旋体清除, 治疗后远期神经功能仍有可能不能完全恢复。本研究认为将中枢神经系统梅毒螺旋体是否被清除作为评价强化驱梅疗效的标准更为客观。因CSF中TP基因检测仍未在临床广泛应用, 国内外指南仍以TP感染机体导致CNS受累作为诊断及评估驱梅疗效的依据。

近20多年来, 我国梅毒发病率呈上升趋势, 神经梅毒的防治已成为重要的公共卫生问题。神经梅毒的诊治仍然任重道远。加强对梅毒患者的宣教及随访管理, 将灵敏度和特异性高的检测技术(如脑脊液梅毒螺旋体PCR检测)应用到临床工作中, 对提高神经梅毒诊治水平具有重要意义。

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] Forest A, Barrou Z, Vern YM. Neurosyphilis and cognitive disorders[J]. Geriatr Psychol Neuropsychiatr vieil, 2013, 11(4): 423-431.
- [3] Choe PG, Song JS, Song KH, et al. Usefulness of routine Lumbar puncture in non-HIV patients with latent syphilis of unknown duration[J]. Sex Transm Infect, 2010, 86(1): 39-40.
- [4] Faden J, O'Reardon J. Misdiagnosed neurosyphilis associated with prolonged psychosis[J]. Acta neuropsychiatr, 2016, 28(6): 362-364.
- [5] Ahbeddou N, El Alaoui Taoussi K, Ibrahimi A, et al. Stroke and syphilis: A retrospective study of 53 patients[J]. Rev neurol(Paris), 2018, 174(5): 313-318.
- [6] 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分会性病学组, 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.
- [7] Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015[J]. MMWR Recomm Rep, 2015, 64 (RR-03): 1-137.
- [8] 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.
- [9] Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis[J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(1): 1-21.
- [10] 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.
- [11] Garcia P, Grassi B, Fich F, et al. Laboratory diagnosis of Treponema pallidum infection in patients with early syphilis and neurosyphilis through a PCR-based test[J]. Rev Chilena Infectol, 2011, 28(4): 310-315.

- [12] Molepo J, Pillay A, Weber B, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* strains from patients with neurosyphilis in Pretoria, South Africa[J]. Sex Transm Infect, 2007, 83(3):189-192.
- [13] Chung KY, Lee MG, Lee JB. Detection of *Treponema pallidum* by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of syphilis patients[J]. Yonsei Med J, 1994, 35(2):190-197.
- [14] Gayet-Ageron A, Ninet B, Toutous-Trellu L, et al. Assessment of a real-time PCR test to diagnose syphilis from diverse biological samples[J]. Sex Transm Infect, 2009, 85(4):264-269.
- [15] Marra CM. Neurosyphilis [J]. Continuum(Minneapolis), 2015, 12(21):1714-1728.
- [16] Gu W, Yang Y, Lei W, et al. Comparing the performance characteristics of CSF-TRUST and CSF-VDRL for syphilis: A cross-sectional study[J]. BMJ, 2013, 3(2):1-5.
- [17] Zhu L, Gu X, Peng RR, et al. Comparison of the cerebrospinal fluid (CSF) toluidine red unheated serum test and the CSF rapid plasma reagin test with the CSF venereal disease research laboratory test for diagnosis of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients in China[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(3):736-740.
- [18] 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):212-213.
- [19] 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[J]. AIDS, 2010, 24(12):1907-1916.
- [20] Sena AC, Wolff M, Martin DH, et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(11):1092-1099.
- [21] Marra CM, Maxwell CL, Tantalos 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.
- [22] 陈勇, 段毓姣, 杨思园, 等. 神经梅毒实验室诊断研究进展[J]. 传染病信息, 2016, 29(1):60-64.
- (收稿日期: 2018-08-13)
(本文编辑: 孙荣华)

钱芳, 王爱彬, 田地, 等. 症状性神经梅毒患者强化驱梅治疗前后临床和实验室特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(2):134-139.