

## ·短篇论著·

## 20例以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者临床分析

寇程 许东梅 高俊华 马小扬 伍文清 黄宇明

**【摘要】目的** 探讨以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者的临床特点。**方法** 回顾性分析20例以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者临床症状、实验室检查、影像学特点、治疗及转归, 入组患者人类免疫缺陷病毒(HIV)筛查阴性。**结果** 20例神经梅毒患者中男性13例, 女性7例, 平均年龄( $47.85 \pm 12.99$ )岁, 病程中位数为9.5(2.5, 33)个月。17例(85%)患者急性起病, 临床表现因受累颅神经不同而异。单组颅神经受累(17例, 85%)较2组颅神经受累(3例, 15%)患者更多见, 未发现3组及以上颅神经受累者。单组颅神经受累者中, 颅神经受累频率依次为视神经[5例(25%) ]、听神经[5例(25%) ]、外展神经[4例(20%) ]、动眼神经[2例(10%)]和三叉神经[1例(5%)]。2组颅神经受累者中动眼神经合并三叉神经受累者2例(10%)、视神经合并听神经受累1例(5%)。入组患者血清梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(TPPA)和甲苯胺红不加热试验(TRUST)均阳性, 18例行脑脊液常规及生化检验者中脑脊液白细胞升高15例(83.33%), 较蛋白升高[9例(50%)]更为常见, 脑脊液中白细胞以单核细胞为主。2例患者头颅核磁共振成像(MRI)可见责任病灶, 5例患者头颅MRI正常而五官MRI可见与疾病相关的异常信号。16例患者行诱发电位检查, 其中8例(50%)患者诱发电位异常。20例患者中, 18例给予青霉素、1例给予头孢曲松、1例给予多西环素治疗后, 11例(55%)患者症状好转。**结论** 以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者临床表现因受累颅神经不同而异, 其诊断应结合病史、辅助检查综合分析; 早期诊断、规范治疗可改善患者预后。

**【关键词】** 神经梅毒; 临床分析

**Clinical analysis on 20 cases of neurosyphilis with cranial nerve involved as the main manifestation**

Kou Cheng, Xu Dongmei, Gao Junhua, Ma Xiaoyang, Wu Wenqing, Huang Yuming. Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University; Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Beijing 100015, China

Corresponding author: Wu Wenqing, Email: ruiyang56@aliyun.com.

**【Abstract】Objective** To analyze the clinical characteristics of neurosyphilis with cranial nerve involved as the main manifestation. **Methods** The clinical manifestation, laboratory findings, neuroimages features, treatment and curative effects of 20 neurosyphilis patients with anti-HIV negative were analyzed, retrospectively. The cranial nerves were impaired as the main performance in all the subjects. **Results** Among the 20 cases, there were 13 males and 7 females; the average age was ( $47.85 \pm 12.99$ ) years old; the median course was 9.5 (2.5, 33) months. Seventeen patients (85%) had acute onset, and their clinical manifestations varied with the involvement of cranial nerves. There was 17 cases (85%) with single cranial nerve damaged, 3 cases (15%) with two cranial nerves damaged, but no case with 3 or more cranial nerve damaged. Among the patients with single cranial nerve damaged, the frequency of the cranial nerve involved ranked optic nerve (5 cases, 25%), auditory nerve (5 cases, 25%), abducent nerve (4 cases, 20%), oculomotor nerve (2 cases, 10%) and trigeminal nerve (1 cases, 5%). The serum treponema pallidum particle assay (TPPA) and toluidine red unheated serum test (TRUST) were positive in all 20 patients. Routine and biochemical detection of cerebrospinal fluid were performed in 18 patients, among whom 15 (83.33%) cases had increased leukocyte count and 9 (83.33%) had elevated protein level; the white blood cells in cerebrospinal fluid were mainly monocytes. The responsible lesions were found

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.02.016

基金项目: 首都医科大学附属北京地坛医院内科研基金“启航计划”(No. DTQH201607)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院神经内科, 新发突发传染病研究北京市重点实验室

通信作者: 伍文清, Email: ruiyang56@aliyun.com

by cranial magnetic resonance imaging (MRI) of 2 patients cranial MRI; of 5 patients were normal, however, abnormal signals associated with disease were found in their facial MRI. Sixteen patients underwent evoked potential examination, 8 cases (50%) of whom had abnormal evoked potential. Among the 20 patients, 18 cases were treated with penicillin, 1 case was treated with ceftriaxone, and 1 case was treated with doxycycline. The symptoms of 11 cases (55%) improved. **Conclusions** The clinical manifestations of neurosyphilis patients with cranial nerve impaired as the main manifestation were associated with involved cranial nerves. The diagnosis of this kind of neurosyphilis should focus on the comprehensive analysis, and combine the medical history and auxiliary examination. Early diagnosis and standard therapy could improve the prognosis.

**【Key words】** Neurosyphilis; Clinical analysis

神经梅毒为梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统所致<sup>[1]</sup>, 依据其侵犯中枢神经系统部位的不同, 分为间质性神经梅毒和实质性神经梅毒, 间质性神经梅毒主要累及脑(脊髓)膜和血管, 实质性神经梅毒主要累及脑、脊髓实质<sup>[2]</sup>。以颅神经受累为主要表现的神经梅毒属于间质性神经梅毒, 既往关于此类型神经梅毒的报道多见于个案, 系统性报道较少。现回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院收治的20例以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者的临床资料, 现报道如下。

## 资料和方法

### 一、临床资料

收集2015年1月至2018年4月于首都医科大学附属北京地坛医院神经内科住院的以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者20例, 抗-HIV筛查均为阴性。其中男性13例, 女性7例, 年龄为28~76岁, 平均年龄为(47.85 ± 12.99)岁, 病程为20 d~10年, 病程中位数为9.5(2.5, 33)个月。

神经梅毒诊断标准<sup>[3]</sup>: ①血清梅毒螺旋体特异性试验阳性; ②存在神经系统症状、体征; ③脑脊液性病研究实验室玻片试验(veneral disease research laboratory, VDRL)阳性或脑脊液白细胞> 5个/μl或脑脊液蛋白> 45 mg/dl。因本院尚未开展VDRL试验, 故采用甲苯胺红不加热试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)代替。符合上述①~③项而确诊为神经梅毒。

### 二、方法

回顾性分析入组患者的临床表现、脑脊液及血液实验室化验、肌电图、诱发电位、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果、治疗及预后。

## 结 果

### 一、入组患者的临床表现

入组20例神经梅毒患者中, 17例急性起病, 1例慢性起病, 2例亚急性起病。单组颅神经受累者17例(85%),

分别为视神经受累者5例(25%), 表现为视力下降、视物变形; 听神经受累者5例(25%), 主要表现为听力下降、耳鸣, 2例患者伴有头晕、不平衡感; 外展神经受累者4例(20%), 表现为视物成双; 动眼神经受累者2例(10%), 表现为视物成双; 三叉神经受累者1例(5%), 表现为面部麻木。2组颅神经受累者3例(15%), 分别为动眼神经+三叉神经受累者2例(10%), 表现为瞳孔变大、视物成双、面部麻木; 视神经+听神经受累者1例(5%), 表现为视力下降、视物变形、听力下降, 详见表1。

### 二、实验室检查

20例患者血清梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(treponema pallidum particle assay, TPPA)、TRUST均阳性, 血清TRUST滴度为1:1~1:256。17例患者进行脑脊液压力检测, 脑脊液压力升高率为23.53%(4/17); 19例患者行脑脊液TPPA、TRUST检测, 脑脊液TPPA阳性率为89.47%(17/19)、脑脊液TRUST阳性率为52.63%(10/19), 脑脊液TRUST滴度最高, 为1:4。18例患者进行脑脊液常规、生物化学指标检测, 白细胞升高率为83.33%(15/18), 均以单核细胞为主; 脑脊液蛋白升高率为50%(9/18)。

18例患者行血清梅毒荧光螺旋体抗体吸附试验(fluorescent treponemal antibody-absorption, FTA-ABS)IgM、FTA-ABS IgG检测, 血清FTA-ABS IgG阳性率为100%(18/18), 血清FTA-ABS IgM阳性率为38.89%(7/18)。17例患者行脑脊液FTA-ABS IgG、FTA-ABS IgM检测, 脑脊液FTA-ABS-IgG阳性率为82.35%(14/17), 脑脊液FTA-ABS-IgM阳性率为0%。

### 三、影像学检查

20例神经梅毒患者均行头颅MRI检查。15例患者头颅MRI正常, 2例患者可见责任病灶, 3例患者为非特异性改变。5例患者头颅MRI虽正常但五官MRI发现责任病灶, 表现为视神经萎缩或视神经形态、信号异常, 双眼位不一致、右侧外直肌细。头颅MRI发现责任病灶的2例患者中1例海绵窦区异常信号; 1例患者左侧内囊后肢、左侧丘脑、左侧大脑脚、桥脑异常信号(图1), 上述病灶在驱梅治疗

后消失(图2)。3例患者头颅MRI非特异性改变:1例患者右侧小脑半球脑梗死(非颅神经受累责任病灶),2例患者颅内多发缺血脱髓鞘改变。

#### 四、电生理检查

16例患者行诱发电位检查,其中5例表现为视觉诱发电位异常、3例表现为听觉传导通路障碍、余8例未见异常。1例三叉神经受累者行肌电图检查示三叉神经传入性损害。

#### 五、治疗与预后

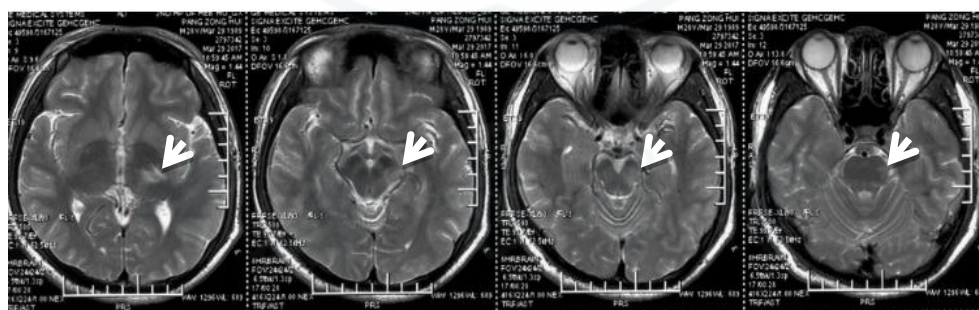
所有患者驱梅治疗前2天,均给予强的松20 mg、1次/d口服预防赫氏反应。18例患者给予青霉素400万单位,1次/4 h静脉滴注驱梅治疗10~14 d。1例患者给予头孢曲松2 g、1次/d静脉滴注驱梅治疗14 d。1例患者给予多西环素100 mg、2次/d口服28 d。治疗结束时,11例患者症状部分好转,9例患者症状无变化(1个疗程治疗结束时症状无变化即定期门诊随访,约半年后复治)。

## 讨 论

既往认为神经梅毒是“三期梅毒”特有表现,近年研究发现神经梅毒可发生在梅毒螺旋体感染的各个时期<sup>[3]</sup>。神经梅毒可分为早期神经梅毒和晚期神经梅毒<sup>[4]</sup>,在梅毒螺旋体感染初期就可累及脑膜和脑(脊髓)血管,引起早期神经梅毒;晚期神经梅毒多在梅毒感染后数年甚至数十年后发生,多累及脑和脊髓实质<sup>[3, 5]</sup>。脑膜型神经梅毒为早期神经梅毒之一,主要表现为脑膜炎症状,如头痛、恶心、呕吐、颈强、视乳头水肿,甚至出现意识障碍、抽搐、颅神经麻痹,亚急性或慢性病程者可引起颅底脑膜受累,进而引起第Ⅱ~Ⅵ以及第Ⅷ对颅神经受损<sup>[6]</sup>。目前国内关于梅毒性颅神经损害的报道较少,且所报道病例多合并HIV感染,HIV感染可使梅毒患者的细胞免疫和体液免疫功能被削弱,使梅毒自然病程进展加速<sup>[7]</sup>,因此,与未

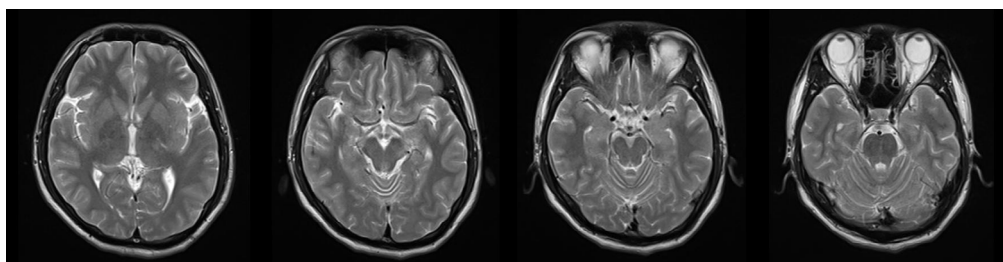
表 1 20 例表现为颅神经受累神经梅毒患者的临床表现

受累颅神经	例数 (%)	主诉
视神经	5 (25)	视力下降、视物变形
听神经	5 (25)	听力下降、耳鸣、头晕、不平衡感
外展神经	4 (20)	视物成双
动眼神经	2 (10)	视物成双
三叉神经	1 (5)	面部麻木
动眼神经 + 三叉神经	2 (10)	瞳孔变大、视物成双、面部麻木
视神经 + 听神经	1 (5)	视力下降、视物变形、听力下降



注:1例神经梅毒患者治疗前头颅核磁:左侧内囊后肢、左侧丘脑、左侧大脑脚、桥脑异常信号(如图中箭头所示)

图1 1例神经梅毒患者头颅MRI



注:青霉素驱梅治疗后,该例神经梅毒患者图1中病灶消失

图2 图1患者责任病灶驱梅治疗后MRI



合并HIV感染的梅毒患者病程及特点存在差异。本研究病例均无HIV感染,统计发现颅神经受累以单组颅神经受累多见,各颅神经受累情况依次为视神经、听神经、外展神经、动眼神经、三叉神经,两组颅神经受累者较少,未发现3组及以上颅神经受累者。赵茜等<sup>[8]</sup>报道1例外展神经、三叉神经、面神经同时受累的神经梅毒病例。曹娟等<sup>[9]</sup>报道过1例动眼神经、滑车神经、外展神经、面神经、舌咽神经及迷走神经多组颅神经同时受累的神经梅毒病例。提示神经梅毒也可引起多组颅神经受累。

目前神经梅毒的诊断需结合患者症状、体征、血清梅毒检测阳性、脑脊液白细胞升高、脑脊液蛋白升高、脑脊液VDRL阳性以及影像学检查<sup>[10-11]</sup>。VDRL检测在国内并未广泛使用,VDRL、TRUST及RPR检测均为使用类脂质抗原进行的梅毒血清学检测技术<sup>[12]</sup>,有研究发现脑脊液VDRL可用脑脊液RPR或TRUST检测替代<sup>[13]</sup>,本院实验室检测非梅毒螺旋体的抗原试验为TRUST,梅毒螺旋体抗原试验为TPPA和FTA-ABS,其中FTA-ABS分IgM、IgG检测。梅毒螺旋体IgM抗体(Tp-IgM)是人体感染梅毒螺旋体后最先出现的体液免疫应答抗体,是一种沉降系数为19 S的五聚体,其分子量较大,不能穿透血脑屏障及胎盘屏障,因此若脑脊液中Tp-IgM阳性,在排除血液污染后可认为中枢神经系统存在梅毒螺旋体感染,有助于神经梅毒诊断<sup>[14]</sup>。Tp-IgM阳性多见于体内存在活的梅毒螺旋体持续刺激机体产生免疫应答,可作为活动性梅毒的监测指标,提示梅毒复发或再感染<sup>[15]</sup>。本研究中7例血清Tp-IgM阳性病例中6例病程在1年以内,1例病程长达6年;未发现脑脊液Tp-IgM阳性病例,提示即使脑脊液Tp-IgM阴性亦不能除外神经梅毒,而对病程较长的血清Tp-IgM阳性病例,尚需结合TRUST滴度变化以及有无再感染史判断是否存在再次感染或梅毒复发。本组资料中有1例患者脑脊液白细胞及蛋白均正常,但脑脊液TPPA阳性、脑脊液TRUST滴度1:2,提示即使神经梅毒患者脑脊液常规生化均正常,但仍可能存在中枢神经系统梅毒螺旋体感染,与程勇等<sup>[11]</sup>报道一致。

神经梅毒影像学改变依据其分型不同而各有特点<sup>[1,11]</sup>,但其影像学表现却缺乏特异性<sup>[16]</sup>,其中31%显示正常影像学图像,45%梅毒性脑膜炎患者MRI可见异常信号<sup>[17]</sup>,脑膜型神经梅毒MRI可表现为颅底脑膜病变、增强扫描可见强化<sup>[11,18]</sup>。本研究中仅2例患者头颅MRI发现责任病灶,且在驱梅治疗后病灶消失,头颅核磁阳性率仅为10%;另有5例(25%)患者头颅MRI未发现异常而五官MRI显示异常,为视神经、外展神经受累,主要表现为眼部症状。邱怀雨等<sup>[19]</sup>发现梅毒性视神经萎缩患者的眼底视盘边界多清晰,无视盘水肿等急性炎症表现,头颅MRI多无明显异常。李琳等<sup>[20]</sup>对12例梅毒性视神经炎患者研究发现,83.33%患者眼眶MRI可发现视神经形态、信号异常。因此,对头颅

MRI未发现异常的视神经受累者可进一步进行眼部MRI以明确有无视神经、眼肌异常。

有报道梅毒性视神经萎缩受累者存在视觉诱发电位异常,可表现为波形不能引出<sup>[21]</sup>、P100潜伏期延长、波幅降低<sup>[20]</sup>。梅毒性听神经受累者脑干听觉诱发电位可异常<sup>[21]</sup>。研究结果显示视神经受累者存在视觉诱发电位异常,听神经受累者存在听觉传导通路障碍,与既往报道一致。研究结果还发现三叉神经受累者肌电图示三叉神经传入性损伤。因此,肌电图、诱发电位对于颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者也可辅助诊断。

青霉素仍是目前梅毒治疗的首选药物,当其血药浓度>0.018 mg/L时具有杀菌效果,血药浓度为0.36 mg/L时杀菌效果最佳,有效血药浓度维持7 d以上可覆盖整个螺旋体增殖周期<sup>[22]</sup>。目前治疗神经梅毒的推荐方案为青霉素300~400万单位,1次4 h、静脉滴注或持续静脉滴注,连续10~14 d,结束后续以苄星青霉素240万单位,1次/周、肌肉注射,连续3次;青霉素过敏者可予以头孢曲松2 g、1次/d静脉滴注连续10~14 d<sup>[23]</sup>。多西环素因其可穿透血脑屏障,也可用于神经梅毒的治疗,但不作为首选<sup>[24]</sup>。本研究中,18例患者给予青霉素治疗,1例因青霉素皮试阳性,给予头孢曲松治疗,1例因青霉素、头孢曲松皮试均阳性,给予多西环素治疗。本组患者经驱梅治疗后11例(55%)患者症状好转,仍有4例视神经、2例动眼神经、3例听神经、1例外展神经受累者症状并无改善。汪欣等<sup>[21]</sup>报道1例梅毒性视神经及听神经同时受累HIV阳性病例,驱梅治疗1疗程,随访发现视力下降无好转且半月内进展至失明,听力下降2个月后恢复至发病前水平,驱梅治疗3个月后复查血清RPR转阴、脑脊液白细胞下降,提示驱梅治疗后即使梅毒血清学指标及脑脊液指标好转甚至正常,但患者的受损颅神经可能因器质性损伤而不能恢复。此外,按照性传播疾病治疗方案,神经梅毒患者的性伴侣也应进行相应的评估和治疗<sup>[5,25]</sup>。

以颅神经受累为主的神经梅毒患者临床表现因受累颅神经而异,诊断需结合患者病史及辅助检查,尤其是血液及脑脊液的梅毒相关检测。颅神经受累以单组颅神经为主,常见视神经、听神经、外展神经、动眼神经受累,因此应注意以眼部、耳部症状为首发表现的神经梅毒的诊断。早期诊断和规范治疗对患者预后非常重要,同时应注意神经梅毒患者性伴侣的评估与治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 高俊华,李务荣,伍文清,等. 46例神经梅毒临床特征及影像学特点[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(5):570-574.
- [2] 易芳,肖波,李国良,等. 神经梅毒40例临床分析[J]. 临床神经病学杂志,2010,23(4):296-298.
- [3] Marra CM. Neurosyphilis[J]. Continuum (Minneapolis),2015,21(6):1714-1728.

- [4] 丁岩, 刘平. 神经梅毒的诊治研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(5): 3214-3216.
- [5] 张耀文, 林京京, 孙玉冰, 等. 神经梅毒的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(6): 575-576.
- [6] 王娜, 张馨月, 张吴琼, 等. 神经梅毒诊断与治疗新进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(7): 397-403.
- [7] Pialoux G, Vimont S, Moulignier A, et al. Effect of HIV infection on the course of syphilis[J]. AIDS Reviews, 2008, 10(2): 85-92.
- [8] 赵茜, 侯晓军. 以多颅神经损害为首发症状的神经梅毒1例报道[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2004, 1(3): 157-161.
- [9] 曹娟, 李佳珍, 肖萧. 以多组颅神经损害为首发症状的神经梅毒1例报告[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(2): 176-177.
- [10] 陈小红, 杨建, 史天威, 等. 20例HIV抗体阴性神经梅毒患者的临床分析[J]. 中国艾滋病性病, 2007, 13(6): 560-562.
- [11] 程勇, 曹敬荣, 王培昌. 抗-HIV阴性神经梅毒患者的临床特点与实验室检测分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(6): 669-673.
- [12] 田庆华, 李天君, 李延伟, 等. 梅毒螺旋体实验室检测技术概述[J]. 中国性科学, 2013, 22(4): 37-40.
- [13] 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.
- [14] 施辛, 杨辰, 石怡珍, 等. 梅毒螺旋体IgM抗体对于神经梅毒的诊断意义[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2002, 16(6): 376-378.
- [15] 童曼莉, 刘莉莉, 林丽蓉, 等. 梅毒实验诊断程序研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(11): 898-903.
- [16] Zhang HL, Lin LR, Liu GL, et al. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era[J]. Dermatology, 2013, 226(2): 148-156.
- [17] 王宝洁, 汪春娟, 孙昊, 等. 不同时期神经梅毒患者临床特征及血清学和脑脊液检测分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(7): 404-410.
- [18] 范益储. 神经梅毒血清及脑脊液实验室检查与临床表现相关研究[D]. 广西: 广西中医药大学, 2015.
- [19] 邱怀雨, 颜榕, 张晓君, 等. 以视神经萎缩为首发表现的神经梅毒8例[J]. 中华眼底病杂志, 2013, 29(3): 309-310.
- [20] 李琳, 王佳伟. 梅毒性视神经炎12例临床分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(7): 416-423.
- [21] 汪欣, 马冉阳, 禹智, 等. 以突发性聋及视神经萎缩为首发症状的神经梅毒合并艾滋病1例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(19): 1524-1525.
- [22] 李炳炆, 邹先彪. 2015年英国梅毒管理指南解读[J]. 实用皮肤病学杂志, 2016, 9(4): 253-255.
- [23] 樊尚荣, 梁丽芬. 2015年美国疾病预防控制中心性传播疾病诊断和治疗指南(续)-梅毒的诊断和治疗指南[J]. 中国全科医学, 2015, 18(27): 3260-3264.
- [24] 程明浩, 邹先彪. 2014年欧洲梅毒管理指南解读[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(8): 87-90.
- [25] Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015[J]. MMWR Recomm Rep, 2015, 64(RR-03): 1-137.

(收稿日期: 2018-08-28)

(本文编辑: 孙荣华)

寇程, 许东梅, 高俊华, 等. 20例以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(2): 172-176.