

# 脑脊液寡克隆区带在神经梅毒诊断中的临床意义

许东梅<sup>1</sup> 高俊华<sup>1</sup> 张磊<sup>1</sup> 秦开宇<sup>1</sup> 姜美娟<sup>1</sup> 伦文辉<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨脑脊液寡克隆区带(OB)检测在神经梅毒患者诊断中的临床意义。**方法** 收集2018年6月至2018年12月于首都医科大学附属北京地坛医院初诊、未经治疗的HIV阴性梅毒患者共163例。入组患者根据诊断结果分为隐性梅毒组(39例)、无症状神经梅毒组(43例)和有症状神经梅毒组(81例)。应用等电聚焦电泳联合免疫固定法检测入组患者脑脊液及血清OB,并判定脑脊液OB阳性结果。比较隐性梅毒和神经梅毒患者OB阳性率的差异,同时分析OB阳性和阴性神经梅毒患者的脑脊液生化、常规指标的差异,并通过ROC曲线评估脑脊液OB诊断神经梅毒的效能。**结果** 入组163例梅毒患者中97例脑脊液OB阳性。隐性梅毒组、无症状神经梅毒组和有症状神经梅毒组患者脑脊液OB阳性率分别为12.8%(5/39)、65.1%(28/43)和79.0%(64/81)。有症状[64(79.0%)]及无症状神经梅毒[28(65.1%)]患者脑脊液OB阳性率显著高于隐性梅毒患者[5(12.8%)],差异有统计学意义(Bonferroni校正,  $P < 0.0167$ )。有症状神经梅毒亚型的OB阳性率分别为脊髓痨93.3%(14/15),麻痹性痴呆89.5%(34/38),脑膜血管型81.8%(9/11)和眼梅毒41.2%(7/17)。以眼梅毒OB阳性率最低,且与麻痹性痴呆、脊髓痨间差异有统计学意义(Bonferroni校正,  $P < 0.008$ )。晚期神经梅毒患者OB阳性率(90.6%、48/53)显著高于早期神经梅毒(68.5%、37/54)患者,差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.96$ ,  $P = 0.005$ )。OB阳性神经梅毒患者IgG指数及脑脊液白蛋白、IgG、IgG合成率、总蛋白较OB阴性患者显著升高。脑脊液OB阳性诊断神经梅毒的特异性和灵敏度分别为87.2%和74.2%,与本研究采用的神经梅毒诊断“金标准”一致率为78.6%,ROC曲线下面积为0.81。**结论** 与隐性梅毒相比,神经梅毒患者脑脊液OB阳性率显著升高,提示脑脊液OB可能对神经梅毒有一定的辅助诊断价值。脑脊液OB能够反映中枢神经系统体液免疫,为脑脊液OB检测在神经梅毒诊断中的应用提供一定的客观依据。

**【关键词】** 梅毒; 神经梅毒; 寡克隆区带

## Clinical significance of oligoclonal bands of cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurosyphilis

Xu Dongmei<sup>1</sup>, Gao Junhua<sup>1</sup>, Zhang Lei<sup>1</sup>, Qin Kaiyu<sup>1</sup>, Jiang Meijuan<sup>1</sup>, Lun Wenhui<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>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 the clinical significance of oligoclonal bands (OB) in the diagnosis of neurosyphilis. **Methods** Total of 163 HIV-negative syphilis patients who first diagnosed and untreated were enrolled in Capital Medical University, Beijing Ditan Hospital from June 2018 to December 2018. The patients were divided into latent syphilis group (39 cases), asymptomatic neurosyphilis group (43 cases) and symptomatic neurosyphilis group (81 cases). Cerebrospinal fluid and serum OB were detected by isoelectric focusing combined with silver staining in all enrolled patients, and the positive result of cerebrospinal fluid OB was determined. The difference in OB positive rate between latent syphilis and neurosyphilis patients was compared. The biochemical and routine indexes differences of cerebrospinal fluid between OB positive and negative neurosyphilis patients were analyzed. The efficacy of OB in the diagnosis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.03.011

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. DTQH201402)

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<sup>1</sup>、皮肤性病科<sup>2</sup>

通信作者: 伦文辉, Email: lunwenhui@163.com

of neurosyphilis was evaluated by ROC curve. **Results** Total of 163 patients were enrolled, among whom, 97 cases were detected for OB positive in cerebrospinal fluid. The positive rates of OB were 12.8% (5/39), 65.1% (28/43) and 79.0% (64/81) in latent syphilis group, asymptomatic neurosyphilis group and symptomatic neurosyphilis group, respectively. The positive rates of OB in cases of asymptomatic neurosyphilis group [28 (65.1%)] and symptomatic neurosyphilis group [64 (79.0%)] were significantly higher than that of latent syphilis group [5 (12.8%)], with significant difference (Bonferroni correction,  $P < 0.0167$ ). The positive rates of OB in all subtypes of symptomatic neurosyphilis were 93.3% (14/15) for tabes dorsalis, 89.5% (34/38) for general paresis, 81.8% (9/11) for meningovascular neurosyphilis and 41.2% (7/17) for ocular syphilis. The OB positive rate of ocular syphilis was the lowest among symptomatic neurosyphilis subtypes, and was significantly different compared with general paresis and tabes dorsalis (Bonferroni correction,  $P < 0.008$ ). The positive rate of OB in late neurosyphilis (90.6%, 48/53) was significantly higher than that of early neurosyphilis (68.5%, 37/54), with significant difference ( $\chi^2 = 7.96$ ,  $P = 0.005$ ). The levels of IgG index and cerebrospinal fluid leukocyte, IgG, IgG synthesis rate, and total protein increased significantly in OB positive neurosyphilis patients compared with those of OB negative neurosyphilis patients. The specificity and sensitivity of OB positive in cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurosyphilis were 87.2% and 74.2%, respectively. Compared with the “gold standard” for the diagnosis of neurosyphilis used in this study, the consistency rate was 78.6%. The area under the ROC curve was 0.81. **Conclusions** Compared with latent syphilis, the positive rate of OB in neurosyphilis increased significantly, suggesting that OB may have a certain diagnostic value for neurosyphilis. OB of cerebrospinal fluid could reflect the immunity of the central nervous system, and providing a certain objective basis for the application of cerebrospinal fluid OB in neurosyphilis.

【Key words】 Syphilis; Neurosyphilis; Oligoclonal bands

梅毒是由苍白螺旋体感染引起的慢性全身性传播疾病<sup>[1]</sup>。近年来我国梅毒的发病率呈不断增长趋势,在我国乙类传染病中仅次于乙型肝炎和肺结核<sup>[2]</sup>。梅毒相关并发症也随之增加,给患者家庭和社会带来沉重的经济和社会负担。神经梅毒是梅毒的重要并发症,其临床表现多样,误诊率高,且很多患者并无明显的症状和体征。脑脊液检测是重要的神经梅毒诊断和评估依据<sup>[3]</sup>,目前有多项脑脊液检查的指标应用于神经梅毒的诊断,包括脑脊液生化、常规和脑脊液梅毒螺旋体特异或非特异性试验等<sup>[4]</sup>,然而反映中枢神经系统鞘内免疫球蛋白合成的脑脊液寡克隆区带(oligoclonal bands, OB)很少应用于神经梅毒的检测。本文研究脑脊液寡克隆区带OB在神经梅毒患者中的阳性率,并分析OB阳性和阴性神经梅毒患者脑脊液指标的差异,拟探寻新的神经梅毒患者实验室诊断指标,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2018年6月至2018年12月于首都医科大学附属北京地坛医院初诊、未经治疗的HIV阴性163例梅毒患者。隐性梅毒和神经梅毒(无症状神经梅毒

和有症状神经梅毒)的诊断依据我国最新指南《梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南》<sup>[5]</sup>。根据以上指南将入组患者分为隐性梅毒组(39例)、无症状神经梅毒组(43例)和有症状神经梅毒组(81例)。

### 二、临床资料的收集

收集入组患者的临床资料,包括性别、年龄、血清寡克隆区带、脑脊液寡克隆区带、脑脊液特异性寡克隆区带(specificial-goclonal bands, SOB)、脑脊液白细胞、脑脊液蛋白、脑脊液免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、脑脊液IgG指数[计算公式为:(脑脊液IgG/血清IgG)/(脑脊液白蛋白/血清白蛋白)]、脑脊液IgG合成率等资料。

### 三、标本采集

入组患者均取肘静脉血4 ml,离心分离血清;行常规腰椎穿刺,取脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF) 2 ml。血清与CSF标本均于-20℃保存。同一患者的血清及脑脊液标本需在同一天采集,配对送检。

### 四、脑脊液及血清OB检测

血清及脑脊液寡克隆区带采用等电聚焦电泳联合免疫固定法检测,使用SEBIA HYDRAGEL电泳分析仪,质控与试剂原厂配套,严格按照试剂说

说明书操作。

### 五、脑脊液OB阳性判定

为去除血清中OB抗体可能通过血脑屏障对脑脊液的影响<sup>[6]</sup>, 配对分析脑脊液和血清中OB, 同时检测脑脊液SOB, 进行脑脊液OB结果判定。

脑脊液OB阳性判定: 血清OB阴性而脑脊液阳性, 或血清OB阳性而脑脊液SOB阳性(排除血清OB阳性、脑脊液OB阳性, 但SOB阴性)。

### 六、统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料(年龄、脑脊液细胞对数转换值、蛋白、IgG以及IgG合成率)经正态性检验, 均服从正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较用独立样本 $t$ 检验, 三组比较采用单因素方差分析。采用临床流行病学的方法评价诊断性试验指标的敏感性、特异性和一致性, 灵敏度 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性)  $\times 100\%$ ; 特异性 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性)  $\times 100\%$ ; 一致率 = (真阳性 + 真阴性) / 总受试人数。组间率的比较采用卡方检验或其修正公式。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、研究对象的一般资料

入组163例HIV阴性的梅毒患者中男性103例、女性60例, 平均年龄( $45.04 \pm 13.09$ )岁, 各组患者的一般资料详见表1。入组神经梅毒患者年龄( $t = -6.78$ ,  $P < 0.001$ )和性别( $\chi^2 = 16.42$ ,  $P < 0.001$ )与隐性梅毒患者差异有统计学意义。与我国神经梅毒流行病学特点基本一致, 即神经梅毒更易发生于男性和年龄较大的梅毒患者<sup>[7]</sup>。但既往国内外未报道脑脊液OB和年龄、性别相关; 因此本研究假定脑脊液OB结果不受年龄和性别的影响。

### 二、脑脊液OB阳性判定

入组163例患者中97例被判定为脑脊液OB阳性。其中脑脊液OB阳性且血清OB阴性患者75例; 血清OB阳性、脑脊液OB阳性, 同时脑脊液SOB阳性患者22例。

### 三、OB检测阳性率

1. 隐性梅毒组、无症状神经梅毒组和有症状神经梅毒组OB阳性率: 隐性梅毒组、无症状神经梅毒组和有症状神经梅毒组间OB阳性率差异

有统计学意义( $\chi^2 = 48.62$ ,  $P < 0.001$ ), 其中有症状神经梅毒组阳性率最高为79.0% (见表1)。隐性梅毒与无症状神经梅毒( $\chi^2 = 23.26$ ,  $P < 0.001$ )及有症状神经梅毒比较( $\chi^2 = 48.57$ ,  $P < 0.001$ ), OB阳性率均存在显著差异(Bonferroni校正,  $P < 0.0167$ )。而无症状神经梅毒组和有症状神经梅毒组间OB阳性率差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.29$ ,  $P = 0.07$ )。

有症状神经梅毒亚型包括眼梅毒、脑膜血管型、麻痹性痴呆及脊髓痨。以眼梅毒OB阳性率最低(41.2%) (见表1), 与麻痹性痴呆( $\chi^2 = 12.87$ ,  $P < 0.001$ )、脊髓痨( $\chi^2 = 8.71$ ,  $P = 0.006$ ) OB阳性率间存在显著差异(Bonferroni校正,  $P < 0.008$ )。7例OB阳性眼梅毒包括: 双眼视神经萎缩5例, 双眼葡萄膜炎2例。麻痹性痴呆、脊髓痨和脑膜血管型间OB阳性率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.89$ ,  $P = 0.64$ ), 其中脊髓痨患者OB阳性率最高(93.3%)。

2. 早期神经梅毒和晚期神经梅毒OB阳性率: 根据发生时间, 神经梅毒可以分为早期神经梅毒(包括无症状神经梅毒、脑膜炎型、树胶肿和脑膜血管型)和晚期神经梅毒(包括麻痹性痴呆和脊髓痨)<sup>[8]</sup>。早期神经梅毒和晚期神经梅毒OB阳性率差异有统计学意义(68.5% vs. 90.6%), 见表2。因在早晚期神经梅毒分型中未明确提及眼梅毒具体属型, 故此处分析未包括眼梅毒。

### 四、脑脊液OB阳性、阴性神经梅毒患者脑脊液生化、常规分析

本研究进一步分析脑脊液OB阳性、阴性神经梅毒患者脑脊液生化、常规指标间的差异, 同时分析反映中枢神经系统鞘内体液免疫反应的IgG指数。IgG指数 $> 0.7$ 则为IgG指数升高<sup>[9]</sup>。分析发现脑脊液OB阳性患者IgG指数显著高于脑脊液OB阴性患者( $P < 0.001$ )。脑脊液OB阳性患者脑脊液总蛋白、IgG、IgG合成率及白细胞计数显著高于脑脊液OB阴性患者, 见表3。

### 五、脑脊液OB阳性在神经梅毒临床诊断中的应用

以指南中神经梅毒诊断方法为“金标准”<sup>[5]</sup>。计算脑脊液OB阳性诊断灵敏度、特异性及一致率。本研究中脑脊液OB阳性诊断神经梅毒的特异性为87.2%, 灵敏度为74.2%, 其一致率为78.6%。诊断ROC曲线见图1, 曲线下面积为0.81。

表1 入组患者一般资料和脑脊液OB阳性率

组别	病例数	性别(男/女, 例)	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	OB阳性[例(%)]
隐性梅毒	39	14/25	33.64 ± 11.22	5 (12.8)
无症状神经梅毒	43	22/21	42.42 ± 12.91	28 (65.1)
有症状神经梅毒	81	68/13	51.91 ± 10.58	64 (79.0)
麻痹性痴呆	38	35/3	50.95 ± 11.63	34 (89.5)
脊髓痨	15	12/3	52.07 ± 6.91	14 (93.3)
脑膜血管型	11	10/1	58.91 ± 12.52	9 (81.8)
眼梅毒	17	11/6	49.41 ± 11.62	7 (41.2)
统计量		$\chi^2 = 31.31$	$F = 35.46$	—
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.0167

注: “—” Bonferroni 校正, 无统计量值

表2 早晚期神经梅毒脑脊液OB阳性率

分期	例数	性别(男/女, 例)	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	OB阳性[例(%)]
早期梅毒	54	31/23	45.78 ± 14.36	37 (68.5)
晚期梅毒	53	47/6	51.26 ± 9.36	48 (90.6)
统计量		$\chi^2 = 13.34$	$t = -2.34$	$\chi^2 = 7.96$
P值		< 0.001	0.021	0.005

表3 脑脊液OB阳性和阴性神经梅毒患者脑脊液生化及常规分析

组别	例数	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	IgG指数升高[例(%)]	脑脊液检查 ( $\bar{x} \pm s$ , $\log_{10}$ )					
				总蛋白(g/L)	白蛋白(mg/L)	IgG(mg/L)	IgG合成率(mg/d)	白细胞(个/ $\mu$ L)	总细胞(个/ $\mu$ L)
OB阳性	92	48.23 ± 11.41	67 (72.8)	1.64 ± 0.22	2.42 ± 0.20	1.96 ± 0.36	1.34 ± 0.56	1.00 ± 0.53	1.40 ± 0.67
OB阴性	32	50.61 ± 13.64	4 (12.5)	1.49 ± 0.27	2.38 ± 0.21	1.55 ± 0.25	0.45 ± 0.53	0.68 ± 0.37	1.14 ± 0.54
统计量		$t = 0.95$	$\chi^2 = 35.31$	$t = -2.82$	$t = -0.99$	$t = -5.67$	$t = -5.64$	$t = -3.01$	$t = -1.85$
P值		0.340	< 0.001	0.006	0.323	< 0.001	< 0.001	0.003	0.068

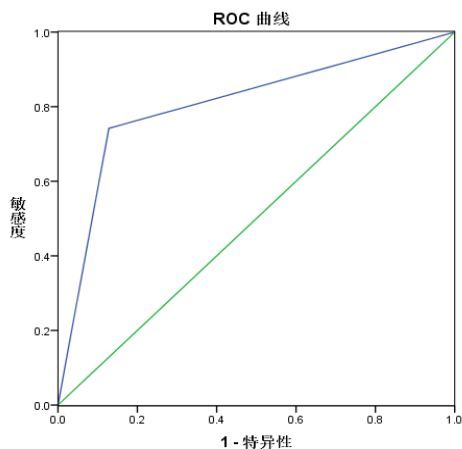


图1 脑脊液OB诊断神经梅毒ROC曲线

## 讨 论

脑脊液OB是数个B细胞系株(克隆)在中枢神经系统局部产生的特异性抗体。脑脊液自身合成OB提示中枢神经系统鞘内免疫球蛋白的合成及浆

细胞的活化<sup>[10]</sup>, 故脑脊液OB能够反映中枢组织的免疫状态, 为中枢神经系统感染疾病的发病机制及临床诊断提供一定线索。脑脊液OB通常被用于诊断中枢神经系统炎性疾病及免疫性疾病, 特别是多发性硬化的诊断<sup>[11-12]</sup>。1960年在神经梅毒患者脑脊液中首次检测出寡克隆区带<sup>[13]</sup>, 之后其在神经梅毒中相关研究较少。

本研究应用等电聚焦电泳联合免疫固定法<sup>[14]</sup>配对检测入组梅毒患者血清及脑脊液OB, 同时检测脑脊液SOB。因某些疾病状况下, 血脑屏障遭到破坏, 可导致活化的B细胞由血液进入脑脊液, 从而影响脑脊液OB的判断<sup>[15]</sup>。本研究中共22例患者血清和脑脊液中均出现OB, 但这些患者脑脊液SOB均为阳性, 证实其脑脊液OB均源自于中枢神经系统。

本研究发现神经梅毒患者的OB阳性率显著高于隐性梅毒患者, 同时发现有症状神经梅毒OB阳

性率较无症状神经梅毒高,脊髓痨患者OB阳性率可高达93.3%。而国内有研究发现其在神经梅毒的阳性率为100%<sup>[16-17]</sup>,提示神经梅毒患者存在中枢神经系统鞘内蛋白的合成,同时提示自身免疫反应参与神经梅毒的发生。既往研究也提示,中枢神经系统的自我免疫保护在神经梅毒的发病机制中发挥重要作用<sup>[18]</sup>,为神经梅毒的评估和治疗提供了新的思路。

欧美等多项研究报道OB在多发性硬化患者中阳性率可高达95%以上<sup>[19]</sup>。然而,在亚洲人群中OB阳性率仅为30%~60%<sup>[20]</sup>,很可能和不同人种免疫遗传特点相关<sup>[11]</sup>。但有关OB在神经梅毒患者中的阳性率研究较少,OB阳性率在神经梅毒患者中是否也存在东西方人群间差异尚未明确,还需要更大样本的临床证据。本研究神经梅毒患者中眼梅毒患者的脑脊液OB阳性率较低。目前有关眼梅毒是否为神经梅毒,或为神经梅毒的特殊类型尚无定论<sup>[21]</sup>。

脑脊液检测是诊断神经梅毒的重要依据<sup>[22]</sup>。神经梅毒患者脑脊液白细胞和蛋白升高常提示颅内炎症<sup>[23]</sup>,特别是对于脑脊液梅毒抗体特异性试验阴性的梅毒患者,脑脊液白细胞和(或)蛋白水平的升高均为神经梅毒临床诊断的重要指标<sup>[24]</sup>。本研究进一步对脑脊液OB阳性和阴性的神经梅毒患者脑脊液常规和生化指标进行比较,发现OB阳性的神经梅毒患者脑脊液总蛋白和白细胞计数显著高于OB阴性患者,OB阳性提示神经梅毒患者中枢神经系统中存在炎症介导的免疫反应。同时本研究也发现反映中枢神经系统自身免疫球蛋白合成量的指标IgG指数升高例数和IgG合成率在脑脊液OB阳性的神经梅毒患者中显著升高,也进一步证实神经梅毒患者中枢神经系统存在体液免疫,提示脑脊液OB阳性较阴性神经梅毒患者中枢神经系统存在更大量的免疫球蛋白合成,更加直接地反映出中枢神经系统体液免疫反应的状态。

在其他神经系统疾病的研究中发现,脑脊液OB阳性与疾病病程的相关性,如在Viliuisk脑脊髓炎患者中,脑脊液OB阳性则意味着更加严重的中枢神经系统损伤和出现并发症的风险更高<sup>[25]</sup>;对多发性硬化视神经炎病情的发展有一定预测价值<sup>[26]</sup>。故推测检测脑脊液OB能够应用于神经梅毒的病情评估,尚需要更多的临床证据来支持。

脑脊液OB为常用的多发性硬化的诊断指标。本

研究发现隐性梅毒和神经梅毒患者间脑脊液OB阳性率存在显著差异,同时评估其诊断神经梅毒的特异性和灵敏性分别为87.2%和74.2%。虽然与脑脊液梅毒特异性抗体及非特异性抗体相比,脑脊液OB特异性和敏感性对诊断神经梅毒时无显著优势<sup>[27]</sup>。但其协助诊断价值可能优于脑脊液蛋白及白细胞的变化,更能说明中枢神经系统存在炎症反应和免疫反应。

综上,与隐性梅毒相比,神经梅毒患者脑脊液OB阳性率显著升高,脑脊液OB阳性的神经梅毒患者中枢神经系统炎症反应和免疫反应可能比OB阴性患者更严重,为脑脊液OB在神经梅毒诊断中的应用提供一定的客观依据。本研究仅限于梅毒研究为中心。同时,因梅毒树胶肿、脑脊膜型等神经梅毒亚型病例数较少,未纳入本研究。本研究中男性患者比例较高,神经梅毒患者男性年龄较大,这虽然和神经梅毒的流行病学一致,但仍需考虑性别和年龄可能对脑脊液OB阳性率存在的影响<sup>[23]</sup>,故结果存在一定的偏倚。同时需要考虑OB检测结果因病程或治疗的干预而改变<sup>[12]</sup>。因此,诊断需考虑多方面的影响因素,有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] 张立营,赵权,梅毒的实验室诊断及治疗研究进展[J]. 实用医药杂志,2019,36(5):467-469.
- [2] 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.
- [3] Hook EW 3rd. Syphilis[J]. Lancet,2017,389(10078):1550-1557.
- [4] Lu Y, Ke W, Yang L, et al. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-negative patients: a case-control study[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):1017.
- [5] 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、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020年)[J]. 中华皮肤科杂志,2020,53(3):168-179.
- [6] Levchik N, Ponomareva M, Surganova V, et al. Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in cerebrospinal fluid: relationships with intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction[J]. Sex Transm Dis,2013,40(12):917-922.
- [7] Li W, Jiang M, Xu D, et al. Clinical and laboratory characteristics of symptomatic and asymptomatic neurosyphilis in HIV-negative patients: A retrospective study of 264 cases[J]. Biomed Res Int,2019,2019:2426313.
- [8] Gonzalez H, Korallnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis[J]. Semin Neurol,2019,39(4):448-455.
- [9] 王金行,宋鉴清,刘柏新,等. 脑脊液寡克隆区带及IgG指数在多发性硬化中的临床意义[J]. 广东医学,2011,32(13):1725-1726.
- [10] Pryce G, Baker D. Oligoclonal bands in multiple sclerosis; Functional significance and therapeutic implications. Does the specificity matter?[J]. Mult Scler Relat Disord,2018,25:131-137.

- [11] 孟俊, 彭奕冰, 张冬青. 寡克隆区带检测在中枢神经系统疾病诊断中的应用[J]. 检验医学, 2015, 30(11): 1157-1160.
- [12] Haertle M, Kallweit U, Weller M, et al. The presence of oligoclonal IgG bands in human CSF during the course of neurological diseases[J]. J Neurol, 2014, 261(3): 554-560.
- [13] Holmoy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary[J]. Eur Neurol, 2009, 62(5): 311-315.
- [14] Csako G. Isoelectric focusing in agarose gel for detection of oligoclonal bands in cerebrospinal and other biological fluids[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1855: 387-401.
- [15] Correale J, de los Milagros Bassani Molinas M. Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2002, 249(4): 375-89.
- [16] 陈英, 陈红岩, 陈梅根. 神经梅毒脑脊液检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(z2): 60-62.
- [17] 杨希帅, 黄达, 赵丽丽, 等. 神经梅毒患者血清及脑脊液免疫学指标诊断特征分析[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(2): 114-117.
- [18] 许卜方, 王千秋. 神经梅毒发病机制的研究进展[J]. 中国皮肤性病杂志, 2018, 32(12): 1447-1450.
- [19] D'Amico E, Zanghi A, Chisari CG, et al. Are oligoclonal bands associated to lower retinal layer thickness at the time of relapsing remitting multiple sclerosis diagnosis? Evidence from an exploratory study[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(10): 102365.
- [20] 王玉鸽, 胡学强, 郑雪平, 等. 脑脊液寡克隆区带对多发性硬化的意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20(3): 153-155, 159.
- [21] Singh AE. Ocular and neurosyphilis: epidemiology and approach to management[J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(1): 66-72.
- [22] Marra CM. Neurosyphilis[J]. Continuum (Minneapolis), 2015, 21(6): 1714-1728.
- [23] 孔维泽, 朱以诚. 神经梅毒诊断研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(3): 227-230.
- [24] 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.
- [25] Sivtseva TM, Vladimirtsev VA, Nikitina RS, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgG in patients with Viliuisk encephalomyelitis: The relationship between oligoclonal bands and clinical features[J]. J Neurol Sci, 2018, 384: 84-88.
- [26] Skov AG, Skov T, Frederiksen JL. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey[J]. Mult Scler, 2011, 17(4): 404-410.
- [27] Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies[J]. Sex Transm Dis, 2018, 45(3): 147-151.
- (收稿日期: 2020-02-27)  
(本文编辑: 孙荣华)

许东梅, 高俊华, 张磊, 等. 脑脊液寡克隆区带在神经梅毒诊断中的临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(3): 241-246.