

50例麻痹性痴呆患者认知障碍特征

姜美娟 李务荣 吴雅丽 戚燕云 高俊华 许东梅 伍文清

【摘要】目的 探讨麻痹性痴呆(GPI)患者认知障碍的特征。**方法** 选取首都医科大学附属北京地坛医院神经内科确诊的麻痹性痴呆患者50例及同期相匹配的无症状型神经梅毒(ANS)患者50例作为研究对象,采用简易精神状态量表(MMSE)评估各组患者认知障碍情况,比较不同痴呆程度GPI患者量表评分,采用多因素线性回归分析GPI患者MMSE评分的影响因素。**结果** GPI组患者MMSE总分(22.50 ± 5.26)低于ANS组(28.60 ± 1.56),差异有统计学意义($t = 7.852, P < 0.001$)。两组患者MMSE各分项得分比较显示,GPI组患者定向力(6.78 ± 2.50)、注意力与计算力(3.16 ± 1.82)、回忆力(1.48 ± 1.05)和语言能力(7.28 ± 1.49)等均显著低于ANS组($9.68 \pm 0.55, 4.30 \pm 1.07, 2.70 \pm 0.54, 8.00 \pm 0.00$),差异均有统计学意义($t = 8.006, P = 0.000, t = 3.811, P < 0.001, t = 7.271, P < 0.001, t = 3.428, P = 0.001$)。中重度GPI患者的定向力、记忆力、回忆力及语言能力等各分项得分低于轻度组,但差异无统计学意义($t = 0.791, P = 0.433, t = 0.350, P = 0.728, t = 0.250, P = 0.804, t = 1.452, P = 0.153$)。多因素线性回归分析显示,年龄影响MMSE评分,GPI患者年龄越大,MMSE评分越低($\beta = -0.365, P < 0.001$)。**结论** 麻痹性痴呆患者存在全面性认知功能下降,年龄因素对认知障碍具有影响。

【关键词】 麻痹性痴呆; 无症状型神经梅毒; 认知障碍; 简易精神状态量表

Characteristics of cognitive impairment of 50 patients with general paresis of insane Jiang Meijuan, Li Wulong, Wu Yali, Qi Yanyun, Gao Junhua, Xu Dongmei, Wu Wenqing. Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Wu Wenqing, Email: ruiyang56@aliyun.com

【Abstract】Objective To investigate the characteristics of cognitive impairment of patients with generalized paresis of insane (GPI). **Methods** Total of 50 patients with general paresis of insane and 50 patients with asymptomatic neurosyphilis (ANS) were selected from the Department of Neurology of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University. Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to evaluate the cognitive impairment of each group. The scores of GPI patients with different degrees of dementia were compared. The influencing factors of MMSE score in patients with GPI were analyzed by multivariate linear regression. **Results** The total score of MMSE in GPI group (22.50 ± 5.26) was significantly lower than that of ANS group (28.60 ± 1.56), with significant difference ($t = 7.852, P < 0.001$). The comparison of MMSE scores of each subitem showed that the scores of orientation, attention and computational power, recall ability and language capability in GPI group ($6.78 \pm 2.50, 3.16 \pm 1.82, 1.48 \pm 1.05$, and 7.28 ± 1.49) were significantly lower than those of ANS group ($9.68 \pm 0.55, 4.30 \pm 1.07, 2.70 \pm 0.54$, and 8.00 ± 0.00), with significant differences ($t = 8.006, P < 0.001; t = 3.811, P < 0.001; t = 7.271, P < 0.001; t = 3.428, P = 0.001$). The scores of orientation, memory, recall and language ability in patients with moderate and severe GPI were significantly lower than those in mild group, but without significant differences ($t = 0.791, P = 0.433; t = 0.350, P = 0.728; t = 0.250, P = 0.804; t = 1.452, P = 0.153$). Multivariate linear regression analysis showed that age affected MMSE score. The older the GPI patients, the lower the MMSE score ($\beta = -0.365, P < 0.001$). **Conclusions** There was a general decline of cognitive function in patients with general paresis of insane, and age had an effect on cognitive impairment.

【Key words】 General paresis of insane; Asymptomatic neurosyphilis; Cognitive impairment; Mini-Mental State Examination

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.05.008

基金项目: 北京市医管局青苗人才计划 (No. QML20181806)

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; 感染病科国家临床重点专科建设项目

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

麻痹性痴呆 (general paresis of insane, GPI) 是梅毒螺旋体侵犯脑实质所致的大脑神经系统慢性感染性疾病, 主要表现为认知功能障碍和精神行为异常等, 是症状型神经梅毒最严重、最常见的一种临床类型^[1-2], 但目前尚没有统一的诊断金标准, 故误诊漏诊率极高^[3]。未经治疗的麻痹性痴呆患者在发病5年内病死率极高^[4]。近年来, 梅毒死灰复燃, 新发病例大幅增加, 麻痹性痴呆的发病率也随之上升^[5-7]。在过去几十年中, 对麻痹性痴呆的关注主要集中在患者的流行病学史、实验室检查和精神症状, 对其认知障碍的模式仍未明确^[8-9]。故本研究采用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 对GPI患者认知功能进行初步评估并分析其特点, 旨在更好地理解GPI临床症状的演变发展, 为全面认识GPI、降低误诊率以及深入研究其发病机制提供一定的依据, 现报道如下。

资料和方法

一、研究对象

回顾性收集2016年1月至2018年1月首都医科大学附属北京地坛医院神经内科住院的麻痹性痴呆患者 (GPI组) 和同期住院的无症状型神经梅毒 (asymptomatic neurosyphilis, ANS) 患者 (ANS组) 各50例, 两组患者年龄、性别、受教育年限等人口学资料差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 具有可比性, 见表1。

二、诊断标准

参照美国疾病控制和预防中心性传播疾病梅毒治疗指南^[10-11], 本研究神经梅毒诊断标准为: ①血清梅毒学检查阳性; ②脑脊液检查异常 (脑脊液细胞计数或蛋白测定异常, 脑脊液白细胞计数 $\geq 5 \times 10^6/L$ 或蛋白 $> 500 \text{ mg/L}$, 脑脊液性病研究实验室试验 (venereal disease research laboratory test, VDRL) 阳性, 伴或不伴神经系统症状及体征。

本院采用甲苯胺红不加热血清试验 (toluized red unheated serum test, TRUST) 代替VDRL。

GPI组患者符合神经梅毒诊断, 同时有认知功能受损或精神行为异常的表现和客观证据, 除外其他原因如痴呆、精神症状或药物等可影响认知的情况。ANS组患者符合神经梅毒的诊断标准, 但无中枢神经系统阳性症状及体征。

认知评定在普通青霉素静脉滴注治疗前且患者知情同意下进行, 所有测试均被证实具有良好的可靠性和适用性。所有参与者均为右利手, 母语为汉语, 血清抗-HIV阴性。本研究已通过医院医学伦理委员会批准 (批号: QML20181806)。

三、方法

1. 一般资料的收集: 由统一培训的神经内科医师详细记录患者年龄、性别、受教育年限以及病程。

2. 简易精神状态量表测试 (MMSE): 为最常见的认知障碍筛查量表, 简单实用, 在临床和社区调查中得到承认和广泛使用。包括定向力、记忆力、注意力及计算力、回忆力、语言能力、复制图形能力等7个方面, 量表总分范围为0~30分, 得分越高, 提示认知功能越好。受试者在测试前24 h未饮用富含咖啡因、茶碱等的饮料或食物, 测试开始前至少安静休息10 min。

3. 轻度和中重度GPI患者分组: 轻度GPI组, 临床痴呆评估量表 (clinical dementia rating scale, CDR) 0.5~1分, MMSE总分20~25分; 中重度GPI组CDR > 1.0 分, MMSE总分 < 20 分。

四、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。受试者年龄、受教育年限、MMSE总分及各分项得分为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较应用两独立样本 t 检验。性别为计数资料, 统计分析采用卡方检验。以MMSE总分为因变量, 病程、年龄、受教育年限等为自变量, 进行多因素线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表1 GPI组和ANS组患者的一般资料

指标	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)
GPI组	50	53.86 \pm 11.27	36/14	10.32 \pm 3.52	22.23 \pm 9.07
ANS组	50	53.24 \pm 12.90	31/19	12.40 \pm 3.75	27.08 \pm 9.38
统计量		$t = 4.384$	$\chi^2 = 1.310$	$t = 2.859$	$t = 0.831$
P 值		0.191	0.288	0.655	0.668

结 果

一、GPI组和ANS组患者MMSE总分及各项目得分

GPI组患者MMSE总分及各分项得分均低于ANS组, 其中总分及定向力、注意力与计算力、回忆力、语言能力均显著降低, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表2。

二、不同痴呆程度GPI分组患者量表评分

本研究收集GPI中重度病例19例, GPI轻度病例31例, 两组患者年龄、性别、受教育年限和病程等一般资料差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表3。

中重度GPI患者MMSE总分显著低于轻度GPI组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中重度GPI患者的定向力、记忆力、回忆力及语言能力等各分项得分低于轻度组, 但差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表4。

三、GPI患者MMSE评分影响因素的多因素线性回归分析

回归模型: $R = 0.365$, 调整后的 $R^2 = 0.124$, F 值15.051, $P < 0.001$ 。回归方程: $Y = 32.180 - 0.137X$, 其中 X 代表年龄。进入GPI患者MMSE评分影响因素的变量为年龄, 年龄越大, MMSE评分越低, $\beta = -0.365$, $P < 0.001$ 。病程、性别、受教育年限均对MMSE评分无影响 (P 均 > 0.05)。见表5。

表2 GPI组和ANS组患者MMSE总分及各项目得分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	定向力	记忆力	注意力与计算力	回忆力	语言能力	复制图形能力	MMSE总分
GPI组	50	6.78 \pm 2.50	2.96 \pm 0.20	3.16 \pm 1.82	1.48 \pm 1.05	7.28 \pm 1.49	0.84 \pm 0.87	22.50 \pm 5.26
ANS组	50	9.68 \pm 0.55	3.00 \pm 0.00	4.30 \pm 1.07	2.70 \pm 0.54	8.00 \pm 0.00	0.98 \pm 0.14	28.60 \pm 1.56
t 值		8.006	1.429	3.811	7.271	3.428	1.129	7.852
P 值		< 0.001	0.156	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.262	< 0.001

表3 中重度和轻度GPI患者的一般资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)
中重度GPI患者	19	55.96 \pm 11.19	14/5	10.84 \pm 4.03	17.58 \pm 3.71
轻度GPI患者	31	52.61 \pm 11.31	22/9	10.00 \pm 3.19	25.09 \pm 6.22
统计量		$t = 0.999$	$\chi^2 = 0.043$	$t = 0.818$	$t = 0.886$
P 值		0.323	0.836	0.417	0.378

表4 中重度和轻度GPI患者MMSE总分及各项目得分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	定向力	记忆力	注意力与计算力	回忆力	语言能力	复制图形能力	MMSE总分
中重度GPI患者	19	6.42 \pm 2.71	2.94 \pm 0.23	3.73 \pm 0.36	1.47 \pm 0.25	6.89 \pm 2.18	1.00 \pm 0.30	16.74 \pm 2.92
轻度GPI患者	31	7.00 \pm 2.38	2.97 \pm 0.18	3.00 \pm 0.29	1.54 \pm 0.17	7.52 \pm 0.77	0.81 \pm 0.07	25.10 \pm 1.69
P 值		-0.791	-0.350	1.619	-0.307	-1.452	0.683	-13.097
t 值		0.433	0.728	0.112	0.760	0.153	0.498	< 0.001

表5 GPI患者MMSE评分影响因素的多因素线性回归分析

模型 β 值		未标准化系数		标准化系数	t 值	显著性
		标准误差	β 值			
1	常量	32.180	1.770	—	18.178	< 0.001
	年龄	-0.137	0.035	-0.365	-3.880	< 0.001

讨 论

认知是人脑认识和反映客观事物的心理过程,包括记忆、学习、定向、语言、视空间、执行、计算、理解、判断和分析等多个认知域。当1个或多个认知域发生损害,即出现认知功能减退,若导致患者日常生活能力、学习能力、工作能力和社交交往能力明显减退,即称为痴呆^[12-13]。临床上引起痴呆的疾病种类繁多,麻痹性痴呆亦是倍受关注的原因之一。Mukku等^[14]认为在评估痴呆患者时应常规进行梅毒螺旋体筛查,在临床高度怀疑和脑脊液VDRL阴性时,仍需确认其是否为痴呆的病因。故探讨GPI认知障碍特点,早期识别GPI患者,意义重大。

本研究GPI受试者表现出较ANS患者更为显著的认知功能下降,定向力、注意力、计算力、回忆力、语言能力等各方面均受损,表明GPI认知障碍无明显的侧向性,表现为全面的认知功能下降。GPI患者在神经系统中有更多的主诉和阳性体征,认知功能总体下降,表明大脑存在广泛性损伤。Wang等^[15]通过研究轻度认知功能障碍患者的临床和认知特征,发现轻度GPI表现出与轻度阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)相似的记忆、语言、注意、执行及视空间领域认知障碍模式,且随着病程的发展进一步衰退。GPI患者头颅CT或MRI均有不同程度的弥漫性脑萎缩^[16],而病理解剖也证实,GPI患者的大脑半球萎缩,表面覆盖增厚、纤维化的软脑膜,大脑皮质也出现严重的神经元缺失与胶质增生^[17]。Zhong等^[18]发现GPI具有边缘系统广泛受累、双侧海马区神经元细胞损伤以及脑脊液中A β 42、胱抑素C水平显著下降等特点。Luo等^[19]亦发现GPI患者A β 42水平下降,认为A β 42可能为诊断不同类型NS的指标之一。这些从认知损害模式、神经影像、病理解剖及生物学等角度验证了GPI患者全面性认知功能下降的特点。GPI被称为“可逆性痴呆”,早期经规范青霉素驱梅治疗后,其认知功能及预后可得到极大改善。Jiang等^[20]对GPI患者驱梅治疗前后脑电信号分析发现,驱梅治疗6个月后各导联脑电复杂度(Lemple-Zie complexity, LZC)值显著升高。Chen等^[21]研究发现颞叶内侧萎缩评定量表评分与MMSE评分变化呈正相关,驱梅治疗后血清快速血浆反应素(rapid plasma reagin, RPR)滴度正常化的GPI患者认知

功能评分明显改善。故早期识别GPI患者,早诊断、早治疗尤为重要。

本研究通过对比不同痴呆程度GPI患者MMSE评分的变化发现,随着GPI病情加重,各分项认知域的差异无统计学意义,更印证了GPI在疾病的发生发展过程中表现为全面的认知功能受损,而非以单一的某个认知域为突出特点。早期即出现以定向力、记忆力、回忆力及语言能力下降为特点的认知障碍模式,与文献^[22]报道麻痹性痴呆患者头颅核磁主要表现为颞叶内侧和海马萎缩相符。

多因素线性回归分析显示,GPI患者年龄越大,MMSE评分越低。健康人群中,随年龄增长,认知功能也会有一定程度减退。使用无关和相关图片研究年龄对联想记忆的影响,Gutchess等^[23]发现老年人双侧颞叶内侧活动减低,项目间关联的记忆受年龄老化的影响更大。功能性磁共振成像的研究发现,前额叶和颞叶的功能活动减少可能与年龄相关的记忆减退有关^[24]。GPI患者头颅MRI以颞叶内侧萎缩最常见,这些改变在影像学上得以反映。GPI中年龄对认知障碍的影响,是增龄性认知功能减退,还是疾病本身的特点,尚需要加大样本量以进一步研究证实。同时,本研究发现患者病程、性别、受教育年限等对MMSE评分无影响,与陈贲等^[25]研究结果一致。

了解GPI患者的认知特征不仅可以判断GPI大脑认知功能障碍的严重程度,还可以对痴呆进行鉴别诊断。临床上遇到认知障碍及精神行为异常的患者,应警惕麻痹性痴呆型神经梅毒的发生,详细询问病史及筛查梅毒,做到及时诊断和及时治疗。GPI临床表现多样,其认知障碍模式应以多维方式进行评估;MMSE作为最常见的认知障碍筛查量表,具有一定的局限性。下一步将通过增加病例数量,采取更广泛的神经心理学测试,结合脑脊液生物学标志物、神经电生理与神经影像学资料,进行认知功能的长期随访和预后评估。

参 考 文 献

- [1] Marks M, Jarvis JN, Howlett W, et al. Neurosyphilis in Africa: A systematic review[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(8):1-14.
- [2] 廖元兴. 神经梅毒的分型及诊断[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2014, 1(1):88-90.
- [3] Chen YY, Zhang YF, Qiu XH, et al. Clinical and laboratory characteristics in patients suffering from general paresis in the modern era[J]. J Neurol Sci, 2015, 350(1-2):79-83.
- [4] Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review[J].

- CNS Neurosci Ther,2010,16(5):157-168.
- [5] Berger JR, Dean D. Neurosyphilis[J]. Handb Clin Neurol,2014,121(1): 1461-1472.
- [6] Kato H, Ando T. Neurosyphilis and dementia[J]. Brain Nerve, 2016,68(4):309-316.
- [7] Drago F, Merlo G, Ciccarese G, et al. Changes in neurosyphilis presentation: a survey on 286 patients[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2016,30(11):1886-1900.
- [8] 李雪梅, 刘建君. 126例麻痹性痴呆临床分析[J]. 中国民康医学,2009,21(21):2690-2691.
- [9] Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2004,75(12):1727-1730.
- [10] Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. MMWR Recomm Rep,2010,59(RR-12):1-110.
- [11] 樊尚荣, 梁丽芬(编译). 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.
- [12] Levey A, Lah J, Goldstein F, et al. Mild cognitive impairment:an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease[J]. Clin Ther,2006,28(7):911-1001.
- [13] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志,2018,13(98):965-970.
- [14] Mukku S, Safal SS, Pritam R, et al. Neurosyphilis presenting as rapidly progressive psychosis & dementia--A forgotten entity[J]. Asian J Psychiatr,2019,2(40):103-106.
- [15] Wang JH, Guo QH, Zhou PY, et al. Cognitive impairment in mild general paresis of the insane: AD-like pattern[J]. Dement Geriatr Cogn Disord,2011,31(4):284-290.
- [16] Wang X, Yang Y, Wang X, et al. MRI findings and early diagnosis of general paresis of the insane[J]. Neurol Res,2014,36(2):137-142.
- [17] Kato H, Yoshida M, Ando T, et al. Autopsy case of Lissauer's general paresis with rapidly progressive left hemiparesis[J]. Rinsho Shinkeigaku,2009,49(6):348-353.
- [18] Zhong XM, Hou L, Luo XN, et al. Alterations of CSF cystatin C levels and their correlations with CSF A β 40 and A β 42 levels in patients with Alzheimer's disease, dementia with lewy bodies and the atrophic form of general paresis[J]. PLoS One,2013,8(1):e55328.
- [19] Luo X, Shi H, Hou L, et al. Different cerebrospinal fluid levels of Alzheimer-type biomarker A β 42 between general paresis and asymptomatic neurosyphilis[J]. Eur J Neurol,2015,22(5):853-858.
- [20] Jiang MJ, Zhang HJ, Li WR, et al. Analysis of EEG Lempel-Ziv complexity and the correlative aspects before and after treatment of anti-syphilis therapy for neurosyphilis[J]. Neurol Res,2019,41(3):199-203.
- [21] Chen B, Shi HS, Hou L, et al. Medial temporal lobe atrophy as a predictor of poor cognitive outcomes in general paresis[J]. Early Interv Psychiatry,2019,13(1):30-38.
- [22] Nagappa M, Sinha S, Taly ABN, et al. Neurosyphilis: MRI features and their phenotypic correlation in a cohort of 35 patients from a tertiary care university hospital[J]. Neuroradiology,2013,55(4):379-388.
- [23] Gutchess AH, Park DC. Effects of aging on associative memory for related and unrelated pictures[J]. Cong Psychol,2009,21(2):235-254.
- [24] Fandakova Y, Lindenberger U, Shing YL. Deficits in process-specific prefrontal and hippocampal activations contribute to adult age differences in episodic memory interference[J]. Cere Cortex,2014,24(7):1832-1844.
- [25] 陈贲, 施海珊, 钟笑梅, 等. 麻痹性痴呆患者认知功能障碍与精神行为症状的随访研究[J]. 中华精神科杂志,2017,50(3):226-230.
- (收稿日期: 2019-12-10)
(本文编辑: 孙荣华)

姜美娟, 李务荣, 吴雅丽, 等. 50例麻痹性痴呆患者认知障碍特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(5):401-405.