

# 脑脊液性病研究实验室试验和甲苯胺红不加热试验在不同类型神经梅毒检测中的一致性分析

何艳群<sup>1</sup> 伦文辉<sup>2</sup> 许东梅<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 探讨不同类型神经梅毒的实验室诊断中脑脊液(CSF)甲苯胺红不加热试验(TRUST)对性病研究实验室试验(VDRL)的可替代性以及脑脊液检查(白细胞计数及蛋白水平)的辅助诊断效果差异。**方法** 收集2013年4月至2018年7月于首都医科大学附属北京地坛医院初诊且未经治疗的人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性神经梅毒患者共122例。入组患者分为无症状神经梅毒组(60例),早期神经梅毒组(17例)和晚期神经梅毒组(45例)。采用Fisher确切概率检验和Kappa检验对各组患者脑脊液VDRL和TRUST的检出率及一致性进行评价,并回顾性分析各组CSF-VDR阳性患者脑脊液白细胞计数及蛋白含量,进而对脑脊液常规检查的辅助诊断效果进行评价。**结果** 无症状、早期和晚期神经梅毒患者CSF-VDR阳性率分别为46.7%(28/60)、100%(17/17)和97.8%(44/45);CSF-TRUST阳性率分别为43.3%(26/60)、64.7%(11/17)和86.7%(39/45)。无症状组(46.7% vs. 43.3%,  $P = 0.804$ )与晚期神经梅毒组(97.8% vs. 86.7%,  $P = 0.063$ )患者CSF-VDR与CSF-TRUST阳性率差异均无统计学意义;而早期神经梅毒患者二者差异有统计学意义(100% vs. 64.7%,  $P = 0.031$ )。CSF-VDR和CSF-TRUST的诊断结果在无症状和晚期神经梅毒患者中Kappa值分别为0.462( $P < 0.001$ )和0.257( $P = 0.01$ ),提示两种检测方法诊断结果一致性一般。无症状、早期和晚期神经梅毒组CSF-VDR阳性患者脑脊液白细胞计数灵敏度分别为71.4%(20/28)、70.6%(12/17)和77.3%(34/44),脑脊液蛋白水平灵敏度分别为35.7%(10/28)、70.6%(12/17)和81.8%(36/44)。无症状神经梅毒组VDRL阳性患者CSF白细胞计数灵敏度与CSF蛋白水平灵敏度有统计学差异( $\chi^2 = 7.179$ ,  $P = 0.007$ );早期神经梅毒组VDRL阳性和TRUST阳性患者CSF蛋白水平灵敏度有统计学差异( $\chi^2 = 3.939$ ,  $P = 0.047$ )。**结论** 无症状和晚期神经梅毒患者的诊断中TRUST可替代VDRL;而早期神经梅毒患者的实验室诊断中,TRUST的检出率低于VDRL。因CSF-VDR和CSF-TRUST一致性较差,如有条件同时开展两项检查可较大幅度提高神经梅毒检出率。

**【关键词】** 神经梅毒; 甲苯胺红不加热试验; 性病研究实验室试验

**Consistency analysis of cerebrospinal fluid venereal disease research laboratory test and toluidine red unheated serum test in different types of neurosyphilis** He Yanqun<sup>1</sup>, Lun Wenhui<sup>2</sup>, Xu Dongmei<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2</sup>Department of Dermatology and Venereology, <sup>3</sup>Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Xu Dongmei, Email: xdm1b@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate whether cerebrospinal fluid (CSF) toluidine red unheated serum test (TRUST) could replace venereal disease research laboratory test (VDRL) in laboratory diagnosis of neurosyphilis, and the difference in the auxiliary diagnostic effect of cerebrospinal fluid examination [including white blood cell (WBC) count and protein levels]. **Methods** Total of 122 untreated patients with human immunodeficiency virus (HIV)-negative neurosyphilis who were first diagnosed in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from April 2013 to July 2018 were enrolled. The patients were divided into asymptomatic group (60 cases), early neurosyphilis group (17 cases) and late neurosyphilis group (45

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.04.001

基金项目: 首都特色课题 (No. Z181100001718140)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院检验科<sup>1</sup>、皮肤性病科<sup>2</sup>、神经内科<sup>3</sup>

通信作者: 许东梅, Email: xdm1b@163.com

cases). The detection rate and consistency of CSF-VDRL and CSF-TRUST in each group were evaluated by Fisher exact probability test and Kappa test, and the retrospective analysis of WBC count and protein content in cerebrospinal fluid of VDRL positive patients were performed to evaluate the auxiliary diagnostic effect of routine CSF examination. **Results** The positive rates of CSF-VDRL in asymptomatic group, early and late neurosyphilis groups were 46.7% (28/60), 100% (17/17) and 97.8% (44/45), respectively, and the positive rates of CSF-TRUST were 43.3% (26/60), 64.7% (11/17) and 86.7% (39/45), respectively. The positive rates of CSF-VDRL and CSF-TRUST were not significantly different in asymptomatic group ( $P = 0.804$ ) and late neurosyphilis group ( $P = 0.063$ ), however, there was significant difference in early neurosyphilis group ( $P = 0.031$ ). Kappa coefficients of diagnosis results of CSF-VDRL and CSF-TRUST were 0.462 ( $P < 0.001$ ) and 0.257 ( $P = 0.01$ ) in asymptomatic group and late neurosyphilis group, respectively, indicating that consistency between the two detection methods was moderate. The sensitivity of CSF WBC count of patients with CSF-VDRL positive in asymptomatic group, early and late neurosyphilis groups were 71.4% (20/28), 70.6% (12/17) and 77.3% (34/44), respectively, and the sensitivity of CSF protein level were 35.7% (10/28), 70.6% (12/17) and 81.8% (36/44), respectively. The sensitivity of CSF WBC count and CSF protein of patients with VDRL positive in asymptomatic neurosyphilis group were significantly different ( $\chi^2 = 7.179$ ,  $P = 0.007$ ). The sensitivity of CSF protein level of patients with VDRL positive and TRUST positive in the early neurosyphilis group were significantly different ( $\chi^2 = 3.939$ ,  $P = 0.047$ ). **Conclusions** CSF-TRUST could replace CSF-VDRL in the diagnosis of asymptomatic and late neurosyphilis patients, however, the detection rate of CSF-TRUST of patients with early neurosyphilis was lower than that of CSF-VDRL. Because of the poor consistency of CSF-VDRL and CSF-TRUST, the detection rate of neurosyphilis could be greatly improved if the two methods were carried out at the same time.

**【Key words】** Neurosyphilis; Toluidine red unheated serum test; Venereal disease research laboratory test

梅毒是由梅毒螺旋体 (*treponema pallidum*, TP) 引起的一种全身系统性传染病。梅毒螺旋体可侵入中枢神经系统 (central nerve system, CNS) 引起脑膜、脑膜血管、脑实质或脊髓损伤进而诱发神经梅毒 (neurosyphilis, NS) [1]。神经梅毒可分为无症状和有症状, 或分为早期 (初次感染后1~2年) 和晚期神经梅毒 [2], 典型的早期神经梅毒包括梅毒性脑膜炎 (有或无症状) 及脑膜血管梅毒, 晚期神经梅毒包括麻痹性痴呆和脊髓痨 [3]。临床中大多数神经梅毒患者为无症状或表现为非典型症状 (如癫痫、眼科症状、卒中、精神行为异常或性格改变) [4-5], 此类患者早期诊断困难, 且漏诊及误诊率极高。

神经梅毒的诊断是基于对患者临床表现、梅毒血清学及脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 指标的综合分析 [6], 但因无症状神经梅毒患者仅有梅毒血清学证据而缺乏神经系统症状, 脑脊液指标的准确性对此类患者的诊断具有重要意义。目前脑脊液性病研究实验室试验 (venereal disease research laboratory test, VDRL) 是全球范围内公认的神经梅毒主要诊断方法 [7], 研究显示虽然其敏感性较低 (27%~82%) [8-10], 但VDRL具有极高的特异性, 试验结果提示阳性且排除样品污染后即可确诊为神经梅毒 [11-12]。但因VDRL存在抗原不稳定, 且国

内尚无官方批准的商业化试剂等缺点, 导致其在临床上难以推广。甲苯胺红不加热试验 (toluidine red unheated serum test, TRUST) 是采用VDRL抗原重悬于甲苯胺红溶液制备而成的 [13], 主要用于梅毒实验室诊断的血清学检测。因TRUST试验操作较为简便且试剂易于获得, 目前在神经梅毒脑脊液检测中得到越来越广泛的应用, 我国2018年发布的中华人民共和国卫生行业标准《梅毒诊断》规定VDRL或TRUST试验结果阳性均可作为神经梅毒实验室确诊的条件 [14]。本研究通过对无症状及早晚期神经梅毒患者脑脊液TRUST和VDRL阳性率分别进行对比, 探讨两种检测方法在神经梅毒诊断中的应用, 为提高神经梅毒确诊率提供一定依据, 报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2013年4月至2018年7月于首都医科大学附属北京地坛医院初诊, 抗-HIV筛查均为阴性的122例神经梅毒患者, 其中男性80例、女性42例, 平均年龄为 (46.81 ± 13.16) 岁。本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准 [批号: 京地伦科字 (2017) 第 (025) -01号]。

收集入组患者的临床资料,包括性别、年龄、脑脊液白细胞、脑脊液白蛋白、脑脊液TRUST、脑脊液VDRL和血清TRUST等数据。

## 二、方法

1. 入组患者均取肘静脉血4 ml, 2 500 r/min (离心半径 $r = 17.5$  cm)、离心15 min分离血清;常规腰椎穿刺术留取脑脊液2 ml。同一患者的血清及脑脊液同时收集后配对送检。

2. VDRL试剂盒购自美国BD公司, TRUST试剂盒购自上海荣盛生物药业有限公司, VDRL及TRUST试验操作及结果判定均严格按照试剂盒说明书进行。脑脊液白细胞计数由Sysmex-XN 1000全自动血细胞分析仪完成,脑脊液蛋白含量测定由日立LABOSPECT 008 AS全自动生化分析仪完成。

3. 分组:梅毒诊断标准<sup>[14-15]</sup>为:①梅毒螺旋体颗粒凝集试验(treponema pallidum particle agglutination, TPPA)阳性;②出现神经系统症状和体征;③脑脊液TRUST阳性或脑脊液白细胞 $> 5$ 个/ $\mu$ l或脑脊液蛋白 $> 45$  mg/dl(符合上述①~③项确诊为有症状神经梅毒;符合上述①、③项确诊为无症状神经梅毒)。

根据以上标准将入组患者分为无症状神经梅毒组、早期神经梅毒组(包括脑脊膜型及脑膜血管型)和晚期神经梅毒组(包括脊髓痨及麻痹性痴呆);一致率=(双阳性病例数+双阴性病例数)/总病例数。

4. 采用流行病学方法评价CSF常规检测(白细胞计数及蛋白含量测定)的灵敏度,灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性) $\times 100\%$ 。

## 三、统计学处理

应用SPSS 17.0软件进行统计学分析。患者年龄

为呈正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较采用单因素方差分析(Tukey检验),整体比较后组间两两比较采用LSD- $t$ 检验;性别和不同试验方法(VDRL及TRUST)检出率比较采用 $R \times 2$ 列联表的卡方检验或Fisher确切概率法检验。CSF-VDRL与CSF-TRUST结果的一致性分析使用Kappa检验(Kappa系数取值0~1, Kappa系数 $> 0.75$ 表示一致性好, $< 0.4$ 表示一致性较差)。脑脊液白细胞计数及蛋白含量值不服从正态分布,采用M(P25, P75)表示。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

入组患者一般资料详见表1,无症状、早期及晚期神经梅毒组患者性别( $\chi^2 = 30.20$ 、 $P < 0.001$ )及年龄( $F = 15.059$ 、 $P < 0.001$ )差异均具有统计学意义;组间两两比较显示,无症状神经梅毒组男性比例显著低于早期神经梅毒组( $\chi^2 = 14.639$ 、 $P < 0.001$ )及晚期神经梅毒组( $\chi^2 = 21.878$ 、 $P < 0.001$ );早期神经梅毒组与晚期神经梅毒组患者性别比例分布无统计学意义( $\chi^2 = 0.142$ 、 $P = 0.706$ )。无症状神经梅毒组与早期神经梅毒组( $t = -13.26$ 、 $P < 0.001$ )及晚期神经梅毒组( $t = -11.26$ 、 $P < 0.001$ )患者年龄差异均有统计学意义;早期神经梅毒组与晚期神经梅毒组患者年龄差异无统计学意义( $t = 1.195$ 、 $P = 0.828$ ),以上结果与我国神经梅毒流行病学特点基本一致,即有症状神经梅毒在年龄较大的男性梅毒患者中高发<sup>[16]</sup>。

表1 入组患者的一般资料

组别	例数	性别(男/女,例)	年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)
无症状神经梅毒	60	25/35	41.06 $\pm$ 12.69
早期神经梅毒	17	16/1	52.71 $\pm$ 15.11
脑脊膜型	6	6/0	45.50 $\pm$ 14.80
脑膜血管型	11	10/1	56.64 $\pm$ 14.40
晚期神经梅毒	45	39/6	50.71 $\pm$ 10.43
脊髓痨	8	7/1	56.50 $\pm$ 9.99
麻痹性痴呆	37	32/5	49.46 $\pm$ 10.22
统计量		$\chi^2 = 30.20$	$F = 15.059$
P值		$< 0.001$	$< 0.001$

注:组间两两比较:性别:无症状神经梅毒 vs. 早期神经梅毒(Pearson卡方检验): $\chi^2 = 14.639$ 、 $P < 0.001$ , 无症状神经梅毒 vs. 晚期神经梅毒(Pearson卡方检验): $\chi^2 = 21.878$ 、 $P < 0.001$ , 早期神经梅毒 vs. 晚期神经梅毒(连续校正卡方检验): $\chi^2 = 0.142$ 、 $P = 0.706$ ;年龄:无症状神经梅毒 vs. 早期神经梅毒: $t = -13.26$ 、 $P < 0.001$ , 无症状神经梅毒 vs. 晚期神经梅毒: $t = -11.26$ 、 $P < 0.001$ , 早期神经梅毒 vs. 晚期神经梅毒: $t = -1.195$ 、 $P = 0.828$

二、无症状、早期及晚期神经梅毒组患者脑脊液VDRL与TRUST检测阳性率及一致性

1. 无症状神经梅毒组患者脑脊液VDRL及TRUST阳性率及一致性：对60例无症状组患者脑脊液分别进行VDRL及TRUST检测，检出率差异无统计学意义（46.7% vs. 43.3%， $P = 0.804$ ），其中VDRL试验阳性28例，阳性率为46.7%，TRUST试验阳性26例，阳性率为43.3%。VDRL及TRUST试验结果一致的病例数为44例（73.4%），其中双阳性结果为19例（31.7%），双阴性结果为25例（41.7%），VDRL试验单阳性结果为9例（15.0%），TRUST试验单阳性结果为7例（11.7%），两种检测方法Kappa系数为0.462（ $P < 0.001$ ），提示一致性一般。见表2。

2. 早期神经梅毒组患者脑脊液VDRL及TRUST阳性率及一致性：早期神经梅毒组患者脑脊液中VDRL及TRUST检出率差异有统计学意义（100% vs. 64.7%， $P = 0.031$ ），其中VDRL试验阳性17例，阳性率为100%，TRUST试验阳性11例，阳性率为64.7%。VDRL及TRUST试验结果一致的病例数为11例（64.7%），均为双阳性病例，VDRL试验单阳性结果为6例（35.3%）。见表2。

3. 晚期神经梅毒组患者脑脊液VDRL及TRUST阳性率及一致性：45例晚期神经梅毒组患者脑脊液中VDRL及TRUST检出率差异无统计学意义（97.8% vs. 86.7%， $P = 0.063$ ），其中VDRL试验阳性44例，阳性率为97.8%，TRUST试验阳性39例，阳性率为86.7%。VDRL及TRUST试验结果一致的病例数为40例（88.9%），其中双阳性结果为39例（86.7%），双阴性结果为1例（2.2%），VDRL试验单阳性结果为5例（11.1%），两种检测方法Kappa系数为0.257，提示一致性较差（ $P = 0.01$ ）。见表2。

三、脑脊液白细胞计数和蛋白含量测定的灵敏性

1. 无症状神经梅毒组：无症状神经梅毒组VDRL阳性患者脑脊液中白细胞计数为10.0（4.3，20.0）个/ $\mu\text{l}$ ，白细胞异常病例为20例（ $> 5$ 个/ $\mu\text{l}$ ），灵敏度为71.4%；脑脊液蛋白含量为35.0（24.5，46.5）mg/dl，蛋白含量异常病例为10例（ $> 45$  mg/dl），灵敏度为35.7%，与白细胞计数灵敏度有统计学差异（ $\chi^2 = 7.179$ 、 $P = 0.007$ ）。无症状神经梅毒组TRUST阳性患者脑脊

液中白细胞计数为7.0（3.0，28.5）个/ $\mu\text{l}$ ，白细胞异常病例为15例（ $> 5$ 个/ $\mu\text{l}$ ），灵敏度为57.7%；脑脊液蛋白含量为36.6（27.3，45.7）mg/dl，蛋白含量异常病例为8例（ $> 45$  mg/dl），灵敏度为30.8%，与白细胞计数灵敏度差异无统计学意义（ $\chi^2 = 3.820$ 、 $P = 0.051$ ）；且TRUST阳性与VDRL阳性患者脑脊液白细胞计数和蛋白含量灵敏度差异均无统计学意义（ $P$ 均 $> 0.05$ ），见表3。

2. 早期神经梅毒组：早期神经梅毒组VDRL阳性患者脑脊液中白细胞计数为10.0（5.0，105.0）个/ $\mu\text{l}$ ，白细胞异常病例为12例（ $> 5$ 个/ $\mu\text{l}$ ），灵敏度为70.6%；脑脊液蛋白含量为49.4（31.3，79.8）mg/dl，蛋白含量异常病例为12例（ $> 45$  mg/dl），灵敏度为70.6%，与白细胞计数灵敏度无统计学差异（ $\chi^2 = 0.000$ 、 $P = 1.000$ ）。早期神经梅毒组TRUST阳性患者脑脊液中白细胞计数为74.0（10.0，200.0）个/ $\mu\text{l}$ ，白细胞异常病例为10例（ $> 5$ 个/ $\mu\text{l}$ ），灵敏度为90.9%，与VDRL阳性患者白细胞计数灵敏度差异无统计学意义（ $\chi^2 = 1.638$ 、 $P = 0.201$ ）；脑脊液蛋白含量测定为65.2（46.0，88.4）mg/dl，蛋白含量异常病例为11例（ $> 45$  mg/dl），灵敏度为100%，与白细胞计数灵敏度差异无统计学意义（ $\chi^2 = 1.048$ 、 $P = 0.306$ ），而与VDRL阳性患者脑脊液蛋白水平灵敏度差异有统计学意义（ $\chi^2 = 3.939$ 、 $P = 0.047$ ），见表3。

表2 三组神经梅毒患者脑脊液VDRL和TRUST检测结果 [例(%)]

TRUST	例数	VDRL	
		+	-
无症状神经梅毒组	60	28 (46.7)	32 (53.3)
+	26	19 (31.7)	7 (11.7)
-	34	9 (15.0)	25 (41.7)
早期神经梅毒组	17	17 (100.0)	0 (0.0)
+	11	11 (64.7)	0 (0.0)
-	6	6 (35.3)	0 (0.0)
晚期神经梅毒组	45	44 (97.8)	1 (2.2)
+	39	39 (86.7)	0 (0.0)
-	6	5 (11.1)	1 (2.2)

注：各组患者VDRL与TRUST检出率的比较采用Fisher确切概率检验：无症状神经梅毒组患者检出率差异无统计学意义（46.7% vs. 43.3%， $P = 0.804$ ），一致率为73.4%（44/60）；早期神经梅毒组患者检出率差异有统计学意义（100% vs. 64.7%， $P = 0.031$ ），一致率为64.7%（11/17）；晚期神经梅毒组患者检出率差异无统计学意义（97.8% vs. 86.7%， $P = 0.063$ ），一致率为88.9%（40/45）。

表3 各组 VDRL 或 TRUST 阳性患者脑脊液白细胞计数和蛋白含量

组别	例数	CSF白细胞		CSF蛋白		CSF白细胞异常 vs. CSF蛋白异常	
		计数	异常病例 (> 5个/ $\mu$ l)	含量	异常病例 (> 45 mg/dl)	$\chi^2$ 值	P值
		[M (P25, P75), 个/ $\mu$ l]	[例 (%)]	[M (P25, P75), mg/dl]	[例 (%)]		
无症状神经梅毒组							
VDRL阳性	28	10.0 (4.3, 20.0)	20 (71.4)	35.0 (24.5, 46.5)	10 (35.7)	7.179	0.007
TRUST阳性	26	7.0 (3.0, 28.5)	15 (57.7)	36.6 (27.3, 45.7)	8 (30.8)	3.820	0.051
$\chi^2$ 值			1.115		0.148		
P值			0.291		0.700		
早期神经梅毒组							
VDRL阳性	17	10.0 (5.0, 105.0)	12 (70.6)	49.4 (31.3, 79.8)	12 (70.6)	0.000	1.000
TRUST阳性	11	74.0 (10.0, 200.0)	10 (90.9)	65.2 (46.0, 88.4)	11 (100.0)	1.048	0.306
$\chi^2$ 值			1.638		3.939		
P值			0.201		0.047		
晚期神经梅毒组							
VDRL阳性	44	16.5 (6.0, 47.0)	34 (77.3)	66.4 (44.9, 91.5)	36 (81.8)	0.279	0.597
TRUST阳性	39	16.0 (6.0, 48.0)	31 (79.5)	66.4 (45.0, 94.5)	32 (82.1)	0.083	0.774
$\chi^2$ 值			0.060		0.001		
P值			0.807		0.978		

3. 晚期神经梅毒组：晚期神经梅毒组VDRL阳性患者脑脊液中白细胞计数为16.5 (6.0, 47.0) 个/ $\mu$ l, 白细胞异常病例为34例 (> 5个/ $\mu$ l), 灵敏度为77.3%; 脑脊液蛋白含量为66.4 (44.9, 91.5) mg/dl, 蛋白含量异常病例为36例 (> 45 mg/dl), 灵敏度为81.8%, 与白细胞计数灵敏度差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.279$ 、 $P = 0.597$ )。晚期神经梅毒组TRUST阳性患者脑脊液中白细胞计数为16.0 (6.0, 48.0) 个/ $\mu$ l, 异常病例为31例 (> 5个/ $\mu$ l), 灵敏度为79.5%; 脑脊液蛋白含量为66.4 (45.0, 94.5) mg/dl, 蛋白含量异常病例为32例 (> 45 mg/dl), 灵敏度为82.1%, 与白细胞计数灵敏度差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.083$ 、 $P = 0.774$ ); 且TRUST阳性与VDRL阳性患者脑脊液白细胞计数和蛋白含量灵敏度差异均无统计学意义 ( $P$ 均 > 0.05), 见表3。

## 讨 论

目前神经梅毒的实验室诊断采用脑脊液生化检测 (蛋白含量)、常规检测 (白细胞计数) 及VDRL或TRUST试验相结合的方法<sup>[17-19]</sup>。虽然VDRL为全球范围内公认的神经梅毒主要诊断方法<sup>[7]</sup>, 但因其操作复杂且国内尚无经国家批准的商用试剂, 导致VDRL在临床上的应用及推广受到不利影响。

TRUST试验中甲苯胺红颗粒标记的抗原可在室温下保持稳定, 且其结果可肉眼观察, 出现絮状沉淀则为阳性<sup>[13, 20]</sup>, 且TRUST操作较为简便, 且我国已有多种商业化试剂, 故TRUST在神经梅毒脑脊液检测中得到越来越广泛的应用。本研究比较122例不同类型 (无症状、有症状早期和晚期) 神经梅毒患者脑脊液样本VDRL和TRUST检测结果, 探讨TRUST试验在不同类型神经梅毒实验室诊断中的应用价值。

本研究结果显示CSF-VDRL阳性检出率在早期神经梅毒患者中显著高于CSF-TRUST; 在无症状及晚期神经梅毒患者中, VDRL阳性检出率仅略高于TRUST, 与黄进梅等<sup>[21]</sup>研究一致, 即在无症状、早期及晚期神经梅毒患者中, VDRL阳性检出率均高于TRUST试验, 但两种检测方法阳性率仅在早期神经梅毒患者中差异有统计学意义, 故推测在无症状及晚期神经梅毒患者的诊断中, TRUST可替代VDRL, 与以往研究结果基本一致<sup>[22-24]</sup>。早期神经梅毒患者的实验室诊断中, TRUST阳性检出率低于VDRL, 提示若以TRUST代替VDRL则应加强对神经系统症状和体征及其他辅助诊断指标的综合判断以提高确诊率, 如梅毒患者出现非典型神经系统症状或体征 (头痛、呕吐、情绪低落、记忆力减退、偏瘫、失语、癫痫等) 则应补充电生理、神经心理及影像学 (核磁共振成像、头颈部CT血管

造影、数字减影血管造影等)等检查以提高神经梅毒的确诊率。此外, Kappa一致性分析提示CSF-VDRL及CSF-TRUST在无症状及晚期神经梅毒患者中一致性一般, 笔者认为如有条件同时开展CSF-VDRL和CSF-TRUST检查可较大幅度的提高神经梅毒检出率, 从而避免漏诊。

因脑脊液VDRL和TRUST均存在检出率较低, 尤其在无症状神经梅毒患者中极易造成漏诊, 各国神经梅毒诊断标准中均将脑脊液白细胞计数和蛋白含量测定列为神经梅毒诊断重要的辅助指标<sup>[14, 19, 25]</sup>。本研究对各组CSF-VDRL和CSF-TRUST阳性患者脑脊液白细胞计数及蛋白含量进行回顾性分析, 结果显示在无症状神经梅毒患者的实验室诊断中, 脑脊液白细胞计数灵敏度优于脑脊液蛋白含量测定, 而在有症状神经梅毒患者(包括早期及晚期神经梅毒)中两者灵敏度则基本一致, 故推测在无症状神经梅毒的实验室诊断中, 除CSF-VDRL或CSF-TRUST外, 脑脊液白细胞计数亦可作为神经梅毒诊断的主要指标。

综上, 本研究通过对不同类型(无症状、早期及晚期)神经梅毒患者脑脊液VDRL和TRUST检测结果进行比较, 认为在无症状及晚期神经梅毒患者的诊断中TRUST可替代VDRL, 而在早期神经梅毒患者的实验室诊断中, TRUST的检出率低于VDRL, 应加强其他辅助指标的综合检测及分析以提高检出率, 此外, 同时开展CSF-VDRL和CSF-TRUST检查可较大幅度地提高神经梅毒检出率进而降低漏诊率。同时, 在无症状神经梅毒患者实验室诊断中, 脑脊液白细胞计数亦可作为主要诊断指标。

### 参 考 文 献

[1] Fenton KA, Breban R, Vardavas R, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century[J]. *Lancet Infect Dis*,2008,8(4):244-253.

[2] Ropper AH. Neurosyphilis[J]. *N Engl J Med*,2019,381(14):1358-1363.

[3] Gonzalez H, Korolnik JJ, Marra CM. Neurosyphilis[J]. *Seminars in Neurology*,2019,39(4):448-455.

[4] Skalnaya A, Fominykh V, Ivashchenko R, et al. Neurosyphilis in the modern era: Literature review and case series[J]. *J Clin Neurosci*,2019,69:67-73.

[5] Khamaysi Z, Bergman R, Telman G, et al. Clinical and imaging findings in patients with neurosyphilis: a study of a cohort and review of the literature[J]. *Int J Dermatol*,2014,53(7):812-819.

[6] Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment

guidelines[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*,2015,64(33):1-137.

[7] 陈春晓, 蒋荣猛. 神经梅毒临床及实验室诊断相关因素的分析 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2014,8(5):56-59.

[8] Conde-Sendín MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, et al. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients[J]. *Eur Neurol*,2004,52(1):29-35.

[9] 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.

[10] Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, et al. The rapid plasma reagin test cannot replace the Venereal Disease Research Laboratory test for neurosyphilis diagnosis[J]. *Sex Transm Dis*,2012,39(6):453-457.

[11] 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.

[12] 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):397-402.

[13] Pettit DE, Larsen SA, Harbec PS, et al. Toluidine red unheated serum test, a nontreponemal test for syphilis[J]. *J Clin Microbiol*, 1983,18(5):1141-1145.

[14] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准WS273-2018[S]. 北京: 中国标准出版社,2018:3.

[15] Marra CM. Neurosyphilis[J]. *Continuum (Minneapolis)*,2015,21(6):1714-1728.

[16] Ning Z, Fu J, Zhuang MH, et al. HIV and syphilis epidemic among MSM and non-MSM aged 50 and above in Shanghai, China: A yearly cross-sectional study, 2008-2014[J]. *Glob Public Health*,2018,13(11):1625-1633.

[17] 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.

[18] Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action[EB/OL]. Geneva:WHO,2007. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rhs/9789241595858/en/>.

[19] Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2014,28(12):1581-1593.

[20] 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.

[21] 黄进梅, 曾维英, 薛耀华, 等. 脑脊液VDRL, TRUST, IgM抗体检测对神经梅毒的诊断价值[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*,2016,23(4):240-242.

[22] Jiang Y, Chen X, Ma X, et al. The usefulness of toluidine red unheated serum test in the diagnosis of HIV-negative neurosyphilis[J]. *Sex Transm Dis*,2011,38(3):244-245.

[23] Weiming Gu, Yang Yang, Lei Wu, et al. Comparing the performance characteristics of CSF-TRUST and CSF-VDRL for syphilis: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*,2013,3(2):e002204.

[24] 苏宗义, 龚爱红, 隋青, 等. 脑脊液TP-ELISA, TRUST和VDRL检测对神经梅毒的诊断价值探讨[J]. *中国微生态学杂志*,2014,26(12):1411-1413.

[25] 柯吴坚, 杨斌译. 2015美国疾病预防控制中心性传播疾病(梅毒)诊疗指南[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*,2015,22(4):343-344.

(收稿日期: 2020-12-30)

(本文编辑: 孙荣华)

何艳群, 伦文辉, 许东梅. 脑脊液性病研究实验室试验和甲苯胺红不加热试验在不同类型神经梅毒检测中的一致性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021,15(4):217-222.