

# 60例人类免疫缺陷病毒感染者/获得性免疫缺陷综合征合并神经梅毒患者临床和实验室特征

魏春波<sup>1</sup> 万钢<sup>2</sup> 许东梅<sup>3</sup> 赵兴云<sup>1</sup> 袁柳凤<sup>1</sup> 吴焱<sup>1</sup> 伦文辉<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 分析人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并无症状神经梅毒(ANS)和症状性神经梅毒(SNS)患者的临床及实验室特征,并探讨SNS的危险因素。**方法** 收集2014年1月至2021年8月首都医科大学附属北京地坛医院住院确诊为神经梅毒的60例HIV/AIDS患者的临床资料,采用Spearman相关分析患者CD4<sup>+</sup>T细胞计数与脑脊液指标的相关性;并根据临床症状或体征分为ANS组(23例)和SNS组(37例),分析两组患者的临床特征、血清学及脑脊液指标,并采用多因素Logistic回归分析ANS患者进展为SNS的危险因素。**结果** 入组患者均为男性,中位年龄32.5岁,SNS组驱梅治疗和抗逆转录病毒治疗(ART)者均为6例(16.22%),显著低于ANS组[18例(78.26%)和16例(69.57%)]( $\chi^2 = 22.750$ 、 $P = 0.001$ ,  $\chi^2 = 17.383$ 、 $P < 0.001$ );CSF TRUST滴度分布差异有统计学意义( $P = 0.030$ ),SNS组CSF TRUST阳性患者29例(78.38%),显著高于ANS组[9例(39.13%)]( $\chi^2 = 8.013$ 、 $P = 0.005$ )。入院时血清TRUST滴度分布差异有统计学意义( $P = 0.026$ ),SNS组患者入院时血清TRUST滴度[1:128(1:32, 1:256) vs. 1:32(1:8, 1:64);  $Z = -3.303$ 、 $P = 0.001$ ]和CSF-WBC计数[45(18.5, 92)个/ $\mu$ l vs. 15(6, 22)个/ $\mu$ l;  $Z = -3.613$ 、 $P < 0.001$ ]均显著高于ANS组;而CSF葡萄糖浓度[2.9(2.5, 3.5) mmol/L vs. 3.3(3.0, 4.0) mmol/L;  $Z = -2.266$ 、 $P = 0.023$ ]显著低于ANS组。两组患者年龄、CSF蛋白含量、CSF蛋白异常率、CSF氯化物浓度、CD4<sup>+</sup>T细胞计数以及CD4<sup>+</sup>T细胞计数 $< 200$ 个/ $\mu$ l患者比例差异均无统计学意义。CD4<sup>+</sup>T细胞计数与脑脊液蛋白含量( $r = -0.498$ 、 $P < 0.001$ )、脑脊液葡萄糖浓度( $r = 0.442$ 、 $P < 0.001$ )、脑脊液氯化物浓度( $r = 0.289$ 、 $P = 0.025$ )均有一定相关性。多因素Logistic回归分析显示,有驱梅治疗史( $OR = 0.060$ 、 $P = 0.001$ )为ANS进展为SNS的保护性因素;入院时血清TRUST滴度( $OR = 1.489$ 、 $P = 0.039$ )、ln脑脊液白细胞计数( $OR = 2.690$ 、 $P = 0.007$ )为ANS进展为SNS的危险性因素。血清TRUST滴度每升高1个滴度,ANS进展为SNS的风险增加1.489倍;脑脊液白细胞计数每增加1个ln值,ANS进展为SNS的风险增加2.690倍。**结论** 患者CD4<sup>+</sup>T细胞计数越低,脑脊液蛋白含量越高,而脑脊液葡萄糖浓度、脑脊液氯化物浓度则越低;驱梅治疗可降低SNS发生率,血清TRUST滴度及脑脊液白细胞计数升高可能增加ANS进展为SNS的风险。

**【关键词】** 人类免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; CD4<sup>+</sup>T细胞; 脑脊液; 无症状神经梅毒; 症状神经梅毒; 危险因素

**Clinical and laboratory characteristics of neurosyphilis in 60 patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome** Wei Chunbo<sup>1</sup>, Wan Gang<sup>2</sup>, Xu Dongmei<sup>3</sup>, Zhao Xingyun<sup>1</sup>, Yuan Liufeng<sup>1</sup>, Wu Yan<sup>1</sup>, Lun Wenhui<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Dermatology, the National Clinical Key Department of Infectious Diseases; <sup>2</sup>Department of Medical Records Statistics, <sup>3</sup>Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Lun Wenhui, Email: lunwenhui@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical and laboratory characteristics of asymptomatic

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.04.006

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院皮肤性病科(感染病科国家临床重点专科)<sup>1</sup>、病案统计科<sup>2</sup>、神经内科<sup>3</sup>

通信作者: 伦文辉, Email: lunwenhui@163.com

neurosyphilis (ANS) and symptomatic neurosyphilis (SNS) in patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS), and to analyze the risk factors of SNS.

**Methods** Total of 60 HIV/AIDS inpatients with neurosyphilis were enrolled in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2014 to August 2021. The correlation between  $CD4^+$  T cell count and cerebrospinal fluid (CSF)-related factors were analyzed by Spearman correlation analysis. The enrolled patients were divided into SNS group (23 cases) and ANS group (37 cases) according to clinical symptoms or signs, the clinical characteristics, serology and CSF examination were compared, respectively. The risk factors for progression to symptomatic neurosyphilis were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** All the 60 patients were male, with a median age of 32.5 years old. Patients who received antisiphilic treatment or antiretroviral therapy (ART) were both 6 cases (16.22%) in SNS group, which were significantly lower than those of ANS group for 18 patients (78.26%) and 16 patients (69.57%), with significant differences ( $\chi^2 = 22.750$ ,  $P = 0.001$ ;  $\chi^2 = 17.383$ ,  $P < 0.001$ ). There was a statistical difference in CSF TRUST titer distribution ( $P = 0.03$ ), and there were 29 cases (78.38%) with positive CSF TRUST in SNS group, which was significantly higher than that of ANS group [9 cases (39.13%)], with significant difference ( $\chi^2 = 8.013$ ,  $P = 0.005$ ). There was a statistical difference in serum TRUST titer distribution at admission ( $P = 0.023$ ), and the serum TRUST titer, CSF-WBC count of patients in SNS group were [1 : 128 (1 : 32, 1 : 256)] and [45 (18.5, 92)] cells/ $\mu$ l, which were significantly higher than those of ANS group [1 : 32 (1.8, 1 : 64) and 15 (6, 22) cells/ $\mu$ l], with significant differences ( $Z = -3.303$ ,  $P = 0.001$ ;  $Z = -3.613$ ,  $P < 0.001$ ); but the CSF glucose concentration was significantly lower than that of ANS group [2.9 (2.5, 3.5) mmol/L vs. 3.3 (3.0, 4.0) mmol/L], with significant difference ( $Z = -2.266$ ,  $P = 0.023$ ). Age, serum TRUST titer distribution at admission, CSF TRUST titer distribution, CSF protein concentration, CSF protein abnormal rate, CSF chloride, count of  $CD4^+$  T cells and proportion of patients with  $CD4^+$  T cells count  $< 200$  cells/ $\mu$ l were all without significant differences between the two groups.  $CD4^+$  T cells counts were correlated with CSF protein concentration ( $r = -0.498$ ,  $P < 0.001$ ), CSF glucose concentration ( $r = 0.442$ ,  $P < 0.001$ ), CSF chloride concentration ( $r = 0.289$ ,  $P = 0.025$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that a history of antisiphilic therapy (OR = 0.060,  $P = 0.001$ ) was the protective factor of ANS progression to SNS; Serum TRUST titer at admission (OR = 1.489,  $P = 0.039$ ) and ln CSF-WBC count (OR = 2.690,  $P = 0.007$ ) were risk factors of ANS progression to SNS. The risk of ANS progression to SNS increased 1.489 times for every increase in serum TRUST titer, and 2.690 times for every ln increase in CSF WBC count. **Conclusions** The lower the count of  $CD4^+$  T cells, the higher the protein concentrations in CSF, while the lower the concentrations of glucose and chloride in CSF. Treatment with benzylpenicillin could reduce the occurrence of SNS, and the increase of current serum TRUST titer and CSF WBC count may increase the risk of asymptomatic neurosyphilis developing into symptomatic neurosyphilis.

**【Key words】** Human immunodeficiency virus; Acquired immune deficiency syndrome;  $CD4^+$  T cell; Cerebrospinal fluid; Asymptomatic neurosyphilis; Symptomatic neurosyphilis; Risk factor

梅毒是由梅毒螺旋体引起的传染性疾病, 25%~40%患者中枢神经系统可能会受到螺旋体侵袭<sup>[1]</sup>。有研究显示一期梅毒和二期梅毒患者脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中梅毒螺旋体检出率为28.6%, 提示梅毒螺旋体从感染早期就开始侵入中枢神经系统<sup>[2]</sup>。神经梅毒是梅毒的一种严重类型, 可能在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)携带者中更为常见。HIV感染者/获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者感染梅毒的可能性是HIV低于检测下限患者

的77倍<sup>[1]</sup>, 我国HIV/AIDS患者的梅毒混合感染率约为9%<sup>[3]</sup>, 多项研究表明HIV阳性的梅毒患者更易发展为神经梅毒<sup>[4]</sup>, 当合并HIV感染时, 免疫抑制可能会增加神经系统受损风险。本研究观察60例HIV/AIDS合并神经梅毒的患者, 对患者年龄、 $CD4^+$  T细胞计数、血清TRUST滴度、CSF TRUST滴度、CSF白细胞(white blood cell, WBC)计数、CSF蛋白含量、有无驱梅治疗、有无抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)等因素对神经梅毒临床进展的影响进行分析, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2014年1月至2021年8月首都医科大学附属北京地坛医院住院确诊为神经梅毒的HIV感染者共60例。

神经梅毒诊断标准<sup>[5-6]</sup>: ①CSF梅毒螺旋体特异性抗体(treponema pallidum particle agglutination, TPPA)阳性, 快速梅毒血清反应素试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)阳性; ②未开始抗反转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)者CSF白细胞数 $> 20$ 个, 已开始ART者脑脊液细胞数 $> 10$ 个, 和(或)CSF蛋白 $> 500$  mg/L; ③伴或不伴神经系统症状。

患者均通过CSF常规、生化及墨汁染色、抗酸染色等排除其他引起脑CSF改变的疾患; 并排除其他机会性感染所致的颅内感染或脑部肿瘤, 经详细评估后, 60例HIV阳性神经梅毒患者被纳入本研究。

无症状神经梅毒(asymptomatic neurosyphilis, ANS): 符合神经梅毒实验室标准但无临床症状或体征的任何阶段的梅毒。症状神经梅毒(symptomatic neurosyphilis, SNS): 符合神经梅毒实验室标准的任何阶段的梅毒, 临床症状或体征无其他已知原因。

患者均接受腰椎穿刺确诊神经梅毒, 一部分有神经和(或)眼部症状或体征定为症状神经梅毒组(SNS组), 另一部分无神经梅毒的临床症状或体征, 定为无症状神经梅毒组(ANS组)。

### 二、统计学处理

采用IBM SPSS 25.0对数据进行统计学分析。患者年龄、CD4<sup>+</sup> T细胞计数、血清TRUST滴度、CSF TRUST滴度、CSF白细胞计数、CSF蛋白含量、CSF葡萄糖浓度、CSF氯化物浓度为非正态分布计量资料, 均采用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]描述, ANS和SNS两组患者比较采用Mann-Whitney *U*检验。分类变量比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验。CD4<sup>+</sup> T细胞计数、CSF蛋白含量、CSF白细胞计数取自然对数变换为ln(CD4)、ln(CSF-protein)、ln(CSF-WBC)后进行分析, TRUST检测为二倍稀释法测定的滴度, 经对数变换后进行分析( $\log_2 1/\text{TRUST滴度}$ ), 单因素分析 $P < 0.2$ 或有显著临床意义的变量纳入多因素Logistic回归分析, 采用向前逐步选择法选择最终

变量。CD4<sup>+</sup> T细胞计数与CSF葡萄糖浓度、CSF蛋白含量、CSF氯化物浓度相关性采用Spearman相关分析。所有统计评估均为双尾, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、SNS和ANS组患者的临床资料

本研究纳入的60例患者均为男性, 基线特征如表1所示, 年龄为[32.5 (28.0, 43.5)]岁; 患者血清及CSF TPPA均为阳性。

SNS组患者37例, 其中包括脑膜血管性神经梅毒15例、眼梅毒9例、梅毒脑膜炎5例、耳梅毒2例和梅毒树胶肿2例, 麻痹性痴呆3例, 梅毒脊髓痨1例。

有驱梅治疗史的患者均接受过1个疗程或多个疗程苄星青霉素治疗, SNS组驱梅治疗和ART治疗者均为6例(16.22%), 显著低于ANS组[18例(78.26%) 和16例(69.57%)] ( $\chi^2 = 22.750$ 、 $P = 0.001$ ,  $\chi^2 = 17.383$ 、 $P < 0.001$ ); SNS组CSF TRUST阳性患者29例(78.38%), 显著高于ANS组[9例(39.13%)] ( $\chi^2 = 8.013$ 、 $P = 0.005$ ), 差异均有统计学意义。SNS组患者入院时血清TRUST滴度[1:128 (1:32, 1:256) vs. 1:32 (1:8, 1:64):  $Z = -3.303$ 、 $P = 0.001$ ]和CSF-WBC计数[45 (18.5, 92) 个/ $\mu\text{l}$  vs. 15 (6, 22) 个/ $\mu\text{l}$ :  $Z = -3.613$ 、 $P < 0.001$ ]均显著高于ANS组; 而CSF葡萄糖浓度[2.9 (2.5, 3.5) mmol/L vs. 3.3 (3.0, 4.0) mmol/L:  $Z = -2.266$ 、 $P = 0.023$ ]显著低于ANS组, 差异均有统计学意义。

两组患者年龄、入院时血清TRUST滴度分布、CSF TRUST滴度分布、CSF蛋白含量、CSF蛋白异常率、CSF氯化物浓度、CD4<sup>+</sup> T细胞计数以及CD4<sup>+</sup> T细胞 $< 200$ 个/ $\mu\text{l}$ 患者比例差异均无统计学意义。见表1。

### 二、HIV/AIDS合并神经梅毒患者CD4<sup>+</sup> T细胞计数与CSF指标的相关性

Spearman相关分析显示: CD4<sup>+</sup> T细胞计数与CSF氯化物( $r = 0.289$ 、 $P = 0.025$ )、CSF蛋白含量( $r = -0.498$ 、 $P < 0.001$ )和CSF葡萄糖( $r = 0.442$ 、 $P < 0.001$ )均有一定相关性, 见图1。

### 三、ANS进展为SNS患者的影响因素

多因素Logistic回归分析显示, 有驱梅治疗

史 (OR = 0.060、 $P = 0.001$ ) 为ANS进展为SNS的保护因素; 入院时血清TRUST滴度 (OR = 1.489、 $P = 0.039$ )、ln脑脊液白细胞计 (OR = 2.690、 $P = 0.007$ ) 为ANS进展为SNS的危险因

素。血清TRUST滴度每升高1个滴度, 进展为SNS的风险增加1.489倍; CSF白细胞计数每增加1个ln值, 进展为SNS的风险增加2.690倍, 见表2。

表1 HIV/AIDS 合并神经梅毒患者人口统计学资料和基线特征

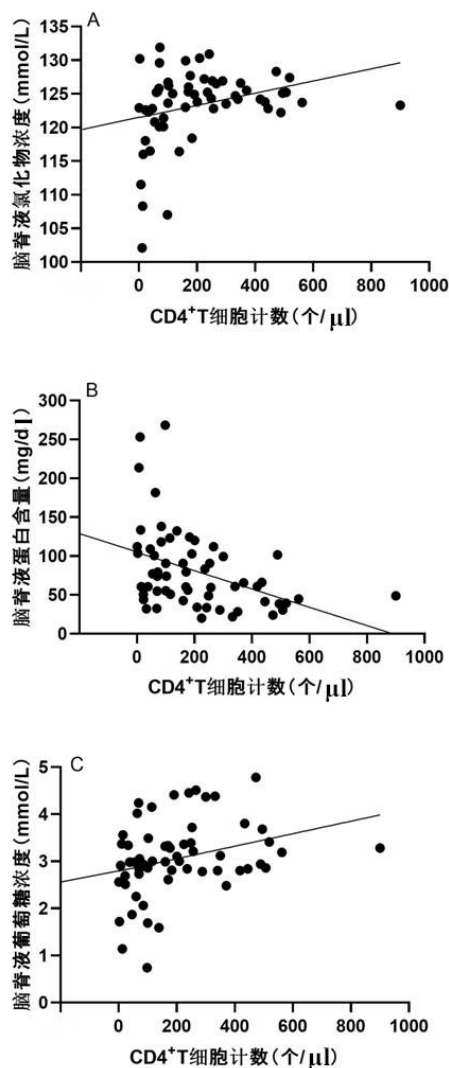
临床资料	SNS组 (37例)	ANS组 (23例)	统计量	P值
年龄 [M (P25、P75), 岁]	30 (26, 38)	33 (29, 46)	$Z = -1.461$	0.144 <sup>a</sup>
驱梅治疗 [例 (%)]			$\chi^2 = 22.750$	0.001 <sup>b</sup>
是	6 (16.22)	18 (78.26)		
否	31 (83.78)	5 (21.74)		
ART治疗 [例 (%)]			$\chi^2 = 17.383$	< 0.001 <sup>b</sup>
是	6 (16.22)	16 (69.57)		
否	31 (83.78)	7 (30.43)		
入院时血清TRUST滴度 [M (P25, P75)]	1 : 128 (1 : 32, 1 : 256)	1 : 32 (1 : 8, 1 : 64)	$Z = -3.303$	0.001 <sup>a</sup>
入院时血清TRUST滴度分布 [例 (%)]			—	0.030 <sup>c</sup>
1 : 2	0 (0.00)	2 (8.70)		
1 : 4	1 (2.70)	1 (4.35)		
1 : 8	4 (10.81)	5 (21.74)		
1 : 16	2 (5.41)	3 (13.04)		
1 : 32	5 (13.51)	4 (17.39)		
1 : 64	1 (2.70)	3 (13.04)		
1 : 128	6 (16.22)	2 (8.70)		
1 : 256	18 (48.65)	3 (13.04)		
血清TPPA阳性 [例 (%)]	37 (100.00)	23 (100.00)	—	—
CSF TRUST			$\chi^2 = 8.013$	0.005 <sup>b</sup>
阳性	29 (78.38)	9 (39.13)		
阴性	8 (21.62)	14 (60.87)		
CSF TRUST滴度分布 [例 (%)]				
阴性	8 (21.62)	14 (60.87)	—	0.026 <sup>c</sup>
1 : 1	7 (18.92)	5 (21.74)		
1 : 2	5 (13.51)	1 (4.35)		
1 : 4	9 (24.32)	1 (4.35)		
1 : 8	7 (18.92)	2 (8.70)		
1 : 16	1 (2.70)	0 (0.00)		
CSF-WBC计数 [M (P25、P75), 个/ $\mu$ l]	45 (18.5, 92)	15 (6, 22)	$Z = -3.613$	< 0.001 <sup>a</sup>
CSF蛋白含量 [M (P25、P75), mg/dl]	79.6 (50.1, 106.3)	48.9 (32.0, 102.8)	$Z = -1.832$	0.067 <sup>a</sup>
CSF蛋白含量 > 45 mg/dl [例 (%)]	29 (78.38)	13 (56.52)	$\chi^2 = 3.226$	0.072 <sup>b</sup>
CSF TPPA阳性 [例 (%)]	37 (100.00)	23 (100.00)	—	—
CSF葡萄糖 [M (P25, P75), mmol/L]	2.9 (2.5, 3.5)	3.3 (3.0, 4.0)	$Z = -2.266$	0.023 <sup>a</sup>
CSF氯化物 [M (P25, P75), mmol/L]	124.1 (121.1, 126.5)	124.9 (122.8, 126.6)	$Z = -0.563$	0.574 <sup>a</sup>
CD4 <sup>+</sup> T细胞计数 [M (P25, P75), 个/ $\mu$ l]	160 (70, 270)	249 (64, 473)	$Z = -1.338$	0.181 <sup>a</sup>
CD4 <sup>+</sup> T细胞 < 200 个/ $\mu$ l [例 (%)]	22 (59.5)	10 (43.5)	$\chi^2 = 2.000$	0.157 <sup>b</sup>

注: CSF: 脑脊液, TPPA: 脑脊液梅毒螺旋体特异性抗体; <sup>a</sup>: Mann-Whitney  $U$  检验; <sup>b</sup>: Pearson  $\chi^2$  检验; <sup>c</sup>: Fisher's 确切概率法; “—”: 无相关数据

表2 ANS进展为SNS影响因素的 Logistic 回归分析

影响因素	$\beta$ 值	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
血清TRUST滴度	0.398	4.262	0.039	1.489	1.020~2.173
Ln (CSF-WBC)	0.989	7.349	0.007	2.690	1.315~5.501
驱梅治疗	-2.812	11.549	0.001	0.060	0.012~0.304
常量	-3.225	3.839	0.050	0.040	—

注：“—”：无相关数据

图1 CD4<sup>+</sup> T细胞计数与CSF氯化物、蛋白含量及葡萄糖浓度的相关性

## 讨 论

有研究发现约35% ANS患者可自然发展成为SNS<sup>[7]</sup>。SNS可分为早期神经梅毒（脑膜炎型、脑膜血管型等）和晚期神经梅毒（麻痹性痴呆、脊髓痨等）<sup>[8]</sup>，梅毒合并HIV感染时，HIV严重损害免疫系统，进而可加速梅毒自然病程，导致潜伏期缩

短，症状不典型，神经梅毒发病率增加<sup>[1, 9]</sup>。神经梅毒在HIV感染人群中的发病率为0.6%~16%<sup>[10]</sup>，ANS是HIV感染者最常见的临床类型<sup>[11]</sup>，本研究入组对象均为住院患者，其中ANS患者占38.3%，这可能与梅毒合并HIV感染者未行脑脊液检查而未被发现，而出现临床症状的神经梅毒患者被及时发现并确诊有关。早期SNS在HIV感染者中更为常见<sup>[12]</sup>，HIV感染可能是有症状的早期神经梅毒（眼部和耳部梅毒以及脑膜炎）的危险因素<sup>[13]</sup>。本研究SNS组包括脑膜血管性神经梅毒、眼梅毒、梅毒脑膜炎、耳梅毒均考虑为早期SNS，占SNS的83.8%，除1例多发脑梗死患者在AIDS期合并其他机会性感染死亡外，其他患者经过驱梅等治疗均好转出院。有研究显示，在HIV阴性梅毒患者中血清RPR滴度、血清TPPA滴度、男性和血清肌酸激酶可预测SNS的发生<sup>[14]</sup>，也有研究发现，SNS进展与年龄≥45岁、未接受驱梅治疗、脑脊液RPR阳性和脑脊液蛋白浓度高有关<sup>[15]</sup>。本研究发现，HIV阳性人群进展为SNS的危险因素可能与驱梅治疗、入院时血清TRUST滴度和脑脊液白细胞计数有关。

苄星青霉素作为治疗早期梅毒的一线治疗方案，梅毒螺旋体对青霉素的抗药性未见报道<sup>[5, 12]</sup>。有研究发现对70例未经治疗的潜伏期梅毒患者进行脑脊液检查，发现57例（81%）有CSF异常<sup>[16]</sup>。本研究ANS组患者中有驱梅治疗史者78.3%，SNS组有驱梅治疗史者16.2%，均经过1个疗程或多个疗程苄星青霉素治疗。多因素Logistic分析显示前期的苄星青霉素驱梅治疗是ANS进展为SNS的保护因素，与Li等<sup>[15]</sup>报道的非HIV感染人群SNS的危险因素分析一致。提示在HIV感染者中及早发现并治疗梅毒，可以减少SNS的发生。TRUST滴度考虑与梅毒活动相关<sup>[15]</sup>，治疗后滴度普遍下降<sup>[12]</sup>，通常作为梅毒治疗后的随访指标，且有研究发现RPR滴度血清学活性可反映神经梅毒治疗前CSF异常<sup>[17]</sup>。本研究发现，入院时SNS组患者血清TRUST滴度显著高于ANS组，并且SNS组37例患者入院时血

清TRUST滴度四分位差为1:32~1:256,中位数为1:128,提示SNS组患者梅毒活动性更为明显。多因素Logistic回归分析发现,入院时患者血清TRUST滴度与SNS发生有关,且血清TRUST每升高1个滴度,进展为SNS的可能性增加1.489倍。因此,在HIV/AIDS患者梅毒的治疗随访中,若发现血清TRUST滴度升高,应考虑到SNS的风险。CSF VDRL是神经梅毒的特异性“金标准”,特异性高,但灵敏度低<sup>[18]</sup>,其灵敏度为27%~82%<sup>[19]</sup>,提示无反应性的CSF VDRL不排除神经梅毒的诊断。有研究发现非梅毒螺旋体血清学试验<sup>[20]</sup>、CSF RPR与神经梅毒活动相关<sup>[15]</sup>,CSF RPR、CSF TRUST较VDRL更易执行,但敏感性较低<sup>[17, 21]</sup>,无症状和晚期神经梅毒患者诊断中TRUST可替代VDRL;而早期神经梅毒患者的实验室诊断中,TRUST检出率低于VDRL<sup>[21]</sup>,故CSF的TRUST检测可能受HIV感染免疫状态异常、CSF TRUST低检出率等多种因素干扰;本研究发现,虽然SNS组患者CSF TRUST阳性率显著高于ANS组,但在多因素Logistic回归分析中未显示出患者进展为SNS的相关性。本研究发现CSF白细胞计数与SNS的发生存在一定相关性,CSF白细胞计数每升高1个ln, SNS发生风险增加2.690倍,提示CSF白细胞计数与神经梅毒病情活动相关,与Li等<sup>[15]</sup>结论一致。促进从ANS发展到SNS的因素尚不明确<sup>[22]</sup>,而本研究发现在HIV/AIDS合并神经梅毒患者中,ANS进展为SNS的危险因素为血清TRUST滴度及CSF白细胞计数升高,而前期苄星青霉素驱梅治疗则是保护因素。

HIV感染可引起脑膜损害,使梅毒螺旋体更易跨越血脑屏障,故合并梅毒感染时更易患神经梅毒<sup>[4, 18]</sup>。HIV/AIDS患者的体液免疫和细胞免疫均受到不同程度抑制,当CD4<sup>+</sup> T细胞降至200个/μl以下进入AIDS时期时免疫抑制更明显<sup>[23]</sup>。HIV载量及CD4<sup>+</sup> T细胞计数、ART治疗等为HIV阳性梅毒患者发生神经梅毒的主要危险因素<sup>[24]</sup>。有资料显示HIV状态与神经侵袭无关<sup>[6, 19]</sup>, AIDS患者的免疫状态可能不会影响神经梅毒的表现形式<sup>[11]</sup>。本研究结果也显示SNS的发生与CD4<sup>+</sup> T细胞计数、患者是否进入AIDS期及是否ART治疗无显著相关性。HIV感染可引起CSF蛋白升高,本研究发现在SNS组与ANS组HIV感染者CSF蛋白含量无显著性差异,这不同于HIV阴性人群的结论<sup>[15, 17]</sup>,可能与HIV/AIDS人群免疫缺陷有关;本研究发现,CSF蛋白含量与

CD4<sup>+</sup> T细胞计数存在一定相关性,CD4<sup>+</sup> T细胞计数越低,CSF蛋白浓度越高,这种相关性可能影响CSF蛋白含量与SNS的关联。研究还发现,CD4<sup>+</sup> T细胞计数越低,CSF葡萄糖及氯化物浓度越低。CSF白蛋白含量升高可能与病原体持续感染和血脑屏障受损有关<sup>[25]</sup>,而CSF葡萄糖及氯化物含量降低可能与病原体持续感染和消耗有关。

## 参 考 文 献

- [1] Hobbs E, Vera JH, Marks M, et al. Neurosyphilis in patients with HIV[J]. *Pract Neurol*, 2018, 18(3): 211-218.
- [2] Hagihara M, Yamagishi Y, Kato H, et al. Frequency of *Treponema pallidum* invasion into cerebrospinal fluid in primary or secondary early-stage syphilis[J]. *Infect Chemother*, 2018, 24(5): 404-406.
- [3] 陈绛青, 胡塔, 朱冬红, 等. 江西省1 870例HIV/AIDS病人及合并HBV HCV TP感染特征分析[J]. *江西医药*, 2019, 54(8): 936-939.
- [4] Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, et al. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection[J]. *Sex Transm Dis*, 2001, 28(8): 448-454.
- [5] 王千秋, 刘全忠, 徐金华, 等. 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] Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies[J]. *Sex Transm Dis*, 2018, 45(3): 147-151.
- [7] Pastuszcak M, Zeman J, Jaworek AK, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in HIV-negative patients with secondary and early latent syphilis and serum VDRL  $\geq 1:32$ [J]. *Indian J Dermatol*, 2013, 58(4): 325.
- [8] Klein M, Angstwurm K, Esser S, et al. German guidelines on the diagnosis and treatment of neurosyphilis[J]. *Neurol Res Pract*, 2020, 2: 33.
- [9] Ropper AH. Neurosyphilis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(14): 1358-1363.
- [10] Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-infected patient: facts and controversies[J]. *Clin Dermatol*, 2010, 28(5): 539-545.
- [11] Wang Z, Liu L, Shen YZ, et al. The clinical and laboratory features of neurosyphilis in HIV-infected patients: A retrospective study in 92 patients[J]. *Medicine*, 2018, 97(9): e0078.
- [12] Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, et al. Syphilis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17073.
- [13] French P, Gomberg M, Janier M, et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis[J]. *Int J STD AIDS*, 2009, 20(5): 300-309.
- [14] Xiao Y, Tong ML, Liu LL, et al. Novel predictors of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients with neurological symptoms: an observational study[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 310.
- [15] Li WR, Jiang MJ, Xu DM, 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: 2426313.
- [16] 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.

- [17] Xiao Y, Tong ML, Lin LR, et al. Serological response predicts normalization of cerebrospinal fluid abnormalities at six months after treatment in HIV-negative neurosyphilis patients[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):9911.
- [18] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021[J]. *MMWR Recomm Rep*,2021,70(4):1-187.
- [19] Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis[J]. *Semin Neurol*,2019,39(4):448-455.
- [20] Chow F. Neurosyphilis[J]. *Continuum (Minneap Minn)*,2021,27(4):1018-1039.
- [21] 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.
- [22] Smibert OC, Jenney AWJ, Spelman DW. Management of neurosyphilis: time for a new approach?[J]. *Intern Med J*,2018,48(2):204-206.
- [23] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. *中国艾滋病性病*,2021,27(11):1182-1201.
- [24] Yu J, Shi J, Wan H, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and predictors of neurosyphilis patients with human immunodeficiency virus co-infection: A retrospective study at infectious diseases hospitals in two cities of China[J]. *Medicine (Baltimore)*,2021,100(42):e 27430.
- [25] de Almeida SM, Rotta I, Ribeiro CE, et al. Blood-CSF barrier and compartmentalization of CNS cellular immune response in HIV infection[J]. *Neuroimmunol*,2016,301:41-48.
- (收稿日期: 2021-12-27)  
(本文编辑: 孙荣华)

魏春波, 万钢, 许东梅, 等. 60例人类免疫缺陷病毒感染者/获得性免疫缺陷综合征合并神经梅毒患者临床和实验室特征[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2022,16(4):254-260.