

神经梅毒诊疗现状及进展

许东梅 马小扬 黄宇明

【摘要】梅毒是我国最常见的性传播疾病之一,神经梅毒为最严重、最常见的梅毒并发症。中国疾病预防控制中心性病控制中心报告2014年至2019年中国梅毒发病率由2014年的30.93/10万增长至2019年的38.37/10万,呈逐年上升趋势;神经梅毒的发病率也随之增长。神经梅毒是梅毒螺旋体侵入神经系统所引起的脑、脊髓及周围神经损害的慢性感染性疾病,可出现于各期梅毒病程,一般认为,未经治疗的梅毒患者约20%可发展为无症状神经梅毒,后者中10%可进展为有症状神经梅毒。目前神经梅毒诊断尚无金标准,需依据患者病史、症状、体征、实验室、电生理、神经心理及神经影像等进行综合分析。目前用于治疗神经梅毒的抗菌药物包括β-内酰胺类、四环素类及大环内酯类,以青霉素为首选。神经梅毒药物治疗能否成功主要取决于抗菌药物在脑脊液中的有效浓度及维持时间,杀灭梅毒螺旋体所需脑脊液中青霉素浓度应 $> 0.018 \text{ mg/L}$ 。神经梅毒推荐方案:青霉素1 800~2 400万U/d,静脉滴注(300~400万U/次,1次/4 h),连续10~14 d,继以苄星青霉素,240万U/周、肌肉注射、连用3次;或普鲁卡因青霉素240万U/d、肌肉注射、1次/d,同时口服丙磺舒,0.5 g/次、4次/d、共10~14 d,继以苄星青霉素,240万U/周、肌肉注射、连用3次。多学科协作治疗可有效改善患者精神症状及全身症状,对神经梅毒患者康复具有重要意义。糖皮质激素是否适合神经梅毒治疗,有待商榷;丙种球蛋白治疗神经梅毒的适应证、用药频次及疗效尚待进一步探讨。

【关键词】神经梅毒; 诊断; 抗菌药物; 多学科协作治疗

Current status and progress on diagnosis and treatment of neurosyphilis Xu Dongmei, Ma Xiaoyang, Huang Yuming. National Center for Infectious Diseases, Beijing 100015, China; Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Huang Yuming, Email: 1142027570@qq.com

【Abstract】 Syphilis is one of the most common sexually transmitted diseases in China, and neurosyphilis is the most serious and common complication of syphilis. According to the report from National Center for Sexually Transmitted Diseases Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, the incidence of syphilis in China increased year by year from 2014 to 2019, which increased from 30.93/100 000 in 2014 to 38.37/100 000 in 2019, and the incidence of neurosyphilis was also increasing with a rising trend. Neurosyphilis is a chronic infectious disease caused by treponema pallidum invasion of brain, spinal cord and peripheral nerve and may occur in every stage of syphilis, it is generally believed that about 20% of untreated syphilis patients will develop asymptomatic neurosyphilis eventually and 10% of asymptomatic neurosyphilis may furtherly progress to symptomatic neurosyphilis. At present, there is no golden standard for the diagnosis of neurosyphilis, and the diagnosis of neurosyphilis depends on a comprehensive analysis of the patient's medical history, symptoms, signs, laboratory, electrophysiology, neuropsychology and neuroimaging. Antibiotics currently used in clinical treatment of neurosyphilis include β-lactam, tetracycline and macrolides, and penicillin is the first choice. The success of neurosyphilis drug treatment mainly depends on the effective concentration and maintenance period of antibiotics in cerebrospinal fluid, and the concentration of penicillin should be higher than 0.018 mg/L to eliminate treponema pallidum in cerebrospinal fluid. Recommended regimen

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.05.003

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, 国家传染病医学中心; 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院神经中心

通信作者: 黄宇明, Email: 1142027570@qq.com

for neurosyphilis: aqueous crystalline penicillin G 18-24 million units per day, administered as 3-4 million units through intravenous injection every 4 hours for 10-14 days, followed by benzathine penicillin, 2.4 million units per week, intramuscular injection for 3 weeks; Or Procaine penicillin G 2.4 million units intramuscular injection once daily plus Probenecid 500 mg orally 4 times/day, both for 10-14 days followed by benzathine penicillin, 2.4 million units per week, intramuscular injection for 3 weeks. Multidisciplinary collaboration is of great significance for the early rehabilitation of patients with neurosyphilis, which can effectively improve the patients' mental and systemic symptoms. The applicability of glucocorticoids in the treatment of neurosyphilis remains to be discussed. And the indications, frequency and efficacy of gamma globulin in neurosyphilis patients need to be furtherly studied.

【Key words】 Neurosyphilis; Diagnosis; Antibiotics; Multiple disciplinary treatment

神经梅毒是由梅毒螺旋体感染神经系统引起的慢性感染性疾病。感染途径包括性、血液和垂直传播。梅毒螺旋体早期即可侵入脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)、脑脊膜及血管系统(无症状神经梅毒、脑脊膜神经梅毒、树胶肿样神经梅毒及脑脊膜血管神经梅毒);其病程晚期常累及脑和脊髓(麻痹性痴呆和脊髓痨)^[1-2]。神经梅毒临床表现复杂多样,目前诊断尚无金标准,诊断依赖于对患者病史、症状、体征、实验室指标、电生理、神经心理及神经影像等进行综合分析,进行排他性诊断。目前常用于神经梅毒治疗的抗菌药物包括 β -内酰胺类、四环素类及大环内酯类,但以上药物对于神经梅毒所致免疫损伤的疗效有限,故需进一步探讨相关的免疫治疗。

一、流行病学

梅毒是我国最常见的性传播疾病之一,1959年我国基本消灭了梅毒,20世纪80年代初,梅毒在我国死灰复燃。中国疾病预防控制中心性病控制中心流行病学室龚向东等^[3]报告中国梅毒发病率自2014年至2019年逐年增长,2014年为30.93/10万,2019年上升至38.37/10万,年均增长4.41%;隐性梅毒和三期梅毒发病率有所增长,年均分别增长10.75%和1.61%。梅毒发病率居我国甲乙类法定传染病第3位,仅次于病毒性肝炎和肺结核。梅毒已成为我国重要的公共卫生和社会问题之一,梅毒流行已成为危害民族繁衍问题之一。未经治疗的梅毒患者中约40%可发生神经系统感染,其中20%发展成无症状神经梅毒^[4],无症状神经梅毒中则10%可进展为症状性神经梅毒。青霉素应用于临床后,梅毒及神经梅毒发病率明显降低,但依据CSF结果判定仍有3.5%的梅毒可被确诊为神经梅毒^[5],且神经梅毒潜伏期显著缩短^[6],梅毒螺旋体在一期或二期梅毒阶段即可侵入神经系统,导致神经梅毒^[7]。神经梅毒是梅毒并发症中最严重,也是最常见的。

二、实验室检查

梅毒相关实验室检查是诊断梅毒及神经梅毒的主要方法,包括血液和CSF检查。梅毒血液检查包括非梅毒螺旋

体血清学试验和梅毒螺旋体血清学试验。非梅毒螺旋体血清学试验又称梅毒非特异性抗体试验,包括快速血浆反应素试验(rapid plasma reagin test, RPR)、甲苯胺红不加热血清试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)和性病研究实验室实验(venereal disease research laboratory test, VDRL)。该类实验以心磷脂、卵磷脂和胆固醇为抗原,易出现假阳性,常见于结缔组织病、自身免疫性疾病、急慢性感染、免疫接种、溶血性贫血患者,也可见于妊娠、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染、注射吸毒和老年人,甚至见于一些健康人。因此,该指标的敏感性和特异性均较低,但临床可用于评价疗效。梅毒螺旋体血清学试验包括梅毒螺旋体颗粒凝集试验(treponemal pallidum particle agglutination, TPPA)、梅毒螺旋体血凝试验(treponema pallidum haemagglutination assay, TPHA)、荧光梅毒螺旋体抗体吸附试验(fluorescence treponemal antibody absorption test, FTA-ABS)、各种酶联免疫试验(enzyme immunoassay, EIA)、梅毒螺旋体微血凝试验(microhemagglutination assay for antibodies to treponema pallidum, MHA-TP)和化学发光免疫分析(chemiluminescence immunoassay, CIA)等,其原理是梅毒螺旋体抗原与人体血清或血浆中抗梅毒螺旋体特异性抗体发生抗原抗体反应,其敏感性和特异性相对较高,多用于梅毒筛查试验。若只进行非梅毒螺旋体血清学试验,可能造成一期梅毒患者出现假阴性,以及非梅毒患者出现假阳性,非梅毒螺旋体抗体试验阳性时需要行梅毒螺旋体抗体试验作进一步确证。因此,上述两类试验不能相互替代,需要相互结合才能做出正确诊断。

在神经梅毒诊断中CSF检查起到重要作用,梅毒相关CSF检查包括:CSF常规、生化、梅毒血清学试验(梅毒非特异性抗体试验+梅毒特异性抗体试验)。CSF VDRL特异性高(99.8%),敏感性低(50%~60%),脑转移癌、钩虫病以及脑疟疾患者偶有假阳性;CSF特异性抗体试验特异性低,敏感性高(83.3%~100%)。研究证明,CSF VDRL和

RPR/TRUST试验的敏感性和特异性相似,可用RPR/TRUST替代VDRL^[8-9]。多项研究发现,CSF CXCL13趋化因子、神经丝蛋白轻链、磷酸化神经丝蛋白重链均可作为辅助神经梅毒诊断的指标之一^[10-13]。

三、临床诊断

目前神经梅毒诊断尚无金标准,需要依据患者的病史、症状、体征、实验室及辅助检查等进行综合分析。中国、美国以及欧洲神经梅毒诊断标准详见表1。

Marra等^[17]提出的神经梅毒诊断标准中对无症状及有症状神经梅毒分别做出了详细规定,无症状神经梅毒确诊条件:①血清梅毒螺旋体血清学试验阳性;②CSF VDRL试验阳性。对CSF VDRL试验阴性患者,若符合①CSF梅毒螺旋体血清学试验阳性;②CSF白细胞计数 > 5 个/ μl 或CSF蛋白含量 > 45 mg/dl,亦可诊断为无症状神经梅毒。有症状神经梅毒需符合以下条件:①血清梅毒螺旋体血清学试验阳性;②有神经系统症状体征;③CSF VDRL试验阳性或CSF白细胞计数 > 5 个/ μl 或CSF蛋白含量 > 45 mg/dl(非必要)。

2020年版中国指南^[14]对神经梅毒诊断要求较为严格,强调CSF白细胞计数及蛋白含量,要求有CSF炎性改变时,梅毒血清学试验阳性才能确诊,其误诊率可能较低,但漏诊率相对较高。2021年版美国指南^[15]规定CSF存在炎症或CSF血清学试验阳性即可确诊,提高了诊断敏感性,降低了漏诊

率。2020年版欧洲指南^[16]未强调CSF炎性指标,因为对于实质神经梅毒,CSF白细胞计数、蛋白水平可以正常。

近年来,我国专家更倾向于应用Marra等^[17]提出的神经梅毒诊断标准,其对合并HIV感染的无症状神经梅毒进一步分类:①感染HIV且外周血CD4⁺ T细胞 > 200 个/ μl 、HIV RNA未检出和正在进行抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART):CSF WBC > 5 个/ μl ;②感染HIV且外周血CD4⁺ T细胞 < 200 个/ μl 、HIV RNA检出及未进行ART:CSF-FTA-ABS阳性及CSF WBC > 20 个/ μl ^[17]。

HIV感染增加了梅毒的易感性,对于HIV合并梅毒螺旋体感染是否增加神经梅毒发病的可能性,目前尚有争议。建议对HIV感染合并梅毒患者行腰椎穿刺和CSF检查以明确神经梅毒诊断,以期做到早发现、早诊断和对症治疗。

四、药物治疗

目前临床可用于神经梅毒治疗的抗菌药物包括β-内酰胺类、四环素类及大环内酯类。神经梅毒药物治疗能否成功主要取决于抗菌药物在CSF中的有效浓度及维持时间^[18]。

1. 药理学及CSF渗透性:β-内酰胺类抗菌药物(青霉素、头孢菌素、单环β-内酰胺类及碳青霉烯类)有β-内酰胺四元环结构,此类抗菌药物通过灭活肽聚糖合成酶(高分子量青霉素结合蛋白)或水解酶(低分子量青霉素结合蛋白)抑制肽聚糖合成,进而破坏细菌细胞壁达到灭菌效果^[19]。青霉素在CSF中浓度与脑膜炎具有直接相关性^[20],脑膜存在炎症时

表1 中国、美国以及欧洲神经梅毒诊断标准

指南	神经梅毒诊断标准	
	疑似病例	确诊病例
中国梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020年) ^[14]	①有流行病学史、临床表现; ②血清非梅毒螺旋体血清学试验阳性(晚期患者可为阴性); ③血清梅毒螺旋体血清学试验阳性; ④CSF检查异常:白细胞计数 $\geq 5 \times 10^6/\text{L}$ (如合并HIV感染,白细胞计数 $> 20 \times 10^6/\text{L}$),蛋白含量 > 500 mg/L; ⑤排除引起异常的其他原因	①符合疑似病例要求; ②CSF梅毒血清学试验阳性:VDRL试验和(或)荧光螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)阳性; ③RPR/TRUST和TPPA可以代替上述试验
美国性传播疾病治疗指南(2021年) ^[15]	CSF-VDRL阴性,且同时存在以下条件时需考虑为神经梅毒: ①神经梅毒症状体征; ②血清学试验阳性; ③CSF细胞计数和(或)蛋白水平升高(蛋白 > 0.45 g/L,白细胞 $> 5 \times 10^6/\text{L}$); ④需检测CSF FTA-ABS作为额外评价指标	CSF VDRL阳性(不存在血液污染的情况下),且存在神经梅毒症状或体征,即可诊断为神经梅毒
2020年欧洲梅毒管理指南 ^[16]	—	对于确认或排除神经梅毒的CSF检验必须包括蛋白含量、单核细胞计数、一种TT(TPHA/MHA-TP/TPPA)和一种NTT(最好是VDRL或RPR); ①CSF VDRL/RPR阳性可诊断神经梅毒; ②TPPA/MHA-TP/TPHA阴性神经梅毒可能性极小

注:“—”:无相关内容

CSF中青霉素浓度可由无炎症时低于血浆浓度的1%上升至5%^[21]。研究显示,患者单次静脉滴注10万U/kg或20万U/kg体重水剂青霉素时CSF中浓度可达到0.021~2.844 μg/ml,肌肉注射5万U/kg体重普鲁卡因青霉素时CSF中浓度可达到0.077 μg/ml(0.003~0.349 μg/ml)^[22]。青霉素可经肾小球滤过及肾小管吸收被迅速排出体外,其在体内半衰期为30~90 min,故静脉用药时需较高频率^[23]。截至目前,青霉素仍然是神经梅毒最有效的治疗药物,未见其耐药性的报道^[24]。在头孢类抗菌药物中,头孢曲松具有较长的半衰期(8 h),且可透过血脑屏障进入中枢神经系统^[25-26]。

四环素类(四环素、多西环素和米诺霉素等)是一类具有并四苯结构的广谱抗菌药物。四环素类抗菌药物能够与30S核糖体亚基的16S rRNA(A位点)结合,在空间上阻止氨基酰tRNA与30S亚基A位点的结合以抑制蛋白质合成^[24,27]。多西环素为治疗中枢神经系统炎症常用的四环素类抗菌药物,研究显示多西环素CSF穿透率为11%~56%(平均为26%)^[28]。多西环素为亲脂性药物,其口服吸收率高于80%,血浆蛋白结合率为80%,半衰期为12~25 h^[29]。多西环素以原药形式经肾脏及胆汁排出体外,35%~60%随尿液排出,其余经粪便排出^[30]。然而,一项病例研究中发现梅毒患者经多西环素治疗后4个月未出现血清学改善的证据,治疗失败的原因可能为对多西环素产生了耐药性^[31]。多西环素耐药性产生的机制可能为位于16S rRNA基因的点突变。目前,多西环素已成为不能应用青霉素及头孢曲松梅毒患者的主要替代药物,故需要加强对四环素类抗菌药物耐药的监测^[24]。

大环内酯类(红霉素和阿奇霉素等)是一类具有14~16元大环内酯基本结构的抗菌药物。大环内酯类抗菌药物可与50S核糖体亚基内邻近肽基转移酶中心且位于肽链输出通道中的23S rRNA结合来抑制蛋白质合成^[32-33]。大环内酯类抗菌药物为亲脂类药物,组织穿透性强,但因分子量较高或P-糖蛋白的作用,在患者无脑膜炎症的情况下其CSF浓度无法达到治疗需要的水平^[23-34]。红霉素口服吸收率为45%~80%,血浆蛋白结合率为74%~90%,半衰期为2~3 h,主要经粪便排泄,肾脏排泄相对有限(约2.5%)^[34]。目前已有大量研究显示,大环内酯类抗菌药物耐药性在梅毒螺旋体株中已广泛存在,并有治疗失败的报道,已不适用于梅毒和神经梅毒的治疗^[24],中国梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020年)已不推荐大环内酯类药物^[14]。

2. 不良反应:青霉素主要不良反应有过敏反应、皮疹(包括Stevens-Johnson综合征)、嗜酸性粒细胞增多、溶血性贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、高钾血症、间质性肾炎、癫痫和假膜性小肠结肠炎^[35]。青霉素治疗前需反复确认药物过敏史,规范青霉素皮试、正确判断有无皮试阳性。此外吉海反应是常见于梅毒患者首剂抗梅毒药物

治疗后的一种短暂免疫现象,临床表现为短期(24 h内)流感样全身反应,包括发热、寒战、头痛和肌肉疼痛,并可加重已有的皮肤病变^[36]。为预防吉海反应发生,治疗前1 d开始口服醋酸泼尼松,20~40 mg/d、分1~2次口服、服用2~3 d。青霉素脑病是因静脉给予大剂量青霉素或静滴速度过快而导致CSF中青霉素浓度过高所致的大脑神经系统毒性反应,主要表现为抽搐、痉挛、意识模糊和癫痫^[37]。因此对于CSF炎症指标较高或临床症状较重的患者,需酌情减少青霉素剂量及控制滴速以减少青霉素脑病的发生。

除β-内酰胺类常见不良反应外,胃肠道不良反应为头孢曲松钠常见的不良反应,其他还有溶血性贫血、肾结石及胆结石,患有镰状细胞病的儿童更易发生溶血性贫血,并可导致死亡^[26]。四环素类抗菌药物最常见的不良反应为食管炎、光敏性反应和牙齿骨骼染色^[38]。红霉素常见不良反应包括厌食、恶心、呕吐、腹泻及胃肠道不耐受,此外红霉素还可引起急性淤胆性肝炎(发热、黄疸及肝功能受损)及过敏反应(发热、嗜酸性粒细胞增多及皮疹等)^[23-34]。一旦出现严重不良反应时要立即停用,并给予对症治疗。

3. 治疗方案:中国梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020年)^[14]推荐方案:青霉素1 800~2 400万U/d,300~400万U/次、1次/4 h、静脉滴注、连用10~14 d;继以苄星青霉素,240万U/周、1次/周、肌肉注射、连用3周;或普鲁卡因青霉素240万U/d、1次/d、肌肉注射;同时口服丙磺舒,0.5 g/次、4次/d、连用10~14 d;继以苄星青霉素,240万U/周、1次/周、肌肉注射、连用3周。替代方案:头孢曲松钠,2 g/次、1次/d、静脉滴注、连用10~14 d。青霉素过敏者:盐酸多西环素,100 mg/次、1次/12 h、连用30 d。对于合并HIV感染者,治疗方案同上;对不能排除神经梅毒的疑似患者,以及眼梅毒、耳梅毒患者,均建议用神经梅毒方案治疗。对合并HIV感染的神经梅毒患者是否需要加大驱梅药物剂量、频次或疗程,目前无统一规定。

美国性传播疾病治疗指南(2021年)^[15]、2020年欧洲梅毒管理指南^[16]均推荐神经梅毒治疗药物首选青霉素,替代方案为头孢曲松钠;若青霉素皮试阳性,可考虑脱敏治疗后继续青霉素治疗。

4. 其他治疗:糖皮质激素除常用于预防吉海反应外,还用于眼梅毒和耳梅毒的治疗。对眼梅毒或梅毒累及视神经的患者,常口服或局部用糖皮质激素,尤其是眼前节炎症较重患者,建议给予抗菌药物和类固醇激素联合治疗^[39]。对颅内梅毒性树胶肿患者,有文献报道水剂青霉素与糖皮质激素联合治疗可消解梅毒肉芽肿^[40],甚至有文献报道单独应用糖皮质激素就能消解梅毒肉芽肿^[41]。梅毒性树胶肿的病理生理基础为迟发型变态反应,因此糖皮质激素能显著减轻急性期梅毒肉芽肿导致的脑水肿,而不能消除梅毒螺旋体。

5. 免疫治疗: 越来越多研究证明^[42-45], 体液免疫在神经梅毒免疫损伤中发挥了重要作用。有研究表明, 神经梅毒患者CSF中对于B细胞的趋化指数显著高于非神经梅毒, 且CSF免疫球蛋白指数(IgM、IgA和IgG指数)在未治疗的神经梅毒患者中显著高于非神经梅毒, 这些均证明中枢神经系统存在体液免疫应答; 中枢神经系统产生的大量内源性免疫球蛋白, 便于清除中枢神经系统局部的梅毒螺旋体, 但也造成免疫损伤^[42]。目前已知许多疾病的发生均与病原体感染相关, 如临床较常见的吉兰-巴雷综合征和急性脊髓炎, 多是病原体感染后免疫介导的炎性病变, 均将免疫治疗作为一线疗法。再者, 单纯疱疹病毒感染后继发的自身免疫性脑炎, 其发病机制存在以下几种假说: ①外源性病原体作为抗原与宿主自身抗原结构相似, 宿主自身抗原与外源性抗原产生的特异性抗体或效应性T细胞发生反应, 导致免疫损伤; ②病毒感染后神经元崩解释放出自身抗原破坏中枢免疫耐受^[43-44]; ③病毒感染后激活的T、B细胞分泌大量的炎性细胞因子, 其通过识别中枢神经系统自身抗原引起中枢神经系统免疫反应^[45]。自身免疫性脑炎也是将静脉注射免疫球蛋白、类固醇、免疫吸附疗法或血浆置换作为一线治疗。上述疾病均因病原微生物感染后诱发了免疫损伤, 免疫疗效良好。随着对神经梅毒进一步研究, 越来越多的证据表明免疫损伤在神经梅毒损害中起着重要作用, 故免疫治疗对于神经梅毒可能是一种有效的治疗方法。目前已有临床医师尝试应用丙种球蛋白治疗神经梅毒, 主要用于临床表现类似自身免疫性脑炎、脊髓炎、视神经炎及存在自身免疫性抗体或副肿瘤抗体阳性的神经梅毒患者, 其适应证、用药间隔时间及疗效尚有待进一步探讨。

五、随访

中国梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020年)^[14]建议神经梅毒患者治疗后每3~6个月进1次血清学及CSF检查随访, 若初次随访白细胞计数升高, 则应治疗后每隔3个月复查1次, 直至白细胞计数恢复正常; 若治疗后3个月复查白细胞计数未下降, 或2年后CSF仍未恢复正常, 则需要复治^[14]。美国疾病控制与预防中心建议治疗后每6个月进行1次CSF复查, 直至白细胞计数正常, 白细胞计数可作为衡量神经梅毒疗效的指标。若6个月后CSF白细胞计数未下降, 或2年后CSF白细胞计数或蛋白水平未恢复正常, 则建议复治^[15]。Marra等^[46]研究显示RPR滴度的变化可预测神经梅毒治疗效果, 从而避免随访时进行腰椎穿刺; 显示VDRL及CSF蛋白含量的变化滞后于CSF白细胞计数^[46]。

六、多学科协作治疗

神经梅毒临床表现复杂多样、病情较为严重, 而且症状不典型(如癫痫、眼科症状、卒中、精神行为异常或性格改变)^[47], 因此建议开展多学科协作治疗(multiple

disciplinary treatment, MDT), 联合神经内科、皮肤性病科、精神科、感染科、眼科、耳鼻喉科、重症医学科、检验科以及影像科等专家为患者制定科学、合理、规范、个性化的诊疗方案^[14]。已有报道在神经梅毒的治疗中使用奥氮平、丙戊酸钠及安定可有效缓解患者的精神症状^[48], 此外郭鹏等^[49]研究显示神经梅毒伴发精神症状患者应用头孢曲松联合阿立哌唑治疗可有效改善患者精神症状, 具有良好的安全性; 谭燕等^[50]研究显示喹硫平能安全且有效改善神经梅毒伴发的精神行为症状。

七、结语

随着我国梅毒发病率逐年增长, 神经梅毒发病率也在增长。神经梅毒被誉为“伟大模仿者”, 临床表现复杂多变, 神经系统受损的任何症状均可出现, 多型可以同时存在, 给诊断带来一定难度, 极易与其他疾病混淆, 极易漏诊或误诊, 给患者个人、家庭及社会带来极大的经济及精神负担。医务人员一定要增强对神经梅毒的认识, 做到早识别、早诊断、早治疗。抗菌药物是药物治疗神经梅毒的主要手段, 以青霉素为首选, 头孢曲松和盐酸多西环素可作为替代药物。神经梅毒的免疫治疗日益受到关注, 多学科协作治疗可有效改善患者精神症状及全身症状, 对于神经梅毒患者早日康复具有重要意义, 有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Kuker W. Imaging of cerebral vasculitis[J]. *Int J Stroke*, 2007, 2(3): 184-190.
- [2] 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.
- [3] 岳晓丽, 龚向东, 李婧, 等. 2014-2019年中国梅毒流行趋势与特征分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(8): 668-672.
- [4] Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2010, 16(5): e157-e168.
- [5] Dombrowski JC, Pedersen R, Marra CM, et al. Prevalence estimates of complicated syphilis[J]. *Sex Transm Dis*, 2015, 42(12): 702-704.
- [6] 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.
- [7] Gonzalez H, Koralnik I, Marra C. Neurosyphilis[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(4): 448-455.
- [8] 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.
- [9] Castro R, Prieto ES, da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the venereal disease

- research laboratory (VDRL) and the rapid plasma reagin (RPR) tests[J]. *J Clin Lab Anal*,2008,22(4):257-261.
- [10] Zeng YL, Lin YQ, Zhang NN, et al. CXCL13 chemokine as a promising biomarker to diagnose neurosyphilis in HIV-negative patients[J]. *Springer Plus*,2016,5(1):743.
- [11] Marra CM, Tantaló LC, Sahi SK, et al. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis[J]. *Sex Transm Dis*,2010,37(5):283-287.
- [12] Li W, Wu W, Chang H, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in patients with neurosyphilis: the significance of interleukin-10 for the disease[J]. *BioMed Res Int*,2020,2020:3812671.
- [13] Paraskevas GP, Kapaki E, Kararizou E, et al. Cerebrospinal fluid tau protein is increased in neurosyphilis: a discrimination from syphilis without nervous system involvement?[J]. *Sex Transm Dis*,2007,34(4):220-223.
- [14] 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分会性病学组, 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.
- [15] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines[J]. *MMWR Recomm Rep*,2021,70(4):1-187.
- [16] Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2021,35(3):574-588.
- [17] Marra CM. Neurosyphilis[J]. *Continuum (Minneapolis)*,2015,21(6):1714-1728.
- [18] Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review[J]. *JAMA*,2014,312(18):1905-1917.
- [19] Fisher JF, Mobashery S. Constructing and deconstructing the bacterial cell wall[J]. *Protein Sci*,2020,29(3):629-646.
- [20] Kumta N, Roberts JA, Lipman J, et al. A systematic review of studies reporting antibiotic pharmacokinetic data in the cerebrospinal fluid of critically ill patients with uninflamed meninges[J]. *Antimicrob Agents Ch*,2020,16;65(1):e01998-20.
- [21] Hardman G, Limbird LE, Gilman AG, et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th Edition[M]. 2002.
- [22] Azimi PH, Janner D, Berne P, et al. Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis[J]. *J Pediatr*,1994,124(4):649-653.
- [23] Buitrago-Garcia D, Martí-Carvajal AJ, Jimenez A, et al. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis[J]. *Cochrane Db Syst Rev*,2019,5(5):CD011399.
- [24] Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*[J]. *Antimicrob Agents Ch*,2010,54(2):583-589.
- [25] Cudkovic ME, Titus S, Kearney M, et al. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*,2014,13(11):1083-1091.
- [26] Zeng L, Wang C, Jiang M, et al. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review[J]. *Arch Dis Child*,2020,105(10):981-985.
- [27] Olson MW, Ruzin A, Feyfant E, et al. Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline[J]. *Antimicrob Agents Ch*,2006,50(6):2156-2166.
- [28] Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis[J]. *Antimicrob Agents Ch*,1985,28(2):347-348.
- [29] Nau R, Sörgel F, Eifert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections[J]. *Clin Microbiol Rev*,2010,23(4):858-883.
- [30] Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines[J]. *J Antimicrob Chemother*,2006,58(2):256-265.
- [31] Onoda Y. Therapeutic effect of oral doxycycline on syphilis[J]. *Br J Vener Dis*,1979,55(2):110-115.
- [32] Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How Macrolide Antibiotics Work[J]. *Trends Biochem Sci*,2018,43(9):668-684.
- [33] Dinis GP. The macrolide antibiotic renaissance[J]. *Brit J Pharmacol*,2017,174(18):2967-2983.
- [34] Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections[J]. *Drugs*,2001,61(4):443-498.
- [35] Jay C. Treatment of neurosyphilis[J]. *Curr Treat Option Ne*,2006,8(3):185-192.
- [36] Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited[J]. *Travel Med Infect Dis*,2013,11(4):231-237.
- [37] 沈翠娥, 潘会君, 李莹, 等. 大剂量青霉素在驱梅治疗中的不良反应及其防治策略[J]. *中国临床药理学杂志*,2017,26(5):335-337.
- [38] Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, et al. Kucers' the use of antibiotics[J]. *Int J Antimicrob Ag*,2011,11(3):170.
- [39] 邓瑾, 柴芳, 闫欢欢, 等. 葡萄膜炎表现为主要的眼梅毒并发神经梅毒的临床分析[J]. *临床眼科杂志*,2020,28(5):398-402.
- [40] Morello A, Pappalardo S, Di Leonardo S, et al. Efficacy of corticosteroid therapy on cerebral gummas: risks and implications[J]. *J Neurosurg Sci*,1999,43(1):53-57.
- [41] Fleet WS, Watson RT, Ballinger WE. Resolution of gumma with steroid therapy[J]. *Neurology*,1986,36(8):1104-1107.
- [42] 余茜. 体液免疫在神经梅毒中枢神经系统中启动、维持和调控机制的研究[D]. 安徽医科大学,2017.
- [43] Alexopoulos H, Akrivou S, Mastroyanni S, et al. Postherpes simplex encephalitis: a case series of viral-triggered autoimmunity, synaptic autoantibodies and response to therapy[J]. *Ther Adv Neurol Disord*,2018,11:1756286418768778.
- [44] Michael JB, Siddharama P, Vanda AL, et al. Herpes simplex virus 1 encephalitis associated with voltage-gated calcium channel autoimmunity[J]. *Neurology*,2015,85(24):2176-2177.
- [45] Liu JW, Liu L, Kang WT, et al. Cytokines/chemokines: potential biomarkers for non-paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Front Neurol*,2020,11:582296.

- [46] Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(7): 893-899.
- [47] 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.
- [48] Toffanin T, Miola A, Follador H, et al. A case report of neurosyphilis limbic encephalitis with reversible geschwind syndrome and mood disorder[J]. J Psychiatr Pract, 2019, 25(3): 222-226.
- [49] 郭鹏, 宋树玲. 头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒伴发精神症状的疗效评价[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(6): 35-37.
- [50] 谭燕, 彭良富, 方雅秀, 等. 喹硫平治疗神经梅毒伴发精神行为症状的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(10): 9-10.
- (收稿日期: 2022-06-14)
(本文编辑: 孙荣华)

许东梅, 马小扬, 黄宇明. 神经梅毒诊疗现状及进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022, 16(5): 300-306.