

抗-HIV阴性神经梅毒患者的临床特点 与实验室检测分析

程勇 曹敬荣 王培昌

【摘要】目的 分析抗-HIV阴性神经梅毒患者的临床表现、影像学检查和实验室指标检测结果,以提高对神经梅毒患者的认知和诊疗水平。**方法** 回顾性分析2014年1月至2015年10月本院收治的20例抗-HIV阴性神经梅毒患者的临床症状、体征,影像学(MRI、CT)检查等临床资料和实验室检查结果。数据资料统计学分析采用SPSS 20.0软件。**结果** 20例神经梅毒患者中男女比例4:1,年龄29~78岁,平均年龄(52.6±12.4)岁。其中梅毒性脑膜炎型患者1例(5%),脑膜血管型患者8例(40%),麻痹性痴呆型患者8例(40%),脊髓痨型患者2例(10%),麻痹性痴呆合并脊髓痨型患者1例(5%);有明确梅毒史患者6例(30%),首诊误诊率高达70%。所有患者梅毒血清学检测梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(TPPA)和快速血浆反应素(RPR)均为阳性(1:2~1:128),脑脊液TPPA均阳性,RPR阳性17例(85%)(1:2~1:16)。脑脊液白细胞 $> 10 \times 10^6/L$ 患者18例(90%),均为单核细胞升高;蛋白升高患者17例(85%),葡萄糖异常患者15例(75%),氯化物水平和脑脊液压力均正常;17例行脑脊液IgG检测16例患者升高(94.12%);15例患者脑脊液IgG寡克隆带检测13例阳性(86.67%);13例患者中CSF-24 h IgG合成率升高者12例(92.31%)。各临床型患者脑脊液实验室检测结果差异无统计学意义($\chi^2 = 1.63, P = 0.95$)。**结论** 神经梅毒以壮年男性多见,临床表现多样,是易误诊的可治性疾病,血清及脑脊液梅毒检查对指导早期诊疗和预后具有重要价值。

【关键词】 神经梅毒;脑脊液;临床表现;实验室诊断

Laboratory indexes detection and clinical characteristic of 20 neurosyphilis cases with anti-HIV negative Cheng Yong, Cao Jingrong, Wang Peichang. Department of Laboratory, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Cao Jingrong, Email: 13683581168@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and results of laboratory indexes detection of neurosyphilis with anti-HIV negative, and to improve the diagnosis and treatment level of neurosyphilis. **Methods** The clinical symptoms and laboratory characteristic (including imaging of MRI, CT) of 20 cases of neurosyphilis with anti-HIV negative were analyzed, retrospectively, in Xuanwu Hospital of Capital Medical University from January 2014 to October 2015. All the data were analyzed by SPSS 20.0 software. **Results** There were 4 females and 16 males with adult neurosyphilis of anti-HIV-negative, with the average age of (52.6±12.4) years old (29-78 years old). There were 1 case (5%) with syphilitic meningitis, 8 cases (40%) with menigeal vascular type syphilis, 8 cases (40%) with paralytic dementia, 2 cases (10%) with tabes dorsalis, and 1 case (5%) with paralytic dementia and tabes dorsalis. There were 6 cases (30%) with clear history of syphilis and the misdiagnosed rate was 70%. Serum treponema pallidum particle assay (TPPA) and rapid plasma regain (RPR) were positive in 20 cases (1:2-1:128). The CSF-TPPA were positive in all patients, while 17 cases (85%) with CSF-RPR positive were as 1:2-1:16. The concentration of white blood cell (WBC) in CSF were abnormal ($> 10 \times 10^6/L$) in 18 cases (90%). The CSF-protein increased in 17 cases (85%) and CSF-glucose were abnormal in 15 cases (75%). The positive rates of CSF-IgG, oligoclonal band (OB) and 24 h-CSF IgG were 94.12% (15/17), 86.67% (13/15) and 92.31% (12/13), respectively. The

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.06.005

基金项目: 首都临床特色应用研究重点专项 (No. Z141107002514012)

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院检验科

通讯作者: 曹敬荣, Email: 13683581168@126.com

results of CSF detected in different clinical types were not significant ($\chi^2 = 1.63, P = 0.95$). **Conclusions** The clinical manifestations of neurosyphilis were complicated and easily misdiagnosed, and mainly occurs among young males. The detailed history, serum and cerebrospinal fluid examination could guide early diagnosis and treatment, and get better prognosis for suspected cases.

【Key words】 Neurosyphilis; Cerebrospinal fluid (CSF); Clinical manifestation; Laboratory diagnosis

神经梅毒 (neurosyphilis, NS) 是梅毒螺旋体侵犯神经系统, 造成脑脊膜、血管、大脑或脊髓实质等部位损害的一组综合征^[1-2], 随着梅毒和 HIV 感染群体的扩大, NS 逐渐受到实验室人员和临床医务工作者的重视^[3-7]。NS 可发生于梅毒病程的各阶段, 临床表现多样且缺乏特异性, 易误诊漏诊^[8-10], 致残率较高。为进一步提高对该病的认识和诊疗水平, 本文就首都医科大学宣武医院神经内科2014年1月至2015年10月收治的20例NS患者的临床资料和实验室结果进行回顾性分析, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选择本院2014年1月至2015年10月收治的20例NS患者, 男性16例, 女性4例, 年龄29~78岁, 平均年龄 (52.6 ± 12.4) 岁, 所有病例均符合NS的诊断标准^[7, 9]: 有感染史或梅毒感染症状和体征; 血清和脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验 (treponema pallidum particle assay, TPPA) 和快速血浆反应素 (rapid plasma reagin, RPR) 环状卡片试验阳性; 有中枢神经系统的症状和体征; CSF 检查异常, 蛋白含量增高 ($> 50 \text{ mg/dl}$)、白细胞 $> 10 \times 10^6/\text{L}$; 或CSF TPPA 阳性、RPR 阴性的患者有神经系统表现及蛋白水平增高。

二、方法

回顾性分析入组患者的临床资料, 包括临床症状、体征, 影像学 (MRI、CT) 检查结果及实验室检查结果, 包括血清TPPA (日本富士株式会社)、RPR (上海荣盛生物技术有限公司)、抗-HIV和CSF常规细胞学、蛋白、葡萄糖、氯化物、TPPA、RPR、免疫球蛋白IgG/IgA、IgG寡克隆带、24 h IgG合成率、墨汁染色以及抗酸染色 (排除隐球菌和结核感染)。

三、统计学处理

采用SPSS 20.0软件对数据资料进行统计学分

析, 患者年龄、CSF白细胞计数、蛋白含量和IgG含量等计量资料呈正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 构成比、阳性率等计数资料用率表示, 采用配对资料 χ^2 检验或非参数检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、20例神经梅毒患者的临床分型及表现

入组的20例患者, 临床分型中梅毒性脑膜炎型患者1例, 以头痛、头晕、视物模糊为主; 梅毒脑膜血管型患者8例, 表现为偏瘫、偏身感觉障碍、共济失调、闭目难立征阳性或伴认知能力下降等; 麻痹性痴呆型患者8例, 表现为进行性记忆力、计算力、认知能力或反应能力减退和精神行为异常或神志改变, 偶有癫痫发作等; 脊髓痨型患者2例, 表现为进行性下肢无力、行走不稳、双下肢闪电样疼痛、小便失禁等; 麻痹性痴呆合并脊髓痨型患者1例, 表现为双下肢无力、视物模糊、大小便失禁、行走不稳、易激惹等。其中有明确梅毒史者6例, 首诊误诊率高达70%, 多误诊为阿尔兹海默病、脑梗死、病毒性脑炎或脊髓病变等。

二、入组神经梅毒患者的实验室检查结果

所有患者抗-HIV检测均阴性, 所有患者血清TPPA、RPR均阳性, RPR滴度1:2~1:128; CSF TPPA检查均阳性, RPR阳性者17例 (85%), 为1:2~1:16。2例患者CSF压力高于180 mmH₂O, 最高255 mmH₂O。CSF白细胞数 $> 10 \times 10^6/\text{L}$ 者18例 (90%), 最高 $251 \times 10^6/\text{L}$; CSF蛋白量 $> 50 \text{ mg/dl}$ 者17例 (85%), 最高113 mg/dl; 17例患者中有16例CSF-IgG高于正常, 13例中有10例24 h IgG合成率异常; 15例中12例CSF寡克隆区带 (oligoclonal band, OB) 阳性; 氯化物正常。实验室检查结果见表1。

三、入组患者影像学及神经电生理检查

麻痹性痴呆患者显示脑白质变性、脑萎缩, 以额叶、颞叶和海马萎缩多见; 血管型梅毒患者显示多发梗死灶, 额叶、颞叶、顶叶、枕叶、基底节

区和小脑等长T1、长T2和DWI高信号的急性脑梗死表现；梅毒性脑膜炎患者增强扫描后脑膜呈脑

回样强化；脊髓痨患者MRI示胸段脊髓呈弥漫性肿胀，可见长T1、长T2异常信号，增强可见弥漫性

表 1 20 例 NS 患者脑脊液实验室指标检查结果

编号	葡萄糖 (mg/dl)	蛋白 (mg/dl)	氯化物 (mmol/L)	白细胞 ($\times 10^6/L$)	单核/多核 (%)	压力 (mmH ₂ O)
1	37	54	115	35	97/3	110
2	48	55	114	26	96/4	110
3	47	92	115	205	98/2	110
4	71	113	110	251	91/9	110
5	40	103	116	71	99/1	110
6	126	55	112	3	—	110
7	36	71	114	28	96/4	110
8	54	63	117	41	85/15	170
9	52	95	120	48	98/2	205
10	72	54	117	100	99/1	170
11	65	21	118	2	—	170
12	38	49	115	49	100/0	170
13	115	84	122	22	91/9	180
14	65	43	109	64	98/2	110
15	58	51	120	168	85/15	110
16	75	73	114	41	85/15	170
17	68	70	111	29	97/3	110
18	37	54	112	201	96/4	110
19	44	43	119	97	92/8	255
20	50	55	116	52	92/8	110

编号	CSF-IgG (mg/dl)	CSF-IgA (mg/dl)	IgG寡克隆带 (OB)	24 h IgG合成率 (mg)	RPR
1	42.90	2.27	阳性	191.10	1:8
2	33.10	4.41	阳性	126.51	1:4
3	52.20	2.16	阳性	239.30	1:8
4	29.70	1.89	阳性	—	1:8
5	49.90	1.80	阳性	186.84	1:8
6	8.29	1.79	阴性	7.37	阴性
7	29.60	1.13	阳性	105.35	1:4
8	35.40	0.83	—	—	1:16
9	33.70	0.71	阳性	126.00	1:4
10	26.30	1.30	阳性	104.95	1:16
11	5.34	0.29	阴性	6.78	1:2
12	—	—	—	—	阴性
13	38.70	1.18	—	—	1:2
14	20.10	1.31	阳性	70.73	1:4
15	8.48	0.63	阴性	6.87	1:4
16	—	—	阳性	—	1:8
17	23.50	3.49	阳性	—	1:8
18	8.16	0.84	阳性	31.14	阴性
19	16.60	0.62	阳性	60.75	1:2
20	—	—	—	—	1:4

注：编号 1~8 为麻痹性痴呆型；编号 9~16 为脑膜血管型；编号 19、20 为脊髓痨型；编号 17 为麻痹性痴呆合并脊髓痨；编号 18 为梅毒性脑膜炎；—：未行相关检测

强化,余无明显异常。脑电图检查1例患者脑电图示中度异常,呈癫痫样改变。

四、不同临床型患者的实验室指标

麻痹性痴呆型患者CSF蛋白和IgG均升高(100%),其中7例患者WBC升高(87.5%);血管型梅毒患者CSF蛋白和WBC升高者均为7例(87.5%),6例患者中5例(83.3%)CSF-IgG升高。方差分析结果显示,各临床型别患者脑脊液实验室检测结果差异无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表2。

讨 论

神经梅毒(NS)可发生于梅毒各期、侵及多个部位,临床表现与神经系统原发病类似、缺乏特异性,误诊和漏诊率均较高^[2, 8-10]。本组仅6例首诊时考虑NS,误诊率达70%,与国内报道(55.6%~73.4%)一致^[2, 8, 10],多被误诊为阿尔兹海默病、脑梗死、病毒性脑炎或周围神经疾病等。NS误诊或漏诊的原因可能与以下因素有关,如诊治医师对NS的认识不够,对临床表现相似病症未深入探讨病因而误诊;病史询问不详细或患者隐瞒相关病史而误导诊断;未完善CSF中TPPA及RPR等实验室检查而漏诊^[11-14]。本组20例患者血清TPPA和RPR均阳性,CSF中TPPA均阳性,而RPR阳性17例(85%),3例RPR阴性患者存在脑脊液常规或生化指标异常,经驱梅治疗有效,结合患者病史和临床表现最终诊断NS。因NS尚无诊断金标准,目前其诊断需要综合考虑流行病学史、临床症状、影像学资料及实验室检查结果全面分析,而不能仅凭某一项结果来确诊^[15-17],如单纯依靠脑脊液RPR阳性加上白细胞数和蛋白量异常诊断NS,15%患者可能漏诊。

脑脊液改变是脑功能受损程度的一个指标,本组病例中18例患者CSF中白细胞计数升高(均为单核淋巴细胞升高)、17例蛋白含量升高,提示存在中枢神经系统感染,但该异常具有非特异性,需进一步寻找相关病原体,与病毒性、结核性感染等相鉴别;而部分患者CSF检查RPR及TPPA均(+),但白细胞数和蛋白含量正常,如病例6,与文献报道^[2]看似“正常”的CSF中仍有15%~40%可发现梅毒螺旋体相一致,故对CSF检查中细胞数和蛋白量正常者亦不能排除NS可能;另外,TPPA试验敏感性高而特异性低,梅毒IgG抗体分子较小,可通过未受损的血脑屏障呈阳性,即使已治疗者TPPA试验亦阳性,出现TPPA强阳性而RPR阴性现象^[13],除现有检测手段的缺陷,还可能与梅毒螺旋体滴度低、活动性差及机体免疫应答不足或梅毒螺旋体自身的免疫逃逸机制相关;因此,多数研究^[7-10, 14-20]认为不能仅靠一项梅毒试验阳性来诊断或排除NS,梅毒患者若出现难以解释的神经系统异常,即使CSF检查阴性,仍应考虑NS的可能,必要时进行诊断性治疗以确诊。

NS好发于中年男性,本组资料显示男女比例为4:1,平均年龄(52.6±12.4)岁,多呈亚急性或慢性起病,与相关报道一致^[2, 10]。国内外文献报道脑膜血管型NS较多见^[1-2, 21],本组病例以脑膜血管型(40%)和麻痹性痴呆(45%)为主,可能与患者缺乏相关疾病知识及对痴呆表现隐匿不够重视以及临床医师对其认知不足有关。脊髓痨者常出现行走不稳、共济失调等易与糖尿病性脊髓痨或亚急性联合病变相混淆,但下肢针刺样疼痛在NS多见可作为鉴别之一;神经影像学和电生理学检测不具有特异性^[16-17, 19-20],与脑血管病或其他神经系统疾病(癫痫)相似,但对临床分型有价值。本研究结果显示,寡克隆带(OB)、IgG和24 h IgG合成

表2 不同临床类型患者的脑脊液实验室指标检测

临床类型	性别		年龄(岁)		CSF蛋白($\bar{x} \pm s$, mg/dl)	CSF白细胞($\times 10^6/L$)	CSF IgG (mg/dl)	
	男	女	年龄范围	平均年龄($\bar{x} \pm s$)				
麻痹性痴呆型	6	2	42~62	54.1±6.7	75.75±23.6	93.86	35.10	
梅毒脑膜血管型	8	0	43~78	57.8±14.2	58.75±23.9	72.29	25.45	
脊髓痨型	2	0	35~55	45.0±10.0	66.5±4.0	62.00	23.50	
病毒性脑膜炎型	0	1	29	29.0	54.0	201.00	31.14	
混合型	0	1	55	55.0	63.0	49.00	29.70	
F值					0.768	0.213	1.210	1.746
P值					0.575	0.924	0.378	0.233

率的检出率均较高 (> 90%)，有研究^[14-15]认为，CSF蛋白含量和IgG显著升高可辅助诊断NS，而寡克隆带 (OB) 检测和24 h IgG合成率升高常见于多种神经系统免疫性疾病，可能对NS的诊断意义有限，需进一步研究。亦有研究^[2, 15]表明神经梅毒CSF蛋白含量与病情加重和预后相关，并增加症状性NS发生风险，因此，在NS治疗和随访中应密切关注CSF蛋白含量的变化。比较本组麻痹性痴呆型和脑膜血管型NS的实验室指标检测结果发现，两组患者CSF中平均WBC水平和平均蛋白含量均显著升高，且前者明显高于后者，推测麻痹性痴呆型较脑膜血管型NS的病情更重，疗程更长。但两型间年龄分布差异无统计学意义，各型CSF中WBC计数、蛋白含量及IgG等差异均无统计学意义 (P 均> 0.05)，提示CSF实验室检查对判断临床型别无意义。

综上所述，NS起病隐袭，临床表现无特征性，是一种误诊率极高但可治性的疾病，脑脊液RPR检测对诊断NS意义重大，但RPR阴性亦不能即刻排除NS，在临床实践中，不能仅凭一项或几项试验结果诊断或排除NS^[22-24]，对具有以下情况的可疑患者，临床医生应提高警惕：①对于存在不洁性行为史，且伴有脑膜炎型、脑膜血管型、麻痹性痴呆型、脊髓痨型症状等不能用其他疾病解释者；②无高血压、糖尿病，尤其出现疗效较差的青壮年患者；③经驱梅治疗后如出现梅毒血清持续阳性、临床症状复发者；④对青壮年不明原因的脑梗死，特别是多部位梗死伴脑出血者；⑤症状与临床或血管解剖不相符者；⑥青壮年初次发作癫痫、智能障碍或以突发反复的脑神经损害为首发就诊症状者。在寻找病因时除考虑常见病外，应仔细追问流行病史，尽早行血清及脑脊液梅毒检测（如TP-ELISA、TPPA和RPR检查等），加以鉴别诊断以排除NS的可能性，避免漏诊、误诊而尽早诊治，以达到良好的治疗效果和预后。而对于诊断为NS的患者，要重视其随访复查脑脊液，直至病毒完全转阴或正常。总之，NS是可防可治性疾病，关键是早期正确的诊断和规律的针对性治疗。

参 考 文 献

1 Berger JR, Dean D. Neurosyphilis[J]. Handb Clin

Neurol,2014,121:1461-1472.

- 2 吴凡, 王千秋. 神经梅毒研究进展[J]. 国际皮肤性病学杂志,2015,41(4):268-271.
- 3 关鹏, 曹爽, 黄德生, 等. 2005-2011年中国大陆地区梅毒疫情时空分布[J]. 中国感染控制杂志,2014,13(5):257-262.
- 4 Merins V, Hahn K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid[J]. Eur J Med Res,2015,20:81-87.
- 5 Ronald S, Raquel B, Abayuba P, et al. Cerebrospinal fluid examination may be useful in diagnosing neurosyphilis in asymptomatic HIV+ patients with syphilis[J]. Arq Neuropsiquiatr,2016,74(2):128-132.
- 6 Wilcox RD. The challenge of neurosyphilis in HIV[J]. HIV Clin,2009,21(3):5-6.
- 7 陈勇, 顾红岩, 张玲, 等. 117例神经梅毒临床流行病学特征分析[J]. 中国艾滋性病杂志,2015, 21(10):879-883.
- 8 徐海波. 神经梅毒的临床特征与诊断(附神经梅毒误诊5例)[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(3):362-363.
- 9 Xiang T, Li G, Xiao L, et al. Neuroimaging of six neurosyphilis cases mimicking viral encephalitis[J]. J neurol Sci,2013,334(1-2):164-166.
- 10 王伟, 吴陶鑫, 王蓓, 等. 神经梅毒60例临床表现分析及诊治体会[J]. 中国性科学,2015,24(4):65-67.
- 11 朱晓华. 梅毒的实验室检测技术[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(1):132-133.
- 12 范益僭, 李培春, 王恰如. 神经梅毒实验室检查研究进展[J]. 中国医师杂志,2015,17(4):630-632.
- 13 吕丽霞, 阙鹏程, 朱戎, 等. 36151例神经系统疾病住院患者梅毒螺旋体抗体检测结果分析[J]. 中华传染病杂志,2015,33(7):426-427.
- 14 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):654-657.
- 15 石强, 郭钊云. 神经梅毒患者脑脊液蛋白质含量与其预后的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(15):1275-1277.
- 16 陈皆能. 26例神经梅毒患者实验室及影像学诊断回顾[J]. 白求恩医学杂志,2015,13(1):98-99.
- 17 高俊华, 李务荣, 伍文清, 等. 46例神经梅毒临床特征及影像学特点[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(5):570-574.
- 18 魏春波, 伦文辉, 万钢. 有症状神经梅毒危险因素Logistic回归分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(4):545-547.
- 19 吴正成, 夏德雨, 姚生, 等. 神经梅毒的临床、影像及病理特点分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2014,21(2):81-84.
- 20 魏春波, 伦文辉, 万钢, 等. 有症状与无症状神经梅毒患者临床及实验室特征比较[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(3):59-62.
- 21 Zhang H, Lin L, Lin G, et al. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era[J]. Dermatology,2013,226(2):148-156.
- 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 Machado L, Livramento JA, Vianna LS. Cerebrospinal fluid analysis in infectious diseases of the nervous system: when to ask, what to ask, what to expect[J]. Arq Neuropsiquiatr,2013,71(9B):693-698.
- 24 Wang Y, Chi C, Chou C, et al. Syphilis and neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected patients: A retrospective study at a teaching hospital in Taiwan[J]. J Microbiol, Immunol and Infect,2012,45(5):337-342.

(收稿日期: 2015-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

陈勇, 曹敬荣, 王培昌. 抗-HIV阴性神经梅毒患者的临床特点与实验室检测分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版,2016,10(6):669-673.