·神经梅毒专题·

神经梅毒合并视神经萎缩患者的眼底特征

许雪静　柳月红　刘彬彬

【摘要】目的　探讨神经梅毒合并视神经萎缩患者的眼底特征。**方法**　收集首都医科大学附属北京地坛医院眼科于2013年8月至2019年5月收治的8例神经梅毒合并视神经萎缩患者的临床资料。对入组患者进行梅毒血清学、脑脊液检测及眼科检查[包括视力，裂隙灯，光学相干断层扫描（OCT）测量视盘周围视网膜神经纤维层（RNFL）厚度，标准彩色眼底照相，动态视野并进行眼底特征分析]。将患者视力转换为logMar视力后分析，梅毒甲苯胺红不加热血清试验（TRUST）滴度按照以2为底数的对数换算。采用Spearman相关性分析探讨患者视力与血液和脑脊液TRUST滴度的相关性。**结果**　8例患者均为男性，年龄34～59岁，平均年龄（46.00 ± 8.79）岁。就诊时平均视力为光感～0.6，病程3个月～2年。8例患者（16眼）视盘周围RNFL平均厚度显著下降（28.5～70.33 μm），下降比例为33.39%～73.01%。其中4眼RNFL厚度下降比例为30%～50%，12眼下降比例均＞ 50%。RNFL鼻侧平均厚度下降最多，其次为颞下、鼻上、鼻下、颞上和颞侧，下降比例分别为60.24%、58.30%、54.48%、51.76%、51.26%和50.00%。8例患者（16眼）中有2例（4眼）眼底彩相检查表现为双眼视盘色淡，其余6例患者（12眼）均表现为双眼视盘苍白，视网膜血管变细。8例患者中仅3例可配合视野检查，且均有不同程度视野缺损。8例患者血清TRUST滴度为1∶4～1∶256，脑脊液TRUST滴度为1∶1～1∶4。 8例患者血清梅毒螺旋体明胶凝集试验（TPPA）（+），脑脊液TPPA（+）。Spearman相关性分析发现神经梅毒患者视力损害程度与血清TRUST滴度（$r = 0.075$、$P = 0.86$）和脑脊液TRUST滴度（$r = 0.183$、$P = 0.66$）无显著相关性。**结论**　神经梅毒合并视神经萎缩患者的眼底可表现为视盘色淡或苍白，视网膜血管变细；视盘周围RNFL厚度降低，视野缺损，可表现为环形相对暗点或绝对暗点，视野丢失严重者仅存颞上方或颞下方视岛。如不及时治疗，最终可导致视神经萎缩。

【关键词】神经梅毒；视神经萎缩；眼底特征

Fundus characteristics of patients with neurosyphilis and optic nerve atrophy

Xu Xuejing, Liu Yuehong, Liu Binbin. Department of Ophthalmology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Xu Xuejing, Email: xxj88701@163.com

【Abstract】Objective　To investigate the characteristics of fundus lesions of patients with neurosyphilis and optic nerve atrophy. **Methods**　Clinical data of 8 patients with neurosyphilis and optic nerve atrophy admitted in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from August 2013 to May 2019 were analyzed. All patients underwent serological, cerebrospinal fluid examination and ophthalmic examination which included visual acuity, slit lamp, optical coherence tomography (OCT) measurement of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness around the optic disc, standard color fundus photography, dynamic visual field and fundus characteristics analysis. Visual acuity was converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (logMar) for statistical analysis, the syphilis toluidine red non-heated serum assay (TRUST) titers were converted as logarithmic at base 2. The correlation of visual acuity and TRUST titers of blood and CSF were explored by Spearman correlation analysis. **Results**　All eight patients were male, with an average age of (46.00 ± 8.79) years old (ranging from 34 to 59 years old). The visual acuity ranged from light sense to 0.6, the course of disease ranged from 3 months to 2 years. The thickness of RNFL decreased significantly in 8 patients (16 eyes), ranging from 28.5 μm to 70.33 μm, with a decrease rate of 33.39%-73.01%, among which,

DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-1358. 2021. 04. 002

基金项目：首都医科大学附属北京地坛医院启航项目（No. DTQH201806）

作者单位：100015 北京，首都医科大学附属北京地坛医院眼科

通信作者：许雪静，Email：xxj88701@163.com

RNFL thickness decreased 30%-50% in 4 eyes and higher than 50% in 12 eyes. Nasal RNFL average thickness decreased the most, following by infratemporal, supranasal, inferonasal, supratemporal and temporal, with the decrease rates of 60.24%, 58.30%, 54.48%, 51.76%, 51.26% and 50%, respectively. Among the 8 patients (16 eyes), 2 patients (4 eyes) showed light optic disc, while the other 6 patients (12 eyes) showed pale optic disc in both eyes. All patients presented retinal vascular thinning. Only 3 patients underwent visual field examination, who had different degrees of visual field defect in 6 eyes. The TRUST titer were 1∶4-1∶256 in 8 patients, while the CSF TRUST titer were 1∶1-1∶4. Serum and CSF treponema pallidus gelatin agglutination test (TPPA) were positive in all 8 patients. Spearman's rank correlation analysis showed that the degree of visual impairment in neurosyphilis patients were not positively correlated with TRUST titer in serum (r = 0.075, P = 0.86) and CSF (r = 0.183, P = 0.66), without significant differences. **Conclusions** The fundus of patients with neurosyphilis and optic nerve atrophy showed light or pale optic disk and shrinked retinal blood vessels. The thickness of RNFL around optic nerve decreased, and the visual field lacked, which could be manifested as the annular relative dark point or the absolute dark point, and only the superior or inferior temporal optic islands were left with severe visual field loss. Without timely treatment, it would eventually lead to optic nerve atrophy.

【**Key words**】Neurosyphilis; Optic nerve atrophy; Fundus characteristics

近年来，梅毒发病率无论在发达国家或发展中国家均有升高趋势[1-3]。随着我国人口流动性增大、高危性行为的出现，梅毒患者逐年增多[4]，神经梅毒伴神经损害者也随之增多[5]。神经梅毒是由苍白螺旋体侵犯神经系统，出现脑膜、大脑、血管或脊髓等损害的一组临床综合征。梅毒性视神经病变可能是神经梅毒的唯一表现，但无特异性，易引起误诊和漏诊[6-7]。本文对2013年8月至2019年5月首都医科大学附属北京地坛医院眼科收治的8例神经梅毒合并视神经萎缩患者的眼底特征进行分析，现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集首都医科大学附属北京地坛医院眼科于2013年8月至2019年5月收治的8例神经梅毒合并视神经萎缩患者的临床资料。

二、方法

对入组患者进行梅毒血清学、脑脊液检测及眼科检查[视力，裂隙灯，光学相干断层扫描（optical coherence tomography，OCT）测量视盘周围视网膜神经纤维层（retinal nerve fiber layer，RNFL）厚度、标准彩色眼底照相、动态视野，并进行眼底特征分析]。

1. OCT测量视盘周围视网膜RNFL厚度，采用德国Heidelberg公司Spectralis OCT仪，以视盘为中心进行环形扫描。对视盘周围RNFL划分为鼻侧、鼻上、鼻下、颞侧、颞上和颞下6个象限进行测量与分析。

2. 标准眼底彩色照相：患者复方托吡卡胺滴眼液点眼1～2次后，待瞳孔散大至5 mm以上，进行眼底彩色照相检查，选用日本NIKON-200眼底数码相机，拍摄角度为50°，以黄斑及视盘为中心左右眼各拍摄2张眼底图像。由眼科医师对检查结果进行分析，得出诊断报告。

3. 视野检查采用Octopus 101自动视野计，检测平均敏感度（mean sensitivity，MS）及平均缺损（mean defect，MD），检测范围30°，76个位点。视力＞ 0.1的患者采用G2（快速阈值检测）程序、刺激光标为Ⅲ级、光标刺激时间为100 ms、背景亮度为4 asb。视力低于0.1者采用低视力检测程序。假阳性错误率≤ 15%，假阴性错误率≤ 15%。

三、统计学处理

数据均采用SPSS 23.0（IBM Inc，New York，USA）进行统计学分析。患者年龄为正态分布的计量资料，以$\bar{x} \pm s$表示。将视力转换为logMar视力进行分析，梅毒甲苯胺红不加热血清试验（tolulized red unheated serum test，TRUST）滴度按照以2为底数的对数进行换算。采用Spearman相关分析探讨视力与血液和脑脊液TRUST滴度的相关性。患者双眼均采用视力较差的眼纳入分析。以双向P ＜ 0.05为显著性检验标准。

结　果

一、入组患者的基本资料

8例患者全部为男性，年龄34～59岁，平均年

龄（46.00 ± 8.79）岁。就诊时视力为光感～0.6，病程3个月～2年。

二、患者血清和脑脊液TRUST滴度及其与视力的相关性

8例患者中，3例患者单眼或双眼视力为光感，血清TRUST滴度分别为1∶128、1∶8、1∶256，脑脊液TRUST滴度均为1∶2；3例患者单眼或双眼视力为眼前指数～0.07，血清TRUST滴度分别为1∶4、1∶128和1∶64，脑脊液TRUST滴度为1∶2、1∶1和1∶2；1例患者双眼视力为0.15，血清TRUST滴度为1:16，脑脊液TRUST滴度为1∶4；1例患者双眼视力为0.4/0.6，血清TRUST滴度为1∶128，脑脊液TRUST滴度为1∶1。所有患者血清梅毒螺旋体明胶凝集试验（treponema pallidum particle agglutinatination test，TPPA）（+），脑脊液TPPA（+）（见表1）。

将视力转换为logMar视力，梅毒TRUST滴度按照以2为底数进行对数换算，经Spearman相关分析，神经梅毒患者logMar视力与血清TRUST滴度（r = 0.075、P = 0.86）及脑脊液TRUST滴度（r = 0.183、P = 0.66）均无显著相关性，见表2和图1。

三、眼科检查

1. 眼科OCT检查视盘周围RNFL厚度：8例患者（16眼）视盘周围RNFL厚度较正常参考值下降33.39%～73.01%，平均厚度为28.5～70.33 μm。其中4只眼RNFL厚度下降比例为30%～50%，12眼下降比例均＞ 50%[典型患者（病例6）经OCT检测视盘周围RNFL厚度见图2～3]。RNFL鼻侧平均厚度下降最多，其次为颞下、鼻上、鼻下、颞上和颞侧，下降比例分别为60.24%、58.30%、54.48%、51.76%、51.26%和50.00%。

2. 标准彩色眼底照相：8例患者（16眼）中2例患者（4眼）眼底彩相检查表现为双眼视盘色淡，其他6例患者（12眼）均表现为双眼视盘苍白，视网膜血管变细；典型患者（病例6）眼底彩色图见图4。

表 2 8 例神经梅毒患者视力与血清和脑脊液 TRUST 滴度相关性

TRUST滴度（$\log_2$）	视力（logMar）	
	相关系数（r值）	P值
血清TRUST	0.075	0.86
脑脊液TRUST	0.183	0.66

表 1 8 例神经梅毒患者视力以及血清和脑脊液检测

病例	性别	年龄	病程	视力		血清		脑脊液	
				右	左	TRUST	TPPA	TRUST	TPPA
1	男	58	1年	0.4	0.6	1∶128	+	1∶1	+
2	男	34	2年	光感	0.02	1∶128	+	1∶2	+
3	男	37	0.5年	0.02	指数	1∶4	+	1∶2	+
4	男	37	1年	光感	光感	1∶8	+	1∶2	+
5	男	59	0.25年	0.12	0.02	1∶128	+	1∶1	+
6	男	56	1年	光感	光感	1∶256	+	1∶2	+
7	男	46	1年	指数	0.07	1∶64	+	1∶2	+
8	男	41	0.5年	0.15	0.15	1∶16	+	1∶4	+

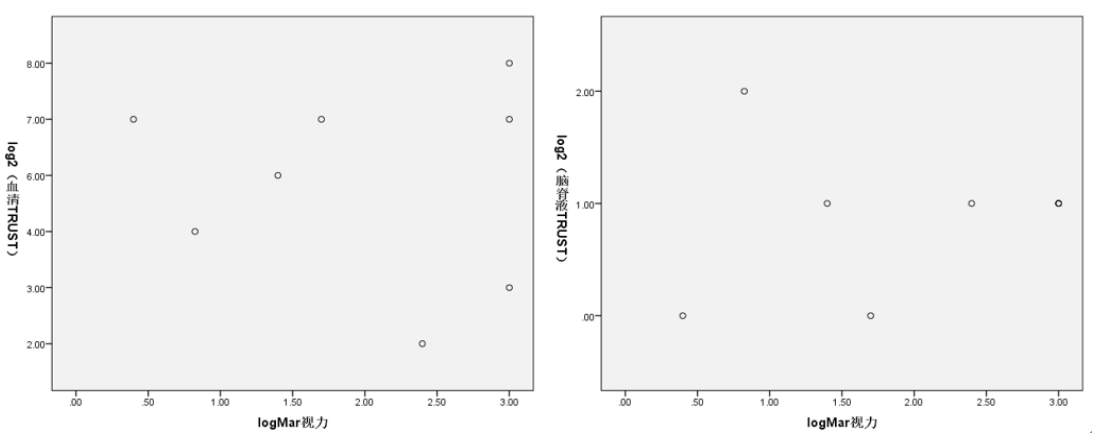
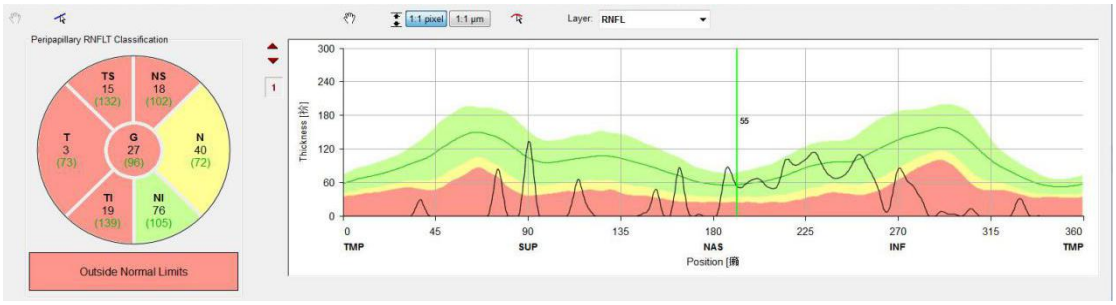
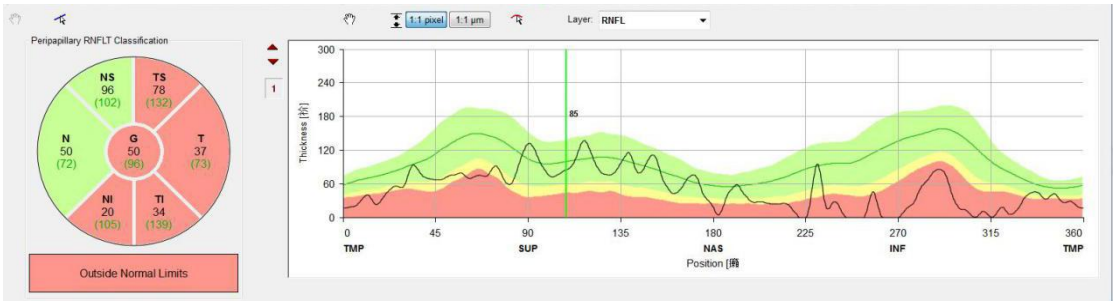


图1 神经梅毒患者logMar视力与血清及脑脊液TRUST滴度的相关性分析散点图



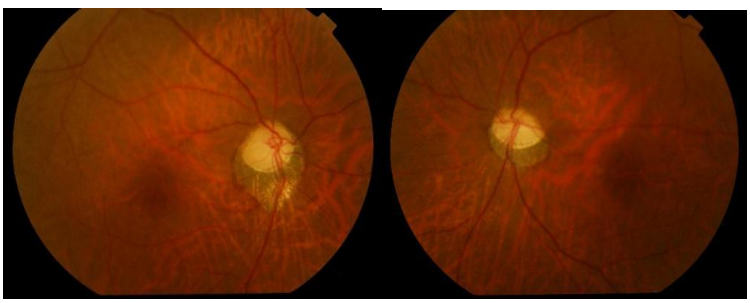
注：平均厚度为28.50 μm，下降73.01%

图2 病例6右眼视盘周围RNFL厚度



注：平均厚度为52.50 μm，下降50.27%

图3 病例6左眼视盘周围RNFL厚度



注：均表现为视盘苍白，视网膜血管变细

图4 病例6右眼和左眼眼底彩相图

3. 动态视野检查：8例患者中仅3例患者可配合视野检查，6眼均有不同程度视野缺损。其中1眼MS值为2.2，MD值为25.3，仅存颞上方视岛，1眼MS值为4.7，仅存颞下方视岛，1眼MS值为8.0，MD值为19.5，表现为上方及下方环形绝对暗点，1眼MS值为10.4，仅存颞下方及部分颞上方视岛，2眼MS值为21.3～22.1，MD值为7.0～6.2，表现为双眼上方环形相对暗点。

四、治疗

8例患者均给予青霉素驱梅及营养神经治疗：青霉素400万单位、4 h/1次静脉滴注；甲钴胺片0.5、3次/d口服；治疗2周。入组患者出院时，视力均无明显改善。8例患者中仅2例患者1年后来院复诊，视功能仍无改善。

讨　论

神经梅毒的主要症状是神经精神症状[8]，但部分患者仅有眼部表现[9]如虹膜炎、葡萄膜炎以及视神经炎等。梅毒性视神经炎常见于脑脊膜梅毒，其在神经梅毒患者中的发病率高达50%[10]。由于脑脊膜梅毒可侵犯视神经，引起视神经组织的炎症、变性，导致视神经周围炎、视神经视网膜炎，眼底检查可见视乳头水肿或视神经萎缩[11-13]。

本组8例患者中有6例以视力进行性下降、视物模糊为首发症状，双眼同时或先后发病，均未引起患者重视，未及时到医院诊治；1例以行走不稳为首发症状；1例患者无任何症状，于体检时发现视力下降。有资料表明神经梅毒中最常见形式是无症状神经梅毒，占39.3%[14]。患者来院就诊前均于外院就诊，其中1例误诊为角膜炎，给予抗炎治疗，视力下降继续加重。1例患者诊断为视神经萎缩，治疗后病情无好转。1例诊断为青光眼，于手术前发现血RPR（+），给予驱梅治疗，眼部症状无好转。1例诊断为梅毒、视神经炎，给予驱梅治疗后自觉症状有所好转。4例患者诊断为神经梅毒、视神经萎缩，其中2例反复驱梅治疗，视力无改善，2例未给予治疗，建议至传染病医院就诊。8例患者于本院就诊时脑脊液 TRUST 检测滴度均增高，血清和脑脊液TPPA均为阳性，提示梅毒已侵犯中枢神经系统，且为活动性神经梅毒[15-17]。

8例患者就诊时均已发生视神经萎缩。因神经节细胞丢失，导致环视盘周围RNFL厚度下降[18-19]，视野缺损，视功能严重受损。RNFL变薄是反映视网膜神经节细胞损害较为灵敏的临床指标，即RNFL厚度越低，视功能越差。RNFL厚度减少与对应区域视野缺损相对应[20]。本研究中8例患者视盘周围RNFL厚度均显著下降，其中4只眼RNFL厚度下降比例为30%～50%，12眼下降比例＞ 50%，也提示视盘周围RNFL可作为视神经萎缩患者病情评估的重要检测指标。MS和MD是最为常用的视野指数，MS为反映视野特征的核心指标，最有意义和代表性，MD为各个检查点上测得的光敏感度值与其正常值差数的平均值，可有效反映视功能损害的程度[21]。RNFL厚度低的区域视野MS值也显著降低，MD值显著升高。本研究中8例患者入院后，虽给予规范的青霉素驱梅及营养神经治疗，但视力仍无明显改善。提示晚期梅毒性视神经萎缩患者青霉素疗效差[22]。因此，早期进行RNFL厚度检查可协助疾病的诊断，早期对症规范治疗，以获得更好的预后。

此外，因神经梅毒伴发的视神经损害临床表现无特异性，易导致误诊，应与青光眼、特发性视神经病变、缺血性视神经病变等鉴别。青光眼典型表现为视物模糊、眼胀、头痛，双眼视野缩小，晚期可出现视神经萎缩。特发性视神经病变的临床特点为视力下降快，单侧性眼眶周围疼痛，视野缺损，对比敏感度下降。缺血性视神经病变的临床表现常为单眼无痛性视力下降，甚至无光感。视野检查常表现为旁中心暗点和弓形暗点，发病早期可出现视盘水肿。

综上，神经梅毒引起的视神经损害，临床表现隐匿，如不及时治疗则最终会导致视神经萎缩[23]。即使加大药物剂量行驱梅治疗，也难以恢复视功能[24]。提示对于双眼视力进行性下降的患者，要详细询问病史，结合患者的临床表现及眼科检查结果，及早进行血清学及脑脊液的梅毒指标检测以明确诊断[25]，从而给予早期、规范治疗，以免导致严重而不可逆的视功能损害。但本研究样本量小，存在一定的局限性，需扩大样本量进一步分析。

参 考 文 献

[1] Puccio JA, Cannon A, Derasari K, et al. Resurgence of syphilis[J]. Adv Pediatr,2019,66:231-244.

[2] 吴苑妮, 张健, 宋心成, 等. 人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征相关性眼病的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(2):93-98.

[3] Chen L, His JH, Wu X, et al. Disparities in HIV and syphilis prevalence and risk factors between older male clients with and without steady sex partners in southwestern rural China[J]. BMC Infect Dis 2017,17(1):269.

[4] 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):227-229.

[5] Singh AE. Ocular and neurosyphilis: epidemiology and approach to management[J]. Curr Opin Infect Dis,2020,33(1):66-72.

[6] Galindo J, Mier JF, Miranda CA, et al. Neurosyphilis: an age-old problem that is still relevant today[J]. Rev Colomb Psiquiatr.2017,46(Suppl 1):69-76.

[7] Zhong X, Shi H, Hou L, et al. Neuropsychiatric features of neurosyphilis: frequency, relationship with the severity of cognitive Impairment and comparison with alzheimer disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord,2017,43(5-6):308-319.

[8] 张利贞, 滕弘, 李薇, 等. 神经梅毒的临床特点[J]. 临床神经病学杂志,2013,26(4):272-274.

[9] 邱怀雨, 颜榕, 张晓君, 等. 以视神经萎缩为首发表现的神经梅毒8例[J]. 中华眼底病杂志,2013,29(3):309-310.

[10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with menfour cities, United States, January 2002-June 2004[J]. Morb Mortal Wkly Rep,2007,56(25):625-628.

[11] 李务荣, 高俊华, 许东梅, 等. 梅毒性视神经萎缩6例患者的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(6):578-581.

[12] 李琳, 王佳伟. 梅毒性视神经炎12例临床分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2016,16(7):416-423.

[13] 邱怀雨, 颜榕, 张晓君, 等. 以视神经萎缩为首发表现的神经梅毒8例[J]. 中华眼底病杂志,2013,29(3):309-310.

[14] Villar-Quiles RN, Porta-Etessam. Neurosyphilis in the 21st century: a descriptive studyin a tertiary hospital in Madrid[J]. Rev

Neurol,2016,63(9):393-402.

[15] Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010[J]. MMWR Recomm Rep,2010,59(RR-12):1-110.

[16] Levchik N, Ponomareva M, Surganova V, et al. Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in cerebrospinal fluid: relationships with intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction[J]. Sex Transm Dis,2013,40(12):917-922.

[17] 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.

[18] Nath T, Roy SS, Kumar H, et al. Prevalence of steroid-Induced cataract and glaucoma in chronic obstructive pulmonary disease patients attending a tertiary care center in India[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila),2017,6(1):28-32.

[19] 赵丽萍, 杨静雯. 六味地黄汤加减方对SLT术后眼压已控制的开角型青光眼患者视神经保护作用研究[J]. 吉林中医药,2018,38(5):72-75.

[20] 王运. OCT测量RNFL厚度在PACG早期诊断中的应用[J]. 国际眼科杂志,2018,18(5):912-914.

[21] 李玲娜, 李田, 高钰寒, 等. 视网膜颞上分支静脉阻塞合并黄斑水肿的SD-OCT特征及视野分析[J]. 眼科新进展,2020,40(5):449-452.

[22] 杨晓苏, 张丽芳, 肖波, 等. 神经梅毒的临床特征及诊治分析[J]. 中华内科杂志,2007,46(9):730-732.

[23] 薛建中, 项晓丽. 视神经损害为唯一表现的神经梅毒 8 例分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(8):34-35.

[24] 李漫丽, 李翔, 范珂. 表现为视神经病变的眼部梅毒8例临床分析[J]. 中国实用眼科杂志,2018,36(1):28-31.

[25] 寇程, 许东梅, 高俊华, 等. 20例以颅神经受累为主要表现的神经梅毒患者临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(2):172-176.

（收稿日期：2020-09-20）
（本文编辑：孙荣华）

许雪静，柳月红，刘彬彬. 神经梅毒合并视神经萎缩患者的眼底特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志（电子版），2021,15(4):223-228.