

夫妻共同感染梅毒螺旋体临床表型及实验室指标差异

师璐 黄宇明 寇程 秦开宇 吴雅丽 马小扬 许东梅

【摘要】目的 探讨夫妻共同感染梅毒螺旋体后临床表型及实验室指标差异。**方法** 收集2015年3月至2021年7月于首都医科大学附属北京地坛医院首次诊治且人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性的共同感染梅毒螺旋体夫妻32对。根据我国2020年梅毒和神经梅毒最新诊断标准分为症状神经梅毒(NS)-无症状NS夫妻组17对, NS-隐性梅毒夫妻组15对。分别比较两组患者夫妻间年龄、性别、外周血淋巴细胞计数和比值、梅毒血清学指标、脑脊液(CSF)白细胞(WBC)计数、蛋白(Pro)定量和葡萄糖(Glu)浓度、CSF梅毒相关指标等差异, 通过条件Logistic回归分析影响夫妻间临床表型差异的因素。**结果** 在症状NS-无症状NS夫妻组中, 无症状NS患者T淋巴细胞计数较症状NS患者高($t=-2.184, P=0.047$), 无症状NS患者 $CD4^+$ T($t=-2.088, P=0.056$)和 $CD8^+$ T($t=-2.112, P=0.053$)淋巴细胞计数高于症状NS患者, 但差异无统计学意义; 症状NS患者CSF TRUST滴度($Z=-2.124, P=0.034$)和CSF Pro定量($Z=-3.006, P=0.003$)高于无症状NS患者; 条件Logistic回归分析显示, 男性患者更易表现为症状NS(OR=14.000, 95%CI: 1.841~106.465, $P=0.011$)。NS-隐性梅毒夫妻组中, NS患者淋巴细胞($t=2.322, P=0.040$)、T淋巴细胞($t=2.385, P=0.036$)和 $CD8^+$ T淋巴细胞计数($t=2.801, P=0.017$), CSF Pro定量($Z=-2.062, P=0.039$)及血清TRUST滴度($Z=-3.000, P=0.003$)均显著高于隐性梅毒患者; 条件Logistic回归分析显示 $CD8^+$ T淋巴细胞计数高的患者更易表现为NS, 但差异无统计学意义(OR=1.008, 95%CI: 0.998~1.018, $P=0.130$)。**结论** 当夫妻双方共患NS时, 男性表现为症状NS的风险高于女性, 夫妻间T淋巴细胞计数, 血清和CSF TRUST滴度, CSF Pro等实验室指标差异可能与机体的免疫应答和炎症反应有关。

【关键词】梅毒; 神经梅毒; 夫妻共同感染; 影响因素; 免疫反应

Differences of clinical phenotypes and laboratory indexes for couples co-infected with treponema pallidum Shi Lu, Huang Yuming, Kou Cheng, Qin Kaiyu, Wu Yali, Ma Xiaoyang, Xu Dongmei. Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Xu Dongmei, Email: xdmlb@163.com

【Abstract】Objective To explore the differences of clinical phenotypes and laboratory parameters between couples after co-infection with treponema pallidum. **Methods** Total of 32 HIV-negative couples co-infected with treponema pallidum were enrolled, who were first diagnosed and treated in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, from March 2015 to July 2021. These couples were divided into groups of symptomatic neurosyphilis-asymptomatic neurosyphilis (17 couples) and neurosyphilis (NS)-latent syphilis (15 couples) according to the latest diagnostic criteria for syphilis and neurosyphilis of China in 2020. The age, gender, peripheral blood lymphocyte count and ratio, serological syphilis indexes, also white blood cell (WBC) count, protein (Pro) quantification, glucose (Glu) concentration and syphilis indexes of cerebrospinal fluid (CSF) were compared between couples of the two groups, respectively. The factors affecting the differences of clinical phenotypes between couples were analyzed by Conditional Logistic Regression. **Results** In the symptomatic NS-asymptomatic NS group, the T lymphocyte count of asymptomatic NS patients was higher than that of symptomatic NS patients ($t=-2.184, P=0.047$). Asymptomatic NS patients had higher $CD4^+$ T ($t=-2.088,$

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.05.007

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”项目(No. DTQH201607)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院神经内科

通信作者: 许东梅, Email: xdmlb@163.com

$P = 0.056$) and $CD8^+$ T ($t = -2.112$, $P = 0.053$) lymphocyte counts than those of symptomatic NS patients, but the difference was not statistically significant; the CSF TRUST titer ($Z = -2.124$, $P = 0.034$) and CSF Pro quantification ($Z = -3.006$, $P = 0.003$) of symptomatic NS patients were higher than those of asymptomatic NS patients; Conditional Logistic Regression analysis showed that male patients were more likely to present as symptomatic NS (OR = 14.000, 95%CI: 1.841-106.465, $P = 0.011$). In the NS-latent syphilis group, the counts of lymphocytes ($t = 2.322$, $P = 0.040$), T lymphocytes ($t = 2.385$, $P = 0.036$) and $CD8^+$ T lymphocytes ($t = 2.801$, $P = 0.017$), CSF Pro quantification ($Z = -2.062$, $P = 0.039$) and serum TRUST titer ($Z = -3.000$, $P = 0.003$) of NS patients were significantly higher than those of latent syphilis patients; Conditional Logistic Regression analysis showed that patients with higher $CD8^+$ T lymphocyte count were more likely to present as NS, but there was no statistical significance (OR = 1.008, 95%CI: 0.998-1.018, $P = 0.130$). **Conclusions** If the couple both suffer from NS, men have a higher risk to develop into symptomatic NS than women. Differences in T lymphocyte counts, serum and CSF TRUST titers, CSF Pro and other laboratory indexes between the couple may be related to the immune response and inflammatory reaction of human body.

【Key words】 Syphilis; Neurosyphilis; Couple co-infection; Influencing factor; Immune response

梅毒螺旋体 (*treponema pallidum*, TP) 侵入人体后可引起多种组织和器官的损害, 如皮肤、神经系统及心血管系统等^[1-3]。神经梅毒 (neurosyphilis, NS) 是梅毒螺旋体通过与宿主血脑屏障内皮细胞结合, 透过其紧密连接感染神经系统导致^[4]。临床上根据是否存在神经系统症状分为无症状神经梅毒和症状神经梅毒 (包括脑脊膜型和脑膜血管型神经梅毒, 麻痹性痴呆, 脊髓痨, 树胶肿以及眼梅毒和耳梅毒)^[5]。隐性梅毒是指梅毒螺旋体及非梅毒螺旋体血清学试验阳性, 但不存在与梅毒相关的明显临床症状与体征, 且脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 指标无异常^[5]。既往研究多针对某种类型或某些特征的梅毒螺旋体感染者进行研究^[6-7], 很少关注夫妻双方共同感染梅毒螺旋体后的临床症状体征及实验室指标差异。有性生活的夫妻, 双方感染梅毒螺旋体的菌株类型、数量、感染时间及疾病病程相似, 探究导致夫妻间临床表型及实验室指标差异的因素, 对探究梅毒螺旋体的感染机制及疾病进程具有一定意义。本研究收集2015年3月至2021年7月于首都医科大学附属北京地坛医院首次诊治的32对共同感染梅毒螺旋体夫妻, 分析双方不同临床表型及实验室指标差异, 并探究可能导致上述差异的原因, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象和分组

入组患者为2015年3月至2021年7月于首都医科大学附属北京地坛医院腰椎穿刺术后首次明确诊断

的32对共同感染梅毒螺旋体夫妻。神经梅毒和隐性梅毒的诊断标准依据我国《梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020年)》^[5], 所有入组夫妻均规律性生活, 且人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 阴性。夫妻间配对分组依据神经梅毒或隐性梅毒表型 (非性别) 差异, 其中临床表型为症状NS-无症状NS夫妻17对、NS-隐性梅毒夫妻15对。本研究通过本院医学伦理委员会批准 (审批号: 京地伦科字[2017]第(025)-01号)。

二、临床资料

收集32对夫妻患者的临床资料, 包括: ①一般临床资料: 临床表型、年龄、性别、空腹血糖、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、抗心磷脂总抗体; ②外周血淋巴细胞计数及比值: 淋巴细胞总数、T淋巴细胞、 $CD4^+$ T和 $CD8^+$ T淋巴细胞计数, T淋巴细胞/淋巴细胞, $CD4^+$ T淋巴细胞/淋巴细胞, $CD8^+$ T淋巴细胞/淋巴细胞和 $CD4^+$ T淋巴细胞/ $CD8^+$ T淋巴细胞; ③梅毒血清学指标: 血清梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验 (*treponema pallidum* particle assay, TPPA)、甲苯胺红不加热血清试验 (toluized red unheated serum test, TRUST)、血清梅毒荧光螺旋体抗体吸附试验IgM (fluorescent *treponemal* antibody-absorption IgM, FTA-ABS-IgM) 及梅毒荧光螺旋体抗体吸附试验IgG (fluorescent *treponemal* antibody-absorption IgG, FTA-ABS-IgG); ④CSF实验室指标: CSF白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、CSF蛋白 (protein, Pro) 定量和CSF葡萄糖 (glucose,

Glu) 浓度、CSF TPPA、CSF TRUST滴度和CSF FTA-ABS-IgG/IgM。

三、统计学处理

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计学分析。年龄、空腹血糖、HbA1c、外周血淋巴细胞计数及比值为正态分布计量资料，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用配对t检验。CSF WBC计数、Pro定量和Glu浓度为非正态分布计量资料，以中位数（四分位数）[M (P25, P75)]表示，组间比较采用Wilcoxon Signed-Rank检验。性别，血清TRUST滴度，抗心磷脂总抗体、血清TPPA、血清FTA-ABS-IgG/IgM、CSF TPPA、CSF TRUST滴度和CSFFTA-ABS-IgG/IgM阳性、阴性和弱阳性例数占比均为计数资料，以[例 (%)]表示，其中性别为二分类变量，组间比较采用McNemar检验，其余计数资料为有序分类变量，组间比较采用Wilcoxon Signed-Rank检验。采用单因素和多因素条件Logistic回归分析影响夫妻间临床表型差异的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、不同临床表型夫妻组患者一般资料

症状NS-无症状NS组中，症状NS患者的年龄显著大于无症状NS患者 ($t = 2.449$ 、 $P = 0.026$)，且症状NS患者主要为男性 ($\chi^2 = 11.529$ 、 $P < 0.001$) (见表1)。NS-隐性梅毒夫妻患者间年龄、性别、空腹血糖、HbA1c和抗心磷脂总抗体差异均无统计学意义 (见表2)。

二、不同临床表型夫妻组患者外周血淋巴细胞计数及比值

症状NS-无症状NS夫妻组中，无症状NS患者T淋巴细胞计数显著高于症状NS ($t = -2.184$ 、 $P = 0.047$)。无症状NS患者的CD4⁺T和CD8⁺T淋巴细胞计数高于症状NS，但无统计学意义 ($t = -2.088$ 、 $P = 0.056$ ， $t = -2.112$ 、 $P = 0.053$) (见表3)。NS-隐性梅毒夫妻组中，NS患者的淋巴细胞总数，T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞计数显著高于隐性梅毒 ($t = 2.322$ 、 $P = 0.040$ ， $t = 2.385$ 、 $P = 0.036$ ， $t = 2.801$ 、 $P = 0.017$) (见表4)。

三、不同临床表型的夫妻组患者梅毒血清学指标

症状NS-无症状NS夫妻组患者中，血清TPPA和FTA-ABS-IgG阳性率均为100%；夫妻间血清TRUST滴度及FTA-ABS-IgM阳性率差异无统计学意义 (表5)。NS-隐性梅毒夫妻组患者中，血清TPPA及FTA-ABS-IgG阳性率亦为100%，NS一方的血清TRUST主要分布在1:8~1:32，隐性梅毒集中在1:8以下 ($Z = -3.000$ 、 $P = 0.003$)；夫妻间血清FTA-ABS-IgM阳性率差异无统计学意义，见表6和图1。

四、不同临床表型的夫妻组患者CSF实验室指标

症状NS-无症状NS夫妻组中，症状NS患者CSF Pro定量显著高于无症状NS患者 ($Z = -3.006$ 、 $P = 0.003$)。症状NS患者中 > 20%的病例CSF TRUST滴度在1:4或以上，无症状NS患者中仅有5.88%

表1 17 对症状 NS- 无症状 NS 夫妻患者的一般资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (例)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	抗心磷脂总抗体 (+) [例 (%)]
症状NS	17	55.47 ± 9.34	16/1	7.35 ± 2.13	5.76 ± 0.65	12 (70.59)
无症状NS	17	53.53 ± 9.81	1/16	6.35 ± 1.53	5.70 ± 0.39	11 (64.71)
统计量		$t = 2.449$	$\chi^2 = 11.529^a$	$t = 1.436$	$t = 0.298$	$Z = 0.000^b$
P值		0.026	< 0.001	0.170	0.770	1.000

注：^a：McNemar 检验，^b：Wilcoxon Signed-Rank 检验

表2 15 对 NS- 隐性梅毒夫妻患者的一般资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (例)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	抗心磷脂总抗体 (+) [例 (%)]
NS	15	47.54 ± 11.36	11/4	5.90 ± 1.94	5.79 ± 0.47	6 (40.00)
隐性梅毒	15	47.92 ± 12.17	4/11	6.90 ± 3.04	6.39 ± 2.16	3 (20.00)
统计量		$t = -0.402$	$\chi^2 = 2.400^a$	$t = -1.066$	$t = -0.939$	$Z = -0.447^b$
P值		0.695	0.118	0.314	0.375	0.655

注：^a：McNemar 检验，^b：Wilcoxon Signed-Rank 检验

表 3 17 对症状 NS- 无症状 NS 夫妻患者外周血淋巴细胞计数和相关比值 ($\bar{x} \pm s$)

指标	症状NS (17例)	无症状NS (17例)	t值	P值
淋巴细胞总数 (个/ μ l)	1 523.93 \pm 694.89	1 897.73 \pm 628.96	-1.817	0.091
T淋巴细胞 (个/ μ l)	1 023.87 \pm 455.07	1 376.47 \pm 538.44	-2.184	0.047
T淋巴细胞/淋巴细胞 (%)	67.24 \pm 7.02	71.29 \pm 6.36	-1.724	0.107
CD4 ⁺ T淋巴细胞 (个/ μ l)	626.67 \pm 306.83	842.60 \pm 376.20	-2.088	0.056
CD4 ⁺ T/淋巴细胞 (%)	40.69 \pm 3.46	43.01 \pm 7.02	-1.082	0.297
CD8 ⁺ T淋巴细胞 (个/ μ l)	380.27 \pm 172.91	518.20 \pm 215.58	-2.112	0.053
CD8 ⁺ T/淋巴细胞 (%)	25.36 \pm 6.82	27.36 \pm 6.31	-1.351	0.198
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	1.73 \pm 0.54	1.68 \pm 0.60	0.319	0.754

表 4 15 对 NS- 隐性梅毒夫妻患者外周血淋巴细胞计数和相关比值 ($\bar{x} \pm s$)

指标	NS (15例)	隐性梅毒 (15例)	t值	P值
淋巴细胞总数 (个/ μ l)	2 038.08 \pm 677.71	1 542.92 \pm 425.63	2.322	0.040
T淋巴细胞 (个/ μ l)	1 467.25 \pm 543.97	1 061.92 \pm 257.72	2.385	0.036
T淋巴细胞/淋巴细胞 (%)	71.77 \pm 7.02	69.32 \pm 6.44	0.964	0.356
CD4 ⁺ T淋巴细胞 (个/ μ l)	800.67 \pm 317.95	630.92 \pm 159.18	1.454	0.174
CD4 ⁺ T/淋巴细胞 (%)	39.68 \pm 9.37	40.99 \pm 4.05	-0.424	0.680
CD8 ⁺ T淋巴细胞 (个/ μ l)	646.00 \pm 320.23	415.00 \pm 115.37	2.801	0.017
CD8 ⁺ T/淋巴细胞 (%)	31.21 \pm 9.52	27.09 \pm 4.46	1.381	0.195
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T	1.48 \pm 0.81	1.55 \pm 0.31	-0.281	0.784

表 5 17 对症状 NS- 无症状 NS 夫妻患者梅毒血清学指标

指标	症状NS (17例)	无症状NS (17例)	Z值	P值
血清TPPA (+) [例 (%)]	17 (100.00)	17 (100.00)	—	—
血清TRUST滴度 [例 (%)]			-0.237 ^a	0.813
< 1 : 8	3 (17.65)	3 (17.65)		
1 : 8~1 : 32	7 (41.18)	8 (47.06)		
> 1 : 32	7 (41.18)	6 (35.29)		
血清FTA-ABS-IgG (+) [例 (%)]	17 (100.00)	17 (100.00)	—	—
血清FTA-ABS-IgM (+) [例 (%)]	7 (41.18)	8 (47.06)	-0.447 ^a	0.655

注: ^a: 采用 Wilcoxon Signed-Rank 检验; “—”: 未行统计学分析

表 6 15 对 NS- 隐性梅毒夫妻患者梅毒血清学指标

指标	NS (15例)	隐性梅毒 (15例)	Z值	P值
血清TPPA (+) [例 (%)]	15 (100.00)	15 (100.00)	—	—
血清TRUST滴度 [例 (%)]			-3.000 ^a	0.003
< 1 : 8	0 (0.00)	9 (60.00)		
1 : 8~1 : 32	14 (93.33)	5 (33.33)		
> 1 : 32	1 (6.67)	1 (6.67)		
血清FTA-ABS-IgG (+) [例 (%)]	15 (100.00)	15 (100.00)	—	—
血清FTA-ABS-IgM (+) [例 (%)]	4 (26.67)	2 (13.33)	-1.414 ^a	0.157

注: ^a: 采用 Wilcoxon Signed-Rank 检验; “—”: 未行统计学分析

($Z = -2.124$ 、 $P = 0.034$) (表7和图2)。NS-隐性梅毒夫妻组中，NS患者CSF Pro定量显著高于隐性梅毒患者 ($Z = -2.062$ 、 $P = 0.039$)，见表8。

五、条件Logistic回归分析不同因素对夫妻间临床表型差异的影响

1. 单因素条件Logistic回归分析症状NS-无症状NS夫妻间临床表型差异的影响因素 (Enter法)：症状NS-无症状NS夫妻组中，筛选出夫妻间比较结果 $P < 0.1$ 的8项指标：年龄、性别、淋巴细胞总数、T淋巴细胞计数、 $CD4^+$ T和 $CD8^+$ T淋巴细胞计数、CSF Pro定量和CSF TRUST滴度。应用Enter法分别对上述8项指标进行单因素条件Logistic回归分析，结果显示性别因素OR值为16.000 (95%CI: 2.122~120.647、 $P = 0.007$)，其余指标经分析后 P 值均 > 0.05 (表9)。提示症状NS-无症状NS夫妻组

患者中，性别为影响表型差异的重要因素，男性患者更易表现为症状NS。

2. 单因素条件Logistic回归分析NS-隐性梅毒夫妻间临床表型差异的影响因素 (Enter法)：NS-隐性梅毒夫妻组中，筛选出夫妻间比较结果 $P < 0.1$ 的6项指标：淋巴细胞总数、T淋巴细胞和 $CD8^+$ T淋巴细胞计数、血清TRUST滴度、CSF WBC计数和Pro定量。应用Enter法分别对6项指标进行单因素条件Logistic回归分析，结果提示全部指标经分析后 P 值均 > 0.05 (表10)。提示NS-隐性梅毒夫妻组中，以上6种因素对夫妻间表型差异均无显著性影响。

3. 多因素条件Logistic回归分析两类患者人群夫妻间临床表型差异的影响因素 (Forward: Conditional法)：分别对症状NS-无症状NS夫妻组

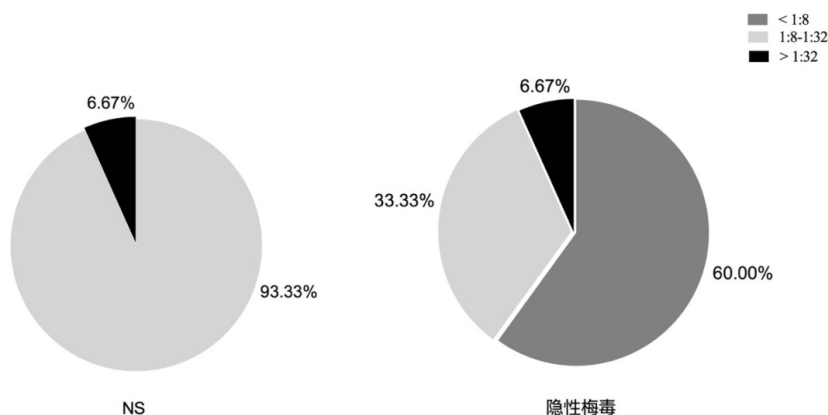


图1 15对NS-隐性梅毒夫妻组患者梅毒血清TRUST滴度

表7 17对症状NS-无症状NS夫妻患者的CSF实验室指标

指标	症状NS (17例)	无症状NS (17例)	Z值	P值
CSF WBC [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	23.00 (7.00, 57.00)	10.50 (5.25, 33.75)	-0.483	0.629
CSF Pro [M (P25, P75), mg/dl]	54.90 (42.05, 108.95)	30.20 (24.60, 41.25)	-3.006	0.003
CSF Glu [M (P25, P75), mmol/L]	3.49 (3.24, 4.03)	3.39 (3.02, 3.94)	-0.827	0.408
CSF TPPA (+) [例 (%)]	17 (100.00)	17 (100.00)	—	—
CSF TRUST滴度 [例 (%)]			-2.124	0.034
阴性	3 (17.65)	9 (52.94)		
1:1	5 (29.41)	4 (23.53)		
1:2	5 (29.41)	3 (17.65)		
1:4	1 (5.88)	1 (5.88)		
1:8	1 (5.88)	0 (0.00)		
1:16	2 (11.76)	0 (0.00)		
CSF FTA-ABS-IgG (+) [例 (%)]	17 (100.00)	17 (100.00)	—	—
CSF FTA-ABS-IgM (+) [例 (%)]	0 (0.00)	0 (0.00)	—	—

注：“—”：未行统计学处理

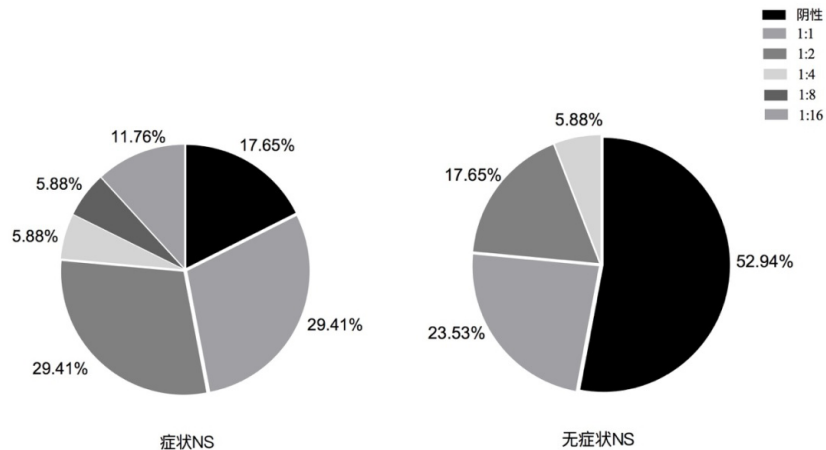


图2 17对症状NS-无症状NS夫妻组患者CSF TRUST滴度

表 8 15对 NS- 隐性梅毒夫妻组患者 CSF 指标 [M (P25, P75)]

影响因素	NS (15例)	隐性梅毒 (15例)	Z值	P值
CSF WBC ($\times 10^9/L$)	6.00 (2.00, 12.50)	4.00 (2.50, 4.00)	-1.750	0.080
CSF Pro (mg/dl)	38.20 (31.40, 53.60)	26.40 (19.90, 35.55)	-2.062	0.039
CSF Glu (mmol/L)	3.61 (3.32, 3.81)	3.47 (3.31, 3.81)	-0.035	0.972

注：隐性梅毒患者 CSF 梅毒指标均阴性，与 NS 无比较意义，故表格中仅列出 CSF 常规生化指标

表 9 症状 NS- 无症状 NS 夫妻临床表现差异的影响因素 (Enter 法)

影响因素	β 值	S.E.值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄	0.471	0.260	3.274	0.070	1.601	0.962~2.665
性别	2.773	1.031	7.235	0.007	16.000	2.122~120.647
淋巴细胞总数	-0.001	0.001	2.352	0.125	0.999	0.997~1.000
T淋巴细胞	-0.002	0.001	2.554	0.110	0.998	0.995~1.000
CD4 ⁺ T淋巴细胞	-0.003	0.002	2.547	0.111	0.997	0.992~1.001
CD8 ⁺ T淋巴细胞	-0.005	0.004	2.455	0.117	0.995	0.988~1.001
CSF Pro	0.105	0.073	2.092	0.148	1.111	0.963~1.281
CSF TRUST滴度 ^a	0.545	0.369	2.177	0.140	1.725	0.836~3.558

注：^a：TRUST 滴度经倒数转换 (1/TRUST 滴度) 后参与分析

表 10 NS- 隐性梅毒夫妻临床表型差异的影响因素 (Enter 法)

影响因素	β 值	S.E.值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
淋巴细胞总数	0.002	0.001	2.734	0.098	1.002	1.000~1.004
T淋巴细胞	0.003	0.002	2.309	0.129	1.003	0.999~1.007
CD8 ⁺ T淋巴细胞	0.008	0.005	2.294	0.130	1.008	0.998~1.018
血清TRUST滴度 ^a	0.036	0.040	0.778	0.378	1.036	0.957~1.122
CSF WBC	0.180	0.130	1.896	0.169	1.197	0.927~1.545
CSF Pro	0.087	0.052	2.824	0.093	1.091	0.986~1.207

注：在表 2 中年龄和性别比较后 $P > 0.1$ ，故未纳入 Logistic 回归分析；^a：TRUST 滴度经倒数转换 (1/TRUST 滴度) 后参与分析

表 11 两类患者夫妻临床表型差异的影响因素 (Forward: Conditional 法)

临床表型	因素	β 值	S.E.值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
症状NS-无症状NS	性别	2.639	1.035	6.500	0.011	14.000	1.841~106.465
NS-隐性梅毒	CD8 ⁺ T淋巴细胞	0.008	0.005	2.294	0.130	1.008	0.998~1.018

中的8项指标, NS-隐性梅毒夫妻组中的6项指标进行临床表型差异的多因素条件Logistic回归分析。应用Forward: Conditional法筛选变量, 结果提示症状NS-无症状NS夫妻组中, 性别因素最终留在方程中, 且OR = 14.000 (95%CI: 1.841~106.465、 $P = 0.011$); NS-隐性梅毒夫妻组中CD8⁺T淋巴细胞留在方程中, OR = 1.008 (95%CI: 0.998~1.018、 $P = 0.130$) (表11)。结果仍提示在症状NS-无症状NS夫妻组患者中, 性别为影响表型差异的重要因素, 男性患者更易患症状NS。

讨 论

人体感染梅毒螺旋体后根据菌株 (包括基因组和蛋白组差异)、感染时间及机体免疫反应不同可呈现出不同的临床表现及实验室指标差异^[8-10]。对共同感染梅毒螺旋体的夫妻双方进行研究, 可以一定程度上限制感染的菌株种类、数量及感染时间, 更好地将研究重点集中在炎症反应及免疫机制方面。本研究发现, 在表型均为NS的夫妻患者中, 症状NS一方的年龄较大且几乎为男性; 条件Logistic回归分析提示男性是罹患症状NS的风险因素, 与既往研究结论类似^[11-13]。原因可能是夫妻双方中男性多为首先感染者, 不健康的性行为较女性常见, 且就医意识不强^[13]。

在外周血T淋巴细胞亚群方面, 症状NS-无症状NS夫妻组中无症状NS的T淋巴细胞计数高于症状NS, 提示共同感染梅毒螺旋体的夫妻无症状一方有更多的T淋巴细胞增殖, 免疫反应更强烈。T淋巴细胞在胸腺内分化为CD4⁺T和CD8⁺T细胞, CD4⁺T细胞中Th1细胞介导的迟发型超敏反应 (delayed type hypersensitivity, DTH) 是机体清除TP的主要途径, 而CD8⁺T细胞中的Ts细胞能够抑制Th细胞活性, 具有免疫抑制功能^[14-16]。CD4⁺T和CD8⁺T淋巴细胞计数在夫妻间差异无统计学意义, 但表现为无症状NS的两种T淋巴细胞计数均高于症状NS, 提示无症状NS患者体内可能存在更明显的细胞免疫失衡现象, 机体发动免疫反应清除TP的同时, TP也在诱导着免

疫抑制的发生。Li等^[17]研究发现症状NS患者CSF中具有免疫抑制功能的CD4⁺CD25^{high}调节性T淋巴细胞比率低于无症状NS患者, 因此无法有效抑制中枢神经系统中T淋巴细胞介导的炎症反应和组织损伤, 进而导致神经系统症状和体征出现。本研究也发现外周血中症状NS的T淋巴细胞计数低于无症状NS, 因此推断症状NS-无症状NS夫妻组中, 症状NS一方与免疫抑制相关的T淋巴细胞较无症状NS患者少, 免疫应答对机体自身损伤更严重, 导致中枢神经系统症状体征的出现。但此结论仍需进行外周血及CSF流式细胞学的深入研究进行确证。在NS-隐性梅毒夫妻组中, NS患者淋巴细胞总数、T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞计数均显著高于隐性梅毒, 提示在这类夫妻患病组合中NS患者的免疫反应更为强烈, 免疫失衡现象可能更突出。多因素条件Logistic回归分析提示CD8⁺T淋巴细胞计数高的患者更易表现为NS, 但无显著统计学意义; 然而笔者认为不能忽略这项因素对罹患NS的影响。此点在Liu等^[18]研究中得到证实, 该研究发现NS患者外周血中的CD8⁺IFN- γ ⁺细胞水平显著高于梅毒患者, CD8⁺T淋巴细胞分泌的促炎性细胞因子IFN- γ , 有助于加剧炎症反应和组织破坏, 促进TP播散和侵袭中枢神经系统, 导致NS发生。

在梅毒血清学和CSF实验室指标方面, 本研究发现当夫妻双方表型均为NS时, 症状NS患者中CSF TRUST滴度分布在1:4或以上的患者多于无症状NS, 但血清TRUST滴度差异无统计学意义。既往也有研究指出NS患者中, CSF TRUST滴度升高可能会增加症状NS的发生风险, 而血清TRUST滴度对其却无影响^[19]。同时, 本研究结果显示NS-隐性梅毒夫妻组中, NS和隐性梅毒的血清TRUST滴度分布差异截点可能为1:8。He等^[20]对NS和梅毒患者进行研究, 发现血清TRUST滴度为发生NS的独立危险因素; 血清TRUST滴度越高, 风险越大, TRUST滴度的临界值为1:8 (ROC曲线下面积为0.882, 敏感度为79.3%, 特异度为87.5%), 与本研究结果类似。综上, 初步推测夫妻共同感染梅毒螺旋体后, 症状NS-无症状NS夫妻组中CSF

TRUST滴度对临床表型差异具有一定提示意义,而NS-隐性梅毒夫妻组中血清TRUST滴度即可能提示临床表型的差异。

无论是症状NS-无症状NS还是NS-隐性梅毒夫妻组,两类患者群体组内CSF Pro定量差异均具有统计学意义。症状NS患者的CSF Pro显著高于无症状NS, NS患者CSF Pro显著高于隐性梅毒。CSF Pro升高是NS发病的重要风险因素^[12-13],可能与更严重的炎症反应、免疫损伤及血脑屏障损害有关^[21-23]。另有研究表明,CSF Pro中神经丝轻链(neurofilament light chain, NF-L)和磷酸化神经丝重链(phosphorylated neurofilament heavy chain, pNF-H)含量可能与机体神经元损伤程度相关,症状NS患者CSF中NF-L和pNF-H较无症状NS显著升高,提示症状NS的神经元损伤程度更加严重^[24-25]。故未来应将研究重点放在外周血和CSF中免疫细胞类型、蛋白种类、细胞因子及信号转导通路等方面,进行更深入的梅毒发病机制研究。

本研究存在一定局限性,即研究设计虽为夫妻配对样本间的比较,但仍存在样本量较少问题;且夫妻双方表型仅涉及症状NS-无症状NS和NS-隐性梅毒两种,疾病表型覆盖不全面,对机制研究存在一定影响。仍需扩大样本量,针对更多临床表型的梅毒螺旋体感染夫妻患者,进行更深层次的免疫机制研究。

综上,夫妻共同感染梅毒螺旋体后可以呈现出不同的临床表型及实验室指标差异。夫妻双方共患NS时,男性表现为症状NS的可能性更大;症状NS一方CSF TRUST滴度和CSF Pro定量较无症状NS一方高,但T淋巴细胞计数较无症状NS患者低。夫妻双方表型不同(一方为NS,另一方为隐性梅毒),NS一方的淋巴细胞总数、T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞计数、CSF Pro定量和血清TRUST滴度均显著高于隐性梅毒患者。上述差异与机体感染TP后在外周血及CSF中的免疫应答和炎症反应有关。

参 考 文 献

- [1] Lithgow KV, Tsao E, Schovanek E, et al. Treponema pallidum disrupts VE-cadherin intercellular junctions and traverses endothelial barriers using a cholesterol-dependent mechanism[J]. Front Microbiol,2021,12:691731.
- [2] Guo S, Guo Q. Syphilis-associated septic cardiomyopathy: case report and review of the literature[J]. BMC Infect Dis,2021,21(1):33.
- [3] Zhang RL, Wang QQ. The Treponema pallidum outer membrane protein Tp92 activates endothelial cells via the chemerin/CMKLR1 pathway[J]. Int J Med Microbiol,2020,310(3):151416.
- [4] Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis[J]. Semin Neurol,2019,39(4):448-455.
- [5] 中国疾病预防控制中心性病控制中心. 梅毒,淋病和生殖道沙眼衣原体感染指南与共识诊疗指南(2020年)[J]. 中华皮肤科杂志,2020,53(3):168-179.
- [6] Haule A, Msemwa B, Mgaya E, et al. Prevalence of syphilis, neurosyphilis and associated factors in a cross-sectional analysis of HIV infected patients attending Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania[J]. BMC Public Health,2020,20(1):1-12.
- [7] Abdella S, Moshago Berheto T, Tolera G, et al. Sero-prevalence of transfusion transmittable infections: HIV, hepatitis B, C and Treponema pallidum and associated factors among blood donors in Ethiopia: A retrospective study[J]. PLoS One,2020,15(10):e0241086.
- [8] 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.
- [9] Jaiswal AK, Tiwari S, Jamal SB, et al. The pan-genome of Treponema pallidum reveals differences in genome plasticity between subspecies related to venereal and non-venereal syphilis[J]. BMC Genomics,2020,21(1):1-16.
- [10] Theel ES, Katz SS, Pillay A. Molecular and direct detection tests for treponema pallidum subspecies pallidum: A review of the literature, 1964-2017[J]. Clin Infect Dis,2020,71(Suppl 1):S4-S12.
- [11] 周莹莹,邓莉平,鲁植艳,等. 获得性免疫缺陷综合征合并神经梅毒及巨细胞病毒脑炎一例并相关文献分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2022,15(5):350-355.
- [12] Lu Y, Ke W, Yang L, et al. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-negative patients: a case-control study[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):1-7.
- [13] Li W, Jiang M, Xu D, 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,2019,2019(1):1-6.
- [14] Lu S, Zheng K, Wang J, et al. Characterization of Treponema pallidum dissemination in C57BL/6 Mice[J]. Front Immunol,2020,11:577129.
- [15] Luo Y, Xie Y, Zhang W, et al. Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity[J]. Aging (Albany NY),2019,11(24):12685-12707.
- [16] Cagnoni AJ, Giribaldi ML, Blidner AG, et al. Galectin-1 fosters an immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer by reprogramming CD8(+) regulatory T cells[J]. Proc Natl Acad Sci,2021,118(21):e2102950118.
- [17] Li K, Wang C, Lu H, et al. Regulatory T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid of syphilis patients with and without neurological involvement[J]. PLoS Negl Trop Dis,2013,7(11):e2528.
- [18] Liu LL, Liu WN, Jiang XY, et al. Changes of T lymphocyte subsets in patients with HIV-negative symptomatic neurosyphilis[J]. Microb Pathog,2019,130:213-218.
- [19] He C, Kong Q, Shang X, et al. Clinical, laboratory and brain magnetic resonance imaging (MRI) characteristics of asymptomatic and symptomatic HIV-negative neurosyphilis patients[J]. J Infect Chemother, 2021,27(11):1596-1601.

- [20] He C, Shang X, Liu W, et al. Combination of the neutrophil to lymphocyte ratio and serum toluidine red unheated serum test titer as a predictor of neurosyphilis in HIV-negative patients[J]. *Exp Ther Med*,2021,21(3):185.
- [21] Asgari M, de Zelicourt DA, Kurtcuoglu V. Barrier dysfunction or drainage reduction: differentiating causes of CSF protein increase[J]. *Fluids Barriers CNS*,2017,14(1):1-11.
- [22] Alberto C, Deffert C, Lambeng N, et al. Intrathecal synthesis index of specific anti-treponema IgG: a new tool for the diagnosis of neurosyphilis[J]. *Microbiol Spectr*,2022,10(1):e01477-21.
- [23] Li XX, Zhang J, Wang ZY, et al. Increased CCL24 and CXCL7 levels in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis[J]. *J Clin Lab Anal*,2020,34(9):e23366.
- [24] Xu DM, Cai SN, Li R, et al. Elevation of cerebrospinal fluid light and heavy neurofilament levels in symptomatic neurosyphilis[J]. *Sex Transm Dis*,2020,47(9):634-638.
- [25] 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.

(收稿日期: 2022-03-16)

(本文编辑: 孙荣华)

师璐, 黄宇明, 寇程, 等. 夫妻共同感染梅毒螺旋体临床表型及实验室指标差异[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022,16(5):328-336.