

# 神经梅毒脑脊液蛋白含量与 3 年远期预后相关研究

谭燕 王丽娟 张玉虎 方雅秀 侯乐

【摘要】 目的 探讨神经梅毒患者病情加重的相关因素及脑脊液蛋白含量与预后的关系。

方法 对 45 例神经梅毒患者进行正规全程青霉素驱梅治疗,分别在入院时、治疗 6 个月和 3 年后对血清和脑脊液进行快速血浆反应素试验(RPR)和梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(TPPA),同时行简易精神状态(MMSE)量表及日常生活能力(ADL)量表评分。根据患者治疗后反应分为病情加重组和未加重组,分析病情加重的相关因素和远期预后相关指标。结果 45 例患者中共 41 例完成 3 年随访,其中 25 例(61.0%)患者病情在 6 月~1 年以内加重,归为病情加重组;余 16 例归为未加重组。2 组患者 3 年 TPPA 均无转阴。2 组患者入院时血清 RPR 滴度、脑脊液 RPR 滴度、MMSE 评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。加重组患者脑脊液蛋白含量明显高于未加重组,6 个月和 3 年后 MMSE 和 ADL 评分均明显差于未加重组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。但 2 组患者血清 RPR 滴度 6 个月和 3 年后差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。Logistic 回归分析显示,脑脊液蛋白升高与病情加重有关( $P=0.023$ ,  $OR=3.336$ )。与远期预后密切相关的因素有:入院时脑脊液 RPR 滴度( $r=0.384$ ,  $P=0.013$ )、入院时脑脊液蛋白含量( $r=0.612$ ,  $P=0.000$ )、入院时 MMSE 评分( $r=-0.651$ ,  $P=0.000$ )。结论 青霉素治疗神经梅毒在 1 年内病情加重的几率高,但重复治疗后远期预后好。神经梅毒脑脊液蛋白含量与病情加重有关,也与预后相关,蛋白越高,病情越重,预后越差。血清 RPR 滴度与病情严重程度和远期预后无关。

【关键词】 神经梅毒; 远期预后; 脑脊液蛋白

【中图分类号】 R329.28 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-8925(2013)02-0183-04

**Correlation between 3 years prognosis and protein content in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis** TAN Yan\*, WANG Li-juan, ZHANG Yu-hu, FANG Ya-xiu, HOU Le.

\*Graduate School of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: WANG Li-juan, Email: wljgd68@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the related factors of long-term prognosis in patients with neurosyphilis and the correlation between protein content in the cerebrospinal fluid and their prognosis. **Methods** Forty-five patients with neurosyphilis, admitted to our hospital from June 2006 to May 2009 and treated with penicillin standardly during the whole course, were chosen in our study. Rapid plasma reagin test (RPR) and treponema pallidum gelatin particle agglutination test (TPPA) were performed in the serum and cerebrospinal fluid of all the patients; meanwhile, mini-mental state examination (MMSE) and activity of daily living (ADL) scale were scored at admission, 6-month and 3-year after treatment. According to the effect of drug therapy, they were divided into two groups (disease-worsened group and disease-not-worsened group). Logistic regression and Pearson correlation analyses were used to estimate the factors related to disease worsen and long-term prognosis. **Results** In the 41 patients completed 3 years of follow-up, 30 (73.2%) patients improved; 25 (61.0%) of them had worsened diseases during 6 month to 1 year after treatment; the other 16 were without disease worsen. Serum TPPA of all patients were positive during the 3 years of follow up. No significant differences in the serum and cerebrospinal

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2013.02.017

基金项目:广东省科技计划项目(20100601)

作者单位:510010 广州,南方医科大学研究生学院[谭燕(在读博士研究生)];510370 广州市脑科医院神经内科(谭燕、方雅秀、侯乐);510080 广州,广东省人民医院神经内科,广东省医学院科学院,广东省神经科学研究所(王丽娟、张玉虎)

通信作者:王丽娟,Email:wljgd68@163.com

fluid RPR titer or MMSE scores were noted between two groups at admission ( $P>0.05$ ); however, the cerebrospinal fluid protein of patients in the disease-worsened group was significantly higher than that of patients in disease-not-worsened group ( $P<0.05$ ), and the scores of MMSE and ADL scale were significantly worse than those of patients in disease-not-worsened group at 6 month and 3 year after treatment ( $P<0.05$ ); the serum RPR titer showed no obvious difference between the two groups at 6 month or 3 year after treatment ( $P>0.05$ ). Logistic regression analysis showed that increased cerebrospinal fluid protein level was related to the worse of disease ( $P=0.023$ ,  $OR=3.336$ ). Factors closely related to the long-term prognosis included cerebrospinal fluid RPR titer at admission ( $r=0.384$ ,  $P=0.013$ ), cerebrospinal fluid protein content ( $r=0.612$ ,  $P=0.000$ ) and scores of MMSE at admission ( $r=-0.651$ ,  $P=0.000$ ). **Conclusion** About 61% of patients with neurosyphilis are worsen one year after being treated by penicillin G, but most of patients can improve at 3 year after repeated penicillin G treatment during the whole course; close relation between cerebrospinal fluid protein content and prognosis is noted: the higher the cerebrospinal fluid protein content, the poorer the prognosis and the worsen the illness; no relation between serum RPR titer and both severity of illness and long-term prognosis is noted.

【Key words】 Neurosyphilis; Long-term prognosis; Cerebrospinal fluid

梅毒在我国死灰复燃已逾三十年,神经梅毒也随之增多,其临床表现多种多样。近年来对神经梅毒临床表现和影像学改变的报道日渐增多,但是针对其脑脊液情况的研究较少,关于患者治疗后远期预后的报道也较少见<sup>[1]</sup>。本课题组对广州市脑科医院神经内科确诊的 45 例神经梅毒进行了为期 3 年的前瞻性研究,观察了脑脊液在神经梅毒预后判断方面的价值,具体结果报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

本研究共纳入神经梅毒患者 45 例,均为自 2006 年 6 月至 2009 年 5 月广州市脑科医院神经内科收治的住院病例。其中男 42 例,女 3 例;31~73 岁,平均(51.80±8.67)岁;病程 2~14 年,平均 8 年。血管神经梅毒 3 例,脊髓痨 1 例,麻痹性痴呆 41 例。

入选标准:所有患者均符合美国 1996 年神经梅毒诊断标准<sup>[2]</sup>:(1)有梅毒螺旋体引起的感染证据;(2)梅毒血清学试验阳性,包括梅毒螺旋体凝集试验(*treponema pallidum* particle agglutination, TPPA)、快速血浆反应素试验(rapid plasma regain, RPR)和脑脊液 RPR;(3)可能的病例:任何阶段的梅毒,脑脊液 RPR 试验阴性,并具有下列两条:无其他已知原因引起的脑脊液蛋白含量和白细胞升高,无其他已知原因所致的符合神经梅毒的临床症状和体征;(4)确诊病例:任何阶段的梅毒,符合神经梅毒的实验室诊断标准。所有患者均知情同意。排除标准:资料不完整者,有严重的心肺疾病,病前任何原因致日常生活不能自理者。

### 二、血清 RPR、TPPA 检测

RPR 和 TPPA 试剂盒分别购于上海荣盛生物技术有限公司和日本富士株式会社,检测方法按试剂盒说明书操作。本文表示 RPR 的滴度采用倒数 M1、M2、M3 表示, $Mn=1/(RPR \text{ 滴度}) (n=1\sim3)$ 。

### 三、脑脊液检测

所有患者均行腰穿检查,首先测量脑脊液压力,再测定脑脊液白细胞数、蛋白含量以及 RPR 和 TPPA 滴度。

### 四、神经心理学测定

所有患者均在入院时进行简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE),在 6 个月和 3 年时再行 MMSE 和日常生活能力(activities of daily living, ADL)量表测定。

### 五、治疗方法

所有患者均行正规全程青霉素驱梅治疗,治疗前口服泼尼松,30 mg/次,1 次/d,连续 3 d,同时给予水溶性青霉素钠 800 000 U/d 治疗,逐日倍增至 18 000 000~24 000 000 U/d,分 4 次静脉滴注,疗程 14 d,治疗结束后肌注苄星青霉素 24 000 000 U,每周 1 次,连续 3 次,病情加重入院时再重复一疗程。同时加用营养脑神经药物,采用改善脑循环治疗。

### 六、观察指标

对患者门诊复诊或进行电话跟踪随访 3 年。(1)观察患者经过治疗后的疗效。①无变化:神经系统症状和体征无改变;②改善:神经症状和体征减轻或消失,或者复查脑脊液白细胞数、蛋白含量降低, RPR、TPPA 滴度降低;③加重:神经症状和体征加重,或者复查脑脊液白细胞数、蛋白含量升高, RPR、TPPA 滴度升高。(2)测定所有患者入院时、6 个月和 3 年后 MMSE 和 ADL 评分。(3)检测入院时、6 个

月后和 3 年后血清 RPR、TPPA 滴度。

### 七、统计学分析

数据采用 SPSS17.0 统计软件包进行处理,计量资料用以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,前后比较采用配对  $t$  检验。如果资料属于偏态分布时采用中位数(M)和四分位间距(Q)表示,前后比较采用成对秩和检验。单因素相关分析采用 Pearson 相关分析,影响病情加重相关因素的分析采用 Logistic 回归分析。 $P<0.05$  视为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、随访情况

45 例患者中有 41 例完成 3 年随访。其余 4 例患者有 2 例失踪,2 例无法联系,失访患者资料未列入统计。41 例患者根据治疗后反应分为 2 组,即病情加重组(25 例)和未加重组(16 例),25 例加重组均发生在 6 月~1 年以内,所有患者继续随访至 3 年。3 年后 41 例中 30 例改善 (73.2%),2 例临床症状加重(4.9%),9 例无变化(22.0%)。25 例病情加重组中男性 23 例,女性 2 例,年龄 36~73 岁,平均( $53.48\pm 8.74$ )岁;16 例未加重组男性 15 例,女性 1 例,年龄 31~59 岁,平均( $49.19\pm 8.13$ )岁。2 组患者年龄和性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 二、2 组患者血清 RPR、TPPA 检测结果

3 次检验所有患者血清 TPPA 均为阳性,转阴率 0%。41 例患者首次血清 RPR 均为阳性,6 月时转阴率 0%,3 年时 3 例转阴,转阴率 7.3%。2 组患者治疗前、治疗 6 个月、3 年后血清 RPR 滴度差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。(表 1)

### 三、2 组患者入院时脑脊液检测结果

病情加重组患者脑脊液蛋白含量明显高于病情未加重组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );2 组患者白细胞数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。病情加重组患者脑脊液 RPR 滴度高于未加重组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(表 2)

### 四、2 组患者 MMSE 和 ADL 评分

2 组患者入院时 MMSE 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但经过同样的治疗后,病情加重组 6 月时 MMSE 评分明显低于未加重组,6 月时 ADL 评分也显著差于未加重组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。病情加重组随访 3 年时 MMSE 和 ADL 同样差于未加重组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(表 3)

### 五、神经梅毒预后相关因素分析

使用 Logistic 多因素分析方法,发现影响病情加重的相关因素有脑脊液蛋白含量( $P=0.023$ ,OR=3.336)。脑脊液蛋白含量越高,在治疗过程中病情加重的机会就越大。

把 3 年后日常生活能力作为远期预后指标,与其密切相关的因素有患者入院时脑脊液 RPR 滴度( $r=0.384$ , $P=0.013$ )、入院时脑脊液蛋白含量( $r=0.612$ , $P=0.000$ )、入院时 MMSE 评分( $r=-0.651$ , $P=0.000$ )。患者入院时脑脊液 RPR 滴度越高、蛋白含量越高,MMSE 评分越低,3 年后日常生活能力越差。性别、年龄和 3 次不同时间的血清 RPR 滴度与远期预后无关。

## 讨 论

神经梅毒是由梅毒螺旋体侵入神经系统所致,

表 1 2 组患者不同时间血清 RPR 滴度的秩和比较[M(Q)]

Tab.1 Sum of ranks of serum RPR titer in patients of the 2 groups at different times (M[Q])

| 组别   | 例数 | 入院时血 RPR  | 6 月时血 RPR | 3 年时血 RPR |
|------|----|-----------|-----------|-----------|
| 加重组  | 25 | 64(12~64) | 16(6~32)  | 4(3~8)    |
| 未加重组 | 16 | 16(10~64) | 8(5~16)   | 2(2~8)    |
| Z 值  |    | -0.273    | -1.335    | -1.072    |
| P 值  |    | 0.785     | 0.182     | 0.284     |

RPR:快速血浆反应素试验

表 2 2 组患者入院时脑脊液检测结果比较

Tab.2 Comparison of cerebrospinal fluid test results at admission

| 组别    | 例数 | 脑脊液蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$ ) | 脑脊液白细胞数( $\times 10^6/L$ ,M(Q)) | 脑脊液 RPR[M(Q)]   |
|-------|----|-----------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 加重组   | 25 | 0.75 $\pm$ 0.31             | 7(4~10)                         | 4.00(2.00~8.00) |
| 未加重组  | 16 | 0.52 $\pm$ 0.22             | 5(3~8)                          | 1.50(0.00~8.00) |
| t/Z 值 |    | 2.582                       | -1.195                          | -1.894          |
| P 值   |    | 0.014                       | 0.232                           | 0.058           |

RPR:快速血浆反应素试验

表 3 2 组患者不同时间点 MMSE 量表和 ADL 量表评分比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab.3 MMSE and ADL scores of patients in the 2 group at different times ( $Mean \pm SD$ )

| 组别   | 例数 | 入院时 MMSE 量表评分    | 6 月时 MMSE 量表评分   | 6 月时 ADL 量表评分    | 3 年时 MMSE 量表评分   | 3 年时 ADL 量表评分    |
|------|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 加重组  | 25 | 15.16 $\pm$ 6.18 | 16.32 $\pm$ 5.23 | 31.16 $\pm$ 6.80 | 19.36 $\pm$ 5.31 | 25.12 $\pm$ 8.28 |
| 未加重组 | 16 | 18.50 $\pm$ 5.45 | 19.75 $\pm$ 5.11 | 24.20 $\pm$ 5.79 | 23.00 $\pm$ 4.32 | 19.18 $\pm$ 5.60 |
| t 值  |    | -2.066           | 3.297            | -1.764           | -2.297           | 2.514            |
| P 值  |    | 0.085            | 0.045            | 0.002            | 0.027            | 0.016            |

MMSE 量表: 简易精神状态检查量表; ADL 量表: 日常生活能力量表

多在梅毒感染后 3~20 年发病。神经梅毒发病初期仅出现脑脊液的变化, 到晚期逐渐出现脑脊髓膜、血管和脑、脊髓实质性的损害。神经梅毒的临床表现复杂多变, 症状无特异性, 几乎包括神经病学中的所有各种症状与体征。疾病后期出现严重痴呆和四肢瘫痪, 如不治疗, 一般 3 年内会死亡<sup>[3]</sup>。

本研究中所有患者血清 RPR、TPPA 试验均为阳性。腰穿脑脊液白细胞数、蛋白含量均有不同程度增高, 脑脊液 RPR、TPPA 试验阳性, 主要是梅毒螺旋体侵犯到脑(脊)膜引起的慢性炎症反应引起。

虽然新一代抗生素层出不穷, 有大环内酯类和四环素类治疗有效的报道, 但是, 青霉素仍然是梅毒螺旋体感染不可替代的首选药物<sup>[4-5]</sup>。Tatterin 等<sup>[6]</sup>和 Serragu 等<sup>[7]</sup>的研究提示必须使用大剂量青霉素滴注, 才能有效治疗神经梅毒, 常规苄星青霉素在脑脊液中药物浓度达不到杀灭梅毒螺旋体水平。青霉素治疗早期梅毒的疗效明确, 且与血清 RPR 滴度密切相关<sup>[8]</sup>。但远期疗效如何, 与哪些因素相关, 却少见报道<sup>[9]</sup>。本研究发现 61.0% 患者在正规足疗程青霉素治疗后的 6 个月~1 年以内病情加重, 表现为智能进一步下降、再次出现精神症状或癫痫发作。给予重复全程大剂量青霉素治疗后 3 年的远期疗效较好。为何在青霉素治疗中会出现病情加重或治疗失败? 本研究中 Logistic 回归分析显示, 脑脊液蛋白含量与治疗过程中病情加重呈正相关。Pearson 相关分析显示, 脑脊液蛋白和 RPR 以及 MMSE 与 3 年的日常生活能力明确相关。血清 RPR 滴度在一定程度上反应体内梅毒螺旋体的数量, 虽然所有患者在治疗后 RPR 滴度均有显著性下降, 但 6 月时均为阳性, 3 年时 92.7% 为阳性, 提示体内的梅毒螺旋体没有完全清除。脑脊液蛋白含量能反应梅毒螺旋体破坏血脑屏障情况, 表现为脑脊髓膜、血管和脑实质损害明显, 驱梅治疗虽然有效, 但对已损害的脑组织则难以恢复, 体内的螺旋体没有完全清除, 脑内蛋白含量增加是病情加重和治疗失败的主要原因。所以在出现血清梅毒试验阳性, 除药物剂量加倍进行复治外, 应常规行脑脊液检查, 以判定中枢神经系统有无

梅毒感染<sup>[10]</sup>, 有助于改善患者预后。

综上所述, 神经梅毒经过目前普遍采用的大剂量青霉素治疗后, 即使近期得到改善, 大多数亦会在半年或 1 年内病情加重, 因为体内的梅毒螺旋体没有完全清除, 但是只要再次足疗程的重复治疗, 远期疗效也是满意的。临床工作中必须对已经治疗成功的神经梅毒定期随访, 尤其对那些首次治疗时脑脊液改变严重的患者。

#### 参 考 文 献

- [1] Jantzen SU, Ferrea S, Langebner T, et al. Late-stage neurosyphilis presenting with severe neuropsychiatric deficits: diagnosis, therapy, and course of three patients[J]. J Neurol, 2012, 259(4): 720-728.
- [2] 邵长庚, 王千秋, 徐文严. 美国最近修订性病诊断标准[J]. 国外医学·皮肤性病学分册, 1998, 24(1): 41-44.
- [3] 陈清棠. 临床神经病学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2000, 306.
- [4] Hook EW, Behets F, van Dam K, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin vs benzathine penicillin for treatment of early syphilis [J]. J Infect Dis, 2010, 201(11): 1729-1735.
- [5] Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis[J]. Am Fam Physician, 2003, 15, 68(2): 283-290.
- [6] Tattevin P, Renault P, Joly V, et al. Treatment of latent syphilis in HIV-infected patients with 10d of benzypenicillin G bennethamine: prospective study in Maputo, Mozambique [J]. Scand J Infect Dis, 2002, 34(4): 257-261.
- [7] Serragu S, Yahyaoui M, Hassar M, et al. A comparison study of two therapeutic protocols for neurosyphilis[J]. Therapie, 1999, 54 (5): 613-621.
- [8] Sena AC, Wolff M, Martin DH, et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(11): 1092-1099.
- [9] Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, et al. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics [J]. Sex Transm Infect, 2007, 83(2): 97-101.
- [10] Paraskevas GP, Kapak 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.

(收稿日期: 2012-09-25)

(本文编辑: 张玲)

# 神经梅毒脑脊液蛋白含量与3年远期预后相关研究

作者: 谭燕, 王丽娟, 张玉虎, 方雅秀, 侯乐, TAN Yan, WANG Li-juan, ZHANG Yu-hu, FANG Ya-xiu, HOU Le  
作者单位: 谭燕, TAN Yan (510010) 广州, 南方医科大学研究生学院; 510370 广州市脑科医院神经内科), 王丽娟, 张玉虎, WANG Li-juan, ZHANG Yu-hu (510080) 广州, 广东省人民医院神经内科, 广东省医学院科学院, 广东省神经科学研究所), 方雅秀, 侯乐, FANG Ya-xiu, HOU Le (510370, 广州市脑科医院神经内科)  
刊名: 中华神经医学杂志 **ISTIC PKU**  
英文刊名: Chinese Journal of Neuromedicine  
年, 卷(期): 2013, 12 (2)  
被引用次数: 2次

## 参考文献(10条)

1. Jantzen SU; Ferrea S; Langebner T Late-stage neurosyphilis presenting with severe neuropsychiatric deficits: diagnosis, therapy, and course of three patients 2012 (04)
2. 邵长庚; 王千秋; 徐文严 美国最近修订性病诊断标准 1998 (01)
3. 陈清棠 临床神经病学 2000
4. Hook EW; Behets F; van Damm K A phase III equivalence trial of azithromycin vs benzathine penicillin for treatment of early syphilis 2010 (11)
5. Brown DL; Frank JE Diagnosis and management of syphilis [外文期刊] 2003 (02)
6. Tattevin P; Renault P; Joly V Treatment of latent syphilis in HIV-infected patients with 10d of benzylpenicillin G bennethamine: prospective study in Maputo, Mozambique [外文期刊] 2002 (04)
7. Serragui S; Yahyaoui M; Hassar M A comparison study of two therapeutic protocols for neurosyphilis [外文期刊] 1999 (05)
8. Sena AC; Wolff M; Martin DH Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIV-negative persons with early syphilis 2011 (11)
9. Ghanem KG; Erbelting E J; Wiener ZS Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics [外文期刊] 2007 (02)
10. Paraskevas GP; Kapak E; Kararizou E Cerebrospinal fluid tau protein is increased in neurosyphilis: a discrimination from syphilis without nervous system involvement [外文期刊] 2007 (04)

## 引证文献(2条)

1. 李淮, 欧强 15例HIV阴性神经梅毒临床特征分析 [期刊论文] - 中国医师杂志 2013 (7)
2. 徐峰, 冯泽蛟, 陈文殊, 赵静, 吴洁丽 妊娠合并感染性疾病的诊治对策分析 [期刊论文] - 中华全科医学 2013 (10)

引用本文格式: 谭燕, 王丽娟, 张玉虎, 方雅秀, 侯乐, TAN Yan, WANG Li-juan, ZHANG Yu-hu, FANG Ya-xiu, HOU Le 神经梅毒脑脊液蛋白含量与3年远期预后相关研究 [期刊论文] - 中华神经医学杂志 2013 (2)