

神经梅毒治疗后血清 RPR 替代脑脊液检查的可行性

李子海, 华云晖, 闫 宁, 于晓云

(南京市第二医院皮肤性病科, 江苏 南京 210003)

[摘要] 目的: 研究神经梅毒治疗后快速血浆反应素试验(rapid plasma reagin test, RPR)滴度变化替代脑脊液检测预测疗效的可行性。方法: 治疗 47 例符合条件的神经梅毒患者后, 记录 6 个月的血清 RPR 滴度及脑脊液异常, 并分析治疗前不同血清 RPR 滴度下有效预测值的差异。结果: 治疗后 6 个月, 26 例(55.3%)患者血清 RPR 治疗有效, 37 例(78.7%)患者脑脊液异常治疗有效, 治疗前血清 RPR $\geq 1:16$ 的患者组血清 RPR 滴度变化更能预测脑脊液异常的变化。结论: 在高血清滴度的患者中, 血清 RPR 可以替代脑脊液检查预测神经梅毒患者的疗效, 避免过多腰椎穿刺检查。

[关键词] 神经梅毒; RPR 滴度; 腰椎穿刺

[中图分类号] R759.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)11-1485-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20171126

梅毒是由梅毒螺旋体感染人体引起的一种慢性传染病, 未经治疗的梅毒患者中会有 13.5%~20.0% 发展为神经梅毒^[1], 因为梅毒螺旋体不能在光学显微镜下观察也不能培养, 所以诊断梅毒主要依靠非梅毒螺旋体特异性抗体试验, 即快速血浆反应素试验(rapid plasma reagin test, RPR)或性病研究实验室检查(venereal disease research laboratory test, VDRL)和梅毒螺旋体抗体颗粒凝集试验(treponema pallidum particle agglutination, TPPA)。而神经梅毒的诊断主要依赖脑脊液细胞数及蛋白量的增高, 或阳性的 VDRL 检测结果, 由于 VDRL 敏感性低, 目前已经广泛被 RPR 取代^[2]。神经梅毒治疗指南中建议治疗后应该定期行腰椎穿刺检查以确保脑脊液中所有异常指标均完全恢复^[3-4]。但很多神经梅毒患者治疗后并不愿意持续性做腰椎穿刺检查。本研究的目的是研究血清 RPR 的变化及神经症状的变化能否作为神经梅毒患者治疗后脑脊液正常化的预测指标。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2007—2016 年南京市第二医院住院治疗的脑脊液异常的梅毒患者, 纳入标准包括: 血清梅毒抗体阳性, 伴或不伴有精神神经症状, 伴或不伴有人类免疫缺陷病毒(HIV)感染, 所有患者检测血清梅毒抗体及脑脊液样本, 符合神经梅毒诊断标准^[5-7]的患者收住院, 按照神经梅毒治疗, 所有患者均接受水剂青霉素 G(1 800 万~2 400 万 U/d, 连续 14 d)。患者出院后随访 6 个月, 复查血清梅毒抗体, 并行腰椎穿

刺复查脑脊液, 共 47 例完成完整资料记录。

1.2 方法

记录患者治疗前及治疗后 6 个月脑脊液蛋白、白细胞计数、RPR 滴度; 记录治疗前及治疗后 3、6、12 个月的 RPR 滴度。

疗效判定: 血清 RPR 滴度降低两个梯度判断为血清有效; 脑脊液 RPR 滴度降低两个梯度为有效, 脑脊液细胞数降低到 ≤ 10 个/ μL 为有效, 脑脊液蛋白数降低到 ≤ 50 mg/dL 为有效。脑脊液有效判定为神经梅毒治疗有效^[3]。

1.3 统计学方法

运用 SPSS22.0 统计软件, χ^2 检验统计分类变量, 评估血清、脑脊液疗效与 RPR 滴度的关系。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

47 例神经梅毒患者完成治疗及随访, 并记录治疗前及 6 个月随访时的血清及脑脊液结果。治疗前脑脊液不同指标异常人数及治疗后改善人数见表 1。血清治疗有效患者共 26 例(55.3%), 脑脊液治疗有效患者共 37 例(78.7%), 治疗前不同血清 RPR 滴度所对应的治疗后血清及脑脊液 RPR 有效比例见表 2, 其中按 RPR 滴度分组, RPR 滴度 $\leq 1:8$ 血清有效人数仅 1 例, 有效预测值(positive predictive value, PPV)为 0, RPR 滴度 $\geq 1:16$ 血清有效人数共 25 例, 阳性预测值(positive predictive value, PPV)为 84.0%, 差异明显。PPV 随着 RPR 滴度上升有明显上升趋势。

表 1 治疗前后脑脊液检查各指标改善情况分析

脑脊液各指标	治疗前异常(例)	6 个月改善(例)	改善率(%)
RPR	45	37	82.2
蛋白异常	40	19	47.5
细胞学异常	38	30	78.9

表 2 治疗前血清 RPR 滴度不同的患者治疗后脑脊液及血清疗效同步化分析

RPR 滴度	总人数	血清脑脊液同时有效人数	脑脊液有效人数	血清有效人数	PPV (%)
1:2	2	0	1	0	0
1:4	7	0	5	1	0
1:8	5	0	3	0	0
1:16	12	5	8	7	71.4
1:32	9	6	8	7	85.7
1:64	8	7	8	7	100.0
1:128	3	3	3	3	100.0
1:256	1	1	1	1	100.0

3 讨论

神经梅毒患者疗效的判定主要依赖于患者异常的脑脊液细胞学、蛋白浓度、RPR 滴度的恢复以及临床症状的改善。如果是无症状神经梅毒,脑脊液的实验室检查就是唯一的判定标准。尽管没有大样本研究青霉素治疗神经梅毒的失败率,但青霉素依然是治疗神经梅毒的最可靠方法^[8]。梅毒的诊疗指南中建议神经梅毒治疗后需要每 6 个月后复查 1 次脑脊液,直至脑脊液结果正常^[3-4]。本研究中分析了神经梅毒患者治疗后 6 个月时的脑脊液及血清疗效情况,显示青霉素治疗神经梅毒后,脑脊液 RPR 及细胞学改善较快,有助于观察疗效,而脑脊液蛋白含量改善较慢,并不能作为治疗无效的判定标准。根据不同治疗前血清 RPR 滴度分组并计算 PPV,因为各分组人数较少,存在误差,随着 RPR 滴度增高,脑脊液与血清疗效的同步化逐渐增高,RPR $\geq 1:16$ 和 $\leq 1:8$ 分组比较,PPV 差异明显,RPR $\geq 1:16$ 的情况下,脑脊液与血清疗效同步化很高。

Marra 等^[2]研究认为血清 RPR 的改变可以作为预测脑脊液正常化的一个有效参考,国内陈勇等^[9]研究认为随着血清 RPR 滴度升高,血清疗效逐渐能反映脑脊液疗效,与本研究结论类似,但本研究发现在血清 RPR $\geq 1:16$ 时,预测意义已经很明显,以治疗前血清 RPR $\geq 1:16$ 作为血清疗效替代脑脊液疗效判定神经梅毒治疗效果是可行的。血清 RPR $\geq 1:16$ 属于梅毒感染中较高的滴度,RPR 滴度的非梅毒影响

因素小,而低 RPR 滴度的非梅毒影响因素多,包括免疫系统疾病、妊娠、药物使用等。神经梅毒可以发生在任何血清 RPR 滴度的患者,高血清 RPR 滴度患者神经梅毒发生率高,如果治疗神经梅毒后疗效好,血清 RPR 可能随之下降,低血清 RPR 滴度患者神经梅毒发生率低,治疗后即使疗效好,但依然存在其他影响血清 RPR 变化的因素,低滴度 RPR 患者更可能伴有非神经梅毒引起的血清固定。

本研究认为血清 RPR $\geq 1:16$ 的神经梅毒患者治疗后,可以考虑使用血清 RPR 疗效代替脑脊液疗效,避免对患者进行腰椎穿刺检查。但由于病例数较少,替代观察的可行性仍需要更多更全面的研究。

[参考文献]

- [1] Ghanem KG. Neurosyphilis: A historical perspective and review[J]. CNS Neurosci Ther, 2010, 16(5): 157-168
- [2] Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features[J]. J Infect Dis, 2004, 189: 369-376
- [3] Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 [J]. MMWR Recomm Rep, 2006, 55(1): 1-94
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 [J]. Morb Mort Wkly Rep, 2010, 58(12): 26-34
- [5] Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2014 European guidelines on the management of syphilis: giving evidence priority [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(10): e78-e79
- [6] Pastuszczak M, Wojas PA. Current standards for diagnosis and treatment of syphilis: selection of some practical issues, based on the European (IUSTI) and U. S. (CDC) guidelines [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2013, 30 (4): 203-210
- [7] 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、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(5): 365-372
- [8] Calum DM, Ivan K. The effect of penicillin therapy on cognitive outcomes in neurosyphilis: a systematic review of the literature[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37(1):49-52
- [9] 陈勇, 张玲, 詹永婧, 等. 神经梅毒强化驱梅治疗疗效预测因素的回顾性研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(3): 274-279

[收稿日期] 2017-03-13