

文章编号:1003-2754(2025)11-1038-03

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0190



早期识别以轻度认知功能下降 为主要表现的神经梅毒

鲍彩彩, 景佼佼

摘要: 神经梅毒(NS)是梅毒螺旋体侵袭神经系统引起一系列神经系统症状的一组疾病,其发病机制不明,临床表现存在显著异质性,被称为“万能模仿者”,临床误诊率高。认知功能障碍为NS最常见的临床表现之一,延迟诊断会导致神经元不可逆损害。因此早期识别以轻度认知功能下降为主要表现的NS,对患者的良好预后至关重要。本文介绍了1例以“轻度认知功能障碍”为主要表现的NS病例,并回顾了表现为认知功能下降NS的临床特征,以期进一步提高临床工作者对表现为轻度认知功能下降NS的认识。

关键词: 轻度认知功能障碍; 神经梅毒; 梅毒螺旋体

中图分类号:R759.1 文献标识码:A

Early identification of neurosyphilis with the main manifestation of mild cognitive impairment BAO Caicai, JING Jiaojiao. (Department of Neurology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, China)

Abstract: Neurosyphilis (NS) is a group of diseases with a series of nervous system symptoms when *Treponema pallidum* infects the central nervous system, with an unknown pathogenesis and significant heterogeneity in clinical manifestations. It is called the “universal imitator”, leading to a high misdiagnosis rate in clinical practice. Cognitive impairment is one of the most common clinical manifestations of NS, but delayed diagnosis may cause irreversible neuronal damage. Therefore, early identification of NS with the main manifestation of mild cognitive impairment is of great importance for achieving a good prognosis of patients. This article reports a case of NS with the main manifestation of mild cognitive impairment and reviews its clinical features, in order to improve the understanding of this disease among clinicians.

Key words: Mild cognitive impairment; Neurosyphilis; *Treponema pallidum*

据WHO报道,2020年全球新增了约710万例梅毒患者^[1],在中国,2010—2023年全国梅毒发病率由26.86/10万上升至37.60/10万^[2]。梅毒患者中神经梅毒(neurosyphilis, NS)的占比大约为3.5%,可发生在梅毒的任何阶段。据统计,在美国只有约1.8%的NS患者在疾病早期被确诊^[3]。一项临床荟萃研究发现,NS最常见的表现为认知功能障碍、记忆力下降,且这些NS患者中超过半数早期被误诊^[4,5]。延迟诊断导致的神经元不可逆损害,会严重影响治疗效果,因此早期识别以轻度认知功能障碍为主要表现的NS,对患者的良好预后至关重要。本文报道了1例以“轻度认知功能障碍”为主要表现的NS病例,并回顾了表现为认知功能下降NS的临床特征,以期进一步提高临床工作者对表现为轻度认知功能下降NS的认识。

1 病例资料

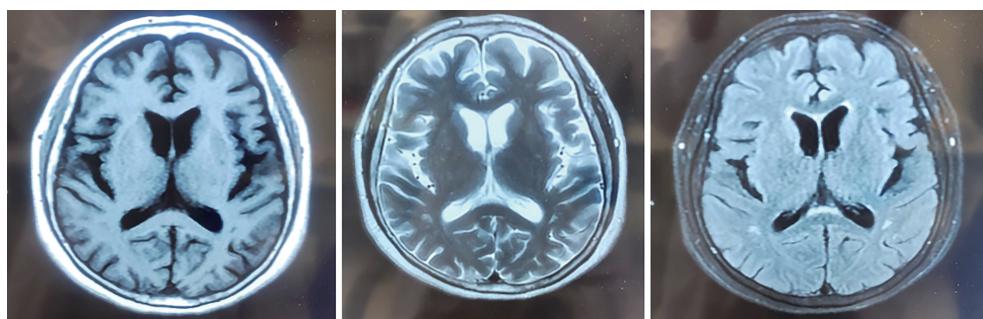
患者,女,55岁。以“记忆力下降1年。”入院,患者自入院前1年开始出现记忆力减退,近事遗忘为主,日常生活尚可自理,未予重视,症状逐渐加重,于2024年2月18日入院。入院时神经系统查体:神志清楚,对答切题,理解力、定向力尚可,记忆力、计算力下降。MoCA:18分。MMSE:22分。双侧瞳孔等大等圆直径约3 mm,光反射灵敏,双侧额面纹对称,

咽反射灵敏。四肢肌力V级,肌张力适中,双侧感觉对称,双侧指鼻、跟膝胫、轮替试验、Romberg⁻,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。既往体健,否认冶游史、输血史、手术史,否认特殊家族病史。血、尿、粪便常规、凝血、肝肾功能、ANCA实验、抗核抗体谱、类风湿因子、降钙素原、女性肿瘤标志物、性激素、甲功、血糖未见明显异常,脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)白细胞 25×10^6 ,蛋白740.5 mg/L,脑脊液糖、氯化物、压力大致正常。脑脊液抗酸、墨汁染色阴性,脑脊液mNGS、自身免疫性脑炎18项阴性。脑脊液Aβ42/Aβ40:0.066 pg/ml↓,T-tau571 pg/ml↑,NF-Light6 485.0 pg/ml↑,头部MRI示散在小腔梗,伴有轻度脑萎缩(见图1)。疑诊为阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)轻度认知功能下降期。进一步完善脑脊液TPPA:21.03 s/co,RPR(+),血清梅毒TPPA:23.54 s/co,梅毒甲苯胺红不加热(+)。最终诊断NS,予以青霉素1800单位/d治疗期间患者出现左耳耳鸣及听力下降,换为头孢曲松2 g/d,1年后随访,认知功能明显改善MMSE25分,复查血清及脑脊液梅毒非特异性抗体阴性。

收稿日期:2025-06-11;修订日期:2025-11-10

作者单位:(陕西省西安市第九医院神经内科,陕西西安710000)

通信作者:景佼佼,E-mail:897651295@qq.com



注：散在小腔梗，伴有轻度脑萎缩。
图1 1例55岁神经梅毒患者的头部MRI

2 讨 论

在神经科，引起轻度认知功能障碍的疾病谱众多，NS患者常常隐瞒其梅毒接触史，加之病情进展隐匿，常常延误诊断。其中，以认知功能下降、精神行为异常、卒中为主要临床表现的患者最容易被误诊^[5]。而且，NS导致的认知功能下降，与其他类型痴呆表现相似，主要以全面的认知功能下降，包括记忆、语言、操作能力和注意力，早期以记忆力下降为主，后期出现全面智能减退，直至生活完全不能自理。早期表现为认知功能障碍的NS与AD表现形式相似，难以区分，正如本例患者，病情初期，认知功能下降症状轻微，仅表现为近记忆力下降，不易被察觉。到了中晚期，称之为麻痹性痴呆(general paresis of the insane, GPI)，精神行为异常更突出，常常表现为更明显的欣快、摄食异常、严重的幻觉、妄想和抑郁，而中晚期AD患者更易表现出情感淡漠的症状^[6]。但是中晚期GPI患者大脑可能已发生弥漫性萎缩、神经元丢失等不可逆损伤，导致痴呆、淡漠、焦虑、睡眠等症状的预后不佳^[7]。以往认为，阿罗瞳孔可以作为晚期NS的特征性表现，但由于抗生素的滥用，这些典型的体征已经很少见到，临床表现不典型的病例越来越多。有研究显示，部分NS患者的认知功能障碍可表现出快速进展的病程^[8]。在人口学分布方面，中年男性NS患者占比最多^[5]，其中麻痹性痴呆患者中男性多于女性，王千秋等指出，虽然自2010年以来，梅毒发病的快速增长的势头有明显被遏制的苗头，但随着社会发展，重点人群，如青少年、老年梅毒、男性同性性行为者、暗娼等重点人群，为梅毒的防治工作带来了挑战^[9]。因此，对于以轻度认知功能下降就诊的患者，应引起医务人员的重视，对这些患者进一步行认知功能筛查，尤其是对重点人群应该及时进行梅毒筛查，可能有助于提高NS的早期诊断率。

目前对NS的诊断，尚无统一的标准，需要在排除其他疾病的基础上，结合神经系统症状、体征、梅毒血清学实验、脑脊液检查^[10]。梅毒血清学实验在梅毒的诊断中都占据了极其重要的地位，FTA-ABS、VDRL对实验室要求较高，临床中可用TPPA、RPR、

TRUST实验替代^[11]，但部分NS患者血清学实验阴性，使临床表现较轻NS的诊断变得更加扑朔迷离。而且，对抗生素治疗效果欠佳的患者，无更好的治疗手段，所以，对NS发病机制研究，可能有助于新的、更敏感的诊断方法，以及更有针对性治疗手段的发现。既往研究显示，梅毒螺旋体在初次感染后数天内便可侵入神经系统，但NS的症状却出现在数年，甚至数十年之后^[3]，因此有学者提出，在脑膜血管性阶段，认知障碍可能是由于缺血性病变引起的血管性痴呆，在麻痹期，螺旋体会直接侵入脑实质，与此同时，淋巴细胞会渗入脑膜、血管，最终导致神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞的明显丧失^[8]。造成这些病理损害的分子机制尚不明确，Allison等通过分析NS与非NS梅毒患者脑脊液及血清神经元细胞、神经胶质细胞和免疫细胞活化的标志物，发现NS患者CSF存在小胶质细胞异常激活和显著的免疫应答反应，指出CNS免疫应答参与了NS的发病过程^[12]。B细胞介导的体液免疫在NS的发病中发挥重要作用，CXCL13作为B细胞趋化因子，目前已成为NS诊断标志物的研究热点。有研究显示，NS患者血清、CSF中CXCL13明显升高，包括无症状NS等早期梅毒患者，CSF中CXCL13与总蛋白浓度、白细胞计数、IgG指数、IL-6、IL-10呈正相关，与IL-12呈负相关，规范驱梅治疗后NS患者脑脊液及血清中CXCL13快速下降，因此认为其可能诱导B细胞分化，促使炎症因子聚集，从而导致CNS炎症反应^[13]。另外还有研究表明，Treg和Th17介导的T细胞免疫应答也参与了NS患者中枢神经系统的免疫损伤过程^[14]。而且梅毒螺旋体可能通过复杂的免疫逃逸机制来躲避免疫清除，自身免疫及自身炎症反应在NS的感染急性期带来急性损伤，抗生素治疗后残余的螺旋体抗原可能诱导持续的慢性炎症。B细胞和T细胞可能共同参与中枢神经系统慢性炎症的维持^[15]。目前，诱导自身免疫启动的具体机制也不明确，有研究显示近半数NS患者脑脊液TBA检测阳性，其中最常见(97.2%)的表现为认知功能下降，由此猜想梅毒感染CNS后通过暴露自身抗原、结合宿主的交叉抗原、直接激活免疫细胞，或者诱导宿主免疫耐受性紊乱

等方式,引起CNS继发性免疫损伤^[16]。此外,因NS在多个方面高度模拟AD,AD患者中也存在CNS感染性疾病中发生的关键病理生理过程,如神经炎症和血脑屏障破坏,因此,非特异性炎症生物标志物(即细胞因子、活性氧、活化的小胶质细胞)无法区分两种疾病。尤其是已被广泛应用于辅助诊断AD的Aβ42蛋白、TAU蛋白,在NS患者CSF中也常观察到Aβ42蛋白下降、TAU蛋白增加的现象^[17]。本例病例也显示出类似的脑脊液代谢异常,因此在疾病早期将患者误诊为AD轻度认知下降期。有研究显示,BACE1为Aβ蛋白前体的病理性淀粉样分裂的关键酶,AD患者的BACE1浓度明显高于GPI患者,因此有可能作为与AD鉴别的生物标记物^[17]。也有研究指出,当NS患者的NLR≥2.8,脑脊液蛋白>775 mg/L,且临床表现症状不伴随肢体无力时,需警惕麻痹性痴呆的可能^[18]。在影像学方面NS患者缺乏特异性,有小样本数据研究了FDG-PET在NS患者中的应用,显示出糖代谢减低的现象,但仍需要大样本数据来证实^[19]。

目前大剂量青霉素仍为NS治疗的主要方式^[10,20],本例患者确诊NS后予以1 800单位/d水剂青霉素治疗2 d后,患者出现耳部不适,青霉素常见的不良反应为过敏反应及赫氏反应,对耳毒性的报道很少。但曾有实验研究发现,缺铁情况下,大剂量青霉素可表现出耳毒性,但临床应用青霉素是否会出现耳毒性还有待进一步验证^[21]。另有研究证实,头孢曲松治疗的效果不劣于青霉素^[22],为了安全起见,本例患者换为头孢曲松2 g/d,疗程14 d。1年后随访患者认知功能明显改善,复查血清及脑脊液梅毒非特异性抗体转阴。目前对NS长期的随访研究较少,一项回顾性研究显示41.8%的NS患者有神经系统后遗症,其中认知功能下降和精神状态异常最多^[23],也有研究显示NS复燃率从5.9%~13.6%不等^[24],因此我们仍迫切需要更多的NS长期随访研究,这将有助于评估目前治疗方案的长期疗效,为临床提供更多有价值的指导意见。美国预防服务工作组建议梅毒预防的主要任务还是高危人群的梅毒筛查(MSM、HIV感染者、有监禁史或性行为工作者、居住在梅毒流行率较高地区的人以及年龄在29岁以下的男性),同时需要规范治疗现症感染患者^[25],且迫切需要安全有效的疫苗,一旦暴露梅毒后,紧急应用多西环素,可能会降低梅毒发病风险^[26]。

伦理学声明:本研究经西安市第九医院伦理委员会审批(No. 202509),患者已签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 鲍彩彩负责资料收集、拟定写作思路、论文设计、撰写论文;景佼佼负责文献收集、论文修改、指导撰写论文并最后定稿。

参考文献

- [1] Recommendations for the treatment of Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium, Candida albicans, bacterial vaginosis and human papillomavirus (anogenital warts) [J]. Geneva: World Health Organization. 2024, Licence, CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [2] 陈泽伟, 梁诗婧, 岳晓丽, 等. 2010-2023年中国梅毒流行趋势及时空分布特征[J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57(11): 1045-1050.
- [3] Ropper AH. Neurosyphilis [J]. N Engl J Med, 2019, 381(14): 1358-1363.
- [4] 张静, 黎平, 施辛, 等. 以痴呆为突出表现的神经梅毒系统分析[J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(6): 637-640.
- [5] Du FZ, Zhang HN, Li JJ, et al. Neurosyphilis in China: A systematic review of cases from 2009-2021 [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 894841.
- [6] 陈辛茹, 宁玉萍, 施海娜, 等. 麻痹性痴呆和阿尔茨海默病患者认知和精神行为症状比较[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(12): 841-846.
- [7] 陈贲, 施海娜, 钟笑梅, 等. 麻痹性痴呆患者认知功能障碍与精神行为症状的随访研究[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(3): 226-230.
- [8] Mukku S, Safal SS, Pritam R, et al. Neurosyphilis presenting as rapidly progressive psychosis & dementia-A forgotten entity [J]. Asian J Psychiatr, 2019, 40: 103-106.
- [9] 王千秋, 郑晓丽, 杜方智, 等. 遏制梅毒传播:新形势与新策略[J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57(3): 209-212.
- [10] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021 [J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4): 1-187.
- [11] John R. Papp, Ina U. Park, Yetunde Fakile, et al. CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States (2024) [J]. MMWR Recomm Rep, 2024, 73(1): 1-32.
- [12] Catalano AA, Yoon J, Fertuzinhos S, et al. Neurosyphilis is characterized by a compartmentalized and robust neuroimmune response but not by neuronal injury [J]. Med, 2024, 5(4): 321-334.e3.
- [13] Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. Chemokine ligand 13 (CXCL13) in neuroborreliosis and neurosyphilis as selected spirochetal neurological diseases: A review of its diagnostic significance [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2927.
- [14] Wang C, Zhu L, Gao Z, et al. Increased interleukin-17 in peripheral blood and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2014, 8(7): e3004.
- [15] Drago F, Javor S, Parodi A. Neurosyphilis: From infection to autoinflammation? [J]. Int J STD AIDS, 2016, 27(4): 327-328.
- [16] Fang Y, Wu H, Liu G, et al. Secondary immunoreaction in patients with neurosyphilis and its relevance to clinical outcomes [J]. Front Neurol, 2023, 14: 1201452.
- [17] Milano C, Hoxhaj D, Del Chicca M, et al. Alzheimer's disease and neurosyphilis: Meaningful commonalities and differences of clinical phenotype and pathophysiological biomarkers [J]. J Alzheimers Dis, 2023, 94(2): 611-625.
- [18] 丁琦超, 陆锐, 孙旭, 等. 伴麻痹性痴呆的神经梅毒患者的临床特征及诊断指标分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(6): 518-522.
- [19] Pichler R, Doppler S, Szalay E, et al. SPECT und FDG-PET in der diagnostik der neurolues [J]. Wien Klin Wochenschr, 2008, 120(4): 20-23.
- [20] Jensen JS, Unemo M. Antimicrobial treatment and resistance in sexually transmitted bacterial infections [J]. Nat Rev Microbiol, 2024, 22(7): 435-450.
- [21] 孙爱华, 林顺泓, 叶青, 等. 缺铁条件下青霉素耳毒性的实验观察[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2001, 9(2): 74-76, 127.
- [22] Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, et al. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: A retrospective multicentre study [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(10): 1441-1447.
- [23] Ozturk-Engin D, Erdem H, Hasbun R, et al. Predictors of unfavorable outcome in neurosyphilis: Multicenter ID-IRI study [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(1): 125-134.
- [24] Zhou J, Zhang H, Tang K, et al. An updated review of recent advances in neurosyphilis [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 800383.
- [25] Workowski KA, Bachmann LH. Centers for disease control and prevention's sexually transmitted diseases infection guidelines [J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(74 Suppl 2): S89-S94.
- [26] Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis [J]. N Engl J Med, 2020, 382(9): 845-854.

引证本文: 鲍彩彩, 景佼佼. 早期识别以轻度认知功能下降为主要表现的神经梅毒[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(11): 1038-1040.