



中国皮肤性病学杂志
The Chinese Journal of Dermatovenereology
ISSN 1001-7089, CN 61-1197/R

《中国皮肤性病学杂志》网络首发论文

题目: 2023 年 BASHH 梅毒管理指南中神经梅毒相关注意事项解读
作者: 陈钊琪, 柯吴坚
DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202311112
收稿日期: 2023-11-24
网络首发日期: 2024-01-18
引用格式: 陈钊琪, 柯吴坚. 2023 年 BASHH 梅毒管理指南中神经梅毒相关注意事项解读[J/OL]. 中国皮肤性病学杂志.
<https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202311112>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式 (包括网络呈现版式) 排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊 (光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊 (网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊 (网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物 (ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

2023 年 BASHH 梅毒管理指南中神经梅毒相关注意事项解读

陈钊琪, 柯吴坚

[摘要]神经梅毒作为一种感染性疾病,是由梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统引起的,可以发生在感染梅毒后的任何阶段,临床症状复杂多样且严重。因此,早期预防、早期诊断及早期治疗神经梅毒显得尤为重要。2023 年 BASHH 发布了最新梅毒管理指南,其中关于神经梅毒的梅毒血清学检测方法、神经梅毒腰椎穿刺术的时机及治疗方案选择方面都明确提出了建议。本文主要解读 BASHH 梅毒管理指南中有关神经梅毒的分类、检测、诊断及治疗等方面的注意事项,以期为我国性病防治工作领域的医务工作者提供帮助。

[关键词]神经梅毒;梅毒螺旋体;脑脊液;指南

Interpretation of Neurosyphilis Related Precautions in the 2023 BASHH

Syphilis Management Guidelines

CHEN Zhaoqi, KE Wujian

(Dermatology Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510091, China)

[Corresponding author]KE Wujian, E-mail: kewujianstauch@163.com

[Abstract]Neurosyphilis, as an infectious disease, is caused by which treponema pallidum invade the central nervous system and can occur at any stage after infection with syphilis. Clinical symptoms of neurosyphilis are complex diverse and severe. Therefore, early intervention, early diagnosis and early treatment of neurosyphilis are particularly important. In 2023, BASHH released the latest guidelines on syphilis management, with clear recommendations on serological testing for neurosyphilis, the timing of neurosyphilis lumbar puncture and the selection of treatment options. Aiming to assist medical practitioners in the field of STD prevention and treatment, we mainly interpret the precautions in the classification, detection, diagnosis and treatment of neurosyphilis in BASHH guidelines for the management of syphilis 2023.

[Key words]Neurosyphilis; Treponema pallidum; Cerebrospinal fluid; Guidelines

神经梅毒作为一种感染性疾病，是由梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统引起的，可以发生在感染梅毒后的任何阶段^[1]。神经梅毒的诊断迄今为止没有公认的统一金标准，其诊断需要综合分析临床症状、体征、血清学试验及脑脊液（cerebrospinal Fluid, CSF）检测结果。近年来我国的梅毒发病率趋势呈上升状态。2004-2019 年，我国梅毒报告的发病率平均每年增加约 11.52%^[2]。而神经梅毒的发病率也从 2009 年的 0.21/10 万增加到了 2014 年的 0.31/10 万^[3]。2023 年英国性健康与艾滋病协会（British Association for Sexual Health and HIV, BASHH）由 Kingston 教授联合十余位顶尖教授发布了最新的针对梅毒管理^[4]的指南,该指南是在参照 2015 年英国梅毒指南^[5]及 2021 年美国疾控中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）指南^[6]基础上进行更新。本文重点解读有关神经梅毒的分类、检测、诊断及治疗方面的注意事项，以期为我国临床医务人员在神经梅毒的早期预防、早期诊断及早期治疗提供帮助。

1 神经梅毒分类的注意事项

BASHH 指南主要将神经梅毒归为两大类，即无症状神经梅毒和症状性神经梅毒，症状性神经梅毒又根据梅毒螺旋体侵犯结构不同细分为脑膜血管性神经梅毒和实质性神经梅毒。此外，眼梅毒及耳梅毒通常发生在梅毒感染的早期阶段，在我国^[7]及美国 CDC 指南^[6]中，明确规定耳梅毒及眼梅毒归属于神经梅毒，BASHH 指南中未明确规定眼梅毒及耳梅毒的归属情况，但明确指明神经梅毒进行全面系统的神经系统检查时，必须包括眼及耳的相关检查。其未将眼梅毒和耳梅毒明确归入神经梅毒可能是考虑到眼梅毒及耳梅毒患者 CSF 性病研究实验室实验（venereal disease research laboratory test, VDRL）敏感性过低^[8]及 CSF 检查可能无异常有关^[9]。早期与晚期神经梅毒主要以感染时间作为分期的依据，感染梅毒后 2 年内出现的神经梅毒称为早期神经梅毒，感染梅毒 2 年后出现的神经梅毒称为晚期神经梅毒。这与我国^[7]对于早期与晚期梅毒的区分年限是相同的，但与美国 CDC 诊疗指南则有所不同，美国 CDC 梅毒指南以感染 1 年为界限来区分早期梅毒和晚期梅毒^[6]。因此，采取不同的指南对该疾病进行诊疗时，在某些情况下，可能会出现诊断结果及治疗方案的不同。

1.1 无症状神经梅毒 无症状神经梅毒在感染梅毒后的早期阶段及晚期阶段都可出现，主要特征是不伴有神经系统的症状及体征但出现了 CSF 实验室检测异常。

1.2 症状性神经梅毒

1.2.1 脑膜血管性神经梅毒 脑膜血管性神经梅毒是感染梅毒后潜伏期较长的神经系统并发症，多在感染后的 5~10 年发生，但有时可能发生在更早的阶段（如二期梅毒阶段），因此它通常不被认为是三期梅毒。脑膜血管性神经梅毒可表现为头痛、意识模糊、恶心呕吐、颈强直；其体征主要取决于血管损伤部位。脑膜血管性神经梅毒可引起感染性动脉炎，导致梗塞或脑膜炎症，严重者出现缺血性中风（最常见的是大脑中动脉区域）。而在神经系统症状出现数周或数月前可有前驱症状，表现为头痛、情绪不稳或失眠。

1.2.2 实质性神经梅毒 ①麻痹性痴呆：常发生在感染梅毒的 10~25 年，继发于皮质神经元损伤，早期阶段表现为记忆力和认知功能逐渐下降、情绪不稳定、性格变化、精神异常，后逐渐进展为严重的痴呆、癫痫发作和偏瘫等；常见的体征包括构音障碍、肌张力减退、意向性震颤及反射异常。②脊髓痨：常在感染梅毒后的 15~25 年发生，是潜伏期最长的神经系统并发症，由脊髓后根及脊髓后索病变所致，主要特点是感觉性共济失调、闪电痛、瞳孔异常（阿-罗瞳孔）、反射消失、振动觉、位置觉受损、视神经萎缩、夏科（Charcot）关节病等。

1.3 眼梅毒及耳梅毒 ①眼梅毒：几乎可累及眼的任何结构，最常见的是眼后葡萄膜炎及全葡萄膜炎并表现为视力减退，其他表现包括有视神经病变、角膜基质炎、前葡萄膜炎、视网膜血管炎等^[10]。②耳梅毒：是听力损失的潜在可逆原因；主要表现为耳鸣、眩晕、听力受损（应该被视为神经梅毒神经系统症状或体征的一部分）^[11]，严重的耳梅毒可导致永久性听力损失^[6]。

2 神经梅毒检测的注意事项

BASHH 梅毒指南明确指出对于梅毒血清学阳性且出现神经系统受累的临床证据（无论梅毒分期）的患者，均应进行 CSF 检查（包括眼科及耳科的检查），但除外眼梅毒及耳梅毒，因为在此情况下常不伴有 CSF 异常。尽管如此，但眼梅毒患者伴有神经系统受累比例可达 37%，耳梅毒也可伴有脑膜炎及眼部受累^[12]。因此，笔者认为对眼梅毒及耳梅毒患者进行 CSF 检查是有意义的，其价值

在于可对 CSF 异常患者进行追踪以评估其治疗效果^[9]。BASHH 指南不推荐无神经系统症状的梅毒患者（无论是否合并有 HIV）行常规的 CSF 检查，这与欧美^[6, 13]指南、我国指南^[7]主张的神经梅毒腰椎穿刺适应症及时机选择并不一致。我国主张合并有 HIV 的梅毒患者均应行 CSF 检查，且若梅毒患者经过规范的驱梅治疗后出现血清学异常或临床复阳，除外再感染后，应该行 CSF 检查。欧美则不建议对早期无症状神经梅毒进行常规 CSF 检查，同时指出对于无神经系统症状的三期梅毒，如心血管梅毒及梅毒树胶肿应该进行 CSF 检查。这与早期梅毒 CSF 异常并不少见有关，晚期梅毒 CSF 异常更可能预示着不良的神经系统并发症，此时行 CSF 检查才更具价值^[14]。而对于神经梅毒的 CSF 检查一般包括 CSF 蛋白量、CSF 白细胞计数、CSF 非密螺旋体试验（快速血浆反应素环状卡片试验, rapid plasma reagin test, RPR）、CSF 密螺旋体试验（梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验, treponema pallidum particle agglutination test, TPPA）。不同指南对于 CSF 检查的选择时机及适应症的不同对一方面为统一全球神经梅毒的诊断带来了挑战，另一方面也影响着治疗方案的选择。这除了与各国对于神经梅毒的认识不同外，可能还与各国的医疗环境及医疗保障政策密切相关。

有几点值得注意的是：

2.1 腰穿前检查事项 在腰椎穿刺前必须进行眼底镜检查；如果发现神经系统问题，应要求进行脑部计算机断层扫描或磁共振成像^[15-16]。

2.2 血清 RPR 指导腰穿 梅毒血清 RPR 滴度可为是否进行腰椎穿刺提供指导，据 Marra 等^[17]的研究，血清 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 已被证明可预测与神经梅毒相符的 CSF 异常。

2.3 特殊情况腰穿适应症 有学者建议对血清学治疗失败、血清固定、临床怀疑神经梅毒的无神经系统症状的患者行 CSF 检查^[18]，但并无可靠数据支持，而在英国通常会让以上人群接受神经梅毒的标准治疗，这意味着 CSF 检查的结果并不会改变对于上述人群的管理决策（除非需要排除其他中枢神经系统疾病）^[4]。但反之，如果患者症状无法得到改善，需要再次进行腰椎穿刺，那么进行基线脑脊液分析可能更有助于比较。

2.4 眼/耳梅毒腰穿价值 患眼梅毒或耳梅毒的患者，无论 CSF 检查是否异常，均应接受标准的神经梅毒治疗^[7]；但反过来说，腰椎穿刺具备一定的价值，即如果

神经梅毒、眼梅毒、耳梅毒的 CSF 出现异常，可以通过追踪其变化来评估治疗效果。

3 神经梅毒诊断的注意事项

在神经梅毒的诊断方面，CSF 检测结果无疑起着关键的作用^[19]，但是神经梅毒的诊断缺乏金标准，没有单一的实验室检测可以诊断神经梅毒，同样的，CSF 的结果也不能明确排除神经梅毒。神经梅毒的诊断需要综合考虑患者的临床症状、体征、血清学检测及 CSF 检测（CSF 蛋白量、CSF 白细胞计数、CSF RPR、CSF TPPA）。

目前在全球范围内，CSF VDRL 是大多数专家及学者所认可的神经梅毒诊断方法，这是由于 CSF RPR/TRUST 与 CSF VDRL 相比，其特异性较高但敏感性较低，在 CSF VDRL 为阳性时，CSF RPR 可能为阴性。Zhu 等^[20]将排除其他中枢神经系统疾病后出现了神经系统症状，且在无血液污染情况下出现 CSF TPPA 阳性的患者纳入症状性神经梅毒；排除其他疾病后出现了 CSF 白细胞计数升高

（ $\geq 10/\mu\text{L}$ ）且在无血液污染情况下出现 CSF TPPA 阳性的梅毒患者纳入无症状性神经梅毒；而以上入组的患者 HIV 均为阴性，基于以上对神经梅毒的定义，该研究得出 CSF VDRL 的特异性显著低于 CSF RPR/TRUST，而 CSF VDRL 敏感性高于 CSF RPR/TRUST（ $P > 0.05$ ）的结果，因此他们建议可在 HIV 阴性人群中诊断神经梅毒时，将 CSF RPR/TRUST 作为 CSF VDRL 的替代检测方法。而 Marra 等^[21]的一项研究也得出 CSF RPR 敏感性低于 CSF VDRL（ $P > 0.05$ ）的结果，但得出了与 Zhu 等不同的结论，Marra 等认为 CSF RPR 不可代替 CSF VDRL，这可能是他们考虑到对神经梅毒的诊断而言，敏感性是关键的临床问题。而 BASHH 指南更认可 Zhu 等的研究结论，明确指出 CSF RPR 作为诊断神经梅毒的检测方法，主要是考虑到 CSF VDRL 的临床可操作性较低，CSF VDRL 检测是需要当天制作试剂且 2 h 内使用，并且需要光学显微镜进行检测^[22]。而我国^[7]认为 CSF RPR/TRUST 可代替 CSF VDRL，欧洲指南^[13]也认可无法使用 CSF VDRL 时，CSF RPR 可代替 CSF VDRL 作为诊断神经梅毒的检测方法，这可能是综合考虑 CSF RPR 与 CSF VDRL 的敏感性、特异性与临床可操作性的问题。而梅毒螺旋体的聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）目前未被证实可用于 CSF 检测，Marks 等^[23]在使用以 CSF VDRL 作为诊断神经梅毒的一项研究中发现，PCR

的敏感性波动在 40%~70%，特异性波动在 60%~100%，BASHH 指南不建议将 PCR 用于 CSF 常规的检测中。

符合神经梅毒的 CSF 诊断标准如下：①CSF 蛋白量： $>0.45\text{ g/L}$ ；②CSF 白细胞计数： $>5\mu\text{L}$ （伴 HIV 阳性且未治疗时白细胞计数 $>20\mu\text{L}$ ；伴 HIV 阳性但经过抗逆转录病毒治疗、HIV 病毒载量不可测或 CD4^+ 细胞计数 $<200\text{ 个/mm}^3$ 时白细胞计数为 $6\sim20\mu\text{L}$ ）；③CSF VDRL：阳性（+）；④CSF TPPA： $>1:320$ 。

但值得注意的是，神经梅毒患者虽然大部分会出现 CSF 异常情况，但也存在 CSF 白细胞计数正常的情况，如在实质性神经梅毒患者中，10%可不出现 CSF 白细胞计数升高^[24]；而对于非神经梅毒患者，如 HIV 感染者也可能出现 CSF 白细胞计数升高的情况^[25, 26]。对于那些接受规范抗逆转录病毒治疗、血浆 HIV 病毒载量 $<40\text{ 拷贝/mL}$ 和外周血 CD4^+ 细胞计数 $>200\text{ 个/mm}^3$ 的伴 HIV 感染的梅毒患者，其 CSF 白细胞升高更可能是由于神经梅毒引起的而非感染 HIV 引起。因此，诊断神经梅毒必须综合分析 CSF 常规、生化、血清学检测及临床特征。在诊断神经梅毒方面，CSF TPPA/TPHA 的敏感性极高，若出现 TPPA/TPHA 阴性，患者极不可能是神经梅毒。但 CSF TPPA/TPHA 特异性不高，可能出现假阳性，这与免疫球蛋白从血清外渗到 CSF 中有关，但其滴度有助于区分神经梅毒主动产生的高抗体水平和血清外渗引起的低抗体水平。当 CSF RPR 阴性时，CSF TPPA/TPHA $>1:320$ 有助于神经梅毒的诊断。

美国 CDC 指南^[6]诊断标准：有神经系统症状和/或体征，同时 CSF VDRL 阳性（无血液污染），可作出神经梅毒诊断；若 CSF VDRL 阴性，但出现神经系统症状和/或体征、梅毒血清学实验阳性及 CSF 白细胞计数和/或蛋白量异常，也应考虑诊断神经梅毒，此时，有必要使用 CSF 荧光螺旋体抗体吸收实验（fluorescent treponemal antibody absorption test, FTA-ABS）作为附加的评价指标^[14]。我国指南^[7]对于神经梅毒的诊断标准如下：患者已确诊神经梅毒，有或无神经系统症状和/或体征，出现 CSF 白细胞计数 $\geq 5\times 10^6/\text{L}$ （伴 HIV 感染， $>20\times 10^6/\text{L}$ ）、CSF 蛋白量 $>0.5\text{ g/L}$ 且除外其他原因，符合下述任意一种情况即可诊断神经梅毒：CSF FTA-ABS、CSF VDRL（无法开展 CSF FTA-ABS 和 CSF VDRL 时可用 CSF TPPA 和 CSF RPR/TRUST 替代）。美国指南重点强调了神经系统症状及体征的重要性，结合 CSF 的检查，神经梅毒的误诊率低，但忽视了早期无症状神

经梅毒的检测，漏诊率无法保证。我国则重视实验室的诊断，不强调神经系统症状及体征，强调 CSF 的梅毒血清学检测结果，降低了漏诊率。而 BASHH 指南也强调了症状性神经梅毒，但同样有给出部分无症状患者 CSF 检查的条件，一定程度下降低漏诊率，且允许 CSF RPR 代替 CSF VDRL，这大大提高了临床的可操作性^[14]。

4 神经梅毒治疗的注意事项

神经梅毒的治疗首选青霉素，青霉素浓度为 0.018 mg/L 时是有效的杀梅毒螺旋体浓度，而更高浓度的青霉素被认为有利于更快速杀灭梅毒螺旋体，0.36 mg/L 时可达到最大消除效果。

BASHH 指南明确了苄星青霉素 G 不用于神经梅毒治疗，其对血脑屏障的渗透性较差，可能无法达到脑脊液有效的杀梅毒螺旋体^[27]浓度。大环内酯类药物由于其在全球范围内出现了耐药性及治疗失败，已不再被推荐作为治疗用药^[28]。

BASHH 指南推荐在治疗神经梅毒之前服用糖皮质激素作为预防性措施，以预防吉海氏反应及防止临床症状的恶化^[29, 30]。若在神经梅毒治疗过程中的任何时候中断给药超过 14 d，建议重新开始整个疗程。所有的神经梅毒患者必须接受其他性传播疾病的筛查。建议在神经梅毒患者治疗完成后或全部皮损消退后 2 周内应避免一切形式的性接触。

4.1 治疗方式选择 神经梅毒治疗常选择静脉注射而非口服，这是由于静脉注射可以最大限度的保障药物的生物利用度。而肌肉注射也是神经梅毒治疗的常用方式。

4.2 治疗时间选择 神经梅毒在早期梅毒阶段，应该至少维持 7~10 d 的治疗，以覆盖大部分的密螺旋体的分裂期；而对于晚期阶段，其治疗疗程应该更长，^[4, 31]因为晚期梅毒阶段梅毒螺旋体的分裂速度较慢。BASHH 指南推荐神经梅毒的治疗周期为 14 d，不区分神经梅毒是位于“早期”或“晚期”梅毒阶段，14 d 的治疗周期可能是为了保证抗菌药物在晚期梅毒阶段有效杀密螺旋体的效果。

4.3 治疗方案选择 在英国，最常用的两种治疗方案是肌肉注射普鲁卡因青霉素联合口服丙磺舒及静脉注射水剂结晶青霉素 G，目前尚无学者研究两者之间的疗效差异，BASHH 指南采用前者作为首选治疗。而欧美^[6, 13]则认为肌肉注射普鲁卡因青霉素联合口服丙磺舒的治疗方案存在弊端，即患者依从性不高，一方面是

多次的肌肉注射青霉素给患者带来痛苦的感受，另一方面是患者因每日需口服 4 次丙磺舒而出现漏服、忘服。BASHH 指南指出，在使用肌肉注射苄星青霉素作为治疗方案时，可用利多卡因稀释以缓解肌肉注射带来的痛苦感受，这在英国已经是被许可的治疗方案，那我们不妨期待在未来神经梅毒治疗中，是否可以在肌肉注射普鲁卡因青霉素时用利多卡因稀释，以此来缓解该治疗引起的患者的不良感受。

肌肉注射普鲁卡因青霉素 180~240 万 U（1 次/d）联合口服丙磺舒 500 mg（4 次/d），持续 14 d。静脉注射青霉素 10.8 g~14.4 g（1 次/d），每 4 h 注射 1 次，每次注射 1.8~2.4 g，持续 14 d。

4.4 替代治疗方案选择 静脉注射或肌肉注射头孢曲松 2 g（1 次/d），持续 10~14 d。口服多西环素 200 mg（2 次/d），持续 28 d。口服羟氨苄青霉素 2 g（3 次/d）联合口服丙磺舒 500 mg（4 次/d），持续 28 d。

4.5 青霉素过敏的患者用药选择 青霉素过敏患者首选脱敏后再按照推荐治疗方案进行治疗。其次是采用替代疗法，首选静脉注射或肌肉注射头孢曲松 2 g（1 次/d），持续 10~14 d（青霉素与头孢曲松的交叉反应很小，可忽略不计，但有需要时仍应行 β -内酰胺类皮肤过敏测试及脱敏治疗）

4.6 治疗前预防用药 为了防止出现吉海氏反应，应该在服用抗生素前 24 h 开始口服糖皮质激素，40~60 mg（1 次/d），持续 3 d。

4.7 治疗后随访 神经梅毒的治疗效果主要是根据临床症状和/或体征的缓解或稳定及 CSF 异常的正常化来判别。治疗后 6 周~6 个月应进行 CSF 随访，监测神经系统症状、体征、CSF 蛋白量、白细胞计数及 RPR 滴度的变化。如果有必要，后续每 6 个月进行 1 次随访，直至 CSF 常规及生化正常且 RPR 阴性^[32]。Ceccarelli 等^[33]的一项研究结果显示，血清 RPR 滴度 >1:32 对于预测无症状性神经梅毒的准确率可达 62%，Marra 等^[34]认为血清 RPR 滴度正常化的患者，可正确预测神经梅毒治疗的成功并避免后续的腰椎穿刺。

5 眼梅毒及耳梅毒检测、诊断及治疗注意事项

5.1 眼梅毒 眼梅毒是基于眼部症状及阳性的梅毒血清学检测结果并除外其他病因所作出诊断。二期梅毒、三期梅毒以及潜伏梅毒患者都必须进行临床眼科评估，若发现任何临床眼科体征，则必须进行眼底镜检查。一旦怀疑患者有眼梅毒，

立即转诊并与眼科医生合作管理疾病。眼梅毒采取与神经梅毒一致的标准治疗方案。早期的糖皮质激素治疗，不仅可以预防吉海氏反应，还可以预防临床症状的恶化^[35]，如黄斑病变，应该在服用抗生素前 24 h 开始口服糖皮质激素，40~60 mg（1 次/d），持续 3 d。

5.2 耳梅毒 耳梅毒是基于耳部症状（如新近发生的听力损伤、耳鸣、眩晕等）及阳性的梅毒血清学检测结果并除外其他病因所作出的诊断。耳梅毒是听力损失的潜在可逆因素，但严重的耳梅毒会造成听力的不可逆性损失。一旦怀疑患者有耳梅毒，立即转诊并与耳鼻咽喉科医生合作管理疾病。耳梅毒采取与神经梅毒一致的标准治疗方案。Marra^[9]也建议除了抗生素治疗外，还应进行早期的糖皮质激素治疗，在服用抗生素前 24 h 开始口服糖皮质激素，40~60 mg（1 次/d），持续 3 d。

6 中枢神经系统梅毒性树胶肿

晚期神经梅毒主要累及脑实质及脊髓，一般分类为麻痹性痴呆和脊髓痨。但晚期梅毒患者可能会患上一种罕见的中枢神经系统疾病，好发于大脑凸面及边缘系统。主要病理改变是炎性细胞浸润脑膜及临近脑实质形成肉芽肿^[36]。神经梅毒树胶肿常被误诊为颅内恶性肿瘤^[37]，其鉴别较困难，建议可采取组织病理活检来协助诊断，可在其肉芽肿性结构中观察到梅毒螺旋体或可通过聚合酶链式反应进行确诊，其正确诊断对于避免不必要的手术具有重要的意义。在前抗生素时代，晚期神经梅毒发病率较高，神经梅毒患者中超过 1/3 为晚期阶段，且脊髓痨是最常见的类型。然而，在抗生素时代，晚期神经梅毒发生率大大下降，尤其是脊髓痨，考虑与抗生素广泛应用于其他疾病有关^[9]。

而近年来的一些病例报告^[38-40]表明神经梅毒树胶肿并未完全消失，神经梅毒树胶肿患者可表现为头晕、头痛、肢体无力、癫痫发作、颜面抽搐、站立不稳、肢体麻木疼痛等。这警醒我们应该不可忽视这一疾病，需熟悉其诊疗手段。其潜伏期可长达 1~46 年，平均中位潜伏期为 15 年，呈炎性肉芽肿破坏性病变，除了可累及中枢神经系统，更常累及的器官是皮肤及骨^[4]。

要诊断为神经梅毒树胶肿，应完善前文提到的神经梅毒有关的 CSF 检查以及头颅的核磁共振，有条件情况下可行病理手术活检，综合患者临床表现及辅助检查结果进行判断。其治疗方案可按照前文总结的神经梅毒的治疗方法即可。

7 结语

神经梅毒的诊断目前并不存在所谓的“金标准”，需要综合各个指标进行判断。然而，各个国家的指南在梅毒血清学检测方法、神经梅毒腰椎穿刺术的时机选择及治疗方面，存在着矛盾。BASHH 指南认可 CSF RPR 替代 CSF VDRL 进行神经梅毒的诊断，考虑与 CSF VDRL 在英国可操作性低有关。BASHH 梅毒指南还明确了腰椎穿刺的适应症，不推荐无神经系统症状的患者行常规 CSF 检查，而基线的 CSF 分析有助于治疗效果不佳的患者进行 CSF 的比较。在治疗方面，英国治疗神经梅毒的首选方案是普鲁卡因青霉素联合丙磺舒，这与欧盟及美国并不一致。而对于青霉素过敏的患者而言^[41]，头孢曲松钠是有效的代替方案，因为头孢曲松在体外对梅毒螺旋体具有活性，且具有良好的血脑屏障渗透性。值得一提的是，BASHH 指南指出，可用利多卡因稀释苄星青霉素以缓解肌肉注射带来的痛苦感受，那我们不妨期待未来在神经梅毒治疗中，是否可以在肌肉注射普鲁卡因青霉素时用利多卡因稀释，以此来缓解该治疗引起的患者的不良感受以提高患者依从性。2023 年 BASHH 梅毒管理指南中有关神经梅毒的相关注意事项，为我国临床工作者提供了宝贵的建议及参考价值，有助于医务人员更深入更具体地了解神经梅毒诊疗过程中的细节。

参考文献

- [1] Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis[J]. N Engl J Med, 2020,382(9):845-854.
- [2] Zhu Y, Lin S, Dong S, et al. Incidence and trends of 17 notifiable bacterial infectious diseases in China, 2004-2019[J]. BMC Infect Dis, 2023,23(1):273.
- [3] Tang W, Huang S, Chen L, et al. Late neurosyphilis and tertiary syphilis in guangdong province, China: results from a cross-sectional study[J]. Sci Rep, 2017,7:45339.
- [4] Kingston M, V A, C E, et al. BASHH guidelines for the management of syphilis 2023[EB/OL]. 2023. <http://bashhguidelines.org/media/1347/bashh-syphilis-guidelines-2023-for-consultation.pdf>.
- [5] Kingston M, French P, Higgins S, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015[J]. Int J STD AIDS, 2016,27(6):421-446.
- [6] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021[J]. MMWR Recomm Rep, 2021,70(4):1-187.
- [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、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020 年)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(3):168-179.
- [8] Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis laboratory guidelines: performance characteristics of nontreponemal antibody tests[J]. Clin Infect Dis, 2020,71(Suppl 1):S21-S42.

- [9] Marra C. Neurosyphilis[EB/OL]. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis>.
- [10] Koundanya VV, Tripathy K. Syphilis ocular manifestations[J]. StatPearls(Internet), 2023.
- [11] Ramchandani MS, Litvack JR, Marra CM. Ootosyphilis: A review of the literature[J]. Sex Transm Dis, 2020,47(5):296-300.
- [12] Zhou J, Zhang H, Tang K, et al. An updated review of recent advances in neurosyphilis[J]. Front Med (Lausanne), 2022,9:800383.
- [13] Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014,28(12):1581-1593.
- [14] 栾兴宝, 翁文佳, 张明, 等. 神经梅毒诊断现状及脑脊液检测的进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021,35(12):1426-1430.
- [15] Choi EK, Kim YD, Jeong H, et al. Imaging characteristics of Brain SPECT, PET, and MRI in neurosyphilis[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2021,55(1):48-51.
- [16] Im JJ, Jeong H, Kim YD, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in neurosyphilis: A pilot SPECT study[J]. Front Neurol, 2021,12:726006.
- [17] 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(3):369-376.
- [18] Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021,35(3):574-588.
- [19] Xie L, Li W, Ye WM, et al. Serum ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light chain are good entry points and biomarker candidates for neurosyphilis diagnosis among patients without human immunodeficiency virus to avoid lumbar puncture[J]. Clin Infect Dis, 2023,77(3):472-479.
- [20] Zhu L, Gu X, Peng R R, et al. Comparison of the cerebrospinal fluid (CSF) toluidine red unheated serum test and the CSF rapid plasma reagin test with the CSF venereal disease research laboratory test for diagnosis of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients in China[J]. J Clin Microbiol, 2014,52(3):736-740.
- [21] Marra C M, Tantaló L C, Maxwell C L, et al. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis[J]. Sex Transm Dis, 2012,39(6):453-457.
- [22] Zou H, Lu Z, Weng W, et al. Diagnosis of neurosyphilis in HIV-negative patients with syphilis: development, validation, and clinical utility of a suite of machine learning models[J]. EClinicalMedicine, 2023,62:102080.
- [23] Marks M, Lawrence D, Kositz C, et al. Diagnostic performance of PCR assays for the diagnosis of neurosyphilis: a systematic review[J]. Sex Transm Infect, 2018,94(8):585-588.
- [24] Landeiro L, Oliveira R, Graça J, et al. Traditional neurosyphilis in 21st century - tabes dorsalis, dementia paralytica, aseptic meningitis and unilateral oculomotor nerve palsy in an HIV-negative man[J]. Cureus, 2021,13(10):e18869.
- [25] 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):1017.
- [26] Bhandari J, Thada P K, Ratzan R M. Tabes Dorsalis[J]. StatPearls(Internet), 2023.
- [27] Thibodeau R, Goel A, Jafroodifar A, et al. Cerebral syphilitic gumma presenting with intracranial gumma and pathologic vertebrae fractures[J]. Radiol Case Rep, 2021,16(4):916-922.
- [28] Beale M A, Marks M, Cole M J, et al. Global phylogeny of *Treponema pallidum* lineages reveals recent expansion and spread of contemporary syphilis[J]. Nat Microbiol, 2021,6(12):1549-1560.

- [29] Wu Y, Wu W. Neurosyphilis presenting with myelitis-case series and literature review[J]. J Infect Chemother, 2020,26(2):296-299.
- [30] Komamura H, Nakamura T, Kobayashi J, et al. Early neurosyphilis presenting with multiple cranial nerve palsies: A case report of management by combined penicillin-corticosteroid treatment[J]. J Infect Chemother, 2019,25(5):362-364.
- [31] Peeling R W, Mabey D, Chen X S, et al. Syphilis[J]. Lancet, 2023,402(10398):336-346.
- [32] Ke W, Fu L, Wang B, et al. Is ceftriaxone similarly effective to benzylpenicillin in neurosyphilis?[J]. Lancet Infect Dis, 2021,21(9):1207.
- [33] Ceccarelli G, Borrazzo C, Lazzaro A, et al. Diagnostic issues of asymptomatic neurosyphilis in HIV-positive patients: A retrospective study[J]. Brain Sci, 2019,9(10).
- [34] Marra C M, Maxwell C L, Tantalos L C, et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis[J]. Clin Infect Dis, 2008,47(7):893-899.
- [35] Abd MN, Musa A A, Lott P W, et al. Ocular Jarisch-Herxheimer reaction in the treatment of ocular syphilis: a case report and review of the literature[J]. Cureus, 2023,15(1):e33696.
- [36] 李金禄, 梁新明, 黄聪, 等. 神经梅毒的分型及 MRI 表现[J]. 实用放射学杂志, 2023,39(3):359-362, 366.
- [37] Shi F, Jiang H, Shi Z, et al. Cerebral syphilitic gumma: case report of a brainstem mass lesion and brief review of the literature[J]. Jpn J Infect Dis, 2017,70(5):595-596.
- [38] Thibodeau R, Goel A, Jafroodifar A, et al. Cerebral syphilitic gumma presenting with intracranial gumma and pathologic vertebrae fractures[J]. Radiol Case Rep, 2021,16(4):916-922.
- [39] Shen S, Yang R, Wang L, et al. Multiple intracranial and spinal cord syphilitic gummas in a human immunodeficiency virus-negative man with untreated syphilis: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(36):e16887.
- [40] 张依, 许东梅. 四例首诊误诊为肿瘤的神经梅毒树胶样肿病例[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022,16(4):280-286.
- [41] Du F Z, Wu M Z, Zhang X, et al. Ceftriaxone compared with penicillin G for the treatment of neurosyphilis: study protocol for a multicenter randomized controlled trial[J]. Trials, 2022,23(1):835.

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(82072321); 广东省医学科研基金卫生健康适宜技术推广项目(202107031024288992)

[作者单位]南方医科大学皮肤病医院, 广东 广州 510091

[通信作者]柯吴坚, E-mail: kewujianstauch@163.com

[收稿日期]2023-11-24 【修回日期】2023-12-20

[DOI]10.13735/j.cjdv.1001-7089.202311112