

本文引用格式:李道静,穆玄玄,郑旭,等.脑脊液实验室检测指标在神经梅毒诊断中的临床意义[J].安徽医学,2023,44(8):914-917.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.008

· 临床医学 ·

## 脑脊液实验室检测指标在神经梅毒诊断中的临床意义

李道静 穆玄玄 郑旭 戴媛媛

**[摘要]** **目的** 统计分析梅毒患者脑脊液标本的实验室检测结果,探讨其在神经梅毒诊断中的临床意义。**方法** 回顾性分析中国科学技术大学附属第一医院2020年3月至2022年2月收治的121例人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性梅毒患者脑脊液标本相关资料,对患者脑脊液标本进行梅毒螺旋体特异性抗体明胶凝集试验(TPPA)、甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)、脑脊液免疫球蛋白IgG、IgA、IgM、脑脊液白细胞计数和脑脊液生化检测,并将结果进行统计分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,探讨脑脊液实验室检测指标对神经梅毒的诊断价值。**结果** 在121例梅毒患者中,58例被确诊为神经梅毒。该58例患者脑脊液TPPA均阳性,其中TRUST阳性29例(50.0%),白细胞升高49例(84.5%)、蛋白升高35例(60.3%)、免疫球蛋白IgG升高56例(96.6%)、IgA升高32例(55.2%)、IgM升高41例(70.7%)。与非神经梅毒患者相比,神经梅毒患者脑脊液白细胞计数、生化蛋白及免疫球蛋白均明显升高( $P < 0.05$ )。ROC曲线结果显示,脑脊液免疫球蛋白IgG诊断神经梅毒的曲线下面积最大,诊断效能最高,其次为脑脊液白细胞计数、IgM、生化蛋白和IgA。**结论** 脑脊液免疫球蛋白在神经梅毒诊断中起重要作用,尤其是脑脊液TRUST阴性的神经梅毒患者,脑脊液白细胞计数、生化蛋白和免疫球蛋白的检测则可以作为神经梅毒的辅助诊断指标。

**[关键词]** 脑脊液检查;神经梅毒;实验室检测;免疫球蛋白

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.008

### Clinical significance of laboratory detection index of cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurosyphilis

Li Daojing, MU Xuanxuan, ZHENG Xu, DAI Yuanyuan

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Core Unit of National Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Hefei 230001, China

Funding project: Anhui Provincial Natural Science Foundation(No.1908085MH264)

Corresponding author: DAI Yuanyuan, dai0714@163.com

**[Abstract]** **Objective** To statistically analyze the laboratory detection results of cerebrospinal fluids (CSF) in syphilitic patients, and explore the clinical significance of laboratory detection for the diagnosis of neurosyphilis. **Methods** A total of 121 syphilitic patients admitted to the First Affiliated Hospital of USTC from March 2020 to February 2022 were detected negative for HIV. The CSF samples were subjected to treponema pallidum particle assay (TPPA), tolulized red unheated serum test (TRUST), and immunoglobulin IgG, immunoglobulin IgA, immunoglobulin IgM, white blood cell (WBC) count and biochemical markers were statistically analyzed. Receiver operating characteristic curve was drawn to evaluate the diagnostic value of CSF in neurosyphilis. **Results** A total of 58 cases were diagnosed with neurosyphilis in 121 syphilitic patients. In these 58 cases, all cases were TPPA positive, 29 cases were TRUST positive(50.0%), CSF-WBC count were elevated in 49 cases (84.5%), CSF-protein was raised in 35 cases (60.3%), CSF-IgG rose in 56 cases (96.6%), CSF-IgA was up-regulated in 32 cases (55.2%), and CSF-IgM was elevated in 41 cases (70.7%). Compared with the non-neurosyphilis group, the WBC count, protein, and immunoglobulin in CSF of neurosyphilis group were significantly increased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that the area under the curve of CSF IgG was the largest, followed by the CSF-WBC, CSF-IgM, CSF-protein and CSF-IgA. **Conclusions** CSF immunoglobulin play an important role in the diagnosis of neurosyphilis, especially for neurosyphilis patients with negative CSF-TRUST. CSF-WBC count, CSF-protein and CSF-immunoglobulin can be used as assistant indicators for the diagnosis of neurosyphilis.

**[Key words]** Cerebrospinal fluid examination; Neurosyphilis; Laboratory detection; Immunoglobulin

梅毒(syphilis)是由苍白螺旋体(*Treponema pallidum*, TP)引起的一种慢性、系统性传播疾病<sup>[1-2]</sup>。神

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(编号:1908085MH264)

作者单位:230001 安徽合肥 中国科学技术大学附属第一医院检验科,国家医学检验临床医学研究中心核心单位

通信作者:戴媛媛, dai0714@163.com

经梅毒(neurosyphilis, NS)在梅毒感染的各个阶段均可发生,临床症状不典型,常呈进行性加重,误诊或漏诊率较高<sup>[3]</sup>。近年来,NS感染人数不断增多,尽早准确诊断NS的意义重大。根据我国2020年发布的NS诊疗指南<sup>[4]</sup>,脑脊液的实验室检测结果是确诊NS的必备诊断标准之一。现回顾性分析中国科学技术大学附属第一医院2020年3月至2022年2月收治的121例梅毒患者的脑脊液实验室检测结果,探讨脑脊液免疫球蛋白、白细胞计数、生化蛋白在NS诊断中的作用,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析中国科学技术大学附属第一医院2020年3月至2022年2月收治的121例梅毒住院患者临床资料,患者年龄18~82岁,其中男性58例,女性63例,所有患者均进行腰椎穿刺。根据中国2020年发布的NS诊疗指南<sup>[4]</sup>,阳性患者入选标准:①符合NS的诊断标准;②脑脊液白细胞计数、生化检查异常(白细胞计数 $\geq 5 \times 10^6$ /L,蛋白 $> 0.5$ g/L),排除诱发异常的其他原因;③脑脊液梅毒螺旋体特异性抗体明胶凝集试验(treponema pallidum particle assay, TPPA)阳性和/或甲苯胺红不加热血清试验(Tolulized red unheated serum test, TRUST)阳性;④人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)实验室检测阴性。排除标准:合并严重心肺等基础疾病。

1.2 仪器和试剂 脑脊液白细胞计数采用Sysmex XE-5000血常规分析仪进行检测;脑脊液生化采用强

生VITROS 5600全自动生化分析仪进行分析,免疫球蛋白IgG、IgA、IgM采用西门子BN II特定蛋白分析仪进行检测;TPPA试剂由日本富士株式会社提供;TRUST试剂由上海荣盛生物科技有限公司提供。

1.3 方法 121例梅毒患者入院皆完成腰椎穿刺,收集脑脊液4 mL,分别行脑脊液白细胞计数、生化、TRUST、TPPA和免疫球蛋白检查。依据试剂操作说明严格按照要求进行实际操作。脑脊液TRUST检测如果出现阳性结果,则将脑脊液进行倍比稀释,稀释浓度分别为1:2、1:4、1:8等梯度,以呈现明显凝集反应的最高稀释度作为该标本的凝集效价,以评估该患者感染严重程度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0软件分析数据,偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数t检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析脑脊液白细胞计数、蛋白及免疫球蛋白IgG、IgA、IgM在预测神经梅毒中的特异度和灵敏度,并利用ROC曲线下方的面积大小(area under curve, AUC)判断预测价值。AUC取值范围一般在0.5~1之间,在AUC $> 0.5$ 的情况下,AUC值越接近1,则表明该指标预测效果越好。计数资料以百分比表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脑脊液TPPA、TRUST结果 脑脊液TPPA和TRUST检测NS的灵敏度分别为100.0%(58/58)和50.0%(29/58)。见表1。

表1 121例梅毒患者脑脊液梅毒诊断实验结果[例(%)]

组别	例数	TRUST稀释度					TPPA	
		-	+(原倍)	+(1:2)	+(1:4)	+(1:8)	-	+
NS组	58	29(50.0)	8(13.8)	12(20.7)	8(13.8)	1(1.7)	0(0.0)	58(100.0)
非NS组	63	63(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	63(100.0)	0(0.0)

注:TRUST为甲苯胺红不加热血清试验,TPPA为梅毒螺旋体特异性抗体明胶凝集试验,NS为神经梅毒。

2.2 脑脊液免疫球蛋白IgG、IgA、IgM以及白细胞计数和生化结果 NS组和非NS组梅毒患者脑脊液葡萄糖和氯化物比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与非NS组相比,NS组脑脊液白细胞、蛋白及免疫球蛋白IgG、IgA、IgM均有不同程度的升高,其中49例(84.5%)患者脑脊液白细胞升高;35例(60.3%)患者脑脊液蛋白升高;56例(96.6%)患者脑脊液IgG升高;32例(55.2%)患者脑脊液IgA升高;41例(70.7%)患者脑脊液IgM升高。NS组患者脑脊液白细胞计数、蛋白及免疫球蛋白IgG、IgA、IgM比非NS组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。以患者是否诊断为神经梅毒为状态变量,以脑脊液IgA、IgM、IgG、蛋白和白细

胞计数为检验变量绘制ROC曲线,结果显示,脑脊液IgG曲线下面积最大,为0.970,敏感性为96.6%,特异性为90.5%;其次为脑脊液白细胞计数、IgM、生化蛋白和IgA。见表3,图1。

## 3 讨论

NS患者症状常无特异性,极易发生漏诊或误诊<sup>[5]</sup>。为避免漏诊、误诊的发生,在进行相关诊治时应及时询问患者是否有冶游史,并进一步行血清和脑脊液梅毒相关指标的检测。在NS早期诊断中,脑脊液实验室检查发挥了重要的作用<sup>[6]</sup>。

目前,常采用脑脊液常规检测(白细胞计数)、生化

表2 121例梅毒患者脑脊液检查指标分析

项目	NS组(n=58)	非NS组(n=63)	Z值	P值
脑脊液 IgG(mg/L)	79.45(47.45,111.50)	24.00(17.55,28.90)	-8.903	<0.001
脑脊液 IgA(mg/L)	5.56(3.025,7.635)	2.57(1.653,3.223)	-5.747	<0.001
脑脊液 IgM(mg/L)	2.035(0.925,3.640)	0.33(0.268,0.693)	-7.586	<0.001
脑脊液白细胞( $\times 10^6/L$ )	14.50(6.50,30.50)	2.00(1.00,3.00)	-8.040	<0.001
脑脊液生化蛋白(g/L)	0.63(0.410,0.805)	0.35(0.305,0.440)	-6.404	<0.001

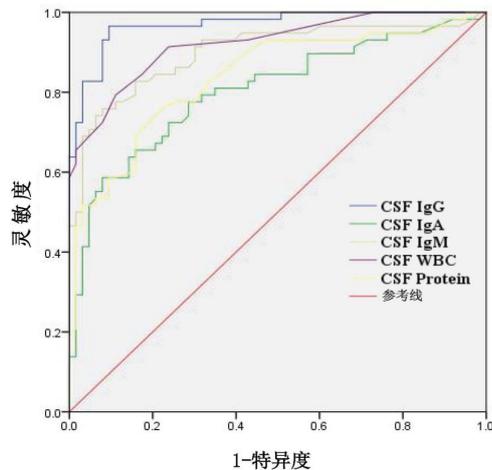


图1 不同指标诊断神经梅毒的ROC曲线

表3 脑脊液实验室检测指标诊断神经梅毒的比较

脑脊液指标	曲线下面积	约登指数对应值	灵敏度	特异度
IgG	0.970	37.10	0.966	0.905
IgA	0.803	4.69	0.586	0.921
IgM	0.900	1.15	0.759	0.921
白细胞	0.922	5.50	0.793	0.889
蛋白	0.838	0.45	0.759	0.778

检测(蛋白含量)及性病研究实验室实验(veneral disease research laboratory, VDRL)或TRUST相结合的方法<sup>[7-9]</sup>。其中,脑脊液VDRL是NS诊断的特异性指标<sup>[10]</sup>。但由于目前国内尚无商品化试剂盒供应,且该实验操作步骤复杂、用时较长,不利于临床推广。此外,由于该实验敏感度较低<sup>[11-12]</sup>,不适用于NS的排除性诊断,因此多采用TRUST方法代替。TRUST操作较为简便,其结果可肉眼观察,出现絮状沉淀即为阳性。我国已有多种商业化试剂,因此神经梅毒脑脊液检测中TRUST得到广泛应用。另外,有研究<sup>[13]</sup>表明,脑脊液TRUST和TPPA同时检测有助于提高诊断的特异性及敏感性,并可同时降低其假阴性率。本文在121例梅毒患者中,根据临床诊断,有58例患者确诊为NS;实验室检查结果显示,脑脊液TPPA的敏感性为100%但脑脊液TRUST阳性仅为50%,表明脑脊液TRUST阴性也不能排除神经梅毒,否则易漏诊。

当梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统时,可导致脑脊

液中B淋巴细胞升高,产生原位免疫反应,被激活的B细胞可在鞘内分泌大量的IgG、IgA和IgM<sup>[14]</sup>。因此有研究<sup>[15]</sup>显示,脑脊液免疫球蛋白可作为NS诊断和愈后判断指标。本研究显示NS组中的脑脊液免疫球蛋白与非NS组相比中位数有明显升高( $P<0.05$ ),其中IgG升高最为明显。本研究ROC曲线也证实脑脊液中IgG的曲线下面积最大,诊断敏感性最高,可作为临床早期诊断NS辅助指标<sup>[16]</sup>。脑脊液IgM和IgA的ROC曲线下面积低于IgG,分析其原因可能:当患者发生神经梅毒时,血脑屏障受到破坏,分子量较小的IgG更易通过血脑屏障。IgM和IgA分子量较大,很难通过血脑屏障,其升高多系鞘内合成。本研究结果提示脑脊液中同时检出IgM和IgA明显升高,可支持NS诊断。同时,ROC曲线分析显示脑脊液白细胞计数和蛋白的诊断敏感性分别为79.3%和75.9%,特异性分别为88.9%和77.8%。因此检测脑脊液白细胞计数与蛋白对神经梅毒诊断是有意义的<sup>[17]</sup>。2015年美国疾控中心发布的神经梅毒诊断标准<sup>[18]</sup>中也将脑脊液白细胞计数和蛋白含量测定列为神经梅毒诊断重要的辅助指标。但脑脊液白细胞计数与蛋白升高受很多感染和非感染的因素影响,需要联合脑脊液TPPA、TRUST诊断NS。

综上所述,本研究认为脑脊液TPPA、TRUST、白细胞计数、生化蛋白及免疫球蛋白检测是NS诊断的重要手段<sup>[19-20]</sup>。尤其是脑脊液TRUST阴性的NS患者,脑脊液白细胞计数、生化蛋白和免疫球蛋白的检测可作为NS的辅助诊断指标,帮助临床发现早期NS患者,及时治疗。

#### 参考文献

- [1] FENTON K A, BREBAN R, VARDAVAS R, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(4):244-253.
- [2] 张立营, 赵权. 梅毒的实验室诊断及治疗研究进展[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(5):467-469.
- [3] 刘源, 徐晓云, 高凤娟, 等. 以小脑性共济失调为首发症状的神经梅毒2例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(11):1038-1039.
- [4] 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.
- [5] 刘琼, 许贵霞, 常瑞雪, 等. 神经梅毒 54 例临床及实验室特点分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2020, 34(1): 68-72.
- [6] MARRA C M. Neurosyphilis[J]. Continuum (Minneapolis), 2015, 21(6): 1714-1728.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 魏垠昊, 石明巧, 滕丽, 等. 神经梅毒实验室检测研究进展[J]. 华西医学, 2022, 37(8): 1243-1247.
- [10] HO E L, TANTALO L C, JONES T, et al. Point-of-care treponemal tests for neurosyphilis diagnosis[J]. Sex Transm Dis, 2015, 42(1): 48-52.
- [11] 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.
- [12] BAZEWCZ M, LHOIR S, MAKHOUL D, et al. Neurosyphilis cerebrospinal fluid findings in patients with ocular syphilis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2021, 29(1): 95-101.
- [13] 曾荣, 陈继华, 雷生锁, 等. 脑脊液 TPPA 与 TRUST 检测对神经梅毒的诊断价值探讨[J]. 白求恩军医学院学报, 2012, 10(3): 236-237.
- [14] MARRA C M, TANTALO L C, SAHI S K, et al. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis[J]. Sex Transm Dis, 2010, 37(5): 283-287.
- [15] 郑建峰, 蒋法兴, 张思平, 等. 脑脊液免疫球蛋白作为神经梅毒诊断和愈后判断指标的研究[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(2): 190-192.
- [16] 杨希帅, 黄达, 赵丽丽, 等. 神经梅毒患者血清及脑脊液免疫学指标诊断特征分析[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(2): 114-117.
- [17] 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.
- [18] 柯吴坚, 杨斌译. 2015 美国疾病预防控制中心性传播疾病(梅毒)治疗指南[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22(4): 343-344.
- [19] 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: 2426313.
- [20] 何艳群, 伦文辉, 许东梅. 脑脊液性病研究实验室试验和甲苯胺红不加热试验在不同类型神经梅毒检测中的一致性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(4): 217-222.
- (2023-01-14 收稿)  
(本文编校: 刘菲, 胡欣)