

快速血浆反应素滴度与神经梅毒相关性的 Meta 分析

栾兴宝, 翁文佳, 张 明, 黄晓婕, 高艳青

[摘要] 目的 系统评价梅毒患者血快速血浆反应素 (rapid plasma regain, RPR) 滴度 $\geq 1:32$ 与神经梅毒 (neurosyphilis, NS) 的相关性。方法 检索公开发表的有关血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 与 NS 相关性的观察性研究, 对纳入的研究进行数据提取并质量评价, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 14 篇文献共 16 项研究, NS 患者 1213 例。Meta 分析结果显示, 血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 的梅毒患者发生 NS 的风险是血 RPR 滴度 $< 1:32$ 梅毒患者的 3.99 倍 ($OR=3.99$, $95\%CI: 2.95 \sim 5.41$, $P < 0.00001$)。结论 血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 与 NS 之间具有一定相关性, 是 NS 发生的危险因素, 但不宜仅依据此作为梅毒患者进行腰椎穿刺的指征。

[关键词] 梅毒; 神经梅毒; 快速血浆反应素; Meta 分析

[中国图书资料分类号] R759.13

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)05-0402-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.05.004

Meta-analysis on the correlation between rapid plasma reagin titre and neurosyphilis

LUAN Xing-bao, WENG Wen-jia, ZHANG Ming, HUANG Xiao-jie, GAO Yan-qing*

Department of Dermatology, Infection Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, 100069, China

*Corresponding author, E-mail: gaoyanqing@ccmu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To systematically assess the correlation between rapid plasma reagin (RPR) titre $\geq 1:32$ and neurosyphilis (NS) in syphilis patients. **Methods** The published observational studies on the correlation between RPR titre $\geq 1:32$ and NS were searched. The data of the included studies were extracted, and the quality was evaluated. RevMan 5.4 software was used for meta-analysis. **Results** Fourteen articles involving 16 studies were included, including 1213 patients with NS. Meta-analysis showed that the risk of NS in syphilis patients with RPR titre $\geq 1:32$ was 3.99 times higher than that in syphilis patients with RPR titre $< 1:32$ ($OR=3.99$, $95\%CI: 2.95-5.41$, $P < 0.00001$). **Conclusions** There is a certain correlation between RPR titre $\geq 1:32$ and NS, which is a risk factor for NS. But it is inappropriate to rely solely on it as an indication for lumbar puncture in patients with syphilis.

[Key words] syphilis; neurosyphilis; rapid plasma reagin; Meta-analysis

神经梅毒 (neurosyphilis, NS) 是指梅毒螺旋体侵入中枢神经系统, 引起脑脊液异常, 可伴或不伴神经系统临床表现, 据此分为症状性 NS (symptomatic neurosyphilis, SNS) 和无症状 NS (asymptomatic neurosyphilis, ANS)。既往将 NS 归类为三期梅毒, 但研究表明早期梅毒和晚期梅毒均可发生 NS^[1]。因为 NS 的治疗、预后与普通梅毒不同, 所以诊断尤为重要, 目前诊断主要依靠脑脊液检查^[2], 但何时行脑脊液检查仍具有争议。当前腰椎穿刺的指征主要有 HIV 阳性^[2]、伴神经系统症状、驱梅治疗失败^[3-4] 以及血清固定^[5] 等, 不同国家的指南对此表述并不相同。快速血浆反应素 (rapid plasma regain, RPR) 试验除用于梅毒诊断外, 主要用于评价驱梅的疗效以及监测复发或再感染, 近年来, 有文献评价了血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 与 NS 之间的相关性, 但研究结果并不完全一致^[6-7], 本研究现就国内外相关研究进行 Meta 分析, 探讨二者之间的相关性, 评价是否可以将血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 作为梅毒患者进行腰椎

穿刺的指征。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索 PubMed、ScienceDirect、Web of Science、中国知网及万方数据库, 语言限中文和英文, 检索时间截至 2021 年 2 月。文献检索采用主题词和自由词结合的方式, 英文数据库检索词为 RPR、rapid plasma reagin、neurosyphilis、cerebrospinal fluid、lumbar puncture, 中文数据库检索词为 RPR、快速血浆反应素、神经梅毒、脑脊液、腰椎穿刺。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ①有关血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 与 NS 相关性的观察性研究, 如横断面研究、病例对照研究或队列研究; ②普通梅毒和 NS 的诊断标准明确; ③数据完整, 提供或可计算相应的比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。排除标准: ①数据重复发表, 选择其中 1 篇纳入; ②指南、综述、病例报告; ③无对照组或对照组非普通梅毒。

1.3 文献数据提取及质量评价 由 2 位研究人员独立进行文献检索提取相关数据并进行质量评价, 包括所纳入研究文献的作者和发表年份、NS 组和普通梅毒组的病例数、是否感染 HIV 以及有无神

[基金项目] “十三五”国家科技重大专项 (2017ZX10201101) ;

北京市优秀人才计划 (2018000021223ZK04)

[作者单位] 100069, 首都医科大学附属北京佑安医院感染中心皮肤科 (栾兴宝、翁文佳、张明、高艳青), 感染中心一科 (黄晓婕)

[通信作者] 高艳青, E-mail: gaoyanqing@ccmu.edu.cn

经系统症状等；横断面研究采用美国卫生保健质量和研究机构（Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ）清单、病例对照以及队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表进行质量评价。

1.4 统计学处理 应用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析，纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验分析（检验水准设为 $\alpha=0.1$ ），结合 I^2 判断异质性的 大小。若无统计学异质性，则用固定效应模型进行 Meta 分析；若存在统计学异质性，则用随机效应模型进行 Meta 分析（检验水准设为 $\alpha=0.05$ ）。采用不同效应模型和逐一剔除单个研究进行敏感性分析，通过漏斗图检测发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索到相关文献 1486 篇，根据纳入排除标准，最后纳入 14 篇文献^[5-18]，共 16 项研究（其中 Marra 等^[7]和卢改会等^[10]同时对 HIV 阳性梅毒和 HIV 阴性梅毒进行了研究）进行 Meta 分析。共纳入 1213 例 NS 患者，2569 例普通梅毒患者。筛选流程见图 1。

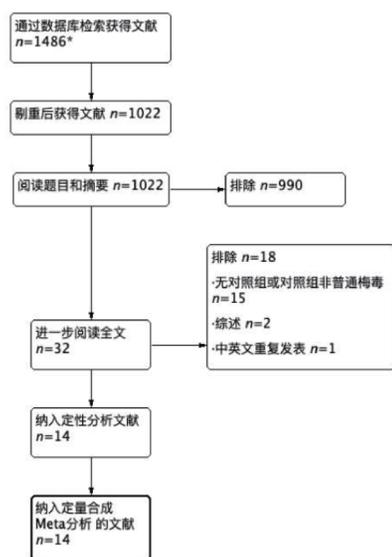


图 1 文献筛选流程图

*. 不同数据库检索文献具体如下：PubMed（171 篇）、ScienceDirect（210 篇）、Web of Science（270 篇）、中国知网（392 篇）、万方（443 篇）

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价 纳入研究的基本特征见表 1。所纳入的研究均为横断面研究，采用 AHRQ 清单^[19]进行质量评价，平均 7~8 分，总体质量中等偏高。

2.3 Meta 分析结果 因纳入的研究之间存在统计学异质性（ $P=0.010$ ， $I^2=50\%$ ），故采用随机效应

模型进行 Meta 分析，结果显示血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 的梅毒患者发生 NS 的风险是血 RPR 滴度 $< 1:32$ 梅毒患者的 3.99 倍（ $OR=3.99$ ， $95\%CI: 2.95 \sim 5.41$ ， $P < 0.00001$ ）（图 2）。按纳入研究间的临床特征进行亚组分析，不同的临床特征下，仍显示出血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 与 NS 之间具有一定相关性，且差异具有统计学意义，见表 2。

2.4 敏感性分析 固定效应模型分析，结果显示 $OR=3.86$ （ $95\%CI: 3.18 \sim 4.68$ ， $P < 0.00001$ ），与随机效应模型结果相差较小；在剔除 Xiao 等^[17]的研究后， I^2 降为 4%， $OR=3.33$ （ $95\%CI: 2.70 \sim 4.12$ ， $P < 0.00001$ ），分析可能与该研究只纳入了 SNS 患者有关，其余结果均与未剔除时一致。

2.5 发表偏倚分析 漏斗图无明显不对称，表明研究无明显发表偏倚（图 3）。

3 讨论

梅毒螺旋体对中枢神经系统的侵犯早且常见，动物实验证实其在感染后数小时至数天内便可侵入中枢神经系统^[20]，大约 30% 无神经系统症状的早期梅毒患者会出现脑脊液异常^[1, 21]。因为 NS 可累及中枢神经系统的多个部位，故临床情况复杂^[22]，其早期诊断有助于及时治疗，改善临床预后。自青霉素应用于临床后，NS 病例显著减少^[23]，因此对梅毒患者均行腰椎穿刺检查，不切实际也不必要。为提高 NS 诊断水平，不断有研究者发现并提出了须进行腰椎穿刺的指征。Marra 等^[7]研究发现血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 的梅毒患者发生 NS 的风险增加，随后有较多的文献就此进行了研究评价，鉴于此，本研究定量分析二者之间的相关性，评价血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 是否可以作为梅毒患者进行腰椎穿刺的指征。

本研究通过 Meta 分析发现血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 的梅毒患者发生 NS 的风险是血 RPR 滴度 $< 1:32$ 的梅毒患者的 3.99 倍。敏感性分析中固定效应模型与随机效应模型结果相似，提示 Meta 分析结果较稳定。亚组分析结果显示不同临床特征下，血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 与 NS 仍保持一定的相关性（表 2），除 ANS/SNS 亚组组内比较差异有统计学意义（ 2.86 vs. 7.60 ， $P=0.005$ ）外，其余亚组组内比较差异均无统计学意义。ANS/SNS 亚组比较结果显示 2 者的相关性在 ANS 患者中低于 SNS 患者。研究发现伴神经系统表现的梅毒患者发生 NS 的风险比无神经系统表现的梅毒患者高 59 倍^[24]，而且还有研究表明 SNS 患者的血 RPR 滴度比 ANS 患者更高^[25]，这些可能导致了 ANS/SNS 亚组的组内差异。尽管其余 3 个亚组的组内比较，差异并

表1 纳入研究的基本特征
Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	NS/ 普通梅毒 (例)	HIV 状态	ANS 或 SNS*	梅毒分期*	驱梅前/后滴度*	质量评价 (分)
李宇 2020 ^[8]	35/71	+	无法归类	无法归类	无法归类	7
王瑞 2019 ^[9]	20/25	-	SNS	无法归类	后	8
卢改会 2017 ^[10]	68/172	-	ANS	无法归类	后	7
卢改会 2017 ^[10]	61/59	+	ANS	无法归类	前	7
林丹红 2017 ^[11]	222/141	-	SNS	无法归类	前	8
严永兴 2016 ^[12]	41/219	-	无法归类	无法归类	前	7
张素芳 2015 ^[13]	41/137	+	SNS	早期	无法归类	8
吴颖之 2010 ^[14]	8/55	-	ANS	无法归类	前	7
Weng 2020 ^[15]	89/235	-	ANS	早期	后	9
Ceccarelli 2019 ^[16]	12/19	+	ANS	晚期	无法归类	7
Xiao 2017 ^[17]	191/179	-	SNS	无法归类	前	8
Cai 2017 ^[5]	139/263	-	ANS	无法归类	后	8
Shi 2016 ^[18]	191/643	-	ANS	无法归类	前	7
Dumaresq 2013 ^[6]	30/92	+	SNS	早期	前	7
Marra 2004 ^[7]	15/76	-	无法归类	晚期	无法归类	8
Marra 2004 ^[7]	50/183	+	无法归类	无法归类	无法归类	8

注: *. 以占比 ≥ 70% 归类, 无法归类还包括原始文献未包含相应数据

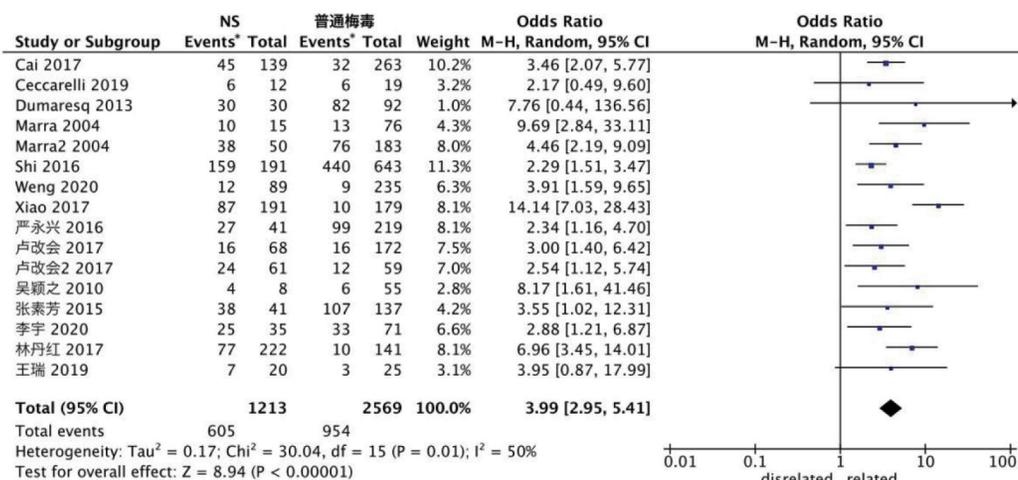


图2 血 RPR 滴度 ≥ 1 : 32 与 NS 相关性的 Meta 分析森林图

*. 血 RPR 滴度 ≥ 1 : 32

Figure 2 Meta-analysis forest plot of the correlation between RPR titre ≥ 1 : 32 and NS

表2 亚组分析结果
Table 2 Results of subgroup analysis

亚组	纳入研究数	异质性检验		效应模型	Meta 分析结果	
		P 值	I² (%)		OR(95%CI)	P 值
HIV 状态						
+	6 ^[6-8, 10, 13, 16]	0.870	0	随机	3.29(2.19 ~ 4.95)	< 0.00001
-	10 ^[5, 7, 9-12, 14-15, 17-18]	0.001	68	随机	4.47(2.91 ~ 6.86)	< 0.00001
ANS 或 SNS*						
ANS	7 ^[5, 10, 10, 14-16, 18]	0.680	0	随机	2.86(2.21 ~ 3.70)	< 0.00001
SNS	5 ^[6, 9, 11, 13, 17]	0.270	23	随机	7.60(4.45 ~ 12.99)	< 0.00001
无法归类	4 ^[7, 7, 8, 12]	0.210	34	随机	3.67(2.19 ~ 6.14)	< 0.00001
梅毒分期						
早期	3 ^[6, 13, 15]	0.880	0	随机	3.95(1.95 ~ 8.02)	0.0001
晚期	2 ^[7, 16]	0.130	57	随机	4.87(1.12 ~ 21.11)	0.030
无法归类	11 ^[5, 7-12, 14, 17-18]	0.003	63	随机	3.92(2.72 ~ 5.65)	< 0.00001
驱梅前/后滴度						
前	7 ^[6, 10-12, 14, 17-18]	0.000	77	随机	4.55(2.39 ~ 8.66)	< 0.00001
后	4 ^[9, 13-14, 18]	0.970	0	随机	3.44(2.37 ~ 4.99)	< 0.00001
无法归类	5 ^[7, 7, 8, 13, 16]	0.510	0	随机	4.01(2.57 ~ 6.25)	< 0.00001

注: *. 组内比较, 差异有统计学意义 (P=0.005)

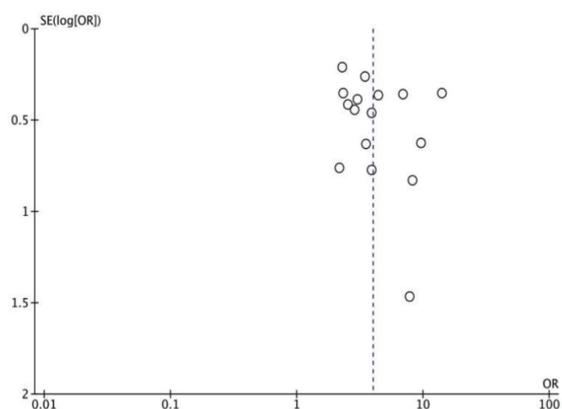


图3 Meta分析漏斗图
Figure 3 Meta-analysis funnel plot

无统计学意义，但可能具有一定的临床意义。①不同 HIV 状态。有关 HIV 对 NS 的影响不能一概而论。有研究报道 HIV 感染会增加 NS 发生风险^[26]，也有研究认为标准驱梅方案治疗 HIV 阳性梅毒患者并不会增加 NS 发生风险^[27]。免疫功能正常的 HIV 阳性梅毒患者与 HIV 阴性梅毒患者临床表现更相似，而当 HIV 阳性的梅毒患者免疫功能受损时会影响 NS 的产生。如 Marra 等^[7]研究发现外周血 CD4⁺T 细胞计数 $\leq 350 \times 10^6/L$ 使 HIV 感染者发生 NS 的风险增加了 3.10 倍，但受免疫功能降低的影响，血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 的 HIV 阳性人群的比例可能会低于 HIV 阴性人群。②不同梅毒分期。早期梅毒引起的宿主免疫反应强烈，通常表现为较高的血 RPR 滴度，且梅毒螺旋体在病程早期便侵入中枢神经系统，然而大部分不是持续性感染，而是一过性的^[1]。晚期梅毒中梅毒螺旋体在宿主免疫的作用下增殖缓慢^[28]，血 RPR 滴度维持在低水平，更容易潜伏在神经系统和心血管组织中逃避宿主免疫，造成慢性持续感染，此时较高的血 RPR 滴度意义更大。③不同时期 RPR 滴度。一方面标准的驱梅方案能有效杀灭梅毒螺旋体，减少了 NS 的发生^[3]，另一方面驱梅后血 RPR 滴度有不同程度下降。这可能造成了驱梅治疗前发生的 NS 更常见于较高血 RPR 滴度的患者。此外，各国指南中对血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 与 NS 关系的表述并不一致：我国指南无相关表述^[2]；美国指南认为据此进行脑脊液检查，对无神经系统表现的患者而言，并不会改善其临床预后，强调神经系统表现对 NS 诊断的重要性^[3]；而欧洲指南则相对认同，但也仅限于合并 HIV 感染的晚期梅毒患者^[4]。因此，同时结合其他条件作为腰椎穿刺的指征可能更合适，对此须要进一步的研究。

本研究的局限性：因 NS 的诊断尚无“金标准”，所纳入研究的诊断标准几乎各不相同，并且不同

研究间检查脑脊液的指征也不一致，不排除存在一定的选择偏倚；只有 Marra 等^[7]、张素芳^[13]和 Weng 等^[15]的研究同时进行了多因素分析，其余研究采用单因素分析，未控制混杂因素，对 Meta 分析结果的解释具有一定的局限性。

综上所述，定量 Meta 分析显示血 RPR 滴度 $\geq 1:32$ 与 NS 之间的确存在一定相关性，而且不受梅毒病期、是否感染 HIV 以及是否具有神经系统症状等影响，是 NS 发生的危险因素，但不宜仅仅依据此作为梅毒患者进行腰椎穿刺的指征。

【参考文献】

- Marra CM. Neurosyphilis [J]. Continuum (Minneapolis Minn), 2015, 21(6):1714-1728.
- 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.
- Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [J]. MMWR Recomm Rep, 2015, 64(RR-03):1-137.
- 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.
- Cai SN, Long J, Chen C, et al. Incidence of asymptomatic neurosyphilis in serofast Chinese syphilis patients [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):15456. DOI: 10.1038/s41598-017-15641-w.
- Dumaresq J, Langevin S, Gagnon S, et al. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-infected patients with early Syphilis [J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(12):4060-4066.
- 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.
- 李宇, 刘意, 娄金丽, 等. 神经梅毒合并 HIV 阳性患者的脑脊液及血液指标分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(9):523-527.
- 王瑞. RPR 持续阳性梅毒患者神经梅毒发生情况及相关因素分析 [D]. 南京: 东南大学, 2019.
- 卢改会, 普雄明. 血清 RPR 滴度与神经梅毒相关性分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(10):577-579, 591.
- 林丹红, 李淑莲, 林惠玲, 等. 梅毒血清反应素滴度在神经梅毒腰穿指征中的作用 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(9):994-997.
- 严永兴, 袁艳蓉, 梁丽贞, 等. 260 例治疗失败梅毒患者脑脊液分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(1):56-58.
- 张素芳. 神经梅毒的临床与实验研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- 吴颖之. 梅毒血清固定的临床研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- Weng W, Hou J, Song B, et al. Identification of the factors associated with post-treatment asymptomatic neurosyphilis in HIV-negative patients with serological non-response syphilis: a retrospective study [J]. Int J STD AIDS, 2021, 32(4):331-335.
- 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):278. DOI: 10.3390/brainsci9100278.

- [7] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014 [J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(4):453-471.
- [8] Jang JW, Choi JY, Kim YS, *et al.* Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6):1809-1820.
- [9] 蒋帆荣, 颜华东. HBV感染肝硬化失代偿期患者贫血情况调查及其对预后的影响 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2020, 34(5):547-550.
- [10] Angeli P, Ginès P, Wong F, *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):968-974.
- [11] Jiang QQ, Han MF, Ma K, *et al.* Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure is different from in decompensated cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(21):2300-2310.
- [12] Cao ZJ, Liu YH, Zhu CW, *et al.* Bacterial infection triggers and complicates acute-on-chronic liver failure in patients with hepatitis B virus-decompensated cirrhosis: a retrospective cohort study [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(6):645-656.
- [13] 伍伟飞. 血清胱抑素 C 和肾小管损伤标志物对急性肾损伤诊断价值的研究 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(11):1226-1230.
- [14] 向瑞, 李振江. 急性肾损伤相关新型生物标志物的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(1):113-117.
- [15] Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, *et al.* Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):8. DOI: 10.1186/s13613-018-0355-0.
- [16] Umbro I, Gentile G, Tinti F, *et al.* Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *J Infect*, 2016, 72(2):131-142.
- [17] Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4):809-824.
- [18] 彭景, 唐怡. 尿液 L-FABP 及 KIM-1 水平用于 HBV 相关 ACLF 患者并发 AKI 的诊断价值 [J]. *肝脏*, 2018, 23(11):959-963.
- [19] Chen N, Chen X, Ding X, *et al.* Analysis of the high incidence of acute kidney injury associated with acute-on-chronic liver failure [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(3):262-268.
- [20] 董春霞, 杨莉. AKI 的流行病学: AKI 的发生率、患者死亡率、肾脏死亡率 [J]. *中国血液净化*, 2017, 16(1):8-10.

(2020-05-21 收稿 2021-08-11 修回)

(本文编辑 揣征然)

(上接第 405 页)

- [17] Xiao Y, Tong ML, Liu LL, *et al.* Novel predictors of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients with neurological symptoms: an observational study [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):310. DOI: 10.1186/s12879-017-2339-3.
- [18] Shi M, Peng RR, Gao Z, *et al.* Risk profiles of neurosyphilis in HIV-negative patients with primary, secondary and latent syphilis: implications for clinical intervention [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(4):659-666.
- [19] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4):297-299.
- [20] Collart P, Franceschini P, Durel P. Experimental rabbit syphilis [J]. *Br J Vener Dis*, 1971, 47(6):389-400.
- [21] Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, *et al.* Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment [J]. *Ann Intern Med*, 1988, 109(11):855-862.
- [22] 翁文佳, 闫俊玲, 高艳青. 87 例神经梅毒患者临床及实验室特征分析 [J]. *传染病信息*, 2019, 32(5):399-401, 406.
- [23] Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies [J]. *Sex Transm Dis*, 2018, 45(3):147-151.
- [24] 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. DOI: 10.1186/s12879-019-4582-2.
- [25] 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*, 2019:2426313. DOI: 10.1155/2019/2426313.
- [26] Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, *et al.* A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004 [J]. *Sex Transm Dis*, 2008, 35(5):430-434.
- [27] Muldoon EG, Mooka B, Reidy D, *et al.* Long-term neurological follow-up of HIV-positive patients diagnosed with syphilis [J]. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(9):676-678.
- [28] 杨爱琴, 卞坤鹏, 翟伟, 等. 不同疾病时期梅毒患者血清 Th 因子和梅毒螺旋体 DNA 的表达 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2017, 23(6):5-7.

(2021-02-09 收稿 2021-08-05 修回)

(本文编辑 闫晶晶)