

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.012

26 例以精神症状为首发的神经梅毒患者临床特征分析*

刘晓妍,杨 艳,夏 泳[△]
(杭州市第七人民医院精神科 310030)

[摘要] **目的** 分析以精神症状为首发的神经梅毒的临床特征。**方法** 对 2017 年 1 月至 2019 年 1 月就诊于该院的 26 例神经梅毒患者病历资料进行回顾研究。**结果** 26 例神经梅毒病例中,均以首发表现为精神病性症状就诊于精神科,表现为精神分裂样症状、焦虑、抑郁、躁狂、认知功能损害等;神经系统查体无特异性体征;26 例患者血清及脑脊液梅毒甲苯胺红不加热试验(TRUST)和梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(TPPA)阳性;65%患者存在非特异性异常的脑影像学表现。经治疗后患者血清 TRUST 滴度降低,精神症状改善。**结论** 神经梅毒症状复杂多变,早期识别能改善预后。

[关键词] 神经梅毒;精神分裂症;精神障碍;治疗;临床分析
[中图分类号] R749.1+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3111-03

Clinical characteristics analysis of 26 patients with neurosyphilis with psychiatric symptoms as first episode*
LIU Xiaoyan, YANG Yan, XIA Yong[△]
(Department of Psychiatry, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310030, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of neurosyphilis with psychiatric symptoms as first episode. **Methods** A retrospective study was conducted on the medical records of 26 patients with neurosyphilis who were admitted to this hospital from January 2017 to January 2019. **Results** Among the 26 cases of neurosyphilis, all patients were admitted to the department of psychiatry with the psychotic symptoms as first episode, including schizophrenia-like symptoms, anxiety, depression, mania, cognitive impairment, etc. There was no specific signs during nervous system examination. 26 patients were positive for toluidine red unheated serum test (TRUST) and treponema pallidum partical (TPPA) in serum and cerebrospinal fluid. Non-specific abnormalities were found in 65% of patients. After treatment, serum TRUST titers decreased and psychiatric symptoms improved. **Conclusion** The symptoms of neurosyphilis are complex and changeable, and early identification can improve the prognosis.

[Key words] neurosyphilis; schizophrenia; mental disorders; therapy; clinic analysis

自 2000 年以来,欧洲国家的传染性梅毒发病率有所上升,美国也报告了类似的流行病学数据,每年 1 000 余万新发梅毒感染病例^[1]。30% 未经治疗的梅毒患者最终发展为神经梅毒(neurosyphilis, NS)。NS 临床表现和精神疾病症状相似,包括表现为认知障碍、人格障碍、谵妄、敌意、情绪不稳、烦躁、偏执、幻觉、躁狂等。NS 非特异性的表现不仅造成诊断困难,也可能导致治疗措施不正确。因此,NS 合并精神症状的诊断是一项具有挑战性的工作。迄今为止,只有少数 NS 患者的精神病学研究被报道,主要是作为单一的个案研究^[2-3]。本文对 2017 年 1 月至 2019 年 1 月本院以精神症状为首发症状的 NS 患者现有临床资

料进行回顾分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共收集 26 例最终确诊为 NS 患者,其中男 16 例,女 10 例,年龄 23~77 岁,中位年龄 47.19 岁;学历:小学 10 例,初中 11 例,高中 4 例,大学本科 1 例;职业:失业 15 例,职员 5 例,个体经营 6 例;婚姻状况:未婚 5 例,已婚 12 例,离异 6 例,丧偶 3 例;冶游史 1 例。病程 15 d 至 30 年,中位病程 69.59 个月。
1.2 诊断标准 NS 诊断标准如下:血清梅毒甲苯胺红不加热试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)及梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(treponema pallidum partical, TPPA)阳性;脑脊液检查以下

* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY546)。 作者简介:刘晓妍(1990—),住院医师,硕士,主要从事生物精神病学的研究。
[△] 通信作者, E-mail:13516816239@163.com。

一项或多项:脑脊液 TRUST 及 TPPA 检测阳性,脑脊液蛋白($>500\text{ mg/L}$)或白细胞计数($>10\times 10^6/\text{L}$),以及与 NS 一致的其他原因不明的神经表现。NS 的诊断标准不仅符合美国疾病控制中心(CDC)指南,还符合欧洲指南和相关文献。精神病学诊断程序按《精神疾病诊断与统计手册》第 4 版执行。

1.3 磁共振检查 所有患者在就诊 7 d 内进行头颅磁共振扫描。

1.4 治疗 为预防赫氏反应,确诊为 NS 患者在驱梅治疗前,连续 3 d 口服泼尼松片 15 mg/d ,之后接受青霉素钠 $320\sim 480\text{ 万 U}$,每 4 小时 1 次,静脉注射 2 周。治疗 14 d 后,连续 3 周肌肉注射苄星青霉素长效针剂 240 万 U ,1 次/周。精神行为异常者给予心境稳定剂或抗精神病药物治疗。

2 结 果

2.1 临床表现

2.1.1 精神症状 焦虑忧郁包括关心身体健康 5 例(19.23%)、焦虑 3 例(11.54%)、罪恶观念 3 例(11.54%)、心境抑郁 1 例(3.85%);缺乏活力包括情感交流障碍 12 例(46.15%)、运动迟缓 5 例(19.23%)、情感平淡 12 例(46.15%)、定向障碍 1 例(3.85%);思维障碍包括概念紊乱 15 例(57.69%)、夸大 8 例(30.77%)、幻觉 5 例(19.23%)、不寻常思维内容 16 例(61.54%);激活性包括紧张 11 例(42.31%)、装相作态 1 例(3.85%)、兴奋 11 例(42.31%);敌对性包括敌对性 11 例(42.31%)、猜疑 14 例(53.85%)、不合作 2 例(7.69%);认知功能下降 20 例(76.92%)。

2.1.2 躯体症状 确诊 NS 病例体格检查发现 12 例无体征,1 例阿罗瞳孔,4 例共济失调,6 例腱反射亢进,2 例震颤,1 例尿潴留,3 例肢体无力。

2.2 实验室检查 26 例患者行血清 TRUST 和 TPPA 检测均为阳性,其中 TRUST 滴度在 $1:16$ 至 $1:64$ 。26 例患者脑脊液 TPPA 检测均为阳性,TRUST 滴度在 $1:2$ 至 $1:16$;脑脊液常规结果显示:脑脊液白细胞计数正常 10 例,增高 16 例;脑脊液蛋白水平正常 13 例,增高 13 例。影像学检查:头颅 MRI 扫描正常 9 例,两侧额部脑沟增宽 4 例,脑萎缩 2 例,脑白质变性 5 例,多发性脑缺血灶 6 例,多发性腔隙性梗死灶 4 例,空泡蝶鞍 1 例,65% 的患者有异常的脑 MRI 表现。脑电图检查:正常脑电图 23 例,轻度异常 2 例,慢波增多 1 例。

2.3 误诊 入组 26 例患者中,诊断为 NS 8 例,诊断为躁狂发作 8 例,精神分裂症 6 例,焦虑症 3 例,抑郁症 1 例,误诊率为 69.2%。

2.4 治疗及预后 患者经规范治疗后复行血清实验学检查,血清 TPPA 检测为阳性,血清 TRUST 滴度在 $1:2$ 至 $1:32$,较治疗前均有下降。患者入院后均

使用抗精神病药物治疗,情绪不稳者联用心境稳定剂治疗,其中 15 例使用奥氮平片,6 例使用富马酸喹硫平片,5 例使用利培酮片;其中 20 例联用心境稳定剂,16 例为丙戊酸钠缓释片,4 例为碳酸锂缓释片。患者经治疗后精神病性症状均得到不同程度缓解,其中 24 例患者出院后经 PANSS 量表减分率大于或等于 25%,考虑精神科治疗有效,2 例患者 PANSS 量表减分率小于 25%,考虑精神科治疗无效。

3 讨 论

梅毒发病率逐年升高,目前研究已发现中枢神经系统的梅毒感染可发生在疾病的各个时期^[4]。本研究纳入的 26 例中,男性患者较女性患者多 6 例,中位年龄 47.19 岁,初中文化程度及以下 21 例,无业者 15 例。精神症状可能因为大脑皮层区域广泛受损所导致,通常表现为最初感染后 10~20 年而出现进行性痴呆。

本研究对象中位病程 69.59 个月,病程越长,精神症状越严重,认知功能损害更加严重,严重者最后表现为麻痹性痴呆。NS 的临床症状复杂多变,首发表现为精神病性症状者容易误诊为非器质性精神障碍。既往国内研究显示,精神专科医院 NS 误诊率可达 64.0%^[5]。本院 2 年来诊断 26 例 NS 患者,误诊率达到 69.2%,与国内报道基本一致^[5]。在研究的病例中,所有的患者都表现出了精神症状,这导致他们直接进入精神科,而不是通过精神病咨询进入内科或神经内科。如果临床医生没有这样的意识,不仅会错过 NS 的诊断,还会有大量不必要的实验室调查。NS 精神症状常被误诊为精神分裂症,患者可表现为幻觉、被害妄想、猜疑、敌对等症状。既往报道,NS 精神症状的患者可出现抑郁症状,严重者可伴有自杀观念^[6]。在研究病例中,有 8 例患者表现为兴奋话多,言语夸大,易误诊为躁狂发作,夸大型是麻痹性痴呆中最为常见的类型,但典型的躁狂发作情绪高涨具有感染力,而 NS 患者兴奋症状则表现为与周围环境欠协调,更多表现为易激惹、欣快,有部分患者表现为强抑制性哭笑和情感脆弱。NS 的患者也可以表现为一般的计算、理解和判断能力下降,有部分患者表现为智力下降,在影像学表现为早老性阿尔茨海默病的磁共振表现^[7],容易被误诊为痴呆。神经系统体征中,阿罗瞳孔是 NS 常见症状,然而在本次回顾仅为 1 例,可能样本量较小,也可能是因为临床医生对其认识不足,因此忽略了这些症状在 NS 诊断中的重要性,其余神经系统体征如震颤、腱反射异常或共济失调等体征多不典型,精神科医生在治疗过程中更应注重体格检查。NS 临床表现多变,常缺乏特异性体征,因此有较高的误诊率,多数年轻医生对这种复杂疾病的临床表现、诊断和治疗可能性缺乏经验。精神科医生需要提

高对 NS 的认识,避免造成治疗延误,导致病情迁延不愈,早期明确诊断极为重要。

目前,文献表明大多数 NS 患者的脑 MRI 正常或有非特异性改变,未见提示 NS 诊断的病理影像学表现^[8-9],在本研究中,65% 的患者有异常的脑 MRI 表现。脑萎缩或血管组织相关梗死的 MRI 表现可能支持 NS 诊断。最近使用单光子发射计算机断层扫描和正电子发射断层扫描的研究表明,有精神症状的 NS 患者的大脑血流量明显减少。

及时有效的 NS 治疗至关重要,青霉素是治疗的首选药物之一^[10]。有研究报道,青霉素治疗可短期改善认知功能,但没有足够的证据支持青霉素治疗对 NS 认知功能的长期获益^[6]。也有其他研究报道早期麻痹性痴呆患者经过规范青霉素治疗后,认知功能损害能得到一定程度改善,并且精神行为异常也得到一定控制^[11]。本院入院患者有幻觉、妄想、情绪不稳等精神病性症状及分析能力、理解力、记忆力等认知功能损害,患者经规范青霉素治疗后,认知功能和精神病性症状得以改善,且在青霉素治疗过程中,使用心境稳定剂或抗精神病药物控制精神症状。然而,目前对于如何处理与 NS 相关的一般精神症状,还没有共识或指导方针^[12],对于不同的抗精神病治疗方案在梅毒性精神病状态下的效果,现有的资料有限。TURAN 等^[13]对 1 例 55 岁的 NS 患者进行了齐拉西酮(20 mg/d)与奥氮平(10 mg/d)的比较评估,总结出奥氮平可能是治疗 NS 精神病症状的一种较好的选择;TAYCAN 等^[14]也比较了利培酮(6 mg/d)和喹硫平(1 200 mg/d)对 1 例 44 岁男性患者的疗效。本研究结果显示,喹硫平治疗 NS 的精神病症状效果更好。非典型抗精神病药物也同时存在抗胆碱能不良反应,外周的抗胆碱能反应如口干、便秘、视物模糊,中枢抗胆碱能反应表现为意识障碍、谵妄、言语散漫等,多出现于脑器质性病变者,应立即减药或停药。然而,也有文献指出对于抗精神病药物及抗生素联合治疗 NS 疗效不佳时,可使用电休克治疗,可能有效^[15]。需要指出的是,在驱梅治疗过程中,患者常规服用泼尼松 15~60 mg/d 预防赫氏反应,但既往多篇研究报道了泼尼松可导致精神行为异常^[16],其机制可能是糖皮质激素受体介导的效应^[17],糖皮质激素过高可导致脑皮质 5-HT_{2A} 受体密度增高,可能出现激越、幻觉妄想等精神病性症状进一步加重,因此在精神科使用泼尼松预防赫氏反应时,起始量应该为偏低,治疗过程中及时评估患者精神症状变化,及时调整药物剂量。

综上所述,NS 非特异性精神症状临床表现,神经系统体征不典型,支持性实验室检测意义不明确,家属不知情或者刻意隐瞒冶游史或吸毒史,对快速、准

确诊断提出了挑战。对于首诊于精神科患者,当患者表现为无明显诱因出现情绪不稳,行为异常,尤其是认知功能下降时,应该警惕 NS 的可能性。临床问诊中应询问患者是否存在冶游史及吸毒史等,可对疾病的早期诊断起一定参考作用。建议就诊精神科患者都应接受血清梅毒检测,血清实验阳性者应进行脑脊液相关检查,在确诊后尽快进行驱梅治疗。早期有效的治疗不仅可以预防疾病的进一步发展,而且有可能使患者完全康复。综上所述,有精神症状的 NS 治疗仍然是精神病学核心部分。

参考文献

- [1] 杨明宇,刘东鹏,宋雨倬,等. 2006—2015 年甘肃省梅毒流行病学特征[J]. 中国艾滋病性病,2017,23(9):844-848.
- [2] AKINCI E, ÖNCÜ F, TOPÇULAR B. Neurosyphilis in psychiatric settings: three case reports [J]. Turk Psikiyatri Derg,2017,28(1):61-66.
- [3] TOFFANIN T, MIOLA A, FOLLADOR H, et al. A Case Report of Neurosyphilis Limbic Encephalitis With Reversible Geschwind Syndrome and Mood Disorder [J]. J Psychiatr Pract,2019,25(3):222-226.
- [4] FADEN J, O'REARDON J. Misdiagnosed neurosyphilis associated with prolonged psychosis [J]. Acta Neuropsychiatr,2016,28(6):362-364.
- [5] 刘伟,储照虎,王道金,等. 以首发精神症状的神经梅毒患者临床特征分析[J]. 国际精神病学杂志,2018,45(2):314-316.
- [6] MOULTON C D, KOYCHEV I. 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.
- [7] CHEN W C, WANG H Y, CHEN P A, et al. Memantine Rescues neurosyphilis-related schizophrenic-like features and cognitive deficit [J]. Clin Neuropharmacol,2019,42(4):133-135.
- [8] TIWANA H, AHMED A. Neurosyphilis: mighty imitator forays with benign presentation and unique neuroimaging findings [J]. Sex Health,2018,15(4):358-360.
- [9] 陈春娜,周逸伟,孙乐栋. 28 例麻痹性痴呆型神经梅毒临床分析[J]. 重庆医学,2017,46(28):3979-3981.
- [10] BUITRAGO-GARCIA D, MARTI-CARVAJAL A J, JIMENEZ A, et al. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis [J]. Cochrane Database Syst Rev,2019,5:CD011399.
- [11] 陈辛茹,宁玉萍,施海珊,et al. 麻痹性痴呆和阿尔茨海默病患者的认知和精神行为症状比较 [J]. 中华神经科杂志,2014,47(12):841-846.
- [12] WAHAB S, MD R S A, SHARIS O S. Neurosyphilis and psychosis [J]. Asia Pac Psychiatry,2013,5(Suppl 1):90-94.

患者归类为 Hp 相关的消化不良,而症状改善不明显的患者才真正归类为 FD,这类患者产生症状的主要原因可能为其他相关因素,比如精神/心理、肠道敏感性等^[17]。还有研究认为,Hp 感染可引起胃肠道激素水平变化,直接或间接影响肠道动力水平,导致 IBS 相关症状的产生^[18]。故作者认为 CagA 及 VacA 蛋白测定可进一步帮助临床鉴别 Hp 阳性的消化不良者的类型,并建议对 CagA 和(或)VacA 蛋白阳性的 FGIDs 患者进行必要、正规的抗 Hp 治疗,而对于 CagA 及 VacA 蛋白阴性的 Hp 菌株,因危害小,感染者可不必进行抗 Hp 治疗,随诊观察,以减少不必要的细菌耐药及菌群失调的风险。

综上所述,FGIDs 这类功能性疾病,与 Hp 感染有一定的相关性,尤其是 CagA/VacA 阳性菌株感染者进展成器质性病变的机会增大,故 Hp CagA/VacA 测定可以帮助临床评估 FGIDs 患者感染 Hp 后的风险,指导临床对 Hp 阳性的患者进行分层治疗,降低临床费用,提高成本效益比。

参考文献

[1] 蒋冈仁,黄英,宋佳鸿,等.幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白 A,细胞毒素相关蛋白 E,细胞空泡毒素 A 基因型与上消化道疾病的关系[J].实用临床医药杂志,2017,21(13):36-39.

[2] 杨云生,彭丽华.功能性胃肠病罗马诊断标准与研究现状[J].解放军医学院学报,2013,34(6):541-543.

[3] 刘贤,何帮顺,林康,等.幽门螺杆菌基因分型与胃病关系研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(7):1390-1393.

[4] 杨沱,吴以龙.幽门螺杆菌抗体谱检测对上消化道疾病的诊断价值和临床意义[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(16):274-275.

[5] 许文龙,李齐云,余亚辉,等.上消化道疾病患者幽门螺旋杆菌抗体谱检测结果分析[J].检验医学与临床,2013,10(4):447-449.

[6] 吴婧,刘改芳,赵丽伟,等.幽门螺杆菌毒素分型与胃十二指肠疾病的关系[J].临床荟萃,2012,27(19):1709-1711.

[7] 梁怀盼.幽门螺杆菌 vacA 基因及其细胞空泡毒素的研究进展[J].山西医药杂志,2015,36(20):2386-2388.

[8] 杨斐,杨铭.幽门螺杆菌细胞空泡毒素和细胞毒素相关蛋白研究进展[J].现代医药卫生,2013,31(23):3578-3580.

[9] 毕月,罗微,谷海瀛.幽门螺杆菌致病因子作用机制研究概述[J].基础医学与临床,2018,38(5):713-716.

[10] 宁寒冰,李素红,黄宏春,等.胃癌组织中 CagA~+幽门螺杆菌感染和环氧合酶-2 检测[J].郑州大学学报:医学版,2005(2):325-327.

[11] 马瑛泽,关晓辉.CagA 阳性幽门螺杆菌感染与消化性溃疡、胃炎相关性 512 例临床分析[J].北华大学学报:自然科学版,2016(4):514-516.

[12] 林峰.功能性胃肠病的研究新进展[J].中国医药指南,2013(9):76-77.

[13] 孙建,李雯.幽门螺旋杆菌感染与功能性消化不良关系的相关研究[J].重庆医学,2009,38(2):178-179.

[14] 谭伟(综述),刘纯伦(审校).幽门螺杆菌与功能性消化不良的关系[J].重庆医学,2014,43(28):3817-3819.

[15] 吕飒美.肠易激综合征及其亚型与幽门螺杆菌感染的关系分析[J].医学综述,2015,21(9):1695-1696.

[16] 熊小青,赵英培,胡建国.幽门螺杆菌与肠易激综合征的相关性研究[J].宁夏医科大学学报,2012(5):506-508.

[17] SUGANO K,TACK J,KUIPERS EJ,et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J].Gut,2015,64(9):1353-1367.

[18] 崔凝.幽门螺旋杆菌感染对胃肠道激素与结肠动力的影响及相关机制研究[D].武汉:武汉大学,2017.

(收稿日期:2018-12-28 修回日期:2019-04-16)

(上接第 3113 页)

[13] TURAN S,EMUL M,DURAN A,et al. Effectiveness of olanzapine in neurosyphilis related organic psychosis: a case report[J].J Psychopharmacol,2007,21(5):556-558.

[14] TAYCAN O,UGUR M,OZMEN M. Quetiapine vs. risperidone in treating psychosis in neurosyphilis;a case report[J].Gen Hosp Psychiatry,2006,28(4):359-361.

[15] PECENAK J,JANIK P,VASECKOVA B,et al. Electroconvulsive therapy treatment in a patient with neurosyphilis and psychotic disorder:case report and literature review[J].J ECT,2015,31(4):268-270.

[16] CLIFTON D,ROSS M,O'CALLAGHAN C. Psychiatric sequelae of corticosteroid use in hematology in Australia: a qualitative study[J].Nurs Health Sci,2018,20(1):125-131.

[17] CZOK M,CWIEK A,KURCZAB B,et al. Association between affective disorders and the usage of low and medium doses of corticosteroids[J].Psychiatr Danub,2017,29(Suppl 3):495-498.

(收稿日期:2019-03-11 修回日期:2019-06-27)