

神经梅毒患者脑脊液细胞因子表达水平及诊断价值分析

陈伟, 杨瑶, 邹晓曦

(成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院皮肤科, 四川 成都 610051)

【摘要】目的: 探究神经梅毒(NS)患者脑脊液(CSF)中细胞因子表达水平及其对 NS 的诊断价值。**方法:** 纳入 194 例梅毒患者为研究对象, 其中 NS 患者 41 例; 非神经梅毒(NNS)患者 153 例, 所有入选患者均接受腰椎穿刺。收集并比较两组患者一般资料(年龄、性别)和 CSF 实验室检查结果: 白细胞计数、蛋白、氯、潘氏试验、细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素 2(IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A]。采用 Spearman 相关性分析 CSF 中细胞因子与白细胞计数和蛋白的相关性, 多因素 Logistic 回归分析独立预测因子, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断性能。**结果:** NS 患者年龄、CSF 潘氏试验阳性占比、白细胞计数、蛋白浓度、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A 水平均高于 NNS 患者 ($P < 0.05$); TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A 与 CSF 白细胞计数和蛋白浓度均呈正相关关系 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归显示, IL-6、IL-10 和 IL-17A ($OR = 1.112, 1.114, 1.235$) 均是 NS 的独立预测因子 ($P < 0.05$)。IL-6、IL-10、IL-17A 的曲线下面积(AUC)分别为 0.903、0.893 和 0.844, 3 个指标联合预测的 AUC 为 0.936。**结论:** NS 患者 CSF 多种细胞因子表达均升高, 且与 CSF 白细胞计数和蛋白量呈正相关, 其中 IL-6、IL-10、IL-17A 可作为 NS 的辅助诊断指标。

【关键词】 神经梅毒; 梅毒; 脑脊液; 细胞因子

【中图分类号】 R759.1; R446.6

【文献标志码】 A

Analysis of cytokine expression levels in cerebrospinal fluid and their diagnostic value in neurosyphilis patients

CHEN Wei, YANG Yao, ZOU Xiao-xi

(Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610051, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the cytokine expression levels in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with neurosyphilis (NS) and evaluate their diagnostic value for NS. **Methods:** A total of 194 syphilis patients were included for this study, including 41 patients with NS and 153 patients with non-neurosyphilis (NNS). All participants underwent lumbar puncture. General information (age, sex) and CSF laboratory test results, including white blood cell count, protein, chloride, Pandy's test, cytokines [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A] were collected and compared between the two groups. Spearman correlation analysis was performed to examine the correlation between CSF cytokines and white blood cell count and protein levels. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify independent predictors, and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to assess diagnostic performance. **Results:** NS patients showed higher levels of age, positive Pandy's test, white blood cell count, protein concentration, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17A compared to NNS patients ($P < 0.05$). TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17A were positively correlated with both CSF white blood cell count and protein concentration ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression revealed that IL-6, IL-10, and IL-17A ($OR = 1.112, 1.114, 1.235$) were independent predictors of NS ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) for IL-6, IL-10, and IL-17A were 0.903, 0.893, and 0.844, respectively, and the combined AUC for all three indicators was 0.936. **Conclusion:** The expression levels of multiple cytokines in the CSF of NS patients are elevated and positively correlated with CSF white blood cell count and protein concentration. IL-6, IL-10, and IL-17A can serve as auxiliary diagnostic indicators for NS.

【Key words】 Neurosyphilis; Syphilis; Cerebrospinal fluid; Cytokines

梅毒是由梅毒螺旋体引起的慢性多系统传染病,梅毒螺旋体具有高度神经侵袭性,可在梅毒早期逃避宿主免疫系统,穿过血脑屏障侵入中枢神经系统并导致神经梅毒(neurosyphilis, NS)^[1]。NS 的临床表现复杂且无特异性,可从无症状脑膜炎到脑膜血管型、脊髓痨及麻痹性痴呆,早期识别与干预是防止不可逆神经损伤的关键^[2]。NS 的诊断依赖于临床表现、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)检查、梅毒血清学检测以及影像学检查等多项综合评估^[3]。然而,由于 NS 的临床症状与其他神经系统疾病相似,目前 NS 的诊断尚无统一标准,误诊率较高,NS 的及时诊断和治疗仍具挑战性^[4]。细胞因子是免疫系统中重要的信号分子,在调节免疫应答、介导炎症反应和维持免疫稳态中起着至关重要作用^[5]。已有研究^[6]表明,NS 等神经炎症性疾病患者 CSF 中多种细胞因子的水平升高。然而,目前关于 CSF 细胞因子作为 NS 诊断工具的研究较少,仍需开发具有高灵敏度和特异性的新型诊断标志物。因此,本研究旨在通过对比 NS 患者与非神经梅毒(non-neurosyphilis, NNS)患者的 CSF 中细胞因子水平,探讨其在 NS 早期诊断中的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入 2020 年 10 月至 2024 年 10 月于成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院收治的 194 例梅毒患者为研究对象,其中 NS 患者 41 例, NNS 患者 153 例,所有入选患者均接受腰椎穿刺。NS 患者纳入标准:符合《梅毒、淋病和生殖器沙眼衣原体感染诊疗指南(2020)》^[7]中 NS 诊断标准:(1)符合流行病学史(不安全的性行为,多个性伴侣,性伴侣感染史或输血史);(2)具有 NS 的临床表现;(3)血清学梅毒螺旋体颗粒凝集试验(treponema pallidum particle agglutination, TPPA)和甲苯胺红不加热血清试验(toluidine red unheated serum test, TRUST)阳性;(4)CSF TPPA 阳性并同时满足 CSF TRUST 阳性或 CSF 白细胞计数 $\geq 5 \times 10^6$ /L 或 CSF 蛋白 ≥ 0.5 g/L(排除 CSF 异常的其他潜在原因)。NNS 纳入标准:(1)符合流行病学史(不安全的性行为,多个性伴侣,性伴侣感染史或输血史);(2)具有 NNS 的临床表现,无神经系统累及症状;(3)血清学 TPPA 和/或 TRUST 阳性;(4)CSF TP-PA 和 TRUST 阴性。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)其他脑炎、脑膜炎;(3)合并严重心肺等基础疾病。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 收集患者一般资料(年龄、性别)和 CSF 实验室检查结果。CSF 实验室检查结果包括白细胞计数、蛋白、氯、潘氏试验和细胞因子[肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon, IFN- γ)、白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A]水平。

1.2.2 CSF 实验室检测 入院时通过腰椎穿刺采集患者 CSF 样本 4 mL,常规行 TPPA 和 TRUST 检测。通过全自动血液分析仪和全自动生化分析仪检测 CSF 中白细胞计数、蛋白和氯含量,流式细胞仪检测细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A 水平。

1.3 统计学分析

使用软件 SPSS 27.0 进行数据分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料满足正态分布使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitey U 检验。采用 Spearman 相关性分析 CSF 中细胞因子与白细胞计数和蛋白的相关性,进一步通过多因素 Logistic 逐步回归分析独立预测因子,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断性能,采用约登指数最大法确定截断值,并计算敏感度、特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NS 和 NNS 患者临床资料比较

与 NNS 患者相比,NS 患者年龄、CSF 潘氏试验阳性占比、白细胞计数、蛋白浓度、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A 水平均更高($P < 0.05$)。两组患者性别、CSF 氯比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 CSF 细胞因子与白细胞计数和蛋白的相关性分析

Spearman 相关性分析显示, TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A 与 CSF 白细胞计数和蛋白均呈正相关关系($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 NS 发生的多因素 Logistic 回归分析

将上述有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,采用逐步法。结果显示, IL-6、IL-10 和 IL-17A ($OR = 1.112, 1.114, 1.235, 95\% CI = 1.033 \sim 1.239, 1.002 \sim 1.239, 1.086 \sim 1.405$)均是 NS 的独立预测因子($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 CSF 细胞因子预测 NS 的诊断性能

将是否 NS 作为状态变量, IL-6、IL-10、IL-17A

作为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,IL-6、IL-10、IL-17A 的曲线下面积(AUC)分别为:0.903、0.893 和 0.844,敏感度分别为 95.4%、92.2%和 98.0%,特异度分别为 85.4%、82.9%和 70.7%。3 个指标联合预测的 AUC 为 0.936,敏感度为 93.5%,特异度为 90.2%,表明诊断性能良好。见表 4 及图 1。

表 1 NS 和 NNS 患者临床资料比较 $[\bar{x}\pm s,M(Q_1,Q_3),n(\%)]$

资料	NNS(<i>n</i> =153)	NS(<i>n</i> =41)	<i>t</i> / <i>Z</i> / <i>X</i> ² 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	37.72±13.68	47.17±16.17	-3.776	<0.001
性别			0.300	0.584
男	86(56.21)	25(60.98)		
女	67(43.79)	16(39.02)		
白细胞计数($\times 10^6$ /L)	2.00(1.00,4.00)	31.00(7.00,78.00)	-7.229	<0.001
蛋白(g/L)	0.31(0.26,0.36)	0.49(0.37,0.67)	-6.276	<0.001
氯(mmol/L)	124.62(123.21,126.00)	124.36(123.62,125.98)	0.000	1.000
潘氏试验			40.588	<0.001
阴性	146(95.42)	24(58.54)		
阳性	7(4.58)	17(41.46)		
TNF-α(pg/mL)	4.17(1.86,7.00)	10.21(6.68,16.69)	-5.816	<0.001
IFN-γ(pg/mL)	3.80(2.10,7.93)	14.14(5.40,26.80)	-5.202	<0.001
IL-2(pg/mL)	4.99(2.42,8.11)	11.33(6.77,17.48)	-5.179	<0.001
IL-4(pg/mL)	4.60(2.37,6.84)	9.13(3.24,19.18)	-3.972	<0.001
IL-6(pg/mL)	4.85(2.88,6.75)	21.90(12.66,53.54)	-7.910	<0.001
IL-10(pg/mL)	3.72(1.80,6.17)	15.27(10.76,23.66)	-7.718	<0.001
IL-17A(pg/mL)	4.88(2.88,7.77)	14.81(8.79,19.77)	-6.758	<0.001

表 2 CSF 细胞因子与白细胞计数和蛋白的相关性分析

指标	白细胞计数		蛋白	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TNF-α	0.337	<0.001	0.324	<0.001
IFN-γ	0.354	<0.001	0.260	<0.001
IL-2	0.317	<0.001	0.286	<0.001
IL-4	0.340	<0.001	0.316	<0.001
IL-6	0.425	<0.001	0.395	<0.001
IL-10	0.464	<0.001	0.415	<0.001
IL-17A	0.395	<0.001	0.457	<0.001

表 3 影响 NS 发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR (95%CI)
常量	-4.660	0.639	53.091	<0.001	
IL-6	0.106	0.037	8.027	0.005	1.112(1.033~1.239)
IL-10	0.108	0.054	3.969	0.046	1.114(1.002~1.239)
IL-17A	0.211	0.066	10.322	0.001	1.235(1.086~1.405)

表 4 CSF 细胞因子预测 NS 的诊断性能

指标	AUC(95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值 (pg/mL)
IL-6	0.903 (0.831~0.974)	95.4	85.4	10.125
IL-10	0.893 (0.821~0.964)	92.2	82.9	7.925
IL-17A	0.844 (0.756~0.932)	98.0	70.7	10.735
联合	0.936 (0.878~0.995)	93.5	90.2	-

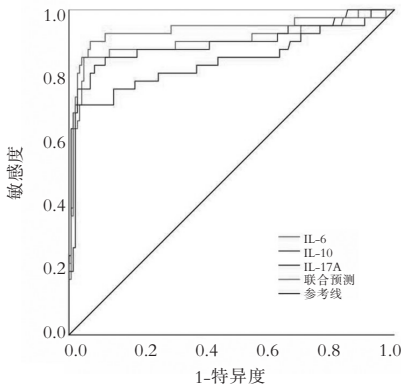


图 1 CSF 细胞因子预测 NS 的 ROC 曲线

3 讨论

目前 NS 的诊断主要依赖血清学筛查、CSF 性病研究实验室试验(venereal disease research laboratory, VDRL)及 CSF 白细胞计数、蛋白定量等,但敏感性与特异性均有限,尤其当血清学低滴度或合并 HIV 感染时更易漏诊。因此,开发新型生物标志物以提高 NS 的早期识别能力和疾病进展评估的准确性具有重要意义。

本研究显示, TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 和 IL-17A 等细胞因子在 NS 患者的 CSF 中均升高,提示免疫系统在梅毒螺旋体进入中枢神经系统后,可能出现显著的炎症反应和免疫应答失衡。CSF 白细胞计数和蛋白是实验室诊断 NS 的重要辅助标准,本研究中 TNF-α、IFN-γ、IL-6 等细胞因子与 CSF 白细胞计数和蛋白均呈正相关,进一步支持这些分子在神经炎症中的核心作用。这些结果提示,细胞因子不仅是炎症标志物,还可能直接参与 NS 的病理生理过程。NS 的病理过程涉及中枢神经系统免疫激活,梅毒螺旋体侵入后可触发小胶质细胞、星形胶质细胞及浸润免疫细胞的应答,促进多种细胞因子的表达^[8]。NS 患者脑部炎症反应主要由单核细胞衍生的巨噬细胞通过 TLR/NF-κB 信号通路介导,炎症细胞通过破坏血脑屏障进入脑组织,导致神经功能损伤^[9]。TNF-α 和 IFN-γ 是经典的 Th1 型细胞因子,可激活巨噬细胞和小胶质细胞,促进中枢神经系统炎症反应^[10]。IL-6 在神经炎症中起关键作用,既能促进 B 细胞分化、增强抗体产生,又能破坏血脑屏障,导致 CSF 蛋白渗漏^[11]。Lu 等^[12]研究发现,梅毒螺旋体产生的粘附蛋白 Tp0751 可以促进 bEnd3 细胞分泌 IL-6,通过 siRNA 沉默 IL-6 基因后, Tp0751 对紧密连接蛋白的调节作用被逆转。这表明 IL-6 在 Tp0751 影响血脑屏障完整性中发挥关键作用,从而可能在 NS 的发展中发挥作用。IL-17 是一种有效的促炎细胞因

子,主要来源于 17 型辅助性 T 细胞(Th17 细胞),可以下调紧密连接蛋白表达并激活内皮收缩机制,致使血脑屏障通透性增加。IL-17A 作为 Th17 细胞的特征性因子,可能通过招募中性粒细胞,分泌与巨噬细胞刺激相关的促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)加重神经损伤^[13]。以往的研究^[14]已经证实,NS 患者 CSF 中的 IL-17 水平与脑脊液总蛋白水平和 VDRL 滴度正相关。也有研究^[15]发现,早期无症状 NS 的 CSF IL-17A 和 IFN- γ 水平高于 NNS 患者。而 IL-4 和 IL-10 作为抗炎因子,其水平升高可能反映机体试图抑制过度炎症反应,但其代偿作用在 NS 中可能不足以阻止疾病进展^[16]。Li 等^[17]检测 CSF 中细胞因子的水平,发现与 NNS 患者相比,NS 患者 CSF 中仅 IL-10 水平升高,CSF IL-10 水平与 CSF 白细胞计数和 CSF 蛋白浓度均相关。

此外,在多因素 Logistic 回归分析中,本研究发现 IL-6、IL-10 和 IL-17A 是 NS 的独立预测因子。ROC 曲线显示,IL-6、IL-10、IL-17A 的 AUC 分别为 0.903、0.893 和 0.844,三个指标联合预测的 AUC 为 0.936,敏感度为 93.5%,特异度为 90.2%。此前也有研究^[18]发现,CSF 中 IL-1RA、I-TAC/CxCLII 和 MIP-1 α 诊断 NS 的 AUC 为 0.84、0.89 和 0.83,Li 等^[17]研究报道了 IL-10 水平在诊断 NS 和无症状 NS 时的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.920 和 0.891,与本研究结果接近。这些结果表明,IL-6、IL-10 和 IL-17A 在 NS 的诊断中具有良好的预测价值,可能成为新的生物标志物,用于早期诊断 NS 患者。

综上,本研究发现 NS 患者 CSF 中多种细胞因子表达水平均升高,且与 CSF 白细胞计数和蛋白量均呈正相关关系,其中 IL-6、IL-10、IL-17A 为 NS 的关键因子,可作为 NS 的辅助诊断指标。

参考文献

[1] Gao ZX, Gou Y, Liu XQ, *et al.* Advances in laboratory diagnostic methods for cerebrospinal fluid testing for neurosyphilis[J]. *Frontiers in Public Health*, 2022, 10: 1030480.

[2] Du FZ, Zhang HN, Li JJ, *et al.* Neurosyphilis in China: a systematic review of cases from 2009 – 2021[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 894841.

[3] Wu S, Ye F, Wang Y, *et al.* Neurosyphilis: insights into its pathogenesis, susceptibility, diagnosis, treatment, and prevention[J]. *Frontiers in Neurology*, 2024, 14: 1340321.

[4] Ge Y, Gou X, Dong X, *et al.* Cerebrospinal fluid changes and clinical features of neurosyphilis compared with latent syphilis

infection in the central nervous system: a cross-sectional study[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2022, 15: 5377 – 5385.

[5] 张玥,郑璐,陈园园,等. 中枢神经系统感染患者脑脊液中 12 种细胞因子的变化及临床意义[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(10): 923 – 927.

[6] Lepenietier G, Hracsko Z, Unger M, *et al.* Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 219.

[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] Zheng XQ, Li Z, Meng QQ, *et al.* Treponema pallidum recombinant protein Tp47 activates NOD-like receptor family protein 3 inflammasomes in macrophages via glycolysis[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 126: 111204.

[9] Zhang Q, Ma J, Zhou J, *et al.* A study on the inflammatory response of the brain in neurosyphilis[J]. *Advanced Science*, 2025, 12(5): 2406971.

[10] Wałkiel-Burnat A, Osińska M, Salińska A, *et al.* The role of serum Th1, Th2, and Th17 cytokines in patients with alopecia areata: clinical implications[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3397.

[11] Jones BE, Maerz MD, Buckner JH. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2018, 55: 9 – 14.

[12] Lu S, Wang J, He Z, *et al.* Treponema pallidum Tp0751 alters the expression of tight junction proteins by promoting bEnd3 cell apoptosis and IL-6 secretion[J]. *International Journal of Medical Microbiology*, 2022, 312(4): 151553.

[13] Levraut M, Bourg V, Capet N, *et al.* Cerebrospinal fluid IL-17A could predict acute disease severity in non-NMDA-receptor autoimmune encephalitis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 673021.

[14] Wang C, Zhu L, Gao Z, *et al.* Increased interleukin-17 in peripheral blood and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2014, 8(7): e3004.

[15] Pastuszczak M, Jakiela B, Wielowieyska-Szybinska D, *et al.* Elevated cerebrospinal fluid interleukin-17A and interferon- γ levels in early asymptomatic neurosyphilis[J]. *Sexually Transmitted Diseases*, 2013, 40(10): 808 – 812.

[16] Ghanbarian E, Khorsand B, Petersen KK, *et al.* Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines as prognostic indicators for cognitive decline across Alzheimer’s disease spectrum[J]. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 2025, 105(4): 1298 – 1308.

[17] Li W, Wu W, Chang H, *et al.* Cerebrospinal fluid cytokines in patients with neurosyphilis: the significance of interleukin-10 for the disease[J]. *BioMed Research International*, 2020(1): 3812671.

[18] 于晓云,陈韡,李子海,等. 神经梅毒患者脑脊液中细胞因子的表达及诊断价值分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(1): 63 – 70.