



综述 • Review

AIDS 病人群中神经梅毒的患者感染特征和治疗进展

张瑾莉

(天津市第二人民医院 天津 300000)

摘要 目的: HIV 感染亦称获得性免疫缺陷综合征 (AIDS), 可通过血液、母婴和性传播。HIV 感染可影响人体免疫系统, 常并发感染和肿瘤, 病死率较高。神经梅毒是梅毒螺旋体 (TP) 侵犯神经系统导致的传染性疾病, 可发生于梅毒的任何时期。AIDS 和梅毒存在着同样的传播方式、类似的高危人群, 并发感染者很多见, 但由于 HIV 与神经梅毒感染的临床症状较为复杂, 临床诊断相对不足与缺失, 从而耽误了临床治疗。本综述旨在对 AIDS 合并神经梅毒患者的感染特征和药物治疗进展进行研究, 以供临床工作者参考。

关键词 艾滋病; 神经梅毒; 感染特征; 治疗进展

文章编号 034-2024-0113

The Infection Characteristics and Treatment Progress of Neurosyphilis in The Aids Population

Zhang Jinli

(Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 30000, China)

Abstract Objective: HIV infection, also known as Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), can be transmitted through blood, mother-to-child and sexual contact. HIV infection can affect the human immune system and often leads to concurrent infections and tumors, with a relatively high mortality rate. Neurosyphilis is an infectious disease caused by Treponema pallidum (TP) invading the nervous system, which can occur at any stage of syphilis. AIDS and syphilis share the same transmission methods and similar high-risk groups, and concurrent infections are common. However, due to the complex clinical symptoms of HIV infection and neurosyphilis, clinical diagnosis is relatively insufficient and lacking, thus delaying clinical treatment. This review aims to study the infection characteristics and treatment progress of AIDS patients with neurosyphilis for reference by clinical workers.

Keywords AIDS; Neurosyphilis; Infection characteristics; Treatment progress

收稿日期: 2023-05-17 录用日期: 2023-08-18

通讯作者: 张瑾莉, 单位: 天津市第二人民医院

引用格式: 张瑾莉. AIDS病人群中神经梅毒的患者感染特征和治疗进展[J]. 环球医学进展, 2023, 2(1): 1-8.

1 前言

获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 又称艾滋病, 由 HIV 病毒感染所致。该病毒可影响人体免疫系统, 降低免疫力和抵抗力^[1], 其病死率较高, 在世界各地广泛流行。截至 2018 年底, 全球 HIV 感染者存活 3790 万, 死于 HIV 相关性疾病人数为 77 万^[2]。根据中国疾病预防控制中心报告, 我国 HIV 感染者存活 96.3 万, 死亡人数为 31.6 万^[3]。

神经梅毒是梅毒螺旋体 (TP) 感染脑膜、脑实质、脊髓等组织, 具有传染性的慢性疾病, 严重损害神经系统^[4]。神经梅毒可发生于梅毒的各个时期, 在梅毒患者中的患病率为 1.8%^[5], 根据病程分为早期和晚期神经梅毒^[6]。梅毒近年来发病率显著上升, 其增长率仅次于肺结核^[7]。2021 年数据表明, 梅毒对比新冠疫情发生前增长明显^[8,9]。

梅毒螺旋体 (TP) 病毒和 HIV 病毒存在同样的传播方式, 感染人群相似, 并发感染者很多见。近年来, 由于老年非法和无保护性行为增多^[10-12], 特别是男男性行为的存在, 致使 AIDS 病患者人数增加^[13], AIDS 合并神经梅毒的感染率也升高。TP 与 HIV 感染人体后, 临床表现不典型, 症状复杂, 诊断困难, 常被误诊^[14,15]。研究发现, HIV 感染不仅改变神经梅毒的临床症状, 并有可能加速其病程发展, 使得 AIDS 合并神经梅毒感染患者容易延误诊断和治疗^[15,16]。本综述旨在对 AIDS 病人人群中神经梅毒的患者感染特征和药物治疗的最新进展进行研究, 为临床诊治工作和艾滋病防治工作做出贡献。

2 AIDS病人人群中神经梅毒的感染特征

AIDS 合并神经梅毒的病程发展, 与 HIV 病毒引起的机体免疫力下降有关。神经梅毒的

致病机制主要与固有免疫、体液免疫和细胞免疫反应有关, 免疫反应的目的在于消除患者体内的 TP。TP 病毒的逃逸大大削弱了机体的免疫应答, 从而导致病毒对机体慢性感染。炎症因子也十分重要, 其达到一定阶段时, 促炎因子与抑炎因子失去平衡, 免疫调节发生紊乱, TP 病毒就可直接破坏神经组织, 还可免疫打击造成损伤加重, 于是发生神经症状, 导致患者体内 TP 病毒难以清除, 加速神经梅毒的自然病程^[16]。Lynn 等研究表明, HIV 阳性患者比阴性患者的神经梅毒发生率高 13.5%^[15,17]。卢改会等研究发现, HIV 阳性患者神经梅毒疑似或确诊病例阳性率高达 50.83%^[18]。Khalil 等研究表明, AIDS 合并梅毒患者中, 外周血 CD4+T 细胞 ≤ 350 个/ml, 血清快速血浆反应素测试滴度 $\geq 1:32$ 时, 神经梅毒发生率是普通感染者的 18.6 倍^[15,19]。

感染 HIV 的单核细胞可通过血脑屏障进入并损害中枢神经系统, 导致 TP 更容易穿过血脑屏障, 且 TP 表面的黏多糖酶直接破坏组织、血管, 伴有不同程度的内皮细胞肿胀和增殖, 故 AIDS 合并梅毒患者更易出现神经梅毒^[15,20]。

3 AIDS病人人群中神经梅毒的分类

根据临床症状, AIDS 合并神经梅毒可分为以下六种类型, 且同一患者身上可出现多个类型的叠加^[21]。

3.1 无症状性神经梅毒 临床研究证实, HIV 患者最常见的神经梅毒类型是无症状性神经梅毒^[22]。

3.2 脑(脊)膜梅毒 青年男性患者居多, 发生于未经治疗的感染二期。可分为急性脑膜梅毒和脊髓硬脑膜炎。表现为: 明显头痛、呕吐和脑膜刺激征; 严重者可出现意识障碍、脑神经麻痹。

3.3 脑(脊)膜梅毒 感染后 2-10 年, 神经系统症状缓慢或突然出现, 表现为: 失语、偏瘫、偏盲等, 偶可见癫痫、脑积水和脑神经麻痹。

3.4 脊髓 感染后 8-12 年, 不易察觉, 潜伏期较长。表现为: 以双下肢、全身针刺样或闪电样疼痛为主, 深感觉障碍^[23]。部分患者出现视物模糊和视野缩小。少数患者出现内脏危象。

3.5 麻痹性痴呆 感染后 10-30 年, 患者大多为 40-50 岁男性, 晚期最常见的并发症之一, 约占神经梅毒病例的 38.9%~49%。主要表现为进行性的认知障碍, 常伴有精神行为异常

3.6 梅毒性树胶肿 包括脑树胶肿和脊髓树胶肿。脑型是由于软脑膜树胶肿侵犯挤压引起, 脊髓型则是由脊髓树胶肿。

4 AIDS病人群中神经梅毒的诊断

目前神经梅毒的临床诊断尚无统一标准, 脑脊液检查和患者的临床表现是重要诊断方法。AIDS 病患者感染神经梅毒后, 临床症状较为复杂, 临床诊断相对不足与缺失, 常被误

诊为脑卒中、癫痫、痴呆、脑炎等疾病, 易被临床误诊漏诊^[25]。因此, 对于梅毒患者存在神经系统受损表现的, 或正规驱梅治疗失败的, 应首先完成脑脊液检查^[26]。当 AIDS 合并梅毒患者 CD4+T 细胞 $\leq 350 \times 10^6 / L$ 、细胞免疫受到抑制时, 应及时给予有效抗病毒治疗, 以减少神经梅毒的发生^[27-28]。

5 HIV感染合并神经梅毒感染的药物治疗和疗效评价

5.1 抗 HIV 病毒药物 控制 HIV 合并神经梅毒感染应适时开展抗病毒治疗, 抑制病毒复制, 达到有效控制病情发展的目的^[29]。抗 HIV 病毒药物分为 6 大类 30 多种药物 (包括复合制剂), 分别为核苷类反转录酶抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶链转移抑制剂、膜融合抑制剂及 CCR5 抑制剂。国内主要为前 5 种, 前 3 种药物可作为“鸡尾酒疗法”组合使用^[30]。见表 1。

表 1 我国抗 HIV 病毒药物介绍
Table 1 Introduction to Anti-HIV Drugs in China

名称	类别	用法与用量	不良反应	药物间相互作用
拉米夫定	a	口服 :300mg/QD/ 天或 150mg/BID/ 天	不良反应较少, 合并乙肝病毒感染者停药后可致肝衰竭	
齐多夫定	a	口服 :300mg/BID/ 天	1. 贫血; 2. 磷酸肌酸激酶和谷丙转氨酶升高 3. 脂肪代谢障碍	禁止与司他夫定合用
恩曲他滨、丙酚替诺、福韦片	a	口服 :1 片 /QD /天 1.200mg/10mg(和含有激动剂的 PI 联用)。2.200mg/25mg(和 NRTIs 或 INSTIs 联用)	头痛、恶心、腹泻	与利福平、利福布汀合用, 使丙酚替诺福韦的吸收降低
拉米夫定、替诺福韦片	a	口服 :1 片 /QD/ 天	见拉米夫定、诺福韦片	
阿巴卡韦	a	口服 :300mg/BID/ 天新生儿 / 婴幼儿慎用	1. 高敏反应, 一旦出现高敏反应应终身停用本药; 2. 肝脂肪变性引起的肝大	HLA-B*5701 (阿巴卡韦超敏反应) 阳性患者不推荐使用

名称	类别	用法与用量	不良反应	药物间相互作用
替诺福韦	a	口服 :300mg/BID/ 天, 与餐同服	1. 急、慢肾脏损害, 范可尼综合征 2. 骨密度降低	
齐多夫定 / 拉米夫定	a	口服 :1 片 /BID/ 天	见齐多夫定与拉米夫定	见齐多夫定
恩曲他滨 替诺福韦片	a	口服 :1 片 /QD/ 天, 与餐或单独服用均可	见恩曲他滨丙酚与诺福韦片	
奈韦拉平	b	口服 :200mg/BID/ 天; 最大剂量 300mg/BID/ 天	1. 皮疹或超敏反应, 不能使用此药, 包括 Stevens-Johnson 反应。 2. 肝损害, 应终身停用本药	可使 PI 类药物的血浓度下降; 与茚地那韦合用时, 调整茚地那韦剂量
洛匹那韦 / 利托那韦	b	口服 :2 片 /QD / 天 (洛匹那韦 200mg, 利托那韦 50mg)	1. 常见腹泻、胰腺炎、血脂异常。 2. 心电图异常 (PR 和 QRS 延长), 尖端扭转型室性心动过速	
奈韦拉平 / 齐多夫定 / 拉米夫定	b+b	口服 :1 片 /BID/ 天 (推荐奈韦拉平 200mg/QD/ 天, 两周导入期后耐受良好患者)	奈韦拉平 / 齐多夫定 / 拉米夫定	
利匹韦林	b	口服 : 400mg/QD/ 天, 与餐同服	抑郁、失眠、头痛和皮疹	不应与其他 b 合用
达芦那韦 / 考比司他	c	口服 : 1 片 /QD/ 天, 与餐整片吞服, 不可压碎。800mg 达芦那韦 /150mg 考比司他	恶心、腹泻和皮疹	妊娠期女性未有研究数据
拉替拉韦	d	口服 : 400mg/BID 次 / 天	皮疹及过敏反应, 横纹肌溶解, 肌痛或肌病, 肝损害等	
多替拉韦	d+a	口服 : 50mg/QD/ 天	头晕、头痛、失眠、抑郁等神经和精神系统症状, 偶见皮疹、全身症状及器官功能损伤	与奈韦拉平联用时, 按 BID/ 天给药
阿巴卡韦、拉米夫定、多替拉韦	d+a		阿巴卡韦、多替拉韦、拉米夫定	HLA-B*570 阳性患者不推荐使用
丙酚替诺福韦、恩曲他滨、艾维雷韦、考比司他	d+a	口服 : 1 片 /QD/ 天, 与餐同服 (150mg 艾维雷韦, 150mg 考比司他, 200mg 恩曲他滨和 10mg 丙酚替诺福韦)	头痛、恶心、腹泻	不建议和利福平、利福布汀合用
艾博韦泰	e	320mg/ 次, 每周一次, 静脉滴注		与其他药物相互作用小

注: a: 核苷类反转录酶抑制剂; b: 非核苷类反转录酶抑制剂; c: 蛋白酶抑制剂; d: 整合酶链转移抑制剂; e: 膜融合抑制剂; QD: 每日一次; BID: 每日两次。

5.2 抗神经梅毒治疗药物

5.2.1 青霉素 青霉素是治疗各种梅毒的一线药物,其疗效确切,迄今还未发现 TP 对青霉素耐药的报道^[31]。2020 年版 HIV 感染合并神经梅毒推荐的治疗方案为水剂青霉素和苄星青霉素,或普鲁卡因青霉素搭配丙磺舒和苄星青霉素^[25]。青霉素紧缺及依从性较差者,可选头孢曲松钠;过敏者,选用多西环素。及时、足量、足疗程的青霉素治疗对各种症状类型的神经梅毒均安全、有效。为有效抑制 TP 的发展,维持一定的血药浓度,青霉素使用 14 天后继续使用苄星青霉素治疗。苄星青霉素比口服抗菌药物能更加有效维持血药浓度;并且使用比青霉素方便,价格便宜;对防止神经梅毒的发生具有重要意义。苄星青霉素是青霉素的二苄基乙二胺盐衍生物,可有效抑制梅毒螺旋体细胞壁的合成。但是神经梅毒治疗需要在脑脊液中有足够的药物浓度及时间,而苄星青霉素达不到^[32]。对此应尽早行脑脊液检查,并给予相关治疗,并且要定期复查,巩固治疗成果,避免发展成晚期神经梅毒,降低脑损伤。

5.3 非青霉素治疗药物

5.3.1 头孢曲松钠 头孢曲松钠与青霉素同属 β 内酰胺类抗菌药物,二者可能发生交叉过敏^[33]。动物试验中,头孢曲松钠作为第三代头孢菌素,能进入脑脊液,具有良好的杀灭 TP 活性作用。研究表明,AIDS 合并神经梅毒患者使用头孢曲松钠的疗效与使用普鲁卡因青霉素相当^[15,34]。研究也发现头孢曲松钠和青霉素对改善神经梅毒的脑脊液指标效果相当,并且头孢曲松钠在降低血清非梅毒螺旋体试验滴度方面要高于青霉素^[35]。因此,各国指南对于青霉素过敏患者、青霉素治疗依从性差患者,都将头孢曲松钠作为首选替代药物。据报道,头孢

曲松钠联合用药治疗神经梅毒,可改善患者皮肤损伤,外周血 T 细胞,神经视病变,神经症状,且安全有效^[36-39]。所有眼梅毒患者神经梅毒治疗(即使脑脊液正常)^[40]。

5.3.2 四环素类药物 多西环素作为青霉素的首选二线替代药物,用于临床多年,作为各国指南推荐的四环素类药物^[35,41,42]。组织穿透力强,血药浓度稳定,在常规剂量下能透入脑脊液,对有神经系统症状的患者表现出较好疗效^[43]。其治疗方案:100 mg,2 次/d,共治疗 14d;晚期神经梅毒疗程延长至 28d。口服最主要的不良反应是胃肠道反应。

5.3.3 大环内酯类 以阿奇霉素为代表的大环内酯类药物因耐药性问题,我国和欧洲指南已不再将其列为青霉素的替代药物^[25,35,45]。但世界范围内,TP 对大环内酯类耐药的发生率并不相同^[46-47]。Tsai 等研究了单剂阿奇霉素和苄星青霉素治疗 HIV 感染合并早期梅毒的吉海反应发生率,发现阿奇霉素组的发生率显著低于苄星青霉素组^[48]。

以头孢曲松钠、多西环素和阿奇霉素为代表的非青霉素类药物在 AIDS 合并神经梅毒患者中的研究表明,与青霉素具有相似的疗效,但样本量比青霉素小,随访时间有限,应用效果需进一步探究证实^[35]。

因此,HIV 合并神经梅毒感染应适时开展抗病毒治疗,抑制病毒复制,控制病情发展,从而有效缓解患者临床症状。AIDS 合并神经梅毒患者治疗后,脑脊液中白细胞的计数能够用于神经梅毒疗效的评定,且间隔 3 个月再次检测具有重要意义^[49,50]。

综上所述,AIDS 和梅毒存在着同样的传播方式、类似的高危人群,并发感染者很多见,但由于 HIV 与神经梅毒感染的临床症状较为复杂,临床诊断相对不足与缺失,常被误诊

为脑卒中、癫痫、痴呆、脑炎等疾病，从而耽误了临床治疗。若 AIDS 患者不能有效控制病毒的复制，则可能加速神经梅毒的发展。熟知 AIDS 合并神经梅毒患者的感染特征和药物治疗，对防治 AIDS 患者至关重要。

利益冲突声明： 本文不存在任何利益冲突。

参考文献：

- [1] 何小清, 沈银忠, 张仁芳, 等. 未启动抗反转录病毒治疗的人类免疫缺陷病毒 / 艾滋病患者发生心血管疾病的风险评估 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(10): 640-645. DOI:10.3760/cma.j.cn311365-20200510-00585.
- [2] UNAIDS. 2019 UNAIDS Data[EB/OL]. (2019) [2019-10-30]. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
- [3] 国家卫生健康委员会疾病预防控制中心. 2019 年我国艾滋病防治工作取得新进展 [J]. 中国艾滋病性病, 2019(12): 1205-1205. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2019.12.01.
- [4] 吴肖冰, 冯铁建, 余卫业. 预防控制梅毒母婴传播的关键措施及实施效果 [J]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(4): 204-208. DOI:10.3877/j.issn.2096-2738.2019.04.004.
- [5] Ropper A H. Neurosyphilis[J]. New England Journal of Medicine, 2019, 381(14): 1358-1363. DOI:10.1056/NEJMra1906228.
- [6] Gonzalez H, Korálník I J, Marra C M .Neurosyphilis[J].Seminars in Neurology, 2019, 39(04):448-455. DOI:10.1055/s-0039-1688942.
- [7] 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.
- [8] 2022 年 11 月全国法定传染病疫情概况 [J]. 中国病毒病杂志, 2023, 13(1): 26-26
- [9] 傅天颖, 吴昊澄, 鲁琴宝, 等. 2021 年浙江省法定传染病疫情分析 [J]. 预防医学, 2022, 34(8): 842-847. DOI:10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.08.017.
- [10] Lang R, Read R, Krentz H B, et al.Increasing incidence of syphilis among patients engaged in HIV care in Alberta, Canada: a retrospective clinic-based cohort study[J].Bmc Infectious Diseases, 2018, 18(1):125.DOI:10.1186/s12879-018-3038-4.
- [11] Salado-Rasmussen K, Wessman M, Cowan S A, et al. Syphilitic hepatitis and neurosyphilis: an observational study of Danish HIV-infected individuals during a 13-year period[J].Sexually Transmitted Infections, 2019.DOI:10.1136/sextrans-2018-053921.
- [12] 陈世海, 杨晓钊, 李浩, 等. 我国老年人艾滋病和梅毒感染及知识行为现状 [J]. 职业与健康, 2015, 31(2): 272-275.
- [13] Hessou P H S, Glele-Ahanhanzo Y, Adekpedjou R, et al.Comparison of the prevalence rates of HIV infection between men who have sex with men (MSM) and men in the general population in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis.[J].BMC Public Health, 2019(1). DOI:10.1186/S12889-019-8000-X.
- [14] 朱文利, 徐建慧, 徐宇浩, 等. 以全面性强直 - 阵挛发作为首发症状神经梅毒误诊原因分析 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 1-4. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2022.05.001.
- [15] 唐敬柯, 彭智鹏, 梁联哨, 等. 艾滋病合并神经梅毒感染的最新研究进展 [J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(3): 203-206. DOI:10.19871/j.cnki.xfcrbz.2020.03.014.
- [16] 郑方, 高丹红, 张雨, 等. 上海市某医院艾滋病合并梅毒病例特征分析及影响因素探讨 [J]. 微生物与感染, 2022, 17(1): 30-34. DOI:10.3969/j.issn.1673-6184.2022.01.004.
- [17] Lynn W A, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination.[J].Lancet Infectious Diseases, 2004, 4(7):456-466.DOI:10.1016/S1473-3099(04)01061-8.
- [18] 汤小琳, 梁铭, 曹存巍, 等. 早期梅毒患者血清甲苯胺红不加热血清试验滴度与神经梅毒发生的相关性分析 [J]. 中国性科学, 2022, 31(6): 137-140.
- [19] Ghanem K G, Moore R D, Rompalo A M, et al.Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients.[J].Aids, 2008, 22(10):1145-1151. DOI:10.1097/QAD.0b013e32830184df.
- [20] Gonzalez H, Korálník I J, Marra C M .Neurosyph-

- ilis[J].Seminars in Neurology, 2019, 39(04):448-455. DOI:10.1055/s-0039-1688942.
- [21] 王倬, 吴洵, 王蓓, 等. 神经梅毒 60 例临床表现分析及诊治体会 [J]. 中国性科学, 2015(4): 65-67. DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2015.04.023.
- [22] Wang Z, Liu L, Shen Y Z, et al. The clinical and laboratory features of neurosyphilis in HIV-infected patients: A retrospective study in 92 patients[J]. Medicine, 2018, 97(9):6. DOI:10.1097/MD.00000000000010078.
- [23] 李琳, 王佳伟. 梅毒性视神经炎 12 例临床分析 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(7): 416-423. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.07.007.
- [24] 朱健. 78 例神经梅毒患者临床分析 [D]. 安徽: 安徽医科大学, 2021.
- [25] 谭小林, 杜东平. HIV 阴性的神经梅毒临床诊治分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(3): 375-377. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.03.024.
- [26] 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. DOI:10.35541/cjd.20190808.
- [27] 丁斯博. 水剂青霉素治疗神经梅毒前后脑脊液的临床分析 [J]. 当代医学, 2019, 25(8): 134-136. DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2019.08.059.
- [28] 刘经纬, 徐文绮, 尹跃平. 梅毒实验室检测技术及策略的进展 [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(3): 323-326. DOI:10.13419/j.cnki.aids.2021.03.30.
- [29] 高岩, 崔元斌, 龚一谦, 等. HIV 感染者/AIDS 病人抗病毒治疗服药依从性管理相关循证指南的质量评价 [J]. 护理研究, 2020, 34(3): 414-419. DOI:10.12102/j.issn.1009-6493.2020.03.014.
- [30] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(6): 481-499, 504. DOI:10.3969/j.issn.1007-8134.2018.06.001.
- [31] 冷欣颖, 邹华春, 付雷雯, 等. 2021 年美国 CDC 梅毒诊疗指南注意事项读解 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2022, 29(1): 57-63. DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2022.01.014.
- [32] 孙杰, 李爱莉, 袁阳. 苄星青霉素驱梅治疗后无症状神经梅毒发病情况的临床分析 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2018, 11(1): 20-22. DOI:10.11786/sypfbx-zz.1674-1293.20180107.
- [33] Shenoy E S, Macy E, Rowe T, et al. Evaluation and management of penicillin allergy: a review [J]. Jama, 2019, 321(2): 188-199. DOI:10.1001/jama.2018.19283.
- [34] Buitrago - Garcia D, Martí - Carvajal A J, Jimenez A, et al. Antibiotic therapy for adults with neurosyphilis [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019 (5). DOI:10.1002/14651858.cd011399.pub2.
- [35] 栾兴宝, 黄晓婕, 高艳青. 非青霉素药物治疗合并 HIV 感染梅毒的研究进展 [J]. 北京医学, 2022, 44(1): 71-73. DOI:10.15932/j.0253-9713.2022.01.016.
- [36] 鞠小玲, 杜坤, 程丰, 等. 苄星青霉素联合头孢曲松钠对早期梅毒患者皮损及血液免疫指标的影响观察 [J]. 中国性科学, 2015(2):53-56. DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2015.02.019.
- [37] Bazewicz M, Lhoir S, Makhoul D, et al. Neurosyphilis cerebrospinal fluid findings in patients with ocular syphilis [J]. Ocular Immunology and Inflammation, 2021, 29(1). DOI:10.1080/09273948.2019.1672193.
- [38] Davis J L. Ocular syphilis [J]. Current Opinion in Ophthalmology, 2015, 25(6). DOI:10.1097/ICU.0000000000000099.
- [39] 王倬, 吴洵, 王蓓, 等. 神经梅毒 60 例临床表现分析及诊治体会 [J]. 中国性科学, 2015(4): 65-67. DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2015.04.023.
- [40] 靳西龙, 许秋霞, 郭玮刚, 等. 头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒伴发精神症状的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(15): 2087-2089.
- [41] Li J, Zheng H Y. Early syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin [J]. The Journal of Infection in Developing Countries, 2014, 8(02): 228-232. DOI:10.3855/jidc.3013.
- [42] Xiao H, Liu D, Li Z, et al. Comparison of Doxycycline and Benzathine Penicillin G for the Treatment of Early Syphilis [J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2017, 25(2):107-111.

- [43] Girometti N, Junejo M H, Nugent D, et al. Clinical and serological outcomes in patients treated with oral doxycycline for early neurosyphilis[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, 76(7): 1916-1919.
- [44] 童海涛. 分析米诺环素与肌注苄星青霉素治疗梅毒对患者血清学指标及血清固定发生的影响 [J]. *中文科技期刊数据库 (全文版) 医药卫生*, 2022(1): 249-252.
- [45] French P, Gomberg M, Janier M, et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. [J]. *International Journal of Std & Aids*, 2009, 20(5):300.DOI:10.1258/ijsa.2008.008510.
- [46] Zhang R L, Wang Q Q, Zheng Z J, et al. Relationship between the high frequency of 23S rRNA point mutations in *Treponema pallidum* and low serological response rate to azithromycin treatment in China[J]. *国际皮肤性病杂志 (英文)*, 2019, 2(1):9. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-5540.2019.01.002.
- [47] Fernandez-Naval, Candela Arando, Maider Espasa, Mateu Anton, Andres Fernandez-Huerta, Miguel Silgado, Aroa Jimenez, Inmaculada Villatoro, Ana M. Gonzalez-Lopez, Juan J. Serra-Pladevall, Judit Sulleiro, Elena Pumarola, Tomas Vall-Mayans, Marti Esperalba, Juliana. Enhanced molecular typing and macrolide and tetracycline-resistance mutations of *Treponema pallidum* in Barcelona[J]. *Future microbiology*, 2019, 14(13).
- [48] Mao-Song T, Chia-Jui Y, Nan-Yao L, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy[J]. *Journal of the International Aids Society*, 2014, 17(1):18993.DOI:10.7448/IAS.17.1.18993.
- [49] 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]. *中国皮肤性病杂志*, 2017, 31(9):994-997. DOI:10.13735/j.cjdv.1001-7089.201701046.