

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.12.1298

· 论 著 ·

神经梅毒患者血脑屏障通透性与认知功能损害的相关性分析

毛晓薇¹, 王宗文², 毕晓莹^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院神经内科, 上海 200433

2. 同济大学附属天佑医院神经内科, 上海 200331

[摘要] **目的** 测定神经梅毒患者脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值(QALB), 探讨神经梅毒患者血脑屏障通透性与认知功能损害的相关性。**方法** 回顾性收集2010年1月至2018年1月海军军医大学(第二军医大学)长海医院确诊的93例抗人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性神经梅毒患者的病例资料。根据简易智力状态检查(MMSE)量表评分将患者分为认知功能障碍组(38例)与无认知功能障碍组(55例), 比较2组患者的人口学资料、临床资料、脑脊液生物化学资料。采用Pearson双变量相关分析研究神经梅毒患者血脑屏障通透性与认知功能障碍之间的相关性。**结果** 认知功能障碍组与无认知功能障碍组神经梅毒患者的性别、年龄、文化程度、婚姻状况等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者的脑脊液白细胞计数、蛋白定量、免疫球蛋白G(IgG)、IgG指数、IgG 24 h鞘内合成率、寡克隆带阳性率差异亦均无统计学意义($P > 0.05$)。认知功能障碍组患者的QALB高于无认知功能障碍组 [$(16.42 \pm 9.24) \times 10^{-3}$ vs $(3.60 \pm 1.11) \times 10^{-3}$], 差异有统计学意义($t = 10.907, P < 0.01$)。QALB偏高($> 7 \times 10^{-3}$)患者的认知功能障碍发生率高于QALB正常($\leq 7 \times 10^{-3}$)的患者, 分别为92.11% (35/38)和67.27% (37/55), 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.927, P = 0.002$)。Pearson双变量相关分析结果显示QALB与MMSE评分呈负相关($r = -0.410, P = 0.024$)。**结论** 血脑屏障损伤的神经梅毒患者易出现认知功能障碍, 血脑屏障通透性越高认知功能障碍程度越严重, 检测血脑屏障通透性有助于临床评估神经梅毒患者的智力损害情况。

[关键词] 血脑屏障; 脑脊液; 神经梅毒; 认知; 预后**[中图分类号]** R 759.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)12-1298-05

Correlation between blood-brain barrier permeability and cognitive impairment of neurosyphilis patients

MAO Xiao-wei¹, WANG Zong-wen², BI Xiao-ying^{1*}

1. Department of Neurology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Neurology, Tianyou Hospital, Tongji University, Shanghai 200331, China

[Abstract] **Objective** To determine the cerebrospinal fluid/serum albumin ratio (QALB) in patients with neurosyphilis, and to explore the correlation between the blood-brain barrier permeability and the cognitive impairment. **Methods** A retrospective study was conducted on the clinical data from 93 patients with anti-human immunodeficiency virus (HIV)-negative neurosyphilis diagnosed by Changhai Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Jan. 2010 to Jan. 2018. According to the mini-mental state examination (MMSE) score, the patients were divided into cognitive dysfunction group ($n = 38$) and non-cognitive dysfunction group ($n = 55$), and the demographic data, clinical data and cerebrospinal fluid biochemical data were compared between the two groups. Pearson bivariate correlation analysis was used to analyze the relationship between blood-brain barrier permeability and cognitive dysfunction in neurosyphilis patients. **Results** There were no significant differences in gender, age, education level, marital status, cerebrospinal fluid leukocyte count, cerebrospinal fluid protein, immunoglobulin G (IgG), IgG index, 24-h intrathecal IgG synthesis, or oligoclonal band between the cognitive dysfunction group and non-cognitive dysfunction group (all $P > 0.05$). The QALB was significantly higher in the cognitive dysfunction group than that in the non-cognitive dysfunction group [$(16.42 \pm 9.24) \times 10^{-3}$ vs $(3.60 \pm 1.11) \times 10^{-3}$, $t = 10.907, P < 0.01$]. The incidence of cognitive dysfunction was significantly

[收稿日期] 2019-09-27 **[接受日期]** 2019-11-18**[基金项目]** 上海市科委西医引导类项目(16411969900). Supported by Project of Western Medicine Guidance of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (16411969900).**[作者简介]** 毛晓薇, 硕士, 主治医师. E-mail: xiaoweimaoamtf@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161939, E-mail: bxy616@sina.com

higher in the elevated QALB ($>7 \times 10^{-3}$) patients versus the normal QALB ($\leq 7 \times 10^{-3}$) patients (92.11% [35/38] vs 67.27% [37/55], $\chi^2=7.927$, $P=0.002$). Pearson bivariate correlation analysis showed that QALB was negatively correlated with MMSE score ($r=-0.410$, $P=0.024$). **Conclusion** The neurosyphilis patients with blood-brain barrier damage are prone to cognitive dysfunction, and the higher the blood-brain barrier permeability, the more serious the cognitive dysfunction. Monitoring the permeability of blood-brain barrier can contribute to the assessment of intelligent damage in patients with neurosyphilis.

[Key words] blood-brain barrier; cerebrospinal fluid; neurosyphilis; cognition; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(12): 1298-1302]

梅毒是人类独有的疾病, 2005 年据世界卫生组织估计全球每年约有 1 200 万例新发梅毒患者^[1]。神经梅毒 (neurosyphilis) 指受苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*, *Tp*; 又称梅毒螺旋体) 感染引起的慢性中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 疾病, 可发生于 *Tp* 感染后的各个时期, 包括无症状型、间质型、主质型神经梅毒 (脊髓痨和麻痹性痴呆), 通常在感染后 3~18 个月侵入 CNS^[2]。流行病学调查结果显示, 全球神经梅毒发病率为 0.16/10 万~2.10/10 万^[3-4], 且近年发病率显著升高, 对患者家庭及社会造成沉重的负担^[5]。研究表明, 几乎所有的梅毒患者均存在 *Tp* 侵犯 CNS, 约 80% 的患者可通过免疫系统清除 *Tp*, 13.5%~20% 的患者可进展为无症状型神经梅毒 (仅有脑脊液异常), 其中 35% 经过数年甚至数十年潜伏期后可出现 CNS 症状^[6]。麻痹性痴呆是最严重的临床类型, 也是最常见的一种类型, 发病率最高可高达 49%^[7]。*Tp* 在体外不易存活, 抗原获取困难, 因而限制了对神经梅毒发病机制的研究。血脑屏障是脑内的毛细血管内皮细胞彼此紧密相连, 与周围的周细胞、星形胶质细胞及细胞外基质等紧密连接而形成的一种通透性屏障系统^[8]。CNS 可通过血脑屏障、血液、淋巴液等与其他系统相互联系, 但血脑屏障通透性在神经梅毒发病机制中的作用却鲜见报道, 本研究拟通过检测神经梅毒患者血脑屏障通透性探讨其与患者认知功能损害的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究通过海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院伦理委员会审批。回顾性收集 2010 年 1 月至 2018 年 1 月海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院确诊的 93 例抗人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 阴性神经梅毒患者的病例资料。纳入标准: (1) 神

经梅毒尚没有统一的诊断标准, 本研究中神经梅毒的诊断参照美国疾病控制中心 2015 年公布的性传播疾病治疗指南中的神经梅毒诊断标准^[9]及《梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南 (2014)》^[10]。①血清 *Tp* 颗粒凝集试验阳性, 快速血浆抗体试验阳性; ②脑脊液蛋白异常或脑脊液白细胞计数升高, 排除血液污染; ③通过墨汁、抗酸染色等排除其他引起脑脊液病变的疾病。无症状型神经梅毒诊断标准: 患者无神经系统症状, 但同时满足①②③; 有症状神经梅毒诊断标准: 有明显神经精神异常且同时满足①②③。

(2) 行腰椎穿刺脑脊液检查且血液检验结果完整。(3) 入院后行简易智力状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 量表评估。(4) 临床资料、实验室检查资料完整。排除标准: (1) 年龄 <18 岁或 >80 岁; (2) 妊娠期及哺乳期妇女; (3) 抗 HIV 阳性; (4) 合并严重原发性疾病 (如肝、肾、内分泌系统、造血系统疾病), 伴有自身抗体疾病或某些结缔组织病, 或精神疾病者; (5) 合并除神经梅毒外的其他 CNS 疾病。

1.2 临床资料收集 包括性别、年龄、文化程度、MMSE 评分、脑脊液白细胞、脑脊液蛋白、脑脊液免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、脑脊液 IgG 指数、IgG 24 h 鞘内合成率 (24-h intrathecal IgG synthesis)、脑脊液寡克隆带 (oligoclonal band)、脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值 (cerebrospinal fluid/serum albumin ratio, QALB) 等生物化学指标。

1.3 检测方法 入院后次日早晨空腹采集肘静脉血 4 mL, 离心获得血清 2 mL, 行腰椎穿刺采集脑脊液 2 mL, 均保存于 -20 °C。使用德国西门子公司全自动程序生化分析仪, 利用散射免疫比浊法测定脑脊液和血清 IgG、白蛋白水平, 分析仪自动计算脑脊液蛋白定量、QALB 和 IgG 24 h 鞘内合成率等。

1.4 评估标准 生物化学资料: QALB $>7 \times 10^{-3}$ 为偏高,提示血脑屏障损伤;成人脑脊液白细胞计数正常参考值为 $(0 \sim 8) \times 10^6/L$,脑脊液白细胞计数 $>8 \times 10^6/L$ 为异常;脑脊液蛋白正常参考值 $\leq 0.45 g/L$,脑脊液蛋白 $>0.45 g/L$ 为异常;脑脊液 IgG $>50 mg/L$ 为异常;脑脊液 IgG 指数 >0.7 为异常;IgG 24 h 鞘内合成率 $>33 mg/L$ 为异常;脑脊液寡克隆带阳性为异常。采用 MMSE 量表^[11-12]从定向力、即刻回忆、延迟回忆、视空间能力、注意力、语言水平、阅读、计算、书写能力等方面对患者进行测评,总分为 30 分;得分与受教育程度有关:文盲 ≤ 17 分、小学程度 ≤ 20 分、中学或以上 ≤ 24 分为有认知功能障碍,分值大于以上得分为无认知功能障碍。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分数表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;QALB 与 MMSE 评分的相关性采用 Pearson 双变量相关分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 患者人口学资料比较 本研究共纳入 93 例神

经梅毒患者,男 80 例、女 13 例,年龄为 22~80 岁、平均年龄为 (55.16 ± 9.62) 岁,入院前病程为 1 周至 7 年,既往接受青霉素治疗 26 例 (27.96%),受教育程度高中及以下 54 例 (58.06%)、大专及以上 39 例 (41.94%),已婚 60 例 (64.52%)、未婚 17 例 (18.28%)、离异 16 例 (17.20%)。传染途径:婚外异性不洁性接触史 23 例 (24.73%),否认不洁性接触史 67 例 (72.04%),同性性接触史 2 例 (2.15%),吸毒史 1 例 (1.08%)。

认知功能障碍组神经梅毒患者 38 例 (40.86%),男 33 例 (86.84%)、女 5 例 (13.16%),年龄为 39~71 岁,平均年龄为 (54.50 ± 7.68) 岁,受教育程度高中及以下 23 例 (60.53%)、大专及以上 15 例 (39.47%),已婚 25 例 (65.79%)、未婚 4 例 (10.53%)、离异 9 例 (23.68%);无认知功能障碍组 55 例 (59.14%),男 47 例 (85.45%)、女 8 例 (14.55%),年龄为 22~80 岁、平均年龄为 (55.62 ± 10.74) 岁,受教育程度高中及以下 31 例 (56.36%)、大专及以上 24 例 (43.64%),已婚 35 例 (63.64%)、未婚 13 例 (23.64%)、离异 7 例 (12.73%)。2 组患者在性别、年龄、文化程度、婚姻状况方面的差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 认知功能障碍与无认知功能障碍组神经梅毒患者人口学资料比较

Tab 1 Comparison of demographic data of neurosyphilis patients between cognitive dysfunction group and non-cognitive dysfunction group

Index	Cognitive dysfunction <i>N</i> =38	Non-cognitive dysfunction <i>N</i> =55	Statistic	<i>P</i> value
Male <i>n</i> (%)	33 (86.84)	47 (85.45)	$\chi^2=0.036$	0.850
Age (year), $\bar{x} \pm s$	54.50 ± 7.68	55.62 ± 10.74	$t=0.335$	0.586
Education <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.160$	0.693
High school and below	23 (60.53)	31 (56.36)		
Above high school	15 (39.47)	24 (43.64)		
Marital status <i>n</i> (%)			$\chi^2=3.697$	0.157
Married	25 (65.79)	35 (63.64)		
Unmarried	4 (10.53)	13 (23.64)		
Divorced	9 (23.68)	7 (12.73)		

2.2 患者脑脊液检测结果比较 93 例神经梅毒患者脑脊液中白细胞计数为 $(34.61 \pm 6.83) \times 10^6/L$ 、蛋白定量为 $(0.60 \pm 0.31) g/L$ 、QALB 为 $(7.74 \pm 2.63) \times 10^{-3}$ 、IgG 为 $(279.14 \pm 179.19) mg/L$ 、IgG 指数为 0.99 ± 0.52 、IgG 24 h 鞘内合成率为 $(797.55 \pm 231.67) mg/L$,93 例患者中脑脊液寡克隆带阳性 72 例 (77.42%)。见表 2,认知功能障

碍组神经梅毒患者 QALB 高于无认知功能障碍组 [$(16.42 \pm 9.24) \times 10^{-3}$ vs $(3.60 \pm 1.11) \times 10^{-3}$],差异有统计学意义 ($t=10.907, P < 0.01$);2 组患者的脑脊液白细胞计数、脑脊液蛋白、脑脊液 IgG、脑脊液 IgG 指数、IgG 24 h 鞘内合成率、脑脊液寡克隆带阳性率差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

表 2 认知功能障碍与无认知功能障碍组神经梅毒患者脑脊液检测结果比较

Index	Cognitive dysfunction N=38	Non-cognitive dysfunction N=55	Statistic	P value
WBC count (L^{-1} , $\times 10^6$), $\bar{x} \pm s$	36.33 \pm 10.70	33.79 \pm 9.68	$t=0.359$	0.721
CSF protein ρ_B ($g \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	0.66 \pm 0.15	0.57 \pm 0.29	$t=0.923$	0.358
QALB ($\times 10^{-3}$), $\bar{x} \pm s$	16.42 \pm 9.24	3.60 \pm 1.11	$t=10.907$	<0.01
> 7×10^{-3} n (%)	35 (92.11)	37 (67.27)	$\chi^2=7.927$	0.002
$\leq 7 \times 10^{-3}$ n (%)	3 (7.89)	18 (32.73)		
IgG ρ_B ($mg \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	311.31 \pm 12.21	263.82 \pm 186.02	$t=1.198$	0.234
IgG index $\bar{x} \pm s$	1.01 \pm 0.27	0.94 \pm 0.25	$t=0.985$	0.152
24-h IgG Syn ρ_B ($mg \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	852.83 \pm 287.91	732.51 \pm 210.41	$t=0.429$	0.671
OB positive n (%)	31 (81.58)	41 (74.55)	$\chi^2=0.636$	0.431

WBC: White blood cell; CSF: Cerebrospinal fluid; QALB: Cerebrospinal fluid/serum albumin ratio; IgG: Immunoglobulin G; IgG Syn: Intrathecal immunoglobulin G synthesis; OB: Oligoclonal band

2.3 QALB 正常组与偏高组认知功能障碍患病率的比较 QALB 正常 ($\leq 7 \times 10^{-3}$) 的神经梅毒患者 21 例 (22.58%), QALB 偏高 ($> 7 \times 10^{-3}$) 者 72 例 (77.42%)。见表 2, QALB 偏高组神经梅毒患者认知功能障碍发生率高于 QALB 正常组, 分别为 92.11% (35/38) 和 67.27% (37/55), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.927$, $P=0.002$)。

2.4 血脑屏障通透性与 MMSE 评分的相关性分析结果 Pearson 双变量相关分析结果显示, QALB 与 MMSE 评分呈负相关 ($r=-0.410$, $P=0.024$), 表明血脑屏障通透性越高, 神经梅毒患者认知功能障碍程度越严重。MMSE 评分与脑脊液白细胞计数、脑脊液蛋白、脑脊液 IgG、脑脊液 IgG 指数、IgG 24 h 鞘内合成率均无明显相关性 (P 均 > 0.05)。见表 3。

表 3 神经梅毒患者脑脊液指标与 MMSE 评分的 Pearson 双变量相关分析

Tab 3 Pearson bivariate correlation analysis between cerebrospinal fluid index and MMSE score in patients with neurosyphilis

Cerebrospinal fluid index	r value	P value
WBC count	0.178	0.348
CSF protein	0.292	0.157
QALB	-0.410	0.024
IgG	0.173	0.362
IgG index	-0.135	0.476
24-h IgG Syn	0.233	0.323

MMSE: Mini-mental state examination; WBC: White blood cell; CSF: Cerebrospinal fluid; QALB: Cerebrospinal fluid/serum albumin ratio; IgG: Immunoglobulin G; IgG Syn: Intrathecal immunoglobulin G synthesis

3 讨论

多种神经系统疾病的发生、发展都伴随着血脑屏障结构和功能的破坏^[13-14]。对血脑屏障与认知损害的研究发现, 血脑屏障功能障碍在认知障碍和痴呆的病理生理机制中起重要作用^[15], 90% 以上的阿尔茨海默病患者存在血脑屏障受损^[16]。当血脑屏障破坏时, 血清白蛋白能透过血脑屏障进入脑脊液, 使脑脊液白蛋白水平升高。由于脑脊液白蛋白不是在 CNS 合成和代谢, 全部来自血液, 因此其可作为判断血脑屏障完整与否的指标^[17]。在临床研究及实践中常用 QALB 反映血脑屏障的完整性, 其能特异性地反映血脑屏障的损伤程度, 但对疾病无特异性。

多项研究从 Tp 对宿主的侵袭、机体免疫应答及免疫调节、血脑屏障的结构特征等方面对神经梅毒的发病机制进行探讨^[18-20], 但迄今为止仍不明确。脑脊液中检出 Tp 表明 Tp 已突破血脑屏障进入 CNS, 即血脑屏障的结构已受到破坏, 因而 Tp 侵入 CNS 可能与血脑屏障通透性破坏有关。因此, 本研究采用 QALB 作为血脑屏障损伤的评价指标, 探讨其与神经梅毒患者认知损害程度的相关性。

本研究结果显示, 神经梅毒发病后脑脊液白细胞计数、蛋白定量、IgG、IgG 指数、IgG 24 h 鞘内合成率、寡克隆带出现异常改变, 与文献报道^[21]一致, 但上述指标在认知功能障碍组与无认知功能障碍组神经梅毒患者之间差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。通常认为, 脑脊液白细胞计数及蛋白定量异常是提示神经梅毒的证据, 但其他原因引起的 CNS 损害也可出现脑脊液白细胞及蛋白升

高,因此特异性较低。本研究结果显示认知功能障碍组神经梅毒患者的 QALB 高于无认知功能障碍组,且 QALB 与 MMSE 评分呈负相关,即血脑屏障通透性越高,神经梅毒患者认知功能障碍程度越严重。其可能机制为血脑屏障通透性增高,使促进认知障碍的神经毒性物质,如促炎细胞因子、脂质等进入 CNS^[22-23],并且血脑屏障损伤后屏障功能恢复较慢,故损害持续较久,从而加重认知障碍。

综上所述,本研究结果显示血脑屏障损伤的神经梅毒患者易出现认知功能障碍,两者的相关性有助于临床病情的预判。本研究为单中心、小样本研究,尚需多中心、大样本、长期随访临床试验进一步确认神经梅毒患者血脑屏障通透性与认知功能损害的关系,并寻求有效的预防措施,这对早期神经梅毒患者的临床治疗具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2005 supplement: syphilis surveillance report[M]. Atlanta: Department of Health & Human Services, 2006: 1-24.
- [2] GONZALEZ H, KORALNIK I J, MARRA C M. Neurosyphilis[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39: 448-455.
- [3] ROPPER A H. Neurosyphilis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 1358-1363.
- [4] 蔡胜男,许东梅,张琳,闫会文,黄宇明,伦文辉. 麻痹性痴呆型神经梅毒的临床特征和预后分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24: 818-820, 827.
- [5] ZOU Y, LIAO Y, LIU F, CHEN L, SHEN H, HUANG S, et al. The annual economic burden of syphilis: an estimation of direct, productivity, and intangible costs for syphilis in Guangdong Initiative for Comprehensive Control of Syphilis Sites[J]. *Sex Transm Dis*, 2017, 44: 671-677.
- [6] BERGER J R, DEAN D. Neurosyphilis[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121: 1461-1472.
- [7] 许卜方,王千秋. 神经梅毒发病机制的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2018, 32: 1447-1450.
- [8] HO E L, SPUDICH S S. Neurosyphilis and the impact of HIV infection[J]. *Sex Health*, 2015, 12: 148-154.
- [9] WORKOWSKI K A, BOLAN G A; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2015, 64(RR-03): 1-137.
- [10] 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、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47: 365-372.
- [11] BEAUCHEMIN P, LAFORCE R Jr. Neurocognitive changes in tertiary neurosyphilis: a retrospective chart review[J]. *Can J Neurol Sci*, 2014, 41: 452-458.
- [12] 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: 49-52.
- [13] ORTIZ G G, PACHECO-MOISÉS F P, MACÍAS-ISLAS M Á, FLORES-ALVARADO L J, MIRELES-RAMÍREZ M A, GONZÁLEZ-RENOVATO E D, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45: 687-697.
- [14] PESCHILLO S, CAPORLINGUA A, DIANA F, CAPORLINGUA F, DELFINI R. New therapeutic strategies regarding endovascular treatment of glioblastoma, the role of the blood-brain barrier and new ways to bypass it[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 1078-1082.
- [15] MONTAGNE A, BARNES S R, SWEENEY M D, HALLIDAY M R, SAGARE A P, ZHAO Z, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus[J]. *Neuron*, 2015, 85: 296-302.
- [16] SPROTT R L. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45: 2-4.
- [17] WEIDLE U H, NIEWÖHNER J, TIEFENTHALER G. The blood-brain barrier challenge for the treatment of brain cancer, secondary brain metastases, and neurological diseases[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2015, 12: 167-177.
- [18] LUTHRA A, ANAND A, HAWLEY K L, LEDOYT M, LA VAKE C J, CAIMANO M J, et al. A homology model reveals novel structural features and an immunodominant surface loop/opsonic target in the *Treponema pallidum* BamA Ortholog TP_0326[J]. *J Bacteriol*, 2015, 197: 1906-1920.
- [19] MUSHER D M. Editorial commentary: polymerase chain reaction for the *tpp47* gene: a new test for neurosyphilis[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63: 1187-1188.
- [20] DRAGO F, JAVOR S, PARODI A. Neurosyphilis: from infection to autoinflammation?[J]. *Int J STD AIDS*, 2016, 27: 327-328.
- [21] 罗朝晖,郑嵘. 梅毒患者脑脊液中梅毒抗体水平 白介素水平与神经损害的关系研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19: 61-63.
- [22] CORDATO D J, DJEKIC S, TANEJA S R, MALEY M, BERAN R G, CAPPELEN-SMITH C, et al. Prevalence of positive syphilis serology and meningovascular neurosyphilis in patients admitted with stroke and TIA from a culturally diverse population (2005-09)[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20: 943-947.
- [23] BELL R D, ZLOKOVIC B V. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118: 103-113.