

• 传染性疾病专题

# 不同时期苄星青霉素治疗妊娠期梅毒 对患者免疫功能和妊娠结局的影响

李华燕

[苏州高新区(虎丘区)疾病预防控制中心综合科, 江苏 苏州 215011]

**摘要:** **目的** 探讨不同时期采用苄星青霉素治疗妊娠期梅毒患者, 对其临床疗效、免疫功能、妊娠结局的影响, 为临床治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2019 年 12 月至 2021 年 12 月苏州高新区(虎丘区)疾病预防控制中心通过预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播管理信息系统收集的苏州市高新区 80 例妊娠期梅毒患者的临床资料, 根据孕周的不同将其分为孕中晚期组(孕周  $>12$  周)和孕早期组(孕周  $\leq 12$  周), 各 40 例。两组患者均接受苄星青霉素治疗。对比两组患者的临床疗效, 治疗前后免疫功能指标, 娩出后 1、5 min 新生儿 Apgar 评分, 以及妊娠结局、母婴快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)结果、新生儿先天性梅毒确诊情况。**结果** 孕早期组患者临床总有效率显著高于孕中晚期组; 与治疗前比, 治疗后两组患者  $CD4^+$  百分比、 $CD4^+/CD8^+$  比值均显著升高, 且孕早期组显著高于孕中晚期组;  $CD8^+$  百分比显著降低, 且孕早期组显著低于孕中晚期组; 孕早期组患者足月分娩率显著高于孕中晚期组; 孕早期组新生儿娩出后 1、5 min Apgar 评分  $\geq 7$  分者占比显著高于孕中晚期组; 孕早期组母婴 RPR 滴度  $\geq 1:8$  的占比明显低于孕中晚期组; 孕早期组新生儿先天性梅毒的发生率显著低于孕中晚期组(均  $P<0.05$ )。**结论** 相比较于孕中晚期治疗, 妊娠期梅毒患者于孕早期给予苄星青霉素治疗可更有效提高临床疗效, 提高患者免疫功能, 且有利于改善妊娠结局与新生儿健康, 效果显著。

**关键词:** 妊娠期梅毒; 苄星青霉素; 妊娠结局; 免疫功能

中图分类号: R759.1+5

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0001.04

## Effects of Benzathine penicillin in the treatment of syphilis during pregnancy in different periods on immune function and pregnancy outcomes of patients

LI Huayan

[General Department, Suzhou National Hi-tech District (Huqiu District) Center for Disease Control and Prevention, Suzhou, Jiangsu 215011, China]

**Abstract: Objective** To explore the effects of Benzathine penicillin in the treatment of syphilis during pregnancy in different periods on the clinical efficacy, immune function and pregnancy outcome, to provide basis for clinical treatment. **Methods** The clinical data of 80 syphilis during pregnancy in Suzhou national hi-tech district collected by Suzhou National Hi-tech District (Huqiu District) Center for Disease Control and Prevention from December 2019 to December 2021, through the management information system for prevention of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B were retrospectively analyzed, they were divided into the middle and late pregnancy group (gestational week  $> 12$  weeks) and the early pregnancy group (gestational week  $\leq 12$  weeks) according to the different of gestational weeks, with 40 in each group. Patients in the both groups received the treatment of Benzathine penicillin. The clinical efficacy, immune function indexes before and after treatment, neonatal Apgar score 1 and 5 minutes after delivery, as well as pregnancy outcomes, the result of maternal and infant rapid plasma reagin circle card test (RPR), the diagnosis of congenital syphilis in newborns were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate in the early pregnancy group was significantly higher than that in the middle and late pregnancy group; compared with before treatment, the percentage of  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  ratio of patients in the two groups significantly increased after treatment, and the early pregnancy group was significantly higher than the middle and late pregnancy group, the percentage of  $CD8^+$  of patients significantly decreased, and the early pregnancy group was significantly lower than the middle and late pregnancy group; the full-term delivery rate in the early pregnancy group was significantly higher than that in the middle and late pregnancy group; the proportion of newborns with Apgar score  $\geq 7$  1 and 5 minutes after delivery in the early pregnancy group was significantly higher than that in the middle and late pregnancy group; the proportion of maternal and infant RPR titer  $\geq 1:8$  in the early pregnancy group was significantly lower than that in the middle and late pregnancy group;

**作者简介:** 李华燕, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 妇幼保健、母婴阻断工作。

the incidence of neonatal congenital syphilis in the early pregnancy group was significantly lower than that in the middle and late pregnancy group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with the treatment in the middle and late pregnancy, the treatment of Benzathine penicillin in the early pregnancy for patients with syphilis during pregnancy can improve the clinical efficacy of patients more effectively, enhance the patients' immune function, and help to improve the pregnancy outcome and newborn health, with a remarkable effect.

**Keywords:** Syphilis during pregnancy; Benzathine penicillin; Pregnancy outcome; Immune function

梅毒是临床上常见的慢性传播性疾病,该疾病因患者感染苍白螺旋体(梅毒螺旋体)而引起。相关资料指出,妊娠期梅毒在影响患者自身健康的同时,对胎儿的生长发育与分娩也会产生一定的阻碍,并可增加不良妊娠结局与新生儿先天性梅毒的发生风险<sup>[1]</sup>。妊娠期梅毒患者常采用苄星青霉素治疗,用药后 0.5 h 血药浓度即可达到峰值,且药效持续时间久,其可抑制细菌细胞壁形成,对繁殖期的梅毒螺旋体有较好的抑制效果<sup>[2]</sup>。但有研究显示,妊娠时间越长,胎儿感染梅毒的风险越高,采用苄星青霉素在不同孕周治疗梅毒的效果也存在差异<sup>[3]</sup>。因此,本研究旨在探讨不同时期采用苄星青霉素治疗妊娠期梅毒患者的疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2019 年 12 月至 2021 年 12 月苏州高新区(虎丘区)疾病预防控制中心通过全国性病防治管理信息系统收集的苏州市 80 例妊娠期梅毒患者的临床资料,根据孕周的不同分为孕中晚期组(孕周  $> 12$  周)和孕早期组(孕周  $\leq 12$  周),各 40 例。孕中晚期组患者年龄 25~36 岁,平均  $(30.50 \pm 2.18)$  岁;初产妇 22 例,经产妇 18 例;梅毒分期<sup>[4]</sup>:潜伏期 28 例,一期 8 例,二期 4 例。孕早期组患者年龄 25~37 岁,平均  $(31.00 \pm 2.21)$  岁;初产妇 19 例,经产妇 21 例;梅毒分期:潜伏期 30 例,一期 6 例,二期 4 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),组间具有可比性。纳入标准:符合《妊娠合并梅毒的诊断和处理专家共识》<sup>[5]</sup>中的相关标准者;孕期尚未行规范化梅毒治疗者;单胎妊娠者等。排除标准:临床资料缺失者;患有心脏病等重大疾病者;异位妊娠者等。本研究经苏州高新区(虎丘区)疾病预防控制中心医学伦理委员会批准。

**1.2 治疗方法** 患者均接受相关检查,给予两组患者注射用苄星青霉素(华北制药股份有限公司,国药准字 H20044727,规格:120 万 U)治疗,两侧臀部肌肉注射,240 万 U/次,1 次/周,3 周为 1 个疗程。所有患者均在治疗 1 个疗程后进行快速血浆反应素环状卡片试验(RPR),若滴度下降程度小于 2 倍稀释度或滴度由阴性转为转阳,则继续给予 1 个疗程的治疗。在分娩后即刻给予新生儿苄星青霉素肌注,剂量为 5 万 U/kg 体质量。整个治疗期间禁止性生活。

**1.3 观察指标** ①临床疗效。参照《梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)》<sup>[6]</sup>中关于梅毒的相关标准对患者的治疗效果进行评估,硬下疳、皮疹等临床症状消失,RPR 检查结果显示阴性为痊愈;硬下疳、皮疹等临床症状大幅缓解,血清 RPR 滴度下降  $> 4$  倍稀释度为显效;硬下疳、皮疹等临床症状有所缓解,体征有所改善,2 倍稀释度  $<$  血清 RPR 滴度下降  $\leq 4$  倍稀释度为有效;硬下疳、皮疹等临床症状无变化或有所恶化,血清 RPR 滴度下降  $\leq 2$  倍稀释度甚至增高为无效。总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。②免疫功能指标。治疗前后取两组患者晨间空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 的转速离心 10 min,取血清,采用流式细胞仪检测  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  百分比,并计算  $CD4^+/CD8^+$  比值。③妊娠结局。记录两组患者最终的妊娠结局,主要包括早产、死胎及足月胎儿。④新生儿 Apgar 评分。于娩出后 1、5 min 根据 Apgar 评分<sup>[7]</sup>标准评估新生儿身体状况,分值为 10 分,正常:评分  $> 7$  分;轻度窒息:评分 4~7 分;重度窒息:评分  $< 4$  分。⑤母婴 RPR 滴度与新生儿先天性梅毒确诊情况。通过 RPR 检查,统计母体和婴儿的 RPR 滴度情况;参照《新生儿先天性梅毒的诊断与治疗》<sup>[8]</sup>评估新生儿先天性梅毒确诊情况。

**1.4 统计学方法** 使用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据,计数资料(临床疗效、妊娠结局、母婴 RPR 滴度、新生儿先天性梅毒确诊情况)以[例(%)]表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料(免疫功能指标、新生儿 Apgar 评分)经 K-S 检验均符合正态分布,以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 孕早期组患者临床总有效率显著高于孕中晚期组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者免疫功能指标水平比较** 与治疗前比,治疗后两组患者  $CD4^+$  百分比、 $CD4^+/CD8^+$  比值均显著升高,且孕早期组显著高于孕中晚期组; $CD8^+$  百分比显著降低,且孕早期组显著低于孕中晚期组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患者妊娠结局比较** 孕中晚期组足月分娩、早产胎儿及死胎分别为 28 例、11 例、1 例;孕早期组足月分

娩、早产胎儿及死胎分别为 37 例、3 例、0 例，孕早期组足月分娩率显著高于孕中晚期组，早产率显著低于孕中晚期组，差异均有统计学意义 ( $\chi^2=6.646, 5.541$ ，均  $P<0.05$ )；两组患者死胎率比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.000$ ， $P>0.05$ )。

**2.4 两组新生儿 Apgar 评分比较** 孕早期组新生儿娩出后 1、5 min Apgar 评分  $\geq 7$  分的占比显著高于孕中晚期组，差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )；两组新生儿娩出后 1、5 min Apgar 评分 4~6 分、 $<4$  分的占比比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 3。

**2.5 两组母婴 RPR 滴度与新生儿先天性梅毒确诊情况比较** 孕早期组母婴 RPR 滴度  $\geq 1:8$  的占比显著低于孕中晚期组；孕早期组中确诊为新生儿先天性梅毒的发生率显著低于孕中晚期组，差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )，见表 4。

### 3 讨论

妊娠期梅毒是指妊娠期患者感染梅毒螺旋体的慢性疾病，其中梅毒螺旋体可通过胎盘进行传播，引起产妇流产或早产，同时也增加了胎儿患有先天性梅毒的可能性<sup>[9]</sup>。苄星青霉素为青霉素 G 长效制剂，通过抑制细胞壁合成，损坏螺旋体细胞壁的完整性，从而发挥杀菌作用，可有效对抗梅毒螺旋体，缓解患者临床症状<sup>[10]</sup>。妊娠期患者感染梅毒后，其病情较为隐匿，极易被忽视；在病情恶化后进行治疗，治疗难度大大增加，治疗风险明显上升。治疗时机的选择不同，妊娠结局和胎儿身体状况也相差较大，妊娠早期进行治疗的患者，妊娠结局和胎儿的身体状况显著优于妊娠中晚期治疗者<sup>[11-12]</sup>。

妊娠期梅毒患者妊娠时间越长，胎儿的感染风险越高，RPR 滴度越高，治疗时机越晚，母婴的不良妊娠结局风险越高<sup>[13]</sup>。本研究结果显示，孕早期组患者的临床疗效、足

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
孕中晚期组	40	9(22.50)	10(25.00)	9(22.50)	12(30.00)	28(70.00)
孕早期组	40	13(32.50)	19(47.50)	6(15.00)	2(5.00)	38(95.00)
$\chi^2$ 值						8.658
$P$ 值						$<0.05$

表 2 两组患者免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
孕中晚期组	40	27.35 $\pm$ 3.76	31.95 $\pm$ 5.89*	25.80 $\pm$ 4.09	24.06 $\pm$ 2.52*	1.06 $\pm$ 0.43	1.27 $\pm$ 0.25*
孕早期组	40	27.41 $\pm$ 3.91	36.52 $\pm$ 4.36*	23.83 $\pm$ 5.47	21.03 $\pm$ 1.47*	1.15 $\pm$ 0.52	1.52 $\pm$ 0.22*
$t$ 值		0.070	3.944	1.824	6.569	0.844	4.748
$P$ 值		$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$

注：与治疗前比，\* $P<0.05$ 。

表 3 两组新生儿娩出后 Apgar 评分比较 [例 (%)]

组别	例数	娩出后 1 min Apgar 评分			娩出后 5 min Apgar 评分		
		$\geq 7$ 分	4~6 分	$<4$ 分	$\geq 7$ 分	4~6 分	$<4$ 分
孕中晚期组	39	18(46.15)	14(35.90)	7(17.95)	24(61.54)	11(28.21)	4(10.26)
孕早期组	40	28(70.00)	10(25.00)	2(5.00)	33(82.50)	6(15.00)	1(2.50)
$\chi^2$ 值		4.617	1.109	2.123	4.318	2.039	0.909
$P$ 值		$<0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$>0.05$

表 4 两组母婴 RPR 滴度与新生儿先天性梅毒确诊情况比较 [例 (%)]

组别	例数	母体		婴儿		新生儿先天性梅毒
		$\geq 1:8$	$<1:8$	$\geq 1:8$	$<1:8$	
孕中晚期组	39	18(46.15)	21(53.85)	18(46.15)	21(53.85)	13(33.33)
孕早期组	40	10(25.00)	30(75.00)	8(20.00)	32(80.00)	5(12.50)
$\chi^2$ 值			3.862		6.117	4.872
$P$ 值			$<0.05$		$<0.05$	$<0.05$

注：RPR：快速血浆反应素环状卡片试验。



月胎儿分娩率显著高于孕中晚期组,提示孕早期给予妊娠期梅毒患者苄星青霉素治疗可有效提高治疗效果,改善妊娠结局。研究指出,妊娠期女性处于免疫耐受状态,且随着孕期的延长,孕妇免疫抑制程度有逐渐升高的趋势,而感染梅毒螺旋体后也会进一步加剧孕妇的免疫失衡与免疫抑制程度,从而使梅毒螺旋体无法被彻底清除,使感染持续化,促进病情进展<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,治疗后孕早期组患者 $CD4^+$ 百分比、 $CD4^+/CD8^+$ 比值均显著高于孕中晚期组, $CD8^+$ 百分比显著低于孕中晚期组,提示相对于孕中晚期阶段,孕早期阶段给予妊娠期梅毒患者苄星青霉素治疗可更有效提高患者的免疫功能,缓解机体免疫耐受。分析可能为,孕早期妊娠期梅毒患者其免疫抑制程度相对较低,而苄星青霉素抗梅毒治疗后更有利于机体清除梅毒螺旋体,减轻机体免疫抑制状态,促进患者免疫功能的恢复<sup>[16-18]</sup>。

RPR 滴度是诊断和评价治疗效果的重要指标,当孕妇处于孕早期时,胎儿与孕妇之间仍具有隔绝性,胎儿主要经绒毛膜内滋养细胞吸收营养,因此孕早期梅毒螺旋体对胎儿的感染率低<sup>[19-20]</sup>。采用苄星青霉素治疗可直接对梅毒螺旋体产生作用,使其自溶细胞壁破裂,最终导致梅毒螺旋体凋亡,阻断了梅毒在母婴之间的传播,因此早期治疗可显著降低 RPR 滴度,有效控制母婴的梅毒<sup>[21-22]</sup>。本研究结果显示,孕早期组新生儿 1、5 min Apgar 评分 $\geq 7$ 分者的占比显著高于孕中晚期组,母婴 RPR 滴度 $\geq 1:8$ 的占比显著低于孕中晚期组,确诊为先天性梅毒的新生儿占比显著低于孕中晚期组,提示孕早期给予妊娠期梅毒患者苄星青霉素治疗可有效改善新生儿的身体状况,降低母婴 RPR 滴度。

综上,孕早期给予妊娠期梅毒患者苄星青霉素治疗可有效提高临床疗效,提高患者免疫功能,且有利于改善妊娠结局与新生儿身体状况,效果显著,建议临床推广。

## 参考文献

- [1] 俞加正,祁锋,李响芝. 120 例妊娠期梅毒患者治疗情况和母婴结局分析[J]. 中国性科学, 2016, 25(9): 57-59.
- [2] 郭育,刘娟,张春利,等. 不同青霉素治疗妊娠期梅毒对产妇外周血肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-2、白介素-4 及新生儿预后的影响[J]. 中国性科学, 2022, 31(2): 59-63.
- [3] 陈琦瑛,史晓梁. 不同孕期治疗妊娠期梅毒对妊娠结局及新生儿梅毒感染情况的影响[J]. 中国性科学, 2016, 25(3): 65-67.
- [4] 朱邦勇,陈怀忠,李世慎,等. 不同血清学抗体检测结果在梅毒分期中的应用[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(7): 766-768.
- [5] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组,樊尚荣. 妊娠合并梅毒的诊断和处理专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(2): 158-160.
- [6] 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、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(5): 365-372.
- [7] 雷凤琼,冯春,周倩. 瑞芬太尼主导多维模式分娩镇痛对新生儿 Apgar 评分的影响及镇痛效果[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(17): 2771-2773.
- [8] 雷巧玲. 新生儿先天性梅毒的诊断与治疗[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(3): 58-60.
- [9] 陈凤娥,葛建芹. 不同孕周使用头孢曲松钠序贯苄星青霉素治疗妊娠期梅毒对孕妇氧化应激水平和新生儿健康状况的影响[J]. 四川医学, 2020, 41(6): 601-604.
- [10] 章艳玲,郭俏璇,覃亦伟,等. 妊娠合并梅毒的临床特点与预防方法分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(5): 138-140.
- [11] 王燕,陆秋娟. 不同妊娠期梅毒治疗对妊娠不良结局以及婴儿先天性梅毒的影响[J]. 中国性科学, 2017, 26(1): 51-54.
- [12] 张晓辉,郭利芳,白晓霞,等. 妊娠期梅毒治疗对新生儿血清学检测结果的影响[J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(2): 93-96.
- [13] 王彩娟,戴玲燕. 妊娠合并梅毒患者不同治疗时期梅毒抗体滴度变化及妊娠结局研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(5): 622-624.
- [14] 魏然,马萍,车雅敏. 妊娠梅毒患者外周血 T/B/NK 淋巴细胞亚群检测及分析[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(1): 64-67.
- [15] 易江华,翁智胜,李晓辉,等. 育龄期隐性梅毒血清固定患者的细胞免疫功能[J]. 广东医学, 2016, 37(2): 51-52.
- [16] 刘丽琴,焦婷,韩长元,等. 妊娠梅毒患者外周血 T 淋巴细胞亚群检测的临床意义[J]. 现代实用医学, 2017, 29(8): 1080-1081.
- [17] 张弘,许向前,王秋风,等. 梅毒血清固定女性妊娠前后免疫功能检测分析[J]. 中国处方药, 2019, 17(11): 162-163.
- [18] 王秋风,郑艳,吴雪琴. 梅毒血清固定孕妇不同孕期外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞水平分析[J]. 海南医学, 2020, 31(10): 1245-1247.
- [19] 尹涛. 苄星青霉素联合头孢三嗪对梅毒患者的疗效及对其 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 114-118.
- [20] 朱海军,吉向丽,李芳芳,等. 87 例妊娠梅毒患者临床特征和妊娠结局的回顾性分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(7): 407-409, 414.
- [21] 郭莉,钟慧. 不同妊娠期梅毒治疗对妊娠不良结局以及婴儿先天性梅毒的影响研究[J]. 中国性科学, 2018, 27(7): 85-88.
- [22] 廖湘竹,钟雪莉,吴铁西,等. 孕早期抗梅毒治疗对妊娠期梅毒孕妇妊娠结局及新生儿预后的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 116-119.