

头孢曲松联合苄星青霉素对梅毒患者免疫功能的影响及安全性分析

崖顺波¹, 陆桂甫^{2*}

(1. 环江毛南族自治县疾病预防控制中心药房; 2. 环江毛南族自治县疾病预防控制中心皮肤性病门诊, 广西 河池 547100)

【摘要】目的 探讨头孢曲松联合苄星青霉素对梅毒患者免疫功能及 1 型辅助性 T 淋巴细胞 / 2 型辅助性 T 淋巴细胞 (Th1/Th2)、白细胞介素 -2 (IL-2)、白细胞介素 -10 (IL-10) 水平的影响。**方法** 以随机数字表法将环江毛南族自治县疾病预防控制中心 2020 年 1 月至 2022 年 3 月收治的 75 例梅毒患者分为对照组 (37 例, 单纯使用苄星青霉素治疗 3 周)、观察组 (38 例, 头孢曲松治疗 2 周后停药 2 周, 再使用苄星青霉素治疗 3 周)。比较两组患者治疗后 3 个月临床疗效, 皮损症状消退时间, 治疗后 1、2、3 个月甲苯胺红不加热血清试验 (TRUST) 转阴情况, 治疗前、治疗后 3 个月外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值, Th1、Th2 百分比、Th1/Th2 比值及血清 IL-2、IL-10 水平, 以及不良反应发生情况。**结果** 与对照组比, 观察组患者的总有效率显著升高, 与对照组比, 观察组患者的皮损各种症状消退时间显著缩短; 治疗后 1~3 个月两组 TRUST 转阴患者占比均逐渐升高, 且不同时间点观察组均高于对照组; 与治疗前比, 治疗后 3 个月两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值, 以及 Th1 百分比、Th1/Th2 比值、血清 IL-2 均显著升高, 观察组高于对照组; 两组患者外周血 CD8⁺ 百分比、Th2 百分比及血清 IL-10 水平均显著降低, 观察组低于对照组 (均 $P < 0.05$); 对照组与观察组患者不良反应总发生率分别为 16.22% (6/37)、21.05% (8/38), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 头孢曲松联合苄星青霉素可以提高梅毒患者治疗效果, 缩短皮损症状消退时间, 提高 TRUST 转阴率, 并能够提高患者的免疫功能, 且安全性良好。

【关键词】 梅毒; 头孢曲松; 苄星青霉素; 免疫功能; 1 型辅助性 T 淋巴细胞; 2 型辅助性 T 淋巴细胞

【中图分类号】 R759.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.07.0092.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.07.030

梅毒是一种性传播疾病, 梅毒螺旋体感染会引起身体皮肤黏膜甚至内脏系统的病变, 主要的传染方式有 3 种: 直接性接触、血液传播及母婴传播。目前临床治疗梅毒的主要方法有抗菌与抗病毒疗法。苄星青霉素为常用的抗菌药物, 其可以通过抑制细菌细胞壁的合成达到杀菌的效果, 但由于药物吸收较慢, 且血药浓度较低, 可能导致转阴时间长、血清固定问题的出现^[1]。头孢曲松钠是临床第 3 代头孢菌素, 其抗菌谱广, 可通过有效杀灭梅毒螺旋杆菌, 促进快速血浆反应素环状卡片试验 (RPR) 转阴, 提高治疗效果; 且其半衰期长, 组织穿透力强, 能够穿过血脑屏障进入脑脊液, 维持脑脊液中药物浓度, 与苄星青霉素联合使用能够起到协同抗菌作用^[2]。本研究旨在分析头孢曲松联合苄星青霉素治疗梅毒的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将环江毛南族自治县疾病预防控制中心 2020 年 1 月至 2022 年 3 月收治的 75 例梅毒患者分为对照组 (37 例)、观察组 (38 例)。对照组中男、女患者分别为 17、20 例; 病程 2~9 个月, 平均

(5.01±0.33) 个月; 年龄 25~50 岁, 平均 (35.38±2.52) 岁。观察组中男、女患者分别为 18、20 例; 病程 2~9 个月, 平均 (5.12±0.32) 个月; 年龄 25~51 岁, 平均 (35.41±2.24) 岁。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《2015 年英国梅毒管理指南解读》^[3] 中梅毒相关诊断标准者; 甲苯胺红不加热血清试验 (TRUST) 检测结果为阳性者; 人免疫缺陷病毒 (HIV) 抗体检查结果呈阴性者; 初次治疗者; 硬下疳、硬化性淋巴结炎者等。排除标准: 对本研究使用药物过敏者; 免疫功能缺陷者; 先天性梅毒患者等。研究通过院内医学伦理委员会批准, 患者或家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者使用注射用苄星青霉素 [石药集团中诺药业 (石家庄) 有限公司, 国药准字 H20033291, 规格: 120 万 U] 进行肌肉注射, 240 万 U/次, 1 次/周, 治疗 3 次。观察组患者使用头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗, 将 2 g 注射用头孢曲松钠 (昆明积大制药股份有限公司, 国药准字 H53020500, 规格: 2.0 g/支) 加入 200 mL 0.9% 的氯化钠溶液中稀释进行静脉滴注, 1 次/d, 治疗 2 周, 停药 2 周后肌肉注射注射用苄星青

作者简介: 崖顺波, 大学本科, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。

通信作者: 陆桂甫, 大学专科, 副主任医师, 研究方向: 皮肤病和性病。E-mail: 2956728569@qq.com

霉素，方法同对照组。两组均于治疗后 1、2、3 个月来院复查。

1.3 观察指标 ①评估患者治疗后 3 个月的临床疗效，患者皮肤黏膜及其他累及区域的临床症状均已完全消失，TRUST 转阴为显效；临床症状明显缓解且 TRUST 转阴为有效；临床症状无改善且 TRUST 仍为阳性为无效^[3]。总有效率 = 显效率 + 有效率。②记录两组患者治疗期间硬下疳、玫瑰疹、掌跖梅毒疹、扁平湿疣等症状的消退时间，以及治疗后 1、2、3 个月 TRUST 试验的转阴情况。③采集患者治疗前、治疗后 3 个月清晨空腹静脉血 5 mL，使用流式细胞仪（湖南层浪生物科技有限公司，型号：MateCyte 2L6C）检测患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比，辅助性 T 淋巴细胞（Th）细胞亚群（Th1、Th2）百分比，并计算 CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2 比值。④采血方式同③，离心（3 500 r/min，15 min）取血清，用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素 -2（IL-2）、白细胞介素 -10（IL-10）水平。⑤记录两组腹泻、恶心呕吐、白细胞减少、皮疹等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析，计数资料以 [例 (%)] 表示，组间比较行 χ^2 检验，多时间点间比较行 χ^2 趋势分析；计量资料均经 K-S 检验证实符合正态分布且方差齐，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 对照组显效、有效、无效分别为 10、19、8 例，观察组分别为 17、20、1 例。观察组患者临床总有效率 [97.37% (37/38)] 显著高于对

照组 [78.38% (29/37)]，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.730$, $P < 0.05$)。

2.2 两组患者皮损症状消退时间、TRUST 转阴情况比较 与对照组比，观察组患者皮损各种症状消退时间均显著缩短；治疗后 1~3 个月两组 TRUST 转阴患者占比均逐渐升高，两组相比观察组更高，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 1。

2.3 两组患者免疫功能指标比较 与治疗前比，治疗后 3 个月两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著升高，两组上述指标相比，观察组更高；外周血 CD8⁺ 百分比显著降低，两组相比，观察组更低，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 2。

2.4 两组患者外周血 Th1、Th2、Th1/Th2 及血清 IL-2、IL-10 水平比较 与治疗前比，治疗后 3 个月两组患者外周血 Th1 百分比、Th1/Th2 比值及血清 IL-2 水平均显著升高，两组上述指标相比，观察组更高；外周血 Th2 百分比、血清 IL-10 水平均显著降低，两组相比，观察组更低，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 3。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间，对照组患者发生白细胞减少、恶心呕吐、皮疹分别为 3、2、1 例，总发生率 16.22% (6/37)；观察组患者发生白细胞减少、腹泻、恶心呕吐分别为 3、2、3 例，总发生率 21.05% (8/38)，组间比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.289$, $P > 0.05$)。

3 讨论

临床通常使用苄星青霉素治疗梅毒，该药在人体作用时间长，能够起到一定的抗菌作用，但单纯苄星青霉素治

表 1 两组患者皮损症状消退时间、TRUST 转阴情况比较

组别	例数	皮损症状消退时间 (d, $\bar{x} \pm s$)				TRUST 转阴情况 [例 (%)]		
		硬下疳	玫瑰疹	掌跖梅毒疹	扁平湿疣	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
对照组	37	8.93 ± 0.79	13.25 ± 1.14	11.51 ± 1.12	14.78 ± 1.46	8(21.62)	20(54.05)*	29(78.38)*#
观察组	38	6.79 ± 0.69	8.37 ± 1.26	7.49 ± 1.21	8.69 ± 1.24	17(44.74)	29(76.32)*	37(97.37)*#
t/χ^2 值		12.504	17.574	14.921	19.489	4.507	4.102	4.730
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：与治疗后 1 个月比，* $P < 0.05$ ；与治疗后 2 个月比，# $P < 0.05$ 。TRUSE：甲苯胺红不加热血清试验。

表 2 两组患者免疫功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
对照组	37	58.81 ± 2.15	61.24 ± 2.41 [△]	29.46 ± 2.56	35.72 ± 2.61 [△]	29.47 ± 2.61	26.59 ± 2.16 [△]	1.01 ± 0.12	1.34 ± 0.13 [△]
观察组	38	58.24 ± 2.31	64.27 ± 2.19 [△]	29.41 ± 2.49	40.62 ± 2.17 [△]	29.83 ± 2.51	23.61 ± 2.51 [△]	0.99 ± 0.10	1.72 ± 0.11 [△]
t 值		1.105	5.701	0.086	8.851	0.609	5.505	0.785	13.679
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，[△] $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者外周血 Th1、Th2、Th1/Th2 及血清 IL-2、IL-10 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Th1(%)		Th2(%)		Th1/Th2		IL-2(pg/mL)		IL-10(ng/L)	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
对照组	37	11.23±2.17	23.63±2.51 [△]	3.13±0.42	2.60±0.33 [△]	3.60±0.45	9.09±3.58 [△]	20.31±2.11	47.27±5.26 [△]	47.37±5.38	31.84±8.96 [△]
观察组	38	11.14±2.21	37.83±2.32 [△]	3.12±0.34	2.11±0.37 [△]	3.59±0.41	17.93±3.61 [△]	19.97±2.12	58.92±5.15 [△]	47.01±5.16	22.47±8.92 [△]
t 值		0.178	25.453	0.113	6.047	0.101	10.646	0.696	9.692	0.296	4.538
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，[△]P<0.05。Th：辅助性 T 淋巴细胞；IL-2：白细胞介素 -2；IL-10：白细胞介素 -10。

疗通常存在转阴时间过长、转阴效果不佳等不足，且难以透过血脑屏障进入脑脊液中，因此治疗效果欠佳^[4]。头孢曲松血药浓度维持的时间较长，具有较强的组织穿透能力，能够轻易穿透血脑屏障至脑脊液，对梅毒螺旋体的作用更强烈，有利于提高疾病的整体治疗效果；头孢曲松半衰期较长，用药 24 h 内其血浆的有效浓度仍较高，尤其对于细胞外的梅毒螺旋体具有持久的杀灭效果^[5]。本研究中，与对照组比，观察组总有效率显著升高，皮损各种症状消退时间显著缩短；治疗后 1~3 个月 TRUST 转阴患者占比均显著升高，提示头孢曲松联合苄星青霉素可以提高梅毒患者治疗效果，缩短皮损症状消退时间，提高 TRUST 转阴率。

若机体 Th1/Th2 失衡，免疫系统功能障碍，可能导致梅毒螺旋体清除不彻底，并导致慢性持续性感染，因此需增强梅毒患者的免疫功能^[6]。头孢曲松可以抑制梅毒螺旋体细胞壁的合成，发挥较强的抗菌作用，且其静脉给药的方式，可以有效维持组织高浓度的药性，促进机体免疫功能恢复，达到杀灭病菌的目的。此外，头孢曲松能够通过 B 淋巴细胞间的信息交换使机体产生记忆性应答，调动机体的细胞免疫和体液免疫，提高机体免疫力^[7]。通过对比两组免疫指标，治疗后 3 个月观察组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均升高；CD8⁺ 百分比降低，提示头孢曲松联合苄星青霉素可以提高梅毒患者的免疫功能。

Th1 淋巴细胞主要分泌 IL-2，介导细胞免疫，Th2 淋巴细胞主要分泌 IL-10，介导体液免疫反应，Th1 能够抑制 Th2 及其介导的免疫效应，正常情况下机体内 Th1 细胞功能占优势，Th1/Th2 处于平衡状态，而相关研究证实，在梅毒病程发展中，早期梅毒患者主要产生 Th1，并在 I 期梅毒血清阳性阶段达到峰值，至 II 期梅毒时细胞免疫会发生 Th1 向 Th2 漂移，导致 Th1/Th2 失衡，因此导致梅毒螺旋体发生免疫逃逸^[8]。本研究中，与对照组比，治疗后 3 个月观察组患者外周血 Th1、Th1/Th2 及血清 IL-2 均升高；外周血 Th2、血清 IL-10 降低，说明头孢曲松联合苄星青霉素可以通过调节梅毒患者 Th1/Th2 平衡，恢复机体免疫功能。究其原因，头孢曲松能够促使 T 淋巴细胞分裂、增殖、成熟及分化，且具有调节 T 淋巴细胞比例的作用；且其可促进机体淋巴细胞中 IL-2 mRNA 的表达，降低抑制性

T 细胞对淋巴细胞 IL-2 mRNA 的抑制，促使 Th1 细胞及其相关细胞因子含量增多，从而恢复 Th1/Th2 平衡^[9-10]。本研究中，两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，表明头孢曲松联合苄星青霉素治疗梅毒安全性良好。

综上，头孢曲松联合苄星青霉素可以提高梅毒患者治疗效果，缩短皮损症状消退时间，提高 TRUST 转阴率，并能够提高患者的免疫功能，且安全性良好，建议推广。

参考文献

- [1] 王松挺,阮黎明,刘国英,等. 苄星青霉素、普鲁卡因青霉素与头孢曲松治疗早期梅毒疗效评价 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(8): 473-475.
- [2] 闫宁,陈斌,蒋辉丽,等. 头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗潜伏梅毒血清快速血浆反应素的转归 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2014, 13(6): 349-351.
- [3] 李炳旻,邹先彪. 2015 年英国梅毒管理指南解读 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2016, 9(4): 253-255.
- [4] 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, 24(2): 53-56.
- [5] 徐亚楠,周晓凤,熊林. 梅毒患者采用头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗对患者体内血清学变化情况的影响 [J]. 中国性科学, 2018, 27(9): 98-100.
- [6] 郭仲莉. 梅毒患者免疫及抗氧化指标的检测及其临床意义 [J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(1): 62-65.
- [7] 何金,张炼,江阳. 苄星青霉素与头孢曲松钠对早期梅毒患者皮损症状和血液免疫指标的影响 [J]. 中国性科学, 2016, 25(11): 62-65.
- [8] 柳文宏,荣静,笪苏蓉. 苄星青霉素联合头孢曲松治疗早期梅毒患者对其 RPR 阴转率、血清固定率的影响研究 [J]. 中国性科学, 2019, 28(1): 125-127.
- [9] 吉竹云. 头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗二期梅毒的效果观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(24): 92-94.
- [10] 张锐利,雷旭光. 头孢曲松钠与苄星青霉素治疗二期梅毒的疗效比较 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2014, 13(5): 314-315.