

临床研究

头孢曲松钠治疗早期神经梅毒临床分析

于增照¹,徐敬星¹,史同新^{2*},李亚婷¹,李氏¹,李永喜¹,曲才杰¹

1.青岛大学医学院附属青岛市市立医院皮肤科,山东 青岛 266011;2.青岛大学医学院附属医院皮肤科,山东 青岛 266000

摘要:目的 探讨头孢曲松钠治疗早期神经梅毒的临床疗效。方法 对早期梅毒(一、二期梅毒)患者进行血清学及脑脊液检查,将确诊的28例无症状神经梅毒和4例梅毒性脑膜炎随机分成两组,均住院接受治疗,其中头孢曲松钠组17例,予头孢曲松钠2g/d静脉滴注,连续14d;青霉素组15例,应用水剂青霉素治疗,400万U/次静脉滴注,每4h一次,连续14d。结果 治疗后6个月,头孢曲松钠组和青霉素组血清学RPR滴度分别有16例(94.1%)、14例(93.3%)不同程度的下降,其中分别有7例(41.2%)、7例(46.7%)下降4倍及以上。CSF RPR滴度分别有9例(52.9%)、8例(53.3%)出现下降;治疗后12个月两组分别有14例(82.3%)、13例(86.6%)血清学及CSF RPR同时转阴;治疗后18个月两组分别有16例(94.1%)、14例(93.3%)血清学及CSF RPR转阴,各有1例仍未转阴,但血清学RPR滴度持续下降,目前仍在随访。两组差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 头孢曲松钠可以替代水剂青霉素,作为治疗早期神经梅毒的有效药物。

关键词:头孢曲松钠;青霉素;神经梅毒;疗效

中图分类号:R759.1³ 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2014)11-页码-页数

Efficacy of ceftriaxone sodium in treatment of early neurosyphilis patients

YU Zeng-zhao, XU Jing-xing, SHI Tong-xin, LI Ya-ting, LI Min, LI Yong-xi, QU Cai-jie

Department of Dermatology, The Affiliated Hospital of Qingdao Municipal Hospital of Qingdao Medical College, Qingdao 266011, Shandong, P.R. China

Corresponding author: SHI Tong-xin, E-mail: shitx2006@yahoo.com.cn

Abstracts: Objective To investigate the clinical efficacy of ceftriaxone sodium in the treatment of early neurosyphilis. Methods Serum and cerebrospinal fluid examination of primary and secondary syphilis patients were conducted and 28 confirmed asymptomatic neurosyphilis and 4 meningeal syphilis cases were divided into two groups, including ceftriaxone sodium group (17 cases) treated with ceftriaxone sodium intravenous infusion of 2g/d, continuous for 14 days and penicillin group (15 cases) treated with penicillin of four million unit intravenous drip, once every four hours continuously for fourteen days. Results After treatment for 6 months, serum RPR titers of 16 cases (94.1%) in ceftriaxone sodium group and 14 cases (93.3%) in penicillin group were decreased in varying degrees, a drop of 4 folds or more was noticed in 7 cases (41.2%) of ceftriaxone sodium group and 7 cases (46.7%) in penicillin group. A reduction of CSF RPR titers were observed in 9 cases (52.9%) and 8 cases (53.3%), serum negative and CSF negative were observed in 14 cases (82.3%) and 13 cases (86.6%) 12 months after treatment in two groups. And 18 months after treatment serum negative and CSF negative were observed in 16 cases (94.1%) and 14 cases (93.3%) in two groups. But there was a case under follow-up did not converse negative serologically though the serum RPR titre continued to decline. No statistical significant differences in negative conversion of serum RPR titres between the two groups were recorded ($P>0.05$). Conclusion Ceftriaxone sodium can replace penicillin as an effective drug for treatment of patients with early neurosyphilis.

Key words: Ceftriaxone sodium; Penicillin; Neurosyphilis; Curative effect

神经梅毒是由梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统所引起的慢性、系统感染性疾病,其发病率在世界范围内有上升趋势^[1-2]。近年来国内神经梅毒的报道也日益增多。目前,水剂青霉素仍是治疗神经梅毒的首选药物,但需每天多次注射,给患者生活、工作带来诸多不便,需患者有很好的依从性。尤其对于青霉素过敏者,如何选择替代药物是一个值得重视的临床问题。自2008~2012年采用头孢曲松钠治疗17例神经梅

毒,取得了良好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 32例神经梅毒患者均来自皮肤性病门诊。共对410例早期梅毒(一、二期梅毒)患者进行了血清学及脑脊液(Cerebro-spinal fluid, CSF)检查,CSF异常者51例,最终确诊神经梅毒32例,其中28例为无症状神经梅毒,其余4例均有不同程度的头痛、头晕、恶心、呕吐等脑膜刺激症状,经神经内科会诊确

基金项目:山东省自然科学基金项目(No.ZR2010HM113)

作者简介:于增照(1975~),男,硕士,主治医师,研究方向:皮肤病性病防治。

*通讯作者:史同新, E-mail: shitx2006@yahoo.com.cn

诊为梅毒性脑膜炎。32例患者中男性20例,女性12例,年龄22~63岁(中位数38岁),病期1个月~2年(中位数16个月)。所有患者均行颅脑核磁共振、脑电图等检查以排除脑器质性疾病;排除HIV感染;同时排除其他可能引起梅毒血清学假阳性及脑脊液异常的疾病,且2年内均未系统应用抗生素。

1.2 实验室检查及确诊标准 32例患者均进行血清学检查,包括快速血浆反应素环状卡片试验(Rapid plasma reagin, RPR)、梅毒螺旋体明胶凝集试验(*Treponema pallidum* particle assay, TPPA)检查,并请神经内科医师协助抽取CSF3~5mL,分别行CSF常规及RPR检测。RPR试剂盒由上海荣盛生物技术有限公司生产,TPPA试剂由日本瑞必欧株式会社生产。检测方法严格按试剂盒说明书操作。参照既往神经梅毒诊断指标^[3-5],本研究按以下标准诊断神经梅毒:

(1)血清学RPR、TPPA阳性;(2)CSF白细胞计数 $\geq 10 \times 10^6/L$,蛋白定量 $> 500 \text{ mg/L}$,并排除其他引起白细胞及蛋白定量升高的原因;(3)CSF RPR阳性。最终确诊的32例神经梅毒患者中,30例同时符合上述标准(1)、(2)、(3),另外2例符合(1)、(3)及(2)中CSF白细胞计数 $\geq 10 \times 10^6/L$ 。

1.3 治疗及随访 32例神经梅毒患者均住院治疗,在得到患者充分知情同意并签署知情同意后平均随机分成两组,其中青霉素组1例青霉素皮试阳性,入头孢曲松钠组治疗,最终头孢曲松钠组17例,给予头孢曲松钠2g/d静脉滴注,连续14d;青霉素组15例,应用水剂青霉素治疗,400万U/次静脉滴注,4h一次,连续14d,继以苄星青霉素G240万U/次肌肉注射,每周1次,共3次。对有头痛、头晕、恶心、呕吐等脑膜刺激的患者请神经内科会诊给予对症治疗。为预防吉海反应,所有患者在治疗前一天口服泼尼松30mg/d,连续3d。32例患者分别于治疗后6、12、18个月进行血清学及CSF相关检查。

1.4 统计学处理 对数据采用SPSS13.0统计软件包进行统计学处理, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后6个月 头孢曲松钠组和青霉素组血清学RPR滴度分别有16例(94.1%)、14例(93.3%)不同程度的下降,其中分别有7例(41.2%)、7例(46.7%)下降4倍及以上,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。CSF RPR滴度分别有9例(52.9%)、8例(53.3%)出现下降;两组WBC计数均有降低,其中头孢曲松钠组有11例(64.7%)降至 $10 \times 10^6/L$ 以下,青霉素组有10例(66.7%);两组蛋白含量略有降低。见表1~4。

2.2 治疗后12个月 两组分别有14例(82.3%)、13例(86.6%)血清及CSF RPR同时转阴,两组差异无统计学意义($P > 0.05$),有15例(88.2%)、14例(93.3%)WBC降至 $10 \times 10^6/L$ 以下,分别有6例(37.5%)、5例(35.7%)蛋白定量降至500mg/L及以下。见表1~4。

2.3 治疗后18个月 两组分别有16例(94.1%)、14例(93.3%)血清学及CSF RPR转阴,两组差异无统计学意义($P > 0.05$),各有1例血清学及CSF RPR仍未转阴,但血清学RPR滴度持续下降,目前仍在随访;所有患者WBC均降至 $10 \times 10^6/L$ 以下,分别有8例(50.0%)、6例(42.9%)蛋白定量降至500mg/L及以下。见表1~4。

2.4 不良反应 所有32例患者均未发生吉海反应及其他不良反应,4例梅毒性脑膜炎患者接受治疗后6个月内其头痛、恶心、呕吐症状不同程度改善,12个月时症状完全消失。

3 讨论

神经系统的梅毒螺旋体感染是一个慢性、隐匿性过程。因此,神经梅毒确切的发病率迄今不明。各期梅毒均可发生中枢神经系统损害^[6],梅毒螺旋体侵入神经系统的时间大约在初期感染后的3~18个月。在未经治疗的一期、二期和早期(一期与二期)梅毒病

表1 两组治疗前后CSF RPR检查

Table 1 CSF RPR test of two groups before and after treatment

组别 Groups	例数 Cases	治疗前 CSF RPR CSF RPR titers before treatment			治疗后6个月 6 months after treatment			治疗后12个月 12 months after treatment			治疗后18个月 18 months after treatment		
		$\leq 1:4$	1:8	1:16	$\leq 1:4$	1:8	1:16	阴性 negative	$\leq 1:4$	1:8	阴性 negative	$\leq 1:4$	1:8
头孢曲松钠组 Ceftriaxone sodium group	17	11	4	2	15	2	0	14	3	0	16	1	0
青霉素组 Penicillin group	15	10	4	1	14	1	0	13	2	0	14	1	0

注:两组治疗后CSF RPR阴转率比较:治疗后12个月、18个月均无统计学意义($P > 0.05$),分别 $\chi^2=0.112$, $P=0.737$; $\chi^2=0.008$, $P=0.927$ 。

Note: Negative rates of CSF RPR titers of two groups had no statistical significance ($\chi^2=0.112$, $P=0.737$; $\chi^2=0.008$, $P=0.927$ separately), 12 and 18 months after treatment.

表2 两组治疗前后CSF WBC计数

Table 2 CSF WBC counts of two groups before and after treatment

组别 Groups	例数 Cases	治疗前 CSF WBC 计数 CSF WBC counts before treatment		治疗后6个月 6 months after treatment		治疗后12个月 12 months after treatment		治疗后18个月 18 months after treatment	
		< 10×10 ⁶ /L	≥10×10 ⁶ /L	< 10×10 ⁶ /L	≥10×10 ⁶ /L	< 10×10 ⁶ /L	≥10×10 ⁶ /L	< 10×10 ⁶ /L	≥10×10 ⁶ /L
头孢曲松钠组 Ceftriaxone sodium group	17	0	17	11	6	15	2	17	0
青霉素组 Penicillin group	15	0	15	10	5	14	1	15	0

注:两组CSF WBC计数变化比较:治疗6个月、12个月后差异无统计学意义,分别 $\chi^2=0.014$, $P=0.907$; $\chi^2=0.244$, $P=0.621$ 。

Note:CSF WBC counts of two groups had no statistical significance($\chi^2=0.014$, $P=0.907$; $\chi^2=0.244$, $P=0.621$ separately), 6 and 12 months after treatment.

表3 两组治疗前后CSF蛋白定量

Table 3 CSF protein quantitative of two groups before and after treatment

组别 groups	例数 cases	治疗前 CSF 蛋白定量 CSF protein quantitative before treatment		治疗后6个月 6 months after treatment		治疗后12个月 12 months after treatment		治疗后18个月 18 months after treatment	
		≤500mg/L	> 500mg/L	≤500mg/L	> 500mg/L	≤500mg/L	> 500mg/L	≤500mg/L	> 500mg/L
头孢曲松钠组 Ceftriaxone sodium group	17	0	16	1	15	6	10	8	8
青霉素组 Penicillin group	15	0	14	2	12	5	9	6	8

注:1. 治疗前两组各有1例CSF蛋白定量≤500mg/L,便于两组比较,表中未计入。

1. One case with CSF protein quantitative 500 mg/L or less of two groups respectively before treatment were excluded in the table.

2. 两组CSF蛋白定量变化比较:治疗后6个月、12个月、18个月差异均无统计学意义($P>0.05$),分别 $\chi^2=0.536$, $P=0.464$; $\chi^2=0.010$, $P=0.919$; $\chi^2=0.153$, $P=0.696$ 。

2. Changes of CSF protein quantitative of two groups had no statistical significance($\chi^2=0.536$, $P=0.464$; $\chi^2=0.010$, $P=0.919$; $\chi^2=0.153$, $P=0.696$ separately), 6, 12 and 18 months after treatment.

表4 两组治疗前后血清学RPR检查

Table 4 Serum RPR titers of two groups before and after treatment

组别 groups	例数 cases	治疗前 血清 RPR Serum RPR titers before treatment			治疗后6个月 6 months after treatment			治疗后12个月 12 months after treatment			治疗后18个月 18 months after treatment		
		≤1:4	1:8	≥1:16	≤1:4	1:8	≥1:16	阴性 negative	≤1:4	1:8	阴性 negative	≤1:4	1:8
头孢曲松钠组 Ceftriaxone sodium group	17	4	3	10	12	3	2	15	1	1	16	1	0
青霉素组 Penicillin group	15	3	6	6	11	3	1	13	2	0	14	1	0

注:两组治疗后血清学RPR阴转率比较:治疗后12个月、18个月均无统计学意义($P>0.05$),分别 $\chi^2=0.018$, $P=0.893$; $\chi^2=0.008$, $P=0.927$ 。

Note:Negative rates of Serum RPR titers of two groups had no statistical significance($\chi^2=0.018$, $P=0.893$; $\chi^2=0.008$, $P=0.927$ separately), 12 and 18 months after treatment.

例中,CSF异常的发生率分别为13%、25%~40%和14%。本研究对410例早期梅毒(一期与二期)患者进行了CSF检查,异常者51例,发生率为12.4%,最终确诊神经梅毒32例,发生率为7.8%。

迄今,神经梅毒的诊断尚无“金标准”。因此,神经梅毒的诊断仍是医学界的难题,CSF实验室检查是神经梅毒重要的诊断依据之一,但目前尚缺乏敏感性和特异性均高的检测指标。需综合考虑梅毒血清学阳性、CSF细胞计数和蛋白含量增加、CSF性病研究实验室玻片试验(Venereal disease research laboratory test, VDRL)阳性。CSF VDRL一直都是公认的神

毒检测指标之一,但其敏感性只有30%~78%^[7],仅依据VDRL阳性诊断神经梅毒,相当部分患者将被漏诊,且该方法试剂抗原需每天新鲜配制,这制约了其大规模临床应用。Castro等^[8]对RPR及VDRL在诊断神经梅毒时的特异性和敏感性进行比较,发现RPR与VDRL相比,其特异性分别为99.3%和99.0%,敏感性分别为75.0%和70.8%,认为RPR可以替代VDRL用于神经梅毒的诊断。国内张子平等^[9]研究认为CSF RPR和TPPA检查完全可替代VDRL试验。何雯等^[10]对大于1年的潜伏梅毒、复发梅毒、血清RPR持续阳性患者进行CSF常规、VDRL及RPR检测,结果发现

VDRL 与 RPR 的检出率比较差异无统计学意义,认为可考虑用 RPR 替代 VDRL 检测 CSF。我国最新梅毒感染诊疗指南中明确指出,对神经梅毒的诊断可用 RPR 替代 VDRL^[11]。本研究组的 32 例神经梅毒的诊断结合了血清学、CSF RPR 及白细胞计数、蛋白含量,结果可靠。

目前青霉素仍然是治疗神经梅毒的首选药物,对其替代疗法的研究也比较多,其中最多的是应用头孢曲松钠。本研究发现,采用头孢曲松钠和青霉素治疗 12 个月后血清及 CSF RPR 分别有 14 例(82.3%)、13 例(86.6%)均转阴,差异无统计学意义($\chi^2=0.112$, $P=0.737$);18 个月后分别有 16 例(94.1%)、14 例(93.3%)均转阴,差异无统计学意义($\chi^2=0.008$, $P=0.927$)。Marra 等^[12]通过随机开放试验对静脉用头孢曲松钠和青霉素 G 对 HIV 阳性神经梅毒患者的治疗效果进行了研究,比较 2 组患者治疗后 CSF 细胞计数、蛋白浓度和 CSF VDRL 滴度这 3 项检查改善情况,发现两组之间差异无统计学意义,提示对于 HIV 阳性神经梅毒患者头孢曲松钠是一个合理的替代药物。头孢曲松钠是第三代头孢菌素,在体外研究中,头孢曲松钠对梅毒螺旋体的最小抑菌浓度为 $0.006\mu\text{g/mL}$,导致 50% 的梅毒螺旋体丧失活动能力的头孢曲松钠浓度为 $0.01\mu\text{g/mL}$,此血药浓度对头孢曲松来说是非常容易达到。我国 2007 年及 2014 年梅毒感染诊疗指南中明确将头孢曲松列为青霉素的替代性药物,治疗早期梅毒、神经梅毒^[13, 11]。本研究提示头孢曲松钠可作为早期神经梅毒的替代方案,治疗后患者血清 RPR 滴度的变化可以用于神经梅毒疗效的评估。

吉海(Jarisch-Herxheimer)反应的确切机制尚不明确,可能是由于梅毒螺旋体被迅速杀死,释放出大量的异种蛋白,引起急性变态反应。常发生于首剂抗梅毒药物治疗后数小时,并在 24h 内消退。全身反应似流感样,包括发热、怕冷、全身不适、头痛、肌肉骨骼痛、恶心、心悸等。神经梅毒病人发生此反应可危及生命。本研究在治疗前给予泼尼松口服有效地预防了吉海反应,未发生不良反应。

总之,神经梅毒的临床表现复杂多变,又缺乏特

异性的诊断方法,需要结合患者的临床表现、性行为史、血清学及 CSF 检测综合分析,RPR 可替代 VDRL 作为神经梅毒的诊断和随访的有效指标,头孢曲松钠治疗早期神经梅毒疗效确切,但尚需大样本量的进一步深入研究。

参考文献

- [1] St Louis ME, Farley TA, Aral SO. Untangling the persistence of syphilis in the South [J]. Sex Transm Dis, 1996, 23:1-4.
- [2] Fenton KA, Breban R, Vardavas R, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century [J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(4): 244-253.
- [3] 徐文严. 性传播疾病的临床管理 [M]. 北京:科学出版社,2001:82.
- [4] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 江苏:江苏科学技术出版社,2009:1799.
- [5] 王晓春,王千秋,郑和义. 性传播感染 [M]. 北京:科学出版社,2010:73.
- [6] Berbel GA, Porta EJ, Martinez SA, et al. Magnetic resonance image-reversible findings in a patient with general paresis [J]. Sex Transm Dis, 2004, 31(6):350-352.
- [7] Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features [J]. Clin Microbiol Rev, 1999, 12(2):187-209.
- [8] Castro R, Prieto ES, da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests [J]. J Clin Lab Anal, 2008, 22(4):257-261.
- [9] 张子平,程波,王柠. 神经梅毒临床表现与诊断的探讨[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2006,22(4):285.
- [10] 何雯,宦秉瑜,翁翊,等. 早期神经梅毒的临床研究[J]. 中国热带医学,2007,7(9):1544-1545.
- [11] 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(5):366.
- [12] Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(3):540-544.
- [13] 中国疾病预防控制中心. 性传播疾病临床诊疗指南[M]. 上海:上海科学技术出版社,2007:5.

收稿日期:2014-07-17 编辑:谢永慧