

• 论 著 •

头孢曲松钠联合匹多莫德治疗梅毒血清固定患者的疗效及对 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平的影响^{*}

沈一飞¹, 纪翠芳¹, 李 欢¹, 邢 羽¹, 张顺利²

(1. 海口市人民医院药剂科, 海南海口 570100; 2. 海南医科大学第二附属医院药学部, 海南海口 570100)

摘 要:目的 探讨匹多莫德和头孢曲松钠联合治疗梅毒血清固定患者的临床效果及对 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平的影响。方法 选择 2018 年 4 月至 2019 年 2 月在海口市人民医院接受诊治的梅毒血清固定患者 80 例, 根据随机对照法分组, 分为观察组和对照组, 每组 40 例。观察组予以匹多莫德和头孢曲松钠联合治疗, 对照组予以头孢曲松钠治疗, 两组均治疗 2 个月。比较两组治疗前、治疗 2 个月后 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平变化; 比较两组治疗后 3 个月、治疗后半年、治疗后 9 个月、治疗后 1 年快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)滴度转阴率; 比较两组治疗后的临床效果。结果 两组治疗 2 个月后 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平均有升高, 且观察组治疗 2 个月后的 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后有效 32 例(80.0%), 对照组治疗后有效 21 例(52.5%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后 3 个月、治疗后半年、治疗后 9 个月、治疗后 1 年 RPR 滴度转阴率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 梅毒血清固定患者予以匹多莫德和头孢曲松钠联合治疗可提高 RPR 滴度转阴率, 提高机体免疫细胞水平, 临床效果确切, 值得临床推广。

关键词: T 淋巴细胞亚群; 梅毒血清固定; 匹多莫德; 头孢曲松钠

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.003

中图法分类号: R392.5

文章编号: 1673-4130(2020)13-1548-04

文献标识码: A

Influence and effect of ceftriaxone combiend with pidotimod on NK, CD4⁺ and CD3⁺ cell levels for syphilis serofast patients^{*}

SHEN Yifei¹, JI Cuifang¹, LI Huan¹, XING Yu¹, ZHANG Shunli²

(1. Department of Pharmacy, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570100, China;

2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570100, China)

Abstract: Objective To study the influence and effect of ceftriaxone combiend with pidotimod on NK, CD4⁺ and CD3⁺ cell levels for syphilis serofast patients. **Methods** Totally 80 syphilis serofast patients treated from April 2018 to February 2019 in the hospital were selected and randomly assigned to control group and observation group, 40 cases in each group. The observation group took the combined therapy of pidotimod and ceftriaxone, and the control group just took ceftriaxone treatment. Both groups were treated for 2 months, NK, CD4⁺ and CD3⁺ cell levels before treatment and 2 months after treatment were compared, the negative conversion rates of ring card test of rapid plasma regain (RPR) after 3, 6, 9 months and 1 year of treatment were compared, and therapeutic outcomes were assessed. **Results** After 2 months of treatment, the levels of NK, CD4⁺ and CD3⁺ cells in two groups were increased, but the levels of NK, CD4⁺ and CD3⁺ cells in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant between two groups ($P < 0.05$). The treatment was effective in 32 cases in the observation group (80.0%) and 21 cases in the control group (52.5%), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The negative conversion rates of RPR after 3, 6, 9 months and 1 year of treatment in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined therapy of pidotimod and ceftriaxone can increase the negative conversion rates of RPR and patients'

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81260271); 2018 年海南省卫生和计划生育委员会卫生计生科研项目(2018-1087)。

作者简介: 沈一飞, 男, 主管药师, 主要从事临床药学研究。

本文引用格式: 沈一飞, 纪翠芳, 李欢, 等. 头孢曲松钠联合匹多莫德治疗梅毒血清固定患者的疗效及对 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平的影响

immune cell levels. It has accurate clinical effect and is worthy of clinical promotion.

Key words: T-lymphocyte subpopulation; syphilis serofast; pidotimod; ceftriaxone

梅毒是由梅毒螺旋体即苍白螺旋体导致的慢性传播疾病,可对黏膜、皮肤和其他各种器官、组织造成侵犯,病程中有无症状的潜伏状态。病原体可经胎盘传染给胎儿出现胎传梅毒^[1]。梅毒的病因尚待深入研究,有学者认为,梅毒的发病与患者的神经功能受损或细胞免疫功能受到抑制密切相关^[2]。一期梅毒可出现感染部位硬下疳或溃疡;二期梅毒出现淋巴结肿大、皮肤黏膜受损;三期梅毒则侵犯各脏器组织。有研究指出,匹多莫德和头孢曲松钠联合治疗可提高梅毒血清固定患者快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)滴度转阴率,提高其免疫细胞水平^[3]。探讨免疫功能调节剂治疗梅毒血清固定患者的临床效果和对NK、CD4⁺、CD3⁺细胞的影响具有重要的临床意义^[4]。故本研究选择2018年4月至2019年2月在海口市人民医院接受诊治的梅毒血清固定患者,予以匹多莫德和头孢曲松钠联合治疗,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 临床选择2018年4月至2019年2月在海口市人民医院接受诊治的梅毒血清固定患者80例,其中男42例,女38例;年龄18~71岁,平均(27.6±2.1)岁;病程3~10年,平均(5.2±1.3)年。纳入标准:符合世界卫生组织传染病学学会制订的梅毒相关诊断标准,且经实验室检查确诊。排除标准:自身免疫性疾病、肿瘤、伴有其他性病感染、近半年内接受过免疫调节治疗、追踪期间出现不洁性生活、妊娠女性、RPR持续阳性。根据随机对照法分为观察组和对照组,每组40例。观察组男21例,女19例;年龄18~71岁,平均(27.8±2.0)岁;病程3~10年,平均(5.1±1.2)年。对照组男21例,女19例;年龄18~71岁,平均(27.8±2.0)岁;病程3~10年,平均(5.1±1.2)年。两组患者的性别、年龄、病程等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与药物 美国BD公司生产的FACS Canto II流式细胞仪,美国Becton Dickinson公司生产的红细胞溶解剂、CD4-APC/CD45-PerCP/CD3-FITC荧光单克隆抗体试剂。匹多莫德颗粒(商品名:金实力德;

国药准字:H20030225;生产企业:天津金世制药有限公司),注射用头孢曲松钠(国药准字:H20023421;生产企业:苏州东瑞制药有限公司)。

1.3 方法 治疗方法:观察组予以匹多莫德与头孢曲松钠联合治疗,静脉点滴头孢曲松钠2.0 g,1次/日,连续治疗10 d;服用800 mg 匹多莫德颗粒,2次/日,2个月为一个治疗周期。对照组仅予以头孢曲松钠治疗,静脉点滴头孢曲松钠2.0 g,1次/日。两组均治疗2个月,在治疗前、治疗2个月后采集5 mL 静脉血,予以乙二胺四乙酸二钾抗凝剂(EDTA-K₂)抗凝,采集100 μL 外周静脉抗凝血,加入20 μL 淋巴细胞亚群检测试剂,混匀震荡,避光室温环境下置存20 min,加入红细胞溶解剂500 μL 混匀,置存15 min,离心后除去上清液,加入PBS缓冲液500 μL 混匀,4 h内予以流式细胞仪检测。在治疗后3个月、治疗后半年、治疗后9个月、治疗后1年检测RPR滴度。比较两组治疗前、治疗2个月后NK、CD3⁺、CD4⁺细胞水平变化;比较两组治疗后3个月、治疗后半年、治疗后9个月、治疗后1年RPR滴度转阴率;比较两组治疗后的临床效果。治疗1年后予以RPR复查,物质为血清固定,有效为RPR滴度转为阴性或下降>4倍^[5]。

1.4 统计学处理 全部数据进行SPSS21.0软件系统处理分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较进行 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较进行 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床效果的评估比较 观察组有效32例(80.0%),对照组有效21例(52.5%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后的各项免疫细胞水平的评估比较 两组治疗2个月后NK、CD4⁺、CD3⁺细胞水平均有升高,但观察组治疗2个月后的NK、CD4⁺、CD3⁺细胞水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表 1 两组治疗前后的各项免疫细胞水平的评估比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	NK 细胞		CD4 ⁺ 细胞		CD3 ⁺ 细胞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	16.9±6.6	26.7±10.1	26.6±7.8	44.8±11.3	55.6±5.0	65.7±8.1
对照组	40	16.8±6.5	19.4±8.3	26.5±7.6	31.7±8.9	55.5±5.3	57.3±5.9
<i>t</i>		0.07	3.53	0.06	5.76	0.09	5.30
<i>P</i>		0.95	<0.01	0.95	<0.01	0.93	0.02

2.3 两组治疗后不同时间点 RPR 滴度转阴率的评估比较 观察组治疗后3个月、治疗后半年、治疗后9

个月、治疗后 1 年 RPR 滴度转阴率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗后不同时间点 RPR 滴度转阴率的评估比较[n(%)]

组别	n	治疗后 3 个月	治疗后半年	治疗后 9 个月	治疗后 1 年
观察组	40	13(32.5)	20(50.0)	26(65.0)	32(80.0)
对照组	40	5(12.5)	10(25.0)	16(40.0)	21(52.5)
χ^2		4.59	5.33	5.01	6.76
P		0.03	0.02	0.03	0.01

3 讨 论

梅毒的潜伏期为 3~4 周, 典型损害是硬下疳, 当螺旋体侵犯时, 病变部位出现硬结或红色丘疹, 可逐渐发展为浅在性、糜烂性溃疡, 出现软骨样硬度, 呈椭圆形或圆形, 无痛, 边界整齐、清晰, 呈堤状隆起, 邻近部位浸润暗红色, 无脓液, 基底平整, 表面附着类纤维蛋白薄膜, 如稍捏挤, 出现少量的浆液性渗出物, 含有大量梅毒螺旋体, 同时会并发单发硬下疳, 数量可为单个, 也可为多个^[5]。硬下疳发生 7 d 后, 邻近部位出现淋巴肿大, 特征为表皮无破溃、与邻近组织无粘连, 不红肿, 为无痛性淋巴结炎。梅毒周期性再发和潜伏的因素可能与机体的免疫功能密切相关, 当机体免疫力较强时, 螺旋体可出现球形或颗粒状, 当机体免疫功能降低时, 螺旋体又可入侵机体某些部位而复发^[6]。目前, 匹多莫德和头孢曲松钠联合治疗梅毒血清固定患者的临床效果和对 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平的影响已成为医学研究热点^[7]。

本研究探讨匹多莫德和头孢曲松钠联合治疗梅毒血清固定患者的临床效果和对 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平的影响, 结果显示, 两组治疗 2 个月后 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平均有升高, 但观察组治疗 2 个月后的 NK、CD4⁺、CD3⁺ 细胞水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗后有效 32 例(80.0%), 对照组治疗后有效 21 例(52.5%), 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗后 3 个月、治疗后半年、治疗后 9 个月、治疗后 1 年 RPR 滴度转阴率高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 与 CHOW 等^[8]的研究结果大体一致。调节性 T 细胞包括 CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺ 细胞, 具有抗肿瘤免疫、抗感染、抗自身免疫性病变、维持机体内环境等功能, 其中抑制性 T 淋巴细胞为 CD8⁺ 细胞, 辅助性 T 淋巴细胞为 CD4⁺ 细胞, T 效应细胞和调节性细胞处于平衡状态, 维持正常的机体生理状态^[9-10]。机体感染梅毒螺旋体后, 外周血的 CD4⁺ 细胞水平降低, 但 CD8⁺ 细胞水平明显升高, 极易引发迟发性变态反应, 临床出现潜伏期、Ⅱ期梅毒持续状态, 同时 CD8⁺ 细胞水平异常, 同时可抑制形成梅毒螺旋体-抗体, 梅毒螺旋体出现扩散及繁殖^[11-12]。注射用头孢曲松钠是第 3 代头

孢菌素类抗菌药物, 可加速清除梅毒螺旋体, 增强及调节机体免疫功能。而匹多莫德是口服新型合成免疫反应增强剂, 可对机体的细胞免疫系统进行刺激, 诱导增殖 T 淋巴细胞, 调节 CD4⁺ 细胞水平, 增强机体的免疫能力^[13-14]。匹多莫德在促进机体特异性及非特异性免疫反应的同时, 可增强中性粒细胞、巨噬细胞的吞噬活性, 提高其趋化性, 对有丝分裂原导致的淋巴细胞增殖具有显著的促进功能, 对自然杀伤细胞起到激活作用^[15-16]。机体抑制性 T 淋巴细胞(CD8⁺)和辅助性 T 淋巴细胞(CD4⁺)的比值升高能增强机体免疫力, 也可对干扰素- γ 、白细胞介素- α 起到激活作用, 促进细胞的免疫反应。匹多莫德是通过促进机体的免疫功能而发挥抗病毒、抗菌作用, 无直接的抗病毒、抗菌活性^[17-18]。

4 结 论

综上所述, 匹多莫德和头孢曲松钠联合治疗运用于梅毒血清固定患者中效果显著, 可明显提升 RPR 滴度转阴率, 提高患者机体免疫细胞水平, 高临床疗效, 具有临床推广使用的价值。

参考文献

[1] 周静, 王松炎, 袁军. 早期梅毒外周血 CD4⁺ T 细胞白介素-4、干扰素- γ 表达及调控区域甲基化状态研究[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(8): 1214-1216.

[2] 杨静, 孙兆伟, 张瑜. 梅毒患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ 调节性 T 细胞表达的临床意义[J]. 中国性科学, 2016, 25(6): 72-75.

[3] 陈放, 林雪峰, 张帅帅, 等. 头孢曲松联合匹多莫德对梅毒血清固定患者细胞免疫功能的影响分析[J]. 现代实用医学, 2016, 28(9): 1225-1226.

[4] 林丽萍, 陈丽娜, 徐超来, 等. 匹多莫德口服液对二期梅毒外周血调节性 T 淋巴细胞和 Th1/Th2 细胞因子的影响[J]. 现代实用医学, 2016, 28(5): 671-672.

[5] WILKINSON A L, EL-HAYEK C, FAIRLEY C K, et al. Measuring transitions in sexual risk among men who have sex with men: the novel use of latent class and latent transition analysis in hiv sentinel surveillance[J]. Am J Epidemiol, 2017, 185(8): 627-635.

[6] DHANASELVI H, KALAIVANI S. Untreated late latent syphilis of both spouses with observation of kassowitz law: adverse pregnancy outcomes in the postpenicillin era[J]. Indian J Dermatol, 2017, 62(2): 221-222.

[7] 王宝峰, 苗卉. 头孢曲松钠联合胸腺五肽治疗早期宫颈癌合并梅毒的疗效观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 185(3): 284.

[8] CHOW E P, CALLANDER D, FAIRLEY C K, et al. Increased syphilis testing of men who have sex with men: greater detection of asymptomatic early syphilis and relative reduction in secondary syphilis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 13(10): 356-357.

(下转第 1555 页)

参考文献

- [1] PITOUT J D, LAUPLAND K B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(3): 159-166.
 - [2] LI H, ZHANG J, LIU Y, et al. Molecular characteristics of carbapenemase producing Enterobacteriaceae in China from 2008 to 2011: predominance of KPC-2 enzyme[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 78(1): 63-65.
 - [3] 徐英春, 倪语星, 王金良. 血培养检测规范化操作[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 10-15.
 - [4] 殷琳, 喻华, 黄湘宁, 等. 血培养瓶法在无菌体液病原菌培养中的应用[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(19): 2696-2697.
 - [5] WISPLINGHOFF H, PAULUS T, LUGENHEIM M, et al. Nosocomial bloodstream infections due to Acinetobacter baumannii, Acinetobacter pittii and Acinetobacter nosocomialis in the United States[J]. J Infect, 2012, 64(3): 282-290.
 - [6] 沈继录, 朱德妹, 吴卫红, 等. 革兰阴性杆菌碳青霉烯酶产生与细菌耐药性关系的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(4): 408-414.
 - [7] 胡付品, 朱德妹, 叶信予, 等. 对头孢吡肟敏感的疑似产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和克雷伯菌的分子生物学特征[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(10): 1128-1133.
 - [8] 张红霞, 杨芒庄. 1860 例血培养结果及药敏分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(4): 452-453.
 - [9] 陈兴英, 楼永良. 血培养标本中病原菌的分布特征、耐药性变迁和耐药基因分型[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(7): 810-817.
 - [10] 徐腾飞, 刘志武, 金凤玲. 2012—2015 年医院血流感染病原菌分布及耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(10): 936-940.
 - [11] 李华信, 贾尚辉, 马建周, 等. 血流感染患者的病原学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(23): 5839-5841.
 - [12] 张慧, 杨启文, 徐英春, 等. 北京协和医院 2000—2013 年血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(18): 2499-2502.
 - [13] CHEN Y T, LIN J C, FUNG C P, et al. KPC-2-encoding plasmids from Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Taiwan[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(3): 628-631.
 - [14] KHAN A U, MARYAM L, ZARRILLI R. Structure, genetics and world-wide spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): A threat to public health[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1): 101-107.
 - [15] NORDMANN P, DORTET L, POIREL L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm[J]. Trends Mol Med, 2012, 18(5): 263-272.
 - [16] JACQUIER H, MARCADÉ G, RAFFOUX E, et al. In vivo selection of a complex mutant TEM (CMT) from an inhibitor-resistant TEM (IRT) during ceftazidime therapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(12): 2792-2796.
 - [17] 张志军, 鹿麟, 牛法霞, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制与分子流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(9): 759-763.
- (收稿日期: 2019-10-28 修回日期: 2020-01-03)
-
- (上接第 1550 页)
- [9] 关杨, 杨帆, 莫衍石, 等. 54 例梅毒血清固定患者临床分析及细胞免疫功能检测[J]. 中国热带医学, 2013, 13(10): 1266-1268.
 - [10] 唐云志, 高礼福, 徐桦, 等. 老年隐性梅毒感染并发皮肤病的治疗分析[J]. 中国性科学, 2016, 25(10): 74-77.
 - [11] KENYON C, OSBAK K K, CRUCITTI T, et al. The immunological response to syphilis differs by HIV status: a prospective observational cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 111-114.
 - [12] 于晓云, 华云辉, 李子海, 等. 头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗快速血浆反应素高滴度妊娠梅毒的疗效分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(12): 257-259.
 - [13] 王春梅, 阮师漫, 徐丽丽, 等. 不同治疗方案在隐性梅毒感染患者合并皮肤病种的疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 23(20): 84-85.
 - [14] NAVRAZHINA K, CRESSEY B D, MINKIS K. Papulonodular secondary syphilis presenting as multiple distinct cutaneous lesions in an HIV-positive transgender woman[J]. Case Rep Dermatol, 2017, 29(1): 90-94.
 - [15] CARRICO R M, GOSS L, WIEMKEN T L, et al. Infection prevention and control and the refugee population: Experiences from the University of Louisville Global Health Center[J]. Am J Infect Control, 2017, 45(6): 673-676.
 - [16] ROURK A R, NOLTE F S, LITWIN C M, et al. Performance characteristics of the reverse syphilis screening algorithm in a population with a moderately high prevalence of syphilis[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 146(5): 572-577.
 - [17] GETAZ L, DA SILVA-SANTOS L, WOLFF H, et al. Persistent infectious and tropical diseases in immigrant correctional populations[J]. Rev Esp Sanid Penit, 2016, 18(2): 57-66.
 - [18] DRAGO F, CICCARESE G, TOMASINI C F, et al. First report of tertiary syphilis presenting as lipotrophic panniculitis in an immunocompetent patient[J]. Int J STD AIDS, 2017, 28(4): 408-410.
- (收稿日期: 2019-10-20 修回日期: 2020-01-03)