

头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒伴发精神症状的临床观察

靳西龙*,许秋霞,郭玮刚,戴雄凯(湖州市第三人民医院精神科,浙江湖州 313000)

中图分类号 R759.1³ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2087-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.27

摘要 目的:观察头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒伴发精神症状的临床疗效及安全性。方法:选择神经梅毒伴发精神症状的患者52例,给予头孢曲松钠2g,静脉滴注,每日1次,连续2周+阿立哌唑起始剂量4~6mg,口服,每日1次,根据病情调整剂量,每日最大剂量不超过30mg,连续6周。记录患者阳性和阴性综合征量表(PANSS)评分、临床疗效总评量表病情严重程度(CGI-SI)评分及精神症状临床疗效和不良反应发生情况,随访快速血浆反应素试验(RPR)转阴情况和复发情况。结果:所有患者停药3个月后RPR滴度均下降75%左右,第3年后的转阴率达96.15%,且复发率只有4.76%;第1、3、6周末的PANSS阳性症状、一般精神病理症状及总评分持续降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而阴性症状评分与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);精神症状治疗总有效率为65.38%;第1、3、6周末的CGI-SI评分持续降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);不良反应发生率为15.4%,且均为轻度。结论:头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒伴发精神症状的疗效与安全性均较好,且对精神症状有明显的改善。

关键词 头孢曲松钠;阿立哌唑;神经梅毒;精神症状;疗效;安全性

Clinical Observation of Ceftriaxone Combined with Aripiprazole in the Treatment of Neurosyphilis with Psychiatric Symptoms

JIN Xi-long, XU Qiu-xia, GUO Wei-gang, DAI Xiong-kai (Dept. of Psychiatry, the Third People's Hospital of Huzhou City, Zhejiang Huzhou 313000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of ceftriaxone combined with aripiprazole in the treatment of neurosyphilis with psychiatric symptoms. METHODS: Totally 52 neurosyphilis patients with psychiatric symptoms were given ceftriaxone 2 g, iv, once a day, for 2 weeks; and orally given aripiprazole with the initial dose of 4-6 mg, once a day, and then the dose was adjusted based on the patients' conditions, no more than 30 mg a day, for 6 weeks. The clinic data was recorded, including the scores of positive and negative syndrome scale (PANSS) and clinical global impression severity (CGI-SI), the clinical efficacy of psychiatric symptoms and ADR. The rapid plasma reagin (RPR) negative and recurrence were followed up. RESULTS: The RPR titer of all patients was decreased about 75% after 3 months withdrawal, the negative rate was reached 96.15% after 3 years and the recurrence rate was 4.76%. The PANSS positive symptoms and general psychopathological symptoms were continuously decreased in the weekends of 1, 3 and 6 weeks, with significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the negative symptoms scores ($P>0.05$); the total effective rate of psychiatric symptoms treatment was 65.38%; the CGI-SI scores were continuously decreased in the weekends of 1, 3 and 6 weeks, with significant differences ($P<0.05$). The ADR was 15.4% and they were mild. CONCLUSIONS: Ceftriaxone combined with aripiprazole has better clinical efficacy and safety in the treatment of neurosyphilis with psychiatric symptoms. It can obviously improve the psychological symptoms.

KEYWORDS Ceftriaxone; Aripiprazole; Neurosyphilis; Psychiatric symptoms; Efficacy; Safety

梅毒是由梅毒苍白螺旋体引起的一种慢性、系统性的传播疾病。近年来,由于经济的发展和生活方式的转变,其发病率不断上升,截至2007年已达到15.88/10万^[1]。神经系统的梅毒螺旋体感染是一个慢性、隐匿性过程^[2],且临床表现与其他神经系统疾病类似,鉴别通常比较困难。我院每年确诊的神经梅毒患者约为10例,但全国范围内的确切发病率迄今不明。

传统常使用青霉素治疗神经梅毒,但其易致过敏反应,且近年来其临床有效率呈下降趋势。头孢曲松钠是第三代头

孢菌素类药物,具有很好的抗梅毒活性并能渗透入脑脊液^[3]。在本研究开展前,将头孢曲松钠用于神经梅毒的治疗仅有零星国外文献报道,并推荐将其作为青霉素的替代性药物,而国内尚未开展广泛、长期的相关临床研究。阿立哌唑作为非典型抗精神病药物,对多种原因引起的阳性和阴性精神症状都能起到较好的改善作用。为了更有效地指导临床用药,笔者对头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒的疗效、安全性以及对精神症状的影响展开了研究。但由于神经梅毒的总发病率较低,且确诊相对困难,笔者仅收集到52例确诊为神经梅毒伴发精神症状的患者。受样本量限制,无法采用大样本随机

* 主治医师。研究方向:精神病学。电话:0572-2025018

对照研究,故采用开放性样本自身治疗前后对照研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2007年10月—2012年10月我院确诊为神经梅毒伴发精神症状的患者52例,其中男性32例,女性20例,年龄37~46岁。入选患者均符合神经梅毒诊断标准:脑脊液细胞计数或蛋白定量检测异常(白细胞计数 $\geq 10 \times 10^6 L^{-1}$,蛋白定量 $> 500 mg/L$),脑脊液性病研究实验室试验(CSF-venereal disease research laboratory test, CSF-VDRL)呈阳性(伴有神经系统受累的临床表现,如感知障碍、运动或感觉障碍、视觉或听觉症状、颅神经麻痹及脑膜炎症状或体征)。入选患者中脑脊膜梅毒10例(19.23%),脑膜血管梅毒18例(34.62%),脑实质梅毒24例(46.15%)。纳入标准:所有患者入院前1周内未服用过其他抗精神病药物;征得患者家属知情同意并签署知情同意书。排除标准:严重的心肝肾疾病患者;人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性患者;对头孢曲松钠、阿立哌唑过敏患者;神经系统疾病(包括癫痫、脊髓病变、阿尔茨海默病、脑血管病、颅内占位性病变、脑炎等)患者;精神疾病患者,等等。本研究方案经我院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

为预防赫氏(Jarisch-Herxheimer)反应,所有患者在治疗实施前1 d开始口服地塞米松,每次10 mg,每日3次,共用3 d。应用地塞米松第2天起,所有患者均给予注射用头孢曲松钠(上海罗氏制药有限公司,规格:0.5 g)2 g,静脉滴注,每日1次,连续2周+阿立哌唑片(上海中西制药有限公司,规格:5 mg)起始剂量4~6 mg,口服,每日1次,根据个体的疗效差异和耐受性情况逐渐增加剂量,最大可增至30 mg,此后可维持此剂量不变,但每日最大剂量不超过30 mg,连续用药6周。在治疗过程中,夸大兴奋者加用情绪稳定药,抑郁者加用抗抑郁药^[4]。

1.3 观察指标和疗效判定标准^[5]

于治疗结束第3、6、12个月以及第2、3年后,通过快速血浆反应素试验(RPR)检测患者转阴情况;同时,随访3年并记录复发情况。

观察所有患者治疗前和治疗第1、3、6周末阳性症状(如幻觉、妄想、思维散漫等)、阴性症状(包括情感迟钝和被动退缩等)及一般精神病理症状并进行阳性和阴性综合征量表(PANSS)评分。根据PANSS减分率判定疗效: PANSS减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50%~74%为显著进步,25%~49%为好转, $< 25\%$ 为无效。总有效率=(痊愈例数+显著进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。复发率=复发例数/已完成随访例数 $\times 100\%$ 。

进行临床疗效总评量表病情严重程度(CGI-SI)评分,采用0~7分的8级记分法,根据具体患者的病情与同一研究的其他同类患者比较,作出评定:“0”代表无病,“1”代表基本无病,

“2”代表极轻,“3”代表轻度,“4”代表中度,“5”代表轻重,“6”代表重度,“7”代表极重。

依照美国国立精神卫生研究所(National Institute of Mental Health, NIMH)编制的副反应量表(TESS)对不良反应发生情况进行判断和记录并采取相应的措施处理。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者RPR转阴及复发情况

本研究观察时间截至2014年12月1日(10例患者尚在随访中)。治疗结束第3、6、12个月以及第2、3年后的RPR转阴情况为:所有患者停药3个月后RPR滴度均下降75%左右,第3个月后RPR转阴4例(7.69%),第6个月后RPR转阴12例(23.08%),第12个月后RPR转阴30例(57.69%),第2年后RPR转阴46例(88.46%),第3年后RPR转阴50例(96.15%)。随访过程中出现复发2例(4.76%,不含尚在随访病例)。治疗过程中,所有患者均未出现赫氏反应及过敏反应。

2.2 患者治疗前和治疗各时点的PANSS评分比较

患者PANSS阳性症状、一般精神病理症状评分及总评分在治疗第1、3、6周末持续降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),而阴性症状评分与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 患者治疗前和治疗各时点的PANSS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)
Tab 1 Comparison of PANSS scores before and at each time point of treatment($\bar{x} \pm s$, score)

项目	治疗前	第1周末	第3周末	第6周末
阴性症状	20.38 \pm 3.22	20.06 \pm 3.12	18.32 \pm 3.54	16.31 \pm 3.29
阳性症状	21.43 \pm 4.01	17.68 \pm 3.56*	13.78 \pm 4.12*	10.18 \pm 4.13*
一般精神病理症状	41.05 \pm 5.78	34.37 \pm 5.11*	25.16 \pm 2.98*	20.07 \pm 3.46*
总分	82.56 \pm 7.16	72.11 \pm 8.37*	56.26 \pm 2.47*	42.51 \pm 2.52*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.3 患者精神症状临床疗效评价

治疗第6周末,痊愈率为30.76%,总有效率为65.38%,详见表2。

表2 患者精神症状临床疗效评价

Tab 2 Evaluation of clinical efficacy of psychiatric symptoms

项目	痊愈	显著进步	好转	无效	总有效
例数	16	18	16	2	34
百分比,%	30.76	34.62	30.76	38.46	65.38

2.4 患者治疗前和治疗各时点的CGI-SI评分比较

患者CGI-SI评分在治疗第1、3、6周末持续降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

2.5 药物相关不良反应发生情况

表3 患者治疗前和治疗各时点的CGI-SI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of CGI-SI scores before and at each time point of treatment($\bar{x} \pm s$,score)

项目	治疗前	第1周末	第3周末	第6周末
CGI-SI	6.02±1.36	5.24±0.78*	3.73±0.87*	2.01±0.97*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

根据TESS,治疗过程中有8例患者出现不良反应(存在4例叠加发生的情况),不良反应发生率为15.4%,主要为:口干(2例,3.85%)、静坐不能(2例,3.85%)、嗜睡(2例,3.85%)、恶心呕吐(4例,7.69%)、头晕(2例,3.85%)。所有不良反应严重程度均为轻度,且经治疗药物减量或对症处理后均缓解。同时,治疗后复查心电图、脑电图、血常规、肝肾功能均无异常变化。

3 讨论

梅毒是一种性传播疾病,可侵犯人体多个器官/系统,累及神经系统者称为神经梅毒,主要分为以下5种类型:无症状神经梅毒、脑脊膜梅毒、脑膜血管梅毒、脑实质梅毒和树胶样肿性神经梅毒^[6]。神经梅毒的治疗是长期困扰医学界的一个问题,治疗药物必须满足以下条件:容易透过血脑屏障,且在治疗过程中脑脊液的药物浓度能达到并维持在一定水平以杀灭病原体;药物的半衰期较长;给药方便以提高患者的用药依从性^[7]。

苄星青霉素是临床上常用的治疗梅毒的药物,但在机体无感染状态下无法进入脑脊液,因而未用于神经梅毒的治疗。而常用于神经梅毒治疗的水剂青霉素(如普鲁卡因青霉素)过敏反应发生率较高,且近年来的临床疗效有所下降,主要原因为病情复发^[8]。因此,寻找其他有效的抗神经梅毒药物以在青霉素过敏或治疗失败时进行替代治疗具有重要的临床意义。

头孢曲松钠是一种广谱半合成抗菌药物,具有半衰期长(约8h)、生物利用度高、组织穿透能力强等特点,具有很好的抗梅毒活性,并且能透过血脑屏障进入脑脊液^[9]。因此,国外一些学者们研究了头孢曲松钠应用于神经梅毒治疗的临床疗效,并推荐将其列为青霉素的替代性药物用于治疗早期梅毒、神经梅毒^[10]。

神经梅毒的临床误诊率非常高,尤其是伴发精神症状的患者,常常因出现类似于精神分裂症或双相情感障碍的表现而就诊于精神科,从而使误诊率达到47%^[11]。因此,对该病患者,除了给予抗梅毒治疗,控制精神症状也至关重要。阿立哌唑作为新型抗精神病药物,对神经梅毒的阳性和阴性精神症状都能有较好改善,较少加重认知障碍,且锥体外系反应的发生率较低,此外还对神经梅毒患者有一定的镇静作用,因

此,患者的对该药的耐受性和依从性均较好。

本研究对伴发精神症状的神经梅毒患者采用头孢曲松钠联合阿立哌唑进行治疗,观察其临床疗效及对精神症状的影响。结果表明,所有患者停药3个月后RPR滴度均下降75%左右,3年后的转阴率达96.15%,且复发率只有4.76%;第1、3、6周末的PANSS阳性症状、一般精神病理症状评分及总评分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义;而阴性症状评分与治疗前比较差异均无统计学意义;精神症状治疗总有效率为65.38%;第1、3、6周末的CGI-SI评分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义;不良反应发生率为15.4%,且均为轻度。

综上所述,头孢曲松钠联合阿立哌唑治疗神经梅毒伴发精神症状的疗效和安全性均较好,且对精神症状有明显的改善。但由于样本量较小,本研究不得不采用开放性自身前后对照研究,所得结论有待更进一步的随机对照、大样本、多中心研究证实。

参考文献

- [1] 张伟东,姚建义.1998—2007年中国梅毒流行病学特征分析[J].疾病监测,2009,24(11):830.
- [2] 刘约楠.神经梅毒患者18例临床分析[J].中国医药科学,2013,3(23):188.
- [3] 郑占才,王家璧.头孢曲松治疗梅毒研究进展[J].中国性科学,2010,19(6):10.
- [4] 鞠贵平,庄志清.以精神障碍为首发症状的神经梅毒15例临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(23):21.
- [5] 乐嘉豫.《性传播疾病临床诊疗指南(2007)》简介[J].上海医药,2009,30(3):108.
- [6] 周平玉.神经梅毒[J].临床皮肤科杂志,2008,37(3):200.
- [7] 顾昕,徐金华.神经梅毒的治疗[J].世界临床药物,2005,26(9):568.
- [8] 欧强,卢峪霞.神经梅毒研究进展[J].临床神经病学杂志,2013,26(1):78.
- [9] 蒋佩晶,吕艳霞.头孢曲松治疗梅毒研究概述[J].海峡药学,2012,24(1):94.
- [10] Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects[J]. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60 (Suppl 10):5.
- [11] 刘化广,刘春风,施辛,等.神经梅毒的诊断与鉴别诊断[J].临床误诊误治,2006,19(10):4.

(收稿日期:2014-09-19 修回日期:2015-03-28)

(编辑:周 箐)

《中国药房》杂志——中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)收录期刊,欢迎投稿、订阅