

利福布丁联合莫西沙星治疗复治涂阳肺结核疗效及对 TNF- α 、IL-10 和 IL-18 水平的影响

李史来, 刘新民, 黄钥藩

汕头市第三人民医院内四科, 广东 汕头 515073

摘要: **目的** 观察利福布丁联合莫西沙星对复治涂阳肺结核患者的疗效, 并了解其对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10) 和白细胞介素-18 (IL-18) 水平的影响。**方法** 2012 年 1 月至 2014 年 1 月随机选取住院及门诊确诊为复治涂阳肺结核病患者 160 例, 采用随机配对分为治疗组与对照组各 80 例, 治疗组使用含利福布丁联合莫西沙星化疗方案 2 (HZE + Mfx + Rfb)/6 (HE + Rfb); 对照组使用含利福平和链霉素化疗方案 (2HRZEM/6HRE) 治疗方案, 8 个月疗程结束后对两组痰菌阴转率、病灶总吸收率、复发率进行比较, 观察两组治疗效果。用 ABC-ELISA 法检测血清两组治疗前后各自的 TNF- α 、IL-10 和 IL-18 变化并作比较。**结果** 治疗组痰菌阴转率 85.0% (68/80)、病灶吸收率 87.5% (70/80)、复发率 7.5% (6/80), 均明显优于对照组的痰菌阴转率 [35.0% (28/80)]、病灶吸收率 [43.8% (35/80)]、复发率 [45.0% (36/80)], 组间比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。治疗前两组患者 IL-10、TNF- α 和 IL-18 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后治疗组患者 IL-10、TNF- α 和 IL-18 分别为 (13.3 \pm 2.6) ng/L、(84.6 \pm 13.8) ng/ml、(90.7 \pm 11.3) ng/ml, 明显低于对照组患者的 IL-10、TNF- α 和 IL-18 水平 [(19.6 \pm 2.9) ng/L、(152.6 \pm 17.4) ng/ml、(174.6 \pm 13.6) ng/ml], 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。**结论** 利福布丁联合莫西沙星可明显提高复治涂阳肺结核患者的疗效, 并降低外周血 IL-10、TNF- α 和 IL-18 水平, 修复 Th1/Th2 平衡。

关键词: 肺结核; 复治; 利福布丁; 莫西沙星; 白细胞介素

中图分类号: R 521 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0451-03

肺结核是严重危害人们健康的常见消耗性传染性疾病之一。虽然我国实施短程直面督导化疗, 肺结核得到比较好的控制, 但由于初治患者用药不规律、管理不善, 使我国出现比较多的复治以及耐药肺结核患者。经典的 Th1 类细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-18 (IL-18) 及 Th2 类细胞因子白细胞介素-10 (IL-10) 对肺结核发生、发展均发挥非常重要的作用。本文选用含利福布丁联合莫西沙星治疗方案治疗复治涂阳肺结核, 并探讨其对患者血清 TNF- α 、IL-10 和 IL-18 水平的影响, 以评价其对患者的治疗效果, 为临床复治涂阳肺结核患者提供用药临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2012 年 1 月至 2014 年 1 月随机选取本院住院及门诊确诊为复治涂阳肺结核病患者 160 例, 均符合 2000 年中华医学会结核分会制定的《肺结核诊断和治疗指南》^[1] 复治标准, 病例均为自

愿接受本试验, 签署知情同意书; 年龄 20 ~ 60 岁; 经实验室检查痰结核菌涂片等为阳性, 影像学检查 (肺部正侧位 X 线片或 CT) 等均已确诊为继发型肺结核, 肺内有结核浸润病灶, 无严重心、肝、肾疾患; 无矽肺、糖尿病、癫痫、精神病史等; 近 2 年内均未使用免疫抑制剂, 无喹诺酮类过敏。研究病例随机分为治疗组及对照组各 80 例, 治疗组男 46 例, 女 34 例, 年龄 20 ~ 60 岁, 平均 44.2 岁。其中 II 型肺结核 4 例, III 型肺结核 76 例; 5 年内复发 34 例, 5 年后复发 46 例; 病变范围: 2 个肺野 12 例, 3 个肺野 16 例, 4 个肺野 20 例, 5 个肺野 22 例, 6 个肺野 10 例; 60 例合并空洞。对照组男 45 例, 女 35 例, 年龄 20 ~ 60 岁, 平均 43.8 岁。其中 II 型肺结核 4 例, III 型肺结核 76 例; 5 年内复发 33 例, 5 年后复发 47 例; 病变范围: 2 个肺野 13 例, 3 个肺野 17 例, 4 个肺野 21 例, 5 个肺野 20 例, 6 个肺野 9 例; 63 例合并空洞。两组性别、年龄和病程等情况比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组采用含利福布丁联合莫西沙星化疗方案 2 (HZE + Mfx + Rfb)/6 (HE + Rfb) 治疗: 强化期 2 个月采用异烟肼 (0.3/d)、乙胺丁醇 (0.75 g/d)、吡嗪酰胺 (1.5 g/d)、利福布丁 (0.3/d)

联合莫西沙星(0.4/d)治疗方案,巩固期 6 个月采用异烟肼(0.3/d)、利福布丁(0.3/d)联合乙胺丁醇(0.75 g/d)治疗方案;对照组使用含利福平和链霉素化疗方案(2HRZES/6HRE):强化期 2 个月采用异烟肼(0.3/d)、乙胺丁醇(0.75 g/d)、吡嗪酰胺(1.5g/d)、利福平(0.45 g/d)联合链霉素(0.75 g/d)治疗方案,巩固期 6 个月采用异烟肼(0.3/d)、利福平(0.45 g/d)联合乙胺丁醇(0.75g/d)治疗方案。两组疗程均为 8 个月,两组全程均加用肝泰乐(0.6 g/d)护肝治疗。

1.3 观察项目 (1)痰菌检查:治疗前、治疗过程中,每月查痰涂片抗酸杆菌至少 3 次,治疗前及强化期结束后各作 1 次痰结核菌培养,阳性加药敏试验。(2)X 线检查:治疗前及强化期间每月摄 X 线胸片 1 次,强化期后每 2 个月摄 X 线胸片 1 次。(3)细胞因子检测:抽取各组患者治疗前后空腹静脉血 5 ml,置 1 500 r/min 离心机上离心 15 min,吸取血清后置 -40 °C 冰箱内保存待测分析;IL-10、TNF- α 和 IL-18 的测定采用双抗体夹心 ABC-酶联免疫吸附实验(ELISA)法进行,试剂盒购自美国 R&D 公司,仪器 Alies 全自动酶标仪购自意大利产,PW-960 全自动酶标洗板机购自深圳市汇松实业有限公司,实验步骤严格按试剂盒说明书进行。(4)观察临床症状改变,随时记录药物不反应。疗效判定标准依据 2005 年中华医学会《临床诊疗指南(结核病分册)》制定的标准评定疗效^[2]。远期疗效判定:随访 1 年,统计复发率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料以 % 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 两组治疗效果 治疗组痰菌转阴率 85.0%,病灶吸收率 87.5%,复发率 7.5%,均明显优于对照组(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组细胞因子治疗前后比较 治疗后两组 IL-10、IL-18 和 TNF- α 均明显低于治疗前(P 均 < 0.05),且治疗组优于对照组(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 药物不良反应 两组均未见肾功能损害、光过敏等。

表 1 两组疗效比较 例(%)

组别	例数	痰菌转阴	病灶吸收	复发
治疗组	80	68(85.0) ^a	70(87.5) ^a	6(7.5) ^a
对照组	80	28(35.0)	35(43.8)	36(45.0)

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$ 。

表 2 两组血清 IL-10、TNF- α 和 IL-18 水平检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-10(ng/L)	IL-18(ng/ml)	TNF- α (ng/ml)
治疗组	80			
治疗前		33.8 \pm 3.2	277.2 \pm 19.6	227.6 \pm 41.8
治疗后		13.3 \pm 2.6 ^{ab}	90.7 \pm 11.3 ^{ab}	84.6 \pm 13.8 ^{ab}
对照组	80			
治疗前		35.4 \pm 3.8	271.4 \pm 18.4	225.2 \pm 42.4
治疗后		19.6 \pm 2.9 ^a	174.6 \pm 13.6 ^a	152.6 \pm 17.4 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺结核是由结核分枝杆菌引起的慢性消耗性传染病,常涉及许多器官,肺结核的发生、演变及预后都与结核患者机体的免疫功能的失调有关^[3],肺结核一般按规范治疗半年,95% 的患者完全可治愈^[4-5],但是约 6% 的患者发现痰菌复阳,不规则化疗是造成结核复发及难治性肺结核的主要原因^[6];此外家庭经济困难也是造成复治的主要原因之一,已成为我国结核病控制工作中最为棘手的难题之一。

复治肺结核病患者个体化治疗已经引起广泛关注^[7],本文研究结果表明,复治涂阳肺结核病患者采用 2(HZE + Mfx + Rfb)/6(HE + Rfb) 方案的治疗效果明显优于 2HRZES/6HRE 方案,治疗组痰菌阴转率 85.0%、病灶吸收率 87.5%、复发率 7.5%,均明显优于对照组的痰菌阴转率(35.0%)、病灶吸收率(43.8%)、复发率(45.0%),差异均有统计学意义。两组治疗方案比较,2(HZE + Mfx + Rfb)/6(HE + Rfb) 方案把链霉素更换为莫西沙星及利福平更换为利福布丁;莫西沙星为目前喹诺酮类药物中抗结核活性最高的品种,是 8-甲氧基氟喹诺酮类抗生素,也优于左氧氟沙星,其抗菌活性约为左氧氟沙星的 2 倍^[8],阻断细菌的 DNA 复制,且不易产生耐药,对其他喹诺酮类耐药者对莫西沙星依然敏感,并与其他抗结核药物之间存在相加作用,具有吸收快、分布广泛、持续时间长、血药浓度高的特点^[9],肺组织感染部位的浓度高于同期血液浓度,与其他抗结核药之间无交叉耐药性,莫西沙星不仅能有效控制并发症尤其是呼吸道感染,与各种配伍不用调整剂量,明显优于链霉素,莫西沙星是目前治疗结核病尤其是耐多药结核病的重要药物之一^[10],莫西沙星协同基础化疗药物能加强杀菌效果,使痰菌转阴率提高,非常适用于长期服药的复制耐多药肺结核患者^[11-12]。利福布丁对结核分枝杆菌的抗结核活性比利福平强 2~4 倍,对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度比利福平强,其杀菌力比利福平强 3~5 倍,对各种生长状态和各种生长环境

的结核分枝杆菌均有杀灭作用,是全效杀菌药。利福布汀对约 12~24 种耐利福平菌敏感,利福布汀与利福平间存在不完全的交叉耐药性。因此,莫西沙星合并利福布汀对结核杆菌的抑制和杀灭作用较强,未产生额外的不良反应^[13]。

结核患者机体的免疫功能受到较多关注。在正常机体内,TH1 类的促炎因子和 TH2 类的抑炎因子处于平衡状态,而在结核分枝杆菌感染的炎症反应过程之中两者的平衡状态会被打破^[14]。肺结核患者体内在进行抗结核化疗前,TNF- α 、IL-18 和 IL-10 表达水平均升高,这是因为:当机体在结核分枝杆菌侵袭下,肺组织可遭到破坏等,肺结核患者肺部炎症反应更加较为强烈,机体为防御与清除结核分枝杆菌,激活机体的 CD⁴⁺ 阳性 TH1 类的淋巴免疫细胞^[15],TH1 细胞在被结核菌激活后主要产生促炎因子 TNF- α 与 IL-18,血清中 TNF- α 与 IL-18 水平显著升高,而此时 TH2 类的抑炎因子 IL-10 等因子也失偿性大量分泌,肺结核患者肺部炎症反应更加强烈^[16]。经过抗结核化疗后,结核分支杆菌被抑制或者杀灭,炎症反应减弱,TH1 类促炎因子 TNF- α 与 IL-18 随之下降,为了保持 TH1/TH2 的平衡,TH2 抑炎因子 IL-10 也随之减少分泌,使 IL-10 血清水平也下降。本研究结果发现,利福布汀联合莫西沙星 2(HZE + Mfx + Rfb)/6(HE + Rfb)化疗方案比使用利福平和链霉素化疗方案(2HRZES/6HRE),更加明显的降低血清中 TNF- α 、IL-18 与 IL-10 水平,治疗后两组 IL-10、IL-18 和 TNF- α 均明显低于治疗前,且治疗组优于对照组。从细胞因子分子学上证明,含利福布汀联合莫西沙星 2(HZE + Mfx + Rfb)/6(HE + Rfb)化疗方案对复治涂阳肺结核患者更加有效。

综上所述,含利福布汀联合西沙星方案可明显提高复治涂阳肺结核患者的疗效,降低外周血 TNF- α 、IL-18 与 IL-10 水平,修复 Th1/Th2 平衡。

参考文献

[1] 卫生部疾病控制预防控制局,卫生部医政司,中国疾病预防控制中心中心. 中国结核病防治规划实施工作指南[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:52-53.

- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南(结核病分册)[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:86.
- [3] 曾丹,韩军. 24 例肺结核合并喉结核综合治疗效果评价[J]. 临床肺科杂志,2014,19(5):927-928.
- [4] 周家杰,曾伟凤. 86 例复治涂阳肺结核患者的耐药分析[J]. 热带医学杂志,2012,12(12):1485-1487.
- [5] 马雪丽,陈有明. 34 例糖尿病合并复治涂阳肺结核的影像特点动态观察[J]. 中国防痨杂志,2012,34(11):748-749.
- [6] 吕鸿蕾. 96 例复治涂阳肺结核患者全程督导下的短程化疗管理评价[J]. 疾病监测与控制杂志,2011,5(6):365-366.
- [7] 程国强. 46 例耐多药和广泛耐药肺结核的临床特点分析[J]. 现代诊断与治疗,2014,25(6):1362-1363.
- [8] 乔路. 多耐药肺结核患者耐药性分析与治疗探讨[J]. 药物与临床,2011,18(9):70-71.
- [9] 邓毅彬,阿吉,海买提,等. 75 例复治涂阳肺结核病既往治疗分析[J]. 疾病预防控制中心通报,2011,26(3):12-14.
- [10] 彭亦平,谭彩萍,史安良. 81 例耐药肺结核临床分析[J]. 临床肺科杂志,2012,17(1):84-85.
- [11] 欧阳丽,程爱国. 莫西沙星联合微卡治疗复治耐多药肺结核的临床分析[J]. 医学综述,2014,20(16):3037-3069.
- [12] 董焕珍. 莫西沙星在耐多药肺结核治疗中的应用[J]. 中国基层医药,2014,21(19):2957-2958.
- [13] 李志伟. 莫西沙星及利福布汀方案对初次复治涂阳肺结核的治疗效果[J]. 中外医学研究,2013,11(17):118-119.
- [14] 廖明凤,张明霞,邓群益. 结核病患者血浆和胸水中白介素 6 水平及其临床意义[J]. 临床肺科杂志,2010,15(12):1717-1718.
- [15] Correia JW, Freitas MV, Queiroz JA. Interleukin-6 blood levels in sensitive and multidrug-resistant tuberculosis [J]. Infection, 2009, 37(2):138-141.
- [16] 赵伟杰,郑梅琴,王彬,等. IFN- α 和 IL-10 作为药物抗结核活性评价指标的可行性考察[J]. 中国药理学杂志,2014,49(9):759-763.

收稿日期:2014-12-07 修回日期:2014-12-18 编辑:王宇