

莫西沙星联合微卡治疗耐多药肺结核的短期效果分析

李史来, 刘新民, 刘桂华, 黄钥藩, 陈伟升, 彭湘汕

汕头市第三人民医院内四科, 广东 汕头 515073

摘要: **目的** 分析在常规化疗基础上加用莫西沙星及微卡治疗耐多药肺结核病的疗效及安全性。**方法** 2011 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 112 例耐多药肺结核患者, 随机分为治疗组与对照组各 56 例。常规化疗药物为力克肺疾(D)、吡嗪酰胺(Z)、丙硫异烟胺(Pto)、丁胺卡那霉素(Am), 化疗方案为 8(D+Z+Pto+Am)/12(D+Z+Pto)。对照组给予常规化疗并全程给予莫西沙星治疗, 治疗组在对照组的基础上加用微卡。两组疗程均为 20 个月(强化期 8 个月, 巩固期 12 个月), 比较两组患者治疗后 2、4、6 及 12 个月的痰菌阴转率; X 线胸片检查病灶吸收情况; 治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞亚群检测情况及患者不良反应发生情况。**结果** (1) 治疗组患者治疗后 2、4、6、12 个月的痰菌阴转率均高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。 (2) 治疗组病灶吸收总有效率高于对照组 (83.9% vs 51.8%, $P < 0.01$)。 (3) 治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组 (P 均 < 0.05)。 (4) 两组均为轻微不良反应, 对症处理后即消失, 未影响治疗。**结论** 莫西沙星和微卡联合应用方案治疗耐多药肺结核病, 可提高临床痰菌转阴率, 有助于病灶吸收, 提高患者免疫力, 同时不增加临床不良反应。

关键词: 耐多药肺结核病; 化疗; 莫西沙星; 微卡; 淋巴细胞亚群; 不良反应

中图分类号: R 521 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)06-0706-03

Analysis on short-term effect of moxifloxacin combined with micro card for treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

LI Shi-lai, LIU Xin-min, LIU Gui-hua, HUANG Yao-fan, CHEN Wei-sheng, PENG Xiang-shan

Fourth Department of Internal Medicine, Third People's Hospital of Shantou City, Shantou, Guangdong 515073, China

Abstract: **Objective** To analyze the therapeutic effect and safety of moxifloxacin combined micro card regimen for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB). **Methods** A total of 112 patients with MDR-TB admitted from January 2011 to January 2013 were enrolled in this study. The patients were randomly divided into treatment group and control group ($n = 56$ each). The routine chemotherapy drugs were dipasic(D), pyrazinamide(Z), protionamide(Pto), amikacin(Am), and the chemotherapy regimen was 8(D+Z+Pto+Am)/12(D+Z+Pto). In control group, the routine chemotherapy drugs plus moxifloxacin were administered in control group; in treatment group, micro card was added on top of the drugs of control group. The courses of two groups were all 20 months(8 months for intensive period, 12 months for consolidation period). The sputum negative conversion rates and the lesions absorption conditions by Chest X-ray inspection at 2-, 4-, 6-, 12-month were compared. The detection results of lymphocyte subsets CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ and adverse reactions after treatment were compared. **Results** Compared with control group, The sputum negative conversion rates at 2-, 4-, 6-, 12-month ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), the total effective rate of lesions absorption (83.9% vs 51.8%, $P < 0.01$) and the lymphocyte subsets CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in treatment group all increased significantly(all $P < 0.05$). In two groups, the adverse reactions were all light and disappeared quickly after symptomatic treatment without influence to therapy. **Conclusions** For the treatment of MDR-TB, the therapy regimen of moxifloxacin combined with micro card can improve the sputum negative conversion rates, contribute to lesions absorption, improve the patients' immunity, and meanwhile do not increase the clinical adverse reactions.

Key words: Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis; Chemotherapy; Moxifloxacin; Micro card; lymphocyte subsets; Adverse reactions

耐多药结核病 (MDR-TB) 是指经多次治疗结核分枝杆菌对抗结核药物耐药, 其中出现耐药数量达到 2 种或以上, 至少有异烟肼和利福平耐药^[1]。出现 MDR-TB 增加结核治疗、控制的难度, 给患者带来巨大的经济负担和痛苦^[2], 目前临床治疗尚无确切的方案。本研究探讨莫西沙星联合微卡治疗 MDR-TB 的痰菌阴转率, X 线胸片检查病灶吸收情况, 以及对患者免疫功能的影响和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 112 例 MDR-TB 患者。入选标准: (1) 经过主要抗结核药物反复治疗 6 个月或以上时间, 痰菌检查仍然呈阳性者; (2) 药敏试验对抗结核主要药物 (至少对利福平和异烟肼) 两种以上药物耐药者; (3) 对本研究采用药物敏感者; (4) 入组患者均签署知情同意书。排除标准: (1) 未坚持完疗程且资料不完整者; (2) 合并心、肝、肾等重要脏器器质性病变者, 矽肺、精神病合并症, 有变态免疫疾病者。本研究经我院伦理委员会批准, 112 例患者随机分为治疗组与对照组各 56 例, 其中, 治疗组男 37 例, 女 19 例; 年龄 22~71 (42.5 ± 3.2) 岁; 病程 1~18 (7.2 ± 1.6) 年。对照组男 37 例, 女 19 例; 年龄 22~71 (42.8 ± 3.4) 岁; 病程 1~18 (7.4 ± 1.4) 年。两组患者性别、年龄、病程比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

1.2 治疗方法 两组药物均给予常规化疗, 药物化疗方案为 8(D + Z + Pto + Am)/12(D + Z + Pto), 两组均全程给予莫西沙星注射液 (德国拜耳医药有限公司安徽龙科马生物制药有限责任公司; 批号: 20121104), 疗程: 强化期 8 个月, 巩固期 12 个月。用法: 莫西沙星 (Mfx) 0.4 g, 每日 1 次静脉滴注; 力克肺疾 (D) 0.5 g, 每日 2 次口服; 吡嗪酰胺 (Z) 0.75 g, 每日 2 次口服; 丙硫异烟胺 (Pto) 0.3 g, 每日 2 次口服; 丁胺卡那霉素 (Am) 0.4~0.6 g, 每日 1 次静脉滴注。治疗组加用微卡 (安徽龙科马生物制药有限责任公司; 生产文号: 20121233), 22.5 μg · 次⁻¹ · 2 周⁻¹, 臀部肌肉内深部注射, 疗程为 8 个月。

1.3 观察指标 观察治疗后 2、4、6、12 个月的痰菌阴转率; 12 个月病灶显著吸收、吸收、无变化及恶化情况以及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞亚群检测结果; 患者不良反应发生情况。

1.4 X 线胸片疗效标准^[3] 显著吸收: 肺部病灶吸收 ≥ 1/2 原病灶; 吸收: 肺部病灶吸收为原病灶的 10%~50%; 无吸收: 肺部病灶不变或吸收部位 < 10%; 恶化: 病灶面积增大或播散。显著吸收 + 吸收

计算病灶吸收总有效率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痰菌阴转率 治疗后 2、4、6、12 个月的痰菌阴转率治疗组均明显高于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 病灶吸收改善情况 治疗组吸收总有效率明显优于对照组 ($\chi^2 = 13.805$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 淋巴细胞亚群变化 治疗组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 不良反应 两组均为轻微不良反应, 对症处理后即消失, 未影响治疗。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.848$, $P > 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者治疗后不同时间痰菌阴转率比较

[$n = 56$, 例 (%)]

组别	2 个月	4 个月	6 个月	12 个月
治疗组	21 (37.5)	35 (62.5)	42 (75.0)	43 (76.8)
对照组	11 (19.6)	24 (42.9)	29 (51.8)	29 (51.8)
χ^2 值	4.375	4.334	6.502	7.622
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.01

表 2 两组病灶吸收情况比较 ($n = 56$, 例)

组别	显著吸收	吸收	无变化	恶化	总有效 [例 (%)]
治疗组	22	25	9	0	47 (83.9)
对照组	11	18	27	0	29 (51.8)
χ^2 值					13.263
P 值					< 0.01

表 3 两组治疗后淋巴细胞亚群比较 ($n = 56$, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (个/μl)	CD4 ⁺ (个/μl)	CD8 ⁺ (个/μl)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	1077.48 ± 98.43	564.51 ± 54.21	341.76 ± 37.88	1.53 ± 0.23
对照组	910.62 ± 86.23	480.93 ± 46.52	250.81 ± 28.51	0.95 ± 0.17
t 值	2.003	2.011	2.039	2.041
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 4 两组出现不良反应情况比较 ($n = 56$, 例)

组别	食欲不振	恶心呕吐	头晕	肝功能改变	合计 [例 (%)]
治疗组	2	4	5	3	14 (25.0)
对照组	2	3	3	2	10 (17.9)
χ^2 值					0.848
P 值					> 0.05

3 讨论

近年全国每年新增结核患者 12 万人, 其中耐药

结核病占全部结核患者的 20%^[4],因此近年 MDR-TB 是耐药结核病的治疗重点^[5]。导致 MDR-TB 的原因主要是多数患者在初始治疗时,未坚持疗程,治疗时间不足 1 个月,导致结核杆菌的传播未得到有效控制,从而产生原发性的 MDR-TB^[6]。目前临床尚缺乏 MDR-TB 的用药方案标准,多种药物的不规范应用也是导致出现 MDR-TB 的主因。MDR-TB 患者病情长期迁延不愈,故而患者多伴有营养不良、免疫力低下、合并症多、长期慢性排菌、肺部病灶广泛等^[7]。免疫功能下降表现为细胞免疫功能低下、体液免疫水平升高,患者接受抗结核药物的治疗反应迟钝,造成单纯抗结核治疗无效或效果不显著,进而加剧疾病的治疗难度,因此 MDR-TB 治疗方案的选择尤为重要。

莫西沙星为氟喹诺酮类抗菌药,抑菌机制为阻断细胞中的 DNA 促旋酶。而结核患者结核分枝杆菌中的 DNA 促旋酶与细菌中的 DNA 促旋酶相似度很高^[8]。莫西沙星可直接阻断结核分枝杆菌中的 DNA 促旋酶,从而杀灭结核分枝杆菌,此类药物具有较强的抗结核作用,能与其他药物共同使用,临床不发生交叉耐药^[9]。莫西沙星进入血液循环后可迅速达到有效血药浓度,同时与肺部组织有较高的亲和力^[10-12],可较高浓度分配于肺泡巨噬细胞内、肺组织、支气管黏膜等组织,其血药浓度高达 36.8 mg/L,高于其他组织血清浓度 10 倍以上,这样既有利于杀死结核分枝杆菌,也提高用药的安全性。但也有研究表明,随着喹诺酮类药物在临床上的广泛应用,喹诺酮类药物的耐药情况日趋严重^[13]。为防止在治疗过程中出现耐药性,本研究在应用莫西沙星的基础上加用微卡进行治疗。

微卡是双向免疫抑制剂,其主要成分为注射用母牛分枝杆菌^[14]。治疗 MDR-TB,不仅要杀死结核病菌,同时也要提高机体的免疫功能,增加机体本身预防疾病复发的能力^[15]。微卡可增强肺的免疫功能,刺激 T 淋巴细胞增殖,增加机体中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等免疫因子的活性,促进肺泡清除炎症因子的能力,增加巨噬细胞分泌 γ 干扰素的水平,增强肺泡巨噬细胞杀菌功能,从而提高 MDR-TB 的临床治疗效果,减少疾病的复发^[16]。

本研究治疗组在对照组化疗的基础上加用微卡,患者治疗后 2、4、6、12 个月的痰菌阴转率均显著提高,在治疗 12 个月后,其阴转率高达 76.8%;同时患者的病灶吸收率也显著升高;治疗后的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较对照组明显提

高,表明该治疗方案可改善机体的免疫功能。两组在治疗过程中均未出现严重不良反应,给予对症处理后即消失,均无患者退出治疗。

综上所述,在常规化疗的基础上加用莫西沙星及微卡治疗 MDR-TB,可提高临床有效率,且安全性高。但本研究样本量较小,且患者出院后未进行长期随访,因此后期尚需进一步扩大研究,延长随访期限。

参考文献

- [1] 杨绍基,任红,李兰娟,等. 传染病学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:211-212.
- [2] 董琼雄,蔡少怀,李史来,等. 125 例耐多药肺结核胸部影像学分析[J]. 中华全科医学,2011,9(3):459-460.
- [3] 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):3037-3039.
- [4] 邹远华,杨桂深,袁磊凌. 52 例复发肺结核的耐药状况及疗效分析[J]. 海南医学,2011,22(11):77-78.
- [5] 崔兰英,陈裕华,刘咏梅. 肺结核复发的病因分析与防治策略[J]. 临床医学工程,2012,19(2):239-240.
- [6] 乔路. 耐多药肺结核患者耐药性分析与治疗探讨[J]. 中国当代医药,2011,18(9):70-71.
- [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] 罗萍,屠德华,洪峰,等. 177 例复治肺结核使用标准复治方案的疗效分析[J]. 中国防痨杂志,2013,35(5):347-351.
- [9] 戈启萍,黄学锐,杜建,等. 首次复治及二次复治菌阳肺结核耐药情况分析[J]. 北京医学,2013,35(12):989-992.
- [10] Lee J, Lee CH, Kim DK, et al. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes[J]. Korean J Intern Med, 2011, 26(2):153-159.
- [11] Fattorini L, Tan D, Iona E, et al. Activities of moxifloxacin alone and in combination with other antimicrobial agents against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infection in ABLB/c mice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(1):360-362.
- [12] Bermudez LE, Kolonoski P, Seitz LE, et al. SRI-286, a thiosemicarbazole, in combination with mefloquine and moxifloxacin for treatment of murine Mycobacterium avium complex disease[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(9):3556-3558.
- [13] 王丽. 结核分枝杆菌对氟喹诺酮类药物的耐药性研究进展[J]. 中国执业药师, 2013, 10(2):34-38.
- [14] 刘明. 微卡联合莫西沙星治疗复治涂阳肺结核的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(2):351-352.
- [15] 吴碧彤,谭守勇,林兆原,等. 母牛分枝杆菌疫苗联合化疗对老年细胞免疫功能低下肺结核的疗效[J]. 广东医学, 2010, 31(24):3244-3247.
- [16] 黄庆红,王国明,张艳红. 微卡联合常规疗法治疗初治涂阳肺结核并糖尿病 115 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(14):35-36.

收稿日期:2015-02-13 修回日期:2015-03-20 编辑:石嘉莹