

胸腺五肽联合莫西沙星对复治菌阳肺结核患者血清炎性因子水平及预后的影响

蒋进述¹, 陈耀华²

1. 大竹县疾病预防控制中心综合门诊部, 四川 达州 635100;

2. 达州市中心医院呼吸内科, 四川 达州 635099

摘要: **目的** 探讨在常规抗结核治疗基础上,采用胸腺五肽联合莫西沙星治疗复治菌阳肺结核对血清炎性因子[白细胞介素-6(IL-6)、干扰素 γ (INF γ)、转化生长因子 β (TGF β)]和T淋巴细胞亚群水平变化及预后的影响。**方法** 选取2013年10月至2016年1月由大竹县疾病预防控制中心转诊达州市中心医院72例复治菌阳肺结核患者,按随机数字表法分为对照组与研究组,各36例。强化期常规抗结核治疗(HRZE方案)基础上,对照组仅加用莫西沙星,研究组加用莫西沙星+胸腺五肽治疗,两组均持续治疗2个月。强化期疗程结束后对比两组临床疗效、不良反应发生率、入院时及疗程结束后血清炎性因子(IL-6、INF γ 、TGF β)水平及T淋巴细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平变化情况。强化期后两组给予巩固期HRE方案持续治疗6个月。1年后随访,对比疾病复发率。**结果** 强化期2个月结束后比较,研究组总有效率(86.11%)明显高于对照组(58.33%, $P < 0.01$);两组血清炎性因子水平较治疗前改善,且研究组血清IL-6、INF γ 水平低于对照组,血清TGF β 水平高于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01);两组T淋巴细胞亚群指标较治疗前均有不同程度改善,且研究组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。研究组不良反应总发生率(16.67%)与对照组(13.90%)比较差异无统计学意义($P > 0.05$);1年后随访,研究组结核复发率(5.56%)明显低于对照组(36.11%, $P < 0.01$)。**结论** 在常规抗结核治疗基础上,联合采用胸腺五肽及莫西沙星治疗复治菌阳肺结核效果显著,可有效改善患者血清IL-6及INF γ 、TGF β 水平,提高机体免疫功能,降低疾病复发率,改善预后。

关键词: 胸腺五肽; 莫西沙星; 肺结核, 复治, 菌阳; 炎性因子; T淋巴细胞亚群; 复发率

中图分类号: R 521 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)01-0018-04

Effects of thymopentin combined with moxifloxacin on serum inflammatory factor levels and prognosis in patients with retreatment bacteria-positive pulmonary tuberculosis

JIANG Jin-shu*, CHEN Yao-hua

* Comprehensive Outpatient Department, Dazhu County Center for Disease Control and Prevention, Dazhou, Sichuan 635100, China

Corresponding author: CHEN Yao-hua, E-mail: chenyahua1973@sina.com

Abstract: Objective To investigate the influence of thymopentin combined with moxifloxacin on serum inflammatory factors and T lymphocyte subsets levels and prognosis of patients with retreatment bacteria-positive pulmonary tuberculosis.

Methods Seventy-two patients with retreatment bacteria-positive pulmonary tuberculosis who were transferred from Dazhu County Center for Disease Control and Prevention to Dazhou Center Hospital between October 2013 and January 2016 were enrolled in this study. The patients were divided into control group and study group by random number table method ($n = 36$ each). In reinforcement period for 2 months, moxifloxacin was given alone in control group, and moxifloxacin plus thymopentin were given in study group on the basis of routine antituberculosis treatment of HRZE regimen (combined isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol). After finishing the course of 2 months, the clinical efficacy, incidence of adverse reactions and the serum inflammatory factors (IL-6, INF γ , TGF β) levels and T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) changes at admission and after the end of the course were compared between two groups. After reinforcement period, HRE regimen (combined isoniazid, rifampicin and ethambutol) was given for 6 months in

consolidation period in both two groups. The recurrence rate after 1 year of follow-up was compared between two groups.

Results After finishing the treatment of 2 months reinforcement period, the total effective rate in study group was significantly higher than that in control group (86.11% vs 58.33%, $P < 0.01$). Compared with pre-treatment, serum inflammatory factors levels significantly improved after the end of the course of reinforcement period in two groups in which IL-6 and $\text{INF}\gamma$ levels in study group were significantly lower than those in control group, and $\text{TGF}\beta$ level in study group was significantly higher than that in control group (all $P < 0.01$). Compared with pre-treatment, there were different degrees of improvement in T lymphocyte subsets indexes after treatment in two groups in which CD3^+ , CD4^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ of study group were significantly higher than those of control group, and CD8^+ of study group was significantly lower than that of control group (all $P < 0.01$). There was no significant difference in total incidence of adverse reactions between study group and control group (16.67% vs 13.90%, $P > 0.05$). Recurrence rate of tuberculosis in study group was significantly lower than that in control group (5.56% vs 36.11%, $P < 0.01$) when follow-up after 1 year. **Conclusion** On the basis of routine chemotherapy, the application of thymopentin and moxifloxacin for the treatment of retreatment bacteria positive pulmonary tuberculosis has obvious efficacy and can effectively improve the levels of IL-6, $\text{INF}\gamma$ and $\text{TGF}\beta$ and immune function of organism, decrease recurrence rate and improve prognosis of patients.

Key words: Thymopentin; Moxifloxacin; Pulmonary tuberculosis, retreatment, bacteria-positive; Inflammatory factor; T lymphocyte subsets; Recurrence rate

复治菌阳肺结核为肺结核重要类型,多因结核杆菌产生耐药性^[1]或肺结核患者不合理、不规范用药治疗所致,对患者身心健康及肺功能影响极大。研究指出,复治菌阳肺结核病死率较高,目前临床多通过莫西沙星结合常规化疗方案对患者进行治疗,虽可在一定程度上促进病灶吸收,改善临床症状,但痰菌转阴等整体效果不佳^[2]。同时,Andrade 等^[3]研究指出,树突突细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等诸多初始免疫细胞可于结核感染患者免疫反应中发挥重要作用,其能激活、分泌大量白细胞介素(IL)及干扰素 γ ($\text{INF}\gamma$)等促炎因子,且抗炎因子随之代偿性增多,但抗炎因子分泌过度可对宿主的结核分枝杆菌免疫清除效果产生不利影响,并导致免疫清除失败,加剧患者病情,而单纯采用莫西沙星较难有效改善血清炎性因子水平。随着生物学研究的深入,发现胸腺五肽作为具备生物活性的一种多肽类药物在肺结核、呼吸道感染等疾病治疗中得到广泛重视,并取得了一定效果。本研究选取 72 例复治菌阳肺结核患者进行分组研究,探讨胸腺五肽联合莫西沙星对患者血清 IL-6、 $\text{INF}\gamma$ 、转化生长因子 β ($\text{TGF}\beta$)和 T 淋巴细胞亚群水平变化及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 10 月至 2016 年 1 月由大竹县疾病预防控制中心转诊达州市中心医院 72 例复治菌阳肺结核患者作为研究对象。纳入标准:(1)痰结核菌培养结果呈阳性;(2)既往经正规治疗未取得明显效果;(3)知晓本研究用药方案,签署知情同意书。排除标准:(1)对研究药物有过敏史或过

敏体质者;(2)存在其他肺内病变者;(3)哺乳期或妊娠期女性;(3)并发肾肝心等脏器功能障碍者;(4)纳入研究前采用免疫抑制剂治疗者;(5)并发其他全身性感染性疾病、免疫系统病变者。共纳入 72 例患者,按随机数字表法分为两组,各 36 例。对照组女 17 例,男 19 例;年龄 19 ~ 68 (43.62 ± 14.53)岁;病灶数目:1 ~ 4 (2.52 ± 0.89)个;体质量 59 ~ 76 (67.68 ± 6.74)kg;病程 2.3 ~ 10.2 (6.14 ± 2.31)年。研究组女 15 例,男 21 例;年龄 21 ~ 70 (43.45 ± 14.24)岁;病灶数目:1 ~ 4 (2.47 ± 0.91)个;体质量 57 ~ 74 (66.92 ± 5.43)kg;病程 1.9 ~ 10.6 (5.98 ± 2.18)年。两组基线资料比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05),且研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 治疗方法 (1)强化期:入院后给予两组常规抗结核 HRZE 方案:口服异烟肼(山西云鹏制药,批号 A160801)0.3 g/次,1 次/d;静脉滴注 0.6 g 利福平(重庆华邦制药,批号 20130809) + 200 ml 5% 葡萄糖注射液,1 次/d;口服吡嗪酰胺(成都锦华药业,批号 160902)1.5 g/次,1 次/d;口服乙胺丁醇(西南药业,批号 160403)0.75 g/次,1 次/d。在此基础上,对照组仅加用莫西沙星(拜耳医药,批号 BJ33479),口服 0.4 g/次,1 次/d;研究组加用莫西沙星 + 胸腺五肽(海南中和药业,批号 20160902),莫西沙星用量、用法同对照组;胸腺五肽静脉滴注,80 mg + 5% 葡萄糖注射液 200 ml,1 次/d;两组均持续治疗 2 个月。(2)巩固期:强化期疗程结束后两组均采用 HRE 方案[乙胺丁醇 + 利福平 + 异烟肼(三种药生产商及批号同上)]巩固治疗:口服乙胺丁醇 25 mg/kg,3 次/周;口服利福平 0.45 g/次,1 次/d;口服异烟肼 15 mg ·

$\text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 2~3 次/周。巩固期两组均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标 (1) 强化期疗程结束后行肺部影像检查(X 线或 CT) 对比两组临床疗效, 检查显示病灶彻底吸收, 且空洞闭合为显效; 检查显示病灶明显吸收, 且空洞缩小 $\geq 50\%$ 为有效; 检查未见病灶吸收, 且空洞无缩小为无效; 总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ [4]。(2) 入院时及强化期疗程结束后抽取两组空腹静脉血 4 ml, 不抗凝, 离心处理后取上清液, 以酶联免疫吸附法测定血清炎性因子 (IL-6、INF γ 、TGF β) 水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。(3) 入院时及强化期疗程结束后抽取两组外周静脉血 4 ml, 以流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群指标 (CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$) 水平。(4) 强化期疗程结束后对比两组不良反应发生率; 1 年后随访, 对比两组疾病复发率。

1.4 统计学方法 用 SPSS 20.0 分析数据。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 以例 (%) 表示计数资料, 组间比较采用 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 强化期 2 个月疗程结束后, 研究组总有效率 (86.11%) 明显高于对照组的 58.33% ($\chi^2 = 6.923, P < 0.01$)。见表 1。

2.2 治疗前后两组血清炎性因子水平比较 治疗前两组血清 IL-6、INF γ 、TGF β 水平相近 (P 均 > 0.05); 治疗 2 个月后, 两组血清炎性因子水平较治疗前改善 (P 均 < 0.01), 且研究组血清 IL-6、INF γ 水平低于对照组, TGF β 水平高于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组不良反应发生率及疾病复发率比较 研究组不良反应总发生率 (16.67%) 与对照组 (13.90%) 相当 ($P > 0.05$)。见表 3。1 年后随访, 研究组复发 2 例 (5.56%), 对照组复发 13 例 (36.11%), 研究组复发率明显低于对照组 ($P < 0.01$)。

2.4 治疗前后两组 T 淋巴细胞亚群指标水平比较 治疗前两组 CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD8 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 水平相近 (P 均 > 0.05); 治疗 2 个月后, 两组 T 淋巴细胞亚群指标较治疗前不同程度改善, 且研究组 CD3 $^+$ 、CD4 $^+$ 、CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 高于对照组, CD8 $^+$ 低于对照组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 4。

3 讨论

肺结核发病率与病死率在我国传染病中均高居首位 [5]。目前, 常规化疗仍为结核疾病主要治疗措施, 但 Makwakwa 等 [6] 发现, 常规药物化疗虽可取得一定效果, 但受结核杆菌变异、不规范及不合理用药等因素影响, 常导致常规化疗无法有效杀灭吞噬病

表 1 两组临床疗效比较 [$n = 36$, 例 (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	19(52.78)	12(33.33)	5(13.89)	31(86.11)
对照组	13(36.11)	8(22.22)	15(41.67)	21(58.33)
χ^2 值				6.923
P 值				0.009

表 2 治疗前后两组血清炎性因子水平比较

($n = 36$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别		IL-6	INF γ	TGF β
研究组	治疗前	523.56 \pm 31.04	51.62 \pm 10.71	21.05 \pm 4.71
对照组	治疗前	522.37 \pm 32.15	50.94 \pm 10.33	20.84 \pm 4.50
t 值		0.160	0.274	0.193
P 值		0.874	0.785	0.847
研究组	治疗 2 个月	91.63 \pm 15.02 *	14.62 \pm 5.68 *	32.20 \pm 6.06 *
对照组	治疗 2 个月	138.11 \pm 20.25 *	25.33 \pm 6.78 *	26.11 \pm 5.38 *
t 值		11.061	7.265	4.509
P 值		0.000	0.000	0.000

注: 与本组治疗前比, * $P < 0.01$ 。

表 3 两组不良反应发生率比较 [$n = 36$, 例 (%)]

组别	肝功能异常	胃肠道反应	皮疹	总发生
研究组	2(5.56)	3(8.33)	1(2.78)	6(16.67)
对照组	1(2.78)	2(5.56)	2(5.56)	5(13.90)
χ^2 值				0.107
P 值				0.743

表 4 治疗前后两组 T 淋巴细胞亚群指标水平比较 ($n = 36$, $\bar{x} \pm s$)

组别		CD3 $^+$ (%)	CD4 $^+$ (%)	CD8 $^+$ (%)	CD4 $^+$ /CD8 $^+$
研究组	治疗前	59.32 \pm 8.03	36.25 \pm 4.23	30.52 \pm 4.53	1.11 \pm 0.31
对照组	治疗前	58.12 \pm 9.15	37.12 \pm 4.52	31.22 \pm 3.82	1.13 \pm 0.32
t 值		0.591	0.843	0.709	0.269
P 值		0.556	0.402	0.481	0.789
研究组	治疗 2 个月	68.23 \pm 10.13 **	48.42 \pm 8.27 **	26.42 \pm 2.13 **	1.81 \pm 0.42 **
对照组	治疗 2 个月	61.12 \pm 8.32 *	40.23 \pm 6.25 *	30.13 \pm 3.11	1.33 \pm 0.21
t 值		3.254	4.741	5.905	6.133
P 值		0.002	0.000	0.000	0.000

注: 与本组治疗前比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

菌,造成化疗失败,最终导致复治菌阳肺结核发病率不断增高。由于复治菌阳肺结核具有较高病死率,因此如何对该类型患者进行有效治疗成为当前研究难点。

莫西沙星在复治菌阳肺结核临床治疗中较常用,属喹诺酮类药物中具有最高抗结核活性的药物。研究指出,其可有效阻断细菌 DNA 复制,效果更佳,且不易产生耐药性;对其他喹诺酮类药物耐药患者,对莫西沙星仍存在较高敏感性^[7]。同时,莫西沙星进入人体后可迅速被吸收,广泛分布于机体组织,具有血药浓度高、药效持续时间长等优点,且不会和其他抗结核药物产生交叉耐药性。此外,莫西沙星协同常规化疗药物可明显提高杀菌效果及痰菌转阴率,极其适用于长期用药治疗的复杂耐多药肺结核患者^[8]。胸腺五肽主要成分为胸腺素 $\alpha 1$,可对 T 淋巴细胞成熟起重要促进作用,其具有类似结核分枝杆菌的抗原,能有效减轻变应对机体产生的损害^[9]。Kisaka 等^[10]研究证实,胸腺五肽可调节、强化机体细胞免疫功能,以此发挥抗细菌及抗病毒功效。本研究结果显示,研究组临床疗效优于对照组,有力佐证莫西沙星与胸腺五肽联合用药可在复治菌阳肺结核临床治疗中取得良好效果。

结核属 IV 型变态反应,结核分枝杆菌繁殖与活动的重要控制因素为细胞免疫,其侵入机体后会首先启动巨噬反应,生成大量炎性细胞。同时,正常生理状态下抑炎因子及促炎因子的平衡状态,被结核分枝杆菌感染后打破。张霄等^[11]研究表明,IL-6 为多效促炎因子,参与干扰素信号通路及保护性 Th1 免疫反应通路,对结核分枝杆菌感染所致的自身免疫具有重要作用。刘荣梅等^[12]研究证实,结核患者血清 INF γ 水平异常增高,在疾病发生及进展中有重要促进作用。TGF β 为重要抑炎因子,可有效拮抗促炎因子造成的炎症损伤;Rosas-Taraco 等^[13]研究显示,复治菌阳肺结核患者血清 TGF β 较正常水平降低,而治疗后明显增高。本研究中,强化期治疗后研究组血清 IL-6、INF γ 水平低于对照组,TGF β 水平高于对照组,表明莫西沙星联合胸腺五肽可更有效改善复治菌阳肺结核患者血清炎性因子水平,促使机体内环境恢复平衡状态,减轻炎症反应程度。此外,细胞免疫为复治菌阳肺结核主要免疫保护机制,若机体免疫功能较差,则结核杆菌繁殖活动活跃,耐药菌株产生风险更高,易导致化疗效果不佳。本研究结果显示,强化期治疗后研究组 T 淋巴细胞亚群指标水平、1 年后疾病复发率优于对照组,且不良反应发生率较低,提示在常规抗结核基础上加莫西沙星及胸腺五肽治疗,可增

强患者免疫功能,改善预后,且安全性较好。

综上所述,联合采用胸腺五肽及莫西沙星治疗复治菌阳肺结核效果显著,可有效改善患者血清 IL-6 及 INF γ 、TGF β 水平,提高其机体免疫功能,降低结核复发率,不良反应发生率并不增高。但本研究样本量较少,且属单中心调查,研究结果可能存在一定地域局限性,尚需进行临床多中心研究进一步观察。

参考文献

- [1] 吴小霞,辛朝雄,杨俭,等. 环丝氨酸联合胸腺肽干预耐多药肺结核研究[J]. 热带医学杂志,2017,17(7):936-939.
- [2] 韩文革,潘兆宝,王法贞,等. 异烟肼联合胸腺五肽治疗复治菌阳肺结核的疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(17):4267-4268,4271.
- [3] Andrade BH, Greco DB, Oliveira MT, et al. Contributions of culture and antimicrobial susceptibility tests to the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2013, 46(4):441-446.
- [4] 李营. 胸腺五肽联合抗结核药物治疗复治涂阳肺结核对机体免疫功能的影响及疗效观察[J]. 临床肺科杂志,2017,22(1):32.
- [5] 周小妮. 胸腺五肽联合常规化疗治疗复治菌阳肺结核的疗效及对患者呼吸功能和免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2016,22(4):343-345,349.
- [6] Makwakwa L, Sheu ML, Chiang CY, et al. Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of new and retreatment pulmonary tuberculosis cases in Malawi [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14:132.
- [7] 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.
- [8] 李史来,刘新民,黄钥藩. 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[J]. 中国临床研究,2015,28(4):451-453.
- [9] 耿书军,刘建玲,冯玉英,等. 胸腺五肽联合常规抗结核方案治疗复治菌阳肺结核的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(7):51-53.
- [10] Kisaka SM, Rutebemberwa E, Kasasa S, et al. Does health-related quality of life among adults with pulmonary tuberculosis improve across the treatment period? A hospital-based cross sectional study in Mbale Region, Eastern Uganda [J]. BMC Res Notes, 2016, 9(1):467.
- [11] 张霄,何芳,陈赫军,等. 活动性肺结核患者抗结核治疗后血清不同炎症因子的水平改变研究[J]. 临床肺科杂志,2015,20(12):2168-2172.
- [12] 刘荣梅,马丽萍,张立群,等. γ 干扰素释放分析试验在肺结核病中的诊断价值[J]. 北京医学,2015,37(2):112-114.
- [13] Rosas-Taraco AG, Higgins DM, Sánchez-Campillo J, et al. Local pulmonary immunotherapy with siRNA targeting TGF $\beta 1$ enhances antimicrobial capacity in Mycobacterium tuberculosis infected mice[J]. Tuberculosis (Edinb), 2011, 91(1):98-106.