

• 论 著 •

莫西沙星联合多药在耐多药肺结核的临床疗效及对血清降钙素原与 C 反应蛋白水平的影响

李 勇, 张艳霞, 陈礼刚
(湖北省荆州市胸科医院呼吸科 434020)

摘要:目的 探讨莫西沙星联合多药在耐多药肺结核的临床疗效及对血清降钙素原(PCT)与 C 反应蛋白(CRP)水平的影响。**方法** 选取该院 2013 年 2 月至 2015 年 12 月收治的 96 例耐多药肺结核患者,按随机数字表法分为研究组(莫西沙星+常规化疗)和对照组(左氧氟沙星+常规化疗)。治疗 12 个月后比较 2 组患者的临床疗效、炎症因子水平、免疫功能、肝功能。**结果** 研究组疗效总有效率为 93.75%,对照组为 79.17%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 2 组患者血清 PCT 及 CRP 水平均明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组血清 PCT 及 CRP 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 2 组患者肝功能均显著改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前后 2 组患者肝功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组患者免疫指标显著改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组免疫球蛋白 A(IgA)与 CD4⁺ 水平高于对照组,而免疫球蛋白 G(IgG)与 CD8⁺ 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 莫西沙星联合多药化疗对耐多药肺结核患者免疫功能及炎症因子水平改善效果更为显著,临床疗效及安全性均良好。

关键词: 肺结核; 耐多药; 莫西沙星; C 反应蛋白; 降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.041 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)14-2114-03

Influence of moxifloxacin combined with multi-drug on clinical effects and serum PCT,CRP in patients with multi-drug resistant tuberculosis

LI Yong, ZHANG Yanxia, CHEN Ligang

(Department of Respiration, Jingzhou Thoracic Hospital of Hubei Province, Jingzhou, Hubei 434020, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence of moxifloxacin combined with multi-drug on clinical effects and serum PCT, CRP in patients with multi-drug resistant tuberculosis. **Methods** 96 cases of multi-drug resistant tuberculosis in our hospital from February 2013 to December 2015, and divided into research group (moxifloxacin + routine chemotherapy) and control group (Levofloxacin + chemotherapy), after 12 month's treatment, clinical effects, inflammatory factors, immune function, liver function between two group were compared. **Results** The total effective rate in research group was 93.75%, and it was 79.17% in control group, the difference was significant different ($P<0.05$). Serum PCT and CRP in two group were greatly decreased after treatment, and had significant difference compared with before treatment ($P<0.05$). Serum PCT and CRP of research group were lower than control group after treatment, the difference was significant different ($P<0.05$). Liver function in two group were all improved greatly, and had significant difference compared with before ($P<0.05$), but there were no difference between two group before and after treatment ($P>0.05$). Immune function in two group were all improved greatly, and had significant difference compared with before ($P<0.05$). IgA and CD4⁺ in research group were higher than those in control group after treatment, and IgG, CD8⁺ were lower than that in control group, the difference was significant different ($P<0.05$). **Conclusion** Moxifloxacin combined with multi-drug chemotherapy could greatly improve the inflammatory factors and immune function in patients with multi-drug resistant tuberculosis, with good effects and safety.

Key words: tuberculosis; multi-drug resistant; moxifloxacin; CRP; PCT

近年来耐多药结核发病形势日渐严重。有研究指出,全球新发结核患者中耐多药结核发生率达 1.1%,而复治患者则高达 7.0%^[1]。我国是耐药结核疫情最为严重的国家之一,耐多药结核病占全球负担的 25% 以上^[2]。耐多药肺结核治愈率低,复发率高,治疗难度极大。莫西沙星是氟喹诺酮类抗菌药物,具有渗透性好、吸收率高及不良反应发生率等特点。该药在耐多药肺结核中的疗效已得到广泛验证^[3]。现探讨莫西沙星对耐多药肺结核患者炎症因子水平及免疫功能的影响作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取该院 2013 年 2 月至 2015 年 12 月收治的 96 例耐多药肺结核患者。纳入标准:(1)痰结核菌培养阳性,结合 X 线片及临床表现确诊为肺结核。(2)对 2 种以上抗结核药物耐药。(3)病程小于或等于 3 年。(4)肝肾功能正常。(5)患者签署知情同意书。排除标准:(1)合并肺外结核者。(2)合并严重肝肾疾病者。(3)合并严重药物不良反应者。(4)合并严重心血管疾病者。按随机数字表法将其分为研究组与对照组,研究组患者 48 例,男 27 例,女 21 例,年龄 31~64 岁,

平均年龄(43.78±10.62)岁,病程2~35个月,平均病程(8.63±2.91)个月;对照组患者48例,男30例,女18例,年龄29~64岁,平均年龄(43.91±10.55)岁,病程3~34个月,平均病程(8.56±2.83)个月。2组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 (1)研究组患者采用莫西沙星联合多药化疗的治疗方案:硫酸阿米卡星注射液[浙江康恩贝制药股份有限公司,国药准字H33020456,2 mL:0.2 g(20万单位)],4毫升/次,1次/天;对氨基水杨酸异烟肼片(广州白云山制药股份有限公司,国药准字H44024762,每片0.1 g),4片/次,2次/天;利福喷丁胶囊(四川省长征药业股份有限公司,国药准字H10940212,每粒0.3 g),2粒/次,2次/周;盐酸乙胺丁醇片(山东力诺科峰制药有限公司,国药准字H37022319,每片0.25 g),3片/次,1次/天;盐酸莫西沙星片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20100158,每片0.4 g),1片/次,1次/天;强化期治疗疗程为3个月,方案为对氨基水杨酸异烟肼片、利福喷丁胶囊、盐酸阿米卡星注射液、盐酸莫西沙星片与盐酸乙胺丁醇片联合化疗,用法用量同前期化疗方案。巩固期治疗疗程为3个月,方案为对氨基水杨酸异烟肼片、盐酸莫西沙星片、利福喷丁胶囊及盐酸乙胺丁醇片,用法用量同前期化疗。(2)对照组患者使用左氧氟沙星联合多药化疗,多药化疗方案同研究组,盐酸莫西沙星片替换为盐酸左氧氟沙星片(山西津华晖星制药有限公司,国药准字H20065115,每片0.1 g),4片/次,1次/天。2组患者治疗全程均服用葡醛内酯片(武汉东信医药科技有限责任公司,国药准字H42021796,每片0.1 g)进行保肝治疗,1片/次,3次/天,同时根据患者实际情况进行营养支持治疗。

1.3 观察指标 (1)疗效评价^[4]:痰结核菌培养转阴,临床症状消失,胸片显示病灶吸收或明显吸收,空洞闭合或闭合达1/2以上为显效;痰结核菌培养指数降低,临床症状改善,胸片显示病灶吸收或无明显变化,空洞缩小为有效;痰结核菌培养阳性,临床症状恶化,胸片显示病灶进展为无效;总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。(2)炎性指标:分别在治疗前及疗程结束后抽取肘静脉晨血5 mL,离心分离血清后低温保存。炎性指标包括C反应蛋白(CRP)与降钙素原(PCT),CRP采用免疫比浊法检测,PCT使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。(3)肝功能:包括天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶

(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT),均采用ELISA检测。(4)免疫功能:包括免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、CD4⁺、CD8⁺等4个指标,在治疗前及治疗1个月后抽取外肘静脉血检测,IgA、IgG检测方法为酶联免疫法,CD4⁺、CD8⁺检测方法为流式细胞法。

1.4 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析,计数资料以率 $n(\%)$ 表示,组间比较使用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,应用独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者临床疗效结果比较 研究组患者临床疗效总有效率为93.75%,对照组为79.17%,差异有统计学意义($\chi^2=4.360,P<0.05$)。见表1。

2.2 2组患者炎性指标结果比较 治疗前2组患者血清PCT及CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后2组PCT及CRP水平均明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 1 2 组患者临床疗效结果比较[n(%)]					
组别	例数(n)	显效	有效	无效	总有效率
研究组	48	36(75.00)	9(18.75)	3(6.25)	45(93.75)
对照组	48	27(56.25)	11(22.92)	10(20.83)	38(79.17)

表 2 2 组患者炎性指标结果比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	例数 (n)	CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	0.92±0.05	0.15±0.03	35.63±5.24	4.57±1.43
对照组	48	0.90±0.06	0.31±0.04	35.41±5.06	8.04±2.58
t		1.774	22.170	0.209	8.150
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 2组患者肝功能结果比较 治疗后2组患者肝功能均显著改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前后2组患者肝功能比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表 3 2 组患者肝功能结果比较($\bar{x}\pm s$,U/L)

组别	例数 (n)	ALT		AST		ALP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	12.26±3.51	45.78±5.69	15.37±2.41	28.56±3.42	83.16±9.54	117.23±14.81
对照组	48	12.29±3.46	44.95±6.03	15.26±2.56	28.34±3.51	83.37±9.65	117.42±15.02
t		0.042	0.694	0.217	0.311	0.107	0.062
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 2 组患者免疫功能结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (n)	IgA(g/L)		IgG(g/L)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	48	2.89±1.20	3.68±1.49	10.22±1.56	15.03±1.87	0.33±0.41	0.45±0.35	0.35±0.11	0.21±0.07
对照组	48	2.92±1.23	3.12±1.23	10.23±1.61	22.34±1.88	0.34±0.39	0.35±0.32	0.36±0.15	0.32±0.28

续表 4 2 组患者免疫功能结果比较(±s)

组别	例数 (n)	IgA(g/L)		IgG(g/L)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
t		0.121	2.008	0.031	19.099	0.122	2.045	0.372	2.641
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.4 2 组患者免疫功能结果比较 治疗前 2 组患者免疫指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组患者免疫指标显著改善,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组 IgA、CD4⁺ 水平高于对照组,而 IgG、CD8⁺ 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3 讨 论

耐多药结核病主要与治疗方案不当有关,致使结核分枝杆菌对 2 种或以上抗结核药物耐药。因此,有效治疗药物的合理使用,是治疗耐多药结核病的关键。莫西沙星联合对氨基水杨酸异烟肼片、阿米卡星、乙胺丁醇及利福喷丁等多药化疗,是目前耐多药肺结核中最为常用的有效治疗方案。其主要通过化疗将结核分枝杆菌杀死,达到治愈目的。有研究指出,莫西沙星对细胞内外的耐药结核杆菌均有较好的杀灭作用,且较少产生耐药性^[5]。莫西沙星可干预结核分枝杆菌 DNA 复制过程,通过抑制 DNA 旋转酶 A 亚单位活性阻止 DNA 复制,进而杀死结核分枝杆菌。左氧氟沙星也是耐多药肺结核常用的治疗药物,对耐多药结核分枝杆菌有良好的杀灭效果。左氧氟沙星主要通过肾脏代谢,对肝功能影响极小。目前提倡大剂量用药,认为每日一次性大剂量用药疗效优于 2~3 次小剂量用药^[6]。本研究也采用大剂量用药,但结果显示,研究组总有效率较对照组高($P<0.05$),提示耐多药肺结核治疗时,莫西沙星联合多药疗效优于左氧氟沙星联合多药化疗。与李学玲等^[7]的研究结论相符。

CRP 是临床常用的炎性标志物,主要在机体受损或微生物侵袭时刺激产生,反映炎症反应的严重程度。CRP 在健康机体中水平极低。阮琰等^[8]研究指出,细菌感染或机体受损时 CRP 水平急剧增高。PCT 同样也是一种炎性标志物,健康体内水平极低。PCT 的表达水平与细菌感染程度相关,且特异度和灵敏度较好,在早期诊断中具有极高的应用价值。有研究报道,PCT 与肺结核病情程度呈正相关。本研究结果表明,治疗后研究组血清 PCT 及 CRP 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明莫西沙星对耐多药肺结核患者炎症反应的控制效果优于左氧氟沙星。肝功能损伤是抗结核治疗中需要密切关注的问题,本研究对 2 组患者肝功能变化情况进行监测,治疗前后 2 组患者肝功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 2 种药物不良反应相近。

免疫功能异常是肺结核发生的重要原因。有研究指出免疫功能减退人群是耐多药肺结核高发人群^[9]。细胞免疫和体液免疫均参与耐多药肺结核的免疫反应过程,其中 T 淋巴细胞亚群水平是细胞免疫水平的体现,免疫球蛋白血清水平是体

液免疫功能的重要指标。有研究证实,肺结核患者 CD8⁺ 增多,而 CD4⁺ 减少^[10]。因此直接检测以上指标可反映耐多药肺结核患者免疫功能变化情况。本研究治疗后研究组 IgA 与 CD4⁺ 水平高于对照组,而 IgG 与 CD8⁺ 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明莫西沙星对耐多药肺结核患者的免疫功能改善作用显著。

综上所述,莫西沙星联合多药化疗对耐多药肺结核患者免疫功能及炎性因子水平改善效果更为显著,疗效及安全性均良好。

参考文献

[1] 吴惠忠,尹建军,钟耐容,等. 广东省全球基金耐多药结核病项目阶段性实施情况分析[J]. 中国防痨杂志,2013,35(10):799-802.

[2] 马慧芬,孟庆跃,孔鹏,等. 中国五城市耐多药结核病医防合作模式分析[J]. 中国公共卫生,2012,28(3):403-404.

[3] 张莉莉,翟守恒,原艳明,等. 莫西沙星和奈替米星联合方案治疗耐多药肺结核的近期疗效观察[J]. 临床肺科杂志,2012,17(11):2031-2032.

[4] 何文富,曾永保,陈乾. 含莫西沙星方案治疗耐多药肺结核临床疗效观察[J]. 山东医药,2013,53(14):79-81.

[5] 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.

[6] 陈启亮,陈亮,尹建军. 含左氧氟沙星及卷曲霉素方案治疗耐多药肺结核近期疗效分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2003,26(8):454-457.

[7] 李学玲,陈晓红,林忠惠,等. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗耐多药肺结核疗效对比研究[J]. 北京医学,2013,35(9):763-766.

[8] 阮琰,严红梅,林伟,等. 结核感染 T 细胞斑点试验、PPD、CRP 在儿童结核诊治的临床意义[J]. 中外医疗,2016,35(20):1-5.

[9] 杨妍,唐神结,张青,等. 耐多药和广泛耐药肺结核患者外周血中免疫细胞的表达及其意义[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34(2):109-113.

[10] 张锡林,黄丹. 改善细胞免疫状态对耐多药肺结核患者化疗效果及预后的影响[J]. 实用医学杂志,2013,29(12):1964-1966.