

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.006

贝达喹啉对耐多药肺结核患者免疫功能及细胞因子的影响^{*}

班立芳¹, 马 峥^{2△}, 孔庆飞¹, 陈永芳², 夏玉朝³, 李 峰¹, 常瑞霞¹, 李小龙⁴

郑州市第六人民医院/河南省传染病医院:1. 检验科;2. 结核病科;3. 药学部;4. 感染管理科, 河南郑州 450015

摘 要:目的 探讨贝达喹啉对耐多药肺结核的免疫功能及细胞因子的影响。方法 选取 105 例耐多药肺结核患者作为研究对象,随机分为观察组(53 例)和对照组(52 例),两组患者均采用常规耐多药肺结核治疗方案,观察组患者在此基础上加用贝达喹啉,均连续治疗 24 周。两组患者治疗前、后痰菌转阴率、免疫功能指标及细胞因子水平进行比较。结果 观察组患者治疗后痰菌转阴率[50(94.34%)]高于对照组[42(80.77%)],差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后血清免疫功能指标免疫球蛋白(Ig)A、IgG 和 IgM 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后血清细胞因子肿瘤坏死因子- α 、C-反应蛋白、 γ 干扰素、白细胞介素-6 和降钙素原水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 贝达喹啉可改善耐多药肺结核患者免疫功能和细胞因子水平,提高痰菌转阴率,可有效指导耐多药肺结核的临床用药治疗的效果。

关键词:耐多药肺结核; 贝达喹啉; 免疫功能; 细胞因子
中图分类号:R521 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)16-2292-03

Effect of bedaquine on immune function and cytokines in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis^{*}

BAN Lifang¹, MA Zheng^{2△}, KONG Qingfei¹, CHEN Yongfang²,
XIA Yuchao³, LI Feng¹, CHANG Ruixia¹, LI Xiaolong⁴

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Tuberculosis; 3. Department of Pharmacy; 4. Department of Infection Management, the Six People's Hospital of Zhengzhou/ Henan Provincial Infectious Diseases Hospital, Zhengzhou, Henan 450015, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of bedaquine on immune function and cytokines in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. **Methods** 105 patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis were selected as subjects, and randomly divided into observation group (53 cases) and control group (52 cases). The patients in both groups were treated with conventional treatment. The patients in the observation group were given bedaquine on this basis. The two groups were treated continuously for 24 weeks. The sputum negative rate, immune function index and cytokines level of the two groups were compared before and after treatment. **Results** The sputum negative rate[50(94.34%)] in the observation group was higher than that in the control group[42(80.77%)], the difference was statistically significant($P<0.05$). The levels of immunoglobulin (Ig) A, IgG and IgM in the observation group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). After treatment, the serum levels of tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, interferon- γ , interleukin-6 and procalcitonin in the observation group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Bedaquine could improve the immune function and cytokines in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, enhance the sputum negative rate, and effectively guide the clinical treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis; bedaquine; immune function; cytokines

耐多药肺结核是肺结核治疗工作的难点,该病治疗周期较长、治疗费用较高,但治愈率很低,造成疾病经济负担增加,并严重威胁患者的生命健康^[1]。因此选择有效的治疗药物显得十分重要^[2-3]。有研究表明,贝达喹啉作为一种二芳基喹啉类药物,具有很好的抗分枝杆菌活性和耐受性,是临床治疗耐多药和广

^{*} 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020850、201702328)。
作者简介:班立芳,女,副主任技师,主要从事各种传染病的实验室诊断与研究。△ 通信作者, E-mail:2813261973@qq.com。

泛耐药肺结核的常用药物之一^[4-5]。本研究探讨贝达喹啉对耐多药肺结核患者免疫功能及细胞因子的影响,为揭示其治疗机制提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 7 月收治本院 105 例耐多药肺结核患者作为研究对象,均经痰涂片、药敏试验等检查确诊,并签署知情同意书,排除合并恶性肿瘤、免疫系统异常、严重心肝肾功能异常、所用药物过敏及中途退出患者。将研究对象随机分为观察组(53 例)和对照组(52 例);观察组男 31 例、女 22 例,年龄 24~61 岁、平均(42.65±5.35)岁,病程 1~7 年、平均(2.92±0.56)年,耐药种类 2 种 17 例、3 种 28 例、4 种 8 例;对照组男 32 例、女 20 例,年龄 23~63 岁、平均(43.02±5.40)岁,病程 1~8 年、平均(2.97±0.58)年,耐药种类 2 种 16 例、3 种 29 例、4 种 7 例。两组研究对象的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究通过本院医学伦理委员会审批通过。

表 1 两组患者一般资料比较								
组别	<i>n</i>	性别(<i>n</i>)		年龄	病程	耐药种类(<i>n</i>)		
		男	女	($\bar{x}\pm s$,年)	($\bar{x}\pm s$,年)	2 种	3 种	4 种
观察组	53	31	22	42.65±5.35	2.92±0.56	17	28	8
对照组	52	32	20	43.02±5.40	2.97±0.58	16	29	7
χ^2/t		0.102		0.353	0.449	0.130		
<i>P</i>		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05		

1.2 方法 两组患者入院后均采用常规耐多药肺结核治疗方案,包括阿米卡星(每次 0.4 g,每天 1 次,静脉滴注)、对氨基水杨酸异烟肼片(每次 0.3 g,每天 3 次,口服)、吡嗪酰胺(每次 0.75 g,每天 2 次,口服)、丙硫异烟胺(每次 0.2 g,每天 3 次,口服)和左氧氟沙星(每次 0.4 g,每天 1 次,口服)等药物治疗,连续服药 24 周。观察组患者在此基础上口服贝达喹啉药物

治疗(西安杨森制药有限公司生产,批准文号:H20160634),最初 2 周治疗方案为每次 400 mg,每天 1 次,第 3 周起调整治疗方案为每次 200 mg,3 次/周,服用至 24 周。

1.3 观察指标 (1)痰菌转阴率:两组患者治疗结束后进行痰结核杆菌培养,计算痰菌转阴率。(2)免疫功能评价:两组患者治疗前、后采集空腹静脉血 3 mL,离心取血清,使用全自动生化分析仪检测免疫球蛋白(Ig)A、IgG 和 IgM 水平。(3)细胞因子评价:两组患者治疗前、后使用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-6(IL-6)和降钙素原(PCT)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前、后各指标差异比较用配对 *t* 检验,两组患者各指标差异比较行 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。检验水准(α)=0.05, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者治疗后痰菌转阴率[50(94.34%)]高于对照组[42(80.77%)],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前、后血清免疫功能指标水平比较 两组患者治疗前血清 IgA、IgG 和 IgM 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者治疗后上述免疫功能指标水平平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前、后血清细胞因子水平比较 两组患者治疗前血清 TNF- α 、CRP、IFN- γ 、IL-6 和 PCT 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者治疗后上述血清细胞因子水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前、后血清免疫功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$,g/L)							
组别	<i>n</i>	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	2.55±0.56	3.78±0.86	9.97±2.16	15.24±3.55	0.87±0.19	1.37±0.34
对照组	52	2.59±0.58	3.07±0.80	10.12±2.20	12.56±3.12	0.90±0.21	1.15±0.30
<i>t</i>		0.360	4.378	0.353	4.106	0.768	3.513
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗前、后血清炎性细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)											
组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)		CRP(mg/L)		IFN- γ (pg/mL)		IL-6(pg/mL)		PCT(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	164.57±20.36	72.90±15.75	22.34±5.06	7.04±1.49	261.75±32.52	103.04±21.28	12.32±2.24	3.40±0.82	232.07±37.33	28.60±6.52
对照组	52	161.49±19.85	105.57±18.70	22.12±4.98	9.79±1.72	257.66±32.41	142.79±27.05	11.98±2.79	5.71±1.46	235.31±38.40	45.19±7.35
<i>t</i>		0.785	11.290	0.225	8.762	0.645	8.378	0.689	10.020	0.438	12.241
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨 论

耐多药肺结核是一项重大的公共卫生问题,该病造成社会和家庭严重负担,并对患者生命健康带来威胁,因此积极有效的治疗耐多药肺结核是结核病防治工作面临的重要难题^[6-8]。耐多药肺结核由于对常规抗结核药物异烟肼和利福平耐药,因此疾病的治疗十分困难^[9]。

贝达喹啉是近几年临床治疗耐多药肺结核的新药,是美国强生公司研制的抗耐药结核分枝杆菌药物,与其他药物联合使用治疗成人多药耐药结核病^[10-11]。主要通过抑制结核分枝杆菌三磷酸腺苷(ATP)合成酶的活性,从而阻断结核分枝杆菌合成所需要的能量,最终达到杀菌效果^[12-13]。有研究显示,在治疗的初期结核分枝杆菌 ATP 水平尚能维持正常水平,治疗几天后 ATP 水平开始下降,结核分枝杆菌也随之死亡^[14],未被杀灭的结核分枝杆菌菌体内 ATP 水平较正常生长的结核分枝杆菌低,贝达喹啉能快速有效地将其杀灭,从而缩短了结核病的治疗时间^[15]。由于贝达喹啉与其他常规抗结核药物的作用机制不同,药物间无交叉反应,因此不易产生耐药性,其作为二线抗结核药物已逐渐应用于耐药肺结核的治疗中,对于指导临床用药具有重要意义^[16-17]。

本研究发现,观察组患者治疗后痰菌转阴率明显高于对照组,这与以往研究结果相符^[15,18],说明贝达喹啉可有效杀灭各种结核耐药菌,提高痰菌转阴率,对于耐多药肺结核的临床疗效更优。同时本研究观察组患者治疗后血清免疫功能指标及细胞因子水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明贝达喹啉具有调节耐多药肺结核患者免疫功能的作用,促进免疫球蛋白的生成,提高机体抗菌功能,同时有效抑制细胞因子大量分泌,减轻机体炎性反应,避免耐药性结核分枝杆菌对患者肺功能产生的影响,从而进一步提高耐多药肺结核的临床治疗效果^[19-20]。

综上所述,贝达喹啉可改善耐多药肺结核患者免疫功能指标和细胞因子水平,提高痰菌转阴率,可有效指导耐多药肺结核的临床用药治疗的效果,从而在一定程度上解决了临床治疗结核病的困境。

参考文献

- [1] WOLFSON L J, WALKER A, HETTLE R, et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120763.
- [2] 赵亚玲,黎舒,朱荣健,等. 南宁市 2015-2016 年涂阳肺结核患者耐多药筛查情况分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(10): 1256-1258.
- [3] 李香社,祝玉芬. 我国结核分枝杆菌耐药现状及研究进展[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(7): 114-116.
- [4] COHEN K, MAARTENS G. A safety evaluation of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tubercu-

- losis[J]. Expert Opin Drug, 2019, 18(10): 875-882.
- [5] 周为静,陈玲. 贝达喹啉治疗耐药结核病的进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(8): 11-14.
- [6] 应潜,黄文辉,陈小菁,等. 282 例肺结核患者结核分枝杆菌耐药基线调查及耐多药结核病影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(19): 3597-3600.
- [7] 赵誉洁,闫凯,陈金瓯,等. 耐多药肺结核患者生命质量及其影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(1): 88-94.
- [8] 李菁,俞斐,陈杰,等. 老年耐多药肺结核患者免疫功能特点的观察[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 786-789.
- [9] DHEDA K, GUMBO T, GANDHI N R, et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to undruggable tuberculosis[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(4): 321-338.
- [10] DIACON A H, PYM A, GROBUSCH M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2009, 360(23): 2397-2405.
- [11] PATEL R V, RIYAZ S D, PARK S W. Bedaquiline: a new hope to treat multidrug resistant tuberculosis[J]. Curr Top Med Chem, 2014, 14(16): 1866-1874.
- [12] 胡水秀,刘皇容. 贝达喹啉治疗耐多药结核病的进展[J]. 内科, 2017, 12(4): 508-512.
- [13] 胡彦,逢宇,郑惠文,等. 耐多药结核分枝杆菌对贝达喹啉的耐药性及其与基因型关系分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2016, 36(12): 906-911.
- [14] RUSTOMJEE R, DIACON A H, ALLEN J, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(8): 2831-2835.
- [15] DHILLON J, ANDRIES K, PHILLIPS P P, et al. Bactericidal activity of the diarylquinoline TMC207 against Mycobacterium tuberculosis outside and within cells[J]. Tuberculosis, 2010, 90(5): 301-305.
- [16] 牛瑞青,于珊珊,付萌萌,等. 贝达喹啉治疗耐多药结核病安全性与有效性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(12): 1595-1597.
- [17] MBUAGBAW L, GUGLIELMETTI L, HEWISON C, et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(5): 936-943.
- [18] 胡春梅,方刚,张向荣,等. 贝达喹啉联合常规抗结核药物治疗耐多药肺结核患者的长期疗效及安全性观察[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(5): 711-715.
- [19] DOAN T N, CAO P, EMETO T I, et al. Predicting the outcomes of new short-course regimens for multidrug-resistant tuberculosis using intrahost and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(12): 1487-1518.
- [20] 厉娟,聂理会,唐神结. 贝达喹啉抗结核作用及其研究进展[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(16): 1275-1277.