

莫西沙星联合结核丸治疗耐多药肺结核的临床观察

史敏双^{1*}, 翁春霞¹, 项辉¹, 王国美² (1. 浙江象山县红十字台胞医院, 浙江象山 315731; 2. 浙江象山县中医院, 浙江象山 315700)

中图分类号 R453.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)36-5092-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.36.18

摘要 目的: 观察莫西沙星联合结核丸治疗耐多药肺结核的疗效和安全性。方法: 116例耐多药肺结核患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者给予盐酸莫西沙星片0.4g, 口服, 每日1次; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予结核丸9g, 口服, 每日2次。同时两组患者均给予利福喷丁、丙硫异烟肼、阿米卡星、帕司烟肼、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸等常规药物治疗。两组患者疗程均为18个月。观察两组患者的临床疗效, 治疗前及治疗6、12、18个月后的T细胞亚群(CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺)、干扰素(INF) γ 、白细胞介素(IL)4水平及不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、INF- γ 水平均显著高于同组治疗前, 且随时间逐渐升高, 观察组高于对照组; IL-4水平显著低于同组治疗前, 且随时间逐渐降低, 观察组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 在常规治疗的基础上, 莫西沙星联合结核丸治疗耐多药肺结核的疗效显著优于单用莫西沙星, 且安全性相当。

关键词 莫西沙星; 结核丸; 免疫功能; 耐多药肺结核

Clinical Observation of Moxifloxacin Combined with Jiehe Pill in the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

SHI Min-shuang¹, WENG Chun-xia¹, XIANG Hui¹, WANG Guo-mei² (1. Red Cross Taiwan Compatriot Hospital of Zhejiang Xiangshan County, Zhejiang Xiangshan 315731, China; 2. Zhejiang Xiangshan County Hospital of TCM, Zhejiang Xiangshan 315700, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of moxifloxacin combined with Jiehe pill in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). METHODS: 116 patients with MDR-TB were randomly divided into control group and observation group. Control group was given Moxifloxacin hydrochloride tablet 0.4 g once a day, observation group was additionally given Jiehe pill 9 g, twice a day, and 2 groups were given rifampin, albendazole isoniazid, amikacin, pyrazinamide, p-amino salicylic acid and other conventional treatment. The treatment course for both groups was 18 months. The clinical efficacy, and T cell subsets (CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺), interferon (INF) γ , interleukin (IL)4 levels before and after 6, 12 and 18 months, and incidence of adverse reactions in 2 groups were recorded. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ and INF- γ level in 2 groups were significantly higher than before and gradually increased by time, and observation group was higher than control group; IL-4 level was significantly lower than before and gradually decreased by time, and observation group was lower than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, moxifloxacin combined with Jiehe pill has better efficacy than moxifloxacin in the treatment of MDR-TB, with similar safety.

KEYWORDS Moxifloxacin; Jiehe pill; Immune function; Multidrug-resistant tuberculosis

[3] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 276.

[4] 夏蕾. 茵栀黄颗粒治疗新生儿母乳性黄疸的疗效观察[J]. 海峡药学, 2011, 23(6): 178.

[5] 罗永奇. 间隙和持续蓝光照射治疗新生儿黄疸的临床效果观察[J]. 中国医药导报, 2012, 9(2): 47.

[6] 刘冬容. 间歇与持续蓝光照射治疗新生儿黄疸临床疗效分析[J]. 白求恩医学院学报, 2012, 10(5): 375.

[7] 应锐英, 窦中伟, 吕建勋. 茵栀黄注射液佐治新生儿黄疸56例[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2003, 38(5): 822.

[8] 张丽英, 鲁玲. 茵栀黄佐治新生儿高胆红素血症的临床观察[J]. 中国新生儿科杂志, 2001, 16(2): 80.

[9] 彭星明, 孙艳平, 孙金龙, 等. 茵栀黄、光疗治疗新生儿母乳性黄疸[J]. 儿科药学杂志, 2004, 10(3): 58.

(收稿日期: 2015-03-10 修回日期: 2015-10-29)

(编辑: 陈宏)

* 主管检验师。研究方向: 肺结核病。电话: 0574-65962619。

E-mail: 524867575@qq.com

耐多药肺结核是指结核杆菌至少同时对利福平和异烟肼耐药。该病的发病率较高,在我国可达10%以上,且呈逐年上升趋势^[1-2]。该病治疗难度大、费用高,给患者造成了极大的经济和精神负担^[3]。目前,耐多药肺结核尚无明确的治疗方法,临床常采用给予一线抗结核药物(利福平、异烟肼、乙胺丁醇等)联合氟喹诺酮类抗菌药物治疗,但疗效欠佳。耐药性高会导致低治愈率与高病死率的发生^[4-5]。近年来,中医药在治疗耐多药肺结核方面得到广泛应用,且取得了良好的效果^[6]。为此,在本研究中笔者观察了莫西沙星联合结核丸治疗耐多药肺结核的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2011年4月—2013年12月浙江象山县红十字会医院收治的耐多药肺结核患者116例。纳入标准:(1)实验室检查有结核分枝杆菌,且药物敏感试验表明对利福平、异烟肼同时耐药;(2)X线胸片显示肺内有病变,有或无空洞。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾及造血系统功能异常者;(2)精神疾病者;(3)广泛耐药肺结核者;(4)过敏体质者;(5)妊娠期或哺乳期妇女。将所有患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。观察组男性36例、女性22例,年龄(42.18±6.34)岁,病程(3.58±1.64)年;对照组男性37例、女性21例,年龄(43.08±6.63)岁,病程(3.39±1.75)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经该院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者给予盐酸莫西沙星片(拜耳医药保健有限公司,规格:0.4 g/片)0.4 g,口服,每日1次;观察组患者在对照组治疗的基础上加用结核丸(甘肃扶正药业科技股份有限公司,规格:9 g/丸)9 g,口服,每日2次。两组患者疗程均为18个月。同时两组患者均给予利福喷丁、丙硫异烟肼、阿米卡星、帕司烟肼、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸等常规药物治疗。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前及治疗6、12、18个月后的T细胞亚群(CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+)、干扰素(INF) γ 、白细胞介素(IL)4水平及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[7]

治愈:肺部病变无活动性,痰菌为阴性,空洞闭合;显效:肺部病变明显吸收,痰菌阴转或连续阴性,空洞闭合或明显缩小;有效:肺部病变略有吸收或无改变,痰菌阴转或连续阴性,空洞闭合或略有缩小或无改变;无效:未达上述标准;恶化:空洞增大或出现新空洞或肺部病变增多。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后T细胞亚群比较

治疗前,两组患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平均显著高于同组治疗前,且18个月 >12 个月 >6 个月,观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后T细胞亚群比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 1 Comparison of T cell subsets between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	时间	CD_3^+	CD_4^+	CD_4^+/CD_8^+
观察组	58	治疗前	46.52±1.34	45.24±1.27	1.17±0.11
		治疗6个月后	48.79±1.35**	47.89±1.26**	1.41±0.09**
		治疗12个月后	51.87±1.41***	50.34±1.32***	1.72±0.13***
		治疗18个月后	54.09±1.57*** Δ	51.04±1.34*** Δ	1.78±0.15*** Δ
对照组	58	治疗前	46.17±1.29	45.11±1.24	1.18±0.13
		治疗6个月后	47.54±1.25*	46.35±1.30*	1.29±0.11*
		治疗12个月后	49.36±1.28* Δ	48.29±1.24* Δ	1.58±0.15* Δ
		治疗18个月后	52.03±1.45* Δ Δ	49.72±1.31* Δ Δ	1.69±0.13* Δ Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$;与治疗6个月、12个月后比较, $\Delta P<0.05$;与治疗6个月后比较, $\Delta P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$; vs. 6 and 12 months, $\Delta P<0.05$; vs. 6 months, $\Delta P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后INF- γ 和IL-4水平比较

治疗前,两组患者INF- γ 和IL-4水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者INF- γ 水平均显著高于同组治疗前,且18个月 >12 个月 >6 个月,观察组高于对照组;IL-4水平均显著低于同组治疗前,且18个月 <12 个月 <6 个月,观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后INF- γ 和IL-4水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

Tab 2 Comparison of INF- γ and IL-4 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	n	时间	INF- γ	IL-4
观察组	58	治疗前	21.04±3.14	168.84±11.59
		治疗6个月后	27.19±3.25**	119.57±9.25**
		治疗12个月后	34.54±3.62***	89.14±8.46***
		治疗18个月后	41.49±3.72*** Δ	58.49±7.58*** Δ
对照组	58	治疗前	21.27±2.87	166.52±12.14
		治疗6个月后	24.59±3.07*	132.49±10.56*
		治疗12个月后	29.18±3.27* Δ	112.18±8.49* Δ
		治疗18个月后	34.29±3.45* Δ Δ	83.49±7.83* Δ Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$;与治疗6个月、12个月后比较, $\Delta P<0.05$;与治疗6个月后比较, $\Delta P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$; vs. 6 and 12 months, $\Delta P<0.05$; vs. 6 months, $\Delta P<0.05$

2.3 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义

义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	恶化	总有效率, %
观察组	58	25(43.10)	16(27.59)	12(20.69)	5(8.62)	0(0)	91.38
对照组	58	16(27.59)	14(24.14)	13(22.41)	15(25.86)	0(0)	74.14

2.4 不良反应

观察组有3例患者出现恶心呕吐,不良反应发生率为5.17%;对照组有5例患者出现恶心呕吐,不良反应发生率为8.62%;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。上述患者均经对症治疗后缓解。

3 讨论

耐药结核病是我国现阶段面临的一种结核病疫情新特征。其免疫应答主要由肺结核T细胞亚群参与,表现为外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平降低, CD_8^+ 水平升高, CD_4^+/CD_8^+ 降低^[8]。研究发现,结核病的发生机制与机体细胞免疫失衡相关,而辅助型T细胞1(Th1)与Th2的应答平衡在结核病的进展、恶化、控制及预防中起到决定性作用^[9]。莫西沙星是第4代氟喹诺酮类抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌效力强的特点^[10]。该药对革兰阴性菌、革兰阳性菌、抗酸菌、厌氧菌及非典型微生物具有广谱抗菌活性,其在体内活性较高,具有渗透性强、生物利用度高、消化道吸收好、抗菌活性强等优点^[11]。

中医认为,耐药肺结核属“癆证”“癆病”等范畴^[12],属肺阴虚火旺使得元气大伤、精血耗损而导致的阴阳两虚^[13]。结核丸中百部、龟板为君药,具益肾强骨、滋阴潜阳、润肺止咳、杀虫之功效,辅以鳖甲软坚散结、滋阴潜阳,阿胶滋阴补血,龙骨、牡蛎重镇安神、潜阳补阴、收敛固涩止汗,白及凉血、止血、生肌,北沙参清肺热、养肺胃阴液,生熟地黄滋补肺肾,共为臣药;熟大黄泻火解毒,紫石英安神降逆气,蜂蜡补虚,天冬和麦冬养阴润肺,共为佐药。诸药共奏补肺益肾、清热养阴、润肺止咳、滋阴养血之效。

本研究结果显示,治疗后,两组患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 、 $INF-\gamma$ 水平均显著高于同组治疗前,且随时间逐渐升高,观察组高于对照组;IL-4水平显著低于同组治疗前,且随时间逐渐降低,观察组低于对照组,差异均有统计学意义;观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,莫西沙星联合结核丸治疗耐药肺结核的疗效显著优于单用莫西沙星,安全性相当。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待更多大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 刘毅. 耐药肺结核病研究进展[J]. 中国现代医生, 2013, 51(21):12.
- [2] 朱航, 雷迅, 张帆, 等. 左氧氟沙星治疗耐药肺结核疗效与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2):201.
- [3] 白若梅. 利福布汀联合莫西沙星治疗耐药肺结核病的疗效[J]. 河北医药, 2013, 35(19):2 903.
- [4] 宫希涛, 刘玉峰, 田红. 经支气管镜注药辅助治疗耐药肺结核临床研究[J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(6):647.
- [5] 封文军, 刘艳科, 何芳, 等. 益肺通络方联合西药化疗对耐药肺结核的多中心临床中期疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(9):46.
- [6] 周健, 刘黎. 中药结核丸辅助治疗老年肺结核患者的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(2):366.
- [7] 卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:243-252.
- [8] 李春华, 赵攀, 吕圣秀, 等. 127例耐药肺结核CT影像学改变与临床[J]. 重庆医学, 2014, 43(23):3 078.
- [9] 何文富, 曾永保, 陈乾. 含莫西沙星方案治疗耐药肺结核临床疗效观察[J]. 山东医药, 2013, 53(14):79.
- [10] 刘东华. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐药肺结核的临床效果观察[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(10):1 828.
- [11] 张玲莉, 翟守恒, 原艳明, 等. 莫西沙星和奈替米星联合方案治疗耐药肺结核的近期疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(11):2 031.
- [12] 侯彤生, 王毅, 方书敬, 等. 中药结核丸治疗复活菌阳肺结核患者临床观察[J]. 临床医学, 2012, 32(10):115.
- [13] 范立东, 魏建林. 中药结核丸治疗初治菌阳肺结核疗效观察[J]. 河北医药, 2013, 35(3):461.

(收稿日期:2015-02-28 修回日期:2015-10-21)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅