

异烟肼联合阿米卡星支气管镜下注药治疗疑似耐多药肺结核的临床观察

李艳静*,常占平,王玉华,刘恩利(秦皇岛市第三医院,河北 秦皇岛 066001)

中图分类号 R521 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5082-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.12

摘要 目的:观察异烟肼联合阿米卡星支气管镜下注药治疗疑似耐多药肺结核的疗效和安全性。方法:108例疑似耐多药肺结核患者随机分为对照组(54例)和观察组(54例)。对照组患者给予对氨基水杨酸异烟肼片0.5 g,口服,每日2次+利福喷丁胶囊0.45 g,口服,每周2次+吡嗪酰胺片1.5 g,口服,每日1次+丙硫异烟胺肠溶片0.2 g,口服,每日3次+硫酸阿米卡星注射液4 ml加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,每日1次,同时给予异烟肼注射液2 ml+硫酸阿米卡星注射液2 ml加入0.9%氯化钠注射液5 ml中充分混合后雾化吸入,每日2次,均连用18个月;观察组患者在对照组治疗的基础上给予异烟肼注射液2 ml+硫酸阿米卡星注射液2 ml加入0.9%氯化钠注射液10 ml中于支气管镜下注药,注药完成后于患侧方向静卧60 min,每2周1次,3次为1个疗程,共3~5个疗程。观察两组患者痰菌阴转情况、病灶吸收情况、空洞闭合情况,治疗前后T细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平及不良反应发生情况。结果:治疗3、6、18个月后,观察组患者痰菌阴转率、病灶总吸收率、空洞闭合率均显著高于对照组同期,且随时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,CD8⁺水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,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加用异烟肼联合阿米卡星支气管镜下注药治疗疑似耐多药肺结核,可有效促使痰菌阴转及病灶吸收,促进免疫功能恢复,且不增加不良反应发生率。

关键词 支气管镜;异烟肼;阿米卡星;耐多药肺结核;疗效;安全性

Clinical Observation of Isoniazid Combined with Amikacin by Injection under Bronchoscopy in the Treatment of Suspected Multi-drug Resistant Tuberculosis

LI Yanjing, CHANG Zhanping, WANG Yuhua, LIU Enli(The Third Hospital of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of isoniazid combined with amikacin by injection under bronchoscopy in the treatment of suspected multi-drug resistant tuberculosis. **METHODS:** 108 patients with suspected multi-drug resistant tuberculosis were randomly divided into control group (54 cases) and observation group (54 cases). Control group received Isoniazid aminosalicylate tablet, orally, twice a day + Rifapentine capsule 0.45 g, orally, twice a day, orally, twice a week + Pyrazinamide tablet 1.5 g, orally, once a day + Protionamide enteric-coated tablet 0.2 g, orally, 3 times a day + Amikacin sulfate injection 4 ml, adding into 0.9% Sodium chloride injection 250ml, intravenous infusion, once a day, for 12 months; it was also combined with Isoniazid injection 2 ml + Amikacin sulfate injection 2 ml, adding into 0.9% Sodium chloride injection 5 ml, inhalation after thorough mixing, twice a day, both were treated for 18 months. Observation group was additionally received Isoniazid injection 2 ml + Amikacin sulfate injection 2 ml, adding into 0.9% Sodium chloride injection 10 ml, injecting under bronchoscopy, then laying on the affected side for 60 min; once every 2 weeks, 3-times was a course, it lasted 3-5 courses. The negative conversion rate of sputum bacteria, absorption of lesions and tuberculosis void closure, T cell subsets (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) levels before and after treatment and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** After 3, 6, 18 months of treatment, the negative conversion rate of sputum bacteria, absorption rate of lesions and void closure rate in observation group were significantly higher than the control group, and they increased over time, with statistical significances ($P<0.05$). After treatment, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in both groups were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, while CD8⁺ was significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with statistical significances ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on the conventional treatment, isoniazid combined with amikacin by injection under bronchoscopy can effectively improve the negative conversion rate of sputum bacteria and absorption of lesions in the treatment of suspected multi-drug resistant tuberculosis and promote recovery of immune functions, does not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Bronchoscopy; Isoniazid; Amikacin; Multi-drug resistant tuberculosis; Efficacy; Safety

肺结核是一种临床常见的呼吸道慢性传染病,多由结核杆菌感染引起,积极有效的干预治疗是促使病情转归的关

键。但由于部分患者机体耐受力不足、药物敏感性差等,初治与复治均未获得理想的治疗效果,易延误最佳治疗时机,对预后不利。尤其耐多药肺结核患者通常具有较低的治愈率和较

*副主任医师,硕士。研究方向:结核病。电话:0335-3850261

高的治疗难度,病情往往迁延不愈且传染性较强,对社会危害性较大。如何在确保治疗安全性的同时有效改善此类患者临床疗效已成为该领域研究的热点与难点。为此,在本研究中笔者观察了异烟肼联合阿米卡星支气管镜下注药治疗疑似耐药肺结核的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年2月—2014年6月我院收治的108例疑似耐药肺结核患者,按随机数字表法将所有患者分为观察组(54例)和对照组(54例)。观察组男性32例,女性22例;年龄20~75岁,平均(47.5±6.2)岁;肺结核病程1~8年,平均(3.0±0.9)年;患侧左肺26例,右肺28例。对照组男性30例,女性24例;年龄20~76岁,平均(47.4±6.0)岁;肺结核病程1~7年,平均(3.1±1.1)年;患侧左肺24例,右肺30例。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。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经实验室检查、影像学检查确诊,且符合《临床诊疗指南·结核病分册》^[1]及《呼吸系统影像学》^[2]中肺结核的相关诊断标准;(2)符合《介入性呼吸内镜技术》^[3]中的相关治疗适应证检查标准;(3)单侧肺结核;(4)初次治疗12个月后痰菌涂片检查为阳性且复治12个月后痰菌涂片检查仍为阳性;(5)痰培养药敏检测结果显示至少对2种以上抗结核药物耐药;(6)影像学检查可见单一或多发空洞。排除标准:(1)双侧肺结核;(2)年龄<18岁或年龄>80岁;(3)过敏体质或有相关治疗禁忌证;(4)有精神病史、癫痫病史或意识障碍;(5)合并自身免疫性疾病、严重器质性病变、凝血功能障碍、严重脏器功能障碍或恶性肿瘤;(6)入组前30 d内使用过喹诺酮类药物;(7)妊娠期或哺乳期妇女。脱落标准:(1)治疗过程中死亡、更改治疗方案或随访期失联;(2)依从性较差;(3)因严重不良反应被迫中止治疗。

1.3 治疗方法^[4]

对照组患者给予对氨基水杨酸异烟肼片(重庆华邦制药有限公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H50022019)0.5 g,口服,每日2次+利福喷丁胶囊(上海信谊万象药业股份有限公司,规格:0.15 g/粒,批准文号:国药准字H10940199)0.45 g,口服,每周2次+吡嗪酰胺片(广东台城制药有限公司,规格:0.25 g/片,批准文号:国药准字H44020947)1.5 g,口服,每日1次+丙硫异烟胺肠溶片(沈阳红旗制药有限公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H21022339)0.2 g,口服,每日3次+硫酸阿米卡星注射液(华中药业股份有限公司,规格:2 ml:0.2 g,批准文号:国药准字H42021497)4 ml加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,每日1次,同时给予异烟肼注射液(天津金耀药业有限公司,规格:0.1 g:2 ml,批准文号:国药准字H12020970)2 ml+硫酸阿米卡星注射液2 ml加入0.9%氯化钠注射液5 ml中充分混合后雾化吸入,每日2次,均连用18个月。观察组患者在对照组治疗的基础上给予异烟肼注射液2 ml+硫酸阿米卡星注射液2 ml加入0.9%氯化钠注射液10 ml中于支气管镜下注药,注药完成后于患侧方向静卧60 min,每2周1次,3次为1个疗程,共3~5个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 痰菌阴转情况 痰菌阴转标准^[2]:连续3次以上痰菌涂片或痰菌培养检查为阴性。

1.4.2 病灶吸收情况^[3] 显著吸收:胸部X光片显示病灶吸收≥50%;吸收:胸部X光片显示病灶吸收<50%;稳定:胸部X

光片显示病灶较治疗前无变化;恶化:胸部X光片显示病灶较治疗前扩大或播散。总吸收率=(显著吸收例数+吸收例数)/总例数×100%。

1.4.3 空洞闭合情况^[3] 闭合:胸部X光片显示空洞完全闭合;缩小:胸部X光片显示空洞较治疗前缩小≥50%;稳定:胸部X光片显示空洞较治疗前缩小<50%或扩大<50%;增大:胸部X光片显示空洞较治疗前扩大≥50%。

1.4.4 治疗前后T细胞亚群水平 包括CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。采用BD FACSCalibur型流式细胞仪(美国BD公司)检测CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

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 $\bar{x}±s$ 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

所有患者均完成治疗,无患者脱落。

2.1 两组患者痰菌阴转率比较

治疗3、6、18个月后,观察组患者痰菌阴转率均显著高于对照组同期,且随时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者痰菌阴转率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the negative conversion rate of sputum bacteria between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗18个月后
观察组	54	26(48.15)*	31(57.41)*	46(88.89)*
对照组	54	12(22.22)	19(35.19)	33(61.11)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者病灶总吸收率比较

治疗3、6、18个月后,观察组患者病灶总吸收率均显著高于对照组同期,且随时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者病灶总吸收率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the absorption rate of lesions between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	时段	显著吸收	吸收	稳定	恶化	总吸收率,%
观察组	54	治疗3个月后	10(18.52)	18(33.34)	18(33.34)	8(14.81)	28(51.86)*
		治疗6个月后	22(40.74)	14(25.93)	12(22.22)	6(11.11)	36(66.67)*
		治疗18个月后	30(55.55)	14(25.93)	6(11.11)	4(7.41)	44(81.48)*
对照组	54	治疗3个月后	6(11.11)	12(22.22)	20(37.03)	16(29.64)	18(33.33)
		治疗6个月后	14(25.93)	12(22.22)	18(33.33)	10(18.52)	26(48.15)
		治疗18个月后	18(33.33)	13(24.08)	17(31.48)	6(11.11)	31(57.41)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者空洞闭合情况比较

治疗3、6、18个月后,观察组患者空洞闭合率均显著高于对照组同期,且随时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.4 两组患者治疗前后T细胞亚群水平比较

治疗前,两组患者T细胞亚群水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,CD8⁺水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表3 两组患者空洞闭合情况比较[例(%)]

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

组别	n	时段	闭合	缩小	稳定	增大
观察组	54	治疗3个月后	14(25.93)*	16(29.63)	24(44.44)	0(0)
		治疗6个月后	19(35.19)*	14(25.93)	21(38.89)	0(0)
		治疗18个月后	29(53.70)*	16(29.63)	9(16.67)	0(0)
对照组	54	治疗3个月后	6(11.11)	18(33.33)	26(48.15)	4(7.41)
		治疗6个月后	9(16.67)	16(29.63)	27(50.00)	2(3.70)
		治疗18个月后	14(25.93)	6(11.11)	33(61.11)	1(1.85)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后T细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of T cell subsets between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时段	CD4 ⁺ ,%	CD8 ⁺ ,%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	54	治疗前	0.37±0.11	0.32±0.05	1.26±0.08
		治疗后	0.48±0.08**	0.20±0.05**	1.70±0.06**
对照组	54	治疗前	0.36±0.12	0.31±0.05	1.26±0.09
		治疗后	0.42±0.06*	0.27±0.05*	1.39±0.07*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$; vs. before treatment,* $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者出现轻度低血糖2例、轻度咯血4例(均为肺结核空洞较大者),一过性肝功能损伤3例,不良反应发生率为16.67%;对照组患者出现轻度胃肠道不适症状2例,低血糖1例,一过性肝功能损伤4例,不良反应发生率为12.96%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.375, P=0.540>0.05$)。两组均无因严重不良反应而中止治疗的患者,出现不良反应的患者均经对症治疗后恢复正常。

3 讨论

相关研究证实,及时的干预治疗对促进肺结核患者病情转归具有积极影响^[9]。但目前我国仍有30%以上的肺结核患者出现不同程度的耐药情况^[9],究其原因可能与不规范使用抗菌药物致机体药物敏感性降低或治疗依从性不佳、体质差等因素相关^[9],现已成为临床治疗的重点和难点。张楠等^[7]研究认为,多耐药肺结核者因病程迁延、病情复杂难治,肺部组织往往破坏严重且纤维组织增生较多,由此严重影响其正常血运,使得部分肺部组织长期处于缺血、缺氧状态,对药物的吸收及药效的发挥不利。

异烟肼是当前临床应用较为广泛的抗结核药物之一,具有毒副作用小、疗效确切、药价低廉等特点,对结核杆菌有高度的选择性,能通过抑制分枝菌酸合成来促使致病菌丧失耐酸性及疏水性,以降低其增殖能力,达到抗菌、灭菌的目的。相关药动学研究表明,该药进入机体后吸收较快且完全,约60~120 min即可达到血药浓度峰值^[9],全身分布广泛,可经较强的渗透力进入结核灶内,是当前临床治疗肺结核的首选药物。阿米卡星是一种氨基糖苷类抗菌药物,临床常用于抑制革兰氏阴性菌,患者用药后不易产生耐药性,能通过作用于结核杆菌核糖体的30S(小亚基)亚单位来阻滞其合成蛋白质的途径^[9],从而抑制其增殖,达到治疗目的。该药联合异烟肼能在确保治疗安全性的同时促进患者疾病转归。本研究结果显示,治疗3、6、18个月后,观察组患者痰菌阴转率、病灶总吸收率、空洞闭合率均显著高于对照组同期,且随时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义。治疗后,两组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,CD8⁺水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计

学意义。该结果与张向荣等^[10]研究结果基本一致。

支气管镜下注药通过支气管镜直接作用于病灶,在标准浓度下灭杀结核杆菌,达到抗菌、消炎的目的;同时,支气管镜下给药能在用药前通过灌洗、钳取、吸引等方法尽可能清除气管及支气管病变处的坏死组织及分泌物,对改善局灶阻塞情况、增强药物的渗透力等具有积极影响。肖禹等^[11]研究认为,支气管镜下注药可避免各环节对抗结核药物浓度的稀释,直接作用于病灶,增强局部药物浓度,从而提高病菌灭杀效果,改善疗效。

安全性方面,两组患者用药后均无因严重不良反应而停药或中止治疗的情况发生,用药安全性较好;但观察组中仍有4例肺结核空洞较大者出现轻度咯血症状,这可能与其病情较为严重,治疗中支气管镜下冲洗、抽吸分泌物及清除坏死组织的频率及力度较其他患者大,易引起肺黏膜粘连损伤小血管有关,需引起重视。朱曼等^[12]研究认为,异烟肼存在较高的肝功能损伤风险,临床用药需谨慎,应谨遵医嘱合理控制用药剂量,以免增加治疗风险。而本研究中,两组患者中均仅有少数出现一过性肝功能损伤症状,证实两种治疗方案均较安全。

综上所述,在常规治疗的基础上加用异烟肼联合阿米卡星支气管镜下注药治疗疑似耐药多药肺结核,可有效促使痰菌阴转及病灶吸收,促进免疫功能恢复,且不增加不良反应发生率。由于本研究存在纳入样本量小、随访时间短等问题,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 中华医学会.临床诊疗指南:结核病分册[M].北京:人民卫生出版社,2005:244-248.
- [2] 郭佑民,陈起航,王玮.呼吸系统影像学[M].上海:上海科学技术出版社,2014:483-485.
- [3] 张杰.介入性呼吸内镜技术[M].北京:人民卫生出版社,2012:217.
- [4] 高超,段春波,刘秋月,等.2004-2013年中华系列杂志老年人结核文献现状分析[J].中华老年医学杂志,2014,33(11):1 238.
- [5] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室.2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J].中国防痨杂志,2012,34(8):485.
- [6] 梁冰,魏运金,伍红,等.复治涂阳肺结核患者耐药特点及相关因素分析[J].广东医学,2013,34(2):277.
- [7] 张楠,张敏,王红阳,等.支气管镜技术在肺结核病诊治中的应用进展[J].河北医药,2011,33(7):1 057.
- [8] 邓立东,陈钧,蒋学华,等.利福平、异烟肼及其联用时的临床药代动力学与应用[J].中国药房,2002,13(3):179.
- [9] 姜君.超长疗程阿米卡星在治疗耐药多药肺结核中的疗效与安全风险的评估[J].现代预防医学,2015,42(12):2 285.
- [10] 张向荣,胡春梅,陈珊珊,等.耐药多药肺结核的介入治疗研究[J].临床肺科杂志,2011,16(1):62.
- [11] 肖禹,饶英,刘光群,等.纤维支气管镜局部注药治疗耐药支气管内膜结核[J].现代生物医学进展,2012,12(20):3 897.
- [12] 朱曼,郭代红,史录文,等.抗感染药致药源性肝损伤572例分析[J].中国药房,2015,26(26):3 663.

(收稿日期:2016-05-09 修回日期:2016-10-19)

(编辑:陈 宏)