

· 论著 ·

以左氧氟沙星为基础的五联抗结核方案治疗异烟肼耐药肺结核的效果与安全性

傅建霞¹ 刘桂华^{2,*}

1.新干县三湖镇中心卫生院(江西吉安 331300)

2.新干县疾病预防控制中心(江西吉安 331300)

【摘要】目的 探讨在吡嗪酰胺、乙胺丁醇、利福平和异烟肼四联用药的基础上增加使用左氧氟沙星治疗异烟肼单耐药肺结核的临床效果。**方法** 选取2020年2月~2022年1月我院收治的176例异烟肼耐药肺结核患者进行分组研究,根据病历单双号分组的方法将患者分成试验组92例及对照组84例;对照组行基本治疗,试验组加用左氧氟沙星,比较的预后情况。**结果** 试验组的病灶吸收率、痰菌转阴率和空洞闭合率均高于对照组($P<0.05$)。试验组的治疗有效率95.65%,高于对照组的80.95%($P<0.05$)。试验组患者治疗后C反应蛋白、单核细胞趋化蛋白-1和降钙素原水平均低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应率差异不显著($P>0.05$)。**结论** 在异烟肼耐单药肺结核患者的治疗中加入左氧氟沙星可取得更好的治疗效果,同时联合治疗方案安全性良好,值得借鉴。

【关键词】 耐药肺结核;左氧氟沙星;抗结核治疗;不良反应

【中图分类号】 R521

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.5.019

The Efficacy and Safety of Levofloxacin-based Five-drug Regimen in the Treatment of Isoniazid-resistant Pulmonary Tuberculosis

FU Jian-xia¹, LIU Gui-hua^{2,*}

1.Center hospital of Sanhu Town, Xingan County, Ji'an 331300, Jiangxi Province, China

2.The Center for Disease Control in Xingan County, Ji'an 331300, Jiangxi Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of levofloxacin in the treatment of isoniazid mono-resistant pulmonary tuberculosis based on the combination of pyrazinamide, ethambutol, rifampicin and isoniazid. **Methods** 176 patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis admitted to our hospital from February 2020 to January 2022 were divided into two groups: the experimental group (92 cases) and the control group (84 cases). The control group was treated with routine treatment, while the experimental group was treated with levofloxacin, and the prognosis was compared. **Results** The focus absorption rate, sputum negative rate and cavity closure rate of the experimental group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The effective rate of treatment in the experimental group was 95.65%, which was higher than that in the control group (80.95%, $P<0.05$). C-reactive protein, monocyte chemoattractant protein -1 and calcitonin raw water in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Adding levofloxacin to the treatment of isoniazid-resistant single-drug pulmonary tuberculosis patients can achieve better therapeutic effect, and the combined treatment scheme is safe and worthy of reference.

Keywords: Drug-resistant Tuberculosis; Levofloxacin; Anti-TB Treatment; Adverse Reaction

从临床来看,在肺结核的治疗中异烟肼的口服吸收率为90%,用药后2h内药物浓度可达到峰值^[1],药用价值确切但由于结核病的治疗周期普遍较长,单独使用出现耐药的可能性较大。耐药结核病也是目前临床研究的热点,在现有医疗水平下通过联合用药方案延缓、预防或治疗耐单药肺结核是最主要的方法。为探寻异烟肼耐单药肺结核的有效治疗方法,拓展结核病防控的思路,本次研究将我院2020年2月~2022年1月我院收治的176例异烟肼耐单药肺结核患者进行分组研究,以探讨基于左氧氟沙星的五联方案的临床效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年2月~2022年1月我院收治的176例异烟肼耐药肺结核患者进行分组研究,根据病历单双号分组的方法将患者分成试验组92例及对照组84例研究经伦理会审核通过,两组患者的一般资料比较均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

纳入标准: 患者均满足关于肺结核或继发肺结核的诊断标准^[2];痰结核菌药敏结果提示异烟肼耐药;患者对研究知情且签署同意书。**排除标准:** 合并心血管系统经、代谢系统、自身免疫性疾病及恶性肿瘤;药物禁忌者;抗精神药物史患者;妊娠或哺乳期女性。

1.2 方法 对照组患者分别使用吡嗪酰胺片(上海上药信谊药厂有限公司生产,生产批号:国药准字H31020800,规格:0.25g/片)2片/次,1次/d顿服;乙胺丁醇片(沈阳红旗制药有限公司生产,生产批号:国药准字H21022349,规格:0.25g/片)3片/次,1次/d口服;利福平胶囊(沈阳红旗制药有限公司生产,生产批号:国药准字H21021905,规格:0.15g粒)4粒/次,1次/d空腹顿服;异烟肼片(西南药业股份有限公司生产,生产批号:国药准字H50020124,规格:0.1g/片)2片/次,1次/d口服。试验组患者在上述治疗方案的基础上增加使用左氧氟沙星片(北京第一三共制药有限公司生产,生产批号:国药准字H20040091,规格:0.5g/片)2片/次,2次/d口服,两组患者均持续治疗9个月。

1.3 评价指标 ①以X线片结果为准,比较两组患者的病灶吸收率、痰菌转阴率和空洞闭合率。②根据《耐多药和结核病治疗专家共识》^[3]比较两组患者的治疗效果,分为三个级别:显效,临床症状基本消失,胸部X线片结果提示病灶吸收超过80%;有效,临床症状改善,病灶吸收介于20%~80%之间;无效,不满足以上两项标准之一。③采集肘静脉血经离心处理后,采用酶联免疫吸附法比较两组患者治疗前、后的血清炎症因子水平,包括:C反应蛋白(CRP)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和降钙素原(PCT)水平。④比较两组用药过程中的不良反应率。

【第一作者】傅建霞,女,副主任医师,主要研究方向:疾病控制,传染病防治(肺结核,艾滋病等),慢性病防治。E-mail: w2008200820082022@163.com

【通讯作者】刘桂华,女,主治医师,主要研究方向:肺结核,艾滋病。E-mail: w200122222@163.com

1.4 统计学 采用SPSS 19.0软件作数据处理；均数“ $(\bar{x} \pm s)$ ”标准差和例数(百分比)表示计量资料和计数资料；对应样本结果作t检验或卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异显著。

2 结 果

2.1 两组病灶吸收、痰菌转阴和空洞闭合率比较 试验组的病灶吸收率、痰菌转阴率和空洞闭合率均高于对照组($P<0.05$)，附表2。

2.2 两组临床有效率比较 试验组患者的临床有效率高于对照组($P<0.05$)，附表3。

2.3 两组炎症因子水平比较 试验组患者治疗后CRP、MCP-1和PCT水平均低于对照组($P<0.05$)，附表4。

2.4 两组不良反应发生率比较 试验组患者在治疗过程中分别出现嗜睡11例、皮疹6例、周围神经炎4例、高尿酸血症3例、肝功能损伤2例，不良反应率28.26%。对照组患者分别出现嗜睡7例、皮疹4例、周围神经炎2例、高尿酸血症2例、肝功能损伤1例、白细胞计数减少1例，不良反应率20.24%，试验组不良反应率高于对照组，差异无统计学意义($\chi^2=1.531, P=0.216$)。

表1 两组患者的一般资料

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	初治/复治
试验组(n=92)	71/21	62.5±7.9	3.1±0.7	43/49
对照组(n=84)	64/20	63.2±8.4	3.3±0.9	37/47
χ^2/t	0.024	0.570	1.653	0.128
P	0.877	0.570	0.100	0.720

表2 两组病灶吸收、痰菌转阴和空洞闭合率比较(n%)

组别	例数	病灶吸收	痰菌转阴	空洞闭合
试验组	92	90(97.83)	88(95.65)	87(94.57)
对照组	84	66(78.57)	65(77.38)	63(75.00)
χ^2		14.307	11.345	11.841
P		<0.001	0.001	0.001

表3 两组治疗有效率对比(n%)

组别	例数	显效	有效	无效	有效率
试验组	92	49(53.26)	39(42.39)	4(4.35)	88(95.65)
对照组	84	34(40.48)	34(40.48)	16(19.05)	68(80.95)
χ^2					8.017
P					0.005

表4 两组血清炎症因子水平变化

组别	n	CRP(mg/L)		MCP-1(ng/mL)		PCT(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	92	81.14±8.33	23.77±6.39	81.93±7.75	36.11±3.77	1.30±0.24	0.48±0.11
对照组	84	81.22±8.47	25.68±6.15	82.06±7.91	37.71±5.09	1.34±0.33	0.53±0.14
t		0.063	2.016	0.110	2.383	0.925	2.117
P		0.950	0.045	0.913	0.018	0.356	0.036

3 讨 论

异烟肼是当前治疗肺结核的主要药物，临床使用率极高。所以，在临床治疗中若结核分枝杆菌对异烟肼耐药，患者的治疗进程和效果会受到明显的影响。流行病学数据资料显示：全世界范围内结核病患者异烟肼耐药率达到了8%^[4]，如何解决该问题也成为当前结核病防控工作的一项难点。

吡嗪酰胺的主要成分是吡嗪甲酰胺，能够对结核杆菌起到拮抗作用；文献资料记载：吡嗪酰胺能够让结核杆菌中的酰胺酶转换为吡嗪酸，进而达到抗菌效果^[5]。乙胺丁醇在药物进入患者体内后能够在短时间内渗入分枝杆菌中并对RNA起到抑制效果，通过抑制细菌的繁殖达到抗结核的作用^[6-7]。利福平是临床上针对结核、麻风及多种敏感菌所致感染治疗的常用药物^[8-9]，现代药理研究显示：利福平通过与细菌依赖DNA的RNA多聚酶β亚单位牢固结合，抑制RNA合成及转录，达到抗菌效果，但利福平通常短期用药且单独用药的效果并不理想^[10,11]。异烟肼是一种杀菌效果确切的抗感染药物，也是目前结核防控的首选一线药，异烟肼对各型结核分枝杆菌均有高选择性抗菌效果，是现阶段抗结核药物中杀菌效果最强的合成抗菌药，但由于异烟肼的使用率较高，因此出现耐药的可能性较高^[12-13]。据世界卫生组织发布的资料，在标准化抗结核方案治疗的新发病例，异烟肼耐药患者的不仅治疗效果差且潜在复发率和获得性耐药风险更高^[14]。本次研究中对对照组患者将上述四种药物联合治疗异烟肼耐单药肺结核的治疗中取得了一定的效果，但从最终的数据对比来看，治疗效果还有一定的上升空间。

左氧氟沙星属喹诺酮类，药物本身虽无抗结核适应症，但世界卫生组织早在上世纪90年代就将其列为耐药结核病治疗的核心药物。随着结核病的发病率逐年增长，国内关于喹诺酮类药物治疗耐药肺结核的效果也进行了研究。从已有的文献资料来看，左氧氟沙星对耐药结核病有确切的治疗效果，但通常要与其他抗结核药物联合应用^[15-16]；另一方面，相对于氧氟沙星而言左氧氟沙星具有更加明显的安全性优势^[17]。另一方面，试验组患者治疗后炎症因子水平改善效果优于对照组，提示在吡嗪酰胺、乙胺丁醇、利福平和异烟肼四联用药的基础上增加使用左氧氟沙星具有更好的渗透性，同时该治疗方案的生物利用度更高，能够更好的降低患者的炎症反应和临床症状。此外，肺结核的治疗周期相对较长，治疗方案是否安全也是关键标准之一，不合理用药也是导致耐药发生的主要原因^[18]，从本次研究结果来看，试验组与对照组的不良反应率分别为28.26%和20.24%，且不良反应的程度均比较轻，提示基于左氧氟沙星为基础的五联抗结核方案安全性相对较好。

综上所述，肺结核的治疗中异烟肼耐药的可能性相对较高，在抗结核治疗方案的基础上增加使用左氧氟沙星能够取得更好的治疗效果，同时该方案安全性良好，值得借鉴。

参考文献

[1]首都医科大学附属北京胸科医院《中国防痨杂志》编辑委员会. 结核病患者N-乙酰基转移酶2编码基因多态性检测与异烟肼合理用药专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(11): 1107-1112.

[2]张培元. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.

[3]中华医学会结核病学分会. 中国耐药药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年

- [13] 陈燕梅, 温文沛, 吴惠忠, 等. 2016-2020年广东省结核病耐药监测结果分析[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(7): 685-689.
- [14] 马清艳, 党萍, 侯莉莉, 等. 肺结核耐药高危人群对异烟肼耐药的危险因素分析[J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1643-1646.
- [15] 高慧, 施理, 吴涛, 等. 吡嗪酰胺联合左氧氟沙星对耐药肺结核的治疗效果及对患者生活质量的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(2): 216-220.
- [16] 金龙, 田琦, 张宝庆, 等. 荧光PCR熔解曲线法检测耐药肺结核患者对左氧氟沙星和莫西沙星耐药性的效能研究[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(2): 159-163.
- [17] 杨薇. 含左氧氟沙星抗结核治疗方案对异烟肼单耐药肺结核患者的临床疗效及安全性评价[J]. 抗感染药学, 2018, 15(12): 2191-2193.
- [18] 余水兰. 中国肺结核患者治疗依从性及其影响因素[J]. 应用预防医学, 2022, 28(4): 405-408.

(收稿日期: 2023-03-25)
(校对编辑: 孙晓晴)

(上接第37页)

光滑度高,能够良好抗压、耐磨、耐腐蚀,总体效果更好。牙齿接受修复治疗后,随着时间的推移,均会一定程度影响牙周组织健康程度^[8]。临床认为积极对修复材料进行更新和优化,可降低不利影响。本研究结果发现,B组治疗后BI、GI、PLI均低于C组与A组,C组低于A组,B组PLI低于A组($P<0.05$),提示,二氧化锆全瓷嵌体修复更有助于减少对患者牙周健康的影响,避免了牙周炎症反应发生。分析原因为,二氧化锆全瓷嵌体为生物惰性材料,生物相容性相比金属合金具有明显优势,通过较少的牙体制备即可满足治疗需求,外观美观度高,作为目前临床中最好的烤瓷材料,在确保修复效果同时,可以增强美观度,且生物兼容性更佳,同时,嵌体修复时能够最大程度修复牙齿解剖结构,并改善邻牙关系,降低对牙龈的刺激,对预后具有积极作用。相关研究结果证实^[10],牙周组织致病菌通常并非单一细菌,是多种致病菌共同作用引发牙周问题。临床公认的优势菌为牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、齿垢密螺旋体,其生成的酶能够躲避机体防御,细菌侵袭直接影响了牙龈出血和牙周袋深度。本研究中C组治疗12月时致病菌检出率高于B组($P<0.05$),说明二氧化锆全瓷材料能够减少牙周问题。其原因为合金材料中含有的金属离子会引发牙周炎性改变,加重牙周组织刺激和损伤,增加致病菌活性。同时,二氧化锆全瓷材料对牙龈刺激较小,可控制致病菌活性,改善牙周及口腔健康程度。

综上所述, 二氧化锆全瓷嵌体、钴铬合金烤瓷全冠修复、复合树脂充填均可用于修复牙列缺损, 相比来说选择二氧化锆全瓷嵌体可减少对牙周刺激, 并控制致病菌, 远期预后更为理想, 值得临床进一步借鉴及推广。

参考文献

- [1] 张征宇. 口腔种植牙修复牙列缺损的临床效果研究[J]. 重庆医学, 2022, 51 (2): 149-151.
- [2] 周洋, 王飞, 王飞虎, 等. 种植修复对慢性牙周炎牙列缺损患者牙周指数及炎症因子的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18 (2): 189-192.
- [3] 吴江, 余昊翰, 于海, 等. 应用数字化技术完成牙列缺损伴严重开口受限患者可摘局部义齿修复1例[J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57 (6): 625-628.
- [4] 麦穗, 韦曦, 凌均梁. 复合树脂充填材料的研发策略和进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2021, 56 (1): 51-56.
- [5] 王剑. 浅谈嵌体和高嵌体修复的临床应用[J]. 国际口腔医学杂志, 2021, 48 (5): 497-505.
- [6] 哈斯达来, 田硕, 王艳华, 等. 不同材料全冠修复体边缘适合性的比较研究[J]. 中国实用口腔科杂志, 2022, 15 (6): 699-704.
- [7] 樊勤, 于金华, 周洲. 对比树脂直接充填和铸造高嵌体修复后牙缺损的疗效[J]. 口腔医学, 2021, 41 (4): 333-336.
- [8] 刘洪臣. 口腔种植修复的医学属性与发展导向[J]. 中华口腔医学杂志, 2021, 56 (12): 1155-1158.
- [9] 魏宁. 二氧化锆全瓷冠与金合金烤瓷冠在上前牙牙体缺损修复中的效果及安全性比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (1): 110-112, F0003.
- [10] 黄培勤, 贾小玥, 赵蕾, 等. 牙龈上皮细胞间连接与牙周致病菌关系的研究进展[J]. 四川大学学报: 医学版, 2022, 53 (2): 214-219.

(收稿日期: 2023-04-25)
(校对编辑: 孙晓晴)