· 论著 ·

利福喷丁在肺结核中的疗效及对Th1/Th2细胞因子的影响研究

杨丹凤*

石首市人民医院感染科(湖北石首 434400)

【摘要】目的 分析利福喷丁在肺结核患者中的疗效及对Th1/Th2细胞因子的影响。**方法** 选取2019年3月至2020年7月154例在本院治疗的肺结核患者为对象,平均分为观察组与对照组(均77例)。对照组进行常规化疗,观察组的化疗方案相同,差异在于利用利福喷丁替代利福平。对比二组的疗效以及治疗前后Th1细胞因子(白细胞介素2-IL-2、干扰素 γ -INF- γ)和Th2细胞因子(白细胞介素4-IL-4、白细胞介素6-IL-6)的变化。**结果** 观察组与对照组的总治疗有效率分别为90.9%和77.9%,差异有统计学意义(χ^2 值为4.936, P值为0.026)。观察组与对照组治疗前IL-2分别为(20.2 $\pm$ 4.2)pg/mL和(20.1 $\pm$ 4.3)pg/mL, INF- γ 分别为(14.9 $\pm$ 2.3)pg/mL和(15.0 $\pm$ 2.4)pg/mL, 两组治疗前Th1细胞因子指标的比较差异无统计学意义(t值为0.146、0.264, P值为0.442、0.396),观察组与对照组治疗后IL-2分别为(14.6 $\pm$ 2.2)pg/mL和(17.3 $\pm$ 3.5)pg/mL, INF- γ 分别为(11.0 $\pm$ 1.1)pg/mL和(13.5 $\pm$ 1.7)pg/mL,观察组治疗后Th1细胞因子明显低于对照组(t值为5.731、10.834, P值为0.000、0.000)。观察组与对照组治疗前IL-4分别为(19.8 $\pm$ 4.2)pg/mL和(20.1 $\pm$ 4.0)pg/mL, IL-6分别为(952.6 $\pm$ 112.3)pg/mL和(961.5 $\pm$ 115.4)pg/mL, 两组治疗前Th2细胞因子指标的比较差异无统计学意义(t值为0.449、0.485, P值为0.327、0.314),观察组与对照组治疗后IL-4分别为(18.6 $\pm$ 1.5)pg/mL和(19.2 $\pm$ 2.2)pg/mL, IL-6分别为(223.1 $\pm$ 20.6)pg/mL和(423.6 $\pm$ 35.4)pg/mL,观察组治疗后Th2细胞因子明显低于对照组(t值为1.977、42.956, P值为0.025、0.000)。**结论** 利福喷丁治疗肺结核的效果更高,有助于改善肺结核患者的Th1和Th2细胞因子水平,有较高的推广价值。

【关键词】 利福喷丁; 肺结核; 临床疗效

【中图分类号】 R521

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.3.023

Effect of Rifapentine on Th1/Th2 Cytokines in Patients with Pulmonary Tuberculosis

YANG Dan-feng*

Department of Infection, Shishou People's Hospital, Shishou 434400, Hubei Province, China

Abstract: Objective To analyze the effect of rifapentine on Th1/Th2 cytokines in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods** 154 patients with tuberculosis treated in our hospital from March 2019 to July 2020 were selected as subjects, and were divided into observation group and control group (77 cases in all). The control group received conventional chemotherapy, while the observation group received the same chemotherapy regimen, but the difference was that rifapentine was used instead of rifampicin. The efficacy of the two groups and the changes of Th1 cytokines (interleukin 2-IL-2, interferon γ -INF- γ) and Th2 cytokines (interleukin 4-IL-4, interleukin 6-IL-6) before and after treatment were compared. **Results** The total effective rate of observation group and control group was 90.9% and 77.9%, respectively, with statistical significance (χ^2 value was 4.936, P value was 0.026). Before treatment, IL-2 and INF- γ were (20.2 $\pm$ 4.2)pg/mL and (20.1 $\pm$ 4.3)pg/mL, respectively, in observation group and control group, and INF- γ were (14.9 $\pm$ 2.3)pg/mL and (15.0 $\pm$ 2.4)pg/mL, respectively. There was no significant difference in Th1 cytokine index between the two groups before treatment (t value was 0.146, 0.264, P value was 0.442, 0.396). IL-2 in the observation group and the control group after treatment was (14.6 $\pm$ 2.2)pg/mL and (17.3 $\pm$ 3.5)pg/mL, respectively. INF- γ was (11.0 $\pm$ 1.1)pg/mL and (13.5 $\pm$ 1.7)pg/mL, respectively, and Th1 cytokine in the observation group was significantly lower than that in the control group after treatment (t value was 5.731, 10.834, P value was 0.000, 0.000). Before treatment, IL-4 in the observation group and control group were (19.8 $\pm$ 4.2)pg/mL and (20.1 $\pm$ 4.0)pg/mL, and IL-6 were (952.6 $\pm$ 112.3)pg/mL and (961.5 $\pm$ 115.4)pg/mL, respectively. There was no significant difference in Th2 cytokine indexes between the two groups before treatment (t values were 0.449 and 0.485, P values were 0.327 and 0.314). IL-4 in the observation group and the control group after treatment was (18.6 $\pm$ 1.5)pg/mL and (19.2 $\pm$ 2.2)pg/mL, respectively. IL-6 levels were (223.1 $\pm$ 20.6)pg/mL and (423.6 $\pm$ 35.4)pg/mL, respectively. After treatment, Th2 cytokines in the observation group were significantly lower than those in the control group (t values were 1.977 and 42.956, P values were 0.025 and 0.000). **Conclusion** Rifapentine has a higher effect in the treatment of tuberculosis, and can help to improve the levels of Th1 and Th2 cytokines in patients with tuberculosis.

Keywords: Rifapentine; Tuberculosis; Clinical Effect

肺结核是一种典型的呼吸道传染病,近年来其发生率有不断增加的趋势,对人们的身体健康与生活都产生很不利影响。相关流行病学研究发现,肺结核在传染病发生率中居第二,死亡率中居第一,每年都导致大量患者死亡^[1]。根据临床经验可知,肺结核的主要病理特征为肺部渗出、干酪样坏死,大部分患者在发病后会出现低热、盗汗、乏力相关的症状。此类患者的一线化疗方案为2HRZ/4HR,具体内容为强化期采用异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺干预2个月,巩固期则通过异烟肼和利福平干预4个月^[2]。但是近些年来随着结核分枝杆菌自然耐药变异菌数量的增长,使得一线抗结核药物的耐药率也不断升高,尤其是利福平耐药结核杆菌增多。因此需要寻找更好的替代治疗药物,从而提高抗结核化疗方案的治疗效果。利福喷丁是一种长效抗生素,其作用机制与利福平基本相同且与利福平无交叉耐药性,该药物具有较长的半衰期,是利福平的4~5倍,能够缩短疗程,减少用药

次数,具有较好的经济效益与治疗效果^[3]。本文主要研究了利福喷丁治疗肺结核的效果,为其推广应用提供支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年3月至2020年7月在本院治疗的154例此类患者为对象,平均划分为观察组与对照组。统计分析可知观察组中男性39例,女性38例;年龄为23~75岁,平均为(43.2 $\pm$ 5.6)岁。对照组77例患者中有男性40例,女性37例;年龄为25~76岁,平均为(44.3 $\pm$ 6.2)岁。研究方案获得医院伦理委员会审批。

纳入标准:符合《中国肺结核防治指南》中相关标准;患者依从性高。**排除标准:**患者伴有药物过敏和严重脏器障碍、免疫系统疾病。对比可知二组的基本资料差异不显著,满足对比要求。

1.2 方法 对照组采用常规化疗方案,具体内容为:强化期口服

【第一作者】杨丹凤,女,主治医师,主要研究方向:感染科临床。E-mail: 373299567@qq.com

【通讯作者】杨丹凤

300mg异烟肼(批准文号:批号H31020495;制造商:上海信谊),1天1次;口服450mg利福平(批准文号:批号H44020771;制造商:广东华南药业),1天1次;口服750mg乙胺丁醇(批号,H21022349;制造商:沈阳红旗药业),1天1次;口服15mg/kg吡嗪酰胺(批准文号:国药准字H44020761;制造商:广东华南药业),每日1次;巩固期口服300mg异烟肼,每日1次;口服450mg利福平,1天1次。持续用药6个月。

观察组治疗方案为:强化期口服300mg异烟肼,1天1次;口服450mg利福喷丁(批准文号:国药准字H10940199;生产企业:上海信谊),每周2次;口服750mg乙胺丁醇,每日1次;口服15mg/kg吡嗪酰胺(批准文号:国药准字H10940199;制造商:上海信谊药业),1天1次;巩固期口服300mg异烟肼,每日1次;口服450mg利福喷丁,每周2次。持续用药6个月。

1.3 观察指标 两组研究对象分别在治疗前后采集4mL肘静脉血,并用全自动分析仪测量生化指标,比较两组患者在临床疗效以及治疗前后Th1细胞因子(白细胞介素2-IL-2、干扰素 γ -INF- γ)和Th2细胞因子(白细胞介素4-IL-4、白细胞介素6-IL-6)的变化。疗效判断标准:显效:治疗结束后连续测量3次均为阴性且病灶吸收水平、空洞缩小均 $\geq 50\%$;有效:治疗结束后连续测量3次均为阴性且吸收和空洞缩小率在30%~50%区间内;无效:不满足上述标准。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件对采集的数据进行处理,计量数据

通过标准差描述,两组均数的差异进行独立t值检验,技术数据通过百分比描述,两组计数值差异进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 时为差异很显著。

2 结果

2.1 两组患者治疗疗效的差异 二组的临床有效率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者的临床疗效

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组(n=77)	38	32	7	90.9
对照组(n=77)	30	30	17	77.9
χ^2 值				4.936
P值				0.026

2.2 两组患者治疗前后Th1细胞因子指标的变化 两组治疗前Th1细胞因子指标的比较差异无统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗后Th1细胞因子明显低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后Th2细胞因子指标的变化 两组治疗前Th2细胞因子指标的比较差异无统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗后Th2细胞因子明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表2 两组患者治疗前后Th1细胞因子指标的变化(pg/mL)

组别	IL-2		t值	P值	INF- γ		t值	P值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	20.2 $\pm$ 4.2	14.6 $\pm$ 2.2	10.364	0.000	14.9 $\pm$ 2.3	11.0 $\pm$ 1.1	13.423	0.000
对照组	20.1 $\pm$ 4.3	17.3 $\pm$ 3.5	4.432	0.000	15.0 $\pm$ 2.4	13.5 $\pm$ 1.7	4.475	0.000
t值	0.146	5.731	-	-	0.264	10.834	-	-
P值	0.442	0.000	-	-	0.396	0.000	-	-

表3 两组患者治疗前后Th2细胞因子指标的变化(pg/mL)

组别	IL-4		t值	P值	IL-6		t值	P值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	19.8 $\pm$ 4.2	18.6 $\pm$ 1.5	2.361	0.010	952.6 $\pm$ 112.3	223.1 $\pm$ 20.6	56.067	0.000
对照组	20.1 $\pm$ 4.0	19.2 $\pm$ 2.2	1.730	0.043	961.5 $\pm$ 115.4	423.6 $\pm$ 35.4	39.103	0.000
t值	0.449	1.977	-	-	0.485	42.956	-	-
P值	0.327	0.025	-	-	0.314	0.000	-	-

3 讨论

肺结核是一种典型的慢性感染相关的传染病,其早期症状不显著,出现漏诊误诊的可能性较高。该病的传染性强,会导致健康人群出现感染风险。随着一线化疗方案的推广,该病的发生率趋于稳定^[4]。但是近些年随着城市化进程的加快、免疫缺陷病毒联合感染、抗结核不当治疗等因素影响,结核病依然有较高的传染性,且严重威胁人们的健康安全。根据WHO相关报告指出,我国2018年新增肺结核患者数量超过100万,位居世界第二,说明了我国目前肺结核流行严重,并且在全球范围内属于高负担国家。

2HREZ/4HR方案是目前WHO推荐的肺结核一线化疗方案,其中H是指异烟肼、R是指利福平,E是指乙胺丁醇,Z是指吡嗪酰胺。异烟肼能够有效抑制结核分歧杆菌合成,加速其死亡;利福平是一种半合成抗生素,主要是通过抑制结核分歧杆菌RNA合成从而达到抑菌、灭菌的效果;吡嗪酰胺口服后能够转化为吡嗪酸从而达到抑菌的效果;乙胺丁醇能够干扰结核杆菌的遗传物质合成,具有较好的抑菌效果^[5]。该化疗方案目前在国内外肺结核临床治疗中广泛应用,且表现出了较高的疗效与安全性。

利福平是临床最早用于此类疾病治疗的利福霉素类抗生素,

对于生长期和静止期结核菌均有着较高的抑菌效果,能够与RNA多聚酶结合从而阻碍细菌RNA的合成,从而阻断RNA转录。其与异烟肼、链霉素相比具有更高的抑菌效果,因此成为抗结核治疗的主要药物,且具有价格低的优势,在临床得到了广泛应用。但是该药物单独应用很快会产生耐药性,因此通常采用联合用药的方式^[6]。近些年来随着肺结核临床治疗中不合理用药行为的生长以及自然耐药结核菌数量的增长,利福平耐药率也不断升高,这对肺结核患者临床治疗效果造成了较大的影响^[7];同时利福平口服后可生成乙酰利福平,进入胆汁后一部分进入小肠,另一部分转化为去乙酰利福平,最终被排出体外,一般情况下对人体无明显影响^[8]。但这种药物为一类肝药酶诱导剂,本身具有一定的肝脏毒性。在联合异烟肼用药的情况下,可导致异烟肼毒性反应增强,从而导致患者不良反应升高。因此需要积极寻找更加安全、有效的替代治疗药物^[9]。

利福喷丁是一种福霉素抗生素,研究发现其药理与抗菌谱和利福平相一致,也可高效地抑制结核杆菌、金葡菌,目前其在结核病的临床治疗中受到广泛关注。

(下转第 76 页)

征中Tp-ec、Tp-e/QT、QTd、QTcd升高，跨壁复极离散度增加将有助于病情监测，并且与心肌损伤密切相关。

参考文献

[1] Kim SM, Cheung JW. Public reporting on cardiac electrophysiology procedures and outcomes: where are we now and where are we headed? [J]. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2019, 56 (2): 137-141.
 [2] Lubberding AF, Sattler SM, Flethøj M, et al. Comparison of hemodynamics, cardiac electrophysiology, and ventricular arrhythmia in an open- and a closed-chest porcine model of acute myocardial infarction [J]. American Journal of Physiology, 2020, 318 (2 Pt. 2): H391-H400.
 [3] Zaman S, Deshmukh T, Aslam A, et al. Sex differences in electrophysiology, ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest and sudden cardiac death following acute myocardial infarction [J]. Heart Lung Circ, 2020, 29 (7): 1025-1031.
 [4] 许探. 碎裂QRS波群对急性心肌梗死的临床评估进展 [J]. 浙江临床医学, 2023, 25 (2): 310-311, 314.
 [5] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29 (12): 710.
 [6] 邹秀芳. 阶梯式半卧位干预对急性心肌梗死患者心脏电生理、胃肠症状的影响 [J]. 四川生理科学杂志, 2021, 43 (5): 769-771, 765.

[7] 张燕, 白娜. 基于流程管理法的院前急救护理联合体位护理对急性心肌梗死患者急救效率、心肌耗氧量及心脏电生理的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8 (4): 168-170.
 [8] 张易民, 张广平. 急性心肌梗死患者电生理特征Tp-ec及Tp-e/QT与心肌损伤、氧自由基生成的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23 (19): 2609-2611, 2615.
 [9] 段慧楠, 王晔, 党松, 等. 神经调节蛋白-1对急性心肌梗死大鼠心电图生理的影响 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2016, 30 (1): 61-64.
 [10] 齐保振, 谢钟磊, 沈冬丽, 等. 钠离子通道1.8对急性心肌梗死后心房颤动发生的调控作用 [J]. 中国临床医学, 2023, 30 (2): 301-305.
 [11] 杜幸. 酷似急性心肌梗死的高钙血症心电图一例 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2022, 36 (6): 590-592.
 [12] Lubberding AF, Sattler SM, Grunnet M, et al. Arrhythmia development during inhibition of small-conductance calcium-activated potassium channels in acute myocardial infarction in a porcine model [J]. Europace, 2019, 21 (10): 1584-1593.

(收稿日期: 2023-06-15)

(校对编辑: 翁佳鸿)

(上接第 61 页)

该药物的优势表现为药效久，穿透性强，不容易穿过血脑屏障，抑菌效率高，半衰期可达到利福平的4~5倍。因而在常规化疗治疗中可取代利福平，且用药频率显著降低，也可避免药物不良反应^[10]。王青松通过观察发现^[11]，采用利福喷丁联合化疗方案的观察组在临床疗效、痰检阴转率、空洞闭合率以及药物不良反应发生率等方面均明显优于采用利福平联合化疗方案的对照组(P<0.05)，由此可见利福喷丁在肺结核治疗中的应用效果要高于利福平，这与本次研究结果一致。国外相关研究指出，利福喷丁在肺结核临床治疗中的应用能够进一步缩短疗程，比起传统的2HRZ/4HR方案来说，利福喷丁治疗结核病与标准化疗方案相比疗程至少可以缩短一半，因此采用利福喷丁替代利福平的效果显著，可在提高药效的同时减少治疗时间，降低了治疗费用^[12]。此外，二者的不良反应不同，利福喷丁在肝脏内去乙酰化速率要低，可显著降低蛋白结合率，对应的不良反应风险小。本次研究中二组的有效率差异有统计学意义(χ^2 值为4.936, P值为0.026)，由此可见利福喷丁的疗效要高于利福平，能够进一步提高肺结核患者的治疗效果。

结核分枝杆菌在进入机体之后会被体内的吞噬细胞识别并吞噬，并被分解为多肽类物质，从而与MCH-II类分子结合成为复合物，并能够被CD4+T细胞识别^[13]。CD4+T细胞根据分泌细胞因子的功能可分为Th1细胞因子和Th2细胞因子，前者主要产生IL-2、INF- γ 等细胞因子，能够激活吞噬细胞从而清除体内的结核分枝杆菌，有助于提高免疫系统对病原体的杀伤力；而后者主要产生IL-4、IL-6等细胞因子，主要是激活B细胞并产生抗体，同时能够拮抗Th1细胞免疫反应。因此可以通过观察肺结核患者Th1以及Th2细胞因子表达水平的变化来进一步评价患者的临床治疗效果。本次研究中，观察组治疗后Th1细胞因子明显低于对照组(t值为5.731、10.834, P值为0.000、0.000)，由此可见利福喷丁相比于利福平来说，能够进一步降低患者的Th1表达水平。本次研究中，观察组治疗后Th2细胞因子明显低于对照组(t值为5.147、5.324, P值为0.041、0.043)，由此可见利福喷丁在肺结核化疗方案中的应用能够进一步改善Th2细胞因子的表达水平。

综上所述，近些年来随着患者耐药率的升高，一线抗结核方案的效果有所降低，利福平作为2HERZ/4HR方案中的重要药物，

耐药率不断升高影响了抗结核治疗效果，因此需要积极寻找更加有效、安全的替代治疗药物；利福喷丁的药理与抗菌谱和利福平相同，且其对结核杆菌具有更高的抑菌效果，本研究表明利福喷丁治疗肺结核的效果要高于利福平，有助于改善肺结核患者的Th1和Th2细胞因子水平，有较高推广价值。

参考文献

[1] 李媛, 王媛. 利福平与利福喷丁在菌阳肺结核患者引起肝损害状况和临床结局关系 [J]. 贵州医药, 2023, 47 (1): 61-62.
 [2] 孙莹. 利福喷丁、利福平在初治涂阳肺结核患者治疗中的疗效 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17 (1): 104-106, 113.
 [3] 唐丽华. 利福喷丁胶囊联合标准抗结核药物治疗老年肺结核患者的效果观察 [J]. 中国实用医药, 2022, 17 (21): 123-125.
 [4] 贾晓慧. 含利福喷丁与含利福平的抗结核方案对初治肺结核患者临床疗效与安全性的比较 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21 (9): 1559-1561.
 [5] 李建军, 李雅慧, 任学锋, 等. 利福喷丁治疗老年菌阳肺结核患者临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49 (5): 576-577.
 [6] 高春燕. 力克肺疾、利福喷丁及莫西沙星联合治疗老年肺融合并肺结核临床疗效及对患者生活质量评估量表评分与不良反应的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50 (10): 1282-1284.
 [7] 刘淦斌, 袁应鑫, 刘慧键, 等. 左氧氟沙星联合利福喷丁对复治涂阳肺结核者疗效及对痰菌转阴率、免疫功能指标的影响研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42 (24): 2152-2155.
 [8] 卢镜妃. 利福喷丁、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇四联治疗初治涂阳肺结核患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2021, 33 (1): 42-44.
 [9] 张强. 利福喷丁胶囊联合标准抗结核药物治疗老年肺结核患者的疗效 [J]. 医疗装备, 2021, 34 (7): 95-96.
 [10] 谢占乾. 利福平与利福喷丁在HBsAg阳性肺结核患者中的疗效及肝损伤情况分析 [J]. 青海医药杂志, 2021, 51 (7): 15-18.
 [11] 王青松. 非结核分枝杆菌(NTM)肺病与继发性肺结核的多层螺旋CT征像的比较分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (4): 42-43.
 [12] Barrios J P, Jorge B, Dulce M, et al. In vitro, in vivo and in silico assessment of the antimicrobial and immunomodulatory effects of a water buffalo cathelicidin (WBCATH) in experimental pulmonary tuberculosis [J]. Antibiotics, 2022, 12 (1).
 [13] 李华, 许婉华, 龚兰, 等. 血清中相关细胞因子表达水平变化对肺结核治疗效果的评估 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (17): 2203-2208.

(收稿日期: 2023-06-16)

(校对编辑: 翁佳鸿)