

· 论 著 ·

卷曲霉素、左氧氟沙星及对氨基水杨酸钠联合方案治疗耐多药和可疑耐多药肺结核疗效分析

尹怡平¹, 蒋明彦²

(1 郴州市第二人民医院, 湖南 郴州 423000; 2 广州医学院附属广州市第一人民医院, 广东 广州 510000)

[摘要] **目的** 评价卷曲霉素、左氧氟沙星及对氨基水杨酸钠联合化疗方案在耐多药肺结核(MDR-PTB)治疗中的效果。**方法** 将 120 例 MDR-PTB 患者分为治疗组和对照组各 60 例。治疗方案: 治疗组以卷曲霉素、左氧氟沙星及对氨基水杨酸钠为主, 联合利福喷丁、异烟肼、吡嗪酰胺治疗; 对照组用阿米卡星、乙胺丁醇, 联合用药同治疗组, 疗程均为 16 个月。**结果** 120 例患者均完成化疗疗程, 治疗组痰菌阴转率为 83.33%, 明显高于对照组的 65.00% ($\chi^2 = 5.26, P = 0.02$); 治疗组病灶吸收率为 90.00%, 空洞闭合率为 71.43%, 显著高于对照组的病灶吸收率 66.67%, 空洞闭合率 31.25% (分别 $\chi^2 = 9.62, P = 0.00$; $\chi^2 = 10.82, P = 0.00$); 治疗组药物不良反应率为 35.00%, 对照组为 33.33%, 两组差异无显著性 ($\chi^2 = 0.04, P = 0.85$)。**结论** 卷曲霉素、左氧氟沙星及对氨基水杨酸钠的联合化疗方案治疗 MDR-PTB, 痰菌阴转和病灶吸收好转较优, 药物不良反应并未增加, 值得临床推广应用。

[关键词] 结核, 肺; 耐多药肺结核; 卷曲霉素; 左氧氟沙星; 对氨基水杨酸钠; 化疗方案; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R521 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)05-0311-04

Clinical efficacy of a combination regimen with capreomycin, levofloxacin and sodium aminosalicylate in the treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis

YIN Yi-ping¹, JIANG Ming-yan² (1 The Second People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, China; 2 The First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of a combination therapy with capreomycin, levofloxacin and sodium aminosalicylate in the treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis (MDR-PTB). **Methods** One hundred and twenty patients with MDR-PTB were divided into treatment group (60 cases) and control group (60 cases). In the treatment group, patients mainly received treatment of capreomycin, levofloxacin and sodium aminosalicylate, and combined with rifampin, isoniazid and pyrazinamide; in control group, patients mainly received treatment of amikacin, ethambutol, combined treatment was the same with that of treatment group, the course of treatment were both 16 months. **Results** All patients received 16 months treatment, the sputum negative conversion rate of the treatment group was 83.33%, which was significantly higher than 65.00% of control group ($\chi^2 = 5.26, P = 0.02$); The focal absorption rate and cavity closure rate in treatment group was 90.00% and 71.43% respectively, which was obviously higher than 66.67% and 31.25% of control group respectively ($\chi^2 = 9.62, P = 0.00$; $\chi^2 = 10.82, P = 0.00$); Adverse effects in treatment group and control group was 35.00% and 33.33% respectively, there was no significant difference between two groups ($\chi^2 = 0.04, P = 0.85$). **Conclusion** The combination treatment of capreomycin, levofloxacin and sodium aminosalicylate is effective and safe for patients with MDR-PTB.

[Key words] tuberculosis, pulmonary; multidrug-resistant pulmonary tuberculosis; capreomycin; levofloxacin; so-

[收稿日期] 2009-03-13

[作者简介] 尹怡平(1967-), 女(汉族), 湖南省新化市人, 副主任医师, 主要从事呼吸内科学研究。

[通讯作者] 尹怡平 E-mail: Hudajun_223@sina.com

dium aminosalicylate; chemotherapy plan; drug-resistance, microbial

[Chin Infect Control, 2009, 8(5): 311-314]

我国结核病疫情非常严重,为全球结核病高负担国家之一。国家卫生部公布的 2004 年第 3 季度全国法定报告传染病疫情报告显示^[1],肺结核发病 311 991 例,占传染病发病总人数的 28.68%,病死 320 例,占传染病死亡人数的 16%。在新发病例中,耐多药结核(MDR-TB)最高达 14.2%;在经治患者中,MDR-TB 最高达 58.3%。可见 MDR-TB 已成为全球结核病控制的障碍,长期排菌已成为重要的公共传染源和治疗中的难题。因此,如何制定合理、高效、低毒的治疗方案,选择合适的药物,成为治疗 MDR-TB 的关键。本研究对郴州市第二人民医院(原郴州市传染病医院)2003 年 7 月—2007 年 7 月就诊的 150 例耐多药肺结核(MDR-PTB)患者,分成两组(治疗组和对照组)进行治疗和观察,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 病例选择标准 (1)正规初治化疗失败,痰涂片结核分枝杆菌阳性患者;(2)对常规一线抗结核药产生耐药(药敏试验显示至少对异烟肼、利福平耐药),复查痰涂片结核分枝杆菌阳性患者;(3)不规则频繁更换抗结核药,痰涂片结核分枝杆菌阳性患者。其他入选条件:年龄 20~70 岁的男性或女性患者;近 3 个月内未使用免疫抑制剂;非妊娠、吸毒、合并艾滋病及糖尿病的患者;入选病例均经胸片证实有肺内病变,伴有或无空洞;无药物过敏史,心、肝、肾功能正常。

1.2 入选病例及分组情况 符合以上标准的病例共 150 例,有 30 例因药物不良反应中止治疗,实际完成疗程者共 120 例。其中,男性 55 例,女性 65 例,以中青年为主,女性多于男性;患者耐药种类以利福平、异烟肼 2 种药为最多,占 43.60%。将入选的病例随机分为治疗组(76 例)和对照组(74 例),完成疗程者中治疗组 60 例,对照组 60 例。两组间一般情况比较,统计学差异无显著性($P>0.05$)。

1.3 选用药物、剂量及用法 卷曲霉素(C),体重 ≥ 55 kg 者用 1 g/d,体重 < 55 kg 者用 0.75 g/d;治疗组:将日用量的卷曲霉素加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注,时间不少于 1 h。阿米卡星(A)15~20 mg/(kg·d),对照组:将日用量的阿米卡星加入

250 mL 生理盐水中静脉滴注,时间不少于 1 h。左氧氟沙星(V)0.2 g/瓶,以 0.4 g 静脉滴注。对氨基水杨酸钠(Pa)8~12 g/d,加入 5%葡萄糖液中避光静脉滴注,3~5 h 滴完。异烟肼(H)0.1g/片,0.3 g 口服,1 次/d。利福喷丁(L)0.15 g/粒,0.6 g 口服,2 次/周。吡嗪酰胺(Z)0.25 g/片,0.5 g 口服,3 次/d。乙胺丁醇(E)0.25 g/片,0.75 g 口服,1 次/d。化疗方案:治疗组为 3HLCVPaZ/13HLE;对照组为 3HLAEZ/13HLE。两组均强化治疗 3 个月,巩固治疗 13 个月,总疗程 16 个月。所有患者在治疗中均全程加用护肝药物。

1.4 观察项目 痰结核分枝杆菌检查按《结核病诊断细菌学检验规程》^[2]进行。所有病例均于治疗前行痰涂片 3 次,痰培养加药敏试验 1 次,以改良罗氏培养基进行培养,阳性者采用绝对浓度法进行药敏试验。疗程中每 3 个月复查痰涂片 3 张至疗程结束。疗程结束时加查痰培养 1 次。X 线检查:治疗前、治疗 2 个月及以后每隔 4 个月摄后前位及侧位胸片,直至疗程结束,必要时行断层摄片观察空洞变化情况。常规及生化检查,治疗前及治疗中每月对下列项目做 1 次检查,必要时增加检查次数:血常规、红细胞沉降率、血电解质、肝功能、尿素氮、肌酐、血糖及尿常规。随时详细记录不良反应。

1.5 疗效评定 复查痰,分别记载治疗 3 个月、6 个月、12 个月及疗程结束时痰菌阴转率(以连续 2 个月痰菌转阴且不再复阳为阴转)。X 线改变:评定方法依照 1982 年全国结核病学术会议修订的《肺结核化学疗法疗效考核》中有关规定^[3]。

1.6 统计方法 应用 SPSS10.0 软件进行统计学处理,各组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 治疗组与对照组患者年龄、性别、病程及病变空洞发生率比较,差异均无显著性(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 痰菌阴转情况 见表 2。治疗组 60 例患者治疗 3 个月末、疗程结束时痰涂片结核菌阴转率均比对照组高,差异均有显著性(均 $P<0.05$)。

表 1 治疗组与对照组患者一般资料比较

Table 1 Comparison between general data about patients in treatment group and control group

| 组别 | 性别 (男/女,例) | 年龄(岁) | 病程(年) | 病变空洞 (n,%) |
|---------------------|---------------|---------------|-------------|---------------|
| 治疗组 | 25/35 | 36.65 ± 15.25 | 4.10 ± 3.45 | 35(58.33) |
| 对照组 | 22/38 | 37.45 ± 18.75 | 4.35 ± 3.54 | 32(53.33) |
| χ^2 或 <i>t</i> | 0.32 | 0.48 | 0.59 | 0.30 |
| <i>P</i> | 0.58 | 0.65 | 0.54 | 0.58 |

表 2 治疗组与对照组患者痰菌阴转情况比较(n,%)

Table 2 Comparison between sputum negative conversion of patients in treatment group and control group (n,%)

| 组别 | 3 个月阴转 | 6 个月阴转 | 12 个月阴转 | 16 个月阴转 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 治疗组 (n = 60) | 41(68.33) | 46(76.67) | 48(80.00) | 50(83.33) |
| 对照组 (n = 60) | 29(48.33) | 33(55.00) | 36(60.00) | 39(65.00) |
| χ^2 | 4.94 | 6.26 | 5.71 | 5.26 |
| <i>P</i> | 0.03 | 0.01 | 0.02 | 0.02 |

2.3 痰菌培养结果 疗程结束时,治疗组 60 例患者中痰菌培养仍呈阳性者 12 例(20.00%),对照组 60 例患者中则有 30 例(50.00%)呈阳性,两组比较,差异有高度显著性($\chi^2 = 11.87, P = 0.00$)。

2.4 病灶变化情况 见表 3。治疗组患者治疗 16 个月末时的病灶吸收率为 90.00%(54/60),明显优于对照组的 66.67%(40/60),两组比较,差异有高度显著性($P < 0.01$)。

表 3 治疗组与对照组患者病灶吸收情况比较(n,%)

Table 3 Comparison between focal absorption of patients in treatment group and control group (n,%)

| 组别 | 病灶明显吸收 | 病灶吸收* | 无变化 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| 治疗组 (n = 60) | 38(63.33) | 54(90.00) | 6(10.00) |
| 对照组 (n = 60) | 30(50.00) | 40(66.67) | 20(33.33) |
| χ^2 | 2.17 | 9.62 | 9.62 |
| <i>P</i> | 0.14 | 0.00 | 0.00 |

* 包括病灶明显吸收者

2.5 空洞闭合情况 治疗组有空洞者 35 例,治疗结束时,25 例(71.43%)空洞闭合;对照组有空洞者 32 例,治疗结束时,10 例(31.25%)空洞闭合;两组比较,差异有高度显著性($\chi^2 = 10.82, P = 0.00$)。

2.6 不良反应 见表 4。治疗过程中出现的不良反应主要有胃肠道反应(腹部不适、恶心、食欲减退等)和肝功能损害(血清转氨酶升高),以及视神经炎(视力减退,视野缩小)、皮疹、尿常规异常等。除 30 例未完成疗程的患者外,治疗组和对照组 120 例患者的不良反应中以肝功能损害、胃肠道反应为主,经加强护肝、对症治疗症状缓解,继续完成疗程。卷曲霉素的常见不良反应包括眩晕、听力减退、皮疹及电解质紊乱等,本组患者中未发现。治疗组有 21 例患者出现不良反应,对照组有 20 例,两组的不良反应率分别为 35.00%、33.33%,差异无显著性($\chi^2 = 0.04, P = 0.85$)。说明含卷曲霉素、左氧氟沙星及对氨基水杨酸钠的治疗组不良反应与对照组无明显差异。

表 4 150 例肺结核患者化疗不良反应情况(例)

Table 4 Adverse effect of chemotherapy in 150 patients with pulmonary tuberculosis (case)

| 组别 | 中断治疗(30 例) | | | | | 完成疗程(120 例) | | |
|--------------|------------|-------|-------|-------|------|-------------|-------|-------|
| | 例数 | 肝功能异常 | 肾功能异常 | 胃肠道反应 | 视神经炎 | 肝功能异常 | 胃肠道反应 | 肾功能异常 |
| 治疗组 (n = 76) | 16 | 6 | 3 | 6 | 1 | 8 | 12 | 1 |
| 对照组 (n = 74) | 14 | 4 | 4 | 4 | 2 | 7 | 13 | 0 |
| χ^2 | 0.11 | 0.27 | 0.40 | 0.27 | 0.54 | 0.08 | 0.05 | 1.01 |
| <i>P</i> | 0.74 | 0.61 | 0.53 | 0.61 | 0.46 | 0.82 | 0.82 | 0.32 |

3 讨论

MDR-TB 是目前结核病防治工作中最为困难的问题,也是造成结核病难治的根源,合理选择用药及制定合理的治疗方案是减少复发,提高治愈、好转率的关键。

卷曲霉素(CPM)为世界卫生组织(WHO)推荐的治疗 MDR-TB 的二线药物,系从卷须链丝菌的培

养液中分离而得,为多肽类抗菌药物,作用机制是与结核菌的核糖体结合,抑制蛋白质合成而对结核菌起抑制作用,为杀菌剂,对缓慢生长、静止菌群有较强的杀菌作用^[4]。氨基苄类药物中链霉素(SM)耐药率最高,其次是卡那霉素(KM)、阿米卡星(AMK),CPM 无论初治或复治肺结核,其耐药率在 8 种药物中都是最低的,尤其复治患者,高浓度耐药率仅为 2.1%^[5]。复治组 8 种药物的耐药顺序为:SM > 异烟肼(INH) > 利福平(RFP) > 乙胺丁醇

(EMB) > KM > 对氨基水杨酸钠(PAS) > 丙硫异烟胺(1321TH) > CPM, 结合本院 2003 年 7 月—2007 年 7 月间分离自 100 例结核病患者的结核杆菌对 10 种抗结核药物的体外耐药性测定结果 SM > INH > RFP > AMK > EMB > L > 氧氟沙星(OFLX) > PAS > 1321TH > CPM, 可以看出 CPM 在本地区为较敏感的抗结核药之一, 与李辉等^[5]的研究相似。并且 CPM 对肝功能及听力影响较小, 明显优于 SM 和 KM; 对肾功能影响比较明显, 主要引起氮质潴留、肌酐清除率下降和电解质紊乱, 但本组未见严重肾损害病例。CPM 与 SM、AMK 均为单向耐药, CPM 与吡嗪酰胺(PZA)连用在细胞内外酸碱环境下都有杀菌作用, 是一种具备完整杀菌活性的组合。静滴型 CPM 由于是通过静脉途径用药, 避免了其肌内注射后局部容易出现的硬结、疼痛。随着 SM 耐药率的不断升高^[6], 临床上有替代 SM 的可能。

左氧氟沙星(LVX)是氧氟沙星的 L-光学异构体, 其主要作用是抑制 DNA 旋转酶的活性, 阻碍细菌 DNA 的复制而发挥抗菌作用, 已有采用含环丙沙星或氧氟沙星方案治疗肺结核病成功的报道^[7]。LVX 对巨噬细胞内外的结核菌均有很好的杀菌抑制作用, 最低抑菌浓度(MIC)为 0.25 μg/mL, 低于氧氟沙星的 MIC(0.5 μg/mL), 其强度为氧氟沙星的 2 倍, 此药正逐步取代氧氟沙星而成为 MDR-TB 的主要治疗药物, 在 WHO 耐多药结核的抗菌治疗中已被推荐^[8]。LVX 是第三代喹诺酮类抗菌药物, 作用强, 抗菌谱广, 与其他抗结核药无交叉耐药性; 属于浓度依赖型杀菌药物, 半衰期为 8 h, 按药代动力学日剂量应集中应用, 以达到较高的血药浓度, 优化抗菌活性, 加快杀菌速度, 并降低耐药性的发生; 但浓度越高, 其不良反应及毒性的发生率也越高。

PAS 可预防耐 INH 菌群的产生, 是 INH 的有效联用药物, 但其口服量大, 且胃肠道反应明显,

患者不愿接受。静滴型 PAS 由于是通过静脉途径用药, 避免了上述不良反应。

本研究治疗组化疗方案采用了至少 3 种二线药物及其他可能敏感药物组成多药联合, 总疗程 16 个月, 与国内外报道的推荐方案^[9]基本相符。本治疗组患者取得了较好的疗效: 痰菌阴转率达 83.33%, 肺部病灶显著吸收率为 63.33%, 空洞闭合率 71.43%, 明显优于对照组, 与国内相关报道^[10-11]大体相近。说明 CPM、LVX 及 PAS 联合化疗方案在 MDR-PTB 的治疗中是有效的方案之一。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国卫生部新闻办. 卫生部公布 2004 年第三季度全国法定报告传染病疫情[S]. 北京, 2004: 66.
 [2] 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程[J]. 中国防痨杂志, 1996, 18(1): 28-31, 85.
 [3] 中华医学会结核病科学会. 肺结核化学疗法疗效考核[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1982, 5(6): 381-385.
 [4] 林善. CPM 在耐多药结核病治疗中的地位[J]. 临床肺科杂志, 2003, 8(3): 266-267.
 [5] 李辉, 孙秀玲, 张清华, 等. 结核杆菌对 9 种抗结核药物的体外敏感性测定[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(6): 406-407.
 [6] Tahaoglu K, Kizkin O, Karagoz T, et al. High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey [J]. Tuber Lung Dis, 1994, 75(5): 324-327.
 [7] 秦金陵, 丁占祥, 任宙辉. 氧氟沙星治疗耐多药肺结核近期疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(1): 107-108.
 [8] 孙丽萍, 王庆枫, 吴晓光. 可乐比妥治疗肺结核的临床研究[J]. 中国防痨杂志, 2000, 22(4): 63-65.
 [9] 王琳. 耐多药结核菌感染的研究进展[J]. 国外医学内科学分册, 1999, 26(11): 485-487.
 [10] 张艳霞, 富新伟, 李青, 等. 耐多药肺结核 248 例近期疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2003, 8(5): 472-473.
 [11] 朱莉贞, 傅瑜, 初乃惠, 等. 利福类联合多种药物长疗程方案治疗耐多药肺结核[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(8): 520-524.

(上接第 310 页)

[7] Furuta T, Takemura H, Liao Z Y, et al. Phosphorylation of histone H2AX and activation of Mre11, Rad50, and Nbs1 in response to replication-dependent DNA double-strand breaks induced by mammalian DNA topoisomerase I cleavage complexes[J]. Bio Chem, 2003, 278(22): 20303-20312.
 [8] Wang X. Dual role of the HIV-1 vpr protein the modulation of the immunization response of T cells[J]. Genes Dev, 2001, 15(22): 2922-2933.
 [9] Zhou B B, Elledge S J. The DNA damage response: putting

checkpoints in perspective[J]. Nature, 2000, 408(6811): 433-439.
 [10] Zhu Y, Gelbard H A, Roshal M, et al. Comparison of cell cycle arrest, transactivation, and apoptosis induced by the simian immunodeficiency virus SIVagm and human immunodeficiency virus type 1 vpr genes [J]. Virol, 2001, 75: 3791-3801.
 [11] 郑煜煌, 张春迎, 何艳, 等. 不同变异位点的 HIV-1 vpr 重组真核表达载体对转染细胞凋亡作用的观察[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(9): 614-619.