

酞咪哌啶酮和抗结核药物治疗肺结核的近期疗效分析

李继瑞 谢学磊 魏明 袁冶 李翼 郭义平 黄晴 王艳秋 刘炜
胡智敏 黄正辉 郭晓红 康亮

【摘要】 目的 探索酞咪哌啶酮和抗结核药物治疗肺结核的疗效。**方法** 将 117 例肺结核初治患者随机分成两组,治疗组患者给予常规抗结核药物加酞咪哌啶酮治疗;对照组患者给予常规抗结核药物治疗。肺结核初治患者(非孕女性)治疗 2 周后作常规复查(包括 TNF- α 、IL-1、胸部 X 片、痰涂片、血常规、肝肾功能等指标)以观察其治疗效果。**结果** 治疗组患者的依从性好,不良反应少,2 周内痰结核分枝杆菌阴转率高且快($P < 0.05$),疗效明显。**结论** 酞咪哌啶酮作为抗结核治疗常规药物可迅速改善患者的临床症状并加快疾病康复进程。

【关键词】 结核,肺;酞咪哌啶酮;疗效

Analysis on short term efficacy of antituberculous drugs and thalidomide therapy for patients with pulmonary tuberculosis LI Ji-rui, XIE Xue-lei, WEI Ming, YUAN Zhi, LI Yi, GUO Yi-ping, HUANG Qing, WANG Yan-qiu, LIU Wei, HU Zhi-min, HUANG Zheng-hui, GUO Xiao-hong, KANG Liang. Wuhan Medical Treatment Center, Wuhan 430023, China

Corresponding author: LI Ji-rui, Email: zxyyljr@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical effects of antituberculous drugs and thalidomide on patients with pulmonary tuberculosis. **Methods** Total of 117 patients with pulmonary tuberculosis who were treated initially were divided into two groups were randomly, patients in the treatment group were treated with antituberculous drugs and thalidomide while the control group with antituberculous drugs. All patients treated for two weeks and then the indexes of TNF- α , IL-1, chest X, plan sputum smear, blood routine examination, liver and kidney function were detected in order to investigate on the clinical effects. **Results** The treatment group had a good compliance and little adverse reactions. The negative conversion rate of mycobacterium tuberculosis in treatment group was significantly higher ($P < 0.05$), suggesting that the treatment method was effective. **Conclusions** Thalidomide as conventional antituberculosis drugs can rapidly improve the clinical symptoms of the patients and accelerate the rehabilitation process.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Thalidomide; Treatment effect

机体对结核分枝杆菌感染的免疫应答紊乱是一种免疫学疾病。以灭菌为中心的保护性免疫和以组织坏死为特征的病原学免疫反应的分离是结核病免疫学的本质,结核病患者部分细胞因子分泌失衡。临床中对酞咪哌啶酮的认识尚处于不断研究中,近年研究认为该药具有抗新生血管生成、调节免疫力以及细胞因子分泌的作用。本研究主要观察并比较酞咪哌啶酮与抗结核药物治疗结核患者的疗效,旨在寻求一种结核病治疗的新方法。

资料与方法

一、临床资料

自本院 2008 年 12 月至 2010 年 10 月住院的初治肺结核患者中,随机抽取非孕女性、血常规、尿常规和肝肾功能正常的患者做结核病相关常规检查和血液 TNF- α 、IL-1 等指标测定,并随机分成两组。所有患者抗结核治疗前均须签署抗结核病药物治疗不良反应知情同意书,治疗组需要使用酞咪哌啶酮的患者须签署该药的不良反应知情同意书。纳入此项研究的患者共 117 例,其中男性 79 例,女性 38 例,男:女为 79:38;年龄 17~62 岁,平均年龄 31 岁。

治疗组患者共 58 例,其中男性 44 例,女性 14 例,男:女为 44:14;年龄 17~62 岁,平均年龄 30 岁。胸

部 X 线片显示肺部有明显空洞者 19 例。痰涂片抗酸染色阳性者 30 例,痰涂片抗酸染色阴性者 28 例。

对照组患者共 59 例,其中男性 35 例,女性 24 例,男:女为 35:24;年龄 18~59 岁,平均年龄 32 岁。X 线片显示肺部有明显空洞者 14 例。痰涂片抗酸染色阳性者 24 例,痰涂片抗酸染色阴性者 35 例。

二、治疗方法

治疗组患者给予酞咪哌啶酮 200 mg/d + 利福平 0.6 g/d + 异烟肼 0.3 g/d + 吡嗪酰胺 1.5 g/d + 乙胺丁醇 1.0 g/d 或链霉素 1.0 g/d,肌肉注射 1 次/d。

对照组患者给予利福平 0.6 g/d + 异烟肼 0.3 g/d + 吡嗪酰胺 1.5 g/d + 乙胺丁醇 1.0 g/d 或链霉素 1.0 g/d,肌肉注射 1 次/d。两周后两组患者均行常规检查以及血液 TNF- α 、IL-1 等水平的测定并对相应的临床表现进行评判和比较。

三、疗效判定

X 片:若病灶吸收 > 80% 为明显吸收,病灶轻微吸收或不明显判为吸收不明显;病灶吸收介于上述之间判为病灶吸收。空洞闭合:原片的空洞在复查时消失;空洞缩小:原片的空洞在复查时变小。痰涂片转阴:痰涂片为阳性的患者经过两周治疗后复查痰涂片为阴性。临床表现及不良反应以病历记载为标准。

纳入研究的患者均按规范方案治疗两周后复查并详细记录临床表现及不良反应。

四、统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计学软件对研究数据行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者肺部 X 线结果

因各种原因部分病例未能作 X 片复查,复查患者的 X 片结果分析如表 1~2 所示。

表 1 两组部分患者肺部病灶变化情况(例)

组别	例数	病灶明显吸收	病灶吸收	吸收不明显	病灶增多
治疗组	29	7	18	5	0
对照组	38	4	12	20	2
χ^2		2.22	6.18	8.81	1.57
P		> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

表 2 两组部分患者肺部空洞变化情况(例)

组别	例数	空洞闭合	空洞缩小	空洞不变	新增空洞
治疗组	9	3	4	1	1
对照组	11	1	3	5	2
χ^2		1.82	1.39	2.78	0.19
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

二、痰涂片结果

本研究做痰涂片检查的患者中治疗组 30 例,对照组 24 例。其中治疗组痰涂片转阴者 23 例,对照组痰涂片转阴者 12 例,两组差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.16, P < 0.05$)。

三、药物不良反应

纳入研究的患者规范抗结核治疗中出现药物不良反应共 46 例次,其中对照组出现耳鸣、听力下降者 6 例,经停用链霉素(SM)并对症治疗,症状缓解。因考虑到两组采用 SM 治疗的例数不一致,不具有可比性,故未行统计学分析,表 3。

治疗组 5 例肝功能异常者中,经对症、护肝治疗后,仅 1 例更改方案(改吡嗪酰胺为链霉素),其余患者仍采用原方案治疗,而对照组中 15 例肝功能异常者经对症、护肝治疗后,9 例更改方案(因肝功能异常而改吡嗪酰胺为链霉素,或利福平改利福喷丁、左氧氟沙星)。两组患者皮疹等过敏反应经判定均为抗结核药物引起,经调整方案、更改药物后反应消失。治疗组中嗜睡患者 1 例,因未引起其他不良反应而未作处理,治疗两周后停用酞咪哌啶酮其嗜睡症状消失。

根据患者意愿,在治疗 2 周后大部分患者的血液 TNF- α 、IL-1 未作复查,仅部分含酞咪哌啶酮药物方案的患者复查血液 TNF- α 、IL-1 水平。研究结果显示,治疗组患者血液 TNF- α 水平均有不同程度的降低,但 IL-1 变化不明显。由于对照组患者未复查血液 TNF- α 、IL-1 水平,故未作统计学处理。

讨 论

结核病系由结核分枝杆菌感染而引起的一种慢性呼吸传染性疾病,目前为我国常见、高发性疾病。我国结核患者数居世界第二位。有关结核病的诊断技术,尤其是免疫学诊断方面目前已取得较大的进展^[1-2]。但该病的治疗药物发展相对欠缺,现在已有 11 种新药进入临床试验阶段^[3],将会有更多,更新的诊断技术和药物应用于临床治疗。

然而,结核病存在不同于其他疾病特点:渗出、增生、干酪坏死,形成结核结节、液化形成空洞,造成组织器官破坏、毁损。长期以来人们认为这是结核病独特的病理变化,而对于其他细菌在一般情况下不出现或极少出现类似变化的具体机制的解释尚不尽人意。近年研究显示,结核病的特殊病理变化是结核分枝杆菌引起人体免疫应答而引起。在某种意义上说,结核病是机体对结核分枝杆菌感染产生免疫应答紊乱的一种免疫学疾病。结核病免疫中以灭菌为中心的保护性免疫和以组织坏死为特征的病原

表 3 两组患者不良反应情况(例)

组别	例数	不良反应总例数	肝功能异常	皮疹	纳差呕吐	白细胞数下降	嗜睡
治疗组	58	12	5	5	0	1	1
对照组	59	28	15	2	10	1	0
χ^2		9.31	5.83	1.42	10.75	0.0001	1.03
P		< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

学免疫反应的分离是结核病的免疫学本质,对结核病的防治极为重要。结核病患者部分细胞因子分泌失衡,特别是TNF- α 释放过多与结核病一系列代谢和病理改变,如发热、消耗甚至恶病质、病灶坏死液化及空洞形成都有关^[4-8]。因此,寻求一种药物或治疗方法,使结核病免疫应答朝着有利于灭菌方面发展,而避免或减少免疫损害应是目前乃至今后一段时间的攻关课题。

虽然酞咪哌啶酮临床应用时间较长,但其具体作用机制尚不确切,以往该药主要应用于麻疯病、呕吐等治疗,但因其致胎儿畸形作用等临床上已少用。近来研究认为该药具有抗新生血管生成、调节免疫以及细胞因子分泌的作用。另外,已证实其具有抑制TNF- α 释放、镇定安神等作用^[4]。已有报道酞咪哌啶酮应用于多发性骨髓瘤的治疗^[9]。

本研究旨在寻求一种结核病治疗的新方法,以期通过该方法治疗后结核病能够如同其他细菌感染一样,易于治疗且治疗后不留或少留下结核病的诸多病理解剖学方面的损害。部分结核病治疗中常因病情需要使用糖皮质激素,但后者使用过程中有诸多不良反应和禁忌证。因此,寻找一种具有糖皮质激素样有利于炎症控制,又不具有不良反应的药物或方法有着重要的临床意义。

通过本研究的早期使用情况,酞咪哌啶酮与抗结核药物治疗肺结核病疗效较为肯定。使用酞咪哌啶酮后患者对治疗的依从性较好,出现忧虑焦躁情绪、纳差、呕吐等不良反应较少,药物不良反应发生率(12/58) ($P < 0.05$)。两周内痰抗酸杆菌转阴较快且阴转率较高(23/30) ($P < 0.05$)。治疗组患

者胸部X线检查显示,病灶吸收较快、较好,尤其是对肺部以渗出性病变为主的病灶疗效更明显;空洞闭合较快。该药可以作为治疗结核病的常规药物并可减少抗结核药物的不良反应,加快疾病的康复。由于本研究系早期观察结果,需要收集大样本实验和长期随访结果,以进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. Interferon- γ release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J*, 2009, 33(6):1374-1384.
- 2 van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon- γ responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(1):49-58.
- 3 A Zumla, WW Yew. New tool for achieving tuberculosis control: progress and reflexion. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(3):285-286.
- 4 严碧涯, 端木洪瑾主编. 结核病学. 1版. 北京: 北京出版社. 2003:157-158.
- 5 李冰雪, 宝福凯, 柳爱华. 肿瘤坏死因子- α 与结核病关系的研究进展. *中国热带医学*, 2010, 10(3):370-372.
- 6 Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, et al. Immune reconstitution and "unmasking" of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(7):680-685.
- 7 李红, 唐神结. 肺结核患者外周血 sIL-2R、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 的检测及意义. *中国防痨杂志*, 2011, 1(1):65-68.
- 8 漆运, 石志红, 荀超伦. MIF、TNF- α 在肺结核组织中表达和意义的初步探讨. *中国防痨杂志*, 2011, 3(3):23-27.
- 9 杨辉, 于新发, 董维, 等. 酞咪哌啶酮联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效及机制. *临床医学*, 2008, 28(1):23-24.

(收稿日期:2011-08-03)

(本文编辑:孙荣华)

李继瑞, 谢学磊, 魏明, 等. 酞咪哌啶酮和抗结核药物治疗肺结核的近期疗效分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2012, 6(4):344-346.