

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.014

注射用胸腺肽 $\alpha 1$ 联合环丝氨酸治疗耐多药肺结核的临床疗效及对免疫功能的影响

郭 乐¹, 刘 鑫^{2△}

陕西省结核病防治院:1. 结核内科;2. 结核外科, 陕西西安 710010

摘 要:目的 探究注射用胸腺肽 $\alpha 1$ 联合环丝氨酸治疗耐多药肺结核的临床疗效及对免疫功能的影响。
方法 选取 2016 年 7 月至 2018 年 7 月收治的 92 例耐多药肺结核患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 46 例。对照组在常规治疗基础上给予环丝氨酸治疗,观察组在对照组基础上联合注射用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗。比较 2 组患者的不良反应发生情况、痰菌阴转情况、病灶吸收情况、空洞闭合情况、免疫功能指标 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞数目及 $CD4^+/CD8^+$ 比值水平变化情况。**结果** 2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者 1 个疗程结束后的痰菌阴转率、病灶吸收情况、空洞闭合情况及治疗 6、12、18 个月时的痰菌阴转率均优于对照组($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后 2 组患者的 $CD4^+$ T 淋巴细胞数目及 $CD4^+/CD8^+$ 均升高, $CD8^+$ T 淋巴细胞数目均降低($P<0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组患者的 $CD4^+$ T 淋巴细胞数目及 $CD4^+/CD8^+$ 升高, $CD8^+$ T 淋巴细胞数目降低($P<0.05$)。**结论** 注射用胸腺肽 $\alpha 1$ 联合环丝氨酸治疗耐多药肺结核较单独使用环丝氨酸可提高临床疗效,增强患者免疫功能。

关键词:胸腺肽 $\alpha 1$; 环丝氨酸; 耐多药肺结核; 免疫功能

中图法分类号:R521

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2157-04

The clinical effect of thymosin $\alpha 1$ injection combined with cycloserine in the treatment of MDR-TB and its effect on immune function

GUO Le¹, LIU Xin^{2△}

1. Department of Tuberculosis Internal Medicine; 2. Department of Tuberculosis Surgery, Shaanxi Tuberculosis Prevention and Control Institute, Xi'an, Shaanxi 710010, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of thymosin $\alpha 1$ injection combined with cycloserine in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) and its influence on immune function. **Methods** Totally 92 patients with MDR-TB admitted from July 2016 to July 2018 were selected as the study subjects. They were divided into control group and observation group according to random number table method, with 46 cases in each group. The control group was treated with cycloserine on the basis of conventional treatment, and the observation group was treated with thymosin $\alpha 1$ on the basis of the control group. The incidence of adverse reactions, sputum negative transformation, focus absorption, cavity closure, immune function index $CD4^+$, $CD8^+$ T lymphocyte number and $CD4^+/CD8^+$ ratio were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After one course of treatment, The sputum negative conversion rate, focus absorption, cavity closure and sputum negative conversion rate at 6, 12 and 18 months in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the number of $CD4^+$ T lymphocyte and the ratio of $CD4^+/CD8^+$ increased in both groups after treatment, while the number of $CD8^+$ T lymphocyte decreased in both groups ($P<0.05$). After treatment, compared with the control group, the number of $CD4^+$ T lymphocyte and the ratio of $CD4^+/CD8^+$ in the observation group increased, while the number of $CD8^+$ T lymphocyte was decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with cycloserine alone application, thymosin $\alpha 1$ injection combined with cycloserine can improve the clinical efficacy and immune function of patients with MDR-TB.

Key words: thymosin $\alpha 1$; cycloserine; multi-drug resistant tuberculosis; immune function

耐多药肺结核是目前最严重的一种结核病,至少同时对抗结核药物异烟肼和利福平耐药^[1]。该病治疗难度较大,是结核病防治工作的难题,如何有效控

制耐多药结核是临床上亟待解决的问题^[2]。环丝氨酸是一种二线抗结核药物,可有效抑制结核杆菌生长,且不容易产生耐药性,2011 年,世界卫生组织推荐

环丝氨酸作为耐多药肺结核的临床治疗药物^[3]。目前,国内对环丝氨酸与其他药物联用治疗耐多药肺结核的研究相对较少。胸腺肽 α1 作为一种免疫调节药,具有调节和增强机体免疫功能的作用^[4]。本研究主要探究耐多药肺结核患者采用注射用胸腺肽 α1 联合环丝氨酸的治疗效果及对免疫功能的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 7 月至 2018 年 7 月收治的 92 例耐多药肺结核患者作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 46 例。对照组男 27 例,女 19 例;年龄 22~53 岁,平均(37.52±5.31)岁;病程 5 个月至 6 年,平均(3.44±1.12)年。观察组男 25 例,女 21 例;年龄 20~55 岁,平均(36.72±5.43)岁;病程 4 个月至 6 年,平均(3.53±1.27)年。2 组患者的性别、年龄、病程基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有患者均符合《耐药结核病化学治疗指南》关于耐多药肺结核的诊断标准^[5];(2)未使用过本次治疗药物,且药敏试验显示对本研究所用药物均敏感;(3)无其他肺部疾病或消化道病变;(4)无认知功能障碍,能配合完成本次研究;(5)未使用过放化疗等手段止痛。排除标准:(1)广泛耐多药结核病;(2)合并其他免疫系统疾病;(3)有严重心、肝、肾功能障碍;(4)合并脂肪肝或其他肝脏疾病;(5)2 个月内使用过免疫抑制剂。

1.3 治疗方法 2 组患者均接受常规多药抗肺结核治疗方案。即先接受 6 个月注射期:吡嗪酰胺+左氧氟沙星/莫西沙星+阿米卡星/卷曲霉素+丙硫异烟酰胺联合方案治疗;后接受 18 个月非注射期:吡嗪酰胺+左氧氟沙星/莫西沙星+丙硫异烟酰胺联合方案巩固治疗。2 种方案治疗结束共 24 个月,为 1 个疗程。治疗前 2 组患者均接受药敏试验,根据试验结果从左氧氟沙星/莫西沙星、阿米卡星/卷曲霉素中选择适合药物。吡嗪酰胺用药剂量为 1.60 g/d,静脉滴注或肌肉注射;左氧氟沙星用药剂量为 0.75 g/d,静脉滴注;莫西沙星用药剂量为 0.40 g/d,静脉滴注;阿米卡星/卷曲霉素用药剂量为 0.75 g/d,静脉滴注或肌肉注射;丙硫异烟酰胺用药剂量:患者体质量≤50 kg 者 0.50 g/d,体质量>50 kg 者 0.75 g/d。对照组在常规治疗基础上,全疗程接受环丝氨酸(韩国 Dong-A ST Co., Ltd 东亚 ST 株式会社,批号:注册证号 H20140984,规格:每粒 250 mg)治疗,环丝氨酸用药剂量:患者体质量≤50 kg 者 0.50 g/d,体质量>50 kg 者 0.75 g/d。观察组患者在对照组基础上,在前 6 个月给予胸腺肽 α1(辽宁天龙药业有限公司,批号:国药准字 H20003772,规格:每支 5 mg),胸腺肽 α1 用药剂量为 60 mg/d,静脉滴注。2 组患者均连续治疗 1 个疗程,即 24 个月,整个治疗过程中,2 组患者均每天

口服葡醛内酯进行护肝治疗。

1.4 观察指标 (1)观察并比较 2 组患者的不良反应发生情况和痰菌阴转情况。(2)治疗前留取所有患者 3 份痰标本,进行痰涂片抗酸染色,选择性状较好的 2 份培养结核分枝杆菌。注射期每月 1 次,非注射期每 2 月 1 次取患者晨间、夜间 2 份痰标本进行痰涂片培养。用“+”表示痰涂片抗酸杆菌分级,“+”越多菌量越大。(3)比较 2 组患者治疗前后病灶吸收情况及空洞闭合情况。(4)比较 2 组患者治疗前、后免疫功能指标。分别于治疗前、后抽取患者晨起空腹静脉血 3 mL,采用流式细胞仪检测患者外周血中 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞数目的百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 水平,比较 2 组患者治疗前、后细胞免疫功能变化情况。

1.5 疗效评价标准 参照 2005 年中华医学会临床诊断治疗指南疗效制订标准,结合患者痰结核分枝杆菌及胸部 X 线片检查结果进行疗效判定。(1)细菌学检查:阴转为连续 2 个月痰涂片痰菌阴性且不再复阳。(2)影像学检查:病灶相加后所占肺野数计算病变范围。①病灶吸收情况判断。显著吸收:病灶吸收面积≥原病灶面积的 1/2;吸收:病灶吸收面积<原病灶面积 1/2;不变:病灶面积无明显改变;恶化:病灶面积扩大或出现新病灶。吸收有效率(%)=(病灶显著吸收例数+病灶吸收例数)/该组患者例数×100%。②空洞变化情况。闭合:空洞闭合或阻塞闭合;缩小:空洞缩小≥原空洞直径 1/2;不变:空洞缩小或增大<原空洞直径 1/2;增大:空洞增大>原空洞直径 1/2。闭合有效率(%)=(闭合例数+缩小例数)/该组患者数×100%。

1.6 统计学处理 采用统计学软件 SPSS19.0 进行统计分析,组间计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或配对 t 检验;计数资料以频数(n)和率(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应发生率比较 治疗过程中 2 组患者均未发生严重不良反应。观察组 1 例患者出现短暂嗜睡,2 例患者出现肝功能损伤,不良反应发生率为 6.52%;对照组 1 例患者出现恶心、呕吐症状,1 例患者出现肝功能损伤,不良反应发生率为 4.35%;2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 痰菌阴转情况比较 观察组患者在治疗 6、12、18、24 个月时的痰菌阴转率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组痰菌阴转情况比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
对照组	46	15(32.61)	18(39.13)	20(43.48)	24(52.17)	28(60.87)
观察组	46	16(34.78)	31(67.39)	36(78.26)	39(84.78)	43(93.48)
χ^2		0.049	7.379	11.683	11.330	13.883
<i>P</i>		0.825	0.007	0.001	0.001	<0.001

2.3 病灶吸收情况比较 观察组患者在治疗 24 个月时 X 线片结果显示,病灶吸收有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组病灶吸收情况比较[n(%)]						
组别	n	显著吸收	吸收	不变	恶化	有效率
对照组	46	10(21.74)	17(36.96)	15(32.61)	4(8.70)	27(58.70)
观察组	46	20(43.48)	23(50.00)	2(4.35)	1(2.17)	43(93.48)
χ^2		4.946	1.592	12.195	1.903	15.294
P		0.026	0.207	<0.001	0.168	<0.001

2.4 空洞闭合情况比较 观察组患者在治疗 24 个月时空洞闭合有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 免疫功能指标比较 治疗前,2 组患者的免疫功

能指标 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞数目及 CD4⁺/CD8⁺ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,治疗后 2 组患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞数目、CD4⁺/CD8⁺ 均升高,CD8⁺ T 淋巴细胞数目均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前对照组相比,治疗后观察组患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞数目、CD4⁺/CD8⁺ 升高,CD8⁺ T 淋巴细胞数目降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 2 组空洞闭合情况比较[n(%)]						
组别	n	闭合	缩小	不变	增大	有效率
对照组	46	3(6.52)	17(36.96)	15(32.61)	11(23.91)	20(43.48)
观察组	46	18(39.13)	18(39.13)	10(21.74)	0(0.00)	36(78.26)
χ^2		13.883	0.046	1.373	12.494	11.683
P		<0.001	0.830	0.241	<0.001	0.001

表 4 2 组免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	n	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	32.74±4.34	38.42±4.41 ^a	33.37±4.17	29.28±3.41 ^a	1.14±0.36	1.45±0.47 ^a
观察组	46	32.26±4.65	42.53±4.17 ^a	32.74±4.31	27.14±3.52 ^a	1.13±0.35	1.84±0.63 ^a
t		0.512	4.593	0.712	2.962	0.135	3.365
P		0.610	<0.001	0.478	0.004	0.893	0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

耐多药肺结核是全球结核疾病防控工作的难题,一项结核病耐药性基线调查显示,中国肺结核患者结核分枝杆菌总耐药率为 37.79%,耐多药率为 8.32%,形势严峻^[6]。耐多药肺结核在临床上治疗难度大,治愈率低,控制耐多药肺结核发病率的重要手段之一就是采取积极有效的治疗措施治愈耐多药肺结核患者,防止结核分枝杆菌扩散^[7]。环丝氨酸可有效抑制结核分枝杆菌细胞壁的合成,并在一定程度上抑制结核杆菌生长而达到治疗目的,对耐多药肺结核具有良好的预防和治疗作用,且与其他抗结核药物联用不易产生耐药性。早在 1952 年环丝氨酸已用于临床抗结核治疗中,随着吡嗪酰胺、利福平等强抗结核药物问世,环丝氨酸逐渐被取代,随着近年来结核分枝杆菌耐药性的增加,一线抗结核药物利福平等已无法满足治疗效果要求,因近些年对环丝氨酸使用率较低,使其对耐药性肺结核具有高敏感性,从而被再次用于抗结核治疗中。胸腺肽对人体免疫具有良好调节作用,提升机体免疫功能与免疫应答水平,激活抗结核防御机制,改善耐多药肺结核抗结核治疗效果。

本研究采用胸腺肽 α1 联合环丝氨酸治疗耐多药肺结核,结果显示,治疗后 2 组患者的不良反应发生率无明显差异,提示该治疗方案安全性高,患者依从性好。细菌学研究发现,2 组患者在治疗 3 个月后痰

菌阴转率无明显差异,可能与耐多药肺结核患者的治疗过程长、显效时间慢有关。治疗 6、12、18、24 个月时,观察组患者的痰菌阴转率均显著高于对照组,与吴小霞等^[8]研究结果一致。影像学研究发现,1 个疗程结束后,观察组患者的病灶吸收有效率及空洞闭合,有效率均高于对照组,提示胸腺肽 α1 联合环丝氨酸治疗耐多药肺结核患者在促使患者痰菌阴转、病灶吸收及空洞闭合方面具有显著优势,从而有效缩短疾病传染期,削弱结核菌的传染性,尽早控制传染源。

肺结核病情发展与机体免疫功能紊乱密切相关,大多数耐多药肺结核患者存在免疫功能降低情况。T 淋巴细胞亚群是参与机体免疫调节的主要细胞亚群,是机体细胞免疫功能的直接体现,CD4⁺/CD8⁺ 下降是肺结核 T 淋巴细胞亚群特征^[9]。本研究结果显示,治疗后 2 组患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞数目、CD4⁺/CD8⁺ 升高,CD8⁺ T 淋巴细胞数目降低,观察组效果显著,提示胸腺肽 α1 联合环丝氨酸联合治疗耐多药肺结核患者更能改善患者免疫功能,增强机体免疫力,促进患者恢复。

综上所述,腺肽 α1 联合环丝氨酸联合治疗耐多药肺结核患者能促进痰菌阴转、病灶吸收及空洞闭合从而缩短传染期,提高临床疗效,安全性好,同时还能增强机体免疫功能,是治疗耐多药肺结核的不错选择。但由于本研究选取的病例较少,(下转第 2163 页)

在中介和耐药假性增高的问题,这是由四环素类药物的化学性决定的;(2)此次研究的菌株数量比较少,可能存在随机误差。因此,为了结果的准确性,应该扩大研究菌株的数量。同时,有资料表明,米诺环素对人体的伤害性较大,临床用此药应当慎重^[14]。左氧氟沙星由于 2017 年 CLSI 取消了纸片扩散法的折点,所以只能测定其 MIC 值。头孢他啶尽管纸片扩散法 MI 略高,为 12.9%,但是 MIC₅₀、敏感性、CA 和误差比较小,可能是标本量比较少的原因,存在随机误差。头孢哌酮/舒巴坦的 CA<90.0%,与茅国峰等^[13]研究结果一致,头孢哌酮/舒巴坦的 ME>3.0%,MI>10.0%,可能与没有具体的 CLSI 折点有关。

综上所述,临床上有洋葱伯克霍尔德菌感染者,E-test 法、纸片扩散法检测洋葱伯克霍尔德菌体外药敏试验结果显示,不同的方法检测可能存在不同的误差,应合理选择药敏检测方法,以确保结果的准确性。

参考文献

- [1] DEVANGA-RAGUPATHI N K, VEERARAGHAVAN B. Accurate identification and epidemiological characterization of Burkholderia cepacia complex: an update[J]. Ann Clin Microbiol Antim, 2019, 18(1):7.
- [2] RHODES K A, SCHWEIZER H P. Antibiotic resistance in Burkholderia species[J]. Drug Resist Update, 2016, 28(9):82-90.
- [3] DREVINEK P, MAHENTHIRALINGAM E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(7):821-830.
- [4] Clinica and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-third informational supplement: M100-S27 [S]. Wayne, PA: USA, CLSI, 2017:46.
- [5] BAYLAN O. An opportunistic pathogen frequently isolated from immunocompromised patients: burkholderia cepacia complex[J]. Mikrobiyol Bul, 2012, 46(2):304-318.

(上接第 2159 页)

可能影响结果的准确性及全面性,未来仍需大样本临床研究加以验证。

参考文献

- [1] 林武振. 环丝氨酸联合胸腺肽对耐多药肺结核患者痰菌阴转及细胞免疫功能的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(22):4234-4236.
- [2] BROUQUI P, QUENARD F, DRANCOURT M. Old antibiotics for emerging multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB) [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(5):554-557.
- [3] SARAF G, AKSHATA J S, KURUTHUKULANGARA S, et al. Cycloserine induced delirium during treatment of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) [J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2015, 64(2):449-451.
- [4] 杨俭, 邱文超, 郭苏珊, 等. 环丝氨酸联合胸腺肽方案治疗耐多药肺结核的效果[J]. 心电图杂志, 2018, 7(1):59-61.

- [5] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2010 年) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011:1-58.
- [6] ZUMLA A, GEORGE A, SHARMA V, et al. The WHO 2014 global tuberculosis report-further to go[J]. Lancet Glob Health, 2015, 3(1):10-12.
- [7] NUNN A J, RUSEN I, VAN DEUN A, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2014, 15(1):353.
- [8] 吴小霞, 辛朝雄, 杨俭, 等. 环丝氨酸联合胸腺肽干预耐多药肺结核研究[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(7):936-939.
- [9] 李丹, 杜德兵, 肖春桥, 等. 结核丸辅助治疗耐多药肺结核的临床疗效观察及免疫功能影响[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(32):70-74.

(收稿日期:2019-12-15 修回日期:2020-04-10)

- [5] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2010 年) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011:1-58.
- [6] ZUMLA A, GEORGE A, SHARMA V, et al. The WHO 2014 global tuberculosis report-further to go[J]. Lancet Glob Health, 2015, 3(1):10-12.
- [7] NUNN A J, RUSEN I, VAN DEUN A, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2014, 15(1):353.
- [8] 吴小霞, 辛朝雄, 杨俭, 等. 环丝氨酸联合胸腺肽干预耐多药肺结核研究[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(7):936-939.
- [9] 李丹, 杜德兵, 肖春桥, 等. 结核丸辅助治疗耐多药肺结核的临床疗效观察及免疫功能影响[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(32):70-74.

(收稿日期:2019-12-08 修回日期:2020-04-18)