

利奈唑胺治疗广泛耐药肺结核患者的临床研究

郭晓红

(六盘水市第三人民医院结核科, 贵州 六盘水 553001)

摘要: **目的** 探讨利奈唑胺对广泛耐药肺结核患者炎性因子水平的影响与安全性。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 1 月六盘水市第三人民医院收治的 60 例广泛耐药肺结核患者的临床资料, 依据治疗方法不同分为常规化疗组 (30 例) 和利奈唑胺组 (30 例)。常规化疗组患者采用常规化疗 [2HRZS(E)/4HR 方案 (其中 H、R、Z、S、E 分别为异烟肼片、利福平胶囊、吡嗪酰胺片、注射用硫酸链霉素、盐酸乙胺丁醇片)] 治疗, 利奈唑胺组患者在此基础上联合应用利奈唑胺治疗, 两组患者均治疗 4~10 个月, 并随访 1 年。比较两组患者症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及临床疗效起效时间, 治疗前、治疗 1 个月后血清炎性因子水平的变化及治疗期间相关不良反应发生情况。**结果** 利奈唑胺组患者症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及痰定量聚合酶链式反应 (PCR) 转阴、痰结核分枝杆菌转阴、抗酸染色涂片转阴时间均显著短于常规化疗组; 治疗 1 个月后两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均显著高于治疗前, 且利奈唑胺组显著高于常规化疗组; 血清白细胞介素-2 (IL-2) 水平均显著低于治疗前, 且利奈唑胺组显著低于常规化疗组 (均 $P < 0.05$); 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 奈唑胺联合常规化疗治疗广泛耐药肺结核可调节血清 TNF- α 、IL-2 水平, 抑制患者炎症反应, 同时有效改善患者临床症状, 缩短痰菌转阴时间, 具有较好的临床疗效, 且安全性良好。

关键词: 广泛耐药肺结核; 利奈唑胺; 炎性因子

中图分类号: R521

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0040.04

广泛耐药肺结核是指结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外实验证实, 除对异烟肼、利福平同时耐药外, 还对氟喹诺酮类药物、三种二线抗结核药物, 包括卷曲霉素、卡那霉素及阿米卡星中的至少一种耐药, 耐多药结核病主要来源于复治失败或复治的慢性患者。目前尚缺乏有效的治疗药物, 广泛耐药肺结核患者病情进展速度快, 采

用常规化疗临床治疗效果欠佳, 预后较差。利奈唑胺属于一种恶唑烷酮类抗菌药物, 临床上多用于治疗耐万古霉素所致感染, 且取得了较好的效果^[1]。近年来, 相关研究表明, 利奈唑胺对耐药菌株的抗菌活性较为强大, 抗结核分枝杆菌作用良好^[2]。基于此, 本研究重点探讨了利奈唑胺对广泛耐药肺结核患者炎性因子水平的影响与安全性, 现

作者简介: 郭晓红, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 耐药结核。

炎症反应。

综上, 对慢性阻塞性肺疾病患者采取噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗, 可缓解临床症状, 改善呼吸功能, 且具有降低机体内炎性因子水平的作用, 治疗效果较为理想, 值得临床进一步推广与应用。

参考文献

[1] 区健民, 祝小林, 张强, 等. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂与氨茶碱片治疗缓解期慢性阻塞性肺疾病的疗效对比 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(4): 575-578.

[2] 刘颖, 薄晓霞, 张亚娟. 布地奈德福莫特罗、噻托溴铵、家庭无创正压通气对慢性阻塞性肺疾病患者影响的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1394-1397.

[3] 杨念念. 慢性阻塞性肺疾病防治指南 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2012: 234-236.

[4] 庞才双, 龙虹羽, 吴艳秋, 等. CAT 评分在慢性阻塞性肺疾病中的临床应用 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(12): 2173-2176.

[5] 陈浩, 王莹. 圣乔治呼吸问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值 [J]. 安徽医学, 2014, 35(8): 1052-1054.

[6] 王万征, 安军. 噻托溴铵对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者临床疗效及相关血清标志物水平的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(5): 358-360.

[7] 王艳, 史玉红, 李圣, 等. 沙美特罗联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者血清 MMP-2、MMP-9 及 IL-8 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 145-147, 165.

[8] 史东明, 赵德军, 王霞, 等. 噻托溴铵粉吸入剂联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病患者炎性因子水平的影响 [J]. 中国临床药学杂志, 2020, 29(6): 410-414.

[9] 余霓雯, 王玉婷. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的疗效及血清 TGF- β 、MMP-9、TIMP-1 水平的影响 [J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 183-186.

[10] 张龙, 许伟, 黄崇健. 沙丁胺醇与噻托溴铵联合治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能和呼吸动力学的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(1): 37-41.

报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 1 月六盘水市第三人民医院收治的 60 例广泛耐药肺结核患者的临床资料,依据治疗方法不同分为常规化疗组(30 例)和利奈唑胺组(30 例)。常规化疗组患者中男性 21 例,女性 9 例;年龄 17~66 岁,平均(44.31±7.51)岁;病程 1~8 年,平均(4.93±1.25)年;病变部位:左肺 11 例,右肺 10 例,双肺 9 例。利奈唑胺组患者中男性 20 例,女性 10 例;年龄 18~67 岁,平均(45.22±7.81)岁;病程 2~9 年,平均(5.01±1.25)年;病变部位:左肺 12 例,右肺 11 例,双肺 7 例。将两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可进行对比分析。诊断标准:参照《肺结核的诊断和治疗指南》^[3]中的相关诊断标准。纳入标准:符合上述诊断标准者;痰培养结核分枝杆菌阳性者;胸片检查均发现有结核病灶存在者;均经药敏实验验证符合广泛耐药肺结核的诊断标准,至少对一线抗结核药物中利福平、异烟肼耐药,且对阿米卡星、卡那霉素等注射类药物及莫西沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星类氟喹诺酮类药物耐药者。排除标准:合并肿瘤患者;有造血系统疾病者;存在严重心脑血管疾病者等。本研究在六盘水市第三人民医院医学伦理委员会审核批准下实施。

1.2 治疗方法 常规化疗组患者依据药敏实验结果、患者用药史对其应用大剂量化疗药物,采用 2HRZS(E)/4HR 方案,其中 H、R、Z、S、E 分别为异烟肼片(沈阳红旗制药有限公司,国药准字 H21022350,规格:0.1 g/片)、利福平胶囊[远大医药(中国)有限公司,国药准字 H42021921,规格:0.15 g/粒)、吡嗪酰胺片(上海新黄河制药有限公司,国药准字 H31020136,规格:0.25 g/片)、注射用硫酸链霉素[华北制药股份有限公司,国药准字 H13020651,规格:0.75 g(75 万 U)/支]、盐酸乙胺丁醇片(江苏国丹生物制药股份有限公司,国药准字 H32024892,规格:0.25 g/片),给予患者口服 0.3 g H+0.45 g R+1.5 g Z 治疗,1 次/d,并给予患者肌肉注射 0.75 g S,1 次/d。如果患者无法耐受 S,则给予口服 0.75 g E,1 次/d。利奈唑胺组患者在常规化疗组的治疗基础上静脉滴注 600 mg 利奈唑胺葡萄糖注射液(湖南科伦制药有限公司,国药准字 H20193305,规格:300 mL:利奈唑胺 600 mg 与葡萄糖 13.7 g)治疗,2 次/d,连续治疗 1~2 个月,治疗期间对患者的耐药性与不良反应发生情况进行密切观察,加强期(治疗 1~2 个月)后将利奈唑胺静脉滴注频率降低至 1 次/d 或改为口服利奈唑胺片(重庆华邦制药有限公司,国药准字 H20193189,规格:0.6 g/片),0.6 g/次,1 次/d,巩固治

疗。两组患者均治疗 4~10 个月,并随访 1 年。

1.3 观察指标 ①随访 1 年后对患者进行胸片、CT、痰结核分枝杆菌检查,比较两组患者症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及临床疗效起效时间,临床疗效评定包括痰定量聚合酶链式反应(PCR)转阴、痰结核分枝杆菌转阴、抗酸染色涂片转阴时间。②炎性因子水平,分别于治疗前、治疗 1 个月后抽取两组患者空腹静脉血 5 mL,离心(转速:3 000 r/min,时间:10 min)后取血清,采用酶联免疫吸附实验法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)水平。③比较两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括呕吐腹泻、皮疹瘙痒、肝功能异常、低血压、头痛、贫血等。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用[例(%)]表示,行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及临床疗效起效时间 利奈唑胺组患者症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及痰定量 PCR 转阴、痰结核分枝杆菌转阴、抗酸染色涂片转阴时间均显著短于常规化疗组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及临床疗效起效时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	例数	症状改善时间	空洞闭合时间	病灶吸收时间
常规化疗组	30	15.52±2.36	127.33±20.57	87.22±10.59
利奈唑胺组	30	2.41±0.75	65.34±10.28	69.21±10.40
t 值		28.997	14.765	6.646
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	痰定量 PCR 转阴时间	痰结核分枝杆菌转阴时间	抗酸染色涂片转阴时间
常规化疗组	30	61.34±10.55	87.42±10.57	65.64±10.49
利奈唑胺组	30	30.53±5.36	42.01±7.28	35.53±5.60
t 值		14.261	19.379	13.869
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 血清炎性因子水平 治疗 1 个月后两组患者血清 TNF- α 水平均显著高于治疗前,且利奈唑胺组显著高于常规化疗组;血清 IL-2 水平均显著低于治疗前,且利奈唑胺组显著低于常规化疗组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 不良反应 两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

广泛耐药肺结核在耐药结核病中最为严重,同时缺乏有效的治疗药物,临床疗效较差,患者死亡率较高,对人类健康造成了严重危害。近年来,广泛耐药肺结核的流行

表2 两组患者血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	TNF- α		IL-2	
		治疗前	治疗1个月后	治疗前	治疗1个月后
常规化疗组	30	96.62 \pm 9.66	116.23 \pm 9.57*	8.62 \pm 1.49	6.53 \pm 1.46*
利奈唑胺组	30	96.21 \pm 9.55	136.74 \pm 9.58*	8.51 \pm 1.30	4.14 \pm 1.95*
<i>t</i> 值		0.165	8.296	0.305	5.374
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比, * $P < 0.05$ 。TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-2: 白细胞介素-2。

与传播在日益广泛应用的抗菌药物作用下逐渐增多,并有蔓延的态势,已成为临床重点关注的问题。由于广泛耐药肺结核患者多耐药于利福平、异烟肼等主要一线抗结核药物,同时,患者的依从性较差,缺乏规范化的临床治疗方案等,因此难以达到令人满意的治疗效果^[4]。

利奈唑胺属于一种新型恶唑烷酮类抗菌药物,对大部分革兰阳性致病菌均具有良好的抗菌活性,通常情况下,和其他抗菌药物无交叉耐药,主要在屎肠球菌(耐万古霉素)与金黄色葡萄球菌(耐甲氧西林)引发的感染中被广泛应用,其抗结核分枝杆菌作用良好,对广泛耐药结核病的抗菌活性较强^[5]。利奈唑胺能够阻止功能性70S始动复合物形成,途径为结合23S核糖体RNA(结核分枝杆菌核糖体50S亚基)上的位点,从而对细菌蛋白质合成进行抑制。对耐药菌株、敏感菌株来说,最低抑菌浓度的利奈唑胺抗菌活性相同;同时,对快速增殖期、静止期的病菌来说,利奈唑胺均具有抗菌作用^[6]。相关研究表明,利奈唑胺对结核分枝杆菌的防突变浓度MPC50、MPC90、药时曲线面积分别为0.6 mg/L、1.2 mg/L、140.3 mg/(h·L),认为结核分枝杆菌对利奈唑胺很难产生耐药性^[7]。由于利奈唑胺价格昂贵,同时需要长期应用于耐药结核病治疗中,现阶段还没有大规模应用,因此临床应积极研究其疗效与安全性。

傅品详等^[8]采用利奈唑胺联合常规化疗治疗65例广泛耐药结核病患者,于治疗6个月后评估临床效果,发现治疗6个月后患者临床症状显著改善,影像学检查发现结核病灶吸收或好转,痰培养结核分枝杆菌转阴,发生不良反应15例。本研究结果表明,利奈唑胺组患者症状改善、空洞闭合、病灶吸收时间及痰定量PCR转阴、痰结核分枝杆菌转阴、抗酸染色涂片转阴时间均显著短于常规化疗

组,与上述研究结果基本相符,说明在广泛耐药肺结核的治疗中,利奈唑胺治疗能够以较快的速度缓解或消除患者的临床症状,为结核病灶吸收提供有利条件,可加快空洞闭合、痰菌转阴速度,具有显著的临床疗效^[9]。血清IL-2属趋化因子家族,其参与免疫反应并抵抗病毒感染,患者药物治疗会抑制结核病毒的生长,从而使血清IL-2水平下降;血清TNF- α 是一种能使多种肿瘤发生出血性坏死的物质,当患者服用相应药物后可刺激肿瘤坏死因子的增生,使其浓度上升^[10]。本研究结果表明,治疗1个月后利奈唑胺组患者血清TNF- α 水平显著高于常规化疗组,血清IL-2水平显著低于常规化疗组,说明在广泛耐药肺结核的治疗中,利奈唑胺治疗可通过抑制细菌mRNA同核糖体结合,阻碍细菌蛋白质合成,使细菌发生变性坏死,阻碍结核分枝杆菌的活动,将活动性病灶局限于该部位并逐渐吸收,减少机体内结核分枝杆菌的数量,调控血清IL-2、TNF- α 因子水平,抑制炎症反应,来改善广泛耐药肺结核患者的临床症状^[11]。

利奈唑胺长期使用存在较多的不良反应,其不良反应有乳酸酸中毒,常表现为患者出现恶心、呕吐、腹泻等症状,因此在用药时需监测血液中碳酸氢盐水平;视神经和周围神经病变,视神经病变主要表现为视力模糊、视野缺损,周围神经病变表现为四肢麻木、疼痛,这些症状一般多轻微,停药后可恢复,如果严重时则不可逆;骨髓抑制,表现为贫血和血小板减少,也可出现白细胞减少,此时可加用维生素B₆,会使症状缓解,严重者则需停药;长期使用会出现真菌感染,表现为口腔、阴道及皮肤的念珠菌感染,还可出现伪膜性肠炎、5-羟色胺综合征的临床表现,患者出现烦躁不安、心跳加快、血压升高等症状,此时需暂时停药。通常情况下,这些不良反应经对症处理或减药、停药后会消失,不会引发严重后果。本研究结果表明,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义,说明利奈唑胺在广泛耐药肺结核的治疗中存在较多的不良反应,但只要严密观察并及时处理,通常情况下不会影响患者治疗。从总体上来说,在广泛耐药肺结核的治疗中,利奈唑胺能够发挥积极的作用,但其用药方法与最佳应用剂量仍需进一步明确。

综上,利奈唑胺联合常规化疗治疗广泛耐药肺结核可通过调控血清TNF- α 、IL-2水平,抑制患者炎症反应,同

表3 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	呕吐腹泻	皮疹瘙痒	肝功能异常	低血压	头痛	贫血	总发生
常规化疗组	30	6(20.00)	4(13.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	12(40.00)
利奈唑胺组	30	5(16.67)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	13(43.33)
χ^2 值								0.069
<i>P</i> 值								>0.05

内镜黏膜下剥离术治疗胃肠道间质瘤患者的临床研究

贾珊珊, 宋炳慧, 赵凌泰, 张继东

(齐齐哈尔市第一医院消化内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161005)

摘要: **目的** 研究内镜黏膜下剥离术对胃肠道间质瘤患者免疫功能与胃肠激素水平的影响。**方法** 回顾性分析 2018 年 10 月至 2019 年 10 月齐齐哈尔市第一医院收治的 100 例胃肠道间质瘤患者的临床资料, 按照手术方法的不同将其分为 A 组 (50 例) 和 B 组 (50 例)。A 组患者接受常规外科手术治疗, B 组患者接受内镜黏膜下剥离术治疗, 两组患者均于术后定期随访 12 个月。比较两组患者手术相关指标, 术前、术后 3 d 免疫功能指标和胃肠激素水平及术后并发症发生情况。**结果** B 组患者手术时间、住院时间及术后进食时间均显著短于 A 组, 住院费用显著少于 A 组; 与术前比, 术后 3 d 两组患者血清胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS) 及外周静脉血 CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著降低, 而 B 组均显著高于 A 组; 术后 3 d 两组患者外周静脉血 CD8⁺ 百分比均显著升高, 而 B 组显著低于 A 组 (均 $P < 0.05$); 两组患者并发症总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 与常规外科手术相比, 内镜黏膜下剥离术可有效缩短胃肠道间质瘤患者的手术时间与住院时间, 减少住院费用, 同时可减轻对患者免疫功能与胃肠道激素水平的影响, 进而促进患者术后康复, 且安全性良好。

关键词: 胃肠道间质瘤; 内镜黏膜下剥离术; 胃肠激素; 免疫功能

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0043.04

胃肠道间质瘤是临床上较为常见的胃肠道肿瘤, 其起源于胃肠道间叶组织, 多发于中老年群体, 患者临床多表现为胃肠道出血、吞咽困难、腹痛等。如不及时治疗, 随着病情的加重可发生肿瘤转移, 严重威胁患者生命安全。目前, 临床上主要有介入性药物治疗、手术等不同的治疗方式。常规外科手术作为主要的治疗手段, 其可有效切除病灶并延长生存时间, 但手术操作过程中可对患者造成较大范围的创伤, 进而不利于患者术后恢复^[1]。内镜黏膜

下剥离术是近年来出现的一种新型治疗手段, 其主要通过在内镜的辅助下将病变的黏膜组织进行完整剥离, 具有微创、肿物切除效果佳及远期复发概率低等优点, 临床上多用于治疗表浅的胃、食管、结直肠病变^[2]。本研究旨在探讨内镜黏膜下剥离术对胃肠道间质瘤患者免疫功能与胃肠激素水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 10 月至 2019 年 10

作者简介: 贾珊珊, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 消化内科疾病的治疗。

时有效改善患者临床症状, 缩短痰菌阴转时间, 临床疗效较好, 且不增加不良反应, 但其应用方法与剂量需要相关医学学者进一步研究与探讨。

参考文献

[1] 唐晓林, 赵紫平. 利奈唑胺治疗耐药肺结核对患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(23): 3919-3921.
[2] 刘丹. 利奈唑胺治疗耐药结核病的临床疗效和安全性分析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(12): 111-112.
[3] 中华医学会结核病学分会. 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.
[4] 张冰, 姜彦楠, 姜兰. 利奈唑胺联合标准方案治疗耐药结核病患者效果 [J]. 中国民康医学, 2020, 32(16): 52-54.
[5] 聂文娟, 王庆枫, 周文强, 等. 利奈唑胺治疗耐药结核病的有效性和安全性分析 [J]. 中国医刊, 2020, 55(8): 891-894.
[6] 王爱民, 王小军, 董雪松. 利奈唑胺联合常规化疗治疗广泛耐

药肺结核的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1652-1656.

[7] 邓飞, 王勇. 利奈唑胺对耐药肺结核患者血清降钙素原、红细胞沉降率及 C-反应蛋白的影响 [J]. 四川医学, 2018, 39(7): 801-804.
[8] 傅品祥, 吕清莲. 利奈唑胺治疗耐药结核病的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(34): 131-133.
[9] 何飞歌, 吕海珍. 利奈唑胺治疗耐药多药肺结核的临床效果及其对血清 Pgp、GST π 水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(6): 30-32.
[10] 程俊伟, 王杰, 郁春要. 补肺养阴方联合利奈唑胺对复治肺结核患者呼吸功能, 炎症因子及 B, T 淋巴细胞衰减子的影响 [J]. 广东医学, 2020, 41(5): 515-519.
[11] 沈小波, 李四清. 百合固金汤联合抗结核西药对肺结核患者 IL-2、IL-6 和 TNF- α 水平的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(2): 190-192.