

利福喷丁与利福平治疗肺结核的临床疗效对比

周三毛

(老河口市第一医院感染性疾病科, 湖北 襄阳 441800)

【摘要】目的 探究利福喷丁与利福平在治疗肺结核中的应用价值, 以及对患者的肝功能、炎症指标的影响。**方法** 选取老河口市第一医院 2021 年 10 月至 2022 年 4 月收治的 120 例肺结核患者, 按随机数字表法分为两组, 各 60 例。两组患者均口服盐酸乙胺丁醇片、吡嗪酰胺片、异烟肼片进行常规治疗, 对照组患者在常规治疗基础上使用利福平治疗, 试验组患者在常规治疗基础上使用利福喷丁治疗, 两组患者均连续治疗 6 个月。比较两组患者治疗效果、症状消失时间, 治疗前后肝功能指标、炎症因子水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 试验组患者总有效率高于对照组, 发热、咳嗽、湿啰音消失时间均短于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 水平均升高, 但试验组低于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清白细胞介素 -6、白细胞介素 -17、肿瘤坏死因子 - α 水平均降低, 且试验组低于对照组; 试验组不良反应总发生率低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 肺结核患者经常规治疗后应用利福喷丁的疗效优于应用利福平治疗, 其对患者肝功能影响更小, 可有效缓解炎症反应, 且不良反应更少, 安全性更高。

【关键词】 肺结核; 利福平; 利福喷丁; 肝功能; 炎症反应

【中图分类号】 R521

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.16.0040.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.16.014

肺结核是由人体肺部感染结核分枝杆菌引起的一种慢性传染病, 是结核病中最常见的一种。典型肺结核起病较缓, 病程较长, 常见症状有低热、乏力、食欲不振、咳嗽及咯血等, 患者感染结核分枝杆菌后不仅会损伤到肺部, 还会累及胸膜、脑膜、关节及肠胃等器官, 严重影响身体健康和生活质量。临床上对于肺结核的治疗常以“消灭结核分枝杆菌、促进患者恢复”为原则, 首选利福霉素类药物联合吡嗪酰胺、异烟肼、乙胺丁醇等其他种类抗结核药物治疗。利福平是利福霉素类药物, 治疗肺结核具有一定的疗效, 但其半衰期比较短, 还会产生肝脏毒性, 临床应用中存在局限性^[1]。利福喷丁为利福平的环式基衍生物, 是一种新型广谱抗菌药物, 有较强抑菌和杀菌作用^[2]。本研究旨在探讨利福喷丁与利福平在治疗肺结核中的应用价值, 以及对患者的肝功能、炎症指标的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取老河口市第一医院 2021 年 10 月至 2022 年 4 月收治的 120 例肺结核患者, 按随机数字表法分为两组, 各 60 例。对照组患者中男性 30 例, 女性 30 例; 年龄 27~68 岁, 平均 (47.52±5.20) 岁; 体质量 50~77 kg, 平均 (63.50±5.15) kg; 病程 3~6 个月, 平均 (4.50±0.12) 个月。试验组患者中男性 31 例, 女性 29 例; 年龄 25~70 岁, 平均 (47.50±5.18) 岁; 体质量

48~78 kg, 平均 (63.00±5.13) kg; 病程 4~5 个月, 平均 (4.50±0.13) 个月。两组患者一般资料 (性别、年龄、体质量、病程) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入指标: ①符合《实用肺结核诊疗学》^[3] 中肺结核诊断标准; ②痰培养分枝杆菌阳性, 结核菌素试验显示强阳性; ③无肝肾功能异常; ④无消化系统疾病。排除标准: ①对研究使用药品有过敏反应; ②有血液系统或神经系统疾病; ③合并恶性肿瘤。本研究经老河口市第一医院医学伦理委员会批准实施, 且所有肺结核患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者强化期口服乙胺丁醇片 (华北制药河北华诺有限公司, 国药准字 H13020809, 规格: 0.25 g/片)、吡嗪酰胺片 (广东华南药业集团有限公司, 国药准字 H44020761, 规格: 0.25 g/片)、异烟肼片 (云鹏医药集团有限公司, 国药准字 H34021587, 规格: 0.1 g/片)、利福平胶囊 (特一药业集团股份有限公司, 国药准字 H44021113, 规格: 0.15 g/粒) 治疗, 盐酸乙胺丁醇片 0.75 g/次, 吡嗪酰胺片 1.5 g/次, 异烟肼片 0.3 g/次, 利福平胶囊 0.45 g/次, 均 1 次/d, 连续治疗 2 个月。巩固期口服异烟肼 0.3 g/d, 利福平 0.45 g/d, 均 1 次/d, 连续治疗 4 个月。试验组患者强化期口服盐酸乙胺丁醇片、吡嗪酰胺片、异烟肼片治疗 (服用剂量与频次同对照组), 并增加利福喷丁胶囊 (四川明欣药业有限责任公司, 国药准字 H10840004, 规格: 0.15 g/粒) 治疗,

作者简介: 周三毛, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 传染病的诊疗。

0.6 g/次,2次/周,连续治疗2个月。巩固期口服异烟肼 0.3 g/次,1次/d,利福喷丁胶囊 0.6 g/次,2次/周,连续治疗4个月。两组患者治疗周期均为6个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。参照《肺结核诊断和治疗指南》^[4]拟定疗效评估标准,显效:治疗后,患者胸部X线检查结果显示病变完全消失,痰涂呈阴性且空洞闭合;有效:治疗后,病变基本消失,痰涂呈阴性且空洞闭合或缩小;无效:治疗后,临床症状及体征无好转,甚至加重,痰液检查结果阳性,空洞无变化或扩大。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。②症状消失时间。比较两组患者发热、咳嗽、湿啰音消失时间。③肝功能指标。于治疗前后采集两组患者空腹静脉血5 mL,进行离心处理(3 000 r/min,15 min)取血清,使用全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BS-2000)检测两组患者谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)水平。④炎症因子。于治疗前后使用酶联免疫吸附法检测两组患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-17、肿瘤坏死因子- α 水平(采血与血清制备方法同③)。⑤不良反应发生情况。比较两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括皮疹、疲劳、胃肠道反应、白细胞减少。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料均经S-W法检验证实符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检

验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 试验组患者治疗后临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者症状消失时间比较 试验组患者发热、咳嗽、湿啰音消失时间均短于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

表2 两组患者症状消失时间比较(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	发热消失时间	咳嗽消失时间	湿啰音消失时间
对照组	60	38.79±10.02	38.46±10.25	42.46±10.46
试验组	60	25.65±3.16	26.98±3.78	26.68±3.02
t 值		9.688	8.140	11.227
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者肝功能指标比较 与治疗前比,治疗后两组患者ALT、AST、ALP水平均升高,但试验组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者炎症因子水平比较 与治疗前比,治疗后两组患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-17、肿瘤坏死因子- α 水平均降低,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 对照组患者发生3例皮疹,4例疲劳,2例胃肠道反应,3例白细胞减少,总

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	28(46.67)	19(31.67)	13(21.67)	47(78.33)
试验组	60	37(61.67)	20(33.33)	3(5.00)	57(95.00)
χ^2 值					7.212
P 值					<0.05

表3 两组患者肝功能指标比较(U/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT		AST		ALP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	27.58±8.59	58.30±7.64*	24.10±3.56	51.56±5.89*	67.83±3.65	122.45±11.27*
试验组	60	27.58±8.58	42.58±5.64*	24.15±3.58	39.65±4.58*	66.42±4.37	105.45±10.78*
t 值		0.000	12.823	0.077	12.365	1.918	8.444
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。ALT:谷氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;ALP:碱性磷酸酶。

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	白细胞介素-6(pg/mL)		白细胞介素-17(pg/mL)		肿瘤坏死因子- α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	56.68±5.46	17.56±3.58*	67.68±3.45	18.42±2.42*	16.58±2.56	10.23±1.02*
试验组	60	56.66±5.40	10.25±2.54*	68.43±5.34	14.43±3.32*	16.59±2.55	6.65±1.05*
t 值		0.020	12.900	0.914	7.523	0.021	18.943
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。

发生率为 20.00% (12/60); 试验组患者发生 1 例皮疹, 1 例胃肠道反应, 2 例白细胞减少, 总发生率为 6.67% (4/60)。两组比较, 试验组不良反应总发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.615, P<0.05$)。

3 讨论

近些年我国肺结核发病率和死亡率呈升高的趋势, 目前肺结核疾病已对人民群众的身体健康造成严重的威胁, 是社会公共卫生防治工作的重点^[5]。肺结核的发病原因较为明确, 即由结核分枝杆菌感染引起。有研究显示, 该病多发于免疫能力低下、生长环境恶劣及长期吸入粉尘等引起的慢性疾病群体中, 这是因为该类群体的抵抗能力都较弱, 同时结核分枝杆菌好生长在血流与氧气丰富的部位, 所以其在患者的肺部会大量繁殖, 故而引发疾病^[6]。

化学治疗是肺结核最主要的基础治疗手段, 常用药物包括异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等, 虽然药物种类较多, 能够控制患者肺部结核分枝杆菌的繁殖, 暂时缓解患者的临床症状, 但是患者长期使用部分药物会产生耐药性, 且用药周期和剂量较大, 部分患者会产生抵触心理。利福平和利福喷丁均为治疗肺结核的常见利福霉素抗生素, 但利福平的耐药菌株却不断增加, 导致其治疗效果受到严重影响, 而利福喷丁和利福平的抗菌谱十分相似, 对于结核杆菌、金黄色葡萄球菌、衣原体等具有较好的治疗作用^[7]。本研究中, 试验组治疗总有效率高于对照组, 发热、咳嗽、湿啰音消失时间均短于对照组, 提示与利福平相比, 利福喷丁治疗肺结核的效果更优, 可以有效改善患者的临床症状。究其原因在于, 利福平可通过患者的肝脏代谢, 患者长期使用会产生一定的耐药性, 降低治疗效果, 且半衰期短, 需要每天进行给药, 对结核分枝杆菌的作用缓慢且欠佳^[8]。而利福喷丁属于抗生素药物, 主要成分为利福霉素, 具有较强的杀菌灭菌作用, 半衰期较长, 作用时间较长, 对患者的作用较为持久^[9]。

本研究中, 与治疗前比, 治疗后两组患者 ALT、AST、ALP 水平均升高, 但试验组低于对照组; 试验组不良反应总发生率低于对照组, 提示与利福平相比, 利福喷丁对肺结核患者的肝功能影响较小, 安全性更高。利福平是需要经过肝脏进行去乙酰化作用, 从而达到灭菌作用, 具有一定的肝毒性, 易导致患者肝功能障碍, 而利福喷丁可与患者体内的蛋白质结合, 发挥广谱抗生素作用, 在体内蓄积量较少, 能够有效使患者的血药浓度保持在正常水平, 进而能够促进肺部病灶快速被吸收, 引发的不良反应较少; 同时, 利福喷丁属于利福平的衍生物, 药物对患者肝脏的不良影响较少^[10]。

白细胞介素 -6 可以诱导炎症细胞的活化和迁移, 其

水平升高, 能够促进肺结核患者机体发生炎症反应。白细胞介素 -17 可以促进 T 细胞的激活和刺激上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞产生多种细胞因子, 从而导致炎症的产生。肿瘤坏死因子 - α 属可以协同调节其他细胞因子的产生、细胞存活和死亡来协调组织的稳态。当患者感染结核分枝杆菌后, 机体会出现变态反应, 刺激巨噬细胞发挥吞噬作用, 使得机体分泌出大量炎症因子聚集在病灶部位, 从而降低机体免疫功能^[11]。本研究中, 治疗后试验组各项炎症因子水平均低于对照组, 提示与利福平比, 利福喷丁对肺结核患者的炎症反应改善效果更为明显。

综上, 利福喷丁相较于利福平在抗结核治疗中的应用效果更佳, 有助于缓解患者炎症反应, 对患者肝功能影响较小, 安全性更高。但本研究研究时间较短, 需进一步完善设计后深入探究。

参考文献

- [1] 应若嫣, 黄晓辰, 王洁, 等. 首次复治肺结核患者对治疗方案药品敏感性与治疗转归的相关性分析 [J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(10): 1001-1005.
- [2] SAVIC R M, WEINER M, MACKENZIE W R, et al. Defining the optimal dose of rifapentine for pulmonary tuberculosis: Exposure-response relations from two phase II clinical trials[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(2): 321-331.
- [3] 李占英. 实用肺结核诊疗学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2015: 17.
- [4] 张培元. 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.
- [5] 康万里, 李恬静, 王赛赛, 等. 全国活动性肺结核报告发病率变动趋势及预测研究 [J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(7): 681-684.
- [6] 马清艳, 康冠楠, 侯莉莉, 等. 肺结核并 MDRO 肺部感染耐药情况及其危险因素分析 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(4): 492-496.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 徐明冲, 徐珂珂, 孙志明. 利福喷丁与利福平治疗肺结核的疗效和安全性比较 [J]. 中国基层医药, 2019, 26(17): 2083-2086.
- [10] 吴庆国. 利福喷丁治疗新发肺结核疗效及对肝功能的影响 [J]. 中国药业, 2018, 27(15): 70-72.
- [11] 黄彩转, 吴丽群, 黄远江, 等. 胸腺五肽联合含利福喷丁化疗方案治疗肺结核的临床疗效及其对细胞免疫功能、炎症因子的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(9): 96-99.