本文引用:韩伟,崔泰震,黄健,等. 胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药肺结核临床疗效[J]. 新乡医学院学报,2015,32(12):1106-1109.

【临床研究】

胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药肺结核临床疗效

韩 伟[1], 崔泰震[2], 黄 健[1], 肖志坚[1], 崔秀琴[1]
(1. 新乡医学院第一附属医院结核内二科,河南 卫辉 453100;2. 新乡医学院药学院,河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 研究免疫调节剂胸腺肽联合抗结核药物治疗耐多药肺结核(MDB-TB)的临床效果。**方法** 120 例 MDB-TB 患者分为观察组 62 例和对照组 58 例。2 组患者强化期 3 个月,给予对氨基水杨酸钠异烟肼片、丙硫异烟胺、左氧氟沙星、硫酸阿米卡星及乙胺丁醇治疗;巩固期 18 个月,给予对氨基水杨酸钠异烟肼片、丙硫异烟胺、左氧氟沙星及乙胺丁醇治疗(3PaThVAE/18PaThVE)。观察组患者在抗结核治疗基础上联合胸腺肽治疗,对照组患者仅给予抗结核治疗。比较 2 组患者临床症状消失率、双肺阴影吸收情况、痰结核菌阴转率、肺部病灶治疗有效率、空洞治疗有效率及不良反应发生情况。另选择同期体检健康者 50 例为健康对照组。检测并比较 3 组受试者外周血 T 淋巴细胞亚群(CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+、CD_4^+/CD_8^+)。**结果** 观察组患者的临床症状消失率、痰结核菌阴转率、肺部病灶治疗有效率及肺部空洞治疗有效率分别为 90.3%、87.1%、91.9% 和 91.9%,对照组患者分别为 63.8%、62.1%、63.8% 和 65.5%,观察组患者的临床症状消失率、痰结核菌阴转率、肺部病灶治疗有效率及肺部空洞治疗有效率均显著高于对照组($P<0.05$)。与健康对照组比较,2 组患者 CD_3^+、CD_4^+ 细胞百分比及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著降低,而 CD_8^+ 细胞百分比显著升高($P<0.05$)。观察组患者治疗后外周血 CD_3^+、CD_4^+ 细胞百分比以及 CD_4^+/CD_8^+ 均较治疗前显著升高($P<0.05$),而 CD_8^+ 细胞较治疗前显著降低($P<0.05$)。对照组患者治疗前后 CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+ 细胞及 CD_4^+/CD_8^+ 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组患者外周血 CD_3^+、CD_4^+ 细胞及 CD_4^+/CD_8^+ 与对照组比较显著升高,而 CD_8^+ 细胞较对照组显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胸腺肽联合抗结核药物治疗 MDB-TB 疗效佳,且无明显不良反应。

关键词: 肺结核;耐多药;胸腺肽;免疫治疗
中图分类号: R521 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)12-1106-04

Clinical efficacy of thymosin combined with chemotherapy drugs in treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis

HAN Wei[1], CUI Tai-zhen[2], HUANG Jian[1], XIAO Zhi-jian[1], CUI Xiu-qin[1]
(1. *The Second Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui* 453100, *Henan Province, China*; 2. *College of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang* 453003, *Henan Province, China*)

Abstract: **Objective** To study the efficacy of thymosin combined with chemical medication in the treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis(MDB-TB). **Methods** A total of 120 patients with MDB-TB were divided into observation group(62 cases) and control group(58 cases). All the patients were treated with isoniazid aminosalicylate, protionamide, amikacin, levofloxacin and ethambutol in the intensive phase of three months and with isoniazid aminosalicylate, protionamide, levofloxacin and ethambutol in the consolidation phase of followed eighteen months(3PaThVAE/18PaThVE). The observation group were given 3PaThVAE/18PaThVE combined with thymosin. The control group only received the 3PaThVAE/18PaThVE. Improvement of clinical symptoms, radiographic improvement, negative conversion of sputum, cavity closing rate and side effect were observed. At the same time, another fifty cases of health peoper were chosen as health controls. The changes of lymphocyte subpopulation of the blood such as CD_3^+, CD_4^+, CD_8^+ and CD_4^+/CD_8^+ were observed in the three groups. **Results** By the end of treatment, the rate of improvement rate of clinical symptoms, tubercle bacillus negative conversion rate of sputum, effective rate of lung lesion and cavity were 90.3%, 87.1%, 91.9% and 91.9%, resectively in the observation group, while all these indications were 63.8%, 62.1%, 63.8% and 65.5%, resectively in the control group. The rate of improvement of clinical symptoms, negative conversionof sputum, effective rate of lung lesion and cavity were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). Compared with healthy controls, the level of CD_3^+, CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ decreased significantly in

DOI:10.7683/xxyxyxb.2015.12.013
收稿日期:2015-04-07
作者简介:韩 伟(1979-),女,河南卫辉人,硕士,主治医师,研究方向:耐多药结核的综合治疗。
通信作者:肖志坚(1962-),男,河南焦作人,硕士,主任医师,研究方向:耐多药结核的综合治疗;E-mail:xiaozhijian4402014@126.com。

observation group and control group, while the level of CD_8^+ increased significantly ($P < 0.05$). After treatment, the level of CD_3^+, CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ was all significantly higher and the level of CD_8^+ was significantly lower than that before treatment in the observation group ($P < 0.05$). Significant change in the level of CD_3^+, CD_4^+, CD_8^+ and CD_4^+/CD_8^+ was not found before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). After treatment, the level of CD_3^+, CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ was all significantly higher and CD_8^+ was significantly lower in the observation group than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thymosin combined with chemotherapy drugs is an effective way in treatment of MDB-TB, without significant adverse reactions.

Key words: pulmonary tuberculosis; multi-drug resistant; thymosin; immunotherapy

耐多药肺结核(multi-drug resistant pulmonary tuberculosis, MDB-TB)是一种治愈率低、病死率高的传染性疾病,其用药时间长、治疗费用高。据报道,MDB-TB 治疗的失败率是敏感菌致结核病治疗失败率的数十倍[1],故 MDB-TB 已成为结核病治疗的难题。研究表明,患者的细胞免疫功能对于结核病的发生、发展及病情转归有重要意义[2],MDB-TB 患者细胞免疫应答能力明显降低,故增强患者细胞免疫功能有利于其抗结核能力的改善。为深入探讨免疫调节剂在 MDB-TB 治疗中的作用,本研究给予 MDB-TB 患者胸腺肽联合抗结核药物治疗,并与单纯抗结核药物治疗患者比较,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择新乡医学院第一附属医院结核科 2010 年 9 月至 2012 年 3 月住院治疗的 MDB-TB 患者,均符合中国防痨协会的 MDB-TB 诊断标准[3],根据患者痰结核菌药物敏感性试验结果至少对异烟肼和利福平产生耐药,且符合以下条件:(1)年龄 18 ~ 65 岁,无肺外结核、矽肺、糖尿病、肿瘤及精神病史,无严重心、肝、肾疾病病史,无自身免疫性疾病;(2)初治或复治肺结核患者,病史 6 个月至 2 a,痰结核菌培养阳性;(3)X 线片或 CT 检查提示病变仍进展者;(4)患者同意加入本研究并签署知情同意书。共入选 127 例 MDB-TB 患者,将其分为观察组和对照组,观察组 65 例,对照组 62 例。治疗过程中退出研究 7 例,其中观察组 2 例因丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)明显升高、1 例因失访退出研究;对照组 1 例因严重胃肠道反应、2 例因 ALT 明显升高、1 例因失访而退出研究。完成疗程可评价疗效者共 120 例,观察组 62 例,男 33 例,女 29 例,年龄 18 ~ 65 岁,平均(38.87 ± 13.91)岁;对照组 58 例,男 32 例,女 26 例,年龄 18 ~ 62 岁,平均(38.38 ± 13.42)岁。另选择同期体检健康者 50 例为健康对照组,男 27 例,女 23 例,年龄 18 ~ 60 岁,平均(35.37 ± 14.52)岁。3 组研究对象年龄、性别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2　治疗方法　2 组患者均应用抗结核治疗方案 3PaThVAE/18PaThVE,具体如下:强化期 3 个月,给予对氨基水杨酸钠异烟肼片(规格:0.1 g,重庆华邦制药有限公司,国药准字 H50022019)0.3 g,口服,每日 3 次;丙硫异烟胺肠溶片(规格:0.1 g,沈阳红旗制药有限公司,国药准字 H21022339)0.2 g,口服,每日 3 次;盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(山东齐都药业有限公司,国药准字 H20060437)0.6 g,静脉滴注,每日 1 次。巩固期 18 个月,给予甲磺酸左氧氟沙星片(天方药业有限公司,国药准字 H20010217)0.6 g,口服,每日 1 次;硫酸阿米卡星注射液(上海信谊金朱药业有限公司,国药准字 H31021688)0.4 g,静脉滴注,每日 1 次;盐酸乙胺丁醇片(沈阳红旗制药有限公司,国药准字 H21022349)0.75 g,口服,每日 1 次。观察组患者在对照组治疗方案的基础上加用胸腺肽注射液(湖南一格制药有限公司生产,国药准字 H20044074)80 mg,静脉滴注,每日 1 次,3 个月为 1 个疗程,3 个月后改为口服胸腺肽肠溶片(吉林康乃尔药业有限公司生产,国药准字 H20065575)20 mg,每日 3 次。

1.3　观察指标　(1)临床症状改善情况;(2)入院后每月查痰涂片抗酸杆菌染色,每次连续查 3 d,第 3、6、12 个月末各进行痰培养 1 次;(3)肺部影像学检查:强化期每月拍胸部 X 线片 1 次,巩固期每 2 个月拍胸部 X 线片 1 次,观察肺部阴影吸收及空洞闭合情况;(4)晨起采集空腹静脉血 2 mL,质量分数 0.2% 乙二胺四乙酸二钾(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA-K_2)抗凝,分别于治疗前及治疗 3、6、12 个月末对患者外周血中 T 淋巴细胞亚群(CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+、CD_4^+/CD_8^+)进行检测,每月复查血常规和肝、肾功能。健康对照组于体检时采集空腹静脉血测 T 淋巴细胞亚群,方法同上。

1.4　疗效判定　疗效判定标准参照文献[4]:(1)临床表现:发热、咳嗽、咳痰症状消失或减轻为有效,无改善则为无效;(2)痰结核菌:连续 2 个月痰结核菌阴性为痰菌阴转(包括痰结核菌涂片及培养);

(3)影像学检查:肺部阴影吸收范围≥1/2 为显著吸收,<1/2 为吸收,无明显改变为未变,病灶范围扩大、出现播散病灶为病灶恶化。其中显著吸收和吸收为有效。空洞消失为空洞闭合,空洞缩小≥1/2 为缩小,空洞缩小或增大<1/2 为不变,空洞增大>原空洞直径 1/2 为增大;其中空洞闭合和缩小为有效。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和观察组患者临床症状改善情况比较 结果见表 1。2 组患者治疗 3、6、12 个月后,观察组患者发热、盗汗、咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状消失率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 对照组和观察组患者临床症状改善情况比较

Tab.1 Comparison of clinical symptoms improvement of the patients between the control group and observation group

组别	n	临床症状消失/例(%)		
		治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照组	58	25(43.1)	31(53.4)	37(63.8)
观察组	62	38(61.3)	48(77.4)	56(90.3)
χ^2		3.98	7.66	12.25
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 对照组和观察组患者痰结核菌阴转率比较 结果见表 2。2 组患者治疗 3、6、12 个月,观察组患者痰结核菌阴转率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 对照组和观察组患者痰结核菌阴转率比较

Tab.2 Comparison of negative conversion rate of sputum of the patients between the control group and observation group

组别	n	痰结核菌阴转/例(%)		
		治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照组	58	24(41.4)	30(51.7)	36(62.1)
观察组	62	36(58.1)	45(72.6)	54(87.1)
χ^2		3.34	5.56	10.01
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 对照组和观察组患者肺部病灶变化情况 治疗 12 个月后,影像学结果显示,对照组患者肺部阴影显著吸收 23 例,吸收 14 例,未变 18 例,恶化 3 例,有效率为 63.8%(37/58);观察组患者肺部阴影显著吸收 45 例,吸收 12 例,未变 3 例,恶化 2 例,有效率为 91.9%(57/62)。观察组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.56$,$P<0.05$)。

2.4 对照组和观察组患者肺部空洞变化情况 2 组患者治疗 12 个月,观察组患者肺部空洞闭合 44 例,缩小 13 例,不变 4 例,增大 1 例,有效率(闭合+缩小)为 91.9%,对照组患者肺部空洞闭合 24 例,缩小 14 例,不变 15 例,增大 5 例,有效率(闭合+缩小)为 65.5%,观察组患者肺部空洞有效率显著高于对照组($\chi^2=1.49$,$P<0.05$)。

2.5 健康对照组、对照组和观察组患者 T 淋巴细胞亚群比较 结果见表 3。治疗前对照组和观察组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),且 2 组患者与健康对照组比较,CD_3^+、CD_4^+细胞百分比及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著降低,而 CD_8^+细胞百分比显著升高($P<0.05$)。观察组患者治疗后外周血 CD_3^+、CD_4^+细胞百分比及 CD_4^+/CD_8^+均较治疗前显著升高($P<0.05$),而 CD_8^+细胞较治疗前显著降低($P<0.05$)。对照组患者治疗前后 CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+细胞及 CD_4^+/CD_8^+ 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组患者外周血 CD_3^+、CD_4^+细胞及 CD_4^+/CD_8^+与对照组比较显著升高,而 CD_8^+细胞较对照组显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 健康对照组、对照组及观察组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较

Tab.3 Comparison of T lymphocyte subgroups of the patients between the healthy control group, control group and observation group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD_3^+/%	CD_4^+/%	CD_8^+/%	CD_4^+/CD_8^+
健康对照组	50	69.54±4.32	38.25±3.16	26.02±3.24	1.74±0.71
对照组	58				
治疗前		52.80±6.17[a]	23.01±2.78[a]	42.22±14.97[a]	0.60±0.18[a]
治疗 3 个月		53.01±6.45	24.24±3.40	41.58±15.83	0.65±0.22
治疗 6 个月		53.54±6.42	24.15±3.49	37.56±13.03	0.70±0.21
治疗 12 个月		53.86±6.73	24.16±3.70	35.38±13.52	0.76±0.26
观察组	62				
治疗前		52.67±6.29[a]	23.10±2.68[a]	42.72±15.52[a]	0.59±0.18[a]
治疗 3 个月		64.82±5.23[bc]	31.79±3.63[bc]	22.18±2.99[bc]	1.44±0.12[bc]
治疗 6 个月		69.05±1.15[bc]	36.36±2.19[bc]	22.68±2.80[bc]	1.62±0.17[bc]
治疗 12 个月		72.77±2.52[bc]	38.15±2.18[bc]	21.90±2.24[bc]	1.75±0.12[bc]

注:与健康对照组比较[a]$P<0.05$;与同组治疗前比较[b]$P<0.05$;与同期对照组比较[c]$P<0.05$。

2.6 对照组和观察组患者不良反应发生情况比较 观察组和对照组分别有 4 例(6.5%)和 3 例(5.2%)患者出现 ALT 升高,给予保肝治疗后降至正常;观察组和对照组分别有 6 例(9.7%)和 4 例(6.5%)患者出现胃肠道反应,给予对症治疗后症

状消失。2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3　讨论

MDR-TB 是造成我国结核病疫情回升的主要原因之一,其具有治疗费用高、治愈率低、病死率高的特点,给全球公共卫生带来前所未有的挑战[5]。近年来,随着对 MDR-TB 的深入研究,发现结核病的发生、发展与患者的免疫功能异常关系密切。在正常机体内各 T 淋巴细胞亚群相互作用,维持着机体正常的免疫功能。肺结核患者特别是 MDR-TB 患者细胞免疫功能低下,辅助性 T 淋巴细胞 1 型和辅助性 T 淋巴细胞 2 型细胞失衡可能是其空洞形成和发展的重要原因[6]。复治 MDR-TB 患者免疫力下降可继发肺部其他耐药细菌感染[7],从而导致疾病迁延不愈、治疗困难。因此,研究结核患者的细胞免疫功能,在化学药物治疗的基础上同时配合免疫治疗,日渐为临床研究者关注。目前,国内外研究较多的能直接或间接促进或激活多种巨噬细胞功能的免疫调节剂有母牛分枝杆菌菌苗、白细胞介素-2、γ-干扰素及卡介菌多糖核酸等。张锡林等[8]认为,微卡辅助治疗可以提高患者的细胞免疫状态,促进患者痰结核菌阴转及病灶吸收,提高治愈率并降低复发风险。肖钦等[9]采用复治化学治疗方案联合免疫调节剂(卡介菌多糖核酸)治疗难治、复治肺结核取得了显著效果。有研究显示,抗结核治疗基础上加免疫治疗可以促进结核病灶吸收及患者恢复[10-11]。

胸腺肽是动物胸腺中提取的一种混合性生物活性多肽,活性成分主要为胸腺肽 α_1 及其他小分子多肽,是一种 T 淋巴细胞激活剂。其中的生物活性多肽可对不同阶段 T 淋巴细胞发生影响,调节各群细胞的比例,进而使 CD_4^+/CD_8^+ 趋于正常;刺激前 T 淋巴细胞转化为具有细胞免疫功能的 T 淋巴细胞;使淋巴细胞释放多种淋巴细胞因子,进一步促进单核-巨噬细胞系统增生,增强巨噬细胞吞噬与消化结核菌的能力[12-13],从而增强机体对结核菌的抵抗能力。

本研究应用胸腺肽联合化学药物治疗 MDR-TB,结果发现,观察组患者在治疗 3、6、12 个月后症状消失率显著优于对照组,同期痰结核菌阴转率亦显著高于对照组,观察组患者肺部病灶治疗有效率及空洞治疗有效率均显著高于对照组;且 MDR-TB 患者 T 淋巴细胞亚群与健康对照组比较,CD_3^+、CD_4^+ 细胞百分比及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著降低,CD_8^+ 细胞百分比升高,表明肺结核患者免疫力减弱原因是辅助性 T 淋巴细胞功能下降以及抑制性 T 淋巴细胞功能增强。随病情好转,痰结核菌阴转,与治疗前比较,观察组患者 CD_3^+、CD_4^+ 细胞百分比及 CD_4^+/CD_8^+ 显著升高,而 CD_8^+ 细胞百分比显著下降。对照组患者治疗前与治疗后比较,T 淋巴细胞亚群比值变化均不显著。治疗后观察组与对照组比较,CD_3^+、CD_4^+ 细胞百分比及 CD_4^+/CD_8^+ 均显著升高,而 CD_8^+ 细胞百分比显著降低,表明胸腺肽可以促进不同阶段 T 淋巴细胞分化、成熟为 CD_3^+ 和 CD_4^+ 细胞,增强机体对结核菌的抵抗力,从而使发病程度减轻,加速肺部病灶吸收、空洞闭合及痰菌阴转,缩短患者病程,提高治愈率。

参考文献:

[1] 潘晞,何国钧. 耐多药结核病研究及发展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2000,23(2):119-123.

[2] 谢惠安. 现代结核病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:134.

[3] 中国防痨协会. 耐多药结核病化学治疗的意见(试行)[J]. 中国防痨杂志,2003,25(1):4-9.

[4] 中华医学会. 临床诊疗指南:结核病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:87-91.

[5] 唐神结,肖和平. 严重耐多药结核病的研究进展[J]. 中华结核呼吸杂志,2009,32(5):380-383.

[6] 杨妍,唐神结,张青,等. 耐多药和广泛耐药肺结核患者外周血中免疫细胞的表达及其意义[J]. 中华结核呼吸杂志,2011,34(2):109-113.

[7] 李明瑛,王和林,席秀娥,等. 复治肺结核继发肺部感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 新乡医学院学报,2014,31(4):301-303.

[8] 张锡林,黄丹. 改善细胞免疫状态对耐多药肺结核患者化疗效果及预后的影响[J]. 实用医学杂志,2013,29(12):1964.

[9] 肖钦,林宪和. 卡介菌多糖核酸联合抗结核药治疗耐多药肺结核的疗效观察[J]. 实用预防医学,2013,20(5):602.

[10] 祝斌,陶成春,金柱,等. 免疫治疗在初治肺结核中的作用[J]. 临床肺科杂志,2012,17(2):271-272.

[11] 张雪,潘家华,周浩泉,等. 儿童结核病 279 例的临床特点[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(10):795-796.

[12] 王强,蔡克文. 胸腺五肽辅助治疗复治涂阳肺结核[J]. 临床肺科杂志,2012,17(8):1519-1520.

[13] 谭静,吴银,郭明好,等. 胸腺肽 α_1 对激素耐药型肾病综合征患儿细胞免疫功能的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(5):399-400.

(本文编辑:王　燕　英文编辑:王　燕)