



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.016

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.016>

• 临床诊治经验与教训 •

莫西沙星 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇化疗方案与异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇化疗方案治疗初治肺结核患者的疗效及对 CT 病灶吸收率、痰菌阴转率的影响

李继燕 胡海英 冷洁 宫希涛

【摘要】 目的 探究莫西沙星 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇(4MRZE)化疗方案与异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇(HRZE)化疗方案治疗初治肺结核患者的疗效及对 CT 病灶吸收率、痰菌阴转率的影响。**方法** 选取 2020 年 1 月 ~ 2023 年 1 月于我院就诊的初治肺结核患者 100 例为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组各 50 例患者。患者入院后在常规治疗基础上,对照组行 HRZE 化疗方案治疗,观察组行 4MRZE 化疗方案治疗,比较两组患者治疗 4 个月时病灶吸收率、治疗 1、2、3、4 个月时痰菌阴转率、治疗前和治疗 4 个月时炎症因子[IL-10、IL-18、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(INF)- γ]水平、治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与对照组比较,观察组在治疗 2、3、4 个月时的痰菌阴转率与治疗 4 个月时病灶总吸收率均明显更高($P < 0.05$)。与同组治疗前比较,两组患者治疗 4 个月后 IL-10、IL-18、TNF- α 、INF- γ 水平均明显降低;且与同期对照组比较,观察组上述炎症因子水平明显更低($P < 0.05$)。观察组治疗期间的不良反应总发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 4MRZE 化疗方案相较 HRZE 化疗方案治疗初治肺结核可以有效促进患者病灶吸收和痰菌阴转,提高整体疗效,并减轻炎症反应,其用药安全性更佳,值得临床推广应用。

【关键词】 莫西沙星 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇化疗方案; 异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇化疗方案; CT 病灶吸收率; 痰菌阴转率

[中图分类号] R521

[文献标识码] B

肺结核通常起病缓渐,主要表现为低热、乏力、盗汗、食欲不振、咳嗽和咯血等,是因肺部被结核分枝杆菌感染导致,为临床常见感染性疾病^[1]。近年来,肺结核呈高发趋势,发病率逐年上升^[2]。目前临床上针对肺结核患者大多采用药物化疗,常用方案为异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇(HRZE),其中异烟肼具有良好的生物膜穿透性,可有效抑制和杀灭结核分枝杆菌,应用于早期肺结核患者中治疗效果显著^[3],然而该方案疗程长,治疗期间患者容易产生药物不良反应以及一定程度的耐药性,对其康复和预后均有不利影响^[4]。莫西沙星是新一代抗菌谱广的抗生素,对常见的呼吸道病菌有较强的抗菌活性,尤其对肺炎链球菌具有强抗菌作用,是喹诺酮类抗菌药物,已有研究表明莫西沙星抗结核作用强,安全性好^[5]。基于此,本研究将莫西沙星 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 乙胺丁醇(4MRZE)化疗方案与 HRZE 化疗方案应用于初治肺结核患者的治疗中,对比两种化疗方案的治疗效果。

对象与方法

1. 对象:选取我院于 2020 年 1 月 ~ 2023 年 1 月间收治的

初治肺结核患者 100 例。纳入标准:(1)符合肺结核诊断标准^[6];(2)初次治疗肺结核;(3)临床病历资料完整;(4)入组时心脏、肝脏、肾脏功能正常。排除标准:(1)对本研究药物过敏;(2)合并恶性肿瘤;(3)存在免疫功能障碍;(4)合并血液系统疾病;(5)伴有糖尿病;(6)存在认知障碍或精神疾病。患者按照入院时间用数字编号,经随机数字表法分至观察组和对照组,每组各 50 例。其中观察组男 26 例、女 24 例,年龄 38 ~ 63 岁,平均年龄(51.73 ± 3.32)岁,平均病程(4.67 ± 1.02)月,原发综合征 22 例,支气管淋巴结结核 28 例;对照组男 28 例、女 22 例,年龄 39 ~ 64 岁,平均年龄(52.24 ± 3.87)岁,平均病程(4.72 ± 1.13)月,原发综合征 19 例,支气管淋巴结结核 31 例。两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:入院后两组患者均予以呼吸道隔离、生命体征监测、抗感染治疗、营养支持等常规治疗和护理干预措施。对照组患者应用 HRZE 化疗方案:口服异烟肼片 300 mg 每日 1 次,利福平片 450 mg 每日 1 次,吡嗪酰胺片 500 mg 每日 3 次,盐酸乙胺丁醇片 15 mg/kg 每日 1 次;持续治疗 6 个月(2 个月强化期 + 4 个月巩固期)。观察组患者应用 4MRZE 化疗方案;口

服盐酸莫西沙星片 400 mg 每日 1 次,利福平片 50 mg 每日 1 次,吡嗪酰胺片每日 3 次,每次 500 mg,盐酸乙胺丁醇 15 mg/kg 每日 1 次;持续治疗 4 个月。两组患者均服用保肝类药物复方甘草酸苷片,每日 3 次,每次 2 片,均饭后服用,且与抗结核药物分开服用。

(2)观察指标:①病灶吸收率:两组患者治疗 4 个月时行胸部 CT 检查,观察病灶吸收情况,其中 CT 显示病灶缩小 $\geq 50\%$ 为显著吸收;CT 显示病灶缩小 $< 50\%$ 为吸收;CT 显示病灶没有明显变化为无变化;CT 显示病灶范围增大或者出现新病灶为恶化^[7],总吸收率=(总例数-无变化例数-恶化例数)/总例数 $\times 100\%$ 。②痰菌阴转率:两组患者化疗 1、2、3、4 个月时行痰涂片检查,检测频率为每 2 周 1 次,若连续两次痰涂片结核菌检查结果为阴性,且之后保持此结果则为痰菌阴转成功,于化疗开始后进行。③炎症因子:检测治疗前与治疗 4 个月后两组患者血清 IL-10、IL-18、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(INF)- γ 水平。④不良反应:比较两组患者治疗期间不良反应发生情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者病灶吸收率比较:观察组患者治疗 4 个月时病灶总吸收率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者病灶吸收率比较[例,(%)]

组别	例数	显著吸收	吸收	无变化	恶化	总吸收率(%)
观察组	50	25(50.0)	23(46.0)	2(4.0)	0(0)	96
对照组	50	22(44.0)	20(40.0)	8(16.0)	0(0)	84
χ^2 值		-	-	-	-	4.000
P 值		-	-	-	-	0.046

2. 两组患者痰菌转阴率比较:两组患者在治疗 1 个月时的痰菌转阴率比较无明显差异[54.0%(27/50)比 44.0%(22/50), $P = 0.317$]。观察组患者在治疗 2 个月、3 个月、4 个月时的痰菌转阴率均高于同期对照组[78.0%(39/50)比 52.0%(26/50), $P = 0.006$;90.0%(45/50)比 74.0%(37/50), $P = 0.037$;96.0%(48/50)比 84.0%(42/50), $P = 0.046$]。

3. 两组患者治疗前后炎症因子水平比较:两组患者治疗 4 个月后血清 IL-10、IL-18、TNF- α 、INF- γ 水平均低于同组治疗前,且观察组患者上述炎症因子水平低于同期对照组($P < 0.05$)。见表 2。

4. 两组患者不良反应比较:观察组患者总不良反应发生率上明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

讨 论

既往临床主要采用 HRZE 化疗方案治疗初治肺结核患者,

表 3 两组患者不良反应发生情况[例,(%)]

组别	例数	神经功能受损	药物性肝功能受损	药物性肾功能受损	血小板减少	胃肠道反应	总不良反应
观察组	50	1(2.0)	1(2.0)	1(2.0)	1(2.0)	1(2.0)	5(10.0)
对照组	50	3(6.0)	3(6.0)	2(4.0)	2(4.0)	3(6.0)	13(26.0) ^a

注:与观察组比较,^a $P < 0.05$

其治愈率可达 94% 以上^[8]。本研究将 4MRZE 和 HRZE 作为两种不同的化疗方案用于结核初治患者中,观察组患者在治疗 4 个月时病灶总吸收率及治疗 2、3、4 个月时痰菌转阴率相较于同期对照组患者明显更高,提示 4MRZE 方案相较于 HRZE 方案对初治肺结核患者治疗效果好,有利于痰菌转阴和病灶吸收。推测原因是,4MRZE 化疗方案中莫西沙星组织渗透性较高,其在肺组织、肺泡巨噬细胞、支气黏膜内有较高的作用浓度,联合乙胺丁醇和利福平共同抑制细菌 DNA 和 RNA 的合成,同时结合吡嗪酰胺渗入巨噬细胞内阻止细菌细胞壁的合成协同发挥抗菌作用,且莫西沙星相较异烟肼可抑制生长缓慢的结核分枝杆菌,提高对高浓度利福平耐药菌的抑制作用,故而相较于 HRZE 化疗方案进一步提高病灶吸收效果,促进痰菌转阴。Dorman 等^[9] 研究中发现,药物敏感性肺结核 4 个月异烟肼、利福喷丁、莫西沙星以及吡嗪酰胺(4HPMZ)组成的 4 个月方案取得了不劣于标准 6 个月 HRZE 方案的疗效,虽然本研究短程方案中使用的是利福平而非利福喷丁,但短程方案 4MRZE 疗效优于传统 HRZE 方案,这与其结果相似,均提示短期化疗方案的疗效并不亚于长期化疗方案。

肺黏膜在结核分枝杆菌作用下,会被刺激产生大量炎症因子,且在结核分枝杆菌释放的毒性物质刺激下,Th1/Th2 免疫细胞处于失衡状态,此时机体进一步增加 IL-10、IL-18、TNF- α 、INF- γ 释放以激活免疫细胞清除清除结核分枝杆菌,其中 IL-18、TNF- α 、INF- γ 是促炎因子,通过诱导炎症因子释放来促进免疫反应的完成,IL-10 是抗炎因子,促使炎症消退^[10]。本研究观察组患者经治疗后相较于对照组患者其血清 IL-10、IL-18、TNF- α 、INF- γ 水平明显更低,提示初治肺结核患者经过 4MRZE 化疗方案治疗相比 HRZE 化疗方案治疗更能有效减轻机体的炎症反应。推测原因是,4MRZE 中莫西沙星主要通过干扰拓扑异构酶来抑制细菌 DNA 的转录和复制过程,使细菌难以繁殖,从而可有效杀灭静止期细菌和耐药性强的细菌,使 Th1/Th2 系统恢复动态平衡,而 HRZE 化疗方案中异烟肼对于静止期结核分枝杆菌作用缓慢,且该方案治疗周期长易产生耐药性,故而经过 4MRZE 治疗的初治肺结核患者体内炎症因子显著减少。同时本研究中观察组患者相较于对照组在治疗期间的总不良反应发生率明显更低,表示行 4MRZE 治疗的初治肺结核患者相较于

表 2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	IL-10($\mu\text{g/L}$)	IL-18($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (mg/L)	INF- γ (mg/L)
观察组	治疗前	50	33.26 $\pm$ 4.37	249.47 $\pm$ 24.31	213.87 $\pm$ 32.17	23.15 $\pm$ 3.02
	治疗 4 个月后	50	11.67 $\pm$ 2.54 ^{ab}	103.38 $\pm$ 23.43 ^{ab}	96.02 $\pm$ 10.41 ^{ab}	13.14 $\pm$ 2.62 ^{ab}
对照组	治疗前	50	33.17 $\pm$ 4.25	249.98 $\pm$ 25.29	213.73 $\pm$ 32.02	22.27 $\pm$ 2.54
	治疗 4 个月后	50	16.79 $\pm$ 3.65 ^a	146.74 $\pm$ 26.81 ^a	110.18 $\pm$ 14.23 ^a	17.25 $\pm$ 2.87 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期对照组比较,^b $P < 0.05$



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.017

• 病例报告 •

以周围神经病变为首发表现的 POEMS 综合征二例

徐长友 罗利俊 杨洁 魏东生

[关键词] POEMS 综合征; 周围神经病变; 肌电图

[中图分类号] R559

[文献标识码] B

病例 1, 男, 64 岁, 因“四肢麻木无力近 2 年, 再发加重 1 月”于 2021 年 9 月 3 日收入武汉市第一医院神经内科。患者于近 2 年前无明显诱因出现间断四肢麻木, 症状逐渐加重伴走路不稳。曾于外院就诊并考虑为“糖尿病性周围神经病变”, 予对症治疗未缓解。1 年前于武汉市第一医院神经内科就诊, 肌电图检查示“多发性周围神经损害肌电改变, 运动和感觉神经髓鞘损害为主”; 脑脊液检查示蛋白细胞分离, 考虑为“慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病 (CIDP)”, 予激素冲击治疗后好转。院外口服强的松递减至 5 mg 每日 1 次维持近 1 年。1 个月前, 患者因行胃结肠息肉切除术停用激素, 术后四肢麻木无力加重, 强的松加量至 10 mg 每日 1 次口服 1 周后, 症状无改善, 遂再次入神经内科就诊。既往有糖尿病病史。体格检查: 双足肌力 3 级, 下肢腱反射消失, 双手腕部及膝关节以下浅感觉减退, 膝关节以下震动觉消失, 双下肢足踝以下皮肤色素沉着, 双足趾可见

白甲, 余正常。辅助检查: 血免疫固定电泳提示发现异常 M 带: IgG- λ 型, κ 轻链 47.7 mg/L (6.7 ~ 22.4 mg/L, 括号内为正常参考值范围, 以下相同), λ 轻链 234.0 mg/L (8.3 ~ 27.0 mg/L), κ/λ 0.204 (0.310 ~ 1.560); 尿 λ 轻链 4.080 mg/L (0 ~ 3.899 mg/L); 血管内皮生长因子 (VEGF) 496.02 pg/ml (0 ~ 142.00 pg/ml); 脑脊液检查: 蛋白 1540 mg/L (120 ~ 600 mg/L), 细胞计数正常; 骨髓穿刺未见明显异常; 肌电图检查: 多发性周围神经损害肌电改变, 运动和感觉神经髓鞘伴轴索损害为主; 胸部 CT 检查: 双侧部分肋骨及胸椎骨硬化改变。考虑诊断: POEMS 综合征, 转入血液内科治疗, 以伊沙佐米为基础方案诱导化疗, 均耐受良好, 后行自体造血干细胞移植。出院后追踪随访, 患者 M 蛋白转阴, 周围神经病变症状好转。

病例 2, 男, 49 岁, 因“四肢麻木无力伴双下肢肿胀 1 年余”于 2021 年 4 月 10 日收入武汉市第一医院。患者 1 年余前无明显诱因出现间断四肢麻木乏力伴双下肢肿胀, 四肢末端遇冷后皮肤易青紫, 遇热后症状减轻, 8 个月前于外院就诊, 检查发现胸腔积液、心包积液, 抗核抗体 (+), 考虑“血栓闭塞性脉管炎”, 予对症治疗未缓解, 3 天前于武汉市第一医院风湿免疫科就诊后转入神经内科。既往有高血压病史 5 年。体格检查: 双

基金项目: 武汉市卫生健康委员会科研项目 (WZ21M01)

作者单位: 430065 武汉, 华润武钢总医院神经内科 (徐长友); 武汉市第一医院神经内科 (罗利俊、杨洁、魏东生)

通讯作者: 罗利俊, E-mail: lljgood100@126.com

行 HRZE 治疗的患者不良反应少。推测原因是莫西沙星口服后快速被机体吸收, 初治肺结核患者服药 3 ~ 6 h 后即可达到峰值, 药物半衰期长达 11 ~ 12 h, 可有效提高生物利用率, 同时莫西沙星完全依靠人体肠胃肠道吸收, 无需通过细胞色素酶代谢, 最大限度减少了与其他 4 种药物相互作用^[11], 故而患者不良反应较少。

综上所述, 4MRZE 化疗方案相比 HRZE 方案治疗初治肺结核患者疗程短, 可以增加病灶吸收率, 有效减轻炎症反应, 促使痰菌转阴, 减少药物不良反应, 值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] 马玲, 辜吉秀, 李晴, 等. 甘肃省初治肺结核患者耐药现状及耐药多影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(7): 1093-1098.
- [2] Yang C, Shen X, Peng Y, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis in China: a population-based molecular epidemiologic study[J]. Clin Infect Dis, 2015, 15; 61(2): 219-227.
- [3] 朱敏, 陈园园, 鲍志坚. 含莫西沙星及吡嗪酰胺超短程化疗方案对菌阳肺结核初治的效果分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46(2): 107-111.
- [4] Naidoo A, Naidoo K, McIlleron H, et al. A Review of Moxifloxacin for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis[J]. J Clin Pharmacol,

2017, 57(11): 1369-1386.

- [5] Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e67030.
- [6] 中华医学会结核病学分会, 结核病病理学诊断专家共识编写组. 中国结核病病理学诊断专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(6): 419-425.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南 (2018 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 709-717.
- [8] 蔡青山, 朱敏, 陈园园, 等. 莫西沙星替代异烟肼的 4MRZE 超短程化疗方案治疗初始肺结核的临床疗效[J]. 浙江医学, 2018, 40(4): 365-367.
- [9] Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(18): 1705-1718.
- [10] 王永峰, 侯永华, 王翔, 等. 耐药性肺结核患者血清 IL-22、TNF- α 水平与耐药免疫机制的相关性[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(1): 119-125.
- [11] 刘杰, 赵英仁. 莫西沙星联合卷曲霉素对耐药肺结核患者痰菌转阴率及免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(14): 37-40.

(收稿日期: 2024-03-04)

(本文编辑: 李丹青)