

胸腺五肽联合抗结核药治疗复治涂阳肺结核疗效观察

杨才勇¹, 李奎¹, 江自成¹, 卜蓉蓉²

安康市中心医院感染性疾病科¹、呼吸内科², 陕西 安康 725000

【摘要】 目的 探讨胸腺五肽联合抗结核药治疗复治涂阳肺结核的临床疗效。方法 选择2017年1月至2018年8月期间安康市中心医院收治的90例复治涂阳肺结核患者为研究对象,根据随机数表法分为对照组和观察组,每组45例,对照组患者接受2(HZE+Mfx+Rfb)/6(HE+Rfb)方案化疗,观察组则在对照组治疗的基础,在强化期(2个月)联合应用胸腺五肽治疗,总疗程8个月。比较两组患者治疗前及治疗2个月后T淋巴细胞亚群(包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺)水平;疗程结束后评价痰菌转阴率及病灶吸收情况。**结果** 治疗2个月后,观察组患者血CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺分别为(59.4±5.2)%、(36.8±3.7)%、1.36±0.41,与治疗前比较,有明显升高,且高于治疗后对照组的(53.3±4.5)%、(33.4±4.2)%、1.21±0.37,差异均有统计学意义($P<0.05$);疗程结束后,观察组患者痰菌转阴率及病灶明显吸收率分别为86.67%和84.44%,均明显高于对照组的62.22%和62.22%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 抗结核药物联合胸腺五肽治疗复治涂阳肺结核患者可以明显提高患者的免疫功能,促进痰菌的转阴及病灶的吸收,具有确切的疗效。

【关键词】 结核病;复治涂阳肺结核;胸腺五肽;抗结核药物;免疫功能;疗效

【中图分类号】 R521 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)19-2539-03

Therapeutic outcome of thymopentin combined with anti-tuberculosis drugs on retreated smear-positive pulmonary tuberculosis. YANG Cai-yong¹, LI Kui¹, JIANG Zi-cheng¹, BO Rong-rong². Department of Infectious Diseases¹, Department of Respiratory Medicine², Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of thymopentin plus anti-tuberculosis drugs in the treatment of retreated smear-positive pulmonary tuberculosis. **Methods** Ninety patients of retreated smear-positive pulmonary tuberculosis treated in Ankang Central Hospital from January 2017 to August 2018 were selected as the research objects. According to random number table method, the patients were divided into the control group and observation group, with 45 patients in each group. The control group received 2(HZE+Mfx+Rfb)/6(HE+Rfb) regimen chemotherapy, while the observation group received thymopentin treatment in the intensive phase (2 months), both for 8 months. The levels of T lymphocyte subsets (including CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) were compared between the two groups before treatment and 2 months after treatment. The sputum negative conversion rate and lesion absorption were evaluated after treatment. **Results** After 2 months of treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were (59.4±5.2)%, (36.8±3.7)%, 1.36±0.41, respectively, which were not only significantly higher than those before treatment, but also significantly higher than corresponding (53.3±4.5)%, (33.4±4.2)%, 1.21±0.37 in the control group (all $P<0.05$). After the treatment, the sputum negative conversion rate and the absorption rate of focus in the observation group were respectively 86.67% and 84.44%, which were significantly higher than corresponding 62.22% and 62.22% in the control group which ($P<0.05$). **Conclusion** Antituberculosis drugs combined with thymopentin can significantly improve the immune function of patients with retreated smear-positive pulmonary tuberculosis, promote the negative transformation of sputum bacteria and the absorption of focus, and have definite curative effect.

【Key words】 Tuberculosis; Retreated smear-positive pulmonary tuberculosis; Thymopentin; Antituberculosis drugs; Immune function; Curative effect

肺结核是一种临床上较为常见的慢性呼吸道传染病,该病是由结核分枝杆菌感染引起,是由单一致病菌引起死亡病例数最多的一种疾病,对人类的健康曾造成巨大的伤害^[1]。随着现代化疗药物的进步及结核防控策略的全面实施,肺结核已经得到了有效的治疗,疫情被有效控制,但复治肺结核发病率却有不断上升的趋势,且耐药情况也越来越引起重视^[2-3]。复治

涂阳肺结核是指肺结核患者第一次治疗失败,或虽然用药规则、且疗程足够,其后再次进行痰菌抗酸染色,则又为阳性。复治涂阳肺结核更容易出现耐药,并且具有较强的传染性,是结核病传播过程中重要的一个传染源。因此,探索复治涂阳肺结核病的相关因素,进行积极的治疗尤为重要^[4]。近年来,研究发现该病患者均出现不同程度的细胞免疫功能减退,临床治疗

中采取相应措施调整患者的自身免疫力,可能对疾病的治疗具有重要的促进作用。胸腺五肽是一种多肽类药物,其调节机体的细胞免疫功能的效果确切^[5]。本研究旨在观察胸腺五肽联合抗结核药治疗复治涂阳肺结核的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 8 月期间安康市中心医院收治的 90 例复治涂阳肺结核患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合复治肺结核的相关诊断标准^[6];③痰液分枝杆菌涂片阳性(或者培养阳性)。排除标准:①合并肺外结核病、严重心肝肾疾病、自身免疫性疾病、器官移植史;②妊娠、哺乳期妇女;③胸腺五肽过敏的患者。根据随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组 45 例,观察组中男性 28 例,女性 17 例;年龄 18~70 岁,平均(57.1 \pm 8.5)岁;体质量 49~79 kg,平均(61.6 \pm 12.7) kg;病程 1~14 年,平均(6.5 \pm 2.4)年。对照组中男性 25 例,女性 20 例;年龄 18~72 岁,平均(58.3 \pm 9.1)岁;体质量 50~78 kg,平均(60.2 \pm 13.1) kg;病程 1~15 年,平均(6.9 \pm 2.3)年。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有患者均对本研究知情同意,签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者给予 2 (HZE+Mfx+Rfb)/6 (HE+Rfb)方案进行化疗,强化期用药:异烟肼(0.3 g/d)+吡嗪酰胺(1.5 g/d)+乙胺丁醇(0.75 g/d)+利福布丁(0.3 g/d)+莫西沙星(0.4 g/d),用药时间为 2 个月;巩固期用药:异烟肼(0.3 g/d)+乙胺丁醇(0.75 g/d)+利福布丁(0.3 g/d),用药时间为 6 个月。观察组患者在强化期同时应用胸腺五肽(辽宁玉皇药业有限公司生产),用法:10 mg/d,皮下注射。两组患者的总疗程为 8 个月。

1.3 观察指标与评价方法 在强化期治疗结束后,两组患者均抽取空腹静脉血测定 T 淋巴细胞亚群(包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺)水平,采用流式细胞计数仪进行测定。治疗过程中监测痰菌转阴情况及病灶吸收情况:①痰菌转阴情况:治疗开始后,患者每个月都予痰涂片检查,连续抗酸染色阴性者判断为痰菌转阴,转阴率=痰菌转阴例数/总例数 $\times 100\%$;②病灶吸收情况:治疗开始后每 2 个月对胸部 X 线片进行复查,对于有肺空洞者应行胸部 CT 检查,疗效评定标准^[7]:明显吸收指患者在胫骨治疗后,病灶有明显吸收,吸收程度在 1/2 及以上;病灶 $<1/2$ 即为无变化;病灶较治疗前明显增大或者有新的病灶出现为恶化。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的细胞免疫指标比较 治疗前,两组患者的外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,对照组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而观察组患者的 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺与治疗前比较,有明显升高,且高于治疗后的对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后的 CD8⁺水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的细胞免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	45	治疗前	53.2 \pm 4.7	32.4 \pm 4.1	27.6 \pm 3.7	1.14 \pm 0.33
		治疗后	59.4 \pm 5.2 ^a	36.8 \pm 3.7 ^a	28.1 \pm 3.2	1.36 \pm 0.41 ^a
		t 值	5.934	5.022	0.382	2.804
		P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	45	治疗前	52.9 \pm 3.8	32.8 \pm 4.1	27.2 \pm 3.7	1.19 \pm 0.25
		治疗后	53.3 \pm 4.5	33.4 \pm 4.2	28.4 \pm 5.2	1.21 \pm 0.37
		t 值	0.728	0.843	0.734	0.639
		P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者的治疗效果比较 观察组患者痰菌转阴率及病灶明显吸收率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	痰菌转阴	病灶吸收情况		
			明显吸收	无变化	恶化
观察组	45	39 (86.67)	38 (84.44)	7 (15.56)	0 (0)
对照组	45	28 (62.22)	28 (62.22)	12 (26.67)	5 (11.11)
χ^2 值		7.192	5.682	1.668	5.294
P 值		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

肺结核的致病菌是结核分枝杆菌,由该菌感染并侵袭患者的肺脏所引起,具有一定的传染性。目前随着抗结核药物的发展,肺结核的远期预后已经有了明显的改善,但是复治涂阳肺结核的发病率却有越来越高的趋势^[8-9]。复治涂阳肺结核患者病程长,患者在患病期间由于长期排菌,因此成为了重要的传染源,周围健康人群受到威胁与危害。此外,复治涂阳肺结核患者的病程一般较长,治疗周期长,治愈率较低,且患者对抗结核药物的耐药率高,是目前肺结核病治疗中的难点和重点^[10]。2000 年的一项结核病调查显示,复制患者在痰菌阳性患者中的比例高达 32.9%,其耐药率则高达 46.5%^[11]。有报道指出,约 80% 的复治涂阳肺结核患者属于耐多药结核病^[12]。复治涂阳肺结核发生最主要的原因为患者治疗依从性差,不规则治疗。

近年来,研究发现在肺结核的发生、发展及病情

转归过程中,免疫调节机制起到重要的作用,而复制涂阳肺结核患者的免疫功能进一步下降^[13]。细胞免疫是本病患者最重要的防御机制,机体的细胞免疫功能体现在T淋巴细胞亚群的功能和数量。正常情况下,机体的细胞免疫功能正常,体内T淋巴细胞各亚群处于平衡状态,其中CD3⁺、CD4⁺细胞是最重要的T淋巴细胞亚群,前者的数量和功能反映出了T细胞总量,后者主要在免疫应答中发挥辅助、诱导作用^[14]; CD8⁺则是一种具有细胞毒性的T淋巴细胞,其数量过多时则会损伤机体。CD4⁺/CD8⁺可以有效反映细胞免疫功能状态的高低。肺结核患者由于疾病的关系及药物作用、不良反应等多方面的影响,免疫功能低下,表现为主要表现为CD3⁺、CD4⁺数量的降低,CD8⁺的扩增。因此,目前对于肺结核患者尤其是复制涂阳肺结核患者细胞免疫功能的研究越来越多,且有研究指出在抗结核治疗的基础上联合应用免疫调节药物可以取得较好的治疗效果^[14-15]。以此为依据,本研究对观察组患者在抗结核治疗的基础上联合应用免疫调节剂胸腺五肽治疗,发现治疗2个月后,观察组外周血CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺与治疗前比较,有明显升高,且高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而对对照组上述指标则无明显的变化。说明了使用胸腺五肽治疗复制涂阳肺结核患者可以明显改善患者的细胞免疫功能。胸腺五肽在新生小牛胸腺组织中提取,是具有较强生活活性的多肽类物质,通过刺激T淋巴细胞,使其产生多种淋巴因子,以及促进淋巴细胞分化成熟、单核细胞抗原递呈,从而发挥调节免疫功能的作用。也有研究证实,胸腺五肽可以调节T淋巴细胞亚群的比例,促进CD4⁺/CD8⁺比值趋于正常^[16]。此外,治疗结束后,观察组患者痰菌转阴率及病灶明显吸收率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步说明了胸腺五肽可以增强机体的免疫功能,促进痰菌转阴及病灶的吸收。

综上所述,对于复治涂阳肺结核患者,在应用抗结核药物治疗的基础上进一步联合应用胸腺五肽,可

以明显提高患者的免疫功能,促进痰菌的转阴及病灶的吸收,具有确切的疗效。

参考文献

- [1] 刘美鹏,王昱,蔡立莉,等.肺结核患者全身健康状态调查[J].中国全科医学,2016,19(11):1333-1337.
- [2] 周新玲,袁伟,田彦卿,等.耐多药肺结核患者依从性调查及干预措施[J].中华医院感染学杂志,2016,26(12):2862-2864.
- [3] 高会霞,侯军良,张志,等.346例肺结核患者结核分枝杆菌耐药性调查及耐多药结核影响因素分析[J].中国防痨杂志,2015,37(11):1130-1135.
- [4] 余美玲,郭卉欣,王云霞,等.肺结核患者体内结核相关免疫细胞因子的动态变化[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(8):584-588.
- [5] 梁斌.胸腺五肽辅助治疗疱疹性唇炎疗效观察[J].海南医学,2017,28(17):2896-2897.
- [6] 中华医学会结核分会.肺结核诊断和治疗指南[J].中华医学结核和呼吸杂志,2011,24(2):72-74.
- [7] 蔡灵芝.利福喷丁与利福平治疗肺结核患者的疗效比较[J].中华全科医学,2016,14(8):1414-1416.
- [8] 杨亦德,金茜,毛娟娟,等.含左氧氟沙星化疗方案治疗复治涂阳肺结核的临床效果[J].中国医药导报,2016,13(3):130-133.
- [9] 杨亦德,谢红东,金茜,等.SF-36量表评估含左氧氟沙星化疗方案治疗复治涂阳肺结核的意义[J].中国现代医生,2016,54(10):15-19.
- [10] 梁冰,朱健飞,梁启德,等.利福平的血药浓度对复治涂阳肺结核患者免疫细胞的影响[J].广东医学,2016,37(18):2814-2816.
- [11] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组.2000年全国结核病流行病学抽样调查报告[J].中国防痨杂志,2002,24(2):65-66.
- [12] 徐彩红,富韵婷,阮云洲,等.中国6省复治肺结核患者耐药情况调查[J].中国公共卫生,2016,32(1):59-61.
- [13] FLORIDO M, MUFLIAH H, LIN LCW, et al. Pulmonary immunization with a recombinant influenza A virus vaccine induces lung-resident CD4⁺ memory T cells that are associated with protection against tuberculosis [J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(6): 1743-1752.
- [14] 张艳芳,郭箭,王玉霞.抗结核感染免疫疗法治疗肺结核的疗效及对免疫功能和生活质量的影响[J].医学综述,2016,22(21):4326-4328,4330.
- [15] 黄丽静,陈焯彬,韦永孜.肺结核患者病情严重程度与免疫功能受损程度的相关性研究[J].海南医学,2016,27(9):1424-1426.
- [16] 范良伟,朱红波.胸腺五肽联合左氧氟沙星治疗肺结核对免疫功能的影响[J].中国药业,2018,27(19):28-30.

(收稿日期:2019-04-17)