

不同疗程的左氧氟沙星与四联抗结核药合用对结核性胸膜炎的疗效

王 莉, 常小红*

延安大学附属医院 呼吸内科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨不同疗程左氧氟沙星联合四联抗结核药治疗结核性胸膜炎的疗效及不良反应。**方法** 168例结核性胸膜炎患者随机分为治疗组与对照组, 各84例。两组均用标准四联抗结核药治疗, 对照组(长疗程)在此基础上静脉滴注左氧氟沙星0.6 g/次, 1次/d, 共4周; 治疗组(短疗程)加用相同剂量的左氧氟沙星1周, 比较两组的疗效与不良反应。**结果** 治疗组与对照组的有效率分别为88.1%、89.3%, 两组比较差异无统计学意义; 随访期间对照组无1例复发, 治疗组有1例复发, 两组比较差异无统计学意义; 两组胸腔积液消失时间差异无统计学意义。对照组不良反应发生率为15.5%, 治疗组的为7.1%, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=2.583$, $P<0.05$)。**结论** 虽然短疗程与长疗程左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎的效果无显著性差异, 但短疗程的不良反应发生率较低, 值得临床推广应用。

关键词: 结核性胸膜炎; 左氧氟沙星; 不同疗程; 临床疗效

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)01-0108-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.021

Efficacy of levofloxacin combined with anti-tuberculosis drugs with different courses on treatment of tuberculous pleurisy

WANG Li, CHANG Xiao-hong

Respiratory Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To discuss the efficacy on tuberculous pleurisy cured by different courses of treatment of levofloxacin combined with anti-tuberculosis drugs. **Methods** Patients (168 cases) were randomly divided into long course group and short course group and 84 patients were in each group. The patients in both groups were cured by standard four anti-tuberculosis drugs combination. On this bases, the patients in long course group were treated with levofloxacin for 4 weeks, and the patients in short course group were treated with levofloxacin for 1 week. The efficacy and adverse reaction were compared between two groups. **Results** The efficiencies in long course and short course groups were 88.1% and 89.3%, respectively. The difference was not statistically significant. There was no patient in short course group relapse, but one patient in long course group relapsed. The difference was not statistically significant. The incidence rates of adverse reaction in long course and short course groups were 15.5% and 7.1%, respectively. The difference was statistically significant($\chi^2 = 2.583$, $P < 0.05$). **Conclusion** Compared to long course group, the efficacy of short course group on tuberculous pleurisy has no significant difference, but the incidence rate of adverse reaction is lower, it is worthy of clinic application.

Key words: tuberculous pleurisy; levofloxacin; different courses of treatment; clinical effect

结核病是世界范围内的重要传染病, 尤其在发展中国家发病率较高, 目前中国的结核病防治形势较为严峻^[1]。结核性胸膜炎是较常见的一种结核病, 占有胸膜炎的80%; 如果不及时治疗, 50%~65%的患者将发展为活动性肺结核, 且治疗不当会引起胸膜粘连、增厚, 引发胸腔积液等疾病^[2]。目前治疗结核性胸膜炎仍以经典抗结核四联药物为主, 并

配合胸膜腔穿刺抽液及加用糖皮质激素, 但随着结核性胸膜炎耐药率逐渐升高, 且复发率也较高, 急需改良治疗方案^[3]。左氧氟沙星是目前治疗结核的二线治疗药物, 多个研究已显示其可辅助治疗结核性胸膜炎^[4-5], 能提高结核性胸膜炎的治愈率, 降低结核性胸膜炎的复发率; 一般情况下, 该药疗程1~4周, 但对其疗程的研究仍不多见。考虑到短疗程

收稿日期: 2015-10-12

基金项目: 延安市科学技术研究发展计划项目(2012YDFY-Y302)

作者简介: 王 莉, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为肺部感染性疾病诊断与治疗。Tel: (0911)2881002 E-mail: 3196289750@qq.com

*通信作者 常小红, 女, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向为气道的慢性炎症与肺癌的早期诊治。E-mail: ydfyexh@163.com

用药不良反应小,而且节省患者费用,本研究旨在探讨两种不同疗程的左氧氟沙星联合四联抗结核药治疗结核性胸膜炎的疗效与不良反应,以期为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取延安大学附属医院呼吸内科自2012年1月—2014年6月收治入院的结核性胸膜炎患者168例,按照随机数字表法分为对照组及治疗组,各84例。其中男97例,女71例,年龄20~54岁,平均 (32.5 ± 15.3) 岁,病程7~90 d,平均 (33.6 ± 17.9) d。对照(长疗程)组男48例,女36例,年龄21~54岁,平均 (33.8 ± 17.3) 岁,病程10~60 d,平均 (32.7 ± 15.5) d;治疗(短疗程)组男49例,女35例,年龄20~51岁,平均 (32.1 ± 15.0) 岁,病程7~90 d,平均 (33.4 ± 18.2) d,两组患者在年龄、性别、病程比较上差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

入组标准 所有患者均符合中华医学会2013年颁布的《肺结核诊断和治疗指南》诊断标准^[6]:(1)午后低热乏力,可出现胸痛,胸闷等症状。(2)X线显示患者存在胸水,伴胸膜增厚。(3)血沉快,结核菌素试验阳性。(4)胸水呈混浊状,微黄色,胸水乳酸脱氢酶(LDH) > 200 U/L或腺苷脱氨酶(ADA) > 45 U/L。(5)抗结核治疗后胸水明显减少。所有患者均由主治医师级别以上医师向患者及其家属详细告知研究相关内容,可能出现的不良反应,并签署知情同意书。

排除标准 (1)严重的其他肺部疾病影响预后判断患者。(2)严重的肝肾功能不全患者。

1.2 方法

两组患者后均用标准四联抗结核药进行治疗:口服异烟肼(规格100 mg/片,西安利君制药有限公司产品,批号1202132)300 mg/d,利福平(北京中心制药厂产品,规格0.15 g/片,批号120322)0.45 g/d,乙胺丁醇(杭州民生药业公司产品,规格0.25 g/片,批号120204)0.75 g/d,吡嗪酰胺(苏州弘森药业有限公司产品,规格0.25 g/片,

批号120203)0.5 g/次,3次/d;如有胸腔积液在B超引导下进行胸腔穿刺抽液,首次不超过700 mL,以后每次不超过1 000 mL。治疗组在此基础上静脉滴注左氧氟沙星注射液(浙江医药股份有限公司新昌制药厂产品,规格0.3 g/100 mL,批号111135)0.6 g/次,1次/d,持续1周;对照组加用的左氧氟沙星注射液剂量及用法与治疗组相同,持续用药时间为4周。

1.3 疗效判定

在疗程结束后进行效果评价^[6]:(1)显效:胸痛、干咳等临床症状明显缓解,X线显示胸膈角锐利,无胸腔积液及胸膜增厚。(2)有效:胸痛、干咳等临床症状有所缓解,X线显示胸膈角变钝,胸膜增厚但无胸腔积液。(3)无效:胸痛、干咳等临床症状无明显缓解,X线显示仍有胸腔积液。

有效率=(显效+有效)/总例数

胸腔积液消失时间:首次抽取胸水后15 d及30 d行B超及X线检查,影像学检查显示胸腔积液明显减少甚至消失,X线检查显示胸膈角锐利即表明胸腔积液消失。

1.4 复发情况

所有患者均在治疗后进行1年的随访,包括疗程结束后3、6、12个月进行门诊随访,复查胸片,必要时进行B超、CT等检查。如患者伴低热、盗汗、咳嗽、胸闷等临床症状及时随诊复查。

1.5 不良反应

观察患者是否有胃肠道不适(包括恶心、呕吐)、皮疹、血管炎、肝功能损害(转氨酶上升)等不良反应,一旦出现及时进行对症处理。

1.6 统计方法

数据分析采用SPSS 16.02软件,计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

在各自疗程结束后,对照组治疗的有效率为89.3%,治疗组的有效率为88.1%,两组疗效比较差异无明显统计学差异($\chi^2=0.127$, $P > 0.05$),见表1。

表1 两组疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	84	45	30	9	89.3
治疗	84	51	23	10	88.1

2.2 胸腔积液消失时间

对照组 15 d 内胸腔积液消失 50 例, 30 d 内胸腔积液消失 25 例, 共占本组总患者人数的 89.3%。治疗组 15 d 内胸腔积液消失 53 例, 30 d 内胸腔积液消失 21 例, 共占本组总患者人数的 88.1%。两组胸腔积液消失时间差异比较无统计学意义 ($\chi^2=0.063$, $P>0.05$)。

2.3 复发情况

对照组随访期间无 1 例复发, 治疗组随访期间

有 1 例复发, 复发率为 1.2%, 两组复发率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.197$, $P>0.05$)。

2.4 不良反应

对照组患者有 8 例胃肠不适、3 例肝功能损害、1 例皮疹、1 例血管炎, 对症治疗得到改善, 不良反应发生率为 15.5%。治疗组有 4 例胃肠不适、1 例肝功能损害、1 例皮疹, 对症治疗得到改善, 不良反应发生率为 7.1%。两组总不良反应率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=2.583$, $P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组不良反应情况比较

Table 2 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠不适/例	肝功能损害/例	皮疹/例	血管炎/例	总不良反应率/%
对照	84	8	3	1	1	15.5*
治疗	84	4	1	1	0	7.1

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

结核性胸膜炎是我国常见的结核病之一, 多呈急性发病, 临床上常表现为干咳及胸痛, 典型的结核性胸膜炎常伴有少至中量的胸腔积液。结核性胸膜炎的发病机制目前考虑为原发综合征通过淋巴管途径侵入胸膜, 亦有不少学者考虑结核杆菌直接侵入胸膜引起结核性胸膜炎, 具体机制仍不完全清楚^[7-8]。目前结核性胸膜炎的治疗仍以抗结核化疗为主, 必要时应用糖皮质激素及进行胸膜腔穿刺抽液, 但目前越来越多的结核性胸膜炎患者对抗结核药物不敏感, 胸水难以完全吸收, 进而引起胸膜粘连, 胸廓塌陷, 导致肺功能下降^[9]。

左氧氟沙星是常用的喹诺酮类抗菌药, 可在呼吸道黏膜及肺组织均有良好的蓄积性, 可渗透入胸腔积液中, 有效治疗结核性胸膜炎, 但仍少有研究探讨其应用疗程。本研究结果显示, 长疗程组治疗有效率为 89.3%, 短疗程组治疗有效率为 88.1%, 两组疗效比较差异无明显统计学差异, 长疗程组随访期间无 1 例复发, 短程组随访期间有 1 例复发, 两组复发率比较差异无统计学意义。这就提示长疗程与短疗程的左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎效果无显著性差异。Vorster 等^[10]研究结果表明, 短期应用左氧氟沙星可增加抗结核疗效, 长期应用左氧氟沙星可与利福平类 RNA 合成抑制剂药物产生拮抗作用, 降低疗效。Takahashi 等^[11]研究结果显示, 7~10 d 短期应用左氧氟沙星可有效提高结核的治愈率, 降低结核复发率, 但其不良反应需密切观察。

武风华等^[12]研究显示, 7 d 短疗程左氧氟沙星可有效治疗结核性胸膜炎, 其有效率与长疗程无显著性差异。但张中宏等^[13]研究结果显示, 应用左氧氟沙星 1 个月可增加抗结核疗效, 这可能由于他们的研究对象为复发性结核性胸膜炎, 治疗较为棘手, 且未有短疗程对照研究, 对于复发性结核性胸膜炎的最佳疗程仍需进一步研究。

应用左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎疗效确切, 但其肝毒性、血管炎等不良反应亦应受到重视。本研究结果表明, 长疗程组不良反应发生率为 15.5%, 短疗程组不良反应发生率为 7.1%, 两组不良反应比较差异有统计学意义。提示短疗程左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎可有效降低其不良反应。特别是利福平, 本身具有肝毒性, 与左氧氟沙星药物联用后, 易造成肝毒性损伤加重, 临床应密切注意观察。

但国外有研究显示^[14], 治疗青少年结核病最好避免使用左氧氟沙星, 因其可能会引起骨关节改变, 或引起骨发育不良, 应在临床密切注意。

本研究的局限为样本量不够大, 且为单中心研究, 未采用双盲法, 均可能对本实验结果造成一定的偏倚, 同时未对其分子层面进行探讨其发生机制, 以后可针对这些问题做进一步改进, 以期找到更为合理的治疗方案。

参考文献

- [1] Wang X, Yang Z, Fu Y, et al. Insight to the epidemiology and risk factors of extrapulmonary tuberculosis in

- Tianjin, China during 2006–2011 [J]. *PloS One*, 2014, 9(12): e112213.
- [2] Hervé C, Bergot E, Veziris N, *et al.* Tuberculosis in 2015: From diagnosis to the detection of multiresistant cases [J]. *Rev Des Malad Resp*, 2015, 32(8): 784-790.
- [3] Bays A M, Pierson D J. Tuberculous pleural effusion [J]. *Respiratory Care*, 2012, 57(10): 1682-1684.
- [4] Jeon D. Tuberculous pleurisy: an update [J]. *Tubercul Respirat Dis*, 2014, 76(4): 153-159.
- [5] 刘全富. 左氧氟沙星辅助治疗结核性胸膜炎疗效观察 [J]. 河北医学, 2008, 14(8): 922-924.
- [6] 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.
- [7] Ferreiro L, San José E, Valdés L. Tuberculous pleural effusion [J]. *Archiv Bronconeumol*, 2014, 50(10): 435-443.
- [8] Das D K. Age and sex distribution in malignant and tuberculous serous effusions: A study of 127 patients and review of the literature [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 42(6): 334-342.
- [9] McGrath E E, Anderson P B. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach [J]. *Am J Crit Care*, 2011, 20(2): 119-128.
- [10] Vorster M J, Allwood B W, Diacon A H, *et al.* Tuberculous pleural effusions: advances and controversies [J]. *J Thoracic Dis*, 2015, 7(6): 981.
- [11] Takahashi K, Porcel J M, Lee P, *et al.* Year in review 2014: Lung cancer, pleural diseases, respiratory infections and tuberculosis, bronchoscopic intervention and imaging [J]. *Respirology*, 2015, 20(4): 674-683.
- [12] 武凤华, 温志华, 朱先女, 等. 长疗程与短疗程使用左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎的效果比较 [J]. 广东医学, 2014(16): 2616-2617.
- [13] 张中宏, 宋丽军, 余颖佳, 等. 抗结核并高剂量左氧氟沙星治疗复治性结核性胸膜炎近期疗效及安全性评价 [J]. 实用医学杂志, 2006, 22(19): 2248-2249.
- [14] Cruz A T, Hwang K M, Birnbaum G D, *et al.* Adolescents with tuberculosis: a review of 145 cases [J]. *Ped Inf Dis J*, 2013, 32(9): 937-941.