

不同疗程左氧氟沙星联合四联抗结核疗法治疗结核性渗出性胸膜炎的临床研究

吴璇¹, 张萌涛^{2*}, 王勃³, 徐纾¹

1. 西安市胸科医院 结核内科, 陕西 西安 710100

2. 西安市胸科医院 医务科, 陕西 西安 710100

3. 西安市胸科医院 呼吸科, 陕西 西安 710100

摘要: **目的** 探讨不同疗程左氧氟沙星联合四联抗结核疗法治疗结核性渗出性胸膜炎的疗效。**方法** 选择2015年6月—2018年6月西安市胸科医院治疗的结核性渗出性胸膜炎患者260例作为研究对象, 根据随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各130例。所有患者均行左氧氟沙星联合四联抗结核方案治疗, 四联抗结核方案中, 肌注硫酸链霉素注射液0.75 g, 1次/d; 口服异烟肼片0.3 g, 1次/d; 口服利福平片0.45 g, 1次/d; 口服吡嗪酰胺片1.5 g, 1次/d。同时静滴盐酸左氧氟沙星注射液500 mg, 静滴时间≥60 min, 1次/d。对照组连续治疗4周, 观察组连续治疗2周。观察两组患者的临床疗效、临床症状及不良反应发生情况, 同时比较两组治疗前后的CD4⁺CD25⁺T细胞水平。**结果** 治疗后, 两组的治疗总有效率比较无统计学意义。两组的积液消失时间、引流流量、穿刺次数、完全退热时间对比无统计学意义。两组治疗后的CD4⁺CD25⁺T细胞比例显著高于治疗前 ($P<0.05$), 观察组显著高于对照组 ($P<0.05$)。观察组治疗期间的胃肠道反应、关节痛、血小板减少、白细胞减少等发生率为1.5%, 低于对照组的9.2% ($P<0.05$)。**结论** 相对于长疗程, 短疗程左氧氟沙星联合四联抗结核疗法治疗结核性渗出性胸膜炎也具有很好的疗效, 能促进缓解患者的临床症状, 且能减少不良反应的发生, 促进恢复患者的免疫功能。

关键词: 左氧氟沙星; 四联抗结核疗法; 结核性渗出性胸膜炎; CD4⁺CD25⁺T细胞

中图分类号: R978.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 12-2477-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.022

Clinical study of levofloxacin combined with quadruple anti-tuberculosis therapy in treatment of tuberculous exudative pleurisy with different treatment courses

WU Xuan¹, ZHANG Mengtao², WANG Bo³, XU Shu¹

1. Department of Tuberculosis Medicine, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China

2. Department of Medical Services, Medicine, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China

3. Department of Respiratory, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of levofloxacin combined with quadruple anti-tuberculosis therapy for tuberculous exudative pleurisy. **Methods** 260 patients with tuberculous exudative pleurisy treated in Xi'an Chest Hospital from June 2015 to June 2018 were selected as the study subjects, and were divided into control group and observation group according to the random number table method, with 130 patients in each group. All patients were treated with levofloxacin combined with quadruplex anti-tuberculosis regimen. In the quadruplex anti-tuberculosis regimen, patients were performed intramuscular injection of Streptomycin Sulfate Injection for 0.75 g, once daily, *po* administered with Isoniazid Tablets 0.3 g, once daily, Rifampicin Tablets for 0.45 g, once daily, and Pyrazinamide Tablets 1.5 g, once daily. At the same time, Levofloxacin Hydrochloride Injection was given for 500 mg, intravenous drip time less than 60 min, once daily. The control group received continuous treatment for 4 weeks, and the observation

收稿日期: 2020-04-11

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2018SF-222)

第一作者: 吴璇(1980—), 女, 陕西咸阳人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为结核病的内科诊治。E-mail: wuxuan1103@163.com

*通信作者: 张萌涛(1976—), 女, 陕西西安人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为儿童结核、耐药结核病的诊治。E-mail: 651153026@qq.com

group received continuous treatment for 2 weeks. The clinical efficacy, clinical symptoms, and adverse reactions of two groups were observed, and the levels of CD4⁺ CD25⁺ T cells before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of two groups was not statistically significant. There was no significant difference in the disappearance time of effusion, drainage flow rate, puncture times and complete antipyretic time between two groups. The proportion of CD4⁺ CD25⁺ T cells in two groups after treatment was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal reaction, joint pain, thrombocytopenia and leucopenia in the observation group was 1.5%, which was lower than 9.2% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with the long course of treatment, the short course of levofloxacin combined with quadruple anti tuberculosis therapy in treatment of tuberculous exudative pleurisy also has a good effect, can promote the relief of clinical symptoms of patients, and can reduce the occurrence of adverse events, promote the recovery of immune function of patients.

Key words: levofloxacin; quadruple anti-tuberculosis therapy; tuberculous exudative pleurisy; CD4⁺ CD25⁺ T cells

结核性渗出性胸膜炎是临床最常见的胸膜炎,最常见于青壮年患者,多合并胸腔积液^[1]。该病是由于结核菌由近胸膜的原发病灶直接侵入胸膜,或结核菌通过淋巴管血液传播到胸膜而引起的一种渗出性炎症,在临床上主要表现为胸闷、呼吸困难、发热、胸痛等症状。特别是当机体处于高度变态反应与低免疫能力状态时,结核菌及其代谢产物侵入胸膜,则引起渗出性胸膜炎;当机体对结核菌过敏反应低时,则形成局限纤维性胸膜炎^[2-3]。该病的治疗要求是减少胸腔积液为主,减轻患者痛苦,改善患者肺功能。胸腔穿刺抽液可以减轻胸水对心肺的压迫症状,抗痨药物可杀灭病原菌,减轻和控制炎症,减轻胸膜增厚和结核中毒症状^[4]。左氧氟沙星是氧氟沙星的光学活性L型异构体,主要作用于结核分支杆菌脱氧核糖核酸,该药与其他抗结核药物之间无交叉耐药性,在巨噬细胞内具有聚积作用并为高浓度及高活性,适用于长期给药,是目前治疗耐多药结核患者的重要药物之一^[5-6]。本研究具体探讨了不同疗程左氧氟沙星联合四联抗结核疗法治疗结核性渗出性胸膜炎的效果,以明确最佳用药方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年6月—2018年6月西安市胸科医院治疗的结核性渗出性胸膜炎患者260例作为研究对象。其中男142例,女118例;年龄21~53岁,平均 (36.42 ± 3.28) 岁;病程2~8个月,平均 (5.28 ± 0.35) 个月;体质量指数(BMI)18~25 kg/m²,平均 (22.57 ± 1.26) kg/m²;胸膜厚度0.5~3.1 mm,平均 (1.91 ± 0.21) mm。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合结核性渗出性胸膜炎的诊断标准^[7];年龄18~70岁;结核菌素试验为强阳性;患者

均对本研究知情同意;胸部X线和超声显示胸腔积液;医院伦理委员会批准了此次研究;X线片或彩色多普勒超声检查均提示单侧胸腔积液。

排除标准:孕妇、哺乳期;药物过敏者;糖尿病、精神病、肺结核等病史者;心、肾、肝等功能异常者;恶性、脓性或其他原因引起的胸腔积液;伴有其他疾病的如精神病患者;对左氧氟沙星过敏者。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法分为对照组和观察组,每组各130例。对照组男72例,女58例;年龄23~53岁,平均 (36.22 ± 2.18) 岁;病程3~8个月,平均 (5.34 ± 0.33) 个月;BMI 18~24 kg/m²,平均 (22.19 ± 2.71) kg/m²;胸膜厚度0.5~2.8 mm,平均 (1.89 ± 0.31) mm。观察组男70例,女60例;年龄21~51岁,平均 (36.51 ± 3.53) 岁;病程2~7个月,平均 (5.21 ± 0.42) 个月;BMI 18~25 kg/m²,平均 (22.84 ± 1.39) kg/m²;胸膜厚度0.7~3.1 mm,平均 (1.91 ± 0.25) mm。两组的一般资料对比无统计学意义,具有可比性。

所有患者均行左氧氟沙星联合四联抗结核方案治疗。四联抗结核方案中,异烟肼片(INH,天津力生制药股份有限公司,国药准字H12020232,规格:0.1 g/片,生产批号:20150525、20160526、20171211)、硫酸链霉素注射液(SM,四川省长征药业股份有限公司,国药准字H20043306,生产批号:20150603、2016013、20171020,规格:3 mL:0.75 g/支)、利福平片(RFP,华润赛科药业有限责任公司,国药准字H11020094,生产批号:20150601、20160127、20171218,规格:0.15 g/片)、吡嗪酰胺片(PZA,成都锦华药业有限责任公司,国药准字H51020877,生产批号:20150525、20160803、20121227,规格:0.25 g/片)治疗,硫酸链霉素注射液0.75 g,1次/d肌注;异烟肼片0.3 g,1次/d口服;利福平片0.45 g,1次/d

口服;吡嗪酰胺片 1.5 g, 1 次/d 口服。盐酸左氧氟沙星注射液(南京恒生制药有限公司, 国药准字 H20093645, 生产批号: 20150530、20160812、20171211, 规格: 5 mL: 0.5 g) 静滴 500 mg, 静滴时间 ≥ 60 min, 1 次/d。对照组连续治疗 4 周, 观察组连续治疗 2 周。所有患者都在每周抽 2 次胸水, 每次抽水量 $< 1\ 000$ mL, 在积液厚度 < 1 cm 时停止抽液。治疗期间所有患者均完成治疗和检测。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效判定标准^[8] 治愈: 临床症状消失, 无胸腔积液及发热; 显效: 临床症状和体征基本消失, 胸腔积液 < 100 mL; 有效: 临床症状和体征减轻, 胸腔积液 < 300 mL; 无效: 无达到上述标准甚或恶化。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.4.2 临床症状 记录两组的积液消失时间、穿刺次数、引流流量、完全退热时间。

1.4.3 T 细胞表达水平 在治疗前后采集患者的空腹静脉血 4 mL, 与 4 mL 磷酸盐缓冲液混合均匀, 分离外周血单个核细胞, 加入 5 倍体积磷酸盐缓冲液, 采用流式细胞仪检测 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞表达情况。

1.4.4 不良反应情况 记录治疗期间出现的不良反应, 包括胃肠道反应、关节痛、血小板减少、白细胞减少等。

1.5 统计学方法

选择 SPSS 22.00 软件对本研究所有数据进行

分析, 计数资料表现为百分率的形式, 两组采用 χ^2 检验进行对比, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对比为 t 检验。

2 结果

2.1 两组总有效率对比

治疗后, 两组总有效率比较无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组临床症状指标对比

两组的积液消失时间、引流流量、穿刺次数、完全退热时间对比无统计学意义, 见表 2。

2.3 两组 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞表达情况对比

两组治疗后的 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比例显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应情况对比

观察组治疗期间的胃肠道反应、关节痛、血小板减少、白细胞减少等发生率为 1.5%, 低于对照组的 9.2% ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

结核性渗出性胸膜炎是胸腔积液形成的最常见原因。该病早期无明显临床症状, 若不及时治疗可进展为肺结核, 从而影响患者的康复。特别是该病主要表现为单侧胸腔积液, 渗出物质包括纤维蛋白, 经治疗后可有效吸收, 但是如果渗出物质过多, 可使得患者膈肌活动、肺活量降低, 患者肺脏呼吸面积减少, 导致限制性通气障碍^[1]。该病的治疗目的是在正规抗结核治疗基础上, 积极控制胸膜的炎

表 1 两组总有效率对比

Table 1 Comparison of total efficiency between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	130	105	15	7	3	97.7
观察	130	102	16	8	4	96.9

表 2 两组临床症状指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical symptom indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	积液消失时间/d	引流流量/mL	穿刺次数/次	完全退热时间/d
对照	130	12.89 $\pm$ 1.74	2 587.02 $\pm$ 431.84	4.78 $\pm$ 0.41	4.14 $\pm$ 0.33
观察	130	13.02 $\pm$ 2.11	2 576.02 $\pm$ 365.82	4.62 $\pm$ 1.00	4.28 $\pm$ 0.23

表 3 两组 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞表达情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of CD4⁺ CD25⁺ T cell expression between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ CD25 ⁺ T 细胞/%	
		治疗前	治疗后
对照	130	2.79 $\pm$ 0.48	4.56 $\pm$ 0.61*
观察	130	2.83 $\pm$ 0.51	5.77 $\pm$ 0.55 [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\#}P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组不良反应情况对比

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	关节痛/例	血小板减少/例	白细胞减少/例	发生率/%
对照	130	3	3	4	2	9.2
观察	130	1	0	0	1	1.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

症反应,因此尽早快速消除胸水,控制胸膜的炎症是治疗的关键^[9]。传统的治疗是在四联抗结核的基础上,反复多次的胸穿抽液,但是该种治疗方法对患者身心损伤严重,部分患者对治疗药物缺乏敏感性,可导致耐药性结核病的发生^[10]。左氧氟沙星属于喹诺酮类广谱抗生素,对结核分支杆菌的最小抑菌浓度为0.30 $\mu\text{g/mL}$,最小杀菌浓度为0.8 $\mu\text{g/mL}$ 。并且该药吸收迅速,给药后1 h血药浓度达3.4 $\mu\text{g/mL}$,平均达到峰浓度时间为1.1 h左右^[11]。本研究显示,治疗后两组的总有效率无统计学差异,两组的临床指标对比差异无统计学意义,表明左氧氟沙星联合四联抗结核疗法治疗结核性渗出性胸膜炎具有很好的疗效,能促进缓解患者的临床症状。

目前治疗结核性渗出性胸膜炎的主要方法有全身应用抗结核药物并配合胸腔抽水等方法,但是由于治疗周期比较长,会出现一些不良反应。左氧氟沙星在呼吸道黏膜、肺部组织中聚集良好,对结核杆菌脱氧核糖核酸旋转酶活性具有良好的抑制作用,渗入患者胸腔积液中以保证血药浓度,从而阻断细菌合成,诱导细菌死亡。且静脉给药可在结核分支杆菌DNA旋转酶处直接发挥作用,耐药率更低,相比口服见效更快。虽然使用左氧氟沙星和激素辅助治疗结核性渗出性胸膜炎可使胸腔积液吸收时间明显增快,但是也可引起组织损伤或生理功能紊乱等不良影响^[12]。本研究显示,观察组治疗期间的胃肠道反应、关节痛、血小板减少、白细胞减少等发生率显著低于对照组,表明短疗程左氧氟沙星的应用能减少不良反应的发生。

胸膜的病理损伤是发生结核性渗出性胸膜炎的主要机制,也多伴随有免疫功能下降。现代研究认为结核菌感染胸膜后,胸膜会产生变态反应,胸膜毛细血管会出现炎症细胞浸润,免疫调节细胞聚集胸膜腔并分泌各类细胞因子,从而进行病原菌的吞噬和消灭。 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ T细胞可以通过细胞接触的方式分泌具有抑制功能的可溶性细胞因子,能够有效抑制T细胞的增殖,调控免疫作用^[13]。本研究显示,两组治疗后的 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ T细胞比例都显著

高于治疗前,观察组也显著高于对照组。主要在于短疗程的左氧氟沙星能更加有效促进患者免疫功能的恢复。

综上所述,相对于长疗程,短疗程左氧氟沙星联合四联抗结核疗法治疗结核性渗出性胸膜炎也具有很好的疗效,能促进缓解患者临床症状,且能减少不良发生的发生,促进患者免疫功能的恢复。

参考文献

- [1] 蒋 慧, 朱林萍. 结核性渗出性胸膜炎治疗进展 [J]. 中华全科医学, 2011, 9(2): 273-274.
- [2] 杨新婷, 关国英, 王亚红, 等. 结核性胸膜炎的临床特征及诊断技术分析 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(11): 1162-1168.
- [3] 陈 希, 李晓轶, 李 玲, 等. 结核感染T细胞斑点试验在结核性胸膜炎诊断中的价值 [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(1): 40-46.
- [4] 严 文, 孙晓方, 岳 英, 等. 早期胸腔置管对结核性胸膜炎患者的治疗效果 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(9): 1258-1260.
- [5] 石 宇, 田方圆, 徐 珽. 左氧氟沙星治疗结核性胸膜炎有效性与安全性Meta分析 [J]. 中国药业, 2019, 28(4): 33-38.
- [6] 景凤英, 国福云. 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临床效果及安全性分析 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32(2): 27-30.
- [7] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1763-1765.
- [8] 谢惠安, 阴国太, 林善梓, 等. 现代结核病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 237-237.
- [9] 李志波. 活血行气、化瘀止痛法对结核性渗出性胸膜炎患者ADA、IFN- γ 及IL-6表达水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(6): 610-612.
- [10] 戚代江. 胸腔穿刺置管闭式引流与反复胸腔穿刺抽液治疗结核性胸膜炎的临床效果 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(32): 22-24.
- [11] 朱红艳. 不同疗程左氧氟沙星联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎的临床疗效研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(12): 96-98.
- [12] 沈亚同. 左氧氟沙星对结核性渗出性胸膜炎的辅助治疗效果分析 [J]. 中国处方药, 2018, 16(5): 48-49.
- [13] 田月秋, 成玉华. 结核性胸膜炎患者T淋巴细胞免疫变化的临床意义 [J]. 长春中医学院学报, 2003, 19(2): 12-13.