

含利福布丁方案治疗复治肺结核患者的疗效观察

赵勇 刘新

【摘要】 目的 观察含利福布丁方案治疗复治肺结核患者的疗效。方法 采用前瞻性队列研究设计,将河南省商丘市结核病防治所 2009 年 9 月 15 日至 2010 年 6 月 30 日期间诊断为复治肺结核的 120 例患者以数字表法随机将患者分别纳入利福布丁组(60 例)和利福平组(60 例)进行治疗,比较两组各治疗阶段的痰菌转阴率、病灶吸收情况及空洞闭合率。利福布丁组的化疗方案为:2HBZES/6HBE(B;利福布丁),利福平组为:2HRZES/6HRE。采用 SPSS 13.0 软件进行整理分析。组间比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果 2 个月末,两组的痰菌转阴率:利福布丁组为 48.33%(29/60),利福平组为 30.0%(18/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.23, P < 0.05$)。X 线胸片显示:利福布丁组与利福平组的显效率分别为 21.67%(13/60)和 8.33%(5/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.18, P < 0.05$);有效率分别为 36.67%(22/60)和 18.33%(11/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.06, P < 0.05$)。疗程结束时,利福布丁组与利福平组的痰菌转阴率为 81.67%(49/60)和 61.67%(37/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.91, P < 0.05$)。影像学检查结果:利福布丁组和利福平组空洞的闭合率分别为 47.92%(23/48)和 27.45%(14/51),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.43, P < 0.05$)。病灶吸收情况,利福布丁组和利福平组的显效率 53.33%(32/60)和 35.00%(21/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.09, P < 0.05$);有效率分别为 68.33%(41/60)和 48.33%(29/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.94, P < 0.05$)。结论 在联合相同化疗药物时,含利福布丁方案组对于复治涂阳肺结核患者的疗效优于含利福平方案组,具有较好的临床疗效。

【关键词】 结核, 肺/药物疗法; 利福布丁; 利福平; 临床方案

Observation of therapeutic effect of rifabutin on retreatment smear-positive pulmonary tuberculosis. ZHAO Yong*, LIU Xin. * Department of Tuberculosis, Shangqiu Research Institute for Tuberculosis Control and Prevention, Shangqiu 476000, China

Corresponding author: ZHAO Yong, Email: zhyong1208@163.com

【Abstract】 Objective To learn the therapeutic effect of rifabutin on retreatment smear-positive pulmonary tuberculosis. **Methods** This was a prospective cohort study. One hundred and twenty retreatment pulmonary tuberculosis(PTB)inpatients registered from September 15, 2009 to June 30, 2010 in Shangqiu Research Institute for Tuberculosis Control and Prevention were selected and divided into 2 groups randomly. One group(60 cases) were treated with the regimen 2HBZES/6HBE(B; rifabutin), and the other group(60 cases) were treated with the regimen 2HRZES/6HRE. The sputum conversion rates, changes of lesion absorption and cavity closure rates were compared between the two groups. SPSS 13.0 software was used for data sorting and analysis. Chi-square test was applied for comparison. A P -value of 0.05 was used to signify statistical significance. **Results** At the end of 2 months of treatment, the sputum conversion rate was 48.33%(29/60) for rifabutin group and 30.0%(18/60) for rifampicin group, and the difference was statistical significant($\chi^2 = 4.23, P < 0.05$). According to the results of chest X-ray, the efficiency rate of rifabutin group(21.67%(13/60)) was significantly higher than rifampicin group 8.33%(5/60) ($\chi^2 = 4.18, P < 0.05$), and the effective rates were 36.67%(22/60) and 18.33%(11/60) respectively, with significant difference($\chi^2 = 5.06, P < 0.05$). The sputum conversion rates at the end of treatment in the 2 groups were 81.67%(49/60) and 61.67%(37/60) respectively, and the difference was significant($\chi^2 = 5.91, P < 0.05$). The radiographic outcomes showed that the cavity closure rate of Rifabutin group 47.92%(23/48) was significantly higher than rifampicin group(27.45%(14/51)) ($\chi^2 = 4.43, P < 0.05$). For the changes of lesion absorption, the efficiency rates were 53.33%(32/60) and 35.00%(21/60), respectively, with significant difference($\chi^2 = 4.09, P < 0.05$). The effective rate of rifabutin group(68.33%(41/60)) was significantly higher than rifampicin group(48.33%(29/60)) ($\chi^2 = 4.94, P < 0.05$). **Conclusion** The regimen with rifabutin has better clinical therapeutic effect on retreatment pulmonary tuberculosis.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary/drug therapy; Rifabutin; Rifampin; Clinical protocols

利福布丁作为利福霉素家族中的新药,因为其具备良好的抗结核活性和长效的强杀菌作用,而成为目前公认的优秀的抗结核药物,所以目前在抗结核治疗中占有重要的地位,但是作为临床上治疗结核病的一线口服用药,尚未见广泛的应用^[1-2]。而利福平作为一线使用的抗结核药物具有广泛的临床应用范围,目前主要用于各类型的初、复治肺结核、肺外结核病(如结核性脑膜炎、淋巴结核等)。但是由于其耐药率的逐步上升,利福布丁将可能成为接替利福平成为利福霉素类抗结核药物中最重要的抗结核药物之一。另外,据 2007—2008 年的全国结核病耐药性基线调查报告,复治肺结核的耐多药率高达 25.6%^[3],我国的调查数据也显示,复治涂阳患者中耐多药的检出率高^[4],但目前我国国家结核病控制规划(NTP)中尚未将药敏试验作为常规检查,如果在现有复治涂阳方案的基础上加用利福布丁,那将对于治疗没有条件进行药敏试验的肺结核患者来说,具有重要的意义。因此,笔者以《全国结核病防治工作手册》推荐的全国统一方案(含利福平)为对照,观察利福布丁的临床应用效果和安全性,为临床上进一步推广使用利福布丁提供依据。

资料和方法

一、研究方法

将河南省商丘市结核病防治所 2009 年 9 月 15 日至 2010 年 6 月 30 日期间,经实验室和临床诊断^[5]为肺结核且为复治患者,符合本研究纳入标准的患者 120 例,以数字表法随机分为利福布丁组(60 例)和利福平组(60 例)中。本次复治肺结核患者纳入标准如下:(1)初治失败、复发、非连续化疗超过 1 个月、丢失追回中断治疗、经过化疗的慢性排菌患者;(2)年龄在 20~65 岁范围;(3)既往无肝肾系统重大疾病者;(4)非妊娠患者;(5)既往无相关抗结核药物过敏史者;(6)无听力损害者。两组患者均签署了知情同意书。

二、治疗方案

利福布丁组:2HBZES/6HBE;利福平组:2HRZES/6HRE。方案中 B:利福布丁;R:利福平;H:异烟肼;Z:吡嗪酰胺;E:乙胺丁醇;S:链霉素。两组强化期均为 2 个月,具体用药方法为:B:0.3 g,1 次/d;H:0.3 g,1 次/d;Z:1.5 g,1 次/d;E:1.0 g,1 次/d;S:0.75 g,1 次/d;R:0.6 g,1 次/d,连续用 2 个月后停 Z 及 S,余药物用法同前,连续用 6 个月。

三、观察项目

两组患者治疗前及治疗中每 2 个月检查以下项

目:(1)痰涂片镜检抗酸杆菌,并进行痰结核分枝杆菌培养;(2)摄 X 线胸片或进行 CT 检查观察空洞改变;(3)血、尿常规及肝、肾功能检查,必要时增加检查次数;(4)观察并记录患者的临床表现、用药情况、不良反应,以及相应的不良反应处理措施。

四、疗效评定标准

依据文献[6]中的标准评定疗效,具体标准如下。

1. 细菌学检查评价:以连续 2 个月痰菌阴性且不再复阳为阴转。

2. 影像学检查评价:病变范围以所有病灶相加后占有的肺野数计算。(1)病灶变化分为:①全部吸收:原病灶全部吸收;②显著吸收:病灶吸收仅占原病灶 1/2 以上;③吸收:病灶吸收<原病灶的 1/2;④不变:病灶无明显改变;⑤恶化:病灶扩大或播散。(2)空洞变化情况分为:①闭合:为空洞闭合或阻塞闭合;②空洞缩小:空洞缩小>原空洞直径的 1/2;③不变:空洞缩小或增大<原空洞直径的 1/2;④增大:空洞增大>原空洞直径的 1/2。本次研究中的显效率是指患者在治疗结束时,病灶全部吸收和显著吸收的患者占该组患者的比率;有效吸收率是指患者在治疗结束时,病灶全部吸收、病灶显著吸收及病灶吸收的患者占该组患者的比率。

五、统计学处理方法

采用 SPSS 13.0 软件进行检验,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般临床资料

利福布丁组和利福平组患者的性别、年龄、体质量比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.53, F = 0.381, F = 3.60, P$ 值均 > 0.05)。两组的病程和用药史相近。利福布丁组和利福平组患者肺部空洞分别有 48 和 51 例。两组病灶肺野数和空洞肺野数比较差异无统计学意义($F = 2.61, F = 0.44, P$ 值均 > 0.05)。两组痰菌检查差异无统计学意义($\chi^2 = 0.776, P > 0.05$)。两组在人口学特征及实验室检查方面,均具有可比性(表 1)。

二、痰细菌学改变

在治疗的强化期结束时,利福布丁组与利福平组痰涂片及培养转阴率[分别为 48.33%(29/60)和 30.00%(18/60)]比较,其差异有统计学意义($\chi^2 = 4.23, P < 0.05$),利福布丁组高于利福平组。满疗程时,两组痰细菌学转阴率分别为 81.67%(49/60)

和 61.67%(37/60), 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 5.91, P < 0.05$) (表 2)。

表 1 各类比较因素在两组中的统计学处理结果

比较因素	利福布丁组(60例)	利福平组(60例)	检验值	P 值
性别			$\chi^2=0.53$	>0.05
男(例)	27	31		
女(例)	33	29		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	43.73 \pm 8.26	49.76 \pm 8.01	$F=0.381$	>0.05
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	66.58 \pm 7.41	68.30 \pm 5.59	$F=3.60$	>0.05
病灶肺野数(个, $\bar{x} \pm s$)	2.47 \pm 0.89	2.45 \pm 0.74	$F=2.61$	>0.05
空洞肺野数(个, $\bar{x} \pm s$)	2.47 \pm 0.89	2.45 \pm 0.74	$F=0.44$	>0.05
痰菌结果			$\chi^2=0.776$	>0.05
痰涂片(+)(例)	55	52		
痰培养(+)(例)	60	60		

表 2 治疗的不同时间点两组痰细菌学转阴(痰涂片及痰培养均阴性)率的比较

治疗时间点	利福布丁组(60例)		利福平组(60例)		χ^2 值	P 值
	例数	转阴率(%)	例数	转阴率(%)		
治疗 2 个月末	29	48.33	18	30.00	4.23	<0.05
治疗 4 个月末	33	55.00	22	36.67	4.06	<0.05
治疗 6 个月末	43	71.67	29	48.33	6.09	<0.01
疗程结束	49	81.67	37	61.67	5.91	<0.05

三、病灶吸收情况

治疗 2 个月末和疗程结束时, 利福布丁组与利福平组的显效率和有效率比较差异有统计学意义(表 3)。说明利福布丁组的治疗显效率和有效率均高于利福平组。

表 3 不同治疗时间点两组患者病灶吸收情况的比较

治疗时间点	利福布丁组(60例)		利福平组(60例)		χ^2 值	P 值
	例数	比率(%)	例数	比率(%)		
2 个月末						
显效	13	21.67	5	8.33	4.18	<0.05
有效	22	36.67	11	18.33	5.06	<0.05
疗程结束						
显效	32	53.33	21	35.00	4.09	<0.05
有效	41	68.33	29	48.33	4.94	<0.05

四、空洞改变情况

在疗程结束时, 影像学检查显示: 利福布丁组 48 例空洞与利福平组 51 例空洞患者的空洞闭合率分别为 47.92%(23/48)和 27.45%(14/51), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.43, P < 0.05$)。

五、药物不良反应

通过观察受试者在治疗前后的血、尿常规及肝、肾功能检查, 对两组患者的不良反应情况进行比较。两组出现肝功能异常 9 例: 以谷丙转氨酶和谷草转氨酶同时升高为主要表现(其中利福布丁组 3 例, 利福平组 6 例)。给予维生素 B₆、还原型谷胱甘肽等护肝解毒后恢复正常, 故未调整化疗方案。过敏反应: 皮肤瘙痒者, 利福平组 2 例, 利福布丁组 1 例, 予抗过敏药物对症治疗好转。尿常规、肾功能及其他实验室检查未见异常指标。出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状者共 5 例(利福布丁组 2 例, 利福平组 3 例), 眩晕、头痛、恶心 1 例, 为链霉素所致, 停药后症状消失。

讨 论

本研究两组强化期结束时, 利福布丁组痰菌转阴率(48.33%)高于利福平组(30.00%)说明利福布丁化疗组的痰菌转阴的速度比利福平组更快。完成疗程时, 利福布丁组的痰菌转阴率(81.67%)高于利福平组(61.67%), 说明近期疗效方面, 利福布丁组优于利福平组。在影像学方面, 利福布丁组空洞的闭合率(47.92%)要高于利福平组(27.45%), 病灶吸收情况, 利福布丁组的显效率(53.33%)虽然高于利福平组(35.00%); 但是相对于痰菌转阴率, 空洞闭合率较低, 其原因考虑是因复治肺结核患者的病程较长, 其病灶属于酪性或纤维厚壁性的空洞较多, 且与周围病灶有一定的粘连, 从而影响了空洞的闭合。马琦等^[7]认为痰菌检查必然成为结核病确诊和疗效考核的最确切、最重要的依据, 结合两组化疗方案中除利福霉素类抗结核药物不同外, 其余药物及用法完全相同, 而两组患者的治疗前资料都具有可比性, 说明在采用联合多种相同的化疗药物的前提下, 利福布丁的临床疗效优于利福平。

由于利福布丁的最低抑菌浓度(MIC)为利福平的 1/8~1/16, 对 31%的耐利福平菌株及非结核分枝杆菌, 特别是鸟分枝杆菌(MAC)有较强的活性^[8], 且利福布丁比利福平有更好的脂溶性, 能达到较高的组织血浆浓度比, 能持久、高浓度地广泛分布于组织中, 因此, 抑制结核分枝杆菌 DNA 依赖的 RNA 聚合酶及其转录作用更加有力, 最终脱氧核糖核酸的合成受阻, 结核分枝杆菌的繁殖受到抑制而死亡, 因而具有较强的抗结核活性。另外, 其细胞内渗透力比利福平强 3~5 倍, 有利于发挥杀菌和灭菌作用^[9]。可见, 含有利福布丁的化疗方案组合可提高复治结核病患者的疗效。

目前,国外利福布丁的用量多采用的是美国的试用剂量“0.3 g, 1 次/d”^[10-11],故本研究也采用了这一剂量。而利福平的用量根据体质量的情况有所区别,本研究中利福平组患者的体质量均值为 68.30 kg, >55 kg,故采用的是“0.6 g, 1 次/d”的剂量;使用中笔者密切关注患者的临床不良反应,一旦出现就及时予以处理,没有产生严重的不良反应后果。

利福布丁的不良反应为抗结核药物中常见的不良反应。国内外的研究也表明,利福布丁在临床上较常见的为肝功能损害,不良反应在服药期间可以观察到,并及时给予保肝、护肝药物^[12-14]。另外,据报道耐药患者对包含二线药的疗程更长的方案(18~24 个月)十分有效,治愈率甚至可达 80% 以上^[10-11]。本研究结果显示,研究对象出现肝功能异常最多,以谷丙转氨酶和谷草转氨酶同时升高为主要表现,给予患者维生素 B6、还原型谷胱甘肽等药物护肝解毒后恢复正常。利福布丁对于治疗结核分枝杆菌所引起的感染效果十分理想,该药采用口服给药方式虽然生物利用度不是很高,但在机体中的分布范围比较广泛,临床对于结核分枝杆菌感染患者进行治疗的效果比利福平更为理想^[15],且耐药发生率明显低很多,该药对多重耐药结核分枝杆菌所导致的感染进行治疗有着很好的潜力^[16]。王庆枫等^[17]报道利福布丁可致粒细胞减少,但发现的患者数量较少,本组患者均未出现血液系统不良反应,但在临床治疗过程中还是应该密切观察患者血液系统的改变。所以,如果将利福布丁纳入复治肺结核患者的推广治疗方案中,可能会提高复治患者中耐药患者的治愈率,减少慢性传染源的产生及耐药菌的传播,从而加速结核病控制进程。

本研究纳入的患者由于条件所限,未能进行药敏试验,未能对两组患者耐药情况进行比较(尤其是对利福平耐药情况的比较),考虑到利福布丁与利福平同为利福霉素类药物,且有研究表明两种药物存在 72.5% 的交叉耐药率^[18],耐药对本研究结果的影响可能较小。当然,在以后进一步研究中要充分考虑耐药因素对结果的影响。

本研究表明,利福布丁具有抗菌谱广和抗结核分枝杆菌活性强、作用时间更长、不良反应更低的特点,其对于复治肺结核有较好的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 朱莉贞,傅瑜,初乃惠,等. 利福类联合多种药物长疗程方案治疗耐多药肺结核. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(8): 521-523.
- [2] 高晓凤,李健,李幼平. 利福布丁较利福喷丁治疗耐多药肺结核的系统评价. 川北医学院学报, 2009, 24(3): 220-223.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 全国结核病耐药性基线调查报告(2007—2008 年). 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2-3.
- [4] 周美兰,陈梓,王坚杰,等. 武汉市涂阳肺结核患者耐药率及耐药谱分析. 中国防痨杂志, 2013, 35(2): 97-102.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南(结核病分册). 北京: 人民卫生出版社, 2005: 64-86.
- [6] 彭卫生,王英年,肖成志. 新编结核病学. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 199.
- [7] 马琦,朱莉贞,潘毓莹. 结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 530.
- [8] Dickson JM, Mitchison DA. *In vitro* activity of new rifamycins against rifampicin-resistant *M. tuberculosis* and MAIS-complex mycobacteria. Tubercle, 1987, 68(3): 177-182.
- [9] 于守汎. 利福布丁的药效学和药物动力学特点. 国外医药抗生素分册, 2000, 21(6): 262-265.
- [10] Telzak EE, Sefhwitz K, Alpert P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. N Engl J Med, 1995, 333(14): 907-911.
- [11] Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. Int J Tuberc Lung Dis, 1998, 2(11): 877-884.
- [12] 朱路平,罗君,李喜. 利福喷丁与利福平在治疗肺结核中的临床疗效分析. 中国实用医药, 2012, 7(28): 146-147.
- [13] 胡珊. 肺结核患者 121 例抗结核药物引起肝损害的临床分析. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(10): 731-732.
- [14] 邓家英,彭浩. 利福喷丁与利福平对肺结核患者肝功能影响的比较. 临床肺科杂志, 2012, 17(6): 1081-1082.
- [15] Haas M, Leko-Mohr Z, Erler C, et al. Antiproteinuric versus antihypertensive effects of high-dose ACE inhibitor therapy. Am J Kidney Dis, 2002, 40(3): 458-463.
- [16] Navis G, Kramer AB, de Jong PE. High-dose ACE inhibition: can it improve renoprotection? Am J Kidney Dis, 2002, 40(3): 664-666.
- [17] 王庆枫,高孟秋,马丽萍,等. 利福喷丁治疗耐利福平肺结核的疗效分析. 中国防痨杂志, 2006, 28(6): 282-285.
- [18] 韩喜琴,黄海荣,李艳静,等. 利福平和利福布丁对结核分枝杆菌交叉耐药率的初步研究. 中国防痨杂志, 2010, 32(11): 740-743.

(收稿日期: 2013-03-26)

(本文编辑: 范永德)