

含高剂量异烟肼化疗方案对药物敏感复治肺结核患者的疗效评价

陈瑜晖 林伟斌 刘萍萍 温文沛 周杰 张锡林 钟倩红 何凯立 陈涛
郭翠弟 钟耐容 陈丽英 蔡雪珍 钟球 周琳

【摘要】 目的 探讨采用含高剂量异烟肼的抗结核药物治疗方案对药物敏感复治肺结核患者的疗效。**方法** 将 82 例对药物敏感的复治肺结核患者按就诊先后顺序采用随机数字表法,分为试验组及对照组,试验组(40 例)采用含高剂量异烟肼的抗结核药物治疗方案,对照组(42 例)实行标准化抗结核药物治疗方案进行治疗。比较两组患者治疗效果、不良反应发生率及复发情况。两组计数资料和率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** 完成治疗后试验组患者胸部 X 线摄影显示病灶吸收率为 72.5%(29/40),对照组病灶吸收率为 52.4%(22/42),两者比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.52, P = 0.060$)。试验组患者服药后药物不良反应发生率为 15.0%(6/40),略高于对照组(11.9%, 5/42),但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.17, P = 0.681$)。试验组患者临床治愈率和治疗成功率分别为 77.5%(31/40)和 85.0%(34/40),对照组分别为 57.1%(24/42)和 64.3%(27/42),两组比较差异均有统计学意义($\chi^2 = 3.84, P = 0.049$; $\chi^2 = 4.61, P = 0.032$)。患者完成治疗后 6 个月随访,试验组复发率为 0.0%(0/34),而对照组复发率为 3.7%(1/27),但两组患者复发率比较差异无统计学意义(Fisher 精确检验, $P = 1.000$)。**结论** 含高剂量异烟肼的抗结核药物治疗方案能有效提高复治肺结核患者的治疗效果。

【关键词】 结核,肺; 异烟肼; 剂量效应关系,药物; 结果与过程评价(卫生保健)

Effectiveness of high-dose isoniazid regimen for treatment of TB in drug-susceptible retreated patients with pulmonary tuberculosis CHEN Yu-hui, LIN Wei-bin, LIU Ping-ping, WEN Wen-pei, ZHOU Jie, ZHANG Xi-lin, ZHONG Qian-hong, HE Kai-li, CHEN Tao, GUO Cui-di, ZHONG Nai-rong, CHEN Li-ying, CAI Xue-zhen, ZHONG Qiu, ZHOU Lin. Centre for Tuberculosis Control of Guangdong Province, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: ZHOU Lin, Email: gdtb_bg@vip.163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of high-dose isoniazid regimen for treatment of tuberculosis (TB) in the retreated patients with TB. **Methods** A total of 82 drug-susceptible retreated patients were recruited into the study. They were randomly divided into high-dose isoniazid regimen group (experimental group) and standard retreatment regimen group (control group). The final sizes of the study groups were 40 and 42 for experimental group and control group respectively. The treatment outcome, drug adverse effect and relapse of the two groups were analyzed. The quantitative data were analyzed by Chi-square test or Fisher's exact test, $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results** The rate of chest lesions absorption assessed through chest radiograph was 72.5% (29/40) for experimental group and 52.4% (22/42) for control group. There was no statistical significance between two groups ($\chi^2 = 3.52, P = 0.060$). The rate of drug adverse reactions was 15.0% (6/40) in experimental group which was higher than the control group (11.9%, 5/42), but with no statistical significance between two groups ($\chi^2 = 0.17, P = 0.681$). The cure rate and treatment success rate in experimental group were 77.5% (31/40) and 85.0% (34/40) respectively, which were higher than those in control group (57.1%, 24/42; 64.3%, 27/42). The differences were statistically significant ($\chi^2 = 3.84, P = 0.049$; $\chi^2 = 4.61, P = 0.032$). The relapse rates at six months after treatment completion was 0.0% (0/34) and 3.7% (1/27) respectively, but there was no statistical significance (Fisher test, $P = 1.000$). **Conclusion** The high-dose isoniazid regimen can effectively improve the effectiveness of retreated TB patients.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Isoniazid; Dose-response relationship, drug; Outcome and process assessment (health care)

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2017.07.019

基金项目:广东省医学科研基金项目(C2015010);“十二五”国家科技重大专项(2013ZX10003009-007)

作者单位:510630 广州,广东省结核病控制中心(陈瑜晖、林伟斌、刘萍萍、温文沛、陈涛、钟耐容、陈丽英、蔡雪珍、钟球、周琳);广东省佛山市第四人民医院(周杰、张锡林、钟倩红、郭翠弟);广州市胸科医院一门诊(何凯立)

通信作者:周琳,Email:gdtb_bg@vip.163.com

复治肺结核患者是耐药结核病高发人群,是影响我国结核病患病率和死亡率下降的主要障碍之一。2010 年全国结核病流行病学调查结果显示,复治患者对一线抗结核药物的任一耐药率为 35.9%,耐多药率为 15.4%^[1]。目前,对复治肺结核的标准化治疗方案均由一线抗结核药物组成(2H-R-E-Z-S/6H-R-E),是在初治方案基础上对一线抗结核药物的再次组合^[2]。随着标准化治疗方案的推广应用,发现复治肺结核患者疗效差异较大,部分复治肺结核患者治疗效果不理想。近年来,复治肺结核患者的治疗逐渐得到重视,人们开始探索新的方法,研究新的治疗方案^[3-5]。因此,本研究根据复治肺结核患者的体质量,以药典规定范围内异烟肼的高剂量为标准制订治疗方案,最大限度地发挥其治疗复治肺结核和预防耐药结核病方面的作用,以期对原有的标准化治疗方案进行优化,从而提高复治肺结核患者的治疗效果,减少耐药、耐多药结核病的产生,达到降低结核病的患病率和病死率的控制目标。

对象和方法

一、对象

在广东省内选择 3 个结核病防治策略执行情况较好、肺结核患者登记例数较高的地区作为研究现场,分别为佛山市第四人民医院、广州市胸科医院以及广东省结核病控制中心。对上述 3 个地区在 2015 年 7 月至 12 月期间发现登记的所有涂阳、培阳肺结核患者的培养阳性菌株进行异烟肼(H)、利福平(R)、乙胺丁醇(E)和链霉素(S)的药物敏感性试验(简称“药敏试验”),将药敏试验结果为对以上 4 种药物均敏感的复治肺结核患者作为研究对象。

1. 研究对象的纳入标准:①复治肺结核;②涂阳、培阳;③年龄 18~70 岁;④药敏试验结果对 H、R、E 和 S 敏感;⑤肝、肾功能正常,血、尿常规正常;⑥无严重并发症(如糖尿病、肾病、青光眼、癫痫等);⑦自愿签订知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

2. 研究对象的排除标准:①肺结核并发活动性肺外结核;②培养鉴定结果为非结核分枝杆菌肺病;③药敏试验结果提示为耐多药结核病(MDR-TB)或广泛耐药结核病(XDR-TB);④对抗结核药物有超敏反应。

二、方法

1. 分组及各组患者的一般情况:对纳入患者按就诊先后顺序随机分为试验组和对照组。其中,试验组 40 例,对照组 42 例。试验组患者中,男 22 例

(占 55.0%)、女 18 例(占 45.0%),平均年龄(38.3±3.2)岁;对照组患者中,男 23 例(占 54.8%)、女 19 例(占 45.2%),平均年龄(39.6±2.8)岁。两组患者性别和年龄经统计学分析,差异均无统计学意义($\chi^2=0.00, P>0.05; t=1.96, P=0.053$)。

2. 各组抗结核药物治疗方案:试验组根据患者体质量采取含高剂量异烟肼的抗结核药物治疗方案,对照组按照目前全国统一实行的标准化方案“2H-R-E-Z-S/6H-R-E”或者“3H-R-E-Z/6H-R-E”进行治疗^[6]。(1)试验组具体方案:2H-R-E-Z-S/6H-R-E 或者 3H-R-E-Z/6H-R-E,高剂量异烟肼根据患者体质量决定,体质量≤70 kg 者,异烟肼剂量为 0.4 g/d;体质量>70 kg 者,异烟肼剂量为 0.5 g/d。异烟肼剂量用法参考“十一五”国家科技重大专项(2008ZX10003-015-02)^[5],总疗程 8 个月。其余药物剂量与标准方案相同,按照《中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版)》(以下简称《指南》)中所规定的剂量用法^[6]。(2)对照组具体方案:采用全国标准方案(常规剂量)2H-R-E-Z-S/6H-R-E 或者 3H-R-E-Z/6H-R-E,总疗程 8 个月。剂量按照《指南》中所规定的剂量^[6]。

3. 疗效评定标准:根据 2005 年中华医学会《临床诊疗指南(结核病分册)》及《指南》制定的标准评定疗效^[2,6]。(1)痰菌阴转:涂片以连续 2 个月痰菌阴性且不再复阳为阴转;培养以阴性为阴转。(2)影像学改变:病变范围以所有病灶相加后占所有肺野数的比例来计算。病灶变化评估:“显著吸收”为病灶吸收≥原病灶 1/2,“吸收”为病灶吸收<原病灶吸收 1/2,“不变”为病灶无明显改变,“恶化”为病灶扩大或播散。(3)治愈:指完成规定疗程,痰涂片、培养阴性,最后连续 2 次涂片结果阴性,间隔至少 30 d;完成治疗:完成规定疗程,最后 1 次痰检查结果阴性,完成疗程时无痰检结果。(4)治疗成功率:指治疗转归为治愈或完成治疗患者的总和占所有接受治疗的患者例数的百分率。(5)治疗失败:治疗 5 个月或疗程结束时,痰涂片或培养阳性。(6)复发:指本次治疗满疗程后按医嘱停药,半年进行 X 线胸片检查、痰细菌学检查和菌种鉴定,痰结核分枝杆菌检测又出现阳性的患者。治疗期间,观察两组患者的症状、胸部 X 线改变、痰细菌学变化和不良反应发生情况。对比分析两组患者的痰菌阴转情况、临床治愈率、治疗成功率、不良反应发生率,治疗完成后进行随访观察复发率。

4. 统计学分析:两组计数资料和率的比较采用

χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行比较,两组计量资料的比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者治疗结束后胸部 X 线表现及不良反应发生率

试验组患者胸部 X 线复查显示病灶吸收率为 72.5%(29/40),对照组为 52.4%(22/42),两组比较差异无统计学意义。试验组在完成疗程后空洞闭合或缩小 7 例,占 38.9%;对照组为 4 例,占 23.5%,两组比较差异无统计学意义(表 1)。提示含高剂量异烟肼抗结核药物治疗方案对复治肺结核患者的病灶吸收和空洞闭合的效果与标准化治疗方案相差不大。

在治疗中试验组和对照组分别有 6 例和 5 例患者出现不良反应,不良反应发生率差异无统计学意义。在发生不良反应的患者中,试验组 2 例出现肝

损伤,其中 1 例丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高 >2 倍正常值上限,1 例 ALT 升高 <2 倍正常值上限;1 例出现尿酸升高,3 例出现胃肠道反应。对照组 1 例出现肝损伤(ALT 升高 <2 倍正常值上限),1 例尿酸升高,1 例出现胃肠道反应,1 例出现头晕、耳鸣,1 例出现皮肤瘙痒。

二、两组患者治疗结果的比较

1. 痰菌阴转率的比较:试验组和对照组患者 2 个月末和 5 个月末痰菌阴转率比较,差异均有统计学意义(表 2)。

2. 两组患者治疗效果的比较:对复治肺结核患者治疗情况分析发现,试验组和对照组治愈率和治疗成功率比较,差异均有统计学意义(表 3)。

3. 两组患者复发情况比较:对两组治疗成功的患者进行随访,试验组患者 6 个月复发率为 0.0%(0/34);对照组有 1 例复发,6 个月复发率为 3.7%(1/27),两组比较差异无统计学意义(Fisher 精确检验, $P=1.000$)。

表 1 两组患者化疗中不良反应发生情况与治疗结束后 X 线摄影显示肺部病灶吸收情况的比较

组别	发生不良 反应	病灶				空洞				
		显著吸收	吸收	不变	恶化	发生总数	闭合	缩小	不变	增大
试验组(40 例)	6(15.0)	8(20.0)	21(52.5)	10(25.0)	1(2.5)	18(45.0)	1(5.6)	6(33.3)	10(55.5)	1(5.6)
对照组(42 例)	5(11.9)	5(11.9)	17(40.5)	17(40.5)	3(7.1)	17(40.5)	0(0.0)	4(23.5)	10(58.8)	2(11.8)
χ^2 值	0.17	3.52	2.22	0.21 ^a	0.17		1.12		0.02	0.01 ^a
P 值	0.681	0.060	0.136	0.644	0.679		0.289		0.900	0.966

注 表中括号外数值为“患者例数”;括号内数值为各种“率(%)”;^a:校正 χ^2 值

表 2 两组患者治疗后不同时间点的痰菌阴转情况的比较

组别	2 个月末痰菌阴转		5 个月末痰菌阴转	
	例数	阴转率(%)	例数	阴转率(%)
试验组(40 例)	30	75.0	33	82.5
对照组(42 例)	22	52.4	26	61.9
χ^2 值		4.52		4.31
P 值		0.034		0.038

表 3 两组患者治疗后转归情况的比较

组别	治愈	完成治疗	治疗成功	失败	死亡	丢失	其他
试验组(40 例)	31(77.5)	3(7.5)	34(85.0)	2(5.0)	1(2.5)	1(2.5)	2(5.0)
对照组(42 例)	24(57.1)	3(7.1)	27(64.3)	7(16.7)	2(4.7)	2(4.7)	4(9.5)
χ^2 值	3.84	0.13 ^a	4.61	1.78 ^a	0.01 [*]	0.01 ^a	0.13 ^a
P 值	0.049	0.717	0.032	0.181	0.966	0.966	0.717

注 表中括号外数值为“患者例数”;括号内数值为各种“率(%)”;^a:校正 χ^2 值;表中“其他”包括拒治、退组等,治疗过程中试验组和对照组均有 2 例患者因不良反应而退组,对照组有 2 例患者因转为 MDR-TB 而退组;死亡患者均为非结核病死亡

讨 论

复治肺结核的标准化短程化疗方案确立于 20 世纪 90 年代初,一直沿用至今。复治肺结核是一种较难治愈的肺结核,由于治疗时间长(至少 8 个月)、不良反应发生率高等原因,常导致患者治疗依从性差、治疗效果不理想。国家规划制定的标准化抗结核治疗方案在应用初期,对于规范复治肺结核患者的治疗、提高患者的治愈率等确实起到了至关重要的影响,为结核病疫情的有效控制发挥了积极作用。但由于治疗方案的统一,对于不同情况引起的复治肺结核而言,该治疗方案难免存在一定的局限性,从而也在一定程度上影响了复治肺结核患者的治疗效果,造成治疗再次失败,甚至发展为更为难治的耐多药肺结核患者^[7-8]。因此,本研究从患者用药可及性及安全性角度出发,旨在不增加药品种类而尽量发挥药物最大效果的情况下,采用在安全药物剂量范围内提高患者异烟肼的用药剂量,对复治肺结核患者的治疗效果进行了新的探索。其中,异烟肼的剂量参考“十一五”国家科技重大专项(2008ZX10003-015-02)中所用剂量(用高剂量异烟肼治疗复治肺结核国外罕见相关报道),因研究对象都是复治肺结核患者,而与中国防痨协会针对耐多药肺结核患者提出的异烟肼高剂量 $16 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 有所不同。

本研究结果显示,在病灶吸收、空洞闭合方面,试验组和对照组间差异无统计学意义;在痰菌阴转率方面,试验组高于对照组,并且两组差异有统计学意义。分析其原因主要是高剂量的异烟肼,使得病灶周围的血药浓度增加,高血药浓度的维持时间较长,继而更容易杀死患者病灶中的结核分枝杆菌,使痰菌阴转。随着结核分枝杆菌逐渐被消灭,为结核病变局部组织的修复创造条件,机体通过免疫功能和修复能力,逐步促进局部病灶组织的吸收和空洞的闭合。本研究中出现两组患者在痰菌阴转率上差异有统计学意义,而胸部 X 线复查显示病灶吸收与空洞闭合上两组之间差异无统计学意义,主要考虑为肺部病变局部组织修复过程的生物学特点而造成临床上影像学变化迟滞于细菌学变化。

对两组复治肺结核患者的治疗结果进行分析,发现试验组患者的治愈率和治疗成功率均较对照组高,且差异有统计学意义。进一步分析试验组的治愈率较对照组高 10% 以上,可见,含高剂量异烟肼

的化疗方案对于复治肺结核的治疗效果优于标准方案。对比既往相关研究^[5],本研究不良反应发生率较高(13.4%),并且试验组较对照组多 1 例,不良反应发生率分别为 15.0%、11.9%;分析其原因主要是加大异烟肼剂量后,患者单位体积内抗结核药物的血药浓度增加,在其杀菌和抑菌的效果随之提升的同时,由于药物剂量的增加对全身各器官的负荷也随之增大,因此试验组中不良反应发生率偏高;但与对照组比较差异无统计学意义。不过,也提示在提高异烟肼剂量时应留意不良反应的发生情况。

对两组患者治愈后的随访结果显示,6 个月复发率试验组低于对照组,但两组复发率差异无统计学意义,可能是由于样本量偏低、观察时间不足所致。随着今后研究的推进,继续延长疗效随访观察时间,以及扩大样本量后,可能会得到更精确的结果。

综上所述,含高剂量异烟肼的抗结核药物联合化疗方案对于复治肺结核患者的治疗效果较好。例数少、疗效观察时间过短是本研究的不足之处;但研究结果提示了在目前新药研发进度缓慢的现状下,基于充分细菌学检测和患者正确评估基础上进行安全范围内的高剂量抗结核药物的应用研究,对于提高疗效、减少耐药结核病的产生和控制结核病疫情而言,不失为一种值得借鉴的研究方向。

参 考 文 献

- [1] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中华结核与呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- [3] 高微微. 对复治肺结核患者规划化治疗和个体化治疗的一点看法. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(2): 81-83.
- [4] 杜建, 高微微, 马艳, 等. 优化方案和规范化方案对复治肺结核合并糖尿病的疗效. 中华结核与呼吸杂志, 2015, 38(12): 886-889.
- [5] 杜建, 刘宇红, 李亮, 等. 复治肺结核患者采用不同化疗方案的效果评价. 中国防痨杂志, 2016, 38(10): 850-852.
- [6] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
- [7] 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.
- [8] 朱莉贞, 高孟秋, 陈巍, 等. 复治肺结核化疗新方案与原复治方案的临床对照研究. 中国防痨杂志, 2012, 34(5): 304-306.

(收稿日期: 2017-05-19)

(本文编辑: 薛爱华)