

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-015

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## 富马酸贝达喹啉联合 2HVZE/4HVE 对利福平肺结核患者的影响

白玺, 白丰玺

(河南省胸科医院, 郑州 450000)

**摘要** 目的 分析富马酸贝达喹啉联合 2HVZE/4HVE 对利福平肺结核患者痰菌转阴率及血清细胞因子水平的影响。方法 选取 86 例利福平肺结核患者, 按照随机数字表法分为 A 组和 B 组, 每组 43 例。B 组采用 2HVZE/4HVE 方案治疗, A 组采用富马酸贝达喹啉联合 2HVZE/4HVE 治疗。比较两组临床疗效、空洞闭合率、病灶吸收率、痰菌转阴率、免疫功能指标、血清降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、谷胱甘肽 S-转移酶- $\pi$ (GST $\pi$ ) 水平、不良反应发生率。结果 治疗 6 个月后, A 组总有效率、空洞闭合率、病灶吸收率、痰菌转阴率、免疫功能指标水平均高于 B 组, 血清 GST $\pi$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT 水平均低于 B 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 富马酸贝达喹啉辅助治疗利福平肺结核患者, 效果显著, 缓解临床症状, 调节免疫功能, 促进病情改善。

**关键词:** 富马酸贝达喹啉; 2HVZE/4HVE 方案; 利福平肺结核

中图分类号: R521

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)01-0101-05

## Effects of Bedaquiline Fumarate combined with 2HVZE/4HVE regimen on rifampicin resistant pulmonary tuberculosis patients

BAI Xi, BAI Fengxi

(Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract Objective** To analyse the effect of Bedaquiline Fumarate combined with 2HVZE/4HVE regimen on sputum negative conversion rate and serum cytokine levels in patients with rifampicin resistant pulmonary tuberculosis. **Methods** 86 patients with rifampicin resistant pulmonary tuberculosis in our hospital were divided into Group A and Group B by random number table method, with 43 cases in each group. Group B was treated with 2HVZE/4HVE regimen, and Group A was treated with Bedaquiline Fumarate combined with 2HVZE/4HVE regimen. The clinical efficacy, cavity closure rate, focus absorption rate, sputum negative conversion rate, immune function indexes, serum procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), glutathione S-transferase- $\pi$  (GST $\pi$ ) levels and

基金项目: 河南省卫健委联合共建项目(LHGJ20190751)。

第一作者: 白玺, 本科, 主治医师, 研究方向为肺结核疾病诊治, EVVZ8F@163.com。

incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 6 months of treatment , the clinical total effective rate , cavity closure rate , focus absorption rate , sputum negative conversion rate and immune function index levels in Group A were higher than those in Group B. And the serum GST $\pi$  , IL-6 , TNF- $\alpha$  , PCT levels in Group A were lower than that in Group B , with a statistically significant difference (  $P < 0.05$  ) . There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (  $P > 0.05$  ) . **Conclusion** The adjunctive treatment of Bedaquiline Fumarate is effective in the treatment of rifampicin resistant pulmonary tuberculosis patients , which can alleviate the clinical symptoms , regulate immune function and promote the improvement of disease.

**Keywords:** Bedaquiline Fumarate; 2HVZE/4HVE regimen; rifampicin resistant pulmonary tuberculosis patients

肺结核是由结核分枝杆菌感染下呼吸道所引起的慢性传染性疾病,具有极高的传染率、病死率,以肺部结核感染较为多见。利福平肺结核是指对常见抗结核药物产生耐药性<sup>[1-2]</sup>。2HVZE/4HVE 为治疗利福平肺结核主要方案,通过保证患者依从性,可降低患者对药物的敏感性,但该方案在临床实际应用中会产生一些不良反应<sup>[3-4]</sup>。富马酸贝达喹啉属于一种新型二芳基喹啉类抗分枝杆菌药物,可通过抑制结核分枝杆菌 5-三磷酸腺苷合成酶质子泵的活性,发挥杀菌、抗菌作用<sup>[5-6]</sup>。但富马酸贝达喹啉联合 2HVZE/4HVE 治疗利福平肺结核患者能否进一步提升疗效,临床报道较少。基于此,本研究旨在分析富马酸贝达喹啉联合 2HVZE/4HVE 对利福平肺结核患者的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 2 月河南省胸科医院收治的 86 例利福平肺结核患者,按照随机数字表法分为 A 组和 B 组,每组 43 例。A 组男 21 例,女 22 例;年龄 22~68 岁,平均(45.32±6.46)岁;病程 1~26 个月,平均(13.43±4.28)个月;体质指数 18.7~26.6 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.58±1.48) kg/m<sup>2</sup>。B 组男 23 例,女 20 例;年龄 23~70 岁,平均(46.26±6.91)岁;病程 1~24 个月,平均(12.66±4.31)个月;体质指数 18.4~26.9 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.69±1.52) kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较,差异无统计学意义(  $P > 0.05$  )。本研究经河

南省胸科医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:①符合利福平肺结核相关诊断标准<sup>[7]</sup>;②痰结核菌培养为阳性,经 X 线胸片等相关检查确诊为利福平肺结核;③患者知情,签署同意书。

排除标准:①依从性差;②严重器质性疾病;③过敏体质;④认知功能不全;⑤精神疾病史;⑥恶性肿瘤;⑦伴有免疫系统、血液系统疾病;⑧哺乳、妊娠期妇女;⑨存在其他肺部疾病者。

### 1.2 方法

1.2.1 B 组 采用 2HVZE/4HVE 治疗,先行 HVZE 治疗 2 个月。H: 异烟肼(广东华南药业集团有限公司,国药准字: H44020699)口服,每次 0.3 g,1 次/日;V: 左氧氟沙星(广东东阳光药业有限公司,国药准字: H20183514)口服,每次 0.4 g,1 次/日;Z: 吡嗪酰胺(沈阳红旗制药有限公司,国药准字: H21022354)口服,每次 1.5 g,1 次/日;E: 乙胺丁醇(广东华南药业集团有限公司,国药准字: H44020758)口服,每次 0.75 g,1 次/日。再用 HVE( H: 每次 0.3 g、V: 每次 0.4 g、E: 每次 0.75 g)治疗 4 个月。治疗周期为 6 个月,若强化治疗 2 个月仍涂阳,则延续强化治疗 1 个月,方案不变。

1.2.2 A 组 于 B 组基础上予以富马酸贝达喹啉(西安杨寿制药有限公司,国药准字: HJ20171366)治疗,口服,前 2 周每次 400 mg,1 次/日,第 3 周起每次 200 mg,3 次/周,每 2 次用药间隔 2 d,连续治疗 6 个月后停止服药。

### 1.3 观察指标

①临床疗效。病灶吸收 $>50\%$ , 空洞缩减 $>50\%$ , 痰液菌阴性为显效; 病灶吸收 $\leq 50\%$ , 空洞缩减 $\leq 50\%$ , 痰液菌持续 2 个月显示阴性为有效; 治疗后病灶、空洞、痰液菌无变化, 甚至加重为无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②空洞闭合率(空洞闭合例数/总例数)、病灶吸收率(病灶吸收例数/总例数)、痰菌转阴率(痰菌转阴例数/总例数)。③免疫功能指标( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ ), 以流式细胞仪测定。④血清降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、谷胱甘肽 S-转移酶- $\pi$ (GST $\pi$ )水平, 取静脉血 3 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 以酶联免疫吸附法测定。⑤不良反应。包括头痛、胃肠道反应、低血钾、白细胞减少。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据, 计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示, 进行  $t$  检验; 计数资料以样本量  $n$ 、样本量占比(%)表示, 进行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

治疗后, A 组总有效率为 95.35% 高于 B 组 79.07%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 如表 1 所示。

表 1 两组临床疗效比较

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
A 组	43	24	17	2	95.35
B 组	43	21	13	9	79.07
$\chi^2$					5.108
$P$					$<0.05$

### 2.2 空洞闭合率、病灶吸收率、痰菌转阴率

治疗后, A 组空洞闭合率 83.72%(36/43)、病灶吸收率 93.02%(40/43)、痰菌转阴率 86.05%(37/43)均高于 B 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 如表 2 所示。

表 2 两组空洞闭合率、病灶吸收率、痰菌转阴率比较

组别	n/例	空洞闭合率/%	病灶吸收率/%	痰菌转阴率/%
A 组	43	83.72	93.02	86.05
B 组	43	62.79	76.74	67.44
$\chi^2$		4.808	4.441	4.170
$P$		$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$

### 2.3 免疫功能指标

治疗后, A 组  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平均高于 B 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 如表 3 所示。

表 3 两组免疫功能指标比较

组别	n/例	$CD3^+ / \%$		$CD4^+ / \%$		$CD4^+ / CD8^+$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	43	51.15 $\pm$ 5.78	68.13 $\pm$ 5.08*	26.42 $\pm$ 3.74	45.06 $\pm$ 5.23*	1.07 $\pm$ 0.29	1.86 $\pm$ 0.37*
B 组	43	50.84 $\pm$ 6.02	62.44 $\pm$ 6.17*	27.17 $\pm$ 4.24	39.83 $\pm$ 4.71*	1.13 $\pm$ 0.32	1.50 $\pm$ 0.33*
$t$		0.244	4.669	0.870	4.873	0.911	4.762
$P$		$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$

注: 与治疗前比较, \* $P<0.05$ 。

### 2.4 血清 PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GST $\pi$

治疗后, A 组血清 PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GST $\pi$  水平

明显低于 B 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 如表 4 所示。

表 4 两组血清 PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GST $\pi$  水平比较

组别	n/例	PCT/(pg/mL)		IL-6/(pg/mL)		TNF- $\alpha$ /(pg/mL)		GST $\pi$ /( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	43	264.84 $\pm$ 27.03	37.69 $\pm$ 4.42*	18.26 $\pm$ 3.13	4.12 $\pm$ 0.99*	185.03 $\pm$ 20.18	64.32 $\pm$ 8.17*	16.79 $\pm$ 4.08	6.11 $\pm$ 1.74*
B 组	43	265.17 $\pm$ 28.64	62.07 $\pm$ 5.73*	18.05 $\pm$ 4.27	6.83 $\pm$ 1.48*	186.39 $\pm$ 21.47	96.03 $\pm$ 7.08*	17.13 $\pm$ 3.62	9.43 $\pm$ 2.05*
<i>t</i>		0.055	22.092	0.260	9.980	0.303	19.234	0.409	8.097
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,\* $P$ <0.05。

## 2.5 不良反应

A 组不良反应总发生率与 B 组比较,差异无统计学意义( $P$ >0.05),见表 5。

表 5 两组不良反应比较

组别	n/例	白细胞减少/例	胃肠道反应/例	低血钾/例	头痛/例	总发生率/%
A 组	43	2	1	1	0	9.30
B 组	43	1	0	0	1	4.65
$\chi^2$						0.179
<i>P</i>						>0.05

## 3 讨论

近年来,肺结核在我国呈逐年递增趋势,利福平肺结核患者约占全球总数的 25%,且治愈率低、病死率高,严重威胁患者生命健康<sup>[8]</sup>。

2HVZE/4HVE 方案中异烟肼为杀菌剂,具有抗鸟分枝杆菌复合菌群致病菌,但活性较低;左氧氟沙星为喹诺酮类抗菌素,可通过抑制细菌 DNA 螺旋酶活性,阻断 DNA 合成,发挥杀菌效果;吡嗪酰胺可抑制酸性环境下未被其他抗结核药物杀灭的半休眠细菌分枝杆菌,缩短疗程;乙胺丁醇属人工合成抗菌药物,可抑制繁殖生长期细菌,杀灭细菌。以上 4 种药物都是通过肾脏排泄、肝脏解毒,会加重肝脏负担,损害肝功能<sup>[9]</sup>。富马酸贝达喹啉作为新型抗结核药物,具有全新抗结核机制,可通过与结核分枝杆菌三磷酸腺苷相结合,抑制合成酶质子泵活性,阻止结核分枝杆菌能量供应,从而杀死结核分枝杆菌的作用,对利福平肺结核具有良好的治疗效果<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示,治疗 6 个月后,A 组总有效率、空洞闭合

率、病灶吸收率、痰菌转阴率均高于 B 组,且不良反应总发生率与 B 组比较,差异无统计学意义,可见富马酸贝达喹啉辅助治疗利福平肺结核患者可进一步提升疗效,缓解临床症状,且不增加明显的不良反应。另外,免疫功能指标与利福平肺结核的发生发展关系密切,患者常伴有免疫功能减退,且细胞、体液同时参与患者免疫应答,在利福平肺结核发生后,吞噬细胞活性提升,淋巴细胞敏感性增加,使机体免疫功能降低<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,治疗 6 个月后 A 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均高于 B 组,可见富马酸贝达喹啉可有效调节机体免疫功能。分析原因可能是由于富马酸贝达喹啉通过抗结核分枝杆菌降低机体能量损耗,缓解炎症反应,提升免疫功能。

另有研究指出,血清 PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GST $\pi$  可参与利福平肺结核发生与发展<sup>[13-14]</sup>。血清 PCT 由 116 种氨基酸组成的糖蛋白,是由甲状腺滤泡旁细胞、肺、小肠中神经分泌细胞释放,其水平升高则表示机体感染程度较严重;血清 IL-6 为多种功能的前炎症因子,可促进 B 细胞及 T 细胞增殖与分化,参与早期炎症反应;血清 TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞等多种细胞分泌,在早期炎症反应中,可参与抵抗病原菌浸润,清除炎症病变中的病原体;血清 GST $\pi$  是常见同工酶,可导致结核分枝杆菌对吡嗪酰胺、异烟肼等药物出现不同程度的耐药性,其水平升高可反映利福平肺结核患者耐药程度。本研究结果显示,治疗 6 个月后,A 组血清 GST $\pi$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT 水平低于 B 组,可见富马酸贝达喹啉可有效促进病情恢复。分析原因可能是由于富马酸贝达喹啉通过控制药物敏感性,杀死休眠状态下细菌,从而发挥抗炎效果,降低结核分枝杆菌

的耐药性。

#### 4 结论

富马酸贝达喹啉辅助治疗利福平肺结核患者, 疗效显著, 可有效缓解临床症状, 调节免疫功能, 促进病情改善。

#### 参考文献

- [1] 顾小燕, 胡春梅, 尹春阳, 等. 莫西沙星联合用药方案对利福平肺结核患者血清游离氨基酸和免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6): 1087-1090.
- [2] 张凯, 张勇, 韦洁, 等. 金水宝联合含环丝氨酸化疗方案对利福平肺结核患者免疫功能的调节[J]. 中国临床研究, 2020, 33(4): 528-530.
- [3] 罗兰, 何国庆. 内消瘰疬丸联合 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核的效果观察及对细胞因子和免疫功能的影响[J]. 空军医学杂志, 2020, 36(1): 41-44.
- [4] 黄大业, 孟祥国, 赵坚, 等. 吡嗪酰胺联合左氧氟沙星在复治耐药肺结核患者中的应用[J]. 海南医学, 2022, 33(10): 1252-1254.
- [5] 任娜, 胡善雷, 刘金瑾, 等. 富马酸贝达喹啉片治疗利福平肺结核的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(7): 1047-1051.
- [6] 彭瑶. 富马酸贝达喹啉片治疗利福平肺结核患者的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(15): 82-85.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 709-717.
- [8] 冯秀莉, 崔丹, 曹延伦, 等. 环丝氨酸联合抗结核药物对利福平肺结核患者在肺功能、痰菌阴转率、X-pert MTBRIF 以及肺 CT 的影响研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(4): 68-71.
- [9] 胡萍, 刘锦程, 王启源, 等. 2HLZE/4HLE 与 2HRZE/4HRE 抗结核方案在初治菌阳肺结核伴有乙肝患者肝损害中的应用效果[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(11): 1378-1380.
- [10] 凌慧琪, 陈伟杰, 何显科. 富马酸贝达喹啉片治疗利福平肺结核的临床疗效分析[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(7): 1442-1447.
- [11] 李新军. 富马酸贝达喹啉联合常规抗结核药物治疗利福平肺结核的效果[J]. 临床医学, 2022, 42(5): 89-91.
- [12] 高岭, 任鹏飞, 常娅莉, 等. 利奈唑胺/环丝氨酸对利福平肺结核患者细胞免疫及体液免疫的影响及安全性评价[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(14): 1735-1739.
- [13] 郎清, 周家青, 董先成, 等. 肺结核病人血清 IL-10、TNF- $\alpha$  及 IgE 表达及临床意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(6): 567-570.
- [14] 何飞歌, 吕海珍. 利奈唑胺治疗利福平肺结核的临床效果及其对血清 Pgp、GST $\pi$  水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(6): 30-32.

[收稿日期: 2022-12-05]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]