

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.10.026

· 经验交流 ·

莫西沙星方案在老年耐多药结核病患者中的应用效果及其对肺功能及血清 T 细胞亚群水平的影响

叶松伟, 周青莹

(漯河市传染病医院 结核一科, 河南 漯河 462300)

摘要: **目的** 探究莫西沙星方案在老年耐多药结核病 (MDR-TB) 患者中的应用效果及其对肺功能及血清 T 细胞亚群水平的影响。**方法** 选取漯河市传染病医院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月收治的 97 例老年 MDR-TB 患者作为研究对象, 对照组 48 例给予左氧氟沙星联合常规化疗治疗, 观察组 49 例给予莫西沙星联合常规化疗治疗。对比两组患者临床疗效、痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率, 肺功能指标、血清 T 细胞亚群及不良反应发生率。**结果** 治疗后, 观察组总有效率、痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率更高 ($P < 0.05$)。两组患者的 FEV1 和 PEF 指标水平平均升高 ($P < 0.05$), 且观察组更高 ($P < 0.05$)。两组患者的 $CD4^+CD25^+/CD4^+$ 、 $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ 均降低 ($P < 0.05$), 且观察组更低 ($P < 0.05$)。两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 莫西沙星方案对老年 MDR-TB 患者临床疗效良好, 能够改善肺功能并调节血清 T 细胞亚群水平。

关键词: 莫西沙星; 左氧氟沙星; 耐多药结核病; 肺功能; T 细胞亚群

中图分类号: R521

结核病是一种由结核分枝杆菌感染引起的传染病, 多发生于肺部, 但也可能侵犯其他部位, 如淋巴结、肾脏、骨骼等, 是世界上公认的一种严重传染病^[1]。临床上结核病主要通过一线抗结核药物的联合使用来达到有效抑制感染的目标, 然而, 当结核菌对这些药物产生耐药性时, 即可发展为耐多药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)^[2]。MDR-TB 的出现对于治疗和公共卫生来说是一个巨大的挑战, 需要使用更复杂、毒性更高和成本更高的药物来治疗。左氧氟沙星是一种氟喹诺酮类抗生素, 具有广谱的抗菌活性, 可以用于治疗许多耐药菌感染, 包括 MDR-TB^[3], 其通常与其他抗结核药物如利福平、氨基糖苷类药物和环丙沙星等联合应用, 以增加治疗的效果。对于老年 MDR-TB 患者, 左氧氟沙星可以作为常规化疗方案的联合疗法的基础药物^[4]。而莫西沙星是一种广谱喹诺酮类抗生素, 同样对细菌有很强的杀菌作用, 具有广谱、快速和持久的抗菌活性, 常用于治疗细菌感染, 能够抑制细菌的 DNA 聚合酶活性, 从而阻碍细菌的 DNA 合成和复制, 最终导致细菌死亡^[5]。并且具有渗透性强、吸收好、不良反应少等优点。为进

一步探究莫西沙星方案是否可以应用于 MDR-TB 的治疗, 本研究选择 97 例老年 MDR-TB 患者作为研究对象, 探究莫西沙星方案在老年 MDR-TB 患者中的应用效果及其对肺功能及血清 T 细胞亚群水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取漯河市传染病医院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月收治的 97 例老年 MDR-TB 患者随机分为两组。对照组 48 例, 男 26 例, 女 22 例; 平均年龄 (65.23 ± 3.87) 岁; 平均病程 (2.42 ± 0.58) 年。观察组 49 例, 女 25 例, 男 24 例; 平均年龄 (65.57 ± 4.39) 岁; 平均病程 (2.38 ± 0.42) 年。

纳入标准: 符合 MDR-TB 的诊断标准^[6]; 年龄 ≥ 60 岁; 患者自愿参与本研究。

排除标准: 合并呼吸道疾病或者肺脏手术史患者; 对氟喹诺酮类、喹诺酮类抗生素等药物过敏患者; 合并其他实质器官病变、代谢免疫或肿瘤相关疾病患者; 依从性差或中途退出的患者。

1.2 方法

两组均进行常规治疗: 丙硫异烟胺 2 次/d, 0.20 g/次, 吡嗪酰胺片 0.75 g/次, 2 次/d, 力克肺

收稿日期: 2023-12-17

疾 0.30 g/次, 3 次/d, 口服, 两组均持续治疗 3 个月。对照组 48 例联合左氧氟沙星 (国药准字 H20064117, 规格 0.5 g), 0.5 g/次, 2 次/d。观察组 49 例联合莫西沙星 (国药准字 J20150015, 规格 0.4 g), 0.4 g/次, 1 次/d。

1.3 研究指标

1.3.1 临床疗效 于治疗 3 个月后, 统计两组临床疗效。临床疗效共分无效、有效、显效及临床治愈这四个等级, 总有效率计算公式为: (有效+显效+临床治愈)/总人数×100%, 其中无效指患者的痰菌和肺部病变均无明显好转甚至恶化, 有效指痰菌和肺部病变均有明显好转且持续≥1 个月, 显效指痰菌为阴性, 肺部病变吸收或者明显吸收, 空洞缩小或闭合, 临床治愈指肺部病变无活动性, 且痰菌检查为阴性。

1.3.2 病灶吸收率、痰菌转阴率、空洞闭合 于治疗 3 个月后统计。其中病灶吸收率为治疗后病灶面积缩小的患者人数/总人数×100%; 痰菌转阴率为治疗后痰涂片及痰培养检测为阴性的患者人数/总人数×100%; 空洞闭合率为治疗后空洞直径缩小超过 50% 或完全闭合的患者人数/总人数×100%。

1.3.3 肺功能指标 于治疗前和治疗 3 个月后对肺功能进行检查, 通过肺量计测量两组患者的第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 以及呼气流量峰值 (peak expiratory flow, PEF) 等指标。

1.3.4 血清 T 细胞亚群 于治疗前和治疗 3 个月后。采集患者血清并利用全自动生化分析仪对血清 T 细胞亚群 CD4⁺CD25⁺/CD4⁺、CD4⁺CD25⁺CD127^{low}/CD4⁺水平进行检测。

1.3.5 不良反应 统计两组患者出现不良反应的例数及比例。

1.4 统计学方法

因中途退出, 导致观察组患者数目脱落 1 例, 因此两组患者数均为 48 例。通过 SPSS 22.0 软件分析数据。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 *t* 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.937, P=0.026$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n=48, n(%)]

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	6(12.5)	21(43.75)	15(31.25)	6(12.5)	42(87.5)
对照组	1(2.08)	15(31.25)	17(35.42)	15(31.25)	33(68.75)

2.2 两组患者痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率比较

治疗后, 对照组痰菌转阴率为 16.67% (8/48)、病灶吸收率为 18.75% (9/48)、空洞闭合率为 18.75% (9/48), 观察组则分别为 37.5% (18/48)、39.58% (19/48)、43.75% (21/48); 观察组上述指标均高于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。

2.3 两组患者肺功能指标比较

治疗后, 两组 FEV1 和 PEF 水平均升高, 差异有统计学意义 (*P*<0.05), 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组肺功能指标比较 (n=48, $\bar{x} \pm s$)

组别	FEV1/L		PEF/(L/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	0.78±0.15	1.63±0.35 [†]	5.01±1.10	7.93±1.27 [†]
对照组	0.82±0.19	1.34±0.31 [†]	4.89±0.87	6.25±1.16 [†]
<i>t</i>	1.145	4.297	0.593	6.767
<i>P</i>	0.255	<0.001	0.555	<0.001

注: †与同组治疗前比较, *P*<0.05。

2.4 两组患者治疗前后血清 T 细胞亚群比较

治疗后, 两组患者的 CD4⁺CD25⁺/CD4⁺、CD4⁺CD25⁺CD127^{low}/CD4⁺均降低, 差异有统计学意义 (*P*<0.05), 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 T 细胞亚群比较

(n=48, $\bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD4 ⁺ CD25 ⁺ /CD4 ⁺		CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ^{low} /CD4 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	26.87±6.25	18.27±3.31 [†]	7.23±2.05	5.42±1.36 [†]
对照组	27.11±6.61	22.39±3.47 [†]	7.38±1.88	6.35±1.22 [†]
<i>t</i>	0.183	5.952	0.374	3.527
<i>P</i>	0.855	<0.001	0.710	0.001

注: †与同组治疗前比较, *P*<0.05。

2.5 两组患者不良反应比较

对照组中患者出现轻微肝功能损伤 1 例, 心率过快 1 例, 肠胃不适 1 例, 皮炎 2 例, 恶心呕吐 2 例, 总不良反应发生率为 14.58% (7/48)。观

察组中患者出现轻微肝功能损伤 1 例，心率过快 1 例，肠胃不适 1 例，皮炎 1 例，恶心呕吐 2 例，总不良反应发生率为 12.5% (6/48)，两者比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病，发病率较高，其发病率在全球范围内仍然较高，特别是在发展中国家。结核分枝杆菌作为结核病的病原体，其通过空气传播进入机体，在免疫系统弱化的情况下侵入肺泡、淋巴结和其他组织，会激发机体的免疫反应，特别是细胞免疫反应。但由于结核分枝杆菌细菌相对较大，难以被吞噬，且具有一定的耐药性，容易在机体内存活和繁殖，从而导致炎症反应加剧、肺纤维化和组织退化等病理改变。传统上，治疗结核病的方法主要是对症治疗，包括抗生素、抗炎药以及辅助治疗等。但随着肺部真菌感染和细菌耐药性的出现，许多病例难以得到有效的治疗，并且患者容易遗留肺功能受损和药物耐药的后遗症。特别是老年 MDR-TB 患者随着年龄增长，身体机能逐渐退化，机体免疫力降低，容易受到结核杆菌感染的侵害^[7]。

相比于非 MDR-TB，MDR-TB 治疗难度较大，治疗时间更长，且治愈率更低。莫西沙星相对于其他喹诺酮类抗生素，具有更广泛的抗菌谱和更好的肠外抗菌活性，通过抑制细菌 DNA 糖合成酶活性，阻断细菌 DNA 链的合成和复制，从而抑制细菌的生长和繁殖。此外，莫西沙星对许多常见的致病菌，如大肠杆菌、肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌等具有广谱的抗菌活性，对一些其他抗生素无法治疗的耐药菌株也具有较弱的杀菌作用^[8]。经过本研究治疗后，观察组中患者的总有效率高于对照组，表明莫西沙星具有良好的临床疗效，因此，在 MDR-TB 的治疗方案中，采用合适的药物联合治疗，可以充分发挥药物协同作用，增强抗结核效果。

MDR-TB 作为一种对两种或更多种一线抗结核药物耐药的结核病形式，其对痰菌转阴率、病灶吸收率和空洞闭合率的影响与传统的结核病不同。一般来说，MDR-TB 的治疗难度更大、疗程更长。MDR-TB 患者体内的结核菌通常更加顽固，治疗效果较差，治疗后痰检转阴率也较低。研究表明，MDR-TB 的痰菌转阴率较低，从开始治疗到痰检转阴可能需要较长时间，部分患者甚至无法达到痰

检转阴的目标^[9]。病灶吸收率、空洞闭合率是评估结核病治疗效果的重要指标。对于传统的结核病，治疗使病灶吸收率增加乃至消失，空洞闭合率也增大。然而，由于 MDR-TB 的高度复杂性，治疗可能无法完全消除耐药的结核菌，并且 MDR-TB 可能导致更严重的肺部病变和纤维化，导致结核病的改善更加困难。因此，MDR-TB 的病灶吸收率和空洞闭合率可能比传统的结核病更低，而本研究中，观察组患者转归更好，可能是由于莫西沙星可通过抑制结核分枝杆菌的 DNA 复制和细胞分裂，有效杀灭感染的细菌，从而促进痰菌转阴，同时莫西沙星具有较强的抗结核作用，直接杀灭感染细菌，缩小和吸收结核病灶，帮助加速空洞的愈合和闭合^[10]。

MDR-TB 可引起严重的肺部损害和功能障碍，患者常常会出现持续的咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状，肺部炎症和纤维化也可能导致肺功能下降。另外，MDR-TB 的治疗也可能对肺功能造成一定的影响。因此，在 MDR-TB 的诊断和治疗中，评估患者的肺功能是非常重要的。通常会使用肺功能测试来评估患者的第一秒用力呼气量、最大呼气流量、呼吸功能和氧合能力等指标，这些测试可帮助了解疾病的严重程度和进展情况，并有助于制定个体化的治疗方案。本研究发现，老年 MDR-TB 患者体内 FEV1 和 PEF 指标呈现较低水平，而治疗后患者的 FEV1 和 PEF 指标水平均升高，且观察组更高，这表明莫西沙星能够改善肺功能，缓解老年 MDR-TB 患者的不适，莫西沙星的抗炎作用，可以减轻炎症反应的程度，从而有助于保护肺组织免受进一步的损伤，并且其抗结核作用通过减少结核病灶的大小和数量，减轻对肺部功能造成的负担，从而有助于改善肺脏功能。

细菌感染会引发免疫系统的应答，包括炎症反应和细胞免疫等。在结核病的发病过程中，T 细胞同样扮演着关键的角色，它们可以识别和攻击感染的细胞，并参与调节免疫反应。一些研究发现，在结核病患者中，T 细胞亚群的比例和功能可能发生变化，免疫反应的改变可能是机体对结核菌感染的自然免疫反应，同时也可能与疾病的发展和进展有关^[11]。CD4⁺细胞亚群的免疫平衡状态是影响结核病耐药性的主要因素，CD4⁺CD25⁺细胞可减轻过强免疫反应对机体的损伤，CD4⁺CD25⁺细胞和 CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 能更加有效反映 CD4⁺CD25⁺介导的细胞免疫功能。在本研究

中，老年 MDR-TB 患者体内 CD4⁺CD25⁺/CD4⁺、CD4⁺CD25⁺CD127^{low}/CD4⁺均呈现较高的表达水平，但经过左氧氟沙星或莫西沙星的治疗，患者血清中的 T 细胞亚群 CD4⁺CD25⁺/CD4⁺、CD4⁺CD25⁺CD127^{low}/CD4⁺均降低，且莫西沙星方案治疗效果更显著，说明联合用药或许能促使机体免疫功能恢复有关。莫西沙星在杀灭感染细菌后，能够有效减少细菌在感染部位的数量，从而减轻细菌感染引发的炎症反应和细胞免疫程度，这种间接的抗炎作用可以帮助免疫系统更好的恢复。

MDR-TB 的治疗过程可能涉及多种治疗方案一般包括多药物联合治疗、手术、放射治疗等，且治疗时间较长，患者发生用药不良反应的风险较高。多种抗结核药物可能引发药物不良反应，如恶心、呕吐、腹泻、头痛等，有些副作用可能会更加严重，如肝功能异常和视神经损害等。再加上 MDR-TB 的复杂性和多样性，因此，对于患者的治疗，需根据具体情况制定个体化的治疗方案，尤其是多种药物联合应用时，需要密切监测患者的病情变化及用药不良反应，以确保疗效和安全性。

总之，莫西沙星方案对老年 MDR-TB 患者临床疗效良好，能够改善肺功能并调节血清 T 细胞亚群水平。

参 考 文 献

[1] ALSAYED SSR, GUNOSEWOYO H. Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets[J]. Int J Mol Sci,

2023, 24(6): 5202.

- [2] TIBERI S, UTJESANOVIC N, GALVIN J, et al. Drug resistant TB - latest developments in epidemiology, diagnostics and management [J]. Int J Infect Dis, 2022, 124(Suppl 1): S20-S25.
- [3] SINGH V, CHIBALE K. Strategies to combat multi-drug resistance in tuberculosis[J]. Acc Chem Res, 2021, 54(10): 2361-2376.
- [4] KUMAR A, KARKARA BB, PANDA G. Novel candidates in the clinical development pipeline for TB drug development and their synthetic approaches[J]. Chem Biol Drug Des, 2021, 98(5): 787-827.
- [5] OCCHINERI S, MATUCCI T, RINDI L, et al. Pretomanid for tuberculosis treatment: an update for clinical purposes[J]. Curr Res Pharmacol Drug Discov, 2022, 3: 100128.
- [6] 辛赫男, 高磊. 《世界卫生组织结核病整合指南模块 3: 诊断——结核感染检测》解读[J]. 中国防痨杂志, 2023, 45(7): 639-643.
- [7] ESPINOSA-PEREIRO J, SÁNCHEZ-MONTALVÁ A, AZNAR ML, et al. MDR tuberculosis treatment[J]. Medicina, 2022, 58(2): 188.
- [8] BREHM TT, KÖHLER N, SCHMIEDEL S, et al. Treatment of tuberculosis: what is new?[J]. Inn Med, 2023, 64(7): 701-707.
- [9] BORAH P, DEB PK, VENUGOPALA KN, et al. Tuberculosis: an update on pathophysiology, molecular mechanisms of drug resistance, newer anti-TB drugs, treatment regimens and host-directed therapies[J]. Curr Top Med Chem, 2021, 21(6): 547-570.
- [10] 刘杰, 赵英仁. 莫西沙星联合卷曲霉素对耐药肺结核患者痰菌转阴率及免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(14): 37-40.
- [11] CHANDRA P, GRIGSBY SJ, PHILIPS JA. Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20(12): 750-766.

(张咏 编辑)