

利奈唑胺联合治疗耐多药肺结核患者的效果及其对炎症细胞因子、PON1 以及 sTREM-1 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** 探讨联合利奈唑胺对耐多药肺结核患者炎症细胞因子、对氧磷酶 1 (PON1) 以及可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 水平变化的影响。**方法** 选取漯河市传染病医院 2021 年 7 月至 2023 年 3 月收治的 112 例耐多药肺结核患者作为观察对象, 对照组 56 例给予基础治疗联合阿米卡星、莫西沙星治疗, 利奈唑胺组 56 例在对照组基础上增加利奈唑胺治疗。对比两组患者临床治疗效果, 炎症细胞因子水平, 治疗前后血清 PON1 活性及 sTREM-1 表达水平, 不良反应情况。**结果** 利奈唑胺组病灶吸收时间、痰培养转阴时间、涂片转阴时间和空洞闭合时间均低于对照组 ($P<0.05$); 治疗后两组患者各炎症细胞因子值均降低 ($P<0.05$), 且利奈唑胺组低于对照组 ($P<0.05$); 治疗后两组患者 sTREM-1 水平均降低、PON1 水平均升高 ($P<0.05$), 且利奈唑胺组变化幅度大于对照组 ($P<0.05$); 两组不良反应发生率经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 常规基础上应用阿米卡星、莫西沙星联合利奈唑胺用于治疗耐多药肺结核患者能有效降低炎症细胞因子水平, 改善氧化应激反应水平, 提高临床治疗效果, 缩短肺部组织恢复时间, 改善预后, 且不增加不良反应发生风险, 安全可靠。

关键词: 耐多药肺结核; 利奈唑胺; 炎症细胞因子; 氧化应激; 预后

中图分类号: R521

耐多药肺结核是感染了对多种抗结核药耐药的结核分枝杆菌导致的一种传染性慢性呼吸系统疾病, 传染途径一般是带菌的唾液或粉尘, 导致我国目前肺结核发病率仍处于较高水平, 并且由于结核杆菌的耐药性逐渐上升, 耐多药肺结核发病人数也逐年增多, 一线抗结核药物疗效及预后不甚理想, 有些药物应用不当存在不良反应, 故寻求更有效的治疗措施是临床重点与难点^[1]。抗菌药物的合理联合使用直接影响的本病疗效, 利奈唑胺是人工合成噁唑烷酮类抗生素, 能有效改善氧化应激与炎症反应水平, 与其他抗菌药联合用于耐多药肺结核有较好的效果^[2]。肺结核疗效的判断目前仍以痰涂片、细菌学检查为准, 影像学检查也是常用的评估方式, 但是一些如阳性率较低等缺陷也是不容忽视的问题, 进一步寻找新的联合诊断、判断预后的工具对肺结核病死率的降低有重要意义^[3]。研究发现^[4], 可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 在单核细胞源性上皮样细胞、中性粒细胞表面为高表达状态, 与炎症性疾病的发生发展有密切关联, 具有触发、扩大炎症的作用, 在肺结核生物标志物中敏感性高于其

他传统指标, 且能预测疾病预后, 故本研究基于 sTREM-1 等指标水平, 从分子生物学层面进一步探讨联合利奈唑胺治疗耐多药肺结核的效果, 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 2021 年 7 月至 2023 年 3 月收治的 112 例耐多药肺结核患者作为观察对象。其中, 对照组男 26 例, 女 30 例; 年龄 28~67 岁, 平均 (47.29 ± 8.65) 岁; 病程 3~35 个月, 平均 (19.63 ± 3.87) 个月; 患者耐药情况: 两种 36 例, 三种及以上患者 20 例。利奈唑胺组男 31 例, 女 25 例; 年龄 25~64 岁, 平均 (43.96 ± 8.68) 岁; 病程 5~32 个月, 平均 (19.58 ± 3.62) 个月; 患者耐药情况: 两种 34 例, 三种及以上患者 22 例。两组基本资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究获得医院伦理委员会审核并批准。纳入标准: 均符合耐多药肺结核诊断标准^[5]; 病程<3 年; 近期未进行过相关免疫治疗; 近期药敏试验提示耐多药; 所有入

组患者均知情同意。排除标准：患者合并有其他恶性肿瘤；其他免疫性疾病、肺炎等肺部疾病患者；心肝肾严重功能障碍；对本研究用药物有过敏史者。

1.2 方法

对照组给予基础治疗联合阿米卡星、莫西沙星治疗：丙硫异烟胺片（沈阳红旗制药有限公司，国药准字 H21022339，规格：0.1 g）用量为每次 0.2 g，3 次/d 口服；帕司烟肼片（重庆华邦制药有限公司，国药准字 H50022019，规格：0.1 g）用量为每次 0.3 g，3 次/d 口服；吡嗪酰胺片（沈阳红旗制药有限公司，国药准字 H21022354，规格：0.25 g），用量为 0.5 g，4 次/d 口服；阿米卡星注射液（广州白云山天心制药股份有限公司，国药准字 H44022093，规格：2 mL：0.2 g）用量为 0.4 g，1 次/d 静脉滴注；莫西沙星片（广东东阳光药业有限公司，国药准字 H20183246，规格：0.4 g）用量为 0.4 g，1 次/d 口服。利奈唑胺组在上述基础上给予联合利奈唑胺片（上海迪赛诺生物医药有限公司，国药准字 H20203589，规格：0.6 g）用量为 0.6 g，2 次/d 口服。两组均治疗 6 个月后观察疗效。

1.3 观察指标

治疗效果：胸部 X 线评估两组患者病灶吸收

减少与空洞闭合时间，并记录两组痰培养阴性时间、抗酸染色涂片转阴时间。

炎性细胞因子水平，分别于治疗前后酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6（IL-6）、IL-8 和血清肿瘤坏死因子 α（TNF-α）水平变化。

血清标本制备方法同上，治疗前后酶联免疫法检测两组患者 sTREM-1、分光光度法检测血清对氧磷酶 1（PON1）活性水平。

记录不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

试验过程中无脱落病例，最终对照组与利奈唑胺组各收集数据 56 例。应用 SPSS 26.0 软件行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示，采用非参数检验；计数资料以百分率 (%) 表示，采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

利奈唑胺组病灶吸收时间、痰培养转阴时间、涂片转阴时间和空洞闭合时间均低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较 (n=56, $\bar{x} \pm s$, d)

组别	病灶吸收时间	痰培养转阴时间	涂片转阴时间	空洞闭合时间
利奈唑胺组	39.27±4.90	43.83±6.18	71.46±7.14	100.63±9.61
对照组	48.14±5.22	61.28±8.27	88.42±8.55	146.39±14.58
<i>t</i>	9.271	12.649	11.394	19.610
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者治疗前后炎性细胞因子水平比较

治疗后两组患者各炎性细胞因子值均降低，

差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，且利奈唑胺组低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后炎性细胞因子水平比较 (n=56, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(ng/L)		IL-8/(ng/L)		TNF-α/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
利奈唑胺组	195.31±11.14	99.19±10.42 [†]	138.81±12.29	37.36±7.14 [†]	219.26±14.19	84.06±9.04 [†]
对照组	193.35±11.48	116.03±10.14 [†]	139.15±12.35	42.71±8.30 [†]	218.74±13.96	140.28±10.17 [†]
<i>t</i>	0.917	8.667	0.361	3.657	0.196	30.919
<i>P</i>	0.361	<0.001	0.719	<0.001	0.845	<0.001

注：†与同组治疗前比较，*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后血清相关因子水平比较

治疗后两组患者 sTREM-1 水平均降低、对氧磷酶 1 水平均升高，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，

且利奈唑胺组变化幅度均大于对照组，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相关因子水平比较
($n=56, \bar{x} \pm s$)

组别	sTREM-1/(ng/mL)		对氧磷酶 1/(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
利奈唑胺组	192.32±27.73	41.18±10.67 [†]	16.51±5.83	29.71±5.88 [†]
对照组	181.88±29.27	169.36±28.15 [‡]	15.28±5.36	19.79±5.21 [‡]
<i>t</i>	1.938	31.863	1.162	9.449
<i>P</i>	0.055	<0.001	0.248	<0.001

注：†与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应情况比较

治疗过程中，对照组发生消化道不适 11 例，肝功能异常 4 例，血象异常 3 例，总发生率 32.14% (18/56)，利奈唑胺组发生消化道不适 13 例，肝功能异常 5 例，血象异常 2 例，皮疹 1 例，总发生率 37.50% (21/56)，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.354, P=0.552$)。

3 讨论

结核杆菌的耐药性逐渐上升和治疗方案不合理有关，耐多药肺结核患者对利福平、异烟肼等多种药物耐药，病灶处可见纤维组织增生、血供不足等严重的组织破坏情况，治疗总体仍以抗结核治疗为主，但由于结核杆菌的耐药性，不少患者在抗结核治疗后仍存在病情进展^[6]。目前首选方案是常规抗菌药联合抗结核药物，研究发现^[7]，氨基糖苷类抗菌药阿米卡星、第四代氟喹诺酮类抗菌药莫西沙星联合使用无交叉耐药情况，能增强抗结核作用，针对结核杆菌感染和炎症具有较好的控制效果，利于肺部组织修复，但结核分枝杆菌对氟喹诺酮类容易产生耐药，故在此基础上给予联合应用利奈唑胺，发挥多机制抗菌作用，进一步降低耐药菌株产生几率，缩短用药周期，提升治愈率，改善预后减少复发^[8]。

肺结核疾病进展与炎症程度有关，结核杆菌能诱发Ⅳ型变态反应，刺激 IL-6、IL-8 大量分泌，感染初期，机体中性粒细胞、巨噬细胞等被激活，巨噬细胞分泌促炎因子 TNF- α ，IL-6 是由巨噬细胞与 CD4⁺T 细胞共同分泌的促炎因子，进一步激活炎症细胞，加重炎症反应^[9]。本研究结果显示，治疗后两组患者炎症细胞因子值均降低、且利奈唑胺组低于对照组 ($P<0.05$)，利奈唑胺组病灶吸收时间、痰培养转阴时间、涂片转阴时间和空洞闭合时间均低于对照组 ($P<0.05$)，同时两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，提

示阿米卡星、莫西沙星联合利奈唑胺能有效降低炎症水平，提高临床治疗效果，且不增加不良反应发生风险。阿米卡星是广谱抗菌药物，莫西沙星在被机体吸收后有效成分主要分布在巨噬细胞、支气管黏膜以及肺部，对呼吸系统有高选择性，联合使用有效抑制肺部炎症反应。利奈唑胺能作用于作用于细菌 50 S 核糖体位点，阻断其与信使核糖核酸 (mRNA) 链接，即在 70 S 复合物初始翻译阶段就阻止其形成，以此来抑制细菌蛋白质的合成，发挥抗菌作用，因其作用位点以及方式的特殊性，不影响肽基转移酶活性，因此与同类抗菌药物交叉耐药的概率较低，组织穿透性强，生物利用度高，加快患者症状及体征恢复速度^[10]。CD4⁺、CD8⁺T 细胞是维持机体免疫平衡的主要细胞，其中 CD4⁺能有效杀死结核杆菌，利奈唑胺能有效调节 CD4⁺、CD8⁺水平，激活相关自由基并使中 CD4⁺T 细胞产生血清干扰素- γ ，破坏结核杆菌结构，同时干扰素- γ 能进一步提高 CD8⁺T 细胞的抑菌作用，从而调节机体免疫状态，提升抗菌效果^[11]。

随着肺结核患者体内中性粒细胞等被激活，其表面膜受体中 sTREM-1 被释放入血参与到炎症反应进程中，在感染初期即具有较高的敏感性，其在预后不良的结核患者中处于高水平，能触发、介导以及扩大炎症反应；PON1 是一种可以水解脂质过氧化物的脂肪酶，对 Ca²⁺高度敏感，能体现机体的氧化应激反应水平，在机体处于应激状态下呈下降趋势。本研究中，治疗后 sTREM-1 水平降低、对氧磷酶 1 水平升高，且利奈唑胺组变化幅度大于对照组，提示联合利奈唑胺用于治疗耐多药肺结核患者能够改善氧化应激水平，减少复发，提升预后效果。机体发生炎症反应时，炎症介质被大量释放，破坏机体氧化与抗氧化系统平衡状态，内源性氧自由基难以被有效清除，炎症介质进一步损伤脏器组织产生大量活性氧，最终导致机体抗氧化能力下降，利奈唑胺能提高自由基清除能力，减少羟自由基和超氧自由基含量，激发机体中抗氧化酶的活性，从而减少机体脂质过氧化产物的生成，减轻因结核杆菌造成的慢性氧化应激损伤，降低体内炎症反应水平，进而改善预后^[12]。

但是本研究的局限性在于临床针对利奈唑胺的规范应用疗程与剂量等问题尚无确切定论，目前可获得的证据支撑多为病例报道以及队列研究

等,多数 Meta 分析纳入的研究也以非随机对照研究为主,并且利奈唑胺的不良反应也处于较高水平,多见胃肠道与神经系统不良反应,尽管本次研究联合利奈唑胺并未增加不良反应发生风险,但仍缺乏足够的说服力,临床应用中要注意密切关注其相关的不良反应情况,若出现较为严重的不良反应,给予及时减药,必要时停药,日后有条件可进一步进行大样本、多中心、有更多客观数据支持的临床研究来作为利奈唑胺在耐多药肺结核中应用效果与安全性的证明,同时需继续探讨其最佳用药方案。

综上所述,常规基础上应用阿米卡星、莫西沙星联合利奈唑胺用于治疗耐多药肺结核患者能有效降低炎性细胞因子水平,改善氧化应激反应水平,提高临床治疗效果,缩短肺部组织恢复时间,改善预后,且不增加不良反应发生风险,安全可靠,给耐多药肺结核的临床治疗提供了新的思路与证据支持。

参 考 文 献

- [1] 刘晓华,林瑞,杨瑶,等.利奈唑胺联合环丝氨酸治疗对耐多药肺结核 T 淋巴细胞亚群、痰菌转阴率及干扰素- γ 的影响[J].解放军医药杂志,2022,34(5): 55-57.
- [2] MCDOWELL A, HAAS M, SEAWORTH B, et al. Linezolid use for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, TB centers of excellence, United States, 2013-2018[J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2021, 22: 100201.
- [3] 王雪怡,武文凤,丁巍,等.高分辨率 CT 评分联合血清 sTREM-1、HBD-2 对老年肺结核患者的预后价值[J].国际检验医学杂志,2023,44(20): 2479-2483.
- [4] 唐莹,唐钊.血清 sTREM-1、sTim3、cullin4A 与肺结核患者肺部受累情况的相关性[J].国际检验医学杂志,2023,44(9): 1130-1134.
- [5] 中华医学会结核病学分会.肺结核诊断和治疗指南[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20(2): 7-11.
- [6] 崔丹,冯秀莉,李志惠,等.利奈唑胺与微卡联用对耐多药肺结核的免疫功能影响及临床疗效分析[J].解放军预防医学杂志,2020,38(6): 61-63.
- [7] 胡永煜,吴湜,郑永贵,等.头孢哌酮-舒巴坦联合多黏菌素 E 等 6 种抗菌药物对碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌作用研究[J].中国感染与化疗杂志,2022,22(2): 189-193.
- [8] 刘晓飞,张春艳,贺向红,等.利奈唑胺联合莫西沙星和阿米卡星治疗耐药肺结核的疗效及对血清 PON1 活性和 sTREM-1 表达的影响[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(9): 1075-1078.
- [9] 潘蕾,毛敏杰,黄晓庆,等.利奈唑胺治疗肺结核合并重症肺炎的疗效及对患者免疫因子和预后的影响[J].中华全科医学,2019,17(1): 47-51.
- [10] 高岭,任鹏飞,常娅莉,等.利奈唑胺/环丝氨酸对耐多药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.
- [11] 任欣欣,冯秀莉,崔丹,等.利奈唑胺联合环丝氨酸胶囊治疗肺结核对患者免疫细胞以及 X-pert MTB/RIF 以及肺 CT 的影响研究[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(1): 63-66.
- [12] 贾民勇,牛建伟,王少芳,等.国产利奈唑胺治疗革兰氏阳性球菌感染重症肺炎患者疗效评价及其影响因素分析[J].中国现代应用药学,2019,36(3): 343-348.

(张咏 编辑)