

吡嗪酰胺耐药对初治菌阳肺结核患儿疗效的影响

何畏, 鲁小莉, 吴桂辉

(成都市公共卫生临床医疗中心, 四川 成都 610061)

摘要:目的 探讨吡嗪酰胺(PZA)耐药对初治菌阳肺结核患儿治疗的影响。方法 选取采用 PZA 初治菌阳肺结核患儿 182 例,根据药物耐受情况分为 PZA 敏感患者 140 例(敏感组),PZA 耐药患者 42 例(耐药组),对比检测两组治疗 2 月末、6 月末痰菌转阴情况,以及在治疗 2 月末行胸片 X 线检查。结果 敏感组和耐药组患者治疗前痰涂片、病灶范围和空洞情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),耐药组治疗 2 月末涂片转阴和病灶吸收的比例分别为 80.95% 和 69.05%,与敏感组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);敏感组治疗 2 月末空洞缩小比例为 70.64%,明显高于耐药组($P < 0.05$);耐药组治疗 6 月末痰菌转阴比例为 90.48%,与敏感组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 PZA 单耐药对患者 2 月末、6 月末痰菌阴转率及病灶改善未见明显影响,但对肺结核空洞吸收有较显著影响,故要加强结核患者 PZA 耐药状况的检测。

关键词:肺结核;吡嗪酰胺;初治;耐药;小儿

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.046

Effect of PZA resistance on the treatment of pulmonary tuberculosis among children

HE Wei, LU Xiaoli, WU Guihui

(Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610061, China)

Abstract: Objective Objective To investigate the effect of Pyrazinamide (PZA) drug resistance on the treatment of children with sputum positive initially treated pulmonary tuberculosis. **Methods** 182 cases of sputum positive initial treated pulmonary tuberculosis children were retrospectively selected, according to the drug tolerance into 140 cases were sensitive to PZA (sensitive group), 42 patients with PZA resistant patients (resistant group), negative-cultured sputum at the end of the February, June treatment, chest X-ray examination at the end of the February treatment were comparatively detected between two groups. **Results** There was no significant difference in the sputum smear, the range of lesions and the cavity between the sensitive group and the drug resistant group ($P > 0.05$); the proportion of negative sputum smear and lesion absorption in resistant group at the end of the February treatment was 80.95% and 6.05%, compared with sensitive group no significant difference ($P > 0.05$); the proportion of cavity reducing in the sensitive group was 70.64% at the end of February treatment, which was significantly higher than that in resistant group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the proportion of negative sputum smear in resistance group at the end of June treatment was 90.48%, compared with sensitive group no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** PZA single drug resistance on the patients the sputum negative conversion rate and the improvement of the lesions are not significantly affect at the end of February, June treatment, but there is a significant impact on the absorption of pulmonary tuberculosis cavity, Therefore, it is needed to strengthen the detection of PZA drug resistance in patients with tuberculosis.

Keywords: pulmonary tuberculosis; pyrazinamide; initial treatment; drug resistance; children

肺结核是一种由结核分枝杆菌引起慢性传染病,以菌阳性肺结核传染力较大,因此菌阳性肺结核治疗对病情控制具有重要意义^[1]。目前前期治疗结核病主要方法为药物治疗,吡嗪酰胺(PZA)是目前治疗结核病的一种重要药物,在酸性环境下可将半休眠期状态的结核分枝杆菌杀灭,提高临床治疗效果,缓解患者疫情发展,广泛用于临床治疗^[2]。

目前研究发现,部分菌阳性肺结核患者对 PZA 具有耐药性,造成患者病情加重、病程延长,影响治疗效果。为探讨 PZA 耐药对初治菌阳肺结核治疗的影响,笔者对 PZA 敏感患者和 PZA 耐药患均采用 PZA 治疗,并对两组治疗情况进行统计分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2016 年 1 月在成都市公共卫生临床医疗中心采用 PZA 初治菌阳肺结核患儿 182 例,纳入标准:(1)诊断符合中华医学会结核分会制定的《肺结核诊断和治疗指

南》^[3]中的标准;(2)痰培养结核分枝杆菌阳性;(3)均对异烟肼(H)和利福平(R)敏感,并且在2个月强化治疗方案中采用H和R治疗;(4)患者监护人知情同意并签署同意书。排除标准:(1)合并有肝肾疾病、精神疾病、AIDS等疾病;(2)长期服用免疫抑制剂;(3)严重营养不良者。根据药物敏感试验结果,PZA敏感患者140例(敏感组),PZA耐药患者42例(耐药组),两组性别、年龄构成比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究得到了医院伦理委员会批准。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
敏感组	140	72	68	12.50 ± 2.81
耐药组	42	22	20	11.82 ± 3.14
$t(\chi^2)$ 值		(0.012)		1.338
P 值		>0.05		>0.05

1.2 方法

1.2.1 PZA药物敏感性试验 采用系统方法对PZA进行敏感性试验,研究对象为鉴定确定后的结核分枝杆菌的培养物,将其制作为菌悬液,并进行稀释。将0.05 mL的菌悬液与一定的PZA添加剂一起倒入PZA培养管内,使药物浓度达到标准浓度,控制在 $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。稀释制作完成的菌悬液,稀释比例为1:10,稀释完成后倒入专用的MGIT培养管内得到药物敏感性数据。

1.2.2 治疗方法 对敏感组和耐药组患儿均使用吡嗪酰胺(广东台城制药股份有限公司,批号:B2015-G-6)每日15~20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 顿服,疗程为60 d,按时观察并记录患者病情。

1.3 检测方法 (1)痰菌检测:对患者的痰液进行定期检查,每月2次,治疗结束后使用痰抗酸杆菌涂片进行检测,观察痰菌是否为阴性。(2)胸片X线检查:治疗60 d后,拍X线胸片1次,分析病灶吸收情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验,计数资料

采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前痰菌分布、病灶及空洞情况 敏感组和耐药组患者痰涂片、病灶范围和空洞情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.2 两组治疗2月末情况 敏感组和耐药组治疗2月末涂片转阴和病灶吸收的比例差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。敏感组治疗2月末空洞缩小比例为70.64%,明显高于耐药组的40.63% ($\chi^2 = 9.654, P < 0.05$)。

2.3 两组治疗6月末痰菌情况 耐药组治疗6月末痰菌转阴比例为90.48%,与敏感组的96.43%比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.435, P > 0.05$)。

3 讨论

肺结核是一种慢性传染病,是由具有强耐酸、耐碱、耐热和强致病力的结核菌分枝杆菌引起。结核病起病可急可缓,往往会使患者、乏力,呼吸道出现咳嗽咯血症状。采取药物治疗是结核病患者确诊后主要治疗方法,但随着耐药结核病的不断增多,能够使用药物进行长期有效的治疗成为临床上的一大难题。PZA药物敏感性和耐药性测试一直未加入我国结核分枝杆菌的耐药监测中,原因是传统PZA药物敏感性测试往往会出现阳性率较低、检测周期过长、测试结果随条件变化而变化等多方面问题和缺陷,因而无法确定耐药性与敏感性测试的准确性^[4-5]。PZA药物在酸性环境下会表现出较强的抗菌活性,细菌无法在酸性条件下正常生长,给测定PZA耐药性和敏感性的工作带来了难度^[6]。

目前,国内少有对PZA耐药性的研究测试,而耐药率也逐年增长^[7]。由于缺少了对PZA药物耐药情况的研究数据分析,在治疗过程中就需要对数据进行必须的分析,对PZA药物耐药情况进行直观显示,同时还需要进行多次临床试验^[8]。结果表明初治阳肺结核患者的PZA往往较强,约为20.0%左右^[9],与其他对PZA耐药性研究的结果相差不大,都具有较高的耐药性。

表2 两组痰菌分布、病灶及空洞情况/例(%)

组别	例数	痰涂片			病灶			空洞	
		1+	2+	≥3+	1~2肺叶	3~4肺叶	5肺叶	有	无
敏感组	140	42(30.00)	38(27.14)	60(42.86)	28(20.00)	35(25.00)	77(55.00)	109(77.86)	31(22.14)
耐药组	42	13(30.95)	15(35.71)	14(33.33)	13(30.95)	14(33.33)	15(35.71)	32(76.19)	10(23.81)
χ^2 值		1.546			4.931			0.051	
P 值		>0.05			>0.05			>0.05	

表3 两组治疗2月末涂片转阴、病灶吸收比较/例(%)

组别	例数	涂片转阴	病灶吸收
敏感组	140	121(86.43)	106(75.71)
耐药组	42	34(80.95)	29(69.05)
χ^2 值		0.767	0.75
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05

新发现的且从未进行过抗结核治疗或用药治疗耐药周期较短的耐药情况称为初治耐药水平,通常治疗周期少于30 d的耐药情况^[10]。同类结核菌株的感染是引起初治耐药发生的主要原因,会导致机体对患者使用的治疗药物产生耐药性。自然条件下发生的基因突变滥用药物导致耐药突变株的被筛选存活是耐药情况发生的重要原因,此外,因对结核病监控管理体制的不健全或管理不当引起的适应性耐药也比较经常见。患者的治疗过程不够健康有效,在发病后滥用抗结核药物,使机体产生了耐药性,影响了正常的治疗过程^[11]。因此,开展检测工作后,治疗医师可根据检测结果进行更好的诊断治疗,调整结核病用药情况,减少耐药性情况的发生,提高治疗效果,使患者尽早康复。在治疗过程中,对患者整个治疗过程进行记录随访和调查,可有效降低初治阳肺结核疾病的治疗失败率和复发率,加强对结核病的防控和治疗,降低工作难度,使治疗过程中管理和监督工作得到加强,还可为实验室提供更加全面的耐药性资料,有利于更好的开展治疗,使治疗效果得到显著提升^[12]。

高效的PZA药物活性、酸性机制以及细胞外的酸性环境,是PZA疗效的主要影响因素^[13]。PZA药物可通过扩散方式进入细胞内部,有效杀死在酸性环境中处于半休眠期的结核杆菌。本研究结果显示,敏感组和耐药组患者治疗前痰涂片、病灶范围和空洞情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明尚不能认为两组患者治疗前所选取的三个指标存在差异,治疗前可认为两组患者结核杆菌情况。病灶范围及空洞情况是相似的,耐药组治疗2月末涂片转阴和病灶吸收的比例与敏感组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),尚不能认为2月末涂片转阴和病灶吸收的比例两组之间有差异,表明PZA治疗对转阴和病灶吸收与耐药与否没有明显的相关性,耐药组治疗6月末痰菌转阴比例为90.48%,与敏感组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明耐药组和敏感组经PZA治疗均能达到同等水平的转阴效果,可认为治疗6月末两组疗效一致。由于PZA在机体内进

入结核菌是通过自由扩散的方式,可渗入含有结核菌的细胞内,起到抑菌或杀菌的作用。笔者认为即使在耐药情况下,PZA仍然可以进入到结核菌内,起到杀菌作用。

PZA可在细胞质的帮助下转化成一种弱酸,因而可以在酸性条件下进行质子化,以一种流出泵的形式将分枝杆菌排除细胞内部,再循环进入其他细胞进行质子化^[14]。此过程使得分枝杆菌细胞内的这种弱酸性物质越来越多,降低了细胞的酸碱度,使其细胞膜发生损坏,进而破坏细胞^[15]。肺结核空洞是目前结核病治疗的主要问题,空洞长期不愈,造成空洞壁增厚,最后引发病灶出现广泛纤维化。本研究结果显示:敏感组治疗2月末的空洞缩小比例为70.64%,明显高于耐药组,差异具有统计学意义,说明PZA药物对于空洞缩小的治疗效果敏感组优于耐药组,在初治菌阳肺结核患者时具有较高的耐药性,对肺结核空洞吸收有较显著影响。随着医学技术的发展,目前PZA耐药性检测较为方便,为达到更好的治疗效果,降低空洞形成的危害,应加强对PZA初治患者耐药性监测。

综上所述,采用PZA药物初治菌阳性肺结核可显著提升患者的空洞缩小率,使药物疗效得到进一步发挥,促进了患者病情稳定,值得临床推广。

参考文献

- [1] 饶运帷,谭耀驹,谭守勇,等.吡嗪酰胺耐药对初治菌阳肺结核疗效的影响[J].实用医学杂志,2014,30(1):127-129.
- [2] 毛玉兰,高兆霖,范常龙,等.耐药基因芯片对初治菌阳肺结核治疗指导价值研究[J].临床肺科杂志,2015,20(10):1767-1769.
- [3] TAN S, RAO Y, GUO J, et al. The Influence of Pyrazinamide Monoresistance on Treatment Outcomes in Tuberculosis Patients from Southern China[J]. Journal of Tuberculosis Research, 2016, 4(1):9-17.
- [4] PIETERSEN E, IGNATIUS E, STREICHER EM, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa; a cohort study[J]. Lancet, 2014, 383(9924):1230-1239.
- [5] TOOSKY M, JAVID B. Novel diagnostics and therapeutics for drug-resistant tuberculosis[J]. Br Med Bull, 2014, 110(1):129-140.
- [6] ZETOLA NM, MODONGO C, MOONAN PK, et al. Clinical outcomes among persons with pulmonary tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* isolates with phenotypic heterogeneity in results of drug-susceptibility tests [J]. J Infect Dis, 2014, 209(11):1754-1763.
- [7] MEYSSONNIER V, BUI TV, VEZIRIS N, et al. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005—2010 retrospective cohort analysis[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14:18.
- [8] 王静,朱敏,张艳,等.新登记肺结核菌阳患者耐药情况分析[J].浙江预防医学,2014,26(12):1240-1242.