

穴位手法注射卷曲霉素与莫西沙星联合治疗耐多药肺结核的疗效观察

李志强¹ 刘凤新² 何玉霞³

(1 沧州市传染病医院结核二科, 沧州, 061000; 2 沧州市传染病医院, 沧州, 061000; 3 沧州市传染病医院, 沧州, 061000)

摘要 目的:探讨穴位手法注射卷曲霉素联合莫西沙星治疗耐多药肺结核的近期及远期疗效。引入患者自觉好转率做为耐多药肺结核的疗效评判指标,观察与其他评判指标的一致性。方法:选取2012年3月至2014年3月医院收治耐多药肺结核患者108例,采用随机数字表法平均分为观察组和对照组,每组54例。观察组给予6CmMxPtoPaZ/18MxPtoPaZ,对照组给予6CmVPtoPaZ/18VPtoPaZ(Cm:卷曲霉素,Mx:莫西沙星片,Pto:丙硫异烟胺,Pa:对氨基杨酸钠,Z:吡嗪酰胺,V:左氧氟沙星片),其中Cm采用改良手法穴位注射,并均全程给予水飞蓟宾葡甲胺片保肝治疗。研究对照2组治疗过程中的疗效及不良反应。结果:经过治疗在6个月和24个月时,观察组的患者自觉好转率、病灶消化率、空洞愈合率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。6个月时痰培养阴性率观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但24个月时痰培养阴性率2组无明显差别, $\chi^2 = 1.87$,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组和对照组不良反应统计学上无明显差。6个月时 $\chi^2 = 1.92$,差异无统计学意义($P > 0.05$),24个月时 $\chi^2 = 2.12$,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:通过改良手法穴位注射卷曲霉素联合莫西沙星治疗效果明显好于联合左氧氟沙星。虽然莫西沙星组费用较高,但治愈率高,在目前耐多药肺结核难治性前提下很值得临床应用。患者自觉好转率与其他疗效评判指标具有良好的 consistency,可以用于疗效的判定。

关键词 卷曲霉素;莫西沙星;穴位手法注射;自觉好转率;病灶消化率

Observation on Curative Effect of Acupoint Injection Technique of Capreomycin Combined with Moxifloxacin in the Treatment of Multi Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis

Li Zhiqiang¹, Liu Fengxin², He Yuxia³

(1 Second Department of Pulmonary Tuberculosis, Cangzhou Hospital of Infectious Disease, Cangzhou 061000, Chian; 2 Cangzhou Hospital of Infectious Disease, Cangzhou 061000, Chian; 3 Cangzhou Hospital of Infectious Disease, Cangzhou 061000, Chian)

Abstract Objective: To investigate the curative effect of acupoint injection technique of capreomycin combined with moxifloxacin in the treatment of multi drug resistant pulmonary tuberculosis, and effects of moxifloxacin on patients' compliance. **Methods:** From March 2012 to March 2014, 108 patients with multi drug resistant pulmonary tuberculosis were selected and divided into the observation group and the control group by random number table method. The observation group was given 6CmMxPtoPaZ/18MxPtoPaZ, and the control group was given 6CmVPtoPaZ/18VPtoPaZ, which by the improved Cm technique and acupoint injection, were given a full course of treatment of liver Silibin Meglumine Tablets. The efficacy and adverse reactions of the two groups was studied. **Results:** After 6 months and 24 months after treatment, the patients' self improvement rate, the rate of lesion digestibility and cavity healing rate were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). At 6 months after treatment, the sputum negative rate of observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), but at 24 months the negative rate of sputum culture of two groups were not significantly different ($\chi^2 = 1.87, P > 0.05$). There was no significant difference in adverse reaction between the observation group and the control group. **Conclusion:** The modified method of acupoint injection capreomycin combined with moxifloxacin in the treatment effect was better in combination with levofloxacin. Although the moxifloxacin group cost is higher, the cure rate is high. It is worthy of clinical application in treating multi drug resistant pulmonary tuberculosis. The self improvement rate and other assessment index of efficacy have good consistence, which can be used as determination of clinical effect.

Key Words Capreomycin; Moxifloxacin; Injection acupuncture point technique; Consciously digestibility improvement rate

中图分类号:R285.6;R246 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.048

90年代以来,我国肺结核发病率逐渐上升,有老龄化趋势^[1-2],由于检测水平的提高和世界卫生组织的重视,耐多药肺结核的检出率明显提高^[3],这其中初治耐多药肺结核的发病率也呈上升趋势。这也

彰显了耐多药肺结核的传染率增加,治愈率较低,对耐多药肺结核的有效治疗迫在眉睫^[4]。为此,选取2012年3月至2014年3月沧州市传染病医院收治的耐多药肺结核患者108例,进行了随机对照研究,探讨穴位手法注射卷曲霉素联合莫西沙星对耐多药肺结核的近期及远期疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2012年3月至2014年3月收治的108例耐多药肺结核患者,按照随机排列表法分为观察组和对照组,每组54例。其中男64例,女44例,年龄21~70岁,平均年龄48岁。男性明显多于女性。观察组中男34例,女20例,年龄21~68岁,平均年龄45岁。对照组中男30例,女24例,年龄23~70岁,平均年龄50岁。2组年龄、性别、平均年龄比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有患者均经过罗氏痰培养及快速药敏实验明确诊断。108例患者共培养出283株分支杆菌。包括47株肺结核分支杆菌其中27株脓肿分支杆菌,20株戈登分支杆菌,牛型结核分支杆菌40株,人型结核分支杆菌224株。结核分枝杆菌共264株进行快速药敏实验,其中138株出现耐药。见表1。

表1 138株结核分枝杆菌耐药分析

耐药分类	耐药率(%)	耐药菌株数
单药耐药	23.19	32
乙胺丁醇(E)	2.90	4
链霉素(S)	5.07	7
利福平(R)	8.70	12
异烟肼(H)	7.25	10
双耐药	42.03	58
H+R	12.32	17
H+E	3.62	5
H+S	13.76	19
R+E	0.72	1
R+S	10.87	15
E+S	0.72	1
耐3种以上	34.78	48
合计	100.00	138

1.3 纳入标准 1)经过罗氏痰培养及快速药敏实验,培养出肺结核分支杆菌,并且至少对异烟肼、利福平同时耐药。2)自愿参加并签订知情及治疗同意书。

1.4 排除标准 均自愿参加并签订知情及治疗同意书,排除空腹血糖控制在8.0 mmol/L以上的,排除有自身免疫性疾病的,排除20岁以下及70岁以

上的,排除严重肝病肾病的,排除有癫痫等精神病史的,排除智力障碍不能正常交流的,排除心电图显示QT间期延长的。

1.5 脱落与剔除标准 1)用药期间出现过敏性休克等严重不良反应,不能继续坚持治疗的;2)治疗期间因咯血或其他不可预知因素死亡的;3)穴位注射过程中,局部出现严重感染,不能继续穴位注射的。

1.6 治疗方法

1.6.1 给药 观察组给予6CmMxPtoPaZ/18MxPtoPaZ,对照组给予6CmVPtoPaZ/18VPtoPaZ,我们采取方案与2015年耐多药肺结核诊疗规划不谋而合,也是对该方案的实际应用,进一步验证了该方案的有效性。吡嗪酰胺由于具有在特殊缺氧环境下强效杀菌作用,而耐多药肺结核往往存在干酪样坏死及大块病变,组织供氧不足,常规药物难以发挥作用,还因为目前临床上尚未分离到对吡嗪酰胺耐药的结核分支杆菌菌株,故此把吡嗪酰胺全程用药。并且在该方案基础上我们对卷曲霉素采用穴位手法注射^[5]。

1.6.2 取穴 第1组:结核穴-大杼穴旁开3.5寸处,膏肓穴-第4~5胸椎棘突间距脊柱中线旁开3寸处。第2组:肺热穴-第3~4胸椎棘突间距脊柱中线旁开0.6寸处;肺俞穴-第3~4胸椎棘突间距脊柱中线旁开1.5寸处。先采用第1组穴位经治疗2周后,再采用第2组穴位治疗2周,然后再采用第1组穴位,总疗程48周。在每组的2个穴位中,交替注入药物1次/d。注射方法:执笔方式采用掌握式,以中指、食指在外,拇指在内的方法握持注射器,针尖斜向后正中线,刺入0.5~0.8寸,提抽“得气”后用左手拇指压住,注入药量2 mL。不可深刺,以免损伤肺脏。药物配法:取卷曲霉素0.75 g,用注射用水4 mL溶解,取2 mL分别用于该组治疗穴位。2组均全程给予水飞蓟宾葡甲胺片保肝治疗。不良反应的判定除外其他药物影响外,主要有:胃肠道反应、头痛、低血糖、皮疹。2组均未见严重不良反应发生,未影响用药及疗程。

1.7 观察指标 分别观察并比较6个月和24个月时患者的自觉好转率:呼吸道症状好转、饮食好转、体质量增加;胸部CT病灶消化率。

1.8 疗效判定标准 胸部CT病灶消化率:病灶完全消化或消化大于1/2为明显消化,1/3~1/2为中度消化,小于1/3为消化,病灶不变为没有消化,出现新的病灶为恶化。其中明显消化和中度消化为总的病灶消化率;空洞愈合率:闭合空洞+最大直径减

小 1/2 以上的空洞。痰菌阴性率:不以痰涂片为标准,仅算痰培养阴性率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验;取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究过程中,观察组在前 6 个月内有 2 例患者分别因脑出血和大咯血死亡,脱离研究;对照组在 6 个月至 24 个月中间有 4 例患者分别因大咯血、脑栓塞、心脏病、脑出血死亡,脱离研究。

2.1 治疗后 6 个月患者自觉症状好转率 观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=9.09, P<0.01$)。见表 2。

表 2 治疗 6 个月时 2 组患者自觉好转率比较

组别	自觉好转(例)	自觉好转(率)
观察组(n=52)	33	63.46
对照组(n=54)	17	31.48

2.2 治疗 24 个月时患者自觉症状好转率 观察组仍明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.31, P<0.05$)。见表 3。

表 3 治疗 24 个月时 2 组患者自觉好转率比较

组别	自觉好转(例)	自觉好转(率)
观察组(n=52)	46	88.46
对照组(n=54)	35	70.00

2.3 治疗后 6 个月时患者胸部 CT 病灶消化率 观察组明显大于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.54, P<0.05$)。见表 4。

表 4 治疗 6 个月时 2 组患者病灶消化率比较

组别	明显消化		中度消化		合计	
	例数	%	例数	%	例数	%
观察组(n=52)	17	32.69	13	25.00	30	57.69
对照组(n=54)	12	22.22	8	14.81	20	37.04

2.4 治疗 24 个月时 2 组患者病灶消化率 治疗后 24 个月时患者胸部 CT 病灶消化率观察组明显大于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.58, P<0.05$)。见表 5。

表 5 治疗 24 个月时 2 组患者病灶消化率比较

组别	明显消化		中度消化		合计	
	例数	%	例数	%	例数	%
观察组(n=52)	33	63.46	10	19.23	43	82.69
对照组(n=54)	23	46.00	9	18.00	32	64.00

2.5 治疗 6 个月时患者胸部 CT 空洞愈合率 治疗

后 6 个月时患者胸部 CT 空洞愈合率观察组明显大于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.19, P<0.05$)。见表 6。

表 6 治疗 6 个月时患者胸部 CT 空洞愈合率比较

组别	空洞闭合		最大直径减少一半		合计	
	例数	%	例数	%	例数	%
观察组(n=52)	5	9.61	15	28.85	20	38.46
对照组(n=54)	3	5.56	8	14.81	11	20.37

2.6 治疗 24 个月时 2 组患者胸部 CT 空洞愈合率 治疗后 24 个月时患者胸部 CT 空洞愈合率观察组明显大于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.17, P<0.05$)。见表 7。

表 7 治疗 24 个月时 2 组患者胸部 CT 空洞愈合率比较

组别	空洞闭合		最大直径减少一半		合计	
	例数	%	例数	%	例数	%
观察组(n=52)	15	28.85	25	48.08	40	76.92
对照组(n=54)	10	20.00	19	38.00	29	58.00

2.7 治疗 6 个月时 2 组患者痰培养阴性率 治疗后 6 个月时患者痰培养阴性率观察组明显大于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.61, P<0.05$)。见表 8。

表 8 治疗 6 个月时 2 组患者痰培养阴性率比较

组别	痰培养阴性(例)	痰培养阴性(率)
观察组(n=52)	35	67.31
对照组(n=54)	24	44.44

2.8 治疗 24 个月时 2 组患者痰培养阴性率 治疗后 24 个月时患者痰培养阴性率观察组明显大于对照组,差异无统计学意义($\chi^2=1.87, P>0.05$)。见表 9。

表 9 治疗 24 个月时 2 组患者痰培养阴性率比较

组别	痰培养阴性(例)	痰培养阴性(率)
观察组(n=52)	45	86.54
对照组(n=50)	38	76.00

2.9 不良反应 治疗 6 个月和 24 个月时 2 组不良反应均无明显差别,未发生严重不良反应,未影响治疗及疗程。6 个月时,比较差异无统计学意义($\chi^2=1.92, P>0.05$);24 个月时比较差异无统计学意义($\chi^2=2.12, P>0.05$)。

3 讨论

耐多药肺结核的有效治疗是肺结核治疗的攻坚部位,也是实现全球结核病有效控制的必由之路^[6]。李卓、杨俭^[7-8]分别对卷曲霉素联合莫西沙星治疗耐

多药肺结核做了报道,认为莫西沙星取代左氧氟沙星的方案,有利于结核菌培养阴性率提高,空洞闭合率高,不良反应轻,值得临床推广。但他们观察病例数均在 80 例以下,而且观察时间在 6 个月或 1 年,未进行耐多药肺结核全程(24 个月)观察。本研究取 6 个月和治疗终点 24 个月为节点,分别对患者自觉好转率、病灶消化率、空洞愈合率、痰菌阴性率做了详尽的观察和比较。尤其结合临床实际经验,引入了患者自觉好转率作为患者疗效评判的指标之一。与病灶消化率、空洞愈合率、痰菌阴性率等观察指标有着较好的一致性,患者自觉好转率可以做为耐多药肺结核的临床疗效评判标准之一进行临床推广。并且本次研究病例选取在 100 例以上,样本数更大,更具有代表性。

在研究中我们探索性引入了穴位手法注射卷曲霉素。把穴位注射用于耐多药肺结核的治疗,并通过改良手法注射提高了注射成功率。通过结核穴、膏肓穴、肺热穴、肺俞穴的穴位注射,改变了卷曲霉素的给药途径。几个穴位均位于足太阳膀胱经,对于咳嗽、气喘、呃逆、肺癆等具有很好的调理作用。利用了经穴的藏像理论和穴位对药效的放大效应,来提高耐多药肺结核的治疗效果。

莫西沙星作为 QNs 第 4 代的代表药物,抗菌谱较左氧氟沙星更宽,在不降低对革兰氏阳性菌的杀抑菌能力前提下,更增加了对革兰氏阳性菌的杀抑作用^[9]。而且莫西沙星口服易吸收,首过消除不明显,最低抑菌浓度(0.25 μg/mL)比左氧氟沙星低一倍,更容易在组织中达到杀菌浓度,尤其是肺组织^[10-11]。口服片剂剂量大,1 片/d,服用便捷,患者易于接受,不易漏服,依从性更好。在治疗过程中,患者 6 个月时自觉好转率观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),24 个月时仍高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明莫西沙星在改善症状,提高患者舒适度上优于左氧氟沙星^[12],而且在早期(6 个月时)效果尤为明显,说明莫西沙星较之左氧氟沙星起效更快。它带来的患者自觉症状好转可能会使患者治疗的信心增加,依从性提高。6 个月和 24 个月患者的病灶消化率、空洞愈合率观察组均比对照组要高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。从客观上证明莫西沙星组疗效优于左氧氟沙星组^[13]。6 个月时观察组痰培养阴性率虽高于对照组,但 24 个月时 2 组无明显区别。说明在控制痰菌转阴,降低传染性上,莫西沙星起效更快。莫西沙星在控制耐多药肺结核的传播,降低原发耐多

药肺结核发病率上,具有重要意义。6 个月和 24 个月 2 组的不良反应差异无统计学意义,无严重不良反应发生,有利于临床推广应用^[14]。

总之通过穴位手法注射卷曲霉素联合莫西沙星治疗耐多药肺结核临床效果明显好于联合左氧氟沙星,虽然费用相对于左氧氟沙星高,但胜在起效快,效果好,值得临床推广应用。患者自觉症状好转率与其他疗效评判指标具有良好的一致性,是较好的疗效评判指标。

在本次研究中,我们虽然对患者进行了全程的详尽观察和比较,但是耐多药肺结核包括原发耐药和继发耐药,本研究并未加以区别对待。并且没有对穴位手法注射注射卷曲霉素做对照性研究,我们准备在穴位注射治疗耐多药肺结核上做新的探索,以期提高治疗效果,寻求新的治疗途径。

参考文献

- [1] 米亚柯,杨志明,王丽,等. 2006-2014 年包头市九原区肺结核流行病学特征分析[J]. 包头医学院学报,2016(2):11-13.
- [2] 徐向超,李双林,赵定涛. 2010-2014 年湖北省宜都市肺结核病例流行病学分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病,2016,14(3):221-223.
- [3] 李剑波,贺国明. 乌兰察布市全球基金耐多药结核病项目阶段性实施效果分析[J]. 疾病监测与控制,2016,10(10):817-818.
- [4] 吴鸿涛,王海涛,凌敏. 乌鲁木齐市耐药肺结核发生情况及流行病学特征分析[J]. 中国医学前沿杂志:连续型电子期刊,2016,8(5):91-94.
- [5] 何玉霞,崔娜,李媛媛,等. 2 种方式穴位注射 α-干扰素成功率和对患者疼痛程度的影响[J]. 河北医科大学学报,2013,34(4):427-428.
- [6] 陈伟,夏愔愔,李涛,等. 2015 年全球及中国结核病疫情形势分析[J]. 结核病与肺部健康杂志,2016,5(1):32-36.
- [7] 李卓. 卷曲霉素联合莫西沙星治疗耐多药肺结核患者的临床效果[J]. 中国药物经济学,2016(2):43-45.
- [8] 杨俭,郭金镇,王挺丰. 莫西沙星与卷曲霉素治疗耐多药肺结核的临床疗效观察[J]. 河南医学研究,2016,25(5):933-934.
- [9] 陈木娟. 临床氟喹诺酮类药的药理分析[J]. 中国现代药物应用,2016,10(8):271-272.
- [10] 樊虹. 喹诺酮类抗菌素的药理作用及临床应用[J]. 大家健康(旬刊),2016,10(7):147-147.
- [11] 徐伶俐,蔡宛如,王会仍. 新喹诺酮类药物在呼吸系统感染性疾病中的临床应用现状[J]. 浙江实用医学,2016,21(2):154-156.
- [12] 焦文君. 氟喹诺酮类药物的药理特点及研究进展[J]. 中国实用医药,2015(32):280-281.
- [13] 王蜀梅. 喹诺酮类药物的临床不良反应及安全用药研究[J]. 中国实用医刊,2016,43(5):22-23.
- [14] 邱慧勇,王素芬,张扬文,等. 喹诺酮类抗菌药的药理作用和临床合理应用分析[J]. 中国现代药物应用,2016,10(10):9-10.