

利福喷丁与利福平在肺结核患者中的疗效及对 GBP5、ASAP1、sICAM1 的影响

袁丹颖 王宗义

[摘要] **目的** 探讨利福喷丁与利福平在肺结核患者中的疗效及对鸟苷酸结合蛋白 5(GBP5)、二磷酸腺苷核糖化因子鸟苷酸激酶 1 基因(ASAP1)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM1)的影响。**方法** 选择 93 例肺结核患者,根据随机数字表法分为观察组(47 例)和对照组(46 例)。观察组采取利福喷丁治疗,对照组采取利福平治疗。两组持续治疗 6 个月。比较两组患者治疗后的痰菌转阴率、病变吸收率、空洞闭合率,GBP5、ASAP1 表达量、sICAM1 水平,以及临床疗效和不良反应。**结果** 观察组治疗后的痰菌转阴率、病变吸收率、空洞闭合率明显高于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=5.07、6.16、5.79, P 均 <0.05)。两组治疗后 GBP5 表达量及 sICAM1 水平均低于治疗前(t 分别=11.26、11.83、10.29、9.38, P 均 <0.05),且观察组治疗后 GBP5 表达量及 sICAM1 水平均低于对照组(t 分别=10.87、11.38, P 均 <0.05),两组 ASAP1 表达量比较,差异无统计学意义($t=0.23$, $P>0.05$)。观察组治疗后总有效率明显高于对照组,不良反应总发生率明显低于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=5.78、6.81, P 均 <0.05)。**结论** 利福喷丁与利福平对肺结核患者均有一定的临床疗效,同时两者能有效改善肺结核患者 GBP5 基因表达及 sICAM1 表达水平,但利福喷丁临床疗效更佳,不良反应的发生较利福平少,具有一定的用药安全性。

[关键词] 利福喷丁; 利福平; 肺结核; 可溶性细胞间黏附分子 1

Clinical efficacy comparison of rifapentine and rifampicin in pulmonary tuberculosis patients and their effects on GBP5, ASAP1 and sICAM1 YUAN Danying, WANG Zongyi. Department of Infectious Diseases, Ninghai County First Hospital, Ningbo 315600, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of rifapentine and rifampicin in pulmonary tuberculosis patients and the effects of rifapentine and rifampicin on guanylate binding protein 5 (GBP5), ankyrin repeat and ph domain 1 (ASAP1), soluble intercellular adhesion molecule 1(sICAM1). **Methods** Totally 93 patients with pulmonary tuberculosis were selected and randomly divided into observation group (47 cases) and control group (46 cases). The observation group was treated with rifapentine, while the control group was treated with rifampicin. Two groups were treated continuously for 6 months. The sputum bacteria negative rate, lesion absorption rate, cavity closure rate, GBP5 and ASAP1 expressions, sICAM1 level, clinical efficacy, and adverse reactions were compared between the two groups after treatment. **Results** After treatment, the sputum negative rate, lesion absorption rate and cavity closure rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ($\chi^2=5.07, 6.16, 5.79, P<0.05$). The GBP5 expression and sICAM1 level in the two groups after treatment were lower than those before treatment ($t=11.26, 11.83, 10.29, 9.38, P<0.05$). The GBP5 expression and sICAM1 level in the observation group after treatment were lower than those in the control group ($t=10.87, 11.38, P<0.05$). There was no significant difference in ASAP1 expression between the two groups ($t=0.23, P>0.05$). After treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the incidence rate of adverse reactions was significantly lower than that of the control group ($\chi^2=5.78, 6.81, P<0.05$). **Conclusion** Rifapentine and rifampicin have a certain clinical effect on pulmonary tuberculosis patients with effectively improving GBP5 gene expression and sICAM1 level, but rifapentine has better clinical effect and less adverse reactions.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.009.008

作者单位: 315600 浙江宁海, 宁海县第一医院感染科

[Key words] rifapentine; rifampicin; tuberculosis; soluble intercellular adhesion molecule 1

利福喷丁与利福平是临床主要抗结核药物,临床资料显示,两者皆有较好的疗效,但其对患者鸟苷酸结合蛋白5(guanylate binding protein, GBP5)、二磷酸腺苷核糖化因子鸟苷酸激酶1基因(ankyrin repeat and PH domain 1, ASAP1)基因表达量及可溶性细胞间黏附分子1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM1)水平影响报道较少。为此,本次研究探讨利福喷丁与利福平在肺结核患者中的疗效及对GBP5、ASAP1基因表达量和sICAM1水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2019年6月在宁海县第一医院接受治疗的93例肺结核患者,其中男性55例、女性38例;年龄23~63岁,平均年龄(41.72±8.49)岁。纳入标准为:①患者均经临床确诊为肺结核^[1];②痰菌涂片阳性;③无本次涉及药物过敏史;④认知功能正常;⑤临床资料完整;⑥本次研究时间内遵医嘱用药者;⑦自愿参与研究并签署协议书。排除标准为:①既往精神疾病史者;②严重肝肾功能障碍者;③因其他原因导致肺炎者;④依从性较差、不配合用药者。本次研究经本院伦理委员会批准同意。根据数字随机表法分为观察组(47例)和对照组(46例)。观察组中男性27例、女性20例;平均年龄(41.35±8.68)岁,平均病程(3.25±2.97)年。对照组中男性28例、女性18例;平均年龄(41.12±7.52)岁;平均病程(3.62±2.69)年。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 观察组患者予以利福喷丁胶囊(由四川省长征药业股份有限公司生产)600 mg口服,每周1次,同时给予吡嗪酰胺片(由成都锦华药业有限责任公司生产)1.5 g、异烟肼片(由山西振东泰盛制药有限公司生产)0.3 g、乙胺丁醇片(由沈阳红旗制药有限公司生产)15 mg/kg口服,每日一次。对照组患者予以利福平片(由沈阳抗生素厂生产)0.45 g空腹口服,每日一次,其他药物用量与用法与观察组一致。两组持续治疗6个月。

1.3 观察指标 ①比较两组治疗后患者的痰菌转阴、病变吸收、空洞闭合情况。②比较两组患者治疗前后GBP5、ASAP1表达量及sICAM1水平。医务人员采取患者外周血进行单个核细胞分离,按照巩伟伟等^[2]研究中的试验方法检测患者GBP5、ASAP1基因表达量。抽取患者空腹静脉血离心后检测患者sICAM1表达水平。③比较两组患者在治疗后皮

疹、肝功受损、胃肠道反应等不良反应发生情况。④比较两组治疗后临床疗效。显效:痰检及痰培养连续3个月检测为阴性,每月定期胸部CT检查评估病灶吸收情况,病灶明显吸收>50%,空洞闭合。有效:痰检连续3个月检测为阴性,每月定期胸部CT检查评估病灶吸收情况,病灶有所吸收或稳定,空洞闭合。无效:痰检及痰培养阳性,病变范围增加,病情恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数×100%

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较见表1

表1 两组临床疗效比较/例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	47	17(36.17)	27(57.45)	3(6.38)	44(93.62)*
对照组	46	14(30.43)	24(52.17)	8(17.39)	38(82.61)

注:*:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,观察组治疗后的总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.78, P < 0.05$)。

2.2 两组治疗后痰菌转阴率、病变吸收率、空洞闭合率比较见表2

表2 两组治疗后痰菌转阴率、病变吸收率、空洞闭合率比较/例(%)

组别	n	痰菌转阴率	病变吸收率	空洞闭合率
观察组	47	43(91.49)*	42(89.36)*	44(93.62)*
对照组	46	37(80.43)	35(76.09)	38(82.61)

注:*:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,观察组治疗后的痰菌转阴率、病变吸收率、空洞闭合率明显高于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=5.07、6.16、5.79, P 均<0.05)。

2.3 两组治疗前后GBP5、ASAP1表达量及sICAM1水平比较见表3

由表3可见,两组治疗前的GBP5、ASAP1表达量及sICAM1水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.36、0.72、0.28, P 均>0.05)。两组治疗后GBP5表达量及sICAM1水平均低于治疗前(t 分别=11.26、11.83、10.29、9.38, P 均<0.05),两组ASAP1表达量治疗前后比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.23、0.32, P 均>0.05)。观察组治疗后GBP5表达量及

sICAM1水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=10.87、11.38, P 均 <0.05),两组ASAP1表达量比较,差异无统计学意义($t=0.23, P>0.05$)。

表3 两组治疗前后GBP5、ASAP1表达量及sICAM1水平比较

组别	GBP5	ASAP1	sICAM1/ng/ml
观察组 治疗前	1.59 ± 0.78	1.67 ± 0.68	525.89 ± 153.68
观察组 治疗后	1.12 ± 0.04*#	1.72 ± 0.24	268.75 ± 92.63**
对照组 治疗前	1.61 ± 0.76	1.69 ± 0.73	527.58 ± 158.33
对照组 治疗后	1.23 ± 0.02*	1.75 ± 0.23	297.56 ± 27.33*

注: *:与同组治疗前比较, $P<0.05$; #:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗后不良反应发生情况比较见表4

表4 两组治疗后不良反应发生情况比较/例(%)

组别	n	皮疹	肝功受损	胃肠道反应	总发生率
观察组	47	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	4(8.52)*
对照组	46	3(6.52)	2(4.35)	5(10.87)	10(21.74)

注: *:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,观察组治疗后不良反应总发生率明显低于对照组($\chi^2=6.81, P<0.05$)。

3 讨论

据统计,我国肺结核感染人群呈逐年上升趋势,病死率也逐渐升高,且每年死于肺结核高达140万人^[3]。目前临床常用药物治疗肺结核,但部分患者用药易产生耐药及用药副作用,因此选择更好、更安全的治疗药物尤为重要。

利福平为广谱抗生素,其作用机制是通过抑制结核分支杆菌RNA聚合酶活性进而阻止mRNA的合成,阻断RNA转录,起到灭菌作用。本次研究结果显示,利福喷丁治疗患者痰菌转阴率、病变吸收率、空洞闭合率明显高于利福平治疗患者(P 均 <0.05),表明利福喷丁疗效显著优于利福平,这是因为利福喷丁是利福平的环戊基衍生物,临床研究表示利福喷丁具有比利福平更强的杀菌作用,属于治疗肺结核的长效药物^[4]。利福喷丁的作用于结核菌分支杆菌的抑制作用是利福平的2~10倍,具有更强的疗效,联合其他抗结核药,综合作用下加快病灶吸收,控制病情,使肺部实质病变逐渐恢复^[5]。本研究显示,治疗后利福喷丁治疗后不良反应总发生率明显低于利福平治疗患者($P<0.05$),表明利福喷

丁安全性显著优于利福平,这是因为利福平的药效在进食后会降低30%,患者在空腹服用后会刺激胃部,易发生恶心、呕吐等不良反应^[6]。

结核分支杆菌感染人体后主要寄生于人体巨噬细胞中,巨噬细胞能否吞噬结核分支杆菌进而杀灭它除了本身生理特性还与GBP5基因等有关,当细菌侵袭机体,GBP5基因在机体防御及炎症反应的过程中发生作用,在机体免疫作用增强时提高表达量,当菌体较少时,机体防御减弱,炎症反应降低,进而GBP5基因表达量减少,因此,临床也将GBP5基因表达量作为肺结核预测因子。本次研究结果显示,两组治疗后GBP5表达量及sICAM1水平均低于治疗前,且利福喷丁治疗患者的GBP5及sICAM1水平均低于利福平治疗患者(P 均 <0.05),表明利福喷丁对GBP5基因、sICAM1表达水平的抑制作用更加明显,而两组治疗后ASAP1基因表达量无明显差异,可能与本次样本量较少有关,待进一步探究。

综上所述,利福喷丁与利福平对肺结核患者均有一定的临床疗效,同时两者能有效改善肺结核患者GBP5基因表达及sICAM1表达水平,但利福喷丁临床疗效更佳,不良反应的发生较之利福平少,具有一定的用药安全性。

参考文献

- 张培元. 肺结核诊断和治疗指南[S]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- 巩伟伟, 李金凤, 隋爱华, 等. 鸟苷酸结合蛋白5和二磷酸腺苷核糖化因子鸟苷酸激酶1基因在肺结核患者和潜伏结核感染人群中的表达研究[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(6): 485-489.
- 杜建, 韩喜琴, 舒薇, 等. 复治菌阳肺结核患者治疗成功后再次复发的危险因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(6): 624-631.
- 梁丽丽, 刘新, 苑星, 等. 新一代结核分支杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术的临床应用研究[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(2): 77-81.
- 吴亦斐, 赵刚, 陈淑丹, 等. 肺结核病原体及易感因素及结核分支杆菌优势耐药谱分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(6): 480-486.
- 胡耀, 蒋海琴, 王君, 等. 3CMLPa/18MLPa与3SELPaZ/18ELPa对耐多药肺结核患者的免疫功能和氨基酸及细胞因子的影响[J]. 职业与健康, 2017, 33(24): 3453-3456.

(收稿日期 2020-03-07)

(本文编辑 蔡华波)