

青海某医院耐多药肺结核治疗中不良反应报告

曹德龙, 王玉清, 王晓霞

[摘要] **目的** 探讨耐多药肺结核患者药物治疗中不良反应发生情况。**方法** 回顾性分析我院 2014 年 2 月—2017 年 2 月收治的 76 例耐多药肺结核患者的临床资料, 统计不良反应发生情况。**结果** 76 例耐多药肺结核患者中有 60 例发生不良反应, 共 68 例次, 不良反应发生率居前 3 位的是胃肠道反应、关节痛或肌肉痛和肝脏毒性, 分别为 25.00%、17.11% 和 14.47%。不同性别、年龄、户籍所在地以及是否为初治的耐多药肺结核患者的不良反应发生率比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。共计 60 例患者发生 68 次不良反应, 其中维持原治疗的患者 34 例, 占 56.67%; 需要调整药物剂量或更换药物的患者 18 例, 占 30.00%; 需要停止治疗的患者 8 例, 占 11.76%。**结论** 耐多药肺结核患者治疗过程中不良反应发生率高, 但只要及时观察不良反应发生情况, 掌握好中断治疗, 更换或停用药物相关标准和指征, 多数患者是可以继续治疗的, 不应随意停药或中断治疗。

[关键词] 耐多药肺结核; 不良反应; 影响

[中国图书资料分类号] R753.3; R563.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)05-0434-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.012

Report of adverse reactions in treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in one hospital of Qinghai Province

CAO De-long, WANG Yu-qing*, WANG Xiao-xia

Department of Drug and Equipment, the Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China

*Corresponding author, E-mail: 345488050@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of adverse reactions in patients with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis during the medication. **Methods** The clinical data of 76 patients with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis admitted to our hospital from February 2014 to February 2017 were retrospectively analyzed, and the incidence of adverse reactions was counted. **Results** The enrolled 76 patients with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in this group had 60 case and 68 case-times adverse reactions. The top 3 adverse reactions were gastrointestinal reactions, arthralgia or muscle pain and liver toxicity, accounting for 25.00%, 17.11% and 14.47%, respectively. There were no statistically significant differences in the incidence of adverse reactions among patients with different gender, age, household registration, and whether they were initially treated multi-drug resistant pulmonary tuberculosis patients ($P > 0.05$). Among 68 adverse reactions, there were 60 patients in total, 34 patients of them needed to maintain the original treatment, accounting for 56.67%; 18 patients of them needed dose adjustment or drug replacement, accounting for 30.00%; and 8 patients of them needed to stop treatment, accounting for 11.76%. **Conclusions** The incidence of adverse reactions in patients with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis is high during treatment. However, through close and timely observations on the occurrence of adverse reactions and the understanding of relevant criteria and indications, most patients can continue to receive treatment, and drug withdrawal or treatment discontinuance should not be performed at will.

[Key words] MDR-TB; adverse reaction; influence

近年来,肺结核的发病率及复发率均呈逐年上升趋势,这一趋势在发展中国家尤为明显。耐多药肺结核(multi-drug resistant pulmonary tuberculosis, MDR-PTB)是指所感染的结核分枝杆菌至少同时对一线治疗药物利福平和异烟肼耐药的肺结核^[1-2]。MDR-PTB的治疗手段有限,治疗效果不佳,容易导致患者病情反复,增加治疗难度的同时也给患者家庭带来沉重的经济负担,且其造成传染的可能性大^[3-4]。研究显示,由于MDR-PTB的治疗需要从5组抗结核药物中选择4种以上进行治疗,不良反应多可能导致患者发生不耐受而中断治疗,影响治疗效果^[5]。因此,研究MDR-PTB患者药物治疗中不良反应发生情况,分析其对治疗结局

的影响,对于改善MDR-PTB的治疗效果具有十分重要的意义。本研究回顾性分析2014年2月—2017年2月我院收治的76例MDR-PTB患者的临床资料,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取青海省第四人民医院2014年2月—2017年2月收治的76例MDR-PTB患者为研究对象。纳入标准:①均符合中华医学会结核分会制定的MDR-PTB的诊断标准^[6];②临床资料均较为完善;③存在利福平、异烟肼耐药;④依据《耐多药肺结核防治管理工作方案》^[7]采用4~5种有效抗结核药物治疗;⑤疗程满24个月。排除标准:①合并恶性肿瘤、尘肺病、糖尿病者;②合并严重肝肾疾病者;③长时间服用免疫抑制剂的患者;④合并精神性疾病、听力

[作者单位] 810000 西宁,青海省第四人民医院药械科(曹德龙),呼吸一科(王玉清);810016 西宁,青海大学校医务室(王晓霞)
[通信作者] 王玉清, E-mail: 345488050@qq.com

障碍者。

1.2 方法 收集患者的临床资料，录入自行设计的调查表中，内容包括患者姓名，性别，年龄，病程以及就诊期间的症状、体征、用药信息、电解质、尿常规、血常规、肾功能、肝功能、甲状腺功能等指标。

1.3 治疗方案 患者均于确诊后施行标准化化疗方案治疗，前 3 个月给予对氨基水杨酸异烟肼片，0.3 g/次，3 次/d，口服；丙硫异烟胺片，0.2 g/次，2 次/d，口服；吡嗪酰胺片，0.75 g/次，2 次/d，口服；莫西沙星，0.4 g/次，1 次/d，口服；硫酸阿米卡星，0.6 g/次，1 次/d，肌肉注射。第 4 个月开始调整用药方案，其他用药剂量不变，将莫西沙星换成左氧氟沙星，0.6 g/次，1 次/d，口服，治疗 15 个月，总疗程为 18 个月。患者均采用全程门诊治疗管理方式，若治疗过程中发现病情进展严重、有并发症及合并症的患者采用先住院再门诊治疗的管理方式。

1.4 不良反应分类、判断标准和收集方法 对不良反应进行分类，包括胃肠道反应、电解质紊乱、肝脏毒性、肾脏毒性、耳毒性和前庭功能障碍、血液系统损害、关节痛或肌肉痛、视神经炎、外周神经炎、甲状腺功能紊乱、过敏反应和精神症状。依据患者病案中实验室检测结果对血液系统损害、甲状腺功能紊乱、电解质紊乱、肾脏毒性、肝脏毒性进行判定，其余以病案记录为准。耳毒性和前庭功能障碍包括经听力测定证实的听力障碍、耳鸣和平衡失调等。胃肠道反应包括食欲不振、腹泻、恶心、呕吐、胃炎和腹痛等。精神症状包括焦虑、抑郁、有自杀倾向和失眠等。由于同一例患者可能存在≥2 种不良反应，因此本研究不良反应按例次计算。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析处理。计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示并行 t 检验。单因素分析采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 76 例 MDR-PTB 患者中男性 50 例（65.79%）；女性 26 例（34.21%）。年龄< 30 岁的 15 例（19.74%）；30~岁的 26 例（34.21%）；46~岁的 20 例（26.32%）；≥60 岁的 15 例（19.74%）。户籍所在地为本地的 64 例（84.21%）；外地的 12 例（17.65%）。初治患者 21 例（27.63%）；复治患者 55 例（72.37%）。

2.2 不良反应发生情况 76 例 MDR-PTB 患者中有 60 例发生不良反应，共 68 例次，其中不良反

应发生率居前 3 位的是胃肠道反应、关节痛或肌肉痛和肝脏毒性，分别为 25.00%、17.11% 和 14.47%。具体见表 1。

表 1 MDR-PTB 患者不良反应发生情况
Table 1 Adverse reactions of patients with MDR-PTB

不良反应	不良反应 [例 (例次)]	发生率 (%)
胃肠道反应	19(23)	25.00
电解质紊乱	1(1)	1.32
肝脏毒性	11(12)	14.47
肾脏毒性	7(8)	9.21
耳毒性和前庭功能障碍	1(1)	1.32
血液系统损害	3(3)	3.95
关节痛或肌肉痛	13(15)	17.11
视神经炎	1(1)	1.32
外周神经炎	0(0)	0
甲状腺功能紊乱	2(2)	2.63
过敏反应	2(2)	2.63
精神症状	0(0)	0

2.3 不同类别 MDR-PTB 患者不良反应发生情况 不同性别、年龄、户籍所在地和治疗分类的 MDR-PTB 患者不良反应发生率比较差异均无统计学意义 (P 均> 0.05)。具体见表 2。

表 2 不同类别 MDR-PTB 患者不良反应发生情况
Table 2 Adverse reactions of different types of MDR-PTB patients

项目	不良反应 [例 (%)]	χ^2 值	P 值
性别		0.819	0.365
男	41(82.00)		
女	19(73.08)		
年龄 (岁)		0.022	0.883
< 30	12(80.00)		
30~	19(73.08)		
46~	15(75.00)		
≥ 60	14(93.33)		
户籍所在地		0.134	0.715
本地	51(79.69)		
外地	9(75.00)		
是否为初治		0.070	0.791
是	17(80.95)		
否	43(78.18)		

2.4 不良反应对治疗的影响 发生不良反应的 60 例患者。可维持原治疗的患者 34 例，占 56.67%；需要调整药物剂量或更换药物的患者 18 例，占 30.00%；需要停止治疗的患者 8 例，占 11.76%。

3 讨 论

近年来，结核病疫情有回升趋势，其中耐多药结核患者数增加是一个重要原因^[8]。患者的依从性差、化疗管理不善以及不合理的化疗方案等多种原因导致耐多药结核患者不断增加，因此耐多药结核的预防和治疗已成为当前结核病治疗的

重点问题之一^[9]。MDR-PTB 不仅治疗费用高,而且治疗时间常 ≥ 2 年,治愈率低,不良反应大,甚至会导致患者治疗失败或中断。

肺结核是一种由结核分枝杆菌引起的慢性肺部感染性疾病,通过呼吸道进行传播,对人类健康具有重大威胁,是造成死亡人数最多的单一性传染病^[10]。一般选用抗结核药物进行治疗,由于治疗周期较长,对抗结核药物需求量较大,患者可能会出现不同类型、不同程度的不良反应^[11-12]。本研究结果显示,76 例 MDR-PTB 患者中发生不良反应 60 例,共 68 例次,说明 MDR-PTB 患者药物不良反应发生率较高。其中发生率居前 3 位的不良反应是胃肠道反应、关节痛或肌肉痛和肝脏毒性,分别为 25.00%、17.11% 和 14.47%。表明胃肠道反应是 MDR-PTB 治疗过程中最常见的不良反应。有研究显示,MDR-PTB 患者的胃肠道反应多发生在治疗第 1 个月时,持续至治疗 2 个月才能缓解,是患者停止治疗的主要原因之一^[13]。为了进一步分析 MDR-PTB 患者药物不良反应发生率的可能影响因素,本研究中查阅患者病历资料并进行分析,结果表明:不同性别、年龄、户籍所在地和是否为初治 MDR-PTB 患者的不良反应发生率比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),说明 MDR-PTB 患者不良反应发生率与性别、年龄、居住地和患者是否为初治等无关。Saraf 等^[14]的研究表明:MDR-PTB 患者不良反应发生率可能与药物剂量及是否联合用药有关。因此,临床上为了降低药物不良反应,治疗过程中应根据患者恢复状况及时调整药物剂量和使用时间。苏伟等^[15]报道,MDR-PTB 患者不良反应发生率居前 3 位的分别为胃肠道反应(35.4%)、肝脏毒性(17.7%)和关节痛或肌肉痛(13.6%),与本研究结果一致。值得注意的是本研究中肝脏毒性和关节痛或肌肉痛发生率较高,提示对 MDR-PTB 患者应及时检测肝功能和尿酸等指标,一旦发现患者存在指标异常情况应及时对症治疗,而非停止治疗。MDR-PTB 的治疗过程是一个漫长而复杂的过程,患者在治疗过程中将会服用大量药物,而服用的药物过多将会带来大量的毒素,导致患者的肝功能出现损伤,不利于患者预后^[16]。长期的药物治疗不仅会给肝脏带来损伤,也会造成肾功能的损伤。在早期损伤较小的时候患者并无任何较明显的表现,但是随着时间的流逝,对于肾脏影响将会逐渐加大,严重时诱发其他病症,不利于疾病的继续治疗。此时应该及时控制甚至停止对肾功能造成损害的药物,以免发生更加严重的问题。此外,本研究中未见患者发生精神症状,考虑

可能是由于本研究纳入样本数量有限所致,但我们不应该忽视精神症状对 MDR-PTB 患者的影响。本研究中不同性别、年龄、户籍所在地和 MDR-PTB 患者的不良反应发生率比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),这与多数研究结果一致^[17-19]。

MDR-PTB 患者治疗中不良反应发生率高,持续时间长,种类多,但本研究结果显示多数患者选择维持原治疗或调整药物剂量或更换药物后继续治疗,只有少数患者停止治疗。因此,虽然 MDR-PTB 患者不良反应发生率较高,但只要及时监测不良反应情况,掌握好中断治疗、更换或停用药物标准和指征,尽量将不良反应的危害降到最低,多数患者可耐受,继续治疗,不应随意停药或中断治疗^[20-21]。

【参考文献】

- [1] 时翠林,牛广豪,王霞芳,等. 耐药结核病治疗药物研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(1):58-63.
- [2] Frediani J, Chong E, Jones D, *et al.* Comparative plasma high-resolution metabolomic profiling in patients with drug-susceptible and multi-drug resistant pulmonary tuberculosis [J]. *FASEB J*, 2015, 29(1 Suppl):S748-S753.
- [3] 李哲明,谭守勇,邝浩斌,等. 耐多药肺结核患者既往治疗情况对治疗效果的影响 [J]. 广东医学, 2015, 18(20):3169-3172.
- [4] 王丹. 耐多药肺结核患者抗结核药物所致不良反应发生情况 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(56):83-87.
- [5] Iwunze EC, Okefor IN. Correlates of poor treatment outcomes in patients with multi-drug resistant tuberculosis in a tertiary centre in Rivers State [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2018, 50(2):150-151.
- [6] 王宇. 耐多药肺结核防治管理工作方案 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.
- [7] Khan S, Fagerholm R, Kadalayil L, *et al.* Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies two loci that predict survival and treatment outcome in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3):4249-4257.
- [8] Hire R, Kale AS, Dakhale GN, *et al.* A prospective, observational study of adverse reactions to drug regimen for multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in Central India [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1):e2014061. DOI: 10.4084/MJHID.2014.061.
- [9] Calcagno A, Cusato J, Sekaggya-Wiltshire C, *et al.* The influence of pharmacogenetic variants in HIV/tuberculosis coinfecting patients in Uganda in the SOUTH study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(2):450-457.
- [10] 孔雯,刘巧,陆伟,等. 标准化耐多药肺结核化疗方案的不良反应及治疗转归情况分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(7):610-612.
- [11] Saidi T, Salie F, Douglas TS. Towards understanding the drivers of policy change: a case study of infection control policies for multi-drug resistant tuberculosis in South Africa [J]. *Health Res Policy Syst*, 2017, 15(1):41. DOI: 10.1186/s12961-017-0203-y.
- [12] Kundu D, Sharma N, Chadha S, *et al.* Analysis of multi drug resistant tuberculosis (MDR-TB) financial protection policy: MDR-TB health insurance schemes, in Chhattisgarh state, India [J]. *Health econ Rev*, 2018, 8(1):3. DOI: 10.1186/s13561-018-0187-5.
- [13] 王红艳. 耐多药肺结核患者抗结核药物引起的不良反应发生情况与处理原则 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016,

- 3(48):9548–9548.
- [14] Saraf G, Akshata JS, Kuruthukulangara S, *et al.* Cycloserine induced delirium during treatment of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) [J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2015, 64(2):449–451.
- [15] 苏伟, 阮云洲, 赵津, 等. 91 例耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况分析 [J]. *国防医学杂志*, 2014, 36(7):570–575.
- [16] 郝晓晖, 姚岚, 孙华, 等. 老年耐多药肺结核临床特征及转归分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(3):188–191.
- [17] 王飞, 陈彬, 周琳, 等. 耐多药肺结核患者抗结核药物所致不良反应发生情况 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(2):83–87.
- [18] 王国杰. 耐多药肺结核患者抗结核药物所致不良反应发生情况 [J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(24):3821–3823.
- [19] Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, *et al.* Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2014, 15(1):353–359.
- [20] 宋言峥. 耐多药肺结核的外科治疗 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(5):338–342.
- [21] 崔文兰, 张小红, 董叶丽, 等. 药物联合心理干预治疗对耐多药肺结核患者精神状态和生活质量的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 23(5):408–410.
- (2020-06-22 收稿 2020-10-11 修回)
(本文编辑 赵雅琳)

(上接第 433 页)

NT-pro BNP 表达水平与 PCIS 进行了 Pearson 相关性检验, 结果证实, HFMD 患儿血清 NT-pro BNP 表达水平与 PCIS 呈负相关 ($r=-0.771$), 进一步说明其对评价 HFMD 患儿疾病严重程度具有较高的参考价值。

综上所述, 血清 NT-pro BNP 表达水平对重症 HFMD 患儿病情、预后有很好的评估作用, 有可能成为诊断重症 HFMD 的血清标志物。

【参考文献】

- [1] Choi CS, Choi YJ, Choi UY, *et al.* Clinical manifestations of CNS infections caused by enterovirus type 71 [J]. *Korean J Pediatr*, 2011, 54(1):11–16.
- [2] 翟佳羽, 林烈桔, 麦郎君, 等. 海南西部地区手足口病流行病学及病原学特征分析 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(1):34–37.
- [3] Kung YA, Hung CT, Liu YC, *et al.* Update on the development of enterovirus 71 vaccines [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(10):1455–1464.
- [4] 翟蒙恩, 狄守印. N- 端脑钠肽前体在心血管疾病中的研究进展 [J]. *现代医学生物进展*, 2011, 11(20):3984–3987.
- [5] 彭红艳, 祝益民, 胥志跃, 等. N 端脑钠肽原评估重症手足口病患者病情的价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(6):602–607.
- [6] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南 (2018 年版) [J]. *传染病信息*, 2018, 31(3):193–198.
- [7] 谢中勇, 姚丰洁, 钟文清, 等. 血清 NT-pro BNP 对危重手足口病儿童病情与生存状况的评估价值 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(16):25–28.
- [8] 杨军, 巫素婷, 张和庆, 等. 儿科门诊手足口病患者流行病学和临床特征分析 [J]. *临床医学*, 2013, 33(2):26–27.
- [9] 李旭芳, 安金斗. 脑钠肽与儿童心血管疾疾病 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2006, 21(13):859–860.
- [10] Omeland T. N-Terminal pro-BNP: marker of systolic dysfunction or nonspecific indicator of cardiac disease? [J]. *Heart Drug*, 2003, 3(3):122–124.
- [11] 黎赛, 莫丽亚, 胡彬, 等. 基末端脑钠肽前体对儿童重症手足口病心力衰竭评估价值 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(4):354–358.
- [12] 卢秀兰, 左超, 仇君, 等. 重症手足口病患者死亡风险评估模型的建立 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(4):250–254.
- [13] 顾雪, 宋春兰, 付书琴, 等. N 末端脑钠肽前体联合超敏肌钙蛋白 T 对重症手足口病患者病情进展的评估情况 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(9):1060–1065.
- [14] Nguyen NT, Pham HV, Hoang CQ, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011 [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(6):341. DOI: 10.1186/1471-2334-14-341.
- [15] 蒋荣猛, 邓慧玲, 李兴旺, 等. 《手足口病诊疗指南 (2018 版)》解读——手足口病的一般治疗与病因治疗 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(5):421–424.
- [16] 张国珍, 罗海伶, 廖锋, 等. 儿科早期预警评分及炎症标志物对危重症手足口病诊断的意义 [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(3):304–308.
- (2018-11-05 收稿 2019-09-20 修回)
(本文编辑 赵雅琳)