

## 抗结核药物不良反应的临床分析及白细胞下降治疗效果评价

刘丁瑗, 罗 虎, 周向东<sup>△</sup>

(第三军医大学第一附属医院呼吸内科, 重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 统计抗结核药物治疗不良反应, 分析白细胞下降的影响因素, 比较芪胶升白胶囊与利可君片治疗白细胞下降的效果。**方法** 统计 2014 年 1 月至 2015 年 11 月确诊的 840 例肺结核患者的不良反应, 分析白细胞下降的影响因素; 评估比较芪胶升白胶囊( $n=480$ )及利可君( $n=360$ )治疗白细胞下降的疗效。**结果** 临床医生对血常规监测不够重视(39.4%)。不良反应中肝功损害发生率最高(肝酶谱异常 27.0%, 胆汁酸升高 8.2%)、白细胞下降次之[25.4%, I 度为主(16.9%)]；女性( $P=0.000$ )和合并肝功损害( $P=0.010$ )可能是白细胞下降的危险因素。两种药物治疗后白细胞上升, 差异有统计学意义( $P=0.000$ )。**结论** 白细胞下降发生率较高, 女性和肝功损害者更易出现, 复诊时应注意血常规监测。

**[关键词]** 结核; 白细胞; 临床分析; 治疗效果**[中图分类号]** R521**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)16-2206-03

## Clinical analysis on adverse reactions of anti-TB drugs and evaluation on curative effect of leucopenia

Liu Dingyuan, Luo Hu, Zhou Xiangdong<sup>△</sup>

(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To statistically summarize the adverse reactions of anti-TB drugs treatment, to analyze the influencing factors of leucopenia and to compare the effect of Qijiao Shengbai Capsule and Leucogen Tablet in the treatment of leucopenia. **Methods** The adverse reactions in 840 TB patients diagnosed from September 2014 to November 2015 were statistically analyzed. The influencing factors of leucopenia were analyzed. Finally, the effect of Qijiao Shengbai Capsule( $n=480$ ) and Leucogen Tablets( $n=360$ ) for treating leucopenia. **Results** Clinicians paid less attention to routine blood monitoring (39.4%). Among adverse reactions, the damage of liver function had the highest incidence rate(abnormal liver enzymes 27.0%, increased bile acid 8.2%), followed by leukopenia [25.4%, mainly degree I (16.9%)]；female patients( $P=0.000$ ) and complicating liver damage( $P=0.010$ ) might be the risk factors of leukopenia. After treatment by two kinds of drug, white blood cells count was increased, the difference was statistically significant( $P=0.000$ ). **Conclusion** The occurrence rate of leucopenia is higher, females and liver function damage are easier to appear, so more attention should be paid to monitoring the blood routine in return visit. The two kinds of drug for treating leucopenia induced by anti-TB drugs have definite effect and could be used in clinic.

**[Key words]** tuberculosis; leucopenia; clinical analysis; curative efficacy

据 WHO《全球结核病报告》(2016)显示:2015 年,世界范围内估计有 1 040 万新发结核病例,约 48 万新发的耐多药结核病(MDR-TB)病例和 10 万耐利福平结核病(RR-TB)病例,其中印度、中国和俄罗斯 3 个国家占 58 万耐药结核病例的 45%;2015 年有 140 万人死于结核病,尽管在 2000—2015 年,结核病病死率以 22%的速度在下降,但 2015 年结核病仍然排在全部死亡原因中的前十名。由于我国结核发病率仍处于较高水平,尤其是耐药结核、结核菌和艾滋病病毒双重感染等新问题的出现,结核在相当一段时间内仍然是我国重点关注的公共卫生问题<sup>[1-7]</sup>。文献[8]指出:结核的早期、联合、足量、规律、全程治疗对彻底治愈肺结核、减少耐药和复发、控制疾病传播至关重要。但在治疗过程中,部分患者出现严重的肝肾损伤、骨髓抑制等不良反应同样不容忽视。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2014 年 9 月至 2015 年 11 月在本院呼吸科门诊经影像学、病原学诊断或组织病理证实结核变异的肺结核患者,在抗结核治疗前常规进行血常规、肝功能、肾功能、乙型肝炎病毒 5 项检查,将血常规白细胞数、氨基转移酶、胆红素及肾功能均在正常范围的 840 例患者纳入本次研究,年龄 18~75 岁,男 417 例,女 423 例,单纯肺结核 378 例,肺结核合并结核性胸膜炎 182 例,单纯结核性胸膜炎 222 例,肺结核合

并支气管结核 51 例,肺结核合并生殖器结核 3 例,肺结核合并肾结核 4 例。排除标准:合并造血系统疾病、病毒性肝炎、肝功能不全、肾功能不全的结核患者。

**1.2 治疗方法** 参考《中国结核病防治规划实施工作指南》(2008 年版)制订抗结核治疗方案。对于白细胞下降患者,分为芪胶升白胶囊治疗组和利可君治疗组,两组在性别、年龄、病情等基本特征方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。前者用法为 4 粒/次,3 次/日,连服 1 周;后者用法为 1 片/次,3 次/日,连服 1 周。

**1.3 疗效观察** 对于白细胞下降且接受治疗的患者,治疗后每月复查血常规。白细胞数减少标准:血常规白细胞低于 $4 \times 10^9/L$ 。肝功能异常标准:肝酶谱(AST 或 ALT)高于正常参考值或胆红素高于正常值。参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》疗效标准。治愈:治疗后外周血白细胞升高超过 $4.0 \times 10^9/L$ ,临床症状基本消失;有效:治疗后外周血白细胞较治疗前上升 $1.0 \times 10^9/L$ ,但仍低于 $4.0 \times 10^9/L$ ,临床症状好转;无效:治疗后外周血白细胞升高超过 $0.5 \times 10^9/L$ ,或无改善,临床症状无好转。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件包进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用  $t$  检验;计数资料以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 840 例患者结核药物所致各类不良反应发生率统计

监测标准	不良反应	分类	检验人数(n)	医生申请率(%)	不良反应人数(n)	发生率(%)	
主动监测*	肝功损害	肝酶谱升高	818	97.4	221	27.0	
		胆红素升高			67	8.2	
	肾功损害	尿酸升高	707	84.2	98	13.9	
	白细胞下降	I	331	39.4	56	16.9	
					II	27	8.2
					III~IV	1	0.3
被动监测*	胃肠道不良反应	恶心、纳差等	4		145	17.2	
	皮肤过敏	皮疹	4		5	0.6	
	眼损害	视神经炎	2		2	0.2	

\*:主动监测意为在复查过程中,需要医生主动申请化验单(肝功、肾功、血常规)监测不良反应;而被动监测意为患者有症状后,医生根据情况申请相应检查(胃镜、皮肤科检查、眼科检查等)。

2 结 果

2.1 抗结核药主要不良反应统计 从表 1 可以看出,在需要医生主动监测各种不良反应中,医生最主要关注的是患者的肝功能和肾功能损害情况,其主动监测率分别为 97.4% 和 84.2%,而血常规的检测率为 39.4%。而各种不良反应中,发生率最高的为肝功能损害(肝酶谱升高发生率 27.0%,胆汁酸升高 8.2%),其次为白细胞下降(25.4%),其中又以 I 度白细胞下降为主(16.9%),胃肠道反应及尿酸升高发生率分别为 17.2% 和 13.9%。

2.2 白细胞下降影响因素分析 表 2 结果提示:女性患者白细胞下降的发生率为男性患者的 2.11 倍,差异有统计学意义(P=0.000);而合并肝损害的患者较肝功能正常的患者更易发生白细胞下降(P=0.010)。年龄、结核类型及是否复治均对白细胞下降无明显影响。同时,对白细胞下降程度进行亚组分析发现:性别、年龄、结核类型、是否合并肝功能损害、是否复治对白细胞下降程度均无明显影响,各组差异无统计学意义(P>0.05)。

2.3 芪胶升白胶囊及利可君片治疗白细胞下降效果评价 从表 3 可以看出,芪胶升白胶囊及利可君片治疗后白细胞均有上升,治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05)。而两组治疗治愈率分别为 83.3% 和 77.7%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.412, P = 0.521$ ),且两组治疗后患者头晕、乏力、纳差等症状均有所改善,无明显不良反应。

表 2 导致白细胞下降的影响因素分析

影响因素	白细胞下降 (n/n)	P	白细胞下降程度 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9$ )	P
性别		0.000		0.572
男	34/195		3.37±0.39	
女	50/136		3.15±0.45	
年龄		0.531		0.340
≤20 岁	6/32		3.33±0.12	
20~<40 岁	36/139		3.34±0.45	
40~60 岁	34/138		3.13±0.46	
>60 岁	8/22		3.44±0.38	
结核类型		0.602		0.174
肺结核	64/236		3.30±0.42	
结核性胸膜炎	9/48		3.22±0.42	
肺结核合并结核性胸膜炎	8/35		3.41±0.45	
其他	3/12		3.37±0.41	
合并肝损害		0.010		0.543
是	35/101		3.18±0.50	
否	49/230		3.31±0.42	
是否复治		0.342		0.926
是	14/45		3.43±0.41	
否	70/286		3.24±0.43	

表 3 两种药物治疗白细胞下降的效果评价

组别	n	项目	治疗前 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	治疗后 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	治愈率 [n(%)]	P
芪胶升白胶囊治疗组	48	白细胞	3.28±0.43	4.74±0.62	40(83.3)	0.000
		中性粒细胞	1.76±0.27	2.47±0.47	38(79.2)	0.000
利可君片治疗组	36	白细胞	3.26±0.41	4.40±0.61	28(77.7)	0.000
		中性粒细胞	1.74±0.26	2.43±0.50	29(80.6)	0.000

3 讨 论

异烟肼、利福平、乙胺丁醇是文献[8]推荐的临床一线抗结核药物,但这些药物均可导致不同程度的白细胞下降。其主要机制为:(1)抗结核药物影响造血物质的吸收和干扰代谢;(2)抗结核药引起机体变态反应;(3)对骨髓造血系统的直接毒性和抑制作用。除此以外,结核患者本身存在一定的免疫失衡,白细胞下降可能进一步加重机体免疫能力降低,极易合并其他类型的感染,严重的白细胞下降甚至导致患者停用结核药,对正规抗结核产生不利影响[9]。研究证实:肺结核患者的白细胞数下降可致使中性粒细胞防御素 HNP1-3 分泌释放减少,不利于机体对结核分枝杆菌的清除[10-11]。因此,严密监测结核患者白细胞下降发生情况,采取有效措施,及时控制治疗

过程中的白细胞下降,对改善结核患者生活质量、规范抗结核疗程及尽早治愈均具有重要临床意义。

本研究结果显示,目前临床医师在结核患者的复查中,最主要还是关注患者的肝肾功能状态,而对白细胞下降这一不良反应重视程度不够。在结核药物导致的各类不良反应中,目前仍以肝损伤最常见,这与文献[12]报道基本一致,但白细胞下降发生率也较高,女性、合并肝损害患者更易发生白细胞下降(P<0.05)。因此,临床应高度重视结核复诊患者血象的监测,尤其是女性患者和合并肝功能损害的患者,应适当加强监测力度。

芪胶升白胶囊是由大枣、阿胶、血人参、淫羊藿、苦参、黄芪、当归等组成的纯中药制剂,研究证实其不仅具有补气、补

血、提高人体免疫能力,还能通过促进造血功能、抑制破骨细胞发挥增生体内白细胞作用。利可君片(利血生)为半胱氨酸衍生物,服用后在十二指肠碱性条件下与蛋白结合形成可溶的物质迅速被肠所吸收,具有增强骨髓造血系统的功效。临床上两种药物用于肿瘤化疗、干扰素使用等骨髓抑制也见诸报道<sup>[13-14]</sup>。本研究结果也证实:对于白细胞降低的患者,两种药物均疗效确切。

综上所述,临床应高度重视结核复诊患者的血常规监测,对于易感者应适当加强监测的力度。芪胶升白胶囊和利可君片在治疗结核药物引起的白细胞降低疗效确切,值得推广使用。下一步,作者将继续收集标本,设计更细致、全面地前瞻性随机对照研究,动态观察抗结核药物所致白细胞低下的各类临床特征,统计分析药物治疗白细胞下降对结核治疗的长期疗效,以期对结核药物治疗所致不良反应提供更好地预防和治疗策略。

#### 参考文献

[1] 李冬梅,李炜青,刘顺清.芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的疗效观察[J].临床医药文献杂志,2016,4(11):2195-2196.

[2] Lewinsohn DM,Leonard MK,LoBue PA,et al. Official american thoracic society/infectious diseases society of america/centers for disease control and prevention clinical practice guidelines:Diagnosis of tuberculosis in adults and children[J]. Clin Infect Dis,2017,64(2):111-115.

[3] He GX,Wang HY,Borgdorff MW,et al. Multidrug-resistant tuberculosis, People's Republic of China, 2007-2009[J]. Emerg Infect Dis,2011,17(10):1831-1838.

[4] Chakroborty A. Drug-resistant tuberculosis: an insurmountable epidemic? [J]. Inflammopharmacology,2011,

19(3):131-137.

[5] Zhao Y,Xu S,Wang L,et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. N Engl J Med,2012,366(23):2161-2170.

[6] Chen J,Cao W,Chen R,et al. Prevalence and determinants of HIV in tuberculosis patients in Wuxi City, Jiangsu province, China: a cross-sectional study [J]. Int J STD AIDS,2016,27(13):1204-1212.

[7] Kozakiewicz L,Phuah J,Flynn J,et al. The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Adv Exp Med Biol,2013,783(2):225-250.

[8] 卫生部疾病预防控制局.中国结核病防治规划实施工作指南[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008.

[9] 陈裕,刘新,阮祥林,等.抗结核治疗中白细胞减少的机制及地榆升白片的防治作用[J].山东医药,2016,21(56):107.

[10] 徐小萌,李俊明.中性粒细胞在结核免疫中的作用及其研究进展[J].细胞与分子免疫学志,2014,30(8):885-888.

[11] 习建冬,黄芪注射液对肺结核患者纤维化及细胞因子的影响研究[J].海南医学院学报,2016,22(2):138-140.

[12] 杜焰家,张伟强,郭俊华.抗结核同时予保肝治疗预防药物性肝损害的临床意义[J].中国医学创新,2016,9(13):36-39.

[13] 唐文,谭建玲,贾亮亮,等.芪胶升白胶囊辅助治疗白细胞减少症有效性的 Meta 分析[J].中国药房,2015,26(3):4672-4674.

[14] 任玉琴.利可君治疗甲亢合并白细胞减少疗效观察[J].临床医药文献杂志,2016,3(19):3913-3914.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-14)

(上接第 2205 页)

正近视的研究进展[J].中国斜视与小兒眼科杂志,2015(1):46-47.

[2] 刘畅,李颖,代丽丽,等.近视的药物治疗及手术治疗研究进展[J].现代生物医学进展,2015,15(19):3779-3783.

[3] Kumah BD,Ebri A,Abdulkabir M,et al. Refractive error and visual impairment in private school children in Ghana [J]. Optom Vis Sci,2013,90(12):1456-1461.

[4] Hiraoka T,Kakita T,Okamoto F,et al. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: A 5-year follow-up study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2012,53(7):3913-3918.

[5] Nieto-Bona A,González-Mesa A,Nieto-Bona M P,et al. Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology [J]. Curr Eye Res,2011,36(10):895-904.

[6] 李琳,席守民.角膜塑形镜对青少年近视患者角膜形态变化的短期影响[J].国际眼科杂志,2015,16(8):1378-1381.

[7] Yoon JH,Swarbrick HA. Posterior corneal shape changes in myopic overnight orthokeratology. [J]. Optom Vis Sci,2013,90(3):196-204.

[8] Kobayashi Y,Yanai R,Chikamoto N,et al. Reversibility of effects of orthokeratology on visual acuity, refractive

error,corneal topography,and contrast sensitivity[J]. Eye Contact Lens,2008,34(4):224-228.

[9] 顾敏,祁勇军,李斌辉,等.角膜塑形术阻止近视进展的临床观察[J].实用诊断与治疗杂志,2005,19(1):22-25.

[10] 谢培英,王志昕,迟蕙.少年儿童近视的长期角膜塑形疗效和安全性观察[J].中国斜视与小兒眼科杂志,2008,16(4):145-152.

[11] Kakita T,Hiraoka T,Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2011,52(5):2170-2174.

[12] 郭曦,杨丽娜,谢培英.角膜塑形镜治疗青少年近视的远期效果[J].眼科,2012,21(6):371-374.

[13] Udell IJ,Steinemann TL. Orthokeratology:Does it live up to expectations? [J]. Am J Ophthalmol,2013,156(6):1073-1075.

[14] Swarbrick HA,Wong G,O'Leary DJ. Corneal response to orthokeratology[J]. Optom Vis Sci,1998,75(11):791-799.

[15] Chan KY,Cheung SW,Cho P. Orthokeratology for slowing myopic progression in a pair of identical twins[J]. Contact Lens Anterior Eye,2013,37(2):116-119.

(收稿日期:2017-01-26 修回日期:2017-03-30)