

维生素 C 改善肺结核患者痰菌转阴率及药物肝损伤的研究

刘莉, 周祎, 甘昭平*

(陕西省结核病防治院 结核内科, 西安 710100)

【摘要】目的: 观察维生素 C 对肺结核治疗效果、不良反应及疾病复发的影响。**方法:** 招募 2015 年 6 月至 2016 年 6 月陕西省结核病防治院收治的初治肺结核患者, 随机分为对照组和观察组。对照组采用标准化治疗方案 (2HRZE/4HR); 观察组采用 2HRZE/4HR + 维生素 C 治疗方案。观察患者临床症状、痰菌转阴、血常规、影像学改变、肺功能恢复、不良反应情况等。**结果:** 观察组 ($n=66$) 治疗后痰菌转阴率 (97.0%)、病灶缩小率 (89.4%) 和空洞闭合率 (97.0%) 显著高于对照组 ($n=68$, 86.8%、75.0% 和 67.6%, $P<0.05$)。观察组结核症状消失时间 [(10.7 ± 1.3) d]、肺功能指标复常时间 [(13.5 ± 1.4) d] 显著短于对照组 [(7.6 ± 1.2) d 和 (10.1 ± 1.3) d, $P<0.05$]。观察组患者不良反应发生率 (27.3%) 和肝损伤率 (16.7%) 显著低于对照组 (45.6% 和 35.3%, $P<0.05$)。观察组患者复发率 (3.1%) 显著低于对照组 (13.2%, $P<0.05$)。**结论:** 维生素 C 辅助治疗肺结核可有效改善肺结核患者痰菌转阴率、不良反应和药物肝损伤, 降低复发率。

【关键词】 维生素 C; 肺结核; 药物肝损伤; 转阴率

【中图分类号】 R521; R977.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)08-0040-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.010

Vitamin C improves the sputum negative rate and drug liver injury in patients with pulmonary tuberculosis

LIU Li, ZHOU Yi, GAN Zhao-ping*

(Department of Internal Medicine, Tuberculosis Control Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710100, China)

【Abstract】 Objective: To observe the efficacy, adverse reactions and recurrence of vitamin C in the treatment of tuberculosis patients. **Methods:** Patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis admitted to Tuberculosis Control Hospital of Shaanxi Province from June 2015 to June 2016 were enrolled in this prospective study, and randomly divided into a control group who was treated with standardized treatment (2HRZE/4HR) and an observation group who was treated with 2HRZE/4HR + vitamin C. The clinical symptoms, sputum negative rate, blood routine test, imaging changes, lung function recovery and adverse reactions were observed in 2 years follow-up. **Results:** After treatment, the sputum negative rate (97.0%), lesion reduction rate (89.4%) and cavity closure rate (97.0%) were significantly higher in the observation group ($n=66$) than that in the control group ($n=68$, 86.8%, 75.0% and 67.6%, $P<0.05$). The disappearance time of tuberculosis symptoms group [(10.7 ± 1.3) d] and the time of pulmonary function index [(13.5 ± 1.4) d] in the observation were significantly shorter than those in the control group [(7.6 ± 1.2) d and (10.1 ± 1.3) d, $P<0.05$]. The incidence of adverse reactions (27.3%) and liver injury rate (16.7%) were significantly lower in the observation group than that in the control group (45.6% and 35.3%, $P<0.05$). The recurrence rate of the observation group (3.1%) was significantly lower than that of the control group (13.2%, $P<0.05$). **Conclusion:** Vitamin C adjuvant treatment of pulmonary tuberculosis can effectively improve the sputum negative rate, adverse reaction and drug liver injury in patients with tuberculosis, and reduce the recurrence rate.

【Key words】 vitamin C; pulmonary tuberculosis; drug liver damage; negative rate

结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 引起的结核病仍然是严重的全球健康问题。世界卫生组织提出终止结核病战略的具体目标: 到 2030 年要将结核病死亡人数减少 90%, 将发病

[收稿日期] 2019-02-09

[作者简介] 刘莉, 女, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 结核病; Tel: 13991909968; E-mail: liuli6060X@163.com

[通信作者] *甘昭平, 男, 副主任医师; 研究方向: 结核炎症反应信号通路; Tel: (029)85899012; E-mail: doctorganzhaoping@163.com

率降低80%^[1]。目前实现这一目标的主要障碍是结核病的治疗时间过长,对于药物敏感菌株感染的结核病要同时使用4种药物持续治疗6个月,而对于耐多药结核病患者则可能需要更长的治疗时间,并且会产生严重的药物不良反应^[2]。由此,开发新的抗结核药物或方法,缩短治疗时间、降低药物不良反应具有重要意义。研究表明维生素C虽并不能直接杀死结核杆菌,但可协同抗结核药物利福平和异烟肼抑制体内外结核杆菌生长,并且缩短抗结核药物抑菌时间^[3,4]。但是维生素C在体内对接受结核病标准化治疗的患者的疗效尚不清楚。本研究观察维生素C辅助抗结核药物治疗肺结核疗效、不良反应及肺结核复发情况。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2015年6月至2016年6月在陕西省结核病防治院住院的肺结核患者。纳入标准:①肺结核诊断符合《肺结核诊断标准》(WS 288—2008)^[5];②既往未用过抗结核药物治疗或用药时间少于1个月的新发病例;③治疗前痰涂片及痰培养均阳性;④一线药敏结果显示对异烟肼(isoniazid, H)、利福平(rifampicin, R)、吡嗪酰胺(pyrazinamide, Z)和乙胺丁醇(ethambutol, E)均敏感;⑤无严重肝病、肾病、精神疾病和尘肺病史,无长期使用免疫抑制剂者,无其他病原体感染,治疗前肝功能正常;⑥疗程结束后能坚持门诊随访。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组治疗方案^[6]为2HRZE/4HR,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇的用量分别为每次0.3 g、每次0.45 g、每次0.5 g和每次0.75 g,每天1次。观察组治疗方案为2HRZE/4HR+维生素C,维生素C为每次0.1 g,每天3次,其余治疗方法与对照组患者相同。

1.2.2 观察指标 本研究为前瞻性研究,2组患者均住院治疗1个月以上,出院后督导随访口服完成抗结核标准化治疗周期,并每2个月检查2组患者痰菌转阴情况、影像学改变、不良反应情况等。停

药后每3个月,半年后每6个月坚持门诊随访。①治疗转归情况:治愈是指患者完成规定的疗程,连续2次痰菌检测结果均阴性。②痰菌转阴情况:痰菌转阴是指痰标本培养未见结核分枝杆菌。痰标本培养采用酸性改良罗氏培养基进行。③病灶缩小情况,病灶缩小是指治疗后病灶面积<原病灶面积。④空洞缩小情况:空洞缩小指治疗后空洞直径<原空洞直径。⑤不良反应情况:治疗期间检测患者血常规、肝功能、肺功能,并观察临床体征。肝损伤(药物肝毒性)定义为丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶升高,两者任何一项和正常值相比超过正常值2倍或者2倍以上。⑥复发情况:复发是指患者完成规定疗程,达到治愈的标准并停药,在随后的2年内,出现痰菌复阳者,及虽痰菌阴性但凭肺结核可疑症状和胸片复查结果确定的临床复发患者。

1.3 统计分析

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般资料

本研究观察140例,其中男78例,女62例,年龄31~59岁,平均(44.3 ± 11.5)岁。治疗及随访期间失访6例,失访率4.3%。其中观察组失访4例,对照组失访2例。排除失访患者后,观察组年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、症状、实验室检查指标与对照组相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 2组患者治疗情况

观察组患者治疗第4个月痰菌转阴率为86.4%,第6个月为97.0%,分别显著高于对照组同期(72.1%和86.8%, $P < 0.05$),见表2。观察组结核症状消失时间[(10.7 ± 1.3)d]、肺功能指标复常时间[(13.5 ± 1.4)d]显著短于对照组[(7.6 ± 1.2)d和(10.1 ± 1.3)d, $P < 0.05$];治疗6个月后,观察组病灶缩小率(89.4%)和空洞闭合率(97.0%)显著高于对照组(75.0%和67.6%, $P < 0.05$),见表3。

表1 2组患者一般资料

一般资料	观察组 (n=66)	对照组 (n=68)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	43.3 \pm 11.6	45.5 \pm 10.5	0.816	0.191
性别(男/女)	38/28	37/31	0.136	0.712
BMI(kg \cdot m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	20.3 \pm 4.3	18.3 \pm 5.1	0.665	0.124
吸烟史[n(%)]	12(18.2)	14(20.6)	0.124	0.725
症状[n(%)]				
发热	13(24.2)	14(20.6)	0.017	0.898
咳嗽	39(59.1)	37(54.4)	0.299	0.585
咳痰	35(53.0)	34(50.0)	0.123	0.726
咳血	3(4.5)	4(5.9)	0.121	0.728
乏力	10(15.2)	12(17.6)	0.152	0.697
气短	4(6.1)	5(7.4)	0.089	0.765
胸痛	5(7.6)	7(10.3)	0.304	0.582
实验室检查				
白蛋白(g \cdot dL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	2.8 \pm 0.7	3.0 \pm 0.8	0.598	0.176
肌酐(mg \cdot dL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	1.0 \pm 0.3	2.0 \pm 1.1	0.121	0.876
PLT($\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	158.2 \pm 52.6	156.5 \pm 72.4	0.284	0.590
WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	7.8 \pm 2.2	6.2 \pm 2.3	0.887	0.112
ALT(U \cdot L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	23.2 \pm 9.8	25.4 \pm 8.7	0.263	0.658
AST(U \cdot L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	28.1 \pm 8.8	29.6 \pm 9.1	0.435	0.245
UA(μ mol \cdot L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	324.3 \pm 43.2	344.3 \pm 56.3	0.376	0.321
ESR(mm \cdot L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	24.3 \pm 10.2	28.3 \pm 11.8	0.541	0.187
C-反应蛋白(mg \cdot dL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	7.8 \pm 3.8	7.1 \pm 3.3	0.111	0.987

表2 2组患者不同治疗期间痰菌转阴情况[n(%)]

组别	例数	第2个月	第4个月	第6个月
观察组	66	34(51.5)	57(86.4)	64(97.0)
对照组	68	31(45.6)	49(72.1)	59(86.8)
χ^2 值		0.471	4.146	4.629
P 值		0.493	0.042	0.031

表3 2组患者治疗情况

组别	例数	结核症状消失时间(d, $\bar{x} \pm s$)	肺功能指标复常时间(d, $\bar{x} \pm s$)	病灶缩小[n(%)]	空洞闭合[n(%)]
观察组	66	10.7 \pm 1.3	13.5 \pm 1.4	59(89.4)	55(83.3)
对照组	68	7.6 \pm 1.2	10.1 \pm 1.3	51(75.0)	46(67.6)
t/χ^2 值		7.324	8.213	4.720	4.440
P 值		0.016	0.011	0.030	0.035

表4 2组患者不良反应发生情况[$n(\%)$]

组别	例数	头晕头痛	皮疹	胃肠道反应	白细胞减少	肝损伤	不良反应发生率
观察组	66	2(3.0)	2(3.0)	14(21.2)	13(19.7)	11(16.7)	18(27.3)
对照组	68	5(7.4)	8(5.9)	18(26.5)	22(32.4)	24(35.3)	31(45.6)
χ^2 值		1.264	0.637	0.509	3.067	5.784	4.844
P 值		0.441	0.681	0.475	0.095	0.016	0.028

表5 停药后2年后2组患者肺结核复发情况[$n(\%)$]

组别	例数	0~6个月内	7~12个月内	13~18个月内	19~24个月内	合计
观察组	66	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.1)
对照组	68	1(1.5)	4(5.9)	2(2.9)	2(3.4)	9(13.2)

2.3 2组患者不良反应发生情况

治疗后,2组患者均出现不同程度的头晕头痛、皮疹、胃肠道反应、白细胞减少、肝损伤等不良反应。观察组患者不良反应发生率和肝损伤率显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表4。

2.4 停药2年后2组患者肺结核复发情况

治疗结束后随访2年,观察组患者复发率显著低于对照组($\chi^2=4.621$, $P<0.05$),见表5。

3 讨论

结核病的治疗时间长,如若结核病治疗管理不善还可能导致出现耐药性^[7],因此缩短治疗时间,改善结核病治疗方法,对于治疗结核病、防止耐药性的发展具有重要意义。本研究发现维生素C辅助抗结核药物治疗可有效提高肺结核患者痰菌转阴率,并且与仅用抗结核药物治疗比较,维生素C辅助抗结核药物治疗能更快的将患者痰菌转阴。这提示维生素C辅助抗结核药物治疗将能缩短治疗时间,改善结核病治疗疗效。

维生素C是一种常见的辅助治疗药物,临床上可用于抗微生物感染、防治肿瘤、抗过敏等辅助治疗^[8]。维生素C可应用于结核病的防治。虽然目前对于维生素C直接抗结核杆菌的作用尚存争议。但已有大量研究表明,维生素C可辅助抗结核药物抑制结核杆菌生长,缩短抑菌时间^[3,4],还可以杀死休眠分枝杆菌^[9]。维生素C抗结核药物的作用机制尚不清楚,推测与维生素C的氧化还原作用有关。维生素C可将细胞内铁离子还原成亚铁离子,在氧的存在下,引起芬顿反应(Fenton/Haber-Weiss re-

action)产生羟基自由基,导致DNA损伤和氧化还原不平衡,抑制结核杆菌生长^[10]。另外,维生素C还发现可减少结核杆菌胞内磷脂,影响分枝菌酸的合成,从而抑制结核杆菌细胞壁合成^[10]。还有研究发现维生素C增加了小鼠体内巨噬细胞对结核杆菌的杀菌活性,减缓细菌在胞内生长速度,并且在结核杆菌感染小鼠体内具有免疫调节作用^[11]。这些结果提示维生素C对治疗结核杆菌感染患者可能具有重要作用。但是正常人类饮食中维生素C的日剂量是远低于体外抗结核杆菌最佳活性所需的水平。研究发现,高维生素C血浆浓度是安全的^[12],但是长期大剂量使用维生素C会产生不良反应,如腹泻、尿酸增高、过敏反应、溶血现象等。因此本研究采用较低剂量,即每日摄取300mg来进行辅助抗结核病治疗,此剂量高于每日膳食该摄取的100mg的剂量,同时还可显著提高机体抵抗力。另外,研究发现维生素还有可能是通过调节细菌生理代谢以增强联合化疗与现有药物的功效,以及可能的协同作用来指导新的治疗组合以加速结核病治疗,这是一种新的维生素C辅助抗结核治疗策略^[9]。

抗结核药物利福平和异烟肼引起的药物肝毒性是结核病患者的主要问题^[13]。本研究发现维生素C可以降低抗结核药物诱导的药物肝损伤。研究发现维生素C对二乙基亚硝胺诱导的Smp30敲除小鼠肝毒性的预防作用^[14]。虽然目前对于维生素C降低药物肝毒性的机制尚不清楚,但这个结果提示临床辅助使用维生素C可能具有降低药物肝毒性作用。

本研究的不足之处:①未检测患者体内维生素

C 浓度,对发挥治疗作用的维生素 C 剂量不清楚,今后研究需进一步探索。②未检测维生素 C 辅助抗一线结核药物治疗耐药结核杆菌的作用,对于维生素 C 是否也能有效抑制耐药结核杆菌生长和产生尚不清楚。③研究发现,宿主基因型可能影响维生素 C 作为辅助药物的功效^[15],本研究未探索宿主基因型是否也同样影响维生素 C 辅助抗结核药物抗结核治疗的疗效。④纳入的研究对象较少,今后有必要进行大规模、多中心、前瞻性研究进一步证实维生素 C 辅助抗结核药物降低痰菌转阴率、药物肝毒性、疾病复发率的效果。

总之,维生素 C 辅助一线抗结核药物可有效快速地降低肺结核患者痰菌转阴率,减少药物肝毒性和复发率。这些结果提示临床使用维生素 C 辅助抗结核药物治疗肺结核可能可以缩短治疗时间,并且降低药物肝毒性和预防肺结核复发。本研究为临床使用维生素 C 辅助抗结核治疗提供依据。

【参考文献】

- [1] 世界卫生组织. 世卫组织遏制结核病战略: 愿景和目标[EB/OL]. (2014-05-24) [2019-02-12]. <http://www.who.int/tb/strategy/zh/>.
- [2] Desikan P, Rangnekar A. Host-targeted therapy for tuberculosis: time to revisit the concept[J]. Indian J Med Res, 2018, 147(3): 233-238.
- [3] Khameneh B, Fazly Bazzaz B S, Amani A, et al. Combination of anti-tuberculosis drugs with vitamin C or NAC against different *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* strains[J]. Microb Pathog, 2016, 93: 83-87.
- [4] Vilch ze C, Kim J, Jacobs W R Jr. Vitamin C potentiates the killing of *Mycobacterium tuberculosis* by the first-line tuberculosis drugs isoniazid and rifampin in mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3). DOI:10.1128/AAC.02165-17.
- [5] 邹级谦. 肺结核诊断标准[J]. 结核病健康教育, 2008(1): 7-9.
- [6] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(1): 224-227.
- [7] Daru P, Matji R, AlMossawi H J, et al. Decentralized, community-based treatment for drug-resistant tuberculosis: Bangladesh program experience [J]. Glob Health Sci Pract, 2018, 6(3): 594-602.
- [8] Ibrahim I, Zeitouni A, da Silva S D. Effect of antioxidant vitamins as adjuvant therapy for sudden sensorineural hearing loss: systematic review study[J]. Audiol Neurotol, 2018, 23(1): 1-7.
- [9] Sikri K, Duggal P, Kumar C, et al. Multifaceted remodeling by vitamin C boosts sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* subpopulations to combination treatment by anti-tubercular drugs [J]. Redox Biol, 2018, 15: 452-466.
- [10] Vilch ze C, Hartman T, Weinrick B, et al. *Mycobacterium tuberculosis* is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1881.
- [11] Wang J, Zhou X, Zhang Z, et al. Effect of interaction of vitamin C on macrophage immune response to infection with *Mycobacterium bovis* [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2012, 58 (Suppl): SL1688-SL1694.
- [12] Stephenson C M, Levin R D, Spector T, et al. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(1): 139-146.
- [13] Darvin S S, Esakkimuthu S, Toppo E, et al. Hepatoprotective effect of lawsone on rifampicin-isoniazid induced hepatotoxicity in *in vitro* and *in vivo* models [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 61: 87-94.
- [14] Son Y S, Ullah H M A, Elfadl A K, et al. Preventive effects of vitamin C on diethylnitrosamine-induced hepatotoxicity in *Smp30* knockout mice [J]. In Vivo, 2018, 32(1): 93-99.
- [15] Park C Y, Jung S, Kim M K, et al. Habitual dietary intake of β -carotene, vitamin C, folate, or vitamin E may interact with single nucleotide polymorphisms on brachial-ankle pulse wave velocity in healthy adults [J]. Eur J Nutr, 2016, 55(2): 855-866.

(本文编辑: 杨昕)