

· 临床 ·

扶正抗癆方辅助治疗继发性肺结核 114 例

吴玉卓*, 张怀宏, 霍丽亚

(河南省南阳市中心医院感染性疾病科, 河南 南阳 473000)

[摘要] **目的:**探讨扶正抗癆方辅助化疗对初治继发性肺结核的增效减毒及对免疫功能的调节作用。**方法:**226例患者采用随机按数字法分为对照组112例和观察组114例。对照组口服异烟肼, 0.3 g/次, 1次/d; 利福平, 0.45~0.60 g/次, 1次/d, 空腹顿服; 吡嗪酰胺, 1.5 g/次, 1次/d; 乙胺丁醇, 0.75~1.0 g/次, 1次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用扶正抗癆方, 1剂/d。两组疗程均为6个月。每月监测痰菌、肝功能; 于治疗前及治疗后2, 4, 6个月对症状、体征进行评价; 采用流式细胞仪检测治疗前后外周血T淋巴细胞亚群; 进行治疗前后生活质量评价。**结果:**观察组治愈率为85.96% 优于对照组的73.77% ($P < 0.05$); 观察组肺部阴影明显吸收率为77.19%, 优于对照组的65.18% ($P < 0.05$); 治疗后2, 4, 6个月, 观察组主要症状、体征评分均低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组生理、心理、社会关系、生存质量主观感觉及健康状况主观感觉评分等维度评分较治疗前上升 ($P < 0.01$), 治疗后观察组上述维度评分均高于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组CD3⁺, CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺高于对照组, CD8⁺低于对照组 ($P < 0.01$); 对照组肝功能异常发生率为20.5%, 观察组为9.6%, 观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:**扶正抗癆方辅助化疗治疗初治继发性肺结核能起到增效减毒作用, 并能提高患者生活质量; 扶正抗癆方还能调节患者细胞免疫功能, 从而有利于机体发挥对抗细菌的清除作用。

[关键词] 肺结核; 扶正抗癆方; 中西医结合疗法; 生活质量; 细胞免疫

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0190-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014150190

Fuzheng Kanglao Decoction Assisted for Treatment of Newly Diagnosed 114 Cases of Secondary Pulmonary Tuberculosis

WU Yu-zhuo*, ZHANG Huai-hong, HUO Li-ya

(Nanyang City Central Hospital Department of Infectious Diseases, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss synergism and attenuation of Fuzheng Kanglao decoction assisted chemotherapy for initial treatment of secondary pulmonary tuberculosis and observe its adjust function to cellular immunity. **Method:** Two hundred and twenty-six cases were randomly divided into control group (112 cases) and observation group (114 cases) by digital method. Patients in the control group received isoniazide with 0.3 g/time and 1 time/day, rifampicin with 0.45-0.6 g/time, taken on an empty stomach, pyrazinamide with 1.5 g/time and 1 time/d, ethambutol with 0.75-1.0 g/time and 1 time/d. Based on treatment of the control group, patients in the observation group added Fuzheng Kanglao decoction with 1 dose/day. Course of treatment in those two groups were both 6 months. Sputum bacteria and liver function were detected every month. Before treatment and at the second, fourth and sixth months, scores of main symptoms and signs in the observation group were evaluated. Before and after treatment, T-lymphocyte subpopulation of peripheral blood detected by flow cytometry and quality of life also was detected. **Result:** Cure rate in the observation group was 85.96% superior to 73.77% in the control group ($P < 0.05$). Pulmonary shadows absorption in the observation group was 77.19% superior to

[收稿日期] 20140402(139)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(20130470877)

[通讯作者] *吴玉卓, 研究生, 主治医师, 从事感染类疾病的临床工作, Tel:15093030889, E-mail:angel060@126.com

65.18% in the control group ($P < 0.05$). At the second, forth and sixth months after treatment, scores of main symptoms and signs in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, dimension scores of physiology, mentality, social relations, subjective feeling of quality of life and state of health increased ($P < 0.01$), and which in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.01$), $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those in the control group, but $CD8^+$ was lower than in the control group ($P < 0.01$). Occurrence rate of abnormal liver function in the observation group was 9.6% lower than 20.5% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Kanglao decoction assisted chemotherapy had function of synergism and attenuation for initial treatment of secondary pulmonary tuberculosis, and it could improve patients' quality of life. Fuzheng Kanglao decoction could adjust function of patients' cellular immunity and contribute bodies to coping with scavenging action of germ.

[**Key words**] pulmonary tuberculosis; Fuzheng Kanglao decoction; integrated traditional Chinese and western medicine therapy; quality of life; cellular immunity

全国第五次结核病流行病学抽样调查显示我国结核病年发病人数约为 130 万,约占全球发病的 14.3%,位居全球第 2 位,每年死亡 13 万人^[1]。本病具有高感染率、高患病率、高耐药率、高死亡率等流行病学特点。近年来肺结核有逐渐上升的趋势,在全球内广泛流行,2009 年世界卫生组织会议倡议加快努力遏制耐药结核病、遏制和扭转结核病全球流行^[2]。肺结核的治疗原则为早期、联合、规则、足量、全程,药物从二联到现在的四联用药,但耐药菌株也相继出现,数据显示结核杆菌耐多药率达 6.8%^[1];并且药物毒副作用较大(如肝损害、耳毒性、胃肠反应等);药物还能造成机体免疫功能紊乱,影响药物对病菌的清除作用;且单纯抗结核治疗不能解决患者的一切痛苦,如患者长期盗汗、干咳等不适,很多患者因减少剂量或中断治疗使病情未能得到有效控制,使病情得以反弹、蔓延,给治疗结核带来了新的困难^[3]。

中医药在辅助防治肺结核中积累了丰富的经验,在对复治耐药性或耐多药肺结核、减毒增效、改善症状、肺结核咯血、艾滋病合并肺结核等方面有一定的优势^[4]。因此不断探索有效的抗结核病的中医药治疗方案对遏制和扭转结核病的流行具有重要的意义。扶正抗癆方是我科治疗肺结核的协定方,本研究笔者观察了扶正抗癆方辅助化疗治疗初治继发性肺结核的增效减毒作用及对患者免疫功能、生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 240 例来自 2010 年 5 月 - 2013 年 12 月南阳市中心医院感染性疾病科患者,随机按数字法分为观察组和对照组各 120 例。观察组和对照组各脱落/失访 8 例和 6 例。两组患者年龄、性别、身高、体重、病程等一般资料比较差异无显著性,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女/例	年龄/岁	体重/kg	身高/cm	病程/月
对照	112	71/51	34.2 ± 7.7	56.7 ± 6.9	166.7 ± 4.5	4.2 ± 2.4
观察	114	75/49	33.8 ± 8.2	57.2 ± 7.4	166.4 ± 4.3	4.5 ± 4.5

1.2 诊断标准 参照“中国结核病防治规划实施工作指南”^[5]制定,初治肺结核:从未因结核病应用过抗结核药物治疗的患者或正进行标准化疗方案规律用药未达疗程者或不规则化疗而未满 1 个月者。继发性肺结核是指发生在原发性肺结核后任何时期的肺结核病,包括内源性复发和外源性重染。

1.3 纳入标准 ①符合西医初治继发性肺结核诊断标准;②均经胸片证实肺内有活动性结核病变;③年龄 18 ~ 65 岁;④肝功能基本正常(不超过正常值

上限的 20%);⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①慢性纤维空洞性改变者;②合并肝、肾、内分泌、血液、神经系统严重疾病,恶性肿瘤患者;③长期服用免疫抑制剂患者和精神病患者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤正进行标准化疗方案规律用药疗程 < 1 个月者。

1.5 治疗方法 对照组服异烟肼(安徽国正药业股份有限公司,批号 20110142),0.3 g/次,1 次/d;利福平(湖北仁悦药业有限公司,批号 112125),

0.45 ~ 0.60 g/次, 1 次/d, 空腹顿服; 吡嗪酰胺 (华润双鹤药业股份有限公司, 批号 113472), 1.5 g/次, 1 次/d; 乙胺丁醇 (北京双鹤药业股份有限公司, 批号 2011356), 0.75 ~ 1.0 g/次, 1 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用扶正抗痨方, 药物组成: 枸杞 15 g, 黄精 20 g, 百合 15 g, 百部 10 g, 天冬 10 g, 麦冬 10 g, 黄芩 10 g, 丹参 12 g, 川贝母 10 g, 白及 15 g, 桔梗 10 g, 半枝莲 15 g, 猫爪草 15 g, 仙鹤草 15 g。根据病症进行加减, 兼气虚者加西洋参 15 g, 黄芪 30 g, 沙参 20 g; 阴虚火旺者加地骨皮、知母、墨旱莲各 15 g; 出现药物性肝损伤者加茵陈 15 g, 五味子 5 g, 柴胡 10 g。1 剂/d, 常规水煎 2 次, 分 2 次服用或采用配方颗粒。两组疗程均为 6 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 痰菌、肝功能监测 每月进行 1 次。肝功能损害程度参照文献判定^[6]。

1.6.2 症状、体征 包括咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气促、潮热、盗汗、发热、食欲不振、倦怠乏力, 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7], 根据无、轻、中、重分别记录 0, 1, 2, 3 分。分别于治疗前及治疗后 2, 4, 6 个月进行评价。

1.6.3 T 淋巴细胞检测 采用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群 (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), 治疗前后各评价 1 次。

1.6.4 生活质量 采用世界卫生组织生存质量测定量表简表 (WHOQOL—BRIEF)^[8], 包括自身生存质量、自身健康状况总的主观感觉、生理、心理、社会关系和环境 6 个方面, 得分越高表明生活质量越好, 治疗前后各评价 1 次。

1.7 疗效标准

1.7.1 疾病疗效标准^[9] 治愈: 症状消失, 肺部病灶吸收钙化, 痰菌检查转阴。好转: 症状改善, 肺部病灶部分吸收。未愈: 症状及病灶无变化。

1.7.2 X 射线疗效评价^[10] 明显吸收: 病变吸收 ≥ 1/2 原病灶; 吸收: 病变吸收 < 1/2 原病灶; 无改变: 病变无明显变化; 恶化: 病变扩大或播散。空洞改变情况评价: 闭合: 包括瘢痕愈合和阻塞愈合或消

失; 缩小: 空洞直径缩小 1/2 及以上者; 不变: 病变空洞直径缩小不足 1/2 者; 增大: 空洞直径增大 1/2 及以上者。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 等级资料采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疾病疗效比较 观察组治愈率 85.96%, 对照组为 73.77%, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者疾病疗效比较

组别	例数	治愈/例	好转/例	未愈/例	治愈率/%
对照	112	90	27	5	73.77
观察	114	98	15	1	85.96 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3, 8 同)。

2.2 两组患者治疗后肺部阴影吸收情况及空洞改变情况的比较 观察组肺部阴影明显吸收 88 例, 占 77.19%, 对照组为 73 例, 占 65.18%, 观察组优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。观察组空洞闭合 23 例, 闭合率为 63.89%, 对照组闭合 14 例, 闭合率为 42.42%, 观察组高于对照组, 但差异无统计学意义, 见表 4。

表 3 两组患者治疗后肺部阴影吸收情况比较

组别	例数	明显吸收/例	吸收/例	无改变/例	恶化/例
对照	112	73	20	14	5
观察	114	88 ¹⁾	17	8	1

表 4 两组患者治疗后空洞改变情况比较

组别	例数	闭合/例	缩小/例	不变/例	增大/例
对照	33	14	13	6	0
观察	36	23	10	3	0

2.3 两组患者不同时点主要症状、体征评分比较 治疗后 2, 4, 6 个月, 两组主要症状、体征评分均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 观察组在上述时点评分均低于对照组 ($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 见表 5。

表 5 两组患者不同时点主要症状、体征评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			2 个月	4 个月	6 个月
对照	112	18.8 ± 4.7	14.3 ± 3.6 ¹⁾	11.1 ± 3.2 ¹⁾	7.6 ± 2.3 ¹⁾
观察	114	19.1 ± 5.2	10.4 ± 2.9 ^{1,2)}	5.8 ± 1.8 ^{1,2)}	3.9 ± 1.2 ^{1,2)}

注: 与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 6 ~ 7 同)。

2.4 两组患者治疗前后生活质量评分比较 除环境方面外,治疗后两组生理、心理、社会关系、生存质量主观感觉及健康状况主观感觉评分等维度评分较治疗前上升($P < 0.01$),治疗后观察组上述维度评分均高于对照组($P < 0.01$),见表 6。

表 6 两组患者治疗前后生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	生理	心理	社会关系	环境	生存质量主观感觉	健康状况主观感觉
对照	112	治疗前	62.3 ± 16.4	57.6 ± 15.2	53.9 ± 16.4	52.3 ± 14.8	3.27 ± 0.69	3.31 ± 0.58
		治疗后	76.8 ± 18.3 ¹⁾	74.8 ± 16.7 ¹⁾	73.9 ± 18.5 ¹⁾	57.6 ± 16.9	3.72 ± 0.65 ¹⁾	3.73 ± 0.63 ¹⁾
观察	114	治疗前	61.5 ± 15.8	58.2 ± 15.9	53.1 ± 16.0	53.4 ± 15.3	3.23 ± 0.71	3.28 ± 0.61
		治疗后	88.7 ± 17.6 ^{1,2)}	89.4 ± 18.6 ^{1,2)}	90.6 ± 19.7 ^{1,2)}	60.6 ± 17.4	4.29 ± 0.68 ^{1,2)}	4.36 ± 0.68 ^{1,2)}

表 7 两组患者治疗前后 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	112	治疗前	47.9 ± 6.74	29.8 ± 5.79	27.2 ± 6.15	1.08 ± 0.37
		治疗后	52.7 ± 7.04 ¹⁾	32.3 ± 6.75 ¹⁾	26.4 ± 5.77	1.21 ± 0.35 ¹⁾
观察	114	治疗前	48.3 ± 6.67	29.6 ± 6.24	27.9 ± 6.26	1.02 ± 0.32
		治疗后	60.5 ± 7.18 ^{1,2)}	35.4 ± 6.88 ^{1,2)}	20.2 ± 5.49 ^{1,2)}	1.76 ± 0.41 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗后肝功能损害情况比较 对照组有 23 例出现肝功能异常,发生率为 20.5%,观察组有 11 例,发生率为 9.6%,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组均无重度肝损害,观察组轻、中度肝损害的发生率低于对照组,但差异无统计学意义,见表 8。

表 8 两组患者治疗后肝功能损害情况比较 例(%)

组别	例数	异常	轻度肝损害	中度肝损害
对照	112	23(20.5)	7(6.25)	4(3.6)
观察	114	11(9.6) ¹⁾	3(2.63)	1(0.9)

3 讨论

抗结核药物如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺和对氨基水杨酸等均容易导致不良反应,其中肝损害占最为多见,调查显示我国抗结核药物所致的肝损害占药物性肝损伤(DILI)的 43.78%,是我国 DILI 的首要原因^[11]。抗结核药物所致肝损伤给患者带来不适与痛苦,影响患者生活质量,重者危及生命,并且导致患者用药依从性降低,无法规律、全程治疗,影响结核病的治疗效果。化疗药物造成的肝、血液、肾、耳、胃肠等不良反应是造成患者中断治疗的主要原因。本研究目的是观察“扶正抗癆方”的增效减毒功能。

肺结核的发病、转归不仅与感染结核菌的数量、

2.5 两组患者治疗前后 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平比较 治疗后两组 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比治疗前升高($P < 0.01$),治疗后观察组 CD8⁺ 降低,对照组变化不明显。治疗后观察组 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ 低于对照组($P < 0.01$),见表 7。

毒力有关,而且与机体的免疫功能密切相关。此与中医学正虚染毒的认识是相一致的。研究显示肺结核患者红细胞免疫功能与 T 淋巴细胞免疫功能均较正常人下降,影响着结核病的病情和与转归^[12]。而在肺结核病的化疗治疗过程中,药物导致的严重胃肠不良反应,导致患者食欲下降,机体抵抗能力进一步下降,免疫功能进一步降低。现代的研究表明结核分枝杆菌是细胞内病原菌,血清中的抗体很难进入细胞内对其进行杀灭,机体抗结核杆菌感染需 T 淋巴细胞介导的细胞免疫参与,可见细胞介导的免疫反应在控制结核分枝杆菌方面起到了非常重要的作用,是机体对结核感染防御的主要免疫机制^[13]。因此,改善和提高机体的免疫力对肺结核患者至关重要,这为临床抗结核的治疗提供了新思路。

肺结核属于中医“肺癆”“癆瘵”范畴,正气不足,感染癆虫是其病机核心。《医学正传·劳极》确立了杀虫和补虚的两大治疗原则,即“一则杀其虫,以绝其根本;一则补其虚,以复其真元”。《丹溪心法》曰:“癆瘵主乎阴虚”。证候分析的结果也显示本病以肺阴虚,气虚及阴虚火旺最为多见,累计构成为 71.86%,证候靶点主要在肺、脾、肾三脏,累计构成为 89.32%^[14]。扶正抗癆方中以枸杞子滋补肝肾,益精明目;黄精补中益气,润心肺;天冬、麦冬润肺滋肾,养阴清热;百合、百部润肺止咳;川贝母、

桔梗化痰止咳;黄芩、半枝莲清热解毒;猫爪草、丹参散结活血;白及、仙鹤草收敛止血。全方标本兼顾,共奏滋阴润肺,止咳解毒之功。

本组资料显示观察组治愈率为85.96%,优于对照组的73.77%;观察组肺部阴影明显吸收88例,也多于对照组的73例,提示了扶正抗痨方联合化疗药物对肺结核起到了增效作用。研究显示观察组肝功能异常的发生率低于对照组,提示了扶正抗痨方对化疗肺结核患者的肝功能有一定的保护作用,对化疗药物起到减毒作用。

治疗后观察组不同时间主要症状、体征评分均低于对照组,生活质量量表生理、心理、社会关系、生存质量主观感觉及健康状况主观感觉等维度评分高于对照组,提示了扶正抗痨方能有效改善肺结核患者常见的临床症状,提高患者的生活质量。进一步的研究显示,治疗后观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组,提示了扶正抗痨方对肺结核化疗患者的细胞免疫功能有调节作用,从而有利于机体发挥对细菌的清除作用。

综上,扶正抗痨方辅助化疗治疗初治继发性肺结核能增强肺部阴影吸收,提高临床疗效,并能减轻化疗药物所致的肝损害,起到增效减毒作用。扶正抗痨方还能减轻肺结核患者常见临床症状,提高患者生活质量,从而有利于增加患者治疗依从性。扶正抗痨方也能提高机体的免疫功能,发挥机体自主抗菌效应。

[参考文献]

[1] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8):485.
[2] 田明,叶庆,黄晓秋,等. 中西医结合治疗继发性肺结

核的随机对照研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, (11):2394.
[3] 李阳. 中西医结合治疗肺结核的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(1):150.
[4] 郑莉. 中医药辅助治疗肺结核的临床研究现状[J]. 医学综述, 2013, 19(12):2199.
[5] 肖东楼,赵明刚,王宇. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2009:22.
[6] 肖东楼,马琦,朱莉贞. 抗结核药物不良反应诊疗手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:14.
[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:392.
[8] 郝元涛,方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明[J]. 现代康复, 2000, 4(8):1127.
[9] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[S]. 南京:南京大学出版社, 1995:4.
[10] 中华医学会. 临床诊疗指南—结核病分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:86.
[11] 吴晓宁,尤红,贾继东. 2003~2007年国内药物性肝损伤临床特点文献综合分析[J]. 肝脏, 2008, 13(6):463.
[12] 陈廷,聂尚丹,赵建磊,等. 肺结核患者免疫功能状态的研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(5):381.
[13] Dhar N, Rao V, Tyagi A K. Skewing of the Th1/Th2 responses in mice due to variation in the level of expression of an antigen in a recombinant BCG system[J]. Immunol Lett, 2003, 88(3):175.
[14] 郭晓燕,张惠勇,耿佩华,等. 基于现代文献的肺结核中医证候及证候要素分布规律研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1):68.

[责任编辑 何希荣]