

抗癆方辅助化疗药物治疗耐多药肺结核 50 例临床观察

孙敬涛*, 华刚, 马丙乾, 郝俊玲, 曹燕竹, 于红伟
(濮阳市第五人民医院, 河南 濮阳 457000)

[摘要] **目的:**观察抗癆方辨证辅助化疗药物治疗耐多药肺结核(MDR-TB)的疗效及对细胞免疫调节作用。**方法:**将 100 例 MDR-TB 患者采用随机按数字表法分成对照组与观察组各 50 例。对照组根据不同情况给予标准西药化疗方案进行治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用抗癆方辨证治疗。两组疗程均为 6 个月。观察治疗后痰菌阴转,CT 胸片吸收情况,记录中医证候积分,检测治疗前后 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺)水平;进行血常规、肝、肾功能监测,记录治疗期间发生的不良发应。**结果:**经 Ridit 分析,观察组综合疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后 6 个月观察组痰菌阴转率为 88%,对照组为 62%,观察组优于对照组($P < 0.05$);治疗后 6 个月观察组胸部 CT 疗效好转率为 90%,优于对照组的 64%($P < 0.05$);治疗后 2,4,6 个月观察组中医症状积分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组 CD3⁺, CD4⁺ 高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组肝损害及白细胞减少的发生率均低于对照组($P < 0.05$);观察组消化、皮肤、神经等系统副反应发生频次低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**抗癆方辨证辅助化疗药物治疗 MDR-TB 能促进痰菌转阴、改善胸部 CT 吸收、减轻临床症状、减少副反应少和提高机体细胞免疫功能,临床综合疗效优于单纯西医治疗。

[关键词] 多耐药肺结核; 抗癆方; 细胞免疫; 增效减毒

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0190-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080190

Clinical Observtion of Kanglao Decoction Assisted with Chemotherapy for Treatment of Multi-drug Resistant Tuberculosis in 50 Patients SUN Jing-tao*, HUA Gang, MA Bing-qian, HAO Jun-ling, CAO Yan-zhu, YU Hong-wei (Puyang City's Fifth Hospital, Puyang 457000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative efficacy of syndrome dependent Kanglao decoction combined chemotherapy in treating multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), and to investigate its influence on cellular immune regulation. **Method:** One hundred patients with MDR-TB were randomly divided into the control group (50 cases) and the observation group (50 cases) by a random number table. According to the different situation, patients in the control group received conventional chemotherapy. Based on the treatment of the control group, patients in the observation group added modified Kanglao decoction. All patients in two groups received 6 months of treatment. Sputum negative conversion and situation of computed tomography (CT) X-ray absorption were observed, and scores of traditional Chinese medical (TCM) syndrome were recorded. Before and after treatment, levels of T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) were detected, blood routine of kidney and liver function were monitored. Adverse reaction was recorded during the treatment. **Result:** The comprehensive curative effect of the observation group was superior to that of the control group ($P < 0.05$). Sputum negative conversion rate was 88% in the observation group, which was better than that of 62% in the control group during 6 months of treatment ($P < 0.05$). The curative effect of chest CT in the observation group was 90%, which was superior to that of 64% in the control group during 6 months of treatment ($P < 0.05$). Symptom score of TCM in the observation group was lower than that in the control group after 2, 4, 6 months of treatment ($P < 0.01$). Levels of CD3⁺, CD4⁺ in the observation group were higher, while CD8⁺ standard was lower than those in the control group ($P < 0.01$). The incidence of liver damage and leukopenia in the observation group was less than those in the control group ($P < 0.05$). Occurrence frequency of side effects on digestion system, skin system, nerve system, etc, in the observation group were inferior to those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Kanglao

[收稿日期] 20141118(234)

[基金项目] 中国高校医学期刊临床专项资金(11321287)

[通讯作者] * 孙敬涛,副主任医师,从事结核病的临床防治与管理工作, Tel:13938330587, E-mail:sjt1028@126.com

decoction assisted with chemotherapy drugs could reduce sputum negative conversion, improve chest CT absorption, relieve clinical symptoms and side reaction, enhance organism cellular immunity function in treating MDR-TB. Its clinical comprehensive efficacy is superior to using Western medicine treatment alone.

[Key words] multi drug resistant pulmonary tuberculosis; Kanglao decoction; cellular immune; effect-enhancing and toxicity-reducing

2010年全国第五次结核病流行病学调查结果提示,我国结核病疫情虽有所下降,但是结核病特别是耐药性结核病(MDR-TB)负担仍很严重^[1]。MDR-TB耐受传统一线抗痨药物,与非耐药肺结核相比,MDR-TB具有痰菌阴转慢,传染期长,死亡率高,传播迅速,诊断、治疗、管理技术复杂,不良反应多特点,是困扰人类消灭结核病的重大难题,这不仅是危害公众健康的全球性公共卫生问题,也再度成为严重的社会和经济问题^[2]。因此采取针对性的措施将肺结核病耐药性、药物毒副作用等问题全面解决,是目前医疗界需要解决的重要难题。

中医药在防治肺结核中积累了几千年的经验,大量临床及药理研究表明,中药能抑制结核分枝杆菌,能调节机体免疫机制,并能减轻抗结核药物的毒副作用,并且中药资源丰富,因此积极在中医药领域探索治疗MDR-TB方药可能成为新的突破口,并且从分子机制探讨其机制将成为新的研究方向^[3]。笔者观察了本院经验方抗痨方辨证辅助化疗药物治疗MDR-TB的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南省濮阳市第五人民医院2011年9月—2013年10月结核科收治的100例MDR-TB患者作为研究对象。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各50例。对照组男28例,女22例;年龄20~62岁,平均(37.4±10.1)岁;肺结核病程2~14个月,平均(6.5±4.8)个月。观察组男25例,女25例;年龄27~63岁,平均(39.1±11.6)岁;肺结核病程2~15个月,平均(6.8±4.5)个月。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 ①肺结核诊断标准:所有患者根据病史、痰涂片抗酸杆菌染色检查、X射线或CT等相关资料诊断为肺结核;②多耐药肺结核标准:患者痰结核菌培养阳性,药敏结果为对1种以上的抗结核药物耐药(同时耐异烟肼和利福平除外)。

1.2.2 中医诊断标准 参照1994年国家中医药管理局发布的《中华人民共和国中医药行业标准-中医

临床诊疗术语-证候部分》标准,包括①阴虚火旺证;②气阴两虚证;③肺肾阴虚证3种证型。

1.3 纳入标准 ①符合多耐药肺结核患者诊断标准;②胸片检查结果证实肺结核,有肺内病变,有或无空洞;③年龄18~65岁,④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 患者属于过敏体质,对治疗方案中所用的药物过敏者;合并自身免疫性、代谢、肾、肝、恶性肿瘤、神经系统、血液、内分泌等疾病,并且长时间通过免疫抑制剂治疗者;妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 对照组采用西药化疗,①耐利福平者采用6Z方案,包括阿米卡星、左氟沙星、氨基水杨酸、丙硫异烟胺/12Z左氟沙星、氨基水杨酸、丙硫异烟胺。②非耐利福平者3Z阿米卡星、左氟沙星、利福平、丙硫异烟胺/9Z左氟沙星、利福平、丙硫异烟胺。具体方法如下,①注射剂使用方法为静脉注射1次/d,口服药物使用方法为左氟沙星1次/d,丙硫异烟胺3次/d。②丙硫异烟胺用药时应该从较小的剂量给予服用,如药物属于国产药,300 mg·d⁻¹,如药物属于进口药物,250 mg·d⁻¹,使用药物3~5d后逐渐加大药物剂量,600~800 mg·d⁻¹国产药或者750 mg·d⁻¹进口药。③对氧氟沙星耐药者,选用莫西沙星替代。

观察组在对照组治疗的基础上加用抗痨方进行治疗,基本药物组成:地黄30g,百合20g,黄精20g,玄参15g,百部15g,白及15g,白芥子10g,斑蝥0.06g^(冲服),黄芪30g,麦冬15g,猫爪草10g,甘草6g。阴虚潮热者加地骨皮、银柴胡各15g;咳嗽痰多者加紫苏子、紫苑、桔梗各15g;血虚者加阿胶10g^(烊化);阴虚火旺者加黄柏、知母各15g;肾虚明显者加鹿角胶^(烊服)10g;咯血者加仙鹤草15g,三七粉4g^(冲服);气虚者加太子参30g。1剂/d,常规水煎煮,分早晚2次服用。两组疗程均为6个月。

1.6 观察指标 ①观察治疗后痰菌阴转、CT胸片吸收情况;②中医症状积分对咳嗽、咳痰、咯血、潮热、盗汗、发热、食欲不振、口干咽燥、倦怠乏力等症状进行治疗前后的评分,评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》,分别于治疗前、治疗后2,4,6

个月进 1 次评价。③免疫学指标检查 T 淋巴细胞亚群 (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) , 采用流式细胞仪检测, 治疗前后各进行 1 次。④安全性评价在治疗后第 2, 4, 6 个月进行血常规、肝、肾功能监测, 记录治疗期间发生的不良发应。

1.7 疗效判定标准 ①综合临床疗效, 治愈: 患者的临床体征、症状全部消失或者基本消失, 积分指数减少 > 90%; 痰菌阴转; 胸部病灶完全吸收。显效: 积分指数减少 > 70%, 痰菌阴转, 胸部病灶达到显效。有效: 积分指数减少 > 30%, 痰菌阳性, 胸部病灶达到有效; 无效: 积分指数减少 > 30%, 痰菌阳性, 胸部病灶也无效。②痰菌临床疗效, 患者治疗期间进行痰涂片检查, 如痰菌阳性至少连续 3 个月内转为痰菌阴性视为好转。③胸部 CT 疗效, 每 3 个月给予患者 1 次胸部 CT 扫描。显效: 患者的病灶与治疗前对比吸收程度超过一半; 有效: 患者的病灶与治疗前对比吸收程度在一半的范围内; 无效: 患者的病灶与治疗前对比没有改变或者呈现扩散或者扩大等情况。显效和有效均为好转。

1.8 统计学方法 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Ridit 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组综合疗效比较 经 Ridit 分析, 观察组综合疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组痰菌临床疗效比较 治疗后 6 个月观

表 4 两组不同时点中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 4 Comparison of symptoms scores of traditional Chinese medicine at different time points ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	治疗前	治疗后		
		2 个月	4 个月	6 个月
对照	16.75 ± 3.42	13.19 ± 2.88 ¹⁾	9.41 ± 2.42 ¹⁾	6.83 ± 2.15 ¹⁾
观察	17.13 ± 3.37	10.64 ± 2.37 ^{1,2)}	5.06 ± 1.77 ^{1,2)}	3.26 ± 1.2 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同期对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.5 两组治疗前后 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平比较 治疗后两组 CD3⁺, CD4⁺ 比治疗前升高, 观察组升高更显著 ($P < 0.01$); 两组 CD8⁺ 水平比治疗前降低, 观察组下降更明显 ($P < 0.01$), 见表 5。

2.6 两组患者的毒副反应情况比较 治疗后观察组肝损害及白细胞减少的发生率均低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组消化、皮肤、神经等系统副反应发生的例次总和为 68 次, 为 50 例患者的 136%, 对

表 1 两组综合疗效比较

Table 1 Comparison of comprehensive effects in two groups

组别	治愈	显效	有效	无效
对照	14	15	10	11
观察	18	20	10	2

察组痰菌阴转率为 88%, 对照组为 62%, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组痰菌临床疗效比较

Table 2 Comparison of sputum clinical curative effect in two groups

组别	疗后 3 个月		疗后 6 个月	
	转阴/例	转阴率/%	转阴/例	转阴率/%
对照	15	30	31	62
观察	20	40	44	88 ¹⁾

注: 与对照组疗后 6 个月比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.3 两组胸部 CT 疗效比较 治疗后 6 个月观察组胸部 CT 疗效好转率为 90%, 对照组为 64%, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组胸部 CT 疗效比较

Table 3 Comparison of chest CT curative effects in two groups

组别	疗后 3 个月		疗后 6 个月	
	好转/例	好转率/%	好转/例	好转率/%
对照	12	24	32	64
观察	18	36	45	90 ¹⁾

2.4 两组不同时点中医症状积分比较 治疗后各时点两组中医症状积分均呈下降趋势 ($P < 0.01$), 治疗后 2, 4, 6 个月观察组中医症状积分均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组不同时点中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	治疗前	治疗后		
		2 个月	4 个月	6 个月
对照	16.75 ± 3.42	13.19 ± 2.88 ¹⁾	9.41 ± 2.42 ¹⁾	6.83 ± 2.15 ¹⁾
观察	17.13 ± 3.37	10.64 ± 2.37 ^{1,2)}	5.06 ± 1.77 ^{1,2)}	3.26 ± 1.2 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同期对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

照组副反应发生的例次总和为 173 次, 为 50 例患者的 346%; 观察组明显低于对照, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 6。

3 讨论

耐药肺结核病包括耐单药, MDR-TB 和广泛耐药, 耐药性结核与临床不合理、不规律化学治疗密切相关, 如对现有化疗药物的副作用不能耐受而中断治疗, 导致治疗不彻底。为规范耐多药肺结核治疗

表 5 两组治疗前后 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 5 Comparison of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 50$) %

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
对照	治疗前	46.4 ± 6.9	28.5 ± 5.4	30.3 ± 6.4
	治疗后	51.8 ± 7.3 ¹⁾	32.1 ± 6.3 ¹⁾	26.4 ± 5.2 ¹⁾
观察	治疗前	47.2 ± 7.1	28.7 ± 5.6	30.9 ± 6.3
	治疗后	59.3 ± 7.9 ^{1,2)}	36.2 ± 6.7 ^{1,2)}	21.6 ± 5.8 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 6 两组患者的毒副反应情况比较

例 (%)

Table 6 Comparison of adverse reaction conditions for patients in two groups cases (%)

组别	肝损害	白细胞减少	不良反应
对照	13 (26.0)	9 (18.0)	173 (346)
观察	4 (8.0) ¹⁾	2 (4.0) ¹⁾	68 (136) ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

方案,最大程度的提高患者治疗成功率,WHO 对于 MDR-TB 制定了标准化治疗方案,但报道其成功率在 60% 左右,且患者的不良反应率仍然较高,这也制约着规范化方案的推广使用和疗效的提高^[5]。

肺结核属于中医“肺癆”范畴,其病因病机为外感瘵虫伤肺,先伤肺气,然后耗损阴血,肺阴渐耗,虚火灼津,逐渐导致内伤脏器虚弱,而肾为水脏,金水相生,日久终致肺肾两虚。中药体外抑菌实验显示中药复方和单独中药具有“杀虫”作用,苦参碱具有抑制结核杆菌生长的作用,可减缓细菌生长的速度,但不能杀死全部结核菌;其他如大蒜素片和巴豆油也具有抗结核菌作用^[3]。中药还可以提高肺结核患者非特异性免疫功能,调节体液和促进细胞免疫功能。

抗癆方中地黄清热、生津、润燥,百合润肺清火,黄精滋肾润肺、补脾益气,玄参凉血滋阴、泻火解毒,麦冬滋阴生津、润肺止咳,黄芪补肺益气,百部润肺下气止咳、杀虫,白及补肺止血,白芥子豁痰利气、散结通络止痛,斑蝥攻毒蚀疮、逐瘀散结,猫爪草化痰散结,解毒消肿,甘草解毒和诸药。诸药合用共奏补肺滋肾、养阴益气、降火解毒、化痰散瘀之功。

本研究结果显示采用抗癆方辅助化疗药物治疗后痰菌阴转率为 88%,胸部 CT 疗效好转率为 90%,均优于单纯的西药化疗药物治疗;治疗后 2,4,6 个月观察组中医症状积分均低于对照组,表明了抗癆方在减轻临床症状方面具有显著疗效,而临床症状的改善,则有助于提高患者对化疗药物的依从性,从而有利于整体疗效的提高。

肺结核转归不仅与感染结核菌的数量、毒力有

关,而且与机体的免疫功能密切相关。结核杆菌是胞内寄生菌,机体抗结核免疫主要是细胞免疫,决定细胞免疫强弱的主要是 T 淋巴细胞亚群数量、功能及其分泌的细胞因子。研究显示人类痰菌阳性肺结核和 MDR-TB 外周血 CD3⁺ 和 CD4⁺ 均有不同程度下降,CD8⁺ 水平则明显升高,T 淋巴细胞动态平衡破坏,机体 T 淋巴细胞免疫处于抑制,这可能促进了结核病情进展,且可能为耐药肺结核形成的原因之一^[6-7]。本研究显示表明抗癆方能升高 MDR-TB 患者 CD3⁺ 和 CD4⁺ 水平,降低 CD8⁺,增强细胞免疫功能,发挥机体抗菌和修复功能。

为提高疗效,必须采用多种不同作用机制的化疗药物的联合使用,但这种大大增加了不良反应,MDR-TB 的发生与患者不能耐受药物副作用而中断治疗有关,尤其是肝损害^[8]。本研究结果表明抗癆方能减轻患者肝功能损害,减少消化、皮肤、神经等系统副反应发生频率,这有利于提高患者对化疗药物治疗的依从性,从而提高临床疗效。

综上,抗癆方辅助标准化疗方案治疗 MDR-TB 的临床疗效优于单纯的西药化疗,其优势表现在减轻临床症状、减少化疗药物的毒副反应,促进痰菌转阴和胸部 CT 吸收及提高机体细胞免疫功能等。

[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,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 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): 485-508.

[2] World Health Organization. Multidrug and extensively drug resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response [M]. Geneva: World Health Organization, 2010.

[3] 肖洁, 田华, 张怡瑞. 中药治疗耐多药肺结核研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(2): 158-160.

[4] 叶品良, 陈西平, 张传涛, 等. 中医药防治耐药性肺结核的分子机制探索[J]. 中医药信息, 2014, 31(5): 127-130.

[5] 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.

[6] 何纲, 丁佩佩, 甄沛林, 等. 非耐药与耐多药肺结核患者外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的变化[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(5): 326-329.

[7] 王庆枫, 韩喜琴, 陈玉玲, 等. 肺结核患者 T 淋巴细胞亚群的检测及临床意义[J]. 北京医学, 2013, 35(12): 993-995.

[8] 缪志伟. 抗结核药物不良反应对治疗的影响及防治策略[J]. 河北医药, 2013, 35(19): 2931-2933.

[责任编辑 何希荣]