

抗结核药物联合中药肺癆宁治疗 复治肺结核34例临床研究

李同霞¹ 陈苏民¹ 徐爱华¹ 熊祥云¹ 华裕忠¹ 逢金歧¹
高岱青² 朱培勋¹ 王翠琴¹ 吕卫国¹ 姚艳红¹ 孙丽梅¹

摘要 目的:研究和评价肺癆宁辅助治疗复治肺结核的疗效。方法:将67例复治菌阳性肺结核患者随机分为治疗组34例,对照组33例,治疗方案均为3Pa(H)L2VZ(TH)E(Ak)/6Pa(H)L2V,治疗组同时加用肺癆宁3个月。结果:治疗后1个月、3个月、6个月时,治疗组和对照组痰菌阴转率分别为61.8%、94.1%、97.1%和30.3%、75.8%、78.8%;病灶吸收率分别为73.5%、94.1%、97.1%和36.4%、75.8%、81.8%,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后1个月时,治疗组白介素-12(IL-12)较对照组高,差异有显著性($P<0.05$);治疗后3个月时,治疗组 γ -干扰素(IFN- γ)较对照组高,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:肺癆宁辅助治疗复治肺结核可缩短疗程,开辟了中医中药治疗该病的新途径。

主题词 结核,肺/中西医结合疗法 @ 肺癆宁

Clinical Study on Antituberculotics Combined with Chinese Drug Feilaoning for Treatment of 34 Cases of Pulmonary Tuberculosis of Return Treatment

Li Tongxia¹, Chen Sumin¹, Xu Aihua¹, et al.

(Qingdao Municipal Chest Hospital, Shandong 266043)

Objective: To study and assess therapeutic effect of Feilaoning in accessory treatment of pulmonary tuberculosis of return treatment. **Methods:** 67 cases of return treatment with positive tuberculomyces were randomly divided into a treatment group of 34 cases and a control group of 33 cases. They were all treated by the program, 3Pa(H)L2VZ(TH)E(Ak)/6Pa(H)L2V, with Feilaoning added to the treatment group for 3 months. **Results:** One, three and six months after treatment, the returning negative rates for the bacterium in phlegm were 61.8%, 94.1%, 97.1% and 30.3%, 75.8%, 78.8%; the absorption rates of foci were 73.5%, 94.1%, 97.1% and 36.4%, 75.8%, 81.8% in the treatment group and the control group, respectively, with significant differences between the two groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). Interleukin-12(IL-12) level 1 month after treatment and γ -interferon (IFN- γ) and IL-12 levels 3 months after treatment in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** Feilaoning can shorten therapeutic course in accessory treatment of pulmonary tuberculosis of return treatment.

Key Words Tuberculosis, lung/integrated Chinese and Western medicine therapy @ Feilaoning

复治肺结核占每年新登记结核患者的15%~20%^[1],而该病患者多对一种或两种以上药物产生耐药性,成为结核病控制中的主要问题。且近年来一直无特效的抗结核药物问世,使该病的治疗受到一定限制。因此,如何寻找复治肺结核治疗的新途径已成为当务之急。我们根据中医理论,结合现代医学对结核病病因病理的认识,在常规抗结核化疗的基础上,以益气养阴、活血化瘀中药为主,研制成肺癆宁合剂,治疗复治肺结核34例,取得了满意疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:本组67例均来自青岛市胸科医院门诊及住院患者,随机分为治疗组34例,对照组33例。其中

治疗组男22例,女12例,平均年龄(44±16)岁;对照组男26例,女7例,平均年龄(44±18)岁。两组性别、年龄、病程、病灶范围等经统计学处理,差异无显著性,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 诊断标准及辨证标准

1.2.1 诊断标准:参照中华医学会结核病学分会制定的复治肺结核的诊断标准^[2],即(1)初治失败的患者;(2)规则用药满疗程后痰菌又复阳的患者;(3)不规则化疗超过1个月的患者;(4)慢性排菌患者。符合1项即为复治肺结核。

1.2.2 辨证标准:参照国家中医药管理局制定的《中医病证诊断疗效标准》^[3],气阴两虚型主要症状为咳嗽气短,咳痰清稀,偶有咯血,神疲乏力,自汗盗汗,或食少腹胀,便溏,舌质红嫩、苔薄,脉弱而数。

1.3 病例纳入及排除标准

1.3.1 病例纳入标准:符合复治肺结核的诊断标准,中医辨证属气阴两虚,痰结核菌阳性(集阳/培阳)的复

基金项目:山东省中医管理局课题(2001—2002年第92号)

1 青岛市胸科医院,山东省青岛市李沧区重庆中路896号(266043)

2 青岛市中心医院

收稿日期:2004-06-16;修回日期:2004-07-30

表1 两组治疗前后症状改善情况比较(%)

组别	时间	咳嗽	咳痰	发热	乏力	盗汗	咯血	胸痛	胸闷
治疗组	治疗1个月	41.4(12/29)	66.7(18/27)	94.1(16/17)	75.0(21/28)	100(14/14)	100(12/12)	100(9/9)	80(12/15)
	治疗3个月	93.1(27/29)	100(27/27)	100(17/17)	100(28/28)	100(11/11)	100(12/12)	100(9/9)	100(15/15)
对照组	治疗1个月	39.3(11/28)	70.1(19/27)	100(15/15)	70.4(19/27)	100(13/13)	100(10/10)	100(10/10)	62.5(10/16)
	治疗3个月	85.7(24/28)	100(27/27)	100(15/15)	100(27/27)	100(13/13)	100(10/10)	100(10/10)	87.5(14/16)

表2 两组治疗前后痰菌阴转情况比较[例(%)]

组别	时间	例数	痰菌阳性	痰菌阴性
治疗组	治疗1个月	34	13(38.2)	21(61.8) [△]
	治疗3个月	34	2(5.9)	32(94.1) [△]
	治疗6个月	31	1(2.9)	33(97.1)
对照组	治疗1个月	33	23(69.7)	10(30.3)
	治疗3个月	33	8(24.2)	25(75.8)
	治疗6个月	33	7(21.2)	26(78.8)

与对照组同时时间比较, $\Delta P < 0.01$

表3 两组治疗前后胸部X线病灶变化情况比较[例(%)]

组别	时间	例数	吸收	显著吸收
治疗组	治疗1个月	34	25(73.5) ^{△△}	2(5.88)
	治疗3个月	34	32(94.1) [△]	20(58.8) ^{△△}
	治疗6个月	34	33(97.1) [△]	25(73.5) [△]
对照组	治疗1个月	33	12(36.4)	0(0)
	治疗3个月	33	25(75.8)	12(36.4)
	治疗6个月	33	27(81.8)	15(45.5)

与对照组同时时间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 表4 两组治疗前后IFN- γ 、IL-12比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IFN- γ (fmol/ml)	IL-12(pg/ml)
治疗组	治疗前	34	3.753 $\pm$ 3.138	27.23 $\pm$ 17.27
	治疗1个月	34	5.926 $\pm$ 4.041 [▲]	37.27 $\pm$ 15.52 ^{▲△}
	治疗3个月	34	11.209 $\pm$ 3.281 ^{▲▲△}	38.68 $\pm$ 12.66 ^{▲▲△}
对照组	治疗前	33	4.313 $\pm$ 4.252	23.34 $\pm$ 10.21
	治疗1个月	33	4.830 $\pm$ 3.167	28.78 $\pm$ 11.16 [▲]
	治疗3个月	33	7.523 $\pm$ 3.017 ^{▲▲}	32.23 $\pm$ 13.31 ^{▲▲}

与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照组同时时间比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

治浸润型肺结核。

1.3.2 病例排除标准:排除肺外结核、糖尿病、结核病、变态反应性疾病、6个月内使用过免疫抑制剂和免疫调节剂者。除外中医辨证属痰热壅肺者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组在常规抗结核治疗[根据用药史及药敏试验结果选用4~5种抗结核药物,方案为3Pa(H)L2VZ(TH)E(Ak)/6Pa(H)L2V]的基础上,服用中药肺癆宁。肺癆宁由南沙参15g,生地黄20g,熟地黄20g,玄参15g,麦冬10g,黄精10g,五味子6g,当归10g,白芍10g,牡丹皮10g,女贞子10g,茯苓20g,黄芪15g,陈皮6g,甘草3g组成。咳嗽甚者加杏仁、桔梗、前胡;潮热骨蒸者加银柴胡、地骨皮;盗汗自汗者加浮小麦、麻黄根、牡蛎;咯血者加阿胶、仙鹤草;胸痛者加丝瓜络、郁金;便溏者加白术,麦冬、玄参、生地黄用量酌

减。每次煎20剂,加清水10L,浸泡半小时,用压力煎药机煎药,煎至122℃左右,取8L全密封无菌分袋包装,每袋200ml。每次服200ml,每日2次,每周5剂,间歇2日,从治疗开始连服3个月。对照组只采用常规抗结核治疗(方案同治疗组)。

2.2 观察指标与方法:两组患者分别于治疗前、治疗1个月后、治疗3个月后进行症状询问并记录,计算症状改善有效率;以双抗体夹心ABC-ELISA法检测血清中 γ -干扰素(IFN- γ)、白介素-12(IL-12)。并于治疗前、治疗1个月后、治疗3个月后、治疗6个月后计算痰菌阴性例数、菌阴率、病灶吸收例数、明显吸收例数,计算病灶吸收率、明显吸收率(简称显吸率)。

2.3 统计学处理:计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:临床症状评定依据国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》^[3]。显效:症状基本消失;有效:症状减轻;无效:症状无改善。治疗前后均无症状者不计其内。痰结核菌涂片阴性为菌阴,涂片阴性、培养阳性为菌阳。胸部X线病灶变化评价标准参照1982年全国结核病会议提出的疗效考核意见^[1]:

(1)明显吸收:病变吸收1/2以上者,空洞闭合或缩小1/2或以上者。(2)吸收:病变吸收不足1/2者,空洞缩小不足1/2者。(3)无变化:病变无改变者,空洞基本无变化。(4)恶化:病变增大或出现新病变者,空洞直径增大1/2及以上者。

3.2 两组治疗前后临床症状改善比较:表1示,治疗组症状改善有效率[(显效例数+有效例数)/有症状总例数]较对照组高,但两组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。

3.3 两组治疗前后痰菌阴转情况比较:表2示,治疗1个月后、3个月后治疗组菌阴率较对照组明显增高,差异有显著性($P < 0.01$)。治疗6个月后治疗组菌阴率较对照组高,但差异无显著性($P > 0.05$)。

3.4 两组治疗前后胸部X线病灶变化情况比较:表3示,治疗1个月后治疗组病灶吸收率较对照组差异有显著性($P < 0.01$),治疗组明显优于对照组;治疗组显吸率与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。治疗3个

月、6 个月后,治疗组病灶吸收率、显吸率与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

3.5 两组患者治疗前后 IFN- γ 、IL-12 变化比较:表 4 示,两组患者治疗 1 个月、3 个月后 IL-12 与本组治疗前比较差异均有显著性($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);两组治疗 3 个月后 IFN- γ 与本组治疗前比较差异均有显著性($P < 0.01$);治疗组治疗 1 个月后 IFN- γ 与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$)。治疗组治疗 1 个月、3 个月后,IL-12 与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$);治疗组治疗 3 个月后,INF- γ 与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$)。表明两组治疗后较治疗前免疫指标均有不同程度改善,但治疗组优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

4 讨论

肺结核病属中医肺癆的范畴,亦称“癆瘵”。《丹溪心法》指出:“癆瘵主乎阴虚。”李中梓《医宗必读·虚癆·传尸癆瘵》提出:“补虚以补其元,杀虫以绝其根。”本研究针对肺结核病属虚劳病范畴,复治肺结核多气阴两虚,选用具有提高机体免疫力的养阴益气中药研制成肺癆宁合剂。方中南沙参、麦冬滋阴润肺,治虚劳久咳;生地黄、熟地黄、当归、白芍滋肾阴,益精血;黄芪、五味子、黄精益肺脾之气,共奏养阴益气之功;玄参、女贞子滋阴清虚热;牡丹皮去血分郁热而收凉血止血之功,与当归相伍则补血活血散瘀;陈皮助诸药运化,以防滋腻碍脾运化;甘草调和诸药。全方具有养阴益气,活血化痰之功。

现代医学证明肺结核是一种以细胞免疫功能低下为特征的疾病,特别是复治及重症肺结核表现更明显^[5]。肺结核的发生与机体细胞免疫功能失衡有关,而辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2(TH_1/TH_2)应答平衡对结核病的进展、恶化、控制和预后起着决定性的作用^[6]。 TH_1 型细胞因子(CK)主要激活单核巨噬细胞,增强其杀灭结核分支杆菌活力,从而在结核分支杆菌感染中起着保护性免疫应答作用^[7]。结核病患者存在 TH_1 应答缺陷,因此外周血中 TH_1 细胞分泌的 IFN- γ 、IL-12、IL-2 等减少。IFN- γ 为单核巨噬细胞的激活剂,增加抗原递呈,促进 CD_4T 细胞、细胞毒性 T 细胞(CTL)聚集于病变部位,在控制结核杆菌感染中起着重要作用。微环境中的细胞因子尤其是 IL-12 具有多种免疫学活性,为 IFN- γ 的强诱生剂,可活化巨噬细胞杀菌,能增强细胞免疫功能^[8]。因此,借助对 CK 的调节来增加 TH_1 型 CK 的分泌,减少 TH_2 型 CK 的表达,将有助于结核病的治疗。

痰结核菌检查是评价肺结核好转的金指标,经肺

癆宁治疗 1 个月和 3 个月后,痰菌阴转率较对照组差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示肺癆宁有加速痰菌阴转的作用。胸部病灶的变化也是评价肺结核好转的一项重要指标。治疗组应用肺癆宁后(1 个月后、3 个月后、6 个月后)病灶吸收率较对照组差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);6 个月后,治疗组病灶显吸率较对照组差异有显著性($P < 0.05$)。复治肺结核患者血清 IFN- γ 、IL-12 降低,应用肺癆宁治疗 1 个月后、3 个月后 IL-12 较对照组高,差异有显著性($P < 0.05$),治疗 3 个月后 IFN- γ 较对照组高,差异有显著性($P < 0.01$)。提示肺癆宁可增强 TH_1 反应,促进细胞因子 IFN- γ 、IL-12 释放。其中治疗 6 个月后痰菌阴转率,1 个月后病灶显吸率、临床症状改善有效率治疗组较对照组高,但差异无显著性($P > 0.05$),考虑与样本数不够大有关。

本研究显示,应用肺癆宁辅助治疗复治肺结核疗效满意,缩短了疗程,为该病开辟了应用中医中药治疗的新途径,值得进一步研究和推广应用。

参考文献

- 1 中国防癆协会. 2003 年全国学术会议纪要. 中国防癆杂志, 2004, 26 (1); 3.
- 2 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24 (2); 72~74.
- 3 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994; 3.
- 4 彭卫生, 王英年, 肖成志. 新编结核病学. 北京: 中国医药科技出版社, 1994; 434.
- 5 Johnson BJ, Estrada I, Shen Z, et al. Differential gene expression in response to adjunctive recombinant human interleukin 2 immunotherapy in multidrug-resistant tuberculosis patients. Infect Immun, 1998, 66 (6); 2426~2433.
- 6 Hartmann P, Plum G. Immunological defense mechanisms in tuberculosis and MAC-infection. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 34 (2); 147~152.
- 7 陈敬, 董德琼, 杨渝浩. 白细胞介素 12 对结核病患者 TH_1/TH_2 平衡的影响. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25 (7); 292~295.
- 8 Lamont AG, Adorini L. IL-12: A key cytokine in immune regulation. Immunol Today, 1996, 17 (5); 214~217.

欢迎邮购《动物本草》

由风湿病专家杨仓良等主编, 全国 50 多位医药专家参与撰写的我国第一部动物药本草专著——《动物本草》已由中医古籍出版社出版。该书 200 余万字, 收录动物药 1 700 余种, 单验方 2 万 多首, 重点突出临床应用。该书被称为收录品种最全、体例新, 有很高学术价值和一定实用性的一本好书。历代医家常将动物药称为“血肉有情之品”, 并认为有“愈顽疾起沉痾”之神奇功效。《动物本草》是杨仓良先生的又一力作, 是《毒药本草》的姊妹篇, 同《毒剧中药古今用》及《矿物本草》构成系列本草专著。前两书已连印 3 次, 并多次获奖, 欢迎邮购。《毒药本草》(书价: 78 元)、《现代中医临床疗效评价与进展》(书价: 38 元)、《动物本草》(书价: 120 元), 免收邮挂费, 量大优惠。地址: 宁夏银川市宁夏秦杨风湿病医院, 邮编: 750002, 联系人: 杨仓良。