

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.09.011

红鹤胶囊联合西药治疗耐药性肺结核 阴虚肺热络伤型 64 例临床观察

韩 健^{1,2}, 孙慧媛², 王辛秋¹, 孟闫燕², 闫 玥¹, 李友林^{1*}

(1. 中日友好医院, 国家中医药管理局重点研究室, 北京市朝阳区樱花东街 2 号, 100029; 2. 北京中医药大学)

摘要 目的 评价红鹤胶囊对耐药性肺结核 (MDR-TB) 阴虚肺热络伤型的临床疗效。方法 选取 MDR-TB 阴虚肺热络伤型患者 128 例, 随机分为治疗组和对照组各 64 例。对照组选用西医 3DL1OZA/18DL1OZ 化疗方案, 疗程为 12 个月。治疗组在对照组基础上加服红鹤胶囊 (处方的免煎颗粒), 每日 1 剂, 服用 6 个月。比较两组中医证候疗效、X 线疗效、痰菌转阴率、免疫学指标及不良反应。结果 两组中医证候疗效比较, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者 X 线疗效比较, 两组患者随治疗时间的增加, 病灶吸收率增加, 组内相邻时间点比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组治疗 6、9 个月比较, 治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。随治疗时间的增加, 两组患者痰菌转阴率升高, 组内相邻时间点比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 3、6、9、12 个月比较, 治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者 CD3⁺、CD4⁺、白细胞介素 17 治疗后较治疗前均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗后治疗组各指标均高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前后血、尿、便常规, 肾功能及心电图未见明显异常。两组患者丙氨酸氨基转移酶及胃肠道反应者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 红鹤胶囊治疗 MDR-TB 阴虚肺热络伤型可提高临床疗效, 安全性高。

关键词 耐药性肺结核; 红鹤胶囊; 珠儿参; 肺形草; 阴虚肺热络伤

全球每年有 300 万人死于结核病^[1]。我国活动性肺结核病人数约 450 万, 居世界第二位^[2]。抗结核药物可导致肝损害, 甚至肝坏死^[3], 耐药的发生是抗结核失败的主要原因之一。本病属中医“肺癆”范畴, 认为耐药性肺结核 (MDR-TB) 缘于感染“癆虫”后肺虚不能抗邪。本研究采用红鹤胶囊处方的免煎颗粒 (下文红鹤胶囊均为免煎颗粒) 联合西药治疗 MDR-TB 阴虚肺热络伤型, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中国防痨协会《耐药结核病化学治疗指南 (2009)》^[4]有关 MDR-TB 诊断标准。患者经痰或肺泡支气管盥洗液结核分枝杆菌培养阳性, 菌种鉴定除外非结核分枝杆菌, 至少同时对异烟肼 (INH) 和利福平 (RFP) 耐药者; 胸部

X 线见一侧或者两侧上中肺野有单个或多发的纤维后壁空洞, 空洞壁多超过 3 mm。

中医辨证标准参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[5]辨证为阴虚肺热络伤型。

1.2 纳入标准

符合西医诊断标准及中医辨证标准; X 线或 CT 胸部检查显示活动性病灶; 经过初治、复治或反复应用一线抗结核药物治疗半年后痰菌仍阳性者; 药敏试验至少对 INH、RFP 两种或两种以上的抗结核药物耐药者; 年龄 18 ~ 75 岁; 无严重心、肝、肾系统疾病及矽肺、糖尿病史; 近 2 个月未用过免疫抑制剂; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

妊娠、哺乳期妇女; 对本研究中任一药物过敏者。

1.4 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2014 年 6 月就诊于北京市东城区结核病防治所的 MDR-TB 阴虚肺热络伤型患者 128 例。采用随机数字表法分为治疗组和对照

基金项目: 国家科技重大专项 (2012ZX09103201-044)

* 通讯作者: canghaiyijian@163.com, 18710025321

组各 64 例。治疗组中男 30 例,女 34 例;年龄 21 ~ 70 岁,平均 (44.17 ± 9.62) 岁;病理分型:浸润型 28 例,慢性纤维空洞型 36 例;耐药类型^[8]:原发耐药 19 例,复治耐药 45 例;病程 4 个月 ~ 3 年,平均 (0.65 ± 1.27) 年。对照组中男 28 例,女 36 例;年龄 20 ~ 68 岁,平均 (46.35 ± 11.56) 岁;病理分型:浸润型 31 例,慢性纤维空洞型 33 例;耐药类型:原发耐药 17 例,复治耐药 47 例;病程 5 个月 ~ 3 年,平均 (0.59 ± 1.44) 年。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:根据以往用药史选择全身抗痨药物,化疗方案为 3DL1OZA/18DL1OZ^[9]。选用帕斯烟肼片 (简称 D,沈阳红旗制药有限公司生产,批号 1105012,每片 100 mg,每日 3 次,每次 3 片)、利福喷丁片 (简称 L,上海信宜万象药业股份有限公司生产,批号 55111001,每片 0.15 g,每周 1 次,每次 4 片)、可乐必妥片 (简称 O,第一三共制药北京有限公司生产,批号 0105A08,每片 0.5 g,每日 2 次,每次 1 片)、吡嗪酰胺片 (简称 Z,沈阳红旗制药有限公司生产,批号 1107010,每片 0.25 g,每日 2 次,每次 1 片)、丁胺卡那霉素片 (简称 A,江苏瑞年前进制药有限公司生产,批号 100822,每片 0.1 g,每日 2 次,每次 1 片),疗程为 12 个月。全程有专职医护人员通过电话随访进行督导,保证按时用药。

治疗组:在对照组化疗方案的基础上加服红鹤胶囊 (处方:珠儿参 15 g,肺形草 12 g,仙鹤草 9 g,红景天 6 g。由中日友好医院制剂中心制备免煎颗粒),每日 1 剂,早晚两次餐后温服。西药疗程为 12 个月,中药疗程为 6 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 X 线检查 分别于治疗前及治疗后 3、6、9、12 个月末检测。

2.2.2 痰菌阴转情况 采用痰抗酸染色方法^[8],于治疗 3、6、9、12 个月时判定阴转情况。治疗过程中每个月末复查 1 次,以连续 2 次痰菌阴性且不再复阳为阴转。

2.2.3 免疫检测 采用美国 Becton Dickinson 公司 FASCSaLibur 流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺。采用 ELISA 法^[8]检测细胞因子白细胞介素 17 (IL-17)。

分别于治疗前及疗程结束时抽取患者清晨空腹血检测。

2.2.4 中医证候积分 治疗前后记录中医证候积分^[8]。

2.2.5 安全性指标 分别于治疗前及治疗过程中每个月末检测血、尿、便常规,肝、肾功能,心电图。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 X 线疗效标准 参照中华医学会结核病学分会制定的《肺结核化疗法》^[10]。明显吸收:病灶吸收 ≥ 50%,且空洞闭合或消失;部分吸收:30% ≤ 病灶吸收 < 50%,空洞缩小 > 50%;无效:病灶吸收 < 30%,或病灶增大甚至出现新病灶。

2.3.2 中医证候疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]。治愈:积分减少 ≥ 90%;显效:积分减少 70% ~ 89%;有效:积分减少 30% ~ 69%;无效:积分减少 < 30%。

2.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计分析软件,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用方差分析。计数资料采用 χ^2 检验,满足正态性及方差齐性时,用 t 检验,不满足时用秩和检验,等级资料用 Wilcoxon 秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者中医证候疗效比较

表 1 示,两组中医证候疗效比较,治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组耐药性肺结核患者中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	64	32 (50.00)	14 (21.88)	16 (25.00)	2 (3.12)	62 (96.88)
对照组	64	20 (31.25)	15 (23.44)	21 (32.81)	8 (12.50)	56 (87.50)

3.2 两组患者 X 线疗效比较

表 2 示,随治疗时间的增加,两组患者病灶吸收率增加,组内相邻时间点比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组治疗 3、12 个月 X 线疗效组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);两组治疗 6、9 个月比较,治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后免疫指标比较

表 3 示,两组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、IL-17 较治疗前均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗后治疗组各指标均高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗后痰菌阴转率比较

表 4 示,随治疗时间的增加,两组患者痰菌转

表 2 两组耐药性肺结核患者不同时间 X 线疗效比较 例 (%)

组别	时间	例数	明显吸收	部分吸收	无效	总有效
治疗组	治疗 3 个月	64	6 (9.38)	26 (40.62)	32 (50.00)	32 (50.00)
	治疗 6 个月	64	25 (39.06)	30 (46.88)	9 (14.06)	55 (85.94)
	治疗 9 个月	64	29 (45.31)	31 (48.44)	4 (6.25)	60 (93.75)
	治疗 12 个月	64	31 (48.44)	32 (50.00)	1 (1.56)	63 (98.44)
对照组	治疗 3 个月	64	5 (7.81)	24 (37.50)	35 (54.69)	29 (45.31)
	治疗 6 个月	64	14 (21.87)	27 (42.19)	23 (35.94)	41 (64.06)
	治疗 9 个月	64	25 (39.06)	31 (48.44)	8 (12.50)	56 (87.50)
	治疗 12 个月	64	29 (45.31)	33 (51.56)	2 (3.13)	62 (96.87)

表 3 两组耐药性肺结核患者治疗前后免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	白细胞介素 17 (ng/L)
治疗组	治疗前	64	54.96 ± 6.21	26.08 ± 4.39	13.05 ± 6.90
	治疗后	64	70.01 ± 8.40 ^{*△}	46.19 ± 5.88 ^{**△}	26.36 ± 9.14 ^{**△}
对照组	治疗前	64	55.72 ± 4.88	25.25 ± 3.97	13.78 ± 7.22
	治疗后	64	61.39 ± 5.06 [*]	34.17 ± 4.23 [*]	20.54 ± 10.17 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 两组耐药性肺结核患者治疗后不同时间痰菌阴转情况比较 例 (%)

组别	时间	例数	转阴情况
治疗组	3 个月	64	28 (43.75)
	6 个月	64	39 (60.94)
	9 个月	64	45 (70.31)
	12 个月	64	62 (96.88)
对照组	3 个月	64	13 (20.31)
	6 个月	64	23 (35.94)
	9 个月	64	27 (42.19)
	12 个月	64	50 (78.13)

阴率增加, 组内相邻时间点比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗 3、6、9、12 个月比较, 治疗组优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 5 示, 两组患者治疗后中医证候积分均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 5 两组耐药性肺结核患者治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分
治疗组	治疗前	64	25.17 ± 3.02
	治疗后	64	5.58 ± 0.29 ^{**△}
对照组	治疗前	64	24.86 ± 2.13
	治疗后	64	13.15 ± 0.52 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.6 不良反应

两组患者治疗前后血、尿、便常规, 肾功能及

心电图未见明显异常。

丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高: 治疗组 4 例 (6.25%), 对照组 5 例 (7.81%); 胃肠道反应: 治疗组 8 例 (12.50%), 对照组 10 例 (15.63%)。两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。ALT 升高患者给予复方甘草酸苷注射液 120 mg (每支 40 mg, 西安利君制药有限公司, 批号 120116、130218) 加入葡萄糖注射液 250 ml 静脉点滴, 每日 1 次, 1 周为 1 个疗程, 经 1~2 个疗程治疗后 ALT 均降至正常。胃肠道反应患者口服奥美拉唑 (每片 10 mg, 阿斯利康制药有限公司, 批号 CK8038) 20 mg, 每日 2 次, 经 7~10 天治疗后胃肠道症状均有改善。上述治疗均未影响抗结核方案实施。

4 讨论

MDR-TB 分为原发耐药和复治耐药 (获得性耐药)。原发耐药是由耐药菌株直接传播引起, 复治耐药与不合理化疗方案、未规律服药、患者依从性差等因素有关。抗结核药多数有肝损害作用, 严重者可致肝坏死, 部分患者因此影响化疗, 导致耐药^[1]。化疗是 MDR-TB 首选方案, 与 INH、RFP 等化疗药物不同, 中药对结核分枝杆菌的作用是多靶点的, 不但可直接作用于病原菌, 同时具有调节全身状态、提高机体免疫力等作用^[2], 在减轻症状、缩短疗程、减少并发症、减轻抗痨药副作用等方面也很有优势^[3]。

MDR-TB 属中医“肺癆”范畴, 正气不足, 触

冒“癆虫”是肺癆的主要病因。MDR-TB 缘于感染“癆虫”后肺阴不足不能抗邪；肺阴受累，波及多脏，故病情发展或缠绵不愈。癆虫蚀肺，最易耗伤阴质，故补虚主要为滋阴。喻嘉言谓“按虚癆之症，阴虚者十常八九，阳虚者十之一二”，故滋阴往往贯穿于肺结核治疗的始终。李可认为 MDR-TB 尚与“伏气温病”有关^[4]。肺癆也与脾肾关系密切，初起肺阴亏虚，继之肺脾同病，气阴两伤，后期肺、脾、肾三脏俱亏，甚则肺虚不能佐心促进血脉运行，而致肺源性心脏病的发生。基于 MDR-TB 的病因病机特点，治疗应在杀虫的基础上，注重补益正气为基本大法。红鹤胶囊中珠儿参苦寒微甘，入肺、肝、胃经，养阴清肺、散瘀止血，主治阴虚咳嗽，癆伤吐血，热病烦渴，为君药。肺形草甘辛寒，助君药清热解毒，止咳止血；仙鹤草，苦涩收敛，兼有补虚强壮之功，与肺形草相须为用，共为臣药。红景天，归肺、心经，益气通脉平喘，既有襄助臣药之功，又有防止肺病传心之力。全方攻补兼施，杀癆虫而不伤正气，益气阴而不致留邪，除伏气而宁肺络，治已病而防传变。

现代药理研究发现，珠儿参总皂苷能够增强人体免疫功能，主要通过刺激自然杀伤细胞活性，促进白细胞介素 1、白细胞介素 2、白细胞介素 17 等免疫因子的产生而实现；其水提物具有明显的抗炎、镇痛作用；根茎甲醇提取物具有抗炎、抗真菌作用^[5]。张涛^[6]研究报道，肺形草主要有效成分为咕吨酮类、环烯醚萜类以及黄酮类化合物，其正丁醇和氯仿萃取物具有良好的抗 H5N1 病毒活性，与其所含的黄酮碳苷类化合物的抗病毒活性有关。仙鹤草所含黄酮类化合物有收敛止血的药理作用^[7]。红景天所含甾醇、酚性化合物具有抗缺氧、保护肺组织的作用^[8]。

本研究结果显示，治疗组与对照组比较：中医证候疗效，治疗 6、9 个月病灶吸收情况以及治疗 3、6、9、12 个月痰菌转阴率均有显著提高（ $P < 0.05$ ），表明在传统化疗基础上加用红鹤胶囊能够提高临床疗效。治疗后治疗组免疫指标显著改善，且优于对照组（ $P < 0.05$ ），表明红鹤胶囊能够改善 MDR-TB 患者免疫功能。不良反应组间无统计学差异，表明本制剂安全性好。

总之，红鹤胶囊治疗 MDR-TB 阴虚肺热络伤型在改善患者中医证候疗效、X 线病灶吸收率、痰菌转阴率等方面均有明显疗效，并能改善患者免疫

功能，且未增加不良反应。

参考文献

- [1] 王小美,刘光凌. 中医药治疗耐多药肺结核病研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(6): 1135-1137.
- [2] 陆城华,陆俊彦,耿佩华,等. 复方芩部丹方治疗气阴亏虚型耐多药肺结核 35 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2014, 55(21): 1826-1829.
- [3] 廖艳,孙奇,彭桂英,等. 慈菇对异烟肼和利福平致大鼠肝损伤的保护作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(7): 466-469.
- [4] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009) [J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(4): 181-198.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 2012: 31-32.
- [6] 叶任高,陆再英,谢毅,等. 内科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 39-56.
- [7] 何小珊,邓丽红,朱辉超,等. 空洞型耐多药肺结核患者耐药性分析及治疗方案探索 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(3): 1-3.
- [8] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断实验室检验规程 [M]. 北京: 中国教育文化出版社, 2006: 11-12.
- [9] 孙德军,王同华,仲伟香,等. 高通量 ELISA 法检测多种传染病的系统化标准化研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 25(21): 2978-2979.
- [10] 中华医学会结核病学分会. 肺结核化疗法 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1982, 6(2): 381-385.
- [11] 韩宏伟,田建荣. 药物性肝损害的病因及临床特点研究 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(19): 2730-2731.
- [12] 梁成员. 肺结核中西医的机理及治疗进展 [J]. 药物与人, 2014, 27(8): 37.
- [13] 张丽,瞿融. 中医药治疗耐多药肺结核研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(3): 244-246.
- [14] 肖燕. 肺结核从“后天之本”论治探讨 [J]. 中国医药指南, 2008, 6(24): 378-379.
- [15] 时晓磊,王加付,姚华,等. 珠子参化学成分分析 [J]. 高等学校化学学报, 2013, 34(2): 381-385.
- [16] 张涛. 肺形草抗 H5N1 禽流感活性成分研究 [J]. 北京: 北京工业大学, 2013: 97.
- [17] 费鲜明,陈艳,吴万飞. 仙鹤草水提物体外对血小板聚集凝血功能及血液流变学的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(1): 10-16.
- [18] 张卓一,吴立群,丁黎敏,等. 红景天苷对百草枯中毒大鼠肺组织 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(11): 1308-1312.

Clinical Observation on *Honghe Jiaonang* (红鹤胶囊) Combined with Western Medicine Treating 64 Cases of Multi-drug-resistant Tuberculosis of Yin Deficiency, Lung Heat and Collateral Injury Pattern

HAN Jian^{1,2}, SUN Huiyuan², WANG Xinqiu¹, MENG Yanyan², YAN Yue¹, LI Youlin¹

(1. China-Japan Friendship Hospital, Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical effect of *Honghe Jiaonang* on multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) of Yin deficiency, lung heat and collateral injury pattern. **Methods** Totally 128 patients of MDR-TB of Yin deficiency, lung heat and collateral injury type were randomly divided into treatment group and control group with 64 cases of each group. The control group was given western chemotherapy regimen, 3DL1OZA/18DL1OZ, for 12 months, the treatment group was given *Honghe Jiaonang* (Formula Concentrate-granules), one dose each day, for 6 months. Compare therapeutic effect of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and X-ray, sputum negative conversion rate, immunological indexes and adverse reactions. **Results** Comparing improvement in TCM syndrome, the treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). For the therapeutic effect of X-ray, focus absorption rate of both group increased with treating time going on. Difference of adjacent time point within each group was significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); after 6 and 9 months, indexes of treatment group were obviously better than that of control group ($P < 0.05$). Sputum negative conversion rate of both groups increased with treating time increasing. Difference of adjacent time point within group was significant ($P < 0.05$). When treating for 3, 6, 9 and 12 months, treatment group was superior to control group ($P < 0.05$). $CD3^+$, $CD4^+$ and interleukin-17 of both groups increased evidently after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). All indexes of the treatment group were superior to that of the control group ($P < 0.05$). Abnormality of blood, urine and stool routine, renal function and electrocardiogram was not found before and after treatment. Comparing alanine aminotransferase (ALT) and gastrointestinal reaction, there was no statistical significance between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Treating MDR-TB of Yin deficiency, lung heat and collateral injury type, *Honghe Jiaonang* could improve clinical effect and possess good safety. **Keywords** multi-drug-resistant tuberculosis; *Honghe Jiaonang*; Zhu'ershen (*Panacis Majoris Rhizoma*); feixingcao (Common Tripterospermum Herb); yin deficiency, lung heat and collateral injury

(收稿日期: 2014-11-19; 修回日期: 2015-01-03)

编辑: 叶 晨

读者·作者·编者

论文中图的应用

研究论著类稿件中图的应用十分广泛,与文字叙述相比,图能够更加形象、直观地表达结果。图的运用应遵从如下规则,做到科学、准确、合理、规范。

1. 应具备自明性和可读性,应按照在正文中出现的顺序用阿拉伯数字依序编号。
2. 应有图题,图题与图序置于图的下方。
3. 图中的符号、代码等标记应以最简练的文字作为图注附于图下。
4. 图序、图题、图例、图注及图形中出现的文字字号应小于正文字号。
5. 图中涉及数据应标明量的名称和单位,符号、缩略语等应与正文中所写一致,出现缩略语宜在图注中注明中文名称。
6. 统计图的类型应与资料性质匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。
7. 照片中使用的符号、箭头或字母应与背景有很好的对比度。
8. 中文期刊图题、图例及图内其他文字说明可以只使用中文,也可以中英文对照,但不应仅使用英文。