

中药对抗结核药物的减毒功效分析

王鹏程 周 敏 李尧坚*

杭州市红十字会医院, 浙江省杭州市环城东路 208 号, 310053

基金项目: 国家科技重大专项资助项目(2008ZX10005-010)

* 通讯作者: lfj0303@yahoo.com.cn, 13003661366

[摘要] 目的 观察中药对抗结核药物引起的毒副反应的影响。方法 将 120 例初治活动性肺结核患者随机分为中西药组和对照组各 60 例, 对照组采用正规西药化疗方案, 中西药组在此基础上辨证加用中药, 其中肺阴亏虚型加用滋阴润肺颗粒、阴虚火旺型加用肺泰胶囊、气阴两虚型加用双百口服液, 两组均连续治疗 6 个月, 观察治疗过程中两组患者出现的不良反应及肝功能损害情况。结果 中西药组出现不良反应 14 例, 对照组出现不良反应 20 例, 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。中西药组出现肝功能损害 9 例, 对照组出现肝功能损害 18 例, 两组出现肝功能损害情况比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 中药在缓解抗结核药的毒副反应尤其是肝功能损害方面有一定作用。

[关键词] 肺结核; 证型; 中药; 毒副反应

Analysis on the Attenuation Effect of Traditional Chinese Medicine on Anti-tuberculosis Drugs

WANG Pengcheng, ZHOU Min, LI Fujian

(Hangzhou Red Cross Hospital, Zhejiang Province, Hangzhou 310053)

ABSTRACT **Objective** To observe the attenuation effect of traditional Chinese medicine on the toxicity induced by anti-tuberculosis drugs. **Methods** Totally 120 patients with untreated active tuberculosis were randomized into a Chinese and western medicine group and a control group, with 60 in each. The control group was treated with regular chemotherapy of western medicine, in addition to which, the Chinese and Western medicine group was medicated with Chinese medicines based on syndrome differentiation, including that Ziyin Runfei Granule (Granule for replenishing yin and moistening the lung) was added for those with yin deficiency of the lung, Feitai Capsule (Capsule for curing the lung diseases) added for those with yin deficiency and flaring of fire, and Shuangbai Oral Fluid [Fluid containing Baihe (*Bulbus Lilii*) and Baibu (*Radix Stemonae*) for benefiting qi and yin] added for those with both qi and yin deficiency. The treatment for both groups lasted 6 months. The adverse reactions and the liver function damage in the two groups in the duration of treatment were observed. **Results** In the Chinese and western medicine group, there were 14 cases involved in the adverse reactions, and in the control group, there were 20 cases involved, the difference between the two groups was not significant ($P>0.05$). The liver function damage existed in 9 cases of the Chinese and western medicine group, while it existed in 18 cases of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Traditional Chinese medicine is effective in attenuating the toxicity of anti-tuberculosis drugs, especially in protecting the liver from damage.

Key Words tuberculosis; syndrome; traditional Chinese medicine; toxicity; adverse reactions

结核病是由结核分枝杆菌引起的一种严重危害人类健康的慢性传染病。我国 2000 年全年龄组结核感染率为 44.5%, 估算现有活动性肺结核患者 450 万^[1]。中医学对结核的认识和治疗有着悠久的历史, 历代中医学家也给我们留下了许多宝贵的经验。因此, 通过发挥中医、中药优势, 减轻抗结核药物的毒副反应, 显得尤为重要。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照《中国结核病防治规划实施工作指南》^[2]制定。中医诊断及辨证标准参照《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[3]、《中国现代百名中医临床家丛书·洪广祥》^[4]、《中医临床诊

疗术语·证候部分》^[5]制定。肺阴亏虚证: 主症: 干咳, 轻微盗汗, 手足心热; 次症: 痰中带血, 胸部隐痛, 口燥咽干, 咳声短促, 颧红, 皮肤干灼, 痰少黏稠; 舌红少津、脉细或细数。阴虚火旺证: 主症: 呛咳气急, 午后潮热, 盗汗; 次症: 时有咯血, 骨蒸, 五心烦热, 形体消瘦, 颧红, 口渴, 心烦, 失眠, 胸部掣痛, 痰少质黏或痰黄稠量多, 口燥咽干; 舌红而干, 苔薄黄或见剥苔, 脉细数。气阴两虚证: 主症: 气短声低, 午后潮热, 自汗与盗汗并见; 次症: 咳嗽无力, 痰少清稀, 畏风怕冷, 神疲乏力, 午后颧红, 纳呆, 面色_㿔白; 舌光淡, 边有齿痕, 脉细弱而数。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 符合西医肺结核诊断标准的初治继

发性肺结核;符合中医辨证标准;X线胸片证实肺内活动性结核病变;年龄 18~65 岁;肝肾功能正常,空腹血糖 $<6.0\text{ mmol/L}$;了解临床试验中可能出现的不良反应,同意参加试验并签署知情同意书。

排除标准:合并肝、肾、代谢、自身免疫性疾病,内分泌、血液、神经系统疾病,恶性肿瘤、长期服用免疫抑制剂等患者;妊娠或哺乳期妇女、精神病患者;慢性纤维空洞性改变者;同时参加其他临床试验者。

1.3 一般资料

选择杭州市红十字会医院 2010 年 1 月至 6 月门诊及住院患者 120 例。采用分层区组随机化设计方法,采用 SAS 软件 9.1.3,使用中央随机系统,用网络申请随机号码,实施随机分配。将 120 例患者随机分为中西药组和对照组各 60 例。中西药组中男 32 例,女 28 例;平均年龄 (33.14 ± 11.90) 岁;平均病程 (47.32 ± 15.60) 天。对照组中男 36 例,女 14 例;平均年龄 (30.27 ± 10.20) 岁;平均病程 (49.52 ± 13.20) 天。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

2.1.1 治疗方案 中西药组采用正规西药化疗方案,强化期的 2 个月用异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E),巩固期的 4 个月用异烟肼(H)和利福平(R),全程加用辨证中药;对照组仅采用上述西药化疗方案。

2.1.2 药物剂量 异烟肼片(辽宁倍奇药业有限公司,批号:1004031)每次 0.3g,每日 1 次。利福平胶囊(沈阳红旗药业有限公司,批号:0912061),体重 $<50\text{ kg}$ 者每次 0.45g,每日 1 次;体重 $>50\text{ kg}$ 者每次 0.6g,每日 1 次,均为早饭前口服。吡嗪酰胺片(沈阳红旗药业有限公司,批号:0911151)每次 0.5g,每日 3 次。乙胺丁醇片(沈阳红旗药业有限公司,批号:0909241)每次 0.75g,每日 1 次。

肺阴亏虚证:加滋阴润肺免煎颗粒(组成:麦冬、沙参、川贝母、百合、百部、桔梗、黄精、山药、白及等,10g/包,广东一方制药有限公司,批号:Q1009014、Q1001011)每次 1 包,每日 2 次。

阴虚火旺证:加肺泰胶囊(组成:黄芩、沙参、瓜蒌、太子参、百部、枇杷叶、川贝母、白及等,0.5g/粒,安徽省元康药业有限公司,批号:100502)每次 5 粒,每日 3 次。

气阴两虚证:加双百口服液(组成:百合、沙参、麦冬、生地黄、生晒参、地骨皮、川贝母、百部、白及

黄芪、山药、猫爪草等,10ml/支,吉林一正药业集团有限公司,批号:090901)每次 2 支,每日 3 次。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 安全性指标 ①观察治疗过程中出现的毒副反应,包括症状、体征等。②治疗前及治疗后每月检查 1 次血、尿常规,肝肾功能及空腹血糖。

2.2.2 肝损害程度诊断标准^[6] 肝功能异常:40U/L $<$ 丙氨酸氨基转移酶(ALT) $\leq$ 80U/L;轻度肝损害:80U/L $<$ ALT $\leq$ 120U/L,或 $2\times$ 正常值上限(ULN) $<$ 总胆红素(TBiL) $\leq$ 3 $\times$ ULN;中度肝损害:120U/L $<$ ALT $\leq$ 200U/L,或 $3\times$ ULN $<$ TBiL $\leq$ 5 $\times$ ULN;重度肝损害:肝酶明显增高(ALT $>$ 200U/L),或 TBiL $>$ 5 $\times$ ULN。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件处理,各组间数据分析采用卡方检验。

3 结果

120 例入组患者完成治疗者 99 例,脱落 21 例。其中对照组脱落 11 例,中西药组脱落 10 例。脱落原因及例数:①患者无法配合,不能按时复诊者 12 例,对照组 7 例,中西药组 5 例;②服药后出现肝功能严重损害,被迫停药者 5 例,对照组 4 例,中西药组 1 例;③服药后出现皮肤过敏,更改治疗方案者 2 例,对照组 1 例,中西药组 1 例;④痰培养结果示耐药,无法按原方案治疗者 2 例,均为对照组患者。

3.1 两组患者治疗过程中肝损害情况比较

中西药组出现肝功能损害 9 例,其中肝功能异常 5 例,轻度肝损害 2 例,中度肝损害 1 例,重度肝损害 1 例;对照组出现肝功能损害 18 例,其中肝功能异常 7 例,轻度肝损害 5 例,中度肝损害 2 例,重度肝损害 4 例。两组治疗过程中出现肝损害例数比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗过程中不良反应情况比较

中西药组出现不良反应 14 例,其中胃肠道反应 4 例,肾功能损害 3 例,白细胞减少 9 例,药物过敏 1 例;对照组出现不良反应 20 例,其中胃肠道反应 9 例,肾功能损害 9 例,白细胞减少 11 例,药物过敏 1 例。中西药组的毒副反应发生例数少于对照组,但两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

肺结核属中医学“肺癆”的范畴,是以咳嗽、咯血、潮热、盗汗等为主要临床表现的慢性消耗性疾病,病变主脏在肺,日久可以进一步影响到其他脏

器,其中与脾肾两脏的关系最为密切^[7],病性“主乎阴虚”。肺司治节之令,秉肃清之化,外可输精于皮毛,内可通调于三焦,肺气虚薄而无以有效的输精于卫外,外卫弱难以御邪,动辄受损。初起肺体受损,肺阴受耗,表现为肺阴亏损之候,继则肺肾同病,兼及心肝,而致阴虚火旺,或因肺脾同病,导致气阴两伤,后期肺脾肾三脏虚亏。由此可见,肺癆的产生不仅是“瘵虫”的感染,而是“瘵虫”与人体“气血虚弱”两种原因相互作用的结果,全身“气血虚弱”是发病的基础。同时,抗结核药物的毒副反应比较常见,容易引起胃肠道不良反应以及肝、肾功能的损害,各种毒副反应常导致患者不能坚持服药,久之则引起患者体质更加虚弱,抵抗力更加低下,成为久治不愈的重要原因之一。联合化学药物治疗已成为抗结核病的基本方案,而由此产生的毒副作用给结核病的治理带来新的挑战^[8]。因此,寻求一种新的药物治疗方案具有重要意义。

目前,国内大量的中医药研究在治疗肺结核方面取得了一些进展^[9-10]。本研究通过对中西药组和对照组患者的治疗和观察发现,两组患者服药后均出现不同程度的毒副反应,但中西药组出现肝损害例数明显少于对照组($P < 0.05$),分析原因如下:滋阴润肺颗粒是由麦冬、沙参、川贝母、百合、黄精、山药、百部、桔梗等药物组成,具有滋阴润肺的功效。脾属土,肺属金,脾为肺之母,“虚则补其母”,是以脾有生肺之能。在临床上,肺气虚衰的病证单补肺气往往难以获得理想的疗效,必须采用培土生金的方法治疗。如朱良春^[11]强调培土生金,用保肺丸治疗肺结核,屡屡效验。本方在滋阴润肺的同时,加入黄精、山药等补脾之药,正是此意。脾气旺盛,气血生化有源,脾输精微于全身脏腑经络,使之丰满、健壮,正气得以增强,抗御外邪的能力得以提高,此“邪”亦

包括药食之邪。故对服药后出现的毒副反应有一定抵御作用。肺泰胶囊与双百口服液均为上市药品,两者除了具有对症治疗的效果外,还可调节免疫功能。而肺结核的发生发展与患者免疫功能有很大的关系,结核病患者伴有免疫功能低下。治病的根本目的是调整人体阴阳的偏盛偏衰,以恢复和保持阴阳平衡。因而,免疫功能的增强,能使人体尽快恢复到“阴平阳秘,精神乃治”的生理状态,在缓解抗结核药毒副反应的同时,进一步提高疗效。

参考文献

- [1]马均. 结核病[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:594.
- [2]肖东楼,赵明刚,王宇. 中国结核病防治规划实施工作指南[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:22-29.
- [3]中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:14-16.
- [4]余靖. 中国现代百名中医临床家丛书·洪广祥[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:20-90.
- [5]国家技术监督局. 中医临床诊疗术语·证候部分[M]. 北京:中国标准出版社,1997:20-23.
- [6]肖东楼,马均,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,2009:14-15.
- [7]洪广祥. 肺癆辨治与用药经验[J]. 中医药通报,2008,7(3):6-8.
- [8]吴毓东,王玲. 抗结核中药的研究进展[J]. 医学综述,2007,13(6):475-477.
- [9]邓红霞,刘艳科,蒋之. 癆康汤治疗阴虚毒瘀型复治肺结核48例临床观察[J]. 中医杂志,2010,51(9):801-803.
- [10]李同霞,陈苏民,徐爱华,等. 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[J]. 中医杂志,2005,46(1):29-31.
- [11]邱志济,朱建平,马璇卿. 朱良春治疗肺结核及后遗症特色选析——著名老中医学家朱良春教授临床经验[J]. 辽宁中医杂志,2002,29(5):254-255.

(收稿日期:2011-07-26;修回日期:2011-08-19)

[编辑:崔京艳]

(上接第1917页)

弊端。后世医家用炮干姜炭治疗中焦虚寒出血证,也常利用炮干姜具有温中而不燥伤血分的这一特性。干姜生用,具有温肺胃阳气兼燥化寒湿之功效;而炮姜则具有温肺胃而不燥伤血液的特点,尤其适于阳虚失血或肺痿吐涎沫者。可见,干姜炮制之后,其温燥之性大减。

当然,经方中除上述三药外,大黄、芫花、地黄、麻黄等也因为炮制方法的不同,而药理作用或毒副作用有所改变。因此,研究经方必须重视研究经方中药物的不同炮制方法对量效关系的影响作用。

这也是提高经方临床疗效的重要一环。

参考文献

- [1]全小林,王跃生,傅延龄,等. 方药量效关系研究思路探讨[J]. 中医杂志,2010,51(11):965-967.
- [2]傅延龄,蔡坤坐,宋佳. 方药量效关系文献与理论研究思考[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(9):601-605,640.
- [3]吴强,陈子璿,胡月娟,等. 不同炮制方法的紫菀饮片祛痰作用的实验研究[J]. 上海中医药大学学报,2006,20(3):55-57.

(收稿日期:2011-08-14;修回日期:2011-09-20)

[编辑:李巍]