

部芩片联合西药治疗耐多药肺结核 17 例临床观察

尹良胜* 朱 敏 周 敏

浙江省中西医结合医院结核科, 浙江省杭州市下城区环城东路 208 号, 310003)

基金项目: 杭州市科学技术局研究项目(20080333Q24)

* 通讯作者: gaofangnet@yahoo.com.cn, (0571)56109769

[摘 要] 目的 观察部芩片治疗耐多药肺结核患者的临床疗效及机制。方法 将 52 例耐多药肺结核患者随机分为治疗组 17 例、微卡组 17 例、对照组 18 例, 分别给予西药基础治疗加部芩片、西药基础治疗加微卡注射液及西药基础治疗, 疗程 6 个月, 观察各组治疗后临床疗效, 并检测其治疗前、治疗后 2 个月、治疗后 6 个月白细胞介素 12(IL-12)、干扰素(IFN- γ)含量。结果 治疗后 2 个月治疗组、微卡组、对照组的有效率分别为 82.35%、52.94%和 41.18%, 治疗组有效率明显高于对照组($P < 0.05$), 微卡组和对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 6 个月治疗组、微卡组、对照组的有效率分别为 88.24%、82.35%和 70.59%, 与对照组比较, 治疗组和微卡组有效率均明显升高($P < 0.05$); 与治疗后 2 个月比较, 治疗后 6 个月微卡组和对照组有效率均明显升高($P < 0.05$), 但治疗组差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后 2 个月各组 IL-12 及 IFN- γ 含量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后 6 个月治疗组及微卡组 IL-12 含量明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 各组 IFN- γ 含量明显升高($P < 0.05$)。治疗后 6 个月治疗组和微卡组 IL-12 及 IFN- γ 含量明显高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 部芩片可以明显提高耐多药肺结核患者的临床疗效; 提高耐多药肺结核患者 IL-12 和 IFN- γ 含量, 达到治疗耐多药肺结核的作用。

[关键词] 部芩片; 耐多药肺结核; 白细胞介素 12; 干扰素

Clinical Observation on Buqin Tablet Combined with Western Medicine for 17 Cases of Multidrug-Resistant Tuberculosis

YIN Liangsheng, ZHU Min, ZHOU Min

(Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Province 310003)

ABSTRACT Objective To study the therapeutic effect of Buqin Tablet [Tablet of Baibu (*Radix Stemonae*) and Huangqin (*Radix Scutellariae*)] for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and its mechanism. **Methods** Fifty-two cases of MDR-TB were randomized into treatment group (17 cases), Vaccae group (17 case) and control group (18 cases). All groups were given anti-tuberculosis drugs. Buqin Tablet and Vaccae injection was added respectively in the treatment group and Vaccae group. The treatment lasted for 6 months. The therapeutic effect was observed and the contents of interleukin-12 (IL-12) and interferon- α (IFN- α) were detected before and after 2 months and 6 months of treatment. **Results** After 2 months, the effective rate of the treatment group, Vaccae group and control group was 82.35% (14/17), 52.94% (9/17) and 41.18% (7/17) respectively. The effective rate of the treatment group was superior to that of control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the Vaccae group and control group ($P > 0.05$). After 6 months, the effective rate of the treatment group, Vaccae group and control group was 88.24% (15/17), 82.35% (14/17) and 70.59% (12/17) respectively. Comparing with the control group, the effective rates of the treatment group and Vaccae group increased significantly ($P < 0.05$). The effective rates of the control group and Vaccae group increased significantly after 6 months of treatment as compared with those after 2 months of treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the treatment group between different treatment times ($P > 0.05$). After 2 months, the contents of IL-12 and IFN- α increased in the treatment group and Vaccae group without statistical significance ($P > 0.05$). After 6 months, the contents of IL-12 in all the groups increased significantly, especially in the treatment group and Vaccae group ($P < 0.01$). The contents of IFN- α increased significantly in all the groups ($P < 0.05$). Comparing with the control group, the contents of IL-12 and IFN- α increased in the treatment group and Vaccae group after 2 months of treatment, especially after 6 months of treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparing with the treatment group, the contents of IL-12 and IFN- α increased in the Vaccae group both after 2 months and 6 months of treatment without statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Buqin Tablet is effective for MDR-TB by increasing the contents of IL-12 and IFN- α .

Keywords Buqin Tablet [Tablet of Baibu (*Radix Stemonae*) and Huangqin (*Radix Scutellariae*)]; multidrug-resistant tuberculosis; interleukin-12; interferon

耐多药结核(MDR-TB)指结核分枝杆菌对一种以上的抗结核药物至少包括异烟肼、利福平耐药。调查表明^[1],我国结核分枝杆菌的耐药率高,与其他国家相比处于较高水平。由于耐药性,结核病仍是对人类威胁很大的一种疾病^[2-3]。目前西医治疗 MDR-TB 治愈率偏低,成为治疗的难点。本课题通过对部芩片治疗耐多药肺结核的临床研究,及其对耐多药肺结核患者免疫因子白细胞介素 12(IL-12)、干扰素(IFN- γ)含量的影响,探讨其可能的作用机理。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照文献^[4]标准:①符合结核病的诊断标准:2 次痰涂片抗酸杆菌(+)或 1 次痰涂片抗酸杆菌(+)加 1 次痰培养分枝杆菌(+);胸 X 线片或 CT 有肺结核特征病灶;②痰抗酸杆菌培养提示耐药,且至少对异烟肼和利福平同时耐药。

1.2 纳入标准

①符合以上诊断标准;②年龄 18~77 岁,非孕妇;③无严重心、肝、肾疾病及尘肺、糖尿病、精神病史,无 HIV、风湿病、类风湿病等影响免疫系统的病史;④近 2 个月未用过免疫抑制剂。

1.3 排除标准

①合并有肺外结核;②因不能配合检查、治疗或因肝肾功能异常、死亡等意外因素而中途退出者。

1.4 一般资料

选取 2008 年 4 月至 2010 年 4 月浙江省中西医结合医院结核科住院和门诊确诊的患者 52 例,男 24 例,女 28 例,年龄 22~77 岁,平均(50.31 $\pm$ 17.76)岁。根据随机数字表法分为治疗组、微卡组、对照组 3 组。治疗组 17 例,男 8 例,女 9 例;年龄 22~77 岁,平均(47.71 $\pm$ 12.39)岁;病程 0.9~20 年,平均(11.5 $\pm$ 0.76)年。微卡组 17 例,男 8 例,女 9 例;年龄 22~76 岁,平均(48.94 $\pm$ 16.32)岁;病程 1.2~18 年,平均(12.2 $\pm$ 0.78)年。对照组 18 例(治疗期间死亡 1 例)男 8 例,女 10 例,年龄 22~76 岁,平均(47.44 $\pm$ 16.84)岁;病程 0.8~23 年,平均(12.6 $\pm$ 0.69)年。各组患者性别、年龄、病程等基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

3 组抗结核治疗均按 WHO 治疗耐多药肺结核的 DOTS-Plus 策略^[4]根据药敏结果选用一、二线抗

结核治疗药物,一般强化期联合 5 种敏感药物,治疗时间 6 个月;巩固期联合 4 种敏感药物,治疗时间 18 个月,总疗程 24 个月,如 6Z AK V Th PAS/18Z V Th PAS 等方案(Z-吡嗪酰胺片,由江苏四环生物股份有限公司生产,批号:1109261;AK-丁胺卡那霉素注射液,由齐鲁制药有限公司生产,批号:1080012FA;V-左氧氟沙星片,由第一三共制药(北京)有限公司生产,批号:1102G15;Th-丙硫异烟胺片,由上海信谊药业有限公司生产,批号:110601;PAS-对氨基水杨酸, Jacobus Pharmaceutical Company, Inc(USA),批号:12526)。

对照组:单纯西药抗结核治疗。治疗组:在西药治疗的基础上加用部芩片(由百部、黄芩、丹参、山药等组成,比例 1:1:1.5:1.5,每片 0.5g,含生药 12.5g,浙江省中西医结合医院制剂室生产)每次 2 片,口服,每日 3 次。微卡组:在西药治疗的基础上加用微卡针(又名母牛分枝杆菌菌苗,每支 22.5 μ g,安徽龙科马生物制药有限公司,批号:20080613-2)每次 22.5 μ g,深部肌肉注射,每 15 日 1 次。3 组疗程均为 6 个月。

2.2 观察指标

①观察各组患者治疗前后咳嗽、咳痰等临床症状改善情况;②治疗过程中每月常规复查痰涂片(抗酸杆菌)、血常规、肝肾功能、血沉、尿常规等,拍摄 X 线胸片或胸部 CT 扫描等;③治疗前、治疗后 2 个月、治疗后 6 个月分别检测 IL-12(试剂盒由上海钰森生物技术有限公司提供,批号 2011316001)、IFN- γ (试剂盒上海钰森生物技术有限公司提供,批号 2011312002)的含量,采用酶联免疫吸附检测法,按照说明书操作。

2.3 疗效标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]有关标准。有效:症状改善,肺部病灶吸收,痰菌检查转阴;无效:症状及病灶无变化。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,定量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间定量资料比较采用方差分析,两两比较用 LSD 检验;定性资料比较运用 R $\times$ C 列联表资料 χ^2 检验的校正公式。

3 结果

3.1 各组患者临床疗效比较

治疗后 2 个月治疗组、微卡组、对照组的有效率分别为 82.35%(14/17 例)、52.94%(9/17 例)和

41.18%(7/17 例)。治疗组有效率明显优于对照组($P<0.05$),微卡组和对对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 6 个月治疗组、微卡组、对照组的有效率分别为 88.24%(15/17 例)、82.35%(14/17 例)和 70.59%(12/17 例),与对照组比较,治疗组和微卡组有效率明显为优($P<0.05$);与治疗组 2 个月比较,治疗后 6 个月微卡组和对对照组组内比较有效率均明显升高($P<0.05$),但治疗组差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 各组患者治疗前后 IL-12 和 IFN- γ 含量比较

表 1 示,与治疗前比较,治疗后 2 个月治疗组及微卡组 IL-12 及 IFN- γ 含量均升高,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后 6 个月治疗组及微卡组 IL-12 含量明显升高,差异均有统计学意义($P<0.01$),各组 IFN- γ 含量明显升高($P<0.05$)。与对照组比较,治疗后 2 个月治疗组及微卡组 IL-12 及 IFN- γ 含量高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 6 个月,治疗组和微卡组 IL-12 及 IFN- γ 含量明显高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 各组患者治疗前后 IL-12、
IFN- γ 水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	IL-12	IFN- γ
治疗组	治疗前	17	48.28 $\pm$ 9.35	35.56 $\pm$ 9.12
	治疗后 2 个月	17	54.62 $\pm$ 11.75	38.53 $\pm$ 9.72
	治疗后 6 个月	17	89.34 $\pm$ 18.93 $\Delta\Delta^*$	68.55 $\pm$ 10.32 Δ^*
微卡组	治疗前	17	50.25 $\pm$ 10.26	36.21 $\pm$ 10.25
	治疗后 2 个月	17	71.70 $\pm$ 16.22	50.12 $\pm$ 16.78
	治疗后 6 个月	17	92.10 $\pm$ 16.99 $\Delta\Delta^{**}$	75.65 $\pm$ 11.24 Δ^*
对照组	治疗前	17	48.39 $\pm$ 10.01	35.39 $\pm$ 8.04
	治疗后 2 个月	17	48.84 $\pm$ 10.33	37.39 $\pm$ 8.18
	治疗后 6 个月	17	62.06 $\pm$ 15.79	60.04 $\pm$ 10.54 Δ

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

4 讨论

结核分枝杆菌能诱导宿主产生细胞免疫,促使巨噬细胞活化,吞噬和杀死结核分枝杆菌。CD4 $^+$ T 细胞和 CD8 $^+$ T 细胞均参与抗结核感染。Vankayalapati 等^[6]研究发现 CD8 $^+$ T 细胞亚群抗结核免疫的机制之一是产生大量 INF- γ 。IL-12 可以诱导 T 淋巴细胞和 NK 细胞产生 IFN- γ ,促进 CD4 $^+$ T 和 CD8 $^+$ T 细胞的增殖,对结核分枝杆菌感染的小鼠产生保护效应^[7-8]。近年来研究表明,结核病患者体

内 IFN- γ 水平随着抗结核治疗的进行而发生变化^[9-10]。IFN- γ 可以激活单核巨噬细胞,促使巨噬细胞产生抗菌分子,杀灭结核分枝杆菌^[11-12]。

肺结核属于中医“肺癆”范畴,是慢性传染病,初期多见肺阴亏虚,继而出现肺肾阴虚、阴虚火旺或肺脾同病之气阴两虚,后期则肺脾肾俱亏,阴阳两虚,而阴虚贯穿整个病程。上海中医药大学附属龙华医院邵长荣教授早期的调查表明^[13],肺结核患者阴虚(尤其是肺阴虚)多见。另外,“久病必瘀”。故治疗主张抓住阴虚这个重点,在清肺解毒基础上,佐以行瘀活血,创研了“芩部丹”。研究表明,“芩部丹”治疗耐多药肺结核疗效显著^[14]。

部芩片是在“芩部丹”的基础上演化而成。邵长荣教授在 1970 年将组成“芩部丹”的黄芩、百部、丹参 3 药分别组成针剂进行穴位注射治疗复治肺结核的初步观察结果表明,3 药以百部针剂效果最佳^[15]。在临床实践中我们发现,耐药肺结核患者一般病程较长,属于肺癆的中后期,在阴虚肺热的基础上,大多伴有肺脾气虚,甚至阴阳两虚。因此治疗以滋阴清热解暑为主,辅以活血行瘀,如果佐以益气养阴之剂则效果更佳。部芩片由百部、黄芩、丹参、山药等组成,百部润肺止咳,擅治阴虚肺癆咳嗽,为方中主药;辅以黄芩清热解暑,山药健脾补肺、益胃补肾,佐以丹参活血祛瘀,诸药合用,共奏益气养阴、清热解暑、活血行瘀功效,临床运用疗效确切。

本研究结果表明,部芩片改善耐多药肺结核患者咳嗽、咳痰等症状,显著提高耐多药肺结核患者的临床治愈率,同时明显提高耐多药肺结核患者血液中 IL-12 和 IFN- γ 的含量,提高患者机体的免疫力,增强吞噬细胞对结核分枝杆菌的吞噬能力,达到治疗耐多药肺结核的作用,其疗效和微卡相近,配合化疗药物有明显的协同作用。

参考文献

- [1]刘宇红,姜广路,赵立平,等.第四次全国结核病流行病学抽样调查——结核分枝杆菌耐药性分析与评价[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(4):224-227.
- [2]Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Emergence of mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs——worldwide,2000-2004 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2006,55 (11):301-305
- [3]Aziz MA, Wright A. The World Health Organization/ In-

- ternational Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for Anti-tuberculosis Drug Resistance; A model for other infectious diseases[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(Suppl 4): S258—S262.
- [4] 马珂, 朱莉贞, 潘毓萱. 结核病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 547—554.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 22—23.
- [6] Vankayalapati R, Klucar P, Wizel B, et al. NK cells regulate CD8⁺ T cell effector function in response to an intracellular pathogen[J]. J Immunol, 2004, 172(1): 130—137.
- [7] Rhoades ER, Cooper AM, Orme IM. Chemokine response in mice infected with Mycobacterium tuberculosis[J]. Infect Immun, 1995, 63(10): 3871—3877.
- [8] 王琪, 王磊, 张威. 白细胞介素 12 对结核分支杆菌感染小鼠的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2003, 24(4): 361—362.
- [9] Turner J, Corrah T, Sabbally S, et al. A longitudinal study of in vitro IFN- γ production and cytotoxic T cell responses of tuberculosis patients in the gambia[J]. Tuber Lung Dis, 2000, 80(3): 161—169.
- [10] 项杰, 章晓联, 席淑红, 等. 结核病人血清 IL-17、TNF- α 、IFN- γ 的检测及其免疫学意义[J]. 数理医药学杂志, 2009, 22(2): 149—151.
- [11] Millington KA, Innes JA, Hackforth S, et al. Dynamic relationship between IFN- γ and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load[J]. J Immunol, 2007, 178(8): 5217—5226.
- [12] Mansouri D, Adimi P, Mirsaedi M, et al. Inherited disorders of the IL-12-IFN- γ axis in patients with disseminated BCG infection[J]. Eur J Pediatr, 2005, 164(12): 753—757.
- [13] 邵长荣. 肺结核病辨证论治的探讨[J]. 中医文献杂志, 1996, (4): 27—29.
- [14] 邵长荣, 屠光英, 屠伯言, 等. 中医药治疗对抗痨药物产生耐药性后的空洞型肺结核的疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 1965, (9): 4—9.
- [15] 邵长荣, 戚志成, 马济人. 百部针剂穴位注射复治肺结核[J]. 中成药研究, 1981, (8): 26—27.
- (收稿日期: 2011-06-24; 修回日期: 2011-11-30)
- [编辑: 叶 晨]

全国第七届“中西医结合治疗肝病高级专修班”通知

由中华中医药学会继续教育部、中医杂志社、北京东方中医药培训中心主办, 河北中医肝病医院协办的“全国第七届中西医结合治疗肝病高级专修班”定于 2012 年 9 月 14 日—17 日在河北中医肝病医院举办。本期高级专修班的办学宗旨是: 浓缩中西医结合治疗肝病理论与实践精华, 突出临床实用经验, 使学员开阔视野, 在短期内获得该领域内名老中医诊治经验以及最新的肝病研究治疗动态。本次专修班将邀请国内知名肝病专家教授重点传授自己在临床工作中的治疗经验及行之有效的中医传统专方、验方, 并将介绍治疗肝病中药研究进展方向等。凡参加本期专修班学习者可获国家级教育学分(I 类学分 12 分)。现将有关事项通知如下:

一、日期安排: 9 月 14 日(星期五) 全天报到, 9 月 15 日—16 日 专家讲座及交流, 9 月 17 日 返程。

二、培训地点: 河北省石家庄市河北中医肝病医院。

三、交通路线: 1. 石家庄火车站售票厅外停车场有河北中医肝病医院班车(每天 10 趟)免费接送, 接站电话: 0311—88786114。2. 石家庄火车站乘 31 路公共汽车至正定汽车站换 4 路公交车到河北中医肝病医院下车; 或石家庄博物馆乘 130 路公共汽车到河北中医肝病医院站下车。3. 石家庄京石高速公路正定出口处下车至河北中医肝病医院。4. 乘飞机者从石家庄机场乘民航班车或出租汽车到河北中医肝病医院(该院位于机场与石家庄市中心之间的京石高速公路正定出口处)。

四、收费标准: 980 元(包括学费、资料费、国家级医学继续教育学分证书费、工作餐费等), 旅游费及住宿费自理。金星假日大酒店(四星级)140 元/人。

五、咨询电话: 0311—88788272, 88787701, 13091000293, E-mail: zygbby@126.com

六、联系人: 刘素敏、张涵