

• 临床研究 •

中药联合化疗治疗初治继发性肺结核 701 例临床观察

周建民 王胜圣* 田 洋 周 杰 王晓岩 蔡鸿彦 董 芳 刘媚松
孙良梅 朴铁花 回 春 宋智冰 郝 毅 王璟琦 李玉春 邱 婧
王春兰 张彦峰 王 丽 冯 潇 席中原 朱玉洁 王 芳 王 玉

吉林省中医药科学院, 吉林省长春市工农大路 1745 号, 130021

基金项目: 国家科技重大专项资助项目(2008ZX10005-010)

* 通讯作者: wang19711218@sina.com, 13904317608

[摘要] 目的 评价中药联合化疗方案对初治继发性肺结核的疗效及安全性。方法 将 1402 例来源于全国 13 家医院的初治继发性肺结核患者随机分为试验组和对照组各 701 例, 对照组采用 2HREZ/4HR 化疗方案治疗, 试验组在化疗方案的基础上肺阴虚证加滋阴润肺免煎颗粒, 阴虚火旺证加肺泰胶囊, 气阴两虚证加双百口服液, 两组疗程为 6 个月, 观察两组痰涂片转阴率、肺部病灶和空洞 X 线疗效、中医证候疗效及毒副作用发生情况。结果 治疗后 1 个月, 两组患者痰菌涂片阴性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 试验组优于对照组; 试验组肺部病灶 X 线疗效明显吸收及吸收与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 两组患者空洞闭合率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者 3 种中医证型愈显率比较差异均有统计学意义($P < 0.01$), 试验组优于对照组; 两组阴虚火旺证总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。两组肝功能异常、白细胞减少及胃肠道不良反应比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 试验组少于对照组。结论 中西医结合治疗方案治疗初治继发性肺结核临床疗效显著, 安全可靠。

[关键词] 继发性肺结核; 中西医结合疗法; 肺阴虚证; 阴虚火旺证; 气阴两虚证

Initial Combo Therapy of Chinese Medicine and Chemotherapy for 701 Cases of Secondary Pulmonary Tuberculosis

ZHOU Jianmin, WANG Shengsheng, TIAN Yang, ZHOU Jie, WANG Xiaoyan, CAI Hongyan, DONG Fang, LIU Meisong, SUN Liangmei, PIAO Tiehua, HUI Chun, SONG Zhibing, HAO Yi, WANG Jingqi, LI Yuchun, QIU Jing, WANG Chunlan, ZHANG Yanfeng, WANG Li, FENG Xiao, XI Zhongyuan, ZHU Yujie, WANG Fang, WANG Yu

(Jilin Provincial Academy of Chinese Medical Sciences, Jilin Province 130021)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Chinese medicine combined with chemotherapy in the initial treatment for secondary pulmonary tuberculosis (TB). **Methods** Totally 1402 cases of secondary pulmonary TB from 13 domestic agencies were randomized into the trial group and control group, with 701 in each. All patients were treated with 2HREZ/4HR chemotherapy program. The trial group was added with Chinese medicine according to the patterns: patients with lung yin deficiency pattern were given Ziyin Runfei Particles (yin-enriching lung-moistening particles), patients with yin deficiency fire effulgence pattern were given Feitai Capsule and patients with qi-yin deficiency pattern were given Shuangbai Oral Liquid. The sputum smear, blood and liver function were detected monthly. The chest X-ray was reviewed and TCM patterns were scored bimonthly. The treatment course lasted for 6 months. The sputum smear-negative rate, lung shadows absorption, cavity closure, TCM pattern efficacy and side reactions were observed in both groups. **Results** The sputum smear-negative rate in the trial group was superior to that in the control group after 1-month treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in the sputum smear-negative rate after 2-month, 3-month, 4-month, 5-month and 6-month treatment ($P > 0.05$). The obvious absorption and absorption in the trial group was superior to that in the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference between groups in the cavity closure ($P > 0.05$). The markedly effective rate of patients with three patterns in the treatment group was superior to that in the control group ($P < 0.01$). There was a significant difference between groups in the total effective rate of patients with yin deficiency fire effulgence pattern ($P < 0.01$). There was no significant difference between groups in the total effective rate of patients with other two patterns ($P > 0.05$). There was a significant difference between groups in the abnormal liver function ($P < 0.05$), leukopenia ($P < 0.05$), and gastrointestinal adverse reactions ($P < 0.01$) in the trial group and control group respectively, and less side reaction occurred in the trial group.

Conclusion Integrative medicine therapy is effective and safe in the initial treatment for secondary pulmonary TB.

Keywords secondary tuberculosis; integrative medicine therapy; lung-yin deficiency; yin deficiency with fire effulgence; qi-yin deficiency

目前我国结核患者数居全球第二,且耐药患者居于高耐药之列^[1],肺结核病的高发病率和耐药性给患者带来了极大的痛苦,因此,解决化疗药物毒副作用和耐药性这一世界难题十分必要^[2]。继发性肺结核是肺结核中的一个主要类型,可出现以增殖病变、浸润病变、干酪样病变或以空洞为主等多种病理改变。我们采用中药联合化疗方案治疗 701 例初治继发性肺结核病患者,现报道如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准与中医辨证标准

西医诊断标准参照《中国结核病防治规划实施工作指南》^[3],有下列情况之一者为初治肺结核:①从未因结核病应用过抗结核药物治疗的患者;②正进行标准化疗方案规律用药未达疗程者;③不规则化疗而未满 1 个月者。

中医辨证标准:参照文献^[4-6]相关标准。①肺阴虚证:主症:干咳,盗汗,手足心热;次症:痰中带血丝或血点,胸部隐隐作痛,口燥咽干,咳声短促,咯少量黏痰,颧红,皮肤干灼;舌红少津,脉细或细数。②阴虚火旺证:主症:呛咳气急,午后潮热,盗汗;次症:时时咯血、色鲜红,骨蒸,五心烦热,形体消瘦,颧红,口渴,心烦,失眠,胸胁掣痛,痰少质黏或痰黄稠量多,口燥咽干;舌红而干,苔薄黄或兼见剥苔,脉细数。③气阴两虚证:主症:气短声低,午后潮热,自汗与盗汗并见;次症:咯痰清稀或痰中夹血、血色淡红,咳嗽无力,畏风怕冷,神疲乏力,颧红,纳呆,面色_㿅白;舌光淡,边有齿印,脉细弱而数。以上主症必备,次症兼具 2 项以上,结合舌象、脉象即可诊断。

1.2 纳入标准

①符合西医初治继发性肺结核诊断标准(涂阴:涂阳为 1:1);②符合中医肺阴虚、阴虚火旺、气阴两虚证辨证标准;③入选病例均已胸片证实肺内有活动性结核病变;④年龄 18~65 岁;⑤肝、肾功能正常,空腹血糖 $<6.0\text{ mmol/L}$;⑥签署知情同意书。

1.3 排除标准

①过敏体质或对方案中任何一种药物有过敏史者;②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;③妊娠或哺乳期妇女、精神病患者等;④慢性纤维空洞性改变者;⑤同时参加其他临床研究者。

1.4 一般资料

收集全国 13 家医院(成都中医药大学附属医院、长春市传染病医院、成都市结核病防治院、中国人民解放军第三〇九医院、四川大学华西医院、浙江省中西医结合医院、深圳市第三人民医院、上海中医药大学附属曙光医院曹路分院、西安市结核病胸部肿瘤医院、浙江省丽水市中医院、绍兴市第六人民医院、台州市立医院、吉林省结核病医院)2009 年 12 月至 2011 年 2 月的门诊患者 1402 例,采用分层区组随机化设计方法分为试验组和对照组。试验组 701 例,男 485 例,女 216 例;年龄 18~65 岁,平均 (33.46 ± 13.05) 岁;病程 1~365 天,平均 (50.60 ± 60.49) 天;肺阴虚证 340 例,阴虚火旺证 189 例,气阴两虚证 172 例。对照组 701 例,男 473 例,女 228 例;年龄 18~65 岁,平均 (34.12 ± 13.44) 岁;病程 1~360 天,平均 (46.27 ± 56.51) 天;肺阴虚证 354 例,阴虚火旺证 195 例,气阴两虚证 124 例。两组患者年龄、性别、病程等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方案

试验组采用 2HRZE/4HR 化疗方案^[3],分别加中药辨证治疗。

化疗药(均为沈阳红旗制药有限公司生产):异烟肼(H):(国药准字:H21022350)每次 0.3g,每日 1 次顿服;利福平(R):(国药准字:H21021905)体重 $<60\text{ kg}$ 者,每次 0.45g;体重 $\geq 60\text{ kg}$ 者,每次 0.6g,每日 1 次空腹顿服,如有不良反应可分 2 或 3 次服用;吡嗪酰胺(Z):(国药准字 H21022354)每次 1.5g,每日 1 次顿服;乙胺丁醇(E):(国药准字:H21022349)体重 $<67\text{ kg}$ 者,每次 0.75g;体重 $\geq 67\text{ kg}$ 者,每次 1.0g。

中药:肺阴虚证加滋阴润肺免煎颗粒(组成:麦冬 10g,北沙参 10g,桔梗 10g,川贝母 6g,百合 10g,百部 10g,山药 10g,白及 10g,黄精 15g。广东一方制药有限公司生产,批号:Q0910005),每袋 20g,每次 1/2 袋,每日 2 次口服;阴虚火旺证加肺

泰胶囊(由苦荚菜、黄芩、北沙参、瓜蒌、太子参、百部、枇杷叶、川贝母、白及组成,安徽天康药业有限公司生产,国药准字:Z20040134),每粒 0.5g,每次 5 粒,每日 3 次,口服;气阴两虚证加双百口服液(由百合、百部、南沙参、麦冬、生地黄、人参、地骨皮、川贝母、白及、炙黄芪、山药、猫爪草组成,吉林一正药业集团有限公司,国药准字:B20020363),每瓶 10ml,每次 20ml,每日 3 次,口服。

对照组仅采用 2HRZE/4HR 化疗方案。

两组疗程均为 6 个月。

2.2 观察指标及方法

于治疗前及治疗后 1、2、3、4、5、6 个月进行痰菌涂片,观察转阴率;X 线疗效及中医证候疗效判定;毒副作用:包括血常规、肝功能、肾功能、胃肠道不良反应等。

2.3 疗效评定标准

2.3.1 中医证候疗效标准 参照文献[7]有关标准。改善率=(治疗前总积分-治疗后总积分/治疗前总积分)×100%。治愈:临床症状、体征消失或基本消失,改善率≥90%;显效:临床症状、体征明显改善,改善率 70%~89%;有效:临床症状、体征均有好转,改善率 30%~69%;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,改善率<30%。

2.3.2 X 线疗效标准 参照文献[8]有关标准:①病灶:明显吸收:病变吸收≥1/2 原病灶;吸收:病变吸收<1/2 原病灶;无改变:病变无明显变化;恶化:病变扩大或播散。②空洞:闭合:包括瘢痕愈合和阻塞愈合或消失;缩小:空洞直径缩小 1/2 及以上者;不变:病变空洞直径缩小不足 1/2 者;增大:空洞直径增大 1/2 及以上者。

2.3.3 肝功能损害标准 参照文献[9]标准将不良反应划分肝功能异常、轻度肝损害、中度肝损害、重度肝损害。

2.4 统计学方法

采用 SAS 9.1.3 软件进行统计学分析,组间采用 *t* 检验和秩和检验方法。

3 结果

3.1 两组患者痰菌涂片结果比较

表 1 示,治疗前两组痰菌涂片结果比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1 个月,两组痰菌涂片阴性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),试验组优于对照组;治疗后 2、3、4、5、6 个月两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 两组患者 X 线疗效比较

表 2 示,病灶 X 线疗效比较,两组患者明显吸收及吸收比较差异有统计学意义($P<0.01$),试验组优于对照组。

空洞 X 线疗效比较:试验组出现空洞 174 例,闭合 114 例,占 65.52%,缩小 39 例,占 22.41%,不变 21 例,占 12.07%,无增大病例。对照组出现空洞 145 例,闭合 89 例,占 61.38%,缩小 32 例,占 22.07%,不变 22 例,占 15.17%,增大 2 例,占 1.38%;试验组闭合率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后不同时间痰菌涂片结果比较[例(%)]

组别	时间	例数	阳性	阴性
试验组	治疗前	701	351(50.07)	350(49.93)
	治疗后 1 个月	314	65(20.70)	249(79.30)
	治疗后 2 个月	307	44(14.33)	263(85.67)
	治疗后 3 个月	303	15(4.95)	288(95.05)
	治疗后 4 个月	296	7(2.36)	289(97.64)
	治疗后 5 个月	286	1(0.35)	285(99.65)
	治疗后 6 个月	301	1(0.33)	300(99.67)
对照组	治疗前	700	349(49.86)	351(50.14)
	治疗后 1 个月	311	90(28.94)	221(71.06)
	治疗后 2 个月	306	52(16.99)	254(83.01)
	治疗后 3 个月	296	18(6.08)	278(93.92)
	治疗后 4 个月	288	13(4.51)	275(95.49)
	治疗后 5 个月	277	2(0.72)	275(99.28)
	治疗后 6 个月	291	6(2.06)	285(97.94)

注:治疗后 1~6 个月痰菌涂片阳性患者每月复查均有脱落病例

表 2 两组患者肺部病灶的 X 线疗效比较[例(%)]

组别	例数	明显吸收	吸收	无改变	恶化
试验组	604	494(81.79)	103(17.05)	6(0.99)	1(0.17)
对照组	591	379(64.13)	193(32.66)	16(2.70)	3(0.51)

注:两组均有脱落病例

3.3 两组患者中医证候疗效比较

表 3 示,两组 3 种中医证型愈显率比较差异均有统计学意义($P<0.01$),试验组优于对照组。两组阴虚火旺证总有效率比较差异有统计学意义($P<0.01$),其余两个证型比较差异无统计学意义($P>0.05$)。病例脱落原因:①因疗程长,患者居住地变动;②无法耐受化疗药物不良反应。

3.4 毒副作用

3.4.1 两组患者肝功能损害情况比较 表 4 示,两组肝功能损害情况比较差异有统计学意义($P<0.05$),试验组少于对照组。

表 3 两组患者中医证候疗效比较[例(%)]

组别	证候	例数	治愈	显效	有效	无效	愈显	总有效
试验组	肺阴虚证	294	270(91.84)	16(5.44)	4(1.36)	4(1.36)	286(97.28)*	290(98.64)
	阴虚火旺证	163	144(88.34)	9(5.52)	6(3.68)	4(2.46)	153(93.87)*	159(97.54)
	气阴两虚证	147	131(89.12)	11(7.48)	4(2.72)	1(0.68)	142(96.60)*	146(99.32)
对照组	肺阴虚证	300	226(75.33)	42(14.00)	23(7.67)	9(3.00)	268(89.33)	291(97.00)
	阴虚火旺证	167	101(60.48)	28(16.77)	18(10.78)	20(11.97)	129(77.25)	147(88.03)
	气阴两虚证	124	81(65.32)	28(22.58)	9(7.26)	6(4.84)	109(87.90)	118(95.16)

注:两组均有脱落病例

表 4 两组患者肝功能损害情况比较[例(%)]

组别	例数	正常	异常	轻度 肝损害	中度 肝损害	重度 肝损害
试验组	701	684(97.57)	15(2.14)	2(0.29)	0	0
对照组	701	666(95.01)	30(4.28)	3(0.43)	1(0.14)	1(0.14)

3.4.2 其他毒副反应 试验组出现白细胞减少 26 例,占 3.71%,对照组 50 例,占 7.13%;试验组出现胃肠道不良反应 31 例,占 4.42%,对照组 157 例,占 22.40%。两组比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),试验组均少于对照组。

4 讨论

肺结核属于中医“肺癆”范畴,本病病位在肺,《证治汇补》曰:“虽分五脏见证,然统于肺”。病变过程中,累及脾肾、心肝,甚至传五脏,在病理本质方面以阴虚为主,《丹溪心法》曰:“癆瘵主乎阴虚”。阴虚进一步发展,虚火内灼,炼液成痰,而成阴虚火旺^[10],日久肺病及脾,脾为肺之母,肺虚耗夺脾气以自养则脾亦虚,脾虚不能养肺,则肺亦虚,终致肺脾两虚,治疗上以补虚杀虫为主要治则,再根据具体证型进行辨证论治。在本研究中,试验组的肺阴虚证加用滋阴润肺免煎颗粒,具有滋阴润肺的作用,主要针对肺癆初期以阴虚为主,肺失滋养,兼有虚热的证候,方中百部亦有杀虫的作用,共奏补虚杀虫之功;阴虚火旺证加用肺泰胶囊,具有清热化痰,润肺杀虫的作用,本方滋阴清热降火,针对肺虚阴伤,虚火内灼的病机,起到很好的治疗作用;气阴两虚证加双百口服液,具有养阴润肺,益气健脾的作用,方中百部、百合为君药,养阴润肺止咳,南沙参、麦冬、生地黄、人参、炙黄芪、山药相配共奏益肺健脾,气阴双补之功。肺结核多与免疫力低下有关,本方扶助正气,增强机体免疫功能。

临床试验结果表明,中西医结合治疗初治继发性肺结核方案能够提高痰菌转阴率、促进肺部阴影吸收,改善临床症状,减轻化疗药物的毒副作用,中西药配合应用,既有西药强有力的杀菌作用,又有中

药调整机体功能,从而增强对西医化疗药物的耐受性,缓解西药“全程联合”化疗模式的毒副反应,充分体现中医整体调整、扶正祛邪、标本同治的特色,因此本方案中西医优势互补,应用前景广泛。

参考文献

- [1]楚云萍,殷玲丽,吕英,等.107 例耐药结核病人的菌型和临床分析[J].临床肺科杂志,2011,16(1):127.
- [2]董芳,王胜圣,周杰,等.中医药防治肺结核的优势及发展趋势[J].中医临床研究,2011,3(12):113-114.
- [3]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.
- [4]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.
- [5]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.
- [6]国家技术监督局.中医临床诊疗术语证候部分[S].北京:中国标准出版社,1997:20-23.
- [7]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:392.
- [8]中华医学会.临床诊疗指南——结核病分册[M].北京:人民卫生出版社,2004:86.
- [9]肖东楼,马珂,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.
- [10]周建民,王胜圣,周杰,等.肺结核中医证候的古文献研究[J].长春中医药大学学报,2010,26(1):41-42.

(收稿日期:2013-02-22;修回日期:2013-03-22)

[编辑:叶晨]

香港注册中医学会第六届执行委员会 选举结果公告

香港注册中医学会第六届执行委员会按照会章要求,选举工作已圆满结束,结果公告如下:

会长:陈永光博士

副会长:朱恩博士 黄贤樟医师 颜培增医师

莫飞智博士 谢文贤医师 张美伦医师

林家荣医师 周叔英医师

香港注册中医学会选举委员会

主席:陈抗生

副主席:何宗声 陈兰英

2013-05-25