

清火栀麦片联合重组人白介素-2 治疗慢性期布鲁氏菌病患者 48 例疗效观察

古玉茹 石栓柱 陈脩然 刘颖翰 孔素花 温占平 冯敬国

(河北省张家口市传染病医院传染一科, 张家口, 075000)

摘要 目的:观察清火栀麦片联合重组人白介素-2 治疗慢性期布病的临床疗效。方法:90 例慢性期布病患者随机分成 2 组,其中对照组 42 例,给予利福平 0.6 g,1 次/d;多西环素 0.1 g,2 次/d;6 周为 1 个疗程。观察组 48 例,在对照组的基础上加用重组人白介素-240 万 IU,皮下注射,3 次/周,6 周为 1 个疗程,同时加用清火栀麦片,4 粒/次,3 次/d,治疗 6 周后观察治疗效果。结果:观察组患者近期治愈率为 37.5%,基本治愈率为 33.3%,好转率为 20.8%,无效率为 8.4%;而对照组患者近期治愈率为 21.3%,基本治愈率为 16.7%,好转率为 19.5%,无效率为 42.5%,前者疗效明显好于后者,2 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者在治疗前,检测的血清 IL-1 β 、IL-6、5-HT 及 TNF- α 含量比较,差异无统计学意义,而组间治疗后比较,观察组明显低于对照组, $P < 0.05$,观察组疗效比对照组好。结论:清火栀麦片联合重组人白介素-2 治疗慢性期布病患者具有较好的临床疗效,值得推广。

关键词 慢性布鲁氏菌病;重组人白介素-2;清火栀麦片;疗效

Clinical Efficacy of Qinghuo Zhimai Pill Combined Recombinant Human Interleukin-2 in 48 Cases of Chronic Brucellosis

Gu Yuru, Shi Shuanzhu, Chen Xiaoran, Liu Yinghan, Kong Suhua, Wen Zhanping, Feng Jingguo

(The First Department of Infectious Diseases, Zhangjiakou Infectious Disease Hospital, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Qinghuo Zhimai Pill combined recombinant human interleukin-2 in the treatment of chronic brucellosis. **Methods:** Total 90 cases of patients with chronic brucellosis were randomly divided into two groups. The 42 cases in the control group were given rifampicin 0.6 g, once a day, doxycycline 0.1 g, twice a day for 6 weeks. On the basis of the control group's treatment, the 48 cases in the control group were given recombinant human interleukin-2 400 000 IU for subcutaneous injection three times a week, six weeks for a course, and also Qinghuo Zhimai Pill, 4 pills for 3 times each day. After 6 weeks of treatment, therapeutic effects were observed. **Results:** The curative rate of the observation group was 37.5%, basic curative rate was 33.3%, improvement rate was 20.8%, ineffective rate 8.4%; while for the control group, the curative rate was 21.3%, the basic curative rate was 16.7%, improvement rate 19.5%, 42.5% was ineffective, the observation group's results were significantly better than latter ($P < 0.05$). There were no significant differences on IL-1 β , IL-6, 5-HT and TNF- α levels between the two groups before the treatment, but after the treatment, there were significant differences($P < 0.05$).

Conclusion: Qinghuo Zhimai Pill combined recombinant human interleukin-2 therapy has clear clinical efficacy in patients with chronic brucellosis, which is worthy of promotion.

Key Words Chronic brucellosis; Recombinant human interleukin-2; Qinghuo Zhimai Pill; Efficacy

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.08.033

布鲁氏菌病,简称为布病,作为一种流行性传染病,是全身性传染病,病因就是由布鲁氏菌感染所致,是人畜共患疾病的一类,目前随着经济日益发展,该病的患病率日益增加,已经严重危及患者和居民健康生活,给广大居民及群众带来巨大困扰的,该症可累及全身多脏器与组织,临床症状复杂,反复发作,经久不衰,并且有许多并发症和后遗症,对患者健康及生活质量具有较大危害^[1]。以往,对于布鲁氏菌病的治疗,我们都采用西医疗法,比如抗生素等

等。西医治疗疗效快,见效快,但西药,特别是抗生素,有一定的不良反应,比如说,听力损伤和耐药性等,并且,西药治标不治本^[2]。因此,近几年有研究推出了中西医结合治疗的疗法。研究显示^[3-5],慢性期布病患者存在着细胞免疫功能不足及相关 TH1 细胞因子表达低下,而某些外源性 TH1 细胞因子的补充可以增强机体的细胞免疫功能,促进体内布病菌的清除。本文使用中西医结合治疗慢性期布病患者 48 例,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2014 年 6 月至 2015 年 10 月收治的 90 例慢性布鲁氏菌病患者入组本研究,随机分成 2 组,其中观察组 48 例,对照组 42 例;观察组中男 28 例,女 20 例,年龄 41~65 岁,平均年龄(51.6±12.8)岁,病程 7~14 个月,平均病程(8.8±4.2)个月;对照组中男 26 例,女 16 例,年龄 43~67 岁,平均年龄(52.3±14.2)岁,病程 6~15 个月,平均病程(8.3±5.1)个月。2 组患者在性别、年龄和病程等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者处于慢性期,患者表现为不同程度的发热、肌肉关节痛、腰痛、头痛、乏力、多汗等,具体包括 24 例患者伴有慢性发热,50 例患者有慢性肌肉关节痛,30 例患者伴有腰痛,22 例患者头痛,55 例患者乏力,44 例患者汗多,5 例患者睾丸痛。

1.2 纳入和排除标准 布鲁氏菌病的诊断依据 2012 年中华人民共和国卫生部颁布的布鲁氏菌病诊疗指南(试行)^[6],参照国家卫生部制定的布鲁氏菌病诊断标准(WS269-2007)确诊^[7-8],即有明确的流行病学接触史,有不同程度临床表现,布鲁氏菌病试管凝集试验(SAT)滴度为 1:100++及以上,且病程在 6 个月以上诊断为慢性期布鲁氏菌病,另外,病程 1 年以上者 SAT 滴度为 1:50++亦可诊断为慢性布鲁氏菌病。排除伤寒、副伤寒、结核、风湿、类风湿、疟疾、霍乱、自身免疫性疾病、恶性肿瘤及布氏菌病活疫苗预防接种等情况^[9-10]。2 组患者在性别、年龄、病程、受教育程度方面的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般情况比较

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程
观察组	24/24	54.3±4.6	8.3±5.1
对照组	20/22	56.6±5.8	8.1±2.1
χ^2	3.24	3.19	3.25
P	0.050	0.190	0.750

1.3 实验检测与疗效判定

1.3.1 布鲁氏菌病试管凝集试验方法^[11] 采用中国疾病预防控制中心布鲁氏菌病实验室提供的布鲁氏菌病试管凝集试验专用抗原试剂,严格按照说明书操作。

1.3.2 疗效判定标准 采用李福兴等^[12]制定的近期疗效判定标准,同时参考根据《布鲁氏菌病诊疗指南》^[13-14]中相关标准进行判定:治愈:1)体温恢复正常,其他临床症状,体征消失,临床症状及体征疾病消失,体温及相关指标基本恢复;2)体

力和劳动能力恢复,临床症状及体征明显改善,各项指标明显好转;3)原有布鲁氏菌培养阳性者,应 2 次(间隔半个月至 1 个月)细菌培养转阴。临床实验室检查各脏器功能均正常(布鲁氏菌病血清学反应不一定转为阴性)。基本治愈:1)体温恢复正常,其他主要临床症状和体征消失;2)体力和劳动能力基本恢复;3)原布鲁氏菌培养阳性者,2 次细菌培养转阴。好转:上述 3 项指标达到两项者,或一、二项指标比治疗前有好转。无效:1)治疗前后无显著变化或无变化;2)治疗后有短期症状改善,但停药 2 周又复发者,临床症状及体征无变化甚至加重。同时观察 2 组患者并发症发生情况,作对比分析^[15-16]。

1.4 治疗方法 对照组患者给予利福平 0.6 g,1 次/d;多西环素 0.1 g,2 次/d;6 周为 1 个疗程。观察组采取中西医结合治疗方案,即患者在对照组的基础上加用重组人白介素-2(北京双鹭药业有限公司生产,国药准字:S20040020)40 万 IU,皮下注射,3 次/周,6 周为 1 个疗程。同时口服清火栀麦片(苏州升江制药厂生产,zz99898422 赣卫药准字 1997-H048002 号),4 粒/次,3 次/d,连续治疗 6 周。治疗 6 周后,评估 2 组患者的疗效及炎症反应指标。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理,其中计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组慢性布鲁氏菌病患者近期治疗效果 观察组患者 48 例治疗 6 周后,近期治愈 18 例(37.5%),基本治愈 16 例(33.3%),好转 10 例(20.8%),无效 4 例(8.4%);42 例对照组患者治疗 6 周后近期治愈 9 例(21.3%),基本治愈 7 例(16.7%),好转 8 例(19.5%),无效 18 例(42.5%)。观察组患者疗效明显好于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈(%)	基本治愈(%)	好转(%)	无效(%)
观察组	48	18(37.5)*	16(33.3)*	10(20.8)	4(8.4)*
对照组	42	9(21.3)	7(16.7)	8(19.5)	18(42.5)
χ^2		5.196	5.221	1.028	32.014
P		0.014	0.013	0.624	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 2 组患者血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 含量比较 2 组患者在治疗前,检测的血清 IL-1 β 、IL-6、5-HT 及 TNF- α 含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),

表 3 2 组患者血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 含量比较

组别	对照组 (n = 42)		观察组 (n = 48)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-1β	29.4 ± 5.01	15.3 ± 5.20	28.8 ± 7.32	10.3 ± 2.88
IL-6	9 152.2 ± 240.33	7 102.8 ± 233.14	9 100.9 ± 157.23	5 090.8 ± 129.38
TNF-α	152.2 ± 40.33	102.8 ± 33.38	157.9 ± 57.23	90.8 ± 29.38
5-HT	1 500.07 ± 63.20	1 590.32 ± 58.87	1 499.77 ± 100.20	1 722.32 ± 104.39

而组间治疗后比较,观察组明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组疗效比对照组好。见表 3。

2.3 使用重组人白介素-2 不良反应 观察使用重组人白介素-2 的 48 例患者中有 10 例出现注射部位皮下硬结、红肿及疼痛现象,热敷后自行消退;3 例患者出现轻度恶心、头晕及低热表现,稍后自行恢复;无明显寒战、高热及低血压等严重不良反应发生。

3 讨论

布鲁氏菌是一种革兰氏阴性,兼性胞内寄生菌。机体清除布鲁氏菌病菌主要依赖于 TH1 细胞免疫功能,TH1 细胞免疫相关细胞因子 TNF-α、IFN-γ 及 IL-12 等在清除布病菌过程中发挥重要作用。研究显示^[17],机体清除布病菌的 TH1 细胞免疫功能存在基因多态性,感染病菌后产生 TNF-α、IFN-γ 水平高的 TH1 细胞免疫功能强大患者可以迅速清除细菌而痊愈,临床多表现为急性感染过程,预后较好,而产生 TNF-α、IFN-γ 水平低的个体则难以清除病菌,迁延不愈,表现为长期慢性感染,预后不佳^[18]。因此,除了抗生素治疗外,机体的 TH1 细胞免疫功能状态在布病菌的清除中至关重要。国内外多项研究显示,慢性期布病患者存在免疫抑制现象及 TH1 相关细胞因子的不足,IL-2 和猪苓类药物可以改善这种现象,使免疫抑制恢复正常水平^[1,8,9],这在慢性布病的治疗中具有重要意义。

布鲁氏菌病发病机制十分复杂,且细菌毒素影响作用可控制性较低,临床治疗工作开展难度较大^[2]。布病有分为急性期和慢性期 2 种,其中,如果是急性发病,我们容易发现,其病症也较为典型,最复杂的是慢性布病,其临床表现不典型,且发病威猛,危害极大,对患者的影响也较大,临床上较难攻克,因此,本研究只针对慢性布鲁氏菌病患者。慢性期布病患者的治疗是临床难点^[3]。IL-2 是 TH1 细胞因子家族的重要成员,其主要生物学功能是促进 T 细胞的增殖与分化,此外,IL-2 也能促进 B 细胞增殖、分化和分泌抗体,活化 NK 细胞、LAK 细胞和

CTL 细胞,激活巨噬细胞释放 IFN-γ,增强其杀灭布病菌的作用。由于 IL-2 具有广泛的免疫学功能,目前在肿瘤、感染性疾病的治疗中具有重要作用^[19]。此外,在中医理论中,急性布鲁氏菌病属于外感病范畴,中医学虽无此病名记载,但就有关症状来看,相当于中医的“热痹”“历节”^[19],合并着热性内里,中医理论上将其归为痹症与虚损范畴。中医治疗该病常用化浊药物,常常利用益气养阴药物治疗为主,如黄芪、党参及山药等^[5]。邪毒留伏是慢性布病的主因,慢性布病的病理机制应是虚实夹杂,布氏菌病总以不规则发热为特征,邪毒贯穿其发生发展的始终。急性期失治、误治,或迁延日久,邪毒留伏,其热虽由高转低,由急转缓,转为慢性期的低热盗汗,郁热头痛,关节红肿发热。该病在中医学术语为邪毒,因此,治病就需要去火消毒,我们选择了清火栀麦片,正好是清热解毒、养阴生津、解渴去火,由表及里。因此,瘀毒痹阻,余热留伏,阴虚化火所形成的热毒瘀血及血脉痹滞的综合反应。因此,用中医辨证法治疗,不仅可以治标又治本,减低不良反应风险,同时,减少西药不良反应,起效持久。

本研究使用清火栀麦片联合重组人白介素-2 治疗慢性期布病患者可以明显提高疗效,改善患者预后,较单纯使用抗生素患者有更好的转归,值得临床应用。另外,清火栀麦片联合重组人白介素-2 方法临床使用安全,耐受性好,无明显不良反应发生。

参考文献

[1] Giambartolomei GH, Delpino MV, Cahanovich ME, et al. Diminished production of T helper 1 cytokines correlates with T cell unresponsiveness to Brucella cytoplasmic proteins in chronic human brucellosis [J]. J Infect Dis, 2002, 186 (2) : 252-259.

[2] Sathiyaseelan J, Goenka R, Parent M, et al. Treatment of Brucella-susceptible mice with IL-12 increases primary and secondary immunity [J]. Cell Immunol, 2006, 243 (1) : 1-9.

[3] Wyckoff JH, Howland JL, Scott CM, et al. Recombinant bovine interleukin 2 enhances immunity and protection induced by Brucella abortus vaccines in cattle [J]. Vet Microbiol, 2005, 111 (1/2) : 77-87.

[4] Vitry MA, Hanot MD, De Trez C, et al. Humoral immunity and CD4⁺ Th1 cells are both necessary for a fully protective immune response

- upon secondary infection with *Brucella melitensis* [J]. *J Immunol*, 2014, 192(8):3740-3752.
- [5] O Mesneer, K Riesenber, N Biliar, et al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infections and out-break of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 3(3):198-199.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南[S]. 传染病信息, 2012, 25(6):323-359.
- [7] Davoudi S, Amirzargar AA, Hajiabdolbaghi M, et al. Th-1 cytokines gene polymorphism in human brucellosis [J]. *Int J Immunogenet*, 2006, 33(5):355-359.
- [8] Skendros P, Boura P, Chrisagis D, et al. Diminished percentage of CD4⁺ T-lymphocytes expressing interleukine-2 receptor alpha in chronic brucellosis [J]. *J Infect*, 2007, 54(2):192-197.
- [9] Zhang J, Gao B, Cun C, et al. Immunosuppression in murine brucellosis [J]. *Chin Med Sci J*, 1993, 8(3):134-138.
- [10] Moustafa D, Garg VK, Jain N, et al. Immunization of mice with gamma-irradiated *Brucella neotomae* and its recombinant strains induces protection against virulent *B. abortus*, *B. melitensis*, and *B. suis* challenge [J]. *Vaccine*, 2011, 29(4):784-794.
- [11] 古力菲亚敏. 胸腺肽联合氧氟沙星治疗布鲁氏菌病的临床效果 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(10):107-108.
- [12] 高辉, 张风英, 张雪纯, 等. 中西医结合治疗布鲁氏菌病疗效观察 [J]. 疾病预防控制通报, 2012, 38(5):90-91.
- [13] 彭斯格玛. 蒙西医结合治疗布鲁氏菌病 1264 例 [J]. 中国民族医药杂志, 2012, 18(1):26-27.
- [14] 陈玉启, 孙丽华. 抗菌药与丹参、黄芪注射液治疗布鲁氏菌病 85 例疗效观察 [J]. 中国社区医师:医学专业, 2012, 14(17):227.
- [15] 高辉, 张雪纯, 祖拉古丽, 等. 布鲁氏菌病 426 例临床证候与中西医结合治疗分析 [J]. 环球中医药, 2012, 5(6):461-462.
- [16] Cloeckert A, Jacques I, Grilló MJ, et al. Development and evaluation as vaccines in mice of *Brucella melitensis* Rev. 1 single and double deletion mutants of the bp26 and omp31 genes coding for antigens of diagnostic significance in ovine brucellosis [J]. *Vaccine*, 2004, 22(21/22):2827-2835.
- [17] Fernandez-Prada CM, Zelazowska EB, Nikolich M, et al. Interactions between *Brucella melitensis* and human phagocytes: bacterial surface O-Polysaccharide inhibits phagocytosis, bacterial killing, and subsequent host cell apoptosis [J]. *Infect Immun*, 2003, 71(4):2110-2119.
- [18] Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6(10):e1865.
- [19] Leclercq S, Harms JS, Rosinha GM, et al. Induction of ath1-type of immune response but not protective immunity by intramuscular DNA immunisation with *Brucella abortus* GroEL heat-shock gene [J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2002, 16(6):461-462.

(2016-06-30 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1512 页)

- [7] Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia: results from the german competence network CAPNETZ [J]. *Respir Med*, 2014, 108(11):1696-1705.
- [8] Liu B, Yin Q, Chen Y X, et al. Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department [J]. *Respiratory Medicine*, 2014, 108(8):1204-1213.
- [9] Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2014, 58(7):918-924.
- [10] Sligl W I, Asadi L, Eurich D T, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Critical Care Medicine*, 2014, 42(2):420-432.
- [11] Wunderink R G, Waterer G W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia [J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(6):543-551.
- [12] Terraneo S, Polverino E, Cilloniz C, et al. Severity and outcomes of community acquired pneumonia in asthmatic patients [J]. *Respir Med*, 2014, 108(11):1713-1722.
- [13] Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review [J]. *Respir Med*, 2014, 108(11):1569-1580.
- [14] Richard G Wunderink, Grant W Waterer. Community-Acquired Pneumonia Reply [J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(6):543-551.
- [15] Cavallazzi R, Wiemken T, Arnold F W, et al. Outcomes in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit [J]. *Respiratory Medicine*, 2015, 109(6):743-750.
- [16] 张连国, 滕国杰, 周玉涛. 疏风解毒胶囊治疗老年社区获得性肺炎患者的疗效评价 [J]. 中国医药导刊, 2014(12):1471-1472.
- [17] 郭倩, 田成旺, 朱月信, 等. HPLC 法同时测定疏风解毒胶囊中 7 种活性成分 [J]. 中草药, 2015, 46(8):1174-1177.
- [18] 黄娟, 刘家昌. 疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 5(6):810-811.
- [19] 陶振钢, 高静炎, 薛明明, 等. 疏风解毒胶囊对于内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型中 MAPK/NF-κB 通路的抑制作用 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3):911-915.
- [20] 李颖, 贾明月, 张静, 等. 疏风解毒胶囊治疗社区获得性肺炎临床疗效及对抗生素使用时间的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6):2239-2242.
- [21] 张亚平, 陶振刚, 宋振举, 等. 疏风解毒胶囊对小鼠病毒性心肌炎模型的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(1):110-113.

(2015-08-20 收稿 责任编辑:张文婷)