

加味葶苈大枣泻肺汤对肺结核免疫调节及临床疗效研究

张军国¹ 王新宏² 万月强² 王丽萍² 孙 燕³

(1 陕西省结核病防治院药剂科, 西安, 710100; 2 陕西省结核病防治院内二科, 西安, 710100; 3 陕西省人民医院肾脏内科, 西安, 710068)

摘要 目的:观察加味葶苈大枣泻肺汤在提高肺结核患者临床疗效及其免疫力方面的效果和作用机制。方法:选取 2015 年 8 月至 2016 年 1 月陕西省结核病防治院收治的 90 例肺结核患者,随机分成对照组和观察组,每组 45 例。对照组采取 2HRZE/4HR 方案进行抗结核治疗,同时给予保护胃黏膜、保肝的药物以及支持治疗 10 d,观察组在对照组治疗的基础上加用加味葶苈大枣泻肺汤,2 次/d,水煎,取汁 100 mL,早晚分次鼻饲,2 组均 10 d 为 1 个疗程,1 个疗程后观察 2 组治疗的临床疗效、各免疫因子评分、药物不良反应、临床受益情况分析以及血浆 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平变化等情况。结果:1) 治疗后观察组有效率 86.67%,对照组有效率 68.89%,2 组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);2) 2 组患者治疗前各免疫功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 15 d 后,观察组各免疫功能均较治疗前稍提高,但对照组较治疗前无变化,差异有统计学意义($P < 0.05$);3) 2 组患者治疗过程中均出现不同程度的不良反应,比如可表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、白细胞、血小板和血红蛋白减少等,对照组出现 1 例(2.22%),观察组 2 例(4.44%),观察组不良反应与对照组比,差异无统计学意义($P > 0.05$),与葡萄糖注射液相比,该药不会增加患者用药不良反应($P > 0.05$)。观察组 KPS 和体重变化的稳定率和改善例数明显高于对照组($P < 0.05$);4) 2 组患者治疗前血浆 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 15 d 后,上述指标均较治疗前下降,但观察组下降更明显。结论:加味葶苈大枣泻肺汤可明显改善肺结核患者抗结核治疗后的免疫力,效果显著,同时可提高其临床疗效,且不良反应及药物不良反应并不升高,值得临床推广应用。

关键词 加味葶苈大枣泻肺汤;肺结核;T 淋巴细胞亚群;疗效

Clinical Efficacy of Supplemented Pepperweed and Jujube Lung-Draining Decoction on Tuberculosis Patients and Regulation of T-lymphocyte Subsets

Zhang Junguo¹, Wang Xinhong¹, Wan Yueqiang¹, Wang Liping¹, Sun Yan²

(1 Shaanxi Provincial Tuberculosis Control Institute, Xi'an 710100, China; 2 Shaanxi People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract Objective: To observe the effect of the Supplemented Pepperweed and Jujube Lung-Draining Decoction in the treatment of tuberculosis, and to discuss the regulating effect of T-lymphocyte subsets. **Methods:** A total of 90 non-small cell lung cancer who were admitted to our department from August 2015-January 2016, was randomly divided into control group and observation group, 45 cases each. The control group were given 2HRZE / 4HR anti-TB treatment, and support medicine to protect the gastric mucosa and liver for 10 days. The observation group were treated based on the Supplemented Pepperweed and Jujube Lung-Draining Decoction, 100 mL per time, twice a day, by nasal feeding at morning and evening. After 10 days' treatment, the clinical efficacy, all immune factors score, adverse reactions, clinical benefit and plasma IL-2, IL-6, IL-10 and TNF- α level changes were detected. **Results:** After treatment, the effective rate of observation group was 86.67%, the control group 68.89%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Before treatment, the immune function of the two groups had no statistically significant difference ($P > 0.05$), after 15 days' treatment, the immunized kinetic energy of the observation group slightly improve but the treatment did not show the result, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); During the treatment, adverse reactions such as abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting, and reduced white blood cells, platelets, hemoglobin happened, the control group had 1 case (2.22%), but observation group 2 cases (4.44%), the difference was not statistically significant, and the decoction would not increase side effects ($P > 0.05$). The observation group had higher stability rate than another group in KPS and body weight changes ($P < 0.05$); Before treatment, the comparison of two groups in plasma IL-2, IL-6, IL-10 and TNF- α level was no different ($P > 0.05$). But after 15 days' treatment, the index decreased, but the observation group decreased more significantly. **Conclusion:** Supplemented Pepperweed and Jujube Lung-Draining Decoction can significantly improve the tuberculosis patients' radiotherapy and chemotherapy immunity, with significant effect, and less adverse reactions and side effects, which is worth of clinical promotion.

Key Words Supplemented Pepperweed and Jujube Lung-Draining Decoction; Tuberculosis, T lymphocyte subsets; Clinical efficacy

中图分类号:R256. 17 文献标识码:A doi:10. 3969/j. issn. 1673 - 7202. 2016. 09. 020

肺结核[Pulmonary Tuberculosis (Tubercle Bacillus), TB]是由结核分支杆菌侵犯肺部引起的慢性、特异性感染性传染病,它的主要病变表现为:结核结节、干酪样坏死、空洞形成等等,临床表现一般有:午后低热、盗汗、乏力、消瘦、咳嗽、咳痰甚至咯血等。随着生活水平的提高和科学技术水平的发达,肺结核仍然是本世纪严重危害人类健康的主要传染病之一,不仅仅是全球重点关注的公共卫生和社会问题,也是我国重点监控的主要传染病之一^[1]。该病存在诸多危害,患者不停咳嗽甚至咯血,降低患者生活质量,和远期预后,不仅给患者的生活和工作带来诸多不便,而且对其家庭和社会带来沉重经济负担和精神压力^[2]。作为最常见和严重的传染病之一,肺结核在我国患病率呈直线上升趋势,已达到 56%。根据我国第五次结核病统计学研究所在 2010 年进行全国的传染病调查报道,估算我国人群中的活动性肺结核有大约 298 万人,其中具有传染力的有 113 万,根据此发展趋势预计到 2025 年结核病仍会是全球重大传染病之一^[3]。因此,尽快找到控制结核病发展的治疗方式迫在眉睫,我们试图找到一种疗效显著、不良反应少的治疗方式,以期达到控制传染性,加快痰菌阴转,降低耐药率的目的^[4-7]。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2016 年 1 月陕西省结核病防治院收治的 90 例肺结核患者,其中,男 45 例,女 45 例,年龄 45 ~ 75 岁,平均年龄 (49.8 ± 7.4) 岁,平均住院天数 7 ~ 15 d,平均 (10.0 ± 2.3) d。将 90 例患者随机分成对照组和观察组,每组 45 例。2 组患者在性别、年龄、病程、受教育程度和肺癌分型方面的比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般情况的比较

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	住院天数 (d)
观察组	24/21	50.3 ± 4.6	10.9 ± 1.8
对照组	24/21	48.6 ± 5.8	10.3 ± 2.5
χ^2	3.14	3.11	3.18
P	0.050	0.190	0.750

1.2 诊断标准 所有患者符合以下标准:西医标准参照《临床结核病学》中关于肺结核的诊断标准^[8]。

中医诊断参照《肺癆综合诊疗学》中有关“肺癆”的证型标准,即症候为:低热、午后多发,盗汗,咳嗽伴咳痰,痰量多,呈白黏痰状,尚易咳出,胸闷,心悸,气喘,可听到明显痰鸣音,食量少,胃口不佳,腹胀,乏力,注意力不集中,困乏,大便黏稠,未成形,面色枯黄,舌苔白弱,色淡,有齿印,脉滑而缓^[4]。

1.3 纳入标准 1) 均符合上述诊断并单盲原则;2) 初治肺结核患者;3) 符合伦理委员会准则并医患双方知情同意,签署书面资料;4) 无过敏史及非过敏体质。

1.4 排除标准 1) 心力衰竭、呼吸衰竭、肾功能不全、肝性脑病、血液系统疾病等严重心、脑、肾、肺、肝等重要器官器质性疾病或患有糖尿病者;2) 使用过抗结核治疗者;3) 精神失常、错乱或智力低下,无法沟通者;4) 妊娠或者哺乳期妇女;5) 已经出现并发症者;6) 不愿配合,依从性差者。

1.5 治疗方法 1) 对照组:均采取 2HRZE/4HR 方案进行抗结核治疗,具体用药为异烟肼 0.3 g/次,利福平 0.45 g/次,吡嗪酰胺 1.5 g/次,乙胺丁醇 0.75 g/次,均 1 次/d,同时口服泼尼松 30 mg/d,1 周后递减,同时给予保护胃黏膜、保肝的药物以及支持治疗。2) 观察组:在对照组治疗的基础上加用加味葶苈大枣泻肺汤。组成:葶苈子 15 g、大枣 12 g、桃仁 15 g、红花 10 g、乳香 8 g、没药 10 g、赤芍 15 g、陈皮 12 g、三七粉 8 g。服法:2 次/d,水煎,取汁 100 mL,早晚分 2 次鼻饲。中药汤剂由苏州南方中西医结合医院中药制剂室提供。2 组均 10 d 为 1 个疗程,1 个疗程后观察疗效。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效判定标准 临床痊愈即连续 3 个月每个月复查 3 次,每次均为痰菌阴性,且 X 线片表现病灶完全吸收,空洞闭合;显效即连续 3 个月每个月复查 3 次,痰菌阳性次数不超过 2 次,X 线片表现病灶显著吸收,吸收面积超过原病灶一半以上,且空洞缩小范围超过原空洞一半以上;有效即连续 3 个月每个月复查 3 次,痰菌阴性次数不超过 4 次,X 线片表现病灶吸收面积小于原来的一半,空洞无明显缩小,或缩小范围小于一半;无效即不同日多次痰菌阳性超过 7 次,X 线片可见病灶较前无改变,空洞完全未缩小。

1.6.2 其他评分内容 1)临床受益情况评估:体力状况 Kamofsky 评分(KPS)^[9]:提高即治疗结束后较治疗前评分增加≥10分者,降低就是减少10分者,稳定即增加或减少少于10分者。治疗前后体重变化增加超过1公斤分为改善、降低超过1kg是减少和增加或降低低于1kg即稳定,并计算稳定率。2)生活质量评分(Quality of life score, QOL)^[10]:在向入组患者充分解释此调查内容和意义的前提下,患者签署知情同意后,采用问卷调查法,根据患者日常生活情况如实填写,在治疗前后分别检测并记下来。调查问卷表有体能、社会功能、认知、情绪和社会交际5大功能标度以及劳累、疼痛、恶心及呕吐、呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘以及腹泻8个症状标度。功能和症状量表原始分数分数跨度为0~100分。功能量表得分越高即患者生活质量越好,症状量表则相反。5~10分差别分值表示有微小改变,10~20分差别分值表示中度改变,大于20分差别分值即具有意义的临床改变。3)毒性反应评价:根据世界卫生组织制定的抗癌变药物毒性反应标准分为0~4度,通过患者的体重等一般状况和血清生物化学检测评价治疗期间是否出现的不良反应及其程度。

1.6.3 免疫功能综合评价 1)以免疫组化方法进行测试:总T淋巴细胞(CD3⁺)、辅助T淋巴细胞(CD4⁺)、抑制/细胞毒T淋巴细胞(CD8⁺)和自然杀伤(NK)细胞:应用由北京大学医疗工程有限公司及南京医科大学研究所提供流式细胞仪测定血浆中上述指标的值。2)IL-2、IL-6、IL-10及TNF-α含量比较:采用由江苏生化技术研究所和南京生物技术中心提供的试剂盒,由专业研究人员严格按照说明书分别于2组患者抽取治疗前后清晨空腹肘静脉血15 mL,待其在室温凝固后,大约35 min之后,以3 500 r/min速度高速离心,持续20 min,取上清液保存在-70℃冰箱中,采用酶联合免疫(ELISA)双抗夹心法检测上述指标含量。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数用 t 检验,两等级资料进行秩和检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组有效率86.67%,对照组有效率68.89%,2组患者临床总有效率观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者临床疗效的比较[n(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
观察组	45	11	11	17	6	86.67
对照组	45	7	11	15	14	68.89
χ^2						4.5
P						0.035

2.2 2组患者治疗前后免疫功能比较 2组患者治疗前各免疫功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗15 d后,观察组各免疫功能均较治疗前稍提高,但对照组较治疗前无变化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者治疗前后各免疫功能的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组($n=45$)		观察组($n=45$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺	62.0±8.74	61.3±6.74	62.0±6.53	65.9±7.54
CD4 ⁺	62.4±7.43	61.3±7.54	62.3±7.41	66.1±4.41
CD8 ⁺	25.3±4.33	24.3±6.43	25.3±8.45	28.7±7.44
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.4±0.73	1.4±1.03	1.3±0.53	2.1±0.83
NK	21.4±7.83	21.3±6.33	22.3±7.73	24.3±8.64

2.3 2组患者治疗前后药物不良反应评估和临床受益情况分析 2组患者治疗过程中均出现不同程度的不良反应,比如可表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、白细胞、血小板和血红蛋白减少等,治疗过程中或治疗后,若出现上述症状任何一项者均为发生不良发应,其中,对照组出现1例(2.22%),观察组2例(4.44%),观察组不良反应与对照组比,差异无统计学意义($P > 0.05$),该药不会增加患者用药不良反应。观察组KPS和体重变化的稳定率和改善例数明显高于对照组($P < 0.05$)。见表4和表5。

表4 2组患者治疗前后KPS评分的比较(n)

组别	例数	改善	稳定	降低	稳定率(%)
观察组	45	11	27	7	62.22
对照组	45	14	19	12	44.44
χ^2					4.56
P					0.035

表5 2组患者治疗前后体重变化的比较(n)

组别	例数	改善	稳定	降低	稳定率(%)
观察组	45	11	28	6	64.44
对照组	45	14	21	10	48.89
χ^2					4.23
P					0.030

2.4 2组患者血清IL-2、IL-6、IL-10及TNF-α含量比较 2组患者治疗前血浆IL-2、IL-6、IL-10及TNF-α水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗15

天后,上述指标均较治疗前下降,但观察组下降更明显($P<0.05$)。见表 6。

表 6 2 组患者血浆 IL-2、IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平的变化

组别	对照组($n=45$)		观察组($n=45$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-2	28.4 $\pm$ 5.38	15.3 $\pm$ 5.30	27.3 $\pm$ 7.33	10.2 $\pm$ 2.83
IL-6	9152.2 $\pm$ 242.33	7101.8 $\pm$ 232.13	9103.9 $\pm$ 154.33	5090.3 $\pm$ 128.36
TNF- α	152.3 $\pm$ 40.39	102.8 $\pm$ 33.38	157.9 $\pm$ 57.26	90.8 $\pm$ 29.36
IL-10	150.07 $\pm$ 63.29	159.32 $\pm$ 58.89	149.77 $\pm$ 50.29	172.32 $\pm$ 64.32

3 讨论

参照《中医病症诊断疗效标准》,肺结核是属于“肺癆”的范畴,仍然是本世纪严重危害人类健康的主要传染病之一,不仅是全球重点关注的公共卫生和社会问题,也是我国重点监控的主要传染病之一。肺结核在我国患病率呈直线上升趋势,其发病率高达 80%。近几年来,科学家们对肺结核治疗方法进行不断的探索。传统治法常常采取化疗控制结核病,然而,化疗药虽然可以达到一定的杀菌、抑菌、灭菌作用,但存在一定的不良反应,比如:免疫抑制、球后神经麻痹、肝肾损伤、周围神经损伤、听力损害等等。结核病在诸多国家和地区失控的主要原因除了缺乏对结核病流行回升的警惕性和结核病控制复杂性的深刻认识,以及人免疫缺陷病毒(HIV)感染的流行、结核分支杆菌感染增多、贫困等,更重要的是多重耐药的产生,因此有效控制不良反应,提高患者免疫力、降低耐药性,显得尤为重要^[6]。尽管 WHO 制定和启动特别项目以积极推行全程督导和短程化疗策略作为国家结核病规划的核心内容,但耐药性和免疫低下这一问题仍无法彻底解决。在中医药科学越发盛行的今天,我们发现加味葶苈大枣泻汤不仅可以治疗肺结核,有研究表明,其对肺结核患者免疫力的提高也大有裨益。

葶苈子味辛、苦,性大寒,归肺、膀胱经,加味的桃仁、红花、乳香等均有活血化瘀之功效,赤芍具有清热凉血、散瘀止痛之功,与乳香、没药同用,用于跌打损伤、瘀肿疼痛;三七性甘、微苦,温,有化瘀止血、活血定痛之功效。因此,加味的药方对免疫力提高本身就存在一定促进作用,加之肺结核病在传统医学属于肺癆,瘀滞所致,该方对提高肺结核患者抗结核治疗后的免疫力确实有一定功效。

人体血清 T 淋巴细胞亚群的指标水平目前研究的最能够直观体现人体细胞免疫功能的指标,作为人体免疫系统最具重要地位的一大细胞群,各个 T 淋巴细胞亚群在正常人的体内互相作用着,并相互监督,维系机体免疫稳态。其中,NK 细胞是抗肿瘤

的重要效应细胞,不光是能够直击损伤肿瘤细胞,同时能够通过产生白介素-2(IL-2)、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子 TNF- α ,从而实现其他 T 淋巴细胞,如 CD3⁺ 的抗肿瘤功效的加强;CD3⁺ 代表总 T 细胞,CD4⁺ 代表 T 辅助细胞(TH)即免疫辅助细胞,而 CD8⁺ 代表 T 抑制细胞(TS)即免疫抑制细胞,因此,本研究采取上述 T 淋巴细胞及 NK 细胞和各种白介素、肿瘤坏死因子,通过治疗前后其数值的比对,探讨我们所用药物对患者的免疫功能,针对性强,并且全面。

本研究对肺结核患者采用加味葶苈大枣泻汤进行治疗,其不仅仅能明显提高治疗效率,缓解临床症状,同时,可明显提高患者免疫力,且其不良反应并无升高,成本低,服用简便,患者较能接受,依从性高。本研究结果发现,2 组血浆 2 个免疫指标均有升高,而细胞因子均较治疗前降低,但明显是观察组降低幅度较对照组更明显,然而,具体机制被认为与各种益气复脉的中成药复方有关,具体机制仍需要进一步动物实验和研究才能证实。本研究样本量小,且是单中心,入组患者纳入短,本研究仍存在一些不足之处,希望在进一步研究中可扬长避短。综述所述,加味葶苈大枣泻汤在治疗肺结核患者免疫力低下方面的效果显著,并且安全可靠,不良反应少,价格合理,服用方便,患者易于接受,依从性良好,临床上值得全面推广。

参考文献

[1] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断与治疗指南[S]. 中华结核和呼吸杂志,2001,24(2):70-74.

[2] 陈慰峰. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:136.

[3] 罗永艾. 微卡治疗结核病的机制疗效及安全性[J]. 中国防痨杂志,2002,24(21):28-29.

[4] T. Li, X-X. He, Z-R. Chang, et al. 新流动人口对北京市结核病空间分布的影响[J]. 结核病与肺部健康杂志,2011,6(2):63-69.

[5] 成诗明. 我国结核病疫情特征与防治策略[J]. 保健医学研究与实践,2013,10(1):4-6.

[6] 孔鹏. 医药卫生体制改革背景下我国结核病防治策略现状及选择[J]. 中国卫生事业管理,2010,27(11):786-788.

[7] 娄智勇. 抗结核杆菌新药发现靶点蛋白的研究进展[J]. 生物物理学报,2011,27(10):828-838.

[8] 唐神结, 高文. 临床结核病学[M]. 北京:人民卫生出版,2011:185-186.

[9] Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, et al. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude[J]. Thorax,2007,62(11):991-997.

[10] Gabriovich DI, Corak J, Ciernik IF, et al. Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer[J]. Clinic Cancer Research,1997,3(3):483-490.