

加味定喘汤联合抗痨治疗对重症肺结核患者的临床疗效及对免疫功能的影响

龚惠莉 陈 艳 张燕玲 冯明玉

(上海市浦东新区肺科医院,上海,201209)

摘要 目的:探究加味定喘汤联合抗痨治疗对重症肺结核患者的临床疗效及对免疫功能的影响。方法:选取2015年4月至2017年10月浦东新区肺科医院收治的重症肺结核患者79例,按照随机数字表法随机分为观察组($n=40$)和对照组($n=39$),对照组给予西医抗痨治疗,观察组在对照组的基础上给予加味定喘汤治疗,2组均连续治疗2月。检测2组患者治疗前后T淋巴细胞亚群、炎症因子水平及中医证候积分;统计2组临床疗效及痰菌转阴率,并记录2组治疗期间不良反应发生情况。结果:与治疗前比较,治疗后2组全血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 比例及观察组 $CD4^+/CD8^+$ 显著升高,且观察组显著高于对照组($P<0.01$),2组 $CD8^+$ 比例显著降低($P<0.01$),且观察组显著低于对照组($P<0.01$);2组血清 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $hs-CRP$ 水平显著降低,且观察组上述炎症因子指标均低于对照组($P<0.01$);2组盗汗、发热、咳嗽、乏力、食欲下降积分及总分显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且观察组显著低于对照组($P<0.01$);观察组临床总有效率为95.56%,显著高于对照组的70.45%($P<0.05$);治疗2个月后,对照组痰菌转阴率为43.59%,显著低于观察组的67.50%($P<0.01$);治疗期间观察组未发生不良反应,对照组不良反应发生率为5.13%,2组间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:加味定喘汤联合抗痨可有效缓解重症肺结核患者临床症状,提高免疫功能,减轻炎症反应,安全性高,且疗效显著优于单独西医抗痨治疗。

关键词 重症肺结核;加味定喘汤;抗痨治疗;临床疗效;炎症因子;免疫功能

Clinical Effects of Modified Dingchuan Decoction Combined with Anti-tuberculosis Treatment for Severe Tuberculosis Patients and Its Influence on Immune Function

Gong Huili, Chen Yan, Zhang Yanling, Feng Mingyu

(Shanghai Pudong New Area Pulmonary Hospital, Shanghai 201209, China)

Abstract Objective: To explore the clinical effects of Modified Dingchuan Decoction combined with anti-tuberculosis treatment for severe tuberculosis patients and its influence on immune function. **Methods:** A total of 79 cases of severe tuberculosis patients were selected and divided randomly into control group ($n=39$) and observation group ($n=40$) according to random number table method. The control group was treated with western medicine anti-tuberculosis, and the observation group was treated with Modified Dingchuan Decoction on the basis of control group, and 2 groups were treated continuously for 6 months. T lymphocyte subsets, inflammatory factors and Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes in 2 groups were detected before and after treatment; the clinical curative effect and the sputum bacterium negative conversion rate in 2 groups were statistically analyzed, and the adverse reactions occurrence in 2 groups were recorded. **Results:** Compared with before treatment, the proportion of whole blood $CD3^+$ and $CD4^+$ in 2 groups and $CD4^+/CD8^+$ in observation group increased significantly after treatment ($P<0.01$), and observation group was significantly higher than control group ($P<0.01$), the proportion of $CD8^+$ in 2 groups decreased significantly ($P<0.01$), and observation group was significantly lower than control group ($P<0.01$); the serum $TNF-\alpha$, $IL-6$ and $hs-CRP$ levels in 2 groups significantly decreased after treatment, and the above inflammatory factor index in observation group was significantly lower than those in control group ($P<0.01$); the night sweats, fever, expectoration, debilitation, loss of appetite scores and total scores in 2 groups significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), and observation group was significantly lower than control group ($P<0.01$); the total clinical efficiency of observation group was 95.56%, which was significantly higher than 70.45% of control group after treatment ($P<0.05$); the sputum bacterium negative conversion rate of control group 6 months after treatment was 43.59%, which was significantly lower than 67.50% of study group ($P<0.01$). During treatment no adverse reactions occurred in observation group, and the incidence of adverse reactions in control group was 5.13%. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Modified Dingchuan Decoction combined with anti-tuberculosis can effectively alleviate the clinical symptoms of severe tuberculosis patients, improve the immune function, reduce the inflammatory reaction, and has high safety, and the curative effect is better than that of western medicine anti-tuberculosis treatment alone.

Key Words Severe tuberculosis; Modified Dingchuan Decoction; Anti-tuberculosis treatment; Inflammatory factors; Immune function

中图分类号:R256.17 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.028

基金项目:上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划项目(PWRd2015-04)

作者简介:龚惠莉(1975.03—)女,本科,副主任医师,研究方向:结核病的诊断和治疗,E-mail:13386282875@163.com

结核病是严重威胁人类健康的传染病,我国是世界上结核病负担最重的国家之一,发病率较高,并且耐药性较为严重,导致临床治疗该病较为困难,重症肺结核会增加患者的死亡率^[1-2]。目前西医抗痨治疗可缓解患者临床症状,但其控制病情较为缓慢,治疗效果不太理想。研究^[3]表明,中药对结核分歧杆菌具有抑制作用,可调节人体免疫功能,降低西药引起的不良反应。中医学认为,肺结核由气血不足、体质虚弱、感染痨虫所致,因此治疗以滋阴润肺、清热杀虫、化痰祛瘀为主要治疗原则,加味定喘汤有清热化痰、宣肺平喘、解痉止咳等功效^[4-5]。因此本研究旨在探讨在西医抗痨的基础上联合加味定喘汤治疗重症肺结核的临床疗效及其对患者免疫功能的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年4月至2017年10月浦东新区肺科医院收治的重症肺结核患者79例,按随机数字表法将其分为观察组($n=40$)和对照组($n=39$)。对照组中男25例,女14例;年龄28~73岁,平均年龄(46.57 ± 2.79)岁;病程1~10年,平均病程(4.86 ± 1.75)年。观察组中男24例,女16例;年龄25~70岁,平均年龄(47.13 ± 2.85)岁;病程1~9年,平均病程(4.59 ± 1.81)年。2组患者主要基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已得到我院医学伦理委员会审批(审批号PFL20151001)。

1.2 诊断标准 符合《传染病学》^[6]及《中医病证诊断疗效标准》^[7]中关于重症肺结核的诊断标准,辨证为肺阴亏虚、阴阳两虚等型。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断标准,且经CT、X线胸片检查确诊者;病灶范围在3个肺野以上者;病灶部位呼吸音减弱,或闻及支气管呼吸音及湿罗音者;病灶部位呈斑片状并伴有实变、坏死、空洞等病变者;痰菌涂阳或培阳,红细胞沉降率增快者。自愿参与本研究并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 肺外结核者;使用过激素或免疫抑制剂治疗者;有结核性胸膜炎或其他并发症者;自身有免疫性疾病者;近期有内外伤或手术史者;有认知功能障碍或精神疾病者;合并心、肝、肾等其他原发性疾病者等。

1.5 脱落与剔除标准 临床资料不全者;正在参加其他药物临床实验者;治疗过程有严重不良反应及并发症,不能继续治疗者;治疗中途主动退出者;治疗后失访者等。

1.6 治疗方法 1)对照组给予西医抗痨治疗,包括口服异烟肼片(上海信谊药厂有限公司,H31020495),按体重每日10~20 mg/kg,每日不超过0.3 g;空腹口服利福平胶囊(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020771)0.45 g~0.6 g/d,空腹顿服,每日不超过1.2 g;吡嗪酰胺片(广东台城制药股份有限公司,国药准字H44020947)15~30 mg/(kg·d)顿服,2~3次/周,最高剂量为2 g/d,最多使用3次/周,盐酸乙胺丁醇片(沈阳红旗制药有限公司,国药准字H21022349),每日15 mg/kg顿服1次;连续服用2个月后,再服用10个月同样剂量的异烟肼、利福平以巩固治疗。2)观察组在上述治疗的同时给予加味定喘汤治疗,方药组成:法半夏、甘草各6 g,炙麻黄8 g,杏仁9 g,紫菀15 g,桑白皮、黄芩、紫苏子、白果、款冬花各10 g。加水煎煮浓缩至300 mL,分早晚2次温服,1剂/d,连续进行2个月的治疗。

1.7 观察指标 1)采集2组患者治疗前后空腹静脉血4 mL,一部分取全血,另一部分经3 500 r/min离心10 min取血清。采用流式细胞仪检测2组患者外周血T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺比例,并计算CD4⁺/CD8⁺。2)采用ELISA检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平。3)比较2组患者治疗前后中医证候积分及总分,包括盗汗、发热、咳嗽、乏力、食欲下降等症状,各证候积分0~3分。4)统计2组临床疗效。5)治疗后每个月进行痰涂片及痰培养,统计痰菌连续3个月以上转阴者,计算转阴率=转阴例数/总例数 $\times 100\%$;记录2组治疗期间发生的咳血、气胸等不良反应。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]评价疗效标准:患者各临床症状基本消失,红细胞沉降率正常或减慢2/3以上为显效;各临床症状明显减轻,体征有所好转,红细胞沉降率减慢1/2以上为有效;各临床症状、体征无改善或加重,红细胞沉降率未减慢或升高为无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验及。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后T细胞亚群变化 与治疗前比较,治疗后2组全血CD3⁺、CD4⁺比例及观察组CD4⁺/CD8⁺显著升高($P<0.01$),且观察组显著高

表1 2组患者治疗前后T细胞亚群变化($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组(n=39)				
治疗前	47.32 ± 2.75	35.24 ± 2.72	32.86 ± 3.42	1.07 ± 0.82
治疗后	56.71 ± 3.14**	40.36 ± 3.04**	29.71 ± 2.98**	1.36 ± 0.97
观察组(n=40)				
治疗前	48.15 ± 2.86	36.08 ± 2.93	32.74 ± 3.36	1.10 ± 0.85
治疗后	64.83 ± 4.47** $\Delta\Delta$	49.38 ± 4.21** $\Delta\Delta$	24.63 ± 2.45 $\Delta\Delta$	2.00 ± 1.02** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

表2 2组患者治疗前后血清炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
对照组(n=39)			
治疗前	131.14 ± 20.56	301.84 ± 58.13	31.27 ± 8.15
治疗后	62.52 ± 8.74**	154.65 ± 32.06**	16.34 ± 5.46**
观察组(n=40)			
治疗前	130.87 ± 20.47	301.14 ± 58.21	30.86 ± 8.13
治疗后	48.74 ± 6.16** $\Delta\Delta$	97.18 ± 20.72** $\Delta\Delta$	9.21 ± 2.02** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

表3 2组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	盗汗	发热	咳嗽	乏力	食欲下降	总分
对照组(n=39)						
治疗前	2.38 ± 0.65	2.17 ± 0.78	2.84 ± 0.19	2.34 ± 0.58	2.07 ± 0.83	13.61 ± 3.78
治疗后	1.84 ± 0.41**	1.72 ± 0.61*	2.17 ± 0.27**	1.92 ± 0.32*	1.61 ± 0.74*	10.58 ± 2.92**
观察组(n=40)						
治疗前	2.41 ± 0.66	2.21 ± 0.75	2.82 ± 0.17	2.31 ± 0.57	2.04 ± 0.85	13.58 ± 3.74
治疗后	1.04 ± 0.33** $\Delta\Delta$	0.97 ± 0.43** $\Delta\Delta$	1.53 ± 0.32** $\Delta\Delta$	1.14 ± 0.29** $\Delta\Delta$	1.02 ± 0.61** $\Delta\Delta$	6.68 ± 1.76** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

于对照组($P < 0.01$),2组CD8⁺比例显著降低($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组($P < 0.01$)。见表1。

2.2 2组患者治疗前后血清炎性因子比较 治疗后2组血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平均较治疗前显著降低($P < 0.01$),且观察组均显著低于对照组($P < 0.01$)。见表2。

2.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 与治疗前比,治疗后2组盗汗、发热、咳嗽、乏力、食欲下降积分及总分显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组显著低于对照组($P < 0.01$)。见表3。

2.4 2组临床疗效比较 治疗后观察组临床总有效率为95.56%,显著高于对照组的70.45%($\chi^2 = 6.531, P = 0.011$)。见表4。

表4 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组(n=39)	11(28.21)	18(46.15)	10(25.64)	29(74.36)
观察组(n=40)	16(40.00)	22(55.00)	2(5.00)	38(95.00) Δ

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 2组患者痰菌转阴率及不良反应发生率比较

治疗2个月后,对照组痰菌转阴率为43.59% (17/39),显著低于观察组的67.50% (27/40) ($\chi^2 = 4.575, P = 0.032$);治疗期间对照组咳血1例,气胸1例,不良反应发生率5.13% (2/39),观察组未发生不良反应,2组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 结论

肺结核是由结核杆菌引起的以免疫功能低下为特征的疾病,临床表现为低热、乏力、盗汗等全身性重度症状,严重者出现咳嗽咳血,继续发展会导致患者肺部出现空洞、毁损等,该病的死亡率不断上升^[9-10]。目前常规西医抗痨治疗以异烟肼、利福平等药为主,但残存的结核杆菌在抗生素压力下适应性生长,降低了药物疗效,造成细菌出现耐药性,致使治疗困难,病情迁延反复,严重影响患者健康。

重症肺结核属中医“肺癆”“肺疔”“癆瘵”范畴,该病多与脾、肾有关,主要病机为先天禀赋虚弱、后天嗜欲无节、气血不足、感染癆虫、侵袭肺脏^[11]。《古今医统·癆瘵门》中记载:“凡此诸虫……著于

怯弱之人……日久遂成癆瘵之证”，认为本病与癆虫和正气虚弱等有关；《黄帝内经》：“大骨枯槁，大肉陷下，胸中气满，喘息不便，内痛引肩项，身热……”，认为该病与体质虚弱、气血不足等有关^[12-13]。中医治疗以滋阴降火、润肺益气、健脾补肾为主，佐以抗杀癆虫。本研究所用加味定喘汤出自《摄生众妙方》，方中法半夏燥湿化痰，消肿止痛，多用于痰多咳喘；炙麻黄宣畅肺气，内降上逆之气，以复肺司肃降之常，故善平喘；杏仁润肠止咳；祛痰定喘；紫菀祛痰止咳；桑白皮止咳镇痛；黄芩燥湿解毒，清热泻火；紫苏子消痰降气，止咳平喘；白果定喘平喘，敛肺气，杀虫；款冬花祛痰止咳，调肺下气；甘草补中益气，化痰止咳，调和诸药。全方共奏止咳化痰、清热燥湿，润肺平喘等功效^[14-15]。肺结核患者初感疲劳乏力、干咳、食欲不振，形体逐渐消瘦，重者出血咳血、潮热、盗汗、形体明显消瘦等症。本研究结果显示，与治疗前比较，治疗后2组盗汗、发热、咳嗽、乏力、食欲下降积分及总分显著降低，且观察组显著低于对照组；治疗后观察组临床总有效率为95.56%，显著高于对照组的70.45%；治疗6个月后，对照组痰菌转阴率为43.59%，显著低于观察组的67.50%，治疗期间对照组不良反应发生率5.13%，观察组未发生不良反应，提示加味定喘汤联合抗癆治疗可有效缓解重症肺结核患者临床症状，安全性高，且疗效显著优于单独西医抗癆治疗。

结核菌能逃避巨噬细胞的杀灭机制，在肺泡巨噬细胞和树突状细胞内增殖，诱导产生大量的免疫递质及炎症细胞因子，因此患者存在免疫功能紊乱和炎症反应异常^[16-17]。中医学认为，肺结核患者机体正气不足，导致其气血阴阳动态失衡，细胞异常增殖（阳盛），而凋亡减退（阴虚），出现阳盛阴虚证，导致免疫功能缺陷或低下^[18]。现代药理研究^[19-20]表明，麻黄主要成分麻黄素能抑制炎症细胞浸润和炎症反应递质释放，使痉挛的气管平滑肌松弛，减缓气道重塑，缓解肺结核症状；黄芩可提高机体免疫功能，具有较强的抗炎作用，缓解平滑肌痉挛；白果能清除体内氧自由基，提高机体免疫功能；桑白皮可提高机体抵抗力，清除炎症因子，对平滑肌有解痉作用；杏仁能够调节机体免疫功能；法半夏、紫苏子、款冬花等均有较好的抑菌作用。本研究中，与治疗前比较，治疗后2组全血CD3⁺、CD4⁺比例及观察组CD4⁺/CD8⁺显著升高，且观察组显著高于对照组，2组CD8⁺比例显著降低，且观察组显著低于对照组；与治疗前比较，治疗后2组血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP

水平显著降低，且观察组均显著低于对照组，提示加味定喘汤联合抗癆治疗可显著提高重症肺结核患者免疫功能，减轻炎症反应。

综上所述，加味定喘汤联合西医抗癆治疗可有效缓解重症肺结核患者临床症状，提高免疫功能，减轻炎症反应，安全性高，且疗效显著优于单独西医抗癆治疗，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, et al. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis; a double-blind randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(5): 1059-1069.
- [2] 王阳. 利福喷丁与利福平在肺结核治疗中的药效比较及安全性分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(20): 133-134.
- [3] Robson S C, White N W, Aronson I, et al. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. [J]. *Br J Haematol*, 2015, 93(4): 943-949.
- [4] 杨洋, 黄燕凤. 加味定喘汤治疗支气管哮喘慢性持续期临床观察 [J]. *陕西中医*, 2017, 38(10): 1399-1400.
- [5] 徐志波, 王璐, 陈斌, 等. 保肺定喘汤对 COPD 全身炎症反应及脂质代谢影响的实验研究 [J]. *浙江医学*, 2014, 36(11): 921-923.
- [6] 李兰娟, 任红. *传染病学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 210-218.
- [7] 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: 4-5.
- [8] 国家食品药品监督管理局. *中药新药临床研究指导原则(试行)* [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 388-390.
- [9] 吕冰峰. 利福喷丁与利福平在肺结核治疗中的药效比较及安全性探讨 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(25): 137-138.
- [10] Dorhoi A, Kaufmann S H E. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(2): 153-166.
- [11] 王小美, 刘光陵. 中药在耐多药肺结核治疗中临床运用概述 [J]. *新中医*, 2014, 46(1): 209-211.
- [12] 吴静南, 汪靖羽. 加味定喘汤联合复方甲氧那明胶囊治疗急性加重期 COPD 临床观察 [J]. *新中医*, 2016, 48(6): 43-45.
- [13] 张爱红. 肺结核治疗方案中加用复方甘草酸苷片临床增效作用的研究 [J]. *北方药学*, 2014, 11(2): 38-39.
- [14] 徐红艳. 参麦注射液对肺结核患者血清 β -CAR、IL-17 及 CD4⁺ 细胞表达的影响 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(1): 119-123.
- [15] 韦文芳. 不同用药方案治疗耐多药肺结核的临床疗效对比研究 [J]. *贵州医药*, 2014, 38(5): 406-408.
- [16] 张廷梅, 熊敏, 陈静, 等. 耐多药结核病抗结核治疗依从性与药物不良反应 [J]. *贵阳医学院学报*, 2016, 41(5): 597-599.
- [17] 程威. 李孔定抗癆经验方联合 FDC 治疗继发性初治肺结核 70 例疗效评估及辨证论治初步探讨 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [18] 石福恒, 谢占武. 加味定喘汤对支气管哮喘外周血及肺泡灌洗液内嗜酸性粒细胞的影响 [J]. *贵阳中医学院学报*, 2014, 36(2): 55-57.
- [19] 张丽. 治疗肺癆方剂的配伍规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [20] 徐文峰, 张娜娜, 张尊敬, 等. 肺癆灵合剂联合常规治疗初治肺结核疗效与安全性研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(22): 3308-3310.