

· 中医药 · 中西医结合 ·

金水宝联合含环丝氨酸化疗方案对耐多药肺结核患者免疫功能的调节

张凯¹, 张勇¹, 韦洁¹, 周慧²

1. 广西龙潭医院结核 3 病区, 广西 柳州 545005;

2. 广西医科大学第四附属医院 柳州市工人医院内分泌科, 广西 柳州 545005

摘要: **目的** 探讨金水宝胶囊联合含环丝氨酸化疗方案对耐多药肺结核患者免疫功能的调节作用。**方法** 将 2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 80 例耐多药肺结核患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 40 例。对照组采用含环丝氨酸化疗方案治疗,即 6Am-Z-Lfx-Cs-Pto/18Z-Lfx-Cs-Pto[阿米卡星(Am)-吡嗪酰胺(Z)-左氧氟沙星(Lfx)-环丝氨酸(Cs)-丙硫异烟胺(Pto)]。观察组在对照组基础上,采用金水宝胶囊治疗。比较两组的中医疗效、空洞疗效、病灶疗效。检测患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和自然杀伤(NK)细胞的水平。观察和记录两组患者在治疗过程中不良反应的发生情况。**结果** 两组的中医疗效、空洞疗效、病灶疗效对比,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。观察组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞明显升高,且高于对照组治疗后;CD8⁺明显降低,且低于对照组治疗后,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。观察组的不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义(10.0% vs 27.5%, $P < 0.05$)。**结论** 金水宝胶囊联合环丝氨酸化疗方案可改善耐多药肺结核患者的免疫功能,降低不良反应的发生。

关键词: 耐多药肺结核; 金水宝胶囊; 环丝氨酸; 化疗; 免疫功能; 不良反应

中图分类号: R 521 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)04-0528-04

Regulation of Jinshuibao combined with chemotherapy regimen containing cycloserine on immune function in MDR-TB patients

ZHANG Kai*, ZHANG Yong, WEI Jie, ZHOU Hui

* Tuberculosis Ward, Longtan Hospital of Guangxi, Liuzhou, Guangxi 545005, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Jinshuibao capsule combined with chemotherapy regimen containing cycloserine on immune function in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB). **Methods** Eighty MDR-TB patients treated from January 2015 to January 2016 were divided into observation group and control group ($n = 40$, each). The chemotherapy regimen containing cycloserine, namely 6Am-Z-Lfx-Cs-Pto/18Z-Lfx-Cs-Pto was performed in control group, and Jinshuibao capsule was used in observation group on the basis of 6Am-Z-Lfx-Cs-Pto/18Z-Lfx-Cs-Pto. The curative effect of traditional Chinese medicine (TCM) on the cavity and focus were compared between two groups. The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK cells were detected before and after treatment, and the adverse reactions were observed during the treatment in two groups. **Results** There was no significant difference in TCM curative effect, cavity curative effect and focus curative effect between two groups (all $P > 0.05$). After treatment, the CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells in observation group increased significantly and were higher than those in the control group; CD8⁺ decreased significantly and was lower than that in control group (all $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was significantly lower than that in control group (10.0% vs 27.5%, $P < 0.05$). **Conclusion** Jinshuibao capsule combined with the chemotherapy regimen containing cycloserine can improve the immune function of patients with MDR-TB and reduce the incidence of adverse reactions.

Key words: Multidrug resistant tuberculosis; Jinshuibao capsule; Cycloserine; Chemotherapy; Immune function; Adverse reactions

Fund program: Scientific Research Project of Health and Planning Commission of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Z20180498)

肺结核是临床常见的呼吸系统病变,是由结核分支杆菌感染肺部引起的慢性传染性病变。耐多药肺结核(MDR-TB)是指结核分支杆菌至少对利福平、异烟肼等一线抗结核药物耐药的病变,临床治疗难度较大,具有疗程长、费用高、治愈率低等特点^[1]。环丝氨酸是临床二线抗结核药物,其抗菌作用虽比异烟肼等一线药物弱,但不易引起耐药性,逐渐成为耐药结核病的常用药物^[2]。随着环丝氨酸疗程的延长,抗结核药物引起的不良反应给患者的依从性和生存质量造成严重影响。金水宝胶囊是由发酵虫草菌粉组成的中成药制剂,补肺益肾,养精益气,适用于肺肾两虚、精气不足等证候^[3]。本研究对 40 例 MDR-TB 患者在环丝氨酸化疗方案基础上,联用金水宝胶囊治疗,探讨其临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月我院收治的 MDR-TB 患者 80 例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组各 40 例。观察组男 24 例,女 16 例;年龄 20~46(35.20±4.98)岁;病程 9~51(31.48±6.90)个月;体重<50 kg 的 15 例,体重≥50 kg 的 25 例;其中耐二药 21 例,耐三药 13 例,耐三药以上 6 例;病变部位左侧 18 例,右侧 17 例,双侧 5 例。对照组男 21 例,女 19 例;年龄 21~44(35.13±4.86)岁;病程 11~50(31.21±6.75)个月;体重<50 kg 的 17 例,体重≥50 kg 的 23 例;其中耐二药 23 例,耐三药 13 例,耐三药以上 4 例;病变部位左侧 14 例,右侧 19 例,双侧 7 例。两组的性别比、年龄、病程、体重、耐药情况、病变部位等资料均衡($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入、排除、退出标准 纳入标准:(1)经结核分枝杆菌涂片检测,确诊为 MDR-TB,符合《耐药结核病化学治疗指南》中相关诊断标准^[4];(2)患者首次抗耐多药治疗;(3)依从性较好,可配合完成治疗;(4)患者对本研究全部知情,签订同意书。排除标准:(1)对本研究中的药物过敏者;(2)机体其他器官组织严重病变;(3)自身免疫系统、内分泌系统病变;(4)肺肿瘤、哮喘、支气管肺炎等其他肺部病变;(5)参与其他研究者;(6)脂肪肝、酒精肝、乙肝等肝脏病变或酗酒者;(7)化疗禁忌证。退出标准:(1)因各种原因无法继续治疗者;(2)出现严重不良反应不能继续治疗者;(3)更改治疗方案者。

1.3 方法 对照组:采用环丝氨酸化疗方案治疗,方案为 6Am-Z-Lfx-Cs-Pto/18Z-Lfx-Cs-Pto [阿米卡星(Am)-吡嗪酰胺(Z)-左氧氟沙星(Lfx)-环丝氨酸

(Cs)-丙硫异烟胺(Pto)],总疗程 24 个月,强化期 6 个月,巩固期 18 个月。阿米卡星[0.4 g/次(体重<50 kg)或 0.4~0.6 g/次(体重≥50 kg),1 次/d];吡嗪酰胺[1.5 g/次(体重<50 kg)或 1.75 g/次(体重≥50 kg),1 次/d];左氧氟沙星[每次 0.5 g/d,1 次/d];环丝氨酸[0.25 g/次,2 次/d(体重<50 kg)或 3 次/d(体重≥50 kg)];丙硫异烟胺(每次 0.2 g,3 次/d)。观察组:在对照组基础上,给予金水宝胶囊治疗,口服金水宝胶囊(江西济民可信金水宝制药,规格:0.33 g/粒,生产批号:20141209,20150713),每日 3 次,每次 3 粒。连续治疗 24 个月。24 个月后进行两组疗效评价和观察指标的检测对比。

1.4 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》中症状分级量化标准^[5],包括咳嗽、咯血、咯痰、气促、发热、乏力、盗汗进行评分,按照病情程度无、轻、中、重四个等级,分别记为 0、1、2、3 分,各症状评分总和为症状积分。(1)临床控制:治疗后症状积分较治疗前降低≥95%;(2)显效:治疗后症状积分较治疗前降低≥70%,但<95%;(3)有效:治疗后症状积分较治疗前降低≥30%,但<70%;(4)无效:治疗后症状积分较治疗前降低<30%,甚至升高。总有效率以临床控制+显效+有效计算。

1.5 观察指标 评估两组患者空洞和病灶的变化,空洞分为闭合、缩小、不变、增大;病灶分为显著吸收、吸收、不变、恶化。采集患者治疗前后的晨起空腹肘静脉血 5 ml,运用流式细胞仪检测患者血清 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和自然杀伤(NK)细胞的水平。记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况,包括胃肠道反应、肝功能损伤、肾功能损伤、中枢神经反应等。

1.6 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 21.0 处理数据。空洞疗效、病灶疗效等级资料比较行秩和检验;中医疗效、不良反应等计数资料比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组的中医疗效比较 两组的中医疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组空洞疗效比较 两组空洞疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组的病灶疗效比较 两组的病灶疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组的免疫功能比较 两组治疗前的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞无明显差异

(P 均 > 0.05) ; 观察组治疗后的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞明显升高,且高于对照组治疗后; $CD8^+$ 明显降低,且低于对照组治疗后,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 4。

2.5 两组的不良反应比较 观察组的不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 两组的中医疗效比较 ($n = 40$, 例)

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	19	12	6	3	92.50
对照组	16	13	7	4	90.00
χ^2 值					0.000
P 值					1.000

表 4 两组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞比较 ($n = 40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$	NK 细胞 (%)
观察组	治疗前	61.31 \pm 5.09	34.94 \pm 4.15	30.52 \pm 3.83	1.14 \pm 0.29	15.39 \pm 3.20
	治疗后	66.12 \pm 5.83 ^{ab}	38.06 \pm 4.87 ^{ab}	27.40 \pm 3.15 ^{ab}	1.50 \pm 0.34 ^{ab}	18.14 \pm 4.08 ^{ab}
对照组	治疗前	61.04 \pm 5.15	35.23 \pm 4.11	30.23 \pm 3.71	1.19 \pm 0.31	15.27 \pm 3.31
	治疗后	59.76 \pm 5.42	33.76 \pm 4.30	31.89 \pm 3.46	1.20 \pm 0.28	14.85 \pm 3.84

注:与同组治疗前对比,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后对比,^b $P < 0.05$ 。

表 5 两组的不良反应比较 ($n = 40$, 例)

组别	胃肠道反应	肝功能损伤	肾功能损伤	中枢神经反应	总发生率 (%)
观察组	1	1	0	2	10.00
对照组	2	2	1	6	27.50
χ^2 值					4.021
P 值					0.045

3 讨论

MDR-TB 已成为结核病防控的主要传染源^[6]。MDR-TB 分支杆菌可严重破坏患者的肺组织,引起肺纤维化,肺组织病灶的血液循环较差,导致病灶组织周围难以形成有效的药物浓度,临床治疗难度明显增大,需要长期规范抗结核治疗,易引起不良反应的发生^[7]。目前 MDR-TB 临床尚缺乏特效治疗药物,诊断结核分支杆菌的耐药情况、选择合理的抗结核药物对降低耐药菌的发生和提高疗效具有积极意义。环丝氨酸是常用的抗结核药物^[8],能阻断胞浆内黏肽前体的形成,抑制细胞壁的合成,发挥抗结核分支杆菌的作用,其作用虽相对一线抗结核药物较弱,但其耐药性发生缓慢,与其他药物无交叉耐药性^[9]。环丝氨酸口服后在 3~4 h 内可广泛分布于机体组织和体液中,药物吸收快。以阿米卡星、吡嗪酰胺、环丝氨酸、左氧氟沙星为主要化疗方案治疗 MDR-TB,可促进病灶吸收和空洞闭合,提高临床疗效^[10]。但随着抗结核治疗病程的延长,化疗药物引起较多不良反应的发生,尤其是环丝氨酸引起的中枢神经反应(头痛、眩晕、烦躁不安、震颤、抑郁、行为异常等)给患者

表 2 两组的空洞疗效比较 (例)

组别	例数	闭合	缩小	不变	增大
观察组	40	13	15	11	1
对照组	40	11	13	14	2
Z 值					0.872
P 值					0.383

表 3 两组的病灶疗效比较 (例)

组别	例数	显吸	吸收	不变	恶化
观察组	40	14	17	9	0
对照组	40	12	15	11	2
Z 值					0.940
P 值					0.347

的生存质量造成严重影响。

中医在肺结核诊治上的研究已有上千年历史,中医认为肺结核属于“癆病”的范畴,其主要病机为正气虚弱、外感邪毒、元气大伤、精血耗散、肺肾两虚^[11]。金水宝胶囊是由虫草菌粉组成,其主要有效成分包括虫草菌素、多糖、甘露醇、麦角甾醇及多种微量元素、氨基酸等,具有补肺益肾、养精益气、补虚损等功效。金水宝胶囊可提高机体细胞免疫功能,增强单核-巨噬细胞系统功能^[12]。艾学玲等^[13]研究表明,金水宝胶囊可有效改善肺结核患者的免疫功能,调节机体特异性免疫反应。

免疫功能在肺结核的发生、发展中发挥了重要作用。T 淋巴细胞是机体免疫功能重要的组成部分,广泛参与机体对结核分枝杆菌的免疫应答反应。肺结核患者存在不同程度的免疫功能下降,对病情的发展和预后产生一定的影响^[14]。有研究结果显示,肺结核患者的 T 淋巴细胞功能受限, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 等明显下降, $CD4^+/CD8^+$ 的比值明显低于正常人群^[15]。NK 细胞是机体天然的免疫屏障,参与机体抗病毒、抗感染、抗肿瘤、免疫调节等过程,可识别靶细胞并杀死介质^[16]。本研究结果显示,观察组治疗后的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞明显升高,且高于对照组治疗后; $CD8^+$ 明显降低,且低于对照组治疗后,表明金水宝胶囊可有效提高 MDR-TB 患者的免疫功能,有助于提高机体的抗病能力,有助于提高治疗效果。本研究未显示临床治疗效果的明显提高,有

(下转第 535 页)

综上所述,对反流性食管炎的治疗,在应用 PPI 治疗基础上联合使用通降合剂,能有效提高食管相关括约肌压力,缓解患者临床症状,提高整体临床治疗效果,且对改善患者局部 pH 值及反流、调节胃肠动力激素分泌也有积极意义。

参考文献

- [1] Adamiak T, Plati KF. Pediatric esophageal disorders: diagnosis and treatment of reflux and eosinophilic esophagitis [J]. *Pediatr Rev*, 2018, 39(8):392-402.
- [2] 陈懿榕, 阙任焯, 沈艳婷, 等. 难治性反流性食管炎中西医结合研究进展[J]. *山东中医药大学学报*, 2017, 41(6):575-577.
- [3] 徐文俊, 许建国, 朱华, 等. 雷贝拉唑或奥美拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎有效性和安全性的 meta 分析[J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(2):145-148.
- [4] 黄新贻, 黎敏. 反流性食管炎中医证型与内镜下表现及胃肠激素的关系研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(4):594.
- [5] 李美, 杨幼新. 中医药治疗反流性食管炎研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 41(1):197-199.
- [6] 陈凯华, 邱向红, 曾嘉. 中药辅助治疗反流性食管炎远期疗效 Meta 分析[J]. *四川中医*, 2017, 35(4):219-222.
- [7] Hegyi P, Maléth J, Walters JR, et al. Guts and gall; bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease [J].

Physiol Rev, 2018, 98(4):1983-2023.

- [8] Shinozaki S, Osawa H, Kobayashi Y, et al. Long-term outcomes of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease treated with vonoprazan [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 28(7):1-8.
- [9] Syed A, Maradey-Romero C, Fass R. The relationship between eosinophilic esophagitis and esophageal cancer [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(7):1-5.
- [10] Kamdem J, Palmer D, Barrier C, et al. Diagnostic yield of gastrointestinal endoscopy in North West Region Cameroon and trends in diagnosis over time [J]. *Pan Afr Med J*, 2018, 27(29):178.
- [11] 贾涛, 赵宁. 四磨汤联合埃索美拉唑治疗老年反流性食管炎效果观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(1):76-78.
- [12] 赵新功, 王宇晖. 雷贝拉唑联合康复新液治疗反流性食管炎的临床研究[J]. *西南国防医药*, 2017, 27(5):476-478.
- [13] 聂卢赛娜, 郑亮. 单兆伟治疗反流性食管炎临证经验[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(12):15-17.
- [14] 周晟, 陈澈, 孟庆刚. 黄连-吴茱萸药对配伍结构及应用规律 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(19):31-34.
- [15] 杨璐, 刘万里, 颜延凤. 通降合剂对大鼠单纯性胃食管反流模型脑-肠轴的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(12):102.
- [16] 何名梅. 连萸清降汤联合西药治疗反流性食管炎疗效及对 P16、P53、PCNA 表达的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(2):38-40.

收稿日期:2019-08-19 编辑:王娜娜

(上接第 530 页)

待扩大样本量及延长随访时间进一步观察。本研究还发现,观察组的不良反应发生率明显低于对照组,提示金水宝胶囊可有效降低 MDR-TB 患者治疗过程中不良反应的发生率,对改善患者的依从性和保证抗结核的疗效具有积极意义。

参考文献

- [1] 成诗明. 我国耐多药结核病防治现状与建议 [J]. *中国热带医学*, 2017, 17(3):213-215.
- [2] 李杨, 王飞, 吴珺敏, 等. 环丝氨酸在耐多药结核病化学治疗中应用价值的探讨 [J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(2):168-172.
- [3] 汤礼文. 金水宝胶囊配合短程化疗对 38 例复治肺结核疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1997, 12(5):309-310.
- [4] 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, 2002:36.
- [5] 中国防痨协会. *耐多药结核病化学治疗指南(2015)* [J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(5):421-469.
- [6] 余旭良, 胡昌弟, 金菊仙, 等. Xpert MTB/RIF 联合 GenoType MTBDRplus 在衢州地区耐多药结核病快速诊断中的应用研究 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8):1375-1378.
- [7] 张蕾蕾, 金华, 冯菊英, 等. 34 例未纳入全球基金耐多药结核病项目治疗的耐多药肺结核患者分析 [J]. *中国全科医学*, 2017,

20(17):2135-2138.

- [8] 吴小霞, 辛朝雄, 杨俭, 等. 环丝氨酸联合胸腺肽干预防多药肺结核研究 [J]. *热带医学杂志*, 2017, 17(7):936-939, 944.
- [9] 牛金霞, 崔振玲, 逢文慧, 等. 结核分枝杆菌环丝氨酸药物敏感性耐药机制研究 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2019, 35(1):39-44.
- [10] 王娅, 李佳, 杨澄清, 等. 含环丝氨酸方案治疗耐多药肺结核出现严重精神症状的临床分析 [J]. *中国热带医学*, 2017, 17(3):260-262, 282.
- [11] 徐向前, 鹿振辉, 陆城华, 等. 中医药治疗耐多药肺结核的研究近况 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 12(4):263-265.
- [12] 叶远飞. 金水宝胶囊改善肺结核患者免疫功能 40 例 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2014, 20(22):32-34.
- [13] 艾学玲, 沈桂秀. 金水宝胶囊对肺结核患者免疫功能的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(23):2583-2584.
- [14] 钟国庆, 杨庆平. T 淋巴细胞亚群联合 Th1/Th2 细胞因子诊断肺结核的应用价值分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(5):74.
- [15] 梁友宝, 梁华, 王兆华, 等. 肺结核患者外周血不同 T 淋巴细胞亚群中白细胞介素-9 产生细胞比例的研究 [J]. *国际免疫学杂志*, 2017, 40(2):123-126.
- [16] 李利娟. 肺结核患者 T 辅助细胞、NKT 细胞、NK 细胞水平与疾病发展及预后的关系 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(1):104.

收稿日期:2019-08-21 编辑:王娜娜