

结核丸联合环丝氨酸治疗耐药性肺结核效果及对患者炎症因子水平的影响

邢小明¹, 许 优², 李积安^{3*}

1. 西安市胸科医院 八病科, 陕西 西安 710100

2. 西安市胸科医院 耐药结核科, 陕西 西安 710100

3. 西安市胸科医院 重症医学科, 陕西 西安 710100

摘要: **目的** 探讨结核丸联合环丝氨酸治疗耐药性肺结核的临床效果以及对患者炎症因子水平的影响。**方法** 将西安市胸科医院自2015年1月—2017年12月确诊的耐药性肺结核患者106例作为研究对象,按随机法分为观察组和对照组各53例,观察组使用结核丸联合环丝氨酸进行治疗,对照组仅使用环丝氨酸进行治疗,对比观察两组患者的临床疗效和体内炎症因子水平的变化情况。**结果** 治疗后两组患者痰细菌学转阴率分别为66.04%和62.26%,组间比较差异无统计学意义。治疗后观察组患者病灶吸收有效率为86.79%,明显高于对照组的73.58%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者干扰素- γ (INF- γ)水平明显升高,白介素-4 (IL-4)、C反应蛋白 (CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);其中观察组患者改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 使用结核丸联合环丝氨酸治疗耐药性肺结核患者可有效提高患者治疗效果,降低机体内炎症反应,可推广使用。

关键词: 肺结核; 耐药性; 结核丸; 环丝氨酸; 炎症因子

中图分类号: R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 06-1180-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.024

Effect of tuberculosis combined with cycloserine on drug-resistant tuberculosis and its effect on inflammatory factors

XING Xiaoming¹, XU You², LI Ji'an³

1. Eighth Department, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China

2. Drug-resistant tuberculosis Department, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China

3. Intensive care unit, Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of tuberculous pill combined with cycloserine in the treatment of drug-resistant pneumonia and its influence on the level of inflammatory factors. **Methods** 106 cases of drug-resistant pulmonary tuberculosis confirmed in our hospital from January 2015 to December 2017 were divided into study group and 53 cases in control group. The study group was treated with tuberculosis pill combined with cycloserine. The control group was treated with only cycloserine, and the clinical efficacy of the two groups was compared. And the changes in the levels of inflammatory factors in the body. **Results** after treatment, the negative rate of phlegm bacteriology was 66.04% and 62.26%, respectively, and there was no significant difference between the two groups. The effective rate of focus absorption was 86.79% after treatment, which was significantly higher than that in the control group 73.58% ($P < 0.05$), and the level of INF- γ in the two groups after treatment was obvious. The levels of IL-4, CRP and TNF- α were significantly decreased, and the improvement of the patients in the study group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The use of tuberculosis pills and cycloserine in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis can effectively improve the therapeutic effect of the patients and reduce the inflammatory reaction in the body. It is a safe and effective Chinese patent medicine, which can be popularized.

Key words: tuberculosis; drug resistance; tuberculosis pill; cycloserine; inflammatory factor

肺结核是由结核分枝杆菌感染后引起的肺部 慢性炎症性疾病,目前本病发病率仅次于病毒性肝

收稿日期: 2018-11-20

第一作者: 邢小明(1979—),男,陕西富平人,本科,主治医师,研究方向为结核内科方面。E-mail: Xingxiaoming_1979@163.com

*通信作者: 李积安(1983—),男,甘肃兰州人,本科,主治医师,研究方向为结核内科。

炎,由肺结核引起的死亡率占第一位^[1]。临床防治结核病面临的巨大挑战就是耐药结核病的发生,主要是指致病结核菌对异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素等药物产生耐药性或者多重耐药性^[2]。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道,全球范围内结核病的耐药率在20.0%左右,耐多药率为5%,而我国位居第一^[3]。耐药结核病已经成为威胁人类健康的重要疾病,由于患者反复发作治疗后体质偏差,痰菌转阴比较困难,已经出现的病灶很难愈合,经过抗结核治疗后对机体内其他脏器造成明显的损伤,因此寻求一种安全、有效的药物或辅助治疗手段是控制结核病疫情和提高治疗效果的重要研究方向^[4]。本研究将西安市胸科医院近3年收治的耐药肺结核患者106例作为研究对象,部分患者在使用结核丸的基础上给予环丝氨酸进行治疗,取得较好效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将西安市胸科医院自2015年1月—2017年12月确诊的耐多药肺结核患者106例作为研究对象,按随机法分为观察组和对照组各53例,两组一般资料具有可比性。见表1。

表1 两组慢阻肺患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease

组别	n/例	男/女	年龄/ 岁	平均年龄/ 岁	病程/ 月	平均病程/ 年
对照	53	31/22	18~70	43.21±5.98	3~30	1.58±0.71
观察	53	33/20	18~68	42.62±6.19	2~28	1.62±0.65

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有患者临床诊断符合中华医学结核病学分会制定的诊断标准,临床诊断存在一种或多种药物耐药情况,研究经医院伦理委员会批准,患者知情并签署同意书。

排除标准:将合并有糖尿病史、精神疾病、过敏体质和其他脏器功能严重异常的患者以及妊娠期和哺乳期妇女排除。

1.3 方法

观察组患者使用中国全球基金耐多药结核病项目标准化方案进行治疗,与此同时联合环丝氨酸(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20130063,规格0.25 g,生产批号:14072210、21512291、21611161),口服,成人每天0.5~1 g,分2

次服用,初始2周可每次0.25 g,每天2次,最大剂量为每天1 g;在强化期使用结核丸(甘肃扶正药业科技股份有限公司,国药准字Z62020637,规格9 g,生产批号:W20141005、W20160402、W20170202),口服,2丸/次,2次/d。

对照组患者在标准化方案治疗的基础上仅给予环丝氨酸进行治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 痰结核菌检查 根据《结核诊断细菌学检验规程》在治疗前进行痰涂片检查3次,治疗过程中每月检查3次,痰培养使用改良罗氏培养基。

1.4.2 影像学检查 根据X线胸片或CT扫描检查结核空洞。

1.4.3 疗效评定 根据中华医学会临床诊疗指南制定的相关标准进行疗效评定。即连续2个月痰菌培养阴性且无复阳判为细菌学阴性;影像学检查病灶改善情况,病灶吸收超过原病灶的一半判为显著吸收,低于一半判为吸收,病灶无变化判为不变,病灶扩大播散判为恶化。

1.4.4 炎症因子 在治疗前和治疗后6个月于清晨采集患者空腹静脉血3 mL置于含有EDTA的抗凝真空采血管中,以3 000 r/min的转速离心10 min,分离血清后使用酶联免疫法检测血清干扰素- γ (INF- γ)、白介素-4(IL-4)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等免疫因子的水平。

1.5 统计学方法

使用SPSS19.0对获得的数据进行统计学分析处理,计数资料和计量资料分别以百分率和 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 χ^2 或 t 检验。

2 结果

2.1 患者痰培养情况比较

两组患者治疗后痰细菌学转阴率分别为66.04%和62.26%,组间比较差异无统计学意义。见表2。

2.2 患者病灶改善情况比较

治疗后观察组患者病灶吸收有效率为86.79%,

表2 患者痰培养情况比较

Table 2 Comparison of sputum culture among patients

组别	n/例	治疗前		治疗后转阴率/%
		痰涂阳培 阳/例	痰涂阴培 阴/例	
对照	53	45	8	62.26
观察	53	46	7	66.04

明显高于对照组的73.58%，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

2.3 患者炎症因子水平变化情况比较

治疗后两组患者INF- γ 水平明显升高，IL-4、CRP和TNF- α 水平均明显降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；其中观察组患者改善程度明显优于对照组，组间差异有统计学意义($P < 0.05$)，详见表4。

表3 患者病灶改善情况比较

Table 3 Comparison on lesion improvement between two groups

组别	n/例	显著吸收/例	吸收/例	不变/例	恶化/例	有效率/%
对照	53	28	11	8	6	73.58
观察	53	36	10	5	2	86.79*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 患者炎症因子水平变化情况比较

Table 4 Comparison on levels of inflammatory factors between two groups

组别	n/例	时间	INF- γ /(ng·mL ⁻¹)	IL-4/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	52	治疗前	21.05±2.65	168.71±12.30	24.12±4.17	2.84±0.33
		治疗后	26.33±3.14*	121.08±8.91*	19.33±3.25*	2.32±0.25*
观察	53	治疗前	21.38±2.57	165.48±12.65	24.35±4.29	2.86±0.35
		治疗后	34.82±3.61**	86.79±8.47**	14.07±3.19**	1.92±0.21**

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：# $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment；# $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

肺结核是临床常见的细菌学传染病，一般情况下免疫力低下的患者肺部组织遭到侵袭后引起呼吸功能异常的情况，使用抗结核药物进行治疗的后果就是耐药或耐多药结核病患者数量呈逐年上升的趋势，如果不加强控制，极有可能造成结核病的大流行^[5-7]。环丝氨酸属于广谱抗生素，是D-丙氨酸的拟似物，主要通过竞争性抑制丙氨酸消旋酶和D-丙氨酸连接酶的活性，从而影响细胞壁生物合成和维持，从而发挥抗菌作用，但是由于药物会对患者的精神和神经系统产生不良反应，逐渐淡出了结核病的治疗，但是在后期研究中发现，采用包含环丝氨酸的化疗方案治疗耐多药结核病患者取得了较为良好的效果^[8-9]。

从中医角度来讲，结核属于“癆病、癆症”的范畴，属于肺阴虚、阴虚火旺造成元气大伤、精血两耗^[11]。本研究中观察组患者在使用环丝氨酸治疗的基础上联合使用结核丸，结果显示，患者临床症状、痰培养转阴率和病灶都得到了较好的改善，说明在西药治疗的基础上使用结核丸能够促进耐药结核患者的康复。结核丸方中含有龟甲(醋制)、百部(蜜炙)、地黄、熟地黄、阿胶、鳖甲(醋制)、北沙参、白及、牡蛎、川贝母、熟地黄、蜂蜡等16味中药，有滋阴养血，补肺清热，促进肺空洞钙化之功效；方中龟板、鳖甲、生地黄、熟地黄滋阴养血，补肺清热；百部、天冬、川贝母滋阴润肺，清热化痰止咳；加牡

蛎软坚散结，并有促进钙化之作用。综合全方，则能滋阴养血，清热润肺，化痰止咳，故主要用于肺癆之证，亦可用于骨结核^[12-13]。

在结核病的进展、恶化、控制过程中机体内的Th1和Th2应答平衡起着关键的作用，INF- γ 在Th1反应中发挥作用，IL-4在Th2反应中发挥作用；而CRP水平和机体免疫反应呈明显的相关性，和肺结核感染程度呈正相关，CRP水平在肺结核患者体内水平明显上升；TNF- α 参与肉芽肿的形成，因此能够在细菌感染过程中起到一定的保护作用^[14-15,16]。使用结核丸联合环丝氨酸治疗后观察组患者机体内各项炎症因子水平改善情况均明显优于对照组。

综上所述，使用结核丸联合环丝氨酸治疗耐药性肺结核患者可有效提高患者治疗效果，降低机体内炎症反应，属于安全有效的中成药，可推广使用。

参考文献

- [1] 李丹, 杜德兵, 肖春桥, 等. 结核丸辅助治疗耐多药肺结核的临床疗效观察及免疫功能影响[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(32): 70-74.
- [2] 洪旭华, 陈凯. 结核药联合利福喷丁对肺结核患者免疫功能、炎症因子、VEGF及MMP-9的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(2): 111-114.
- [3] 辛朝雄, 吴小霞, 杨俭, 等. 含环丝氨酸联合胸腺肽方案治疗耐多药肺结核的效果[J]. 广东医学, 2016, 37(17): 2646-2651.
- [4] 吴成周, 吴砚樵. 肺结核患者T细胞亚群及炎症因子水

- 平对患者预后的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22 (15): 1660-1662.
- [5] 孙英英, 杨刘奇, 汤红琴, 等. 淋巴结核丸对炎症、迟发型变态反应的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (3): 195-196.
- [6] Yao H U, Song S Y, Zhang Y F, et al. The effects of anti tuberculosis drugs combined with thymosin on the tuberculous pleurisy treatment and inflammatory factors in elderly patients [J]. Med Rec, 2016, 8(13): 205-209.
- [7] 李光才, 马庆庆, 朱昭平, 等. 肺灌洗对煤工尘肺合并稳定期肺结核的疗效及对炎症因子的影响 [J]. 当代医学, 2016, 22(6): 4-6.
- [8] 林武振. 环丝氨酸联合胸腺肽对耐多药肺结核患者痰菌阴转及细胞免疫功能的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(22): 4234-4236.
- [9] 吴小霞, 辛朝雄, 杨 俭, 等. 环丝氨酸联合胸腺肽干预耐多药肺结核研究 [J]. 热带医学杂志, 2017, 17(7): 936-939, 944.
- [10] 张 琦. 结核丸联合西药治疗耐多药肺结核的疗效观察 [J]. 陕西中医, 2016, 37(04): 434-435.
- [11] 李凌蔚. 结核丸辅助治疗耐多药肺结核的临床疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(03): 167-168.
- [12] 杨劝生, 杨 岩, 汪霞平, 等. 结核丸治疗结核病的研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(4): 571-572, 576.
- [13] 邹 鹏, 陈 丽, 朱庭菊, 等. 胸腺五肽辅助治疗耐药性肺结核病患者疗效及其对免疫功能和血清炎症因子的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(12): 1217-1220.
- [14] 韩 平. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的疗效及对免疫功能、肝功能的影响 [J]. 河北医药, 2018, 40(06): 925-927.
- [15] 蒋进述, 陈耀华. 胸腺五肽联合莫西沙星对复治菌阳肺结核患者血清炎症因子水平及预后的影响 [J]. 中国临床研究, 2018, 31(1): 18-21.