

补肺活血胶囊联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎的临床研究

高 远, 贾睿岐, 高景利, 李振云, 王永亮, 崔俊伟*

新乡医学院第一附属医院 结核内科, 河南 新乡 453100

摘要: 目的 观察补肺活血胶囊联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎的疗效。方法 选取 2015 年 4 月—2020 年 9 月在新乡医学院第一附属医院诊治的 96 例结核性胸膜炎患者为研究对象, 随机分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组患者口服利福平片, 0.6 g/次, 1 次/d; 异烟肼片, 0.3 g/次, 1 次/d; 吡嗪酰胺片, 1.25 g/次, 1 次/d; 盐酸乙胺丁醇片, 0.75 g/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服补肺活血胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 6 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者胸水吸收时间、住院时间、临床症状缓解时间、胸膜厚度, 炎症因子白介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平及肺功能第 1 秒用力呼气容积 (FEV1) 和用力肺活量 (FVC)。结果 治疗后, 治疗组的总有效率明显高于对照组 (91.67% vs 72.92%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的胸水吸收时间、住院时间、临床症状缓解时间明显短于对照组, 胸膜厚度小于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IL-6、CRP、TNF- α 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 FEV1、FVC 均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 补肺活血胶囊联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎, 可有效阻止疾病进展, 缓解临床症状, 促进肺功能改善, 疗效可靠。

关键词: 补肺活血胶囊; 四联抗结核疗法; 利福平片; 异烟肼片; 吡嗪酰胺片; 盐酸乙胺丁醇片; 结核性胸膜炎; 胸膜厚度; 白介素-6; 肺功能第 1 秒用力呼气容积; 用力肺活量

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)09-1866-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.018

Clinical study on Bufe Huoxue Capsules combined with quadruple anti-tuberculosis therapy in treatment of tuberculous pleurisy

GAO Yuan, JIA Rui-qi, GAO Jing-li, LI Zhen-yun, WANG Yong-liang, CUI Jun-wei

Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

Abstract: Objective To observe the curative effect of Bufe Huoxue Capsules combined with quadruple anti-tuberculosis therapy in treatment of tuberculous pleurisy. **Methods** Patients (96 cases) with tuberculous pleurisy in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from April 2015 to September 2020 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Rifampicin Tablets, Isoniazid Tablets, Pyrazinamide Tablets and Ethambutol Hydrochloride Tablets, and they were respectively 0.6 g/time, 0.3 g/time, 1.25 g/time and 0.75 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Bufe Huoxue Capsules, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the pleural effusion absorption time, hospital stay, clinical symptom relief time, pleural thickness, the inflammatory factors levels of IL-6, CRP, and TNF- α , and the lung function indexes of FEV1 and FVC in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group (91.67% vs 72.92%, $P < 0.05$). After treatment, the pleural absorption time, hospital stay and clinical symptom relief time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$), and the pleural thickness in the treatment group was less than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, CRP and TNF- α in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FEV1 and FVC in two groups

收稿日期: 2021-04-28

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (2018020344)

作者简介: 高 远, 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为呼吸结核方向。E-mail: liang1200@126.com

*通信作者: 崔俊伟, 男, 副主任医师, 研究方向为呼吸结核的诊疗。

were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bufei Huoxue Capsules combined with quadruple anti-tuberculosis therapy in treatment of tuberculous pleurisy can effectively prevent the progression of the disease, alleviate clinical symptoms, promote the improvement of lung function, and the curative effect is reliable.

Key words: Bufei Huoxue Capsules; quadruple anti-tuberculosis therapy; Rifampicin Tablets; Isoniazid Tablets; Pyrazinamide Tablets; Ethambutol Hydrochloride Tablets; Tuberculous pleurisy; pleural thickness; IL-6; FEV1; FVC

结核性胸膜炎属于一种渗出性炎症,是结核菌从近胸膜的原发病灶直接侵入胸膜,进而出现胸闷、发热、呼吸困难、胸痛等一系列症状,若未能及时控制疾病进展,则可能出现向心性肥胖、乏力多汗、骨质疏松等并发症,严重危及患者生命健康^[1]。四联抗结核疗法是治疗结核性胸膜炎的常用方法,然而部分患者由于胸腔内的渗出液影响了药物吸收速度,同时也有部分患者存在胸膜肥厚黏连等现象,致使疗效一直未能达到理想目标^[2]。近年来中西医结合治疗结核性胸膜炎取得了较大进展,其中以补肺活血胶囊在多种呼吸系统疾病的辅助治疗中的应用价值较高,具有益气活血、补肺固肾的功效^[3]。本研究对新乡医学院第一附属医院收治的结核性胸膜炎患者给予补肺活血胶囊联合四联抗结核疗法进行治疗,疗效显著。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年4月—2020年9月在新乡医学院第一附属医院进行诊治的96例结核性胸膜炎患者为研究对象,其中男性57例,女性39例,年龄30~71岁,平均年龄(52.42±4.07)岁;病程1~9年,平均病程(4.94±0.86)年;病变部位:左侧51例,右侧45例;胸水:大量(≥1 000 mL)25例,中量(500~1 000 mL)44例,少量(≤500 mL)27例。

纳入标准:(1)参考《肺结核诊断和治疗指南》^[4]相关标准,均经临床诊断、医学影像学证实、结核菌素试验及胸膜活检等确诊;(2)患者及其家属知情本研究,并签订知情同意书;(4)耐受本次研究治疗方案者。

排除标准:(1)合并心、肝、肾功能衰竭患者;(2)治疗过程中胸腔内注入尿激酶、激素者;(3)精神异常者;(4)合并免疫缺陷者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)因恶性、脓性等引起的胸腔积液者。

1.2 药物

利福平片由佑华制药(乐山)有限公司生产,规格0.15 g/片,产品批号150325、170621、190712;

异烟肼片由上海上药信谊药厂有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号20150312、20170524、20190912;吡嗪酰胺片由上海信谊天平药业有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号20150105、20170712、20190911;盐酸乙胺丁醇片由安徽环球药业股份有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号20150117、20170624、20191024;补肺活血胶囊由广东雷允上药业有限公司生产,规格0.35 g/粒,产品批号20150308、20170516、20190822。

1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组(48例)和治疗组(48例),其中对照组女21例,男27例,病程1~9年,平均病程(4.97±0.81)年;年龄31~69岁,平均年龄(52.46±4.87)岁;病变部位:左侧26例,右侧22例;胸水:大量(≥1 000 mL)12例,中量(500~1 000 mL)23例,少量(≤500 mL)13例。治疗组男30例,女18例,病程2~9年,平均病程(4.91±1.03)年;年龄30~71岁,平均年龄(52.83±5.06)岁;病变部位:左侧25例,右侧23例;胸水:大量(≥1 000 mL)13例,中量(500~1 000 mL)21例,少量(≤500 mL)14例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服利福平片,0.6 g/次,1次/d;异烟肼片,0.3 g/次,1次/d;吡嗪酰胺片,1.25 g/次,1次/d;盐酸乙胺丁醇片,0.75 g/次,1次/d。此外,患者定期抽取患者胸水,600~800 mL/次,2次/周。治疗组患者在对照组的基础上口服补肺活血胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者连续治疗6周。

1.4 疗效判定标准^[5]

治愈:治疗后,患者临床症状及异常体征完全消失,X线检查胸腔积液完全吸收或残留轻度胸膜增厚,血沉正常。好转:治疗后,患者X线检查显示胸腔积液明显吸收或少量积液,临床症状及异常体征基本消失,血沉接近正常。无效:治疗后,患者未能达到上述标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床指标 统计两组胸膜厚度、胸水吸收时间、住院时间、临床症状缓解时间。其中胸膜厚度于治疗结束后经 CT 检查测量。临床症状主要包括胸闷、发热、呼吸困难、胸痛。

1.5.2 炎症因子水平 于治疗前后自胸腔引流管抽胸腔积液 6 mL, 3 600 r/min, 离心半径 12 cm, 离心 10 min, 取胸腔积液上清液待测。选用德国 r-Biopharm 公司生产的试剂盒, 采用酶联免疫吸附法检测白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平。

1.5.3 肺功能指标 治疗前后采用 6200 型肺功能仪 (美国 SensorMedics 公司) 检测患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (FVC)。

1.6 不良反应

比较两组患者治疗期间药物相关不良反应, 包括胃肠道反应、肝功能异常、口干等。

1.7 统计学方法

数据采用 SPSS 25.0 软件进行分析。计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较进行成组 t 检验, 组内前后比较进行配对 t 检验。计数资料以率的形式表示, 行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 91.67%, 明显高于对照组的 72.92%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床指标比较

治疗后, 治疗组胸水吸收时间、住院时间、临床症状缓解时间均明显短于对照组, 胸膜厚度小于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 IL-6、CRP、TNF- α 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组 FEV1、FVC 均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	12	23	13	72.92
治疗	48	17	27	4	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	胸膜厚度/mm	胸水吸收时间/d	住院时间/d	临床症状缓解时间/d
对照	48	2.75 \pm 0.66	28.26 \pm 2.64	33.48 \pm 2.78	14.26 \pm 2.13
治疗	48	2.36 \pm 0.41*	21.41 \pm 2.52*	28.27 \pm 2.69*	9.95 \pm 2.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	237.39 \pm 36.23	144.24 \pm 25.42	219.88 \pm 32.78
		治疗后	166.81 \pm 27.18*	92.53 \pm 26.33*	153.74 \pm 38.65*
治疗	48	治疗前	236.34 \pm 42.54	145.18 \pm 29.95	218.54 \pm 41.32
		治疗后	121.38 \pm 23.23* [▲]	56.35 \pm 12.73* [▲]	102.56 \pm 32.01* [▲]

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

表4 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV1/%		FVC/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	55.94±5.14	61.88±6.34*	64.15±6.81	70.24±5.75*
治疗	48	56.27±6.26	66.91±5.06*▲	64.57±6.81	74.61±7.92*▲

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

2.5 两组不良反应对比

治疗期间, 对照组出现胃肠道反应 6 例, 肝功能异常 5 例, 不良反应发生率为 22.92%。治疗组则出现口干 1 例, 肝功能异常 3 例, 胃肠道反应 4 例, 不良反应发生率为 16.67%, 两组不良反应发生率对比差异无统计学意义。

3 讨论

结核病是我国发病率最高的传染性疾病, 以往的数据显示我国结核病患者在全球结核病患者中所占的比例已达到 8.4%^[6]。结核性胸膜炎是结核病的一种, 其主要致病菌为结核分枝杆菌。结核分枝杆菌入侵患者肺部后, 促进纤维蛋白、炎症细胞以及渗液等大量分泌, 如果渗出物质过多, 可使得患者肺脏呼吸面积减少, 引起限制性通气障碍, 进一步降低机体肺功能; 同时结核分枝杆菌还可趋化巨噬细胞、中性粒细胞在病灶部位处聚集, 引发炎症级联反应^[7]。因此, 如何尽可能改善结核性胸膜炎患者肺功能、降低炎症因子水平, 对于改善患者预后具有积极的临床意义。现阶段, 抗结核药物治疗是临床治疗结核性胸膜炎过程中常采用的方法, 并辅助胸腔穿刺抽液治疗。临床一线抗结核药物包括利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇, 上述抗结核药物均以结核杆菌为研究对象, 抗菌作用已较为明确。其中利福平可与依赖 DNA 的 RNA 多聚酶的 β 亚单位牢固结合, 从而使 DNA 和蛋白的合成停止, 发挥抗菌效果^[8]。异烟肼是通过阻断去饱和酶的作用发挥抗菌效果^[9]。吡嗪酰胺则对结核杆菌有杀灭作用, 对其他细菌无抗菌活性^[10]。乙胺丁醇可渗入分枝杆菌体内干扰 RNA 的合成从而抑制细菌繁殖^[11]。

近年来, 中西医结合治疗结核性胸膜炎得到了较大的进步, 中医认为结核性胸膜炎可归属于“悬饮”“肺癆”范畴, 其主要病理基础为肺、脾、肾三焦气化失宣, 中阳素虚。当人体肺虚胃弱, 又遭外邪入侵, 导致肺失宣通, 饮停胸胁, 久则可以化火伤阴或耗损肺气。故中医治疗结核性胸膜炎主张以

滋阴清热、补肺温肾健脾为主。补肺活血胶囊的主要组分包括赤芍、黄芪、补骨脂, 3 药合用, 发挥清热凉血、益肺健脾的作用^[3, 12]。胸膜厚度一般为 1~2 mm, 当胸膜厚度增厚时可影响肺的呼吸功能^[13]。胸水主要存在于两层胸膜之间, 可减少胸膜在呼吸活动过程中产生的摩擦。当人体发生病理变化时, 壁层胸膜产生胸水或是脏层胸膜吸收胸水的速率有变化, 都可导致胸腔积水, 而胸腔积水吸收越慢的患者其不适和疼痛感持续时间也越久^[14]。本组资料结果显示, 治疗组的临床总有效率较高, 临床指标改善更佳, 提示补肺活血胶囊联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎, 可有效改善患者临床症状, 提高临床疗效。

进一步分析实验室指标发现, 补肺活血胶囊联合四联抗结核疗法治疗的患者肺功能改善效果更好, 炎症因子水平下降更为显著。TNF- α 可促进纤维蛋白的沉积, 从而导致胸膜增厚黏连及呼吸功能受损^[15]。IL-6、CRP 等炎症因子可激活并增强巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌, 结核分枝杆菌在巨噬细胞内生存繁殖, 从而为感染的延续提供了保证^[16-17]。FEV1、FVC 是反映人体肺功能的常见指标, 其水平与肺功能呈正相关。现已有基础上实验证实补肺活血胶囊可以减少大鼠肺组织中炎症因子的分泌, 从而改善肺炎性损伤及纤维化样变的程度^[18]。药理研究结果显示, 补肺活血胶囊可较好的缓解小气道痉挛, 发挥抗炎、保护肺功能作用, 主要得益于补骨脂所含的补骨脂酚可通过抑制 TNF- α 、白介素-1 β 等炎症因子表达发挥抗炎作用^[9]。观察两组不良反应发现, 治疗组不良反应发生率较低, 但两组对比无明显差异, 可能是因为在补肺活血胶囊的辅助治疗下, 炎症反应得到控制, 纤维组织过度增生及粘连得到有效抑制, 一定程度可以缓解四联抗结核疗法的毒性。

综上所述, 补肺活血胶囊联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎, 可有效缓解临床症状, 改善胸

膜增厚及黏连, 增强肺功能, 降低炎症因子水平, 疗效可靠。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马南兰. 结核性胸膜纤维化发病机制的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2013, 26(7): 762-765.
- [2] 吴璇, 张萌涛, 王勃, 等. 不同疗程左氧氟沙星联合四联抗结核疗法治疗结核性渗出性胸膜炎的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(12): 2477-2480.
- [3] 胡旭, 尚耀民, 邢宝春. 补肺活血胶囊联合化疗治疗初治结核性胸膜炎阴虚内热证 62 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2019, 60(18): 1583-1586.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 7-11.
- [5] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1987: 64.
- [6] 任坦坦, 陆普选, 邓国防, 等. 2020 WHO 全球结核报告: 全球与中国关键数据分析 [J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(4): 280-284.
- [7] 陶思雨, 姜石松, 申元英, 等. 机体抗结核分枝杆菌的免疫机制研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(2): 233-237.
- [8] 梁愈, 吴桂辉, 黄涛, 等. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术在结核病诊断中的研究进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1): 242-245.
- [9] 张丹, 王璞. 单耐异烟肼结核病的诊治进展 [J]. 山东医药, 2020, 60(3): 102-104.
- [10] 韩冰, 胡柳杨, 姚亚超, 等. 合并糖尿病的结核病患者接受吡嗪酰胺治疗后高尿酸血症、痛风性关节炎发病情况观察 [J]. 山东医药, 2020, 60(3): 60-62.
- [11] 王婷, 焦伟伟, 申阿东. 结核分枝杆菌乙胺丁醇耐药机制的研究进展 [J]. 遗传, 2016, 38(10): 910-917.
- [12] 舒婷, 黄湘杰. 补肺活血胶囊高效液相色谱特征指纹图谱研究及多成分含量测定 [J]. 中国药业, 2019, 28(23): 19-23.
- [13] 王玉娥. 胸腔积液及胸膜粘连增厚对肺功能的影响 [J]. 锦州医学院学报, 2001, 22(4): 40-41.
- [14] 王立荣. 结核性胸膜炎患者胸腔积液的护理研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(S2): 125-127.
- [15] 黄谦. 结核性胸膜炎与恶性胸水患者胸水 TNF- α 测定的临床意义 [J]. 医师进修杂志, 2001, 24(10): 43-44.
- [16] 王霖, 赵金花, 毛红艳. 结核性胸膜炎中胸水 ADA、CRP、PCT 联合检测的诊断价值分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(23): 127-129.
- [17] 康书慧, 刘士甫, 张鑫. 结核性胸膜炎患者血清及胸腔积液中 INF- γ 、IL-6 和 IL-17 水平及临床意义研究 [J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(1): 32-34.
- [18] 敬岳, 金津, 唐诗环, 等. 中药补肺活血胶囊对细颗粒物所致小鼠肺损伤修复的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 171-174.
- [19] 赵润杨, 孟泳, 王东, 等. 补肺活血胶囊联合布地奈德对 AECOPD 合并肺部感染的治疗效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1345-1349.

[责任编辑 金玉洁]