

回生甘露丸联合乙胺吡嗪利福异烟治疗初期肺结核的临床研究

龙慧珍, 周晓蕾

河南省胸科医院, 河南 郑州 450008

摘要: **目的** 探讨回生甘露丸联合乙胺吡嗪利福异烟片治疗初期肺结核的安全性及有效性。**方法** 选取 2017 年 3 月—2020 年 3 月在河南省胸科医院诊治的 91 例初期肺结核患者, 根据入组顺序分成对照组 (45 例) 和治疗组 (46 例)。对照组饭前 1 h 顿服乙胺吡嗪利福异烟片, 体质量 30~37 kg 者 2 片/d, 体质量 38~54 kg 者 3 片/d, 体质量 55~70 kg 者 4 片/d, 体质量 71 kg 以上者 5 片/d; 治疗组在对照组基础上口服回生甘露丸, 4 丸/次, 2 次/d。两组患者治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者痰涂片转阴率和空洞消失率, QLICD-PT 评分和 ARS 评分, 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和糖类抗原 125 (CA125) 水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组治疗初期肺结核总有效率为 89.13%, 明显高于对照组的 62.22% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组痰涂片转阴率和空洞消失率明显高于对照组 (97.78% vs 84.78%、69.57% vs 46.67%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 QLICD-PT 评分明显升高, 而 ARS 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 QLICD-PT 评分和 ARS 评分明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-1 β 、CA125 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率明显低于对照组 (10.87% vs 33.33%, $P < 0.05$)。**结论** 回生甘露丸联合乙胺吡嗪利福异烟片治疗初期肺结核安全有效, 可改善治疗依从性和生存质量, 调节血清因子水平。

关键词: 回生甘露丸; 乙胺吡嗪利福异烟片; 初期肺结核; 痰涂片转阴率; 空洞消失率; 肿瘤坏死因子- α ; 不良反应

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)10-2093-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.019

Clinical study on Huisheng Ganlu Pills combined with ethambutol in treatment of initial pulmonary tuberculosis

LONG Hui-zhen, ZHOU Xiao-lei

Henan Chest Hospital, Zhengzhou 450008, China

Abstract: Objective To investigate the safety and efficacy of Huisheng Ganlu Pills combined with ethambutol in treatment of initial pulmonary tuberculosis. **Methods** Patients (91 cases) with initial pulmonary tuberculosis in Henan Chest Hospital from March 2017 to March 2020 were divided into control (45 cases) and treatment (46 cases) groups according to the order of inclusion. Patients in the control group were *po* administered with Ethambutol Hydrochloride, Pyrazinamide, Rifampicin and Isoniazid Tablets 1 h before meal, 2 tablets/d for patients weighing 30—37 kg, 3 tablets/d for patients weighing 38—54 kg, 4 tablets/d for patients weighing 55—70 kg, 5 tablets/d for patients weighing more than 71 kg. Patients in the treatment group were *po* administered with Huisheng Ganlu Pills, 4 pills/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the negative conversion rate of sputum smear and disappearance rate of cavity, QLICD-PT score and ARS score, levels of serum TNF- α , IL-1 β , and CA125, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of pulmonary tuberculosis in the treatment group was 89.13%, which was significantly higher than 62.22% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the sputum smear negative rate and cavity disappearance rate in the treatment group were significantly higher than those in the control group (97.78% vs 84.78%, 69.57% vs 46.67%, $P < 0.05$). After treatment, the QLICD-PT scores in two groups were significantly increased, while the ARS score were significantly decreased ($P < 0.05$), and the QLICD-PT score and ARS score in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α , IL-1 β and CA125 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the

收稿日期: 2021-04-06

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020544)

作者简介: 龙慧珍, 女, 本科, 工作于河南省胸科医院。E-mail: longhz2001@163.com

treatment group was significantly lower than that in the control group (10.87% vs 33.33%, $P < 0.05$). **Conclusion** Huisheng Ganlu Pills combined with ethambutol in treatment of initial pulmonary tuberculosis is safe and effective, which can improve treatment compliance and quality of life, and regulate the level of serum factors.

Key words: Huisheng Ganlu Pills; Ethambutol Hydrochloride, Pyrazinamide, Rifampicin and Isoniazid Tablets; primary pulmonary tuberculosis; negative conversion rate of sputum smear; disappearance rate of cavity; TNF- α ; adverse reaction

肺结核是一种由结核分枝杆菌引起的肺部传染性疾病,在利福平等抗结核药物出现之前结核病几乎为不治之症,严重威胁着人类的生命安全^[1]。根据 WHO 最新调查结果显示,我国 2017 年结核病发病人数为 88.9 万,仅次于印度,因此结核病一直处于我国甲类、乙类传染病目录中,严重影响着国人的生命健康^[2]。乙胺吡嗪利福异烟片是一种复方制剂,其主要组分包括利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和盐酸乙胺丁醇,具有较好的抗结核分枝杆菌的作用^[3];回生甘露丸是一种中药制剂,具有滋阴润肺、抑菌排脓的功效,对肺结核、肺脓肿有着一定的辅助治疗作用^[4]。本研究选取在河南省胸科医院就诊的 91 例初期肺结核患者进行对照研究,采用回生甘露丸与乙胺吡嗪利福异烟片联合用于初期肺结核患者的治疗,获得了令人满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 3 月—2020 年 3 月于河南省胸科医院进行诊断并定期治疗的初期肺结核患者 91 例进行对照研究,男性 42 例,女性 49 例,年龄 21~69 岁,平均年龄 (41.87 \pm 8.64) 岁,发病至入院 7 d~3 个月,平均病程 (1.53 \pm 0.28) 个月。

纳入标准:(1)入组的所有患者均符合《肺结核基层诊疗指南(2018 年)》中对肺结核的诊断^[5];(2)患者年龄 20~70 岁,男女不限;(3)均经患者自主签字同意。

排除标准:(1)患者临床资料不全者;(2)合并有其他严重肺部疾病者;(3)对回生甘露丸或乙胺吡嗪利福异烟片过敏者。

1.2 药物

乙胺吡嗪利福异烟片由沈阳红旗制药有限公司生产,规格为含利福平 120 mg/片、异烟肼 120 mg/片、吡嗪酰胺 400 mg/片、盐酸乙胺丁醇 250 mg/片,产品批号 2016110401、2018031704、2019030802;回生甘露丸由青海省格拉丹东药业有限公司生产,规格 0.25 g/丸,产品批号 20161213、20180511、20190108。

1.3 分组及治疗方法

91 例初期肺结核患者根据入组顺序随机分成对照组(45 例)和治疗组(46 例),对照组患者男性 20 例,女性 25 例,年龄 21~68 岁,平均年龄 (41.39 \pm 8.84) 岁,从发病至入院 8 d~3 个月,平均病程 (1.58 \pm 0.25) 个月;治疗组男性 22 例,女性 24 例,年龄 22~69 岁,平均年龄 (42.05 \pm 8.46) 岁,从发病至入院 7 d~3 个月,平均病程 (1.49 \pm 0.31) 个月。两组患者一般性资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者饭前 1 h 顿服乙胺吡嗪利福异烟片,体质量 30~37 kg 者 2 片/d,体质量 38~54 kg 者 3 片/d,体质量 55~70 kg 者 4 片/d,体质量 71 kg 以上者 5 片/d;治疗组患者在对照组用药基础上口服回生甘露丸,4 丸/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 6 个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

临床治愈:治疗后患者痰菌连续监测均为阴性,病变完全吸收或者无活动性,空洞闭合时间达 6 个月以上者;显著有效:治疗后患者痰菌连续监测均为阴性,病变明显吸收,空洞闭合或者缩小时间达 3 个月以上者;有效:治疗后患者痰菌连续监测均为阴性,病变明显吸收或无改变,空洞闭合、缩小或者无改变时间达 3 个月以上者;无效:治疗后患者痰菌检测和 X 线均无改变者;恶化:痰菌转阳者或病变增多或空洞增大或新增空洞者。

总有效率 = (临床治愈 + 显著有效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 痰涂片转阴率 分别于治疗前和治疗后 3、6 个月收集患者痰液,采用萋-尼氏染色法检测患者痰涂片转阴情况。

痰涂片转阴率 = 痰涂片转阴例数 / 总例数

1.5.2 空洞消失率 分别于治疗前和治疗后 3、6 个月行胸部 CT 检测肺部空洞闭合情况。

空洞消失率 = 空洞消失例数 / 总例数

1.5.3 QLICD-PT 评分^[7] 分别于治疗前后采用肺结核患者生命质量测定量表对患者生存质量进行评价,

总分 41~205 分, 分数越高表明患者生存质量越好。

1.5.4 ARS 评分^[8] 分别于治疗前后采用肺结核患者治疗依从性评分对患者治疗依从性进行评价, 总分 0~14 分, 分数越低表明患者治疗依从性越好。

1.5.5 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和糖类抗原 125 (CA125) 水平 分别于治疗前后采集患者晨起静脉血, 经抗凝、低温离心后取上层血清采用相应 TNF- α (深圳市科润达生物工程有限公司)、IL-1 β (上海晶抗生物工程有限公司)、CA125 (郑州安图生物工程股份有限公司) 检测试剂盒, 使用迈瑞 MR-96A 酶标仪 (南京贝登医疗股份有限公司) 采用酶联免疫吸附法进行检测, 检测方法严格按照检测试剂盒进行。

1.6 不良反应观察

治疗期间对患者可能出现的胃肠道反应、皮疹、肝功能障碍、血小板减少等药物不良反应进行统计分析。

1.7 统计学处理

本研究中数据采用 SPSS 22.0 软件进行, 其中

临床疗效、痰涂片转阴率、空洞消失率以及不良反应之间的对比采用 χ^2 检验, 而 QLICD-PT 评分、ARS 评分、血清 TNF- α 、IL-1 β 、CA125 水平则采用 t 检验进行分析, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率为 89.13%, 明显高于对照组患者的 62.22%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组痰涂片转阴率和空洞消失率比较

治疗后, 治疗组患者痰涂片转阴率和空洞消失率均要明显高于对照组 (97.78% vs 84.78%, 69.57% vs 46.67%, $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 QLICD-PT 评分和 ARS 评分比较

治疗后, 两组患者 QLICD-PT 评分明显升高, 而 ARS 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组上述评分均明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显著有效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	45	5	13	10	13	4	62.22
治疗	46	10	17	14	4	1	89.13*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组痰涂片转阴率和空洞消失率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on negative conversion rate of sputum smear and disappearance rate of cavity between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	痰涂片转阴率/%	空洞消失率/%
对照	45	84.78	46.67
治疗	46	97.78*	69.57*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组患者血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、CA125 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组血清 TNF- α 、IL-1 β 、CA125 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应情况比较

治疗期间, 治疗组不良反应发生率为 10.87%, 明显低于对照组的 33.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组 QLICD-PT 评分和 ARS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on QLICD-PT score and ARS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	QLICD-PT 评分		ARS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	97.32 \pm 8.63	125.27 \pm 11.73*	9.48 \pm 1.86	5.37 \pm 1.26*
治疗	46	96.57 \pm 8.81	159.34 \pm 13.58* [▲]	9.05 \pm 1.93	3.15 \pm 0.98* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(pg·L ⁻¹)	IL-1 β /(pg·L ⁻¹)	CA125/(kU·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	67.89 ± 5.13	12.34 ± 2.69	108.37 ± 26.95
		治疗后	50.43 ± 4.15*	8.24 ± 2.26*	88.43 ± 19.94*
治疗	46	治疗前	68.27 ± 4.96	11.97 ± 2.87	106.87 ± 27.13
		治疗后	37.49 ± 3.83* [▲]	5.95 ± 1.94* [▲]	49.76 ± 11.68* [▲]

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	皮疹/例	肝功能异常/例	血小板减少/例	发生率/%
对照	45	9	3	2	1	33.33
治疗	46	4	1	0	0	10.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

肺结核是一种常见的肺部传染性疾病,以低热、盗汗、消瘦、咳嗽、咯血为主要临床症状,该病好发于中老年人群,以合并糖尿病老年患者多见^[9]。大量研究表明,肺结核的发展可显著增加肺癌发病风险并影响肺癌患者的预后,因此临床上应积极治疗肺结核,避免为患者的生活质量和生命健康带来威胁^[10]。目前临床上对于肺结核的治疗主要以药物保守治疗为主,坚持早期、联用、适量、规律和全程使用敏感药物是治疗能否成功的关键^[11]。

乙胺吡嗪利福异烟片是一种复合制剂,其主要成分包括多种抗结核一线药物,其中利福平是一种半合成的广谱抗生素,可通过抑制依赖于 DNA 的 RNA 多聚酶对结核杆菌起着较强的抗菌作用^[12];异烟肼可通过抑制细菌分枝杆菌酸的合成达到抗结核目的,是临床治疗结核病的首选药物^[13];吡嗪酰胺主要是通过代谢的吡嗪酸与结核杆菌中的核糖体蛋白 S1 结合,抑制结核杆菌赖以生存蛋白质的生成而发挥抗结核作用^[14];盐酸乙胺丁醇是通过干扰结核杆菌 DNA 和 RNA 的合成达到抑制结核杆菌^[15];4 种抗结核一线药物联用不但可以起到协同增效的作用,而且还能避免耐药性的发生,是目前临床上最为常用的抗结核药物。回生甘露丸属于中药制剂,其主要组分包括肉苁蓉、石灰华、甘草、人工牛黄、红花、桂肉、檀香等 17 种中药,具有滋阴润肺、制菌排脓的功效,临床可用于肺部结核、脓肿的治疗^[4]。

本研究表明,回生甘露丸联合乙胺吡嗪利福异烟片治疗初期肺结核的总有效率要显著高于乙胺吡嗪利福异烟片单独治疗组(89.13% vs 62.22%),同时联合用药组痰涂片转阴率和空洞消失率均要明显高于单独用药组(97.78% vs 84.78%, 69.57% vs 46.67%),说明回生甘露丸可在乙胺吡嗪利福异烟片治疗初期肺结核的基础上提升临床治疗效率,恢复患者肺部空洞组织。另外本研究结果还显示,回生甘露丸联合乙胺吡嗪利福异烟片治疗初期肺结核不但能够改善患者生存质量和治疗依从性,而且还可降低药物副作用。

TNF- α 在肺结核的发病过程中发挥着重要的作用,其血清水平与肺结核患者的不良预后有着密切联系^[16]。IL-1 β 是由巨噬细胞分泌的炎症细胞因子,在结核分枝杆菌感染和逃逸机制形成方面起到了重要作用^[17]。CA125 是一种常见的肿瘤标志物,可在肺结核、肺癌等患者血清中显著升高,且其血清水平还有利于肺结核与肺癌的鉴别诊断^[18]。本研究表明,治疗后回生甘露丸联合乙胺吡嗪利福异烟片治疗的初期肺结核患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、CA125 水平明显优于乙胺吡嗪利福异烟片单独治疗组,说明回生甘露丸与乙胺吡嗪利福异烟片联用可以从分子水平改善初期肺结核患者的病情,为治愈肺结核奠定了基础。

综上所述,回生甘露丸联合乙胺吡嗪利福异烟片治疗初期肺结核安全有效,可改善治疗依从性和

生存质量,调节血清因子水平,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陆伟,周扬,刘剑君. 新中国成立 70 年来我国结核病防治工作的进展与成就 [J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(7): 754-757.
- [2] 韦媛媛,杨帆,汤杰,等. 抗结核药物的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(2): 231-239.
- [3] Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, *et al.* The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis [J]. *Bull World Health Organ*, 2001, 79(1): 61-68.
- [4] 王宝勤. 国家藏药标准全书(二) [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2004: 22-24.
- [5] 中华医学会. 肺结核基层诊疗指南(2018 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(8): 709-717.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1998: 56-59.
- [7] 陈留萍. 慢性病患者生活质量测定量表体系之肺结核患者生活质量测定量表 QLICD-PT 研制与应用 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2012.
- [8] 袁燕莉,于宝柱,姜世闻,等. 肺结核患者治疗依从性评分系统的研究 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2010, 42(3): 299-303.
- [9] 高非凡,李元军,李百远. 肺结核的免疫机制及影响因素研究进展 [J]. 临床医学进展, 2021, 11(1): 206-212.
- [10] 赵铭,陈晓峰,刘鸿程,等. 肺结核合并肺癌的危险因素及预后分析 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(11): 1951-1953.
- [11] 吴波. 结核病患者治疗管理新技术的应用与进展 [J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1136-1140.
- [12] 林立敏,叶寒辉. 利福霉素类药物治疗结核病的临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 190-194.
- [13] 谢建平,乐军,王洪海. 异烟肼作用分子机制与新型药物靶标发现 [J]. 医药导报, 2005, 24(1): 1-6.
- [14] 敖军平,陈季武,刁兵霞,等. 结核分枝杆菌耐吡嗪酰胺机制研究进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2006, 27(3): 97-99.
- [15] 宇岩,万康林,唐立. 结核分枝杆菌耐乙胺丁醇的研究进展 [J]. 中国人兽共患病学报, 2007, 23(3): 286-288.
- [16] 吕桂兰. 肺结核患者治疗前后血清 TNF- α 、PⅢP 与 HA 含量的变化研究 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(1): 35-36.
- [17] 蒯守刚,戴亚萍,何琳静,等. IL-17、IL-1 β 和 IL-10 在结核病患者中的表达及临床意义 [J]. 检验医学, 2012, 27(11): 973-974.
- [18] 熊金梦,毛科稀,叶旭军. 联合检测血清 ESR, CRP 及 CA125 在肺结核患者中的临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(11): 1283-1283.

[责任编辑 金玉洁]