

复方柳菊胶囊联合四联抗结核方案治疗结核性渗出性胸膜炎的临床研究

张边防, 李振云, 谭磊

新乡医学院第一附属医院 结核内科, 河南 新乡 453100

摘要: **目的** 探讨复方柳菊胶囊联合四联抗结核药物治疗结核性渗出性胸膜炎的临床疗效及安全性。**方法** 选取2020年6月—2020年12月在新乡医学院第一附属医院就诊的120例结核性渗出性胸膜炎患者,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组给予标准四联抗结核药物治疗,口服异烟肼片,3片/次,1次/d;利福平片,3片/次,1次/d;盐酸乙胺丁醇片,3片/次,1次/d;吡嗪酰胺片,2片/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服复方柳菊胶囊,5粒/次,3次/d。两组均治疗4个月。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者症状和体征改善情况,白细胞介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 γ 干扰素(IFN- γ)水平,及Th1细胞比例和Th1/Th2。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为85.00%和96.66%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,与对照组相比,治疗组胸水排出量、胸腔积液消退时间均显著降低($P < 0.05$)。治疗后,两组胸膜厚度、TNF- α 和IFN- γ 水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组降低更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组Th1和Th1/Th2均显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者降低更明显($P < 0.05$)。**结论** 复方柳菊胶囊联合四联抗结核药物治疗方案能显著改善结核性渗出性胸膜炎患者的临床症状和体征,可能与纠正Th1/Th2细胞比例失衡有关。

关键词: 复方柳菊胶囊;异烟肼片;利福平片;盐酸乙胺丁醇片;吡嗪酰胺片;结核性渗出性胸膜炎;肿瘤坏死因子- α ; γ 干扰素

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)12-2617-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.030

Clinical study on Compound Liuju Capsules combined with quadruple anti-TB regimen in treatment of tuberculous exudative pleurisy

ZHANG Bian-fang, LI Zhen-yun, TAN Lei

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

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of Compound Liuju Capsules combined with quadruple anti-tuberculosis regimen in treatment of tuberculous exudative pleurisy. **Methods** Patients (120 cases) with tuberculous exudative pleurisy in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from June 2020 to December 2020 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 60 cases. Patients in the control group were administered with standard quadruple antituberculous drugs, 3 Isoniazid Tablets orally each time, once daily, 3 Rifampicin Tablets orally each time, once daily, 3 Ethambutol Hydrochloride Tablets orally each time, once daily, 2 Pyrazinamide Tablets orally each time, three times daily. Patients in the treatment group were administered with Compound Liuju Capsules, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement of symptoms and signs, the serum level of IL-4, TNF- α , and IFN- γ , the percentage of Th1 and Th2, Th1/Th2 cells in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rates of the control group and the treatment group were 85.00% and 96.66% respectively ($P < 0.05$). After treatment, the pleural effusion output, and pleural effusion regression time were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the pleural thickness, levels of TNF- α and IFN- γ were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of Th1 cells and Th1/Th2 cells were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Liuju Capsules combined with quadruple anti-TB regimen can significantly improve the clinical symptoms and signs of patients with tuberculous exudative pleurisy, which may be related to correcting the imbalance of Th1/Th2 cells.

收稿日期: 2021-06-17

作者简介: 张边防, 男, 主治医师, 硕士。E-mail: 124286164@qq.com

Key words: Compound Liuju Capsules; Isoniazid Tablets; Rifampicin Tablets; Ethambutol Hydrochloride Tablets; Pyrazinamide Tablets; tuberculous exudative pleurisy; TNF- α ; IFN- γ

中国属于结核大国, 结核病患者众多, 结核病分为肺结核和肺外结核, 其中结核性胸膜炎是较为常见的肺外结核。研究显示^[1], 结核性胸膜炎占结核病的 4%~20%, 且发病率呈现日益上升趋势。结核性胸膜炎主要是由分枝杆菌及其代谢产物所诱导的胸膜慢性炎症所致, 咳嗽、发热、胸闷、胸腔积液等是其主要临床症状和体征, 目前在临床上主要以四联抗结核药物治疗为主, 但临床疗效有限, 不良反应较多^[2]。近年来, 中药辅助西药治疗结核性胸膜炎临床疗效显著, 能有效提高临床疗效并缩短病程时间, 同时减少西药所引起的肝功能损伤及消化道反应的发生风险^[3]。复方柳菊胶囊是治疗结核性胸膜炎的中药制剂, 对结核性胸膜炎疗效较好, 能显著降低患者血清中炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平^[4]。本研究结果发现复方柳菊胶囊联合四联抗结核药物治疗结核性胸膜炎临床疗效显著。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

纳入新乡医学院第一附属医院结核内科于 2020 年 6 月—2020 年 12 月诊治的 120 例结核性渗出性胸膜炎患者, 其中男 75 例, 女 45 例, 年龄 32~51 岁, 平均年龄 (42.54 \pm 8.55) 岁, 病程 8~42 d, 平均病程 (30.22 \pm 9.05) d。

纳入标准: (1) 结核性胸膜炎诊断符合 PPD 试验阳性, 血沉加快, 胸水中乳酸脱氢酶 (LDH) 和腺苷脱氨酶 (ADA) 指标升高, 临床症状和体征为咳嗽、低热、乏力、盗汗、胸痛等, 影像学显示胸水、胸膜增厚等。(2) 坚持完成本疗程治疗, 且临床资料完整。所有患者均知情且签订同意协议书。

排除标准: (1) 存在严重心、肝、肾功能不全, 合并严重传染性疾病, 其他原因导致的胸腔积液等; (2) 孕妇及精神障碍性疾病等; (3) 对治疗药物过敏或不耐受产生严重消化道反应、皮肤过敏反应等中断治疗者。

1.2 药物

异烟肼片由江苏瑞年前进制药有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 191201; 利福平片由华润赛科药业有限责任公司生产, 规格 0.15 g/片, 产品批号 191102; 盐酸乙胺丁醇片由杭州民生药业有限

公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 E0619081; 吡嗪酰胺片由成都锦华药业有限责任公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 190130119; 复方柳菊胶囊由江西天施康中药股份有限公司生产, 规格 0.43 g/粒, 产品批号 190405。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。其中对照组男 35 例, 女 25 例, 年龄 34~51 岁, 平均年龄 (43.97 \pm 10.02) 岁, 病程 8~38 d, 平均病程 (29.64 \pm 8.77) d。治疗组男 40 例, 女 20 例, 年龄 32~50 岁, 平均年龄 (41.89 \pm 8.21) 岁, 病程 8~42 d, 平均病程 (32.56 \pm 10.51) d。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组给予标准四联抗结核药物治疗, 口服异烟肼片, 3 片/次, 1 次/d; 利福平片, 3 片/次, 1 次/d; 盐酸乙胺丁醇片, 3 片/次, 1 次/d; 吡嗪酰胺片, 2 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服复方柳菊胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组均治疗 4 个月。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈: 临床症状和体征消失, 胸部影像学检查无胸腔积液 (低于 100 mL) 和胸膜增厚等; 显效: 临床症状和体征基本消失, 胸部影像学检查少量胸腔积液 (低于 100 mL)、但无胸膜增厚等; 有效: 临床症状和体征相比治疗前改善, 胸部影像学检查显示有胸腔积液 (低于 300 mL), 胸膜稍有增厚等; 无效: 临床症状和体征及胸部影像学检查与治疗前相比无明显改善。

有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状和体征相关指标 比较两组研究对象治疗期间的退热时间、胸腔积液排出量、胸腔积液消退时间的差异, 比较两组研究对象治疗前后胸膜厚度的变化。

1.5.2 血清炎症因子水平 治疗前后于清晨空腹抽取两组研究对象治疗前后外周静脉血 3 mL, 离心后留取血清保存备用。血清中 IL-4、TNF- α 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 的水平采用 ELISA 试剂盒检测, 具体检测步骤参考试剂盒中的说明书。3 种炎症因子的检测试剂盒购买于艾美捷科技有限公司。

1.5.3 Th1 和 Th2 细胞比例 治疗前后于清晨空腹

抽取两组研究对象治疗前后外周静脉血 3 mL, Ficoll 密度梯度离心获得外周血单个核细胞, 采用流式细胞仪 (BD 公司, 美国) 检测 Th1 和 Th2 细胞百分比。

1.6 不良反应

比较治疗期间两组出现的肝酶指标升高例数、出现严重胃肠反应例数、皮肤过敏反应例数等。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以频数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 与对照组相比, 治疗组患者总有效率显著升高 (96.66% vs 85.00%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.027$), 见表 1。

2.2 两组症状和体征相关指标比较

治疗后, 与对照组相比, 治疗组胸水排出量、胸腔积液消退时间和治疗后胸膜厚度均显著降低,

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清中炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清中 IL-4 水平治疗前后较无显著变化, 但 TNF- α 和 IFN- γ 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且与对照组相比, 治疗组血清 TNF- α 和 IFN- γ 水平显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 Th1、Th2 和 Th1/Th2 细胞比例比较

治疗后, 两组 Th1 细胞比例和 Th1/Th2 细胞比例均显著降低 ($P < 0.05$); 且与对照组相比, 治疗组患者 Th1 细胞比例和 Th1/Th2 细胞比例显著降低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间不良反应发生率分别为 25.00% 和 26.67%, 不良反应发生率相比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

临床上, 结核性胸膜炎分为干性和渗出性胸膜炎, 相对于干性胸膜炎, 渗出性胸膜炎患者胸腔中

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	32	13	6	9	85.00
治疗	60	34	16	8	2	96.66*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状和体征相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on signs and symptoms associated index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热时间/d	胸水排出量/L	胸腔积液消退时间/d	胸膜厚度/mm	
					治疗前	治疗后
对照	60	6.11 \pm 1.23	3.36 \pm 0.74	12.35 \pm 3.05	2.15 \pm 0.53	1.51 \pm 0.15 [#]
治疗	60	5.92 \pm 1.45	2.89 \pm 0.35*	10.67 \pm 2.73*	2.04 \pm 0.46	1.22 \pm 0.19 ^{#▲}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 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 control group; [#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清中 IL-4、TNF- α 和 IFN- γ 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum level of IL-4, TNF- α and IFN- γ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-4/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	60.29 \pm 14.03	61.23 \pm 9.26	182.36 \pm 30.41	110.59 \pm 22.98*	167.25 \pm 19.46	120.58 \pm 22.21*
治疗	60	62.47 \pm 13.71	60.42 \pm 7.66	187.65 \pm 32.67	73.43 \pm 18.44* [▲]	168.59 \pm 18.84	97.03 \pm 18.69* [▲]

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 Th1、Th2 和 Th1/Th2 细胞比例比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on percentage of Th1 and Th2, Th1/Th2 cells between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Th1 细胞/%		Th2 细胞/%		Th1/Th2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	36.35±6.33	27.52±6.28*	3.47±0.25	3.39±0.27	11.25±5.11	8.56±2.01*
治疗	60	35.02±7.38	21.37±4.15* [▲]	3.54±0.43	3.51±0.62	11.83±4.23	6.23±1.28* [▲]

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	肝酶异常/例	消化道反应/例	皮肤过敏反应/例	发生率/%
对照	60	8	4	3	25.00
治疗	60	6	6	4	26.67

存在一定量积液,随着病情的进展,胸腔积液逐渐增多,可压迫胸腔进而影响肺功能,同时若不及时治疗,患者病情迁延不愈,易出现胸膜增厚粘连^[6];此外,研究证实,结核性胸膜炎患者易发生胸膜结核瘤及结核性脑膜炎等^[7-8],因此,早期、彻底的治疗对改善患者预后和提高生活质量显得尤其重要。

目前结核性渗出性胸膜炎主要以四联抗结核药物为主,单纯以西药治疗容易出现耐药性,且胸水吸收不完全可出现胸膜粘连、胸廓塌陷等并发症^[6]。目前,国内大多数研究者逐渐采用中药联合化学药治疗方案,临床疗效显著,且未增加不良反应的发生风险。复方柳菊胶囊是由旱柳叶、野菊花、白花蛇舌草等多种成分组成的复方中药制剂,旱柳叶具有抑菌、抗炎及清热解毒功效^[9],野菊花和白花蛇舌草具有抑菌、抗炎、调节免疫、抗肿瘤及保肝等功效^[10-11]。复方柳菊胶囊可用于治疗结核病,李炜等研究^[12]发现,复方柳菊胶囊与标准的四联抗结核药物治疗肺结核具有协同作用,能促进患者痰菌阴转率和病灶吸收,同时降低治疗期间肝损伤程度和系统炎症状态。石卓林等^[4]同样证实,复方柳菊胶囊辅助治疗后能加快结核性胸膜炎患者的退热时间、胸腔积液消退吸收时间,可能机制与血清中炎症因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 显著降低有关。目前关于复方柳菊胶囊联合四联抗结核药物治疗结核性渗出性胸膜炎的临床报道较少。

本研究发现,复方柳菊胶囊能显著增加四联抗结核药物治疗结核性渗出性胸膜炎的临床疗效,同时能加快患者胸腔积液的消退时间,减少胸水排出

量和胸膜厚度,提示复方柳菊胶囊辅助治疗后能快速缓解病情。分枝杆菌及其代谢产物所诱导胸膜发生迟发性变态反应是结核性胸膜炎的主要病理生理基础,但其具体发病机制尚不明确。Th1 和 Th2 细胞是机体内主要的 CD4⁺T 淋巴细胞,分别参与细胞和体液免疫,Th1 细胞可通过刺激单核细胞的分化引起组织的炎症反应,Th2 细胞可引起变态反应,Th1 和 Th2 细胞的相对平衡与结核感染密切相关。动物实验证实^[13],结核分枝杆菌 H37Ra 感染的小鼠脾脏中主要表现为 Th1 细胞比例及其分泌的细胞因子 IFN- γ 显著升高。机体出现 Th1/Th2 细胞平衡紊乱后可导致结核性渗出性胸膜炎的发生,Th1 细胞可分泌 TNF- α 和 IFN- γ 等细胞因子,Th2 细胞可分泌 IL-4 等细胞因子,IFN- γ 作为促炎因子可加剧胸膜的炎症损伤,也可激活单核细胞诱导结核性肉芽肿的形成,此外,IFN- γ 也能激活巨噬细胞从而间接促进 TNF- α 的大量分泌^[14],研究证实,结核性胸膜炎患者血清和胸腔中 TNF- α 均高表达,TNF- α 高表达也可能与结核性胸膜炎患者的不良预后有关。Th2 细胞及其分泌的细胞因子在一定程度上能减轻 Th1 细胞给机体带来的损伤,但 Th2 细胞过表达后会抑制 Th1 细胞功能,Ashenafi 等^[15]发现活动期肺结核患者的肺内 IL-4 高表达,而 IFN- γ 低表达,说明 Th1/Th2 细胞相对平衡是从根本上治疗结核病的手段。刘凌等^[16]同样发现,结核性胸膜炎患者血清和胸腔积液中 TNF- α 和 IFN- γ 表达水平及 Th1 细胞比例、Th1/Th2 细胞比例随着胸膜黏连的严重程度而逐渐增加,但未发现 IL-4 及 Th2 细胞比例与结核

性胸膜炎的相关性,因此,结合上述研究结果认为,结核性渗出性胸膜炎患者可能主要存在 Th1 细胞免疫应答。本研究结果显示,治疗后,治疗组 TNF- α 、IFN- γ 表达水平及 Th1 细胞比例、Th1/Th2 细胞比例均显著降低,但 Th2 细胞比例及 IL-4 未发生明显变化,说明治疗后发生 Th2 细胞向 Th1 细胞漂移现象,提示复方柳菊胶囊治疗机制可能与 Th1/Th2 细胞平衡在一定程度上得到纠正有关。冯华等^[17]研究同样发现,结核性胸膜炎患者经过治疗后, Th1/Th2 细胞平衡得以恢复。

在治疗安全性上,治疗期间出现常见的不良反应有肝酶异常、消化道反应和皮肤过敏反应,但给予对症处理后均可缓解,两组总体不良反应发生率无显著差异,提示复方柳菊胶囊安全性较高。

综上所述,本研究发现复方柳菊胶囊联合抗结核药物治疗结核性渗出性胸膜炎的临床疗效较好且安全性较高,能显著改善患者的临床症状和体征,可能与纠正 Th1/Th2 细胞比例失衡有关,本研究的治疗方案值得在临床上推广使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Light R W. Update on tuberculous pleural effusion [J]. *Respirology*, 2010, 15(3): 451-458.
- [2] 马啸楠,初乃惠,刘长利. 泼尼松联合标准四联抗结核疗法在结核性胸膜炎治疗中的应用价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(9): 71-74.
- [3] 黄楚栓,周锐,张高,等. 中西医结合治疗结核性胸膜炎的 Meta 分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(6): 925-931.
- [4] 石卓林,贾奎,崔俊伟,等. 复方柳菊胶囊联合西医治疗结核性胸膜炎疗效及对血清炎性因子水平的影响 [J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(12): 1413-1415.
- [5] 谢惠安,阴国太,林善梓,等. 现代结核病学 [M]. 北

京: 人民卫生出版社, 2002: 237-237

- [6] 田瑶,吴浩宇,李然,等. 胸腔内注射尿激酶预防儿童结核性渗出性胸膜炎胸膜肥厚和粘连的价值 [J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(10): 1036-1041.
- [7] 孔伟利,白大鹏. 结核性胸膜炎治疗中发生胸膜结核瘤 32 例的临床分析 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(14): 2348-2350.
- [8] 肖作汉,孟冈,王立志,等. 结核性胸膜炎患者并发结核性脑膜炎的早期诊断体会 [J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(12): 836-838.
- [9] 左飞鸿,吴国江,李进进,等. 早柳叶化学成分研究 [J]. *中药材*, 2013, 36(12): 69-72.
- [10] 王志东,梁容瑞,李宗芳. 中药野菊花的药理作用研究进展 [J]. *医学综述*, 2009, 15(6): 906-909.
- [11] 张创峰,杨友亮,刘普,等. 白花蛇舌草化学成分和药理作用研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2012, 27(4): 379-382.
- [12] 李炜,漆运,苟超伦,等. 复方柳菊胶囊对老年初治涂阳肺结核的近期疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(6): 1055-1056.
- [13] 吕艳,刘文文,王聪,等. 结核分枝杆菌 H37Ra 感染对小鼠 T 细胞及 Th1/Th2 反应的影响 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(8): 905-909.
- [14] 岳丽敏,秦峻岭,王春芳,等. Th1/Th2 平衡在结核分枝杆菌免疫中的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(10): 1426-1429.
- [15] Ashenafi S, Aderaye G, Bekele A, et al. Progression of clinical tuberculosis is associated with a Th2 immune response signature in combination with elevated levels of SOCS3 [J]. *Clin Immunol*, 2014, 151(2): 84-99.
- [16] 刘凌,舒敬奎,武江海,等. Th1/Th2 细胞及细胞因子和结核性胸膜炎粘连的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(2): 239-243.
- [17] 冯华,缪勇,邓珊,等. 宣肺行气活血方联合 2HRZE/4HR 方案治疗结核性胸膜炎对患者血清 Th1/Th2 动态平衡的影响 [J]. *四川中医*, 2021, 39(4): 71-74.

[责任编辑 金玉洁]