

芪贝胶囊联合 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核（气阴两虚型）的临床研究

李振云, 崔俊伟*, 李振魁

新乡医学院第一附属医院（河南省结核病医院） 结核内科, 河南 新乡 453100

摘要: 目的 探讨芪贝胶囊联合 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核（气阴两虚型）的临床疗效。方法 纳入 2020 年 1 月—2020 年 9 月就诊于新乡医学院第一附属医院的 160 例肺结核（气阴两虚型）患者，随机分为对照组和治疗组，每组各 80 例。对照组给予 2HRZE/4HR 治疗方案，口服异烟肼片，1 次/d，0.3 g/次；利福平胶囊 1 次/d，0.45 g/次；盐酸乙胺丁醇片 3 次/d，0.5 g/次；吡嗪酰胺片 1 次/d，0.75 g/次，治疗 2 个月，2 个月后患者停用盐酸乙胺丁醇片和吡嗪酰胺片，继续按照上述剂量口服异烟肼片和利福平胶囊 4 个月。治疗组在对照组的基础上口服芪贝胶囊，3 次/d，10 粒/次。两组治疗 6 个月。观察两组患者临床疗效，比较治疗前后两组患者痰菌转阴率和肺部病灶吸收情况，肺功能和炎症因子水平。**结果** 治疗后，对照组和治疗组总有效率分别为 82.50%、93.75%，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，对照组痰菌转阴率和肺部病灶吸收率分别为 83.75%、85.37%，治疗组痰菌转阴率和肺部病灶吸收率分别为 95.00%、96.25%，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组患者第一秒用力呼气容积（FEV₁）、用力肺活量（FVC）和 γ 干扰素（IFN- γ ）显著升高，而白细胞介素-4（IL-4）和 IL-10 显著降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组这些指标显著好于对照组（ $P < 0.05$ ）。**结论** 芪贝胶囊联合 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核（气阴两虚型）的临床疗效显著且安全性较高，能促进病灶吸收和痰菌转阴，且显著改善患者的肺功能。

关键词: 芪贝胶囊；2HRZE/4HR 方案；异烟肼片；利福平胶囊；盐酸乙胺丁醇片；吡嗪酰胺片；肺结核；Th1/Th2 细胞失衡；痰菌转阴率； γ 干扰素

中图分类号：R974 文献标志码：A 文章编号：1674-5515(2022)04-0781-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.018

Clinical study on Qibei Capsules combined with 2HRZE/4HR regimen in treatment of pulmonary tuberculosis (qi-yin deficiency type)

LI Zhen-yun, CUI Jun-wei, LI Zhen-kui

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

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Qibei Capsules combined with 2HRZE/4HR regimen in treatment of pulmonary tuberculosis (qi-yin deficiency type). **Methods** Patients (160 cases) with pulmonary tuberculosis (qi-yin deficiency type) in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2020 to September 2020 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 80 cases. Patients in the control group were administered with 2HRZE/4HR regimen. They were *po* administered with Isoniazid Tablets, 0.3g/time, once daily, with Rifampicin Capsules 0.45g/time, once daily, Ethambutol Hydrochloride Tablets, 0.5g/time, three times daily, Pyrazinamide Tablets, 0.75g/time, once daily. After 2 months of treatment, patient stopped taking Ethambutol Hydrochloride Tablets and Pyrazinamide Tablets, and continued taking Isoniazid Tablets and Rifampicin Capsules at the above doses for 4 months. Patients in the treatment group were *po* administered with Qibei Capsules on the basis of the control group, 10 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the rate of sputum smear negative and lung focus absorption, the lung function, the levels of serum inflammation factors in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rates of the control group and treatment group were 82.50%, and 93.75% respectively ($P < 0.05$). After treatment, the sputum negative conversion rate and lung focus absorption rate in the control group were 83.75% and 85.37%, which were significantly lower than

收稿日期：2021-09-15

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：李振云，硕士，研究方向为结核。E-mail: lizy0028@sina.com

*通信作者：崔俊伟 E-mail: cjw8693@163.com

95.00% and 96.25% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FEV₁, FVC and IFN- γ were significantly increased, while IL-4 and IL-10 were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qibei Capsules combined with 2HRZE/4HR regimen in treatment of pulmonary tuberculosis (qi-yin deficiency type) has significant clinical efficacy and high safety, can promote focus absorption and sputum negative conversion, and significantly improve the lung function of patients.

Key words: Qibei Capsules; Isoniazid Tablets; Rifampicin Capsules; Ethambutol Hydrochloride Tablets; Pyrazinamide Tablets; 2HRZE/4HR regimen; pulmonary tuberculosis; Th1/Th2 cell imbalance; rate of sputum smear negative; IFN- γ

肺结核是由结核分枝杆菌感染导致的一种呼吸道传染性疾病,咳嗽、咳痰、咯血、发热、盗汗、胸痛等是其主要临床表现和症状,部分患者可并发结核性脑膜炎、淋巴结结核等多种肺外结核^[1]。肺结核治疗以化疗为主,异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺能有效杀灭结核分枝杆菌或抑制其增殖,2HRZE/4HR 方案是指南中推荐治疗肺结核的一线方案^[2]。芪贝胶囊具有养阴益气、调补肺肾等功效,属于肺结核气阴两虚型的辅助治疗用药^[3]。本研究纳入 160 肺结核气阴两虚型患者,探讨采用芪贝胶囊联合 2HRZE/4HR 方案治疗的临床疗效及相关机制。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

纳入 2020 年 1 月—2020 年 9 月在河南省结核病医院结核内科就诊的 160 例肺结核患者为研究对象,男 81 例,女 79 例,年龄 35~46 岁,平均年龄 (39.12 ± 4.44) 岁,病程 3~10 个月,平均 (6.12 ± 1.86) 个月。本研究所有患者均知情同意,且签订知情同意书。

纳入标准:(1)患者痰培养出结核分枝杆菌,肺部 CT 提示肺空洞样改变,具有咳嗽、咳痰、发热等症状,中医临床证型为气阴两虚型,具体为咳嗽、咳痰、咯血、乏力、盗汗、舌质红嫩、苔薄脉弱^[4];(2)初发患者;(3)临床资料完善,完成本研究治疗方案。

排除标准:(1)合并急慢性肝肾功能不全、感染性疾病患者;(2)妊娠、哺乳期及自身免疫性疾病患者;(3)长期使用糖皮质激素和免疫抑制剂患者;(4)对本研究中药物过敏且无法耐受患者;(5)失访患者。

1.2 药物

异烟肼片由山西汾河制药有限公司生产,规格 0.1 g/片,产品批号 20190510;利福平胶囊由广东华南药业集团有限公司生产,规格:0.15 g/粒,产品批号 20190725、20200120;盐酸乙胺丁醇由广东华南

药业集团有限公司,规格 0.25 g/片,产品批号 20190320;吡嗪酰胺片由沈阳红旗制药有限公司生产,规格 0.25 g/片,产品批号 20181220、20190420、20200510;芪贝胶囊由哈尔滨华雨制药集团有限公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 20190215、20191020。

1.3 分组和治疗方法

160 例患者随机分为对照组和治疗组,每组各 80 例,其中对照组男 35 例,女 45 例,年龄 35~46 周岁,平均年龄 (38.03 ± 4.26) 岁,病程 4~10 个月,平均病程 (6.36 ± 1.24) 个月。治疗组男 46 例,女 34 例,年龄 35~45 岁,平均年龄 (39.63 ± 4.58) 岁,病程 3~10 个月,平均病程 (5.95 ± 1.72) 个月,两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予 2HRZE/4HR 治疗方案,口服异烟肼片,1 次/d,0.3 g/次;利福平胶囊 1 次/d,0.45 g/次;盐酸乙胺丁醇片 3 次/d,0.5 g/次;吡嗪酰胺片 1 次/d,0.75 g/次,治疗 2 个月,2 个月后患者停用盐酸乙胺丁醇片和吡嗪酰胺片,继续按照上述剂量口服异烟肼片和利福平胶囊 4 个月。在对照组的基础上,治疗组口服芪贝胶囊,3 次/d,10 粒/次。两组均治疗 6 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

显效:治疗后肺部病灶吸收完全、痰菌转阴;有效:治疗后肺部病灶较前有吸收、痰菌转阴;无效:治疗后肺部病灶较前改变不明显、痰菌阳性。

有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 痰菌转阴率和肺部病灶恢复情况 治疗前后收集所有患者清晨深部痰液 3~5 mL,痰涂片连续 3 次和痰培养 8 周末见结核分枝杆菌生长则为阴性,记录痰菌转阴率。显著吸收:肺部病灶吸收 $\geq$ 原病灶直径 1/2;吸收:以肺部病灶吸收 $<$ 原病灶直径 1/2;无变化或恶化:病灶未吸收或扩散。

吸收率 = (显著吸收例数 + 吸收例数) / 总例数

1.5.2 肺功能指标 治疗前后采用肺功能检测仪（日本美能 AS-507）检测患者肺功能指标，具体为第一秒用力呼气容积（FEV₁）和用力肺活量（FVC）。

1.5.3 炎症因子情况 治疗前后抽取所有患者外周静脉血 3 mL，离心后获取上层血清，采用 ELISA 法检测血清中炎症因子白细胞介素-4（IL-4）、IL-10 和 γ 干扰素（IFN- γ ）水平，操作步骤按照说明书进行。

1.6 不良反应

记录两组患者治疗期间发生的不良反应情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组比较采用 t 检验；计数资料采用频数表示，两组比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组和治疗组患者总有效率分别为 82.50%、93.75%，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组痰菌转阴率和肺部病灶吸收情况比较

治疗后，对照组痰菌转阴率和肺部病灶吸收率分别为 83.75%、85.37%，治疗组痰菌转阴率和肺部病灶吸收率分别为 95.00%、96.25%，与对照组比较，治疗组痰菌转阴率和肺部病灶吸收率显著升高（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组肺功能比较

治疗后，两组 FEV₁ 和 FVC 显著升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者 FEV₁ 和 FVC 显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后，两组 IFN- γ 显著升高，而 IL-4 和 IL-10 显著降低（ $P < 0.05$ ），且治疗组 IFN- γ 显著高于对照组，IL-4 和 IL-10 显著低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间，对照组出现恶心呕吐 4 例，皮肤过敏反应 2 例，关节痛 1 例，肝酶升高 2 例，不良反应发生率为 11.25%；治疗组治疗期间出现恶心呕吐

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	80	42	24	14	82.50
治疗	80	49	26	5	93.75*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组痰菌转阴率和肺部病灶吸收情况比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on rate of sputum smear negative and lung focus absorption between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	痰菌转阴情况			肺部病灶吸收情况			
		是/例	否/例	转阴率/%	显著吸收/例	吸收/例	无变化或恶化/例	吸收率/%
对照	80	67	13	83.75	45	25	10	85.37
治疗	80	76	4	95.00*	53	24	3	96.25*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肺功能比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

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

组别	n/例	FEV ₁ /L		FVC/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	80	1.45 $\pm$ 0.27	2.21 $\pm$ 0.31*	2.65 $\pm$ 0.51	3.94 $\pm$ 0.44*
治疗	80	1.39 $\pm$ 0.35	2.98 $\pm$ 0.43** $\blacktriangle$	2.72 $\pm$ 0.43	4.63 $\pm$ 0.52** $\blacktriangle$

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

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

表 4 两组炎症因子表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of serum inflammation factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-4/(ng·L ⁻¹)		IL-10/(ng·L ⁻¹)		IFN-γ/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	80	25.64±6.87	17.28±4.63*	23.44±5.64	17.08±2.43*	50.24±12.48	121.62±10.87*
治疗	80	26.59±6.54	10.21±3.61*▲	24.56±7.25	9.38±1.25*▲	51.32±10.24	152.03±12.54*▲

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

5 例, 皮肤过敏反应 1 例, 关节痛 2 例, 肝酶升高 2 例, 不良反应发生率为 12.50%, 两组不良反应发生率相比差异无统计学意义。

3 讨论

结核病是由结核分枝杆菌感染导致, 可累及多种脏器, 在我国以肺结核较为常见, 发病率较高, 属于肺结核大国。研究显示^[5], 2016 年中国肺结核发病率高达 0.061%。肺结核患者痰中含有大量结核分枝杆菌, 可随飞沫传播, 当结核分枝杆菌侵入肺脏时, 可导致肺脏逐渐出现结节病灶、干酪样坏死及空洞, 部分患者可发生血型播散性肺结核等危重并发症, 对于肺结核的临床治疗应遵循早期、规律、全程、适量、联合 5 项原则。

化学药治疗肺结核主要以杀灭或抑制结核分枝杆菌的繁殖为主, 异烟肼、利福平和吡嗪酰胺具有杀菌作用, 而乙胺丁醇属于抑菌性抗结核药, 对生长繁殖期的结核分枝杆菌具有较强活性, 2HRZE/4HR 化疗方案是临床上抗结核治疗的首选, 本课题组前期研究结果显示^[6], 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核的总体有效率在 70%左右, 但长期用药会导致恶心、呕吐及肝酶升高等不良反应。近年来多项研究证实中药制剂辅助 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核后临床有效率显著升高, 对快速改善患者痰菌转阴及促进肺部病灶的吸收具有显著作用^[6-7]。芪贝胶囊是由黄芪、冬虫夏草、蛤蚧等多味中药制成的中药复方制剂, 属于肺结核的辅助治疗用药。本研究结果显示, 芪贝胶囊联合 2HRZE/4HR 方案治疗后患者的总有效率、痰菌转阴率和肺部病灶吸收率显著升高, 提示芪贝胶囊对肺结核具有显著的治疗疗效; 另一方面, 结核分枝杆菌会破坏气管、支气管、胸膜及肺实质组织, 肺结核患者往往存在限制性或阻塞性肺通气功能障碍^[8], 本研究中两组 FEV₁ 和 FVC 均较治疗前显著升高, 且治疗组 FEV₁ 和 FVC 显著高于对照组, 说明芪贝胶囊能显著改善肺结核

患者的肺功能。

Th1/Th2 细胞免疫失衡与肺结核的发生发展密切相关, Th1/Th2 相对平衡状态向 Th2 细胞方向漂移, Th1 细胞分泌主要细胞因子 IFN-γ, Th1 细胞分泌主要细胞因子 IL-4 和 IL-10^[9], IFN-γ 能活化 M1 型吞噬细胞, M1 型吞噬细胞在吞噬结核分枝杆菌后可通过分泌 NO 等炎症介质清除病菌, 促进结核肉芽肿的形成^[10]。IL-10 属于抗炎因子, 与结核分枝杆菌诱导的肺部炎症反应有关, 肺结核患者 IL-10 表达水平显著升高^[7], IL-4 可抑制细胞免疫功能, 能降低机体免疫细胞对病原菌的吞噬作用, IL-4 表达水平与结核感染的严重程度有正相关性, IL-4 高表达可能会导致结核的肺外扩散^[11]。研究证实肺结核患者存在 Th1/Th2 失衡现象, 表现为 IFN-γ 表达水平显著降低, 而 IL-4 和 IL-10 表达水平显著升高^[12]。本研究发现, 与对照组相比, 治疗后治疗组 IFN-γ 水平显著升高, IL-4 和 IL-10 水平显著降低, 提示芪贝胶囊治疗肺结核临床疗效显著的原因可能与其能明显改善 Th1/Th2 细胞免疫失衡现象有关。黄芪是芪贝胶囊的主要成分之一。李毅等^[13]研究同样证实黄芪能显著降低肺结核患者血清中 IFN-γ 和 IL-10 的表达水平, 这与本研究结果基本一致。肺结核患者需要早期、规律、全程、适量、联合治疗, 药物副作用需要引起临床医护人员的重视, 本研究中治疗组不良反应发生率与对照组相比无显著差异, 说明芪贝胶囊在临床使用的安全性较高。

综上所述, 本研究结果证实芪贝胶囊联合 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核(气阴两虚型)安全有效, 可能机制与改善 Th1/Th2 细胞失衡有关, 本研究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] 于佳佳, 李亮, 杜建, 等. 肺结核住院患者并发肺外结核状况及其与性别和年龄相关性的多中心研究 [J]. 中

- 国防痼杂志, 2020, 42(6): 563-569.
- [2] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- [3] 崔建林, 陈继祥. 新型抗结核药物的研究概况 [J]. 医学综述, 2015, 21(12): 2196-2198.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 北京: 国家中医药管理局, 1994: 124-127.
- [5] 李旭, 仇蕾洁, 姜鑫洋, 等. 中国 2012—2016 年肺结核发病趋势及空间自相关分析 [J]. 中国公共卫生, 2020, 36(11): 1624-1627.
- [6] 牛俊梅, 李振魁, 张边防. 补肺活血胶囊联合 2HRZE/4HR 方案治疗肺结核的临床疗效 [J]. 中国民康医学, 2019, 31(8): 116-118.
- [7] 冯静, 李珊, 徐金平. 疗肺宁片联合 2HRZE/4HR 方案治疗活动性肺结核的疗效观察及其对 PCT、IL-10、TNF- α 水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 550-555.
- [8] 王春婷, 李雅琪, 米艳, 等. 活动性肺结核患者化疗疗程中不同时期肺功能监测结果分析 [J]. 结核与肺部疾病杂志, 2020, 1(2): 39-44.
- [9] 谭耀驹, 张言斌, 冯蝶仪, 等. 初治肺结核患者外周血 Th1/Th2 细胞的测定及临床意义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(6): 385-389.
- [10] 王雅, 李传友, 王伟, 等. 巨噬细胞在抗结核感染中的作用 [J]. 中国防痼杂志, 2018, 40(2): 218-221.
- [11] 牛文一, 李明璞, 万勇敢. 活动性肺结核患者外周血 CD4⁺T 细胞中 TLR4 与血清 IFN- γ 、IL-4 的关系 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1509-1512, 1519.
- [12] 程涛, 伍伟玲, 黄河. 肺结核患者 Th1/Th2/Treg/Th17 免疫应答的临床研究 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(26): 109-112.
- [13] 李毅, 席素雅, 石庆芳, 等. 黄芪注射液联合西药对单耐药肺结核患者抗炎、促炎因子及免疫调节作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8): 149-152.

[责任编辑 金玉洁]