

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

冯 静¹, 李 姗², 徐金平³

1. 郑州颐和医院 呼吸与危重症医学科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学 基础医学院, 河南 郑州 450046

3. 河南省传染病医院&郑州市第六人民医院 老年结核病科, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 探究疗肺宁片联合2HRZE/4HR方案治疗活动性肺结核的疗效及其对降钙素原(PCT)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。方法 选取2018年2月—2020年6月在郑州市第六人民医院治疗的80例活动性肺结核患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组(40例)和观察组(40例)。对照组患者口服吡嗪酰胺片, 0.25 g/次, 1次/d, 盐酸乙胺丁醇片, 0.15 g/次, 1次/d, 利福平胶囊空腹口服, 0.45~0.60 g/次, 1次/d, 异烟肼片, 0.1 g/次, 1次/d, 联合化疗的常规抗结核治疗方案。观察组在对照组的基础上口服疗肺宁片, 10片/次, 3次/d。两组均治疗4个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者的血清PCT、IL-10、TNF- α 水平, X线病灶吸收情况及痰菌转阴率。结果 治疗后, 与对照组总有效率67.50%相比, 观察组87.50%明显升高($P<0.05$)。治疗后, 两组血清PCT、IL-10、TNF- α 水平均明显降低($P<0.05$); 且观察组PCT、IL-10、TNF- α 水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 观察组总吸收率95.00%, 与对照组75.00%比较明显升高($P<0.05$)。治疗3个月、6个月, 观察组痰菌转阴率分别为52.50%、87.50%, 显著高于对照组的30.00%、67.50%($P<0.05$)。治疗期间, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 疗肺宁片联合2HRZE/4HR方案治疗活动性肺结核可有效降低炎性因子水平, 提高病灶吸收及痰菌转阴率, 且不会增加不良反应发生率, 安全有效。

关键词: 疗肺宁片; 2HRZE/4HR方案; 活动性肺结核; 降钙素原; 白细胞介素-10; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)03-0550-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.014

Clinical observation on Liaofeining Tablets combined with 2HRZE/4HR scheme in treatment of active pulmonary tuberculosis, and its effect on PCT, IL-10, TNF- α levels

FENG Jing¹, LI Shan², XU Jinping³

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450000, China

2. School of Basic Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Department of Geriatric Tuberculosis, Henan Infectious Disease Hospital & The Sixth Peoples Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Liaofeining Tablets combined with 2HRZE/4HR regimen in treatment of active pulmonary tuberculosis, and its effect on the levels of PCT, IL-10 and TNF- α . **Methods** A total of 80 patients with active pulmonary tuberculosis treated in The Sixth Peoples Hospital of Zhengzhou from February 2018 to June 2020 were selected as the research subjects, and divided into control group (40 cases) and observation group (40 cases) according to random number table method. After admission, all patients were po administered with Pyrazinamide Tablets, 0.25 g/time, once daily; Ethambutol Hydrochloride Tablets, 0.15 g/time, once daily; Rifampicin Capsules, 0.45 — 0.60 g/time, once daily; Isoniazid Tablets, 0.1 g/time, once daily. The conventional anti-tuberculosis treatment regimen was combined with chemotherapy. Patients in the observation

收稿日期: 2020-12-03

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(21B310003)

第一作者: 冯 静(1982—), 女, 博士, 主治医师, 研究方向为肺癌、慢性阻塞性肺疾病等疾病发病机制及诊治。E-mail:copv0773@163.com

group were *po* administered with Liaofeining Tablets on the basis of control group, 10 tablets/time, three times daily. Both groups were treated for 4 months. The clinical efficacy of two groups was observed, and the levels of serum PCT, IL-10, TNF- α , X-ray lesions absorption, and sputum bacteria negative rate of two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of observation group was 87.50%, which was significantly higher than 67.50% of control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum PCT, IL-10 and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), the levels of PCT, IL-10 and TNF- α in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the total absorption rate of observation group was 95.00%, which was significantly higher than 75.00% of control group ($P < 0.05$). After 3 months and 6 months of treatment, the sputum negative conversion rate of the observation group was 52.50% and 87.50%, respectively, which were significantly higher than 30.00% and 67.50% of the control group ($P < 0.05$). During treatment, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion** Liaofeining Tablets combined with 2HRZE/4HR regimen in treatment of active pulmonary tuberculosis can effectively reduce the level of inflammatory factors, improve the absorption of lesions and the rate of sputum bacteria turning negative, and do not increase the incidence of adverse reactions, which is safe and effective.

Key words: Liaofeining Tablets; 2HRZE/4HR regimen; active pulmonary tuberculosis; PCT; IL-10; TNF- α

结核主要由分枝杆菌引起,为临床常见的慢性传染病,易侵袭多种脏器,其中肺部受累是最为常见的临床表现^[1-2]。肺结核基础特征主要为增殖性组织反应、干酪样坏死成孔及渗出等^[3]。肺结核在我国的发病率相对较高,目前活动性肺结核在西部地区也逐渐增多。目前临床主要采用2HRZE/4HR方案:乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平、异烟肼联合化疗治疗肺结核,但是疗效仍有待提高^[4-5]。疗肺宁片为中药复方制剂,由白芨、羊乳根、穿心莲及百部按照中医君臣佐使理论配伍而成,具有润肺、清热、止血的功效,临幊上可用于肺结核的治疗,亦可与其他抗结核药物合并用药^[6-7]。本研究使用疗肺宁片联合2HRZE/4HR治疗活动性肺结核,观察其疗效并探究其对患者降钙素原(PCT)、白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月—2020年6月在郑州市第六人民医院治疗的80例活动性肺结核患者作为研究对象,其中男44例,女36例;年龄32~70岁,平均年龄(46.97±4.17)岁;病程1~6个月,平均病程(2.27±0.48)月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《肺结核诊断和治疗指南》^[8]及《中医内科常见病诊疗指南》^[9]中相关活动性结核病诊断标准患者;(2)符合肺阴虚、阴虚火旺证辩证标准;(3)患者进行肝肾功能、血常规、尿酸及其他辅助检查均正常;(4)为首次治疗的患者;(5)均进行肝肾功能、血常规、尿酸及相关检查患者。

排除标准:(1)存在精神障碍、脏器功能障碍患

者;(2)哺乳期、妊娠期或合并免疫系统疾病患者;(3)有相关药物禁忌症或临床资料不完善患者。

1.3 方法

对照组患者入院后均口服吡嗪酰胺片(广东台城制药股份有限公司,国药准字H44020947,规格:0.25 g/片,生产批号:20171202、20180605、20191205),0.25 g/次,1次/d,盐酸乙胺丁醇片(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020758,规格:0.25 g/片,生产批号:20171107、20181121、20191226),0.15 g/次,1次/d,利福平胶囊(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020771,规格:0.15 g/粒,生产批号:20171214、20190115、20191201)空腹口服,0.45~0.60 g/次,1次/d,异烟肼片(宜昌人福药业有限公司,国药准字H42022005,规格:0.1 g/片,生产批号:20171103、20180914、20191203),0.1 g/次,1次/d,联合化疗的常规抗结核治疗方案。观察组在对照组的基础上口服疗肺宁片(吉林省辉南辉发制药股份有限公司,国药准字Z22020851,规格:42s,生产批号:20171206、20181010、20191121),10片/次,3次/d。两组均治疗4个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价标准^[10] 显效:经治疗后,患者空洞明显愈合,X线显示病灶明显吸收,痰菌转阴。有效:经治疗后,患者X线检查显示病灶吸收良好,痰菌转阴。无效:经治疗后,患者经X线检查显示病灶无变化甚至扩大,痰菌为阳性。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4.2 血清炎性因子 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血,以3 000 r/min速度、13.5 cm半径分离

血清,以酶联免疫法检测血清降钙素原(PCT)、白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.4.3 X线病灶吸收情况 经X线检查,评估病灶吸收情况。明显吸收:病灶吸收超过1/2;吸收:病灶吸收不足1/2;无变化:X线检查显示病灶无明显变化;恶化:X线检查显示病灶播散或扩大。

$$\text{吸收率} = (\text{明显吸收} + \text{吸收}) / \text{总例数}$$

1.4.4 痰菌转阴率 采用集菌、涂片方法检测痰菌,并记录抗酸染色体阴性例数,转阴标准:痰结核杆菌培养8周末见结核杆菌生长。

1.4.5 不良反应 记录并对比两组患者胃肠道反应及肝肾功能异常等不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

数据统计分析采用SPSS 24.0软件,痰菌转阴率、病灶吸收情况、不良反应及临床疗效为计数资料用百分比表示,行 χ^2 检验,血清炎性因子水平为计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验。

2 结果

2.1 基线资料

按照随机数字表法分为对照组(40例)和观察组(40例),对照组男21例,女19例;年龄32~70岁,

平均年龄(47.23±4.21)岁;病程1~6个月,平均病程(2.31±0.49)个月。观察组男23例,女17例;年龄35~68岁,平均年龄(46.72±4.13)岁;病程1~6个月,平均病程(2.23±0.46)个月。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,与对照组总有效率67.50%相比,观察组87.50%明显升高($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组血清炎性因子水平

治疗后,两组血清PCT、IL-10、TNF- α 水平均明显降低($P < 0.05$);且观察组PCT、IL-10、TNF- α 水平明显低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组X线病灶吸收情况

治疗后,观察组总吸收率95.00%,与对照组75.00%比较明显升高($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组痰菌转阴率比较

治疗3、6个月,观察组痰菌转阴率分别为52.50%、87.50%,显著高于对照组的30.00%、67.50%($P < 0.05$),见表4。

2.6 两组不良反应比较

两组不良反应比较差异无统计学意义,见表5。

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	40	9	18	13	67.50
观察	40	14	21	5	87.50*

与对照组比较: $*P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血清炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PCT/(ng·mL ⁻¹)		IL-10/(ng·L ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	0.95±0.25	0.31±0.03*	33.89±3.64	18.76±5.24*	206.89±10.62	141.68±6.47*
观察	40	0.92±0.22	0.14±0.01**	34.52±3.78	14.22±4.31**	205.64±10.53	90.46±4.23**

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3 两组X线病灶吸收情况比较

Table 3 Comparison of absorption of X-ray lesions between two groups

组别	n/例	明显吸收/例	吸收/例	无变化/例	恶化/例	总吸收率/%
对照	40	24	6	9	1	75.00
观察	40	30	8	2	0	95.00*

与对照组比较: $*P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组痰菌转阴率比较

Table 4 Comparison of negative conversion rate of sputum bacteria between two groups

组别	n/例	治疗3个月痰菌转阴情况		治疗6个月痰菌转阴情况	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	40	12	30.00	27	67.50
观察	40	21	52.50*	35	87.50*

与对照组比较:^{*}P<0.05^{*}P<0.05 vs control group

表5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	肝肾功能异常/例	不良反应发生率/%
实验组	40	2	1	7.50
对照组	40	5	2	17.50

3 讨论

肺结核为目前临床常见的慢性传染病,主要由结核杆菌导致,死亡率较高^[11]。近年来,结核病发病率呈上升趋势,其疾病类型也逐渐丰富^[12]。患者常在早上起床后有强烈的劳累感,经常感觉乏力,下午有无力感,而晚上则非常兴奋,还可出现失眠,无其他原因情况下体质量不断下降,身形消瘦,且伴有长期咳痰、咳嗽症状,早上干咳较为严重,临床表现可随病情不断加重。目前,2HRZE/4HR方案为临床常规治疗肺结核常用方式,但是随着抗菌药物的使用,耐药菌株逐渐增加,常规药物对肺结核的临床疗效逐渐下降;另外,传统可有效抗结核药物种类较少,西药杀菌周期较长,副作用大,导致患者依从性较差,进而引发病情迁延不愈。故探究新的治疗方式尤为重要。

近年来,中成药辅助西药治疗肺结核的作用逐渐引起临床重视。中医认为,肺结核属“虚劳”“痨病”范畴,明朝时即有《十药神书》防治结核病的专著。肺结核主要因人体气血精津内虚,痨虫乘虚袭入,感而为病,以阴虚居多,因此有“痨瘵主乎阴虚,阴虚者十之八九”。本病的基本病机即为肺热阴虚,病情迁延,元气耗损,阴损及阳,阴阳两亏,虚损累及肺、脾、肾,故,治疗时应以调补气血、滋阴润肺,杀菌、补虚为主。疗肺宁片为中成药制剂,主要由白芨、羊乳根、穿心莲及百部组成,其中百部可润肺止咳、杀菌;白芨能够消肿生肌、补肺止血;穿心莲可消炎、清热,能够治疗顿咳劳嗽;羊乳根可清热解毒、祛痰排脓、养阴润肺。诸药合用,以达止血、清热、润肺之功。本研究在2HRZE/4HR方案基础上对活动性肺结核患者使用疗肺宁片联合治疗。

结果显示,与对照组总有效率、总吸收率67.50%、75.00%相比,观察组87.50%、95.00%明显升高;观察组治疗3个月、6个月痰菌转阴率分别为52.50%、87.50%与对照组30.00%、67.50%比较明显升高。提示疗肺宁片联合2HRZE/4HR方案治疗活动性肺结核可有效提高痰菌转阴率及病灶吸收率,疗效显著。可能是因为,在2HRZE/4HR方案基础上使用疗肺宁片能够提高杀菌效果,具有抗病原微生物、镇咳平喘作用,还可保护胃黏膜以减轻西药产生的副作用,增加患者依从性,进而提高临床疗效。

此外,炎性因子在肺结核的发生发展过程中具有重要作用,其中PCT为新型炎症标志物,可评估疾病严重程度,为近年来临床常用指标,评估感染性疾病时作用显著^[13-16];IL-10为抗炎因子,能够调节机体炎症反应^[17];TNF-α为促炎症因子,由巨噬细胞分泌,为炎症细胞活化及聚集的基础条件,也是促进肺结核组织损伤的重要因素^[18],肺结核发生时PCT、IL-10、TNF-α水平明显升高^[19]。本研究结果显示,治疗后两组血清PCT、IL-10、TNF-α水平均明显降低,且观察组显著低于对照组。提示疗肺宁片联合2HRZE/4HR方案可有效减轻机体炎症反应。分析其原因,可能是疗肺宁片通过抗菌消炎作用减轻炎症反应,降低炎性因子水平,从而改进机体功能,与单纯西药治疗相比,其作用更为全面。另外,本研究还发现,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。提示疗肺宁片并不会增加患者不良反应发生率,较为安全。

综上所述,疗肺宁片联合2HRZE/4HR方案治疗活动性肺结核可有效降低炎性因子水平,提高病灶吸收及痰菌转阴率,且不会增加不良反应发生

率,安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A, Noguerado-Asensio A. Extrapulmonary tuberculosis [J]. Rev Esp Sanid Penit, 2015, 17(1): 3-11.
- [2] 郑国兴,帖萍.实施现代结核病控制策略对传染性肺结核患者发现与治疗效果的影响[J].中国药物与临床,2020,20(19):3290-3292.
Zheng X G, Tie P. The effect of implementing modern tuberculosis control strategies on the detection and treatment of infectious tuberculosis patients [J]. Chin Rem Clin, 2020, 20(19): 3290-3292.
- [3] 方瑞,吴重重,吴坚,等.活动性肺结核的烟花征CT表现[J].中华放射学杂志,2019,53(3):196-199.
Fang R, Wu C C, Wu J, et al. CT findings of active pulmonary tuberculosis [J]. Chin J Radiol, 2019, 53(3): 196-199.
- [4] 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.
Niu J M, Li Z K, Zhang B F. Clinical efficacy of bufei huoxue capsule combined with 2HRZE/4HR scheme in the treatment of pulmonary tuberculosis [J]. Med J Chin People Health, 2019, 31(8): 116-118.
- [5] 吕巍巍.2HRZE/4HR与2HLEV/4HL化疗方案治疗初治肺结核患者的临床效果比较[J].中国民康医学,2020,32(9):123-124.
Lv W W. Comparison of clinical effects of 2HRZE/4HR and 2HLEV/4HL chemotherapy in the treatment of newly treated pulmonary tuberculosis patients [J]. Med J Chin People Health, 2020, 32(9): 123-124.
- [6] 王保琳,孙晓.HPLC法测定疗肺宁片中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的含量[J].医药前沿,2015(17):27-28,29.
Wang B L, Sun X. HPLC method for determination of cure lung ning in andrographis paniculata lactone content of lactone and dehydrations [J]. J Front Med, 2015(17): 27-28, 29.
- [7] 中华人民共和国卫生部药品标准[S].中药成方制剂.第十册.1997:72.
Pharmaceutical standards of ministry of health of the people's republic of China [S]. Prescription Preparation of Traditional Chinese Medicine. Volume 10. 1997: 72.
- [8] 中华医学学会结核病学分会.肺结核诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2001(2):5-9.
Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis [J]. Chin J Tuberc and Respir Dis, 2001(2): 5-9.
- [9] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2008: 104-107.
China Association of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Common Diseases in Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2008: 104-107.
- [10] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994: 124-127.
National Administration of Traditional Chinese Med. Criteria for Diagnosis and Curative Effect of TCM Diseases and Syndromes [M]. Nanjing: Nanjing University Press, 1994: 124-127.
- [11] Casas I, Dominguez J, Rodríguez S, et al. Guidelines for the prevention and control of tuberculosis in health care workers [J]. Med Clin (Barc), 2015, 145(12): 534.
- [12] 钟明浩,闫莉,李文辉,等.2009—2018年东莞市肺结核病流行特征分析[J].现代预防医学,2020,47(10):1750-1753.
Zhong M H, Yan L, Li W H, et al. Epidemiological characteristics of tuberculosis in Dongguan from 2009 to 2018 [J]. Mod Prev Med, 2020, 47(10): 1750-1753.
- [13] 陈文明.联合检测降钙素原、血沉、C-反应蛋白在活动性肺结核中的临床意义[J].医学信息,2015,28(42):91-92.
Chen W M. Clinical significance of combined detection of procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in active pulmonary tuberculosis [J]. Med News, 2015, 28(42): 91-92.
- [14] 赵志芳,顾进.血清降钙素原对成人活动性肺结核的诊断价值[J].临床医学工程,2009,16(12):92-93.
Zhao Z F, Gu J. The diagnostic value of serum procalcitonin levels in adult patients with active pulmonary tuberculosis [J]. Clin Med Eng, 2009, 16(12): 92-93.
- [15] 谭剑明,季秋平,李茂清,等.新喋呤、降钙素原判断活动性肺结核的临床价值[J].现代医院,2013,13(12):14-16.
Tan J M, Ji Q P, Li M Q, et al. The clinical value of mopterin, procalcitonin in judging active pulmonary tuberculosis [J]. Mod Hosp, 2013, 13(12): 14-16.
- [16] 杨晓燕.成年人活动性肺结核患者血清腺苷脱氨酶和降钙素原联合检测的临床意义[J].中国基层医药,2014,21(16):2434-2435.
Yang X Y. The clinical significance of the detection of adenosine deaminase combined with procalcitonin in adult patients with active pulmonary tuberculosis [J]. Chin J Prim Med Pharm, 2014, 21(16): 2434-2435.

- [17] 王琪, 严晓娟. OPN、IFN- γ 、IL-10检测对活动性肺结核病情及预后判定的临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(8): 1463-1465.
Wang Q, Yan X J. Clinical significance of detection of OPN, IFN- γ and IL-10 in diagnosis of active pulmonary tuberculosis and prognosis evaluation [J]. J Clin Pulm Med, 2019, 24(8): 1463-1465.
- [18] 杨秉芬, 翟斐, 蒋静, 等. 活动性肺结核患者CD4 $^{+}$ T细胞中T-bet表达与IFN- γ 和TNF- α 表达负相关 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(1): 72-76.
Yang B F, Zhai F, Jiang J, et al. The expression of T-bet is negatively correlated with the expressions of IFN- γ and TNF- α in CD4 $^{+}$ T cells of patients with active pulmonary tuberculosis [J]. J Cell Mol Immunol, 2017, 33(1): 72-76.
- [19] Abebe F, Belay M, Legesse M, et al. Association of ESAT-6/CFP-10-induced IFN- γ , TNF- α and IL-10 with clinical tuberculosis: evidence from cohorts of pulmonary tuberculosis patients, household contacts and community controls in an endemic setting [J]. Clin Exp Immunol, 2017, 189(2): 241-249.

[责任编辑 高源]