

补肺活血胶囊联合化疗治疗利福平敏感复治肺结核（阴阳两虚型）的临床研究及预后影响因素分析

胡 旭^{1,2}, 王 珂¹, 梁瑞霞^{1,2}, 曹 莹^{1,2}, 周晓蕾¹, 赵 悦¹, 乔 博¹, 邢宝春^{1,2}, 王 伟^{1*}

1. 河南省胸科医院, 郑州大学附属胸科医院, 河南 郑州 450000

2. 河南省传染病（结核病）临床医学研究中心, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 观察补肺活血胶囊联合化疗治疗利福平敏感复治肺结核的临床疗效及预后风险因素分析。**方法** 152 例符合标准的利福平敏感的复治肺结核（阴阳两虚型）患者随机分为试验组和对照组, 每组各 76 例。试验组采用补肺活血胶囊联合标准化疗方案[2HRZS(L)E/6HRE], 对照组单用标准化疗方案。观察两组在治疗 2 个月、5 个月和疗程结束时的痰菌转阴、病灶吸收及空洞闭合情况, 比较两组的总有效率和临床症状改善情况, 以及治疗前后免疫功能指标; 通过多因素回归分析评价预后的风险因素。**结果** 试验过程中脱落 16 例（两组各 8 例）。试验组的总有效率为 78.95%, 显著高于对照组的 64.47% ($P < 0.05$); 疗程结束后, 试验组的胸部 X 线病灶吸收显效率 (80.88%) 显著高于对照组的 64.71% ($P < 0.05$), 临床症状改善显著快于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者的 CD3⁺水平和 CD4⁺/CD8⁺值显著升高 ($P < 0.05$), CD8⁺水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 试验组患者 CD4⁺/CD8⁺值显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间试验组不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前患者为多耐药以及 CD8⁺水平是治疗成功的独立危险因素, 治疗前 CD4⁺水平以及使用补肺活血胶囊辅助治疗是治疗成功的独立保护因素。**结论** 使用补肺活血胶囊辅助治疗利福平敏感的复治肺结核（阴阳两虚型）患者, 可提高治疗成功率、加速病灶吸收、促进症状改善、改善细胞免疫、减少不良反应发生率, 是更为优化的复治肺结核治疗方案。

关键词: 复治肺结核; 补肺活血胶囊; 利福平敏感; CD4⁺; CD8⁺; 预后因素

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)13-4245-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.13.017

Clinical observation of Bufe Huoxue Capsule combined with chemotherapy in treatment of rifampicin-susceptible retreated pulmonary tuberculosis (*yin* and *yang* deficiency type) and analysis of prognostic factors

HU Xu^{1,2}, WANG Ke¹, LIANG Rui-xia^{1,2}, CAO Ying^{1,2}, ZHOU Xiao-lei¹, ZHAO Yue¹, QIAO Bo¹, XING Bao-chun^{1,2}, WANG Wei¹

1. Henan Provincial Chest Hospital, Chest Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

2. Henan Provincial Infectious Disease (Tuberculosis) Clinical Medical Research Center, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and prognostic risk factors of Bufe Huoxue Capsule (补肺活血胶囊) combined with chemotherapy in the treatment of rifampicin-susceptible retreated patients with pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 152 rifampicin-susceptible retreated patients with pulmonary tuberculosis (*yin* and *yang* deficiency type) were randomly divided into treatment group and control group, with 76 cases in each group. The treatment group was treated with Bufe Huoxue Capsule combined with standard chemotherapy regimen [2HRZS(L)E/6HRE], and the control group was treated with standard chemotherapy regimen alone. The sputum negative conversion, lesion absorption and cavity closure of the two groups were observed at two months, five months and the end of treatment. The total effective rate and improvement of clinical symptoms, as well as immune function indexes before and after treatment were compared between the two groups. The risk factors of prognosis were evaluated by multivariate regression analysis. **Results** A total of 16 cases dropped out (8 cases in each group) during the experiment. The total effective rate in treatment group was 78.95%, which was higher than 64.47% in the control group ($P < 0.05$). At the end of treatment, the absorption

收稿日期: 2022-12-11

作者简介: 胡 旭, 研究方向为结核病的中西医结合治疗。Tel: 18003811014 E-mail: 19850040@163.com

*通信作者: 王 伟, 研究方向为结核病的诊断及中西医结合治疗。Tel: 13623825625 E-mail: 691678426@qq.com

efficiency of lesions in chest X-ray in treatment group (80.88%) was higher than that in the control group (64.71%) ($P < 0.05$), and the clinical symptoms were improved faster than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$ level and $CD4^+/CD8^+$ value were significantly increased ($P < 0.05$), and $CD8^+$ level was significantly decreased ($P < 0.05$) in two group. After treatment, $CD4^+/CD8^+$ in treatment group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in treatment group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). Pre-treatment multi-drug resistance and $CD8^+$ level were independent risk factors for treatment success, while pre-treatment $CD4^+$ level and the use of Bufei Huoxue Capsule as adjuvant therapy were independent protective factors for treatment success. **Conclusion** The use of Bufei Huoxue Capsule in the adjuvant treatment of rifampicin-susceptible retreated patients with pulmonary tuberculosis (*yin* and *yang* deficiency type) can improve the success rate of treatment, accelerate lesion absorption, promote symptom improvement, improve cellular immunity, reduce the incidence of adverse reactions, and is a more optimized retreated pulmonary tuberculosis treatment plan.

Key words: retreated pulmonary tuberculosis; Bufei Huoxue Capsule; rifampicin-susceptible; $CD4^+$; $CD8^+$; prognostic factors

我国结核病流行病学调查结果显示,复治肺结核占活动性肺结核患者的 11.8%,且复治肺结核患者的总耐药率高达 55.2%^[1]。复治肺结核患者的结核中毒症状重、并发症多、细胞免疫功能受损明显^[2-3],然而传统标准化疗方案的疗效差,复治肺结核的治疗仍面临挑战,可能出现治疗再次失败,甚至转变为多药耐药肺结核^[4-6]。因此,研究新的复治肺结核优化治疗方案,对减少我国耐药结核及控制结核疫情至关重要^[5,7]。中医药治疗肺结核可促进症状改善、减少药物不良反应、调节免疫功能、提高生活质量,因而中西医结合治疗复治肺结核受到了广泛的研究和关注^[8-10]。补肺活血胶囊是一种临床常用的中成药,在辅助治疗初治肺结核和结核性胸膜炎中表现出良好的疗效^[11-12]。本研究采用补肺活血胶囊联合化疗治疗利福平敏感复治肺结核患者,评价其疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 试验设计

选取 2015 年 1 月—2018 年 6 月河南省胸科医院收治的复治肺结核患者,按照临床对照试验两样本率比较的样本量估算方法,根据文献检索及临床经验,对照组治疗成功率取值 60%,试验组治疗成功率取值 85%, α 取值 0.05, β 取值 0.1,在线计算(<http://powerandsamplesize.com>)样本量(n)=62,考虑脱落率 20%,最终纳入患者 152 例。使用随机数字表法进行简单随机分组,以密闭信封法将纳入患者分为试验组和对照组各 76 例。入组所有患者对所用药知情,在试验过程中接受 2 名研究人员的用药监督;另有 2 名研究人员进行数据收集及分析,且对患者的分组情况不知情。所有纳入患者均行痰细菌培养及药物敏感性试验以筛选多耐药患者。多耐药是指同时对包括异烟肼(H)或利福平(R)

在内的 2 种以上抗结核药物耐药。本研究经河南省胸科医院伦理委员会批准(批准号 2014-03-124)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会《临床诊疗指南·结核病分册》^[13]:凡既往应用抗结核药物 1 个月以上的新发病例、复发病例、初治失败病例等。

1.2.2 中医诊断标准 参照国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》^[14],肺癆阴阳两虚型:咳逆喘息,痰呈泡沫状或夹血,形寒自汗,声嘶音哑,形体消瘦;或伴有浮肿、腹泻等症;舌质淡而少津,苔光剥,脉微数或虚大无力。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准的复治肺结核;年龄 18~65 岁;影像学证实肺内活动性病变;痰涂片镜检阳性,分子生物学检测(Xpert MTB/RIF)结果阳性且对利福平(R)敏感;血、尿常规及肝、肾功能正常;合并糖尿病的血糖控制良好(<7.8 mmol/L);患者签署知情同意书。

1.4 排除标准

并发活动性肺外结核;非结核分枝杆菌肺病;合并严重心、肺、血管、神经系统疾病以及代谢性疾病;人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染;精神病、癫痫患者;免疫功能低下或入组前 3 个月服用免疫抑制剂;孕妇或哺乳期妇女;嗜酒;入组前 3 个月服用类似中成药。

1.5 脱落标准

试验期间不遵医嘱、擅自停药或服用其他药物;主动退出试验;因药物过敏、不良反应或其他原因,被迫停药或调整治疗方案;试验期间随访丢失。

1.6 治疗方法

1.6.1 治疗用药 异烟肼(H,沈阳红旗制药有限公司,国药准字H21022350,生产批号1502021):每次

0.3 g, 每日1次, 顿服。利福平 (R, 沈阳红旗制药有限公司, 国药准字 H21021905, 生产批号 1502041): 体质量 < 50 kg, 每次 0.45 g; 体质量 ≥ 50 kg, 每次 0.6 g, 每日1次, 顿服。吡嗪酰胺 (Z, 沈阳红旗制药有限公司, 国药准字 H21022354, 生产批号 1503021): 每次 1.5 g, 每日1次, 口服。链霉素 (S, 山东鲁抗医药股份有限公司, 国药准字 H37020187, 生产批号 150317): 每次 1 g, 每日1次, im。左氧氟沙星 [L, 第一三共制药 (北京) 有限公司, 国药准字 H20040091, 生产批号 1503G12]: 每次 1.5 g, 每日1次, 口服。乙胺丁醇 (E, 沈阳红旗制药有限公司, 国药准字 H21022349, 生产批号 1502101): 每次 0.75 g, 每日1次, 口服。补肺活血胶囊 (广东雷允上药业有限公司, 国药准字 Z20030063, 生产批号 011502): 每粒 0.35 g, 每次 4 粒, 每日3次, 口服2个月。

1.6.2 疗程与治疗方案 两组疗程均为8个月 (2个月强化期、6个月持续期)。对照组治疗方案: 2HRZS(L)E/6HRE^[13], 即前2个月使用H、R、Z、S 4种药物联合应用, 后6个月使用H、R、E 3种药物联合应用, 其中若S出现不良反应或无法坚持每日im者, 则以左氧氟沙星 (L) 替代。试验组治疗方案: 在对照组的基础上前2个月联合口服补肺活血胶囊。

1.7 结局指标

1.7.1 主要结局指标 (细菌学评价) 总有效率 两组均在每个月进行痰涂镜检和痰细菌培养, 进行细菌学疗效判定。痰细菌培养采用 BACTEC-MGIT 960 全自动分枝杆菌快速培养仪 (美国 BD 公司), 菌种鉴定和药物敏感试验采用罗氏培养法。比较两组在治疗 2 个月、治疗 5 个月、治疗结束时的细菌阴转率, 比较两组疗程结束时的总有效率。

标准定义参照《中国结核病防治规划实施工作指南 (2008 年版)》^[15]: (1) 治愈: 患者疗程结束后痰培养阴性, 且连续 2 次痰涂片结果阴性; (2) 完成治疗: 患者完成规定的疗程, 末次痰涂片或培养阴性, 但完成治疗时无痰细菌学结果; (3) 治疗失败: 治疗 5 个月或疗程结束时痰涂片或痰培养结果阳性。治愈或治疗完成者均视为治疗成功。

总有效率 = (治愈例数 + 完成治疗例数) / 总例数

1.7.2 次要结局指标

(1) 影像学评价: 包括吸收显效率、空洞闭合率。两组患者均在治疗前、治疗 2 个月、治疗 5 个月、疗程结束后行胸部 X 线检查, 进行影像学评价。比较两组在治疗 2 个月和 5 个月及疗程结束时的吸

收显效率及空洞闭合率。

标准定义参照中华医学会《临床诊疗指南·结核病分册》^[13]。病灶吸收: (1) 显著吸收 (病灶吸收面积 ≥ 原病灶 1/2); (2) 吸收 (吸收面积 < 原病灶 1/2); (3) 不变 (病灶范围无明显改变); (4) 恶化 (病灶范围扩大或播散)。空洞变化: (1) 完全闭合; (2) 缩小 (空洞缩小 ≥ 原空洞直径 1/2); (3) 不变 (空洞变化 < 原空洞直径 1/2); (4) 增大 (空洞增大 > 原空洞直径 1/2)。

吸收显效率 = (显著吸收例数 + 吸收例数) / 总例数

空洞闭合率 = 闭合例数 / 总例数

(2) 临床症状评价: 比较两组患者治疗后相应症状的持续时间, 包括发热、乏力、盗汗、纳差、咳嗽、咳痰、胸闷。

(3) 免疫功能评价: 两组患者均在治疗前、疗程结束时检测外周血 T 淋巴细胞亚群, 比较两组治疗前和疗程结束时的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平。检测试剂盒购自北京赛默生物科技有限公司 (批号 040002-S), 严格按试剂盒说明书进行操作。

(4) 安全性评价: 观察治疗期间两组患者血常规、肝肾功能变化, 记录不良反应情况, 比较两组在治疗期间的不良反应发生率。

1.8 预后影响因素分析

将纳入的患者按治疗成功与治疗失败分为 2 组, 比较两组基线资料中的性别、伴发空洞、复发、多耐药情况及 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 水平, 比较两组中补肺活血胶囊的辅助治疗情况, 评价上述因素对预后的影响情况。

1.9 统计学处理

主要结局指标采用全分析数据集 (full analysis set, FAS) 进行分析, 同时采用符合方案数据集 (per-protocol set, PPS) 进行分析, 按照脱落标准剔除相应患者数据; 次要结局指标采用 PPS 进行分析。使用 SPSS 22.0 软件 (IBM 公司, 美国) 行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用率表示。计量资料的组间比较采用独立样本 *t* 检验, 不符合正态分布则使用 Mann-Whitney U 秩和检验; 组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验; 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。两组间治疗后免疫功能指标的比较采用以基线为协变量的协方差分析。采用 χ^2 检验及独立样本 *t* 检验进行预后相关因素的单变量分析; 将单因素分析中有统计学意义的自变量纳入二分类

Logistic 回归模型, 评价预后风险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

试验组脱落 8 例, 其中 2 例擅自停药、6 例失访; 对照组脱落 8 例, 其中 4 例调整抗结核化疗方案、2 例擅自停药、2 例失访。实际完成研究 136 例, 两组各 68 例。两组患者的基线资料见表 1, 组间各项指标差异均无统计学意义, 具有可比性。

2.2 细菌转阴率和总有效率比较

FAS 分析中 (表 2), 疗程结束后试验组的总有效率为 78.95%, 显著高于对照组的 64.47%

($P < 0.05$); 两组在治疗 2 个月和 5 个月的细菌阴转率差异无统计学意义。PPS 分析中 (表 3), 疗程结束后试验组的总有效率为 88.24%, 显著高于对照组的 72.06% ($P < 0.05$); 两组在治疗 2 个月的细菌阴转率差异无统计学意义。两种数据分析方法的结果一致。

2.3 影像学比较

治疗 2 个月和 5 个月的 X 线病灶吸收显效率两组间差异无统计学意义; 疗程结束后的试验组 X 线病灶吸收显效率 (80.88%) 显著高于对照组的 64.71% ($P < 0.05$)。在各观察时间点的空洞闭合率两组间差异均无统计学意义。见表 4。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison on basic data between two groups

项目	FAS		PPS	
	试验组 ($n=76$)	对照组 ($n=76$)	试验组 ($n=68$)	对照组 ($n=68$)
男性/例 (占比/%)	42 (55.26)	52 (68.42)	40 (58.82)	46 (67.65)
年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	41.39 $\pm$ 11.08	44.84 $\pm$ 12.14	41.87 $\pm$ 11.35	42.82 $\pm$ 11.02
伴发空洞/例 (占比/%)	28 (36.84)	33 (43.42)	27 (39.71)	33 (48.53)
复治类型为复发/例 (占比/%)	45 (59.21)	54 (71.05)	44 (64.71)	47 (69.12)
多耐药/例 (占比/%)	20 (26.32)	24 (31.58)	20 (29.41)	22 (32.35)

表 2 基于 FAS 的两组细菌转阴率和总有效率

Table 2 Bacterial negative conversion rate and total effective rate of two groups based on FAS

组别	n /例	细菌阴转率/%			治愈/例	完成治疗/例	治疗失败/例	总有效率/%
		治疗 2 个月	治疗 5 个月	治疗后				
对照	76	52.63 (40/76)	59.21 (45/76)	64.47 (49/76)	49	0	27	64.47 (49/76)
试验	76	65.79 (50/76)	73.68 (56/76)	78.95 [▲] (60/76)	60	0	16	78.95* (60/76)

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与对照组同时期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same period

表 3 基于 PPS 的两组细菌转阴率和总有效率

Table 3 Bacterial negative conversion rate and total effective rate of two groups based on PPS analysis

组别	n /例	细菌阴转率/%			治愈/例	完成治疗/例	治疗失败/例	总有效率/%
		治疗 2 个月	治疗 5 个月	治疗后				
对照	68	58.82 (40/68)	66.18 (45/68)	72.06 (49/68)	49	0	19	72.06 (49/68)
试验	68	73.53 (50/68)	82.35 [▲] (56/68)	88.24 [▲] (60/68)	60	0	8	88.24* (60/68)

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与对照组同时期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same period

表 4 两组影像病灶变化比较

Table 4 Comparison of changes in imaging lesions between two groups

组别	n /例	吸收显效率/%			空洞闭合率/%		
		治疗 2 个月	治疗 5 个月	治疗后	治疗 2 个月	治疗 5 个月	治疗后
对照	68	51.47 (35/68)	61.76 (42/68)	64.71 (44/68)	15.15 (5/33)	30.30 (10/33)	39.39 (13/33)
试验	68	67.65 (46/68)	76.47 (52/68)	80.88 [▲] (55/68)	33.33 (9/27)	51.85 (14/27)	62.96 (17/27)

与对照组同时期比较: [▲] $P < 0.05$

[▲] $P < 0.05$ vs control group in same period

2.4 临床症状改善情况

试验组患者在治疗过程中,相关临床症状的持续时间均显著低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 免疫功能改善情况

治疗前两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平及

$CD4^+/CD8^+$ 值无统计学差异。与治疗前比较,治疗后两组患者 $CD3^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 值显著升高 ($P < 0.05$), $CD8^+$ 水平显著降低 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗后的 $CD4^+$ 水平较治疗前显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后,试验组患者 $CD4^+/CD8^+$ 值显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 两组临床症状持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on duration of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	临床症状持续时间/d						
		发热	乏力	盗汗	纳差	咳嗽	咳痰	胸闷
对照	68	12.37 $\pm$ 2.68	14.37 $\pm$ 1.91	12.90 $\pm$ 2.49	11.62 $\pm$ 2.17	14.51 $\pm$ 1.85	12.85 $\pm$ 2.48	13.09 $\pm$ 2.42
试验	68	10.62 $\pm$ 2.53*	13.18 $\pm$ 2.39*	11.41 $\pm$ 2.27*	9.65 $\pm$ 2.83*	11.71 $\pm$ 3.15*	10.79 $\pm$ 3.65*	11.26 $\pm$ 2.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 6 两组 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on T lymphocytes subpopulation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间点	$CD3^+/\%$	$CD4^+/\%$	$CD8^+/\%$	$CD4^+/CD8^+$
对照	68	治疗前	60.04 $\pm$ 6.69	39.65 $\pm$ 5.33	29.62 $\pm$ 4.37	1.35 $\pm$ 0.15
		治疗后	66.47 $\pm$ 7.82*	41.04 $\pm$ 5.71*	25.48 $\pm$ 3.61*	1.62 $\pm$ 0.12*
试验	68	治疗前	59.68 $\pm$ 6.96	41.41 $\pm$ 6.24	29.99 $\pm$ 4.52	1.39 $\pm$ 0.15
		治疗后	64.88 $\pm$ 8.45*	42.31 $\pm$ 5.38	25.10 $\pm$ 3.63*	1.69 $\pm$ 0.12*▲

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

2.6 不良反应情况

试验组在治疗期间出现肝功能异常 5 例, 口干 2 例, 整体不良反应发生率 10.29% (7/68); 对照组出现肝功能异常 10 例, 胃肠道反应 6 例, 不良反应发生率为 23.53% (16/68), 显著高于对照组 ($\chi^2 = 4.239$, $P = 0.040 < 0.05$)。

2.7 预后影响因素分析

单变量分析结果 (表 7) 显示, 与治疗失败相比, 治疗成功组的患者中伴发空洞较少、多药耐药较少、接受补肺活血胶囊治疗 (中药辅助治疗) 较多、年龄较小、 $CD4^+$ 水平较高、 $CD8^+$ 水平较低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。将以上自变量纳入二分类 Logistic 回归模型 (表 8), 结果显示补肺活血胶囊辅助治疗 (中药辅助治疗) (Wald $\chi^2 = 7.001$, $P = 0.008$) 和 $CD4^+$ 水平 (Wald $\chi^2 = 9.711$, $P = 0.002$) 是治疗成功的独立保护因素, 比值比 (odds ratio, OR) 值 (95%置信区间) 分别为 19.191 (2.151~171.216) 和 1.804 (1.245~2.613); 多耐药 (Wald $\chi^2 = 12.525$, $P < 0.001$) 和 $CD8^+$ 水平 (Wald $\chi^2 =$

10.394, $P = 0.001$) 是治疗成功的独立危险因素, OR 值 (95%置信区间) 分别为 0.010 (0.001~0.127) 和 0.522 (0.352~0.775)。

3 讨论

祖国传统医学认为, 肺属金, 喜润恶燥。癆虫侵袭, 首耗肺阴, 阴虚贯穿肺癆发展全程。复治肺结核常常为本虚标实之证, 本虚多见阴虚、气虚, 标实常见火热、痰浊、瘀血, 自肺逐渐累及其他 4 脏, 以脾、肾为主。复治肺结核患者在反复的抗结核化疗后, 常会出现阴损及阳、气阴两伤, 阴阳两虚, 导致病情更加复杂难愈。此外, 复治肺结核瘀血证候的出现率明显增加^[16], 这与在复治肺结核患者的病程较长有关, 提示病情进展恶化的趋势。因此, 复治肺结核的辨证治疗在养阴补气的同时, 更要温肾健脾以调补肺脏, 活血化瘀以阻止疾病进一步发展。补肺活血胶囊为黄芪、赤芍、补骨脂按比例配方而成^[17]。黄芪入肺、脾经, 味甘、微温, 益肺健脾, 补脾肺之气, 为君药; 赤芍归肝经, 味苦、微寒, 消热凉血、化瘀散结; 补骨脂入脾、肾经,

表 7 预后相关单变量分析

Table 7 Univariate analysis of factors influencing prognosis

因素		治疗成功 (n=109)	治疗失败 (n=27)	χ^2 值或 t 值	P 值
性别/例 (占比/%)	男性	72 (83.72)	14 (16.28)	1.878	0.171
	女性	37 (74.00)	13 (26.00)		
伴发空洞/例 (占比/%)	是	41 (68.33)	19 (31.67)	9.418	0.002
	否	68 (89.47)	8 (10.53)		
复治类型为复发/例 (占比/%)	是	72 (79.12)	19 (20.88)	0.182	0.670
	否	37 (82.22)	8 (17.78)		
多耐药/例 (占比/%)	是	18 (42.86)	24 (57.14)	53.104	<0.001
	否	91 (96.81)	3 (3.19)		
中药辅助治疗/例 (占比/%)	是	60 (88.24)	8 (11.76)	5.592	0.018
	否	49 (72.06)	19 (27.94)		
年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)		40.04 $\pm$ 10.15	51.67 $\pm$ 10.26	5.319	<0.001
CD3 ⁺ /例 ($\bar{x} \pm s$)		60.40 $\pm$ 7.04	57.69 $\pm$ 5.33	1.871	0.063
CD4 ⁺ /例 ($\bar{x} \pm s$)		41.06 $\pm$ 5.99	38.41 $\pm$ 4.79	2.133	0.035
CD8 ⁺ /例 ($\bar{x} \pm s$)		29.31 $\pm$ 4.50	31.78 $\pm$ 3.59	2.648	0.009

表 8 预后相关 Logistic 回归分析

Table 8 Logistic regression analysis of factors influencing prognosis

因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	自由度	P 值	OR (95%置信区间)
年龄	-0.071	0.043	2.696	1	0.101	0.931 (0.856~1.014)
伴发空洞	0.265	0.956	0.077	1	0.781	1.304 (0.200~8.496)
多耐药	-4.622	1.306	12.525	1	<0.001	0.010 (0.001~0.127)
中药辅助治疗	2.954	1.117	7.001	1	0.008	19.191 (2.151~171.216)
CD4 ⁺	0.590	0.189	9.711	1	0.002	1.804 (1.245~2.613)
CD8 ⁺	-0.650	0.202	10.394	1	0.001	0.522 (0.352~0.775)

性苦、辛，温，补肾壮阳、纳气平喘。本研究表明，补肺活血胶囊辅助治疗复治肺结核，可促进细菌转阴、提高总有效率、加速病灶吸收、促进症状改善、改善细胞免疫、减少不良反应，且使用补肺活血胶囊是复治肺结核患者治疗成功的独立保护因素。

结核分枝杆菌感染机体后所引发的保护性免疫反应主要是 T 细胞介导的细胞免疫。T 细胞亚群测定可以用来评价机体的细胞免疫功能状态，其中 CD4⁺/CD8⁺ 值反映宿主免疫调节的平衡，其降低程度与结核病的严重程度呈正相关^[18]。中医药专注于扶正抗痨，在调节机体免疫功能上有独特的优势。结果显示，治疗后两组的 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前均明显升高，CD8⁺ 水平明显降低，表明在有效的抗结核治疗下，患者细胞免疫功能得到恢复；治疗后试验组的 CD4⁺/CD8⁺ 值明显高于对照组 ($P <$

0.05)，表明补肺活血胶囊的辅助治疗增强了患者的细胞免疫。李小月等^[19]同样发现，使用黄芪辅助治疗显著提高了肺结核患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平，且降低了 CD8⁺ 水平，恢复了机体受损的免疫功能。

本研究中有 10.53% (16/152) 的患者脱落，根据意向性分析 (intention-to-treat, ITT) 原则，本研究对主要结局指标 (总有效率) 同时采用 PPS 分析及 FAS 分析，2 种分析方法的结论一致，脱落剔除病例所致数据缺失并未影响本研究结果。本研究结果显示使用标准化疗方案的总有效率为 64.47%，与文献报道一致^[5]，而使用补肺活血胶囊辅助治疗的总有效率显著提高，为 78.95%，且病灶吸收显效率显著高于标准化疗方案，同时降低了不良反应发生率。使用补肺活血胶囊辅助治疗，加速了复治肺

结核患者发热、乏力、盗汗、纳差、咳嗽、咳痰、胸闷等症状的康复,可缩短患者住院时间、提高患者依从性。在传统抗结核化疗的同时给予科学正确的免疫治疗可以提高抗结核的疗效^[20],而中药辅助治疗肺结核的关键在于对机体的调理作用^[21]。王伟等^[22]发现,黄芪的使用增强了肺结核患者的细胞免疫功能,协助化疗药物彻底杀灭体内存留的结核菌,加速了肺部病灶的吸收,提高了难治性肺结核的治愈率。另一项有关肺结核的 Meta 分析显示^[23],黄芪相关中药口服制剂(如补肺活血胶囊)提高了痰菌转阴率、病灶吸收改善率、空洞缩小率、临床症状体征改善率,且降低了胃肠道反应、肝功能损伤和皮疹的发生率,对肺结核的辅助治疗具有明确的增效减毒作用,与本研究结果一致。

本研究使用了分子生物学检测(Xpert MTB/RIF)来进行复治肺结核的快速确诊,在提高确诊率的同时可快速筛查利福平(R)耐药情况^[24]。利福平耐药与否是复治方案制定的重要影响因素,利福平耐药患者接受标准复治化疗方案的治疗成功率显著降低^[25],因而本研究排除了利福平耐药患者以减少混杂因素,然而本研究纳入的病例中仍有 28.95%(44/152)的患者为多耐药肺结核。关于耐药结核病的防治研究中,利福平耐药和耐多药结核(即至少同时对异烟肼和利福平耐药)得到了充分的关注^[26],但多耐药结核的防治却容易受到忽视。多耐药结核患者若治疗不当,则会难以治愈且很可能发展为耐多药甚至广泛耐药结核^[27]。

中医药在耐药结核的治疗中表现出了明显的优势。金昕等^[28]进行的 Meta 分析显示,中药辅助治疗耐多药肺结核,在痰菌阴转、病灶吸收、中医证候改善、空洞闭合以及临床综合疗效等方面均优于单纯的化学药治疗,且能降低治疗过程中不良事件的发生率。然而,中药辅助治疗多耐药肺结核的研究报道较少。本研究结果显示,多耐药是复治肺结核患者治疗成功的独立危险因素,而使用补肺活血胶囊辅助治疗则是独立的保护因素。尹韶华等^[29]同样发现,接受标准化疗方案治疗和伴发耐药,是复治肺结核预后的危险因素。因此,复治肺结核治疗方案的制定需重视患者的多耐药情况。本研究的亚组分析结果显示,补肺活血胶囊治疗多耐药复治肺结核患者,相对于单纯化疗可显著提高总有效率,表明补肺活血胶囊在多耐药肺结核的防治中表现出良好的疗效。因此,对于利福平敏感的复治肺结核

患者,使用补肺活血胶囊辅助标准化疗是更为优化的方案。

两组患者的空洞闭合率均较低,考虑到影像学病灶吸收情况滞后于细菌学转阴情况^[30],且河南地区患者多来偏远落后地区,基础情况较差,可能需要更长期的恢复过程。本研究纳入的病例仍相对较少,尤其是多耐药肺结核的病例数,结果可能存在偏倚。有研究表明复治前存在耐药、复治结束时空洞未闭合是复治肺结核患者治疗成功后再次复发的危险因素^[31],因此本研究下一步将进行更大样本量、更长期的随访,以观察补肺活血胶囊的辅助治疗对复治患者治疗成功后再次复发的影响作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [2] 商勇, 陆燕春, 解承鑫, 等. 不同肺结核类型患者细胞免疫功能相关性研究 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(7): 1176-1179.
- [3] 孙建, 梁宗安. 复治肺结核患者临床特点分析 [J]. 西部医学, 2014, 26(7): 831-832.
- [4] 屠德华, 张立兴, 苏建年, 等. 复发肺结核的耐药状况及化疗效果 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(11): 666-668.
- [5] 杜建, 刘宇红, 李亮, 等. 复治肺结核患者采用不同化疗方案的效果评价 [J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(10): 850-857.
- [6] 肖和平. 重视复治肺结核化疗方案的制定 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 401-402.
- [7] 杜建, 高微微, 马艳, 等. 优化方案和规范化方案对复治肺结核合并糖尿病的疗效 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(12): 886-891.
- [8] 席秀娥, 李明瑛, 王霞, 等. 芪甲利肺胶囊辅助治疗复治肺结核的疗效及安全性观察 [J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(11): 948-952.
- [9] 王姬, 郑雁, 冯马龙. 肺泰胶囊联合抗结核治疗方案治疗复治肺结核的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1196-1200.
- [10] 高孟秋, 朱莉贞, 苑松林, 等. 中药肺泰胶囊辅助治疗复治肺结核的近期疗效及安全性观察 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(2): 134-136.
- [11] 胡旭, 尚耀民, 邢宝春. 补肺活血胶囊辅助治疗初治肺结核 82 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2018, 59(19): 1671-1673.

- [12] 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.
- [13] 中华医学会. 临床诊疗指南 (结核病分册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 86, 121.
- [14] 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: 20.
- [15] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南 (2008 年版) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009: 53.
- [16] 张东, 孙昕, 刘恩顺, 等. 复治菌阳肺结核中医证候分布规律研究 [J]. 天津中医药, 2016, 33(2): 83-86.
- [17] 李全, 任慧, 郭盛, 等. HPLC 法分析补肺活血胶囊中 12 种指标成分 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 3991-3996.
- [18] 曹志红, 王心静, 程小星. 结核病患者 T 淋巴细胞亚群变化的影响因素分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(7): 1688-1690.
- [19] 李小月, 张艳丽, 曹光, 等. 黄芪注射液辅助治疗肺结核合并糖尿病疗效及作用机制研究 [J]. 陕西中医, 2020, 41(4): 487-489.
- [20] 何娅, 潘洪秋, 范琳. 免疫辅助治疗初治肺结核的研究 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(2): 134-139.
- [21] 郑莉, 孙昕, 刘恩顺. 中医药辅助治疗肺结核的临床研究现状 [J]. 医学综述, 2013, 19(12): 2199-2201.
- [22] 王伟, 阮祥林. 抗结核药伍用黄芪治疗难治性肺结核疗效分析 [J]. 中国医师杂志, 2004(9): 1282.
- [23] 岳健博, 熊莲, 汪成琼, 等. 黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核增效减毒作用的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(4): 1-7.
- [24] 王蔚, 吕青山, 郁勤龙, 等. GeneXpert MTB/RIF 在疑似肺结核患者诊断中的应用价值 [J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(5): 543-547.
- [25] 罗萍, 屠德华, 洪峰, 等. 177 例复治肺结核使用标准复治方案的疗效分析 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(5): 347-351.
- [26] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识 (2019 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749.
- [27] 戈启萍, 杜建, 姜广路, 等. 标准复治化疗方案治疗多耐药与敏感复治肺结核患者的对比研究 [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(8): 879-884.
- [28] 金昕, 谢和宾, 曾鸿, 等. 中西医结合治疗耐多药肺结核随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 中医药导报, 2018, 24(1): 84-88.
- [29] 尹韶华, 杜茂林, 杜建, 等. 中国复治肺结核不良治疗结局危险因素的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(7): 795-801.
- [30] 王云华, 周树辉, 张乐君. 单发肺结核空洞动态演变的影像学研究 [J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(11): 1488-1491.
- [31] 杜建, 韩喜琴, 舒薇, 等. 复治菌阳肺结核患者治疗成功后再次复发的危险因素分析 [J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(6): 624-631.

[责任编辑 潘明佳]