

【临床研究】

作者简介:王和林(1982-),男,河南辉县人,学士,主治医师,主要从事结核病的中西医治疗。

the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The excellence rate of lesions resorption at the end of the intensive phase and the end of the treatment in the observation group was 68.62% (94/137) and 87.59% (120/137), respectively, while in the control group it was 5.65% (63/138) and 69.57% (96/138), the excellence rate of lesions resorption at the end of the intensive phase and the end of the treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The synzesis rate of cavity at the end of the intensive phase and the end of the treatment in the observation group was 21.9% (30/137) and 54.01% (74/137), respectively, while in the control group it was 10.87% (15/138) and 28.26% (39/138), the synzesis rate of cavity at the end of the intensive phase and the end of treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The total effective rate of TCM syndrome at the end the treatment in the observation group and control group was 89.78% (123/137) and 79.71% (110/138), respectively; the total effective rate of TCM syndrome at the end of the treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, $CD3^{+}$, $CD4^{+}$, $CD4^{+}/CD8^{+}$ in the observation group at the end of the intensive phase and the end of the treatment were higher ($P<0.05$). There was no significant difference in $CD8^{+}$ at the end of the intensive phase and the end of the treatment between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Qijialifei capsule in adjuvant treatment of treating recurrent pulmonary tuberculosis with type 2 diabetes can improve the sputum negative conversion rate, excellence rate of lesions resorption and cavity closure rate, and also can improve TCM syndrome efficacy and cellular immune function.

Key words: tuberculosis; retreatment; diabetes; Chinese patent medicine; anti tuberculosis drugs; T lymphocyte subsets

糖尿病和肺结核均是临床常见病和多发病,且二者可相互影响。糖尿病患者结核病患病率比普通人群高 4~8 倍,部分肺结核患者由于合并糖尿病血糖控制不佳影响疗效而成为复治肺结核^[1]。机体免疫功能低下是糖尿病患者易于并发肺结核的主要原因之一,结核病免疫以 T 淋巴细胞介导的细胞免疫为主,目前,通过测定外周血淋巴细胞亚群可以反映机体免疫功能状态。芪甲利肺胶囊是“十五”国家重大科技项目成果之一,是国家食品药品监督管理局批复的用于抗结核治疗的中药。本研究旨在探讨芪甲利肺胶囊辅助治疗复治肺结核合并 2 型糖尿病的疗效及 T 细胞亚群的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 复治肺结核的诊断依据依照中华医学会结核病学分会制定的肺结核诊断标准和肺结核分类法^[2],糖尿病诊断依据 2014 年美国糖尿病协会/世界卫生组织的诊断标准^[3]。选择新乡医学院第一附属医院结核内科 2011 年 10 月至 2014 年 10 月收治的复治肺结核合并 2 型糖尿病患者 280 例作为研究对象。

1.2 入选、排除及退出标准 入选标准:(1)经细菌学检查确诊的复治继发性肺结核,病史 3~12 个月;(2)年龄 18~65 岁;(3)胸片证实肺内有活动性结核病灶,含空洞;(4)合并 2 型糖尿病,且先患糖尿病,病史 1~5 a;(5)均应用胰岛素控制血糖,且血糖控制良好,糖化血红蛋白<7%;(6)同意参加该项研究。排除标准:(1)孕妇和授乳者;(2)合并严重心、肝、肾疾病及尘肺、精神病、癫痫病、人类免疫缺陷病毒感染; (3)合并肿瘤、免疫功能低下疾

病、营养不良及近 3 个月内服用免疫抑制剂者;(4)耐多药肺结核。退出标准:(1)因严重药物不良反应被迫停药者;(2)未按规定方案进行规律治疗及观察者;(3)治疗期间妊娠者;(4)因其他各种原因未完成疗程者。

1.3 分组及一般情况 根据患者入院的先后顺序,随机分为观察组和对照组。观察组 140 例,由于治疗期间妊娠退组 1 例、失访退组 1 例、不规律治疗退组 1 例,完成疗程 137 例,其中男 75 例,女 62 例,平均年龄(48.2 ± 15.3)岁;肺部病变 1~2 个肺野 70 例(51.9%),3~4 个肺野 67 例(48.91%);1~2 个空洞 88 例(64.23%),3~4 个空洞 49 例(35.77%)。对照组 140 例,由于治疗期间出现较严重肝功能损伤退组 2 例,完成疗程的 138 例,其中男 77 例,女 61 例,平均年龄(46.1 ± 18.2)岁;肺部病变 1~2 个肺野 74 例(53.62%),3~4 个肺野 64 例(46.38%);1~2 个空洞 90 例(65.22%),3~4 个空洞 48 例(34.78%)。2 组患者的性别、年龄、病灶范围、空洞个数及血糖控制情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.4 治疗方案 对照组患者给予 3HRZES/9HRE (H:异烟肼,R:利福平,Z:吡嗪酰胺,E:乙胺丁醇,S:链霉素;若链霉素过敏,可选用阿米卡星或左氧氟沙星替代)复治方案抗结核治疗。观察组患者在对照组治疗的基础上,加用芪甲利肺胶囊(哈尔滨奇达制药有限公司生产,国药准字 Z20050779)辅助治疗,每次 3 粒,口服,每日 3 次,疗程 8 个月。2 组患者均应用胰岛素降糖治疗,并严格将糖化血红蛋白控制在 7% 以下。2 组患者对治疗方案和用药过程均了解,并签署知情同意书,本研究已经通过医院伦

理委员会同意。

1.5 观察项目及疗效评价标准

1.5.1 疗效评价标准 疗效评价标准参照相关文献^[5-7]。

1.5.2 痰抗酸杆菌检查 强化期每月连续 3 次痰抗酸菌涂片及 1 次痰结核分枝杆菌培养,巩固期每月连续 3 次痰抗酸菌涂片,痰涂片转阴后行痰培养。以连续 2 个月痰菌阴性且不再复阳为阴转。

1.5.3 胸部 X 线片检查 强化期每月摄片 1 次,巩固期每 3 个月摄片 1 次。病灶 X 线片表现分 5 类:完全吸收;显著吸收:指病灶吸收面积≥原病灶 1/2;吸收:指病灶吸收面积<原病灶 1/2;不变:指病灶无明显改变;恶化:指病灶扩大或播散。用显效率评定治疗后的病灶吸收情况,显效率=(完全吸收例数+显著吸收例数+吸收例数)/总例数×100%。空洞 X 线片表现分 4 类:闭合:空洞闭合或阻塞闭合;缩小:空洞缩小≥原空洞直径 1/2;不变:空洞缩小或增大<原空洞直径 1/2;增大:空洞增大>原空洞直径 1/2。

1.5.4 中医证候 包括咳嗽痰稠、神疲乏力、面色恍白、五心烦热、午后潮热、痰中带血、食少纳差等,并进行轻重分级评分。疗效评价分 4 类:临床治愈:咳嗽症状或体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%;显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%;无效:临床症状、体征无明显改善,甚至加重,证候积分减少<30%。计算公式(尼莫地平法)^[4]:证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。用总有效率评定治疗后的中医证候情况,总有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5.5 T 细胞亚群测定 2 组患者分别在治疗前、强化期结束时、疗程结束时检测外周血 T 细胞亚

群。以免疫组织化学方法进行 CD 细胞计数,比较 2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者痰抗酸杆菌检查比较 观察组患者强化期治疗结束时和疗程结束时的痰菌阴转率分别为 73.72% (101/137)、91.24% (125/137),对照组患者分别为 57.97% (80/138)、80.43% (111/138)。观察组患者强化期治疗结束时和疗程结束时的痰菌阴转率均高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.58, 6.60, P < 0.05$)。

2.2 2 组患者胸部 X 线片比较

2.2.1 病灶变化情况 结果见表 1。观察组患者强化期结束时病灶吸收的显效率为 68.62% (94/137),对照组患者病灶吸收的显效率为 45.65% (63/138),观察组患者强化期结束时病灶吸收的显效率明显高于对照组($\chi^2 = 18.13, P < 0.05$);观察组患者疗程结束时病灶吸收的显效率为 87.59% (120/137),对照组患者为 69.57% (96/138),观察组患者疗程结束时病灶吸收的显效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 13.26, P < 0.05$)。

2.2.2 空洞变化情况 结果见表 1。观察组和对照组患者强化期结束时的空洞闭合率分别为 21.90% (30/137)、10.87% (15/138),疗程结束时空洞闭合率分别为 54.01% (74/137) 和 28.26% (39/138),观察组患者强化期结束时和疗程结束时空洞闭合率均明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.11, 18.84, P < 0.05$)。

表 1 观察组与对照组患者胸片情况比较

Tab.1 Comparison of rabat between the two groups

组别	n	病灶				空洞			
		完全吸收+显著吸收/例(%)	吸收/例(%)	不变/例(%)	显效/例(%)	闭合/例(%)	缩小/例(%)	不变/例(%)	增大/例(%)
对照组	138								
强化期结束时		14(10.14)	49(35.51)	75(54.35)	63(45.65)	15(10.87)	55(39.86)	46(33.33)	22(15.94)
疗程结束时		62(44.93)	34(24.64)	42(30.43)	96(69.57)	39(28.26)	59(42.75)	27(19.57)	13(9.60)
观察组	137								
强化期结束时		35(25.55)	59(43.07)	43(31.38)	94(68.62) ^a	30(21.90) ^a	44(32.12)	44(32.12)	19(13.86)
疗程结束时		80(58.39)	40(29.20)	17(12.41)	120(87.59) ^a	74(54.01) ^a	35(25.55)	19(13.87)	9(6.57)

注:与对照组相同时间点比较^a $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者中医证候疗效评价结果比较 结果见表 2。观察组患者强化期结束时中医证候疗效总

有效率为 68.61% (94/137),对照组为 67.39% (93/138),观察组强化期结束时中医证候疗效总有

效率与对照组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.05$, $P > 0.05$);观察组患者疗程结束时中医证候疗效总有效率为 89.78% (123/137),对照组患者为

表 2 观察组与对照组患者中医证候疗效比较

Tab.2 Comparison of traditional Chinese Medicine syndrome efficacy between the two groups

组别	<i>n</i>	临床治愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效/例(%)
对照组	138					
强化期结束时		7(5.07)	16(11.59)	70(50.72)	45(32.62)	93(67.39)
疗程结束时		45(32.61)	34(24.64)	31(22.46)	28(20.29)	110(79.71)
观察组	137					
强化期结束时		10(7.30)	17(12.41)	67(48.91)	43(31.38)	94(68.61)
疗程结束时		60(43.80)	40(29.20)	23(16.79)	14(10.21)	123(89.78) ^a

注:与对照组比较^a $P < 0.05$ 。

2.4 2 组患者 T 细胞亚群结果比较 结果见表 3。治疗前 2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者强化期结束时和疗程结束时 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高($P < 0.001$, $P < 0.05$),强化期结束时 CD8⁺ 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),疗程结束时 CD8⁺ 水平较治疗前下降($P < 0.001$);2 组患者疗程结束时 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均较强化期结束时升高($P < 0.001$),CD8⁺ 水平较强化期结束时下降($P < 0.001$)。与对照组比较,观察组患者强化期结束时和疗程结束时 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者强化期结束时和疗程结束时 CD8⁺ 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 观察组与对照组患者 T 细胞亚群情况比较

Tab.3 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	138				
治疗前		63.1±8.1	36.1±6.7	25.4±4.7	1.4±0.4
强化期结束时		65.2±6.3 ^a	37.2±6.5 ^b	24.9±4.7	1.5±0.5 ^b
疗程结束时		67.9±6.9 ^{ac}	40.5±5.6 ^{ac}	22.7±3.9 ^{ac}	1.7±0.4 ^{ac}
观察组	137				
治疗前		64.2±7.5	35.7±7.1	26.2±4.9	1.3±0.6
强化期结束时		68.6±6.2 ^{ad}	37.8±6.3 ^{bd}	25.4±4.4	1.6±0.4 ^{bd}
疗程结束时		70.7±7.2 ^{acd}	42.8±6.7 ^{acd}	23.4±4.2 ^{ac}	1.8±0.3 ^{acd}

注:与治疗前比较^a $P < 0.001$,^b $P < 0.05$;与强化期结束时比较^c $P < 0.001$;与对照组相同时间点比较^d $P < 0.05$ 。

3 讨论

结核病是具有传染性的慢性虚弱疾病,中医病理性质主要属于阴虚^[8],且伴有细胞免疫功能低下,结核菌侵入机体后是否发病及患病的严重程度,不仅取决于结核菌的数量和毒力,更依赖于机体的免疫状态,主要以 T 辅助细胞(CD3⁺、CD4⁺)为

79.71% (110/138),观察组患者疗程结束时中医证候疗效总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.39$, $P < 0.05$)。

主^[9]。糖尿病是一种全球性多发疾病,发病率高^[10],糖尿病患者多种物质代谢紊乱导致免疫功能受损,细胞免疫功能和体液免疫功能均低下。肺结核合并 2 型糖尿病患者的免疫功能低下显而易见,表现为外周血中 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞明显降低,CD8⁺T 淋巴细胞增高^[11]。结核病合并糖尿病两病互相影响,活动性结核病能促进机体代谢的紊乱,糖尿病又可因其损害机体的免疫功能而严重影响结核病的治疗。芪甲利肺胶囊的功能主治是益气养阴、退热抗结核,其主要成分有黄芪、鳖甲、地骨皮、蛤蚧、冬虫夏草、白及、珍珠、连翘、夏枯草、乌梢蛇、百部、川贝母、黄芩、鱼腥草等 14 味,其中君药黄芪托毒生肌,抗结核杀虫;黄芪、百部可补虚培元;珍珠、乌梢蛇作佐剂。臣药中,蛤蚧补肺气,川贝母润肺,都有止咳作用;白及收敛止血,黄芩清热止血;冬虫夏草补肺肾之气,益肺肾之阴;地骨皮清虚热,鳖甲滋阴,都有除阴虚的作用。阴虚者多五心烦热,珍珠可安神。连翘清热解毒,夏枯草、乌梢蛇行肝气,通经络,“散癰瘰周身结核”。鱼腥草则引经药,引诸药归肺经,且清热解毒,用于肺热咳嗽^[8,12]。其中黄芪、鳖甲、蛤蚧、冬虫夏草,对机体非特异性及特异性细胞免疫都有增强作用,可提高 T 细胞增殖能力,促进巨噬细胞活化^[13]。本研究结果显示,2 组患者经治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高,CD8⁺ 水平下降,提示随着病情的好转,机体细胞免疫功能也逐渐恢复。观察组患者 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 明显高于对照组,提示芪甲利肺胶囊可增强机体免疫力。

本研究结果显示,强化期治疗结束时和疗程结束时,观察组患者在痰菌阴转率、病灶吸收的显效率、空洞闭合率、中医证候疗效总有效率均高于对照组,提示芪甲利肺胶囊辅助治疗复治肺结核合并 2 型糖尿病有效。这与芪甲利肺胶囊各成分的作用有关,

其成分中黄芪、百部有杀虫功效,百部、蛤蚧、川贝母、夏枯草有止咳润肺功效,白及、黄芩、夏枯草有止血功效,余成分还有除阴虚、清热解毒等功效。在此基础上,该药物调节免疫,患者机体免疫力增强,可增加对西药的敏感性并提高疗效。

本研究结果中痰菌阴转率、病灶吸收的显效率、空洞闭合率、T 淋巴细胞亚群的变化情况与席秀娥等^[14]报道芪甲利肺胶囊辅助治疗复治肺结核的结果基本相同。方勇等^[4]报道服用芪甲利肺胶囊治疗初治肺结核患者的痰菌阴转率、空洞闭合率、病灶吸收率,治疗组与对照组比较差异无统计学意义,其结果与本研究不同,但在临床中医证候改善方面与本研究结果相同。但是由于本研究复治肺结核患者均合并 2 型糖尿病,各项观察指标的有效率均有所降低。本研究与以上二者研究结果相同点与不同点的相关因素可能为:本研究与席秀娥等^[14]研究的选例地域相同,且多为农村患者,营养状况差,且均为复治肺结核患者;与方勇等^[4]研究的病例选择地域、患者自身营养状况等不同,且复治肺结核与初治肺结核患者在病情及免疫学方面均有所差异。

综上所述,芪甲利肺胶囊辅助治疗复治肺结核合并糖尿病患者痰菌阴转率、病灶吸收的显效率、空洞闭合率、T 淋巴细胞亚群的变化情况及改善中医证候方面均有效,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] 唐神结,高文. 临床结核病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011,652-655.

[2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华

结核和呼吸杂志,2001,24(2):70-74.

[3] 沈蕾,裴育,巴建明. 2014 ADA 糖尿病指南要点解析[J]. 中国药物应用与监测,2015,12(1):7-10.

[4] 方勇,肖和平,周勤琦,等. 芪甲利肺胶囊辅助治疗初治肺结核的回顾性分析研究[J]. 中国防痨杂志,2014,36(3):184-188.

[5] 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.

[6] 中华人民共和国国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准:中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:4-5.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:390-392.

[8] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:108-113.

[9] 曹志红,程小星,王心静,等. 肺结核患者 CD4⁺ 记忆 T 细胞亚群的检测分析[J]. 实用医学杂志,2009,25(17):2845-2848.

[10] 王江峰,史玫. 硫辛酸联合前列地尔治疗 2 型糖尿病早期下肢血管神经病变疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2015,32(12):1128-1131.

[11] BARCELOS W, MARTINS-FILHO O A, GUIMARAES T M, et al. Peripheral blood mononuclear cells immunophenotyping in pulmonary tuberculosis patients before and after treatment[J]. *MicrobiolImmunol*,2006,50(8):597-605.

[12] 马晓平,马晓红,马晓光,等. 芪甲利肺胶囊治疗肺结核 310 例临床观察报告[J]. 中华中医药杂志,2006,21(5):275-276.

[13] 赵霞,赵烨,朱国强. 中药在治疗肺结核中的作用及地位[J]. 实用中医内科杂志,2005,19(6):506-507.

[14] 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.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)

(上接第 921 页)

[2] OSORIO J. Therapy: PMHT and acute pancreatitis risk[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2014,15(1):19-21.

[3] IQBAL N, VISWANATHAN S, REMALAYAM B, et al. Pancreatitis and MODS due to scrub typhus and dengue co-infection[J]. *Trop Med Health*,2012,40(1):19-21.

[4] SHAO F, XIN F Z, YANG C G, et al. The impact of microbial immune enteral nutrition on the patients with acute radiation enteritis in bowel function and immune status[J]. *Cell Biochem Biophys*,2013,45(5):243-251.

[5] 孙强,郑正. 奥曲肽治疗急性水肿型胰腺炎 72 例临床研究[J]. 中华全科医学,2013,11(5):714-715.

[6] CAI D M, PARAJULY S S, LING W W, et al. Diagnostic value of contrast enhanced ultrasound for splenic artery complications following acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(4):1088-1094.

[7] MOTOORI M, YANO M, YASUDA T, et al. Relationship between immunological parameters and the severity of neutropenia and effect of enteral nutrition on immune status during neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced esophageal cancer[J]. *Oncology*,2012,83(2):91-100.

[8] 黄家平,莫思健,罗春茂. 早期应用生大黄治疗重症急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中华全科医学,2010,8(6):725,803.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)