

基础抗痨加载清金颗粒治疗慢性纤维空洞型耐多药肺结核阴虚肺热型疗效观察

鹿振辉¹, 张惠勇¹, 吴定中¹, 郭晓燕¹, 耿佩华¹, 尹广超¹, 邵长荣¹, 肖和平²,
张忠顺², 张侠³, 谢兰品⁴, 尚好珍⁵, 刘蓉⁶, 赵攀⁷, 王卫华⁸, 梁秋⁹,
潘洪秋¹⁰, 陈红兵¹¹, 雷建平¹², 接力¹³, 周颖¹⁴, 曹子中¹⁵, 范梦柏¹⁶

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 同济大学附属上海市肺科医院, 上海 200433; 3. 南京市胸科医院, 江苏 南京 210029; 4. 河北省胸科医院, 河北 石家庄 050041; 5. 河南省结核病医院, 河南 新乡 453100; 6. 天津市海河医院, 天津 300350; 7. 重庆市胸科医院, 重庆 400036; 8. 武汉市结核病防治所, 湖北 武汉 430030; 9. 沈阳市胸科医院, 辽宁 沈阳 110044; 10. 镇江市第三人民医院, 江苏 镇江 212005; 11. 中国人民解放军第三〇九医院, 北京 100091; 12. 江西省胸科医院, 江西 南昌 330006; 13. 新疆维吾尔自治区胸科医院, 新疆 乌鲁木齐 830049; 14. 上海市徐汇区中心医院, 上海 200031; 15. 广西壮族自治区龙潭医院, 广西 柳州 545005; 16. 太原市第四人民医院, 山西 太原 030053

[摘要] 目的: 评价清金颗粒联合西医化疗治疗阴虚肺热型慢性纤维空洞型耐多药肺结核 (MDR-PTB) 患者的临床疗效。方法: 在多家省级结核病定点三级医院实施多中心临床研究, 共 85 例 MDR-PTB 患者, 随机分为 2 组, 对照组 43 例给予西药基础抗痨治疗, 治疗组 42 例在对照组基础上加用清金颗粒, 疗程 6 月。观察痰菌阴转变化、病灶吸收、空洞闭合、疾病恶化频率、主要临床症状等指标。结果: 治疗组在注射期结束时痰菌阴转率达到 52.38%, 对照组 39.53%, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。强化期结束时, 肺部病灶吸收程度治疗组明显优于对照组, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。治疗组患者肺部空洞闭合程度好于对照组, 但差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。治疗组恶化频次明显少于对照组, 且差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。症状总积分治疗组较对照组下降明显且保持稳定 ($P < 0.05$)。结论: 基础抗痨加载清金颗粒能够提高注射期末痰菌阴转率及病灶吸收率、减少疾病恶化频次、改善主要临床症状。

[关键词] 慢性纤维空洞型; 耐多药肺结核; 阴虚肺热; 清金颗粒; 痰菌阴转率; 病灶吸收; 恶化频次

[中图分类号] R521.9

[文献标识码] A

[文章编号] 0256-7415 (2014) 12-0049-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.12.023

慢性纤维空洞型耐多药肺结核(MDR-TB)基本处于内科治疗不能治愈的状态, 本研究小组试图通过深入挖掘中医药宝库, 探寻一些能够改善 MRD-TB 患者生存状况的治疗方法, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究病例来自 2008 年 10 月~2010 年 12 月同济大学附属上海市肺科医院、南京市胸科医院、河北省胸科医院、河南省结核病医院、天津市海河医院、重庆市胸科医院、武汉市结核病防治所、沈阳市胸科医院、镇江市第三人民医院、中国人民解放军第三〇九医院、江西省胸科医院、新疆维吾尔自治区胸科医院、上海市徐汇区中心医院、广西壮族自治区龙潭医院、太原市第四人民医院等结核病定点诊疗单位的

门诊及住院患者。共纳入 85 例, 对照组 43 例, 男 26 例, 女 17 例, 年龄(38.71 ± 12.58)岁, 患病时间(6.72 ± 4.62)年; 治疗组 42 例, 男 30 例, 女 12 例, 年龄(40.55 ± 12.21)岁, 患病时间(7.38 ± 5.70)年。2 组患者性别、年龄、患病时间等一般资料经统计学处理, 差异均无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准: 肺结核患者经痰或肺泡支气管盥洗液结核分枝杆菌培养阳性, 菌种鉴定除外非结核分枝杆菌, 至少同时对异烟肼(H)和利福平(R)耐药者; 胸部 X 线见一侧或者两侧上中肺野有单个或多发的纤维后壁空洞, 空洞壁多超过 3 mm^[1]。中医辨证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》及《中医证候鉴别诊断学》制定。

[收稿日期] 2014-05-01

[基金项目] 国家“十一五”传染病科技重大专项项目 (编号: 2008ZX10005-011)

[作者简介] 鹿振辉 (1980-), 男, 主治医师, 研究方向: 中医药治疗呼吸系统感染性疾病的临床及基础研究。

[通讯作者] 张惠勇, E-mail: tcmdoctorlu@163.com。

阴虚肺热型：低热盗汗，午后颧红，五心烦热，咳痰黄稠，或痰中带血，胸闷或痛，咽干口渴，舌红苔黄腻，脉细滑数。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予西医化疗方案治疗^[4]：Amk(丁胺卡那霉素，上海禾丰制药有限公司)，Lfx(左氧氟沙星，浙江医药股份有限公司新昌制药厂)，Pa(力克菲疾，重庆华邦制药股份有限公司)+X(药物为乙胺丁醇、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、克拉霉素、利福喷汀)，根据每例患者的具体情况采用以上药物组成合理的治疗方案。用药方案：Amk：每次 0.4 g，每天 1 次(前 3 月)和隔天 1 次(后 3 月)；Pa：每次 0.3 g(≤ 50 kg)或 0.4 g(> 50 kg)，每天 3 次，连续 6 月；Lfx：每次 0.4 g(≤ 50 kg)或 0.6 g(> 50 kg)，每天 1 次，连续 6 月，X 药物根据患者用药史及药敏试验结果选择($X \leq 3$ 种药物)，疗程为强化期 6 月。

2.2 治疗组 在对照组同等治疗的基础上给予中医治疗。清金颗粒由黄芩、鹿衔草、鱼腥草、夏枯草、生黄芪、丹参等 12 味药物组成，剂型：颗粒剂(上海市静安制药厂统一生产)，规格：60 包/盒。服用方法：每次 1 包，水冲服，每天 2 次。疗程 6 月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 痰菌：治疗前及治疗后每月行痰结核分枝杆菌培养(改良罗氏培养基，统一提供)；胸部 X 线检查：治疗前及治疗后各检查 1 次；疾病恶化频次记录；临床症状：治疗前及治疗后各检查 1 次。症状严重程度评分标准：潮热：0 分：无；1 分：发热有定时，扪之身热不甚，持续时间很短；2 分：发热有定时，扪之身热灼手，持续时间较长；3 分：发热有定时，扪之体若燔炭，持续时间很长。颧红：0 分：无；1 分：微红；2 分：明显；3 分：如妆。盗汗：0 分：无；1 分：头面部汗出为主，偶出；2 分：胸背潮湿，反复出现；3 分：周身潮湿如洗，经常出现。咳嗽：0 分：无；1 分：白天

间断咳，不影响工作生活；2 分：白天咳嗽或夜里偶咳尚能坚持上班；3 分：昼夜频咳或阵咳；影响工作和休息。胸痛：0 分：无；1 分：胸肋隐隐闷痛；2 分：胸肋闷痛时作时止；3 分：胸肋闷痛明显。咯痰：0 分：无；1 分：昼夜咳痰 10~50 mL；2 分：昼夜咳痰 50+~100 mL；3 分：昼夜咳痰 100 mL 以上。乏力：0 分：无；1 分：不耐久劳，较易恢复；2 分：稍劳即见，且恢复较慢；3 分：不劳即见。气短：0 分：无；1 分：一般体力活动后即感觉气短；2 分：稍动即气短；3 分：不动亦觉气短。

3.2 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计学软件进行统计分析。根据变量的数字特征，计量资料采用 *t* 检验或 wilcoxon 秩和检验。计数资料、等级资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验或者 Wilcoxon 秩和检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照 2005 年中华医学会制定的标准评定疗效^[5]。痰菌阴转率：以连续 2 月痰菌阴性(培养)且不再复阳为阴转。X 线影像学：病变范围以所有病灶相加后所占肺野数计算，分病灶范围和空洞两个方面评价：病灶：明显吸收：病变吸收 1/2 以上者；吸收：病变吸收不足 1/2 者；无改变：病变无改变者；恶化：病变增大或出现新病变者。空洞：闭合：空洞闭合或阻塞闭合；缩小：空洞直径缩小 1/2 及以上者；无改变：病变空洞直径缩小不足 1/2 者；增大：空洞直径增大 1/2 及以上者。病情好转与恶化：病情好转时除咳嗽、咳痰、咯血外无明显中毒症状。恶化时全身及局部症状明显，多伴继发感染白细胞增高、黄浓痰、发热、咯血量增大及全身中毒症状(盗汗、食欲不振、消瘦、月经不调、发热)。

4.2 2 组痰菌阴转率比较 见表 1。治疗组在注射期结束时(180 天)痰菌阴转率达到 52.38%，对照组 39.53%，差异无显著性意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组痰菌阴转率比较

组别	n	痰菌培养阴性病例 N(阴转率%)						χ^2 值	P 值	例(%)
		首诊	30 天	60 天	90 天	120 天	150 天			
对照组	43	0	10(23.26)	11(25.58)	15(34.88)	17(39.53)	19(44.19)	17(39.53)	1.41	0.24
治疗组	42	0	16(38.10)	19(45.24)	18(42.86)	21(50.00)	24(57.14)	22(52.38)		

4.3 2 组肺部病灶吸收程度比较 见表 2。强化期结束时，肺部病灶吸收程度治疗组明显优于对照组，差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组肺部病灶吸收程度比较

组别	n	2 组肺部病灶吸收程度比较				Z 值	P 值	例(%)
		明显吸收	吸收	无变化	恶化			
对照组	43	0	3(6.98)	23(53.49)	17(39.53)	8.65	0.01	
治疗组	42	0	12(28.57)	22(52.38)	8(19.05)			

4.4 2 组空洞闭合程度比较 见表 3。治疗组患者肺部空洞闭

合程度好于对照组，但差异无显著性意义($P > 0.05$)。

表 3 2 组空洞闭合程度比较

组别	n	2 组空洞闭合程度比较				Z 值	P 值	例(%)
		闭合	缩小	无变化	增大			
对照组	43	0	1(2.33)	35(81.40)	7(16.28)	5.38	0.10	
治疗组	42	1(2.38)	6(14.29)	31(73.81)	4(9.52)			

4.5 2 组疾病恶化频次比较 见表 4。以临床症状判断其病情恶化，治疗组恶化频次明显少于对照组，且差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表4 2组疾病恶化频次比较($\bar{x} \pm s$) 次

组别	n	恶化频次	t值	P值
对照组	43	1.21 ± 1.04	4.31	0.000
治疗组	42	0.38 ± 0.70		

4.6 2组主要临床症状积分比较 见表5。症状总积分治疗组较对照组下降明显且保持稳定($P < 0.05$),尤其对潮热、盗汗、颧红、痰量等症状的改善治疗组疗效更优。

表5 2组主要临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

症状	组别	n	首诊	30天	60天	90天	120天	150天	180天
咳嗽	对照组	43	1.40 ± 0.90	1.30 ± 0.89	1.07 ± 0.70	1.00 ± 0.65	0.93 ± 0.59	0.88 ± 0.63	0.91 ± 0.65
	治疗组	42	1.45 ± 0.92	1.36 ± 0.88	0.95 ± 0.66	0.93 ± 0.68	0.88 ± 0.71	0.81 ± 0.55	0.71 ± 0.60
潮热	对照组	43	1.12 ± 0.91	1.05 ± 0.92	0.95 ± 1.00	0.84 ± 0.90	1.09 ± 0.89	0.91 ± 0.92	0.79 ± 0.99
	治疗组	42	1.17 ± 1.03	1.14 ± 1.03	0.60 ± 0.80	0.57 ± 0.80	0.45 ± 0.63	0.43 ± 0.63	0.36 ± 0.58
颧红	对照组	43	1.05 ± 0.87	0.84 ± 0.78	0.98 ± 0.91	0.81 ± 0.82	0.77 ± 0.84	1.02 ± 0.96	0.98 ± 0.89
	治疗组	42	1.26 ± 1.04	1.00 ± 0.96	0.50 ± 0.59	0.40 ± 0.54	0.38 ± 0.54	0.48 ± 0.55	0.29 ± 0.51
盗汗	对照组	43	1.30 ± 1.10	1.21 ± 0.94	1.16 ± 0.90	1.16 ± 0.84	1.07 ± 0.83	0.95 ± 0.69	0.91 ± 0.81
	治疗组	42	1.69 ± 1.09	1.21 ± 1.12	0.71 ± 0.92	0.60 ± 0.91	0.60 ± 0.83	0.64 ± 0.82	0.38 ± 0.54
胸痛	对照组	43	0.70 ± 0.71	0.65 ± 0.69	0.56 ± 0.63	0.67 ± 0.61	0.70 ± 0.71	0.63 ± 0.62	0.60 ± 0.62
	治疗组	42	0.79 ± 0.68	0.64 ± 0.62	0.62 ± 0.62	0.62 ± 0.62	0.60 ± 0.59	0.52 ± 0.59	0.38 ± 0.54
痰量	对照组	43	1.53 ± 1.03	1.44 ± 1.05	1.05 ± 0.87	1.02 ± 0.94	1.19 ± 0.98	1.14 ± 1.10	1.00 ± 0.93
	治疗组	42	1.71 ± 1.09	1.26 ± 1.04	0.60 ± 0.77	0.57 ± 0.77	0.57 ± 0.77	0.64 ± 0.76	0.69 ± 0.90
气短	对照组	43	1.48 ± 1.19	1.28 ± 1.10	1.33 ± 1.19	1.33 ± 1.11	1.30 ± 1.19	1.35 ± 1.15	1.02 ± 1.08
	治疗组	42	0.76 ± 0.88	1.02 ± 0.98	1.07 ± 0.97	1.05 ± 0.94	0.98 ± 0.87	0.93 ± 0.84	0.64 ± 0.79
总分	对照组	43	8.26 ± 3.61	7.77 ± 3.02	7.09 ± 3.20	6.84 ± 2.84	7.05 ± 2.95	6.88 ± 2.57	6.21 ± 2.74
	治疗组	42	8.83 ± 3.06	7.64 ± 2.99	5.05 ± 2.61	4.74 ± 2.57	4.45 ± 2.12	4.45 ± 2.12	3.45 ± 2.10

与本组首诊比较, ① $P < 0.05$; 与对照组同时间点比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

当前被广泛应用于临床的抗痨药物有近 20 种, 对异烟肼、利福平同时耐药的菌株感染类型被认为是耐药肺结核疾病中最为棘手的问题(既耐多药肺结核)。慢性纤维空洞型肺结核是由于长期肺结核不愈空洞壁渐变厚, 病灶吸收修补与恶化进展交替发生而形成, 病程迁延, 症状起伏, 痰菌反复或者持续阳性。中医学对肺结核的认识, 多属于肺癆范畴, 病情后期可发展为肺萎。清金颗粒是用于治疗痰火热盛证肺系疾病的常用方, 研制之初主要针对难治性纤维空洞型肺结核, 针对其痰热、热毒、血热、阴虚、肝郁、脾虚的病机特点, 确立清肺抗痨、益土疏肝、凉血生肌的治疗原则。其中黄芩、百部清热润肺杀虫; 鹿衔草、鱼腥草为民间治疗肺癆要药; 夏枯草走肝经, 能清肝而凉肺、软坚散结而化痰湿; 生黄芪、黄精补气滋阴, 巩固人体正气抗邪, 防止癆虫虚耗机体; 佐以丹参、紫草、白及均为入血分药物, 且性寒凉, 能够治疗咯血的同时, 促进结核病灶的修复。诸药合用, 共奏清肺热、祛痰火、益气阴、杀癆虫之效。

本研究显示, 注射期结束时, 治疗组痰菌阴转率稍高于对

照组($P > 0.05$), 肺部病灶吸收程度明显优于对照组($P < 0.05$)、肺部空洞闭合程度稍好于对照组($P > 0.05$), 改善临床症状效应也非常明显($P < 0.05$)。恶化频次适用于只能控制、不可治愈的慢性病范畴, 本研究开创性引入此概念, 主要是基于 MDR-PTB 从疾病本身特征和机理上存在内科治疗不能完全治愈的推理, 希望加载中医药, 使 MDR-PTB 患者长期处于好转期, 结果显示清金颗粒能够减少 MDR-PTB 患者恶化频次($P < 0.05$)。

[参考文献]

- [1] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009)[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(4): 181-198.
- [2] 彭卫生, 王英年, 肖成志. 新编结核病学[M]. 北京: 中国医药科学技术出版社, 2003: 551-553.
- [3] 中华医学会. 临床治疗指南: 结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 64-86.

(责任编辑: 骆欢欢)