

◆文献研究◆

中西医结合治疗对耐多药肺结核患者
T 淋巴细胞亚群影响的 Meta 分析

尹柯, 谢和宾, 杨励, 刘艳科, 张婷

长沙市中心医院结核病学研究所, 湖南 长沙 410004

[关键词] 耐多药肺结核; 中西医结合疗法; T 淋巴细胞亚群; Meta 分析

[中图分类号] R521 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 07-0164-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.07.058

结核病是全世界由单一致病菌导致死亡人数最多的传染病之一, 尤其是耐多药结核病的治疗和控制成为结核病治疗的重点和难点。结核菌感染率在全世界呈缓慢下降趋势, 但耐多药性肺结核病例呈上升态势^[1]。目前耐药结核病疫情已经对国际公共卫生构成严重挑战。耐多药结核病(MDR-TB)是指至少同时对异烟肼和利福平这两种主要抗结核药耐药的杆菌及其所致的疾病, 可因耐药菌初级感染造成, 也可在病人治疗过程中发展而成。对于耐多药肺结核的治疗, 标准的 6 个月一线抗结核药物不起作用, 并可能需要长达 2 年或更长的治疗时间, 且药物的剂量、毒性和价格均显著提高。

尽管现代医学迅速发展, 结核病预防、诊断和救治水平也不断提高, 但数十年来全球抗结核药物的研制进展缓慢, 不能适应结核菌耐药谱的更新和变化, 寻求更新更好的治疗方法迫在眉睫。单纯采用化疗西药已经不能满足现有耐多药结核病诊疗的要求, 故耐多药结核病诊疗的现状给中医药治疗提出了新的要求。临床实践中, 中医药治疗耐多药肺结核已经进行了多种方剂的探索, “十一五” “十二五” 期间也获得了国家针对耐多药肺结核中医药治疗项目的关注和投放, 目前有大型的多中心临床对照试验进行了临床观察。山东大学的研究证明抗结核的中药处方可以显著改善小鼠的免疫功能^[2]。本文拟对近年来中医药治疗耐多药肺结核方案患者的免疫功能变化指标 T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)进行评价分析, 以期为中医药治疗耐多药肺结核的临床诊疗价值评估

提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 研究类型: 随机对照试验(RCT); 研究对象: 耐多药肺结核患者(药敏结果示至少同时对异烟肼和利福平两种抗结核药物耐药); 干预措施: 治疗组为中西医结合治疗, 对照组为单纯西药化疗; 结局指标: T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)。

1.1.2 排除标准 非耐多药肺结核患者; 重复发表的文献; 非随机对照试验。

1.2 文献检索策略 检索 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普信息资源系统以及中国生物医学文献数据库中建库以来至 2016 年发表的中西医结合治疗对耐多药肺结核患者 T 淋巴细胞亚群影响的随机对照试验的研究文献。检索时间为 2016 年 12 月。中文检索词为“中西医结合”“中医”“中药”“耐多药肺结核”“T 淋巴细胞”“免疫”等; 英文检索词为“Multidrug-resistant tuberculosis / MDR-TB”“Chinese herbal medicine/herb/Traditional Chinese medicine/CHM/Combined traditional Chinese and western medicine”“T lymphocyte subsets”“immuno”等进行模糊检索。通过 Endnote 进行文献管理与查重, 通过人工过滤确定可能符合入选标准的文献。

1.3 文献质量评价与数据提取 由 2 名研究人员独立进行文献质量评价与数据提取。采用 Cochrane 协作网推荐的标准进

[收稿日期] 2016-12-26

[基金项目] 国家“十二五”科技重大专项 (2013ZX10005004)

[作者简介] 尹柯 (1977-), 女, 副主任医师, 研究方向: 呼吸内科。

行文献的方法学质量评价, 评价内容包括随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究成果、其他偏倚等。使用 Epidata 提取纳入文献中的患者一般资料、干预措施、T 淋巴细胞亚群、痰菌阴转等资料。遇到不一致之处由第三方参与讨论解决。

1.4 统计学分析 计量资料采用倒方差模型进行效应值统计, 计数资料采用相对危险度进行效应值估计。采用 I^2 值进行异质性检验。 $I^2 < 50\%$ 时则采用固定效应模型分析; $I^2 > 50\%$ 时, 若无法确定异质性来源, 则采用随机效应模型进行合并分析。采用漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检获得文献 210 篇。排除重复文献 31 篇, 阅读标题及摘要后排除 152 篇, 阅读全文后排除 27 篇, 最终纳入 20 篇文献, 皆为中文文献。

2.2 纳入研究的一般情况 20 个 RCT 共纳入患者 1730 例, 其中治疗组 922 例, 年龄段为 18~82 岁; 对照组 808 例, 年龄段为 15~79 岁。男性患者共 1008 例, 女性 655 例, 2 篇文献无患者性别信息, 7 篇文献未描述患者年龄。文献涉及中药、配方以及制剂共 22 种, 中医药治疗周期为 1~22 月不等。见表 1。

表 1 纳入文献基本信息

作者	样本量 (实验组 / 对照组)	性别 男 / 女	平均年龄 (实验组 / 对照组)		治疗组中医药治疗方案	疗程 (月)	实验组与对照组的西药化疗方案
周颖 ^[3]	20/20	28/12	42.30±	12.64/49.50±	12.68	苓部丹颗粒 + 中医辨证中药复方	22 6Am- I, fx- Pa/15I, fx- Pa
刘亚玮 ^[4]	41/41	48/34	38.32±	10.22/38.50±	10.03	黄芪注射液	6 强化期 KM PZA- PTO- PAS- LFX巩固期 PAS- PZA- LFX- PTO
尹良胜 ^[5]	30/30	29/31	-	-	-	利肺片 + 喘可治	2 文中未说明具体化疗方案
孙敬涛 ^[6]	50/50	53/47	37.4±	10.1/39.1±	11.6	抗癆方	6 6 Z 方案
郭惠环 ^[7]	100/100	112/88	-	-	-	保真汤 + 益气润肺汤加减方 + 百合固金汤加减方	20 8(D+ Z+ Pt o+ Am)/1 2(D+ Z+ Pt o)
周玲霞 ^[8]	36/28	48/16	-	-	-	养阴敛肺益气方	6 6AmPaPt oZLfx/1 8PaPt oZLfx
孙亚萍 ^[9]	70/46	65/51	-	-	-	自拟润肺汤	3 6AmPaPt oZLfx/1 8PaPt oZLfx
裴异 ^[10]	42/36	51/27	41.1±	10.5/41.5±	9.6	苓部通络方	18 6Lfx- Z- Ak- P- Pt o/1 8Lfx- Z- P- Pt o
封文军 ^[11]	79/52	93/38	36.43±	12.89/40.19±	11.58	益肺通络方	3 Z- Lfx- Am/Cm- PAS- E/Pt o
尹良胜 ^[12]	17/17	-	-	-	-	部苓片	6 DOTS- Plus
周玲霞 ^[13]	58/58	61/55	-	-	-	养阴润肺益气健脾汤	6 Lfx- Pa- Pt o- Z- A
裴异 ^[14]	36/27	36/27	40.9±	9.9/42.2±	10.6	苓部通络方	18 6Am- Lfx- P- Z- Pt o/1 8Lfx- P- Z- Pt o
李丹 ^[15]	39/38	52/28	-	-	-	结核丸	6 6Z- Km- Lfx- Pt o- PAS(CS)/1 8Z- Lfx- Pt o- PAS(CS)
张志娟 ^[16]	40/40	53/27	50.0±	5.2/47.0±	3.8	养阴润肺汤	1 3HREZ(S)/6HRE,
何建 ^[17]	20/16	-	-	-	-	地榆升白片	3 3~5 种敏感抗结核药物 E- A PAS- G Pt o- Pa- Z
林存智 ^[18]	40/40	53/27	46.0±	5.2/44.0±	3.8	肺膈汤加味	1 HREZ, SM750 mg 肌肉注射, 或 Ank 400 mg 静脉滴注
李泉坚 ^[19]	46/34	50/50	43.0±	4.5/41.0±	5.1	芪百合剂	3 A- Pa- Pt o- Z- L- Lfx
丁卫民 ^[20]	72/61	78/55	39.0±	13.0/36.0±	12.0	增免灵水泛丸	2 2AKPaThLev/1 6PaThLev
李泉坚 ^[21]	36/24	40/20	70.4/69.0	-	-	芪百汤	2 A- Pa- Pt o- Z- L- Lfx
蔡青山 ^[22]	50/50	58/42	42.0±	12.0/41.0±	15.0	黄芪注射液	1 3HDThK/SHCI

2.3 纳入研究的方法学质量评价 纳入研究的文献方法学质量整体偏低。4 篇^[3, 5, 6, 9]文献说明了随机方法, 其余文献均只提及随机分组而未说明分组方法。无文献使用了盲法与安慰剂。2 篇^[7, 11]文献仅报道了治疗后的 T 淋巴细胞亚群的检测结果。所有文献均未计算样本量, 1 篇^[22]文献进行了远期随访。

2.4 Meta 分析结果 为消除实验组与对照组治疗前 T 淋巴细胞亚群基础水平对治疗后的结果的影响, 对治疗前后两组 T 淋巴细胞亚群各指标的变化值进行比较。2 篇^[3, 7]文献的 T 淋巴细胞亚群检测结果为绝对计数, 其他文献为相对百分比, 因此采用标准化均数差(SMD)作为效应量指标。采用 Cochrane 手

册的公式计算效应均数(\bar{x})与效应标准差(s)。 $\bar{x} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_1^2 + s_2^2 - 2 * R * s_1 * s_2}}$, $s = \sqrt{s_1^2 + s_2^2 - 2 * R * s_1 * s_2}$ 。各项 T 淋巴细胞亚群指标按治疗时间(1、2、3、6 个月)分为 4 个亚组。因异质性较大, 均采用随机效应模型进行计算。

2.4.1 CD3 水平比较 15 篇文献报道了实验组与对照组治疗前后的 CD3 检测结果。根据检测时间分成 4 个亚组, 计算得 $I^2 = 85\%$, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果示治疗后实验组 CD3 增幅大于对照组 (SMD=0.79, 95CI% : 0.52- 1.07)。亚组分析显示, 治疗 1 月后 2 组 CD3 变化无差异 (SMD=0.71, 95CI% : - 0.10- 1.53, n=5); 治疗 2 月、3

月及6月后,实验组CD3增幅大于对照组(2月:SMD=0.77,95CI%:0.46-1.09,n=5;3月:SMD=0.53,95CI%:0.22-0.85,n=3;6月:SMD=1.06,95CI%:0.60-1.52,n=6)。

2.4.2 CD4水平比较 18篇文献报道了实验组与对照组治疗前后的CD4检测结果。Meta分析结果示治疗后实验组CD4增幅大于对照组(SMD=1.12,95CI%:0.64-1.61)。亚组分析显示,治疗1月、2月及6月后,实验组CD4增幅大于对照组(1月:SMD=0.72,95CI%:0.03-1.42,n=5;2月:SMD=1.71,95CI%:0.82-2.60,n=7;6月:SMD=1.53,95CI%:0.55-2.51,n=8)。治疗3月后2组CD4变化无差异(SMD=-0.16,95CI%:-1.07-0.75,n=4)。

2.4.3 CD8水平比较 16篇文献报道了实验组与对照组治疗前后的CD8检测结果。Meta分析结果示治疗后实验组CD8降幅大于对照组(SMD=0.82,95CI%:0.45-1.19)。亚组分析显示,治疗1月后2组CD8变化无差异(SMD=0.46,95CI%:0.02-0.90,n=5);治疗2月、3月及6月后,实验组CD8降幅大于对照组(2月:SMD=-0.73,95CI%:-1.53-0.07,n=7;3月:SMD=0.77,95CI%:0.51-1.03,n=4;6月:SMD=1.27,95CI%:0.31-2.24,n=7)。

2.4.4 CD4/CD8水平比较 14篇文献报道了实验组与对照组治疗前后的CD4/CD8检测结果。Meta分析结果示治疗后实验组CD4/CD8增幅大于对照组(SMD=1.31,95CI%:0.84-1.78)。亚组分析显示,治疗1月后2组CD4/CD8变化无差异(SMD=-1.38,95CI%:-0.25-3.02,n=3);治疗2月、3月及6月后,实验组CD4/CD8增幅大于对照组(2月:SMD=1.80,95CI%:1.09-2.51,n=7;3月:SMD=0.59,95CI%:0.24-0.95,n=4;6月:SMD=1.13,95CI%:-0.01-2.28,n=6)。

2.4.5 痰菌阴转情况 13篇文献报道了痰菌阴转情况。P<50%,采用固定效应模型进行Meta分析。结果示实验组的痰菌阴转率高于对照组(RR=1.36,95CI:1.25-1.49)。

2.4.6 以CD3为例的森林图和漏斗图 见图1、图2。从森林图可知,治疗1月后2组CD3变化无差异,治疗2月、3月及6月后,实验组CD3增幅大于对照组。从漏斗图可知,各研究分布不对称,提示可能存在发表偏倚。

3 讨论

中医药在治疗肺结核方面积累了丰富的经验。肺结核属于中医学肺癆、癆瘵等范畴。许叔微早在《普济本事方·诸虫飞尸鬼注》就提出本病是由“肺虫”引起,即“肺虫居肺叶之内,蚀人肺系,故成瘵疾,咯血声嘶”。《千金方》则有“肺虫居肺间,蚀肺系,故成瘵疾”之论。宋、元以后则明确提出瘵虫传染而形成本病,指出“瘵证有虫,患者相继”。肺癆病因有二:一则瘵虫侵入人体肺部,此为外因;二则因先天禀赋不足,或后天失养,气血虚弱,阴精耗损,此为内因。内外二

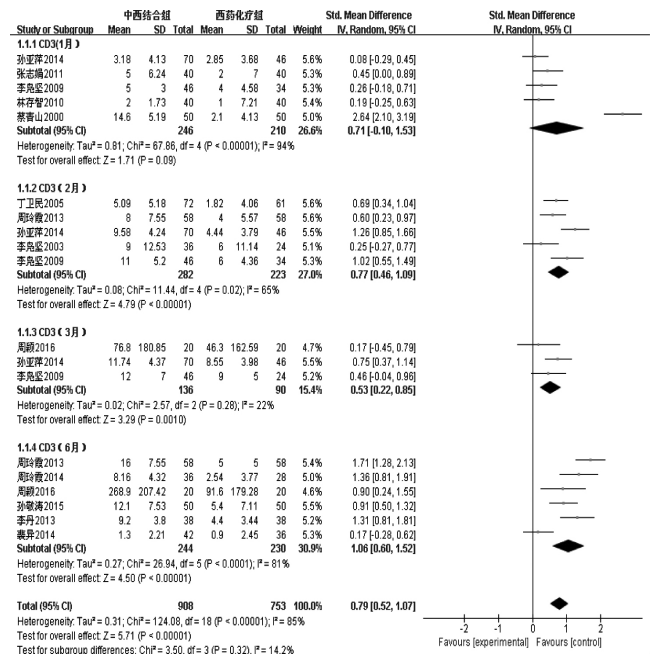


图1 2组CD3变化情况森林图

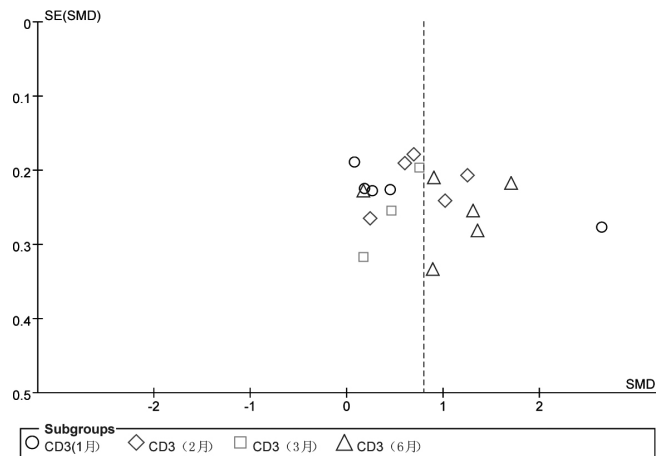


图2 2组CD3变化情况漏斗图

因常互为因果。肺结核治疗以滋阴为主,火旺的兼以降火,如合并气虚、阳虚见证者,则当同时补气、补阳。均体现了中医药治疗肺结核理念中对于机体内在免疫功能调节的主导思路。

耐多药肺结核多为复治病例,治疗时间长,常久治不愈。在多篇研究文献中研究中发现,耐多药肺结核以气阴两虚为主,多夹有痰证^[5]。《医学正传·劳极》提出“一则杀其虫,以绝其根本,一则补其虚,以复其真元”的两大治则。肺结核治疗以滋阴为主,火旺的兼以降火,如合并气虚、阳虚见证者,则当同时补气、补阳;合并痰证则辅以活血化瘀。中医学之补虚化瘀或许与机体的免疫调节关联密切。

近年来随着细胞和分子免疫学的进展,有关T淋巴细胞在结核病免疫应答中的作用机制进行了广泛的研究,已经成为当今国内外相关学科的研究热点。CD3、CD4、CD8、

CD4/CD8 细胞代表的机体免疫功能与结核病的发病、病情转归等关系密切且随病程动态变化,这是结核病的基本免疫学特征。多项动物实验证明中医药能明显改善 MDR- TB 感染小鼠的免疫状态。

本文对国内开展的有关中西医结合治疗对耐多药肺结核患者 T 淋巴细胞亚群影响的研究进行 Meta 分析,结果显示:治疗 2 月后,接受中西医结合治疗的耐多药肺结核患者 T 淋巴细胞亚群的改善水平明显高于单纯西药治疗的患者;治疗结束后,前者痰菌阴转率高于后者。提示中医药治疗能有效改善耐多药肺结核患者的免疫水平,协同西药治疗能提高耐多药肺结核的治疗效果。中医药在耐多药结核病的特色治疗的免疫功能变化证明其必然能够在结核病的诊治中发挥重要作用,是耐多药结核病治疗方案的有益补充。

[参考文献]

- [1] 肖东楼. 全国结核病耐药性基线调查报告(2007-2008)[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [2] Wang Y, Qi Q, Li A, et al. Immuno-enhancement effects of Yifei Tongluo Granules on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Balb/c mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 194: 72- 82.
- [3] 周颖,朱建民,周志英,等. 中医辅助治疗对耐多药肺结核患者细胞免疫状态改善的影响[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(1): 32- 37.
- [4] 刘亚玮,毕丽鑫,赵磊. 黄芪注射液辅助治疗耐多药肺结核的临床效果及对免疫功能的影响[J]. 现代医学, 2016, 44(4): 462- 466.
- [5] 尹良胜,魏强,陈凌燕,等. 利肺片联合穴位用药冬病夏治法治疗耐多药肺结核的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 3033- 3034.
- [6] 孙敬涛,华刚,马丙乾,等. 抗痨方辅助化疗药物治疗耐多药肺结核 50 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(8): 190- 193.
- [7] 郭惠环,胡春华,罗洁. 中医辨证对治疗耐多药肺结核的效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(13): 2899- 2902.
- [8] 周玲霞,黄金鹏,范槐芳. 耐多药肺结核治疗的临床研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(2): 322- 323.
- [9] 孙亚萍,蔡青山,尹良胜,等. 自拟润肺汤联合西医对耐药肺结核患者的疗效及免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1167- 1169.
- [10] 裴异,黄孟军,范利辉. 芩部通络方对耐多药肺结核患者免疫功能的作用研究[J]. 中医药导报, 2014, 20(8): 22- 24.
- [11] 封文军,刘艳科,何芳,等. 益肺通络方联合化疗方案治疗耐多药肺结核近期疗效观察[J]. 新中医, 2012, 44(3): 22- 25.
- [12] 尹良胜,朱敏,毛敏杰,等. 部芩片治疗耐多药肺结核的疗效观察及对细胞免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 878- 880.
- [13] 周玲霞,黄金鹏,楼敏. 中西医结合治疗耐多药肺结核病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 942- 944.
- [14] 裴异. 芩部通络方治疗阴虚火旺夹瘀型耐多药肺结核的临床研究[J]. 中医药导报, 2013, 19(10): 7- 9.
- [15] 李丹,杜德兵,肖春桥,等. 结核丸辅助治疗耐多药肺结核的临床疗效观察及免疫功能影响[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(32): 70- 74.
- [16] 张志娟,周玉文. 中西医结合治疗耐药性肺结核病的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(10): 1546- 1547.
- [17] 何建,向启云,杜德兵. 地榆升白片辅助治疗 MDR- TB 近期疗效观察及对细胞免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(3): 35- 36.
- [18] 林存智,朱新红,逢金岐,等. 中西医结合治疗耐药性肺结核的临床免疫学研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(7): 1049- 1051.
- [19] 李鳧坚,周敏,崔岩飞,等. 芪百合剂对耐多药肺结核患者免疫功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(3): 137- 138.
- [20] 丁卫民,蔡青山. 增免灵对耐多药肺结核患者临床疗效及外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(4): 251- 252.
- [21] 李鳧坚,施欣红. 芪百汤对老年耐多药肺结核患者免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(4): 239- 241.
- [22] 蔡青山,马海燕. 黄芪注射液对耐多药肺结核病人 T 淋巴细胞亚群的影响及疗效观察[J]. 中国基层医药, 2000, 9(3): 209- 210.

(责任编辑:冯天保)