

中药治疗耐多药肺结核研究进展

Advances in traditional Chinese medicine in the treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis

肖洁(XIAO Jie), 田华(TIAN Hua), 张怡瑞(ZHANG Yi-rui)

(湖南省胸科医院, 湖南长沙 410013)

(Hunan Provincial Tuberculosis Hospital, Changsha 410013, China)

[关键词] 中药; 中医; 结核, 肺; 结核, 抗多种药物性; 抗药性; 微生物; 结核分枝杆菌

[中图分类号] R521 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2012)02-0158-03

近 20 年来, 不合理、不规律化学治疗导致结核菌耐药株逐渐增加。耐药结核病已成为引起全球结核病急剧上升的四大原因之一, 特别是耐多药肺结核(MDR-TB)的发生对结核病控制计划的实施构成严重威胁^[1]。我国是世界上第二高发结核病大国, 约有 500 万肺结核患者, 具有耐药率高, 继发耐多药者逐年增多的特点, 近几年甚至有初始耐多药肺结核病(initial MDR-TB)的局部流行^[2]。耐多药和多耐药肺结核已成为结核治疗的难点和治疗失败的主要原因。目前合理的化学药物仍是治疗 MDR-TB 的最有效武器^[3]。但由于肺结核病变的发展阶段和个体身体营养状况不同, 化学治疗往往达不到满意的疗效或继发再感染。而且有些患者因长期抗结核化学治疗产生药物副作用而放弃治疗, 此外医患的依从性、免疫抑制剂的应用等因素影响药物剂量, 从而导致最终治疗失败。因此, 更新治疗观念和研制有效、低毒的创新药物十分重要。近年来, 国内研究者分别在中药对结核菌体外抑菌作用、对结核病的治疗作用、对结核菌感染免疫力影响等方面进行了研究, 有的甚至已深入到分子和基因水平。现对近年来有关中药治疗肺结核, 尤其是耐多药肺结核的研究进展作一综述。

1 中药体外抑菌实验研究

目前, 国内外研究的抗结核药均存在副作用大(尤其对肝、肾的毒副作用较大)、易产生耐药性等缺

点。每年耐药和多重耐药数量成倍上升, 多重耐药菌和药物的毒副作用已成为化学治疗失败的主要原因。因此, 从天然药物中寻找安全、有效的抗结核药物, 具有重要的意义。刘婷婷等^[4]采用浓度稀释法研究肺癆康(蒸百部、白及、天冬、川贝、紫河车等组成)对耐多药结核分枝杆菌抑菌的效力, 结果表明, 肺癆康在高剂量和中剂量时对 H37Rv、耐 RFP(利福平)、耐 RFP + INH(异烟肼)者有较好的抗结核作用, 特别是对常见的耐药结核菌有较好的抑菌效果。但值得注意的是, 肺癆康对耐 RFP + INH 菌株的抑菌作用不随药物浓度的增高而增加, 含 25 mg/mL 和 50 mg/mL 浓度的培养基上反见耐药菌生长, 而化学治疗药物随浓度增高, 抑或杀菌效果越好, 说明肺癆康对耐 RFP + INH 菌株的体外作用具有双向性。周义乾等^[5]探讨黄芪注射液对肺结核患者细胞免疫功能的影响及近期疗效, 疗程结束后发现黄芪注射液能增加机体的非特异免疫功能, 调节体液免疫和促进细胞免疫功能, 从而增加治疗痰菌阴转率、肺部病灶吸收率、空洞缩小或闭合率。李洪等^[6]进行的体外实验提示苦参碱具有抑制结核杆菌生长的作用, 可减缓细菌生长的速度, 但不能杀死全部结核菌。苦参除具抑菌作用外, 还可以护肝, 故可降低抗结核药物的毒副作用, 适合结核病合并肝功能损害的患者。刘金伟等^[7]观察了大蒜素片对结核分枝杆菌的体外抑菌效果, 结果表明, 高浓度大蒜素对结核杆菌有很强的杀菌和抑菌作用, 其机制可能系大蒜素能抑制结核杆菌蛋白质的合成, 同时抑制

[收稿日期] 2011-11-17

[作者简介] 肖洁(1975-), 女(汉族), 湖南省常德市人, 副主任医师, 主要从事结核病诊治研究。

[通讯作者] 肖洁 E-mail: xiaojie2152@sina.com

细菌旋转酶而使 DNA 复制受阻、降解而致结核杆菌死亡。赵中夫等^[8]将分离培养的耐利福平、异烟肼的耐多药菌株分别接种于含有不同浓度巴豆油以及含利福平、异烟肼的豆浸液结核分枝杆菌对照培养基,观察各组结核分枝杆菌的生长情况,结果显示,巴豆油抗结核菌作用不诱导其耐药性。

2 中药复方煎剂治疗耐多药肺结核的临床分析

肖洁等^[9]采用随机分组法将 106 例耐多药肺结核患者分为治疗组和对照组各 53 例,治疗组予化学治疗方案的同时服中药保真汤加减,对照组单用化学治疗方案,两组疗程均为 18 个月。疗程结束时,痰菌阴转率、空洞闭合率、临床症状(如发热、咳嗽、咳痰、盗汗、手足心热改善率),治疗组均明显高于对照组($P < 0.05$);并且治疗过程中肝肾功能损害和消化道症状的发生率,治疗组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

林存智等^[10]用中药肺腑汤治疗耐药性肺结核病患者 80 例,分成对照组($n = 40$)和治疗组($n = 40$)。两组患者均给予 3HREZ(S)/6HRE,治疗组每日 1 剂中药肺腑汤剂,分 2 次给药;对照组只给予口服抗结核药物治疗,疗程均为 1 个月。治疗组痰涂片和痰结核分枝杆菌培养的阴转、病灶吸收好转、血沉恢复正常与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

林文锋^[11]采用中西医结合治疗 24 例难治性肺结核,对照组单用西药抗结核并给予胸腺肽注射液调节免疫功能,治疗组加中药治疗(基本方为党参、知母、龟板、黄芪、白术、百部、黄芩、沙参),1 个月为一疗程,连续治疗 2~3 个疗程。治疗组有效 22 例(91.7%),无效 2 例(8.3%);对照组有效 11 例(68.7%),无效 5 例(31.3%)。两组治疗有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 中药复方制剂(含中成药及院内制剂)治疗耐多药肺结核临床研究

马国仁等^[12]将耐多药肺结核患者 208 例随机分为两组,其中加抗结核胶囊或结核丸口服者 115 例,为治疗组;单西药治疗 93 例,为对照组。治疗前,两组患者临床症状、痰检及胸部 CT 无显著差异($P > 0.05$);治疗 3 个月后,中药加化学治疗方法治疗耐药肺结核者各类临床症状、痰菌好转率及 CT

吸收疗效,治疗组均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

王群^[13]选择 90 例耐多药肺结核患者,随机分为观察组和对照组各 45 例,两组均用同一抗结核化学治疗方案 2DLTH1321 加左氧氟沙星/7DL1321TH,观察组加结核灵片(从狼毒大戟中提纯而得)口服,4 片/次,3 次/d。结果显示,疗程结束时,观察组总有效率为 88.8%,对照组总有效率为 71.1%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明结核灵片联合化学治疗能够提高耐多药肺结核疗效,效果优于单纯化学治疗。

陈金山等^[14]将 43 例耐多药肺结核患者随机分为治疗组($n = 22$)和对照组($n = 21$),观察自拟中药抗痨扶正胶囊辅助治疗耐多药肺结核近期疗效。两组均用 2DL2Z3E3S3/6DL2E 方案化学治疗,治疗组予抗痨扶正胶囊,对照组予单纯西药治疗。结果显示,治疗组痰菌阴转率、病灶吸收好转率优于对照组($P < 0.05$)。治疗组患者不良反应发生情况较对照组明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 中药对结核菌感染免疫力的影响

结核病是结核菌引起的传染性疾病,在其病程中,可引起 T 细胞介导的免疫应答,也有 I 型超敏反应。结核病患者处于免疫紊乱状态,细胞免疫功能低下,而体液免疫功能增强,出现免疫功能严重失调,对抗结核药物的治疗反应迟钝,往往单纯抗结核药物化学治疗不易收到良好的疗效。因此,对结核病患者除给予抗结核药物化学治疗外,辅以免疫调节剂可以及时调整机体的细胞免疫功能,提高治愈率,减少复发率。

詹莉等^[15]在研究小毛茛内酯对耐药肺结核患者及结核患儿周围血淋巴细胞(PBL)体外活化后颗粒裂解肽 mRNA 表达的作用中发现,小毛茛内酯可以通过提高 CTL 的效应分子 GLS mRNA 表达的水平,杀灭胞内致病菌 MTB,其诱导作用呈现剂量依赖性,特别是对休眠菌感染所致的耐药结核患者体外 PBL GLS mRNA 的表达亦有高水平的诱导。

李晔坚等^[16]将耐多药肺结核患者 80 例随机分为中西医治疗组 46 例,西医对照组 34 例。两组均予抗结核治疗,中西医治疗组加用中药“芪百合剂”,疗程为 12 周。观察两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群的变化。治疗 8 周后,中西医治疗组病灶好转较明显,血清 CD3、CD4、CD4/CD8 较西医对照组有

显著性升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。从而得出结论:芪百合剂在治疗早期对提高耐多药肺结核患者的机体免疫力有较好作用。

丁卫民^[17]将耐多药肺结核患者随机分为治疗组 72 例,对照组 61 例,两组患者均采用“2AKPaThLev/16PaThLev”方案抗结核治疗。治疗组加用增免灵水泛丸,每次 10 g,每天口服 2 次,2 个月为一疗程。结果显示,与常规治疗方法相比,增免灵水泛丸提高了临床治疗有效率,并能显著提高外周血 T 淋巴细胞亚群,改善耐多药肺结核患者的免疫状况,其提高细胞免疫功能的主要部位在胸腺。

5 中药复方治疗耐多药肺结核的可能机制探索

耐多药肺结核是目前全球结核病控制的一大难题,目前仍缺乏有效的治疗方案。由于耐多药肺结核的治疗费用昂贵,疗程长,药物毒副作用大,患者依从性差,治愈率低。我国是高耐药国家之一,有报道^[18],耐多药结核病的治愈率为 56%,寻找有效的治疗耐多药肺结核途径是全球迫切需要解决的难题之一,也是我国十一五重点攻关课题之一。

中医药治疗肺结核病能够弥补西医化学治疗的不足。我国中药资源丰富,应用中药治疗肺结核病已有悠久的历史。近年来,大量临床及药理研究表明,中药对结核分枝杆菌有明显的抑制作用,同时中药能减轻抗结核药物的毒副作用,调节机体免疫机制。但是由于中医药组方的个体化和主观性,缺乏较统一的辨证方,笔者希望遵循中医循证医学的原则,将中医辨证论治、辨证施治耐多药肺结核与西医诊断治疗相结合,取长补短,成为治疗耐多药肺结核的理想途径。

[参考文献]

[1] 端木宏谦. 加强对耐多药结核病的研究[J]. 中华结核和呼吸杂

志,2000,23(2):69-70.

- [2] 徐俊彦. 86 例肺结核病人耐药情况调查分析[J]. 国际医药卫生导报,2004,10(16):177.
- [3] 肖和平. 结核病防治新进展[M]. 上海:复旦大学出版社,2004:14-27.
- [4] 刘婷婷,叶品良,王帅,等. “肺癆康”对耐多药结核分枝杆菌抑菌效力的体外研究[J]. 光明中医,2008,23(10):1453.
- [5] 周义乾,刘玉林,刘清珍,等. 黄芪注射液对肺结核患者 T 细胞亚群的影响及近期疗效[J]. 第四军医大学学报,1999,20(10):57.
- [6] 李洪,冯端浩,曹晶,等. 中药苦参碱对结核杆菌的抑制作用[J]. 解放军药理学学报,2002,18(4):283-284.
- [7] 刘金伟,王金河,仲斌,等. 大蒜素对结核分枝杆菌体外抑菌效果观察[J]. 人民军医,2001,44(4):236-237.
- [8] 赵中夫,刘明社,武延玺. 巴豆油抗多重耐药结核分枝杆菌作用实验研究[J]. 长治医学院学报,2004,18(4):241-242.
- [9] 肖洁. 中药联合化疗治疗耐多药肺结核的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报,2008,2(4):60.
- [10] 林存智,朱新红,邓凯. 中药肺腑汤治疗耐药性肺结核病的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2008,26(11):2472.
- [11] 林文锋. 中西医结合治疗难治性肺结核 24 例观察[J]. 实用中医药杂志,2004,20(7):376.
- [12] 马国仁,张新会,郝永存. 中药加化疗治疗耐药肺结核 208 例临床疗效观察[J]. 中国民族民间医药杂志,2009,(17):110-111.
- [13] 王群. 含结核灵片复治方案治疗 45 例耐多药肺结核疗效观察[J]. 重庆医学,2009,38(1):88.
- [14] 陈金山,卢喜珍. 中药辅助治疗耐多药肺结核近期疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(7):659.
- [15] 詹莉,戴华成,杨治平,等. 小毛茛内酯对结核病人颗粒裂解肽基因表达的作用[J]. 中国药理学通报,2001,17(4):405-408.
- [16] 李崑坚,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.
- [17] 丁卫民. 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.
- [18] 潘唏,何国钧. 耐多药结核病的研究及进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2000,23(2):119-123.

(上接第 124 页)

[参考文献]

- [1] Chang H L, Tang C H, Hsu Y M, et al. Nosocomial outbreak of infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical center in Taiwan[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30(1):34-38.
- [2] Enoch D A, Summers C, Brown N M, et al. Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant *Acinetobacter* in Cambridge, UK[J]. J Hosp Infect, 2008, 70

(2): 109-118.

- [3] 丁晓萍,姜燕南,许波银,等. 呼吸重症监护病房多药耐药鲍氏不动杆菌医院感染暴发流行调查及控制对策[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(21):2979-2981.
- [4] Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, et al. A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(6):760-767.