

健脾润肺愈癆汤联合抗结核四联对肺结核患者的临床疗效

伍迪¹, 李萌², 严磊², 周宇航², 孙艾丝², 李杰^{3*}

(1. 成都中医药大学临床医学院/云南省中医医院, 云南昆明 650000; 2. 昆明市第三人民医院, 云南省
传染性疾病临床医学中心, 云南昆明 650000; 3. 昆明市第三人民医院医院预防保健慢病管理中心, 云南
昆明 650000)

摘要: **目的** 探讨健脾润肺愈癆汤联合抗结核四联对肺结核患者的临床疗效。**方法** 120例患者随机分为对照组和观察组, 每组60例, 对照组给予抗结核四联, 观察组在对照组基础上加用健脾润肺愈癆汤, 疗程3个月。检测临床疗效、中医证候评分、影像学指标(病灶吸收率、空洞缩小率)、T淋巴细胞(CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+)、生化指标(IL-17、IL-10、IFN- γ)、Th17、Treg、Th17/Treg、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率、影像学指标高于对照组($P<0.05$)。末次随访, 2组中医证候评分、IL-10降低($P<0.05$), T淋巴细胞、Th17、Treg、Th17/Treg、IL-17、IFN- γ 升高($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 健脾润肺愈癆汤联合抗结核四联可安全有效地提高肺结核患者疗效, 缓解症状, 改善肺部病灶, 增加免疫功能。

关键词: 健脾润肺愈癆汤; 抗结核四联; 肺结核

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)08-2826-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.057

结核病是由结核分枝杆菌引起的感染性疾病, 以肺部最常见, 我国肺结核的发病率与死亡率在传染类疾病中均位列第二^[1-2]。WHO发布的《2018年全球肺结核调查报告》显示, 全球范围内结核病潜伏感染患者约占全球总人口的23%, 而且新发结核病概率较高, 是十大致死因素之一^[3]。

肺结核感染患者自身会产生免疫应答反应, 主要由 CD_4^+ T淋巴细胞参与, 涉及人体细胞免疫、体液免疫, 影响T细胞17/调节性T细胞(Th17/Treg)平衡态^[4]。目前, 临床针对肺结核大多采用四联疗法, 主要药物有异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺等, 但疗程较长, 疗效不理想, 易产生毒副作用, 如胃肠道失调、神经系统损伤、肝损伤等^[5]。中医将肺结核归属于“肺癆”范畴, 认为其病位在肺, 病机为先天禀赋不足加之后天失养, 导致正气亏虚, 外邪乘虚而入, 伤及肺腑, 日久所致脾气虚、肺阴虚。治疗应以益气健脾、养阴润肺为主^[6-7]。本研究探讨健脾润肺愈癆汤联合抗结核四联对肺结核患者的临床疗效及对外周血Th17/Treg平衡的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021年1月至2022年12月就诊于昆明市

第三人民医院的120例肺结核患者, 按照入院顺序编号, 录入计算机系统, 抽签法将序号前60位的患者作为对照组, 后60位的患者作为观察组。其中, 对照组男性42例, 女性18例; 体质量指数 $18.4\sim 28.1\text{ kg/m}^2$, 平均体质量指数(22.91 ± 1.53) kg/m^2 ; 病程 $0.5\sim 5$ 年, 平均病程(2.15 ± 0.79)年; 年龄 $29\sim 66$ 岁, 平均年龄(37.38 ± 7.34)岁, 而观察组男性39例, 女性21例; 体质量指数 $18.2\sim 28.4\text{ kg/m}^2$, 平均体质量指数(22.78 ± 1.65) kg/m^2 ; 病程 $0.5\sim 5.5$ 年, 平均病程(2.24 ± 0.83)年; 年龄 $31\sim 65$ 岁, 平均年龄(36.69 ± 7.51)岁, 2组一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性($P>0.05$)。研究经医院伦理委员会批准(伦理批件号2020120111)。

1.2 纳入标准 ①依据临床表现、影像学检查、实验室指标检查结合现行指南中相关标准^[8], 临床确诊为肺结核; ②年龄 ≥ 18 岁; ③依从性良好; ④对涉及药物无过敏; ⑤完成6个月抗结核初疗; ⑥患者了解本研究, 签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并严重肝肾功能障碍; ②合并恶性肿瘤; ③妊娠期或哺乳期妇女; ④尘肺或癫痫; ⑤有严重慢性基础疾病。

收稿日期: 2024-05-11

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202101AZ070001-079)

作者简介: 伍迪(1979—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中医药防治传染性疾病与皮肤病。Tel: 13888268353, E-mail: wd13888268353@163.com

*通信作者: 李杰(1979—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为中医药防治传染性疾病与健康管理。E-mail: 13320507389@163.com

1.4 治疗手段 对照组给予抗结核四联^[8]，相关药物包括异烟肼片（山西康立生药业有限公司，国药准字 H14023230，0.1 g）、吡嗪酰胺片（大同市利群药业有限责任公司，国药准字 H14020717，0.25 g）、盐酸乙胺丁醇片（吉林省利华制药有限公司，国药准字 H22022756，0.25 g）、利福平片（武汉久安药业有限公司，国药准字 H42020853，0.15 g），剂量分别为每天 0.3、1.5、0.75、0.45 g，强化期 3 个月，巩固期 10 个月；观察组在对照组基础上加用健脾润肺愈癆汤，组方药材黄芪 20 g、黄精 15 g、茯苓 15 g、百合 20 g、半夏 12 g、陈皮 15 g、桔梗 15 g、杏仁 9 g、白术 15 g、枇杷叶 15 g、当归 12 g、白芍 12 g、甘草 9 g、百部 9 g、薏苡仁 12 g，每天 1 剂，水煎煮，早晚分服。2 组疗程均为 3 个月，并均持续随访 3 个月。

1.5 疗效评价 参照现行指南及文献 [9]，并结合影像学检查结果，（1）显效，患者症状基本消失，中医证候评分降低≥75%；（2）有效，患者症状有所好转，中医证候评分降低≥30%但<75%；（3）无效，患者症状未好转，中医证候评分降低<30%。总有效率=〔（显效例数+有效例数）/总例数〕×100%。

1.6 指标检测

1.6.1 中医证候评分 辨证为气阴两虚证，包括精神萎靡、胸闷气短、自汗盗汗、四肢无力，每项得分 0~3 分，分值越高，症状越严重。

1.6.2 影像学指标

1.6.2.1 病灶 分为显著吸收（病灶吸收超过初始大小 50%）、吸收（病灶吸收不足初始大小 50%）、无变化（病灶较初始大小无明显变化）、恶化（病灶较初始大小明显

增多或扩散）。病灶吸收率=〔（显著吸收例数+吸收例数）/总例数〕×100%。

1.6.2.2 空洞 分为闭合（空洞闭合或阻塞闭合）、缩小（空洞直径缩小超过初始大小 50%）、无变化（空洞直径较初始大小无明显变化或直径缩小不足初始大小 50%）、恶化（空洞直径较初始大小明显增大）。空洞缩小率=〔（闭合例数+缩小例数）/总例数〕×100%。

1.6.3 T 淋巴细胞 治疗前及末次随访采集患者空腹静脉血，离心取血清，采用 SFLO 全光谱流式细胞仪（杭州谱育科技发展有限公司）检测 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺表达，计算 CD₄⁺/CD₈⁺。

1.6.4 生化指标 治疗前及末次随访采集患者空腹静脉血，离心取血清，采用 ELISA 法检测白介素（IL）-17、IL-10、干扰素-γ（IFN-γ）水平。

1.6.5 Th17、Treg 表达及 Th17/Treg 治疗前及末次随访采集患者空腹静脉血，采用流式检测仪检测 Th17、Treg 表达，计算 Th17/Treg。

1.6.6 不良反应发生率 治疗期间，参照《抗结核药品不良反应诊疗手册》^[10]记录食欲不振、皮疹、肝肾功能异常、血压异常等不良反应发生情况，计算其发生率。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 23.0 软件进行处理，计量资料均符合正态分布，以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组（*P*<0.05），见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较 [例（%），*n*=60]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	21(35.00)	35(58.33)	4(6.67)	56(93.33)*
对照组	14(23.33)	34(56.67)	12(20.00)	48(80.00)

注：与对照组比较，**P*<0.05。

2.2 中医证候评分 末次随访，2 组中医证候评分降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05），见表 2。

表 2 2 组中医证候评分比较（分， $\bar{x}\pm s$ ，*n*=60）

组别	精神萎靡		胸闷气短		自汗盗汗		四肢无力	
	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访
观察组	2.23±0.30	1.47±0.21*#	2.32±0.36	1.15±0.31*#	1.97±0.48	0.92±0.25*#	1.69±0.42	0.72±0.22*#
对照组	2.17±0.31	1.69±0.25*	2.27±0.34	1.43±0.34*	1.93±0.46	1.21±0.31*	1.74±0.46	0.88±0.20*

注：与同组治疗前比较，**P*<0.05；与对照组治疗后比较，#*P*<0.05。

2.3 影像学指标 末次随访，观察组病灶吸收率、空洞缩小率高于对照组（*P*<0.05），见表 3~4。

表 3 2 组病灶吸收率比较 [例（%），*n*=60]

组别	显著吸收	吸收	无变化	恶化	总吸收
观察组	22(36.67)	35(58.33)	3(5.00)	0(0)	57(95.00)*
对照组	15(25.00)	34(56.67)	10(16.67)	2(3.33)	49(81.67)

注：与对照组比较，**P*<0.05。

2.4 T 淋巴细胞 末次随访，2 组血清 CD₃⁺、CD₄⁺表达及 CD₄⁺/CD₈⁺升高（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05），而 CD₈⁺无明显变化（*P*<0.05），见表 5。

2.5 生化指标 末次随访，2 组血清 IL-17、IFN-γ 水平升高（*P*<0.05），IL-10 水平降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05），见表 6。

表 4 2 组空洞缩小率比较 [例 (%)，n=60]

组别	闭合	缩小	无变化	恶化	总缩小
观察组	22 (36.67)	36 (60.00)	3 (5.00)	0 (0)	58 (96.67) *
对照组	15 (25.00)	36 (60.00)	8 (13.33)	1 (1.67)	51 (85.00)

注：与对照组比较，* P<0.05。

表 5 2 组 T 淋巴细胞比较 ($\bar{x}\pm s$ ，n=60)

组别	CD ₃ ⁺ /%		CD ₄ ⁺ /%		CD ₈ ⁺ /%		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访
观察组	55.48±5.26	67.27±4.54 *#	31.15±3.47	40.59±3.50 *#	27.57±2.83	24.90±1.05	1.13±0.25	1.63±0.29 *#
对照组	55.23±5.14	63.63±5.73 *	31.48±3.32	35.37±4.46 *	27.14±2.56	26.80±1.24	1.16±0.24	1.32±0.25 *

注：与同组治疗前比较，* P<0.05；与对照组治疗后比较，# P<0.05。

表 6 2 组生化指标比较 ($\bar{x}\pm s$ ，n=60)

组别	IL-17/(pg·mL ⁻¹)		IFN-γ/(pg·mL ⁻¹)		IL-10/(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访
观察组	26.57±4.35	43.46±3.34 *#	8.34±1.84	17.13±3.25 *#	68.59±3.52	33.08±4.24 *#
对照组	25.82±4.68	38.36±3.57	8.28±1.96	13.45±3.34 *	68.18±3.67	41.12±4.05 *

注：与同组治疗前比较，* P<0.05；与对照组治疗后比较，# P<0.05。

2.6 Th17、Treg 表达及 Th17/Treg 末次随访，2 组外周血 Th17、Treg 表达及 Th17/Treg 升高 (P<0.05)，以观察组更明显 (P<0.05)，见表 7。

2.7 不良反应发生率 2 组不良反应发生率比较，差异无统计学意义 (P>0.05)，见表 8。

表 7 2 组 Th17、Treg 表达及 Th17/Treg 比较 ($\bar{x}\pm s$ ，n=60)

组别	Th17/%		Treg/%		Th17/Treg	
	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访	治疗前	末次随访
观察组	1.16±0.39	3.21±0.53 *#	7.81±1.59	5.27±0.84 *#	0.15±0.07	0.61±0.18 *#
对照组	1.17±0.42	2.53±0.51 *	7.50±1.46	6.38±1.21 *	0.16±0.08	0.40±0.18 *

注：与同组治疗前比较，* P<0.05；与对照组治疗后比较，# P<0.05。

表 8 2 组不良反应发生率比较 [例 (%)，n=60]

组别	食欲不振	皮疹	肝肾功能异常	血压异常	总发生
观察组	2 (3.33)	1 (1.67)	2 (3.33)	1 (1.67)	6 (10.00)
对照组	1 (1.67)	1 (1.67)	4 (6.67)	1 (1.67)	7 (11.67)

3 讨论

结核病是全球范围内最严重的传染性疾病之一，其发病率、病死率均较高，而且我国是 WHO 认定的结核病高负担国家^[11]。本病防治的重点和难点在于临床不规范治疗出现的高耐药性，而且患者自身免疫力低下，单纯予以抗结核药物难以取得理想效果^[12]。

中医肺结核归属于“肺癆”范畴，认为其病机主要在于两方面，一为患者自身正气亏虚所致体弱，二为外邪入侵机体^[13]，故治疗应以两者结合，即一为补虚，二为祛邪，以养阴、润肺、生津、益气、健脾、解毒为主要治法，联合抗结核药物以达固本培元、润肺祛虫之目的。健脾润肺愈癆汤中黄芪归脾、肺经，可补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血，为君药，可固肺气；黄精归脾、肺、肾经，可补气养阴、健脾、润肺；茯苓脾、肺、肾经，可利水渗湿、健脾、宁心安神；百合归心、肺经，可养阴润肺、清心安神；半夏归脾、肺、肾经，可燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结；陈皮归脾、肺经，可理气健脾、燥湿化痰；桔梗归肺经，可宣肺、利咽、祛痰、排脓；杏仁归肺经，可祛痰止咳、平喘；白术归脾、肺经，可健脾益气、

2828

燥湿利水、止汗；枇杷叶归胃、肺经，可清肺止咳、降逆止呕；当归归脾、心、肝经，可补血活血；白芍归脾、肝经，可柔肝止痛、平抑肝阳；甘草归心、脾、肺、胃经，可益气补中、祛痰止咳、调和诸药；百部归肺经，可润肺下气止咳、杀虫灭虱；薏苡仁归脾、肺、胃经，可利水渗湿、健脾止泻，诸药合用，共奏益气健脾、养阴润肺之功。本研究发现，观察组总有效率高于对照组，中医证候评分、病灶吸收率及空洞缩小率更优，提示健脾润肺愈癆汤联合抗结核四联临床疗效良好，可改善患者气阴两虚证候及肺部病灶。

结核杆菌感染大多为肺部感染，其原因在于人体免疫功能在正常情况下通常能将病灶局限于肺部，但随着病情的发展，肺结核患者免疫功能紊乱，易感染累及其他器官^[14]。目前临床普遍认为，结核杆菌感染主要是 T 淋巴细胞介导的免疫应答反应，以 CD₄⁺为主^[15]。Th17、Treg 是除 Th1、Th2 外近年来新发现的亚群，两者平衡在人体免疫中起到重要作用，其表达变化会引起免疫功能改变，可能导致疾病的发生，同时前者主要分泌 IL-17，该因子表达与机体免疫力密切相关，可抵抗多种病原体感染，促进免疫应

答,并且肺结核感染免疫应答初期患者处于机体免疫抑制状态,故其 IL-17 水平较健康人群下降,而它以诱导细胞产生一系列趋化因子,介导免疫细胞在炎症部位募集,启动早期的免疫保护机制。本研究发现,末次随访观察组 IL-17 表达升高,提示患者免疫力得以改善^[16]。

前期报道,IL-10 是多功能负性调节因子,为 Th2 细胞细胞因子;IFN- γ 是具有免疫调节作用的细胞因子,为 Th1 细胞;Treg 细胞是一类控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群^[17],它和 Th17 同为 CD₄⁺细胞亚群,在人体免疫调节中相互促进、抑制,当患者出现感染性疾病造成免疫功能紊乱时,会使 Th17/Treg 平衡被打破^[18]。另外,患者感染结核杆菌后促炎性因子刺激机体 T 淋巴细胞分化,体内 CD₄⁺数量迅速升高并开始向 Treg 细胞转化,后者增加时会抑制 Th17,使得机体对致病菌的抵抗能力下降,轴膜屏障受到破坏,机体免疫平衡被打破,导致免疫力下降,并且长期影响下人体免疫屏障被破坏,又会导致体内 CD₄⁺数量不足,影响 Th17/Treg 平衡,从而病情得以持续进展^[19]。本研究发现,末次随访观察组 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、Th17、Treg、Th17/Treg 改善程度均优于对照组,提示健脾润肺肺愈癆汤联合抗结核四联可提高患者免疫功能,Th17/Treg 趋于平衡;2 组不良反应发生率无显著差异,提示中西医结合治疗安全可靠。

综上所述,健脾润肺肺愈癆汤联合抗结核四联可提高肺结核患者临床疗效,缓解症状,改善肺部病灶,增加免疫功能,而且安全性良好。但不足之处在于采用单中心临床试验,纳入样本量较少,结果不具备广泛代表性,今后将进一步完善。

参考文献:

[1] Goletti D, Delogu G, Matteelli A, *et al*. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 124 Suppl 1: S12-S19.

[2] 方跃平,苏永健,覃伟,等. 2004~2017 年我国肺结核发病和死亡的变化趋势[J]. *广西医学*, 2022, 44(10): 1136-1144.

[3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020[R/OL]. (2020-10-14) [2024-06-07]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

[4] 谢明,邓葵珍,谭晴心,等. 外周血血清 sTREM-1、Treg/Th17、miR-99b 与耐多药结核病相关性及其联合预测疗效的 ROC 分析[J]. *现代医学*, 2021, 49(10): 1176-1182.

[5] 张敏,李星星,何霞,等. 抗结核治疗中药物肝损伤相

关因素的 Logistic 回归分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(18): 2387-2389; 2393.

[6] 沈凌筠,杨永锐,陆霓虹,等. 益补方对肺结核合并糖尿病患者近期疗效及 T 细胞亚群的影响[J]. *世界中医药*, 2023, 18(17): 2492-2497.

[7] 康冠楠,党萍,马清艳,等. 芪参益肺汤联合康复新液治疗老年肺结核疗效及对患者肺功能、免疫功能的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(10): 1393-1396.

[8] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8): 709-717.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 2001: 4-5.

[10] 肖东楼,马瓌,朱莉贞. 抗结核药品不良反应诊疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.

[11] Jung Y E G, Schluger N W. Advances in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(2): 166-172.

[12] 贺仕伟,黄丹,彭金霞,等. 益肺养阴方加减联合西医常规治疗肺结核合并 2 型糖尿病患者的临床观察[J]. *罕少疾病杂志*, 2024, 31(1): 44-47.

[13] 贝承丽,傅满姣,刘艳科,等. 纯中药治疗对难治性广泛耐药肺结核患者细胞免疫状态的改善作用研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(6): 1107-1112.

[14] 中国人民解放军总医院第八医学中心全军结核病研究所/全军结核病防治重点实验室/结核病诊疗新技术北京市重点实验室,《中国防痨杂志》编辑委员会,中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础和临床学部. 活动性结核病患者免疫功能状态评估和免疫治疗专家共识(2021 年版)[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(1): 9-27.

[15] 任欣欣,冯秀莉,崔丹,等. 利奈唑胺联合环丝氨酸胶囊治疗肺结核对患者免疫细胞以及 X-pert MTB/RIF 以及肺 CT 的影响研究[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2022, 20(1): 63-66.

[16] 李威,刘军,李慧明,等. 外周血 Treg/IL-17 比值变化与肺结核的关系研究[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(11): 1519-1521.

[17] 黄远江,蔡暖暖,陈琼. 耐多药肺结核外周血 Treg 细胞表面 CTLA-4、PD-1 和 ICOS 表达及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(21): 3268-3272.

[18] 李榜龙,刘意心,李小明,等. 艾滋病合并肺结核患者外周血中 Th17/Treg、CD₄⁺T 细胞水平的临床意义及对预后的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2022, 36(7): 791-796; 823.

[19] 汪永强,刘世军,李显勇,等. 外周血 Th17/CD₄⁺CD25⁺CD127^{low}Treg 细胞区分活动性肺结核和潜伏期结核合并肺炎[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(11): 1648-1655.