

- [26] 李广松, 赵丹. 安络化纤丸治疗肝纤维化的疗效观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(13): 202-203.
- [27] 谌辉, 揭盛华. 安络化纤丸联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(3): 219-221.
- [28] 于莉英, 武晓群, 王旭东. 个体化治疗——中西医结合的切入点[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 2784-2786.
- [29] 余晓珂, 冀爱英. 肝炎肝硬化中医证型与相关指标的研究进展[J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(6): 95-97.

(责任编辑: 马力)

中药在耐多药肺结核治疗中临床运用概述

王小美¹, 刘光陵²

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046; 2. 解放军第 309 医院全军结核病研究所, 北京 100091

[关键词] 中药; 耐多药肺结核 (MDR-PTB); 综述

[中图分类号] R521 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 01-0209-03

2012 年 WHO 全球结核病报告显示, 2011 年, 全球新增结核病患者 870 万人, 全球死于结核病的人数为 140 万人, 而且耐多药结核病的威胁仍在持续, 27 个耐多药结核高负担国家耐多药结核病例数上升, 2011 年全球新增结核病患者中有 3.7% 患有耐多药结核病, 新增 6 万多^[1]。而我国既是全球结核病高负担国家之一, 也是耐多药结核病高负担国家之一, 在 27 个耐多药结核高负担国家中排第 2 位。2007~2008 年全国结核病耐药性基线调查结果显示, 我国新发耐多药肺结核 (Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, MDR-PTB) 患者占全球病例的 1/4, 总耐多药率 8.32%, 总广泛耐药率 0.68%^[2]。MDR-PTB 通常治疗持续 18~24 月, 不良反应也常有发生, 长时间治疗和西药治疗的副作用是当前 MDR-PTB 治疗成功的最大障碍^[3]。笔者概述近年来有关中医药治疗 MDR-PTB 的研究进展。

1 中药治疗 MDR-PTB 机制

中药可调节机体免疫功能, 抑制耐多药结核杆菌的生长, 改善耐多药结核病症状, 而且可逆转耐药

性, 如实验研究发现利福平 (rifampicin, RFP) 联合青蒿琥酯 (200 μg/mL) 或二氢青蒿素 (200 μg/mL) 可使 11 株耐 RFP 菌株中的 9 或 6 株变为敏感, 敏感率分别为 82% 或 55%; 异烟肼 (isoniazid, INH) 联合上述中药单体则亦可使 11 株耐 INH 菌株中的 10 或 7 株变为敏感, 敏感率分别为 90% 或 64%, 表明了青蒿琥酯及二氢青蒿素有较强的协同相应抗结核药或逆转结核菌的耐药性的作用^[4]。近年来, 国内研究者分别在中药对耐多药结核杆菌体外抑菌作用、治疗作用、调节免疫力等方面进行了研究, 有的甚至已深入到分子和基因水平。

1.1 抑菌和杀菌的作用 我国在抗耐多药结核药物筛选进行了大量的工作, 发现不少抑制或杀灭耐多药结核杆菌的中药, 包括连翘、射干、黄芩、地骨皮、百部、夏枯草等。赵中夫等^[5]研究发现巴豆油对耐多药结核杆菌不仅能保持稳定的杀菌和抑菌作用, 而且在反复接种传代后, 低浓度培养基也出现一定的抑菌效果, 提示巴豆油抗结核菌作用不诱导其耐药性。刘婷婷等^[6]研究发现由蒸百部、白及、天门冬、猫爪草

[收稿日期] 2013-07-11

[作者简介] 王小美 (1987-), 女, 硕士研究生, 主要从事儿童结核病的研究。

[通讯作者] 刘光陵, E-mail: liu.guangling@163.com。

等组成的肺癆康对耐 RFP+INH 结核杆菌最低抑菌浓度(MIC)是 6.25 mg/mL, 最低杀菌浓度(MBC)是 6.25 mg/mL, 且对耐多药结核杆菌的抑菌作用并不随着药物浓度的不断增高而增加, 提示肺癆康对耐 RFP+INH 结核杆菌的体外作用具有双向性。有研究报道月华丸改革剂型月华胶囊对耐多药结核分枝杆菌 MIC 为 250 mg/mL, 且月华胶囊对耐多药结核杆菌的体外作用具有双向性。由百部、黄芪等数味中药组成的抗癆胶囊, 由川贝母、白及、百部、三七等药组成的抗癆颗粒醇提取物及由穿山甲、白及、猫爪草等药组成的淋巴结核丸对耐多药结核杆菌都具有显著的抗菌作用。

1.2 调节免疫功能 耐多药结核病是多种细胞因子参与结核病的免疫反应, 且与细胞免疫功能有密切关系。研究发现, 耐多药结核病患者的结核杆菌抗原免疫反应会降低, 而中药能调节免疫功能。如陆军等^[7]发现 4 种中药(夏枯草、猫爪草、狼毒、苦参)提取物可在 mRNA 表达水平明显提高小鼠内干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-12(IL-12)和颗粒裂解肽(GLS)表达及下调 IL-4、IL-10 mRNA 表达, 表明其对细胞免疫的调节作用是在基因转录水平上发挥作用的, 而且猫爪草提取物效果优于其他药物。李建国等^[8]发现抗癆颗粒对耐多药结核分枝杆菌的硫代硫酸硫转移酶和假定蛋白 Rv0634A 有一定的影响, 破坏耐多药结核分枝杆菌的生活能力, 从而达到抑制结核分枝杆菌的目的。

总之, 目前的体外实验大都采用传统最低抑菌浓度方法, 对多种中药进行初步筛选, 但由于结核菌是一种胞内寄生菌, 同时中药成分复杂, 人体内经过代谢后其成分必然发生很大变化。因此, 最低抑菌浓度方法得出的结论可能完全不符合药物在体内的真实情况。所以, 筛选后可进一步做体内实验, 研究其药效及抗耐多药结核杆菌机制, 为临床治疗提供理论依据。

2 临床治疗MDR-PTB进展

2.1 辨证分型治疗 梁秋等^[9]根据病人的主要证候、舌象、脉象等将 MDR-PTB 分以下几个证候: 肺阴亏损型: 治以滋阴润肺, 清热杀虫; 方用月华丸加减。阴虚火旺型: 治以滋阴降火; 方用百合固金丸加减合秦艽鳖甲散。气阴两伤型: 治以益气养阴, 润肺健脾; 方用保真汤加减。阴阳两虚型: 此属肺癆晚

期, 病势较重; 治以滋养精血, 温补脾肾; 方用补天大造丸加减。而郭晓燕等^[10]将 MDR-PTB 分型按构成比例由高至低依次为肺气亏虚型、肺肾气阴两虚型、阴虚火旺型、肺脾气虚型。且阴虚火旺、肺脾气虚、肺肾气阴两虚型痰涂阳性程度均较肺气亏虚型明显, 阴虚火旺型痰涂阳性程度较肺肾气阴两虚、肺脾气虚型均明显($P < 0.05$)。肺肾气阴两虚、阴虚火旺、肺脾气虚型肺部病变范围均较肺气亏虚型明显, 肺肾气阴两虚型肺部病变范围较肺脾气虚、阴虚火旺型明显($P < 0.05$, $P < 0.01$), 表明了 MDR-PTB 患者肺部病灶范围愈大, 涉及脏腑越多, 证型越复杂。陈华等^[11]发现耐多药结核病的中医症状分型大多偏向于体虚兼夹有湿邪, 与中医理论长期认识的结核病的病理机制有别。

2.2 辅助治疗 中药辅助西药治疗 MDR-PTB 具有较好的效果, 它可表现在很多方面。如: 李芳等^[12]采用参蛤散联合化疗方案治疗 MDR-PTB 患者, 治疗 6 月后痰菌阴转率、中医证候有效率、治疗 9 月后病灶吸收有效率及治疗 12 月后空洞闭合率都升高, 而且显著高于单纯西药组, 提示参蛤散可提高疗效。张晔敏等^[13]选用益气滋阴、行瘀抗癆法, 以太子参、玄参、黄芪、丹参、百部等组成的中药颗粒剂联合化疗方案治疗 MDR-PTB 患者, 18 月后除上述治疗作用, 还有患者躯体疼痛、心理健康、总体健康评分和生存总积分也得到改善, 提示中药不仅对局部有治疗作用, 还可对患者全身心理进行调节。尹良胜等^[14]运用以百部、黄芩、丹参、山药等组成的部芩片加西药治疗 MDR-PTB 患者, 治疗后 2 月、6 月临床治疗有效率、CD4⁺T 细胞含量、CD4⁺/CD8⁺ 比值、IL-12 及 IFN- γ 含量均增高; 而单独西药治疗组治疗 2 月变化不明显, 提示部芩片在用药早期可辅助西药发挥抗癆作用。周玲霞等^[15]用以黄芪、白及、黄芩、百部等组成的养阴润肺益气健脾汤加常规化疗治疗 MDR-PTB 患者, 治疗 6 月后疗效、血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及血 IL-12、干扰素水平上升, CD8⁺ 水平下降, 上升、下降幅度明显优于常规化疗组($P < 0.05$); 而且药物不良反应明显低于常规化疗组($P < 0.05$), 提示中药不仅调节免疫发挥抗癆作用, 还可降低西药的副作用发生。

已有临床报道益气润肺汤、百合固金汤、益肺通络方、抗癆汤、抗癆胶囊、双百抗癆合剂、肺腑

汤等联合化疗方案治疗有效率优于单纯西药化疗治疗。因此,应将中医辨证论治与西医诊断治疗相结合,取长补短,以后将成为治疗肺结核的理想途径。

3 小结

综上所述,我国传统中药用于 MDR- PTB 治疗疗效确切,可选种类繁多,且可通过药敏实验筛选有明显抗菌活性的植物药或其单体。主要有以下 3 大类药:益气、补血、滋阴、养阳等固本培元中药;抗痨杀虫药;活血化瘀类中药,它可改善微循环,抑制纤维增生,利于药物渗透,促进病变吸收,空洞闭合。研究发现中药可通过直接抑制或杀灭耐多药结核杆菌,调节免疫功能发挥抗痨作用。

临床对 MDR- TB 患者的治疗应根据其症状及体征,进行辨证治疗,合理选用方药。因中药成分复杂,可通过多组分多靶点和整体协同作用发挥抗结核作用,同时具有副作用小、价格低廉等优点,所以从中筛选和研究抗结核新药具有重要意义和广阔的应用前景。但是中医治疗也存在着问题。首先,辨证用药相对较灵活,治疗方法多种多样,以及没有统一辨证分型标准。其次,中药作用的“靶点”研究不甚明确,中药作用机制需要进一步深入研究。最后,目前基因芯片、细胞凋亡、细胞模型、含药血清等新技术、新方法很少用于中药的临床研究中。因此,今后应引入循证医学的研究方法,使中医治疗 MDR- PTB 临床研究更加客观化、标准化以及利用现代系统生物学,进一步研究中药治疗 MDR- PTB 机制,明确更多有效中药及其有效成分。

[参考文献]

- [1] Global Tuberculosis Report 2012[R]. World Health Organization, 2012.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 全国结核病耐药性基线调查报告(2007~2008 年)[R]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 23- 44.
- [3] Toczek A, Cox H, Cros PD, et al. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis:

systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(3): 299- 307.

- [4] 詹能勇, 聂广, 黄慧谦, 等. 青蒿琥酯及二氢青蒿素逆转耐药结核分枝杆菌的初步研究[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2009, 30(S1): 8- 11.
- [5] 赵中夫, 刘明社, 武延隽. 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.
- [6] 刘婷婷, 叶品良, 王帅, 等. “肺痨康”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- 1454.
- [7] Lu J, Ye S, Qin R, et al. Effect of Chinese herbal medicine extracts on cell-mediated immunity in a rat model of tuberculosis induced by multiple drug-resistant bacilli[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(1): 227- 232.
- [8] 李建国, 刘湘花, 汤红琴, 等. 抗痨颗粒对耐多药结核分枝杆菌蛋白质组学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 205- 208.
- [9] 梁秋, 李师. 中西医结合治疗耐多药结核病的探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(3): 221- 222.
- [10] 郭晓燕, 张惠勇, 鹿振辉, 等. 耐多药肺结核中医证候分布规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2494- 2497.
- [11] 陈华, 谢苗苗, 陈梓, 等. 耐多药结核病 30 例中医辨证分型探讨[J]. 光明中医, 2012, 27(3): 483- 485.
- [12] 李芳, 左美容, 贺卫国. 中西医结合治疗耐多药肺结核 60 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(1): 1- 2.
- [13] 张晔敏, 鹿振辉, 郭晓燕, 等. 益气滋阴、行瘀抗痨法联合化疗长疗程治疗耐多药肺结核的随机对照临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(9): 44- 46.
- [14] 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.
- [15] 周玲霞, 黄金鹏, 楼敏. 中西医联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.

(责任编辑: 马力)