

母牛分枝杆菌菌苗辅助治疗单纯结核性胸膜炎的临床效果

王星 郝世家 陈向东 范曙辉

(河北省张家口市肺科医院 张家口 075441)

摘要:目的 评价母牛分枝杆菌菌苗(微卡)在治疗结核性胸膜炎(tuberculous pleurisy TP)中的效果。方法 随机将80例TP患者分为治疗组(40例)和对照组(40例)。2组均采用统一抗结核化疗方案2HALZ/6HL₂及胸穿抽液,治疗组肌肉注射微卡,每周1次,共3个月,对照组口服强的松6~8周。观察2组病例胸膜肥厚情况及胸液吸收情况,随访1~1.5年,观察微卡不良反应。结果 治疗组胸膜肥厚率5%,对照组22.5%,有显著性差异($P < 0.05$);治疗组平均胸液吸收时间19.3d,对照组28.3d,有显著性差异($P < 0.01$);治疗组及对照组随访至1.5年各35例,复发率分别为0和8.6%,2组间无显著性差异($P > 0.05$)。微卡不良反应:局部硬结1例,低热1例。结论 微卡用于治疗TP,能减少胸膜肥厚和黏连,是一种安全有效的药物。

关键词:母牛分枝杆菌菌苗 结核 胸膜/药物疗法

The clinical effect of chemotherapy combined with *Mycobacterium vaccae* vaccine on tuberculous pleurisy

Wang Xing, Hao Shijia, Chen Xiangdong, et al

Zhangjiakou Pulmonology Hospital of Hebei Province, Zhangjiakou 075441, China

Abstract Objective To evaluate the therapeutic effect of *Mycobacterium vaccae* (*M. vaccae*) vaccine on tuberculosis pleurisy. **Methods** Eighty cases of tuberculosis pleurisy were divided randomly into study group (40 cases) and control group (40 cases). All of the two groups were treated by chemotherapy with a regimen of 2HALZ/6HL₂ and aspirating pleural effusion. And the study group was given intramuscular injections of *M. vaccae* vaccine once weekly for three months, the control group took prednisone for 6~8 weeks. **Results** The rates of pleural thickening were 5% in the study group and 22.5% in the control group. There was significant difference ($P < 0.05$). The average times of absorption of pleural effusion were 19.3 days in the study group and 28.3 days in the control group. There was significant difference ($P < 0.01$). The relapse rates following 1.5 years follow-up were 0 in the study group and 8.6% in the control group ($P > 0.05$). The side effects of *M. vaccae* vaccine were local in duration (1 case) and slight fever (1 case). **Conclusion** *M. vaccae* vaccine is an effective and safe drug to reduce pleural thickening in treating patients with tuberculous pleurisy.

Key words: *Mycobacterium vaccae* vaccine; Tuberculosis, pleura/drug therapy

近年来 Stanford 等^[1]学者研究报导了母牛分枝杆菌菌苗是较好的结核病免疫调节剂,也是世界卫生组织在20世纪90年代所推荐的免疫治疗制剂。国内文献报道^[2-3]微卡对初治肺结核、难治肺结核的辅助治疗均取得满意疗效,关于其对结核性渗出性胸膜炎(tuberculous pleurisy TP)的疗效报道较少。

我们曾将微卡辅助化疗对TP治疗的近期疗效做了报道^[4],在此研究结果的基础上扩充了部分病例,并做了1~1.5年的随访,现将结果报道如下。

资料与方法

一、资料来源

全部病例为我院 2002 年 7 月—2003 年 12 月间住院患者,经临床表现、抗结核抗体、胸液检查、PPD 试验及 X 线表现确诊为 TP,无心、肝、肾疾病,无矽肺及糖尿病,非孕妇,发病在 1 个月以内,初治。入选病例共 80 例,用抽签法随机分为治疗组和对照组。

二、一般资料

1. 治疗组 40 例,男 22 例,女 18 例,年龄 15~62 岁,平均 28 岁,少量胸腔积液 9 例,中等量胸腔积液 25 例,大量胸腔积液 6 例。

2. 对照组 40 例,男 23 例,女 17 例,年龄 18~65 岁,平均 26 岁,少量胸腔积液 7 例,中等量胸腔积液 24 例,大量胸腔积液 9 例。

3. 胸腔积液量的判定:胸腔积液在 X 线胸片前四肋水平以下为少量积液,前二肋水平以下为中等量积液,超过前二肋水平为大量积液。

三、治疗方法

2 组均采用统一抗结核化疗方案 2HALZ/6HL₂ (H:异烟肼;A:丁胺卡那霉素;L:利福喷丁;Z:吡嗪酰胺。强化期 L 每日 0.3 g,其他药物常规用量),同时胸腔穿刺抽胸液,每周 2~3 次。治疗组应用微卡 22.5 μg 深部肌肉注射,化疗 1 周后使用,每周 1 次,共 3 个月,对照组口服强的松 30 mg/d,总疗程 6~8 周。

四、观察项目

胸腔 B 超检查每周 1 次,胸液完全吸收后 1~3 个月 1 次,摄 X 线胸片每月 1 次,3 个月后再每 3 个月 1 次,观察胸液吸收情况及胸膜肥厚情况,定期查血常规、尿常规、肝功能。观察微卡不良反应并及时记录。

五、疗效判定

1. 近期疗效:根据 1982 年全国结核病会议标准。治愈:胸液完全吸收,无胸膜肥厚;显效:胸液完全吸收,遗留轻度胸膜肥厚(限于肋膈角);有效:胸液吸收,遗留较明显胸膜肥厚(达膈圆顶或以上);无效:疗程结束仍有胸液,恶化:胸液仍存在和/或出现肺内结核病灶。

2. 随访:治疗结束后分别于 6、12、18 个月摄 X 线胸片和 B 超检查。再次出现胸液和/或肺内出现结核病灶者为复发。

六、统计学处理

计数资料用卡方检验,计量资料用 t 检验。

结 果

一、疗效判定

1. 近期疗效 (1) 治疗组:治愈 + 显效共 38 例,

有效(明显胸膜肥厚) 2 例(5%),平均胸液吸收时间 19.3 d (2) 对照组:治愈 + 显效共 31 例,有效(明显胸膜肥厚) 9 例 (22.5%),平均胸液吸收时间为 28.3 d。治疗组胸膜肥厚率低于对照组,有显著性差异($\chi^2 = 5.16, P < 0.05$),治疗组平均胸液吸收时间短于对照组,有显著性差异($P < 0.01$)。

2. 随访结果:治疗组随访至 1 年 40 例,随访至 1.5 年 35 例,均无复发病例;对照组随访至 1 年 40 例,无复发病例,随访至 1.5 年 35 例,复发 3 例,复发率 8.6%(3/35) 表现为再次出现胸液 2 例,肺内出现结核病灶 1 例,但 2 组间无显著性差异($\chi^2 = 3.13, P > 0.05$)。

二、微卡不良反应

1 例出现注射部位硬结,经对症处理后吸收,无脓肿及破溃;1 例自第 3 次注射起注射后出现低热,体温低于 37.8℃,未做处理 24 h 后恢复正常;无休克、皮疹及肝肾功能损害等不良反应;不良反应发生率 5%。

讨 论

母牛分枝杆菌 1964 年首次由 Boenicke 从母牛乳腺中分离而得,是抗酸分枝杆菌属内广泛分布于自然界的一种快速生长腐生菌,对人及动物无致病性,富含与结核分枝杆菌相似的共同抗原。微卡菌苗系由母牛分枝杆菌经高温灭活纯化冻干制成的特异性双相免疫调节剂,能使对机体起损害作用的超敏反应减弱,也能使低落的保护性免疫反应增强^[2]。张立群等^[5]研究表明微卡进行免疫调节的机制可能是:启动 Th1 应答,诱导干扰素- γ 的产生及诱导型一氧化氮合成酶的表达,抑制 Th2 应答,激活巨噬细胞产生一氧化氮,从而抑制或杀死结核分枝杆菌;也有实验结果^[6]认为微卡可以提高巨噬细胞产生 H₂O₂ 的水平,达到杀灭结核菌的目的。

TP 的发生与结核菌及其代谢产物的刺激以及机体对结核菌及其代谢产物的敏感性增高有关,当机体处于高度变态反应状态,结核菌及其代谢产物侵入胸膜则引起渗出性胸膜炎。如果治疗不及时或治疗方法不当可导致胸膜肥厚黏连,类固醇激素对预防 TP 并发胸膜肥厚或黏连的作用尚有争论^[7],微卡能抑制机体的高度过敏状态,从而减轻胸膜炎,减少液体渗出及胸膜肥厚。本文结果显示微卡治疗组胸膜肥厚率为 5%,低于对照组,且平均胸液吸收时间为 19.3 d,明显短于对照组,近期疗效是值得肯定的。随访 1.5 年的结果显示对照组复发率高于治疗组,但经统计学处理 2 组无显著性差异,刘志

成等^[8]研究结果随访2年治疗失败对照组明显高于治疗组,本组病例是否与例数较少有关有待进一步总结。

TP是否要胸腔内用药,在何种情况下用药,用何种药物,治疗时间应该多长存在争议^[9]。刘志成等^[8]报道微卡全身用药加胸腔内注射(用共6次)使化疗疗程缩短至4与6个月疗程近期疗效无差异,远期疗效优于6个月疗程。本研究微卡只做肌肉注射,未行胸腔内给药使胸膜肥厚明显减少,胸液吸收速度加快。

微卡无致病性,不良反应少且轻,偶见局部硬结、皮疹、低热,未见过敏性休克发生,对肾功能无影响,本组病例出现局部硬结1例,低热1例,不良反应发生率为5%。

从本研究结果发现微卡加化疗能明显降低胸膜肥厚的发生率,加快胸液吸收,不良反应少而轻,用药安全,用于TP的辅助治疗,是一种有价值的药物,值得进一步研究。

参考文献:

1 Stanford JL, Bahr GM, Rook GAM, et al. Immunotherapy with *Mycobac-*

terium vaccae as an adjunct to chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis [J]. *Tubercle*, 1990, 77: 87

- 2 全国微卡菌苗临床研究协作组. 母牛分支杆菌菌苗在初治肺结核治疗中的作用 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24: 43~47
- 3 罗永艾, 卢水华, 郭述良, 等. 母牛分支杆菌菌苗在难治性肺结核治疗中的作用 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23: 85~88
- 4 郝世家, 王星, 陈向东, 等. 母牛分支杆菌菌苗在治疗结核性胸膜炎中的作用 [J]. *临床肺科杂志*, 2004, 9: 224~225
- 5 张立群, 马伟路, 笪冀平, 等. 母牛分支杆菌菌苗对结核病小鼠 Th1/Th2 细胞动力学及诱导型一氧化氮合成酶表达影响的研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23: 46
- 6 李晓明, 王国治, 赵桂芳, 等. 母牛分支杆菌制剂对小鼠腹腔巨噬细胞产生过氧化氢水平的影响 [J]. *中国防痨杂志*, 1996, 18(1): 21~22
- 7 秦志强. 结核性胸膜炎诊断和治疗近况 [J]. *中国防痨杂志*, 1997, 19(3): 146~147
- 8 刘志成, 卢水华, 陈绪汉, 等. 母牛分支杆菌菌苗免疫治疗结核性渗出性胸膜炎的临床观察 [J]. *中国防痨杂志*, 2000, 22(5): 18~20
- 9 王巍, 庄玉辉. 结核性胸膜炎的诊断和治疗 [J]. *中国防痨杂志*, 2001, 23: 315

(收稿日期 2005-10-10)

· 简讯 ·

《中国防痨杂志》期刊社成立

经中国科协与国家事业单位登记管理局批准,《中国防痨杂志》期刊社正式成立。《中国防痨杂志》期刊社主管单位为中国科协,主办单位为中国防痨协会。

此次成立《中国防痨杂志》期刊社,是为了适应中国加入WTO以后中国科技期刊市场日趋激烈的竞争形势,尊重科学技术文化市场的基本规律和期刊自身的规律,稳定、保持业已取得的成就,并力争使《中国防痨杂志》进一步发展壮大,扩大《中国防痨杂志》在国内外的影响力和知名度,增强《中国防痨杂志》的实力和富有生命力的自我造血机制。今后,《中国防痨杂志》期刊社将独立经营《中国防痨杂志》。

《中国防痨杂志》期刊社在北京东城区东四西大街42号办公。其他联系信息如下。

电话(传真) 010-65257475 62215207

通讯地址 北京东四西大街42号《中国防痨杂志》期刊社(100710)

Email: zhongguoflzz@126.com

开户行 北京银行新街口北大街支行

户名 《中国防痨杂志》期刊社

帐号 01090311300120109039666

《中国防痨杂志》期刊社

2006年2月27日