

微卡的临床疗效及安全性

罗永艾 重庆医科大学附属第一医院 400016

1、历史背景

结核免疫对结核病的发生、发展及转归有重要影响。WHO（世界卫生组织）制订的 90 年代结核病研究与发展战略规划中，提出结核病化学疗法与免疫疗法相结合，母牛分支杆菌（*M.vaccae*）菌苗是唯一被推荐的免疫治疗制剂。近 20 年来国外 Stanford 等学者进行的长期系列研究，近年国内学者的研究，均证明 *M.vaccae* 具有良好的免疫治疗和免疫预防作用，是迄今最好的结核病免疫调节剂。

中国药品生物制品检定所和解放军 309 医院完成各项基础研究，并对 *M.vaccae* 制造工艺进行了改进，纯化有效成分，改进给药途径，使疗效大为提高，副反应更少。以重庆医大附一院肺科牵头的全国多中心、大样本（558 例），随机配对试验证明，*M.vaccae* 与化疗联合治疗，能显著增强肺结核患者的细胞免疫功能，加快痰菌阴转、病灶吸收及空洞关闭的速度，缩短初治肺结核的短化疗程，提高耐药复治和耐多药复治肺结核的治愈率。国内 *M.vaccae* 制剂商品名微卡，1998 年通过国家新药评审，2001 年安徽龙科马生物制药公司获准 GMP 认证生产，正式推向临床应用。

2、免疫调节机制

分支杆菌有四类抗原：I 型抗原为各种分支杆菌的共有抗原，II 型抗原为慢生长分支杆菌抗原，III 型抗原为多数快生长分支杆菌抗原，IV 型抗原为分支杆菌的特异性抗原。I 型抗原介导共同保护性免疫，IV 型抗原介导变态反应引起组织病理性损害。

M.vaccae 属快生长非结核分支杆菌，对人和动物无致病性，具有与人型结核分支杆菌和 BCG 相似的抗原性和免疫原性。*M.vaccae* 含有丰富的 I 型抗原和 65KD 抗原，可介导共同保护性免疫反应，诱导 Th1 型 T 淋巴细胞分泌 IL-2、IFN- γ 等细胞因子，激活巨噬细胞，增加 H₂O₂ 和 NO 水平，使巨噬细胞吞噬杀菌力增强。*M.vaccae* 不含 IV 型抗原，不诱导变态反应，还可通过免疫调节作用，抑制变态反应，减轻病理损害。结核病实验动物接受 *M.vaccae* 注射后，结核菌的繁殖受到抑制，变态反应也趋减弱。许多 *M.vaccae* 的临床应用研究也证实 *M.vaccae* 与化疗联合治疗，能加快痰菌阴转和病灶吸收，提示 *M.vaccae* 有双向免疫调节作用。

活 BCG 和死 BCG 曾试用于结核病的免疫治疗，注射后在介导保护性免疫的同时，也引起较强烈的变态反应，注射局部硬结、坏死、溃疡、疤痕疙瘩，局部淋巴肿大，肺部病灶炎症反应（暂时性恶化）等 Koch 现象。偶可引起骨髓炎、过敏性紫癜。HIV/AIDS 等免疫缺陷者注射活 BCG 可引起 BCG 败血症，致死性危险。BCG 免疫治疗需多次注射。由于 BCG 的这些不良反应，患者依从性差，临床难以推广而放弃不用。*M.vaccae* 既能介导共同保护性免疫反应，抵抗各种分支杆菌感染，又可抑制、延缓变态反应所致的病理损害，可用于结核病和非结核分支杆菌病以及其它一些疾病的预防和治疗。这是 *M.vaccae* 较 BCG 的优越之处。

3、临床应用

重复性是科学研究的重要原则。一种药物，一种疗法，如果经不起重复验证就没有应用的价值。既往许多免疫制剂曾试用于结核病的治疗，但多数不能经受重复考验，疗效不确切、不被临床认可。*M.vaccae* 作为结核病的免疫治疗剂，辅助化疗，可增强疗效，缩短疗程。国内外的许多临床重复验证均得出了相似的结论，证明此药的疗效是确切可靠的。期待国内同行对 *M.vaccae* 的基础和临床继续进行深入研究。在当今耐药结核病疫情严峻，可供选择

的化疗药物较少的情况下，结核病免疫治疗的研究是迫切需要的。

M.vaccae 治疗肺结核，已取得成功。国内外文献已有报道。*M.vaccae* 治疗肺外结核也有成功的报道。BCG 不能用于矽肺患者、HIV 感染者和艾滋病患者结核病的预防。因这些疾病患者细胞免疫低下、缺陷，注射 BCG 后，BCG 菌便可迅速大量繁殖，引起致命性 BCG 菌败血症。*M.vaccae* 无致病性，又是灭活制剂、用于上述疾病患难与共者预防结核病是安全的。

另外 *M.vaccae* 还可用于 COPD、哮喘的预防和治疗，用于肿瘤、银屑病、某些过敏性疾病的治疗。

4、安全

M.vaccae 无致病性，无毒性反应，副反应少见，轻微。全国微卡临床研究协作组的观察报道，接受微卡注射患者 335 例中，发生副反应 13 例（发生率 3.9%）；注射部位硬结 7 例（其中 2 例溃破，继发细菌感染）；发热 5 例（38℃左右 4 例，39℃1 例），皮疹 1 例，均经对症处理治愈。未见过敏性休克发生，未见对血、肝、肾功能不良影响。微卡属生物制品仍应警惕过敏反应。首次注射后至少观察 30 分钟有无速发性过敏性休克等过敏反应发生。