

母牛分枝杆菌菌苗在结核性胸膜炎治疗中的作用

崔泰震¹ 韩伟² 黄健² 崔秀琴² 肖志坚²

【摘要】 目的 评价母牛分枝杆菌菌苗(微卡)胸腔内注射治疗结核性胸膜炎(tuberculous pleurisy, TP)的效果。方法 随机将80例TP患者分为两组:治疗组(40例)和对照组(40例)。两组均采用统一抗结核化疗方案2HRZE(S)/4HR及胸穿抽液,此外治疗组胸腔内注射微卡每周1次,共2次。观察两组病例胸水吸收及胸膜肥厚情况,同时观察微卡副作用。结果 治疗组治愈+显效率为95%,对照组为70%,两组对比有显著性差异($P < 0.01$);治疗组胸膜肥厚率为5.0%,对照组为22.5%,两组对比有显著性差异($P < 0.05$);治疗组平均胸水吸收时间为19.2 d,对照组为27.9 d,两组对比差异显著($P < 0.01$);微卡胸腔注射后主要副作用为低热,发生2例。结论 微卡能明显加快胸水吸收,降低胸膜肥厚率,用药安全,是治疗TP一种较好的药物。

【关键词】 母牛分枝杆菌菌苗;结核性胸膜炎;胸腔注药;免疫治疗

The therapeutic effect of mycobacterium vaccae vaccine on the treatment of tuberculous pleurisy CUI Tai-zhen¹, HAN Wei², Huang Jian², et al. 1. College of Pharmacy of Xinxiang Medical University; The Second Department of Tuberculosis Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effect of intrapleural injection of Mycobacterium vaccae (M. vaccae) vaccine on the treatment of tuberculous pleurisy. Methods Eighty tuberculous pleurisy patients were randomly divided into two groups; study group ($n = 40$) and controls group ($n = 40$). All the patients of both groups were treated using chemotherapy with a regimen of 2HRZE(S)/4HR and aspirating pleural effusion. For the study group, the patients were also given intrapleural injections of M. vaccae vaccine once a week for two times. The rates of pleural thickening and absorption of pleural effusion were observed. And at the same time side effects were observed. Results The rates of recovery and improvement were 95% in the study group and 70% in the control group. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.01$). The rates of pleural thickening were 5.0% in the study group and 22.5% in the control group. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The mean days of absorption of pleural effusion was 19.2 for the study group and 27.9 for the control group. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.01$). The side effects of M. vaccae vaccine were slight fever (2 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; tuberculous pleurisy; intrapleural injection; immunotherapy

近年来国内外研究均证明母牛分枝杆菌菌苗(微卡)具有治疗结核病良好的免疫调节作用,WHO在90年代制定的结核病研究与发展战略规划中,提出化学疗法与免疫疗法相结合的研究方案,母牛分枝杆菌菌苗是唯一推荐的免疫治疗制剂。国内文献报道^[1]微卡对初治肺结核、难治肺结核的治疗均取得满意疗效。

微卡是否能胸腔内用药、胸腔注药时机及效果如何,目前研究较少,为探讨母牛分枝杆菌菌苗胸腔注药在结核性胸膜炎治疗中的疗效,2008年6月~2010年3月我们通过前瞻性研究用微卡作为免疫调节剂胸腔内注射辅助治疗结核性胸膜炎,现将其疗效报道如下。

资料与方法

一、病例选择

选例标准:1. 根据患者临床表现、抗结核抗体、胸水检查、PPD试验及X线表现确诊为结核性胸膜炎。2. 胸部超声有单侧或双侧液性暗区回声。3. 年龄15~65岁。4. 无严重心、肝、肾疾病,无矽肺及糖尿病。5. 无免疫变态反应性疾病,非孕妇。6. 发病在1个月以内。按以上标准选择我院

2008年6月~2010年3月住院患者84例,将入选的结核性胸膜炎病人随机分为治疗组和对照组,其中治疗组42例,对照组42例。治疗过程中因各种原因退组4例(治疗组1例因谷丙转氨酶明显升高、1例以严重胃肠道反应退组;对照组1例因严重胃肠道反应、1例出现药物性皮炎而退组)。完成疗程可评价疗效共80例,其中治疗组40例,男性22例,女性18例,年龄18~65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。对照组40例,男性21例,女性19例,年龄18~62岁,少量胸腔积液8例,中等量胸腔积液25例,大量胸腔积液7例。两组病例治疗前的一般资料,包括患者性别、年龄、病变部位、胸液量无明显差别,具有可比性。

二、治疗方法

1 治疗组:化疗+胸腔穿刺抽液(或胸腔置管持续引流)+微卡菌苗胸腔注射治疗。具体如下:在联合化疗方案的基础上,少量胸腔积液胸腔穿刺抽液,每周2~3次,中等量到大量胸腔积液采用胸腔置管持续引流胸水,抽液后胸腔直接注入母牛分枝杆菌菌苗(安徽龙科马生物制药有限责任公司生产)22.5 μg,1周后若胸水不消失,抽液后再注入同剂量母牛分枝杆菌菌苗一次。

2 对照组:化疗+胸腔穿刺抽液(或胸腔置管持续引流),不用微卡菌苗治疗。化疗方案两组均采用2HRZE(S)/

作者单位:1. 453000 河南 新乡,新乡医学院药学院

2. 451000 河南 卫辉,新乡医学院第一附属医院

通讯作者:肖志坚, E-mail: xiaozhijian4402014@126.com

4HR。

三、观察项目

1 观察、记录胸水量和吸收时间及胸膜肥厚情况;2. 胸腔B超检查每周1次,胸水完全吸收后1~3个月1次;摄胸片每月1次,3个月后每3个月1次;3. 每月查血常规、尿常规、肝肾功能;4. 观察微卡副作用并及时记录。

四、疗效判定

根据1982年全国结核病工作会议标准。治愈:胸水完全吸收,无胸膜肥厚;显效:胸水完全吸收,遗留轻度胸膜肥厚(限于肋膈角);有效:胸水吸收,遗留较明显胸膜肥厚(达膈圆顶或以上);无效:疗程结束仍有胸水;恶化:胸水仍存在或出现肺内结核病灶。

五、统计学处理

计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

结 果

一、治疗组治愈+显效共38例,有效(明显胸膜肥厚)2例,胸膜肥厚率为5.0%(2/40),对照组治愈+显效共28例,有效(明显胸膜肥厚)9例,1例出现肺内结核病灶,胸膜肥厚率为22.5%(9/40)。治疗组治愈+显效率明显高于对照组,两者对比有显著性差异($P < 0.01$),胸膜肥厚率低于对照组,两者对比差异显著($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组疗效对比

分组	n	治愈	显效	有效	无效	恶化	治愈+显效
治疗组	40	33	5	2	0	0	38
对照组	40	24	4	9	2	1	28
χ^2			5.17				8.66
P值			0.023				0.003

二、治疗组40例患者胸水完全吸收,平均胸水吸收时间19.2d;对照组38例患者胸水吸收,平均胸水吸收时间为27.9d。治疗组平均胸水吸收时间优于对照组,两者对比差异显著($P < 0.01$)。

三、微卡毒副作用:2例患者胸腔注药后出现一过性发热,可自行消退,未见发生过敏性休克,亦未见对心、肝、肾、血液系统的不良反应,副作用发生率5.0%。

讨 论

结核性胸膜炎是由于结核分枝杆菌直接感染和/或胸膜对结核分枝杆菌苗感染产生高度变态反应而发生炎症,多见于儿童和青少年。如果治疗不及时或治疗不当可导致胸膜肥厚粘连。在临床上常有一些结核性胸膜炎患者经过治疗胸液吸收后遗留不同程度的胸膜肥厚,严重者导致肺功能减损和肺膨胀不全、支气管扩张等不可逆改变。

结核性胸膜炎的发生具备两个条件:1. 胸膜对结核菌及代谢产物的超敏状态;2. 结核菌侵入胸膜腔。所以治疗结核性胸膜炎根本在于减轻胸膜对结核菌及代谢产物的超敏状态,杀灭结核菌。传统治疗中多数人推崇应用类固醇激素,认为皮质激素可以减轻胸膜的超敏反应,在结核性胸膜炎的治

疗中有抑制纤维素沉积,促进胸水吸收等积极作用。亦有人应用尿激酶、丹参、胸膜腔内注射治疗结核性胸膜粘连肥厚和包裹性积液^[2,3]。但是糖皮质激素对预防结核性胸膜炎并发胸膜肥厚或粘连的作用尚不十分肯定^[4],皮质激素无助于调节机体对结核病的免疫力,可出现有预防和治疗抗结核化疗的矛盾反应,对杀灭结核菌无益,而且全身应用出现诸多类固醇副作用。

母牛分枝杆菌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。治疗用母牛分枝杆菌(M vaccae)菌苗(商品名微卡菌苗)系由M vaccae经高温灭活纯化冻干制成的特异性免疫调节剂。诸多研究证明此菌苗的抗原性、免疫性与结核分枝杆菌和BCG相似。结核分枝杆菌感染和BCG接种,既能诱导机体产生抵抗结核分枝杆菌感染的保护性免疫反应,又能产生对机体有损害的超敏反应(变态反应)。而动物和临床的研究证实母牛分枝杆菌菌苗是一种双向免疫调节剂,对免疫功能低下宿主有刺激作用,提高其免疫力,而对免疫功能亢进处于超敏状态的宿主的免疫力则起抑制或降低作用^[5]。其作用机制是能促进T淋巴细胞转化及增殖,改善患者的细胞免疫功能;提高巨噬细胞产生过氧化氢和一氧化氮的水平,增强吞噬功能,明显增强机体抵抗力;并能有效抑制结核杆菌等感染引起的过强变态反应^[6]。

在全身化疗基础上将母牛分枝杆菌菌苗胸腔内直接小剂量注药,具有以下优点:1. 可调节机体超敏反应,抑制或降低胸腔积液生成或渗出;2. 可防止大剂量母牛分枝杆菌菌苗胸腔内注射所引起的超敏反应而导致胸膜粘连;3. 可活化胸腔内及胸膜病灶中的结核菌,协助化疗将其杀死。

结果显示微卡治疗组治愈+显效率为95%,对照组为70%,治疗组有效率显著高于对照组($P < 0.01$);治疗组平均胸水吸收时间亦优于对照组,两组对比差异显著($P < 0.01$),说明微卡胸腔注射治疗结核性胸膜炎疗效是肯定的。微卡胸腔注射后主要副作用为低热,不良反应少且轻,可自行消失。总之微卡胸腔注射治疗结核性胸膜炎安全有效,是治疗TP的一种有效方法,值得临床上推广应用。

参考文献

- [1] 全国微卡菌苗临床研究协作组. 母牛分枝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(1):43-47.
- [2] 汤茂功,顾建军. 丹参治疗结核性胸膜炎所致胸膜粘连的临床观察[J]. 临床肺科杂志,2010,15(7):1039.
- [3] 郝世家,王星,陈向东,等. 母牛分枝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.
- [4] 马琦,朱莉贞,潘毓莹. 结核病[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:241.
- [5] 罗永艾. 微卡的临床疗效及安全性[J]. 临床肺科杂志,2002,7(3):封3.
- [6] 马琦,朱莉贞,潘毓莹. 结核病[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:525-526.

[收稿日期:2011-03-09]