

# 胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助治疗对耐药肺结核患者免疫功能的影响

谭剑明, 季秋平, 李茂清, 陈大发, 廖小云

作者单位: 525000 广东, 茂名市慢性病防治中心呼吸内科(谭剑明, 季秋平, 陈大发, 廖小云); 514000 广东, 梅州市残联康复医院康复科(李茂清)

作者简介: 谭剑明(1974-), 女, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 肺结核防治。E-mail: tjm0668@126.com

通讯作者: 李茂清(1978-), 男, 医学博士, 研究方向: 慢性疾病的基础与临床研究。E-mail: 329473003@qq.com

**[摘要]** **目的** 观察胸腺肽  $\alpha 1$  辅助治疗耐药肺结核的临床疗效及其对患者免疫功能(Th17/Treg)的影响。**方法** 将 64 例耐药肺结核患者采用随机数字表法分为观察组和治疗组, 每组各 32 例。两组均予西医抗结核药物治疗, 总疗程为 18 个月; 治疗组加予肌注胸腺肽  $\alpha 1$  针 1.6 mg, 2 次/周, 连续治疗 3 个月; 另选健康体检者 30 名为对照组。比较分析观察组、治疗组的临床疗效和治疗前后两组肺部结核病灶吸收率、痰结核菌转阴率、外周血 T 淋巴细胞表达和药物不良反应等。**结果** (1) 观察组、治疗组的总有效率分别为 56.7% 和 83.3% ( $P < 0.05$ )。 (2) 治疗 3、6 个月, 治疗组肺部结核病灶吸收率、痰结核菌转阴率均高于观察组, 但两组治疗 3 个月差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 (3) 观察组和治疗组外周血 Th17、Treg 和 Th17/Treg 较对照组明显下降 ( $P < 0.01$ ); 治疗 3、6 个月, 治疗组外周血 Th17、Treg 和 Th17/Treg 较治疗前明显升高 ( $P < 0.01$ ), 与观察组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 (4) 观察组、治疗组不良反应发生率分别为 26.6% 和 20.0%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 胸腺肽  $\alpha 1$  辅助治疗耐药肺结核能提高临床疗效, 有利于促进结核病灶吸收, 增加患者的免疫功能, 值得临床应用。

**[关键词]** 肺结核; 胸腺肽  $\alpha 1$ ; 免疫功能; 耐药

**[中图分类号]** R 521 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)06-0548-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.06.17

**Effects of the treatment of Thymosin alpha1 on the immune function of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis** TAN Jian-ming, Ji Qiu-ping, Li Mao-qing, et al. Department of Respiratory Medicine, Maoming City Center for NCD Prevention, Guangdong 525000, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical effects of the treatment of Thymosin alpha1 on drug resistant pulmonary tuberculosis, and its effects on the patients' immune function(Th17/Treg). **Methods** Sixty-four patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis were randomly divided into the observation group and the treatment group (32 cases in each group). The two groups were treated with western medicine of anti-tuberculosis drug for 18 months as a treatment course. Intramuscular injection of Thymosin alpha1 was added to the treatment group 1.6 mg per time, 2 times a week, consecutively for 3 months. 30 healthy people were taken as the control group. The improvement of tuberculosis lesions, sputum negative conversion rate, peripheral blood T lymphocyte expression and the efficiency and drug adverse reactions were compared between the two groups before and after the treatment. **Results** (1) The total efficiency of the observation group and the treatment group were 56.7% and 83.3% ( $P < 0.05$ ). (2) The improvement of tuberculosis lesions and sputum negative rate of the treatment group were higher than those of the observation group after 3 and 6 months of the treatment. (3) Th17, Treg and Th17/Treg in the peripheral blood of the two groups were decreased significantly compared with the control group ( $P < 0.01$ ). Th17, Treg and Th17/Treg in the peripheral blood of the treatment group were increased significantly after 3 and 6 the months of the treatment compared with those before the treatment ( $P < 0.01$ ). There was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). (4) The incidences of adverse reaction of the observation group and the treatment group were 26.6% and 20% ( $P >$

0.05)。Conclusion Thymosin alpha1 can increase the patients' immune function and improve the X-ray and clinical efficacy in treatment of drug resistant tuberculosis.

[Key words] Pulmonary tuberculosis; Thymosin alpha1; Immune function; Drug resistance

结核病(tuberculosis)是由结核分枝杆菌引起的慢性传染性疾病,主要侵犯肺部,其病因明确,但受到药物因素、菌株变异、合并乙型肝炎病毒(HBV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)和糖尿病等因素的影响,目前尚未得到有效控制<sup>[1]</sup>。近年来,耐药性结核的发病率呈逐年上升趋势,截止2012年全球新发病例中有3.7%为多重耐药患者,接受过抗结核治疗的耐药患者高达20%<sup>[2]</sup>。结核病的发生、发展与自身免疫功能密切相关<sup>[3]</sup>。本文采用胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助治疗耐药肺结核患者,探讨其对免疫功能的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2012-07~2013-12在茂名市慢性病防治中心住院或就诊,符合病例纳入标准的耐药肺结核患者64例为研究对象,采取随机数字表法分为观察组和治疗组。观察组32例,其中男18例,女14例;年龄25~65( $42.3 \pm 8.65$ )岁;病程1.5~6.0( $3.4 \pm 0.96$ )年。治疗组32例,其中男17例,女15例;年龄26~63( $41.8 \pm 8.55$ )岁;病程1.0~6.5( $3.5 \pm 1.05$ )年。另选健康体检者30名为对照组,其中男16名,女14名;年龄24~62( $42.0 \pm 8.5$ )岁。病例组间的性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 耐药肺结核诊断标准参照WHO 2011年《耐药结核病规划管理指南》<sup>[4]</sup>。

1.2.2 排除标准 (1)合并有HIV或HBV感染者;(2)有严重心血管、血液系统、肝肾功能异常者;(3)合并有自身免疫性或代谢性疾病者;(4)精神病患者;(5)资料不全,影响结果判定者;(6)依从性差,无法坚持治疗者。

1.2.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准;(2)剔除排除标准的病例;(3)年龄20~65岁;(4)经患者同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 观察组 观察组治疗方案参照2009年《耐药结核病化学治疗指南》<sup>[5]</sup>中的方案,结合临床拟定治疗方案6RMAMZ/12RMZ(利福平、莫西沙星、阿米卡星、吡嗪酰胺),总疗程18个月。

1.3.2 治疗组 治疗组在对照组用药治疗的基础上,加予皮下注射胸腺肽 $\alpha 1$ 针(商品名:迈普新,成都地奥九泓制药厂,批准文号:国药准字H20020545)1.6mg,2次/周,隔3~4d1次,连续治疗3个月。

1.4 观察指标 (1)胸部病灶影像学变化情况(肺部结核病灶吸收率):肺部病灶变化评价以胸部X线检查为主,治疗前、治疗3、6、9、12、15、18个月行胸部X线检查,视病情行胸部CT检查。(2)痰结核菌检查:治疗前及治疗后每月行痰涂片查抗酸杆菌,根据病情行痰培养+药敏。(3)外周血T淋巴细胞(Th17、Treg和Th17/Treg)检测:病例组分别于治疗前、治疗3、6个月空腹抽取静脉血5ml,采用流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司)检测外周血Th17和Treg含量。对照组仅检测1次。操作和检测方法严格按照说明书进行。(4)安全性评价:治疗前行血、尿、大便三大常规,生化、肝肾功能、凝血四项等检查,每隔3个月定期复查1次,或视病情需要随时复查,并记录药物的不良反应及处理方法。

1.5 疗效评价标准 结合相关参考文献<sup>[6]</sup>,自拟疗效评价标准。(1)显效:痰结核菌检查转阴,临床症状、体征基本消失,肺部结核病灶吸收 $\geq 1/2$ ,空洞闭合或者空洞直径缩小 $\geq 1/2$ ;(2)有效:痰结核菌检查转阴或者痰结核菌指数明显降低,临床症状体征明显好转,肺部结核病灶吸收 $< 1/2$ ,空洞直径缩小 $< 1/2$ ;(3)无效:痰结核菌检查,临床症状、体征,原病灶无明显改变;(4)恶化:痰结核菌检查持续性阳性,临床症状体征恶化或者X线检查结核病灶有明显进展。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较采用 $t$ 检验,重复测量资料采用两因素多水平方差分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料比较采用非参数Mann-Whitney  $U$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组、治疗组各有30例患者完成6个月治疗。治疗组总有效率为83.3%,优于观察组的56.7%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效率
观察组	30	2(6.7)	15(50.0)	13(43.3)	0(0.0)	17(56.7)
治疗组	30	6(20.0)	19(63.3)	5(16.7)	0(0.0)	25(83.3)
Z/χ <sup>2</sup>	-		2.430			5.079
P	-		0.015			0.025

2.2 两组治疗前后肺部结核病灶吸收率和痰结核菌转阴率比较 治疗3、6个月,治疗组肺部结核病灶吸收率、痰结核菌转阴率均高于观察组,但两组治疗3个月差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 两组治疗前后肺部结核病灶吸收率和痰结核菌转阴率比较[n(%)]

组别	例数	肺部结核病灶吸收率		痰结核菌转阴率	
		治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月
观察组	30	11(36.7)	18(60.0)	12(40.0)	19(63.3)
治疗组	30	17(56.7)	25(83.3)	18(60.0)	26(86.7)
χ <sup>2</sup>	-	2.411	4.022	2.400	4.356
P	-	0.121	0.045	0.121	0.037

2.3 两组治疗前后外周血T淋巴细胞水平变化比较 与对照组外周血Th17、Treg和Th17/Treg水平[分别为(4.57±0.72)、(6.10±1.14)和(0.75±0.26)]比较,治疗前观察组与治疗组外周血Th17、Treg和Th17/Treg水平明显下降(P<0.01);治疗组治疗3、6个月外周血Th17、Treg和Th17/Treg较治疗前明显升高(P<0.01),而观察组各项指标改变不显著,两组比较差异有统计学意义(P<0.01)。见表3。

表3 两组治疗前后外周血T淋巴细胞水平变化比较(x̄±s)

组别	例数	时点	Th17	Treg	Th17/Treg
观察组	30	治疗前	2.33±0.51	4.50±0.89	0.52±0.15
		治疗3个月	2.50±0.53	4.67±0.92	0.53±0.17
		治疗6个月	2.40±0.50	4.53±0.91	0.51±0.16
治疗组	30	治疗前	2.27±0.49	4.43±0.91	0.51±0.16
		治疗3个月	3.37±0.65 <sup>△</sup>	5.40±0.95 <sup>△</sup>	0.62±0.23 <sup>△</sup>
		治疗6个月	3.20±0.58 <sup>△</sup>	5.27±0.92 <sup>△</sup>	0.61±0.20 <sup>△</sup>
F <sub>组间</sub>	-	45.234	6.173	10.204	
F <sub>时点</sub>	-	23.937	7.78	4.425	
F <sub>组间×时点</sub>	-	16.181	5.597	0.687	
P <sub>组间</sub>	-	0.000	0.016	0.002	
P <sub>时点</sub>	-	0.000	0.001	0.016	
P <sub>组间×时点</sub>	-	0.000	0.005	0.507	

注:组内与治疗前比较,\*P<0.01;组间同一时点比较,△P<0.05

2.4 两组不良反应发生率比较 观察组出现胃肠道反应4例(13.3%),肝功能轻度异常4例(13.3%);治疗组出现胃肠道反应3例(10.0%),肝功能轻度异常3例(10.0%);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(χ<sup>2</sup>=0.373,P=0.542)。

### 3 讨论

3.1 肺结核为全球性传染病,据世界卫生组织(World Health Organization,WHO)2012年全球结核报告指出,2011年WHO共收到全球620万结核病例报告,其中580万为新发诊断病例,目前印度、中国是结核病高发地区,两国占总报告病例数的39%<sup>[7]</sup>。近年来,由于细菌变异,缺乏规范的治疗,患者难以耐受药物的副作用等因素影响,导致耐药肺结核的病例数明显增加。耐药肺结核具有病程长、病灶范围广、多伴有空洞形成、合并症多、病情易反复、治愈率低和治疗费用高等特点<sup>[8]</sup>,给临床治疗带来了较大的难度。增强耐药肺结核患者抗结核治疗的依从性是提高耐药肺结核完成全程治疗的关键<sup>[9]</sup>。

3.2 有研究表明<sup>[10]</sup>,结核病的免疫是T淋巴细胞介导的细胞免疫,Th17与Treg在维持机体免疫平衡具有重要作用。耐药肺结核的发生可能与结核特异性免疫反应密切相关,耐药肺结核患者可能存在严重的免疫失衡。笔者前期研究显示,耐药肺结核和非耐药肺结核患者外周血Th17、Treg和IL-17水平表达的差异可能是耐药机制产生的原因之一,与耐药性的形成或严重程度相关<sup>[2]</sup>。因此,如何选择药物,制定合理、高效、低毒的化疗方案,提高耐药肺结核患者的依从性与免疫功能成为治疗的难点。

3.3 胸腺肽α1是从胸腺组织中提取的一种多肽类物质,能诱导和促进T细胞的分化、增殖和成熟,并可刺激T细胞产生及释放多种细胞因子,如IL-17、TNF-α和IL-2等,从而增强机体免疫功能;同时能增强巨噬细胞的吞噬功能,维持机体免疫功能的平衡与稳定<sup>[11]</sup>。本文在应用有效的治疗方案<sup>[12]</sup>基础上,加予胸腺肽α1辅助治疗耐药肺结核患者,经观察6个月结果显示:(1)治疗组的总有效率为83.3%,优于观察组的56.7%(P<0.05);经治疗3、6个月,治疗组的肺部结核病灶吸收率、痰结核菌转阴率均高于观察组,表明了胸腺肽α1辅助治疗耐药肺结核的疗效更为显著。(2)本文检测耐药肺结核患者和正常人外周血T淋巴细胞(Th17/Treg)结果发现,耐药肺结核患者外周血Th17、Treg和Th17/Treg较正常人明显下降(P<0.01),提示了耐药肺结核患者多有免疫功能低下或缺陷;治疗3、6个月治疗组

外周血 Th17、Treg 和 Th17/Treg 明显升高( $P < 0.01$ ), 而观察组各项指标改变不显著, 说明了胸腺肽  $\alpha 1$  辅助治疗在一定程度上能提高患者的免疫功能。(3) 观察组、治疗组不良反应发生率分别为 26.6% 和 20.0% ( $P > 0.05$ ), 提示了胸腺肽  $\alpha 1$  辅助治疗并未增加药物不良反应, 安全性较高。

综上所述, 胸腺肽  $\alpha 1$  辅助治疗耐药肺结核能提高临床疗效, 有利于促进结核病灶吸收, 增加患者的免疫功能, 减少耐药性产生, 值得在临床应用。由于本文研究时间较短, 至于胸腺肽  $\alpha 1$  辅助治疗耐药肺结核的远期疗效和不良反应有待进一步探讨。

#### 参考文献

- 1 Cui Z, Wang J, Lu J, et al. Association of mutation patterns in gyrA/B genes and of loxacin resistance levels in Mycobacterium tuberculosis isolates from East China in 2009 [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11:78.
- 2 谭剑明, 季秋平, 李茂清. 耐药肺结核患者调节性 T 细胞与 IL-17 的免疫研究 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(5):851-853.
- 3 中华医学会. 临床治疗指南(结核病分册) [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:64-86.
- 4 李亮, 杜建. 修订版耐药结核病规划管理指南对中国耐药结核病防治工作的启示 [J]. 结核病与胸部肿瘤, 2010, 41(4):310-312.
- 5 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(7):485-497.
- 6 陈妍. 莫西沙星联合抗结核药治疗耐药性结核临床疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(2):309-311.
- 7 WHO. Global tuberculosis report 2012 [J/OL]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/759381/1/9789241564502-eng.pdf>.
- 8 段新亚, 刘明伟. 耐药肺结核 80 例治疗研究 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(10):1448-1449.
- 9 韦燕芳, 谭肖燕, 邝浩斌, 等. 耐多药肺结核患者疾病不确定感与社会支持的相关性 [J]. 中国临床新医学, 2014, 7(9):871-874.
- 10 Jackson-Sillah D, Cliff JM, Mensah G1, et al. Recombinant ESAT-6-CFP10 fusion protein induction of Th1/Th2 cytokines and FoxP3 expressing treg cells in pulmonary TB [J]. PLoS one, 2013, 8(6):e68121.
- 11 陈玉玲, 钱起龙, 郑玮, 等. 胸腺肽联合抗结核药物治疗复治涂阳肺结核的临床观察 [J]. 北京医学, 2013, 35(12):1043-1044.
- 12 谭剑明, 季秋平, 李茂清, 等. 莫西沙星联合抗结核药对耐药性肺结核患者临床疗效的研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(24):3725-3728.

[收稿日期 2014-12-23][本文编辑 黄晓红]

## 学术交流

# 彩色多普勒超声对 2 型糖尿病患者下肢动脉病变的诊断价值

梁爱容

作者单位: 529100 广东, 江门市新会区人民医院超声科

作者简介: 梁爱容(1981-), 女, 大学本科, 医学学士, 研究方向: 血管超声的诊断。E-mail: 13536231090@qq.com

**[摘要]** 目的 探讨彩色多普勒超声对 2 型糖尿病患者下肢动脉病变的诊断价值。方法 选择 62 例 2 型糖尿病患者作为观察组, 75 例非糖尿病患者作为对照组, 用彩色多普勒超声技术探查并比较两组双下肢股总动脉、股浅动脉、股深动脉、腘动脉、胫前动脉、胫后动脉、足背动脉斑块、狭窄、闭塞的检出情况。结果 观察组下肢动脉管腔硬化斑块、狭窄闭塞的发生率明显高于对照组, 膝关节以下动脉的狭窄、闭塞检出率也明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 糖尿病对下肢动脉尤其膝关节以下动脉病变有非常明显的影响, 彩色多普勒超声作为无创、简单有效的检查方法, 对早期诊断、病程观察、预防下肢坏疽在临床中起到非常重要的作用。

**[关键词]** 糖尿病; 彩色多普勒; 超声; 下肢动脉病变

**[中图分类号]** R 445.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2015)06-0551-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.06.18