

母牛分枝杆菌菌苗超短程方案辅助治疗初治涂阴肺结核的远期效果

陈珣珣, 陈亮, 赖晓宇, 林育齐, 魏然 (广东省结核病控制中心, 广东广州 510630)

摘要: **目的** 观察母牛分枝杆菌菌苗(以下称“微卡”)辅助治疗初治涂阴肺结核患者的远期效果。**方法** 将已完成治疗的306例初治涂阴肺结核患者随访5 a, 其中采用常规标准化6个月治疗的152例为对照组, 常规标准化联合微卡超短程4个月治疗的154例为观察组, 比较两组病灶恶化率与复发率。**结果** 完成5 a随访的患者共137例(对照组79例, 观察组58例), 两组病灶恶化率与复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 微卡辅助治疗初治涂阴肺结核患者的远期疗效与常规治疗方案相似。

关键词: 涂阴肺结核; 微卡; 远期疗效

中图分类号: R 183.3; R 521.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)01-0031-03

Long-term efficacy of ultra-short-term antitubercular regimen and *Mycobacterium vaccae* vaccine in initial smear-negative pulmonary tuberculosis

CHEN Xun-xun, CHEN Liang, LAI Xiao-yu, LIN Yu-qi, WEI Ran (Centre For Tuberculosis Control of Guangdong Province, Guangzhou 510630, China)

Abstract: **Objective** To observe the long-term efficacy of *Mycobacterium vaccae* vaccine in adjuvant treatment of patients with initial smear-negative pulmonary tuberculosis (PTB). **Methods** A total of 306 cases of initial smear-negative PTB who completed 6-month conventional treatment (control group, $n=152$) or 4-month conventional treatment and *M. vaccae* vaccine (observation group, $n=154$) were followed up for 5 years. The lesional deterioration and recurrence rates were compared between two groups. **Results** Only 137 patients completed the 5-year follow-up, including 79 cases in control group and 58 in observation group. The lesional deterioration and recurrence rates were comparable between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The long-term efficacy of *M. vaccae* vaccine adjuvant treatment is similar to that of conventional treatment regimen in patients with initial smear-negative PTB.

Key words: smear-negative pulmonary tuberculosis; *Mycobacterium vaccae*; long-term efficacy

据世界卫生组织(WHO)报告,2019年全球估算新发肺结核1 000万例,仍然保持非常缓慢的下降速度,成为除新冠肺炎外当今世界最严重的公共卫生问题之一。研究表明,结核病是一种与患者自身免疫调节密切相关的感染性疾病,免疫机制在肺结核病的发生及发展过程中有十分重要的作用^[1]。目前临床上治疗结核病主要采用6个月的常规化疗方案,周期长,许多患者因难以坚持全程而造成病情反复或耐药。母牛分枝杆菌菌苗(商品名微卡菌苗)系用*M vaccae*经高温灭活纯化冻干制成的特异性免疫调节剂,也是

世界卫生组织推荐的结核病免疫治疗剂^[2]。本课题前期研究中,采用常规标准化6个月治疗(对照组)和常规标准化联合微卡超短程4个月方案(观察组)治疗的初治涂阴肺结核病患者,且对完成治疗的患者进行了24个月的随访追踪,取得较为满意的结果^[3]。本研究继续观察两组5 a的随访结果,对微卡辅助治疗初治涂阴肺结核患者的远期效果进一步分析。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

将2016年9月-2021年5月已完成4个月或6个月治疗的广州市白云区、江门市初治涂阴肺结核306例患者纳入随访对象,其中采用常规标准化6个月治疗(即2HRZE/4HR治疗方案)的152例患者为对照组(男83例,女69例),平均年龄(42.0 ± 16.3)岁;常规标准化联合微卡超短程4个月治疗(即2HRZE/4HR联合

收稿日期: 2021-05-27

基金项目: “十三五”国家传染病科技重大专项基金资助项目(2018ZX10715004-002),广东省医学科学技术研究基金资助项目(C2019071)

作者简介: 陈珣珣(1981-),女,硕士,副主任医师

微卡注射方案)的154例患者为观察组(男98例,女56例),平均年龄(41.0±13.2)岁。

1.2 方法

按照《初治涂阴活动性肺结核病人免费治疗管理指南-试行》要求^[4],在前期的研究基础上^[3],本研究对两组共306例已进行治疗的患者开展为期5 a的随访管理。每次随访均进行症状筛查以及影像学检查,病灶较前有所进展的需进行细菌学检查,观察两组的恶化率与复发率。

1.3 观察指标与判断标准

(1)完成治疗患者标准:完成微卡辅助治疗4个月方案判断治愈患者;完成6个月常规治疗方案判断治愈患者。(2)进入随访管理期,对完成治疗患者连续1、2、3、5 a进行症状筛查以及影像学检查,病灶有进展的进行痰涂片检查,综合评定初治涂阴肺结核患者免疫辅助治疗超短程方案的远期疗效。(3)复发标准:细菌学复发标准指的是痰涂片镜检抗酸杆菌阳性,结核分枝杆菌培养阳性并有10个以上菌落生长;病灶进展指的是胸片有明显的病灶恶化(病灶较前明显增多和/或空洞复张);复发指的是影像学观察基础上病灶有所进展同时结核分枝杆菌培养阳性。

1.4 统计学处理

用SPSS 19.0统计软件进行数据处理,计数资料采用率表示,组间比较采用校正 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 完成随访患者例数

剔除失访、丢失、中断治疗无法完成随访者,最终完成5 a随访的有137例患者(对照组79例,观察组58例),第1、2、3、5年随访率分别是94.1%、73.9%、68.6%、44.8%,见表1。

组别	n	第1年	第2年	第3年	第5年
观察组	143	123(86.0)	98(68.5)	92(64.3)	58(40.6)
对照组	163	162(99.4)	128(78.5)	108(66.3)	79(48.5)
合计	306	288(94.1)	226(73.9)	210(68.6)	137(44.8)

2.2 随访影像学检查结果

1、2、3、5 a观察组病灶恶化率分别为3/123(2.4%)、1/98(1.0%)、0、0,对照组分别为4/162(2.5%)、2/128(1.5%)、3/108(2.7%)、0,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 随访复发情况分析

对影像学检查较前恶化征象的患者进行细菌学检查,两组在1、2、3、5 a内的复发率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组随访复发情况比较

组别	第1年	第2年	第3年	第5年
观察组	1(0.81)	1(1.02)	1(1.08)	0
对照组	1(0.61)	0	3(2.7)	0

两组比较均 $P>0.05$

3 讨论

结核病是以细胞免疫水平低下为特征的慢性传染性疾病^[1]。近年来,对于免疫辅助治疗肺结核的研究不少,细胞免疫功能低下与结核病的发生、发展密切相关,微卡能够改善细胞免疫功能,提高血清的结核抗体水平,能够有效促进病灶的吸收及空洞的闭合^[5]。前期研究发现,经过治疗观察组患者CD4T淋巴细胞较对照组递增趋势更为明显^[6],表明母牛分枝杆菌菌苗能显著增强肺结核患者的细胞免疫功能,通过进一步改善肺结核病患者的细胞免疫功能,使减低的细胞免疫功能的机体恢复正常,免疫机制的参与配合强有力的抗结核药物,更彻底杀灭残存的结核分枝杆菌,降低复发风险^[7]。

在近期疗效得到保证的基础上,远期效果也是证明方案安全可行的必要条件之一,但长期随访的开展和难度相当大,因此对于免疫干预治疗肺结核的相关方案的长期随访鲜有报道。周玉成等^[8]对微卡辅助治疗耐药肺结核疗效观察的2 a随访结果表明,微卡辅助治疗后复发率明显低于对照组。本课题前期研究结果显示两组肺结核患者治疗结束时在2月末病灶明显吸收率与空洞闭合率差异无统计学意义,但观察组在2月末病灶吸收率明显高于对照,充分说明联用微卡与常规的治疗方案相比,近期疗效更明显,病灶吸收更快;对完成治疗的患者进行6、12个月的近期随访,复发率差异无统计学意义^[9]。本次随访结果表明,无论是肺部病灶吸收率还是复发率的比较,两组差异均无统计学意义,这与卢水华等^[10]报道的结果基本一致,提示微卡辅助治疗涂阴肺结核患者,不仅可以有效缩短疗程,远期疗效也值得肯定。这可能与应用微卡后增强细胞免疫和辅助提高了化疗药物效果,使病灶内或细胞内残留的顽固结核杆菌消除的更为彻底,并随着患者细胞免疫功能的提高,对外界结核杆菌的抵抗力增加,降低再次感染的风险有关^[11]。

尽管涂阴肺结核不是主要的传染源,却是潜在的传染源,其在结核病的传播和致病方面,也是造成结核病流行的重要因素。复发率下降,疗程缩短,不仅对临床有重要意义,产生的社会效益与经济效益更是

值得进一步研究的,具有重要的预防和控制结核病流行的意义。本研究也有一定的局限性和不足,由于项目实施地区包括广州市白云区、江门市,白云区患者以流动人口居多,居住地或者工作地点变动频繁,部分已离开当地且联系方式已更改无法获得信息,尤其2020年受新冠疫情影响,部分患者滞留在异地无法完成复查,在当地检查意愿配合度也迅速下降。项目组将继续动员未能到位的患者尽量在当地完成复查。而且,微卡作为一种药物制剂,如若需要用于临床,其长期使用的安全性、在不同病种间的量效关系或最适剂量、与其他抗结核药物或菌苗间的相互作用及不同种群之间的疗效差异等也是适合应用推广的考虑因素。此前研究结果显示,微卡辅助治疗不良反应如出现发热和注射部位局部硬结现象等均可通过对症治疗后治愈,其他不良反应如胃肠反应、肝功能异常等与对照组比较,差异均无统计学意义^[12],但下一步仍应有效结合目前已完成的其他类型辅助治疗其他类型肺结核患者的临床试验结果,进一步证实微卡在结核病预防性治疗方面的有效性和安全性,以获得其值得临床推广应用的证据支持。

参考文献:

[1] 全国微卡临床研究协作组. 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] 马学玉, 王英年. 肺结核临床免疫的研究现状[J]. 临床荟萃, 1997, 12(16):723-724.
- [3] 陈珣珣, 周琳, 陈志宇. 微卡辅助治疗初治涂阴肺结核的超短程方案疗效评价[J]. 广东医学, 2019, 5(10):1386-1390.
- [4] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 初治涂阴活动性肺结核病人免费治疗管理指南-试行[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2005, 28(10):667-669.
- [5] 刘春玲, 严晓峰. 母牛分枝杆菌菌苗在结核病中的临床应用和研究进展[J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(4):274-276.
- [6] 陈珣珣, 周琳. 母牛分枝杆菌菌苗应用于涂阴肺结核超短程治疗方案的临床观察[J]. 广东医科大学学报, 2019, 6(3):261-264.
- [7] 罗永艾, 卢水华, 郭述良, 等. 母牛分枝杆菌菌苗在难治性肺结核治疗中的作用[J]. 临床肺科杂志, 2000, 5(1):85-88.
- [8] 周玉成, 周雅丽. 母牛分枝杆菌菌苗辅助治疗耐多药肺结核疗效观察[J]. 中国临床实用医学, 2009, 3(4):24-29.
- [9] 陈珣珣, 周琳, 陈志宇. 微卡辅助治疗初治涂阴肺结核的超短程方案疗效评价[J]. 广东医学, 2019, 5(10):1386-1390.
- [10] 卢水华, 刘志成. 母牛分枝杆菌菌苗免疫治疗肺结核临床观察-2年随访结果[J]. 中国防痨杂志, 2002, 12(6):324-326.
- [11] 张锡林, 黄丹. 改善细胞免疫状态对耐多药肺结核患者化疗效果及预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(12):1964-1966.
- [12] 罗永艾. 微卡治疗结核病的机制疗效及安全性[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(Z1):28-29.

~~~~~  
(上接第14页)

- [3] BURCHAM L R, HILL R A, CAULKINS R C, et al. Streptococcus pneumoniae metal homeostasis alters cellular metabolism[J]. Metallomics, 2020, 12(9):1416-1427.
- [4] ZHE W, SUN H, YAO X, et al. Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: the prediction accuracy of sampling power and scoring power[J]. Phys Chem Chem Phys, 2016, 18(18):12964.
- [5] LARSSON P, KNEISZL R C, MARKLUND E G. MkV sites: A tool for creating GROMACS virtual sites parameters to increase performance in all-atom molecular dynamics simulations[J]. J Comput Chem, 2020, 41(16):1564-1569.
- [6] BHADRA P, SIU S. A refined empirical force field to model protein-SAM interactions based on AMBER14 and GAFF[J]. Langmuir, 2019, 35(29):9622-9633.
- [7] BRIONES R, BLAU C, KUTZNER C, et al. GROmaps: A GROMACS-based toolset to analyze density maps derived

- from molecular dynamics simulations[J]. Biophys J, 2019, 116(1):4-11.
- [8] MANSI, SAINI K, VANRA J, et al. MODWT and VMD based intelligent gearbox early stage fault detection approach [J]. J Fail Anal Prev, 2021(2):1821-1837.
- [9] SADR A S, ESLAHCHI C, GHASSEMPOUR A, et al. In silico studies reveal structural deviations of mutant profilin-1 and interaction with riluzole and edaravone in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):6849.
- [10] CAO K, ZHANG J, MIAO X Y, et al. Evolution and molecular mechanism of PitAs in iron transport of Streptococcus species [J]. J Inorg Biochem, 2018, 182:113-123.
- [11] QW A, WEI S A, YUE L A, et al. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolated from children hospitalized in Beijing children's hospital (2013-2019)[J]. Vaccine, 2020, 38(49):7858-7864.