

# 益生菌辅助治疗初治菌阳肺结核的临床研究<sup>△</sup>

刘欣<sup>1\*</sup>, 李健<sup>2#</sup>, 古丽加娜提·努尔买买提<sup>1</sup>, 吕文娟<sup>1</sup>, 热比古丽·阿不力米提<sup>1</sup>(1. 新疆医科大学第八附属医院临床营养科, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第八附属医院普外科, 乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1086-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.012



**摘要** 目的:探讨益生菌辅助治疗是否能够提高初治菌阳肺结核转阴率,以及对机体免疫功能的影响。方法:纳入2021年6月至2022年6月于该院确诊并接受系统治疗的初治菌阳肺结核患者120例,按照随机数字表法分为研究组(60例)和对照组(60例)。对照组患者给予标准2HRZE/4HR抗结核方案治疗,研究组患者在对照组的基础上应用益生菌颗粒治疗。比较两组患者治疗2个月后的痰菌转阴情况;比较两组患者治疗前后炎症因子[白细胞介素(IL)1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、肝功能指标[白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)],以及CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及Th17/Treg比值水平。结果:治疗2个月后,研究组患者的痰菌转阴率为91.67%(55/60),高于对照组的78.33%(47/60),差异有统计学意义( $\chi^2=4.183, P=0.041$ )。治疗2个月后,研究组患者血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平低于对照组,CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、Treg细胞比例和Treg/Th17水平高于对照组,Th17水平低于对照组,ALT、AST和TBIL水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:益生菌辅助治疗能够提高初治菌阳肺结核患者的痰菌转阴率,改善机体免疫状态,减轻抗结核药物性肝损伤。  
**关键词** 益生菌;肺结核;痰菌转阴率;免疫功能

## Clinical Research on Probiotic in Adjuvant Treatment of Primary Mycoplasma-Positive Pulmonary Tuberculosis<sup>△</sup>

LIU Xin<sup>1</sup>, LI Jian<sup>2</sup>, NUERMAIMAITI Gulijianati<sup>1</sup>, LYU Wenjuan<sup>1</sup>, ABULIMITI Rebiguli<sup>1</sup>(1. Dept. of Clinical Nutrition, the Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2. Dept. of General Surgery, the Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into whether probiotic for adjuvant therapy can improve the negative conversion rate of primary mycoplasma-positive pulmonary tuberculosis, and its effect on the immune function. **METHODS:** Totally 120 patients with primary mycoplasma-positive pulmonary tuberculosis diagnosed and treated in the hospital from Jun. 2021 to Jun. 2022 were enrolled to be divided into research group (60 cases) and control group (60 cases) via random number table method. The control group was given the standard 2HRZE/4HR anti-tuberculosis regimen, and the research group was given probiotic granules on the basis of the control group. The negative conversion of sputum bacteria was compared between two groups after 2 months of treatment; the levels of inflammatory factors [interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], liver function indicators [albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBIL)], CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and Th17/Treg ratio were compared between two groups before and after treatment. **RESULTS:** After 2 months of treatment, the negative conversion rate of the research group was 91.67% (55/60), which was higher than that of the control group (78.33%, 47/60), with statistically significant difference ( $\chi^2=4.183, P=0.041$ ). After 2 months of treatment, the serum IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in the research group were lower than those in the control group, the CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, Treg cell proportion, Treg/Th17 levels in the research group were higher than those in the control group, the Th17 level in the research group was lower than that in the control group, the ALT, AST and TBIL levels in the research group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Probiotic for adjuvant therapy can improve the negative conversion rate of sputum bacteria in patients with primary mycoplasma-positive pulmonary tuberculosis, improve body immune status and reduce the liver damage caused by anti-tuberculosis drug.

**KEYWORDS** Probiotics; Pulmonary tuberculosis; Sputum negative conversion rate; Immune function

△ 基金项目:省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室开放课题项目(No. SKL-HIDCA-2021-BF5)

\* 主治医师。研究方向:临床营养学。E-mail:wh138768@163.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:普通外科学。E-mail:272070691@qq.com

世界卫生组织研究结果显示,全球范围内每年约有 1 000 万人感染结核分枝杆菌(MTB),5%~15%会进展为活动性结核病,而其中 90%为肺结核<sup>[1]</sup>。研究结果表明,肺结核患者机体存在肠道菌群失调,肠道菌群失调能够增加肺结核的患病风险,两者之间可通过菌群代谢和机体免疫直接或间接地相互影响,形成恶性循环<sup>[2-3]</sup>。相关研究报道,MTB 感染早期,机体在天然免疫阶段已经出现了肠道菌群变化,这些天然免疫细胞主要涉及 T 淋巴细胞系列和巨噬细胞等;另外,肠道菌群的丰度变化也与机体的免疫状态有关,肠道菌群可以通过影响机体免疫功能来发挥抵抗有害病原体入侵的作用,特别是可以改变 MTB 入侵机体的结局<sup>[4]</sup>。有研究结果指出,肠道的微生物生态制剂已经在多种疾病的治疗过程中发挥重要辅助作用,其可通过刺激宿主的免疫应答,增强体液和细胞免疫功能<sup>[5]</sup>;乳酸杆菌对机体的免疫功能有直接作用<sup>[6]</sup>。相关的肠道微生物生态制剂能够通过其代谢产物增强体内巨噬细胞活性<sup>[7]</sup>。但目前益生菌在肺结核患者中的应用极少。本研究旨在探究益生菌对初治菌阳肺结核患者肠道菌群、痰菌转阴率的影响,为辅助治疗结核病策略提供新的思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

共纳入 2021 年 6 月至 2022 年 6 月于我院确诊并接受治疗的初治菌阳肺结核患者 120 例。纳入标准:符合《肺结核诊断标准(WS 288—2017)》<sup>[8]</sup>,确诊为初治菌阳肺结核(抗酸杆菌涂片、MTB 培养和 GeneXpert 检测阳性);年龄为 18~65 岁;患者及家属知晓本研究全过程并书面知情同意。排除标准:合并心力衰竭、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、尘肺及恶性肿瘤者;伴有严重的心、肺、肾、肝、脑、胃肠道、全身系统疾病和功能不全者;哺乳期、妊娠期妇女;对本研究药物过敏者。采用随机数字表法将患者分为研究组和对照组,各 60 例。本研究经我院医学伦理委员会审核批准(批准号:K-20210512)。两组患者在基线临床资料方面具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线临床资料比较

Tab 1 Comparison of baseline clinical data between groups

项目	研究组(n=60)	对照组(n=60)	$t/\chi^2$	P
性别(男性/女性)/例	33/27	34/26	0.034	0.854
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	55.17±8.92	55.23±8.77	0.037	0.970
体重指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.14±2.29	23.28±2.46	0.323	0.748
吸烟史/例(%)	18(30.00)	17(28.33)	0.040	0.841
饮酒史/例(%)	22(36.67)	24(40.00)	0.141	0.707
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	123.98±11.76	125.82±11.74	0.858	0.393
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	74.43±6.89	72.57±5.68	1.601	0.112

注:1 mm Hg=0.133 kPa。

Note:1 mm Hg=0.133 kPa.

### 1.2 方法

两组患者均采用标准的 2HRZE/4HR 抗结核方案治疗,前 2 个月为强化期:异烟肼(H)0.3 g,口服,1 日 1 次;利福平(R)8~10 mg/kg,口服,1 日 1 次;吡嗪酰胺(Z)20~30 mg/kg,口服,1 日 1 次;乙胺丁醇(E)0.75 g,口服,1 日 1 次;后 4 个月为巩固期:异烟肼(H)0.3 g,口服,1 日 1 次;利福平(R)0.45 g,口服,1 日 1 次。若第 2 个月末痰菌检测仍阳性,则强化期延长 1 个月,巩固期缩短 1 个月。整个疗程为 6 个月。若 6 个月后痰菌检测仍为阳性,则改为复治化疗方案继续治疗。

研究组患者在标准化疗方案基础上辅助应用益生菌颗粒

(规格:出厂活菌含量 $\geq 1\times 10^{10}$  CFU/条),在抗结核治疗前 2 个月(强化期)间断服用,每个月连续服用 2 周,1 次 1 条,口服,1 日 2 次。

### 1.3 观察指标

(1)痰菌转阴情况:治疗 2 个月(强化期)后进行痰涂片和痰培养,观察痰菌转阴情况,转阴定义为连续 2 个月痰菌阴性[痰涂片(-)、痰培养(-)]。(2)炎症因子及肝功能指标:采样时间点定为治疗前和强化期(治疗 2 个月)结束后。采集患者外周静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素(IL)1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平;采用全自动生化分析仪测定肝功能指标白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平。(3)免疫细胞检查:根据上述时间点抽取患者静脉血,采用全自动流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 及 Th17、Treg、Th17/Treg 水平。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析,计量资料如血清炎症因子、T 淋巴细胞水平等采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料如痰菌转阴率采用率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者痰菌转阴率比较

强化期结束后,研究组患者的痰菌转阴率为 91.67%(55/60),高于对照组的 78.33%(47/60),差异有统计学意义( $\chi^2=4.183, P=0.041$ )。

### 2.2 两组患者血清炎症因子水平比较

两组患者在强化期结束后的炎症因子水平均较治疗前降低;治疗 2 个月后,研究组患者相关炎症因子水平低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

### 2.3 两组患者 T 淋巴细胞水平比较

治疗 2 个月后,研究组患者的 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、Treg 和 Treg/Th17 水平高于对照组,Th17 水平低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3—4。

### 2.4 两组患者肝功能指标水平比较

治疗前,两组患者 ALB、ALT、AST 和 TBIL 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 2 个月后,两组患者的 ALT、AST 和 TBIL 水平均存在不同程度升高,但研究组患者的 ALT、AST 和 TBIL 水平低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

## 3 讨论

MTB 在入侵人体后能够刺激机体产生一系列免疫应答,特别是 CD4<sup>+</sup> 细胞及其分化的 Th 细胞系列对调节抗结核免疫具有重要作用<sup>[9]</sup>。现有的研究表明,在 MTB 感染的早期肠道菌群就发生改变,在机体的获得性免疫系统被激活后,肠道菌群的多样性会降至最低,随着机体获得性免疫和抗结核治疗,肠道菌群多样性会逐渐恢复,且学者认为 MTB 通过引起全身及局部肠黏膜的免疫应答导致了肠道菌群失调<sup>[9]</sup>。另外,抗结核药物的使用时间、剂量变化也会导致肠道菌群失调。研究结果表明,抗结核治疗 1 周后机体的肠道菌群多样性显著降低,肠道菌群丰度的变化导致了肠道代谢体系的改变,表现为脂肪酸的氧化、维生素合成增多及结合胆汁酸合成

表 2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )Tab 2 Comparison of inflammatory indicators between groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	IL-6		IL-1 $\beta$		TNF- $\alpha$		IL-8	
	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
研究组 ( $n=60$ )	102.27 $\pm$ 8.97	44.88 $\pm$ 4.74 <sup>#</sup>	10.66 $\pm$ 1.97	3.25 $\pm$ 0.73 <sup>#</sup>	120.45 $\pm$ 10.78	56.94 $\pm$ 9.63 <sup>#</sup>	31.21 $\pm$ 5.47	13.25 $\pm$ 3.29 <sup>#</sup>
对照组 ( $n=60$ )	101.88 $\pm$ 9.25	58.49 $\pm$ 6.22	10.48 $\pm$ 1.85	5.77 $\pm$ 1.19	122.37 $\pm$ 13.95	70.35 $\pm$ 5.65	31.87 $\pm$ 6.58	21.84 $\pm$ 5.12
<i>t</i>	0.234	13.481	0.516	13.982	0.844	9.303	0.597	10.933
<i>P</i>	0.815	0.000	0.607	0.000	0.401	0.000	0.551	0.000

注:与治疗前比较, <sup>#</sup> $P<0.05$ 。Note: vs. before treatment, <sup>#</sup> $P<0.05$ .表 3 两组患者治疗前后 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 3 Comparison of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CD4 <sup>+</sup> /%		CD8 <sup>+</sup> /%		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
	治疗前	治疗后 2 个月	治疗前	治疗后 2 个月	治疗前	治疗后 2 个月
研究组 ( $n=60$ )	30.44 $\pm$ 4.27	42.03 $\pm$ 5.31 <sup>#</sup>	31.52 $\pm$ 3.63	24.21 $\pm$ 2.75 <sup>#</sup>	1.04 $\pm$ 0.16	1.97 $\pm$ 0.24 <sup>#</sup>
对照组 ( $n=60$ )	30.51 $\pm$ 4.17	37.12 $\pm$ 4.73 <sup>#</sup>	31.55 $\pm$ 3.58	25.10 $\pm$ 3.84 <sup>#</sup>	1.01 $\pm$ 0.13	1.41 $\pm$ 0.19 <sup>#</sup>
<i>t</i>	0.091	5.348	0.045	1.459	1.127	14.171
<i>P</i>	0.928	0.000	0.964	0.147	0.262	0.000

注:与治疗前比较, <sup>#</sup> $P<0.05$ 。Note: vs. before treatment, <sup>#</sup> $P<0.05$ .表 4 两组患者治疗前后 Th17、Treg 和 Treg/Th17 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 4 Comparison of Th17, Treg and Treg/Th17 levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	Th17/%		Treg/%		Treg/Th17	
	治疗前	治疗后 2 个月	治疗前	治疗后 2 个月	治疗前	治疗后 2 个月
研究组 ( $n=60$ )	5.87 $\pm$ 1.34	4.12 $\pm$ 0.75 <sup>#</sup>	5.31 $\pm$ 0.84	7.55 $\pm$ 1.36 <sup>#</sup>	0.82 $\pm$ 0.21	1.76 $\pm$ 0.38 <sup>#</sup>
对照组 ( $n=60$ )	5.79 $\pm$ 1.51	4.89 $\pm$ 0.66 <sup>#</sup>	5.33 $\pm$ 0.72	6.29 $\pm$ 1.24 <sup>#</sup>	0.84 $\pm$ 0.22	1.24 $\pm$ 0.27 <sup>#</sup>
<i>t</i>	0.307	5.970	0.140	5.303	0.509	8.641
<i>P</i>	0.759	0.000	0.889	0.000	0.611	0.000

注:与治疗前比较, <sup>#</sup> $P<0.05$ 。Note: vs. before treatment, <sup>#</sup> $P<0.05$ .表 5 两组患者治疗前后肝功能指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 5 Comparison of liver function indicators between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	ALB/(g/L)		ALT/(U/L)		AST/(U/L)		TBIL/( $\mu\text{mol/L}$ )	
	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
研究组 ( $n=60$ )	35.55 $\pm$ 4.91	33.25 $\pm$ 3.31	39.74 $\pm$ 4.51	81.44 $\pm$ 5.13 <sup>#</sup>	29.93 $\pm$ 5.62	73.36 $\pm$ 5.12 <sup>#</sup>	18.47 $\pm$ 3.57	34.64 $\pm$ 4.58 <sup>#</sup>
对照组 ( $n=60$ )	35.71 $\pm$ 4.88	34.22 $\pm$ 5.09	40.01 $\pm$ 4.55	113.23 $\pm$ 6.53 <sup>#</sup>	30.02 $\pm$ 5.64	100.43 $\pm$ 6.48 <sup>#</sup>	18.52 $\pm$ 3.55	47.82 $\pm$ 5.69 <sup>#</sup>
<i>t</i>	0.179	1.237	0.326	29.653	0.087	25.389	0.077	13.977
<i>P</i>	0.858	0.218	0.745	0.000	0.930	0.000	0.939	0.000

注:与治疗前比较, <sup>#</sup> $P<0.05$ 。Note: vs. before treatment, <sup>#</sup> $P<0.05$ .

减少<sup>[7,10]</sup>。肠道菌群与免疫系统的关系已被广泛证实,在肺结核患者中存在肠道菌群失调导致的免疫系统改变,抗结核药物治疗也会影响机体的免疫应答。在肠道菌群是否能够影响 MTB 感染和促进 MTB 转阴方面,动物研究结果显示,肠道菌群中某些菌群丰度的变化也可以通过改变细胞免疫水平来抵抗 MTB 入侵机体,特别是双歧杆菌<sup>[11]</sup>。此外,肠道菌群的代谢产物吡啶丙酸被发现可以抑制 MTB 的增殖<sup>[12]</sup>。吡啶丙酸作为短链脂肪酸,在体内可模拟色氨酸,成为色氨酸操纵子的变构剂,在色氨酸催化步骤中阻断 MTB 合成色氨酸,进而发挥抗 MTB 的作用。目前,许多学者提出可以将肠道微生态制剂作为抗结核治疗的辅助药物,刺激机体免疫应答,增强体液免疫和细胞免疫<sup>[13]</sup>。

本研究结果发现,研究组患者在标准治疗方案下加用了益生菌类肠道微生态制剂,治疗 2 个月后,痰菌转阴率明显高于对照组,且治疗后机体炎症水平、T 淋巴细胞指标优于对照组。分析认为:益生菌作为肠道微生态制剂是调节肠道菌群最好的方法,也是改善肠道菌群失调的重要方法。益生菌能够抑制肠道有害病原菌的过度增长,促进有益菌的繁殖,对于机体抵抗

炎症、保护肠道黏膜屏障具有重要作用。多项研究结果指出,益生菌在肠道内能够刺激机体分泌细胞因子,增强宿主免疫应答,避免不良反应;同时,补充的双歧杆菌也能够竞争性抑制肠道革兰阴性菌的数量,减少内毒素对机体的侵害<sup>[14-15]</sup>。研究表明,肠道益生菌能够改善罹患 2 型糖尿病的肺结核患者的肺功能,缩短抗菌药物的疗程<sup>[16]</sup>;益生菌辅助治疗围手术期患者,能够降低感染发生率,如尿路感染、坠积性肺炎和切口感染等<sup>[17]</sup>。肠道菌群参与了免疫细胞成熟分化的过程,具有调控免疫反应、刺激免疫因子释放的作用,正常肠道菌群中的梭状芽孢杆菌能够诱导 T 细胞分化的 Treg 细胞增殖,减轻宿主体内的炎症反应<sup>[18]</sup>。失调的肠道菌群主要表现为革兰阴性菌种增多,其产生的代谢产物对于 T 淋巴细胞的正常分化成熟具有干扰作用,还会导致肺树突状细胞表面的抗原识别受体减少,影响抗原提呈,在一定程度上减弱了对 MTB 增殖的抑制作用<sup>[19]</sup>。短链脂肪酸作为肠道菌群特别是乳酸杆菌的主要代谢产物,被证实具有调节固有免疫和维持肠道黏膜屏障完整性的作用。短链脂肪酸能够通过抑制 IL-12 的产生,进而抑制促炎

(下转第 1092 页)