

• 综述 •

中药治疗耐多药结核病的研究进展

杨驰¹ 王振伟² 沙巍¹

【摘要】 耐多药结核病是由耐多药结核分枝杆菌原发感染或抗结核药物用药不当产生继发耐药所致,已成为世界卫生组织 2035 年终止结核病流行策略的一大阻碍,目前治愈率不理想。因此,迫切需要开发新的抗结核药物或治疗方法。中医药在减轻结核症状、联合西药治疗耐多药结核病,以及提高患者针对结核分枝杆菌的免疫水平方面已有很多研究。作者对中药抗结核治疗的体外及人体试验研究进展进行综述,以期为临床医生提供更多的有关中西医结合治疗结核病的思路和策略。

【关键词】 结核, 抗多种药物性; 医学, 中国传统; 治疗学

【中图分类号】 R52; R286

Advances in research on treatments of multidrug-resistant tuberculosis with Chinese traditional medicine YANG Chi¹, WANG Zhen-wei², SHA Wei¹. ¹The Center of Clinic and Research Center of Tuberculosis, Shanghai Key Lab of Tuberculosis, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China; ²Department of Respiratory, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200080, China
Corresponding author: SHA Wei, Email: shfksw@126.com

【Abstract】 Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is caused by the primary infection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) or improper tuberculosis treatment, which has become a major obstacle to end tuberculosis before 2035. Due to its poor cure rate, there is an urgent need to develop new anti-tuberculosis drugs or treatment strategy. Chinese traditional medicine could alleviate the patients' symptoms, reduce the toxicity and enhance effect when combined with anti-tuberculosis therapy, as well as improve patients' immunity. The authors review the progress of Chinese traditional medicine of anti-tuberculosis treatments, which may provide more thoughts and strategies for clinicians.

【Key words】 Tuberculosis, multidrug-resistant; Medicine, Chinese traditional; Therapeutics

【Fund program】 Shanghai Clinical Research Center for Infectious Diseases (19MC1910800); Program for Outstanding Medical Academic Leader (2019KJ13); Shanghai Key Clinical Specialty Construction Project (shslczdk03001)

耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)是由耐药结核分枝杆菌原发感染或抗结核药物用药不当产生继发耐药所致。据世界卫生组织估计,2019 年全球新发 MDR-TB 和利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tubercu-

losis, RR-TB)患者超过 50 万例,这些耐药患者中又有 20.1% 同时对氟喹诺酮类药物耐药。目前,中国 MDR-TB 负担十分严重,但 MDR-TB 的治愈率仅达到 54%^[1],MDR-TB 的治疗仍然是我国乃至全球结核病控制的难点与挑战^[2]。随着近几年 MDR-TB 发病率的上升,从天然药物中寻找新的、安全、有效的抗结核药物具有重要的意义。中医药在减轻结核症状、联合西医治疗 MDR-TB,以及提高患者针对结核分枝杆菌的免疫水平方面有很多研究。现将部分中医药抗结核治疗的体外及人体试验研究进展进行综述,旨在为临床医生提供更多的中西医结合治疗结核病方面的思路和策略,为提高 MDR-TB 患者治愈率提供帮助。

一、中药体外实验的效果

(一)中药单药

1. 狼毒提取物:赵奎君等^[3]研究了狼毒提取物对结核分枝杆菌的作用。结果显示,狼毒类中药的乙醇提取物在 1/100 稀释度下有抑菌作用,其中以狼毒大戟的抑菌作用最强,最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20220133

基金项目:上海市感染性疾病(结核病)临床医学研究中心(19MC1910800);上海市医学领军人才项目(2019KJ13);上海市临床重点专科(shslczdk03001)

作者单位:¹ 同济大学附属上海市肺科医院结核病临床研究中心 上海市结核病(肺)重点实验室,上海 200433;² 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院呼吸科,上海 200080

通信作者:沙巍,Email:shfksw@126.com

为 1/3200,月腺大戟亦呈现较好的抑菌作用, MIC 为 1/400;但瑞香狼毒抑菌作用不明显。陆军等^[4]也利用耐多药结核分枝杆菌感染的小鼠细胞研究了中药狼毒提取物对免疫情况的影响,发现狼毒提取物组相比对照组 γ -干扰素(TNF- γ)和白细胞介素(IL)-12 水平明显上升, IL-4 和 IL-10 水平明显下降, mRNA 水平研究发现单个核细胞中 TNF- γ 、IL-12 和颗粒裂解肽(GLS)含量明显上升, IL-4、IL-10 mRNA 表达明显下降,显示狼毒提取物能在基因转录水平影响小鼠细胞的免疫功能,可能是其抗结核的机制。

2. 青蒿素提取物:詹能勇等^[5]研究了两种青蒿提取物青蒿琥酯和二氢青蒿素,发现它们具有协同抗结核药物逆转结核分枝杆菌耐药性的作用,这两种中药提取物单独使用时无杀菌作用,但联合利福平或者异烟肼时,可以使利福平、异烟肼耐药的结核分枝杆菌变为敏感。该研究结果显示,联合使用青蒿琥酯或二氢青蒿素后,11 株耐异烟肼菌株中的 10 或 7 株变为敏感,敏感率分别为 90%或 64%,耐利福平菌株中的 9 或 6 株变为敏感,敏感率分别为 82%或 55%,青蒿琥酯比二氢青蒿素的敏感率高。

3. 巴豆油:赵中夫等^[6]研究发现,巴豆油对耐多药结核分枝杆菌有稳定的杀菌和抑菌作用,进一步的研究发现结核分枝杆菌在含巴豆油的培养基上反复接种传代后并不能产生继发耐药,低浓度的巴豆油培养基仍能保持抑菌效果,提示巴豆油不容易诱导结核分枝杆菌的耐药。

4. 大蒜素:刘金伟等^[7]研究了大蒜素片对结核分枝杆菌的体外抗菌效果,结果显示高浓度时,大蒜素有很强的杀灭结核分枝杆菌和抑制结核分枝杆菌的作用,进一步研究揭示其可能机制为大蒜素能抑制结核分枝杆菌蛋白质的合成,特别是抑制细菌旋转酶而使 DNA 复制受阻,促进 DNA 降解,进而导致结核分枝杆菌死亡。

5. 黄连素:匡铁吉等^[8]研究了黄连素的抗结核作用,结果显示黄连素对结核分枝杆菌的杀灭效果呈浓度依赖关系。高浓度可以杀灭除个别耐药结核分枝杆菌之外的所有结核分枝杆菌,中浓度能杀灭大部分菌株并有抑制结核分枝杆菌生长的作用,低浓度能在早期抑制结核分枝杆菌生长,微量浓度反而有促进结核分枝杆菌生长的作用。

6. 黄芩苷:邵世峰等^[9]将结核分枝杆菌菌悬液接种在不同浓度梯度的含黄芩苷培养基中,其 MIC 最低为 1.5 g/L,最高>48 g/L,6 g/L 时抑菌效果为峰值,随着 MIC 值向两侧递减,证实了黄芩苷在体外的抑菌作用。吴燕燕等^[10]研究也发现,黄芩苷能够上调 TLR2 蛋白和 MyD88 mRNA 表达,其抗结核治疗机制可能与此相关。

7. 夏枯草、猫爪草、狼毒、苦参:部分体外实验显示,中药能在 mRNA 表达水平调节免疫功能。如陆军等^[11]研究了 4 种中药(夏枯草、猫爪草、狼毒、苦参)提取物影响结核免疫的机制,这些药物能在 mRNA 表达水平明显提高小鼠体内 IFN- γ 、IL-12 和 GLS 的表达,以及下调 IL-4、IL-10 mRNA 的表达,其中猫爪草提取物效果最好。詹莉等^[12]也研究了猫爪草(小毛茛内酯)杀灭结核分枝杆菌的机制,研究发现,

猫爪草通过提高机体细胞毒性 T 淋巴细胞的效应进而提升 GLS mRNA 表达的水平,从而达到杀灭胞内耐药结核分枝杆菌的作用,而且其诱导作用呈现剂量依赖性。李洪敏等^[13]进行的体外实验提示,苦参碱具有抑制结核分枝杆菌生长的作用,虽然不能杀死所有结核分枝杆菌,但可抑制结核分枝杆菌的生长。同时苦参还有保肝作用,可降低抗结核药物的不良反应,适合结核病合并肝功能损伤的患者。

8. 姜黄素:姜黄素是姜黄中主要的多酚成分之一。Li 等^[14]通过体外实验研究发现,姜黄素可能通过抑制 TLR2 介导的 JNK 依赖性途径和 MAPK 依赖的信号通路,保护巨噬细胞免受结核分枝杆菌细胞壁合成的 P19 诱导的细胞凋亡的影响,具有可能的抗结核作用。余建平和张晓强^[15]也通过动物实验发现姜黄素可通过降低 p38 MAPK 信号通路蛋白表达进而抑制小鼠结核复发。

(二)中药成药

李建国等^[16]研究了抗痨颗粒(川贝、白及、百部等组成)4 种提取液对耐多药结核分枝杆菌的体外抑菌活性,与空白对照组和异烟肼组比较,高浓度抗痨颗粒梯度稀释液(≥ 21.25 g/L)对耐多药结核分枝杆菌有抑菌作用,而低浓度(≤ 10.6 g/L)和异烟肼组均无抑菌作用。在进一步的机制研究中,李建国等^[17]还发现抗痨颗粒能通过影响耐多药结核分枝杆菌硫代硫酸硫转移酶和假定蛋白 Rv0634A,达到减弱耐多药结核分枝杆菌的活动能力,从而抑制结核分枝杆菌的生长。李建国等^[18]还发现,淋巴结核丸对耐多药结核分枝杆菌也有抗菌作用,其 MIC 可以达到 22.5 mg/ml。刘婷婷等^[19]研究了肺癆康(蒸百部、白及、天门冬、猫爪草等组成)对耐多药结核分枝杆菌抑菌的效力,发现肺癆康对耐多药结核分枝杆菌的 MIC 为 6.25 mg/ml,最低杀菌浓度(MBC)为 6.25 mg/ml,在高剂量(100 mg/ml)和中剂量(12.5 mg/ml)时对单耐利福平及耐多药结核分枝杆菌也有较好的抑制作用,肺癆康对耐多药结核分枝杆菌的抑菌作用不随着药物的浓度增高而增加,提示肺癆康对耐多药结核分枝杆菌的体外作用具有双向性。月华胶囊对耐多药结核分枝杆菌 MIC 为 250 mg/ml,其对耐多药结核分枝杆菌的体外作用具有双向性^[20]。月华胶囊还具有调节免疫的作用,用其治疗 MDR-TB 小鼠 4 周后能调控 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、INF- γ 、IL-2 水平,同时能促进 IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的分泌,其抑制耐多药结核分枝杆菌可能的机理是通过调控 T 淋巴细胞亚群及其 Th1、Th2 型细胞因子的水平来实现^[21]。李刚^[22]通过体外实验研究发现,由百部和黄芪等数味中药组成的抗痨胶囊能抑制耐多药结核分枝杆菌的生长,其 MIC 可达到 10 mg/ml, MBC 可达到 40 mg/ml。

二、中药的对症治疗效果

1. 低热:耐药肺结核发热为中医“痨热”。张志杰^[23]利用随机对照试验在治疗耐药肺结核发热时应用青蒿鳖甲汤,发现其可改善低热症状。崔文秋^[24]也使用随机对照分组试验研究了青蒿鳖甲汤治疗耐药肺结核发热的疗效,发现该药物早期退热效果低于物理降温与西药的退热效果,但后期的

持续退热效果好,降温幅度较大,且有预防发热复发的作用。

2. 盗汗、自汗:中医认为盗汗由阴虚火旺或气阴两虚引起。崔岩飞等^[25]使用随机对照试验研究了五倍子膏巴布剂外敷神阙穴的疗效,结果显示该中药可以有效治疗肺结核盗汗症状。胡钦^[26]也利用随机对照试验研究了益肺合剂合牡蛎散治疗肺结核盗汗的效果,其结果显示该药能缩短盗汗发生时间,缓解盗汗症状。马建英等^[27]采用中药制剂参麦注射液对 30 例肺结核患者足三里穴位进行了注射,在无对照组的情况下,认为其能缓解肺结核盗汗症状。

3. QT 间期延长:齐齐等^[28]探索了炙甘草汤颗粒剂(主要成分:炙甘草 12 g、生姜 9 g、桂枝 9 g、人参 6 g、生地黄 30 g、阿胶 6 g、麦冬 10 g、麻仁 10 g、大枣 9 g)对含贝达喹啉方案治疗耐多药肺结核所致的心电图 QT 间期延长的影响。他们利用随机对照试验发现,中药组(23 例)与对照组(22 例)不良事件($QTcF > 450$ ms)与严重不良事件($\Delta QTcF > 60$ ms)的发生率有所降低,差异有统计学意义。

4. 咳嗽:文晓君^[29]自拟中药方剂癆咳宁(主要成分:五灵脂 10 g、百部 12 g、白前 10 g、五味子 15 g、法半夏 12 g、陈皮 12 g、云苓 15 g、鱼腥草 30 g、杏仁 10 g、桔梗 12 g、生甘草 10 g 等)配合化疗药物对症治疗结核患者的咳嗽等症状。他们利用随机对照试验将中药辅助治疗组与使用可待因、溴己新片等止咳药的西药辅助治疗组的临床疗效进行了比较,认为癆咳宁治疗肺结核咳嗽疗效显著。李华等^[30]探讨了百合固金片辅助治疗初治继发性肺结核的有效性。随机对照研究的结果显示,治疗 2 周和 4 周末中药组的有效率高于对照组,且中药组咳嗽消失时间较短。

5. 咳痰:王怀冲等^[31]采用随机对照试验研究了康复新液在复治肺结核治疗中的疗效。主要考察了发热、乏力、盗汗、食欲下降、咳嗽、咳痰等症状。结果显示,对照组和中药组症状消失率分别为 24.8% 和 65.4%,差异有统计学意义。

6. 咯血:吴文钦和贺卫国^[32]运用犀角地黄汤(主要成分:水牛角、生地黄各 30 g、赤芍 12 g、牡丹皮、茜草各 10 g、生地榆、槐花、白茅根各 15 g)联合抗结核药物治疗肺结核咯血。他们采用随机平行对照研究比较了中药组与西药组(垂体后叶素和硝酸甘油)针对咯血的疗效,结果显示中药组治疗总有效率为 88.33%,疗效优于西药组的 73.33%。晏明英^[33]也利用随机平行分组研究了百合地黄汤对比普鲁卡因注射液治疗肺结核中小量咯血的临床效果。结果显示,中药组有效率为 95%,对照组有效率为 82%,差异有统计学意义($P=0.031$)。

三、中药联合西药辅助治疗

(一)中药单药

中药单药治疗耐多药肺结核的研究较少,目前研究较多且成分较单一的中药主要为结核灵(主要成分为狼毒)。

张喜云等^[34]应用结核灵辅助化疗方案治疗耐多药肺结核,对患者进行随机对照分组,疗程为 12~18 个月。结果显示,治疗组 3、6、9 个月末的痰菌阴转率、肺内病变吸收好转率、空洞闭合率、随访 3 年痰菌复阳率均有好转。潘端伟和

李铁成^[35]也应用结核灵联合西药左氧氟沙星、阿米卡星治疗耐多药肺结核,随机对照研究的结果显示,结核灵可提高痰菌阴转率和空洞闭合率,改善患者免疫功能,减少药物不良反应,减少复发。丁原凤和付蕾^[36]利用随机对照试验研究了抗结核化疗加结核灵片治疗耐多药肺结核的效果,其结果也显示治疗组患者肺结核症状控制时间明显短于对照组;肺结核症状的控制效果明显优于对照组;不良反应发生率和治疗后症状复发率明显低于对照组。

(二)中药成药

中药成药治疗耐多药肺结核的研究较多。这些成药的成分复杂,但主要有效成分不明。且各种成药之间的成分多有重合之处,难以完全区分。苏明等^[37]利用随机对照试验研究了益肺止咳胶囊在抗结核化疗方案中治疗耐多药肺结核的辅助作用,发现其可提高痰菌阴转率、X 线病灶吸收率,并减少胃肠道等不良反应。丁卫民和蔡青山^[38]利用随机对照分组试验在治疗耐多药肺结核的同时加用增免灵口服 2 个月。结果显示,与单用抗结核药物治疗方法相比,临床治疗有效率及外周血 T 淋巴细胞亚群水平均有提高。张晔敏等^[39]以太子参、玄参、黄芪、丹参、百部等组成中药颗粒剂联合化疗方案治疗耐多药肺结核,将患者随机、平行对照分组,观察 18 个月后的疗效,发现痰菌阴转率、胸部 X 线病灶吸收显效率、空洞闭合率均有所升高;患者躯体疼痛、心理健康、总体健康评分和生存总分也有改善,提示这些中药不仅有治疗作用,对心理也有调节作用。

尹良胜等^[40-41]运用部芩片(百部、黄芩、丹参、山药等)联合西药治疗耐多药肺结核患者,在对患者进行随机对照分组后,比较治疗后 2 个月和 6 个月的临床治疗有效率、 $CD4^+$ T 细胞含量、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、IL-12 及 IFN- γ 含量均增高,认为能提高机体细胞免疫功能,提示该药在早期可辅助西药发挥抗结核作用。陈金山和卢喜珍^[42]采用随机对照分组研究了自拟成药扶正抗癆胶囊(由青蒿叶、鳖甲、地骨皮、乌梅、紫菀、百部、十大功劳叶、党参、焦白术、全当归、怀山药、山茱萸、女贞子组成)辅助化疗方案治疗耐多药肺结核患者 43 例,两组均用 8Pa-L-Z-E-Sm(Pa:帕司烟肼;L:利福喷丁;Z:吡嗪酰胺;E:乙胺丁醇;Sm:链霉素)治疗,同时治疗组 22 例于前 3 个月加服自拟中药抗癆扶正胶囊。治疗组痰菌阴转率为 95.5%,高于对照组的痰菌阴转率(63.6%)。

张立宏和马祥勤^[43]采用随机对照分组研究了中药复方黄芪胶囊(主要成分为黄芪、夏枯草、玄参、三棱等)联合抗结核药治疗耐多药肺结核。治疗组加用中药复方黄芪胶囊 8 个月。疗程结束时,治疗组痰菌阴转率为 84.4%,对照组为 65.2%。张琦^[44]采用随机分组研究,发现结核丸联合西药治疗耐多药肺结核可提高患者痰菌阴转率、中医证候治疗有效率、病灶吸收有效率。马国仁等^[45]采用随机对照分组方法探讨抗结核胶囊或结核丸辅助治疗的效果,治疗耐多药肺结核 3 个月后,中药加化学治疗方法治疗耐多药肺结核,患者各类临床症状、痰菌阴转率及 CT 检查病灶吸收疗效,治疗组均优于对照组。

张瑞梅等^[46]利用随机对照试验研究了中成药肺泰胶囊(苦荬菜、黄芩、北沙参、瓜蒌、太子参、百部、枇杷叶、川贝母、白及)配合西药治疗耐药肺结核(对氨基水杨酸异烟肼、利福喷丁、吡嗪酰胺、左氧氟沙星、乙胺丁醇、丙硫异烟胺口服,阿米卡星静脉滴注)的疗效,经治疗后在症状改善的速度、病灶吸收、空洞闭合、痰菌阴转率等方面均明显优于对照组。王秀霞^[47]用益肺止咳胶囊(猫爪草、三七、白及等组成)联合抗结核化学药物治疗耐药肺结核,对患者随机分组后,治疗 24 个月,治疗组的培养阴转率(89.4%)和病灶吸收有效率(88.7%)均优于对照组(培养阴转率为 87.8%;病灶吸收有效率为 84.0%),且可降低抗结核化学药物的不良反应。

方勇等^[48]利用回顾性分析研究了芪甲利肺胶囊辅助治疗初治肺结核患者的临床疗效。结果显示,中药组的病灶吸收率高于对照组,差异有统计学意义,且中药组相比对照组中医证候疗效更好(91.6%和 81.3%),差异有统计学意义。郑丽华等^[49]利用随机对照试验研究了清肺祛瘀丸辅助治疗复治肺结核患者的临床疗效。在完成 8 个月的治疗后,中药组患者的胸部病灶及空洞显著吸收率明显高于对照组(91.7%和 78.3%),差异有统计学意义。

(三) 中药方剂

中药方剂,特别是自拟方剂治疗耐药肺结核的研究也很多。但这些方剂的成分更复杂,其主要成分更为不明确。中医多采用益气养阴的方剂。现将部分报道的方剂罗列如下,以供参考。

1. 益气养阴方剂(益气养阴):张璟等^[50]应用益气养阴法(黄芪、山药、茯苓、白术、沙参、百部、白及、黄精、五味子、白芍、陈皮、川贝)辅助治疗耐药肺结核(化学治疗方案为 3D-Pto-Lfx-Am-Z/15D-Pto-Lfx;D:力克菲蒽,Pto:丙硫异烟胺,Lfx:左氧氟沙星;Am:阿米卡星;Z:吡嗪酰胺),将 58 例耐药肺结核患者随机分组,3 个月时痰菌阴转率分别为 53.3%和 25.0%,18 个月时分别为 90.0%和 71.4%。

2. 养阴润肺益气健脾汤(养阴润肺):周玲霞等^[51]认为,肺结核为痼虫侵袭人体,肺肾两虚证。他们将 116 例耐药肺结核患者随机分为两组。用养阴润肺益气健脾汤(黄芪、白及、黄芩、百部等为主要成分)加常规化疗治疗耐药肺结核患者 6 个月,发现患者血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及血 IL-12、TNF- γ 水平均上升,CD8⁺ 水平下降。上述各指标上升和下降幅度均明显优于常规化疗组,且加用中药组的不良反应发生率明显低于常规化疗组。

3. 肺肺汤(养阴益气):林存智等^[52]认为耐药肺结核患者多为肺阴虚,对 40 例耐药肺结核患者给予抗结核药物治疗的基础上同时给予肺肺汤加味(沙参、天门冬、麦冬、山药、黄芪、熟地、生地、茯苓、阿胶、炙甘草)。在对患者进行随机分组并治疗 1 个月后,中药治疗组痰涂片和痰结核分枝杆菌培养阴转率、病灶吸收好转率、红细胞沉降率恢复正常的比例与对照组比较,差异均有统计学意义。流式细胞仪检测也显示,中药治疗组外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞水平较治疗前均有明显好转。

四、总结

中药中可能含有能治疗耐药肺结核的成分,但相关线索不清晰,缺乏大规模的重复研究,很难遵循这些线索继续研究。中医药治疗耐药肺结核的研究多数属于小样本研究,试验设计不甚规范,缺乏大样本、多中心的临床研究,特别是缺乏大规模的重复验证试验。中药治疗耐药肺结核的临床研究多数为辅助正规化疗方案,缺乏在没有化疗方案的情况下纯中药治疗耐药肺结核的研究。即使是采用纯中药治疗耐药肺结核的动物实验,也缺乏相应的实验数据。中药治疗耐药肺结核的有效性缺乏可靠的人体及动物学试验/实验依据。

中药复方的成分十分复杂,有效成分难以界定。复杂的成分往往也导致实验的可重复性较差。中医相关人员多有趋向于用中医的理论去自证中医药的合理性和有效性。既往曾有报道,部分中药治疗耐药肺结核的实验不具有可重复性,这进一步导致了其他研究者无法利用已报道的研究成果进行深入研究。缺乏基于大样本、双盲的前瞻性对照实验研究成果也限制了中药治疗耐药肺结核的深入开展,还有待后续进一步开展更多的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 杨驰:起草文章;王振伟和沙巍:对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [2] 刘晓,吴雪琼. 中药治疗耐药肺结核的研究进展. 中国防痨杂志, 2016, 38(1): 53-56. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.01.012.
- [3] 赵奎君,徐国钧,金蓉鸾,等. 狼毒类中药对结核杆菌抗菌作用的比较. 中国药科大学学报, 1995, 26(2):122-124.
- [4] 陆军,马帅,叶松,等. 中药狼毒提取物对 MDR-TB 感染小鼠细胞免疫的调节作用. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(12):1279-1281. doi:10.13423/j.cnki.cjcmi.006604.
- [5] 詹能勇,聂广,黄慧谦,等. 青蒿琥酯及二氢青蒿素逆转耐药结核分枝杆菌的初步研究. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(3S): 8-11. doi:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2009.0110.
- [6] 赵中夫,刘明社,武延隼. 巴豆油抗多重耐药结核分枝杆菌作用实验研究. 长治医学院学报, 2004, 18(4):241-243.
- [7] 刘金伟,王金河,仲斌,等. 大蒜素对结核分枝杆菌体外抑菌效果观察. 人民军医, 2001, 44(4): 236-237.
- [8] 匡铁吉,董梅,宋萍,等. 黄连素对结核分枝杆菌的体外抑菌作用. 中国中药杂志, 2001, 26(12): 867-868.
- [9] 邵世峰,刘雪萍,孙婉蓉,等. 黄芩苷对结核分枝杆菌抑菌作用的初步研究. 天津医药, 2012, 40(8): 763-765. doi:10.3969/j.issn.0253-9896.2012.08.004.
- [10] 吴燕燕,王易,王莉新. 黄芩苷对结核分枝杆菌作用下 TLR2-MyD88 信号通路的影响. 中国免疫学杂志, 2011, 27(8): 714-717. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2011.08.008.
- [11] 陆军,叶松,邓云,等. 4 种中药提取物对尘肺结核患者感染的耐药结核分枝杆菌感染小鼠细胞免疫的影响. 中华微生物学和免疫学杂志, 2011, 31(10): 893-897. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2011.10.008.
- [12] 詹莉,戴华成,杨治平,等. 小毛茛内酯对结核病人颗粒裂解肽基因表达的作用. 中国药理学通报, 2001, 17(4):405-408.

- [13] 李洪敏, 冯端浩, 曹晶, 等. 中药苦参碱对结核杆菌的抑制作用. 解放军药学报, 2002, 18(6): 383-385.
- [14] Li M, Wu Z, Niu W, et al. The protective effect of curcumin against the 19 kDa *Mycobacterium tuberculosis* protein-induced inflammation and apoptosis in human macrophages. Mol Med Rep, 2014, 10(6): 3261-3267. doi: 10.3892/mmr.2014.2615.
- [15] 余建平, 张晓强. 姜黄素对结核小鼠复发及 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的影响. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 718-721. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.06.018.
- [16] 李建国, 张莉, 高爱社, 等. 抗痨颗粒对 H37Rv、耐多药结核菌体外药敏实验研究. 中国药理学通报, 2004, 20(11): 1318-1319. doi:10.3321/j.issn:1001-1978.2004.11.035.
- [17] 李建国, 刘湘花, 汤红琴, 等. 抗痨颗粒对耐多药结核分枝杆菌蛋白组学的影响. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 205-210. doi:10.3969/j.issn.1005-9903.2012.15.054.
- [18] 李建国, 高爱社, 刘湘花, 等. 淋巴结核丸对 H37Rv、耐多药结核菌体外药敏实验研究. 河南中医学院学报, 2008, 23(3): 20-21.
- [19] 刘婷婷, 叶品良, 王帅, 等. “肺痨康”对耐多药结核分枝杆菌抑菌效力的体外研究. 光明中医, 2008, 23(10): 1453-1454.
- [20] 欧阳建军, 伍参荣, 白于乾. 月华胶囊对耐多药结核分枝杆菌抑菌效力的体外研究. 湖南中医学院学报, 2003, 23(5): 14-15, 22.
- [21] 欧阳建军, 伍参荣, 陈北阳, 等. 月华胶囊对耐多药结核鼠 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的影响. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(9): 28-31. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.2006.09.015.
- [22] 李刚. 抗痨胶囊剂体内抗肺结核作用研究. 中国实用医药, 2010, 5(20): 5-7. doi: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2010.20.027.
- [23] 张志杰. 青蒿鳖甲汤应用于耐药肺结核发热治疗中的临床疗效分析. 黑龙江中医药, 2018, 47(1): 38-39. doi:cnki:sun:hlzy.0.2018-01-021.
- [24] 崔文秋. 青蒿鳖甲汤治疗耐药肺结核发热的疗效观察. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(9): 105-106. doi:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2016.09.061.
- [25] 崔岩飞, 马国玲, 胡钦, 等. 五倍子膏巴布剂治疗肺结核盗汗临床观察. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(10): 930-932. doi:10.3969/j.issn.1005-4561.2015.10.013.
- [26] 胡钦. 益肺合剂合牡蛎散治疗肺结核盗汗疗效观察. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(12): 1113-1114. doi:10.3969/j.issn.1005-4561.2014.12.031.
- [27] 马建英, 傅月美, 吕聪燕. 参麦注射液足三里穴位注射治疗肺结核盗汗 30 例. 浙江中医杂志, 2013, 48(10): 723.
- [28] 齐齐, 蔡青山, 崔岩飞, 等. 炙甘草汤颗粒剂对贝达喹啉治疗耐多药肺结核引起 QT 间期延长的影响研究. 中国防痨杂志, 2022, 44(3): 246-251. doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20210687.
- [29] 文晓君. 癆咳宁治疗肺结核咳嗽 106 例疗效观察. 四川医学, 2015, 36(9): 1293-1296. doi: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.09.024.
- [30] 李华, 谢兰品, 康继玲, 等. 百合固金片辅助治疗初治肺结核的随机对照临床研究. 中国防痨杂志, 2018, 40(1): 87-93. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.01.020.
- [31] 王怀冲, 徐颖颖, 张相彩, 等. 中药与免疫调节剂辅助治疗复治肺结核的疗效及经济学评价. 中国全科医学, 2014, 17(6): 706-709. doi:10.3969/j.issn.1007-9572.2014.06.029.
- [32] 吴文钦, 贺卫国. 犀角地黄汤联合抗结核治疗阴虚火旺肺结核咯血随机平行对照研究. 实用中医内科杂志, 2016, 30(11): 45-47. doi:10.13729/j.issn.1671-7813.2016.11.19.
- [33] 晏明英. 百合地黄汤加味联合普鲁卡因治疗肺结核咯血疗效观察. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(23): 2565-2567. doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.23.020.
- [34] 张喜云, 安海英, 张玉福, 等. 结核灵治疗复治耐多药肺结核的临床研究. 菏泽医学专科学校学报, 2010, 22(1): 31-34.
- [35] 潘端伟, 李铁成. 耐多药肺结核患者采用结核灵与西药治疗的疗效观察. 临床医药文献杂志, 2016, 3(57): 11361, 11363. doi:10.16281/j.cnki.jocml.2016.57.078.
- [36] 丁原凤, 付蕾. 观察抗结核化疗加结核灵片治疗耐多药肺结核的临床效果. 中国医药指南, 2012, 10(30): 192-193. doi:10.3969/j.issn.1671-8194.2012.30.147.
- [37] 苏明, 梁红文, 孙长美, 等. 含益肺止咳胶囊化疗方案治疗耐药肺结核疗效观察. 中国防痨杂志, 2006, 28(3): 187-188.
- [38] 丁卫民, 蔡青山. 增免灵对耐多药肺结核患者临床疗效及外周血 T 淋巴细胞亚群的影响. 中国中医药科技, 2005, 12(4): 251-252.
- [39] 张峰敏, 鹿振辉, 郭晓燕, 等. 益气滋阴、行瘀抗痨法联合化疗长疗程治疗耐多药肺结核的随机对照临床研究. 上海中医药杂志, 2012, 46(9): 44-46, 60. doi:10.16305/j.1007-1334.2012.09.037.
- [40] 尹良胜, 朱敏, 周敏. 部苓片联合西药治疗耐多药肺结核 17 例临床观察. 中医杂志, 2012, 53(8): 669-672. doi: 10.13288/j.11-2166/r.2012.08.029. doi:10.13288/j.11-2166/r.2012.08.029.
- [41] 尹良胜, 朱敏, 毛敏杰, 等. 部苓片治疗耐多药肺结核的疗效观察及对细胞免疫功能的影响. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 878-880. doi: 10.13193/j.archctm.2013.04.176.yinlsh.081.
- [42] 陈金山, 卢喜珍. 中药辅助治疗耐多药肺结核近期疗效观察. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 659-660.
- [43] 张立宏, 马祥勤. 抗结核药物联用复方芪芪胶囊治疗耐药肺结核的临床研究. 临床肺科杂志, 2005, 10(5): 665-666.
- [44] 张琦. 结核丸联合西药治疗耐多药肺结核的疗效观察. 陕西中医, 2016, 37(4): 434-435. doi:10.3969/j.issn.1000-7369.2016.04.025.
- [45] 马国仁, 张新会, 郝永存, 等. 中药加化疗治疗耐药肺结核 208 例临床疗效观察. 中国民族民间医药, 2009, 18(17): 110-111.
- [46] 张瑞梅, 高春景, 胡凯. 肺泰胶囊配合西药治疗耐药性肺结核 115 例. 陕西中医, 2006, 27(12): 1470-1472.
- [47] 王秀霞. 益肺止咳胶囊辅助治疗耐药肺结核的临床评价. 中国当代医药, 2009, 16(17): 25-27.
- [48] 方勇, 肖和平, 周勤琦, 等. 芪甲利肺胶囊辅助治疗初治肺结核的回顾性分析研究. 中国防痨杂志, 2014, 36(3): 184-188. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.03.009.
- [49] 郑丽华, 于景来, 孙鹏, 等. 清肺祛痰丸辅助治疗复治肺结核患者的临床疗效分析. 结核病与肺部健康杂志, 2018, 7(2): 114-119. doi:10.3969/j.issn.2095-3755.2018.02.008.
- [50] 张璟, 张引, 梁辉文, 等. 益气养阴法辅助治疗耐多药肺结核的临床研究. 临床肺科杂志, 2011, 16(9): 1459-1460.
- [51] 周玲霞, 黄金鹏, 楼敏. 中西医联合治疗耐多药肺结核病的临床疗效观察. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 942-944. doi: 10.13193/j.archctm.2013.04.240.zhoulx.076.
- [52] 林存智, 朱新红, 邓凯, 等. 中药肺腑汤治疗耐药性肺结核病的临床研究. 中华中医药学刊, 2008, 26(11): 2472-2473.

(收稿日期: 2022-04-15)

(本文编辑: 郭萌)