

• 综述 •

中药对结核病免疫调控机制的研究进展

夏露 卢水华 刘平

【摘要】 结核病的发病和转归与宿主的免疫状态、结核分枝杆菌的生长和抑制密切相关。研究表明,黄芩苷、虎耳草糖苷 D、大黄提取物、异甘草素、黄芪多糖等诸多中药成分或中药提取物可通过诱导巨噬细胞自噬、加强结核患者的免疫功能、抑制或破坏结核分枝杆菌的生成等不同途径起到辅助抗结核治疗的作用。作者对不同中药小分子化学物质对结核病的免疫调控机制进行综述,为中药辅助治疗结核病提供理论依据。

【关键词】 中草药; 结核; 免疫调节; 防御机制; 化学疗法, 辅助; 综述

Research progress of immune regulatory mechanism of traditional Chinese medicine on tuberculosis XIA Lu*, LU Shui-hua, LIU Ping. * Interdisciplinary Science Research Institute of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (* Doctoral student on the job); * Department of Tuberculosis, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China (* Work unit)

Corresponding author: LIU Ping, Email: liuliver@vip.sina.com

【Abstract】 The pathogenesis and prognosis of tuberculosis are closely related to the host's immune status and the growth or inhibition of *Mycobacterium tuberculosis*. The research has shown that many traditional Chinese medicine ingredients or extracts, such as baicalin, saxifragifolin D, rhubarb extract, isoliquiritigenin, and astragalus polysaccharide, can play an adjuvant anti-tuberculosis role by inducing macrophage autophagy, strengthening the immune function of tuberculosis patients, inhibiting or destroying the production of *Mycobacterium tuberculosis* and other different ways. In this paper, the immune regulation mechanism of different small molecular chemicals of traditional Chinese medicine on tuberculosis was reviewed, which provided theoretical basis for the treatment of tuberculosis with traditional Chinese medicine.

【Key words】 Drugs, Chinese herbal; Tuberculosis; Immunomodulation; Defense mechanisms; Chemotherapy, adjuvant; Review

中药用于抗结核治疗已有 2000 余年的历史,在我国结核病的防治中曾起到过重要作用,现代随着异烟肼等一线抗结核药物问世,中药在结核病治疗中的作用逐渐被忽视。近 10 余年来,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染、器官移植、免疫抑制剂应用和耐药结核病患者逐渐增多,而西药抗结核药物种类有限,新药问世数量少,现有抗结核一线药物和二线药物存在交叉耐药,且不良反应重,免疫调节作用差,使耐药结核病及免疫功能低下的结核病患者在治疗时遇到困难。中药因在增强结核病患者

免疫功能、抑制耐药结核分枝杆菌生长等方面具有独特效果^[1],故在结核病治疗中的作用再次受到关注。

大量临床及药理研究表明,中药不仅对结核分枝杆菌有明显的抑制作用,而且能减轻抗结核药物的不良反应,调节机体免疫功能。国内研究者除进行中药辅助治疗结核病的临床研究外,还进行了大量中药对结核分枝杆菌的体外抑菌作用和对免疫功能影响等方面的基础研究,并发表了大量的研究成果及文献综述^[2-6]。笔者主要针对中药小分子化学物质及中药提取物对结核病的免疫调控作用进行综述,探索其作用机制,为中药辅助治疗结核病提供科学依据。

一、通过诱导细胞自噬杀灭结核分枝杆菌的中药提取物

巨噬细胞自噬是清除结核分枝杆菌胞内感染的直接途径,同时也对抗炎因子分泌机制进行调控,目前运用中药单体诱导巨噬细胞自噬杀灭结核分枝杆菌的研究仍然较少,但中药小分子化合物诱导结核分枝杆菌自噬有着较大的发展前景和研究空间^[7]。目前研究证实有促进自噬功能的中药成分主要如下。

1. 黄芩苷:黄芩苷是黄芩属唇形科植物黄芩干燥根中提取的一种黄酮类化合物。Zhang 等^[8]研究表明,黄芩苷是一种很有前途的抗结核分枝杆菌药物,可以作为针对宿主导向治疗(host-directed therapy, HDT)的新型辅助药物,用于辅



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:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.02.016

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10725-509);

上海市公共卫生临床中心院级课题(KY-GW-2018-29)

作者单位:201508 上海中医药大学交叉科学研究院[夏露(在职博士研究生)、刘平];上海市公共卫生临床中心结核科(夏露、卢水华)

通信作者:刘平,Email:liuliver@vip.sina.com

助治疗结核病。具体机制如下: (1) 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (uncleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLRP3) 炎症小体可导致结核分枝杆菌感染期间的炎症组织损伤, 而黄芩苷可以以剂量依赖的方式降低 NLRP3 的含量; 此外, 还能降低受结核分枝杆菌感染的巨噬细胞上清液中炎性小体源性的白细胞介素 1β (IL- 1β) 数量, Zhang 等^[8]研究表明, 黄芩苷能抑制结核分枝杆菌诱导的 NLRP3 炎症小体活化和炎性小体衍生的 IL- 1β 的产生, 黄芩苷促进炎性小体与自噬体的共定位可能是自噬降解作用对减少炎症小体激活的潜在机制。 (2) 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (AKT)/雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路是具有酶活性的经典细胞内信号转导通路。Zhou 等^[9]和 Heras-Sandoval 等^[10]的研究表明, 已知 PI3K/AKT/mTOR 通路的抑制和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路的激活均可诱导自噬激活。Zhang 等^[8]分析了黄芩苷对这两种信号通路的影响, 结果表明, 黄芩苷分别降低了 Ser473 和 Ser2448 的 AKT 和 mTOR 的水平, 但未改变单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW 264.7) 和 RAW 264.7 中的 P38 蛋白, 以及 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 或细胞外信号调节激酶 (ERK) 的磷酸化, 由此证明黄芩苷可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路而非 MAPK 通路加强自噬。除细胞自噬外, 黄芩苷对核因子 κ B (NF- κ B) 活性具有明显的抑制作用, NF- κ B 在 NLRP3 炎症小体的激活及参与炎症的各种基因的转录诱导中起着重要作用。RAW 264.7 和原代腹腔巨噬细胞中 P65 蛋白磷酸化水平的升高证明结核感染可引起 NF- κ B 信号的激活, 而黄芩苷治疗明显减少了磷酸化蛋白的产生并阻止其进入核内。基于这些结果, 该研究得出结论, 黄芩苷通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路、自噬诱导和抑制 NF- κ B 等多途径, 抑制 NLRP3 炎性小体及促炎细胞因子 IL- 1β 产生, 从而达到辅助抗结核治疗的目的。

2. 虎耳草糖苷 D (saxifragifolin D, SD): SD 是一种五环三萜类化合物, 最初从虎耳草的伞形雄蕊中分离得到。Zhou 等^[11]的研究表明, 中药 SD 可减弱结核分枝杆菌在人体髓系白血病单核细胞 (THP-1) 源性的巨噬细胞中的细胞内复制, 促进结核分枝杆菌感染的巨噬细胞的吞噬体成熟, 从而达到抗结核的作用。具体作用机制可能与磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 (PAMPK)/激酶亚基 Vps34 复合物 II 依赖性途径介导相关, AMPK 磷酸化水平的增加可能激活 Vps34 和自噬相关蛋白 beclin1, 增强 Vps34 复合物的脂质激酶活性, 从而促进巨噬细胞的吞噬成熟。

二、通过增强机体免疫功能达到辅助治疗结核病的中药提取物

这类中药主要通过调整被结核分枝杆菌感染机体的体液免疫、细胞免疫达到辅助治疗结核病的目的, 主要包括以下几种。

1. 大黄提取物: 从植物大黄中提取的小分子化合物传统上可用于治疗肺结核, 有一些文献报道了大黄的活性产物, 主要对结核分枝杆菌有作用的成分是大黄素、醌茜素和镰刀

菌酸^[12-13]。然而, 这些小分子物质具体如何介导这种作用的分子机制尚不清楚。Zaman^[14]利用反应组数据库对 3 种靶分子的作用机理进行了预测, 酪蛋白激酶 (CSNK) 网络显示, 大黄素与 CSNK 和雌激素受体 (erbB) 结合, 能抑制神经酰胺从内质网向高尔基体的转运, 从而导致 Wnt 通路上调, Wnt 通路可使细胞免疫功能增强, 从而达到抑制结核分枝杆菌的目的。镰刀菌酸可与多巴胺 β -羟化酶 (DBH) 结合, DBH 通过快速神经刺激引起细胞免疫的普遍上调。醌茜素与胰高血糖素受体 (GCGR) 结合, 并触发 G 蛋白连接的信号通路, 然后 G 蛋白连接的通路激活腺苷酸环化酶 (AC), 从而导致环磷酸腺苷 (cAMP) 和蛋白激酶 A (PKA) 产生。PKA 诱导了大量的细胞活动, 包括离子通道开放和转录因子介导的基因诱导, 从而加速免疫细胞的代谢活性, 进而加强对肺结核机体的免疫功能。然而, 该研究是通过分子网络研究预测所选天然药物的目标分子的抗结核机制, 尚需要在体外进行试验, 以获得确凿的证据。

2. 异甘草素 (isoliquiritigenin, ISL): ISL 是一种来自甘草的抗炎类黄酮。Wang 等^[15]研究认为, ISL 可以抑制干酪样坏死及周围朗罕细胞肉芽肿性炎症的形成。其采用新西兰白兔模型评估 ISL 治疗脊柱结核的作用, 通过不同浓度的 ISL 对感染结核分枝杆菌 H37Rv 的兔子进行干预, 采用酶联免疫吸附试验评估血清细胞因子白细胞介素 2 (IL-2)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 10 (IL-10) 和 γ 干扰素 (INF- γ) 水平的表达, 采用蛋白质印迹法评估 ISL 对 NF- κ B 信号通路中核因子 κ B 抑制蛋白激酶 (IKK) α/β 、磷酸化核因子 κ B 抑制物激酶 (P-IKK) α/β 和 P-P65 磷酸化的影响。单核细胞趋化因子 1 (MCP-1) 是单核细胞的主要趋化因子, 其缺失可使单核细胞的招募延迟, 高浓度 ISL 可抑制 MCP-1 的表达。NF- κ B 对炎症反应有效, 高水平的 NF- κ B 能够有效地杀死细菌, 而较高水平的 NF- κ B 可能导致更多未感染的巨噬细胞聚集。Wang 等^[15]研究证明, ISL 抑制了脊柱结核家兔的 NF- κ B 信号传导, 其中细胞核因子 κ B 抑制蛋白 α 的相对表达下调, 而其上游调节因子 IKK α/β 的磷酸化升高。而 NF- κ B 信号下调, 进一步抑制了 IL-4 和 IL-10 的水平。因此, ISL 可能是一种有效的抗结核药物, 通过下调治疗脊柱结核的 MCP-1、NF- κ B、IL-4 和 IL-10 来抑制肉芽肿的形成。

3. 黄芪多糖 (astragalus polysaccharides, APS): 黄芪含有多糖、蛋白质、生物碱、氨基酸、黄酮类、苷类、微量元素等多种生物活性物质, 其中 APS 的免疫活性尤为突出, 它对机体的免疫系统、内分泌系统等有广泛的影响, 可以增强机体的免疫功能。细胞免疫在抵抗结核分枝杆菌感染时扮演着很重要的角色, 巨噬细胞和淋巴细胞共同作用可有效抵抗结核分枝杆菌感染。在抵抗结核分枝杆菌感染时, 巨噬细胞的作用是杀死结核分枝杆菌或抑制结核分枝杆菌的复制, 只有活化的巨噬细胞才能产生氧自由基和一些细胞因子来杀死或抑制结核分枝杆菌的生长。APS 可以提高巨噬细胞上 C3b 和 Fc 受体的活性, 这些受体可以调节巨噬细胞的吞噬活动, 还能促进活的巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌和分泌

IL-1 β 、白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等细胞因子,对结核病亦有很好的治疗作用^[16-18]。一项 APS 对卡介苗免疫活性的调控机制研究表明,APS 既能通过促进 IFN- γ 的适度分泌,提高巨噬细胞等免疫细胞对卡介苗的吞噬及杀伤效力,又能抑制肉芽肿等病理反应的强度。具体机制可能为 APS 可预先免疫增强皮肤相关淋巴组织中朗罕细胞和巨噬细胞等抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面相关分子的表达,促进 APC 对卡介苗的吞噬、消化,增强其递呈抗原的能力,从而使大量的淋巴细胞致敏,随淋巴循环向肺部迁移、定居,并分化为长寿命的记忆细胞,在再次免疫应答中发挥重要作用^[19]。

4. 其他:夏枯草提取物、大蒜素等对结核分枝杆菌都具有一定的抑菌效力。夏枯草的提取物可抑制结核分枝杆菌菌株 H37Rv 的活性,增加结核病大鼠 IFN- γ 、IL-10、白细胞介素 12 (IL-12) 等细胞因子的释放和谷胱甘肽硫转移酶 (GLS) mRNA 的表达^[20]。大蒜素对结核分枝杆菌的 85B 基因有下调作用,可诱导 IFN- γ 的上调与 TNF- α 的减少,且可明显上调结核病患者 CD3、CD4、CD4/CD8⁺ T 淋巴细胞水平^[21]。

三、抑制或破坏结核分枝杆菌生成的中药成分

此类中药主要通过破坏结核分枝杆菌细胞壁的合成,降低结核分枝杆菌合成酶和蛋白的表达,抑制炎症因子的合成等多种途径抑制或破坏结核分枝杆菌生成,从而达到辅助治疗结核病的目的,主要药物如下。

1. 猫爪草提取物:猫爪草系毛茛科植物小毛茛的干燥块根,在中医临床上用于辅助治疗肺结核、颈部淋巴结结核。何颖^[22]利用比较蛋白质组学的方法,研究猫爪草提取物对结核分枝杆菌的全细胞蛋白表达的影响,发现猫爪草提取物可导致硫代硫酸硫转移酶、热休克蛋白 X、琥珀酰辅酶 A 合成酶、S-腺苷甲硫氨酸合成酶等 4 种结核分枝杆菌基因组编码的蛋白质表达下调。具体机制如下:(1)猫爪草提取物可下调结核分枝杆菌硫代硫酸硫转移酶的表达,通过抑制该酶的抑制,对结核分枝杆菌的氨基酸代谢、转录水平、氧化物的解毒以及硫和铁转移等方面产生影响,从而降低其存活能力,达到杀灭细菌的目的。(2)在原核生物的蛋白质合成时,延伸因子 EF-Tu 和 EF-Ts 对蛋白链的延长起着重要作用,猫爪草提取物可控制对 EF-Ts 的表达,通过在 RNA 转录和蛋白翻译水平上对细菌蛋白合成的抑制来影响其生存能力。(3)热休克蛋白 X 是结核分枝杆菌中的一种 16 kDa 的蛋白,具有分子伴侣和转录因子特性,猫爪草提取物作用后热休克蛋白 X 的明显下调说明该药物通过影响结核分枝杆菌 hspX 蛋白的表达,影响结核分枝杆菌的转录和蛋白表达,破坏其细胞壁结构,影响细菌的正常代谢,并有利于药物的进入。(4)猫爪草提取物可导致 S-腺苷甲硫氨酸合成酶的表达下调,猫爪草提取物通过抑制该酶的抑制,可能从与甲基化相关的一系列代谢及微生物次生代谢方面来影响细菌的活力;另外,抑制该蛋白可能还可以减弱细菌的耐酸性,从而影响结核分枝杆菌潜伏感染期对周围酸性环境的耐受性。

2. 虫草素:虫草素首先从冬虫夏草的培养物中分离出来,它是一种核苷类似物,在结构上类似于腺苷,可以被腺苷激酶转换成活性代谢产物。腺苷激酶是一种嘌呤补救酶,使用三磷酸腺苷 (ATP) 作为磷酸供体催化腺苷磷酸化为一磷酸腺苷 (AMP) 并释放二磷酸腺苷 (ADP),这是嘌呤补救途径中的重要步骤。Huang 等^[23]的研究表明,虫草素可以有效阻止结核分枝杆菌复合群 (包括结核分枝杆菌和牛分枝杆菌) 和非结核分枝杆菌菌株 (包括鸟-胞内分枝杆菌) 的生长。结核分枝杆菌对虫草素的敏感性需要活性腺苷激酶,而腺苷激酶是虫草素的潜在靶标,体外试验中分别将低、中、高浓度的虫草素与腺苷激酶混合时,发现高浓度的虫草素作为腺苷激酶的底物,可竞争性地抑制腺苷激酶对腺苷磷酸化的催化活性,因此虫草素在体外有剂量依赖性的抗结核分枝杆菌作用。此外,该研究还进一步发现共同使用虫草素和腺苷脱氨酶抑制剂 (脱氧助间型霉素) 可以更有效地杀死牛分枝杆菌和结核分枝杆菌,而虫草素可被腺苷脱氨酶水解成无活性代谢物,并且该途径可被脱氧助间型霉素切断。此研究证明虫草素可以通过抑制细菌腺苷激酶来杀死结核分枝杆菌,这提示了一种潜在的抗分枝杆菌机制。

3. 倍半萜内酯 (micheliolide, MCL): MCL 是一种从木兰科植物中分离出的天然植物萜类化合物。Zhang 等^[24]的研究表明, MCL 可以通过以下 3 种途径抑制结核分枝杆菌:(1)下调 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌,抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的产生,从而降低 RAW 264.7 中结核分枝杆菌感染诱导的促炎细胞因子的产生。(2)NF- κ B 是 Toll 样受体 (TLR) 下游的关键转录因子,参与了广泛的炎症性疾病, NF- κ B 信号通路在 NLRP3 炎症小体激活中起着重要作用。NF- κ B 信号通路在促炎性细胞因子的转录中起着重要作用,并有助于 NLRP3 炎症小体的激活。MCL 可抑制 NF- κ B 的 P65 蛋白亚单位的磷酸化,从而抑制 NF- κ B 向细胞核的转移,通过下调 NF- κ B 水平, MCL 能抑制结核分枝杆菌诱导的 NLRP3 炎症小体激活。(3)在 PI3K/AKT 信号通路中, MCL 对 AKT 磷酸化有快速抑制作用,通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化和影响 NF- κ B 的活化, MCL 发挥了抑制结核分枝杆菌诱导免疫应答的作用。Zhang 等^[24]的研究显示, MCL 通过调节 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体的活性,在减轻结核分枝杆菌诱导的炎症反应中起着至关重要的作用。因此, MCL 可望成为辅助治疗结核病的潜在候选药物。

4. 姜黄素 (curcumin): 姜黄素是姜黄中主要的多酚成分之一,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用。相对分子质量为 19 000 的脂蛋白 (P19) 是结核分枝杆菌细胞壁合成的,是一种可能导致感染结核分枝杆菌的人巨噬细胞凋亡的候选毒力因子。P19 可诱导 Toll 样受体 2 (TLR2) 活化,上调死亡受体和配体,随后激活死亡受体信号级联,诱导巨噬细胞凋亡。Li 等^[25]研究了姜黄素对 P19 诱导人巨噬细胞凋亡的影响及其机制,结果表明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 P19 诱导的细胞凋亡的影响。姜黄素的保护作用可归因于其阻断 P19 诱导的 TLR2 介导的 JNK 激活的能力,其对噬菌体的生长具有剂量和时间依赖性,高剂量姜黄素能降低人巨噬细胞的活性,低剂量姜黄素可减弱巨噬细胞生长抑制和 P19 诱导的 IL-6 和 TNF- α 表达的增加,还降低了由 P19 诱导的 JNK 和 P38 的磷酸化。

5. 赤芍(*radix paeoniae rubra*, RPR)提取物: RPR 是一种具有抗炎、保护肝脏和保护神经作用的中药材。Wang 等^[26]的研究证实, RPR 粗提物及其组分 RPR-EA-S1 可影响细胞因子和趋化因子的表达,抑制结核分枝杆菌的产生。在最初感染结核分枝杆菌时,巨噬细胞分泌多种细胞因子和趋化因子,包括 IL-6、IL-8 和 TNF- α ,以介导宿主对病原体的免疫反应,结核分枝杆菌也可激活人单核细胞和巨噬细胞诱导 IL-10 的产生。在卡介苗刺激的巨噬细胞中, RPR 粗提取物和 RPR-EA-S1 能特异性地抑制 IL-10 的产生,并能在 mRNA 和蛋白质水平上增强 IL-8 的表达,而不影响 IL-6 和 TNF- α 的表达。具体作用机制可能是 RPR-EA-S1 不影响 MAPK、AKT 和糖原合成酶激酶 β 3(GSK3 β)等细胞蛋白激酶的磷酸化,相反抑制了核因子 κ B 抑制蛋白 α 在细胞质中的降解,抑制了转录因子 NF- κ B1 P50 向细胞核的转移。

综上,中药小分子化合物主要通过以下几种机制抑制或杀灭结核分枝杆菌:(1)通过调节细胞自噬杀灭结核分枝杆菌,如黄芩苷、SD 等。(2)下调全细胞蛋白表达水平,从而破坏结核分枝杆菌的表达,如猫爪草提取物。(3)抑制合成分枝杆菌的酶的活性来杀死结核分枝杆菌,如虫草素、姜黄素等。(4)调节炎症因子的表达,抑制结核分枝杆菌的产生,如 MCL、RPR 等。(5)通过调节宿主免疫应答,影响结核相关细胞因子的表达水平,从而达到抑制结核分枝杆菌的目的,如大黄提取物、ISL、APS 等。

除中药小分子化合物外,中药复合制剂对治疗结核病也有相关研究。Fan 等^[27]采用卡介苗感染小鼠模型研究了益肺通络胶囊(Yi Fei Tong Luo, YFTL)对免疫调节的影响。研究发现,与未处理的小鼠相比, YFTL 处理的小鼠的卡介苗负荷明显降低,伴随着肺部炎症减轻,促炎细胞因子减少和前列腺素 E2(PGE2)的增加,并且在早期感染时, YFTL 处理的小鼠肺中 Th1 细胞明显更高。目前,中药复合制剂用于结核病的临床研究报道较多,但证据级别较低,尚需高质量的人体试验证实其有效性。

中药的多靶点作用为结核病的治疗开辟了新的方向,寻找其中的有效成分和发现药物作用的靶标能为控制和治疗结核病提供重要的线索。使用中药的主要优点是,它们是取之不尽的天然药物,因为它们提供了大量具有类药物性质和结构多样性的小分子。此外,植物源性药物可以减轻许多与合成药物有关的不良反应,且价格更便宜,并具有较高的杀菌能力。目前,中药单体用于治疗结核病的研究多为基础研究,但用于人体的试验较少,对结核病患者的益处证据并不充分,未来需要更高质量的临床试验进一步深入地研究中药对人体的免疫调节机制。

参 考 文 献

- [1] 徐向前, 鹿振辉, 陆城华, 等. 中医药治疗耐多药肺结核的研究近况. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1653-1655.
- [2] 凌彦博, 梁艳, 王小美, 等. 中药复方牛贝消核提取物治疗结核病相关靶标的研究. 中国防痨杂志, 2016, 38(1): 17-22.
- [3] 刘晓, 吴雪琼. 中药治疗耐多药肺结核的研究进展. 中国防痨杂志, 2016, 38(1): 53-56.
- [4] Zheng Y, Jiang X, Gao F, et al. Identification of plant-derived natural products as potential inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 400.
- [5] Hung TC, Chen KB, Lee WY, et al. The inhibition of folyl-polyglutamate synthetase (folC) in the prevention of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by traditional Chinese medicine. Biomed Res Int, 2014, 2014: 635152.
- [6] Sabran SF, Mohamed M, Abu Bakar MF. Ethnomedical knowledge of plants used for the treatment of tuberculosis in Johor, Malaysia. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 2850845.
- [7] 闫壁松. 中药单体靶向干预结核分枝杆菌机制的研究进展. 黑龙江医学, 2016, 40(2): 186-187.
- [8] Zhang Q, Sun J, Wang Y, et al. Antimycobacterial and anti-inflammatory mechanisms of baicalin via induced autophagy in macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Front Microbiol, 2017, 8: 2142.
- [9] Zhou YY, Li Y, Jiang WQ, et al. MAPK/JNK signalling: a potential autophagy regulation pathway. Biosci Rep, 2015, 35(3). pii: e00199.
- [10] Heras-Sandoval D, Pérez-Rojas JM, Hernández-Damián J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration. Cell Signal, 2014, 26(12): 2694-2701.
- [11] Zhou J, Xu R, Du XZ, et al. Saxifragifolin D attenuates phagosome maturation arrest in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages via an AMPK and VPS34-dependent pathway. AMB Express, 2017, 7(1): 11.
- [12] 张扬武, 罗伟生, 郑景辉, 等. 大黄蒽醌化合物体外抗 SIV 的蛋白质组学研究. 中华中医药学刊, 2017, 35(11): 2842-2851.
- [13] Pan JH, Chen Y, Huang YH, et al. Antimycobacterial activity of fusaric acid from a mangrove endophyte and its metal complexes. Arch Pharm Res, 2011, 34(7): 1177-1181.
- [14] Zaman A. Docking studies and network analyses reveal capacity of compounds from *Kandelia rheedii* to strengthen cellular immunity by interacting with host proteins during tuberculosis infection. Bioinformation, 2012, 8(21): 1012-1020.
- [15] Wang W, Yang B, Cui Y, et al. Isoliquiritigenin attenuates spinal tuberculosis through inhibiting immune response in a New Zealand white rabbit model. Korean J Physiol Pharmacol, 2018, 22(4): 369-377.
- [16] 黄勇, 吴敏毓. 不同剂量黄芪组方的防己黄芪汤对正常小鼠免疫功能的影响. 中药药理与临床, 1997, 13(2): 8-12.
- [17] Xu HD, You CG, Zhang RL, et al. Effects of Astragalus polysaccharides and astragalosides on the phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* by macrophages. J Int Med Res, 2007, 35(1): 84-90.
- [18] Zhu N, Lv X, Wang Y, et al. Comparison of immunoregulatory effects of polysaccharides from three natural herbs and cellular uptake in dendritic cells. Int J Biol Macromol, 2016, 93(Pt A): 940-951.
- [19] 赖宇. 黄芪多糖调控卡介苗免疫活性的实验研究. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [20] 郑娜. 中药夏枯草抗结核活性成分研究. 内蒙古中医药,

- 2012, 31(14): 33.
- [21] 吕晓莉. 大蒜素抗结核的免疫学研究. 心理医生, 2016, 22(26): 51-53.
- [22] 何颖. 中药猫爪草对结核分枝杆菌作用机制的蛋白质组学研究. 重庆: 西南师范大学, 2005.
- [23] Huang F, Li W, Xu H, et al. Cordycepin kills *Mycobacterium tuberculosis* through hijacking the bacterial adenosine kinase. PLoS One, 2019, 14(6): e0218449.
- [24] Zhang Q, Jiang X, He W, et al. MCL Plays an Anti-Inflammatory Role in *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Immune Response by Inhibiting NF- κ B and NLRP3 Inflammasome Activation. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 2432904.
- [25] 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.
- [26] Wang L, Yang CL, Or TC, et al. Differential effects of *Radix Paeoniae Rubra* (Chishao) on cytokine and chemokine expression inducible by mycobacteria. Chin Med, 2011, 6(1): 14.
- [27] Fan X, Li N, Wang X, et al. Protective immune mechanisms of Yifei Tongluo, a Chinese herb formulation, in the treatment of mycobacterial infection. PLoS One, 2018, 13(9): e0203678.

(收稿日期:2019-11-11)

(本文编辑:郭萌)

《中国防痨杂志》第九届编辑委员会委员名单

名誉主编 王撷秀

主 编 肖和平

常务副主编 薛爱华

副 主 编 (按姓氏汉语拼音排序)

白丽琼 郭佑民 姜世闻 秦世炳 沙 巍 谭守勇 吴雪琼 徐 飏

编 辑 委 员 (按姓氏汉语拼音排序)

白丽琼 毕利军 查 舜 陈 亮 陈海峰 陈伟生 陈晓红 陈效友 成诗明 初乃惠 崔文玉
 党丽云 丁北川 丁卫民 丁卫忠 杜 娟 范 琳 范永德 范月玲 高 飞 高微微 戈宝学
 郭佑民 何宝明 何广学 何金戈 洪 峰 侯代伦 侯双翼 胡代玉 胡忠义 纪滨英 姜世闻
 金 锋 阙晓宏 邝浩斌 雷建平 李 琦 李传友 李发滨 李敬文 李仁忠 林淑芳 刘存旭
 刘二勇 刘飞鹰 刘剑君 刘锦程 刘玉琴 陆 宇 陆普选 路希维 马永成 牛建军 秦敬民
 秦世炳 沙 巍 邵世峰 申阿东 沈 鑫 谭守勇 田 明 万康林 王 巍 王国治 王海英
 王黎霞 王甦民 王卫华 王晓林 王晓萌 王秀华 王仲元 吴建林 吴雪琼 肖和平 谢本维
 谢兰品 谢汝明 邢 进 熊昌富 徐 飏 许卫国 薛爱华 姚 嵩 杨枢敏 杨应周 么鸿雁
 易 星 袁燕莉 张 慧 张 青 张 侠 张天华 张文宏 赵明伟 赵雁林 钟 球 周 林
 周 琳 朱 敏 竺丽梅

境外编委 何秋水 姚荣卫

通 信 编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

白大鹏 宝福凯 鲍志坚 操 敏 曾 谊 陈慧娟 陈 军 陈连勇 陈松华 陈 巍 迟晶宇
 邓云峰 董伟杰 董晓伟 杜昌廷 段慧萍 范 俊 方 勇 耿书军 贺建清 侯黎莉 胡春梅
 胡 明 胡 强 黄海荣 黄 钦 金 龙 景凤英 靖秋生 兰汀隆 李光明 李洪海 李俊娟
 李卫民 李雨泽 梁大斌 林明贵 刘建锋 刘健雄 刘 敏 刘 萍 刘 倩 罗 涛 吕平欣
 吕 岩 麻斌喜 马 骊 买尔旦·阿不来 毛 琛 蒙志好 庞学文 培尔顿·米吉提 裴 宁
 綦 辉 亓 晓 秦 超 秦莲花 邱丽华 沈兴华 施旭东 史 祥 宋其生 孙谨芳 孙 力
 孙 琳 孙照刚 谭云洪 田怀玉 童叶青 王 成 王传庆 王芙蓉 王 华 王建云 王莉娜
 王新航 王忠东 温文沛 吴蓓蓓 吴桂辉 吴晓明 吴智龙 伍小英 夏 强 夏惜惜 谢 彤
 谢晓霞 徐东芳 徐祖辉 薛 欣 杨高怡 杨景卉 叶贤伟 袁 薇 翟淑丽 张光辉 张 岚
 张 雷 赵亚群 郑瑞娟 周 杰 朱桂云 朱 辉