

· 临床研究 ·

## 纯中药治疗对难治性广泛耐药肺结核患者细胞免疫状态的改善作用研究

贝承丽<sup>1</sup>, 傅满姣<sup>1</sup>, 刘艳科<sup>1</sup>, 尹柯<sup>1</sup>, 杨励<sup>1</sup>, 张丽<sup>2</sup>, 刘忠达<sup>3</sup>,  
尹怡平<sup>4</sup>, 谢邦孺<sup>2</sup>, 张尊敬<sup>3</sup>, 黄华<sup>4</sup>, 谢和宾<sup>1</sup>, 张婷<sup>1</sup>

(1. 长沙市中心医院, 湖南长沙 410004; 2. 武汉市金银潭医院, 湖北武汉 430030;  
3. 丽水市中医院, 浙江丽水 323000; 4. 郴州市第二人民医院, 湖南郴州 423000)

**摘要:**【目的】研究益肺通络方纯中药治疗对难治性的人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性的广泛耐药肺结核(XDR-PTB)患者细胞免疫功能改善的影响。【方法】选择29例HIV阴性的无法组成有效抗结核化疗方案的XDR-PTB患者, 给予益肺通络方颗粒剂纯中药治疗12个月。观察不同临床特征[性别、年龄和体质指数(BMI)]患者的基础CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数以及治疗前后CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数变化情况, 比较不同治疗结局患者的细胞免疫功能好转率。【结果】(1)不同性别、年龄的难治性XDR-PTB患者的基础CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 而BMI $<18.5$  kg/m<sup>2</sup>的难治性XDR-PTB患者的基础CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数均低于BMI $\geq 18.5$  kg/m<sup>2</sup>患者, 其中以CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数降低更明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(2)经纯中药治疗12个月后, 患者的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数均较治疗前明显提高, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。(3)治疗结局: 29例患者中, CD4<sup>+</sup>淋巴细胞数增加者21例(占72.4%), CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数增加者20例(占69.0%), 免疫功能好转者(CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>淋巴细胞数均增加)17例(占58.6%); 痰菌阴转者8例(占27.6%), 肺部病灶好转者16例(占55.2%), 临床症状好转者25例(占86.2%), 综合治疗结局好转者6例(占20.7%)。(4)综合治疗结局好转患者的免疫功能好转率为100.0%(6/6), 明显高于综合治疗结局未好转患者的47.8%(11/23), 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 表明细胞免疫功能的改善与XDR-PTB患者的治疗结局呈正相关。【结论】益肺通络方纯中药治疗能有效改善难治性XDR-PTB患者的细胞免疫状态并有助于改善临床治疗结局, 为临床治疗难治性XDR-PTB提供了新方法和新思路。

**关键词:** 广泛耐药肺结核(XDR-PTB); 益肺通络方颗粒剂; 细胞免疫功能; CD4<sup>+</sup>淋巴细胞; CD8<sup>+</sup>淋巴细胞; 治疗结局

中图分类号: R259.21

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)06-1107-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.06.006

## Effect of Chinese Medicine Treatment on Improving Cellular Immune Status of Patients with Refractory Extensive-drug-resistant Tuberculosis

BEI Cheng-Li<sup>1</sup>, FU Man-Jiao<sup>1</sup>, LIU Yan-Ke<sup>1</sup>, YIN Ke<sup>1</sup>, YANG Li<sup>1</sup>,  
ZHANG Li<sup>2</sup>, LIU Zhong-Da<sup>3</sup>, YIN Yi-Ping<sup>4</sup>, XIE Bang-Ruan<sup>2</sup>,  
ZHANG Zun-Jing<sup>3</sup>, HUANG Hua<sup>4</sup>, XIE He-Bin<sup>1</sup>, ZHANG Ting<sup>1</sup>

(1. Changsha Central Hospital, Changsha 410004 Hunan, China; 2. Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan 430030 Hubei, China;  
3. Lishui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lishui 323000 Zhejiang, China; 4. Chenzhou  
Second People's Hospital, Chenzhou 423000 Hunan, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Chinese medicine *Yifei Tongluo* Granules on improving the cellular immunity of the patients with human immunodeficiency virus (HIV)-negative and refractory extensive-drug-resistant pulmonary tuberculosis (XDR-PTB). **Methods** Twenty-nine HIV-negative patients with refractory

收稿日期: 2020-07-20

作者简介: 贝承丽(1984-), 女, 硕士, 副主任医师; E-mail: 345480181@qq.com

通讯作者: 傅满姣(1969-), 女, 硕士, 主任医师; E-mail: 13548942647@163.com

基金项目: 国家“十二五”传染病科技重大专项(编号: 2013ZX10005004-002); 北京结核病诊疗技术创新联盟暨全国结核病临床试验中心科研项目(编号: 2017KYJJ008); 长沙市科技计划项目(编号: kq1907019)

XDR-PTB who could not accept an effective anti-tuberculosis chemotherapy were treated only with Chinese medicine *Yifei Tongluo* Granules for 12 months. The basal CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocyte counts, and the pre- and post-treatment CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocyte counts in the refractory XDR-PTB patients with various clinical features of gender, age and body mass index (BMI) were detected. And the improvement rate of cellular immune function in patients with different treatment outcomes was compared after treatment. **Results** (1) The difference of the number of basal CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocytes in refractory XDR-PTB patients with various gender and age was not statistically significant ( $P > 0.05$ ), but the basal CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocyte counts in the refractory XDR-PTB patients with BMI  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup> were lower than the patients with BMI  $\geq 18.5$  kg/m<sup>2</sup>, and the decrease of CD8<sup>+</sup> lymphocyte count was particularly obvious, the difference being statistically different ( $P < 0.05$ ). (2) After 12 months of Chinese medicine treatment, the number of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocytes was much increased in comparison with that before treatment, the difference being statistically significant ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). (3) Of the 29 cases, 21 cases (accounting for 72.4%) had the increased CD4<sup>+</sup> lymphocyte count, 20 cases (accounting for 69.0%) had the increased CD8<sup>+</sup> lymphocyte count, 17 cases (accounting for 58.6%) achieved the improvement of the cellular immune function, 8 cases (accounting for 27.6%) achieved the sputum negative conversion, 16 cases (accounting for 55.2%) achieved the relief of the lung foci, 25 cases (86.2%) achieved the relief of the clinical symptoms, and 6 cases (accounting for 20.7%) achieved the improvement of the comprehensive treatment outcomes. (4) The improvement rate of cellular immune function in patients with the improved comprehensive treatment outcomes arrived 100.0% (6/6), which was much higher than the patients the non-improved comprehensive treatment outcomes (47.8%, 11/23), and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), indicating that the improvement of cellular immune function was positively correlated with the treatment outcomes in refractory XDR-PTB patients. **Conclusion** The treatment of Chinese medicine can effectively improve the cellular immune status of patients with refractory XDR-PTB and is helpful for improving the outcomes of the clinical treatment. The results will provide new methods and new ideas for the clinical treatment of refractory XDR-PTB.

**Keywords:** extensive-drug-resistant tuberculosis; *Yifei Tongluo* Granules; cellular immune function; CD4<sup>+</sup> lymphocytes; CD8<sup>+</sup> lymphocytes; treatment outcomes

耐药结核病是对人类健康和生命构成巨大威胁的传染性疾病<sup>[1]</sup>, 其中广泛耐药肺结核(extensive-drug-resistant pulmonary tuberculosis, XDR-PTB)是最严重的一种类型。据统计, 目前其死亡率高达30%以上, 治愈率仅28%<sup>[1-3]</sup>。据有关研究<sup>[4]</sup>报道, 免疫功能低下是结核病发生耐药的重要因素之一, 而患者因抗结核化疗药物的不良反应多、疗程长、价格昂贵等因素而放弃治疗是耐药结核病治疗率低、治疗失败率高的主要原因。近年来的研究显示, 中医药在治疗耐药结核方面有一定的优势<sup>[5]</sup>, 其作用机制可能与中药的免疫调节功能有关<sup>[6-7]</sup>。本团队应用名老中医专家刘艳科经验方益肺通络方在临床上治疗耐药肺结核多年, 取得较好疗效<sup>[8-10]</sup>, 并已获国内发明专利<sup>[11]</sup>。

基于此, 本研究进一步观察益肺通络方颗粒剂纯中药治疗对难治性人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性XDR-PTB患者免疫功能的改善作用, 现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取我国4家负责收治结核病的三甲医院(长沙市中心医院、武汉市金银潭医院、丽水市中医院、郴州市第二人民医院)在2013年3月1日至2015年11月30日期间首次诊断为XDR-PTB的所有78例患者作为研究对象。其中49例为难治性XDR-PTB, 因无法耐受抗结核化疗药物不良反应、无法组成有效抗结核方案等因素而采用纯中药治疗, 患者均签署自愿放弃抗结核西药而

使用“益肺通络方”治疗的知情同意书。49例难治性XDR-PTB患者中,有29例患者在治疗前和治疗12个月后均遵医嘱进行了免疫功能检查,免疫功能检查依从性为59.18%(29/49),最终将这29例HIV阴性的难治性XDR-PTB患者纳入本研究。本研究获得长沙市中心医院医学伦理委员会的批准同意。

## 1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 XDR-PTB的诊断标准参照文献[12-13]:肺结核患者感染的结核杆菌,除异烟肼和利福平耐药外,在体外至少还同时对阿米卡星、卡那霉素、卷曲霉素中任一注射类药物,以及左氧氟沙星、氧氟沙星、莫西沙星中任何一种氟喹诺酮类药物耐药。

1.2.2 纳入标准 ①符合XDR-PTB诊断标准;②HIV阴性;③对抗结核化疗药物不良反应无法耐受、无法组成有效抗结核方案;④依从性好,在治疗前和治疗12个月后均能遵医嘱进行免疫功能检查;⑤愿意参加本研究并签署知情同意书的患者。

1.2.3 排除标准 ①不符合XDR-PTB诊断标准的患者;②HIV阳性的患者;③不愿意进行中药治疗的患者;④依从性差,未按规定在治疗前和治疗12个月后进行免疫功能检查的患者。

1.3 治疗方法 所有患者均给予益肺通络方颗粒剂纯中药治疗。用法:益肺通络方颗粒剂(主要成分有黄精、白及、太子参、百部、矮地茶、紫花地丁、大蓟、天冬、款冬花、鳖甲、丝瓜络等,由江阴天江药业有限公司生产),冲服,每次2包,每日2次。疗程为12个月。

## 1.4 临床结局的判定

1.4.1 痰菌阴转 纯中药治疗前和治疗后2、4、6、8、10、12个月末分别行痰涂片查找抗酸杆菌(采用液基夹层杯集菌法,萋尼氏抗酸染色)和痰结核分枝杆菌培养(MIGT960液体培养)。患者完成疗程后,连续2个月痰菌阴性(包括痰涂片及培养)且不再复阳为痰菌阴转<sup>[14]</sup>。

1.4.2 肺部病灶好转 纯中药治疗前和治疗12个月末行胸部CT检查。病变范围以肺部全部病灶相加后占肺野数计算。将治疗12个月末的胸部CT与治疗前比较,肺部病灶吸收1/2及以上定义为“明显吸收”;肺部病灶有吸收但不足1/2定义为

“吸收”;肺部病灶无改变定义为“不变”;肺部病灶增大或出现新病灶定义为“恶化”。以“明显吸收”和“吸收”为肺部病灶好转<sup>[14]</sup>。

1.4.3 临床症状好转 仔细观察、询问并记录治疗前和治疗12个月末的临床症状,具体包括咳嗽、咳痰、咯血、发热、午后潮热、盗汗、自汗、气促、胸痛、食欲不振、倦怠乏力、消瘦,按症状轻重分为4级,分别计0、2、4、6分,各症状计分相加则为中医症候积分<sup>[15]</sup>。痊愈:中医症候积分较治疗前减少>90%;显效:70%<中医症候积分较治疗前减少≤90%;有效:30%<中医症候积分较治疗前减少≤70%;无效:中医症候积分较治疗前减少<30%。临床症状好转=痊愈+显效+有效。

1.4.4 综合治疗结局好转 同时达到痰菌阴转、肺部病灶好转、临床症状好转的患者判断为综合治疗结局好转。

1.5 免疫功能检查 每例患者入组时及治疗满12个月后查外周血T淋巴细胞亚群CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞绝对值水平(正常参考值:CD4<sup>+</sup>细胞为450~1440个/ $\mu$ L,CD8<sup>+</sup>细胞为320~1250个/ $\mu$ L)。淋巴细胞亚群采用流式细胞仪进行检测,所有检测均严格按照试剂盒说明书和SOP文件操作,每次检测以配备的细胞质控品进行质量控制,以确保检测结果的准确性。分析不同临床特征[性别、年龄和体质指数(BMI)]的基础免疫功能情况及不同综合治疗结局(好转和未好转)患者的免疫功能好转情况。

1.6 统计方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据的统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验进行比较分析,不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用秩和检验进行比较分析;计数资料以例数和百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验(Fisher确切概率法)进行比较分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 29例难治性XDR-PTB患者的临床特征 纳入研究的29例患者中,男23例,女6例;年龄36~72岁,平均(53.24±10.29)岁;BMI最高20.78 kg/m<sup>2</sup>,最低17.99 kg/m<sup>2</sup>,平均19.60 kg/m<sup>2</sup>;

耐药情况：初始耐药1例，继发耐药28例；合并糖尿病3例，无合并其他风湿免疫性疾病等合并症的患者。

2.2 不同临床特征的难治性XDR-PTB患者基础免疫功能比较 表1和表2结果显示：不同性别、年龄的难治性XDR-PTB患者的基础CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数比较，差异均无统计学意义(P>0.05)；而BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>的难治性XDR-PTB患者的基础CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数均低于BMI≥18.5 kg/m<sup>2</sup>患者，其中以CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数降低较明显，差异有统计学意义(P<0.05)。

表1 不同临床特征的难治性XDR-PTB患者基础CD4<sup>+</sup>淋巴细胞数比较

Table 1 Comparison of basal CD4<sup>+</sup> lymphocyte count in refractory XDR-PTB patients with various clinical features [ $\bar{x} \pm s$  or  $M(P_{25}, P_{75})$ , 个·μL<sup>-1</sup>]

Table with 6 columns: Clinical features, Group, Case number, CD4+ lymphocyte count, t/Z value, P value. Rows include Gender (Male/Female), Age (≥60/<60), and BMI (<18.5/≥18.5 kg/m²).

表2 不同临床特征的难治性XDR-PTB患者基础CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数比较

Table 2 Comparison of basal CD8<sup>+</sup> lymphocyte count in refractory XDR-PTB patients with various clinical features [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 个·μL<sup>-1</sup>]

Table with 6 columns: Clinical features, Group, Case number, CD8+ lymphocyte count, Z value, P value. Rows include Gender (Male/Female), Age (≥60/<60), and BMI (<18.5/≥18.5 kg/m²).

①P<0.05, 与≥18.5 kg/m²组比较

2.3 29例难治性XDR-PTB患者纯中药治疗前后免疫功能比较 表3结果显示：治疗前，29例难治性XDR-PTB患者的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数均明显低于正常参考值；经纯中药治疗12个月后，患者的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数均较治疗前明显提高，差异均有统计学意义(P<0.05或P<0.01)。

表3 29例难治性XDR-PTB患者纯中药治疗前后免疫功能比较

Table 3 Comparison of cellular immune function in 29 cases of refractory XDR-PTB patients before and after Chinese medicine treatment

Table with 4 columns: Group, Case number, CD4+ lymphocyte count, CD8+ lymphocyte count. Includes pre-treatment and post-treatment data with statistical values.

①P<0.05, ②P<0.01, 与治疗前比较

2.4 29例难治性XDR-PTB患者的治疗结局 经纯中药治疗12个月后，29例患者中，CD4<sup>+</sup>淋巴细胞数增加者21例(占72.4%)，CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数增加者20例(占69.0%)，免疫功能好转者(CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>淋巴细胞数均增加)17例(占58.6%)；痰菌阴转者8例(占27.6%)，肺部病灶好转者16例(占55.2%)，临床症状好转25例(占86.2%)，综合治疗结局好转者6例(占20.7%)。

2.5 不同综合治疗结局的难治性XDR-PTB患者免疫功能好转率比较 表4结果显示：综合治疗结局好转患者的免疫功能好转率为100.0%(6/6)，明显高于综合治疗结局未好转患者的47.8%(11/23)，差异有统计学意义(P<0.05)，表明细胞免疫功能的改善与XDR-PTB患者的治疗结局呈正相关。

表4 不同综合治疗结局的难治性XDR-PTB患者免疫功能好转率比较

Table 4 Comparison of cellular immune function in refractory XDR-PTB patients with various comprehensive treatment outcomes [例(%)]

Table with 6 columns: Comprehensive treatment outcome, Total cases, Immune function improvement, Immune function no improvement, χ² value, P value. Compares improved vs non-improved outcomes.

①P<0.05, 与未好转者比较

### 3 讨论

结核分枝杆菌引起的保护性免疫应答主要依赖于细胞免疫<sup>[16-18]</sup>,在细胞介导免疫反应中起主要作用的是CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞<sup>[19-20]</sup>。研究证实,肺结核患者CD4<sup>+</sup>细胞和CD8<sup>+</sup>细胞较健康人下降<sup>[21-22]</sup>,尤其是经久不愈的耐药结核病患者<sup>[23-24]</sup>。本研究发现,广泛耐药肺结核(XDR-PTB)患者的CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞绝对值水平均较低,且与患者的体质量指数(BMI)呈正相关;无法组成有效抗结核化疗方案的难治性XDR-PTB患者经纯中药治疗12个月后,CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞数均有明显增加,临床上的综合治疗结局也达到20.7%的好转率,且细胞免疫功能的改善与XDR-PTB患者的治疗结局呈正相关,说明免疫调节是中医药治疗XDR-PTB患者的主要机制之一。

中医认为,阴虚是肺癆的基本病机<sup>[25]</sup>,而经久不愈的耐药结核的中医证型主要是气阴两虚夹瘀型<sup>[15]</sup>。本研究所使用益肺通络方正是主治气阴两虚夹瘀型的耐多药肺结核的经验方,方中黄精有润肺、补中益气作用<sup>[26-28]</sup>,白及有消肺生肌、收敛止血及补肺作用<sup>[29-30]</sup>,太子参有益气养阴作用,共为君药;百部有止咳杀虫、温润肺气作用<sup>[31-32]</sup>,矮地茶有化痰消肿、止咳平喘作用<sup>[33]</sup>,紫花地丁、大蓟有清热解毒、凉血止血作用,共为臣药;天冬、款冬花、鳖甲、丝瓜络等有润肺养阴、化痰止咳作用,共为佐使药;诸药合用,共奏益气养阴、杀虫化痰、清补肺脏、祛腐生新之功效。

国内外专家对XDR-PTB患者的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞绝对值水平的报道基本一致<sup>[34-35]</sup>。本研究发现,29例XDR-PTB患者的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞绝对值水平均明显低于正常参考值,且BMI越低的患者免疫功能越低下。这种正相关在多个研究<sup>[36-37]</sup>中也有报道,提示在免疫功能低下的结核病患者中,通过营养支持治疗以提高患者的免疫功能也是不可或缺的一个环节<sup>[38]</sup>。另外,还有研究<sup>[18,39]</sup>指出,男性、高龄等可能也是影响XDR-PTB患者免疫功能的相关因素。在本研究中,男性患者及60岁以上患者的CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>淋巴细胞绝对值确实比女性和60岁以下患者低,但差异无统计学意义,考虑可能与样本量太小有关。

本研究结果证实,应用纯中药益肺通络方或其加减方治疗的XDR-PTB患者能明显提高T淋巴

细胞亚群CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>绝对值水平( $P < 0.05$ ),这与既往的动物模型研究中发现“玉屏风散等中药方剂可通过升高小鼠的外周血CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞百分数来促进T细胞的增殖、分化及成熟,从而增强T细胞免疫功能”<sup>[40]</sup>的研究结论是类似的。同时,我们研究团队还发现:使用益肺通络方颗粒总提取物治疗免疫敲除小鼠可加速其免疫抑制的恢复<sup>[41]</sup>,此发现为益肺通络方在结核病等免疫缺陷疾病患者中的免疫调节治疗提供了初步的机理研究证据。因此,我们推断免疫调节是纯中药治疗难治性XDR-PTB患者的主要机制之一。这一推断也在之后的研究中得到证实:我们发现,随着患者机体细胞免疫状态的改善,T淋巴细胞亚群绝对值水平的明显上升,XDR-PTB患者的综合疗效明显提升( $P < 0.05$ ),提示患者细胞免疫状态的提升和改善有利于提高XDR-PTB患者的治疗成功率。

综上所述,通过中医药治疗能有效改善难治性XDR-PTB患者的细胞免疫状态并有助于提高痰菌阴转率及临床治疗效果,且本研究29例XDR-PTB患者在12个月的纯中药治疗期间无1例发生药物不良反应,为临床治疗难治性XDR-PTB患者提供了新方法和新思路。然而单纯采用CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞绝对值水平来评价患者的免疫功能仍有局限性,对于中药通过调节细胞免疫功能来治疗XDR-PTB的机制、影响因素、远期疗效及治疗疗程等,仍需进一步扩大样本量进行深入研究。

### 参考文献:

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2019: 3-15.
- [2] BEI C, FU M, ZHANG Y, et al. Mortality and associated factors of patients with extensive drug-resistant tuberculosis: an emerging public health crisis in China [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 261-267.
- [3] PIETERSEN E, IGNATIUS E, STREICHER E M, et al. Long-term out-comes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study [J]. Lancet, 2014, 383(9924): 1230-1239.
- [4] 赵娜,王继春.结核分枝杆菌耐药机制的研究进展[J].中国病原生物学杂志,2016,11(2):91-94.
- [5] 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[J].中华中医药杂志,2017(4):263-265.
- [6] 许涛,杨家兴,赵波,等.中医辅助治疗对耐多药肺结核患者细胞免疫状态及预后的改善作用[J].中国地方病防治杂志,2016,31(9):1004-1005.

- [7] 石中全. 黄芪注射液对耐药肺结核患者免疫功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 69-71.
- [8] 贝承丽, 傅满姣, 刘艳科, 等. 中药治疗广泛耐药肺结核多中心随机对照临床观察[J]. 中医杂志, 2017, 58(13): 1121-1125.
- [9] 封文军, 刘艳科, 何芳, 等. 益肺通络方联合西药化疗对耐药肺结核的多中心临床中期疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(9): 46-50.
- [10] 封文军, 刘艳科, 何芳, 等. 益肺通络方联合化疗方案治疗耐药肺结核近期疗效观察[J]. 新中医, 2012, 44(3): 28-31.
- [11] 刘艳科. 一种治疗耐药肺结核的复方中药: 中国, 201110093717.1[P]. 2012-04-25.
- [12] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2017: 1-10.
- [13] 中华医学会结核病学分会. 中国耐药药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749.
- [14] 唐神结, 高文. 临床结核病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 9-87.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 15-18.
- [16] 李丽. 结核病细胞免疫特征研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(6): 955-958.
- [17] 陈伟伟, 张冉冉, 曹雯, 等. 结核分枝杆菌免疫逃避机制研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 33(8): 730-733.
- [18] 朱春玲, 侯远沛, 尤莲, 等. 肺结核患者外周血免疫细胞水平与临床意义分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(7): 648-652.
- [19] BOOTY M G, CLÁUDIO NUNES-ALVES, CARPENTER S M, et al. Multiple inflammatory cytokines converge to regulate CD8<sup>+</sup> T cell expansion and function during tuberculosis[J]. J Immunol, 2016, 196(4): 1822-1831.
- [20] YANG J D, DANIEL M, RUJAPAK S, et al. Mycobacterium tuberculosis-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells differ in their capacity to recognize infected macrophages[J]. PLoS Pathogens, 2018, 14(5): e1007060.
- [21] 万引, 徐漫清, 张爱妹. 初治肺结核病人T淋巴细胞亚群的表达及与化学药物治疗的相关性[J]. 江西医药, 2015, 50(12): 1323-1325.
- [22] YAO S, HUANG D, CHEN C Y, et al. CD4<sup>+</sup> T cells contain early extrapulmonary tuberculosis (TB) dissemination and rapid TB progression and sustain multi-effector functions of CD8<sup>+</sup> T and CD3<sup>-</sup> lymphocytes: mechanisms of CD4<sup>+</sup> T cell immunity[J]. J Immunol, 2014, 192(5): 2120-2132.
- [23] 唐秀云, 李春红, 黄阳, 等. 多耐药肺结核患者外周血中CD4细胞、CD8细胞与血清腺苷脱氨酶相关性的研究[J]. 实用预防医学, 2015(10): 110-111.
- [24] 黄丽静, 陈焯彬, 韦永孜. 肺结核患者病情严重程度与免疫功能受损程度的相关性研究[J]. 海南医学, 2016, 27(9): 53-55.
- [25] 夏以琳, 张颖, 施红. 邵长荣肺科经验集[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 298-319.
- [26] 程金生, 林晓明. 黄精汤及制剂治疗肺结核和耐药性肺结核临床研究[J]. 中国当代医药, 2011, 18(18): 58-60.
- [27] 孙钧, 柴玲霞, 翟德忠, 等. 复方沙棘黄精颗粒联合抗痨西药治疗耐药肺结核25例[J]. 中医研究, 2015, 28(11): 8-10.
- [28] 梅敏, 王小路, 曾迎春, 等. 黄精对耐药肺结核皮质醇水平的影响初探[J]. 医药前沿, 2014, 3(7): 172-173.
- [29] 杨银锐. 白及药理作用研究进展[J]. 科技展望, 2016, 26(24): 312.
- [30] 郑迪. 白及止血抗痨散联合抗结核治疗浸润型肺结核临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(12): 39-41.
- [31] 李树清. 百部抗痨汤加减治疗难治性肺结核26例疗效观察[J]. 今日健康, 2015, 14(8): 26.
- [32] 刘菊秀, 李美月, 陈辉. 7种中药抗耐药结核分支杆菌的实验研究[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(26): 6.
- [33] 曾令阳, 王梓懿, 何翠薇. 矮地茶化学成分与药理作用研究进展[J]. 广西科学, 2019, 26(5): 484-489.
- [34] 周颖, 朱建民, 周志英, 等. 中医辅助治疗对耐药肺结核患者细胞免疫状态改善的影响[J]. 中国防痨杂志, 2016(1): 32-37.
- [35] MAHMOUD H A, SEINEF A M, ABDELAZIZ A H. Immunophenotypic characterisation of peripheral blood mononuclear cells in patients with MDR pulmonary tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2016, 48(Suppl 60): PA2695.
- [36] 王玉红, 王智慧, 李晓倩, 等. 初治、复治肺结核患者细胞免疫功能与营养状况比较[J]. 中国热带医学, 2019, 19(2): 36-39.
- [37] 晏海玲, 赵培利, 冷学艳. 基于营养支持为基础的综合护理干预对结核性胸腔积液患者血清营养学指标及免疫功能的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34(12): 2333-2336.
- [38] 盛莉, 康延海, 邢雪花. 肠内营养与肠外营养对胃肠道肿瘤患者术后化疗营养状况及细胞免疫功能的影响[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(8): 1234-1235.
- [39] 刘会, 张晓光, 黄新莉, 等. 不同年龄活动性肺结核患者T细胞亚群分析及动态变化[J]. 河北医科大学学报, 2016(8): 889-892.
- [40] 樊凯芳, 赵建平, 冯振宇. 玉屏风散配方颗粒汤剂与传统饮片汤剂对免疫抑制小鼠T细胞亚群影响的比较[J]. 中国中医急症, 2013, 4(4): 550-551.
- [41] WANG Y, QI Q, LI A, et al. Immuno-enhancement effects of Yifei Tongluo Granules on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Balb/c mice[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 72-82.

【责任编辑: 陈建宏】