

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.033

康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗对耐多药肺结核患者肺功能、炎症因子和 T 淋巴细胞亚群的影响 *

高 华 石海萍[△] 张权武 肖攀云 张喜平

(陕西省结核病防治院结核内科 陕西 西安 710100)

摘要 目的:探讨康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗对耐多药肺结核患者肺功能、炎症因子和 T 淋巴细胞亚群的影响。**方法:**选取 2015 年 1 月到 2017 年 2 月期间我院收治的耐多药肺结核患者 68 例,根据治疗方案将患者分为对照组(n=34,纤维支气管镜灌注联合化疗)和研究组(n=34,康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗),比较两组患者临床疗效以及肺功能、炎症因子和 T 淋巴细胞亚群变化,记录两组治疗期间不良反应发生情况。**结果:**研究组治疗 12 个月后、治疗 20 个月后病灶吸收率、痰菌转阴率、空洞闭合率均高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗 6 个月后第 1s 用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%)、每分钟最大通气量占预计值百分比(MVV%)、 γ -干扰素(IFN- γ)、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗 6 个月后白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、CD8⁺均较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患者总不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。**结论:**康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗治疗耐多药肺结核患者,疗效理想,能够有效改善患者肺功能和免疫功能,缓解炎症反应,安全性较好,具有一定的临床应用价值。

关键词:康复新液;纤维支气管镜灌注;化疗;耐多药肺结核;肺功能;炎症因子;T 淋巴细胞亚群

中图分类号:R521 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)21-4147-05

Effect of Kangfuxinye Oral Supplementary Fiberoptic Bronchoscopic Infusion Chemotherapy on Multidrug-resistant Pulmonary Tuberculosis*

GAO Hua, SHI Hai-ping[△], ZHANG Quan-wu, XIAO Pan-yun, ZHANG Xi-ping

(Department of Internal Medicine-Tuberculosis, Shaanxi Tuberculosis Prevention and Control Institute, Xi'an, Shaanxi, 710100, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Kangfuxinye oral supplementary fiberoptic bronchoscopic infusion chemotherapy on pulmonary function, inflammatory factors and T lymphocyte subsets in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. **Methods:** 68 patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis who were admitted to our hospital from January 2015 to February 2017 were selected, and they were divided into control group (n=34, fiberoptic bronchoscopic infusion combined with chemotherapy) and study group (n=34, Kangfuxinye supplementary fiberoptic bronchoscopic infusion combined with chemotherapy) according to the treatment plan. The clinical efficacy, pulmonary function, inflammatory factors and T lymphocyte subsets levels of the two groups were compared. The occurrence of adverse reactions during treatment was recorded. **Results:** The focus absorption rate, sputum negative conversion rate and cavity closure rate of the study group after 12 months of treatment and after 20 months of treatment were higher than those of the control group ($P<0.05$). After 6 months of treatment, the forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV1), forced vital capacity (FVC), maximum ventilatory volume (MVV), interferon- γ (IFN- γ), CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in both groups were higher than those before treatment, and those in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After 6 months of treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and CD8⁺ in both groups were lower than those before treatment, and those in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Kangfuxinye oral supplementary fiberoptic bronchoscopic infusion chemotherapy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients has satisfactory curative effect, it can effectively improve the pulmonary function, inflammatory reaction and immune function of patients, the safety is good, and it has a certain clinical application value.

Key words: Kangfuxinye; Fiberoptic bronchoscopic infusion; Chemotherapy; Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis; Pulmonary function; Inflammatory factors; T lymphocyte subsets

Chinese Library Classification(CLC): R521 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4147-05

* 基金项目:陕西省卫生健康委员会科研基金项目(2018D1446)

作者简介:高华(1973-),女,本科,主治医师,研究方向:肺结核,E-mail: GH15091836444@163.com

[△] 通讯作者:石海萍(1973-),女,本科,主任医师,研究方向:结核病,E-mail: 834844945@qq.com

(收稿日期:2020-04-07 接受日期:2020-04-28)

前言

结核病是指由结核分枝杆菌感染引起的一种慢性传染性疾病,可侵袭多个脏器,其中以肺结核最为常见^[1,2]。我国将肺结核列为乙类传染病,近年来随着抗菌药物的滥用及部分初治患者不规律用药的情况频发,导致耐多药肺结核患者数量逐渐增多,为肺结核防控带来更加严峻的挑战。耐多药结核病是指结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外实验证实对至少包括异烟肼、利福平之一的两种或两种以上药物产生耐药的结核病^[3,4]。由于其耐药的存在导致患者病情迁延不愈,已成为临床结核病的治疗难点。由于耐多药肺结核患者病史较长,肺内病变纤维组织增生,病灶局部血液循环不畅,支气管腔内蓄积大量分泌物以及坏死物,致使抗结核药物无法顺利到达病灶发挥药效^[5,6]。近年来,纤维支气管镜灌注逐渐应用于肺结核的治疗过程中,其可在直视下精准到达病灶并将药物直接注入病灶,提高药物局部浓度,有利于促进患者病情恢复^[7,8]。耐多药肺结核患者需要长期接受抗结核药物联合化疗,导致机体免疫功能下降,影响抗结核疗效。康复新液是美洲大蠊干燥虫体提取物,具有通利血脉、养阴生肌、抗炎消肿之效,还能提高机体细胞免疫功能,保护胃肠道粘膜,减少化疗药物胃肠道反应^[9]。既往临床研究证实^[10],康复新液可促进肺部病灶吸收,对结核患者病情有较好的缓解作用。有关康复新液能否增强纤维支气管镜灌注联合化疗治疗耐多药肺结核的疗效尚无研究报道,本文就此进行探索,以期临床治疗耐多药肺结核提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月到2017年2月期间我院收治的耐多药肺结核患者。纳入标准:(1)均符合《肺结核诊断和治疗指南》^[11]中有耐多药肺结核的相关诊断标准;(2)经胸部CT检查确定患者肺部存在结核病变,排除外损毁肺,经结核分枝杆菌罗氏培养检查确诊为耐多药肺结核,本方案中纳入病例40例对异烟肼、利福平耐药,28例对异烟肼、利福平、链霉素耐药;(3)均具备支气管镜治疗适应征;(4)患者及其家属知情同意且签署了知情同意书。排除标准:(1)合并其他部位结核者;(2)伴有急慢性感染者;(3)合并心肝肾、造血、骨髓、神经等系统功能不全者;(4)合并高血压、糖尿病、高血脂等基础疾病者;(5)合并自身免疫、恶性肿瘤者。共收集符合标准(见下)的患者75例,除7例失访患者(4例采用纤维支气管镜灌注联合化疗治疗,3例采用康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗),其余68例患者均完成随访。其中34例采用纤维支气管镜灌注联合化疗治疗的患者作为对照组,男19例,女15例,年龄18~60岁,平均 (38.49 ± 6.18) 岁;病程2~8年,平均 (4.06 ± 1.16) 年;病变肺叶:左肺12例,右肺13例,双肺9例;病变位置:上叶10例,下叶背段13例,上叶以及下叶背段11例。34例采用康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗的患者作为研究组,男21例,女13例,年龄21~58岁,平均 (39.56 ± 6.06) 岁;病程3~7年,平均 (4.24 ± 1.20) 年;病变肺叶:左肺10例,右肺11例,双肺13例;病变位置:上叶12例,下叶背段14例,上叶以及下叶背段8例。两组一般资料比较无差异($P > 0.05$),组间可比。本研究通

过了我院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

两组患者均选用根据2016版WHO耐药结核病治疗指南中推荐的强化期8个月、巩固期12个月共20个月的化疗方案:A组中选莫西沙星(Mfx),B组中选阿米卡星(Am),C组选两种:丙硫异烟胺(Pto)、环丝氨酸(Cs),D组选两种:吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E),组合成8Mfx-Am-Pto-Cs-Z-E/12Mfx-Pto-Cs-Z-E,剂量:莫西沙星(住院期间静脉滴注,出院后改为口服)0.4g/次,每日1次,阿米卡星(住院期间静脉滴注,出院后改为肌肉注射)0.4g/次,每日1次,丙硫异烟胺口服0.2g/次,每日3次,环丝氨酸口服0.25g/次,每日2次,乙胺丁醇口服0.75g/次,每日1次,吡嗪酰胺口服0.5g/次,每日3次。对照组在化疗的基础上增加纤维支气管镜灌注治疗,具体如下:根据胸部CT确定病灶位置,行常规纤维支气管镜检查,清除病灶部位坏死脱落组织及分泌物,将纤维支气管镜的镜头末端嵌入病灶位置所在的支气管段,引入导管,并将导管深入到达远端,维持患者体位使病灶位置处于身体最低水平位置,经由导管注射4%的碳酸氢钠3mL,以碱化病灶局部环境,注入阿米卡星0.2g,随后拔出导管,退出纤维支气管镜,患者体位维持30min,嘱患者屏息、少咳,避免肺内播散。1周1次,共灌注治疗2个月。研究组在对照组基础上联合康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司,国药准字Z51021834,规格:每瓶装10mL)治疗,口服,10mL/次,3次/d,共服用2个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 两组患者均住院2个月,出院后以定期回院复查的方式随访20个月。观察两组治疗6个月后、治疗12个月后、治疗20个月后的痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率情况。痰菌转阴判定标准:每2个月收集患者晨间痰与夜间痰标本,进行痰培养与痰涂片,痰涂片3次及痰培养检测为阴性,则认为是痰菌转阴;痰菌转阴率=痰菌转阴例数/总例数 $\times 100\%$ 。空洞缩小判定标准:根据胸部CT观察患者病灶吸收情况。治疗后空洞出现闭合(闭合);治疗后空洞直径缩小 $>50\%$ (缩小);治疗后空洞直径缩小 $<50\%$ (不变);治疗后空洞直径增大(增加);空洞闭合率=闭合率+缩小率。病灶吸收判定标准:根据胸部CT观察病灶面积缩小情况。治疗后病灶面积缩小 $>50\%$ (显著吸收);治疗后病灶面积缩小 $<50\%$ (吸收);治疗后病灶面积无明显改变(不变);治疗后病灶面积增加(恶化);病灶吸收率=显著吸收率+吸收率^[12]。

1.3.2 肺功能 于治疗前、治疗6个月采用美国SensorMedics公司生产的6200型肺功能仪检测患者肺功能指标,包括第1s用力呼气容积占预计值百分比(Forced Expiratory Volume in one second to forced vital capacity, FEV1%)、用力肺活量占预计值百分比(Forced vital capacity, FVC%)、每分钟最大通气量占预计值百分比(Maximum Ventilatory Volume, MVV%)。

1.3.3 炎症因子采集 于治疗前、治疗6个月后采集所有患者清晨空腹静脉血4mL,2800r/min,离心半径13cm,离心10min,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平,采用免疫透射比浊法检测血清中C反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平,严格按照试剂盒(武汉华美生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.3.4 T 淋巴细胞亚群检测 于治疗前、治疗 6 个月后抽取两组患者外周静脉血 4 mL, 采用美国 BD 公司生产的 FACSCalibur 流式细胞仪检测外周血 T 细胞亚群水平: CD4⁺、CD8⁺, 并计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.3.5 不良反应 记录两组治疗期间不良反应情况。包括恶心呕吐、肠胃不适、轻微肝功能损伤、皮炎等。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS25.0 软件进行分析。计数资料以率的形式表示, 行卡方检验。计量资料以均值±标准差的形式表示, 组间

比较进行成组 t 检验, 组内前后比较进行配对 t 检验。检验标准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

两组治疗 6 个月后痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率比较无明显差异 ($P>0.05$), 研究组治疗 12 个月后、治疗 20 个月后病灶吸收率、痰菌转阴率、空洞闭合率均高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 1。

表 1 两组患者疗效比较【例(%)】

Table 1 Comparison of curative effect between the two groups[n(%)]

Groups	n	Sputum negative rate			Focal absorption rate			Void closure rate		
		After 6 months of treatment	After 12 months of treatment	After 20 months of treatment	After 6 months of treatment	After 12 months of treatment	After 20 months of treatment	After 6 months of treatment	After 12 months of treatment	After 20 months of treatment
Control group	34	3(8.82)	5(14.71)	9(26.47)	4(11.76)	6(17.65)	9(26.47)	4(11.76)	8(23.53)	10(29.41)
Study group	34	7(20.59)	13(38.24)	17(50.00)	8(23.53)	14(41.18)	18(52.94)	7(20.59)	16(47.06)	18(52.94)
χ^2		1.846	4.836	3.985	2.000	4.195	4.976	0.976	4.121	3.886
P		0.171	0.028	0.046	0.157	0.015	0.026	0.323	0.042	0.049

2.2 两组患者肺功能指标比较

两组治疗前 FVC、FEV₁、MVV 比较无明显差异 ($P>0.05$),

两组患者治疗 6 个月后 FVC、FEV₁、MVV 均较治疗前升高, 且研究组高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 2。

表 2 两组患者肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of lung function indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	FEV ₁ (%)		FVC(%)		MVV(%)	
	Before treatment	After 6 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment
Control group (n=34)	64.39±7.23	71.24±8.42*	73.88±5.78	80.34±6.54*	51.28±5.95	57.54±4.32*
Study group(n=34)	65.11±8.18	79.53±7.33*	74.24±4.65	89.38±5.23*	51.35±5.73	63.56±5.01*
t	0.385	4.330	0.283	6.295	0.049	5.306
P	0.701	0.000	0.778	0.000	0.961	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组患者炎症因子指标比较

两组治疗前 IFN- γ 、IL-6、CRP 比较无明显差异 ($P>0.05$), 两组治疗 6 个月后 IL-6、CRP 均较治疗前降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$), IFN- γ 较治疗前升高, 且研究组高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 3。

2.4 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较

两组患者治疗前 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较无统计学差异 ($P>0.05$), 两组患者治疗 6 个月后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前升高, 且研究组高于对照组 ($P<0.05$), CD8⁺ 较治疗前降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$), 详见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

对照组治疗期间出现 16 例不良反应, 分别为恶心呕吐 2 例、肠胃不适 8 例、轻微肝功能损伤 5 例、皮炎 1 例, 不良反应发生率为 47.06%(16/34); 研究组治疗期间出现 9 例不良反应,

分别为恶心呕吐 3 例、肠胃不适 3 例、轻微肝功能损伤 2 例、皮炎 1 例, 不良反应发生率为 26.47%(9/34)。两组患者经过对症治疗不良反应均缓解, 未对治疗产生较大影响。两组患者总不良反应发生率比较无明显差异 ($\chi^2=3.100, P=0.078$)。

3 讨论

结核病是我国发病率最高的传染性疾病, 据统计, 我国结核病患者在全球结核病患者中所占的比例已达到 10%^[13]。近年来, 全球结核病患病率与死亡率呈逐年上升趋势, 而结核菌耐药或耐多药的增加是其上升的主要原因之一。耐多药肺结核患者多数病程较长, 肺组织破坏严重, 肺内纤维组织增生广泛, 易形成慢性纤维空洞^[14, 15]。随着病情进展, 肺内病灶出现局部血液循环不良现象, 引起该处组织缺血、缺氧, 严重影响抗结核药物在病灶部位的有效渗透, 导致局部抗结核药物血浓度较低。结核分

表 3 两组患者炎症因子指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory factors between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	IFN- γ (ng/L)		IL-6(ng/L)		CRP(ng/L)	
	Before treatment	After 6 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment
Control group (n=34)	16.36 $\pm$ 2.26	29.52 $\pm$ 4.42*	67.16 $\pm$ 10.15	31.53 $\pm$ 4.54*	30.29 $\pm$ 4.18	14.46 $\pm$ 2.26*
Study group(n=34)	16.64 $\pm$ 2.87	38.83 $\pm$ 3.31*	66.93 $\pm$ 9.36	18.13 $\pm$ 3.27*	30.34 $\pm$ 5.73	8.03 $\pm$ 1.71*
t	0.447	9.831	0.097	13.965	0.041	13.230
P	0.656	0.000	0.923	0.000	0.967	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

表 4 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	After 6 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment
Control group (n=34)	32.90 $\pm$ 3.02	37.62 $\pm$ 4.90*	31.76 $\pm$ 4.39	29.61 $\pm$ 3.42*	1.04 $\pm$ 0.43	1.27 $\pm$ 0.51*
Study group(n=34)	33.16 $\pm$ 3.30	42.66 $\pm$ 4.54*	31.69 $\pm$ 6.72	26.19 $\pm$ 3.94*	1.05 $\pm$ 0.39	1.63 $\pm$ 0.57*
t	0.339	4.399	0.051	3.822	0.100	2.745
P	0.736	0.000	0.959	0.000	0.921	0.008

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

枝杆菌入侵患者肺部后,可分泌大量炎症细胞、纤维蛋白以及渗液等,刺激患者免疫防御系统,使患者机体免疫功能失调,同时还可趋化中性粒细胞、巨噬细胞在病灶部位处聚集,引发炎症级联反应^[16,17]。此外,肺结核病灶周围肺组织破坏严重,纤维组织增生,慢性纤维空洞长期不闭合,均可加重肺组织损伤^[18,19]。因此,如何尽可能改善耐多药肺结核患者的肺功能、免疫功能,减少机体炎性反应,对于改善患者预后有积极的临床意义。

本次研究结果显示,研究组治疗 12 个月、20 个月后痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率均高于对照组,可见康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗治疗耐多药肺结核,疗效确切,纤维支气管镜灌注可直接到达患者病灶部位,有效清除病灶区域及支气管腔的分泌物,引流出动壁中的坏死组织,有利于空洞净化以及周围新生肉芽组织修复。相关药物(如抗结核药物、康复新液)可通过支气管镜直接渗入空洞及病灶组织,提高局部药物浓度^[20-22]。

中医认为肺结核属“肺癆”范畴,主要由正气虚弱、感染瘵虫所致,而康复新液是一种美洲大蠊干燥虫体提取物,含有多种促生长因子、氨基酸、多元醇及肽类活性物质等,具有抗炎消肿、养阴生肌及调节免疫等诸多功效,有效促进痰菌转阴、病灶吸收,加速空洞闭合^[23]。由于耐多药肺结核患者气道扭曲狭窄,肺活量受限,通气功能下降,致使其肺功能显著低于正常群体,本研究中研究组治疗后肺功能较对照组明显改善,其可能机制为康复新液可促进细胞增殖以及新肉芽组织增长,促进新生血管形成,加速病损组织修复,降低肺组织细胞的损伤,改善肺功能。

T 淋巴细胞亚群是反映患者细胞免疫功能最直接的指标,

肺结核患者的 T 淋巴细胞亚群通常表现为 CD4⁺/CD8⁺ 降低, CD8⁺ 升高。本研究结果中研究组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,而 CD8⁺ 低于对照组,可见上述联合治疗可有效改善机体免疫功能。现代药理研究表明^[24],康复新液可激活 T 细胞免疫和体液免疫系统,释放趋化因子、巨噬细胞凝集因子等淋巴因子,同时还可激活 B 淋巴细胞,以提高吞噬、杀伤体内结核杆菌的效果。杨雯等人^[25]动物实验结果亦显示,康复新液可显著增强免疫低下小鼠的非特异性免疫、细胞免疫和体液免疫功能。

结核病的发生、发展、转归与炎症反应关系密切,IL-6、CRP 是炎症标志物,结核杆菌感染时可刺激单核细胞,促进其分泌 IL-6、CRP 等炎性因子,IFN- γ 是重要的抗炎因子,可激活并增强巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌^[26-28]。本研究中研究组上述炎性因子改善效果均优于对照组,这可能是由于康复新液具有调节抗炎因子和促炎因子之间的平衡作用,有效抑制炎症反应^[29]。既往陆允敏等学者^[30]研究结果证实,康复新液可能是通过抑制 AP-1、IL-4、NF- κ B 等炎性递质的表达来达到全身及局部的抗炎目的。

由于恶心呕吐、肠胃不适、皮炎是抗结核药物引起的最常见的不良反应,同时耐多药肺结核治疗周期长,治疗药物多,患者易出现肝损害,本研究中两组患者总不良反应发生率比较无明显差别,可见在标准化疗方案上联合康复新液辅助纤维支气管镜灌注,安全性较好,但总体而言,联合治疗的患者其不良反应相对较少,可能是由于康复新液可发挥较好的胃肠道保护功能所致。

综上所述,康复新液辅助纤维支气管镜灌注联合化疗治疗耐多药肺结核患者,可有效改善患者的免疫功能、肺功能,减轻

机体炎性反应,临床疗效显著,且不会明显增加不良反应。

参考文献(References)

- [1] Kim DS, Bae JM. Notified Incidence of Tuberculosis in Foreign-born Individuals in Jeju Province, Republic of Korea[J]. J Prev Med Public Health, 2019, 52(1): 66-70
- [2] Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020 [J]. Am J Transplant, 2020, 20(4): 1196-1206
- [3] Padmapriyadarsini C, Shri Vijay Bala Yogendra S, Joseph B, et al. Multidrug resistant tuberculosis during pregnancy[J]. Indian J Tuberc, 2017, 64(1): 63-64
- [4] Farmer PE. Better and safer treatment for multidrug-resistant tuberculosis[J]. Lancet, 2018, 392(10150): 798-800
- [5] Nyang'wa BT, Berry C, Fielding K, et al. Multidrug-resistant tuberculosis[J]. Lancet, 2019, 394(10195): 298-299
- [6] Dorjee K, Sadutshang TD, Rana RS, et al. High prevalence of rifampin-resistant tuberculosis in mountainous districts of India [J]. Indian J Tuberc, 2020, 67(1): 59-64
- [7] Salhotra VS, Sachdeva KS, Kshirsagar N, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline under conditional access program for treatment of drug-resistant tuberculosis in India: An interim analysis[J]. Indian J Tuberc, 2020, 67(1): 29-37
- [8] Edwards BD, Edwards J, Cooper R, et al. Incidence, treatment, and outcomes of isoniazid mono-resistant Mycobacterium tuberculosis infections in Alberta, Canada from 2007-2017 [J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229691
- [9] 张兰, 周勤. 康复新液和浓替硝唑液交替冲洗治疗瘘管型慢性根尖周炎疗效观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(6): 43-45
- [10] 王姬, 谢固雅, 冯马龙. 康复新液联合标准化疗方案治疗空洞型肺结核并发咯血 93 例[J]. 医药导报, 2018, 37(4): 429-433
- [11] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74
- [12] 武士青, 方秦, 李秀秀, 等. 中国莫西沙星治疗耐药肺结核疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(3): 354-360
- [13] 逢宇, 赵雁林. 大力加强耐药结核病诊断和治疗[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(10): 793-795
- [14] Ou X, Li Q, Su D, et al. A pilot study: VereMTB detection kit for rapid detection of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis in clinical sputum samples[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0228312
- [15] Lange C, Dheda K, Chesov D, et al. Challenging the management of drug-resistant tuberculosis-Authors' reply [J]. Lancet, 2020, 395(10226): 783-784
- [16] Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(10): 893-902
- [17] Soares VM, Almeida IN, Figueredo LJA, et al. Factors associated with tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis in patients treated at a tertiary referral hospital in the state of Minas Gerais, Brazil[J]. J Bras Pneumol, 2020, 46(2): e20180386
- [18] Hargreaves S, Lönnroth K, Nellums LB, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(3): 141-146
- [19] Park S, Jo KW, Shim TS. Treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis according to pyrazinamide susceptibility[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2020, 24(2): 233-239
- [20] Ma X, Sun J, Ye W, et al. Pro-apoptotic effects of Kangfuxin on human stomach cancer cells and its underlying mechanism [J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 931-939
- [21] Li HB, Chen MY, Qiu ZW, et al. Efficacy and safety of Kangfuxin liquid combined with aminosalicic acid for the treatment of ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(21): e10807
- [22] Merker M, Nikolaevskaya E, Kohl TA, et al. Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing Clades, Ukraine, 2015[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(3): 481-490
- [23] 任慧惠, 李小平. 中医辅助治疗对耐多药肺结核患者细胞免疫状态的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(27): 3021-3024
- [24] 林海玲, 李国坚, 吴继周, 等. 磷酸铝凝胶、康复新液对溶血卵磷脂相关反流性食管炎模型大鼠食管组织学和 IL-8、PGE2 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 573-577
- [25] 杨雯, 王陆陆, 向虹宇, 等. 康复新液对小鼠的免疫调节作用 [J]. 华西药理学杂志, 2011, 26(6): 543-546
- [26] Shuaib YA, Khalil EAG, Wieler LH, et al. Mycobacterium tuberculosis Complex Lineage 3 as Causative Agent of Pulmonary Tuberculosis, Eastern Sudan1[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(3): 427-436
- [27] Katala BZ, Mbelele PM, Lema NA, et al. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis isolates and clinical outcomes of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Tanzania [J]. BMC Genomics, 2020, 21(1): 174
- [28] Perdigão J, Gomes P, Miranda A, et al. Using genomics to understand the origin and dispersion of multidrug and extensively drug resistant tuberculosis in Portugal[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2600
- [29] 郭宁, 冯莹, 胡志伟, 等. 康复新液联合胸腺五肽局部应用对口腔溃疡的疗效及对血清 TNF- α 、IL-6、SOD、SIgA、IgG 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(3): 545-548, 596
- [30] 陆允敏, 金湧, 陈维雄, 等. 康复新液治疗小鼠实验性结肠炎的研究[J]. 中国临床医学, 2011, 18(4): 446-449