

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.019

结核丸联合含环丝氨酸化疗方案对耐多药肺结核患者肺功能和外周血 Th1/Th17 细胞免疫反应的影响 *

雷丽萍¹ 裴 异¹ 杨晓云¹ 朱亭亭² 胡羽萌^{1Δ}

(1 南华大学附属长沙中心医院结核科 湖南 长沙 410000; 2 南华大学附属南华医院中医科 湖南 衡阳 421002)

摘要 目的:探讨结核丸联合含环丝氨酸化疗方案对耐多药肺结核(MDR-TB)患者肺功能和外周血辅助性 T 细胞(Th)1/Th17 细胞免疫反应的影响。**方法:**将我院于 2018 年 5 月~2020 年 3 月期间收治的 98 例 MDR-TB 患者根据信封抽签法分为对照组(49 例,含环丝氨酸化疗方案治疗)和观察组(49 例,结核丸联合含环丝氨酸化疗方案治疗)。对比两组痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率、肺功能指标、外周血 Th1/Th17 细胞免疫反应相关指标和不良反应发生率。**结果:**观察组的病灶吸收率、痰菌阴转率、空洞闭合率均高于对照组,不良反应总发生率显著低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后最大呼气流量(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)高于对照组同期($P<0.05$)。观察组治疗后 Th1、 γ -干扰素(IFN- γ)高于对照组同期,Th17、白细胞介素(IL)-17 低于对照组同期($P<0.05$)。**结论:**含环丝氨酸化疗方案联合结核丸治疗 MDR-TB,可有效改善患者的肺功能,调节外周血 Th1/Th17 细胞免疫反应。

关键词:结核丸;含环丝氨酸化疗方案;耐多药肺结核;肺功能;外周血 Th1/Th17;细胞免疫反应

中图分类号:R521.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)13-2499-05

Effects of Tuberculosis Pills Combined with Cycloserine Containing Chemotherapy on Lung Function and Th1/Th17 Cells Immune Responses of Peripheral Blood in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis*

LEI Li-ping¹, PEI Yi¹, YANG Xiao-yun¹, ZHU Ting-ting², HU Yu-meng^{1Δ}

(1 Department of Tuberculosis, Changsha Central Hospital Affiliated to Nanhua University, Changsha, Hunan, 410000, China;

2 Department of Traditional Chinese Medicine, Nanhua Hospital Affiliated to Nanhua University, Hengyang, Hunan, 421002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of tuberculosis pills combined with cycloserine containing chemotherapy on lung function and peripheral blood T helper cells (Th)1/Th17 cells immune responses of peripheral blood in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). **Methods:** 98 MDR-TB patients who were admitted to our hospital from May 2018 to March 2020 were divided into control group (49 cases, cycloserine-containing chemotherapy regimen) and observation group (49 cases, tuberculosis pill combined with cycloserine-containing chemotherapy regimen) according to envelope lottery method. Sputum negative conversion rate, lesion absorption rate, cavity closure rate, lung function index, peripheral blood Th1/Th17 cell immune response related index and incidence of adverse reactions were compared in the two groups. **Results:** The lesion absorption rate, sputum negative conversion rate and cavity closure rate in the observation group were higher than those in the control group, and the total incidence of adverse reactions was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). After treatment, the maximum expiratory flow (PEF), forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) in the observation group were higher than those in the control group at the same period ($P<0.05$). After treatment, Th1 and γ -interferon (IFN- γ) in the observation group were higher than those in the control group at the same period, and Th17 and interleukin (IL)-17 were lower than those in the control group at the same period ($P<0.05$). **Conclusion:** Cycloserine-containing chemotherapy combined with tuberculosis pill in the treatment of MDR-TB, which can effectively improve the lung function of patients, and regulate the immune response of peripheral blood Th1/Th17 cells.

Key words: Tuberculosis pill; Cycloserine-containing chemotherapy regimen; Multi-drug resistant pulmonary tuberculosis; Lung function; Peripheral blood Th1/Th17; Cell immune response

Chinese Library Classification(CLC): R521.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2499-05

* 基金项目:湖南省卫生健康委员会科研计划项目(20201439)

作者简介:雷丽萍(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗结核病,E-mail: LV1181196941@163.com

Δ 通讯作者:胡羽萌(1986-),男,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗结核病,E-mail: 380385009@qq.com

(收稿日期:2023-02-06 接受日期:2023-02-27)

前言

耐多药肺结核(MDR-TB)是指至少同时对异烟肼和利福平耐药的一种肺部慢性炎症性疾病,具有病死率高、治愈率低等特点,严重威胁患者的生命安全^[1]。含环丝氨酸化疗方案是基于环丝氨酸作为口服抗结核药物的治疗方案,该方案抗结核效果较好^[2]。但由于MDR-TB患者反复化疗后,体质变差,免疫功能下降,对肝、肾功能损害明显,胃肠反应和不良反应较大^[3]。因此,寻找有效且副作用少的治疗方案一直是临床关注重点。结核丸为治疗肺结核和骨结核的纯中药制剂,具有滋阴降火补肾止咳的功效,既往常用于阴虚火旺引起的潮热盗汗咳嗽、咳痰、胸胁闷痛、肺结核、骨结核等^[4,5]。本研究对部分MDR-TB患者予以含环丝氨酸化疗方案联合结核丸治疗,疗效较好,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据信封抽签法将我院2018年5月~2020年3月期间收治的98例MDR-TB患者分为对照组(49例,含环丝氨酸化疗方案治疗)和观察组(49例,结核丸联合含环丝氨酸化疗方案治疗)。研究方案经我院伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合相关标准^[6],经结核分枝杆菌涂片检测确诊,且痰结核菌培养证实对异烟肼和利福平耐药;(2)患者对本研究全部知情,签署同意书;(3)对本次研究用药无过敏、禁忌症者;(4)患者治疗依从性良好。排除标准:(1)自身免疫系统、内分泌系统病变者;(2)机体其他器官组织严重病变者;(3)合并有糖尿病、高血压者;(4)肝肾功能障碍者;(5)恶性肿瘤者;(6)妊娠或哺乳期妇女。对照组男性31例,女性18例,体质量指数范围21~29 kg/m²,平均(24.82±0.91)kg/m²;病程8~25月,平均(16.94±2.37)月;病变部位:左侧16例,右侧19例,双侧14例;年龄28~69岁,平均(43.56±4.27)岁。观察组男性29例,女性20例,体质量指数范围22~29 kg/m²,平均(25.06±0.83)kg/m²;病程10~26月,平均(17.48±2.62)月;病变部位:左侧15例,右侧21例,双侧13例;年龄29~67岁,平均(44.09±3.91)岁。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组采用含环丝氨酸化疗方案治疗,具体为阿米卡星(Am)-吡嗪酰胺(Z)-左氧氟沙星(Lfx)-环丝氨酸(Cs)-丙硫异烟胺(Pto)/18Z-Lfx-Cs-Pto,总疗程18个月(强化期6个月,巩固期12个月)。硫酸阿米卡星注射液[批准文号:国药准字H33021749,规格:2 mL:0.2 g(20万单位),生产单位:浙江天瑞

药业有限公司],0.4 g/次,1次/d,肌注,疗程为6个月;吡嗪酰胺片(批准文号:国药准字H51022127,规格:0.5 g,生产单位:杭州民生药业股份有限公司)顿服,成人常用量,与其他抗结核药联合,1.5 g/次,1次/d;注射用盐酸左氧氟沙星(批准文号:国药准字H20000367,规格:0.1 g,生产单位:山西威奇达光明制药有限公司)静脉滴注,成人每日0.4 g,分2次静滴,每次0.2 g;丙硫异烟胺片[批准文号:国药准字H14022093,规格:0.1 g,生产单位:山西省太原晋阳制药厂(有限公司)],口服,0.5 g/次,3次/d;环丝氨酸胶囊(批准文号:国药准字H20130063,规格:0.25 g,生产单位:浙江海正药业股份有限公司)1粒/次,2次/d,口服。观察组:在对照组基础上,给予结核丸(甘肃扶正药业科技股份有限公司,国药准字Z62020637,规格:9克/丸)治疗,口服,20丸/次,2次/d,两组均连续治疗18个月。

1.3 观察指标

(1)治疗6个月、12个月、18个月通过胸部X线评价病灶吸收、空洞闭合情况。于上述三时间点进行痰菌涂片,连续三次涂片结果提示阴性视为痰菌阴转,计算痰菌阴转率,痰菌阴转率=痰菌阴转例数/总例数^[6]。(2)治疗前、治疗18个月后(治疗后)使用肺功能检测仪(北京麦邦光电仪器有限公司,型号规格:MSA-99)对两组患者肺功能:第1秒用力呼气容积(FEV1)、最大呼气流量(PEF)、用力肺活量(FVC),均在专业医护人员指导下进行3次检测,取平均值。(3)治疗前后均采集两组空腹静脉血5 mL,离心(3800 r/min,离心时间10 min,离心半径8 cm)后提取血清进行分装,置-40℃冰箱备用。采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的BriCyte E6流式细胞仪测定辅助性T细胞(Th)1、Th17,选择单个核细胞后加荧光抗体避光孵育,PBS冲洗,加入破膜剂,避光孵育5 min开始检测。由北京索莱宝科技有限公司提供荧光抗体;采用酶联免疫吸附法检测Th1细胞因子 γ -干扰素(IFN- γ)、Th17细胞因子白细胞介素(IL)-17水平,试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司。(4)统计两组用药安全性情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS22.0进行数据处理,肺功能指标等计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,行检验;不良反应发生率等计数资料用n(%)描述,行 χ^2 检验。检验标准: $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率对比

观察组的病灶吸收率(91.84%)、痰菌阴转率(81.63%)、空洞闭合率(83.67%)均高于对照组(73.47%)、(59.18%)、(61.22%)($P<0.05$)。见表1。

表1 两组痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率对比[例(%)]

Table 1 Comparison of sputum negative conversion rate, lesion absorption rate and cavity closure rate between the two groups[n(%)]

Groups	Sputum negative conversion rate	Lesion absorption rate	Cavity closure rate
Control group(n=49)	29(59.18)	36(73.47)	30(61.22)
Observation group(n=49)	40(81.63)	45(91.84)	41(83.67)
χ^2	5.926	5.765	6.186
P	0.015	0.016	0.013

2.2 两组肺功能指标对比

两组治疗前 FVC、PEF、FEV₁ 组间对比, 差异无统计学意

义($P>0.05$)。两组治疗后 FVC、PEF、FEV₁ 升高($P<0.05$)。观察

组治疗后 FVC、PEF、FEV₁ 高于对照组同期($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组肺功能指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of lung function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	FVC(L)	PEF(L/s)	FEV ₁ (L)
Control group(n=49)	Before treatment	1.29± 0.21	3.53± 0.48	1.02± 0.23
	After treatment	1.57± 0.24	5.28± 0.54	1.39± 0.27
t		-6.146	-16.955	-7.302
P		0.000	0.000	0.000
Observation group(n=49)	Before treatment	1.32± 0.26	3.48± 0.37	1.04± 0.18
	After treatment	1.86± 0.28 ^a	7.17± 0.62 ^a	1.64± 0.23 ^a
t		-9.893	-35.775	-14.381
P		0.000	0.000	0.000

Note: Comparison with the control group after treatment, ^a $P<0.05$.

2.3 两组外周血 Th1/Th17 细胞免疫反应相关指标对比

两组治疗前 Th1、IFN- γ 、Th17、IL-17 组间对比, 差异无统

下降($P<0.05$)。观察组治疗后 IL-17、Th17 低于对照组同期,

IFN- γ 、Th1 高于对照组同期($P<0.05$)。见表 3。

计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 Th1、IFN- γ 升高, Th17、IL-17

表 3 两组外周血 Th1/Th17 细胞免疫反应相关指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of peripheral blood Th1/Th17 cell immune response related index between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	Th1(%)	IFN- γ ($\mu\text{g/L}$)	Th17(%)	IL-17(pg/mL)
Control group(n=49)	Before treatment	4.38± 0.44	19.35± 3.26	3.47± 0.25	7.31± 0.46
	After treatment	6.17± 0.36	24.54± 4.31	2.51± 0.28	5.27± 0.39
t		-22.040	-6.723	17.903	23.679
P		0.000	0.000	0.000	0.000
Observation group(n=49)	Before treatment	4.42± 0.38	18.96± 4.19	3.42± 0.32	7.26± 0.53
	After treatment	8.29± 0.42 ^a	30.49± 3.97 ^a	1.84± 0.26 ^a	3.82± 0.35 ^a
t		-47.829	-13.933	26.824	37.913
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Comparison with the control group after treatment, ^a $P<0.05$.

2.4 两组不良反应发生率对比

观察组与对照组不良反应发生率分别为 16.32%、34.69%,

观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生率对比 [例(%)]

Table 4 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Gastrointestinal reaction	Liver function damage	Central nervous response	Renal function damage	Total incidence rate
Control group(n=49)	6(12.25)	5(10.20)	3(6.12)	3(6.12)	17(34.69)
Observation group(n=49)	3(6.12)	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	8(16.32)
χ^2					4.350
P					0.037

3 讨论

结核病是世界范围内主要的传染性疾病之一, 以往的资料显示^[7]: 全球每年新发病例 800~1000 万, 总共约有 1-3 的人群

感染结核菌。抗结核药物可在一定程度上控制结核病的泛滥, 由于部分临床不合理的用药, 导致了 MDR-TB 的出现, MDR-TB 治疗难度大, 且疗程比较长, 给临床带来了较大的挑战^[8]。含环丝氨酸化疗方案常用于结核病的治疗, 其抗结核机制

主要体现在以下几点:(1)其可抑制结核杆菌的细胞壁合成,干扰结核菌的早期合成过程^[9];(2)对结核杆菌有较强抑菌作用,对革兰阳性和阴性菌均有抑制作用^[10];(3)耐药率较低,与其它抗结核药无交叉耐药;(4)组织穿透力较强,分布广泛^[11]。MDR-TB作为一种需长期用药疾病,西药毒副作用会降低机体的免疫功能,一定程度上降低了治疗效果。肺结核在中医学著作中被称为“癆病、癆症”等,多属于肺阴虚或阴虚火旺,而元气大伤,精血两耗,所致阴阳两虚^[12]。结核丸方中含有白及、百部、龟甲、熟地黄、牡蛎、鳖甲、北沙参、黄芪、阿胶、熟大黄、川贝母、地黄、蜂蜡等中药,有滋阴养血、清热润肺、化痰止咳,故主要用于肺癆之证,亦可用于骨结核^[13]。

本次研究结果显示,结核丸联合含环丝氨酸化疗方案可有效提高MDR-TB患者的痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率。既往的研究证实结核丸有明显的抗结核分枝杆菌活性,结合含环丝氨酸化疗方案发挥协同增效作用,在西药杀灭病菌前提下,中药配合益气润肺、滋阴活血,可达到固本的效果^[14]。同时研究还发现,结核丸联合含环丝氨酸化疗方案可更好的改善MDR-TB患者的肺功能。这可能与结核丸中的川贝具有润肺化痰功效;北沙参、地黄及百合具有良好的滋阴补肺功效;阿胶、白及具有润肺止咳功效有关^[15]。以往的研究证实^[16],MDR-TB患者在接受治疗时,除用药不规律可导致耐药程度加重进而使得疗效差和不充分治疗外,机体免疫应答能力低下也会造成疗效较差。因此,免疫调节治疗也已经成为MDR-TB患者的主要治疗方法之一。T细胞可分为Th1和Th17,其中Th1可以产生IFN- γ ,IFN- γ 主要刺激体液免疫并促进B细胞增殖过程,在结核病保护性免疫中发挥着关键作用^[17,18]。而Th17细胞可以产生IL-17,IL-17可促进中性粒细胞的分化与转移,参与着结核分枝杆菌二次应答与清除过程^[19,20]。既往的研究证实:MDR-TB的发生与Th细胞亚群失衡关系密切,在MDR-TB患者体内Th17细胞及相应细胞因子升高,Th1细胞及相应细胞因子降低^[21,22]。本次研究结果显示,含环丝氨酸化疗方案和结核丸联合治疗可有效调节MDR-TB患者的外周血Th1/Th17细胞免疫反应。药理研究证实:百部的有效成分生物碱通过松弛支气管平滑肌、抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化等机制发挥抗菌消炎的作用,加快结核菌的消除,帮助机体恢复免疫力^[23]。黄芪可有效提升患者机体抵抗能力^[24]。熟地黄多糖、黄酮类、三萜类能够增强小鼠的免疫功能^[25]。北沙参具有补气的功效,可有效加强患者机体抵抗力^[26]。牡蛎在降低毛细血管通透性、提高体液免疫力方面具有显著疗效^[27]。可见,中医药对MDR-TB的治疗作用与抑制结核杆菌繁殖,提高机体免疫力,增强正气有关。本次研究结果显示,观察组的不良反应总发生率低于对照组,环丝氨酸主要的不良反应是头痛、行为异常、眩晕、嗜睡、烦躁不安等中枢神经反应^[28,29],不良反应发生率下降的原因可能主要与结核丸的肝肾保护作用、免疫调节作用相关^[30]。提示该治疗方案在掌握适应症和严密监测下使用较为安全。

综上所述,含环丝氨酸化疗方案和结核丸联合治疗MDR-TB,可有效改善患者的肺功能和外周血Th1/Th17细胞免疫反应,促进患者病情好转,同时还可降低不良反应发生率,疗效可靠。

参考文献(References)

- [1] Butov D, Myasoedov V, Gumeniuk M, et al. Treatment effectiveness and outcome in patients with a relapse and newly diagnosed multidrug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. Med Glas (Zenica), 2020, 17(2): 356-362
- [2] Yu X, Zeng X, Shi W, et al. Validation of Cycloserine Efficacy in Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Beijing, China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3): e01824-17
- [3] Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 383-394
- [4] 张琦. 结核丸联合西药治疗耐多药肺结核的疗效观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(4): 434-435
- [5] 刁琳鉴. 结核丸(劳克)治疗骨结核所致疼痛疗效评价[J]. 中国中医药科技, 2014, 14(z1): 83-83, 84
- [6] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 7-11
- [7] 陈文明, 周庆荣, 王晓萌, 等. 空间流行病学与分子流行病学结合分析在结核病研究中的应用进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(12): 1683-1686
- [8] Hoffmann J, Chedid C, Ocheretina O, et al. Drug-resistant TB prevalence study in 5 health institutions in Haiti [J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0248707
- [9] 王敬, 荆玮, 陈维, 等. 含环丝氨酸方案治疗耐多药肺结核患者发生不良反应的临床分析[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(8): 810-814
- [10] 王升, 张耀之, 余梅, 等. 环丝氨酸联合莫西沙星治疗耐多药肺结核的疗效及对免疫功能和生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3044-3048
- [11] 马西乾. 耐多药肺结核患者使用环丝氨酸的不良反应观察及处理[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(2): 156-158
- [12] 王钰, 付际游, 张少言, 等. 耐多药肺结核患者中医证素与临床特征的初步研究[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(2): 115-120
- [13] 闫壁松, 高原. 常规抗结核化疗方案联合中成药结核丸治疗肺结核的Meta分析[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(4): 533-537
- [14] 邢小明, 许优, 李积安. 结核丸联合环丝氨酸治疗耐药性肺结核效果及对患者炎症因子水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1180-1183
- [15] 何琼, 高晓东, 李晓琴, 等. 结核丸联合抗结核药物治疗反复难治性结核病的临床疗效观察[J]. 西部中医药, 2021, 34(6): 110-114
- [16] Rumende CM. Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis[J]. Acta Med Indones, 2018, 50(1): 1-2
- [17] Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers [J]. Mediators Inflamm, 2015, 24(5): 854507
- [18] Nikitina IY, Panteleev AV, Kosmiadi GA, et al. Th1, Th17, and Th1Th17 Lymphocytes during Tuberculosis: Th1 Lymphocytes Predominate and Appear as Low-Differentiated CXCR3CCR6 Cells in the Blood and Highly Differentiated CXCR3CCR6 Cells in the Lungs[J]. J Immunol, 2018, 200(6): 2090-2103
- [19] Park HS, Choi S, Back YW, et al. Mycobacterium tuberculosis RpfE-Induced Prostaglandin E2 in Dendritic Cells Induces Th1/Th17 Cell Differentiation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7535

- [11] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification [J]. J Periodontol, 2018, 89(Suppl 1): S1-S8
- [12] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2型糖尿病基层诊疗指南 (实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9): 810-818
- [13] Qin H, Li G, Xu X, et al. The role of oral microbiome in periodontitis under diabetes mellitus[J]. J Oral Microbiol, 2022, 14(1): 2078031
- [14] 朱顺云, 谢如钢, 张文, 等. 老年牙周病与糖尿病的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(7): 1323-1324, 1328
- [15] 邓秋艳, 车英林. 2型糖尿病伴慢性牙周炎患者 Th 细胞及其细胞因子水平的变化[J]. 广东医学, 2018, 39(24): 3673-3676
- [16] Samuel RO, Ervolino E, de Azevedo Queiroz FO, et al. Th1/Th2/Th17/Treg balance in apical periodontitis of normoglycemic and diabetic rats[J]. J Endod, 2019, 45(8): 1009-1015
- [17] Tang B, Yan C, Shen X, et al. The bidirectional biological interplay between microbiome and viruses in periodontitis and type-2 diabetes mellitus[J]. Front Immunol, 2022, 13(9): 885029
- [18] Jin S, Chen H, Li Y, et al. Maresin 1 improves the Treg/Th17 imbalance in rheumatoid arthritis through miR-21 [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(11): 1644-1652
- [19] Smigielska-Czepiel K, van den Berg A, Jellema P, et al. Dual role of miR-21 in CD4⁺T-cells: activation-induced miR-21 supports survival of memory T-cells and regulates CCR7 expression in naive T-cells[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76217
- [20] Sun J, Liu R, He X, et al. MicroRNA-21 regulates diametrically opposed biological functions of regulatory T cells[J]. Front Immunol, 2021, 12(11): 766757
- [21] Sun J, Wu M, Wang L, et al. miRNA-21, which disrupts metabolic reprogramming to facilitate CD4⁺T cell polarization toward the Th2 phenotype, accelerates arsenite-induced hepatic fibrosis [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 46(248): 114321
- [22] 曹颖, 陈化禹. miR-34a 在肿瘤中的作用机制研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(11): 1047-1051
- [23] Taheri F, Ebrahimi SO, Shareef S, et al. Regulatory and immunomodulatory role of miR-34a in T cell immunity [J]. Life Sci, 2020, 48(262): 118209
- [24] Ping W, Senyan H, Li G, et al. Increased lactate in gastric cancer tumor-infiltrating lymphocytes is related to impaired T cell function due to miR-34a deregulated lactate dehydrogenase A [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(2): 828-836
- [25] Dang Q, Yang F, Lei H, et al. Inhibition of microRNA-34a ameliorates murine collagen-induced arthritis [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1633-1639
- [26] Xie M, Wang J, Gong W, et al. NF- κ B-driven miR-34a impairs Treg/Th17 balance via targeting Foxp3 [J]. J Autoimmun, 2019, 32(102): 96-113

(上接第 2502 页)

- [20] Shanmugasundaram U, Bucsan AN, Ganatra SR, et al. Pulmonary Mycobacterium tuberculosis control associates with CXCR3- and CCR6-expressing antigen-specific Th1 and Th17 cell recruitment[J]. JCI Insight, 2020, 5(14): e137858
- [21] 叶静, 吴琦, 杜钟珍, 等. 耐多药结核患者外周血 Th1、Th2、Th17 细胞及其细胞因子水平变化[J]. 山东医药, 2019, 59(26): 76-78
- [22] 谢明, 邓葵珍, 谭晴心, 等. 外周血血清 sTREM-1、Treg/Th17、miR-99b 与耐多药结核病相关性及其联合预测疗效的 ROC 分析[J]. 现代医学, 2021, 49(10): 1176-1182
- [23] 束沛, 郑忻, 席瑞, 等. 百部治疗结核病的网络药理学分子机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 107-113
- [24] 张瑞华, 张静文, 刘玲, 等. 黄芪及其有效组分药理作用与临床应用现状[J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 1138-1141, 1146
- [25] 管斯琪, 陈培丰, 祝雨田, 等. 熟地黄多糖对阿霉素致小鼠骨髓抑制及免疫功能损伤的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(3): 312-315
- [26] 王晓琴, 苏柯萌. 北沙参化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2020, 22(3): 466-474
- [27] 赵思远, 吴楠, 孙佳明, 等. 近 10 年牡蛎化学成分及药理研究[J]. 吉林中医药, 2014, 34(8): 821-824
- [28] Gao W, Yang N, Mei X, et al. Influence of anti-tuberculosis drugs plus cycloserine on sputum negative conversion rate, adverse reactions and inflammatory factors in multi-drug resistant tuberculosis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(8): 9332-9339
- [29] Intini E, Kishore G, Richeldi L, et al. Neuropsychiatric reactions induced by cycloserine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: what an Indian female patient tells us[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(12): e230993
- [30] 史敏双, 翁春霞, 项辉, 等. 莫西沙星联合结核丸治疗耐多药肺结核的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(36): 5092-5094