· 临床研究 ·

含左氧氟沙星化疗方案联合氯法齐明治疗耐药肺结核的效果及对血清 sTim-3、RBP-4 水平的影响

程茹[1]，　张素霞[1]，　余史丹[2]

1. 上海应用技术大学化学与环境工程学院，上海 201418；

2. 中国人民解放军联勤保障部队第 906 医院，浙江 宁波 315300

摘要：目的　研究含左氧氟沙星(3HRZELfx5HRLfx)化疗方案联合氯法齐明治疗耐药性肺结核的效果及对免疫平衡、血清可溶性 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(sTim-3)、视黄醇结合蛋白-4(RBP-4)水平的影响。**方法**　2017 年 6 月至 2018 年 6 月在第 906 医院进行治疗的 124 例耐药性肺结核患者被随机分为对照组和观察组，每组 62 例。对照组给予 3HRZELfx5HRLfx 化疗，观察组在同样化疗基础上联合氯法齐明，治疗 8 个月。比较两组患者治疗 3、8 个月时的痰菌转阴率、病灶吸收率、临床疗效。分别于治疗前、治疗 8 个月时测定辅助性 T 细胞(Th)1、Th2 及 IFN-γ、IL-4、sTim-3、RBP-4 水平；关注治疗期间的不良反应。**结果**　治疗前，两组患者的一般资料和各项指标差异无统计学意义($P>0.05$)；观察组治疗 3、8 个月的痰菌转阴率、病灶吸收率均显著高于对照组($P<0.05$，$P<0.01$)。治疗 8 个月评价，观察组和对照组的临床总有效率分别为 96.77%、79.03%，差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗8 个月时，观察组 Th1 和 Th1/Th2 显著高于对照组，Th2 显著低于对照组($P<0.05$，$P<0.01$)；INF-γ 显著高于对照组，IL-4 显著低于对照组($P<0.05$，$P<0.01$)；sTim-3 显著低于对照组，RBP-4 显著高于对照组($P<0.01$)。两组胃肠道反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)，观察组皮肤颜色改变发生率显著高于对照组($P<0.01$)，但停药后患者皮肤颜色改变均恢复。**结论**　3HRZELfx5HRLfx 化疗方案联合氯法齐明能够提高耐药性肺结核的临床疗效，改善 Th1/Th2 及相应细胞因子的平衡，下调 sTim-3 而减轻免疫抑制，上调 RBP-4 而改善免疫功能。

关键词：氯法齐明；辅助性 T 细胞；免疫平衡；可溶性 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3；视黄醇结合蛋白-4

中图分类号：R521　**文献标识码：**B　**文章编号：**1674－8182(2021)07－0921－06

Levofloxacin-containing chemotherapy regimen combined with clofazimin in the treatment of drug-resistance pulmonary tuberculosis and its effect on serum sTim-3 and RBP-4 levels

CHENG Ru*, ZHANG Su-xia, YU Shi-dan

** College of Chemistry and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China*

Corresponding author: ZHANG Su-xia, E-mail: zhengi416@163.com; YU Shi-dan, E-mail: 387908755@qq.com

Abstract: Objective　To analyze the effect of levofloxacin-containing chemotherapy regimen (3HRZELfx5HRLfx) combined with clofazimine in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis and its influence on immune balance, soluble T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 (sTim-3) and retinol-binding protein 4 (RBP-4). **Methods**　A total of 124 patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis who received treatment at 906th Hospital from June 2017 to June 2018 were randomly divided into control group and observation group ($n=62$, each). 3HRZELfx5HRLfx was given in control group, and clofazimine was added based on 3HRZELfx5HRLfx chemotherapy in observation group for 8 months. The bacteriological sputum conversion rate, lesion absorption rate and clinical efficacy were compared at 3 months and 8 months of treatment between two groups. T helper cell (Th) 1, Th2, interferon (IFN)-γ, interleukin-4 (IL-4), sTim-3 and RBP-4 were detected before treatment and 8 months after treatment. The adverse reactions were observed during the treatment. **Results**　Before treatment, there were no significant differences in general information and indicators between two groups ($P>0.05$). At 3 months and 8 months of treatment, the bacteriological sputum conversion rate and lesion absorption rate in

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.07.013

通信作者：张素霞，E-mail：zhengi416@163.com；余史丹，E-mail：387908755@qq.com

observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$, $P<0.01$). At 8 months of treatment, the total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (96.77% *vs* 79.03%, $P<0.01$). Compared with control group, Th1 and Th1/Th2 significantly increased, Th2 decreased, the levels of INF-γ and RBP-4 increased, and the levels of IL-4 and sTim-3 decreased significantly in observation group ($P<0.05$, $P<0.01$). There was no significant difference in the incidence of gastrointestinal reactions between two groups ($P>0.05$). The incidence of skin color change in observation group was significantly higher than that in control group ($P<0.01$), and changes in the skin returned to normal after drug withdrawal in patients. **Conclusion**　3HRZELfx5HRLfx chemotherapy combined with clofazimine can improve the clinical efficacy of drug-resistant pulmonary tuberculosis and have advantages in improving the balance of Th1/Th2 and corresponding cytokines, down-regulating sTim-3 to reduce immunosuppression, up-regulating RBP-4 to improve immune function.

Keywords: Clofazimine; Helper T cells; Immune balance; Soluble T-cell immunoglobulin and mucin domain 3; Retin-binding protein-4

肺结核是由肺结核杆菌感染引起的传染性疾病，随着疫苗的普及我国肺结核防治工作的不断努力，肺结核的患病率和死亡率均显著下降。但是据 WHO 2014 年的疫情调查，发现我国新发病例为 88.9 万，发病率仍然居高不下，仅次于印度[1]。特别是随着抗生素的广泛应用，近年来耐药性肺结核的比例明显升高，耐药性肺结核患者多是由于环境因素或用药不当导致其对 1 种及以上抗结核药物产生耐药性，耐药性肺结核患者主要产生于涂片复阳患者，需要进行再治疗。

含左氧氟沙星化疗方案（3HRZELfx5HRLfx）被认为对复阳患者具有较好的临床效果，但耐药性肺结核的治疗仍然是临床难题。氯法齐明在体内外均有良好的抑制肺结核杆菌作用[2]，近年来，研究表明其能提高耐药性肺结核患者的转阴率[3]，而且几乎不与其他抗结核药物产生拮抗性，有望成为提高耐药性肺结核疗效的药物。

肺结核的发病机制非常复杂，普遍认为免疫功能和机体的营养状态是影响肺结核复发和耐药性的重要原因。可溶性 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3（soluble T cell Ig and mucin domain 3, sTim-3）能够通过与其对应的配体结合，介导 T 细胞亚群的免疫调控，参与肺结核的发病过程[4]。肺结核属于消耗性疾病，大多数研究已经证实肺结核患者普遍伴有营养不良，营养不良会影响机体的免疫功能，视黄醇结合蛋白-4（retin binding protein-4, RBP-4）与营养不良及肺部细胞分化均有密切关系[5]。本研究拟通过 3HRZELfx5HRLfx 化疗方案联合氯法齐明治疗耐药性肺结核，探究其临床效果及对血清 sTim-3、RBP-4 水平的影响，以期为耐药性肺结核的临床治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2017 年 6 月至 2018 年 6 月在第 906 医院进行治疗的 124 例耐药性肺结核患者，根据随机数字表法分为对照组和观察组，每组 62 例。两组的性别、年龄、BMI、病程等一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。本研究经过医院伦理委员会批准。

表 1　两组一般资料比较　（$\bar{x}\pm s$）

分组	例数	男/女（例）	年龄（岁）	BMI	病程（年）
对照组	62	36/26	54.79 ± 2.18	21.36 ± 1.78	1.13 ± 0.45
观察组	62	32/30	55.36 ± 1.94	20.83 ± 1.92	1.22 ± 0.58
χ^2/t 值		0.521	1.538	1.594	0.965
P 值		0.470	0.127	0.114	0.336

1.2　纳入与排除标准　纳入标准：（1）所有患者临床症状符合肺结核诊断标准[6]；（2）经 X 片诊断为肺结核；（3）痰液涂片检测结果为结核杆菌阳性；（4）经药敏性实验检测，至少对 1 种或 1 种以上抗结核药物具有耐药性；（5）接受过一次以上的一线治疗方案治疗；（6）就诊前至少有 6 个月以上的抗结核治疗史；（7）已获得患者知情同意。排除标准：（1）心脏功能障碍、严重肝肾功能障碍患者；（2）对本研究药物过敏患者；（3）合并艾滋病、红斑狼疮等免疫系统疾病的患者；（4）患有恶性肿瘤的患者；（5）合并甲状腺机能亢进症、糖尿病等消耗性疾病的患者；（6）妊娠期、哺乳期妇女以及精神疾病患者。

1.3　方法　对照组采用 3HRZELfx5HRLfx 方案，其中各个字母分别代表以下药物，H：异烟肼，Z：吡嗪酰胺，R：利福平，E：乙胺丁醇，Lfx：左氧氟沙星。具体如下：异烟肼片（山西云鹏，国药准字 H34021587）0.3 g/d，利福平胶囊（广东华南，国药准字 H44020771）0.5 g/d，吡嗪酰胺片（成都锦华药业，国

药准字 H51020877)1.5 g/d,盐酸乙胺丁醇片(沈阳红旗制药,国药准字 H21022349)0.75 g/d,左氧氟沙星(浙江医药,国药准字 H10970045)0.4 g/d,连续治疗 8 个月。观察组在对照组的基础上口服氯法齐明软胶囊(山西立业制药,国药准字 H32021093),初始剂量为 0.1 g/d,并密切观察患者的不良反应,如出现不耐受情况,减低剂量至 0.05 g/d。

1.4　检测指标

1.4.1　痰菌转阴率和病灶吸收率　从治疗开始,每月定期门诊随访,复查肝功能、血常规、尿常规等,并进行痰液涂片、结核杆菌培养,并于 3 个月开始进行 X 线片或 CT 复查。比较两组治疗 3、8 个月时的痰液肺结核杆菌转阴率和影像病灶吸收率,转阴率 = 阴性例数/总例数 ×100%,当患者的影像病灶吸收 ≥1/2 判定为吸收,计算病灶吸收率,吸收率 = 病灶吸收例数/总例数 ×100%。

1.4.2　临床疗效　于治疗 8 个月时根据痰菌检测结果、X 线或 CT 影像来判定临床疗效[7]。痊愈:临床症状完全消失,痰液培养结果为阴性,影像可见空洞闭合,并保持 3 个月以上;显效:临床症状基本消失,痰液培养结果为阴性,病灶吸收、空洞缩小 ≥1/2;有效:临床症状有所好转,痰液培养为阴性,持续时间不足 3 个月,病灶吸收、空洞缩小 <1/2;无效:痰液培养阳性,临床症状、空洞以及病灶吸收均无明显变化甚至加重。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效)/总例数 ×100%。

1.4.3　免疫细胞测定　分别于治疗前、治疗 8 个月疗程结束时清晨空腹采集两组患者外周静脉血 5 ml,取 2 份,其中一份加入肝素钠抗凝,使用贝克曼库尔 EPICS® ALTRA™ 流式细胞仪检测辅助性 T 淋巴细胞(Th)1、Th2 细胞的比例:37 ℃、5% CO_2 培养箱孵育 4 ~ 6 h,加入 10 μl CD4-PC7 和 CD3-PC5,室温避光孵育 15 min,加入 3 ml 缓冲液,混匀,离心,留下层沉淀,加入 100 μl 破膜剂,加入 10 μl 异硫氰酸荧光素标记的干扰素-γ(IFN-γ-FITC)荧光抗体、藻红蛋白标记的白细胞介素-4(IL-4-PE)单克隆抗体,室温避光孵育 15 min,缓冲液重悬后上机检测,获得只分泌 IFN-γ、IL-4 的 $CD4^+$ 细胞,分别代表 Th1 细胞、Th2 细胞。

1.4.4　血清 sTim-3、RBP-4、IFN-γ、IL-4 检测　另一份静脉血 3 000 r/min 离心 10 min 取上清,使用 ELISA 法检测血清 IFN-γ、IL-4、sTim-3、RBP-4 水平,所有操作严格按照说明书进行,试剂盒购自南京建成。

1.4.5　不良反应　治疗前后对患者的血、尿、便进行常规检测,治疗期间定期复查患者的肝肾功能、常规生化指标,观察记录皮肤颜色改变以及胃肠道等不良反应。

1.5　统计学方法　采用 SPSS 20.0 软件分析。计数资料以例(%)形式表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,比较采用成组 t 检验和配对 t 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　痰菌转阴率和病灶吸收率　观察组治疗 3 个月和 8 个月时的痰菌转阴率和病灶吸收率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$)。见表 2。

2.2　临床疗效　表 3 示两组疗效有统计学差异($Z=2.234$,$P=0.001$)。观察组总有效率为 96.77%,显著高于对照组的 79.03%($\chi^2=9.177$,$P=0.002$)。

2.3　T 细胞及细胞因子比较　治疗前,两组的 Th1 和 Th2 的百分比以及 Th1/Th2 差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 8 个月时,观察组 Th1 显著高于对照组,Th2 显著低于对照组,Th1/Th2 显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$)。见表 4。治疗前两组血清 INF-γ、IL-4 差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 8 个月时,观察组 INF-γ 显著高于对照组,IL-4 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 5。

2.4　血清 sTim-3、RBP-4 水平　治疗前,两组血清 sTim-3、RBP-4 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 8 个月时,观察组 sTim-3 显著低于对照组,RBP-4 显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 6。

表 2　痰菌转阴率和病灶吸收率比较　[$n=62$,例(%)]

组别	痰菌转阴率		病灶吸收率	
	治疗 3 个月	治疗 8 个月	治疗 3 个月	治疗 8 个月
观察组	36(58.06)	54(87.10)	33(53.22)	51(82.26)
对照组	22(35.48)	40(64.52)	20(32.26)	35(56.45)
χ^2 值	6.349	8.618	5.569	9.714
P 值	0.012	0.003	0.018	0.002

表 3　临床疗效比较　($n=62$,例)

组别	痊愈	显效	有效	无效
观察组	28	19	13	2
对照组	14	20	15	13
Z 值		3.234		
P 值		0.001		

表 4　两组治疗前后 T 细胞百分比比较　($n = 62, \bar{x} \pm s$)

组别	Th1(%)		t 值	P 值	Th2(%)		t 值	P 值	Th1/Th2		t 值	P 值
	治疗前	治疗 8 个月			治疗前	治疗 8 个月			治疗前	治疗 8 个月		
观察组	5.37 ± 1.12	7.29 ± 1.38	8.506	< 0.001	4.63 ± 1.22	2.31 ± 0.54	13.692	< 0.001	1.28 ± 0.44	2.93 ± 0.84	13.701	< 0.001
对照组	5.68 ± 1.24	6.74 ± 1.06	5.116	< 0.001	4.27 ± 1.15	3.16 ± 0.87	6.061	< 0.001	1.35 ± 0.58	2.07 ± 0.69	6.290	< 0.001
t 值	1.461	2.489			1.691	6.536			0.757	6.229		
P 值	0.147	0.014			0.093	< 0.001			0.451	< 0.001		

表 5　两组治疗前后血清 INF-γ 和 IL-4 水平比较　($n = 62, \bar{x} \pm s$)

组别	INF-γ (pg/ml)		t 值	P 值	IL-4 (pg/ml)		t 值	P 值
	治疗前	治疗 8 个月			治疗前	治疗 8 个月		
观察组	16.37 ± 3.86	35.26 ± 5.53	22.055	< 0.001	26.29 ± 6.18	17.65 ± 3.59	9.519	< 0.001
对照组	17.52 ± 4.14	28.94 ± 6.76	11.344	< 0.001	24.85 ± 5.27	21.28 ± 3.02	4.628	< 0.001
t 值	1.600	5.698			1.396	6.093		
P 值	0.112	< 0.001			0.165	< 0.001		

表 6　两组患者治疗前后血清 sTim-3、RBP-4 水平比较　($n = 62, \bar{x} \pm s$)

组别	sTim-3 (ng/ml)		t 值	P 值	RBP-4 (ng/ml)		t 值	P 值
	治疗前	治疗 6 个月			治疗前	治疗 6 个月		
观察组	15.16 ± 3.38	7.49 ± 2.35	14.671	< 0.001	5.91 ± 1.43	8.86 ± 1.72	10.385	< 0.001
对照组	14.07 ± 3.61	10.12 ± 2.48	7.101	< 0.001	6.32 ± 1.32	7.54 ± 1.26	5.264	< 0.001
t 值	1.736	6.061			1.659	4.875		
P 值	0.085	0.001			0.100	< 0.001		

2.5　不良反应比较　治疗期间,主要的不良反应为胃肠道反应和皮肤颜色改变,其中观察组 7 例(11.29%)发生胃肠道反应,40 例(55.55%)发生皮肤色素沉着,在治疗疗程结束停药后恢复;对照组发生 9 例(14.51%)胃肠道反应,未发生皮肤颜色改变现象;两组均未发现显著肝肾功能损害,两组胃肠道反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.287$, $P = 0.592$),但观察组皮肤颜色改变发生率显著高于对照组($\chi^2 = 59.049$, $P < 0.01$)。

3　讨　论

肺结核是全球重大公共卫生问题,我国是个肺结核高负担国家,特别是伴随着人口流动性增加、不合理抗生素的使用以及不规律服药等多种原因,耐药性肺结核的发病率逐渐升高[8],给国家带来了沉重的医疗负担。耐药肺结核病程长,治疗难度大,常规的标准化疗方案通常疗效不够理想,寻找能提高临床有效率的配伍治疗方案仍是临床的重点难点。肺结核是由肺结核分枝杆菌感染引起的传染性疾病,但并不是所有感染肺结核分枝杆菌的人群都会患肺结核,这与机体自身的免疫状态有密切关系。

氯法齐明是一种吩嗪类药物,最早用于抗麻风杆菌治疗,可以与利福平等药物联合用于治疗耐砜类菌株感染疾病,后来被发现有抗肺结核分枝杆菌作用而被应用于肺结核治疗,后续被发现在非人类灵长类动物的疗效不理想而渐渐较少应用。近些年来,研究发现氯法齐明不与其他抗结核药物产生拮抗性,且不易产生耐药性,适用于耐药性肺结核的治疗[9],重新回到人们的视野。本研究在 3HRZELfx5HRLfx 化疗方案的基础上联合氯法齐明治疗耐药性肺结核,结果发现观察组治疗 3 个月、8 个月时的痰菌转阴率和病灶吸收率均显著高于对照组,8 个月时的临床有效率也显著高于对照组。一项有关 528 例利福平耐药肺结核患者对常见一线、二线药物的耐药情况的调查发现,氯法齐明耐药率最低,仅为 2.27%[10],因此适用于复治阳性及耐药患者。实验证明氯法齐明在体内外均有抗结核杆菌作用,其最低抑菌浓度为 0.12 ~ 0.24 μg/ml[11]。氯法齐明抑制分枝结核杆菌的机理可能是:(1)通过激活磷脂酶 A2 的活性来介导细胞膜的稳定性,抑制结核分枝杆菌繁殖;(2)通过改变细胞膜的通透性,与其他抗结核药物发挥协同作用增强其他抗结核药物的渗入作用,加强对结核杆菌的杀伤力;(3)与 IFNγ-发挥协同作用,增强巨噬细胞对结核杆菌的杀伤力[12]。

肺结核的发病及病情进展与免疫功能密切相关,特别是耐药性肺结核[13]。机体在感染结核杆菌后,人体免疫系统通过启动 T 细胞亚群介导细胞免疫来进行病原菌清除作用,如果机体免疫力低下则可能进一步发展为肺结核或者反复发作形成复阳性肺结核,因此,患者的预后与其免疫状态存在直接相关性。Th 是表达于 $CD4^+$ T 细胞的辅助 T 细胞,具有免疫调节功能。Th1 和 Th2 是由 Th0 分化而成的 T 细胞亚

群,其中 Th1 能激活巨噬细胞,分泌 IFN-γ,发挥细胞免疫抵御结核杆菌作用,IFN-γ 又可以进一步促进 Th0 向 Th1 分化;Th2 细胞主要通过分泌 IL-4 来发挥免疫抑制作用,以防止 Th1 介导的炎症反应对正常机体组织的损伤[14]。Th1 和 Th2 及其分泌的细胞因子都可以促进自身分化,同时又能抑制对方,两者相互制约、相互影响,两者的平衡是机体免疫状态的重要体现,也是决定患者预后的关键因素[4,15]。本研究中,治疗 8 个月时,观察组 Th1、IFN-γ 显著高于对照组,Th2、IL-4 显著低于对照组,Th1/Th2 显著高于对照组,这提示经过 8 个月治疗,观察组患者的免疫平衡发生了变化。已有众多研究表明,在复发阳性的肺结核、活动期以及耐药性患者中 Th1 细胞受到抑制,其对应的细胞因子含量下降,而 Th2 被激活,两者的失衡主要以免疫抑制为主,因而肺结核杆菌不能得到有效控制和杀灭,易产生复发和耐药性[16]。sTim-3 是一种表达于 T 细胞表面的免疫球蛋白,可以作为区分 Th1 和 Th2 的细胞表面特异性标志物。sTim-3 是 Th1 的负性刺激因子,能通过与其特异性配体结合发挥抑制 Th1 免疫活性作用,即抑制 Th1 细胞对肺结核杆菌的杀伤作用[16]。sTim-3 的过表达不仅不会抑制 IFN-γ 的分泌,还能抑制巨噬细胞的免疫反应[17]。本研究的检测结果发现,治疗后观察组 sTim-3 显著下降且低于对照组,这个趋势与 Th1 和 INF-γ 正好相反,相关研究也表明在多种感染性疾病中,阻断 sTim-3 可以恢复 $CD4^+$ T 细胞的免疫应答作用,这提示 sTim-3 的降低能减轻对 Th1 介导的免疫炎症反应的抑制作用,其可能参与耐药性肺结核患者的 Th1/Th2 平衡[18]。

肺结核属于慢性消耗性疾病,多数患者伴有不同程度的营养不良,而营养不良又是关系到机体免疫功能的重要因素。RBP-4 是一种负责转运视黄醇的转运蛋白,它的含量直接关系到体内视黄醇的含量,同时 RBP-4 的分泌也同样受到视黄醇的调控。研究报道肺结核人群尤其是复治肺结核患者 RBP-4 水平低于健康人群[19],肺结核杆菌的长期活跃活动会使机体处于营养严重消耗状态,有学者报道 BMI 与血清视黄醇及 RBP-4 存在正相关关系[20]。还有研究报道视黄醇可以通过促进维生素 A 来抑制肺结核杆菌,可能是一种新的抗结核手段[21]。本研究有类似发现,通过 8 个月治疗,两组患者均有所好转,RBP-4 水平也显著提高,且观察组 RBP-4 水平显著高于对照组。分析认为 3HRZELfx5HRLfx 化疗方案联合氯法齐明能够发挥协同作用,增强 Th1 细胞免疫杀伤作用,同时促进 IFN-γ 分泌,减轻 sTim-3 的免疫抑制,提高对肺结核杆菌的有效控制,有利于减轻机体的营养消耗,调节 RBP-4 的浓度,RBP-4 能够促进视黄醇转运,进而提高机体的免疫功能和肺功能,形成良性循环。

综上所述,3HRZELfx5HRLfx 化疗方案联合氯法齐明能够提高耐药性肺结核的临床疗效,改善 Th1/Th2 及相应细胞因子的平衡,下调 sTim-3 而减轻免疫抑制,上调 RBP-4 而改善免疫功能。

参考文献

[1] Zumla A,George A,Sharma V,et al. The WHO 2014 global tuberculosis report-further to go[J]. Lancet Glob Health,2015,3(1):e10 – e12.

[2] van Zyl L,Viljoen JM,Haynes RK,et al. Topical delivery of artemisone,clofazimine and decoquinate encapsulated in vesicles and their in vitro efficacy against Mycobacterium tuberculosis[J]. AAPS PharmSciTech,2019,20(1):33.

[3] Maartens G,Brill MJE,Pandie M,et al. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2018,22(1):26 – 29.

[4] Yang S,Wang J,Chen F,et al. Elevated galectin-9 suppresses Th1 effector function and induces apoptosis of activated $CD4^+$ T cells in osteoarthritis[J]. Inflammation,2017,40(3):1062 – 1071.

[5] 毕科研. 肺结核患者血清维生素 A、视黄醇结合蛋白 4 水平及其对耐药性的影响[J]. 山东医药,2016,56(12):67 – 69.

[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):70 – 74.

[7] 李学玲,陈晓红,翁丽珍,等. 含氯法齐明的联合化疗方案对耐多药肺结核的临床疗效观察[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(1):46 – 48.

[8] 汪清雅,雷蓉蓉,庞艳,等. 肺结核合并糖尿病耐多药病例危险因素的 1∶1配对病例对照研究[J]. 中国热带医学,2020,20(9):831 – 834.

[9] Mirnejad R,Asadi A,Khoshnood S,et al. Clofazimine:a useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis[J]. Biomed Pharmacother,2018,105:1353 – 1359.

[10] 陈蕾,吴桂辉. 528 例利福平耐药结核病患者一、二线抗结核药物耐药情况[J]. 山东医药,2019,59(27):74 – 76.

[11] Xu J,Wang B,Fu L,et al. In vitro and in vivo activities of the riminophenazine TBI-166 against Mycobacterium tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother,2019,63(5):e02155 – 18.

[12] Wang Q,Pang Y,Jing W,et al. Clofazimine for treatment of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in China[J]. Antimicrob Agents Chemother,2018,62(4):e02149 – 17.

[13] 徐伟,张秀芝,张爱洁,等. 一起学校耐药肺结核聚集性疫情的调查[J]. 中国热带医学,2020,20(11):1074 – 1077.

[14] Abebe F. Synergy between Th1 and Th2 responses during Mycobacterium tuberculosis infection:a review of current understanding[J]. Int Rev Immunol,2019,38(4):172 – 179.

[15] 汪矗,罗壮,郑圆圆,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-33、IFN-γ 表达与 Th1/Th2 平衡失调[J]. 中国临床研究,2019,32(5):624 - 626.

[16] 赵云娟,张峰波,马嘉嘉,等. sTim-3 与 $CD4^+$ T 细胞亚群细胞因子在肺结核中的表达[J]. 生物技术,2019,29(2):165 - 170.

[17] Martín-Manzo MV, Lara C, Vargas-De-leon C, et al. Interaction of breast cancer and insulin resistance on PD1 and TIM3 expression in peripheral blood CD8 T cells[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(3): 1233 - 1243.

[18] Wu MR, Zhu YJ, Zhao J, et al. Soluble costimulatory molecule sTim3 regulates the differentiation of Th1 and Th2 in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 8812 - 8819.

[19] 麦洪珍,杨智,宋晓东,等. 肺结核患者血清视黄醇和视黄醇结合蛋白 4 水平变化的研究[J]. 中国防痨杂志,2015,37(2):128 - 133.

[20] 高蓉,喻颖杰,郭丹丹,等. 北京市 6 ~ 13 岁儿童维生素 A 营养水平及影响因素[J]. 中国食物与营养,2019,25(6):78 - 82.

[21] Syal K, Chakraborty S, Bhattacharyya R, et al. Combined inhalation and oral supplementation of Vitamin A and Vitamin D: a possible prevention and therapy for tuberculosis[J]. Med Hypotheses, 2015, 84(3): 199 - 203.

收稿日期:2020 - 11 - 18　**修回日期**:2020 - 12 - 30　**编辑**:王娜娜

(上接第 920 页)

参考文献

[1] 杜丽娟,刘一强,高剑波,等. 脾脏占位性病变的螺旋 CT 诊断[J]. 临床医学,2007,27(9):11 - 13.

[2] Agha-Mohammadi S, Calne RY. Solitary splenic metastasis: case report and review of the literature[J]. Am J Clin Oncol, 2001, 24(3): 306 - 310.

[3] 褚海波,徐永波. 脾转移癌的临床与病理学研究进展[J]. 实用医药杂志,2009,26(2):71 - 73.

[4] Gupta PB, Harvey L. Spontaneous rupture of the spleen secondary to metastatic carcinoma[J]. Br J Surg, 1993, 80(5): 613.

[5] 刘复生,孙凤林. 32 例脾转移性肿瘤临床病理分析[J]. 中华医学杂志,1993,73(1):43.

[6] 朱文祥,吴向华,覃雅. 脾肿瘤的临床特点及预后分析[J]. 中国医药导报,2018,15(26):96 - 99.

[7] Lam KY, Tang V. Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(4): 526 - 530.

[8] Sufficool K, Wang J, Doherty S. Isolated splenic metastasis from carcinoma of the breast: a case report[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(10): 914 - 916.

[9] 张兆祥,朱忠尧. 脾转移癌的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2006,33(1):55 - 58.

[10] 赵立群. CT 平扫及增强扫描对脾脏病变的诊断意义[J]. 中国临床研究,2013,26(8):838 - 839.

[11] 曹佳颖,张晖,王文平,等. 超声造影和增强 CT 诊断脾实质性肿瘤的比较研究[J]. 肿瘤影像学,2015,24(1):30 - 34.

[12] 张成强. 脾脏肿瘤的影像诊断现状及进展[J]. 医学理论与实践,2015,28(6):737 - 739.

[13] Sugimoto K, Utsunomiya T, Ikemoto T, et al. Hand-assisted laparoscopic splenectomy for a huge splenic vascular lesion with aneurysms in a patient with impending Kasabach-Merritt syndrome-like phenomenon[J]. J Med Invest, 2013, 60(3/4): 276 - 279.

[14] 曾建挺,王春梅,张艳林,等. 完全腹腔镜下脾肿瘤切除术的临床体会[J]. 腹部外科,2017,30(1):15 - 17.

[15] Lee SS, Morgenstern L, Phillips EH, et al. Splenectomy for splenic metastases: a changing clinical spectrum[J]. Am Surgeon, 2000, 66(9): 837.

收稿日期:2020 - 10 - 16　**修回日期**:2020 - 12 - 01　**编辑**:李方