

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.02.020

胸腺肽联合吡嗪酰胺治疗耐多药肺结核的近、中期疗效及对免疫功能的影响

邓 彬, 刘海燕, 孙纪英, 黄玉红

(四川省成都市公共卫生临床医疗中心结核二病区 610016)

摘 要:目的 分析胸腺肽联合吡嗪酰胺治疗耐多药肺结核的近、中期疗效及对免疫功能的影响。方法 采取回顾性分析的方法,连续收集 2012 年 1 月至 2015 年 1 月医院收治的耐多药肺结核患者 87 例,对其临床资料进行分析。根据不同治疗方案分为观察组(46 例)和对照组(41 例)。所有患者均给予常规抗痨方案治疗,对照组给予吡嗪酰胺治疗,观察组给予胸腺肽联合吡嗪酰胺治疗。比较两组患者的痰菌转阴率、病灶吸收有效率、空洞闭合有效率以及免疫功能。结果 治疗 6、12、24 个月后,观察组痰菌转阴率分别为 63.04%、78.26% 和 91.30%,明显高于对照组的 41.46%、56.10% 和 73.17%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 12、24 个月后,观察组空洞闭合有效率分别为 77.27% 和 84.09%,明显高于对照组的 55.26% 和 63.16%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 12、24 个月后,观察组病灶吸收有效率分别为 76.09% 和 89.13%,明显高于对照组的 53.66% 和 68.29% ($P < 0.05$);治疗 6 个月后,观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ T 细胞以及 $CD4^+/CD8^+$ 均明显高于对照组, $CD8^+$ T 细胞明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 胸腺肽联合吡嗪酰胺治疗耐多药肺结核促进了病灶吸收、痰菌阴转以及空洞闭合,增强了患者免疫功能,改善了患者中期疗效,且未加重不良反应。

关键词:耐多药肺结核; 吡嗪酰胺; 胸腺肽; 免疫功能

中图法分类号:R521

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)02-0209-05

Analysis of mid term curative effect of thymosin combined with pyrazinamide in treatment of multi-drug resistant tuberculosis and the influence on immunologic function

DENG Bin, LIU Haiyan, SUN Jiying, HUANG Yuhong

(Tuberculosis Two Ward of Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu, Sichuan 610016, China)

Abstract: Objective To analyze the recent mid term curative effect of Thymosin combined with pyrazinamide in treatment of multi-drug resistant tuberculosis and the influence on immunologic function. **Methods** A retrospective study was conducted, 87 patients with multi-drug resistant tuberculosis in our hospital from January 2013 to January 2015 were collected, the clinical data were analyzed, the patients were divided into two groups according to different treatment protocols; All patients were treated with conventional antituberculosis regimen, the control group ($n=41$) was treated with pyrazinamide, the observation group ($n=46$) was treated with thymosin combined with pyrazinamide. The sputum negative conversion rate, the response rates of focal absorption and cavity occlusion, immunologic function were compared between the two groups. **Results** After 6, 12 and 24 months of therapy, the sputum negative conversion rate of the observation group were 63.04%, 78.26% and 91.30%, respectively, which were significantly higher than those of 41.46%, 56.10% and 73.17% in the control group ($P < 0.05$); After 12 and 24 months of therapy, the response rate of cavity occlusion were 77.27% and 84.09%, respectively, which were significantly higher than those of 55.26% and 63.16% in the control group ($P < 0.05$); After 12 and 24 months of therapy, the response rate of focal absorption were 76.09% and 89.13%, respectively, which were significantly higher than those of 53.66% and 68.29% ($P < 0.05$); After 6 months of therapy, the $CD3^+$, $CD4^+$ T cells and $CD4^+/CD8^+$ of observation group were significantly higher than those of the control group, the $CD8^+$ T cells was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thymosin combined with pyrazinamide in treatment of multi-drug resistant tuberculosis and promote the focus absorption, sputum conversion and cavity closure, enhance the immune function of patients, improve patients near the middle of effect, and did not increase adverse reactions.

Key words: multi-drug resistant tuberculosis; pyrazinamide; thymosin; immunologic function

结核病为临床中常见的一种传染性疾病,由于多种因素的影响,部分患者出现了耐多药情况,从而加剧了结核病流行的严重程度。耐多药结核导致患者病情加重,结核病病程延长,增加了治疗难度,而且患者病死率提高。耐多药肺结核指的是药敏试验显示患者结核致病菌至少对利福平以及异烟肼耐药的结核病,尤其是接受一线抗结核药复治患者,如果继续采用标准化抗结核治疗方案可能会造成新的耐药^[1-2]。目前,抗结核药物种类较多,主要包括恶唑烷酮类、β-内酰胺酶抑制剂、β-内酰胺类药物、氟喹诺酮类、吡嗪酰胺、硝基咪唑类以及利福平等,临床用药以联合用药为主。文献[3]报道,在结核病发生及发展过程中机体细胞免疫功能低下起到了重要促进作用,耐多药肺结核患者的细胞免疫功能出现明显降低,增强其细胞免疫功能有助于改善患者治疗效果。胸腺肽属于免疫调节剂的一种,能够维持并增强机体细胞免疫功能^[4]。本研究回顾了本院近年来收治的耐多药肺结核患者,对其应用胸腺肽、吡嗪酰胺治疗的效果进行了对照分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采取回顾性分析的方法,连续收集 2012 年 1 月至 2015 年 1 月医院收治的耐多药肺结核患者 87 例,均符合耐多药肺结核的诊断标准^[5]。入选标准:(1)年龄 18~65 岁;(2)痰培养结果提示存在有结核杆菌生长;(3)药敏试验提示对链霉素、乙胺丁

醇、吡嗪酰胺、利福平、异烟肼至少两种耐药;(4)药敏试验提示对本研究用药敏感;(5)无严重心、肝、肾等器官障碍或者造血系统功能障碍;(6)临床资料齐全。排除标准:(1)对本研究用药过敏;(2)入组前使用过吡嗪酰胺或者胸腺肽;(3)伴有系统性红斑狼疮或者类风湿关节炎、恶性肿瘤;(4)合并酒精性肝炎、脂肪肝或者其他肝脏疾病;(5)入组前 3 个月内曾经应用免疫抑制剂;(6)合并 HIV 感染或者免疫系统疾病;(7)存在糖尿病并发症或者空腹血糖在 7.0 mmol/L 以上;(8)严重营养不良、酗酒、精神或者智力障碍。所有入选患者均按照《耐多药肺结核防治管理工作方案》中的流程进行登记并纳入项目治疗^[6]。根据不同治疗方案将患者分为对照组(41 例)和观察组(46 例)。87 例患者中,男 39 例(44.83%),女 48 例(55.17%);年龄 29~64 岁,平均(40.85±5.53)岁;病程 2~6 年,平均(3.58±0.46)年;空洞 82 例(94.25%);病灶位置:左侧 46 例(52.87%),右侧 41 例(47.13%);受累肺野:1~4 个 35 例(40.23%),>4 个 52 例(59.77%);痰涂片抗酸杆菌分级:(+)14 例(16.09%),(++)28 例(32.18%),(+++)36 例(41.38%),(++++)9 例(10.34%)。两组患者年龄、性别、痰涂片抗酸杆菌分级、空洞比例、病灶位置、病程等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	n	年龄(±s,岁)	性别 (男/女,n/n)	病程 (±s,年)	空洞 [n(%)]	受累肺野(个,n)		痰涂片抗酸杆菌分级(n)				病灶位置(n)		体质量指数 (±s,kg/m ²)
						1~4	>4	+	++	+++	++++	左侧	右侧	
观察组	46	41.26±5.38	21/25	3.61±0.43	44(95.65)	19	27	8	15	18	5	24	22	20.16±2.63
对照组	41	40.45±5.69	18/23	3.56±0.48	38(92.68)	16	25	6	13	18	4	22	19	20.19±2.57
t 或 χ ²		0.682	0.027	0.512	0.353	0.047				0.253		0.019		0.054
P		0.497	0.870	0.610	0.552	0.829				0.968		0.890		0.957

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 87 例患者均给予抗痨方案治疗,强化期治疗 6 个月,巩固期治疗 18 个月,药物剂量及用法如下。(1)强化期:盐酸左氧氟沙星注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字 H20060026)0.6 g 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,滴注时间不少于 90 min;丙硫异烟胺肠溶片(桂林南药股份有限公司,国药准字 H20003327)口服,每次 0.2 g,每天 3 次;对氨基水杨酸异烟肼片(贵州神奇药业有限公司,国药准字 H20058553)口服,每次 0.3 g,每天 3 次。(2)巩固期:盐酸乙胺丁醇片(长春迪瑞制药有限公司,国药准字 H22022127)口服,每次 0.75 g,每天 1 次;硫酸阿米卡星注射液(浙江康恩贝制药股份有限公司,国药准字 H33020456)0.4 g 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次;甲磺酸左氧氟沙星片(济南利民制药有限责任公司,国

药准字 H20084525)口服,每次 0.6 g,每天 1 次。对照组在常规治疗的基础上加用吡嗪酰胺片(江苏永大药业有限公司,国药准字 H32024490)口服,每次 0.75 g,每天 2 次。观察组在常规治疗的基础上给予胸腺肽联合吡嗪酰胺治疗,吡嗪酰胺用法及用量同对照组,胸腺肽注射液(湖南一格制药有限公司,国药准字 H20044074)80 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注,每天 1 次,3 个月后改为胸腺肽肠溶片(西安迪赛生物药业有限责任公司,国药准字 H19991176)口服,每次 20 mg,每天 3 次,于强化治疗期应用。

1.2.2 疗效评价 参照《临床诊疗指南:结核病分册》^[7]中的疗效评价标准,通过痰菌转阴、病灶吸收、空洞闭合情况对患者治疗效果进行评价。其中痰菌转阴:痰液细菌学检查显示患者连续 2 个月痰菌为阴性,且未再复阳为阴转,痰培养结果阴性为阴转。病

灶吸收:分为显著吸收、吸收、不变和恶化,治疗后胸部 X 线片检查可见病灶明显吸收,病灶面积减少 50%及以上为显著吸收,病灶有一定吸收,病灶面积减少在 50%以下为吸收;治疗前后病灶面积无改变为不变;治疗前后病灶面积增加为恶化。空洞闭合:分为闭合、缩小、不变和增大,治疗后胸部 X 线片检查可见空洞出现闭合或者阻塞闭合为闭合,空洞直径减少 50%及以上为缩小,治疗前后空洞直径减少在 50%以下为不变,治疗前后空洞直径增加为增大。其中病灶吸收有效率=显著吸收率+吸收率;空洞闭合有效率=闭合率+缩小率。

1.2.3 观察指标 (1)免疫功能:分别于治疗前及治疗 6 个月后抽取患者空腹静脉血 5 mL,行乙二胺四乙酸抗凝,以 3 500 r/min,离心 5 min 后提取血清,放置于-20 ℃冰箱中保存待检,通过美国 BD 公司生产流式细胞仪及其配套试剂测定受试者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。(2)记录两组患者不良反应。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者不同治疗时间痰菌转阴结果比较 治

疗 6、12、24 个月后,观察组痰菌转阴率分别为 63.04%、78.26% 和 91.30%,明显高于对照组的 41.46%、56.10% 和 73.17%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗 3 个月后,两组患者痰菌转阴率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者不同治疗时间痰菌转阴结果比较[n(%)]					
项目	<i>n</i>	3 个月	6 个月	12 个月	24 个月
观察组	46	18(39.13)	29(63.04)	36(78.26)	42(91.30)
对照组	41	11(26.83)	17(41.46)	23(56.10)	31(73.17)
χ^2		1.476	4.052	4.879	4.996
<i>P</i>		0.224	0.044	0.027	0.025

2.2 两组患者不同治疗时间空洞闭合效果比较 治疗 12、24 个月后,观察组空洞闭合有效率分别为 77.27% 和 84.09%,明显高于对照组的 55.26% 和 63.16%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者不同治疗时间病灶吸收效果比较 治疗 12、24 个月后,观察组病灶吸收有效率分别为 76.09% 和 89.13%,明显高于对照组的 53.66% 和 68.29%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后细胞免疫功能指标比较 治疗 6 个月后,观察组 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显高于对照组,CD8⁺ T 细胞明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者不同治疗时间空洞闭合效果比较

项目	<i>n</i>	12 个月					24 个月				
		闭合(<i>n</i>)	缩小(<i>n</i>)	不变(<i>n</i>)	增大(<i>n</i>)	有效率[n(%)]	闭合(<i>n</i>)	缩小(<i>n</i>)	不变(<i>n</i>)	增大(<i>n</i>)	有效率[n(%)]
观察组	44	16	18	10	0	34(77.27)	21	16	7	0	37(84.09)
对照组	38	5	16	14	3	21(55.26)	7	17	9	5	24(63.16)
<i>U</i> 或 χ^2				2.685		4.472			2.947		4.690
<i>P</i>				0.007		0.034			0.003		0.030

表 4 两组患者不同治疗时间病灶吸收效果比较

项目	<i>n</i>	12 个月					24 个月				
		显著吸收(<i>n</i>)	吸收(<i>n</i>)	不变(<i>n</i>)	恶化(<i>n</i>)	有效率[n(%)]	显著吸收(<i>n</i>)	吸收(<i>n</i>)	不变(<i>n</i>)	恶化	有效率[n(%)]
观察组	46	12	23	11	0	35(76.09)	17	24	6	0	41(89.13)
对照组	41	5	17	15	4	22(53.66)	9	19	7	6	28(68.29)
<i>U</i> 或 χ^2				2.377		4.827			2.137		5.736
<i>P</i>				0.017		0.028			0.033		0.017

表 5 两组患者治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	CD3 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ T 细胞(%)	CD8 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	46	治疗前	58.04±7.58	34.17±6.82	27.59±3.92	1.25±0.41
		治疗后	64.56±7.29* [#]	40.83±6.65* [#]	22.13±3.24* [#]	1.81±0.29* [#]
对照组	41	治疗前	58.27±7.64	34.62±6.77	28.05±5.36	1.23±0.37
		治疗后	57.53±6.86	33.09±5.54	28.14±3.18	1.19±0.32

注:与组内治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

2.5 不良反应 观察组出现 2 例恶心呕吐,2 例轻度 肝功能损伤,不良反应发生率为 8.70%;对照组出现

2 例恶心呕吐, 1 例轻度肝功能损伤, 不良反应发生率为 7.32%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.056, P>0.05$)。

3 讨论

近年来文献报道, 肺结核患者耐药发生率在 25% 以上, 而耐多药发生率在 10% 以上^[8]。耐多药肺结核预防需要根据出现的原因给予针对性处理, 要从源头上防范耐多药肺结核出现, 而且要对肺结核患者给予规范治疗, 从而减少耐多药肺结核的发生。目前, 我国耐多药肺结核患者的临床治疗主要是以阿米卡星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸等二线抗结核药物为主, 而世界卫生组织推荐的耐多药肺结核治疗则需要至少 4~5 种有效的二线抗结核药物联合应用, 且强化期和巩固期治疗疗程在 18~24 个月。由于治疗周期较长, 费用高, 且不良反应较多, 部分耐多药肺结核患者治疗依从性差, 治疗效果不理想^[9]。未治愈的耐多药肺结核患者又成为了潜在传染源, 耐药菌株播散造成了严重流行病学后患。因此, 探讨有效的耐多药肺结核治疗方案具有重要临床意义。

吡嗪酰胺属于一线抗结核药物中的常用药物, 尤其是对于酸性环境中生长较为缓慢的吞噬细胞内结核杆菌而言, 吡嗪酰胺具有较满意的杀菌效果, 其他抗结核药物不具有该特性, 缩短了患者治疗疗程, 为肺结核或者耐药性肺结核患者强化期治疗方案的重要药物^[10-11]。由于结核病发生、发展及治疗转归与患者免疫应答有着密切的关系, 临床相关研究亦指出, 部分耐多药肺结核患者存在细胞免疫功能降低, 使患者病情迁延难愈, 对患者预后造成不良影响^[12]。因此, 对于耐多药肺结核患者在给予常规抗痨方案治疗的同时给予免疫治疗有一定临床价值, 有助于增强患者的免疫功能, 促进疾病痊愈。胸腺肽属于免疫调节剂的一种, 目前已经在临床中得到了广泛应用, 且取得了免疫疗效。胸腺肽促进了 T 细胞亚群增殖, 并增强了 T 细胞亚群活性, 而且对 B 细胞功能具有一定调节作用, 使机体免疫应答水平提高; 同时, 胸腺肽对于机体液免疫亦具有调节作用。因此, 胸腺肽在增强机体抗结核防御的机制当中起到了重要促进作用。

本研究在治疗 6 个月后, 观察组 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前明显升高, CD8⁺ T 细胞则较治疗前明显下降, 表明观察组患者治疗后细胞免疫功能得到明显改善; 对照组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 均无明显变化, 而且上述指标变化情况观察组均优于对照组, 提示加用胸腺肽治疗可明显改善耐多药肺结核患者的细胞免疫功能。在细菌学变化方面, 治疗 3 个月后两组患者痰菌阴转率并无明显差异, 其原因可能和耐多药结核病患者痰菌阴转时间相较于普通肺结核延迟、治疗周期较长以及治疗显效时间较慢等有关。而随着治疗时间增加, 治疗 6、12、24 个月时, 观察组患者的痰菌

阴转率均要明显高于对照组。同时, 通过胸部 X 线片发现, 在治疗 12、24 个月时, 观察组患者空洞闭合有效率及病灶吸收有效率均要明显高于对照组, 提示加用胸腺肽后明显提高了耐多药肺结核患者病灶吸收及痰菌阴转效果。

结核分枝杆菌为机体细胞内寄生菌, 机体的结核免疫能力主要是由细胞免疫决定, 在细胞免疫功能中 T 淋巴细胞亚群起到了主要作用。由于胸腺肽为 T 淋巴细胞激活剂, 能够促使前 T 淋巴细胞不断向 T 淋巴细胞转化; 可以有效调节 T 淋巴细胞亚群比例, 促使 CD4⁺/CD8⁺ 水平趋于正常; 促进了白细胞介素(IL)-1、IL-10、 γ -干扰素(IFN- γ)、自然杀伤(NK)细胞等淋巴细胞因子的释放, 进而促进了单核-巨噬细胞系统增生, 最终提高了巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌的能力^[13-14]。何纲等^[15]的研究指出, 相对于非耐多药肺结核患者, 耐多药肺结核患者血清 IFN- γ 及 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞均出现明显降低, 进而指出细胞免疫功能降低可能促进了耐多药肺结核患者病情的进一步发展。刘士甫等^[16]的研究显示, 给予耐多药肺结核患者胸腺五肽进行辅助治疗明显缩短了患者症状消失时间, 提高了痰菌阴转率。因此, 给予耐多药肺结核患者胸腺肽进行免疫治疗, 有助于促进患者痰菌阴转、空洞闭合及病灶吸收。同时, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 表明加用胸腺肽并未加重患者不良反应, 耐受性较好。不过吡嗪酰胺可能会导致患者肝功能损伤, 应当定期监测肝功能, 确保患者用药安全。

综上所述, 胸腺肽联合吡嗪酰胺治疗耐多药肺结核促进了病灶吸收、痰菌阴转以及空洞闭合, 增强了患者免疫功能, 改善了患者中期疗效, 且未加重不良反应。

参考文献

- [1] 陈超, 李红, 夏晨曦, 等. 护理干预对老年肺结核患者抑郁焦虑心理状态及生活质量的影响[J]. 中国医药导报, 2014, 11(3): 128-130.
- [2] ESPIRITU N, AGUIRRE L, JAVE O, et al. Congenital transmission of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Am J Trop Med Hyg, 2014, 91(1): 92-95.
- [3] LU J, YE S, QIN R, et al. Effect of Chinese herbal medicine extracts on cell-mediated immunity in a rat model of tuberculosis induced by multiple drug-resistant bacilli[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(1): 227-232.
- [4] 何兵. 胸腺肽治疗难治性肺结核临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(3): 558-560.
- [5] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南: 2010 年[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1-58.
- [6] 王宇. 耐多药肺结核防治管理工作方案[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南: 结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 64-86.

病例数量比较少,所得出的结论可能具有一定的偏差,希望将来有机会可以进行更加严密的临床试验,对本研究的结果进行深入探讨。

综上所述,血清 CYfra21-1、CEA 和 NSE 水平可评估 NSCLC 手术疗效,监测患者病情,判断预后,对于临床治疗具有重要意义,值得临床推广应用。

参考文献

[1] ZHANG Z H, HAN Y W, LIANG H, et al. Prognostic value of serum CYFRA21-1 and CEA for non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2015, 4(11): 1633-1638.

[2] 魏晟潇, 廖长征, 赖秀花, 等. 血清糖类抗原 125 和癌胚抗原在非小细胞肺癌中的诊断价值[J]. 医学综述, 2015, 21(6): 1094-1095.

[3] 俞鹏翼, 王中林, 张晓膺, 等. 活化白细胞黏附分子, 癌胚抗原相关细胞黏附分子在非小细胞肺癌组织中的表达及对预后影响[J]. 临床荟萃, 2015, 30(8): 870-874.

[4] 杨福利, 王继松, 牟坤, 等. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体突变与血清癌胚抗原和糖类抗原检测的关系[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(2): 132-134.

[5] ZHOU C, CHEN Z, DONG J, et al. Combination of serum miRNAs with Cyfra21-1 for the diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 367(2): 138-146.

[6] 邓红春, 章永忠. 化疗前后肺癌患者癌胚抗原, 鳞状上皮细胞癌抗原的表达与化疗效果的关系分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(12): 1271-1274.

[7] LIU G L, LIU X, LV X B, et al. miR-148b functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by targeting carcinoembryonic antigen(CEA)[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(8): 1990-1999.

[8] 徐广文, 马冬春. 非小细胞肺癌患者血清 CA21-1、CEA、NSE 手术前后表达水平变化及意义[J]. 安徽医药, 2013, 17(3): 415-416.

[9] 金波, 张岩巍, 张雪艳, 等. 外周血癌胚抗原水平与晚期非小细胞肺癌患者 EGFR-TKI 疗效的相关性[J]. 中华医学

杂志, 2014, 94(30): 2327-2331.

[10] 潘洁, 毕怡, 任玉欣, 等. 血清细胞角蛋白 19 片段、肿瘤相关糖链抗原、血管内皮生长因子联合检测诊断非小细胞肺癌的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(12): 1340-1341.

[11] SZTURMOWICZ M, RUDZINSKI P, KACPRZAK A, et al. Prognostic value of serum C-reactive protein(CRP) and cytokeratin 19 fragments(Cyfra 21-1) but not carcinoembryonic antigen(CEA) in surgically treated patients with non-small cell lung cancer[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2014, 82(5): 422-429.

[12] 邵丰, 张晓膺. 非小细胞肺癌患者术后细胞角蛋白 19 片段水平与预后的关系[J]. 江苏医药, 2014, 40(4): 425-427.

[13] JUNG M, KIM S H, LEE Y J, et al. Prognostic and predictive value of CEA and CYFRA 21-1 levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib[J]. Exp Ther Med, 2011, 2(4): 685-693.

[14] 刘志强, 王湘毅, 孙晓革, 等. 血清细胞角蛋白 19 片段、肿瘤相关糖链抗原、血管内皮生长因子在不同肺癌类型中的表达观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(8): 104-105.

[15] TANG D F, WANG M Z, SUI A H, et al. Prospective validation of quantitative NSE mRNA in pleural fluid of non-small cell lung cancer patients[J]. Medical Oncology, 2013, 30(4): 699-703.

[16] 鲁丹, 万彦彬, 赖馨, 等. 血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平与非小细胞肺癌病理分期的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(6): 912-914.

[17] 裴峰, 宋立彪, 宋瑛, 等. 血清 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 对非小细胞肺癌辅助诊断的价值分析[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(4): 530-533.

[18] 李佳霖. 血清 NSE、proGRP 在小细胞肺癌患者诊断和复发的价值[J]. 中国实用医药, 2013, 8(16): 4-5.

(收稿日期: 2017-06-20 修回日期: 2017-08-27)

(上接第 212 页)

[8] AHMED I, JABEEN K, INAYAT R, et al. Susceptibility testing of extensively Drug-Resistant and Pre-Extensively Drug-Resistant mycobacterium tuberculosis against levofloxacin, linezolid, and Amoxicillin-Clavulanate[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(6): 2522-2525.

[9] 丁晓艳, 许卫国, 竺丽梅, 等. 175 例耐多药肺结核患者治疗转归情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(4): 238-243.

[10] 黄蕾, 李顺意, 徐顺清. 吡嗪酰胺抗结核杆菌作用机制的研究进展[J]. 华中华医学杂志, 2006, 30(1): 72-73.

[11] 李亚飞, 金利群, 柳志强, 等. 吡嗪酰胺的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(4): 307-312.

[12] 张锡林, 黄丹. 改善细胞免疫状态对耐多药肺结核患者化疗效果及预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(12): 1964-1966.

[13] SERAFINO A, PICA F, ANDREOLA F, et al. Thymosin $\alpha 1$ activates complement receptor-mediated phagocytosis in human monocyte-derived macrophages[J]. J Innate Immun, 2014, 6(1): 72-88.

[14] SERAFINO A, PIERIMARCHI P, PICA F, et al. Thymosin $\alpha 1$ as a stimulatory agent of innate cell-mediated immune response[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1270: 13-20.

[15] 何纲, 丁佩佩, 甄沛林, 等. 非耐药与耐多药肺结核患者外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的变化[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(5): 326-329.

[16] 刘士甫, 赵磊, 薛剑, 等. 胸腺五肽辅助治疗耐多药肺结核的临床效果及对免疫系统的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(7): 1279-1282.

(收稿日期: 2017-07-01 修回日期: 2017-09-01)