

单味抗痨中药的研究进展

廖语琰¹, 李群堂^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²重庆市中医院治未病中心, 重庆

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月25日

摘要

我国运用中药治疗肺结核有悠久的历史, 疗效肯定, 副作用少, 有较好的开发前景。学者们对单味中药在实验中表现出来的抗结核作用做了较多的探索, 笔者全面梳理了1949~2022年间发表的相关中文文献所涉及的70余味抗痨中药, 根据其杀菌、抑菌、提高免疫力等作用机制的不同, 予以分类综述。

关键词

中药, 肺结核, 肺痨, 结核分枝杆菌, 系统综述

The Research Progress of Single Traditional Chinese Medicine against Tuberculosis

Yuyan Liao¹, Quntang Li^{2*}

¹Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Preventive Treatment Center, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing

Received: Sep. 25th, 2023; accepted: Oct. 19th, 2023; published: Oct. 25th, 2023

Abstract

The use of traditional Chinese medicine to treat tuberculosis (TB) has a long history in our country, with positive efficacy and few side effects, and has good prospects for development. The anti-TB effects of single traditional Chinese medicine demonstrated in tests have been explored more by scholars. In this paper, we have comprehensively reviewed more than 70 anti-TB traditional Chinese medicines in the relevant Chinese literatures published between 1949 and 2022, and classified and reviewed them according to their different mechanisms of action, such as bactericidal, antibacterial, and immunity-boosting.

*通讯作者。

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Pulmonary Tuberculosis, Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Systematic Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着近年耐药结核杆菌的出现, 结核病的控制和治疗问题面临着严峻的考验, 运用单纯西药治疗手段应对这一“危机时刻”存在局限。我国运用中药治疗肺结核已有千余年的历史, 实践证明能有效减少耐药结核的发生率, 有效改善肺结核患者的临床症状, 降低或消除化学药物的毒副作用, 明显提高治疗完成率, 因此, 开发研究运用中药治疗肺结核这件事刻不容缓。笔者全面梳理了 1949~2022 年期间, 在中国知网 CNKI、万方数据库上发表的单味抗痨中药(含中草药、植物药)相关研究文献, 发现缺少对单味抗痨中药进行全面梳理的文献, 而综述类文献内容多以临床常用抗痨中药为主, 覆盖面不广, 存在遗漏; 结构多以药物的简单罗列为主, 对文献阅读者提示性不够大, 对临床应用指导存在局限性。

本文根据单味抗痨中药的不同作用机理, 对整理出的 70 多种药物进行分类论述, 且按照临床运用频率及抗痨效果进行排序叙述。具体作用分为: 1) 抑制或杀灭结核杆菌类药物: 杀菌的药物常通过抑制细菌细胞壁的合成而导致细胞死亡, 从而达到杀菌的效果; 抑菌的药物常通过抑制蛋白质合成、核酸的复制或细胞其他代谢作用来实现抑制结核杆菌的生长繁殖[1] [2] [3] [4]。2) 通过提高机体免疫力来达到抗结核杆菌作用的药物: 结核杆菌为胞内寄生菌, 其免疫主要由 T 淋巴细胞介导的细胞免疫反应为主, 而其中以 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞在抗结核保护性免疫中发挥重要的作用。当结核杆菌侵入并严重感染机体后, 外周血 CD_3^+ 因大量损失而明显下降; 而 CD_4^+ T 淋巴细胞生物学功能受到明显抑制, CD_4^+ 分泌和释放总量显著减少; 浆细胞生物学功能受到抑制, 血清 IgG、IgA、IgM 等分泌和释放总量显著减少。机体自身免疫系统功能处于低下状态时, CD_4^+/CD_8^+ 比值明显下降, 血清 IgG、IgA、IgM 表达水平明显下降, 其数值与机体自身免疫系统功能关系密切[1] [2] [3] [4]。故可通过提高自身机体免疫力从而达到抗肺结核的作用。3) 其他: 因研究内容过少, 或仅有个案报道, 药物的作用类型尚不能确定, 将此类药物归为其他类。

2. 抑制或杀灭结核杆菌类药物

此类药物大多有清热解毒、除湿、消痈排脓的作用, 清热解毒作用类似于化学药物的杀菌抑菌作用, 而除湿、消痈排脓类似于化学药物减轻病灶部位炎性渗出的作用。

2.1. 鱼腥草

鱼腥草水煎剂对强毒人型结核分枝杆菌的最低抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)为 $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 且可使结核杆菌整个细胞的超微结构破坏, 以达到杀菌的作用; 鱼腥草素钠对结核分枝杆菌标准有毒菌株(H37Rv)的 MIC 为 $200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在小鼠实验性结核病中, 鱼腥草还能延缓病变的发展, 延长小鼠寿命[5] [6] [7]。临床研究也证实, 运用鱼腥草注射液联合常规抗结核治疗方案, 治疗组有效率达到 95%, 高于对照组有效率 86.6%; 且肌注鱼腥草素能有效治疗结核性低热[5] [7]。

2.2. 野菊花

野菊花水煎剂对于 H37Rv 有抑菌作用, 其 MIC 为 $2.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 且通过电镜观察发现, 野菊花作用后结核杆菌的细胞壁破坏或消失[5]。但在阎邦首以及戴瑰伟[8] [9]的报道中写道, 野菊花体外抑菌实验以及对小白鼠实验性结核病皆无明显作用。复方柳菊片由柳叶、野菊花的花序以及白花蛇舌草的全草组成, 用复方柳菊片治疗肺结核患者 144 例, 治疗组空洞有效率初治病人为 96.3%, 复治病人为 69.4%; 对照组空洞有效率初治病人为 76.9%, 复治病人为 60% [10]。

2.3. 黄连

较高浓度的黄连素, 对结核分枝杆菌的体外抑菌作用很强, 几乎能杀死所有 H37Rv, 但微量的黄连素对结核菌的生长反有促进作用[11]。实验发现, 黄连素在浓度为 $15.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 抗菌时间为 24 h, 热处理温度为 40°C , PH 为 5.0 时, 具有较好的抗结核杆菌活性[12]。黄连对豚鼠实验性结核病虽有一定疗效, 但不如在试管抑菌实验中显著[13]。高浓度黄连总生物碱作用可使多药耐药结核菌的基因的表达水平明显下降, 并且黄连生物碱能与利福平联合作用, 是利福平抗菌增效剂[14]。上世纪有运用 2% 的黄连浸液治愈 3 例结核性脓胸的报道[15]。张海超等[16]常用黄连温胆汤治疗服用抗结核药物后出现的胃肠道反应患者, 尤其是舌苔(黄)白厚或黄腻, 辨证为痰热者, 效果显著。

2.4. 蛇床子

蛇床子通过干扰结核杆菌蛋白质合来实现杀菌的作用, 尤其对耐药菌株同样具有高度的杀菌活性, H37Rv 的 MmpL 基因表达时能使细菌对异烟肼高度耐药, 蛇床子作用后, MmpL 基因表达下调。结核杆菌中的多糖是抵抗外界杀伤的主要屏障, 而其糖脂的含量与结核杆菌毒力相关, 实验表明蛇床子通过对 H37Rv 基因 hemC 和 coaA 的调节, 对结核杆菌表面的多糖和脂多糖生物合成及降解起到了抑制作用; 其还能对结核杆菌的能量代谢起到抑制作用。H37Rv 结核杆菌参与多药耐药、DNA 代谢、氨基酸生物合成、多糖与脂多糖的合成及代谢、能量运输、蛋白质寿命和转录等途径的相关基因组, 都明显的受到蛇床子的调节。体外抗菌实验中, 蛇床子素对 H37Rv、结核分枝杆菌稳定减毒菌株(H37Ra)、结核分枝杆菌临床分离株(MT07)的 MIC 均为 $32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 其中 MT07 对异烟肼、利福平耐药, 说明蛇床子素具有治疗耐多药结核杆菌的潜力[17] [18] [19]。

2.5. 葎草

葎草为桑科植物, 其果穗可代啤酒花用, 具有清热解毒、利尿通淋的作用。药理研究表明葎草中的蛇麻酮成分对小鼠的实验性结核感染有效; 葎草提取物中以正丁醇萃取物的抗结核分枝杆菌作用较强, 粗提取物在 $1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 对结核杆菌的抑制可达到 100%, 二者 MIC 分别为 $125 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $31.25 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ [20] [21]。临床研究观察发现, 运用葎草注射液肌肉注射配合口服异烟肼治疗 11 例肺结核, 有一定的疗效, 尤其是对化疗无效或有毒性反应的患者[22]。民间常以此品作丸治疗瘰疬, 临床上将此移用治疗肺结核低热, 效果佳。

2.6. 啤酒花

啤酒花又名蛇麻草、华忽布, 具有健胃消食、安神、利尿的作用。啤酒花中含有的葎草酮和蛇麻酮均有抑制结核杆菌的作用, MIC: 葎草酮 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 蛇麻酮 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 二者因有良好的脂溶性, 能够进入结核杆菌的蜡膜并产生特殊的亲和作用从而达到抑菌的作用。15 例结核病患者连续服用 2 周啤酒花代茶饮后, 中毒症状明显缓解, 1 个月后血沉下降, 其中原发综合征患者治疗 3 个月后病灶已吸收硬结[23] [24]。

2.7. 青蒿

青蒿素无明显抗结核的活性,但其与结核分枝杆菌特异性铁载体整合形成的整合物显示出了显著的、且具选择性的抗结核活性,对多重耐药菌和泛耐药菌在内的多种结核分枝杆菌菌株均有显著的抑制作用[25]。青蒿素衍生物中的青蒿琥酯和二氢青蒿素有较强的逆转结核菌的耐药作用,可协同利福平、异烟肼、链霉素、氧氟沙星等抗结核药并提高其药物敏感性;且青蒿琥酯抗结核效果优于青蒿素,体外抗菌实验测得其 MIC 为 $300 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在大鼠实验性结核病研究中,青蒿琥酯治疗组大鼠肺部结核杆菌数明显减少,且青蒿琥酯还可通过抑制 Toll 样受体 2 (Toll-like receptors 2, TLR2)表达来缓解结核分枝杆菌诱导的炎症反应[26] [27] [28] [29]。青蒿素与精氨酸的新型衍生物 A-3,其 MIC 为 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,且细胞内抑菌实验表明,较低浓度下就可显著抑制巨噬细胞的胞内细菌生长[30]。

2.8. 白果

民间常用油浸白果治疗肺结核,并有可观的疗效。每天 $150\sim 200 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的白果提取物对感染人型结核杆菌的豚鼠有明显的治疗作用,但同时其副作用也较为明显,主要表现为食欲不振[31] [32]。杨藻宸[33]研究发现,白果中抗结核的有效物质为存在于白果果肉中的白果酸,不易溶于水,较易溶于乙醇、乙醚,且将果肉榨汁后,仅在残渣部分提取出大量白果酸,而榨汁部分白果酸含量较少。但在刘希魁和申慧亭[34] [35]等的体外抗结核分枝杆菌的实验中,则称白果并不能抑制培养基中结核杆菌的生长,这可能是因为其实验是用了白果的水煎剂,且去除了药渣。

2.9. 大蓟、小蓟

大蓟、小蓟的乙醇提取物在体外抗结核杆菌实验中的均表达出了抗菌活性,对 H37Rv 的 MIC 为 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,且大蓟的抑菌作用更明显[36]。从大蓟根分离得到具有抗结核杆菌活性的槲皮素,其 MIC 为 $160 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,能抑制结核杆菌 KatG 基因,使菌内的过氧化氢大量累积,最终导致结核杆菌死亡;槲皮素与吡嗪酰胺存在协同作用,且与异烟肼、利福平无拮抗作用[37]。临床上运用大蓟治疗肺结核,大蓟的水煎剂、或制成注射剂肌肉注射或气管内滴入,过半数患者的病灶能逐渐吸收,或完全吸收[38]。

2.10. 指甲花

指甲花(*Lawsonia inermis* Linn.)又称急性子、凤仙花,其茎有祛风湿、活血止痛的作用,种子称为急性子,有软坚散结的作用。指甲花在体外和体内抗结核实验中均表现了抗菌活性,体外实验证实了其浓度为 $6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,对 H37Rv 以及从痰液中分离的结核杆菌均有抑制作用; $5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的指甲花可以溶解豚鼠和小鼠体内实验性结核分枝杆菌[39]。

2.11. 狼毒

中国药科大学生药学教研室对 12 种狼毒类中药的乙醇提取物进行了结核杆菌的体外抑菌实验,结果表明,12 种狼毒均有不同程度的抑菌作用,其中以狼毒大戟根、大狼毒根的抑菌作用最强,并对耐药性结核杆菌也有显著的作用[40]。优福宁是狼毒提取物浓缩而制成的,优福宁体内抗结核菌活性优于乙胺丁醇[41];结核灵片中也是由狼毒煎煮提纯而成,主要用于淋巴结核,对肺结核也有疗效[42]。临床上应用狼毒枣联合抗结核药治疗慢性纤维空洞型肺结核取得了良好的疗效[43]。

2.12. 补骨脂

8-甲氧基补骨脂素(8-MOP)为补骨脂中的有效成分之一,在其体外抗结核杆菌活性的研究中,发现

8-MOP 对 H37Rv 和 H37Ra 均有较好的抑菌活性, MIC 为 $128 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [44]。

2.13. 巴豆

巴豆有大毒, 现代运用高温炮制的方法降低毒性, 并能增加巴豆油的含量[45]。巴豆油对结核菌有不可恢复的杀灭作用, 1/160 mL (v/v)浓度的粗制冷轧巴豆油与 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ 的链霉素培养基有相同的抗菌作用, 1:160 以上浓度的巴豆油有体外抗耐药结核菌的作用, 且没有诱导耐药菌株的产生[46] [47]。临床上四味抗癆丸由巴豆霜等四味中药组成, 其中巴豆苷作为巴豆霜中典型成分之一, 具有抗结核的作用[48]。

2.14. 知母

知母乙醚提取物和氯仿提取物在试管内不加血清时, MIC 为 1:4000, 加入血清后其抑菌浓度为 1:1000。豚鼠实验性肺结核病中, 知母实验组的组织侵犯范围明显减少, 显微镜下平均病变率较对照组下降一半[49]。

2.15. 白芷

白芷中分离出来的氧化前胡素、水合氧化前胡素、发卡二醇对快速生长的结核分枝杆菌有抗菌活性, 前两者表现出中等抗菌活性, 其 MIC 值约为 $32\sim 128 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 发卡二醇表现出相对较强的抑制快速生长分枝杆菌的活性, 其 MIC 值可达到 $8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [50] [51]。

2.16. 蒲公英

蒲公英提取液 1/100、1/200、1/400 浓度, 在试管内能抑制结核杆菌, 且蒲公英浸液过滤后以 1:200 的浓度制成的改良罗氏中药培养基中无结核菌生长, 对 H37Rv 的 MIC 值为 $5 \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ [52] [53]。

2.17. 远志

远志在体外抗结核分枝杆菌的实验中表现出了抗菌活性, 在浓度为 1:10 的培养基里结核杆菌无法生长[35]。但其抗结核杆菌的机制仍不明确, 对其的研究也较少。

2.18. 淫羊藿

淫羊藿在体外抗结核分枝杆菌的实验中, 1:4 浓度就可完全抑制结核分枝杆菌的生长[35]。对淫羊藿抗结核杆菌的研究还不深入, 其机制和有效成分仍不明确。

2.19. 灵芝

灵芝活性成分中的多种三萜成分均发挥出对结核杆菌的抑菌活性, 提取物中的灵芝总三萜浓度在 $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 对 H37Rv 和耐药菌株表现出明显的抑菌作用。灵芝的调节免疫活性、保肝及消炎抗菌等功效是明确的, 但在结核杆菌感染机体内的免疫作用未见进一步报道[54]。

2.20. 益母草

益母草临床常用于治疗子宫结核, 其乙酸乙酯提取物——益母草碱有较好的抗结核杆菌活性, 其 MIC 为 $80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 与异烟肼、吡嗪酰胺和利福平联合使用时表现出协同作用[52]。

2.21. 山豆根

山豆根又称北豆根, 在体外抗结核分枝杆菌的实验中, 山豆根有明显抗菌作用, 其浓缩液稀释 10 倍后, 结核杆菌也无法生长[35]。

2.22. 园头柳

园头柳是分布于黑龙江、河北、陕西等省的绿化树种, 在园头柳中分离出了对羟基苯乙烯, 其作为园头柳中抗结核的最强成分, 测得其 MIC 为 $6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [55]。

2.23. 石吊兰

石吊兰, 又名石三七、岩泽兰等, 江南民间常用于治疗淋巴腺结核。临床上单用石吊兰或与抗结核药联用治疗肺结核, 均得到了良好的疗效, 且在耐药病例中也较对照组存在显著性差异, 推测石吊兰增强了敏感药物的杀菌活性, 并阻止了敏感药物发生选择性耐药[56]。石吊兰中的脂性成分石吊兰素在体外抑菌实验中, 其 MIC 为 $200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 即有显著抗结核杆菌的作用, 体内实验亦显示有一定的作用[57]。

2.24. 山竹子

山竹子为藤黄科属植物, 又称山橘子, 具有消炎止痛、收敛生肌的功效。从山竹子果壳中分离出的 α -倒捻子素, 对结核分枝杆菌 H37Rv 和 H37Ra 有较好的抗菌活性, MIC 为 $6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [44]。

2.25. 沙姜

沙姜又称山柰, 具有温中行气、消食、止痛的作用。沙姜中的对甲基肉桂酸乙酯体外抗结核分枝杆菌的 MIC 为 $50\sim 175 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 与吡嗪酰胺相近, 且对抗多药耐药分枝杆菌和抗敏感菌的活性无差异, 说明作用靶点区别于现有的抗结核药物[58]。

2.26. 水车前

水车前又名水带菜、水芥菜、龙舌草, 广东民间将其茎叶捣烂外敷可用于痈疽、水火烫伤。水车前水煎浸膏在含药量为 1:10 至 1:10,000 之间对人体病灶结核杆菌都有抑制或杀灭作用, 且强弱与药物浓度成正比[59]。水车前乙醇提取物对 H37Rv 的 MIC 为 $200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [36]。

2.27. 独山瓜馥木

独山瓜馥木为贵州省的一种民族药材, 独山瓜馥木二氯甲烷提取物有明显的抗结核活性, 尤其是对耐药菌株有较强的抑制作用; 薄层层析定性为总生物碱, 其有效成分对结核杆菌的 MIC 为 $100\sim 200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [60] [61]。其中的化合物还能使休眠菌复苏, 并增强利福平对其的灭杀作用, 与异烟肼也表现为协同作用, 但与乙胺丁醇和吡嗪酰胺表现为拮抗作用[62] [63]。独山瓜馥木的乙酸乙酯萃取物对复制型结核杆菌有明显的抑制作用, 其 MIC 小于 $1 \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ [62] [64]。

2.28. 苜蓿

苜蓿原产欧洲南部, 其果实可入药, 具有祛风、健胃、散瘀、催乳等作用。从苜蓿中分离出来的呋喃香豆素具有抗结核分枝杆菌的活性, 氧化前胡内酯、水合羟基前胡素和发卡二醇对快速生长的分枝杆菌有抗菌活性, MIC 为 $2\sim 128 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ [51]。

3. 仅通过提高机体免疫力来达到抗结核杆菌作用的药物

此类药物大多有平喘止咳、补脾益肺的作用, 和化学药物改善肺结核临床症状的作用类似。

3.1. 黄芪

岳健博等[65]在 2017 年发表了关于黄芪治疗肺结核的荟萃分析, 其中检索出 2624 篇相关文献, 最终

纳入 20 篇中文文献, 分析得出黄芪可以提高肺结核痰转阴率, 影像学病灶吸收改善率、结核空洞缩小率、临床症状及体征改善率。现代药理研究表明, 黄芪可兴奋单核 - 吞噬细胞系统, 且黄芪多糖和黄芪甲苷均提高巨噬细胞对结核杆菌的吞噬作用, 并以黄芪甲苷效果更佳[66] [67]。

3.2. 冬虫夏草

冬虫夏草可对抗结核化学药物所致的肝肾损伤, 实验组肝肾功损伤率明显低于对照组, 且外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量升高, 说明冬虫夏草不仅能降低抗结核化学药物导致的肝肾损伤发生率, 还能提高机体免疫力[68]。临床运用 YMCS1 株冬虫夏草菌或联合冬虫夏草或冬虫夏草复方(如利肺片、虫草抗癆胶囊), 辅助治疗肺结核的临床疗效可观, 且冬虫夏草相关制剂有助于肺结核病灶的吸收、临床症状改善[69] [70]。

3.3. 黄精

在豚鼠实验性结核病中, 服用黄精的治疗组健康情况最好, 病变情况仅次于异烟肼组, 但均较黄连素组以及空白对照组好[13]。研究发现耐多药肺结核患者皮质醇含量均明显高于非耐药肺结核组和正常组, 其升高的原因可能是因为机体受不良刺激而处于一种应激反应状态, 使糖皮质激素含量增加, 从而参与机体的应激反应, 而黄精可使耐多药肺结核患者皮质醇水平明显下降, 且干咳症状也明显改善[71] [72]。临床上有运用黄精治疗肺结核的个案报道, 对于耐药性肺结核、浸润型肺结核也均有作用[73] [74]。

3.4. 赤芍

赤芍(*Radix paeoniae rubra*, RPR)的粗制提取物, 以及其分离后的一种生物活性成分 RPR-EA-S1, 在卡介苗刺激巨噬细胞后能有效的调节免疫力, 粗制 RPR 和 RPR-EA-S1 能特异性地抑制抗炎细胞因子白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)的产生, 同时增强促炎趋化因子 IL-8 的表达, 以此来达到抑制结核分枝杆菌的产生[75]。

3.5. 虎耳草

虎耳草又名石荷叶、金线吊芙蓉、老虎耳等, 具有祛风清热, 凉血解毒的功效。虎耳草糖苷 D 是从虎耳草中分离的化合物, 其可减弱结核分支杆菌在人髓系白血病单核细胞源性的巨噬细胞中的细胞内复制, 并促进吞噬体成熟, 从而达到抗结核的作用[76]。

3.6. 天竺葵

天竺葵在南非常用来治疗肺结核, 传入欧洲后, 学者发现天竺葵根的水提取物对肺结核有治疗疗效, 天竺葵属植物的根提取物中含水丙酮, 有一定的抗结核活性和显著的免疫调节能力[77]。

4. 能抑制或杀灭结核杆菌类, 且同时能提高机体免疫力的药物

此类药物同抑菌杀菌药物, 大多有清热解毒、除湿的作用。

4.1. 猫爪草

猫爪草为毛茛科植物, 其块根入药能散结消瘰。猫爪草能显著下调结核杆菌热休克蛋白 X 的表达, 从而破坏结核杆菌的细胞壁结构, 以达到杀菌的作用。猫爪草石油醚萃取物在浓度为 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对 H37Rv、耐异烟肼(Isonicotinic acid hydrazide, INH)、耐异烟肼 + 利福平(Rifampicin, RFP)的菌株均具有明显的抑制作用[78]。从猫爪草抗耐药结核活性部位中分离得到具有抗耐药结核活性的化合物有 6 种[79]。基于网

络药理学筛选得到猫爪草的活性化合物有 12 个, 其有效活性成分主要作用于结核病的关键靶点有 5 个; 运用京都基因与基因组百科全书分析发现, 猫爪草可能通过调节细胞凋亡信号通路从而对结核病进行干预[80]。猫爪草胶囊联合抗结核药物治疗肺结核的临床研究中, 治疗组的满疗程痰菌转阴率为 100%, 影像学有效率为 100%, 对照组均为 98%; 对于空洞型肺结核第 2 个月末及第 6 个月末, 治疗组的闭合有效率(12.5%、75.0%)显著高于对照组(2.5%、50%) [81] [82]。

猫爪草还能显著诱导外周血淋巴细胞的信使核糖核酸(Messenger RNA, mRNA)和谷氨酰胺酶的表达, 且与浓度和时间有关, 当猫爪草质量浓度为 $200 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时诱导率达到 94.08%, 从而提高机体抗结核的能力[83]。

4.2. 黄芩

黄芩苷是从黄芩中提取出来的一种黄酮类化合物, 是黄芩有效成分之一, $6 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的黄芩苷具有较强的体外抗结核分枝杆菌的作用, 会导致结核杆菌细胞壁、细胞膜结构破坏; 黄芩苷作用于结核杆菌的核酸, 还可干扰基因表达及蛋白质合成, 从而达到抑菌杀菌作用[84] [85] [86]。

黄芩苷对结核杆菌作用下的人单核-巨噬细胞受体 TLR2 表达有促进作用, 能抑制肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)蛋白的表达, 说明黄芩苷具有免疫调节、保护肝细胞的功能[87] [88]。

4.3. 甘草

18 β -甘草次酸作为甘草主要的药理成分, 其对 H37Rv、2 株临床分离敏感株、6 株临床分离耐药株的 MIC 分别为: $50 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $25\sim 50 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $100\sim 200 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。18 β -甘草次酸联合一线化疗药物 INH、RFP、链霉素(Streptomycin, SM)后, 多数表现为协同作用, 且联合使用后 INH、RFP、SM 以及 18 β -甘草次酸的 MIC 值皆能下降, 甚则下降数倍[89]。

甘草酸制剂是临床上最常见的保肝药之一, 甘草酸在结构上与糖皮质激素相似, 预防性使用甘草酸制剂可减少抗结核所致肝损伤的发生率, 减轻肝损伤程度, 尤其在强化期作用更大, 且未增加明显不良反应[90] [91]。复方甘草甜素注射液是以甘草酸甘为主要成分, 作为肝细胞膜保护剂, 减少肝细胞脂肪变性、坏死, 临床运用复方甘草甜素后能有效避免抗结核治疗的药物性肝炎的发生[92] [93]。复方甘草酸二铵是从甘草中所提炼的第三代提取物, 用其治疗抗结核药物性肝病患者, 能有效的降低转氨酶、控制肝炎、退黄, 其疗效与复方甘草甜素注射液相当[94]。

4.4. 穿心莲

体外抑菌实验发现 $100 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的穿心莲提取物作用 48 小时能杀死几乎所有的 H37Rv, 且对敏感菌株和耐药菌株都有抑制作用[95]。上世纪广东汕头地区人民医院联合异烟肼与 2.5% 穿心莲内酯注射液治疗结核性脑膜炎患者 70 例, 病死率(8.57%)明显下降[96]。

穿心莲内酯能调控结核分枝杆菌感染的巨噬细胞炎症反应, 显著减低感染后巨噬细胞分泌的炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α , 间接抑制肺上皮细胞的炎症反应, 还可以通过调控结核分枝杆菌引起的过度炎症反应来减少结核病程中的组织损伤[97]。

4.5. 夏枯草

在夏枯草抗结核活性成分研究中, 发现具有抗结核活性的化合物 xkc-11 和 xkc-13, 与现有抗结核药物中对氨基水杨酸在结构上属于同一类化合物[98]。临床上运用夏枯草膏外敷联合治疗颈部淋巴结核, 以及运用夏枯草胶囊辅助治疗多发性溃疡型乳腺结核, 夏枯草组疗效较对照组均有明显提高, 且能改善患者的免疫力, 抑制炎症反应, 降低药物的肝损害[99] [100]。

夏枯草乙醇提取物可通过上调基因转录水平, 使多耐药肺结核小鼠血清中与结核免疫相关的细胞因子发生变化, 从而增强小鼠细胞免疫功能[101]。夏枯草硫酸多糖(PVSP)是夏枯草主要有效成分之一, 在异烟肼所致小鼠抗结核药物性肝损伤中, 使用 PVSP 可使小鼠血清肝酶活性明显降低, 且病理肝细胞变性坏死和炎细胞浸润减少, 说明其可以抑制体内炎症和氧化应激反应, 预防抗肺结核药物导致的肝损伤[102]。

4.6. 苦参

苦参碱对结核杆菌有抑制作用, 其中新型 12-N-正十二烷基苦参丁甲酯有较佳的抗结核活性, 对敏感结核菌株 H37Rv 的 MIC 为 $8.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [103]。

现代药理研究中, 发现经苦参碱治疗后的耐药肺结核患者免疫功能指标较对照组有明显的改善; 苦参素在乙肝病毒阳性肺结核患者化疗中能降低肝功能损害的发生率。苦参提取物对于多重耐药结核杆菌感染模型小鼠的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 水平明显高于对照组, 说明苦参能提升小鼠的细胞免疫水平, 且还能提升补体和免疫球蛋白水平, 增强体液免疫的功能[104] [105] [106] [107]。

4.7. 白头翁

在白头翁提取物体外抗结核杆菌作用的实验中, 发现白头翁正丁醇提取物在 1:10~1:20 的浓度时, 40 天内无结核标准菌株和速生菌株的生长, 在 1:10 的浓度下 40 天内无耐多药菌株生长[108]。基于网络药理学研究初步预测, 豆甾醇可能为白头翁治疗肺结核的主要活性成分, 其通过调控癌症信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、激活细胞凋亡进程、参与免疫反应等, 发挥治疗肺结核的作用[109]。

白头翁还可以对抗异烟肼、利福平引起的谷丙转氨酶升高和肝细胞死亡, 说明白头翁还能增强机体免疫力, 减少化疗药物的副作用[110]。

4.8. 红景天

狭叶红景天 80%乙醇提取物、醋酸乙酯萃取物, 以及其中的化合物对结核杆菌具有一定的体外抑菌和杀菌活性, 最小杀菌浓度(Minimum Bactericidal Concentration, MBC) (mg/L)依次为: 128、128、128、256 [111]。

红景天与抗结核药物联用的实验组痰转阴率、空洞闭合率、体力恢复情况均较对照组有明显的提升[112]; 且红景天还能使肺结核患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 升高, CD_8^+ 降低, $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 升高, 自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)细胞降低, 提高机体免疫功能, 加快病灶的吸收速度[113]。

4.9. 大蒜

大蒜细胞遭到破坏时, 激活蒜氨酸酶, 分解蒜氨酸生成大蒜素。大蒜素体外抑菌实验表明, 高浓度的大蒜素对结核杆菌有很强的杀菌和抑菌作用[114]。

大蒜提取物可抑制结核杆菌的 DNA 复制以及蛋白质合成, 并能诱导其产生热激蛋白, 上调蛋白损伤相关基因的表达, 加速结核杆菌细胞的死亡[115]。高剂量的大蒜素还可促使小鼠淋巴细胞明显增长, 且在体外还能增加 $\text{IFN-}\gamma$ 的生成以增强机体抗结核能力[116]。大蒜素注射液联合抗痨药物治疗还能降低肺结核患者血清中炎症因子水平, 从而提高抗结核治疗疗效[117]。

4.10. 金银花

金银花对 H37Rv 的 MIC 和 MBC 均为 $0.18 \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。绿原酸是其体外抗结核分枝杆菌活性的物质基础, 能显著降低异烟肼对分枝杆菌的 MBC, 且绿原酸本身即有保胆利肝的作用, 可减少异烟肼对机体的肝毒

性。金银花在体外实验中能降低一氧化氮(Nitrogen monoxide, NO)、IL-1 β 、IL-6 炎症因子的释放, 可减轻其局部或全身的炎症反应[118] [119]。金银花素肌肉注射治疗肺结核并发呼吸道感染, 患者体温及临床症状均能得以控制[120]。

4.11. 丹参

丹参中的丹参新醌酯对结核杆菌有较强的抑制作用, 其 MIC 为 0.78 g·mL⁻¹; 其脂溶性成分丹参酮 II_A 对人型结核杆菌 H37Rv 菌株有较强的活性[121] [122]。

丹参注射液能改善肝脏微循环, 促使肝细胞修复和再生, 降低抗结核药对肝脏的损害[123]。丹参能降低肺结核患者血中内皮素-1 和 NO 的水平, 提高痰转阴率, 从而提高抗结核疗效[124]。临床上运用丹参滴注射液辅助治疗空洞型肺结核, 能够扩张血管, 改善肺及毛细血管的微循环, 增强机体免疫力, 抑制炎症反应; 复方丹参片还能促进病灶吸收, 防止肺纤维化的发生[125]。

4.12. 百部

百部中的生物碱有抗结核的活性, 与链霉素联合应用时能降低耐药结核杆菌的 MIC; 并能增强吞噬细胞对结核杆菌的吞噬, 同时促进 T 细胞的活化[126]。对叶百部碱还可以纠正结核分枝杆菌感染所造成的 TLR2 蛋白以及 mRNA 表达下调的现象[127] [128]。

4.13. 五味子

五味子煎剂对人型结核杆菌有完全的抑制作用, 临床上运用五味子治疗结核性肛瘘有较好的疗效[129]。五味子对肝细胞有保护作用, 可降低血清转氨酶, 促进受损肝细胞再生, 预防抗结核药造成肝损伤, 还能增强细胞免疫功能[1]。

4.14. 大黄

大黄能显著减轻抗结核药物所致的肝损伤, 还能改善结核杆菌感染后软骨细胞功能紊乱, 可能是通过抑制 TLR4 介导的炎症相关通路发挥作用[130] [131]。临床上将石灰大黄纱条充填软化、破溃型淋巴结结核, 肿大淋巴结基本消散或破溃、瘘管愈合的占 87%; 生大黄水煎液保留灌肠能改善结核性脑膜炎患者的脑脊液指标[132] [133]。但还没有报道提出大黄是否有抗结核杆菌的活性。

5. 其他

因研究内容过少, 或仅有个案报道, 药物的作用类型尚不能确定, 此类药物包含: 白及、桔梗、党参、连翘、贝母、苍术、积雪草、天竺葵、蜂胶、湿生篇蓄、藏木香、无茎芥、余甘子、青果、白花蛇舌草、空心苋、余甘子、鬼针草、海浮石、斑蝥、野金针菜、千里光、山茱萸、秦皮、杜仲、玉竹、白术、半夏。

5.1. 白及

《本草汇言》中写到: “白及……凡肺叶破损, 因热壅血瘀而成疾者, 以此研末日服, 能坚敛肺脏, 封填破损。”临床上运用白及抗癆凝胶介入治疗空洞型肺结核以及肺外结核有明显的疗效。但白及抗癆凝胶是在中药白及中加用抗癆药制成的。也有合用白及治疗肺结核咯血的病案报道, 显示白及不仅有良好的止血作用, 还能促进病灶吸收、空洞闭合、痰菌转阴等[134] [135]。

5.2. 贝母

贝母素甲和贝母素乙联合异烟肼可使小部分耐药结核菌株逆转耐药性[26]。在小鼠实验性结核病中贝

母治疗组较对照组轻[49]。

5.3. 蜂胶

在申慧亭[136]对蜂胶抗菌作用的实验室研究中, 作者在结论处提出: “蜂胶在体外实验条件下有明显的抗细菌、抗真菌以及抗结核分枝杆菌的作用”, 但在文章抗菌结果记录表中无结核杆菌的记载。

桔梗、党参可使小鼠实验性结核的病变数减少[49]。积雪草乙醇提取物有一定的抗结核活性, 但效果不是特别明显, 且积雪草苷几乎对结核杆菌无抑制作用[21]。连翘苷具有促进淋巴结核吸收、改善结核肿毒症状、缩短病程的作用[137]。湿生蒿蓄、藏木香、无茎芥、余甘子、青果、白花蛇舌草、空心苋对 H37Rv 均有抑菌和杀菌活性, 且 MIC 和 MBC 均大于 $128 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ [138]。含鞣质的余甘子提取物能够治疗由抗结核药诱导的细胞色素活化引起的肝毒性[139]。鬼针草水煎剂对堪萨斯分枝杆菌的 MIC 为 $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ [5]。海浮石以及斑蝥治疗小鼠实验性结核病中治疗效果较好, 治疗组病变较对照组轻[49]。野金针菜又称野萱草、黄花菜, 在豚鼠实验性结核病中野金针菜乙醚浸膏治疗组较对照组有明显的治疗效果[49]。体外抗结核杆菌实验中, 千里光、山茱萸、秦皮、杜仲、玉竹、白术、半夏对 H37Rv 的 MIC 值均为 $2.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ [52]。

6. 结语

对于目前抗痨中药的基础研究, 笔者对以下几个方面存在一些思考: 1) 抗痨有效成分的提取及研究技术的精进: 大多数研究仅停留在药物粗提取物的体外抗菌实验上, 但结核杆菌为胞内寄生菌, 药物体内真实抑菌抗菌效果可能存在和体外结果不一致的情况。所以, 对于体外抑菌抗菌效果确切且显著的药物, 应在更合适的提取方式、更专业的实验室下, 进一步深入探究其有效部位及单体, 并应在临床上进行验证。2) 深入研究单味药物抗痨的机制及靶点: 植物提取的单体化合物具有结构明确、效果稳定、作用靶位固定的优点。目前, 黄连、蛇床子、葎草、青蒿、补骨脂等药物已有抗痨单体的初步探索, 但若能将其中作用机制及靶点研究透彻, 并结合化学药物耐药的机制, 中药也能作为靶向药物精准抗结核, 并能联合化学药物使用, 来减轻耐药及副作用的发生。3) 拓宽抗痨中药研究对象的选取范围: 研究对象不仅可以通过广泛的比对中筛选, 还可以从民间及各大医家的抗痨经验中选取。4) 抗痨药物的应用范围: 肺结核的发病核心在于感染结核杆菌, 但其发展、转归及愈后和机体密切不可分。“正气存内, 邪不可干”。中医学认为, 肺结核的主要病机为虚体虫侵、阴虚火旺, 其中以肺阴虚为主, 治疗原则为补虚培元、抗痨杀虫。除了抗结核杆菌、提高人体免疫力以外, 中医药还能改善肺阴虚的症状, 如生地黄、熟地黄、麦冬、天冬, 从而更利于抗结核药物发挥作用, 减少耐药肺结核的发生。5) 中药复方研究思路的创新: 中药及复方有着整体协同、多组分、多靶点和多层次的作用特点, 这既是中医药的优势又是研究困难所在, 中药成分经体内代谢后必然发生很大变化, 目前多数研究仍是以西药的研究思路和方法去研究中药, 对于中药的整体观重视不足。

参考文献

- [1] 徐俊彦, 王建华, 薛卫. 五味子对抗结核药物致肝损伤疗效的临床分析[J]. 宜春学院学报, 2014, 36(6): 65-67.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 579-585.
- [3] 景涛, 史大中. 病原生物学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2009.
- [4] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [5] 李国利, 庄玉辉, 那学明, 等. 3 种中药对分枝杆菌抗菌作用的研究[J/OL]. 微生物学通报, 1989(3): 153-157. <https://doi.org/10.13344/j.microbiol.china.1989.03.009>
- [6] 闫双银. 鱼腥草的研究进展[J]. 海峡药学, 2003(1): 8-9.

- [7] 刘俊梅, 杨平, 杨恒茁. 鱼腥草注射液治疗肺结核 60 例疗效分析[J]. 黑龙江医学, 2002(6): 471.
- [8] 野菊花抗结核菌作用的研究(摘要) [Z].
- [9] 戴瑰伟, 刘文富. 野菊花药理作用的初步研究[J/OL]. 中医杂志, 1982(5): 65-68.
<https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.1982.05.027>
- [10] 王秀芸, 曹静华. 复方柳菊片治疗肺结核 144 例的临床护理观察[J]. 医学动物防制, 2007(5): 366-367.
- [11] 匡铁吉, 董梅, 宋萍, 等. 黄连素对结核分枝杆菌的体外抑菌作用[J]. 中国中药杂志, 2001(12): 71-72.
- [12] 陈稚, 吴都督, 郑博丹, 等. 黄连素抗结核影响因素研究[J]. 广东化工, 2015, 42(21): 27-28.
- [13] 邵春源. 中药黄连、黄精对豚鼠实验结核病的疗效观察(摘要) [J]. 中华内科杂志, 1962, 10(4): 227.
- [14] 曾范利, 于丹, 姜园园, 等. 黄连总生物碱对结核菌 PhoPR 双组份系统基因转录水平影响的研究[J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(9): 6-10.
- [15] 2%黄连浸液治疗结核性脓胸[J]. 黑龙江医刊, 1959(10): 21-22.
- [16] 张海超, 孟婷, 吕志坤. 黄连温胆汤临证新用举隅[J/OL]. 新中医, 2012, 44(2): 157-158.
<https://doi.org/10.13457/j.cnki.jncm.2012.02.049>
- [17] 赵全民. 抗结核杆菌有效中药筛选及蛇床子对结核杆菌分子表达影响的研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林农业大学, 2011.
- [18] 王静芳. 抗结核杆菌有效中药筛选及蛇床子对结核杆菌分子表达影响的研究[J/OL]. 中国医药指南, 2013, 11(30): 324-325. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2013.30.052>
- [19] 曾范利, 于录, 葛发, 等. 应用 MABA 法与试管法测定蛇床子素和 8-甲氧基补骨脂素体外抗结核活性的研究[J]. 中国预防兽医学报, 2010, 32(2): 112-115.
- [20] 郭沛琳. 葎草质量标准及抗结核有效部位的研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [21] 陈伟光, 林霞, 睢凤英, 等. 葎草抗结核分枝杆菌研究[J]. 时珍国医国药, 2008(1): 58-59.
- [22] 葎草治疗肺结核 11 例初步报告[J]. 新医学, 1972(12): 33.
- [23] 陈伟光. 中药及有效成分抗结核的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2005(10): 998-999.
- [24] 柴克霞, 刘敬鹏. 啤酒花在抗结核治疗中的应用[J]. 青海医学院学报, 1995(4): 41-42.
- [25] Miller, M.J., Walz, A.J., Zhu, H., et al. (2011) Design, Synthesis, and Study of a Mycobactin-Artemisinin Conjugate That Has Selective and Potent Activity against Tuberculosis and Malaria. *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 2076-2079. <https://doi.org/10.1021/ja109665t>
- [26] 詹能勇, 聂广, 文明明, 等. 青蒿素及贝母素衍生物对逆转耐药结核菌的初步研究[C]//中国中西医结合学会传染病专业委员会. 全国第 2 届中西医结合传染病学术会议暨国家中医药管理局第 1 届传染病协作组会议论文集汇编, 2008: 5.
- [27] 马小华, 向延根, 刘栋宾, 等. 刃天青法检测青蒿琥酯对耐药结核分枝杆菌药物敏感性初步研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(1): 120-125+129.
- [28] 马小华, 刘爱凤, 向延根, 等. 青蒿琥酯对结核分枝杆菌诱导的 TNF- α 、IL-6 表达的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 338-342.
- [29] Choi, W. (2017) Novel Pharmacological Activity of Artesunate and Artemisinin: Their Potential as Anti-Tubercular Agents. *Journal of Clinical Medicine*, **6**, 30-43. <https://doi.org/10.3390/jcm6030030>
- [30] 张宁, 刘洋, 李晔, 等. 新型青蒿素衍生物改善溶解度及其抗结核活性研究[J/OL]. 药学学报, 2019, 54(1): 36-40. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2018-0876>
- [31] 关于白果治疗豚鼠结核病的试验[J]. 科学通报, 1954(6): 43-46.
- [32] 阎凤冈, 于达准, 姜达衢. 油浸白果与肺结核病人[J]. 内科学报, 1950, 2(2): 87-92.
- [33] 杨藻宸, 张昌绍. 白果、大蒜、黄连硷等二十二种药物的抗结核作用[J]. 上海第一医学院学报, 1957(2): 117-126.
- [34] 刘希魁, 马克一. 结核散、黄连、黄芩、白芨、白果等五种中药对结核杆菌抑制作用的观察[J]. 中华结核病科杂志, 1958, 6(3): 204-206.
- [35] 申慧亭, 王跃丰. 7 种中药化学成分抗结核分支杆菌的实验室研究[J]. 光明中医, 2005(3): 44-45.
- [36] 范君文, 于录, 马兰芝, 等. 29 种中药提取物抗结核药物敏感性研究[J]. 中国农学通报, 2009, 25(24): 1-7.
- [37] 万成杰, 张春菁, 谢宗会, 等. 大蓟抗结核杆菌的活性成分及作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6561-6567.

- [38] 李敏, 苗明三. 大蓟的化学、药理及临床应用特点[J/OL]. 中医学报, 2016, 31(2): 262-265. <https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2016.02.072>
- [39] (1990) Tuberculostatic Activity of Henna (*Lawsonia inermis* Linn.). *Tubercle*, **71**, 293-295. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(90\)90044-9](https://doi.org/10.1016/0041-3879(90)90044-9)
- [40] 赵奎君, 徐国钧, 金蓉鸾, 等. 狼毒类中药对结核杆菌抗菌作用的比较[J]. 中国药科大学学报, 1995(2): 122-124.
- [41] 胡树德, 谈光新, 张涵庆, 等. 中药优福宁的毒性及体内外抗结核菌活性的实验研究[J]. 中国中医药科技, 1998(1): 12-13+5-6.
- [42] 郭环娟, 李兵. HPLC 测定结核灵片中狼毒乙素的含量[J/OL]. 广东药学院学报, 2009, 25(2): 171-172. <https://doi.org/10.16809/j.cnki.1006-8783.2009.02.020>
- [43] 黄瑞彬, 黄周红. 狼毒枣联合抗痨药治疗慢性纤维空洞型肺结核 25 例[J]. 世界中医药, 2008(5): 267.
- [44] 赵全民, 于录, 邓旭明, 等. 应用 Alamar Blue 法与试管法测定 α -倒捻子素和 8-甲氧基补骨脂素体外抗结核杆菌活性[J]. 中国预防兽医学报, 2010, 32(1): 71-73.
- [45] 高淑琴. 巴豆蘸蜂蜡治疗腰椎结核[J]. 中国民间疗法, 2001, 9(7): 63-64. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-5798.2001.07.096>
- [46] 赵中夫, 刘明社, 武延隽, 等. 巴豆油体外抗结核分枝杆菌作用实验研究[J]. 长治医学院学报, 2004(1): 1-3.
- [47] 赵中夫, 刘明社, 武延隽. 巴豆油抗多重耐药结核分枝杆菌作用实验研究[J]. 长治医学院学报, 2004(4): 241-243.
- [48] 邱远金, 朱国强, 贾晓光, 等. HPLC 法测定抗结核药物四味抗痨丸中巴豆苷的含量[J]. 西北药学杂志, 2015, 30(1): 28-30.
- [49] 王继光, 冯廷清, 杨藻宸. 知母野金针菜等三十二种中药对动物实验性结核症的疗效观察[J/OL]. 兰州医学院学报, 1962(1): 79-96. <https://doi.org/10.13885/j.issn.1000-2812.1962.01.014>
- [50] Lechner, D., Stavri, M., Oluwatuyi, M., et al. (2004) The Anti-Staphylococcal Activity of *Angelica dahurica* (Bai Zhi). *Phytochemistry*, **65**, 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2003.11.010>
- [51] Stavri, M. and Gibbons, S. (2005) The Antimycobacterial Constituents of Dill (*Anethum graveolens*). *Phytotherapy Research: PTR*, **19**, 938-941. <https://doi.org/10.1002/ptr.1758>
- [52] 韩立芬. 益母草抗结核分枝杆菌成分及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州大学, 2018.
- [53] 常琳, 陆军, 叶松. 中药蒲公英有效成分抗结核的研究进展[J]. 中国保健营养(中旬刊), 2013(3): 90-91.
- [54] 秦莲花, 王洁, 杨华, 等. 灵芝对结核分枝杆菌体外抑菌作用的研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2006(4): 17-20.
- [55] 卡宾古, 王明时. 抗结核植物药园头柳的化学成分研究[J]. 中国药科大学学报, 1996(5): 19+17-18.
- [56] 张青, 肖和平, 邵家荣. 石吊兰片辅助治疗复治肺结核的临床观察[J]. 中国防痨杂志, 2007(6): 541-542.
- [57] 徐垠, 胡之璧, 冯胜初, 等. 石吊兰抗结核有效成分的研究——I.石吊兰素的分离和鉴定[J/OL]. 药理学学报, 1979(7): 447-448. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.1979.07.013>
- [58] (2011) Ethyl p-Methoxycinnamate Isolated from a Traditional Anti-Tuberculosis Medicinal Herb Inhibits Drug Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis in Vitro*. *Fitoterapia*, **82**, 757-761. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.03.006>
- [59] 李华安, 李洪栋, 曲迅, 等. 水车前抗结核的初步研究[J]. 中国中药杂志, 1995(2): 115-116+128.
- [60] 周蕾, 安婷婷, 赵秀芹, 等. 独山瓜馥木总生物碱抗结核活性初探[J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(6): 487-490.
- [61] 安婷婷. 独山瓜馥木茎抗结核杆菌成分及作用机制初探[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州大学, 2020.
- [62] 邓伟. 独山瓜馥木抗结核杆菌成分及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州大学, 2017.
- [63] 杨再昌, 邓伟, 宋善敏, 等. 独山瓜馥木促进休眠型结核杆菌复苏的成分和作用机制初探[J/OL]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(5): 796-799. <https://doi.org/10.16333/j.1001-6880.2017.5.013>
- [64] 李镛. 牛膝菊和独山瓜馥木抗结核杆菌的活性成分研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州大学, 2015.
- [65] 岳健博, 熊莲, 汪成琼, 等. 黄芪相关中药口服制剂辅助治疗肺结核增效减毒作用的 Meta 分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(4): 1-7.
- [66] 马小宁. 黄芪在治疗肺结核中的运用[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(13): 68.
- [67] 张峰, 高鹏, 彭俊华. 黄芪多糖及黄芪甲苷对巨噬细胞吞噬结核杆菌作用的研究[J/OL]. 西北国防医学杂志, 2005(6): 434-436. <https://doi.org/10.16021/j.cnki.1007-8622.2005.06.021>

- [68] 吕培, 何红彦, 曹红涛, 等. 冬虫夏草制剂对抗结核药物致肝肾损伤的“减毒”作用及其机制[J]. 西部中医药, 2020, 33(3): 16-20.
- [69] 王园, 戴恩来, 贾忠. 虫草抗癆胶囊配合化疗治疗继发性肺结核 614 例回顾性分析[J/OL]. 中医杂志, 2013, 54(15): 1304-1307. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2013.15.029>
- [70] 周亚辉, 姜国银, 杨瑾屏, 等. YMCS1 株冬虫夏草菌治疗肺结核临床观察初报[C]//中国林业与环境促进会. 微生物实用技术生态环境应用学术研讨会论文集. 2008: 220-222.
- [71] 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(7): 172-172, 173. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1752.2014.07.178>
- [72] 肖志坚, 崔秀琴, 郭悦鹏, 等. 耐多药肺结核患者肾上腺皮质水平的临床研究[J]. 中国防癆杂志, 2000(4): 25-26.
- [73] 王丽初. 黄精治疗耐药性肺结核[J/OL]. 中医杂志, 2000(9): 521. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2000.09.002>
- [74] 马静华. 黄精治疗肺结核[J/OL]. 中医杂志, 2001(1): 11. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2001.01.004>
- [75] Wang, L., Yang, C.L.H., Or, T.C.T., et al. (2011) Differential Effects of *Radix Paeoniae Rubra* (Chishao) on Cytokine and Chemokine Expression Inducible by Mycobacteria. *Chinese Medicine*, 6, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-6-14>
- [76] Pan, J.H., Chen, Y., Huang, Y.H., et al. (2011) Antimycobacterial Activity of Fusaric Acid from a Mangrove Endophyte and Its Metal Complexes. *Archives of Pharmacal Research*, 34, 1177-1181. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0716-9>
- [77] Kardan-Yamchi, J., Mahboubi, M., Kazemian, H., et al. (2020) The Chemical Composition and Anti-Mycobacterial Activities of *Trachyspermum copticum* and *Pelargonium graveolens* Essential Oils. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 15, 68-74. <https://doi.org/10.2174/1574891X14666191028113321>
- [78] 杨堃, 邓可众, 李汉兴, 等. 猫爪草体外抗结核作用研究[J/OL]. 安徽农业科学, 2015, 43(19): 76-77+94. <https://doi.org/10.13989/j.cnki.0517-6611.2015.19.029>
- [79] 熊英, 陈虹, 邓敏芝, 等. 猫爪草化学成分及抗耐药结核活性研究[J/OL]. 中药材, 2016, 39(4): 775-777. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2016.04.019>
- [80] 刘媛, 陈洁, 孙辉, 等. 基于网络药理学的猫爪草治疗结核病作用机制研究[J]. 山东科学, 2021, 34(6): 51-61.
- [81] 王玲, 王开金, 李升锦, 等. 猫爪草胶囊治疗肺结核的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(18): 1948-1950.
- [82] 白迪. 猫爪草胶囊辅助治疗空洞型肺结核患者临床效果分析[J/OL]. 中国实用医药, 2015, 10(32): 171-172. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.32.124>
- [83] 周勇, 程芳. 猫爪草对肺结核患者外周血淋巴细胞颗粒裂解肽表达及其 T 淋巴细胞杀菌能力的影响[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(18): 1629-1632
- [84] 张喜霞. 黄芩苷抗结核作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [85] 周清. 黄芩苷的抗结核分枝杆菌作用机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [86] 肖红侠, 张喜霞, 邵世峰, 等. 黄芩苷对结核分枝杆菌抑菌作用的研究[J/OL]. 临床检验杂志, 2017, 35(4): 291-292. <https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2017.04.14>
- [87] 王新华, 金东岭, 何红梅, 等. 黄芩苷对抗结核药物肝损伤保护作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1640-1642.
- [88] 吴燕燕, 王易, 王莉新. 黄芩苷对结核分枝杆菌作用下 TLR2-MyD88 信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(8): 714-717.
- [89] 邢立群, 贾芳. 甘草次酸联合抗结核药对结核杆菌活性研究[J]. 中国畜牧兽医, 2014, 41(4): 160-164.
- [90] 张志娟. 甘草酸制剂在抗结核治疗中减少肝损伤发生率的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 石河子: 石河子大学, 2018.
- [91] 黄洁, 周建英. 生甘草协同抗癆药物治疗肺结核 66 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(8): 582-583.
- [92] 朱旭红, 张树仁, 阎纪英. 复方甘草甜素注射液治疗抗结核药物性肝损害的疗效观察[J]. 河北医药, 2007(6): 600.
- [93] 杨松, 张耀亭, 殷建团. 复方甘草甜素对抗结核治疗的药物性肝炎的预防效果观察[J]. 中国防癆杂志, 2007(1): 19-21.
- [94] 程向东, 宓丹, 李继承. 硫普罗宁与甘草酸二铵对抗结核药物性肝病的疗效研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(23): 83-85.
- [95] 彭东东, 林健雄, 王冬敏, 等. 穿心莲提取物对结核分枝杆菌的体外抑菌作用研究[J]. 河北医学, 2010, 16(4):

- 451-453.
- [96] 林德裕, 黄邦汉. 穿心莲内酯与异烟肼治疗结核性脑膜炎 70 例疗效观察[J]. 新医学, 1977(1): 14-15.
- [97] 何伟刚. 穿心莲内酯对结核分枝杆菌感染巨噬细胞及肺上皮细胞炎症反应的调控作用及其相关机制的研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [98] 郑姗. 中药夏枯草抗结核活性成分研究[J/OL]. 内蒙古中医药, 2012, 31(14): 33. <https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2012.14.047>
- [99] 杨国强, 张靳, 张绿浪, 等. 夏枯草膏联合常规疗法治疗颈部淋巴结结核的疗效及对免疫功能和炎症因子水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(8): 914-918.
- [100] 张学钰, 郑任珊, 程吕欢, 等. 夏枯草胶囊辅助治疗多发性溃疡型乳腺结核的效果研究[J]. 中国当代医药, 2015, 22(17): 146-148.
- [101] 秦蕊. 夏枯草提取物对 MDR-TB 感染小鼠细胞免疫的调节作用[D]: [硕士学位论文]. 淮南: 安徽理工大学, 2013.
- [102] 王蓉, 韩亮, 赵戈蕾. 夏枯草硫酸多糖对异烟肼所致小鼠抗结核药物性肝损伤的保护作用及机制[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33(4): 242-245.
- [103] 李洪敏, 冯端浩, 曹晶, 等. 中药苦参碱对结核杆菌的抑制作用[J]. 解放军药学报, 2002(6): 383-385.
- [104] 袁秀丽. 苦参提取物对耐多药结核分枝杆菌感染小鼠模型免疫功能的调节作用[J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2230-2233.
- [105] 付海根, 唐胜, 李迎红, 等. 新型 12-N-取代苦参酸生物的合成及其抗结核活性[J/OL]. 合成化学, 2014, 22(6): 739-743. <https://doi.org/10.15952/j.cnki.cjsc.2014.06.005>
- [106] 李云华, 杨鲁华, 刘同刚, 等. 苦参素在 HBVM 阳性肺结核患者化疗中的保护作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(5): 522-523.
- [107] 曾安津, 杨成明, 程诗思. 苦参碱氯化钠注射液辅助治疗耐药肺结核患者的效果及对免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(21): 2348-2351.
- [108] 王淑英, 王晓兰, 刘萌萌, 等. 白头翁提取物体外抗结核杆菌作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12): 2965-2966.
- [109] 刘艳霞, 任明辉, 杜宝中. 基于网络药理学的白头翁治疗肺结核作用机制研究[J]. 中国当代医药, 2021, 28(27): 4-9+277-278.
- [110] 路西明, 王建刚, 侯香波, 等. 白头翁对利福平异烟肼肝毒性研究[J]. 中国中医药信息杂志, 1998(8): 21-17.
- [111] 黄英俊, 赵明, 宗玉英, 等. 狭叶红景天的化学成分及其抑制结核分枝杆菌生长活性的研究[J]. 中国中药杂志, 2008(13): 1561-1565.
- [112] 王星. 中药红景天与抗结核药物联合治疗涂阳肺结核的研究[Z]. 河北省, 张家口市肺科医院, 2005-01-01.
- [113] 刚永桂. 红景天胶囊辅助治疗初治肺结核的近期疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2009, 39(3): 18-20.
- [114] 刘金伟, 王金河, 仲斌, 等. 大蒜素对结核分枝杆菌体外抑菌效果观察[J]. 人民军医, 2001(4): 236-237.
- [115] 钟英英, 叶云, 李乃雄, 等. 大蒜提取物对结核分枝杆菌基因表达变化的影响[J/OL]. 湖北农业科学, 2013, 52(20): 5054-5056. <https://doi.org/10.14088/j.cnki.issn0439-8114.2013.20.004>
- [116] 吕晓莉. 大蒜素抗结核的免疫学研究[J]. 心理医生, 2016, 22(26): 51-53.
- [117] 陈志, 梁建琴, 王金河, 等. 联用大蒜素注射液治疗肺结核临床疗效及对血清炎性因子的影响[J]. 西南国防医药, 2007(4): 414-416.
- [118] 曾安琪, 华桦, 陈朝荣, 等. 金银花、山银花抗炎药理作用研究[J/OL]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3938-3944. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200520.401>
- [119] 邱葵, 刘宇红, 孔繁翠, 等. 金银花体外抗结核活性研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11(6): 876-879.
- [120] 孙启炳, 郭敏英, 张志良. 金银花素治疗肺结核并发呼吸道感染十二例的初步报告[J]. 福建中医药, 1959(6): 17-19.
- [121] 黄政德, 蒋孟良, 李昌刚, 等. 丹参中脂溶性成分提取工艺优选实验[J]. 中国中药杂志, 2001(5): 50-51.
- [122] 刘桑, 宋阳, 李玫. 丹参的药理作用研究及临床应用[J]. 中国误诊学杂志, 2006(24): 4732-4733.
- [123] 许云亚. 丹参注射液治疗抗结核药肝损伤 37 例[J/OL]. 云南中医中药杂志, 2001(4): 28-29. <https://doi.org/10.16254/j.cnki.53-1120/r.2001.04.031>
- [124] 周耀南, 覃后继, 何延专, 等. 丹参对肺结核患者血中内皮素-1 和一氧化氮的影响[J]. 广西中医学院学报, 2006(3):

3-5.

- [125] 任郭侠, 董琪, 张熙祚. 丹参滴注射液辅助治疗空洞型肺结核 40 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(1): 35-36.
- [126] 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/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 107-113. <https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2021.03.024>
- [127] 王莉新, 吴燕燕, 王易. “芩部丹”中三种单体对结核分枝杆菌作用下 TLR2 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(9): 1284-1287.
- [128] 高薪. 三种中药成分的提取及其抗结核作用的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林农业大学, 2011.
- [129] 李李军, 肖素蓉, 马应爱. 五味子、白芨加白夏黄洗剂治疗结核性肛瘘 66 例临床观察[C]//中华中医药学会、中华中医药学会肛肠分会. 2012 医学前沿——中华中医药学会肛肠分会第十四次全国肛肠学术交流大会论文精选. 2012: 413-415.
- [130] 张海艳, 尹凤鸣, 周友乾, 等. 大黄治疗抗结核药物所致肝损伤的疗效观察[J/OL]. 内蒙古中医药, 2019, 38(2): 9-10. <https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2019.02.006>
- [131] 胡雪琴, 肖志宏, 陈刘俊, 等. 大黄对结核杆菌感染后软骨细胞功能的调节作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(14): 2124-2128.
- [132] 刘德厚. 石灰大黄治疗淋巴结核 208 例疗效观察[J/OL]. 中医杂志, 1980(3): 39. <https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.1980.03.018>
- [133] 张兴玉, 岳淼. 生大黄水煎液保留灌肠治疗结核性脑膜炎 18 例[J/OL]. 山东中医杂志, 2003(12): 730-731. <https://doi.org/10.16295/j.cnki.0257-358x.2003.12.015>
- [134] 梁傍顺. 白芨治疗肺结核咯血举隅[J]. 中国临床医生, 2003(4): 54-55.
- [135] 韩元利, 马济庶, 李继翰, 等. 白芨抗癆凝胶介入治疗结核性胸腔积液的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(5): 559-560.
- [136] 申慧亭, 靳月琴. 蜂胶抗菌作用的实验室研究[J]. 长治医学院学报, 2005(4): 253-254.
- [137] 刘国友, 富力, 王凯乾, 等. 连翘苷、其衍生物、连翘苷与连翘脂素组合物在制备治疗淋巴结核药物中的应用[P]. 中国, CN201510400580.8. 2016-11-02.
- [138] 宗玉英, 欧阳嘉慧, 陈超扬, 等. 常用中藏药体外抗结核分枝杆菌的筛选实验[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(24): 2973-2980.
- [139] 高展. 含鞣质的余甘子提取物制剂用于治疗由抗结核药诱导的细胞色素 P450 活化引起的肝毒性[J]. 国外医药(植物药分册), 2007(4): 180.