

利福霉素类药物治疗结核病的临床应用研究进展

林立敏¹, 叶寒辉^{2*}

1. 福建医科大学孟超肝胆医院 药学部, 福建 福州 350025

2. 福建医科大学孟超肝胆医院 感染科, 福建 福州 350025

摘要: 结核病是由结核分枝杆菌复合群引起的传染性疾病, 是全球主要的流行病种之一。利福平是当前最主要的一线抗结核药物, 因其长期应用和不规范治疗, 利福平耐药逐渐增加, 利福喷丁、利福布汀等利福霉素类衍生物在抗结核治疗方面起到了重要作用。基于利福霉素类药物的药理及药动学特性, 对该类药物在结核病治疗中进行最优用药选择分析, 并对该类药物与其他抗结核药物联用进行综述, 旨在为利福霉素类抗结核药物的临床用药提供文献依据。

关键词: 利福霉素类药物; 结核病; 抗结核药物; 临床应用

中图分类号: R978.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 11-2335-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.032

Research progress on clinical application of rifamycin in treatment of tuberculosis

LIN Limin¹, YE Hanhui²

1. Department of Pharmacy, Mengchao Hepatobiliary Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China

2. Department of Infectious Disease, Mengchao Hepatobiliary Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China

Abstract: Tuberculosis is an infectious disease caused by the mycobacterium tuberculosis complex, and is one of the major epidemic diseases in the world. Rifampicin is currently the most important first-line anti-TB drug. Due to its long-term application and non-standard treatment, it has become one of the major epidemics in the world. The cases of multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis increase gradually, and rifampicin derivatives (rifapentine and rifabutin) play an important role in antituberculosis treatment. Based on the pharmacological and pharmacokinetic characteristics of rifamycin, the optimal selection of rifamycin in the treatment of tuberculosis was analyzed, and the combination of rifamycin with other anti-tuberculosis drugs was reviewed. The purpose of this paper is to provide literature basis for the clinical use of rifamycin anti-tuberculosis drugs.

Key words: rifamycin anti-tuberculosis drugs; tuberculosis; anti-tuberculosis drugs; clinical application

结核病是由结核分枝杆菌复合群引起的传染性疾病, 可发生于全身多种脏器, 其中以肺部最为常见。结核病是发病、死亡人数最多的重大传染病之一, 每年超 100 万人因此死亡^[1]。世界卫生组织(WHO)发布的《2019 年全球结核病报告》显示 2018 年全球有 1 000 万新发结核病患者, 估算结核病死亡人数约为 120 万。结核病仍是重要的流行病种之一, 且是全球前 10 位死因之一^[2]。中国作为全球 30 个结核病高负担国家之一, 新发患者占全球的 8.9%, 估算结核病新发患者数为 88.9 万, 且患病率

居高不下, 肺结核的发病和死亡人数始终排在法定报告传染病的首位^[3]。

抗结核药物主要包括一线抗结核药物及二线抗结核药物。其中, 一线抗结核药物包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、利福布汀、利福喷丁^[4]等; 二线抗结核药物包括喹诺酮类、硫代酰胺类和氨基糖苷类等。这些药物有各自的作用机制。异烟肼通过抑制分枝菌酸的合成导致结核分枝杆菌细胞壁的缺损; 乙胺丁醇通过减少阿拉伯半乳糖的合成, 导致结核分枝杆菌细胞壁形成障碍抑制菌

收稿日期: 2020-04-13

基金项目: 福建省感染病临床重点专科建设项目; 福州市感染性疾病医学中心建设项目(2018080306)

第一作者: 林立敏(1968—), 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0591)88116130 E-mail: 31385693@qq.com

*通信作者: 叶寒辉(1964—), 男, 主任医师, 研究方向为感染性疾病。Tel: (0591)88116006 E-mail: 15960102808@163.com

体生长;利福霉素类通过抑制结核分枝杆菌的RNA聚合酶使菌体无法完成转录过程而死亡;喹诺酮类药物主要作用于结核分枝杆菌的DNA回旋酶;链霉素主要作用于结核分枝杆菌的核糖体通过抑制蛋白质的合成致死细菌。

近年来,结核病不规范治疗造成的耐药结核病(drug resistance-tuberculosis, DR-TB)例数逐年递增,给结核病控制工作带来巨大挑战。根据WHO对耐药结核病的分类,耐药结核病主要分为单耐药结核病(monoresistance-tuberculosis, MR-TB)、多耐药结核病(polydrugresistance-tuberculosis, PDR-TB)、耐多药结核病(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)、广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)以及利福平耐药结核病(rifampicin resistance-tuberculosis, RR-TB)。其中,耐多药结核病是指至少对异烟肼及利福平同时耐药的结核病;广泛耐药结核病是指除对异烟肼、利福平耐药外,对任意一种氟喹诺酮类药物及3种二线注射类药物中的至少1种耐药的结核病。2018年全球范围内耐药结核病中有78%为耐多药结核病。中国、印度、俄罗斯占据了世界上所有MDR-TB或RR-TB病例的50%。截止2018年,WHO报道全球3.4%的新发肺结核患者和18.0%的复治肺结核患者罹患MDR-TB或RR-TB^[1]。

新型利福霉素衍生物,因其强大的抗菌效应及低耐药率受到广泛关注,就利福霉素类衍生物在耐药结核病治疗的应用进行分析,以期对结核病的治疗提供用药指导,并尽量减少耐药。

1 利福霉素类药物简介

1.1 利福霉素类药物的诞生

面对耐药结核病,最主要的治疗手段为口服或注射一、二线抗结核药进行治疗。MDR/RR-TB的流行致使2种最强效^[1]的抗结核药—异烟肼及利福平失去了临床上用药优势地位,对新药的需求日益增加。

同为利福霉素家族的利福平就因为超高耐药率饱受诟病:在长期使用过程中利福平筛选出了一类rpoβ基因突变的利福平耐药菌株^[5],该类菌株发生的突变可导致RNA聚合酶稳定性下降,致使利福平与菌株结合受阻而引发耐药。有研究显示,治疗两个月未痰菌未阴转的肺结核患者中,利福平的耐药率高达45%,且单独使用时可迅速产生耐药^[6]。利福平耐药被认为是耐多药的重要标志^[7]。

同时,严重的不良反应严重阻碍了利福平的临

床应用。利福平通过诱导CYP2E1的活性促使乙酰肼代谢的肝毒性产物增多导致肝损伤^[8]。另外,利福平还可导致肺水肿、胰腺炎、急性肾功能衰竭、急性全血细胞减少等严重不良反应。其中,血液和泌尿系统受损的不良反应占总不良反应例数的23.81%、18.04%,且临床并不少见^[9]。有数据显示1.00%~30.18%的患者因为严重的肝毒性不得不更换药物甚至停止治疗^[10],肝损伤不仅与结核病患者如影随形,同时也成为新药研发技术人员及临床医护人员所需攻克的重大难题。

在这样的背景下,利福霉素衍生物—利福布汀、利福喷丁诞生了,以其低耐药率、高效价、不良反应发生率低等优点受到广泛关注。

1.2 利福霉素衍生物药理及药动学特性

药理方面,同为利福霉素家族的成员,利福霉素衍生物在作用机制及功能主治方面与利福平极其相似,主要通过抑制结核分枝杆菌的RNA聚合酶使菌体无法完成转录过程而死亡,都能够对革兰阳性菌有较好的抗菌效果。其中利福布汀被批准用于预防和治疗HIV感染者鸟分枝杆菌-胞内分枝杆菌复合体(MAC)的广泛播散性感染,也用于PDR-TB的治疗^[11]。

药动学方面,利福布汀具有极强的膜穿透力,较利福平强3~5倍^[12],这使得利福布汀在临床应用的过程中能够迅速地渗透病灶,从而发挥其优良胞内杀菌活性^[9]。此外,利福布汀在体内能够广泛分布于各器官及组织细胞中。利福布汀在组织细胞中的浓度远高于血浆中的含量,其在胆道浓度可达血药浓度的300~500倍。利福布汀在体内消除较为缓慢,血浆半衰期约为利福平的13倍,具有更高、更持久的效价及药理活性。对于肝功能轻度损害及肾功能不全的患者,利福布汀的药动学过程几乎不受影响;对于肝功能严重损害的患者,曲线下面积(AUC)明显增大^[10]。利福喷丁的蛋白结合率高达98%以上,在组织中停留时间较长,消除半衰期为利福平的4~5倍,是一种长效抗结核药物,给药次数较少^[13]。

1.3 利福霉素类药物用药分析

1.3.1 利福布汀与利福平对比 利福平是一种人工半合成的一线抗结核药物,于1965年上市。广泛应用于结核病的治疗。利福布汀与利福平虽然同属于利福霉素,但利福布汀作为新型的螺旋哌啶基利福霉素^[14],抗菌活性更强,药物作用时间更长,毒性更低。有研究表明利福布汀在药效学及药动学

均显著优于利福平^[15],其最低抑菌浓度是利福平的1/16~1/8,对结核分枝杆菌的抑菌作用约为利福平的4倍,对MDR-TB也疗效显著。利福布汀更可用于超短程治疗初次复治涂阳肺结核患者^[16],使治愈率提高,治疗时间缩短,耐药肺结核发生可能性减少。

细胞色素P450 3A4酶(CYP3A4)是中国人肝微粒体中最丰富的一类细胞色素,占比高达32%^[17]。CYP3A4的底物覆盖面极广,参与50%以上临床药物的代谢,是许多药物发生相互作用的根源。临床上使用的利福霉素类均具有一定的肝药酶诱导作用,以利福平诱导作用最强。作为CYP3A4的强效诱导剂,面对艾滋病合并结核病(HIV-associated TB)的患者,利福平的肝药酶诱导作用使得抗病毒药物代谢加快,从而削弱其抗病毒作用,故临床上不推荐在HIV/TB双重感染治疗中使用利福平。研究证明^[18-19]利福布汀无论是痰菌转阴方面还是空洞闭合方面、病灶吸收方面,疗效都明显高于利福平。故利福布汀由于其具备活性强、安全性高、抑制与抗病毒药物相互作用等特点,相较于利福平更适用于同时接受抗反转录病毒治疗的患者^[20]。

此外,利福布汀在对利福平的替代治疗及补充治疗方面的应用也得到了认可。利福布汀与利福平属于不完全交叉耐药,RR-TB患者中20%~30%的患者对利福布汀敏感^[21]。当患者使用利福平引发药物超敏综合征时,利福布汀也是一种可行的替代方案^[22]。

综上,利福布汀在治疗耐多药肺结核及HIV/TB双重感染方面均显著优于利福平,并可对利福平进行替代治疗。

1.3.2 利福布汀与利福喷丁对比 利福喷丁与利福布汀同属于利福霉素家族的新型药物。在临床结核病常用的利福霉素类药物中,利福布汀相比于利福平、利福喷丁具有较高的亲脂性及膜穿透力^[23],能够在人体组织内维持高浓度和持久性分布,进而有效抑制结核分枝杆菌繁殖,加速其死亡^[24],对利福布汀有效发挥药效具有一定的积极意义。

在利福喷丁或利福布汀联合其他药物治疗耐多药肺结核病的临床研究结果显示利福布汀与利福喷丁两组病人的痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞闭合率方面,差异均无统计意义;同时,在不良事件发生率、肝损害发生率及严重不良事件发生率方面,差异也无统计学意义^[25]。可知利福布汀在临床

应用中,与利福喷丁均可有效加速患者病灶吸收,控制不良反应发生,且最低抑菌浓度明显低于利福喷丁^[16]。

在精神分裂症伴发肺结核的治疗中,利福布汀被验证对抗精神病药氯氮平的血药浓度及疗效影响极小^[26]。利福布汀在体内通过竞争性抑制CYP3A4减弱了利福布汀对CYP3A4的轻度诱导作用,使得氯氮平的药动学指标几乎不受影响;而同为CYP3A4诱导剂的利福喷丁虽然诱导作用弱于利福布汀^[27],却因为不具备竞争性抑制的优势,能够对显著加快氯氮平的代谢,从而影响氯氮平的疗效。

综上,利福布汀不仅在耐药结核病的治疗中不输于利福喷丁,并在药物联合应用方面更胜一筹。

1.3.3 耐药性分析 利福素类之间有交叉耐药现象,利福平和利福喷丁之间为完全交叉耐药,利福布汀与利福平之间为非完全交叉耐药,有31%利福平耐药株对利福布汀仍敏感。因此,利福平耐药株不宜再选用利福喷丁,而可酌情使用利福布汀^[13]。

2 利福霉素类药物与其他抗结核药联用

2.1 与喹诺酮类药物联用

喹诺酮类药物是一类作用于DNA回旋酶、抑制DNA正常代谢从而抑制和杀灭细菌的抗生素。喹诺酮类药物口服吸收良好,生物利用度较高,达峰时间在3 h左右,多次用药可在体内蓄积,对结核病患者的长期治疗多有裨益^[28]。与此同时,喹诺酮类药物与一线抗结核药物如异烟肼、利福平均无交叉耐药性^[29],对持留菌有灭菌作用,此作用对于缩短疗程、降低复发率具有重要意义。在世界各国的结核病治疗指南中,喹诺酮类药物都被视为治疗耐药结核病的重要药物^[30]。

2.2 与左氧氟沙星联用

作为氟喹诺酮类药物中的重要代表药物,左氧氟沙星对耐药结核杆菌的抑制和杀伤作用是氧氟沙星的2倍。将左氧氟沙星联合利福布汀对照左氧氟沙星治疗耐多药结核病,结果显示联合组在空洞闭合率、病灶吸收率方面优势显著,总不良反应率无明显差异。表明左氧氟沙星联合利福布汀的治疗效果良好,不良反应少,安全性高,是良好的临床治疗之选。

2.3 与莫西沙星联用

莫西沙星属于第4代新型广谱氟喹诺酮类药物,具有广谱抗菌活性,对细胞内外的结核分枝杆菌有良好的抗菌活性。相对于左氧氟沙星,莫西沙

星的抗菌活性是其2倍,在巨噬细胞中的活性也更优。有研究表明,对氧氟沙星耐药的菌株对不同氟喹诺酮类药物的耐药率顺序为莫西沙星<左氧氟沙星^[31],但抗结核作用莫西沙星>左氧氟沙星^[32]。有研究认为,莫西沙星在体内疗效与一线抗结核药物相似甚至更优,肯定了莫西沙星治疗结核病的潜质。

在联合应用利福布汀及莫西沙星的药动力学研究中^[33],利福布汀与莫西沙星能够相互抑制对方代谢:表现为利福布汀清除率下降、AUC显著升高、体内循环滞留时间延长^[34];莫西沙星清除率下降,表观分布容积较小且峰浓度不变。对于均为浓度依赖型的利福布汀与莫西沙星来说生物利用度增加、药物疗效提高,在药动力学上表现出协同作用,证实了联合应用利福布汀与莫西沙星的科学性。

据统计,利福布汀联合莫西沙星治疗耐多药肺结核治愈率高达81%^[35]。在莫西沙星单药治疗与利福布汀和莫西沙星联合使用治疗耐多药结核病的比较研究中^[28],在痰菌转阴率、总治疗率方面,联合组均优于莫西沙星组。这与其他临床研究结果一致^[36]。

徐俊彦等^[37]采用利福喷丁联合左氧氟沙星对照利福布汀联合莫西沙星,研究结果显示在痰菌阴转、病灶吸收、空洞闭合方面,利福布汀联合莫西沙星组均高于利福喷丁和左氧氟沙星的联合应用^[38-39]。同时利福布汀与莫西沙星合用可以有效降低结核分枝杆菌的耐药性,提高治疗有效率^[40]。

可见利福布汀在与莫西沙星联合应用治疗耐多药结核病疗效显著,具有临床推广价值。

3 结语

结核病在我国乃至全世界范围内都将是长期传染病防疫的工作重心。耐药结核病的多发、抗结核药物与其他药物相互作用的问题日益突出,限制了传统抗结核药物的临床治疗效果。以利福平为代表利福霉素类药物在结核病治疗中有很好的效果,且为规范化治疗的传统药物;然而利福平因其超高耐药率及严重不良反应,在临床应用中收到极大的限制。因此以利福布汀为代表的利福霉素衍生物以其优越的药动力学、药理学特性等方面的优势,可对利福平进行替代治疗;同时利福霉素药物与喹诺酮类药物联用可实现疗效的提高及耐药性的降低。因此利福霉素类药物在结核病临床治疗中得到更大的重视与应用,应结合临床指征,积极选择抗结核药物及用药方案。

参考文献

- [1] Murray C J, Ortblad K F, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1900-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2014, 384(9947): 1005-1070.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [R]. Geneva WHO, 2018: 1-162.
- [3] 崔怡然, 宇传华. 基于全球视角下的中国结核病负担现状与趋势分析 [J]. 中国疾病控制杂志, 2020, 24(3): 258-283.
- [4] 杨栗坤, 孙雯娜, 王心静, 等. 结核分枝杆菌临床株对利福霉素类药物的耐药特点分析 [J]. 传染病信息, 2015, 28(4): 215-222.
- [5] 蒋博峰, 马晨晨, 陈阳贵, 等. 抗结核药物不良反应发生率及其影响因素分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(2): 160-163.
- [6] 谭守勇, 丁秀秀, 谭耀驹, 等. 异烟肼和利福平治疗方案对单耐异烟肼或利福平肺结核患者的治疗效果 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(12): 915-918.
- [7] 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.
- [8] 龙芳芳, 王以美, 于 锋, 等. 异烟肼抗结核治疗致肝损伤的国内文献综合分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(6): 385-390.
- [9] 张 朋, 李世明. 利福平致严重不良反应文献复习 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(7A): 91-93.
- [10] 张俊仙, 吴雪琼. 抗结核药物所致肝损伤的分子机制 [J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 3-8.
- [11] 陈勇川. 利福布汀的药理特性及临床应用 [J]. 国外医药: 抗菌素分册, 2001, 5: 220-221.
- [12] 罗慧倩, 赵承杰, 曹杨荣, 等. 利福布汀联合多种药物长效治疗耐多药肺结核疗效观察 [J]. 中国药师, 2015, 18(3): 464-466.
- [13] 钟 静, 黄 平, 麦洁儿. 新型抗结核药物 [J]. 中国热带医学, 2015, 5(2): 399-400.
- [14] 韩发惠. 利福布汀治疗耐多药肺结核病的临床应用观察 [J]. 当代医学, 2014, 20(17): 142.
- [15] 俞 鑫, 刘佳珺, 黄李飞, 等. HPLC-MS法测定大鼠血浆中利福布汀的浓度及其药代动力学研究 [J]. 解放军药学学报, 2015, 31(2): 106-109.
- [16] 问亚峰. 利福布汀超短程治疗初次复治涂阳肺结核32例临床研究 [J]. 中国药业, 2015, 24(23): 63-65.
- [17] Shu Y, Cheng Z N, Liu Z Q, et al. Interindividual variations in levels and activities of cytochrome P-450 in liver microsomes of Chinese subjects [J]. Acta Pharmacol Sinica, 2001, 22(3): 283-288.
- [18] 何华伟, 卢祥婵, 黄爱春, 等. 利福布汀联合抗病毒药物

- 治疗艾滋病合并结核病的临床研究 [J]. 河北医学, 2018, 24(10): 1743-1747.
- [19] 殷继国, 何卫华, 练祖银, 等. 湖北省随州市艾滋病/肺结核双重感染患者抗结核治疗与抗病毒治疗效果分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2015, 16(3): 171-174.
- [20] Whitfield M G, Warren R M, Mathys V, et al. The potential use of rifabutin for treatment of patients diagnosed with rifampicin-resistant tuberculosis [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(10): 2667-2674.
- [21] Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Rifabutin: Is it useful in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? [J]. Int J Infect Dis, 2017, 65: 133-134.
- [22] Lehloeny R J, Dlamini S, Muloiwa R, et al. Therapeutic trial of rifabutin after rifampicin-associated DRESS syndrome in tuberculosis-human immunodeficiency virus coinfecting patients [J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(3): 130.
- [23] 任淑君. 利福布汀联合多种药物长效治疗耐多药肺结核的有效性分析 [J]. 中外医疗, 2016, 21: 119-120.
- [24] 赵 勇, 刘 新. 含利福布汀方案治疗复治肺结核患者的疗效观察 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35 (7): 525-528.
- [25] 高晓凤, 李 健, 李幼平. 利福布汀较利福喷丁治疗耐多药肺结核的系统评价 [J]. 川北医学院学报, 2009(3): 220-223.
- [26] 陈文忠, 谢 帆, 顾文明, 等. 利福喷丁与利福布汀对氯氮平血药浓度和疗效的影响 [J]. 中国防痨杂志. 2015, 37(9): 943-947.
- [27] Williamson B, Dooley K E, Zhang Y, et al. Induction of influx and efflux transporters and cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes by rifampin, rifabutin, and rifapentine [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6366-6369.
- [28] 杨 洋, 孟 丹, 张秀丽. 喹诺酮类药物用于结核病治疗效果分析 [J]. 中国伤残医学, 2015, 23(20): 99-100.
- [29] 耿云鹤, 李丈燕, 胡远强. 氟喹诺酮类化合物的抗结核活性及其构-效关系 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2018, 39(3): 207-216.
- [30] 唐神结. 氟喹诺酮类药物在耐药结核病中应用的再评价 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(10): 727-729.
- [31] 王 前, 宋媛媛, 逢 宇, 等. 耐氧氟沙星结核分枝杆菌对五种氟喹诺酮类药物交叉耐药的研究 [J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(6): 453-457.
- [32] 任丽娟, 黄正谷, 王 丽, 等. 耐多药结核分枝杆菌对氟喹诺酮类药物体外交叉耐药及耐药性研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(11): 1488-1490.
- [33] 俞 鑫, 黄李飞, 石 磊, 等. 测定莫西沙星和利福布汀联合给药后大鼠的血药浓度及其药动学变化 [J]. 药学服务与研究, 2015, 15(2): 129-133.
- [34] 黄李飞, 刘佳璐, 俞 鑫, 等. 复治抗结核药物在大鼠体内的药动学研究 [J]. 药学服务与研究, 2016, 16(2): 98-103.
- [35] 张玲莉, 郭胜利, 翟守恒, 等. 利福布汀联合莫西沙星治疗耐多药肺结核的近期疗效观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(21): 3204-3207.
- [36] 吴小霞, 杨 俭, 王挺丰. 利福布汀联合莫西沙星方案治疗耐多药肺结核的疗效分析 [J]. 新医学, 2015, 46(7): 479-481.
- [37] 徐俊彦, 薛 卫. 常规治疗加用利福布汀联合莫西沙星治疗 40 例多药耐药肺结核患者的疗效观察 [J]. 世界临床药物, 2015, 36(4): 264-268.
- [38] 徐志强, 赖晓宇, 江桂忠. 利福布汀联合莫西沙星治疗耐多药肺结核的临床应用 [J]. 现代医院, 2016, 16(6): 818-820.
- [39] 杨贤明, 陈伟生. 莫西沙星联合利福布汀化疗方案治疗耐多药肺结核的临床疗效观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(14): 105-106.
- [40] 李佰辉. 联合用药治疗结核病的临床诊疗观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(5): 218-219.