

• 综 述 •

耐多药结核病非化学治疗现状与展望*

刁婷婷, 张红吉, 欧阳兵, 李晓非[△]

(昆明市第三人民医院云南省传染性疾病临床医学中心, 云南 昆明 650041)

[摘要] 耐药结核病始终是结核病防治工作的重中之重, 其中尤其是以耐多药结核病(MDR-TB)最为严重, 给国际、国家和社区各级结核病控制带来了巨大阻碍。MDR-TB 患者的治疗一直是令人关切的问题, 化学治疗仍是其治疗的最重要手段, 但其他非化学治疗方式也发挥着重要作用, 因此, 积极探索 MDR-TB 有效的非化学治疗是十分重要的课题。该文主要针对 MDR-TB 非化学治疗进行了阐述, 以期深入了解 MDR-TB 的非化学治疗现状及未来研究方向, 为 MDR-TB 临床治疗及多学科合作提供参考或借鉴依据。

[关键词] 耐多药结核病; 非化学治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.038 **中图法分类号:**R52;R969.3

文章编号:1009-5519(2025)02-0459-05 **文献标识码:**A

Present situation and prospect of non-chemical treatment of multidrug-resistant tuberculosis*

DIAO Tingting, ZHANG Hongji, OUYANG Bing, LI Xiaofei[△]

(Yunnan Provincial Center for Infectious Diseases Clinical Medicine, Kunming Third People's Hospital, Kunming, Yunnan 650041, China)

[Abstract] Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) has always been the top priority of tuberculosis prevention and treatment, especially multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), which has brought great obstacles to tuberculosis control at international, national and community levels. The treatment of MDR-TB patients has always been a concern. Chemical treatment is still the most important treatment, but other non-chemical treatment methods also play an important role. Therefore, it is very important to actively explore the effective non-chemical treatment of MDR-TB. This paper mainly expounds the non-chemical treatment of MDR-TB, in order to make readers deeply understand the present situation and future research direction of non-chemical treatment of MDR-TB, and provide reference for clinical treatment and multidisciplinary cooperation of MDR-TB.

[Key words] Multidrug-resistant tuberculosis; Non-chemical treatment; Review

人口流动的加速、人类免疫缺陷病毒感染率的增加进一步加快了结核病在全球的流行, 部分结核病患者在经历了好转、恶化反复交替, 长期不愈的诊疗过程后发展为耐药结核病(DR-TB), 使人群感染耐药菌的风险进一步增加。世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》显示, 2022 年全球范围内有新发结核病患者 1 060 万例, 其中 41 万例为耐多药结核病(MDR-TB)患者, 可见 MDR-TB 仍严重威胁着人类健康, 是全球结核病防控的重点和难点^[1]。随着 MDR-TB 患者数量的增加, MDR-TB 的治疗策略和观念也发生了巨大改变。当前已有多种治疗 MDR-TB 患者的方式, 有

利于提高治愈率、降低经济负担等。现将 MDR-TB 患者外科治疗、介入治疗、免疫治疗等非化学治疗方式的最新研究进展综述如下, 旨在提高临床医生对非化学治疗的疗效与安全性的认识。

1 MDR-TB 患者的诊断

结核分枝杆菌检测是确诊结核病最特异性的方法, 目前, 采用任何单一形式的药物敏感性(DST)实验均无法完全满足临床检测 DR-TB 的需求, 因此, 采用表型 DST 与分子 DST 联合检测, 优势互补可一定程度上提高耐药分枝杆菌检出率, 缩短诊断时间^[2]。表型 DST 检测分为比例法和绝对浓度法, 存在成本

* 基金项目: 云南省昆明市科技计划项目(2023-1-NS-008)。

[△] 通信作者, E-mail: 1971069866@qq.com。

较高、耗时及可比性较差等特点。当前比例法仍是全球耐药检测项目中推荐的对耐药菌株的(耐药菌株占总菌株比例大于 1% 时)较标准、可靠、敏感的实验室检测方法,如常见的 BD960、微孔板法。基因突变导致的耐药研究是当前研究的热点,通过检测基因突变位点快速诊断耐药结核的技术逐渐受到关注,如 DNA 测序、线性探针、基因芯片、Xpert MTB/RIF 等检测方法。Xpert MTB/RIF 是当前临床常用的基因型 DST,能快速检出结核分枝杆菌复合体及利福平耐药结果。Xpert MTB/RIF 目前已发展至第 3 代 Xpert MTB/XDR,有望为 DR-TB 提供更便捷、快速、经济的检测,让患者得到有效治疗^[3]。

2 MDR-TB 非化学治疗现状

2.1 外科治疗 结核病手术治疗的基本原理是通过切除厚壁空化病灶和可能藏匿多达 $10^7 \sim 10^9$ 个分枝杆菌的肺部受损区域,明显减轻肺部总体微生物负担,同时,去除高浓度耐药杆菌的部位,提高术后化学治疗的灭菌性能,并增加治疗成功的可能性。耐多药肺结核患者全球治愈率为 50% 左右,采用外科治疗后治愈率可提高至 85% 以上^[4]。19 世纪人工气胸肺萎陷疗法是最早的结核病外科治疗方法,到后来的胸廓成形术、填塞术发展及目前广泛应用的肺切除术,外科治疗出现了很大的变化。MDR-TB 患者的手术方式以肺叶切除术为主,在肺部病变广泛而存在肺切除禁忌证的情况下可选择胸廓成形术^[5]。目前,大多学者认为,全身结核中毒症状受控且肺内病灶相对稳定、微生物计数达最低点时为肺结核最佳手术时机。此外,多学科合作,以及患者对抗结核治疗手术前后依从态度也进一步提高了 MDR-TB 手术成功率^[6]。MDR-TB 外科治疗禁忌证取决于病变范围、心肺功能和一般状态的评估。有研究表明,有明显盗汗、体重逐渐减轻、双肺广泛空洞等全身情况不理想的患者肺功能指标 1 s 用力呼气量低于 1.5 L、全肺切除术者 1 秒用力呼气量低于 2.0 L 者,合并其他重要脏器严重病变及急性疾病者均不能进行外科治疗。世界卫生组织在 20 世纪末将局限性结核病变和耐药结核限定于肺结核手术适应证。结核病耐药治疗无效(在进行耐药治疗后至少 6 个月结核分枝杆菌培养阳性)者、对治疗药物持续敏感出现大咯血、支气管扩张、气胸、支气管狭窄、支气管胸膜瘘和曲菌病等患者应考虑患者低依从性、药物吸收能力弱、药物的质量问题和其他因素,在合适的情况下可对其进行手术治疗。一项 meta 分析结果显示,手术肺切除术提高了 MDR-TB 或广泛耐药结核病伴有空洞病变患者治疗成功的有效性^[7]。HUANG 等^[8]通过辅助肺切除术联合化学治疗 MDR-TB,结果显示,治疗后患者并发症发生率

及病死率均有所降低。李君^[9]分析了 MDR-TB 患者早期外科手术和单纯药物治疗的疗效,结果显示,早期外科手术治疗既可提高临床疗效,也可改善炎症反应。总之,结核病手术适应证包括择期手术、限期手术和急诊手术。

2.1.1 择期手术 一般情况下将结核病患者存在分枝杆菌痰涂片阳性、对大多药物耐药且肺部病变局限认为是外科手术适应证。结核病患者抗结核治疗失败、其他治疗方法无效出现反复咯血及结核分枝杆菌痰培养未转阴的 2 个月以上的局限性空洞型病灶可考虑进行择期手术治疗。但如当地医院关于结核病治疗的医疗条件不是很好,不建议进行相关手术治疗,因为可能增加结核病发病率或病死率。对结核基因检测阴性或阳性、涂片和培养阴性的患者手术适应证还有待于探究,多数学者认为,应根据患者 X 线胸片、CT 检查结果等和患者自身情况决定是否给予手术治疗,如影像学检查出现不可逆转进展则需进行手术治疗。

2.1.2 限期手术 结核病患者治疗过程中对治疗方法无反应出现持续性咯血者,如局部组织坏死侵蚀血管使其破裂、结核性支气管扩张伴咯血、病灶反复感染引起咯血等;还有在其他化学治疗中出现不可逆转的进展,如干酪性肺炎伴高热、进展中的结核性心包炎及脑膜炎等^[10]可给予限期手术治疗。

2.1.3 急诊手术 肺结核合并大咯血患者经治疗后仍反复咯血且危及生命,在无手术禁忌证的情况下及时进行急诊手术治疗。对肺结核合并气胸的患者经抗结核治疗后在胸腔闭式引流 2 周后存在漏气或复发 2 次,如无手术禁忌证可积极采取手术治疗。肺结核同时出现急腹症、心肌梗死等危及生命的紧急情况、内科治疗无效的情况下可进行急诊手术治疗。

2.2 介入治疗 肺结核介入治疗包括支气管镜、超声、CT、胸腔镜、血管介入栓塞等,相比于创伤大并发症多的外科手术,介入治疗提供了更加精准的选择。

2.2.1 支气管镜介入治疗 通过直接将治疗药物注入到空洞或病灶内,局部结核病治疗药物达到高浓度,对分枝杆菌起到直接的杀灭作用^[11]。支气管镜介入治疗适应证:(1)气促、咳嗽、呼吸困难等症状与结核病患者肺部病变范围不一致者;(2)结核病患者化学治疗肺内病变吸收好转但咳嗽等症状仍无明显改善者;(3)治疗过程中出现患侧病灶增多、增大出现支气管播散病灶、张力性空洞的结核病患者。刘相海^[12]选取 94 例耐多药肺结核患者作为研究对象,6 吡嗪酰胺 阿米卡星-左氧氟沙星-对氨基水杨酸-丙硫异烟胺/18 吡嗪酰胺左氧氟沙星-对氨基水杨酸-丙硫异烟胺耐多药方案用于参照组,以耐多药方案为基础用于治

疗组,配合支气管镜介入治疗,结果显示,治疗组患者有效率为 91.5%,比参照组患者有效率为 80.9% 高。也有学者应用支气管镜介入治疗,结果显示,能提高痰菌转阴率和病灶好转率^[13]。可见对 MDR-TB 采用支气管镜介入治疗,疗效显著,具有推广应用价值。

2.2.2 超声介入治疗 是当代微创领域的支撑技术之一,指在实时超声引导或监视下以穿刺针代替手术刀完成各种穿刺活检、置管、抽吸、注药、消融治疗等操作,具有精准、微创、安全、痛苦小、疗效好等优点。我国结核性胸膜炎占有结核病患者 6.5%~8.7%,是由结核分枝杆菌直接感染和(或)胸膜对结核分枝杆菌菌体成分产生迟发型变态反应而发生的炎症,如未经及时、有效治疗可导致胸膜增厚、粘连,甚至包裹,最终导致严重通气功能障碍及肺功能损害。结核性胸膜炎分为干性胸膜炎和渗出性胸膜炎,抗结核药物化学治疗是结核性渗出性胸膜炎的主要治疗方法。治疗期间一旦发生耐药,辅以超声介入治疗能较快达到治疗目的^[14]。

2.2.3 CT 定位介入治疗 空洞型肺结核的传统临床诊断方法为数字 X 射线成像检查,在实际操作过程中由于操作较为繁琐且辐射大,不受医生与患者喜爱。CT 成像检查因时间短、痛苦小、结果直观而被广大患者所接受,现已成为临床诊断、辅助治疗的首选方式。有研究探究了耐药空洞型肺结核在低剂量 CT 定位下的介入治疗的临床效果,结果显示,观察组(低剂量 CT 定位下介入治疗)患者治疗后痰液转阴率高于对照组(常规剂量 CT 定位下空洞介入治疗),可见低剂量 CT 定位治疗可提高临床疗效,侧面说明在结核病治疗中 CT 定位介入治疗值得推荐^[15]。

2.2.4 胸腔镜介入治疗 单孔胸腔镜手术用于胸外科手术已有 10 余年,相比传统多孔胸腔镜手术,其切口更小、手术时间更短、垂直视野更接近开放手术且后续恢复更快。已有研究表明,胸腔镜纤维板剥脱术治疗结核性脓胸可行、安全、有效^[16]。蒋钰辉等^[17]将患者分为单孔耐药组(行单孔胸腔镜纤维板剥脱术)、开胸耐药组(行开胸纤维板剥脱术)和单孔敏感组(行单孔胸腔镜纤维板剥脱术),探讨了单孔胸腔镜纤维板剥脱术治疗耐药结核性脓胸的安全性和疗效,结果显示,对耐药结核性脓胸患者单孔胸腔镜纤维板剥脱术可获得与药物敏感结核性脓胸相当的疗效,对难治性结核性气胸患者单孔胸腔镜次全肺切除术可提高其治疗成功率。LIU 等^[18]对 5 例难治性结核性气胸患者行胸腔镜下壁层胸膜切除术并进行了后期随访,结果显示,经胸腔镜行保留顶部胸膜的壁层胸膜切除术是治疗难治性结核性气胸的一种安全、有效的方法。

2.2.5 血管介入栓塞治疗 咯血是肺结核的致命并发症,如咯血迅速可能引起气道阻塞窒息或失血性休克,从而威胁患者生命安全。目前,咯血的治疗除血管介入栓塞术外还包括内科保守治疗和外科手术。内科保守治疗对小量咯血疗效确切,但对大咯血者疗效较差,且不良反应及复发率高。外科手术对患者的创伤较大,术后生存率低,风险较大。因此,经血管介入栓塞术已成为大咯血患者的一线抢救治疗手段。相关研究已表明,血管介入栓塞术是一种控制咯血的安全、有效的方法,术后不良反应及复发率低^[19-20]。

2.3 免疫治疗 结核分枝杆菌属细胞内病原菌,很难被循环血中的抗体杀灭,有效抵抗需先天免疫和适应性免疫反应的协同努力。巨噬细胞、T 淋巴细胞是参与结核分枝杆菌免疫应答的主要细胞群。当前 MDR-TB 患者的有效治疗主要从两方面着手,即开发新的抗结核药物和提高患者自身的抗病能力。SHEN 等^[21]研究表明,唑来膦酸盐联合白细胞介素-2 免疫治疗可增加抗结核 V γ 2V δ 2T-和 α β T-效应人群,改善 MDR-TB 患者的疗效。叶静等^[22]通过对健康人群、无耐药肺结核及 MDR-TB 患者辅助性 T 淋巴细胞 1 (Th1)、Th2、Th17 水平及相关细胞因子的检测证实,MDR-TB 患者因免疫细胞紊乱,T 淋巴细胞增加被抑制,免疫调节及免疫病理反应受抑制,耐药药培养转阴组患者白细胞介素-17 先上升后下降恢复正常,提示在有效的结核病治疗过程中随着分枝杆菌载量的减少细胞因子表达也逐渐减少,临床医生可将此变化规律作为评估临床用药是否有效的参考依据,以及在 MDR-TB 的基因免疫制剂治疗中探索新方向。MDR-TB 患者的免疫治疗未来可能更多聚焦于宿主导向治疗(HDT)。HDT 可提高宿主免疫系统清除分枝杆菌菌株的能力,阻止不必要的炎症和组织损伤,并干扰允许分枝杆菌复制的宿主分子/信号通路,用于辅助传统的化学治疗或可缩短疗程、减少细菌耐药的产生,为 MDR-TB 患者的治疗提供了新的选择^[23]。BAHLOOL 等^[24]应用可吸入的 ATRA PLGA 纳米粒 HDT 结核病,结果显示,ATRA PLGA 可改善患者预后并降低 MDR-TB 发生率。

2.4 中医治疗 MDR-TB 患者在中医表现为体质虚弱,气血虚,癆虫感染,侵袭肺脏所致。在化学治疗基础上辅以中药不仅能有效降低化学治疗药物毒性、缓解机体炎症反应,还能提高机体免疫应答。当前中医治疗 MDR-TB 有中医中药治疗及中医适宜技术治疗等。FAN 等^[25]利用卡介苗小鼠肺部感染模型研究了益肺通络治疗对免疫调节的作用,结果显示,益肺通络治疗可明显减少肺部分枝杆菌数量,抑制早期炎症

反应和减轻肺组织损伤,减轻 MDR-TB 患者临床症状。刘幸等^[26]设立观察组(在西医抗结核方案基础上联合使用抗癆补肺汤)和对照组(西医抗结核方案)治疗 MDR-TB,结果显示,在提高疗效方面和经济学评价方面中西医结合方案均优于西医抗结核方案。当前中医治疗仍在不断探索中,中药的有效活性成分精准靶向治疗是未来 MDR-TB 患者治疗的必然趋势,可靠的人体及动物学试验/实验以期为中医治疗的疗效提供依据^[27]。

2.5 营养治疗 2013 年世界卫生组织首次提出营养支持是结核病并发营养不良患者治疗的关键因素,其治疗目的是增加治疗期间患者饮食摄入,以补充机体能量,支持机体细胞生成和免疫反应,对受损和病变组织进行修复及减轻药物治疗的不良反应。营养不良可能使 MDR-TB 患者相关的治疗结果恶化,并导致结核病耐药性的增加。一项 meta 分析结果显示,营养不良与不成功的治疗结果明显相关,包括 MDR-TB 患者病死率增加和痰培养转换时间较长^[28]。丁芹等^[29]对 DR-TB 患者的营养状况进行了调查,结果显示,多数患者存在营养不良,进一步使结核治疗失败风险的增加。合理的营养支持使 MDR-TB 患者的营养状况明显改善,降低并发症发生率^[30]。低摄入肉类、高摄入水果是 MDR-TB 患者的常见危险因素。因此,在日常生活中在考虑疾病状态、机体代谢情况、患者营养状态后应遵循个体化原则给予患者合适的营养治疗,并贯穿整个治疗过程中,保证结核病患者膳食能量、蛋白质、维生素及矿物质的摄入,提高其机体免疫力,在一定程度上可预防结核分枝杆菌的感染。

2.6 心理治疗 心理支持治疗是医护人员以责任心与医护知识为患者提供医疗保障的护理措施,并在此基础上制定恰当的护理计划,建立良好的医患关系。适当的心理干预可缓解患者焦虑和抑郁情绪,提高患者对 MDR-TB 的认识,提高治疗依从性及生活质量,减少患者在治疗方面存在的顾虑^[31]。已有研究表明,抑郁症与结核病较高的发病率、耐药性、结核病复发风险等独立相关。有研究设对照组、观察组各 50 例,分别给予常规药物、常规药物联合心理治疗,结果显示,观察组患者治疗后心理疾患危险度低于对照组,治疗后 12 个月痰结核菌转阴率高于对照组,而药物不良反应发生率低于对照组,可见心理治疗可明显提高患者生活质量^[32]。谢亚玲^[33]评价了给予针对性心理干预 MDR-TB 患者的效果及价值,结果显示,心理干预可帮助患者改善不良情绪,提高疗效。

3 结语与展望

目前,随着 MDR-TB 患者的增多,MDR-TB 患者

的治疗已成为结核病防治工作的重中之重。尽管在 MDR-TB 患者治疗方面已取了一定的进展,但仍存在许多挑战需努力克服。化学治疗仍是 MDR-TB 患者核心治疗方式,但在新药研发缓慢、价格昂贵的环境下非化学治疗也发挥着重要作用。现阶段虽说我国 MDR-TB 患者人数较多,但非化学治疗仍缺乏前瞻性、多中心、大样本的临床研究。因此,应关注患者疾病进展细节,通过对症治疗及多学科联合治疗解决患者的痛苦,增强患者的治疗信心,改善其生活质量,提高治愈率。未来个体化治疗与泛结核病治疗策略将成为 MDR-TB 治疗的热点。从患者角度出发制定疗效肯定、方便可及、疗程适中、不良反应可控、经济的联合治疗方案对减轻我国结核病所带来的公共卫生的负担显得尤为重要。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023[DB/OL]. (203-11-07)[2024-27-12]. <https://publichealthupdate.com/global-tuberculosis-report-2023/>.
- [2] TIBERI S, UTJESANOVIC N, GALVIN J, et al. Drug resistant TB - latest developments in epidemiology, diagnostics and management[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 124 (Suppl 1):S20-S25.
- [3] SHAPIRO A E, ROSS J M, YAO M, et al. Xpert MTB/RIF and xpert ultra assays for screening for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults, irrespective of signs or symptoms[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3):CD013694.
- [4] 戴洁, 周逸鸣, 沙巍, 等. 肺结核外科治疗进展[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2021, 37(3):178-183.
- [5] GHAZVINI K, KEIKHA M. The elimination of drug-resistant tuberculosis from a pulmonary resection surgery perspective[J]. *Int J Surg*, 2022, 104:106790.
- [6] LIN W, YIFEI W, ZILU W, et al. Validating the surgical indication value of the LTB-S classification system for drug resistant tuberculosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 95: 67-73.
- [7] VASHAKIDZE S A, GOGISHVILI S G, NIKOLAISHVILI K G, et al. Adjunctive surgery versus medical treatment among patients with cavitary multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 60(6): 1279-1285.
- [8] HUANG W L, CHIEN S T, YU M C, et al. Risk factor analysis of postoperative complications after adjunctive pulmonary resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A multi-institutional study[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(5):1064-1072.
- [9] 李君. 早期外科手术与单纯药物治疗耐药多肺结核的临床效果比较分析[J]. *当代医学*, 2018, 24(27):163-164.

- [10] HE R L, LIU Y, TAN Q H, et al. The rare manifestations in tuberculous meningoencephalitis: A review of available literature[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1):342-347.
- [11] AN H R, LIU X, WANG T H, et al. Endobronchial valve treatment of tuberculous cavities in patients with Multi-drug-Resistant pulmonary tuberculosis: A randomized clinical study[J]. *Pathogens*, 2022, 11(8):899.
- [12] 刘相海. 纤维支气管镜介入治疗耐药肺结核的效果分析[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(11):79-80.
- [13] 蔡晓静. 经支气管镜局部药物注射化疗治疗耐药肺结核的临床观察[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(24):39-41.
- [14] 中华医学会结核病学分会超声专业委员会, 中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会, 黄毅, 等. 结核性胸膜炎超声诊断、分型及介入治疗专家共识(2022年版)[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(9):880-897.
- [15] 庞余平. 低剂量 CT 定位下的介入治疗在耐药空洞型肺结核中的应用[J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2(22):157-158.
- [16] ZHOU Y M, LI X, DAI J, et al. Uniportal thoracoscopic decortication for stage III tuberculous empyema with severe rib crowding[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(1):289-294.
- [17] 蒋钰辉, 申磊, 刘奇斌, 等. 单孔胸腔镜胸膜纤维板剥脱术在耐药结核性脓胸治疗中的应用[J]. *中华外科杂志*, 2023, 61(2):156-161.
- [18] LIU X Y, WANG X, SHEN L, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic (VATS) subtotal parietal pleurectomy for refractory tuberculous pneumothorax: Five case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(9):e33082.
- [19] 胡春梅, 方刚, 唐晓军, 等. 经血管介入栓塞治疗结核性大咯血的疗效分析[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(6):803-809.
- [20] KANO M, NISHIBE T, IWAHASHI T, et al. Successful treatment of bronchial artery aneurysms associated with racemose hemangioma by combined therapy of transcatheter bronchial artery embolization and thoracic endovascular aortic repair[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2020, 54(6):540-543.
- [21] SHEN H B, YANG E Z, GUO M, et al. Adjunctive zoleronate + IL-2 administrations enhance anti-tuberculosis Vγ2Vδ2 t-effector populations, and improve treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis1[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1):1790-1805.
- [22] 叶静, 吴琦, 杜钟珍, 等. 耐药肺结核患者外周血 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.
- [23] MONDONI M, SADERI L, SOTGIU G. Novel treatments in multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 59:103-115.
- [24] BAHLOOL A Z, FATTAH S, O' SULLIVAN A, et al. Development of inhalable ATRA-Loaded PLGA nanoparticles as Host-Directed immunotherapy against tuberculosis[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8):1745.
- [25] FAN X, LI N, WANG X S, et al. Protective immune mechanisms of Yifei Tongluo, a Chinese herb formulation, in the treatment of mycobacterial infection[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0203678.
- [26] 刘幸, 欧阳兵, 李娜, 等. 中西医结合治疗耐药肺结核的疗效及经济学评价[J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(11):49-55.
- [27] ZHANG S X, QIU L, LI C, et al. Efficacy of integrating short-course chemotherapy with Chinese herbs to treat multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in China: A study protocol[J]. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10(1):131.
- [28] WAGNEW F, ALENE K A, KELLY M, et al. The effect of undernutrition on sputum culture conversion and treatment outcomes among People with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2023, 127:93-105.
- [29] 丁芹, 张胜康, 任斐, 等. 耐药肺结核患者的营养状况调查及影响因素分析: 一项多中心、大样本研究[J]. *中国防痨杂志*, 2023, 45(9):826-832.
- [30] BHARGAVA A, BHARGAVA M, MEHER A, et al. Nutritional support for adult patients with microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis: Outcomes in a programmatic cohort nested within the RATIONS trial in Jharkhand, India[J]. *Lancet Global Health*, 2023, 11(9):e1402-e1411.
- [31] FONSEKA N, KHAN Z, LEWIS M, et al. Cognitive therapy for depression in tuberculosis treatment: Protocol for multicentre pragmatic parallel arm randomised control trial with an internal pilot[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(6):e083483.
- [32] 张妍. 耐药肺结核患者精神状态及生活质量状况的调查结果及心理治疗效果[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(12):1781-1785.
- [33] 谢亚玲. 针对性心理干预在耐药肺结核患者护理中应用对依从性、疗效的影响[J]. *智慧健康*, 2020, 6(26):132-134.

(收稿日期:2024-08-28 修回日期:2024-12-25)