



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.017

· 临床诊治经验与教训 ·

胸腺五肽联合贝达喹啉治疗耐多药肺结核作用及其对免疫-炎症、复发率改善的研究

张琳 阮凌玉 陈静 余彦廷 范稚坚

【摘要】 目的 探讨胸腺五肽联合贝达喹啉治疗耐多药肺结核对免疫-炎症、复发率的影响。**方法** 采用随机数字表法将 108 例耐多药肺结核患者分为贝达喹啉组和联合组,每组各 54 例。两组均予以背景方案治疗,在此基础上贝达喹啉组再予以贝达喹啉、联合组予以胸腺五肽联合贝达喹啉治疗,两组均连续治疗 24 周。比较两组患者痰菌培养转阴情况、空洞闭合率、治疗前后炎症、氧化应激及免疫相关指标、不良反应、治疗后 1 个月内复发率。**结果** 联合组痰菌培养转阴时间少于贝达喹啉组,24 周空洞闭合率显著高于贝达喹啉组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 IL-17、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP)、丙二醛 (MDA) 均低于同组治疗前,超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、总抗氧化能力 (T-AOC) 均高于同组治疗前;联合组治疗后总 T 淋巴细胞、NK 细胞数量、CD4⁺/CD8⁺、IFN- γ 均高于同组治疗前,IL-17、IL-6、TNF- α 、CRP、MDA 均低于同期贝达喹啉组,SOD、GSH-Px、T-AOC、总 T 淋巴细胞数量、NK 细胞数量、IFN- γ 、CD4⁺/CD8⁺ 均高于同期贝达喹啉组 ($P < 0.05$)。联合组治疗 1 个月复发率显著低于贝达喹啉组 ($P < 0.05$)。**结论** 胸腺五肽联合贝达喹啉治疗耐多药肺结核患者的疗效确切,可抑制炎症反应,增强机体免疫能力、抗氧化能力,降低复发率,且具有一定安全性。

【关键词】 耐多药肺结核; 胸腺五肽; 贝达喹啉; 疗效; 炎症反应; 复发; 免疫

【中图分类号】 R521

【文献标识码】 B

肺结核是由结核分枝杆菌 (TB) 所致的常见临床疾病,抗结核药物长期使用易引起药物耐药性,患者对异烟肼、利福平等 2 种以上一线抗结核药物出现耐药性,即为耐多药肺结核,随着二线抗结核药物不规范使用,可加重耐药情况,促使选择药物范围变窄,增加治疗难度^[1-4]。贝达喹啉可抑制 TB ATP 合成酶活性,阻断其合成所需能量,进而发挥杀菌作用,同时其与其他常规抗结核药物间无交叉反应,不易产生耐药性^[5-6]。胸腺五肽可诱导免疫细胞分化,增强机体免疫功能,提高 NK 细胞活性^[7-8]。目前关于胸腺五肽联合贝达喹啉治疗耐多药肺结核的临床研究较少,本研究主要探讨胸腺五肽联合贝达喹啉治疗耐多药肺结核的临床疗效及其对血清学指标、免疫功能的影响。

对象与方法

1. 对象:选取 2021 年 4 月~2023 年 6 月本院收治的 108 例耐多药肺结核患者进行单盲研究,采用随机数字表法将其分为贝达喹啉组和联合组,每组各 54 例。纳入标准:符合耐多药肺结核诊断标准^[9],且经药敏试验、涂片镜检等确诊。排除标准:(1)有明确心律失常表现,合并严重心血管疾病、QT 间期延长

>450 ms;(2)伴有其他严重肺部疾病或合并其他部位结核;(3)合并严重肝功能异常;(4)近 3 个月使用免疫调节剂类药物、糖皮质激素类药物;(5)新冠肺炎感染;(6)伴有急、慢性感染;(7)过敏体质;(8)依从性较差;(9)精神疾病;(10)本研究药物使用禁忌、不耐受背景治疗方案。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)基线资料收集:包括性别、年龄、BMI、病程、空洞类型、是否合并肺外结核、病变位置及耐药种类。

(2)治疗方法:所有患者予以背景方案治疗,包括莫西沙星 0.4 g 每日 1 次、丙硫异烟胺 0.25 g 每日 3 次、吡嗪酰胺 0.75 g 每日 2 次、环丝氨酸 0.25 g 每日 2 次、利奈唑胺 0.9 g 每日 1 次口服治疗。贝达喹啉组在背景方案治疗的基础上加用贝达喹啉 0.4 g 每日 1 次口服治疗,连续治疗 2 周后调整剂量为 0.2 g 每周 3 次,再连续治疗 22 周,治疗总持续时间为 24 周;联合组在基础治疗基础上加用胸腺五肽联合贝达喹啉治疗:贝达喹啉治疗方案同贝达喹啉组,同时予胸腺五肽奇莫欣 20 mg 每日 1 次口服,连续治疗 24 周。

(3)观察指标:①治疗有效性:第 4、8、12、24 周痰结核菌培养转阴率及第 24 周空洞闭合率;②两组治疗前后炎症指标 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-17、IL-6、C 反应蛋白 (CRP)]、氧化应激指标 [谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD)、总抗氧化能力 (T-AOC)、丙二醛 (MDA)] 及免疫相关指

基金项目:云南省卫生健康委临床医学中心 2020-2023 年建设任务 (ZX20201223)

作者单位:650041 云南省昆明市第三人民医院急诊科 (张琳、陈静、余彦廷);昆明市第三人民医院长坡院区耐药与重症结核科 (阮凌玉、范稚坚)

通讯作者:范稚坚,E-mail:fanzi88@qq.com

标[总 T 淋巴细胞及 NK 细胞数量、CD4⁺/CD8⁺、 γ -干扰素 (IFN- γ)]；③不良反应：QT 间期延长 (QT 间期 >450 ms 或较基线增加 >60 ms)、胃肠道反应 (恶心呕吐、食欲减退)、肝功能损伤 (转氨酶水平升高)、WBC 计数减少 (WBC 计数 <4 000 U/L)；④完成全部治疗后 1 个月内复发率。

3. 统计学处理：应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 表示，组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验；计数资料以例数和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较：两组患者基线资料比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

2. 两组患者治疗有效性比较：联合组患者第 4、8、12、24 周痰菌培养转阴率与贝达喹啉组同期比较差异无统计学意义 [53.85% (28/52) 比 45.28% (24/53)、80.77% (42/52) 比 71.70% (38/53)、96.15% (50/52) 比 92.45% (49/53)、98.08% (51/52) 比 96.23% (51/53), *P* > 0.05]。联合组痰菌培养转阴时间少于贝达喹啉组 [8(4,12)月比 10(6,16)月], 24 周空洞闭合率显著高于贝达喹啉组 [(46.15% (24/52) 比 30.19% (16/53), *P* < 0.05)]。

3. 两组患者治疗前后炎症、氧化应激及免疫相关指标比较：两组患者治疗前炎症、氧化应激及免疫相关指标比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组患者治疗后 IL-17、IL-6、

CRP、TNF- α 、MDA 均低于同组治疗前，SOD、GSH-Px、T-AOC 均高于同组治疗前；联合组治疗后总 T 淋巴细胞数量、NK 细胞数量、CD4⁺/CD8⁺、IFN- γ 均高于同组治疗前，联合组治疗后 IL-6、IL-17、TNF- α 、CRP、MDA 均低于同期贝达喹啉组，GSH-Px、SOD、T-AOC、总 T 淋巴细胞数量、NK 细胞数量、CD4⁺/CD8⁺、IFN- γ 均高于同期贝达喹啉组 (*P* < 0.05)。贝达喹啉组治疗前后总 T 淋巴细胞、NK 细胞数量、CD4⁺/CD8⁺、IFN- γ 比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

4. 两组患者不良反应及治疗后 1 个月复发率比较：两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，联合组治疗 1 个月复发率显著低于贝达喹啉组 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[例, (%)]

组别	例数	QT 间期 延长	胃肠道 反应	肝功能 损伤	WBC 计数 减少	1 个月 复发率 (%)
联合组	52	4(7.69)	3(5.77)	1(1.92)	0(0)	0
贝达喹啉组	53	6(11.32)	5(9.43)	1(1.89)	1(1.89)	11.32
χ^2 值		0.401	0.501	0.000	0.991	6.244
<i>P</i> 值		0.527	0.479	0.989	0.320	0.012

讨 论

TB 入侵后可分泌大量炎症细胞、纤维蛋白等，引起免疫功能失调，并可趋化中性粒细胞聚集于病灶部位，引发炎症级联反应，进而促进肺结核发生发展^[10]。抗结核治疗措施不规范、病情加重、病程延长均可增加耐药性发生风险，耐多药肺结核

表 1 两组患者基线资料比较[例, (%)]

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	空洞类型		
		男	女				单侧空洞	双侧空洞	无空洞
联合组	52	32(61.54)	20(38.46)	43.65 \pm 2.55	22.71 \pm 2.03	2.96 \pm 0.33	7(13.46)	18(34.62)	27(51.92)
贝达喹啉组	53	35(66.04)	18(33.96)	44.18 \pm 3.06	23.12 \pm 3.16	3.02 \pm 0.41	8(15.09)	15(28.30)	30(56.60)
ν/χ^2 值		0.230		0.963	0.789	0.825	0.488		
<i>P</i> 值		0.631		0.338	0.432	0.411	0.784		

组别	例数	合并肺外结核		病变位置		耐药种类	
		有	无	左侧	右侧	2 种	> 2 种 >
联合组	52	17(32.69)	35(67.31)	28(53.85)	24(46.15)	33(63.46)	19(36.54)
贝达喹啉组	53	19(35.85)	34(64.15)	24(45.28)	29(54.72)	37(69.81)	16(30.19)
ν/χ^2 值		0.116		0.770		0.476	
<i>P</i> 值		0.733		0.380		0.490	

表 2 两组患者治疗前后炎症、氧化应激及免疫相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	IL-17 (ng/L)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	CRP (mg/L)	SOD (U/L)	GSH-Px (U/L)
联合组	治疗前	52	71.24 \pm 20.35	26.83 \pm 8.50	160.38 \pm 22.71	18.55 \pm 5.16	82.41 \pm 19.33	25.66 \pm 7.83
	治疗后	52	35.22 \pm 9.76 ^{ab}	5.25 \pm 1.18 ^{ab}	67.22 \pm 13.04 ^{ab}	5.00 \pm 1.45 ^{ab}	133.07 \pm 26.44 ^{ab}	64.38 \pm 8.27 ^{ab}
贝达喹啉组	治疗前	53	68.96 \pm 18.74	27.19 \pm 8.46	158.95 \pm 24.30	17.29 \pm 5.40	85.76 \pm 21.25	27.00 \pm 9.14
	治疗后	53	46.00 \pm 12.25 ^a	9.48 \pm 2.25 ^a	95.87 \pm 17.63 ^a	8.79 \pm 2.00 ^a	109.76 \pm 28.19 ^a	40.19 \pm 9.35 ^a

组别		例数	T-AOC	MDA (nmol/ml)	总 T 淋巴细胞 (个/ μ l)	NK 细胞数量 (个/ μ l)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IFN- γ (ng/ml)
联合组	治疗前	52	5.47 \pm 1.36	22.34 \pm 6.87	499.56 \pm 157.29	65.84 \pm 20.18	0.68 \pm 0.14	21.95 \pm 5.78
	治疗后	52	10.82 \pm 2.55 ^{ab}	7.86 \pm 1.30 ^{ab}	983.67 \pm 180.56 ^{ab}	167.93 \pm 24.75 ^{ab}	0.90 \pm 0.22 ^{ab}	40.33 \pm 4.99 ^{ab}
贝达喹啉组	治疗前	53	6.08 \pm 1.79	21.90 \pm 7.48	510.24 \pm 149.38	68.52 \pm 19.30	0.70 \pm 0.16	23.00 \pm 6.49
	治疗后	53	8.13 \pm 1.40 ^a	14.57 \pm 3.29 ^a	506.47 \pm 153.11	66.30 \pm 21.23	0.67 \pm 0.18	24.78 \pm 7.15

注：与同组治疗前比较，^a*P* < 0.05；与同期贝达喹啉组比较，^b*P* < 0.05

织破坏严重程度加重,易形成慢性纤维空洞,造成肺内病灶局部血运不良,导致组织缺血缺氧,影响抗结核药物的有效渗透^[11]。因而寻找安全有效治疗方案以提高耐多药肺结核治疗效果已成为研究重点^[12]。

贝达喹啉服用 5 h 后血药浓度可达峰值,其与血浆蛋白结合可增强组织穿透力,增强对耐药性 TB 分离株的杀伤作用,并可提高药物敏感性、痰菌转阴率及空洞闭合率,既往研究表明贝达喹啉治疗第 24 周时痰菌转阴率为 78.8%,但与其他药物相互作用可能会增加 QT 间期延长风险^[13-14]。胸腺五肽可抑制 TB 繁殖,加速病灶吸收,提高细胞内环磷酸腺苷水平、抗病毒蛋白原活性,增强机体细胞免疫功能,还可降低炎症细胞因子水平,增强机体抗氧化能力,控制肺内病灶,保护肺组织^[15-16]。任淑君等^[17]研究表明胸腺五肽联合四联抗结核方案治疗耐多药肺结核可提高疗效。李艳丽等^[18]研究表明贝达喹啉治疗耐多药肺结核后 24 周痰培养转阴率为 73.33%,空洞闭合率为 60.00%。本研究发现两组患者治疗后痰培养转阴率比较差异无统计学意义,且联合组 24 周空洞闭合率显著高于贝达喹啉组,同时痰菌培养转阴时间早于贝达喹啉组。分析其原因可能为联合治疗具有协同作用,可增强机体抗菌能力,加速清除 TB,进而提高临床治疗效果。耐多药肺结核发生过程与炎症反应密切相关,其中 IL-17、IL-6、TNF- α 可促进炎症细胞因子释放,与 TB 形成抑制性 T 细胞,降低机体免疫功能,参与肺结核免疫炎症反应过程;CRP 水平越高表明机体炎症反应越严重, TB 感染可刺激单核细胞分泌 CRP^[19-21]。本研究结果显示,联合治疗可降低血清 IL-17、IL-6、TNF- α 、CRP 水平。Cao 等^[22]与蔡晓静等^[23]研究表明胸腺五肽可抑制促炎细胞因子表达,同时牟厚玲等^[24]研究表明贝达喹啉可降低血清 IL-17 水平,均支持本研究结果。分析原因可能为联合治疗可增强机体抵抗病毒、细菌能力,进而降低致炎因子水平。

TB 可促使炎症刺激巨噬细胞,释放大前炎症因子、氧自由基,引起氧化-抗氧化失衡,其中 SOD、GSH-Px、T-AOC 可抑制脂质过氧化;MDA 属于脂质过氧化的敏感指标,可引起肺泡上皮损伤^[25-26]。本研究发现联合治疗后患者血清 SOD、GSH-Px、T-AOC 水平升高,而 MDA 水平降低。钟燕等^[27]研究表明胸腺五肽可降低机体氧化应激反应。Kotwal 等^[28]研究表明贝达喹啉可降低 MDA 水平,增强机体抗氧化能力,与本研究结论相似。推测其原因为联合治疗可能选择性中和羟自由基、亚硝酸阴离子等有害物质,抑制氧化自由基形成,进而改善机体抗氧化能力。IFN- γ 可溶解靶细胞,攻击细胞内 TB,改善细胞免疫功能;T 淋巴细胞可控制 TB 繁殖过程,增强机体对 TB 的抵抗力;CD4⁺/CD8⁺ 降低表明机体免疫功能处于紊乱状态,其中 CD4⁺ 可协助免疫球蛋白合成,改善 T 淋巴细胞增殖及细胞因子;CD8⁺ 可干扰 B 淋巴细胞功能,减少体内抗体数量;NK 细胞可释放穿孔素等溶解靶细胞,还可分泌 IFN- γ 等清除 TB,以抵抗 TB 感染^[29-30]。本研究结果显示,联合组患者治疗后总 T 淋巴细胞、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺、IFN- γ 水平均高于同期贝达喹啉组。陈永宏等^[31]研究表明胸腺五肽可提高机体免疫功能。班立芳等^[32]研究表明贝达喹啉可改善耐多药肺结核患者免疫功能。由此推测联合治疗可促进 T 淋巴细胞成熟,调节 B 细胞功能,其中胸腺五肽还可提高环磷酸腺苷、鸟苷酸水平,诱发细

胞内免疫反应,进而提高机体免疫功能。贝达喹啉半衰期较长,可能影响 QT 间期,本研究中贝达喹啉组 QT 间期延长发生率为 11.32%,且不良反应主要集中于胃肠道反应、肝功能损伤、白细胞减少,与既往研究结果相似^[33-35],本研究还发现两组患者不良反应发生率比较无明显差异,且联合组患者治疗 1 个月复发率明显低于贝达喹啉组,提示联合治疗可降低复发率,且具有一定安全性。

综上所述,胸腺五肽联合贝达喹啉治疗耐多药肺结核患者的疗效显著,可抑制炎症-氧化应激反应,提高机体免疫功能,降低复发率,且安全可靠。但本研究仍需延长随访时间,以明确联合治疗后复发率;本研究样本量较少,可能会影响对临床疗效的评价,同时我国贝达喹啉治疗尚处于经验积累时期,仍需大规模、多中心临床试验验证。

参 考 文 献

- [1] Lohiya A, Suliankatchi Abdulkader R, Rath RS, et al. Prevalence and patterns of drug resistant pulmonary tuberculosis in India-A systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 22(1): 308-316.
- [2] Acharya B, Acharya A, Gautam S, et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(5): 4065-4075.
- [3] 曹探曠, 梅春林, 商会会, 等. 经肺穿刺组织行结核分枝杆菌/利福平耐药基因快速检测对涂阴肺结核的诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(2): 125-126.
- [4] 孙金昊, 陶磊, 贺向红, 等. 初始耐肺结核的影响因素及患者临床转归分析[J]. 中国医药, 2022, 17(8): 1155-1158.
- [5] Deshkar AT, Shirure PA. Bedaquiline: A Novel Diarylquinoline for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis[J]. Cureus, 2022, 14(8): e28519-e28529.
- [6] Paikray E, Das P, Pattnaik M, et al. Adverse Drug Reaction Monitoring in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving Bedaquiline and Delamanid-Based Regimen[J]. Cureus, 2022, 14(10): e30764-e30774.
- [7] Han YR, Wang TH, Gong WP, et al. Clinical Efficacy of a Combination of Thymopentin and Antituberculosis Drugs in Treating Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: Meta Analysis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2022, 18(25): 287-298.
- [8] Zhang JW, Zhang J, Wang JS. Clinical study of ribonucleic acid for injection combined with thymopentin in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Minerva Surg, 2023, 78(3): 326-328.
- [9] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(7): 485-497.
- [10] Cho HJ, Lim YJ, Kim J, et al. Different macrophage polarization between drug-susceptible and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 81-91.
- [11] Erkihun M, Kiros T, Berhan A, et al. Multi-drug-resistant tuberculosis and its associated factors among pulmonary tuberculosis patients linked to first-line anti-tuberculosis drugs in north-west Ethiopia[J]. J Med Microbiol, 2023, 72(12): 1-10.
- [12] 黎夏, 魏登军, 吕翻翻, 等. 耐药性肺结核患者 NTM 感染风险的预测模型构建与效能分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(5): 484-488.
- [13] Gao JT, Xie L, Ma LP, et al. Prolonged use of bedaquiline in two patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis: Two case reports[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(10): 2326-2333.
- [14] Mase S, Chhorba T, Parks S, et al. Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in the United States[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(4): 1010-1016.
- [15] 刁利霞, 吴宇平, 邓俊亮. 胸腺五肽联合常规抗结核化疗方案在复治涂阳肺结核治疗中的应用[J]. 海南医学, 2021, 32(7): 892-894.
- [16] 孟素华. 莫西沙星联合胸腺五肽对肺结核患者痰上清液细胞因子水平的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(6): 900-902.
- [17] 任淑君, 刘新. 胸腺五肽联合四联抗结核方案治疗耐药性肺结核病的临床效果[J]. 临床研究, 2022, 30(2): 30-34.
- [18] 李艳丽, 刘伟娟. 富马酸贝达喹啉联合盐酸乙胺丁醇治疗耐多药肺结核的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(18): 41-45.
- [19] Ding FM, Han L, Fu Q, et al. IL-17 Aggravates Pseudomonas aeruginosa Airway Infection in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Front Immunol, 2022, 12(13): 811803-811813.
- [20] Buha I, Škodrić-Trifunović V, Adžić-Vukičević T, et al. Relevance of TNF- α , IL-6 and IRAK1 gene expression for assessing disease severity and therapy effects in tuberculosis patients[J]. J Infect Dev Ctries, 2019, 13(5): 419-425.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.018

· 病例报告 ·

以反复头痛为首表现的肉芽肿性多血管炎一例

李晓娟 谭小芹 倪吉祥 赵天明 程燕雯

[关键词] 肉芽肿性多血管炎; 头痛; 肺部阴影; 肉芽肿

[中图分类号] R593.2; R563.9

[文献标识码] B

患者,女,62岁,因“右侧偏侧头痛1年余、伴左侧偏侧头痛2月”于2020年8月25日入住我院神经内科。患者1年前开始出现右侧偏侧头痛,主要为跳痛,疼痛时伴眼痛、流泪、流涕等症状,反复就诊于当地县医院,经止痛等对症处理后症状可缓解,但易反复;2个月前开始出现左侧偏侧头痛,性质同前,疼痛程度、持续时间等较前加重;伴咳嗽,多为干咳,伴活动后胸闷气短、听力下降、视力下降、右耳渗液,于我院神经内科住院治疗,2020年6月22日胸部CT示右肺下叶实性结节影,大小约24 mm×20 mm,气管、支气管通畅。入院初步诊断为痛性眼肌麻痹,予以改善循环(天麻素)、激素抗炎(甲泼尼龙)、抗感染(头孢曲松)等对症治疗后,症状缓解出院。此次因头痛再发加重再次入院。患者既往体健,家族史无特殊。体格检查:T 36.5℃,P 102次/分,R 18次/分,Bp 107/73 mmHg,颈软、克布氏征阴性,左眼结膜充血,双肺呼吸音稍粗,可闻及吸气相哮鸣音。入院后完善相关检查:血常规:Hb 94 g/L;尿常规:尿潜血(+++),尿蛋白(++),尿中红细胞>12 000 cell/μl,尿中白细胞657 cell/μl。降钙素原正常;C反应蛋白47.65 mg/L;大

便常规+潜血:隐血阳性;红细胞沉降率116 mm/h;风湿全套:抗核抗体阴性,核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)、胞质型ANCA(cANCA)、抗Ro/干燥综合征抗原A(SSA)、52KD Ro蛋白(Ro-52)、抗La/干燥综合征抗原B(SSB)、抗核染色质抗体、抗双链DNA(dsDNA)抗体、抗RNA抗体、抗Smith(Sm)/抗核糖核酸蛋白抗体(Sm/nRNP)抗体、抗Sm抗体、抗硬皮病-70(Scl-70)抗体、抗组氨酰tRNA合成酶(Jo-1)抗体、抗着丝点B蛋白抗体、抗核糖体抗体等均为阴性;抗蛋白酶3抗体(+);免疫5项:IgG 5.27 g/L,其余均正常;颅脑MRI+增强结果:两侧上颌窦筛窦慢性炎症,两侧中耳乳突炎。眼部MRI+增强结果未见明显异常。2020年8月29日复查胸部CT结果示双肺多发病灶,左肺上叶可见片状影,左肺门显示欠清,右肺上叶、右肺下叶及左肺下叶可见多发结节灶及团块灶,较大者大小约43 mm×24 mm,边缘可见浅分叶及毛刺,左上叶支气管变窄,纵隔淋巴结肿大。因患者短期内出现游走性肺部阴影遂于2020年8月30日转入呼吸与危重症医学科,完善支气管镜检查可见右上叶支气管开口闭塞,黏膜充血肿胀明显,右中叶、左上叶支气管开口狭窄,黏膜充血肿胀明显;于右上叶及左上叶支气管开口处行活检及刷检;肺泡灌洗液细菌培养为铜绿假单胞菌,灌洗液真菌、结核培养为阴性,结核菌涂片检查、结核分枝杆菌及利福平耐药检测(Gene-Xpert)、曲霉菌半乳甘露聚糖检测(GM试验)均为阴性;肺组织病理活检结果:送检右上叶及

作者单位:443000 湖北宜昌,三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院呼吸与危重症医学科(李晓娟、倪吉祥、赵天明、程燕雯),病理科(谭小芹)

通讯作者:倪吉祥,E-mail:jxnee77@163.com

- [21] Samuels THA, Wyss R, Ongarello S, et al. Evaluation of the diagnostic performance of laboratory-based c-reactive protein as a triage test for active pulmonary tuberculosis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254002-e0254012.
- [22] Cao QH, Gao XH, Lin YT, et al. Thymopentin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by triggering the production of IL-22 in both innate and adaptive lymphocytes [J]. *Theranostics*, 2019, 9(25): 7490-7505.
- [23] 蔡晓静. 胸腺五肽联合抗结核药物治疗复治菌阳肺结核的研究 [J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(22): 93-96.
- [24] 牟厚玲. 贝达喹啉治疗耐多药肺结核的疗效及安全性观察 [J]. *河北医药*, 2021, 43(19): 2955-2957.
- [25] Qi CQ, Wang HJ, Liu ZY, et al. Oxidative Stress and Trace Elements in Pulmonary Tuberculosis Patients During 6 Months Anti-tuberculosis Treatment [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(4): 1259-1267.
- [26] Wen L, Shi L, Wan SS, et al. Changes in the balance of Th17/Treg cells and oxidative stress markers in patients with HIV-associated pulmonary tuberculosis who develop IRIS [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6): 271-281.
- [27] 钟燕, 陈兵阳, 黄文辉, 等. 乌司他丁联合胸腺五肽对重症肺炎细胞免疫、体液免疫及应激反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(20): 1795-1798.
- [28] Kotwal P, Khajuria P, Dhiman S, et al. Molecular mechanism for the involvement of CYP2E1/NF-κB axis in bedaquiline-induced hepatotoxicity [J]. *Life Sci*, 2023, 315(15): 121375-121385.
- [29] Kim SH, Jo KW, Shim TS. QuantiFERON-TB Gold PLUS versus Quan-

- tiFERON-TB Gold In-Tube test for diagnosing tuberculosis infection [J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(2): 383-391.
- [30] Thiel BA, Worodria W, Nalukwago S, et al. Immune cells in bronchoalveolar lavage fluid of Ugandan adults who resist versus those who develop latent *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249477-e0249487.
- [31] 陈永宏, 向江琳, 肖江峰, 等. 环丝氨酸联合胸腺肽治疗耐多药肺结核的效果 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(17): 2643-2647.
- [32] 班立芳, 马峰, 孔庆飞, 等. 贝达喹啉对耐多药肺结核患者免疫功能及细胞因子的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(16): 2292-2294.
- [33] 裴昇, 高静韬, 黄云辉, 等. 含贝达喹啉方案治疗 44 例痰菌阳性耐多药/广泛耐药肺结核 24 周疗效分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(11): 1139-1145.
- [34] Gaida R, Truter I, Peters CA. Adverse effects of bedaquiline in patients with extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *S Afr J Infect Dis*, 2020, 35(1): 23-33.
- [35] Isralls S, Baisley K, Ngam E, et al. QT Interval Prolongation in People Treated With Bedaquiline for Drug-Resistant Tuberculosis Under Programmatic Conditions: A Retrospective Cohort Study [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(8): 413-423.

(收稿日期:2024-01-10)

(本文编辑:李丹青)