

中国肾移植受者结核病临床诊疗指南（2023版）

中华医学会器官移植学分会

【摘要】 本指南旨在为肾移植受者结核病的临床管理提供全面而实用的指导。首先，概述了肾移植受者结核病的特殊性，强调了其高发生率及临床表现的多样性。为了更好地理解患者的病情，建议在移植前进行结核病相关的评估，并注意移植术后对结核病的监测。在诊断方面，详细介绍了目前常用的结核病诊断方法，并提供了在肾移植受者中的适用性评估。在确诊后，讨论了在免疫抑制药应用的背景下，如何平衡结核病治疗和排斥反应的策略，并关注了潜在的药物相互作用。预防方面，强调了在肾移植前对结核病的筛查。本指南旨在提高医务人员对肾移植受者结核病管理的认知，促进更有效的临床实践，提高受者的生活质量。

【关键词】 肾移植；结核病；结核分枝杆菌；结核菌素皮肤试验；潜伏感染；活动性结核病； γ -干扰素释放试验；免疫抑制药

【中图分类号】 R617, R52 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 03-0002-10

Guideline for clinical diagnosis and treatment of tuberculosis in kidney transplant recipients in China (2023 edition) Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China
Corresponding author: Wang Qiang, Email: wq301135@163.com

【Abstract】 This guideline aims to provide comprehensive and practical guidance for clinical management of tuberculosis in kidney transplant recipients. First, it summarizes the particularity of tuberculosis in kidney transplant recipients, and highlights the high incidence and diverse clinical manifestations. To better understand the patients' conditions, relevant assessment of tuberculosis is recommended before kidney transplantation. Extensive attention should be paid to the monitoring of tuberculosis after kidney transplantation. Regarding the diagnosis, the guideline explicitly introduces common diagnostic approaches for tuberculosis, and evaluates the applicability in kidney transplant recipients. After the diagnosis is confirmed, it discusses how to balance the treatment and rejection of tuberculosis under the background of immunosuppressants, and focuses upon the potential drug interaction. In terms of prevention, it emphasizes the screening of tuberculosis prior to kidney transplantation. This guideline is designed to deepen the understanding of medical staff for tuberculosis management in kidney transplant recipients, promote more effective clinical practice and improve the quality of life of the recipients.

【Key words】 Kidney transplantation; Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculin skin test; Latent infection; Active tuberculosis; Interferon gamma release assay; Immunosuppressant

结核病是全球最常见的高致死率的感染性疾病之一^[1]。肾移植受者结核病的发生率明显高于一般人群^[2]。由于免疫抑制药的长期使用，抗结核药物的肝、肾脏

毒性及其与免疫抑制药相互的代谢干扰等因素，导致肾移植受者结核病诊治的复杂性明显增加，致死率也明显高于非移植的结核病患者^[3]。基于肾移植受者结

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024098

基金项目：国家自然科学基金项目（82070765）；医学免疫学国家重点实验室开放课题（NKMI2020K05）；蛋白质组学国家重点实验室开放课题（SKLPO202009）；北京大学人民医院研究与发展基金（2147000985）

通信作者单位：100044 北京，北京大学人民医院（王强）

通信作者：王强，Email: wq301135@163.com

核病诊治的复杂性,我们需要建立规范的诊疗程序并提供最优化的治疗建议,合理制定肾移植受者结核病抗结核化学治疗和免疫抑制方案,以更好地提高肾移植术后结核病的诊疗水平,使肾移植受者和移植肾长期存活。为此,中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家和结核病学专家,以《器官移植术后结核病临床诊疗技术规范(2019版)》为基础,参考国内外最新研究结果共同制定《中国肾移植受者结核病临床诊疗指南(2023版)》(以下简称“指南”)。本指南按照英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准对证据质量等级和推荐强度进行分级^[4]。

1 指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE)上以中英双语注册(注册号:PREPARE-2023CN860)。

临床问题的遴选及确定:指南工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行比对,针对既往指南中涉及和有研究进展的内容及临床医师重点关注的内容,初步形成 11 个临床问题。经过问卷调查和专家组会议讨论,最终形成指南覆盖的 10 个临床问题,主要涉及肾移植术后结核病的诊断、预防及治疗等方面。

证据检索与筛选:证据评价组按照人群、干预、对照、结局(population, intervention, comparison, outcome, PICO)的原则对纳入的临床问题进行解构和检索,检索 Medline、PubMed、The Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统(CBM)、万方知识数据服务平台和中国知网数据库(CNKI),纳入指南、共识、系统评价和 meta 分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据;检索词包括每个指南的关键词:“肾移植”“实体器官移植”“结核病”“诊断”“治疗”“指南”和“专家共识”。文献的检索时间主要为近 16 年:2008 年 1 月至 2023 年 12 月。完成证据检索后,每个临床问题均由共识专家组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献,确定纳入符合具体临床问题的文献,完成筛选后两人进行核对,如存在分歧,则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据分级和推荐强度分级:本指南使用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每

个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级(表 1)。

表 1 证据质量与推荐强度分级

Table 1 Level of evidence and recommended grades

推荐强度	证据级别	治疗或危害
A	1a	RCT的系统评价
	1b	结果可信区间小的RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究(包括低质量的RCT,如失访率>20%者)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

推荐意见的形成:综合考虑证据以及我国医患的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后,指南工作组提出了符合我国临床诊疗实践的 21 条推荐意见。推荐意见达成共识后,工作组完成初稿的撰写,并提交外审组专家进行审阅,根据其反馈意见对初稿进行修改,初稿确定后中华医学会器官移植学分会组织两轮审稿专家组集体讨论审定,最后经过中华医学会器官移植学分会常委会通过,形成指南终稿推荐意见(表 2)。

2 肾移植术后结核病的流行病学特点

由于术后长期使用免疫抑制药,肾移植受者患结核病的风险是正常人群的 3~24 倍^[5],发生率为 0.56%~2.61%^[6]。移植后结核病多发生于潜伏结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的重新活化^[7],高危因素包括使用淋巴细胞清除性抗体、强化的免疫抑制治疗、慢性肾功能不全、贫血、糖尿病、丙型肝炎、慢性肝病、高龄等^[8-11]。

相较于其他器官移植(中位时间为 6~11 个月^[2,8,12]),肾移植术后结核病发生较晚,中位时间为 18.8 个月^[13-15]。既往结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)阳性或影像学资料明确有陈旧性肺结

表2 推荐意见汇总

Table 2 Summary of recommended opinions

序号	推荐意见	推荐强度	证据级别
1	肾移植受者结核病临床症状多不典型, 不同部位的结核病临床表现存在较多差异。发热是多数肾移植术后结核病患者(尤其是肺结核患者)的共同临床表现, 常为首发症状, 但不具有特异性。对于病原体不明确但仍持续发热的患者, 需排除结核病的可能	C	4
2	痰液、支气管冲洗液或支气管肺泡灌洗液、经支气管肺活组织检查、尿液、肺结核和肺外结核病病变处行组织活组织检查标本等发现结核分枝杆菌是诊断肾移植术后结核病的金标准, 标本应送抗酸杆菌涂片、分枝杆菌分离培养、进一步菌种鉴定和药敏试验以及组织病理检测, 但阳性率和培养分离率相对较低, 且受标本质量的影响	A	1a
3	Xpert结核分枝杆菌/利福平耐药检测(一种基于Xpert技术的分子诊断试剂盒, 可以同时快速检测结核分枝杆菌及是否对利福平耐药)可以在几个小时内提供检测结果, 迅速指导诊断和治疗决策, 试验灵敏度较高, 可用于结核病初筛	D	5
4	Xpert和二代测序技术对结核病均有诊断价值, Xpert联合二代测序、二代测序诊断结核病的灵敏度均高于Xpert检测, 特异度相差不大	C	4
5	结核菌素皮肤试验(目前常用的是结核菌素纯蛋白衍生物试验)、 γ -干扰素释放试验可用于辅助诊断结核病, 两者联合检测阳性率高	B	2a
6	结核菌素皮肤试验可应用于移植前后各个阶段, 48~72 h硬结直径>5 mm考虑阳性结果	A	1a
7	影像学检查是肾移植术后结核病的重要诊断手段, 特别是肺结核的诊断	B	2c
8	与非移植结核病患者相比, 移植受者肺外结核较多见, 各器官结核影像学表现与非移植患者类似, 缺乏特异性表现, 需针对具体临床病例进行综合分析	D	5
9	典型结核组织病理学诊断联合结核病原学依据是结核病诊断的重要标准	D	5
10	所有等待移植的受者及供者均应详细询问卡介苗接种史、结核相关病史、结核病患者接触史及结核菌素皮肤试验和 γ -干扰素释放试验筛查史; 在移植术前常规对受者行胸部影像学、结核菌素皮肤试验及 γ -干扰素释放试验筛查	B	2a
11	活动性结核病是器官捐献和移植的禁忌证	B	2a
12	对潜伏结核感染的活体供者、受者及等待者进行预防性抗结核治疗前, 均应仔细评估, 以排除活动性结核病	D	5
13	存在潜伏结核感染的活体供者、受者和等待者的预防性治疗方案建议与普通人群基本相同	D	5
14	预防性抗结核治疗尽量在移植前完成, 若不能在移植前完成, 移植术后应尽快重启; 中断治疗后, 需对患者病情进行密切监测, 并重新评估以判断是否已转变为活动性结核病, 并确定是否需要调整或延长抗结核药物治疗的时间	D	5
15	等待移植的患者有肺结核病史并接受过联合、适量、规律及全程治疗, 痊愈后可以行移植	D	5
16	建议对肾移植受者肺结核治疗使用与普通人群相同的抗结核药物治疗方案	D	5
17	初治敏感肺结核患者推荐2HRZE/4HR的标准治疗方案: 即4联强化用药(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇)2个月, 然后持续用药(异烟肼和利福平)4个月	A	1b
17	肺外结核治疗疗程推荐至少12个月; 中枢神经系统结核治疗疗程推荐不少于12个月; 治疗周期的长短取决于对抗结核治疗的反应性和维持治疗阶段中的用药方案	D	5
18	利福霉素类抗结核药物与免疫抑制药之间的代谢干扰明显增加肾移植术后结核病患者抗结核治疗的复杂性, 并明显增加了抗结核药物自身不良反应的发生率	C	4
19	对于接受利福平治疗的受者, 推荐及时监测钙调磷酸酶抑制剂和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂类药物的血药浓度, 并增加血药浓度的监测频率, 依据血药浓度监测结果及时调整免疫抑制药的剂量	C	4
20	对于接受利福平治疗的受者, 推荐应用提高免疫抑制药血药浓度的药物如中药制剂五味子提取物五酯滴丸、五酯胶囊和五酯片, 避免因免疫抑制药血药浓度过低导致移植肾排斥反应的发生	B	2b
21	可考虑使用利福布汀代替利福平, 以减少利福平与钙调磷酸酶抑制剂和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂类药物的相互作用	C	4

核表现的患者，移植术后结核病发生时间较早^[14]。

肾移植术后结核病患者中，继发性肺结核占 51%，血行播散性结核占 33%，肺外结核占 16%^[9,12]。有文献报道，肾移植术后结核病的病死率达 19%~40%，是普通结核病患者总体病死率的 10 倍^[9]。且由于抗结核药物和免疫抑制药之间复杂的相互作用，移植物失功率高达 33.3%^[9,12,16-17]。

3 肾移植术后结核病的发病机制和病理改变

与结核病相关的免疫应答机制包括固有免疫和适应性免疫，其中细胞介导的免疫应答反应和迟发性免疫应答反应是结核病发病、演变和转归的决定性因素^[18]，体液免疫的确切机制尚未阐明。人体感染结核分枝杆菌 (*mycobacterium tuberculosis*, MTB) 后，巨噬细胞对 MTB 做出反应，分泌大量细胞因子，募集淋巴细胞和单核细胞，在感染部位逐渐形成结核肉芽肿，限制 MTB 的扩散并有一定的杀菌作用。巨噬细胞、树突状细胞等抗原提呈细胞提呈特异性抗原，以致敏 T 细胞，致敏的 CD4⁺T 细胞分泌多种炎症因子，激活巨噬细胞，诱导产生免疫反应和超敏反应。大多数常用的免疫抑制药会损害 T 细胞信号传导和抑制细胞因子的产生^[19]，既抑制异常免疫反应，又抑制正常免疫功能（免疫防御、免疫监视、免疫自稳），导致身体免疫系统紊乱或功能下降，使肾移植受者感染 MTB 后结核病发生率增加。

在结核病的病理进程中，破坏与修复同时进行，故 3 种基本病理变化——增生性炎症、渗出和干酪样坏死多同时存在，也可以以某一种变化为主，并且可以相互转化。当感染的 MTB 量少、毒力低或免疫反应较强时，出现以增生为主的病变。在结核性炎症的早期或机体免疫力低下、MTB 数量较多、毒力或变态反应较强时，出现渗出性病变，表现为浆液性或浆液纤维素性炎。当 MTB 数量多、毒力强、机体抵抗力低下或变态反应强烈或未适当治疗时，渗出性和增生性病变可向坏死性病变转变，肉眼下呈干酪样改变。

4 肾移植受者结核病的诊断

临床问题 1: 肾移植受者患结核病后有哪些临床表现?

推荐意见 1: 肾移植受者结核病临床症状多不典

型，不同部位的结核病临床表现存在较大差异。发热是多数肾移植术后结核病患者（尤其是肺结核患者）的共同临床表现，常为首发症状，但不具有特异性。对于病原体不明确但仍持续发热的患者，需排除结核病的可能（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明:

结核病典型的临床症状为发热、盗汗和体力下降。由于免疫抑制药的使用，机体对 MTB 相关的细胞免疫应答反应减弱，甚至缺失，从而导致临床症状不典型和实验室检查灵敏度降低^[9]。肾移植受者中，64% 局灶性结核病患者以发热为首发表现，91% 播散性结核病患者具有发热症状^[9,12]。

临床问题 2: 如何通过病原学方法诊断肾移植受者结核病?

推荐意见 2: 痰液、支气管冲洗液或支气管肺泡灌洗液、经支气管肺活组织检查（活检）、尿液、肺结核和肺外结核病变处行活检标本等发现 MTB 是诊断肾移植术后结核病的金标准，标本应送抗酸杆菌涂片、分枝杆菌分离培养、进一步菌种鉴定和药敏试验以及组织病理检测，但阳性率和培养分离率相对较低，且受标本质量的影响（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见 3: Xpert MTB/利福平耐药检测 [Xpert MTB/resistance to rifampin (RIF), Xpert MTB/RIF]（一种基于 Xpert 技术的分子诊断试剂盒，可以同时快速检测 MTB 及是否对利福平耐药）可以在几个小时内提供检测结果，迅速指导诊断和治疗决策，试验灵敏度较高，可用于结核病初筛（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见 4: Xpert 和二代测序技术（next generation sequencing, NGS）对结核病均有诊断价值，Xpert 联合 NGS、NGS 诊断结核病的灵敏度均高于 Xpert 检测，特异度相差不大（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明:

MTB 病原学检测阳性是诊断肾移植术后结核病的金标准，包括抗酸染色涂片、MTB 分离培养及分子生物学检测等，但均需分枝杆菌菌种鉴定。涂片和培养阳性率低，MTB 分子学检测通过提供精确、快速的检测结果，有助于提高肾移植术后结核病诊断的特异度^[20-21]。分子核酸扩增试验（molecular nucleic amplification test, NAAT）相较于传统的涂片镜检，特异度更高^[22]。世界卫生组织（World Health

Organization, WHO) 推荐使用的两种快速 NAAT 方法为 Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra) 和 Xpert MTB/RIF^[23], 其原理为通过聚合酶链反应扩增 MTB 复合体的特异性目标遗传区域, 同时检测 MTB 和其是否对利福平耐药。Xpert Ultra 使用了两种不同的多拷贝 MTB 靶标, 提高了 MTB 检测的灵敏度。随着 NGS 的发展, 其在临床微生物检测中展现出良好的应用价值。NGS 联合 Xpert 有助于提高肾移植术后 MTB 检测的灵敏度^[24], 但特异度并无明显提升。

临床问题 3: 肾移植受者结核病有哪些免疫学诊断方法?

推荐意见 5: TST[目前常用的是结核菌素纯蛋白衍生物 (purified protein derivative, PPD) 试验]、 γ -干扰素释放试验 (interferon gamma release assay, IGRA) 可用于辅助诊断结核病, 两者联合检测阳性率高 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。

推荐意见 6: TST 检测可用于移植前后各个阶段, 48~72 h 硬结直径 >5 mm 考虑阳性结果 (推荐强度 A, 证据等级 1a)。

推荐意见说明:

虽然临床诊断中病原学检测是最为直接的证据, 但仍推荐采用细胞免疫学检测对肾移植供、受者进行结核病筛查。需注意, 由于免疫抑制药的应用, 细胞免疫应答反应降低、甚至缺失, 这可能会使实验室检测的灵敏度明显降低, 进而导致结核病漏诊。TST 可衡量 MTB 感染时细胞介导的免疫应答反应, 但在接种过卡介苗的患者中存在特异性交叉反应; IGRA 是基于血液样本进行的体外试验, 其原理是快速诱导感染过 MTB 的记忆性 T 细胞产生针对抗原的干扰素 (interferon, IFN)- γ 。PPD 是目前常用的 TST, 其在移植前后各个阶段均可使用, 通过观察硬结直径来判定结果。常用的两种 IGRA 为 QuantiFERON 和 T-SPOT.TB, 前者通过酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA) 检测全血 IFN- γ ^[25]; T-SPOT.TB 采用 MTB 特异性抗原刺激效应 T 细胞致使其分泌 IFN- γ , 再通过酶联免疫斑点试验 (enzyme-linked immunospot assay, ELISPOT) 平台检测产生 IFN- γ 的单个 T 细胞。在发现 LTBI 方面, IGRA 特异度优于 PPD^[26-28]。临床上 TST 和 IGRA 联合检测诊断 LTBI 或结核病的灵敏度高于单独检测^[29], IGRA 和 TST 筛查结果呈阳性的患者肾移植术

后进展为结核病的风险仍需更多的纵向研究来评价。

临床问题 4: 如何通过影像学方法诊断肾移植受者结核病?

推荐意见 7: 影像学检查是肾移植术后结核病的重要诊断手段, 特别是肺结核的诊断 (推荐强度 B, 证据等级 2c)。

推荐意见 8: 与非移植结核病患者相比, 移植受者肺外结核较多见, 各器官结核影像学表现与非移植患者类似, 缺乏特异性表现, 需针对具体临床病例进行综合分析 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

影像学检查具有重要的参考和补充诊断价值, 是肺结核的重要诊断手段之一。肺外结核的影像学表现各异, 缺乏特异性表现, 需结合临床表现特点、实验室检查等进行综合分析。肺结核 X 线常见表现: 病变多发生在肺上叶尖后段、下叶背段和后基底段; 呈多样性表现, 可以同时呈现渗出、增殖、纤维和干酪性病变, 也可伴有钙化, 也可合并空洞; 可伴有胸腔积液、胸膜增厚与粘连; 病灶吸收慢。CT 扫描具有重要的补充性诊断价值^[30]: 发现胸内隐匿部位病变包括气管、支气管内病变; 早期发现肺内粟粒阴影; 诊断有困难的肿块、空洞、孤立结节和浸润阴影的鉴别; 了解肺门、纵隔淋巴结肿大情况, 鉴别纵隔淋巴结结核和肿瘤; 少量胸腔积液、包裹性积液、叶间积液和其他胸膜病变的检出; 囊性与实体肿块的鉴别。

临床问题 5: 能否使用病理学方法诊断肾移植受者结核病?

推荐意见 9: 典型结核组织病理学诊断联合结核病原学依据是结核病诊断的重要标准 (推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明:

结核病的常规病理标本的诊断包括大体检查和镜下检查。大体检查对结核病诊断具有提示作用, 典型的大体标本呈灰黄色, 质地细腻且形似奶酪的坏死组织 (干酪样坏死)^[31]。镜下检查典型的病变是肉芽肿伴干酪样坏死, 伴有纤维结缔组织和慢性炎症细胞浸润, 周边可见朗格汉斯巨细胞。镜下检查需用到特殊染色, 抗酸染色是最常用于诊断结核病的染色方法, 染色后 MTB 一般呈红染的两端钝圆稍弯曲的杆状, 但抗酸染色无法区分 MTB 和非 MTB, 需进一步行分枝杆菌菌种鉴定。网状纤维染色可用于显示组织结构是否完整, 坏死的程度和范围。镜下检查的病变亦可

存在于其他肉芽肿性病变中，且抗酸染色不能确定是否为 MTB，故结核病病理学诊断特异度不高，需联合结核病病原学依据方可诊断结核病。

5 肾移植受者结核病的治疗

临床问题 6：如何对肾移植供、受者进行术前结核病风险评估？

推荐意见 10：所有等待移植的受者及供者需尽可能详细询问卡介苗接种史、结核相关病史、结核病患者接触史及 TST 和 IGRA 筛查史；在移植术前常规对受者行胸部影像学、TST 及 IGRA 筛查（推荐强度 B，证据等级 2a）。

推荐意见 11：活动性结核病是器官捐献和移植的禁忌证（推荐强度 B，证据等级 2a）。

推荐意见说明：

理论上器官移植相关的结核病有 4 种来源^[9,14]：（1）LTBI 受者；（2）LTBI 供者有肾结核或肾脏潜在结核病灶；（3）移植术后 MTB 的初次暴露；（4）急需移植的患者存在活动性结核病。及时发现、治疗 LTBI 供受者，以及预防术后 MTB 暴露，是预防肾移植术后结核病和降低其发病率、致死率的重要措施。因此在肾移植术前，应详细询问相关病史，并常规行胸部影像学、TST 及 IGRA 筛查。活动性结核病是器官移植和捐献的禁忌证，有活动性结核病的移植肾失功的发生率为 2.2%~66.6%^[32]。

临床问题 7：如何对肾移植受者进行预防性抗结核治疗？

推荐意见 12：对 LTBI 的活体供者、受者和等待者进行预防性抗结核治疗前，均应仔细评估，以排除活动性结核病（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见 13：存在 LTBI 的活体供者、受者和等待者的预防性治疗方案建议与普通人群基本相同（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见 14：预防性抗结核治疗尽量在移植前完成，若不能在移植前完成，移植术后应尽快重启；中断治疗后，需对患者病情进行密切监测，并重新评估以判断是否已转变为活动性结核病，并确定是否需要调整或延长抗结核药物治疗的时间（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

LTBI 是指机体感染 MTB 后对其抗原刺激存在持续的免疫应答，但没有发生临床结核病，没有临床

病原学或者影像学方面活动性结核病的证据。若患者临床上仅有 TST 或 IGRA 阳性，但没有明显症状体征及影像学表现等活动性结核的证据，提示存在 LTBI 可能。预防性抗结核治疗是防止 LTBI 发展为活动性结核病的有效措施。因此，对肾移植供者、等待者和受者手术前后应常规进行 LTBI 筛查，筛查内容包括详细询问病史、体格检查及辅助检查。对存在以下情况的肾移植等待者或受者，应给予 LTBI 治疗^[11,33]：（1）TST 初次试验或复强试验出现皮肤硬结直径 ≥ 5 mm，或者 IGRA 阳性；（2）未治疗的 LTBI 病史；（3）供肾来自未治疗的 LTBI 供者；（4）近期长时间密切接触活动性结核病患者，即使 TST 或 IGRA 呈阴性^[33]；（5）首次和复查 IGRA 检测结果都不确定者。

肾移植供者、等待者和受者的 LTBI 预防性治疗方案与普通人群基本相同，但具体方案及治疗时程需根据患者对治疗的反应性，以及肝功能、肾功能及血常规等情况综合判断决定。预防性抗结核的治疗药物因联合用药且用药疗程长，药品不良反应发生率高且难预测，如处理不当容易造成治疗中断、失败，以及诱导耐药的产生。预防性治疗药物的不良反应以肝损伤多见，肝损伤一旦发生应遵循以下原则处理。

（1）综合评估监测：包括结核病的病情、肝损伤程度 [丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）及胆红素等肝功能指标、肝胆超声；并排除其他原因引起的肝损伤，如病毒性肝炎、自身免疫性肝病等]、相关危险因素及全身情况等。

（2）药物减停指征：仅 ALT 升高，但升高幅度 < 3 倍参考值上限（upper limit of normal value, ULN），伴或不伴消化道症状及体征，可在密切观察下酌情停用肝损伤发生率高的抗结核药物，并行护肝治疗；ALT ≥ 3 倍 ULN，或总胆红素 ≥ 2 倍 ULN，应停用包括肝损伤发生率高的抗结核药物在内的所有可疑药物，并进行护肝治疗，密切观察；ALT ≥ 5 倍 ULN，或 ALT ≥ 3 倍 ULN 伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状及体征，或总胆红素 ≥ 3 倍 ULN，应立即停用所有抗结核药物，积极进行护肝治疗，严重肝损伤患者应住院采取综合治疗和抢救措施^[33]。

（3）药物恢复指征：待肝功能恢复正常后，可重启抗结核治疗，但治疗前需重新综合评估患者的结核病情、肝损伤程度，制定合适的治疗方案。新的

治疗方案应尽量选择对肝功能影响较小的、未曾使用过的抗结核药物,避免使用既往最有可能引起肝损伤的药物。调整后的新方案疗程应重新开始计算。若重新使用某种药物导致再次出现肝毒性症状和 ALT 升高,应考虑永久性停用此药物^[34]。

肾移植术后的免疫抑制治疗可能导致 LTBI 转变为活动性结核病,故预防性抗结核治疗尽量在移植前完成^[33]。如因肾移植术而中断的预防性治疗,应在术后受者病情稳定时尽快重启治疗。中断治疗后需对患者病情进行密切监测,重启治疗前应重新评估以判断是否已转变为活动性结核病。若转变为活动性结核病,应分析是否需要调整抗结核药物治疗的方案及时程,并且要严密监测重启治疗期间抗结核药物的不良反应(如利福平引起的急性肾衰竭)。

临床问题 8: 肾移植受者如有肺结核病史,能否进行肾移植? 如何治疗肾移植受者肺结核?

推荐意见 15: 等待移植的患者有肺结核病史并接受过联合、适量、规律及全程治疗,痊愈后可以行肾移植(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见 16: 建议对肾移植受者肺结核治疗使用与普通人群相同的抗结核药物治疗方案(推荐强度 D, 证据等级 5), 初治敏感肺结核患者推荐 2HRZE/4HR 的标准治疗方案: 即 4 联强化用药(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇) 2 个月, 然后持续用药(异烟肼和利福平) 4 个月(推荐强度 A, 证据等级 1b)。

推荐意见说明:

肾移植受者患有肺结核时,治疗方案通常与普通人群一致,建议采用标准联合的抗结核药物治疗方案(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇四联抗结核治疗)^[35]。

临床问题 9: 肾移植受者不同部位肺外结核病如何治疗?

推荐意见 17: 肺外结核治疗疗程推荐至少 12 个月; 中枢神经系统结核治疗疗程推荐不少于 12 个月; 治疗周期的长短取决于对抗结核治疗的反应性和维持治疗阶段中的用药方案(推荐强度 D, 证据等级 5)。

推荐意见说明: 不同部位的肺外结核推荐的治疗疗程不同,具体的药物选择和治疗方案还需根据病史、药物敏感性试验结果、肝肾功能及血常规等情况综合判断决定。

临床问题 10: 如何分析结核化学药物与免疫抑制药之间的相互作用,监测血药浓度并调整药物的使用剂量?

推荐意见 18: 利福霉素类抗结核药物与免疫抑制药之间的代谢干扰明显增加肾移植术后结核病患者抗结核治疗的复杂性,并明显增加了抗结核药物自身不良反应的发生率(推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见 19: 对于接受利福平治疗的受者,推荐及时监测钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi)类药物的血药浓度,并增加血药浓度的监测频率,依据血药浓度监测结果及时调整免疫抑制药的剂量(推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见 20: 对于接受利福平治疗的受者,推荐应用提高免疫抑制药血药浓度的药物如中药制剂五味子提取物五酯滴丸、五酯胶囊和五酯片,避免因免疫抑制药血药浓度过低导致移植肾排斥反应的发生(推荐强度 B, 证据等级 2b)。

推荐意见 21: 可考虑使用利福布汀代替利福平,以减少利福平与 CNI 类药物和 mTORi 类药物的相互作用(推荐强度 C, 证据等级 4)。

推荐意见说明:

抗结核药物与肾移植免疫抑制药之间的相互作用(表 3),以及抗结核药物自身的不良反应会增加肾移植术后结核病治疗的复杂性。因此,在临床治疗中,应从抗结核治疗、排斥反应的监测和抗结核药物不良反应防治等方面全面而综合的考虑,提出更为优化的个体化临床治疗策略。由于肾移植术后活动性结核病的治疗复杂且困难,肾移植受者术前结核病的筛查以及活动性结核病患者移植前“联合、适量、规律、全程”的治疗显得尤为重要。

在肾移植术后结核病治疗的过程中,如果在临床中没有观察到排斥反应且抗结核药物自身不良反应在可控范围内,抗结核药物应尽可能“早期、联合、适量、规律、全程”的使用,以保证抗结核治疗的临床有效性。由于利福平等利福霉素类药物对肝脏药物代谢酶——肝微粒体酶(细胞色素 P450-3A4)具有较强的诱导作用,会加速 CNI 和 mTORi 类药物代谢,导致 CNI 和 mTORi 类药物浓度明显降低,增加移植肾排斥反应的发生率^[36-38]。因此在治疗过程中不仅应增加 CNI 和 mTORi 类药物浓度的监测频率^[8],而且

表 3 部分抗结核药物对免疫抑制药的影响

Table 3 Effect of some antituberculosis drugs on immunosuppressive agents

免疫抑制药	异烟肼	利福平或利福喷丁	利福布汀	吡嗪酰胺	乙胺丁醇	链霉素	莫西沙星或左氧氟沙星
糖皮质激素	提高糖皮质激素水平, 增加其不良反应 (肝代谢抑制)	降低糖皮质激素水平及效果 (肝代谢诱导)	影响较小 (肝代谢诱导较弱)	无影响	无影响	无影响	增加肌腱相关的不良反应
环孢素	无影响	降低环孢素血药浓度及疗效 (肝代谢诱导)	影响较小 (肝代谢诱导较弱)	无影响	无影响	增加肾毒性的风险 (增加毒性)	增加环孢素血药浓度 (仅左氧氟沙星)
他克莫司	无影响	降低他克莫司血药浓度及疗效 (肝代谢诱导)	影响较小 (肝代谢诱导较弱)	无影响	无影响	增加肾毒性的风险 (增加毒性)	无影响
西罗莫司	无影响	降低西罗莫司血药浓度及疗效 (肝代谢诱导)	影响较小 (肝代谢诱导较弱)	无影响	无影响	无影响	无影响
吗替麦考酚酯	无影响	使用替代或监测吗替麦考酚酯水平, 与之联合使用可降低吗替麦考酚酯血药浓度及疗效 (肠肝循环障碍)	降低吗替麦考酚酯的血药浓度	无影响	无影响	无影响	降低吗替麦考酚酯的血药浓度

常常需要应用可以提高免疫抑制药浓度的药物。在中国, 中药类制剂五味子提取物五酯滴丸、五酯胶囊和五酯片是临床最为常见的 CNI 和 mTORi 类药物的增效剂, 可将血药浓度最高可提升常规剂量的 3~5 倍, 避免免疫抑制药浓度过低导致的移植肾排斥反应发生^[39]。利福布汀对 MTB 的活性与利福平相似, 但其对细胞色素 P450-3A4 的诱导作用远小于利福平, 因此可以考虑使用利福布汀代替利福平, 以维持免疫抑制药水平。但由于利福布汀在部分结核病高发地区无法获取, 移植后使用利福布汀的临床经验有限^[33]。

6 小 结

本指南基于我国肾移植结核病诊治的临床实践, 结合并采纳国内外的文献报道结论, 针对目前肾移植结核病临床诊疗过程的常见问题, 形成推荐意见和推荐意见说明, 采纳国内外文献报道的研究证据和专家的临床经验总结对重要临床问题进行分级推荐, 对临床实践予以指导, 供临床实际工作中根据患者的个体化情况作为参考。肾移植结核病的临床诊疗是一个复杂的过程, 部分临床问题目前还缺乏有力的循证医学证据, 在临床实践中也存在一些有待进一步研究、探索和观察的临床问题, 本指南的推荐意见根据目前现有和有限的证据形成, 存在一定的局限性, 随着临床经验的不断积累、临床研究的不断深入, 将对指南进

行不断地补充、完善和更新。一些尚未明确结论和推荐等级不高的临床问题也是未来研究的方向, 研究结果并将成为今后指南更新的依据。

执笔作者:

余 磊 北京大学人民医院

王 强 北京大学人民医院

主审专家:

薛武军 西安交通大学第一附属医院

门同义 内蒙古医科大学附属医院

朱有华 海军军医大学附属长海医院

陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院

参编作者:

安慧茹 中国人民解放军总医院第八医学中心全军结核病研究所

李 响 中国人民解放军总医院第八医学中心

刘志佳 中国人民解放军总医院第八医学中心

任文辉 北京大学人民医院

谭若芸 南京医科大学第一附属医院

陈 浩 南京医科大学第一附属医院

王 玮 首都医科大学附属北京朝阳医院

王浩均 首都医科大学附属北京朝阳医院

审稿专家:

蔡 明 浙江大学医学院附属第二医院

程 颖 中国医科大学附属第一医院

丁小明 西安交通大学第一附属医院
 陈劲松 中国人民解放军东部战区总医院
 丰贵文 郑州大学第一附属医院
 胡小鹏 首都医科大学附属北京朝阳医院
 李新长 江西省人民医院
 戎瑞明 复旦大学附属上海中山医院
 寿张飞 浙江大学医学院附属第一医院
 宋文利 天津市第一中心医院
 王长希 中山大学附属第一医院
 王祥慧 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 吴建永 浙江大学医学院附属第一医院
 周洪澜 吉林大学第一医院

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

参考文献:

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO, 2018[EB/OL]. [2023-12-31]. <https://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers?ReferenceID=2479322>.
- [2] LOPEZ DE CASTILLA D, SCHLUGER NW. Tuberculosis following solid organ transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2010, 12(2): 106-112. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2009.00475.x.
- [3] HORNE DJ, NARITA M, SPITTERS CL, et al. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(10): 1473-1482. DOI: 10.1093/cid/cit488.
- [4] OCEBM Levels of Evidence[EB/OL]. [2023-12-31]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>.
- [5] AL-EFRAIJ K, MOTA L, LUNNY C, et al. Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(12): 1493-1499. DOI: 10.5588/ijtld.15.0081.
- [6] REIS-SANTOS B, GOMES T, HORTA BL, et al. Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis[J]. *J Bras Nefrol*, 2013, 35(3): 206-213. DOI: 10.5935/0101-2800.20130033.
- [7] KATRAK S, HAN E, READHEAD A, et al. Solid organ transplant recipients with tuberculosis disease in California, 2010 to 2020[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(3): 401-407. DOI: 10.1016/j.ajt.2022.11.019.
- [8] SUBRAMANIAN AK, MORRIS MI, AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(Suppl 4): 68-76. DOI: 10.1111/ajt.12100.
- [9] BUMBACEA D, AREND SM, EYUBOGLU F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 990-1013. DOI: 10.1183/09031936.00000712.
- [10] SUN HY. Treating tuberculosis in solid organ transplant recipients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(6): 501-505. DOI: 10.1097/QCO.000000000000102.
- [11] AGUADO JM, TORRE-CISNEROS J, FORTÚN J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(9): 1276-1284. DOI: 10.1086/597590.
- [12] SUBRAMANIAN A, DORMAN S, AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 4): S57-S62. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02894.x.
- [13] VIANA LA, CRISTELLI MP, SANTOS DW, et al. Influence of epidemiology, immunosuppressive regimens, clinical presentation, and treatment on kidney transplant outcomes of patients diagnosed with tuberculosis: a retrospective cohort analysis[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(5): 1421-1431. DOI: 10.1111/ajt.15220.
- [14] SINGH N, PATERSON DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(5): 1266-1277. DOI: 10.1086/514993.
- [15] TORRE-CISNEROS J, DOBLAS A, AGUADO JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(12): 1657-1665. DOI: 10.1086/599035.
- [16] KANWAL S, AKHTAR AM, AHMED A. Factors associated with mortality to drug-resistant tuberculosis and their programmatic management in treatment centres of Punjab, Pakistan[J]. *J Pak Med Assoc*, 2017, 67(6): 858-862.
- [17] RAFIEI N, WILLIAMS J, MULLEY WR, et al. Mycobacterium tuberculosis: active disease and latent infection in a renal transplant cohort[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(5): 569-574. DOI: 10.1111/nep.13386.
- [18] KANABALAN RD, LEE LJ, LEE TY, et al. Human tuberculosis and mycobacterium tuberculosis complex: a review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery[J]. *Microbiol Res*, 2021, 246: 126674. DOI: 10.1016/j.micres.2020.126674.
- [19] PENA T, KLESNEY-TAIT J. Mycobacterial infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(4): 761-770. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.07.011.
- [20] BOYD R, FORD N, PADGEN P, et al. Time to treatment for rifampicin-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2017, 21(11): 1173-1180. DOI: 10.5588/ijtld.17.0230.
- [21] THERON G, ZIJENAH L, CHANDA D, et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care

- Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9915): 424-435. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62073-5.
- [22] MACLEAN E, KOHLI M, WEBER SF, et al. Advances in molecular diagnosis of tuberculosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(10): e01582-19. DOI: 10.1128/JCM.01582-19.
- [23] KOHLI M, SCHILLER I, DENDUKURI N, et al. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8): CD012768. DOI: 10.1002/14651858.CD012768.pub2.
- [24] 王雅娟, 曹新益, 刘升明. 宏基因组二代测序和 GeneXpert MTB/RIF 对结核病诊断价值的 Meta 分析[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(12): 1327-1337. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20220303.
WANG YJ, CAO XY, LIU SM. Meta-analysis of the diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing and GeneXpert MTB/RIF in tuberculosis[J]. *Chin J Antituberc*, 2022, 44(12): 1327-1337. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20220303.
- [25] HAAS MK, BELKNAP RW. Diagnostic tests for latent tuberculosis infection[J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(4): 829-837. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.007.
- [26] HEYMANN WR. The hydroxychloroquine-interferon gamma release assay question: TB or not TB?[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(4): 902-903. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.01.070.
- [27] BENNET R, NEJAT S, ERIKSSON M. Effective tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assays[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(4): e76-e78. DOI: 10.1097/INF.0000000000002272.
- [28] WU X, CHEN P, WEI W, et al. Diagnostic value of the interferon- γ release assay for tuberculosis infection in patients with Behçet's disease[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 323. DOI: 10.1186/s12879-019-3954-y.
- [29] DIEL R, GOLETTI D, FERRARA G, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(1): 88-99. DOI: 10.1183/09031936.00115110.
- [30] 中华医学会放射学分会传染病放射学组, 中国医师协会放射医师分会感染影像专业委员会, 中国研究型医院学会感染与炎症放射专业委员会, 等. 肺结核影像诊断标准[J/OL]. *新发传染病电子杂志*, 2021, 6(1): 1-6. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcbzz.2021.01.001.
Infectious Disease Radiology Group of Branch of Radiology of Chinese Medical Association, Infection Imaging Professional Committee of Branch of Radiologists of Chinese Medical Doctor Association, Infection and Inflammatory Radiology Professional Committee of Chinese Research Hospital Association, et al. Imaging diagnostic criteria for pulmonary tuberculosis[J/OL]. *Electr J Emerg Infect Dis*, 2021, 6(1): 1-6. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcbzz.2021.01.001.
- [31] 中华医学会结核病学分会, 结核病病理学诊断专家共识编写组. 中国结核病病理学诊断专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(6): 419-425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.06.005.
- Branch of Tuberculosis of Chinese Medical Association, Expert Consensus Writing Group for Pathological Diagnosis of Tuberculosis. Expert consensus on pathological diagnosis of tuberculosis in China[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2017, 40(6): 419-425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.06.005.
- [32] SOROHAN BM, ISMAIL G, TACU D, et al. Mycobacterium tuberculosis infection after kidney transplantation: a comprehensive review[J]. *Pathogens*, 2022, 11(9): 1041. DOI: 10.3390/pathogens11091041.
- [33] SUBRAMANIAN AK, THEODOROPOULOS NM, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13513. DOI: 10.1111/ctr.13513.
- [34] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(10): 1025-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
Anti-Tuberculosis Association of China. Guidelines for chemotherapy of drug-resistant tuberculosis (2019 edition)[J]. *Chin J Antituberc*, 2019, 41(10): 1025-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [35] JINDANI A, NUNN AJ, ENARSON DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9441): 1244-1251. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17141-9.
- [36] BURMAN WJ, GALLICANO K, PELOQUIN C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(5): 327-341. DOI: 10.2165/00003088-200140050-00002.
- [37] 金歆. 含利福平方案治疗结核病时需用免疫抑制剂的剂量调整(附3例报告)[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(9): 1007-1011. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.09.020.
JIN T. Dose adjustment of immunosuppressants in anti-tuberculosis regimen containing rifampins (report of three cases)[J]. *Chin J Antituberc*, 2018, 40(9): 1007-1011. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.09.020.
- [38] HE Q, BU F, WANG Q, et al. Examination of the impact of CYP3A4/5 on drug-drug interaction between schizandrol a/schizandrol b and tacrolimus (FK-506): a physiologically based pharmacokinetic modeling approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4485. DOI: 10.3390/ijms23094485.
- [39] YAN L, YANG ZQ, SHI YY, et al. Effects of Wuzhi capsules on blood concentration of tacrolimus in renal transplant recipients[J]. *Ann Transplant*, 2019, 24: 594-604. DOI: 10.12659/AOT.918980.

(收稿日期: 2024-03-18)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)