

• 讲座 •

耐多药结核病的诊断与治疗进展

黄永茂, 林雁

(泸州医学院附属医院感染科, 四川 泸州 646000)

中图分类号: R 52 文献标识码: A 文章编号: 1672-2116(2004)02-0093-02

近10多年全球结核病流行呈持续上升趋势。结核菌耐药或耐多药的增加是主要原因之一。因此,耐多药结核病成为结核病控制的一大难点,引起了全球广泛关注。本文主要就耐多药结核病(multi-drug resistance tuberculosis, MDR-TB)发生的原因与机理、诊断及治疗进展汇总如下。

1 定义

广义:指由对两种及以上抗结核药物耐药的结核杆菌所致的结核病。狭义:指由对异烟肼和利福平和/或其他抗结核药物耐药的结核杆菌所致的结核病。

2 发生的机理与原因

2.1 机理

近年的分子生物学研究证明,结核杆菌耐药系其染色体基因突变导致。已查明耐链霉素(S)、异菸肼(H)、利福平(R)、乙胺丁醇(E)的菌株分别存在 rpsL(S)、katG(H)、inhA(H)、rpoB(R)、embI(E)基因变异。耐异菸肼和利福平(H+R)的耐多药菌可同时有 katG 和 rpoB 基因变异。

耐药的其它机制尚有:①耐药菌的慢代谢与间歇生长—自然免疫和生理免疫。②L型菌变异,细胞壁缺失—适应性保护性反应。

2.2 原因

耐多药结核病一般是由耐单药发展而来。其发生的根本原因是单一用药,假联合用药,单一加药。一般认为可归因为社会、医生和病人等诸方面,但医生方面是主要的。

2.2.1 单一用药 WHO曾建议第三世界单用INH;我国教科书也曾建议轻度肺结核只用INH;常用青霉素加链霉素治疗一般感染;单用利福平治疗上感、腹泻、盆腔炎;单用INH治疗腹泻;曾用含INH的咳嗽合剂。

2.2.2 不可靠的联合用药(假联合用药) 如初治用H+E, H+TB, 高S、H耐药区初治病人用S+H、H+R、H+E,即使用SHR也可能失败。

2.2.3 治疗失败、恶化时单一加药 病人临床情况恶化时,只在原方案中加一种药。如服用HR改为HRE或HRZ。

2.2.4 用药效不可靠的药或剂量疗程不足 如组合制剂(HRZ)有时生物利用度差;利福平片剂生物利用度也不甚有把握;服用后尿色不转红或红色很淡的利福类制剂。

2.2.5 试用抗结核药治疗不按正规方案随意组方 如只用1~2周利福平,而后服用另一种或几种药物。

2.2.6 对病人及家庭成员未作好健康教育。

3 诊断

3.1 疑诊依据

在下列情况下应考虑存在MDR-TB的可能:不合理治疗史:单药或假联合方案,单一加药,随意组方,中断或不规则治疗;空洞病例,尤以慢纤空;治疗过程临床症状体征或胸部X线出现恶化,如发热、咳嗽加重,X线病灶扩大,出现空洞、播散;痰菌于正规治疗中阴转又复阳或疗程第5、6月时仍阳性;与慢排病例或明确的MDR-TB密切接触后发病者。

3.2 确诊标准

实验室结核杆菌药敏试验结果至少耐异烟肼和利福平(H+R)。确诊病例应注意分析下列因素:①对药敏检查报告要分析:来自何实验室,与临床对照是否符合,痰菌是否持续阳性;②临床恶化应伴细菌学与X线恶化;X线恶化应伴细菌学恶化并排除肺的炎症、栓塞、癌症。还应注意合并糖尿病、肝肾病、免疫抑制剂使用,不认真用抗结核药,药物吸收利用不良等导致的恶化;③细菌学失败(阳性)是在何条件下出现:未认真执行方案,还是执行WHO复治方案DOTS条件下,后者耐多药结核可能性大。④认真仔细询问用药史:分1、2、3次患病治疗详细询问记录。如能获得足够资料有可能推测病人对哪些药产生了耐药。⑤对耐多药结核的诊断需要较好条件的(实验室、专家、资金)专门机构作出详细评估。

4 治疗

4.1 可供选择的药物

第一线药:除异菸肼(isoniazid, NH, H)、利福平(rifampin, RFP, R)外,尚有链霉素(streptomycin, SM, S)、吡嗪酰胺(pyrazinamide PZA, Z)、乙胺丁醇(ethambutol, EMB, E)。第二线药:卡那霉素(kanamycin, KM, K),丁胺卡那霉素(amikacin, AMK, A),卷曲霉素(capreomycin CPM, C),乙硫异菸胺(ethionamide, 1314Th),丙硫异菸胺(prothionamide, 1321Th),氧氟沙星(ofloxacin, OFLX, O),环丝氨酸(cycloserine, Cs),对氨基水杨酸(paraaminosalicylic acid, PAS, P)。

上述药物中杀菌剂为氨基糖甙类S、K(A)、C,酰胺类1321Th(1314Th)及吡嗪酰胺PZA。弱杀菌剂为喹诺酮类

作者简介:黄永茂(1965—),男,副主任医师,感染呼吸科主任,主要从事细菌性感染病的临床治疗与研究。

OFLX(CPFX)。抑菌剂为 E、Cs、P。

4.2 选择或设计化疗方案的原则

供选药物顺序:HRZESKCTOP(Cs)

4.2.1 根据用药史及药敏试验结果分类选方案 尚无药敏结果时(要详细询问调查并记录分析用药史),先选3K(AC)TZO/18TO 方案(T:1321Th 或 1314Th 的代号);有药敏结果时又可按耐药种类分别选方案。

4.2.2 方案至少应包括3种敏感(或未用过)药物;首选杀菌药,一般最好有氨基糖甙类加吡嗪酰胺。

4.2.3 不要留下敏感药物备用,要集中力量打歼灭战,也不要保留肯定耐药的药在方案中。

4.2.4 一般要选部分二线药,但一线药敏感者仍首选一线药。

4.2.5 强化期至少选3种、4种或5种更好,痰菌阴转后可撤1至几种效差、副反应大的药物。

4.2.6 强化期3个月左右,继续期18个月。

4.2.7 化疗方案必须在实施DOTS条件下执行。

4.2.8 定期监测痰菌,2~6月每月1次,7~18月每3月1次。

4.2.9 作好病人健康教育,方案开始前要有清晰完整的解释。

4.3 供参考的几类模式方案

①无药敏结果时:一般可选3K(AC)TZO/18TO;②有药敏结果:耐H、R、S;可选3K(AC)TZOE/18TOE;耐H、R、S、E;可选3K(AC)TZOCs(P)/18TOCs(P)。表1为2002年8月中国防痨协会推荐的MDR-TB化疗方案[耐多药结核病化学治疗的意见(试行)]。

表1 中国防痨协会推荐的MDR-TB化疗方案

已耐或估计已耐药物	强化期		巩固期	
	药物	最低用药月数	药物	最低用药月数
H+R+S	F+Z+E+Pt+A	3	F+Z+E	18
H+R+S+E	F+Z+Pt+A+1X	3	F+Pt+1X	21
H+R+S+Z	F+E+Pt+A+1X	3	F+Pt+1X	21
H+R+S+E+Z	F+Pt+A+2X	3	F+Pt+2X	21

说明:①方案书写范例:3FZEP(A)/18FZE—强化期3个月使用一种氟喹诺酮类药物、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、丙硫异菸胺和阿米卡星,继续期18个月使用一种氟喹诺酮类药物、吡嗪酰胺、乙胺丁醇。②仅同时耐H、R者按同时耐H、R、S对待。③F:氟喹诺酮类药物;考虑到社会经济学及管理等方面的因素,一般采用口服用药。④X:经药物敏感试验或既往用药史评估后认为仍然敏感的药物,或从未使用过的药物。⑤SM、AK、CPM的选用顺序是SM→AK→CPM,其中一种入选后的连续应用时间不宜超过3个月。⑥强化期结束时痰菌仍不能阴转时,需延长强化期,直至痰菌阴转后方可进入继续期,此时继续期的疗程不得少于18个月。⑦需定期观察结核杆菌、血象、肝肾功能的动态变化,以便适时调整治疗方案。⑧本表所列耐药种类虽仅限于耐第一线抗结核药物,对于耐第二线抗结核药物者,仍可参考本意见的原则选用合适的化疗药物联合

治疗。

5 其他治疗药物进展

除了氟喹诺酮类已证实有好的抗结核菌的活性外,目前人们正在报着很高的热情评价其它类药物对结核杆菌的抗菌活性。在利福霉素类中,利福布丁已显示对一些MDR-TB株有好的体外活性。然而有关其体内活性的数据,结果不一。一种苯氮利福霉素,即Rifalazil(KRM-1648)对于结核分支杆菌的MIC是利福平的100倍,利福布丁的4倍,但它与利福平有部分的交叉耐药。人体的二期临床试验正在进行之中。

氨基杀菌素(巴龙霉素)是一种氨基糖甙类药物,它对MDR-TB株同其它抗结核的二线药物有相似的体外抗菌活性。现已发现它对结核分支杆菌感染的小鼠也有活性。它在治疗MDR-TB中的作用还需要进一步的评价。氨基糖甙类气溶胶在治疗结核病中也有一席之地。目前妥布霉素气溶胶正在进行二期试验。

结核分支杆菌产生 β -内酰胺酶。这种菌对 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合物体外敏感,给这类药带来希望。尽管有一些好的报道,但是这类药在MDR-TB的治疗中仍有很大的问题。

克拉霉素是治疗鸟复合分支杆菌感染的一个很重要的大环内酯类药物,但它对结核分支杆菌没有显著的活性。氯苯吩嗪是一种吩嗪类药物,它已广泛地用于麻风病和鸟复合分支杆菌感染的治疗。研究表明此药对一些结核分支杆菌具有体外和体内活性,包括对耐药菌感染的实验小鼠也有作用,此药的一些同类药,如B87和B84101具有更好的体外和体内活性。因此,如果有足够的证据支持氯苯吩嗪及同类品有好的临床疗效及耐受性,那么他们可能在MDR-TB的治疗中起重要作用。其它有潜力的并正在评价之中的新药还包括nitroimidazoles,恶唑烷酮类(xazofidinones),Polaxamers 泛醌类同物和2-吡啶酮。目前还缺乏这些药物抗结核杆菌活性方面的数据。

6 耐多药肺结核手术治疗

适应症:符合耐多药肺结核标准,有2~3种弱作用抗结核药可用。病灶局限(如大空洞、干酪灶)周围灶稳定,肺功能尚可。术前化疗2月左右使痰菌量降至低水平。

术后化疗:继续术前化疗方案,至少18个月。

7 其他

①免疫治疗:微卡、乌体林斯、卡提素、斯奇康、胸腺肽均有学者报道具有免疫增强和免疫调节作用,对初治可促进痰菌阴转,但对难治、慢排、耐多药肺结核治疗作用有待进一步探讨。②中医中药。③经动脉导管、纤支镜介入治疗。有文献报道采用经动脉导管或纤支镜向空洞内注射抗结核药物,从而提高局部的药物浓度进行治疗。但其疗效和可行性有待进一步证实。④增大剂量,改变给药途径:增大剂量的得失,雾吸、病灶注药、BAL 效果评价都有待进行。

(收稿日期:2004-02-01)