

耐药结核病的规范化治疗策略

梁建琴

(中国人民解放军第三〇九医院 全军结核病研究所 结核科, 北京 100091)

【摘要】 结核病尤其是耐药结核病对全球健康造成巨大威胁。抗结核药物的不规范应用是导致耐药产生的主要原因。该文简述了2015年中国防痨协会制定的耐药结核病化学治疗原则, 以及2016年WHO对rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB)/multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)在原耐药结核病治疗指南基础上的更新方案。另外, 耐药结核病的治疗需根据患者病情, 在有效化学治疗基础上, 选择外科手术、介入、免疫、中医和营养支持等综合治疗手段, 可改善患者生活质量, 提高治愈率。

【关键词】 耐药结核病; 规范化治疗; 化疗方案

【中图分类号】 R52; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0014-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.004

The standardized treatment strategies of drug-resistant tuberculosis

LIANG Jian-qin

(Tuberculosis Department, Institute for Tuberculosis Research, The 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Tuberculosis especially drug-resistant tuberculosis is a great threat to the global health. Non-standard application of anti-tuberculosis drugs is a main reason that results in drug resistance. This paper briefly summarized the chemical treatment principle of drug-resistant tuberculosis that were formulated by Chinese Antituberculosis Association in 2015, and the update scheme by WHO for RR-TB/MDR-TB in 2016 on the basis of the original WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. In addition, comprehensive therapies such as surgical, intervention, immune treatment, Traditional Chinese Medicine and nutritional support, based on the individual condition, could be used to improve the patients quality of life and the cure rate on the basis of chemical treatment.

【Key words】 drug-resistant tuberculosis; standardized treatment; chemotherapy protocol

2017年10月30日世界卫生组织(WHO)正式发布了全球结核病报告, 2016年度新发结核病例1 040万, 约170万死于结核病, 其中37.4万死于人类免疫缺陷病毒(HIV)相关结核病, 49万为耐多药结核病(MDR-TB), 11万利福平耐药结核病(RR-TB)。全球超过100个国家存在广泛耐药结核病(XDR-TB)。中国年新发病人人数约为89.5万, 约有5万人死于结核病^[1-2]。2010年全国第五次结核病流行病学调查数据显示, 我国结核病患者总耐药率42.1%, 耐多药率6.8%, 广泛耐药率2.1%, 每年新发MDR-TB患者10万例, XDR-TB患者

10 000余例^[3]。足以说明全球及我国结核病耐药疫情仍不容乐观。

结核病是全球性公共卫生问题。控制结核病流行及传播的重要措施是消灭传染源, 而消灭传染源根本依赖于切实有效的治疗手段。抗结核药物的使用有别于其他抗生素, 使用不当, 可导致治疗失败、复发和耐药的出现。

1 耐药结核病定义

单耐药结核病(MR-TB): 结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外药物敏感性试验证实对1种

[收稿日期] 2018-02-25

[作者简介] 梁建琴, 博士, 主任医师; 研究方向: 耐药结核病尤其耐多药结核病的诊断与治疗; E-mail: ljbj309@163.com

一线抗结核药物耐药；多耐药结核病（PR-TB）：结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外药物敏感性试验证实对1种以上一线抗结核药物耐药（但不包括同时对异烟肼和利福平耐药）；耐多药结核病（MDR-TB）：结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外药物敏感性试验证实至少同时对异烟肼和利福平耐药；广泛耐药结核病（XDR-TB）：结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外药物敏感性试验证实耐多药的基础上至少同时对1种喹诺酮类和1种二线注射类抗结核药物耐药；利福平耐药结核病（RR-TB）：结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外药物敏感性试验证实对利福平耐药，包括对利福平耐药的上述任何耐药结核病类型：MR-TB、PDR-TB、MDR-TB和XDR-TB。

2 耐药结核病的化学治疗

2.1 中国防痨协会抗结核药物分组及耐药结核病治疗原则

2.1.1 抗结核药物分组 为了方便耐药结核病化学治疗药物的选择和方案的设计，2015年中国防痨协会根据药物的杀菌活性、临床疗效、安全性及本国用药特点，在一线和二线抗结核药物分类的基础上，将抗结核药物进一步划分为5组^[4-5]，见表1。抗结核药物可分为一线药物和二线药物。一线抗结核药物有异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福布汀、利福喷汀和链霉素。其余归类于二线抗结核药物。一线抗结核药物药效最强、耐受性最佳，药物不良反应相对较小。对于初治结核病，应选用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺为核心药物，联用乙胺丁醇或链霉素治疗。对于耐药结核病，如果具有实验室证据和临床治疗史提示一线抗结核药物有效，就应该尽量选用。

2.1.2 中国防痨协会推荐耐药结核病化疗方案制定原则^[5] 结核病化学治疗的总原则：早期、规律、全程、适量、联合。以异烟肼（H），利福平（R）

或利福喷丁（L），吡嗪酰胺（Z）为核心加乙胺丁醇（E）或链霉素（S）疗程6个月方案称为短程化疗方案。[2HRZE（SO）/4HR或2HRZE（SO）/4H₃R₃E₃]。对于治疗满6个月病灶仍在吸收的患者，疗程可适当延长至9~12个月，耐药者可达24个月以上。对于非耐利福平的MR-TB、PDR-TB患者：参照药物的5组分类，根据药敏试验结果，由第1组顺序向下选择合适的抗结核药物；对于RR-TB、MDR-TB和XDR-TB患者：根据患者既往用药情况和药物敏感性试验结果，采用5步选药法，突出个体化原则，选择适合每个患者敏感或相对敏感的药物。第1步，选择1种第2组注射类抗结核药物；第2步，选择1种第3组中高代氟喹诺酮类药物；第3步，选择1种或多种第4组口服抑菌二线抗结核药物；第4步，选择任何可能的第1组药物；第5步，选择使用第5组新药或疗效不确切药。

耐多药结核病化学治疗方案制定的基本原则：

①强化期应包括至少4种有效的二线抗结核药物（含1种注射类抗结核药物）及吡嗪酰胺，继续期至少含有3种有效的二线抗结核药物，推荐吡嗪酰胺全疗程使用。强化期注射用药6~8个月。②首选二线注射类和氟喹诺酮类药物。二线注射类药物首推卷曲霉素。阿米卡星和卡那霉素同时敏感时，推荐直接使用阿米卡星。氟喹诺酮类药物推荐使用高代产品，如莫西沙星；如果要使用贝达喹啉，则尽可能避免使用莫西沙星。③口服二线抗结核药物的选用顺序，推荐丙硫异烟胺、环丝氨酸和对氨基水杨酸，根据需要也可选择二线抗结核药物中的2种或3种，至少保证方案中有2种口服二线抗结核药物。④如果未能在第2~4组药物中选择到有效的4种二线抗结核药物，可从第5组药物中选择至少2种其他种类药物。⑤总疗程一般为24个月。

广泛耐药结核病化学治疗方案制定的基本原则：

①强化期至少6种、继续期至少4种有效或可能有效、

表1 抗结核药物分组（2015中国防痨协会）

组别	药物名称（缩写）
一线口服类抗结核药物	异烟肼（H）、利福平（R）、乙胺丁醇（E）、吡嗪酰胺（Z）、利福布汀（Rfb）、利福喷汀（Rft）
注射类抗结核药物	链霉素（Sm）、卡那霉素（Km）、阿米卡星（Am）、卷曲霉素（Cm）
氟喹诺酮类药物	左氧氟沙星（Lfx）、莫西沙星（Mfx）、加替沙星（Gfx）
二线口服类抗结核药物	乙硫异烟胺（Eto）；丙硫异烟胺（Pto）；环丝氨酸（Cs）；特立齐酮（Trd）；对氨基水杨酸（PAS）；对氨基水杨酸异烟肼（Pa）
其他种类抗结核药物	贝达喹啉（Bdq）；迪拉马尼（Dlm）；利奈唑胺（Lzd）；氯法齐明（Cfz）；阿莫西林/克拉维酸（Amx/Clv）；亚胺培南/西司他丁（Ipm/Cln）；美罗培南（Mpm）；氨硫脲（T）；克拉霉素（Clr）

或未曾应用过的药物组成化学治疗方案。②选择1种敏感的注射类抗结核药物。如果 DST 显示所有注射类抗结核药物耐药，建议从中选择患者既往未曾应用过的注射剂。③氟喹诺酮类药物中首选莫西沙星或加替沙星。④选择有效的或患者既往未曾使用过的二线口服药。⑤使用吡嗪酰胺及其他可能有效的第1组药；如果异烟肼低浓度耐药，可使用高剂量异烟肼。⑥可选择第5组2~3种可能有效或患者未曾应用过的药物。首选利奈唑胺和（或）氯法齐明。⑦疗程一般为30个月。注射用药时间一般为12个月，可按照情况适当延长，必要时可全疗程使用。⑧缺乏足够药物组成有效方案时，建议采用姑息疗法，给予患者对症治疗、营养支持和心理疏导。

2.2 WHO 抗结核药物分组及耐药结核病治疗原则

2.2.1 WHO 抗结核药物分组^[6] 面临 MDR-TB 和 XDR-TB 给全球卫生专业人员所带来的持续挑战，为更好的规范治疗，制定更有效的治疗方案，增加患者的依从性，控制和减少耐药结核病的传播，2016 年 WHO 在 2011 年以来耐药结核病治疗指南的基础上做了 3 方面的更新，其中，为了便于药物的正确选择，专门针对 MDR-TB 和 RR-TB 患者，推荐了新的抗结核药物分组，将原来的 5 组药物做了进一步细化，分成以下 4 组。见表 2。

表2 WHO 推荐治疗 MDR-TB 和 RR-TB 抗结核药物分组(2016 WHO 指南)

组别	药物名称(缩写)
A: 氟喹诺酮类药物	左氧氟沙星(Lfx)、莫西沙星(Mfx)、加替沙星(Gfx)
B: 二线注射类结核药物	阿米卡星(Am)、卷曲霉素(Cm)、卡那霉素(Km)、(链霉素S)
C: 其他二线核心口服药物	乙硫异烟胺(Eto)/丙硫异烟胺(Pto)、环丝氨酸(Cs)/特立齐酮(Trd)、利奈唑胺(Lzd)、氯法齐明(Cfz)
D: 其他药物(不作为MDR-TB的核心药物)	D1: 吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)、高剂量异烟肼(Hh) D2: 贝达喹啉(Bdq)、迪拉马尼(Dlm); D3: 对氨基水杨酸(PAS)、亚胺培南/西司他丁(Ipm)、美罗培南(Mpm)、阿莫西林/克拉维酸(Amx/Clv)、氨硫脲(T)

2.2.2 WHO 推荐 RR-TB/MDR-TB 治疗原则^[6] 耐药结核病尤其 RR-TB/MDR-TB 患者，治疗时间长，费用高，依从性差，患者本人心理压力巨大，给家庭和社会造成严重的精神和经济负担，阻碍了耐药结核病防治发展进程。鉴于此种情况，WHO

于 2016 年推荐：在特定情况下选择 9~12 个月短程治疗 RR-TB 和 MDR-TB；氯法齐明和利奈唑胺作为主要的二线药物；不论异烟肼耐药与否，高剂量异烟肼可以加到治疗方案中；儿童 RR-TB 或 MDR-TB 治疗方案中克拉霉素不作为治疗方案的药物；在化学治疗的同时推荐外科治疗耐药结核病。

RR-TB/MDR-TB 常规个体化方案^[6]：对于 RR-TB/MDR-TB 患者，推荐强化期应用包含吡嗪酰胺和 4 个核心二线抗结核药物至少 5 种有效药物的治疗方案，其中 4 个核心二线药物中，A 组 1 个，B 组 1 个，C 组至少 2 个。否则，加入 1 种 D2 组药物，和 D3 组其他有效药物，组成 5 种有效抗结核治疗方案。高剂量异烟肼和（或）乙胺丁醇也可以加入治疗方案中起到协同治疗的作用。疗程：8 个月强化期和 12 个月巩固期，共 20 个月。

RR-TB/MDR-TB 标准短化方案^[6]：对于之前从未接受过二线药物治疗的 RR-TB/MDR-TB 患者，可以采用 9~12 个月的标准短化方案。该方案分为强化期和巩固期，强化期 4 个月，若痰菌没有阴转，可延长至 6 个月。方案：4~6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hh-E/5 Mfx-Cfz-Z-E。该方案只适用于：①没有用过二线药物；②氟喹诺酮类药物和注射类药物敏感。不符合上述两条则不适合短化方案，仍按照常规个体化治疗方案进行治疗。

3 耐药结核病的其他治疗

抗结核药物的科学规范合理应用是治愈结核病、减少耐药结核菌产生和传播的关键。耐药结核病的治疗除了精准有效的化学治疗以外，还包括外科手术治疗、介入治疗、免疫治疗、中医治疗和营养支持治疗等，临床需根据患者的病情综合分析考虑在化学治疗的基础上联合其他治疗手段实施有效治疗。

结核病的外科治疗一直以来是结核领域备受关注和争议不绝的热点问题。WHO 分别于 2014 年^[7]和 2016 年^[6]推荐：当病变局限在 1 个肺叶或肺段时，经过至少 2 个月化学治疗后选择肺部分切除手术，可以清除难以吸收的病灶，减少细菌负荷，从而改善预后。手术治疗可以增加病人的治愈机会，手术也不应该被认为是一种最后的手段，即使手术很成功，强化阶段和总治疗时间也应遵循指南建议。Calligaro 等^[8]报道超过 5 000 个 MDR-TB 和

XDR-TB 患者, 当和没有手术干预的患者比较时发现, 外科干预和治疗成功之间有明显的关联。

虽然外科治疗耐药结核病适应症国内外没有统一的指南标准, 但大多数专家建议 MDR-TB 的手术适应证为: ①局限于肺单侧、单叶、单肺段的难以吸收的肺结核病变; ②痰结核菌持续阳性; ③内科治疗失败或预计失败; ④容易复发的残留病变; ⑤肺部病灶明显吸收好转或稳定, 但存在较为严重的并发症如难以控制的大咯血、明显的支气管扩张或扭曲等^[9]。早期的外科干预可能会取得好的结果, 但外科干预并不能缩短或停止化学药物治疗的疗程。

耐药结核病的治疗需要根据患者的病情, 在化学治疗的基础上, 选择其他手段进行综合治疗。免疫治疗、营养支持治疗和中医治疗等作为耐药结核病的重要辅助治疗手段, 可以早期改善患者的症状和生活质量, 提高依从性, 增强患者体内免疫细胞杀菌活性, 对提高痰结核菌阴转率和 MDR-TB 的治疗成功率、减少死亡率有积极作用^[10-13]。对于不能耐受化学治疗和缺乏足够有效药物、不能组成有效的化学治疗方案、又不能进行外科干预的患者, 建议采用姑息疗法^[5], 给予免疫治疗、营养支持、心理疏导和中医对症治疗。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016[R]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [3] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8):485-508.
- [4] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南 (2015)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5):421-469.
- [5] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [6] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). WHO/HTM/TB/2016.04[M]. Geneva: WHO, 2016.
- [7] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [8] Calligaro G L, Moodley L, Symons G, et al. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(3):186-195.
- [9] 唐神结. 结核病临床诊治进展年度报告 (2013)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [10] Fan L, Xiao H, Mai G, et al. Impaired M. tuberculosis antigen-specific IFN- γ response without IL-17 enhancement in patients with severe cavitary pulmonary tuberculosis[J]. Plos One, 2015, 10(5):e0127087.
- [11] Zhang Y, Liu J, Wang Y, et al. Immunotherapy using IL-2 and GM-CSF is a potential treatment for multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis[J]. Sci China Life Sci, 2012, 55(9):800-806.
- [12] 宫希涛, 刘玉峰, 田红, 等. 经支气管镜注药辅助治疗耐多药肺结核临床研究 [J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(6):647-649.
- [13] 唐神结. 耐多药结核病综合治疗的现状与展望 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(23):3796-3798.