

2005 年 1 月 11 日采用紫杉醇 180mg 静脉注射 + 卡铂 400mg，并用帕米磷酸二钠 60mg 静脉注射，d<sub>1</sub>，60mg 静脉注射，d<sub>2</sub>，30mg 静脉注射，d<sub>7</sub>，患者已卧床不起。

## 2 讨论

吉西他滨与铂类治疗胰腺癌及非小细胞肺癌有一定疗效，但肝癌行原位全肝移植肺转移尚未见文献报告，我们收治的 3 例虽未达到 CR，但 PR 分别达 14 个月、11 个月、13 个月，说明有一定疗效。但由于病例少，尚缺乏说服力，需进一

步积累病例。

## 3 其他

另有肺癌合并胸水用吉西他滨 + 铂类 1 例，控制 22 个月，生存已 3 年余，较其他化疗方案效果好。但仅有 1 例不足以说明问题，尚需积累更多病例加以证实。

### 【参考文献】

[1] 储大同. 非小细胞肺癌 GC 方案. 当代肿瘤内科治疗方案评价, 北京大学医学出版社, 2004, 293

文章编号 :1672-3384(2005)-02-0027-05

# MDR-TB 的化疗和化疗实施

【作者】 肖成志  
北京市结核病胸部肿瘤研究所 (北京 101149)

【中图分类号】 R978.3 【文献标识码】 B

MDR-TB 系指同时耐异烟肼 (INH) 和利福平 (RFP)，或还耐其他抗结核药的结核病。解决 MDR-TB 的化疗问题有两条路：一是研究开发新抗结核药；二是用好现有常用抗结核药，组成更为有效的治疗 MDR-TB 的标准化疗方案。本文仅就后者进行探讨，并提出标准化疗方案和化疗实施的规范化要求。

## 1 抗结核药评价

现有抗结核药多久经验证，临床上对初治病例、复治病例有效，但对 MDR-TB 是否有效，有效程度如何，需要重新评价。现有常用抗结核药根据其适用于 MDR-TB 治疗的特点分为首选药物与次选药物，分述如下 (见表 1)。

## 2 MDR-TB 标准化疗方案的组成

我国开展国家结核病控制规划 (NTP) 已久，并已有 4 次流行病学调查结果，2000 年耐药性监测结果推行直接目睹下的化学疗法 (DOTS) 策略的经验，从现有有效抗结核药物中首选 5 种药物组成治

疗 MDR-TB 的标准化疗方案 (见表 2)。

2.1 MDR-TB 的标准化疗方案按目前国际上普遍接受的书写公式为：3CDOThZ/xDOTh。公式中“C”是卷曲霉素，“D”是帕斯烟肼 (dipasic)，“O”是氧氟沙星，“Th”是丙硫异烟胺，“Z”是吡嗪酰胺。公式以斜线划分为分子与分母两部分，分子为强化期治疗，由 5 种药物组成，数字“3”为用药月数，代表药物符号右下角无角码为每日顿服；分母部分为继续期治疗，由 3 种药物组成，“X”为用药月数，其计算方法是从痰菌涂片转阴月起连续 9 个月阴性，即达阴转治愈标准。由于每一病例的转阴月数各不相同，所以继续期治疗时间是不固定的。

这一方案是全国结核病胸部疾病科研协作组于 2000 年提出，并经全国分片会议讨论修订后，于 2001 年 9 月发表在《临床肺科杂志》，现正在全国各成员单位中推广应用。

2.2 做为治疗 MDR-TB 的标准化疗方案的理由：

2.2.1 MDR-TB 是已同时耐 HR，因此，在方案

组成上首先以 dipasic 代替 INH，对抗已耐 INH 菌，了 MDR-TB 标准化疗方案中两种核心药物。  
以 OFLX+Th 代替 RFP，对抗已耐 RFP 菌，解决

表 1 可供治疗 MDR-TB 的抗结核药选评

| 药物名称            | 适用于 MDR-TB 治疗的特点  |
|-----------------|---|
| 首选药物            |   |
| 帕斯烟肼(dipasic,D) | 为异烟肼(INH)与对氨基水杨酸(PAS)组成的分子化合物,能有效阻止乙酰化速度,使有效成分浓度提高,并明显高于 INH+PAS 并用效果,减少了并用时的不良反应,对耐 INH 或 PAS 的结核病仍有效,是组成 MDR-TB 标准化疗方案的核心药物之一。                                    |
| 氧氟沙星(OFLX,O)    | 喹诺酮类药物,抗菌谱广,抗菌作用强,吸收快,组织及细胞内药物浓度高,在巨噬细胞内 OFLX 与吡嗪酰胺(PZA)有协同作用,增加抗结核活性,服用方便,耐受性好,既可顿服又可分服,与所有抗结核药均无交叉耐药,故 WHO 推荐 OFLX 与丙硫异烟肼(PTH)并用于 MDR-TB 治疗,但与其他喹诺酮类药之间则有完全交叉耐药性。 |
| 丙硫异烟胺(PTH,Th)   | 硫胺类药为杀菌剂,其化学结构类似氨硫脲,与氨硫脲之间呈单向交叉耐药,即耐氨硫脲的细菌对硫胺类药敏感,但耐硫胺类药物细菌很少对氨硫脲敏感,耐药率调查证明 PTH 的耐药率顺位排在乙胺丁醇(EMB)之后,在 MDR-TB 化疗方案中 OFLX 与 PTH 并用是一较好的基本组成部分。                        |
| 卷曲霉素(CPM,C)     | CPM 是杀菌剂,与氨基糖苷类药物作用相似,既可肌注又可静滴,与 PZA 并用对细胞内、外,酸、碱环境下结核菌均可产生具备完整杀菌活性的作用,对耐链霉素(SM)、卡那霉素(KM)、阿米卡星(AK)的细菌仍然敏感,与喹诺酮类药物并用可避免其他抗结核药所致肝损害,CPM 耐药率在常用抗结核药中顺位排在最后。            |
| 吡嗪酰胺(PZA,Z)     | 耐 PZA 很少是获得性的,同时也难以用药物敏感试验证实。PZA 与 OFLX 并用,在巨噬细胞内有协同作用,与氨基糖苷类合用,可以对所有菌群产生综合性细菌学效应。临床研究证明,化疗方案中包括 PZA,能加速痰菌阴转,减少细菌学复发。   |
| 次选药物            |   |
| 左氧氟沙星(LVFX,V)   | 属喹诺酮类药物,其抗菌活性为 OFLX 的 2 倍,在耐多药结核病治疗中可代替 OFLX,但喹诺酮类药物之间有完全交叉耐药性。   |
| 环丙沙星(CPFX)      | CPFX 与 OFLX 相似,有很好的抗菌活性,但 CPFX 胃肠吸收差,生物利用度仅 50%~70%,临床证明,抗结核作用弱于 OFLX,且与 RFP 有拮抗作用,在 MDR-TB 治疗中只能作为后备次选药物。  |
| 对氨基水杨酸(PAS,P)   | 为抑菌剂,并用时主要在于预防耐 INH 菌群的产生,是 INH 的有效并用药物,可顿服与分服,又可静点。  |
| 阿米卡星(AK,A)      | AK 与 KM 同属氨基糖苷类药,其杀菌活性高于 KM,而毒副反应低于 KM,本药肌注局部肿胀,需深部肌肉注射,是造成不规则用药原因之一,静点一般不超过 3 个月。与 SM 有交叉耐药性。  |
| 乙胺丁醇(EMB,E)     | 为抑菌剂,对已耐其他抗结核药的细菌有抑菌作用,与其他抗结核药并用可防止其他药物耐药性的产生,在 MDR-TB 治疗中耐 PZA 时可用 EMB 替换。   |
| 利福喷丁(RPT,L)     | 为 RFP 的环戊基衍生物,其抗菌活性较 RFP 高,蛋白结合率高,消除半衰期也长,是一种长效抗结核药,用 RPT 替代 RFP 临床疗效相近,由于 RPT 可间歇给药,使用药总量减少,便于督导管理,易于为患者所接受。与 RFP 有交叉耐药。   |
| 环丝氨酸(CYC,Cs)    | 常用剂量时抑菌,与其他抗结核药之间无交叉耐药性。CYC 的抗菌作用远弱于 INH 和 SM,但不易产生耐药性,而且可以防止细菌对 PTH 产生耐药性。由于本药的高毒性,使其使用范围受限,在 MDR-TB 治疗中 CYC 可防止细菌对其他药物产生耐药性。                                      |

2.2.2 我国结核病化疗中 INH 与 SM 并用非常普遍，流调证明 INH 与 SM 的耐药率分别排在第一、第二位。2000 年耐药性测定结果可见耐多药病例中 93.8%同时耐 SM，MDR-TB 病例中 65.2%同时耐 SM，故在本方案中氨基糖苷类药物中首选 CPM，并要一步到位，这是十分必要，也是最佳的选择。

2.2.3 PZA 与 CPM 并用，无论在酸、碱环境条件下及细胞内、外，均可产生对所有菌群的综合性的细菌学效应。PZA 与 OFLX 同时应用，在巨噬细胞内有协同作用，能充分发挥药物间的优势互补作用。

2.2.4 本方案强化期 3 个月用 5 种药物治疗，其中 4 种为口服，一种为注射，既可肌注又可静滴，都有利于患者坚持治疗，有利于结核控制工作中对患者的管理。

2.2.5 本方案采用不固定化疗期，即从痰菌转阴后算起，连续 9 个月阴性为阴转治愈。每例阴转治愈病

表 2 治疗 MDR-TB 标准化疗方案

| 已耐药药物<br>(HR+a) | 强化期   |            |         | 继续期   |            |              |
|-----------------|-------|------------|---------|-------|------------|--------------|
|                 | 药物名称  | 用量用法(mg/d) | 用药时间(月) | 药物名称  | 用量用法(mg/d) | 痰菌转阴后用药时间(月) |
| 异烟肼             | 卷曲霉素  | 0.75       | 3       | 帕斯烟肼  | 0.8        | 9            |
| 利福平             | 帕斯烟肼  | 0.8        | 3       | 氧氟沙星  | 0.6        | 9            |
| +               | 氧氟沙星  | 0.6        | 3       | 丙硫异烟胺 | 0.6        | 9            |
| (SM 或 EMB       | 丙硫异烟胺 | 0.6        | 3       |       |            |              |
| 或 TH 等)         | 吡嗪酰胺  | 1.2        | 3       |       |            |              |

注:HR;为异烟肼、利福平;a;为除 INH、RFP 外的一种或以上的药物;TH;为丙硫异烟胺。

表 3 MDR-TB 标准化疗及化疗实施全程表解

| 耐药结果报告前                   |                      | 报告时    |                             | 报告后  |  |
|---------------------------|----------------------|--------|-----------------------------|--|--|
| 第一时间诊断                    | MDR-TB 标准化疗方案        | 确诊     | 痰菌涂片                        | 调整化疗方案   | 转阴(阴转治愈)   |
| 可疑耐<br>多药(复<br>治失败<br>病例) | 启动 MDR-TB 标准<br>化疗方案 | MDR-TB | <div>阴性</div> <div>阳性</div> | <div>继续</div> <div>MDR-TB<br/>化疗方案</div>                                   | <div>①转阴后连续 9 个<br/>月阴性为阴转治愈</div> <div>②化疗达 12 个月不<br/>见转阴为化疗失败</div> |
|                           |                      | 一般耐多药  | <div>阴性</div> <div>阳性</div> | <div>继续</div> <div>MDR-TB<br/>化疗方案</div> <div>根据耐<br/>药结果调<br/>整化疗方案</div> | 转阴后连续 6 个<br>月阴性为转阴治愈  |
|                           |                      | 耐单药    | 阴性                          | <div>继续</div> <div>MDR-TB<br/>化疗方案</div>                                   | 转阴后连续 6 个<br>月阴性为阴转治愈  |

人都保证连续 9 个月的转阴后治疗，最大限度地贯彻个体化原则，从而缩短化疗期，提高阴转治愈率，又可使细菌学复发率降至最低。

2.2.6 本方案中所选药物国内均能生产，供应充足，帕斯烟肼、氟喹诺酮类药物均有多家厂商生产，有充分选择的余地。这对标准化疗方案的实施非常重要。

3 化疗实施

制定出 MDR-TB 标准化疗方案，还必须制定出规范化的化疗实施，才可以解决好 MDR-TB 治疗难的问题。MDR-TB 标准化疗方案+规范化化疗实施 MDR-TB 才能取得最佳疗效。

3.1 规范化化疗实施是在标准化疗方案基础上提出的，通常是在耐药结果报告后才能启用，在耐药结果报告前既无标准化疗方案，更谈不上规范化化疗实施，给 MDR-TB 治疗造成最大困难，所以本方案

的启用提前，从第一时间诊断即从可疑耐多药（复治失败病例）时开始启动MDR-TB标准化疗方案，从而可全程达到标准化疗方案和规范化化疗实施。

3.2 全程监测

以痰菌涂片镜检为主，每月进行，3个标本镜检结果综合判定，具体要求：①化疗前痰检3个标本；②化疗中每月查3个痰检标本；③痰菌镜检结果半定量报告。

3.3 MDR-TB 标准化疗方案实施全过程见表3

化疗实施全过程始终在监测下进行，化疗实施全过程就是监测过程，除每月监测外，关键要做好几个时点的监测：

3.3.1 治疗开始前，确定第一时间诊断，并落实监测所需各项检查后方可开始治疗。

3.3.2 逐月密切观察，痰涂片镜检转阴月是阴转治愈的起算点。如治疗达12个月不见转阴月，即为化疗失败。

3.3.3 强化期末要根据治疗第3个月时痰菌镜检结果、痰菌量和阳性次数以及动态变化，确定是停止还是延长强化治疗。

3.3.4 耐药结果报告时确定诊断，区分MDR-TB与其他耐多药病例，调整化疗方案，或根据耐药结果更换药物。

3.3.5 达阴转治愈标准时空洞未闭，但痰菌涂

（一），在空洞存在下已连续6个月及以上则为菌（一）空洞，菌（一）空洞按空洞闭合处理。

4 化疗实施个案例示

4.1 病历简介

初治在标准化疗失败后，经复治标准化疗又失败，痰涂片镜检涂++++，X线病变范围重度，有空洞，可疑为耐多药结核病，开始用标准化疗方案3CDOThZ/xDOTh治疗，治疗、监测全过程见表4。

4.2 化疗实施监测解读

治疗前痰菌涂++++，阳性次数为3，病变范围重度，右上空洞。

4.2.1 痰菌涂片镜检治疗第1个月较化疗前菌量减少，第2个月较第1个月阳性次数减少，治疗到第3个月为强化期末，痰菌虽未转阴，疗效是明显的，即菌量由涂++++减为涂+，阳性次数也由3次减为2次，因此可按时结束强化进入继续期治疗，去掉CPM和PZA，继续DOTh治疗。

4.2.2 继续期第1个月较强化期末菌量无变化，阳性次数进一步减少，继续期第2个月痰菌涂片镜检转阴，转阴月是阴转治愈标准的起算月，转阴月后坚持原治疗方案，每月查痰涂片镜检3个标本，连续9个月阴性即为阴转治愈。

4.2.3 化疗前同步进行涂片与培养，培养结果在治

表4 个案化疗实施全程

| 化疗时(月) | 前    | 1  | 2   | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8   | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|--------|------|----|-----|---|---|---|---|---|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 痰菌涂片镜检 |      |    |     |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 涂片1    | ++++ | ++ | ++  | + | + | - | - | - | -   | - | -  | -  | -  | -  | -  |    |    |    |
| 涂片2    | +++  | ++ | -   | + | - | - | - | - | -   | - | -  | -  | -  | -  |    |    |    |    |
| 涂片3    | ++   | ++ | ++  | - | - | - | - | - | -   | - | -  | -  | -  |    |    |    |    |    |
| 痰菌培养   | √    |    | ▲++ |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 耐药性检查  |      |    | √   |   |   | ▲ |   | 耐 | SHR |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 空洞     |      |    |     |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 化疗药物   |      |    |     |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 卷曲霉素   |      |    |     |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 吡嗪酰胺   |      |    |     |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 丙硫异烟胺  |      |    |     |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 氧氟沙星   |      |    |     |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 帕斯烟肼   |      |    |     |   |   |   |   |   |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |

注：“√”：为送检月；“▲”：为报告月。

疗 2 个月 后报告 阳性，立即 送检进 行耐药 性测定，治疗到 5 个月 时报告 耐 SHR，确 诊为 MDR－TB，这是 5 个月 化疗前 的耐药 结果，经 过 5 个月 MDR－TB 的治 疗，当 月的痰 涂片镜 检结果 已经转 阴，说明 本例 MDR－TB 病人 经过 MDR－TB 标准 化疗方 案的治 疗已经 取得明 显效果，因此 不需调 整方案，应 继续原 标准化 疗方案 治疗。

4.2.4 本例 空洞未 闭合， 根据空 洞治愈 标准， 凡在痰 菌转阴 后连续 6 个月 痰菌涂 片阴性 为菌（－）空 洞，菌（－）空 洞是临 床治愈 的一种。

编后：

治疗 MDR－TB 是 结 核 病 控 制 的 关 键。筛 选 制 定 MDR－TB 治 疗 的 标 准 化 疗 方 案 已 成 为 近 年 结 控 工 作 探 讨 的 热 点 之 一。《MDR－TB 的 化 疗 与 化 疗 实 施》一 文 中，明 确 推 荐 了 治 疗 MDR－TB 的 标 准 化 疗 方 案，同 时 指 出，只 有 化 疗 实 施 规 范 化，才 能 取 得 最 佳 疗 效。希 望 能 引 起 广 大 结 控 工 作 者，特 别 是 一 线 结 控 工 作 者 的 关 注。

【参考文献】

[1] S. S. Li C. C. Hsiao Factor affecting the results of ambulatory Chemotherapy in pulrmnary Tuberculosis, 中华医学杂志外文版, 1964, 83(4): 201~210

[2] 李树森, 肖成志. 初治肺结核排菌病人化学疗法效果分析. 中国防痨杂志, 1965, 6(4): 220~223

[3] 肖成志, 李树森. 初治肺结核不住院化疗期限. 中国防痨杂志, 1965, 5(3)

[4] 肖成志, 芷美玲. 初治肺结核不住院化学疗法效果. 中华结核和呼吸杂志, 1975, 4: 201~203

[5] 肖成志, 黄汀涛, 欧阳芬, 等. 进一步缩短 2SHR/9HR 方案化

疗期的研究. 中国防痨杂志, 1991, 13(4): 159

[6] 肖成志. 初始耐药菌的流行及其防治对策. 医科院情报所, 医药动态, 1992

[7] 肖成志, 李群辉, 付瑜, 等. 不固定化疗期短程化疗研究初探. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(6): 358~360

[8] Yang S. P, Lun K. T, Lin T. P, et al. short—course Chemotherapy for pulmonary tuberculosis on indiridual basis; final seopt. tubercle, 1986, 61: 75

[9] WHO/IUATLD Global working Group on Antituberculosis—Drug Resistance Surveilance. Guidelines for Suveillance of drug resistance in tuberculosis, Geneva: WHO, 1996

[10] John Gofton, Pierre Chaulet, Dermot Maker. (肖和平, 杨敏译) 耐药结核病处理指南, 上海: 卫生部结核病控制中心, 1997, 4~41

[11] 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 全国多耐药结核病学术会议纪要. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 6: 382~384

[12] WHO. Anti—tuberculosis drug reaistance in the world. WHO/TB/1997, 229: 154~227

[13] 中华人民共和国卫生部疾病控制司, 医政司. 全国结核病预防工作手册, 北京: 1999, 52~61

[14] 肖和平, 何国钧. 耐多药结核病的诊断与化疗探讨. 结核病与胸部肿瘤, 2000, 1: 5~10

[15] 中华人民共和国卫生部. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告. 北京: 2002, 42~48

[16] Rajesh Gupta, joel G. brenner, jim young Kim, et al. Procurement of second—line anti—taberculosis drugs for DOTS—plus pilot. WHO/CDS/TB/2000, 276: 1~14

[17] 肖成志, 李群辉, 李拯民, 等. 耐多药结核病的治疗. 临床肺科杂志, 2001, 6(3): 29~32

[18] WHO, The DOTS—plus &. green Light committee. improvin—gaccess to second—line anti—TB drugs. world Health Organization, WHO/CDS/TB/2000, 283

· 加 油 站 ·

非格司亭 (filgrastim) 别名及商品名

| 商品名                | 生产厂家     | 商品名          | 生产厂家      |
|--------------------|----------|--------------|-----------|
| 优保津 (注射剂)          | 美国安进药厂   | 保力津 (注射剂)    | 成都蓉生药业    |
| 惠尔血 (注射剂)          | 麒麟鲲鹏生物药业 | 吉粒芬 (注射剂)    | 杭州九源基因    |
| 重组人粒细胞集落刺激因子 (注射液) | 山东齐鲁制药   | 莱诺格拉斯丁 (注射剂) | 日本中外药厂    |
| 洁欣 (注射剂)           | 苏州中凯生物药业 | 保粒津 (注射剂)    | 成都生物制品研究所 |

(下转第 62 页)