

文章编号:1672-3384(2005)-02-0032-04

结核感染的预防性化疗

【作者】 屠德华

北京结核病控制研究所 (北京 100035)

【中图分类号】 R978.3

【文献标识码】 B

在控制结核病的疫苗、传染源控制和预防性治疗三大干预措施中,目前用于预防结核病的卡介苗保护作用十分有限,难以起到流行病学的作用;以发现传染源和直接观察下短程化疗为重点内容的全程督导短程化疗(DOTS)策略是目前控制结核病的主要措施,但不能阻止未被发现的肺结核病人在人群中传播结核菌和感染结核菌者的发病,因此DOTS策略能明显影响结核病的患病率,但对发病的影响较小;结核感染者的预防性治疗是对已感染结核菌而没有发生结核病的人进行化学治疗,以阻止和减少结核病的发生。通过影响结核病的发病来减少结核菌在人群中的传播,是目前疫情较低、传染源控制良好地区防治结核病的重要措施。

1 预防性治疗结核感染的判定

1.1 结核菌素试验

结核菌素是用结核杆菌蛋白质制成的一种特异性反应原,结核菌素试验是目前诊断结核感染最重要的方法。应采用标准的结核菌素(纯蛋白衍生物,PPD)、标准剂量(5U)、标准方法,即在左前臂掌侧中央皮内注射0.1mLPPD(含5U),注射后72h观察反应,测量局部硬结反应的(横径+竖径)/2=平均直径,以平均直径大小记录,如有水泡、丘疹等反应,应在硬结大小后注明。

1.2 结核菌素检测的重点对象

以预防性治疗为目的的检测对象,应该是受结核感染后容易发生结核病的高危人群^[1],主要有:

1.2.1 新近感染结核菌者 很多观察资料显示,感染后的最初几年发病危险性最高^[2]。近期感染发生结核病的危险性是长期存在的感染者发生结核病

危险性的10倍。儿童、青少年的感染多为新近感染,同时由于儿童免疫防御力差,青少年在青春期的影响对结核菌的抵抗力,因此,儿童、青少年应视为一般检测对象,与活动性肺结核病人有密切接触的儿童、青少年应视为重点检测对象,特别是最近接触过新诊断为结核病传染源病人的儿童、青少年是最优先需要检测的人群。

1.2.2 患有使结核病发病危险性增高的有关疾病者 包括艾滋病病毒(HIV)感染、糖尿病、矽肺、接受免疫抑制治疗、胃切除或空肠回肠吻合术后、肾功能衰竭、接受血液透析、恶性肿瘤、营养不良和精神病患者等。

1.3 结核感染的判定

由于结核菌素试验应用目的的不同和一些因素影响结核菌素反应的强度,因此对结核菌素反应的“阳性”标准也有所区别。在用于流行病学的结核感染率调查时,常受当地非结核分枝杆菌感染或卡介苗接种的交叉影响,这种影响在不同地区有很大差别,常需要通过结核菌素反应大小的组合分布模型来确定结核感染的“阳性”标准。以选择预防性治疗对象为目标的“阳性”标准,主要依据是通过结核菌素反应大小与发病关系的研究,来确定阳性分界点。大量研究显示,结核菌素反应大小与结核病危险性之间存在正相关^[3],反应较强的人患结核病的危险性也较大,提示强反应更可能是结核菌感染的表现,并可能是近期感染。但“阳性”标准需要达到敏感性与特异性之间的最佳平衡,有较高的特异性,而不至于漏掉太多的发病高危人群。不少研究显示,硬结平均直径在5~14mm之间结核病

发病率较低,而 $\geq 15\text{mm}$ 时发病率明显增加。另一方面,结核菌素反应的敏感性同时受营养不良、严重疾病、年老体弱、HIV感染、肿瘤、免疫抑制剂等因素影响。因此,美国将作为预防性治疗对象的结核感染的结核菌素反应“阳性”标准分为3个不同层次:一般人群以硬结平均直径 $\geq 15\text{mm}$ 为标准;来自结核病高疫情国家移民、患有与结核病有关的疾病(如糖尿病、矽肺、恶性肿瘤等)、吸毒者、医疗机构人员、年龄 < 4 岁儿童,“阳性”标准为硬结平均直径 $\geq 10\text{mm}$;HIV感染者与传染性结核病人密切接触者,胸部X线异常并与既往结核病相符者,接受免疫抑制药物治疗 > 1 个月者,“阳性”标准为硬结平均直径 $\geq 5\text{mm}$ ^[1]。我国目前一般将硬结平均直径 $\geq 15\text{mm}$ 作为预防治疗的“阳性”标准。

如果先后两次结核菌素试验检查发现结核菌素反应硬结平均直径 $\geq 10\text{mm}$,则可确认为新近感染,尽管可能会受复强(boost)的影响而误诊,但从公共卫生的角度看,采用重复试验来确定复强反应是没有必要的。

2 预防性治疗的机制

结核菌首次感染人体,造成原发感染,产生原发综合征,结核菌通过淋巴系统和血液循环可发生血行播散,此时少数严重感染和抵抗力低下者可发生临床原发结核病及其严重并发症,如结核性脑膜炎、全身粟粒结核病。但多数人由于特异性免疫力的逐渐产生,体内的大部分结核菌被人体免疫系统杀死,仅留下少数潜伏的结核菌可在人体内长期存在,一旦人体抵抗力下降时,结核菌就有可能生长繁殖而发生结核病。预防性治疗就是通过化学药物尽可能杀死体内感染的结核菌,减少菌量,以防止和减少新近感染者发生临床原发结核病及严重并发症的危险性,也可减少潜伏结核菌以后“复燃”而导致的继发性结核病。

3 异烟肼预防性治疗的效果、方法和存在的问题

异烟肼预防性治疗的效果已被肯定,多份对照研究报告显示,单用异烟肼预防治疗,减少结核病

发病率的范围为25%~93%,多数在70%左右。

据国际防痨联合会对完成疗程者的统计结果,12个月疗程保护率为93%,6个月为68%,3个月为32%。但分析所有的研究对象(包括未完成疗程者),6个月和12个月无明显差别^[4],因为疗程越长坚持服药率越低,因此,提出异烟肼预防性治疗的疗程为6~12个月,但如果考虑服药依从性、不良反应及费用一效益等因素,以6个月疗程为宜。

停止预防性治疗后的有效保护期一般为4~5年,但与当地结核病疫情有关,在感染概率高和存在大量新感染病例地区,保护持续时间较短,反之则较长。Ferebee1969年报道,结核菌素阳性者中的7755人服异烟肼1年,另7996人作为对照,观察第一年结核发病率分别为2.5%和10.8%,第2~5年分别为5.4%和10.2%,第6~10年为3.2%和5.3%^[5],可以看出预防性治疗保护期随时间推移而减弱。

目前异烟肼预防治疗剂量为成人每日300mg顿服,儿童每日5~8mg/kg,有人提出用异烟肼15mg/kg、1周2次的方法也有相似的效果,但单用异烟肼的间歇疗法资料有限。

异烟肼是比较安全的药物,不良反应率较低,常见无症状的血清转氨酶一过性轻度升高,发生率为10%~20%。异烟肼的肝损害随年龄增大而增多,35岁以下很少发生。

异烟肼预防性治疗存在的主要问题,一是异烟肼治疗结核病已数十年之久,耐异烟肼菌感染机会增多;二是所需疗程较长,病人坚持服药率低和管理存在困难;三是如果存在少数未被发现的活动性结核病灶,单用异烟肼易发生耐药^[6]。

4 利福平和利福平联合方案的应用

随着短程化疗的进展,利福平在结核病短程化疗中的广泛应用,推进了缩短疗程的预防性治疗方案的研究。

综合动物实验研究结果提示,2个月利福平加吡嗪酰胺,3个月利福平和3个月利福平加异烟肼,与6个月异烟肼效果相似。香港对结核菌素阳性的

652 名矽肺病人进行临床分组观察, 随机分为 3 个月利福平 (600mg/d)、3 个月利福平加异烟肼 (600mg/d 和 300mg/d)、6 个月异烟肼 (300mg/d) 和对照组, 5 年内的结核病发病率分别为 10%、16%、14% 和 27%。显示 3 个月利福平、3 个月利福平加异烟肼和 6 个月异烟肼有相似的结果, 明显好于对照组^[7]。2 个月的利福平加吡嗪酰胺方案在动物实验和临床试验均显示有较好效果, 但不良反应相对较多, 新近报告该方案可导致严重的甚至致命的肝炎, 为此, 美国胸科学会和疾病预防控制中心认为, 利福平加吡嗪酰胺方案不适用于结核感染的预防性治疗, 建议使用其他替代方案^[8]。

由于利福喷汀具有长效作用, 更适用于预防性治疗中的短程间歇方案。北京市于 1996 年开始应用 3 个月异烟肼加利福喷汀每周 2 次方案进行预防性治疗的观察^[6], 通过对大学生结核感染者有对照的研究, 显示该方案的保护率为 86%。

在可能同时感染耐异烟肼和利福平结核菌者中, 对发生结核病危险性特别高的对象, 可考虑用乙胺丁醇加吡嗪酰胺或氧氟沙星加吡嗪酰胺进行预防性治疗, 但对其有效性尚无评价。

5 对预防性治疗有效性的估算

预防性治疗是否能获得实效和有效性的 大小, 取决于治疗对象发生结核病危险性的大小, 从方案的效果和坚持治疗的程度, 可以估算出预防 1 例结核病所需要预防治疗的人数。如治疗对象发生结核病危险性为 0.30, 方案效果为 0.90, 治疗依从性为 0.80, 则总疗效为 0.22, 即预防 1 例结核病需预防治疗 5 人。如结核危险性是 0.30, 方案效果是 0.60, 依从性是 0.30, 则总疗效为 0.05, 即需预防性治疗 20 人才能防止 1 例结核病的发生。所以在进行预防性治疗时 3 个因素要综合考虑。

6 预防性治疗的重点对象

不是所有受结核感染者均会发生结核病, 对所有感染者均予以预防性治疗是不必要, 也是不实际的, 因此需选择发生结核病的高危对象作为重点, 来实施预防性治疗。主要有: ①新发现排菌肺结核

病人家庭内受感染的儿童; ②儿童、青少年中结核菌素试验硬结平均直径 $\geq 15\text{mm}$ 者; ③艾滋病病毒和结核菌 (HIV/TB) 双重感染者; ④受结核菌感染的结核病其他高发对象, 如糖尿病、矽肺、胃切除术后及长期应用免疫抑制剂者; ⑤未经正规化疗的肺内有非活动性结核病灶者。

7 对开展预防性治疗工作的建议

预防性治疗在国家结核病控制规划中的地位, 主要取决于结核病流行的程度和经济状况。在低疫情地区, 预防性治疗在控制结核病工作中将发挥重要的作用; 在疫情严重的地区, 首先是控制传染源。国际防痨和肺病联合会对低收入国家仅推荐新近发现痰涂片阳性肺结核病例家庭中 5 岁以下儿童接触者为预防性治疗对象^[9]。

我国各地区疫情、经济状况和人力资源等差别较大, 需根据不同情况分步实施。在开展预防性治疗时应遵循以下原则: ①目前结核病控制工作的重点是发现和治愈传染源, 一个地区广泛开展预防性治疗工作时必须在落实传染源控制工作并取得实效的基础上进行; ②在进行预防性治疗时, 对服药者应有监督管理措施; ③对每个预防性治疗对象在治疗前必须严格排除活动性结核病; ④在预防性化疗过程中, 注意药物不良反应的观察和处理; ⑤做好宣传工作, 在知情同意的前提下进行。

【参考文献】

- [1] Robert M J, Payam N, Philip C H. Latent Tuberculosis Infection. The New England Journal of Medicine, 2002, 347: 1860~1866
- [2] Kuschigemachi M, Schneiderman L J, Barrett connor E. Racial difference in susceptibility to tuberculosis; Risk of disease after infection. J chronic Dis, 1984, 37: 853~862
- [3] RE Watkins, R Brennan, A J Plant. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review INT J TUBERC LUNG Dis, 2000, 4: 895~903

(下转第 25 页)

B组>A组>C组。

2.3 实验室检查

2.3.1 外周血白细胞总数变化 A组下降少, B组上升, C组下降明显, 如表1。

2.3.2 淋巴细胞亚群治疗前后变化 由于未设计此项免疫系统检查, 仅一部分患者做CD3、CD4、CD8及CD4/CD8检查, 发现A组和B组的CD3、CD4及CD4/CD8较C组治疗前提高。

3 讨论

参芪扶正注射液是用黄芪、党参经过先进生产工艺制成的静脉输液制剂。刘宝宽^[3]、谢海燕^[4]对党参及黄芪的化学成分及药理研究进展作了详细介绍, 并证实党参有抗突变、抗肿瘤作用; 可抗疲劳及提高耐高温能力; 调节脾胃功能; 对中枢神经系统有调节作用, 可养心安神; 作用于心血管系统, 增加心肌血液供应, 降低心肌耗氧量; 作用于血液、造血系统, 使红细胞、血红蛋白增加。薄芯^[5]研究在用化疗药(CTX)的同时给予参芪扶正注射液, 可使白细胞上升, 并提高免疫力。谢海燕^[4]通过研究黄芪化学成分及其药理进展, 指出它有提高免疫力、增强抗病毒能力、抗肿瘤、抗衰老等作用。上述研究证实参芪扶正注射液有明显扶正、固本作用。

我们研究发现, 化疗与参芪扶正注射液同时应用, 患者白细胞虽有所降低, 但仍能完成化疗; 单纯应用参芪扶正注射液显示白细胞上升明显。淋巴细胞亚群CD3、CD4及CD4/CD8检测结果显示, 参芪扶正注射液与化疗同时使用或单独应用均比单

独化疗组治疗前有所提高, 说明此制剂有提高免疫功能作用。但本组病例数较少, 尚须更多病例进一步研究证实。

在临床症状缓解及生存质量改善方面, 本研究显示A组和B组均高于C组。

在肿瘤缓解方面, 参芪扶正注射液合并化疗者疗效优于单纯应用化疗及单纯参芪扶正注射液。本组资料显示, 单独用参芪扶正注射液有一定抗肿瘤疗效, 但疗效仅为19%, 不及A组及C组, 但对改善全身情况有益。本研究发现3组均无CR病例, 可能为患者病期晚或应用药物敏感性差之故。

4 结论

参芪扶正注射液配合化疗治疗恶性肿瘤具有一定疗效, 并可协助完成化疗, 参芪扶正注射液具有升高白细胞及增强免疫作用。本组资料少, 可能与文献略有差异。但作者认为本制剂与化疗同用的疗法值得推广。

【参考文献】

- [1] 施容山, 等. 党参黄芪水提物抗突变作用研究. 现代预防医学, 1997, 24(3): 337~339
- [2] 李东复. 黄芪的作用. 中国免疫学杂志, 1997, 13(5): 296
- [3] 刘宝宽. 党参化学成分及药理研究近况. 参芪扶正注射液论文汇编, 1999, 96~99
- [4] 谢海燕. 参芪化学成分及药理研究进展. 参芪扶正注射液论文汇编, 1999, 100~104
- [5] 薄芯. 黄芪、党参和绿茶碱减轻环磷酰胺毒副作用初探. 中医研究, 1997, 10(3): 20~22
- [6] IUAT Committee on Prophylaxis. Efficacy of various duration of isoniazid preventive therapy to tuberculosis: five Years of follow up in the IUAT trial. Bull WHO, 1982, 60: 555~564
- [7] Ferebees H. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Advances in tuberculosis, 1969, 17~25
- [8] 屠德华. 预防性治疗. 见: 张敦熔主编. 现代结核病学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2000: 766~768
- [9] Hong Kong chest Service/Tuberculosis Research Centre. British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three anti tuberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis, 1992, 145: 36~41
- [10] Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection—United States. 2003MMWR, 2003, 52: 735~739
- [11] Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, et al. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5 ed. Paris: IUATLD, 2000, 81~89

(上接第34页)