

耐药结核病及其防治

易 滨

(解放军总医院第 309 临床部医院感染监控科 北京 100091)

摘要: 目前结核病呈现出高发病、高感染、高耐药、高死亡的特点。耐药结核病则是结核病防治工作的重点和难点。为有效控制其发展,本文分析了其产生和流行的医源性和社会性原因,并从 7 个方面阐述了耐药结核病的防治措施。即广泛普及结核病防治的知识;加强对流动人口的管理和监测;提高对耐药结核病的诊治水平;开展中西医结合和其他辅助治疗;预防社区和医院感染;完善结核病的耐药监测;积极开展抗结核新药、新手段和新方法的研究。

关键词: 耐药, 结核病, 治疗, 控制

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2006) 06-156-05

Prevention and control of Multidrug Resistant Tuberculosis

YI Bin

(Nosocomial infection control section of 309 clinical department of Chinese PLA
General Hospital, Beijing 100091)

Abstract: On recently years, the tuberculosis shows the characteristic of higher incidence, infection, drug-resistance, and Morbidity. However, the emphasis and difficult is preventing and controlling of multidrug resistant tuberculosis. Its nosocomial and societal causes of occurring and prevailing were analyzed and control measures from seven facets were expounded in this article. Those include prevention knowledge widely, strengthen management and supervision of floating population, improve ability of diagnosis and therapy, develop combination treatment of traditional chinese medicine and western medicine and other assistant treatment, prevent community and nosocomial infection, perfect the drug-resistant surveillance system, carry out the study of new drug, measure and treatment to anti-tuberculosis actively.

Key words: Drug resistant, Tuberculosis, Treatment, Control

结核病仍是目前严重影响人民健康的公共卫生问题。20 世纪 80 年代以来,结核病又第 3 次死灰复燃,呈现上升趋势。据 WHO2003 年估计,全球现有 20 亿人患有结核病(约每 3 人中有 1 人患结核病)。每年有 880 余万新发病人,死亡人数约 389 万人,占传染病死亡人数之首。每年约有 30 万结核病人可发生多耐药结核病(MDR-TB)。我国近 5 亿人感染结核分枝杆菌,其中耐药结核病人约 5,000 万人。有人分析,现结核病呈现出高发病、高感染、高耐药、高死亡的特点。其中耐药和多耐药菌株的出现和传播,对结核病的流行产生极大的影响,使医学界受到严峻的挑战。我国是仅次于印

度的结核病高发大国, 耐药结核病同样是我国结核病防控工作的重点和难点。

1 耐药结核病的定义

耐药结核病是指病人感染的结核菌对任一种或一种以上的抗结核药物耐药。多耐药结核病的定义在国际上有 2 种: 广义的认为, 耐受任何两种以上抗结核药物即可诊断为 MDR—TB; 狭义的认为, 病人感染的结核分枝杆菌至少对异烟肼 (H)、利福平 (R) 两种及两种以上的抗结核药物耐药, 而不论是否耐受其他的药物。WHO 和我国目前多采用狭义的定义。

根据耐药情况不同, 我们还要区分好天然耐药、原发耐药、获得性耐药和初始耐药^[1]。

天然耐药 (natural drug resistance NDR) 是指某型结核菌未与某一特殊抗结核药物接触, 天然对其具有耐药性。如牛型结核分枝杆菌对吡嗪酰胺 (PZA) 就天然耐药。NDR 可作为分类学标记用于菌种鉴定。

原发性耐药 (Primary drug resistance PDR) 是指从未接受过抗结核药物治疗的病人, 被耐药结核菌感染, 而对抗结核药物耐药。原发性耐药属于初始耐药的范畴。

获得性耐药 (acquired drug resistance ADR) 又称继发性耐药。是在抗结核治疗过程中出现对一种或一种以上抗结核药物耐药。是因治疗不当造成的。

初始耐药 (initial drug resistance IDR) 包括原发耐药和未被发现的获得性耐药。是反映化疗水平和国家结核病控制规程 (NTP) 效果的标志。

过去认为, 结核病复发是由于一些诱因与环境因素 (感染、年龄、营养、战争等) 导致免疫力下降而使原感染持留在体内的结核菌再活化而造成的。据梅建等报道, 对 16 例初治复治肺结核病人菌株基因分型对照, 3 例属同株复燃, 13 例复发株与原发株相异, 属新的结核病再感染, 比例为 68%^[2]。2000 年, 我国卫生部调查, 获得性耐药率为 46.5%, 初始耐药率为 18.6%。有的省报导, 初始耐药病例已占耐药患者的 60% 左右, 上海为 82.5%。由此看出, 获得性耐药是耐药株产生的最初原因。但随着耐药株的播散, 原发耐药或起始耐药会逐渐增加, 而成为耐药结核病产生的重要方面。

2 耐药结核病产生和流行的原因

世界各地 MDR—TB 流行的情况不一样, 但原因主要都是由医源性和社会性因素造成的。

2.1 医源性原因

2.1.1 化疗方案不合理和管理不善: 如联合化疗组合中敏感杀菌的药物不够、药物剂量不足、服药方式不恰当、疗程不足或疗程中任意频繁改换药物或方案, 未实施严格的全程直接督导化疗 (DOS 或 DOTS) 或实施不力。

2.1.2 医院未作好隔离和防护工作: 基于老的观念或未及时发现和治疗结核病人, 医院未重视耐药结核病的传播和对 MDR—TB 病人的隔离、消毒和防护等预防医院感染的管理, 而导致综合医院内病人和工作人员感染结核病或住院结核病人再度感染耐药结核菌。

2.1.3 未坚持规范治疗: 有些地区因药品供应不足、质量差或结核病人无力获得全程所需的药物^[3]而不能坚持规范化疗。

2.2 社会性因素

2.2.1 随着国际间交流及现代社会的发展, 移民和流动人口显著增加: 来自结核高流行区及国家的移民结核病人, 耐药发生率比本籍结核病耐药率高 3 ~ 10 倍, 从而对耐药结核病的传播和流行起到推波助澜的作用。

2.2.2 艾滋病人的上升, 导致 HIV/AIDS 结核病人的增加: HIV/AIDS 可使已感染结核病患者原已稳定的内源病灶再度活跃^[3], 也可因免疫力下降再感染 MDR 菌株。目前世界多起 MDR—TB 流行, 均与 HIV 有关。1/3 艾滋病人死于结核病。这些都提示二者是相互促进的伴发病。

2.2.3 忽略控制和管理: 过去 20 余年, 全球曾忽略结核病的控制及对化疗病人的管理, 防治肺结核病的教育宣传也很薄弱, 使一些肺结核病人未及时发现和得到治疗, 或因他们不认识正规化疗的意义而未服从治疗管理, 从而成为难治性肺结核病。他们作为传染源, 生活在社区人群中, 又造成流行病学上的严重问题^[4]。

3 耐药结核病的防治

结核菌耐药性一旦形成, 将是不可逆的, 给治疗带来极大的困难。但这并不意味着我们对它束手无策。根据现在已取得的成效看, 我们坚持做好以下工作, 其仍是可防可控的。

3.1 普及结核病防治的健康教育

任何一种流行传染病的控制都必须是全社会的参与和投入。因此, 教育宣传的对象要包括社会和医疗机构的所有成员。控制的关键在于结核病人的发现和治疗。让大家了解其危害、传播途径、防治方法, 就有利于做到早发现、早就诊、早隔离、早治疗。尤其对重点人群, 如结核病人的密切接触者、PPD 试验阳性者、矽肺、艾滋病人及 HIV 抗体阳性者、糖尿病人、新入幼儿园的幼儿、新学员、老师、新参军人员、医务人员等应坚持每年预防性体检。对所有新出生的婴儿进行卡介苗计划免疫及登记。

3.2 要加强对流动人口的管理和监测

要将流动人口的肺结核普查和耐药监测纳入政府部门防治结核策略的计划中, 提高医疗服务的可及性, 克服盲点和漏点。尤其要加强对来自结核病高发区人员的监控管理。

3.3 提高对耐药结核病的诊断和治疗水平

WHO 制定的早期、联合、适量、规律、全程的 DOTS 治疗策略被证实是十分有效的手段。针对 MDR—TB, WHO 还制定了 DOTS—Plus 策略。它是 DOTS 策略的延伸。是指持续进行药物监测。根据药敏结果, 按照个体化原则, 选择搭配一线、二线含 3 种以上敏感药物的治疗方案。未有药敏情况下, 根据本地区耐药情况, 选择敏感药物组合, 对可疑 MDR—TB 患者, 采用未用过的二线药和可能敏感药物。HIV/AIDS 结核病人, 至少选 6 种药。在得到药敏结果后, 及时调整化疗方案。DOTS 方案可预防 MDR—TB 的产生, DOTS—Plus 方案可阻断 MDR—TB 的传播。选择药物要坚持以下原则: (1) 避免已知耐药药物; (2) 排除曾接受不恰当或治疗失败的可疑药物; (3) 强化期至少 3 个月, 总疗程化疗要持续 21 个月以上或更长; (4) 强调直接督导用药及提高病人用药的依从性; (5) 加强治疗效果的监测。

金关甫等在 2000 年总结 124 例耐药结核病的治疗经验, 在采用卡那霉素 (K) +

氧氟杀星（左氧氟杀星 O）+ 对氨基水杨酸钠（P）的基础上，再选用利福喷丁或安美汀、丙硫异烟胺、力克肺疾等 1~2 种药物，使痰菌阴转率达 66.9%，病灶有效率 72.6%、空洞治疗有效率 50%，获得较好的疗效^[5]。目前有主张用含结核清的 6~7 种敏感抗结核药物联用，对 MDR—TB 治愈率高。还有提出用治疗阿米巴病的巴龙霉素和 CGI: 13341 治疗 MDR—TB 等。

3.4 开展中西医结合和其他辅助治疗

在以化疗为主的同时，辅以局部的介入治疗（支气管镜局部注射化疗等）、手术治疗、免疫治疗、人工气腹、中医等治疗，证明也是提高疗效的有效手段。王巍等采用母牛分枝杆菌苗辅助治疗 31 例 MDR—TB 病人和 35 例初治肺结核病人，MDR—TB 组治疗 4 个月后，痰菌阴转率达 32.3%，初治组达 100.0%。WHO 提示，辅以母牛分枝杆菌苗的免疫疗法，远期效果好，可提高痰菌阴转率，降低复发率。临床还有应用 BCG 制剂、胸腺肽， γ -干扰素、 IL_2 、肿瘤坏死因子 α 调节剂等免疫疗法，可减少化疗初期炎症反应，提高机体免疫力，缩短疗程，解决耐药问题。

据郭爱廷报导，在坚持统一化疗、个案化疗的基础上，辅以中医治疗。根据病情，将病人分为肺阴虚损证、肺脾两虚证、肺肾阴虚证、阴阳两虚证而进行辨证施治，取得确切的疗效^[6]。

3.5 预防社区和医院感染

MDR—TB 的病人往往是耐药结核病的主要传播者。他们作为传染源，首先影响的就是社区和综合性医院，因此，社区和综合性医院要十分注意对他们的发现和管理，做好隔离、呼吸道防护、消毒和及早的治疗工作。对密切接触者、PPD 阳性者应进行化疗预防，注意室内通风和空气消毒。1992 年，美国 CDC 建议采用吡嗪酰胺联合一种喹诺酮类药物用于耐药结核病密切接触者的化疗预防。MDR—TB 的病人应住传染病院治疗。要安排单间隔离病房，以防耐药株在住院病人中传播。要对其施行空气隔离、接触隔离、标准预防和呼吸道防护。病房要保持通风和定期紫外线消毒。无论社区和医院，都要注意保护易感人群，远离结核病人，尤其是 MDR—TB 病人。要注意减少结核菌、多耐结核药物菌株和艾滋病病毒的双重感染和 MDR—TB 的产生。

3.6 完善结核病的耐药监测

开展结核病的耐药监测工作是结核病防控工作的基础和重要环节。就结核病人个体而言，对耐药结核病进行药敏试验，坚持药敏指导下的个体化疗，可以克服用药的盲目性，优化治疗方案，提高治疗效果。尤其是对 DOTS 方案治疗效果不佳，痰菌未阴转者，更应进行治疗药物监测（TDM）。对政府和防控部门来讲，系统规范动态的耐药结核病监测，能反映某时期某地区耐药与结核病流行控制和发展的情况，为防控工作、评估工作提供重要的依据，促进切实可行的控制计划的制定、执行和落实。

3.7 积极开展抗结核新药、新手段和新方法的研究

结核分枝杆菌耐药主要是因长期或不合理化疗引起基因突变、缺失造成的。随着对耐药结核病的认识，新的抗结核药物、疫苗、新的快速鉴定诊断及治疗手段成为研究的热门领域。据美国有关研究，现对抗结核药物 Gatifloxacin、Moxifloxacin、ofloxacin 新的 DOTS 方案，已取得可喜的成绩。新的疫苗、如 DNA 重组 BCG 疫苗、营养缺陷性疫苗、亚单位疫苗等已多次进行临床实验。除常规药敏试验方法，通过 BacTec TB-460 放射性液体培养药敏法，5d 或更短时间可测定结核分枝杆菌对 INH、RFP、

SM、PZA、EMB 的敏感性、通过耐药基因芯片方法检测耐药基因的分子药敏试验、噬菌体荧光素检测快速药敏试验方法、辅助免疫相关指标、T 淋巴细胞亚群测定等多种快速鉴定、诊断和治疗手段也在深入开展。这些必将为及时控制耐药结核病提供一个更广阔的战场。

参 考 文 献

- [1] 张敦熔. 现代结核病学. 北京: 人民军医出版社, 2000. 418 ~ 420 .
- [2] 梅 建. 中华结核和呼吸杂志, 2005, **29** (2): 75.
- [3] 张 耘. 实用临床医药杂志, 2005, **9** (5): 82.
- [4] 田淑英, 韩建云. 医学动物防制, 2005, **21** (5): 347.
- [5] 金关甫, 林明贵. 防痨信息, 2000, **9** (1) 47 ~ 49.
- [6] 郭爱廷. 实用中西药结合, 2005, **5** (2): 8.