

结核病临床诊治进展年度报告(2014 年)

(第二部分 结核病的临床治疗)

中国防痨协会结核病临床专业委员会

【摘要】 结核病的临床治疗在新的一年里取得一定的进展,对近年已经证实有效的新型抗结核新药(如贝达喹啉)进行了更加深入的临床研究,发现了抗结核药物的新靶点,并在缩短标准初治方案的临床研究中进行了尝试;免疫治疗方面则发现改变治疗性疫苗的用药途径,如气道喷雾给药及改变不同的佐剂能有利于提高宿主的免疫保护效应;介入治疗重点是深入探讨气道药物涂层支架在解决气道介入治疗后再狭窄问题上的作用;外科治疗仍然突出研究了耐药结核病的手术适应证及手术时机的选择;耐药结核病的化疗重点阐述了包括含贝达喹啉、氯法齐明、利奈唑胺等新型化疗方案的选择,以及治疗转归、影响疗效的因素等困扰耐药结核病治疗的难点问题;特殊人群结核病则重点围绕“HIV 感染合并结核病、老年及儿童结核病、糖尿病合并结核病、抗结核药物性肝损伤”等的治疗策略进行研究和探讨。

【关键词】 结核/治疗; 临床方案; 总结性报告

Annual report on clinical diagnosis and treatment progress of tuberculosis (2014) (Part 2 clinical treatment) *Chinese Antituberculosis Association of Clinic Society*

Corresponding author: TANG Shen-jie, Email: tangsj1106@sina.com; FAN Lin, Email: fanlinsj@163.com

【Abstract】 In the recent one year, some progress has been made on clinical treatment on tuberculosis (TB). Further clinical trials on new anti-TB agents such as Bedaquiline which was proved to be effective against TB has been undergone, and some novel targets against TB were found. The clinical studies on shortening course of chemotherapy regimen for newly diagnosed TB have been attempted. In immunotherapy against TB, changing the way of therapeutic vaccines by aerosol and adding different adjuvants should be able to improve the immune protection effect in the host. Interventional therapy had made the emphasis on the issues about airway drug-eluting stent for restenosis after interventional therapy. Surgical therapy mainly concerned about the surgical indication and operation opportunities for drug resistant TB. The chemotherapy mainly explained about selection of new anti-TB regimens including new agents such as Bedaquiline, Clofazimine and Linezolid, outcome and impact factors of treatment which are difficult points for drug-resistant TB. The treatment for special populations mainly elucidated the treatment strategy for HIV/TB, senile and children TB, diabetes and TB and Drug-Induced Liver Injury during TB treatment.

【Key words】 Tuberculosis/therapy; Clinical protocols; Consensus development conferences as topic

2014 年结核病的临床治疗研究在原来的基础上继续深入,重点包括新型抗结核药物及临床新方案的研究、免疫治疗的最新概念、耐药结核病方案的选择、特殊人群结核病的治疗等。下面分别进行阐述。

抗结核新药及药物新靶点

目前的抗结核药物治疗疗程长,现有抗结核药

物不良反应较大;而耐药结核分枝杆菌的出现,以及因合并 HIV 感染需接受抗病毒药物治疗,使得与抗结核药物所产生的相互作用影响较大,迫切需要研发新的抗结核药物。理想的抗结核药物应该有快速杀菌活性,不仅对杀灭复制中的结核分枝杆菌有效,并且具有强大的灭菌活性,对滞留结核分枝杆菌也有作用,可缩短治疗疗程。另外,新药应该有不同于现有抗结核药物的作用机制,以保证其对耐药结核病的疗效^[1]。新药还应具有不良反应少,与抗 HIV 药物和其他抗结核药物没有相互拮抗作用,并且有良好的药物代谢动力学性质,能够一天一次口服给药,以提高患者的治疗依从性等特点。为了让所有结核病高负担国家的患者能够得到治疗,新药还应

该价格低廉^[2]。

一、抗结核新药

在抗结核药物研发停滞数 10 年后,近年来一系列新药进入临床前研究和临床试验,其作用机制也不尽相同,这也为未来化疗药物的选择提供了多个选择。抗结核药物的增加主要通过老药新用、新化合物的发现、现有抗结核药物的结构改造进行实现^[3]。

(一) 氟喹诺酮类药物

早期和临床前研究表明,氟喹诺酮类化合物通过抑制 DNA 合成而呈现出显著的抗结核分枝杆菌作用;含氟喹诺酮类化合物的抗结核治疗方案比标准化疗方案有更强大的杀菌活性,并且在短疗程治疗后可有效治愈结核病患者,复发率低。目前,用于结核病治疗的常用氟喹诺酮类药物包括氧氟沙星、左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星^[4]。2014 年在《新英格兰医学杂志》上发表了 3 项含氟喹诺酮类化合物的临床试验,目的都是为了缩短肺结核的治疗疗程^[5-7]。在 REMoxTB 试验中,评价用莫西沙星替代异烟肼或者乙胺丁醇的 4 个月联合化疗方案^[5]。在 OFLOTUB/Gatifloxacin 项目中,加替沙星在强化期替代乙胺丁醇,2 个月的巩固期和异烟肼、利福平组成新的联合方案^[6]。在 RIFAQUIN 试验中,强化期莫西沙星代替异烟肼,巩固期一种方案用 2 个月的每周 2 次的标准剂量利福喷丁和莫西沙星,另一种方案用 4 个月的每周 1 次的高剂量利福喷丁和莫西沙星^[7]。在治疗 2 个月时,这 3 项研究中观察到的痰菌阴转率与 II 期试验的临床数据一致,含有氟喹诺酮类药物的方案略好,证明结核病患者使用 4 个月疗程方案劣于 6 个月方案,且上述研究不能够预测氟喹诺酮类药物的灭菌活性和结核病未来的复发率。II 期试验数据的不连接性和 III 期试验的结果进一步说明小样本数据限制了预测短疗程治疗的成功性。而基础结核病生物学的研究可以更好地了解 and 预测试验进程^[8]。尽管结果证实了标准小鼠模型在临床试验设计中的作用,但是能更好地模拟人结核病病理状态的 Kramnik 小鼠模型能提供更重要的数据支撑^[9]。例如,在最近的一项含氯苯吩嗪的 IIa 期临床试验结果和 Kramnik 小鼠模型中观察到的结果一致^[9]。然而,目前的药物应用到临床中并没有考虑到药物代谢动力学和药物效应动力学问题,这可能影响药物的疗效。药物到达病灶,比如干酪样肉芽肿的浓度和分布情况对将来的给药方案设计是非常重要的^[10]。

Kalita 等^[11]对比了左氧氟沙星与利福平治疗

结核性脑膜炎的疗效和安全性。在印度的开放随机对照研究中,结合患者的临床、MRI 和(或)脑脊液检查结果诊断结核性脑膜炎。患者随机分为左氧氟沙星(10 mg/kg,最高 500 mg/d)或者利福平(10 mg/kg,最多 450 mg/d)。同时还使用异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、泼尼松龙和阿司匹林。主要终点是死亡,次要终点是 6 个月致残情况,复查 MRI 改变和严重不良事件(SAE)。结果显示,左氧氟沙星组有 21.7%(13/60)患者死亡,利福平组有 38.3%(23/60)患者死亡($P=0.07$)。Cox 回归生存分析显示,左氧氟沙星组优于利福平组(危险比为 2.13,95%CI 为 1.04~4.34, $P=0.04$)。意向治疗分析显示,左氧氟沙星组有 21.3%(10/47)患者神经症状及体征恢复不良,而利福平组为 13.5%(5/37)。MRI 复查结果显示,两组间差异无统计学意义。左氧氟沙星组有 16 例因严重不良事件(SAE)停止治疗,而利福平组为 4 例($P=0.01$)。作者认为,左氧氟沙星在减少死亡率方面优于利福平,而致残情况与利福平相仿。左氧氟沙星可用于结核性脑膜炎的治疗,尤其是合并肝损伤且没有癫痫发作的患者。

(二) 二芳基喹啉类

贝达喹啉是一种二芳基喹啉类化合物,能够抑制结核分枝杆菌三磷酸腺苷(ATP)合成酶。2012 年 12 月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市用于治疗耐药结核病,2014 年 3 月又被欧洲药品管理局(EMA)批准用于治疗耐药结核病。除了氯苯吩嗪外,贝达喹啉和其他抗结核药物没有交叉耐药性,这可能与上调多底物外排泵(MmpL5)有关^[12]。一项 II 期随机对照临床试验比较含有基础化疗方案的贝达喹啉和安慰剂在起始治疗 6 个月的疗效^[13]。基础化疗方案(5 种药物)包含一种氨基糖苷类、一种氟喹诺酮类、乙胺丁醇、乙硫异烟胺和吡嗪酰胺(或者环丝氨酸、特立齐酮)。起始治疗后,用基础化疗方案继续治疗 12~18 个月。贝达喹啉组患者痰阴转中位时间由 125 d 缩短为 83 d,6 个月的阴转率为 79%,而安慰剂组为 58%。在治疗第 120 周时评价,发现贝达喹啉组治愈率为 58%,而安慰剂组的治愈率为 32%。但是贝达喹啉组出现 10 例死亡,而安慰剂组只有 2 例死亡,这可能与前者引起 QT 间期延长、肝相关的不良反应等有关^[14]。

(三) 硝基咪唑类

TBA-354 是第二代硝基咪唑类化合物,其体外抗复制和非复制结核分枝杆菌活性与德拉马尼(delama-

nid)相当,优于 Pretomanid (PA-824)。急性和慢性结核感染小鼠模型显示,TBA-354 在体内呈时间和剂量依赖的杀菌活性,其活性和德拉马尼相当,显著优于 PA-824^[15]。该化合物较其他 2 个化合物最大优点是生物利用度高、半衰期长,这表明其将来可用于一天一次给药^[15]。

(四)spectinamides

spectinamides 是通过从天然产物大观霉素(spectinomycin)修饰而来的半合成抗生素^[16]。大观霉素是细菌蛋白质合成的强抑制剂,但是抗结核活性很弱。通过基于结构设计产生的半合成的大观霉素衍生物“spectinamides”,选择性抑制核糖体并且有很好的窄谱抗结核活性。spectinamides 不抑制人的药物作用靶点包括细胞色素 P450 酶,降低了药物相互作用的可能性,在体外对复制和非复制结核分枝杆菌都有杀菌活性。在多种小鼠结核模型中,spectinamides 能显著降低肺部结核分枝杆菌的荷菌量,而且安全性较好。和贝达喹啉不一样,spectinamides 不影响钾离子通道,而钾离子通道抑制与心律失常有关。spectinamides 体外实验发现和现有的抗结核药物没有交叉耐药性,对 MDR 与 XDR 结核分枝杆菌都有抗菌活性。最关键的是,上述结构修饰能克服药物外排泵的作用。该类化合物的缺点是口服生物利用度低。由于天然产物的结构复杂性,从有微弱抗结核活性的天然产物抗生素进行半合成药物设计、结构修饰,可以发现对耐药结核分枝杆菌有效的先导化合物,这也正是研发新药 spectinamides 给我们带来的启示^[1, 17]。

(五)氯苯吩嗪

氯苯吩嗪作为治疗麻风病的关键药物,最近研究表明其对耐药结核分枝杆菌有很强的抗菌活性。小鼠体内药物效应动力学和药物代谢动力学表明,很低剂量的氯苯吩嗪在抗结核治疗中即有效^[18]。在小鼠模型试验中,显示氯苯吩嗪能明显缩短结核病的治疗疗程(从 6 个月缩短到 3 个月)^[19]。氯苯吩嗪在 C3HeB/FeJ 小鼠试验中的抗结核活性劣于对 BALB/c 小鼠的试验^[9]。在一项试图缩短疗程的患者试验中,在治疗开始的 14 d 没有发现氯苯吩嗪的杀菌活性^[20]。氯苯吩嗪耐药菌株的 *Rv0678* 基因突变,导致外排泵 MmpL5 的上调,从而使和贝达喹啉产生交叉耐药性^[11]。但是氯苯吩嗪和乙胺丁醇或者莫西沙星有协同治疗作用,可选择作为备用的联合化疗方案^[21],而且氯苯吩嗪在治疗 XDR-TB 和合并 HIV 感染的患者,能够提高痰培养阴转

率^[22]。Zhang 等^[23]合成了氯苯吩嗪的类似物,改进了理化性质和药物代谢动力学参数,降低了药物在组织的蓄积,并且抗结核活性和氯苯吩嗪相当。

(六)利奈唑胺

Sun 等^[24]对一组按照英国医学研究会(MRC)分级为 II 或 III 期结核性脑膜炎的患者进行了回顾性队列研究,患者接受背景抗结核方案治疗加或不加利奈唑胺。结果显示,在治疗第四周时,化疗方案中含有利奈唑胺组与不含利奈唑胺组比较,Glasgow 昏迷评分和体温恢复得更快,脑脊液(CSF)/血糖比值更高,脑脊液白细胞计数降低更明显。作者认为,短期使用利奈唑胺能更好地治疗危及生命的结核性脑膜炎。

二、药物新靶点

结核分枝杆菌全基因组测序的完成,使得科学家通过耐药菌株测序、基因芯片、基因表达谱、基因敲除等方法鉴定了结核分枝杆菌的必需基因,这些基因在体内外明确为潜在的药物靶标^[25]。

(一)MmpL

结核分枝杆菌基因组有 13 个基因编码 12Rnd(耐药、结节和细胞分裂)蛋白,被命名为 MmpL。Rnd 蛋白通过细胞质膜转运阳离子、阴离子或者中性化合物包括各种药物、重金属、脂肪族和芳香族溶剂、胆汁盐、脂肪酸、去污剂、染料。*MmpL3* 是结核分枝杆菌生长的必需基因,*MmpL4*、*MmpL7*、*MmpL8* 和 *MmpL11* 这 4 个基因的突变造成了结核分枝杆菌在小鼠体内的毒性减弱。*MmpL4* 和 *MmpL5* 蛋白直接介导含铁细胞输出,*MmpL3* 和 *MmpL11* 蛋白介导亚铁红素的摄取。这些蛋白在铁平衡中起着重要作用,而铁是所有生物体包括致病菌的必需营养成分,但是哺乳动物免疫系统用各种方法限制致病菌摄取铁。因此,MmpL 蛋白可以作为抗结核药物的靶点^[2]。*MmpL3* 作为分枝菌酸的跨膜转运体,介导分枝菌酸穿过细胞膜运输到细胞表面。许多针对 *MmpL3* 靶点的抑制剂已经筛选出来用于开发抗结核新药,SQ109 就是其中的代表^[26]。*MmpL3* 的转运机制和底物特异性还需进行进一步阐释^[27]。

(二)酪蛋白裂解酶 P(caseinolytic protease P, ClpP)

ClpP 是保守的蛋白酶,介导损伤或者错误折叠蛋白质的降解。结核分枝杆菌编码同源 ClpP1 和 ClpP2,2 个七聚体蛋白环层叠在一起形成蛋白酶的催化腔。ClpP 蛋白酶多聚体和 Clp ATP 酶形成蛋白水解复合物而产生活性,acyldepsipeptide 抗生素

ADEP4 能激活滞留结核分枝杆菌中的 ClpP, 引起成熟蛋白质的非特异性降解, 从而杀灭非复制结核分枝杆菌。不像利福平只是抑制, 它是降解彻底杀灭滞留结核分枝杆菌。考虑到目前结核分枝杆菌的耐药形势, 以及结核分枝杆菌滞留菌造成治疗失败的经验, ClpP 作为治疗靶点开发出新的抗结核药物清除滞留结核分枝杆菌尤为重要。这也提示有可能这类药物对缩短联合化疗方案疗程有效^[28-29]。

(三) 其他靶点药物筛选

在后基因组时代, 通过各种先进的生物学技术手段, 筛选出了许多潜在的药物靶点。我国科学家在结核分枝杆菌靶点药物筛选上也作出了贡献, 揭示了潜在的抗结核治疗策略。针对核糖体蛋白 L12-L10 相互作用抑制剂的筛选^[30]、泛酸合成酶抑制剂的筛选^[31]、以丙氨酸消旋酶为靶点的筛选^[32]、蛋白激酶 B 抑制剂的发现、蛋白激酶 A 为靶点的筛选^[33]等, 发现了一批有抗结核活性的化合物。

在过去几年里, 抗结核药物的发展有很大提高, 但是仍然面临很大的挑战。特别是对结核分枝杆菌的基础生物学性质并没有很清楚的理解, 而临床结核病却又是如此地复杂, 目前任何一种药物的筛选方法都存在着局限性^[34]。结核分枝杆菌存在着多种亚群, 复制速率和代谢状态不同, 这都会改变肺结核患者肺部的生理环境^[35]。但是, 我们相信随着对结核分枝杆菌生物学研究的深入, 现在和以往的抗结核药物研发经验, 以及不断出现的新技术手段, 将会有更多的抗结核新药被研制和开发出来。

抗结核化疗新方案

20 世纪 60 年代利福平的发现为抗结核治疗开辟了一片新天地。20 世纪 80 年代开始使用短程初治抗结核方案: 2HREZ/4HR。这个 6 个月的化疗方案, 在直接面视下督导治疗 (DOT) 的治疗策略下使得对敏感菌株可达到 >95% 的治愈率。然而, 该方案执行中产生了诸多新问题: 药物耐受性和毒性反应可能导致治疗中断或方案的改动; 药物间相互作用, 特别是在结核病合并 HIV 感染的患者中进行抗逆转录病毒治疗时的药物间反应; 为减少复发疗程过长使得患者的依从性下降^[36]。因此, 进一步缩短结核病的化疗疗程迫在眉睫, 目前该方面的研究主要集中在对药物敏感的初治涂阳肺结核患者。

一、缩短疗程的基础研究

有作者进行了一项在大鼠模型上的试验, 2CfzHRZ/2HRCfz(Cfz, 氯法齐明) 与 6 个月的标

准方案即 2HREZ/4HR 进行比较, 疗效评价的依据是治疗期间大鼠肺和脾脏内分枝杆菌菌落计数及治疗结束后 6 个月内培养阳性的比例。治疗 1 周后未发现药物的叠加效应, 但在第二周前的菌落数在含氯法齐明方案组明显少于标准方案组。含氯法齐明组培养转阴时间为 3 个月, 标准方案组为 5 个月; 含氯法齐明方案仅为 3 个月的疗程即达到彻底的治愈, 标准方案组则为 6 个月。因此, 该研究认为氯法齐明是一种有前景的抗结核药物, 其可望缩短疗程, 因为在大鼠模型研究中使用氯法齐明至少能缩短 1/2 的疗程^[19]。

目前实验和临床证据显示新药贝达喹啉 (Bdq) 和 PA-824 联合已有的药物 Z 和 Cfz, 可能有助于缩短敏感及耐药结核病的疗程。Diacon 等^[20]为评价药物的杀菌活性, 让初治涂阳肺结核患者随机接受 14 d 的以下方案: Bdq-Z-Cfz, Bdq-PA-824-Z, Bdq-PA-824-Z-Cfz, Bdq-PA-824-Cfz, 单独 Cfz, 单独 Z, 或标准方案。主要参考的终点指标为分枝杆菌菌落形成单位 (CFU)/ml 的平均每日下降情况即杀菌活性, 后者使用联合非线性固定效应贝叶斯回归模型进行评估。结果显示: Bdq-PA-824-Z 评估值为 0.167 (95% CI: 0.075~0.257), 标准方案为 0.151 (95% CI: 0.071~0.232), Bdq-Z-Cfz 为 0.124 (95% CI: 0.035~0.214), Bdq-PA-824-Z-Cfz 为 0.115 (95% CI: 0.039~0.189), Bdq-PA-824-Cfz 为 0.076 (95% CI: 0.005~0.145)。单独使用 Z 的活性为 0.036 (95% CI: -0.026~0.099), 单独使用 Cfz 为 -0.017 (95% CI: -0.085~0.053) 或在联合使用时 Cfz 没有杀菌活性。所有上述方案的耐受性和安全性尚可。作者认为: Bdq-PA-824-Z 方案中包括了 2 种对目前的结核分枝杆菌菌株均不耐药的新药, 可用于组成新的抗结核方案。氯法齐明在使用的最初 14 d 并未测到杀菌活性。

二、缩短疗程的临床研究

目前 WHO 推荐氟喹诺酮类药物 (FQs) 用于不能使用初治标准方案的敏感结核病患者。先前的研究显示, 使用 FQs 能缩短治疗疗程并提高疗效。为此, 不断有研究者探索将 FQs 加入抗结核方案。

(一) 标准方案中加入氟喹诺酮类药物

Velayutham 等^[37]研究了在标准方案中加入莫西沙星 (Mfx) 治疗初治涂阳 HIV 阴性的肺结核患者, 并且评价其疗效。患者被随机入组 HRZEMfx (每日服用) 或 HRZE (每周 3 次)。含莫西沙星组与对照组治疗 2 个月时痰培养阴转率分别为 95% 及

81% ($P < 0.001$), 提示含莫西沙星方案有利于提高痰菌阴转率。Ziganshina 等^[38]回顾性分析了 2013 年 3 月 6 日前发表的氟喹诺酮类作为一线药物在治疗可能敏感的肺结核患者中的疗效。共筛选出 5 个随机对照试验(1330 例患者), 入选的试验均为 > 6 个月的方案。最后结论为: 在一线方案中添加一种 FQs 或用 FQs 替代乙胺丁醇或异烟肼能否减少死亡或复发、增加治疗 8 周时患者的培养阴转率, 目前证据尚不充分。

(二) 含加替沙星(Gfx)的 4 个月化疗方案

任何缩短疗程的方案都应该以不增加再燃和复发的比率为前提。但 FQs 代替乙胺丁醇的短程疗法的远期疗效尚不尽如人意。Jawahar 等^[39]进行了一项三期临床试验, 以评估含加替沙星或莫西沙星的 4 个月方案治疗初治涂阳 HIV 阴性肺结核的有效性和安全性。对照组采用标准 6 个月短程化疗方案: 2HREZ/4HR; 试验组采用 4 个月方案: 2HRZGfx(400 mg/d)/2HRGfx, 均为每周 3 次给药。结果显示, 根据 416 例患者意向性分析, 在疗程结束时加替沙星组、莫西沙星组及标准组三组中不良治疗反应的发生率分别为 5%、2% 及 2%, 在随访的 24 个月中, 三组结核病的复发率分别为 15%、11% 及 6%。作者认为: 含加替沙星或莫西沙星的 4 个月超短程方案治疗初治涂阳肺结核的疗效差于标准 6 个月方案。

Merle 等^[6]进行了一项三期临床试验, 评估含加替沙星 4 个月方案治疗利福平敏感肺结核患者的有效性和安全性。在撒哈拉沙漠以南的 5 个非洲国家开展了一项非劣效性、随机、开放、对照的临床试验。患者入选标准如下: 年龄 18~65 岁, 涂片阳性、利福平敏感、新发肺结核患者。对照组采用标准 6 个月短程化疗方案(2 个月强化期应用异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺, 继续期应用异烟肼和利福平 4 个月); 试验组采用 4 个月方案, 包括强化期采用加替沙星 400 mg/d 代替乙胺丁醇 2 个月, 继续期 2 个月应用加替沙星、异烟肼和利福平。主要疗效终点事件是不利治疗结果(包括治疗结束后 24 个月各组的失败率、复发率、死亡率或退组率), 并且根据不同国家实际情况进行调整; 非劣效界值设为 6%。共纳入 1836 例患者, 结果显示两组的基线特征均衡可比。治疗结束后 24 个月时, 调整后的不利事件结果试验组与对照组之间的差为 3.5% (95%CI: $-0.7\% \sim 7.7\%$) (通过 1356 例患者的意向性分析结果显示, 试验组不利事件 21.0%, 对照组

17.2%)。研究国家之间存在异质性: 两组不利事件结果之间的差异从几内亚的 -5.4% 到塞内加尔的 12.3%, $P = 0.02$ 。与 4 个月方案相比, 标准化疗方案有较高的退组率(5.0% 和 2.7%)、较高的治疗失败率(2.4% 和 1.7%) 和较少的复发率(7.1% 和 14.6%)。没有证据表明 4 个月方案延长了 QT 间期或增加了血糖代谢障碍的风险。作者认为, 4 个月方案与标准化疗方案的主要疗效终点事件比较未显示出非劣效性结果。

(三) 含莫西沙星(Mfx)的 4 个月化疗方案

Gillespie 等^[5]进行了随机双盲安慰剂对照的三期试验, 用 Mfx 分别代替异烟肼和乙胺丁醇进行短程化疗。异烟肼组方案为: 4HRZMfx/2 安慰剂, 乙胺丁醇组为 4HREMfx/2 安慰剂, 对照组为标准方案, 观察主要终点为 18 个月后的治疗失败率或复发率。按照完成方案分析, 预后良好者异烟肼组为 85%、乙胺丁醇为 80%、对照组为 92%。对照组和异烟肼组比较, 差异为 6.1% (97.5%CI: 1.7%~10.5%), 和乙胺丁醇组比较差异为 11.4% (97.5%CI: 6.7%~16.1%); 这个结果与调整后的意向治疗分析结果一致。与对照组相比, 异烟肼组和乙胺丁醇组在固体和液体培养基中培养阴性所需时间的风险比(RR)在 1.17~1.25 之间, 且所有患者 95%CI 均 > 1 , 显示异烟肼组、乙胺丁醇组痰菌阴转所需时间短。3、4 级不良反应各组间差异无统计学意义, 异烟肼组 127 例(19%), 乙胺丁醇组 111 例(17%), 对照组 123 例(19%)。结果显示 2 个含 Mfx 的方案在早期细菌负荷迅速下降, 然而, 并未显示出其非劣效性治疗效果, 说明这种 4 个月方案不适用于对药物敏感的结核患者的治疗。

有作者研究了用 Mfx 联合大剂量利福喷丁间歇服药方案的疗效。非耐药初治涂阳肺结核患者被随机分配进入下列 3 个治疗方案: (1) 对照组: 2HREZ/4HR, 全程每日用药; (2) 4 个月方案组: 2MfxREZ/2Rpt [900 mg, 每周 2 次 (biw)] Mfx (400 mg, biw) 强化期每日用药, 继续期每周 2 次用药; (3) 6 个月方案组: 2MfxREZ/4Mfx [400 mg, 每周 1 次 (qw)] Rpt (1200 mg, qw), 强化期每日用药, 继续期每周 1 次用药。观察的终点是治疗失败和复发。从南非、津巴布韦、博茨瓦纳、赞比亚共入选 827 例患者, 28% 合并 HIV 感染。根据完成方案分析, 对照组治疗效果不佳者占 4.9%, 6 个月方案组占 3.2% (与对照组的校正后差异为 -1.8%; 90%CI: $-6.1\% \sim 2.4\%$); 4 个月方案组占 18.2% (与对照

组的矫正后差异为 13.6%;90%CI:8.1%~19.1%)。根据调整的意向治疗分析,治疗效果不佳在对照组为 14.4%,6 个月方案组为 13.7%(与对照组的矫正后差异为 0.4%;90%CI:-4.7%~5.6%),4 个月方案组为 26.9%(与对照组的矫正后差异为 13.1%;90%CI:6.8%~19.4%)。作者认为:巩固期给予每周大剂量利福喷丁及莫西沙星的 6 个月的抗结核方案和对照组比较疗效相同,4 个月方案的疗效并不优于对照组方案^[7]。

(四)结核性脑膜炎缩短疗程的研究

WHO 推荐儿童结核性脑膜炎采用 12 个月方案(2HRZE/10HR)的治疗。van Toorn 等^[40]进行了前瞻性研究,以确定短程强化治疗方案(6HRZEPto 和 9HRZEPto)对儿童药物敏感的结核性脑膜炎是否充足和安全。共入选 184 例结核性脑膜炎患儿,平均年龄 58 个月,男 90 例,女 94 例。98 例(53%)患儿为 II 期,64 例(35%)为 III 期,22 例(12%)为 I 期。90 例(49%)患儿在住院 1 个月强化治疗后回家继续治疗,其余患儿全程住院治疗。结果显示,155 例患儿进行了 HIV 检测,其中阳性 22 例。147 例(80%)患儿取得了治疗成功,7 例(3.8%)死亡。在完成疗程的 HIV 感染儿童和非 HIV 感染患儿之间疗效差异无统计学意义,同样两组之间在进行药物或结核性脑膜炎分流术治疗的效果上差异也无统计学意义。作者认为,对于药物敏感的结核性脑膜炎儿童采用短期强化治疗安全有效,无论是 HIV 感染者或非 HIV 感染者儿童。

近期发表在《新英格兰医学杂志》上的 3 项 III 期临床试验中,均可观察到包含 FQs 的方案在治疗 2 个月时的痰菌转阴率优于传统方案,与 II 期临床试验的数据一致。然而,这一优势不能可靠地预测灭菌效果和复发风险,4 个月超短程方案与标准方案相比没有显示出非劣效性的效果。II 期临床试验结果促成了 III 期临床试验的开展,但两者最终结果的不一致性再次提醒我们,小样本研究在预测缩短疗程方案是否有效的作用有限。为了能够开发和证实与长期治愈相关的药物和方案,Warner 等^[8]认为,我们需要考虑增加对基础研究的投入,理解阳性临床结果背后的科学才是最根本的,是时候回归基础了!

结核病的免疫治疗及治疗性疫苗

结核病的免疫治疗及治疗性疫苗是针对活动性结核病或潜伏结核感染(LTBI)人群,其治疗目的旨

在提高宿主体内结核特异性免疫保护效应,协助全身化疗清除体内细菌、加速空洞闭合及病灶吸收,有助于缩短疗程,对 LTBI 者能阻止或降低其转变成活动性结核病的风险。2014 年国内外关于免疫治疗发表的研究不多,主要集中在治疗性疫苗的临床研究及佐剂的探索等。

一、免疫治疗

(一)普通免疫制剂

免疫治疗是有效治疗结核病的辅助手段,南非 Pandie 等^[41]进行了一项 Meta 分析,评估 *Mycobacterium indicus pranii*(MIP,或 M. w)作为肺结核辅助治疗的疗效。研究共有 3 项临床试验(4 篇论文)、368 个受试者进入分析,其中包括 173 例 M. w 治疗组、168 例对照组。结果显示,M. w 能缩短痰菌阴转 15 d 的 RR 值为 2.31(95%CI:1.75~3.06),缩短痰菌阴转 30 d 的 RR 值为 1.83(95%CI:1.12~2.98),治疗时间超过 30 d 后,治疗获益的患者仅为复治结核病患者。作者认为,M. w 免疫治疗受益主要体现在痰菌阴转方面,然而入选的研究均存在方法学上的瑕疵,因此建议评估 M. w 的疗效还有待于设计良好、随机对照更好的研究纳入再评估。荷兰的学者对近年来使用的多个免疫制剂进行了 Meta 分析,研究热点集中在微卡和 RUTI 微卡在免疫辅助治疗 MDR-TB 及 HIV 与 Mtb 双重感染患者上已经完成了 III 期临床试验,而 RUTI 治疗性疫苗则仅在 LTBI 人群及不伴 HIV 感染者中进行了研究,文中提到关于微卡的多项临床试验结果,一致认为其对初治及复治肺结核具有肯定的治疗作用。但这些研究大部分来自中国,在用药途径的选择及剂量上尚需要进一步比较及分析^[42]。

(二)利用结核特异保护性抗原合成的免疫制剂

国内 Wang 等^[43]利用重组耻垢分枝杆菌构建表达结核分枝杆菌保护性抗原 Ag85B(抗原 85 复合物 B)和 ESAT-6(早期分泌靶抗原 6)融合蛋白(AE 融合蛋白),C57BL/6 小鼠给予 AE 融合蛋白免疫后可使小鼠产生辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 型免疫反应,刺激 γ -干扰素(IFN- γ)和白细胞介素(IL)-2 的产生,增强抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞的活性。为了检测该免疫治疗效果,给 C57BL/6 小鼠尾静脉注射 1×10^4 CFU 的 H37Rv 建立持留菌感染小鼠模型,同时给予小鼠异烟肼和吡嗪酰胺治疗。经过 AE 融合蛋白免疫治疗的小鼠脾脏产生了高水平的 IFN- γ ,肺内细菌含量降低,而单独给予化疗的小鼠肺内细菌降低水平有限,Th1 免疫反应减

弱;AE 融合蛋白免疫加化疗还可减轻肺内结核病灶的组织损伤。因此,在结核动物模型中 AE 融合蛋白免疫治疗可诱导产生 Th1 保护性免疫反应,辅助化学治疗有望达到积极有效的治疗。

还有 Mir 等^[44]研究在小鼠动物模型中评价 ESAT-6 抗原的免疫治疗潜能,使用结核特异性 ESAT-6 抗原在大肠杆菌中克隆表达,使用镍离子金属螯合亲和层析介质(Ni^{2+} -NTA)色谱分析法纯化,经过具有 C-羧基端组氨酸结尾及游离的氨基端(N)的重组 ESAT-6 克隆、纯化,再辅以八烷基二甲基溴化铵(DDA)作为佐剂,可以适度地减少感染小鼠器官中的细菌负荷。研究表明,ESAT-6-DDA 能够与抗结核药物协同发挥抗结核作用,在小鼠模型中显示出良好的免疫治疗潜力,有望将来作为抗结核化疗的免疫治疗方法。同一作者使用 ESAT-6 抗原进行了另一研究,将 ESAT-6 和谷氨酰合成酶(GS)的氨基端-甲酰胺作为免疫剂辅助治疗 H37Rv 感染的小鼠,后者同时给予异烟肼及利福平的全身化疗;结果证实使用 ESAT-6 及 GS 的氨基端-甲酰胺的免疫治疗能显著降低小鼠肺及脾脏的细菌负荷,且病理改变减轻、实变减少^[45]。

Doimo 等^[46]研究以麻风分枝杆菌热休克蛋白 65(Hsp65)为成分的 DNA Hsp65 疫苗作为免疫制剂,辅助全身化疗;小鼠实验发现,该 DNA 疫苗进行免疫治疗可减少全身各系统的细菌负荷、减轻肺组织破坏。该研究同时考虑该分枝杆菌抗原是否在哺乳类动物中可诱发病理性自身免疫应答,研究结果并未发现病理破坏,仅发现了哺乳类 Hsp65、60 与分枝杆菌之间的交叉反应,因此未来具有一定的研究空间。

二、治疗性疫苗

治疗性疫苗主要指对 LTBI 或活动性结核病患者具有治疗价值的疫苗,许多疫苗既有治疗作用也有预防作用,大多数新的疫苗在动物实验中取得较好的研究结果,少部分已进入临床试验的评估中。

(一)以 Ag85A、Ag85B、ESAT-6 等结核分枝杆菌抗原蛋白为基础组成的疫苗

Li 等^[47]一项来自上海的研究使用重组腺病毒载体表达结核分枝杆菌特异性抗原培养滤液蛋白 10(CFP10)、ESAT-6、Ag85A 及 Ag85B 混合蛋白制成的疫苗 Ad5-CEAB,为了评价该新疫苗的免疫原性,给小鼠鼻内滴入疫苗,2 周内重复 3 次。结果证实 Ad5-CEAB 可在小鼠体内激发强有力的抗原特异性免疫反应,尤其是 Th1 免疫反应,可增加

IgG2a/IgG1 的比值,增加 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-12 的分泌水平。此外,该疫苗还能增强体液免疫反应,且分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, SIgA)在小鼠的肺泡灌洗液中也能发现,提示 Ad5-CEAB 疫苗有望成为结核候选疫苗之一。Beverley 等^[48]利用巨细胞病毒在体内生存时间很长且能诱发较强的免疫反应这一特点,将 m1~m16 缺失的重组鼠类巨细胞病毒表达结核分枝杆菌特异性抗原 Ag85A 制成疫苗,结果显示该疫苗可减少体内细菌负荷,还能在宿主体内外检测到 Ag85A 特异的记忆细胞及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)活性的增加,因此该疫苗可激发早期非特异的免疫保护反应及一定程度的 T 细胞免疫反应。将编码 Ag85B 抗原及微管相关轻链蛋白-3 的质粒 DNA 疫苗(PCMV-LC3-Ag85B)接种小鼠,研究发现 LC3-Ag85B 融合蛋白表达在 RAW264.7 细胞(单核巨噬细胞),其表达水平呈剂量依赖,在小鼠中展示了较高水平 IL-2、IFN- γ 水平、脾及肺细菌负荷的下降,该疫苗在小鼠中能提高 Th1 为主的免疫应答及有较好的抗结核免疫保护作用^[49]。国内李岩等^[50]将 Ag85A 抗原与 CD226 融合表达成 Ag85A-CD226 DNA 疫苗,由于 CD226 分子是 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞重要的共刺激分子与黏附分子传递活化信号,参与 T 淋巴细胞活化增殖及免疫作用的发挥,因此将 CD226 成分表达进入 Ag85A 疫苗并通过口服灌胃方式接种小鼠,发现该疫苗在小鼠的肠道及脾脏表达增加。

ESAT-6 及 TB10.4 属于结核分枝杆菌 ESX 抗原系统,是分泌蛋白,具有较高的免疫原性,两者具有相似的抗原特性、基因大小及结构。Hoang 等^[51]一项研究设计了 4 种不同的融合蛋白疫苗,疫苗之间区别就在上述两种蛋白表达的不同。通过比较发现,不同于 TB10.4,表达含 ESAT-6 成分的疫苗除了具有诱导宿主体内特异性免疫保护作用外,对结核复发可起明显的免疫保护作用,因此认为 ESAT-6 对将来研制感染后保护性疫苗即治疗性疫苗具有独特的研究潜力。另一种表达 ESAT-6 抗原疫苗的新尝试是将食用乳酸菌作为工具,制成口服 DNA 疫苗,也就是先构建 DNA 质粒,乳酸菌编码结核分枝杆菌的 ESAT-6 基因,后者被克隆入乳酸菌载体及乳酸菌纤连蛋白 A,再通过真核细胞表达载体疫苗口服给药,在小鼠实验证明该疫苗能显著提高小鼠脾脏 IFN- γ 的产生,提高结核特异性 Th1 的免疫保护效应^[52]。

(二) 重组腺病毒载体疫苗(AERAS-402)的研究

同样以结核特异性抗原作为基础,使用全新的腺病毒血清型 35 (γ Ad35) 为载体表达 Ag85A、Ag85B 及 TB10.4 抗原的疫苗 AERAS-402。Kagina 等^[53]一项 I 期、双盲、安慰剂对照、逐加剂量的临床试验中,研究对象是接种过 BCG 的 42 例 6~9 个月婴儿,被分配入 4 组;肌内注射疫苗,给予 3 种逐步增加剂量的试验组及安慰剂对照组,共随访 182 d,无严重不良事件、未发生接种相关的治疗中断等事件,且 AERAS-402 可诱导特异性 T 细胞免疫反应,使用单剂量疫苗可诱导 CD4⁺ T 淋巴细胞表达单一细胞因子 IFN- γ , 然而加倍剂量后则能诱导 CD4 T 淋巴细胞表达 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2, 以及 CD8⁺ T 淋巴细胞免疫反应。因此,该疫苗能够在 BCG 接种过的健康新生儿安全使用,且能诱导剂量依赖的 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞免疫反应。

为了研究该疫苗气道喷雾给药的毒性及免疫原性,Hokey 等^[54]在非人灵长类动物进行试验,研究给予 3 种剂量的疫苗气道喷雾,每隔 1 周用药。结果发现气道给药后肺重量增加、纵隔淋巴结及支气管相关淋巴组织的重量及免疫反应在给药的早期阶段明显增加,以后增加缓慢,且在支气管肺泡灌洗液中观察到短暂的免疫特异反应及高水平的功能性 CD4⁺CD8⁺ T 淋巴细胞免疫反应。以上结果提示,AERAS-402 疫苗通过气道给药安全、且能诱导结核特异性免疫反应。Darrah 等^[55]对该疫苗在另一项恒河猴中的研究发现,35 型重组腺病毒(Ad35) AERAS-402 疫苗,同样气道给药,结果发现该疫苗能够诱导高水平的 Ag85B 和 Ag85A 特异的 CD4⁺CD8⁺ 效应 T 淋巴细胞的 IFN- γ 分泌反应,但若感染高剂量结核分枝杆菌,如 275 CFU 的菌量则不能激发全面的免疫保护效应。作者认为,AERAS-402 疫苗可激发肺内细胞免疫保护反应,但面对高剂量的结核分枝杆菌感染则影响其免疫保护效应的发挥,推荐使用不同或更多抗原或选择不同的病毒表达载体,以增加疫苗的免疫原性。

(三) MVA85A(modified vaccinia Ankara 85A) 疫苗的最新研究

MVA85A 仍然是近年来比较受瞩目的研究疫苗之一。2013 年南非在婴儿的一项大样本双盲、随机、安慰剂对照 II b 期临床试验中,虽然结果未提示 MVA85A 在婴儿中具有特异性免疫保护作用。然而,在 2014 年英国一项双盲、随机对照、I 期临床试验中,Satti 等^[56]将 MVA85A 疫苗使用不同的途

径,比较气道给药及皮内注射 MVA85A 疫苗的安全性和免疫原性,共有 24 个符合入选标准的具有 BCG 接种史的健康英国成年人进入研究,分成 2 组:气道喷雾 MVA85A 给药和皮下生理盐水对照、皮下 MVA85A 给药及气道喷雾生理盐水对照。初步结果表明,两种给药途径的受试者对疫苗的耐受性均可,均具有免疫原性,呼吸道的不良反应罕见及轻微,皮内注射 MVA85A 使用后有轻微的注射部位反应,全身不良反应两组间差别不大。两组均能检测到 Ag85A 特异的 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应,气道喷雾组受试者的支气管肺泡灌洗液中的免疫反应高于皮内注射组,而血清 MVA 抗体仅在皮内注射组中检测到。研究认为 MVA85A 气道喷雾疫苗安全、可行,且可诱导分枝杆菌特异的黏膜及全身细胞免疫反应。Tameris 等^[57]对 MVA85A 疫苗发挥效应的持久性进行了评估,理想的结核疫苗应该能提供长久的抵御结核分枝杆菌的保护性免疫反应,若保护力不持久容易造成疫苗接种的失败。该研究则对成人、青少年、儿童或婴儿三组受试者接种疫苗后进行了长期的随访,随访期从 2005 年到 2011 年。共有 252 例受试者,183 例同意并完成了随访研究计划。结果表明 MVA85A 在免疫功能健全者可诱导显著、持久的 Th1 细胞免疫反应,鉴于 2013 年发表的文献表明该疫苗不能在婴儿发挥有效的免疫保护作用,因此该研究认为,MVA85A 不能提高 BCG 对婴儿抵御结核病的保护力。

(四) 表达其他结核分枝杆菌特异性抗原的疫苗

Sibley 等^[58]使用表达结核分枝杆菌 MPT64 抗原的重组枯草杆菌孢子,即将芽孢基因 *CotB* 与 *mpt 64* 基因进行融合,该融合蛋白再表达于芽孢壁并被确认为活疫苗及被甲醛灭活的疫苗两种。两种疫苗在小鼠动物实验的结果显示:与单纯接种 BCG 比较,BCG 接种之后再接种上述两种疫苗均能减少动物体内细菌含量,酶联免疫斑点试验(enzyme-linked immunospot assay, ELISPOT)及多功能 T 淋巴细胞分析均能检测到结核分枝杆菌抗原特异性的 Th1 细胞因子等细胞免疫反应,证明表达 MPT64 抗原的重组芽孢疫苗在机体抵抗结核感染保护方面可起关键作用。Idoko 等^[59]发表一项在冈比亚进行的随机、II 期、对照、开放的临床试验,150 例 BCG 接种的婴儿按照 1:1:1 的比例入组,疫苗为表达结核分枝杆菌 32A 及 39A 的 M72/AS01,不同组别接种不同的剂量及方法,配合 BCG 及其他计划接种疫苗,研究发现该疫苗耐受性好、无疫苗相关不良反应

发生,双剂量的疫苗能诱导更强的 CD4⁺ T 淋巴细胞免疫反应。

(五)关于疫苗佐剂的研究

改变佐剂可提高抗原在体内的免疫效应的发挥。van Dissel 等^[60]发表一项研究,首次将 Ag85B-ESAT-6(H1)辅以逐步增加剂量的新型脂质体佐剂 CAF01 [cationic adjuvant formulation(CAF)],且首次在人体进行试验。由于 Ag85B-ESAT-6 抗原本身不能在人体中诱导足够的免疫反应,给予增加佐剂 CAF01。设 4 组受试者:3 个试验组接受逐步提升佐剂的剂量,一组对照组。接种后随访 150 周,结果发现疫苗并未引起局部及全身的不良反应,少数局部注射部位有一过性疼痛,两组实验组的剂量可诱导强烈、持久的抗原特异性 T 细胞免疫反应,可持续至随访的 150 周,暗示着该疫苗可诱发长久的免疫记忆反应。因此 CAF01 佐剂安全、耐受性可,可作为有效佐剂用于结核病疫苗的开发研究中。Reither 等^[61]发表另一项 II 期多中心、双盲、安慰剂对照临床试验评估 H1/IC31[®]疫苗的安全性及免疫原性,该疫苗为 Ag85B-ESAT-6 融合蛋白辅以 IC31 佐剂,在 HIV 感染的成人中进行研究,给予肌肉注射。结果发现,疫苗组局部肌肉注射反应较安慰剂对照组多,分别为 65% 及 12.5%,但 H1/IC31[®]疫苗可诱导持续的 Th1 免疫反应,由于全身反应轻微所以耐受性佳,在 HIV 感染人群中使用安全,对于 CD4⁺ T 淋巴细胞数量超过 350 个/ μ l 者,疫苗对 CD4⁺ T 淋巴细胞数量及 HIV 病毒负荷量不造成影响,其可诱导特异、持久的 Th1 免疫反应。另一项使用铝盐复合后的佐剂系统 BCG-CpG-DNA+Al (简称“BC02”),将 ESAT-6、CFP10、Ag85B 融合蛋白加 BC02 佐剂作为疫苗评价其效果。在 BALB 小鼠肌肉注射疫苗 3 次,每 10 天重复 1 次,结果提示接种后可在小鼠体内诱导很强的细胞免疫反应,在潜伏结核感染动物模型中,该疫苗能有效控制结核分枝杆菌的再活化、降低体内肺及脾脏的细菌含量,提示其有很好的治疗性疫苗的功效^[62]。使用纳米技术将表达结核分枝杆菌抗原 Ag85 载入纳米载体的免疫刺激复合物,在小鼠实验中证实能诱发强烈的体液及细胞免疫反应^[63]。

(六)BCG 疫苗的新研究

BCG 是目前惟一广泛使用的疫苗,但其普通接种抗结核保护效力有限。Derrick 等^[64]研究发现,改变 BCG 的用药途径,使用气道肺黏膜靶向治疗可提高 BCG 诱导的抗结核保护免疫反应的效力及持

久性;鼻内给药 BCG 后 2~4 个月仍然在实验小鼠中观察到明显的免疫保护效应,鼻内给予 BCG 可诱导脾脏较明显的免疫效应,CD4⁺ 及 CD8⁺ 来源的 IFN- γ 均能在脾脏中检测到;气道给药 8 个月后脾脏内仍能检测到 IFN- γ 、IL-9、IL-11、IL-21 的表达,且可持续 10 个月之久。BCG 对儿童仍然具有较强的保护力,尤其可防止儿童重症结核病的发生。但是对于出生时低体质量儿,BCG 按时还是延迟接种仍然是值得探讨的问题。Jensen 等^[65]发表了最近在几内亚比绍进行的一项随机临床试验,分早期接种及延迟接种两组,共 467 例新生儿入组研究;发现 BCG 能增加体外 PPD 刺激下细胞因子的分泌,还能增加新生儿固有的免疫反应,尤其增加 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平,给予低体质量新生儿早期接种 BCG 能明显增加 T 淋巴细胞向 Th2 型细胞分化,加速新生儿免疫系统的建立,介导综合性免疫保护作用抵御感染及死亡。因此,该研究支持低体质量儿给予早期接种 BCG,认为具有积极的免疫保护作用。在接种 BCG 基础上,Xu 等^[66]研究再接种慢病毒载体表达 Ag85B 及 Rv3425 抗原的疫苗(LAR),后者是 PPE 蛋白 [因其氨基端含有 Pro-Pro-Glu (PPE) 的基序而得名] 家族的膜蛋白,研究发现 LAR 疫苗能极大地提高 BCG 接种的保护效应、减少肺内病理损伤,该研究认为 BCG 再加 LAR 疫苗有望成为结核疫苗的有效选择之一。

(七)其他相关研究

关于纳米乳剂作为佐剂制成的疫苗 ID93/GLA-SE,即表达 4 种结核分枝杆菌抗原蛋白 (Rv2608、Rv3619、Rv3620 及 Rv1813) 与 5 μ g 的纳米乳剂结合,该疫苗已在有 BCG 接种史的健康成人完成临床试验,其可激发较强的延迟性细胞免疫反应(DTH)。Baldwin 等^[67]通过豚鼠动物实验发现 ID93/GLA-SE 疫苗接种后不会造成 PPD 皮试的阳性结果,却可激发豚鼠体内的 DTH 免疫反应,此点优于 BCG。此外,印度 Sharma 等^[68]研究提出将巨噬细胞感染 BCG 及 H37Rv 菌株,然后在感染的早期及后期分离细胞内的吞噬体,后者可诱导体内的细胞免疫反应,以其为基础研制的疫苗可能将产生优于 BCG 的免疫保护效应。

另一研制疫苗的方法是通过抑制 Th2 细胞及调节性 T 细胞(Treg 细胞)制成结核病治疗的小分子制剂,作为免疫辅助治疗方法。这种方法不是直接针对病原体,能预防或避免多重耐药及严重耐药发生,通过免疫调节方法同样可减少感染结核分枝

杆菌的小鼠中体内的细菌负荷^[69]。在研制疫苗的方法学方面,梁艳等^[70]使用不同剂量的 Ag85A DNA 疫苗肌内注射加电转染免疫小鼠,发现 DNA 电转染免疫可以增强低剂量 DNA 疫苗的免疫应答,为研制有效疫苗提供了有价值的依据。

总之,无论是免疫治疗还是治疗性疫苗,其目的均为能够在体内诱导结核特异性的持久性的免疫保护效应,使用结核特异性抗原添加不同佐剂或者改变原有疫苗的接种途径尝试获得较佳疗效。在未来的研究中,期望能有更有效且经过临床大样本、设计严谨的研究验证的免疫治疗或者治疗性疫苗问世。

结核病的介入治疗

随着呼吸内镜在呼吸系统疾病介入治疗中作用的认识不断提高,2014 年度在结核病介入治疗方面进展颇多。现对气管支气管结核、肺结核及结核性胸膜炎等结核病采用呼吸内镜介入治疗的进展总结如下。

一、气管支气管结核

针对气管支气管结核治疗,在全身抗结核化学治疗基础上,国内外部分学者继续进行经支气管镜介入治疗方法的探索。

(一)气道狭窄的预防与处理

1. 气道狭窄是气管支气管结核常见的并发症:气管支气管结核的自然病程演变可导致气道狭窄。因此,需要定期随访和早期干预,以阻止自然病程进展而形成气道狭窄。Kashyap 和 Solanki^[71]指出了在气管支气管结核诊断和治疗方面目前面临的挑战,以唤起大家进一步研究和推出创新的治疗方法。气管支气管结核一旦形成气道狭窄,经支气管镜介入治疗解决结核性气道狭窄是除气道切除重建术外可以选择的治疗策略,当然这些介入治疗措施包括球囊扩张术、支架置入术、冷冻治疗术及热消融术。基本原则不外乎:(1)首选球囊扩张术。(2)支架置入应选可回收的气道支架,依次为 Dumon 硅酮支架、全覆膜或半覆膜金属支架、裸金属支架;Dumon 硅酮支架需使用硬质气管镜或支气管镜进行置入,理想的支架仍在研究开发中,如新材料具有气道生物力学的生物可吸收支架。(3)热消融术(包括高频电烧、氩等离子凝固、激光)及冷冻消融术也具有一定治疗作用。Guo 等^[72]选择 410 例患者,在 3HRZE/6HRE 化疗方案进行全身抗结核治疗基础上,经支气管镜采用局部注药、钳夹、球囊扩张及冷冻术等进行介入治疗,并进行了 3~9 个月的随访。结果显示:对比治疗前后,溃疡型气道结核炎性、肉芽肿等病变较易

形成气道狭窄或阻塞($P < 0.01$)。作者认为,早期进行经支气管镜干预治疗,预后更好。

2. 气道回缩性再狭窄是临床腔镜介入治疗需要解决的难题:良性气道狭窄介入治疗后再狭窄是临床突出的难题,国内外学者从基础实验到临床应用针对此临床难题曾进行了相关探索研究。如局部应用紫杉醇、布地奈德吸入,以及高剂量近距离放射治疗、硅酮支架置入等,但由于种种原因结果均不尽人意。结合我国国情,近年来出现的药物涂层支架似乎是解决该问题的方向。药物涂层支架由金属裸支架、药物、载体等 3 部分组成,将药物与载体按一定的配比制备成涂层溶液,涂覆于支架上,通过药物的持续缓慢释放达到抑制再狭窄的目的。鉴于冠状动脉支架置入后也存在再狭窄的问题,而冠状动脉药物涂层支架的出现为心血管领域做出了卓越的贡献,推测应用于气道回缩性再狭窄治疗会有一定临床价值,但目前气道药物涂层支架的研究尚处于起步阶段。

(二)药物涂层支架的设计思路及近年研究进展

孔颖颖和张杰^[73]对药物涂层支架的设计思路及近年研究进展进行了综述。

1. 设计原则:(1)药物选择及剂量。药物作为对付再狭窄的利器,是涂层支架的核心。涂层支架主要选用抗平滑肌细胞增殖药物,如紫杉醇、丝裂霉素 C、雷帕霉素等。关于剂量问题,为减少抗增殖药物的系统毒性,需寻求能有效抑制成纤维细胞增殖的最低浓度。陈楠等研究了不同浓度药物对人气道肉芽组织成纤维细胞增殖的抑制作用,结果发现:为有效抑制成纤维细胞增殖,丝裂霉素 C 浓度不应低于 10^{-7} mol/L,紫杉醇不应低于 10^{-5} mol/L,两药极限浓度均为 10^{-4} mol/L,该研究为设定气道支架适宜的洗脱浓度提供了参考;然而,除紫杉醇、丝裂霉素外,其他药物尚未明确相应的剂量范围。(2)载体的选择。多数药物本身不能直接黏附于金属支架表面,故需要载体作为携带药物的平台。载体通常有 2 种,一是非生物降解聚合物:一般形成多孔膜,药物通过扩散释放,释放速度由膜的厚度、药物的扩散系数和涂层表面积决定。因此,药物释放速度可以预先设计且重复性好。不足之处是聚合物长期存在,会对组织产生刺激作用,引起炎症反应。二是生物降解聚合物:在体内 3~6 个月完全降解生成 CO_2 和水,药物随着聚合物的不断降解而逐渐释放。常用的是聚酯材料,如聚乳酸(PLA)、聚左旋乳酸(PLLA)、乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)等。其中

PLGA 应用尤为广泛,已被美国 FDA 批准作为药物的载体。此类聚合物是目前国外研究的热点,国内也开始出现生物降解聚合物支架的研究。(3) 支架涂层工艺。制备涂层支架主要工艺流程是支架预处理(利用溶剂浸泡或超声对金属支架表面进行清洗)、药物涂层的上载、灭菌。其中,药物涂层的上载为关键步骤,主要有化学键合法、浸涂法、喷涂法。

①化学键合:药物和载体在支架上发生电氧化还原反应,支架表面形成由稳定的化学键连接的涂层。优点是涂层与支架吸附紧密,不易脱落。缺点是支架材料只能由导体或半导体构成;工艺复杂,需要特制的电镀仪器,大规模生产比较困难,所以并不常用。

②浸涂法:最简单易行的方法,将支架置于涂层溶液中,超声搅拌使支架在溶液内旋转,溶液蒸发后整个支架被一层高分子药物涂层膜所包裹,达到均匀涂敷支架的目的。该方法适用于黏度小的载体溶液;对于黏度较高的载体溶液,使用浸涂法提拉复杂网格的金属支架时,支架内部由于表面张力而残留部分聚合物胶体,就会产生缠连、阻塞问题。国内学者采用此法制备了丝裂霉素涂层气道支架,配制丝裂霉素与 PLGA 质量比为 1:10 的浸涂液,将裸支架置于浸涂液中浸涂 20 min,然后将支架置于 40 °C 烤箱中烘烤 4 h,待溶剂充分挥发后再次浸涂 20 min,取出烘干后,经环氧乙烷灭菌后得到气道支架。

③喷涂法:也较常用,对药物涂层厚度和上载量控制很好。但由于支架是细小网眼结构,通常存在无法喷到的死角,支架管状结构的内表面涂层比外表面涂层薄,涂层利用率低。针对这些缺点,出现了改进的静电喷涂方法,即利用高压使聚合物溶液裂化成细小雾滴,并在强电场作用下吸附在基体表面,可得到均匀光滑的涂层。国外现有文献中喷涂法应用较多。然而有学者将喷涂法与浸涂法进行了对比,认为浸涂法的载药量高于喷涂法。但类似的比较很少,不能反映两者的优劣,需根据制备洗脱支架的具体材料做出选择。除了上述制备工艺外,一些国产紫杉醇冠状动脉支架,如 YUKON、YINYI 支架,不是通过聚合物来调控药物释放,而是对金属支架表面特殊处理形成微米级载药仓,药物通过微孔缓释。研究证实,多微孔载药支架与可降解聚合物支架在治疗冠状动脉复杂病变的效果上差异无统计学意义。但也有质疑的声音,认为这种无聚合物的支架临床效果较差,而且支架凿孔工艺繁琐,故目前应用并不多。

2. 现有的气道药物涂层支架:(1)丝裂霉素 C

(MMC)涂层支架。MMC 抑制气道肉芽组织增生已得到了公认。动物实验证明,局部使用 MMC 能延长气道支架置入后的通畅时间,且支架通畅的维持时间与 MMC 的应用次数呈正相关。重复给药较单次用药能减低狭窄复发率。因此,如果能研制出药物洗脱支架,通过药物缓释对肉芽组织的增殖发挥持续的抑制作用,可解决重复给药的难题。MMC 气道支架以聚乳酸-聚乙内酯(PLLA-PCL)为载体,各支架载药量为 0.1 mg,术后 12 周时,置入 MMC 洗脱支架的动物气道狭窄率仅为硅酮支架组的 1/2。

(2)紫杉醇涂层支架。紫杉醇可抑制气道成纤维细胞增殖,因此可作为气道涂层支架的目标药物。但目前尚无治疗主气道狭窄的紫杉醇洗脱支架,已有的研究仅局限于旁路通气术中。旁路通气术是近年来广受关注的治疗重症肺气肿的方案,而术中置入的气道支架同样面临再狭窄的问题,因此有学者进行了紫杉醇支架置入后抑制再狭窄的研究。

(3)雷帕霉素涂层支架。2012 年,有应用雷帕霉素涂层支架治疗先天性气道狭窄的报道。此类药物可通过抑制成纤维细胞转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),进而抑制成纤维细胞增殖和胶原合成,防止肉芽组织反复增生,临床上常用于治疗烧伤、创伤、手术切口所致的局限增生性瘢痕,亦可用于治疗瘢痕性气道狭窄。

(4)载顺铂洗脱支架。动物实验研究显示了载顺铂洗脱支架治疗恶性气道狭窄的疗效。气道恶性肿瘤治疗困难,全身化疗虽有效,但肿瘤局部浓度较低,药物洗脱支架可以使化疗药物长期作用于靶部位,因此有着独特的优势。虽然该研究并不是为了解决支架置入后再狭窄,但顺铂同样为抗增殖药,理论推测亦可以抑制肉芽组织增生。

3. 气道药物涂层支架亟待解决的问题:(1)体内药物代谢动力学知之甚少,这是涂层支架不能取得进展的瓶颈之一。体外药物释放分 2 个阶段,首先为快速释放,即涂层表面的药物溶解扩散,释放量 10%~20%,约持续 2 d;当表面药物释放完毕后,开始进入主要阶段,即由多聚物降解控制释放速度,药物释放趋于平缓,约持续 2 个月,在此过程中,聚合物以恒定的速率水解,药物接近于零级释放,这与生物可降解材料理论释放模式是一致的。然而,药物在气道内的释放是一个更复杂的药物代谢动力学过程,需进一步研究观察。(2)关于涂层支架的不良反应。非生物降解聚合物载体主要为过敏和炎症反应,而可降解聚合物在体内生成 CO₂ 和水,对人体

无毒副作用,组织相容性好,无明显不良反应。(3)关于置入方法。涂层支架的物理特性已经过反复验证,涂层与支架结合力良好,在膨胀过程中涂层表面无撕裂、翘起等缺陷,能够适应支架膨胀时几何结构的改变并抵抗球囊扩张时的机械损伤;而且涂层厚度仅为数 μm ,因此涂层并不影响支架的置入过程,置入方法与普通支架相比并无特殊,随访亦无差别。

为探讨苦参素注射液在治疗结核瘢痕气管狭窄中的局部作用,卢晔等^[74]选择了 3 例患者,根据支气管结核患者瘢痕增生性狭窄的部位、长度、横截面积、远端气管功能状况,选择不同浓度苦参素注射液,在无痛气管镜下采取序贯多种介入联合治疗方法之后,采用一次性内镜喷洒管喷洒于病变部位,视情形每周给药 1 次,累计 2~4 次,总体随访时间共 3 个月。结果显示:例 1、例 2 术后呼吸困难指数均较术前降低、肺功能 1 秒用力呼气容积(FEV1)改善明显、6 min 步行距离明显增加、狭窄管腔直径明显增加;例 3 经 4 周次镜下治疗后发现病灶所在管腔远端已无功能,最终放弃治疗。本研究初步提示,在良性瘢痕增生性气管狭窄介入治疗后或维持治疗中,苦参素注射液在气管内局部应用可能具有安全性较高、疗效较好、操作简便等优点,值得进一步探讨研究。

(三)不同分型及不同介入治疗措施

1. 淋巴结瘘型:苏铎华等^[75]通过对 2008 年 1 月至 2013 年 1 月住院确诊为气管-支气管淋巴结瘘型结核、并接受支气管镜介入治疗的 50 例初治患者的临床资料进行回顾性分析,通过临床症状改善程度、支气管镜下改变及痰菌阴转时间等指标评价支气管镜介入治疗的效果,并随访 6 个月。结果显示:50 例患者中,支气管淋巴结瘘口分布最常见部位为右中叶,占 24%(12/50);全身化疗+支气管镜介入治疗后总有效率达 98%(49/50)。介入治疗的并发症主要为咯血,占 8%(4/50);经 6 个月随访,49 例有效,患者病灶均稳定,复查气管镜见支气管黏膜光滑,无明显肉芽及干酪坏死物阻塞。作者认为,气管-支气管淋巴结瘘型结核主要通过结核炎症侵袭破坏气管管壁、坏死物阻塞气道引起相应临床表现,经支气管镜局部钳夹及药物注射介入治疗气管-支气管淋巴结瘘型结核效果好,并发症少。

2. 抗结核药物气道内局部应用:为探讨经支气管镜局部灌注抗结核药物联合全身化疗对气管支气管结核的临床疗效及应用价值,田江华等^[76]对 62 例确诊的气管支气管结核患者随机分为经支气管镜

局部灌注药物联合化疗组(简称“联合治疗组”)31 例、单纯化疗组 31 例,比较两组患者在治疗 2 个月后的临床表现、胸部 CT 征象、抗酸杆菌阴转率,以及不同镜下类型的气管支气管结核治疗转归的差异。结果显示,治疗 2 个月后,联合治疗组临床症状改善总有效率、胸部 CT 征象好转、抗酸杆菌阴转率,以及不同镜下类型的气管支气管结核患者的好转总有效率(87.10%、82.14%、87.10%、87.10%)分别高于单纯化疗组(54.84%、57.69%、64.52%、45.16%)。结论提示:局部抗结核药物灌注联合全身化疗能缓解气管支气管结核患者的症状、促进病灶吸收,临床疗效优于单纯全身化疗。

3. 冷冻术:为探讨电子支气管镜下冷冻治疗支气管结核的疗效,刘福升等^[77]选择 102 例支气管结核患者,在常规抗结核化疗基础上,经支气管镜介入冷冻联合抗结核药物局部雾化吸入进行治疗。结果显示:90 例(90/102)溃疡坏死型及肉芽增殖型支气管结核患者治疗后,支气管黏膜光滑、管腔通畅;7 例(7/102)支气管腔内遗留少量瘢痕组织,轻度管腔狭窄,不影响通气功能;5 例(5/102)瘢痕型支气管结核患者经多次冷冻治疗后,支气管腔狭窄程度无明显改变。结论:电子支气管镜下冷冻治疗支气管结核,创伤小、无明显并发症、安全有效。

4. 微型清创器切吸术:微型清创器是一项新技术,2005 年首次在美国运用于气道内病变清除。微型清创器是一个中空的金属导管,其头端侧壁内部装配有可高速旋转的刀片和持续吸引装置,当清创器头端直接接触病变组织后,利用持续吸引装置将病变组织拖拽入清创器并切割成碎片,随后被持续吸引装置清除。临床多用于中心气道恶性、良性肿瘤等切吸消融治疗。

为考核经支气管镜使用微型清创器切吸术的安全性及临床治疗价值,Casal 等^[78]选择包括 3 例气管支气管结核在内的 51 例良恶性气道占位患者,应用微型清创器切吸术进行消融治疗。结果发现,病灶位于气管 23 例、主支气管 25 例及中间干支气管 8 例的全部 51 例患者,消融后 53%患者气道无明显阻塞、45%患者仅轻度气道阻塞、2%患者气道中度阻塞;没有严重并发症出现,除 1 例纵隔气肿,1 例自膨胀支架损坏,治疗 30 d 内 2 例患者死亡但与本治疗无关。作者认为,经支气管镜微型清创器切吸术是一种安全有效的消除恶性和良性中心气道阻塞的方法。

5. 氩等离子凝固术和冷冻消融术:热消融术及

冷冻消融术在介入治疗结核性等良性气道病变方面的价值,是临床争议较多的话题之一。

为比较不同功率氩等离子凝固术(APC)及不同作用时间冷冻消融术对犬正常气管的急性损伤深度,以及不同处理方式的效果和安全性。张莹莹等^[79]选择 8 条杂种犬的气管行 APC(功率分别为 30 和 60 W)和冷冻消融(时间分别为 30 和 60 s)处理,分为 APC 30 W 组、APC 60 W 组、冷冻 30 s 组、冷冻 60 s 组及正常气管组,每组 8 只犬。48 h 后行肉眼、组织病理和电镜观察,统计每种处理方式的损伤深度。结果发现,冷冻 30 s 组和冷冻 60 s 组损伤深度均达气道软骨浅层,冷冻 30 s 组可见软骨细胞变性,冷冻 60 s 组软骨细胞变性增多,偶见软骨细胞坏死;APC 30 W 组损伤深度达气道软骨浅层并可见部分软骨细胞坏死,APC 60 W 组损伤深度达气道软骨深层及外膜层,可见多数软骨细胞坏死。前 3 个组组织损伤深度 8 只动物均达到了软骨浅层,仅冷冻 60 s 组有 2 只达到了软骨深层;而 APC 60 W 组损伤深度 8 只动物均达到了软骨深层,与前 3 个组处理方式比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:常规参数的冷冻及 APC 消融对正常气管的损伤深度即可达软骨浅层,并导致软骨细胞变性,而 APC 60 W 组损伤深度可达气道软骨深层及外膜层,并造成软骨细胞坏死、气道壁不可逆的损伤。提示:在气道腔内消融治疗中接近气管壁或消融管壁型病变时,应禁用 APC 消融治疗,而冷冻消融治疗最好控制在 30 s 以内。

6. 支架置入术:支架置入是治疗气道狭窄最有效的方法之一,其对恶性病变的作用已非常明确,对良性病变的效果也是肯定的,但存在着一定的并发症;如何发挥其作用,减少或避免并发症的发生,是临床呼吸内镜介入工作者所关注的重点。

王洪武^[80]指出,“放置气管支架并不难,难的是如何取出支架及并发症的处理。由于支架置入后会有很多并发症,不能一劳永逸,因此适时取出非常重要,一定要严格掌握放置支架的指证,避免滥用”。作者重点就各型支架形状、特点、针对不同病灶的选择、置入及取出等做了详细介绍。正如李时悦在文献^[80]文后的点评所述,作者旨在强调:(1)重要的是如何发挥其作用,减少或避免并发症的发生。目前,可以采取的措施有定期复查、覆膜支架、回收线、定期移动支架,以及定期更换支架等。需要强调的是,定期复查一方面可以及时发现或监测肉芽增生或其他情况,必要时取出或更换支架,复查时间一开

始可以是几天,然后逐步延长到 1 周、1 个月等。原则就是在置放支架时,同时考虑到并发症的及时发现和处理,能否及时取出支架。随着对金属支架认识的不断加深,以及对并发症处理水平的提高,近年来有不少应用金属支架治疗良性病变并取得良好疗效的报道。(2)介入肺脏病学作为一门有广阔前景、新兴的学科,目前有关支架的循证医学证据尚不多,作者有较多的个人经验、个人意见。我们更需要有循证医学证据、专家共识等内容作为基础的文章,这也是我们介入呼吸领域同道们需要一起努力的方向。(3)支架临床应用非常复杂,且支架的种类也是不断发展的,如目前正在研制的药物涂层金属支架、可降解支架等,随着新产品的出现,其临床应用的特性、适应证也会有所变化。作为介入呼吸病学中重要的治疗手段,以一篇文章的篇幅对支架的临床应用进行评述显然难以周全,建议学会和杂志社组织针对支架临床应用的相关问题进行全国多中心研究,同时组织专家讨论,并且以专家共识的形式发表这方面的权威看法。

(四)介入治疗及其相关技术

为给经支气管镜介入治疗提供更好的帮助,于向鸿等^[81]采用回顾分析方法评价喉罩通气(LMA)全身麻醉在纤维支气管镜氩气刀治疗中心气道疾病中的应用效果和可行性。重点观察了收缩压(SP)、舒张压(DP)、心率(HR)和脉搏血氧饱和度(SpO_2)等参数变化,记录麻醉前、术中和术毕时的 SP、DP、HR 和 SpO_2 ,记录置入喉罩后、经喉罩置入纤维支气管镜即刻、拔出纤维支气管镜即刻的气道压力峰值,统计手术时间、通气时间、呼吸恢复时间、清醒时间、拔管时间和并发症情况。结果显示,21 例患者共实施了 32 例次 LMA 下纤维支气管镜氩气刀手术,一次性成功置入喉罩 30 例次,另外 2 例次更换型号后成功置入。该组麻醉效果满意,术程顺利;手术时间为 15~50(23.5±10.6)min,通气时间 25~60(32.5±12.8)min,术中血压、心率等生命指征平稳,吸气气道压力峰值波动小,未发生气道并发症。结论:喉罩通气全身麻醉下行纤维支气管镜氩气刀治疗中心气道疾病安全可行,血流动力学平稳,吸气气道压力峰值波动小,苏醒时间快,气道并发症少。

为观察喉罩通气下经电子支气管镜冷冻联合球囊扩张术治疗严重良性气道狭窄的近、远期疗效和安全性。史小武和赵苏^[82]选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月入院的严重良性中央气道狭窄的患者 45 例,在喉罩通气下给予冷冻联合球囊扩张治疗,

比较治疗前后气道直径、FEV₁、Hugh-Jones 分级、血氧分压(PaO₂) 和生活质量评分等指标的变化,并随访治疗的近、远期疗效和并发症。结果显示:经过 3~8 个疗程治疗后,气道直径、FEV₁、Hugh-Jones 分级、PaO₂ 和生活质量评分等指标有明显改善($P < 0.05$);45 例患者中 38 例(84.4%)缓解良好,狭窄部位气管内径达到原气管内径 50%以上,肺叶完全复张;7 例(15.6%)缓解良好,肺叶部分复张。近期不良反应有咽痛、咳嗽 11 例(22.4%),出血 17 例(37.8%),气胸 2 例(4.4%);随访 18 个月远期效果:5 例(11.1%)患者出现再狭窄(平均 2.5 个月),给予冷冻及球囊扩张治疗后缓解。结论:喉罩通气下冷冻联合球囊扩张治疗严重良性气道狭窄效果显著、安全性高、疗效确切,值得推广。

二、肺结核

耐药结核病,尤其是耐多药结核病(MDR-TB)和广泛耐药结核病(XDR-TB)的出现,已成为严重的社会公共卫生问题。针对耐药结核病,目前临床多寄希望于新药研发、介入治疗、免疫治疗、中医中药、外科手术等综合治疗。近年来,相比耐多药结核病的迅猛增加,而新的有效的抗结核药物研发力度不足、面世速度缓慢,耐药结核病的治疗已成为全球性的难题。在众多开发研究的过程中,在全身药物治疗的基础上配合局部经气道介入治疗不失为一种可能的、有效的辅助治疗方法之一。

鉴于目前临床上对介入治疗耐药结核病认识不一、措施选择较为混乱,丁卫民等^[83]在唐神结、许绍发及李亮主编的由人民卫生出版社出版的《耐药结核病学》一书的《耐药结核病介入治疗》章节中,就经气道介入给药进行了初步梳理、规范。

(一)经气道介入治疗临床耐药肺结核的作用机制及适应证、禁忌证

介入治疗的关键在于能否提高患者肺部病变局部(肺病灶内、空洞内等)抗结核药物浓度,叶、段、亚段支气管等气道这一肺内自然通道为介入治疗的实施在解剖学方面提供了可能与帮助,经气道介入可以将抗结核药物直接输送到病变局部,从而弥补传统全身化学治疗等措施在治疗耐药肺结核方面存在的不足。经气道介入可充分处理引流病变所属支气管,促进肺内病灶吸收、空洞闭合等。目前,国内尚未形成耐药肺结核经气道介入治疗适应证的共识。

根据既往研究报道,结合临床实际应用经验,考虑以下情况适应于在全身抗结核化学治疗基础上实施经气道介入治疗:(1)肺结核初治失败,经复治抗

结核方案治疗疗程结束后,痰抗酸杆菌仍阳性,无论获得或未获得痰培养结核分枝杆菌阳性及药物敏感性试验(简称“药敏试验”)结果者;(2)结核分枝杆菌培养及药敏试验证实为单耐药或多耐药肺结核,特别是合并肺内空洞、不全肺不张,经全身抗结核化学治疗病灶吸收不理想或空洞闭合不明显者;(3)结核分枝杆菌培养及药敏试验证实为 MDR-TB 或 XDR-TB;(4)耐药肺结核合并气管支气管结核;(5)耐药气管支气管结核;(6)慢性纤维空洞性耐药肺结核、毁损肺,合并非特异性感染,无手术肺切除指征者;(7)非耐药结核病(初治肺结核肺内单个或多发空洞,经全身抗结核化学治疗,周围病灶有吸收但空洞无明显缩小者);(8)各种类型气管支气管结核。

经气道介入治疗禁忌证包括介入方式禁忌证及气道肺部等基础疾病方面禁忌证:(1)对利多卡因等麻醉药物及经气道所要给予的抗结核药物过敏者;(2)支气管镜检查禁忌证;(3)慢性纤维空洞型耐药肺结核、毁损肺,有手术肺切除指征者。

(二)经气道介入治疗耐药肺结核目前所用的药物

注射液或注射用剂型(如异烟肼注射液、利福平注射液、阿米卡星注射液、左氧氟沙星注射液、注射用链霉素、注射用利福平、注射用对氨基水杨酸钠等)。这些注射液或注射用剂型属于直接或间接真溶液型液体制剂,其分散相质点小于 1 nm,具有易于制备、药物分散度大、吸收迅速等优点;但由于流动性大,注药部位不易控制,加之支气管黏膜上皮纤毛-黏液毯的波浪运动、咳嗽原因等致使药液快速排出,难以在局部留存而使疗效难以确定。片剂或颗粒剂类型抗结核药物,如吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、盐酸乙胺丁醇、对氨基水杨酸等,只有被加入附加物制备成混悬液或溶液后方可使用,制备后的混悬液或溶液优缺点同上述注射液或注射用剂型,而制备过程有一定难度。

(三)治疗经验及注意事项

经气道介入治疗耐药肺结核,必须是在全身应用抗结核药物化学治疗的基础上才能实施,单纯经气道介入给药治疗可造成新的耐药菌株产生。在药物选择上,应与全身抗结核药物化学治疗方案所用药物相一致,应以痰结核分枝杆菌培养药敏试验结果为依据。如全身用药方案中不含有“阿米卡星、左氧氟沙星”等,则经气道介入给药也不能使用“阿米卡星、左氧氟沙星”等,否则可导致新的耐药菌株产生。若经气道介入治疗参照了全身用药方案无多余

药物可选或药物全部为耐药,可凭经验选择不敏感药物局部应用,因局部高浓度远远大于血液检测的最低抑菌浓度(MIC)值,但可能临床无效并造成药物浪费。经气道介入给药治疗耐药结核病所涉及到的给药剂量、给药时机、给药间隔等问题,目前多属经验性治疗与探讨,尚缺乏前瞻性、多中心、随机对照研究。一般每周进行 1 次,可选择单一药物、多药联合、赋形剂(溶解、混悬和混合)药物等,可采取空洞内、病灶所属支气管注入,也可选择气道局部病灶表面喷洒、病灶内注射等方式实施。赋形剂在不同程度上存在着一定缺陷。经气道介入给药治疗耐药结核病时一定要保持呼吸道通畅。一般建议在局麻下实施,选择可弯曲支气管镜而非硬质支气管镜。因支气管镜对呼吸道的刺激作用,将导致患者呼吸道产生过多分泌物,加之所给药物流动等因素易导致呼吸道不通畅甚至阻塞。若全麻下给药,应重视术后呼吸道管理,以免发生意外。硬质支气管镜插入气道,需在全身麻醉条件下方能实施。经气道介入给药治疗耐药结核病可能会导致结核病支气管播散,但很少发生。介入给药前局部应用利多卡因可防止发生剧烈咳嗽。直接经支气管镜活检钳工作通道给药的目标定位差,易污染、损坏支气管镜,应通过支气管镜专用注药导管或针将所给药物送至目的靶点。经气道介入给药治疗耐药结核病应符合医学伦理学及社会经济学标准的要求。

作者还就经气道介入治疗耐药肺结核术前准备、术后处理、操作要点作了简单介绍,并对临床疗效复习了大量文献,进行了系统回顾。

(四)与经放射介入、经非气道介入等技术的比较及应用前景

一方面,放射介入可依据对比剂在 X 线下显影的结果间接准确判断空洞或病灶所属引流支气管,给药前造影可明确引流支气管是否通畅,可了解空洞是否被充盈;但不能直视引流支气管有无充血、水肿等情况,操作繁琐,且 X 射线对人体有害。支气管镜介入可直视 CT 扫描确定的空洞或病灶所属引流支气管有无水肿、狭窄等改变,可直视下给药,具有给药部位准确、操作简便等优点,但不能于给药前明确引流支气管是否通畅。若胸部 CT 扫描及支气管重建仍无法准确判断耐药肺结核空洞或病灶所属引流支气管及其是否通畅,可在首次介入给药时采用放射介入予以证实,随后的介入给药采用支气管镜介入,有时临床上往往采取上述两种介入给药方式相结合的综合介入给药治疗术。近几年来,由于

支气管镜具有可直视等优势,临床上越来越多采用支气管镜介入;支气管镜介入虽然起步较晚,但发展势头良好,有逐渐取代放射介入的趋势,但离不开影像学(如胸部 CT 扫描、高分辨率 CT 扫描及气管支气管重建等)技术的帮助。另一方面,相对于其他经非气管介入治疗耐药肺结核的方法,经气道介入凸显优势。因气道为呼吸系统自然腔道,远端叶、段、亚段支气管连接肺组织,肺组织内部结核病变(空洞或病灶)所属引流支气管与气道相通。与经皮肺穿刺介入治疗等方式比较,经气道介入治疗有实施的良好解剖学基础,加之沿自然通道容易将药物、器械等直接送至目的靶点,而不损伤周围组织黏膜、黏膜下层、浅层及深层组织,避免了感染蔓延、组织损伤等并发症,其更加符合医学伦理学及卫生经济学要求,是今后临床介入治疗耐药肺结核的方向。当然,若影像学等证据提示空洞或病灶引流支气管不通畅,或为支气管镜介导下或 X 线引导下经支气管介入治疗有禁忌证时,经皮肺穿刺介入等治疗具有一定优势。相信,随着内镜、影像、药物制剂等相关技术的不断发展与完善,随着战斗在结核病防治工作战线上广大医务人员的不懈努力,经气道介入治疗耐药结核病的临床前景会更加广阔。

(五)缓释药物载体的研究

为建立适用于经纤维支气管镜肺部介入给药的缓释药物载体,旨在提高药物在肺部的滞留性,实现药物的缓慢、持续释放,以减少给药次数,提高患者顺应性和临床治愈率。张珺和阎雪莹^[84]以莫西沙星为模型药物,采用硫酸铵梯度法结合高压均质法制备莫西沙星脂质体,再以透明质酸为凝胶载体,制备得到适用于经支气管镜肺部介入治疗的莫西沙星脂质体凝胶复合制剂,并对含药脂质体及含药脂质体凝胶复合制剂的制备工艺、表征特性、体外释放行为、动物肺部应用的安全性及动物体内药物代谢动力学进行评价和考察。结果发现,确定莫西沙星脂质体最佳制备工艺为水化介质硫酸铵质量浓度 70 mg/ml、磷脂质量浓度 50 mg/ml、空白脂质体粒径 120 nm 左右、透析时间 5 h、药脂比(质量比) 2 : 3、孵育温度 40 °C、孵育时间 30 min;以最佳工艺制备得到的莫西沙星脂质体平均粒径为(143 ± 3.98) nm,多分散指数(polydispersity index, PDI)为 0.102,粒径分布属正态分布,平均包封率为(74.56 ± 3.21)%,平均载药量为(25.96 ± 1.11)%;体外室温放置稳定性良好,60 d 内包封率与粒径几乎无变化;透明质酸终浓度为 1.75% 时,制剂可以

顺利通过 6 F 左冠状动脉造影导管,既拥有良好的通针性,又能够提高制剂黏附性、延长药物在病灶的滞留时间。以优化处方工艺制备的莫西沙星脂质体及其脂质体凝胶复合制剂的体外释放行为基本一致,释放分为 3 个阶段:在释放初期约有 25% 的突释(基本上来自脂质体或脂质体凝胶中的未包封的游离莫西沙星),在第 24 小时释放出约 60% 的药量,之后释放基本达到平衡进入平台期;莫西沙星脂质体凝胶复合制剂肺内应用后可生物降解吸收,对试验动物的正常呼吸功能无影响,不刺激支气管黏膜,不会造成肺组织病理性改变,初步证实其具有良好的可行性和安全性。莫西沙星脂质体凝胶在血液中的药物浓度大致在局部注药 4 h 左右达峰,峰值为 $1.48 \mu\text{g/ml}$,在局部注药 24 h 后下降到 $0.2 \mu\text{g/ml}$,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 28.6 h。在注药局部肺组织中的药物浓度降低明显缓慢, $t_{1/2\beta}$ 为 32.3 h,同时在局部注药 144 h 后依然维持在最低抑菌浓度 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以上。由此得出结论:采用硫酸铵梯度法结合高压均质法制备的莫西沙星脂质体形态规整、粒径均一,包封率与载药量较高,具有良好的缓释特征,稳定性良好,并且明显改变了莫西沙星的药物代谢动力学行为,减缓其释放与消除。同时脂质体凝胶复合制剂生物安全性良好,采用经支气管镜肺部介入给药显著提高了药物在肺组织中的含量,延长了肺部滞留时间,从而提高了药效。

三、胸膜病变

结核性胸膜炎,尤其是结核性包裹性胸膜炎及结核性脓胸的治疗仍是临床医务工作者所面临的难题。Breen 和 Daneshvar^[85] 回顾性分析了支气管镜和胸腔镜等介入肺脏病学技术在胸膜疾病治疗中的作用。对于胸腔感染性胸膜腔疾病,胸腔镜是一种介于胸腔引流管和外科胸腔镜手术(VATS)之间温和的侵入性手段,其更适合于体弱且不适合全身麻醉的患者。因胸腔感染所致的胸膜腔积液浑浊、胸膜-肺粘连,给腔镜介入治疗带来了新的挑战。胸腔镜的确切作用和选择时机各学者有不同认识,Loddenkemper 推荐胸腔镜介入应早于并优于胸腔闭式引流管置入;其他学者则建议若经胸腔闭式引流未能控制胸膜腔严重感染或胸膜腔形成包裹需解除包裹时可实施胸腔镜介入;文献报道,胸腔镜也被外科学者推荐用于慢性脓胸,甚至正式的胸膜剥脱术;而美国胸内科医师学会及英国胸科协会指南指出,慢性脓胸、胸膜剥脱术介入治疗仅限于外科胸腔镜技术。一系列回顾性研究显示,胸腔镜介入治疗

成功率为 60%~90%,与其他干预措施相比较,早期应用腔镜介入治疗临床疗效较好,但遗憾的是缺乏随机对照研究,另缺乏使用或不使用胸腔内纤维蛋白溶解剂治疗效果等方面的前瞻性研究。使用胸腔镜介入治疗,可引起出血、长期带管及气胸等并发症,但临床上是可以接受的。胸腔镜微创手术是今后发展的方向。通过回顾性文献复习,最后得出以下结论:介入治疗胸部疾病技术在胸膜感染疾病诊断与治疗方面起着越来越重要作用,然而本领域中还有很多问题尚未解决,无论选择什么样的治疗方案,早期干预较晚期处理会取得较好疗效。韩丰立等^[86] 分别采取胸腔镜加胸腔闭式引流术(治疗组),以及闭式胸膜活检术加胸腔穿刺(对照组)进行诊断及治疗的结核性胸膜炎患者各 30 例,分析两组诊疗方案对结核性胸膜炎的诊治效果,以探讨胸腔镜在结核性胸膜炎诊治中的临床价值。结果发现,治疗组与对照组在诊断阳性率上虽有差异,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组住院日为 $(5.4 \pm 1.0) \text{ d}$,对照组住院日为 $(8.1 \pm 2.7) \text{ d}$,两组住院日比较, $P<0.01$ 。结论提示,采取胸腔镜诊治结核性胸膜炎较传统的诊治方法更为有效。

为探讨胸腔镜辅助治疗结核性包裹性胸腔积液的效果,刘福升等^[87] 在 2003 年 10 月至 2012 年 9 月,对 112 例早期结核性包裹性胸膜炎并胸腔积液患者行胸腔镜辅助治疗,将包裹分隔用胸腔镜活检钳及电凝钩分离,清除分隔内的干酪坏死组织、纤维板及胸腔积液,胸腔内放置中心静脉导管,术后用尿激酶溶解纤维素。术前、术后给予抗结核药物治疗。结果发现:111 例患者肺完全复张,1 例右下肺未完全膨胀,2 例术后发生其他细菌感染,经抗生素治疗痊愈;112 例随访 9~12 个月,平均 9.4 个月,无一例复发。结论:对内科反复穿刺及置管引流不畅的早期结核性包裹性胸腔积液,胸腔镜辅助手术治疗安全有效,无明显并发症。

冯剑雄等^[88] 为评估单孔局麻内科胸腔镜滑石粉喷洒结合负压引流术治疗顽固性胸腔积液的安全性及可行性,回顾性分析了 2010 年 6 月至 2014 年 3 月行单孔局麻内科胸腔镜滑石粉喷洒结合负压引流术治疗顽固性胸腔积液 25 例患者的临床资料,分析手术效果和安全性。结果显示,25 例患者成功完成手术,无围术期死亡,围术期并发症较少,胸腔积液明显减少,胸膜粘连恢复满意。结论提示,单孔局麻内科胸腔镜滑石粉喷洒结合负压引流术治疗顽固性胸腔积液具有创伤小、见效快、疗效满意等优点。

四、气道瘘及肺脏破裂

肺结核合并顽固性气胸、支气管残端瘘、支气管-胸膜瘘及食管-气管瘘是临床上需要解决的难题。杨震等^[89]综述文献指出,顽固性气胸(尤其是结核性气胸、液气胸及脓气胸)是临床治疗的棘手问题,因其可导致患者住院时间延长、并发症发生率和死亡率增加。外科手术因为术后复发率最低而被多个专业指南推荐作为难治性气胸的主要治疗手段,电视辅助胸腔镜由于创伤较小而被多个指南推荐作为首选的外科干预手段。然而,临床上部分患者因身体状况无法耐受手术,还有部分患者不愿接受手术。对于这些患者,指南不推荐行外科手术治疗,而仅建议行内科胸膜固定术。支气管镜介入治疗顽固性气胸因为较高的疗效和安全性,避免了麻醉和手术风险,已成为国内外学者多年来反复探索的重要方向。

不管采用哪种支气管镜介入技术治疗顽固性气胸,其应用的前提是成功定位存在漏气的支气管。目前,可用于漏气支气管定位的方法有经支气管镜球囊探查、Chartis 系统测定、经支气管镜呼出气 CO₂ 浓度测定、引流气体¹³³Xe 或 He 测定、支气管造影、支气管内白蛋白泡沫注射定位法等。其中球囊探查因其简便、有效是应用最多的方法。目前,有多种商用球囊导管可用于定位,探查时首先经支气管镜插入球囊导管,给气囊充气,按由近至远的顺序逐步封堵气胸一侧的支气管,观察 0.5~3 min 不等,如果负压引流瓶中无气体流出,则定位成功,可向远端推进继续探查下一级支气管,最终可定位到段支气管、亚段支气管,甚至亚段的分支。多叶段瘘口是球囊探查失败的主要原因,此外还有一些技术因素可能会影响到探查结果:(1)球囊内注入气体难以控制球囊大小,且部分支气管形态不规则,影响到球囊的贴壁性,导致球囊难以完全封堵支气管,负压引流瓶中持续存在气体流出;(2)肺破裂口较小,呼吸或咳嗽过程中仅有很少量的气体经破裂口漏出,球囊封堵后负压引流瓶中常没有气体流出,影响到漏气支气管的定位判断。针对第一个问题,可采用球囊材料弹性更好的导管,并往球囊中注入生理盐水等无菌液体,使充盈的液体球囊外形可随支气管形状的不同发生适应性变形,提高球囊的贴壁性,可更好地封堵漏气支气管,提高定位的准确性。针对第二个问题,有学者提出将球囊导管通过三通管与测压计和供气装置连接,首先往封堵支气管远端注入一定量的气体,使远端气管压力达到一定数值后,导管连接测压计观察压力变化,同时观察负压引

流瓶的气体引流情况。在不断补充气体的情况下,压力计指数不断下降,负压引流瓶中不断有气体流出,停止注入气体后,负压引流瓶内气体流出停止,则可确定漏气支气管,避免了肺破裂口较小导致的传统球囊探查失败。Chartis 系统(Pulmonx 公司,美国)用于漏气支气管的定位操作较为简便。Chartis 系统主要用于内镜肺减容术前评估患者肺叶侧方通气状况,由一根双腔球囊导管,以及 1 台带单向阀门、可实时动态测定气管压力和气流量并以波形呈现的主机组成。用于漏气支气管定位时,操作过程与球囊法相似,也是按由近至远的顺序逐步封堵气胸一侧的支气管,同时观察气管压力波形的变化。气管压力波形由吸气负压和引流瓶的负压组成。当压力波形持续波动,主要以气管负压为主时,则不是漏气支气管。当波形表现为逐渐下降、并最终持续稳定的负压时(压力值接近气管负压+引流瓶内负压的和值),则可确定漏气支气管。

目前,可经支气管镜使用“腈基丙烯酸脂胶、纤维蛋白胶、无水乙醇、聚乙二醇、自体血凝块、四环素、二甲胺四环素、多西环素”等封堵剂,以及“弹簧圈、支架、支气管栓、支气管单向活瓣”等封堵材料进行瘘口封堵。上述多种支气管镜介入治疗技术在顽固性气胸治疗方面表现出良好的疗效和安全性。无论采用何种技术,封堵漏气支气管应该是临时性的,以免导致持续的肺不张。因此,封堵剂应该可以被溶解吸收,而封堵装置应该可回收。采用生物胶或自体血进行封堵存在栓子被咯出的风险,可重复治疗提高封堵成功率;无水乙醇仅限于中央型支气管-胸膜瘘的治疗;支架常需要根据患者情况进行个体化定制,且并发症较多;封堵装置的价格普遍高于封堵剂。临床上应用时,要考虑到材料的可获得性、患者病情的个体差异、风险-获益比、效-费比、操作者对技术的熟练程度等情况,仔细选择具体的治疗技术。目前,支气管镜介入治疗顽固性气胸还存在以下问题:多数技术缺乏较大样本量的研究数据,也没有开展随机对照研究直接比较支气管镜介入治疗技术与外科手术或胸膜固定术在疗效和安全性方面的差异。这导致支气管镜介入治疗技术在顽固性气胸治疗的应用十分有限,主要用于无法行外科手术或不愿意行外科手术治疗的存在持续漏气的气胸患者。不过,支气管单向活瓣所展示的优异疗效和安全性,极有可能通过进一步研究成为该领域的一个突破口。

结核病的外科治疗

一、肺结核的外科治疗

肺结核治疗主要以内科保守为主,但当肺结核出现诊断困难、内科治疗疗效欠佳,以及结核病出现后遗症及并发症(如咯血、反复发作的气胸、曲菌球、支气管狭窄或扩张、支气管-胸膜瘘)等情况时,外科治疗具有不可替代的作用^[90]。肺结核外科治疗的焦点问题仍集中在手术适应证、最佳手术时机、术后抗结核治疗等方面,因缺乏大样本的随机前瞻性对照研究等高等级的循证医学证据,目前大部分见解仍来自于回顾性研究、个案报道及专家共识等基础上。

(一)耐药肺结核

关于耐药结核病的外科治疗,唐神结^[91]认为,随着耐药结核病尤其是耐多药结核病的增多,需要外科手术治疗的患者例数越来越多,外科手术在结核病尤其是 MDR-TB 治疗中的地位受到了较重视。目前,国内外专家较为一致的观点是:对于 MDR-TB,只要病灶或空洞局限在一侧肺或一个肺叶应尽早进行手术切除治疗,目的是保证获得最高的治愈率及最低的播散率。

1. 手术适应证:虽然耐药肺结核手术适应证目前并没有统一的标准,但是,外科医生仍认为病灶局限、痰菌阳性、存在结核空洞、毁损肺等仍是 MDR-TB 患者的绝对的手术适应证^[92-93]。Calligaro 等^[94]回顾了 1990 年至今的相关文献后认为:手术治疗耐药肺结核首先要满足 2 个基本条件,即病灶局限和足够的心肺功能储备,同时满足以下条件之一可考虑手术治疗:(1)经有效的正规抗结核治疗但患者痰菌仍然持续阳性(涂片或培养);(2)复发患者;(3)从药敏试验结果及影像学等方面分析结核病复发的可能性大;(4)对于 XDR-TB 因缺乏杀菌药物治疗,复发概率高,不管痰培养情况如何,就算临床治愈,亦应该考虑手术;(5)术后有有效的抗结核药物保护、促进支气管残端愈合。潜在的外科手术选择对象是有局限的病变、合适的肺功能储备、经过尽管合适的化疗后痰涂片持续阳性或(和)培养阳性,那些复发、或者根据耐药史和放射学检查结果被认为有高度复发可能的患者。

2. 手术时机选择:Calligaro 等^[94]认为,外科干预耐多药肺结核的理想的状态是能够一次性使痰菌阴转以减少术后并发症。在治疗过程中,延迟的外科手术和持续的、无效的化疗可能会促进病变的进

展,同时使耐药的可能性大增。不管怎样,术前化疗至少 3~6 个月是必须的。另外,关于合并 HIV 感染的耐药结核病外科治疗需谨慎,建议抗病毒治疗在免疫功能恢复后才考虑。国内赵攀等^[93]认为:(1)初诊患者,根据药敏试验选择对 MDR-PTB 敏感或相对敏感的药物,内科治疗 2~3 个月后再行病肺切除手术,同时结合药物化疗并加强随访。(2)内科治疗无效的患者,常常病程长,胸膜粘连严重且合并多种并发症,即使具备肺叶切除手术指征,手术方式也难统一。同时,内、外科医师对手术适应证的认识不同,患者的最佳手术时机选择尚需进一步研究证实。唐神结^[91]与张立群等^[95]也认为,一般情况下,在肺切除手术之前应给予 2 个月以上的抗结核药物治疗,以减少结核分枝杆菌对周围肺组织的感染机会,术后仍需进行 12~24 个月的抗结核药物治疗。

3. 术前准备与评估:肺结核患者有不同程度的肺功能损害,术前积极评估心肺功能显得尤为重要。肺功能检查项目繁多,临床上常规进行通气和换气功能测定之外,如怀疑有气道高反应性时可做支气管激发试验。目前,对于肺结核患者术前测定心肺功能储备的研究较少,多借鉴于对肺癌的研究标准^[94]。主要项目及标准:(1)通气功能常用指标有 FEV1 和最大通气量(MVV)及其占预计值的比率(FEV1%和 MVV%);普遍认为 FEV1% $>60\%$ 或 MVV% $>70\%$ 无手术禁忌,FEV1% $<30\%$ 或 MVV% $<30\%$ 为明显手术禁忌。(2)一氧化碳弥散量(DLCO) $<$ 预计值的 60%为全肺切除禁忌。(3)血气分析中二氧化碳分压(PaCO₂) >45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)时为肺叶切除手术禁忌。(4)6 min 步行试验 <300 m(中度心肺功能障碍指标的中位数)为全肺切除禁忌。(5)对于肺功能处在临界值的患者,可以考虑采用无创性方法测定分侧肺功能,计算术后残留肺功能指标来判断手术指征,如全肺放射性核素定量肺扫描技术。(6)正电子发射计算机断层摄影(PET)-CT(PET-CT)检查有助于判断病灶炎症状态,尤其是对侧病灶代谢活动状况。(7)心电图(EKG)、超声心动图及肺动脉漂浮导管(Swan-Ganz 导管)检测有助于评估及监测循环功能。

4. 手术方式的选择:治疗肺结核的外科技术催生了当代胸外科结核病治疗技术,经过多年的发展,肺结核外科术式主要以各类肺叶切除术(包括全肺切除术、袖式肺叶切除术、楔形肺叶切除术及肺段切

除术)、胸廓成形术、纤维板剥脱术及开窗引流术等为主。其原则是在切除病灶的前提下尽可能地保留余肺功能。因胸腔致密粘连、纵隔淋巴结肿大影响解剖,电视胸腔镜手术(VATS)仍然只局限于某些肺楔形切除及部分肺叶切除患者^[96]。痰菌阳性患者的支气管残端的处理依然以钉合或间断缝合为主,而两者之间的效果差异无统计学意义。Calligaro 等^[94]认为解剖性肺切除是根据病变的放射学分布,以及最大可能切除病变、最大可能保护肺功能为原则。对单侧病变,肺叶切除或者全肺切除占据主要地位;对双侧病变,序贯切除也有报道。手术切口选择一般是选用保留肌肉的后外侧切口,正中(劈开胸骨)切口入路也有研究,但是左侧肺切除暴露不好。VATS 疼痛轻微,术后肺部并发症少,住院时间短,但是只对于小的边缘切除和孤立的肺叶切除适宜,需要选择没有广泛病变的患者。结核病患者胸膜腔的消失、支气管旁感染淋巴结的存在、经常发生的广泛粘连,减少了胸腔镜的介入干预,也是 VATS 的禁忌证。

5. 并发症:有作者回顾性分析了近 10 年文献,大体上手术并发症发生率为 12%~30%,其差异与患者选择标准不同有关。主要并发症有术后出血、长时间漏气、切口感染、脓胸、支气管残端瘘等。虽然并发症发生率较高,但是死亡率一般低于 5%,大约在 0%~3.1%之间^[90,94]。

6. 治疗效果:Mordant 等^[97]认为,耐多药肺结核和广泛耐药肺结核能否从外科手术确切受益还不是很清楚,他对耐多药肺结核手术治疗的 177 篇文献进行综述,分析耐多药和广泛耐药肺结核患者的手术适应证、并发症发生率、死亡率及痰菌转阴率。结果发现,手术治疗成功率 47%~100%,并发症发生率为 0%~29%,死亡率为 0%~8%。Calligaro 等^[94]也认为,确实这里缺乏高质量的数据支持外科治疗对耐多药肺结核的确切价值,目前的推荐意见主要基于专家的选择,没有随机的、可对比的实验依据,可利用的数据是从案例报道和队列研究而来。国内赵攀等^[93]报告具有肺叶切除指征的 100 例 MDR-TB 患者,分为对照组(单纯化疗)和观察组(化疗加手术)各 50 例;在随访期末,对照组治愈率 36.0%(18/50),病情逆转率 16.0%(8/50),病死率 26.0%(13/50),新出现耐药率 6.0%(3/50);观察组治愈率 80.0%(40/50),病情逆转率 2.0%(1/50),病死率 4.0%(2/50),未出现新耐药患者。两组病情逆转率差异有统计学意义($P<0.05$),治

愈率、病死率差异有显著统计学意义($P<0.01$)。观察组病程 2 年内患者的治愈率 96.3%、并发症发生率 3.7%,病程 2 年以上患者的治愈率 47.8%、并发症发生率 43.5%,组间差异均有显著统计学意义($P<0.01$),病死率差异无统计学意义($P>0.05$)。术后并发症主要有支气管-胸膜瘘、术后出血、脓胸及肺不张等;常规处理后 11 例病情稳定,2 例死于大咯血窒息及多器官功能衰竭。文章最后得出的结论是,手术联合化疗治疗耐多药肺结核优于单纯内科治疗。早期手术治疗效果优于晚期手术,手术并发症可接受。唐神结^[91]认为,耐药结核病尤其是 MDR-TB、XDR-TB 单靠某一种治疗方法难以获得满意的临床效果,应采取以化学治疗为主的综合性治疗措施,才能取得最佳的疗效。

(二) 慢性排菌肺结核

对于这类患者,很多时候有不同程度的耐药情况,选择合适的患者、严格把握手术适应证是关键。Dewan 和 Moodley^[90]认为,选择手术患者的条件主要包括:(1)病灶局限;(2)术前给予充分的抗结核治疗;(3)有药物治疗失败病史(包括耐药);(4)慢性持续排菌;(5)有危及生命的并发症。以上是广义范围的适应证,其中“(1)和(2)”是必要条件。针对实际情况,他们认为下列情况应该积极考虑手术治疗:①经过 4~6 个月正规抗结核治疗,痰菌(痰涂片或培养)仍为阳性;②2 次及 2 次以上复发;③治疗过程中再发加重;④药敏试验提示耐药;⑤内科有经验专家判断有较大可能复发,如厚壁空洞等;⑥患者治疗依从性好。

(三) 肺结核并发大咯血

大咯血是肺结核(包括结核后遗症如支气管扩张等)急症之一。危及生命的大咯血可导致迅速窒息、循环衰竭而死亡,占有咯血患者的 1%~1.5%,其死亡率高达 50%~100%^[98-99]。咯血的内科治疗主要有局部灌注(生理盐水+肾上腺素+凝血酶原+纤维蛋白原)、电凝、患侧支气管堵塞(福格蒂导管充气加压止血、双腔管置入等),以及支气管动脉栓塞术(BAE)。有下列情况下可考虑外科干预:(1)有足够的肺功能储备;(2)出血部位明确;(3)保守治疗效果不佳,每日咯血量 >600 ml,尤其 BAE 术后复发者。手术治疗大咯血是重要的治疗手段之一,上海市肺科医院胸外科对一组 89 例患者做了回顾性分析,结果死亡率为 2.2%,好转率达 97.8%,手术治疗大咯血取得了满意的效果^[100]。

土耳其 Halezeroğlu 和 Okur^[98] 回顾分析了

1995—2013 年相关文献后提出:(1)大咯血的治疗应该由多学科团队协助处理。(2)提高了 BAE 的干预地位,因为急诊手术由于粘连、难于快速控制出血,以及正常肺组织出现不同程度的血液误吸使得难于确定手术切除的确切范围等原因,导致手术风险大、并发症多;建议对患者做积极的病情评估及对症治疗(内科治疗)后,优先考虑 BAE;同时 BAE 可以为手术赢得更充分的术前准备时间。(3)择期手术比急诊手术更安全。

二、脊柱结核的外科治疗

(一)手术方式的选择

随着脊柱外科基础研究及其治疗方法的不断进步,脊柱结核的手术方法和术式日臻成熟。病灶清除、椎管减压、畸形矫正、植骨融合、器械内固定已成为手术治疗脊柱结核的常规手术。每例脊柱结核患者的完整手术计划应全部或部分包含这 5 种手术方法。该系列手术方法不仅凸显了治愈病灶这一脊柱结核治疗的根本目的,同时也体现了脊柱稳定性重建与脊髓功能恢复的重要目的。由于这 5 种方法均可分别经前路或后路进行,故将其与脊柱结核的手术入路相结合,逐步形成了目前临床通用的前路手术方式、后路手术方式、后前路联合手术方式等 3 种术式^[101]。

1. 一期后路手术方式:Li 等^[102]前瞻性研究了行一期后路手术治疗胸腰椎脊柱结核双侧椎旁或双侧腰大肌脓肿的适应证及临床治疗效果。患者术前抗结核药物治疗 1~2 周,术后继续行三联或四联标准抗结核药物治疗,结果仅有 1 例局部复发,无切口并发症,无内固定失败。作者认为,一期后路手术创伤较少,是合适的胸腰椎结核椎旁双边或双侧腰大肌脓肿的替代治疗方法。唐恺等^[103]对行一期后路病灶清除植骨内固定治疗的上胸椎结核患者手术效果及预后进行了分析,患者手术时间 165~300 min,平均(224.11±41.35) min。术中失血量 300~1500 ml,平均(752.94±435.70) ml。术后并发症:切口积液 4 例,褥疮 1 例。Cobb 角术前(23.96±6.67)°,术后(19.21±5.97)°。随访 12~30 个月,平均 14 个月,截至末次随访胸椎结核均获得治愈,植骨融合率达 100.00%。结核无复发。10 例截瘫患者末次随访时按照美国脊柱损伤协会(ASIA)分级标准均达 D 级以上。作者认为,上胸椎结核患者采用一期后路病灶清除植骨内固定术可以取得满意疗效。有作者对复杂性胸、腰椎结核行后路病灶清除、椎间植骨融合内固定治疗的手术适应证、技术要

点及临床疗效进行了评价。患者均采用后路经椎间孔及椎旁病灶清除,联合椎间植骨融合内固定治疗,术后给予标准抗结核化疗。结果大部分患者效果满意,认为后路病灶清除、椎间植骨融合内固定对于复杂性胸、腰椎结核是一种安全、有效的术式,且手术创伤相对较小;但病灶清除技术难度较高,学习曲线较长,并存在损伤前方大血管的潜在风险^[104]。范俊等^[105]分析 32 例 2 个及 2 个以上椎体骨质破坏的患者资料,经病椎置入短椎弓根螺钉后路内固定融合术治疗多椎体结核的可行性。观察其术前及术后的神经功能恢复情况及术后并发症,结果 32 例患者术后及随访复查 Cobb 角明显变小,获得明显改善;作者认为,经病椎置入短椎弓根螺钉固定不仅能够对治疗多椎体脊椎结核取得满意的效果,而且能减少患者术后 Cobb 角丢失,提高舒适度,值得推广。

2. 后前路联合手术方式:王传庆等^[106]对胸腰椎结核患者接受一期后路经 Wiltse 间隙椎弓根螺钉内固定联合前路病灶清除椎管减压植骨融合手术的疗效进行了评价。共有 128 例患者,总手术平均持续时间(270±110) min,其中后路(70±25) min;出血(360±210) ml,其中后路(100±65) ml。术后 1~3 d 内体温较高、疼痛较重,白细胞、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)明显增高。后凸畸形平均即时矫正 18.6°,末次随访平均丢失 1.9°,内固定取出后平均丢失 1.1°。植骨融合优良率(I 级+II 级)为 89.8%(115/128),神经功能改善率为 95.3%(102/107),总治愈率为 97.7%(125/128)。作者认为一期后路经 Wiltse 间隙内固定联合前路病灶清除植骨融合术临床疗效肯定、术后恢复快,是治疗胸腰椎结核的有效方法。有作者评估了手术治疗非连续脊柱结核(NSTB)的临床疗效,患者进行了后路经椎间孔病灶清除,椎体融合,一期和二期后路和前路病灶清除与融合手术治疗。手术治疗前后患者后凸角显著改善,均有硬性骨融合,均无神经损伤,术前与末次随访之间的 Oswestry 功能障碍指数评分差异有统计学意义。随访结果显示,NSTB 进行后路和前后路手术治疗方法都是可行的;后路椎间孔清创术、植骨融合和后路的微创技术,对治疗特定的结核病灶是可行和有效的^[107]。

3. 前路手术方式:Li 等^[108]评价了相邻多节段脊柱结核(AMSST)采用 4 种不同治疗程序的临床结果。由于缺乏多段前柱的支撑,AMSST 具有后凸畸形和截瘫的高风险,既往报道较少。患者分别采用一期前路手术、一期前后路联合、一期后路手术

及 CT 引导下引流和局部化疗联合二期后路手术, 结果患者畸形和神经功能缺损均显著改善; 作者认为, 4 种方法均可以安全、有效地实现神经减压, 植骨融合和后凸畸形矫正。具体应根据患者的一般状况、局灶特性、并发症的类型, 以及外科医生的经验来选择个性化的程序。

4. 其他手术方式: 赵明伟等^[109] 比较了棘突旁小切口经多裂肌间隙入路与后正中入路在腰椎结核后路手术中的差异。选取 90 例腰椎结核患者, 进行随机分组, 治疗组为小切口多裂肌间隙入路; 对照组采用后正中入路。内固定取出术后 6 个月随访, 行腰椎 MRI 检查。结果显示, 治疗组与对照组在手术时间 $[(93 \pm 12.40) \text{ min}$ 和 $(150 \pm 16.90) \text{ min}$, $t = 18.381$, $P < 0.01$]、出血量 $[(121 \pm 39.62) \text{ ml}$ 和 $(340 \pm 47.83) \text{ ml}$, $t = 23.897$, $P < 0.01$]、切口引流量 $[(56 \pm 14.2) \text{ ml}$ 和 $131 \pm 11.5) \text{ ml}$, $t = 27.533$, $P < 0.01$]及引流管拔除时间 $[(39 \pm 8.5) \text{ h}$ 和 $(51 \pm 11.1) \text{ h}$, $t = 5.758$, $P < 0.01$]差异均有统计学意义。术后视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分, 治疗组与对照组在 1 周 $[(3.28 \pm 1.02) \text{ 分}$ 和 $(4.49 \pm 1.13) \text{ 分}$, $t = 5.972$, $P < 0.01$]、1 个月 $[(2.16 \pm 0.81) \text{ 分}$ 和 $(54 \pm 0.88) \text{ 分}$, $t = 7.740$, $P < 0.01$]、3 个月 $[(1.03 \pm 0.75) \text{ 分}$ 和 $(2.42 \pm 0.64) \text{ 分}$, $t = 9.457$, $P < 0.01$]差异均存在统计学意义。内固定取出术后 6 个月进行 MRI 检查, 治疗组与对照组手术区域多裂肌间隙出现纤维化及高密度区的例数分别为 7 例和 28 例, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 20.618$, $P < 0.01$)。作者认为, 在腰椎结核手术中棘突旁小切口、多裂肌间隙入路足够进行椎弓根螺钉置入, 入路创伤小, 愈合满意, 患者疼痛较轻, 优于后正中入路, 值得临床推广。林斌等^[110] 比较了经肩胛下胸腔入路与后外侧入路病灶清除植骨融合内固定术治疗上胸椎结核的疗效。回顾性分析 2002 年 1 月至 2014 年 2 月行病灶清除植骨融合内固定术治疗的 43 例上胸椎结核患者, 其中采用肩胛下胸腔入路 21 例、后外侧入路 22 例; 比较两组患者的性别、年龄、病变节段、手术时间、出血量、住院时间、治愈率、术后并发症发生率、Cobb 角的矫正及神经功能恢复情况。结果显示, 两组患者性别、年龄、病变节段、术前 ESR、脊髓功能 Frankel 分级、Cobb 角的差异均无统计学意义。肩胛下胸腔组手术时间为 $(196 \pm 10) \text{ min}$, 后外侧组为 $(142 \pm 13) \text{ min}$, 差异有统计学意义。两组出血量、住院时间及治愈率的差异无统计学意义。肩胛下胸腔组与后外侧组分别随

访 $(28.0 \pm 14.7) \text{ 个月}$ 和 $(27.3 \pm 15.5) \text{ 个月}$ 。肩胛下胸腔组 Cobb 角由术前 $(36.5 \pm 4.8)^\circ$ 矫正至 $(24.8 \pm 5.6)^\circ$, 矫正率 30.9%; 后外侧组 Cobb 角由术前 $(34.5 \pm 5.2)^\circ$ 矫正至 $(10.2 \pm 2.6)^\circ$, 矫正率 68.5%; 后外侧组矫正率优于肩胛下胸腔组, 差异有统计学意义。两组术后脊髓功能 Frankel 分级较术前明显改善, 但组间差异无统计学意义。作者认为, 经肩胛下胸腔入路与后外侧入路手术治疗上胸椎脊柱结核均能取得良好的临床疗效。后外侧入路在手术创伤、手术时间及后凸畸形矫正能力方面优于肩胛下胸腔入路。

王自立和施建党^[101] 的研究认为, 绝大多数脊柱结核的病灶位于脊柱的前、中柱, 因而, 从前路进行病灶清除、椎管减压、植骨融合; 从后路进行畸形矫正、器械内固定是脊柱结核手术程序中最符合逻辑、疗效最佳的选择。以此观点出发, 后前路手术是脊柱结核手术的必然选择, 但是由于需要 2 个切口、2 次手术, 创伤较大, 故尚有单纯前路、单纯后路的手术方式供临床选择。对于胸、腰椎脊柱结核在选择手术方式时, 必须根据患者的不同情况、病灶的不同表现, 以及术者对手术方式的熟悉程度进行全面考虑。在考虑的诸多因素和理由中, 首先应该考虑的是手术疗效, 而在手术疗效中最应注重的是病灶清除的效果。因为, 一旦由于手术方式原因导致病灶不能治愈, 那无疑导致整个手术的失败。应高度重视的是, 现行脊柱结核的手术, 无论是前路手术、后路手术, 还是后、前路联合手术, 各自均存在一定的不足。我们不能要求用一种手术方式解决所有不同类型的脊柱结核; 另外, 我们也不能因为一组患者选择了某种手术方式获得了好的结果, 就肯定该手术方式优于其他手术方式。因为医学上的任何比较均需要通过大样本、多中心、前瞻性的系统对比研究来客观判定^[101]。

(二) 神经电生理监测技术在脊柱结核手术中的价值

陈艺等^[111] 探讨了体感诱发电位 (SEP)、经头颅电刺激运动诱发电位 (TES-MEP) 与自发肌电图 (EMG) 监测技术在胸、腰、骶椎结核患者行结核病灶清除及植骨内固定术中联合应用的价值。作者对 27 例胸腰椎 (T2~L2) 结核患者行结核病灶清除, 以及植骨内固定术中采用体感诱发电位 (SEP) 联合经头颅电刺激运动诱发电位 (TES-MEP) 监护, 11 例腰椎或腰骶椎结核患者 (L3~S1) 行术中 SEP 联合 TES-MEP 和自发肌电图 (EMG) 监护。通过观

察 SEP 及 TES-MEP 波幅及潜伏期变化来判断患者感觉和运动通路状况;通过自发 EMG 反应来精确定位受激惹的神经根。作者认为,胸、腰、骶椎结核患者术中联合运用 SEP 和 TES-MEP 监测,排除各种干扰因素后,能准确地反映术中脊髓功能状况,提高监护效果;术中自发 EMG 监测可准确及时地反映神经根功能,避免腰骶部结核患者术中神经根损伤。

(三)手术时机的选择

董健和李娟^[112]的研究认为,在使用合适抗结核药物的前提下,术前短期化疗安全、有效,1~2 周的有效抗结核药物治疗即可明显降低结核分枝杆菌的全身播散风险。对于具有手术指征的患者,使用抗结核药物治疗 1~2 周,如症状、体征及实验室指标有好转后即进行手术,也未发现结核分枝杆菌播散。手术使用含有抗结核药物的药物载体型人工骨作为药物缓释系统,能大大提高患者病灶局部的药物浓度而不明显增加全身血药浓度,取得良好效果。同时认为,结核病患者机体免疫状态的异常,使得其 ESR 有时不能完全反应结核病的活动性和病情的严重程度,ESR 下降期或稳定期说明结核分枝杆菌得到控制,病变没有大的严重发展,此时可以进行手术治疗。脊柱结核患者出现脊髓神经损害应及早进行积极手术干预。对于老年脊柱结核患者,在具有手术指征及一般情况达标的情况下,应积极创造条件进行手术,长久无效的内科保守治疗并不利于患者。张会军等^[113]回顾性分析了短节段脊柱结核合并结核性脓胸患者手术治疗的临床疗效。术前抗结核治疗至少 2~4 周以上,行经胸同侧胸膜纤维板剥脱、脓胸病灶清除术,然后再行脊柱结核病灶清除、植骨融合及内固定手术。结果显示,74 例患者病灶均临床治愈,未复发。作者认为,对于短节段脊柱结核合并结核性脓胸的患者,抗结核治疗至少 2~4 周,然后尽早进行手术治疗,如此大部分患者可以临床治愈。

(四)脊柱结核的手术并发症

范俊等^[114]分析了 198 例胸椎结核手术患者术后常见并发症发生的原因及处理办法。95 例患者出现术后并发症,依次为胸腔积液、胸膜粘连、术后伤口不愈合、脓肿及窦道再次形成、胸背部活动受限,等等。作者认为,手术前明确诊断,充分、规律、全程、适量、联合有效的抗结核治疗;术中充分清除结核脓肿及病灶,适当植骨及安装内固定系统;术后依据结核分枝杆菌的药敏试验结果进行抗结核药物

治疗,并且绝对卧床制动及定期复查,可减少胸椎结核手术的并发症。

耐药结核病的治疗

WHO 2014 年全球结核病报告显示,2013 年全球结核病发病患者近 900 万例,死亡 150 万例,MDR-TB 患者达 51 万例^[115]。鉴于结核病和耐药结核病这一严峻的形势,WHO 于 2014 年推出了《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》^[116],其目的旨在给致力于耐药结核病的预防、患者关怀、诊断和治疗的全球结核病规划管理者、临床医生、护士、公共卫生决策者,以及给予技术支持的合作伙伴们提供指导和帮助,并作为工具书参阅和使用。唐神结等^[117]编撰出版了我国首部耐药结核病的专著《耐药结核病学》。该书分为基础篇、临床篇和控制篇,共计 26 章,50 余万字,全面系统地论述了耐药结核病的历史、流行现状及发展趋势、发生机制、产生原因、传播与危害,重点介绍了耐药结核病的定义与分类、诊断与治疗,以及其难点与困惑。本书花了较大篇幅及插图对临床典型患者进行了深入的介绍。同时,本书也介绍了耐药结核病的管理、预防与感染控制、监测、考核评价、健康教育等预防对策内容。在编写体例上,本书以耐药结核病的基本知识、基本理论和基本技术为依托,在体现科学性、先进性、系统性的基础上,强调可操作性,突出临床实用性,力求做到图、表、文并茂,理论结合实际,并努力反映作者们各自的特长和工作积累,充分体现中国成就和中国特色。纵观 2014 年,国内外耐药结核病的研究进展颇多,现介绍如下。

一、化疗方案

耐多药结核病的个体化治疗依赖于准确的药敏试验,由于吡嗪酰胺、乙胺丁醇和二线抗结核药物药敏试验的方法目前仍然存在一些问题,所以这几个药物的药敏试验结果并不是十分可信。Bastos 等^[118]研究了吡嗪酰胺、乙胺丁醇和二线抗结核药物药敏试验结果与 MDR、XDR 结核病治疗转归的关系。共纳入 31 个队列研究,对 8955 例患者进行 Meta 分析,发现各医疗中心虽然做药敏试验的方法和制定的抗结核化疗方案均不同,但方案中如使用了体外药敏试验提示敏感的药物则治疗成功率上升,明显高于方案中使用体外药敏试验提示耐药的药物。选择使用敏感的乙胺丁醇、吡嗪酰胺、第四组抗结核药物的治疗方案,其治疗成功率可提高 1.7~2.3 倍,同样使用敏感的二线注射剂、氟喹诺酮的治疗方

案,其治疗成功率可提高 2.4~4.6 倍。因此,乙胺丁醇、吡嗪酰胺和二线抗结核药物的药敏试验尽管准确度不能达到 100%,但仍然有助于医生选择药物,指导 MDR 与 XDR 结核病的治疗。

由于 MDR-TB 的广泛传播,传统药物重新发挥了新的作用。Hwang 等^[119]对氯法齐明的临床使用进行了 Meta 分析。入选文章的标准为含氯法齐明化疗方案治疗 MDR 与 XDR 结核病的观察性研究。共检索到 5 篇符合标准的报道,861 例患者中接受氯法齐明治疗者 602 例,因不良反应需要停止氯法齐明使用的合并比率为 0.1% (95% CI: 0.0%~0.6%),发生不良反应的频率中位数为 5.1%。作者得出结论,含氯法齐明的治疗方案对于选择有限的耐药结核病药物确实有效;但是只有一家具有国际质量保证的商家,仅生产一定数量的氯法齐明,而且优先供给麻风病患者使用,这个药品的供应无法满足全球需要。总之,氯法齐明的临床资料还比较有限,它的不良反应与一线药物相当,一般均可有效处理,但低市场供应度及价格昂贵成为其用于治疗 MDR-TB 的两大障碍。Tang 等^[120]评价了采用氯法齐明治疗 MDR-TB 的临床效果和安全性。105 例 MDR-TB 患者随机分为氯法齐明组(53 例)和对照组(52 例)。两组患者根据用药史和药敏试验的结果采用 21 个月个体化 MDR-TB 化疗方案。此外,氯法齐明组加用氯法齐明 100 mg/d。结果显示,氯法齐明组痰结核分枝杆菌培养阴转时间早于对照组($P=0.042$),空洞闭合时间氯法齐明组早于对照组($P=0.047$)。氯法齐明组治疗成功率(73.6%)高于对照组(53.8%, $P=0.035$)。氯法齐明组皮肤变色和鱼鳞样改变的发生率分别为 94.3% 和 47.2%。作者认为,氯法齐明用于治疗 MDR-TB 可以促进空洞闭合,加速痰菌阴转,提高治疗成功率。Padayatchi 等^[121]回顾性分析了南非夸祖鲁-纳塔尔省 2009 年 8 月至 2011 年 7 月 85 例 XDR-TB 患者的治疗情况,其中 86% 合并 HIV 感染并有 90% 接受抗逆转录病毒治疗。主要终点指标是治疗 6 个月的痰培养阴转率。50 例患者采用含氯法齐明的方案治疗,35 例患者采用不含氯法齐明的方案治疗;含氯法齐明组的痰菌阴转率(40.0%)高于不含氯法齐明组(28.6%)。经多参数分析,含氯法齐明组 6 个月痰菌阴转率高于对照组 2 倍[风险比为 2.54; 95% CI: 0.99~6.52; $P=0.05$],氯法齐明引起的不良反应轻微。因此,氯法齐明用于治疗 XDR 肺结核合并 HIV 感染,能够促

进痰菌阴转,而且不良反应小,作者建议可以经验性选取氯法齐明治疗上述人群。

利奈唑胺可有效治疗 MDR-TB 和 XDR-TB。Tang 等^[122]在中国进行了一项前瞻性、多中心、随机对照研究,用利奈唑胺治疗广泛耐药结核患者的研究,以进一步评估其疗效、安全性和耐受性。65 例痰培养阳性的 XDR 肺结核患者随机分配到含利奈唑胺治疗组和对照组。两组患者采用了 2 年的个体化基础化疗方案。在利奈唑胺治疗组给予利奈唑胺每天 1200 mg 的起始剂量,为期 4~6 周,以后采用每天 300~600 mg 的剂量。利奈唑胺治疗组 24 个月痰培养阴转率为 78.8%,显著高于对照组(37.6%, $P<0.001$)。利奈唑胺治疗组治疗成功率为 69.7%,显著升高于对照组(34.4%, $P=0.004$)。利奈唑胺组有 27 例(81.8%)患者出现临床不良反应,其中 25(93%)例为可能或有可能与利奈唑胺有关。减少利奈唑胺的剂量或中止利奈唑胺使用后患者大多数不良反应消失。XDR-TB 患者使用含利奈唑胺的化疗方案可促进空洞闭合,增加痰菌阴转率,提高治疗成功率。Zhang 等^[123]回顾性分析含利奈唑胺方案治疗广泛耐药结核病的疗效,选取 2012 年 3 月至 2013 年 2 月 43 例由药敏试验证实的 XDR-TB 患者,其中 15 例(34.9%)用含利奈唑胺的个体化方案治疗。43 例中有 15 例(34.9%)患者治疗成功,9 例(60.0%)为含利奈唑胺组,6 例(21.4%)来自不含利奈唑胺的对照组。经统计学分析发现,含利奈唑胺组的治疗成功率明显高于对照组($P=0.011$)。作者进一步研究了临床疗效与体外利奈唑胺药敏试验的关系,检测利奈唑胺组患者痰结核分枝杆菌菌株利奈唑胺的 MIC,有 4 株(26.7%)对利奈唑胺耐药,这 4 例患者的治疗转归均不佳,而大多数对利奈唑胺敏感的患者(81.8%, 9/11),都获得了满意的治疗效果,且差异有统计学意义($P=0.011$)。

与成人相比,治疗儿童耐药结核病的选择更加有限,从多方的系统综述及随机临床试验证据来看,含利奈唑胺的方案治疗成人复杂耐药结核病有效,且不良反应少见;但用于儿童耐药结核病究竟怎样? Garcia-Prats 等^[124]针对这一问题进行了结构性综述,共 8 篇报道涉及 18 例经痰培养证实的儿童耐药结核病患者,15 例治疗成功,9 例出现不良反应。5 例患儿利奈唑胺减量,2 例终止使用利奈唑胺。对于儿童 MDR-TB 与 XDR-TB 患者,利奈唑胺的使用能提高治疗成功率,且安全性良好。作者推荐将

利奈唑胺用于儿童耐药结核病的治疗,以获取更多的经验。

贝达喹啉是一种用于治疗 MDR-TB 的新药, Guglielmetti 等^[125] 回顾性评估了 MDR-TB 患者使用含贝达喹啉方案治疗 6 个月的效果。共入选 35 例 MDR-TB 患者,其中 19 例(54%)为 XDR-TB, 14 例(40%)对氟喹诺酮类或二线注射药物耐药。贝达喹啉与其他 2~5 种药物共同组成化疗方案,治疗 6 个月后,29 例治疗前痰培养阳性的患者中 28 例培养阴转,阴转中位时间为 85 d(8~235 d)。与痰培养阴转相关的独立因素有治疗方案中包含一种氟喹诺酮类药物($P=0.01$),无空洞($P<0.001$),不合并丙型肝炎($P=0.001$)。7 例(20%)患者出现 QT 间期延长(≥ 60 ms),2 例(6%)停用贝达喹啉。另 2 例发生严重的转氨酶升高。1 例(3%)死亡,但死亡原因与结核病和药物无关。作者认为,用含贝达喹啉的化疗方案治疗复杂的 MDR 或 XDR 结核病,能提高患者痰菌阴转率,且治疗 6 个月内的安全性较高。

治疗方案进展方面, Kwon 等^[126] 认为在对 MDR-TB 患者治疗的早期阶段,莫西沙星和左氧氟沙星具有相同的疗效。高代氟喹诺酮类药物联合一线、二线抗结核药物或许能够缩短耐药结核病治疗的疗程。但随着耐药结核分枝杆菌的不断变异,氟喹诺酮类药物在耐药结核病中的应用受到了较大的挑战。Jo 等^[127] 报告了对氧氟沙星耐药的 MDR-TB 患者使用高一代氟喹诺酮类药物治疗的疗效分析。223 例确诊的 MDR-TB 患者,70 例(31.4%)对氧氟沙星耐药,平均年龄 40.6 岁,26 例(37.1%)为 XDR-TB 患者。70 例中 22 例(31.4%)对莫西沙星敏感,另外 48 例(68.6%)对莫西沙星耐药。两组基线情况包括年龄、性别、影像学征象严重程度等均具有可比性,各有 90.9% (20/22)和 70.8% (34/48)的患者接受含高一代氟喹诺酮类药物的方案治疗($P=0.074$),其中 74.1% 是莫西沙星(40/54)。莫西沙星敏感组的治疗成功率为 72.7% (16/22),莫西沙星耐药组的治疗成功率为 41.7% (20/48) ($P=0.021$)。莫西沙星耐药组的失败率(41.7%)明显高于莫西沙星敏感组(9.1%) ($P=0.006$)。提示对氧氟沙星耐药的 MDR-TB 患者如果对莫西沙星敏感则治疗效果佳。因此,如果仅对低代氟喹诺酮类药物耐药而对高代氟喹诺酮类药物敏感的话,建议使用高代氟喹诺酮类药物治疗,而同时有高一代氟喹诺酮类耐药或者其 MIC 值较高时,建议不再使用高代氟喹诺酮类药物^[4]。

与敏感结核病相比,WHO 有关对 MDR-TB 治疗指南的主要依据是专家共识或建议,而循证医学方面的支持十分欠缺。Nunn 等^[128] 介绍了一个目前正在全球多中心进行的针对耐利福平肺结核 9 个月疗程的随机对照临床试验。这个耐药结核病化疗新方案曾在孟加拉国进行初期临床验证,取得了较满意的疗效。临床试验的入选标准主要是耐利福平肺结核(无论异烟肼是否耐药)且对氟喹诺酮类药物和(或)二线注射类药物无耐药依据。该方案强化期为 4 个月,药物组成是氯法齐明、大剂量莫西沙星(患者体质量 <33 kg,400 mg/d;33~50 kg,600 mg/d; >50 kg,800 mg/d)、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、异烟肼、丙硫异烟胺、卡那霉素;继续期 5 个月,药物组成是氯法齐明、莫西沙星、乙胺丁醇、吡嗪酰胺。如果强化期结束后痰菌未阴转,最多可延长至 6 个月。对照组是临床试验单位当地现行使用的 WHO 推荐的标准化方案。试验的终点事件有 2 个:对比评价 9 个月方案与 WHO 标准化方案在治疗有效性方面的差异;比较两组 3 级及以上不良事件的发生率。试验选例预计将于 2015 年初结束,结果如何我们拭目以待。

二、手术治疗

耐药结核病手术治疗的合理性在于能够切除排菌空洞及其周围的坏死组织,大大减少肺内耐药结核分枝杆菌数量,增加肺内无菌环境,保证术后化疗有效并提高治疗成功率。此外,耐药结核病的并发症如大咯血、曲霉菌感染、支气管扩张、气胸、支气管-胸膜瘘、气管支气管狭窄、脓胸等也是手术适应证。根据 Mordant 等^[97] 的综述,探讨了 MDR 与 XDR 结核病患者的手术适应证、合并症、死亡率和细菌学阴转情况。虽然检索的 177 篇关于手术治疗 MDR 与 XDR 结核病的文章,手术治疗成功率较高,并发症及死亡率较少,比如并发症的发生率为 0%~29%,死亡率为 0%~8%,但作者认为上述所有研究都存在选例的偏向性。国际公认的指南指出,在手术切除后,必须进行多学科评估,制定个体化、长期的抗结核化疗方案,术前对每例患者必须给予仔细分析和讨论。手术时机有待进一步研究。

三、治疗转归

儿童 MDR-TB 患者的处理非常棘手,诊断困难、治疗复杂、死亡率高。不仅如此,在南非,儿童还同时受到结核分枝杆菌与 HIV 双重感染的巨大威胁。Hicks 等^[129] 对南非夸祖鲁-纳塔尔省一所结核病定点医院的儿童结核病患者进行了回顾性队列分

析。2009 年 1 月至 2010 年 6 月,有 84 例儿童诊断为 MDR-TB,中位年龄 8 岁;包括耐多药 78 例,广泛耐药 6 例。77% HIV 阳性,79% 获得了良好的治疗效果,11% 死亡;营养不良是导致治疗失败的危险因素,也是未来儿童结核病治疗的重点所在。

异烟肼单耐药肺结核患者的治疗转归如何? Chierakul 等^[130]进行了回顾性研究。收集经痰培养证实的耐药肺结核患者的临床资料,包括人口学、临床表现、影像学表现,分为异烟肼单耐药组和其他类型耐药组进行对比研究,同时记录异烟肼单耐药组患者的治疗方案。共观察 489 例患者,28 例(5.7%)为异烟肼单耐药,平均年龄(53±18)岁,8%为复治患者;肺部空洞发现率与其他耐药类型组(26.7%)比较,异烟肼单耐药组(8.3%)少见($P=0.006$),临床表现及人口学特征两组差异无统计学意义。所有异烟肼单耐药患者均治愈,用氟喹诺酮类及不用氟喹诺酮类药物的患者在治愈率及复发率方面差异无统计学意义。作者认为,异烟肼单耐药患者的临床特征与其他耐药类型相似,但空洞较少见,根据药敏试验报告迅速调整治疗方案能够取得不错的疗效。吡嗪酰胺是另一个治疗活动性结核病的一线药物,也是目前研发新方案的基本组成之一。刘伟等^[131]认为,可按照对吡嗪酰胺的敏感度将 MDR-TB 分为对吡嗪酰胺敏感的 MDR-TB 和对吡嗪酰胺耐药的 MDR-TB。这种分类可让对吡嗪酰胺敏感的 MDR-TB 患者的治疗有望在不影响治愈率的情况下缩短疗程,进一步提高疗效。那么对吡嗪酰胺耐药的结核病患者治疗情况如何呢? Budzik 等^[132]选取三藩市 1991—2011 年间所有对吡嗪酰胺耐药的感染人型结核分枝杆菌和牛型结核分枝杆菌的患者,回顾性分析了他们的临床和分子生物学资料,并与对吡嗪酰胺敏感的患者进行比较。从 2842 株分枝杆菌菌株中共分离出 50 株(1.8%)对吡嗪酰胺耐药的菌株,吡嗪酰胺单耐药多发于拉美裔($OR=6.3,95\%CI=1.97\sim 20.16$),48%为牛型分枝杆菌,肺外受累常见($OR=6.0,95\%CI=2.70\sim 13.26$)。吡嗪酰胺单耐药患者的治疗失败率和死亡率与全部敏感的患者相仿($P=0.51$),对吡嗪酰胺耐药的 MDR 患者的治疗失败率和死亡率与对吡嗪酰胺敏感的 MDR 患者也相仿($P=0.40$)。因此,根据对三藩市 20 年流行病学资料的研究,作者发现对吡嗪酰胺耐药的菌株并不常见,主要引起肺外分枝杆菌疾病,其中 1/2 是人型结核分枝杆菌,另 1/2 是牛型结核分枝杆菌,是否对吡嗪酰胺耐药对疗效无直接影响。

Charles 等^[133]报道海地太子港发生地震后对 MDR-TB 患者的治疗转归情况。2010 年 3 月至 2013 年 8 月,GHESKIO 医学中心由检验科确诊了 110 例 MDR-TB 患者,其中 27 例(25%)HIV 阳性;至 2013 年 10 月 31 日,95 例(86%)患者治愈或正在治疗中,4 例(4%)中断,11 例(10%)死亡。14 例(13%)治疗 30 d 痰培养阴转;49 例(45%)治疗 60 d 痰培养阴转;81 例(74%)治疗 90 d 痰培养阴转。HIV 阴性和 HIV 阳性患者的 12 个月生存率分别为 96%(95%CI=89%~99%)、85%(95%CI=64%~94%)。因此,虽然自然灾害无法避免,只要坚持履行 DOT,MDR-TB 患者的治疗情况仍然非常可喜。来自以色列的 Mor 等^[134]回顾性分析了以色列 1999—2010 年耐药结核病的治疗转归。455 例患者耐一种以上一线药物,207 例为 MDR-TB;MDR-TB 患者的治疗成功率为 71%,死亡率为 19.8%。207 例 MDR-TB 患者中有 12 例属于 XDR-TB,均为前苏联移民;1 例合并 HIV 感染,7 例(58.4%)治疗成功,5 例(41.6%)死亡。作者认为,移民因素对以色列耐药结核病疫情的影响较大,尤其是前苏联移民占了绝大部分。越南学者 Hoa 等^[135]回顾性分析了绿灯委员会制定的《越南国家结核病规划》对 MDR-TB 患者治疗转归的影响。主要收集了两方面的资料:(1)与临床医师、医院药剂师及非绿灯委员会管理的 MDR-TB 患者进行讨论;(2)翻阅所有绿灯委员会及非绿灯委员会管理下 MDR-TB 患者的治疗卡和患者档案。282 例 MDR-TB 患者中有 79 例(28%)归绿灯委员会管理,203 例(72%)不属于绿灯委员会管理范畴。绿灯委员会管理组患者启动治疗的平均天数(12.8 d)落后于非绿灯委员会管理组患者(2.3 d)($P=0.004$),但绿灯委员会管理组的治疗成功率(84.8%)明显高于非绿灯委员会管理组(53.7%)($P<0.001$),治疗中断率明显低于非绿灯委员会管理组(6.3%和 5.6%)($P<0.001$),非绿灯委员会管理组患者治疗不良结局的发生率较高(风险系数为 4.6;95%CI=1.8~11.8)。

耐药结核病应采取哪种治疗管理方式? 社区治疗抑或住院治疗? 近来耐药结核病患者在社区接受治疗引起了越来越广泛的重视,普遍认为与集中在住院部治疗相比,社区治疗可行性好,性价比高。虽然之前曾有数个项目研究认为社区治疗能够取得比较好的疗效,但迄今还缺乏这方面的系统性评估。为此 Weiss 等^[136]针对 MDR-TB、XDR-TB 患者社

区治疗的疗效进行了 Meta 分析,所收集的文献对治疗转归的判定均遵循 WHO 指南,包括治疗成功、丢失、失败、死亡,并用线性回归法探寻与治疗转归相关的研究因素或患者自身因素。共选取分析了 10 篇报道,含 1288 例耐药结核病患者。治疗成功 65% (95%CI=59%~71%),丢失 15% (95%CI=12%~19%),死亡 13% (95%CI=9%~18%),失败 6% (95%CI=3%~11%),不良结局总比率为 35% (95%CI=29%~41%)。对研究时间、患者年龄、HIV 感染与否、XDR-TB 流行情况、治疗方案、DOT 执行人员及地点等进行线性回归分析未发现任何与治疗成功相关的因素。因此,作者认为,MDR-TB 与 XDR-TB 患者的社区治疗总体疗效与近年来系统综述的结果相一致。而尼日利亚的情况却不同,那里面临着 HIV 感染和 MDR-TB 的双重威胁,因后者往往很难坚持随访,故治疗效果较差。为了解决这一问题,MDR-TB 患者在强化期的 6~8 个月通常接受住院治疗,治疗措施包括抗结核药物治疗、抗逆转录病毒治疗、营养支持、精神护理等。Oladimeji 等^[137]对 2010 年 7 月至 2012 年 10 月由细菌学证实的 162 例 MDR-TB 患者进行回顾性分析,其中男 105 例,年龄中位数 34 岁,28 例(17%)合并 HIV 感染并接受抗逆转录病毒治疗。138 例(85%)生存并且在强化期结束时痰培养阴转。24 例(85%)死亡,无失访患者。死亡与 HIV 阳性患者基线 CD4⁺ T 淋巴细胞计数偏低有关。经过治疗,体质量指数低的患者平均上升 2.6 kg/m² ($P < 0.01$),HIV 阳性患者 CD4⁺ T 淋巴细胞计数平均上升 52 个/ml ($P < 0.01$)。这个研究所报道的强化期末的治疗转归高于之前其他报道,从正面说明了强化期住院治疗的必要性。但住院治疗这一模式遇到了极大的挑战,因为尼日利亚政府在修订结核病规划时欲推广实施 MDR-TB 患者的居家治疗模式,作者建议对部分高危人群还是应该选择住院模式。

印度是全球 MDR-TB 患者总数最多的国家,Jain 等^[138]评估了印度《国家结核病控制规划修订版》实施后 MDR-TB 患者使用标准化治疗方案的疗效。此项前瞻性、观察性研究于 2009 年 1 月启动,至 2009 年 12 月共入选 130 例 MDR-TB 患者,详细记录人口学资料、症状、痰检结果及药物不良反应,随访 24 个月,51 例(39%)治愈,7 例(5%)完成治疗,25 例(19%)死亡,30 例(23%)中断,17 例(13%)失败。在治疗 24 个月后患者的平均体质量指数明显增加 ($P < 0.0001$)。89 例患者痰培养阴

转,其中 73 例发生在治疗的前 3 个月。女性患者 ($P < 0.05$)、痰细菌学阴转 ($P < 0.0001$) 与治疗成功有关,而吸烟 ($P < 0.05$)、嗜酒 ($P < 0.05$) 与治疗成功呈负相关。35 例患者(26%)发生了药物不良反应并且停止了相关用药。最常见的不良反应是 PZA 引起的关节痛(11 例),其次是环丝氨酸引起的神经、精神系统疾病(9 例)。作者得出结论,标准化方案治疗 MDR-TB 患者的治愈率低,疗程长、治疗中断是主要的不利因素。

XDR-TB 患者的治疗成功率一般来说低于 MDR-TB 患者,且受诸多因素的影响^[139]。越来越多的证据提示,XDR-TB 患者如果感染的结核分枝杆菌对除异烟肼及利福平以外的其他一线药物、高代氟喹诺酮类药物和其他二线注射药物如卷曲霉素都敏感,那么这类 XDR-TB 患者的治疗成功率与 MDR-TB 患者相似。Marks 等^[140]报道 2005—2007 年美国加利福尼亚、纽约和德州 MDR-TB、XDR-TB 患者的治疗费用及转归。共有 130 例 MDR-TB 患者,5 例 XDR-TB 患者,其他耐药类型还包括 17% 准广泛耐药,24% 全一线药物耐药,43% 的异烟肼、利福平、利福布汀加其他药物耐药,13% 异烟肼、利福平、利福布汀耐药。近 3/4 的患者曾经住院,78% 完成治疗,9% 在治疗过程中死亡。MDR-TB 患者的平均治疗费用为每例 134 000 美元,XDR-TB 患者的平均治疗费用为每例 430 000 美元。虽然治疗完成率高,但治疗费用也相当可观。

四、疗效影响因素

对于 XDR-TB 合并 HIV 感染的患者,坚持抗逆转录病毒治疗和抗结核二线药物治疗是降低死亡率、防止耐药进一步恶化并提高疗效的有效途径。来自南非夸祖鲁-纳塔尔省的 O'Donnell 等^[141]对 XDR-TB 患者进行了前瞻性研究,记录患者基线时对疾病的认知程度、文化程度、对治疗的态度、宗教信仰,每月评估患者对抗逆转录病毒治疗及抗结核治疗的依从性。依从性好的定义是主动报告前 7 d 内服用了全部药物。遗漏任何一次药物定义为依从性不佳,首要终点指标为治疗开始(包括单一抗结核治疗,单一抗逆转录病毒治疗及双重治疗)后 6 个月的依从性。共纳入 104 例 XDR-TB 患者,其中 79.8% 合并 HIV 感染,84.3% 纳入时正在接受抗逆转录病毒治疗,要求患者每月随访(中位数 8 次,四分位数 4~12 次)。结果显示,抗逆转录病毒治疗组 6 个月依从性好者占 88.2%,明显高于抗结核治疗组的 67.7% ($P < 0.001$)。文化程度低、男性、纳入

研究的时间是造成依从性不良的独立危险因素。基线时有 76% 的患者认为 XDR-TB 是可以治愈的, 81.7% 的患者知晓结核病和 HIV 是有关联的。但统计学分析发现, 基线时对疾病的认知程度、对治疗的态度、宗教信仰均与依从性无关。作者得出结论, 鉴于抗逆转录病毒治疗的依从性明显高于抗结核治疗, 缩短耐药结核病的治疗疗程、减少药品负担有望提高依从性和疗效。政府制定项目规划给予更多的支持是结核病合并 HIV 感染患者增强依从性的有力保障。Duraisamy 等^[142]统计了喀拉拉邦 2009 年 1 月 1 日至 2010 年 6 月 30 日, 在印度结核病全国管理系统登记的 MDR-TB 患者的转归, 并用 Cox 回归法分析与治疗转归相关的危险因素。共 179 例患者, 112 例(63%)治疗成功(77 例治愈, 35 例完成治疗), 67 例(37%)治疗不成功(30 例死亡, 26 例中断, 9 例失败, 1 例因药物不良反应终止治疗, 1 例发展为 XDR-TB)。治疗过程中嗜酒者不良结局的危险显著升高(矫正的风险比为 4.3, 95%CI=1.1~17.6), 这些嗜酒患者与非嗜酒者比较, 强化期平均多漏服 18 次以上的药物(95%CI=13~22)。而糖尿病、吸烟、低体质量指数均与治疗转归无关。因此, 戒酒很可能会提高疗效。来自南非的 Marais 等^[143]报道了 351 例耐多药结核病患者在南非某家结核病定点医院治疗的临床转归, 并分析与治疗转归相关的危险因素。158 例(48.8%)患者治疗成功, 65 例(20%)死亡, 93 例(28.7%)中断, 8 例(2.5%)失败, 11 例(3.1%)迁出, 16 例(4.6%)无法评价。单因素和多因素分析发现, MDR-TB 患者的病程、结核分枝杆菌的基因型与治疗转归有关, HIV 感染、过去曾患结核病、对链霉素或乙胺丁醇耐药等因素与治疗转归无关。分子水平的基因分型提示存在各种基因型, 最常见的是北京型、LAM4 型和 H3 型。因此结核分枝杆菌的基因型可以影响治疗转归。

多个研究认为耐多药肺结核治疗 2 个月痰培养阴转与治疗成功有关, 那么哪些因素会影响治疗 2 个月时痰菌的阴转呢? Basit 等^[144]入选了 163 例在巴基斯坦白沙瓦 Lady Reading 医院经细菌学确诊的 MDR-TB 患者, 回顾性分析评价了 2 个月末痰菌阴转率及预测因子。结果显示, 治疗 2 个月末 87 例(53.4%)患者痰菌阴转, 经多因素分析, 基线时存在空洞、对氧氟沙星和链霉素耐药, 与治疗 2 个月末痰菌阴转呈负相关。值得一提的是, 在治疗前即可发现这些不良因素, 有助于医生早期判断预后, 及时更改治疗策略。

XDR-TB 的远期疗效不明确, 为此, Pietersen 等^[145]做了一项队列研究以填补这一空白。从 2008 年 3 月至 2012 年 4 月, 前瞻性入选南非 3 个省 107 例 XDR-TB 患者, 56 株结核分枝杆菌临床分离株做基因分型和药敏试验。所有患者给予住院治疗, 平均使用 8 种药物, 44 例(41%)HIV 阳性。36(56%)株结核分枝杆菌至少耐 8 种药物, 其中北京基因型者耐药更加严重($P=0.01$)。治疗 24 个月后, 17 例(16%)治愈或完成治疗, 49 例(46%)死亡, 7 例(7%)治疗中断, 25 例(23%)失败。治疗 60 个月, 12 例(11%)治疗成功, 78 例(73%)死亡, 4 例(4%)中断, 11 例(10%)失败。45 例出院, 其中 26 例(58%)痰菌阴转, 19 例(42%)失败, 失败患者从出院开始的中位生存期为 19.84 个月。1 例失败患者出院后传染给家人。22 例(21%)患者痰菌阴转, 发生阴转的中位数时间为 8.7 个月, 与痰菌阴转相关的独立因素为初治耐多药结核病($P=0.0007$), 未使用过氯法齐明($P=0.0069$)。与生存期长的有关独立因素为痰细菌学阴转($P<0.0001$)及用氯法齐明治疗($P=0.021$)。抗逆转录病毒治疗是与合并 HIV 感染者生存相关的独立因素($P=0.003$)。因此, 南非 XDR-TB 的远期疗效很差, 与 HIV 感染无关。由于缺乏社会提供的长期关怀, 大多数失败及痰菌阳性患者只得出院治疗, 对周围人群造成危害。政策制定者对这群失败患者应予以足够重视, 并及早干预以防扩散。

五、治疗新途径

意大利 10 年前向全球报道了第一例全耐药结核病, 随后伊朗、印度、南非也相继出现报道。全耐药结核病虽然目前还没有正式的医学术语, 它的基本含义是指对所有一线和二线抗结核药物均耐药的结核病。在药物不规范治疗下, 比如单药治疗、药物剂量不足、间断治疗、药物之间相互作用, 等等, 结核分枝杆菌发生突变而引发获得性耐药。全耐药结核病几乎无药可医, 死亡率极高, 若合并糖尿病或 HIV 感染则死亡率更高。近来研发的新药与传统药物的作用机制有所不同, 目前处于临床后期评估阶段的有德拉马尼(硝基咪唑类)、贝达喹啉(二芳基喹啉类)、SQ109(乙二胺类)和 Sutezolid(噁唑啉酮类)^[146]。某些抗生素重新定位也用于治疗全耐药结核病。但是从长远考虑, 已经突变的结核分枝杆菌很难被彻底消灭, 所以结核病的辅助治疗如治疗性疫苗、补充维生素、老药改变生物靶位和临床相关的分子通道等, 与化学治疗配合有可能会取得较好

的疗效。

印度虽然实施了《国家结核病控制规划(修订版)》,但 MDR-TB 的发病率依然上升,治疗方式主要采取标准化治疗。Chand 等^[147]评估在标准化治疗的同时辅以顺势疗法的治疗效果。作者采用随机、双盲、安慰剂对照的方法进行临床研究,2003—2008 年,入选 120 例 MDR-TB 患者,随机分配为标准化治疗+个体化顺势治疗组(治疗组),及标准化治疗+安慰剂组(对照组),顺势治疗的药物剂量不固定。主要观察指标为痰菌阴转率、胸片 X 线征象变化、血红蛋白、红细胞沉降率、体质量和临床症状。经 ITT(意向治疗人群)和 PP(符合方案治疗人群)分析发现,两组观察指标的变化较为一致,治疗组和对照组 ITT 分析痰菌阴转率均为 38.3% ($P=0.269$),治疗组和对照组 PP 分析的痰菌阴转率分别为 55.1% 和 42.8% ($P=0.225$)。治疗组和对照组体质量增加值分别为 (2.4 ± 4.9) kg 和 (0.8 ± 4.4) kg ($P=0.071$)。治疗组和对照组红细胞沉降率下降值分别为 (8.7 ± 13.2) mm/h 和 (3.9 ± 15.4) mm/h ($P=0.068$),血红蛋白上升值分别为 (0.6 ± 1.7) g/L 和 (0.3 ± 2.3) g/L ($P=0.440$),胸片 X 线征象好转者治疗组有 37 例(61.7%),对照组有 20 例(33.3%),差异有统计学意义 ($P=0.002$)。进一步分析提示,治疗组痰菌阴转的患者胸片 X 线征象好转率高 ($P=0.0005$)、体质量增加 ($P=0.026$)、血红蛋白升高 ($P=0.017$)、红细胞沉降率下降 ($P=0.025$),治疗组与对照组比较治愈率上升 11.4%。因此,标准化治疗辅以顺势疗法能够提高疗效,但还需进行大规模临床验证。

在与耐药结核病的长期抗争中,化学治疗发挥了极其重要的作用。时至今日,现有的抗结核药物和化学治疗方案已远远不能满足耐药结核病治疗的需要。在今后相当长一段时期内抗结核新药和新方案的研究仍然是耐药结核病治疗的方向^[148, 91]。

特殊人群结核病的治疗

一、结核病合并 HIV 感染的治疗

在 HIV 感染者中,结核病是最常见的机会性感染和死亡原因。HIV 感染与 AIDS 的流行加大了结核病防治工作的难度。2014 年全球结核病报告,2013 年全球结核病发病人数中有 110 万例(13%)同时感染了 HIV;当年因结核病死亡的患者约 150 万例,其中 36 万例为 HIV 阳性,HIV 阳性结核病死亡患者占有死亡结核病患者的 24%(36 万/150 万)^[115]。

如何科学、规范、高效地对结核病合并 HIV 感染患者进行治疗显得尤为重要。

(一)抗结核药物与抗病毒药物的相互影响

抗结核药物与抗逆转录病毒治疗(ART)药物同时应用时可以产生相互作用,从而影响治疗效果,并增加不良反应。异烟肼和核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)均可引起周围神经病变,合用后可导致副反应增加;氟喹诺酮类药物和去羟肌苷之间,因去羟肌苷中含有铝、镁的抗酸剂,如果和氟喹诺酮类药物联合应用,可能会导致氟喹诺酮类药物吸收降低;尤其需要关注的是利福霉素衍生物与蛋白酶抑制剂(PD)和非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)之间的相互作用。

NNRTI 是一线 ART 方案的组成部分,虽然利福平通过激活细胞色素 P450 2B6(CYP2B6)使其血药浓度下降,但仍在治疗浓度范围内而不影响其治疗效果。Lee 等^[149]研究显示,接受 RFP 抗结核治疗的 Mtb 与 HIV 双重感染患者,常规剂量依法韦仑(efavirenz, EFV)600 mg(每日 1 次)的血药浓度可达到治疗效果,CYP2B6 516 GT 和 TT 基因型、较低体质量者 EFV 的血药浓度水平更高。随着越来越多的 HIV 患者使用 PI 为基础的二线 ART 方案,对 Mtb 与 HIV 双重感染患者提供安全有效的治疗是一个紧迫的挑战。利福平通过激活细胞色素 P450 系统使 PI 类药物血药浓度显著下降,导致 ART 失败及对抗病毒制剂产生获得性耐药^[150]。WHO 建议对接受利福平治疗的活动性结核病患者,所有标准剂量的强化 PI 类药物都禁忌使用。若需与含利福平的抗结核方案同用时,洛匹那韦/利托那韦合剂(LPV/r)剂量增倍(即 LPV/r 800 mg/200 mg,每日 2 次)或标准剂量的 LPV 与加强剂量的 RTV 联合使用(即:LPV/r 400 mg/400 mg,每日 2 次),但是这样可能出现较强的毒性作用,需要密切加强临床与实验室监测^[151]。也有研究显示,标准抗结核治疗同步使用双倍剂量 LPV/r(800 mg/200 mg,每日 2 次)治疗 Mtb 与 HIV 双重感染患者,治疗有效且患者耐受性良好^[152]。

利福布汀对细胞色素 P450 肝酶系统的诱导能力弱,如果使用利福布汀替代利福平,强化 PI 类药物都可以相应以标准剂量联合使用。在越南的一项随机、开放、多剂量、两组、交叉的药物代谢动力学研究,比较 LPV/r 联合利福布汀每日与每周 3 次用药治疗成人 Mtb 与 HIV 双重感染患者,以确定最合适的利福布汀的剂量。结果显示,利福布汀对

LPV/r 的血药浓度无显著影响,用于 Mtb 与 HIV 双重感染患者的抗结核治疗,推荐剂量利福布汀每日为 150 mg^[153]。

(二) 结核病合并 HIV 感染患者的抗结核治疗

HIV 感染者的结核病治疗与非 HIV 感染者的结核病治疗原则、方案选择、疗程等类似,但强调抗结核药物治疗优先。WHO 推荐在已知 HIV 阳性和生活在艾滋病流行地区的结核病患者应接受至少 6 个月的利福平治疗;最佳标准方案为强化期 2 个月利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,继续期 4 个月的利福平和异烟肼(2HRZE/4HR),最佳给药频率是每日服药^[151]。有研究发现 HIV 感染影响口服药物的吸收,降低了抗结核药物的血药浓度^[154]。因此,在临床抗结核治疗时宜酌情调整抗结核药物的用量。

目前,尚缺乏耐药结核病合并 HIV 感染患者的统计数据^[115]。在印度的一项横断面调查显示,结核病合并 HIV 感染患者的耐药结核病负担非常高,新发结核病患者几乎 1/4、复治结核病患者 1/2 的临床分离株为耐药菌株,这些菌株很大比例耐一种或多种二线抗结核药物,尤其是氟喹诺酮类药物;耐药结核病、MDR-TB 占结核病合并 HIV 感染患者的比例分别为 34%、13%,也强调了结核病合并 HIV 感染患者需要更好地加强结核感染控制措施,以防止耐药结核病持续传播^[155]。HIV 感染还可增加 MDR-TB,尤其是原发 MDR-TB 的患病风险^[156]。耐药结核病合并 HIV 感染患者的抗结核治疗原则与非 HIV 感染患者相同,其抗结核治疗方案、疗程与非 HIV 感染患者也基本一致,但在选用抗结核药物时应注意与 ART 药物之间的相互作用。

建议对曾接受抗结核药物治疗的肺结核患者做药敏试验,虽然理想情况下所有结核病患者均应该做药敏试验。Xpert Mtb/RIF 检测技术可用于结核病的早期诊断及利福平耐药筛查,尤其是怀疑 HIV 感染者合并 MDR-TB 时,应尽可能进行 Xpert Mtb/RIF 检测作为初步筛查。因为这个方法对检测 HIV 感染人群中的结核病更敏感,并能快速检测是否对利福平耐药,从而大大缩短诊断和治疗 MDR-TB 的时间^[157]。

(三) 结核病合并 HIV 感染患者的 ART

ART 可明显降低 HIV 感染进展的风险,防止其发展为艾滋病和死亡,以及减少病毒传播。有研究显示,未启动 ART 的结核病合并 HIV 感染患者仅接受抗结核治疗的治疗成功率低、病死率高^[158]。

而结核病合并 HIV 感染患者在结核病治疗之前或治疗期间启动 ART 可将结核病的死亡风险降低 3/5^[159]。

1. 何时启动抗病毒治疗: 结核病合并 HIV 感染患者 ART 的最佳启动时间一直在讨论中,绝大多数研究支持继抗结核治疗后尽早开始 ART。虽然结核病合并 HIV 感染患者早期启动 ART 增加了免疫重建炎性综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)发生的风险,但早期 ART 有利于 CD4⁺ T 淋巴细胞数的恢复,改善患者的机体状况,明显降低死亡率^[160-161]。ART 启动的延误会导致较高的过早死亡率^[162]。也有研究认为在抗结核治疗 8 周内和 8 周后启动高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)对生存率差异无统计学意义,抗结核治疗 4~8 周启动 HAART 临床效益最优^[160]。

WHO 新修订的《使用抗逆转录病毒药物治疗和预防艾滋病病毒感染的综合指南》^[151],再次强调了对结核病合并 HIV 感染患者的 ART 启动时机,建议对于所有患有活动性结核病(包括耐药结核病)的 HIV 感染者,无论其 CD4⁺ T 淋巴细胞计数结果如何,都应当启动 ART;而且应当首先启动抗结核治疗,随后尽早(于抗结核治疗启动 8 周之内)启动 ART。对于 CD4⁺ T 淋巴细胞计数 < 50 个/mm³ 的患者,应当于结核治疗启动后的 2 周之内启动 ART。

2. 抗病毒治疗方案: 与抗结核治疗同时开展的 ART 方案选择十分重要。Bhatt 等^[163]发现,结核病合并 HIV 感染患者同时接受含异烟肼和利福平方案的抗结核治疗和含依法韦仑(EFV)或奈韦拉平(nevirapine, NVP)的 ART,有良好的临床效果。有研究显示,服用 NVP 者较服用 EFV 者药物不良反应、终止治疗率显著增加^[164]。在抗结核治疗中开始进行 ART 时,EFV 可作为优先选择的非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)类药物。WHO 建议结核病合并 HIV 感染患者的一线 ART 方案包含两种非胸苷的核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI),以及一种 NNRTI;推荐采用替诺福韦(TDF)+拉夫米定(3TC)[或恩曲他滨(emtricitabine, FTC)]+EFV 固定剂量联合用药作为启动抗病毒治疗的首选方案,每日 1 次用药^[151]。

(四) 不良反应

结核病合并 HIV 感染患者在抗结核和 ART 同时治疗过程中,由于抗结核药物与 ART 药物同

时应用,发生叠加的药物不良反应,如药物性肝损伤(drugs induced liver injury, DILI)、皮疹等,导致治疗复杂难度加大,需密切监测药物不良反应。Yimer 等^[165]的一项 ART 和抗结核药物治疗的肝毒性前瞻性研究结果显示,结核病合并 HIV 感染患者同时接受 ART 和抗结核药物治疗组发生 DILI 的风险,是单纯结核病患者抗结核药物治疗组的 10 倍;结核病合并 HIV 感染患者仅接受抗结核药物治疗组发生 DILI 的风险,是单纯结核病患者抗结核药物治疗组的 4 倍。有研究显示,结核病合并 HIV 感染患者先行抗结核药物治疗,然后开始 ART,不良事件多出现于 ART 1 个月后;不良反应程度较轻微,表现为过敏性皮疹和 DILI^[166]。

MDR-TB 合并 HIV 感染患者抗结核与抗病毒药物联合治疗面临不良反应更多和疗效更差的局面。在治疗期间需密切监测药物的不良反应,在可能的情况下,应尽量避免应用具有叠加毒性的药物。常见的不良反应包括胃肠道反应、甲状腺功能减退症、耳聋、精神症状和低钾血症等。一项前瞻性、观察性队列研究结果显示,MDR-TB 合并 HIV 感染患者接受 ART 和抗结核药物治疗,合并使用司他夫定(d4T)、PAS 和乙硫异烟胺(Eto)出现甲状腺功能减退的风险增加 1 倍,在治疗的第 3 个月、第 6 个月及此后每 6 个月基线进行促甲状腺激素(TSH)筛查是必要的^[167]。

(五)结核相关 IRIS

IRIS 通常认为是由于对抗病毒治疗产生应答而引起的一系列与免疫重建相关的临床症状和体征。IRIS 是一种排除诊断,只有当患者出现一些临床表现,但不是新感染所致,也不能为已知感染和药物毒性的预期病程所解释时,才应当考虑 IRIS。IRIS 的两种形式:治疗矛盾型 IRIS、暴露型 IRIS,结核病相关-IRIS(TB-IRIS)均可出现。

TB-IRIS 通常发生在开始 ART 的 4 周左右,发生率约为 9.2%~31%^[160, 168]。结核病合并 HIV 感染患者开始进行 ART 时 CD4⁺ T 淋巴细胞计数较低(<50 个/mm³)、ART 启动前抗结核药物治疗时间过短是 TB-IRIS 发生的主要危险因素^[152]。Tadokera 等^[169]进行了一项前瞻性队列研究,573 例结核病合并 HIV 感染患者抗结核药物治疗 4~6 周后开始 ART,随访 48 周,结果显示较低的体质量、贫血、基础 CD4 细胞计数<50 个/mm³,以及涂阳肺结核是发生 TB-IRIS 的独立危险因素;是否发生 TB-IRIS 对结核病治疗成功率无影响;此项研究

还发现进行 ART 12 周内发生 TB-IRIS 是结核病合并 HIV 感染患者 48 周内死亡的独立危险因素。

TB-IRIS 使得联合治疗 HIV 和结核病更为复杂。目前有关 TB-IRIS 中的组织损伤还知之甚少。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)能够降解细胞外成分,因此可能在相关免疫病理中发挥作用。Tadokera 等^[169]研究发现, TB-IRIS 与特征模式的 MMP 基因和蛋白活化相关, TB-IRIS 患者血清中 MMP-7 水平升高,2 周的糖皮质激素治疗可以降低 MMP-7 水平,虽然不是很显著,这可能是一个潜在的治疗靶点,对于失调的 MMP 活性的调节可能是一个新的可以减轻正在接受治疗的结核病合并 HIV 感染患者发生 TB-IRIS 的治疗方法。Andrade 等^[170]发现, ART 治疗前的循环单核细胞亚群 CD14⁺ CD16⁻ 水平与 TB-IRIS 的发生密切相关,其产生的活化炎症标志物 CRP、TNF- α 、IL-6 水平升高能在一定程度上预测 TB-IRIS 的发生,从而及早采取治疗进行干预。

(六)HIV 感染者的异烟肼预防性治疗

HIV 感染是目前已知的促使从潜伏结核感染发展成活动性结核病的最危险因素, HIV 感染者较非 HIV 感染者的肺结核发病率明显增高^[171]。Alvaro-Meca 等^[172]报告了来自西班牙的一项回顾性研究,结果显示 HIV 阳性患者的结核病诊断率、死亡率、复发率分别是 HIV 阴性患者的 100 倍、100 倍和 4 倍。HIV 感染合并结核病患者的死亡率远高于 HIV 感染者^[165]。德国学者在南撒哈拉地区的一项 HIV 阳性人群的临床调查报告说明, CD4⁺ T 淋巴细胞计数低或 HIV 病毒载量高的患者,即便是开始接受 ART,罹患结核病的风险仍然很高;患者可能潜伏感染结核分枝杆菌,早期筛查潜伏结核感染并给予符合规则的异烟肼单药预防治疗是至关重要的^[173]。

WHO 建议对 HIV 感染者均需进行结核病筛查,尤其是在 HIV 与 Mtb 双重感染的高负担国家:(1)感染 HIV 的成人和青少年均应进行结核病症状筛查,报告当前有咳嗽、发热、体质量减轻或盗汗等任一项症状的患者都有可能患活动性结核病,应评估其是否为结核病患者(强烈推荐,中等质量的证据)。(2)感染 HIV 的儿童有下列任何症状:体质量增长过缓、发热或咳嗽,或有结核病患者接触史,可能感染结核分枝杆菌,应评估是否为结核病。如果评估显示未患结核病,不论年龄大小,应进行异烟肼预防性治疗(isoniazid preventive therapy, IPT)^[151]。

有研究发现, IPT 无论单独或者联合进行 ART 都能有效降低结核病发病率, ART 联合 IPT 的效果更显著, 能进一步降低结核病发病率约 80%^[174]。Rangaka 等^[175]的一项随机双盲研究显示, 不论结核菌素皮肤试验(TST)或 γ -干扰素释放试验(IGRA) 结果, 对于接受 ART 的 HIV 感染者, IPT 可有效降低结核病的发病风险。何金戈等^[176]报道了对 305 例无活动性结核病的 HIV 感染或 AIDS 患者开展 IPT 的效果, 患者均接受了 6 个月的 IPT, 并且均采取直接面视下服药, 结果显示效果良好, IPT 后随访 12 个月未出现活动性结核病患者; 实施高质量的直接面视下治疗, 治疗完成率达到 97.4%; 不良反应轻微, 发生率为 2.6%。WHO 推荐为所有无活动性结核病的 HIV 感染者提供 IPT(至少 6 个月)而不用考虑 TST 结果^[151]。

然而, 对于 HIV 感染者的结核病预防性治疗方案有不同观点, Houben 等^[177]研究显示, 对 TST 阳性的 HIV 感染者进行 IPT 不能消除潜伏结核感染, 而含利福平或利福喷丁方案进行预防性治疗的效果更好。

二、老年结核病的治疗

老年人群结核病的发病率是非老年成年人群的 3 倍。老年肺结核(PTB)患者因临床及影像学表现缺乏特异性, 痰抗酸染色涂阳率低, 常因合并有基础疾病而起病隐袭易延误诊治; 一旦确诊, 病情就较为严重^[178]。Velayutham 等^[179]做了一个关于老年肺结核与非老年肺结核患者的对照研究, 结果显示在因症就诊确诊肺结核的患者中, 老年患者的痰结核分枝杆菌涂阴率为 46%, 高于非老年组的 36% ($P < 0.001$), 文章同时也分析了老年肺结核误诊的原因可能与此相关。因此, 推荐应用 Xpert Mtb/RIF 方法来诊断老年肺结核。肺外结核(EPTB)是老年人治疗失败的危险因素之一^[180]。随着诊断水平的提高及 HIV 感染在世界各地的蔓延, EPTB 在不同人群中的发病率也在增加。中国估计 2012 年的 EPTB 发病率为 73/10 万。天津地区的调查报告显示年龄 ≥ 65 岁的人群具有罹患 EPTB 的高危因素, EPTB 患者中退休患者占 13.71%, 高于肺结核患者中非退休患者(8.15%) ($P < 0.01$)^[181]。老年人免疫力减弱, 抗结核化疗期间死亡率较高。Lin 和 Yen^[182]对老年患者抗结核治疗前几位治疗期间死亡的预后因素进行了回顾性队列研究。结果显示, 高龄是死亡率的主要决定因素, 缺乏加强或长期护理、痰抗酸杆菌检查结果、发现胸腔积液和受教育程

度是影响预后的因素。作者建议对老年肺结核患者应提高认知度, 及时进行干预治疗, 以及加强治疗中的监测, 这些在老年结核病的管理中至关重要。

(一) 老年结核病的治疗原则

1. 重视基础疾病治疗: 糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、结缔组织病、各种疾病使用糖皮质激素者、肝炎肝硬变等老年患者易罹患活动性结核病。Skowroński 等^[183](波兰)的研究显示, 约 50% 的 50 岁以上男性结核病患者合并糖尿病。糖尿病合并结核病治疗困难、预后差, 有糖尿病的肺结核患者肺部空洞率达 71.0%, 高于不合并糖尿病的肺结核患者(45.5%); 痰培养阴转时间长于无糖尿病的患者; 2 个月末痰培养阳性率达 43.5%, 高于非糖尿病的患者(18.8%)^[184]。无论是肺结核还是 EPTB 患者, 合并糖尿病组的死亡率都高于非糖尿病组^[185]。因此, 控制血糖是治愈结核病的前提, 为避免药物间的相互作用及对脏器功能的损害, 在病情许可情况下控制血糖应首选胰岛素治疗。Castellanos-Joya 等^[186]证实糖尿病和结核病的联合管理可改善预后。COPD 和肺结核的患病率都随着年龄增加而升高, 老年 COPD 患者因气道防御功能下降及经常使用糖皮质激素治疗, 肺结核复燃或再感染, 二者相互影响。我国台湾 Chung 等^[187]一项关于糖皮质激素使用与结核病的关联研究中, 因使用糖皮质激素患活动性结核病的患者中, 有 12.6% 因哮喘、28.9% 因 COPD 而使用糖皮质激素。长期使用吸入性糖皮质激素的患者较未用糖皮质激素者可增加 2.04 倍进展为结核病的风险, 长期使用口服糖皮质激素的患者增加 3.03 倍进展为结核病的风险, 这些风险随着糖皮质激素日剂量的增加而增加。既往曾有结核病史的风险较没有结核病史的患者高 8.5 倍^[187]。在 COPD 或支气管哮喘合并肺结核的治疗过程中, 应该在稳定期适时将吸入糖皮质激素减量。结缔组织病患者由于机体细胞免疫功能受损, 而且需使用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗, 故易感染结核分枝杆菌。一旦结缔组织病患者合并活动性结核病, 二者相互影响, 治疗上也相互冲突, 肿瘤坏死因子抑制剂可增加结核病发展的风险, 结缔组织病合并活动性结核病时是否使用肿瘤坏死因子抑制剂治疗存在争议。Kim 等^[188]报道 1 例 73 岁的老年女性患者, 因类风湿性关节炎接受肿瘤坏死因子抑制剂阿达木单抗治疗 19 个月后发现活动性肺结核, 但作者认为即使患者合并活动性肺结核而进行抗结核药物治疗, 在治疗过程中若病情需要仍可继续接受肿瘤坏

死因子抑制剂治疗。Shin 等^[189]报道,肝炎后肝硬化患者由于机体免疫功能低下,易并发各种细菌感染,对于曾感染过结核分枝杆菌的患者易进展为活动性结核病。二者并存不仅病情重,而且治疗棘手、预后差,即使是采用短程抗结核化疗方案,药物性肝损伤的发生率也高于非肝硬化的患者。对于合并肝损伤的肺结核患者,治疗中应尽量选择肝损伤小的抗结核药物,并应减量用药,同时密切监测肝功能及血药浓度。

2. 及时适当进行抗结核药物治疗:对那些有合并疾病、临床状态较差的结核病患者(如厌食、恶液质者),适时适当的抗结核治疗对于阻止结核病的进展至关重要^[178]。Lui 等^[190]报道,高龄、免疫受损、低氧血症、没有早期进行抗结核药物治疗(患者因最初症状第一次住院时接受抗结核药物治疗)等是 90 d 内与 1 年内死亡的独立危险因素,晚期接受抗结核药物治疗(当患者确诊结核病后,如结核分枝杆菌培养阳性,才开始抗结核药物治疗)的涂阴患者死亡的危险性高于早期接受抗结核药物治疗的患者。Vasakova^[178]在综述中推荐老年结核病应遵循 DOTS 的原则。Yen 等^[191]报道了痰培养阳性肺结核患者的治疗效果,结果显示 DOTS 与患者自服药相比可降低肺结核患者 55% 的死亡率;对老年患者给予综合关怀,强调个人护理在治疗中的重要性,增强患者的免疫力;积极治疗对结核病预后有影响的合并症和并发症(如肾功能衰竭、肝功能衰竭及胃肠功能紊乱等);重视老年患者的营养支持治疗;对老年结核病患者适当给予心理干预及关怀;在特定情况下整个抗结核药物治疗应以住院为基础。

(二) 治疗方案及疗效

老年肺结核的治疗方案主要是依据病情轻重、病变范围、是否合并 EPTB、初复治状况、用药史、药敏试验结果拟定,再结合患者的基础疾病及生理机能选择合适的个体化治疗方案,同时要遵循早期、联合、规律、全程、适量五项原则。但治疗结局总体来说不尽人意。高龄、糖尿病、体质量指数 < 18.5 及 MDR-TB 是治疗失败、死亡及结核病复发的危险因素^[192]。老年结核病患者抗结核药物治疗后的不良结局主要是死亡、治疗失败和失访。究其原因,常为漏服药及因抗结核药物不良反应导致治疗中断,其中一部分患者因经济困难而停药。Oshi 等^[180]对比分析了尼日利亚老年结核病患者治疗转归,研究对象分为老年组(≥ 60 岁)及非老年组(15~59 岁),老年组患者平均年龄 66.7 岁。所有患者均接受以

社区为基础的 DOTS, 方案为 2RHZE/6EH 及 2RHZE/4RH。结果显示,老年组治疗成功率为 68.9%, 低于非老年组(77.1%) ($P=0.009$); 死亡率 12.3%, 高于非老年组(9.5%) ($P=0.1$); 失访率为 12.3%, 高于非老年组(9%) ($P=0.07$); 强化期结束时治疗失败率老年组为 23.7%, 高于非老年组(19.8%) ($P=0.06$)。Velayutham 等^[179]报告了(印度)关于老年肺结核患者治疗结局的研究结果: 初治患者给予 I 类方案($2H_3R_3Z_3E_3/4H_3R_3$) 及 III 类方案($2H_3R_3Z_3/4H_3R_3$)、复治患者给予 II 类方案($2H_3R_3Z_3E_3S_3/1H_3R_3Z_3E_3/5H_3R_3E_3$) 进行抗结核药物治疗; 得出同样结论: 老年组 I 类方案治愈或完成治疗率为 71%, 低于非老年组(80%) ($P<0.001$); 老年组 III 类方案治愈或完成治疗率为 77%, 低于非老年组(85%) ($P<0.001$); 但是对于老年患者采用 I 类方案与 III 类方案的治疗结局未进行统计学分析。陈红梅等^[193]统计了 163 例住院老年结核病死亡患者的临床特点, 死亡率高达 5.81%, 其死亡原因为慢性心肺功能不全及多脏器功能衰竭。其中有合并疾病者 130 例(占 79.75%), 有 1 种合并疾病者 59 例, 多种合并疾病者 71 例。合并疾病前 3 位依次为糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病。该研究还发现, 未能规律应用抗结核药物的老年患者中男多于女, 与国外文献^[179]报道一致。说明老年男性患者服药依从性较差, 老年男性结核病患者预后差的原因首先可能与吸烟、饮酒等不良生活习惯有关, 男性较女性患者更易中断抗结核药物治疗。郝晓晖等^[194]总结了上海市老年 MDR-TB 患者的治疗转归, 该研究根据老年患者的肝肾功能情况及药敏试验结果, 为患者制定了较为合理的个体化治疗方案, 疗程为 24 个月, 化疗方案主要药物组成为: 对氨基水杨酸或对氨基水杨酸异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、左氧氟沙星、丙硫异烟胺和克拉霉素等, 不包含注射剂。结果治愈率仅为 28.8%, 失败率 27.1%, 死亡率 17.0%, 丢失率 13.6%。作者认为, 老年 MDR-TB 患者病灶广泛、复治患者多、治疗不良反应率高、临床治愈率低、死亡率高。

(三) 不良反应

在抗结核治疗过程中, 老年患者对抗结核药物的不良反应(肝损伤、皮疹、神经毒性、胃肠功能紊乱、类流感综合征)发生率高于非老年患者^[179]。患者对抗结核药物的不良反应和不耐受的原因是多方面的: 药物代谢和排泄在老年患者中的变化, 肝肾疾病、在合并基础疾病的情况下药物之间的相互作用。

最常见的不良反应包括胃肠功能紊乱及抗结核药物治疗期间的各种不适。在大多数情况下,初治老年肺结核给予 2HRZE/4HR 这种优化的治疗方案,然而在治疗过程中必须考虑到减量用药的必要性,否则会因为老年患者对药物的不耐受或肝毒性导致治疗的中断。在伴随肝、肾功能障碍时,需适当调整药物剂量。采用全疗程不含 PZA 的方案是为了减少肝毒性及不耐受性,但初治疗程需延长到 9 个月^[178]。在胃肠功能紊乱的患者会严重干扰抗结核药物治疗的疗效,可推荐老年患者口服抗结核药物时随餐服用。

老年结核病患者是结核病传播的重要传染源之一,需要采取具体的策略来尽快解决老年结核病患者管理。临床医生在遵循 WHO 及我国结核病诊治指南的基础上,要综合考虑老年结核患者的病情、经济状况及当地的医疗资源,制定安全有效的抗结核药物治疗方案,以提高老年结核病的治愈率,达到控制结核病传染源的目的。

三、儿童结核病的治疗

儿童结核病是反映一个国家或地区结核病疫情控制的重要指标。小儿初染结核分枝杆菌不仅威胁身体健康和生命安全,而且也是成年期继发结核病的主要来源。因此,WHO 自 2012 年起将儿童结核病纳入规划,提高了全球对儿童结核病控制的重视程度。要控制和消灭结核病,必须十分重视小儿结核病的防治。对儿童潜伏结核感染治疗可大大降低发生活动性结核病的可能性,是结核病防治的有效措施。

抗结核治疗的目的是迅速消除病变内的结核分枝杆菌,以切断传染源和控制疾病进展,消除体内残留的结核分枝杆菌,防止停药后复发。由于儿童时期的生理特点,发生结核病时诊断有着诸多困难,但如及时、合理的治疗则易于治愈,相反则容易发生播散。儿童结核病治疗有着不同于成人的特殊性,使用抗结核药物剂量需要按照公斤体质量计算。即便体质量相同,不同年龄段的小儿抗结核药物使用时也有差别。

(一) 儿童结核病的治疗

儿童发育时期肝酶活性变化较大,WHO 在 2014 年 WHO 出版的《儿童耐多药结核病国家管理指南(第二版)》^[195]推荐儿童抗结核药物使用剂量有一个变化范围,如异烟肼剂量范围为 7~15 mg/kg,并表明链霉素不应作为治疗儿童肺结核或外周结核性淋巴管炎一线方案的一部分。卢水华^[196]在《“儿

童结核病零死亡率”:我们准备好了吗?》一文中对指南中推荐的药物剂量及方案中做了详尽的诠释。

由于目前使用的抗结核药物没有儿童剂型,不同体质量的小儿使用成人型结核药物时需要掰分。碎片药物剂量及血药浓度与整片药物之间可能存在一定差异。Pouplin 等^[197]对儿童可能服用抗结核药物固定剂型碎片做了研究,通过 15 个整片、30 个 1/2 片和 36 个 1/3 片药量用高效液相色谱法进行分析 INH、PZA 和 RFP 固定剂量复合片各药的含量变化。结果显示,3 种药物全片的测量均落在美国药典内,但 1/2 片和 1/3 片显著超过了药典的许可范围,分割制剂不符合要求含量均匀度,通过体质量调整剂量其结果也没有改善。作者认为,制定适合儿童剂型的抗结核药物是有必要的。印度 Ramachandran 等^[198]研究了 727 例 HIV 感染的 1~15 岁结核病儿童主要一线抗结核药物强化期间歇治疗方案的药物代谢动力学,多变量回归分析结果发现:RFP、INH 和 PZA 的最大血清浓度(C_{max})低于正常峰浓度的儿童比率分别为 97%、28% 和 33%,5 岁以下儿童与 5 岁以上者相比有较低的平均 INH、PZA 的 C_{max} 和药时曲线下面积(AUC_{0-8}) ($P < 0.05$),在研究的所有因素中,PZA 的 C_{max} 影响治疗结果($P = 0.011$)。作者强调 HIV 感染合并结核病儿童的抗结核药物剂量需要进行优化。

文献^[195]所述的 DOT 策略同样也适合于儿童结核病的治疗。印度学者 Panigatti 等^[199]前瞻性观察了 93 例 0~12 岁接受 DOTS 治疗的儿童,7 例为 HIV 阳性者,其中 88 例(94.6%)完成治疗并宣布治愈,4 例儿童失访、1 例死亡,没有抗结核药物治疗的不良反应。结果显示,DOTS 策略在儿童结核病中执行及治疗效果良好。

Hailu 等^[200]回顾性分析了埃塞俄比亚首都亚的斯亚贝巴自 2007—2011 年 5 年来儿童结核病的治疗效果,结果显示,其成功率、死亡率和失访率分别为 85.5%、3.3% 和 3.8%。5 岁以下儿童及结核病合并 HIV 感染组,死亡率明显增高($P < 0.001$)。多变量 logistic 回归分析显示,5~9 岁的儿童[校正 OR (adjusted odds ratio, AOR) = 2.50 (95% CI = 1.67~3.74)] 和 10~14 岁的儿童[AOR = 2.70 (95% CI = 1.86~3.91)] 有明显的更高的治疗成功率。在另一方面,涂阳肺结核(AOR = 0.44 (95% CI = 0.27~0.73)、HIV 感染(AOR = 0.49 (95% CI = 0.30~0.80) 和艾滋病毒血清状况未知[AOR = 0.60 (95% CI = 0.42~0.86)] 是不良治疗结果的预

测因素。作者认为,总体治疗成功率符合 WHO 的目标,但 <5 岁的儿童、涂阳肺结核与那些合并 HIV 感染的结核病儿童需要特别地给予关注。张雪等^[201] 回顾分析了 258 例 14 岁以下儿童结核病患者的治疗情况,4 例放弃治疗、3 例失访、14 例死亡、治愈 229 例。

鉴于间歇疗法可能有更高的依从性,WHO 建议在 HIV 低流行区且阴性的儿童结核病治疗继续期,在 DOTS 下可以采用每周 3 次的方案^[195]。儿童确诊或疑似结核病、生活在 HIV 感染高流行区,抗结核治疗不应该使用间歇疗法。Bose 等^[202] 检索了 2013 年 5 月 30 日之前多个数据库有关儿童结核病治疗的资料,总结分析了 15 岁以下儿童结核病短程间歇治疗(每周 2 次或 3 次的给药)和每日给药方案的疗效和安全性。结果显示,可评估的 5 个月至 15 岁 465 例患儿接受每周 2 次和每天抗结核治疗。结果没有发现两种治疗方法在患儿治愈人数差异有统计学意义。由于试验样本小、比较方案不标准,在评估死亡、复发及影响治疗的不良事件时证据不足;报告的治疗依从性是相似的(87%和 84%)。作者认为,与儿童结核病日常短疗程方案相比,迄今进行的试验都不足以支持或反对使用每周 2 次或 3 次的间歇短疗程方案。

(二) 儿童耐多药结核病的治疗

儿童耐多药结核病通常是原发性的,由传染源传播而致,然而在治疗过程中获得耐药也是有可能的。Garcia-Prats 等^[203] 描述 1 例受异烟肼-利福平均敏感成人肺结核传播的结核患儿,接受 DOTS 治疗,但剂量仅为 WHO 推荐的 1/2 的一线抗结核,经过观察随访该患儿成为获得性 MDR-TB 的过程。因此不恰当的规划和临床因素可能导致获得性耐药。

儿童一旦发展为 MDR-TB,不但影响治疗效果而且对患儿及家庭均可能造成精神及社会压力。Franck 等^[204] 在评估南非儿童 MDR-TB 患者的影响中发现,药丸的体积和不良反应对儿童产生了显著的身体、心理的影响及学习障碍,与药物有关的不良反应是治疗依从性差的重要原因。家庭人员承受了治疗相关的重大费用和心理成本。

尽管二线抗结核药物的药物代谢动力学数据有限,但当诊断和适当的治疗时,儿童 MDR-TB 甚至 XDR-TB 患者的治疗预后是乐观的,其中治疗方法是临床良好预后的关键。Rodrigues 等^[205] 描述了 2 例新诊断的小儿耐药结核病,虽然有好的临床

效果,但是利奈唑胺和阿米卡星用药后发生了严重的不良反应(分别为骨髓发育不良和神经性听觉减退),表明多学科的方法密切跟进显示出管理这些患者的重要性。而 Garcia-Prats 等^[124] 利用建立的数据系统评价利奈唑胺治疗小儿耐药结核病的疗效,结果显示,8 篇文献中 18 例儿童难治的耐药肺结核接受利奈唑胺治疗,所有患儿均痰培养阴转,其中的 15 例已经成功地得到长期治愈;9 例发生了不良事件,其中 5 例仅需要利奈唑胺减量,2 例因不良事件永久停用利奈唑胺。作者认为,利奈唑胺用于儿童 MDR-TB 或 XDR-TB 的治疗时,治疗成功和不良结果的发生具有差异,两者的差异具有统计学意义;在具有较好疗效、对儿童安全可用的新的抗结核药物出现之前,利奈唑胺将是儿童难治性耐药结核病一个重要组成部分。

2014 年 WHO 相关指南建议,儿童已证实或怀疑为耐多药结核分枝杆菌引起的肺结核或结核性脑膜炎可以用氟喹诺酮类药物治疗,但应由临床经验丰富的小儿结核病医师决定治疗及管理^[195]。莫西沙星作为治疗 MDR-TB 的重要药物,Thee 等^[206] 报道了在南非使用莫西沙星推荐剂量每天 10 mg/kg 治疗儿童 MDR-TB,并且对于药物代谢动力学和安全性方面进行了研究,结果共有 23 例 7~15 岁儿童参与,6 例(26.1%)为 HIV 感染,莫西沙星的 C_{max} 中位数、AUC_{0~8}、达峰时间(T_{max})和半衰期分别为 3.08 (2.85 ~ 3.82) μg/ml、17.24 (14.47 ~ 21.99) μg·h⁻¹·ml⁻¹、2.0(1.0~8.0)h 和 4.14 h (IQR=3.45~6.11 h),所有 HIV 感染的 3 例儿童体质量均低于相应年龄,HIV 感染儿童的 AUC_{0~8} 减少了 6.85 μg·h⁻¹·ml⁻¹ (95% CI = 11.15 ~ 2.56 μg·h⁻¹·ml⁻¹),与整片相比碎片药的 T_{max} 更短(P=0.047),除了 1 例儿童出现肝脏毒性外,所有其他的患儿不良反应轻微,并且为非持久性,平均校正 QT 间期为 403 ms(s=30 ms),并没有 >450 ms 的发生。作者认为,莫西沙星每天 10 mg/kg 作为治疗儿童 MDR-TB 患儿的耐受性良好,与成人每天接受 400 mg 相比具有较低的血清浓度,因此治疗 MDR-TB 患儿可能需要更高剂量的莫西沙星。

(三) 儿童结核性脑膜炎的治疗

儿童是结核性脑膜炎的好发人群,WHO 2014 年相关指南推荐,疑似或确诊为结核性脑膜炎和疑似或确诊为骨关节结核应使用 4 种药物(HRZE)治疗 2 个月、随后是 2 种药物(HR,异烟肼及利福平)治疗 10 个月,总疗程为 12 个月,所用药物剂量与肺

结核相同^[195]。

Chiang 等^[207]分析了 2014 年 10 月 12 日之前出版的有关儿童结核性脑膜炎治疗结果的文献,19 项研究符合纳入标准,报道 1636 例儿童结核病的治疗结果,死亡风险为 19.3% (95% CI = 14.0% ~ 26.1%),无神经系统后遗症的生存概率为 36.7% (95% CI = 27.9% ~ 46.4%),幸存者中神经系统后遗症的危险性为 53.9% (95% CI = 42.6% ~ 64.9%),在诊断时为疾病晚期的患者占 47% (307/657),并且与极差的治疗结果相关。最常见的表现为脑脊液 (CSF) 白细胞增高 (占 99.9%, 95% CI = 68.5% ~ 100.0%),脑脊液淋巴细胞比例增加 (97.9%, 95% CI = 51.9% ~ 100.0%),发热 (89.8%, 95% CI = 79.8% ~ 95.2%) 和脑积液 (86.1%, 95% CI = 68.6% ~ 94.6%)。CSF 抗酸杆菌涂片阳性率为 8.9% (95% CI = 5.0% ~ 15.4%),结核分枝杆菌培养阳性率为 35.1% (95% CI = 16.8% ~ 59.2%)。作者认为,尽管给予治疗,儿童结核性脑膜炎的疗效仍然比较差,预后不良和不易早期诊断。同时强调了与结核病患者接触儿童进行预防性治疗的重要性,以及结核性脑膜炎可疑者采用经验性治疗的低门槛。

糖皮质激素是治疗结核性脑膜炎的重要药物。由于在儿童结核性脑膜炎时尚缺少糖皮质激素应用的最佳剂量的指南,Shah 和 Meshram^[208]报告了 63 例患结核性脑膜炎的儿童使用不同剂量糖皮质激素的结果,发现泼尼松龙每天 2 mg/kg 的剂量即可发挥最佳的治疗效果,而发生不良反应的程度和概率最低。

(四) 儿童耐多药潜伏结核感染的治疗

儿童耐多药潜伏结核感染因儿童暴露于耐多药肺结核患者传播而来。治疗儿童耐多药潜伏结核感染在已知传染源药敏试验结果的情况下已有相应的治疗方法。Garcia-Prats 等^[209]报道在南非的一家日托中心儿童与耐多药结核病患者接触情况的调查结果,显示从居住在以家庭为基础的日间护理中心的成人患者痰中培养出耐异烟肼、利福平和阿米卡星的结核分枝杆菌,确定 38 例 15 岁以下儿童中获得 34 例同意接受常规接触调查,中位数年龄为 3.9 岁,23 例年龄 < 5 岁,没有 HIV 感染;8 例结核菌素皮肤试验硬结平均直径为 10 mm、未发现肺结核。在 34 例儿童中 24 例接受 6 个月的包括氧氟沙星、乙胺丁醇和高剂量异烟肼的耐药结核病预防性治疗,21 例完成了 12 个月随访,没有活动性结核病发

生。作者认为,积极地预防性治疗可以避免耐药结核病发生。

Adler-Shohet 等^[210]报道了 31 例儿童暴露于 1 例耐多药肺结核患者 (教师) 后发展为潜伏结核感染,26 例采用左氧氟沙星和吡嗪酰胺治疗,12 例因不良反应需要改变治疗;最常见的不良反应包括腹痛、关节或肌肉疼痛、转氨酶升高;所有儿童至少报告 1 种不良反应,15 例完成治疗。作者认为,MDR-TB 预防性治疗不良反应率高,尽管不良反应是短暂的,仍应谨慎使用含氟喹诺酮类的二线药物。然而, Seddon 等^[211] (南非) 报告使用氟喹诺酮类和 (或) 一线药物组合药 (虽然不是氟喹诺酮类和吡嗪酰胺组合) 对 MDR-TB 怀疑者进行预防性治疗时有较低的不良反应发生。他们的前瞻性队列研究发现,186 例暴露于 MDR-TB 患者的儿童,接受 6 个月每天氧氟沙星 15 ~ 20 mg/kg、乙胺丁醇 20 ~ 25 mg/kg 和高剂量异烟肼 15 ~ 20 mg/kg 治疗,无肌肉或骨疼痛的发生,也没有发生导致中断治疗的不良反应。与既往多项成人含氟喹诺酮类-吡嗪酰胺组合方案出现多种不良反应相比,儿童较高不良反应率可能与这种特殊的药物组合有关,而不是使用氟喹诺酮类药物本身的原因;另一方面,考虑到最常见的不良反应主要是关节痛或肌肉疼痛的主观表现,因此报道也可能存在偏倚^[211]。

(五) 儿童 HIV 感染与合并结核病的治疗

WHO 估计,在中高患病率国家儿童 HIV 与 Mtb 双重感染率约 10% ~ 60%。HIV 感染儿童中潜伏结核感染患儿常规治疗为每天异烟肼 10 mg/kg。Gray 等^[212]使用异烟肼预防性治疗接受抗逆转录病毒治疗的 HIV 感染儿童的初步研究显示,异烟肼预防性治疗对 HIV 感染使用抗逆转录病毒药物的儿童耐受性良好、安全。除异烟肼之外,专家正在研究用于潜伏结核感染治疗的其他药物。Moultrie 等^[213]对 HIV 阳性且接受利福布汀和洛匹那韦-利托那韦治疗的 5 岁以下儿童进行了利福布汀的药物代谢动力学和安全性研究分析,与成年人目前推荐剂量每天接受 150 mg 利福布汀相比,儿童利福布汀剂量为 5 mg/kg,每周 3 次;结果显示,利福布汀及其代谢产物 25-O-去乙酰基利福布汀的 AUC_{0~48}、AUC_{0~24} 和 C_{max} 值均较低。观察到短期严重的中性粒细胞减少的高发生率可能与幼儿 CYP3A4 不成熟有关,AUC_{0~48} 定量与中性粒细胞计数之间有很强的相关性,但仍不清楚在接受洛匹那韦-利托那韦治疗的结核病儿童有效的利福布汀剂量是多少。

儿童 MDR-TB 诊断困难、治疗复杂、死亡率高, 如果与 HIV 感染共存, 将进一步增大治疗难度。结核病合并 HIV 感染者开始抗逆转录病毒联合疗法有可能引发结核相关免疫重建炎性综合征 (TB-IRIS)。虽然此综合征在成人得到了很好的研究, 但在儿童的发病率、病死率、基础免疫病理学和治疗方法知之甚少。Link-Gelles 等^[214]检索主要的资料库中儿童与 TB-IRIS 的文章, 使用标准化的形式对数据进行分析, 结果发现 13 项研究报告中 6 项为回顾性研究、2 项为前瞻性队列研究、1 项为横断面研究、3 项为病例报告、1 项为系列研究。对 303 例疑似 TB-IRIS 患者进行了详细描述, 其中 270 例确诊为 TB-IRIS, 12 例为可疑 TB-IRIS, 21 例由于缺乏关键信息不能分类; 没有一个队列研究将 TB-IRIS 作为其首要目标进行调查, 其中 9 个研究来自非洲、3 个研究来自亚洲、1 个研究来自拉丁美洲。启动 ART 的年龄 (12 项研究进行了报告) 介于 1 个月至 16 岁, 从 ART 开始到 IRIS 诊断 (8 项研究进行了报告) 的中位时间为 8 d 至 16 周不等, 归因于 TB-IRIS 的死亡记录很少, 仅对 2 例患者接受糖皮质激素治疗进行了讨论, 没有研究与评估风险因素、免疫病理机制。

Auld 等^[215]对科特迪瓦的 2110 例 HIV 阳性儿童启动 ART 进行了回顾性队列研究, 患儿中位年龄为 5.1 岁, 82% 为 WHO 定义的 III 和 (或) IV 期阶段, 平均 CD4⁺ 值为 11%, 42% 为严重营养不良和 150 例 (7%) 服用抗结核药物治疗。开始 ART 后结核病发病率有逐季下降的趋势。作者认为 ART 前应确保临床结核病筛查及在儿童经受晚期 AIDS 疾病折磨和营养损失之前更早启动 ART, 在 ART 期间可能降低结核病的发病率。

四、妊娠期结核病的治疗

妊娠期结核病涉及到结核科、产科和儿科, 妊娠期间罹患结核病对孕妇和胎儿都有风险, 是一个值得注意的问题。据统计, 2013 年全球有 330 万妇女患活动性结核病, 51 万例死亡, 其中 HIV 感染死亡高达 35%^[115]。结核病是主要非产科因素致死的原因之一, 孕妇结核病未进行治疗死亡率可达 40%。由于结核病常见症状不明显、不特异, 而妊娠掩盖了结核病所致的不适症状, 很少会引起临床医生和孕妇对结核病的重视。Sugarman 等^[216]根据国家总人口分布、年龄和性别分布、粗出生率等, 估计活动性结核病患病率和孕妇活动性结核病的数量。研究结果显示, 2011 年全球有 216 500 例妊娠活动性结

核病患者, 最大的负担是 WHO 非洲区域有 89 400 例孕妇和 WHO 东南亚区域有 67 500 例孕妇患活动性结核病; 在孕产妇保健服务机构通过胸片或 Xpert Mtb/RIF 检测多达 114 100 和 120 300 例肺结核患者。该研究为各级利益相关者提供了有用的信息, 优化了孕妇和结核病患者的服务流程。

(一) 妊娠期结核病的治疗

张杰和胡良安^[217]综述了妊娠期结核病的研究进展, 认为, 妊娠期结核病的抗结核药物治疗并无禁忌, 其治疗方案与其他一般患者差异不大, 主要通过医务人员直接面视下督导化疗, 在全疗程中规律、联合、适量和不间断地实施规范化疗, 从而治愈肺结核。这种疗法需要联合治疗至少 6 个月, 其一线用药主要有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇。对于药物敏感的结核病和依从性好的患者, 治愈率高达 90% 以上。

(二) 妊娠期耐药结核病的治疗

妊娠期耐药结核病的治疗是临床上较为棘手的问题, 目前国内外没有统一的方案。怀孕不是耐药结核病治疗的禁忌证, 但对母亲和胎儿的生命构成了巨大威胁。怀孕的患者应该仔细评估, 考虑到耐药结核病孕妇的胎龄和严重程度, 仔细考虑治疗的风险和益处, 以下是孕妇治疗要考虑的一般原则^[116-117]。

(1) 治疗的益处和风险。大多数怀孕的肺结核患者诊断确定后应尽快开始治疗。然而, 由于大多数的致畸效应发生在妊娠前 3 个月, 治疗可能会推迟到怀孕中期或患者病情非常稳定时。但延迟治疗会增加孕妇的危险, 必须权衡利弊, 分析风险和收益, 征得患者及其家人的同意, 基于临床症状和体征、疾病的严重程度综合做出决定。(2) 应用 3 或 4 种二线抗结核药物加吡嗪酰胺治疗。需要时产后立即加用注射剂和其他药物。(3) 避免采用注射制剂。如果在妊娠期间必须使用注射剂时, 需要征得患者和家属同意, 应首选卷曲霉素。(4) 避免使用乙硫异烟胺。乙硫异烟胺可以增加与怀孕相关的恶心和呕吐的风险, 致畸作用已经在动物实验中观察到。(5) 考虑终止妊娠。如果母亲的生命受到威胁, 就要考虑终止妊娠。(6) 氟喹诺酮类药物被认为是怀孕期间治疗耐多药结核病的首选药物。(7) 注射制剂、乙硫异烟胺及丙硫异烟胺可以在产后应用。注射剂可以在产后应用 3~6 个月。

韩丹等^[218]认为, 对于妊娠 MDR-TB 患者的治疗, 应根据患者的病情选择经验性、个体化或标准方案治疗, 以挽救患者生命、改善症状为首要的治疗目

标。如果患者生命受到威胁,即使在早孕期也应果断开始抗结核药物治疗,如果病情需要,氟喹诺酮类药物、注射剂、丙硫异烟胺或乙硫异烟胺仍可慎重考虑,但是否以氟喹诺酮类药物和注射剂作为方案核心值得商榷。

五、结核病合并糖尿病的治疗

糖尿病进展成活动性肺结核患者的概率比普通人高出 3 倍甚至更高。结核合并糖尿病(tuberculosis and diabetes, TB-DM)比结核病合并 HIV 感染高得多^[219]。2013 年,陈红光等^[220]对中国大陆地区肺结核合并糖尿病的患病率进行了 Meta 分析,结果显示肺结核患者中糖尿病的发生率为 7.20%,约为结核病合并艾滋病患病率的 8 倍。近年来,2 型糖尿病患病率有升高的趋势,对全球结核病的控制构成了严重的威胁。预计到 2035 年,全球糖尿病患者的总数将超过 5.92 亿例。约 80% 的成人糖尿病患者生活在低收入或中等收入国家^[219]。中国是糖尿病和结核病双重高负担的国家之一,如何对这两种疾病进行最优化的管理和治疗是一个巨大的挑战。

(一) 糖尿病患者的预防性抗结核药物治疗

因缺乏随机对照性研究,对糖尿病患者进行预防性抗结核药物治疗的必要性仍不够明确。WHO 不推荐对糖尿病患者使用预防性抗结核药物治疗^[221]。Leow 等^[222]研究显示:通过 IGRA 诊断潜伏结核感染,糖尿病患者中潜伏结核感染率是 28.2%,通过 2007—2013 年期间进行随访,无一例发展成为活动性肺结核。作者认为,不支持在糖尿病患者中常规进行结核病筛查,或者在糖尿病患者中对潜伏结核感染人群进行化学性预防治疗。

(二) TB-DM 患者的抗结核药物治疗

TB-DM 患者的抗结核药物治疗的方案与非糖尿病患者基本一致。但是抗结核药物治疗疗程、剂量尚存在争议。

TB-DM 患者比非 TB-DM 更容易形成肺部空洞和实质性损害^[223]。为了提高 TB-DM 患者的治疗效果,建议延长疗程。孙琳等^[224]的研究结果显示:188 例肺结核(PTB)-DM 患者与同期住院的 PTB 患者相比,临床症状更重、短期疗效较差。所以需要及时根据情况调整和强化 PTB-DM 患者的治疗并适当延长治疗时间。

Wang 等^[225]对 12 688 例 TB-DM 患者与 43 195 例结核病不伴 DM 患者进行对比分析,2 年后结核复发率分别为 2.2% 与 1.38% ($P < 0.001$)。在全

程 DOTS 实施后, TB-DM 患者的复发率从 3.54% 降到 1.19% ($P < 0.001$)。其中 4506 例(35.5%) TB-DM 患者被划分到 9 个月治疗组中,虽然 9 个月抗结核治疗方案能降低复发率(风险比=0.76),但是在 DOTS 实施后,6 个月和 9 个月的抗结核药物治疗方案复发率相仿(风险比=0.69)。作者认为,我国台湾地区伴有糖尿病的肺结核患者随着 DOTS 实施复发率逐渐降低。

在结核病合并 DM 或 HIV 感染的情况下,抗结核药物实际血药浓度低于预期浓度^[226]。有研究提出,增加利福平剂量可以提高结核病的治疗效果。Chang 等^[227]通过建立一个非线性的混合效应模型,来确定利福平的群体药物代谢动力学参数。具有一级吸收特征的室线性模型用来评估来自 54 例 TB-DM 患者的 206 份血浆样本。最终模型结果显示:糖尿病影响利福平的吸收速率常数和表观分布容积。患者的体质量指数影响利福平的清除率。与非 TB-DM 患者相比, TB-DM 患者利福平的吸收速率常数和表观分布容积更大。由于表观分布容积与血浆(药物)浓度呈负相关,因此 DM 患者利福平的浓度将比预期的更低。作者推荐在 TB-DM 患者中使用比非 TB-DM 更大剂量的利福平来预防治疗失败。Heysell 等^[228]的研究显示:对新发 PTB-DM 患者,在抗结核治疗 2 周后进行异烟肼和利福平药物浓度监测。DM=21 例,非 DM=14 例。16 例(76%) DM 患者异烟肼、利福平或两者服药 2 h 后血药浓度值均低于预期值(INH 每日剂量 $< 3 \mu\text{g/ml}$, 间歇剂量 $< 6.0 \mu\text{g/ml}$; RFP 每日、间歇剂量均 $< 8 \mu\text{g/ml}$)。其中 DM 患者的 INH 组间歇剂量浓度测定值与非 DM 相比明显降低($P = 0.003$)。15 例患者在调整药物剂量后,12 例(80%)上升至预期水平(其中 RFP 全部达标)。15 例患者均没有因剂量调整引起的并发症或严重毒性反应的报告。16 例早期行血药浓度检测的 PTB-DM 患者中,14 例(88%)患者在治疗 2 个月内痰培养转阴。其中 11 例中的 9 例患者(82%)有利福平的剂量增加,也有异烟肼剂量的增加。作者认为,通过早期血药浓度的检测来指导调整 DM 患者的治疗剂量是可行的。

(三) TB-DM 的糖尿病治疗

无论是结核病本身还是抗结核药物都妨碍血糖的控制^[115]。至于 TB-DM 时血糖控制在什么水平才可以减少结核病治疗失败、复发、死亡的风险,目前尚无定论。

1. 糖尿病血糖控制目标:临床上对控制血糖的

治疗决策应遵循相关指南并及时调整。评价长期控制血糖的金指标仍是糖化血红蛋白(HbA1c)。孔忠顺等^[229]的研究显示:在 TB-DM 的患者中,HbA1c 与空腹血糖及餐后 2 h 血糖存在明显的线性依存关系,HbA1c 的监控有利于了解 TB-DM 患者的病情监测及判断预后。但当血糖控制不理想时,HbA1c 水平不能反映患者是空腹血糖还是餐后 2 h 血糖增高,需要检测空腹、餐后 2 h 血糖,来调整胰岛素或降糖药物的剂量,以便更好地控制血糖。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[230]推荐:成人空腹血糖控制目标为 4.4~7.0 mmol/L,非空腹血糖控制目标为 10.0 mmol/L,HbA1c<7.0%。

美国糖尿病协会(ADA)2014 年制定了《糖尿病诊疗标准执行纲要》^[231]。对血糖控制目标推荐如下。(1)成人的血糖目标:①已有证据显示 HbA1c 降低到 7%左右或以下,可减少糖尿病微血管并发症。对多数非妊娠成人合理的 HbA1c 控制目标是 <7%(B 类证据)。②部分无明显低血糖或其他治疗副作用的患者,建议采用更严格的 HbA1c 目标(如 <6.5%)或许也是合理的。这些患者或许包括那些糖尿病病程较短、预期寿命较长和无明显心血管疾病的患者(C 类证据)。③对于有严重低血糖病史、预期寿命有限、有晚期微血管或大血管病并发症、有较多的伴发病,以及尽管实施了糖尿病自我管理教育(DSME)、适当的血糖检测、应用了包括胰岛素在内的多种有效剂量的降糖药物,而血糖仍难达标、病程较长的糖尿病患者,较宽松的 HbA1c 目标(如 <8%)或许是合理的(B 类证据)。(2)住院患者血糖控制目标:①危重患者。高于 10 mmol/L 的持续高血糖患者,应该采用胰岛素治疗。一旦开始胰岛素治疗,推荐大多数危重患者将血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L 之间(A 类证据)。采用更严格的目标,如 6.1~7.8 mmol/L 对某些患者可能是合适的,只要在无明显低血糖的前提下能达到这一目标(C 类证据)。②非危重患者。血糖控制目标尚无明确证据。如果用胰岛素治疗,餐前血糖目标一般 <7.8 mmol/L,随机血糖 <10.0 mmol/L,这样的血糖控制目标是合理的,但应安全达标。以前严格控制、血糖稳定的患者可制定更严格的血糖控制目标。有严重伴发病的患者,宜放宽血糖目标(E 类证据)。

国内外指南均强调对每例患者实施个体化诊疗,满足其个体情况及需求,以确定其最佳治疗方法并实施治疗。在确保安全性的前提下,尽可能地使

患者 HbA1c 接近正常水平十分重要,但还是需要根据患者的临床情况、年龄、低血糖风险、合并症及其他因素,具体问题具体分析,确定适宜的 HbA1c 控制目标值。

(四)关于糖尿病降糖药物的选择

在抗结核治疗的早期推荐使用胰岛素,因为胰岛素不会与利福平和其他抗结核药物之间产生药物代谢动力学影响。利福平是 P450 酶的诱导剂,可加快所有磺脲类衍生物的肝脏代谢,这使得降糖药物的剂量调整十分困难,增加了患者出现高血糖和低血糖症的风险。二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线药物,当与利福平合用时可增加肝脏对二甲双胍的摄取,导致降低血糖效应加强,同时还可能增加出现胃肠道不良反应和少见的乳酸酸中毒等并发症的概率^[232]。降糖药物与抗结核药物之间的相互作用在既往的研究中已经得到证实。

总之,为了较好地控制血糖,对结核病患者采取积极进取的糖尿病管理方式是被推荐的。对于血糖的控制除了药物以外,其他的干预措施包括教育、生活方式干预等强化管理措施。生活方式干预是 2 型糖尿病的基础治疗措施,应贯穿于糖尿病治疗的始终^[230]。

(五)糖尿病对结核病治疗转归的影响

糖尿病一直以来被认为是活动性肺结核和潜伏结核感染活动的风险因素,它与抗结核治疗效果差也密切相关^[233]。巴西 Reis-Santos 等^[234]回顾性分析了 2001—2011 年 26 401 例 TB-DM 患者,结果显示:80%治愈,7%丢失,4%死于结核病,8%死于其他原因,1%进展成 MDR-TB。研究表明,年龄大、有并存疾病和复治的 TB-DM 患者愈后最差。

糖尿病还与抗结核药物治疗的复发、治疗失败密切相关。Lee 等^[235]的回顾性研究结果显示;305 例患者在平均 3 年的随访后被确定为复发(复发率 488/10 万,95%CI 434/10 万~546/10 万),在校正其他潜在的混淆因素后,DM 与结核病复发的风险相关联(OR=1.96)。研究表明,糖尿病的存在是结核病复发的独立因素。Viswanathan 等^[236]分析了 245 例(DM 组 96 例,非 DM 组 149 例)新诊断的涂阳患者,结果显示,93.5%治愈,1.6%完成结核病治疗,2%治疗失败,0.4%治疗中断,0.4%产生多耐药,2%死亡。在结核病治疗的强化期末,DM 组仍有 14.7%涂阳,但非 DM 组仅为 3.5%;平均痰菌转阴时间为 DM 组(64.2±10.5)d,非 DM 组(61.5±7.5)d($P<0.01$);治疗失败率 DM 组 4.2%,非 DM

组 0.7%。Nakamura 等^[237] 研究结果显示,2 个月末 TB-DM 的痰培养阳性率为 43.5%,与非 TB-DM 的痰培养阳性率(18.8%)相比,差异有显著统计学意义($P=0.0001$),痰培养转阴的时间更长($P=0.0005$)。上述研究均表明, TB-DM 较非 TB-DM 患者在化疗强化阶段完成后,痰涂片、痰培养阳性率更高,预示 TB-DM 患者比非 TB-DM 患者治疗失败率更高。

关于死亡风险研究结论尚有争议。Hongguang 等^[238] 的研究结果显示:糖尿病与非结核的死亡($P<0.001$)和治疗失败($P=0.002$)相关联。Magee 等^[239] 研究结果显示:在未经校正的分析中,与非 TB-DM 患者相比, TB-DM 有近 2 倍的死亡风险[风险比(cHR)=1.88],但在校正了年龄和其他干扰因素后,没有更高的死亡风险[校正风险比(aHR)=1.22]。

有关糖尿病与耐药结核病之间的相关性存在争议。Pérez-Navarro 等^[240] 研究分析了 409 例患者, TB 合并 2 型 DM(TB-2DM)组=146 例(36%),非 DM 组=263 例(64%)。结果显示,与非 TB-DM 相比, TB-2DM 患者在 2 个月抗结核治疗后痰分枝杆菌培养仍持续阳性的风险高了 2.3 倍,且 TB-2DM 患者的耐药和耐多药肺结核的风险分别高 4.7 倍和 3.5 倍。然而, Mi 等^[241] 研究表明,2 型糖尿病与耐药结核病无相关性。

(六) DM 和结核病双向筛查和联合管理

通过对 DM 和结核病双向筛查和联合管理可以达到结核病治疗的最优化。但高昂的治疗费用阻碍了这两种疾病的持续治疗和效果评估,因此对于这两种疾病的筛查和管理最具“成本-效益”的方法需要进一步进行研究。一些研究显示,在 DM 患者中进行活动性结核病的筛查时,症状筛查和胸部影像学检查对于发现结核是切实可行的^[232]。Mtwangambate 等^[242] 在一项前瞻性的研究中,共纳入 639 例 DM 患者,结果显示,121 例(17.5%)有咳嗽症状,32 例(4.6%)至少有 2 种结核病典型症状,9 例患者被诊断为肺结核,发病率达 1.3%,高于全国平均水平 7 倍。作者认为,这种低成本的、以“咳嗽”为线索,在成人 DM 中筛查肺结核患者是合理、可行的策略。

在结核病患者中筛查 DM 是被广泛推荐的,尤其是那些 DM 流行很高的地区。但筛查 DM 的方法,如检测空腹血糖、随机血糖还是 HbA1c,不同方法都有它们潜在的缺陷,尚需进一步研究^[231]。

Raghuraman 等^[243] 研究显示,223 例结核病患者中 DM 的发病率约 29%(已知患 DM 占 20.7%,新诊断的 DM 患者占 8.3%)。DM 的发生与年龄大、DM 家族史、饮酒、痰菌阳性呈显著相关性。作者认为,在结核病患者中检测空腹血糖将有助于早期发现 DM。

这两种疾病联合干预的有效性的证据正在逐步增多,基础的联合行动是可行的^[244]。Castellanos-Joya 等^[186] 对墨西哥 5 个州设置的 15 个初级保健中心,从 2012 年 7 月至 2013 年 4 月招募参与者,随访至 2014 年 3 月。进行双向筛查,对确诊为肺结核和 DM 的患者进行联合管理治疗,并进行前瞻性研究分析。结果显示,783 例 DM 患者中,11 例(1.4%)并不知道自己患了结核病;361 例结核病患者中,16 例(4.4%)并不知道自己患了 DM。95 例 TB-DM 患者接受联合管理治疗,其中 85 例(89.5%)成功完成治疗。校正了性别、年龄、结核病治疗史等因素,经多元线性回归分析,以 HbA1c 和随机手指血糖作为因变量,随着时间推移显著减小[回归系数(β)=-0.660,95%CI=-0.96~-0.35; β =-1.889,95%CI=-2.77~-1.01]。与历史对照组(aOR=2.8,95%CI=1.28~6.13)和同期对照组(aOR=2.37,95%CI=1.13~4.96)相比,联合管理治疗的患者与进行常规结核病和 DM 治疗的患者相比更容易成功。作者认为,结核病和 DM 的联合管理是可行的,可以改善临床治疗效果。

总之,DM 和结核病的相互作用、相互影响是结核病控制新的难题,两者的相互关系需更进一步研究。提高筛查水平、联合治疗管理这两种疾病是十分必要的。

六、肝肾功能异常合并结核病的治疗

结核病患者药物治疗时间长,药物种类较多,会引起多种不良反应,肝肾功能异常为发生频率最高的不良反应之一;反之,肝肾功能异常亦可能造成抗结核药物治疗不规范、依从性下降、耐药性产生等一系列问题。下面就 2014 年国内外的相关报道进行阐述。

(一) 肝功能异常合并结核病的治疗

1. 服用抗结核药物所致肝功能异常的发生率:服用抗结核药物所致肝功能异常的发生率为 9.52%~25%不等,此差别可能和种族、社会经济情况、地理位置、研究者对肝功能异常的诊断标准、病毒性肝炎的流行情况有关。

周林等^[245] 分析了肺结核患者服用抗结核固定

剂量复合制剂(FDC)致肝损伤的发生情况,选择甘肃、河北、吉林、四川、山东五省 2011 年 7 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日新登记的初治活动性肺结核患者 5981 例进行研究。发现肝功能异常者占 14.4% (862/5981),包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)其中 1 项或 1 项以上异常。其中 ALT 异常者占 2.4%(145/5981), TBIL 异常者占 4.0%(241/5981),DBIL 异常者占 11.9%(714/5981)。中、重度肝损伤者占 56.1%(484/862)。中、重度肝损伤发生在服药 1 个月内者占 57.2%(277/484)。有消化系统不良反应临床症状者占 10.3%(619/5981),将有消化系统不良反应临床症状者与肝功能异常者的率进行比较,消化系统不良反应率(10.3%)与 TBIL 异常($\chi^2 = 14.3116, P < 0.05$)和 ALT 异常($\chi^2 = 19.4849, P < 0.0001$)间差异有统计学意义。中、重度肝损伤患者中 23.1%(112/484)改用了散装抗结核药品替换 FDC 治疗。

刘建锋等^[246]对服用抗结核药物后出现药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的 169 例初治结核病患者(9.52%)进行了回顾性分析,结果显示:结核性脑膜炎和血行播散性肺结核患者的药物性肝损伤发生率(分别为 36.84%, 34.78%)高于其他类型结核病患者。就诊时间超过 1 个月、发热、过敏反应、合并乙型肝炎病毒感染、酗酒及血清白蛋白 $< 28 \text{ g/L}$ 的患者药物性肝损伤发生率较高, $P < 0.05$ 。经保肝治疗,116 例患者(68.6%)1 个月内继续进行抗结核药物治疗[血清生物化学检测显示: $\text{ALT} < 2$ 倍正常值上限(ULN)及 $\text{DBIL} < 2$ 倍 ULN];38 例(22.5%)保肝治疗 1 个月以上继续进行抗结核药物治疗,取得满意疗效。反复迁延、多次出现肝功能异常而停止抗结核药物治疗者 5 例(3.0%);出现重症药物性肝损伤患者 10 例(5.9%),其中 2 例(1.2%)转院进行血液净化人工肝治疗。

2. 服用抗结核药物所致 DILI 的再发概率: Zuberi 等^[247]前瞻性研究了抗结核药物性肝损伤患者再次应用抗结核药物的 DILI 发生概率。选择 2011 年 12 月至 2013 年 11 月就诊于巴基斯坦 Dow 大学健康中心的 325 例抗结核药物导致的 DILI 患者,所有的患者停用抗结核药物,保肝治疗直到其到临床和生化指标稳定。将患者随机分组,其中 163 例(50.15%)按照《英国胸科协会再用药指南》的规定再次服用抗结核药物(I 组),162 例(49.84%)按

照《美国胸科协会再用药指南》II 组的规定再次服用抗结核药物。DILI 再发的频率为 I 组 16 例(9.8%)和 II 组 18 例(11.1%)。两组差异无统计学意义($P < 0.7$)。无论采用何种指南再次用药,DILI 患者出现 DILI 再发的频率均为 10%左右。DILI 再发率与年龄呈正相关,与体质量指数(BMI)、血清白蛋白呈负相关。

3. 服用抗结核药物所致 DILI 的高危因素: DILI 的发生和多种因素相关,其中公认的危险因素是高龄^[248]、酗酒、肝炎病毒感染或合并其他慢性肝病^[249-251],以及营养不良^[252]和 HIV 感染。亦有报道显示 DILI 的发生和抗结核药物治疗时间及二线抗结核药物的应用相关^[253]。

郑宜翔等^[254]进行相关的 Meta 分析显示,乙型肝炎患者在进行抗结核药物治疗时出现 DILI 的危险性是非乙型肝炎患者的 5.83 倍($\text{OR} = 5.83, 95\% \text{CI} = 4.27 \sim 7.95$)。而进一步的亚组分析结果显示,乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性免疫耐受期患者在进行抗结核药物治疗时发生 DILI 的危险性是 HBeAg 阴性非活动性乙型肝炎病毒(HBV)携带者的 2.10 倍($\text{OR} = 2.10, 95\% \text{CI} = 1.47 \sim 2.99$)。HBV 感染是抗结核药物治疗时发生 DILI 的危险因素,HBeAg 阳性的乙型肝炎患者相对其他免疫状态的乙型肝炎患者,其危险性更高。但 Liu 等^[255]在中国台湾的一项回顾性研究发现,在无慢性病毒性肝炎、慢性 HBV、慢性丙型肝炎(HCV)三组患者中,抗结核药物治疗导致 DILI 的发病率和发病时间差异无统计学意义。共计 553 例患者参加了这项研究,DILI 的发病率分别为:无慢性病毒性肝炎患者 8%(32/392),有慢性病毒性肝炎患者(包括 HBV 及 HCV 患者)7%(11/161, $P > 0.05$)。有慢性病毒性肝炎患者(包括 HBV 及 HCV 患者)一过性肝功能异常的发生率(12%)显著高于无慢性病毒性肝炎患者(2%)($P < 0.001$)。DILI 的平均发生时间在三组患者之间差异亦无统计学意义($P > 0.05$),分别为:无慢性病毒性肝炎患者 40 d,慢性 HBV 患者 39 d,慢性 HCV 患者 67 d。一过性肝功能异常的发生时间三组间比较差异有统计学意义,分别为无慢性病毒性肝炎患者 23 d,慢性 HBV 患者 48 d,慢性 HCV 患者 68 d ($P < 0.05$)。

4. 服用抗结核药物所致 DILI 的分子机制:近年来对于遗传因素与服用抗结核药物所致 DILI 的关联是研究的热点,许多抗结核药物代谢酶基因多态性与 DILI 之间的关系被阐明,发现了一些有价

值的 DILI 生物标志物,包括:谷胱甘肽转硫酶(GST) T1 和 M1(GSTM1) 基因、N-乙酰转移酶(NAT2)、细胞色素 P4502E1(CYP2E1)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)、羧酸酯酶基因 1(*CE1*),尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)、肿瘤坏死因子(TNF)、诱导型 NOS 合酶(iNOS)、人类白细胞抗原(HLA)等。但由于地区、人种、实验设计、抗结核药物治疗方案、基因多态性分析方法等因素的不同,难以获得一致的结论^[165,256]。一般认为,在东亚人中 DILI 与 NAT2、CYP2E1 和 GSTM1 基因变异具有较高的相关性^[257]。NAT2 慢乙酰化基因型和 GSTM1 缺失基因型发生 DILI 的风险增高^[258]。

安慧茹等^[259]研究了 2008—2009 年的住院初治结核病患者 208 例,其中抗结核药物性肝损伤的患者 101 例,无肝损伤发生的患者 107 例,通过 PCR 扩增产物直接测序的方法,分析两组的 NAT2 基因多态性并分型。结果发现,肝损伤组患者中,39.6% (40/101) 为 NAT2 慢乙酰化基因型;对照组为 12.2% (13/107)。NAT2 慢乙酰化基因型者发生抗结核药物性肝损伤的风险系数(OR 值)为 4.74 (95%CI=2.42~9.28; $\chi^2=20.62, P<0.05$)。肝损伤组中,GSTM1 缺失基因型占 63.4% (64/101), GSTT1 缺失基因型占 47.5% (48/101)。对照组 GSTM1 为 51.4% (55/107), GSTT1 缺失基因型占 45.8% (49/107),两组比较差异均无统计学意义。肝损伤组中同时具有 NAT2 慢乙酰化基因型及 GSTM1 缺失基因型的患者 29 例,对照组 5 例,发生抗结核药物性肝损伤的风险系数 OR 值高达 10.21 (95%CI=3.87~26.96, $\chi^2=20.62, P<0.005$)。因此,NAT2 基因的慢乙酰化基因型及 GSTM1 缺失基因型可能与抗结核药物性肝损伤有关。

Xiang 等^[260]对我国新疆 2244 例肺结核患者进行了横断面研究,发现 2244 例患者行抗结核药物治疗 2 个月内,有 89 例发生 DILI;采用 PCR 法测定 NAT2、CYP2E1、GSTM1 和 GSTT1 基因型,结果发现:抗结核药物所致 DILI 与 NAT2*5 相关,但由于其敏感度为 42%,阳性预测值为 5.9%,故不能作为遗传标记筛选 DILI 患者。

5. 预防性保肝治疗:对预防性保肝治疗的争议不断,各家研究报道的结果并不相同^[261],比较一致的看法为,对抗结核药物治疗存在 DILI 高危因素的患者,可以给予预防性保肝治疗。

Hatamkhani 等^[262]对预防性口服左旋肉碱降低抗结核药物引起 DILI 的益处进行了评价。该研究为随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,选择 2010 年 10 月至 2013 年 5 月就诊于伊朗德黑兰霍梅尼医院的患者。54 例患者在抗结核药物治疗同时服用左旋肉碱 1000 mg/次,每天 2 次,共计 4 周;62 例患者服用安慰剂。DILI 的定义为血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)或 ALT 大于正常上限的 3 或 5 倍,伴或不伴 DILI 的临床症状。结果发现,在研究期间,29 例(25%)患者发生了 DILI。其中,9 例(16.7%)发生于左旋肉碱组,20 例(32.3%)发生于安慰剂组($P=0.049$)。多因素回归分析显示,年龄超过 35 岁($OR=7.01, P=0.002$),HIV 感染($OR=40.4, P<0.001$),糖尿病($OR=37.6, P=0.001$),和安慰剂治疗($OR=0.1, P=0.01$)为 DILI 的诱发因素。由此得出的结论为:口服左旋肉碱能有效降低 DILI 的发生。

陈品儒和谭守勇^[261]对广州市胸科医院结核科 2011 年 1 月 1 日至 2012 年 9 月 30 日收治的 350 例初治菌阳肺结核患者进行了回顾性研究,将其分为使用保肝药的治疗组 257 例及未使用保肝药的对照组 93 例,观察 6 个月。研究发现治疗组 DILI 发生率为 8.9% (23/257),显著低于对照组[26.9% (25/93)], $P<0.01$;治疗组完成标准化抗结核化疗方案的患者占 83.7% (215/257),显著高于对照组[67.7% (63/93)], $P<0.01$ 。治疗至 6 个月末,治疗组和对对照组痰菌转阴率差异无统计学意义。研究表明,预防性保肝治疗可以降低 DILI 的发生率,增加患者对治疗的依从性,但对抗结核药物治疗的总体疗效并无影响。

雷建平^[263]对 2011 年 1 月至 2012 年 12 月当地医院收治的 1337 例结核病患者(A 组,其中有肝脏基础疾病患者 287 例)进行了回顾性研究,发生 DILI 的患者 245 例(B 组):发生 DILI 前未接受防治措施的 211 例为 B1 组,接受防治措施后发生 DILI 的患者 34 例为 B2 组。结果显示,有肝脏基础疾病患者 DILI 发生率为 40.4% (116/287),高于无基础疾病患者(12.3%, 129/1050);合并乙型肝炎患者肝损伤发生率为 58.5% (83/142),高于全部患者(18.3%, 245/1337),差异均有统计学意义。治疗中断率 B2 组低于 B1 组(2/34, 211/211), $P<0.01$ 。证实肝脏基础疾病可增加抗结核药物性肝损伤发生,抗结核药物治疗中执行肝损伤防治措施可减少 DILI 的发生并减少治疗中断率。

(二)肾功能不全合并结核病的治疗

肾功能不全患者合并结核病的研究相对较少,但在临床上两者合并的情况并不少见。有肾脏疾病的患者较容易感染结核分枝杆菌,服用抗结核药物后的不良反应较一般患者多见。

1. 结核分枝杆菌感染和发病情况: Chagas 等^[264]对巴西的 418 例慢性肾脏病(CKD)患者进行结核菌素皮肤试验,结果阳性但肺部影像学检查未发现病灶的患者判断为潜伏结核感染。研究发现,CKD 患者潜伏结核感染的发生率为 10.3%,平均年龄为(53.43±14.97)岁,63.9%为男性,58.6%为高加索人,49.8%学历低于小学,80%有肺结核患者接触史。Hu 等^[265]对中国台湾 1998—2009 年接受透析的终末期肾病(ESRD)患者进行了队列研究,以评价该人群中患结核病的风险。研究纳入 4131 例 ESRD 患者及 16 524 例年龄、性别相匹配的对照人群。与对照组相比,ESRD 患者 1 年及 1~2 年内发生结核病的风险显著增高,事件发生率比(IRR)分别为 4.13 和 2.12。Cox 比例风险模型显示,ESRD($HR=2.40$),年龄 >65 岁($HR=2.41$),男性($HR=1.94$),糖尿病($HR=1.36$),矽肺($HR=7.70$)和慢性阻塞性肺疾病($HR=1.61$)为结核病发病的独立危险因素。

2. 抗结核药物治疗后的不良反应与预后: Chang 等^[266]对中国台湾台大医院 2006—2010 年发生急性肾损伤(AKI)的结核病患者进行了回顾性研究。结果发现,在接受抗结核药物治疗的患者中,AKI 的发生率为 7.1%(99/1394),平均年龄为 68 岁,男性居多。60 例(61%)患者在接受抗结核药物治疗的 2 个月内发生 AKI,其中 11 例(11%)有利福平用药史;30 例(30%)有慢性肾病或终末期肾病的基础病史;肾功能恢复的平均时间为 39.6 d(1~180 d)。发热,皮疹和胃肠道紊乱为与肾功能恢复相关的预测因素。87%(62/71)的 AKI 患者肾功能恢复并重新服用利福平。研究结果提示,在老年患者中,抗结核药物治疗后出现肾功能损伤并不是罕见的并发症。发热和皮疹的存在可能与肾功能的恢复有关。

Baghaei 等^[267]对 2004—2011 年就诊于伊朗德黑兰国家结核病中心,接受抗结核治疗后发生 DILI 的患者进行了多因素分析。55 例合并慢性肾功能衰竭(CRF)的结核病患者、165 例单纯结核病患者被纳入研究。在抗结核药物治疗后,40 例(18.2%)患者出现 DILI,15 例(6.8%)患者死亡。CRF 患者

较单纯结核病患者更容易发生 DILI(27.3%和 15.2%, $P=0.04$)和治疗期间死亡(16.4%和 3.6%, $P=0.001$)。在多因素分析中,CRF 与 DILI 无关,但与全因死亡率($HR=4.87$,95% $CI=1.73\sim 13.65$)显著相关。作者认为,伴 CRF 的结核病患者死亡的风险增加。

总之,肝肾功能不全和抗结核药物治疗的疗效和疾病预后密切相关。临床医生必须在抗结核药物治疗之前评估患者的情况,合理制定方案;在治疗过程中也应监测患者肝肾功能,避免严重不良反应的发生。

参加编写人员 首都医科大学附属北京胸科医院(李亮、李琦、张宗德、陈效友、张海青、陆宇、丁卫民、孙照刚、车南颖、张立群、郑晓静、李芳、徐建、唐神结);同济大学附属上海市肺科医院(张青、沙巍、范琳、刘一典、姚岚、郝晓晖、胡忠义、毕爱笑、顾瑾、尹洪云、桂徐蔚、楼海);解放军第三〇九医院(张广宇、梁建琴、陈志);北京地坛医院(谢汝明);长春市结核病医院(闫世明);广州市胸科医院(谭守勇);武汉市结核病防治所(王卫华、王婷萍、袁保东、戴希勇);上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心(卢水华、宋言峥);天津海河医院(吴琦、梅早仙);山东省胸科医院(侯代伦、金锋、张旭);四川大学华西医院(陈雪融);沈阳市胸科医院(孙炳奇);安徽省铜陵市卫生局(朱友生);杭州市红十字会医院(蔡青山);湖南省结核病医院(厉娟)

致谢 中国防痨协会、中华医学会结核病学分会、中国防痨杂志、中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心、各参与编写单位和编委、人民卫生出版社及结核界同仁和专家给予了大力支持和帮助,尤其是中国防痨协会许绍发副理事长和中国防痨协会结核病临床专业委员会刘志敏主任委员对编纂工作进行了热情指导和鼓励,在此一并表示最诚挚的谢意与敬意。感谢上海市肺科医院刘一典医生、安徽省铜陵市卫生局朱友生教授等所做的大量文字校对与修订工作。

参 考 文 献

- [1] Nathan C. Drug-resistant tuberculosis: a new shot on goal. *Nat Med*, 2014, 20(2): 121-123.
- [2] Mdluli K, Kaneko T, Upton A. Tuberculosis drug discovery and emerging targets. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1323: 56-75.
- [3] Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(4): 327-340.
- [4] 唐神结. 氟喹诺酮类药物在耐药结核病中应用的再评价. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(10): 727-729.
- [5] Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1577-1587.
- [6] Merle CS, Fielding K, Sow OB, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1588-1598.
- [7] Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-dose rifapen-

- tine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1599-1608.
- [8] Warner DF, Mizrahi V. Shortening treatment for tuberculosis—to basics. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1642-1643.
- [9] Irwin SM, Gruppo V, Brooks E, et al. Limited activity of clofazimine as a single drug in a mouse model of tuberculosis exhibiting caseous necrotic granulomas. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7): 4026-4034.
- [10] Dartois V. The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(3): 159-167.
- [11] Kalita J, Misra UK, Prasad S, et al. Safety and efficacy of levofloxacin versus rifampicin in tuberculous meningitis: an open-label randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(8): 2246-2251.
- [12] Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5): 2979-2981.
- [13] Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*, 2014, 371(8): 723-732.
- [14] Kakkar AK, Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: promises and pitfalls. *Tuberculosis(Edinb)*, 2014, 94(4): 357-362.
- [15] Upton AM, Cho S, Yang TJ, et al. In vitro and in vivo activities of the nitroimidazole TBA-354 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(1): 136-144.
- [16] Lee RE, Hurdle JG, Liu J, et al. Spectinamides: a new class of semisynthetic antituberculosis agents that overcome native drug efflux. *Nat Med*, 2014, 20(2): 152-158.
- [17] Barry CE. Tuberculosis: Drug discovery goes au naturel. *Nature*, 2014, 506(7489): 436-437.
- [18] Swanson RV, Adamson J, Moodley C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clofazimine in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6): 3042-3051.
- [19] Tyagi S, Ammerman NC, Li SY, et al. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(3): 869-874.
- [20] Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(8): 943-953.
- [21] Zhang Z, Li T, Qu G, et al. In vitro synergistic activity of clofazimine and other antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(1): 71-75.
- [22] Padayatchi N, Gopal M, Naidoo R, et al. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(11): 3103-3107.
- [23] Zhang D, Liu Y, Zhang C, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2-methoxy-pyridyl-amino-substituted riminophenazine derivatives as antituberculosis agents. *Molecules*, 2014, 19(4): 4380-4394.
- [24] Sun F, Ruan Q, Wang J, et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(10): 6297-6301.
- [25] Lechartier B, Rybniker J, Zumla A, et al. Tuberculosis drug discovery in the post-post-genomic era. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(2): 158-168.
- [26] Li W, Upadhyay A, Fontes FL, et al. Novel insights into the mechanism of inhibition of MmpL3, a target of multiple pharmacophores in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6413-6423.
- [27] Rayasam GV. MmpL3 a potential new target for development of novel anti-tuberculosis drugs. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(3): 247-256.
- [28] Conlon BP, Nakayasu ES, Fleck LE, et al. Activated ClpP kills persisters and eradicates a chronic biofilm infection. *Nature*, 2013, 503(7476): 365-370.
- [29] Kährström CT. Antibacterial drugs: Persisters come under fire. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(1): 18-19.
- [30] Lin Y, Li Y, Zhu N, et al. The antituberculosis antibiotic capreomycin inhibits protein synthesis by disrupting interaction between ribosomal proteins L12 and L10. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2038-2044.
- [31] Xu Z, Yin W, Martinelli LK, et al. Reaction intermediate analogues as bisubstrate inhibitors of pantothenate synthetase. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(5): 1726-1735.
- [32] 周爽, 蒙建洲, 关艳, 等. 以丙氨酸消旋酶为靶点的高通量抗结核药物筛选模型的建立及应用. *中国医药生物技术*, 2014, 9(2): 116-123.
- [33] 罗睿, 徐建, 魏玉珍, 等. 以蛋白激酶 A 为靶点的抗结核药物高通量筛选模型的建立和应用. *中国医药生物技术*, 2014, 9(6): 417-425.
- [34] Orme IM. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis(Edinb)*, 2014, 94(1): 8-14.
- [35] Lin PL, Ford CB, Coleman MT, et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nat Med*, 2014, 20(1): 75-79.
- [36] Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 388-404.
- [37] Velayutham BV, Allaudeen IS, Sivaramakrishnan GN, et al. Sputum culture conversion with moxifloxacin-containing regimens in the treatment of patients with newly diagnosed sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(10): e142-149.
- [38] Ziganshina LE, Titarenko AF, Davies GR. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6: CD004795.
- [39] Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67030.
- [40] van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, et al. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(3): 248-252.
- [41] Pandie S, Engel ME, Kerbelker ZS, et al. *Mycobacterium* Immunotherapy for Treating Pulmonary Tuberculosis—a Systematic Review. *Curr Pharm Des*, 2014. [Epub ahead of print].
- [42] Gröschel MI, Prabowo SA, Cardona PJ, et al. Therapeutic vaccines for tuberculosis—a systematic review. *Vaccine*, 2014, 32(26): 3162-3168.
- [43] Wang P, Wang L, Zhang W, et al. Immunotherapeutic efficacy of recombinant *Mycobacterium smegmatis* expressing Ag85B-ESAT6 fusion protein against persistent tuberculosis infection in mice. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(1): 150-158.
- [44] Mir SA, Verma I, Sharma S. Immunotherapeutic potential of recombinant ESAT-6 protein in mouse model of experimental tuberculosis. *Immunol Lett*, 2014, 158(1/2): 88-94.
- [45] Mir SA, Sharma S. Immunotherapeutic potential of N-formy-

- lated peptides of ESAT-6 and glutamine synthetase in experimental tuberculosis. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18 (2): 298-303.
- [46] Doimo NT, Zárate-Bladés CR, Rodrigues RF, et al. Immunotherapy of tuberculosis with *Mycobacterium leprae* Hsp65 as a DNA vaccine triggers cross-reactive antibodies against mammalian Hsp60 but not pathological autoimmunity. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(5):1238-1243.
- [47] Li W, Deng G, Li M, et al. A recombinant adenovirus expressing CFP10, ESAT6, Ag85A and Ag85B of *Mycobacterium tuberculosis* elicits strong antigen-specific immune responses in mice. *Mol Immunol*, 2014, 62(1):86-95.
- [48] Beverley PC, Ruzsics Z, Hey A, et al. A novel murine cytomegalovirus vaccine vector protects against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*, 2014, 193(5):2306-2316.
- [49] 胡东, 杨小康, 王婉, 等. pCMV-LC3-Ag85B 重组质粒 DNA 疫苗对结核的免疫保护作用. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30 (11):1133-1136.
- [50] 李岩, 桑力轩, 朱俊丰, 等. 口服结核 Ag85A-CD226 DNA 疫苗在小鼠脾与肠道的表达水平检测. *微生物学免疫学进展*, 2014, 42(3):1-5.
- [51] Hoang T, Aagaard C, Dietrich J, et al. ESAT-6 (EsxA) and TB10.4 (EsxH) based vaccines for pre- and post-exposure tuberculosis vaccination. *PLoS One*, 2013, 8(12):e80579.
- [52] Pereira VB, Saraiva TD, Souza BM, et al. Development of a new DNA vaccine based on mycobacterial ESAT-6 antigen delivered by recombinant invasive *Lactococcus lactis* FnBPA+. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(4):1817-1826.
- [53] Kagina BM, Tameris MD, Geldenhuys H, et al. The novel tuberculosis vaccine, AERAS-402, is safe in healthy infants previously vaccinated with BCG, and induces dose-dependent CD4 and CD8 T cell responses. *Vaccine*, 2014, 32(45):5908-5917.
- [54] Hokey DA, Wachholder R, Darrah PA, et al. A nonhuman primate toxicology and immunogenicity study evaluating aerosol delivery of AERAS-402/Ad35 vaccine: Evidence for transient t cell responses in peripheral blood and robust sustained responses in the lungs. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(8): 2199-2210.
- [55] Darrah PA, Bolton DL, Lackner AA, et al. Aerosol vaccination with AERAS-402 elicits robust cellular immune responses in the lungs of rhesus macaques but fails to protect against high-dose *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *J Immunol*, 2014, 193(4):1799-1811.
- [56] Satti I, Meyer J, Harris SA, et al. Safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccine MVA85A delivered by aerosol in BCG-vaccinated healthy adults; a phase 1, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10): 939-946.
- [57] Tameris M, Geldenhuys H, Luabeya AK, et al. The candidate TB vaccine, MVA85A, induces highly durable Th1 responses. *PLoS One*, 2014, 9(2):e87340.
- [58] Sibley L, Reljic R, Radford DS, et al. Recombinant *Bacillus subtilis* spores expressing MPT64 evaluated as a vaccine against tuberculosis in the murine model. *FEMS Microbiol Lett*, 2014, 358(2):170-179.
- [59] Idoko OT, Owolabi OA, Owiafe PK, et al. Safety and immunogenicity of the M72/AS01 candidate tuberculosis vaccine when given as a booster to BCG in Gambian infants; an open-label randomized controlled trial. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014, 94(6):564-578.
- [60] van Dissel JT, Joosten SA, Hoff ST, et al. A novel liposomal adjuvant system, CAF01, promotes long-lived *Mycobacterium tuberculosis*-specific T-cell responses in human. *Vaccine*, 2014, 32(52):7098-7107.
- [61] Reither K, Katsoulis L, Beattie T, et al. Safety and immunogenicity of H1/IC31®, an adjuvanted TB subunit vaccine, in HIV-infected adults with CD4+ lymphocyte counts greater than 350 cells/mm³; a phase II, multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114602.
- [62] Lu JB, Chen BW, Wang GZ, et al. Recombinant tuberculosis vaccine AEC/BC02 induces antigen-specific cellular responses in mice and protects guinea pigs in a model of latent infection. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, pii: S1684-1182(14)00060-7. [Epub ahead of print].
- [63] Pabreja S, Garg T, Rath G, et al. Mucosal vaccination against tuberculosis using Ag85A-loaded immunostimulating complexes. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2014, Oct 13: 1-8. [Epub ahead of print].
- [64] Derrick SC, Kolibab K, Yang A, et al. Intranasal administration of *Mycobacterium bovis* BCG induces superior protection against aerosol infection with *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, 21(10):1443-1451.
- [65] Jensen KJ, Larsen N, Biering-Sørensen S, et al. Heterologous immunological effects of early BCG vaccination in low-birthweight infants in Guinea-Bissau: A randomized-controlled trial. *J Infect Dis*, 2015, 211(6):956-967.
- [66] Xu Y, Yang E, Wang J, et al. Prime-boost bacillus Calmette-Guérin vaccination with lentivirus-vectored and DNA-based vaccines expressing antigens Ag85B and Rv3425 improves protective efficacy against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunology*, 2014, 143(2):277-286.
- [67] Baldwin SL, Reese V, Granger B, et al. The ID93 tuberculosis vaccine candidate does not induce sensitivity to purified protein derivative. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, 21 (9): 1309-1313.
- [68] Sharma A, Parihar P, Sharma J. Assessment of phagosomes infected with *Mycobacterium tuberculosis* as a vaccine candidate against tuberculosis. *Indian J Exp Biol*, 2014, 52 (11): 1090-1097.
- [69] Bhattacharya D, Dwivedi VP, Maiga M, et al. Small molecule-directed immunotherapy against recurrent infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem*, 2014, 289 (23): 16508-16515.
- [70] 梁艳, 肖漓, 白雪娟, 等. 不同剂量结核病 DNA 疫苗的电转染免疫原性研究. *中国防痨杂志*, 2014, 36(6):424-428.
- [71] Kashyap S, Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. *Pulm Med*, 2014, 2014:594806.
- [72] Guo X, Wang C, Wang X, et al. Characteristics and risk factor analysis of 410 cases of tracheobronchial tuberculosis. *Exp Ther Med*, 2014, 8(3):781-784.
- [73] 孔颖颖, 张杰. 气道药物涂层支架的研究进展. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(4): 293-295.
- [74] 卢晔, 崔会芳, 舒逸, 等. 局部应用苦参素注射液治疗结核瘢痕增生性气管狭窄三例并文献复习. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(6): 1195-1199.
- [75] 苏铎华, 汤春梅, 张言斌, 等. 气管-支气管淋巴结瘰型结核的临床特征及经支气管镜介入治疗的研究. *实用医学杂志*, 2014, 30(13): 2111-2114.
- [76] 田江华, 戴元荣, 颜孙舜, 等. 经支气管镜局部药物灌注治疗气管支气管结核的临床研究. *中国防痨杂志*, 2014, 36(6): 494-497.
- [77] 刘福升, 徐建华, 蔡秀敏, 等. 电子支气管镜下冷冻治疗支气管结核 102 例分析. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(10): 881-883.
- [78] Casal RF, Iribarren J, Eapen G, et al. Safety and effectiveness of microdebrider bronchoscopy for the management of central airway obstruction. *Respirology*, 2013, 18(6):1011-1015.

- [79] 张莹莹, 张杰, 王娟, 等. 氩等离子凝固术和冷冻消融术对犬气管急性损伤的研究. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 583-587.
- [80] 王洪武. 严格掌握气管支架适应证, 及时处理并发症. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3): 221-222.
- [81] 于向鸿, 刘韧, 张再重, 等. 喉罩通气全身麻醉在纤维支气管镜氩气刀治疗中心气道疾病中的临床应用. 中国内镜杂志, 2014, 20(10): 1063-1066.
- [82] 史小武, 赵苏. 喉罩通气下冷冻联合气囊扩张治疗严重良性中央气道狭窄的临床研究. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(11): 68-72.
- [83] 丁卫民, 林明贵, 张广宇, 等. 经气道介入治疗耐药肺结核//唐神结, 许绍发, 李亮. 耐药结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2014, 191-207.
- [84] 张珺, 阎雪莹. 莫西沙星脂质体凝胶肺部靶向介入给药缓释系统的研究. 黑龙江中医药大(药理学), 2014.
- [85] Breen DP, Daneshvar C. Role of interventional pulmonology in the management of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Respirology*, 2014, 19(7): 970-978.
- [86] 韩丰立, 李王平, 李春梅. 胸腔镜在结核性胸膜炎诊治中的临床分析. 临床肺科杂志, 2014, 19(5): 845-847.
- [87] 刘福升, 徐建华, 宫理达, 等. 胸腔镜辅助治疗早期结核性包裹性胸腔积液 112 例. 中国微创外科杂志, 2014, 14(7): 618-620.
- [88] 冯剑雄, 鄢云平, 邱丹丹, 等. 单孔局麻内科胸腔镜下滑石粉喷洒结合负压引流术治疗顽固性胸腔积液 25 例. 江西医药, 2014, 49(10): 1003-1004.
- [89] 杨震, 姜丹丹, 田庆, 等. 支气管镜介入治疗顽固性气胸的进展. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2014, 8(4): 60-63.
- [90] Dewan RK, Moodley L. Resurgence of therapeutically destitute tuberculosis; amalgamation of old and newer techniques. *J Thorac Dis*, 2014, 6(3): 196-201.
- [91] 唐神结. 耐药结核病的综合治疗回顾与展望. 结核病与肺部健康杂志, 2014, 3(3): 141-146.
- [92] 梁海峰, 苗朝良. 耐多药肺结核手术治疗的临床分析. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(1): 80-82.
- [93] 赵攀, 蒋明英, 谢渝中, 等. 外科治疗耐多药肺结核的手术时机. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(3): 141-144.
- [94] Calligaro GL, Moodley L, Symons G, et al. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*, 2014, 6(3): 186-195.
- [95] 张立群, 刘一典, 朱友生, 等. 我国结核病临床诊治的回顾与展望. 中国防痨杂志, 2014, 36(9): 769-773.
- [96] Yen YT, Wu MH, Lai WW, et al. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in therapeutic lung resection for pulmonary tuberculosis. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(1): 257-263.
- [97] Mordant P, Henry B, Morel S, et al. Adjuvant surgical resection for multidrug-resistant tuberculosis; A review. *Rev Mal Respir*, 2014, 31(6): 511-524.
- [98] Halezeroğlu S, Okur E. Thoracic surgery for haemoptysis in the context of tuberculosis; what is the best management approach? *J Thorac Dis*, 2014, 6(3): 182-185.
- [99] Cheng YS, Lu ZW. Bronchial aneurysm secondary to tuberculosis presenting with fatal haemoptysis; a case report and review of the literature. *J Thorac Dis*, 2014, 6(6): E70-72.
- [100] Zhang Y, Chen C, Jiang GN. Surgery of massive haemoptysis in pulmonary tuberculosis: immediate and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(2): 651-656.
- [101] 王自立, 施建党. 胸、腰椎脊柱结核手术方式选择的基本问题. 中华骨科杂志, 2014, 34(2): 232-239.
- [102] Li J, Li XL, Zhou XG, et al. Surgical treatment for spinal tuberculosis with bilateral paraspinous abscess or bilateral psoas abscess; one-stage surgery. *J Spinal Disord Tech*, 2014, 27(8): E309-314.
- [103] 唐恺, 董伟杰, 兰汀隆, 等. 一期后路病灶清除植骨内固定治疗上胸椎结核. 中国防痨杂志, 2014, 36(8): 675-678.
- [104] 赵晨, 蒲小兵, 周强, 等. 后路病灶清除、椎间植骨融合内固定治疗复杂性胸、腰椎结核. 中华骨科杂志, 2014, 34(2): 109-115.
- [105] 范俊, 秦世炳, 董伟杰, 等. 经病椎置入短椎弓根螺钉后路内固定融合术治疗多椎体结核临床疗效观察. 中国防痨杂志, 2014, 36(8): 666-670.
- [106] 王传庆, 李敬朝, 侯代伦, 等. 一期后路 Wiltse 间隙内固定联合前路病灶清除植骨融合治疗胸腰椎结核的临床疗效评价. 中国防痨杂志, 2014, 36(8): 659-665.
- [107] Huang J, Zhang H, Zeng K, et al. The clinical outcomes of surgical treatment of noncontiguous spinal tuberculosis; a retrospective study in 23 cases. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93648.
- [108] Li L, Xu J, Ma Y, et al. Surgical strategy and management outcomes for adjacent multisegmental spinal tuberculosis; a retrospective study of forty-eight patients. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39(1): E40-48.
- [109] 赵明伟, 杨素珉, 周伟东, 等. 棘突旁小切口经多裂肌间隙入路多节段固定在腰椎结核后路手术中的应用. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(23): 4177-4181.
- [110] 林斌, 陈志文, 张毕, 等. 肩胛下胸腔入路与后外侧入路上胸椎结核手术的对照研究. 中华骨科杂志, 2014, 34(9): 923-929.
- [111] 陈艺, 林志雄, 黎文, 等. 神经电生理监测技术在脊柱结核手术中的联合应用. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(4): 287-290.
- [112] 董健, 李娟. 脊柱结核手术时机的选择. 中华骨科杂志, 2014, 34(2): 247-249.
- [113] 张会军, 鲁增辉, 朱昌生. 手术治疗短节段脊柱结核合并结核性脓胸的临床疗效分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(8): 679-683.
- [114] 范俊, 秦世炳, 董伟杰, 等. 胸椎结核术后常见并发症的临床分析. 北京医学, 2014, 36(3): 184-186.
- [115] World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [116] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [117] 唐神结, 许绍发, 李亮. 耐药结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [118] Bastos ML, Hussain H, Weyer K, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs; an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(10): 1364-1374.
- [119] Hwang TJ, Dotsenko S, Jafarov A, et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis; analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. *BMJ Open*, 2014, 4(1): e004143.
- [120] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis; prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(9): 1361-1367.
- [121] Padayatchi N, Gopal M, Naidoo R, et al. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa; a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(11): 3103-3107.
- [122] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB; a study in China. *Eur Respir J*, 2015, 45(1): 161-170.

- [123] Zhang L, Pang Y, Yu X, et al. Linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Infection*, 2014, 42(4):705-711.
- [124] Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselting AC, et al. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014, 94(2):93-104.
- [125] Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis; interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(2):188-194.
- [126] Kwon YS, Jeong BH, Koh WJ. Tuberculosis: clinical trials and new drug regimens. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(3):280-286.
- [127] Jo KW, Lee SD, Kim WS, et al. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(1):39-43.
- [128] Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15:353.
- [129] Hicks RM, Padayatchi N, Shah NS, et al. Malnutrition associated with unfavorable outcome and death among South African MDR-TB and HIV co-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(9):1074-1083.
- [130] Chierakul N, Saengthongpinij V, Foongladda S. Clinical features and outcomes of isoniazid mono-resistant pulmonary tuberculosis. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97 Suppl 3:S86-90.
- [131] 刘伟, 孙峰, 张文宏, 等. 基于吡嗪酰胺药物敏感性改善耐药多药结核病治疗结局的研究进展. *结核病与肺部健康杂志*, 2014, 3(2):77-81.
- [132] Budzik JM, Jarlsberg LG, Higashi J, et al. Pyrazinamide resistance, *Mycobacterium tuberculosis* lineage and treatment outcomes in San Francisco, California. *PLoS One*, 2014, 9(4):e95645.
- [133] Charles M, Vilbrun SC, Koening SP, et al. Treatment outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis in post-earthquake Port-au-Prince, Haiti. *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 91(4):715-721.
- [134] Mor Z, Goldblatt D, Kaidar-Shwartz H, et al. Drug-resistant tuberculosis in Israel: risk factors and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10):1195-1201.
- [135] Hoa NB, Khanh PH, Chinh NV, et al. Prescription patterns and treatment outcomes of MDR-TB patients treated within and outside the National Tuberculosis Programme in Pham Ngoc Thach hospital, Viet Nam. *Trop Med Int Health*, 2014, 19(9):1076-1081.
- [136] Weiss P, Chen W, Cook VJ, et al. Treatment outcomes from community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2014, 17:333.
- [137] Oladimeji O, Isaakidis P, Obasanya OJ, et al. Intensive-phase treatment outcomes among hospitalized multidrug-resistant tuberculosis patients; results from a nationwide cohort in Nigeria. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94393.
- [138] Jain K, Desai M, Solanki R, et al. Treatment outcome of standardized regimen in patients with multidrug resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014, 5(2):145-149.
- [139] Matteelli A, Roggi A, Carvalho AC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clin Epidemiol*, 2014, 6:111-118.
- [140] Marks SM, Flood J, Seaworth B, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005—2007. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(5):812-821.
- [141] O'Donnell MR, Wolf A, Werner L, et al. Adherence in the treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa: a prospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(1):22-29.
- [142] Duraisamy K, Mrithyunjayan S, Ghosh S, et al. Does Alcohol consumption during multidrug-resistant tuberculosis treatment affect outcome? A population-based study in Kerala, India, 2014, 11(5):712-718.
- [143] Marais E, Mlambo CK, Lewis JJ, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in Gauteng, South Africa. *Infection*, 2014, 42(2):405-413.
- [144] Basit A, Ahmad N, Khan AH, et al. Predictors of two months culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis; findings from a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93206.
- [145] Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa; a cohort study. *Lancet*, 2014, 383(9924):1230-1239.
- [146] Parida SK, Axelsson-Robertson R, Rao MV, et al. Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies. *J Intern Med*, 2015, 277(4):388-405.
- [147] Chand KS, Manchanda RK, Mittal R, et al. Homeopathic treatment in addition to standard care in multi drug resistant pulmonary tuberculosis: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Homeopathy*, 2014, 103(2):97-107.
- [148] 肖和平, 方勇, 范琳, 等. 耐药结核病化学治疗研究的过去、现状与未来. *中国防痨杂志*, 2014, 36(8):634-637.
- [149] Lee KY, Lin SW, Sun HY, et al. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic study of HIV-infected ethnic Chinese receiving efavirenz-containing antiretroviral therapy with or without rifampicin-based anti-tuberculous therapy. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88497.
- [150] Regazzi M, Carvalho AC, Villani P, et al. Treatment optimization in patients co-infected with HIV and *Mycobacterium tuberculosis* infections: focus on drug-drug interactions with rifamycins. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(6):489-507.
- [151] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection; recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [152] Sunpath H, Winterheimer P, Cohen S, et al. Double-dose lopinavir-ritonavir in combination with rifampicin-based anti-tuberculosis treatment in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(6):689-693.
- [153] Lan NT, Thu NT, Barrail-Tran A, et al. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84866.
- [154] Jeremiah K, Denti P, Chigutsa E, et al. Nutritional supplementation increases rifampin exposure among tuberculosis patients coinfecting with HIV. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(6):3468-3474.
- [155] Isaakidis P, Das M, Kumar AM, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients in metropolitan Mumbai, India. *PLoS One*, 2014, 9(10):e110461.
- [156] Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgign S, et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(1):e82235.
- [157] Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert Mtb/RIF for diagnosing

- tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med*, 2014, 11(12): e1001766.
- [158] Agbor AA, Bigna JJ, Billong SC, et al. Factors associated with death during tuberculosis treatment of patients co-infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: an 8-year hospital-based retrospective cohort study (2006—2013). *PLoS One*, 2014, 9(12): e115211.
- [159] Odone A, Amadasi S, White RG, et al. The impact of antiretroviral therapy on mortality in HIV positive people during tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112017.
- [160] Yang CH, Chen KJ, Tsai JJ, et al. The impact of HAART initiation timing on HIV-TB co-infected patients, a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 304.
- [161] Assefa A, Gelaw B, Getnet G, et al. The effect of incident tuberculosis on immunological response of HIV patients on highly active anti-retroviral therapy at the university of Gondar hospital, northwest Ethiopia: a retrospective follow-up study. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 468.
- [162] Lessells RJ, Mutevedzi PC, Iwuji CC, et al. Reduction in early mortality on antiretroviral therapy for adults in rural South Africa since change in CD4⁺ cell count eligibility criteria. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65(1): e17-24.
- [163] Bhatt NB, Barau C, Amin A, et al. Pharmacokinetics of rifampin and isoniazid in tuberculosis-HIV-coinfected patients receiving nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral treatment. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(6): 3182-3190.
- [164] Jiang HY, Zhang MN, Chen HJ, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2014, 25: 130-135.
- [165] Yimer G, Gry M, Amogne W, et al. Evaluation of patterns of liver toxicity in patients on antiretroviral and anti-tuberculosis drugs: a prospective four arm observational study in ethiopian patients. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94271.
- [166] 樊萍. 艾滋病结核病双重感染治疗管理分析. *中国现代药物应用*, 2014, 8(8): 32-33.
- [167] Andries A, Isaakidis P, Das M, et al. High rate of hypothyroidism in multidrug-resistant tuberculosis patients co-infected with HIV in Mumbai, India. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78313.
- [168] Bonnet M, Baudin E, Jani IV, et al. Incidence of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and impact on patient outcome. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84585.
- [169] Tadokera R, Meintjes GA, Wilkinson KA, et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur J Immunol*, 2014, 44(1): 127-136.
- [170] Andrade BB, Singh A, Narendran G, et al. Mycobacterial antigen driven activation of CD14⁺CD16⁻ monocytes is a predictor of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS Pathog*, 2014, 10(10): e1004433.
- [171] Yuen CM, Weyenga HO, Kim AA, et al. Comparison of trends in tuberculosis incidence among adults living with HIV and adults without HIV-Kenya, 1998—2012. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99880.
- [172] Alvaro-Meca A, Rodríguez-Gijón L, Díaz A, et al. Incidence and mortality of tuberculosis disease in Spain between 1997 and 2010; impact of human immunodeficiency virus (HIV) status. *J Infect*, 2014, 68(4): 355-362.
- [173] Karo B, Haas W, Kollan C, et al. Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German ClinSurv HIV Cohort: long-term incidence and risk factors. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 148.
- [174] Yirdaw KD, Jerene D, Gashu Z, et al. Beneficial effect of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis in people living with HIV in Ethiopia. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104557.
- [175] Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, 384(9944): 682-690.
- [176] 何金戈, 周林, 刘二勇, 等. 对强制隔离戒毒所内符合条件的 HIV 感染与 AIDS 患者开展结核病预防性治疗的效果评价. *中国防痨杂志*, 2014, 36(12): 1043-1046.
- [177] Houben RM, Sumner T, Grant AD, et al. Ability of preventive therapy to cure latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-infected individuals in high-burden settings. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(14): 5325-5330.
- [178] Vasakova M. Challenges of antituberculosis treatment in patients with difficult clinical conditions. *Clin Respir J*, 2014, 9(2): 143-152.
- [179] Velayutham BR, Nair D, Chandrasekaran V, et al. Profile and response to anti-tuberculosis treatment among elderly tuberculosis patients treated under the TB control programme in South India. *PLoS One*, 2014, 9(3): e88045.
- [180] Oshi DC, Oshi SN, Alobu I, et al. Profile and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly in southeastern Nigeria, 2011—2012. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111910.
- [181] Wang X, Yang Z, Fu Y, et al. Insight to the Epidemiology and Risk Factors of Extrapulmonary Tuberculosis in Tianjin, China during 2006—2011. *PLoS One*, 2014, 9(12): e12213.
- [182] Lin YS, Yen YF. Determinants of mortality before start of and during tuberculosis treatment among elderly patients: a population-based retrospective cohort study. *Age Ageing*, 2015; 44(3): 490-496.
- [183] Skowroński M, Zozulińska-Ziólkiewicz D, Barinow-Wojewódzki A. Tuberculosis and diabetes mellitus—an underappreciated association. *Arch Med Sci*, 2014, 10(5): 1019-1027.
- [184] Nakamura A, Hagiwara E, Hamai J, et al. Impact of underlying diabetes and presence of lung cavities on treatment outcomes in patients with pulmonary tuberculosis. *Diabet Med*, 2014, 31(6): 707-713.
- [185] Christensen AS, Roed C, Andersen PH, et al. Long-term mortality in patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a Danish nationwide cohort study. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 405-421.
- [186] Castellanos-Joya M, Delgado-Sánchez G, Ferreyra-Reyes L, et al. Results of the implementation of a pilot model for the bidirectional screening and joint management of patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus in Mexico. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106961.
- [187] Chung WS, Chen YF, Hsu JC, et al. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: a population-based case-control study. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(10): 1193-1199.
- [188] Kim YJ, Kim YG, Shim TS, et al. Safety of resuming tumour necrosis factor inhibitors in patients who developed tuberculosis as a complication of previous TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(8): 1477-1481.
- [189] Shin HJ, Lee HS, Kim YI, et al. Hepatotoxicity of anti-tuberculosis chemotherapy in patients with liver cirrhosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(3): 347-351.
- [190] Lui G, Wong RY, Li F, et al. High mortality in adults hospitalized for active tuberculosis in a low HIV prevalence setting. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92077.
- [191] Yen YF, Yen MY, Lin YP, et al. Directly observed therapy

- reduces tuberculosis-specific mortality; a population-based follow-up study in Taipei, Taiwan. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79644.
- [192] Choi H, Lee M, Chen RY, et al. Predictors of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in South Korea: a prospective cohort study, 2005–2012. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 360.
- [193] 陈红梅, 吴晓光, 马丽萍, 等. 163 例住院老年结核病死亡患者临床特点分析. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1): 55-58.
- [194] 郝晓晖, 姚岚, 孙华, 等. 老年耐药肺结核临床特征及转归分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(3): 188-191.
- [195] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [196] 卢水华. “儿童结核病零死亡率”: 我们准备好了吗? *中国防痨杂志*, 2014, 36(12): 1007-1010.
- [197] Pouplin T, Phuung PN, Toi PV, et al. Isoniazid, pyrazinamide and rifampicin content variation in split fixed-dose combination tablets. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102047.
- [198] Ramachandran G, Kumar AK, Bhavani PK, et al. Pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in HIV-infected children with tuberculosis treated with intermittent regimens in India. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(2): 1162-1167.
- [199] Panigatti P, Ratageri VH, Shivanand I, et al. Profile and outcome of childhood tuberculosis treated with DOTS—an observational study. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(1): 9-14.
- [200] Hailu D, Abegaz WE, Belay M. Childhood tuberculosis and its treatment outcomes in Addis Ababa: a 5-years retrospective study. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 61.
- [201] 张雪, 潘家华, 周浩泉, 等. 儿童结核病 279 例的临床特点. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(10): 795-796.
- [202] Bose A, Kalita S, Rose W, et al. Intermittent versus daily therapy for treating tuberculosis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD007953.
- [203] Garcia-Prats AJ, Willemse M, Seifart HI, et al. Acquired drug resistance during inadequate therapy in a young child with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(8): 883-885.
- [204] Franck C, Seddon JA, Hesselting AC, et al. Assessing the impact of multidrug-resistant tuberculosis in children: an exploratory qualitative study. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 426.
- [205] Rodrigues M, Brito M, Villar M, et al. Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in adolescent patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(6): 657-659.
- [206] Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, et al. The pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(4): 549-556.
- [207] Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10): 947-957.
- [208] Shah I, Meshram L. High dose versus low dose steroids in children with tuberculous meningitis. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(5): 761-764.
- [209] Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, et al. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11): 1292-1298.
- [210] Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, et al. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(6): 664-666.
- [211] Seddon JA, Garcia-Prats AJ, Kammann B, et al. Toxicity and tolerability of fluoroquinolone-based preventive therapy for childhood contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(10): 1098-1099.
- [212] Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(3): 322-327.
- [213] Moultrie H, McIlleron H, Sawry S, et al. Pharmacokinetics and safety of rifabutin in young HIV-infected children receiving rifabutin and lopinavir/ritonavir. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(2): 543-549.
- [214] Link-Gelles R, Moultrie H, Sawry S, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in children initiating antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic literature review. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(5): 499-503.
- [215] Auld AF, Tuho MZ, Ekra KA, et al. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children starting antiretroviral therapy in Côte d'Ivoire. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(4): 381-387.
- [216] Sugarman J, Colvin C, Moran AC, et al. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(12): e710-716.
- [217] 张杰, 胡良安. 妊娠期结核的研究进展. *医学信息*, 2014, 27(5): 605-606.
- [218] 韩丹, 段琼红, 陈梓, 等. 妊娠耐药结核化学治疗进展. *中国防痨杂志*, 2014, 36(2): 126-130.
- [219] van Crevel R, Dockrell HM; TANDEM Consortium. TANDEM: understanding diabetes and tuberculosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(4): 270-272.
- [220] 陈红光, 刘民, 顾芳慧. 中国大陆地区肺结核合并糖尿病患病率的 Meta 分析. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(11): 1128-1133.
- [221] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [222] Leow MK, Dalan R, Chee CB, et al. Latent tuberculosis in patients with diabetes mellitus: prevalence, progression and public health implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(9): 528-532.
- [223] Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93397.
- [224] 孙琳, 胡迎芬, 刘玉峰, 等. 188 例肺结核合并糖尿病患者短期临床疗效分析. *中国防痨杂志*, 2014, 36(3): 198-203.
- [225] Wang JY, Lee MC, Shu CC, et al. Optimal duration of anti-TB treatment in patients with diabetes: nine or six months? *Chest*, 2015, 147(2): 520-528.
- [226] Wilby KJ, Ensom MH, Marra F. Review of evidence for measuring drug concentrations of first-line antitubercular agents in adults. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(10): 873-890.
- [227] Chang MJ, Chae JW, Yun HY, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on the population pharmacokinetics of rifampin in tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb)*, 2015, 95(1): 54-59.
- [228] Heysell SK, Moore JL, Staley D, et al. Early therapeutic drug monitoring for isoniazid and rifampin among diabetics with newly diagnosed tuberculosis in Virginia, USA. *Tuberc Res Treat*, 2013, 2013: 129723.
- [229] 孔忠顺, 黄麦玲, 刘荣梅, 等. 糖尿病合并初治肺结核患者临床特点. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(5): 329-331.
- [230] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版). *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.
- [231] American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*,

- 2014, 37 Suppl 1:S5-13.
- [232] Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9):740-753.
- [233] The Lancet Diabetes Endocrinology. Diabetes and tuberculosis—a wake-up call. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9):677.
- [234] Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, et al. Treatment outcomes in tuberculosis patients with diabetes; a polytomous analysis using Brazilian surveillance system. *PLoS One*, 2014, 9(7):e100082.
- [235] Lee PH, Lin HC, Huang AS, et al. Diabetes and risk of tuberculosis relapse: nationwide nested case-control study. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92623.
- [236] Viswanathan V, Vigneswari A, Selvan K, et al. Effect of diabetes on treatment outcome of smear-positive pulmonary tuberculosis—A report from South India. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(2):162-165.
- [237] Nakamura A, Hagiwara E, Hamai J, et al. Impact of underlying diabetes and presence of lung cavities on treatment outcomes in patients with pulmonary tuberculosis. *Diabet Med*, 2014, 31(6):707-713.
- [238] Hongguang C, Min L, Shiwen J, et al. Impact of diabetes on clinical presentation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Beijing. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(1):150-156.
- [239] Magee MJ, Foote M, Maggio DM, et al. Diabetes mellitus and risk of all-cause mortality among patients with tuberculosis in the state of Georgia, 2009—2012. *Ann Epidemiol*, 2014, 24(5):369-375.
- [240] Pérez-Navarro LM, Fuentes-Dominguez FJ, Zenteno-Cuevas R. Type 2 diabetes mellitus and its influence in the development of multidrug resistance tuberculosis in patients from southeastern Mexico. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(1):77-82.
- [241] Mi F, Jiang G, Du J, et al. Is resistance to anti-tuberculosis drugs associated with type 2 diabetes mellitus? A register review in Beijing, China. *Glob Health Action*, 2014, 7:24022.
- [242] Mtwangambate G, Kalluvya SE, Kidenya BR, et al. Cough-triggered tuberculosis screening among adults with diabetes in Tanzania. *Diabet Med*, 2014, 31(5):600-605.
- [243] Raghuraman S, Vasudevan KP, Govindarajan S, et al. Prevalence of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Urban Puducherry. *N Am J Med Sci*, 2014, 6(1):30-34.
- [244] Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9):730-739.
- [245] 周林, 王倪, 刘二勇, 等. 5981 例肺结核患者服用抗结核固定剂量复合制剂所致肝损伤分析. *中国防痨杂志*, 2014, 36(4):256-259.
- [246] 刘建锋, 雷建平, 邓群, 等. 初治结核病患者抗结核治疗致肝损伤 169 例临床分析. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1):67-69.
- [247] Zuberi BF, Zuberi FF, Bader N, et al. Comparison of British Thoracic Society and American Thoracic Society reintroduction guidelines for anti-tuberculous therapy induced liver injury. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64(8):896-899.
- [248] 李进升, 黄秋霞, 余少英, 等. 含利福喷丁或利福平联合化疗方案对老年肺结核患者药物性肝损伤的临床比较. *中国防痨杂志*, 2014, 36(6):514-516.
- [249] 王三清, 魏魏, 王健. 99 例 HBsAg 阳性肺结核患者化疗致肝功能损害研究. *临床肺科杂志*, 2014, 19(11):2024-2026.
- [250] 崔国强. 抗结核药物致肝功能损害临床分析. *临床肺科杂志*, 2014, 19(6):1061-1063.
- [251] 李锋, 卢水华. 抗结核药所致药物性肝损害. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(23):4173-4176.
- [252] 谭守勇, 覃红娟, 黎燕琼. 营养不良是抗结核药物性肝损伤的危险因素. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1):64-66.
- [253] 武珊珊, 张越伦, 王巍巍, 等. 耐多药结核病治疗过程中肝损害发生率的 Meta 分析. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(3):417-423.
- [254] 郑宜翔, 马淑娟, 谭德明, 等. 乙型肝炎患者抗结核治疗时肝损害的 Meta 分析. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(8):585-589.
- [255] Liu YM, Cheng YJ, Li YL, et al. Antituberculosis treatment and hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *Lung*, 2014, 192(1):205-210.
- [256] 张俊仙, 吴雪琼. 抗结核药物所致肝损伤的分子机制. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1):3-8.
- [257] Huang YS. Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury. *J Chin Med Assoc*, 2014, 77(4):169-173.
- [258] Rana SV, Sharma SK, Ola RP, et al. N-acetyltransferase 2, cytochrome P4502E1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in North Indians. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(1):91-96.
- [259] 安慧茹, 吴雪琼, 王仲元. N-乙酰基转移酶 2 及谷胱甘肽 S 转移酶 M1 基因多态性与抗结核药物性肝损伤的关系研究. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1):14-20.
- [260] Xiang Y, Ma L, Wu W, et al. The incidence of liver injury in Uyghur patients treated for TB in Xinjiang Uyghur autonomous region, China, and its association with hepatic enzyme polymorphisms nat2, cyp2e1, gstm1 and gstm1. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85905.
- [261] 陈品儒, 谭守勇. 联合不同种类保肝药物对药物性肝损伤发生率的影响. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(1):58-59.
- [262] Hatamkhani S, Khalili H, Karimzadeh I, et al. Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a randomized, clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5):997-1004.
- [263] 雷建平, 邓国防, 刘肖. 肝脏基础疾病对抗结核药物性肝损伤的影响及防治措施评价. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1):9-13.
- [264] Chagas AC, Hans Filho G, de Oliveira SM, et al. Prevalence of latent tuberculosis and treatment adherence among patients with chronic kidney disease in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2014, 47(2):204-211.
- [265] Hu HY, Wu CY, Huang N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease. *Epidemiol Infect*, 2014, 142(1):191-199.
- [266] Chang CH, Chen YF, Wu VC, et al. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:23.
- [267] Baghaei P, Marjani M, Tabarsi P, et al. Impact of chronic renal failure on anti-tuberculosis treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(3):352-356.

(收稿日期:2015-05-04)

(本文编辑:薛爱华)