

## 结核病临床诊治进展年度报告(2011 年)

### (第二部分 结核病临床治疗)

中国防痨协会临床专业委员会

#### 一、抗结核新药的研究

进入 21 世纪以来,抗结核药物的研究取得了较大进展,遴选出了 20 余种化合物,其中 10 余种已进入了临床前及临床研究阶段。

##### (一)硝基咪唑类药物

硝基咪唑类药物是对 Mtb 有较高活性的一类新的化合物。其中,PA-824 和 OPC-67683 已在进行治疗结核病的 II 期临床试验中<sup>[1]</sup>。为了更好地了解 PA-824 药物暴露量与疗效之间的关系,Ahmad 等<sup>[2]</sup>进行动物实验证明 PA-824 存在药物活性的时间依赖性特点。Diacon 等<sup>[3]</sup>报道对 48 例涂阳肺结核患者进行 OPC-67683 100、200、300、400 mg 给药 14 d 的早期杀菌活性(early bactericidal activity, EBA)的研究,证实 OPC-67683 在上述剂量下安全耐受性好,并存在明显的暴露量依赖的 EBA 活性。硝基咪唑类化合物在治疗耐药结核和缩短治疗时间上有很大潜力,Thompson 等<sup>[4]</sup>对 PA-824 结构的改造工作也在进行,将有此类新化合物不断开发。

##### (二)二芳基喹啉类药物

这类化合物被初步确定是对耻垢分枝杆菌全细胞为基础的筛选,对最初的先导化合物的结构修饰导致 TMC207 的发现(也称为 R207910)。TMC207 的作用机制为抑制腺苷三磷酸(ATP)合成酶。2011 年没有关于 TMC207 临床研究结果的报道,主要集中在将 TMC207 进一步应用到临床前的方案研究。Tasneen 等<sup>[5]</sup>在小鼠模型中评价 TMC207 和 PA-824 等联合应用有很好的灭菌活性,有可能缩短治疗时间。

##### (三)噁唑烷酮类药物

噁唑烷酮类通过核糖体结合到 70S 起始复合物抑制蛋白质合成而发挥抗菌作用,包括利奈唑胺, PNU-100480 和 AZD5947。此类第一个和迄今唯一批准上市的利奈唑胺已用于临床<sup>[6]</sup>。黄海荣等<sup>[7]</sup>评价利奈唑胺对 Mtb 临床株 121 株、30 株非结核分枝杆菌及相应标准菌株的体外抑菌作用并探讨利奈唑胺与其他抗结核药物联合使用时的体外相互作用,结果显示 94.2% 的 Mtb 被 1 mg/L 利奈唑胺抑制,在测试的非结核分枝杆菌中只有堪萨斯分枝杆菌完全对利奈唑胺敏感,作者没有发现利奈唑胺与其他抗结核药物的相互作用。Tang 等<sup>[8]</sup>报道应用含有利奈唑胺的方案治疗 14 例

XDR-TB 患者,11 例患者临床症状明显改善,10 例患者空洞闭合,平均 64 d 痰涂片全部阴转,明确由利奈唑胺引起的严重和轻微不良反应率分别是 21.4% 和 64.3%。Singla 等<sup>[9]</sup>应用包括利奈唑胺在内的平均 6 种抗结核药物的方案治疗 29 例治疗失败的 MDR-TB 患者,89.7% 患者痰涂片培养阴转,3 例因利奈唑胺不良反应而终止应用,显示利奈唑胺对于治疗 MDR-TB 已经治疗失败的包括 XDR-TB 患者是有效和相对安全的。两个新的噁唑烷酮类化合物 PNU-10048 和 AZD5847,目前处于结核病临床开发阶段。PNU-100480 显示对 Mtb 的体外活性优于利奈唑胺,在结核病小鼠模型中的活性明显提高,PNU-10048 与莫西沙星、吡嗪酰胺联合方案显示较标准利福平、异烟肼和吡嗪酰胺方案具有更好的效果。结果表明,PNU-10048 有可能缩短药物敏感和耐药性肺结核的治疗<sup>[10]</sup>。在 I 期临床试验及健康受试者药代动力学的研究中,PNU-100480 显示耐受性良好,未发生严重不良反应<sup>[11]</sup>。

##### (四)氟喹诺酮类药物

氟喹诺酮类药物中的莫西沙星有更强的抗结核活性及灭菌作用,且对利福平耐药的 Mtb 也有一定的敏感性。临床前和临床资料表明,含有莫西沙星的方案可能将疗程从 6 个月缩短至 4 个月。目前,莫西沙星作为一线药物治疗对药物敏感结核病的 III 期临床试验正在进行中<sup>[12]</sup>。Fouad 等<sup>[13]</sup>对文献分析评价莫西沙星在治疗肺结核病中的作用进行了综述,莫西沙星在治疗肺结核方案中的有效性与乙胺丁醇相当,可能与异烟肼相仿。

##### (五)氯苯吩嗪类

氯法齐明是抗麻风类药物,具有抗结核活性,是 WHO 发布的耐药结核病治疗指南中的第 5 组抗结核药物。桂徐蔚等<sup>[14]</sup>评价氯法齐明对 Mtb 标准株 H37Rv 及临床分离敏感、单耐药、多耐药、耐药药和广泛耐药菌株各 15 株的体外抑菌活性,并与异烟肼、利福平、阿米卡星、卷曲霉素和氧氟沙星进行比较,显示氯法齐明对 Mtb 菌株,尤其是耐药药和广泛耐药的 Mtb 菌株,均有较好的体外抑菌活性。TB Alliance 与中国医学科学院药物研究所和北京市结核病胸部肿瘤研究所合作研发吩嗪类化合物用于耐药结核病治疗已取得了一定的进展<sup>[15]</sup>。

##### (六)药物新靶点的研究

一线抗结核药物中异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素等的作用靶点发生了突变,引起原有药物的作用蛋白构象发生了改变,从而导致 Mtb 耐药。因此,寻找药物作用的新靶点

作者单位:中国防痨协会临床专业委员会

通讯作者:唐神结, Email: tangsj1106@sina.com

是研制开发抗结核新药的基础。理想的抗结核药物靶点应该是 Mtb 生长、代谢、繁殖所必需的分子,且这些分子的失活将会导致细菌的死亡或使细菌缺乏滞留能力,除此之外还须具有下列特点:(1)只存在于 Mtb 而人体不存在;(2)与目前的抗生素靶点不同;(3)不易导致耐药或旁路途径的产生。通过分子生物学技术,对人类与 Mtb 基因组进行对比分析,目前已发现几类 Mtb 药物作用的新靶点,包括细胞壁肽聚糖合成有关的靶点、分枝菌酸合成有关的靶点、ATP 合成酶相关的靶点、蛋白质合成有关的靶点及芳香族氨基酸合成有关的靶点等可能作为抗结核新药的候选靶点<sup>[16-17]</sup>。值得提出的是,有研究发现,吡嗪酰胺水解产物吡嗪酸(pyrazinoic acid, POA)通过结合到核糖体蛋白 S1 (RpsA)来实现对反式翻译过程的抑制,这也是吡嗪酰胺在饥饿、酸性环境、低氧及能量代谢抑制剂存在的情况下具有更好活性的原因。提示, Mtb 自身抵御宿主压力损伤的机制是解决滞留菌问题理想的药物靶点<sup>[18]</sup>。

## 二、结核病免疫治疗及治疗性疫苗的研究

Mtb 感染人体后,仅约 10% 演变为活动性结核病,宿主与 Mtb 之间的相互作用决定着 Mtb 在体内的命运。有效的免疫治疗及治疗性疫苗可提高抗结核化疗的疗效,包括缩短痰菌阴转时间、提高空洞关闭率、缩短化疗疗程。

### (一)免疫治疗

已经用于临床的免疫治疗包括母牛分枝杆菌(*Mycobacterium vaccae*, 微卡)、重组 IFN- $\gamma$  及 IL-2 等。Yang 等<sup>[19]</sup>对微卡辅助治疗初治结核病进行 Meta 分析,54 项研究纳入分析,微卡治疗肺结核痰菌阴转的相对危险度(RR)及 95%CI 如下:初治结核无合并症者 1.07(1.04~1.10),伴糖尿病患者 1.17(0.92~1.49),伴乙型肝炎者 1.02(0.94~1.10),伴矽肺者 1.46(0.21~10.06),老年结核病患者 1.22(1.13~1.32)。结果显示,微卡有助于提高结核病患者痰涂片的阴转率、加速影像学病灶的吸收、利于结核空洞的闭合。Dlugovitzky 等<sup>[20]</sup>将微卡加入常规抗结核治疗方案中的免疫治疗进行评估。在抗结核治疗中使用 3 种不同剂量的微卡:一种是抗结核治疗早期给予微卡肌肉注射(简称“肌注”);一种是抗结核治疗最初给予每月 1 次共 3 次;还有一种是给在短程抗结核治疗中间歇给予口服微卡治疗 10 次。3 种方法都显示能提高痰菌阴转率、加速临床症状的缓解,有利于影像学病灶的吸收,此外还能增强 Th1 细胞免疫应答,下调 Th2 细胞造成的免疫损伤。Gao 等<sup>[21]</sup>对 IFN- $\gamma$  辅助治疗肺结核的疗效及安全性进行 Meta 分析后认为,IFN- $\gamma$  无论给予雾化、皮下或肌注均可加速痰涂片的阴转率及肺部病灶的吸收、减轻结核中毒症状,但仍待进一步的研究予以证实。

Scriba 等<sup>[22]</sup>对在 5~12 个月龄接种过 BCG 的婴儿给予 MVA85A 疫苗,评价该疫苗的免疫保护力。结果显示,3 种不同剂量的 MVA85A 接种婴儿的耐受性较好,没有疫苗相关的严重不良事件记载。持久的 T 细胞免疫反应可观察到免疫接种后的第 168 天,不同剂量间无明显的免疫反应差异。多种 T 细胞亚群被诱导,包括 CD4<sup>+</sup> T 细胞 Th1 细胞因子反应及随后诱导的较弱的 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌的 IFN- $\gamma$

均可检测到。研究证明 MVA85A 可在已接种 BCG 的健康婴儿中产生持久的 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫反应,且接种的耐受性良好。

值得关注的是,一种治疗性乙型肝炎(简称“乙肝”)疫苗 V5 在治疗初、复治肺结核和耐多药肺结核中取得了意想不到的临床效果<sup>[23-24]</sup>。V5 是一种治疗慢性乙肝及丙型肝炎(简称“丙肝”)的治疗性疫苗,从乙肝及丙肝病毒阳性者的血中分离,是经过化学加工、加热灭活具有技术专利的口服制剂。Butov 等<sup>[23]</sup>采用 V5 免疫辅助治疗新发、复发及耐多药结核病,进行了安慰剂对照、随机、II 期临床试验,结果显示:V5 治疗组在体质量增长、痰涂片阴转显著高于安慰剂组,无不良反应,且可缩短疗程。

有几个尚处在动物实验阶段的免疫治疗制剂。Ag85B 是分枝杆菌属主要的分泌蛋白,相对分子质量 30 000(30 kDa),为 Ag85 家族之一。Ag85B 具有较高的免疫原性,易被宿主识别,可介导潜伏感染及活动性结核病患者的细胞免疫反应。Sheikh 等<sup>[25]</sup>将 Ag85B 辅助抗结核药物治疗感染 Mtb 的小鼠,发现 Ag85B 联合 4 周短程化疗疗效显著优于单独化疗或免疫治疗,且化疗剂量减少至每周 1 次仍可呈现明显的免疫保护效应,Ag85B 有助于缩短传统化疗的疗程。*Mycobacterium indicus pranii* (*M. w*)是一种在腐生菌上生长的分枝杆菌,含有数种 Mtb 抗原。Faujdar 等<sup>[26]</sup>观察采用杀死的 *M. w* 辅助治疗鼠结核病的疗效,发现 *M. w* 可显著减少感染小鼠的肺及脾的细菌负荷量。IL-24 是一种新型的肿瘤抑制因子,为细胞因子 IL-10 家族一个独特的成员, Ma 等<sup>[27]</sup>研究发现,结核病患者血清中的 IL-24 浓度显著降低, PBMC 中 IL-24 体外表达降低,在小鼠实验中补充 IL-24 可起到对结核特异性的免疫保护作用。此外,通过逆转 Th1/Th2 平衡或抑制 Th1 反应, Rosas-Taraco 等<sup>[28]</sup>将靶点为 TGF $\beta$ 1 基因的 siRNA 通过雾化运送至采用气溶胶感染 60 d 的 IL-10 敲除的野生型小鼠肺内,与传送 RNase-free 或非 TGF $\beta$ 1 siRNA 的小鼠进行比较,发现 4 周后以 TGF $\beta$ 1 为靶点的 siRNA 传送的小鼠肺内 NO 及 iNOS、TNF- $\alpha$  呈高水平表达,肺内细菌量明显减少,证明 TGF $\beta$ 1 siRNA 可望成为有效的免疫治疗剂之一。

### (二)治疗性疫苗

治疗性疫苗指治疗已经受 Mtb 感染者的疫苗。后者包括潜伏感染及活动性结核患者。未来大部分疫苗是多重的,既能预防 Mtb 感染,也能有效清除潜伏感染的体内细菌,提高抗结核病的治疗效果。

1. 一种 Mtb 抗原加细胞因子融合基因的多重疫苗:日本 Okada 等<sup>[29-31]</sup>使用猕猴和小鼠模型研究一种新型疫苗,其融合表达 Mtb 热休克蛋白 Hsp65 与 IL-12 编码基因,以日本红细胞凝聚病毒包膜和脂质体(HSP65+ IL-12/HVJ)为载体,在多种动物模型中表现有显著的保护作用,且对感染 MDR-TB 及 XDR-TB 的小鼠进行治疗的生存期达 100%,肺及脾脏的细菌减少,IL-6、IL-2、IFN- $\gamma$  显著上升,此疫苗对耐药结核病呈现良好的治疗作用。此外,在转基因小鼠研究中发现表达相对分子质量为 15 000 及 9000 的颗粒溶

解素的 DNA 疫苗也呈现较强的免疫保护作用。Okada 等<sup>[32]</sup>还发现 BCG 为基础再接种 HSP65 + IL-12/HVJ 也得到十分有效的治疗作用。

2. 以 Ag85B-ESAT-6 或 Ag85B 为基础加其他蛋白组成的治疗性疫苗: Van Dissel 等<sup>[33]</sup>进行了一项以 20 例 PPD 皮试阳性者为研究对象的 I 期临床试验,使用 Ag85B-ESAT-6 加 IC30<sup>®</sup>肌注,后者由阳离子多聚氨基酸 KLK 和寡聚脱氧核苷酸 ODN1a 组成,发现接种此疫苗可在曾经 BCG 接种者及结核潜伏感染者中启动强烈而长期的免疫记忆反应。Aagaard 等<sup>[34]</sup>设计 Ag85B 或 ESAT-6 融合表达 Mtb 潜伏感染相关的 Rv2660 蛋白(H56 疫苗),后者主要稳定表达在结核感染的晚期,在小鼠模型研究中,H56 疫苗可诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞高水平的表达并有效控制 Mtb 的复燃、降低小鼠体内细菌负荷量。Yuan 等<sup>[35]</sup>构建了 Ag85B-ESAT-6 融合表达 HspX 的 pAEH 疫苗,在小鼠实验中可显著增加 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞的反应,抑制 Mtb 在肺和脾脏的复制。Li 等<sup>[36]</sup>用 Ag85B-MPT64190-198-HspX (AMH) 和 Ag85B-MPT64190-198-Mtb8.4 (AMM) 融合蛋白与添加成分佐剂二甲基三十六烷基胺和卡介苗多糖核酸 (DDA-BCG PSN) 构建了亚单位疫苗,给予 Mtb 感染的小鼠分别接种 BCG 及 AMH + AMM,可明显降低肺内细菌量,由于 AMH 由休眠菌高表达抗原组成,此疫苗可有助于控制细菌的复制,对于处在生长及非生长状态的细菌都有效,可能对 Mtb 潜伏感染者有免疫保护作用。

3. 以 Mtb 复制期及休眠期表达蛋白组成的疫苗:中国 Niu 等<sup>[37]</sup>研制了在 Mtb 复制期表达的 Rv0288 (Mtb10.4) 和在休眠期高度表达的 Rv2031c (HspX) 融合蛋白疫苗,并辅助添加 DDA 和分枝杆菌索状因子-6,6 海藻糖二霉菌酸酯 TDM,在小鼠实验中展示了较强的 Th1 型免疫反应,28 例 Mtb 潜伏感染的患者产生了较高水平的 IFN- $\gamma$ ,其可能对 Mtb 潜伏感染者有免疫保护作用。

4. 其他相关性研究:德国 Desel 等<sup>[38]</sup>构建了一种重组 BCG ( $\Delta ureChly$  + BCG) 疫苗,该疫苗可表达单核细胞增多症李斯特菌的包膜穿孔素并缺乏尿素酶,在 I 期临床试验中发现可诱导强于 BCG 的结核特异性免疫反应,在小鼠实验研究中 rBCG 可诱导 Th17 保护性免疫反应,感染后 90 d 肺内细菌负荷减少 10 倍。有作者报道 ESAT-6 家族中 Rv3619c 在小鼠实验中可诱导长效记忆性 T 细胞反应,降低肺及脾脏的细菌负荷量,为研制有效疫苗提供了基础<sup>[39]</sup>。

### 三、结核病的介入治疗

介入治疗为结核病尤其是耐多药结核病、支气管结核、结核性大咯血等的治疗带来了新的希望。

#### (一) 经支气管或经皮肺穿刺局部给药

在结核病的治疗过程当中,如能排除气管镜检查术和经皮肺穿刺术的禁忌证,以下情况即可使用介入手段行局部给药:(1)初治失败者;(2)痰 Mtb 持续阳性的单个空洞;(3)除瘢痕狭窄型以外的支气管结核;(4)耐多药空洞性结核病。梁爱军<sup>[40]</sup>对确诊的复治肺结核分为全身化疗加纤维支气管镜(简称“纤支镜”)下注药组和单纯化疗组,并观察两组的疗

效,发现治疗 3、6 个月后纤支镜组的临床症状、肺部 CT 表现、空洞闭合率及痰菌转阴率与单纯化疗组比较差异有统计学意义,说明复治肺结核在化疗的基础上加用纤支镜下注药,不仅能迅速缓解患者的临床症状,而且能加快病灶吸收,空洞闭合,提高临床疗效。林霏申等<sup>[41]</sup>观察并分析了支气管结核 223 例,均采用 HREZ 方案进行全身抗结核治疗,并给予抗结核药物雾化吸入局部治疗,纤支镜下钳夹坏死物及肉芽组织,并在病变支气管内注入抗结核药物,观察治疗后镜下表现的变化,结果为所有 223 例患者,全吸收 23 例(占 10.31%),显效 96 例(占 43.05%),有效 101 例(占 45.29%),不变 3 例(占 1.35%),无恶化患者,总有效率 98.65%,而无效率仅为 1.35%,证实了纤支镜下钳夹加注药治疗支气管结核疗效确切、并发症少,对避免形成气道瘢痕、狭窄、肺不张等后遗症有着良好的效果。杜荣辉等<sup>[42]</sup>对伴肺部空洞的 50 例耐多药肺结核患者进行了 CT 引导下空洞内注药,在介入治疗 3 个月后痰抗酸菌涂片同时 Mtb 培养阴性率为 60.0%,治疗 18 个月达 84.0%;X 线检查结果显示,介入治疗后 3 个月病灶吸收显效率为 52.0%,有效率为 92.0%,治疗 18 个月显效率达 82.0%,有效率为 96.0%,经介入治疗 3 个月后空洞闭合率为 20%,治疗 18 个月达 50.0%,治疗结束时发热、咯血、咯痰、乏力、呼吸困难等症状消失率达 72%~93%,证实了 CT 引导下空洞内注药对耐多药肺结核具有加速细菌转阴、病灶吸收和空洞闭合的作用,可促进症状改善,提高患者生活质量。吕康言等<sup>[43]</sup>经皮行耐多药肺结核空洞内穿刺并置留中心静脉导管,每周 2 次向空洞内注入针剂异烟肼、丁胺卡那霉素、左氧氟沙星,10 次为 1 个疗程,并加口服及静脉注射化疗 23 例,与单纯口服及静脉注射化疗 28 例进行对比分析,结果为经皮肺穿刺空洞内置管注药试验组 6 个月疗程结束时痰菌转阴率 78.3%,病灶治疗有效率 71.4%,空洞治疗有效率 82.6%,均显著高于单纯化疗对照组的 46.4%、50% 及 46.4%,结论为经皮肺穿刺空洞内置管注药治疗耐多药空洞肺结核的临床疗效显著优于单纯化疗,并可减少多次穿刺所致并发症,减少患者痛苦,节省费用。

王鹏等<sup>[44]</sup>观察经纤支镜腔内注入抗结核药物治疗难治性肺结核的临床疗效。将难治性肺结核患者 188 例,随机分为两组,对照组 94 例应用全身抗结核化学治疗,治疗组 94 例应用全身化疗 + 纤支镜腔内局部注药治疗,观察两组的痰菌阴转情况 & 影像学变化。结果治疗组痰菌转阴情况 (83.3%) 显著高于对照组 (50.2%) ( $u=2.74, P<0.01$ ), 病灶吸收率 (91.0%) 明显高于对照组 (57.6%) ( $u=2.45, P<0.05$ )。证实经纤支镜腔内局部给药能有效地治疗难治性肺结核。

#### (二) 气道内病灶的去除和气道狭窄的改善、维持

此类方法大致分为热方法、冷方法和球囊扩张及置入支架,主要用于治疗支气管结核。热方法主要包括电凝、微波、激光、氩等离子体凝固等。但在支气管结核的介入治疗上,大多数专家不建议单独使用热方法,认为热方法是快速切除气道瘢痕病变的方法,但在切除病变的同时,其本身对气道

造成更重、更大范围的损伤,从而导致狭窄的病变更范围越来越大,过高的温度与气管壁接触时间过长、次数过频最终可破坏软骨,导致气道塌陷,造成不可挽回的损失<sup>[45-46]</sup>。故目前较少单独使用热方法,临床中往往将其用于介入手段的联合治疗。冷方法即支气管内冷冻治疗,既往用于支气管内肿瘤的治疗,被认为具有以下优点:(1)为低温效应,穿孔危险性小;(2)兼具短期和长期效应,抑制组织增生;(3)细胞内含水少的组织对冷冻不敏感,不损伤气管软骨;(4)具有免疫增强作用;(5)绿色环保,不良反应少,等等<sup>[47]</sup>。近年来逐渐应用于支气管结核的治疗,取得了较满意的效果,但冷冻治疗也有一些缺点,当支气管结核肉芽组织体积较大时,即时疗效欠佳,而局部出现纤维瘢痕组织增生时,冷冻治疗效果更加受限。球囊扩张和支架置入是改善和维持气道狭窄的最有效手段,球囊扩张使狭窄部位的支气管全周产生多处纵向小裂伤,裂伤处被纤维组织充填,从而达到狭窄部位扩张的目的;支架置入可以缓解肿瘤或其他疾病引起的气道内在、外压性狭窄,封闭气道瘘及支撑气管、支气管软化等。对于支气管结核而言,支架置入的目的为暂时缓解支气管结核病变所致气道狭窄,待局部组织结构稳定后再取出。

张杰等<sup>[45]</sup>研究发现,与电凝治疗相比,球囊扩张及冷冻和(或)针形电刀治疗的有效率明显提高,再狭窄率明显减少。陈志等<sup>[48]</sup>对36例支气管结核患者行氩等离子体凝固序贯冷冻治疗,平均治疗(4±2)次/例,完全有效24例(66.67%),部分有效10例(27.78%),轻度有效2例(5.56%),所有患者未见严重不良反应及并发症。作者认为,氩等离子体凝固和冷冻序贯治疗支气管结核不但可以快速使气道恢复通畅,缓解患者临床症状,还可有效地控制肉芽增生,使治疗后的局部组织创面光滑,避免由于局部肉芽瘢痕组织增生导致病情复发。Mu等<sup>[49]</sup>将76例肉芽肿型支气管结核患者分为两组,治疗组在常规抗结核治疗基础上加用了支气管冷冻治疗,而对照组仅进行常规抗结核治疗,治疗组的完全清除率达100.0%,对照组仅有78.9%;治疗组的病变消失也快于对照组,证实了支气管冷冻能加快肉芽肿型支气管结核的好转,并能避免支气管狭窄的进展。李奕等<sup>[50]</sup>观察了纤支镜介入治疗对结核性主支气管重度狭窄或闭锁并一侧全肺不张的疗效,将90例结核性主支气管重度狭窄或闭锁并一侧全肺不张的患者根据是否放置支架分为介入治疗组(53例)和支架置入组(37例),介入治疗组采用高频电凝、球囊扩张及冷冻等治疗方法,支架置入组在介入治疗的基础上置入金属支架。结果显示,治疗3个月后支架置入组显效率和总有效率均优于介入治疗组,支架置入组的起效时间较介入治疗组明显缩短,所有患者治疗后气促指数均较前明显改善,支架置入组与介入治疗组比较差异有统计学意义,治疗有效者再狭窄发生率达72%,显著高于介入治疗组的32%,治疗有效后第12个月采用纤支镜复查,支架置入组的显效率及总有效率均优于介入治疗组,支架置入组中主支气管闭锁患者的总有效率明显高于介入治疗组,组内比较主支气管重度狭窄与闭锁者的有效率差异无统计学意义。

刘伟等<sup>[51]</sup>分析136例支气管内膜结核的患者,在常规化疗及纤支镜下注药基础上分别行低温冷冻、高压球囊扩张术及低温冷冻+球囊扩张术治疗并观察疗效,结果显示,136例中包括肉芽增殖型、瘢痕狭窄型、溃疡坏死型、炎症浸润型,其中显效81例,有效45例,无效10例,总有效率92.65%(126/136)。证实纤支镜下注药、低温冷冻及高压球囊扩张术治疗支气管内膜结核的疗效确切,三种治疗方法均值得推广应用。方勇等<sup>[52]</sup>认为,临床上气管狭窄患者虽然较少见,可是气管狭窄症状较其他部位明显,出现窒息的危险性更高,快速有效的治疗需求更为迫切,应用高压球囊扩张术治疗支气管狭窄及结核性气管狭窄,不失为一个可以尝试的方法。

### (三)肺结核大咯血的血管介入治疗

研究显示,约22.2%的咯血病因为肺结核,居成年人咯血病因的首位,其次才是支气管扩张和肺部肿瘤<sup>[53]</sup>。对于内科治疗无效的肺结核大咯血首选支气管动脉栓塞术已经成为共识。

Pierce等<sup>[54]</sup>成功地采用聚乙烯醇栓塞剂进行了胸廓内动脉和肺动脉血管瘘所致结核大咯血的栓塞治疗,术后无并发症,随访2年,咯血症状未复现。Yoo等<sup>[55]</sup>评价了N-丁基氰基丙烯酸酯栓塞剂在支气管动脉和非支气管系统动脉所致大咯血中的作用,108例观察患者中有31例病因为肺结核,结果显示近期疗效为97.2%,中位数为28.5个月的随访期中,咯血复发率为20%,首次栓塞术后的累积无复发率为91.4%(1个月)、83.4%(1年)、76.7%(3年)和56.8%(5年),证实了N-丁基氰基丙烯酸酯栓塞剂是一种治疗大咯血的安全有效的栓塞剂。Karmakar等<sup>[56]</sup>利用CT行血管造影术,成功采用动脉栓塞术治疗了1例因结核所致支气管动脉瘤的大咯血患者。陆文彬等<sup>[57]</sup>探讨支气管动脉栓塞治疗大咯血的临床价值。观察136例经内科治疗无效的反复咯血患者,咯血病史3~30个月,咯血量为500~1000 ml/d,其中肺结核28例,支气管扩张102例,肺癌6例。采用Seldinger技术,行超选择性支气管动脉或肋间动脉栓塞治疗,栓塞材料以明胶海绵、聚乙烯醇(PVA)为主,必要时加用弹簧圈做进一步栓塞。结果129例患者1次栓塞成功,7例患者需再次行栓塞治疗,有效率达100.0%,无严重并发症发生。说明支气管动脉栓塞治疗大咯血是一种安全、有效的治疗方法。

### (四)胸腔镜的介入治疗应用

胸腔镜分为内科胸腔镜和外科胸腔镜,一般内科胸腔镜只用于经无创方法不能确诊的胸腔积液、胸膜疾病患者的诊断;而外科胸腔镜已成为一门成熟的胸外科技术,可以进行微创手术<sup>[58]</sup>。Lü等<sup>[59]</sup>利用电视胸腔镜辅助对50例胸椎结核患者进行前入路小切口胸椎结核病灶清除和重建术,并完成了5年以上的随访,术后3个月的疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)较术前差异有显著统计学意义,最后一次随访较术后3个月差异也有显著统计学意义;脊柱后凸角的改变获得满意效果;随访期间没有发现结核复发的情况,证明了胸腔镜辅助小切口手术可以作为一种简单、安全、

有效的微创方法用于治疗胸椎结核。

#### (五) 结核性脑膜炎(简称“结脑”)的介入治疗

Peng 等<sup>[60]</sup>对 19 例Ⅳ期结脑并脑积液患儿实施脑室腹膜分流术(ventriculoperitoneal shunt, VPS), 通过随访观察评价 VPS 联合药物治疗Ⅳ期儿童结脑并脑积液的临床价值。19 例患儿影像学提示: 11 例交通性脑积液, 8 例梗阻性脑积液, 均有脑室周围低密度病灶和脑膜强化; 12 例存在脑梗死灶。2 例患儿因生化指标严重异常和脑干损伤先行脑室外引流术, 状态改善后行 VPS; 17 例患儿直接行 VPS。平均随访观察 29 个月, 死亡 3 例, 痊愈 4 例, 8 例遗留轻微后遗症, 4 例遗留严重后遗症, 其中 6 例后遗症与 VPS 有关。动态观察影像学表现, 脑室大小于术后 2~5 个月恢复正常。作者认为, 直接行 VPS 可改善Ⅳ期结脑并脑积液的预后。Ambekar 等<sup>[61]</sup>为了评价脑脊液成分与 VPS 术后发生分流器阻塞的关系, 以 192 例(53 例发生术后阻塞, 137 例同期术后未发生阻塞)接受 VPS 的结脑患者为研究对象, 对其脑脊液成分进行分析, 两组脑脊液细胞计数分别为  $125.17 \times 10^6$  个/L [ $(12 \sim 2090)$  个  $\times 10^6$  个/L]、 $116.66 \times 10^6$  个/L [ $(10 \sim 8000) \times 10^6$  个/L] ( $P=0.93$ ), 葡萄糖含量分别为 496.8 mg/L ( $50 \sim 1330$  mg/L)、547.2 mg/L ( $40 \sim 2540$  mg/L) ( $P=0.3$ ), 蛋白含量分别为 3118.5 mg/L ( $440 \sim 44\ 300$  mg/L)、1348.4 mg/L ( $80 \sim 10\ 890$  mg/L) ( $P=0.005$ )。蛋白  $<1000$  mg/L 109 例, 20 例发生阻塞; 蛋白介于  $1000 \sim 2000$  mg/L 之间 39 例, 13 例发生阻塞 ( $P=0.57$ ); 蛋白  $>2000$  mg/L 59 例, 37 例发生阻塞 ( $P<0.001$ )。提出术后分流器阻塞与脑脊液蛋白含量增高有明显相关性, 与脑脊液细胞数及葡萄糖含量无明显相关性, 尤其在蛋白  $>2000$  mg/L 时术后应密切观察。

#### 四、耐药结核病的治疗

耐药结核病给全球公共卫生事业带来了巨大的危害, 应该如何治疗? 有循证医学依据的治疗方法才是科学有效的, 也是预防耐药性产生的关键<sup>[62-63]</sup>。

##### (一) 耐药结核病治疗方案

按照 WHO 抗结核药物 5 组分类法, 应遵循阶梯升级的原则来有序地进行药物选择<sup>[64]</sup>。对异烟肼单耐药患者, 有 2 个研究发现莫西沙星与异烟肼具有同等的疗效, 因此推荐使用 2REZMfx 和(或)4-7RMfx 方案, 总疗程 6~9 个月。对单耐利福平的患者, 推荐采用 2HEAmFQs (FQs 为氟喹诺酮类) 和(或)10-16HEFQs 方案, 总疗程 12~18 个月, 单耐利福平应使用 MDR 方案。对耐 HZ 的多耐药患者, 推荐采用 9-12REFQs 方案<sup>[64-65]</sup>。

对于 MDR-TB 的治疗, 无疑需参照药敏试验结果。WHO 推荐包含 4 种敏感或可能敏感的二线药物并加 Z, 总疗程至少 20 个月<sup>[66]</sup>。二线药物包括一种二线注射药物, 一种高级氟喹诺酮类药物, 外加其他 4、5 组药物, 强化期至少 8 个月, 或是痰培养转阴后 4 个月。广泛耐药(XDR)结核病的治疗与 MDR-TB 相仿, 但强化期延长为痰培养阴转后 8 个月, 必要时外科手术作为辅助治疗<sup>[65]</sup>。

Joseph 等<sup>[67]</sup>报道了 38 例 MDR-TB 患者(不包括 XDR)

接受标准化耐多药方案治疗的情况, 即 6-9KmZEEtoOfxCs/18EtoOfxECs (Eto 为乙硫异烟胺, Cs 为环丝氨酸)。治疗至 24 个月时, 30 例痰培养阴转至少 18 个月。治疗结束时, 25 例(66%)治愈, 5 例治疗中断, 3 例死亡, 5 例失败。22 例报告不良反应, 需调整方案甚至停某些药物。说明标准化治疗方案对 MDR 有一定的应用前景。

Zarir 等<sup>[68]</sup>采用一种用于治疗抗精神分裂症的药物甲硫达嗪治疗 4 例 XDR-TB 患者取得了良好的效果, 且患者均能耐受。阿根廷 Abbate 等<sup>[69]</sup>回顾性分析了联合应用利奈唑胺、莫西沙星和甲硫达嗪治疗广泛耐药结核病的疗效。17 例 XDR 患者均为 HIV 阴性, 治疗疗程为痰培养阴转后 12 个月。甲硫达嗪起始剂量为 25 mg/d, 共 2 周, 以后每周增加 25 mg, 直至治疗剂量达 200 mg/d。9 例出现不良反应, 最常见的是血液系统异常及神经炎, 2 例患者因血细胞减少或药物性皮炎而停甲硫达嗪, 其他经对症处理后缓解。15 例痰培养转阴, 11 例治愈, 4 例仍在随访, 1 例治疗中断, 1 例失访。作者推荐 3 药联合治疗 XDR。唐神结等<sup>[70]</sup>报道了 14 例含利奈唑胺方案治疗 XDR 肺结核, 显示可提高疗效, 促进痰菌阴转。不良反应主要有血液系统异常和视神经炎。

##### (二) 耐药结核病的治疗转归

Jacobson 等<sup>[71]</sup>报道了南非西 Cape 省异烟肼单耐药结核病患者的治疗转归, 结果 179 例患者, 36% 治疗成功或完成治疗, 15% 治疗失败, 1% 死亡, 16% 治疗中断, 治疗失败的患者中 61% 进展为耐多药结核。故单耐异烟肼需要早期诊断并密切随访药敏。来自韩国的 Lee 等<sup>[72]</sup>回顾了 171 例耐多药肺结核患者的治疗, 123 例患者接受含左氧氟沙星的方案治疗了 594 d, 48 例接受了含莫西沙星的方案治疗了 673 d, 莫西沙星组耐药种类略多, 耐氧氟沙星的频率略高。治疗成功率左氧氟沙星组和莫西沙星组分别为 78.9%、83.3%, 两组不良反应的发生率差异无统计学意义。说明治疗耐多药结核, 左氧氟沙星和莫西沙星具有同等的疗效。Bonnet 等<sup>[73]</sup>评价了格鲁吉亚阿布哈兹地区 326 例不同结核患者的治疗转归情况。治疗前基线阶段, 189 例为对药物敏感的结核病患者, 69 例为多耐药患者, 68 例为耐多药患者。治疗期间, 3 例敏感患者及 2 例多耐药患者转为耐多药, 5 例耐多药患者转为广泛耐药。治疗成功率敏感组为 85.2%, 多耐药组为 78.3%, 耐多药组为 32.3%。研究还发现根据药敏报告制定的个体化方案对耐多药结核的治疗效果差, 并可能导致广泛耐药。

耐多药结核合并艾滋病的治疗效果还不十分清楚。南非 Farley 等<sup>[74]</sup>报道了 MDR-TB 伴或不伴 HIV 感染的国内多中心、前瞻性研究的结果。757 例患者来自于南非 8 个省, 其中 287 例为结核合并 HIV 阳性患者。348 例治疗成功, 74 例失败, 177 例死亡, 158 例治疗中断。结核合并 HIV 阳性患者与 HIV 阴性患者比较更加年轻, 女性偏多, 治疗成功率低, 死亡率高。该报道还分析了与治疗不利相关的因素, 基线时体质量低于 60 kg 与死亡有关, 治疗方案变更与治疗中断有关但与死亡无关。因此总体来说, 耐多药结核合并 HIV 阳性患者或低体质量患者易死亡, 疗效极差, 需重点

关注。Isaakidis 等<sup>[75]</sup>也报道了印度孟买耐多药合并 HIV 感染患者的治疗转归。共 71 例双重感染患者,58 例给予了治疗,耐多药结核治疗采用经验方案或个体化方案,均为居家治疗,全程 DOT,抗结核治疗 2 个月内加用抗逆转录病毒治疗。13 例(22%)治疗成功,13 例(22%)死亡,7 例(12%)治疗中断,2 例(3%)失败,23 例(40%)仍在治疗中,26 例(45%)发生中至重度不良反应,其中 12 例(20%)更改方案。作者认为,尽管这组患者耐氧氟沙星的比例较高,多曾使用过二线药物,DOT 下的居家治疗方式仍然具有一定的效果。

在耐多药结核病的治疗中,手术治疗与化疗结合的方法受到了人们的重视。来自土耳其的 Yaldiz 等<sup>[76]</sup>回顾了 13 例耐多药结核患者手术治疗的结果。其中 7 例术前痰菌阳性,术后转为阴性。8 例(61.5%)行肺叶切除术,其中 2 例为局部上叶切除,1 例为局部中叶切除,5 例(38.5%)行肺切除术。死亡率为 7.6% (1/13),术后 3 例发生严重并发症,再次手术后缓解。12 例患者术后继续抗结核治疗,随访 24~37 个月,未见复发,总治愈率为 92.3% (12/13)。

### (三) 耐药结核病的疗效评价

痰培养阴转是耐药结核治疗成功的重要参考标准。巴基斯坦 Qazi 等<sup>[77]</sup>分析了影响耐多药患者痰培养阴转的预测因子,经统计学分析影响阴转的预测因子有吸烟、基线时涂片显示细菌量多、曾使用过二线药物。Kurbatova 等<sup>[78]</sup>通过全球多中心回顾性调查以探讨 3 种痰菌监测策略的价值,以每 1、2、3 个月的不同频度检查痰培养。结果显示,检查频度低会导致延迟发现痰菌阴转,故而延长强化期的疗程,延长患者的住院时间和隔离时间,因此不具有成本效益。

### (四) 耐药结核病的治疗新技术

在耐药结核病治疗新项目的拓展方面,纳米技术展现出良好的药物释放特性<sup>[79]</sup>。印度 Kumar 等<sup>[80]</sup>研发了以乙疏异烟胺为载体的聚乙丙交酯(PLGA)纳米颗粒,力求延长药物释放时间,提高患者依从性。体外释放试验显示该产品能在不同介质中维持 15 d 之久,小鼠体内耐受试验显示无血液、生化等不良反应,安全性良好,不久将进行人体临床试验。

## 五、结核病的外科治疗

肺结核的外科治疗始于 1885 年。外科在结核病治疗中的地位 and 作用,目前仍有争议,很多作者<sup>[81-83]</sup>主张积极进行外科干预,但在部分医疗机构,外科并没有纳入统一的治疗规划<sup>[84-85]</sup>。笔者综述 2011 年外科治疗结核病的有关文献,以期管窥外科治疗结核的进展。

### (一) 结核外科的手术指征

对于一般结核病患者,化疗可提供超过 90% 的治愈率。采用外科治疗的首要条件是病变通过内科治疗病情已经稳定,不再处于活动期。对其中有些不可逆转恢复的病变,需要采用外科切除。但近年来 MDR-TB 特别是 XDR-TB 的出现,对上述理论形成了极大的挑战。一方面,外科治疗成为部分患者不可或缺的手段,另一方面,又对结核外科治疗效果和并发症心存疑虑。Xu 等<sup>[83]</sup>检索文献 4996 篇,其中共有 15 篇临床研究文献(平均每个中心提供 63 例患者)纳入

Mata 分析,其中 12 篇是肺部手术治疗 MDR-TB,3 篇是肺部手术治疗 MDR-TB 和 XDR-TB,其治愈率分别为 83% (95%CI=77%~89%)和 89% (95% CI=86%~92%),外科手术治疗耐多药肺结核总的治愈率、失败率、复发率、死亡率和失访率分别是 84%、6%、3%、5%和 3%。分析结果显示,外科干预对预后呈正相关。Yaldiz 等<sup>[86]</sup>报道 13 例 MDR-TB 患者,均经过手术治疗,12 例患者术后接受适当的化疗,随访 24~37 个月,没有复发的患者,总治愈率为 92.3%。Yerimbetov 等<sup>[87]</sup>报道 59 例患者,手术组获得 65.5%治愈,而非手术的患者仅获得 36.7%的治愈率,提示外科对 XDR-TB 干预也是有益的。然而,Safwat 等<sup>[85]</sup>报道治疗 MDR-TB 180 例,仅 1 例选择了手术。大多学者认为,肺结核的手术指征为<sup>[81-82,88-91]</sup>:(1)在正规治疗过程中痰菌持续阳性或反复阳性,且病灶局限;(2)存在结核空洞、毁损肺、巨大结核球等可引起结核病复发病灶的痰菌阴性患者;(3)肺结核引起支气管胸膜瘘、脓胸、曲菌、气胸、大咯血等并发症或合并恶性肿瘤;(4)Mtb 为耐药或多耐药,病变局限,已抗结核治疗 2~3 个月,身体状况许可。

根据结核外科治疗原则,脊柱结核手术指征<sup>[91-92]</sup>包括:(1)较大的寒性脓肿,流注脓肿;(2)病灶内有较大的死骨和空洞;(3)窦道经久不愈;(4)神经功能障碍;(5)脊柱明显不稳;(6)脊柱严重或进行性后凸畸形。脊柱结核的绝对手术指征<sup>[92]</sup>:(1)脊髓受压、神经功能障碍;(2)脊柱的稳定性破坏;(3)脊柱严重或进行性后凸畸形。脓肿、死骨和窦道形成只能是脊柱结核的相对手术指征。

### (二) 手术方式

1. 肺结核:对肺结核及其并发症手术,采用常规的双腔插管麻醉,单肺通气,以防止对侧肺播散,经后外侧切口进胸,充分暴露术野。对术前肺功能差和病变位于周围的老年患者,采用肺段切除和楔形切除,甚至单纯病灶切除都是允许的;其余患者可根据病变范围、程度、术前症状和潜在疾病等选择肺叶切除术还是全肺切除术。毁损肺的病变范围较广泛,多累及一侧肺,以全肺切除术多见<sup>[93]</sup>。

Brik 等<sup>[88]</sup>报道一组 45 例手术治疗肺结核合并大咯血的患者,51.1%采取肺叶切除,全肺切除术多见于咯血病史 1 周内的患者,胸廓成形术仅应用于 1 例合并支气管胸膜瘘的患者。空洞型肺结核的病灶多局限于肺叶,应以肺叶切除术为主;但应注意,对合并曲菌病的患者,并发症显著高于单纯肺结核患者<sup>[88-90]</sup>。Lejay 等<sup>[90]</sup>报道一组 52 例曲菌病患者,75%基础病为肺结核,其中肺叶切除术占 82.69%,双肺叶切除、全肺切除和肺段切除均分别占 5.76%。术后并发症发生率为 23.07%,死亡率为 1.92%。Garg 等<sup>[91]</sup>报道一组 26 例患者,原发病为结核者占 61.5%。其中 15 例选择了肺叶切除;8 例为楔形或肺段切除;2 例为全肺切除;1 例行单纯空洞切除。57.6%术后出现并发症,其中复合病变占并发的 72.2%。

对手术中发现严重胸膜粘连时,建议将粘连紧密处行胸膜外分离,避免病灶破损污染胸膜腔,导致术后复发和脓胸形成<sup>[82,93]</sup>。

采用手工缝合或用闭合器闭合支气管的方法,对支气管胸膜瘘(broncho pleural fistula, BPF)的发生是否有影响尚无定论<sup>[82,93-94]</sup>,术中可截取带蒂胸膜瓣包埋吻合口,也可采用带蒂肌瓣包埋。近年来肺部手术后 BPF 的发生率明显下降,目前发病率为 1%~4%,但本病病死率较高(16%~72%)。因此,手术处理尤为关键。洪征等<sup>[93]</sup>报道肺结核全肺切除 206 例,发生 BPF 4 例,其中全肺切除术 2 例,胸膜全肺切除术 1 例,余肺切除术 1 例。4 例患者中 2 例经胶粘堵治愈,1 例未愈,1 例 50 d 后死亡。葛棣等<sup>[94]</sup>收治 27 例中,21 例患者经内镜支气管黏膜下注射硬化剂(1%乙氧硬化醇),15 例痊愈。6 例患者治疗失败,继续胸腔闭式引流带管出院;5 例行胸腔开窗引流、肌皮瓣移植联合硬化剂治疗的患者均痊愈;1 例早期瘘患者经 Arndt 导管联合硬化剂注射治疗痊愈出院。作者指出,一旦在肺切除术后发生 BPF,应早期诊断、及时治疗,支气管镜下注射硬化剂是一种安全、有效的治疗手段,特别是对于较小的瘘口,治愈率较高。而对于漏气明显、胸腔严重感染的患者,可结合 Arndt 导管封堵、胸腔开窗引流及肌皮瓣转移等方式治疗。

2. 结核性脓胸:手术方式有改进的胸腔引流术、胸膜纤维板剥脱术、胸廓成形术、胸膜肺切除术、带蒂大网膜移植术、肌瓣填塞术等<sup>[95]</sup>。胸腔镜在脓胸治疗中的应用,有报道为 28.6%,而在发展中国家,还是以常规手术为主。Thomas 等<sup>[96]</sup>报道脓胸 93 例,胸膜剥脱术 49 例(52.7%)、肺叶切除术 29 例(31.2%)、全肺切除术 15 例(16.1%)。其中 3 例手术死亡,分别是肺叶切除 2 例,胸膜剥脱术 1 例。作者指出,对体质弱、肺功能差的脓胸患者,特别是合并毁损肺的老年患者,胸腔的闭式引流仍是可供选择的手术措施。

3. 胸壁结核:手术治疗原则为彻底清除病灶,消灭残腔,术后残腔的处理对预后有直接影响。徐澄澄等<sup>[97]</sup>报道采用带蒂大网膜移植治疗 9 例难治性胸壁结核,所有患者都一次性手术治愈,随访 9 个月至 2 年无一例复发。詹锋等<sup>[98]</sup>通过残腔内置负压引流海绵治疗 32 例胸壁结核,所有患者均顺利治愈,随访 1~2 年无复发。

4. 微创外科:近年来,胸腔镜已经在结核外科有了比较广泛的应用<sup>[99]</sup>,可用来进行常规的肺切除术、胸膜结核球切除术、结核性脓胸和脊柱结核病灶清除术,胸腔镜手术技巧熟练的医师甚至可完成肺结核毁损肺等复杂手术的操作,而达到创伤小、出血少的效果。最近,我国多家医院成功开展了后腹腔镜结核性无功能肾切除术,同样取得良好疗效。姜永光等<sup>[100]</sup>经阴道辅助腹腔镜肾切除术治疗结核无功能肾 1 例也取得了成功。

参加编写人员:200433 同济大学附属上海市肺科医院(唐神结、胡忠义、张青、范琳、崔振玲、刘一典);首都医科大学附属北京胸科医院(张宗德、谢汝明、白连启、陆宇、杜凤娇);山东省胸科医院(张延安、侯代伦、金锋);解放军第三〇九医院(张广宇、陈志);广州市胸科医院(胡族琼);长春市传染病医院(闫世明、赵云虹);沈阳市胸科医院(邢勇、孙炳奇)

志谢 安徽省铜陵市第二人民医院朱友生教授及上海市肺科医院方园园、吕艳医生进行了大量的文字校对与修订工作

## 参 考 文 献

- [1] Mukherjee T, Boshoff H. Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future. *Future Med Chem*, 2011, 3 (11):1427-1454.
- [2] Ahmad Z, Peloquin CA, Singh RP, et al. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(1):239-245.
- [3] Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15 (7):949-954.
- [4] Thompson AM, Sutherland HS, Palmer BD, et al. Synthesis and structure-activity relationships of varied ether linker analogues of the antitubercular drug (6S)-2-nitro-6-[4-(trifluoromethoxy) benzyl]oxy}-6, 7-dihydro-5h-imidazo [2, 1-b] [1,3] oxazine (PA-824). *J Med Chem*, 2011, 54 (19): 6563-6585.
- [5] Tasneen R, Li SY, Peloquin CA, et al. Sterilizing activity of novel TMC207- and PA-824-containing regimens in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12):5485-5492.
- [6] Leach KL, Brickner SJ, Noe MC, et al. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, (1222):49-54.
- [7] 黄海荣,于霞,姜广路,等.利奈唑胺对分枝杆菌体外抑菌作用的初步研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, (8):575-578.
- [8] Tang SJ, Zhang Q, Zheng LH, et al. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Jpn J Infect Dis*, 2011, 64(6):509-512.
- [9] Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, et al. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur Respir J*, 2012, 39 (4): 956-962.
- [10] Alfenaar JW, van der Laan T, Simons S, et al. Susceptibility of clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates to a potentially less toxic derivative of Linezolid, PNU-100480. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3):1287-1289.
- [11] Wallis RS, Jakubiec W, Kumar V, et al. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(2):567-574.
- [12] Takiff H, Guerrero E. Current prospects for the fluoroquinolones as first-line tuberculosis therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12):5421-5429.
- [13] Fouad M, Gallagher JC. Moxifloxacin as an alternative or additive therapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(11):1439-1444.
- [14] 桂徐蔚,肖和平,胡忠义,等.氯法齐明对不同耐药类型结核分枝杆菌的体外抑菌活性研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34 (8): 579-581.
- [15] Lu Y, Zheng M, Wang B, et al. Clofazimine analogs with efficacy against experimental tuberculosis and reduced potential for accumulation. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (11):5185-5193.
- [16] Singh V, Mani I, Chaudhary DK, et al. The  $\beta$ -ketoacyl-ACP synthase from *Mycobacterium tuberculosis* as potential drug targets. *Curr Med Chem*, 2011, 18(9):1318-1324.
- [17] Saidenberg DM, Passarelli AW, Rodrigues AV, et al. Shikimate kinase (EC 2.7.1.71) from *Mycobacterium tuberculosis*: kinetics and structural dynamics of a potential molecular target for drug development. *Curr Med Chem*, 2011, 18 (9): 1299-1310.
- [18] Shi W, Zhang X, Jiang X, et al. Pyrazinamide inhibits translation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2011, 333 (6049): 1630-1632.

- [19] Yang XY, Chen QF, Li YP, et al. Mycobacterium vaccae as adjuvant therapy to anti-tuberculosis chemotherapy in never-treated tuberculosis patients: a meta-analysis. *PLoS One*, 2011, 6(9): e23826.
- [20] Dlugovitzky D, Stanford C, Stanford J. Immunological basis for the introduction of immunotherapy with Mycobacterium vaccae into the routine treatment of TB. *Immunotherapy*, 2011, 3(4): 557-568.
- [21] Gao XF, Yang ZW, Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(9): e594-600.
- [22] Scriba TJ, Tameris M, Mansoor N, et al. Dose-finding study of the novel tuberculosis vaccine, MVA85A, in healthy BCG-vaccinated infants. *J Infect Dis*, 2011, 203(12): 1832-1843.
- [23] Butov DA, Pashkov YN, Stepanenko AL, et al. Phase IIb randomized trial of adjunct immunotherapy in patients with first-diagnosed tuberculosis, relapsed and multi-drug-resistant (MDR) TB. *J Immune Based Ther Vaccines*, 2011, 9: 3.
- [24] Arjanova OV, Prihoda ND, Yurchenko LV, et al. Adjunct oral immunotherapy in patients with re-treated, multidrug-resistant or HIV-coinfected TB. *Immunotherapy*, 2011, 3(2): 181-191.
- [25] Sheikh JA, Khuller GK, Verma I. Immunotherapeutic role of Ag85B as an adjunct to antituberculous chemotherapy. *J Immune Based Ther Vaccines*, 2011, 9: 4.
- [26] Faujdar J, Gupta P, Natrajan M, et al. Mycobacterium indicus pranii as stand-alone or adjunct immunotherapeutic in treatment of experimental animal tuberculosis. *Indian J Med Res*, 2011, 134(5): 696-703.
- [27] Ma Y, Chen HD, Wang Y, et al. Interleukin 24 as a novel potential cytokine immunotherapy for the treatment of Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbes Infect*, 2011, 13(12/13): 1099-1100.
- [28] Rosas-Taraco AG, Higgins DM, Sánchez-Campillo J, et al. Local pulmonary immunotherapy with siRNA targeting TGFβ1 enhances antimicrobial capacity in Mycobacterium tuberculosis infected mice. *Tuberculosis (Edinb)*, 2011, 91(1): 98-106.
- [29] Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al. A novel therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis using the cynomolgus monkey model and mouse model. *Procedia Vaccinol*, 2011, 4(4): 42-49.
- [30] Kita Y, Okada M, Nakajima T, et al. Development of therapeutic and prophylactic vaccine against Tuberculosis using monkey and transgenic mice models. *Hum Vaccin*, 2011, 7 Suppl: 108-114.
- [31] Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al. Novel therapeutic vaccine: granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Hum Vaccin*, 2011, 7 Suppl: 60-67.
- [32] Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al. Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. *Clin Dev Immunol*, 2011; 549281.
- [33] Van Dissel JT, Soonawala D, Joosten SA, et al. Ag85B-ESAT-6 adjuvanted with IC31? promotes strong and long-lived Mycobacterium tuberculosis specific T cell responses in volunteers with previous BCG vaccination or tuberculosis infection. *Vaccine*, 2011, 29(11): 2100-2109.
- [34] Aagaard C, Hoang T, Dietrich J, et al. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure. *Nat Med*, 2011, 17(2): 189-194.
- [35] Yuan W, Dong N, Zhang L, et al. Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine expressing a fusion protein of Ag85B-Esat6-HspX in mice. *Vaccine*, 2011, 30(14): 2490-2497.
- [36] Li Q, Yu H, Zhang Y, et al. Immunogenicity and protective efficacy of a fusion protein vaccine consisting of antigen Ag85B and HspX against Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Scand J Immunol*, 2011, 73(6): 568-576.
- [37] Niu H, Hu L, Li Q, et al. Construction and evaluation of a multistage Mycobacterium tuberculosis subunit vaccine candidate Mtb10.4-HspX. *Vaccine*, 2011, 29(51): 9451-9458.
- [38] Desel C, Dorhoi A, Bandermann S, et al. Recombinant BCG ΔureC hly+ induces superior protection over parental BCG by stimulating a balanced combination of type 1 and type 17 cytokine responses. *J Infect Dis*, 2011, 204(10): 1573-1584.
- [39] Ansari MA, Zubair S, Mahmood A, et al. RD antigen based nanovaccine imparts long term protection by inducing memory response against experimental murine tuberculosis. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22889.
- [40] 梁爱军. 纤支镜下局部注药治疗复治肺结核疗效观察. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(1): 99-100.
- [41] 林霏申, 陈珊珊, 于俊, 等. 纤维支气管镜下钳夹加注药治疗支气管结核 223 例疗效观察. *临床肺科杂志*, 2011, 16(8): 1219-1221.
- [42] 杜荣辉, 曹探曦, 连展, 等. CT 引导下空洞内注药在耐药肺结核患者治疗中的作用. *临床内科杂志*, 2011, 28(7): 1324-1326.
- [43] 吕康言, 刘桑, 岳静. 经皮肺穿刺空洞内置管注药治疗耐药空洞肺结核疗效观察. *临床肺科杂志*, 2011, 16(10): 1550-1551.
- [44] 王鹏, 马秋野, 钟殿海. 经纤维支气管镜腔内注药治疗难治性肺结核. *中国实用医刊*, 2011, 38(10): 76.
- [45] 张杰, 王娟, 王婷. 良性瘢痕增生性气道狭窄经支气管镜介入治疗方法的初步研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(5): 334-338.
- [46] 傅瑜. 重视支气管结核的综合及介入治疗. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(5): 325-326.
- [47] Lee SH, Choi WJ, Sung SW, et al. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Intern Med*, 2011, 26(2): 137-144.
- [48] 陈志, 张广宇, 梁建琴, 等. 氩等离子体凝固和冷冻序贯治疗支气管结核. *中国防痨杂志*, 2011, 33(2): 213-215.
- [49] Mu D, Nan D, Li W, et al. Efficacy and safety of bronchoscopic cryotherapy for granular endobronchial tuberculosis. *Respiration*, 2011, 82(3): 268-272.
- [50] 李奕, 姚小鹏, 白冲, 等. 结核性主支气管重度狭窄合并单侧肺不张患者支气管镜介入治疗效果分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(6): 454-458.
- [51] 刘伟, 傅恩清, 谢永宏, 等. 气管镜介入治疗支气管内膜结核方法的探讨. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2011, 4(3): 183-186.
- [52] 方勇, 沙巍. 气管镜下高压球囊扩张术治疗结核性气管狭窄一例并文献复习. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(10): 3084-3087.
- [53] Soares Pires F, Teixeira N, Coelho F, et al. Hemoptysis—etiology, evaluation and treatment in a university hospital. *Rev Port Pneumol*, 2011, 17(1): 7-14.
- [54] Pierce G, Ahuja C, Chadha M. Case report: Complex internal mammary to pulmonary artery fistula as a cause of hemoptysis in tuberculosis: Diagnosis and endovascular management using ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx). *Indian J Radiol Imaging*, 2011, 21(1): 10-12.
- [55] Yoo DH, Yoon CJ, Kang SG, et al. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in patients with major hemoptysis: safety and efficacy of N-butyl cyanoacrylate. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(2): W199-204.
- [56] Karmakar S, Nath A, Neyaz Z, et al. Bronchial artery aneurysm due to pulmonary tuberculosis: detection with multidetector computed tomographic angiography. *J Clin Imaging Sci*, 2011, 1: 26.
- [57] 陆文彬, 刘霆, 孙松, 等. 支气管动脉栓塞治疗大咯血的临床应用. *影像诊断与介入放射学*, 2011, 20(2): 128-129.
- [58] Marchetti GP, Pinelli V, Tassi GF. 100 years of thoracoscopy: historical notes. *Respiration*, 2011, 82(2): 187-192.
- [59] Lü G, Wang B, Li J, et al. Anterior debridement and reconstruction via thoracoscopy-assisted mini-open approach for the

- treatment of thoracic spinal tuberculosis; minimum 5-year follow-up. *Eur Spine J*, 2012, 21(3): 463-469.
- [60] Peng J, Deng X, He F, et al. Role of ventriculoperitoneal shunt surgery in grade IV tubercular meningitis with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(2): 209-215.
- [61] Ambekar S, Dwarakanath S, Chandramouli BA, et al. Does CSF composition predict shunt malfunction in tuberculous meningitis. *Indian J Tuberc*, 2011, 58(2): 77-81.
- [62] Sarkar S, Suresh MR. An overview of tuberculosis chemotherapy: a literature review. *J Pharm Pharm Sci*, 2011, 14(2): 148-61.
- [63] Arjanova OV, Prihoda ND, Yurchenko LV, et al. Adjunct oral immunotherapy in patients with re-treated, multidrug-resistant or HIV-coinfected TB. *Immunotherapy*, 2011, 3(2): 181-191.
- [64] WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011. Geneva: WHO, 2011.
- [65] Pinto L, Menzies D. Treatment of drug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist*, 2011, 4: 129-135.
- [66] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. Geneva: WHO, 2011.
- [67] Joseph P, Desai VB, Mohan NS, et al. Outcome of standardized treatment for patients with MDR-TB from Tamil Nadu, India. *Indian J Med Res*, 2011, 133: 529-534.
- [68] Udawadia ZF, Sen T, Pinto LM, Pinto. Safety and efficacy of thioridazine as salvage therapy in Indian patients with XDR-TB. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2011, 6(2): 88-91.
- [69] Abbate E, Vescovo M, Natiello M, et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(2): 473-477.
- [70] Tangg SJ, Zhang Q, Zheng LH, et al. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Jpn J Infect Dis*, 2011, 64(6): 509-512.
- [71] Jacobson KR, Theron D, Victor TC, et al. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(4): 369-372.
- [72] Lee J, Lee CH, Kim DK, et al. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Korean J Intern Med*, 2011, 26(2): 153-159.
- [73] Bonnet M, Pardini M, Meacci F, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23081.
- [74] Farley JE, Ram M, Pan W, et al. Outcomes of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) among a cohort of South African patients with high HIV prevalence. *PLoS One*, 2011, 6(7): e20436.
- [75] Isaakidis P, Cox HS, Varghese B, et al. Ambulatory multi-drug resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a slum setting in Mumbai, India. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28066.
- [76] Yaldiz S, Gursoy S, Ucvet A, et al. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 17(2): 143-147.
- [77] Qazi F, Khan U, Khowaja S, et al. Predictors of delayed culture conversion in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(11): 1556-1559, i.
- [78] Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(11): 1553-1555, i.
- [79] Smith JP. Nanoparticle delivery of anti-tuberculosis chemotherapy as a potential mediator against drug-resistant tuberculosis. *Yale J Biol Med*, 2011, 84(4): 361-369.
- [80] Kumar G, Malhotra S, Shafiq N, et al. In vitro physicochemical characterization and short term in vivo tolerability study of ethionamide loaded PLGA nanoparticles; potentially effective agent for multidrug resistant tuberculosis. *J Microencapsul*, 2011, 28(8): 717-728.
- [81] Ianghammer B, Inci I, Weder W. Impact of surgical intervention in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ther Umsch*, 2011, 68(7): 407-410.
- [82] 周逸鸣, 姜格宁, 丁嘉安. 耐多药肺结核的外科治疗. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(8): 614-615.
- [83] Xu HB, Jiang RH, Li L. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(8): 1687-1695.
- [84] Adhvaryu M, Vakharia B. Drug-resistant tuberculosis; emerging treatment options. *Clin Pharmacol*, 2011, 3: 51-67.
- [85] Safwat TM, Elmasry AA, Mohamed AKM. Prevalence of multi-drug resistant tuberculosis in Abbassia Chest Hospital from July 2006 to December 2009. *Egyptian J Bronchol*, 2011, 5(2): 124-130.
- [86] Yaldiz S, Gursoy S, Ucvet A, et al. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 17(2): 143-147.
- [87] Yerimbetov K, Abildaev T, Alenova A, et al. The experience of surgical treatment of patients with pulmonary extensive resistant tuberculosis. *MHSJ*, 2011, 5(1): 84-87.
- [88] Brik A, Salem AM, Shoukry A, et al. Surgery for hemoptysis in various pulmonary tuberculous lesions: a prospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 13(3): 276-279.
- [89] Nakajima Y. The role and landscape of surgical treatment for mycobacteriosis. *Kekkaku*, 2011, 86(12): 911-915.
- [90] Lejay A, Falcoz PE, Santelmo N, et al. Surgery for aspergilloma; time trend towards improved results? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 13(4): 392-395.
- [91] Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: a review. *J Spinal Cord Med*, 2011, 34(5): 440-454.
- [92] 廖俊君. 脊柱结核内固定治疗进展. *医学综述*, 2011, 17(13): 1995-1997.
- [93] 洪征, 白连启, 阎东杰, 等. 肺结核全肺切除近期并发症的治疗. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(8): 582-585.
- [94] 葛棣, 卢春来, 冯自豪, 等. 肺切除术后支气管胸膜瘘的治疗. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(3): 225-227.
- [95] 常宽. 结核性脓胸的外科治疗现状. *新疆医科大学学报*, 2011, 34(2): 216-219.
- [96] Thomas MO, Ogunleye EO. Chronic empyema: aetiopathology and management challenges in the developing world. *Surgical Science*, 2011, (2): 446-450.
- [97] 徐澄澄, 付向宁. 带蒂大网膜移植在难治性胸壁结核外科治疗中的应用. *临床外科杂志*, 2011, 19(6): 411-413.
- [98] 詹锋, 姜镭裘, 华德生. 负压封闭引流术治疗胸壁结核临床研究. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(3): 461.
- [99] Tassi GF, Marchetti GP, Aliprandi PL. Advanced medical thoracoscopy. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2011, 75(1): 99-101.
- [100] 姜永光, 赵佳晖, 侯铸, 等. 经阴道辅助腹腔镜肾切除术治疗结核无功能肾 1 例. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(8): 616.

(收稿日期: 2012-04-15)

(本文编辑: 薛爱华)