· 年度报告 ·

结核病临床诊治进展年度报告(2012 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

【摘要】 近一年来,国内外在结核病临床治疗方面也取得了不少进展,许多新药物、新方案、新疗法在临床中得到了应用与验证。2012 年,抗结核新药研究最令人鼓舞的事件是贝达喹啉(bedaquiline, TMC207)已被美国 FDA 批准上市,并可用于治疗耐多药结核病。免疫治疗及治疗性疫苗在临床结核病中的研究也取得了一定的进展。一项采用经过热处理灭活的 *Mycobacterium indicus pranii*(MIP)及糖皮质激素联合化疗治疗结核渗出性心包炎的国际多中心随机、双盲、安慰剂对照研究值得关注。本报告介绍了肝炎治疗性疫苗 V5 用于治疗结核病的一项随机、双盲、安慰剂对照 II b 期临床研究结果。呼吸内镜介入治疗方面主要集中在评估各种方法在结核病中的治疗价值;同时较为系统地介绍了《气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)》中介入治疗方面的内容。在结核病外科治疗方面补充了骨结核外科治疗进展,尤其是脊柱结核手术治疗的新方式及其应用。抗结核治疗新方案在耐药结核病治疗中的应用也进行了深入的研究。结核病合并 HIV 感染的治疗也取得了较大的进展,包括 Mtb 与 HIV 双重感染的预防性抗结核治疗、结核病治疗、抗逆转录病毒治疗、抗结核药物与抗逆转录病毒治疗药物之间相互作用、临床治疗效果、治疗不良反应,以及免疫重建炎症综合征等 7 个部分内容。

【关键词】 结核/治疗; 药物疗法; 免疫疗法; 外科手术, 微创性

Annual report on clinical diagnosis and treatment progress of tuberculosis(2012)(Part 2 clinical treatment) Clinic Society of Chinese Antituberculosis Association

Corresponding author: TANG Shen-jie, Email: tangsj1106@sina.com

【Abstract】 In the recent one year, much progress has been made on the clinical treatment of tuberculosis(TB) and many new drugs, regimens, therapies have already been tested and verified in clinical practice. In 2012, the most encouraging event was that Bedaquiline(TMC207) has been approved by USFDA to be used in multi-drug resistant TB treatment. Immunotherapy and therapeutic vaccines have also made some progress in clinical TB research. An international multi-center randomized, double-blinded, placebo-controlled study on heat inactivated *Mycobacterium indicus pranii*(M. w or MIP) plus glucocorticoids-contained chemotherapy to treat tuberculous exudative pericarditis is worthy of attention. This report presents the results of a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II b clinical trial by using the therapeutic vaccine V5 for hepatitis on the treatment of TB. For the respiratory endoscopic treatment, we mainly focused on assessing the value of the various methods in the treatment of tuberculosis, and systematically introduced the interventional treatment extracted from *Guidelines for diagnosis and treatment of tracheal endobronchial TB(trial version)*. The progress made by bone TB surgeon specially the new surgical treatment and application for spine TB has been added. New approaches in the treatment of drug-resistant TB have been thoroughly researched. The treatment for Mtb/HIV co-infection has also made great progress, including 7 parts: prophylaxis for latent TB infection, treatment of TB, antiretroviral therapy, the interaction of anti-TB and antiretroviral drugs, the clinical efficacy, adverse events and immune reconstitution inflammatory syndrome.

【Key words】 Tuberculosis/therapy; Drug therapy; Immunotherapy; Surgical procedures, minimally invasive

2012 年,国内外在结核病临床治疗方面取得了不少进展,许多新药物、新方案、新疗法在临床中得到了应用与验证,兹总结报告如下。

抗结核新药及新方案

2012 年,结核病药物研究和开发的最新进展是令人鼓舞的,贝达喹啉(bedaquiline, TMC207)已被美国 FDA 批准上市,10 余种化合物进入临床试验研究阶段,而新的药物联合方案也进入临床试验研究。

一、抗结核新药

1. 贝达喹啉:二芳基喹啉类药物贝达喹啉的 II 期临床

作者单位:中国防痨协会临床专业委员会

通信作者:唐神结,Email: tangsj1106@sina.com

试验共纳入 441 例耐多药结核病(MDR-TB)患者。在第一个试验中,第一阶段有来自南非的 47 例新诊断患者;第二阶段是来自 7 个国家的 161 例新诊断患者。另一项研究是一项开放性多中心评估研究,对 233 例非新诊断患者进行评估及 2 年随访。Diacon 等^[1]入选 47 例 MDR-TB 患者,分为试验组和对照组,抗结核方案治疗开始后分别加贝达喹啉或安慰剂口服 8 周,疗程均为 2 年。试验组痰培养阴转时间明显缩短($P=0.031$)。不良反应方面,试验组 26% 的患者主诉恶心,对照组则没有。其他不良反应发生率在两组间差异无统计学意义。因此,贝达喹啉有助于痰菌阴转,防止耐药产生,可用于治疗 MDR-TB。贝达喹啉的不良反应主要是 QT 间期延长、肝毒性风险增加,以及更高的死亡率。美国 FDA 已批准了贝达喹啉用于治疗 MDR-TB。贝达喹啉将进行 III 期临床试验,用于广泛耐药结核病(XDR-TB)患者的治疗。贝达喹啉成为近 40 余年来首个具有全新作用机制的抗结核药物,同时也是有史以来首个明确用于 MDR-TB 治疗的药物。

2. PA-824:PA-824 是对 Mtb 有较高活性的硝基咪唑类新化合物。PA-824 的 II 期临床试验在痰菌阳性对药物敏感的结核病患者中进行,结果显示:PA-824 在每日 100~200 mg 剂量范围内是安全有效的,患者耐受性良好且没有明显不良反应报道;此外,早期杀菌活性与 PA-824 剂量相关,血清中药物浓度水平与剂量及曲线下面积呈正相关^[2]。

3. delamanid(OPC-67683):delamanid 也是硝基咪唑类新化合物,一项多中心安慰剂随机对照用于评价 delamanid 抗结核活性、药代动力学及安全性的 II 期临床试验。入选 481 例 MDR-TB 患者,161 例患者接受 100 mg/次、每日 2 次治疗;160 例患者接受 200 mg/次、每日 2 次治疗;160 例患者接受安慰剂治疗。三组均在联合 WHO 推荐的标准基础背景治疗方案的情况下连续治疗 2 个月,结果显示:100 mg/次、每日 2 次联合背景方案治疗组痰菌阴转率为 45.4%,明显高于安慰剂联合背景方案治疗组(29.6%, $P=0.008$);200 mg/次、每日 2 次联合背景方案治疗组也取得了 41.9% 的痰菌阴转率,也明显高于安慰剂联合背景方案治疗组($P=0.04$)。患者的不良反应轻至中度,基本平均分布在 3 个组别中,QT 间期延长发生的频率在 delamanid 组较高^[3]。delamanid 已进入 III 期临床试验,用于评价在 MDR-TB 患者中应用 6 个月的有效性和安全性^[4]。

4. 利奈唑胺(linezolid):利奈唑胺是第一个被批准用于临床的噁唑烷酮类药物。体内外均显示有抗结核活性,近年作为第五组抗结核药物用于耐药结核病的治疗。2012 年发表在《新英格兰杂志》上的一篇文章报道了利奈唑胺用于 40 例 XDR-TB 患者的治疗效果,结果显示 90% 的患者痰菌阴转,4 例患者治疗失败,出现利奈唑胺耐药^[5]。吴彪等^[6]使用利奈唑胺治疗结核性脑膜炎(简称“结脑”),3 例结脑患者在接受常规抗结核药物治疗基础上加用利奈唑胺 600 mg,每日 2 次静脉滴注,治疗后患者头痛、发热等症状均在短期内缓解,脑脊液氯化物和糖等指标得到改善,2 例合并肺部及颅脑内结核的患者病灶明显吸收。证实利奈唑胺具有抗结核作用,并有良好的脑脊液穿透率,可用于治疗结脑。

Cox 等^[7]通过 Meta 分析了 11 篇应用利奈唑胺治疗耐药结核病患者的研究:共 148 例患者接受了含利奈唑胺的治疗方案,治疗成功率为 67.99%,治疗剂量和应用时间差异无统计学意义,不良反应发生率为 61.48%,36.23% 的患者因为不良反应中断应用利奈唑胺的治疗。利奈唑胺也被推荐在印度等结核病疫情严重的国家应用于 MDR-TB 和 XDR-TB 患者的治疗^[8]。

5. PNU-100480 和 AZD5847:PNU-100480(sutezolid)的抗结核活性较利奈唑胺更好,一项多剂量研究显示,PNU-100480 与吡嗪酰胺具有协同作用,PNU-100480 与贝达喹啉联合使用具有很强的抗结核作用,并有可能缩短疗程^[9]。AZD5847(posizolid)是阿斯利康公司研发的新的噁唑烷酮类化合物,I 期临床试验已经完成,II a 期临床试验在 2012 年开始进行。噁唑烷酮类药物对 Mtb 的活性很好,问题在于它们的毒性,希望 PNU-100480 和 AZD5847 具有与利奈唑胺同样的疗效而毒性有所降低。

6. SQ-109:SQ-109 是乙胺丁醇的类似物,SQ-109 作用机制是干扰 Mtb 细胞壁合成,作用靶点是 MmpL3,与乙胺丁醇没有交叉耐药性,对乙胺丁醇耐药菌株对 SQ-109 仍然敏感^[10]。I 期临床试验显示,在健康受试者中不仅安全而且能耐受每日 300 mg 的剂量。II 期临床试验除进行早期杀菌活性、安全性等研究外,还继续进行与抗结核药物联合应用的对敏感及耐药结核病患者的安全性、有效性评价。

7. 高代氟喹诺酮类药物:临床前和临床资料表明,含有莫西沙星的方案可能缩短 6 个月的治疗为 4 个月。莫西沙星处于作为一线药物治疗对药物敏感结核病的 III 期临床试验(REMox),在 2012 年完成 1900 例患者的入选,莫西沙星与 PA-824 和 PZA 联合应用的 EBA 试验公布了阳性结果。Ruslami 等^[11]评估了强化期采用高剂量莫西沙星(800 mg/d)和利福平治疗结脑的价值。结果显示,高剂量莫西沙星和利福平的应用明显提高治疗效果和存活率。陈俊林等^[12]采用包含莫西沙星、利福布丁、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸异烟肼的 5 个月的超短程化疗方案治疗初次复治涂阳肺结核患者。与标准方案及其余 2 种 8 个月复治方案对比,满疗程各组疗效指数及痰菌阴转率、病灶吸收好转率、空洞闭合情况、不良反应差异均无统计学意义。证实含莫西沙星及利福布丁的化疗方案对初次复治涂阳肺结核超短程治疗是有效且安全的。吴俐健等^[13]观察和评价莫西沙星治疗首次复治菌阳肺结核患者的疗效和安全性。152 例首次复治菌阳肺结核患者随机分组,化疗方案均应用 2HREZ/4HR,治疗组在此基础上加用莫西沙星,对照组加用左氧氟沙星。疗程结束时,治疗组及对照组的痰菌阴转率分别为 95.89%、74.29%,两组对比差异有统计学意义。病灶吸收总有效率为 97.26%、84.29%,两组对比差异有统计学意义。说明应用含有莫西沙星方案治疗首次复治菌阳肺结核患者有助于痰菌阴转及病灶吸收好转。Ruslami 等^[11]将 60 例结脑患者随机分配,一组给予标准剂量(450 mg,口服,相当于 10 mg/kg)利福平(其中 12 例未用莫西沙星,10 例给予莫西沙星 400 mg,9 例 800 mg),另一组给予高剂量(600 mg 静脉注射,相当于

13 mg/kg)利福平(其中 10 例未用莫西沙星,9 例给予莫西沙星 400 mg,10 例 800 mg);所有患者均给予标准剂量的异烟肼、吡嗪酰胺,并辅助激素治疗。经过 14 d 的强化治疗后,继续给予标准剂量抗结核治疗。此研究旨在观察血及脑脊液药物代谢动力学、强化治疗的安全性及对存活率的影响。结果提示,利福平剂量通过静脉途径增加 33%,给药 6 h 后,时间浓度曲线下面积(AUC)增加 3 倍,最大血浆浓度增加 3.5 倍;同时脑脊液中利福平的浓度亦增加。加倍剂量的莫西沙星也可以使血药浓度及脑脊液中药物浓度增加。强化治疗 2 周后观察药物不良反应无明显增加。高剂量利福平组 6 个月死亡率明显下降。研究认为,在结脑开始治疗的前 2 周,应用包含高剂量利福平和标准剂量莫西沙星或高剂量莫西沙星的抗结核治疗方案是安全的,静脉注射高剂量利福平可提高重症结脑的存活率。王海宾等^[14]将 100 例重症肺结核患者随机分为两组,试验组在强化期联用加替沙星。结果显示,试验组 2 个月末和 6 个月末胸部 X 线病灶吸收率明显高于对照组,而痰菌阴转情况、结核中毒症状消失情况等差异无统计学意义。

二、抗结核新方案

2012 年 7 月,Diacon 等^[15]进行了一项前瞻、双盲、随机抗结核治疗新方案的研究,患者被随机分配接受贝达喹啉、贝达喹啉和吡嗪酰胺、PA-824 和吡嗪酰胺、贝达喹啉和 PA-824、PA-824 和莫西沙星及吡嗪酰胺 5 个试验组治疗,对照组为开放的、标准抗结核治疗方案。研究通过检查患者痰 Mtb 菌落形成单位(CFU)的下降情况,评价不同治疗方案 14 d 的杀菌活性。结果显示,PA-824 和莫西沙星及吡嗪酰胺组成的化疗方案早期杀菌活性最高,该方案同时不含异烟肼和利福平,提示对耐药和非耐药肺结核患者均有效;增加了吡嗪酰胺的方案与传统治疗方案有相似的早期杀菌活性,PA-824 和吡嗪酰胺,贝达喹啉和吡嗪酰胺可作为未来抗结核治疗方案中的主要组成;最重要的是,研究支持了在临床前试验中引入新化疗方案的做法,这将大大缩短新治疗方案研制的时间。

免疫治疗及治疗性疫苗

Mtb 属于胞内寄生菌,其侵犯宿主后,可长期寄生在宿主细胞内,难以被彻底清除。如何提高宿主细胞的结核特异性免疫保护功能及免疫细胞的杀菌能力,是目前研究结核病疫苗及免疫治疗的目的。有效的免疫治疗及治疗性疫苗可提高抗结核化疗的疗效,包括提高 Mtb 的清除率、缩短痰菌阴转时间、增加空洞闭合率、缩短化疗疗程。考虑免疫治疗及治疗性疫苗在临床结核病中的研究进展较为缓慢,相关文献较少,故同时收录了动物实验研究的部分文献,供进一步临床研究参考。

一、免疫治疗

1. *Mycobacterium indicus pranii* (MIP): MIP 是一种腐生菌生长的快速生长型非结核分枝杆菌,含有数种 Mtb 抗原。Gupta 等^[16-17]采用皮下注射或者气道雾化给予 MIP 免疫辅助治疗豚鼠结核病,研究发现,MIP 辅助疗法可有效加

速机体杀菌,减轻结核病变程度,有助于活化抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)及肺内淋巴细胞,增强 Th1 保护性免疫及免疫抑制反应,减轻局部炎症及病理改变,且活的 MIP 可显示更强的免疫保护效应。Mayosi 等^[18]报告了采用经过热处理灭活的 MIP 及糖皮质激素联合化疗治疗 1400 例结核渗出性心包炎的一项国际多中心随机、双盲、安慰剂对照研究结果,近期疗效观察包括降低猝死、心包缩窄和心包填塞的几率;远期主要观察机会性感染、肿瘤、免疫抑制、免疫重建等不良反应的发生率。随访时间长达 4 年。研究客观评价了该免疫辅助治疗的长期安全性及有效性。同时对所有的免疫治疗应持客观点,不仅看到免疫治疗的有效性,更应该重视免疫治疗可能带来的严重不良反应。

2. V5: V5 原先是用来治疗慢性乙型肝炎(简称“乙肝”)及丙型肝炎(简称“丙肝”)的治疗性疫苗,是从乙肝及丙肝病毒阳性者的血中分离,经过化学加工、加热灭活的具有技术专利的口服制剂。由于 V5 含有天然的 Mtb 的抗原成分,在进行 V5 治疗丙肝的临床试验中竟然发现其对结核病的治疗具有积极的作用。在 2011 年的 II 期临床研究中发现 V5 是一项安全的结核病免疫辅助治疗手段。Butov 等^[19]报告了一项随机、双盲、安慰剂对照 II b 期临床研究结果,共纳入 123 例结核病患者,治疗组给予 V5 辅助化疗治疗,对照组给予安慰剂辅助化疗,发现 V5 组治疗 1 个月的痰菌阴转率达 88.7%,安慰剂仅 14.8%。结果同时显示,V5 辅助治疗对于初治、复发、初治失败、MDR-TB 及结核病合并 HIV 感染均有确切的疗效。此外,V5 可下调结核相关性炎症反应,降低红细胞沉降率等,并能提高患者体质量;无明显不良反应。作者认为,V5 作为结核病的免疫治疗具体安全有效等优点,并可望将结核病的疗程缩短至 1 个月。

3. 细胞因子制剂:Zhang 等^[20]联合使用细胞因子 IL-2 及粒细胞-巨噬细胞刺激分子(GM-CSF)协同抗结核药物异烟肼及利福平治疗 Mtb 感染的小鼠,可显著提高小鼠的生存时间及减少肺和脾脏的含菌量;即便单独使用 IL-2 及 GM-CSF,与不治疗相比,也可降低肺及脾的含菌负荷。由于感染的小鼠还使用了耐多药菌株,因此该项研究还证明了 IL-2 及 GM-CSF 可用于 MDR-TB 的免疫辅助治疗。Cayabyab 等^[21]另辟新径,使用重组 MT-1721 蛋白质及 DNA 结合的免疫治疗策略,MT-1721 为一种独特存在于结核分枝杆菌复合群的抗原,重组 MT-1721 可被潜伏感染者的外周血单核细胞(PBMC)高度识别,该研究按照 MT-1721 蛋白加佐剂、基因 MT-1721DNA 的顺序先后接种小鼠,可观察到宿主体液免疫及 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞免疫效应的明显增强,证明使用蛋白质及 DNA 相结合的方法可能成为全新免疫治疗方法之一。乌克兰 Efremenko 等^[22]则以使用生长在乌克兰的药用植物——Immunoxel 为原料制成糖丸、糖衣、含片、菱形糖果等 4 种不同制剂,联合抗结核化疗辅助治疗结核病患者,发现该免疫治疗可显著提高疗程第 1 个月的痰菌阴转率,迅速缓解症状及减轻炎症反应。Lee 等^[23]报道了 2 例难治性结脑患者,应用 γ -干扰素(IFN- γ)辅助治疗获得成功;第 1 例为 44 岁女性,因发热、头痛入院,诊断为“结脑”

(脑脊液中找到 Mtb, 全部抗结核药物均敏感), 给予抗结核治疗(HRZE)3 个月后发现复视和左侧轻偏瘫, MRI 提示脑干多发结核瘤; 给予增加异烟肼剂量(600 mg)、加用链霉素并静脉注射地塞米松(剂量不详), 病情无改善; 4 周后加用环丝氨酸、丙硫异烟胺和氧氟沙星, 1 周后上睑下垂、眼球震颤和共济失调加重; MRI 检查提示脑干结核瘤增大, 给予 IFN- γ 皮下注射(50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 每周 3 次); IFN- γ 治疗 2 周后激素逐渐减量, 2 个月后临床症状明显缓解, 6 个月后, 脑干结核瘤明显减少, 神经系统症状明显减轻, 停用 IFN- γ ; 继续抗结核治疗 19 个月(总疗程 30 个月), 患者完全康复, 随访 4 年, 临床症状及影像学检查均显示无复发。第 2 例为 40 岁男性, 既往有重症肌无力病史 2 年, 接受泼尼松龙(40 mg/d)治疗; 因头痛、视物不清 2 个月入院, MRI 检查提示左侧丘脑和右枕叶有 2 个脓肿, 周围伴有水肿; 穿刺抽脓显微镜下发现大量抗酸杆菌, 抽取物 Mtb PCR 阳性; 给予抗结核治疗(HRZE)4 个月后, 视觉障碍和头痛加重, 并出现嗜睡和构音障碍, MRI 检查提示原病灶增大, 并于左颞叶出现 1 个新的脓肿; 加用左氧氟沙星、丙硫异烟胺和链霉素, 并静脉注射地塞米松, 调整治疗方案 3 个月后, 病情无改善; 给予 IFN- γ 皮下注射(50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 每周 3 次), 2 个月后临床症状改善, 24 个月, 除视野缺损外其他症状基本消失, MRI 检查提示脓肿明显缩小; IFN- γ 治疗持续 41 个月, 抗结核治疗总疗程 66 个月。Lee 等^[24]报道了 1 例发生矛盾反应的结脑患者, 在激素治疗无效的情况下, 应用 TNF 抑制剂(adalimumab, 阿达木单抗)后病情改善; 患者入院时存在发热、尿失禁、共济失调、性格改变和嗜睡, 头部 CT 检查提示轻度脑积液。脑脊液检测符合结脑特点, HIV 阴性; 给予抗结核(HRZE)及地塞米松(12 mg/d)治疗, 意识状态一度改善。入院后第 6 天, 嗜睡加重, 地塞米松加量至 20 mg/d, 意识状态继续恶化, 复查头部 CT 提示脑积液加重, 给予脑室外引流, 并将乙胺丁醇和吡嗪酰胺改为莫西沙星和链霉素, 病情好转, 继续应用地塞米松(20 mg/d)3 周; 在激素减量过程(减量至 12 mg)中认知障碍急剧恶化, 于第 47 天给予阿达木单抗 40 mg 皮下注射, 患者认知障碍有所改善, 地塞米松继续减量至 6 mg/d(第 48 天)、4 mg/d(第 55 天), 神经功能障碍未加重, 第 56 天出院。出院后 1 周, 患者再次出现共济失调和嗜睡而入院, 增强 MRI 检查提示基底池脑膜明显强化, 脑脊液细胞数增多并以中性粒细胞为主; 地塞米松加量至 8 mg/d, 再次给予 40 mg 阿达木单抗皮下注射, 患者病情改善, 于第 20 天激素逐渐减量, 第 36 天嗜睡再次加重, 第 37 天再次给予 40 mg 阿达木单抗皮下注射, 第 41 天患者好转出院。9 个月后激素逐渐减量至停用, 抗结核治疗 12 个月。第 6 个月和第 10 个月复查 MRI, 患者脑膜强化减轻。此后每 2 个月随访 1 次, 患者健康状况良好, 除轻度记忆力减退外, 无其他神经功能缺损。作者认为, 阿达木单抗或许能替代或提高激素的作用。

4. 胸腺肽及胸腺五肽: 祝斌等^[25]探讨了免疫治疗在初治肺结核中的作用, 初治肺结核随机分组, 观察组在治疗基础上加胸腺肽免疫治疗, 发现观察组的身体质量指数、血清白蛋白、痰菌变化、X 线胸片(胸部 CT)变化明显高于对照

组, 差异有统计学意义, 说明初治肺结核的营养不良发生率高、痰菌阳性率高、空洞发生率高, 病情较重, 应尽可能加用免疫治疗, 促进疾病康复, 减少后遗症及复发。陈尊杰等^[26]观察胸腺肽联合抗结核药物治疗复治涂阳肺结核的临床疗效。200 例复治涂阳肺结核患者随机分组。治疗组在对照组抗结核化疗方案基础上联合胸腺肽治疗 6 个月。结果在 6 个月末, 痰菌阴转率对比差异有统计学意义(治疗组为 78%, 对照组为 62%)。12 个月末, 痰菌转阴率、病灶吸收显效率、空洞闭合率两组对比, 差异均有统计学意义。认为胸腺肽联合抗结核药物治疗复治涂阳肺结核有较好的增强作用, 能明显促进痰菌阴转、病灶吸收、空洞闭合, 值得临床推广应用。卢万向^[27]对胸腺五肽联合化疗治疗糖尿病合并结核性胸膜炎的临床疗效进行观察。将临床确诊的糖尿病合并结核性胸膜炎患者随机分组; 治疗组加用胸腺五肽注射液治疗 30 d。治疗组治疗后空腹血糖、胸腔积液吸收时间均优于对照组, 差异有统计学意义; 两组间在体温恢复时间、胸痛缓解时间的差异无统计学意义。认为胸腺五肽联合化疗治疗糖尿病合并结核性胸膜炎可促进空腹血糖控制、促进胸腔积液吸收, 疗效显著, 且无不良反应。

二、治疗性疫苗

治疗性疫苗指治疗已经受 Mtb 感染的个体的疫苗, 包括潜伏感染及活动性结核病患者。卡介苗(BCG)等传统的疫苗用于从未受 Mtb 感染的个体, 未来大部分疫苗的目的是多重的, 既能预防 Mtb 感染, 也能有效清除潜伏感染体内细菌, 提高活动性结核患者的抗结核疗效。

1. MVA85A 疫苗: MVA85A 疫苗是一种表达有分枝杆菌抗原 85A 的重组安卡拉病毒载体疫苗, 是近年来最受瞩目的新型结核疫苗之一。2012 年报道了候选疫苗用于不同人群的多项临床研究。Scriba 等^[28]报告了一项开放、II a 期临床试验研究 MVA85A 疫苗在治疗 Mtb 感染人群免疫原性及安全性的结果, 该研究的五大发现为: 第一, HIV 与 Mtb 双重感染的个体能很好地耐受 MVA85A 疫苗; 第二, MVA85A 疫苗不会影响抗逆转录病毒治疗(ART)的效果; 第三, MVA85A 疫苗可诱导持久而强烈的多功能 CD4⁺T 细胞免疫反应, 包括保护性细胞因子的分泌; 第四, 接种前的 T 细胞免疫反应状态决定了接种后的免疫反应; 第五, HIV 感染的个体成功进行 ART 后不会明显影响 MVA85A 疫苗诱导的免疫反应。Odotula 等^[29]报告了另一项非洲冈比亚的随机对照研究结果, 在婴儿出生 4 个月后接种 MVA85A 疫苗, 发现 MVA85A 疫苗接种后在婴儿体内的免疫反应至少可持续 14 个月, 证明在结核病高负担国家中对于可能已有结核潜伏感染的人群接种 MVA85A 疫苗, 可发挥良好的保护性免疫效应。基于以前对 MVA85A 疫苗的研究基础, 来自英国的一项非随机、开放、I 期临床研究显示, 与过去使用的 5×10^7 空斑形成单位(PFU)剂量相比较, 提高剂量达 1×10^8 PFU 的 MVA85A 疫苗接种仍然具有良好的耐受性, 且可增加抗原特异性 T 细胞 IFN- γ 的分泌, 拓宽了该疫苗的安全使用剂量范围^[30]。

2. MVA85B-E6 疫苗: MVA85B-E6 疫苗是表达 Ag85B

及 ESAT-6 融合蛋白的安卡拉病毒载体疫苗。You 等^[31] 给予 MVA85B-E6 疫苗和 Ag85B-E6 疫苗(表达 Ag85B 及 ESAT-6 融合蛋白的腺病毒疫苗)皮下注射小鼠,对两种疫苗进行比较发现,两者都可在小鼠体内诱导较强的 Th1 保护反应,但是对于感染 Mtb 的小鼠,Ag85B-E6 疫苗并未诱导任何免疫保护效应,而 MVA85B-E6 疫苗则可诱导与 BCG 相当水平的免疫保护效应,从而证明了表达 Ag85B 的 MVA85B-E6 疫苗也可发挥一定程度的免疫保护作用。

3. Mtb Ag85A DNA 疫苗:梁艳等^[32]报道了 Mtb Ag85A DNA 疫苗的研究成果,结果显示,Mtb Ag85A DNA 疫苗可诱导小鼠体液免疫和 Th1 型细胞免疫应答,可减少小鼠组织中的 Mtb,尤其是耐多药 Mtb 的数目,该疫苗与常规化疗联合不仅可提高机体免疫力,并可有效地杀灭或抑制 Mtb,从而提高化疗效果。结果表明,Mtb Ag85A DNA 疫苗可提高化疗效果、缩短疗程,从而为结核病尤其是耐药结核病的治疗开辟了新途径。

4. Mtb 抗原加细胞因子融合基因的多重疫苗: Dou 等^[33]将 Ag85A-ESAT-6 及 IL-21 合成融合蛋白,通过鼻内给药联合 BCG 接种 C57BL/6 小鼠,显著增加 NK 及脾脏细胞的免疫反应,提高脾脏细胞培养上清液 IFN- γ 水平,降低脾脏的细菌负荷量。Zhao 等^[34]构建了一种可表达肝素结合血凝素和人 IL-12 的融合蛋白的重组耻垢分枝杆菌(rMS),在小鼠实验中发现 rMS 菌株可提高小鼠抵抗 Mtb 的 Th1 型免疫反应,其保护效力与 BCG 相当,且与抗结核化疗先后使用还可起到良好的免疫治疗的作用。Guo 等^[35]则构建了类似的 rMS,其可表达热休克蛋白(Hsp65)和人 IL-12 的融合蛋白,构建成功后接种小鼠,发现此疫苗可有效提高小鼠淋巴细胞功能,保护性细胞因子 IL-2 及 IFN- γ 分泌明显提高,提示可成为结核病候选疫苗之一。

5. 以 Ag85B-ESAT-6 或 Ag85B、Ag85A 为基础加其他蛋白组成的治疗性疫苗: You 等^[36]在静脉注射 Mtb 感染小鼠的模型中,使用 Ag85B-ESAT-6 及佐剂二甲基三十六烷基铵(DDA)-单磷酸酯 A(MPL)联合化学治疗,发现此种治疗性疫苗不能减少细菌负荷量,反而诱发较明显的动物体质量下降,加剧局部的结核病理损伤,这种重组疫苗难以发挥理想的免疫保护作用。在诸多研究中,Ag85 抗原能够被宿主细胞识别,但诱导的 IFN- γ 表达水平不够高,美国 Beamer 等^[37]考虑人类的此种现象是否为导致活动性结核病发生的原因或者可作为结核病的易感因素之一。为了证实这种假设,他们使用 CBA/J 小鼠模型,该种小鼠对 Mtb 敏感且对 Ag85 及 ESAT-6 抗原识别后表达的 IFN- γ 水平较低,该研究将 Ag85 加佐剂制成可溶性抗原,发现在 CBA/J 小鼠中可成功地诱导 Ag85 特异性 IFN- γ 免疫反应,其升高程度与野生型 C57BL/6 小鼠相当。该项研究至少证明了含 Ag85 抗原疫苗可在对结核易感人群中诱导较强的保护性免疫反应。英国 Spencer 等^[38]使用 Ag85A 与佐剂 IMX313 的融合蛋白疫苗(MVA-Ag85A IMX313)接种小鼠及恒河猴,在两种动物模型上均可观察到 Ag85A 抗原融合表达 IMX313 后可明显放大 B 细胞和 T 细胞的保护性免疫反应而不改变疫苗原

有的特性。有研究以左旋咪唑作为佐剂(ADL)的 Ag85B-ESAT-6 融合表达蛋白疫苗,在小鼠尾部注射 1×10^6 CFU 的 rBCG(过度表达 Ag85B 抗原的 BCG)后 6 周,再给予皮下注射 $50 \mu\text{g}$ 的 Ag85B 和 ESAT-6 融合蛋白疫苗加 $100 \mu\text{g}$ 的 ADL 佐剂,发现融合蛋白疫苗加用 ADL 佐剂后可增强多种细胞因子的分泌水平,且升高 Th1 相关的 IgG2 α 抗体水平,降低 Th2 相关的 IgG1 水平,即在初次接受小剂量的疫苗后体内即可诱导 Th1 型的细胞及体液免疫反应^[39]。以上研究证明,以表达 Ag85B、Ag85A、ESAT-6 的融合蛋白为基础的疫苗中,不同的佐剂对其发挥免疫保护效应可起着较为重要的决定作用。

与单一过度表达 Ag85A 或 Ag85B 的 rBCG 比较,同时过度表达 Ag85A 及 Ag85B 的 rBCG 可诱导强劲、长效的免疫保护反应,提示同时表达 Ag85A 及 Ag85B 的重组疫苗颇具研究潜力,值得进行临床前研究^[40]。Liang 等^[41]构建了 Ag85A 和 Ag85B 嵌合体 DNA 疫苗,在小鼠实验中显示了 Th1、Tc1、Th1/Th2、Tc1/Tc2 及脾脏细胞 IFN- γ 水平的升高,提示 Ag85A/B 嵌合体作为结核病的治疗性疫苗可有效增强细胞免疫反应,限制 Mtb 在体内的生长。H56 疫苗包含 Ag85B 及 ESAT-6 抗原,后者主要是在结核感染急性期表达的抗原,还包括在细菌非复制期、营养缺乏下高表达的抗原 RV2660C。Lin 等^[42]将 H56 疫苗加佐剂 IC31 接种于已经接种 BCG 疫苗的恒河猴上,结果发现 BCG 接种后再给予 H56 疫苗加 IC31 佐剂可增强结核感染晚期阶段的防御能力,防止结核病灶的复燃。

同样以 IC31 作为佐剂但表达抗原为 Mtb Ag85B-TB10.4 融合蛋白的亚单位疫苗,称为 Hyvac4 疫苗(或者以 DDA/MPL 作为佐剂)。Billeskov 等^[43]发现此类疫苗也能延长 BCG 所诱导的免疫功能,提高宿主对毒力 Mtb 的免疫保护能力,增强 TB10.4 抗原特异的 CD4⁺ T 细胞分泌 IFN- γ /TNF α /IL-2 的水平,值得作为临床试验的候选疫苗之一。另一新型亚单位疫苗 Ag85B-MPT64-Mtb8.4 融合蛋白加佐剂二甲基三十六烷基铵(DDA)和卡介苗多糖核酸(BCG-PSN)构成 AMM 疫苗,C57BL/6 小鼠先接种 BCG,然后从第 8 周开始多次接种 AMM 疫苗,12 周后尾静脉注射 Mtb,结果发现 AMM 疫苗可诱导高水平的抗原特异的 IFN- γ 及 IL-2 的产生,且下调 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ 调节性 T 细胞的表达,通过不同剂量对比发现,BCG 再加上 AMM 疫苗可达到最佳保护性免疫反应^[44]。

呼吸内镜介入治疗在结核病中的应用

结核病介入治疗按学科门类大体可分为呼吸内镜介入治疗学及放射介入治疗学等。20 世纪 90 年代以前,经呼吸内镜介入治疗仅仅局限于气道异物取出、肺脓肿脓液引流及脓腔内注药等方面。20 世纪 90 年代初开始,随着可弯曲性支气管镜、半硬质胸腔镜等呼吸内镜及其相关技术的不断发展,激光、高频电刀、氩等离子体凝固、球囊扩张、支架置入及冷冻术等各种经呼吸内镜介入治疗手段应运而生,为临床气管支气管结核、耐药肺结核、包裹性胸膜炎等结核病的介入

治疗开辟了新的途径,并取得可喜成果。

一、气管支气管结核

(一)治疗指南

随着临床上气管支气管结核,尤其是气管结核及中心气道结核合并所属气道狭窄、闭塞及软化等患者的增多,在气管支气管结核治疗措施的恰当选择等方面存在诸多问题,急需制定治疗指导原则,以便结核病学、呼吸病学专业医师及其他医疗卫生机构医师合理使用化疗方案,恰当选择介入手段,提高气管支气管结核的及时正确处理水平,以免气管支气管结核被误治、漏治。中华医学会结核病学分会、《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会邀请结核病学及呼吸病学专家,共同编写了《气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)》^[45](以下简称《指南》)。《指南》对介入治疗措施进行了进一步规范,重点强调了全身正规抗结核药物化学治疗是治疗气管支气管结核的根本原则,经支气管镜气道内局部给药、冷冻术、球囊扩张术、热消融疗法、气道内支架置入术等介入治疗措施的选择应针对气管支气管结核不同分型、分期而有所侧重,有时需采取多种措施联合应用的综合介入治疗。

(二)临床分型不同,介入治疗措施的选择应有所差异

1. 针对淋巴结痂型气管支气管结核:张景熙等^[46]采用抗结核药物灌注联合冷冻治疗 23 例支气管结核患者,药物灌注的中位次数为 8(6~11)次,冷冻治疗的中位次数为 3(1~6)次,治疗后支气管镜检查可见气道黏膜光滑、管腔通畅,个别患者管壁局部碳末沉着或轻度瘢痕组织增生。提示:药物灌注联合冷冻治疗是一种治疗透壁型纵隔淋巴结结核的简单、安全、有效的方法。

2. 针对肉芽增殖型气管支气管结核:倪彩云等^[47]经支气管镜下冷冻治疗儿童肉芽及瘢痕组织导致的下气道狭窄及阻塞 22 例,其中 2 例为支气管结核患者,均取得良好的疗效。

3. 针对瘢痕狭窄型气管支气管结核:此是文献报道的重点。(1)一方面,随着呼吸内镜治疗技术的不断发展,尤其是在气管支气管结核治疗方面应用成功经验不断积累,既往观点认为支气管结核合并气道狭窄仅是结核外科手术适应证的观点需要修正。Iaitskii 等^[48]比较了经支气管镜下介入治疗与外科手术在良性狭窄中的应用,结果发现经支气管镜介入治疗良性气管狭窄取得了较好的效果。(2)另一方面,解决气管支气管结核合并气道瘢痕性再狭窄的方法不断探索。为寻找有效抑制良性瘢痕性气道再狭窄的有效方法,陈愉等^[49]选择难治性良性中央气道狭窄患者 20 例,其中支气管结核 2 例,经球囊扩张、冷冻、高频电刀及金属支架等介入治疗后 1 个月内出现狭窄,局部应用曲安奈德局部注射,狭窄长度 ≥ 2 cm 者注射 80 mg、 < 2 cm 者注射 40 mg,对照组仅给予上述介入治疗。治疗后经近期及远期疗效随访观察,结果发现,曲安奈德治疗组治疗前与治疗 1 个月及 6 个月,气道直径、气道横截面积狭窄率分别为(3.1 $\pm$ 1.8)mm、77% $\pm$ 14%与(9.31 $\pm$ 2.3)mm、27% $\pm$ 13%及(8.7 $\pm$ 2.5)mm、29% $\pm$ 15%,治疗后 1 个月与治疗前比较差异有统计学意义,与治疗 6 个月比较差异无统计学意义;治疗前后患

者血浆皮质醇水平分别为(7.65 $\pm$ 1.87)mg/L、(7.78 $\pm$ 2.01)mg/L,差异无统计学意义。提示:局部注射曲安奈德联合常规介入方法,可明显延长难治性良性中央气道狭窄再狭窄的时间,安全性高。Garg 等^[50]应用高频电刀热消融术联合球囊扩张术及丝裂霉素 C 治疗良性气道狭窄 1 例,他们首先使用高频电刀将狭窄口扩大,紧接着利用球囊扩张技术将狭窄气道进一步扩大,然后为防止回缩局部喷洒 0.2 mg/ml 丝裂霉素 C 溶液 3 ml,随访观察未有再狭窄发生,取得良好疗效。崔佳等^[51]选择良性瘢痕性气道狭窄患者 20 例,治疗组 10 例(其中支气管结核 1 例)除采用球囊扩张、冷冻及高频电刀等介入治疗外,局部应用丝裂霉素 C 溶液(浓度 0.4 g/L,剂量根据狭窄长度计算,1 ml/cm)滴注,对照组仅给予上述介入治疗。经治疗 3 个月及治疗后 3 个月随访观察,结果发现,丝裂霉素 C 治疗组治疗前后气道平均横截面积分别为(20 $\pm$ 8)mm²和(34 $\pm$ 12)mm²,对照组与丝裂霉素 C 治疗组治疗后气道平均横截面积增加量分别为(1 $\pm$ 10)mm²和(15 $\pm$ 13)mm²,差异均有统计学意义;对照组与丝裂霉素 C 治疗组 3 个月内平均每例介入治疗次数分别为(2.8 $\pm$ 1.5)次与(1.8 $\pm$ 0.9)次,差异无统计学意义;对照组与丝裂霉素 C 治疗组治疗后 3 个月呼吸困难指数改善率分别为 30%和 80%,差异有统计学意义;丝裂霉素 C 治疗组患者在观察期内未出现与药物相关的不良反应。提示:气道局部应用丝裂霉素 C 可作为一种辅助治疗方式有效地抑制良性瘢痕增生性气道狭窄发生。

(三)不同介入治疗措施,国内外学者有不同报道

1. 热消融治疗:多数学者认为,热消融治疗可造成气道黏膜损伤,刺激黏膜增生即再生肉芽肿发生,氩等离子体凝固导致的黏膜损伤范围大于激光、高频电刀治疗,消融疗法消减突出到管腔内较大的结核性肉芽肿,依次推荐使用激光、高频电刀、微波、氩等离子体凝固,并尽量不损伤气道黏膜^[45]。然而, Jin 等^[52]选择 115 例支气管结核肉芽增殖型患者,其中 41 例在全身抗结核治疗基础上给予氩等离子体凝固介入治疗。结果显示,氩等离子体治疗组与对照组比较,肉芽肿完全消除率分别为 100.0%和 84.6%,差异有统计学意义。提示,氩等离子体凝固介入治疗对于支气管结核肉芽增殖型患者疗效良好、安全。

2. 冷冻术:冷冻术比热消融疗法在气管支气管结核介入治疗中的作用越来越受到重视^[45-47]。为寻求最好的制冷效果,并为临床冷冻治疗提供帮助, Au 等^[53]利用猪作为实验对象,应用液氮作为制冷剂,分别经支气管镜、食道镜及胸腔直接开放 3 种途径,对气道壁、食道壁及胸壁进行喷射冷冻治疗实验,结果发现,经支气管镜给予-196℃超低温可导致气道黏膜含水量较多的上皮细胞坏死脱落,黏膜下层及结缔组织层水肿,嗜中性粒细胞浸润,随着喷射冷冻时间延长及冻融周期增加,细胞核浓缩性坏死增多,但冷冻深度可波及到但不超过气道软骨层。

3. 球囊扩张术:姚向阳等^[54]对 38 例因近端支气管瘢痕形成导致不同程度管腔狭窄的患者,采用球囊扩张术治疗的疗效进行了分析。38 例患者每例、每周接受球囊扩张治疗

1~2 次,每例接受扩张治疗 3~12 次,平均(4.5±1.3)次。经支气管镜下球囊扩张治疗后即时目测观察,所有患者狭窄支气管直径均有不同程度增宽,术后临床症状明显改善;治疗后 12 个月未评价,显效率为 52.6%,有效率为 34.2%,无效率为 13.2%,总有效率为 86.8%。治疗后气管直径均较治疗前增大,但支气管腔治疗后随时间推移,直径有逐渐缩小趋势。治疗后临床症状均获得明显缓解。仅有 1 例球囊扩张治疗中出血,所有患者未出现气胸及纵隔气肿等严重并发症,未发现气管软化,采用球囊扩张术治疗取得良好疗效。

4. 气道内支架置入术:气道内支架置入术在气管支气管结核等良性疾病气道狭窄中应用一直都为学者们所关注,也是争议最多的话题。(1)《指南》强调:支架置入的适应证为气管、主支气管等大的中心气道严重狭窄导致呼吸困难、呼吸衰竭,严重影响生活质量者;气管支气管结核管壁软化型合并呼吸道反复严重感染;中心气道瘢痕狭窄经球囊扩张成形术等联合治疗反复多次仍难以奏效,并呼吸功能不佳者;支架置入慎之又慎、权衡利弊,在其他措施难以奏效时才考虑;支架应首选硅酮支架,可以选择可回收的全覆膜金属支架、金属裸支架,一般情况下禁止使用不可回收的金属裸支架^[45]。(2)为考核硅酮支架临床效果及患者耐受性,Verma 等^[55]回顾性分析了 2000 年 1 月至 2003 年 12 月期间接受硅酮支架置入的 17 例气管支气管结核合并气道狭窄患者情况。结果显示,支架置入后伴随着患者临床症状的缓解,短期内中位时间为 1(0.5~72)个月时,第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)分别显著增加 24%、11%,长期中位时间为 72(12~114)个月时,分别显著增加 26.5%、16.5%;支架置入后慢性并发症为 76% 发生再生肉芽肿,70% 发生支架移位,17% 抑制黏液分泌,但未发生一例与支架置入有关的死亡;硅酮支架耐受中位持续时间为 7.9(平均 3~11)年。提示:对于无手术指征的气管支气管结核并气道狭窄患者,硅酮支架具有较好的患者长期耐受性,临床疗效肯定,当然,也会发生一些并发症,但大多容易处理。(3)Verma 等^[56]评估了胸部 CT 在指导硅酮支架取出时机中的作用。结果发现,气道袋长度大于 1 或 2 cm 与支架成功取出有相关性,气道袋长度可以预测支架成功取出的敏感度与特异度。当气道袋长度为 1 cm 时,支架成功取出的敏感度与特异度分别为 84% 和 50%;2 cm 时敏感度与特异度分别为 68% 和 70%。提示,胸部 CT 扫描所显示的气道袋长度范围与支架是否成功取出、气道狭窄是否消失有相关性,有助于指导何时为支架取出的最佳时间点。

5. 经支气管镜综合介入治疗:魏喜玲等^[57]探讨了经支气管镜综合介入治疗与单纯局部介入治疗支气管结核的临床疗效。将 146 例支气管结核患者随机分为单纯氩氦刀治疗组、高频电刀治疗组、冷冻治疗组、球囊扩张治疗组和综合治疗组(高频电刀或氩氦刀或冷冻治疗+球囊扩张)5 组,均在全身标准四联抗结核治疗及辅助局部注药治疗的基础上进行局部微创介入治疗。结果显示,高频电刀组平均治疗 1.18 次,有效率 30.23%;氩气刀治疗组平均治疗 1.29 次,有效率 31.91%;冷冻治疗组平均治疗 0.55 次,有效率

15.00%;球囊扩张组平均治疗 0.73 次,有效率 18.69%;综合治疗组平均治疗 0.83 次,有效率 96.69%。作者认为,支气管结核全身药物治疗疗效较差,辅助支气管镜局部综合介入治疗疗效显著,其疗效明显优于经支气管镜单纯介入治疗。局部综合介入治疗(高频电刀或氩氦刀或冷冻治疗+球囊扩张)具有治疗彻底、并发症少、疗程短和创伤小等优势,容易被患者接受。朱春梅^[58]对 31 例结核性气道狭窄患者选择性地实施烧灼、冷冻及高压球囊扩张气道成形术,分别于术前和最后一次治疗后当天对狭窄段气道直径、临床症状进行评估。结果 31 例结核性气管狭窄患者根据气管狭窄情况选择联合应用微波及球囊扩张治疗、冷冻及球囊扩张、微波及冷冻治疗,所有患者均解除气道狭窄,窄段直径明显增大,并发症轻。作者认为,根据气道狭窄情况经支气管镜下选择性联合应用微波、冷冻及球囊扩张治疗结核性支气管狭窄疗效肯定,并发症少,值得临床广泛应用。陶红艳等^[59]回顾了 82 例确诊的支气管结核气道阻塞患者疗效。在全身常规抗结核治疗的同时,联用支气管镜下介入治疗,根据气道阻塞狭窄程度选择冲洗、钳夹清除、高频电凝治疗及球囊扩张术治疗,然后再局部管腔内注入抗结核药物。结果 82 例患者管腔完全通畅 54 例,管腔轻度狭窄 26 例,气道阻塞未改变 2 例。显示支气管镜下介入治疗气道阻塞的疗效确切,能有效解除气道阻塞,减少肺不张,提高支气管结核的治愈率,且不良反应发生率低。患者进行钳夹清除高频电凝治疗及球囊扩张术治疗未出现支气管壁穿孔及出血的并发症。作者认为支气管结核患者应用抗结核药物全身化疗同时应尽早行支气管镜下介入治疗。

二、肺结核

耐药空洞性肺结核的介入治疗是以往热门话题,经皮肺穿刺介入治疗也是争议较多的介入治疗方式,多被国内临床文献报道。为探讨经纤维支气管镜局部注药加化疗治疗 MDR-TB 的临床疗效,宫希涛等^[60]将 89 例 MDR-TB 患者随机分成治疗组 47 例和对照组 42 例,治疗组与对照组采用相同的全身化疗方案,治疗组每周经纤维支气管镜局部注入左氧氟沙星 0.4 g、阿米卡星 0.4 g、异烟肼 0.3 g,共 6~8 次。结果显示,治疗 3 个月,治疗组痰菌阴转率、病灶吸收显效率、有效率分别为 51.1%、48.9%、70.2%,优于对照组的 26.2%、28.6%、47.6%;治疗 3 个月和 6 个月,治疗组肺结核空洞闭合率分别为 28.2%、39.4%,高于对照组的 12.5%、23.4%(P 值均 <0.05)。从而得出经纤维支气管镜局部注药配合全身化疗治疗 MDR-TB 疗效较优的结论。许优等^[61]将 60 例空洞性肺结核住院患者随机分为观察组和对照组,观察组在化疗方案基础上加用 C 形臂引导下气管镜介入治疗。结果显示,观察组痰菌阴转率为 70.0%(21/30),病灶显著吸收率为 63.3%(19/30),明显高于对照组[36.7%(11/30)、33.3%(10/30), P 值均 <0.05]。观察组空洞闭合率为 36.7%,明显高于对照组(13.3%)($P < 0.05$)。两组均未发生明显不良反应。作者认为,C 形臂引导下经支气管镜介入给药是治疗空洞性肺结核较为有效和安全的治疗方法。

三、结核性胸膜炎

结核性包裹性胸膜炎及结核性脓胸是临床治疗的难题,也是临床医生探索的方向。

厉银平等^[62]利用可弯曲胸腔镜结合尿激酶进行了治疗结核性包裹性胸腔积液尝试,选择结核性包裹性胸腔积液患者 72 例,随机分为胸腔镜联合应用尿激酶治疗组及单用尿激酶对照组,每组各 36 例,治疗组采用胸腔镜介入下治疗后再次注入尿激酶治疗,对照组只于胸腔内注入尿激酶治疗。结果显示,治疗组胸腔积液纤维分隔粘连多房形成发生率 5.6%,低于对照组(25.0%);治疗组胸腔积液引流量平均为(1100±250)ml,显著多于对照组的(700±180)ml,治疗组的 FEV₁/FVC 比值及 FVC 改善率、胸膜厚度改善值较对照组差异有统计学意义。提示,内科胸腔镜联合尿激酶治疗包裹性胸腔积液,可以显著减少胸腔分隔、粘连、多房形成,减轻胸膜肥厚,以及改善肺功能。

金明华等^[63]利用电视胸腔镜尝试治疗结核性脓胸,选择 82 例早期结核性脓胸患者,在胸腔镜下分离粘连,清理脓苔,刮除脏、壁层胸膜上干酪样物、坏死和肉芽组织,剥除增厚的纤维板,术中反复冲洗,术后充分引流、注药,同时进行全身抗结核治疗。结果发现,82 例患者术后 1 个月复查 CT 示脓腔消失,肺脏膨胀良好,用力肺活量、第 1 秒用力肺活量、肺总量与术前相比明显改善。结果表明,胸腔镜脓胸廓清术治疗纤维素期和纤维机化早期的结核性脓胸是安全、有效的方法。

四、支气管残端瘘及支气管胸膜瘘

肺结核肺切除术后支气管残端瘘及支气管胸膜瘘(BPF)是临床难题。Lim 等^[64]应用支气管镜向术后残端瘘的肺段或远端支气管注射 5%乙醇胺溶液 1 ml,共选择 15 例,12 例成功闭合瘘口,其中 2 例肺结核术后瘘者 1 例瘘口闭合。气管支气管结核合并 BPF 较为罕见,Nemati 等^[65]报道 1 例 53 岁女性患者,经支气管镜检发现左右主支气管之间存在瘘口,给予全身抗结核药物治疗后复查瘘口愈合。

结核病的外科治疗

从 1882 年 Forlainini 首创人工气胸治疗肺结核至 20 世纪 40 年代,外科手术曾经是治疗结核病的唯一手段。自 20 世纪 50 年代,随着抗结核药物的开发与应用,外科治疗主要是针对那些内科治疗不能获得良好效果的难治性结核患者^[66-68]。近年来,耐药结核病尤其是 MDR-TB 的流行与传播,给结核病的内科治疗带来了很大的困难,在没有更高效的抗结核药物出现之前,手术治疗被再次赋予厚望,荟萃分析显示外科手术这一传统的治疗手段再次变得不可或缺^[69-71]。

一、外科治疗结核病手术时机的选择

首先要通过内科治疗控制患者全身结核中毒症状,使结核病变处于稳定或相对稳定状态。任何扩大结核外科治疗范围及仓促手术均不可取,否则,会产生较多或严重的并发症^[72-73]。诸如肺结核合并大咯血,脊柱结核合并截瘫的患者宜及早手术;但对于肺结核造成的不可逆病变或可疑肺癌者、肺结核合并曲菌球、空洞性病变、支气管狭窄等,应择期

手术;对于肺结核合并糖尿病、营养不良等要调整机体状态,待适宜时再考虑外科介入^[68-69,72-73]。

但是,对于手术时机的判断,内外科医生仍有着较大的分歧。时间过久且无效的内科治疗,有可能使其对某些药物产生耐药性或结核播散失去手术治疗的机会,这种人为的延误甚至会导致患者失去治愈的机会。当然,术前化疗不充分而过早手术,可能使结核播散、脓胸、BPF 等术后并发症增多,而其中部分患者可能通过内科化疗治愈。因此,术前化疗时间和有效药物的选择是影响手术时机的最主要因素。对耐药结核病主要根据耐药程度和 Mtb 计数来决定手术时机。也有作者采用每周监测患者痰涂片荧光染色抗酸杆菌和 Mtb 计数(阳性分级),当抗酸杆菌阴性及 Mtb 计数达到最低值时,即 Mtb 计数下降后再次上升之前为手术最佳时机^[68]。术前痰 Mtb 检查阴性患者的切除标本中有 27%~100%可找到 Mtb。有研究发现,细菌在切除标本空洞的表面上的巨噬细胞内异常活跃,此处也是细菌新的耐药突变的场所^[71]。对于几乎所有抗结核药物均耐药的患者,通常在治疗 1~2 个月内即接受手术治疗,以避免结核病变迅速蔓延至对侧甚至全身而给手术治疗造成困难^[70]。其他部位结核除非急症,一般要有效抗结核治疗 3 个月以上;肺结核合适的手术时机是化疗后 4~6 个月后,此时痰菌多能转阴,或者即使痰菌仍呈阳性,但 Mtb 计数会降低到适当水平,在此期间,大部分可逆性病变更已愈合或消退^[68-69]。

二、肺结核的外科治疗

1. 耐药肺结核外科治疗:近年来,外科手术为耐药结核病的治疗带来新的希望^[71]。宋言峥等^[74]建立一套简单实用的“LTB-S”最佳手术时机判断系统,将耐多药肺结核外科手术患者分为 I 类(绝对手术适应证)、II 类(相对手术适应证)、III 类(无手术适应证)。通过对 27 例肺结核手术患者分类及随访,认为 LTB-S 判断系统有助于 MDR-TB 患者最佳手术适应证的判断,具有实用的临床价值,适宜在临床中推广应用。Man 等^[69]报告 45 例 MDR-TB 手术治疗结果。手术的适应证包括内科治疗失败 39 例,大咯血 3 例,可能复发的持久性空洞性病灶 3 例。进行了肺叶切除术 30 例,4 例肺段切除术和 11 例空洞成形术。术后 4 周有 83%痰涂片转阴;并发症 6 例;3 例伤口感染,2 例轻微出血和 1 例轻微气胸。手术死亡率为 0%。Idriss 等^[70]报告了收治的 11 例 XDR-TB 患者。5 例手术,其中 2 例全肺切除,3 例上叶切除。术后痰菌均转阴,没有发生任何并发症。4 例临床治愈,1 例延迟治疗但随后认为可能治愈。结果表明,通过适当的辅助化疗和及时手术,病灶位于肺叶或肺上的 XDR-TB 患者可以达到一个低发病率和死亡率的“治愈”效果。南非学者报道了 5 例 XDR-TB 患者行肺切除术治疗的疗效。结果显示,所有的患者痰菌均阴转,4 例治愈,1 例失访。作者认为如果给予及时的手术治疗,配合恰当的药物,病灶局限在肺叶或肺段的 XDR 患者还是可以治愈的^[70]。Papiashvili 等^[75]对接受肺切除术的 MDR-TB 患者进行了回顾性分析,从而评价肺切除术在 MDR-TB 患者治疗中的效果。19 例肺切除术(8 例肺切除,4 例肺叶切除,1 例肺段切除,6 例楔

形切除),术后并发症6例(占35.3%,BPF 1例,脓胸2例,长期气胸2例,急性肾功能衰竭1例)。术后早期死亡1例,术后晚期死亡3例,术后2年死亡1例。其余12例中治愈9例,2例仍在治疗,1例因依从性差失访。作者认为,MDR-TB患者行肺切除术是一种有效的辅助治疗,其并发症和死亡率均可以接受。Man等^[69]研究认为,外科治疗MDR-TB的绝对适应证包括药物治疗失败(由于空洞持续和肺或肺叶破坏)和大量咯血。适当的患者选择和手术时机把握对防止复发和确保疗效至关重要。医患配合及抗结核治疗前后良好的依从性可以提高MDR-TB治疗的成功率。

2. 结核性毁损肺等后遗症的外科治疗:肺结核引起的肺毁损的治疗在临床上最为棘手。Bai等^[76]回顾性分析了172例毁损肺的手术情况。116例左侧肺毁损,56例右侧肺毁损。110例行全肺切除术,37例行胸膜肺叶切除,1例行肺叶切除,10例行残肺切除术,2例行全肺切除和气管成形术,11例行BPF修补和其他手术,1例行胸廓成形术。整体的围手术期死亡率为2.9%(5/172)。手术并发症发生率为18.6%(32/172)。痰菌阴转率为87.8%(43/49),临床治愈率为91.9%(158/172)。作者认为,严格掌握手术指征,经过术前标准的抗结核治疗,充分的术前准备和精心的术中操作,毁损肺的手术治疗效果是令人满意的。Bagheri等^[77]报告了复杂胸部结核108例的手术治疗效果。肺实质结核78例(72.2%),其中毁损肺35例(32.4%),多药耐药15例(13.9%),纤维灶10例(9.3%),曲菌球10例(9.3%),痰菌阳性的空洞5例(4.6%),瘢痕癌3例(2.8%);胸膜结核30例(27.8%);其中脓胸15例(13.9%),脓胸合并毁损肺8例(7.4%),脓胸合并BPF7例(6.5%)。78例肺实质结核手术中,肺叶切除术55例(50.9%),双肺叶10例(9.3%),全肺切除8例(7.4%),楔形切除5例(4.6%)。胸膜结核30例(27.8%)中,胸膜剥脱术加胸膜切除术15例(13.9%),胸膜剥脱术加胸膜切除术加楔形切除术5例(4.6%),胸膜剥脱术加胸膜切除术加肺叶切除术5例(4.6%)。手术并发症发生率为19.4%(21/108),死亡率2.8%(3/108)。术前痰Mtb阳性患者20例,15例为MDR-TB,5例为开放的空洞,术后除2例MDR-TB痰Mtb检查仍然阳性外,其余18例阴转,转阴率90.0%(18/20)。吴纪峰等^[78]对58例结核性毁损肺外科治疗进行经验总结,胸膜肺全切除术36例,全肺切除22例。手术失血350~5500ml,平均1200ml,合并呼吸衰竭5例,无死亡患者,合并BPF3例。作者对手术指征、手术操作、围手术期的管理等进行了讨论,认为结核性毁损肺可积极手术治疗,即使是一侧结核性毁损肺合并对侧不稳定肺结核,只要有手术适应证也可尽早考虑手术,但要注意风险,防范手术并发症^[79]。Byun等^[72]报告73例肺结核合并毁损肺患者行胸膜肺切除术或全肺切除术的近、远期疗效,其中同时合并脓胸48例(包括BPF12例),曲菌感染11例,MDR-TB7例。结果:共有5例患者死亡,手术死亡率6.8%。死亡原因:术中心律失常1例,术后心脏骤停1例,术后呼吸衰竭3例。术后并发症29例(39.7%),分别为:术后脓胸12例(16.4%),切口感染4例(5.5%)和术后出血再

次手术7例(9.6%)。术前脓胸患者术后脓胸发生率增高。有5例患者术后出现BPF,其中4例发生在右侧。作者认为,BPF惟一的危险因素是右全肺切除术。该组患者5年期和10年期的存活率分别为88.9%和76.2%。

3. 肺结核外科治疗手术方式:肺结核合并结核性支气管狭窄是由于支气管软骨受损和纤维化引起。由于反复感染或持续性咳嗽,临床上常被忽视和误诊为哮喘或慢性阻塞性肺疾病的气道狭窄。可选择纤维支气管镜下介入治疗,其中包括激光消融术,球囊扩张和支架置入术。部分患者需要复杂的支气管成形术或气管支气管成型手术,但此类手术难度大,死亡率和并发症发生率均较高。左主支气管切除术和重建(left main bronchus resection and reconstruction, LMBRR)是一个复杂的外科手术,Ragusa等^[80]报告4例LMBRR患者,其中1例患者为结核性左主支气管狭窄(LMB)。手术前6个月,在硬质支气管镜下尝试进行了3次球囊扩张。手术采用右侧双腔气管插管,左后外侧切口第4肋间入胸。术中切断下肺韧带,完整切开心包,肺门部血管周围进行较好的游离。这些措施使肺上升几厘米,安全切除超过3/4(4cm)的LMB长度。吻合口无张力缝合技术,是成功愈合的先决条件。术中对主动脉弓进行了牵拉,以完全露出气管隆突,便于气管断端的吻合重建。该患者随访30个月以上,仅出现了轻度的无症状狭窄。手术入路方法主要有两种:(1)通过正中胸骨切开术的前路入胸;(2)通过左侧的后外侧横向的方式开胸。如果单纯从隆突完整暴露考虑,前路正中切口可能是最好的,也有利于近端吻合,但创伤较重;为了左主支气管远端部分涉及的疾病和术后更好地管理,作者相信,左侧后外侧切口的第4肋间入胸远端LMBRR是一个更为明智的选择。Takahashi等^[81]报告了1例24岁的女性左主支气管结核患者,支气管镜检查发现左支气管开口针孔样狭窄;⁹⁹Tc^m大颗粒白蛋白灌注扫描表明左肺基本上没有灌注。由于支气管远端部分软化,手术切除了左主支气管6个软骨环,并行支气管端端吻合隆凸成形术。术后症状减轻,2个月后左肺在很大程度上恢复了灌注。此后,该患者怀孕并在LMBRR术后12个月成功顺产。作者认为,避免肺实质切除的主支气管袖状切除术,对恢复受损的肺功能是一种安全、有效的手术方式。

Ikeda等^[82]报告了1例53岁男性咯血患者,有肺结核病史25年,影像学显示右肺中上叶毁损,纤维支气管镜检查显示右主支气管和中间支气管狭窄。后外侧切口,胸内广泛粘连。探查除右肺中上叶毁损外,下叶背段也毁损。患者接受下叶背段切除及右上叶和中叶袖状切除术,切除右上、中叶和下叶背段,切除右主支气管近端到右侧基底支气管入口段的狭窄支气管。用聚丙烯缝线缝合右主支气管切端膜部,使之端口成为圆形扁平,与基底支气管入口切端直径相匹配,然后进行端端吻合,手术顺利。术后6周支气管镜检查结果显示愈合良好,吻合口无狭窄。作者认为,主支气管膜部的处理以及吻合口部位带蒂肋间肌覆盖是手术成功的关键点所在。Yen等^[83]评价了电视胸腔镜手术在肺切除治疗肺结核的可行性。123例患者入组,63例成功使用电视胸腔

镜手术,60 例转为开胸治疗。电视胸腔镜手术楔形切除术的数量明显较多($P=0.004$)。并且有着出血少、住院时间短、并发症少等优点($P=0.031, 0.000, 0.022$)。电视胸腔镜手术更多用于单肺叶切除术,并较开胸手术显著减少住院时间($P=0.005$)。使用电视胸腔镜做肺段切除术明显少于开胸行肺段切除术($P=0.033$)。电视胸腔镜手术是楔形切除、单肺叶切除术、简单的段切除术和肺叶切除并楔形切除或段切除术治疗肺结核的有效方法。Cummings 等^[66]认为,外科手术在肺结核治疗中将继续扮演着不断变化的、更具挑战性的角色,微创手术将在肺结核和耐药肺结核的治疗中发挥越来越多的作用。

三、胸壁结核的外科治疗

胸壁结核是外科治疗的适应证,外科治疗的时机、手术方式也是影响其外科转归的重要方面。胸壁结核 70%~80%有肺结核病史,20%~60%的患者伴有活动性肺结核。术前术后抗结核治疗的持续时间一直存在争议,但术前抗结核药物治疗 2~3 个月、术后 6~9 个月方案被认为是标准疗法^[84]。

Deng 等^[85]收治胸壁结核 120 例,113 例一期愈合出院,4 例术后出现皮下瘻口,经 1~2 个月换药治疗后愈合,3 例术后 2 个月复发再次手术治愈。作者提出了治疗胸壁结核的“6C+A”手术策略,即:(1)小心探查病灶(careful exploration of the abscess);(2)完全切除(complete resection);(3)术腔采用碳酸氢钠溶液腔内冲洗(cavity washing using sodium bicarbonate solution);(4)覆盖以肌肉皮瓣(coverage using muscle flap);(5)连续抽吸引流(continuous suction and drainage);(6)加压包扎(compression dressing);(7)抗结核药物治疗(anti-tuberculosis medication)。Keum 等^[86]回顾了 68 例胸壁结核性脓肿手术治疗的病例,以确定本病的特点,并提出最佳的治疗策略。68 例患者脓肿切除术 54 例,脓肿切除和部分肋骨切除 13 例,脓肿切除和部分胸骨锁骨切除 1 例。16 例患者术后伤口感染,1 例患者进行二次手术。复发 5 例(7.35%),进行了脓肿切除和部分切除肋骨的再次手术。作者认为,完整的脓肿切除一期缝合填塞伤口可减少术后并发症。抗结核药物治疗可减少复发。钱勇等^[87]观察了 120 例胸壁结核外科治疗的方法及临床疗效。经过术前正规抗结核治疗、术中清理及局部用药、术后继续抗结核治疗,无围手术期死亡患者,113 例切口一期愈合。认为应用病灶清除术行胸壁结核的外科治疗是安全可行的。许军利等^[88]回顾性分析了胸壁结核 468 例的手术治疗结果,认为,围手术期规范的抗结核治疗,彻底病灶清除,消除残腔,充分引流,加压包扎是治愈胸壁结核的重要措施。

胸壁结核复发率最高最主要的原因是病灶清除不彻底和有无效腔形成^[84-85, 89]。清创后对残腔的处理得当与否,是手术成功的关键。李鹏程等^[89]采用真皮瓣填充骨缺损区和创面直接行负压封闭引流(VSD)治疗的方式,治疗再次复发伴有骨组织受累的胸壁结核患者,取得了较以往采用肌皮瓣修复胸壁慢性溃疡更好的疗效。8 例患者中 7 例患者创面愈合,术后复诊未见切口有分泌物或窦道(瘻管)形成。1 例术

后 1 周因胸骨部位皮下积液切口裂开,再次行真皮瓣填充术后愈合。Zhang 等^[90]报告了应用带蒂大网膜移植皮瓣填塞治疗一些不能用肌瓣填充的特殊患者,12 例患者 7 例病灶位于胸骨,3 例位于左前胸壁,2 例位于右前胸壁。所有病灶直径大于 10 cm。其中 7 例为手术后复发病灶。全部患者均顺利完成手术,术后没有患者出现反常呼吸运动或呼吸困难,所有的伤口愈合。住院时间 13~17 d(平均 14.5 d)。随访 3~24 个月,无一例复发和结核播散,也无腹部和胸部并发症发生。

四、结核性脓胸或包裹性结核性胸膜炎的外科治疗

内科疗效不佳、纤维板增厚明显,有明显脓腔残留或出现 BPF 的结核性脓胸或包裹性结核性胸膜炎需手术治疗。宋言峥等^[91]认为对于局限性脓胸可采用定点清除病灶的方法。不少学者认为,电视胸腔镜脓胸廓清术适合治疗纤维素期和机化初期的结核性脓胸,尤其适合纤维素期结核性脓胸。电视胸腔镜手术显著优势在于缩短住院时间,但死亡率和并发症的发生率没有减少^[63, 92]。Yang 等^[93]利用三维成像技术对比开胸组与电视胸腔镜手术组胸膜剥脱术后胸膜厚度,分别为 15.3 mm 和 11.1 mm,差异有统计学意义($P=0.042$)。

脓胸并 BPF 是全肺切除术后最严重的并发症。尽管在过去几十年肺切除围手术期管理取得了一定的进展,但找出创伤小并适合所有患者的有效方法十分困难。Bobocea 等^[94]报告了 1 例 40 岁女性患者,在外院因结核性毁损肺合并细菌感染行左全肺切除术,术后发生脓胸并 BPF。支气管镜检查显示支气管残端长度约 15 mm。该患者纵隔无病变,无解剖异常。全麻下行电视辅助纵隔镜手术,予以闭合左主支气管根部支气管残端。与经胸和经胸骨劈开心包入路相比,这种方法创伤最小。当然,此种手术的患者必须严格选择,支气管残端不能小于 10 mm。即使是有丰富纵隔镜使用经验的医生,也要做好立刻转换为开放手术的准备。Ahn 等^[95]报告 18 例结核性脓胸患者的手术治疗效果,术前诊断 8 例,10 例术后证实。其中 14 例合并 BPF。10 例有明确手术史:肺叶切除术 5 例,全肺切除 2 例,脓腔填塞术 1 例,胸膜剥脱术 1 例,胸廓成形术 1 例。4 例单纯做了胸廓开窗术(open window thoracostomy, OWT),7 例直接做了带蒂肌瓣换位填塞术(intrathoracic muscular transposition, IMT),7 例做了 OWT 后经过 2~4 个月的换药,再行 IMT。14 例 IMT 的带蒂肌瓣,10 例为单瓣,分别为胸大肌 2 例、前锯肌 4 例、背阔肌 3 例、腹直肌 1 例;4 例需双瓣,分别为胸大肌和背阔肌 1 例、背阔肌和前锯肌 3 例。14 例 IMT 中,结核性脓胸合并 BPF 11 例,术后 1 例感染,成功率 90.90%(10/11),单纯结核性脓胸未合并 BPF 3 例手术均获成功,总成功率 92.86%(13/14)。作者认为,IMT 对于合并 BPF 的慢性结核性脓胸是一个有效的治疗选择。

近 10 年来, endobronchial watanabe spigot (EWS) 在栓塞支气管治疗 BPF 方面取得了一定的疗效, EWS 是一种由硅材料制成的 6~7 mm 的颗粒。Dalar 等^[96]报告 1 例收治在 ICU 的 39 岁男性呼吸衰竭患者, CT 显示右上巨大空腔

和中叶 BPF, 胸腔积液找到 Mtb。呼吸衰竭为结核性脓胸并 BPF 所引起的。作者在全麻下经硬质支气管镜 Fogarty 球囊导管检查证实瘘口在中叶段支气管以远; 遂利用纤维支气管镜和(或)硬式支气管镜把 2 个直径分别为 7 mm 和 6 mm 的 EWS 送入中叶段支气管, 患者需氧量随即大幅下降, 停用无创通气并转出 ICU。第 7 天, 拔出上胸腔引流管, 给予脓胸引流。第 50 天, 脓胸引流停止, 纤维支气管镜再次取道硬质支气管镜将 2 个 EWS 取出。无任何并发症发生。作者认为对结核性脓胸合并 BPF 的患者, 采用 EWS 是一项安全有效的治疗措施。

五、骨结核的外科治疗

骨关节结核在发达国家已不多见, 因此个案报道较多。大部分脊柱结核文献来源于发展中国家。大多数作者认为脊柱结核可以通过化疗、卧床休息、制动等保守治疗的方法治愈, 但是脊柱后凸畸形、脊柱不稳、神经刺激症状等仍是保守治疗难以解决的并发症。

1. 手术方式: 由于外科手术是结核病的辅助治疗手段, 所以对于骨关节结核来讲, 其手术适应证和手术时机都是相对的。骨关节结核的手术方式多种多样, 其选择决定于病变的特点和患者的诉求。曹焯等^[97]认为病灶清除术仍是脊柱结核基本的外科治疗方法, 特别是在合并其他部位结核如脓胸、肾结核、淋巴结核等。作者回顾性分析 104 例复杂复合性脊柱结核患者, 对其临床特点进行分析, 采用经典病灶清除手术, 对手术效果进行临床分析。结果显示, 104 例患者无死亡及心、肺、肝、肾等器官的严重并发症。104 例患者中 90 例是第一次手术, 术后切口一期愈合 82 例, 一期愈合率 91.1% (82/90), 其余 8 例经换药引流愈合, 未在同一侧进行第二次手术。外院转来的 14 例患者中, 分别在对侧行病灶清除, 原刀口行窦道切除术后治愈。所有患者术后 3 个月复查血红蛋白沉降率, 均恢复正常, X 线检查显示: 椎体呈骨性融合者 65 例, 纤维融合者 39 例。随访 2 年, 所有患者均无复发, X 线复查显示椎体均呈骨性融合, 达到临床治愈。作者认为, 谨慎对待复杂复合性脊柱结核患者的外科治疗手术时机和手术技巧, 在抗结核药物治疗基础上, 采用经典病灶清除手术治疗复杂复合性脊柱结核可以取得满意疗效。Wang 等^[98]研究认为, 脊柱结核首选的手术方式是病灶清除、植骨及内固定。Mak 等^[99]研究结果显示, “香港术式”包括彻底清创、植骨支撑病变部位等在融合率、矫正脊柱畸形、预防窦道脓肿复发方面有很好的近期、中期及远期效果。Pola 等^[100]认为如果没有椎体畸形和脊柱不稳, 保守治疗的效果更好。外科的手术适应证主要是化疗失败、不断增大的椎旁脓肿和椎体破坏进展超过 50% 并伴有成角畸形, 或者是硬膜囊受压导致脊髓神经功能障碍。此时所采取的前路病灶清除、植骨和内固定是最好的选择, 但是如果椎体超过 2 个椎体以上, 或者有明显的后凸畸形或者前路内固定困难者, 可以采用一期或二期前路病灶清除、植骨和后路内固定。作者认为, 不管哪种手术方法, 其共同的目标就是清除感染灶, 防止脊柱畸形和神经功能障碍。

Zhang 等^[101]对 17 例老年腰骶结核患者进行后路椎间

孔腰椎清创、椎间融合术、后路一期手术, 结果显示, 平均随访时间为 (47.5 ± 17.1) 个月, 17 例患者术后无并发症发生, 神经系统功能有不同程度的改善。平均术前腰骶角为 20.5° ± 1.7°。术后腰骶角变为 29.1° ± 1.5°。治疗前平均红细胞沉降率为 (57.4 ± 16.8) mm/1h, 所有患者术后 3 个月内恢复正常 (9.2 ± 3.1) mm/1h。所有患者在手术后 6~8 个月内有骨融合。Wang 等^[102]评价了一期后路置入和前路病灶清除术治疗伴有脊柱后凸畸形的活动性脊柱结核的有效性和安全性。共观察了 13 例男性和 24 例女性患者, 所有患者均接受一步式后路固定融合, 结合前路病灶清除和植骨术, 结合临床和影像学结果进行了分析。平均随访 33.6 个月, 所有患者 6~9 个月达到骨融合。在手术前和末次随访时平均后凸分别为 53.5° 和 12.6°, 平均校正 40.9° (78.5%)。神经功能恢复 Frankel 分级平均 1.5 级。作者认为, 一期后路置入术和前路病灶清除与融合术被证明是一种脊柱结核患者椎管减压和矫正后凸畸形安全有效的方法。

Song 等^[103]评估了一期前路病灶清除、椎体间融合、骶骨棒内固定治疗腰骶椎结核的效果。结果显示, 外科手术均获得成功实施, 无术中或术后并发症, 无脊柱结核复发的患者。平均随访时间 19.6 个月。腰骶角从术前 12.9° ± 5.0° 平均值增加至术后 21.5° ± 6.1°, 最后随访时腰骶角是 20.1° ± 5.2° ($P < 0.001$)。视觉模拟评分和红细胞沉降率都显著下降, 分别从术前水平 (7.3 ± 1.2) 分和 (37.2 ± 9.6) mm/1 h 到术后水平 (1.5 ± 0.5) 分和 (10.4 ± 4.5) mm/1 h, 以及随访最后的测定 (0.6 ± 0.5) 分和 (10.5 ± 2.3) mm/1 h ($P < 0.001$)。所有患者的骨性融合发生在手术后平均 9 个月。结果表明, 一期前路病灶清除、椎间融合和骶骨棒内固定是治疗腰骶段结核的一种有效的治疗方法。Zhang 等^[104]报告了二期手术治疗学龄儿童腰椎结核的临床疗效。一期行后路内固定术, 二期行前路病灶清除和椎间植骨。所有 14 例患者均有单一运动节段受累。根据 Frankel 评分系统, B 级 2 例, C 级 4 例, D 级 8 例。结果显示, 术前局部的畸形角平均为 13.8°, 术后为 3.4°, 随访结束时为 1.5°。除 1 例患儿在随访结束时评分为 D 级外, 其他患儿的神经功能完全恢复正常。无患者发生内固定的破损与松动。术后 6 个月所有患儿均达到骨性融合, 且无一例结核复发。作者认为, 对患有腰椎或腰骶椎结核的学龄儿童患者进行分期手术是安全、有效的, 尤其对于一般情况欠佳的患儿, 手术创伤小, 后凸畸形矫正效果佳且并发症少。El-Sharkawi 等^[105]比较了一期后路脊柱环状融合内固定术和传统的前路病灶清除+侧后方椎体融合术治疗胸腰椎结核的疗效。采用一期后路脊柱环状融合内固定术治疗了 32 例活动性脊柱结核患者, 并随访至少 2 年。另一组 25 例患者采用前路病灶清除和融合术, 术后 10~14 d 后二期行侧后方融合术。结果显示, 二期手术的手术时间和住院的持续时间平均值明显延长, 失血量较大。在一期手术组中, 并发症发生率很低。在最后的随访中, 所有术前神经功能缺损显示, 至少 1 级 34 例患者神经功能得到了改善, 所有 57 例用视觉模拟评分法 (VAS) 评分有疼痛患者术后评分均有了提高。脊柱后凸角度的平均值也

大为改善,所有患者均实现骨性融合,43 例(75.4%)患者返回到其得病前状态或恢复工作。作者认为,不论一期或二期手术,脊柱环状融合内固定术均是有效的治疗胸腰椎结核的方法。但一期手术相对于二期来讲,手术时间短,失血量也少,住院时间短,术后并发症少。

脊柱结核的内固定方法也不断变化。Wang 等^[106]采用后路单节段固定联合前路病灶清除治疗单椎体腰椎结核取得了满意的疗效。Zhang 等^[107]评价一期后路病灶清除、椎体间植骨、内固定治疗胸椎结核的临床疗效及可行性。结果显示,平均手术时间 251 min,平均失血量 780 ml。所有患者均进行随访,平均随访时间 27.5 个月。后凸畸形矫正率 79%,矫正角度平均 25°,末次随访矫正角度丢失 1.2°。神经功能改善率 90.1%。术后 3 个月内血红蛋白沉降率及 C 反应蛋白(CRP)恢复至正常水平。植骨融合率 100.0%,治愈率为 100.0%。无脊髓功能损伤,无严重并发症发生。作者认为,该术式能满意地清除病灶,安全地进行椎体间植骨,脊柱稳定性得到有效重建,临床效果良好,是一种值得推广的手术方式。Shi 等^[108]评价彻底清创、矫正畸形、植骨融合和内固定术等治疗跳跃型多椎体脊柱结核的疗效。结果显示,所有患者平均随访 5 年,手术后脊柱后凸畸形矫正率为 67.7%,随访结束后的复位丢失率为 8.2%;27 例血红蛋白沉降率和 CRP 在治疗后 5.8 个月恢复正常,术后 5 个月发生骨融合;11 例伴有神经损伤者在随访结束时恢复到 E 级。作者认为,包括彻底清创、矫正畸形、植骨融合和内固定术的病椎间手术可有效地治疗跳跃型多椎体脊柱结核。

2. 后凸畸形的矫正:脊柱结核约占骨关节结核患者数的 50%,脊柱结核合并后凸畸形是脊柱结核的特有表现,且对脊髓和肺功能均有潜在的损伤作用,手术治疗可以对严重后凸畸形进行矫正,对脊髓进行前路减压并切除结核破坏的椎体,可以有效地预防后期截瘫的发生。Issack 等^[109]认为,大约 5%的脊柱结核会产生严重的后凸畸形而引起疼痛、脊髓受压和心肺功能障碍。作者通过对文献的复习,认为导致脊柱结核后凸畸形的危险因子是儿童时期患病、多椎体破坏和胸椎受到波及。这些并发症可通过早期诊断和治疗得以预防而不遗留一点后凸畸形。当脊柱后凸畸形超过 50°时,就需要外科纠正以维持脊柱的节段平衡,前路、后路或者前路联合等手术方法及椎体切除用于纠正脊柱畸形和恢复平衡。

较多的文献报道了前入路、后入路或者前后联合入路治疗脊柱结核,其治疗效果并没有大的区别,后方入路可能对畸形矫正更有优势。Pu 等^[110]报道了 47 例胸腰椎结核手术,对此进行了研究,作者回顾性地分析了 47 例胸腰椎结核行病灶清除、椎间自体骨植入和内固定手术患者,并对前、后入路进行了比较,通过手术时间、骨融合、术中失血量、术中和术后并发症、神经功能障碍及畸形角度的矫正等方面进行了对比。通过回顾性文献分析(2004—2010 年),47 例胸腰椎结核分别分为两组, A 组为 25 例,为后入路; B 组为 22 例,为前入路,均行病灶清除、自体骨椎间植骨和内固定手术。结果:所有患者经过 12~62 个月的随访,在手术时间、术中和术后并发症、骨融合、神经功能障碍和畸形角度纠正

方面差异无统计学意义($P>0.05$),两组都获得了较好的临床效果。结论:经由后路进行椎体病灶清除、椎间植骨和内固定是一种可选择的方法,后方入路完全可以满足病灶清除的要求。另外,后方入路还可以防止畸形纠正角度的丢失。张宏其等^[111]对单纯后路病灶清除椎体间植骨融合内固定治疗脊柱结核的适应证及疗效进行了评价。作者总结了 2004 年 1 月至 2010 年 1 月采用单纯后路病灶清除、植骨融合钉棒内固定术与前后路联合病灶清除植骨融合术治疗的 308 例符合该术式适应证的脊柱结核患者的临床资料。比较两种术式的住院时间、住院费用、手术时间、手术费用、术中出血量、后凸畸形矫正率、复发率、并发症发生率、日本骨科学会(JOA)评分、植骨融合情况,采用 3/6/9 随访方式,即术后 3、6、9 个月随访,以后每年复查 1 次。结果:随访 24~48 个月,平均(35.14±9.79)个月。两种术式植骨均获得融合,两种术式各有 1 例窦道形成。按 JOA 评分标准,临床疗效、植骨融合时间差异无统计学意义。结论:对于有适应证的脊柱结核,单纯后路术式是一种安全有效、简便快捷的手术方式,在后凸畸形矫正、住院费用、住院时间、手术时间以及术中出血量等方面明显优于前路联合术式。

Boachie-Adjei 等^[112]对脊柱结核导致的后凸畸形晚期手术治疗进行文献回顾,并对不同手术方法进行分析对比。结果显示,脊柱后凸畸形可以发生在急性结核感染的早期,也可发生在愈合的晚期。脊柱的僵直和慢性肺部疾病是晚期手术的额外指征。在急性期,一般采用前路手术的方法,而在晚期,宜采用胸膜外路径,如前侧路或直接后路手术。三柱截骨术是惟一可行的畸形矫正术,后路椎体切除术(PVCR)是严重后凸畸形的首选手术方案,神经损伤(后期截瘫)的预后取决于脊髓的胶质增生程度。Liu 等^[113]评价手术治疗结核性颈椎、颈胸段脊柱后凸畸形的疗效及并发症。10 例患者进行了前路病灶清除并髂骨自体植骨术。2 例颈胸段后凸畸形患者进行了后路固定融合术。结果显示,平均手术时间为 117.5 min(80~200 min),平均失血量 110 ml(50~300 ml)。后凸畸形角度从术前的 42.58°(30°~67°)减少到 -8°(-15°~11°)。根据日本骨科学会标准评分及视觉模拟评分,术后所有患者的神经功能均有所提高。所有患者随访均获得稳固的融合,无严重并发症发生。结果表明,对于脊柱后凸畸形患者,抗结核治疗后对颈椎结核进行一期前路病灶清除及融合术及对颈胸椎结核进行单一后路融合术是切实可行的。

3. 微创手术:微创技术如电视胸腔镜也可以用于胸椎结核的外科治疗。Kapoor 等^[114]报道了 30 例经电视胸腔镜治疗脊柱结核患者,并对其进行了长期随访。这些患者平均年龄 33.5 岁(15~60 岁),都有外科手术适应证,在常规抗结核化疗后经由胸壁 3 个孔,在电视胸腔镜下进行脊柱减压或脊柱融合。通过对失血量、手术时间、术后切口疼痛、住院时间、神经功能恢复和脊柱畸形进展等方面对所选患者进行评估,随访时间至少 5 年。平均手术时间是 158.8 min(90~220 min),平均失血量是 296.7 ml(200~450 ml)。10 例患者出现并发症,平均随访时间 80 个月(60~90 个月)。

Kyphus角增加 7.5° , 95% 的患者获得了满意的效果。作者认为电视胸腔镜手术下行前路病灶清除和椎间植骨融合是可行的、安全的, 和常规开胸治疗脊柱结核比较, 在失血量、住院时间、并发症发生率方面有明显的优势。Büyükbekci 等^[115]对 12 例脊柱结核合并腰大肌脓肿患者进行了腹腔镜下脓肿引流术联合药物治疗。全部过程在全麻下侧卧位进行。术中腰大肌脓肿进行清除, 术后留置 1 根粗橡胶引流管。所有患者根据培养及药敏和 PCR 结果明确诊断及制定治疗方案。结果显示, 所有患者 3~6 个月后临床和影像学完全缓解, 且未发现术后并发症。作者认为, 腹腔镜下脓肿引流术治疗腰大肌脓肿具有恢复快、创伤小、无辐射、住院时间短等优点。该技术不仅可以应用在清除冷脓肿方面, 也有望应用在其他腰椎区病变。

4. 儿童脊柱结核的手术治疗: 儿童脊柱结核也并不少见, 新的外科手术方法逐渐用于儿童脊柱结核。Mehrotra 等^[116]报道了 1997—2011 年收治的 29 例颅椎联合处结核患儿, 这些患儿诊治于神经外科。29 例患儿中女 18 例, 男 11 例, 年龄 4~18 岁。随访时间 2 个月到 2.7 年。作者对这些患儿的脊柱后凸畸形在术前从放射学的角度进行分级, 分为 1~4 级, 症状和体征较轻的 1~2 级患儿保守治疗, 重症患儿 3~4 级需要手术治疗。结果显示, 患儿在最后的随访中, 症状和体征都得到了明显的改善。患病初期, 建议其保守治疗, 如保守治疗失败, 可考虑外科手术。结论为脊柱结核合并后凸畸形是儿童最常见的合并症。如何防止治愈后的脊柱结核的后凸畸形特别是晚期截瘫的发生是值得注意的。患者可能从先天性后凸畸形的治疗中获益。Deshpande 等^[117]报道 12 例儿童脊柱结核愈合后的患儿, 采用后路植骨融合的方法阻止了脊柱后凸畸形的发生, 作者认为这是一种简单、易行、效果良好的方法。Moon 等^[118]回顾性分析了 30 年来(1971—2004 年)124 例无后凸畸形和多发部位结核的儿童脊柱结核患儿。124 例患儿中, 颈椎 36 例, 颈胸椎 4 例, 胸椎 53 例, 腰椎和腰骶椎 31 例。年龄 2~15 岁, 91 例患儿给予保守治疗。33 例给予外科治疗包括局部病灶清除 23 例, 后路椎间钢丝固定 4 例, 节段钢丝加钢棍固定 14 例。1971—1975 年间, 采用 3HSPa/15HPa 方案 18 个月。1976—2004 年间, 采用 12 个月(12HRZ 或 12HREZ)方案抗结核治疗, 平均随访时间是 5.7 年。所有患儿都获得治愈和自然康复。1971—1975 年组, 在化疗 18 个月时治愈, 1976—2004 年组, 在化疗 12 个月时治愈。只有 10 例患儿获得椎间融合性治愈。椎体生长层的破坏不可避免地导致了后凸畸形的出现。结论为只有通过影响椎体生长层的改变, 才有可能达到椎体的形状的改变和角度的修正, 而后路内固定可纠正或预防后凸畸形的发展。尽管后路内固定术是一种新的趋势, 但对于活动性结核病尤其对于那些不稳定、进展快速的后凸畸形或术前已有后凸畸形的早期脊柱结核患者, 应保留前路彻底的病灶清除术联合后路机械内固定术。Eisen 等^[119]认为儿童脊柱结核需要多学科的管理和治疗, 化疗时间至少需要 12 个月, 特别是在病变广泛、耐药等情况下。

5. 耐药骨结核的手术治疗: 脊柱结核是最常见的肺外

结核, 但对脊柱结核耐药情况报道较少。Li 等^[120]回顾性分析 35 例耐药脊柱结核的临床特征及药敏模式、外科与个体化疗结合治疗的成果, 随访的平均周期为 35.8 个月。35 例中包括 13 例复治患者。12 例为 MDR-TB 患者, 其余 23 例为非 MDR-TB 患者。术前接受化疗时间分别为 (14.50 ± 2.00) (0~60) 个月和 (4.56 ± 1.54) (0~74) 个月。32 例接受开放手术, 3 例经皮穿刺引流和局部化疗。患者术后接受个体化疗平均时间为 23.6 个月。6 例局部复发。在末次随访, 33 例患者已治愈, 其他 2 例仍在接受化疗。作者认为, 通过外科和个体化疗联合的方式, 治疗耐药脊柱结核严重并发症和预防获得性耐药, 是可行的。

六、结脑的外科治疗

目前, 结脑合并脑积液(TBMH)的外科治疗方法主要有脑室外引流术、脑室腹膜分流术及内窥镜三脑室造瘘术等, 但几种方法尚存争议, 无统一治疗指南。Lin 等^[121]观察了奥马耶(Ommaya)贮器植入术对儿童 TBMH 的治疗效果, 按操作规范植入贮器后, 用注射器刺入皮下的 Ommaya 贮器排放脑脊液, 每次 10~20 ml, 每日 1~2 次; 也可根据高颅压的临床症状和脑室的大小来调节脑脊液排放量和排放频率; 术后第二天起, 用注射器通过贮器向脑室内注射异烟肼 5~20 mg、地塞米松 1 mg、盐水 5 ml, 每 2~3 天 1 次; 经过 6 个月的抗结核治疗, 连续 2 次化验脑脊液正常, CT 或 MRI 检查提示脑室大小正常, 患者无脑积液症状, 取出贮器, 随访 8~21 个月。结果提示: 9 例患儿(75%)治疗效果理想, 2 例(16.7%)遗留严重的后遗症, 1 例(8.3%)最终死亡; 此方法对 6 例(100.0%)Ⅱ期结脑(Palur 分期)患儿均有效, 对 3 例(50.0%)Ⅲ期、Ⅳ期结脑患儿无效; 8 例患儿于术后 6~15 个月(平均 7.7 个月)取出贮器, 其中 5 例(83.3%)为Ⅱ期结脑, 3 例(75%)为Ⅲ期结脑; 贮器在 4 例患儿颅内永久留置, 其中 3 例行脑室腹膜分流术, 1 例死亡; 3 例患儿出现贮器相关的并发症, 1 例发生堵塞, 用生理盐水冲洗后恢复使用; 1 例取出贮器后出现脑室内出血, 但经保守治疗后康复; 1 例出现皮下贮器周围轻微脑脊液外漏, 经抽取脑脊液和加压后消失; 无一例发生颅内感染。因此, 作者认为, Ommaya 贮器植入术相对于其他几种外科手术方法, 操作简单、安全, 尤其适用于Ⅱ期结脑并脑积液或部分短期治疗可缓解的轻中度脑积液的Ⅲ期结脑患儿。但此观察患者的例数较少, 且无对照组, 其可信度尚需进一步探讨。另一项研究认为, 对于结脑合并脑栓塞及脑积液的患者, 应慎重选择脑室外引流术的治疗方法, Clemente 等^[122]对 22 例结脑并脑积液行脑室外引流术的患者进行回顾性研究, 单变量分析提示, 入院时存在脑栓塞、格拉斯哥昏迷指数(Glasgow Coma Scale, GCS)评分 ≤ 8 分、年龄 > 30 岁、晚期结脑等, 与患者死亡率密切相关, 其中, 入院时存在脑栓塞可能是引起死亡的一个独立危险因素; 此研究发现 10 例(45.5%)入院时存在脑栓塞, 短期死亡率(住院期间死亡)达 100.0%, 死亡者生存时间平均 5.5 d(2~42 d); 未合并脑栓塞者短期死亡率 41.7%, 前者是后者的 5.4 倍。研究认为, 脑室外引流治疗可能对预后有重要的影响, 脑脊液改道可能会改变受损血管

系统的血液动力学,从而可能使中枢神经系统某个特殊区域的局部缺血情况加重,但这只是一个理论上的分析,并无对照组观察比较。同时其局限性在于样本例数较少,并且观察对象均为 ICU 患者,是否具有代表性尚需进一步探讨。

耐药结核病的治疗

WHO 的资料显示,全球 17% 的初治患者至少对一种抗结核药物耐药,大约 3.3% 的初治患者为 MDR-TB 患者,某些国家 60% 以上的复治患者为 MDR-TB 患者,5% 的 MDR-TB 患者为 XDR-TB 患者^[123]。有学者提出了全耐药结核病 (totally drug-resistant tuberculosis, TDR-TB) 或极端耐药结核病 (extremely drug-resistant tuberculosis, XXDR-TB) 的术语,指的是对目前一线和二线抗结核药物全部耐药的结核病^[124]。2012 年耐药结核病治疗进展主要体现在以下 4 个方面。

一、治疗方案

Rey-Jurado 等^[125] 体外评价两组抗结核方案的疗效。A 组 HRE, B 组 OfxRE。选择了 12 株耐异烟肼或耐链霉素、异烟肼的耐药菌株和 11 株敏感菌株。结果显示,两种组合对耐药菌株均有一定的效果,而含氧氟沙星的方案效果更佳,故可用于对异烟肼敏感和耐药的患者。韩国 Asan 医疗中心采用含利福布汀方案治疗 14 例利福布汀敏感的 MDR-TB 患者,并与 42 例利福布汀耐药的 MDR-TB 患者进行比较,两组的治疗成功率分别为 85.7%、52.4% ($P=0.032$); 失败率分别为 40.5%、14.3% ($P=0.032$)。提示利福布汀可用于治疗对利福布汀敏感的 MDR-TB 患者^[126]。刘朋冲等^[127] 评价利福布汀治疗 MDR-TB 患者的临床疗效及安全性。将符合选例标准的 MDR-TB 患者随机分为两组,治疗组含利福布汀,对照组含利福喷丁,同时联用其他相同的抗结核药物包括力克菲蒺、左氧氟沙星、乙胺丁醇、丙硫异烟胺、阿米卡星,疗程 18 个月。结果显示,满疗程时,治疗组痰菌阴转率为 73.91%, 高于对照组痰菌阴转率 63.64%, 但差异无统计学意义。治疗组病灶显效率为 52.18%, 有效率为 78.26%; 对照组病灶显效率为 47.73%, 有效率为 72.73%, 治疗组显效率及有效率均高于对照组, 但差异无统计学意义。两组不良反应发生率接近。

耿书军等^[128] 比较和评价了含莫西沙星方案与含左氧氟沙星方案对老年耐多药肺结核 (MDR-PTB) 患者的治疗效果及安全性。将 80 例老年痰菌阳性的 MDR-PTB 患者进行随机分组比较, 结果显示症状改善情况及满 3 个月时痰菌阴转率, 莫西沙星组为 65.0%, 高于左氧氟沙星组 (40.0%), 两组对比差异有统计学意义, 满 18 个月时分别为 77.5%、72.5%。疗程末影像检查显示病灶吸收有效率如下: 莫西沙星组为 72.5%, 左氧氟沙星组为 65.0%; 空洞闭合的有效率分别为 65.0%、52.5%。莫西沙星组不良反应发生率为 30.0%, 左氧氟沙星组为 37.5%。说明莫西沙星对老年 MDR-PTB 的治疗是有效且安全的。吴树才等^[129] 比较和评价了含莫西沙星方案与含左氧氟沙星方案联合母牛分枝杆菌菌苗对 MDR-PTB 的治疗效果及安全性, 将 78 例痰菌阴

性的 MDR-PTB 患者随机分成试验组 (含莫西沙星方案) 与对照组 (含左氧氟沙星方案), 两组于治疗期间前 6 个月均加用母牛分枝杆菌菌苗。结果治疗满 2 个月时痰菌阴转率、治疗满 4 个月时痰菌阴转率试验组均高于对照组, 但差异无统计学意义。病灶吸收好转化率、空洞闭合率, 两组比较差异无统计学意义。

王怀冲等^[130] 使用氯法齐明联合其他抗结核药物治疗 MDR-PTB, 72 例 MDR-PTB 患者随机分为试验组和对照组, 治疗 6 个月末试验组的涂阳阴转率、培阳阴转率、病灶显著吸收率分别为 81.3%、84.4%、37.5%, 均高于对照组的 57.5%、62.5%、15.0%, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 症状改善情况两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。说明联合氯法齐明方案治疗 MDR-PTB 可以提高疗效、缩短疗程, 特别是在强化期具有明显的优势。美罗培南/克拉维酸用于治疗结核病的经验很少, 来自意大利的学者采用病例对照的研究方法比较了含利奈唑胺、美罗培南/克拉维酸及不加美罗培南/克拉维酸治疗 MDR/XDR-TB 的有效性, 发现加美罗培南/克拉维酸组痰涂片阴转率 (87.5%) 明显高于对照组 (56.3%) ($P=0.02$), 痰培养阴转率 (83.8%) 高于对照组 (62.5%) ($P=0.06$)^[131]。

临床报道认为利奈唑胺对 MDR-TB 和 XDR-TB 可能有效, 其临床应用逐渐增多。Lee 等^[5] 入选了 39 例痰培养阳性的 XDR-TB 患者, 随机分为两组, 第一组为入组后立即加利奈唑胺 600 mg/d, 第二组为延迟 2 个月加利奈唑胺 600 mg/d, 两组患者基础治疗方案不变, 观察入组后 4 个月的痰培养阴转率。一旦患者痰涂片阴转或入组后完成 4 个月的治疗, 又进行第二次随机分组, 分为利奈唑胺 600 mg/d 治疗组, 及 300 mg/d 治疗组, 共治疗 18 个月。结果显示, 入组 4 个月后, 立即加利奈唑胺组 79% 的患者痰培养阴转, 延迟加利奈唑胺组 35% 的患者痰培养阴转 ($P=0.001$)。87% 的患者在加利奈唑胺后的 6 个月内痰培养阴转。82% 的患者出现与利奈唑胺可能有关或很可能有关的不良反应, 其中 3 例因严重不良反应而停用利奈唑胺。接受利奈唑胺 300 mg/d 的患者不良反应发生率少于接受利奈唑胺 600 mg/d 的患者。作者认为, 利奈唑胺用于治疗难治性 XDR-TB, 可提高痰菌阴转率, 但必须严密监测不良反应。Sotgiu 等^[132] 对含利奈唑胺方案治疗 MDR-TB 的有效性、安全性和耐受性做荟萃分析。121 例患者的治疗成功率为 81.8%, 死亡率为 14.1%, 失败率为 5.1%。利奈唑胺每日剂量 ≤ 600 mg 与 >600 mg 的疗效差异无统计学意义。58.9% 的患者出现了与利奈唑胺有关的不良反应, 其中 68.4% 属于严重不良反应, 每日剂量 >600 mg 时不良反应明显增多。

前苏联 MDR-TB 的发病率很高, 有作者评价了来自爱沙尼亚和俄罗斯两国 MDR-TB 的治疗费用和成本效益。共选取两组患者, 一组患者根据 WHO 于 2001—2002 年颁布的指南给予治疗, 另一组患者均是在指南颁布前接受的治疗。根据指南治疗的患者, 在爱沙尼亚和俄罗斯的治愈率分别为 61%、76%, 平均每例患者的治疗费用分别为 8974 美元和 10 088 美元。未根据指南治疗的患者, 两地的治愈率

分别为 52%、15%，平均每例患者的治疗费用分别为 4729 美元和 2282 美元。所以，MDR-TB 的治疗能够体现成本效益，并需要国家投入大量的资金^[133]。在美国，治疗方案的长短因耐药程度的不同而不同。对药物敏感的结核病患者一般采用 6~9 个月的方案治疗，单耐利福平的患者采用 18 个月的方案治疗，MDR-TB 患者治疗至痰菌阴转后 18~24 个月^[134]。

二、治疗转归

Laniado-Laborin 等^[135]分析了墨西哥一家医疗机构 42 例 MDR-TB 患者的转归，平均耐 (4.15 ± 1.3) 种药物，痰培养阴转时间平均 (3.4 ± 1.6) 个月，治愈率 47.5%，死亡率 7.5%，失访率 2.5%。尼泊尔国家结核病中心对 477 例 MDR-TB 患者的治疗转归进行回顾性分析，79% 的患者痰涂片阴转，57% 的患者痰培养阴转。因为 43% 的患者中断治疗，故最终治愈率仅 32%。年龄、性别、宗教信仰均与治愈率无关^[136]。

对于 MDR-TB 合并艾滋病的患者，越来越强调两病同时治疗。Satti 等^[137]研究了 94 例 MDR-TB 合并艾滋病患者的治疗情况，认为早期、两病同时治疗可以达到不错的治疗效果，但严重低质量指数的患者，治疗失败和死亡的风险大大增加。Shenoi 等^[138]对 XDR-TB 合并 HIV 感染的患者生存时间进行了回顾性对照研究，将 142 例 XDR-TB 患者分为诊断后 180 d 内存生及死亡两组。生存组的中位生存期为 565 d，死亡组的中位生存期为 34 d。对其中 129 例合并 HIV 阳性的患者进行多因素分析发现，痰涂片阴性、无需频繁复查常规指标、CD4 > 200/mm³、接受 ART 是提高患者生存率的独立因素。作者认为通过调整政策，尽可能地规避危险因素可以提高这类患者的生存率。

三、疗效评估及影响因素

Cavanaugh 等^[139]研究了俄罗斯 192 例 MDR-TB 与疗效有关的因素，发现导致治疗失败的独立因素有治疗强化期出现 3 次或以上治疗中断、嗜酒或有药瘾者。因此应提高患者依从性，保证强化期治疗的顺利进行，同时给患者正确的宣传教育（简称“宣教”），纠正不良习惯。Kurbatova 等^[140]分析了菲律宾、秘鲁、俄罗斯、拉脱维亚、爱沙尼亚等 5 个国家 MDR-TB 患者与治疗不良结局有关的危险因素，发现与死亡有关的独立因素为 > 45 岁、HIV 感染、肺外结核、曾使用过氟喹诺酮类药物、对硫胺类药物耐药、基线痰涂片阳性、治疗 3 个月末痰培养阳性。与治疗失败有关的因素有空洞形成、对氟喹诺酮类及硫胺类药物耐药、治疗 3 个月末痰培养阳性。与治疗中断有关的独立因素有无正当职业、流浪汉、监禁、嗜酒、基线痰涂片阳性。Gler 等^[141]回顾性研究了 583 例 MDR-TB 患者治疗情况，其中有 88 例治疗中断，平均发生在第 289 天，多参数分析后提示服用 5 种以上的药物与治疗中断率具有显著相关性 ($P < 0.001$)，而不住院的居家治疗，定期就近门诊随访，可明显降低治疗中断率 ($P < 0.001$)，这种模式值得进一步研究和推广。

Blöndal 等^[142]采用前瞻性方法，入选 211 例 MDR-TB 及 XDR-TB 患者，治愈率 61.1%，治疗中断率 22.3%，失败

率 8.5%，死亡率 8.1%。随访 8 年后发现在治愈患者中有 8.5% 复发，XDR-TB 和 MDR-TB 两组间差异无统计学意义。既往有结核病治疗史、对所有注射剂耐药、对绝大多数药物耐药会增加 MDR-TB 和 XDR-TB 复发风险。Lee 等^[143]对 90 例治愈或完成治疗的 MDR-TB 患者进行了 2~3 年的随访，4 例患者复发，复发时间分别为治疗结束后第 4、12、18 及 19 个月。值得注意的是，这 4 例患者均属于完成治疗而不是治愈的患者。Toczek 等^[144]对 31 个国家，75 个包含 18 294 例患者的研究进行荟萃分析发现，耐药结核病治疗的失访率从 0.5% 到 56% 不等，平均 14.8%。低失访率与全程督导治疗及患者的受教育程度较高有关。目前有助于患者完成疗程的干预措施很少，即便有一些措施，但是否见效证据也不足。

耐药类型与治疗效果有一定的相关性。224 例来自印度某家胸科医院的 MDR-TB 患者中，最常见的耐药类型为对 4 种一线药物全部耐药，占 65.2%，其次是同时耐链霉素、异烟肼、利福平，占 17.4%。但值得注意的是，对 4 种一线药物全部耐药的患者与其他耐药类型比较，痰培养早期阴转率及治愈率均较高^[145]。

四、新方案

由日本大冢制药有限公司研发的 delamanid 是一种硝基咪唑类衍生物，对 Mtb 具有很强的杀菌活性。全球多中心、双盲、随机、安慰剂对照的临床试验共选取了 481 例 MDR-TB (包括 XDR-TB) 患者，用 delamanid 加其他抗结核药物联合用药，与含安慰剂的对照组比较，治疗 2 个月末痰培养阴转率明显提高 ($P < 0.05$)，该药引发的不良反应主要为 QT 间期延长^[3]。到目前为止，481 例参加临床试验的患者中，421 例已完成了 2 年的抗结核治疗，192 例曾接受了 > 6 个月含 delamanid 的方案，治疗成功率为 74.5%，死亡率降至 1.0%。229 例接受了 < 2 个月含 delamanid 的方案，治疗成功率为 55.0%，死亡率为 8.3% ($P < 0.001$)。这一临床试验说明，delamanid 与其他药物联合治疗 MDR-TB 及 XDR-TB 患者有助于提高疗效，降低死亡率^[146]。

Diacon 等^[1]采用含贝达喹啉方案治疗 47 例 MDR-TB 患者，研究分为试验组和对照组，抗结核方案治疗开始后分别加贝达喹啉或安慰剂口服 8 周，疗程均为 2 年。试验组痰培养阴转时间明显缩短。试验组除 26% 的患者主诉恶心外，其他不良反应发生率两组间差异无统计学意义。仅 1 例患者采用贝达喹啉治疗后出现了联用药物获得性耐药，而对照组有 5 例患者出现了联用药物获得性耐药。对照组有 4 例出现氟氧沙星获得性耐药，而贝达喹啉治疗组无一例发生氟氧沙星获得性耐药。结果表明，贝达喹啉可加速痰菌阴转，预防获得性耐药的产生，可用于治疗 MDR-TB。Diacon 等^[15]还入选南非开普敦几家医疗机构里对药物敏感的初治肺结核患者，采用前瞻、双盲、随机的研究方法，将患者分为 5 个试验组，即贝达喹啉组、贝达喹啉 + 吡嗪酰胺组、PA-824 + 吡嗪酰胺组、贝达喹啉 + PA-824 组、PA-824 + 吡嗪酰胺 + 莫西沙星组，对照组为开放的、标准抗结核治疗方案组。作者评价新组合方案治疗 14 d 的早期杀菌活性。结果提

示, PA-824+吡嗪酰胺+莫西沙星组的早期杀菌活性是 5 个试验组中最高的, 其活性至少与标准方案相当, 患者的耐受性良好。这一新方案不包含异烟肼和利福平, 因此既可用于敏感结核病患者, 也可用于 MDR-TB 患者。

结核病合并 HIV 感染的治疗

Mtb 感染是 HIV 感染者与艾滋病患者最为常见的机会感染之一, 也是艾滋病患者死亡的重要原因。据 WHO 报告, 2011 年新发结核病患者中 13% 合并 HIV 感染, 结核病死亡者中 30% HIV 阳性^[147]。HIV 感染使结核病治疗更复杂, 如何科学、规范、高效地对结核病合并 HIV 感染者进行抗结核治疗显得尤为重要。

一、预防性抗结核治疗

基于 HIV 阳性者具有 Mtb 感染的高风险性, 目前推荐对 HIV 感染者进行结核病筛查, 对于未合并活动性结核病的 HIV 感染者, 可以评估其是否存在结核潜伏感染, 如提示感染存在, 必须进行预防性治疗, 以免潜伏感染者发展为活动性结核病患者^[148]。但预防性抗结核治疗的方案、疗程尚在进一步研究中。Person 等^[149]综合报告了几项研究结果: 一项在博茨瓦纳的随机对照双盲研究显示, 36H 方案的结核病发生率明显低于 6H 方案; 另一项在南非进行的研究结果显示, 3H Rft(各 900 mg·次⁻¹·周⁻¹)方案和 3H(900 mg, 2 次/周)R(600 mg, 2 次/周)方案与 6H(300 mg/d)方案疗效相仿; 第三个研究是在美国、加拿大、巴西和西班牙进行的, 结果表明 3HRft(各 900 mg·次⁻¹·周⁻¹)方案优于 9H(300 mg/d)方案。

WHO 对于预防性抗结核治疗问题提出如下建议^[150]:

(1) 对于无活动性结核病依据的 HIV 感染成人和青少年均应给予预防性抗结核治疗(强烈推荐, 证据等级中); (2) 对于结核菌素皮肤试验(TST)阳性或不知其结果且无活动性结核病依据的 HIV 感染成人和青少年均应接受 6 个月异烟肼预防性抗结核治疗(强烈推荐, 证据等级高); (3) TST 对于是否需要预防性抗结核治疗不是必须的(强烈推荐, 证据等级高); (4) 对于进行预防性抗结核治疗的 HIV 感染者不会增加异烟肼继发性耐药的危险性(强烈推荐, 证据等级中); (5) 对于年龄 > 12 个月的 HIV 感染儿童, 无论是否有结核病接触史, 且无活动性结核病依据, 均应给予 6 个月异烟肼预防性抗结核治疗(10 mg·kg⁻¹·d⁻¹)(强烈推荐, 证据等级中)。

二、结核病合并 HIV 感染者的抗结核治疗

结核病合并 HIV 感染者的抗结核治疗原则与非 HIV 感染患者相同。目前肺结核合并 HIV 感染者的抗结核治疗方案基本一致, 但抗结核治疗疗程尚存在争议。Ahmad Khan 等^[151]进行 Meta 分析显示, 对于未接受抗病毒治疗者的抗结核疗程至少 8 个月, 能明显降低肺结核的复发率; 但对于接受抗病毒治疗者, 还需要增加样本量研究。

目前对肺结核合并 HIV 感染者抗结核治疗的给药频率包括每日给药及每周 3 次给药两种方式。Bliven-Sizemore 等^[152]研究发现, 强化期隔日给药除了治疗失败和复发的风

险更高以外, 认为获得性耐药与隔日给药方式有关。但也存在不同的观点, Kumar^[153]研究显示, 隔日给药显示低失败率及高死亡率, 而患者死亡与没有进行 ART 有关, 因此, 建议所有结核病合并 HIV 感染者均应给予 ART。WHO^[150]建议对于结核病合并 HIV 感染新发患者采用 2HREZ/4HR 方案抗结核治疗。

三、结核病合并 HIV 感染者的 ART

有研究显示, 正在接受结核病治疗的 Mtb 与 HIV 双重感染死亡患者中, 71% 的患者在等待 ART、CD4 < 100/mm³ 或者处于 WHO 临床 4 期。在抗结核治疗期间开始 ART 虽然增加了免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)的风险, 但降低了死亡率、结核病的复发率, 所以, 无论 CD4 计数多少, 对于合并 HIV 感染的活动性结核病患者, 应实施 ART^[154]。印度 Sinha 等^[155]将 150 例合并 HIV 感染的结核病患者分为两组, 一组在抗结核治疗后 2~4 周开始 ART, 另一组在 8~12 周开始 ART, 比较发现两组死亡率、药物不良反应发生率差异无统计学意义, 但后者 ART 失败率(31%)明显高于前者(16%), 提示早期 ART 能明显减缓 HIV 疾病的进程, 并能较好地被患者接受。Ahmad Khan 等^[151]研究发现, ART 除能降低结核病复发率外, 还能减少获得性耐药的发生。

何时开始 ART 一直是讨论的问题, 绝大多数研究支持继续抗结核治疗后尽早开始 ART。Curran 等^[156]认为, 若 CD4 低于 50/mm³ 时, 应在开始抗结核治疗 2 周内加以 ART; 如果患者 CD4 细胞数过高, 则应等到抗结核治疗的诱导期(8~12 周)结束后开始 ART。Ramkissoon 等^[157]将 Mtb 与 HIV 双重感染患者分为早期 HIV 感染、晚期 HIV 感染和艾滋病三组, 对每种感染治疗相对的不同疗程的联合治疗策略进行了验证。主要策略是 ART 要比抗结核治疗延迟 15 d, 2 个月和 6 个月。结果发现, 不同的分期采用不同的治疗时机可获得最佳疗效。在早期 HIV 感染组, 抗结核治疗 6 个月后进行 ART, 患者可以接受; 在晚期 HIV 感染组, 抗结核治疗 2 个月后再效果更佳; 在艾滋病组, 抗结核治疗后 15 d 开始 ART 效果更好。Takuva 等^[158]观察了不同的抗结核治疗阶段(<14 d, 15~d, ≥60 d)后开始 ART 对 CD4 和病毒反应的影响。结果显示, ART 和抗结核治疗对 CD4 和病毒反应的叠加影响较小, 不应延迟对 Mtb 与 HIV 双重感染患者进行 ART。但也存在少数不同观点, Manosuthi 等^[159]对 Mtb 与 HIV 双重感染患者抗结核治疗后多久进行 ART 进行了研究, 将患者随机分为两组, 一组为抗结核治疗 4 周时进行 ART(4 周组), 另一组为抗结核治疗 12 周时进行 ART(12 周组), 对 1 年内的所有原因的死亡率进行计算分析。结果显示, 156 例患者中, 79 例入选 4 周组, 77 例入选 12 周组。共对 137 例患者进行了 1 年的随访, 11 例死亡, 其中 4 周组死亡率为 7%(6/79), 12 周组死亡率为 6%(5/77)[RR = 0.845, 95%CI = 0.247~2.893]。4 周组和 12 周组各有 28 例(32%)和 25 例(32%)患者需住院治疗(RR = 1.142, 95%CI = 0.588~2.217)。结果表明, 对于 Mtb 与 HIV 双重感染者立即开展 ART 和抗结核治疗 12 周后再开展 ART, 其生存优

势无相关性。

WHO 对于 ART 提出如下建议^[150]: (1) 所有结核病患者并 HIV 感染者均应给予 ART, 无论其 CD4 值高低与否(强烈推荐, 证据等级低); (2) 抗结核治疗 8 周内尽快进行 ART。对于免疫功能严重低下者($CD4 < 50/mm^3$)应在抗结核治疗后 2 周内进行 ART(强烈推荐, 证据等级中); (3) 在抗结核治疗的同时 ART 首先选用非核苷逆转录酶抑制剂——依法韦仑(efavirenz)(强烈推荐, 证据等级高)。

四、抗结核药物与 ART 药物之间的相互作用

抗结核药物与 ART 药物同时应用时可以产生相互作用, 从而影响了治疗效果, 并增加了不良反应。利福平激活代谢蛋白酶抑制剂(PI)和非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)的细胞色素 P450 肝酶系统, 导致 PI 和 NNRTI 血药浓度显著下降。反之, PI 和 NNRTI 也可增强或抑制该酶系统, 致使血中的利福平水平改变。这种潜在的药物相互作用可使 ART 和结核病治疗无效或药物毒性增加。由于利福布丁对细胞色素 P450 肝酶系统的诱导能力弱, 因此影响较小。此外, 异烟肼和核苷类反转录酶抑制剂(NRTI)(齐多夫定、扎西他滨和司他夫定)均可引起周围神经病变, 若合用, 这种毒性可能增加。

Nafriadli 等^[160]评估 Mtb 与 HIV 双重感染患者使用利福平对于奈韦拉平血浆浓度的影响。结果显示, 奈韦拉平在 HIV 感染患者的血浆浓度为 $(7.5 \pm 2.2) \mu g/ml$, 而 Mtb 与 HIV 双重感染患者为 $(5.5 \pm 2.7) \mu g/ml$ (两组比较, $P = 0.018$)。在大多数接受口服利福平的患者中, 奈韦拉平的血浆浓度降低, 但仍然在治疗浓度范围内。Decloedt 等^[161]研究成人 Mtb 与 HIV 双重感染患者接受利福平为基础的治疗时, 调整洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)剂量的安全性、有效性及洛匹那韦应用前的稳定态浓度。入选患者均为同时接受 LPV/r 为基础的 ART 和以利福平为基础的抗结核治疗, 应用双倍剂量 LPV/r 和 300 mg 利托那韦以克服利福平的诱导作用。每 2 个月对洛匹那韦应用前稳定态浓度进行检测。结果显示, 18 例患者入组, 其中 11 例患者随访至抗结核治疗结束。在结核病治疗中, 洛匹那韦应用前稳定态浓度中位数(IQR)为 $6.8(1.1 \sim 9.2) mg/L$, 77% 的患者(36/47)高于建议的最低浓度($1 mg/L$)。患者耐受性良好, 没有 3 级或 4 级毒性反应, 1 例由于恶心退组, 1 例患者因出现腹泻需要减少利托那韦剂量。治疗后对 11 例患者进行了病毒载量的检测, 10 例检测不到病毒。Oudijk 等^[162]研究发现, Mtb 与 HIV 双重感染年幼患者同时服用含利福平抗结核治疗时, 可引起奈韦拉平血药浓度明显降低。而 Zhang 等^[163]研究则认为, Mtb 与 HIV 双重感染幼儿每 8 h 给予 LPV/r 抗病毒方案可以保证在抗结核治疗过程中(特别是抗结核化疗方案包括利福平)的洛匹那韦血药浓度。Mtb 与 HIV 双重感染患者往往对 NNRTI 不能耐受(或耐药), 限制了治疗的选择。Avihingsanon 等^[164]进行了一项前瞻、开放性研究, 评估了利福平为基础的抗结核治疗同时合并茚地那韦/利托那韦(IDV/r)(600 mg/100 mg)以及 2 种 NRTIs 治疗 Mtb 与 HIV 双重感染患者的药代动力学、安全性及疗

效。加拉米夫定和司他夫定每日 2 次服用。在利福平停用后, IDV/r 减少到 400 mg/100 mg。利福平及 IDV/r 使用 2 周后测 12 h 药动学参数, 用药前及服药后 1、2、3、4、6、8、10 和 12 h 采样。CD4 中位数为 $26/mm^3$ 。HIV RNA 中位数为 $5.05 \log(10)$ 拷贝/ml。开始利福平治疗与 IDV/r 治疗的时间中位数是 4.5 个月。利福平和 IDV/r 同时应用时间中位数是 15.6 周。茚地那韦曲线下面积[AUC(0~12)]和平均浓度[C(12)]的几何均数(GM)为 $8.11 mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$ 和 $0.03 mg/L$ 。停用利福平治疗以及 IDV/r 减量后茚地那韦 C(12)的 GM 值增加至 $0.68 mg/L$ 。44% 的患者(8/18)出现无症状丙氨酸转氨酶升高, 11%(2/18)的患者出现有症状的肝毒性而需要停用 IDV/r, 13 例继续 IDV/r 治疗者 48 周时 HIV RNA 均小于 50 个拷贝数/ml。结果证实, 同时使用利福平和 IDV/r 可导致茚地那韦浓度过低, 而茚地那韦长时间浓度过低可能会导致治疗失败。

五、Mtb 与 HIV 双重感染患者的临床治疗效果

研究显示, Mtb 与 HIV 双重感染患者往往临床疗效较差, 且死亡率高^[165-166]。Nansera 等^[167]对乌干达地区 2007 年 2 月至 2010 年 3 月 386 例 Mtb 与 HIV 双重感染患者 CD4 细胞计数、ART 开始时间、临床和血液学参数以及治疗结果进行前瞻性队列分析。结果显示, ART 3 个月内有消瘦、贫血等症状及 CD4 计数 $< 100/mm^3$ 的结核病患者明显减少。治愈、治疗失败和死亡率分别为 54.3%、24% 和 16%。Manosuthi 等^[168]研究发现, HIV 阳性结核病患者治疗 2、6、12 个月的生存率分别为 93%、85% 和 81%, 而 HIV 阴性者分别为 96%、94% 和 92% ($P < 0.001$)。多元分析表明, 结核病治疗的死亡发生与 Mtb 与 HIV 双重感染、低体质量、老年以及合并肺外结核病有关。Pefura Yone 等^[169]使用多元 logistic 回归模型对 HIV 检测、HIV 状态与结核病治疗随访的转归情况进行相关性的多因素分析。结果显示, 治愈率及完成治疗率为 68.1%, 治疗失败率为 0.4%, 治疗中断率为 20.1%, 死亡率为 5.2%, 迁出率为 6.3%。将治愈率及完成治疗率作为参考对照, 不检测 HIV 与治疗中断或失败、死亡及迁出发生的风险比值比(OR)分别为 2.3、2.26 和 2.69, 1419 例检测者中 HIV 阳性患者发生治疗失败或中断、死亡及迁出的 OR 值分别为 1.19、6.35 和 1.14。结果表明, 在结核病患者中不同意做 HIV 检测者与结核治疗不良转归有关。而 HIV 阳性患者死亡的风险率高。有作者研究合并或不合并活动性结核病的 HIV 感染者死亡危险因素及临床特点, 结果显示, 不合并结核病的 HIV 感染者常见症状有发热(36.5%)、头痛(34.5%)、皮疹(34.5%)和体质量下降(32%), 而合并结核病的患者症状有体质量减轻(58.0%)、咳嗽(57.6%)、盗汗(44.6%)和发热(34.2%)。尽管基线 CD4 细胞计数相似, 与那些不合并结核病的 HIV 感染者相比, Mtb 与 HIV 双重感染患者体质量指数、Karnofsky 评分和血红蛋白水平明显降低。在研究期间, 12(4.7%)例 HIV 感染者发生了肺结核, 7(3%)例 Mtb 与 HIV 双重感染患者结核病症状恶化。死亡率在两组之间相似, 单独 HIV 患者以及 Mtb 与 HIV 双重感染患者中分别为

10.9%(16/100 人年)和 11.3%(17/100 人年)。男性死亡率(13.1%)较女性(9.6%)高^[170]。McGreevy 等^[171]采用标准复治抗结核治疗方案(2HRZES/HRZE/5HRE)治疗 56 例合并 HIV 感染的复治结核病患者。10 例死亡,3 例退出,2 例治疗失败,41 例(73%)治疗成功(治愈和完成治疗)。在随访中又有 8 例死亡,5 例失访,5 例再次抗结核治疗。36 个月后,仅有 26 例(46%)患者生存。作者认为,Mtb 与 HIV 双重感染患者接受标准的复治抗结核治疗方案死亡率较高,远期治疗效果较差。

合并 HIV 感染的耐药结核病尤其是 MDR-TB 和 XDR-TB 的治疗效果更差。Gandhi 等^[172]分析了艾滋病高流行地区 MDR-TB 和 XDR-TB 患者死亡危险因素,结果显示,123 例 MDR-TB 患者中,78 例(63%)于诊断 2 年内死亡;CD4 细胞计数 $\leq 50/\text{mm}^3$ 和 51~200/ mm^3 是死亡的最主要独立危险因素。139 例 XDR-TB 患者中,111(80%)例于诊断 2 年内死亡;CD4 细胞计数 $\leq 50/\text{mm}^3$ 和耐所有 6 种药物是主要的危险因素,应用 ART 是保护因素。Satti 等^[137]全面综合分析了抗结核治疗的同时抗艾滋病病毒治疗后死亡或治疗失败的相关因素。作者使用危险比(HR)和多变量 Cox 比例风险回归分析,以确定影响疗效的预测因子。134 例 MDR-TB 患者中,83 例(62%)治愈或完成治疗,46 例(34%)死亡。治疗结果与是否患 HIV 无明显差别。94 例(70%)合并 HIV 感染者中,53%在抗结核治疗前已经接受 ART,43%在使用耐多药治疗后(中位数 16 d)开始 ART。合并 HIV 感染的 MDR-TB 患者在抗结核治疗前未接受 ART 者,平均死亡时间更短。多变量分析显示,治疗失败或死亡的预测因子是低体质量指数、超低体质量指数以及有南非工作史。Palacios 等^[173]回顾性分析了秘鲁利马 52 例接受 MDR-TB 治疗的 HIV 阳性患者的临床特点、管理、治疗结果、生存相关因素,使用 Cox 比例风险回归模型来确定死亡的危险因子。结果显示,31 例死亡,其原因主要为 MDR-TB。基础体质量低的患者死亡率增加 3 倍,接受高活性 ART,患者死亡率降低。作者认为,早期 ART 是 MDR-TB 合并 HIV 感染者可能有效的治疗措施。Brust 等^[174]报告了南非夸祖鲁-纳塔尔农村创建的一种新的综合性以家庭为基础的 MDR-TB 合并 HIV 的治疗模式。护士、社区卫生工作者和家庭成员接受培训,在家庭中监督患者打针,提供依从性支持,并监测不良反应。医师每月随访,评估临床疗效、依从性和不良反应的严重程度。每 6 个月通过培养、CD4 和病毒载量等评估治疗结果。80 例接受 MDR-TB 治疗的患者中 66 例合并 HIV 感染。77%的患者取得了初步良好的疗效(治愈或在继续治疗),82%的患者未检测到病毒,8%的患者发生严重不良事件,死亡率为 6%。作者认为,集中式以家庭为基础的 MDR-TB 合并 HIV 感染的治疗是一种在农村资源贫乏的 HIV 高流行地区很有前途的治疗模式。

六、不良反应

Isaakidis 等^[175]观察了同时接受 ART 和二线抗结核药物治疗患者的不良事件。67 例合并感染患者年龄中位数为 35.5 岁,抗结核治疗时间中位数为 10 个月(0.5~30 个月)。

其中 71%、63%和 40%的患者经历了轻度、中度、重度的 1 次以上的不良事件,但很少危及生命。常见的不良反应依次为:胃肠道症状(45%),周围神经病变(38%),甲状腺功能减退症(32%),精神症状(29%)和低钾血症(23%)。11 例患者因此住院,或停用 1 种以上药物(27 例,40%),未因此完全停止抗结核治疗或 ART。作者认为,本次研究不良反应发生多,但与非 HIV 感染者使用抗结核治疗的发生情况类似。Sagwa 等^[176]采用断面描述研究方法评估了耐药结核病治疗不良反应的发生情况以及 HIV 感染对这些不良反应的影响。结果显示,在 90%(53/59)的患者中出现了 141 种不同程度的不良反应。其中 Mtb 与 HIV 双重感染率为 53%(31 例)。胃肠道不良反应(腹部疼痛、便秘、腹泻、恶心和呕吐)发生率为 64%,耳鸣 45%,关节痛 28%,听力下降 25%。腹痛、皮疹、恶心、听力下降和关节疼痛在 HIV 感染者中更加常见。Schutz 等^[177]评估了由于抗结核治疗和(或)ART 所致的药物性肝损伤的发生率。结果显示,71 例抗结核治疗或 ART 药物相关性肝损伤患者中,住院率和 3 个月的死亡率分别为 27%(19 例)和 35%(25 例)。死亡患者中大部分是由于败血症或败血症并发肝损伤。Mugusi 等^[178]调查了 HIV 感染者合并或未合并结核感染者,使用抗逆转录病毒药物和抗结核药物导致肝损伤的时间、发生率、临床特点、药代动力学和相关预测因子。结果显示,整体肝损伤的发病率是 7.8%,同时接受抗结核治疗和鸡尾酒疗法的肝损伤发生率并无显著的升高。肝损伤者 CYP2B6 * 6 等位基因($P=0.03$)和 CYP2B6 * 6/* 6 基因型($P=0.06$)频率较未发生肝损害者显著增高。多因素 Cox 回归模型表明,CYP2B6 * 6/* 6 基因型和抗-HCV IgG 抗体阳性是肝损害的重要预测因子。肝损害时间的中位数是 ART 后 2 周。

七、IRIS

IRIS 是指免疫功能不全进展状态下,应用 ART 药物治疗后数周内出现具 HIV 特征的机会性感染的病症。IRIS 是抗病毒治疗的主要并发症之一,表现为难以解释的临床症状恶化,常常伴随先前亚临床的或未发现的感染,常常表现为发热、淋巴结肿大、肺浸润加重、呼吸窘迫及其他部位炎症的加重,甚至引起呼吸衰竭、肾衰竭而死亡,一般出现在 ART 最初 3 个月内,CD4 淋巴细胞计数较低($<100/\text{mm}^3$)时多见。

IRIS 在 Mtb 与 HIV 双重感染时(TB-IRIS)表现有两种:一种是未被发现的结核病灶活化,一种是本已存在的结核病好转后又恶化或者出现新的病灶。TB-IRIS 的发生率约为 5.5%~21%^[179-181]。Worodria 等^[181]进行了一项前瞻性队列研究,结果显示,254 例 HIV 阳性的结核病患者开始 ART 后,53 例(21%)发生 TB-IRIS,时间中位数为 2 周。TB-IRIS 患者中 90%可恢复,仅 10%死亡。多因素 logistic 回归分析发现,贫血(血红蛋白 $<10 \text{ g/L}$)以及基础 CD4 细胞计数 $<50/\text{mm}^3$ 是两个独立的危险因素。提示,TB-IRIS 是临床恶化的常见原因,但不是死亡的主要原因。Conesa-Bo-tella 等^[182]研究发现,81 例 HIV 阳性的结核病患者中,ART 后 39 例发生 TB-IRIS,42 例未发生 TB-IRIS。89%的患者血

维生素 D(Vit D)水平降低。TB-IRIS 组与非 TB-IRIS 组的基础 Vit D 水平差异无统计学意义。TB-IRIS 组且未使用类固醇皮质激素者进行 ART 2 周时血 Vit D 水平明显低于基础 Vit D 水平以及非 TB-IRIS 组 ART 2 周时血 Vit D 水平。提示, Vit D 的缺乏广泛存在于 Mtb 与 HIV 双重感染患者中, 但并非 TB-IRIS 的危险因素; 一旦发生 TB-IRIS, Vit D 缺乏变得更严重。Price 等^[183]也发现在结核病高流行地区血浆 Vit D 水平与 TB-IRIS 是否发生无相关性。

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、居金良、张青、沙巍、范琳、刘一典、崔振玲、郝晓晖、姚岚、毕爱笑); 首都医科大学附属北京胸科医院(李琦、张宗德、李亮、谢汝明、丁卫民、陈效友、陆宇、秦世炳、杜凤娇、戚建树、李多); 山东省胸科医院(侯代伦、金锋、张旭); 解放军第三〇九医院(张广宇、陈志、袁小东); 长春市传染病医院(闫世明、赵云虹); 广州市胸科医院(谭守勇、胡族琼); 沈阳市胸科医院(邢勇、孙炳奇); 武汉市结核病防治所(王卫华); 上海市公共卫生临床中心(卢水华、宋言峥); 中南大学湘雅医院(罗百灵、谢旺); 安徽省铜陵市第二人民医院(朱友生); 杭州市红十字会医院(蔡青山)

志谢 感谢中国防痨协会及中国防痨杂志编委会的大力支持, 更感谢许绍发和刘志敏教授对编撰工作的关心、支持与鼓励! 感谢安徽省铜陵市第二人民医院朱友生教授、上海市肺科医院方园园和张占军医生所做的大量文字校对与修订工作, 以及张青、陈曦、陈梓、段琼红、周利君等医生所做的文献整理和翻译工作! 对上海仁度生物科技有限公司的大力支持表示诚挚的谢意!

参 考 文 献

- [1] Diacon AH, Donald PR, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3271-3276.
- [2] Diacon AH, Dawson R, du Bois J, et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3027-3031.
- [3] Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2151-2160.
- [4] National Institutes of Health. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis [DB/OL]. Bethesda (USA): National Institutes of Health, 2011(2012-12-04)[2013-01-16]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01424670>.
- [5] Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1508-1518.
- [6] 吴彪, 符娟, 符健, 等. 利奈唑胺治疗结核性脑膜炎临床疗效. *现代预防医学*, 2012, 39(17): 4563-4565.
- [7] Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(4): 447-454.
- [8] 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.
- [9] Williams K, Minkowski A, Amoabeng O, et al. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3114-3120.
- [10] Tahlan K, Wilson R, Kastrinsky DB, et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(4): 1797-1809.
- [11] Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(1): 27-35.
- [12] 陈俊林, 施军卫, 顾德林, 等. 莫西沙星及利福布丁方案对初次复治涂阳肺结核超短程治疗价值. *重庆医学*, 2012, 41(28): 2966-2968.
- [13] 吴刚健, 孙美秋, 王笑歌. 143 例含莫西沙星化疗方案治疗首次复治肺结核临床研究. *实用预防医学*, 2012, 19(2): 231-233.
- [14] 王海宾, 檀新云, 康书慧, 等. 联用加替沙星治疗涂阳重度肺结核病的疗效分析. *河北医药*, 2012, 34(6): 883-884.
- [15] Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet*, 2012, 380(9846): 986-993.
- [16] Gupta A, Ahmad FJ, Ahmad F, et al. Efficacy of *Mycobacterium indicus pranii* immunotherapy as an adjunct to chemotherapy for tuberculosis and underlying immune responses in the lung. *PLoS One*, 2012, 7(7): e39215.
- [17] Gupta A, Ahmad FJ, Ahmad F, et al. Protective efficacy of *Mycobacterium indicus pranii* against tuberculosis and underlying local lung immune responses in guinea pig model. *Vaccine*, 2012, 30(43): 6198-6209.
- [18] Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Rationale and design of the Investigation of the Management of Pericarditis (IMPI) trial: a 2 × 2 factorial randomized double-blind multicenter trial of adjunctive prednisolone and *Mycobacterium w* immunotherapy in tuberculous pericarditis. *Am Heart J*, 2013, 165(2): 109-115.
- [19] Butov DA, Efremenko YV, Prihoda ND, et al. Adjunct immune therapy of first-diagnosed TB, relapsed TB, treatment-failed TB, multidrug-resistant TB and TB/HIV. *Immunotherapy*, 2012, 4(7): 687-695.
- [20] Zhang Y, Liu J, Wang Y, et al. Immunotherapy using IL-2 and GM-CSF is a potential treatment for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci China Life Sci*, 2012, 55(9): 800-806.
- [21] Cayabyab MJ, Kashino SS, Campos-Neto A. Robust immune response elicited by a novel and unique *Mycobacterium tuberculosis* protein using an optimized DNA/protein heterologous prime/boost protocol. *Immunology*, 2012, 135(3): 216-225.
- [22] Efremenko YV, Arjanova OV, Prihoda ND, et al. Clinical validation of sublingual formulations of Immunoxel (Dzherelo) as an adjuvant immunotherapy in treatment of TB patients. *Immunotherapy*, 2012, 4(3): 273-282.
- [23] Lee JY, Yim JJ, Yoon BW. Adjuvant interferon- γ treatment in two cases of refractory tuberculosis of the brain. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(6): 732-734.
- [24] Lee HS, Lee Y, Lee SO, et al. Adalimumab treatment may replace or enhance the activity of steroids in steroid-refractory tuberculous meningitis. *J Infect Chemother*, 2012, 18(4): 555-557.
- [25] 祝斌, 陶成春, 金柱, 等. 免疫治疗在初治肺结核中的作用. *临床肺科杂志*, 2012, 17(2): 271-272.
- [26] 陈尊杰, 符慧, 黄钥藩. 胸腺肽联合抗结核药治疗复治涂阳肺结核临床观察. *实用医学杂志*, 2012, 28(14): 2437-2438.
- [27] 卢万向. 胸腺五肽联合化疗治疗糖尿病合并结核性胸膜炎临床疗效观察. *中国实用医药*, 2012, 7(5): 36-37.

- [28] Scriba TJ, Tameris M, Smit E, et al. A phase II a trial of the new tuberculosis vaccine, MVA85A, in HIV-and/or *Mycobacterium tuberculosis*-infected adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7):769-778.
- [29] Oduola AA, Owolabi OA, Owiafe PK, et al. A new TB vaccine, MVA85A, induces durable antigen-specific responses 14 months after vaccination in African infants. *Vaccine*, 2012, 30(38):5591-5594.
- [30] Pathan AA, Minassian AM, Sander CR, et al. Effect of vaccine dose on the safety and immunogenicity of a candidate TB vaccine, MVA85A, in BCG vaccinated UK adults. *Vaccine*, 2012, 30(38):5616-5624.
- [31] You Q, Jiang C, Wu Y, et al. Subcutaneous administration of modified vaccinia virus Ankara expressing an Ag85B-ESAT6 fusion protein, but not an adenovirus-based vaccine, protects mice against intravenous challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol*, 2012, 75(1):77-84.
- [32] 梁艳, 吴雪琼, 张俊仙, 等. 结核分枝杆菌 Ag85A DNA 疫苗抗结核作用的研究. *中国防痨杂志*, 2012, 34(3):181-183.
- [33] Dou J, Wang Y, Yu F, et al. Protection against *Mycobacterium tuberculosis* challenge in mice by DNA vaccine Ag85A-ESAT-6-IL-21 priming and BCG boosting. *Int J Immunogenet*, 2012, 39(2):183-190.
- [34] Zhao S, Zhao Y, Mao F, et al. Protective and therapeutic efficacy of *Mycobacterium smegmatis* expressing HBHA-hIL12 fusion protein against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31908.
- [35] Guo XQ, Wei YM, Yu B. Recombinant *Mycobacterium smegmatis* expressing Hsp65-hIL-2 fusion protein and its influence on lymphocyte function in mice. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5(5):347-351.
- [36] You Q, Jiang C, Kong W, et al. Attempted immunotherapy for *Mycobacterium tuberculosis* with viral and protein vaccines based on Ag85B-ESAT6 in a mouse model. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2012, 59(1):63-75.
- [37] Beamer GL, Cyktor J, Flaherty DK, et al. CBA/J mice generate protective immunity to soluble Ag85 but fail to respond efficiently to Ag85 during natural *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur J Immunol*, 2012, 42(4):870-879.
- [38] Spencer AJ, Hill F, Honeycutt JD, et al. Fusion of the *Mycobacterium tuberculosis* antigen 85A to an oligomerization domain enhances its immunogenicity in both mice and non-human primates. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33555.
- [39] You Q, Wu Y, Jiang D, et al. Immune responses induced by heterologous boosting of recombinant bacillus Calmette-Guerin with Ag85B-ESAT6 fusion protein in levamisole-based adjuvant. *Immunol Invest*, 2012, 41(4):412-428.
- [40] Wang C, Fu R, Chen Z, et al. Immunogenicity and protective efficacy of a novel recombinant BCG strain overexpressing antigens Ag85A and Ag85B. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012:563838.
- [41] Liang Y, Wu X, Zhang J, et al. Immunogenicity and therapeutic effects of Ag85A/B chimeric DNA vaccine in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012, 66(3):419-426.
- [42] Lin PL, Dietrich J, Tan E, et al. The multistage vaccine H56 boosts the effects of BCG to protect cynomolgus macaques against active tuberculosis and reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Invest*, 2012, 122(1):303-314.
- [43] Billeskov R, Elvang TT, Andersen PL, et al. The HyVac4 subunit vaccine efficiently boosts BCG-primed anti-mycobacterial protective immunity. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39909.
- [44] Luo Y, Jiang W, Da Z, et al. Subunit vaccine candidate AMM down-regulated the regulatory T cells and enhanced the protective immunity of BCG on a suitable schedule. *Scand J Immunol*, 2012, 75(3):293-300.
- [45] 中华医学会结核病学会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 气管支气管结核诊断和治疗指南(试行). *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(8):581-587.
- [46] 张景熙, 白冲, 黄海东, 等. 经气管镜冷冻联合药物灌注对透壁型纵膈支气管旁淋巴结结核的治疗作用. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(12):898-903.
- [47] 倪彩云, 刘霞, 马静, 等. 支气管镜下冷冻治疗儿童肉芽及瘢痕组织导致的气道狭窄及阻塞 22 例. *中华儿科杂志*, 2012, 50(1):45-49.
- [48] Iaitskii NA, Gerasin VA, Gerasin AV, et al. The role of endoscopic methods in treatment of tracheal cicatricial stenoses. *Vestn Khir Im I I Grek*, 2012, 171(3):11-15.
- [49] 陈愉, 伍惠仪, 李时悦. 局部注射曲安奈德结合常规介入方法治疗难治性良性中央气道狭窄疗效及安全性的初步探讨. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(6):415-418.
- [50] Garg M, Gogia P, Manoria P, et al. Bronchoscopic management of benign bronchial stenosis by electrocautery and balloon dilatation. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2012, 54(1):41-43.
- [51] 崔佳, 张杰, 王娟, 等. 局部应用丝裂霉素 C 对良性瘢痕增生性气道狭窄抑制作用的初步研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(12):901-906.
- [52] Jin F, Mu D, Xie Y, et al. Application of bronchoscopic argon plasma coagulation in the treatment of tumorous endobronchial tuberculosis: historical controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(6):1650-1653.
- [53] Au JT, Carson J, Monette S, et al. Spray cryotherapy is effective for bronchoscopic, endoscopic and open ablation of thoracic tissues. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15(4):580-584.
- [54] 姚向阳, 王叙嫻, 伍定辉, 等. 球囊扩张术治疗结核性支气管瘢痕狭窄的临床疗效分析. *中国防痨杂志*, 2012, 34(7):472-474.
- [55] Verma A, Um SW, Koh WJ, et al. Long-term tolerance of airway silicone stent in patients with post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *ASAIO J*, 2012, 58(5):530-534.
- [56] Verma A, Park HY, Lim SY, et al. Posttuberculosis tracheobronchial stenosis; use of CT to optimize the time of silicone stent removal. *Radiology*, 2012, 263(2):562-568.
- [57] 魏喜玲, 梁占伟, 李志惠, 等. 经气管镜微创介入治疗 146 例支气管结核疗效分析. *临床肺科杂志*, 2012, 17(5):841-843.
- [58] 朱春梅. 冷冻及球囊扩张等多方式介入治疗结核性气管狭窄观察. *临床肺科杂志*, 2012, 17(4):667-668.
- [59] 陶红艳, 万毅新, 魏海东, 等. 支气管镜下介入治疗支气管结核气道阻塞 82 例临床疗效分析. *中国防痨杂志*, 2012, 34(1):29-31.
- [60] 宫希涛, 刘玉峰, 田红. 经支气管镜注射辅助治疗耐药多药肺结核临床研究. *中国内镜杂志*, 2012, 18(6):647-649.
- [61] 许优, 王勃, 蔡碧波, 等. C 型臂引导下经支气管镜介入治疗空洞型肺结核 30 例疗效观察. *陕西医学杂志*, 2012, 41(5):538-540.
- [62] 厉银平, 刘桂霞, 彭清臻, 等. 内科胸腔镜结合尿激酶治疗结核性包裹性胸腔积液的临床应用. *临床肺科杂志*, 2012, 17(9):1621-1623.
- [63] 金明华, 王伟, 王传庆, 等. 电视胸腔镜脓胸廓清术治疗结核性脓胸. *中国微创外科杂志*, 2012, 12(6):524-526.
- [64] Lim AL, Kim CH, Hwang YI. Bronchoscopic ethanolamine injection therapy in patients with persistent air leak from chest tube drainage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2012, 72(5):441-447.
- [65] Nemati A, Safavi E, GhasemiEse M, et al. Fistula formation between the right and left main bronchus caused by endobronchial tuberculosis. *Am J Med Sci*, 2012, 343(4):330-331.
- [66] Cummings I, O'Grady J, Pai V, et al. Surgery and tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, 18(3):241-245.
- [67] Odell JA. The history of surgery for pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin*, 2012, 22(3):257-269.
- [68] 丁嘉安, 谢冬. 肺结核外科治疗新进展. *结核病与肺部健康杂志*, 2012, 1(1):55-59.

- [69] Man MA, Nicolau D. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(1): e9-12.
- [70] Idriss A, Padayatchi N, Reddy D, et al. Pulmonary resection for extensively drug resistant tuberculosis in Kwazulu-Natal, South Africa. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(2): 381-386.
- [71] Kempker RR, Vashakidze S, Solomon N, et al. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(2): 157-166.
- [72] Byun CS, Chung KY, Narm KS, et al. Early and long-term outcomes of pneumonectomy for treating sequelae of pulmonary tuberculosis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 45(2): 110-115.
- [73] Mordant P, Badia A, Le Pimpec-Barthes F, et al. Thoracic surgery in tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial diseases. *Rev Pneumol Clin*, 2012, 68(2): 77-83.
- [74] 宋言峥, 王旭, 卢水华, 等. "LTB-S"分类法与耐多药肺结核手术适应证探讨. *中国防痨杂志*, 2012, 34(4): 245-247.
- [75] Papiashvili M, Barmid I, Sasson L, et al. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis: the Israeli experience (1998-2011). *Isr Med Assoc J*, 2012, 14(12): 733-736.
- [76] Bai L, Hong Z, Gong C, et al. Surgical treatment efficacy in 172 cases of tuberculosis-destroyed lungs. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(2): 335-340.
- [77] Bagheri R, Haghi SZ, Rajabi MT, et al. Outcomes following surgery for complicated tuberculosis: analysis of 108 patients. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(2): 154-158.
- [78] 吴纪峰, 王晓彬, 刘佳坤, 等. 58例结核性毁损肺的外科治疗. *临床肺科杂志*, 2012, 17(5): 831-833.
- [79] 吴纪峰, 冯光, 苏月巧, 等. 结核性毁损肺合并对侧不稳定肺结核的手术指征研究. *临床肺科杂志*, 2012, 17(11): 2019-2020.
- [80] Ragusa M, Vannucci J, Cagini L, et al. Left main bronchus resection and reconstruction. A single institution experience. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7: 29.
- [81] Takahashi S, Hata Y, Sasamoto S, et al. Recovery of lung perfusion after sleeve resection for tuberculous bronchial stenosis. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(6): 2041-2043.
- [82] Ikeda M, Sonobe M, Date H. Resection of bronchial stricture and destroyed lung after pulmonary tuberculosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 14(5): 652-654.
- [83] 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.
- [84] Tanaka S, Aoki M, Nakanishi T, et al. Retrospective case series analysing the clinical data and treatment options of patients with a tubercular abscess of the chest wall. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 14(3): 249-252.
- [85] Deng B, Tan QY, Wang RW, et al. Surgical strategy for tubercular abscess in the chest wall: experience of 120 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(6): 1349-1352.
- [86] Keum DY, Kim JB, Park CK. Surgical treatment of a tuberculous abscess of the chest wall. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 45(3): 177-182.
- [87] 钱勇, 杨继承, 袁跃西. 120例胸壁结核外科治疗体会. *中国现代手术学杂志*, 2011, 15(5): 364-365.
- [88] 许军利, 郭皖普, 陈其亮, 等. 胸壁结核 468例手术治疗体会. *中国临床医生*, 2012, 40(7): 55-57.
- [89] 李鹏程, 郑梦利, 邱亚斌, 等. 皮瓣联合真皮瓣填充修复胸壁结核性溃疡创面八例. *中华烧伤杂志*, 2012, 28(1): 55-56.
- [90] Zhang N, Xu QZ, Fu XN, et al. Use of a pedicled omental flap in the treatment of chest wall tuberculosis. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(3): 1010-1012.
- [91] 宋言峥, 王旭, 刘保池, 等. 结核病灶内定点清除术的临床应用. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(5): 380-381.
- [92] Marks DJ, Fisk MD, Koo CY, et al. Thoracic empyema: a 12-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre. *PLoS One*, 2012, 7(1): 30074.
- [93] Yang HC, Han J, Lee S, et al. Evaluation of decortication in patients with chronic tuberculous empyema by three-dimensional computed tomography densitometry. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(2): 159-166.
- [94] Bobocea AC, Paleru C, Lovin C, et al. Videomediastinoscopic transcervical approach of postpneumonectomy left main bronchial fistula. *Pneumologia*, 2012, 61(1): 44-47.
- [95] Ahn HY, Cho JS, Kim YD, et al. Intrathoracic muscular transposition in chronic tuberculous empyema. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61(2): 167-171.
- [96] Dalar L, Kosar F, Eryuksel E, et al. Endobronchial watanabe spigot embolisation in the treatment of bronchopleural fistula due to tuberculous empyema in intensive care unit. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 19(2): 140-143.
- [97] 曹焯, 宋言峥, 李奎, 等. 经典病灶清除手术治疗复杂复合性脊柱结核 104例临床分析. *中国防痨杂志*, 2012, 34(7): 437-440.
- [98] Wang H, Li C, Wang J, et al. Characteristics of patients with spinal tuberculosis: seven-year experience of a teaching hospital in Southwest China. *Int Orthop*, 2012, 36(7): 1429-1434.
- [99] Mak KC, Cheung KM. Surgical treatment of acute TB spondylitis: indications and outcomes. *Eur Spine J*, 2012 Aug 16. [Epub ahead of print]
- [100] Pola E, Rossi B, Nasto LA, et al. Surgical treatment of tuberculous spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, Suppl 2: 79-85.
- [101] Zhang HQ, Lin MZ, Ge L, et al. Surgical management by one-stage posterior transforaminal lumbar debridement, interbody fusion, and posterior instrumentation for lumbo-sacral tuberculosis in the aged. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(12): 1677-1683.
- [102] Wang XB, Li J, Lü GH, et al. Single-stage posterior instrumentation and anterior debridement for active tuberculosis of the thoracic and lumbar spine with kyphotic deformity. *Int Orthop*, 2012, 36(2): 373-380.
- [103] Song JF, Jing ZZ, Chen B, et al. One-stage anterolateral surgical treatment for lumbosacral segment tuberculosis. *Int Orthop*, 2012, 36(2): 339-344.
- [104] Zhang HQ, Li JS, Guo CF, et al. Two-stage surgical management using posterior instrumentation, anterior debridement and allografting for tuberculosis of the lower lumbar spine in children of elementary school age: minimum 3-year follow-up of 14 patients. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(9): 1273-1279.
- [105] El-Sharkawi MM, Said GZ. Instrumented circumferential fusion for tuberculosis of the dorso-lumbar spine. A single or double stage procedure? *Int Orthop*, 2012, 36(2): 315-324.
- [106] Wang Z, Yuan H, Geng G, et al. Posterior mono-segmental fixation, combined with anterior debridement and strut graft, for treatment of the mono-segmental lumbar spine tuberculosis. *Int Orthop*, 2012, 36(2): 325-329.
- [107] Zhang H, Huang S, Guo H, et al. A clinical study of internal fixation, debridement and interbody thoracic fusion to treat thoracic tuberculosis via posterior approach only. *Int Orthop*, 2012, 36(2): 293-298.
- [108] Shi JD, Wang ZL, Geng GQ, et al. Intervertebral focal surgery for the treatment of non-contiguous multifocal spinal tuberculosis. *Int Orthop*, 2012, 36(7): 1423-1427.
- [109] Issack PS, Boachie-Adjei O. Surgical correction of kyphotic deformity in spinal tuberculosis. *Int Orthop*, 2012, 36(2): 353-357.
- [110] Pu X, Zhou Q, He Q, et al. A posterior versus anterior surgical approach in combination with debridement, interbody autografting and instrumentation for thoracic and lumbar tuberculosis. *Int Orthop*, 2012, 36(2): 307-313.
- [111] 张宏其, 陈筱, 郭虎兵, 等. 单纯后路病灶清除椎体间植骨融合内固定治疗脊柱结核的适应证及疗效评价. *中国矫形外科杂志*, 2012, 20(3): 196-199.

- [112] Boachie-Adjei O, Papadopoulos EC, Pellisé F, et al. Late treatment of tuberculosis-associated kyphosis: literature review and experience from a SRS-GOP site. *Eur Spine J*, 2012 May 25. [Epub ahead of print]
- [113] Liu Y, Chen Y, Yang L, et al. The surgical treatment and related management for post-tubercular kyphotic deformity of the cervical spine or the cervico-thoracic spine. *Int Orthop*, 2012, 36(2):367-372.
- [114] Kapoor S, Kapoor S, Agrawal M, et al. Thoracoscopic decompression in Pott's spine and its long-term follow-up. *Int Orthop*, 2012, 36(2):331-337.
- [115] Büyükbekci O, Seçkiner I, Karlı B, et al. Retroperitoneoscopic drainage of complicated psoas abscesses in patients with tuberculous lumbar spondylitis. *Eur Spine J*, 2012, 21(3):470-473.
- [116] Mehrotra A, Das KK, Nair AP, et al. Pediatric cranio-vertebral junction tuberculosis; management and outcome. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(5):809-814.
- [117] Deshpande SS, Mehta R, Yagnik M, et al. Short term analysis of healed post-tubercular kyphosis in younger children based on principles of congenital kyphosis. *Indian J Orthop*, 2012, 46(2):179-185.
- [118] Moon MS, Kim SS, Lee BJ, et al. Spinal tuberculosis in children; retrospective analysis of 124 patients. *Indian J Orthop*, 2012, 46(2):150-158.
- [119] Eisen S, Honeywood L, Shingadia D, et al. Spinal tuberculosis in children. *Arch Dis Child*, 2012, 97(8):724-729.
- [120] Li L, Zhang Z, Luo F, et al. Management of drug-resistant spinal tuberculosis with a combination of surgery and individualised chemotherapy: a retrospective analysis of thirty-five patients. *Int Orthop*, 2012, 36(2):277-283.
- [121] Lin J, Zhou H, Zhang N, et al. Effects of the implantation of Ommaya reservoir in children with tuberculous meningitis hydrocephalus: a preliminary study. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(7):1003-1008.
- [122] Clemente Morgado T, Kinsky M, Carrara H, et al. Prognostic value of computed tomography-evident cerebral infarcts in adult patients with tuberculous meningitis and hydrocephalus treated with an external ventricular drain. *World Neurosurg*, 2012 Oct 3. [Epub ahead of print]
- [123] Field SK, Fisher D, Jarand JM, et al. New treatment options for multidrug-resistant tuberculosis. *Ther Adv Respir Dis*, 2012, 6(5):255-268.
- [124] Migliori GB, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Totally drug-resistant and extremely drug-resistant tuberculosis: the same disease? *Clin Infect Dis*, 2012, 54(9):1379-1380.
- [125] Rey-Jurado E, Tudó G, Martínez JA, et al. Synergistic effect of two combinations of antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)*, 2012, 92(3):260-263.
- [126] Jo KW, Ji W, Hong Y, et al. The efficacy of rifabutin for rifabutin-susceptible, multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Med*, 2013, 107(2):292-297.
- [127] 刘朋冲, 李志惠, 赵杰, 等. 含利福布汀联用方案治疗耐多药肺结核的临床研究. *河北医药*, 2012, 34(11):1645-1646.
- [128] 耿书军, 刘建玲, 宋韬, 等. 莫西沙星对老年耐多药肺结核病的临床观察. *临床肺科杂志*, 2012, 17(6):1068-1070.
- [129] 吴树才, 高官聚, 耿书军, 等. 含莫西沙星方案与含左氧氟沙星方案对耐多药肺结核病的观察. *河北医药*, 2012, 34(3):330-332.
- [130] 王怀冲, 徐颖颖, 张相彩, 等. 联合氯法齐明方案治疗耐多药肺结核的临床研究. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(11):1268-1271.
- [131] De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavunate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J*, 2013, 41(6):1386-1392.
- [132] Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB; systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2012, 40(6):1430-1442.
- [133] Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. *Eur Respir J*, 2012, 40(1):133-142.
- [134] Winston CA, Mitruka K. Treatment duration for patients with drug-resistant tuberculosis, United States. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18(7):1201-1202.
- [135] Laniado-Laborin R, Estrada-Guzman J, Perez H, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in a high-prevalence region through a binational consortium. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(5):610-611.
- [136] Kakchapati S, Gyawali BN, Jha RK, et al. Treatment outcome of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Nepal. *Asia Pac J Public Health*, 2012, 24(4):631-640.
- [137] Satti H, McLaughlin MM, Hedt-Gauthier B, et al. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46943.
- [138] Sheno SV, Brooks RP, Barbour R, et al. Survival from XDR-TB is associated with modifiable clinical characteristics in rural South Africa. *PLoS One*, 2012, 7(3):e31786.
- [139] Cavanaugh JS, Kazenny BY, Nguyen ML, et al. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Orel, Russia, 2002-2005. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(8):1069-1074.
- [140] Kurbatova EV, Taylor A, Gammino VM, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis (Edinb)*, 2012, 92(5):397-403.
- [141] Gler MT, Podewils LJ, Munez N, et al. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(7):955-960.
- [142] Blöndal K, Viikklepp P, Guðmundsson LJ, et al. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(9):1228-1233.
- [143] Lee J, Lim HJ, Cho YJ, et al. Recurrence after successful treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(10):1331-1333.
- [144] Toczek A, Cox H, du Cros P, et al. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(3):299-307.
- [145] Nagaraja C, Shashibhushan BL, Asif M, et al. Pattern of drug-resistance and treatment outcome in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2012, 54(1):23-26.
- [146] Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2013, 41(6):1393-1400.
- [147] World Health Organization. Global tuberculosis report 2012 [DB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2012 [2013-01-15]. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf.
- [148] Janbaz, KH, Qadir MI, Ahmad B, et al. Tuberculosis; burning issues; multidrug resistance and HIV-coinfection. *Crit Rev Microbiol*, 2012, 38(4):267-275.
- [149] Person, AK, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV; shorter or longer? *Curr HIV/AIDS Rep*, 2012, 9(3):259-266.
- [150] World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities Guidelines for national programmes and other stakeholders [DB/OL]. Geneva: World Health Organization,

- 2012 [2013-01-15]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503006_eng.pdf.
- [151] Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(8): 1154-1163.
- [152] Bliven-Sizemore EE, Johnson JL, et al. Effect of HIV infection on tolerability and bacteriologic outcomes of tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(4): 473-479.
- [153] Kumar A, Kumar AM, Gupta D, et al. Global guidelines for treatment of tuberculosis among persons living with HIV; unresolved issues. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(5): 573-578.
- [154] 李玲, 姚嵩, 陈静. 安徽省 192 例 HIV 阳性结核患者的治疗转归分析. *中国防痨杂志*, 2012, 34(1): 15-18.
- [155] Sinha S, Shekhar RC, Singh G, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 168.
- [156] Curran A, Falcó V, Pahissa A, et al. Management of tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS Rev*, 2012, 14(4): 231-246.
- [157] Ramkissoon S, Mwambi HG, Matthews AP. Modelling HIV and MTB co-infection including combined treatment strategies. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49492.
- [158] Takuva S, Westreich D, Menezes CN, et al. Antiretroviral therapy initiation during tuberculosis treatment and HIV-RNA and CD4 T-lymphocyte responses. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(10): 1358-1364.
- [159] Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 60(4): 377-383.
- [160] Nafrialdi, Nugroho AW, Yunihastuti E, et al. Influence of rifampicin on nevirapine plasma concentration in HIV-TB coinfecting patients. *Acta Med Indones*, 2012, 44(2): 135-139.
- [161] Decloedt EH, Maartens G, Smith P, et al. The safety, effectiveness and concentrations of adjusted lopinavir/ritonavir in HIV-infected adults on rifampicin-based antitubercular therapy. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32173.
- [162] Oudijk JM, McIlleron H, Mulenga V, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children under 3 years on rifampicin-based antituberculosis treatment. *AIDS*, 2012, 26(12): 1523-1528.
- [163] Zhang C, McIlleron H, Ren Y, et al. Population pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in combination with rifampicin-based antitubercular treatment in HIV-infected children. *Antivir Ther*, 2012, 17(1): 25-33.
- [164] Avihingsanon A, van der L J, Singphore U, et al. Pharmacokinetics and 48 week efficacy of adjusted dose indinavir/ritonavir in rifampicin-treated HIV/tuberculosis-coinfecting patients; a pilot study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(10): 1170-1176.
- [165] Shaweno D, Worku A. Tuberculosis treatment survival of HIV positive TB patients on directly observed treatment short-course in Southern Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 682.
- [166] Ifebunandu NA, Ukwaja KN, Obi SN. Treatment outcome of HIV-associated tuberculosis in a resource-poor setting. *Trop Doct*, 2012, 42(2): 74-76.
- [167] Nansera D, Bajunirwe F, Elyanu P. Mortality and loss to follow-up among tuberculosis and HIV co-infected patients in rural southwestern Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(10): 1371-1376.
- [168] Manosuthi W, Kawkitinarong K, Suwanpimolkul G, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes among patients with tuberculosis in Bangkok and Nonthaburi, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2012, 43(6): 1426-1436.
- [169] Pefura Yone EW, Kuaban C, Kengne AP. HIV testing, HIV status and outcomes of treatment for tuberculosis in a major diagnosis and treatment centre in Yaounde, Cameroon: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 190.
- [170] Mugusi SF, Ngaimisi E, Janabi MY, et al. Risk factors for mortality among HIV-positive patients with and without active tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. *Antivir Ther*, 2012, 17(2): 265-274.
- [171] McGreevy J, Jean Juste MA, Severe P, et al. Outcomes of HIV-infected patients treated for recurrent tuberculosis with the standard retreatment regimen. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(6): 841-845.
- [172] Gandhi NR, Andrews JR, Brust JC, et al. Risk factors for mortality among MDR- and XDR-TB patients in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(1): 90-97.
- [173] Palacios E, Franke M, Muñoz M, et al. HIV-positive patients treated for multidrug-resistant tuberculosis; clinical outcomes in the HAART era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(3): 348-354.
- [174] Brust JC, Shah NS, Scott M, et al. Integrated, home-based treatment for MDR-TB and HIV in rural South Africa: an alternate model of care. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(8): 998-1004.
- [175] Isaakidis P, Varghese B, Mansoor H, et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40781.
- [176] Sagwa E, Mantel-Teeuwisse AK, Ruswa N, et al. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia. *South Med Rev*, 2012, 5(1): 6-13.
- [177] Schutz C, Ismail Z, Proxenos CJ, et al. Burden of antituberculosis and antiretroviral drug-induced liver injury at a secondary hospital in South Africa. *S Afr Med J*, 2012, 102(6): 506-511.
- [178] Mugusi S, Ngaimisi E, Janabi M, et al. Liver enzyme abnormalities and associated risk factors in HIV patients on efavirenz-based HAART with or without tuberculosis co-infection in Tanzania. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40180.
- [179] Kumarasamy N, Venkatesh KK, Vignesh R, et al. Clinical outcomes among HIV/tuberculosis-coinfecting patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome after HAART initiation in South India. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2013, 12(1): 28-31.
- [180] Limmahakhun S, Chaiwarith R, Nuntachit N, et al. Treatment outcomes of patients co-infected with tuberculosis and HIV at Chiang Mai University Hospital, Thailand. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(6): 414-418.
- [181] Wordria W, Menten J, Massinga-Loembe M, et al. Clinical spectrum, risk factors and outcome of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antivir Ther*, 2012, 17(5): 841-848.
- [182] Conesa-Botella A, Meintjes G, Coussens AK, et al. Corticosteroid therapy, vitamin D status, and inflammatory cytokine profile in the HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7): 1004-1011.
- [183] Price P, Haddow LJ, Affandi J, et al. Short communication: plasma levels of vitamin D in HIV patients initiating antiretroviral therapy do not predict immune restoration disease associated with *Mycobacterium tuberculosis*. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(10): 1216-1219.