

结核病化学疗法

徐州矿务局医学会

0.5

结核病化学疗法

徐州矿务局医学会

前 言

近年结核病化学疗法的突飞猛进，促进了结核病管理技术的发展，也推动了整个结核病控制工作。结核病化学疗法已是结核病防治对策中优先发展的重要手段和措施。国际国内经验都证明，凡是广泛应用化学疗法的国家或地区结核病疫情就迅速而明显地好转。

自1952年异烟肼应用于结核病治疗以来，我国即在结核病防治工作中开展了化学疗法，利福平的出现为缩短化疗期，降低复发率，开辟了短程化疗的新途径，使化学疗法进入一个新阶段。当前摆在每一防痨工作者面前的任务就是在控制和消除结核病工作中，如何把化学疗法及其最新进展最大限度的普及应用于所有结核病患者，这也正是WHO提出的“2000年人人享有保健”的目标在结核病控制工作中的具体体现。

沈祝山付主任医师编辑的“结核病化学疗法”一书，综合国内外有关化学疗法的最新进展，总结作者多年临床实践经验，既有独特的新见解，又结合煤炭系统实际和我国具体条件。用深入浅出、通俗易懂的语言编辑而成。本书不仅是肺科医师，结核科临床医师也是结核病防治医师的良好参考书。

我相信本书的出版发行必将启迪更多的防痨工作者都来参加“宣传化学疗法，普及化学疗法”的行列中来，为在我国控制和消除结核病危害做出自己的贡献。

北京全国结核病防治研究中心

防治对策科主任

肖成志主任医师

1990年10月5日于北京

编 者 话

我国结核病的化学疗法与世界发达国家相比仍有一定差距，为进一步普及和提高化疗的基础理论和专业知识，推进合理化疗的开展，籍以控制及消除传染源，保障煤矿职工、家属及广大人民健康，有利于四化建设和煤炭工业发展的需要。收集国内外最新资料，结合临床实践经验，编著了结核病的化学疗法。

本书在编著过程中，承蒙北京全国结核病防治研究中心肖成志主任医师予以指导和修改，在此谨致谢意。並感谢上海市松江结核病防治院在本书出版、印刷过程中给予大力支持。

由于编著时间仓促，限于业务水平和资料来源，错误之处在所难免，敬请读者予以批评指正以便再版修正。

全国结核病院（所）科研协作组：学术委员

徐州矿务局医学技术委员会：副主任

沈祝山副主任医师

1990年10月25日于徐州

目 录

一、化疗历史的回顾

- (一) 疗养时期..... (1)
- (二) 疗养加萎陷疗法时期..... (1)
- (三) 化疗时期..... (1)

二、化疗在结核病防治工作中的地位

- (一) 在年感染率方面..... (2)
- (二) 在死亡率方面..... (2)
- (三) 在患病率方面..... (2)

三、化疗的生物学机理

- (一) 结核菌的代谢状态..... (4)
- (二) 抗结核药物的浓度..... (5)
- (三) 作用环境的酸碱度..... (6)
- (四) 药物在病灶内的弥散性、延缓生长期、血清中药物高峰浓度..... (6)
- (五) 关于耐药问题..... (8)
- (六) 异菸肼在体内乙酰化..... (11)
- (七) 杀菌和灭菌作用..... (12)

四、抗结核药物的作用机理

- (一) 抑制细胞壁的合成使其结构失去完整性..... (14)
- (二) 阻碍核糖核酸 (RNA) 的形成..... (14)
- (三) 阻碍蛋白质的合成..... (14)
- (四) 干扰细菌的代谢..... (14)

五、化疗考核标准

- (一) 疗养和化疗开始时期的考核指标..... (16)
- (二) 综合考核指标..... (16)
- (三) 细菌学、X 线考核指标..... (16)
- (四) 标化、短化考核指标..... (17)

六、化疗方法的演变

- (一) 概况和里程碑..... (19)
- (二) 单化疗法..... (20)
- (三) 双化疗法..... (20)
- (四) 标化疗法..... (20)
- (五) 不住院化疗..... (21)
- (六) 间歇化疗..... (22)

(七) 短程化疗.....	(22)
(八) 最短程化疗.....	(24)
(九) 分阶段化疗.....	(25)
(十) 顿服.....	(25)

七、化疗方案和统一方案

(一) 概况.....	(27)
(二) 制订方案的原则.....	(27)
(三) 化疗方案的演变.....	(28)
(四) 短化实施中的注意事项.....	(31)
(五) 某些省、市、局化疗方案.....	(31)
(六) 进一步缩短化疗期和长程抗结核药物应用于短程方案.....	(32)
(七) 统一化疗方案.....	(33)
(八) 抗结核新药——利福喷丁胶囊.....	(34)

八、化疗应用中的有关问题

(一) 化疗药物的药物代谢动力学及毒副反应.....	(37)
(二) 化疗新药研究近况.....	(47)
(三) 结核病中的激素治疗.....	(48)
(四) 化疗与结核菌量.....	(49)
(五) 涂片菌量分析报告方式.....	(49)
(六) 结核病与爱滋病 (AIDS)	(50)
(七) 慢性排菌或难治肺结核形成原因及对策.....	(53)
附: 矽 (尘) 肺结核.....	(56)

一、化疗历史的回顾

人类与结核病的斗争经历了三千多年漫长的过程，通过一个多世纪的不断研究，才进展成为目前有效抗结核病的化学治疗方法简称（化学疗法）。已成为控制和消除传染源的重要武器。简言之，结核病治疗大致分为三个时期。

（一）**疗养时期**：1880~1930年约半个世纪中，以休息、营养、空气、阳光等为主要治疗手段（或称卫生营养疗法），来提高人体的抵抗能力，抗御结核病，但是只能对菌阴或无空洞的轻型病人起到一定的治疗作用，疗效甚微，复发率很高。而对菌阳或有空洞的重病人只能起到隔离、防止传染他人的作用。

（二）**疗养加萎陷疗法时期**：1931~1950年约20年期间，除疗养外，加用人工气胸、气腹及外科萎陷手术。增强机体免疫力的基础上，用物理性的“压缩肺组织促使病灶愈合。疗效有所提高，但结核菌仍然无法肃清，复发率、病死率仍然很高。

（三）**化疗时期**：1950年至今，1944年链霉素（SM）问世，系为良好的抗结核的抗菌素，结束了结核病由不治之症转为可治之症，如结核性脑膜炎血行播散性肺结核等可免于死亡，这是单化的起始。

1948年对氨柳酸钠（PAS）正式推广应用，虽然是抑菌药、但与SM联用，可延缓结核菌耐药性的产生，提高疗效，延长化疗期，为双化的开始。

1952年异菸肼（INH）应用于临床，进入化疗时期，由于化疗方法的不断改进，手术治疗下降，发展至今，已使肺结核治疗史上发生根本性变化，化疗成功，治疗率可以高达98—100%。见表1。

表1 疗养时期与化疗时期的疗效比较

期 别	年 间	疗 效 %
疗 养 时 期	1880~1930（50年）	25
疗养加萎陷疗法时期	1930~1950（20年）	40
化 疗 时 期	1950年至今（40年）	98~100

二、化疗在结核防治工作中的地位

结核病的预防和治疗是防痨工作中相辅相成的两个方面。由于化疗不断在进展,治疗方面在控制和消除结核病的工作中所起的作用不断在提高,特别廿余年来的化疗作用在结核病流行趋势得到验证,从以下三个方面不难看出化疗在结核病防治工作中的地位。

(一)在年感染率方面:迅速下降,从某些国家的结核病年感染率下降迅速,特别近廿余年来更为突出,所反映合理化疗对控制和消除结核病起重要作用。如工业发达国家英国1960年为18/万(年感染率)75年下降为2.3/万。荷兰75年仅为50年的1/21,86年为0.1%。发展中国家也在下降。我国由于推广卡介苗接种等措施,以北京东城区为例76年为62年的1/10。

(二)在死亡率方面:由于合理化疗结核病死亡率大幅度下降,在1950年以前没有一个国家结核病死亡率低于10/10万,而目前不少国家低于2/10万,个别国家如美国在1/10万之内,我国京、津、沪三大城市的结核病死亡年递降率已在10%左右,84年按年龄组统计上海0—14岁组无结核病死亡,北京5—9岁组为0.9/10万徐州矿务局拥有200张结核病床。1981—1985/1985—1989二个年段,通过死因调查,在住院病例中死亡率由5.47%下降为2.23%,年递降率为10%左右。

(三)在患病率方面:虽不如死亡率下降速度显著,可是下降趋势很迅速。很多国家或地区结核病患病率下降速度与合理化疗推广成正比例的发展,如阿拉加斯加七十年代为五十年代的1/19.6,中国上海市区人口抽样调查结果,1957年为4.2%1979年下降为0.37%,徐州矿务局普查结果(受检率96%以上),由1983年的0.96%到1987/1988年的0.39%,仅四年时间下降57%。据全国79年和84/85年二次肺结核病流行病学抽样调查结果:肺结核患病率分别为717/10万和550/10万,涂阳患病率分别为180/10万和156/10万,第一次流调估算肺结核病人700万,涂阳病人180万,第二次流调估算为570万,涂阳病人160万,两次流调间期,肺结核患病率年递降率4.7%,涂阳患病率递降为3.2%。徐州矿务局(拥有近35万职工家属)系为特大型企业,1983年和1987/1988年二次肺结核病普查结果(受查率87.5%/96.5%):肺结核患病率为0.96%/0.39%,两次普查间期4年余,第二次比首次患病率下降57%,肺结核患病率年递降为14.25%。见表2。

表2 化疗三十余年在控制结核病的作用

国家或地区	年 段	年感染率	死 亡 率	患 病 率
英 国	60/75年	18万~2.3万		
荷 兰	75年/86年	1/21~0.1‰		
北京东城区	76年/62年	1/10		
美 国	八十年代		1/10万	
京、津、沪	八十年代		年递降率10%	
中国上海	84年0~14岁		0%	
中国北京	84年5~9岁		0.9/10万	
徐州矿务局	81—85/85—89年		年递降10%左右	
阿拉加斯卡	七十年代/五十年代			1/19.6
上海市区	抽样1957年/1979年			4.2%/0.37%
中 国	流调79年和84/85年			187/10万~156/10 万年递降率4.7%
徐州矿务局	普查83—87/88年			0.96%/0.39%年 递降14.25%
结 论	1950—1989年	迅速下降	大幅度下降	显著下降

综观，结核病的年感染率、死亡率、患病率均有下降，与合理化疗成正比例发展，化疗在防痨工作中的地位不可忽视，它既是一项重要的公共卫生措施，又是控制和消除结核病的重要武器，作为一名防痨战士，必须充分认识到这个问题的重要性和必要性，在合理化疗推广中、必须认真学习化疗的基础和临床知识，认真贯彻各种化疗方案，使其在今后结核病防治工作中发挥更大的作用。

三、化疗的生物学机理

结核病化疗已成为当今控制或消除结核病流行的重要武器。近几年来由于一系列试管内或动物体内的基础研究试验。以及大量的临床对照观察，进一步明确了化疗的生物学机理。它对于化疗方案的正确制定和合理用药，发挥化疗这个重武器的作用，具有现实意义。

(一) 结核菌的代谢状态：

化疗目的主要在于杀死和消灭结核病灶中的结核菌。一个化疗方案能否成功完全取决于它能否是尽快地完全杀死、消灭病灶中的结核菌。

化疗药物的杀菌和灭菌作用如何？在很大程度上取决于病灶中的结核菌代谢状态和药物浓度，当结核菌代谢状态旺盛和不断繁殖时，所有抗结核药均有一定的作用：当结核菌完全静止状态时，所有药物均无作用。

1978年Mitchison等通过实验，观察到结核病灶中有四种结核菌群：见表3—1

表3—1 四种不同阶段结核菌代谢和在RH环境中有效药物

酸 度	菌 群	代谢状态	有效药物
中 性	A	生长旺盛	SM INH RFP
	B	间歇生长	R、Z、H
酸 性	C	缓慢生长	Z、R、H
	D	休眠状态	药物不起作用

A菌群～（生长繁殖旺盛）菌群，主见于空洞内，多为细胞外，涂片可见，SM、INH、RFP等抗结核药物能迅速地杀死这部分菌群；

B菌群～休眠的间断繁殖分裂，此菌群是大部分时间处于代谢低下或静止状态，但可发生突然短暂的生长繁殖，当这种菌群处于静止状态时，抗结核药物几乎无作用，待其突然短暂的生长繁殖时，才能有杀菌作用，有效药物为R、Z、H；

C菌群～低PH环境分裂极缓慢菌群，由于处于不良环境，如巨噬细胞内PH较低，代谢、繁殖缓慢，抗结核药物的杀菌作用小也较慢，有效药物为Z、R、H；

D菌群~完全处于休眠状态的休眠菌群,抗结核药物不起作用,菌数甚少。靠人体免疫能力来控制。

[能杀灭B、C、菌群的作用为灭菌作用,BC菌是复发的根源。]

1985年Mitchison等对上述学说的发展:

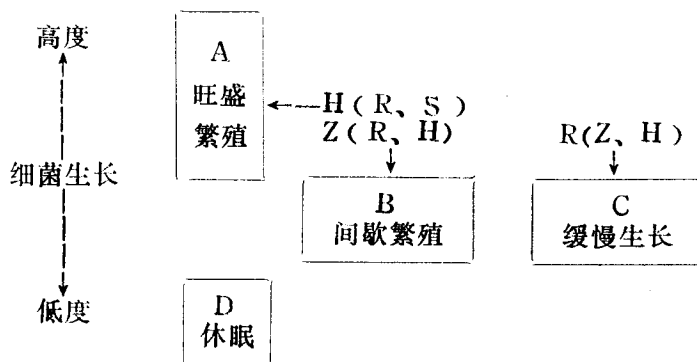
1、适合Z发生作用的 $\text{PH} \geq 5.5$ 的环境不仅限于巨噬细胞内。

2、Z的杀菌作用不可能是局限的。

3、A、B、C三种菌群在空洞内始终在互相转换。

一个重要问题是杀菌作用与灭菌作用在治疗一开始就是平行进行的,治疗一开始就有生残菌存在,这就需有灭菌作用,在化疗最后阶段杀灭生残菌就更需要灭菌作用。见表3—2

表3—2



注: H与R酸碱环境中的作用虽相似, H系胞外为主, 胞内为次, R系胞外为次, 胞内为主。S限于胞外作用, 而Z呢? 不仅限于胞内作用, 其杀菌作用不是局限的。

(二) 抗结核药物的浓度:

药物浓度对杀菌或抑菌作用有直接影响, 通常认为在常规剂量下, 抗结核药物的浓度达到试管内最小抑菌浓度(MIC)至少10倍或以上, 才能起杀菌作用, 而在10倍以下只有抑菌作用。例如: INH、RFP由于有较强渗透力, 在细胞内外药物浓度都能达到MIC的数十倍以上, 故对胞内外生长繁殖的结核菌都有杀菌作用, 称为全杀菌药, 有人以百分计算, 并以100分为一个杀菌单元, 因而INH、RFP各为一个杀菌单元。SM在细胞外的浓度可达MIC的数十倍, 但在细胞内因PH较低, SM不能发挥作用, 故SM只能杀死细胞外结核菌, 而吡嗪酰胺(PZA)与SM相反, 适于PH低的环境, 在细胞内PZA可达到MIC的10倍以上的浓度, 而在细胞外PH较高、PZA不能发挥作用, 故只能杀死细胞内的结核菌。PZA近年来有新的进展, 认为PZA不仅限于胞内作用, 杀菌作用不是局限的。综合以上, 到目前为止, 在抗结核药物分为全杀菌药(INH、RFP)、半杀菌药(SM、PPZA), 其余抗结核药物为抑菌药。关于抗结核药物在巨噬细胞内达到最低(小)抑菌生长浓度(MIC)的倍数和药代动力学原理(能否通过细胞膜超过(MIC)的10倍为杀菌药, 10倍以下为抑菌药)及国际公认一个统一时间标准(即抗结核药物接触菌群的时间, 以6小时为统一时间标准)。例如: INH、RFP在胞内外均超过MIC的10倍以上系全杀菌药; SM(0.75gm在血液中(胞外)3小时(MIC)达60倍、6小时MIC20倍, 而在胞内3小时为3—5倍, 6小时为零; PZA在血清中(胞内)3小时10—15倍, 6小时8—11倍, 而在胞外不论3或6小时MIC均为零。见表3—3。

表3—3 抗结核药物在巨噬细胞内达到MIC的倍数

抗 结 核 药 物	剂 量	达 到 MIC 的 倍 数	
	(克)	三 小 时	六 小 时
★INH	0.45		
快乙酰化		50	8
慢乙酰化		90	45
☆RFP	0.6	60	30
△SM	1.0	3.5	0
※PZA	2.0	10~15	8~11
ETH	0.5	5	7
EMB	1.2	3	2
C S	0.5	4.5	3.5
K M	1.0	3.5	0
V P	1.0	0	0
C P	1.0	0	0

注：☆—胞内外杀菌药物 △—胞外杀菌药物 ※—胞内杀菌药物

(三) 作用环境的酸碱度：

各种抗结核药物在不同的PH环境中作用能力是有差异的。据1978年Grosset报告了结核菌代谢情况，结核菌所处环境中PH值的情况和抗结核药物作用三者关系的观察结果：从表3—4中可以看到SM、INP和RFP对急剧繁殖生长的结核菌都有较高的杀菌作用，特别是SM的作用更强。INH、RFP和PZA在PH酸性环境中缓慢或缓慢生长的结核菌具有杀菌作用，其中PZA的杀菌作用最强。RFP对在PH中性环境中缓慢生长的结核菌有杀菌作用。在PH5—8范围内均可作用，R在中性环境作用较好，酸性中有所减弱，S在PH 8时作用较强，而酸性中几乎无作用，Z在酸性中具有强的杀菌力，PH 7 以上无作用。

表3—4主要抗结核药物按细菌代谢情况的杀菌作用(试管)

药 物	繁 殖 旺 盛 的 结 核 菌	杀 菌 作 用 于 环 境	
		在酸性环境中 缓慢生长的细菌	在中性环境中 缓慢生长的细菌
SM	+	0	0
INH	+	+	0
RFP	+	+	+
PZA	0	+	0
EMB	±	±	0

(四) 药物在病灶内的弥散性、延缓生长期、血清中药物高峰浓度：

1. 抗结核药物在病灶内的弥散性：一般讲药物在病灶处的浓度关系到其作用的发挥，通过对结核病灶切除标本的研究说明：RFP弥散能力最强，其次是PZA、再次INH、ETH、即R>Z>H>ETH。其原理为药物能否通过细胞膜并超过MIC的10倍为杀菌药，10倍以下为抑菌药，药物与结核菌接触时期，以6小时为国际统一时间标准。

2. 延缓生长期—药物与结核菌短时间(6或24小时)接触后，可使结核菌在无药条件下

也有一段时间不能生长繁殖，这段时间叫延缓生长期，是间歇化疗的理论根据。Dickinson等通过试管内试验，把一定浓度的抗结核药物加入含有一定数量结核菌的培养基里，经过不同时间后，把药物滤去，再加入不含药物的新鲜培养基，定时作活菌计数，观察结核菌何时生长繁殖。结核菌暂时接触抗结核药物后的延缓生长期见表3—5。

表3—5 结核菌暂时接触药物后的延缓生长期

药 物	浓 度 mg/升	接触下列时间药物后延缓期 (天)	
		6 小 时	24小 时
I N H	1	0	6—9
E T H	5	0	10
C S	100	0	4—8
E M B	10	0	4—5
P Z A	50	5—10※	40※
S M	5	8—10	8—10
R F P	0.2	2—3	2—3
T B 1	10	0	0

注：※取决于培养基的PH值(6.2~4) Dickinson等1966、1967)

Dickinson和Mitchison还在动物试验中观察了药物浓度和接触时间对延缓生长期和杀菌作用的影响。把患有实验结核病的豚鼠分组按1、2、4和8天的间歇给药六周。给药时间延长，给药量也加倍，如间隔从一天延长到二天，每次给药的剂量加倍。间隔四天即加大剂量到四倍。各组使用的总剂量，即平均日剂量均相同。结果是TB₁间歇疗效减少。这因为TB₁没有延缓生长期。INH间隔2—3天时比每日用药效果略有增高。但超过8天则疗效下降。这与临床观察结果一至。SM间歇延长时，效果略有减少，但不显著。R和EB间歇延长时，效果反而增高。同时在这批豚鼠的实验中，也证明间歇用药的时间延长。药物的剂量也需要加大。所以间歇需要适当提高药物剂量。

印度马德拉斯化疗中心对初治菌阳病例的化疗方案：INH200mg + PAS10gm或SM1.0 gm + H14mg/kg进行每周二次对照，前者每日给药痰菌阴转率为65%。而2/周间歇化疗为94%，这显示间歇化疗效果确实很好。另一些治疗方案的研究证实SM + INH1/周效果差，痰菌阴转率为71%，说明人体与动物观察结果大致相似。

3、血清中药物高峰浓度：Gangadharam在进行异烟肼研究中，发现下列因素与治疗效果有关系。

①INH服后6小时活性H的血清浓度。

②血清浓度维持在0.2微克/毫升以上的时间。

③高峰血浓度的数值。

④血清浓度维持在1微克/毫升以上的时间。

⑤血清浓度在0.2微克/毫升以上的曲线所包括的面积，即血清浓度与时间的乘积。以上五个因素中，第三个因素即高峰血浓度的数值与治疗效果的关系最密切。

据马德拉斯结核病化疗中心研究，异烟肼每日每公斤体重给8.7mg。该剂量分二次服、

初治排菌病人治疗一年的痰菌阴转率为59%、而该剂量的日一次顿服的痰菌阴转率为76%。显然，异烟肼一日剂量一次服用的疗效比一日剂量分二次服用的要高得多。因为顿服能达到较高的高峰浓度，而分服是在不同时间内维持血清一般浓度。目前常日量一次应用的如S、H R、Z、E等。以取得血清中高峰浓度，来提高疗效。

国际结核专家FOX报告：应用抗结核药物治疗后，结核菌达到静止者、是随药物的高峰浓度增加而增多，短小时内达到高峰浓度（即结核菌接触一时性的高浓度）比长时间为维持浓度的疗效好。所以现在提倡顿服，见表3—6。

表3—6 药物高峰血浓度比维持血浓度疗效更高

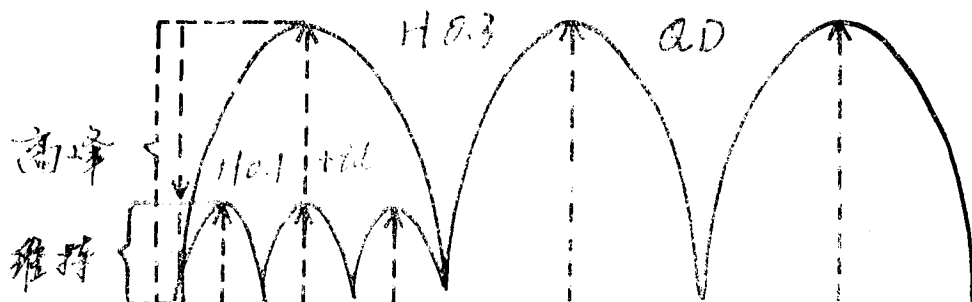


表3-6

注：如INH0.3顿服（日量）一个高峰浓度比0.1分三次服（日量）三个维持浓度疗效要高。

综合以上药物的弥散原理为药物能否通过细胞膜并超过MIC的10倍为杀菌药，10倍以下为抑菌药，药物与结核菌接触以6小时为公认的国际统一标准时间。

延缓生长期一药物与结核菌短时间（6或24小时）接触后，可使结核菌在无药条件下也有一段时间不能生长繁殖，是间歇化疗的理论根据。

血清中药物高峰浓度的数值与治疗效果的关系密切，顿服能达到高峰浓度，疗效高于分服（维持的浓度）。

（五）关于耐药问题

对抗结核药物自然耐菌株的存在，是产生耐药性的根源。耐药性的产生是化疗失败的主要原因之一。在大量野生菌群中，天然存在少数的耐药变异菌。如在化疗过程中单用一种敏感药，菌群中的敏感菌（占大多数）被药物杀死，但少量的自然耐药变异菌仍存活，并不断代代繁殖，最后可在菌群中完全代替敏感菌。因此耐药性产生是敏感菌被杀死后，自然耐药变异菌被突出选择的结果，是化疗中耐药性产生的由来。见表3—7。单用S或H出现“升与降”现象。

耐药性形成机理：

基本上系为研究发展中有以下学说：①挑选：一般情况下，每10万至100万细菌中有一个突变的耐药菌。敏感菌被药物杀灭后，残留的耐药菌可继续生长繁殖，表现为药物把耐药菌“挑选”出来而形成耐药性。

②适应：当某种抗结核药或联合化疗方案的制菌杀菌作用不强，结核菌的某些代谢过程受干扰或部分菌体受损不大，有机会改变其代谢过程及/或修复受损的菌体，渐渐在药物存

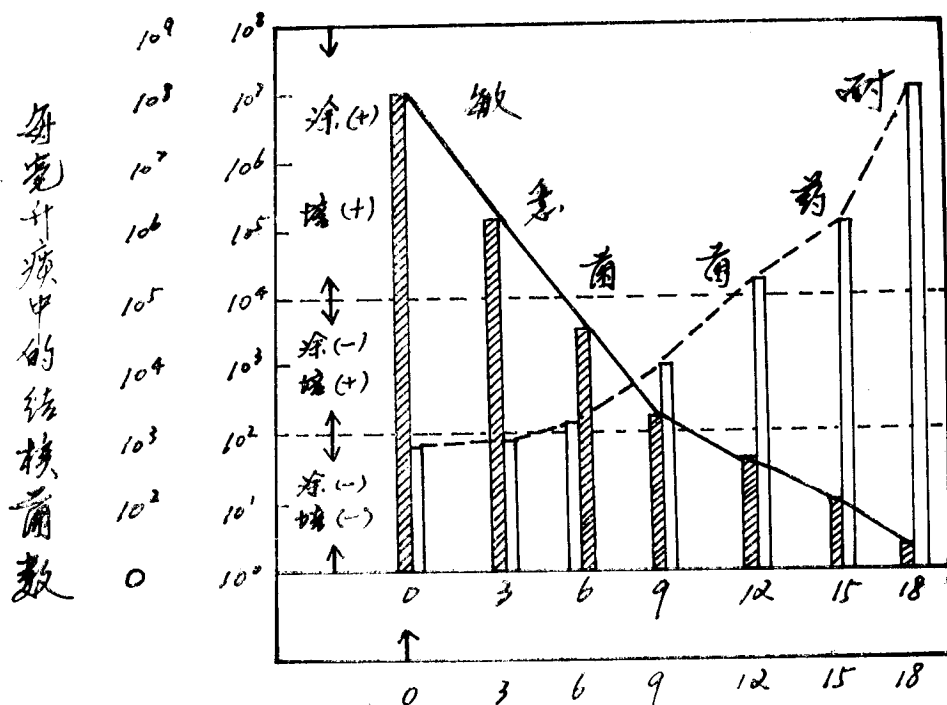


表3-7 单用SM或INH中出现“下降与上升”现象

开始治疗(单用INH)

治疗时间(周)

的条件下生长而形成耐药性。

③遗传：通过二种方式，染色体突变及耐药性因子而构成耐药性。

耐药性种类：分自然、原耐、续发、交叉四种：

自然耐药性：是自然耐药菌本身有突变菌存在，指从未接触过药物，有耐药性菌株，如：在未用过抗结核药物的地区内，从病人分离出耐药菌。在通用的12种抗结核药物的结核菌自然耐药菌株约为① 10^{-8} ：RFP。② 10^{-5} 至 10^{-6} ：INH、SM、KM、EB、PAS。③ 10^{-3} ：PZA、ETh、CS、VM、CPM、TB₁。

表3-8 耐药菌发生率

药 物	耐 药 菌 发 生 率
RFP	10^{-8}
H、S、E、K、P	10^{-5} 至 10^{-6}
PZA、ETh、CS、VM、CPM、TB ₁	10^{-3}

自然耐药变异菌是否存在和多少，均与结核病灶中菌群的数量大小有密切关系。一般认为成正比例发展，即病灶中结核菌量愈大，存在自然耐药变异菌机会也愈多，反之，甚至不存在。见表3-9

表3~9 自然耐药变异菌在不同菌群中的数量

药 物 浓 度 微 克/毫 升	不 同 数 量 的 菌 群 中 耐 药 变 异 菌 数		
	10^6	10^4	10^2
INH 0.05	20000~40000	0~400	0~4
0.1	0~200	0~2	0
0.2	0~40	0	0
1.0	0~10	0	0
5.0	0~10	0	0
S M 1.0	1000~200000	10~2000	0~20
4.0	0~100	0~1	0
10.0	0~10	0	0
100.0	0~1	0	0

据观察,自然耐药变异菌大多数是单一耐药,如耐INH或SM、双重耐药菌罕见。耐RFP的自然耐药变异菌比耐H、S的少见。

原发耐药性:指耐药菌外源性感染,即一个由于不正确的治疗而产生获得性耐药性的病人以耐药菌株传染给另一个人,后者的耐药性称为原发耐药性。

原耐在化疗早期,曾为治疗中的困难之一,由于现代化疗方案的作用强大,经对照的研究,不论在标化或短化,原耐对初治病人已无重大威胁。

续发耐药性:患者经化疗后,其病原菌由原来的敏感菌而变为耐药。即为获得性耐药。续发耐药却给治疗带来一定的困难。所以在制订与执行化疗方案时,必须从抗结核药物的生物学和药物作用机理,有规律的给满疗程,注意副作用和合并症对化疗效果的影响等,积极预防续发耐药性的发生。

根据病灶中结核菌的数目可以推算出可能产生耐药性的机率。耐药性产生机率的推算见表3—10, $P = 1 - (1 - r)^n$, P = 耐药性发生机率, r = 由结核菌突然变异出现耐药的机率, n = 病灶中结核菌数目。现在假设每个药耐药菌株发生率为 10^{-6} ,以此推算出的耐药病例发生机会见表3—11中,自然耐药菌株发生率低的药物比耐药菌株发生率高的药物更能阻止第二种药物耐药变异菌的生长。以治疗中出现耐INH病例的治疗失败率为依据,则RFP防止耐药产生的失败率为0.5%, TB_1 防止耐药产生的失败率为13—15%。各种抗结核药物防止耐药性产生效能分一、二、三级,见表3—11。

表3—10 病灶中结核菌数推算耐药病例发生率

应用药物数	r	病 灶 中 细 菌 数 (n)				
		10^2	10^4	10^6	10^8	10^{10}
1	10^{-6}	0.01%	16%	63%	100%	100%
2	10^{-12}	0	0	0	0.01%	10%
3	10^{-18}	0	0	0	0	0

表3—11 抗结核药物按防止耐药产生的效能分级

分	级	药	物
高	效	I N H、	R F P
中	效	E M B、	S M
低	效	P Z A、	T B ₁

综合以上情况：曾接受单化者（不论时间长短）或一个月以上双化等复治病例，除近期已证实为敏感菌外，不宜重复用过的药物。化疗方案中宜加入二种未用过的药物。如使用既往已用过的药物进行复治时，应具备下列条件：①既往为联合而非单化者；②化疗期未超过二周；③证实尚为非耐药菌；④非急、危、重病人（结脑、血播）。

耐药性对临床疗效的影响：①耐药菌病例疗效不如敏感菌；②耐多种药者，疗效不如耐一种药者；③高度耐药病例，疗效不如低度耐药者；④耐药菌病例手术合并症多。

交叉耐药性：

细菌对某一种药物获得耐药性后，可同时对另一种药物也同样有耐药性为交叉耐药性。

交叉耐药性多见于药物化学结构相似或作用机理近似的抗菌素药物之间：如VM与CPM和EVM（结核放线菌素）三者均为环状多肽结构，主环结构基本相同，故出现三者间有交叉耐药。交叉耐药有单向或双向交叉耐药之分。了解熟悉交叉耐药情况，有助于合理选用药物。

单向耐药：VM→KM→SM、1314或1321Th→TB₁ 结核菌对VM耐药后对KM和SM同时耐药。而对SM耐药后对KM和VM仍敏感、所以临床应首先选用SM而不应先用VM或KM。

双向交叉耐药：INH与IVH、1314Th与1321Th、RFP与RFD、LVM（青紫霉素）与KM、VM与CPM、VM与TVM（结核放线菌素）之间皆是双向交叉耐药，见

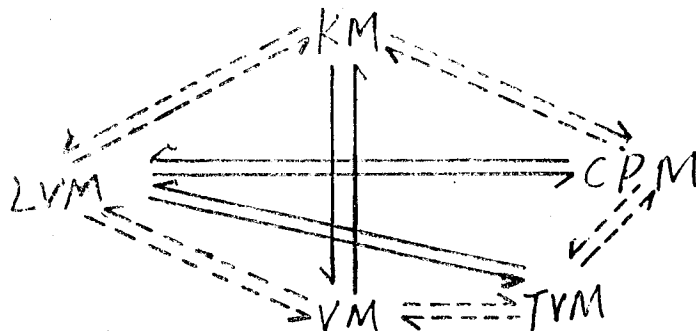


表3—12

注：明显交叉耐药→ 无效 部分交叉耐药……→

防止耐药性的产生：①用药充足而规则，切勿盲目使用贵重药品，而药量不足，形成用停停等不正规化疗。②联合用药，一般选用三种或三种以上，最少二种，切勿单用一种。联合用药能提高疗效，减少耐药菌产生。

（六）异菸肼在体内乙酰化：

INH在人体内的代谢过程主要是乙酰化或称不活化。口服INH后，通过肝脏乙酰化作用形成乙酰异菸肼，它对结核菌无作用。如何阻断异菸肼乙酰化的程度，可以通过口服一定量INH后，在一定时间内检查血清中游离的H浓度来测定。乙酰化程度因人而异，与种族遗传有关。我国北京于1979年报导测量200名肺结核病人异菸肼乙酰化情况：快型占65.5%，中间型13.5%，慢型占21%。国外或其他种族乙酰化见表3—13：