

国外肺科资料翻译及综述

汇编第八集



1988

浙江省结核病防治所
杭州市结核病防治所
嘉兴市结核病防治所
松江县结核病防治院
中国防痨协会浙江省嘉兴市分会
中国防痨协会上海市松江县分会

编

国外肺科资料翻译及综述汇编第八集

目 录

一、抗结核药物作用与副反应

- 1、现在结核病化学疗法的几个重要问题……………北京市结防所 张觉人综述(1)
- 2、抗结核药物新进展……………天津市结核病呼吸系病防治院 宋礼章(6)
- 3、肺结核的治疗——新药……………嘉兴卫校计浩翔译 陈德献 沈道德校(8)
- 4、NFLX、OFLX及CPFX对各种抗酸菌试管及动物实验抗菌活性
……………辽宁省结防所 解学智译(13)
- 5、结核菌在试管内对新型大环内酯抗菌素RU—28965的敏感性
……………河北张家口地区卫生防疫站结核科 杨仁立译(14)
- 6、抗结核药物的副反应……………上海市结核病中心防治所 彭东晖译(15)
- 7、异烟肼、利福平和肝脏毒性反应
……………内蒙古哲里木盟结防所 邢新华译(25)
- 8、异烟肼引起的严重发热反应
……………安徽省阜阳地区传染病院肺科 时建译(27)
- 9、抗结核治疗一周引起急性肝坏死……………嘉兴市结防所 陈德献摘(29)
- 10、吡嗪酰胺在肺结核短程化疗中的作用和毒性反应
……………上海市结核病中心防治所 彭东晖综述 陈德献校(29)
- 11、吡嗪酰胺透入脑脊液的能力……………嘉兴市结防所 陈德献摘(33)
- 12、用吡嗪酰胺治疗后出现惊厥……………河北张家口地区卫生防疫站
……………杨仁立 大庆第二医院 邹秀琴等合译 何汉清 汪夫义校(34)
- 13、乙胺丁醇的眼毒性作用……………重庆第一结核病医院 夏永祥译 钟则风(35)
- 14、麝香风湿膏治疗臀部硬块36例疗效观察
……………福建龙岩地区二院 黄永清(37)

二、肺结核化疗及有关问题

- 15、南印度全间歇6个月方案治疗肺结核
……………沈阳市第一结核病院 李向轩译 嘉兴市结防所 陈德献校(38)
- 16、结核病的超短程疗法、未来的展望……………北京市结防所 张觉人摘译(40)
- 17、日本胸膜炎的诊断和治疗进展……………苏州市人民医院 黄祖荪译(41)
- 18、结核性胸腔积液……………阜阳地区传染病院 卫乃恒摘译(45)
- 19、来自第三世界国家的结核病人的治疗探讨
……………松江仓桥卫生院 曹定一译 曹心如校(46)
- 20、饮食成分与利福平吸收……………河北省张家口地区卫生防疫站 杨仁立译(46)
- 21、抗痨化疗对维生素D和钙代谢的作用……………青岛工人疗养院 韩强译(47)

- 22、肺结核病中抗坏血酸的缺乏……………天津市结核病防治所 邹逸伟译(47)
- 23、肺结核病人糖尿病并发率
……………三〇九医院结核科 金关甫译 汪夫义校(48)
- √24、结核病的肾上腺功能……………广西玉林地区结防所 李文志译 陈德献校(51)
- 25、耐药性结核病的预防和治疗
……………上海市松江县结防院 曹心如译 陈诚献校(52)
- 26、南部加利福尼亚医院结核病的耐药性1969年到1984年的趋势
……………安徽省结核病防治研究所 党辉译(56)
- 27、71例连续观察的结核病患者血清中人类T淋巴细胞Ⅱ型病毒的阳性情况和相关疾病(前瞻性研究)
……………重庆市肺科医院 钟则凤译 第一结核病医院 夏永祥校(57)
- 28、用放射免疫法测定结核抗体诊断儿童胸腔内结核及其与放射学和临床上的联系
……………华东电管局新安江水力发电厂 朱大钧译(57)
- 29、胸部CT扫描诊断粟粒型肺结核
……………宁波市江东区中心卫生院 包志青译(58)
- 30、下肺野结核……………上海市南汇县结防院 陆正良等译 周质胜等校(59)
- 31、肺结核复发的原因……………广东省结核病防治研究所 廖喜梅译(60)
- √32、农村居民肺结核复发的特征……………广东省结核病防治研究所 廖喜梅译(61)
- 33、肺结核复发病例治疗效果……………广东省结核病防治研究所 廖喜梅译(63)
- 34、美国对成人和儿童结核病及结核感染的治疗
……………甘肃省榆中县防疫站刘兴山 刘大弟摘译 嘉兴市结防所 陈圣光校(64)
- 35、内科医生不应轻视结核病的预防……………94医院 余临州译(65)
- 三、纤维支气管镜**
- 36、纤支镜下的支气管应用解剖……………上海市胸科医院 薄维娜等(67)
- 37、纤支镜在诊断上的应用……………上海市胸科医院 薄维娜(73)
- 38、纤支镜在肺癌诊断上的应用……………上海市胸科医院 薄维娜等(77)
- 39、纤支镜在治疗上的应用……………浙江省结防所 刘敬东(83)
- 40、纤支镜检查与肺结核综述……………浙江省结防所 刘敬东(85)
- 41、应用纤支镜作胸腔镜诊断胸腔积液
……………九江市传染病院 李荣泉译 许家驹校(87)
- 42、经纤支镜支气管肺泡灌洗对不典型肺结核的诊断价值
……………上海第二医大瑞金医院肺科 杨家裕 邓伟吾(89)
- 43、应用纤支镜支气管灌洗诊断肺结核
……………华东电管局新安江水力发电厂 朱大钧译(91)
- 44、经支气管针吸术的临床实践……………上海南汇县结防院 陆正良译(92)
- 45、痰菌阴性的粟粒性结核病患者用纤支镜检查快速诊断
……………福州结核病防治院 游作先摘译 郭云赓校(93)

46、纤维蛋白胶经纤支镜封闭支气管胸膜瘘

.....哈尔滨市结核病院 孟伟译 上海市第一结核病防治院 裘德懋校(93)

47、X线胸片正常的咯血患者纤支镜检查

.....重庆市肺科医院 王易伟 钟则凤校(95)

四、卡介苗、结素试验及免疫

48、卡介苗——一个还将继续争论的疫苗(综述)

.....北京市结防所 宋文虎(96)

49、环境分枝杆菌(EM)与卡介苗接种.....九江市结防所 李玉祥等译(100)

50、非洲一部落新生儿接种卡介苗预防儿童结核病的保护作用

.....天津市结核病防治所 李兵译 王秉华校(102)

51、对于印度Agra分枝杆菌流行区的儿童卡介苗预防接种的研究

.....江苏省扬州市结核病防治所 汤耀庭译 周德富校(103)

52、斯里兰卡出生时接种卡介苗的儿童结核菌素反应.....汤耀庭译(104)

53、肺部免疫性疾病.....宁波市卫生防疫站 余剑伟译 陈德献校(104)

54、结核病的免疫调节疗法.....武汉冶金医专 张天民(110)

55、探索左旋咪唑在肺结核短化中作用的双盲研究

.....沈阳市第一结核病院 李向轩译 陈德献校(114)

56、在欧洲对学校儿童进行特异性与非特异性结核菌素敏感性流行的研究报告

.....松江县结防院 曹心如译 陈诚献校(115)

五、胸外科

57、肺结核外科治疗的新动向

.....上海结核病防治中心第一防治院 裘德懋(116)

58、带蒂大网膜移植治疗慢性脓胸肺脓肿.....关淡庄(118)

59、慢性脓胸的外科治疗一种新的I期手术

.....昆明延安医院心胸外科 马正刚译 裘德懋校(118)

60、长期胸膜增厚所致的肺不张的手术治疗

.....上海市南汇县结防院 陆正良摘译(119)

61、难治性自发性气胸的治疗探讨(附2例报告)

.....淮北煤矿建设公司总医院肺科 路树柏(120)

62、双肺移植.....嘉兴市结防所 陈德献选摘(121)

六、结核病细菌学

63、结核菌的微细结构和生物学功能.....北京结核病研究所 赵彤等(122)

64、分枝杆菌的L型变异.....北京结核病研究所 解跃 赵彤 郭钧(125)

65、在印度Bangalore由结核病人分离出的结核杆菌的毒性

.....福州结核病防治院 游作先摘译 郭云庚校(131)

七、肺外结核

66、谈谈结核性脑膜炎的诊断和鉴别诊断.....北京结核病医院 李荣锦(132)

67、结核性脑膜炎脑脊液的实验室诊断进展

..... 湖南省结核病防治所 杨华林综述 欧阳九审校 (135)

68、甲状腺结核合并纵隔淋巴结炎..... 青岛工人疗养院 吴青暖等译 (137)

69、气管结核..... 青岛工人疗养院 韩强译 吴青暖校 (138)

70、颌骨结核..... 山东省滨州医学院附属医院口腔科 刘凤真摘译 (140)

八、爱滋病与呼吸系疾病

71、爱滋病与呼吸系疾病 (综述)..... 张天民 段生福审阅 (140)

72、爱滋病的结核分支杆菌感染——14例分析

..... 重庆肺科医院 钟则风译 (146)

73、爱滋病的非结核性分枝杆菌感染临床病理和X片的表现

..... 天津市结防所 邹逸伟译 索奎荣校 (146)

74、爱滋病与结核的特殊关系..... 江西省结核病防治所 雷建平译 (147)

75、开胸肺活体组织检查对爱滋病人的作用..... 杭州铁路医院 王家瑜译 (150)

76、爱滋病和卡氏肺囊虫肺炎..... 杭州汽轮机厂卫生所 孙卫摘译 (150)

77、慢阻肺、肺心病及并发呼吸衰竭患者62例临床血液流变学观察

..... 杭州市结防所 叶圣法 浙医一院 孙翠如 黄文礼指导 (153)

✓ 78、成人呼吸衰竭时, 100次/分射流通气 (Jet ventilation)

..... 武警浙江省总队医院 杜方熊译 叶丁生校 (156)

79、长期氧疗在慢性阻塞性肺病中的适应征范围

..... 松江县中心医院 金智敏译 曹心如校 (157)

✓ 80、钙通道阻滞剂与肺部疾患..... 浙江省中医院 黄晓明等译 (159)

81、继发性呼吸器官感染的化学疗法..... 北京309医院 王教仁译 (162)

82、原发性肺孢子菌病引起急性呼吸衰竭附2例报告并文献复习

..... 兰州市榆中县防疫站 刘兴川 刘大弟合译 徐福婧校 (165)

83、哮喘..... 上海市松江县结核病防治院 朱大年译 (165)

84、月经性咯血诊断和治疗的新方法..... 309医院 潘晔译 何国钧校 (172)

85、儿童先天性肺部囊性疾病的诊断和治疗

..... 嘉兴市郊区妇保所 焦基宽译 嘉兴市结防所 陈德献校 (174)

九、肺部肿瘤

✓ 86、周围性肺癌与结核病..... 四川省医科院附属医院病理科 陈昭名译 (175)

87、关于矽肺合并恶性肿瘤问题的探讨

..... 浙江省长广煤矿公司医院职防所 赵宝珊译 (177)

88、麦特沙氏 (METMETSOVO) 肺和胸膜间皮瘤与接触含有透闪石白粉的关系

..... 浙江省德清一院 黄坤译 (179)

89、胸腔注入短棒状杆菌 (*Corynebacterium parvum*) 对症治疗反复性恶性胸

腔渗液..... 天津市结核病防治院 宋礼章摘译 (182)

90、干扰素的抗癌效果..... 嘉兴市结防所 陈德献选摘 (184)

91、淋巴瘤合并气胸..... 北京医科大学 杜真群译 (185)

- 92、对可能存在纵隔淋巴结转移的肺癌病人(N_2 疾病) 术前诊断方法的选择
..... 黑龙江省林业结核病医院 孙忠君译(185)
- 93、小细胞型肺癌手术治疗874例回顾性分析
..... 上海市南汇县肺部肿瘤防治院 结核病防治院 陆正良摘译(186)
- 94、良性间皮瘤自发性分离入胸膜腔并用胸腔镜摘出
..... 北京解放军309医院结核科 潘晔译 明安亭校(187)
- 95、肺部空洞性病变的罕见原因
..... 新疆结核病防治研究所 赵冬芳译 侯知才校(188)
- 96、癌性及结核性胸膜炎中的NK细胞
..... 苏州市第五人民医院 吴兴福摘译 费晓峰校(189)
- 十、流行病学登记、管理及其他**
- 97、欧洲的结核病登记..... 松江县结防院 曹心如译 陈诚献校(190)
- 98、嘉兴镇解放街道1955~1986年儿童结脑与全人口肺结核死亡率回顾调查等探讨
卡介苗接种及其他因素对控制结脑发生的效果
..... 嘉兴市结防所 陈德献 陈圣光(193)
- 99、浙江麻纺织厂1950~1988年38年来肺结核与肺癌死亡专率回顾调查分析
..... 浙江麻纺织厂卫生科 董远韬(194)
- 100、嘉兴绢纺厂1953~1986年团检活动性肺结核患病率及发病率回顾调查
..... 嘉兴市结防所 陈圣光陈德献(197)
- 101、初级保健与结核病管理..... 湖南省结核病防治所 屈刚译(199)
- 102、国际防痨协会第26届会议
..... 河北省张家口地区卫生防疫站 杨仁立译(202)

编 者 的 话

本刊承浙江省卫生厅、杭州市、嘉兴市、松江县卫生局及科协等各级领导的重视及大力支持、并得到全国各地结防、防疫等单位领导协助及同道们热心义务供稿,又承浙江省结防所、杭州市结防所、杭州市上城区生产资料公司、松江县科协及防痨协会等单位的热情资助,使本刊能如期出版,谨表深切谢意,不足之处希望批准指正。

主 编: 陈德献

副主编: 刘敬东、叶圣法、曹心如、沈道德

编 副: 杜方熊、彭宗泉、朱大年、陈圣光

发行组负责人: 王兆来、涂华珍

一、抗结核药物作用与副反应

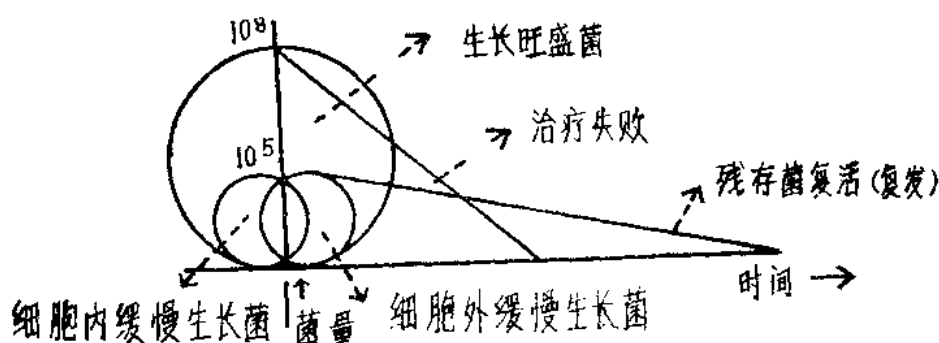
现在结核病化学疗法的几个重要问题

北京市结核病防治所 张觉人综述 嘉兴市结防所 陈德献校

近代结核病的治疗已从消极依靠机体抵抗力或卫生营养疗法或局部瘰陷或切除疗法，转为病原菌的治疗，从而使结核病成为完全可以预防及治愈的疾病。40多年来化学疗法取得了明显效果，加速了年感染率的下降（12—13%）提高了治愈率达到了95—100%，降低了复发率（0—5%），使结核病在世界上被消灭成为可能，但肺结核目前仍是一个世界上的公共卫生上的主要问题。全世界每日仍有数百万人民死于肺结核，虽然曾采用了许多有效的防治方法，但目前最有效的方法还是化学疗法，而且仍存在着一些障碍，妨碍发挥它应有的效果。目前就国内外有关文献综述其现代观点：

（一）抗结核药物的作用机制及其理论上的模式

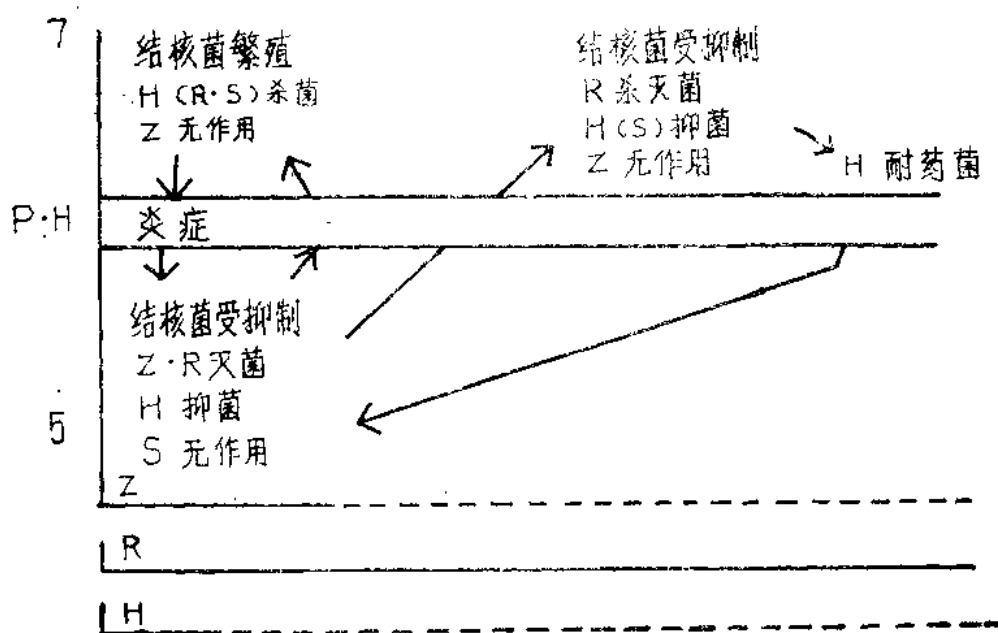
（1）区别两类菌群，明确开始强化阶段继之以巩固治疗阶段的重要性，采用化疗的二阶段疗法。结核菌常是细胞内繁殖的类型，巨噬细胞吞食的结核菌可因干酪坏死而释放出来，在细胞外大量繁殖，常在空洞内或痰内出现。首先要区别生长代谢旺盛的结核菌与生长代谢缓慢的结核菌，因为抗结核药物杀菌作用的大小主要依据于结菌繁殖的速度，细菌生长代谢愈快，杀菌作用愈强，空洞内繁殖旺盛的结核菌，数量最多，可达 10^8 左右，在细胞内缓慢繁殖者为 10^5 ，化学疗法的目的是要求全部杀死这三类菌。Grosset氏根据动物试验的成果，提出了化学疗法基本的假设图：



灭菌作用主要是指消除生长代谢缓慢及间歇生长半休眠的细菌而言。根据以上的假设，就建立了两阶段化学疗法。其中强化治疗期就是主要在治疗开始杀死数量最多，繁殖旺盛的结核菌，其数量达 10^8 ，其中就含有较多的耐药菌，如果此类耐药菌得以残存并繁殖，可招致治疗失败，因此必需联用数种强的敏感药物，尽快将它杀死，使痰菌转阴。继续治疗阶段主要是继续消除细胞内及细胞外缓慢或间歇生长的结核菌，用杀菌及抑菌药物疗期就要长，用灭菌药物疗期可以缩短。

(2) Mitchson氏的特殊菌群的假设:

1980年 Mitchson氏提出了病灶内的A、B、C、D四类菌群的假设, 在开始治疗的初期病灶内大部分结核菌生长繁殖旺盛, 属于A菌群, 而且在开始治疗的最初几天就被H杀死。缓慢生长的半休眠的菌群是在酸性环境中, 常见于结核的急性炎症早期也可出现在巨噬细胞内或病灶的愈合期, Z最能杀死这些细菌, 它仅能在pH值5.5或以下才发生作用。菌群C是半休眠细菌偶有突发性旺盛代谢或仅持续几小时。R是最有效的杀死这些细菌, 因R的杀菌作用起始得很快, 这些细菌也可以存在于中性或酸性环境中, 菌群B与C也有些重叠现象。完全休眠的菌群D, 任何药物都不起作用, 只能靠机体免疫机能加以消除。以后Jindani等人发现Z的杀菌作用不仅限于细胞内, 结核病灶内在急性发炎时pH值也可明显减低。因此Z的杀菌作用不可能是局限性的, 在有大量细菌存在的空洞内也由于炎症反应的消长, 引起pH值的升降, 始终存在着A和B菌群的相互转换。如炎症反应再度出现, pH值可再度降低, 细菌又恢复到B菌群状态, 再度发挥作用, 所以B菌群也不一定是很少数。Mitchson氏于1985年扩大了他的特殊菌群假设, 模式如下图, pH值和炎症对结核菌生长及对H、R、S、Z杀菌力的影响。



Mitchson氏从这些资料得出以下论点: 灭菌作用即尽可能快速杀死病灶中所有细菌的能力, 在人体是依据以下二条来评定。(1)化疗开始后二个月左右时痰菌培养的阴性率。(2)化疗停止后的复发率。抗结核药物的作用可归纳为三种: 防止耐药性的产生, 早期杀菌作用, 及灭菌作用。它们可以或常是互不相关的, 早期杀菌作用强的并不一定具有强的灭菌作用。

(一) 防止耐药性的产生的作用: 最强H、R, 其次E、S, 较弱Z、T。(二) 早期杀菌作用: 最强H其次R、E, 较弱S、Z、T。(三) 灭菌作用: 最强R、Z, 其次H, 较弱S、T、E。

一个药物的灭菌作用可以说明此药是否适合编入短程化疗方案，因为这些方案的主要目的是缩短疗程。经过最近实验性鼠结核病中的发现及人类15年来的临床研究，已证明R及Z是有最大灭菌作用的两种药，H有强大的早期杀菌作用，但有较小的灭菌作用。因此短程疗法中应以H、R、Z为主药，而R兼有较大的灭菌和杀菌作用，其地位尤为重要。G、S、Kilapatrch教授在IUAT 26届大会说“希望许多国家可以将R作为第一线药，宁可在常规治疗初期多耗费一些钱，以减少日后再用R的可能性”，有其深刻的意义的。

（二）结核病化学疗法的一些重要原则

经国内外30多年来实验室及临床大量研究，确定了一些基本原则：

（1）化疗中耐药性的产生是一个最重要的问题，所以结核病的治疗需要一开始就至少并用两种对病人结核菌敏感的药，这是防止耐药性的产生所必需的，用一种药就很容易产生耐药性。

（2）消灭“残留菌”是化疗中的又一重要问题，结核病的治疗需要继续治疗超过痰菌阴转和症状改善的时间。延长治疗时间的目的就是要清除“残留菌”尽量减少今后的复发，治疗的疗程视药物治疗方案而定。

（3）间歇服药治疗（即每周服药两次或三次）和每日方案是同样有效的，尤其在开始每日服药一个阶段以后。

（4）R的发现是化学疗法中的一个重要进展，始终起杀菌和灭菌的重要作用，从而大大缩短疗程。在疗程少于12个月或9个月的方案。R及H须是必要的组成药物，甚少在开始两个月强化阶段须如此，Z在开始治疗期可增强方案的效果，可使RH方案缩短到6个月。但Z超过头2个月，一般不必要。

（5）短程化疗一般只适用于对药物无耐药性的初治病例，如在RH方案中，对H有耐药可疑须加上E或S，（包括长程标准疗法，在原发耐药较高地区20%左右，开始治疗阶段以三种药为好）。目前国际上大多数同意的6个月方案，即在开始强化阶段用SHRZ或EHRZ2个月，在继续治疗阶段用HR4个月。对原始耐H，耐S或耐SH者，可取得95%的高效果，其失败复发率为5%，与细菌完全敏感的患者有相似的疗效（BMRC新加坡香港的研究）。治疗失败率与治疗中的R的用药期限成反比，对原发耐药或敏感病例采用含R和其他药物联用的4个月方案，原发耐药组和敏感组疗效几乎相同。因此应用R的HRZE或S的方案，对耐药病例也是有效的，因而使得对耐药病例不是那么重要了，但仍需严密监视。目前国内外报导原始耐R率很低，但其治疗效果极差，因此应特别注意用药方案合理和规律服药，避免耐R菌的出现，成为化疗中的难题。

（6）痰菌检查（尤其培养）是考核化疗疗效的主要依据，短程化疗治疗中或完了时，如所有痰菌检查都是阴性，不管肺部遗留X线影像如何，应该认为病人已经治愈，疗程完了，治疗应该停止。在短化疗中，痰菌阴转快，在用R治疗时常可在治疗中出现涂片阳性培养阴性的痰菌结果，应重视培养结果，可以不作为复发或恶化来看待，这是走向涂片培养均阴性的过渡阶段，不能认为无效而改变化疗方案。

（7）短程化疗中果用包括至少有R的方案，在疗程完了时或治疗以后，出现治疗失败或复发时，结核菌大概仍保留对抗结核药物的敏感性，因其复发率甚少，复发后以同样的方案再治疗，可使痰菌阴转，取得效果。

（8）如果在治疗初期阶段出现X线阴影增大合并胸膜炎和纵隔淋巴结肿大时，应参考

痰菌培养结果，不要轻易改变治疗方案，继续服用原定方案。治疗中会有10%患者出现一时性X线恶化，经过1—2个月后，即可吸收好转。

(9) 1978年全国防痨工作会议提出的，早期、适量、联合、全程、和规律五条概括性的原则，指导国内化学疗法的实际工作，目前还要适用的原则。

(三) 初治方案

自从1944年开始化学疗法及其研究以来，治疗方案不断改进，疗程逐步缩短，非但可完全治愈结核病而且使结核病人的处理也发生了革命性的变化，治疗方案可为病人很好耐受，且对病人生活影响极小。目前国际上大多数同意六个月的治疗方案包括RHZ三药联用，如疑有H原发耐药须加用E或S，在开始治疗的头2个月必须包括HRZE或S每日服用。在后4个月包括H及R每日或周二次。目前公认可接受的最短化疗疗程为六个月。有些人认为5个月的疗程已够了，但不能用4个月的疗程，对痰菌阴性者3个月可能足够，但须要密切观察。间歇疗法由于价钱比较便宜和较少毒性，亦予适当注意，可能每周三次为满意，每周二次（指全疗程）可能是不够的。9个月方案用RH是同样十分有效的，疑有H耐药者可以加上E或S。

(四) 复治方案

初治以后出现治疗失败或复发就成为复治病例。对原发耐H或S或H、S均耐药病例常规治疗仅用H、S或再加制菌药（P或E）是造成治疗失败的主要原因。也就造成了大量的复治病例。在化疗过程中或化疗方案不当，服药不规律而复发，也就出现继发耐药，这给治疗带来一定的困难。在初治5—6个月后，痰菌仍未阴转，就是治疗失败者，其痰菌必须作药敏测验，而且要在选择方案之前知道这一结果。如仍属敏感菌，仍维持原方案，如其中有些药物已属耐药，则至少要改变方案，须增加两种以前没有用过的敏感药物，同时对病人要加强督导服药。对采用包括RH方案的患者，假如在开始治疗时细菌仍属敏感菌，则在复发后细菌也仍是敏感，可以仍用原方案治疗，但同时须作药敏测验，如有耐药须改变治疗方案。如以前初治方案没有用过R，仅对H有耐率性，则一般可用RE方案或加上Z是能得到成功的治愈，疗程12个月已足够，但须注意督导服药。复治的病例及有耐药的病例，一般较初治的效果差，而且需要更长的疗程。如R及T均耐药，必须用3种敏感药方案复治，并继续治疗到疗程整24个月。复治仍有10%以上的治疗失败者。慢性排菌者经化疗失败病例在5年随访期间有51%死亡（岛尾忠南）预后很差。如有条件施行外科手术治疗者有77%得到治疗成功。因此对化疗失败病例有条件者外科手术是值得推荐的。日本岛尾忠南氏介绍一个新的化疗方案强度的评分方法，可以帮助我们选择有效治疗方案。方案中杀菌药每月评分如下：R为1.5H为1.0S为1.0Z为1.0，已是耐药的药物评分为0，例如2HRZS/4HR的强度评分为19.0。如在敏感病例化疗强度评分为9.0以上，其治疗失败率是很低的。虽然总的治疗失败及复发率耐药病例比敏感病例为高。假如化疗强度评分在13.0以上，不论治疗前是否耐药，总的失败率及复发率是低的，疗效是好的。化疗强度评分愈高，则失败率及复发率愈低。化疗强度评分的方法对选择治疗方案及予测治疗效果是有帮助的，但必需预先知道细菌耐药的情况。

(五) 结核病化学疗法中一些特殊问题

(1) 肺外结核

治疗肺结核的以上基本原则也适用于肺外结核。6个月及9个月治疗方案也同样足够及有效，五年以上随访结果也证明如此（A、K、Dutt）。肺外结核对治疗效果的考核主要依据临床症状及X线的所见，有些病人细菌学的证实不易办到。一般不必要在规定疗程之外再延

长治疗，很少必要进行“复治”，因为肺外结核很少发生继发性细菌耐药性。但也有人主张有些情况如淋巴结核、骨及关节结核疗程须长些，有时更需外科及皮质激素等辅助治疗（如结脑）。

（2）爱滋病人中的结核病

爱滋病人一般是无变态反应性的，若结素试验阳性，则需要预防性化学治疗。对于爱滋病人患有肺结核病者现今之短程化疗是不适宜的。目前公认的三药或四药短程治疗方案的疗程必需加长，尤其在继续治疗阶段更须如此。

（3）结核病的孕妇的治疗及哺乳问题

未经治疗的结核病比化学治疗本身对孕妇及胎儿有更大的危险性，怀孕期间患有结核病不是人工流产的指征。对患有结核病的孕妇，必须给予有效的治疗，可给予RH方案，有H耐药可疑时，加上E。Z可能有致畸胎的作用。S可能产生胎儿的先天性耳聋，就不能用。又因抗结核药物在母乳中浓度很小，不会在哺乳婴儿中产生中毒现象，不应禁止结核病母亲哺乳，但也不能作为哺乳婴儿的化学预防及治疗之用。一般需要化学预防的孕妇，须等待分娩以后才进行，如果新近感染结核之孕妇，可在怀孕满三个月以后才进行化学预防。

（4）有肝脏病的结核病人的治疗问题

结核病人常与酒精性肝炎及肝硬化联系在一起，虽然对肝脏有毒性的抗结核药物，并不在有肝脏病的结核病人中产生更大的毒性、但这必需在肝功能检测下进行治疗。HBsAg阳性病人并不是治疗的禁忌症，除非患有急性或慢性活动性肝炎。

（5）结核病的化学预防

化学预防主要是用于预防感染后的发病，主要对象是青少年的新感染者，尤其在5岁以内的儿童；或15岁以内的结素强阳性者；排菌病人的家属及密切接触者；及结素阳性的一些特殊病人如矽肺，糖尿病、长期接受激素及免疫抑制治疗者及爱滋病人等。具体措施可用H成人每日一次300mg/日，儿童6—14mg/公斤/日。疗程6—12个月，少于6个月效果小，大于12个月也不增加效果。估计有可能被耐H的细菌感染的易感者必须预防口服R 6—12月。南非在城市小学生中曾使用6HE或ZHR。

（6）固定的药物组合

为使服药方便，减少药片数目并取得更好的规律服药，使数种药物组合成一片，同时达到血高峰浓度，不能产生耐药性。法国意大利等国家用HR和Z合制成药片称为Rifater，在开始治疗阶段可同用SM，效果是满意的。

（7）发挥化学疗法的良好疗效的主要障碍，是大量菌阳肺结核病人没被发现出来，加以治疗。隐匿率很高。已发现出来的菌阳病例又因管理不善，不能坚持服药完成疗程，大大影响化疗在结核病防治工作中的效果。所以今后必须大力做好菌阳病例的发现，及化疗病人的登记管理工作，这是降低结核病疫情的关键。

抗结核药物新进展

天津市结核病呼吸系病防治院 宋礼章

自链霉素问世开创抗结核化疗时代已近40年，异烟肼和利福平的出现使抗结核化疗发生了重大的变化。近10年来随着抗生素及合成抗菌药的迅速发展，抗结核药物也有新的突进。现介绍有关利福类和吡啶酮酸类一些新药。

利福类药物

(1) 螺哌啶利福霉素(Spiropiperidyl—Rifamycin)，亦名Ansamycin, Rifabutine, 代号LM 427；为利福平的哌啶基衍化物。本药对结核菌的最小抑菌浓度(MIC)为 $1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。对其它抗结核药物(链霉素、卡那霉素、异烟肼、对氨柳酸、紫霉素、环丝氨酸、氟嗟酸)是耐药的结核菌，其MIC仍为 $1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，故与这些药物无交叉耐药，但对耐利福平菌的MIC为 $160 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，有交叉耐药。本药的抑菌作用比利福平强2—4倍。从病人分离出的结核菌—未用过利福平的12株中11株的MIC为 $1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，1株为 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ；对已用利福平8个月以上的8例分离出耐利福平菌，其中4株的MIC超过 $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ (已具耐药性)，另4株为 $1.25 \sim 40 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。本药对非典型分枝杆菌亦有抑菌作用。包括堪萨斯型、胞内型、海鱼型、蟾型、戈登型、嗜血型、鸟复合型等，其MIC为 $1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，但对龟分枝杆菌则无抑菌作用。在临床试用中O'Brien氏报告821例危重分枝杆菌病患者经用 $0.15 \sim 0.3$ /天治疗后耐利福平的结核病患者的痰菌阴转率为29%，鸟复合型分枝杆菌为15%。痰菌阴转率与用量无关，但1年生存率用 0.3 /天患者(46%)比用 0.15 /天患者(29%)高。约6%患者可能因药物副反应而停药，但与用量无关。本药虽是一安全、病人能耐受的抗结核药物，尚须临床进一步对照试验。

(2) CGP类利福霉素：为一新型哌啶类利福霉素，具有长效性。现研制的有3种—代号为7040、27557和29861。动物实验—小鼠口服后吸收良好，可达有效血液、兔口服后血液较低、狗对药物的吸收很大程度上取决于剂型。小鼠和狗的生物半衰期：7040为40和80小时、27557为20和15小时、29861为45和15小时，利福平仅为6和4小时。血液随用量成比增高，多次给药后血液有增高。此3药与血清蛋白结合率和利福平相同，但在肝内积储程度低于利福平。健康成人口服后吸收较利福平慢、血液峰值较低，但半衰期却明显延长。7040、27557和29861分别为30、8和40小时。进食对前2药的吸收无影响，后药在早餐后口服的吸收都增高2倍。口服0.6后无不良反应。这3药对结核菌皆有杀菌作用。动物实验结核病的短期治疗7040的ED₅₀与利福平一样，27557和29861的作用比利福平约高5倍。长期治疗下27557和29861的疗效亦比利福平高数倍，其在小剂量下即有杀菌作用。

(3) 其它的新型利福霉素：(一)哌啶利福霉素(L4979)，作用比利福平强。(二)乙硫利福霉素(PF—WC)作用比利福平差。(三)丙腈利福霉素(AF—IBI)，作用比利福平差。(四)吡咪吡利福霉素(L105/A0817185)，抗菌作用与利福平相似，口服几不吸

收, 毒性低, 健康成人口服1.6克, 每日四次, 未发现不良反应。(五) FCE—22250, 为长效的半合成利福类药。在小鼠体内的半衰期为19小时。对结核菌的MIC为 $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$, 每3周口服一次的抗结核作用仍比利福平高14倍。

(4) 复合利福平: 这是沈阳红旗制药厂试制成功的利福平与脂肪性基质的复合制剂。本药特点是生物利用度高。动物实验狗口服普通胶囊剂和复合胶囊剂后的血峰值分别为 $15.28 \mu\text{g}/\text{ml}$ 与 $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、AUC分别为91.3与 $125.29 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ 。健康成人口服普通胶囊剂0.6和复合胶囊剂0.45后的血浓相似。由于脂肪性基质具有抑制利福平活泼胆道排泄, 减少其在肝脏的蓄积作用, 因而降低对肝脏的毒性反应。临床对114例肺结核对照治疗6个月—利福平为0.6/天, 复合利福平为0.45/天, 其痰菌阴转率、空洞闭合率、病变好转率均相同; 停药后随访20个月无一例复发。复合胶囊剂的药物副反应(消化道症状, 肝功异常等)亦明显低于普通胶囊剂。

吡啶酮酸类药物

这类药物是近年来新开发的合成抗菌剂, 尤以萘啶酸(Nalidixic Acid), 现已研制出第3代萘啶酸化合物, 其除对革兰氏阳性/阴性菌和绿脓杆菌有效外, 对分枝杆菌(包括结核菌)亦有抗菌作用。

(1) 氟嗪酸(Ofloxacin): 代号DL8280、HOC280。商品名有Tarivid、Fuldzin、Pyricozin。对结核菌的MIC为 $0.32/1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。对堪萨斯型、鸟复合型和偶发型分枝杆菌则分别为 $0.32 \sim 0.63$ 、 $0.32 \sim 2.5$ 和 $0.32 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。对耐链霉素、异烟肼、对氨柳酸、利福平、乙胺丁醇、卡那霉素和乙硫异烟胺等菌株的MIC为 $0.63 \sim 1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$, 耐本药的菌株对上述各抗结核药仍皆敏感, 故无交叉耐药。本药在低浓度($<0.63 \mu\text{g}/\text{ml}$)下也能延缓结核菌的繁殖, 在 0.1 、 0.2 、 0.3 、 0.4 和 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、结核菌的繁殖时间分别为 10.9 、 14.4 、 18.0 、 25.2 和 43 小时。但若大于MIC则有明显的杀菌作用。本药与其它抗结核药无协同或拮抗作用。本药的耐药突变菌率约为 10^{-6} , 对繁殖期结核菌的作用强, 但pH低于 7.0 时即降低作用。

本药口服吸收快, 口服 $0.2 \sim 0.3$ 后2小时的血峰值为 $2 \sim 3 \mu\text{g}/\text{ml}$, 口服 0.6 后3小时为 $7 \mu\text{g}/\text{ml}$, 但个体差异甚大。在体内以肝中浓度最高、依次为肾→脾→肺, 本药尚能穿透入巨噬细胞内。痰浓达血液的 50% , 24小时尿排泄率约为 92.2% 。本药对小鼠实验性结核病无治疗作用, 认为与其排泄过快有关, 然临床试用却有较好的治疗作用。据日本束村、原耕和工藤等氏报告初治菌阳空洞患者经本药($0.3/\text{日}$)与异烟肼、利福平联用6个月, 平均痰菌培养阴转为 1.76 ± 0.75 月, 空洞闭合率 94% 。19例具耐药菌的治疗失败的慢性空洞型肺结核患者经本药($0.3/\text{日}$)治疗 $6/8$ 个月, 有5例痰菌阴转, 仍持续阳性患者的痰菌量亦有明显减少; 治疗前平均培养阳性率为 $87.2 \pm 19.2\%$, 治疗后降至 $55.4 \pm 34.7\%$ 。痰菌未阴转者于治疗第 $3 \sim 4$ 月时即出现耐药菌($5 \mu\text{g}/\text{ml}$)。胸片所示仅3例有改变——2例空洞明显缩小, 1例空洞几乎消失, 然痰菌未阴转。另35例具多发耐药性难治患者经本药治疗——头2个月(0.4 二/日), 后 $3 \sim 4$ 个月(0.2 二/日)。结果有11例痰菌阴转, 其余的排菌量减少或有临时阴转。胸片所示病灶有吸收, 自觉症状缓解。本药与其它抗结核药联用尚可提高痰菌阴转率。本药的毒副反应较少, 仅少数患者有头痛、呕吐、食欲不振、失眠、感觉和味觉异常、轻度肝功能异常。

(2) 氟哌酸 (Norfloxacin): 代号为 AM715, MK0366。商品名有ハクシタ[®]1ル Noroxin、Fulgram、Sebercin、Brazan、Primoxin, 灭菌乐尔等。我国太原制药厂于1982年研制成功, 现已投入市场。

本药对结核菌的MIC为2.5~5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 与氟哌酸和丙氟哌酸有交叉耐药, 对堪萨斯型、鸟复合型和偶发型分枝杆菌的MIC分别为1.25~2.5、2.5~10和1.25~2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

本药口服吸收快, 健康成人口服1.2克后2小时血峰值为3.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。头12小时AUC为16 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 。血中半衰期为2.7~3.5小时。本药在体内分布较广, 在体内几乎不被代谢, 80—90%以不变形式由尿中排出, 连续给药无蓄积作用。本药副反应较少, 主要为胃肠道及中枢神经反应。现临床应用对各种感染有明显疗效, 但对结核病治疗尚少报导。

(3) 丙氟哌酸 (Ciprofloxacin): 代号Bay09867。对结核菌, 堪萨斯型、鸟复合型和偶发型分枝杆菌的MIC分别为0.25~4.0、0.32~0.63、0.32~5.0和0.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

(4) 甲氟哌酸 (Pefloxacin): 代号RB—1589、AM725。试管内抗菌作用稍低于氟哌酸, 但在体内作用稍强。

本药与丙氟哌酸以及另一氟哌酸卫化物——Amifloxacin尚在进一步研究试用于临床治疗结核病。

综上所述利福类和吡啶酮酸类药物在抗结核治疗中是有很大大潜力和发展前途, 通过结构改造研制更新型—高效、长效、低毒、价廉、服用方便的抗结核药, 为加速结核病的控制提供有力的武器。

肺结核的治疗——新药

嘉兴卫校内科计浩翔译

嘉兴结防所酸德献嘉兴市防疫站沈道德合校

一、新药长效利福霉素衍生物在人体内的药物动力学

在人体内研究了新药长效利福霉素衍生物CGP7040、CGP27557、CGP29861的药物动力学。健康志愿者于前一天晚上禁食后顿服150、300和600毫克, 还在统一的早餐后口服600毫克, 以微生物学方法和用HPLC测定血浓度, 以微生物学方法研究尿液、记录该药的副作用并作了化学、血象和尿液分析。与利福霉素相比较, 这三种药物吸收延缓, 血液浓度的峰值较低, 然而其半衰期却要长得多。与利福霉素4小时相比较, CGP7040为30小时, CGP27557为8小时, CGP29861为40小时。进食并不影响CGP7040和CGP27557的吸收, 而早餐后口服CGP29861时其吸收率为2倍。

在给予上述单一剂量后, 未见不良反应。

二、新药长效利福霉素在试管和活体内的抗结核效能

对三种利福霉素衍生物 (CGP7040、CGP27557和CGP29861) 的抗菌效能, 尤其是对其抗结核效能作了广泛研究, 这三种药物在试管内具有相似的抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌及抗结核杆菌的效能。与利福霉素相似, 在抗非典型分枝杆菌方面, CGP7040优于利福霉素,

它们均具有杀结核菌的效能。在动物实验中，对金葡菌及大肠杆菌，这三种药物的效能均不及利福霉素（Rifampicin），在鼠的结核病中，用短程疗法，CGP7040的半数有效量与利福霉素相似，而CGP27557和CGP29861的效能约5倍于利福霉素，用较长时期和不同的剂量，通过肺部结核杆菌计数证明CGP27557和CGP29861的效能数倍于利福霉素，并在较小剂量时具有杀菌效能。

三、新药长效利福霉素衍生物在动物体内的药物动力学

给小鼠、家兔和狗口服或静脉给药来研究新药利福霉素衍生物CGP7040、CGP27557和CGP29861的药物动力学，在小鼠体内经口服后这些药物吸收良好，药物血浓度明显上升，在家兔体内经口服给药后仅能测得低的血浓度。而在狗体内药物的吸收在很大程度上取决于剂型（胶囊、悬胶、溶液），在小鼠（M）鼠（R）和狗（D）体内其生物学半衰期如下：

CGP7040	47 (M),	120以上 (R),	80 (D) 单位小时
CGP27557	20 (M),	17 (R),	15 (D) 单位小时
CGP29861	45 (M),	100 (R),	15 (D) 单位小时
利福霉素	9 (M),	4 (R),	单位小时

一般说来，血浓度随着剂量增加而增加，在鼠和狗中研究各种给药途径下血浓度的增加情况，这些药物与血清蛋白相结合达到与利福霉素一样的程度，它们在肝脏内的积蓄较利福霉素少。

四、新型利福霉素在试管内的效能

在试管内将6种新型利福霉素（CGP 29861、CGP 7040、CGP 27557、LM 427、PCE 22250和DL473）和利福霉素的某些效能作了比较，在对于分枝杆菌利福霉素耐药菌株的敏感试验中，可能只有LM427在治疗中是有效的，但仅仅对大约30%的菌株完全有效。对综合型鸟一胞内一瘰癧分枝杆菌的所有血清型作了敏感试验，最敏感的药物是CGP7040和LM427，所有这些药物（除了LM427以外）在体内均有长的半衰期。人们将研究报道这些药物作为灭菌药的效能，因而也将研究报道在结核病治疗中长间歇剂量的适应性。

五、Pefloxacin和Ofloxacin在实验性小鼠结核病中的效能

Pefloxacin和Ofloxacin是两种Fluoroquinolone的衍生物，它们分别具有抗鼠的麻风和试管内抗结核的效能，它们对分枝杆菌感染，尤其是对常规药物抗药的麻风和结核的化疗显示出希望，在人体内进行研究以前，在小鼠中将获得实验性资料。

两项实验在进行中：

首先设计将10毫克/公斤利福霉素、25毫克/公斤异烟肼的quinolone和150毫克/公斤吡嗪酰胺作对照，以预先决定的最小有效剂量每周6天给予口服quinolone，为了避免选择性抗药突变的危险，治疗开始于静脉接种 10^8 的结核菌，在脾脏内细菌数量大约在 10^6 时的第14天，小鼠被随机地分配到对照组和药物试验组，在开始和治疗14、28、56和112天后将药物试验组的10只小鼠杀死，它们的脾脏在一系列稀释后培养在Lowenstein-Jensen氏培养基上。

为了估价quinolone对选择性耐药细菌的效能设计了第二项实验，治疗开始于接种 10^6 的细菌后的14天，此时在肺内的细菌大约为 10^8 并含有能选择的抗药突变，以最小有效剂量每周6天共3个月，单独给予quinolone或者quinolone配合保留药物（乙硫异烟胺25毫克/公斤）。在每月间隔期将10只小鼠杀死，为了估价细菌的敏感性和抗药性将它们的肺作培养。

六、CGP29861的效能——一种抗小鼠结核分枝杆菌的长效利福霉素衍生物

在整个治疗中,结核的短程化疗主要依赖于利福霉素的应用。然而,作为最有效的利福霉素(RMP)需要每天给药,而这样每天给药对于非卧床患者的治疗来说是难以达到的。“释放缓慢”的RMP可以每周服药1次或2次,这种药物将具有与RMP每日给药相似的效能,这种药物将是十分重要的。

CGP29861是一种新的Ansamycin(利福霉素衍生物),具有“释放缓慢”的RMP的药物动力学特性。为了估价CGP29861的效能,在小鼠的实验性结核病中已作了多次实验。

第一个实验研究治疗初期CGP29861的效能,为了避免选择性抗药突变种的危险,所有用0.1毫克结核分枝杆菌感染的小鼠均用异烟肼和每周2次链霉素联合治疗,对照组仅仅接受这种联合治疗,效能控制组另外接受RMP(10毫克/公斤)每周6天,其他3组另外接受CGP29861每2周或每3周给药,每周1次。通过治疗前或治疗期间每隔一定时间培养小鼠的器官来估计药物的效能。

第二种实验研究在治疗继续期CGP29861的效能,所有被感染的小鼠首先用RMP、吡嗪酰胺、异烟肼每周6天联合治疗8周,然后随机地在5组中:对照组不予治疗,药物对照组每周接受RMP6天,3组接受CGP29861每周、每2周或每3周1次。通过治疗过程中不同的间歇和治疗末期培养小鼠的器官来评价治疗周期的效能。将收集到的资料与用DL473(另一种具有血浓度水平持续时间长的利福霉素衍生物)所获得的资料相对照。

七、在鼠的小吞噬细胞中利福霉素DL473和利福霉素的吸收和细胞间分布

新型利福霉素(DL473)在小鼠体内可延长抗结核的效能,在试管内通过小鼠腹膜小吞噬细胞单细胞层,在药物吸收方面和通过如同在蔗糖稠密度的分析那样,在小吞噬细胞内细胞器中药物的分布方面,均将放射标记的DL473和利福霉素作了对照,在血清的溶液中DL473的吸收,大约是利福霉素的3倍,在血清中此两种药物的吸收较少,并且是相符的,在细胞液中几乎可见到所有和细胞相关的药物。并且在两种利福霉素之间,在分布方面尚未见到有何差异。据推测,在化疗中与利福霉素相对照,DL473的长效作用与渗透到小吞噬细胞内之细菌的周围环境的较好渗透性无关。

八、用Rifabutine(Ansamycin LM427)来治疗威胁生命的分枝杆菌疾病的初步实验

1983年10月到1985年7月期间,结核病的分类控制在疾病控制中心。该中心用Rifabutine(Ansamycin LM427)治愈了821名患有威胁生命的分枝杆菌疾病的患者,其中包括伴有爱滋病和同时传布人、鸟疾病(MAC)的604例患者,36例伴有传布MAC的其他免疫抑制的患者,138例致残的、进行性加重的MAC肺部疾病或局限性MAC疾病的其他类型及43例抗利福霉素的结核病患者。将肝功能和红细胞生成功能正常的患者,随机地分到Rifabutine剂量大(300毫克)或小(150毫克)的组内,而对照药物的选择对于医生来说是不知道的,到1985年7月为止,只有204例患者(25%)仍然用Rifabutine,347例死亡患者中、停药是最常见的死亡原因。共有51例患者(6%)因为疑有Rifabutine的药物不良反应而终止治疗,不良反应的发生率和该药的剂量无关。局限性疾病患者不良反应的发生率较播散性疾病要低得多,前者为2%,后者为7%。播散性疾病的患者中,虽然在治疗期间患者的临床症状有改善,但资料证明在这些患者中MAC很少能根除。在15%的肺部MAC疾病患者中和29%抗药的结核病患者中发生痰培养转化、Rifabutine和痰培养转化之间无相互关系,在各种类型的患者中,剂随机抽样的Rifabutine量较大的和剂量较小的相比,其一年幸存者前者枝后者为多,分别为46%和29%,不属于上述情况的非随机抽样的患者,其一年幸存者18%。

这些初步的资料提示该药是安全而容易接受的,关于该药在治疗分枝杆菌疾病中的效能还有待于控制性临床试验的结果,这种试验不久将要开始。

九、Rifabutine (AnsamyCin LM427) 抗细胞内分枝杆菌的化疗潜力

已经研究了Rifabutine(AnsamyCin LM427)——一种新近介绍的利福平衍生物在抗细胞内分枝杆菌方面的化疗效能,目前的研究包括试管内研究动力学、搏动暴露(Pulsed exposure),为了了解在试管内的结果与该药对细胞内分枝杆菌作用之差异,故在试管内估价抗急性和慢性细胞内分枝杆菌感染,生物可用度及代谢情况。试管内研究显示出高的杀菌效能。在活体内的研究,对疑有细胞内分枝杆菌的米色小鼠通过胃管给予5毫克/公斤/日的Rifabutine 6周。通过对于死亡率、大体和镜检情况的对照、未治疗的对照者之肺、脾和血液的CFU计数来估价药物之效能,在试管内所见的标记对照中,活体内药物作用很小,Rifabutine剂量增加到10或20毫克/公斤,凡疑有细胞内分枝杆菌的,用小剂量或延长疗程到15周均不显示出CFU计数的显著减少。为了了解药物在试管内高效能和在活体内微不足道的效能这两者间的差异,在以各种途径(口服、腹膜内、肌肉内、皮下和静脉内)给予Rifabutine后,通过测量药物在血液、肺、肝、脾、肾内的浓度来估计其生物可用度。

此外,在试管内,血清和组织提取物的抑制效能证实无效。在两种不同方面研究了在小鼠腹膜和肺泡小吞噬细胞中对细胞内分枝杆菌的药物效能:(1)每毫升1.3微克或5微克浓度的Rifabutine,在吞噬指数或腹膜、肺泡的小吞噬细胞内细菌的数量方面没有任何作用。(2)给小鼠口服或腹膜内给Rifabutine,此药以10毫克/公斤,给药4或10天,再从小鼠中取出腹膜或小吞噬细胞,将这种细胞与细菌接触(另外附加或不加Rifabutine),在细胞内细菌或吞噬指数方面也没有作用,从而推断出Rifabutine本身在试管内或对于细胞内分枝杆菌不能发挥任何抗菌作用。

十、在手术情况下,包括Sinerdol—EH的6个月抗癆摄生法的结果

作者们报道了包括Sinerdol—EH(SIN—EH)——一种新的半合成抗生素的6个月抗癆摄生法与一种包括利福霉素(RMP)的相类似的摄生法相比较的结果。

在罗马尼亚的三个不同地区,将一年内登记的所有现症新病例(共396例)——这些病人事先未予治疗,均为痰菌阳性的成年患者,随机地分为两组并给予治疗。

这种摄生法头2个月用SIN—EH(或利福平)、异烟肼、吡嗪酰胺和链霉素,以后4个月用SIN—EH(或利福平)和异烟肼。

SIN—EH比利福平有更好的立即和长期效果及耐受性。也就是,痰的转阴率1个月时SIN—EH组为49.5%,利福平组为28.6%,在治疗6个月后痰菌未转阴者分别为1.5%和4.2%,主要不良反应分别为0和8例,结核病人死亡分别为0和6例,在治疗完成后18—24个月,在非依从的患者中长期结果显示细菌学的复发(主要是在利福平组)。

十一、试管内抗细胞内分枝杆菌的协同作用与活体内反应之间是否存在任何关系?

研究认为,与抗细胞内分枝杆菌药物的抗癆作用相对照,在这些药物的作用方式上尚未发现协同作用。个体试验时,在细菌对药物抗药的情况下,在试管内作联合化疗时这些药物可以显示出协同作用。因此,重要的问题是试管内通过联合化疗所表现出来的协同作用是否与活体内和临床反应有关。

在我们的实验室研究中,以两种方式回答了这一问题。有两种培养基用于这些研究,一种培养基对于联合化疗显示完全的协同作用,另一种培养基对乙胺丁醇和利福平的联合化疗