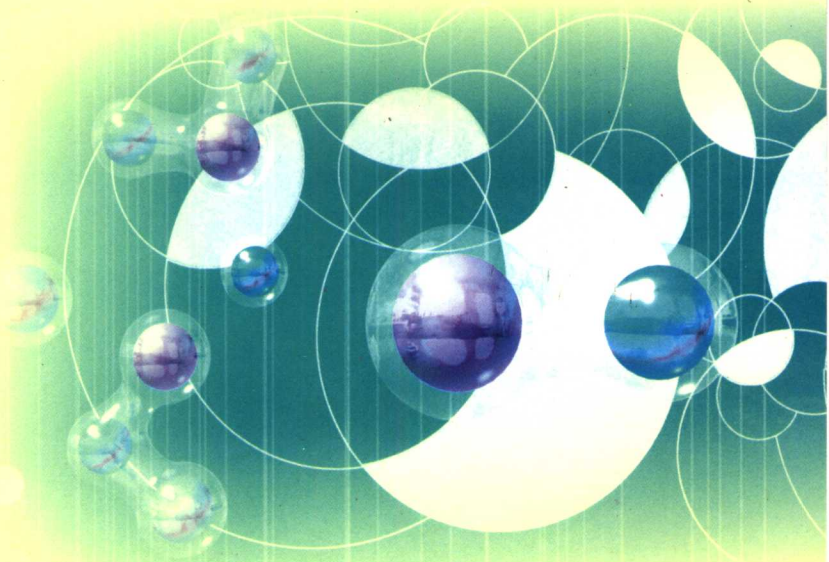


牛

现代耐药结核病学

董安国 等 主 编



中国科学技术出版社

现代耐药结核病学

董安国 等 主 编

中国科学技术出版社

·北 京·

图书在版编目(CIP)数据

现代耐药结核病学/董安国等主编. —北京:中国科学技术出版社, 2005.8

ISBN 7-5046-4132-4

I. 现… II. 董… III. 结核病-抗药性-研究 IV. R52

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 088087 号

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

科学普及出版社发行部发行

泰安市长城印务有限公司印刷

*

开本:850 毫米×1168 毫米 1/16 印张:11.5 字数:250 千字

2005 年 8 月第 1 版

2005 年 8 月第 1 次印刷

印数:1—200 册

定价:28.00 元

前 言

结核病是严重危及全球的公共卫生问题之一,进入 21 世纪后,其流行趋势仍令人关注,特别是耐药性结核病。流动人口和 HIV 感染已成为本世纪结核病控制所面临的三大难题,其中耐药性是结核病控制起主要限制性作用的因素,据 WHO 估计,目前全球约有 20 亿人受结核分支杆菌感染,有 5000 万人感染了耐药结核分支杆菌,约 2/3 结核病患者处于耐多药结核分支杆菌感染的危险之中。

我国是世界上结核病高发的 22 个国家之一,据 2000 年全国结核病耐药性调查结果显示:总耐药率为 27.8%,初始耐药率和获得性耐药率分别为 18.6% 和 46.5%;耐多药率为 10.7%,其中初始和获得性耐多药率分别为 7.6% 和 17.1%。提示现阶段结核病疫情具有高患病率、高耐药率、高死亡率、高感染率和低递减率的特点。给临床治疗造成极大困难,已成为结核病控制的严重障碍。有鉴于此,我们编写了《现代耐药结核病学》一书。

本书收载了近十年来国内外结核病权威专家关于耐药结核病基础研究的理论和临床实践经验,重点从细菌学、分子生物学、药理学等多方面阐述了耐药结核病的诊断和治疗,控制和预防的新理论、新技术、新观点和新知识,从而给广大临床医师提供了具有实用价值的参考资料。

全书共分五篇十五章,内容具有先进性和科学性,学术观点和应用技术新颖,引证资料广泛、确切;强调理论与实践相结合,紧密结合我国耐药结核病疫情与实际,值得一读。

由于编者的专业知识与写作水平有限,书中难免存在许多不足之处,恳请各位同道斧正,以求共勉。

编 者

2005 年 6 月

目 录

第一篇 绪论

第一章 耐药结核病的定义及流行趋势	(1)
第一节 耐药结核病相关术语和定义	(1)
第二节 耐药结核病的形成原因	(5)
第三节 耐药结核病的发生机制	(8)
第四节 耐药结核病的流行现状	(12)
第五节 耐药结核病的流行趋势	(15)
第六节 耐药结核病的流行病学意义	(24)
第二章 结核分支杆菌后基因组学研究	(27)
第一节 结核分支杆菌基因组后的时代的展望	(27)
第二节 后基因组学研究对结核病诊断、治疗的影响和展望	(31)
第三章 循征医学在结核病诊断和治疗中的应用	(34)

第二篇 基础研究

第四章 耐药结核病细菌学诊断	(38)
第一节 分支杆菌	(38)
第二节 结核分支杆菌	(41)
第三节 结核分支杆菌耐药性的实验室检查	(60)
第五章 耐药结核病分子生物学诊断	(84)
第一节 分子生物学在临床诊断中的重要价值	(85)
第二节 基因诊断原理及流程	(86)
第三节 DNA 探针技术及其在结核病方面的应用	(87)

第四节	聚合酶链反应·····	(105)
第五节	PCR 衍生的核酸体外扩增技术·····	(123)
第六节	DNA 指纹图谱技术·····	(129)
第七节	结核分支杆菌耐药的分子机制及耐药基因的检测方法 ·····	(140)
第八节	DNA 序列测定及其在结核病方面的应用·····	(170)
第九节	分子诊断技术的发展方向·····	(173)

第三篇 耐药结核病临床

第六章	耐药结核病治疗的相关药物·····	(175)
第一节	抗结核药物及其分类·····	(176)
第二节	各类抗结核药物的作用·····	(179)
第三节	主要抗结核药的不良反应及处理·····	(199)
第四节	耐药结核病化疗的生物学机制·····	(205)
第五节	化疗方案·····	(211)
第六节	化疗对象的选择·····	(213)
第七节	化疗效果的考核·····	(214)
第七章	肺结核诊断分类·····	(217)
第八章	继发型肺结核·····	(220)
第九章	复发肺结核·····	(231)
第十章	耐多药结核病·····	(245)
第一节	耐药结核病流行现状·····	(245)
第二节	耐多药结核病的诊断与治疗·····	(248)

第四篇 耐药结核病相关疾病

第十一章	结核病与艾滋病·····	(259)
第十二章	非结核分支杆菌肺病·····	(273)
第十三章	L 型结核病·····	(301)

第五篇 耐药结核病监测

第十四章	WHO 耐药结核病监测指南概要	(312)
第十五章	附录	(316)
附录一	肺结核诊断和治疗指南	(316)
附录二	耐药结核病处理指南(摘要)	(328)
附录三	耐多药结核病化学治疗的意见(试行)	(336)
附录四	非结核分支杆菌病诊断与处理指南	(347)
附录五	结核分支杆菌 L 型的检测方法(试行)	(358)
主要参考文献		(364)

第一篇 绪 论

第一章 耐药结核病的成因及流行趋势

20 世纪 50 年代结核病的治疗进入化疗时代以来,尤其是 70 年代应用短程化疗以来,在抗结核药物的广泛应用中,由于人们乐观地预言本世纪末将消灭结核病而忽视了对化疗的管理,以致结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)耐药性(Drug resistance)与耐药结核病(Drug resistant tuberculosis, DR-TB)逐渐增多,甚至不少国家和地区发生耐多药结核病(Multidrug resistant tuberculosis, MD R-TB)的暴发流行。据世界卫生组织(WHO)估计,目前全球约有 20 亿人受 MTB 感染。其中约有 5000 万人感染了耐药 MTB,使 DR-TB 病例数明显增多,结核患者中又有发生自然耐药的危险。DR-TB 尤其 MDR-TB 已成为全球结核病回升和难以控制的一个重要原因。

第一节 耐药结核病相关术语和定义

有关 MTB 耐药性的报告资料较多且繁乱,WHO 除总结 DR-TB 文献资料外,为鼓励学术界发表国际间有可比性的研究成果、统一认识,推荐了一些有关 DR-TB 术语和技术的标准定义,以供统一使用。

1.野生菌株 从未接触任何抗结核药物的结核分支杆菌群中的一个菌株。

2.天然耐药(Natural drug resistance, NDR) 某型 MTB 未与某一

特殊药物接触,天然对其具有耐药性。NDR 是一种特异耐药性,如牛型结核分支杆菌对吡嗪酰胺(PZA)天然耐药。非洲型结核分支杆菌对氨硫脲(TB₁)天然耐药,NDR 可作为分类学标记用于菌种鉴定。

3.野生型耐药突变菌 在接触药物之前发生遗传突变,对某药具有耐药性的菌株。其出现的频率依不同药物而异。如异烟肼(INH)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)为 10^{-6} ,利福平(RFP)为 10^{-8} ,乙硫异烟胺(1314TH)、TB₁ 为 10^{-3} 。该型耐药菌是不适当治疗时产生获得性耐药的基础。

4.原发性耐药(Primary drug resistance, PDR) 指从未接受过抗结核药物的结核病患者,感染了另一病人的(原发性或获得性)耐药菌,对一种或一种以上药物耐药。PDR 特别是多种药物原发耐药是造成正规化疗失败的第2重要原因(第1重要原因是依从性),也是反映化疗水平与国家结核病控制规程(National tuberculosis program, NTP)效能的标志。

5.初始耐药(Initial drug resistance, IDR) 又称起始耐药,包括原发耐药和未被发现的获得性耐药。初始耐药者不包括慢性排菌病人,与 PDR 一样也是造成正规化疗失败的第二重要原因,是反映化疗水平与 NTP 效能的标志。

6.获得性耐药(Acquired drug resistance, ADR) 又称继发性耐药(Secondary drug resistance SDR):是在治疗过程中发生的对一种或一种以上药物耐药,是治疗不当所致,是治疗失败的常见原因,高的获得性耐药率,是 NTP 没有很好发挥作用的标志。

7.耐多药(Multidrug resistance MDR) 系指对一种以上抗结核药物耐药,短程化疗前时代定义为至少耐 INH 和 SM 两种药。短程化疗时代定义为至少对 INH 和 RFP 二者耐药,是人为治疗不当所致,包括原发性多种药物耐药,继发性多种药物耐药,是发生慢性病人的主要原因。MDR 与艾滋病毒(HIV)感染密切相关,感染 HIV 的多种药物耐药病例,常在短期内死亡。

除上述耐药的分型与各型耐药的标准定义外,WHO 同时提出了如下有关耐药的标准定义:

8.慢性病人 为经过长期且不规则的单疗程或多疗程的治疗无效,可能对一种或一种以上抗结核药物存在获得性耐药的病人;获得性耐药病人在监督下完成正规复制方案后,痰涂片仍呈阳性。

9.耐药结核病(Drug resistant tuberculosis, DR-TB) 与多重耐药结核病或耐多药结核病或多耐药结核病(Multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)。DR-TB 系指病人排出的 MTB 对常用抗结核药物产生耐药,包括原发性耐药和获得性耐药,对任何一种药物或任何多种药物耐药。对不包括 INH 或 RFP 的其他任何一种药物耐药,一般不会影响疗效;对不包括 INH 和 RFP 的其他二种以上的药物耐药,影响疗效较小,也不会发展为慢性病人。MDR-TB 的定义无论国际还是国内,均存在两种观点:有人认为耐受任何二种以上抗结核药物为 MDR-TB;另有人认为 MDR-TB 指同时耐受 INH 和 RFP 而不论是否还耐其他药物。中华医学会结核病学分会曾于 1997 年 9 月在厦门召开的“全国多耐药结核病学术会议”上将 MDR-TB 定义为:对 INH、RFP、PZA、EMB、SM 五种主要抗结核药物中任何两种或两种以上耐药者。为了突出耐 HR 的重要性,建议将耐 HR 单列。但为了与国际接轨,避免混乱,该会于 1999 年 8 月重庆召开的“全国耐药结核病学术研讨会”上又将 MDR-TB 定义为:MDR-TB 指至少对 HR 产生耐药者。并规定该定义为今后使用的统一定义标准。而这一定义也是 WHO 已经标准化的定义。张敦荣认为,①WHO 指出多种药物耐药将被定义为至少对 H 及 R 二者耐药,也就是说结核病人标本中的结核菌至少对 H 及 R 二者耐药。即为 MDR-TB。这是 WHO 已经标准化的定义;②在 H、R、S、Z 等四种杀菌药物中,H 及 R 是全杀菌药,对细胞内或外,快殖或慢殖菌群、酸性或碱性中的结核菌均有杀菌作用,而 S 与 Z 是半杀菌药,S 只能杀灭细胞外、碱性中的快殖菌群,而 Z 只能杀灭细胞内,酸性中的慢殖菌群;③从杀菌作用与灭菌作用

看,INH的杀菌作用最强,灭菌作用次于RFP与PZA,而RFP的灭菌作用最强;④药物防止耐药性产生的功能,INH与RFP属高级,其他抗结核药物均为中级或低级;⑤WHO推荐的短程化疗方案必须有三种杀菌药物组成,其中必须有两种全杀菌药物即H与R,且强化期与继续期或全疗程都用H与R;⑥发生耐药的概率R属低类,H属中类,其他药物为高类;⑦发生MDR时,若不改变方案,耐HR者必然导致化疗失败,耐其他二种以上药物者,影响疗效很小。

10. 抗结核化学治疗与结核化学治疗剂 抗结核化学治疗系指以最常用药物为基础的治疗。抗结核化学治疗剂是指目前有供应的应用最广泛的H,R,Z,S,E,TB等6种药物。其他未广泛使用的药物与新药如利福霉素类、喹诺酮类药物,因发表应用的资料不充分,尚未正式列入抗结核化学治疗剂。

11. WHO推荐的治疗方案是短程化学治疗(Short course chemotherapy, SCC) 内容为2HRZS(E)/4HR或2HRZS(E)/6HE(T),即强化期2个月,用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素(或乙胺丁醇),继续期4个月用异烟肼、利福平;或继续期6个月用异烟肼、乙胺丁醇(或氨硫脲)。

除以上定义外,有关耐药的定义尚有以下几种。

12. 交叉耐药 指化学药物在结构或作用机制方面具有相似的条件。结核菌对某一种抗结核药物产生耐药性,同时对另一种从未用过的药物也产生耐药性,即为交叉耐药,可分为单向或双向交叉耐药。

(1) 单向交叉耐药:临床及试管内研究表明,MTB对紫霉素(VM)产生耐药,同时对卡那霉素(KM)及SM也产生耐药;相反,若MTB对SM产生耐药后,却对VM与KM仍敏感,这就是单向交叉耐药。其发生机制尚未阐明。临床用药时,应按SM→KM→VM顺序选用。以避免交叉耐药,影响疗效。不可轻易使用VM或KM,以免对SM或KM出现交叉耐药而失去作用。丙硫异烟胺(1321TH)或乙硫异烟胺

(1314TH)与 TB₁ 之间也存在交叉耐药。因此应熟记 VM→KM→SM, 1314TH(1321TH)→TB₁ 的应用顺序。

(2)双向交叉耐药:MTB 对某一药物耐药后,对另一药物自然耐药,即为双向交叉耐药。1314TH→1321TH。RFP→利福定(RFD)。结核放线菌素(EVM)→KM, VM→EVM 之间均为双向交叉耐药。1321TH 与 TB₁ 在试管内呈单向交叉耐药。而在机体内则呈双向交叉耐药。

在临床上,应熟悉抗结核药物之间的关系。对单向交叉耐药者不要弄错顺序。对双向交叉耐药者更应避免重复应用已耐药的药物。
(李 晓)

第二节 耐药结核病的形成原因

人们从认识结核病到控制结核病;从认识结核菌耐药到研究耐药的对策;风风雨雨历经 100 余年。100 年来,特别近 50 年来化学疗法在控制结核病的流行上发挥了巨大作用,不但使 90% 以上的初治结核病患者获得治愈,而且使 80% 以上的复治结核病患者得到了新生。尽管如此,由于不合理的用药,管理疏漏,不规律用药以及免疫损害宿主的增多等诸多因素,致使结核病患者中出现了大量复治病人。有资料表明,复发结核病占年发生新登记结核患者的 15% ~ 20%。这些病人不但成为临床治疗的难点,重要的是 DR-TB, 尤其 MDR-TB 是发生的根源。

耐药结核病的形成原因是多方面的,除医源性原因外,还有社会和病人的因素。

1. 缺乏有效管理 在正确的化疗原则(早期、联合、适量、规律、全程)合理的化疗方案和严密的督导用药情况下,可使 90% 以上的初治结核病病人获得痊愈。相反,将导致耐药的产生,化疗失败,甚至发展成为 MDR-TB。

缺乏严格的管理法规,严密的管理体系,有效的监督,尤其是直

接督导下短程化疗(DOTS)实施不力,合理化疗方案难以落实等诸多因素。导致不规则治疗情况严重,复治病例骤增,耐药率惊人。我国1984/1985年、1990年及2000年3次结核病流行病学抽样调查结果显示:总耐药率分别为56.1%、34.7%和27.8%。其中耐多药率分别为5.7%、10.0%和10.7%。2000年第四次流调结果总的耐药率虽较前2次有显著性下降($P < 0.01$)但仍处于较高水平,并提示我国现阶段结核病流行具有高患病率、高耐药率、高死亡率、高感染率及低递减率的特点。世界各国的经验,在全面督导下,初治肺结核长程“标化”80%~85%可治愈,“短化”85%~95%可治愈;而未行全面督导情况下的化疗成功率只有50%~75%。由此可见,缺乏管理或管理不善的化疗可导致大量DR-TB,特别MDR-TB的积累。

2. 化疗方案不合理,治疗不彻底

是造成DR-TB产生最重要、最直接的原因。化疗方案的不合理性不仅表现在:①药物联合不合理,不恰当。如在不了解患者药物敏感状况或未深入了解既往用药史情况下,盲目设计治疗方案,致使方案中敏感有效药物种类不够(假联合)。如对新发涂阳耐INH者,强化期仅用2药;对治疗失败者只增加一种新药,造成形式上联合而实际上在行单药治疗的弊病。②在治疗上不问病情一刀切;疗程不足,反复不规律,未彻底治疗;未考虑病人的合作能力和对抗结核药物的副作用认识处理不当及任意改动方案等。③专业知识欠强,防痨宣教欠缺,督导不力。

治疗不彻底还表现在:④病人合作性差,不按医嘱和方案用药或不规律用药等。⑤病人文化素质差,缺乏卫生常识和自我保健意识不强,不能耐受抗结核药物的副反应。⑥经济困难也是造成中断或中止治疗导致耐药菌产生的一个重要原因。⑦因政治、战争、自然灾害等造成社会动荡,也使病人不能规律用药。国内有人总结34个结防院,3248例肺结核死亡病例,揭示其中获得性耐药者占75.9%,其中耐3药者占44.9%。

3. 药品供应不足,质量不佳 药品种类不全,质量不佳,有效成分不足,生物利用度不合格,甚至供应短缺等,均可影响治疗效果,导致耐药。

4. 免疫功能低下 艾滋病病毒(HIV)感染中 MDR-TB 发生率较 HIV 阴性者明显为高,迄今虽无证据证明 HIV 可以直接引起基因突变导致 MDR-TB。但多种因素能说明 HIV 对 MDR-TB 的形成是通过间接方式起作用:①人类免疫缺陷病(AIDS)患者对抗结核药物的耐受及吸收能力更差(合作性差),治疗不彻底者居多,因而更易发生 MDR-TB;②HIV 感染者极易并发结核病,导致结核(包括MDR-TB)传染源增多,病灶更易活动,排出的 MDR-TB 菌株相对更早更多,加剧 MDR-TB 菌的传播及流行,甚至导致暴发流行。③为避免注射引起 HIV 感染或怕药物副反应而常不选用氨基甙类及氨硫脲类药物,这样,无形中即形同产生了对这两类药物的耐药。

许多研究表明:结核病的治愈有赖于化疗和机体免疫功能的协同作用。而在老年、体弱、长期使用免疫抑制剂(肾上腺皮质激素、抗肿瘤药物等),伴有矽肺、糖尿病、再生障碍性贫血、白血病、HIV/AIDS 等情况和疾病,可使结核病患者免疫功能更加低下甚或缺陷,对这类患者仍套用常规疗程,常以失败而告终。造成极高的复发率,以致反复多次治疗,导致 MDR-TB 形成。

5. 非典型分支杆菌性肺病 某些非典型分支杆菌引起的肺病,其临床和 X 线表现似肺结核,痰菌检查也难以区别,菌型鉴定方法特异性不高。这类疾病目前尚缺乏特效药物治疗,抗结核治疗多数无效,临床上易当作耐药结核病而实际上不是肺结核。

6. 变异菌 近年研究发现 L 型菌是 MTB 常见的一种变异。这种变异可在 MTB 生活周期中自发产生,也可在多种诱导因素(如化疗药物、溶菌酶、巨噬细胞、噬菌体等)作用下形成。MTB 形成 L 型后,其毒力较原菌减弱,对药物的敏感性亦与原菌不尽相同。结核分支杆菌 L 型(MTB-L)的致病作用与其细胞壁缺失的程度有关。部分

缺失细胞壁的 MTB, 由于保留了与致病性有关的部分细胞壁结构, 不但仍可引起特异性炎症反应, 结核病的反复发作与加重也与此相关。完全缺失细胞壁的 MTB。仅可引起非特异性炎症病变。药物诱导研究证明: 在 RFP、INH、EMB 作用下的 MTB, 均可形成 L 型。MTB-L 型形成后, 对上述药物不再敏感, 但对 SM、红霉素、氧氟沙星等药物敏感。因此认为 RFP、INH、EMB 既能杀灭 MTB, 也能诱导其形成 L 型, 并造成这些抗结核药物治疗无效。有人研究所见, MTB-L 型是复治、难治性结核病的重要原因。在复治结核病人中, MTB-L 型培养阳性率 50%, 显著高于初治病例 ($P < 0.05$)。而在耐药组、耐多药组, MTB-L 型培养阳性率亦显著高于敏感组 ($P < 0.05$)。化疗开始时 MTB-L 型阳性者化疗 6 个月末痰菌阴转率显著低于 MTB-L 型阴性者 ($P < 0.05$)。还有人研究认为, MTB-L 型的存在与骨关节结核病久治不愈有关。

(王彦梅 孙玉芳)

第三节 耐药发生的机制

MTB 获得耐药性的机制, 主要从细胞机制与分子机制进行全面分析认识。

1. MTB 对抗结核药物的耐药频率不同 耐药 MTB 是由细菌的染色体随机突变 (Random mutation) 而来, 突变是野生菌株自发产生的, 这种自发突变持续而分散, 缓慢而频繁, 未接触药物之前或接触药物之后均可发生突变。但自然条件下 MTB 发生的机率很低, MTB 对不同抗结核药物的突变率即耐药概率不同。Shimao 将耐药概率的大小分为低、中、高三类(组)。常用抗结核药物发生耐药菌的概率 RFP 属低类; INH、SM、EMB、KM、对氨基水杨酸 (PAS) 为中类; TB₁、1314TH、卷曲霉素 (CPM)、VM、CS 是高类, 说明 MTB 对疗效最差的药物最容易发生耐药(见表 1-1)。

表 1-1 结核分支杆菌对抗结核药物的耐药概率

药 物	耐药概率
RFP	10^{-8} (低类)
INH、SM、EMB、KM、PAS	10^{-6} (中类)
TB ₁ 、1314TH、CPM、VM、CS	10^{-3} (高类)

2. 抗结核药物防止耐药的效力不同 治疗开始后 2 个月时痰培养为阴性的比率为药物的杀菌作用的定义。而灭菌作用的定义则为化学治疗结束后复发的比率。有认为抗结核药物有防止耐药作用, 早期杀菌作用与灭菌作用三种效力, 并按效力的大小, 将抗结核药物分为高级、中级、低级三个等级, 防止耐药作用 INH 与 RFP 最强属高级, EMB 与 SM 次之为中级, PZA 与 TB₁ 最差为低级(见表 1-2)。

表 1-2 抗结核药物 效力分级

级别	防治耐药作用	早期杀菌作用	灭菌作用
高级	INH	INH	RFP
	RFP		PZA
中级	EMB	EMB	INH
	SM	RFP	
低级	PZA	SM	SM
	PZA	TB ₁	
	TB ₁	EMB	

3. 病灶中细菌数量、药物应用数与耐药发生率的关系 病灶中 MTB 数量越大, 耐药的机会越多; 用药越多, 耐药的机会就越少。因为: ①如以每百万个敏感菌(10^{-6})中有一个耐 INH 细菌计。如果单用 INH 一种药物治疗含菌量多的结核病, 如肺结核空洞内含菌在 $10^7 \sim 10^9$ 个, 是不能阻止耐 INH 菌的产生。在治疗开始阶段, 患者对 INH 治疗显效, 随着治疗的进展, 敏感菌被杀灭, 而耐 INH 菌逐渐增多并占优势时, 痰菌复阳结核病治疗无效或恶化; 另外, 病灶中很可能存在少量耐任何一种药物的 MTB, 当使用多种药物联合方案治疗时, 耐任一药物的突变菌会被方案中的其他药物杀灭, 这就防止了耐药菌的继续发展, 能避免治疗的失败; ②自发突变菌的自发突变位点