

结核病的化学疗法

孙德庆 编著 明安宇 审核

黑龙江科学技术出版社

1.5

责任编辑：李 南
封面设计：张秉顺

结核病的化学疗法

孙德庆 编著

明安宇 审校

黑龙江科学技术出版社出版

(哈尔滨市南岗区建设街35号)

依安印刷厂印刷

787×1092毫米32开本 6.5印张 127千字

1987年5月第1版·1987年5月第1次印刷

印数：1—5,000册

书号：14217·119 定价：1.20元

前 言

在党的振兴中华,实现四化的路线指引下,国务院1978年批转了卫生部关于结核病防治工作会议的报告,1979年在卫生部领导下进行了全国结核病流行病学抽样调查,1982年公布了全国结核病防治规划,并进一步健全了防治机构,充实了专业人员,这些都有力地促进了结核病防治工作的迅速发展。

本书为一本结核病化学疗法的参考资料,故在选材方面尽量博采众长,内容以临床应用为主,较系统地介绍了常用的抗结核药物、化疗方案、化疗原则、药物的副作用、化疗作用机理、化疗后肺结核病的变化特点等方面的基本知识。书中对被誉为化疗新里程的短程化学疗法作了较为详尽的阐述,以使读者能较全面了解结核病化疗的进展情况。本书可作为基层结核病防治工作者、内科及儿科医师的参考书籍,也可作为培训结核专科学员的材料。

本书在写作过程中,参照了北京全国结核病防治中心严碧涯主任的内部讲稿,曾经明安宇主任两次逐字逐句的修改,同时也得到了不少省内外专家的指导。尽管如此,由于笔者水平所限,错误不当之处在所难免,衷心希望诸位同道批评指正。在本书写作中还得到本院领导及技术委员会同志们们的热情支持和鼓励,在抄写等方面亦得到许多同志的帮助,在此一并表示衷心的感谢。由于篇幅所限,有些参考资料未一一列举,特致歉意。

编者

绪 论

结核病是由结核杆菌引起的慢性传染病。这种疾病流行得很广泛，欧洲对此曾有“白色瘟疫”之称。据记载，伦敦1680年每一千居民中有7人死于肺结核；十九世纪末，印地安人每10万人中每年有1400人死于结核病；我国解放初期，据一些大城市的调查资料，结核病死亡率亦高达200/10万，所以有人说在所有侵害人类的传染病中，结核病的患病率和死亡率是最高的。近年来，由于防痨措施的不断进展，特别是儿童BCG接种和抗结核化学疗法的合理应用，使结核病疫情明显下降。不少国家结核病年死亡率现已低于2/10万，某些国家年感染率已降至0.1~0.3%。我国1979年平均患病率为717/10万，涂阳患病率平均为187/10万，较解放初期有了明显的下降。但总的来说，疫情仍比较严重，要达到控制的目标，还要做很大的努力。

（一）结核病治疗阶段简介

在这方面祖国医学创用了许多治法。其中杀虫祛邪法颇与化疗相似，但由于种种原因没有能得到更进一步的发展。自1882年Koch发现结核菌以后，Pasteur、Erlich等人进行了长期的研究，使结核病的治疗不断发展。现将对结核病的治疗阶段分述如下。

1. 卫生营养疗法阶段

二十世纪三十年代以前, 虽然有人试用金制剂、油脂类、色素类药物治疗结核病, 但均未获得显著疗效。因此, 在三十年代前的治法是以空气、安静等卫生营养疗法为主, 其疗效为25%左右, 主要对早期和不排菌的病人疗效较好; 对晚期排菌病人其效果甚差, 且复发率、死亡率都很高。美国1919年报告1229名排菌病人在疗养院疗养4年的病死率达66%。Stephens(1941年)报告疗养好了的结核病人的5年复发率为36.5%。

2. 疗养加萎陷疗法阶段

本世纪三十年代至五十年代, 除疗养外, 加用人工气胸、人工气腹等萎陷疗法及较晚期的肺切除术等对结核病进行治疗, 疗效提高到40%左右, 但仍不能彻底杀死结核菌, 复发率仍是很高的。

3. 化疗阶段

四十年代以前虽然试用很多化学药物治疗结核病, 但均未找到具有特异性的有效药物。直至1940~1944年, 由应用普洛明进行了临床治疗结核病的大量试验开始, 直到1944年链霉素问世, 才使粟粒型结核及结核性脑膜炎病人免于死亡。到五十年代初应用标准化疗方案, 合理地按方案疗程治疗, 才使初治病人痰菌阴转率高达90%以上, 使肺内病变广泛的肺结核病人得以治愈。此时结核病死亡率、患病率开始下降, 进入了结核病化疗的新阶段。

(二) 结核病化疗方面的几项重大进展

1. 1944年Schatz及其同事报告了链霉素对革兰氏阴性和阳性细菌的作用,接着Waksman利用其粗制品治疗实验性结核病,取得了良好的效果。Hinshaw、Feldman首先应用于治疗人类结核病,从而打开了抗生素对结核病治疗的大门。

2. 1949年发现对氨基水杨酸钠与链霉素合用,可阻止和延缓耐药性的发生,此后就开始了两种或两种以上抗结核药物的联合应用,并把它作为结核病化疗基本原则之一。

3. 1952年发现四十年前合成的异烟肼具有很强的杀结核菌作用,它具有疗效高,毒性低,价格便宜及使用方便等优点,是结核病化疗必不可少的药物,为开展化疗预防结核病创造了有利的条件。

4. 1956年印度马德拉斯的研究报告证明,不住院化疗与住院化疗在痰菌阴转及接触者感染方面无大差别,确定了不住院化疗的可行性,使结核病防治工作在不住院(门诊)条件下得以普遍开展。

5. 1964年证明,间歇给药与每日常规给药疗效相仿,为减少服药次数、减少副作用、节约经费和全面督导给药提供条件。

6. 1972年Fox应用以利福平为主的短程方案,使疗程缩短到6~9个月,解决了因标化疗程过长,病人不易坚持服药的问题。

(三) 近年来对化疗的一些新认识

1. 肺结核病治疗应以化疗为主

在过去很长一段时间内，曾把卫生营养疗法放在很重要的地位，被称作基础疗法。但目前由于合理化疗效果很好，即使有空洞的排菌病人在标化或强化治疗下都能取得良好效果，因此目前仅对有明显中毒症状或急、重病人强调休息和适当加强营养，而对一般结核病人特别是治疗好转者则不必过于强调卫生营养疗法。

2. 一般患者以不住院化疗为主

五十年代以前，由于没有有效的治疗方法，为避免传染曾大力提倡住院治疗。经实践证明，在强化治疗下结核菌两周内就能大量减少，不住院化疗效果同样良好，因此，根据病情多数患者不必住院治疗。

3. 以查痰为主，结合 x 线检查作为诊断及疗效考核标准

过去对肺结核病的诊断，确定治疗方案以及疗效判定均以 x 线检查征象为主，目前则主要以痰结核菌作为选用方案和判断效果的标准，但对病变具有活动性而不排菌病人，临床症状及 x 线检查征象对确定其活动性仍有重要作用。因此，结合国内情况，在重视查痰的同时，仍应充分发挥 x 线检查的作用。

4. 化疗是一种有效的预防措施

控制结核病的关键在于消灭传染源，而化疗又是消灭传

染源的主要手段，所以化疗不仅是治疗结核病的主要措施，同时也是预防结核病的有效措施。

5. 坚持“查出必治，治必彻底”的原则

发现了结核病人就应进行合理的化学治疗，按方案严格执行。否则，将使许多病人转入复治，甚至丧失治愈机会，成为慢性传染源。因此，必须坚持“查出必治，治必彻底”的原则，对排菌病人尤其要把好初治关。

（四）抗结核药物的种类及排列次序

现在抗结核药物已达十三种之多，依据抗菌力强弱及副作用的多少把抗结核药分成一线药和二线药。其中，一线药包括链霉素、异烟肼和对氨基水杨酸钠，其它均称为二线药。自杀菌力较强的利福平问世后，这种分类方法则显得不完全合理。七十年代初许多国家即把利福平、乙胺丁醇列为初治重症病人的治疗药物。八十年代则主张初治病人不论轻重均可应用以利福平、异烟肼为主的强化方案，不再拘泥于一、二线药物的界限。目前，多数意见把抗结核药分为三组。A组包括异烟肼、利福平、链霉素三种药物。B组包括乙胺丁醇、卡那霉素、卷曲霉素、乙硫异烟胺四种药物。C组包括新结核放线菌素、紫霉素、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸钠、环丝氨酸、氨硫脲六种药物，其治疗效果均较差。此六种药之间的排列尚缺乏足够资料。目前在不少国家紫霉素已停用，环丝氨酸因其副作用大亦很少使用，对吡嗪酰胺评价颇不一致。目前，我国及欧美各国对吡嗪酰胺评价很高，认为其细胞内

灭菌作用很强，在短程化疗头 2 ~ 3 个月应用可明显减少复发，目前列为短程化疗中的主药之一。结合我国实际情况，现在把链霉素、异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、对氨基水杨酸钠、氨硫脲列为常用的抗结核药。

目 录

一、抗结核药作用机理	(1)
(一) 抗结核药物作用部位及生物学机理	(1)
(二) 主要抗结核药物的作用机理	(5)
(三) 在抗结核药作用下细菌形态及生化 方面的变化	(9)
二、化疗后肺结核病的变化特点	(13)
(一) 病理形态学变化	(13)
(二) 胸部 α 线检查征象改变	(15)
(三) 机体生化改变	(17)
三、耐药性问题	(21)
(一) 耐药性的分类及发生机制	(21)
(二) 交叉耐药性	(23)
(三) 发展趋势	(26)
(四) 影响耐药性的因素	(30)
(五) 耐药性对疗效的影响	(32)
〔附〕 临床耐药标准	(33)
1. 1979年全国结核会议规定的标准	(33)
2. 国外一线药耐药标准	(34)
四、目前临床应用的抗结核药物	(36)
五、抗结核药的副作用	(79)

(一) 毒性反应	(79)
(二) 过敏性反应	(87)
六、肺结核病的化疗原则及方式	(91)
(一) 基本原则	(91)
(二) 用药方式和给药途径	(95)
七、化疗方案	(101)
(一) 初治方案	(101)
(二) 复治方案	(104)
(三) 不同类型肺结核的化疗方案	(110)
(四) 重症难治型肺结核的治疗	(117)
(五) 非典型分枝杆菌病的治疗	(127)
(六) 肺外结核的治疗	(133)
八、不住院化疗	(138)
九、短程化疗	(143)
(一) 理论基础	(143)
(二) 优点	(144)
(三) 适应症	(145)
(四) 以下情况可禁用或慎用	(145)
(五) 药物选择及方案	(146)
(六) 疗程及停药标准	(148)
(七) 疗效及复发率	(150)
(八) 副作用	(154)
(九) 对短程化疗的基本看法	(155)
十、化疗并用其它疗法	(157)
(一) 化疗加局部给药疗法	(157)

(二) 化疗并用激素疗法	(159)
(三) 化疗加刺激疗法	(169)
(四) 化疗并用萎陷疗法	(170)
(五) 化疗与外科疗法	(171)
十一、结核病的化学预防	(174)
(一) 目的	(174)
(二) 对象	(174)
(三) 服药方法	(175)
(四) 成效	(175)
(五) 存在的问题	(177)
十二、化疗失败的原因和预防	(178)
(一) 失败的原因	(178)
(二) 防止措施	(180)
〔附〕 肺结核化学疗法 (1982年全国结核病 防治学术会议修订)	(181)
主要参考文献	(191)

一、抗结核药作用机理

结核病化学疗法是一门经验科学。有效的抗结核药物主要是通过实验和临床观察发现的。由于各种抗结核药物作用机理不同，故将作用不同的药物联合应用，就能增强杀菌和抑菌作用，同时也会延缓耐药性的产生，所以了解抗结核药物的作用机理，对指导预防及临床治疗都是相当重要的。

抗结核药物可大致分成两类，一类为抗生素类，另一类为纯化学制剂。已知抗生素类抗结核药对结核菌的作用机理基本与对大肠杆菌的作用机理相似，但因化学制剂无法利用大肠杆菌进行研究，同时结核杆菌繁殖又非常缓慢，故对其机理的研究尚不充分，很多问题至今还不清楚。下面仅对一些较明确的方面加以介绍。

（一）抗结核药物作用部位及生物学机理

1. 阻止细胞壁的合成

结核菌的最外层为细胞壁，其内为细胞膜，膜内为细胞质，细胞质内存在小胞体和核糖体等微细结构。

结核菌细胞壁的主要成分为分枝菌酸、多糖体（阿拉伯半聚糖）和粘多肽，故凡能影响粘多肽和分枝菌酸合成的药物均能影响细菌细胞壁的合成，从而使细胞壁的通透性增强，水分过度地渗入细胞，使细菌肿胀、破裂而死亡。例

如，环丝氨酸作用于细菌的细胞壁时，因环丝氨酸D型异构体与D—丙氨酸的结构相似，故可以抑制丙氨酸消旋酶和D—丙氨酰—D—丙氨酸合成酶的活性，阻碍D—丙氨酸加入细胞壁的粘多肽结构，从而阻碍细胞壁合成肽糖。

2. 损害细胞膜

细胞壁之内层即是细胞膜。如细胞壁被破坏，则细胞因抵抗力很低而不易生存。

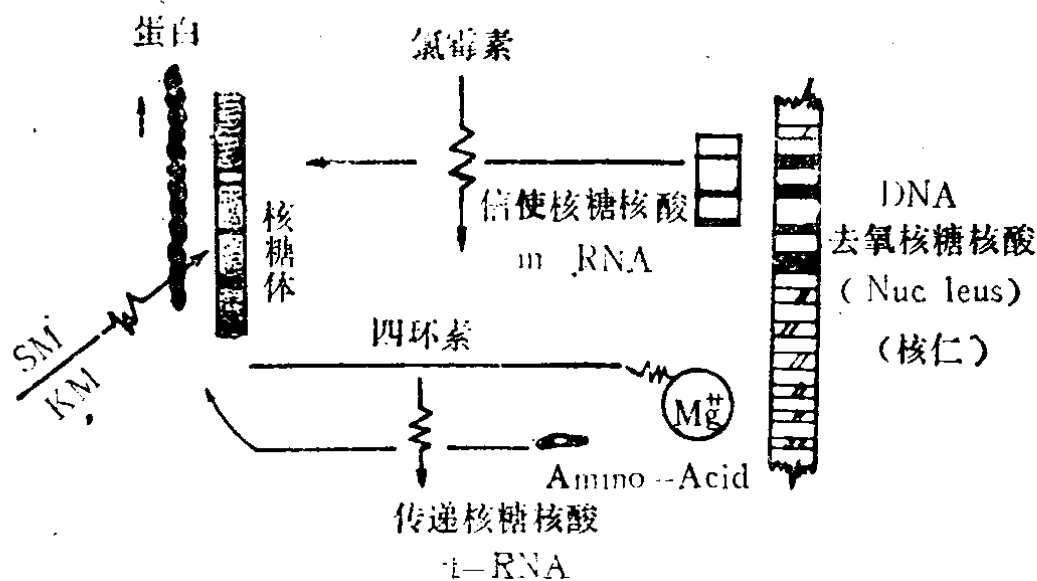


图1 核糖体合成蛋白及药物作用部位

3. 抑制RNA、DNA和蛋白质的合成

蛋白质合成时，需要传递密码的m—RNA、转运氨基酸的t—RNA、核糖体以及多种酶类参加。链霉素、卡那霉素、紫霉素、卷须霉素等都是通过干扰这个过程中的某一或某些环节而达到杀菌的目的。

m—RNA在核内合成时依赖于某一种脱氧核糖核酸，而脱氧核糖核酸又受遗传基因的控制。DNA如同板模一样决定

不同RNA的分子组成，而m—RNA 又是不同蛋白质合成的板模。所以，有什么样的DNA就有什么样的m—RNA，有什么样的m—RNA就有什么样的蛋白质。

因此，上述任何一种物质或过程受到干扰时，蛋白合成就要受到妨碍。蛋白质是菌体的重要成分，蛋白合成障碍，菌体就要遭到破坏甚至死亡。

4. 杀菌剂与抑菌剂的区别

凡血中最高药物浓度能达到最低抑菌浓度10倍以上的抗结核药物，即谓杀菌剂；达不到此浓度者，即谓抑菌剂。抗结核药物中的杀菌剂有利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、链霉素等，其它多列为抑菌剂。杀菌剂能较快的杀灭细菌，两种杀菌剂合用可起到协同作用。抑菌剂不能直接杀死细菌只是抑制其生长、繁殖而控制病情发展，两种抑菌剂合用多有累加作用。杀菌剂能迅速杀灭繁殖中的细菌，而抑菌剂则对静止中的细菌起作用。

5. 抗结核药在细胞内外的活性

(1) 细胞内外作用相似的药物

利福平、异烟肼、乙硫异烟胺、乙胺丁醇、环丝氨酸。

(2) 主要作用于细胞外的药物

链霉素、卡那霉素、卷须霉素、紫霉素。

(3) 主要作用于细胞内的药物

吡嗪酰胺。

(4) 抑菌作用

对氨基水杨酸钠、氨硫脲。

6. 细菌繁殖状态与药物作用的关系

结核菌代谢繁殖情况与药物的效力有密切的关系。细菌

的代谢愈旺盛、繁殖愈快，则药物的杀菌作用愈强。一般药物仅能杀死繁殖中的细菌，而不能杀死潜伏着的或休眠中的细菌。Dickinson将繁殖旺盛的结核菌置入药液中4天，发现在链霉素中的活菌数为放入时的1%以下，在异烟肼、利福平药液中活菌数为放入时的10%，乙胺丁醇仅起抑菌作用，吡嗪酰胺在中性环境中无效。

Mackanness通过细胞培养证明链霉素对单细胞内的结核菌没有作用，而吡嗪酰胺对细胞内酸性环境中的结核菌效果很好。Mitchison把接种结核菌的培养基置于8℃的环境中，每日一次短时间把培养基移到37℃场所中观察，发现菌量不变，再加入异烟肼后菌量仍然不变，而加入利福平时菌量则稍有减少。如果每日6次短时间把培养基移到37℃的环境中，菌数则有增加，加入异烟肼后菌数有减少，加入利福平则菌数明显减少，表明利福平对发育慢的细菌有一定作用。

近藤氏利用链霉素赖药菌没有链霉素就不能分裂繁殖的特性，在动物体内观察了结核菌的变化情况。以链霉素赖药菌给动物接种，经脏器定量培养证明，用药组较对照组细菌数稍少，但应用异烟肼与应用异烟肼、吡嗪酰胺两药组菌数相等。应用利福平者菌数明显减少，证明利福平对发育几乎停止的细菌也有作用。应用乙胺丁醇治疗组脾内细菌数与对照组相等，肺内结核菌较对照组稍减少，而如同时投给链霉素则细菌开始繁殖，肺内结核菌发育受到阻止，表明乙胺丁醇起抑菌作用（见表1）。

表 1 药物作用与结核菌分裂状态的关系 Grosset

分 裂 状 态	分裂活跃	分裂活动低下——有时分裂停止		分 裂 停 止
		pH酸性	pH中性	
细菌存在部位	空 洞 壁	巨噬细胞内	干酪灶内	陈旧病变内
SM	+++	-	-	-
INH	++	+	-	-
RFP	++	+	+	-
PZA	-	++	-	-
EB	±	±	-	-

(二)主要抗结核药物的作用机理

抗结核药物问世以来，许多人对其作用机理进行了许多研究，有过很多的学说，但均未成定论。随着分子生物学的发展，通过对细菌的遗传及其代谢系统的研究，抗生素类抗结核药的作用原理已基本清楚，但对化学制剂的作用机制我们了解的还相当少。下面仅将其主要方面加以说明。

1. 异烟肼 (INH)

本药为现有抗结核药中抗菌力量最强的一种。对此药从五十年代起即提出很多说法：①抑制细菌的 DNA 合成；②阻碍 3 H—二氧嘧啶核苷合成，对 C₁₅—缬氨酸合成有轻度阻碍作用，对 3 H—胸腺嘧啶核苷酸作用明显；③使菌体吡哆醛减少而影响其正常代谢；④使敏感菌产生毒性色素而抑制细菌繁殖；⑤抑制磷脂和分枝菌酸的合成而影响细胞膜和细胞壁的通透性。