

结核病学进展

1963

北京结核病研究所 编

上海科学技术出版社



結核病学进展

1963

北京結核病研究所 編

上海科学技术出版社

內 容 提 要

本书介绍了近年来国内外有关结核病学研究方面的动向,及其在预防和治疗上所取得的进展。共收集了論文 23 篇,其中一部分是选自 1963 年全国结核病学术会议上所宣读的論文,經整理成为綜合性的报导,一部分是专题論著。內容主要包括下列各类問題:我国近几年来结核病的研究和治疗近况,结核病細菌免疫学的进展,血清反应和細菌诊断的现况,结核病耐药菌和新药的探討,以及有关肺切除治疗肺結核的疗效等。各篇后面并附有国内外最近发表的文献,便于讀者查閱参考。本书对于结核病研究工作者和临床医师有一定的指导意义。

結 核 病 学 进 展 (1963)

北京結核病研究所 編

上海科学技术出版社出版 (上海瑞金二路 450 号)

上海市书刊出版业营业許可証出 093 号

中华书局上海印刷厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本 850×1156 1/32 印张 12 12/32 排版字数 317,000

1965 年 1 月第 1 版 1965 年 1 月第 1 次印刷

印数 1-15,000

統一书号 14119·1169 定价 (科七) 2.10 元

前 言

解放以来,在党的正确领导下,我国結核病的防治和科研工作得到了迅速的发展,取得了显著成績。

为了加强对結核病的防治和研究,1963年,中国防痨协会和中华医学会結核病科学会在上海召开了全国結核病学术會議。會議上总结了三年来防痨工作的进展和学术成果,进一步探讨了有关今后防治、科研等方面的問題,交流了經驗。可以預料,这次會議将促进我国結核病防治和科研工作的进一步发展。

为了适应这样的新形势,我們編写了《結核病学进展(1963年)》,介绍一些目前国内外在結核病学方面的动向,并将全国学术會議的論文部分地加以綜述,提供結核病的临床和科研工作者参考。但是由于結核病学涉及多方面的知識,加上我們对編“进展”缺乏經驗,以及学識的不足,所以在內容安排和选题上,难免存在着不少缺点和錯誤,还望同道提供宝贵意見,使我們在下一期得以改正和提高。

范之平 北京結核病研究所

1963年10月

目 录

肺結核病化学疗法近年来的进展和瞻望	吳紹青 (1)
肺功能检查近年来在肺結核領域內的进展	吳紹青 (19)
我国抗結核药物疗法的近况	严碧涯 (35)
我国肺結核外科治疗的近况	石华玉 (51)
我国結核病基础研究工作近况	郑翼宗 洪怀民 (65)
关于卡介苗問題近况	邹邦柱 (74)
結核病細菌免疫学的进展	郑翼宗 (81)
結核免疫中細胞免疫問題研究的现状	項曼君 (116)
結核病血清反应研究的现状	賴民生 (130)
結核病細菌学诊断的进展	郭 鈞 (148)
非典型抗酸菌	吳爱棣 (160)
关于卡介苗的几个問題的探討	张仲鑣 (179)
肺結核病痊愈的病理学	袁承熾 (199)
异菸肼的不活化問題	明安宇 严碧涯 錢元福 (241)
抗結核新药——乙硫异菸胺	明安宇 周 晁 曾紀霖 (261)
肺切除术时支气管残端縫合的新方向	辛育齡 (284)
肺結核肺切除后的复发	范秉哲 胡启邦 (295)
耐药菌肺結核的肺切除治疗	胡启邦 范秉哲 辛育齡 (313)
重症肺結核外科疗法近年动向	裘德懋 李大文 (325)
肺切除术治疗肺結核病的远期疗效	裘德懋 李大文 (338)
胸廓成形术在现代肺結核外科治疗中的地位	蔡廉甫 辛育齡 杨齐賢 (347)
塑料海绵在肺外科上的应用	左东岭 辛育齡 (356)
脊椎結核治疗的进展	田武昌 林 伟 吳启秋 (369)

肺結核病化学療法近年来的 进展和瞻望^①

吳 紹 青

結核病療效的分期

化学療法在結核病医疗史上开辟了新的紀元。由于药物对結核菌发生直接作用，結核病痊愈的概念，应建立在控制或消灭結核菌的基础上。不論临床医疗、流行控制或基础研究，均脫离不了这一概念——消灭結核菌。近十余年来，人們对結核菌生物性的研究有了高度发展，其原因也就是为針對痊愈的指标提高了要求。历年来，結核病的療效可分为三个时期：(1)在1930年以前，結核病的治疗大都以休息和营养为主；空气、阳光和大自然的环境是治疗的基石。在这一期間，療效至多不过25%左右，死亡率极高(图1)。Myers^[1](1949)說：“以往中度和重度肺結核病人，無論經過何种治疗，在十年内有70~80%的死亡。”療效的考核是以症状消失为依据，致病菌仍然是存在的，所以复发率极高。少数所謂痊愈的病例其菌之所以能被控制者，是通过免疫机制达成的；因此，制菌作用是間接的。(2)从1930至1950年的时期，結核病的療效显著地提高到40%左右；病死率相应地降低，治疗方法除休息和营养外，一般以萎陷療法为主。人工气胸、气腹以及胸廓改形术等风行一时。療效的机制是以物理性的萎陷在机体免疫的基础上，促使病灶愈合。細菌虽一般可被控制着，但并未肃清；复发率比單純

① 本文是作者根据其本人在1963年全国結核病学术會議上所作的报告加以充实的。

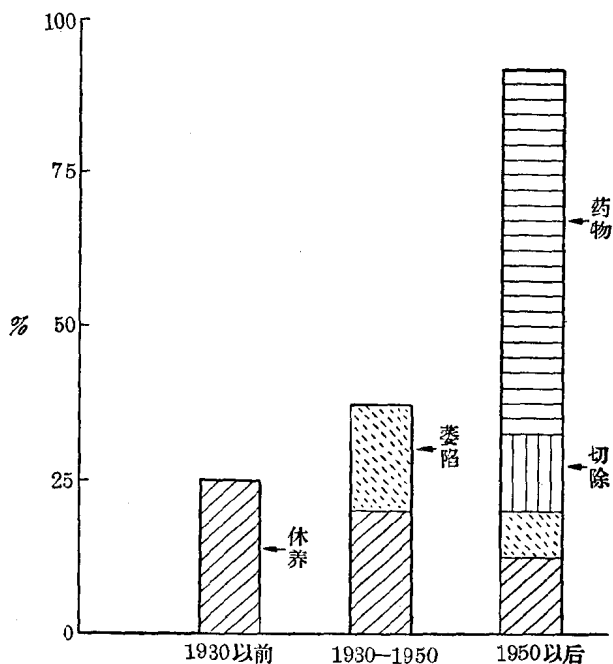


图1 結核病疗效分期

休养法稍低。(3)从1950年起,結核病开始进入化学疗法时期。鏈霉素、异菸肼和对氨水杨酸相继問世,疗效不断地提高;其机制是通过直接杀菌或杀菌作用取得的。休养、萎陷疗法和外科手术虽未被抛弃,但占据的比重很小,为推行不住院治疗提供了有利条件;并且在流行病学控制上发生重大意义。近几年来,由于使用方法的改善,疗效一般可达90%以上,最高者可达99%^[2~4],甚至100%,使复发率接近于零。

合理化学疗法对控制結核病流行的作用

結核菌既是疾病流行的病原体,則消灭結核菌即可彻底扑灭

疾病的流行。在制菌药物未发现以前,这种想法是不切合实际的;近年来,由于化学疗法作用之大,人们对消灭结核菌的信心也大大提高了;有远见者都向这一目标而奋斗。目前结核病的流行在某些地区基本上已得到了有效控制。不仅死亡率急剧下降,而且患病率和感染率也显著降低。显然,在控制结核病流行的技术因素中,最重要者应该是化学疗法。正因为它直接制菌、杀菌,所以治疗的意图不仅求痰菌阴转,而且希望病灶菌也能完全被消灭,以达成生物性的愈合,使复发成为不可能。在1930^[8]年化学疗法尚未应用的时期,轻度肺结核的复发率为20%,重度患者为40%,但在化学疗法时期,复发率仅有3.1%。其他作者^[8]发现:在化学疗法时期以前,复发率为21.2%;化学疗法使用6~24周者,复发率为17.1%,超过24周者为8.8%;治疗12~18月者其复发率仅为1%^[2];超过81月者甚至无一例复发(图2)。复发率如是之低,就打断了结核流行的循环性,使结核菌散布于人群中减少到几乎绝迹的地步。某

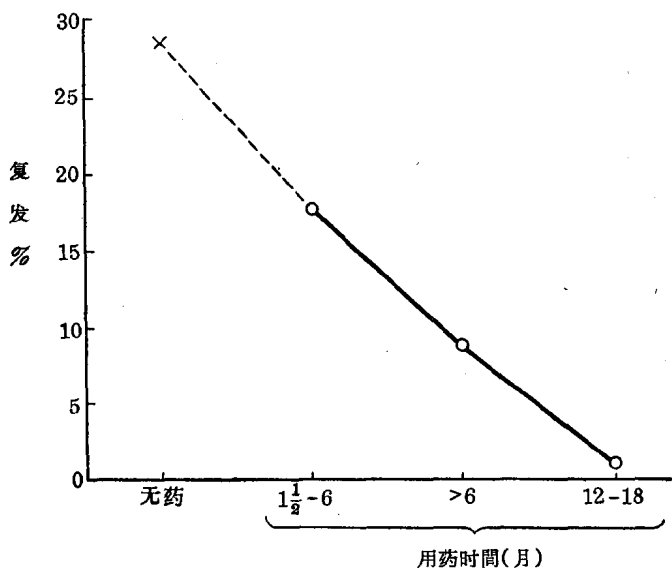


图2 化学疗法与复发

些地区^[7]在2000~5000人口中只有一人排菌,14岁儿童的感染率不超过1~2%;最低者甚至在20岁的青年中感染率亦不到1%。正因为患病人数极少,縮影X綫普查作为病例搜寻的方法,已失去其意义;反不如借結核菌素測驗^[8]以发现感染源更为有效,更为經濟。这一措施在流行病学上具有扫尾或肃清的意义。但也只有在患病率降落极低的情况下才能采取的。在流行未能控制的地区,情况正相反。如在全人口中成年人的排菌率高达1~3%^[7],构成病菌散布的丰富泉源,以致14岁儿童的感染率高达50%。

在实行化学疗法的早期,由于結核病流行的控制作用一时尚难实现,所以虽死亡率显著降低,但患病率仍无改变。在1930年时期,美国^[9]結核病的病死率为70%,至1950年应用化学疗法不久时,病死率虽降低至28%,但患病总人数未见减少,正說明了这一問題。这一情况應該是短期的,因为疗效繼續不断的提高,将逐漸减低患病的累积人数,使疫情控制轉向消除感染率方面。

影响化学疗法的因素

結核菌在机体内致病,是生物与生物的相互关系。化学疗法的作用在很大程度上是受着此二种生物关系的影响,其中較突出者有以下一些因素:

一、耐 药 菌

結核菌的最大生理特性,是它对环境的适应性。結核菌的干体重有40%类脂质,是它能抗酸和适应恶劣环境的有利条件;因其适应性强,它的原来毒性亦可被削弱。牛型結核菌經200余代的特殊培养而成为卡介苗,就是一个典型例証。耐药菌的形成是同样道理。我們^[10]的实驗証明:敏感菌在异菸肼0.02~0.05微克/毫升浓度下即可被杀灭,但經人工誘导至高度耐药时,它能在1000微克/毫升浓度下仍繼續生存;同时,它的致病力也有减退,

甚至其毒性之低,可与卡介苗相仿^[11]。由于菌的生理机能被削弱,所以触霉酵素^[12]作用亦大受损害,平时只需2~4周能长成菌落者,现在需8~20周,或更长时间。这些生理变异,也改变了结核菌的原有特性。

正因为耐药菌的生机不全,所以药物不能发挥作用,或发生很少作用。无论为原始耐药菌或继发性耐药菌,这一情况对疗效的影响是当前所遭遇的最严重问题,也是将来结核菌能否完全被消灭的关键问题。根据上海市自1955~1958年几次零星报导(图3),原始耐药菌的感染,从1955年的4.8%^[20]增加到1958年的12.5%^[18]。郑州1962年原始耐药菌感染为21%^[14]。虽然这些零星数据无代表性意义,但是逐年增加的迹象是明显的。其它各国^[16]也有同样情况,不过有程度上的不同而已。1962年 Mitchison^[10]采用同一耐药标准,发现在英国以往四年中,原始耐药菌的感染率从4.5%增加到11~12%。根据 Canetti^[17]的报导,原始

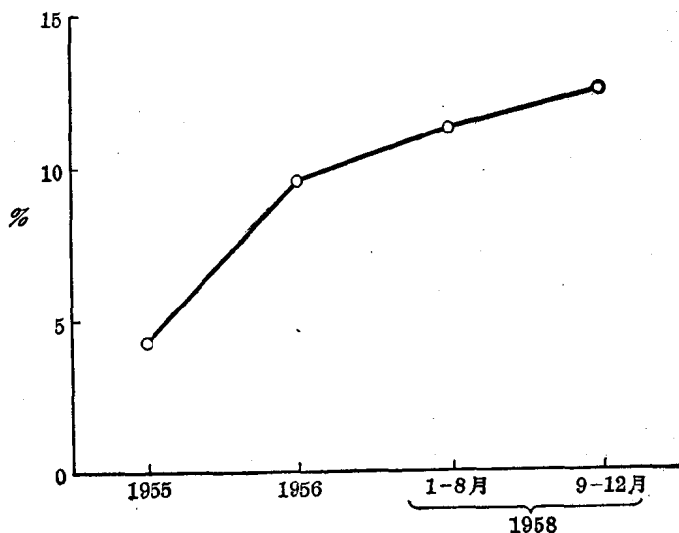


图3 上海市原始耐药菌感染率

耐药菌感染率各地差别之大,可有1~17%的幅度。

在复治病例方面,继发耐药性更为严重。张觉人^[18]称初治病例用异菸肼六个月时,耐药性为66.6%;用鏈霉素40克时,有44.4%耐药;用对氨水杨酸六个月时,有7.7%耐药。在結核病院中,崔谷忱^[19]报导79%的病人有耐药性,其中空洞例耐药者85%,无空洞者60%耐药。崔谷忱^[19]的79%、李成文^[20]的74.4%和朱燮均^[14]的69.5%三种继发耐药性的平均率为72.3%。这一频率或許即可反映当前复治病例耐药性的一般情况。更值得注意者,在李成文^[20]的90名中度和高度耐药病例中,82例曾有一次或一次以上的复发。这些情况与我們^[21]的研究結果很相符合。在切除肺标本中,空洞菌的阳性率固然很高(痰与空洞内容物阳性符合率80%),就是实质性干酪病灶亦有40%阳性培养率,甚至鈣化灶虽含菌最少、致病力亦低,也不是一概无菌的。

在国外,继发耐药性的频率非常参差不齐,并且也同样严重。1960年国际防痨會議^[22]16国学者的零星报导:耐一药者为42%,耐二药者为18.5%,耐三药者5.5%。美国紐約市区結核病院^[18]的入院病人中,約75%为继发耐药菌复治病例。1960年門診复治病例对鏈霉素、异菸肼或对氨水杨酸的继发耐药率高达75.1%;其中对三药同时耐药者为38.9%。耐药菌散布如此之广,于此可见一般。

二、未分类分枝杆菌

近年来,有关未分类分枝杆菌的报导层出不穷,其种类之多,不胜枚举。本菌对肺部的感染在临床上与一般結核病无法鉴别,症状一般偏輕;表现較突出者为对常用三种抗結核菌药的敏感性不大。由于这些非典型菌耐药,而且又是自使用化学疗法以来逐渐增加的;因此,有人^[23]认为这类菌可能就是变异的耐药性結核菌。但一般意見^[8,24]认为它是另一类型分枝杆菌,不属于哺乳型結核菌。鉴别方法有以下几种:Konno氏菸酸測驗、感光产色鉴定、过氧化氢

酶試驗,以及动物接种以測定致病性等法。1958年曾令燦^[25]等从痰、肺切除标本、胸水和尿分离出28株非典型分枝杆菌(七株产色、21株不产色)。究竟这些所謂非典型菌完全为另一类型,或即是由耐药菌本身变异而成,尙待进一步肯定。在临床上有时遇到这样頑固病例,分明痰菌阳性,用药亦合理,而疗效却不明显;在这一情况下,除一般敏感試驗証明为耐药菌外,还須进行某些生化試驗,以証明是否为未分类分枝杆菌。如能确定,大剂量异烟肼加維生素B₆,并配合次类药,还是能取得一定疗效的。

三、感染的菌量和机体的免疫

感染菌量的大小、致病毒力的强弱,以及机体免疫的盛衰,关系到药物的疗效。在試管中分明一定药物浓度足可杀灭一定菌量者,如加大菌量而仍保持原有浓度,則药物可不发生作用。这一情况在实验中可能被誤认为耐药菌的关系。临床上这一情况,在不等程度上,亦同样存在着。正由于感染的菌量不同、病灶范围不同、性质不同,則药物的剂量和疗程也不应等量齐观。粟粒形結核、結核性脑膜炎或干酪性肺炎皆是菌量大,毒力强的一些病例。药物剂量适应于輕微局限性病灶者,就不适应于此。有时,分明药物和剂量均用之得当,但因机体免疫力太差,亦难收到应有的疗效。在临床上药物的制菌作用,是在机体免疫的基础上发生的。这些因素彼此互相制約,并随时消长不一,因此疗效之难以保持一致,是可想而知了。

綜合以上三类主要影响因素(耐药菌、未分枝杆菌以及感染菌量和机体的免疫),扼要地說明了疗效参差不齐的一些原因。化学疗法作用取决于二种生物的相互作用——一方面为菌的致病,另一方面为机体的免疫。当前各家对疗效的报导,之所以彼此有很大差异,这些皆是主要原因。

合理化学疗法

在控制結核病流行的意义上,化学疗法所发生的作用,比任何方法都大得多(图1,2)。当前对这一问题的研究所占比重之大,正是这个原因。化学疗法是否合理,应以近期和远期疗效来衡量之。近期疗效100%的痰菌阴轉,和远期疗效之100%不复发,應該是化学疗法最高的目标。某些作者^[2,3,4,6,17]所报导化学疗法的成績,与这一指标已距离不远;在个别情况下,这一指标确已达到了。

在用药技术上,存在着三方面問題:药物的选择、剂量和疗程。三种主药(异菸肼、鏈霉素、对氨水杨酸)为药物选择的对象。一药单用、二药或三药合用、持續用、間断用或交替用,各有不同的见解;尤其是在化学疗法試用早期阶段,这一情况更为显著。經過若干年的經驗,意見的距差已有了显著縮短,但完全統一尚談不上。当前具有代表性的用药方法,特別为照顾到耐药菌的問題,Russell和Middlebrook^[8]主张先开始三药合用,并同时分期进行細菌敏感試驗及血清药浓度測定;約21日即可得出結果。然后,按有无耐药性或耐药程度,分別对药物的选择和剂量作必要的調整,以保持有效的血清浓度:諸如鏈霉素为20微克/毫升,异菸肼0.2~0.4微克/毫升。这种給药方式最为理想,一方面既能按菌的敏感性选择适当药物,同时又保証血清药物浓度的制菌作用。他們二人按此法治疗,痰菌阴轉率可高达99%。成功的要素是在生化測驗的配合下,达到充分制菌作用。如不采取这些生化測驗,而仅采用一种規定給药方式,則疗效可略逊一筹,但在技术条件不能配合的地区,这一不得已退而求其次的办法,还是比盲目的或不規則的用药好得多。为此,Canetti^[17]主张对空洞性病例采二期疗法:第一期为控制大量菌的感染(其中总难免有部分耐药菌),开始給异菸肼合并每日鏈霉素(或再加对氨水杨酸)3~4个月。經過这一期治

疗后,大部分菌将被杀灭。然后进入第二期:单以异菸肼一种继续治疗8~10个月,以求扑灭残余细菌。这一办法简单易行,便于推广,为早期破坏性病灶,尤其是未经过治疗者,很为合适。但如果是慢性纤维空洞,尤其是复治病例,则问题未必如此简单。虽然异菸肼与每日链霉素合并应用最为有效,但如在第二期间仍有耐药菌存在,则专靠异菸肼一种,未必能解决问题。即使暂时能得到临床痊愈,但复发率高,远不如敏感菌受到控制后的疗效那样巩固。异菸肼是否可单用或与其他药物合用,为许多学者数年来争辩的问题。病例的选择不同,从而导致结果的差异,为意见分歧的主要原因。轻度浸润性初治例,单用异菸肼一种,是完全合理的。病灶范围较大、兼有空洞、估计非短期能取得成效者,宜与链霉素或对氨水杨酸、或此三药同时合用。这一意见是当前多数学者共同的看法。1953年我曾主张过单用异菸肼一种,但鉴于近年来原始耐药菌感染率有逐步增加的趋势,它的适应范围即受到限制。

药物的合理剂量,是以不引起毒性反应原则下,达到血清药浓度的制菌作用。在这方面,各家的规定并不一致。Russell^[8]等认为,链霉素血清浓度大于0.1~0.4微克/毫升时,对敏感菌有明显杀灭作用;异菸肼血清有效浓度为0.8~1.6微克/毫升;对氨水杨酸的制菌标准并未确定,一般认为3.0微克/毫升为有效浓度。

要达到血清药浓度的制菌作用,仅凭体重是不够精确的;因为异菸肼在机体内的新陈代谢(乙酰化),可因人而异。对代谢快速者,虽剂量适当,但血清药浓度不能保持足够的制菌力;因此,确定异菸肼合理剂量的最好依据,是血清药浓度制菌力的鉴定。鉴定方法多种多样^[26],并且它们的准确性皆有一定的限度。总的说来,测验方法可有五种,头二种为化学性反应的比色测验:一为Poole等借1-fluro-2,4-dinitrobenzene比色法测定;可靠性很低。另一种为Peter用氰溴化物作比色测定;可靠性略高,但也不够满意。其它三种方法为生物化学测验:一为试管培养法,以细菌抗酸性的消失为考核的依据;可靠性不高,误差可为-50%+100%。另一种亦

为試管培养法，以細菌不能生长为考核标准。最后一种为試管培养直升弥散法，以衡量制菌力的程度。崔祥璜^[27]认为在以上几种方法中，以直升弥散法最为可靠，重复性也高；不过方法本身仍有 $\pm 20\%$ ^[28]的差异。

药物疗程欲求其合理，必須满足这一意图：尽量爭取在耐药性尚未形成以前，达到痰菌阴轉和病灶愈合。阴轉的标准是痰样浓缩涂片法連續三次阴性、培养法每月一次、連續三次阴性。疗程的长短，当然与病灶的輕重有关；一般主张为1.5~2年；个别也有主张异菸肼无限期的使用，以控制少数耐药菌不断的还原。在特殊情况下，这样办法可能有一定意义；但同时形成的高度耐药菌感染源，也增加公共卫生的威胁。疗程适当，不仅减少耐药性的产生，同时又是防止复发的重要因素。合理化学疗法既是爭取病灶生物性的愈合，則不合理的化学疗法不仅不能使病灶愈合，而且因不规则或間断性的用药，更会导致耐药菌的产生。当前复治病例比重之大，和重症累积之多，不合理化学疗法为主要原因。

外科治疗的配合

药物的有效作用有其一定的限度。大約80%肺結核病可只凭化学疗法即可解决問題，其余約20%除化学疗法外，还須加用外科手术。在化学疗法过程中，如炎症已基本消失，但仍留有残余不可复原的病灶(如坚壁纖維性空洞)，需外科手术解决者，应及时切除；否則，因循拖延，徒增加耐药性的形成，并助长病灶扩散的机会，使以后手术更为困难，或不可能。由于化学疗法对病灶已有充分准备，外科技术的日益改进，手术的安全性已大大提高。切除术病例的复发所以比胸廓改形术一般較低，是因为病灶切除，也是符合消灭細菌的企图。

关于耐药性的某些矛盾

当前对耐药性的看法在各家中,意见是不一致的。因此,对疗效的考核经常存在着矛盾。概括言之,原因有四:

一、耐药菌的不均一性

我們^[10,21]的实验証明: 无论从痰样或切除标本分离出的細菌,其耐药性有程度上的不同,并且也有敏感菌混杂其間。因此,血清浓度对耐药菌不能发生作用者,对敏感菌有效。在临床上常常发现敏感試驗分为耐药性者,而药物仍能发生一定的疗效,即說明这一原因。这一矛盾在临床上并不罕见,但动物实验却少有此现象。在小白鼠实验中,我們^[28]发现异菸肼对耐药菌感染的小白鼠无效,对敏感菌感染的小鼠有效。其所以在小白鼠无此矛盾,而在临床上发生,是因为用以实验的菌是均一的,而在人体内是不均一的。可能敏感菌数量小,測驗时不能显出。但因其生机强、繁殖快,如不加以繼續控制(如不规则的化学疗法),或因某种原因降低了机体的免疫能力,則敏感菌数量在一定期間内可超过耐药菌的数量,导致病灶恶化。自鏈霉素应用以来,人們曾发现在敏感菌丛中,总难免有少数耐药菌混杂^[15]其間。这些耐药菌在治疗过程中也可能突然大量繁殖,从而削弱药物的作用。足见,因菌之不均一性所引起疗效上的矛盾是可以理解的。同时亦說明,結核菌在人体内不是永恒不变的;只有通过敏感試驗,才可以了解它的动态。更有意义的,除只了解为耐药菌外,还須进行必要的培养測定,以明确不同程度的耐药菌在数量上的比重。这样,对化学疗法能提供更有意义的資料。換言之,耐药菌不仅是有无問題,同时也是多寡的問題。

二、耐药菌的变异性

結核菌的耐药性不是简单化学性的问题，而是生物对环境适应的变异。因适应恶劣环境而求生存，是結核菌頑固的性能。在高度耐药情况下，菌的生理受到严重抑制，但在适当条件下，还可大量繁殖。虽然耐药性的研究近年来已累积了大量资料，到目前为止，耐药性的机制尚不够充分明了。McDermott^[29]认为耐药菌有三个类型：(1)遗传性的耐药菌，此型以耐鏈霉素菌近似(即耐药菌的下代也是耐药菌)，耐异菸肼菌则罕有此情况。(2)触酶酵素遭受损害从而削弱結核菌的生机而成为耐药菌，此型以异菸肼的影响最为突出。(3)伪耐药菌，此型所谓假耐药菌，可以自然还原，使药物又能发生作用。耐异菸肼菌可能有此情况。在化学疗法过程中，耐药菌由遗传性或酵素的影响而形成，是可以理解的，但菌的自然还原，在临床上是无法能逆料的。与其說菌之“变异性”，毋宁說是它的“适应性”，是当前生物学家对結核菌的一般看法。果如此，何以在异菸肼尚未使用于临床以前(1948年)^[31]，就已有耐药菌呢？在敏感菌株中，由于自然变异，可以产生耐药菌。所谓“双重耐药菌”者，即一方面由药物影响所形成的耐药菌，另一方面由自然变异而形成的少量耐药菌。菌之变异如此錯綜复杂，从而在疗效上所引起的矛盾，是更可想而知了。在临床上虽用药方法一切均合乎规格，而疗效却不如那样理想，其原因不仅只限于机体的一方面，或許在微生物学中可寻求之。

三、耐药性的规格不一

耐药性的规格不一，是对疗效意见分歧常见的原因。曾有^[30]人报导：如略将敏感試驗的规格降低，即可将鏈霉素耐药性从57.7%增高至80.8%；异菸肼耐药性从59.9%增高至72.4%。耐药性的规定一般为：鏈霉素4微克/毫升，异菸肼0.2微克/毫升；英国学者則以比数八倍为耐药。尚有其他不同规定^[3,30]并不少见。