

NAIYAO JIEHEBING DE ZHILIAO YU KONGZHI

耐药结核病

的

治疗与控制

■ 主编 / 羊海涛 陆伟 竺丽梅



军事医学科学出版社

耐药结核病的治疗与控制

主 编 羊海涛 陆 伟 竺丽梅

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

耐药结核病的治疗与控制/羊海涛,陆伟,竺丽梅主编.

--北京:军事医学科学出版社,2014.2

ISBN 978-7-80245-686-0

I. ①耐… II. ①羊… ②陆… ③竺…

III. ①结核病-抗药性-防治 IV. ①R52

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 024345 号

策划编辑:易 凌 责任编辑:曹继荣

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049

编辑部:(010)66931039,66931038,66931053

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:中煤涿州制图印刷厂北京分厂

发 行:新华书店



开 本:710mm×1000mm 1/16

印 张:14.5

字 数:230 千字

版 次:2014 年 6 月第 1 版

印 次:2014 年 6 月第 1 次

定 价:29.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

《耐药结核病的治疗与控制》编委会

主 编 羊海涛 陆 伟 竺丽梅

副主编 王建明 孔 雯 吴妹英 周 扬 陈 诚 施军卫

主 审 吴红辉 周明浩 单玲英

编者(以姓氏笔画为序)

丁晓艳	马俊锋	王小平	王飞翔	王建明	王春颖	孔 雯	卢立国
叶隆昌	付德才	印 伟	仲崇桥	刘 巧	刘 宏	羊海涛	汤茂功
许 林	许卫国	许曼云	孙建胜	孙家猷	孙照平	花长松	李 燕
李会林	李国莉	李铁成	吴妹英	邱 青	宋红焕	张 轩	张志新
张连华	张远涛	张瑞梅	陆 伟	陆 峰	陈 鸣	陈 诚	陈 敏
陈志华	陈惠芬	邵 燕	竺丽梅	金广杰	周 扬	周 惠	周大明
郑 建	郑水龙	赵小兰	施军卫	顾春湘	钱瑞英	徐 明	黄捷晖
彭 红	蒋 晖	蒋 骏	谢 靖	谢中碧	裘 强	虞 浩	缪昌东
潘洪秋	潘晶晶						

PREFACE | 前言

结核病是一种经呼吸道传播的慢性传染病,在全球广泛流行。随着世界各国对结核病控制的重视和现代结核病控制策略的推行,结核病的防控取得了明显的效果,WHO 报道显示,近两年来,全球的结核病患者绝对数已经开始出现微弱的下降趋势。但是,耐药尤其是耐多药结核病(MDR-TB)的流行却在不断加剧,在许多国家已成为重大的公共卫生问题和结核病有效控制的障碍。耐药结核病的流行持续威胁着结核病控制工作已取得的进展,广泛耐药结核病的出现更加剧了这一威胁。WHO 2013 年报道,全球结核病初始耐多药率为 3.6%,获得性耐多药率为 20.2%,全球每年约增加 45 万新病例,其中被 WHO 认定的 27 个耐药高负担国家病例占总数的 80% 以上。

我国是耐药结核病高负担国家之一,据 WHO 估计,每年约有 50 000 例耐多药结核病患者发生在中国,位居全球第二位。2007 ~ 2008 年开展的全国结核病耐药性基线调查结果显示,我国结核病的总耐药率为 37.79%,总耐多药率为 8.32%,其中初治肺结核总耐多药率为 5.71%,复治肺结核总耐多药率为 25.64%,耐药结核病疫情相当严重。

由于耐药结核病的诊断复杂、治疗困难、疗程很长,而且医药费用是治疗一般结核病患者的 100 倍左右,因此耐药结核病对个人、家庭及社会均造成巨大的危害。所以近年来,我国政府高度重视结核病防治工作,在 2011 年国务院下发的《全国结核病防治规划(2011 ~ 2015 年)》中明确提出,到 2015 年全国 100% 的地市级结核病实验室开展药敏试验,以市(地)级为单位开展耐多药肺结核诊治工作覆盖

率达到 50% ,耐多药肺结核可疑者筛查率达到 60% ,并明确提出了耐多药结核病的控制措施。此外还加大了耐多药结核病控制的财政投入和医保政策的推行,中央财政设立了耐药结核病控制专项经费,各地也纷纷将耐多药结核病纳入重大疾病保障范围,不断提高耐药患者的保障水平,耐多药控制工作在我国取得了明显进展。

但是,我国耐药结核病防治工作也面临诸多困难和挑战,防治形势不容乐观。首先,随着人口的增长和人口流动的增加,耐药性肺结核不断扩散,耐药患者呈上升态势。其次,各地的耐药结核病防治工作还存在不少薄弱环节,结核病实验室网络尚未全面覆盖,很多地级市级的耐药结核病防治专业人员缺乏,不能满足防治工作的需要,对这些问题,必须采取有效措施予以解决。

由于我国耐药结核病疫情严重、面临的形势十分严峻,要全面完成结核病防治规划任务,必须充分利用现有的医疗卫生资源,动员各级各类医疗卫生机构和人力资源,参与耐药结核病的防治。但是,目前我国关于耐药结核病防治的书籍偏少,尤其是面向耐药结核病防治一线和基层的、可操作性强的书籍比较稀缺。因此我们编写了本书,旨在帮助综合性医疗机构、疾控机构和结核病定点医疗机构,以及社区卫生机构的有关医务人员掌握耐药结核病诊治技能、了解耐药结核病防治的最新进展和最新工作要求,并为各地在职卫生技术人员开展结核病防治培训、传染性疾病预防培训、结核病定点医疗机构住院医师规范化培训、继续医学教育、岗位培训和社区医生在岗培训等提供参考。

本手册的编写主要侧重实用性、规范性和通俗性,对有关基础理论性内容仅作简单叙述。由于编者水平有限,时间仓促,可能有疏漏或不足之处,恳请读者批评指正。

编者

2014 年 1 月

CONTENTS | 目 录

第一章 结核分枝杆菌发生耐药的生物学基础	(1)
第一节 结核分枝杆菌的生物学特性	(1)
第二节 发生耐药的生物学基础	(4)
第二章 耐药结核病的基本概念	(6)
第一节 耐药结核病的定义及分类	(6)
第二节 耐药结核病产生的原因	(7)
第三章 耐药结核病的分子生物学	(9)
第一节 结核杆菌基因组学	(9)
第二节 基因突变与发生耐药性的关系	(10)
第四章 耐药结核病的免疫学基础	(13)
第一节 非特异性免疫反应	(13)
第二节 特异性免疫反应	(15)
第五章 耐药结核病的病理学	(22)
第一节 基本病理变化	(22)
第二节 病理变化与机体免疫状态之间的关系	(23)
第六章 耐药结核分枝杆菌的传染性及其危害	(26)
第一节 耐药结核分枝杆菌的传染性	(26)

第二节	耐药结核分枝杆菌的危害	(27)
第七章	耐药结核病的细菌学检测方法	(29)
第一节	常规细菌学检测方法	(29)
第二节	耐药结核病的快速生物学检测方法	(33)
第八章	耐药结核病的其他实验室检查	(38)
第一节	结核菌素皮肤试验	(38)
第二节	结核病的免疫学诊断	(41)
第三节	气管镜检查	(46)
第九章	耐药结核病的影像学检查	(50)
第一节	结核病的影像学基本表现	(50)
第二节	耐药肺结核的影像学特征	(55)
第十章	耐药结核病的诊断与鉴别诊断	(57)
第一节	耐药结核病的诊断	(57)
第二节	鉴别诊断	(60)
第十一章	耐药结核病的化学治疗	(63)
第一节	耐药结核病的化疗药物	(63)
第二节	耐药结核病的化疗原则	(72)
第三节	单耐药和多耐药结核病的化疗	(73)
第四节	耐多药结核病的化疗	(75)
第五节	广泛耐多药结核病的化疗	(78)
第十二章	耐药结核病的化疗药物不良反应及处理	(79)
第一节	耐药结核病常用化疗药物的不良反应	(79)
第二节	不同药物导致的不良反应种类	(84)
第三节	不良反应处理	(89)
第十三章	耐药结核病的其他治疗	(94)
第一节	介入治疗	(94)

第二节	耐药结核病的免疫治疗	(96)
第三节	耐药肺结核的手术治疗	(97)
第四节	耐药结核病的糖皮质激素治疗	(99)
第五节	耐药结核病的营养支持	(102)
第六节	耐药结核病的心理支持	(103)
第十四章	耐药肺结核常见急症处理	(106)
第一节	咯血	(106)
第二节	自发性气胸	(111)
第三节	呼吸衰竭	(115)
第四节	结核性肺源性心脏病	(121)
第十五章	特殊人群的耐药结核病治疗	(124)
第一节	耐药结核病合并糖尿病的治疗	(124)
第二节	耐药结核病与人类免疫缺陷病毒双重感染	(127)
第三节	肝功能异常耐药结核病的治疗	(132)
第十六章	耐药结核病的治疗监测及转归	(135)
第一节	治疗监测	(135)
第二节	特殊监测	(137)
第三节	耐多药肺结核治疗转归	(138)
第十七章	耐药结核病的流行病学	(141)
第一节	耐药结核病的流行历史	(141)
第二节	全球耐药结核病流行情况	(142)
第三节	我国耐药结核病流行状况	(144)
第十八章	耐药结核病的患者发现策略	(145)
第一节	耐药结核病的高危人群	(145)
第二节	发现耐药结核病患者的检测方法	(146)
第三节	耐药结核病的发现策略	(148)
第十九章	耐药结核病的管理	(151)

第一节	耐多药结核病管理原则	(151)
第二节	住院期间的管理	(151)
第三节	门诊和社区管理	(153)
第四节	耐多药结核病密切接触者的管理	(158)
第二十章	耐药结核病控制策略与预防措施	(161)
第一节	DOTS 策略与遏制结核病策略	(161)
第二节	DOTS-PLUS 策略	(164)
第三节	耐药结核病的预防措施	(166)
第二十一章	耐药结核病的感染控制	(170)
第一节	管理控制	(170)
第二节	环境或工程控制	(171)
第三节	个人呼吸防护	(173)
第二十二章	二线抗结核药品的管理	(175)
第一节	抗结核药品管理体系	(175)
第二节	药品需求测算与库存控制	(176)
第三节	库房管理	(179)
第二十三章	耐多药结核病的登记报告监测系统	(180)
第一节	概述	(180)
第二节	耐多药结核病信息管理系统	(181)
第三节	质量保证	(183)
第二十四章	广泛耐药结核病的流行与控制	(184)
第一节	概述	(184)
第二节	流行现状	(185)
第三节	控制措施	(187)
第二十五章	各类机构在耐药结核病控制中的职责和工作内容	(191)
第一节	市级耐多药定点医院职责和工作内容	(191)
第二节	县级结核病定点诊疗机构职责和工作内容	(192)

第三节 疾病预防控制机构职责和工作内容 (193)

第四节 社区卫生机构的职责和工作内容 (195)

第五节 综合医院、其他医疗机构和人员 (196)

附件1 肺结核门诊诊疗规范 (198)

附件2 耐多药肺结核临床路径 (205)

附件3 江苏省提高农村居民耐多药肺结核医疗保障水平实施方案..... (210)

附件4 江苏省耐多药肺结核诊治服务流程 (213)

附表1 江苏省新农合重大疾病耐多药肺结核定点救治即时结报协议 (217)

附表2 重大疾病救治申请表 (219)

第一章 结核分枝杆菌发生耐药的生物学基础

结核病(tuberculosis)是一种古老的疾病。考古学家从古埃及木乃伊脊椎骨上,就发现有被结核分枝杆菌侵蚀的痕迹。1881年,考古学家 Grebart 在德国海德堡附近的墓地中,发现了新石器时代(距今大约1万年)一具患骨结核的人类骨骼,为人类感染结核分枝杆菌提供了最早的证据。在我国,1973年湖南长沙马王堆一号墓出土的2100年前的女尸,生前就是一名肺结核病患者。

1882年 Koch 发现了结核杆菌,1896年 Lehmann 与 Neumann 将结核杆菌正式命名为结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)。

结核分枝杆菌在分类上属于裂殖菌纲、放线菌目、分枝杆菌科、分枝杆菌属。结核分枝杆菌复合群包括人型、牛型、非洲型和鼠型四类。人结核分枝杆菌是引起人类结核病的主要病原体,此外牛分枝杆菌除引起牛结核病以外,少数人类结核病也由其引起。非洲分枝杆菌致病力较弱,是热带非洲人结核病病原体。田鼠分枝杆菌对人类无致病性。

第一节 结核分枝杆菌的生物学特性

一、基本形态与染色

结核分枝杆菌正常典型的形态为细长稍弯曲或直的、两端钝圆的杆菌,长1~

4 μm , 宽 0.3 ~ 0.6 μm 。菌呈散在单个或分枝状排列, 无鞭毛、无芽孢、无菌丝。在陈旧的病灶和培养物中, 形态常不典型, 可呈颗粒状、串珠状、短棒状等。

结核分枝杆菌一般常用萋-尼(Ziehl-Neelsen)抗酸性染色, 结核分枝杆菌染成红色, 而其他非抗酸性细菌及细胞、杂质等呈蓝色。当抗酸杆菌多时细菌扭集一起呈绳索状、束状或丛状, 众多的抗酸杆菌堆积一团时组成类似“菊花冠”状的红色深浅相间的杆菌团。

在电子显微镜下观察, 结核杆菌在细胞壁外尚有一层荚膜, 一般因制片时遭受破坏而不易看到, 若在制备电镜标本固定前用明胶处理, 可防止荚膜脱水收缩, 在电镜下可看到菌体外有一层较厚的透明区, 即荚膜。

结核分枝杆菌的抗酸性与胞壁内结核菌酸残基和胞壁固有层的完整性有关。

二、培养特性与生化反应

结核分枝杆菌为兼性寄生菌, 以巨噬细胞为宿主细胞, 因它首先在感染的巨噬细胞内复制, 故称为胞内菌; 然后, 随着病变发展又会出现于坏死组织中即巨噬细胞外进行复制。在巨噬细胞表面的胆固醇作为结核杆菌细胞的锚定部位, 去除胞膜上的胆固醇可以抑制结核杆菌的摄取。它为专性需氧菌, 要求比普通细菌略高, 在发育、生长过程中所必需的营养物质除自身能够合成外, 有些营养物质必须从人工制备的培养基内供给, 以保证细菌新陈代谢的进行。在含有鸡蛋、马铃薯、甘油、天门冬酰胺等的固体培养基上, 37 $^{\circ}\text{C}$ 、pH 6.5 ~ 6.8 的环境中, 细菌可以发育、缓慢生长, 12 ~ 24 小时分裂增殖一代, 3 ~ 4 周出现可见的菌落。菌落为坚硬、干燥, 表面呈颗粒状, 乳酪色或黄色, 形似菜花样。在液体培养基中呈粗糙皱纹状菌膜生长, 若在液体培养基中加入水溶性脂肪酸, 可降低结核分枝杆菌表面的疏水性, 使细菌呈均匀分散生长。

人结核分枝杆菌可合成烟酸和还原硝酸盐, 而牛分枝杆菌则不能, 这是它们的区别。结核分枝杆菌不发酵糖类。

三、主要菌体成分及作用

结核分枝杆菌无内毒素, 也不产生外毒素和侵袭性酶类, 其致病作用主要依菌体成分特别是胞壁中所含的大量脂质, 脂质含量与 MTB 的毒力呈平行关系, 含量

愈多毒力愈强。

1. 脂质 结核分枝杆菌的脂质占菌体干重的 20% ~ 40%, 占细胞壁干重的 60%。脂质使结核分枝杆菌具有疏水性, 对环境的抵抗力较强。脂质主要成分是磷脂、脂肪酸和蜡质等, 它们大多与蛋白质或多糖结合, 以复合物形式存在。磷脂能刺激机体单核细胞增生, 增强菌体成分诱导机体致敏作用, 抑制蛋白酶对组织的分解, 使病灶组织不能完全溶解, 产生结核病特有的干酪样坏死; 脂肪酸具有引起慢性肉芽肿的作用; 蜡质能引起迟发型超敏反应。

2. 蛋白质 结核分枝杆菌菌体内含有多种蛋白质, 因此结核分枝杆菌可致机体产生多种抗体。其中结核菌素与蜡质 D 结合, 能引起较强的迟发型超敏反应。小分子物质复活促进因子蛋白 (resuscitation promotion factor, RPF) 参与结核分枝杆菌的复苏过程, 使休眠的细菌恢复生长繁殖能力。

3. 多糖 多糖类物质是结核分枝杆菌细胞中重要组成部分, 多糖常与脂质结合存在于胞壁中, 主要有阿拉伯半乳聚糖、甘露醇、阿拉伯甘露聚糖等。多糖可使中性粒细胞增多, 引起局部病灶细胞浸润。

4. 核酸 结核分枝杆菌的核糖体核糖核酸 (ribonucleic acid ribosome, rRNA) 是该菌的免疫原之一, 能刺激机体产生特异性细胞免疫。

5. 荚膜 结核分枝杆菌荚膜的主要成分为多糖, 部分为脂质和蛋白质。荚膜对结核分枝杆菌的保护作用有: ①荚膜能与吞噬细胞表面的补体受体 3 (CR3) 结合, 有助于结核分枝杆菌在宿主细胞上的黏附与入侵; ②荚膜中有多种酶可降解宿主组织中的大分子物质, 提供入侵的结核分枝杆菌繁殖所需的营养物质; ③荚膜能防止宿主的有害物质进入结核分枝杆菌, 甚至如小分子 NaOH 也不易进入。

四、抵抗力

结核分枝杆菌菌体的脂类含量高, 尤其是蜡样物质, 具有疏水性, 对物理和化学因子的抵抗力较强。在室温和阴暗处干燥痰中能存活 6 ~ 8 个月, 若黏附于尘埃上, 可保持传染性 8 ~ 10 天; 在 3% HCl、6% H₂SO₄ 或 4% NaOH 溶液中能耐受 30 分钟, 因而常常以酸碱处理严重污染的样本, 杀死杂菌和消化黏稠物质, 以求提高检出率。湿热对结核分枝杆菌杀伤力强, 在 62 ~ 63℃ 15 分钟、85℃ 5 分钟或 95℃ 1 分钟可将其杀死, 因此煮沸与高压蒸汽消毒是最有效的方法之一。结核分枝杆菌对光线和射线敏感, 在太阳光直射下 2 ~ 7 小时死亡。紫外线灯在距离 0.5 m 处持续照射

3 分钟,在距离 1 m 持续照射 10 分钟,可以杀死空气和物体表面的结核分枝杆菌。

五、致病性和免疫性

结核分枝杆菌既无内毒素,也不产生外毒素和侵袭性酶类,因此,其致病作用可能与细菌在组织内顽强增殖引起炎症反应,以及诱导机体产生迟发型超敏反应造成的损伤有关。结核分枝杆菌可通过呼吸道、消化道以及破损的皮肤、黏膜进入机体,侵犯多种组织、器官引起相应的结核病,临床上以肺结核最多见。

人类对结核分枝杆菌的感染率很高,但发病率却较低(约 10%),这表明人体对结核分枝杆菌有较强的免疫力。机体感染结核分枝杆菌后,能产生多种抗菌体蛋白的抗体,这些抗体只对细胞外的细菌具有一定作用,而结核分枝杆菌是胞内寄生菌,抗菌体蛋白的抗体对胞内结核分枝杆菌几乎不起作用。

抗结核免疫力依赖于结核分枝杆菌在机体的存活,一旦体内结核分枝杆菌消亡,获得性的抗结核免疫力也就会随着记忆性 T 淋巴细胞的逐渐减弱或消失而降低直至消失。有人称这种免疫为带菌免疫或传染性免疫(infection immunity)。

抗结核的免疫主要是细胞免疫,包括致敏的 T 淋巴细胞和被激活的巨噬细胞以及它们释放的淋巴因子,如 IFN- γ 和 IL-2、IL-6 等。巨噬细胞不仅是抗原提呈细胞,激活后更是效应细胞,在抗结核病免疫中发挥非常重要作用。近年的研究显示,树突状细胞(dendritic cell, DC)是一大类重要的专职抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC),虽然其数量少,但分布较广,抗原提呈能力强于巨噬细胞。

第二节 发生耐药的生物学基础

一、结核分枝杆菌的变异性

结核分枝杆菌是可以发生随机突变的细菌,包括其菌群、菌的毒力等均易发生变异。如 1908 年 Calmette 和 Guérin 将有毒的牛分枝杆菌培养于含胆汁、甘油、马铃薯的培养基中,历时 13 年的 231 次传代,使其毒力发生变异,成为对人无致病性而仍然保持良好免疫原性的疫苗株,称卡介苗(Bacille Calmette-Guérin, BCG)。结

核分枝杆菌自发突变率为 $10^{-2} \sim 10^{-8}$ 。结核分枝杆菌对抗结核药物也较易变异而产生耐药性。耐药性菌株常伴随活力和毒力减弱,如异烟肼耐药株对豚鼠的毒力消失,但对人仍有一定的致病力。

二、结核分枝杆菌发生耐药的生物学基础

由于结核分枝杆菌是一种易发生随机突变的细菌,因此在外界环境因素的影响下,可发生毒力、菌落等变异。结核分枝杆菌的菌落变异与常见细菌菌落变异有所不同:一般细菌有毒力的致病菌株菌落为光滑型,一旦变异为粗糙型菌落后,其毒力也随之消失或减弱;而结核杆菌则是粗糙型(R),有毒力,当失去毒力或毒力减弱后则变异为光滑型(S)。

当结核分枝杆菌在变化了的、对其生长不利的微环境中,有可能或机会使其菌体萎缩、蛋白质合成减少、功能下降,并通过减少体积与降低对营养的需求,使之在调节中达成新的平衡。如果这种微环境的变化是由于抗结核药物导致结核分枝杆菌产生的适应,这就产生了耐药的生物学基础。

第二章 耐药结核病的基本概念

20 世纪 50 年代抗结核药物发明之前,结核病是一种不治之症,随着治疗药物的发明和进步,普通结核病已经可以治愈。

但是,抗结核药物的广泛使用,带来了另外一个问题。自 1943 年首次应用药物治疗结核病以来,耐药结核病的发生率就不断增加。如果结核分枝杆菌对任何一种抗结核药物产生抗药性,就成为耐药结核。近年来,耐药结核病在全世界范围呈蔓延趋势,结核杆菌产生耐药的速度,远远快于抗结核药物的发展。耐药结核病的流行和发展已成为全球范围内结核病疫情下降缓慢的主要原因之一,如果不采取有效措施,结核病将再次回到无药可治的局面。

第一节 耐药结核病的定义及分类

一、定义

临床上,常用药量达不到预期临床疗效的状态称为耐药性。普通的结核病对抗结核药物是敏感的,用常规一线药物就能够控制。但是,如果结核分枝杆菌对任何一种抗结核药物产生抗药性,就被认为是耐药结核病。根据患者的治疗史,可将耐药结核分为原发性耐药和获得性耐药。原发性耐药是指那些从未接受过抗结核药物治疗或曾经接受抗结核药物治疗少于 1 个月的结核患者,他们体内的结核分枝杆菌对一种或多种抗结核药物耐药。获得性耐药是指结核患者开始接受抗结核药物治疗后(经抗结核治疗 1 个月以上),结核分枝杆菌对一种或多种药物产生耐