



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.002>

· 综述与讲座 ·

耐药肺结核的诊断与治疗

王淑霞 高微微

[关键词] 耐药肺结核; 诊断; 治疗

结核病是由病原菌结核分枝杆菌(MTB,简称结核菌)主要通过呼吸道飞沫传播引起的传染性疾病。WHO发布的《2019 年全球结核病报告》显示^[1],2018 年全球约有 48.4 万例利福平耐药结核病(RR-TB)患者,其中 78% 为耐多药结核病(MDR-TB),耐药结核病(DR-TB)的治疗成功率仍较低,全球平均水平为 56%。我国是全球 30 个结核病高负担国家之一,MDR-TB 患者数量为 5.8 万例,位居世界第二位^[2]。DR-TB 流行是当前结核病控制工作面临的主要挑战之一。

一、耐药结核病相关定义和分类

DR-TB 是指体外试验证实结核病患者感染的 MTB 对 1 种或多种抗结核药物产生耐药。由于所耐药物的品种和耐药严重程度不同,目前 DR-TB 分类如下^[3-4]:单耐药结核病(MR-TB)、多耐药结核病(PDR-TB)、MDR-TB、准广泛耐药结核病(Pre-XDR-TB)、广泛耐药结核病(XDR-TB)、RR-TB、异烟肼耐药结核病(Hr-TB)。根据患者既往是否使用过抗结核药物,DR-TB 又分两类:原发性耐药和获得性(或继发性)耐药。原发性耐药是指直接感染耐药菌株而导致的耐药;未接受过抗结核药物治疗或抗结核药物治疗不足 1 个月的耐药结核病患者属于原发性耐药。获得性耐药主要由医务人员提供的化疗方案不合理、患者依从性差(反复间断无规律服药)、药品质量差等原因造成。

二、耐药肺结核的实验室诊断

1. 结核菌病原学检测

(1)结核菌培养和药物敏感性试验(DST):目前结核菌培养阳性仍然是结核病诊断的“金标准”。培养结果阳性意味着患者标本中的结核菌是活菌,这一

特点可判断结核病活动、传染性和抗结核疗效。但传统罗氏培养(固体培养)耗时长,获得 DST 结果需要 3 个月。目前结核菌快速培养除了 MGIT960 系统培养(液体培养)外,另有一款液体培养基系统 BacT/Alert 3D 也可用于分枝杆菌培养,是 WHO 在全球范围内推荐使用的液体培养主要方法。液体培养和固体培养均可进行一线和二线多种抗结核药物的 DST(表型药敏)。液体培养虽然较固体培养获得结果的时间明显缩短,但仍不能满足临床所需,且技术操作复杂、价格较高、易发生污染等缺点导致此项技术尚不能在经济欠发达地区广泛使用。

(2)结核菌的分子检测技术:鉴于现有细菌学检测方法存在诸多不足,我国把分子生物学诊断阳性作为病原学阳性的诊断依据。目前临床应用较多的是 Xpert MTB/RIF 检测,其可以快速诊断结核病,并鉴别是否有利福平耐药(分子药敏),但其敏感性低于培养法,且有假阳性和死活菌不分的缺点。新研发的 Xpert MTB/RIF Ultra 检测技术的灵敏度比现有的 Xpert MTB/RIF 高出 8 倍,其可进一步提高痰涂片阴性的诊断率,显著节省肺结核诊断时间^[5-6];此外,临床还开展了如探针-溶解曲线、环介导等温扩增法和实时荧光核酸恒温扩增检测技术等,但均有缺点,且目前尚存在未被发现的耐药基因^[7]。因此,分子生物学检测技术仍不能完全取代常规培养法。无论采取何种方法提示异烟肼和利福平有耐药,均要重视,必要时结合临床调整治疗方案^[7]。

2. 分子病理学检测

结核病病理组织在显微镜下多表现为肉芽肿性炎改变,如发现抗酸菌,要进一步鉴别是结核还是非结核分枝杆菌等。利用分子病理技术检测组织标本中的结核菌是否有耐药基因突变是病理学诊断耐药结核病的重要手段之一。如通过检测 rpoB 基因突变可以判断 RR-TB,检测 katG、inhA、ahpC 等基因突变可以检出异烟肼等耐药结核菌。

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10722302-003)

作者单位:101149 北京,首都医科大学附属北京胸科医院,中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心

通讯作者:高微微,E-mail:gwjys@sina.com

3. 全基因组测序(WGS)

WGS 是指对整个结核杆菌基因组进行测序,并与标准株基因序列对比,以发现耐药基因突变。随着二代测序(NGS)技术的快速发展,使得结核杆菌全基因组测序越来越快速和准确,能够发现更多耐药基因的耐药位点。目前国内外研究者正在探讨结核菌的全基因组测序用于结核病诊断的可行性和有效性^[8-9]。

三、耐药肺结核治疗

在 2006~2020 年这 15 年间,WHO 和我国不断颁布和更新耐药指南,研究发现新证据层出不穷,带来了新指南的巨大变化。但要结合国内药品的实际情况而定。

1. 耐药结核病化疗原则

结核病化疗必须坚持五项基本原则,即早期、联合、适量、规律和全程用药,DR-TB 的化疗需要根据 DR-TB 的特点选择敏感的杀菌药物为核心药物联合组成有效方案是确保治疗成功的关键。

2. WHO 抗结核药物最新分组

WHO 于 2018 年发布的 MDR-TB/RR-TB 的治疗指南和 2019 年发布的《耐药结核病治疗指南整合版》^[10-11]使新药的地位不断提高,如贝达喹啉和利奈唑胺被升为 A 组药物,见表 1。

表 1 抗结核药物分组

药物分组	药物名称	英文全称及缩写
A 组:首选药物,可全部纳入(除非不能使用;Lfx 和 Mfx 为同类药物,只能选一种)	左氧氟沙星或莫西沙星	Levofloxacin (Lfx) Moxifloxacin (Mfx)
	贝达喹啉	Bedaquiline (Bdq)
	利奈唑胺	Linezolid (Lzd)
B 组:次选药物,纳入 1~2 种(Cs 和 Trd 为同类药物,只能选一种)	氯法齐明	Clofazimine (Cfz)
	环丝氨酸或特立齐酮	Cycloserine (Cs) Terizidone (Trd)
	吡嗪酰胺	Pyrazinamide (Z)
	乙胺丁醇	Ethambutol (E)
C 组:可以添加的药物,当 A 组和 B 组药物不能组成有效方案时,可添加本组药物组成方案(Pto 和 Eto 为同类药物,Am 和 Cm 为同类药物,分别只能选一种)	德拉马尼	Delamanid (Dlm)
	丙硫异烟胺或乙硫异烟胺	Prothionamide (Pto) Ethionamide (Eto)
	阿米卡星或卷曲霉素	Amikaci (Am) Capreomycin (Cm)
	对氨基水杨酸	P-aminosalicylic acid (PAS)
	美罗培南	Meropenem (Mpm)

WHO 在 2020 年最新版指南^[12]中明确推荐的有把握的抗结核药物包括:Bdq、Dlam、Lzd、Cfz、Lfx/Mfx,其他抗结核药物则被认为治疗效果确定性低。在我国除 Lfx/Mfx 外,其他药物(Bdq、Dlam、Lzd、Cfz)如未被反复应用,绝大多数是敏感的,而 Lfx/Mfx 在我国患者

中的应用时间太长和太普遍,存在耐药风险较高。

3. 耐药结核病治疗方法

(1)对初、复治肺结核患者除查痰涂片外,要筛查有无耐药,并送检痰液标本检测:①MTB 培养(如阳性,对培养物做菌种鉴定和 DST);②分子生物学耐药基因检测,给予及时诊断。

(2)根据患者既往抗结核用药史、所在地耐药结核菌菌株的流行情况、可靠的 DST 结果及可供选用的药物,设计初步的治疗方案。其中既往抗结核用药史最可靠,有证据表明,复治肺结核患者在初治时的抗结核用药史 ≥ 7 个月,再应用此药进行复治是造成复治肺结核再次复发的危险因素之一^[13]。而当地耐药结核菌菌株的流行情况无法精准针对患者个体,DST 结果则一定要结合临床识别假阴性和假阳性耐药。

(3)表型药敏试验结果未回报前,可先按照分子药敏和患者身体状况等先给予相应的标准化或经验性治疗,待全套(现有开展的)DST 结果回报后再根据患者药敏情况进行适当调整,即个体化治疗。

(4)化疗方案中根据耐药种类和耐药程度至少应含有 4~5 种确定有效或几乎确定有效的核心药物,如从表 1 中先选 A 组首选药物和 B 组次选药物组成有效方案,如未成功组成有效方案,再从 C 组里选择药物。

(5)注意事项:环丝氨酸、乙胺丁醇、丙硫异烟胺和对氨基水杨酸等药物并非杀菌药物,而是抑菌药物。左氧氟沙星药品按说明书常规剂量 0.4~0.5 g/日也无法达到杀菌浓度。贝塔喹啉、利奈唑胺、氯法齐明、莫西沙星、吡嗪酰胺和注射剂等为杀菌或灭菌药物。

(6)服药方法和剂量见专家共识^[14]:提倡采用全程每日用药法,有条件的地方实施全程督导下化学治疗管理(DOTS)。

(7)早期发现和及时处理抗结核药物引发的不良反应,避免严重不良反应发生,如听力、视野、眼底、末梢神经、心电图、血常规和肝肾功能监测等;此外应注意广谱抗生素长期联用可致二重感染。

(8)治疗期间继续定期监测患者痰结核菌培养、药敏试验和胸部病变的变化。

(9)新方案治疗 2 个月左右需评估治疗后效果,分析治疗无效原因,对治疗无效者需进一步检查。

4. 国内外目前推荐短程或长程方案的注意事项和适合人群

WHO 于 2018 年推荐了全口服、不含注射剂的短程方案,疗程为 9~11 个月^[15],方案为 4~6Bdq-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E。应用该方案时需注意在强化期 2~3 个月要评估其有效性。该方

案适合原发耐药患者,且要保证对 Lfx/Mfx-Z-E-Pto 这 4 种药物不能有耐药,肺内病变局限的肺结核可能适合。此外,这 4 种药物的 DST 结果不太可靠,因此在我国选择此方案应慎重。WHO 指南制定小组也认为该证据等级非常低^[10]。

我国 2019 年耐药指南^[3]推荐长程方案,疗程为 18~20 个月。(1)MDR-TB:推荐方案一:6Lfx(Mfx)-Bdq(Lzd)-Cfz-Cs-Z(E,Pto)/12~14Lfx(Mfx)-Cfz-Cs-Z(E,Pto);推荐方案二:如无法获得 Bdq 和 Lzd 时可选择:6Mfx(Lfx)-Cfz-Cs-Am(Cm)-Pto(E,Z)/12~14Mfx(Lfx)-Cfz-CS-Pto(E,Z)。(2)Pre-XDR-TB:①若对氟喹诺酮类药品耐药,推荐方案一:6Bdq-Lzd-Cfz-CS-Z(Pto)/14~18Lzd-Cfz-Cs-Z(Pto);推荐方案二:6Lzd(Bdq)-Cfz-CS-Am(Cm)-Z-Pto/14~18Cfz-CS-Z-Pto。②若对二线注射剂耐药,推荐方案为:6Lfx(Mfx)-Bdq(Lzd)-Cfz-Cs-Z(Pto)/12~14Lfx(Mfx)-Cfz-Cs-Z(Pto)。(3)XDR-TB 治疗以个体化方案为主,原则上至少包括 5 种有效或基本有效的抗结核药物。注意 MDR-TB 和 XDR-TB 强化期最好包含至少 4 种杀菌药物,继续期包含 3~4 种杀菌药物为宜(老年和儿童等特殊人群除外)。推荐方案中含 E、Z 和 Pto,这 3 种药物的抗结核菌活性不在同一层次上:E 是抑菌药物,其抗结核菌活性远不如 Z,其次是 Pto。E 和 Pto 的抗结核菌活性不如中高剂量的异烟肼,但后者与 Lzd 合用有加重末梢神经炎的可能。Pto 与 H 耐药基因 inhA 等突变的交叉耐药性有待进一步研究^[16]。

5. 新药短程化疗方案

2020 版耐药指南新推出了 BPAL 方案(6~9 Bdq+普托马尼+Lzd),这在当前是深受鼓舞的方案,对 XDR-TB 的治疗是一个创新思路,即新的杀菌和灭菌药物的强强组合,对待广泛耐药如同“拳头”般的力量,达到“重击孟锤”的效果。该治疗方案在 XDR-TB 和治疗不耐受或治疗效果差的 MDR-TB 患者队列中显示出接近 90% 的治疗成功率,且安全性总体良好,同时具有用药少、疗程短、全口服、方便患者等优点。把不同作用机理的新型抗结核药物组成新固定方案或做成新固定复合剂,可减少单独应用新药不当造成新药耐药的药性,这是未来的一个治疗方向。

四、耐药结核病的治疗

耐药结核病的治疗也非常重要,是耐药结核病治疗整体不可分割和不容忽视的重要组成部分,如耐药肺结核如何配合外科手术很有讲究,手术时机选择不合适,则手术后失败风险会增高^[17];又如营养和心理支持治疗要具体指导患者,要贯穿整个耐药治疗

的始终;此外,对于合并糖尿病患者血糖的控制及贫血纠正等各方面的处理均不可小视。以上措施对耐药治疗成功的贡献是显性的。目前免疫治疗的疗效还不够确切。

五、展望

从目前总体来说,DR-TB 的快速诊断和及时治愈是治标不治本,在没有疫苗有效干预下,恐怕很难全部治愈。新的快速诊断和新药的组合在价格合理和管理到位前提下,尚有望控制结核病疫情,但要消灭结核病不单是依靠新诊断和新药治疗,而是有效新疫苗、管理到位和新药联合等的整体推进。

参 考 文 献

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2019 [R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] WHO. Global tuberculosis report 2017 [R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版) [J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1063-1064.
- [4] World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis; Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [5] Hodille E, Maisson A, Charlet L, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF Utr performance for pulmonary tuberculosis diagnosis on smear-negative respiratory samples in a French centre [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(3): 601-605.
- [6] Opota O, Mazza-Stalder J, Greub G, et al. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultre: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(11): 1370-1376.
- [7] 中华医学会结核病学分会临床检验专业委员会. 结核病病原学分子诊断专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(9): 688-695.
- [8] Charles CY, Miller SA. Clinical metagenomics [J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(6): 341-355.
- [9] Ko DH, Lee EJ, Lee SK, et al. Application of next-generation sequencing to detect variants of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis: genotype-phenotype correlation [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2019, 18(1): 2.
- [10] WHO. WHO treatment guidelines for multi-drug and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update pre-final test [R]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [11] WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [12] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment, Drug-resistant tuberculosis treatment [M]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [13] 杜建, 韩喜琴, 舒薇, 等. 复治菌阳肺结核患者治疗成功后再次复发的危险因素分析 [J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(6): 624-631.
- [14] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药/利福平耐药结核病诊治专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749.
- [15] World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) (WHO/CDS/TB/2018. 18) [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [16] Islam MM, Tan Y, Hameed HMA, et al. Detection of novel mutations associated with independent resistance and cross-resistance to isoniazid and prothionamide in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(8): 1041. e1-e1041.
- [17] Ma Y, Pang Y, Du J, et al. Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(3): 841-845.

(收稿日期: 2020-09-12)

(本文编辑: 张一冰)