

## • 年度报告 •

## 结核病临床诊治进展年度报告(2013 年)

## (第二部分 结核病临床治疗)

中国防痨协会结核病临床专业委员会

**【摘要】** 2013 年在结核病临床治疗方面国内外取得了一些进展。以贝达喹啉为首的新药得到了进一步的临床应用。疫苗的研究在纳米技术、佐剂方面有新的尝试;口服制剂 V7 的免疫治疗初步报告结果显示,其具有一定应用前景。报道肯定了经支气管镜球囊扩张术对结核性支气管狭窄进行介入治疗方面的作用;胸腔镜治疗结核性包裹性胸腔积液的疗效满意。耐多药肺结核患者选择适当的手术指征,手术治疗疗效满意。耐药骨关节结核需要在个体化治疗的基础上,制定个体化手术方案。标准化方案治疗耐多药结核病具有一定效果,含莫西沙星方案可能优于左氧氟沙星方案,而含第 5 组药物化疗方案的疗效还需要更多的观察。对 HIV 感染者进行异烟肼预防性抗结核治疗得到 WHO 推荐,合并结核病的 HIV 感染者推荐在标准方案的基础上继续异烟肼治疗 6 月以上,以防止复发。老年结核病患者所占比例大,其抗结核治疗方案宜充分考虑药物的不良反应及患者的基础疾病和合并用药,慎用氨基糖苷类抗结核药,适当选用二线药物,并注意调整剂量。儿童结核病的资料严重不足,不仅缺乏诊断的有效手段,而且感染结核分枝杆菌后患儿病情进展迅速,应加以重视。孕期如使用抗结核药物,除了链霉素之外,其余一线抗结核药都是安全的,短程化疗对于妊娠结核病治疗有效,而且致畸作用和肝毒性并未得到证实。药物性肝损伤是抗结核药物最常见的不良反应,中华医学会结核病学分会于 2013 年撰写了《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》,是年度重要进展;而对于预防性保肝治疗,意见尚不统一。

**【关键词】** 结核/治疗; 药物疗法; 免疫疗法; 内窥镜检查; 临床方案

Annual report on clinical diagnosis and treatment progress of tuberculosis (2013) (Part 2 clinical treatment) Clinic Society of Chinese Antituberculosis Association

Corresponding author: TANG Shen-jie, Email: tangsj1106@sina.com; LIU Yi-dian, Email: liuyidian115@sina.com

**【Abstract】** Some progress had been made in the clinical treatment of tuberculosis in 2013. Headed to Bedaquiline, the new drugs had been used further in clinical. Vaccine research had new attempts in nanotechnology, adjuvant, etc. Preliminary results of an oral formulation V7 in immunotherapy showed that it has a certain application prospect. The report affirmed interventional treatment effect of bronchoscopy balloon dilation for tuberculous bronchial stenosis. Thoracoscopy treatment of tuberculosis encapsulated pleural had shown satisfactory effect. MDR-TB patients got better results through selecting the appropriate indications for surgery. Drug resistant tuberculosis of bone and joint needs a personalized surgical plan on the basis of individualized treatment. Standardized regimen for MDR-TB had some effect, which moxifloxacin-contained regimens may be better than levofloxacin, and the efficacy of Group 5 drug-contained chemotherapy regimens needs to be more observation. The WHO recommended isoniazid preventive anti-TB treatment for HIV patients. HIV patients with tuberculosis were recommended at least 6-month of isoniazid therapy continued the basis of standard programs to prevent recurrence. For making anti-TB treatment programs for large proportion of elderly TB patients, the drug side effects, the patient's underlying disease and concomitant medications, taking aminoglycoside anti-TB drugs with caution, appropriate choosing of second-line drugs, and dose adjustment should be fully considered. Information of childhood tuberculosis was serious shortage, not only the lack of effective methods for diagnosis, but also attention should be strengthened because of the rapid progress of tuberculosis infection in childhood. In addition to streptomycin, the remaining first-line anti-TB drugs were safe for pregnant TB patients and short course chemotherapy was also effective and teratogenic effects and liver toxicity had not been confirmed. Drug-induced liver injury was the most common adverse reactions of anti-TB drugs. *Expert advice for diagnosis and handling of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drug* made by Chinese Society

for Tuberculosis, Chinese Medical Association was annual important progress in 2013, while opinion of preventive protection treatment of liver was not uniform.

【Key words】 Tuberculosis/therapy; Drug therapy; Immunotherapy; Endoscopy; Clinical protocols

## 抗结核新药及新方案

随着贝达喹啉(bedaquiline, TMC207, 商品名 Sirturo)成为近 40 余年来首个具有全新作用机制, 以及首个明确用于 MDR-TB 治疗的抗结核药物以来, 抗结核新药的研究规模不断扩大, 抗结核治疗新方案的研究也不断深入。

### 一、抗结核新药

1. 贝达喹啉: 贝达喹啉为 40 多年来第 1 个由美国食品药品监督管理局(FDA)批准的抗结核新药。2013 年, WHO<sup>[1]</sup>发布了贝达喹啉用于 MDR-TB 的临时性指导文件, 为规范贝达喹啉的临床使用提供了重要的保证。FDA 批准贝达喹啉用于治疗成年人耐药结核病, 是按照加速审批程序执行的, 主要是基于 2 个 II 期临床试验在监测终点指标(8 周、24 周培养阴转)上显示了有效性<sup>[1-5]</sup>。从 FDA 发布的数据显示, 440 例 MDR-TB 患者接受了贝达喹啉治疗, 无论是在贝达喹啉联合背景治疗与单独背景治疗的随机 II 期临床试验中, 还是在第 2 个单臂 II 期临床试验中, 随机试验中接受贝达喹啉治疗的患者比那些只接受背景治疗的患者痰菌阴转更快(平均 83 d)<sup>[1]</sup>。虽然计划在 2013 年进行 III 期临床试验, 但随着大量关于贝达喹啉的关注逐渐兴起, 发现随机试验中贝达喹啉组不明原因死亡的比率(11.4%)明显高于安慰剂组(2.5%), 且贝达喹啉组发生的多数死亡发生在包含贝达喹啉方案的治疗完成之后, FDA 和调查者无法用确定的模式来解释该组死亡例数的增加。有研究发现, 在贝达喹啉组心电图 QT 间期延长的发生率增加, 但心律失常并不能解释死亡的原因。贝达喹啉与其他药物间的相互作用导致患者死亡是另一个关注点, 由于贝达喹啉通过细胞色素 P450 酶系统进行的药物代谢, 可能与利福平及与特定用于治疗合并 HIV 感染的抗逆转录病毒药物产生相互作用。目前, 对贝达喹啉的认识仍然不够全面, 需要在严密的监测下进行更大规模的应用, 以观察其作用及与其他药物的相互作用, 从而在结核病特别是耐药结核病治疗中发挥重要作用。

2. PA-824: PA-824 是二环硝基咪唑类的一个代表药物, 具有半衰期长, 体内蓄积等特点。体外试验证实 PA-824 即使对耐药菌株也具有高度活性。更重要的是, PA-824 未见与目前一、二线药物有交叉耐药性, 并能作用于非复制型 Mtb, 是治疗潜伏 Mtb 感染的候选药物。有研究表明, 一组含 PA-824 的新药物组合在小鼠模型和人的早期杀菌活性(early bactericidal activity, EBA)实验中的疗效似乎都超过了结核病的治疗方案。有研究表明, 相比标准的四药联合方案, PA-824(Pa)、莫西沙星(Mfx, M)和吡嗪酰胺(PZA, Z)的组合(PaMZ 方案)治疗小鼠结核病模型, 具有更好的杀菌和灭菌活性。小鼠接受利福平、异烟肼、吡嗪酰胺的标准化方案治疗 4 个月后 50% 出现复发, 而采用 PaMZ 方案的小鼠经过 4 个月的药物治疗后全部治愈。Dawson

等<sup>[6]</sup>研究发现, PaMZ 组合具有很强的 EBA 效果, 并且至少具有与异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和链霉素的药物组合同样的疗效。除了较强的杀菌活性, 该方案还具有其他特点, 包括其对于异烟肼或利福平耐药菌株的潜在活性, 以及其不经细胞色素 P450 酶系统代谢, 从而减少了药物间的相互作用<sup>[7]</sup>。目前正在进行为期 8 周的 II 期 PaMZ 组合的临床试验。

3. delamanid(OPC-67683): delamanid 也是硝基咪唑类新化合物, 它以对 Mtb 最低抑菌浓度(MIC)低 10 倍而显著区别于 PA-824, 但其血清生物利用度不太理想, 需要每天 2 次给药。研究显示, 481 例接受 delamanid 治疗的 MDR-TB 患者普遍耐受性良好, 但在 delamanid 两种剂量组中无症状性 QT 间期延长出现的频率(13.1%和 9.9%)较安慰剂组(3.8%)明显增高<sup>[8]</sup>。我国也报道了应用 delamanid 治疗 MDR-TB 患者的研究结果<sup>[9]</sup>, 认为该药耐受性良好, 中断治疗发生少, 治疗 MDR-TB 的疗效较好。目前正在进行 III 期随机、双盲、安慰剂对照的临床试验。该试验设计包括部分合并 HIV 感染使用抗逆转录病毒药物治疗的患者, 观察采用 delamanid 100 mg(2 次/d)及 200 mg(1 次/d)治疗 MDR-TB 的安全性和有效性。

4. SQ109: SQ109 是 2001 年从基于 1,2-乙二胺药效基团的 63 238 个乙胺丁醇(EMB)类似物中筛选出的最具抗菌潜力的新药。SQ109 目前处于 II 期临床试验中。SQ109 的靶点为分枝杆菌膜蛋白 3(MmpL3), 该靶点是一种必须膜蛋白, MmpL3 的作用是转运海藻糖单霉菌酸酯到细胞壁, 而 SQ109 抑制了分枝菌酸的生物合成, 代替了乙胺丁醇抑制阿拉伯半乳糖的作用机制<sup>[10]</sup>。体外试验中 SQ109 与贝达喹啉联合应用起协同作用, 因此提高了贝达喹啉对 Mtb(H37Rv)的 MIC 4~8 倍, 协同作用可能是由于 SQ109 作用于细胞壁, 因此允许贝达喹啉更有效地作用于 ATP 合成酶。

5. 苯并噻唑酮(benzothiazinones, BTZ)类药物 BTZ043: BTZ 类药物在体外试验中具有对 Mtb 的高度杀菌活性。急性或慢性结核病的动物模型上, BTZ 类药物 BTZ043 与异烟肼和利福平的效果相仿。BTZ043 对 Mtb 药物敏感菌株、MDR 和 XDR 临床分离菌株都具有活性。最重要的是, BTZ043 与其他抗结核药物或候选药物[利福平、异烟肼、乙胺丁醇、贝达喹啉、PA-824、莫西沙星、美罗培南(有或无克拉维酸)及 SQ109]联合应用时没有拮抗作用, 而当 BTZ043 与贝达喹啉联合应用时观察到协同作用<sup>[11]</sup>。

### 二、抗结核治疗新方案

一般认为, 由 2~3 个以上新药组成的化疗方案为新方案, 然而, 在目前新药的上市和临床应用都有限的情况下, 探讨利用现有药物重新组合形成所谓的新方案也很有必要。

1. 含氟喹诺酮类药物的超短程化疗方案: 研究表明, 肺结核疗程越长, 不规则服药率越高。这种不规则服药除造成治愈率降低外, 还易使 Mtb 产生耐药性。而缩短化疗疗程

是保证规则用药、获得高效的主要手段。Jawahar 等<sup>[12]</sup>将初治涂阳肺结核患者分为 3 组,治疗方案分别为 2GfxHRZ<sub>3</sub>/2GfxHR<sub>3</sub>, 2MfxHRZ<sub>3</sub>/2MfxHR<sub>3</sub> 和 2HREZ/4HR。结果显示,含加替沙星(Gfx)方案、含莫西沙星方案及标准方案在疗程结束时的痰菌阴转率分别为 95%、98% 和 98%。随访 2 年复发率分别为 15%、11% 和 6%。作者认为,含氟喹诺酮类药物 4 个月间歇方案近期疗效满意,但远期疗效较差。目前,国际结核联盟(TB Alliance)关于 4 个月的超短程化疗方案的研究还在进行中。

2. 含利奈唑胺(linezolid)方案治疗耐药结核病:利奈唑胺为第一个上市的噁唑烷酮类药物。含利奈唑胺方案用于治疗耐药结核病已取得了一些成功<sup>[13-14]</sup>。Roongruangpitayakul 等<sup>[15]</sup> 回顾性分析了采用含利奈唑胺方案治疗 24 例 MDR-TB 与 XDR-TB 患者的效果。结果显示,17 例完成了疗程,7 例尚在治疗中。痰涂片及培养阴转时间分别为 53.5 和 52.1 d。15 例治愈,随访平均时间为 10.6 个月,13 例未复发。5 例患者由于外周神经炎或视神经炎而停药。作者认为,尽管有一些较严重不良反应,含利奈唑胺方案可用于治疗 MDR-TB 与 XDR-TB 患者。De Lorenzo 等<sup>[16]</sup> 报道了采用含利奈唑胺方案治疗 37 例 MDR-TB 与 XDR-TB 患者的临床效果。结果显示,含利奈唑胺方案治疗组痰涂片的阴转率(87.5%)明显高于对照组(56.3%),痰培养阴转率(83.8%)也明显高于对照组(62.5%)。

3. 含氯法齐明方案治疗耐药结核病:氯法齐明(clofazimine, Cfz)是一种亚胺基吩嗪染料,为吩嗪类的衍生物,首先于 1954 年由 Barry 等合成。虽然最初为结核病的治疗而开发,但主要被用来治疗麻风病。最近的研究显示,氯法齐明用于治疗 MDR-TB 取得了一定的效果<sup>[17]</sup>。一项荟萃分析显示,氯法齐明具有治疗耐药结核病的效果<sup>[18]</sup>。从 12 项研究,总共涉及 3500 例耐药结核病患者的分析表明,在接受氯法齐明治疗的患者中,治疗成功率为 62%<sup>[18]</sup>,这与以前报道的 MDR-TB 的治疗成功率相仿。雷建平<sup>[19]</sup> 经过病例自身对照研究显示,含氯法齐明联合方案治疗 MDR-TB 的治愈率为 78.6%,优于一线抗结核药物联合方案,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。氯法齐明联合方案治疗纤维病灶面积/总病灶面积 $< 50\%$  组与 $\geq 50\%$  组,治疗成功率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明含氯法齐明联合方案对 MDR-TB 有较好疗效。

4. 结核性脑膜炎化疗方案:结核性脑膜炎(简称“结脑”)的抗结核化疗方案一直无统一标准,WHO 建议,儿童结脑的治疗方案为 2RHZE/10RH,疗程 12 个月。van Toorn 等<sup>[20]</sup> 采用 6 个月 RHZE 抗结核治疗方案(合并 HIV 感染者延长至 9 个月)治疗 184 例儿童结脑患者(0~13 岁),所有患儿均辅以皮质激素治疗(泼尼松,每天 2 mg/kg,2 周后逐渐减量),交通性梗阻性脑积液者给予脱水利尿剂,非交通性梗阻性脑积液者酌情给予脑室腹膜分流术或内镜第三脑室造瘘术。观察其临床疗效、不良反应、预后和复发率等。结果显示,6 个月治疗结束时,79 例(42.9%)治愈,68 例(36.9%)出现轻度后遗症,30 例(16.3%)出现重度后遗症,

死亡 7 例(3.8%)。患儿是否存在 HIV 感染对预后差异无统计学意义( $OR = 1.01, 95\%CI = 0.34 \sim 2.96, P = 0.986$ );合并脑积液者是否行外科介入治疗对预后亦无统计学意义( $OR = 0.55, 95\%CI = 0.23 \sim 1.28, P = 0.166$ )。177 例存活患儿中,HIV 阴性或未检查者 156 例,其中 130 例(83.3%)顺利完成 6 个月强化治疗;HIV 阳性者 21 例,其中 6 例(28.6%)于 6 个月时结束治疗,12 例于 9 个月时结束治疗,其余 26 例因继发耐药、严重并发症和肝损伤等原因延长了疗程(最长 18 个月)。143 例接受肝功能检查的患儿中有 8 例(均无病毒性肝炎)出现肝损伤,但经调整治疗方案后均恢复正常,并未再出现肝损伤。随访观察 2 年,失访 29 例,死亡 8 例,无 1 例复发。作者认为,对无论是否合并 HIV 感染的结脑患儿进行短程强化抗结核治疗都是安全、有效的。

### 结核病的免疫治疗及治疗性疫苗

结核病的免疫治疗及使用治疗性疫苗的目的旨在提高宿主细胞的结核特异性免疫保护功能及免疫细胞的杀菌能力,协助一般化学治疗(简称“化疗”)提高细菌的清除率、加速空洞的闭合、促进结核病灶的吸收,进一步缩短化疗的疗程。2013 年有关结核病免疫治疗及治疗性疫苗的研究在纳米技术、佐剂研究方面有新的尝试,而其他新的治疗性疫苗研究则较往年数量偏少,在此一并进行阐述。

#### 一、免疫治疗

1. V7:免疫治疗在结核病的治疗中位于辅助地位,有效的免疫治疗联合化疗能使患者改善症状、加速痰菌阴转及病灶吸收,甚至缩短化疗的疗程。2011、2012 年国际上对于 V5 的研究较多,2013 年发表了对 V7 的临床研究报道。V7 的成分为母牛分枝杆菌(*M. vaccae*),被国外公司制成口服剂型;其针剂为母牛分枝杆菌苗苗(微卡)。一项乌克兰及加拿大联合 II 期临床研究将 43 例涂阳肺结核患者随机分为 V7 辅助化疗组(22 例)及安慰剂辅助化疗组(21 例),评价口服免疫制剂的安全性和有效性。该研究使用的 V7 每片含有 10  $\mu$ g 的加热灭活母牛分枝杆菌菌苗。结果发现 V7 组患者体质量增长明显,对照组患者体质量反而减少 0.1 kg, V7 组在控制体温、增加淋巴细胞比例上较安慰剂组明显,其他如血红细胞沉降率、血红蛋白含量等两组间差异并无统计学意义;1 个月后 V7 组的痰菌清除率为 31.8%,安慰剂组则为 9.5%,但两组在 1 个月的治疗转归情况的总评价差异无统计学意义<sup>[21]</sup>。目前,V7 联合化疗辅助肺结核的疗效评价方面有待于大规模、长时间的随访来证实。另一项类似研究同样来自乌克兰,41 例肺结核患者随机分为 V7 辅助治疗组(20 例)及安慰剂对照组(21 例),观察期 1 个月,结果两组的痰菌转阴率分别为 72.2% 和 19%,平均体质量增长 V7 组为 2.6 kg( $P = 0.002$ )和对照组 0.2 kg( $P = 0.69$ ),与上述研究结果相似,V7 治疗组对控制体温及增加淋巴细胞计数有一定的优势。以上两组临床试验表明口服 *M. vaccae* 比较安全,可作为潜在、有效的免疫辅助治疗,可提高结核病患者对化疗的有效性 & 缩短疗程<sup>[22]</sup>。因此,从两项短期临床研究观察结果看,V7 具有一定的应用前景。

2. 海分枝杆菌:一项体外实验将活的海分枝杆菌菌株与巨噬细胞、外周血单个核细胞共同培养,通过改良瑞氏-姬姆萨(Wright-Giemsa)染色法在培养系统中观察细胞的免疫反应变化。研究发现,与 BCG (bacillus Calmette-Guérin)、H37Ra 相比较,海分枝杆菌可刺激共培养细胞表达高水平的 CD209、CD68、CD80、CD86,以及白细胞介素(IL)-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )和 IL-12p40,在培养的第 3 天,可检测到高水平的 CXCL10(C-X-C motif chemokine 10)趋化因子、趋化因子受体,以及更高水平的肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-10,且刺激产生的相同水平细胞因子与对照菌株相比需要的海分枝杆菌量更少<sup>[23]</sup>。此项研究表明海分枝杆菌可能成为有潜力的结核病免疫治疗候选菌株之一<sup>[23]</sup>。

3. AE- $\gamma$ MS:AE- $\gamma$ MS 是利用重组耻垢分枝杆菌构建重组的一种 Mtb 保护性抗原 Ag85B(antigen 85B)和早期分泌靶抗原 6(early secretory antigenic target-6, ESAT-6)融合蛋白。来自中国河南的一项研究构建表达此蛋白后,在 C57BL/6 小鼠给予 AE- $\gamma$ MS 免疫后可使小鼠产生辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)1 型免疫反应,刺激产生  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )及 IL-2,增强抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞的活性,对 Mtb 持续感染的小鼠给予异烟肼和吡嗪酰胺化学治疗,同时免疫给予 AE- $\gamma$ MS 刺激,结果接受 AE- $\gamma$ MS 的小鼠脾脏产生了高水平的 IFN- $\gamma$ ,肺内细菌含量降低,而单独给予化疗的小鼠肺内细菌降低水平有限,Th1 免疫反应减弱,且 AE- $\gamma$ MS 免疫加化疗可进一步减轻肺内结核病灶的组织损伤。因此,在动物模型中 AE- $\gamma$ MS 免疫治疗可诱导产生 Th1 保护性免疫反应,辅助化学治疗可望达到积极有效的疗效<sup>[24]</sup>。

4. 其他:国内吴碧彤等<sup>[25]</sup>经过随机分组,治疗组联合母牛分枝杆菌菌苗治疗老年初治空洞型肺结核,结果显示治疗 2 个月末的痰菌阴转率、病灶及空洞治疗有效率,血清白蛋白等指标,以及治疗 5 个月末的痰菌阴转率、病灶及空洞治疗有效率,治疗组均较对照组明显升高。证明母牛分枝杆菌菌苗能明显改变老年 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞低下的初治空洞型肺结核患者的细胞免疫功能,加快病变的吸收和痰菌的阴转速度,对结核病的治疗有辅助作用。丁毅<sup>[26]</sup>观察加用胸腺五肽 1 mg 隔日肌肉注射,连续治疗 8 周,结果显示,治疗组患者治疗 1、2 个月时痰菌阴转率均较对照组显著增高,治疗后 T 细胞亚群水平较治疗前及对照组差异有统计学意义。作者认为,胸腺五肽辅助治疗初治肺结核患者可改善其免疫状态、提高痰菌阴转率。曾熙玲等<sup>[27]</sup>综述了近年来耐药结核病辅助治疗的进展,介绍了细胞因子制剂和其他免疫制剂辅助治疗 MDR-TB 的情况,提出了今后应该对细胞因子辅助治疗耐药结核病尤其是 MDR-TB 和 XDR-TB 患者的治疗方面进行更有意义的探索和研究。

## 二、治疗性疫苗

治疗性疫苗是指治疗已经受 Mtb 感染个体的疫苗,包括潜伏感染及活动性结核病患者。目前研究的大多数疫苗既具有预防作用也具有治疗作用,能够协助化疗缩短疗程、清除体内细菌,甚至预防或阻止结核病的复发。

1. MVA85A 疫苗:MVA85A 是近年来临床最受瞩目的新疫苗,其为表达 Mtb 抗原 Ag85A 的重组复制缺陷的改良牛痘 Ankara 病毒,简称为 MVA85A。临床研究中已证明其耐受性良好,BCG 接种后再予强化 MVA85A 可诱导体内较强的免疫原性,数项 II 期临床试验也证明其良好的免疫保护效应。上述研究中 MVA85A 均为皮内注射,肌肉注射尚未被评估。Meyer 等<sup>[28]</sup>则设计了随机、I 期临床试验给予  $1 \times 10^8$  PFU 的 MVA85A 肌肉及皮下注射,比较两种接种方式的安全性及免疫原性,研究对象为 24 名健康受试者,有 BCG 接种史。结果表明皮下注射较肌肉注射出现更多的局部不良反应,但全身不良反应无差别,两种途径均可诱发较强而持久的 Ag85A 特异的 T 细胞分泌 IFN- $\gamma$  的免疫反应,诱导多功能 CD4<sup>+</sup> T 细胞。因此,肌肉注射 MVA85A 耐受性良好,可在 BCG 接种过的健康成人體內安全、有效使用。然而,最近一项大样本临床试验却得出了不同的研究结果,此项在南非开普敦进行的双盲、随机、安慰剂对照 II b 期临床试验,评价 MVA85A 用于 BCG 接种过的健康 4~6 月龄、无 HIV 感染的婴儿的有效性、安全性及免疫原性,研究随机入组给予皮内注射单剂量的 MVA85A 或等量的念珠菌皮试抗原作为对照,共入组了 2797 名婴儿,1399 名入 MVA85A 组,1398 名入安慰剂组,中位随访期为 24.6 个月,MVA85A 组发生局部注射的不良反应率为 89%,对照组为 45%,但两组发生全身不良反应及严重不良反应的差异无统计学意义,在随访期 MVA85A 组结核病发生率为 13%(1398 名中出现 178 例结核病患者),对照组结核病发生率为 12%(1394 名中出现 171 例结核病患者),两组差异无统计学意义<sup>[29]</sup>。这一研究结果表明,虽然 MVA85A 疫苗耐受性佳,但在此项大样本、前瞻性的试验中却不能有效发挥对 Mtb 感染的免疫保护效应<sup>[29-30]</sup>。该项大样本 II 期临床研究与既往研究得出相反的结论,使得 MVA85A 作为新型、有前途的结核病疫苗研究受到阻力及质疑。

由禽痘病毒 FP9 表达 Ag85A 的疫苗称为 FP985A,有项研究则将其与 MVA85A 疫苗联用,进行了开放、非随机 I 期临床试验,将有 BCG 接种史的健康成人序贯入组,研究发现,改变不同的表达载体的 FP985A 与 MVA85A 比较,虽然其临床耐受性好,却不能诱导结核抗原特异性细胞免疫反应,证明改变不同的表达载体对疫苗的免疫效应的改变起关键的作用<sup>[31]</sup>。

2. 纳米技术在治疗性疫苗研究中的应用:近年来开始使用纳米技术制成佐剂参与结核病疫苗的研发。一项研究使用纳米乳剂佐剂吡喃葡萄糖基脂(GLA)-悬乳剂(SE)(GLA-SE)制成的独特型(idiotype, Id) 93 疫苗,后者表达 4 种 Mtb 抗原蛋白(Rv2608、Rv3619、Rv3620 及 Rv1813),在结核病小鼠模型中使用此疫苗联合一线抗结核药物,通过设对照组观察该疫苗的疗效。结果表明该种疫苗能在小鼠体内诱导强烈而持久的多功能抗原特异性 Th1 免疫反应,缩短化疗疗程,减轻肺部结核病理破坏,从而推测此治疗性疫苗在临床使用可能增强患者对化疗的依从性、减少 MDR-TB 的发生、通过减少残留菌阻止结核病的复发<sup>[32]</sup>。此外,Mtb 的培养滤液

蛋白 10(CFP-10)是重要的候选结核疫苗,但在无佐剂的情况下其免疫原性很弱。另一项研究将 CFP-10 基因融合表达在纳米乙型肝炎病毒核心颗粒蛋白(HBC-VLP)重要区域,在 BALB/c 小鼠动物实验中发现该疫苗可诱导较强的抗原特异的 Th1 免疫反应,可作为转运亚单位疫苗蛋白,因此有望成为抗结核疫苗转运系统研究的平台之一<sup>[33]</sup>。Feng 等<sup>[34]</sup>使用纳米颗粒为基础的重组 DNA 疫苗,其包含 ESAT-6 的 3 种 T 细胞抗原表位和 fms 样酪氨酸激酶-3 配体(fms-like tyrosine kinase-3 ligand, FL)基因(ESAT-6/3e-FL),均装在壳聚糖纳米颗粒中,以此制成的 DNA 疫苗为纳米-ESAT-6/3e-FL。该疫苗的免疫学保护效力评估实验显示, C57BL/6 小鼠接种该疫苗后可明显提高 T 细胞免疫反应、增强对 H37Rv 感染的抵抗力,表明纳米-ESAT-6/3e-FL 在小鼠实验中被证实是一种有效抵抗 Mtb 感染的疫苗。

3. 以 Ag85A、Ag85B、ESAT-6 等 Mtb 抗原蛋白为基础组成的疫苗:该种疫苗仍然以小鼠动物实验研究开发为主,以表达 Mtb 的 Ag85B(P1、P2、P3)融合表达 Mtb 8.4 蛋白的重组 BCG 疫苗( $\gamma$ BCG 018)及融合表达 ESAT-6、CFP-10、微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)40 的 B 细胞抗原表位的重组 BCG 疫苗( $\gamma$ BCG 032),在 BALB/c 小鼠的模型实验中可观察到  $\gamma$ BCG 018 疫苗可产生 Th1 型细胞因子分泌,  $\gamma$ BCG 032 免疫的小鼠则能单独识别相应表达蛋白 T 细胞及 B 细胞抗原表位的免疫保护反应<sup>[35]</sup>。另一项研究则将 3 种抗原(ESAT-6、Mtb32 和 Mtb39 的融合抗原 Mtb72F)融合霍乱肠毒素 B (CTB)和 LipY 表达在烟草和莴苣叶绿素制成生物胶囊口服给药,研究证明将转基因烟草及莴苣冻干后其浓缩抗原表达量将增加 22 倍,此疫苗可作为口服的 Mtb 强化疫苗,且常温下可长期放置,该项研究为首次报道将抗 Mtb 的保护性抗原表达在叶绿体作为结核病疫苗<sup>[36]</sup>。Betts 等<sup>[37]</sup>研究认为,混合使用多种不同病毒载体表达共同的插入 Mtb 抗原 Ag85A,比如使用同源混合病毒载体改良牛痘 Ankara 病毒(MVA)及人类腺病毒 5(Ad5)共同表达 Ag85A 抗原,在同一疫苗中能够有效减少抗载体的免疫反应,为成功制作表达特异抗原的结核病疫苗提供了研究平台。

而以  $\beta$  防御素- $\alpha$  和 Mtb 抗原 ESAT-6 或 Ag85B 为基础 DNA 疫苗则可能成为另一种疫苗研发的新方法。 $\beta$  防御素- $\alpha$  是一种抗菌肽,能通过 Toll 样受体 4(TLR-4)诱导树突状细胞成熟。有研究构建了表达  $\beta$  防御素- $\alpha$  分别和 ESAT-6 及 Ag85B 融合蛋白(PDE 及 PDA)DNA 疫苗,给予 BALB/c 小鼠接种 BCG+DNA 疫苗,2 个月后给予感染 Mtb 临床高毒力株,与单独接种 BCG 小鼠组相比,给予 BCG+DNA 疫苗接种后的小鼠组生存力提高,脏器组织破坏减少。此项研究结果表明,该种结核病疫苗能够在小鼠体内诱发较强的免疫保护效应<sup>[38]</sup>。

4. 全新设计的疫苗:重组 BCG 疫苗 VPM1002 是一种新的结核病疫苗,其为表达李斯特溶胞素或者李斯特菌产单核细胞的重组 BCG 菌株,包含潮霉素(hygromycin)的耐药位点。一项最新发表的研究进行 VPM1002 的 I 期、随机、开

放、剂量递增的临床试验,80 名健康受试者根据既往是否有 BCG 接种史而随机进入两组,每组 40 名,包含 30 名给予 VPM1002 3 次逐步增加剂量的接种,10 名接种 BCG,结果表明 VPM1002 可在健康体内刺激分泌 IFN- $\gamma$  和多功能 T 细胞,也可诱导 B 细胞产生抗体,表明 VPM1002 是安全、具有增强 T 细胞及 B 细胞免疫反应的疫苗<sup>[39]</sup>。

Mtb72F/AS02 也是一种新的结核病候选疫苗,亚单位抗原 Mtb72F 是融合表达高免疫原性 Mtb 抗原 Mtb32A 和 Mtb39A 的重组蛋白,在结核分枝杆菌复合群和 BCG 株的毒力株和无毒株中表达,AS02 是水油乳剂,以 AS02 为佐剂融合表达 Mtb72F 的 Mtb72F/AS02 已经被合成研究开发,一项观察性、双盲、对照临床研究将 20 名有 BCG 接种史的健康成人及 18 例 Mtb 感染者随机按照 3:1 比例分配入 Mtb72F/AS02 治疗组及 AS02 对照组,接种 3 次后随访 6 个月,研究发现该疫苗在成人中耐受性良好,在 Mtb 感染者中具有较强的免疫原性,不良反应少,使用安全,能诱导持续、多功能的 Mtb72F 特异性多功能 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫反应及抗 Mtb72F 体液反应<sup>[40]</sup>。Mtb PknD 是一种跨膜蛋白的胞外段,包含着传感器区域,是与结脑发病有关的一种重要的“毒力因子”;在动物模型中已经证实 PknD 传感器区域可被识别,保护脑组织的血脑屏障,可能预防结脑的发生。有研究将重组 Mtb PknD 亚单位蛋白用于气道感染的结脑的豚鼠中,研究发现 BCG 能够减少 Mtb 向脑部播散,PknD 具有阻止细菌向脑部播散的保护作用,两者的保护效力相当<sup>[41]</sup>。

还有新疫苗如表达 Mtb 抗原  $\alpha$ -晶状体蛋白为基础成分的 DNA 疫苗(DNAacr)及表达 Mtb 抗原超氧化物歧化酶的 DNA 疫苗(DNA. sod)均优于 BCG 的免疫保护作用。动物实验表明,化疗组加疫苗免疫治疗组均可减少化疗周期、肺内含菌量下降,DNAacr 较 DNA. sod 菌量下降更加明显,且 DNAacr 可有效控制肺内结核病灶的病理改变,阻止恶化及广泛播散,DNAacr 疫苗展示了潜在的免疫治疗作用,可减少 Mtb 的复燃<sup>[42]</sup>。BALB/c 小鼠模型实验证实,从耻垢分枝杆菌抗原抽提出的脂质抗原具有免疫原性,与 Mtb 抗原具有交叉反应,在肺结核患者的血清中能够检测到升高的抗脂类抗原 IgG 反应,表明耻垢分枝杆菌脂质抽提物可作为结核病疫苗的候选成分<sup>[43-44]</sup>。

5. 疫苗佐剂的新研究:2013 年有研究在气道 Mtb 感染的改良康奈尔小鼠模型中,使用非裂解 Fc 融合 IL-7(IL-7-nFc)及 Mtb32 蛋白 DNA 疫苗,联合抗结核化疗观察免疫治疗的疗效。结果证明,IL-7-nFc 可扩大 Mtb32 蛋白疫苗的 T 细胞免疫反应,可作为结核病疫苗的有效佐剂之一<sup>[45]</sup>。另一项研究克隆、表达、纯化重组 Hsp70( $\gamma$ Mtb-Hsp70),并在 BALB/c 小鼠实验中测定其免疫特性,表明  $\gamma$ Mtb-Hsp70 具有一定的免疫佐剂效应,但却弱于弗氏佐剂<sup>[46]</sup>。Shanley 等<sup>[47]</sup>对 Mtb 特异性抗原疫苗进行反复筛选,并联合 GLA 为基础的佐剂,后者以 TLR4 及 TLR9 为靶点;结果发现,各克隆合成的抗原蛋白联合 GLA 作为佐剂后,实验豚鼠肺内大面积的结核性实变、坏死性病灶得到一定程度的减轻,表明 GLA 在研发治疗性疫苗时可考虑作为有效的佐剂。

## 结核病的介入治疗

呼吸内镜用于呼吸系统疾病临床介入已有 100 多年历史。近几年来,随着支气管镜、胸腔镜及纵隔镜等呼吸内镜及其相关介入治疗技术(激光、高频电刀、氩等离子体凝固、球囊扩张、支架置入及冷冻术等)的不断发展,其临床应用范围、适应证不断扩大,临床上对其认识也不断提高。2013 年度针对气管支气管结核、肺结核及结核性胸膜炎等结核病经呼吸内镜介入治疗的临床报道综述如下。

### 一、气管支气管结核

#### (一)指南补充说明

针对 2012 年中华医学会结核病学分会等颁布的《气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)》(以下简称《指南》),丁卫民等<sup>[48]</sup>撰文就《指南》编写的初衷、基本原则及一些具有代表性的具体问题进一步补充及说明,以使广大医务人员(尤其是非结核病专业人员及非呼吸病专业人员等)更好地全面正确理解、以免产生误解<sup>[49]</sup>。此补充说明重点强调了以下几点。

1.《指南》颁布旨在规范和指导气管支气管结核的临床诊断和治疗:鉴于目前经支气管镜介入某些治疗手段在某种程度上仍缺少循证医学证据,故暂定为《气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)》。在编写过程中,参与编写的全体结核病学和呼吸病学专家一致认为,大致原则应遵循:一方面,既不能限定的太死,以免临床违规而限制临床工作的开展;另一方面,也不能失去原则,姑息错误治疗和过度治疗;再则,应给出介入治疗手段大的框架而不是具体到每个细节(如各种介入治疗手段具体操作要点、麻醉方式<sup>[50]</sup>及相关技术等),应留出其发展的空间及方向,指出其发展的趋势并展望,以便日后随着临床上循证医学证据的不断丰富,再加以完善和修订。

2. 气管支气管结核治疗的原则是在全身正规抗结核药物化学治疗的基础上联合局部介入治疗:全身正规抗结核药物化学治疗是治疗的根本原则,经支气管镜气道内局部给药、冷冻术、球囊扩张术、热消融疗法、气道内支架置入术等措施的选择针对不同分型、分期而有所侧重。

3. 关于气道内局部给予抗结核药物,涉及到给药方式及所选药物种类、剂量及疗程等问题:气道内局部给予抗结核药物,目前多属临床经验治疗与探讨,尚缺乏前瞻性、多中心、随机对照研究。经支气管镜气道内局部所给药物的选择应与全身抗结核药物化学治疗方案所用药物相一致。若全身用药方案中含有“阿米卡星、左氧氟沙星”等,则局部才可给予“阿米卡星、左氧氟沙星”等。总之,初治或复治患者首选“阿米卡星、左氧氟沙星”等抗结核药物气道内局部应用,初治患者全身应用一线抗结核药物而气道局部给予二线抗结核药物,以上气道内局部给药均违反抗结核药物化学治疗原则,应引起临床医务人员的注意。

4. 关于冷冻术、球囊扩张术、热消融疗法、气道内支架置入术等介入治疗:至于以上措施具体选择实施,均应针对患者气管支气管病变不同情况,具体问题具体分析,往往采取

多种措施联合应用的综合治疗措施。介入治疗措施的选择应符合社会经济学及医学伦理学的要求,必须明确患者是否具有所选择介入治疗的适应证及禁忌证。对于气管支气管结核引起的良性中心气道瘢痕型狭窄,首选球囊扩张术,必要时可选择冷冻术,慎选热消融术(针形激光刀、针形高频电刀均优于高频电凝、氩等离子体凝固),支架置入慎之又慎、权衡利弊。对于非中心气道等较小气道瘢痕型狭窄,如叶段支气管瘢痕性狭窄,由于气道壁缺乏软骨成分,若实施介入治疗处理较小狭窄气道,病变气道发生撕裂或破裂伤而引起气胸、大出血的发生率会大大提高。针对非中心较小气道瘢痕型狭窄是否有必要进行介入治疗,应明确所属肺组织是否存在毁损,并仔细评估介入治疗后的效果如何,应抓住矛盾的主要方面,认真权衡利弊。如若选择球囊扩张术,笔者建议扩张压力不要超过 3 kPa。关于热消融疗法,用于治疗气管支气管结核一直存在争议。参与编写的专家们一致认为各种热消融疗法均可能造成气道黏膜损伤、刺激黏膜增生即再生肉芽肿发生,甚至部分专家认为其在气管支气管结核介入治疗中应用热消融疗法往往弊大于利,并坚决呼吁禁用氩等离子体凝固、高频电凝等热消融疗法。鉴于热消融疗法在处理中心气道的较大结核肉芽肿导致的阻塞性通气功能障碍紧急处理方面的疗效其他介入治疗方法无法取代,专家们建议本《指南》编写时予以保留,但暂限定临床上热消融疗法适应证仅为气管支气管结核肉芽增殖型,并在注意事项中说明:热消融疗法消灭突出到管腔内的较大的结核性肉芽肿时推荐使用激光刀、高频电切(非高频电凝),并尽量不损伤气道黏膜,肉芽肿基底部推荐使用冷冻疗法等。再次强调,若选择热消融疗法临床条件允许,尽量选择激光刀、高频电切处理突出到中心气道内的较大肉芽肿,基底部采用冷冻治疗;避免选择氩等离子体凝固等热消融疗法治疗气道炎症浸润型、溃疡坏死型等气管支气管结核。

5. 气管支气管结核诊断及介入治疗的实施应严格遵守国家法律法规及卫生部等相关管理规范:活动期气管支气管结核的诊断治疗与管理应严格遵守《中华人民共和国传染病防治法》。在实施经支气管镜进行诊断或介入治疗时,首先要符合卫生部卫医发[2004]100 号文《内镜清洗消毒技术操作规范(2004 年版)》的要求;实施介入治疗时要符合卫生部卫办医政发[2012]100 号文《呼吸内镜诊疗技术管理规范(2012 年版)》的要求;实施经支气管镜热消融术、冷冻切除术、支架置入术等治疗气管支气管结核时,应参照四级手术管理,实施介入治疗的相关医疗单位及医务人员必须具备相应的资质。

#### (二)介入治疗措施评价

对于介入治疗措施的选择,国内外学者有不同的报道。但多数采用临床多种措施联合的综合介入治疗,气道回缩再狭窄仍是临床上面临的困惑与难题。

1. 单一治疗措施:大体上有如下几种。

1) 球囊扩张术:球囊扩张术是治疗支气管结核瘢痕狭窄型并支气管狭窄的首选方法,既往临床报道较多,但单独针对气管狭窄报道较少。王慧等<sup>[50]</sup>对 8 例重度结核性气管狭



窄患者均实施经支气管镜球囊扩张术。分别于术前和最后一次术后当天测患者狭窄段气管内径、气促指数,并对术后并发症进行统计。结果发现:8 例患者分别接受气管球囊扩张术 3~7 次,平均 $(4.8 \pm 1.6)$ 次,狭窄段气管直径增加( $P < 0.05$ ),气促指数下降( $P < 0.05$ )。3 例患者术后胸痛,2 例患者术后出现少量出血,经对症处理后均好转,无严重并发症发生。经过 19~42 个月随访,远期疗效可达 75.0%。再次证明:经支气管镜球囊扩张术,有利于迅速解除结核病所致的重度气道梗阻,是一项有效、安全、简便的治疗结核性气管狭窄的方法。

2) 热消融术:关于热消融术应用于气管支气管结核治疗仍是临床争论的焦点<sup>[1]</sup>。热消融术可造成气道黏膜损伤及再生肉芽肿发生是不争的事实,因而年度文献报道多集中在气道恶性及良性肿瘤介入治疗方面,而结核病方面应用报道少之又少<sup>[51-55]</sup>。Jin 等<sup>[56]</sup>选择 115 例支气管结核肉芽增殖型患者,其中 41 例在全身抗结核治疗基础上给予氩等离子体凝固介入治疗。结果显示:氩等离子体治疗组与对照组比较肉芽肿完全消除率分别为 100.0%、84.6%,差异有统计学意义。提示:氩等离子体凝固对于支气管结核肉芽增殖型患者疗效良好、安全。

3) 冷冻术:冷冻术适应证较热消融术广,临床上可采取冻融、冻切 2 种方式进行治疗,治疗后一般不遗留瘢痕。崔嘉等<sup>[57]</sup>在结核病化疗基础上,对 19 例支气管结核(溃疡坏死型及肉芽增殖型)患者,实施冷冻治疗,取得了良好的临床疗效。Majid 等<sup>[58]</sup>报道,成功冷冻切除了气道支架的再生肉芽肿,并纠正了支架移位。Chou 等<sup>[59]</sup>利用冷冻切除术取得气道内的组织标本进行病理学检查,并与常规钳夹活检获得的组织标本相比较。结果显示,前者取得组织学标本体积、诊断准确率远远大于后者 $[(13.8 \pm 0.6) \text{ mm vs } (1.9 \pm 0.6) \text{ mm}, P < 0.0001; 100.0\% \text{ vs } 69.3\%, P < 0.0001]$ 。

为考核喷射冷冻术在气道腔内疾病中的应用价值及安全性,张杰等<sup>[60]</sup>用自行研制的设备进行了动物实验,取得了一定的基础实验证据,为临床应用开展奠定了基础。传统的冷冻术需将冷冻探头直接与病变组织接触或插入病变组织,由于探头表面积局限,通常起效慢、耗时长,只适用于范围较小的病变;而喷射冷冻术冷冻探头布满放射状的喷射小孔,大大提高了冷冻效率,更适用于范围较广、表面凹凸不平的病变,但不推荐应用于范围局限的肿块型病变。喷射冷冻技术在气道腔内疾病中的应用是相对安全且具有一定效果的,其特点如下:(1)非接触性使用,损伤分布均匀,同时避免了因接触治疗而引起的探头粘连、组织撕裂。(2)可大面积迅速止血,减少操作时间。(3)有限的损伤深度(约 2 mm),不易发生气道穿孔。(4)同接触冷冻一样,无气道失火的危险性。(5)无高频电效应,因而可用于装有起搏器的患者。(6)不损伤金属或硅酮支架,可用于支架内良、恶性组织增生的治疗,并且刺激肉芽组织增生的作用最小。尽管喷射冷冻技术在气道腔内疾病治疗中显示出其独特及良好的疗效,然而作为新兴技术,在推广、普及过程中仍存在一些问

题。气道压升高对防治心血管系统并发症、气胸及纵隔气肿非常重要;排出过程中气体是否会对正常气道壁产生影响,过长时间操作可能会使冷冻喷管与支气管镜活检孔工作通道冻结从而损伤支气管镜,因此术者操作经验及控制每次喷射冷冻的时间亦非常重要。此外,不同病变的治疗时间、2 次治疗的间隔时间及其他不良反应的监测预防等,都需要接受更多大样本临床试验的评估,需长期随访评价其远期疗效。

4) 支架置入术:气道内支架置入术在气管支气管结核等良性疾病所致的中心气道狭窄中应用越来越受到重视,但支架不良反应及远期疗效是国内外学者所关心的问题。

针对气道支架置入后肉芽增殖型再狭窄的发生,Eom 等<sup>[61]</sup>为探讨气管结核并气管狭窄置入硅酮支架后再生肉芽肿形成的易发因素,对 42 例患者进行回顾性研究。结果发现:硅酮支架置入后 20 例(47.6%)患者发生肉芽肿形成;多变量分析显示,置入硅酮支架后过度再生肉芽肿的发生与患者年龄、性别、气管狭窄长度、狭窄长度/气管长度无相关性,而与气管狭窄厚度、支架置入后气管直径增大有相关性( $OR = 1.937, 0.437, 95\% CI = 1.131 \sim 3.320, 0.212 \sim 0.904, P = 0.016, 0.026$ )。

Eom 等<sup>[62]</sup>为寻求硅酮支架在支气管结核并气道狭窄患者置入后取出的最佳时间点,对 44 例置入硅酮支架的患者进行支架取出后的疗效观察。结果发现:支架置入时间长于 12 个月者支架取出后气道再狭窄发生率显著低于短于 12 个月者(4% vs 35%,  $P = 0.009$ ),多回归曲线显示支架置入时间长于 12 个月与低再狭窄率相关联( $OR = 12.095, 95\% CI = 1.097 \sim 133.377, P = 0.042$ ),支架置入时间长于 14 个月的患者无一例发生再狭窄。

2. 多种措施联合的综合介入治疗:陆瑶等<sup>[63]</sup>回顾性分析了 24 例支气管结核患者的临床资料,结果发现:所有患者在给予标准抗结核药物治疗同时行经支气管镜冷冻联合球囊扩张术,术后患者临床症状均明显缓解,气道内径均明显增宽,其中 18 例患者狭窄气道完全复张,6 例部分复张(小于 2/3);1 个月后复查电子支气管镜,其中治愈 8 例,有效 15 例,无效 1 例。结果证实,球囊扩张术仍为瘢痕型支气管结核的首选治疗手段,冷冻是肉芽增殖型支气管结核比较理想的治疗方法,将两者结合治疗肉芽增殖型、瘢痕型支气管结核所致的气道狭窄是较为合理的治疗办法。Fu 等<sup>[64]</sup>利用高频电凝、冷冻术及球囊扩张术序贯治疗 56 例支气管结核并气道狭窄患者。结果显示 53 例(94.6%)狭窄恢复,15 例气道闭塞患者 13 例(86.7%)气道开放,所有患者临床症状明显改善。

3. 介入治疗后气道回缩性再狭窄的基础与临床研究:良性气管支气管狭窄病因中结核性最常见,现有常规经支气管镜介入治疗后往往发生气道回缩性再狭窄<sup>[65]</sup>。为探讨局部应用紫杉醇对兔气管机械损伤后的瘢痕形成发生抑制作用的可能性、安全性及其机制,王利换等<sup>[66]</sup>将 40 只新西兰大白兔随机分为 4 组:阴性对照组、盐水对照组、低浓度治疗组(0.4 mg/ml)及高浓度治疗组(1.0 mg/ml)。4 组均行气管切开,阴性对照组气管切开后直接采集气管标本进行组织

学检查及免疫组织化学分析;其余 3 组气管切开后行机械磨擦,低浓度治疗组和高浓度治疗组磨擦后分别于磨擦处局部应用 0.4 mg/ml 的紫杉醇和 1.0 mg/ml 的紫杉醇,作用 3 min;盐水对照组给予生理盐水,作用 3 min;术后 21 d 采集气管标本,进行组织学、管腔狭窄程度检测和免疫组织化学分析,应用透射电镜观察紫杉醇诱导细胞凋亡的超微结构。结果发现:低浓度治疗组和高浓度治疗组的管腔狭窄率均较盐水对照组明显降低,低浓度治疗组为 $(27\pm 8)\%$ ,高浓度治疗组为 $(22\pm 7)\%$ ,盐水对照组为 $(59\pm 13)\%$ ;病理切片结果显示:低浓度治疗组和高浓度治疗组成纤维细胞数量及炎性细胞数量均较盐水对照组明显减少;免疫组织化学分析结果显示:低浓度治疗组和高浓度治疗组的肿瘤坏死因子- $\beta 1$  和血管内皮生长因子阳性细胞表达均较盐水对照组明显减少;透射电镜可见紫杉醇诱导细胞凋亡及细胞器损害的超微结构表现。此研究结果表明,局部应用紫杉醇对免气管机械损伤后的瘢痕形成有明显的抑制作用,呈剂量依赖性;局部给予紫杉醇在抑制气管瘢痕狭窄方面可能具有潜在的临床价值。

苗雅<sup>[67]</sup>分别对 41 例支气管结核患者在全身抗结核及经支气管镜介入治疗基础上,采用吸入与不吸入布地奈德治疗。结果发现布地奈德组患者临床症状缓解、支气管局部病灶吸收、胸片病灶吸收均优于对照组,且疗程结束 12 个月后可无支气管狭窄加重发生。

Tscheikuna 等<sup>[68]</sup>报道了利用高剂量近距离放射治疗防止气道回缩 2 例。其中 1 例为 39 岁女性患者,气管及左主支气管结核并气道狭窄,气管狭窄段 5 cm、左主支气管狭窄 2 cm,曾接受经硬质气管镜行 36 周期的球囊扩张术及先后 2 个支架置入术,但其气管回缩性再狭窄每次均约于治疗结束后 1 个月发生,局部给予 10 Gy 的放射治疗,随访 5 个月未见回缩性再狭窄发生。另 1 例为 18 岁男性患者,气管插管后气管留有 4 cm 狭窄,曾接受经硬质气管镜行球囊扩张术及支架置入术,但 1 年后气管支架被取出,于取出支架第 7 天患者出现呼吸衰竭,被迫重新接受支架置入,重新置入支架 1 年后支架被重新取出,为防止回缩性再狭窄发生,支架取出后立即给予 7.0 Gy 的放射治疗,4 个月后复查发现患者气管仍狭窄 50%,但呼吸功能良好,仅偶伴喘鸣。由此得出结论,高剂量近距离放射治疗技术在抑制肉芽组织再生、阻止或延长扩张后气道再狭窄的发生方面具有一定作用。

## 二、肺结核

针对耐药及空洞型肺结核,在全身化学药物治疗的基础上配合局部经气道介入治疗不失为一种可能的、有效的辅助介入治疗方法之一。若需要进行介入治疗,应首先选择经自然腔道即呼吸道与支气管进行局部给药术,对于影像学等证据提示空洞引流支气管不通畅,或为支气管镜介导下或 X 线透视引导下经支气管介入治疗禁忌证,可尝试经皮肺穿刺介入给药治疗术<sup>[69]</sup>。

为探索光动力治疗术在抗结核治疗方面的作用,Sung 等<sup>[70]</sup>借助体外试验检测 MDR-TB、XDR-TB 患者 Mtb 临床分离株灭活率所表达的 D 值(杀死 90%细菌芽孢所需的加

热时间)。约 10 CFU/ml 的菌株暴露于光敏剂后以不同剂量的激光照射,在 7H10 培养基中 Mtb 存活率借助于列出的 CFU 来测定 D 值。结果发现,单纯暴露于光敏剂(radachlorin or DH-I-180-3)或激光时,没有发现 Mtb 临床分离株被灭活( $P>0.1$ );尽管所选用光敏剂类型不同,暴露于光敏剂并且结合激光治疗时,发现 Mtb 临床分离株被灭活( $P<0.05$ );Mtb 临床分离株线性灭活曲线显示 30 J/cm<sup>2</sup> 激光剂量时处于高值,但是延长照射不能直线地灭活 Mtb 临床分离株,呈现可曲的 S 型光动力灭活曲线;使用流畅率 100 mW/cm<sup>2</sup>、波长 670 nm 激光照射,从光动力治疗回归曲线的斜率测量出的 Mtb 临床分离株的 D 值差异没有统计学意义,介于 10.5~12.13 J/cm<sup>2</sup>。表明无论 Mtb 耐药性水平如何,光动力治疗术具有灭活 Mtb 临床分离株的作用;间歇性和反复性光动力治疗术可让 Mtb 的灭活加速,以此来避免形成屈曲的灭活曲线。总之,光动力治疗术可以替代作为治疗 MDR-TB 和 XDR-TB 的新选择。

雷霆等<sup>[71]</sup>将 63 例 MDR-TB 患者分为治疗组和对照组,治疗组采用纤维支气管镜(简称“纤支镜”)灌注治疗加全身化疗,对照组只进行全身化疗。疗程结束时,结果在治疗组咯血症状明显改善,其痰菌转阴率(87.0%)、病灶吸收率(83.8%)、空洞闭合缩小率(74.1%),明显高于单纯化疗组(分别为 59.3%、56.2%、40.6%),差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组和对照组分别有 3 例和 7 例患者出现一过性肝功能异常,应用保肝降酶药物治疗后恢复正常。结果显示,经纤支镜给药配合全身化疗的疗效显著优于单纯全身化疗。

## 三、结核性胸膜炎

结核性包裹性胸膜炎及结核性脓胸仍是临床治疗的难题,也是临床医生探索的方向。胸腔镜在结核性胸膜炎治疗中的应用价值,目前国内外仍有较大争议<sup>[72-75]</sup>。金发光<sup>[73]</sup>认为胸腔镜治疗术具有以下作用:(1)内科胸腔镜可一次性抽干净胸腔积液,解除局部血液和淋巴循环障碍,促进渗出吸收;(2)快速排除胸腔积液,可消除对胸膜的刺激,减轻胸膜肥厚和粘连;(3)冲洗掉胸腔中的蛋白质,可降低胸腔内胶体渗透压,减少胸腔积液的生成;(4)分离或剪断粘连,防止胸膜腔分隔,有利于胸腔积液引流。对经胸腔镜活检诊断为结核性胸膜炎的 66 例长期顽固性大量胸腔积液患者,经胸腔镜一次性抽吸干净后,均在预期内取得良好的效果。对于 31 例早期脓胸患者(发病 $<2$  周,无严重胸膜粘连)进行了胸腔镜干预,通过胸腔镜利用活检钳夹取纤维素样组织,使分隔包裹的腔隙连通;再置入胸腔闭式引流管,便于冲洗和吸引,有利于炎症的控制,可以缩短病程,减少胸膜粘连和肥厚,保护肺功能,值得临床推广。

为探讨局麻下胸腔镜治疗结核性包裹性胸膜炎的疗效,井晓婷等<sup>[74]</sup>将诊断为结核性包裹性胸腔积液的 25 例患者,分为抗结核基础上常规行胸腔置管引流术组 15 例、电视胸腔镜下介入治疗内科胸腔镜组 10 例进行对比观察。结果显示,内科胸腔镜组手术操作时间 20~120 min,平均为 $(71.6\pm 30.5)$  min,术中出血 5~20 ml,术后胸腔闭式引流管放置时



间 2~9 d, 平均为  $(4.7 \pm 1.9)$  d; 引流术组手术操作时间 5~20 min, 平均为  $(11.2 \pm 4.5)$  min, 术中出血 0~10 ml, 胸腔闭式引流管放置时间 4~12 d, 平均为  $(7.6 \pm 3.8)$  d, 内科胸腔镜组术后胸腔闭式引流管放置时间较对照组明显缩短。显示内科胸腔镜下介入治疗结核性包裹性胸腔积液疗效满意。王述桃<sup>[75]</sup>采用局麻下胸腔镜(胸腔镜组, 40 例)或胸膜腔内注入尿激酶(对照组, 40 例)治疗的 80 例结核性包裹性胸膜炎患者, 并对临床资料进行分析。结果显示, 治疗前两组患者之间的病程、胸膜厚度、FVC 和 ERV 差异都没有统计学意义, 治疗后 2 个月胸腔镜组患者的胸闷气短症状消失率、积液消失率、胸膜厚度、FVC 和 ERV 都显著优于对照组患者, 胸腔镜组患者的治疗总有效率显著高于对照组。局麻下胸腔镜治疗结核性包裹性胸膜炎疗效确切、安全、损伤小、并发症少, 可以作为治疗结核性包裹性胸膜炎的首选方法。

#### 四、气道瘘

肺结核肺切术后支气管残端瘘、支气管-胸膜瘘及食管-气道瘘是临床上需要解决的难题。呼吸内镜下行介入治疗的报道较少, 但放射介入治疗的临床报道较多。为探讨被膜金属支架封堵食管-气管瘘的疗效和安全性, 王洪武等<sup>[76]</sup>在气管镜和(或)X 线透视下对包括气道结核等在内的 48 例患者放置了被膜金属支架。结果显示, 48 例患者共有 52 个瘘口, 瘘口口径 0.3~7.0 cm; 瘘口多位于主气管中下端和双侧支气管开口; 放置被膜金属支架 52 个(其中 Y 形 36 个, L 和 I 形各 8 个); 均取得良好临床疗效。

朱强等<sup>[77]</sup>回顾性分析了采用支气管支架治疗的 9 例气管瘘患者, 其中支气管-胸膜瘘 7 例、气管-胸膜瘘 1 例、左主支气管-食管瘘 1 例; 8 例伴有脓胸; 瘘口直径为 3.5~25.0 mm, 平均 8.4 mm。在局部麻醉和 X 线透视引导下, 6 例放置 L 形支架, 3 例放置 I 形支架, 伴脓胸者于支架置入后给予胸腔冲洗治疗。结果显示, 所有患者均成功置入支架, 从插入导丝至支架成功释放所需时间 5~16 min, 平均  $(10 \pm 4)$  min, 未发生与操作相关的并发症; 1 例胸腔引流管仍有少量气泡溢出, 其余 8 例引流管气泡均立即消失, 造影检查示瘘口无对比剂外溢; 1 例在支架置入后第 5 天由于剧烈咳嗽将支架咯出, 重新置入新支架后未再发生移位; 8 例脓胸患者中 1 例行支架置入, 术后 8 d 因脓胸合并败血症去世; 另 1 例 6 个月后脓胸未治愈, 死于肺癌脑转移, 其他 6 例在支架置入术后 2~5 个月(平均 3.7 个月)治愈。7 例患者共随访 3~36 个月, 中位随访时间为 13.5 个月, 随访中 1 例于支架置入术后 8 个月取出支架, 未发现脓胸复发; 其他患者对支架耐受良好, 无移位, 无脓胸复发, 饮食良好。表明使用全覆膜自膨胀金属支架治疗气管瘘是一种安全、有效、快速的微创治疗方法, 尤其适合不能耐受手术或其他治疗方法失败的患者。

### 结核病的外科治疗

#### 一、肺结核的外科治疗

一般来说, 肺结核需要手术的机会已越来越少了<sup>[78]</sup>。然而, 外科对 MDR-TB 的治疗作用依然受到重视。Marrone 等<sup>[79]</sup>回顾了 1975—2012 年间在 Medline、EMBASE、

PubMed 和 *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 上的文章, 分析发现, 与未进行手术干预的 MDR-TB 相比, 手术干预与治疗成功之间有明显的相关性, 短期和长期疗效均佳。但是, 最佳的手术条件尚无法确定, 相对于单纯的化疗来讲, 没有明显的证据来预测和评估化疗加手术治疗这种方法对身体造成的潜在损害。

虽然 MDR-TB 的手术适应证国际和国内并没有统一的标准, 但是大多数作者认可 MDR-TB 的手术适应证为: (1) 局限于肺单侧、单叶或单肺段的难以吸收的肺结核病变(毁损肺、空洞、干酪样病损、支气管扩张或狭窄、肺不张等), 其余肺组织无结核病变或者有轻微的稳定病变; (2) 痰 Mtb 持续阳性; (3) 内科治疗已经失败或者预计失败; (4) 易于复发的残留病变; (5) 治疗后肺内结核病灶已明显吸收好转, 但有较严重的并发症或后遗症, 如出现一叶或一侧全肺的肺不张、肺损毁、多发肺大泡并反复出现气胸、比较明显的支气管扭曲或支气管扩张、反复继发肺内一般细菌或真菌性的感染、来自主要病变部位的大咯血或反复多次的中、小咯血<sup>[80-82]</sup>。Xie 等<sup>[81]</sup>回顾了 43 例耐多药肺结核的外科治疗, 其中男 28 例, 女 15 例, 分别于 1993 年 1 月至 2011 年 12 月接受肺切除术。每例患者的病灶局限, 空洞形成, 术前痰 Mtb 检查阳性。在每周 1 次的病例讨论会上, 通过分析每例患者的病史资料和药敏试验结果, 制定个体化的治疗方案。影响治疗结果的变量将通过多变量回归分析进行鉴别。43 例患者无一例死亡, 93% 的患者术后痰菌转阴或一直保持阴性。每例患者都完成了治疗, 随访时间平均 81 个月, 1 例复发, 后被治愈。30 例患者行肺叶切除术(69.8%), 双肺叶切除 2 例(4.7%), 8 例患者行患侧全肺切除术(18.6%), 3 例患者行肺叶切除术+肺段切除术。无手术相关病死率, 5 例出现主要并发症(11.6%)。作者认为, 肺部局限空洞的 MDR-TB 患者, 经过适当选择且早期决定手术治疗可以实现较高的成功率, 术前的化疗时间与术后并发症有密切关系。Vashakidze 等<sup>[82]</sup>对 2008 年 10 月至 2011 年 2 月在格鲁吉亚首都第比利斯国家结核病中心住院的接受过手术治疗的 MDR-TB 与 XDR-TB 患者进行队列研究。手术指征包括: 确诊的 MDR-TB 与 XDR-TB 患者, 肺部病变局限, 全身情况允许手术, 内科治疗失败或极可能失败。手术治疗同时按 WHO 的规定给予二线抗结核治疗方案进行治疗。共选取 75 例患者(MDR-TB 51 例, XDR-TB 24 例), 平均年龄 30 岁, 术前抗结核治疗平均 342 d。手术方式 11% 为肺切除, 54% 为肺叶切除, 35% 为肺段切除, 术后平均随访 372 d。最后资料完整的 72 例患者中, 59 例(82%)治愈, 包括 90% 的 MDR-TB 患者和 67% 的 XDR-TB 患者, 无一例死亡。7 例(9%)出现术后并发症, 与治疗失败相关的因素有双侧病灶、XDR-TB、术前抗结核用药种类多、术前痰培养阳性、术后严重并发症。作者认为 MDR-TB 与 XDR-TB 患者手术治疗的治愈率较高, 死亡率低, 并发症较少, 因此可以作为抗结核的辅助治疗。Bouchikh 等<sup>[83]</sup>回顾性分析 1995 年至 2010 年 29 例 MDR-TB 患者的手术治疗效果。这组患者结核病病史 9~108 个月, 中位数  $(34.77 \pm 19.88)$  个月, 平均复发 2.73

次,都伴有毁损肺和(或)空洞,手术时痰菌阳性 17 例。肺叶切除(51.17%)和肺切除(41.37%)是主要的手术方式。手术失败率为 3.44%,9 例出现气胸、脓胸等并发症。术后痰菌阴转率为 88.23%,其中 1 例术后 5 个月复发。作者认为手术辅助化疗可提高治愈率,降低死亡率。XDR-TB 患者在法国很少见,它的治疗非常棘手,失败率高。手术治疗是一种选择,但因合并症及死亡率高等因素限制了在临床的应用。

关于 MDR-TB 的手术时机,WHO 认为已按照 MDR-TB 治疗方案治疗 3 个月,符合外科手术指征者,可以考虑外科治疗。叶嗣宽等<sup>[84]</sup>认为符合手术指征者应早期手术,对确诊为 MDR-TB、经内科治疗 2 个月以上者均可考虑肺手术,早期手术治疗效果优于晚期手术治疗,其手术并发症与普通胸外科手术的肺叶切除一致。Marrone 等<sup>[79]</sup>认为手术时间是一个降低死亡率的很重要的考虑因素,手术实施晚意味着长时间的化疗,营养支持等。但是等待手术和延长内科治疗可导致疾病进展和对更多的药物耐药。研究表明,痰菌在第 1 次治疗的 2~3 个月内阴转意味着好的预后,因此早期的外科干预可能会取得好的结果。MDR-TB 患者的术后化疗用药时间可长达 24 个月,甚至更长。术后用药时间须根据术前用药情况决定,一般不少于 18 个月<sup>[81-84]</sup>。

## 二、骨关节结核的外科治疗

骨关节结核作为常见的肺外结核,由于其高致残率、高误诊率而引起越来越多的专科医院及综合医院骨科的重视。近 20 年,随着骨科技术尤其是脊柱外科技术的进展,骨关节结核患者的生存质量在经过外科手术后得到了巨大改善。但在手术时机、脊柱结核手术入路选择、脊柱畸形矫正方法、截瘫的及时有效处理及耐药等方面仍存在争议。

1. 手术方式:张嘉利等<sup>[85]</sup>报道了 2009—2011 年收治的 50 例多节段胸腰椎脊柱结核患者,根据各处病灶不同的病变特点、部位及椎体破坏程度选择不同的手术术式,按术式不同分为 4 个组。A 组:前路病灶清除、植骨、前路内固定术,共 10 例;B 组:胸椎或胸腰段侧前方病灶清除植骨、经椎弓根固定术,共 6 例;C 组:腰椎后路病灶清除植骨、经椎弓根内固定术,共 22 例;D 组:前路病灶清除植骨、一期后路椎弓根固定术,共 12 例。对手术时间及术后恢复情况进行分组整理分析,50 例患者治疗前 18 例合并脊髓功能障碍, Frankel 分级 D 级 12 例, C 级 4 例, B 级 2 例, E 级 32 例。34 例患者伴后凸畸形, Cobb 角  $10^{\circ} \sim 20^{\circ}$  者 16 例,  $>20^{\circ}$  者 18 例;对随访患者进行 Frankel 分级、Cobb 角度等的治疗前后对比研究。结果 A 组手术平均时间  $(3.6 \pm 0.6)$  h, 术中平均出血量  $(455 \pm 54)$  ml; B 组手术平均时间  $(4.7 \pm 0.8)$  h, 术中平均出血量  $(670 \pm 58)$  ml; C 组手术平均时间  $(4.8 \pm 0.9)$  h, 术中平均出血量  $(630 \pm 62)$  ml; D 组手术平均时间  $(4.1 \pm 0.7)$  h, 术中平均出血量  $(420 \pm 46)$  ml。术后 1~3 周患者症状均明显减轻。50 例患者均获得随访, 18 例合并脊髓功能障碍的患者末次随访时 Frankel 分级改善了 1 个等级者 14 例, 改善了 2 个等级者 4 例。50 例患者术后后凸畸形矫正率为  $(45.6 \pm 12.3)\%$ , 末次随访矫正角度丢失率为  $(23.7 \pm$

$20.4)\%$ 。作者认为,根据患者病变椎体的破坏范围及程度、脓肿的部位及大小选择不同的手术入路及内固定方式,进行彻底的病灶清除和植骨融合术,可对多节段脊柱结核取得较好的治疗效果。

He 等<sup>[86]</sup>报道了 2005—2010 年收治的 25 例下颈椎结核患者( $C_{3-7}$ ),男 18 例,女 7 例,平均年龄 39 岁。均采用一期前路病灶清除、减压、植骨、前路内固定术式,平均随访 37.4 个月( $24 \sim 57$  个月)。3 例累及 1 个椎体,18 例累及 2 个椎体,4 例累及 3 个椎体;术前 Frankel 分级: B 级 3 例, C 级 5 例, D 级 12 例, E 级 5 例。截至末次随访,在 20 例神经功能障碍患者中,11 例改善了 1 个等级,6 例改善了 2 个等级,1 例改善了 3 个等级,另外 2 例患者未获得改善。所有患者均获得骨性融合,平均融合时间 6.8 个月。Cobb 角从术前的平均  $15.48^{\circ}$  ( $0^{\circ} \sim 55^{\circ}$ ) 恢复到术后的平均  $-4.8^{\circ}$  ( $-12^{\circ} \sim 4^{\circ}$ )。随访期间未发现植骨及内固定松动问题,没有结核复发患者。作者认为一期前路病灶清除、植骨内固定在下颈椎结核的手术治疗中是安全有效的。

2. 手术切除范围: Jin 等<sup>[87]</sup>认为传统的病灶清除术仅清除脓肿、干酪肉芽组织、游离死骨、窦道及病变间盘组织,由此导致部分患者手术失败或结核病复发,很重要的原因就是骨病灶中硬化骨、虫蚀空洞及骨桥的存在;它们缺乏血运,阻碍药物的进入,并有研究证实其内部存在 Mtb。因此,提出了彻底的病灶清除术概念,即在传统病灶清除基础上切除硬化骨、虫蚀空洞及骨桥。作者报道了一组 289 例经彻底病灶清除术患者的临床数据,男 150 例,女 139 例,平均年龄  $(41.0 \pm 1.4)$  ( $18 \sim 82$ ) 岁,胸椎 86 例,胸腰段 49 例,腰椎 125 例,腰骶椎 47 例,108 例患者行前路内固定,181 例行后路固定;自体髂骨植骨者 251 例,钛网植入者 32 例,植入肋骨者 6 例。随访  $(72.0 \pm 2.8)$  个月,在 289 例患者中,最终进行彻底病灶清除术者 265 例  $(91.69\%)$ ; 24 例实施了非彻底病灶清除术,包括 3 例因为肝肾功能衰竭中断化疗的患者;其余 21 例没有成功地实施彻底病灶清除术,其中 9 例经历了第 2 次手术,2 例在 CT 扫描定位下行脓肿穿刺引流术,10 例给予保守治疗。22 例患者出现并发症: 3 例植骨移位,5 例切口感染与脂肪液化,4 例胸腔积液,6 例取骨部位疼痛,4 例切口疝。植骨融合时间  $(4.3 \pm 1.2)$  个月,术前、术后及末次随访 Cobb 角分别为  $(22.16 \pm 11.51)^{\circ}$ 、 $(8.11 \pm 4.83)^{\circ}$  和  $(9.96 \pm 3.49)^{\circ}$ , 术后畸形矫正率为 63.4%, 末次随访 Cobb 角丢失  $(1.85 \pm 1.34)^{\circ}$  ( $8.35\%$ )。

3. 截瘫患者的手术选择: Chandra 等<sup>[88]</sup>报道了 1999—2011 年收治的 212 例脊柱结核患者,年龄范围 10~75 岁。按照治疗年代分成 2 组,第一组为 1999—2003 年,第二组为 2004—2011 年,因为作者所在机构 2004 年开始大规模使用内固定器械。作者认为抗结核治疗是脊柱结核治疗的基石,但是在有手术指征的情况下进行彻底的病灶清除及内固定是必要的选择。即使患者截瘫出现超过 3 个月也不应该放弃手术,同时建议脊柱结核手术采取个体化的治疗方案。

4. 儿童脊柱结核的手术治疗: 儿童脊柱结核发病缓慢隐匿,多数就诊时即合并严重的脊柱畸形或神经功能损伤。因

此,通过手术达到矫正畸形,改善神经功能障碍的目的,显得更加迫切。

兰汀隆等<sup>[89]</sup>报道了 2004—2010 年收治的 35 例胸椎结核患者,平均年龄(7.9±3.6)岁(1.4~14 岁)。均采用一期后路内固定,前路开胸病灶清除术;其中有 13 例合并不同程度瘫痪,1 例合并尿潴留。术后随访 1~7 年,平均 3.5 年,对患者局部病灶有无复发、症状改善情况,以及后凸畸形矫正的近期和远期变化情况进行分析。结果 35 例患者均得到结核病临床治愈,无一例复发;13 例合并不同程度瘫痪者下肢肌力均提高 1~3 级;1 例尿潴留患者于术后 5 个月恢复排尿功能;35 例患者术前平均后凸 Cobb 角为 42°(20°~55°),术后近期平均为 22°(5°~38°),术后随访 1~7 年(平均 3.5 年),后凸 Cobb 角仍平均为 22°(5°~40°),其中 17 例于术后 2~3 年取出内固定。该项研究结果表明,后路椎弓根固定联合前路开胸病灶清除治疗儿童胸椎结核能够一期完成病灶清除,脊髓减压彻底,提供肋骨植骨,重建脊柱稳定性,可有效矫正后凸畸形,预防远期后凸畸形加重。Zhang 等<sup>[90]</sup>报道了 2005—2010 年收治的 11 例上颈椎结核患儿,平均年龄(11.4±2.5)岁(6~14 岁),所有患儿均接受了一期后路病灶清除,短节段融合及内固定术。通过视觉模拟评分法(visual analogue scale/score, VAS)、日本骨科协会(JOA)评分及红细胞沉降率来评价治疗效果。平均随访时间(28.1±10.5)个月(13~42 个月)。所有患儿红细胞沉降率在术后 3 个月内从术前的(58.4±4.9) mm/1 h [(53~69) mm/1 h]降至正常的(8.9±6.5) mm/1 h。VAS 评分从术前的(7.4±2.2)分降至术后的(1.6±1.8)分。JOA 评分末次随访时从术前的(11.2±3.8)分增加至(16.3±1.0)分。术后 3~8 个月患儿病灶均达到骨性融合。作者认为一期后路病灶清除、短节段融合内固定术可以有效地治疗儿童上颈椎结核。Tian 等<sup>[91]</sup>报道了 1 例 24 个月幼儿罹患颈椎 5、6 结核,在抗结核治疗 2 周后行单纯前路病灶清除术,并随访 6 年,结核病治愈,未残留严重畸形,神经功能正常。

5. 关节结核的外科治疗:关节结核在髋膝关节好发,致残率高。随着人工关节置换技术的成熟与大范围推广,不断有学者尝试在活动期进行关节置换,以治愈关节结核并获得良好功能。黄迅悟等<sup>[92]</sup>报道了 2007—2010 年接受一期病灶清除及髋关节置换治疗的 28 例晚期活动性髋关节结核患者,男 17 例,女 11 例;年龄 18~72 岁,平均 36 岁。8 例单纯关节内脓肿,20 例合并关节周围脓肿;均有髌臼及股骨头骨破坏。术前红细胞沉降率为 28~102 mm/1 h,平均 52 mm/1 h;C 反应蛋白为 11~73 mg/L,平均 38 mg/L。9 例合并肺结核,11 例合并脊柱结核,术前抗结核治疗时间平均 7 周(3~32 周)。所有患者术中均彻底清除髋关节周围脓肿、髌臼死骨,将切除的股骨头颈清除病灶组织后置于体积分数 75%乙醇浸泡 5 min,用生理盐水冲洗,用于骨缺损区植骨,采用非骨水泥型假体置换。术后进行系统抗结核治疗 18 个月。28 例患者均获得随访,随访时间 24~56 个月,平均 37 个月。所有患者切口一期愈合,红细胞沉降率恢复正常的时间平均为 3.3 个月(2~5 个月),C 反应蛋白恢复正常的时间平

均为 2.1 个月(1~3 个月)。髋关节 Harris 评分从(30.214±9.350)分改善至(90.535±6.746)分。1 例患者术后 13 个月自行停用抗结核药物化疗后结核病复发,术后 56 个月随访时患者能行走,股骨柄和髌臼杯无松动,目前保留假体密切随访中。作者认为,活动性全髋关节结核在有效抗结核化疗的基础上行一期病灶清除全髋关节置换可获得较好的临床疗效。

6. 围手术期用药:骨关节结核围手术期是否需要强化治疗国内外研究较少,大多数文献报道均为标准化疗方案。孙雯雯等<sup>[93]</sup>运用 600 mg/d 左氧氟沙星 3 个月强化期内联合标准方案对拟行保守治疗的初治脊柱结核患者进行治疗,与对照组的传统标准治疗方案相比,能够有效控制骨关节结核疼痛的症状和血红细胞沉降率,降低了因保守治疗失败而产生的手术率,且未见明显不良反应增加,值得临床进一步研究探索。但该方案虽然可能具有一定的疗效,左氧氟沙星作为二线抗结核药物单独应用于初治脊柱结核的可行性和远期效应尚有争议。

7. 耐药骨关节结核的外科治疗:耐药骨关节结核临床上并不少见,外科治疗的原则和不耐药的骨关节结核一样,但是其手术适应证、手术时机和手术方式有所不同,特别是在用药方案、用药时间上。

秦世炳等<sup>[94]</sup>报道了 2005—2012 年确诊为脊柱结核的 1057 例患者,通过穿刺或外科手术获得骨病灶中的脓液及干酪样物,进行 Mtb 培养和药敏试验。结果显示,在 1057 例患者中,Mtb 培养阳性 128 例,阳性率 12.1%;128 例患者中耐一线药物异烟肼、利福平及链霉素最多,分别为 22、16、27 例,占 17.2%、12.5%及 21.0%;利福平、利福喷丁及链霉素的高浓度耐药情况严重,分别为 16、12、25 例,占耐该药菌株中的 100.0%、75.0%、92.6%;其中 MDR-TB 21 例,占阳性患者的 16.4%,均为复治患者。培养阳性患者均按照药敏试验结果给予规范的抗结核治疗或个性化治疗,同时择期给予手术治疗,均痊愈。作者认为,脊柱结核病灶中 Mtb 耐药仍以常规药物(异烟肼、利福平、链霉素、利福喷丁)为主,耐多药脊柱结核为复治患者,即以获得性耐药为主。因此早期获得患者耐药及药敏试验结果,给予合理的抗结核治疗并结合合理的手术方法是治愈结核病的关键,对防止 MDR-TB 发生有意义。李力韬等<sup>[95]</sup>报道了 2006—2010 年收治的 21 例耐多药脊柱结核患者,包括初治结核 6 例,复治结核 15 例。21 例患者入院后根据病灶特点接受不同方式的手术治疗,术后参照既往抗结核化疗史及药敏试验结果,制定个体化化疗方案并在术后 1、3、6 个月及之后每 6 个月进行定期随访。复治结核既往化疗平均持续(19.3±15.8)个月(7~49 个月)。19 例接受了开放手术治疗,其中 1 例于术后 5 个月内固定失效,有 4 例术后局部复发;2 例接受的是 CT 引导下置管灌注术。术后个体化化疗平均持续 18.3(18~20)个月,末次随访时 11 例术前伴神经功能障碍者均有不同程度改善,9 例伴后凸畸形者术后均得到良好矫正,但其中 1 例伴后凸畸形者因术后内固定失效,末次随访时后凸矫正明显丢失。18 例最终临床治愈,3 例仍在接受化疗。

因脊柱结核每例患者的耐药类型不一样,大多数作者认为对这种耐药的骨关节结核的治疗应采取个体化治疗方案。秦世炳等<sup>[96]</sup>认为,所有患者均应按照抗菌谱给予个性化治疗,选择敏感药物,保持 4 种以上抗结核药联合应用,二线抗结核药物是耐多药脊柱结核治疗的主药;疗程 18~24 个月不等,耐多药患者疗程多为 24 个月或以上;具体选药原则为:(1)首选氟喹诺酮类药物;(2)选择一种注射剂(卡那霉素、阿米卡星或卷曲霉素)并至少用药 6 个月;(3)选择 2~3 种二线抗结核药物(环丝氨酸、对氨基水杨酸、丙硫异烟胺);(4)对仍敏感的一线药仍可使用;(5)对于 XDR-TB 可以选用 2 种第 5 组药物。李力韬等<sup>[95]</sup>认为,耐药脊柱结核患者的个体化化疗方案的制定要依据 Mtb 药敏试验的结果,术后至药敏试验结果出示前采用标准或经验性化疗方案。若药敏试验提示为 MDR-TB,则根据药敏试验结果及既往抗结核化疗史调整化疗方案:(1)使用所有分离株敏感的一线药物;(2)使用 1 种分离株敏感的注射剂(氨基糖苷类或卷曲霉素);(3)使用 1 种氟喹诺酮类药物;(4)如果需要,尽可能多地加用二线抑菌剂,以组成 5 联化疗方案;(5)加用其他药物,如阿莫西林等。化疗时间 18~24 个月。

对于耐药脊柱结核患者,更应严格掌握手术适应证,在抗结核药物控制的基础上,给予彻底病灶清除。对于不同的耐药脊柱结核患者,根据病灶部位、病变范围与程度、并发症类型及患者一般情况等制定个体化手术方案。对伴神经功能障碍、后凸畸形、椎间不稳等绝对手术指征者采取开放手术;对不伴严重后凸畸形或神经功能障碍,椎体破坏轻微,仅有脓肿形成者可行 CT 引导下的脓肿引流术或置管灌注术。对于需要内固定的耐药脊柱结核患者,应该尽量避开病灶安放内固定,这可能是一个比较安全的选择。还应该认识到,脊柱结核术后的复发与脊柱结核的耐药也有一定关系<sup>[97-98]</sup>。

值得注意的其他因素是,部分怀疑耐药骨关节结核的患者可能由于是非结核分枝杆菌感染引起。但是,大多数能够完成脊柱手术的医院却不能检测 Mtb 的耐药性和进行分枝杆菌菌种鉴定。再加上骨关节结核特别是脊柱结核的标本难以获取,术前很难确诊其耐药性和耐药种类,耐药与否往往要在术后 2 个月才能够得到确诊,给临床化疗造成极大的困难。因此,必须重视、普及骨关节结核的分枝杆菌菌种鉴定和耐药性检测。

## 耐药结核病的治疗

### 一、耐药结核病的治疗方案

耐药结核病的治疗亟需新方案。在 MDR-TB 和 XDR-TB 疫情日益严重的情况下,现存的结核病四药治疗方案已有 20 年以上的历史。近日,对第 1 个用于敏感和 MDR 的新方案组合 PA-824+莫西沙星+吡嗪酰胺,进行了 II 期临床试验,但其结果如何尚未公布<sup>[6]</sup>。

1. 标准化 MDR-TB 化疗方案:多米尼加共和国是 MDR-TB 的高发区,新发患者中 6.6% 为 MDR-TB,标准化的 MDR-TB 治疗方案也许是一种可行的解决方法。Rodriguez 等<sup>[99]</sup>评价 MDR-TB 标准治疗方案的有效性,收集了 289 例

MDR-TB 患者,中位年龄为 31 岁。标准化治疗方案及个体化治疗方案的有效率分别为 92.8% 和 81% ( $P=0.056$ ),总复发率为 1%。痰培养阴转时间 > 2 个月、胸片提示双侧空洞为预后不良的危险因素。刘金玲等<sup>[100]</sup>报告了 54 例 MDR-TB 患者采用左氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠和卡那霉素或卷曲霉素组成的标准的二线药化疗方案的治疗结果,治愈 29 例(53.7%),失败 10 例(18.5%),死亡 1 例(1.8%),丢失 1 例(1.8%),其他 13 例(24.1%)。作者认为,采用标准化方案治疗 MDR-TB 患者可以获得很好的疗效。

2. 含氟喹诺酮类药物方案治疗 MDR-TB:左氧氟沙星和莫西沙星是临床上治疗 MDR-TB 最常使用的 2 种氟喹诺酮类药物。然而,对比两种药物疗效的研究却很少。Jiang 等<sup>[101]</sup>研究比较了莫西沙星和左氧氟沙星在治疗 MDR-TB 方面的疗效。总共有 72 例患者服用莫西沙星 400 mg/d,86 例患者服用左氧氟沙星(509.9±79.4) mg/d,1 次/d,其他抗结核药及疗程均相似。结果显示,痰培养阴转时间相似,不良反应发生率相仿。总治疗成功率为 60.1%,氧氟沙星敏感者较氧氟沙星耐药者成功率高(67.5% vs 52.0%,  $P<0.05$ )。莫西沙星组的成功率为 65.3%,其中氧氟沙星敏感者为 77.1%,氧氟沙星耐药者为 54.1%。左氧氟沙星组的成功率为 55.8%,其中氧氟沙星敏感者为 60.4%,氧氟沙星耐药者为 50.0%。14 例莫西沙星组患者和 12 例左氧氟沙星组患者治疗结束后出现细菌学复阳。总之,在使用 MDR 方案治疗 MDR-TB 时,与左氧氟沙星相比,莫西沙星没有表现出更好的功效。Koh 等<sup>[102]</sup>对比分别使用左氧氟沙星和莫西沙星进行治疗的 MDR-TB 患者,以治疗 3 个月后的痰 Mtb 培养阴转率来评价 2 种药物的疗效。采用前瞻性、多中心、随机、开放性研究,选取了 182 例对左氧氟沙星及莫西沙星均敏感的患者,分为两组,一组 90 例使用左氧氟沙星,另一组 92 例使用莫西沙星,同时使用相同的组合用药。治疗 3 个月时左氧氟沙星组痰菌阴转率为 88.3%,莫西沙星组为 90.5% ( $P>0.05$ )。因此对 MDR-TB 的治疗中,莫西沙星可能并不优于左氧氟沙星。但目前得到的结果并不统一,Seung 等<sup>[103]</sup>回顾性研究了秘鲁 213 例 MDR-TB 患者的治疗转归。化疗方案每个方案平均有 9 种药物(5~13 种),如莫西沙星、卷曲霉素、阿莫西林-克拉维酸、卡那霉素、克拉霉素。65 例(30.5%)患者痰培养阴转。含莫西沙星的方案与痰菌阴转显著相关( $OR=2.2, P=0.02$ )。

国内李学玲等<sup>[104]</sup>报告采用莫西沙星与左氧氟沙星治疗 MDR-TB,在疗程结束时,莫西沙星组痰菌阴转率较左氧氟沙星组差异有统计学意义( $\chi^2=5.45, P<0.05$ );两组病灶吸收率差异也有统计学意义。证实含莫西沙星的治疗方案组其痰菌转阴率、满疗程阴转率和 CT 复查肺部病灶吸收率均优于含左氧氟沙星的治疗方案组,疗效满意,且未发生明显不良反应。童海娟等<sup>[105]</sup>对比了含莫西沙星和左氧氟沙星治疗方案治疗 MDR-TB 的疗效,结果显示疗程结束时含莫西沙星方案痰菌阴转率为 86.08%(68/79),明显高于含左氧氟沙星方案(44.16%, 34/77) ( $P<0.05$ ),不良反应

发生率差异无统计学意义;表明含莫西沙星方案治疗 MDR-TB 疗效显著,且有较高安全性。

3. 含第 5 组药物化疗方案治疗 MDR-TB:治疗 XDR-TB 和氟喹诺酮类药物耐药的 MDR-TB 常需使用第 5 组药物,有关使用第 5 组药物的临床证据较少。Chang 等<sup>[106]</sup>检索 PubMed 和 OvidSP 中的文献,来评估对氟喹诺酮类药物耐药的 MDR-TB 患者使用第 5 组药物治疗的情况。94 例患者,20 篇文章涉及 12 个地理区域。按频率降序排列,162 例(84%)患者使用利奈唑胺,84 例(43%)患者使用大环内酯类,65 例(34%)患者使用氯法齐明,56 例(29%)患者使用阿莫西林-克拉维酸钾,18 例(9%)患者使用硫利哒嗪,16 例(8%)患者使用碳青霉烯类,16 例(8%)患者使用高剂量异烟肼。队列分析与随机效应荟萃分析均表明,使用利奈唑胺可显著提高疗效,而其他第 5 组药物不能提高疗效,作者呼吁进一步研究评估其他 5 组药物的抗结核作用。苗雅<sup>[107]</sup>报道,阿莫西林通过抑制细胞壁黏多肽的生物合成而起作用,克拉维酸钾通过阻断  $\beta$ -内酰胺酶的活性部位,使细菌所产生的酶失活。研究发现,阿莫西林-克拉维酸钾联合含丙硫异烟胺的基础抗结核耐药方案治疗 MDR-TB 可提高痰菌阴转率、促进病灶吸收、明显减轻患者症状,提示该药对 MDR-TB 的治疗有效。不良反应发生率差异无统计学意义,患者使用后耐受性较好。

## 二、耐药结核病的治疗新途径

几十年来,吸入抗生素对治疗肺囊性纤维化有一定价值,通过肺途径给药治疗肺结核也已经引起广泛的兴趣,尤其是对 MDR-TB 和 XDR-TB。许多现有抗结核药物及抗结核新药有望在将来使用经肺直接给药,包括一线药物利福平、吡嗪酰胺、异烟肼,二线药物氨基糖苷类、氟喹诺酮类等<sup>[108]</sup>。利福平、吡嗪酰胺、异烟肼通过肺部直接给药,局部药物浓度大大提高,因而可使肺部耐药的 Mtb 对已耐药的药物变为敏感,而用于治疗 MDR-TB 与 XDR-TB。二线药物如氨基糖苷类已用于吸入治疗,阿米卡星、卷曲霉素和莫西沙星,甚至氯法齐明、利奈唑胺将来也可以经肺给药。

化疗疗程过长也是影响疗效的因素之一,为此人们正在致力于研究能够缩短疗程的新方法。大量的数据提示,宿主靶向和“非抗生素制剂类”病原菌靶向治疗可以提高疗效<sup>[109]</sup>。活动性肺结核患者肺部病灶内含有因低氧应激产生的持留菌。甲硝唑可用于治疗厌氧菌感染,在体外和在某些动物模型中该药对持留菌具有抗菌作用。Carroll 等<sup>[110]</sup>进行了一项双盲、安慰剂对照试验,MDR-TB 受试者被随机分配到使用个体化背景方案基础上加用甲硝唑(500 mg,每日 3 次)或安慰剂两组中,治疗 8 周。结果在 35 例随机患者中,31 例(15 例甲硝唑,16 例安慰剂)资料完整,从基线到 2 或 6 个月,高分辨率 CT(HRCT)显示病灶改善两组间差异无统计学意义。但在治疗 1 个月末甲硝唑组痰涂片( $P=0.04$ )和培养( $P=0.04$ )阴转更多,但这些差异在 2 个月末均消失。甲硝唑组 8/16(50%)、对照组 2/17(12%)发生外周神经病变。与接受安慰剂的受试者相比,使用甲硝唑者更易患外周神经病变。作者认为甲硝唑可能增加早期痰涂片

和培养阴转,但长期使用神经毒性过大。新的硝基咪唑类药物目前正在进行临床试验,可能会增加新的杀菌效力。

Zheng 等<sup>[111]</sup>比较了 6 种联合化疗方案在 MDR-TB 小鼠模型上的治疗效果。治疗 1 个月时,所有化疗方案都显著减少了小鼠肺和脾的 Mtb 菌落计数,尤其是由 6 种药物组成的化疗方案的治疗效果最好,几乎没有在小鼠的肺和脾中见到肉眼可辨的病灶。治疗 2 个月时,6 种联合化疗方案治疗的小鼠脾脏 Mtb 培养均转阴,而只有接受 6 种药物组成的化疗方案的小鼠出现肺脏 Mtb 培养的阴转。当方案中的左氧氟沙星被换为莫西沙星时,会表现出更强的活性。阿米卡星的杀菌活性与其剂量密切相关。除体外耐药,异烟肼能发挥中度的杀菌活性。氯法齐明能提高联合化疗方案的治疗效果。治疗 3 个月后,由 6 种药物组成的两组化疗方案能使小鼠肺脏和脾脏 Mtb 培养阴转,而其余 4 组化疗方案中小鼠的脾脏 Mtb 培养又重新成为阳性。表明,随着化疗方案中药物种类的增加,其杀菌活性也在增加。

## 三、耐药结核病治疗的影响因素

Ribeiro 等<sup>[112]</sup>对巴西监狱犯人抗结核治疗的影响因素进行分析,研究人群为 2007 年 1 月至 2011 年 12 月间诊断为 MDR-TB 的囚犯。结果显示,青年人( $P<0.001$ )、教育程度较低( $P<0.001$ )、嗜酒( $P<0.001$ ) 3 个因素与治疗中断有关,因此极可能发生结核病的复发或治疗失败( $P<0.001$ )。老年人( $P<0.001$ )、嗜酒( $P<0.001$ )、同时患肺结核和肺外结核与结核病死亡有关。Ahmed 等<sup>[113]</sup>通过对相关生物学标志物的分析,研究与疗效有关的标志物。从 50 例接受二线抗结核药物治疗的 MDR-TB 患者中,选取了 21 例依从性较好的患者作为研究对象。通过对结核病患者 11 个月痰涂片及痰培养的结果来确定其治疗效果,通过对相关数据的分析,发现 *katG*315 密码子的突变与 MDR-TB 治疗取得好的效果有显著相关性( $P=0.019$ ),因此,可能成为预测 MDR-TB 治疗效果的标志物。

糖尿病对 MDR-TB 患者治疗效果及长期生存率影响的研究较少。Kang 等<sup>[114]</sup>对 2000—2002 年确诊的 MDR-TB 患者进行了长达 8~11 年的随访观察,在 1407 例 MDR-TB 患者中,有 239 例(17%)患者合并有糖尿病。合并糖尿病的 MDR-TB 患者的平均年龄及体质指数高于单纯 MDR-TB 患者,治疗成功率显著低于单纯 MDR-TB 患者(36% vs 47.2%, $P=0.002$ )。此外,多元分析表明,合并糖尿病与 MDR-TB 患者的治疗成功率呈负相关( $OR=0.51, 95\%CI=0.26\sim0.99$ )。合并糖尿病的 MDR-TB 患者的平均生存时间也明显低于单纯 MDR-TB 患者(102 个月 vs 114 个月, $P=0.001$ ),多元分析表明糖尿病与 MDR-TB 患者的生存时间呈负相关(风险比为 1.59,  $95\%CI=1.01\sim2.50$ )。同时还发现糖尿病是增加 MDR-TB 患者治疗失败率及死亡率的独立因素。

一项关于 115 例南非 XDR-TB 患者的回顾性调查显示,67 例患者(58%)出现 161 种不良反应;23/67(34%)需要调整治疗方案,19/67(28%)导致停药,2/67(3%)患者出现的不良反应危及生命,6/67(9%)因严重不良反应而死亡。所

以药物不良反应在 XDR-TB 患者的治疗过程中十分常见,阻碍了治疗的继续和痰菌阴转,导致治愈率低<sup>[115]</sup>。Unsal 等<sup>[116]</sup>选取 64 例 HIV 阴性的 MDR-TB 患者,治疗的平均持续时间为(16.4±8.2)个月,痰涂片阴转的平均时间为(3±2.2)个月。完成疗程时治愈 34 例(53.1%),治疗方案更改 18 例(28.1%),治疗失败 1 例(1.6%),中断 3 例(4.7%)。logistic 回归分析显示,空洞及病变广泛与痰菌持续阳性相关( $OR=1.5, 95\%CI=1.23\sim1.82, P=0.03$ )。

#### 四、耐药结核病的治疗转归

流行病学调查显示治疗 2 个月时痰菌仍不能阴转是治疗失败及复发的预测因子。在泰国一家拥有 1200 张床位的公立医院进行了为期 3 年的回顾性、队列研究。研究包括 356 例患者,治疗前药敏试验提示对异烟肼耐药为 13.8%,耐多药率为 3.1%。结果发现耐药及治疗 2 个月末痰涂片阳性与治疗失败显著相关<sup>[117]</sup>。来自秘鲁的 Mitnick 等<sup>[118]</sup>对 699 例实验室确诊的 MDR-TB 患者的治疗转归进行回顾性分析。所有患者接受个体化治疗方案,包括至少 5 种有效的药物,其中 1 种氟喹诺酮类药物和 1 种注射制剂,66.1% 的患者治愈或完成治疗。

对于青少年 MDR-TB 合并 HIV 感染患者的治疗所知甚少。Isaakidis 等<sup>[119]</sup>回顾性分析 2007 年 7 月至 2013 年 1 月的 11 例青少年患者的病历记录。这些患者在直接观察下给予经验性或个体化的门诊二线抗结核药治疗。中位年龄是 16 岁,54% 为男性。5 例(46%)青少年为肺结核,2 例为肺外结核病,4 例两者均有。MDR-TB 诊断时 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数中位值为 162.7 个/ $\mu$ l [四分位距(interquartile range, IQR):84.8~250.5]。至 2013 年 1 月,8 例患者完成疗程,3 例仍在治疗。1 例治愈,3 例仍在治疗同时培养结果为阴性。7 例(64%)患者疗效不佳,其中 4 例(36.5%)死亡,3 例脱落。3 例死亡患者未行抗病毒和(或)抗结核治疗,1 例在治疗后 16 d 死亡。2 例脱落患者在脱落后即死亡。所有患者(100%)治疗期间均有不良反应。因此,对这一弱势群体制定有效的干预措施特别重要。

XDR-TB 合并 HIV 感染的高死亡率已见报道,但是治疗结果未见报道。O'Donnell 等<sup>[120]</sup>报道了南非夸祖鲁-纳塔尔省成人 XDR-TB 的治疗结果。共 114 例 XDR-TB 患者接受治疗,82 例(73%)为 HIV 阳性,50 例(61%)接受抗逆转录病毒治疗(anti-retroviral treatment, ART)。在接受治疗 24 个月后,114 例中 48 例(42%)死亡,25 例(22%)治愈或完成治疗,19 例(17%)退出研究,22 例(19%)治疗失败。较高的死亡率发生在 HIV 阳性而未接受抗逆转录病毒治疗和痰培养未阴转的患者。培养阴转是继续生存的主要预测因子,但对治疗成功的预测准确度较差(51%)。介绍儿童 MDR-TB 的研究很少,并且缺乏循证指南。Seddon 等<sup>[121]</sup>收集了 2009 年 1 月至 2010 年 12 月所有 <15 岁、怀疑为 MDR-TB 的患者共 149 例,中位年龄为 36 个月(16~66 个月),32 例感染 HIV,其中 59 例(40%)确诊为 MDR-TB,其余患者为 MDR 高危。中位治疗时间为 13 个月,36 例(24%)治愈,101 例(68%)完成治疗,1 例(1%)转出,8 例

(5%)失访,3 例(2%)死亡。作者认为儿童 MDR-TB 的确诊较为困难,一旦怀疑即可治疗,并且超过 90% 的患儿能治疗成功。

### 特殊人群结核病的治疗

#### 一、HIV 与 Mtb 双重感染的治疗

Mtb 感染是 HIV 感染者最常见的机会性感染之一,也是 AIDS 患者死亡的重要原因<sup>[122]</sup>。WHO 2013 年全球结核病报告显示,2012 年全球 860 万例新发结核病患者中,有 110 万例(13%)为 HIV 阳性患者,结核病死亡患者中,有 32 万例为 HIV 阳性患者<sup>[123]</sup>。AIDS 的流行加大了结核病控制的难度,Mtb 与 HIV 双重感染患者的治疗较单纯结核病患者更为复杂,科学、规范、高效地对 Mtb 与 HIV 双重感染患者进行抗结核治疗显得尤为重要。

1. HIV 感染患者的预防性抗结核治疗:HIV 阳性患者应当及时进行结核病筛查<sup>[124]</sup>,WHO 提出 HIV 感染患者在下列情况下应该进行结核病筛查:(1)HIV 阳性的成人和青少年应当用临床的方法进行结核病筛查;出现咳嗽、发热、体重减轻、夜间盗汗中任何一项临床表现的 HIV 阳性患者可能合并有活动性结核病,应当评估结核病或其他疾病(强烈推荐,证据等级中)。(2)HIV 阳性的儿童出现体重不增加、发热、新发咳嗽或结核病接触史等其中任何一项,可能合并结核病和其他情况。若患儿评估后未合并结核病,无论患儿年龄大小都应该予以异烟肼预防性抗结核治疗(isoniazid preventive therapy, IPT)(强烈推荐,证据等级低)<sup>[125]</sup>。若评估患者存在潜伏结核感染,必须进行预防性抗结核治疗。研究显示,对 HIV 阳性患者进行结核病筛查、结核菌素试验(tuberculin skin tests, TST)、异烟肼预防性抗结核治疗能够显著减少结核病的发病和死亡<sup>[126-127]</sup>,并能改善预后<sup>[128]</sup>。有研究显示,对于潜伏性结核感染的 HIV 阳性患者进行抗结核治疗后,可显著降低 HIV 感染患者发展为活动性结核病的概率<sup>[8]</sup>。

2. Mtb 与 HIV 双重感染患者的抗结核治疗:Mtb 与 HIV 双重感染患者的抗结核治疗原则与非 HIV 感染结核病患者相同,由于结核病进展迅速,HIV 阳性患者无论是否进行过 IPT,一旦确诊为潜伏结核感染或结核病均应当立即开始抗结核治疗,若治疗不及时,可导致死亡率增加<sup>[129]</sup>。目前,肺结核合并 HIV 阳性患者的抗结核治疗方案与非 HIV 感染肺结核患者抗结核方案基本一致,但抗结核治疗疗程、剂量、给药频率等尚存在争议。

国外有研究显示,标准的 6 个月抗结核治疗方案(2HRZE/4HR)也适用于 Mtb 与 HIV 双重感染患者,但强化期间歇给药应当避免,否则会增加获得性利福平耐药结核病复发的风险,推荐每日给药。HIV 感染患者结核病复发或再感染概率升高<sup>[130]</sup>,在标准抗结核治疗方案后继续异烟肼治疗 1 年可有效降低复发或再感染率<sup>[130]</sup>,WHO 建议所有 HIV 阳性的儿童在标准抗结核治疗疗程结束后应当继续接受 6 个月的异烟肼治疗<sup>[126]</sup>。对于未接受抗病毒治疗者,利福平疗程大于或等于 8 个月,且强化期每日给药能够改善



结核病预后,明显降低肺结核复发率;且研究显示,对未接受 ART 的患者,在 8 个月抗结核治疗过程中监测患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数、HIV RNA 水平均未发现明显变化<sup>[131]</sup>,表明抗结核治疗对于未接受 ART 治疗的 Mtb 与 HIV 双重感染患者进展为 AIDS 的病程无明显影响。此外,临床上也会遇到结核病诊断不明确,但临床与影像学表现支持结核病的情况,对结核病诊断不明确 HIV 阳性患者,可采取诊断性抗结核治疗<sup>[132]</sup>。

3. Mtb 与 HIV 双重感染患者的 ART:由于多重用药、重叠的药物不良反应、药物相互作用、服药依从性及免疫重建炎症综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 等的影响, Mtb 与 HIV 双重感染患者的 ART 治疗复杂、难度大<sup>[131]</sup>。近期研究表明,虽然 Mtb 与 HIV 双重感染患者早期 ART 死亡率高于单纯 AIDS 患者<sup>[133]</sup>,且抗结核治疗期间开始 ART 增加了 IRIS 的风险,但早期 ART 能明显减缓 AIDS 病程进展,降低结核病复发率<sup>[134]</sup>。Mtb 与 HIV 双重感染患者在结核病治疗过程中死亡率高,在这些患者中早期开始 ART 治疗能够通过重建免疫功能及预防机会感染从而降低死亡率,因此,仍然推荐早期开始 ART 治疗<sup>[135]</sup>。有研究显示,对于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 < 50 个/mm<sup>3</sup> 的 Mtb 与 HIV 双重感染患者,早期开始 ART (抗结核治疗 8 周内) 可降低死亡率<sup>[136]</sup>。dos Santos 等<sup>[137]</sup> 的研究显示, Mtb 与 HIV 双重感染患者在抗结核治疗过程中接受高效 ART (HAART) 治疗,能够显著改善生存率。

既然推荐早期 ART 治疗, Mtb 与 HIV 双重感染患者进行 ART 的方案也一直在讨论中。在抗结核治疗过程中 ART 方案的选择受药片数量、药物相互作用、叠加的药物不良反应、HIV 耐药等因素的影响。ART 方案通常包括 2 种核苷逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs), 联合非核苷逆转录酶抑制剂 (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)、促蛋白酶抑制剂或整合酶抑制剂中的一种<sup>[129]</sup>。药物给药时间、服药方式也会对治疗产生影响。研究表明, ART 方案中选用整合酶抑制剂雷特格韦 (raltegravir) 时 (400 mg/次, 2 次/d), 嚼服较吞服吸收更好<sup>[138]</sup>, 能够达到更好的疗效。在 Mtb 与 HIV 双重感染的儿童患者, 推荐选择以依非韦伦 (efavirenz) 为基础的 ART 方案<sup>[139]</sup>。对无法耐受依非韦伦的 Mtb 与 HIV 双重感染患者, 奈韦拉平 (nevirapine) 全剂量使用可以作为安全、可接受的替代用药<sup>[140]</sup>。

4. 结核病相关 IRIS (TB-IRIS): IRIS 是指免疫功能不全进展状态下, 应用 ART 药物治疗数周内出现的具 HIV 特征的机会性感染的病症, 是 ART 的主要并发症之一<sup>[20]</sup>, 表现为难以解释的临床症状恶化, 常常伴随先前亚临床的或未发现的感染。TB-IRIS 表现为在 ART 过程中, 出现与目前抗结核治疗相矛盾的结核病恶化, 或既往未发现的潜伏结核感染转变为活动性结核病, 两种现象都是患者对于结核病的炎症反应加重或恶化<sup>[129]</sup>。出现上述现象时应当首先排除是否有新发疾病、药物不良反应, 或抗结核治疗失败后才能诊断为 TB-IRIS。

TB-IRIS 见于 1/3 的 Mtb 与 HIV 双重感染患者, 在肺外结核病 (如播散性结核病或淋巴结结核) 患者中更常见<sup>[129]</sup>。有研究表明, 体内 IL-6 和 CRP 水平升高能够一定程度的预测 TB-IRIS 的发生, 从而及早采取免疫干预预防其发生<sup>[141]</sup>, ART 治疗前血浆 CC 趋化因子配体 2 [chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2] 的水平也能作为 TB-IRIS 的标志物, ART 治疗前 CCL2 越低, 发生 TB-IRIS 的风险越大<sup>[142]</sup>。

5. MDR-TB 合并 HIV 感染的治疗: 虽然 2013 年 WHO 结核病报告上缺少 MDR-TB 合并 HIV 患者的统计数据, 但从 MDR-TB 患者新发患者逐渐增多, 不难推测 MDR-TB 合并 HIV 感染患者亦有上升趋势<sup>[123]</sup>。MDR-TB 患者具有较高的病死率、较低的治愈率, 当合并 HIV 感染时, 治疗更加困难。2012 年 WHO 关于 Mtb 与 HIV 双重感染控制指南中亦缺少关于这类患者的治疗方案<sup>[4]</sup>。MDR-TB 合并 HIV 感染者早期死亡率高, 快速诊断和早期治疗可使患者受益。研究表明, MDR-TB 合并 HIV 感染患者在治疗及时的情况下采取社区治疗模式可改善预后<sup>[120]</sup>。

## 二、老年结核病的治疗

肺结核的患病率随年龄增长逐渐升高。2010 年我国第五次全国结核病患病率调查结果显示老年结核病患者占 1/2 以上, 其中年龄 > 60 岁组肺结核患病率最高。山东省 Mtb 耐药流行状况分析显示, 5542 例 MDR-TB 患者中 > 60 岁的患者为 2132 例, 在各年龄组中所占比率最高<sup>[143]</sup>。日本的调查报告同样显示 65 岁以上的老年结核病患者比率持续增加, 2011 年超过了 60%; 值得注意的是, 80 岁及以上年龄组患者的比例达到了 30% 以上<sup>[144]</sup>。因此, 老年人应作为结核病防治的重点人群。但是当前老年结核病患者存在延误诊断、治疗棘手等困难, 其预后也不容乐观。印度的一项研究对比分析了老年结核病患者 (≥ 60 岁) 和非老年结核病患者 (15~59 岁) 的治疗结局, 结果显示老年结核病患者具有死亡、失访和治疗失败等不良结局的高风险, 同样也是抗结核治疗后不良结局的高危人群<sup>[145]</sup>。老年肺结核患者的漏诊、误诊不仅造成治疗不及时, 影响疗效及预后, 而且还可能是家庭、老年公寓和敬老院等集居人群的传染源。

和许多其他老年疾病一样, 老年肺结核患者同样具有起病隐匿、病程长、临床表现不典型、病情重、恢复慢、基础疾病多及治疗期间易出现脏器功能受损等特点。老年肺结核患者抗结核治疗也应坚持早期、联合、规律、全程、适量五项原则。常用初治抗结核治疗方案可选择 2HRZE/4HR、6HRE 或 2HRE/4HR、2HRZ/4HR 等; 复治方案可选择 2HRZES/6HRE 及个体化治疗方案。由于抗结核药物需联合使用且疗程长, 随着老年患者脏器储备功能的下降, 抗结核药不良反应发生率相对较高, 且易发生药物间的相互作用, 给老年结核病的治疗带来一定的困难。而抗结核治疗过程中的种种问题往往是不可避免的, 老年结核病治疗过程中不良反应的处理对于医生来说是一个严峻的挑战。在老年结核病的治疗中固定的治疗方案往往很难坚持到疗程结束, 有时候需要根据老年患者的病情严重程度、基础疾病及对药物的耐受

性等具体情况制定适宜的个体化治疗方案。英国 Mamo 等<sup>[146]</sup>报道了治愈 1 例 88 岁老年男性患者的经验。该老年男性肺结核患者既往有青光眼病史,故在抗结核治疗方案中没有使用乙胺丁醇,而且该患者在给予吡嗪酰胺治疗后出现了严重的皮肤瘙痒和呕吐,伴随外周血嗜酸粒细胞增多,随后予以莫西沙星替代吡嗪酰胺强化治疗 2 个月,巩固期增加为 7 个月。患者对该方案耐受性好,治疗结束时患者症状缓解、痰菌阴转,影像学显示肺内病灶吸收良好。

了解抗结核药物的不良反应对制定安全有效的治疗方案十分重要。对于老年患者来说抗结核药物常见的不良反应主要是不同程度的胃肠道反应、肝肾功能损伤、腹泻、超敏反应及关节肌肉疼痛。异烟肼可导致末梢神经炎、白细胞减少、男性乳房发育、库欣综合征(Cushing 综合征),中枢神经系统障碍可表现为欣快感、记忆力减退、失眠等。利福平最为严重不良反应是急性肝肾功能衰竭及过敏性休克,其还可导致嗜酸粒细胞增多、血小板减少、粒细胞及血红蛋白减少、类流感样综合征和淋巴肿大等。有文献报道利福平导致的急性肾损伤出现在利福平抗结核治疗 2 个月后,而且还认为在急性肾功能损伤恢复后仍可继续使用利福平,但是尚需大量临床患者进一步研究验证<sup>[147]</sup>。吡嗪酰胺不良反应的发生率往往高于异烟肼和利福平,易引起痛风样关节炎,偶可引起溃疡病发作、低色素性贫血及溶血反应。乙胺丁醇最严重的毒性反应是视神经损伤,严重者可导致老年患者失明;酗酒者、糖尿病患者视力损伤发生率高,程度严重。乙胺丁醇少见不良反应还有末梢神经炎、高尿酸血症、精神障碍、粒细胞减少、低血钙、动眼神经障碍、听力减退和癫痫发作等。氨基糖苷类由于其具有肾毒性及不可逆转的听力损伤,因此老年患者在使用中应非常谨慎。氟喹诺酮类药物引起的精神症状、Q-T 间期延长及心率减慢在老年患者中应引起临床医师的关注。二线抗结核药物疗效差且不良反应发生率高,老年患者更不易耐受。戈启萍等<sup>[148]</sup>总结了含丙硫异烟胺和(或)对氨基水杨酸的抗结核治疗方案发生药物性肝损伤情况。结果显示丙硫异烟胺+对氨基水杨酸+吡嗪酰胺方案的肝损伤发生率达 20.7%,丙硫异烟胺+吡嗪酰胺方案致肝损伤发生率为 9.8%,单用丙硫异烟胺方案的肝损伤发生率为 7.3%,高于单用对氨基水杨酸方案的 5.8%。因此,除了 MDR 或 XDR 外,在老年患者中应尽量避免丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、吡嗪酰胺的联合使用,在必须应用时应密切监测。

一般药物在单一应用时不易引起肝损伤,但联合用药时因为某些药物需要经过相同亚型的药酶来进行生物转化,肝损伤概率增加,竞争性抑制使未代谢的药物堆积导致肝损伤。随着用药时间的延长,易引起代谢合成酶增加,以致药物代谢加速,可能造成原有药物不能控制疾病,需要加大药物剂量或增加药物品种而诱发药物性肝损伤。国外报道,在老年门诊患者中使用左氧氟沙星和莫西沙星可增加克拉霉素导致的急性肝损伤的风险<sup>[149]</sup>。因此,在老年患者中应尽量避免左氧氟沙星或莫西沙星与克拉霉素联合使用。

老年结核病患者化疗方案选择原则及注意事项如下:

(1)异烟肼和利福平是抗结核治疗过程中的全效杀菌剂,对于老年患者也相对安全,在非耐药患者可耐受前提下应尽量选择含异烟肼和利福平的方案。有国内外学者认为,在老年结核病的治疗过程中吡嗪酰胺的不良反应发生率常高于异烟肼和利福平,因此建议弃用吡嗪酰胺。日本对于 80 岁以上的老年结核病患者经常选择不包含吡嗪酰胺的治疗方案;但是日本的一项研究将 80 岁以上的老年肺结核患者与青年肺结核患者进行对比,两组患者均予以包含吡嗪酰胺的抗结核治疗方案,结果发现两组患者肝损伤的发生率差异没有统计学意义<sup>[150]</sup>。(2)Mtb 对链霉素的耐药率逐渐上升,而且氨基糖苷类可引起耳蜗、前庭功能及肾功能损伤,因此老年患者应尽量不用或慎用氨基糖苷类抗结核药。(3)老年人常有多种慢性基础病并已接受多种相应药物的治疗。因此,治疗时抗结核药物种类不宜过多,更应注意药物间可能发生的相互作用,如利福平为肝酶诱导剂,可加速磺脲类降糖药、苯妥英钠、强心苷、心得安、糖皮质激素、茶碱、华法林、唑类抗真菌药、硝苯地平药物的代谢,从而影响基础疾病及合并症的治疗效果。(4)对于肝功能损伤风险大或有严重胃肠道反应的老年患者可考虑应用利福喷丁、利福布丁替代利福平。利福喷丁半衰期长,口服耐受性好、安全性高,已研究论证了利福喷丁在治疗结核病上的优势<sup>[151]</sup>。利福布丁具有抗菌谱广、抗菌作用强、毒性低、抗耐药菌、长效及不良反应小的优点。据统计大约有 12%~24%的耐利福平菌株对利福布丁敏感。利福布丁主要用于复治结核病及 Mtb 与 HIV 双重感染患者的治疗。为了阐明利福布丁是否可治疗老年结核病,日本 Morimoto 等<sup>[152]</sup>对 42 例平均年龄为 69 岁的老年肺结核患者应用利福布丁治疗,结果显示 72%的患者有与利福平相关联的不良反应发生,包括胃肠道反应、肝损伤、皮疹、肾功能不全和血小板减少症。作者认为除了曾有过利福平相关性急性肾功能损伤病史的患者外,利福布丁可用于曾使用利福平且出现利福平相关不良反应的患者,可有相对高的治疗成功率。因此,作者认为对于有利福平相关不良反应的老年患者,利福布丁可作为利福平的替代品。(5)对于一线抗结核药不良反应发生率高、病情重、治疗困难的患者,建议可适当放宽氟喹诺酮类和对氨基水杨酸的合理应用。关于左氧氟沙星、莫西沙星的选择主要从安全性和经济方面考虑。An 等<sup>[153]</sup>全疗程使用含左氧氟沙星和对氨基水杨酸钠的方案治疗老年结核患者,没有出现明显不良反应。左氧氟沙星和莫西沙星是治疗 MDR-TB 的核心药物,对于老年患者如何选择左氧氟沙星及莫西沙星,应该同时考虑安全性和疗效。一项治疗 MDR-TB 的多中心随机对照的开放性试验对比了左氧氟沙星和莫西沙星的治疗作用及不良反应。试验中受试者年龄最高 75 岁,结果显示 3 个月末痰菌阴转率、总体不良反应发生率两药间差异没有统计学意义;而左氧氟沙星组骨骼肌肉不良反应症状高于莫西沙星组<sup>[103]</sup>。(6)根据老年人体质量、肝肾功能状况、各种基础病及其并发症(如糖尿病肾病、周围神经病、视网膜病)等情况可酌情调整抗结核药物的剂量并制定个体化治疗方案。有文献报道老年肺结核患者应用抗结核药常规剂量的 2/3 安全性好,并

可取得较好的治疗效果<sup>[154]</sup>。Mamo 等<sup>[155]</sup>推荐抗结核治疗过程中需要临床药师的合理化建议,还主要强调了药物血药浓度和不良反应的监测、抗结核治疗的耐受性和药物间的相互作用在老年患者抗结核治疗过程中的重要性,建议有条件的地区进行血药浓度监测以指导用药。(7)抗结核治疗过程中需加强营养支持治疗。Miyata 等<sup>[156]</sup>研究认为,老年结核病患者全面的微型营养评估 $<14$ 分预示着结核病进展。免疫调节治疗在结核病的治疗中疗效并不确定,在确保有效的抗结核治疗前提下,治疗早期也可适度给予免疫调节剂,以减少过强的免疫应答反应对化疗的拮抗作用,同时加快细菌的杀灭和清除。目前结核病的辅助性免疫治疗存在药物用法、用量和疗程不够规范和统一、费用高、疗效评价指标过于单一等问题,还有待进一步完善和改进。在老年患者中使用免疫调节剂还应关注药物间的相互作用,确保用药安全。

临床医生在遵循 WHO 及我国结核病诊治指南基础上,要综合考虑老年结核患者的病情轻重、基础疾病、药敏试验结果、对药物的耐受性及对药物的不良反应制定安全有效的抗结核治疗方案,以提高老年结核患者的治愈率,达到控制结核病传染源的目的。

### 三、儿童结核病的治疗

我国作为结核病高发国家之一,2000 年流行病学调查显示 0~14 岁儿童结核分枝杆菌感染率为 9.0%,活动性结核病患病率为 91.8/10 万。有关儿童结核病统计及报道严重不足,这是由于儿童结核病难以得到细菌学证实,缺乏确诊的有效手段。随着近年来耐药 Mtb 的流行及 HIV 感染的增多,结核患儿出现了增多的趋势。儿童自身免疫力较弱,感染 Mtb 后极易迅速发展为严重的活动性结核病。同时未经诊治的潜伏结核感染患儿是未来的巨大隐患。儿童结核病在疫情控制中具有重要作用。

1. 儿童耐药结核病的治疗:儿童耐药结核病治疗原则同成人,在遇到儿童 HIV 感染同时为 MDR-TB 时治疗有难度;抗病毒药物与抗 MDR-TB 的二线药物有相互反应的可能性;也缺乏适合儿童剂型的二线药物及合适剂量的药代动力学资料;然而,当儿童 MDR-TB 得到合适的治疗时,则具有良好的结果。

Seddon 等<sup>[121]</sup>的研究发现,儿童 MDR-TB 治疗有较高的成功率,文中以 WHO 为指导的方案治疗并随访 15 岁以下 MDR-TB 患儿 149 例,平均年龄 36 个月;32 例(22%) HIV(+),59 例(40%)实验室确诊。94 例(66%)接受注射剂;平均疗程 13 个月(11~18 个月),36 例(24%)治愈、101 例(68%)可能治愈、1 例(1%)转出、8 例(5%)失败、3 例(2%)死亡。重症患儿年龄高于其他(54 个月 vs 31.5 个月,  $P=0.012$ ),且 HIV 感染率高( $OR=6.25$ ,  $95\%CI=2.50\sim15.6$ ,  $P<0.001$ )、死亡率高( $P=0.008$ )。提示,儿童 MDR-TB 完全确诊不太现实,但这不应该阻止其治疗。90%以上的儿童 MDR-TB 可以治疗成功,非严重性 MDR-TB 儿童可以缩短疗程。美国乔治州一组 45 例一线药物治疗失败、采用二线药物治疗的 16 岁以下耐药结核病患者,治疗中位时间是 20.2 个月,治疗结束治愈率达 77.1%。

儿童 MDR-TB 治疗应该遵循 WHO 指导原则,必须包含有注射剂及氟喹诺酮类药物;尽管既往报道的不良反不明显,但是这些药物在儿童中使用经验仍较少,选择时仍需谨慎。Garazzino 等<sup>[157]</sup>报道 9 例儿童接受含莫西沙星的抗结核方案,10 mg/kg、1 次/d 口服(最大剂量 400 mg);疗程结束时,8 例治愈、1 例治疗 3 个月后失访,2 例在治疗中的不良反应(1 例关节炎、1 例肝损伤)不能排除与莫西沙星有关,没有观察到 Q-T 间期延长、中枢神经系统紊乱、生长缺陷或胃肠道紊乱。莫西沙星在治疗儿童 MDR-TB 或 XDR-TB 中是非常重要的,但是对儿童的长期影响仍需进一步研究。Rose 等<sup>[158]</sup>报道了采用含利奈唑胺方案治疗儿童耐药结核病的结果,培养确诊 7 例耐药结核病儿童(3 例 HIV 感染者),接受了含利奈唑胺的治疗方案,5 例之前二线药物治疗失败。4 例治愈,3 例还在接受治疗,所有的培养已经阴转,治疗中 HIV 阴性者无一例有药物不良反应;3 例 HIV 阳性者有不良反应,其中 1 例危及生命、永久停止使用利奈唑胺。不良反应包括乳酸性酸中毒 1 例、胰腺炎 2 例、外周神经炎 1 例、无症状性骨髓增生不良 1 例。作者认为,利奈唑胺用于治疗二线药物治疗失败的儿童耐药结核病是有效的,应该检测不良反应,特别是与其他有类似作用的药物联合使用时。利奈唑胺费用高,减少剂量、缩短疗程可能会减少不良反应及费用。

2. 儿童耐药结核分枝杆菌感染的预防性治疗:Chiappini 等<sup>[159]</sup>进行文献综述,评价了暴露于 MDR-TB 后的儿童预防性治疗的作用,收集至 2012 年 9 月的 18 篇文章,包括 4 篇回顾性、2 篇前瞻性、8 篇国际指南和 4 篇综述。一致同意,在特殊的高危人群(包括 5 岁以下及免疫缺陷儿童)预防性耐多药治疗是有效的。然而在大一点的或免疫组分正常的儿童是否使用预防性治疗,尚无统一意见。Seddon 等<sup>[160]</sup>进行了 MDR-TB 接触儿童预防性治疗的一项前瞻性研究,选取 5 岁以下或 HIV 阴性的 15 岁以下儿童暴露于对氧氟沙星敏感的 MDR-TB 患者,按照指南选用氧氟沙星、乙胺丁醇、高剂量异烟肼治疗 6 个月;观察依从性和不良反应等。186 例研究对象的中位年龄 34 个月,179 例检测 HIV,9 例(5.0%)阳性;219 例进行了随访,其中 141 例(75.8%)依从性好,仅有 7 例(3.7%)发生 3 级不良反应,1 例患儿(0.5%)死亡,6 例(3.2%)发展为结核病;治疗效果差的相关因素为年龄 $<1$ 岁( $RR=10.1$ ;  $95\%CI=1.65\sim105.80$ ;  $P=0.009$ )、HIV 阳性( $RR=10.6$ ;  $95\%CI=1.01\sim64.90$ ;  $P=0.049$ )、暴露于多个传染源( $RR=6.75$ ;  $95\%CI=1.11\sim70.90$ ;  $P=0.036$ ),以及依从性差( $RR=7.50$ ;  $95\%CI=1.23\sim78.70$ ;  $P=0.026$ )。研究表明,3 种药物组成的预防治疗方案患儿耐受性好,如果坚持治疗很少发展为活动性结核病或死亡,对于暴露于 MDR-TB 患者的易感儿童应该考虑给予预防性治疗。

### 四、妊娠结核病的治疗

由于结核病多发生于青年女性,症状不特异,所以在怀孕期间往往会延误诊断。许多妇女在怀孕期间被诊断为结核病,也有的是在结核病用药期间怀孕;更重要的是,有一部

分孕妇由于无法确诊,不能接受规范的抗结核治疗,导致其遭受更坏的孕产期结果。孕妇结核病通常与小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA)、早产儿和低体重质量新生儿、高围产期死亡率的风险增加有关。贫困、营养不良、缺乏社会支持、医疗基础设施落后、结核病并发症,以及需要长期的药物治疗等导致孕产妇结核病发病率和死亡率增加。因此,妊娠结核病的治疗显得尤为重要。

Taylor 等<sup>[161]</sup>报道,196 例 HIV 感染的妊娠妇女中,全部进行 ART,103 例接受 IPT(36 个月),没有出现异烟肼引起的药物性肝炎,也没有出现异烟肼相关的不良反应。其中 132 名婴儿安全出生,42 名早产,11 名死产,8 名婴儿低出生体质量,6 例患者自然流产,4 名新生儿死亡,1 名先天性畸形。在一项多变量模型中,妊娠妇女进行 IPT 和 ART 都与不良妊娠结局无关( $OR=0.6, 95\%CI=0.3\sim 1.1$  和  $OR=1.8, 95\%CI=0.9\sim 3.6$ )。怀孕与越来越多的肺外疾病关系密切,世界范围内肺外感染性疾病占 13%。最新研究发现约 50% 的患者发生在怀孕期间。Ard 等<sup>[162]</sup>报道 1 例怀孕 23 周的孕妇因腹痛、阴道出血就诊住院,通过剖腹探查显示糜烂的网膜结节和小肠结节,病理检查结果为多个肉芽肿、可见抗酸杆菌,药敏试验显示对 4 种一线抗结核药物均敏感,给予 HRZE 抗结核治疗,发热和腹痛症状消失;26 周产下的婴儿进入监护病房并予以抗结核治疗,住院 135 d 顺利出院。Veerappan 等<sup>[163]</sup>报道 1 例妊娠合并双侧腰大肌和双侧肾周脓肿并发急性肾盂肾炎的患者,经过双侧腰大肌置管引流出的脓液不仅检测出大肠埃希菌还检测出抗酸杆菌(+++),经过 HRZE、维生素 B6 和抗生素治疗,因胎儿宫内生长停滞,于妊娠 34 周产下 1.54 kg 的男婴,也给予 IPT。未经治疗或治疗不完全的结核病对孕妇和胎儿带来了极大的风险,不论何地,所有患有结核病的妇女必须接受抗结核药物治疗。活动性结核病的孕期管理类似于非妊娠妇女。除了链霉素之外,孕期使用所有一线抗结核药都是安全的,短程化疗 6 个月(每天给予 2HRZE/4HR)对于妊娠结核病是有效的,并没有证实具致畸作用和肝毒性。

据 WHO 报道,孕妇结核病对胎儿和新生儿具有潜在的危險。在低结核病流行国家,育龄妇女不易感染 Mtb,产褥期肺结核也是很少的。妊娠结核病的早期诊断因为非特异性症状通常被怀孕症状所掩盖,健康部门宣传孕妇避免接受 X 线曝光,造成活动性结核病的诊断延误,尤其对怀孕期间就罹患结核病的孕妇来讲延迟治疗可能导致胎儿结核病。另外,在产科病房的孕妇结核病可能感染同一病房的孕妇,而导致她们的新生儿患结核病。Bishara 等<sup>[164]</sup>报道 1 例以色列本土孕妇结核病者,除了近期在结核病高负担国家居住外,无其他危险因素,由于对其和所生婴儿进行了及时正确的诊断和治疗而康复。Nakbanpot 等<sup>[165]</sup>报道 1 例因孕期结核病的误诊,虽经过抗结核治疗,婴儿在产后 18 d 死亡。在肯尼亚西部的一项调查显示,2003—2008 年间产妇死于结核病者占 6%<sup>[166]</sup>。吴同柱等<sup>[167]</sup>分析了 38 例妊娠合并结核病患者误诊原因,平均误诊时间为 26.8 d,误诊疾病中上呼吸道感染占 44.7%、产褥感染占 21%。农村妇女对结

核病认识不够及心理顾虑、未及时进行 X 线检查、PPD 试验和痰菌检查阴性是常见的误诊原因。提高对妊娠合并结核病的认识,意识到结核病的危险因素,以及重视在怀孕期间一些不典型症状和进行及时的诊断,对减少孕妇结核病的死亡率至关重要。

## 抗结核药物所致药物性肝损伤的治疗

一、二线抗结核药物均可引起不良反应,其中影响最大且发生率较高的为药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI),DILI 对患者的依从性和保证结核病治疗效果极为关键,并成为近年来结核病治疗关注的焦点之一。

### 一、抗结核药物所致 DILI 的发生率及高危因素

从全球范围来看,抗结核药物是导致 DILI 及药物性急性肝功能衰竭的重要原因。中华医学会消化病学分会肝胆协作组在 2013 年公布了急性重症 DILI 全国多中心调查分析数据<sup>[168]</sup>,结果表明,我国抗结核药物引起的重症 DILI 占急性重症 DILI 的 25.82%,仅次于中草药,抗结核药物导致死亡者占总死亡数的 18.29%,是我国重症 DILI 及死亡的主要病因。国外亦有报道,抗结核药物可以导致重症 DILI 及多器官功能衰竭,死亡率高<sup>[169]</sup>。抗结核药所致 DILI 的发生率为 8%~30%,国外报道的发生率较低,美国为 <1%,英国为 4%,巴塞罗那为 3.3%,土耳其为 0.8%~18.0%,此差别可能与种族、社会经济状况、地理位置、研究者对 DILI 的诊断标准、病毒性肝炎的流行等因素有关。老年人、酗酒、肝炎病毒感染或合并其他急慢性肝病、营养不良和 HIV 感染等是抗结核药所致 DILI 的公认危险因素。亦有研究表明,日常活动能力的下降是肺结核患者发生 DILI 的危险因素<sup>[170-171]</sup>。

近年 Mtb 耐药情况加重,二线药物使用增多,联合用药导致的肝损伤不容忽视。戈启萍等<sup>[148]</sup>回顾性分析了 2008 年 1 月至 2013 年 1 月北京胸科医院应用含丙硫异烟胺和(或)对氨基水杨酸方案治疗的结核病患者发生 DILI 的情况。结果发现,在不同抗结核药物组合方案中,丙硫异烟胺+对氨基水杨酸+吡嗪酰胺方案的 DILI 发生率最高(20.7%),且显著高于丙硫异烟胺+吡嗪酰胺方案(9.8%),差异有统计学意义。

Devarbhavi 等<sup>[172]</sup>为了分析抗结核药物所致 DILI 患者的临床特点、实验室特征和预后,及 90 d 内死亡的相关危险因素,对 1997—2011 年就诊于印度班加罗尔的约翰医学院附属医院、服用抗结核组合药物后发生 DILI 的 269 例患者进行了回顾性研究。结果提示:269 例患者的平均年龄为 41.3 岁,男性占 55.8%,HIV 感染者占 7.8%,平均抗结核治疗时间为 1.9 个月(4 d 至 16 个月),71% 出现黄疸,25.7% 出现急性肝功能衰竭。DILI 可发生在抗结核治疗过程中的任何时段,但在抗结核治疗 15 d 内的发生率最高,76.8% 发生在抗结核治疗最初 2 个月内。DILI 患者的 90 d 内病死率为 22.7%,DILI 合并黄疸、肝性脑病或腹腔积液的病死率分别为 30.0%、69.6% 和 50.7%,与存活者比较,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。单因素 logistic 回归分析结

果显示,与入院后 90 d 内死亡相关的变量为:治疗时间、肝性脑病、腹腔积液、血清胆红素、血清白蛋白、血清肌酐和白细胞计数,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );年龄、性别、转氨酶水平、HIV 感染和乙型肝炎表面抗原等不影响患者的生存率。多因素 logistic 回归分析结果显示,患者合并肝性脑病、白蛋白、胆红素和肌酐异常为死亡的预测因素。

Hassen 等<sup>[173]</sup>研究了 Mtb 与 HIV 双重感染患者中 DILI 的发病率及其预测因素。该研究共纳入患者 288 例,在所有患者中,抗结核药物所致 DILI 的发生率为 11.5%,绝大多数(93.9%)发生在抗结核治疗强化期内。logistic 回归分析结果显示,体质量指数 $<18.5 \text{ kg/m}^2$ 、播散性结核病、 $\text{CD4}^+$ 细胞计数 $\leq 50 \text{ 个/mm}^3$ 和第 4 临床阶段的 HIV 感染者为抗结核药物所致 DILI 的相关因素。多因素 logistic 回归分析结果表明,播散性结核病和体质量指数 $<18.5 \text{ kg/m}^2$ 为抗结核药物所致 DILI 的独立危险因素。

## 二、抗结核药物所致 DILI 的发生机制

肝损伤发生的机制复杂且个体差异较大,很多部分尚不明,近年来研究的热点是遗传因素与 DILI 的关联,结果尚有争议<sup>[174-178]</sup>。张金玲等<sup>[174]</sup>研究了肝脏药物转运体(solute carrier organic anion transporter family member 1B1, SLC01B1)和多药耐药性蛋白(ATP-binding cassette sub-family B member 1, ABCB1)基因多态性与汉族人群抗结核药物性肝损伤的关系。选择抗结核治疗致 DILI 及无肝损伤者各 171 例。单因素分析结果表明,SLC01B1 和 ABCB1 基因的多态性分布在两组间差异均无统计学意义,与肝细胞型肝损伤的发生无相关性。Li 等<sup>[175]</sup>对谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S transferases, GSTs) *GSTM1* 和 *GSTT1* 基因多态性与抗结核药物引起的肝毒性风险之间的关联结果进行了 Meta 分析。共纳入截至 2012 年 10 月的 451 项相关研究。结果显示,在接受 HRZE 或 HRZES 方案治疗时,携带 *GSTM1* 缺失基因型的患者,尤其是东亚人,DILI 发生的风险可能增加;而 *GSTT1* 缺失基因型的多态性似乎与抗结核药物所致 DILI 没有任何关联。Tang 等<sup>[176]</sup>的 Meta 分析显示,在东亚人、南亚人、巴西人和中东人中,N 乙酰基转移酶 2(N acetyltransferase, NAT2)慢乙酰化基因型和抗结核药物导致 DILI 之间关联显著。

## 三、抗结核药物所致 DILI 的诊断和处理

由于国内外尚缺乏统一的抗结核药所致 DILI 诊断标准和处理指南<sup>[179]</sup>,中华医学会结核病学分会于 2013 年制定了《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》<sup>[180]</sup>,旨在规范诊疗,并提高广大临床医生对抗结核药所致 DILI 的认识及其处理水平。

1. 抗结核药所致 DILI 的定义:指在使用抗结核药过程中,由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及其代谢产物的超敏反应所致病理过程。可以表现为无症状丙氨酸转氨酶(ALT)升高,也可呈急性肝炎表现,甚至发生暴发性肝细胞坏死,少数患者可表现为慢性肝炎。血清生化检测显示:ALT $>2$  倍正常值上限(ULN)或结合胆红素 $>2$  倍 ULN;或天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶

(ALP)和总胆红素同时升高,且至少 1 项 $>2$  倍 ULN。

2. 诊断标准:(1)确诊患者。①发生时间:与 DILI 发病规律相一致,初次用抗结核药物后,多数肝损伤发生在 5 d 至 2 个月,有特异质反应者可发生在 5 d 以内。②临床过程:停药后异常肝脏生化指标迅速恢复,肝细胞损伤型患者血清碱性磷酸酶峰值水平在 8 d 内下降 $>50\%$ 为高度提示,在 30 d 内下降 $\geq 50\%$ 为重要提示;胆汁淤积型患者血清碱性磷酸酶或总胆红素峰值水平在 180 d 内下降 $\geq 50\%$ 为重要提示。③必须排除其他病因或疾病所致的肝损伤。④再次用药反应阳性:有再次用药后肝损伤复发史,肝酶活性水平升高 $\geq 2$  倍 ULN。符合上述诊断标准中第①、②和③项,或前 3 项中有 2 项符合,加上第④项,均可确诊为抗结核药所致 DILI。(2)疑似患者:建议采用 1993 年修订的国际共识意见的 RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method)评分表进行量化评估。

3. 抗结核药物导致 DILI 的处理<sup>[180-182]</sup>:(1)治疗前应综合评估患者的结核病病情、肝损伤程度、相关危险因素及全身状况等。(2)仅 ALT $<3$  倍 ULN,无胆红素增高,无明显症状,可能为抗结核药物性肝损伤适应现象,即给予患者抗结核药物治疗后,发生轻度肝脏生物化学指标升高,但继续用药通常会恢复正常,应在密切观察下保肝治疗,并酌情停用肝损伤发生频率高的抗结核药物。(3)ALT $\geq 3$  倍 ULN,或总胆红素 $\geq 2$  倍 ULN,应停用肝损伤发生频率高的抗结核药物,保肝治疗,密切观察。(4)ALT $\geq 5$  倍 ULN,或 ALT $\geq 3$  倍 ULN 伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状,或总胆红素 $\geq 3$  倍 ULN,应立即停用所有抗结核药物,积极保肝治疗,严重肝损伤患者应住院采取综合治疗措施,有肝功能衰竭表现时应积极采取抢救措施。

Liu 等<sup>[183]</sup>采用大容量血浆置换疗法,成功治愈了 DILI 相关的急性肝衰竭患者,其肝衰竭和 4 级肝性脑病症状在血浆置换后明显好转。但我国治疗急性重症药物性肝损伤的手段不足,人工肝治疗仅占 24.88%,肝移植治疗仅占 3.29%,与国外治疗水平相差较大<sup>[150]</sup>。

4. 抗结核药物导致 DILI 的药物治疗:罗敬福<sup>[184]</sup>选择结核病治疗中发生药物性肝炎并停用抗结核治疗药物的患者 72 例,随机分为治疗组 36 例(常规治疗+复方甘草酸苷+双环醇;复方甘草酸苷注射液 60 ml+5%葡萄糖注射液 250 ml,静脉滴注,每日 1 次;双环醇片 25 mg,口服,每日 3 次)和对照组 36 例(常规治疗组,即进行常规护肝药物治疗),4 周为 1 个疗程;对两组患者肝损伤情况及预后进行观察比较。结果显示,两组患者症状、体征的恢复差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组显效及有效 36 例(100.0%),对照组显效及有效 27 例(75%),治疗组肝功能损伤恢复情况优于对照组,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。作者认为,在对结核病患者进行抗结核治疗过程中,应加强肝功能监测;复方甘草酸苷联合双环醇治疗抗结核药物引起的药物性肝炎疗效显著。傅祖红等<sup>[185]</sup>观察甘草酸二胺注射液对抗结核药物所致 DILI 的治疗保护作用。将 200 例抗结核药物导致的 DILI 患者随机分为甘草酸二胺组及对照组,每组

100 例。甘草酸二胺组在对照组治疗基础上加用甘草酸二胺注射液治疗,比较两组患者治疗后肝功能恢复情况。甘草酸二胺组血清 ALT、AST 及总胆红素恢复正常率显著高于对照组,恢复正常时间较对照组显著缩短( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ )。作者认为,甘草酸二胺注射液对抗结核药物所致 DILI 具有治疗保护作用。舒德云<sup>[186]</sup>观察了双环醇治疗抗结核药物引起的 DILI 的临床疗效。将抗结核药物引起的 DILI 患者 40 例随机分为两组,治疗组接受双环醇治疗;对照组接受甘利欣胶囊治疗;均在不调整抗结核药物治疗基础上治疗 2 周,观察治疗第 1、2 周后患者血清 ALT、AST、总胆红素水平变化,比较两组疗效。结果显示,治疗组和对照组患者血清 ALT、AST 水平在治疗第 1、2 周时与治疗前比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组和对照组的总有效率分别是 95.0% 和 75.0%,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。作者认为,双环醇治疗抗结核药物引起的 DILI 疗效好,明显优于甘利欣胶囊。

#### 四、抗结核药物所致 DILI 的预后

轻中度肝损伤患者停药后多能较快缓解,但急性重症肝损伤患者预后较差,死亡率可达 10%~50%。急性重症 DILI 全国多中心调查分析的数据提示,抗结核药物导致的急性重症 DILI 的死亡率达 27.3%<sup>[171]</sup>。年龄、性别、ALT 升高水平、HIV 或乙型肝炎病毒(HBV)感染并不影响抗结核药所致 DILI 的预后,而抗结核治疗时间、肝性脑病和腹腔积液、血清胆红素水平、血清白蛋白水平、血肌酐水平、凝血酶原时间标准化比值及白细胞计数等均与 DILI 预后有关,合并肝性脑病、白蛋白、胆红素和肌酐异常为死亡的独立预测因素<sup>[175,183]</sup>。

#### 五、预防性保肝治疗

对于预防性保肝治疗的看法众说纷纭,意见并不统一,建议对有 DILI 高危因素的患者给予预防性保肝治疗。对无高危因素的患者是否常规给予预防性保肝治疗,目前的证据较少,需要进一步开展大样本、随机对照的临床研究,以评估抗结核治疗时预防性保肝治疗的价值<sup>[187-189]</sup>。周殷<sup>[190]</sup>评估复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽预防抗结核药物致 DILI 的疗效。将符合纳入标准的 150 例肺结核患者随机分为对照组 80 例和观察组 70 例。两组开始抗结核治疗的同时即口服还原型谷胱甘肽片,观察组在此基础上同时给予复方甘草酸苷片,观察两组治疗过程中肝损伤发生率及肝功能等指标。结果显示,观察组肝损伤发生率(5.7%)与对照组(16.3%)相比差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组肝功能指标血清 ALT、AST、总胆红素与对照组相比差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。作者认为,复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽能够预防抗结核药物所致肝损伤。乐海鹰等<sup>[191]</sup>观察甘草酸二胺肠溶胶囊防治抗结核药物 DILI 的疗效。将 135 例肺结核患者随机分为治疗组和对照组,均给予常规 2HREZ/4HR 化疗方案治疗;治疗组同时给予甘草酸二胺肠溶胶囊,对照组给予护肝片预防肝损伤。结果显示,治疗组 DILI 的发生率为 4.35%,对照组为 22.73%,两组差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。作者认为,甘草酸二胺肠溶胶囊可

预防抗结核药物 DILI。何荣梅<sup>[192]</sup>将 130 例初治菌阳肺结核患者随机分为两组,均应用 2HRZE(S)/6HR 方案进行抗结核化疗,同时,治疗组加用双环醇,对照组加用葡醛内酯,观察两组患者治疗过程中肝损伤发生情况。结果显示,64 例治疗组患者发生肝损伤 3 例,66 例对照组患者发生肝损伤 10 例,发生率分别为 4.7% 和 15.1%,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),治疗组肝损伤程度亦低于对照组( $P<0.01$ )。作者认为,双环醇可有效预防抗结核化疗导致的药物性肝炎。总体来看,以上研究均是小样本、非多中心的研究,因此,其确切的预防价值尚有待进一步研究。

**参加编写人员** 首都医科大学附属北京胸科医院(李亮、李琦、张宗德、陈效友、张海青、秦世炳、陆宇、丁卫民、车南颖、李芳、唐神结)、同济大学附属上海市肺科医院(张青、沙巍、范琳、刘一典、姚岚、郝晓晖、胡忠义、毕爱笑、顾瑾、尹洪云)、解放军第三〇九医院(张广宇、梁建琴、陈志、袁小东)、首都医科大学附属北京地坛医院(谢汝明)、长春市结核病医院(闫世明、赵云虹)、广州市胸科医院(谭守勇、胡族琼)、武汉市结核病防治所(王卫华)、上海市公共卫生临床中心(卢水华、宋言峥)、天津市海河医院(吴琦、梅早仙)、山东省胸科医院(侯代伦、金锋、张旭)、沈阳市胸科医院(孙炳奇)、安徽省铜陵市第二人民医院(朱友生)、杭州市红十字会医院(蔡青山)

**志谢** 感谢中国防痨协会、中华医学会结核病学分会、《中国防痨杂志》、中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心、结核病防治临床中心,以及各编写单位领导、结核界同仁和专家的大力支持和帮助,更感谢许绍发副理事长和结核病临床专业委员会刘志敏主任委员对编撰工作的关心、支持与鼓励。感谢上海市肺科医院刘一典医生、范琳主任、安徽省铜陵市第二人民医院朱友生教授等所做的大量文字校对与修订工作!

#### 参 考 文 献

- [1] Palomino JC, Martin A. TMC207 becomes bedaquiline, a new anti-TB drug. *Future Microbiol*, 2013,8(9):1071-1080.
- [2] Wong EB, Cohen KA, Bishai WR. Rising to the challenge; new therapies for tuberculosis. *Trends Microbiol*, 2013, 21(9):493-501.
- [3] Chahine EB, Karaoui LR, Mansour H. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Pharmacother*, 2014,48(1):107-115.
- [4] World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*, 2013,62(RR-09):1-12.
- [6] Dawson R, Diacon A. PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013,22(7):927-932.
- [7] Winter H, Egizi E, Eröndü N, et al. Evaluation of pharmacokinetic interaction between PA-824 and midazolam in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013,57(8):3699-3703.
- [8] Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid im-



- proves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2013, 41(6):1393-1400.
- [9] Zhang Q, Liu Y, Tang S, et al. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):957-963.
  - [10] Tahlan K, Wilson R, Kastrinsky DB, et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(4):1797-1809.
  - [11] Lechartier B, Hartkoorn RC, Cole ST. *In vitro* combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11):5790-5793.
  - [12] Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS One*, 2013, 8(7):e67030.
  - [13] Chang KC, Yew WW, Cheung SW, et al. Can intermittent dosing optimize prolonged linezolid treatment of difficult multidrug-resistant tuberculosis? *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(7):3445-3449.
  - [14] Cox H, Ford N, Hughes J, et al. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(1):16.
  - [15] Roongruangpitayakul C, Chuchottaworn C. Outcomes of MDR/XDR-TB patients treated with linezolid: experience in Thailand. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(10):1273-1282.
  - [16] De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J*, 2013, 41(6):1386-1392.
  - [17] Yoo JW, Lyu J, Lee SD, et al. Clinical experience of using clofazimine to treat multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(9):1243-1244.
  - [18] Dey T, Brigden G, Cox H, et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(2):284-293.
  - [19] 雷建平, 涂荣耀. 含氯法齐明联合方案治疗耐药结核疗效分析. *江西医药*, 2013, 48(8):674-752.
  - [20] van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, et al. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(3):248-252.
  - [21] Efremenko YV, Butov DA, Prihoda ND, et al. Randomized, placebo-controlled phase II trial of heat-killed *Mycobacterium vaccae* (Longcom batch) formulated as an oral pill (V7). *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(9):1852-1856.
  - [22] Butov DA, Efremenko YV, Prihoda ND, et al. Randomized, placebo-controlled Phase II trial of heat-killed *Mycobacterium vaccae* (Immodulon batch) formulated as an oral pill (V7). *Immunotherapy*, 2013, 5(10):1047-1054.
  - [23] Tian WW, Wang QQ, Liu WD, et al. *Mycobacterium marinum*: a potential immunotherapy for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 669-680.
  - [24] Alvarez N, Otero O, Camacho F, et al. Passive administration of purified secretory IgA from human colostrum induces protection against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model of progressive pulmonary infection. *BMC Immunol*, 2013, 14 Suppl 1:S3.
  - [25] 吴碧彤, 谭守勇, 蔡智群, 等. 母牛分枝杆菌菌苗免疫辅助治疗老年初治空洞型肺结核的疗效分析. *临床肺科杂志*, 2013, 18(7):1267-1269.
  - [26] 丁毅. 胸腺五肽对初治肺结核患者免疫功能和痰菌阴转率的影响. *临床肺科杂志*, 2013, 18(12):2176-2177.
  - [27] 曾熙玲, 初乃惠, 刘志敏. 耐药结核病辅助治疗的进展. *结核病与肺部健康杂志*, 2013, 2(4):222-227.
  - [28] Meyer J, Harris SA, Satti I, et al. Comparing the safety and immunogenicity of a candidate TB vaccine MVA85A administered by intramuscular and intradermal delivery. *Vaccine*, 2013, 31(7):1026-1033.
  - [29] Tameris M, McShane H, McClain JB, et al. Lessons learnt from the first efficacy trial of a new infant tuberculosis vaccine since BCG. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, 93(2):143-149.
  - [30] Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 2013, 381(9871):1021-1028.
  - [31] Rowland R, Pathan AA, Satti I, et al. Safety and immunogenicity of an FP9-vectored candidate tuberculosis vaccine (FP85A), alone and with candidate vaccine MVA85A in BCG-vaccinated healthy adults: a phase I clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(1):50-62.
  - [32] Coler RN, Bertholet S, Pine SO, et al. Therapeutic immunization against *Mycobacterium tuberculosis* is an effective adjunct to antibiotic treatment. *J Infect Dis*, 2013, 207(8):1242-1252.
  - [33] Dhanasooraj D, Kumar RA, Mundayoor S. Vaccine delivery system for tuberculosis based on nano-sized hepatitis B virus core protein particles. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8:835-843.
  - [34] Feng G, Jiang Q, Xia M, et al. Enhanced immune response and protective effects of nano-chitosan-based DNA vaccine encoding T cell epitopes of ESAT-6 and FL against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS One*, 2013, 8(4):e61135.
  - [35] Mohamud R, Azlan M, Yero D, et al. Immunogenicity of recombinant *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin clones expressing T and B cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *BMC Immunol*, 2013, 14 Suppl 1:S5.
  - [36] Lakshmi PS, Verma D, Yang X, et al. Low cost tuberculosis vaccine antigens in capsules: expression in chloroplasts, bioencapsulation, stability and functional evaluation in vitro. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54708.
  - [37] Betts G, Poyntz H, Stylianou E, et al. Optimising immunogenicity with viral vectors: mixing MVA and HAAdV-5 expressing the mycobacterial antigen Ag85A in a single injection. *PLoS One*, 2012, 7(12):e50447.
  - [38] Cervantes-Villagrana AR, Hernández-Pando R, Biragyn A, et al. Prime-boost BCG vaccination with DNA vaccines based in  $\beta$ -defensin-2 and mycobacterial antigens ESAT6 or Ag85B improve protection in a tuberculosis experimental model. *Vaccine*, 2013, 31(4):676-684.
  - [39] Grode L, Ganoza CA, Brohm C, et al. Safety and immunogenicity of the recombinant BCG vaccine VPM1002 in a phase 1 open-label randomized clinical trial. *Vaccine*, 2013, 31(9):1340-1348.
  - [40] Spertini F, Audran R, Lurati F, et al. The candidate tuberculosis vaccine Mtb72F/AS02 in PPD positive adults: a randomized controlled phase I / II study. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, 93(2):179-188.
  - [41] Skerry C, Pokkali S, Pinn M, et al. Vaccination with recombinant *Mycobacterium tuberculosis* PknD attenuates bacterial dissemination to the brain in guinea pigs. *PLoS One*, 2013, 8(6):e66310.
  - [42] Chauhan P, Jain R, Dey B, et al. Adjunctive immunotherapy with  $\alpha$ -crystallin based DNA vaccination reduces Tuberculosis chemotherapy period in chronically infected mice. *Sci Rep*, 2013, 3:1821.
  - [43] de los Angeles García M, Borrero R, Marrón R, et al. Evaluation of specific humoral immune response and cross reactivity against *Mycobacterium tuberculosis* antigens induced in mice immunized with liposomes composed of total lipids extracted from *Mycobacterium smegmatis*. *BMC Immunol*, 2013, 14 Suppl 1:S11.
  - [44] Borrero R, García Mde L, Canet L, et al. Evaluation of the

- humoral immune response and cross reactivity against *Mycobacterium tuberculosis* of mice immunized with liposomes containing glycolipids of *Mycobacterium smegmatis*. BMC Immunol, 2013, 14 Suppl 1:S13.
- [45] Ahn SS, Jeon BY, Park SJ, et al. Nonlytic Fc-fused IL-7 synergizes with Mtb32 DNA vaccine to enhance antigen-specific T cell responses in a therapeutic model of tuberculosis. Vaccine, 2013, 31(27):2884-2890.
- [46] Dhakal J, Brah GS, Agrawal RK, et al. Over-expression of gene encoding heat shock protein 70 from *Mycobacterium tuberculosis* and its evaluation as vaccine adjuvant. Indian J Med Microbiol, 2013, 31(2):123-129.
- [47] Shanley CA, Ireton GC, Baldwin SL, et al. Therapeutic vaccination against relevant high virulence clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb), 2014, 94(2):140-147.
- [48] 丁卫民, 傅瑜. 关于“气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)”的几点补充说明. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(2):159-160.
- [49] 卢晔, 叶惠龙, 崔会芳, 等. “气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)”一文读后有感. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(2):159-160.
- [50] 王慧, 傅满姣. 气道球囊扩张治疗结核性气管狭窄的疗效分析. 中国内镜杂志, 2013, 19(7):763-766.
- [51] LIU WM, DAI L, LIN YH. The efficacy of microwave therapy via bronchofiberscope in the treatment of severe trachea stenosis. J Innov Opt Health Sci, 6:1350006-1-6.
- [52] Rabieh M, M Hussein a, Emad El-Dine A Korraa b, M Amany Fawzy, et al. Prognostic factors for bronchoscopic electrocautery and/or argon plasma coagulation in patients with central airway obstruction. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2013, 62: 501-511.
- [53] Bezzi M. Reopening the airway: Fast methods—laser-assisted mechanical resection, electrocautery, and argon plasma coagulation//Diaz-Jimenez JP, Rodriguez AN. Interventions in pulmonary medicine. Berlin: Springer, 2013:99-121.
- [54] Miller SM, Bellinger CR, Chatterjee A. Argon plasma coagulation and electrosurgery for benign endobronchial tumors. J Bronchology Interv Pulmonol, 2013, 20(1):38-40.
- [55] Yun SC, Na MJ, Choi E, et al. Successful removal of endobronchial lipoma by flexible bronchoscopy using electrosurgical snare. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2013, 74(2):82-85.
- [56] Jin F, Mu D, Xie Y, et al. Application of bronchoscopic argon plasma coagulation in the treatment of tumorous endobronchial tuberculosis: historical controlled trial. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(6):1650-1653.
- [57] 崔嘉, 徐建华, 刘福升, 等. 经支气管镜介入治疗气管支气管结核的近期临床效果初步分析. 中国防痨杂志, 2013, 35(12):1020-1024.
- [58] Majid A, Palkar A, Myers R, et al. Cryotechnology for staged removal of self-expandable metallic airway stents. Ann Thorac Surg, 2013, 96(1):336-368.
- [59] Chou CL, Wang CW, Lin SM, et al. Role of flexible bronchoscopic cryotechnology in diagnosing endobronchial masses. Ann Thorac Surg, 2013, 95(3):982-986.
- [60] 张杰, 孔颖颖. 喷射冷冻技术在气道腔内疾病中的应用现状及展望. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(9):644-645.
- [61] Eom JS, Kim H, Jeon K, et al. Tracheal wall thickening is associated with the granulation tissue formation around silicone stents in patients with post-tuberculosis tracheal stenosis. Yonsei Med J, 2013, 54(4):949-956.
- [62] Eom JS, Kim H, Park HY, et al. Timing of silicone stent removal in patients with post-tuberculosis bronchial stenosis. Ann Thorac Med, 2013, 8(4):218-223.
- [63] 陆瑶, 何元兵, 齐曼古力·吾守尔, 等. 支气管镜下冷冻结合球囊扩张治疗支气管结核所致气道狭窄 24 例. 中国内镜杂志, 2013, 19(4):763-766.
- [64] Fu EQ, Nan YD, Jin FG, et al. Therapeutic effects of sequential therapy by electric coagulation, cryotherapy and balloon dilation with an electronic video bronchoscope. Exp Ther Med, 2013, 5(6):1649-1656.
- [65] 苏柱泉, 魏晓群, 钟长镐, 等. 良性气管狭窄 158 例病因及介入治疗疗效分析. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(9):651-654.
- [66] 王利换, 张杰, 陈楠, 等. 局部应用紫杉醇抑制兔气管损伤后瘢痕组织形成的初步研究. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(3):202-206.
- [67] 苗雅. 布地奈德吸入辅助治疗支气管结核的临床疗效观察. 中国防痨杂志, 2013, 35(2):151-152.
- [68] Tscheikuna J, Disayabutr S, Kakanaporn C, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy (HDR-EB) in recurrent benign complex tracheobronchial stenosis: experience in two cases. J Med Assoc Thai, 2013, 96 Suppl 2: S252-256.
- [69] 李亮, 李琦, 许绍发, 等. 结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2013:221-230.
- [70] Sung N, Back S, Jung J, et al. Inactivation of multidrug resistant (MDR)- and extensively drug resistant (XDR)-*Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(4):694-702.
- [71] 雷霆, 缪李丽. 纤维支气管镜介入治疗耐多药肺结核的临床分析. 第三军医大学学报, 2013, 35(6):573-575.
- [72] Wang TK, Oh T, Windsor J, et al. Facilitating synchronous operations with video-assisted thoracoscopic lobectomy. Ann Thorac Surg, 2013, 96(5):1912.
- [73] 金发光. 内科胸腔镜及其临床应用现状. 中国实用内科杂志, 2013, 33(2):113-115.
- [74] 井晓婷, 叶贤伟, 金艳坤, 等. 胸腔镜下介入治疗结核性包裹性胸腔积液的临床疗效. 中华医学会呼吸病学年会-第十四次全国呼吸病学学术会议论文汇编. 大连, 2013. 北京: 中华医学会呼吸病学分会组委, 2013:360-360.
- [75] 王述桃. 局麻下胸腔镜治疗结核性包裹性胸膜炎的疗效分析. 临床肺科杂志, 2013, 18(11):2053-2054.
- [76] 王洪武, 李冬妹, 张楠, 等. 气管内覆膜金属支架置入治疗食管气管瘘. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5):390-392.
- [77] 朱强, 臧琦, 蒋仲敏, 等. 全覆膜自膨胀金属支架在气管瘘中的临床应用. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(6):431-436.
- [78] Bertolaccini L, Viti A, Di Perri G, et al. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis: the phoenix of thoracic surgery? J Thorac Dis, 2013, 5(2):198-199.
- [79] Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(1):6-16.
- [80] Chan ED, Iseman MD. Surgery for MDR-TB? Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(5):710.
- [81] Xie B, Yang Y, He W, et al. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 17(3):455-459.
- [82] Vashakidze S, Gogishvili S, Nikolaishvili K, et al. Favorable outcomes for multidrug and extensively drug resistant tuberculosis patients undergoing surgery. Ann Thorac Surg, 2013, 95(6):1892-1898.
- [83] Bouchikh M, Achir A, Caidi M, et al. Role of pulmonary resections in management of multidrug-resistant tuberculosis. A monocentric series of 29 patients. Rev Pneumol Clin, 2013, 69(6):326-330.
- [84] 叶嗣宽, 赵攀, 杨传利, 等. 耐多药肺结核早期外科治疗的临床效果分析. 第三军医大学学报, 2013, 35(7):685-687.
- [85] 张嘉利, 李大伟, 马远征, 等. 多节段胸腰椎结核外科治疗的回顾性研究. 中国防痨杂志, 2013, 35(5):305-308.
- [86] He M, Xu H, Zhao J, et al. Anterior debridement, decompression, bone grafting, and instrumentation for lower cervical spine tuberculosis. Spine J, 2014, 14(4):619-627.
- [87] Jin W, Wang Q, Wang Z, et al. Complete debridement for treatment of thoracolumbar spinal tuberculosis: a clinical cura-

- tive effect observation. *Spine J*, 2014, 14(6):964-970.
- [88] Chandra SP, Singh A, Goyal N, et al. Analysis of changing paradigms of management in 179 patients with spinal tuberculosis over a 12-year period and proposal of a new management algorithm. *World Neurosurg*, 2013, 80(1/2):190-203.
- [89] 兰汀隆, 秦世炳, 董伟杰, 等. 一期开胸病灶清除加椎弓根固定治疗儿童胸椎结核 35 例分析. *中国防痨杂志*, 2013, 35(5):314-316.
- [90] Zhang HQ, Lin MZ, Guo HB, et al. One-stage surgical management for tuberculosis of the upper cervical spine by posterior debridement, short-segment fusion, and posterior instrumentation in children. *Eur Spine J*, 2013, 22(1):72-78.
- [91] Tian Y, Shen X, Wang X, et al. Tuberculosis of the lower cervical spine (C5-C6) in a 24-month-old infant. *Spine J*, 2013, 13(8):e17-20.
- [92] 黄迅悟, 冯会成, 孙继桐, 等. 活动性髋关节结核一期病灶清除全髋关节置换 28 例报告. *中华骨科杂志*, 2013, 33(5):495-500.
- [93] 孙雯雯, 吴福蓉, 肖和平, 等. 强化期含左氧氟沙星方案保守治疗脊柱结核的近期疗效分析. *中国防痨杂志*, 2013, 35(10):840-842.
- [94] 秦世炳, 董伟杰, 兰汀隆, 等. 128 例脊柱结核耐药患者的临床分析. *中国防痨杂志*, 2013, 35(5):299-304.
- [95] 李力韬, 马远征, 李大伟, 等. 21 例耐多药脊柱结核手术联合个体化化疗的临床分析. *中国防痨杂志*, 2013, 35(5):317-321.
- [96] 秦世炳, 宋言峥, 董伟杰. 骨关节结核临床诊断与治疗进展及其规范化专题研讨会纪要. *中国防痨杂志*, 2013, 35(1):81-84.
- [97] Yang L, Liu Z. Analysis and therapeutic schedule of the postoperative recurrence of bone tuberculosis. *J Orthop Surg Res*, 2013, 8:47.
- [98] 陈少健, 肖增明, 罗红艳, 等. 脊柱结核术后复发因素 COX 回归分析. *航空航天医学杂志*, 2013, 24(9):1055-1057.
- [99] Rodriguez M, Monedero I, Caminero JA, et al. Successful management of multidrug-resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(4):520-525.
- [100] 刘金玲, 罗凯, 崔兰英. 标准化疗方案治疗耐多药肺结核的疗效分析. *当代医学*, 2013, 19(16):77.
- [101] Jiang RH, Xu HB, Li L. Comparative roles of moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42(1):36-41.
- [102] Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(7):858-864.
- [103] Seung KJ, Becerra MC, Atwood SS, et al. Salvage therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(5):441-446.
- [104] 李学玲, 陈晓红, 林忠惠, 等. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗耐多药肺结核疗效对比研究. *北京医学*, 2013, 35(9):764-766.
- [105] 童海娟, 程毅, 谭川. 氟喹诺酮类药物治疗耐多药结核病临床疗效研究. *中国伤残医学*, 2013, 21(7):48-49.
- [106] Chang KC, Yew WW, Tam CM, et al. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(9):4097-4104.
- [107] 苗雅. 阿莫西林克拉维酸钾联合丙硫异烟胺治疗耐多药肺结核临床疗效分析. *中国保健营养*, 2013, 4(4):369-370.
- [108] Hoppentocht M, Hagedoorn P, Frijlink HW, et al. Developments and strategies for inhaled antibiotic drugs in tuberculosis therapy: a critical evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86(1):23-30.
- [109] Ordonez AA, Maiga M, Gupta S, et al. Novel adjunctive therapies for the treatment of tuberculosis. *Curr Mol Med*, 2014, 14(3):385-395.
- [110] Carroll MW, Jeon D, Mountz JM, et al. Efficacy and safety of metronidazole for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(8):3903-3909.
- [111] Zheng M, Jin H, Fu L, et al. A comparative study on the activities of six combination regimens against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection in BALB/c mice. *J Chemother*, 2013, 25(2):81-86.
- [112] Ribeiro Macedo L, Reis-Santos B, Riley LW, et al. Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: a polytomous regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(11):1427-1434.
- [113] Ahmed MM, Mohammed SH, Nasurallah HA. Mutation in *katG315* is, possibly, a good prognostic marker for treatment with second-line drugs in multi-drug resistant tuberculosis: a preliminary study. *Indian J Med Microbiol*, 2013, 31(4):395-400.
- [114] Kang YA, Kim SY, Jo KW, et al. Impact of diabetes on treatment outcomes and long-term survival in multidrug-resistant tuberculosis. *Respiration*, 2013, 86(6):472-478.
- [115] Shean K, Streicher E, Pieterse E, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63057.
- [116] Unsal E, Güler M, Ofluoglu R, et al. Factors associated with treatment outcome in 64 HIV negative patients with multidrug resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*, 2013, 5(4):435-439.
- [117] Unsematham S, Kateruttanakul P. Factors predicting sputum smear conversion and treatment outcomes in new smear-positive pulmonary tuberculosis. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(6):644-649.
- [118] Mitnick CD, Franke MF, Rich ML, et al. Aggressive regimens for multidrug-resistant tuberculosis decrease all-cause mortality. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58664.
- [119] Isaakidis P, Paryani R, Khan S, et al. Poor outcomes in a cohort of HIV-infected adolescents undergoing treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Mumbai. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68869.
- [120] O'Donnell MR, Padayatchi N, Kvasnovsky C, et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(3):416-424.
- [121] Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, et al. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*, 2014, 69(5):458-464.
- [122] Fenner L, Reid SE, Fox MP, et al. Tuberculosis and the risk of opportunistic infections and cancers in HIV-infected patients starting ART in Southern Africa. *Trop Med Int Health*, 2013, 18(2):194-198.
- [123] WHO. Global tuberculosis report 2013 [M/OL]. Geneva: WHO, 2013[2014-01-23]. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1).
- [124] Cortes CP, Wehbe FH, McGowan CC, et al. Duration of anti-tuberculosis therapy and timing of antiretroviral therapy initiation: association with mortality in HIV-related tuberculosis. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74057.
- [125] WHO Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities Guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization, 2012.
- [126] Durovni B, Saraceni V, Moulton LH, et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(10):852-858.
- [127] Rangaka MX, Wilkinson RJ. Isoniazid prevention of HIV-associated tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(10):825-827.
- [128] Sibanda T, Tedla Z, Nyirenda S, et al. Anti-tuberculosis

- treatment outcomes in HIV-infected adults exposed to isoniazid preventive therapy in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(2):178-185.
- [129] Gray JM, Cohn DL. Tuberculosis and HIV coinfection. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(1):32-43.
- [130] Lahey T, MacKenzie T, Arbeit RD, et al. Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(1):151-158.
- [131] Wejse C, Furtado A, Camara C, et al. Impact of tuberculosis treatment on CD4 cell count, HIV RNA, and p24 antigen in patients with HIV and tuberculosis. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(10):e907-912.
- [132] Nakiyingi L, Bwanika JM, Kirenga B, et al. Clinical predictors and accuracy of empiric tuberculosis treatment among sputum smear-negative HIV-infected adult TB suspects in Uganda. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74023.
- [133] Chu R, Mills EJ, Beyene J, et al. Impact of tuberculosis on mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Uganda: a prospective cohort analysis. *AIDS Res Ther*, 2013, 10(1):19.
- [134] Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(8):1154-1163.
- [135] Ismail I, Bulgiba A. Predictors of death during tuberculosis treatment in TB/HIV co-infected patients in Malaysia. *PLoS One*, 2013, 8(8):e73250.
- [136] Stockdale AJ, Nkuranga J, Török ME, et al. Initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected tuberculosis patients in rural Kenya: an observational study. *Trop Med Int Health*, 2013, 18(7):907-914.
- [137] dos Santos AP, Pacheco AG, Staviack A, et al. Safety and effectiveness of HAART in tuberculosis-HIV co-infected patients in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(2):192-197.
- [138] Gervasoni C, Riva A, Impagnatiello C, et al. Is chewed raltegravir an option to care for HIV-infected patients with active tuberculosis? *Clin Infect Dis*, 2013, 57(3):480-481.
- [139] van Dijk JH, Sutcliffe CG, Hamangaba F, et al. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV-infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings. *PLoS One*, 2013, 8(1):e55111.
- [140] Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(4):303-312.
- [141] Narendran G, Andrade BB, Porter BO, et al. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63541.
- [142] Oliver BG, Haddow LJ, Agarwal U, et al. Pre-antiretroviral therapy plasma levels of CCL2 may aid in the prediction of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients after they commence antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(2):e72-74.
- [143] 李永文, 李新旭, 耿红. 山东省结核分枝杆菌的耐药流行状况. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(9):667-670.
- [144] Tuberculosis Surveillance Center, RIT, JATA. Tuberculosis Annual Report 2011-(2) Childhood and elderly tuberculosis. *Kekkaku*, 2013, 88(7):611-616.
- [145] Patra S, Lukhmana S, Tayler Smith K, et al. Profile and treatment outcomes of elderly patients with tuberculosis in Delhi, India: implications for their management. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2013, 107(12):763-768.
- [146] Mamo JP, Brij SO. Treating tuberculosis in the elderly population: a lesson in multi-disciplinary care. *Scott Med J*, 2013, 58(4):e15-16.
- [147] Chang CH, Chen YF, Wu VC, et al. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:23.
- [148] 戈启萍, 王庆枫, 段鸿飞, 等. 含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸治疗方案发生药物性肝损伤 129 例临床分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10):737-739.
- [149] Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ*, 2012, 184(14):1565-1570.
- [150] Miyazawa N, Horita N, Tomaru K, et al. Comparison of drug-induced hepatitis occurring in elderly and younger patients during anti-tuberculosis treatment with a regimen including pyrazinamide. *Kekkaku*, 2013, 88(3):297-300.
- [151] 朱路平, 罗君, 李喜. 利福喷丁与利福平在治疗肺结核中的临床疗效分析. *中国实用医药*, 2012, 7(28):146-147.
- [152] Morimoto K, Yoshiyama T, Kuse M, et al. Clinical experience using rifabutin for treating infection with *Mycobacterium tuberculosis* in elderly Japanese patients. *Kekkaku*, 2013, 88(8):625-628.
- [153] An JY, Li DW, Cui X, et al. Analysis of clinical characteristics of elderly patients with spinal tuberculosis and its clinical effects with conservative treatment. *Zhongguo Gu Shang*, 2013, 26(3):210-213.
- [154] 王仲元, 苏锐, 安慧茹, 等. 老年肺结核 643 例的临床特点. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 35(3):213-214.
- [155] Mamo JP, Brij SO. Treating tuberculosis in the elderly population: a lesson in multi-disciplinary care. *Scott Med J*, 2013, 58(4):e15-16.
- [156] Miyata S, Tanaka M, Ihaku D. Full mini nutritional assessment and prognosis in elderly patients with pulmonary tuberculosis. *J Am Coll Nutr*, 2013, 32(5):307-311.
- [157] Garazzino S, Scolfaro C, Raffaldi I, et al. Moxifloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis in children: a single center experience. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(4):372-376.
- [158] Rose PC, Hallbauer UM, Seddon JA, et al. Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis in South African children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(12):1588-1593.
- [159] Chiappini E, Sollai S, Bonsignori F, et al. Controversies in preventive therapy for children contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *J Chemother*, 2014, 26(1):1-12.
- [160] Seddon JA, Hesselning AC, Finlayson H, et al. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(12):1676-1684.
- [161] Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013, 195637.
- [162] Ard KL, Chan BT, Milner DA Jr, et al. Peritoneal Tuberculosis in a Pregnant Woman from Haiti, United States. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(3):514-516.
- [163] Veerappan I, Shanmugam A, Kumar S, et al. Bilateral psoas and bilateral perinephric abscesses complicating acute pyelonephritis in pregnancy. *Indian J Nephrol*, 2013, 23(1):59-62.
- [164] Bishara H, Vinitsky O, Salim R, et al. Tuberculosis in pregnancy and puerperium. *Harefuah*, 2013, 152(7):381-384.
- [165] Nakbanpot S, Rattanawong P. Congenital tuberculosis because of misdiagnosed maternal pulmonary tuberculosis during pregnancy. *Jpn J Infect Dis*, 2013, 66(4):327-330.
- [166] Desai M, Phillips-Howard PA, Odhiambo FO, et al. An analysis of pregnancy-related mortality in the KEMRI/CDC health and demographic surveillance system in western Kenya. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68733.
- [167] 吴同柱, 朱木新. 38 例妊娠合并结核误诊原因分析. *临床肺科杂志*, 2013, 18(4):716-717.

- [168] 中华医学会消化病学分会肝胆协作组. 急性重症药物性肝损伤全国多中心调查分析. 中华消化杂志, 2013, 33(2):80-83.
- [169] Palmero D, Castagnino J, Musella RM, et al. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(1):76-78.
- [170] Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, et al. Decreased activities of daily living is a strong risk factor for liver injury by anti-tuberculosis drugs. Respiriology, 2013, 18(3):474-479.
- [171] Kato H, Horita N, Miyazawa N, et al. Risk factors for liver injury with an elevated serum bilirubin concentration caused by antituberculous drugs. Intern Med, 2013, 52(19):2209-2214.
- [172] Devarbhavi H, Singh R, Patil M, et al. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1):161-167.
- [173] Hassen Ali A, Belachew T, Yami A, et al. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: nested case-control study. PLoS One, 2013, 8(5):e64622.
- [174] 张金玲, 朱学彬, 李世明, 等. *SLC01B1/ABCB1* 基因多态性与抗结核药物性肝损伤的相关性分析. 中华疾病控制杂志, 2013, 6(6):469-471.
- [175] Li C, Long J, Hu X, et al. *GSTM1* and *GSTT1* genetic polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: an updated meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(7):859-868.
- [176] Tang N, Deng R, Wang Y, et al. *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(1):17-25.
- [177] Du H, Chen X, Fang Y, et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a meta-analysis. Mol Biol Rep, 2013, 40(5):3591-3596.
- [178] Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al. *NAT2* genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(5):1091-1101.
- [179] 顾瑾, 肖和平. 抗结核药所致肝损伤防治的研究进展. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10):767-769.
- [180] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10):732-736.
- [181] 陈成伟. 药物性肝损伤的发病机制及其处理. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10):726-728.
- [182] 徐张巍, 李杨, 许建明. 抗结核药物性肝损伤适应现象的临床研究. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(9):697-700.
- [183] Liu CT, Chen TH, Cheng CY. Successful treatment of drug-induced acute liver failure with high-volume plasma exchange. J Clin Apher, 2013, 28(6):430-434.
- [184] 罗敬福. 复方甘草酸苷联合双环醇治疗抗结核药所致药物性肝炎 36 例. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(11):35-37.
- [185] 傅祖红, 姚行齐, 胡振红, 等. 甘草酸二胺注射液治疗抗结核药物性肝损害的疗效观察. 中国医院药学杂志, 2003, 23(12):749.
- [186] 舒德云. 双环醇治疗抗结核药物所致肝损伤的临床分析. 现代诊断与治疗, 2013, 24(10):2209-2210.
- [187] 肖和平. 抗结核治疗时预防性保肝用药的是与非. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10):722-723.
- [188] 马玓, 卜建玲, 陈效友. 重视抗结核药物性肝损伤. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10):723-725.
- [189] 缪晓辉. 如何防护抗结核药所致肝损伤. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10):729-731.
- [190] 周殷. 复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽预防抗结核药物致肝损害效果观察. 现代仪器与医疗, 2013, 19(3):74-76.
- [191] 乐海鹰, 张敏, 王丽英. 甘草酸二胺肠溶胶囊预防抗结核药物性肝损伤疗效观察. 上海中医药杂志, 2013, 47(2):51-52.
- [192] 何荣梅. 双环醇预防抗结核药物致肝损伤的疗效分析. 内蒙古中医药, 2013, (13):15-16.

(收稿日期:2014-06-07)

(本文编辑:王然 张晓进)

## 第四届全球结核病疫苗论坛征文通知

为了促进全球结核病疫苗的研究进程,分享目前结核病疫苗在全球的最新的最新研究数据与结果,并对这一关键研究领域发展前景进行讨论,促进各领域相关人士的合作和全球协作,第四届全球结核病疫苗论坛(4th Global Forum on TB Vaccines)将于 2015 年 4 月 21 日至 24 日在上海举行,现向全球征集论文摘要。

全球结核病疫苗论坛是全球遏制结核病合作伙伴组织疫苗研究小组(Stop TB Partnership Working Group on New Vaccines)发起,每 2 年举行 1 次,是世界范围内级别最高的结核病疫苗研讨会之一。第四届全球论坛将是这一重要盛会首次在亚洲举行。本次论坛将邀请世界各地的结核疫苗

研究领域的顶级专家、政策制定者、捐助人、倡议者及其他对新的结核病疫苗的发展感兴趣的研究人员和医疗工作者参与。

所有关于结核病疫苗研究与发展的论文摘要均可投稿,内容可为早期发现、基础研究、临床实验及大规模生产等。被接收的论文摘要将以口头或海报进行展示。鼓励年轻的研究人员(完成博士后培训 10 年内)提交摘要文章,会有青年专场进行交流。请登录 [www.tbvaccines2015.org](http://www.tbvaccines2015.org) 进行网上投稿,提交摘要的截止日期是 2014 年 10 月 31 日。

第四届全球结核病疫苗论坛组委会