

## • 病例报告 •

## 耐多药结核病患儿临床诊疗特点

## (附一例报告)

喻明丽 陈洁 李翔 罗季 彭江丽 陈永刚 张开义 王璐

耐多药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 是目前结核病防治中遇到的重大障碍和主要挑战<sup>[1]</sup>。目前,二线抗结核药物被推荐用于治疗成人 MDR-TB,但由于其医疗费用高、药物疗效差、药物不良反应多、治愈难度大及死亡率高等原因,导致 MDR-TB 的发病率逐年上升,大大增加了患者和社会的经济负担。我国目前 MDR-TB 患者占结核病患者总数的 10.7%,迫切需要安全有效的二线抗结核药物<sup>[2]</sup>,尤其是针对临床中较为少见的儿童 MDR-TB 患者,更是缺乏安全有效的抗结核药物和相关的指南,造成治疗药物局限,临床诊疗经验匮乏,诊疗过程异常艰难。笔者回顾性报道 2018 年昆明市第三人民医院收治的 1 例 6 月龄 MDR-TB 患儿的临床诊疗方案,为婴幼儿 MDR-TB 的临床诊疗提供思路,以利于提高临床诊治水平。

## 临床资料

患儿,女,6 月龄。体质量 4.9 kg,身高 60 cm,体质指数 (BMI) 13.61。患儿因“咳嗽、喘息伴发热(波动在 37.5℃ 左右)”,自 2018 年 2 月以来反复以“小儿肺炎”入住昆明市儿童医院,经给予阿奇霉素、头孢克洛等抗感染治疗后病情未见明显缓解。2018 年 5 月 7 日,患儿因“咳嗽、发热加重,抽搐 1 次”再次入住昆明市儿童医院感染性疾病科。体格检查示:双肺可闻及弥漫性哮鸣音,心率 224 次/min;其他检查不详。患儿父母否认患儿既往肺结核病史,患儿为孕 32 周剖宫产,出生体质量 1.7 kg,健康状况良好,出生后未有卡介苗接种史,对万古霉素过敏,人工喂养;患儿母亲无肺结核病史,患儿父亲为继发性肺结核并空洞形成患者且未规范服用抗结核药物。初步诊断为:发热、咳嗽待查(细菌性肺炎可

能,肺结核可能);5 月 9 日行胸部 X 线摄影(简称“胸片”)检查示:双肺纹理增粗,右肺透亮度减低,右肺野内中带可见片状阴影(图 1)。先后给予“美罗培南、万古霉素、利奈唑胺、头孢曲松、氟康唑、异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺、乙胺丁醇”等药物治疗,发热、咳嗽仍未见好转。期间患儿出现高热,最高达 39.7℃,伴抽搐 1 次,持续约 10 min,经对症处理后缓解;脑脊液检测:白细胞(WBC)为  $22 \times 10^9/L$ ,葡萄糖、蛋白及氯化物正常,脑膜刺激征阴性。5 月 20 日行胸片复查:示双肺渗出减少,右肺上野内中带片状影范围缩小,右肺中下野片状影范围增大(图 2)。同日,胸部 CT 扫描示双肺粟粒状影、右肺中下叶实变影,胸腔少量积液(图 3,4)。期间行痰液(经吸痰器采痰)TB-DNA 检查阳性。考虑肺结核可能,于 5 月 29 日转入我院结核二科。

入院体格检查:体温 36.2℃(幼儿参考标准:36.9~37.5℃),呼吸频率 109 次/min(幼儿参考标准:40~44 次/min),脉搏 109 次/min(幼儿参考标准 140~160 次/min),血压 88/65 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>) 98%。患儿神清,瘦小,口唇、指趾及全身皮肤中度发绀,前囟稍凹陷,皮肤干燥,肢端末梢皮温正常;双肺仍可闻及弥漫性湿性啰音;心率 133 次/min,律齐,未闻及明显杂音。腹部膨隆,叩诊呈鼓音,压之患儿呈痛苦貌。四肢、脊柱发育正常,生理反应存在,病理反射未引出。血清真菌特异性抗原(1,3-β-D 葡聚糖抗原)检测(G 试验)<10 ng/L(参考标准:阴性为<60 ng/L 或灰区为 60~100 ng/L,阳性为>100 ng/L)。WBC  $24.30 \times 10^9/L$ [参考标准:(4~10)×10<sup>9</sup>/L];WBC 分类:中性粒细胞 0.81(参考标准 0.30~0.50),降钙素原(PCT)3.91 μg/L(标准:0~0.046 μg/L),白介素 6 为 234.2 ng/L(标准:0~7 ng/L);血清 TB-DNA:4.00×10<sup>6</sup> 个/ml(标准:5.00×10<sup>2</sup> 个/ml);结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB):阳性;痰抗酸杆菌涂片染色镜检:++++;痰分枝杆菌 22 项基因芯片检测和药物敏感性试验(DST):对异烟肼、利福平及链霉素(Sm)耐药,对左氧氟沙星(Lfx)、阿米卡星(Am)和丙硫异烟胺(Pto)敏感。

结合患儿相关临床症状、体征及检查,考虑该患儿脑脊液检查阴性且神志清晰,可排除其结核性脑膜炎可能。初步诊断为双肺亚急性血行播散性初治涂阳肺结核,耐药待排除;重症肺炎;发育迟缓;脐疝。虽然该患儿痰分枝杆菌基因芯片检测显示对异烟肼、利福平及链霉素耐药,但近期使用抗结核药物时间短,为排除假阳性可能,在取得患儿监护人



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.05.021

基金项目:云南省孔令义专家工作站项目(2019IC047)

作者单位:650041 昆明市第三人民医院药学部(喻明丽、陈洁、罗季、彭江丽、陈永刚、王璐),放射科(李翔),结核二科(张开义)

通信作者:张开义,Email:13529017398@163.com;王璐,Email:751625731@qq.com

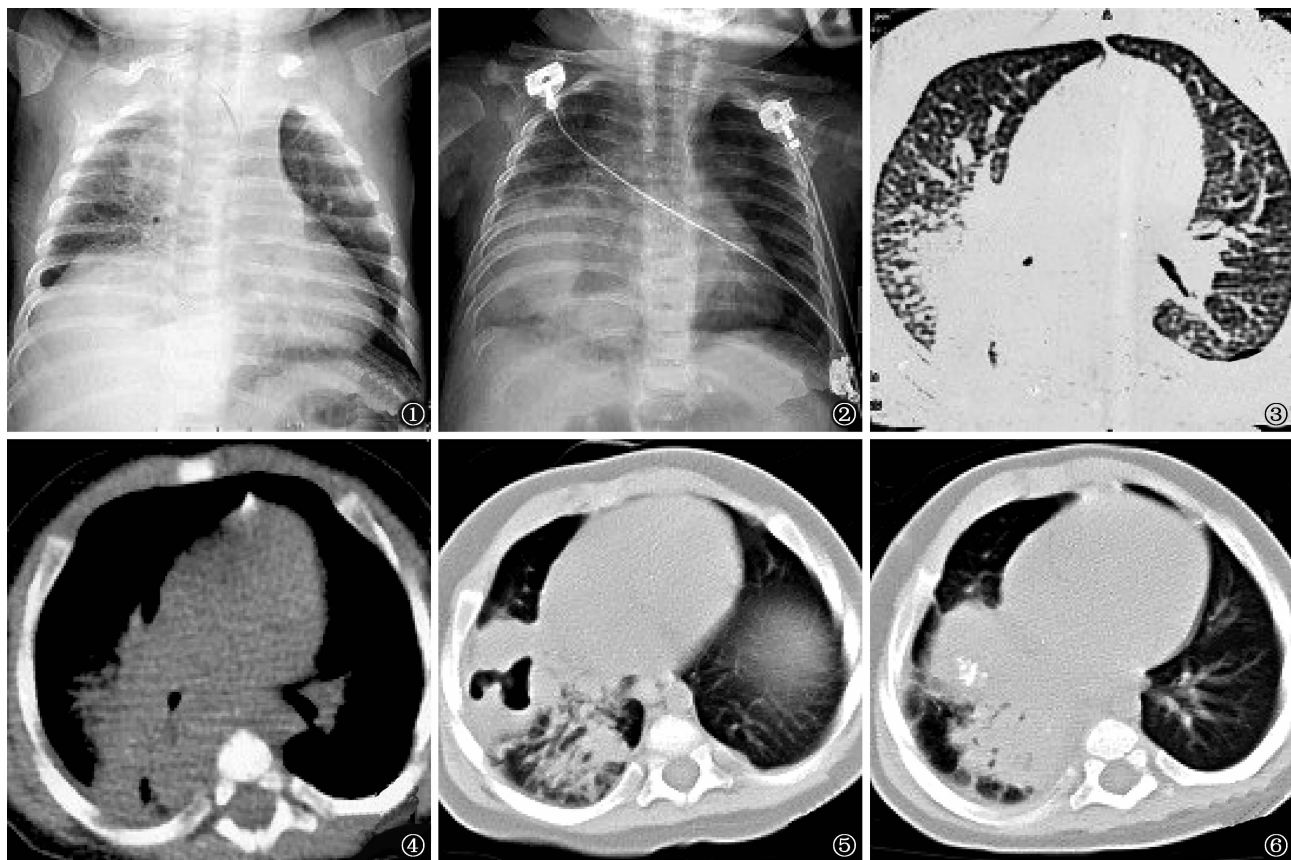


图 1~6 患儿,女,6 月龄。确诊为 MDR-TB,均为 2018 年胸部 X 线摄影(简称“胸片”)或 CT 扫描图像。图 1 为 5 月 9 日胸片检查,可见双肺纹理增粗,右肺透亮度减低,右肺野内中带可见片状阴影。图 2 为 5 月 20 日胸片复查,示双肺渗出减少,右肺上野内中带原片状阴影范围缩小,右肺中下野片状阴影范围增大。图 3、4 为 5 月 20 日胸部 CT 扫描,示双肺粟粒状影、右肺中下叶实变影,胸腔少量积液。图 5 为 6 月 26 日胸部 CT 复查,示右肺下叶不规则厚壁空洞,右肺中叶及下叶实变影。图 6 为 8 月 26 日胸部 CT 复查,示肺内病灶范围较前缩小,右侧胸腔少量积液,右肺下叶空洞渐闭合

同意后于 5 月 31 日暂予 H-R-Z-E 方案行抗结核药物治疗(其中 H: 50 mg/次,1 次/d,静脉滴注;R:100 mg/次,1 次/d,静脉滴注;Z:150 mg/次,1 次/d,口服;E:0.125 g/次,1 次/d,口服),并加用糖皮质激素(甲泼尼龙琥珀酸钠,10 mg/次,1 次/d,静脉注射)和抗感染药物(头孢哌酮钠舒巴坦钠 0.4 g/次,3 次/d,静脉滴注)以抗炎及减少炎性渗出抑制炎性反应。

6 月 4 日,患儿神志清楚,口唇、指趾及全身皮肤无明显发绀,前囟无凹陷及饱满,弹足反应可,四肢及躯体温暖,全身无皮疹;咳嗽,痰液黏稠且不易咳出,双肺呼吸音粗,双肺偶闻及干湿性啰音;心律齐,未闻及明显杂音;腹部稍膨隆,按压无哭闹,可见脐疝,哭闹时双侧大阴唇可见疝气突出。但仍有发热( $38.5^{\circ}\text{C}$ 左右,最高达  $40.3^{\circ}\text{C}$ ),脉搏 150 次/min,呼吸频率 43 次/min; $\text{SaO}_2$  96%。痰 22 项基因芯片检测示:对异烟肼、利福平、链霉素耐药,对阿米卡星、丙硫异烟胺、左氧氟沙星敏感。抗酸杆菌痰涂片:“++++”,BACTEC MGIT 960 培养:阳性,GeneXpert MTB/RIF 检测显示对利福平耐药。WBC  $20.16 \times 10^9/\text{L}$ ,N 0.72;肝肾功能检查:丙氨酸氨基转移酶(ALT)5 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)

23 U/L,肌酐  $11.7 \mu\text{mol/L}$ 。结合患儿临床症状及体征、实验室检测,且使用一线抗结核药物治疗疗效不佳的情况,调整诊断为 MDR-TB,给予启用二线抗结核药物治疗方案,调整治疗方案为盐酸左氧氟沙星(0.04 g/次,1 次/d,静脉滴注)、硫酸阿米卡星(0.1 g/次,1 次/d,静脉滴注)、丙硫异烟胺肠溶片(50 mg/次,2 次/d,口服)、环丝氨酸胶囊(50 mg/次,1 次/d,口服)、吡嗪酰胺片(150 mg/次,1 次/d,口服)。

治疗 2 d 后,患儿体温正常,偶有咳嗽,精神及食纳较前好转,大便正常。体温  $36.3^{\circ}\text{C}$ ,呼吸频率 43 次/min,脉搏 122 次/min;除仍有双肺呼吸音粗、双下肺可闻少许湿啰音外其余未见异常。实验室检查:WBC  $11.27 \times 10^9/\text{L}$ ,N 0.45,CRP 0.3 mg/L,PCT  $0.181 \mu\text{g/L}$ ;ALT 7.0 U/L,AST 25 U/L,肌酐  $11.7 \mu\text{mol/L}$ 。考虑抗结核药物治疗效果明显,暂无其他细菌感染证据,故停用头孢哌酮舒巴坦,继续给予二线抗结核药物及其他支持治疗。6 月 17 日糖皮质激素改静脉滴注为口服给药,且逐渐减量(从 5 mg/次,1 次/d;1 周后每周递减 0.25 mg,直至停药),密切关注其疾病及肝肾功能等生化指标的变化。

6 月 26 日患儿精神、食纳好,体温正常,咳嗽好转,肝肾功能未见明显异常。胸部 CT 复查示:右肺下叶不规则厚壁空洞,右肺中叶及下叶实变影(图 5),患儿病情平稳,于 6 月 28 日出院。出院后继续给予以上抗结核药物治疗,但需根据患儿体质量的变化给予调整抗结核药物的用药剂量,并进行 1 年期每 1~2 周或 1 个月的电话回访,以观察患儿有无发生药物不良反应及疗效。

8 月 26 日复查胸部 CT:示肺内病灶较前缩小,右侧胸腔积液少许,右肺下叶空洞渐愈合(图 6)。随访过程中,监护人自述患儿于出院后第 2 个月出现恶心、呕吐等消化系统症状,考虑可能由丙硫异烟胺和吡嗪酰胺引起,遂给予调整丙硫异烟胺为 25 mg/次(2 次/d),吡嗪酰胺为 75 mg/次(2 次/d),并建议餐后 1 h 服用以减轻消化道反应;同时给予抑酸和护胃等药物治疗,经调整后患儿药物不良反应明显改善。其后近 1 年的随访中患者未再出现新的并发症及其他严重药物不良反应,患儿病情稳定。

## 讨 论

2019 年 WHO<sup>[3]</sup>报告全球儿童结核病约 110 万例,占结核病总数的 11%,耐药结核病仍然是一项全球公共卫生威胁。2018 年全球新增约 50 万利福平耐药结核病患者,其中 78%为 MDR-TB。由于儿童耐药结核病主要因成人患者的直接传播所致,故成人耐药结核病的增加必然导致儿童耐药结核病的增多<sup>[4]</sup>。但由于大部分儿童不能有效排痰,且结核分枝杆菌的荷菌量低,难以获得病原学明确诊断,导致对儿童耐药结核病临床特点和治疗效果的研究及报道较少。另外,结核分枝杆菌药物 GeneXpert MTB/RIF 检测在我国尚未普及,尤其对初治的较小患儿未能及时检测,导致儿童耐药结核病的漏诊较为严重<sup>[5]</sup>。MDR-TB 的治疗异常困难,需使用活性较差、毒性较高的二线抗结核药物,具有治疗费用高、治疗成功率低、病死率高等特点<sup>[6]</sup>,这对于耐药结核病患儿的抗结核治疗无疑是一项巨大的挑战。

### 一、儿童 MDR-TB 的诊断

儿童 MDR-TB 的诊断相对困难。由于儿童结核病起病隐匿、临床症状不典型及诊断困难而一直未被重视,也很难在早期发现和预防<sup>[7]</sup>,给临床治疗带来较大的挑战,也是导致该类儿童患者死亡的重要原因。本报告患儿在患病初期由于临床症状不典型,临床未能给予明确的诊断和治疗,导致前期误诊及漏诊,临床治疗效果差。直到患儿常规抗感染无效治疗 3 个月后才获知其父为继发性肺结核并空洞形成患者,才考虑到患儿罹患肺结核可能。虽然患儿的痰涂片显示强阳性反应,培养为阳性,但给予一线抗结核方案治疗 15 d 后,患儿的咳嗽咳痰、反复低热伴高热及感染指标等均未见明显缓解,且胸部 CT 扫描提示病情加重。考虑到该患儿为早产儿,体质量较轻,且未接种卡介苗,其父为空洞性肺结核患者且未进行规律的抗结核药物治疗,有可能为耐药结核病患者,并传染给患儿,患儿存在耐药可能。经患儿痰 GeneXpert MTB/RIF 检测显示为耐利福平,结核分枝杆菌

22 项耐药基因检测为对异烟肼、利福平、链霉素耐药,对左氧氟沙星、阿米卡星和丙硫异烟胺敏感。但考虑患儿为初治且用药时间短,仍尝试性给予一线抗结核药物治疗,但治疗 5 d 后患儿临床症状未见好转,胸部 CT 扫描示病情加重,行 BACTEC MGIT 960 培养提示结核分枝杆菌耐药,则调整为含二线抗结核药物的方案治疗,治疗 2 d 后,患儿症状明显好转,胸部 CT 复查显示好转,且肝肾功能大致正常,提示正确诊断是有效治疗的关键。

### 二、儿童 MDR-TB 的药物治疗

本例患儿为 MDR-TB 患者,根据该患儿高热,肺部有干湿性啰音,胸部 CT 扫描显示肺部感染较重并有不规则空洞形成的感染状况,且痰液多次检测出高荷载量的结核分枝杆菌,提示患儿感染较重,脓毒血症较明显,认为是由于肺炎炎症渗出导致高热和咳喘等中毒症状,遂给予一线抗结核药物联合糖皮质激素以消除肺部炎症渗出、抑制炎症反应、改善肺换气功能,缓解高热等中毒症状,保护重要脏器功能。但考虑到糖皮质激素同时具有抑制机体免疫反应的作用,一定程度上会增加病灶扩散的危险,使病情恶化,故给予小剂量、短疗程联合抗结核药物治疗;同时,考虑该患儿年龄较小,体质较差,肝功能发育不完全,为减少糖皮质激素对其电解质和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 负反馈轴)及肝功能的影响,给予了副作用较小、抗炎作用相对较强的中效类糖皮质激素“甲泼尼龙”,剂量为 10 mg/d,清晨 8 至 10 时使用,总疗程不超过 8 周,病情好转后逐渐减量<sup>[8]</sup>。经 5 d 的治疗,患儿病情改善,提示甲泼尼龙的使用在一定程度上缓解了其结核性炎症反应的进展。

患儿调整诊断为 MDR-TB 后,给予二线抗结核药物联合糖皮质激素治疗。但由于二线抗结核药物的强度差、抗结核作用不确定、不良反应重且多、适用于儿童的药物种类有限、没有明确的指南指导如何选择二线抗结核药物,故临床实践中仍主要依据成人 MDR-TB 的治疗方案。依据我国《中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版)》<sup>[9]</sup>中对于 MDR-TB 患者遵循的化疗原则及药物选择推荐,以及结合我院抗结核药物药敏试验结果、患儿肝肾功能等状况,并在患儿监护人知情同意的情况下给予了盐酸左氧氟沙星+硫酸阿米卡星+丙硫异烟胺肠溶片+环丝氨酸胶囊+吡嗪酰胺片治疗方案,该方案是基于上述《中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版)》中被明确肯定的具有抗 MDR-TB 主导作用的方案。不过值得一提的是,2018 年《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》<sup>[10]</sup>和上述 2019 年的耐多药结核治疗专家共识均明确肯定利奈唑胺具有较好的抗 MDR-TB 作用,且因药物不良反应相对较轻而比较适合耐多药婴幼儿患者的治疗。但由于患儿的家庭经济条件有限,难以承担利奈唑胺长期使用的医疗费用,只能给予二线基础抗结核药物。该患儿在使用以上二线抗结核治疗方案时病情控制平稳,未发生严重的药物不良反应。

该方案的显著效果认为与以下原因有关:第一,盐酸左氧氟沙星和硫酸阿米卡星因其抑制骨骼发育和影响听力等

不良反应而禁用于儿童一般性抗感染治疗,但 WHO<sup>[11]</sup>认为,在儿童因发生耐药结核病而使用氟喹诺酮类药品的治疗收益大于风险时,可以推荐应用;而阿米卡星作为氨基糖苷类抗菌药,可抑制结核分枝杆菌蛋白质合成,对结核分枝杆菌有强大的抗菌作用,《国家结核病规划指南》<sup>[12]</sup>也推荐可用于儿童耐药结核病的治疗,但需在用药过程中及时监测患儿的肝功能和听力,以便及时调整用药方案。第二,有关吡嗪酰胺耐药的报道目前并不多见<sup>[13]</sup>,但 WHO 在 MDR-TB 治疗原则中建议,吡嗪酰胺不仅可用于 MDR-TB 的前期治疗,也可应用于整个疗程<sup>[14]</sup>,但在使用过程中应注意监测患儿的肝功能和尿酸<sup>[15]</sup>。第三,环丝氨酸是近年来临床较为普遍的一类抗结核药物,具有对肝脏器官损伤小、耐药率低、与其他药物联用不易发生交叉耐药、在机体组织及体液中分布广、对机体组织及结核分枝杆菌胞壁具有较强的穿透力等优点,对结核病的治疗能够起到显著的效果<sup>[16-17]</sup>,但在使用过程中应谨防焦虑、兴奋及烦躁等精神障碍症状<sup>[18]</sup>。第四,丙硫异烟胺结构与异烟肼类似,均属于异烟肼硫代酰胺类似物<sup>[19]</sup>,但根据《2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告》<sup>[20]</sup>显示,我国结核病患者对异烟肼耐药率最高,为 28.6%,同时对丙硫异烟胺的耐药率为 12.9%,需在使用过程中监测耐药性的出现及有无中枢神经系统反应<sup>[21]</sup>。

综上,MDR-TB 患儿的诊断和治疗均较为棘手。一方面,患儿的临床表现不典型,痰标本采取较困难,均可导致难以早期确诊,目前比较公认的耐药结核病的诊断仍是痰培养和 GeneXpert MTB/RIF 检测;另一方面,患儿治疗药物较局限,常用的阿米卡星、左氧氟沙星及环丝氨酸等药物均有着较为严重的药物不良反应,故该类患儿的治疗方案应结合患者的肝功能和药敏试验结果制订,而且在全程使用过程中应密切监测有无不良反应发生,必要时调整用药方案。对于该类患儿的治疗,相关治疗效果的报道相对较少,缺乏可借鉴的治疗经验。虽然本例患儿治疗效果相对理想,但由于是个案报道,有待积累更多的病例予以证实本治疗方案的安全性和有效性。

## 参 考 文 献

- [1] 姚岚,常蕴青,高静韬,等. 世界卫生组织“关于耐多药和利福平耐药结核病治疗重大变化”权威发布. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41 (10): 827-829.
- [2] 胡远莲,何广学,刘志敏,等. 我国二线抗结核药物使用现状调查研究. 中国防痨杂志, 2009, 32(3): 123-128.

- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [4] Seddon JA, Furin JJ, Gale M, et al. Caring for children with drug resistant tuberculosis: practice-based recommendations. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(10): 953-964.
- [5] 陈玲. 耐多药结核病的流行病学概况、诊治现状、研究方向及展望. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 1-4.
- [6] 刘辉,刘金荣,杨海明,等. 儿童耐药结核病 5 例临床分析. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(3): 214-218.
- [7] 黄威,卢水华. 中国儿童结核病诊疗现状及面临的挑战. 上海预防医学, 2018, 30(3): 184-187.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(节选). 药物不良反应杂志, 2011, 13 (1): 40-44.
- [9] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42 (10): 733-749.
- [10] 中华医学会结核病学分会, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识编写组. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(1): 14-19.
- [11] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [12] 焦伟伟,孙琳,肖婧,等. 国家结核病规划指南——儿童结核病管理(第 2 版). 中国循证儿科杂志, 2016, 11(1): 65-74. (本刊编辑注:该文献按照 WHO 相应指南摘译编写而成)
- [13] 谭芳廷,杨瑾,莫国栋. 我院近 8 年吡嗪酰胺不良反应报告分析. 海峡药学, 2018, 30(12): 278-280.
- [14] Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis, 2010, 10(9): 621-629.
- [15] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015). 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.
- [16] 冯海燕. 环丝氨酸在治疗耐多药、广泛耐药肺结核中的应用. 疾病监测与控制, 2015, 9(9): 634-635.
- [17] 李超,李桂莲,罗巧,等. 结核分枝杆菌对环丝氨酸耐药分子特征的初步研究. 中华流行病学杂志, 2017, 38(2): 240-243.
- [18] Deshpande D, Alffenaar JC, Köser CU, et al. d-Cycloserine Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Susceptibility, and Dosing Implications in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Faustian Deal. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl\_3): S308-316.
- [19] 谭旒,张泓. 结核分枝杆菌耐丙硫异烟胺相关基因研究进展. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 11-15.
- [20] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [21] 唐神结,许绍发,李亮. 耐药结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

(收稿日期: 2020-01-20)

(本文编辑: 孟莉 薛爱华)