

耐药结核病的治疗研究进展

汪金美¹, 李元军^{1,2*}, 史亚萍¹, 胡 玮¹

¹延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

²延安市第二人民医院呼吸与结核科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月21日; 录用日期: 2023年7月16日; 发布日期: 2023年7月24日

摘 要

结核病是全球第十三大死亡原因之一, 2021年全球结核病发病率有所上升, 全球耐药结核病负担也有所增加。目前耐药结核病的治疗方法大多为化疗, 也有免疫治疗、介入治疗、外科疗法、中医方法等作为辅助疗法, 近年来随着各类化疗药物的持续开发, 为耐药结核病的防治提供了更有效的方法。

关键词

耐药结核病, 治疗, 药物, 进展

Advances in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis

Jinmei Wang¹, Yuanjun Li^{1,2*}, Yaping Shi¹, Wei Hu¹

¹Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Tuberculosis, Yan'an Second People's Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 21st, 2023; accepted: Jul. 16th, 2023; published: Jul. 24th, 2023

Abstract

TB is one of the 13th leading causes of death globally, and the global incidence of TB increased in 2021, as did the global burden of drug-resistant TB. At present, most of the treatment methods for drug-resistant tuberculosis are chemotherapy, and there are also adjuvant therapies such as immunotherapy, interventional therapy, surgical therapy and traditional Chinese medicine. In recent years, with the continuous development of various chemotherapy drugs, more effective methods have been provided for the prevention and treatment of drug-resistant tuberculosis.

*通讯作者。

Keywords

Drug-Resistant Tuberculosis, Treatment, Medicine, Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结核病(Tuberculosis TB)是仅次于新冠肺炎(COVID-19)的第二大传染病死因,它是抗菌素耐药导致死亡的主要原因。根据 2022 全球结核病报告:2021 年新发结核病患者 1060 万人。发病率上升了 3.6%,打破了过去 20 年间每年约 2% 的下降趋势。2021 年全球约 160 万人死于结核病。全球耐药结核病负担也有所增加,在 2021 年,只有 161,746 名广泛耐药和耐利福平结核病患者接受了治疗,是估计负担的三分之一,全球耐药结核的治疗成功率仅占 60% [1]。耐药结核病(drug resistant tuberculosis DR-TB)是指通过体外药物敏感实验或基因检测证实患者对一种或一种以上的抗结核药物耐药。结核杆菌对药物产生耐药的基本机制是其基因发生突变,常见的基因有耐利福平的 *rpoB* 基因、耐链霉素的 *hpsI* 与 *rrs* 基因、耐乙胺丁醇的 *emb A*、*emb B*、*emb C* 基因[2]。耐药结核病具有治疗疗程长、治愈率低、病死率高、不易检出、不良反应明显、治疗费用高等特点,是国家公共安全的重要危害。既往认为耐药结核病的主要因素为未规范抗结核治疗而引起的获得性耐药。而有资料表明,肺结核的传播流行引起的原发性耐药也是导致我国肺结核的耐药发病率的重要因素[3]。近年来,耐药结核病的诊断和治疗方面取得了很大进展,研究其治疗方法意义重大。

2. 耐药分类

耐药结核病根据耐药种类分为以下四种,单耐药是指结核病患者感染的结核杆菌体外被证实对一种一线抗结核药物耐药。多耐药是指结核病患者感染的结核杆菌体外被证实对不同时包括异烟肼、利福平在内的一种以上的一线抗结核药物耐药。耐多药(MDR-TB)是指结核病患者感染的结核杆菌体外被证实至少对异烟肼、利福平耐药。广泛耐多药(XDR-TB)既往是指结核病患者感染的结核杆菌体外被证实除了至少对两种主要一线抗结核药耐药外,还对任何氟喹诺酮类抗生素产生耐药,以及三种二线抗结核注射药物中的至少一种耐药;2020 年被重新定义为对至少一种下一代氟喹诺酮类药物和除利福平和异烟肼外的另一种 A 类药物耐药[3]。

3. 耐药结核病的治疗现状

1) 化学治疗:目前化疗仍是首选的治疗方法,根据 WHO 及国内《耐药结核病指南》原则将抗结核药物分为 3 类, A 类:利奈唑胺、贝达喹啉、左氧氟沙星或莫西沙星; B 类:环丝氨酸或特立齐酮、氯法齐明; C 类:乙胺丁醇、吡嗪酰胺、德拉马尼、亚胺培南或美罗培南、阿米卡星、丙硫异烟胺及对氨基水杨酸钠。单耐药一般首选 A 类药物,多耐药要求有四种肯定有效的核心治疗药物,代表药物有利奈唑胺、贝达喹啉、德拉马尼。利奈唑胺(LZD)属恶唑烷酮类抗菌药物,是广泛耐多药结核的核心药物[4] [5],作用机制为与结核分枝杆菌 50s 亚基结合,抑制结核分枝杆菌蛋白质合成,其独特优势在于无交叉耐药性及 100% 的口服生物利用度,其有引起骨髓抑制的风险。贝达喹啉(BDQ)属二芳基喹啉类药物,是首个

用于治疗广泛耐多药结核的药物[6]。通过影响腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)合成酶质子泵的活性,阻碍 ATP 合成,从而阻止结核分枝杆菌中 ATP 的能量供应,发挥杀灭细菌作用[6] [7]。一项系统回顾研究表明,近年来发生贝达喹啉耐药的病例逐年增多[8]。德拉马尼(Dlm)是一种硝基二氢咪唑类衍生物,其作用机制主要是抑制分枝菌酸的生物合成,尤其是甲氧基分枝菌酸和酮类分枝菌酸,进而导致细胞壁的合成过程被破坏[9] [10] [11]。有资料表明德拉马尼对于并发 HIV 感染/AIDS 和耐多药结核病患者具有较好的抗菌活性,且与其他抗结核药物无交叉耐药性。WHO 对药物敏感型和耐多药结核病的建议均包括口服治疗和缩短疗程[12]。有研究显示,使用利奈唑胺、贝达喹啉、普瑞马尼方案治疗 6 个月后有有效率达 90% [13]。目前一些抗结核新药的研发,包括 BTZ-043、PBTZ169、OPC-167832 等[13],可能会带来新的突破。

2) 免疫治疗:是化疗的重要辅助治疗,其作用在于提高机体对结核分枝杆菌感染的免疫应答水平。目前免疫疗法已成为许多肿瘤的突破性治疗,结核病部分免疫制剂已进入临床试验[14],但其在体内作用机制及安全性尚未得到临床证实,还需进一步研究[15]。单耐药结核病患者一般不推荐此种疗法,除全身状况较差的患者可采用 1 种免疫制剂治疗。多耐药结核病患者建议根据患者全身情况,可适当选取 1~2 种治疗[2]。耐药结核病患者若出现呼吸衰竭等,可采用糖皮质激素暂时缓解病情、降低病死率。临床最常使用泼尼松,疗程为 8~12 周[2]。免疫治疗中目前研究较多的有细胞因子、免疫细胞、治疗性疫苗和免疫调节剂等。但因大多数结核病患者机体存在免疫抑制,所以使用免疫制剂时,应严格监测免疫功能,防止免疫过度[14]。

3) 外科治疗:近 10 余年来,耐多药结核病患者数量的增多导致外科手术治疗受到越来越多的重视。目前,国内外结核病专家的一致共识为耐多药结核病中,对于进展期空洞型肺结核,手术联合抗结核药物治疗是确切有效的,国内一项回顾性研究发现,手术联合抗结核药物治疗患者好转率为 100.0%,显著高于单纯抗结核治疗的 34.6% [16],其目的是保证患者达到最高的治愈率和最低的播散率[17]。然而现在外科治疗耐药结核的观念又发生了改变,手术治疗不再是耐多药结核病最末期的治疗手段。此外,外科手术治疗的时间关口的前移、病灶定点清除术及内镜下治疗有望成为耐药结核病的有效治疗方法。国内外学者认为在细菌数量最少时是最佳的手术时机,但就具体抗结核治疗多长时间后为行手术治疗的最佳时机,各方学者尚未达成一致观点,从而使得外科手术治疗耐药结核病的应用指征及时机存在争议,同时对于术后并发症的预防,这些问题都极大局限了外科手术在临床中治疗耐药结核病的应用[18]。

4) 介入治疗:随着支气管镜在临床中的广泛应用,其也可用于治疗耐药结核病,主要是采用物理方法或化学药物达到治疗耐药结核病的目的[17]。临床上主要运用包括经气道介入治疗、经皮肺穿刺注药介入治疗两种方法,介入疗法主要通过提高患者肺部局部病灶抗结核药物浓度来达到治疗目的,从而弥补传统的全身应用抗结核药物在治疗中的不足,介入治疗可作为化疗的辅助治疗,尤其对于多耐药肺结核疗效满意[2]。

5) 中药治疗:在近年来中医学蓬勃发展的大前提下,临床上将中医上的辨证疗法作为耐药结核病的辅助治疗[2]。主要以抗结核杀虫为治疗原则,主要作用在于补虚培元、扶正固本,通过控制结核分枝杆菌的生长、提高患者抵抗疾病的能力,针对病因从而达到治疗目的,纠正其在病程发展过程中的脏腑失调。但中药方剂成分多且复杂,难以分辨其有效成分,且缺乏相关临床研究的数据支持,仅作为化学治疗的辅助治疗[19]。

6) 营养支持:营养不良是耐药结核病的危险因素之一,也是影响结核病治疗效果的重要因素之一。反之,结核病也会导致营养不良。一项研究表明,约 59.7%的 DR-TB 患者存在营养不良,合并肺外结核可能是低体重营养不良的危险因素[20]。临床上应对耐药结核病患者进行营养监测管理,提高患者营养状态及生活质量。

4. 总结及展望

在过去数年中, 耐药结核病的药物治疗方面取得了一些新的进展, 虽然耐多药/利福平耐药结核病的最佳治疗方案目前尚未得到专家共识, 但最近探索的各种耐药结核病的新药治疗方案, 正在朝着疗程更短、不注射和不良反应更少的方案稳步迈进。同时我们应该将更多精力放在耐药结核病患者的健康宣教、用药随访, 减少病原体传播、提高患者用药依从性, 提升社会上对于耐药结核病的认知和重视, 一定程度上降低耐药结核病的发生率。通过规范有效的用药方案, 科学合理的防控策略, 相信全球终止结核病流行的目标终会实现。

参考文献

- [1] World Health Organization (2022) Global Tuberculosis Report 2022. Geneva.
- [2] 朱艳丽. 耐药结核病的诊疗新进展[J]. 中国社区医师, 2022, 38(15): 6-8.
- [3] Günther, G., Ruswa, N. and Keller, P.M. (2022) Drug-Resistant Tuberculosis: Advances in Diagnosis and Management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **28**, 211-217. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000866>
- [4] 中华医学会结核病学分会. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识(2022 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(10): 988-995.
- [5] 许曾平, 王庆利, 于冰, 等. 抗结核药的研发进展与非临床评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(20): 2861-2864.
- [6] 中华医学会结核病学分会. 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识(2020 年更新版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(2): 81-87.
- [7] 姚蓉, 陆宇. 抗结核药物贝达喹啉的耐药情况及其耐药机制研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(9): 973-977.
- [8] Mallick, J.S., Nair, P., Abbew, E.T., Van Deun, A. and Decroo, T. (2022) Acquired Bedaquiline Resistance during the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *JAC-Antimicrobial Resistance*, **4**, dlac029. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac029>
- [9] Conradie, F., et al. (2022) Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 810-823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
- [10] 施意凝, 舒萍, 陆波, 罗恒, 李玉平. 基于 openFDA 对贝达喹啉和德拉马尼药品不良反应的比较分析研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(15): 1524-1528.
- [11] 刘原园, 初平, 韩书婧, 等. 结核分枝杆菌对德拉马尼的耐药机制研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(11): 1237-1242.
- [12] Parums, D.V. (2021) Editorial: Updates from the World Health Organization (WHO) on Global Treatment Recommendations for Drug-Susceptible and Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Medical Science Monitor*, **27**, e934292. <https://doi.org/10.12659/MSM.934292>
- [13] Haley, C.A., et al. (2021) Novel 6-Month Treatment for Drug-Resistant Tuberculosis, United States. *Emerging Infectious Diseases*, **27**, 332-334. <https://doi.org/10.3201/eid2701.203766>
- [14] 王丽, 杨恩卓, 沙巍, 沈洪波. 结核病免疫治疗的研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(10): 1079-1084. <https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20220194>
- [15] 安慧茹, 吴雪琼. 《活动性结核病患者免疫功能状态评估和免疫治疗专家共识(2021 年版)》的免疫辅助治疗解读[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(6): 539-543. <https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20220066>
- [16] 符宗望. 手术联合抗结核药物与单纯抗结核药物治疗在空洞型肺结核中的效果比较[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [17] 黄学锐, 唐神结. 耐药结核病的综合治疗[J]. 医药导报, 2016(3): 257-259.
- [18] 李猛. 外科手术治疗耐药性肺结核手术时机的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2020. <https://doi.org/10.26921/d.cnki.ganyu.2020.000951>
- [19] 杨驰, 王振伟, 沙巍. 中药治疗耐多药结核病的研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(7): 727-731. <https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20220133>
- [20] 吴世幸, 吴桂辉, 彭晓莉, 陈晴, 王瑶. 成都市公共卫生临床医疗中心 129 例耐药结核病成年住院患者营养不良的危险因素[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(2): 230-236.