

耐药肺结核流行现状及相关研究进展

姚阳阳*, 谷蓉蓉, 白智远#

延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年7月23日; 录用日期: 2024年8月16日; 发布日期: 2024年8月27日

摘要

耐药肺结核是指结核病患者感染了耐药的结核分枝杆菌, 使得结核病的治疗效果降低, 病情加重, 增加治疗难度, 增加治疗费用, 导致病情反复发作, 尤其是耐多药肺结核的传染周期长, 治疗难度大, 治疗费用高, 治愈率低, 死亡率高。分析耐药肺结核的影响因素, 对患者实施个体化治疗至关重要。耐药结核病存在多种治疗策略, 化学治疗仍然被视为对抗耐药结核病最为关键的方法。本文将概述国内外耐药结核病的流行状况及其治疗方法, 旨在为临床优化与提升耐药结核病的治疗效果提供参考依据。

关键词

耐药性, 肺结核, 流行病学, 影响因素, 短程治疗, 长程治疗

Prevalence of Drug-Resistant Tuberculosis and Related Research Progress

Yangyang Yao*, Rongrong Gu, Zhiyuan Bai#

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

Received: Jul. 23rd, 2024; accepted: Aug. 16th, 2024; published: Aug. 27th, 2024

Abstract

Drug-resistant tuberculosis refers to when tuberculosis patients are infected with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, which reduces the treatment effect of tuberculosis, aggravates the condition, increases the difficulty of treatment, increases the cost of treatment, and leads to repeated attacks of the disease, especially multidrug-resistant tuberculosis, which has a long infection cycle, difficult treatment, high treatment cost, low cure rate and high mortality. It is important to analyze the influencing factors of drug-resistant tuberculosis to implement individualized treatment for patients. There are multiple treatment strategies for drug-resistant TB, and chemotherapy is still

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 姚阳阳, 谷蓉蓉, 白智远. 耐药肺结核流行现状及相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1156-1161.
DOI: 10.12677/acm.2024.1482334

considered the most critical approach in the fight against drug-resistant TB. This article will summarize the prevalence and treatment methods of drug-resistant tuberculosis at home and abroad, aiming to provide reference for clinical optimization and improvement of the therapeutic effect of drug-resistant tuberculosis.

Keywords

Drug Resistance, Tuberculosis, Epidemiology, Influencing Factors, Short Course Treatment, Long-Term Treatment

Copyright © 2024 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

肺结核是发生在肺组织、气管、支气管和胸膜的结核，即包含了肺实质上的结核、气管支气管结核和结核性胸膜炎；耐药肺结核(DR-TB)是由结核分枝杆菌复合菌株引起的结核病，该菌株对任何结核病药物均有耐药性。结核病是全球最严重的公共卫生问题之一，近年来威胁着越来越多的人的生命。根据世界卫生组织(WHO)的最新报告，结核病是继艾滋病之后的第二大传染病死亡原因，2022年，全球结核病死亡人数为130万[1]。结核病仍然是仅次于新型冠状病毒感染的世界第二大单一传染源死因，造成的死亡人数几乎是HIV/AIDS的2倍。尽管过去20年来人们为控制这一全球性疾病做出了许多努力，但全球仍有约1060万新发结核病病例。耐药结核病，尤其是耐多药结核病和广泛耐药结核病的出现，对结核病控制构成了另一个重大威胁。自1994年WHO与国际抗结核病和肺病联合会启动全球耐药结核病监测项目以来，在耐抗菌药物疾病中，耐药结核病已成为最令人关注的公共卫生问题[2]。

2. 肺结核及耐药肺结核现状

2023年11月，世界卫生组织发布了《2023年全球结核病报告》，2022年，估算全球新发结核病患者人数为1060万(95% UI: 990万~1140万)，这一庞大的数字凸显了结核病作为全球公共卫生挑战的规模之大。其中男性580万，女性350万，儿童130万。2020~2022年期间，全球结核病发病率上升了3.9%，这一趋势逆转了过去20年来的下降趋势，可能与COVID-19大流行导致的医疗服务中断、资源重新分配以及社交距离措施对结核病防治工作的影响有关。2022年，全球约有130万人死于结核病(95% UI: 118万~143万)，8个国家的新发患者数占全球的2/3以上，依次为印度、印度尼西亚、中国、菲律宾、巴基斯坦、尼日利亚、孟加拉国和刚果民主共和国[1]。面对结核病的全球挑战，国际社会需要加强合作，共同制定并执行有效的防控策略。这包括提高结核病检测、治疗和预防的覆盖率，加强卫生系统建设，提高公众对结核病的认识和防治意识，以及为高风险群体(如HIV感染者、移民、难民和贫困人群)提供特别支持。

WHO与中国疾控中心专家组共同测算中国结核病数据如下：我国2022年估算的结核病新发患者数为74.8万(2021年78.0万)，估算结核病发病率为52/10万(2021年55/10万)。在30个结核病高负担国家中我国估算结核病发病数排第3位，占全球发病数的7.1%。我国的结核病死亡数估算为3万，结核病死亡率为2.0/10万。估算耐多药/利福平耐药结核病(MDR/RR-TB)患者为3万。2022年，全球约有41万人(95%可信区间：37~45万)患有耐多药或利福平耐药结核病(MDR/RR-TB)。MDR/RR-TB患者中接受治疗

的人数仅占需要治疗患者数的 2/5, 仍低于 2019 年(181,533 人)疫情前水平。全球耐药结核病的治疗成功率为 63% [1]。WHO 估计, 在全球范围内, 约有 2/3 的结核病患者会发展为耐药结核病患者, 3.5% 的新发结核病和 20.5% 的复治结核病患者为 MDR-TB 患者, MDRTB 患者中有 9.0% 为 XDR-TB 患者[2]。

中国加入了世界卫生组织和国际防治结核病和肺病联盟组织的全球监测项目, 并开展了几次大规模的结核病横断面调查。20 世纪 90 年代, 直接观察治疗、短期治疗策略在中国逐步实施。2005 年, 这些县的覆盖率达到 100%。根据目前的区域行动计划和 2015 年后全球战略, 需要立即采取若干行动, 以应对中国在耐多药和广泛耐药结核病控制方面面临的挑战[3]。中国是一个发展中国家, 区域经济极不平衡。受幅员辽阔、区域经济极不平衡的影响, 中国耐药结核病流行状况十分复杂。世界卫生组织报告的整体耐药率对于中国的结核病控制来说是相当不足的。整体上中国结核病发病率和新发患者数均呈现逐年递减趋势。但若不采取其他更强有力的措施, 很难达到世界卫生组织提出的 2035 年终止结核病战略的目标[4]。

3. 影响耐药性肺结核发生的多种因素

耐药结核病(DR-TB)的发生不仅取决于及时正确的诊断、抗结核药物的充分使用、通常与药物依从性相关的患者因素(信念、障碍、行为), 还取决于微生物因素。

由于异烟肼和利福平发生自发耐药突变, 因此必须联合使用几种结核病药物以避免耐药性的发展。尽管在结核病治疗中联合使用抗生素可以在一定程度上预防获得性耐药[2], 但药物不良反应问题仍然是世界范围内的一个挑战, 可能导致治疗失败。

查阅先前的综述, 发现既往结核病和治疗是导致耐多药结核病的最主要危险因素。其他常见的危险因素包括教育程度、糖尿病、心血管疾病、肝炎、与结核病患者接触、吸烟、低 BMI 和饮酒等。40 岁及以上、无医疗保险、无业、依从性差、不良反应、未完成结核治疗或失败、未接种卡介苗、HIV 阳性、慢性阻塞性肺病、涂片和 mantoux 试验阳性的患者患耐多药结核病的风险也有所增加[5]。这些研究表明, 风险因素的影响可能因地理区域而异, 因此应该进行耐多药结核病危险因素的区域评估, 以制定最有效的耐多药结核病控制策略。

因此, 我们迫切需要开发一种广泛可用、低成本的筛查工具来提升结核病的早期识别率。同时, 我们也需致力于研发新型疫苗和更为高效的预防性治疗方案, 以期彻底根除这一疾病。此外, 改善感染控制策略, 遏制耐药性结核杆菌株的传播, 并制定更为精准有效的治疗方案, 以克服获得性耐药问题和减少不良反应, 也是我们面临的重要任务。进一步来说, 开发针对耐药结核病的新型治疗药物是当务之急, 同时必须确立严格的新药使用规范, 以防止新耐药性的出现。对所有患者进行早期快速诊断和药物敏感性测试(DST)也是必要的措施。为了有效应对这些挑战, 我们需要更深入地理解结核病的病理机制。最后, 各国政府应积极解决那些未得到国际技术机构如世界卫生组织等支持的人群和项目问题。政治稳定、减少贫困和缓解世界范围内的过度拥挤状况, 对于消除结核病至关重要。

4. 耐药肺结核短程治疗方案

结核病治疗时间漫长, 治疗时间之所以能够从最初的 18 个月缩短为目前的 6 个月, 与感染者体内同时存在不同代谢状态菌群及各个菌群对抗结核药物反应各不相同的特点有关。虽然药物敏感肺结核的标准 6 个月治疗方案非常有效, 但疗程仍然比普通呼吸道感染长得多。这就导致患者依从性较低, 也是耐药出现的原因之一。缩短药物敏感肺结核治疗时间可以提高依从率, 降低不良事件发生率, 并降低成本, 减少耐药的产生。因此, 需要比目前的 6 个月治疗方案更短、更简单的结核病治疗方案, 这对缩短痰菌培养转阴时间、提高治愈率及治疗完成率、降低发病率、复发率和死亡率至关重要[6]。特别需要关注的是, 耐多药结核病和准广泛耐药这两种更为紧迫和棘手的问题[7] [8]。

根据 WHO 推荐的耐药指南的推荐,并结合我国实际情况,2021 年耐药肺结核全口服化学治疗方法中国专家共识[9]推荐了我国全口服短程化疗方案:46Bdq-(Lfx)Mfx-Cfz-Pto-Z-E-Hh/5Lfx (Mfx)-Cfz-Z-E。据 WHO 2022 年全球结核病报告[10]统计,截至 2021 年底,已有 124 个国家将贝达喹啉用于 RR-TB 治疗,较 2020 年的 110 个国家有所增加。

2022 年 12 月,WHO 发布了《结核病整合版指南之模块 4:治疗-药物耐药性结核病治疗》,其中新增了基于该研究的短程方案推荐,全口服、短疗程、适用于更广泛人群的治疗方案,6 个月 BPaLM 方案,包括贝达喹啉(bedaquiline, Bdq)、普托马尼(pretomanid, Pa)、利奈唑胺(linezolid, Lzd)和莫西沙星(moxifloxacin, Mfx),可以在≥15 周岁既往无贝达喹啉、普瑞马尼和利奈唑胺暴露史(定义为药物暴露 > 1 个月)的 MDR/RR-TB 患者中替代 9 个月或长程(>18 个月)方案[9] [11]。WHO 推荐 BPaLM 方案主要基于 3 个重要临床试验:Nix-TB、Ze Nxi 和 TB-PRACTECAL [12]-[14]。

指南建议在方案实施期间,如喹诺酮敏感的 MDR-TB, BPaLM 的疗程为 6 个月。如果治疗中发现喹诺酮耐药,则停用莫西沙星,给予 BPaL 方案,如果在第 4 个月至第 6 个月期间痰培养阳性,则延长疗程至 9 个月(39 周)。而且,26 周或 39 周的治疗应在 7 个月或 10 个月内完成[15]。研究者对短程方案普遍的担心在于疗程不足会导致疾病复发,因此,美国疾病预防控制中心(CDC)则建议如第 8 周痰菌未阴转,疗程延长到 39 周。有研究表明,使用 BPaL 方案的患者,治疗 3~4.5 个月后会痰菌阴转[16]。如果在治疗过程中出现 BPaLM 方案核心药物(莫西沙星除外)的耐药,则需调整为长疗程的治疗方案。

利奈唑胺虽然没有在全球的国家肺结核规划中,但在广泛耐药性肺结核患者中的阴转率很高。这种作用的长期结果未知,而且费用和毒副作用是主要考虑的问题[17]。利奈唑胺临床常见不良反应为骨髓抑制(贫血、全血细胞减少和血小板减少、白细胞减少)、周围神经炎、视神经炎等。其中骨髓抑制为较严重的 ADR,减少剂量或停用后血象指标可回升至治疗前水平[18]。为了最大限度地减少不良反应并改善临床结果,建议在强化期联合使用高剂量(每天 1200 mg),然后在连续期使用低剂量(每天 300~600 mg),同时进行有效的患者监测,以便在需要时调整剂量[19]。

尽管世界卫生组织指南中已经推荐 BPaLM 用于耐多药结核病的治疗,但是也应认识到该方案潜在的风险。由于药物可及性的问题,中国尚未应用该方案,但该方案是目前最短的耐多药结核病治疗方案,同时代表着耐多药结核病治疗最领先的方向,研究者应积极探索、认真求证,持续研究适合中国国情的耐多药结核病治疗方案。

5. 耐药肺结核长程治疗方案

方案推荐:(1)MDR/RR-PTB:6Lfx(Mfx)-Bdq-Lzd-Cfz-Cs/12Lfx(Mfx)-Lzd-Cfz-Cs;6Lfx(Mfx)-Bdq(Lzd)-Cfz-Cs-Z(E, Pto)/12~14Lfx(Mfx)-Cfz-Cs-Z(E, Pto);(2)准广泛耐药肺结核(pre-extensive drug-resistant pulmonary tuberculosis, pre-XDR-PTB):6Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Z(Pto)/12~14Lzd-Cfz-Cs-Z(Pto) [9]。

根据 WHO 的推荐意见以及药物的有效性、安全性和可及性,结合我国实际情况,将长程 MDR-TB 治疗方案中使用的抗结核药物重新划分为以下 3 组:[20] [21]

A 组:首选药物,包括左氧氟沙星(Lfx)或莫西沙星(Mfx)、贝达喹啉(Bdq)和利奈唑胺(Lzd)。

B 组:次选药物,包括氯法齐明(Cfz)、环丝氨酸(Cs)。

C 组:备选药物,依次为吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)、德拉马尼(Dlm)、丙硫异烟胺(Pto)、阿米卡星(Am)或卷曲霉素(Cm)、对氨基水杨酸(PAS)、亚胺培南/西司他丁(Ipm-Cln)或美罗培南(Mpm)。

6. 介入治疗在耐药肺结核中的应用

介入治疗:近年来,随着支气管镜在临床中的应用,其在耐药结核病的治疗中也得到使用。将专用

的针、导管等治疗器械插入患者肺部病变器官局部,采用物理或药物治疗的方法达到治疗耐药结核病的目的[22]。采用支气管镜作为引导,从而提高临床疗效[23]。介入治疗已成为多药耐药结核可供选择的辅助治疗方法,可取得满意疗效。

研究证实[24],将全身化疗与支气管镜介入治疗相结合,能显著提升痰菌转阴率。特别是在治疗后的3个月、6个月和18个月时,与对照组相比,痰菌转阴率的差异显著,其中3个月时的转阴率高达72.9%,显示出快速转阴的优势。此外,在治疗组中,病灶的明显吸收率、空洞闭合率以及空洞好转率均明显优于对照组。这表明,全身化疗配合支气管镜介入治疗对于控制耐多药肺结核更为有效,能够减少传染源、缩短传染时间,同时减轻患者的肺功能损失并降低后遗症的发生率。因此,在患者能够耐受且经济条件允许的情况下,建议在全身治疗的同时,通过支气管镜进行局部介入治疗。

经支气管镜灌洗注药治疗是国内近年来发展较快的治疗手段。在全身使用抗结核药物的基础上,增加空洞内的局部灌注治疗,可充分清除支气管腔及病灶部位的分泌物,能有效地清除病灶,解除阻塞,使洞壁干酪坏死组织脱落、排出,清除细菌及其毒素,有利于肉芽组织的生长修复,有利于空洞净化[25]。全身化疗+支气管镜清除分泌物及坏死组织后注入抗结核药,与单纯全身化疗对比,结果在痰菌阴转率(77.2%~86.4%)、病变吸收率、空洞闭合率等均有明显提高,本研究与报导相符[25][26]。

参考文献

- [1] World Health Organization (2023) Global Tuberculosis Report 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/global-tuberculosis-report-2023/global-tb-report-2023-factsheet.pdf?sfvrsn=f0dfc8a4_3&download=true
- [2] 韩萍. 耐药结核病的流行现状及其治疗[J]. 上海医药, 2022, 43(15): 3-5+9.
- [3] Zhang, J., Gou, H., Hu, X., Hu, X., Shang, M., Zhou, J., et al. (2016) Status of Drug-Resistant Tuberculosis in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Infection Control*, **44**, 671-676. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.042>
- [4] 赵飞, 杜昕, 李涛, 等. 基于世界卫生组织公共数据库的中国结核病流行趋势与预测[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(4): 1-3+8.
- [5] Pedersen, O.S., Holmgård, F.B., Mikkelsen, M.K.D., Lange, C., Sotgiu, G., Lillebaek, T., et al. (2023) Global Treatment Outcomes of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection*, **87**, 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.06.014>
- [6] 杜姗姗, 沙巍. 肺结核短疗程治疗的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2024, 45(2): 303-309.
- [7] World Health Organization (2022) Global Tuberculosis Report 2022.
- [8] World Health Organization (2021) Meeting Report of the WHO Expert Consultation on the Definition of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis.
- [9] 首都医科大学附属北京胸科医院, 北京市结核病胸部肿瘤研究所, 中国防痨协会《中国防痨杂志》编辑委员会. 耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021年版)[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 859-866.
- [10] Bagcchi, S. (2023) Who's Global Tuberculosis Report 2022. *The Lancet Microbe*, **4**, e20. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00359-7)
- [11] 周文强, 张爽, 初乃惠. 耐药肺结核全口服治疗方案研究的现状和展望[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 879-882.
- [12] Conradie, F., Diacon, A.H., Ngubane, N., Howell, P., Everitt, D., Crook, A.M., et al. (2020) Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, **382**, 893-902. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901814>
- [13] Conradie, F., Bagdasaryan, T.R., Borisov, S., Howell, P., Mikiashvili, L., Ngubane, N., et al. (2022) Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, **387**, 810-823. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2119430>
- [14] Nyang'wa, B., Berry, C., Kazounis, E., Motta, I., Parpieva, N., Tigay, Z., et al. (2022) A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, **387**, 2331-2343. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2117166>
- [15] World Health Organization (2022) WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4: Treatment-Drug-

Resistant Tuberculosis Treatment, 2022 Update.

<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>

- [16] Solans, B.P., Imperial, M.Z., Olugbosi, M. and Savic, R.M. (2023) Analysis of Dynamic Efficacy Endpoints of the Nix-Tb Trial. *Clinical Infectious Diseases*, **76**, 1903-1910. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad051>
- [17] Lee, M., Lee, J., Carroll, M.W., Choi, H., Min, S., Song, T., et al. (2012) Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, **367**, 1508-1518. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1201964>
- [18] 陈津红. 利奈唑胺用于耐多药肺结核治疗的现状[J]. 天津药学, 2022, 34(5): 67-73.
- [19] Agyeman, A.A. and Ofori-Asenso, R. (2016) Efficacy and Safety Profile of Linezolid in the Treatment of Multi-drug-Resistant (MDR) and Extensively Drug-Resistant (XDR) Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **15**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0156-y>
- [20] 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) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749.
- [21] World Health Organization (2018) Rapid Communication: Key Changes to the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis.
- [22] 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.
- [23] 周文强, 初乃惠. 耐药结核病治疗的进展[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 39(7): 385-391.
- [24] 高文英, 李涛. 经支气管镜介入治疗耐多药肺结核临床观察[J]. 中国医学工程, 2014, 22(9): 131-132.
- [25] 张瑞娥. 经纤维支气管镜局部给药对耐多药肺结核病的治疗研究[J]. 中国防痨杂志, 2002, 4(1):16-18.
- [26] Mitnick, C.D., McGee, B. and Peloquin, C.A. (2009) Tuberculosis Pharmacotherapy: Strategies to Optimize Patient Care. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **10**, 381-401. <https://doi.org/10.1517/14656560802694564>