

## • 综述 •

# 抗痨药物治疗临床应用进展

安徽省马鞍山市传染病医院呼吸科 (安徽 马鞍山 243000)

刘 芳 马作丽 王丹丹

【关键词】肺结核; 化学药物; 合理用药

【中图分类号】R52; R58

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2015.03.028

肺结核(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, M. tuberculosis)感染引起的一种慢性呼吸道传染性疾病, 目前已经成为仅次于艾滋病的第二大传染病<sup>[1,2]</sup>。寻找一种能够提高患者依从性、缩短治疗疗程、降低复发率及减少耐药菌的药物是临床上治疗肺结核病的关键。

临床针对肺结核病的治疗, 主要采用以下几类药物: ①生物药物, 该类药物主要以链霉素、卡那霉素、卷曲霉素、利福霉素等抗生素为主, 其在临床上表现出良好的抑菌效果, 但是这类药物毒副作用较大, 尤其是对肝肾的损害, 因此在临床上很少单独使用; ②化学药物, 该类药物主要以人工合成一线抗肺结核药物异烟肼、吡嗪酰胺、乙醇丁胺及喹诺酮类药物为主, 该类药物具有抗结核菌活力强、痰菌阴转率快、病灶吸收率快等特点, 但是该类药物引起的不良反应和禁忌症较多, 因此临床上常选择与抗生素药物联合用药; ③生物药物和化学药物联合使用, 该方法具有口服吸收完全、组织分布广泛、血浆蛋白结合率低等特点, 可明显提高治疗的总效率<sup>[3]</sup>; ④中药辅助化学药物, 该方法主要是以西药抗结核菌为主, 中药辅助配合扶正补虚, 该方案既可以调整机体的机能状态, 又可以延缓耐药的产生, 是治疗肺结核较为的理想途径之一<sup>[4]</sup>; ⑤免疫增强剂辅助化学药物, 该方法基于世界卫生组织(WHO)在20世纪90年代提出化学疗法与免疫疗法相结合的研究方案, 据报道肺结核患者50%以上合并免疫系统损害, 而结核菌的清除有赖于细胞介导的免疫保护<sup>[5]</sup>。本文参阅近年来国内发表的文献, 就运用药物治疗肺结核的临床应用进展进行综述。

## 1 生物药物治疗肺结核

生物药物主要以链霉素、卡那霉素、卷曲霉素、利福霉素等抗生素为主, 该类药物主要用于各型肺结核的进展期、溶解播散期。

**1.1 单一抗生素对肺结核临床疗效** 链霉素是应用最早的抗生素类药物, 但是链霉素单独使用毒性较大, 易产生耐药性, 因此链霉素的单独使用已退出肺结核的临床治疗。卷曲霉素是在链霉菌培养液中提取的一种多肽类抗生素, 是链霉素的第一代替代品, 在结核病的治疗史上是一个重要的转折点。许申<sup>[6]</sup>等研究了单纯采用卷曲霉素对肺结核的临床疗效, 结果显示: 单用卷曲霉素耐药性仅为2%, 对耐链霉素患者有效, 对耐卡那霉素患者无效, 在初治患者中有部分患者出现低钾现象; 杨加文<sup>[7]</sup>等继续在许申研究结果的基础上, 进一步探讨了卷曲霉素对肾的损害性, 结果显示: 在治疗期间, 肾功能损害率达18.64%, 严重的患者会出现肾功能衰竭。通过以上临床结果得出, 选择单一抗生素类药物对肺结核的治疗, 总治疗效果不高, 且毒副反应较大。

**1.2 两种以上抗生素类药物联合用药对肺结核的临床疗效** 两种以上抗生素药物联合使用, 以提高疗效、缩短治疗疗程、减少耐药菌的产生为目的。20世纪90年代后期, 抗生素类药物以利福霉素发展最快, 继利福平之后, 相继出现了利福喷丁和利福布汀, 利福霉素抗肺结核最大的特点是半衰期长, 每周用药1~2次即可, 疗效确切, 使用方便, 毒副作用小, 克服了链霉素、卷曲霉素等抗生素引起的肝肾损害<sup>[8]</sup>。利福平抗菌活性强, 是抗肺结核的一线药物, 而利

作者简介: 刘 芳, 女, 传染病学专业, 副主任医师, 主要研究方向: 结核病的预防与治疗。

通讯作者: 刘 芳

福喷丁是一种新型的半合成利福霉素类抗生素,除了利福平的特点外,还兼顾吸收快,毒副反应少等特点,是抗结核新药中最有前途的药物之一。赵冠人<sup>[9]</sup>等评价了利福平与利福喷丁治疗肺结核的疗效和安全性,结果显示:利福喷丁治疗组对于痰菌阴转率、空洞闭合及病灶吸收具有明显的效果,且不良反应少,患者易于耐受性,有益于增加患者的用药依从性;与利福平对照组每周用药2~3次相比,治疗组每周只需服药1次,可大大降低耐药菌的产生;从药代动力学参数显示:利福平与利福喷丁联合用药,半衰期由原来的2.5h提高到11h;且体外药效学证明:两者联合用药能聚集于巨噬细胞及肺结核菌体内,细胞内浓度高达细胞外的5倍。陈银松<sup>[10]</sup>等系统性研究了利福喷丁、链霉素药物联合用药对肺结核的临床疗效,结果显示:采用该药物组合,治疗疗程结束时,痰菌阴转率、X线病变吸收及空洞闭合率明显优于对照组,且对于伴有慢性肝病的患者,选用该药物组合临床疗效较好。

## 2 化学药物治疗肺结核

该类药物主要以人工合成一线抗肺结核药物异烟肼、吡嗪酰胺、乙醇丁胺及喹诺酮类药物为主,临床上常将两类药物联合用药,以显著提高药物活性,与其他抗肺结核药物联合用药无交叉耐药性为目的<sup>[11]</sup>。颜学德<sup>[12]</sup>等研究了喹诺酮类药物左氧氟沙星联合抗结核药物对肺结核临床疗效的研究,结果显示:左氧氟沙星和抗肺结核药物联合用药,显著提高肺结核的临床疗效,减小不良反应和毒副作用,延缓或避免耐药性的产生。在此研究的基础上,梁丽丽<sup>[13]</sup>进一步系统性探讨了左氧氟沙星或莫西沙星治疗肺结核的临床疗效及安全性,结果显示:莫西沙星与其他抗肺结核药物连用,痰菌阴转率、药物吸收好、空洞闭合率、安全性均高于左氧氟沙星与其他抗肺结核药物连用。

人工合成一线抗肺结核药物与喹诺酮类药物联合用药对临床最大的贡献集中在对耐多药肺结核的治疗。耐多药结核病<sup>[14]</sup>(MDR-TB)指结核杆菌至少对异烟肼、利福平两种杀菌性抗结核药产生耐药性,具有治疗时间长、发病率、死亡率及复发率高等特点。洪梅<sup>[15]</sup>等系统性评价了力克肺疾(对氨基水杨酸异烟肼片)与莫西沙星联合用药对耐多药肺结核(MDR-TB)的疗效,结果显示:疗程结束时,两者联合用药痰菌阴转率为96%,明显高于对照组;且治疗组病灶吸收

率高达96%,而对照组吸收率为86%( $P<0.05$ );从药代动力学特征上分析,口服力克肺疾与莫西沙星后,具有吸收迅速、生物利用度高的特点。本研究证实:以莫西沙星、力克肺疾联合其他抗结核药物组成的治疗方案治疗耐多药肺结核疗效确切,痰菌阴转率高,阴转速度快,有低毒、安全、高效的特点,且药物来源充分,为肺结核病的治疗增添了安全有效的新“武器”。

## 3 生物药物联合化学药物治疗肺结核

高浓度的生物药物联合化学药物对于耐多药肺结核的临床疗效显著,可以明显缩短治疗疗程,耐多药肺结核产生的主要原因药物联合的不恰当,给药剂量的不准确,治疗方案的不合理<sup>[16-17]</sup>。李志东<sup>[18]</sup>探讨了高浓度异烟肼利福平治疗耐多药肺结核的疗效观察,结果显示:通过使用高浓度异烟肼利福平治疗耐多药肺结核,可以进一步缩短耐多药肺结核患者的疗程,显著提高临床疗效,进一步说明了采用高浓度异烟肼利福平治疗耐多药肺结核是行之有效的。在此研究的基础上,肖志卫<sup>[3]</sup>评价了异烟肼、利福喷丁、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、左氧氟沙星5种药物联合用药治疗耐多药肺结核,结果显示:选择该方案治疗1年后,患者临床治愈率高达80%。

## 4 中药辅助化学药物治疗肺结核

近年来医学研究表明,抗肺结核药物不断更新,对肺结核的预防及治疗起到了关键性的作用,但是临床发现有些类型的肺结核病不适应常规结核药的治疗。因此,研究出疗效更确切的抗肺结核药物是广大医务工作者研究的重点之一。临床研究发现,肺结核的在西医治疗的同时,通过中医辨证施治,联合使用中药,既丰富了肺结核的治疗方法、提高了疗效,同时也减少了耐药性的发生<sup>[19-22]</sup>。

### 4.1 单味中药辅助化学药物对肺结核的临床疗效

2010年药典中药卷指出:部分中药具有抑菌、杀菌、提高患者免疫力等特点<sup>[23]</sup>。孙强中<sup>[24]</sup>研究了大蒜、啤酒花等单味中药对肺结核的临床疗效。结果显示:新鲜的大蒜在大蒜酶的降解下产生大蒜素,其对结核杆菌蛋白质的合成起到抑制作用;啤酒花中含有丰富的草酮和蛇麻酮,两者都均有良好的脂溶性,均可进入结核菌的核膜内,阻止结核菌的生成。

#### 4.2 多味中药辅助化学药物对肺结核的临床疗效

随着临床实践的升入, 医务工作者发现中药复方辅助化学对肺结核的疗效更佳。岳淼<sup>[25]</sup>等研究发现, 肺癆康(地蚕、紫金牛、百部、白芨等8味中药)与化学药物联合使用, 无论在痰菌阴转率、病灶及空洞改变情况、还是在免疫功能等方面均明显优于对照组(单纯化学药物治疗)。李阳<sup>[26]</sup>研究了百合固金汤(百合、生地黄、熟地黄、百部、麦门冬等8味中药)与化学药物联合使用, 结果显示: 在临床治疗中加用中药百合固金汤, 不仅具有临床症状改善快、病灶吸收显著、提高机体免疫力、减少毒副作用等优势, 而且患者的精神状态也有所改善。

### 5 免疫增强剂辅助化学药物治疗肺结核

在化学疗法治疗肺结核经历一定年代后, 医务工作者发现尽管有强有力的化学药物, 有规范化的治疗方案, 但是单纯的化学治疗方式很难使治疗疗程缩短到6个月以下。世界卫生组织(WHO)早在20世纪90年代提出化学疗法和免疫疗法相结合的研究方案, 据报道肺结核患者50%以上合并免疫系统损害<sup>[5]</sup>。但是免疫增强剂发展相对缓慢, 到2011年, 仅有11种新药进入临床试验阶段, 而微卡是2002年WHO在免疫治疗中所推荐的唯一免疫增强剂。许金良<sup>[27]</sup>等人观察免疫制剂微卡对肺结核合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的辅助治疗效果。结果显示: 微卡治疗组的痰菌阴转率明显高于对照组, 且完全愈合后, 随访至1.5年, 发现微卡治疗组复发率为明显低于对照组。进一步证实, 对肺结核合并COPD患者, 化疗加微卡治疗具有增强患者免疫力、降低复发率等优势, 值得临床广泛推广。说明卡介菌多糖核酸注射液联合化学药物在肺结核的辅助治疗中是一种良好的免疫增强剂, 可明显提高体外淋巴细胞转化率, 刺激单核巨噬细胞吞噬能力, 进而增加细胞免疫功能, 是治疗肺结核行之有效的方法。

### 6 结 语

近年来, 尽管我国对肺结核的治疗取得显著的进展, 但是肺结核的传播和蔓延仍然非常严重, 我国现是世界22个肺结核高负担国家之一, 这对人类的健康和公共卫生安全带来极大的威胁。临床上, 对肺结核的治疗主要以早期、联合、规律、适量、全程为原

则。异烟肼、利福平、乙胺丁醇、左氧氟沙星、环丙沙星等抗生素药物作为一线治疗肺结核药物, 和其他药物联合用药, 但是该类药物长期使用, 易造成不同程度的肝肾损害, 并伴随着机体免疫力低下等缺陷。因此, 寻求一种抗肺结核新药, 以此减轻或避免毒副反应的发生是广大医务工作者攻克的难题之一。经专家临床研究证实, 部分中药或者免疫增强剂辅助化学药物联合用药, 可以大大改善和提高患者的免疫力, 同时还以抑制耐药菌的产生, 以此来减轻肺结核患者的临床症状。此外, 笔者通过大量的临床病例发现, 建立严格的防治方案是今后肺结核临床治疗的重要方向之一。

### 参考文献

- [1] 王帅, 汪静, 李清等. 抗结核药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21 ( 19 ): 2250-2252.
- [2] 彭程, 杨倩婷, 陆普选, 等. 涂阳活动性肺结核患者HRCT评分与细菌学及免疫学相关性分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2009, 7 ( 2 ): 26-29.
- [3] 肖志卫. 联合用药治疗耐药肺结核临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16 ( 5 ): 720-722.
- [4] 刘红艳. 百合固金汤加味配合西药治疗肺结核的咯血82例[J]. 陕西医药, 2008, 29 ( 4 ): 218.
- [5] 屈国雄. 肺结核免疫治疗的研究进展[J]. 中国现代医生, 2009, 47 ( 18 ): 46-47.
- [6] 许申. 卷曲霉素静脉滴注治疗肺结核病的进展[J]. 临床肺科杂志, 2003, 8 ( 2 ): 167-168.
- [7] 杨加文, 李殿云, 孙成芝. 卷曲霉素治疗肺结核病118例[J]. 临床肺科杂志, 2003, 8 ( 2 ): 177-178.
- [8] 尹本义. 肺结核治疗进展[J]. 中国医师杂志, 2001, 3 ( 4 ): 247-248.
- [9] 赵冠人, 李国栋, 冯瑞浩. 利福喷丁与利福平治疗肺结核的Meta分析[J]. 中国药物应用于检测, 2012, 9 ( 2 ): 73-76.
- [10] 陈银松, 张玉龙, 沈伟命. 含利福喷丁方案治疗肺结核309例临床分析[J]. 基层医学论坛, 2006, 10 ( 10 ): 869-870.
- [11] 林海鸥, 李丽霞. 喹诺酮类药物在治疗结核病中的作用[J]. 中国医药指南, 2010, 8 ( 12 ): 32-33.
- [12] 颜学德. 左氧氟沙星联合抗结核药物治疗肺结核50例临床观察[J]. 中外医疗, 2010, 20: 48.
- [13] 梁丽丽. 联合应用莫西沙星或左氧氟沙星治疗耐多药肺结核疗效探讨[D]. 郑州, 郑州大学, 2009, 1-12.
- [14] 刘水玉, 黎友伦. 耐多药肺结核治疗方法现状[J]. 中国保健营养, 2013, 4: 1655-1656.
- [15] 洪梅, 郑泽锋, 吴捷等. 力克肺疾与莫西沙星联合治疗耐多药肺结核近期疗效[J]. 热带医学杂志, 2009, 9 ( 8 ): 916-917.
- [16] 高振秋, 王东方, 任成山. 耐多药结核病临床研究的回顾与展望[J]. 中华肺部疾病杂志, 2010, 10 ( 22 ): 4376-4379.
- [17] 钟贵才, 纪建平, 彭建明等. 耐多药肺结核的治疗探讨[J]. 中国现代医生, 2008, 46 ( 17 ): 41-43.
- [18] 李志东. 高浓度异烟肼利福平治疗耐多药肺结核的疗效观察

- [J].当代医学,2013,19(3):137-138.
- [19]邵艳新,赵良义,张笑丹.中药在治疗结核病的作用于临床应用[J].现代中西医结合杂志,2009,18(7):830-831.
- [20]钟玉敏,朱铭,陈树宝,等.永存第五对主动脉弓[J].罕少疾病杂志,2000,7(1):1-2.
- [21]王成林,林贵.罕见病少见病的诊断与治疗[M].北京:人民卫生出版社,1999.215-216.
- [22]刘秋琼,高玉桥,林秋桥等.中药治疗肺结核的研究进展[J].中药材,2007,30(11):99-100.
- [23]国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知(中药卷)[M].2005:240-736.

- [24]孙强中.中医药治疗肺结核的进展[J].中国卫生产业,2011,8(7):99-100.
- [25]岳森.肺癆康胶囊复制治疗肺结核(阴虚痰热型)的临床研究[D].山东,山东中医药大学,2005:1-9.
- [26]李阳.中西医结合治疗肺结核的临床观察[J].临床肺科杂志,2011,16(1):150-151.
- [27]许金良,魏慧荣.微卡联合抗结核药物治疗肺结核并COPD疗效分析[J].内蒙古中医药,2009,9:13-14.

【收稿日期】2015-05-28

(上接第47页)

通常在明确诊断的同时,已经发现有转移,生存时间少于12个月<sup>[3]</sup>。

在一些文献中,肾髓质癌被划分为肾集合管癌的一个亚型,但是,肾集合管癌好发于老年人群,很少合并镰状细胞病<sup>[4]</sup>。Yang等利用cDNA微阵列技术对2例伴有镰状细胞特征的肾髓质癌作了基因表达谱的分析,并将结果与64例其他类型肾肿瘤的基因表达谱进行对比,结果显示肾髓质癌在分类上更接近于肾盂的尿路上皮癌,而不是肾细胞癌<sup>[6]</sup>。该研究表明肾髓质癌不应作为普通型肾细胞癌来处理,而应看做一种特殊类型的恶性肿瘤。

目前对肾髓质癌的治疗方法包括外科手术,化疗,放疗,生物治疗等。由于发病率极低,对其治疗方法的有效性评估缺乏大样本的研究。目前最常用的化疗方案是参考尿路上皮癌化疗方法而制定的<sup>[7]</sup>,总体来说,其对化疗,放疗和靶向治疗反应较差,存活期最长者也仅为为诊断后24个月<sup>[8-10]</sup>。本例患者术后随访6月未发现肿瘤复发或进展,未行放疗及化疗治疗。

肾髓质癌临床上少见,且恶性程度高,对目前各种治疗反应差,故早期诊断、早期手术对患者预后至关重要。

## 参考文献

- [1] Maroja Silvino MC, Venchiarutti Moniz CM, Munhoz Piotto GH, et al. Renal medullary carcinoma response to chemotherapy: a referral center experience in Brazil[J]. Rare Tumors, 2013,5(3):e44.
- [2] Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience[J]. Urology, 2007,70:878-882.
- [3] Strouse JJ, Spevak M, Mack AK, et al. Significant responses to platinum-based chemotherapy in renal medullary carcinoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2005,44:407-411.
- [4] Davis CJ, Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy[J]. Am J Surg Pathol, 1995,19:1-11.
- [6] Yang XJ1, Sugimura J, Tretiakova MS, et al. Gene expression profiling of renal medullary carcinoma: potential clinical relevance[J]. Cancer, 2004,100(5):976-985.
- [7] Baig MA, Lin YS, Rasheed J, Mittman N. Renal medullary carcinoma[J]. J Natl Med Assoc, 2006,98:1171-1174.
- [8] Walsh A, Kelly DR, Vaid YN, et al. Complete response to carboplatin, gemcitabine, and paclitaxel in a patient with advanced metastatic renal medullary carcinoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010,55:1217-1220.
- [9] Schaeffer EM, Guzzo TJ, Furge KA, et al. Renal medullary carcinoma: molecular, pathological and clinical evidence for treatment with topoisomerase-inhibiting therapy[J]. BJU Int, 2010,106:62-65.
- [10] Ronnen EA, Kondagunta GV, Motzer RJ. Medullary renal cell carcinoma and response to therapy with bortezomib[J]. J Clin Oncol, 2006,24:e14.

【收稿日期】2015-05-28