

· 综 述 ·

耐多药结核病的治疗进展^{*}郭翠菊 综述, 杜先智[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆 400010)

关键词: 耐多药结核病; 化学治疗; 外科手术; 介入治疗; 中药**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.038**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2015)03-0375-03

耐多药结核病(MDR-TB)指至少耐异烟肼和利福平两种药物的结核病,由于近年来抗结核药物的广泛应用,细菌耐药性明显提高,再加上化疗方案不合理、治疗药物中断或社会因素等原因,其发病率逐年升高,且因其病程长、治疗费用高、治愈率低、复发率高,成为各国突出的公共卫生问题。据国际卫生组织(WHO)/国际防痨和肺病联合会(IUATLD)的最新耐药监测估计,全球每年新出现30~60万MDR-TB患者,而我国是全球耐药结核病疫情较高的国家之一,目前估计我国有12万耐多药结核病例,约占全球的1/4。WHO已将我国作为全球27个MDR-TB高负担国家之一。面对如此严峻的局势,对治疗MDR-TB的研究也越来越深入。

1 MDR-TB 的化学治疗

肺结核化学治疗的原则是早期、联合、规律、适量、全程。MDR-TB由于对主要的一线抗结核药物异烟肼、利福平等耐药,制定MDR-TB治疗方案应注意个体化给药,即在制定化疗方案前详细了解患者用药史,根据每个患者的耐药情况合理选择化疗方案及药物,治疗期间定期行耐药监测及药物敏感性试验,结合临床疗效,合理调整化疗用药,以减少耐药及交叉耐药的发生^[1]。为更好地治疗MDR-TB,近年来对结核病新药进行了相关研究。

1.1 噻诺酮类药物 此类药物的作用机制是通过作用于结核分枝杆菌DNA旋转酶,阻止DNA的复制、转录而杀菌。第三代喹诺酮类药物左氧氟沙星已被临床验证有较强的抗结核作用,对于MDR-TB作用明显,而第四代在第三代的基础上,抗菌谱进一步扩大,并具有明显抗菌后效应,且对细菌Ⅱ型拓扑异构酶的选择性更高,因而杀菌强、选择性高,近年大量临床研究表明第四代喹诺酮类药物如莫西沙星与加替沙星,早期杀菌和灭菌作用均较强,对快速增殖期的抗菌活性优于左氧氟沙星,并对静止期同样有效,选择出耐药突变菌株的可能性很小,能更加有效地改善病灶状况,提高痰菌的转阴率,且不良反应小,优于第三代喹诺酮类药物左氧氟沙星^[2-7]。

1.2 大环内酯类药物 此类代表药物有罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素,其作用机制为通过与细胞内核蛋白体的SOS亚基可逆性结合,干扰细胞蛋白质的合成。此类药物抗酸性好,胃肠道易吸收,口服生物利用度高,可穿过局部病变组织,在组织细胞中达到较高的浓度,药物半衰期长,不良反应少,主要用于非结核分枝杆菌感染和MDR-TB的治疗,其中阿奇霉素和克拉霉素可用于治疗鸟型胞内分枝杆菌感染,罗红霉素与利福平及异烟肼有一定协同作用,有望用于MDR-TB的常规治疗^[8]。

1.3 噻唑烷酮类药物 此类属于新型合成抗菌剂,具有广谱

抗菌作用,代表药物为利奈唑胺,其作用机制为通过结合核糖体上的肽基转移酶,抑制细菌70 s起始复合物的形成,从而发挥抑菌作用。有临床研究表明利奈唑胺对敏感菌株和耐药菌株具有同等的抗菌活性,对快速增殖期和静止期的菌群均有抗菌作用,对非结核分枝杆菌(NTM)亦有较强的抑菌作用^[9]。有研究证实利奈唑胺具有良好的口服生物利用度及体液和组织穿透性,耐药率低,肾毒性小,在MDR-TB治疗中将得到更广泛的应用^[10-11]。

1.4 二芳基喹啉类药物 此类药物是近年被逐渐应用的抗结核新药,代表药物为TMC207,其作用机制为通过作用于ATP合成酶的低聚体亚单位C(AtpE),从而抑制结核分枝杆菌的ATP合成酶,而对真核生物(如人类)的线粒体ATP合成酶无抑制作用。已有研究结果表明,TMC207在体内和体外动物实验中均显示出较强的杀菌效果,最低杀菌浓度(MBC)较低,对耐药菌株和敏感菌株具有同等抗菌活性,与传统药物无交叉耐药性,且对多数非结核分枝杆菌(NTM)具有抗菌活性^[12]。Laughon等^[13]还研究发现TMC207对休眠菌同样具有良好的灭菌效果。

1.5 硝基咪唑并吡喃类药物 代表药物为PA-824。其作用机制为通过抑制结核分枝杆菌的蛋白质和细胞壁脂质的合成而发挥杀菌作用。体外动物实验显示PA-824对静止期、繁殖活跃期和耐药的结核分枝杆菌产生明显的杀菌效果,在通过口服方式给药的小鼠结核实验模型中发现,PA-824对结核分枝杆菌的作用具有高度特异性,在短时间内能产生明显的杀菌效果,其杀菌效果明显优于异烟肼、利福平对照组,且未发现明显不良反应^[14]。有研究发现PA-824干粉剂雾化吸入药动力学数据和口服相同^[15],这为结核病化疗的给药方式提供了一种新思路。

此外,二胺类新药乙胺丁醇类似物SQL09、吡咯类药物LL-3858等也是目前正在研究的可能用于治疗MDR-TB的新型抗结核药物^[16-17],新药的开发和研究为MDR-TB的治疗带来新的曙光。

2 MDR-TB 的外科手术治疗

久治不愈的MDR-TB患者肺部易形成纤维性空洞或肺毁损,其内的药物浓度不足,结核杆菌不易被杀灭,以致反复播散,内科治疗效果欠佳,甚至导致MDR-TB患者死于大咯血或呼吸衰竭^[18]。外科手术作为MDR-TB治疗的一项重要措施,逐渐受到关注。

2.1 手术适应证 (1)经正规化疗痰菌持续阳性或反复阳性;(2)已形成慢性纤维性空洞或一侧肺毁损,而对侧肺无活动性

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30872261)。 作者简介:郭翠菊,女,在读硕士研究生,主要从事肺部疾病与免疫的研究。[△]

通讯作者,Email: dxzdjy868@sina.com

病变者;(3)有脓胸、支气管胸膜瘘、支气管内膜结核、大咯血等严重并发症者;(4)怀疑有肺癌倾向者;(5)患者心、肺功能较好并无其他系统的手术禁忌证^[19-20]。

2.2 手术时机 MDR-TB 手术时机的选择很重要,过早手术会因术前化疗不充分导致术后并发症增加,并且增加了可能通过化疗治愈病例的手术风险;若等待时间过长,无效的内科化疗会使病灶播散而失去手术治疗的机会,也增加了术后并发症的发生率。有临床研究根据术前化疗后结核分枝杆菌的耐药程度和分枝杆菌计数来决定手术时机^[21]。目前临幊上多在发生以下情况时考虑行手术治疗:(1)非特殊类型 MDR-TB 只对 2~3 种药物敏感或化疔 4 个月后痰菌不阴转;(2)伴多发空洞、纤维厚壁空洞或毁损肺等 MDR-TB 化疔 6 个月后疗效不佳;(3)其他少见结核类型如肺结核球或大块干酪样变、结核性支气管狭窄或扩张等化疔 12 个月后疗效不佳^[22]。

2.3 手术方式 肺部病变部位切除不彻底是 MDR-TB 术后复发的一个主要因素。目前比较理想的手术方式有解剖性肺叶切除术、复合肺切除术、全肺切除术。对于合并支气管胸膜瘘伴混合感染者、脓腔严重感染者可采用胸壁开窗引流术;多数支气管结核性狭窄者首选袖式肺叶切除术,而对于局限性小病灶可行支气管节段性切除术^[23]。

2.4 术后注意事项 术后应根据痰菌及余肺的情况来确定术后药物抗结核治疗的药物及时间。此外,MDR-TB 需长期治疗,患者因慢性消耗而营养情况较差,术后要注意补充营养等支持治疗,并予以心理疏导,增强其配合度及信心。

3 MDR-TB 的介入治疗

MDR-TB 病灶形成纤维干酪硬结、病灶周围纤维化和局部血管的破坏,使药物经口服、静脉应用难以在局部达到有效药物浓度,因此起不到杀菌作用。针对 MDR-TB 的难治性,在给药方式方面,除常规的给药方式外,可结合不同类型的结核病灶,采用新的给药方式。如气管支气管结核,在全身化疗的同时辅以纤维支气管镜(FB)下气道内给药,使局部药物浓度增高,起到有效杀菌抑菌作用,促使气道内病灶吸收,使阻塞支气管及早复通,防止瘢痕形成,操作简单,不良反应小^[23];对于耐多药空洞型肺结核,CT 引导经皮肺穿刺注药治疗,可净化空洞、促使痰菌转阴、空洞闭合,改善症状,减少传染源,明显提高近远期治疗疗效,且不增加不良反应,操作安全^[24];有临床研究表明介入治疗较内科治疗好转率高、治愈率高,而复发率低^[25]。可见,对于 MDR-TB,在全身化疗基础上,根据不同适应证尽早采取介入治疗,可有效提高化疗成功率,达到满意的临床疗效^[26]。

4 MDR-TB 的中医药治疗

中医上肺结核被称为“肺痨”,是由于正气虚弱、感染痨虫所致。从中医的辨证来看,MDR-TB 患者的症候特点为正虚邪恋,主要表现为在肺痨基础上表现气虚、脾胃运化失司、痰热蕴积,故中医治疗肺结核,强调补元气,驱灭‘痨虫’,重视扶正固本、滋阴润肺、健脾补肾^[27-28]。由于机体免疫力下降,使单纯抗结核药物难以奏效,现多采用中西医结合的治疗方式,调节机体免疫状态,与抗结核药物产生协同作用。李光坚等^[29]的临床研究表明,“芪百合剂”与抗结核药物联合治疗 8 周后的治疗组较单纯使用抗结核药物治疗对照组,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显升高。而治疗 12 周后,患者结核病灶控制后免疫力逐渐恢复,可见“芪百合剂”具有促进早期 MDR-TB 患者免疫力恢复的作用。艾灸能够调整 Th/Ts 比值,激活各种杀伤细胞,使患者的免疫功能趋向正常,使机体对

致病菌的抵抗力增强,从而达到治疗的目的^[30]。临床观察证实隔蒜灸可提高血清中诱导 IFN-γ 产生的 IL-12 和 IFN-γ 水平,加强巨噬细胞在细胞免疫防御机制中的作用,提高抗结核疗效^[31]。

5 结语

MDR-TB 对常用一线抗结核药物异烟肼、利福平耐药,给其治疗带来了极大的困难和挑战,单一疗法往往疗效不佳,故需采用以化学治疗为主的综合治疗。根据每个患者的具体情况,在规范的化疗基础上,联合外科手术治疗、介入治疗及中医药治疗等方式,改善患者的免疫功能,提高治愈率,降低复发率。

参考文献

- [1] 潘毓萱.结核分枝杆菌常规药物敏感性测验和临床化疔疗效相关性的再认识[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(8):514-516.
- [2] 易恒仲,孙圣华,杨坤云.含莫西沙星和左氧氟沙星方案治疗耐多药肺结核的前瞻性临床研究[J].医学临床研究,2010,27(9):1640-1643.
- [3] 郭宗贵.含莫西沙星方案和左氧氟沙星不同方案在老年耐多药肺结核病中效果比较[J].中国实用医药,2013,8(3):158.
- [4] 姚玉龙,龙小蛟.加替沙星联合一线抗结核药物治疗耐多药肺结核 101 例[J].中国药业,2013,22(11):26-27.
- [5] 丁志祥.加替沙星在复治耐多药肺结核治疗中的效果[J].中外医学研究,2013,11(23):16-16.
- [6] 王海宾,檀新云,康书慧,等.联用加替沙星治疗涂阳重度肺结核病的疗效分析[J].河北医药,2012,34(6):883-884.
- [7] 祝斌,汪政文,金柱.含左氧氟沙星化疔方案治疗初治涂阳肺结核疗效研究[J].临床肺科杂志,2011,16(1):58-59.
- [8] Stoffels K, Traore H, Vanderbist F, et al. The effect of combined tobramycin-clarithromycin on Mycobacterium tuberculosis isolates[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(8): 1041-1044.
- [9] Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(3): 358-363.
- [10] Tsona A, Metallidis S, Foroglu N, et al. Linezolid penetration into cerebrospinal fluid and brain tissue[J]. J Chemother, 2010, 22(1): 17-19.
- [11] 唐神结,肖和平.利奈唑胺抗结核作用的研究及其最新进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(1):63-66.
- [12] Diacon AH, Pym A, Grobusch MA, et al. The diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2009, 360(23): 2397-2405.
- [13] Laughon BE. New tuberculosis drugs in development[J]. Curr Top Med Chem, 2007, 7(5): 463-473.
- [14] Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, et al. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release [J]. Science, 2008, 322(5906): 1392-1395.
- [15] Sung JC, Garcia-Contreras L, Verberkmoes JL, et al. Dry powder nitroimidazopyran antibiotic PA-824 aerosol for inhalation [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(4): 1338-1343.
- [16] Reddy VM, Dubuisson T, Einck L, et al. SQ109 and PNU-100480 interact to kill Mycobacterium tuberculosis in vitro[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(5): 1163-1166.
- [17] Ginsberg AM. Drugs in development for tuberculosis[J]. Drugs, 2010, 70(17): 2201-2214.
- [18] 张秀辉.37 例耐多药肺结核的外科治疗效果分析[J].中国中医药资讯,2011,23(3):181-182.

- [19] 于大平,傅瑜.耐多药肺结核 133 例外科治疗效果探讨[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(6):450-453.
- [20] Tao Y, Kitasato Y, Kawasaki M, et al. Clinical investigation of multidrug-resistant tuberculosis—investigation of inpatients in the Kyushu region between 2004 and 2009[J]. Kekkaku, 2011, 86(8):751-755.
- [21] Benjamin JP, Joseph CC, Heather K, et al. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis[J]. J Thoracic and Cardiovasc Surg, 2001, 121(3):448-453.
- [22] 梁海峰,苗朝良.耐多药肺结核手术治疗的临床分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(1):80-82.
- [23] 邱美华.纤维支气管镜下给药治疗气管支气管结核 450 例[J].浙江中西医结合杂志,2014,24(1):31-32.
- [24] 吕康言,刘桑,岳静.经皮肺穿刺空洞内置管注药治疗耐多药空洞肺结核疗效观察[J].临床肺科杂志,2011,16(10):1550-1551.
- [25] 孙鹏,邢玉慧,张金萍,等.介入治疗与内科治疗耐多药肺结核的疗效分析[J].中国实用医药,2011,6(29):141-142.
- [26] 谭红玉.纤维支气管镜介入治疗耐多药肺结核 40 例报道[J].临床肺科杂志,2010,15(4):493-494.
- [27] 弓显凤,张熙伟,张锦博,等.中医辨证配合化疗治疗肺结核 54 例[J].陕西中医,2012,33(2):183-185.
- [28] 杜志荣.补气滋阴方治疗肺结核 709 例[J].陕西中医,2010,31(10):1354-1355.
- [29] 李鬼坚,周敏,崔岩飞,等.芪百合剂对耐多药肺结核患者免疫功能的影响[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(3):137-138.
- [30] 赵粹英,陈汉平,严华,等.隔蒜灸治疗难治性肺结核的临床观察[J].中国针灸,1996,16(3):1-3.
- [31] 田红,姚艳红,刘莲花.隔蒜灸治疗复治耐多药肺结核的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2008,28(6):560-561.

(收稿日期:2014-10-12)

· 综 述 ·

T 淋巴细胞功能及检测方法^{*}

但 刚, 刘晨霞 综述, 吴丽娟[△] 审校

(成都军区总医院临床实验医学研究与保障中心检验科, 四川成都 610083)

关键词:T 淋巴细胞; 免疫; 分化; 功能检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)03-0377-04

经典免疫反应中 T 淋巴细胞是参与机体细胞免疫反应,并在免疫应答中起重要调节作用的免疫细胞。正常情况下 T 细胞及其亚群的数目在周围组织中相对稳定,但机体免疫系统发生变化,各类免疫细胞尤其是 T 淋巴细胞的数量比例及其功能也随之发生相应的变化。因此通过对 T 淋巴细胞功能的认识,检测其数量比例,进行功能试验的检测,可以为机体的免疫状态进行评估。本文就 T 淋巴细胞的功能及检测方法作一综述。T 淋巴细胞简称 T 细胞,来源于骨髓的淋巴样前祖细胞。在人体胚胎期和初生时期,部分多能干细胞或前 T 细胞从骨髓迁移到胸腺内,在胸腺激素的作用下诱导发育分化成熟,最终发育成为有免疫活性的 T 细胞,与 B 细胞、NK 细胞等免疫细胞共同参与了人体的免疫应答。

1 T 淋巴细胞亚群及其功能

T 淋巴细胞依据因其 CD3 分子以外的其他表面标记物,以及生物学功能不同,而分为许多亚群,各亚群 T 细胞既相互协作,又有各自的功能特点,共同完成免疫应答并发挥免疫调节功能。

1.1 TCR $\alpha\beta^+$ T 细胞和 TCR $\gamma\delta^+$ T 细胞 T 细胞表面具有许多重要的膜分子,是区分 T 细胞及 T 细胞亚群的重要标志。T 细胞抗原受体(TCR)为所有 T 细胞均表达的特征性标志,与 CD3 分子结合,形成 TCR-CD3 复合物。TCR 有 α 、 β 、 γ 、 δ 四种类型的肽链,根据表达类型的不同,T 细胞可分为 TCR $\alpha\beta^+$ T 细胞和 TCR $\gamma\delta^+$ T 细胞。两者主要区别在于:前者具有 TCR 多样性,具有自身 MHC 限制性;后者识别非肽类分子,其抗原受体缺乏多样性,仅能识别多种病原体表达的共同抗原成分。两者杀伤机制相同,活化后通过分泌细胞因子发挥免疫调节作用。

用和介导炎症反应。

1.2 Th、CTL 和 Tr 细胞 根据免疫效应功能,T 淋巴细胞可分为:辅助性 T 淋巴细胞(Th)、细胞毒性 T 淋巴细胞(Tc 或 CTL)、调节性 T 淋巴细胞(Tr)。这些细胞实际上是初始 CD4 $^+$ T 细胞或初始 CD8 $^+$ T 细胞活化后分化成的效应 T 淋巴细胞。

1.2.1 辅助性 T 细胞 该细胞为 CD4 $^+$ T 细胞,识别抗原时受 MHC-II 类分子限制,根据分泌的细胞因子不同分为 Th0、Th1、Th2 和 Th3 四个亚型^[1],发挥不同的免疫效应。

1.2.2 Th1 细胞 Th1 细胞在机体中抗胞内病原体感染发挥重要作用,主要介导细胞毒及局部炎症相关的免疫应答,辅助抗体生成以参与细胞免疫和迟发型超敏性炎症的发生。其分泌白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)- α 、IFN- γ 、TNF- δ 等。

1.2.3 Th2 细胞 主要参与机体的体液免疫,刺激 B 细胞增殖,生成免疫球蛋白 IgG1 和 IgE 抗体。其主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10。

1.2.4 Th3 细胞 主要作用为通过降低抗原递呈细胞(APC)和 Th1 细胞的活性,起到免疫抑制的作用。其主要分泌 IL-4 和 IL-10 外,还大量表达 TGF- δ ,但不会分泌 IL-2 和 IFN- γ 。

1.2.5 细胞分化 Th0 细胞又称前体细胞,主要分化为 Th1、Th2 和 Th3 细胞。未接触抗原的 T 细胞被称为 Th 细胞前体。细胞前体通过接触天然免疫细胞摄取的抗原,进而分化成一种不确定的状态称为 Th0 细胞。Th0 细胞同时分泌 Th1 型细胞因子 IL-2 和 IFN- γ ,而且分泌 Th2 型细胞因子 IL-4,并且可在不同信号的刺激下分别分化为 Th1 或 Th2 细胞。当机体生理功能正常时,为了维持机体主要的细胞免疫和体液免疫功能,

* 基金项目:成都军区总医院院管课题(42412E1A)。 作者简介:但刚,主管技师,主要从事临床血液学检验的研究。 △ 通讯作者,E-mail: wulijuan1638@126.com。