

· 述评 ·



专家简介: 陈玲, 女, 二级教授、博士、美国国立卫生研究院 (NIH) 博士后, 遵义医学院附属医院呼吸二科主任医师, 长期从事呼吸与结核病医疗、教学及科研工作。现为国家卫建委传染病科技重大专项评审专家、贵州省省管专家、遵义市“15851 人才精英工程”第一层次人才; 系中国防痨协会结核病感染控制专业常务委员, 贵州省医学会临床流行病学分会主任委员, 贵州省防痨协会基础委员会主任委员, 贵州省医学会结核病分会副主任委员; 担任《中华结核和呼吸杂志》《实用心脑血管病杂志》等编委或审稿专家。以第一发明人获国家发明专利 2 项, 主编专著 3 部, 2016 年获中国防痨协会“全国首届结核病防治优秀科技工作者”称号及哈佛医学院全球健康服务中心——迪拜阿联酋“全球学者奖”。

耐多药结核病的流行病学概况、诊治现状、研究方向及展望

陈玲

【摘要】 耐多药结核病 (MDR-TB) 是目前全世界面临的最为严峻公共卫生问题, 而 MDR-TB 发病率高、发现率低、病死率高、治疗成功率低、管理难度大, 严重阻碍了结核病防控工作的顺利开展, 因此加强结核分枝杆菌耐药机制研究、研发更敏感的新结核病诊断技术和具有新作用机制的药物、探索更为有效的治疗方案和管理措施、研制长效疫苗等已迫在眉睫。本文总结、分析了 MDR-TB 的流行病学概况、诊治现状及研究方向, 旨在提高临床对 MDR-TB 的认识, 为有效防控 MDR-TB 提供参考。

【关键词】 结核, 抗多种药物性; 广泛耐药结核; 流行病学; 诊断; 治疗; 述评

【中图分类号】 R 52 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.001

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 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (11): 1-4. [www.syxnf.net]

CHEN L. Prevalence, diagnosis and treatment status, research directions and prospects of multi-drug resistant tuberculosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (11): 1-4.

Prevalence, Diagnosis and Treatment Status, Research Directions and Prospects of Multi-drug Resistant Tuberculosis

CHEN Ling

The Second Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

【Abstract】 Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) is the most serious public health problem all over the world, which facing many challenges, such as high morbidity, low detection rate, high fatality rate, low success rate of treatment and difficult to management, seriously hindering the successful process of tuberculosis control. It is urgent to escalate the researches on resistance mechanism of Mycobacterium tuberculosis, develop the new sensitive diagnostic techniques and drugs with new mechanisms, explore the more effective treatment regimens and management measures, develop the long-term vaccines. This paper summarized and analysed the prevalence, diagnosis and treatment status and research direction of MDR-TB, in order to improve the understanding of MDR-TB and provide a reference for effective prevention and control of MDR-TB.

【Key words】 Tuberculosis, multidrug-resistant; Extensively drug-resistant tuberculosis; Epidemiology; Diagnosis; Therapy; Editorial

结核病由结核分枝杆菌感染引起, 是目前全球范围内头号传染病杀手, 也是全球范围内导致死亡的十大疾病之一。耐多药结核病 (MDR-TB) 指结核分枝杆菌对一线抗结核药物利福平 (RIF) 和异烟肼 (INH) 同时耐药, 主要由结核病初始治疗不当等因素引起; 若控制不当, MDR-TB 可进一步发展为广泛耐药结核病 (XDR-TB), 即在 MDR-TB 基础上结核分枝杆菌对氟喹诺酮类药物

中的任何 1 种药物耐药或对 3 种二线注射类抗结核药物硫酸卷曲霉素 (Cm)、卡那霉素 (Km)、阿米卡星 (Am) 中的至少 1 种药物耐药。MDR-TB/XDR-TB 的出现和传播使本已严峻的结核病防控形势面临更多挑战, 并成为 21 世纪结核病防控工作的重点和难点。本文总结、分析了 MDR-TB 的流行病学概况、诊治现状及研究方向, 以提高临床对 MDR-TB 的认识, 为有效防控 MDR-TB 提供参考。

1 流行病学概况

自 2000 年以来, 尽管全球范围内努力避免了约 5 400 万人死于结核病, 但结核病目前仍是全球范围内头号传染病杀手, 也是导致抗生素耐药 (AMR) 及人类免疫缺陷病毒 (HIV) 阳性病例死亡的第 1 位原因。据世界卫生组织 (WHO) 统计, 2017 年全球范围内约有 160 万人死于结核病, 结核病估算发病率为 133/10 万, 估算新发病例数量为 1 000 万, 其中 2/3 的新发病例分布于包括我国在内的 8 个国家 (我国约占 9%, 居第 2 位); 2017 年全球范围内估算新发利福平耐药结核病 (RR-TB) 数量为 55.8 万, 其中 82% 为 MDR-TB, 而我国约占 13%, 居第 2 位; 我国是 2016—2020 年 14 个同时具有三项高负担 (结核病、结核病/HIV、MDR-TB) 的国家之一; 全球范围内 MDR-TB 病例中约 8.5% 为 XDR-TB, 而截至 2017 年底, 共 127 个 WHO 成员国报道了 XDR-TB 病例; 此外, 每年约 400 万活动性肺结核病例未被诊断或未报告, 而这些漏诊的活动性肺结核病例中也存在 MDR-TB/XDR-TB, 可能导致更多的结核病病例死亡并加剧结核病的流行^[1]。我国第五次结核病流行病学抽样调查报告显示, 结核分枝杆菌对二线抗结核药物的耐药率为 24.6%, 其中 MDR-TB 占 6.8%, XDR-TB 占 2.1%^[2]; ZHANG 等^[3] 研究结果显示, 我国 XDR-TB 发病率约为 3.0%。此外, MDR-TB/XDR-TB 还会给患者家庭及社会造成沉重负担, 甚至导致灾难性卫生支出 (CHE)^[4]。

2 诊治现状

MDR-TB 的治疗需被迫使用活性较差、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, 而与 MDR-TB 相比, XDR-TB 的治疗更为困难, 治疗成功率仅为 34%^[1]。目前, MDR-TB 的诊治面临着诸多挑战, 现有的干预措施相对不足。

2.1 MDR-TB 检测和发现不足 MDR-TB 的检测和发现不足是 MDR-TB 防控工作中面临的重大挑战之一。据 WHO 统计, 2017 年全球范围内通报的 550 万例新发和复发肺结核病例中约 56% 经病原学检查确诊, 其余病例主要经临床症状、胸部影像学检查或组织学检查确诊, 而 2017 年我国通报的 77.3 万例新发和复发肺结核病例中仅约 32% 经病原学检查确诊; 2017 年全球范围内 55.8 万估算新发 RR-TB 病例中仅约 29% 明确诊断为 MDR-TB, 提示近 40 万 RR-TB 新发病例未被检测或未被诊断; 全球范围内新增的 660 万例初治 (占 24%) 和复治 (占 70%) 结核病病例中, 仅约 200 万 (占 30%) 行 RIF 耐药检测^[1]。只有正确诊断才能进行合理治疗, 因此结核病病原学检查及耐药检测对结核病的诊治至关重要。病原学检查率低及 RIF 耐药检测不足均可导致 MDR-TB 漏诊、漏治或误治, 因此, 应加强结核病病原

学检查及结核分枝杆菌药敏试验 (DST) 覆盖范围, 积极寻找新的早期、敏感、特异、快速的耐药结核病诊断技术, 以缩小患病数与诊断病例数之间的差距。

2.2 RR-TB 病例未及时接受治疗 2017 年全球范围内 55.8 万例估算新发 RR-TB 病例中仅约 1/4 及时接受治疗, 而未及时接受治疗的病例涉及 10 个国家, 其中中国和印度占 39%, 排名靠前^[1]。我国 MDR-TB 防治工作始于 2006 年, 近年来随着结核分枝杆菌实验室检测能力提高及新分子诊断技术的应用等, 耐药结核病病例的发现数量逐年增加, 但据统计 2017 年耐药结核病病例纳入治疗率仅为 45%, 纳入治疗率呈现逐年下降趋势^[1]。因此, MDR-TB/RR-TB 的发现与及时治疗之间仍存在较大差距, 这也是导致 MDR-TB 防控效果不佳的重要原因^[5]。

2.3 MDR-TB 治疗成功率低 目前, 全球范围内 MDR-TB 治疗成功率约为 55%, 处于较低水平。2015 年进行的一项包括 15 个 MDR-TB 高负担国家、超过 1 000 例 MDR-TB/RR-TB 病例的队列研究结果显示, 仅哈萨克斯坦和缅甸 MDR-TB/RR-TB 治疗成功率 >75%, 而中国、印度、印度尼西亚、莫桑比克、摩尔多瓦共和国及津巴布韦 MDR-TB/RR-TB 治疗成功率均 <50% (我国 MDR-TB 治疗成功率约为 41%)^[1], 与 WHO 制定的治疗成功率目标 (75%) 相差甚远。MDR-TB 治疗成功率低的主要原因包括病死率高、失访率高、治疗转归数据不完整和治疗失败^[1]。病死率高和治疗失败均提示 MDR-TB 治疗难度大, 需加强新药研发与应用; 失访率高和治疗转归数据不完整提示管理、人文关怀及经费投入不足, 需重点加强以减少病例的 CHE。

2.4 治疗药物及方案更新较快但缺乏多中心、大数据支持 2008 年^[6]、2014 年^[7] WHO 指南均将抗结核药物分为 5 组, 但 2014 年将新药贝达喹啉 (Bdq) 及德拉马尼 (Dlm) 加入第 5 组。2016 年 WHO 指南将上述 5 组药物进行了重新分类, 将口服药物 RIF、INH、吡嗪酰胺 (PZA)、乙胺丁醇 (EMB) 归为一线抗结核药物, 将二线抗结核药物分为 A、B、C、D 4 组, 其中 A 组为氟喹诺酮类; B 组为二线注射类药物, 包括 Am、Km、Cm、链霉素 (S); C 组为核心口服药物, 包括乙硫异烟胺 (Eto) / 丙硫异烟胺 (Pto)、环丝氨酸 (Cs) / 特立齐酮 (Trd)、利奈唑胺 (Lzd) 和氯法齐明 (Cfz); D 组分为 D1、D2、D3 组, Bdq 和 Dlm 归为 D2 组并剔除了克拉霉素 (Clr)^[8]。2018 年 8 月, WHO 中将二线抗结核药物按选择顺序分为 3 组, 第 1 组包括左氧氟沙星 / 莫西沙星 (Lfx/Mfx)、Bdq、Lzd 3 种药物, 第 2 组包括 Cfz、Cs/Trd 两种药物, 第 3 组包括 EMB、Dlm、PZA、亚胺培南 - 西司他丁 / 美罗培南 (Ipm-Cln/Mpm)、Am/S、Eto/Pto 和对氨基水杨酸 (PAS) 7 种药

物,并剔除了 Cm^[9],但该分组方法目前尚缺乏充分的研究数据支持,专家意见也不尽一致。按照 2018 年 WHO 分组方法,MDR-TB 治疗费用将升高 3~4 倍,这将极大地增加结核病患者及其家庭成员的医疗支出;第 1 组中 Lzd 毒副作用较大,易影响患者治疗依从性及治疗效果;Bdq、Cfz 等药物可及性尚存在问题;剔除 Cm 缺乏充分的研究证据。我国是 MDR-TB 高负担国家之一,但设计合理、资料完整的关于 MDR-TB/RR-TB 治疗药物及方案的临床研究并不多见,因此我国目前主要是参照国际指南选择 MDR-TB 治疗药物及方案。

需要指出的是,2016 年 WHO 指南推荐在 MDR-TB 传统治疗方案基础上将 9~12 个月的短程标准化方案作为 RR-TB/MDR-TB 的治疗策略之一,该短程标准化方案分为 4 个月的强化期(若无痰菌转阴证据则可延长至 6 个月)和 5 个月的巩固期,用于之前未接受二线抗结核药物治疗的 RR-TB/MDR-TB 患者,由于强化期仅 4 个月、二线注射类抗结核药物毒副作用少等,因此患者更容易坚持,有利于增加患者治疗依从性、提高治疗成功率;该短程标准化方案最初在孟加拉国应用并将治疗成功率提高至 87.9%,因此 WHO 迅速将其写入 2016 年 MDR-TB 治疗指南并建议在全球范围内进行推广^[8]。截至 2017 年,全球范围内共有 62 个国家开始推广应用 WHO 推荐的短程标准化方案^[1],但中国不在其中。目前,全球采用的 MDR-TB 治疗方案一般包括 4~7 种抗结核药物并需持续治疗 9~20 个月,因此探索新的无毒药物和疗程更短的 MDR-TB 治疗方案也是迫切需要解决的问题之一。

2.5 管理与研究资金缺口逐渐增大 加强对 MDR-TB 的管理有望提高病例治疗依从性及治疗成功率、减少药物滥用,但目前管理与研究资金缺口已成为 MDR-TB 防控工作中面临最紧迫的挑战。MDR-TB 管理包括病例的发现、报告与转诊、治疗与随访、健康教育、心理支持、采取措施尽量延缓病情进展及减少传播,需多部门协作、全社会共同努力。据 WHO 估计,2018 年低收入及中等收入国家在结核病防治方面的资金投入与实际需求资金缺口约为 35 亿美元,此外还需每年增加约 13 亿美元以加速新疫苗、诊断技术及药物的研发,如不增加资金投入,预计 2020 年资金缺口将增加至 54 亿美元,2022 年资金缺口将增加至 61 亿美元^[1],持续的研究资金缺口将严重阻碍 2035 年全球终止结核病流行战略目标的实现。

3 研究方向

3.1 发病机制及耐药机制 尽管自人类发现结核分枝杆菌是导致结核病的病原菌已历经 130 余年,但目前结核病的确切发病机制仍不十分清楚^[10],许多关键问题仍然没有答案,包括病原菌与宿主之间的相互作用机制、

结核分枝杆菌从潜伏感染到活动性结核病过程中宿主免疫系统变化、结核病进程的调控机制、结核分枝杆菌基因型与传播潜力及耐药性的关系、肺外结核病的决定性组织及器官因素、肺结核表现出不同临床及影像学特征的原因、结核病/艾滋病双重感染的机制及动物模型的构建、结核分枝杆菌耐药的的根本原因等。现有证据表明,结核分枝杆菌耐药的分子机制主要与药物靶基因突变有关,结核分枝杆菌耐药相关基因研究及充分的跨学科合作并利用系统生物学方法建立模拟病原菌与宿主之间生物学相互作用的数学模型将有助于进一步了解其耐药机制、建立快速分子药敏检测方法、研发新型抗结核药物以解决结核分枝杆菌耐药问题、提供更好的治疗方案^[1]。

3.2 建立更准确的结核病快速诊断方法 近年来,分子诊断技术 GeneXpert MTB/RIF 已逐渐广泛用于临床,该技术不仅可检测标本中是否有结核分枝杆菌,还可检测结核分枝杆菌是否对 RIF 耐药,且操作简单、灵敏度及特异度均较高,有利于快速发现和诊断结核病及 RR-TB。目前,WHO 已推荐 GeneXpert MTB/RIF 用于结核病的快速诊断^[11]。运用新诊断技术并开发能够检测除痰以外的多种临床标本、同时监测治疗效果和预测治疗转归的先进技术是结核病诊断领域的重点研究方向;此外,针对少菌肺结核和肺外结核病,还需建立快速、准确、敏感、廉价、简便的诊断方法,并需能快速鉴别敏感结核病与 MDR-TB,以指导临床及时制定合理的治疗方案。

3.3 新型抗结核药物的研发及相关临床研究 新型抗结核药物的研发主要通过两个途径,一是研发具有新作用机制的新化学药物,二是重新利用对耐药菌株活性较强的老药以达到治愈结核病且无复发、减少死亡、控制感染及耐药菌株产生这一新的治疗目标^[12]。目前,共有 20 种候选药物用于治疗敏感结核病、MDR-TB 或结核分枝杆菌潜伏感染并已进入 I 期、II 期或 III 期临床试验^[1],其中 11 种为新化合物,包括康泰唑 (contezolid)、哒唑胺 (delpazolid)、GSK-3036656、麦考酮 (macozinone)、OPC-167832、pretomanid、Q203、SQ109、sutezolid、TBA-7371、TBI-166;而基于 II b 期临床试验结果,Bdq、Dlm 已获得加速审批;Cfz、Lzd、Lfx/Mfx、硝唑尼特、RIF(大剂量)、利福喷丁(L)仍在进一步测试中。目前,在美国临床试验数据库 (<https://clinicaltrials.gov>) 可查询到 73 项 MDR-TB 相关临床研究,其中国内医院至少参与了 11 项,相信这些临床研究结果的发布将为 MDR-TB 带来新的治疗策略。

3.4 特异、稳定、长效的疫苗研发 目前,临床上尚缺乏特异、稳定、长效的结核病疫苗,包括预防结核分枝杆菌感染的预防性疫苗和控制结核病发展的治疗性疫

苗，而研发安全有效的能够用于各类结核病及成年人和青少年的结核病疫苗是迫切需要实现的。目前，有 12 种候选疫苗处于临床试验阶段，其中 I 期临床试验 4 种，II 期临床试验 6 种，III 期临床试验 2 种^[1]；在美国临床试验数据库可查到 38 项结核病疫苗相关临床研究，主要涉及不同载体表达的分枝杆菌抗原，包括改良痘苗病毒安卡拉表达的分枝杆菌抗原 Ag85A (MVA85A)、重组腺病毒表达的分枝杆菌抗原 Ag85A (Ad5Ag85A)、禽痘病毒 (FP9) 表达的分枝杆菌抗原 Ag85A (FP85A)、灭活的全细胞分枝杆菌疫苗 DAR-901。M72/AS01E 结核病疫苗是英国葛兰素史克公司研发的含有衍生自两种免疫原性结核分枝杆菌抗原 (Mtb32A 和 Mtb39A) 的 M72 重组融合蛋白结合 AS01 佐剂系统，近期发表在《新英格兰医学杂志》上的一项 II b 期临床试验结果显示，M72/AS01E 结核病疫苗能为已被结核分枝杆菌感染的成年人提供 54.0% 的保护作用并避免活动性肺结核病的发生，且无明显安全隐患，提示 M72 重组融合蛋白结合 AS01 佐剂系统可影响结核病疫苗有效性^[13]。

4 小结与展望

虽然近年来全球范围内结核病防控工作取得了巨大成效，但结核病防控形势仍十分严峻，在等待新诊断技术、新化学药物及新疫苗研发与应用的同时，我国应充分利用现有技术和可及药物，加强控制结核病的保障措施、管理并严格执行转诊制度，以确保结核病患者得到规范诊断与合理治疗，这是当前形势下结核病控制的核心，也是防止 MDR-TB 的关键；同时应加强对 MDR-TB 患者的关怀服务与健康教育，促进已出台的 MDR-TB 相关医保政策落地以减少病例丢失、提高治疗成功率。相信在各级政府和全社会重视和共同努力下，在融合疾病预防控制中心、定点医疗机构和社区形成的“三位一体”结核病防治服务新模式的有效运行下，我国结核病防治工作将迎来新局面，实现 2035 年全球终止结核病流行战略目标和 2030 年联合国可持续发展目标 (SDGs)。

参考文献

[1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018 [R]. Geneva: WHO, 2018.

[2] 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 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34 (8): 485-508.

[3] ZHANG J, GOU H, HU X, et al. Status of drug-resistant tuberculosis in China: A systematic review and meta-analysis [J]. Am J Infect Control, 2016, 44 (6): 671-676. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.12.042.

[4] REINHARDT U, CHENG T. The world health report 2000—Health systems: improving performance [J]. Bull World Health Organ, 2000, 78 (8): 1064.

[5] 徐彩红, 马伟, 李仁忠, 等. 耐多药肺结核患者发现和纳入治疗情况分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2014, 15 (6): 546-549.

[6] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: WHO, 2008.

[7] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: WHO, 2014.

[8] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: WHO, 2016.

[9] Rapid Communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) [R]. Geneva: WHO, 2018.

[10] FAUCI A S, EISINGER R W. Reimagining the Research Approach to Tuberculosis [J]. Am J Trop Med Hyg, 2018, 98 (3): 650-652. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0999.

[11] WHO. Policy statement: Xpert MTB/RIF system [EB/OL]. (2014-07-10) [2018-09-16]. http://who.int/publications/2011/97892415-01545_eng.pdf.

[12] PATIL K, BAGADE S, BONDE S, et al. Recent therapeutic approaches for the management of tuberculosis: Challenges and opportunities [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 735-745. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.115.

[13] VAN DER MEEREN O, HATHERILL M, NDUBA V, et al. Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (17): 1621-1634. DOI: 10.1056/NEJMoa1803484.

(收稿日期: 2018-10-10; 修回日期: 2018-11-15)

(本文编辑: 鹿飞飞)