

抗纤维化综合治疗,预后比较差。笔者于2002年1~12月采

[收稿日期] 2003-07-31 [修回日期] 2003-08-20

[作者简介] 王振民(1951-),男,山东烟台人,副主任医师,从事传染病临床工作。

用促肝细胞生长素注射液治疗肝硬化36例,取得较好疗效。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 肝硬化患者72例,符合2000年9月西安全国肝病会议修订的标准<sup>[1]</sup>。随机分为治疗组36例,男28例,女8例,年龄21~56岁;对照组36例,男30例,女6例,年龄23~58岁。每组包括乙型肝炎后肝硬化30例,乙醇性肝硬化6例。两组均为肝硬化失代偿期,病情差异无显著性,均有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均常规应用护肝支持疗法,有腹水及水肿者给予利尿消肿,有黄疸者给予利胆降黄,有腹水感染者应用抗生素,按病情应用清蛋白或新鲜血浆。治疗组加用促

肝细胞生长素注射液(商品名:威佳,威海赛洛金药业有限公司生产,批准文号:国药准字 X20010003)120 μg,加入5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注,qd,10 d为1个疗程,连用3个疗程。观察指标为治疗前后临床症状和体征,主要为腹胀、乏力、腹水及水肿消失情况;观察肝功能,主要为血清总胆红素(T-BiL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清清蛋白(Alb)、凝血因子II活动度(PTA)等及HBV-M变化;观察不良反应。

1.3 疗效标准 显效:自觉症状和体征消失,肝功能复常,PTA复常;有效:自觉症状和体征好转,腹水及水肿减轻,肝功能好转,PTA好转;无效:症状和体征无好转,肝功能及PTA无改善。

### 2 结果

治疗结束后,治疗组症状及体征的改善明显优于对照组( $P < 0.01$ ),见表1。肝功能及PTA的改善也明显优于对照组( $P < 0.01$ ),见表2。HBV-M无明显变化。未见明显不良反应。

表1 两组治疗后症状体征变化比较

症状 体征	治疗组							对照组						
	例数	消失		好转		无效		例数	消失		好转		无效	
		例	%	例	%	例	%		例	%	例	%	例	%
腹胀	36	20	55.6	12	33.3	4	11.1	36	13	36.1	15	41.7	8	22.2
乏力	36	12	33.3	18	50.0	6	16.7	36	8	22.2	15	41.7	13	36.1
纳差	32	22	68.8	6	18.8	4	12.5	30	18	60.0	6	20.0	6	20.0
腹水	36	18	50.0	10	27.8	8	22.2	36	12	33.3	10	27.8	14	38.9
水肿	32	20	62.5	9	28.1	3	9.4	33	17	51.5	10	30.3	6	18.2

表2 两组肝功能和PTA治疗后变化比较

检测 项目	治疗组							对照组						
	例数	恢复正常		好转		无效		例数	恢复正常		好转		无效	
		例	%	例	%	例	%		例	%	例	%	例	%
ALT	36	22	61.1	8	22.2	6	16.7	36	18	50.0	8	22.2	10	27.8
T-BiL	26	12	46.2	10	38.4	4	15.4	25	9	36.0	8	32.0	8	32.0
Alb	36	10	27.8	20	55.6	6	16.7	36	8	22.2	15	41.7	13	36.1
PTA	36	13	36.1	15	41.7	8	22.2	36	10	27.8	12	33.3	14	38.9

### 3 讨论

促肝细胞生长素是一种具有生物活性的小分子多肽类物质,具有促进肝细胞再生,抑制肿瘤坏死因子活性,防止肝坏死,恢复肝细胞功能,促进线粒体、粗面内质网恢复的作用<sup>[2]</sup>;有刺激肝细胞DNA合成,增强枯否细胞的吞噬功能,对免疫系统有明显的增强作用;降低脂源性内毒素对肝细胞的损伤,防止肝衰竭<sup>[3]</sup>。本研究结果显示:促肝细胞生长素临床应用效果理想,促进了肝硬化患者肝功能的恢复,且安全,无明显不良反应。

### [参考文献]

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):57-61.

[2] 张宜俊,陈光明,孔祥平.促肝细胞生长素的研制及临床应用[J].临床肝胆病杂志,1991,1(1):15-19.

[3] 张宜俊.促肝细胞生长素近年来研究进展[J].中西医结合肝病杂志,1998,8(增刊):13-16.

# 非结核分支杆菌病并发艾滋病的药物治疗

唐神结

(上海市肺科医院结核科,200433)

[摘要] 非结核分支杆菌(NTM)病是艾滋病患者全身细菌感染常见的原因,NTM病并发艾滋病的治疗已被学者们关注。介绍NTM病并发艾滋病的治理原则、治理药物及药物间的相互作用,并推荐几种常见NTM病的治理方案。

[关键词] 非结核分支杆菌病;艾滋病;药物治疗

[中图分类号] R978;R516;R512.91

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)12-0848-04

非结核分支杆菌病是指由非结核分支杆菌 (non-tuberculous

[收稿日期] 2002-12-12 [修回日期] 2003-04-21

[作者简介] 唐神结 (1962 -), 男, 安徽潜山人, 副主任医师, 学士, 主要从事结核病临床和基础研究工作。

mycobacteria, NTM) 所引起的疾病。近 20 a 来, 随着获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS, 即艾滋病) 的流行, 播散性 NTM 感染日趋增多, 已成为 AIDS 患者全身细菌感染常见的原因<sup>[1-3]</sup>。因此, NTM 病并发 AIDS 的药物治疗是我们亟待解决的问题。

## 1 概述

NTM 是指结核分支杆菌复合群 (包括结核分支杆菌、牛分支杆菌、非洲分支杆菌、田鼠分支杆菌) 和麻风分支杆菌以外的其他分支杆菌。Runyon 根据该类菌群在试管内生长温度、生长速度、菌落形态及色素产生与光反应的关系等将其分为 4 组: ① I 组即光产色菌 (photochromogens), 以堪萨斯分支杆菌 (*M. kansasii*)、海分支杆菌 (*M. marinum*) 为主; ② II 组为暗产色菌 (scotochromogens), 以瘰疬分支杆菌 (*M. scrofulaceum*) 为主; ③ III 组为不产色菌 (non-photochromogens), 本组以鸟分支杆菌复合群 (*M. avium* complex, MAC) (包括鸟分支杆菌和胞内分支杆菌) 为主; ④ IV 组即快速生长分支杆菌 (rapidly growing mycobacteria, RGM), 主要有偶然分支杆菌 (*M. fortuitum*)、龟分支杆菌 (*M. chelonae*)、脓肿分支杆菌 (*M. abscessus*) 等。NTM 病具有与结核临床表现相似的全身中毒症状和局部损害表现, 主要侵犯肺, 在无菌种鉴定结果的情况下, 可被误诊为结核病<sup>[4,5]</sup>。在并发 AIDS 时 NTM 病通常表现为播散性。其典型临床表现即所谓“迟发性”机会性感染, 常并发一次或多次卡氏肺孢子虫肺炎, 也可并发其他机会菌感染或肿瘤。病程常迁延起伏, 呈渐进性发展, 平均生存时间为 4~7 个月。一些患者可无症状, 大多数患者表现为持续性或间歇性发热, 进行性体重减轻, 寒战, 夜间盗汗。胸部 X 线表现为肺部浸润性阴影及肺门、纵隔淋巴结肿大。实验室检查示全血细胞减少, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞减少, 肝功能可有异常; 体液、大便、骨髓、上消化道内窥镜抽吸液抗酸菌涂片或培养常阳性<sup>[6-8]</sup>。

## 2 治疗原则

① 根据患者既往用药史和药敏试验结果, 选用敏感药物组合成有效的化疗方案。② 选择至少 2 种敏感或未曾使用过的抗 NTM 药物。③ 强化期以敏感药物 2 或 3 种 + 其他药物 3 或 4 种共治疗 6~12 个月, 巩固期至少有 4 种药物共治疗 12~18 个月, 或在抗酸杆菌阴转后继续治疗 18~24 个月, 至少 12 个月。④ I 组 NTM 病因其对大多抗分支杆菌药物敏感, 总疗程可缩短至 9~12 个月。⑤ 原则上实施每天给药和采用 DOTS 治疗, 以便于督导、观察和处理药物毒副作用。⑦ 治疗中避免单一用药, 注意药物之间的相互作用。

## 3 治疗药物

**3.1 利福霉素类及其衍生物** 在结核病的化疗史上, 利福平 (RFP) 的问世具有里程碑意义。继 RFP 之后世界各国先后开发研制了诸多新的利福霉素类药物, 包括利福布汀 (rifabutin, RBU)、利福喷汀 (rifapentine, RPE) 和苯并恶唑利福霉素-1648

(KRM-1648) 等。这类药物具有以下特点: ① 对 RFP 耐药菌株的抗菌活性较强, RFP 耐药菌株对 RBU、RPE 的敏感性分别为 31%、9%; ② 对 NTM 尤其 MAC 具有良好的抗菌作用, 对 RBU、RPE 敏感的 MAC 菌株分别占 93%、78%; ③ 半衰期长 (8~40 h), 是 RFP 的 2~10 倍, 因此, 较适用于间歇化疗; ④ 对繁殖期和半休眠期分支杆菌均有一定的抗菌作用, 对繁殖期分支杆菌杀菌活性依次为 RBU > RFP > RPE<sup>[9-12]</sup>。

**3.2 新型氟喹诺酮类药物** 新型氟喹诺酮类药物中有不少具有较强的抗分支杆菌活性, 对 NTM (鸟胞分支杆菌复合群除外) 亦有一定的抗菌作用, 为临床治疗开拓了更为广阔的前景。由于分支杆菌对氟喹诺酮产生自发突变率很低, 为 1/(10<sup>6</sup>~10<sup>7</sup>), 与其他抗结核药之间无交叉耐药性, 目前这类药物已成为耐药结核病和 NTM 病的主要选用对象。主要药物有氧氟沙星 (ofloxacin, OFLX)、环丙沙星 (ciprofloxacin, CPFX)、左氧氟沙星 (levofloxacin, LVFX)、司帕沙星 (sparfloxacin, SPFX)、洛美沙星 (lomefloxacin, LMLX)、莫西沙星 (Moxifloxacin, MXFX)、乙胺沙星 (CI-934) 等<sup>[12-14]</sup>。

**3.3 氨基苷类药物** 主要有阿米卡星 (amikacin, AMK)、巴龙霉素 (paromomycin) 和妥布霉素 (tobramycin)。AMK 抗 MAC 的 MIC 为 2.4~6.2 μg·mL<sup>-1</sup>, 多数 MAC 菌株对血清中 AMK 所达到的浓度敏感, 以 5~15 μg·mL<sup>-1</sup> 的浓度可快速杀死 MAC。该药对其他 NTM 亦有抗菌作用。巴龙霉素是从链霉菌 (*streptomyces rimosus*) 的培养液中获得, 具有抗结核分支杆菌和抗 NTM 作用。妥布霉素对 NTM 具有抗菌作用, 其抗龟分支杆菌强于 AMK。

**3.4 新型大环内酯类药物** 此类药物与红霉素相比, 具有抗菌活性强、口服易吸收、组织浓度高、半衰期长及不良反应轻等优点。对结核分支杆菌的抗菌活性较弱。但对 NTM 尤其是 MAC 和 IV 组如偶然、龟、脓肿分支杆菌等具有较强的抗菌作用。

① 克拉霉素 (6-氧甲基红霉素, clarithromycin, A-56268): 此药系红霉素的 6-氧甲醇衍生物。其特点为脂溶性好, 易透过分支杆菌的脂质层, 组织细胞内浓度高, 酸稳定性强, 在吞噬溶酶体酸性环境中可长期保持活性。在同类药物中为抗分支杆菌活性最强者。该药对 MAC、偶然、龟、堪萨斯及蟾分支杆菌均有良好的抗菌活性。口服 400 mg 后 C<sub>max</sub> 为 2 μg·mL<sup>-1</sup>, 口服 1 000 mg 后 C<sub>max</sub> 为 4 μg·mL<sup>-1</sup>, 血半衰期为 4.7 h。肺组织中的浓度为血清浓度的 10 倍, 细胞内浓度为细胞外的 9 倍。② 罗红霉素 (roxithromycin, RU-28965), 口服 200, 400 mg 后 C<sub>max</sub> 分别达 4.5, 5.3 μg·mL<sup>-1</sup>; 抗 MAC 的 MIC 值为 4~16 μg·mL<sup>-1</sup>, 2 μg·mL<sup>-1</sup> 的浓度可杀死 20% 左右巨噬细胞内的 MAC 菌株。其抗偶然分支杆菌和龟分支杆菌的 MIC 分别为 4~8 μg·mL<sup>-1</sup> 和 1 μg·mL<sup>-1</sup>, 较红霉素强。③ 阿奇霉素 (azithromycin, CP-62993), 该药半衰期长约 20 h, 巨噬细胞及组织内浓度高, 其抗 MAC 的 MIC 为 8~32 μg·mL<sup>-1</sup>, 以 10 μg·mL<sup>-1</sup> 的浓度可杀死 22% 巨噬细胞内的 MAC。其抗偶然和龟分支杆菌的 MIC 分别为 1~8, 1 μg·mL<sup>-1</sup>, 抗菌活性较红霉素强, 而低于 A-56268<sup>[12,15,16]</sup>。

**3.5 吩嗪类药物** 近年研究发现, 氯法齐明 (riminophenazine, clofazimine, β-663) 具有较强的抗分支杆菌作用, 抗 MAC 的 MIC

为  $0.25 \sim 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , MBC 为  $2 \sim 64 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。其组织及吞噬细胞内浓度均高,该药已成为治疗 AIDS 患者合并 MAC 感染的一种主要药物。近年研制的新  $\beta$ -663 类似物,以  $\beta$ -746 最具代表性,与结构  $\beta$ -663 稍有不同,抗菌谱、抗菌活性大致相仿,试管内抗 MAC 活性较  $\beta$ -663 稍强, MIC 为  $0.25 \sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,对吞噬细胞内的 MAC 亦有一定的抑制或杀灭作用。此外,该类药物对 I 组如堪萨斯分支杆菌、II 组如瘰疬分支杆菌、IV 组如偶然分支杆菌等亦有一定的抗菌作用<sup>[12]</sup>。

**3.6 乙胺丁醇 (EMB)** 可抑制分支杆菌 RNA 的合成,破坏分支杆菌的细胞壁,从而对结核分支杆菌和部分 NTM 具有抑菌作用。EMB 对 MAC、堪萨斯、瘰疬、海分支杆菌等均有一定的抗菌活性。EMB 与其他抗分支杆菌药物之间无交叉耐药性<sup>[12]</sup>。

**3.7 多西环素 (doxycycline, DCC) 和米诺环素 (minocycline, MOC)** 为新型四环素类药物,多西环素和米诺环素对偶然、龟、脓肿、海分支杆菌均有一定的抗菌作用。

**3.8 磺胺甲 唑 (sulfamethoxazole, SMZ) 和复方磺胺甲 唑 (SMZCO)** 它们对偶然、龟、脓肿、海分支杆菌有一定的抑菌作用。

**3.9 头孢西丁 (cefoxitin, CXT)** 为头孢菌素类抗生素,对偶然、脓肿等分支杆菌具有较强的抗菌作用。

**3.10 亚胺培南 (imipenem, IPM)/西司他丁钠 (泰能, tinam)** 为碳青霉烯类抗生素,其抗菌谱超广,对偶然、龟、脓肿等分支杆菌具有较强的抗菌活性。

#### 4 药物间相互作用及注意事项

**4.1 克拉霉素与利福霉素类药物之间的相互作用** 克拉霉素为 3A4 同工酶的抑制药,而 RBU 是该酶的中度诱导药, RFP 对该酶诱导程度更强。克拉霉素竞争性抑制 CYP3A4,可使 RBU 血浆浓度增加 77%,从而使 RBU 所致的葡萄膜炎和其他副作用发生率增加。RBU 可使克拉霉素血清水平降低 37%,使其浓度-时间曲线下面积 (AUC) 降低约 50%。克拉霉素血清浓度与其临床疗效的关系仍不清楚,由于克拉霉素在巨噬细胞和组织中浓度很高,而其抗 MAC 作用发生于此,因此,血清水平不能很好预示临床效果。RFP 最好不要与克拉霉素合用<sup>[15,16]</sup>。

**4.2 抗逆转录病毒药物与利福霉素类药物之间的相互作用** 利福霉素类药物和抗逆转录病毒药物之间可产生相互作用。目前抗逆转录病毒药物主要包括核苷类同剂、非核苷类 HIV 逆转录酶抑制药和 HIV 蛋白酶抑制药,这些药物与利福霉素类药物可产生明显药物间相互作用。其相互作用的关键位点是在肠壁和肝脏细胞色素 P<sub>450</sub>-3A (CYP3A) 系统。利福霉素是 CYP3A 的诱导剂,因此可降低经此酶系统代谢的药物血清浓度,在利福霉素类药物中 RFP 的诱导作用最强,其次为 DL473, RBU 最弱。非核苷类 HIV 逆转录酶抑制药和 HIV 蛋白酶抑制药是经 CYP3A 代谢的,因此,利福霉素类药物可影响这些药物的血清浓度。地拉韦定和蛋白酶抑制药是 CYP3A 的强抑制药,因此可增加此酶代谢的药物血清浓度。RBU 是 CYP3A 的一种底物, CYP3A 抑制药可增加 RBU 浓度,而 RFP 和 DL473 不是 CYP3A 的底物,因此, CYP3A 抑制药对这两种药物浓度没有影

响。RFP 可使蛋白酶抑制药 (除利托那韦外) 血清浓度下降 75% ~ 95%, 明显减低其抗病毒活性,而且还可导致耐药性出现。地拉韦定和 RFP 或 RBU 同时使用时,其浓度可降低 > 90%,因此该药不宜与利福霉素类药物合用<sup>[17~20]</sup>。当 HIV 相关性结核病同时需要抗逆转录病毒治疗时,使用 RBU 较 RFP 具有很大的优越性。RBU 与核苷类同剂、非核苷类 HIV 逆转录酶抑制药 (除地拉韦定外) 同时使用时,可按常规量使用,每次 300 mg, 每天 1 次或每周 2 或 3 次。但与蛋白酶抑制药 (除沙奎那韦外) 合用时为了避免其毒副作用,应减量至每次 150 mg, 每天 1 次或每周 2 次。当仅用 1 种蛋白酶抑制药利托那韦 (每次 600 mg, bid) 抗病毒治疗时可使用 RFP。此外, HIV 相关性结核病也可采用不含利福霉素类药物方案进行治疗,但由于其疗效不确切、复发率高,因此,建议仅在出现明显利福霉素类药物毒副作用以及感染耐利福霉素菌株时才考虑使用此方案<sup>[18~20]</sup>。

#### 5 常见几种 NTM 病并发 AIDS 的治疗

**5.1 MAC 病** MAC 为引起 NTM 病的第一位病原菌。典型的鸟分支杆菌对鸡与家兔高度致病,而对豚鼠不致病。MAC 为机会性人类致病菌。健康机体较少感染 MAC,且一般不引起播散型感染,然而,随着 AIDS 的流行,播散性 MAC (DMAC) 感染日趋增多,成为 AIDS 患者全身细菌感染常见的原因。克拉霉素与阿奇霉素被推荐为首选药物。研究表明,克拉霉素的临床或细菌学疗效优于阿奇霉素,大环内酯类耐药是由于 23S-rRNA 基因的 V-区突变所致,这些突变可导致克拉霉素与阿奇霉素之间产生交叉耐药,甚至在所有大环内酯类之间发生交叉耐药。克拉霉素抗 MAC 的 MIC  $\geq 32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,阿奇霉素的 MIC  $\geq 256 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  考虑为耐药。二药在巨噬细胞中的浓度显著高于血清浓度。EMB 为次选药。再者为 RBU、CPFX 和 AMK。克拉霉素成人推荐剂量为 500 mg, bid, 阿奇霉素为 500 ~ 600 mg  $\cdot \text{d}^{-1}$ , EMB 为  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , RBU 为  $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , CPFX 为 500 ~ 750 mg, bid, AMK 为  $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。总疗程 > 24 个月,必要时终身服药<sup>[15,16,21]</sup>。

**5.2 堪萨斯分支杆菌病** 堪萨斯分支杆菌为机会性感染菌,一般对大多抗结核药物敏感,对 RFP、RBU、EMB、卷曲霉素和新型大环内酯类药物敏感,该菌对 SM 低度耐药,对 HZ 完全耐药。研究证实,含 R (或 RBU) E 9 个月方案可治愈绝大部分患者, 3 ~ 5 a 复发率仅 2.5% ~ 9.0%,对于免疫受损者疗程可延长至 15 ~ 24 个月或直至痰菌阴转后 12 个月。若 R (或 RBU) E 效果不好,可加用卷曲霉素或 SM<sup>[22]</sup>。

**5.3 海分支杆菌病** 药敏结果显示:最有效的药物为 AMK,其次为米诺环素、土霉素、SMZCO。高浓度 CPFX、OFLX 有效,对 INH 耐药,对克拉霉素、阿奇霉素中度敏感。化疗方案: AMK、RFP 或 RBU、EMB、CPFX、克拉霉素或四环素组成强化期药物共 2 个月,继续期 RFP 或 RBU、EMB、CPFX 治疗 7 个月,总疗程 9 个月。病变局部可采取外科清创治疗<sup>[3]</sup>。

**5.4 瘰疬分支杆菌病** 瘰疬分支杆菌是所有 NTM 中耐药性最高的菌种之一。该菌对 INH、PAS 和 KM 耐药,部分菌株对 RFP、RBU、EMB、SM、AMK、pth、环丝氨酸、紫霉素、卷曲霉素等

敏感,克拉霉素、罗红霉素、司帕沙星之血清浓度达到 MIC 范围。对瘰疬分支杆菌病的治疗目前尚无对照的临床研究结果,化疗方案也不够成熟。可考虑采用以下化疗方案:强化期 4~6 个月用 AMK、克拉霉素、司帕沙星或 CFX、RBU、EMB,巩固期 12~18 个月用司帕沙星或 CFX、RBU、EMB。对局部病变手术清除。

**5.5 快速生长分支杆菌(RGM)病** RGM 菌株对第一线抗结核药物均不敏感。偶然分支杆菌是 6 种常见 RGM 中对药物最为敏感者,它对 AMK、头孢西丁、亚胺培南/西司他丁钠、CFX、磺胺类和其他新喹诺酮类药物均敏感,大约 50% 菌株对多西环素敏感,对米诺环素的敏感性较四环素更高,克拉霉素在  $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  浓度时可抑制所有偶然分支杆菌复合群菌株。CFX 对除龟和脓肿分支杆菌外所有 RGM 菌群均有较强的杀菌活性。与此相反,龟和脓肿分支杆菌耐药性更高,仅对 AMK、亚胺培南/西司他丁钠和克拉霉素敏感。脓肿分支杆菌菌株对头孢西丁中度敏感 ( $\text{MIC} \leq 32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),而龟分支杆菌菌株对其高度耐药 ( $\text{MIC} > 128 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )。此外,妥布霉素抗龟分支杆菌的 MIC 值低于阿米卡星,20% 龟分支杆菌菌株对 CFX 和多西环素敏感<sup>[5,23]</sup>。

**5.5.1 RGM 肺病** 80% 由脓肿分支杆菌所致,少部分由偶然分支杆菌所引起。强化期由 AMK、克拉霉素、头孢西丁、CFX 或 OFLX、磺胺嘧啶或 SMZCO 等组成,重症者可加用亚胺培南/西司他丁钠,共 4~8 周。巩固期克拉霉素、磺胺嘧啶或 SMZCO、CFX 或 OFLX 等组成,疗程 6~9 个月。如痰菌阴转慢者,可延长治疗期至 18~24 个月。此外,局部皮肤和软组织感染药物治疗同上;同时,应不失时机地行外科清创治疗。

**5.5.2 RGM 播散性感染** 妥布霉素 ( $160 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )、亚胺培南/西司他丁钠、CFX 或 OFLX、克拉霉素共用 2~4 周,CFX 或 OFLX、克拉霉素用 6 个月。若细菌阴转慢者,可延长治疗期至 12~18 个月。

从目前现有的资料来看,NTM 病并发 AIDS 的临床疗效较差,其预后随各型菌群不同而异。堪萨斯分支杆菌多数对抗分支杆菌药物敏感,故临床疗效好,预后佳。而 MAC、瘰疬、龟、偶然、脓肿等分支杆菌对大多药物不敏感,故治疗效果不佳,预后多不理想。播散性 NTM 病临床疗效很差,预后也极差。

#### [参考文献]

[1] Kaplan J E, Hanson D, Dworkin M S, *et al.* Epidemiology of human immunodeficiency virus-association opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2000,30(Suppl):5-14.

[2] Ristola M A, von Reyn C F, Arbeit R D, *et al.* High rates of disseminated infection due to non-tuberculous mycobacteria among AIDS patients in Finland [J]. *J Infect*, 1999,39(1):61-67.

[3] Churchyard G J, Grant A D. HIV infection, tuberculosis and nontuberculous mycobacteria [J]. *S Afr Med J*, 2000,90(5):472-476.

[4] American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997,156(Suppl):1-25.

[5] Wallace R J Jr, O'Brien R, Glasnoth J, *et al.* American Thoracic Society: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997,156(Suppl):1-25.

[6] Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I, *et al.* Clinical features of nontuberculous mycobacterial disease: comparisons between smear-positive and smear-negative cases, and between *Mycobacterium avium* and *mycobacterium intracellulare* [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998,2(7):597-602.

[7] Corbett E L, Hay M, Churchyard G J, *et al.* *Mycobacterium kansasii* and *M. scrofulaceum* isolates from HIV-negative South African gold miners: incidence, clinical significance and radiology [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999,3(6):501-507.

[8] Gordin F M, Cohn D L, Sullam P M, *et al.* Early manifestations of disseminated *mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation [J]. *J Infect Dis*, 1997, 176(1):126-132.

[9] Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors [J]. *MMWR*, 2000,49(2):185-189.

[10] Reddy M V, Herrera L J, Daneluzzi D, *et al.* Chemotherapeutic activity of benzoxazinorifamycin, KRM-1648, against *Mycobacterium tuberculosis* in C57BL/6 mice [J]. *Tuberc Lung Dis*, 1996,77(3):154-159.

[11] Narita M, Stambaugh J J, Hollender E S, *et al.* Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2000,30(4):779-783.

[12] Shafran S D, Singer J, Zarowney D P, *et al.* A comparison of two regimens for the treatment of *mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin [J]. *N Engl J Med*, 1996,335(2):377-383.

[13] Togi N, Goh K S, Bryskier A, *et al.* In vitro activities of levofloxacin used alone and in combination with first and second-line antituberculous drugs against *mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996,40(10):1610-1616.

[14] Vacher S, Pellegrin J L, Leblanc F, *et al.* Comparative antimycobacterial activities of ofloxacin, ciprofloxacin and grepafloxacin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999,44(5):647-652.

[15] Meier A, Heifets L, Wallace R J Jr, *et al.* Molecular mechanisms of clarithromycin resistance in *mycobacterium avium*: observation of multiple 23S rDNA mutations in a clonal population [J]. *J Infect Dis*, 1996,174(2):354-360.

[16] Dube M P, Sattler F, Torriani F, *et al.* A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy [J]. *J Infect Dis*, 1997, 175(7):1225-1232.

[17] Taylor J, Smith P J. Does AIDS impair the absorption of antituberculosis agents? [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998,2

- (8):670-675.
- [18] Burman W J, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis [J]. *Clin Infect Dis*, 1999,29(2):419-430.
- [19] Veldkamp A I, Hoetelmans R M, Beijnen J H, *et al.* Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir [J]. *Clin Infect Dis*, 1999,29(7):1586.
- [20] Kunitomo D Y, Chui L, Norbert E, *et al.* Immune mediated "HAART" attack during treatment for tuberculosis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999,3(10):944-947.
- [21] von Reyn C F, Arbeit R D, Tosteson A N A, *et al.* The international epidemiology of disseminated mycobacterium avium complex infection in AIDS [J]. *AIDS*, 1996,10(8):1025-1032.
- [22] Evans S A, Colville A, Evans A J, *et al.* Pulmonary mycobacterium kansasii infection: comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis [J]. *Thorax*, 1996,51(12):1248-1252.
- [23] 黄犁,陈灼怀,王卫明,等. 114例术后伤口脓肿分支杆菌感染的临床病理学分析 [J]. *中华结核和呼吸病杂志*, 2000,23(5):281-283.