

免疫抑制患者并发结核病的治疗

刘庆华,何礼贤

(复旦大学附属中山医院肺科,上海 200032)

[摘要] 免疫抑制患者是指因基础疾病的进展和医源性因素使机体免疫应答或其他防御机制削弱或改变,从而导致机体处于易感染状态的患者。结核病是免疫抑制患者较常并发的一种感染性疾病,是导致免疫抑制患者死亡的重要原因之一。免疫抑制患者并发结核病的治疗与免疫功能正常患者的治疗有所不同,合理有效的化疗仍然是免疫抑制患者并发结核病治愈的主要因素,多药联合使用和足够的疗程是化学药物治疗的两个基本要素。减少或去除引起免疫抑制的诱因可以改善免疫抑制患者的免疫功能,疫苗、细胞因子和其他免疫调节药均有助于并发结核病的免疫抑制患者的免疫机制重建。直接督导治疗是有效预防结核病复发和防止耐药性产生的重要环节,对免疫抑制并发结核病患者的治疗有重要意义。

[关键词] 免疫抑制;结核病;药物治疗

[中图分类号] R978.3;R52;R593

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)03-0150-02

免疫抑制患者是指因基础疾病进展和医源性因素使机体免疫应答或其他防御机制削弱或改变,从而导致机体处于易感染状态的患者。结核病是免疫抑制患者较常并发的一种感染性疾病,是导致免疫抑制患者发病和死亡的重要原因之一。据报道^[1],每年世界上有 200 万人死于结核病,其中 90 万是艾滋病(AIDS)患者。非洲一组活检病例研究结果表明,32% 的 AIDS 患者死于结核病。由于免疫抑制患者机体状态的特殊性,其并发结核病的治疗亦与免疫功能正常患者的治疗有所不同,笔者重点讨论免疫抑制患者并发结核病的治疗。

1 化学药物治疗

化学治疗的目标包括:①杀菌(痰菌转阴)以控制疾病;②防止耐药以保持药效;③灭菌以杜绝或防止复发。目前认为,免疫抑制患者并发结核病治愈的最主要因素是药物作用,合理有效的化疗对结核病的治疗尤其重要。如 $CD_4 < 50 (mm^3)^{-1}$ 的 AIDS 患者常常患有多发性和播散型的结核感染,但大多数病例对化疗反应较好。其长期的治愈率尚不清楚。一些报道认为,免疫抑制患者只要合理的化疗,效果与非免疫抑制宿主一样良好。也有不少作者认为免疫抑制患者并发结核病的预后甚差,至少在 AIDS 患者中已经证明。何礼贤等^[2]分析 10 例合并浸润性肺结核患者,仅 1 例死因与结核病有联系,但治疗反应差异甚大;14 例血行播散型肺结核虽经积极治疗,仍有 1/3 患者死亡。要治愈结核,多药联合使用和足够的疗程是其两个基本要素。

1.1 多药联合使用 免疫抑制患者并发结核病的化疗理当采用 4 种杀菌药物联合治疗方案,但是受药物毒副作用、患者耐受性、抗结核药物与免疫抑制药相互作用的影响,需要根据患者的具体情况如肝、肾功能等拟订治疗方案,并密切监测肝、肾功能。常用的一线化疗药物有异烟肼、利福霉素类(利福平、利福布丁、利福喷丁)、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素。①异烟肼:目前认为一般都应联用异烟肼,如未联用异烟肼,至少应有 18

个月的疗程才能取得较好的治愈率。建议剂量:成人 $5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,总量不超过 $300 mg \cdot d^{-1}$,儿童 $10 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 。免疫抑制患者应用异烟肼较易引起肝损害,可以表现为无症状的转氨酶升高、药物性肝炎,后者需要停药,严重患者甚至需要肝移植。异烟肼可以干扰维生素 B_6 代谢,从而致周围神经病变,应用异烟肼期间多需预防性应用维生素 B_6 $25 \sim 50 mg \cdot d^{-1}$,尤其是 AIDS 患者^[3,4]。②利福霉素类:建议剂量为利福平 $10 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,利福布丁或利福喷丁 $300 mg \cdot d^{-1}$ 。该类药物是细胞色素 P_{450} 氧化酶最强诱导剂之一,可与许多药物发生相互作用。如:它可以加速激素的代谢与清除,导致基础疾病的反跳和器官移植受者的排异反应,激素剂量需要增加。根据利福平对氢化可的松半衰期的影响,Buffington 主张在应用利福平时激素剂量需要增加;利福平能增加两性霉素 B 的抗真菌作用,Mondry 等报道 2 例心脏移植并发曲霉菌感染患者应用两性霉素 B 治疗,结果引起急性排异反应,血清环孢素 A 水平降低,推测亦是利福平干扰环孢素 A 代谢的缘故。鉴于利福平与抗排异治疗药物的相互作用可能导致急性排异反应,Lynch 等主张宁用异烟肼联合吡嗪酰胺和乙胺丁醇,而不用利福平。但笔者的经验表明,利福平应用与否显著影响结核病的预后,因此免疫抑制患者并发结核病特别是重症结核仍应联合利福平,即使在器官移植患者也可以在密切观察和检测血药浓度下谨慎使用。另外,利福霉素类药物可以使人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂(PI)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)的疗效减低(细胞色素 P_{450} 氧化酶参与其代谢)。同时,上述药物亦使常规剂量的利福霉素类药物毒性增加,临床试验显示利福布丁或利福喷丁对肝微粒体的诱导作用弱于利福平,故这两类药物合用时,PI 或 NNRTI 应当增加剂量或减少利福霉素类药物的用量,并选用利福布丁或利福喷丁替代利福平^[5]。③吡嗪酰胺:建议剂量 $15 \sim 30 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,总量 $< 2 g \cdot d^{-1}$,分次口服。免疫抑制患者口服吸收率降低,常规剂量肝毒性相对较小,可引起血尿酸升高,非痛风性关节炎发生率较高。④乙胺丁醇:建议剂量 $15 \sim 25 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,最大剂量 $2.5 g \cdot d^{-1}$,分次口服。初始阶段一般选用较大剂量,然后应用小剂量。可出现剂

[收稿日期] 2003-05-06

[修回日期] 2003-06-02

[作者简介] 刘庆华(1975-),女,山东人,博士,从事呼吸疾病研究工作。

量相关的眼部毒性(视敏度降低、视盲、视神经炎等),及时停药可逆转。乙胺丁醇由肾脏排泄,肾功能不全患者减量。⑤链霉素:建议剂量 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大剂量 $1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,肌内注射。不良反应主要有耳、肾毒性。二线化疗药物包括环丝氨酸、卷曲霉素、乙硫异烟胺、卡那霉素、阿米卡星等,它们较一线药物疗效低或毒性大或尚未进行深入的研究,故主要用于对一线药物不能耐受或耐药菌的感染。

1.2 疗程 免疫抑制患者并发结核病的疗程问题尚有争议。有人研究认为,坚持结核标准治疗的患者并没有增加治疗失败或复发的危险性,疗程主张仿照非免疫抑制患者的结核病化疗疗程,但对于对抗结核临床反应慢或不佳者,短程化疗方案应当适当延长至 $1 \text{ a}^{[6]}$;有人认为只要免疫抑制药未消除就要继续用药(至少是异烟肼)。但总的来说,对抗结核药敏感的患者,6个月方案可以促进痰菌消除,降低治疗失败率;尚无任何给药方案可以使培养阳性的结核病患者能在 <6 个月的疗程内达到理想的治愈率。笔者认为疗程需要具体化,应当参照结核病的严重程度、治疗反应、免疫抑制程度和对免疫抑制药的继续需要等区别对待。

2 免疫机制重建

2.1 减少或去除引起免疫抑制的诱因 目前尚无能够直接纠正或消除细胞免疫抑制的确切有效的方法。所幸国内临床上细胞免疫抑制患者大多数是继发的,只要去除诱因,免疫功能都能有所改善。为治疗免疫抑制患者并发的结核病需要重建免疫机制,免疫抑制药物应当停用,但尚取决于基础疾病的需要。器官移植者应尽可能减少免疫抑制药物的剂量和品种。环孢素影响免疫机制环节少,感染并发症相应减少。激素、硫唑嘌呤等对免疫功能影响较大,故在不能完全停用免疫抑制药时宜保留环孢霉素,其他药物减量或撤停。在缔结组织疾病应争取将激素减至维持量。对于肿瘤患者则应参考肿瘤类型及其控制情况而定。譬如患者为缓解的白血病、淋巴瘤仍当继续化疗,而在实体肿瘤因为化疗反应差,宜放弃抗癌化疗,除非小细胞未分化癌。当然还应就肿瘤和结核何者对生命的威胁更紧迫作出估计,从而决定取舍抑或二者兼顾。

2.2 免疫支持

2.2.1 疫苗 迄今,已有 100 多种疫苗进行过动物模型研究。随着结核分枝杆菌基因序列的完成和卡介苗(BCG)、非致病性分枝杆菌的合成,新的疫苗仍会不断涌现。理想的疫苗接种后应获得终生的保护性免疫力。BCG 可以预防儿童播散型结核感染和结核性脑膜炎所引起的死亡,但在成人中的预防价值研究结果不一。目前,较有潜力的疫苗有:亚单位疫苗、DNA 疫苗、营养缺陷型分枝杆菌疫苗。亚单位疫苗由不同形式的分枝杆菌的蛋白、脂质和糖抗原组成,是一种 Th_1 佐剂,可使机体产生 Th_1 反应,从而产生保护性免疫。DNA 疫苗在大鼠体内可以编码几种结核分枝杆菌抗原,对大鼠有保护性作用。它较易生产,相对廉价,可以诱导产生持久的细胞介导的免疫应答。免疫缺陷型分枝杆菌疫苗是通过插入人变异基因在结核分枝杆菌和 BCG 中产生选择性腐生菌,在人体内逐渐死亡,对于 HIV 阳性患者尤其适用^[1]。

2.2.2 细胞因子 某些细胞因子可以上调宿主抗分枝杆菌的免疫应答和(或)降低 T 细胞抑制和减少巨噬细胞活化因子, Th_1 细胞因子如 IL-2、IL-12、 $\text{INF-}\gamma$ 等可以增强 T 细胞功能和巨噬细胞活性,从而增加机体免疫力。IL-2 是临床试验证明最为有效的免疫治疗药物之一,有人对 AIDS 患者,应用 IL-2 每 8 周 1 个疗程,每次 7.5 MIU ,bid,im 或 sc,连续 5 d,结果表明有很强 CD₄ 反应^[7]。另外,抑制 T 细胞失活因子(如 TGF- β)或减少前炎性分子产生或前炎性分子效应的细胞因子(如 TNF- α),亦有助于协同增加杀灭结核菌的能力。

2.2.3 其他 如母牛分枝杆菌菌苗、左旋咪唑(LMS)、某些中药制剂(如黄芪、冬虫草草等)亦可以用于免疫抑制患者抗结核的免疫调节治疗。

3 直接督导治疗(DOT, directly observed therapy)

结核病的 DOT 策略对有效预防复发和防止耐药性的产生有重要作用,直接督导下短程化疗(DOTS)和良好的依从性是治疗成功的重要因素之一^[8]。WHO 推荐应用 DOTS 策略治疗结核病,并把到 2005 年为止发现的 70% 涂阳病例能进行 DOTS 和成功治疗 85% 的上述病例作为结核病全球控制目标。在中国,一半地区使用 DOTS 治疗,新发病例的治愈率为 95%。免疫抑制并发结核病患者贯彻执行 DOT 战略尤其重要,但目前尚无相关报道。按我国医疗体制,结核病归口(结核病专科医院)治疗和管理,而免疫抑制患者大多集中在无结核病专业的综合性医院,发生结核后其治疗方案的拟订和出院后的继续治疗及随访都存在许多体制上的问题需要解决。

[参考文献]

[1] Letvin N L, Bloom B R, Hoffman S L. Prospects for vaccines to protect against AIDS, tuberculosis, and malaria[J]. *JAMA*, 2001, 285(5): 606-611.

[2] 何礼贤. 肺结核病[A]. 何礼贤:肺部感染性疾病[M]. 上海:上海医科大学出版社,1997. 153-159.

[3] Hershfield E, Earl H. Tuberculosis: 9. treatment[J]. *CMAJ*, 1999, 161(4):405-411.

[4] Peter M S, Paula I F. Management of tuberculosis in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(3): 189-200.

[5] Finch C K, Chrisman C R, Baciewicz A M, et al. Rifampin and rifabutin drug interactions; an update [J]. *Am Med Association*, 2002, 162(9): 985-992.

[6] Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. Centers for Diseases Control and Prevention [J]. *MMWR Recomm Rep*, 1998, 47(RR-20): 1-58.

[7] Levy Y, Captitant C, Houhou S, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous interleukin-2 in asymptomatic HIV-1 infection; a randomized controlled trial. ANRS 048 study group [J]. *Lancet*, 1999,353(9168):1923.

[8] Hill A R, Manikal V M, Riska P F. Effective of therapy (DOT) for tuberculosis: a review of multinational experience reported in 1990-2000 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81(3): 179-193.