

肺结核一线抗结核药物治疗的研究进展

张 森 东博涛*

首都医科大学附属北京胸科医院 北京市 101149

【摘要】现阶段, 结核病的治疗效果仍不理想, 尤以肺结核更甚。目前肺结核的主要治疗手段是药物治疗(利福平、异烟肼、乙胺丁醇等), 通过抗结核药物治疗达到杀灭结核分枝杆菌、缓解症状、促进生理功能恢复的目的。在多学科发展下, 各种类型的抗结核药物不断涌现, 但至今仍无一种抗结核药物可以使肺结核患者的症状完全缓解, 且目前也缺少统一有效的用药方案。未来仍需继续研究, 以寻找更理想的药物治疗方案, 提高患者整体治疗效果, 改善预后。

【关键词】肺结核; 异烟肼; 利福平; 乙胺丁醇; 链霉素

【中图分类号】R521

【文献标识码】A

【文章编号】2096-1685(2021)50-60-02

肺结核是一种慢性传染病, 主要由结核分枝杆菌感染引起, 作为常见的呼吸道传染性疾病, 可损害机体多个脏器。肺结核的病理过程复杂, 多根据患者的具体临床表现、病情发展程度等选择治疗药物。目前多认为, 临床肺结核的主要传染源为排菌肺结核患者, 传染过程受环境、人际关系等因素影响, 这可能是导致抗结核药物治疗效果不理想的主要原因。为了确保肺结核患者抗结核药物治疗的最佳获益, 除常规基础治疗外, 还可给予其他针对性治疗或联合用药, 但治疗获益应在确保治疗安全性的基础上获得。异烟肼是目前最强的抗结核药物之一, 能够杀灭结核分枝杆菌。除异烟肼外, 利福平在结核病中的应用也较常见。利福平是一种广谱抗生素, 具有较强的抗菌作用。而乙胺丁醇能够干扰结核分枝杆菌菌体 RNA 的合成, 从而杀灭结核分枝杆菌或抑制其生长。可见, 常见抗结核药物均对肺结核病有效, 但具体哪种药物可使患者最佳受益, 目前尚不明确。现就肺结核一线抗结核药物治疗的研究进展予以综述^[1-2]。

1 异烟肼

在全部的抗结核治疗药物中, 异烟肼的抗结核功效较强。异烟肼是目前最基本的结核病治疗药物之一, 主要通过细菌内触酶-过氧化酶的活化作用抑制机体产生敏感细菌分枝菌酸, 继而加速结核分枝杆菌的细胞壁破裂, 从而杀死细胞内外代谢旺盛或无活动的静止结核菌。研究指出, 异烟肼能够产生较好的抗菌作用, 是临床常用的抗结核药物。在肺结核的治疗中, 异烟肼作为现阶段临床主要的抗结核药物之一, 主要与其他药物联合使用, 但有文献指出, 异烟肼在治疗过程中最易产生耐药性。异烟肼耐药性产生可能与基因突变有关, 包括结核分枝杆菌过氧化氢酶-过氧化氢酶、还原型辅酶脱氢酶等基因。异烟肼在结核病治疗过程中的主要代谢产物包括由肝脏内乙酰化酶乙酰转化生成的异烟酸以及异烟肼等多种物质。有研究认为, 与其他主要抗结核药物联合使用时, 异烟肼能够快速乙酰化, 这是异烟肼作为抗结核治疗方案主要药物之一的原因。由于药物耐药性受机体代谢能力、给药时间等因素影响, 异烟肼耐药机制产生较其他药物慢, 往往需要多次给药治疗才会开始产生耐药性, 这在一定程度上提示异烟肼的耐药性相对较低, 尤其是对于既往未使用过异烟肼治疗的患者, 可以将其作为首选, 加之异烟肼耐药缓慢, 用药后可能较长一段时间不会产生耐药, 患者的接受度也较好。临床上, 药物的交叉耐药性仍需要引起重视, 药物治疗前应仔细评估患者的具体情况并询问患者既往药物使用情况, 结合给药时间及药物代谢能力, 针对患者具体情况制订更具针对性且合理的联合用药方案, 以提高抗结核治疗的安全性及有效性^[3]。

2 利福平

利福平是一种广谱抗生素, 属于利福霉素家族, 拮抗结核分枝杆菌作用较强, 对革兰阴性菌、革兰阳性菌、病毒等导致的疾病有很好的抗感染作用。研究显示, 利福平主要作用于结核分枝杆菌 RNA 聚合酶 β 亚单位, 影响其转录, 进而阻止结核分枝杆菌生长, 达到杀灭结核分枝杆菌、抗结核的目的。目前, 临床上可供选择的利福平剂型较多, 包括利福平胶囊、利福平注射液、利福平粉针剂等, 不同剂型的疗效、起效时间等均有差别。有报道显示, 注射利福平 30min 后的血药浓度最佳, 可在较短时间内获得较好的疗效。但利福平注射液长期治疗可导致肺结核患者对利福平出现一定程度的耐药, 增加治疗期间结核分枝杆菌的变异风险, 不利于患者预后。利福平胶囊与利福平注射液的作用机制相同, 使用后也能获得较好的效果, 但胶囊制剂需经胃肠道吸收入血循环, 因此胃肠道功能障碍患者的疗效较差, 临床应用有局限。利福平粉针剂作为一种新型制剂, 可直接经静脉入血, 生物利用度较利福平胶囊更佳。蔡波等研究显示, 利福平粉针剂不仅可有效杀灭结核分枝杆菌, 还能显著减轻患者全身炎症反应, 尤其对于部分合并糖尿病的结核病患者, 利福平粉针剂可在提高结核分枝杆菌治疗效果的同时较好地控制血糖水平, 起效更快, 并未增加不良反应发生风险。利福平粉针剂目前仍处于研究阶段, 杀灭结核分枝杆菌的效果与利福平注射液和利福平胶囊相近, 但国内采用利福平粉针剂治疗肺结核的相关研究较少, 其药物耐药性、安全性方面还需要进一步大样本、长时间的研究^[4]。

3 乙胺丁醇

乙胺丁醇是一种变色的晶体化学合成物, 可溶于水且耐热。研究指出, 乙胺丁醇可干扰结核分枝杆菌的菌体 RNA 合成过程, 继而抑制并杀灭结核分枝杆菌, 目前临床上乙胺丁醇主要用于因链霉素感染或存在对氨基水杨酸钠禁忌或反应的结核分枝杆菌感染患者的治疗。结核分枝杆菌的细胞壁由阿拉伯半乳糖、肽聚糖等多种成分组成, 其中以阿拉伯半乳糖为主, 因此阿拉伯半乳糖是维持结核分枝杆菌细胞完整性的关键。乙胺丁醇属于阿拉伯糖类, 可通过降低阿拉伯糖基转移酶含量, 降低阿拉伯半乳糖含量, 继而影响结核分枝杆菌合成, 破坏结核分枝杆菌的细胞壁, 促使结核分枝杆菌死亡。相关文献指出, 乙胺丁醇对多种结核分枝杆菌引起的结核病均有较好的疗效, 与异烟肼相比, 乙胺丁醇的抗菌谱更广。另外, 乙胺丁醇的生物利用度较高, 胃肠道吸收率在 80% 以上, 2~4h 内即可达到最佳血药浓度。然而, 研究证实, 乙胺丁醇的耐药性具有逐渐升高的趋势, 用于新发结核患者的耐药率高达 10.5%。乙胺丁醇耐药主要由阿拉伯半乳

聚糖产生被干扰以及部分生物活性突变导致。因此,临床上为了减少药物长时间使用导致的耐药、提高治疗效果,常将乙胺丁醇与异烟肼、链霉素等药物联合使用^[5-6]。

4 链霉素

链霉素属于氨基糖苷类药物,通过结合结核分枝杆菌菌体RNA干扰结核分枝杆菌蛋白质合成过程,发挥抑制或杀灭结核分枝杆菌的作用。链霉素能够直接作用于结核分枝杆菌菌体的核糖体,抑制细菌蛋白质合成,从而破坏结核分枝杆菌细胞膜的完整性。因结核分枝杆菌的抗生素跨膜转运系统有氧依赖性,链霉素首先被扩散转运至细胞膜外,并通过跨膜转运系统进入细胞内,然后与分离核糖体亚基结合,破坏A位,从而产生以下作用:①影响A位上氨酰的正确定位,进而干扰功能性核糖体组装,抑制70S的始动复合形成;②诱导信使RNA、转运RNA密码三联体匹配错误,造成完整核糖体对亚基遗传密码的错误解读,最终合成无功能及异常的蛋白质;③抑制终止因子结合A位,导致已经合成的肽链不能完整释放,同时抑制70S完整核糖解离,耗尽结核分枝杆菌菌体内的核糖体,发挥抗菌作用。目前,临床链霉素多采用肌内注射给药,但由于结核病患者需要长期注射,部分患者注射部位易出现硬结,增加了注射难度,致使药物吸收率降低,影响疗效。此外,长时间的肌内注射易出现注射失败,增加了患者痛苦,影响了治疗依从性,不利于治疗的顺利开展。因此,临床行链霉素注射治疗时,应依据患者的体质指数及注射部位的脂肪厚度选择适宜的注射深度^[7]。

5 吡嗪酰胺

吡嗪酰胺是一种对人型结核分枝杆菌具有较好抗菌作用的传统抗结核药物,药物可渗透吞噬细胞,并进入结核分枝杆菌内转化为吡嗪酸,进而产生抗菌作用。此外,吡嗪酰胺的化学结构与烟酰胺相似,可干扰脱氢酶脱氢,影响结核分枝杆菌对氧的利用,从而影响结核分枝杆菌的正常代谢,促使其死亡。但吡嗪酰胺对肝脏细胞有一定程度的毒副作用,可导致肝脏细胞坏死、变性。另外,吡嗪酰胺还可抑制肝脏细胞的代谢,损伤肝脏的正常功能。临床多采用口服吡嗪酰胺治疗结核分枝杆菌感染,有助于扩大药物分布范围,提高血药浓度,以获得较理想的治疗效果。传统大剂量口服吡嗪酰胺(0.75g/d)的不良反应发生率较高,安全性较低。研究指出,小剂量口服吡嗪酰胺(0.5g/d)治疗结核分枝杆菌感染的临床效果较好,药物性肝损伤的发生显著减少。因此,吡嗪酰胺治疗结核分枝杆菌感染的疗效较好,小剂量治疗可在不影响整体抗结核疗效的同时,降低药物性肝损伤的风险。对于病情较重的肺结核患者,可考虑多种抗结核药物联合治疗,以确保治疗的有效性。目前,国内外关于小剂量吡嗪酰胺治疗结核分枝杆菌感染的相关研究较少,用于肺结核治疗的亦不多见,未来还需大样本、长时间研究的进一步分析^[8]。

6 氨硫脲

氨硫脲能够阻止结核分枝杆菌核酸的产生,减少结核分枝杆菌大量产生。有文献指出,氨硫脲可与结核分枝杆菌感染患者体外环境中的铜离子结合产生一种活性复合物,这种物质可抑制结

核分枝杆菌耐药性基因的激活,进而减少耐药的发生。因此,临床在治疗结核分枝杆菌感染时可采用氨硫脲联合其他抗结核药物的方案,在有效减少耐药发生的同时可以保证治疗的整体获益。氨硫脲的抗结核作用与对氨基水杨酸钠相似,治疗过程中不会受到血清的影响,在碱性液内作用稍强,目前临床常将氨硫脲与异烟肼、链霉素、对氨基水杨酸钠联合用于治疗结核分枝杆菌感染,能够在确保较高临床治疗获益的同时延缓耐药的发生,确保药物可长期使用。但目前国内外关于氨硫脲治疗结核分枝杆菌感染作用机制的研究较少,用于肺结核的治疗更不多见,未来需要进一步研究^[9]。

7 小结

目前在肺结核治疗的过程中仍存在一些问題,临床应进一步努力研制新型抗结核药物,积极探索抗结核治疗的新靶点,以发现根治肺结核的新型手段。另外,部分肺结核患者病程较长,抗结核药物治疗时间长,治疗期间应针对个体情况适当调整治疗方案。目前临床相关研究均是关于一线抗结核药物治疗的近期疗效及安全性,远期观察相关研究较少见;加之大多研究均纳入短期治疗的结核分枝杆菌感染的患者,缺乏长期随访的数据,而部分药物(如吡嗪酰胺)长期大剂量服用可能产生严重的药物毒性。因此,有必要监测不良反应,并对长期服药患者进行远期随访^[10]。

参考文献

- [1] 李明武,赖明红,马萌,等.不同剂型利福平投药后血药浓度的监测结果分析[J].中国防痨杂志,2019,41(6):645-649.
- [2] 李明武,马萌,张瑞雨,等.异烟肼、利福平不同剂型对肺结核病患者的临床疗效[J].昆明医科大学学报,2019,41(1):557-560.
- [3] 曹青,闫抗抗,陈敏纯,等.利福喷丁与利福平在肺结核治疗中的药效比较及安全性探讨[J].临床和实验医学杂志,2018,17(22):2424-2427.
- [4] 陈丽芳,陈榕,黄淑萍,等.异烟肼在肺结核病患者中的群体药物动力学研究[J].中国药学杂志,2017,52(24):2185-2191.
- [5] 杨彩娥,孟祥红,匡铁吉.依赖利福平肺结核病的临床特点分析[J].中国医药导刊,2017,19(12):1365-1368.
- [6] 张亮,林霏申,周秋云,等.初治结核病患者吡嗪酰胺血药浓度与肝损伤的关系[J].药物不良反应杂志,2017,19(4):256-259.
- [7] BoereeMJ,DiaconAH,DawsonR,等.利福平治疗肺结核的最佳剂量探索临床研究[J].中国防痨杂志,2017,39(5):548.
- [8] 徐红艳,高华,朱蕾.氨硫脲片治疗喉结核的效果及对血清氧磷酶水平的影响[J].中国医药导报,2017,21(4):457-460.
- [9] 牛建明,谭艳辉,张丹,等.异烟肼、链霉素联合康复新治疗浅表淋巴结核疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(36):4064-4065,4066.
- [10] 王婧,尚学义,张宗德,等.链霉素对结核分枝杆菌sRNA表达影响的研究[J].军事医学,2016,40(11):901-904.