

耐多药结核病病因探讨

石云芳 张燕霞 李海荣

耐多药结核病(multiple drug resistant tuberculosis, MDR-TB)是指结核分枝杆菌至少同时对异烟肼、利福平耐药的结核病^[1]。其治疗极其困难而且费用昂贵,为难治结核病,控制不利将严重影响社会的稳定和经济的持续发展,也必然成为我国结核病控制规划实施最大的障碍。耐多药结核病的发生和流行可使结核病成为“不治之症”,目前国内外对耐多药结核病全方位的研究倍受关注。本文就耐多药结核病的病因作初步探讨,以供同道商讨。

一、细菌性因素

耐药菌株的形成是造成耐多药结核病和化疗失败的主要原因,耐药越多,失败越多,病死率越高。分子生物学研究已发现耐药性的产生与菌株染色体上某些基因发生点突变有关,肺结核空洞内可出现耐任何单药的野生突变菌株,但要出现同时耐两种或耐利福平和异烟肼两种以上药物的野生突变株几乎是不可能的。另外,耐多药的基因不相连,不会因某位点突变而同时产生对两种以上药物的耐药,因此,耐多药结核病的出现不是野生菌株基因直接点突变所致,而是认为治疗不充分引起,刺激结核分枝杆菌发生耐药性,即获得性耐多药。随后耐多药结核分枝杆菌在人群中传播,发生耐多药结核分枝杆菌感染,即形成原发性耐多药结核病^[2]。

二、人为因素

1. 医务人员方面:化疗方案不合理是造成耐药结核病最重要和最直接的原因。(1)药物联合的不合理、不恰当:药物合理应用的基本条件是结核分枝杆菌培养和药物敏感试验的结果,而在不了解患者药物敏感状态或未深入了解已往用药历史情况下,特别对复治病例的既往治疗过程和联合用药的历史缺乏了解,在这样情况下所设计的化疗方案往往带有盲目性。此时非常可能重复使用早已耐药的药物进行联合治疗,易于造成药物形式上联合而实际上单药应用(假联合)无效治疗的弊端。如复治高耐H、S者强化期仅用HRK治疗,耐H、R者强化期采用HRE三药治疗;对失败患者仅增加1种新药等。(2)用药剂量不足,服药方法不当:有些医生因惧怕发生药物毒性反应或因专业知识缺乏而减少用药剂量,造成结核分枝杆菌长期处于低血浓度环境中生活,为耐药的发生起到了铺垫作用,服药方法不恰当往往造成药物不能最大限度的吸收,而影响疗效,这些均为耐药的发生创造了条件。(3)疗程不足或间断用药:主要因出现的药物不良反应未得到及时处理、患者难以继续耐受治疗或患者不了解完成全程治疗对痊愈的重大

意义而并反复自行停药,间断治疗致使最终产生耐药。特别是当化疗方案不合理、不能阻止已耐药的细菌大量繁殖时,如再次出现疗程不足或间断用药的现象将引发这些细菌对多种药物的耐药。(4)对治疗失败和复发的病例未做深入的分析及未给予恰当处理。

2. 药物方面:抗结核药物供应不足、种类不全或质量不佳。药物质量不佳、生物利用度低直接影响治疗效果。另外,目前抗结核药物的研制、开发及更新周期难以适应细菌学变化。

3. 患者方面:(1)患者突出的问题是依从性差,不遵守医嘱方案用药及不规则的用药,人为不规则的治疗导致耐药结核菌的出现。另外,还表现在对疾病的认识不足,自我保健意识差,缺乏信心,频繁地换医换药,以及症状消失擅自中断治疗等。医者对患者的治疗缺乏管理或管理不善。在整个治疗中,特别是强化期,缺乏直接督导管理,这是造成不规则用药和中途停药不能完成疗程的主要原因。(2)经济困难,特别是贫困地区及边远地区的患者,不能耐受药物的毒副作用或者药物的毒副反应处理不当,而自行停药或者是被迫停药。(3)其他原因,如社会因素(大量人口流动),个体吸收障碍等。

三、机体因素

AIDS患者及HIV感染者、年老体弱、免疫功能低下者和继发免疫缺陷疾患如白血病、再生障碍性贫血、结缔组织病、粒细胞减少、溶血性贫血等,长期使用激素或其他免疫抑制剂的患者,以上因素促进了结核病的进展恶化,易播散,不易局限化,常累及多器官、多部位,治疗反应差,易发耐多药结核病。

四、并发症因素

伴有糖尿病、矽肺、精神病、妊娠、营养不良、酗酒及严重肝肾功能不全者;脓胸、毁损肺、慢性复制和有多发或厚壁纤维空洞者;肺心病、心功能不全、大面积的干酪化,或者多器官结核患者;反复发作的顽固性咯血或者气胸久治不愈者;全身或局部抵抗力低下、局部血运不良,药物不能充分发挥作用者;内分泌及代谢的变化,由于这些并发症延误了结核病的诊断与治疗,或治疗效果差,易形成耐多药结核病。

总之,耐多药结核病的病因是多方面的,但人为因素占主导地位,因医生、患者及社会因素所致的不规范治疗是耐药性产生的根本原因。因此,遵循全程督导短程化学治疗(DOTS)策略,是预防耐多药结核病发生的最有效的措施,是控制结核病严重疫情的最佳策略。这一策略的完成需要政府、卫生机构、医务人员、患者及全社会的共同努力。

参 考 文 献

- 1 屠德华. 试述耐药结核病的发生. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30: 403-405.
- 2 端木宏谨. 耐药结核病的流行和监测. 中华医学会结核病学分会 2006 年学术会议论文汇编, 2006, 7.

(收稿日期: 2009-04-02)

(本文编辑: 孙荣华)

石云芳, 张燕霞, 李海荣. 耐多药结核病病因探讨[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(3): 348-349.