

医学继续 教育课程 耐多药结核病 (MDR-TB) 控制



世界医学会
礼来国际公司

医学继续教育课程耐多药结核病（MDR-TB）控制

医学继续教育课程耐多药结核病（MDR-TB）控制

© 世界医学会

世界医学会（WMA）是代表各专业及领域约700万医生的国际性组织。它成立于1947年9月18日。当时来自27个不同国家的医生，出席了在巴黎举行的世界医学会第一届会员大会。世界医学会的宗旨是保障医师的独立性并始终致力于达到医学、医疗道德、医科教育及健康相关的人权的最高水准以服务于全人类。世界医学会拥有95个来自全球各国的医学会作为其成员，并且世界医学会也吸纳医生个人成为其会员。世界医学会为它的会员提供了自由交流和积极合作的平台，共同致力于达到医师专业能力和从业素质的高水准，促进世界范围内医师职业的自由性，坚守职业操守：关爱、道德和科学。这种独特的伙伴关系有利于在健康的环境中为患者提供高质量的人文关怀，提高全人类的生活质量

世界医学会

13, Chemin du Levant, 01212 Ferney-Voltaire, France
电话: +33 450 40 75 75
传真: +33 450 40 59 37
电邮: wma@wma.net
网站: www.wma.net

免责声明

世界医学会、专业发展基金会和挪威医学会已采取各种合理措施核实并确保该出版物所含信息的准确性和真实性。但对该出版物的发行，无论是明示或是暗示，将不提供任何形式的担保。读者享有对该出版物的最终解释和使用权。世界医学会、专业发展基金会和挪威医学会，对于因使用该出版物造成的损失不承担任何责任。

随着对耐多药结核病（MDR-TB）的深入研究和经验积累，我们恳盼WHO能更新其指南。我们将尽可能把最新的信息加入到本教程中。同时，请访问世界卫生组织官方网站，以查看最新版本的指南。

一切权利包括翻译成其他语言的权利均予保留。

该出版物任何部分都不会以印刷、静态照片或其他任何途径再次出版，也不会储存于任何检索系统，未经世界医学会书面许可不得进行任何形式的转载。简短的摘要（300字以内）可无需授权进行转载，但必须注明来源。

致谢

世界医学会衷心感谢合作者礼来公司无条件、慷慨给予教育赠款和在非政府组织—社区抗击结核病中不懈付出的人道主义努力。

来自世界医学会成员的支持

- 专业发展基金会（FPD）是南非医学会（SAMA）分管教育的机构
- 挪威医学会及其教育平台，将课程转变为在线模式以供使用
- 德国医学会负责协调此次世界医学会（WMA）的项目
- 刘智先生，中华医学会，负责此翻译项目的协调工作
- 司文医生，中华医学会，负责此翻译项目的协调工作

来自咨询委员会的支持

Oumou Bah-Sow医生，世界卫生组织/非洲区办公室（WHO/AFRO）
艾滋病、结核病和疟疾（ATM）工作处结核病部，津巴布韦
刘剑军医生，国家结核病预防控制中心，中国
公鸿雁医生，国家结核病预防控制中心，中国
John Sbarbaro医生，卡拉多那州大学，美国
Mohammad Reza Masjedi教授，国家结核病和肺部疾病研究所，伊朗
Bjorn Hoftvedt先生，挪威医学会，挪威
Vaira Leimane医生，耐多药培训中心，拉脱维亚
Jose Caminero Luna医生，国际防痨和肺部疾病联盟顾问，西班牙
Thelma Tupasi医生，热带疾病基金会，菲律宾

为本课程工作的其他人员

Karin Weyer医生，医学研究委员会，南非，优秀撰稿人
Hernan Reyes医生，瑞士，负责结核病与监狱章节的撰写
Patrizia Carlevaro医生，瑞士，协调、激励和推进国际非政府组织—社区MDR-TB工作的开展
专业发展基金会，南非
Elmie Castleman医生
Ronel Chickory女士
Helga Swart先生
Pierre JT教授，来自Stellenbosch大学，专业发展基金会代表
Karoline Borgen女士，使得该项工作实现网络可视化
Bjorn Hoftvedt先生，负责书稿编辑
Terje Vigen医生，挪威，负责从挪威医学会调配各种资源
Ramin Pasa Parsi医生，德国，负责协调WMA项目
Delon Human医生，瑞士，负责该项目的启动
李亮医生，中华医学会结核病学分会，负责本书中文版翻译
高静韬医生，中国疾控中心结核病防治临床中心，负责本书中文版翻译

Design: HELP Design Group

© 2008 The World Medical Association, 13, Chemin du Levant, 01212 Ferney-Voltaire, France. All Rights Reserved. All rights, including translation into other languages, reserved. No part of this publication may be reproduced in print, by photo static means or in any other manner, or stored in a retrieval system, or transmitted in any form without the expressed written permission of the World Medical Association. Short excerpts (under 300 words) may be reproduced without authorization, on condition that the source is indicated.

医学继续教育课程 耐多药结核病 (MDR-TB) 控制

世界医学会



教程中文版说明

经多方合作，中文版得以完成。

特别感谢：

世界医学会

礼来国际公司

中华医学会

中华医学会结核病学分会

中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心

下列人员为中文版的管理、翻译、审核、校对、更新等付出辛勤劳动，特别鸣谢！

端木宏谨、刘智、李亮、赵伟立、姜晓颖、杜建、

马艳、高静韬 司文

The Chinese version is the result of a joint effort by

World Medical Association

Eli Lilly and Company

Chinese Medical Association

Chinese Society of Tuberculosis

Clinical Centre on TB, China CDC

Special thanks go to the following people who have made a contribution to the

Chinese version:

Duanmu Hongjin, Liu Zhi, Li Liang, Zhao Weili

Jiang Xiaoying, Du Jian, Ma Yan, Gao Jingtao, Si Wen

目 录

vii	简介
1	第一章 耐多药结核病控制策略
27	第二章 耐多药结核病的流行病学
39	第三章 患者发现策略和定义
54	第四章 耐多药结核病的诊断
76	第五章 耐多药结核病的治疗策略
89	第六章 耐多药结核病治疗方案的设计
107	第七章 辅助药品和辅助治疗
115	第八章 抗结核药品不良反应
133	第九章 特殊情况下耐多药结核病的治疗
156	第十章 耐多药结核病和 HIV双重感染
173	第十一章 监测与转归
187	第十二章 登记报告系统
199	第十三章 耐多药结核病接触者的管理
211	第十四章 感染控制
232	第十五章 监狱耐多药结核病的管理

课程简介

当前耐多药结核病（MDR-TB）的治疗作为结核病关怀国际标准的重要组成部分，将整合入国家结核病控制DOTS扩展策略中。然而与DOTS不同，MDR-TB的治疗相当复杂和昂贵，需要大量的专业人员和相关资源配置。该课程主要用于在扩展的DOTS策略框架指导下从事MDR-TB患者治疗和管理的医务人员。

本课程围绕结核病传播、发病机理和国际结核病控制DOTS策略进行基础知识讲解。目的是在为不同地域、不同经济和社会背景的国家 and 地区，从事MDR-TB患者诊疗管理的医务人员提供指导和帮助。

由于MDR-TB治疗是一项规划性的活动，患者治疗应当在国家结核病控制规划指导下开展，我们将提供全球结核病控制政策和规划的相关网址链接。

第一章

耐多药结核病控制策略

1 目标

学习本章后，你应该能够：

- 明确结核病控制DOTS策略是预防耐多药结核病（MDR-TB）的关键
- 了解MDR-TB在细菌学、临床和规划上发生的原因
- 了解导致MDR-TB发生的临床行为
- 掌握MDR-TB规划管理的程序、方法
- 掌握MDR-TB控制策略的内容

2 简介

抗结核药品是一把双刃剑，它们在杀伤结核杆菌的同时，也导致病原体出现对药品的天然抵抗。菌株以此方式相继对数种药品产生耐药，患者因此出现严重的耐药。这种现象引发全球出现MDR-TB，成为最严重的公共卫生问题之一。MDR-TB即对异烟肼和利福平耐药（这两种药品是最有效的一线抗结核药品），伴或不伴对其它一线抗结核药品耐药。广泛耐药结核病（XDR-TB）指在MDR-TB基础上对任何氟喹诺酮类药物耐药且至少对一种二线抗结核注射剂（卷曲霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素）耐药，它的出现进一步加剧了对全球公共卫生的威胁。

3 MDR-TB的发生

问题：
细菌耐药性产生的机制？

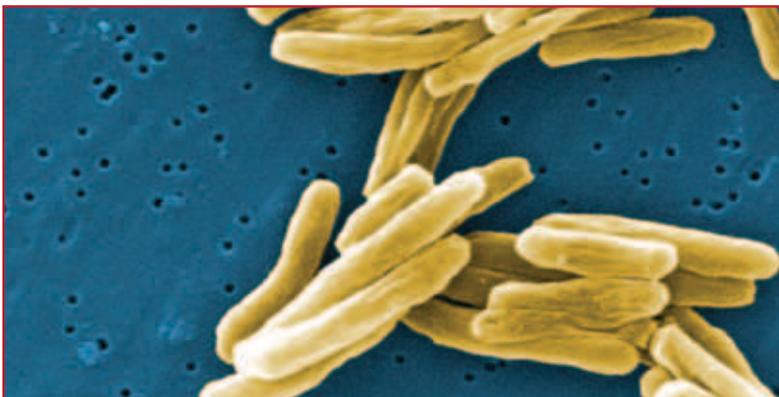
问题：
耐药性是由于敏感菌株被抗结核药物杀死所诱发的某些菌群选择性耐药突变的结果。治疗不充分，如直接或间接的单药治疗，或虽服用多种药物却未达有效的血药浓度，使耐药问题日趋严重。对药物敏感的细菌被迅速杀死，而耐药突变体却得以增殖。

结核分枝杆菌能够进行自发、缓慢而持续的变异，导致耐药突变菌株出现。这种自然现象是由基因决定的，并根据药物的不同有所变化。一线抗结核药物自发产生耐药性的概率如下：

- 异烟肼：** 每 10^6 次细胞分裂产生1次；
- 利福平：** 每 10^9 次细胞分裂产生1次；
- 链霉素：** 每 10^6 次细胞分裂产生1次；
- 乙胺丁醇：** 每 10^5 次细胞分裂产生1次；
- 吡嗪酰胺：** 每 10^5 次细胞分裂产生1次。

不同药物染色体的耐药基因位点通常不同，因此自发性耐多药现象极为罕见。例如，异烟肼基因突变概率是 10^{-6} ，利福平是 10^{-9} ，而对异烟肼和利福平同时发生自发性耐药突变的概率为两者乘积，即 10^{-15} 。由于自然耐药突变发生的概率很低，所以需要大量的细菌负荷存在（例如在肺空洞内）才可能出现耐多药结核菌株。

结核分枝杆菌电镜照片



疾病预防控制中心提供



HELP设计集团

MDR-TB与非结核分枝杆菌病（NTM）不同，尽管后者也常对异烟肼和利福平耐药，但不应与MDR-TB混淆。我们的培训课程只针对MDR-TB规划管理，而不会涉及NTM。NTM的鉴定需要在细菌培养后进行。NTM常常是痰液里的污染菌，仅在符合微生物学、放射学和临床标准的情况下，检测出NTM才有意义。

4 DOTS策略是预防MDR-TB的基础

上世纪九十年代初期，世界卫生组织（WHO）将建立在对传染性患者诊断和治疗基础之上的结核病控制所需的基础服务与必要的管理手段结合，形成了DOTS策略，并推广成为全球结核病控制策略。如今全世界超过200个国家在执行DOTS策略。大规模应用DOTS策略的国家短期内在结核病控制方面取得了有目共睹的进步。尽管起初许多国家在修改本国策略使之与DOTS原则一致时有过怀疑和抵触，但是DOTS规划在过去10年里始终表现出令人满意的效果(更多信息请查阅WHO全球结核病控制2008年年度报告)。到目前为止，还

没有其它策略能够与之媲美。基于目前已取得成就基础上，未来10年的主要任务是实现结核病控制千年发展目标及遏制结核病伙伴关系设立的结核病控制目标。实现这些目标需要采取连贯的战略为第二个全球遏制结核病5年规划（2006-2015）的顺利开展奠定基础——这一战略需保证现有成果得以继续，能有效应对面临的制约和挑战，巩固和加强医疗卫生系统能力，减轻贫困和促进人权发展。这项新的策略即为遏制结核病策略。

问题:

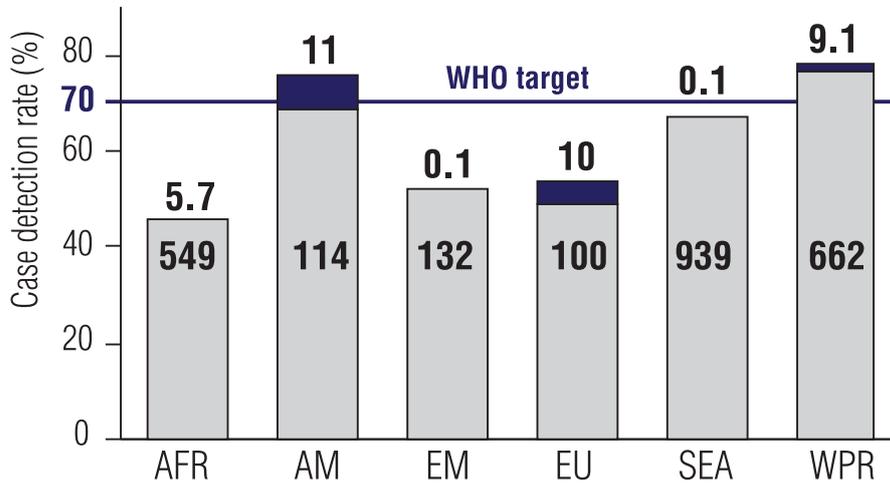
预防MDR-TB的DOTS策略的基本要素是什么？

答案:

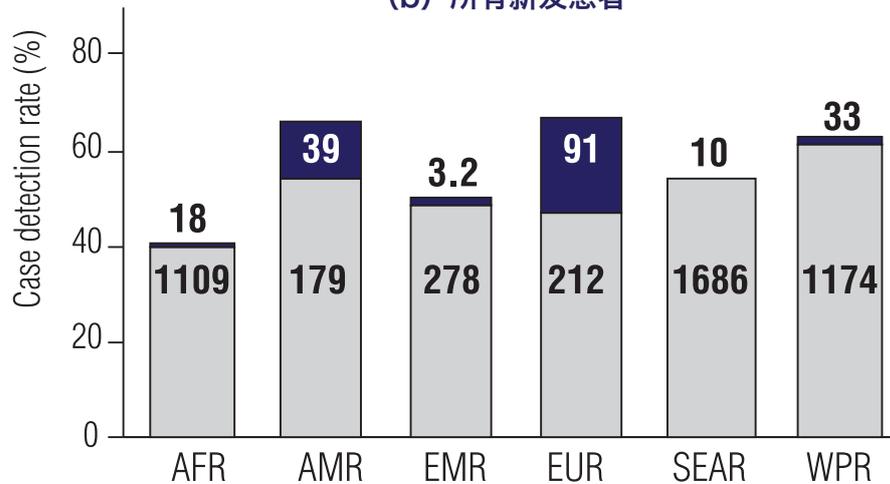
- 给予人力、财力资源支持的持续不变的政府承诺，并将结核病控制工作优先整合入国家公共卫生体系；
- 通过有质量保证的结核病细菌学检查在人群中发现或在可疑症状人群中筛选结核病患者；
- 在正确的病例管理模式下对所有结核病患者进行标准短程化疗，包括直接面视下督导治疗；
- 有质量保证的抗结核药物的不间断供应，确保可靠的药物供应和分配；
- 建立能够对每名患者治疗以及结核病规划实施效果进行评估的登记报告系统。

2006年DOTS策略覆盖地区（灰色部分）和未覆盖地区（紫色部分）患者登记数所占比例见下图。患者登记数（单位：千）列于各条柱内部或上方，灰色部分代表开展DOTS规划的地区患者登记数，紫色部分代表未开展DOTS规划的地区患者登记数。

(a) 新涂阳患者



(b) 所有新发患者



WHO六大区域	AFR	非洲区
	AMR	美洲区
	EMR	东地中海区
	EUR	欧洲区
	SEAR	东南亚区
	WPR	西太区

(致谢: 世界卫生组织. WHO Report 2008. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing (WHO/HTM/TB/2008.393). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.)

DOTS策略包括五大基本要素:

作为有效控制结核病的DOTS策略，有必要对其五个基本要素进行认真回顾（这五个基本要素也同样适用于MDR-TB规划控制-见第五章）。

● **持续不变的政府承诺**，增加人力、财力投入，将结核病控制工作优先整合入国家公共卫生体系。

● **通过有质量保证的结核病细菌学检查**来发现患者，对象为出现结核病症状的人群（典型症状是持续性咳嗽超过两周）。通过痰涂片镜检来发现患者，是筛查肺结核可疑者最具成本效益比的手段。具体要求是快速提供（24~48小时内）镜检报告结果。对于HIV感染者以及其他高危人群如接触过开放性结核病患者的儿童，有必要进行痰培养检查。如果他们处于MDR-TB高发地区，还应进行药敏试验。

● **正确患者管理下行标准短程化疗，包括直接面视下督导治疗**。科学合理的管理患者需要强有力的技术支持和健全的社会医疗服务，针对不同类型的结核病患者采取不同的治疗方案（更多信息请查阅WHO结核病治疗：国家规划指南第三版）。直接面视下督导治疗是DOTS策略的重要内容，有利于确保患者治疗依从性并预防耐药产生。直接面视下督导治疗（Directly Observed Treatment, DOT，不要同DOTS相混淆，后者是综合性管理策略）

即督导人员使用鼓励的、患者易接受的方式，亲眼看着患者将药片服下。这确保了患者在正确的时间服用了适当剂量的药品。在实际操作中需要派出患者认可的督导人员来确保患者完成治疗。督导人员可以是卫生人员，也可以是受过培训和指导的社区人员。确保患者接受直接面视督导治疗并保证其隐私得到保护非常重要，药品始终由督导人员保管，只有服药时才给患者。

我们无法预测患者是否能够完成整个疗程，而DOT有助于增加患者完成治疗的信心并减少中断治疗的倾向，DOT还可以确保卫生人员保持责任心。

● **有质量保证的抗结核药品不间断供应及可靠的药品采购和分配系统**。抗结核药品由卫生部门以最优惠价格获得。计划和维持各级机构药品库存量对于公共卫生服务系统是一项挑战。在DOTS实施地区，完善的登记报告系统能够为药品库存的计划和维持提供所需信息，

例如在过去一年内报告的不同治疗类型的患者数量、使用的标准化治疗方案以及现有的和缓冲的药品库存。

结核病患者登记



HELP设计集团

● **登记报告系统**能够对每位患者疗效以及结核病控制规划整体实施效果进行评价。该登记报告系统用于系统化评估患者的病情进展和治疗效果，还用于评价结核病控制规划整体实施效果。该系统包括：

- 实验室登记本，包括所有进行了痰涂片检查的患者信息；
- 患者治疗卡，详细记录了服药过程和随访痰检结果；
- 简易的结核病患者登记本，记录开始治疗并监测治疗进展的患者名单。

队列分析是评估特定地区结核病控制工作效果的重要管理工具。结核病患者的队列由一定时间内所有登记的患者组成。队列分析包括系统化随访及对治疗进展和治疗成功具体指标的报告。我们通过每季度痰菌阴转报告获得中期评价指标，季报和年报治愈率能及时具体给出卫生服务成果和尚待解决问题的信息。

DOTS登记报告系统便于有针对性的对患者个体进行随访，以发现疗效不佳的患者，以及针对各机构、地区、省或整个国家DOTS实施质量进行快速评估。

为确保DOTS策略在医疗卫生机构的高质量实施，督导和实时培训必不可少。结核病控制工作是公共卫生服务的组成部分，所有卫生人员都应接受DOTS和有效结核病控制机制相关基础培训。

为更广泛地实施DOTS策略，需要私立机构的医生们充分参与。私立机构医生们需积极支持DOTS策略的实施，并成为结核病控制工作的合作伙伴。

督导人员与门诊患者进行交谈



(致谢：肺部健康图库)

4.1 一线药品治疗失败的原因

问题:

一线抗结核药物治疗不充分而诱发MDR-TB的原因是什么？

答案:

耐药结核病的发生有细菌学、临床行为和规划等方面原因，表1总结了治疗不充分的常见原因。

规划:	药品:	患者:
规划执行质量不佳 缺乏资金 未制订或未遵循指南 培训不充分 缺乏治疗监测	药品质量差 药品品种不全 库存不足或供应中断 药物储存条件差 剂量或药品组合不正确	依从性差（或DOT实施不佳） 未按医嘱服药 缺乏对疾病的了解 贫困（不能享受免费治疗） 交通不便 不良反应 歧视 药品吸收障碍 成瘾(药物、酒精等)

(来源: Lambregts-van Wezenbeek CSB, Veen J. Control of drug-resistant tuberculosis. Tubercle and Lung Disease. 1995; 76: 455-459.)

薄弱的结核病控制规划导致持续的不规范治疗，增加了耐药结核病患者的数量。例如：

- 药品短缺可能迫使临床医生采用不正确的治疗方案；
- 药品质量低下所致方案不当；
- 治疗督导不当造成服药不规律，诱发耐药菌株生长；
- 结核病控制规划政策不佳；
- 没有完全遵从指南进行临床治疗。私人医生未经结核病控制规划机构指导，其个体治疗行为可能造成耐药结核病患者数量快速增长。

具备确诊MDR-TB患者能力并有质量保证的实验室，是避免对患者进行不规范治疗的关键因素之一（见第四章）

强有力的感染控制措施有助于阻止MDR-TB在医疗卫生机构、监狱以及其他机构中的蔓延（见第十五章）。



(致谢：肺部健康图库)

4.2 原发性和继发性MDR-TB

出现MDR-TB包括两种情况，一种是感染了已对利福平和异烟肼产生耐药的结核分枝杆菌（原发性耐药），另一种是感染了原来敏感但由于治疗不当或病人依从性差导致发生耐药突变的菌株（继发性耐药）。

一旦MDR-TB菌株在人群中传播，即使是运行良好的结核病控制规划、使用标准的短程化疗（SCC）也将无法治愈日益增多的结核病患者。对已感染耐药菌株的患者重复使用SCC会造成其对所用药品产生更严重的耐药。已确诊的MDR-TB患者在人群中的持续传播也是新耐药病例产生的重要来源。

5、MDR-TB控制

5.1 MDR-TB控制框架

为了在全世界范围内控制耐药结核病，WHO及其合作伙伴建议将MDR-TB控制作为扩展DOTS规划的优先内容，现称之为“遏制结核病策略”。遏制结核病策略要求加强结核病控制工作，预防耐药出现，支持遏制结核病伙伴组织全球规划，为实现

2006~2015遏制结核病规划目标奠定基础，其目标是治疗5000万名患者和挽救1400万名患者生命。遏制结核病策略始终强调DOTS策略的基本内容，同时指出结核病控制所面临的困难和挑战。遏制结核病策略包含以下6个主要内容：

1、高质量DOTS策略的扩展和加强

- 政府承诺，保证经费投入持续增加
- 通过有质量保证的细菌学检查发现患者
- 包括督导和患者关怀的标准化治疗
- 有效的药物供应和管理系统
- 监测评价系统和效果评估

2、应对TB/HIV，MDR-TB和贫困及弱势群体的需求

- 加强TB/HIV双重感染合作；
- 加强MDR-TB预防和管理；
- 应对结核病患者接触者、贫困及弱势群体需求；

3、加强医疗卫生体系建设，尤其是初级卫生保健

- 改善医疗保障政策，促进人力资源发展，提高财力支持并加强物资供给，提供优质服务和信息资源；
- 在医疗机构、其他人群聚集场所和家庭加强感染控制措施；
- 加强实验室网络建设，实施肺部健康实用方法（PAL）；
- 借鉴其他领域和部门的成功经验和方法，应对影响健康的社会因素。

4、动员所有卫生服务提供者的参与

- 采取PPM模式，动员公立机构、非政府组织、公司及私人机构共同参与；
- 推动国际结核病关怀标准（ISTC）的广泛使用

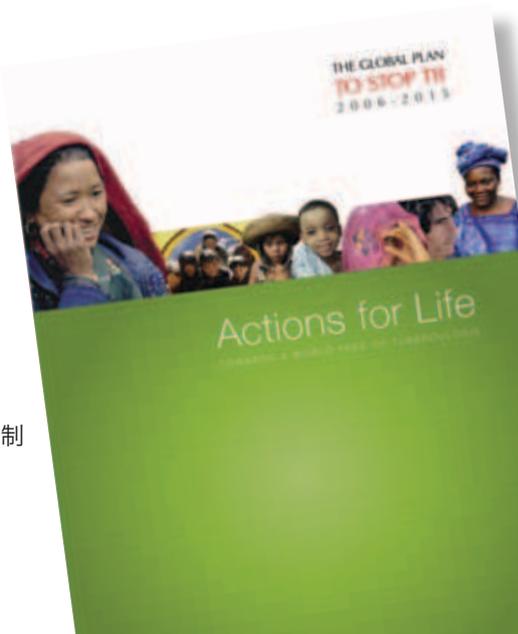
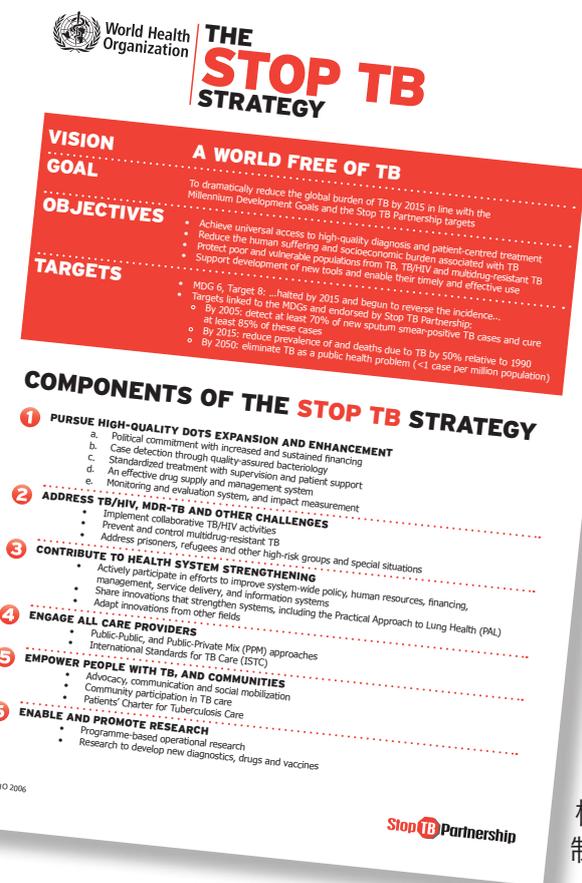
5、调动结核病患者和社区能动性。

- 加强倡导、交流和社会动员力度；
- 加强社区在结核病患者关怀、结核病预防和健康促进方面的参与度；
- 推广使用结核病患者关怀宪章

6、加强和推进科学研究，

- 围绕结核病防治规划开展实施性研究；
- 推进新诊断工具、新药和新疫苗的研发。

整个规划进程中，加强实验室能力建设（首先是痰涂片显微镜检，其次是痰培养和药敏试验）并使用有质量保证的药品是结核病控制综合性策略的重要内容。



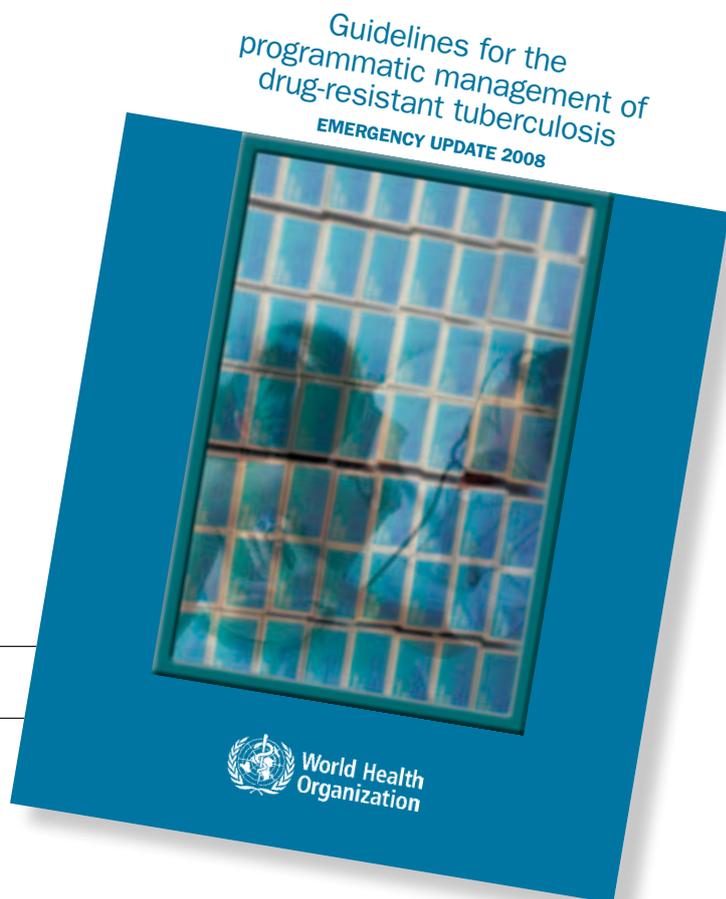
World Health Organization, Stop TB Department

过去，MDR-TB未完全纳入结核病控制规划。最新国际指南促使DOTS和MDR-TB整合在一个框架内，构成一个由五部分组成的重要核心，其基础为结核病控制基本原则和针对不同国家具体情况而采用灵活的实施方法。其核心内容全面深入，确保了MDR-TB治疗的所有基本要素均涵盖在内。MDR-TB控制规划的设计和在不同国家之间或同一国家不同地区间可能有所不同，要视当地具体情况而定。世界卫生组织关于结核

病出版物的网站涵盖从1988年到现在的资料，并提供最新国际指南相关信息。

WHO 《耐药结核病规划管理指南》

(致谢：世界卫生组织。Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.)



MDR-TB的治疗较之DOTS更为复杂。不同于DOTS，单一的标准化治疗方案不适用于所有MDR-TB患者。MDR-TB的治疗必须符合国情，依据细菌耐药类型设计二线药品的不同组合。尤其在多种药品联合使用时，许多卫生人员对这些药品及其不良反应所知甚少。没有哪个方案或规划适用于所有国家、项目或卫生人员。强烈建议私立机构医生遵从其所在国家的具体政策来合理治疗MDR-TB患者。

MDR-TB整合入国家结核病控制规划框架中应考虑的因素包括：

- 耐药结核病患者的数量和分布
- 现有的基础设施
- 患者发现水平
- 患者纳入标准
- 耐药流行谱
- 实验室能力
- 长期进行直接面视督导所需的资源
- 人力、财力的可用性

虽然可供选择的策略范围广泛，但是在任何情况下都必须满足最基本的要求，以确保对MDR-TB患者实施正确管理，预防菌株对二线药品产生耐药。MDR-TB的治疗应充分整合到国家结核病控制规划中。如果大量MDR-TB患者在私立机构接受治疗，可以通过公立—私立机构合作模式（PPM）完成整合。

5.2 MDR-TB控制策略的构成

问题:

MDR-TB控制策略的基本要素是什么？

答案:

如同DOTS一样，MDR-TB的控制策略也由五个要素构成。因其所依据的基本原则相同，使得规划间能够进行充分整合：

- 持续不变的政府承诺；
- 通过有质量保证的培养和药敏试验进行正确及时的诊断；
- 在严格的监督管理下正确使用二线抗结核药品进行治疗；
- 有质量保证的二线抗结核药品的不间断供应；
- 标准化的登记报告系统。

政府承诺是建立和维持其它四个要素的根本。MDR-TB治疗策略的每一个要素都比DOTS策略实施起来更为复杂，花费也更高。因此，将MDR-TB整合到DOTS策略能够加强现有的国家结核病控制规划。

Folang的MDR-TB 诊所。南非，比勒陀利亚



(致谢：南非医学研究委员会)

5.2.1 持续不变的政府承诺

持续不变的政府承诺非常重要，为确保对MDR-TB治疗提供良好环境，需要政府长期的资金投入和强有力的领导。包括：

- 合理的组织结构；
- 人力资源的建设和维持；
- 参与方之间的合作；
- 制定必要的法律；
- 结核病控制策略使得对MDR-TB的治疗得以规范实施，同时加强DOTS规划预防MDR-TB出现；
- 有质量保证的二线药品的便利采购。

政府承诺意味着需要进行充足的预算，给予更多经济支持。这种承诺通过卫生体系基础设施建设来体现，如设备购置和人力资源培训。MDR-TB规划的成功实施有赖于公立和私立卫生项目/组织进行不同层面的协调配合。对医务人员和公共卫生人员充分培训和维持也有赖于长效的政府规划和支持。

护士在收集痰标本。利马，秘鲁正确诊断是MDR-TB控制的关键



(致谢：肺部健康图库)

5.2.2 通过细菌培养和药敏试验来诊断MDR-TB

准确、快速的诊断是MDR-TB规划的主要内容（见第四章）。

准确诊断MDR-TB后才能开展有效的治疗。有质量保证的培养和药敏试验不可或缺。培养不生长、培养污染以及不可靠的药敏试验结果对于患者个体及整个结核病控制规划都将产生重大的影响，所以室内质量控制和室间质量保证必须到位，包括与经过认证的参比实验室或WHO跨国参比实验室建立熟练度测试的联系。

在XDR-TB疫情严峻的地区，亟需开展针对二线注射剂和氟喹诺酮类药物的药敏试验以诊断XDR-TB。

5.2.3 正确患者管理下合理使用二线抗结核药品的治疗策略

合理的治疗策略包括：

- 最佳化疗方案的设计；
- 直接面视督导下治疗方案的实施；
- 对药品不良反应进行监测和处理。

设计最佳治疗方案需要综合考虑多方面因素，包括：

当地分类明确患者的有代表性的耐药监测资料，并能区分新病例和不同类型的复治病例中药物敏感程度和耐药流行情况；

- 本国抗结核药品使用情况和个人用药史；
- 可用二线药品的排列次序；
- 对一线及选择性二线药品进行药敏试验的可行性；
- 在长达两年的时间对患者实施治疗的可行性，包括直接面视下督导治疗（DOT）；
- 关注合并HIV感染者；
- 实施正确的感染控制措施。

在一些国家，针对某些类型患者采取标准化方案可能比个体化方案更为合适，而在另外一些国家反之可能更好（关于治疗策略的更多信息，见第五章）。

除病情严重程度外，患者是否住院治疗还取决于很多因素，包括：

- 是否有可用的病床，并能采取充分的感染控制措施来预防院内播散；
- 医院和门诊是否有训练有素的医务人员进行治疗管理和不良反应处理；
- 能否为患者提供坚持治疗以及处理患者存在的其他临床或生活问题的社会支持网络。

5.2.4 有质量保证的药品不间断供应

MDR-TB药品的管理非常复杂，尤其是使用个体化治疗方案时。由于不良反应、药敏试验结果延迟和疗效欠佳等原因，经常需调整药品。此外，大多数二线抗结核药品保存期短，全球有质量保证的药品的产量有限，药品注册过程漫长且价格不菲，这对于药品生产厂商并不具有吸引力。保证药品不间断供应工作应该在预期使用前六个月或更早就开始，并尽可能地准确估计药品需求。只有有质量保证的二线药品才能够被用于临床。

高质量、安全的二线药品供应对MDR-TB的治疗非常重要



HELP设计集团

5.2.5 用于MDR-TB的登记报告系统

MDR-TB控制规划的登记报告系统包括登记患者的不同分类、培养和药敏试验结果、治疗可及性和24个月治疗监测结果。MDR-TB的队列分析包括中期指标和2年（或以上）的疗效、治疗方案的治疗结果和药敏试验结果。WHO推荐使用的患者登记分组和疗效定义（见第三章）将用于MDR-TB策略指导下队列分析。登记报告系统（见第十二章）对于评价规划实施效果和治疗有效性必不可少。

MDR-TB策略的五个基本要素

1. 持续不变的政府承诺
 - 人力财力资源的长期投入
 - 社区、地方政府和国际机构间的协调合作
 - 运行良好的DOTS规划
 - 关注MDR-TB出现的原因
2. 通过有质量保证的培养和药敏试验进行诊断
 - 合理选择患者进行药敏试验并纳入耐药结核病防治规划
 - 与跨国参比实验室合作
3. 正确患者管理下合理使用二线抗结核药品的治疗策略
 - 循证治疗设计
 - 药品不良反应的监测和管理
 - 充足的人力资源
4. 有质量保证的二线抗结核药品的不间断供应
5. 为MDR-TB设计的登记报告系统用以监测并评估治疗效果

MDR-TB管理中对患者进行健康教育非常重要



HELP设计集团

5.3 MDR-TB规划需求

5.3.1 政府承诺

持续不变的政府承诺和领导是健全结核病控制规划的基础。政府承诺必须贯穿于卫生干预过程的各个阶段，从规划、实施到监测、评价。政府支持需要社会各界参与，包括：

- 政府部门
- 地方结核病防治机构
- 非政府组织
- 私立机构
- 药品生产商
- 学术机构和研究所
- 专业医疗团体
- 捐赠团体

承诺形式包括：

- 财力和人力资源
- 培训
- 法律法规性文件
- 基础设施
- 所有支持者的协调沟通

5.3.2 充足的经济支持

国家结核病控制规划必须有充足的预算来建立并维持对MDR-TB有兴趣和经验的充足人力资源，且不会削弱结核病控制规划其他方面的工作力量。

提供用于支持MDR-TB控制框架必要的财政资源。

患者在接受MDR-TB治疗时不应存在经济障碍。

结核病控制规划需要医师、管理者、护士、技师、微生物学专家、信息工程专家、药剂师以及其他从事耐药结核病管理的专业人士。

5.3.3 管理和实施要求

在开始耐药结核病规划前，国家或地区的行政机构需要制定相应的政策，随后法规性文件应该考虑如何将MDR-TB防治规划整合到国家结核病防治规划之中。以下是法规及实施性文件举例：

- 制定法规以确保二线药品正确的注册、供应、使用和分配；
- 建立地方性的指导组或专家委员会，定期地举行会议，为患者会诊，并讨论规划中的问题；
- 如果规划中包含多个组织，往往需要一份划定各自职责和资金分配的谅解备忘录。在包含不同部门的MDR-TB管理规划中，例如监狱系统或社会安全保障系统，应签署部门间协议，建立各个机构之间结核病诊断和治疗的协调服务机制；
- 规划手册可以作为宣传规划运作和临床实施步骤的工具，确保实际工作与规划要求一致并由有关当局正式签署生效。手册应说明治疗方案，明确不同卫生服务提

供者的职责以及所需的人力资源，还应特别说明如何对患者进行诊断、登记、报告、治疗、随访以及规划的监测和评价工作。

世界结核病防治日，艾滋病培训信息中心工作人员演示结核病的症状和治疗过程。南非，伊丽莎白港。



(致谢：肺部健康图库)

5.3.4 协调

世界各地不同组织和政府部门致力于MDR-TB规划，因此在各个层面上的协调至关重要。需要建立良好协调机制的主要机构和组织如下：

- 国家结核病防治规划：国家结核病防治规划（NTP）是框架中所述活动的中心协调者。承诺配置必要的资源，尤其是建立强有力的国家级管理团队，以确保二线抗结核药品的采购、MDR-TB规划合理实施及监测等各方面工作顺利开展。国家规划可以根据需要与所有卫生服务提供者建立伙伴关系。
- 地方卫生系统：MDR-TB规划应与当地基础条件相适应。不同地区规划的组织结构可能有很大不同，这取决于当地卫生服务开展情况。从医院到非住院机构以及不同DOT中心之间的转诊需要提前计划和良好的信息沟通。鉴于MDR-TB治疗中需要为患者提供关怀，常常任用一支由医生、护士和社会工作者组成的卫生队伍。
- 社区：社区参与及与社区领导者的沟通可以大大推动MDR-TB规划的实施并填补仅由医疗部门参与的不足。围绕结核病开展的社区教育和各项活动可以鼓励患者坚持治疗并有助于减少歧视。在某些情况下，社区可以解决患者的暂时需求，如提供DOT、食物和/或住宿。训练有素的社区卫生人员在MDR-TB患者非住院关怀中起到关键性作用。

● 与监狱的协调：在一些国家监狱是MDR-TB蔓延的重要源头，采取有效的感染控制措施可以大幅度减少其传播。囚犯往往在其治疗结束之前就会被释放。与当地结核病防治机构密切协调和沟通、预先计划、社会专项支持和特殊转诊服务，可确保这些患者在释放后能够完成治疗。

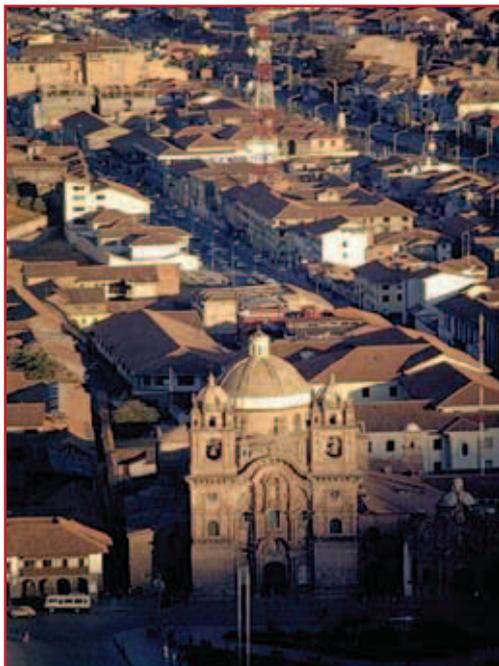
● 私立和公立机构：在一些国家，私立机构管理着绝大多数的MDRTB患者。在这些地区，将私立机构纳入到规划的设计和技术层面非常重要。许多PPM规划显示了公立-私立机构合作是有效和互利的。在PPM系统中，患者和信息在机构间双向传递。例如，私人医疗服务提供者能够通过补偿系统获得合理报酬，公立医疗服务系统可以提供基于门诊或社区的DOT，同时能够登记和报告患者的治疗效果。对于MDR-TB的治疗可以建立类似的PPM系统，但需要特殊协调。公共卫生系统还参与全国MDR - TB管理指南的培训，这将适用于所有卫生服务提供者。

● 国际支持：通过WHO、跨国参比实验室和其他国际技术机构获得技术支持。与这些组织或机构的合作需要持续有效的协调和沟通。

综上所述，MDR-TB规划需要：

- 充足的经济支持
- 有利的规划环境
- 充足的人力资源
- 充足的医疗设施
- 良好的协调

结核病控制规划需要社区志愿者的参与。库斯科



从早期设计阶段开始，需要对一系列问题给予关注。规划包含内容众多，没有哪个单一的策略能适用于所有情况。适用于规划管理的清单详见WHO出版的2008年紧急修订版耐药结核病规划管理指南第18页，可从以下网址获取(http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf)。

6、问题

- 6.1 下列哪项描述了直接面视下督导治疗（DOT）？
- a. 患者自行服用每月发放的药品
 - b. 由卫生人员完成患者的治疗记录
 - c. 由卫生人员计数患者药瓶里的剩余药量
 - d. 由卫生人员计算应服用的药品剂量
 - e. 患者在被监督的情况下服下医嘱规定的药品
- 6.2 耐药结核病出现的原因是：
- a. 持续的细菌基因突变
 - b. 选择性压力导致的自然发生的耐药突变
 - c. 预防性治疗
 - d. 结核空洞中药品的无效代谢
 - e. 巨噬细胞活性低下
- 6.3 MDR-TB患者的定义为
- a. 治疗无效的结核病患者
 - b. 治疗失败的结核病患者
 - c. 被确定为对一种以上药品耐药的结核病患者
 - d. 被确定为对异烟肼和利福平耐药的结核病患者
 - e. 与已知MDR-TB患者接触过的结核病患者
- 6.4 患者出现获得性耐药和MDR-TB的最主要原因是
- a. 患者的免疫状况
 - b. 预防性治疗
 - c. 抗结核治疗不当
 - d. MDR-TB菌株的传播
 - e. 卡介苗接种

7、答案

- 7.1 下列哪项描述了直接面视下督导治疗（DOT）？
- a. 患者自行服用每月发放的药品
 - b. 由卫生人员完成患者的治疗记录
 - c. 由卫生人员计数患者药瓶里的剩余药量
 - d. 由卫生人员计算应服用的药品剂量
 - e. 患者在被监督的情况下服下医嘱规定的药品**
- 7.2 耐药结核病出现的原因是：
- a. 持续的细菌基因突变
 - b. 选择性压力导致的自然发生的耐药突变**
 - c. 预防性治疗
 - d. 结核空洞中药品的无效代谢
 - e. 巨噬细胞活性低下
- 7.3 MDR-TB患者的定义为：
- a. 治疗无效的结核病患者
 - b. 治疗失败的结核病患者
 - c. 被确定为对一种以上药品耐药的结核病患者
 - d. 被确定为对异烟肼和利福平耐药的结核病患者**
 - e. 与已知MDR-TB患者接触过的结核病患者
- 7.4 患者出现获得性耐药和MDR-TB的最主要原因是
- a. 患者的免疫状况
 - b. 预防性治疗
 - c. 抗结核治疗不当**
 - d. MDR-TB菌株的传播
 - e. 卡介苗接种

第二章 耐多药结核病的流行病学

第二章

耐多药结核病的流行病学

1、目标

学习本章后，你应能够：

- 明确基本概念；
- 了解全球MDR-TB流行情况；
- 掌握MDR-TB的流行病学特征；
- 明确MDR-TB的危险因素。

2、简介

MDR-TB定义明确，指结核分枝杆菌菌株至少对异烟肼和利福平耐药，伴或不伴有对其他药物的耐药。异烟肼和利福平是治疗结核病最为有效的药物。

耐药结核病 由对一种或者多种抗结核药品耐药的结核分枝杆菌导致的疾病(多为肺结核)。

- 单耐药：对一种抗结核药品耐药。
- 多耐药：对两种及以上抗结核药品耐药，但同时耐异烟肼和利福平这一情况除外。
- 耐多药：对两种及以上抗结核药品耐药，且至少对异烟肼和利福平耐药。
- 广泛耐药：除对异烟肼和利福平耐药外，还对任意一种氟喹诺酮类药物及对三种二线抗结核药品注射剂（卷曲霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素）中的至少一种耐药。

MDR-TB流行病学是研究MDR-TB在人群中的传播及其影响因素。流行病学是预防医学和公共卫生的基础学科。

对某一群体中MDR-TB动态变化的流行病学框架的理解涉及三大流行病学概念：

- 分析流行病学（也叫病因流行病学）：旨在研究可能增加疾病感染和发展相关的因素。
- 描述流行病学：描述不同人群中MDR-TB的感染、发病、死亡的频率和分布情况。
- 预测流行病学：在既往资料基础上，运用模型技术预测MDR-TB在某个区域的流行情况。

问题：

MDR-TB患者中“已感染”人群和“传染性”人群的区别是什么？

答案：

“已感染”人群：指感染了耐多药结核分枝杆菌、今后有可能发病的人群。“传染性”人群：指能够排出耐多药结核分枝杆菌并能传染他人的人群（通常痰涂片阳性，或者痰涂片阴性而培养阳性）。

3、流行病学概念

MDR-TB发病率常通过特定人群中疾病的发病率或患病率来计算。

患病率：在特定时间、特定人群中患MDR-TB的新旧病例数。患病率常用（%）或（X/100,000）来表示。

只有通过复杂且费用巨大的人群调查才能获得准确的MDR-TB患病率。某一国家或特定地区MDR-TB的患病率很大程度上取决于化疗质量和结核病防治规划开展情况，这些会受到各国实际条件制约和影响，如严重营养不良、贫穷和HIV流行。在MDR-TB治疗不充分的国家，MDR-TB患病率可能会是年发病率的2~3倍。

发病率：一年内被诊断的MDR-TB新病例数。发病率通常用新病例占年中人口的比例来表示，并且采用10万人口作为标准率。

几乎不可能得到准确的发病率，因为发病率与患者发现和报告水平有关。由于病例发现和报告系统的局限性，根据死亡率、患病率和感染率构建的流行病学模型，通常将发病率用“登记率”或“估算发病率”代之。

死亡率：一年内人群中死亡的MDR-TB人数，常用 $(X/100,000)$ 来表示。

病死率：在特定时间内（通常是1年），MDR-TB患者中因该病而死亡的比例。

问题：

既往抗结核治疗影响耐药产生吗？

答案：

根据既往抗结核治疗史，耐药的分类如下：

- 新患者耐药（以前称为“初始耐药”）：未治疗过的患者或治疗不足一个月的者经培养检查发现耐药。
新患者耐药反映了结核分枝杆菌传染的严重程度。
- 已治患者耐药（以前称为“获得性耐药”）：既往治疗一次以上、时间大于一月的患者经培养检查发现耐药。已治患者通常是指复治患者。
复治患者的耐药程度常高于新患者，是患者治疗合理与否的标志，反映了结核病制规划实施质量。

由于难以准确获得患者耐药的原因，在流行病术语上已经不再使用“初始耐药”和“获得性耐药”的概念。如果患者未透露既往抗结核治疗病史，他们很可能被错误地归类为初始耐药。治疗失败的患者常因此被归类为获得性耐药，然而如果患者最初感染的是耐药菌株，而并不是在治疗中获得的，就应当属于初始耐药。

例如，慢性患者（WHO定义为经复治方案督导治疗后失败的结核病患者）通常是MDR-TB。然而无法判断慢性患者属于初始耐药还是获得性耐药，除非在治疗开始就进行药敏试验，后来如果发生耐药则为获得性耐药。

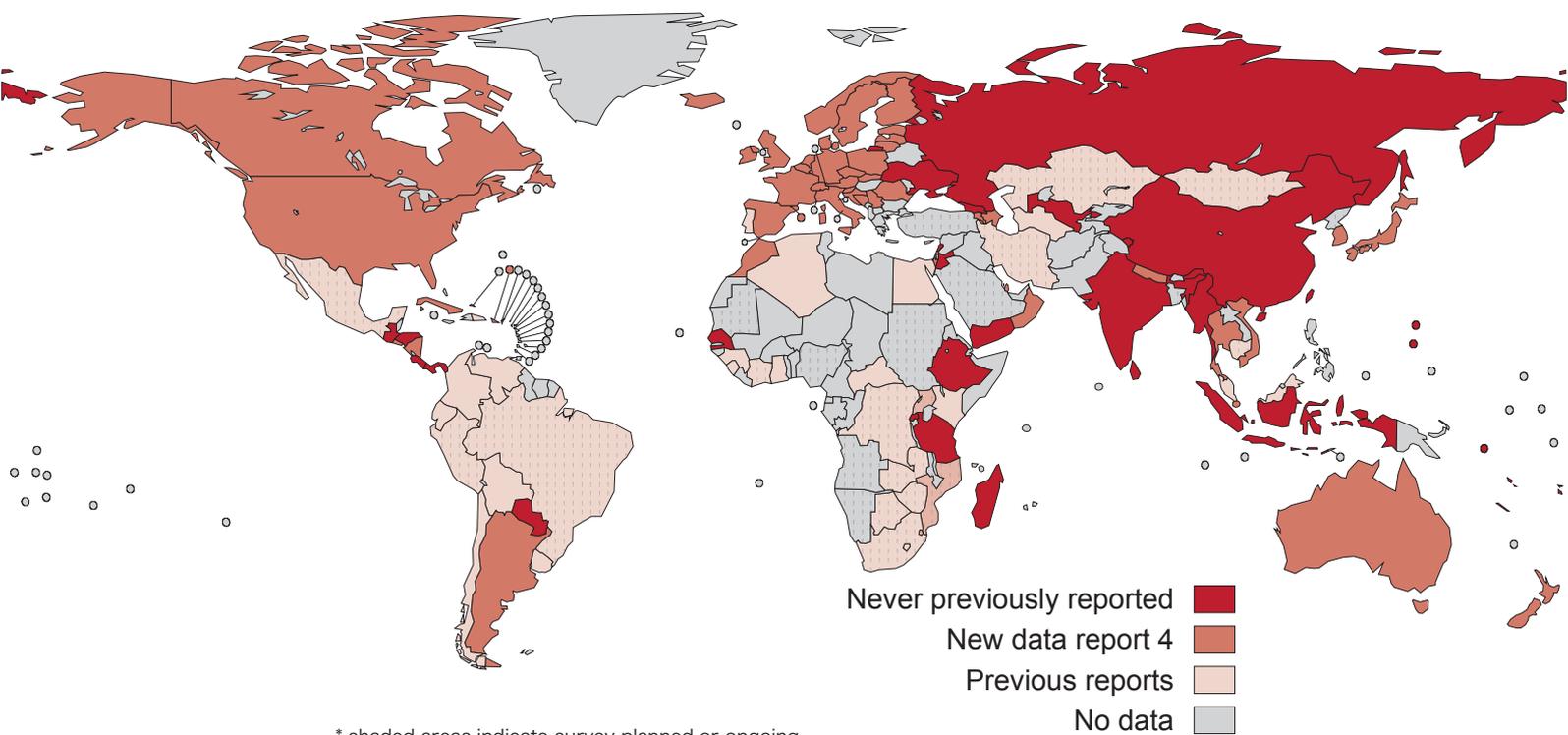
4、全球耐多药结核病问题的严重性

MDR-TB的流行病学很复杂，与许多其它感染性疾病不同，尽管感染结核分枝杆菌后只有少数人发病，但感染者终生都有发病的可能。MDR-TB的发病率在不同的人群和地域差别很大。这些差别可能主要归结为感染率的不同，但发病率增加的原因常常难于解释。因此，描述性流行病学在确定资源匮乏地区患者数量和需要特别关注的高危人群时就显得非常有用。

全世界不同地区报告的MDR-TB患者数量的快速增长反映出所面临的公共卫生危机空前严重。最初实验方法学和流行病学的缺陷影响了人们对耐药程度的了解。因此，1994年世界卫生组织（WHO）和国际防痨及肺部疾病联盟（IUATLD）实施了全球耐药结核病监测项目。项目目的是采用标准化方法，获得以国家为单位有代表性的对一线抗结核药品（异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇）耐药的数据。重点是用流行病学方法确定患者数以及新患者、复治患者的耐药情况差别（更多信息见WHO耐药结核病监测指南）。同时建立跨国参比实验室（SRL）网络，通过验证药敏试验数据提供质量保证（关于全球20个SRL的详细信息，请登录世界卫生组织官方网站）。

全球项目覆盖情况（1994-2007）

* Sub-national coverage in India, China, Russia, Indonesia.



关于全球MDR-TB流行情况最权威的资料是由WHO/IUATLD发行的有关耐药监测的一系列报告。截至到2007年,已经完成4轮调查,并且全部信息均可在线获取:

- 第一次调查: 1994-1996年
- 第二次调查: 1996-1999年
- 第三次调查: 1999-2002年
- 第四次调查: 2002-2007年

1994-2007年间,对116个国家或地区25万名患者进行了调查和检测,为了解耐药趋势,其中47个国家参与了多次调查。

值得注意的是全球许多结核病高负担国家和地区并不了解本国和地区耐药情况,例如中国大部分地区、印度、前苏联、尼日利亚和印度尼西亚。在完全了解耐药的严重性之前必须弥补这些空白。然而,从世界半数国家得到的信息证实,MDR-TB已成为许多国家面临的严峻问题。

WHO的调查结果表明，MDR-TB问题是普遍存在的。据估算，中国、印度和俄罗斯联邦MDR-TB患者数最多。

- WHO 最新报告，在新发患者中MDR-TB的中位患病率是2.9%；
- 在复治患者中，MDR-TB的中位患病率是15.3%。

MDR-TB疫情的全球分布详见WHO关于全球耐药问题第四次报告，报告指出许多地区面临MDR-TB疫情的流行和爆发，其中几个地区的数据令人担忧。

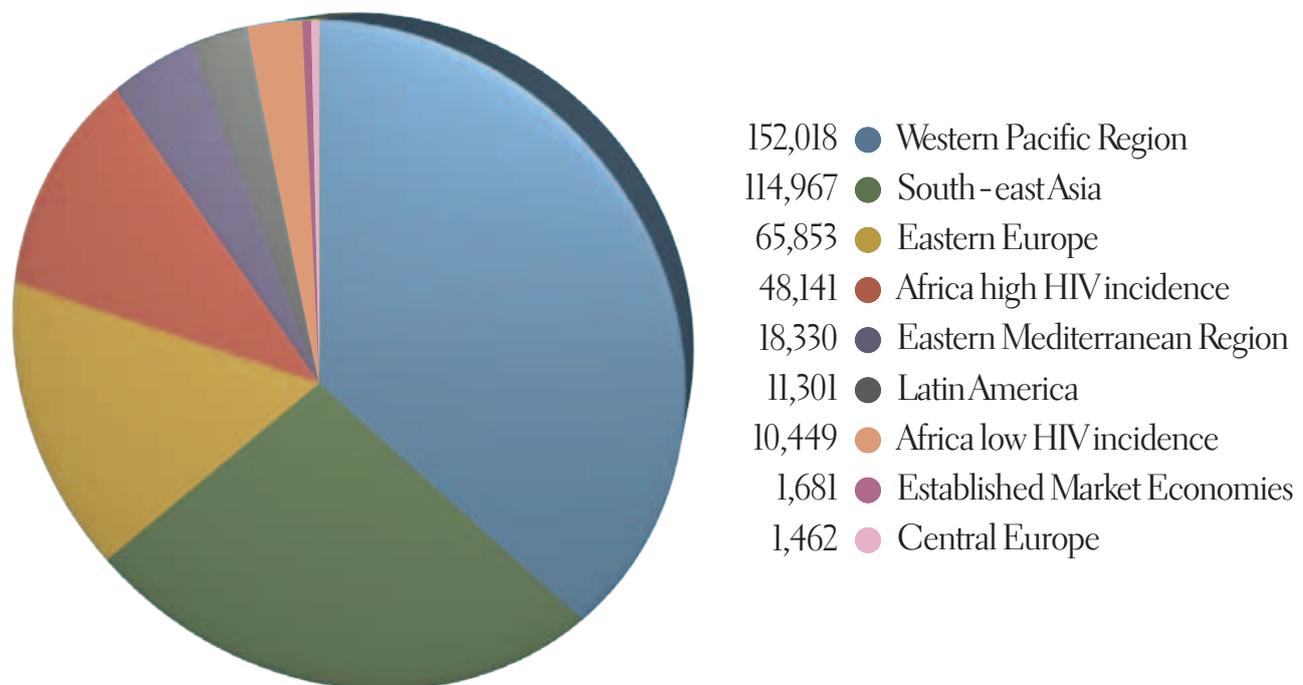
WHO估计，2003年全球MDR-TB的发病数（包括新患者和复治患者）是42.4 万人（95%可信区间，29.7 ~63.9 万）。MDR-TB患者通常能存活多年。因此，患病率可能比发病率高3倍，提示全球MDR-TB患者的数量可能接近或超过100万人。

由于一例MDR-TB患者的治疗费用是普通药物敏感结核病患者患者的100倍，因此MDR-TB问题造成的社会和经济负担是显而易见的。

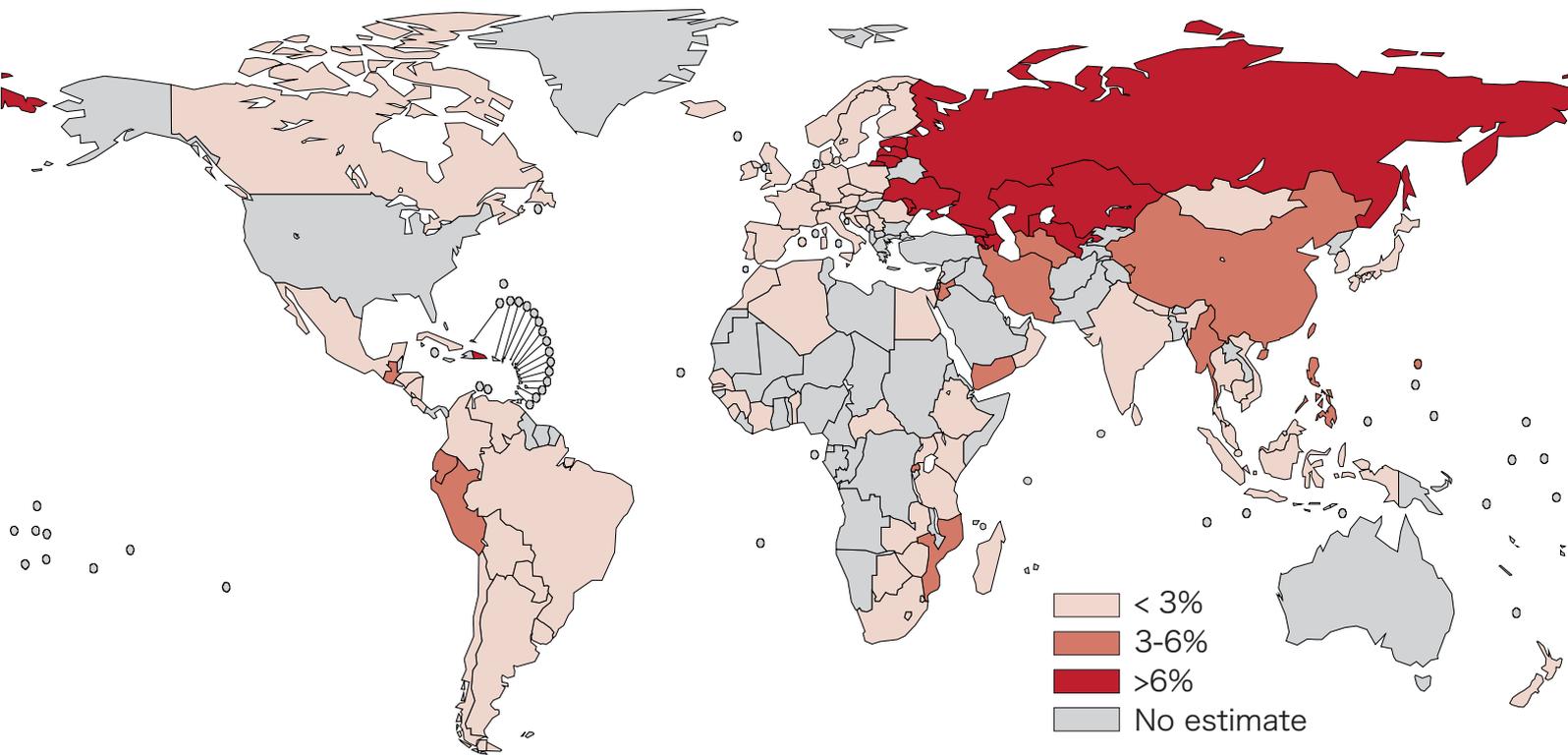
很多确诊的MDR-TB患者除了耐异烟肼和利福平外，还对其它药品耐药。在WHO“全球报告”中，1/3的MDR-TB患者对4种一线抗结核药品（异烟肼、利福平、链霉素和乙胺丁醇）均耐药。

二十世纪90年代早期，在全球不同的地区出现MDR-TB的爆发流行，通常都与HIV感染相关。很多国家的经验显示，未治疗的活动性MDR-TB患者能传染大量HIV阳性患者，导致MDR-TB的快速爆发流行和高病死率。流行病学和遗传学研究已经证实，存在MDR-TB/HIV医院内传播。尽管HIV还不是造成MDR-TB唯一的危险因素，但在许多国家随着HIV的快速流行，加之结核病控制不利为MDR-TB的传播提供了滋生的环境，有充分理由相信世界面临着MDR-TB的威胁。

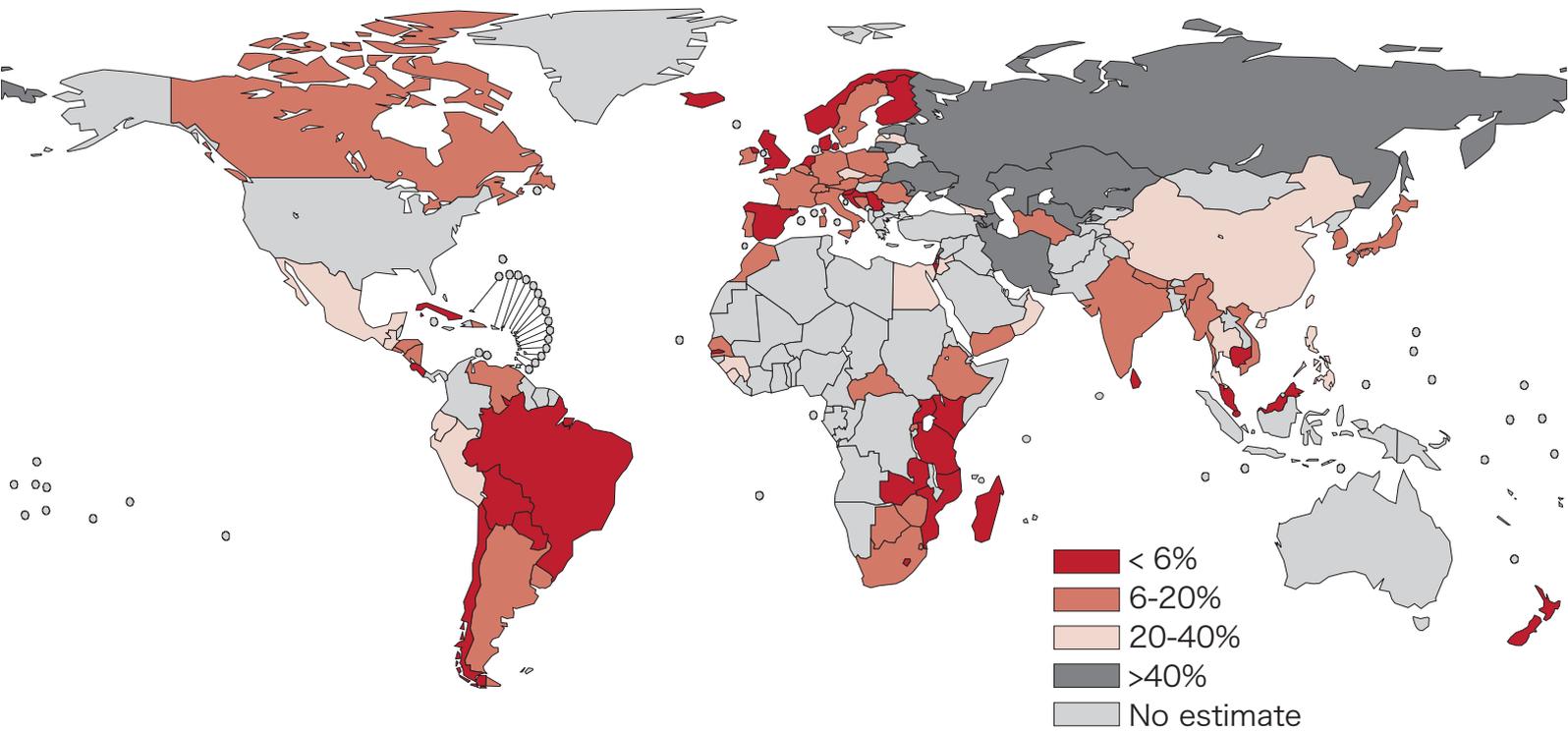
All MDR TB Cases by Regions (2003)



新患者中的MDR-TB所占比例 (1994-2007)



复治患者中MDR-TB所占比例 (1994-2007)



2006年由美国CDC和WHO共同发起对二线药物耐药情况调查。调查覆盖了整个WHO/IUATLD跨国参比实验室网络，对来自49个国家近17000株菌株进行了至少三组二线抗结核药物的检测。由于二线药物药敏试验在多数国家并未常规开展，因此所得数据并不是基于人口的数据。调查结果表明来自49个国家的菌株经二线药物药敏试验检测后，其中20%是MDR-TB菌株，2%是XDR-TB菌株，并且全球各区域均报道有XDR-TB菌株出现，多达19%的MDR-TB菌株发现为XDR-TB，自2000年以来这一比例在一些地区已经增长了2倍多。如果有条件，指南建议对所有MDR-TB菌株进行氟喹诺酮类和二线注射剂的药敏试验检测以确定MDR-TB菌株中XDR-TB所占比例。

耐药菌株的出现与既往治疗有关，耐药结核病包括广泛耐药结核病传播和爆发的实例均有报道，常见于HIV高流行地区。据悉，在纳塔尔爆发的XDR-TB疫情发现，半数患者从未接受过抗结核药物治疗。XDR-TB菌株的爆发流行加速了HIV感染者的死亡，进一步加剧了艾滋病和结核病的双重流行。在实验室资源和治疗选择严重不足的地区，对于XDR-TB菌株的检测极具挑战性，这些菌株的流行已严重威胁到全球结核病控制工作。

5、MDR-TB的危险因素

WHO“全球报告”列举了MDR-TB的主要危险因素：

- 既往结核病治疗史；
- 暴露于MDR-TB患者；
- 近期来自耐药结核病高流行地区的移民。

第三章提供了更多关于MDR-TB危险因素的详情，以及患者发现策略。

1. The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. WHO 2006. All rights reserved

7、问题

7.1 MDR-TB的感染、发病和死亡的频率和分布通过_____来表示:

- a) 分析流行病学
- b) 预测流行病学
- c) 人口流行病学
- d) 描述流行病学
- e) 流行病学模型

7.2 以下陈述哪些是正确的:

- a) 西太区为全球估算MDR-TB患者最多的地区
- b) 一般而言, 新发结核病患者比既往接受过治疗的患者发生MDR-TB比例高
- c) 多数MDR-TB患者同时对其他药物也耐药
- d) 以上说法均正确
- e) a) 和c)

7.3 判断对错:

- a) MDR-TB在全球的蔓延情况是一致的
- b) 在HIV高流行的国家MDR-TB发病率也高
- c) 既往治疗过结核病是MDR-TB发生的主要危险因素之一
- d) HIV感染易致MDR-TB 的传播
- e) MDR-TB的发病率总是低于患病率

8、答案

8.1 MDR-TB的感染、疾病和死亡的频率和分布通过_____来表示:

- a) 分析流行病学
- b) 预测流行病学
- c) 人口流行病学
- d) 描述流行病学**
- e) 流行病学模型

8.2 以下陈述哪些是正确的:

- a) 西太区为全球估算MDR-TB患者最多的地区
- b) 一般而言, 新发结核病患者比既往接受过治疗的患者发生MDR-TB比例高
- c) 多数MDR-TB患者同时对其他药物也耐药
- d) 以上都正确
- e) a) 和c)**

8.3 判断对错:

- a) MDR-TB在全球的蔓延情况是一致的 (错)
- b) 在HIV高流行的国家MDR-TB发病率也高(错)
- c) 既往治疗过结核病是MDR-TB发生的主要高危因素之一(对)
- d) HIV感染易致MDR-TB 的传播(对)
- e) MDR-TB的发病率总是低于患病率(对)

第三章

患者发现策略和定义

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 了解可能患有MDR-TB的危险人群；
- 在不同条件下应用相应的患者发现策略；
- 理解患者定义的目的
- 使用患者登记分类和患者定义
- 理解队列分析的概念和目的

2、简介

本章将讲述活动性MDR-TB患者的发现和诊断流程。这些内容在结核病相关书籍中可以看到，包括WHO的出版物，如国家结核病规划指南第三版。本章重点是使卫生人员能够在结核病患者中发现MDR-TB患者。

目前还没有单一的MDR-TB患者发现策略。国家制定策略时必须考虑到MDR-TB疫情负担和可供利用的资源。

3、耐多药结核病危险人群

不同国家特定危险人群中MDR-TB的流行程度差异很大。当地数据最能体现危险人群特点。例如，在某个国家服刑人员结核病患者中可能有较高的MDR-TB比例，而在另外一些国家，服刑人员中患MDR-TB的风险和其他人群中没有区别。

大多数结核病控制规划不具备给所有结核病患者做培养和药物敏感试验（DST）的能力。这些检查被选择性地应用于既往治疗过结核病并可能患MDR-TB的患者。

问题：

结核病患者病史中出现哪些特征提示可能患有MDR-TB？

答案：

提示耐药风险增加的病史特点详见表1。

人群聚集场所，MDR-TB爆发的危险性很大。



(致谢: 美国疾病预防控制中心)

表1. MDR-TB的危险因素	
高危因素	备注
复治失败和慢性结核病患者	慢性结核病患者：复治结束时痰检仍阳性的患者。这组人群患MDR-TB的比例最高，常常大于80%。
暴露于确诊的MDR-TB患者中	很多研究表明与MDR-TB患者密切接触者中出现MDR-TB比例非常高，MDR-TB接触者的管理详见第十三章。
初治失败患者	初治失败患者：治疗5月末或以后痰涂片仍然阳性者。并不是所有失败的患者都是MDR-TB，其比例取决于很多因素，包括继续期是否使用了利福平，治疗期间是否执行了DOT。
私人诊所治疗失败患者	私人诊所抗结核治疗方案差异较大。详细了解用药史很重要。如果使用过异烟肼和利福平，则患MDR-TB的可能性就很大。有时还可能使用过二线抗结核药品，这些对于制定MDR-TB治疗方案非常重要。
复发和丢失后返回的患者（非治疗失败）	有资料表明复发和返回的患者不一定患MDR-TB。但一些病史强烈提示患MDR-TB的可能。例如，用药不规律或早期复发。治疗后6个月内复发的患者患MDR-TB的可能与治疗失败是一样的。
在MDR-TB爆发或高流行环境中的人员	呆在避难所的患者、多数国家的服刑人员和医院的卫生人员往往患MDR-TB比例较高。
MDR-TB高发地区的居民	全球很多地区新患者中的MDR-TB比例高说明应对所有新患者进行常规MDR-TB检测。
使用质量低或质量不详的抗结核药品史	尚不清楚使用低质量结核药品而导致MDR-TB的百分比，但估计应该存在。据了解很多国家都可能使用质量没有保障的抗结核药品，因为国家结核病控制规划不能充分保证这些药品的质量。
使用干扰抗结核药品吸收的其它药品	抗酸性药品（含铝、镁）可选择性与某些抗结核药品竞争，特别是异烟肼和氟喹诺酮类药品。
使用了与抗结核药品竞争或改变抗结核药品代谢的药品，导致抗结核药品血药浓度降低	唑类抗真菌药品与抗结核药品相互影响，利福霉素类会降低唑类药品血药浓度。另外，酮康唑能使利福平作用水平下降40%~50%。
规划执行欠佳地区的治疗者（特别是新近和/或频繁发生药物供应不足的地方）	通常发生在非DOTS地区或药物管理和分配系统欠佳的DOTS地区
合并营养不良或急性传染性腹泻	营养不良可能引起药品血药浓度降低，HIV阳性和阴性患者均可发生。
某些地区的HIV感染者	资料证实HIV流行地区曾多次爆发MDR-TB。HIV感染是发生MDR-TB的危险因素（见第10章）

(来源: WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.)

4、患者发现策略

无论是否存在危险因素，MDR-TB的发现和治理是建立在一系列策略的基础上。在所有的策略中，体外药敏试验实际上起了关键作用。推荐在实验室确诊基础上开始MDR-TB的治理。结核病控制规划致力于加强开展DST的能力以发现MDR-TB患者，但是并不是所有的MDR-TB规划都有充分的实验室设备和资源能对所有MDR-TB可疑者进行DST检查。对于无法实现实验室设备和资源配置到位以开展DST的地区，可采用经验性方案治理MDR-TB患者。（见第五章和第六章治理方案的设计）

问题：

在没有条件开展DST的地区，要采取哪些患者发现策略？

答案：

4.1 难以开展DST的规划策略

对于没有充足实验室能力或资源对所有患者进行药敏试验的地区，在没有个体DST结果时，可以采取将MDR-TB高危人群纳入规划的策略。该策略最需考虑的三组人群如下：

- 一线药品治理失败的复治患者和慢性患者
- 有症状的MDR-TB密切接触者：推荐对有症状的MDR-TB密切接触者进行治理。第十三章提供关于密切接触者的定义和更多的信息
- 使用一线药品短程化疗失败者：因为这组人群中MDR-TB发生的比例差别很大，在决定是否对没有DST结果的短程化疗失败者进行MDR-TB方案治理前，应该首先确定这组人群中MDR-TB比例

除上述三组人群外，其它人群不太可能出现高MDR-TB比例，不应在无DST结果的情况下进行MDR-TB的治理。在MDR-TB比例较低的人群中确诊患者，需要进行筛查。

4.2 能够开展DST的规划策略

4.2.1 一般原则

痰培养至少需要两份痰标本，使用培养结果较好的那份做DST。常规不需要做两次DST。标本采集、处理及培养和药敏试验的技术方法、局限性、质量保证以及其它事项见第四章。

既往治理的患者过去可能有DST结果，但并不能反映目前耐药的状况。因此，所有行药敏试验后治理过的患者均需复查DST。

需要对儿童患者调整诊断和治理标准，特别是幼儿无法获得痰标本，要考虑其它检查，如经鼻胃管抽取胃液进行培养和药敏试验（注：胃液抽吸仅在能够行细菌培养的机构开展，因为显微镜检查阳性率很低，并且患儿难以忍受该操作带来的不适。另外，胃酸能够迅速杀死细菌，故用以培养的标本要在一小时内迅速处理完毕）。在MDR-TB规划中不能因为得不到痰标本而不考虑对儿童的治理。与MDR-TB密切接触的活动性结核患儿应该按照MDR-TB方案来治理。（有关儿童以及MDR-TB接触者的诊断流程和管理详见第十三章）。

对HIV感染者的诊断标准和治疗指征也要进行修订。HIV感染者结核病的诊断比较困难，易和其他肺部或全身性感染性疾病相混淆，这些患者往往是涂阴肺结核或肺外结核。WHO指南（提高成人和青少年患者涂阴肺结核和肺外结核的诊治能力：HIV流行和资源有限地区使用）推荐使用胸部X线和痰培养提高HIV感染者涂阴肺结核的诊断能力。由于无法识别与HIV感染者高死亡率相关的MDR-TB和XDR-TB，多数结核病防治规划对伴有活动性肺结核的HIV感染者行培养和药敏试验。缺乏设备或资源对所有HIV阳性患者进行耐药结核病筛查的规划，需积极努力弥补不足，尤其对于耐药结核病发病率处于中高水平的地区。某些地区的规划对患耐药结核病高风险患者或CD4计数较低（见第十章）患者采取针对性DST。快速诊断技术对于及早发现伴有活动性肺结核的HIV感染者中耐药结核病患者有重大意义（见耐药结核病规划管理指南2008紧急修订版第32页）。如果XDR-TB流行，需使用液体培养或者其他快速有效的方法进行二线注射剂和氟喹诺酮类药物的药敏试验（见本章4.2.2），对伴发MDR-TB的HIV感染者进行XDR-TB的筛查。在一些情况下（见第十章），涂阴的HIV感染者可能需纳入到经验性方案中行MDR-TB治疗。

MDR-TB的确诊需要依据痰培养和药敏试验



(致谢：南非医学研究委员会)

4.2.2 DST快速检测方法

如有可能，建议对MDR-TB可疑者采用准确、快速的DST检测方法。在得到全部DST结果前，患者可以开始经验性治疗。不同的DST快速检测方法将在第四章中进行讨论。目前，在资源有限地区大规模地使用DST快速检测并不可行，但WHO和其他研究机构正在帮助这些国家大规模推广DST快速检测工具。

大多数DST快速检测工具主要针对利福平，可确定患者是否应该采用MDR-TB治疗方案。然而，对利福平耐药和MDR-TB并不100%吻合。

WHO最新版耐药结核病规划管理指南第33页列出了快速检测耐药的方法。

4.2.3 二线抗结核药品 DST

不是所有的MDR-TB规划都有能力开展二线抗结核药品的DST，因此很多国家规划设计诊断和治疗策略并不完全依赖DST。通常情况下，规划建议仅在诊断为MDR-TB后才做二线抗结核药品的DST。若一些地区MDR-TB可疑者较多，许多MDR-TB患者对二线药品耐药，建议评估初期就开展二线药品DST。

开展二线抗结核药品的DST使规划能够发现XDR-TB患者以确保施以正确的治疗。怀疑是XDR-TB的两大高危因素是：

- 1) 使用二线抗结核药品包括一种注射剂和一种氟喹诺酮类药物治疗失败的患者；
- 2) 与确诊的XDR-TB患者或与经二线抗结核药品治疗效果不佳或已经失败的患者密切接触者。

HIV感染者是发生XDR-TB的高危因素，加之双重感染所致死亡率高，指南推荐使用液体培养或其他快速有效的方法对该人群进行一线和二线抗结核药品药敏试验。

二线药品DST操作方法及其结果解释将在第四、五、六章讨论。

5、MDR-TB患者的定义

5.1 为什么要对MDR-TB患者进行定义

问题：

对MDR-TB患者定义的目的是什么？

答案：

对MDR-TB患者进行定义基于以下原因：

- 进行合理的患者登记和流行病学分析；
- 有助于将患者归入正确的治疗分类；
- 有助于根据病灶部位、细菌学和既往史对患者进行预后评估；
- 通过队列分析评估MDR-TB规划实施效果。

5.2 定义

问题：

如何对MDR-TB患者定义？

答案：

MDR-TB患者定义是：经细菌学诊断为结核病，其体外实验显示至少对利福平和异烟肼耐药的患者。

耐药结核病患者定义需要从三个方面来考虑，即：

- 病变的部位；
- 疾病的严重程度；
- 既往治疗史。

根据病变部位将MDR-TB分为肺部MDR-TB和肺外MDR-TB。肺部MDR-TB指病变仅仅累及肺部，肺外MDR-TB指病变累及到了肺部以外的器官，如胸膜、淋巴结、腹腔、泌尿生殖系统、皮肤、骨关节以及脑膜。

既有肺部MDR-TB又有肺外MDR-TB的患者归为肺部MDR-TB。多部位的肺外MDR-TB患者定义取决于病变最严重的部位。

双侧活动性肺结核患者的X线片（前后位），不能仅仅根据胸片诊断MDR-TB。



(致谢: 美国疾病预防控制中心)

根据诊断时的细菌学状态（涂片或培养，阳性或阴性）来判定疾病的严重程度。既往诊断为MDR-TB的患者在开始MDR-TB治疗时，其痰涂片和培养可能是阴性，这是因为取得痰标本和开始治疗间的延迟、分枝杆菌的排出呈间断性以及抗结核治疗效果所致。

根据既往治疗史将MDR-TB患者分为三类。这种分类对于区域和国家水平监测MDR-TB流行和帮助判断MDR-TB治疗方案可能失败的高风险患者十分必要。这种分类有助于了解既往治疗史，但不能解释产生耐药的原因。该种患者分类如下：

- 新患者：既往没有任何结核病或者MDR-TB治疗史的患者（或抗结核治疗少于1个月的患者）。
- 既往仅用过一线抗结核药品治疗：既往有一线抗结核药品治疗史的患者。
- 既往使用二线抗结核药品治疗：既往有MDR-TB治疗史的患者，如使用过二线抗结核药品。

5.3 患者登记的队列分析

对所有被诊断为MDR-TB的患者都应该进行登记。关于登记的详细描述见第十二章。必须要将MDR-TB与其它耐药类型结核病（或可疑者，没有确诊的MDR-TB）清楚区分。

问题:

“MDR-TB队列”含义是什么？

答案:

MDR-TB队列是指：一定时间内（例如一年）所有登记为MDR-TB的患者。MDR-TB确诊时间和治疗开始时间也要进行登记（见第十二章）。患者登记的时间决定患者归为哪个队列。

应该对所有登记的MDR-TB患者进行队列分析。建议国家结核病规划对所有确诊的MDR-TB患者提供治疗。

患者未治疗的原因：

- 开始治疗前患者死亡；
- 患者不愿进行治疗；
- 药品供应短缺；
- 卫生服务可及性不足；
- 医疗和/或社会因素。

患者在一个队列中可能被登记两次，如治疗失败或丢失的患者会被重复登记。因此，队列分析应该明确患者总数和治疗次数。利用上述患者登记分类的分层队列分析可防止把某个患者重复纳入到队列分析中。

南非的 MDR-TB 电子登记表格

TB DOTS-Plus Patient Management Program (User: Administrator) - [Patient Record]

National Tuberculosis Research Lead Programme
DOTS-PLUS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN SOUTH AFRICA
PATIENT RECORD

SAVE BACK EXIT

PATIENT PERSONAL DETAILS Title: [Dropdown] First name: [Text: Test] Surname: [Text: Person A] Sex: [Dropdown: Male] Race: [Dropdown: Black] Code: [Text: 1] Nationality: [Dropdown: South African] ID Number: [Text] Date of birth: [Dropdown: 1] [Dropdown: January] [Dropdown: 2000] <input type="checkbox"/> Unknown Age: [Text: 33] Address: [Text] Postal code: [Text] Tel. Code: [Text] Telephone: [Text] Fax Code: [Text] Fax: [Text]	STUDY INFORMATION DOTS-Plus Study?: [Dropdown: Yes] DOTS-Plus Number: [Text: 2004001] MDR Centre: [Dropdown: Brooklyn Clinic, Cape Town] DOTS-Plus Registration Date: [Dropdown: 1] [Dropdown: January] [Dropdown: 2000] <input type="checkbox"/> Unknown
PATIENT CONTACT DETAILS Contact Person: [Text] Tel. Code: [Text] Telephone: [Text]	LOCATION INFORMATION Place: [Dropdown] District: [Dropdown] Province: [Dropdown] Region: [Dropdown] Other: [Text]
PATIENT DETAILS Eval	
PATIENT TB EPISODE Manage	

TB DOTS-Plus Patient Management Program (User: Administrator) - [Patient Record]

National Tuberculosis Research Lead Programme
DOTS-PLUS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN SOUTH AFRICA
PATIENT RECORD

SAVE BACK EXIT

PATIENT PERSONAL DETAILS Title: [Dropdown] First name: [Text: Test] Surname: [Text: Person A] Sex: [Dropdown: Male] Race: [Dropdown: Black] Code: [Text: 1] Nationality: [Dropdown: South African] ID Number: [Text] Date of birth: [Dropdown: 1] [Dropdown: January] [Dropdown: 2000] <input type="checkbox"/> Unknown Age: [Text: 33] Address: [Text] Postal code: [Text] Tel. Code: [Text] Telephone: [Text] Fax Code: [Text] Fax: [Text]	STUDY INFORMATION DOTS-Plus Study?: [Dropdown: Yes] DOTS-Plus Number: [Text: 2004001] MDR Centre: [Dropdown: Brooklyn Clinic, Cape Town] DOTS-Plus Registration Date: [Dropdown: 1] [Dropdown: January] [Dropdown: 2000] <input type="checkbox"/> Unknown
PATIENT CONTACT DETAILS Contact Person: [Text] Tel. Code: [Text] Telephone: [Text]	LOCATION INFORMATION Place: [Dropdown] District: [Dropdown] Province: [Dropdown] Region: [Dropdown] Other: [Text]
PATIENT DETAILS Eval	
PATIENT TB EPISODE Manage	

TB DOTS-Plus Patient Management Program (User: Administrator) - [Patient Record]

National Tuberculosis Research Lead Programme
DOTS-PLUS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN SOUTH AFRICA
PATIENT RECORD

SAVE BACK EXIT

PATIENT PERSONAL DETAILS Title: [Dropdown] First name: [Text: Test] Surname: [Text: Person A] Sex: [Dropdown: Male] Race: [Dropdown: Black] Code: [Text: 1] Nationality: [Dropdown: South African] ID Number: [Text] Date of birth: [Dropdown: 1] [Dropdown: January] [Dropdown: 2000] <input type="checkbox"/> Unknown Age: [Text: 33] Address: [Text] Postal code: [Text] Tel. Code: [Text] Telephone: [Text] Fax Code: [Text] Fax: [Text]	STUDY INFORMATION DOTS-Plus Study?: [Dropdown: Yes] DOTS-Plus Number: [Text: 2004001] MDR Centre: [Dropdown: Brooklyn Clinic, Cape Town] DOTS-Plus Registration Date: [Dropdown: 1] [Dropdown: January] [Dropdown: 2000] <input type="checkbox"/> Unknown
PATIENT CONTACT DETAILS Contact Person: [Text] Tel. Code: [Text] Telephone: [Text]	LOCATION INFORMATION Place: [Dropdown] District: [Dropdown] Province: [Dropdown] Region: [Dropdown] Other: [Text]
PATIENT DETAILS Eval	
PATIENT TB EPISODE Manage	

(致谢： 南非医学研究委员会)

7、问题

6.1 下列哪项描述了直接面视下督导治疗 (DOT) ?

- a. 患者自行服用每月发放的药品
- b. 由卫生人员完成患者的治疗记录
- c. 由卫生人员计数患者药瓶里的剩余药量
- d. 由卫生人员计算应服用的药品剂量
- e. 患者在被监督的情况下服下医嘱规定的药品

7.1 MDR-TB患者定义用于:

- a) 给予患者正确的治疗
- b) 监测流行病学趋势
- c) 控制规划中进行队列分析
- d) 正确的患者登记
- e) 以上都是

7.2 MDR-TB患者的定义为:

- a) 对治疗无反应的结核病患者
- b) 治疗失败的结核病患者
- c) 对异烟肼和链霉素耐药的结核病患者
- d) 对异烟肼和利福平耐药的结核病患者
- e) 与确诊的MDR-TB患者密切接触者

7.3 XDR-TB患者定义为:

- a) 确定对乙胺丁醇和卡那霉素耐药的患者
- b) 确诊为MDR-TB患者且对任意2种二线抗结核药物耐药
- c) 确定对4种抗结核药物耐药的结核病患者
- d) 确定对异烟肼、利福平、一种二线注射剂和一种氟喹诺酮类药物耐药的结核病患者
- e) 与确诊的MDR-TB患者密切接触者

7.4 MDR-TB的患者定义取决于:

- a) 病变的部位
- b) 疾病的严重程度
- c) 既往结核病治疗史
- d) 以上都是
- e) 以上都不是

7.5 肺部MDR-TB合并MDR-TB脑膜炎属于:

- a) 肺外MDR-TB
- b) MDR-TB脑膜炎
- c) 肺部MDR-TB
- d) 中枢神经系统MDR-TB
- e) 混合MDR-TB

8、答案

8.1 MDR-TB的患者定义用于:

- a) 给予患者正确的治疗
- b) 监测流行病学趋势
- c) 控制规划中进行队列分析
- d) 正确的患者登记
- e) 以上都是**

8.2 MDR-TB患者定义为:

- a) 对治疗无反应的结核病患者
- b) 治疗失败的结核病患者
- c) 对异烟肼和链霉素耐药的结核病患者
- d) 对异烟肼和利福平耐药的结核病患者**
- e) 与确诊的MDR-TB患者密切接触者

8.3 XDR-TB患者定义为:

- a) 确定对乙胺丁醇和卡那霉素耐药的患者
 - b) 确诊为MDR-TB患者且对任意2种二线抗结核药物耐药
 - c) 确定对4种抗结核药物耐药的结核病患者
 - d) 确定对异烟肼、利福平、一种二线注射剂和一种氟喹诺酮类药物耐药的结核病患者**
 - e) 与确诊的MDR-TB患者密切接触者
- d. 结核空洞中药品的无效代谢

8.4 MDR-TB患者定义取决于:

- a) 病变的部位
- b) 疾病的严重程度
- c) 既往结核病治疗史
- d) 以上都是**
- e) 以上都不是

8.5 肺部MDR-TB合并MDR-TB脑膜炎属于:

- a) 肺外MDR-TB
- b) MDR-TB脑膜炎
- c) 肺部MDR-TB**
- d) 中枢神经系统MDR-TB
- e) 混合MDR-TB

第四章

耐多药结核病的诊断

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 了解MDR-TB的症状和体征；
- 掌握评估MDR-TB患者必需的检查；
- 掌握MDR-TB的实验室诊断；
- 合理地开展药物敏感试验。

2、简介

大多数MDR-TB患者疾病发展过程是隐匿的，病情可在数周或数月内突然加重。患者常常忽略结核病的症状，或把它们当作是过度劳累、缺少睡眠或生活压力所致。因此，很多患者延误就诊。

MDR-TB还可能和伴发的其他严重病变有关，包括HIV感染、酒精中毒、肾功能衰竭、糖尿病、肿瘤和药品滥用等。上述疾病及其并发症的临床表现易与MDR-TB混淆，导致诊断延误、误诊，尤以HIV感染为甚。因此，在结核病高负担国家，对MDR-TB保持高度警惕十分重要。

问题：

MDR-TB的症状和体征是什么？

答案：

3、MDR-TB的症状和体征

MDR-TB的症状和体征与药物敏感性结核病是相同的。

咳嗽 是肺MDR-TB最常见的症状。疾病早期咳嗽可能不明显，其后随着炎症和组织坏死，逐渐出现咳痰。咳嗽不是MDR-TB特异性症状。大多数急性呼吸道感染导致的咳嗽通常在1~2周内会缓解。

胸痛 由于肺实质浸润导致的胸痛在活动性MDR-TB常见。继发性气胸常伴有胸痛。与胸膜相邻的肺实质炎症可引起胸痛。疾病晚期胸痛通常是慢性钝痛，胸膜感染导致的锐痛比较少见。

呼吸困难 肺实质受到累及导致的呼吸困难在肺MDR-TB晚期常见。呼吸困难常由严重的肺纤维化、毁损肺或结核性支气管炎引起。MDR-TB还可导致严重的呼吸衰竭。

咳血 可见于肺MDR-TB，但并不一定提示处于疾病的活动期。咳血可能由结核性支气管扩张、陈旧空洞壁上扩张的血管破裂（Rasmussen's动脉瘤）、残腔中的细菌和真菌感染（特别是表现为球形真菌或足分枝菌的曲霉菌）、钙化侵及到气道腔内（如支气管结石）等引起。活动性肺MDR-TB，咳血常出现较晚但咳血量可能会很大。

全身症状 有发热、寒战、盗汗、疲乏、食欲减退和体重下降。发热、不适、体重下降这些全身性表现可能是细胞因子，特别是肿瘤坏死因子(TNF- α)所致。发热最易量化，多数是低热、弛张热或间歇热。食欲减退和体重下降常常发生在疾病早期，并随着病情进展而加重。MDR-TB患者常有寒战和盗汗，但对于鉴别诊断没有特异性。

除MDR-TB常见的症状外，还有一些和累及部位不相关的症状，如血液学异常、低钠血症和精神障碍。最常见的是血液学异常，包括外周血白细胞计数增加和贫血。白细胞增加通常较轻，但可能发生类白血病反应和白细胞减少。可能发生外周单核细胞和嗜红细胞增加。贫血常见于播散性MDR-TB。

肺外MDR-TB的诊断更为困难，主要原因是相对少见，临床医生对此不熟悉。另外，肺外MDR-TB常累及少见部位，由于这些部位自身的特点，少量细菌即可引起严重的损害。

在新德里Patparganj的MCD肺部门诊，一位年轻的丈夫带着他的妻子和妻姐请Praveen医生看病。其妻姐有两年的结核病史，一直没有好转。两年来，为了给她治病，家里花了100 000卢比（2000美元）用于买药、注射、家庭治疗和护理等。最后来到肺部门诊诊断为MDR-TB。这个家庭原以为在私人诊所能得到更好的诊治，同时也能免遭歧视，但花费很多病情仍无好转。



(致谢：肺部健康图库)

4、MDR-TB患者的评估

MDR-TB的初步评估应该包括：

- 完整的既往史；
- 体格检查；
- 细菌学检查。

第十一章提供了患者确诊后进行评估和监测的详细内容。

4.1 既往史

询问MDR-TB可疑者接触史以及结核病治疗史很重要。如果既往结核病治疗不规律或治疗中断，就可能会导致MDR-TB。

了解是否合并其它疾病同样重要，如

- HIV 感染；
- 糖尿病；
- 肾脏疾病；
- 恶性肿瘤；
- 慢性吸收不良综合症；
- 长期的皮质醇治疗；
- 其它免疫抑制治疗。

对所有不清楚自己是否感染HIV的患者，应该由医务人员主动提供咨询和检测。鉴于一些地区HIV/TB双重感染发生率高，推荐使用医务人员主动提供咨询和检测的方式对所有结核病可疑者和患者进行HIV检测。相比将患者转诊到其他地方进行艾滋病咨询和检测而言，这种方式更为有效。医务人员主动提供咨询和检测可作为疾病预防、关怀和治疗干预的重要手段。

4.2 体格检查

体检是对患者评估的重要组成部分。虽不能确诊或排除MDR-TB，但能提供有关患者全身状况及可能影响患者治疗管理的重要信息。

MDR-TB患者的体征往往缺乏特异性。患者可能消瘦，面色苍白，体温升高、稍微偏高或正常，脉搏加快。与肺部广泛受损、非结核性感染有关的杵状指常见于支气管扩张、肺癌、脓胸和肺脓肿。

胸部听诊时，常能听见水泡音，叩诊呈实音，可有管状呼吸音伴局部喘鸣音。有大空洞时可听到空瓮音。纤维化或瘢痕病变可能导致气管移位。确诊MDR-TB所需进行的检查详见第十一章。

在新德里帕特帕疆的MCD 肺部门诊，Praveen医生正在为一名结核病患者体检



(致谢：肺部健康图库)

5、MDR-TB的实验室诊断

患者痰抗酸杆菌涂片(AFB) 或分枝杆菌培养持续阳性，或在良好依从性下一线抗结核药品治疗效果不佳时，临床上要怀疑患有MDR-TB。如果与确诊的MDR-TB患者接触，从流行病学的角度考虑也要怀疑患有MDR-TB（见第三章），但MDR-TB的症状和体征没有特异性，与许多疾病相似。

因此，只能通过患者感染的结核菌株体外是否对异烟肼和利福平耐药来确诊MDR-TB，也就是说，MDR-TB通常是通过实验室诊断确定。然而，有些情况下患者未经明确诊断但按照经验行MDR-TB治疗（见第五和第六章）。没有实验室确定诊断而采用经验性MDR-TB治疗是很不科学的，各国规划应力求拥有质量保证/质量控制到位的实验室开展药敏试验。

MDR-TB患者的临床表现与药物敏感结核病患者类似，在资源有限地区，患者往往首先使用一线抗结核药物治疗，治疗无反应者确定为MDR-TB患者，由于这一原因造成许多患者肺部出现空洞性损害、进行性肺实质受损和涂片阳性。应积极努力早期诊断MDR-TB，以避免出现晚期并发症更加难以治疗（见第五和第六章）。

不能单独用症状、征、体格检查来诊断MDR-TB，确诊MDR-TB需要痰培养和药敏试验



(致谢：肺部健康图库)

当有良好依从性的患者治疗无效时，通常首先要考虑他/她是否耐药。持续痰涂片和/或培养阳性支持耐药诊断，这种情况需要通过药物敏感试验（DST）来确诊MDR-TB。实验室DST的质量非常重要，会直接影响治疗。DST操作过程复杂，且可能出现错误。对缺乏临床证据支持的实验室报告应当予以重视，并进行随访调查。

将患者归入MDR-TB治疗会产生严重后果，因此对他们的诊断应由有丰富MDR-TB患者管理经验的专业人员做出（或者至少请他们会诊）。下面会详细讨论卫生专业人员诊断MDR-TB的依据。

准备痰检玻片，利马，秘鲁



HELP设计集团

5.1 显微镜检查

因为结核杆菌细胞壁含有大量脂质成分，需要特殊染色才能在显微镜下看到。常用的染色方法包括萋-尼氏染色（Ziehl-Neelsen）和金胺-O染色（Auramine-O fluorescent）。首先着色的是分枝杆菌细胞壁中的分枝菌酸，着色后酒精不能使之脱色，因此具有“抗酸性”，通常称其为“抗酸杆菌”或“AFB”。抗酸杆菌在蓝色背景下呈红色串珠样排列（萋-尼氏染色），或者在黑色背景下发出荧光（金胺-O染色）。

结核分枝杆菌（萋-尼氏染色）



(致谢：南非医学研究委员会)

所有分枝杆菌都具抗酸性。萋-尼氏染色的涂片用光学显微镜检查，镜检人员可观察到细胞形态学特点。金胺-O染色的涂片要在荧光显微镜下检查，镜检人员可在较短时间内观察更多的视野，这个方法虽然费用高，但如果涂片量大应该首选。

问题：
痰涂片镜检对MDR-TB诊断的意义是什么？

答案：
尽管痰涂片镜检是药物敏感性肺结核诊断的基础，但它不能鉴别药物敏感和耐药菌株，也不能区分抗酸杆菌的种属。镜检对于MDR-TB的诊断作用局限于：

- 评估患者的传染性；
- 提取菌株做培养和药敏试验；
- 确定在培养基中生长的细菌是抗酸杆菌而不是污染菌。

直接痰涂片镜检抗酸杆菌敏感性为30%~60%，而培养能提高20-50%，这是因为涂片报告阳性结果需要每毫升痰液至少有5 000~10 000条杆菌，相比较而言，固体培养只需每毫升痰液中有100条杆菌，而液体培养仅需每毫升痰液中有10条菌株即可检出。

和药物敏感患者一样，MDR-TB患者的传染性除了与传统半定量法计算的痰涂片AFB数目相关外，其它因素是相同的。

AFB涂片镜检法不能鉴别杆菌是否为活菌，它对MDR-TB治疗的监测作用是有限的。例如，通过充分的治疗后，MDR-TB患者的菌株培养阴性而涂片阳性，提示这些杆菌可能为死菌

镜检结果的报告时间应该在48小时以内，这取决于工作量和标本运送的时间。报告要注明“抗酸杆菌阳性/阴性”，并进行定量，因为菌量可反映疾病的严重程度。痰涂片结果的量化指标依据国际标准，见下表：

痰涂片上AFB 数量	报告结果
100个视野未发现AFB	阴性
100个视野有1-9个 AFB	抗酸杆菌实际数目
100个视野中有10-99个 AFB	1+
每个视野有1-10个 AFB	2+
每个视野AFB>10 个	3+

少量杆菌（每100个视野的AFB低于10个）通常很难解释，因为镜检不能确定是否为活菌。其原因可能是MDR-TB所致，也可能反映的是死菌（通常在治疗患者随访的涂片见到），或者是环境中存在的抗酸杆菌，它们不是集落式生长，多为非结核分枝杆菌，也可能是实验室污染所致，较少见。

5.2 培养

分枝杆菌是生长缓慢的微生物，平均生长时间是12~18个小时。用于诊断MDR-TB的痰培养结果报告可能需等待数周。分枝杆菌的培养还要求特殊的培养基。为鉴别不同的菌种，需要不同的培养基和不同的试验方法，需要根据实施MDR-TB项目地区的资源和专业技术来具体选择。

鸡蛋固体培养基(如 Löwenstein-Jensen 或 Ogawa) 优点：配制简单、成本低以及污染率较低。

琼脂培养基 (如 Middlebrook 7H10 或 7H11) 有同样的优点，但需要二氧化碳培养箱，成本较高。

肉汤培养基在中低收入国家使用较广。技术改进已使其不需要复杂的技术和昂贵的设备。相对于传统的固体培养基而言，肉汤培养基将会使分枝杆菌的分离培养率提高25%，特别是对于痰涂片抗酸杆菌阴性或低度阳性的患者。

对于高度怀疑MDR-TB的患者，如果在出现高度传染性之前能够通过实验室方法确诊，可降低传播给他人的危险。这些实验室方法包括：

- 放射性的半自动BACTEC 460 (BD公司)；
- 自动化 BACTEC MGIT 960或者它的替代方法 (BD公司)；
- MicroMGIT (分枝杆菌生长指示管； BD公司)；
- BacT-Alert (Organon Technika公司)。

除了使用培养基，在接种前必须要去污，以除去或减少标本中其它杂菌。需熟练掌握去污操作技术，以保证对分枝杆菌的损害减少到最低。

分枝杆菌的生长速度很大程度取决于所用的培养基。在液体培养基中生长较快，结核分枝杆菌培养阳性时间平均为10天~4周。如采用L-J固体培养基，则需要4~8周才能出结果。商品化的培养系统所需费用较高，但可快速得到结果，及时指导治疗。一旦培养阳性，需要通过形态学、生化或分子生物学检测来明确分枝杆菌的种属。

在MDR-TB规划中，DST方法和培养基的选择受当地环境、使用历史以及法律法规的影响。使用固体培养基最大的弊端是分枝杆菌生长缓慢。

分枝杆菌虽在液体培养基中生长较快，但菌种鉴定和定量比较困难。另外，真菌和其他细菌污染使得结果难于解释，这个问题在液体培养中更常见。BACTEC 460放射法有很多优点，包括肉汤培养法历史悠久，技术优良，速度快和敏感性高，仪器设备充足，费用不高，是检测二线药品的标准方法。但BACTEC 460主要缺点是要依赖¹⁴C，还牵涉到废物的处理。普遍存在对少量¹⁴C危害的误解面临着麻烦而昂贵的法律壁垒，很多使用BACTEC 460的国家将在废物处理上花费颇多，以符合当地环境保护法要求。MicroMGIT最主要的优点是花费少、无需精密仪器。在新建的实验室中，它已经取代了BACTEC460进行液体培养。

秘鲁万卡约的 Daniel Carrion医院，采用L-J培养基进行痰培养



(致谢：肺部健康图库)

L-J培养基中的结核分枝杆菌，呈典型的奶酪样、粗糙、蜡质样生长



美国疾病预防控制中心

及时将标本送到实验室非常重要，因为任何延误都会导致分枝杆菌活性下降造成普通细菌过度生长。标本在运输中应低温保存，如耽误时间较长应在4°C 冰箱中储藏。

标本可保存在十六烷基吡啶氯化铝(CPC)中，一般来说，标本在CPC中存放5至7天菌株活力不会明显降低，并且储存 20 ± 9 天的标本可获得较高的回收率。CPC能够杀死痰标本中致病性真菌，提高痰培养的阳性率，减少污染率（Pardini 等报道）。

自动培养系统可以报告阳性或阴性结果，固体培养基可以定量。定量可以作为判断疾病严重程度的指标，固体培养基报告结果采用国际通用标准：

菌落数量	报告结果
无	阴性
1 - 9 个	报告实际菌落数
10 - 100个	1+
100 - 200个	2+
大量的分散菌落	3+
融合成片的菌落	4+

实验室操作质量对于培养结果非常重要。实验室标本运送延误、标本去污染过度、培养基质量差、孵化温度过高或过低都会对培养结果产生不良影响。标本间细菌的交叉污染可能导致假阳性。

实验室结果应该与临床表现相符合，如有必要可复查。标本量不够、实验室技术欠佳、标本运送延误均可导致假阴性。标本运送延误、实验室去污技术欠佳，将影响分枝杆菌的生长和分离，呼吸道正常菌群会生长过度而导致出现污染。

痰培养低度阳性（<10个菌落）并不一定与临床预后有关，解释结果时需要谨慎，尤其是只有一份痰标本的培养结果时。另一方面，要特别注意痰培养持续阳性或者培养阳性伴有临床症状恶化的患者。

5.3 结核分枝杆菌鉴定

在结核病高负担国家，绝大多数分枝杆菌是结核分枝杆菌。各国非结核分枝杆菌（NTM）流行情况不一，在HIV感染者中较常见。除非证实是结核分枝杆菌，否则耐一

线药品的分枝杆菌，并不一定是耐药结核病，还可能是NTM。NTM的治疗与MDR-TB完全不同。开展MDR-TB检查的实验室需至少能进行烟酸和硝酸盐试验（大多数结核分枝杆菌呈阳性）或至少其它两种国际标准方法。

5.4 药物敏感试验

MDR-TB的确诊需要做药物敏感试验(DST)。DST检测有数种直接或间接的方法：

问题：

直接和间接药敏试验的区别是什么？

答案：

直接DST：将处理的临床标本（通常是痰涂片阳性的标本）接种到培养基上。标本要经过消毒、去污染、中和、高速离心浓缩，然后稀释沉淀物，取标准用量直接接种到含有一定浓度抗结核药品的固体培养基斜面上或琼脂培养皿上，同时还接种到不含抗结核药品培养基上用作对照。研究发现直接法可使用鸡蛋培养基和琼脂培养基，而肉汤培养基不能用于直接法，其结果通常需间接法来确定，特别是分离耐药菌株时。

间接DST：分枝杆菌在固体或/和肉汤培养基中培养。在固体培养基上取出几个菌落，或从肉汤培养基取出测定用量制成悬浮液。悬浮液（或者纯的菌落）要符合一定标准的光学密度，然后接种到含药培养基上。

不论是直接法或间接法，敏感或耐药的判定均需比较菌落在含有特定浓度药品和不含药品（对照）培养基中的生长情况。

在琼脂和鸡蛋固体培养基上行DST的技术和方法简单介绍如下：

比例法：用标准药粉或载药介质制成母液，将抗结核药品加入其中，达到临界浓度，制成药敏用培养基。将临床标本的沉淀物（直接试验）或培养后制成的悬浮液（间接试验）接种到上述培养基中。如果含药培养基与对照培养基中菌落数之比大于1%，该菌株即为耐药

绝对浓度法：T培养基中每种药品稀释成一系列不同浓度，用以确定抑制分枝杆菌生长的最低药品浓度。不含药品和含有药品的培养基都接种上标准的悬浮液进行培养，监测分枝杆菌的生长情况。最低抑菌浓度（MIC）是允许20个以下菌落在固体培养基上生长的最低药品浓度

反比法：这种方法与绝对浓度法有关，不同的是需要将患者菌株的最小抑菌浓度与药物敏感菌株的最小抑菌浓度进行比较。临床分离菌株和对照菌株分别在含有药品和不含药品的培养基中生长。确定每个菌株的最小抑菌浓度。反比法就是患者菌株的最小抑菌浓度和对照组平均的最小抑菌浓度的比率。反比率为1~2考虑是敏感菌，比率超过2考虑耐药。

跨国参比实验室数次熟练度测试结果显示上述3种方法对一线抗结核药物的DST检测有高稳定性和可重复性，所得结果不会因所采用的方法不同而产生差异。

基于肉汤培养的药敏试验方法有：

uBactec产品可以检测一线抗结核药品情况，即链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺。也可以在肉汤生长管中加入二线标准药粉或治疗药品的储存液以检测二线药品情况，但这种方法尚未标化。

目前新的肉汤培养法逐渐代替放射法(¹⁴C) 系统，以避免使用和处理放射性物质。新的肉汤培养法多数是全自动的。BACTEC MGIT 960系列采用荧光萃取的氧传感器来判断分枝杆菌生长。如果分枝杆菌在系统中生长，就要消耗氧，使得荧光增强，这样就被系统检测出来。BacT/ALERT3D系列比色法通过检测CO₂产量判断分枝杆菌的生长。ESP 培养系统 II 通过检测分枝杆菌生长中产生或消耗气体导致的压力变化来判断有无分枝杆菌生长。

目前，正在进行各种新DST方法的评估。包括通过显色指示剂检测代谢改变，确定含药环境中分枝杆菌生存能力的变化。显色指示剂有Alamarblue、刃天青和噻唑蓝。TK 培养基和Griess法利用结核分枝杆菌生长特点，以比色法行硝酸还原试验。分枝杆菌噬菌体法（如荧光素酶指示技术）能在48小时内将耐药菌从敏感菌中区分出来。如果细菌对某种药品耐受，感染的噬菌体就能在含有这种药品的情况下进行复制，表达噬菌体编码的荧光素酶基因，其发出的光能被检测到并定量。另一种噬菌体方法为快速菌斑反应试验（Fast-Plaque RIF），利用特异性噬菌体能在分枝杆菌体内扩增复制的原理，裂解敏感细胞，通过在琼脂表面产生可见的噬菌斑来判断是否耐药。

DST分子法是检测与耐药有关的特异性基因突变。理想的靶基因是那些发生突变后能引起多数菌株出现耐药的基因。如，rpoB突变导致对利福平耐药，pncA突变导致对吡嗪酰胺耐药。然而在中等收入的国家，只有少数参比实验室才能常规运用分子法做耐药的快速诊断。这些方法要求有特殊的仪器和专门的技术。分子实验法主要的优点是结果报告时间快，缺点是费用高、对某些药物敏感度低、由于交叉污染可能导致假阳性、缺乏统一标准等。目前仅有少量已商品化的分子检测试剂盒，包括InnoGeneticsLine Probe Assay (LiPA)用以检测利福平耐药和Genotype MDR-TB(Hain)可同时检测异烟肼和利福平耐药。

BacT/ALERT 3D 检测系统



(致谢: www.industry.biomerieux-usa.com/)

MGIT 960检测系统



(致谢: <http://www.bd.com/ds/productcenter>)

问题:

DST是制定MDR-TB治疗方案的唯一依据吗?

答案:

5.5 DST的局限性

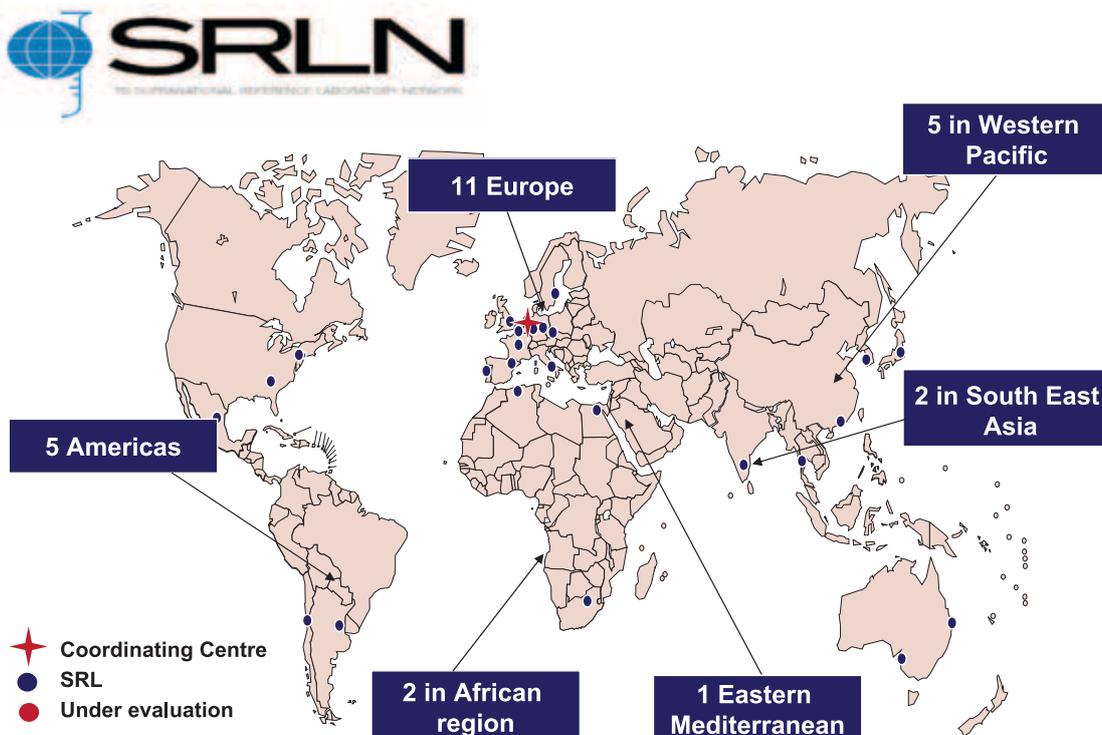
DST的准确度（在最佳条件下操作）随检测药品的不同而不同：一线抗结核药品中利福平和异烟肼准确度最高，链霉素和乙胺丁醇较低。

二线药品的DST检测比一线药品复杂。部分原因是由于二线药品临界耐药浓度和最低抑菌浓度(MICs)接近。与一线药品类似的实验室熟练度测试的结果不能用于任何一种二线药品。未经熟练度测试，不能说明二线药品敏感试验具备可靠性。

用于药敏试验的二线药品不能来自治疗用药，必须是来源于厂家的药品纯粉。临床医生要注意DST的局限性，并在解释结果时予以考虑。当给出药品有效或无效信息时可以参考DST结果。检测结果为敏感的药品其有效性要比检测结果为耐药的药品有效性大。如果临床用药效果与DST结果不一致，需要经验丰富的MDR-TB临床医生予以帮助。第四章叙述了临床上如何解释DST结果。

目前，MDR-TB规划并未要求必须开展二线药品DST检测。建议广泛使用二线药品的地区，参考耐药监测结果来制定治疗方案。为了明确诊断XDR-TB，推荐开展针对二线注射剂和氟喹诺酮类药物的药敏试验。除了注射剂和氟喹诺酮类药物外，其他二线药物药敏试验的可靠性和可重复性均不理想。不同治疗策略的优缺点以及DST结果的利用方法将在第五章讨论。

跨国参比实验室网络覆盖全球150个实验室



6、实验室在MDR-TB规划中的作用

理想的MDR-TB管理既需要分枝杆菌检测实验室也需要临床实验室。分枝杆菌检测实验室至少能做培养、分枝杆菌菌种鉴定、利福平/异烟肼的药敏试验。临床实验室能合理地评估和监测患者，包括基本的血液学、生化学、血清学检测和尿液分析。综合的、常规的室内、室间质量控制也是必需的。

除了为诊断服务外，实验室还有一个重要任务，就是结核分枝杆菌耐药类型和趋势监测。WHO/IUATLD 跨国参比室网络（SRLs）通过耐药监测数据提供室间质量控制。支持MDR-TB规划的国家参比实验室要与跨国参比实验室建立联系以确保实验室的服务质量和药敏试验结果的有效性。SRLs名单及其联系方式见WHO官方网站。

各国MDR-TB规划必须建立快速而可靠的系统：包括标本采集、运输和培养，将患者临床资料送到实验室，将实验室结果反馈给临床医生。患者在获得MDR-TB诊疗服务过程中不应有经济方面的障碍。能够免费为患者抗酸杆菌涂片镜检、培养和药敏试验是政府承诺控制MDR-TB最基本的要素。

任何MDR-TB控制规划，应能至少开展异烟肼和利福平的药敏试验。最好也能开展链霉素和乙胺丁醇的药敏试验，但相对来说没有前者重要。在实施MDR-TB规划初期，二线药品的药敏试验最好由跨国参比实验室或其它有能力、技术和经验丰富的参比室来做。一旦一线药品的DST运行良好，并达到一定的熟练度，实验室可考虑将服务扩展到二线药品的药敏试验。然而，在XDR-TB高发地区可能需要在当地快速构建开展二线注射剂和氟喹诺酮类药物DST的能力，即使是正在构建开展一线抗结核药物DST的能力。

为了确保实验室结果的准确、可靠和可重复性，每个实验室需要建立全方位的质量控制/质量保证（QC/QA）体系，应该在常规工作基础上使QA/QC成为实验室工作不可或缺的一部分。关于痰涂片镜检、培养和药敏试验QA/QC的详细内容见WHO相关出版物，同时这些资料均可在线获得。

7、问题

7.1 什么情况下要怀疑患MDR-TB?

- a) 抗结核治疗依从性良好但痰涂片或痰培养没有阴转的患者
- b) 抗结核治疗依从性差，临床改善不明显的患者
- c) HIV阳性的患者
- d) 非结核分枝杆菌的患者
- e) 抗结核治疗依从性良好但胸片没有明显改善的患者

7.2 判断对错:

- a) 活动性MDR-TB患者的X线胸片可能正常
- b) X线胸片上显示有空洞是活动性MDR-TB确凿的诊断依据
- c) 肺纤维化提示活动性MDR-TB
- d) 肺部MDR-TB患者痰涂片可能为阴性
- e) MDR-TB与药物敏感结核病相比有不同的影像学表现

7.3 MDR-TB培养需要较长的时间，是因为：

- a) 培养基没有生长所需的充足的营养
- b) 分枝杆菌繁殖一代的时间太长
- c) 去污染过程破坏了分枝杆菌的DNA
- d) 分枝杆菌要求温度变化以利于生长
- e) 结核杆菌在生长中发生突变

7.4 判断对错:

- a) 培养阳性就能确诊 MDR-TB
- b) 合并HIV感染的MDR-TB患者培养通常为阳性
- c) 根据既往抗结核治疗史对MDR-TB 患者分类
- d) MDR-TB的诊断必须要有二线抗结核药物敏感试验
- e) 痰涂片阴性就排除了MDR-TB

7.5 何种药品的药敏试验是最准确的?

- a) 任何一线抗结核药品
- b) 乙胺丁醇和链霉素
- c) 任何二线抗结核药品
- d) 异烟肼和利福平
- e) 卡那霉素

8、答案

8.1 什么情况下要怀疑患MDR-TB?

- a) **抗结核治疗依从性良好但痰涂片或痰培养没有阴转的患者**
- b) 抗结核治疗依从性差，临床改善不明显的患者
- c) HIV阳性的患者
- d) 非结核分枝杆菌的患者
- e) 抗结核治疗依从性良好但胸片没有明显改善的患者

8.2 判断对错:

- a) 活动性MDR-TB患者的X线胸片可能正常 (对)
- b) X线胸片上显示有空洞是活动性MDR-TB确凿的诊断依据 (错)
- c) 肺纤维化提示活动性MDR-TB (错)
- d) 肺部MDR-TB患者痰涂片可能为阴性 (对)
- e) MDR-TB与药物敏感结核病相比有不同的影像学表现 (错)

8.3 MDR-TB培养需要较长的时间，是因为:

- a) 培养基没有生长所需的充足的营养
- b) **分枝杆菌繁殖一代的时间太长**
- c) 去污染过程破坏了分枝杆菌的DNA
- d) 分枝杆菌要求温度变化以利于生长
- e) 结核杆菌在生长中发生突变

8.4 判断对错:

- a) 培养阳性就能确诊 MDR-TB (错)
- b) 合并HIV感染的MDR-TB患者培养通常为阳性 (错)
- c) 根据既往抗结核治疗史对MDR-TB 患者进行分类 (对)
- d) MDR-TB的诊断必须要有二线抗结核药物敏感试验 (错)
- e) 痰涂片阴性就排除了MDR-TB (错)

8.5 何种药品的药敏试验是最准确的?

- a) 任何一线抗结核药品
- b) 乙胺丁醇和链霉素
- c) 任何二线抗结核药品
- d) **异烟肼和利福平**
- e) 卡那霉素

第五章

耐多药结核病的治疗策略

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 理解不同MDR-TB的治疗策略；
- 掌握MDR-TB治疗的基本原则；
- 设计MDR-TB的治疗策略（标准化治疗方案、经验性治疗方案和个体化治疗方案）。

2、简介

一线抗结核药品由于使用历史长、效果好、耐受性好并且价格低廉，是现代抗结核治疗的基石。一线抗结核药品包括：

- 异烟肼
- 利福平
- 吡嗪酰胺
- 乙胺丁醇
- 链霉素

临床诊治延误、规划执行不佳或者患者依从性差和/或丢失等会导致一线抗结核药品治疗效果不佳，从而导致耐药产生，包括发生MDR-TB。

MDR-TB的治疗涉及二线抗结核药品。与一线抗结核药品相比，这些药品更加昂贵、效果有限并且不良反应多见。

3、MDR-TB治疗药品

治疗MDR-TB的药品根据疗效、使用经验和药物分类进行分组，这对设计治疗方案很有帮助，不同药物分组见表1。

组别	药品
第1组：一线口服抗结核药品	异烟肼 (H) 利福平 (R) 乙胺丁醇 (E) 吡嗪酰胺 (Z) 利福布汀 (Rfb) *
第2组：注射用抗结核药品	链霉素 (S) 卡那霉素 (Km) 丁胺卡那霉素 (Am) 卷曲霉素 (Cm)
第3组：氟喹诺酮类药品	氧氟沙星 (Ofx) 左氧氟沙星 (Lfx) 莫西沙星 (Mfx)
第4组：口服抑菌二线抗结核药品	乙硫异烟胺 (Eto) 丙硫异烟胺 (Pto) 环丝氨酸 (Cs) 特立齐酮 (Trd) 对氨基水杨酸 (PAS)
第5组：疗效不确切或对MDR-TB治疗作用不清的抗结核药品（未被WHO推荐为MDR-TB常规药品）	氯法齐明 (Cfz) 阿莫西林/克拉维酸 (Amx/Clv) 克拉霉素 (Clr) 利奈唑胺 (Lzd) 氨硫脲 (Thz) 亚胺培南/西司他丁 (Ipm/Cln) 大剂量异烟肼 (High-dose H) **

(来源: World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361), World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006.)

*利福布汀未列入WHO基本药物列表中，它被常规用于接受蛋白酶抑制剂治疗的患者。

**大剂量异烟肼是指16-20mg/Kg/天。



(致谢：南非医学研究委员会)

第1组：一线口服抗结核药品

由于异烟肼和利福平不能用于MDR-TB患者，如有证据表明吡嗪酰胺和乙胺丁醇有效，可再次用作二线抗结核治疗药品。对吡嗪酰胺产生耐药性相对较难亦难于通过药敏试验进行证实。乙胺丁醇可以用于预防其它药品产生耐药。有些患者对低浓度的异烟肼耐药，而对高浓度异烟肼敏感，提示高浓度异烟肼治疗可能有效（这种情况下异烟肼将被作为第5组药物，见后文）。新一代利福霉素（如利福布汀）与利福平呈高度交叉耐药性，若DST提示对利福平耐药，则利福布汀也视为无效。

第2组：注射用抗结核药品

如果证实或推测第2组注射剂有效，所有患者都应该使用。考虑到耐药结核病患者对链霉素的高耐药比例，氨基糖苷类药物卡那霉素或丁胺卡那霉素将作为首选。另外，这两种药物不仅便宜，耳毒性也低于链霉素，在全球耐药结核病治疗中已被广泛使用。丁胺卡那霉素和卡那霉素作用机制相似，呈高度交叉耐药。如果分离株对链霉素和卡那霉素耐药，或者耐药监测数据提示丁胺卡那霉素和卡那霉素耐药比例高，则需使用卷曲霉素。紫霉素与卷曲霉素作用机制相似，高度交叉耐药。紫霉素和卷曲霉素属环多肽类，与卡那霉素和丁胺卡那霉素结构不同，与氨基糖苷类无交叉耐药。

第3组：氟喹诺酮类药物

如果分离株对其敏感或被认为有效，对所有患者都应使用第3组药物治疗。不建议再使用环丙沙星治疗药物敏感或耐药结核病。目前，根据体外试验及动物实验结果，最有效的氟喹诺酮类药物强度按降序排列依次为：莫西沙星>左氧氟沙星>氧氟沙星。因为价格较便宜，经常选用氧氟沙星。新一代氟喹诺酮类药物莫西沙星和左氧氟沙星，更为有效且不良反应相似，对耐氧氟沙星的菌株可能有效。尽管加替沙星与莫西沙星有相似的抗结核活性，但与发生严重的低血糖、高血糖事件及新发糖尿病有关，因而在很多国家不再使用。由于这个原因，该药没有列入上述表格及本课程任何表格中。WHO不建议使用加替沙星治疗耐药结核病，如果使用需对患者进行密切监测和随访。

总之，莫西沙星或左氧氟沙星在氟喹诺酮类药物中优先选择。在资源有限地区，可选择氧氟沙星用于对其敏感的耐药结核病患者。虽然没有充足的资料证明有效，但仍建议使用新一代氟喹诺酮类药物治疗XDR-TB，即使低代氟喹诺酮类药物检测为耐药。由于长期使用氟喹诺酮类药物的数据有限，建议对服用该组药物的患者予以密切监测。

第4组：口服抑菌二线抗结核药品

乙硫异烟胺和丙硫异烟胺均同属甲基硫氧嘧啶类，能够抑制结核杆菌活性。这两种制剂药代动力学相似，但丙硫异烟胺更易耐受。它们完全交叉耐药，因此可以被认为是同种药品。

特立齐酮包含了两分子环丝氨酸，它们可被视为同一种药品。通常剂量下，特立齐酮和环丝氨酸是抑菌药。两种药品的不良反应发生率都很高，但是有证据提示特立齐酮较易耐受。两种药品都有明显的中枢神经系统毒性（环丝氨酸比特立齐酮更严重）并在局部聚集，高血清浓度会致癫痫发作。也有报道正常血清浓度患者出现精神异常和自杀倾向。特立齐酮和环丝氨酸应该与维生素B6(150mg)联合使用来预防神经系统毒性。这两种药品都可用于预防其它二线抗结核药品产生耐药，因为它们与其它抗结

核药品没有交叉耐药性。

对氨基水杨酸 (PAS)是抑菌剂，可以用来预防其它药品产生耐药。由于片剂可引起胃肠道不适，服用困难，肠衣片耐受性相对较好。目前新的胶囊剂型(PASER®)比肠衣片更容易吸收，但是必须与果汁一起服用，因为它需要酸性pH环境来帮助吸收。

第5组：疗效不确切的抗结核药品

第5组制剂（有时候归为三线药品）也被用来治疗MDR-TB，包括氨硫脲、氯法齐明、阿莫西林-克拉维酸钾、大环内酯类（克拉红霉素和阿奇霉素）、亚胺培南/西司他丁。氨硫脲抗结核疗效确切，将其列为第5组药物是由于其对MDR-TB的疗效仍未确定，氨硫脲与部分其他抗结核药品存在交叉耐药（见表2），总体来说是一种弱的抑菌剂。HIV阳性患者不建议使用氨硫脲，因为可致Stevens-Johnson以及死亡等严重不良反应。氯法齐明是一种抗麻风药，在体外有抗结核活性但是临床效果未得到证实。阿莫西林-克拉维酸钾及大环内酯类药物，对多数结核杆菌有很高的MIC值，这与可达到的血药浓度有关，其临床效果还未被证实。利奈唑胺不良反应发生率高且价格昂贵，尚缺少大规模研究。

第5组药品均未推荐常规用于MDR-TB的治疗。当患者采用常规MDR-TB治疗方案失败时或者诊断为XDR-TB时，可试验性使用该组药品。

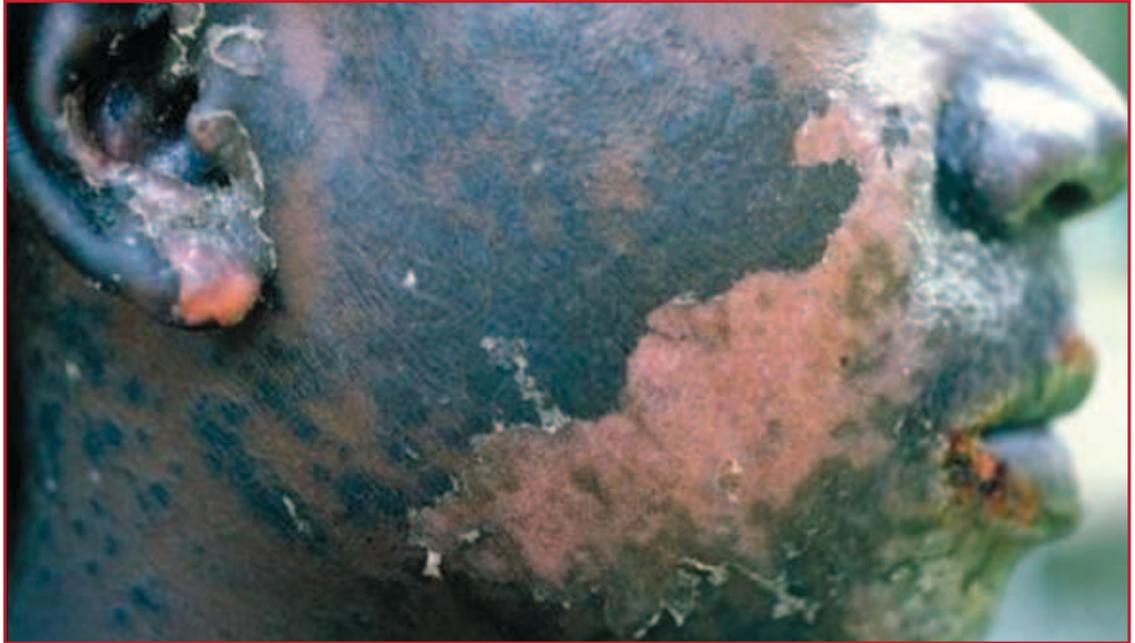
表2 已知抗结核药品中的交叉耐药

- 所有利福类药物之间有高度的交叉耐药；
- 氟喹诺酮类药物之间具有程度不等的交叉耐药，体外实验显示对上一代氟喹诺酮类药物耐药情况下，对新一代氟喹诺酮类药物仍然敏感。在此情况下，新一代氟喹诺酮类药物是否在临床上有效尚未确定。
- 丁胺卡那霉素和卡那霉素之间有极高的交叉耐药；卷曲霉素和紫霉素之间有极高的交叉耐药；其他氨基糖苷类药物和多肽类药物之间有低水平的交叉耐药；
- 丙硫异烟胺和乙硫异烟胺之间100%交叉耐药；
- 如果inhA突变，乙硫异烟胺与异烟肼之间交叉耐药；
- 有报道氨硫脲与异烟肼、乙胺丁醇和对氨基水杨酸之间交叉耐药，但程度较低。

(来源: WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.)

目前正在研究的新药包括吸入性氨基糖苷类、唑烷酮类（利奈唑胺）、硝基咪唑吡喃(PA-824)以及吸入性 γ -干扰素。尽管几个动物模型显示令人鼓舞的结果(特别是PA-824)，但尚未进入临床研究阶段。

HIV阳性患者使用氨硫脲会导致严重的、有时候甚至致命的不良反应，因此不建议使用。



(致谢：肺部健康图库)

4、药品和方案的标准代码

MDR-TB治疗方案使用标准化代码。每一种抗结核药品都有其缩写见表1。

MDR-TB治疗方案包括两个阶段：第一阶段使用注射剂（IA），停用注射剂后进入第二阶段。每个阶段前面的数字表示这个阶段持续的月数，也是这个阶段应该持续的最短时间。药品的下脚注（例如3）是表示一周的服药次数。如果没有下脚注表示每天一次（或者每周6次）。后面括号内的字母是替代药品。首先写排序靠前的药品，然后按照顺序写接下来的药品。

问题：

请写一个方案的代码：这个方案包括6个月的Z，Km或者Cm，Ofx，Eto和Cs，每日服药，接下来的12个月每日使用口服药品。

答案：

方案：6Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs

5、治疗策略

每个国家都应该根据可利用的耐药监测数据以及抗结核药品的使用频率制定正确的MDR-TB治疗策略。MDR-TB规划应该了解新患者和不同类型复治患者中的耐药情况。已使用何种抗结核药品以及使用程度也是很重要的，因为在MDR-TB治疗方案中那些很少被使用的药品往往疗效比较好，而那些已经被广泛使用的药品效果往往不佳。

问题:

你认为应对所有MDR-TB患者使用同样的治疗策略吗？

答案:

治疗策略包括标准化、经验性和个体化方案，将在下面叙述。

Table 5.3. Treatment strategies for MDR-TB

标准化治疗	不能做DST或DST仅能用于MDR-TB的确诊。同一组或同一类别的所有患者使用同一方案。
经验性治疗	不能做DST或DST仅能用于MDR-TB的确诊。每个方案都根据患者用药史设计。
个体化治疗	根据DST和既往抗结核治疗史设计的个体化治疗方案
标准化治疗 + 个体化治疗	治疗初始，某一组的所有患者使用相同方案。得到DST结果后再调整方案。
经验性治疗 + 个体化治疗	根据患者的治疗史进行个体化设计，当得到DST结果后再做调整。

6、治疗策略的选择

标准化治疗方案和个体化治疗方案各有优缺点，但既往未开展对照试验比较。

标准化治疗方案基于以往的治疗史和耐药监测数据，可以使更多的MDR-TB患者获得关怀，其它优点包括：

- 便于实施；
- 便于药品采购；
- 便于培训；
- 便于管理；
- 对实验室能力要求低。

标准化方案治疗MDR-TB患者在一些国家证实效果不错，这些国家未广泛使用方案中所列抗结核药品且二线抗结核药品耐药水平较低，但在二线药品使用广泛、耐药率高的地区标准化治疗方案效果较差。

个体化方案避免患者使用已经耐药的药品。个体化治疗方案在二线抗结核药品耐药率高的地区有很大的优越性，因为在这种情况下不可能找到适合所有耐多药患者支持的标准化方案。然而，个体化治疗方案需要更多答案：的人力、财力和技术资源支持

根据人力资源、财力和实验室资源情况，可以将标准化治疗方案和个体化治疗方案结合作为一种治疗策略。应该在国家或者区域水平由结核病控制规划选择合适的治疗策略，任何时候临床医生治疗MDR-TB患者都应遵循这个策略。

8、问题

- 8.1 治疗MDR-TB药品中最有效的是:
- a) 氟喹诺酮类
 - b) 氨基糖苷类
 - c) 利福霉素
 - d) 硫氨类
 - e) 大环内酯类
- 8.2 判断对错:
- a) 链霉素与卡那霉素之间低度交叉耐药
 - b) 卡那霉素和丁胺卡那霉素之间高度交叉耐药
 - c) 对乙硫异烟胺耐药的菌株对丙硫异烟胺敏感
 - d) 对环丝氨酸耐药的菌株对特立齐酮耐药
 - e) 对环丙沙星耐药的菌株对氧氟沙星敏感
- 8.3 HIV阳性患者发生Stevens-Johnson综合征与什么药品有关:
- a) 特立齐酮
 - b) 卡那霉素
 - c) 乙硫异烟胺
 - d) 氨硫脲
 - e) 氧氟沙星
- 8.4 判断对错:
- a) MDR-TB 治疗策略依赖于当地的流行病学
 - b) 药品耐药程度较低时标准化方案更适用
 - c) MDR-TB治疗方案中应该使用注射剂
 - d) 经验性治疗是基于二线药品的敏感试验
 - e) MDR-TB治疗方案应该至少包括4种有效抗结核药品

9、答案

- 9.1 治疗MDR-TB药品中最有效的是:
- a) 氟喹诺酮类
 - b) 氨基糖苷类**
 - c) 利福霉素
 - d) 硫氨类
 - e) 大环内酯类
- 9.2 判断对错:
- a) 链霉素与卡那霉素之间低度交叉耐药 (对)
 - b) 卡那霉素和丁胺卡那霉素之间高度交叉耐药 (对)
 - c) 对乙硫异烟胺耐药的菌株对丙硫异烟胺敏感(错)
 - d) 对环丝氨酸耐药的菌株对特立齐酮耐药 (对)
 - e) 对环丙沙星耐药的菌株对氧氟沙星敏感(错)
- 9.3 HIV阳性患者发生Stevens-Johnson综合征与什么药品有关:
- a) 特立齐酮
 - b) 卡那霉素
 - c) 乙硫异烟胺
 - d) 氨硫脲**
 - e) 氧氟沙星
- 9.4 判断对错:
- a) MDR-TB 治疗策略依赖于当地的流行病学 (对)
 - b) 当药品耐药程度较低时标准化方案更适用(对)
 - c) MDR-TB治疗方案中应该使用注射剂 (对)
 - d) 经验性治疗是基于二线药品的敏感试验(错)
 - e) MDR-TB治疗方案应该至少包括4种有效抗结核药品 (对)

第六章

耐多药结核病治疗方案的设计

1、目标

学习本章后，你应能够：

- 设计MDR-TB治疗方案（标准化治疗方案，经验性治疗方案和个体化治疗方案）；
- 掌握药品正确的剂量和使用方法。

2、简介

设计MDR-TB治疗方案面临多种挑战：可供选择的二线抗结核药品种类有限，不良反应多，效果有限。与药物敏感性结核相比，需要选用多种药品组合来预防耐药的产生。在设计MDR-TB治疗方案的时候需考虑交叉耐药。

MDR-TB 治疗需要多种药品正确组合



(致谢：肺部健康图库)

治疗MDR-TB患者需要有经验的专家，而非未接受过培训的人员。

3、治疗方案的设计

3.1 基本原则

问题：

设计MDR-TB治疗方案时应该注意哪些基本原则？

答案：

以下是设计治疗方案时要遵循的原则：

- 治疗方案要建立在患者用药史基础上；
- 设计方案时应考虑本国常用的药品，以及一线和二线抗结核药品耐药情况；
- 方案应该包括至少4种确定有效或基本有效的药品。如果对某种药品的有效性不清楚，此药品可以包含在方案中，但不能依赖这种药品取得治疗成功。对于耐药情况不详，或某种抗结核药的疗效不确定，或存在广泛，双侧肺结核，治疗初期常使用4种以上药品；
- 药品至少每周使用6天。吡嗪酰胺、乙胺丁醇、氟喹诺酮类尽量每日顿服，这样可达到高峰血药浓度，疗效可能更好。根据患者的耐受性，其它二线抗结核药品可以每天使用一次，但是习惯上还是将乙硫异烟胺、环丝氨酸、特立齐酮和PAS每天分次服用；
- 药品的剂量应根据体重而定（表1）；
- 注射剂（氨基糖苷类或卷曲霉素）至少使用6个月且痰培养阴转后至少使用4个月；
- 治疗疗程为痰培养阴转后至少18个月；
- 治疗全程使用DOT；

- 若实验室结果可靠，尽量用药敏试验结果指导治疗。需指出的是不能完全依赖DST来判断某药有效或无效。尤其，乙胺丁醇及第4、5组二线抗结核药品DST的可靠性及临床价值仍未确定；
- 如果菌株对吡嗪酰胺敏感，应尽量全程使用。许多MDR-TB患者肺部存在慢性炎症，理论上可产生利于吡嗪酰胺发挥作用的酸性环境；
- 充分及时地处理药物不良反应，将治疗中断的风险降至最低，防止严重不良反应的发生，降低死亡率（见第八章）。
- MDR-TB的早期诊断和及时治疗是取得治疗成功的重要因素。

3.2 药品选择和方案设计

图1 如何设计MDR-TB治疗方案

第一步	使用任何可能的 第1组药品：一线口服抗结核药 吡嗪酰胺 乙胺丁醇	使用有效或基本有效的一线药品。不要使用很可能耐药的一线药品(例如，用于II类治疗失败患者的IV类治疗方案不要包括乙胺丁醇，根据治疗史，很可能其已经产生耐药。)
第二步	加用一种 第2组药品：注射剂 卡那霉素(或丁胺那霉素) 卷曲霉素 链霉素	根据DST结果和治疗史加用一种注射剂。由于链霉素对耐多药结核菌株耐药率较高，并且有较高的听神经毒性，因此即使DST提示其敏感，也尽量避免使用。
第三步	加用一种 第3组药品：氟喹诺酮类药品 氧氟沙星 左氧氟沙星 莫西沙星	根据DST结果和治疗史加用一种氟喹诺酮类药品。若对氧氟沙星耐药或怀疑为XDR-TB,使用更新一代的氟喹诺酮类药品，但不要把它作为4种核心药品中的一种。
第四步	选择一种或多种 第4组药品：二线口服抑菌抗结核药品 对氨基水杨酸 环丝氨酸(或特立齐酮) 乙硫异烟胺(或丙硫异烟胺)	根据至少需要4种可能有效药品的原则来增加第4组药品。选择药品时考虑治疗史、不良反应和费用。药敏试验不是选择该组药品的标准。
第五步	考虑使用 第5组药品：对耐药结核病疗效不确切的药品 氯法齐明 利奈唑胺 阿莫西林/克拉维酸 氨硫脲 ^b 亚胺培南/西司他丁 大剂量异烟肼 克拉霉素	如果未能在前4组药品中选择到可能有效的4种药品，在咨询MDR-TB专家后使用第5组药品。如果需用该组药品，建议至少选用两种。药敏试验不是选择该组药物的标准。

a. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, San Francisco, Francis J, Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.

b 由于可能导致严重的、危及生命的不良反应，在HIV感染者中禁止使用氨硫脲

关于上述5组抗结核药品的更多信息见第五章。

患者药品的准备。南非，Lifecare Knights医院



(致谢：肺部健康图库)

表1：根据体重选择成人药品剂量

药物(缩写) (常用剂量)	体重范围			
	< 33kg	33 - 50kg	51 - 70kg	> 70kg (最大剂量)
第1组: 一线口服抗结核药品				
异烟肼 (H) (100, 300 mg)	4-6 mg/kg /天 或 8-12 mg 每周 3次	200-300 mg /天 或450- 600 mg 每周 3次	300 mg/天 或 600 mg 每周3次	300 mg /天 或 600 mg/ kg 每周3次
利福平 (R) (150, 300 mg)	10-20 mg/kg /天	450-600 mg	600 mg	600 mg
吡嗪酰胺 (Z) (500 mg)	30-40 mg/ kg/天	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
乙胺丁醇 (E) (100, 400 mg)	25 mg/kg/天	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
第2组: 注射用抗结核药品				
链霉素 (S) (1 g /支)	15-20 mg/ kg/天	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
卡那霉素 (Km) (1 g /支)	15-20 mg/ kg/天	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
丁胺卡那霉素 (Am) (1 g /支)	15-20 mg/ kg/天	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
卷曲霉素(Cm) (1 g /支)	15-20 mg/ kg/天	500-750 mg	1000 mg	1000 mg

表1：根据体重选择成人药品剂量

药物(缩写) (常用剂量)	体重范围			
	< 33kg	33 - 50kg	51 - 70kg	> 70kg (最大剂量)
第3组: 氟喹诺酮类药物				
氧氟沙星 (Ofx) (200, 300, 400 mg)	15-20 mg/kg/天	800 mg	800 mg	800 - 1000 mg
左氧氟沙星(Lfx) (250, 500 mg)	7.5-10 mg/kg 天	750 mg	750 mg	750-1000 mg
莫西沙星(Mfx) (400 mg)	7.5-10 mg/kg 天	400 mg	400 mg	400 mg
第4组: 二线口服抑菌抗结核药品				
乙硫异烟胺(Eto) (250 mg)	15-20mg/kg/天	500 mg	750 mg	750-1000 mg
丙硫异烟胺 (Pto) (250 mg)	15-20mg/kg/天	500 mg	750 mg	750-1000 mg
环丝氨酸(Cs) (250 mg)	15-20mg/kg/天	500 mg	750 mg	750-1000 mg
特立齐酮 (Trd) (300 mg)	15-20mg/kg/天	600 mg	600 mg	900 mg
对氨基水杨酸 (PAS) (4g /胶囊)	150 mg/kg/天	8000 mg	8000 mg	8000-12000 mg
对氨基水杨酸钠	剂量因厂家和剂型差别有所不同，请参照厂家推荐剂量			
第5组: 疗效不确切的抗结核药品（未被WHO推荐为治疗MDR-TB常规用药）				
氯法齐明 (Cfz)	成人通常剂量为100-300mg/天，也可开始使用300mg/天，4-6周后减至100mg/天			
利奈唑胺 (Lzd)	成人通常剂量为600mg，每日2次，大多在使用4-6周后减至600mg，每日1次，以减少不良反应的发生			
阿莫西林/克拉维酸 (Amx/Clv)	治疗耐药结核病的剂量未确定，成人通常剂量为875/125mg，每天2次，或500/125mg，每天3次。既往使用过1000/250mg，但由于不良反应而限制使用该剂量			
氨硫脲 (Thz)	成人通常剂量为150mg			
亚胺培南/西司他丁 (Ipm/Cln)	成人通常剂量为500-1000mg，静注，每6小时一次			
克拉霉素 (Clr)	成人通常剂量为500mg，每天2次			
大剂量异烟肼 (high-dose H)	16 - 20 mg/kg 天			

(来源: World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008).

每种药品具体的信息可查询耐药结核病规划管理指南2008年紧急修订版。

3.3 标准化治疗方案

特定人群代表性的耐药监测数据对于制定标准化治疗方案非常重要。通常，根据患者既往治疗史分为不同组别，根据不同组别的耐药监测数据设计标准化治疗方案。

标准化治疗方案的制定需要具备开展DST的能力用以监测（确定高危人群）和筛查MDR-TB患者（降低MDR-TB患者被错误分类的可能）。标准化治疗方案能够有效地治疗大多数患者，通常包含4种有效药品，必要的时候可能使用5~6种药品覆盖所有可能的耐药类型。注射剂和氟喹诺酮类通常是方案的核心药品。

3.4 经验性治疗方案

经验性治疗方案通常用于等待DST结果的特定人群。

经验性治疗也可以标准化（例如在得到DST结果前，来自同一组别的所有患者使用相同的方案），也可以基于患者的治疗史和接触史制定个体化方案。

得到DST结果通常需要等待数周，建议获得DST结果前根据患者治疗史和接触史制定经验性治疗方案。经验性治疗方案可以避免患者病情加重以及疾病的传播；但在使用快速DST检测的地区，应该等待DST结果以确保治疗方案更加合理。另外，对于多次使用二线抗结核药品治疗的慢性患者，只要患者临床症状稳定并采用了合理的感染控制措施，即使需要数周等待DST结果也是值得的。如果需要等待数月才能获得DST结果，经验性治疗方案不失为明智之举。

3.5 个体化治疗方案

问题：

为MDR-TB患者设计个体化治疗方案时应该使用哪些信息？

答案：

在设计个体化治疗方案时，除了考虑患者感染菌株的耐药类型外，也要考虑患者的治疗史和当地耐药流行情况。表2列出了个体化治疗方案设计的方法。

表2 根据一线抗结核药品的药敏试验结果设计个体化治疗方案

耐药谱	推荐方案 (除特别注明外均为每天用药)	备注
HR	Z-E-注射剂-氟喹诺酮类(±1~2个第4组药品)	如果E和Z敏感,加用1种第4组药品就已足够;重症患者,或药敏试验结果可疑的患者(如虽然在以前的失败方案中使用过E或Z,但药敏报告仍然敏感),应该加用2个第4组药品。
HR HRS	Z-E-注射剂-氟喹诺酮类(+2个或以上第4组药品)	只选用菌株敏感的一线抗结核药品;如果链霉素耐药选择替代的注射剂;重症患者或者对乙胺丁醇和吡嗪酰胺耐药或者怀疑耐药者,使用两种以上第4组药品;如果基于DST结果不能选够4种药品组成方案,可以考虑使用第5组药品。
HRE	Z-E-注射剂-氟喹诺酮类(+2个或以上第4组药品)	只选用菌株敏感的一线抗结核药品;注射剂使用链霉素;重症患者使用两种以上第4组药品;如果基于DST结果不能选够4种药品组成方案,可以考虑使用第5组药品。
HRSE	Z-E-注射剂-氟喹诺酮类(+2个或以上第4组药品)	只选用菌株敏感的一线抗结核药品;使用替代注射剂;在重症患者使用两种以上4组药品;如果基于DST结果不能选够4种药品组成方案,可以考虑使用第5组药品。
HRZE	Z-E-注射剂-氟喹诺酮类(+2个或以上第4组药品)	使用替代注射剂;重症患者使用两种以上4组药品;如果基于DST结果不能选够4种药品组成方案,可以考虑使用第5组药品。

(来源: World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.)

尽可能从患者原治疗人员那里获得患者客观的治疗信息,对患者回忆加以补充。详细的临床治疗史有助于发现可能无效的药物。随着用药时间延长,发生获得性耐药的可能性增加。特别是常规服药期间出现临床或细菌学治疗失败(涂片或培养阳性)则提示高度耐药。如果患者使用某个药品超过1个月,痰涂片或培养持续阳性,即使DST显示敏感,仍需要考虑耐药的可能性。

在判断某一药物是否有效时,DST结果需要与其他来源结果相互补充。例如,既往治疗史提示某种药品可能无效,即使实验室结果显示其敏感,这种药品也不能作为四种核心药品之一。如果实验室结果显示菌株对某种药品耐药,但是患者从未服用过这种药品,并且当地这种药品的耐药不常见,这可能是实验室检测错误或者某些二线抗结核药品DST特异性不佳所致。

另外一个局限是DST结果回报时间,在得到DST结果之前患者可能已经接受过数月的标准化或经验性治疗。要考虑这段时间产生获得性耐药的可能。收集了用于DST的痰标本后,如果某种药物产生获得性耐药的可能性大,则这种药品不再作为四种核心药品之一。

3.6 注射剂使用时间

注射剂推荐使用时间(或称强化期)是根据涂片和培养的阴转情况决定的。目前建议注射剂使用时间最短6个月。

在决定是否延长注射剂使用时,应该综合考虑培养的结果、胸片和患者的临床状况,尤其在耐药情况不详、药品效果不确定、系双侧或广泛肺部病变的患者。

在长时间使用注射剂或者药品危险性增加的情况下，可考虑注射剂的间歇性治疗（从最初2~3个月强化期每日用药调整到每周3次用药）。若患者使用的是包含5或6种药品的经验性治疗方案，获得DST结果后除了注射剂外，可以考虑停用一些药品，但至少持续给予3种最有效的药品。

注射剂应该至少使用6个月



(致谢：肺部健康图库)

3.7 治疗持续时间

根据培养阴转情况决定治疗持续时间（见第十一章）。建议治疗持续时间在培养阴转后至少治疗18个月。广泛肺部病变的慢性患者建议治疗时间延长到24个月。

4、规划治疗方案的设计

由于DST的可行性、耐药结核病疫情、HIV流行情况、技术能力和经济状况不同，规划治疗策略的设计可能不同。虽然存有差异，WHO绿灯委员会1(GLC)仍提出了统一的规划治疗策略建议。表3是规划治疗策略指南，该策略经GLC推荐，基于资源有限地区开展DST可行性不同而设计。尽管该策略试图涵盖各种情况，但国家结核病防治规划可能需要根据自身情况来调整策略。该策略指出异烟肼、利福平、氟喹诺酮类药品和注射剂的DST结果是可靠的，而其他药品的DST结果欠佳，应避免根据这些药品的DST结果制定个体化治疗方案。IV类2患者指确诊（或高度怀疑）为MDR-TB的患者，针对这类患者制定的方案称为IV类方案。

表3 针对不同规划推荐的策略

患者组别	耐药情况 ^a	推荐策略 ^b
新发活动性结核病患者	低-中度比例耐药（即，国家新患者中MDR-TB的比例处于低-中水平）	<ul style="list-style-type: none"> ● 开始I类方案治疗 ● 对I类治疗方案无效的患者至少开展H和R的药敏试验C ● 优先选择快速耐药检测技术
	高比例耐药（即，国家新患者中MDR-TB的比例高）	<ul style="list-style-type: none"> ● 治疗前所有患者开展H和R的药敏试验 ● 优先选择快速耐药检测技术。等待药敏结果期间开始I类方案治疗 ● 药敏试验确定为耐药结核病后调整为IV类方案治疗
I类治疗失败患者	I类治疗失败患者中MDR-TB的比例低 二线药物耐药少见	<ul style="list-style-type: none"> ● 治疗前所有患者至少开展H和R的药敏试验 ● 需要快速耐药检测技术 ● 在等待药敏结果期间开始II类方案治疗 ● 药敏试验确定为耐药结核病后调整为IV类治疗方案
	I类治疗失败患者中MDR-TB的比例高， 二线药物耐药少见	<ul style="list-style-type: none"> ● 治疗前所有患者至少开展H和R的药敏试验 ● 开始IV类治疗：IA-FQ-2种第4组药品 ± Z
	I类治疗失败患者中MDR-TB的比例高， 二线药物耐药常见	<ul style="list-style-type: none"> ● 治疗前开展H、R、IA、FQ的药敏试验 ● 等待药敏试验结果期间开始IV类方案治疗：IA-FQ-3种第4组药品 ± Z ● 如果采用个体化治疗，根据药敏试验结果调整方案
II类治疗失败患者	II类治疗失败患者中MDR-TB的比例高， 二线药物耐药少见	<ul style="list-style-type: none"> ● 治疗前所有患者至少开展H和R的药敏试验 ● 等待药敏试验结果期间开始IV类方案治疗：IA-FQ- 2种第4组药品 ± Z ● 如果采用个体化治疗，根据药敏试验结果调整方案
	II类治疗失败患者中MDR-TB的比例高， 二线药物耐药常见	<ul style="list-style-type: none"> ● 治疗前开展H、R、IA、FQ的药敏试验 ● 等待药敏试验结果期间开始IV类方案治疗：IA-FQ- 3种第4组药品 ± Z ● 如果采用个体化治疗，根据药敏试验结果调整方案
有复发史或返回患者	该类患者中MDR-TB的比例处于低-中水平	<ul style="list-style-type: none"> ● 治疗前所有患者至少开展H和R的药敏试验 ● 等待药敏试验结果期间开始II类方案治疗 ● 药敏试验确定为耐药结核病后调整为IV类治疗方案 ● 所有接触者治疗

¹ 绿灯委员会 (GLC) 成立于2000年6月，是WHO五类参与者（资源有限国家政府，研究机构，社会组织，双边机构以及WHO）中的主要伙伴。GLC与制药商成功协商药物价格；制定和采取针对耐药结核病管理的合理政策；建立评价耐药结核病管理项目计划的严格标准；帮助国家撰写项目计划书并确保正确实施；最后，在考虑技术、科学性以及不会造成其它耐药风险基础上，为规划提供有质量保证的、价格合适的二线抗结核药物。关于更多服务信息，以及如何与GLC联系寻求技术支持或申请低价且有质量保证的二线抗结核药物，见GLC网站<http://www.who.int/tb/dots/dotsplus/management/en/>

表3 针对不同规划推荐的策略

患者组别	耐药情况 ^a	推荐策略 ^b
伴活动性结核症状并与MDR-TB患者接触者 (已知患者耐药情况)	密切接触者，感染相同耐药菌株的危险性大	<ul style="list-style-type: none"> ● 所有接触者治疗前开展快速诊断，至少开展H和R的药敏试验 ● 等待药敏试验结果期间，根据所接触的患者DST类型和治疗史(见第十四章)，开始IV类方案治疗 ● 根据药敏试验结果调整方案
	非密切接触者，感染相同耐药菌株危险性小	<ul style="list-style-type: none"> ● 所有接触者治疗前开展快速诊断，至少开展H和R的药敏试验 ● 等待药敏结果期间开始I类治疗方案 ● 根据药敏试验结果调整方案
确诊的MDR-TB	确诊或高度可疑，对氟喹诺酮类药品和注射剂敏感	<ul style="list-style-type: none"> ● 开始IV类方案治疗：IA-FQ- 2种第4组药物 ± Z
	确诊或高度可疑，对氟喹诺酮类药品敏感确诊或高度可疑，对注射剂耐药	<ul style="list-style-type: none"> ● 开始IV类方案治疗：IA-FQ- 3种第4组药物 ± Z ● 使用敏感的注射剂 ● 若对所有注射剂耐药，使用一种耐药相对少见的药物
	确诊或高度可疑，对一种氟喹诺酮类药品耐药确诊或高度可疑，对注射剂敏感	<ul style="list-style-type: none"> ● 开始IV类方案治疗：IA-FQ- 3种第4组药物 ± Z ● 使用新一代的氟喹诺酮类药品
	确诊或高度可疑，对氟喹诺酮类药品和注射剂耐药	<ul style="list-style-type: none"> ● 开始针对XDR-TB的IV类治疗方案（见第7.14节）
IV类治疗失败患者，或滥用二线药物史的MDR-TB患者	该组患者中XDR-TB的比例处于中—高水平	<ul style="list-style-type: none"> ● 治疗前开展IA和FQ的药敏试验（如果没有H、R的药敏试验结果，还需要补做） ● 等待药敏试验结果期间，开始针对XDR-TB的IV类方案治疗（见第7.14节） ● 根据药敏试验结果调整方案
确诊的XDR-TB患者	确定对H、R、IA和FQ耐药	<ul style="list-style-type: none"> ● 开始针对XDR-TB的IV类方案治疗（见第7.14节）

a 表7.2中的策略均按开展DST有一定困难的资源有限地区设置。低、中、重度耐药程度无绝对阈值。对表7.2中基于耐药程度和可获得的资源推荐的策略鼓励规划与专家讨论。

b 确诊MDR-TB后，尽量开展注射剂(IA，氨基糖苷类或卷曲霉素)和氟喹诺酮类药品(FQ)的药敏试验。

c 5月末痰涂片持续阳性即为I类治疗失败。有时希望能根据临床情况提早进行药敏试验，例如HIV阳性患者。

表3中的几个原则需要解释。第一，不同组别患者（新患者、I类治疗失败、II类治疗失败、复发和返回及IV类治疗失败）的耐药监测数据有助于确定MDR-TB及其他药物耐药情况，这对于合理制定治疗策略及评估规划干预效果非常重要。当能力和资源允许时，建议对所有MDR-TB菌株进行二线药物耐药检测。氨基糖苷类药物、多肽类和氟喹诺酮类药物的DST相对稳定和可靠，故对这些药物耐药则确诊为XDR-TB。因此，在耐药监测和治疗中优先考虑这些二线药物的药敏试验（见第四章）。

5、肺外MDR-TB治疗

肺外MDR-TB与肺部MDR-TB采用相同的治疗策略和疗程。如果患者症状提示中枢神经系统受累，并且感染了MDR-TB，治疗方案应选择对中枢神经系统渗透性好的药品。吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、环丝氨酸和特立齐酮有很好的渗透性；卡那霉素、丁胺卡那霉素和卷曲霉素仅在合并脑膜炎时有渗透性；对氨基水杨酸和乙胺丁醇渗透性很差或者没有。

6、XDR-TB的治疗

XDR-TB首次被发现以来，在6大洲至少37个国家已见报道，约占全部MDR-TB的10%。已证明其治疗比MDR-TB困难，而合并HIV阳性的患者治疗尤为困难。目前尚无HIV阳性的XDR-TB患者被及时诊断和充分治疗的资料，而HIV阴性患者队列分析数据显示治愈率超过50%。图2总结了最新关于XDR-TB管理的专家意见。关于XDR-TB临床不同处理方法的资料非常有限。

图2 已确诊或基本确诊XDR-TB患者管理指南

1. 使用可能有效的第1组药品；
2. 使用敏感的注射剂，考虑延长用药时间（12个月，可能的话可全程使用）。如果对所有的注射剂耐药，建议使用患者以前从未使用过的注射剂a；
3. 使用新一代的氟喹诺酮类药品，如莫西沙星；
4. 使用所有以前方案中没有广泛使用的第4组药品，或可能有效的药品；
5. 从第5组药品中选用2种或更多；
6. 如果对低浓度异烟肼耐药，可考虑使用大剂量异烟肼进行治疗；
7. 如果病变局限，可考虑外科辅助治疗；
8. 确保强有力的感染控制措施的实施；
9. 治疗HIV感染（见第十章）；
10. 提供综合监测和全程依从性支持（见第十一章）。

(来源: World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008).

问题:

设计MDR-TB治疗方案时应遵守哪些基本原则？

答案:

MDR-TB的治疗是非常复杂的医疗干预过程，没有任何一种策略适用于所有情况，在决定采用何种策略时，规划管理者需要考虑流行病学财力及实施性因素，表4总结了治疗方案设计的基本原则。

表4 MDR-TB治疗方案设计基本原则总结

基本原则	备注
<p>1.使用最少4种疗效确切的药品。 如果4种药品疗效不确切，就要依据药品不确切的程度应用5~7种药品。</p>	<p>以下因素有利于确定药品的有效性（有利因素越多，疗效可能约好）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● DST 结果显示药品敏感（实验室可靠性好） ● 无抗结核治疗失败史 ● 无与耐药患者密切接触史 ● 耐药监测数据显示类似患者耐药类型罕见 ● 此种药品在本地区未广泛应用
<p>2. 不使用可能存在交叉耐药的药品</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 很多药品与其它药物存在交叉耐药，在设计耐药结核病治疗方案时掌握这些关系非常重要（见框图7.1）。
<p>3. 不使用对患者不安全的药品</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 已知有严重过敏反应或难以控制、不能耐受的药品 ● 具有严重不良反应危险的药品，如致肾功能衰竭、耳聋、肝炎、抑郁症和/或精神疾患 ● 药品质量不明
<p>4. 根据药效强弱顺序，选用第1-5组中的药品</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 使用可能有效的一线口服药品（第1组）（见本表第一部分中关于疗效的预测） ● 使用有效的氨基糖苷或多肽类药物注射剂(第2组) ● 使用氟喹诺酮类药品（第3组） ● 使用第4组药物，使方案包含至少4种有效药物 ● 方案难以选出4种有效药品时，要考虑第5组药品。药品数量应依靠药品疗效不确切的程度而定，通常要有5—7种药品。

7、问题

7.1 判断对错:

- a) MDR-TB治疗方案应该基于患者的用药史
- b) MDR-TB治疗方案应该至少包括4种有效药品
- c) 所有治疗MDR-TB药品都应该分次给药
- d) 注射剂应该使用4个月
- e) MDR-TB治疗应该根据患者的体重进行调整

7.2 以下哪些信息提示药品有效?

- a) 体外试验证实药品敏感
- b) 未使用过该药品
- c) 在某地区限制使用的药品
- d) 耐药监测显示低耐药水平
- e) 以上都正确

7.3 判断对错:

- a) 低代与高代氟喹诺酮类药品之间100%交叉耐药
- b) 在MDR-TB治疗中应该使用利福霉素类而不应该使用利福平
- c) 肺外MDR-TB的治疗时间应延长
- d) 所有治疗MDR-TB的药品都有良好的中枢神经系统渗透性
- e) 所有氨基糖苷类药品之间具有交叉耐药性。

8、答案

8.1 判断对错:

- a) MDR-TB治疗方案应该基于患者的用药史(对)
- b) MDR-TB治疗方案应该至少包括4种有效药品(对)
- c) 所有治疗MDR-TB药品都应该分次给药(错)
- d) 注射剂应该使用4个月(错)
- e) MDR-TB治疗应该根据患者的体重进行调整 (对)

8.2 以下哪些信息提示药品有效?

- a) 体外试验证实药品敏感
- b) 未使用过该药品
- c) 在某地区限制使用的药品
- d) 耐药监测显示低耐药水平
- e) 以上都正确**

8.3 判断对错:

- a) 低代与高代氟喹诺酮类药品之间100%交叉耐药(错)
- b) 在MDR-TB治疗中应该使用利福霉素类而不应该使用利福平(错)
- c) 肺外MDR-TB的治疗时间应延长(错)
- d) 所有治疗MDR-TB的药品都有良好的中枢神经系统渗透性(错)
- e) 所有氨基糖苷类药品之间具有交叉耐药性。(错)

第七章

辅助药品和辅助治疗

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 掌握用于治疗MDR-TB合理的辅助药品和辅助治疗；
- 了解外科手术在MDR-TB治疗中的作用。

2、简介

辅助药品和辅助治疗能够降低MDR-TB不良反应发生率和死亡率，提高疗效。

3、辅助药品和辅助治疗

皮质类固醇：在MDR-TB患者出现严重呼吸困难、中枢神经系统受累和喉部危急症状情况下，使用皮质类固醇作为辅助治疗不会增加死亡率，且对患者是有益的。目前尚无证据表明哪种皮质类固醇效果更好。强的松最常用，开始剂量为1mg/kg，长期使用可逐渐减少剂量到10mg/周。突然停用强的松对皮质类固醇依赖的患者危险较大。皮质类固醇也能缓解阻塞性肺病恶化，这种情况下，强的松可使用1~2周，开始剂量为1mg/kg，逐渐减量至5mg~10mg/日。

因其它疾病使用皮质类固醇的患者应该继续使用。

维生素B6：作为辅助用药，维生素B6常与环丝氨酸和特立齐酮一起使用预防神经系统不良反应的发生，剂量为每日每服用250mg环丝氨酸（或300mg特立齐酮）时加服50mg维生素B6。如果患者已经出现与环丝氨酸或特立齐酮相关的不良反应，应该增加剂量到200mg/日。

维生素和矿物质：当患者维生素和矿物质不足时应及时补充（特别是维生素A）。由于锌、铁和钙能够影响氟喹诺酮类药物的吸收，应在服用氟喹诺酮类药物前或后1小时服用矿物质。

减轻疼痛：结核病患者出现慢性疼痛可能由于结核性胸膜炎所致，也可能由于药物不良反应所致（神经病变、头痛）。头痛是MDR-TB治疗中常见的不良反应，排除脑膜炎、偏头痛和血管性头痛等原因非常重要。服用扑热息痛与可待因可以减轻中度疼痛，并有助于缓解咳嗽，必要时需使用强效镇痛药。

呼吸功能不全：吸氧可以缓解呼吸短促。通常情况下，患者氧分压低于55mmHg或者氧饱和度低于89%提示需给氧使氧饱和度大于90%。通常利用鼻导管给氧，速度为2~4升/分。如果给氧速度大于5升/分，则使用氧气面罩。某些患者可能会发生CO₂潴留，因此在开始使用氧气或者增加氧气量的同时需注意监测CO₂。皮质类固醇和吗啡可大大缓解呼吸功能不全。

支气管扩张剂：支气管扩张剂能够缓解呼吸功能不全和咳嗽症状。MDR-TB患者常出现肺部后遗症，因此MDR-TB患者完成治疗后应该继续使用支气管扩张剂。

营养支持：MDR-TB会导致营养不良，营养不良会进一步加剧MDR-TB恶化。二线抗结核药品往往造成食欲进一步下降，保证足够的营养就更加困难。可以通过调整饮食频次或者增加蛋白质来提供营养支持。

用以治疗抗结核药物不良反应的辅助药物，详见第八章。

4、外科手术

化疗是MDR-TB患者首选和重要的治疗方法。只有部分患者才具有外科手术指征：病变局限单侧，心肺功能良好。对单侧病变患者，通过提供高水平的胸部手术和高质量的术后护理，能显著提高疗效。

理想情况是在手术前痰菌能阴转，并尽早施行手术，一般是开始治疗后2-6个月。如果痰菌没有阴转，在考虑手术时至少行3个月化疗。

问题:
MDR-TB患者手术治疗的指征是什么？

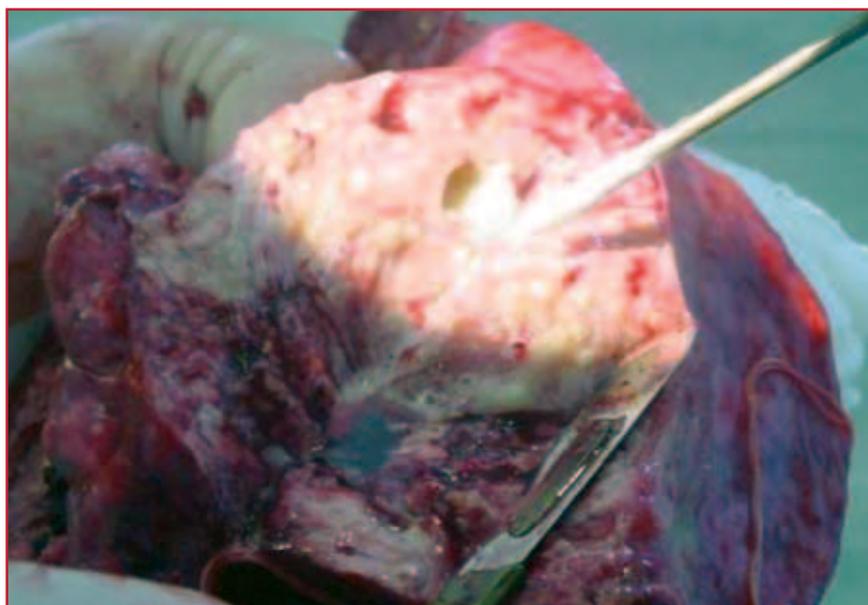
答案:
主要指征:

- 患者依从性良好但治疗6个月后痰培养仍然阳性，放射学和临床表现无改善；
- 患者化疗疗程足够、依从性良好，病变在同一部位反复。次要指征：
- 患者痰菌阴转，但是耐药严重（广泛或严重耐药，例如四种或者四种以上药品耐药），一旦复发痰培养很难阴转；
- 如果患者痰菌阴转，但仍有空洞或者大叶和全肺损毁，有复发危险。

通过CT扫描进行解剖学定位后决定实施手术的方案和手术范围（肺叶切除术和肺切除术）。通常下叶尖段被上叶病灶累及时，要将前者也一并切除。对于大多数患者基础肺活量测定（FEV1和 FVC）足以评价其肺功能。符合条件的患者其FEV1应大于0.8。如果FEV1满足手术要求，那么术前还应该检测分析血液的血细胞比容、动脉血气（ABG）、电解质、尿酸和肌酸等指标。心电图用以排除肺动脉高压，这是手术禁忌症。对于年龄大于50岁的患者和糖尿病患者术前应检查心电图。

对于痰菌未阴转的患者，只有在无法施以有效化疗方案的情况下才实施外科手术。切除的标本应该送检包括组织学检查、培养和药物敏感试验。术后应该立即进行痰培养，每月一次直到连续两次培养阴性。如果患者在手术时培养阴转，那么治疗疗程至少应该在培养阴转后持续18个月，如果患者手术时痰培养阳性，那么治疗疗程应该在手术后，待痰菌阴转后持续18个月。

切除的标本应进行组织学检查、培养和药物敏感试验



(致谢：美国疾病预防控制中心)

5、问题

5.1 MDR-TB患者辅助用药包括:

- a) 皮质类固醇
- b) 支气管扩张剂
- c) 维生素B6
- d) 解热镇痛药
- e) 以上都是

5.2 MDR-TB患者服用何种药品时应该常规服用维生素B6?

- a) 卡那霉素
- b) 乙胺丁醇
- c) 环丝氨酸
- d) 氧氟沙星
- e) 吡嗪酰胺

5.3 MDR-TB患者手术之前持续培养阳性应该至少进行:

- a) 2个月的MDR-TB治疗
- b) 3个月的MDR-TB治疗
- c) 4个月的MDR-TB治疗
- d) 6个月的MDR-TB治疗
- e) 9个月的MDR-TB治疗

6、答案

6.1 MDR-TB患者治疗的辅助用药包括:

- a) 皮质类固醇
- b) 支气管扩张剂
- c) 维生素B6
- d) 解热镇痛药
- e) 以上都是**

6.2 MDR-TB患者服用何种药品时应该常规服用维生素B6:

- a) 卡那霉素
- b) 乙胺丁醇
- c) 环丝氨酸/特立齐酮**
- d) 氧氟沙星
- e) 吡嗪酰胺

6.3 MDR-TB患者手术之前持续培养阳性应该至少进行:

- a) 2个月的MDR-TB治疗
- b) 3个月的MDR-TB治疗**
- c) 4个月的MDR-TB治疗
- d) 6个月的MDR-TB治疗
- e) 9个月的MDR-TB治疗

第八章

抗结核药品不良反应

1、目标

学完本章后，你应能够：

- 了解治疗MDR-TB药品的不良反应；
- 在MDR-TB患者治疗早期发现药品不良反应；
- 正确处理二线抗结核药品不良反应。

2、简介

几乎所有MDR-TB患者使用二线抗结核药品治疗都会发生不良反应。对患者的密切监测有利于及时发现并处理不良反应。大多数不良反应容易识别，患者常常会主动告知身体出现的不适。有些患者可能有所顾虑而未向医生告知，甚至是严重不良反应，因此注意与患者沟通交流的方式非常重要。有的患者可能因为一种不良反应而感到忧虑忘记告诉医生其他情况。及时、有效的处理二线药品不良反应会极大的促进患者保持依从性。

3、常见药品不良反应

药品不良反应可以分为以下几类：

- 副作用
- 毒性反应
- 过敏反应
- 特异质反应
- 其它反应

MDR-TB患者接受联合化疗，药品间的相互作用会产生不良反应，但通常很难判断何种药品引起不良反应。一些不良反应在治疗开始后不久就消失了，而其它的可能持续一段时间。

问题：

列出MDR-TB治疗使用的二线抗结核药品常见的不良反应并列与各种不良反应发生相关的药品。

答案：

二线抗结核药品常见的不良反应包括（加粗字体药物更易引起对应的不良反应）：
常见的不良反应

- 胃肠道症状，如恶心、呕吐、腹泻、食欲不振、腹痛和胃炎（相关药物：Eto/Pto、PAS、H、E、Z）
- 关节痛（相关药物：Z、FQs）
- 头痛（相关药物：Cs）
- 睡眠紊乱（相关药物：Cs）

较少见的不良反应

- 皮疹（任何药物均可引起）
- 黄疸（相关药物：S、Km、Cm、Am、Vm）
- 耳毒性（相关药物：S、Km、Cm、Am、Clr）
- 外周神经炎（相关药物：Cs、Lzd、H、S、Km、Am、Cm、Vm、Eto/Pto、FQs）
- 电解质紊乱，如肌痉挛、心悸（相关药物：Cm、Vm、Km、Am、S）
- 精神症状，如沮丧、焦虑、精神病、自杀趋向（相关药物：Cs、H、FQs、Eto/Pto）
- 肾衰（相关药物：S、Km、Am、Cm、Vm）
- 甲状腺机能减退（相关药物：PAS、Eto/Pto）

皮肤损害：包括皮肤搔痒、皮疹、严重者发生中毒性表皮坏死，有时伴随发热，可能由几种药品共同引起。皮肤损害在HIV感染患者中发生频率较高。脱敏成功的话，在一周或两周后可再重新使用抗结核药品。

胃肠道症状：恶心、疼痛和呕吐常见，但也可能是肝炎的前驱症状，所以必须进行密切的临床观察。缓解胃肠道症状可通过将药品与非脂肪饮食同服或者睡前服用药品来解决。不良反应监测非常重要，如果症状无缓解，应该怀疑并检查是否出现肝毒性。听力损伤或听力失衡：通常由注射剂引起并呈剂量依赖性，但并非总是如此。对于原有前庭耳蜗损害的患者向其告知用药后潜在的风险，患者签署知情同意后才能用药。鉴于毒性反应随年龄和体重增加而加重，应根据患者的年龄和体重确定合适的给药剂量。同时也要考虑该剂量是否影响患者的肾功（计算肌酐清除率以调整给药量，见第九章表3。）

肾毒性：是包括氨基糖苷类和卷曲霉素在内所有注射药品常引发的不良反应。这种不良反应常发生隐匿（病史或体检不易发现），但可能致命的。

视力损害：大多由乙胺丁醇引起。眼底检查很难发现视觉损害，因此需要检查视觉灵敏度和色视觉。对于非因近视、远视、老花眼引起的视力损害的患者，应该咨询眼科医生，慎重权衡利弊后决定是否使用乙胺丁醇。

神经症状：需要鉴别二线抗结核药品治疗所致的外周和中枢神经系统毒性。外周神经炎表现为感觉异常如刺痛、麻木，通常起始于足部，向近心端播散。可能伴随肌痛、肌无力和共济运动失调等症状。外周神经炎通常由环丝氨酸和特立齐酮引起，常发生在营养失衡或酒精依赖性患者身上。维生素B6对治疗外周神经炎有效。

环丝氨酸和特立齐酮偶尔也会引起中毒性精神病和癫痫抽搐。维生素B₆能有效预防上述不良反应的发生。一旦使用环丝氨酸和特立齐酮发生不良反应后应立即停药，并从低剂量重新开始。环丝氨酸和特立齐酮是通过肾脏排泄，当出现严重不良反应时，应检测肌酐清除率—低肌酐清除率表明这些药物的血药浓度很高以致引发不良反应。

骨关节痛：吡嗪酰胺引起尿酸累积导致关节疼痛是常见的不良反应，乙酰水杨酸通常可以缓解该症状。间歇服用吡嗪酰胺可减少尿酸滞留，别嘌醇治疗无效。

电解质紊乱：通常由注射药品引起以卷曲霉素较为多见。通常发生在治疗早期，一般在治疗数月后发生，一旦停用注射剂可以逆转。

甲状腺机能减退：由对氨基水杨酸和乙硫异烟胺引起，体征往往不明显。

4、药品不良反应的监测

问题：

怎样监测MDR-TB治疗药品不良反应？

答案：

实验室筛查对于发现隐匿的不良反应具有很高价值。表1列出了建议实验室筛查的最小频率。对于高风险患者及HIV患者，建议提高筛查频率。

应该按照以下要求进行药品不良反应评价：

- 建立在基线基础上；
- 在治疗开始的几个月里至少每月进行一次（最好直到培养阴转）；
- 培养阴转后至少每两月一次。

治疗督导人员每次见到患者时候都要询问其不良反应情况。

表1. 药品不良反应的实验室监测

监测评估指标	推荐的检查频率
临床医生评估	治疗前；痰菌阴转前最少每月一次；之后每2~3个月一次。
DOT人员的筛查	每一次DOT时。
痰涂片和培养	在治疗期间每月一次痰涂片和痰培养检查（注：有些资源有限地区可能每月一次涂片和隔月一次培养）。
体重	治疗前；然后每月一次。
DST	个体化治疗或标准化治疗前进行DST以确定是否是MDRTB；持续痰菌阳性患者不必在治疗3个月内重复DST。
胸部X线片	治疗前；之后每6个月一次。
血肌酐	治疗前；接受注射剂时尽量每月一次；合并HIV感染、糖尿病及其他高危患者每1~3周一次。
血清钾	接受注射剂时每月一次，尤其对于使用卷曲霉素的患者至少每月检查一次血钾；合并HIV感染、糖尿病及其他高危患者每1~3周一次。
促甲状腺激素（TSH）	使用乙硫异烟胺/丙硫异烟胺和/或PAS每6个月一次；每月监测甲状腺功能减退的症状/体征；对于甲状腺减退监测TSH已经足够，没有必要监测甲状腺激素水平。
肝血清酶	吡嗪酰胺治疗较长时间患者、有肝炎危险或肝炎症状的患者定期监测（一次/1~3月），合并HIV感染的患者，每月监测一次。
HIV筛查	治疗前；有临床症状则复查。
妊娠试验	育龄妇女治疗前；有指征时复查。
血红蛋白及白细胞计数	使用利奈唑胺患者开始每周监测一次，然后每月监测一次或根据症状监测；长期使用含AZT的ART的HIV阳性患者的临床经验很少，早期每月监测一次，然后根据症状需要监测。
脂肪酶	使用利奈唑胺、D4T、ddl、ddc药物时，为排除胰腺炎导致腹痛时监测。
乳酸	使用利奈唑胺或ART的患者出现了酸中毒症状时监测。
血糖	如果使用加替沙星治疗，应经常监测（每周一次），并向患者宣教高血糖和低血糖的症状和体征。

（来源：World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008)

治疗MDR-TB的药品一般都会引起不良反应，应该妥善处理



（致谢：肺部健康图库）

5、药品不良反应处理

药品不良反应的正确处理和制定正确治疗策略同样重要。二线抗结核药品比一线抗结核药品会导致更多不良反应。即使是在资源有限的地区，对不良反应进行正确处理也是可行的。

不良反应的正确处理始于治疗前对患者的健康教育，包括详细告知患者所用治疗药品可能带来的不良反应，以及若有发生应该何时告知医护人员。

及时、积极的处理不良反应非常重要，否则可能导致死亡和持续发病，患者依从性降低。即使不良反应并不特别严重，及时的干预也非常重要。如果患者不了解发生不良反应的原因，可能感到非常焦虑，这些情感因素反过来又可能加重不良反应，如恶心和呕吐。建议采用以下步骤处理不良反应：

● **不良反应处理基本原则：** 很多二线抗结核药品的不良反应都呈剂量依赖性。如果患者不能耐受治疗方案，减少可疑药品的剂量直到不良反应减轻为止。如果不清楚何种药品引起不良反应，可顺序减少每种药品剂量直到找到引起不良反应的药品为止，即当减少第二种药品剂量的时候，第一个减少剂量的药品应该重新调整到正常剂量。如果减少单个药品剂量并没有使不良反应消失，可能就需要同时减少多个药品的剂量。由于二线药品的选择范围有限，减少剂量可能会影响疗效，所以应该尽量根据体重维持足够的药品剂量。

● **从治疗方案中祛除某种药品：** 如果减少剂量不能减轻不良反应症状，可能就需要从治疗方案中祛除一种药品，或者用其它的药品代替。这样可能影响方案的疗效，所以应该作为最后的选择。

对存在以下状况的患者更应该积极进行不良反应监测和管理：

- 怀孕和哺乳期；
- 糖尿病；
- 肾功能不全；
- 急性或慢性肝病；
- 甲状腺疾病；
- 精神疾病；
- 药品或酒精滥用；
- HIV感染。

这些MDR-TB患者的管理见第九章和第十章。

实施DOT时要求卫生人员监测不良反应发生情况



(致谢：南非医学研究委员会)

表2总结了常见的不良反应、引起不良反应的可能药品以及推荐的处理策略。

表2: 常见药品不良反应和处理策略			
Adverse reaction	Agent*	Management	Comments
癫痫发作	Cs, H, FQs	<ol style="list-style-type: none"> 1.停用可疑药物 2.抗癫痫治疗 (如苯妥英、丙戊酸) 3.增加维生素B6至最大剂量 (200 mg/日) 4.如果方案中这些可疑药物不可缺少, 那么重新从较低的剂量开始应用 5.若不影响治疗方案的效果, 停用可疑药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.通常持续应用抗癫痫药物直到抗结核治疗疗程结束或者停用可疑药物 2.如果癫痫能够得到很好的控制和/或正在接受抗癫痫治疗, 那么以前的癫痫病史并不妨碍左侧所列药物的使用 3.有癫痫病史的患者在MDR-TB 治疗时发生癫痫的危险性增大
外周神经炎	Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, Vm, Eto/Pto, FQs	<ol style="list-style-type: none"> 1.增加维生素B6至最大剂 (200mg/日) 2.如果患者对卷曲霉素敏感, 换用卷曲霉素 3.应用三环类抗抑郁药物、非甾体抗炎药物或者对乙酰氨基酚有助于减轻症状。 4.若不影响治疗方案的效果, 减低可疑药物的用量 5.若不影响治疗方案的效果, 停用可疑药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.有合并症 (如糖尿病、HIV和酒精中毒) 的患者发生外周神经炎的可能性加大, 但是这并不妨碍左侧所列药物的使用 2.神经炎可能不可逆转, 但有些患者在停止可疑药物后会有所改善
听力损害及前庭功能障碍	S, Km, Am, Cm, Clr	<ol style="list-style-type: none"> 1.检查听力损害情况, 并与基线听力对比 2.如果患者对卷曲霉素敏感, 则换用卷曲霉素 3.若不影响治疗方案的效果, 减少可疑药物使用频率或降低剂量 (每周用药3次) 4.若不影响治疗方案的效果, 停用可疑药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.凡使用过氨基糖苷类药物的患者其听力可能已经受损。开始MDR-TB 治疗时获知患者的听力情况很重要 2.听力损害往往是不可逆的 3.必须评估患者听力进一步损害与停用治疗方案中注射剂的可能性 4.若助听器可改善听力, 可考虑使用助听器。
精神症状	Cs, H, FQs, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1.短暂停用可疑药物 (1~4周) 直到精神症状得到控制 2.抗精神病药物治疗 3.若不影响治疗方案的效果, 降低可疑药物剂量 4.若不影响治疗方案的效果, 停用可疑药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.一些MDR-TB患者治疗全程需要抗精神病药物治疗 2.患者以前的精神病史并不妨碍左侧所列药物的使用, 但有可能增加治疗时发生精神症状的可能性 3.完成MDR-TB的治疗后或者停用这些可疑药物精神症状往往是可逆的
抑郁	社会经济环境, 慢性疾病, Cs, FQs, H, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1.改善社会经济环境 2.提供小组或个体咨询 3.抗抑郁药物治疗 4.若不影响治疗方案的效果, 降低可疑药物剂量 5.若不影响治疗方案的效果, 停用可疑药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.社会经济环境和慢性疾病引起抑郁的作用不可低估 2.治疗过程中出现抑郁症状, 疾病治愈时抑郁症状可能明显改善 3.患者以前的抑郁病史并不妨碍左侧所列药物的使用, 但有可能增加发生抑郁的可能性
甲状腺功能低下	PAS, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1.开始甲状腺素治疗 	<ol style="list-style-type: none"> 1.停用对氨基水杨酸、乙硫异烟胺/丙硫异烟胺后可以完全恢复 2.联合应用对氨基水杨酸和乙硫异烟胺/丙硫异烟胺比单独应用任何一种药引起甲状腺功能低下的危险都大

(来源: World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2008)

表2: 常见药品不良反应和处理策略

Adverse reaction	Agent*	Management	Comments
恶心、呕吐	Eto/Pto, PAS, H, E, Z	<ol style="list-style-type: none"> 1.评估脱水的程度,若有指征补充水份 2.止吐治疗 3.若不影响治疗方案的效果,降低可疑药物剂量 4.若不影响治疗方案的效果,停用可疑药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.开始治疗数周内恶心、呕吐经常发生,通常随着治疗的进展及辅助止吐治疗的进行,症状会逐渐减轻 2.监测电解质,呕吐严重时补充电解质 3.可疑药物停用后可恢复 4.有报道应用氯法齐明时会引起严重的腹痛或急腹症。尽管此类报道少见,但是一旦发生,就要停用氯法齐明。
胃炎	PAS, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1.使用 H2受体阻断剂、质子泵阻断剂或抗酸药物 2.短时停用可疑药物(如1~7天) 3.若不影响治疗方案的效果,降低可疑药物剂量 4.若不影响治疗方案的效果,停用可疑药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.严重胃炎如出现呕血、黑便、较少见 2.服用抗酸药物的时间必须严格控制,以防影响抗结核药物的吸收(服用抗结核药物前2小时或后3小时再服用)
肝炎	Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, FQs	<ol style="list-style-type: none"> 1.停用任何引起肝炎的药物 2.除去其它潜在的引起肝炎的原因 3.考虑永远停用最可能引起肝炎的药物。监测肝功能情况下,重新使用其它药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.仔细分析肝炎病史中最有可能引起肝炎的药物,未来的方案中应当避免使用 2.停用可疑药物后症状一般可恢复
肾毒性	S, Km, Am, Cm, Vm	<ol style="list-style-type: none"> 1.停用可疑药物 2.如果以前方案中使用过氨基糖苷类注射剂,考虑应用卷曲霉素 3.如果方案需要该药物且患者可以忍受,考虑每周用药2~3次(密切监测肌酐) 4.根据肌酐清除率调整所有的抗结核药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.尽管糖尿病或者肾脏疾病患者发生肾毒性的危险性很高,但不妨碍左侧所列药物使用 2.肾脏损害可能是持久性的
电解质紊乱(低钾血症及低镁血症)	Cm, Vm, Km, Am, S	<ol style="list-style-type: none"> 1.检查血钾浓度 2.若血钾降低,同时检查血镁(怀疑低钙时) 3.按需补充电解质 	<ol style="list-style-type: none"> 1.若出现严重低钾,需住院治疗 2.阿米洛利(5~10 mg/日)或者安体舒通(25mg/日)有助于减少钾和镁的丢失,且在难治性病例中有效 3.口服钾可导致严重的恶心和呕吐,口服镁会导致腹泻
视神经炎	E, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1.停用乙胺丁醇 2.请眼科专家会诊 	<ol style="list-style-type: none"> 1.通常停用乙胺丁醇后恢复 2.链霉素引起视神经炎少见
关节痛	Z, FQs	<ol style="list-style-type: none"> 1.用非类固醇抗炎药物治疗 2.若不影响治疗方案的效果,降低可疑药物剂量 3.若不影响治疗方案的效果,停用可疑药物 	<ol style="list-style-type: none"> 1.即使不给予任何干预措施,关节痛症状会随着时间逐渐缓解 2.应用吡嗪酰胺的患者血尿酸水平会增高,此类患者别嘌醇治疗并不能纠正尿酸的水平

a: 见第五章表1 药物缩写

注: 粗体字的药物较非粗体药物更易引起不良反应

处理不良反应通常需要使用辅助药品来消除或减轻症状。表3列出了二线抗结核药品不良反应处理中的不良反应症状及常用辅助药品。

表3. 常用辅助药品	
症状	药品
恶心、呕吐、反胃	灭吐灵、乘晕宁、氯吡嗪、异丙嗪、碱式水杨酸铋
胃灼热感、胃酸过多、返酸、溃疡	H2受体阻断剂（甲胺咪硫、甲氰咪胍、法莫替丁等），质子泵抑制剂（奥美拉唑、兰索拉唑等）。避免使用制酸剂，因为它们会影响氟喹诺酮类药品的吸收
口腔念珠菌病（非艾滋病患者）	氟康唑、克霉唑止咳糖
腹泻	洛哌丁胺
抑郁	选择性血清再吸收抑制剂（氟西汀、舍曲林）、三环抗抑郁药（阿米替林）
严重焦虑	劳拉西泮、安定、氯硝西泮
失眠	茶苯海明
精神病	氟哌丁苯、氯丙嗪、利培酮（考虑使用苯并恶嗪、比哌立登预防锥体外副作用）
Seizures	苯妥英、氨甲酰氮草、丙戊酸、苯巴比妥
预防环丝氨酸或特立齐酮引起的神经系统疾病	吡哆醇（维生素B6）
外周神经炎	阿米替林
前庭症状	美其敏、乘晕宁、普鲁氯嗪、异丙嗪
肌肉骨骼痛、关节痛、头痛	布洛芬、扑热息痛、可待因
皮肤反应、搔痒	氢化可的松膏、异极矿、卡拉达尔洗剂
过敏反应	抗组胺药（苯海拉明、扑尔敏、乘晕宁）、皮质类固醇药（强的松、地塞米松）
支气管痉挛	吸入性 β -受体激动剂（沙丁胺醇等）、吸入性皮质类固醇（倍氯米松等）口服激素类（强的松）、注射激素类（地塞米松、甲强龙）
甲状腺功能减退	左旋甲状腺素
电解质紊乱	钾、镁替代品

(来源: World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008)

6、问题

6.1 MDR-TB最常见药品不良反应有：

- a) 中枢神经系统症状
- b) 外周神经炎
- c) 听力损失
- d) 胃肠道反应
- e) 肝炎

6.2 血清肌酐应多久检测一次：

- a) 治疗期间每周一次
- b) 使用注射剂治疗期间每周一次
- c) 使用注射剂治疗期间每月一次
- d) 治疗期间每2个月一次
- e) 治疗期间每6个月一次

6.3 什么药品容易引起低血钾（通常无临床症状）：

- a) 氟喹诺酮类药品
- b) 酰胺类药品
- c) 注射剂
- d) 乙胺丁醇
- e) 环丝氨酸/特立齐酮

7、答案

7.1 MDR-TB最常见药品不良反应有：

- a) 中枢神经系统症状
- b) 外周神经炎
- c) 听力损失
- d) 胃肠道反应**
- e) 肝炎

7.2 血清肌酐应多久检测一次：

- a) 治疗期间每周一次
- b) 使用注射剂治疗期间每周一次
- c) 使用注射剂治疗期间每月一次**
- d) 治疗期间每2个月一次
- e) 治疗期间每6个月一次

7.3 什么药品容易引起低血钾（通常无临床症状）：

- a) 氟喹诺酮类药品
- b) 酰胺类药品
- c) 注射剂**
- d) 乙胺丁醇
- e) 环丝氨酸/特立齐酮

第九章 特殊情况下耐多药结核病的治疗

第九章

特殊情况下耐多药结核病的治疗

1、目标

学习本章后，你应能够：

- 掌握特殊情况下MDR-TB患者的处理原则；
- 掌握MDR-TB合并症的处理；
- 掌握治疗失败MDR-TB患者的处理；
- 理解中止治疗的指征；
- 了解生命终末支持性治疗的措施。

2、简介

合并症或并发症的出现常使MDR-TB的治疗变得更复杂。在治疗MDR-TB患者时需要特殊考虑以下情况。

3、口服避孕药品

强烈建议所有接受MDR-TB治疗的妇女进行避孕，因为频繁和/或严重的药品不良反应会对母亲和胎儿造成严重影响。

MDR-TB治疗不是口服避孕药品的禁忌症，但是，潜在的药品相互作用可能降低避孕药品功效，因此在整个MDR-TB治疗过程中需要采取其它避孕方法，如每14周肌肉注射或者皮下种植安宫黄体酮（甲羟孕酮醋酸酯），或其它物理方法（例如避孕环或避孕套）。

口服避孕药品后发生呕吐的患者可能影响其抗结核药品的吸收，从而降低治疗效果。应该告知患者这种情况，如果患者掌握了因服用抗结核药品导致呕吐的规律，建议她们错开这些时段再服用避孕药物。如果口服避孕药品后立即呕吐，或者在服用两个小时内发生呕吐的患者，应选择物理方法避孕直到口服一个月避孕药未发生呕吐为止。

4、妊娠

问题：

MDR-TB妊娠患者应该如何处理？

答案：

在初次评估中，育龄期的女性MDR-TB患者需要进行妊娠检查。虽然活动性和未治疗的MDR-TB对于母亲和胎儿都具有极大的风险，但妊娠并不是活动性MDR-TB治疗的禁忌症。对妊娠患者评价时应考虑妊娠月份和MDR-TB的严重性，仔细考虑MDR-TB治疗的利弊。建议如下：

- 延迟MDR-TB治疗至妊娠三个月后：因为多数致畸作用一般都发生在妊娠最初三个月，所以除非出现威胁生命的症状，否则治疗应该延迟到妊娠三个月后。推迟治疗的决定应由患者和医生在分析治疗利弊后共同达成，这基于临床判断是否存在威胁生命的体征/症状和疾病的严重性或进展程度（通常反映在过去几周的体重减轻和X线变化程度）。需要权衡患者延迟治疗或者妊娠期间使用药品的利弊。如果决定开始治疗，使用3~4种有效的口服药品，产后立即使用注射剂和其它可能的药品以加强治疗。
- 避免使用注射剂：大多数情况下，氨基糖苷类不应该用于妊娠患者，它对胎儿发育具有显著毒性。卷曲霉素可致耳毒性，但是如果必须使用注射剂，它可为一种选择。
- 避免使用乙硫异烟胺：乙硫异烟胺会加剧妊娠患者恶心和呕吐的危险，并在动物试验中观察到有致畸作用。应尽可能避免妊娠患者使用乙硫异烟胺。

表1 为妊娠期间MDR-TB治疗用药安全性列表。

表1. 妊娠期间MDR-TB用药的安全性

药品	安全等级*	备注
乙胺丁醇	B	在妊娠患者使用的经验表明本药品安全
吡嗪酰胺	C	谨慎使用。多数资料显示安全。
链霉素 卡那霉素 丁胺卡那霉素 卷曲霉素	D	避免使用。有资料显示对胎儿发育有耳毒性。要认真考虑风险和效益，尽可能避免使用。
氟喹诺酮类药品	C	谨慎使用。人群中短期使用（2~4周）没有发现致畸作用。与未成年动物负重关节软骨永久性损伤有关。妊娠患者长期使用的资料有限，但考虑到其杀菌作用，利可能大于弊。
乙硫异烟胺 丙硫异烟胺	C	避免使用。动物试验显示致畸作用；明显加重孕期恶心、呕吐。
环丝氨酸 特立齐酮	C	动物试验表明其具有毒性。

* A=人群研究证明具有安全性
 B=基于动物试验推测具有安全性
 C=安全性不确定，人群研究和动物试验没有发现不良反应
 D=不安全，在特定临床情况下具有危险性

(来源: Partners In Health.The PIH Guide to Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Boston, Massachusetts: Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital; 2003)

5、母乳喂养

哺乳期妇女：患有活动性MDR-TB的哺乳期妇女需要接受全程化疗，及时、正确的化疗是防止MDR-TB传播给婴儿的最好方法。

婴儿：在接受治疗的母亲乳汁中，能检测出多数抗结核药品，其浓度仅相当于婴儿化疗剂量的很小一部分。然而，尚未完全确定MDR-TB治疗对婴儿的影响。所以，使用婴儿配方食品是避免出现不良反应的合理方法。然而，使用婴儿配方食品依赖于多种因素，包括经济情况、供水的安全性、母亲细菌学状况。如果无法使用婴儿配方食品的话，可以考虑母乳喂养。

不应将母亲和婴儿完全隔离。但如果母亲涂片阳性，在阴转前应该考虑让其他的家庭成员照看婴儿。母亲和婴儿在一起的时候，应在通风良好的环境下或者室外。一些情况下，母亲可以佩戴N95口罩直至痰菌阴转（更多信息见第十四章）。

6、儿童

儿童MDR-TB患者主要通过接触成人MDR-TB患者被传染。儿童患者常因排菌量少导致培养阴性。然而，应尽量通过细菌学确诊MDR-TB。对有活动性结核临床症状但培养阴性的儿童，有证据证实具有耐药结核病接触史，治疗时应多考DST结果和接触者的抗结核药品使用史（见第四~六章）。

目前儿童长期使用二线抗结核药品治疗的经验有限，在设计治疗方案时应认真考虑每种药品的利弊。尤其是在治疗开始时，与患者及其家庭成员坦诚沟通非常重要。MDR-TB是威胁生命的疾病，任何二线药品都不是儿童患者的绝对禁忌。

虽然动物实验显示氟喹诺酮类药品阻碍幼犬软骨发育，但并无人类使用氟喹诺酮类药品的类似报道。目前认为氟喹诺酮类药品治疗儿童MDR-TB利大于弊。有资料显示应用乙硫异烟胺、对氨基水杨酸、环丝氨酸和特立齐酮治疗儿童患者有效，且易耐受。

应根据体重确定药品剂量，如表2所示。每月监测患儿体重尤为重要，根据体重增长调整剂量。除乙胺丁醇外，包括氟喹诺酮类在内的所有药品剂量应为推荐范围的上限。由于难以监测儿童视神经炎，因此儿童使用乙胺丁醇剂量应为15mg/kg，而不应该采用成人使用的25mg/kg。

在 Ibuje 医疗中心等待就诊的结核病患者。



(致谢：南非医学研究委员会)

表2. 儿童患者二线抗结核药品剂量

药品	剂型、剂量	每日剂量 (mg/ kg/日)	频率	每日 最大剂量
链霉素	注射剂: 37.5, 250, 333, 500 mg/ml	20-40	每日一次	1g
卡那霉素	注射剂: 37.5, 250, 333, 500 mg/ml	15 - 30	每日一次	1g
丁胺卡那霉素	注射剂: 50, 250 mg/ml	15 - 22.5	每日一次	1g
卷曲霉素	注射剂: 1g/ml	15 - 30	每日一次	1g
氧氟沙星	片剂: 200, 300, 400 mg	15 - 20	每日两次	800mg
左氧氟沙星	片剂: 250, 500, 750 mg	7.5 - 10	每日一次	750mg
莫西沙星	片剂: 400 mg	7.5 - 10	每日一次	400mg
乙硫异烟胺	片剂: 250 mg	15 - 20	每日两次	1g
丙硫异烟胺	片剂: 250 mg	15 - 20	每日两次	1g
环丝氨酸 特立齐酮	胶囊: 250mg	10 - 20	每日一次 或两次	1g
对氨基水杨酸	PASER: 4g/包	150	每日两次 或三次	12 g

(来源: World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008)

开始MDR-TB治疗时培养阴性的患儿，难以从细菌学上得出治疗失败的结论。胸部X线持续异常并不意味着症状未改善。对儿童患者，体重减轻或体重增长迟缓常常是首先出现（或唯一出现）的治疗失败征象，需特别加以注意，这也是必须监测患儿体重的关键原因。

有证据提示由于医疗原因（延误诊断导致病情加重）和社会因素（依从性、行为举止、药品、妊娠、对疾病的不接受等问题），青春期是疗效差的高风险期。早期诊断、强大的社会支持、个人和家庭沟通、与医疗服务提供者保持良好的关系都有助于改善这类患者的治疗效果。

实践练习：设计儿童治疗方案

一位母亲已接受MDR-TB治疗9个月，涂片和培养已经持续阴性6个月，她带孩子来检查。孩子14个月大，6.9千克，出生时接种了卡介苗。最近四个月生长迟缓、食欲差、间歇性低热。PPD皮试16mm，胸部X线显示肺门淋巴结肿大，无渗出，无其它明确结核病接触史。母亲是在婴儿出生后不久被诊断为结核病，行I类和II类治疗方案均失败。

MDR-TB治疗开始时的耐药情况是：

对异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素耐药；
对丁胺卡那霉素、卷曲霉素、氧氟沙星、乙硫异烟胺敏感；
没有做对氨基水杨酸和环丝氨酸的药敏试验。

问题:

对这个孩子有什么建议或采用何种治疗方案？

答案:

首先要认真地向这位母亲说明她的孩子很可能患结核病，而且很可能是MDR-TB。如果有条件，应该做药物敏感试验（DST）（见第四章）。等待DST结果期间，或者没有条件作DST时，应该根据母亲的DST结果给孩子制定治疗方案。建议采用如下治疗方案：

注射剂－氟喹诺酮类药品－乙硫异烟胺（丙硫异烟胺）－环丝氨酸

或者：注射剂－氟喹诺酮类药品－对氨基水杨酸－环丝氨酸

注射剂(IA)可以是链霉素外的任意一种，如卡那霉素、卷曲霉素或者是丁胺卡那霉素。

以卡那霉素－氧氟沙星－丙硫异烟胺－环丝氨酸为例，说明如何计算剂量。简言之就是根据儿童体重计算最低和最高剂量，在两者之间选择一个合适的剂量。必要时由药剂师计算剂量精确到毫克，而不是以1/4或1/2片计算剂量。

卡那霉素：(15 mg x 6.9 kg = 103 和 30 mg x 6.9 Kg = 207)。在这两个数值中间选择合适剂量（选择比较接近最高剂量的），例如每日200 mg，一天一次。

氧氟沙星：(15 mg x 6.9 kg= 103 和 20 mg x 6.9 kg = 138)。合适剂量为100 mg/日，这是全天的用量。表2提示全天的用量应分2次服用，因此患儿在早晨和傍晚各服用50mg(1/4片)

丙硫异烟胺：(15 mg x 6.9 kg = 103 和 20 mg x 6.9 kg = 138)。合适剂量为125mg/日，这是全天的用量。表2提示全天的用量应分2次服用，因此患儿在早晨和傍晚各服用62.5mg(1/4片)

环丝氨酸：(15 mg x 6.9 kg = 103 和 20 mg x 6.9 kg = 138)。合适剂量为125 mg/日，这是全天的用量。表2提示全天的用量应分2次服用，因此患儿在早晨和傍晚各服用62.5mg(1/4片)

如果儿童体重增加，应该根据体重调整剂量（每月检查体重）

正在接受治疗的MDR-TB患儿。南非，普马兰加省



(致谢：肺部健康图库)

7、糖尿病

如果血糖控制不佳，合并糖尿病的MDR-TB患者其治疗效果也不理想。口服降血糖药品与MDR-TB的治疗并不矛盾。使用乙硫异烟胺和丙硫异烟胺可能会加大控制胰岛素水平的难度。

问题：

处理合并糖尿病的MDR-TB患者时需要遵循哪些原则？

答案：

合并糖尿病的MDR-TB患者的处理需要遵循以下原则：

- 医学随访：整个治疗过程密切控制糖尿病。
- 患者健康教育：告知患者糖尿病饮食控制和体重控制、运动、足部护理的必要性。告知患者低糖和高糖血症的症状。
- 血糖监测
 - 血糖水平：餐前80-120 mg/dl；睡前100-140 mg/dl；患者如果有低血糖，范围应该更大；
 - 加强患者血糖监测，直到达到要求为止；
 - 一旦患者胰岛素水平稳定，每周监测四次血糖来维持目标；
 - 如果患者口服降糖药品，需要每周监测两次血糖。
- 常规监测
 - 第一个月每周监测一次肌酐和血清钾，之后每月监测一次；
 - 如果肌酐值升高，应该检查肌酐清除率，并根据表3调整MDR-TB的治疗。一旦调整剂量，在肌酐稳定前需要每周检查；

- 如果治疗方案改变或患者未达到治疗目标，每三个月检查一次糖化血红蛋白 (HbA1C)，如果稳定，每六个月检查一次，目标为HbA1C<7；
- 每年进行眼底检查。
- 高血压筛查和治疗
 - 每月检查血压；
 - 有高血压的糖尿病患者应该开始使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。
- 预防糖尿病肾病
 - 根据表3确定注射剂剂量。
 - 蛋白尿(>300 mg/24 h)的患者给予ACEI。

8、肾功能不全

长时间结核菌感染或既往应用氨基糖苷类药物而导致肾功能不全并不少见。肾功能不全患者使用二线药品更需谨慎，剂量和/或给药间隔应根据表3进行调整。

表3. 肾功能不全患者的用药调整

药品	Change in frequency?	Recommended dose and frequency for patients with creatinine clearance < 30 ml/min or for patients receiving haemodialysis.
异烟肼	无改变	300mg, 每日一次, 或900mg, 每周三次
利福平	无改变	600mg, 每日一次, 或600mg, 每周三次
吡嗪酰胺	改变	25-35 mg/kg/次, 每周三次 (不是每日服药)
乙胺丁醇	改变	15-25 mg/kg/次, 每周三次 (不是每日服药)
氧氟沙星	改变	600-800 mg/次, 每周三次 (不是每日服药)
左氧氟沙星	改变	750-1000mg/次, 每周三次 (不是每日服药)
莫西沙星	无改变	400mg, 每日一次
加替沙星	改变	400mg, 每周三次 (不是每日服药)
环丝氨酸/特立齐酮	改变	250mg, 每日一次; 或500mg, 每周三次*
丙硫异烟胺	无改变	250-500mg/日
乙硫异烟胺	无改变	250-500mg/日
对氨基水杨酸**	无改变	4 g/次, 每天两次
链霉素	改变	12-15mg/kg/次, 每周两或三次(不需每日服药)***
卷曲霉素	改变	12-15mg/kg/次, 每周两或三次(不需每日服药)***
卡那霉素	改变	12-15mg/kg/次, 每周两或三次(不需每日服药)***
丁胺卡那霉素	改变	12-15mg/kg/次, 每周两或三次(不需每日服药)***

+：利用抗结核药品的浓度依赖性杀菌效应，在耐受情况下给出的标准剂量。肾功能不全患者第5组药物用药调整详见药品生产厂家说明书。

*：每天250mg是否合适尚无定论，应该密切监测神经毒性症状（尽可能进行药物血清浓度检测并根据其值调整剂量）。

**：PAS钠盐型可能导致钠负荷过重，肾功能不全患者应避免使用，为避免钠滞留，应使用不含钠盐的PAS。

***：肾功能不全患者要慎用注射剂，因为会增加耳毒性和肾毒性的风险。

(来源：World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.)

9 肝功能异常

一线抗结核药品异烟肼、利福平和吡嗪酰胺均与肝毒性有关。吡嗪酰胺是最具肝毒性的一线抗结核药品。二线药品中，虽然乙硫异烟胺、丙硫异烟胺和对氨基水杨酸也具有肝毒性，但比任何一线药品的肝毒性都小。

氟喹诺酮类药品也可以导致肝炎但几率甚微。慢性肝病患者不应该使用吡嗪酰胺，其它所有MDR-TB药品都可以使用，建议密切监测肝血清酶。一旦出现明显的肝脏炎症反应，要停止服用相关药品。

有肝病史（如慢性肝病、肝炎病毒携带者、急性肝炎、过量饮酒）但无临床症状的患者，可以接受MDR-TB治疗，但应预先考虑到这些患者出现抗结核药品肝毒性的可能性会更加常见。

MDR-TB患者并发急性肝炎并不常见，此时需要进行临床调整：有时需要推迟MDR-TB治疗直到急性肝炎得以控制；急性肝炎期间必须治疗MDR-TB的患者，联合使用四种肝毒性小的药品是最安全的办法。

计算肌酐清除率(CrCl)或肾小球滤过率(GFR)的计算公式如下：

$$\begin{aligned} \text{估计肾小球滤过率 (GFR) =} & \\ \text{男性:} & \frac{(140 - \text{年龄}) \times (\text{理想体重kg})}{72 \times (\text{血清肌酐, mg/dl})} \\ \text{女性:} & \frac{(140 - \text{年龄}) \times (\text{理想体重kg}) \times 0.85}{72 \times (\text{血清肌酐, mg/dl})} \end{aligned}$$

肌酐清除率正常值：

男性：97 - 137ml/分

女性：88 - 128ml/分

实践练习：肾功能不全患者的用药剂量调整：

问题：

男性患者的血清肌酐值=2.4，年龄=59，理想体重=53 kg，卡那霉素的剂量应该是多少？

答案：

步骤1：计算肾小球滤过率(GFR)

$$= \frac{(140 - \text{年龄}) \times (\text{理想体重 kg})}{72 \times (\text{血清肌酐, mg/dl})}$$

$$= \frac{(140 - 59) \times (53)}{72 \times 2.4}$$
$$= 24.8 \text{ ml/分}$$

步骤2: 查阅表3调整为适合的剂量。该患者GFR为24.8 ml/分低于30 ml/分。表3中卡那霉素使用剂量为12-15 mg/kg，故该患者使用剂量应该在12 x 53 = 636 mg和 15 x 53 = 795 mg之间。750 mg每周三次是比较合理的选择。

步骤3: 定时检查肌酐（严重肾功能不全患者通常是每周一次或更频繁），根据变化调整剂量。

注：对于该患者，应该检查治疗方案中的每种药品，如果有必要可调整药品。如果这个患者是女性的话，肾小球过滤率= 24.8 x 0.85 = 21.1 ml/分。

10、癫痫

一些需要治疗的MDR-TB患者过去和现在可能有癫痫病史。首先要确定癫痫发作是否被有效控制，患者是否服用抗癫痫药品。如果癫痫发作未得以控制，在MDR-TB治疗之前应开始或者调整抗癫痫药品。另外，应该纠正其它引发癫痫发作的诱因。

处于癫痫活动期的患者，在药物治疗尚未有效控制情况下，应避免使用环丝氨酸和特立齐酮。但是，如果环丝氨酸/特立齐酮是治疗方案中的重要组分，则应调整抗癫痫治疗方案，在控制癫痫发作的情况下给予环丝氨酸/特立齐酮。应和患者一起讨论使用环丝氨酸/特立齐酮的利弊并决定是否使用它们。

MDR-TB治疗期间首次出现癫痫很可能由某种抗结核药物不良反应引起，关于药物不良反应处理方法和步骤见WHO耐药结核病规划管理指南2008年紧急修订版第十一章。

许多MDR-TB患者可能合并需要特殊处理的情况



(致谢：肺部健康图库)

11、成瘾

成瘾是MDR-TB患者治疗面临的巨大挑战，需要给予戒断治疗。尽管成瘾不是抗结核治疗的禁忌，但应充分鼓励患者完全戒除酒精或其它成瘾物。如果抗结核治疗由于患者成瘾而反复中断，应暂停治疗，直至有成功的治疗方法或手段能够保证患者的依从性。对于酒精或者其它成瘾的患者应用环丝氨酸和特立齐酮时，出现不良反应的可能性较高，包括癫痫。然而，如果环丝氨酸或特立齐酮对于治疗方案非常重要，应该密切监测不良反应，必要时给予正确治疗。

里斯本Casal Ventoso的静脉吸毒者



(致谢：肺部健康图库)

12、精神异常

对于精神病患者，在开始MDR-TB治疗前，建议由接受过精神病学培训的社区卫生人员对其进行评估。最初评估是记录患者精神状况作为基线资料，若患者在治疗期间出现新的精神病症状，则可借此与之比较。任何在开始治疗或治疗期间出现的精神异常症状都应完整的记录下来。MDR-TB患者中抑郁和焦虑的发生率较高，通常与疾病的迁延性和社会经济学压力过大有关。

对合并精神疾病患者有必要进行个人咨询和/或分组治疗，以使患者免受精神疾病的痛苦，或药物引起的精神方面不良反应。分组治疗为MDR-TB患者提供了有效的支持性环境，对于有或无精神症状（分组治疗过程中应该采取适当的感染控制措施预防感染）的患者都十分有利。

对于精神病患者环丝氨酸和特立齐酮不是绝对禁忌的。虽然环丝氨酸/特立齐酮的不良反应在精神病患者中更为常见，但应权衡使用这些药物的利弊和发生潜在不良反应的风险，对使用环丝氨酸和特立齐酮的精神病患者应进行密切监测。

所有从事MDR-TB工作的卫生人员，应与精神卫生专家密切合作，并建立有序的精神病突发应急体系予以应对。精神病突发情况包括精神不正常、有自杀倾向和患者对自己和他人造成威胁的任何情形。处理精神病突发状况（通常是收治患者住院的精神病院）的机构应该每天24小时值班。对于需要住院治疗的涂阳MDR-TB患者必须采取适当的感染控制措施。

13、MDR-TB治疗失败

当MDR-TB治疗无效的时候，需要重新评价治疗方案和治疗计划，有必要制定一个新治疗计划。如果治疗的前4~6个月细菌学没有阴转，或者临床症状恶化的话，就有必要改变治疗方案。避免给失败患者的治疗方案增加一种或者两种药品，相反，应该重新设计包含四种有效药品的方案（见第六章）

13.1 可疑MDR-TB治疗失败患者

临床、X线、细菌学证据显示病变持续活动的患者，或者治疗四个月复发的患者都需要评价是否治疗失败。除此之外，4个月内临床表现迅速恶化的患者也需进行评价。

13.2 治疗失败患者

不能用单一的指标判断治疗失败，但通常指患者病情无改善。提示治疗失败的指征包括：

- 治疗10个月后涂片和培养持续阳性；
- 双侧广泛肺部病变，且无手术指征；
- 高度耐药，无法添加其它抗结核药品；
- 临床病情恶化，包括体重减轻和呼吸功能不全。

判断治疗失败并不需要满足全部指标，但当出现上述所有指标时，患者通常难以治愈。用于登记报告的流行病学的治疗失败概念（见第十一章）不同于用于患者治疗失败时停止治疗的概念。前者是队列分析中对于患者治疗结果的分析，而后者是指所有方法用尽，是在患者几乎没有可能被治愈的情况下停止治疗。

问题：

对可疑MDR-TB治疗失败患者应该采取什么措施？

答案：

对可疑MDR-TB治疗失败患者应该采取以下步骤：

- 检查患者的治疗卡以确保其依从性。卫生人员需要调查患者是否服用了所有药品。对患者的访视需要在DOT人员不在场的情况下进行。
- 与DOT人员的面谈应该在患者不在场的情况下进行。对患者进行询问以了解DOT人员的情况。如果必要，DOT人员应该被调换到另一个患者处，而患者也应该被安排至另一个DOT人员。
- 应该结合病史、接触史和所有可用的DST结果来评估患者治疗方案。如果治疗方案不佳，应该重新设计新的治疗方案。
- 查看细菌学资料。通常涂片和培养结果能反映患者治疗反应。临床反应良好却出现一次培养阳性，并不能说明治疗失败，特别是随访培养阴性或菌落减少的时候。涂片阳性培养阴性可能提示是死菌，因此不一定表示治疗失败。重复涂片、培养阴性而临床、X线恶化可能提示合并非MDR-TB疾病。
- 应该排除其它可能减少药品吸收（如慢性腹泻）或导致免疫抑制（如HIV感染）的疾病。

13.3 停止治疗

问题:

MDR-TB患者何时及怎样停止治疗?

答案:

在试过所有治疗方法的情况下才应该考虑停止治疗。MDR-TB治疗失败而停止治疗是非常棘手的情形，对于许多家庭成员和医生来说都是困难的，尤其是对于把治疗当作唯一希望的患者。一定要对面对这种情况的患者和家庭予以充分的支持、关心和同情。

如果医务人员确信患者服用了所有药品而且没有可添加药品（或手术）的可能，应该认为MDR-TB治疗是失败的，建议停止治疗。

停止治疗或维持（支持）治疗时需要考虑两个重要方面：

- 患者的生存质量。MDR-TB治疗所用的药物大多有严重的不良反应，治疗失败时继续应用药物会引起额外的痛苦。
- 公共卫生问题。治疗失败而继续治疗可能增加患者菌株的抵抗力，导致对所有可用抗结核药品耐药。这种“超级耐药菌”可能会传播给其他人。

停止治疗的决定需要经临床小组讨论（包括所有的医生、护士、DOT人员）。一旦临床小组决定停止治疗，就要制定清晰的计划告知患者及其家属并取得理解。通常这个过程需要几个星期数次的家访。家访提供了极好的与患者及家庭成员在一个熟悉的环境中谈话的机会。在患者理解并接受停止治疗原因、同意接受维持疗法之前不推荐停止治疗。

问题:

如果MDR-TB治疗停止，我们能为患者提供怎样的维持治疗？

答案:

MDR-TB停止治疗后可采取一系列维持治疗的措施。在WHO出版的《Palliative care : symptom management and end-of-life care》有关青少年与成人疾病管理指南中详细介绍了支持性措施，表4总结了这些支持性措施。

13.4 维持/支持治疗

表4. 生命终末支持性措施

答案:

- 控制疼痛 扑热息痛和可待因合用可以减轻中度疼痛，可待因可用于控制咳嗽。如果可能适当应用包括吗啡在内的其它强镇痛剂，使患者保持舒适。
- 减轻呼吸功能不全 吸氧可缓解呼吸短促。吗啡也可以明显减轻呼吸功能不全，如果可能应该使用。
- 营养支持 生命末期患者最好少食多餐，随患者病情恶化，在临终治疗时要减少摄入。处理所有恶心、呕吐或其它干扰营养支持的情况。
- 定期访视 治疗停止后，不应中断医生和支持小组的访视。应该关注患者表现出的沮丧和焦虑情绪。
- 辅助药品 需要时应该继续使用所有必要的辅助药品。
- 住院治疗、临床或家庭护理 患者如果在家里去世，对于其他家庭成员来说很难处理。可以给住在家里的患者提供临床护理，为无法施行家庭护理的患者提供住院临终护理。
- 预防性措施 患者需要口腔护理、预防褥疮、洗浴、预防肌肉挛缩。长期卧床患者定期活动非常重要。
- 感染控制措施 因治疗失败而停止治疗的MDR-TB患者往往长时间处于传染期，应继续施行感染控制措施（见第十四章）。

(来源: World Health Organization. Palliative Care: Symptom Management and End-of-Life Care (WHO/CDS/IMA/2004.4). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.)

14、问题

14.1 关于儿童MDR-TB:

- a) 所有二线药品都不能用于儿童MDR-TB
- b) 除了特定情形外，和成人MDR-TB治疗一样
- c) 和成人MDR-TB治疗完全一样
- d) 只有药品预防才能防止儿童MDR-TB
- e) 治疗需要不同的二线药品

14.2 慢性肝病患者不应该使用:

- a) 异烟肼
- b) 利福平
- c) 吡嗪酰胺
- d) 卡那霉素
- e) 乙胺丁醇

14.3 判断对错:

- a) 妊娠 是MDR-TB治疗的禁忌症
- b) 儿童是MDR-TB治疗的禁忌症
- c) MDR-TB患者不可以母乳喂养
- d) 糖尿病是MDR-TB治疗的禁忌症
- e) 肾功能不全是MDR-TB治疗的禁忌症

14.4 妊娠期间不能服用的药品是：

- a) 氟喹诺酮类
- b) 氨基糖苷类
- c) 一线抗结核药品
- d) 硫代酰胺类
- e) 以上都不是

14.5 肾功能不全患者的需要调整剂量的药品是：

- a) 氧氟沙星
- a) 环丝氨酸
- a) 乙胺丁醇
- a) 卡那霉素
- a) 以上都是

15、答案

15.1 关于儿童MDR-TB:

- a) 所有二线药品都不能用于儿童MDR-TB
- b) 除了特定情形外，和成人MDR-TB治疗一样**
- c) 和成人MDR-TB治疗完全一样
- d) 只有药品预防才能防止儿童MDR-TB
- e) 治疗需要不同的二线药品

15.2 慢性肝病患者不应该使用：

- a) 异烟肼
- b) 利福平
- c) 吡嗪酰胺**
- d) 卡那霉素
- e) 乙胺丁醇

15.3 判断对错：

- a) 妊娠是MDR-TB治疗的禁忌症 (错)
- b) 儿童是MDR-TB治疗的禁忌症 (错)
- c) MDR-TB患者不可以母乳喂养 (错)
- d) 糖尿病是MDR-TB治疗的禁忌症 (错)
- e) 肾功能不全是MDR-TB治疗的禁忌症 (错)

15.4 妊娠期间不能服用的的药品是：

- a) 氟喹诺酮类
- b) 氨基糖苷类**
- c) 一线抗结核药品
- d) 硫代酰胺类
- e) 以上都不是

15.5 肾功能不全患者的需要调整剂量的药品是：

- a) 氧氟沙星
- b) 环丝氨酸
- c) 乙胺丁醇
- d) 卡那霉素
- e) 以上都是**

第十章 耐多药结核病和HIV双重感染

第十章

耐多药结核病和HIV双重感染

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 掌握合并HIV感染的MDR-TB患者的诊断和临床治疗原则；
- 理解治疗药品间的相互作用和累加毒性；
- 为MDR-TB患者制定合适的抗逆转录病毒治疗方案；
- 开展适当的患者监测；
- 制定合适的辅助疗法。

2、简介

合并HIV感染对MDR-TB预防、诊断、治疗带来巨大挑战。当地HIV、MDR-TB 和 MDR/HIV双重感染的流行病学对于指导制定HIV和MDR-TB治疗方案非常重要。目前HIV咨询和检测被推荐作为结核病（包括MDR-TB）患者关怀的标准，MDR-TB规划也支持在HIV阳性结核病患者中开展MDR-TB监测。

防痨医生正在和患者召开例会



(致谢：肺部健康图库)

3、HIV与MDR-TB双重感染的临床表现

HIV感染的患者中，MDR-TB患者与药物敏感的结核病患者体征和症状是相同的。

MDR-TB（及药物敏感结核病）合并HIV感染的临床表现受潜在免疫缺陷程度的影响。在HIV感染早期，MDR-TB病理学表现与非HIV感染患者非常相似，肺部MDR-TB最为常见，而且通常痰涂片阳性。随着免疫力下降，HIV感染者更多表现为肺外结核，且临床表现可能受败血症、呼吸系统多重病原微生物感染、消化道感染等影响而进一步恶化。

4、HIV与MDR-TB双重感染的诊断

问题：

HIV与MDR-TB双重感染诊断原则是什么？

答案：

HIV阳性人群中MDR-TB诊断更加困难，可能与肺部感染或全身其它系统感染相混淆。随病情进展肺外症状逐渐增加，这可能导致误诊或者诊断延迟，造成发病

率和死亡率增高。

培养的应用大大提高了HIV患者结核病的诊断水平，而且目前也被推荐作为关怀标准。流行病学数据显示HIV阳性患者中MDR-TB疫情严重的地区，应该对所有具有结核病症状和体征的HIV患者进行筛查。如果条件允许，应用MDR-TB快速诊断技术，因为HIV患者即使短时间内治疗不当都会引起死亡。

HIV与MDR-TB双重感染的诊断原则与HIV阴性患者一样。即使怀疑是肺外MDR-TB，也应该做痰液检查（培养和药敏试验）。合并HIV感染的肺外MDR-TB经常累及的部位为胸膜、淋巴结和心包。结核杆菌血液培养有时显示阳性。

5、MDR-TB治疗

除了氨硫脲不能用于HIV阳性患者外，HIV阳性和HIV阴性患者的MDR-TB治疗都是相同的。然而，HIV阳性患者MDR-TB治疗更加困难，不良反应也更常见。治疗期间由于MDR-TB或HIV相关疾病原因，双重感染患者死亡率较高，尤其是免疫缺陷晚期。

MDR-TB诊断时已经开始抗逆转录病毒治疗的患者（见下文）应该马上开始正确的MDR-TB治疗。

6、抗逆转录病毒治疗

目前已有的经验还不能解决MDR-TB和HIV双重感染患者治疗中所遇到的所有问题。包括：

- MDR-TB患者抗逆转录病毒治疗(ART)开始的时间
- 药品间相互作用
- 叠加毒性
- 对复杂治疗方案的依从性
- 双重感染患者的临床处理

MDR-TB患者开始ART治疗的时间取决于对联合治疗利弊的评估。

抗逆转录病毒药品的快速发展需要临床医生不断更新信息来指导患者治疗。ART治疗的指导原则在不断更新，鼓励医生积极掌握国际和国家最新政策和治疗指南非常重要。

6.1 抗逆转录病毒治疗的目标

抗逆转录病毒治疗的主要目标是减少HIV感染导致的发病率和死亡率：

门诊结核病患者，加纳



(致谢：肺部健康图库)

- 减少患者出现HIV相关疾病的机会;
- 患者CD4 计数升高并保持在基线水平之上;
- 患者病毒载量降低至不可测范围 (< 400 /ml), 并且 ART治疗中仍然保持低水平。

6.2 MDR-TB患者开始ART的时间

问题:

成人MDR-TB 患者何时开始ART?

答案:

国际指导原则建议将临床分期和CD4计数作为药物敏感结核病患者开始ART的标准(更多详细信息见WHOTB/HIV在线临床手册); 目前MDR-TB患者开始ART的最佳时间尚未确定, 但建议同时开始ART和MDR-TB治疗。

早期开始ART的原因:

- 降低HIV/AIDS高发病率和死亡率的需要;
- HIV与MDR-TB双重感染患者ART可以提高生存率、降低AIDS的发展速度。

延迟ART的原因:

- ART和MDR-TB药品的交叉不良反应;
- 复杂的药品间相互作用;
- 免疫重建综合征的发生;
- 大量药品导致依从性困难。

HIV合并MDR-TB双重感染患者开始ART后发生不良反应, 可能导致MDR-TB和/或HIV治疗中断。延迟ART开始时间可以帮助临床医生在考虑并发疾病可能性的同时确定药品不良反应的潜在原因。

药物敏感结核病患者ART时需要考虑的临床分期和CD4计数, 世界卫生组织(WHO) 标准如下:

- WHO临床4期, 不考虑CD4计数
- WHO临床3期, $CD4 < 350/mm^3$
- WHO 临床1或2期, $CD4 < 200/mm^3$

大多数人认为双重感染患者应该先开始MDR-TB治疗, 然后根据患者临床状况和CD4水平再开始ART(见图1)。

在HIV高负担国家, 建议对CD4计数较低的患者(假如对MDR-TB治疗是耐受的) 在行MDR-TB治疗前几个月开始 ART, 对CD4计数相对高患者延迟ART, 直到患者临床表现稳定、对MDR-TB治疗耐受为止。

应该在具备MDR-TB 和 HIV专业知识的专家协助下开始和监测ART 根据出现的先后顺序, 关于MDR-TB治疗和ART存在两种情况:

● 患者ART治疗时出现MDR-TB

ART应贯穿于MDR-TB治疗全程。如果可能，建议服用奈韦拉平的患者改服依法韦仑，但同时也增加了肝毒性的危险。如果不可行（例如对依法韦仑不耐受或增加妊娠危险），患者继续使用奈韦拉平治疗，每月监测ALT。另外，同时使用司他夫定（D4T）和环丝氨酸/特立齐酮会使毒性作用叠加，发生神经毒性风险增加。虽然联用这两种药物并非使用禁忌，但多数医生尽量避免它们合用。齐多夫定(AZT)常替代司他夫定（D4T）使用。

与HIV防治专家一起讨论这些患者的情况。

● 开始ART之前就患有MDR-TB

推荐在进行ART之前开始行MDR-TB治疗以避免出现免疫重建炎症综合征（IRIS-下面将进一步阐述）。对已开始MDR-TB治疗的患者开始ART治疗的最佳时机尚未有定论。

表1 基于WHO出版的资料，提供了对于已开始耐药结核病治疗的患者何时开始ART治疗的一些建议。

表1 成人耐药结核病患者开始ART治疗的时机

CD4细胞计数（细胞/mm ³ ）	ART建议	耐药结核病患者开始ART时间
CD4<200/mm ³	推荐使用	2周或耐受耐药结核病治疗
200 /mm ³ <CD4<350/mm ³	推荐使用	8周后 ^a
CD4>350/mm ³	推迟使用 ^b	每月对患者进行评估。推荐在耐药结核病治疗期间每3个月进行一次CD4检测
CD4计数未知	推荐使用 ^c	2-8周

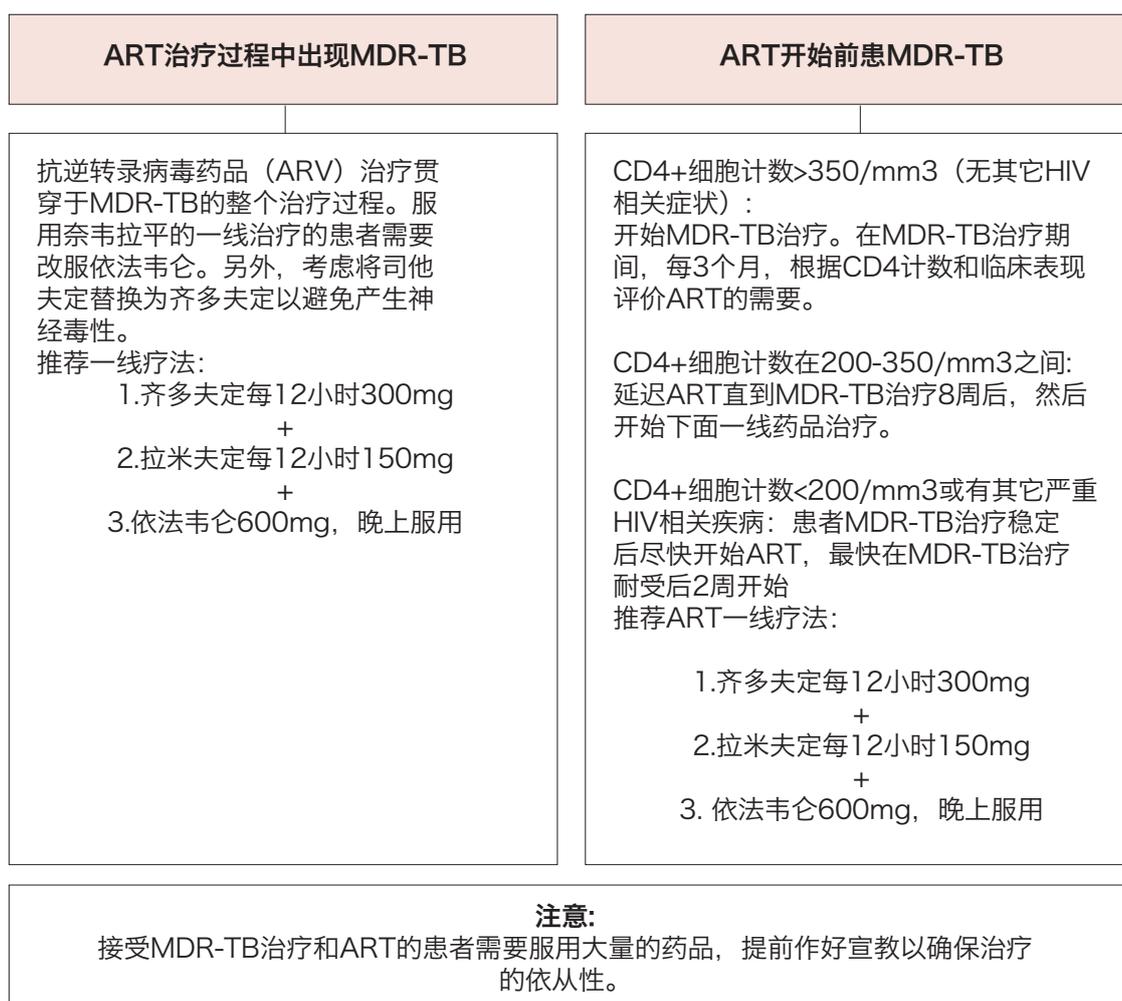
a 临床评估可以促进ART的早期使用

b 出现其它非结核3或4期表现开始ART

c 部分患者可以尽早进行长期终生的ART

（来源： World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008)

图1 成人MDR-TB患者ART的流程图。流程图



6.3 儿童HIV感染合并MDR-TB

由于需要依据体重调整常规给药剂量, 而且某些ART不能用于年幼患儿, 因而MDR-TB与HIV双重感染患儿治疗有难度, 但是比起成人, 儿童对MDR-TB及HIV治疗耐受性较好。

- 对符合条件的儿童决不能放弃ART, 在开始ART治疗前要行MDR-TB治疗。对于正在接受MDR-TB治疗的患儿开始ART治疗的最佳时机尚未有定论。5岁以下HIV感染的儿童, 免疫抑制情况分类最好根据所有T淋巴细胞 (CD3+细胞) 中CD4细胞所占比例进行评估, 而非CD4细胞绝对计数。表2归纳了开始MDR-TB治疗后何时开始ART治疗的合理策略, 本表除了使用CD4绝对数, 还使用了CD4所占百分比例。一些专家提出MDR-TB与HIV双重感染患儿在MDR-TB治疗耐受2-8周后即可开始ART治疗, 不用考虑CD4比例或者CD4绝对计数。

表2 已开始抗结核治疗的耐药结核病患者开始ART治疗的时机

年龄	CD4 细胞计数或所占比例	MDR-TB治疗开始后行ART治疗的时机
<12 月	CD4 < 25% 或 < 1500 cells/mm ³	MDR-TB治疗耐受后2-8周开始ART治疗
12 - 36 月	CD4 < 20% 或 < 750 cells/mm ³	
36 - 60 月	CD4 < 15% 或 < 350 cells/mm ³	

在治MDR-TB患儿进行一线ART治疗方案是齐多夫定-拉米夫定-依法韦仑，然而：

- 依法韦仑不能用于3岁以下或体重不足10Kg的儿童
- 如果患儿使用奈韦拉平治疗失败，洛匹那韦/利托那韦应作为第三种药物（而不是依法韦仑或奈韦拉平）
- 齐多夫定(AZT)较司他夫定（D4T）使用较多。因为D4T与环丝氨酸或特立齐酮联用时会增加发生神经毒性的风险。

HIV感染患者需增加不良反应监测次数，相应内容已在第八章表1中列出。

7、机会性感染

问题：

复方新诺明在HIV与MDR-TB双重感染患者中预防机会性感染的作用？

答案：

复方新诺明可以有效预防：

- 间质性浆细胞肺炎
- 弓形体病
- 肺炎球菌感染
- 沙门氏菌属感染
- 诺卡氏菌属感染
- 疟疾

HIV感染的患者服用复方新诺明可减少结核病患者入院率和死亡率。目前WHO策略要求所有有HIV感染症状（2，3和4期）的成人和儿童都要预防使用最小剂量复方新诺明。双重感染患者通常是WHO 3、4期，因此需要复方新诺明预防。考虑到HIV阳性患者服用磺胺类药物发生不良反应可能性高（大于普通人群的6~8倍），磺胺类药物的预防用药应与MDR-TB和/或 HIV治疗至少间隔两周。这样可以区别不良反应是由MDR-TB药品引起还是复方新诺明引起。

成人复方新诺明预防剂量：960 mg（两片）或甲氧苄氨嘧啶5mg/kg+磺胺甲恶唑25mg/kg。

儿童复方新诺明预防剂量：见表3

体重	复方新诺明40/200 mg/5ml
< 5 kg	2.5 ml
5 to 9.9 kg	5 ml
10 to 14.9 kg	7.5 ml
15 to 21.9 kg	10 ml 或80/400 mg 1片
> 22 kg	15 ml或80/400 mg 1 1/2 片

（来源：Foundation for Professional Development. Management of Tuberculosis. Pretoria, South Africa: Foundation for Professional Development; 2004）

同时服用复方新诺明和抗逆转录病毒药品的患者，需要继续服用复方新诺明直到CD4计数连续两次在350以上。

复方新诺明过敏的患者可以用氨苯砞代替。

8、免疫重建综合征

免疫功能改善后针对以前潜伏的机会性感染（存在患者体内的感染，但临床表现不明显）会出现免疫重建综合征。通常在ART开始后约15天发生，此反应与任何特殊的治疗方案无关，常见于艾滋病晚期患者。结核病是常见的免疫重建性疾病，需要提前告知MDR-TB患者可能出现的免疫重建综合征。

艾滋病晚期患者，尤其是CD4细胞计数< 50/mm³，在ART开始几周就可能出现免疫重建综合征，表现为持续高热、盗汗、体重减轻、咳嗽、呼吸窘迫、肺部渗出加重和视觉灵敏度降低。结核病患者开始接受ART治疗后，常发生免疫重建综合征，主要以轻度或中度形式表现（在一些研究报告中，高达1/3的患者出现免疫重建综合征），其严重形式较为罕见。

出现免疫重建综合征并不表示治疗失败或出现药品不良反应，也不是停止MDR-TB、抗逆转录病毒治疗或改变任何治疗方案的理由。

免疫重建阶段的机会感染可能表现为不典型形式，需要向有经验的临床医生征求意见。

免疫重建综合征治疗包括服用大剂量皮质类固醇缓解症状：氢化泼尼松或甲强龙1mg/kg，1~2周，之后逐渐减量。如果症状反复，通常需要延长类固醇使用时间或重新开始使用。

临床医生需要谨慎并且关注因延长类固醇使用引起的并发症（例如巨细胞病毒感染）。

非类固醇药品治疗无效，中度免疫重建综合征除外。

9、患者监测

HIV与MDR-TB双重感染患者治疗面临巨大挑战，需要密切监测药品不良反应和毒性作用。由于ART和MDR-TB治疗的复杂性，每种治疗有其特定的不良反应，其中有些不良反应在联合治疗时可能会增加，因此，对这些患者应进行密切监测。此外，需要预防、监测和治疗其它机会性感染。

HIV与MDR-TB双重感染患者需要特殊的社会经济学支持。两个治疗方案同时进行难度非常大，两种疾病可导致严重的社会歧视，并具有很高的死亡率。

第十一章描述了MDR-TB治疗监测的要求。HIV阴性的MDR-TB患者胸部X线、涂片和培养检测与HIV阳性的MDR-TB患者同样重要。如果患者出现治疗失败的征象，要根据第十一章所述进行评价。

接受ART的患者，需要在诊断时和随后每六个月检测一次CD4计数。如果CD4计数较基线减少30%或更多表明CD4计数明显减少。

确定基线病毒载量并每六个月进行检测，以评价患者是否达到目标（目标为减少一个log(10倍)数量级）。如果没有达到目标，考虑治疗失败（从依从性、药物效力、药物吸收和病毒抵抗力等方面进行评估）。病毒载量增加或减少3倍或0.5log数量级表明变化显著。

ART也需要对MDR-TB治疗中不常使用的其他指标进行监测。例如服用齐多夫定患者的血细胞比容和白细胞计数检测、服用奈韦拉平患者血清酶定期监测、因腹部疼痛服用司他夫定或去羟肌苷患者进行胰酶检测。

HIV感染的结核病患者在疾病后期体重减轻一半以上



(致谢：肺部健康图库)

10、药品不良反应处理

抗逆转录病毒治疗和二线抗结核药物治疗，不仅有其各自不良反应出现，同时其中一些药物在两者联合使用时还会出现潜在不良反应，因此需要密切予以监测。第八章表1介绍了MDR-TB治疗过程开展监测的要求，同时指出对于合并HIV感染和/或进行ART治疗的患者增加监测的要求。

两大常见的叠加不良反应是肝毒性和周围神经病变，下面将具体讲述。第八章表2列出了所有已知的潜在叠加的不良反应。

肝毒性是常见且具有潜在危险的严重不良反应。定义为：

- 如果有合并症，血清AST或ALT水平大于正常上限3倍。
- 无合并症，血清AST或ALT水平大于正常上限5倍。

如果发生肝炎，需使用所有有潜在肝毒性药品，包括吡嗪酰胺、抗逆转录病毒药品和复方新诺明。进行甲、乙、丙型肝炎血清学检测，并且询问患者关于酒精和其它肝毒素方面的暴露情况。肝炎缓解后，应该给患者使用无肝毒性的药品以继续MDR-TB治疗，例如乙胺丁醇和链霉素。当AST/ALT下降、胆红素低于正常上限2倍，并且症状好转，可以重新开始治疗。

外周神经炎可能由核苷类似物(嘌呤核苷、吠定、双脱氧胞苷)引起，也可能由乙胺丁醇、环丝氨酸/特立齐酮、吡嗪酰胺和司他夫定的累加毒性引起，和/或与去羟肌苷合用引起。所有接受环丝氨酸/特立齐酮的HIV感染患者，每日每服用250mg环丝氨酸（每300mg特立齐酮）都应加服50mg维生素B6。

11、问题

11.1 复方新诺明预防治疗应该给予

- a) HIV感染儿童
- b) HIV与TB双重感染的成人
- c) 合并HIV感染的结核病患者
- d) 以上都是
- e) 以上都不是

11.2 判断对错

- a) 免疫重建综合征在HIV疾病早期更常见
- b) 免疫重建综合征与抗逆转录病毒药品有关
- c) 免疫重建综合征通常在治疗后六个月发生
- d) 出现免疫重建综合征需要改变ART治疗方案
- e) 出现免疫重建综合征需要改变MDR-TB治疗方案

11.3 判断对错

- a) 免疫重建综合征不发生在MDR-TB患者中
- b) 抗酸剂影响喹诺酮类药品的吸收
- c) HAART(高活性的抗逆转录病毒治疗)患者不应该接受MDR-TB治疗
- d) MDR-TB患者不应该使用复方新诺明
- e) ART应该总是与MDR-TB治疗同步开始

11.4 MDR-TB患者合适的ARV治疗方案包括：

- a) 奈韦拉平、司他夫定、拉米夫定
- b) 司他夫定、拉米夫定、依法韦仑
- c) 奈韦拉平、依法韦仑、司他夫定
- d) 司他夫定、拉米夫定、利托那韦
- e) 以上都不是

11.5 HIV患者不应该应用哪种药品？

- a) 氧氟沙星
- b) 卡那霉素
- c) 氨硫脲
- d) 环丝氨酸/特立齐酮
- e) 乙胺丁醇

12、答案

12.1 复方新诺明应该给予

- a) HIV感染儿童
- b) HIV与TB双重感染的成人
- c) 合并HIV感染的结核病患者
- d) 以上都是**
- e) 以上都不是

12.2 判断对错

- a) 免疫重建综合征在HIV疾病早期更常见 (错)
- b) 免疫重建综合征与抗逆转录病毒药品有关 (错)
- c) 免疫重建综合征通常在治疗后六个月发生 (错)
- d) 出现免疫重建综合征需要改变ART治疗方案 (错)
- e) 出现免疫重建综合征需要改变MDR-TB治疗 (错)

12.3 判断对错

- a) 免疫重建综合征不发生在MDR-TB患者中 (错)
- b) 抗酸剂影响喹诺酮类药品的吸收 (错)
- c) HAART(高活性的抗逆转录病毒治疗)患者不应该接受MDR-TB治疗 (错)
- d) MDR-TB患者不应该使用复方新诺明 (错)
- e) ART应该总是与MDR-TB治疗同步开始 (错)

12.4 MDR-TB患者合适的ARV治疗方案包括：

- a) 奈韦拉平、司他夫定、拉米夫定
- b) 司他夫定、拉米夫定、依法韦仑**
- c) 奈韦拉平、依法韦仑、司他夫定
- d) 司他夫定、拉米夫定、利托那韦
- e) 以上都不是

12.5 HIV患者不应该应用哪种药品？

- a) 氧氟沙星
- b) 卡那霉素
- c) 氨硫脲**
- d) 环丝氨酸/特立齐酮
- e) 乙硫异烟胺

第十一章

监测与转归

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 了解对患者宣教的必要性；
- 了解对MDR-TB患者直接面视下治疗（DOT）的必要性；
- 根据MDR-TB关怀标准来监测患者；
- 管理治疗中断和丢失的患者；
- 掌握MDR-TB治疗转归的定义。

2、简介

患耐多药结核病后对患者及其家庭均是沉重的打击，结核病带来的歧视可能会影响患者治疗的依从性。另外，MDR-TB治疗的长期性及药物带来的不良反应，可能导致患者忧郁、焦虑，也会进一步影响患者治疗依从性。

因此，治疗的监测和评价非常重要。MDR-TB的典型症状通常在治疗开始后几个月内好转。但是，早期症状缓解并不是治愈的指标，痰涂片阴转以后症状出现反复可能是治疗失败的首个信号。需根据实验室细菌学培养结果定义治疗转归标准。

3、患者宣教

问题:

对患者进行健康教育和咨询的作用和重要性？

答案:

MDR-TB患者面临着长时间而痛苦的治疗过程，同时也面临死亡可能。因此，和其他威胁生命的慢性疾病一样，对患者教育、咨询和情感上支持非常重要，提供正确的早期咨询还可以保证患者对治疗方案保持良好的依从性，提高治疗成功的可能性。

患者及其家属应该接受MDR-TB及其治疗、可能的药品不良反应及治疗依从性等方面的教育。MDR-TB治疗前，患者应签署知情同意书。对患者的宣教始于治疗初始并贯穿整个治疗过程。宣教可由医生、护士、社区卫生工作者和其他卫生人员提供。宣教材料要适合大众的文化水平，通俗易懂。

一旦开始治疗，应该提供进一步支持以保持患者依从性，早期发现患者社会经济和情感方面的问题，并在这些问题危及治疗之前加以解决。

4、治疗依从性

MDR-TB患者既往可能存在依从性差的问题。另外，由于大量药物组成的长期治疗方案可能导致严重不良反应，MDR-TB的治疗依从性更为困难。因此，保持患者依从性并提供支持性措施非常重要。

如果采取充分的支持性措施，保证患者较高的依从性，MDR-TB患者治疗可以取得成功。这些措施包括：对DOT的激励措施，营养补给，情感支持，对患者及家庭进行MDR-TB治疗方面的宣教，以及早期、有效的不良反应处理等。

4.1 直接面视下督导治疗(DOT)

问题:

MDR-TB管理中采取DOT的作用是什么？

Fanie Simelane（中间）和他的朋友及他过去在普马兰加时的医生Mpila Nyangezizwe(右侧)。Fanie Simelane 刚刚完成第3个月的抗结核治疗，这一过程是在Mpila督导下完成



(致谢：肺部健康图库)

答案：

MDR-TB治疗通常是患者最后治愈的机会，如果治疗失败将会造成严重的公共卫生问题。因此建议所有接受MDR-TB治疗的患者，无论治疗是在社区、卫生中心、还是在医院，都必须接受DOT。

实施DOT不能增加患者及其家庭的负担。患者距服药点距离过远或获得医疗服务时困难重重会降低DOT的效果。

提供DOT的人员首选是卫生人员。如果人力资源或经济条件不允许，经过适当培训的社区人员也能承担DOT的任务。经过适当培训和支持，他们可以在家里或工作场所访视患者。与药物敏感患者相比，为MDR-TB患者提供DOT的社区人员更需要得到卫生专业人员更好的培训和指导。

不推荐家庭成员实施DOT，MDR-TB患者家庭关系常常复杂，而且家庭督导者往往会受到患者、亲属或者上级等的潜在影响。

4.2 保护隐私

DOT人员应注意保护患者隐私。应该建立一个工作系统，使患者能得到治疗而又不被他人知晓。

4.3 社会心理和情感支持

提供情感支持可以增加患者治疗依从性。这些支持措施可以由经过培训的人员通过小组或者面对面咨询等方式实施。医生、护士、DOT人员或家庭成员也可以提供非正式的情感支持。大多数MDR-TB规划采用由社会工作者、护士、健康教育者、同伴和医生组成的多层面协调团队来提供社会心理和情感支持。

5、治疗中断和丢失患者的管理

对MDR-TB病患者进行督导。利马，秘鲁



HELP设计集团

问题：

什么是MDR-TB的“丢失”，对此应该进行怎样的管理？

答案：

MDR-TB患者中断治疗连续超过2个月，可定义为“丢失”。应该尽力及时找回中断治疗的患者，劝他们重新开始治疗。

如果患者没有按时到服药地点，应该立即对患者进行随访。多数情况下DOT人员当天就到患者家中访视，了解患者中断治疗的原因，确保治疗及时有效的完成。DOT人员要表现出同情、友好和鼓励的态度，尽可能倾听了解患者没有坚持治疗的原因，与患者及家属一起确保治疗的完成。

6、患者治疗完成后的随访

对完成全疗程的MDR-TB患者随访每六个月进行一次，持续24个月。随访时要询问患者关于结核病的症状，如果出现结核病症状要收集两份痰标本进行检查。对未按时复查的患者主动随访非常重要，要确保掌握随访期间患者的情况。

Vincent是一名肺结核患者，他的妻子正在生命关怀骑士医院探望他。Vincent说：“我非常幸运，我妻子每周来看我很多次，他给了我精神上的支持，并指导我如何坚持治疗”



(致谢：肺部健康图库)

7、MDR-TB资料收集

MDR-TB关怀标准需要大量资料来确保收集到相关数据。许多国家都有标准的表格（见第十二章），治疗MDR-TB患者的医生要确保患者病历中包含所有需要的数据，包括：

- MDR-TB患者编号
- 患者知情同意书
- 人口学特征
- 患者分类
- MDR-TB治疗情况
- HIV感染状况
- 胸片
- 痰涂片日期和结果
- 痰培养日期和结果
- 药敏试验的日期和结果
- 每月体重
- 临床资料（并发症）
- 详细的依从性记录，包括每种药品直接面视下服药的数量，患者未服用的药品数量
- 包括肌酐、血清钾、肝功及甲功在内的实验室监测数据
- 药品不良反应，包括严重的不良反应
- 患者转诊单
- 临床治疗卡和依从性监测报告
- 治疗转归

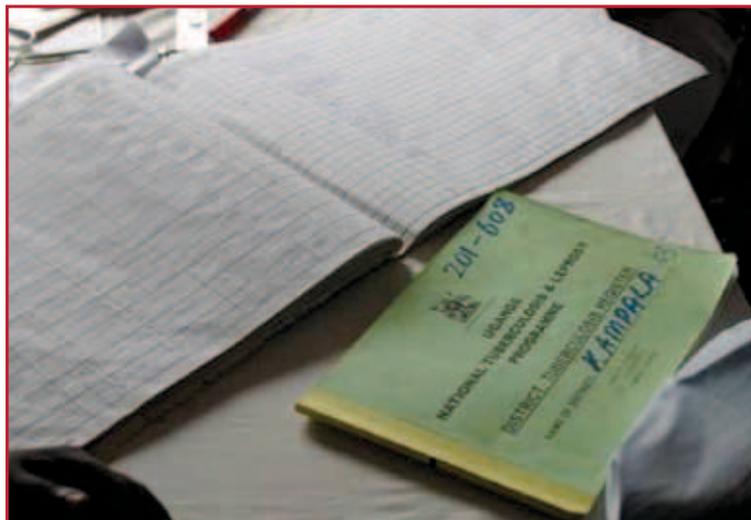
8、细菌学检查

8.1 检查时间间隔

痰涂片和培养阴转是患者好转的重要指标。因此，痰涂片镜检和痰培养用以监测整个治疗过程中患者病情变化，每月行痰培养检查直至培养阴转。

随后至少每两个月进行痰培养检查。痰涂片镜检可以了解患者病情变化，但是不能区分活菌和死菌（见第四章），因此，还需要用培养来监测治疗进展。

坎帕拉市政府卫生厅对结核病医院进行病历和卫生设施方面的检查



(致谢：肺部健康图库)

8.2 阴转定义

问题:

MDR-TB管理中培养阴转的定义和重要性是什么？

答案:

阴转的两个单独指标通常是指痰涂片阴转和培养阴转。评价这两个指标需要治疗开始时涂片或培养阳性。

痰涂片阴转是指连续两次痰涂片检查都是阴性，其间隔至少30天。阴转时间指从治疗开始到两次连续阴转的痰涂片检查中第一次检查之间的时间间隔。（应该使用痰标本收集的时间）

培养阴转是指连续两次培养结果都是阴性，其间隔至少30天。阴转时间是指从治疗开始到两次连续阴转的痰培养检查中第一次检查之间的时间间隔。（应该使用痰培养标本收集的时间）

如果患者治疗开始涂片或培养阴性，就不能将患者归类到计算培养或涂片阴转的队列中去。

当使用二线抗结核药品治疗时，涂片阴转比较慢。当治疗MDR-TB时培养结果显示有少量菌落，不能认为是阴性。同样，如果多次阴性结果后有一次阳性结果也不能认为是治疗失败。

培养阴转不等于治愈。治疗早期培养阴转但后来又转为阳性的比例也很高，比例大小依赖于疾病负担和耐药水平。因此，在整个治疗过程中都应该常规进行培养检测。

9、影像学检查

胸片检查至少每六个月一次，如果患者临床状况恶化或考虑外科手术时要随时进行检查。胸片可能没有变化或改善不明显，因此，不能单独根据胸片结果改变治疗方案。

MCD胸科诊所Praveen医生在观察患者的胸片。新德里，帕特帕疆



(致谢：肺部健康图库)

10、MDR-TB规划治疗转归的定义

问题:

MDR-TB治疗结果的重要性是什么?

答案:

使用细菌学培养作为监测指标, MDR-TB规划中关于治疗转归的定义都是互不包括的:

治愈: MDR-TB患者按照规划方案, 完成疗程, 在治疗的后12个月, 至少连续5次痰培养阴性, 每次至少间隔30天。如果仅有一次阳性, 而且不伴有临床症状加重, 而这次阳性培养结果之后至少连续3次培养结果阴性, 其间隔至少30天, 患者仍被认为治愈。

治疗完成: MDR-TB患者完成了规划的治疗方案, 但由于缺乏细菌学检查结果(即在治疗的最后12个月培养的次数低于5次), 不符治愈条件。

死亡: 在治疗MDR-TB的过程中由于任何原因发生的死亡。

治疗丢失: 患者治疗过程中因为任何原因中断治疗连续超过至少2个月。

治疗失败: 如果治疗最后12个月的5次培养中有两次或两次以上阳性, 或者在最后3次培养中任何一次阳性, 就认为治疗失败。(如果治疗后临床及影像学表现不佳或因为不良反应而临床决定提前中止治疗, 也认为是治疗失败。后者的治疗失败需单独登记, 以便做亚类分析)。

迁出: MDR-TB患者转诊到另一个登记报告机构, 其疗效未知

11、治疗转归的队列分析

所有确诊的MDR-TB患者都要纳入登记。第十二章对如何登记患者进行了详细描述, 但是, MDR-TB患者必须与其他类型的耐药患者或未确诊的MDR-TB可疑者清楚区分。

MDR-TB患者队列必须限定为特定时间段(例如一年)登记的MDR-TB患者。应该记录对MDR-TB患者作出诊断的药敏试验结果报告时间(确诊为MDR-TB)和开始治疗的时间, 其中患者登记的时间决定患者所属的队列。

所有登记的MDR-TB患者都要进行队列分析。MDR-TB规划建议对所有确诊的MDR-TB患者提供治疗。如果患者没有进行治疗, 要把原因记录清楚。患者未接受治疗的原因如下:

- 患者治疗开始前死亡
- 患者不愿治疗
- 药品缺乏
- 卫生资源不足
- 临床原因(无能为力的状况, 治疗风险过大)
- 社会经济原因

不论治疗多久，所有接受治疗的MDR-TB患者都要纳入治疗结果的队列分析中。患者应该根据登记的组别分层，对队列进行进一步分析会很有意义（如根据艾滋病感染情况、二线药品应用史、耐药类型和用药方案等）。

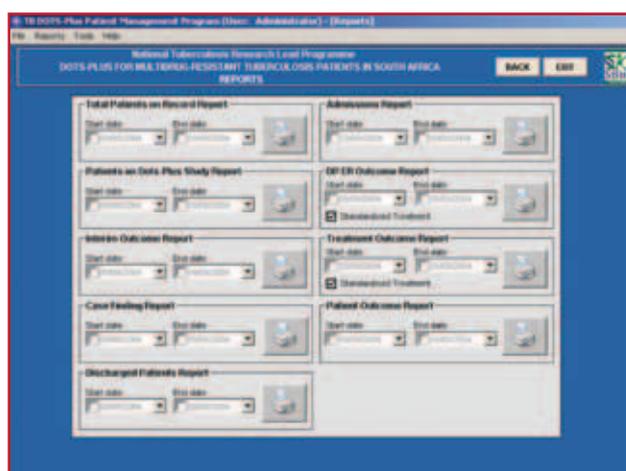
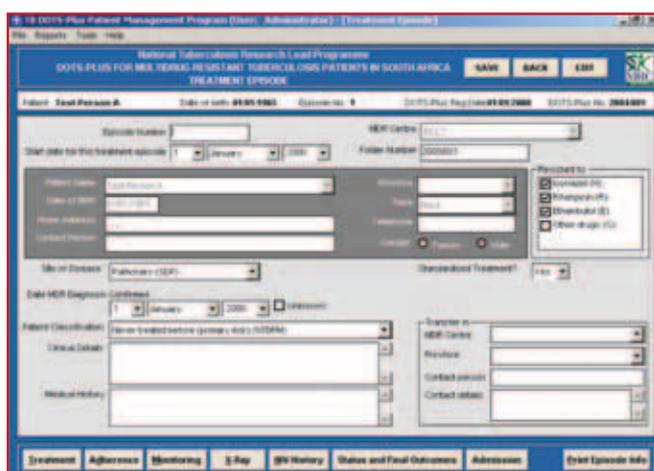
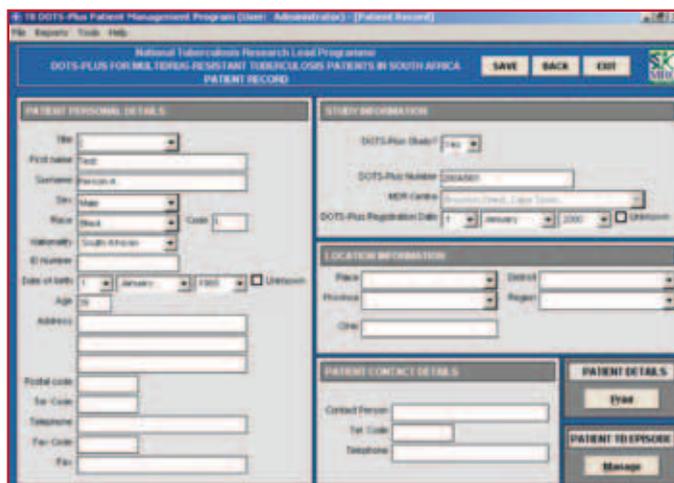
治疗转归队列研究的时间要考虑MDR-TB治疗方案的持续时间。最初的分析在最后一个患者纳入队列后24个月进行，最终的分析要在队列中最后一个患者纳入36个月以后进行。

登记报告系统中对所有患者都要记录首次治疗转归结果，同时也推荐记录所有后续治疗转归结果：如治疗丢失后死亡，或治疗丢失后又治愈等。

如果在队列分析结束时患者还在进行治疗，也应该详细纪录，无论在队列分析时培养结果是阳性还是阴性。

如果患者第一次转归后复发，那么至少要随访2年。

南非电子登记系统



(致谢：南非医学研究委员会)

12、问题

12.1 MDR-TB患者“丢失”为：

- a) 连续两个月治疗中断
- b) 连续两周治疗中断
- c) 强化期治疗零星中断
- d) 继续期治疗零星中断
- e) 治疗中连续三个月中断

12.2 MDR-TB“治愈”为：

- a) 治疗最后12个月至少连续5次培养阴性
- b) 治疗结束时一次培养阴性
- c) 培养结果阴转，治疗完成。
- d) 连续三次培养阴性
- e) 强化期结束时培养阴性

12.3 MDR-TB“治疗失败”为：

- a) 治疗的最后12个月一次或一次以上培养阳性
- b) 治疗的最后三次培养中一次结果阳性
- c) 培养结果持续阳性
- d) 治疗无效临床决定中止治疗
- e) 以上都是

13、答案

13.1 MDR-TB“丢失”为：

- a) 连续两个月治疗中断**
- b) 连续两周治疗中断
- c) 强化期治疗零星中断
- d) 继续期治疗零星中断
- e) 治疗中断连续三个月

13.2 MDR-TB“治愈”为：

- a) 治疗最后12个月至少连续5次培养阴性**
- b) 治疗结束时一次培养阴性
- c) 培养结果阴转，治疗完成
- d) 连续三次培养阴性
- e) 强化期结束时培养阴性

13.3 MDR-TB“治疗失败”为：

- a) 治疗的最后12个月一次或一次以上培养阳性
- b) 治疗的最后三次培养中一次结果阳性
- c) 培养结果持续阳性
- d) 治疗无效临床决定中止治疗
- e) 以上都对**

第十二章

登记报告系统

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 理解标准信息系统的原理；
- 掌握登记报告系统覆盖的范围；
- 掌握MDR-TB所需的核心数据。



(致谢：南非医学研究委员会)

2、简介

MDR-TB的信息系统是DOTS信息系统的扩展（更多信息详见耐药结核病规划管理指南2008年紧急修订版），使用最少的工具和必要的变量来有效地实施和监测MDR-TB规划执行情况及效果。信息系统不必包括医生管理患者时所需的全部细节，这些是由当地MDR-TB控制需求和政策所决定的。另外，表格要根据当地情况修改，医生要熟知当地的登记报告政策。

3、耐多药结核病表格/登记本和信息流程

下面将描述MDR-TB规划中应具备的核心表格，除了可报告转归结果外还有助于更好地为患者提供诊断、监测和关怀服务。

3.1 治疗卡(WHO IV类表格1)

问题:

MDR-TB规划中“治疗卡”的主要作用是什么？

答案:

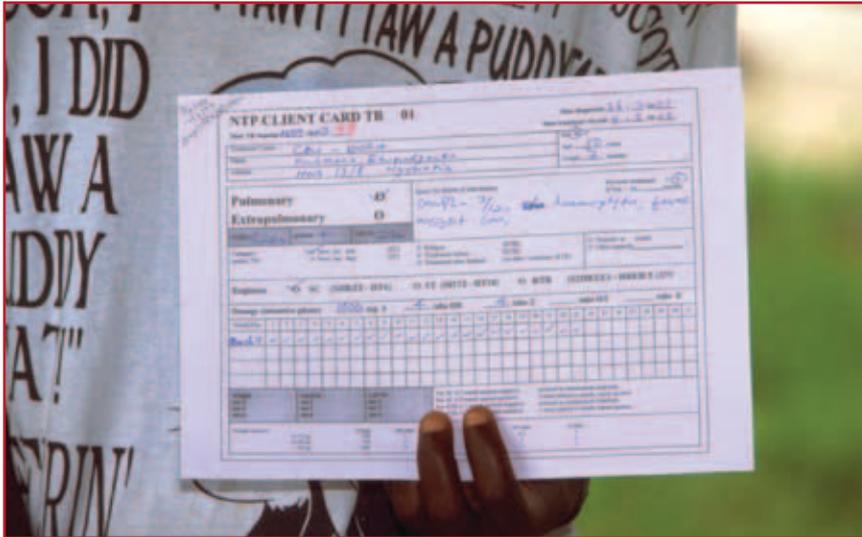
WHO IV类表格1可在线获得。

该卡是卫生人员管理患者每日服药情况的关键工具。该治疗卡应该在患者开始MDR-TB治疗时就完成填写并且每日更新。该卡是完成和定期更新MDR-TB患者登记资料的来源。

当患者要迁移时（如：患者从专科医院转到他原来所在的省/地区），该卡或复印件要交由患者携带。该卡复印件可以作为通知卡使用，也可用来记录患者最终治疗转归结果。

该卡包括如下部分：

一位结核病患者展示他的治疗卡



(致谢：肺部健康图库)

- **人口学基本信息：**姓名、性别、年龄、地址等。
- **MDR-TB患者登记号：**这是确认患者的唯一编号。如果患者有其他的登记号，如医院登记号、社会保险号、原来的结核病登记号，这些可以和唯一的MDR-TB登记号一起填到卡片中。
- **根据既往治疗结果确定患者登记组别：**分8组，如果患者使用非常规方法治疗失败或已有组别不能正确描述患者情况，就归类到“其他”组。具体的登记分类定义见第三章。
- **治疗史：**数字编号表明患者是第一次治疗还是第二次治疗等。特殊用药方案要根据第六章描述的MDR-TB治疗方案标准编码填在空格中。
- **病例讨论：**WHO指南倡导参与MDR-TB患者治疗的工作人员定期举行讨论会，该部分用来记录会议讨论结果。
- **HIV检测信息：**所有患者均需填写该部分信息。如果患者作过HIV检测，记录检测日期和结果；如果患者感染了HIV，要记录患者是否在进行抗逆转录病毒治疗和/或复方新诺明预防性治疗。
- **HIV治疗流程：**只有HIV感染患者填写该部分。
- **用药方案：**最初的治疗方案及任何变化都要在治疗卡上记录。在每个日期上都有一条线可以在上面记录用药变化情况。
- **记录每天直接面视服药情况：**每月一行利于评估依从性。考虑到因为库存、不良反应等问题导致的药品服用不规范，一些规划设计的治疗卡包含更加详细的信息，如在每天服药的空格上打勾。
- **药敏试验：**每次药敏试验的时间和结果都要记录在治疗卡上。
- **涂片和培养：**第十一章叙述了如何进行涂片和培养监测。这些结果要记录在服药卡上。
- **体重、实验室检查和X线监测：**这些内容要记录在服药卡最后一栏关于每月药品管理部分。
- **治疗转归：**根据第十一章对治疗转归的定义把治疗结束时转归结果记录在治疗卡上。

3.2 耐多药结核病患者登记本（WHO IV类表格2）

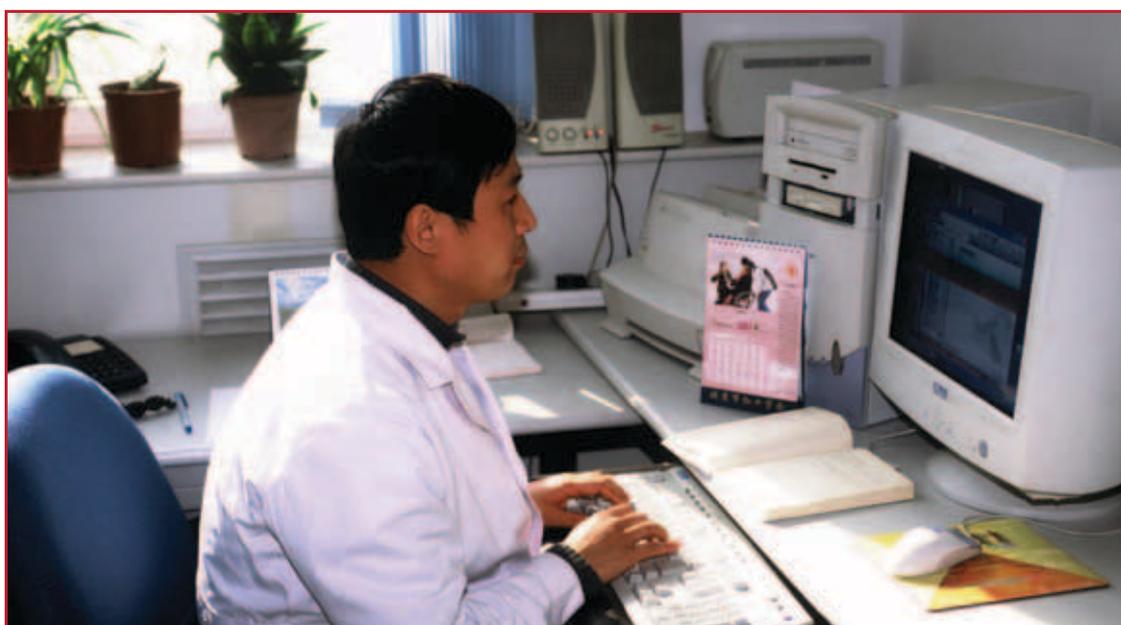
问题：

在国家结核病规划中MDR-TB患者登记本的作用是什么？

答案：

WHO指南推荐国家结核病规划实行两套登记系统：一套登记所有使用WHO一线药品治疗方案的患者，这套系统与现在大多数DOT项目中的登记系统相同。第二套系统登记所有接受MDR-TB治疗方案的患者。这套登记系统是追踪MDR-TB患者治疗进展的关键工具，便于快速评估MDR-TB项目实施、季报以及患者发现和治疗转归情况。

MDR-TB患者登记和报告



(致谢：肺部健康图库)

国家结核病控制规划应该明确规定MDR-TB患者登记报告本存留地点。如果MDR-TB治疗首月集中于一个治疗点（通常是住院，有时是院外治疗），则该地点应留存MDR-TB患者登记本。如果部分或全部MDR-TB患者在省级或地区级进行治疗，且省级或地区级患者数量较多，则应建立省级/区级MDR-TB患者的登记本。要根据治疗卡的信息填写MDR-TB患者登记本。如果有新患者，登记报告应该每天更新。痰涂片和培养的信息和最后的治疗转归结果需每月填写一次。

负责登记报告的工作人员要在患者确诊后尽快登入MDR-TB患者登记本，并根据MDR-TB规划原则纳入治疗。这个时间就是MDR-TB患者登记日期。根据登记日期连续纳入患者。在新季度开始时应进行清晰标识（划线）。

所有需要进行MDR-TB治疗的患者，即使没有开始MDR-TB治疗，也要登入MDR-TB患者登记本。下面是MDR-TB患者登记本包含的内容：

- **MDR-TB患者登记号：**这是纳入MDR-TB治疗的患者唯一的识别号。
- **登记日期**
- **姓名、性别、出生日期、地址**
- **地区结核病登记号**
- **病变部位：**肺结核或肺外结核
- **登记组别：**第三章有详细说明
- **是否应用了二线药品：**是或否
- **药敏试验：**药敏试验时间和结果。患者可能有不止一次药敏试验结果。诊断性药敏试验（用来确定患者是否为MDR-TB）应该记录。所有药敏试验检测史都要在治疗卡内记录。随访的药敏试验结果可以不用记录。
- **MDR-TB治疗方案：**记录用药日期和初始用药方案。
- **痰涂片和培养监测结果：**检查时间和结果
- **HIV感染情况：**记录检测结果，复方新诺明预防性治疗和抗逆转录病毒治疗等信息
- **最后转归结果：**见第四章。
- **备注：**该处填写其它信息。

3.3 痰检申请单

WHO IV类表格3可在线获得：

表格的上部与DOTS规划应用的表格相同是痰涂片申请，中间是培养和药敏申请部分。底部用于报告检查结果。表格要和结果一起反馈给治疗机构。

3.4 实验室登记本

WHO IV类表格4可在线获得。

实验室应该有涂片镜检登记本和单独的培养和药敏试验登记本，MDR-TB表格4是实验室用于登记培养和药敏试验结果的。应定期将实验室登记本与MDR-TB患者登记本对比，保证所有确诊的MDR-TB患者纳入MDR-TB登记本。

3.5 季报表

WHO IV类表格5可在线获得：

季报表用于评估MDR-TB患者发现（分布和趋势）及开始治疗的患者数量。该报表每季度上报一次。

季报表包括：

- 患者数量以及在相应季度内由实验室登记本获取的诊断患者为MDR-TB的日期(表4)
- 该季度内开始IV类治疗的MDR-TB患者数量，从MDR-TB登记本获得（表2）如果有XDR-TB相关信息，需要增加登记XDR-TB患者数量和开始治疗的XDR-TB患者数量。

由于进行IV类登记和开始IV类治疗间存在时间延迟，本季度开始治疗的患者和登记发现的MDR-TB患者可能是不同的。该表格给出了治疗开展的基本情况。

3.6 6个月时中期转归评估表

WHO IV类表格6可在线获得：

每个确定的队列都要有中期或前期转归报告。该报表基于MDR-TB治疗卡，在队列纳入结束九个月后完成。由于治疗时间很长（两年甚至三年），因此对于所有队列，进行中期评估非常重要。

3.7 MDR-TB患者治疗转归年报表

WHO IV类表格7可在线获得：

该报表显示了所有开始治疗的患者每年度治疗结果，包括按涂片和培养结果、患者登记分组情况来分层记录患者。

由于治疗时间漫长，因此该结果将反映过去的治疗期内患者治疗管理情况。为快速评估患者丢失、失败和死亡情况，可选填患者初期转归结果报告表。如果MDR-TB治疗登记本有电子版，那么这些表格会很容易填写。

3.8 患者身份卡

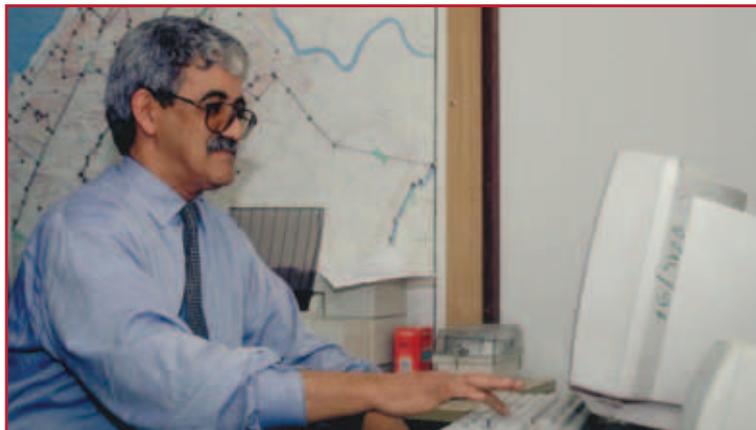
该表格可选填，WHO官方网站并不提供。一旦患者确诊为MDRTB，患者身份卡要与治疗卡同时填写，患者身份卡，由患者保存。该卡包含以下内容：

- 人口学特征：姓名、年龄、性别
- MDR-TB患者登记号
- 基本治疗信息：（开始日期，用药方案）
- 患者治疗所在的卫生机构
- 预约日期

4、电子登记报告系统

登记报告系统的表格可以手写。使用电子信息系统可以非常便利地把MDR-TB治疗卡上信息转入MDR-TB患者登记本。电子信息系统不仅利于信息的质量控制，也便于分析。表格5-7可由电子系统自动生成。

电子登记报告系统更加便于对患者登记报告



(致谢：美国疾病预防控制中心)

5、问题

5.1 耐多药结核病管理中应用的治疗卡包括下列哪些内容：

- a) 基本的人口学信息
- b) 耐多药结核病患者登记号
- c) 治疗史
- d) 任何一次的药敏试验时间和结果
- e) 以上都是

5.2 耐多药结核病登记本记录以下哪些信息：

- a) 登记日期
- b) 二线药品使用情况（是或否）
- c) 婚姻状况
- d) 家庭成员数量
- e) 涂片和培养监测结果

5.3 一旦患者确诊为耐多药结核患者，患者预约卡应该在填写治疗卡的同时进行填写，并由治疗人员保管。以上说法对吗？

6、答案

6.1 耐多药结核病管理中应用的治疗卡包括下列哪些内容：

- a) 基本的人口学信息
- b) 耐多药结核病患者登记号
- c) 治疗史
- d) 任何一次的药敏试验时间和结果
- e) 以上都是**

6.2 耐多药结核病登记本记录以下哪些信息：

- a) 登记日期**
- b) 二线药品使用情况（是或否）**
- c) 婚姻状况
- d) 家庭成员数量
- e) 涂片和培养监测结果**

6.3 判断对错一旦患者确诊为耐多药结核病，患者预约卡应该在治疗卡填写的同时进行填写，并由治疗人员保管。（错）

第十三章 耐多药结核病接触者的管理

第十三章

耐多药结核病接触者的管理

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 识别高风险接触者；
- 处理成人及儿童MDR-TB接触者；
- 处理HIV阳性的MDR-TB接触者。

2、简介

由于缺乏对MDR-TB接触者的研究，常常错失阻止耐药菌株社区传播及MDR-TB患者及时治疗的时机。

MDR-TB密切接触者定义为和患者在同一家庭内生活的人，或者在同室内每天与患者共处数小时者。现有资料提示，MDR-TB患者的密切接触者发展为活动性结核病时往往为耐药患者。因此，对密切接触者要进行有效管理。

问题：

与MDR-TB患者接触，怎样评估其感染MDR-TB的风险度？

答案：

MDR-TB接触者的风险评估在MDR-TB接触者的管理中，需考虑以下因素：

- MDR-TB接触者中新感染MDR-TB的可能性
- 如果感染MDR-TB，接触者发展为活动性MDR-TB的可能性对暴露于MDR-TB患者的接触者和可能新感染的接触者要进行评估以评价感染MDR-TB菌株的可能性。需考虑以下因素：
 - MDR-TB传染源的传染性
 - 暴露的密切程度和强度
 - 暴露于药物敏感性结核病患者的可能性

3、耐多药结核病接触者的风险评估

3.1 传染源的传染性

咳嗽和痰涂片阳性的MDR-TB患者比不咳嗽和痰涂片阴性的患者更具传染性。

3.2 暴露于MDR-TB患者的密切程度和强度

和MDR-TB患者长时间共处一室的人（如家庭成员、同病房的病友）比短暂暴露的人感染风险高。

暴露于小的、密闭的、通风不畅的空间内比暴露于大的、通风良好的空间内导致感染的可能性更高。

暴露于诱导咳嗽检查（痰诱导、支气管镜检查）的环境中增加传染的可能性。

3.3 接触史

暴露于药物敏感菌株的结核病患者，感染MDR-TB的可能性小。新近获得性感染的人群发展成活动性肺结核的风险较大。在免疫功能健全人群中，感染后头两年内发病的风险最高约为5%-10%，之后，发病风险显著下降。

儿童MDR-TB接触者（特别是两岁以下儿童）患病风险较一般人群增加。

感染MDR-TB的患者发展为活动性肺结核的主要潜在因素是免疫功能下降，如HIV感染。然而，其它因素也会导致免疫功能下降：

- 营养不良
- 先天性疾病
- 某些血液系统疾病
- 内分泌障碍性疾病
- 肾病
- 糖尿病

此外，接受免疫抑制药品治疗（类固醇，抗癌化疗）或放射治疗的患者发病风险亦增高。

HIV自愿咨询检测及即时HIV检测应在结核病接触者中应用，尤其对于HIV高流行的国家和人群。

4、疫苗

通过疫苗预防MDR-TB会对全球结核病控制产生深远的影响。但是，目前可用的疫苗只有1921年开始应用的减毒结核菌卡介苗。随机安慰剂对照试验、回顾性病例对照研究和队列研究均显示卡介苗的作用效果波动范围很大，在0%到80%之间。

不同国家有各自的卡介苗接种政策。医生对MDR-TB患者的处理应该按照国家结核病控制策略进行。不推荐对成人接种卡介苗。

分子遗传学领域的进展已经发现结核杆菌的基因序列特征以及与细菌活力有关的4000个基因，使得生产有效的结核菌疫苗成为可能。三种类型的疫苗目前正在研究之中，包括：

- 减毒活疫苗（主要来自卡介苗）
- 亚单位疫苗（分枝杆菌多肽，类脂和糖抗原与佐剂组成的复合物）
- 具有保护性抗原的DNA裸疫苗

疫苗研究面临的主要壁垒是人们对于T细胞亚群、淋巴因子、细胞因子和结核杆菌抗体在保护替代方面的认识还不够。目前，唯一可以检测保护性免疫的方法是通过实验动物模型评估机体对免疫刺激的应答。动物身上试验有效的疫苗对人体的作用效果尚不清楚。

皮内卡介苗接种



HELP设计集团

5、对无症状耐多药结核病接触者的管理

问题:

如何管理无症状的MDR-TB接触者？

答案:

WHO不推荐应用二线抗结核药品对MDR-TB接触者进行预防性治疗。到目前为止，没有临床对照试验来评估MDR-TB潜在接触者的治疗效果。小规模经验性治疗研究表明治疗有较高的毒性作用，包括无症状肝炎，关节痛，肌肉关节、胃肠道、皮肤和中枢神经系统不良反应。因此，使用“观察等待”方法是一种较好的选择，特别是存在多种菌株（大多是药物敏感性菌株）的结核病高负担地区。如果接触者有较大可能性感染了药物敏感性菌株，也可以按照与药物敏感性结核病接触者同样的方法来管理无症状的MDR-TB接触者，使用异烟肼进行预防性治疗。

痰涂片阴性MDR-TB患者的无症状接触者可根据普通药物敏感性结核病患者的接触者管理方法进行管理（见WHO Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment, addendum to Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings）。

痰涂片阳性MDR-TB患者的无症状接触者要立即进行鉴别和筛选。不管健康状况和结核菌素试验结果如何，≤5岁的儿童接触者应考虑应用异烟肼进行预防性治疗。

五岁以上儿童接触者和成人接触者，结核菌素试验强阳性提示感染，但不一定发病。要根据临床治疗史、实验室检查和调查结果来决定是否进行预防性治疗。

应该告知MDR-TB接触者可能出现的结核病早期症状，并认真进行感染风险评估。应收集痰标本进行涂片镜检、培养和药敏试验。还要做胸部X线检查。应该避免试验性MDR-TB治疗。HIV阳性的MDR-TB接触者应该每月随访，至少持续三个月，如果出现明显的症状或体征要尽快报告。

6、对有症状耐多药结核病接触者的管理

6.1 成人接触者

对所有有症状的MDR-TB密切接触者都要尽快进行检查。假如接触者有活动性结核病症状，应该做痰培养和DST。假如没有DST结果或者正在等待DST结果，应依据已有患者耐药谱和当地耐药谱开始经验性治疗。

如果有症状的接触者检查结果显示阴性，应试用广谱抗生素，特别是对结核杆菌没有抗药活性的甲氧苄氨嘧啶或磺胺恶唑。如果患者症状持续，应考虑做胸CT和/或直接支气管镜取痰涂片或者培养。如果无法利用这些诊断方法或不能得出结论，应该依据现有的资料作出临床诊断。如果检查未提示有活动性结核病变，但接触者仍然有症状，应该重复体检，每月进行一次痰涂片和培养，必要时重复拍摄胸片。

6.2 儿童接触者

问题:

什么情况应怀疑儿童感染了MDR-TB？

答案:

以下情况应该考虑有活动性结核病变的儿童为MDR-TB:

- 儿童为MDR-TB患者的密切接触者;
- 儿童为治疗中死亡的结核病人的接触者, 而该名死亡的结核病患者为MDR-TB可疑者 (即死者是MDR-TB患者接触者, 治疗依从性差, 或者已经进行了两个以上疗程的抗结核治疗);
- 儿童经细菌学证实患结核病, 经直接面视督导下一线抗结核药品治疗效果不佳。

儿童结核病的诊断难度大于成人。儿童结核病的症状常无特异性, 如表现为慢性咳嗽或喘息、生长迟滞或者周期性发热。由于儿童不会咳痰、儿童结核病本身的特点以及肺外结核的可能性较大, 因此难以获得细菌学的证据。对可疑的MDR-TB患儿尽可能通过DST进行细菌学诊断, 但事实上患儿通常不是通过细菌学确诊的。

与家庭MDR-TB患者有接触史的儿童出现症状后, 应该进行以下检查:

- 医学评估, 包括治疗史和体格检查;
- 结核菌素皮肤试验 (PPD);
- 胸部X线检查 (CT尤其是对于肺门淋巴结病变诊断特别有帮助, 但在资源有限地区常常不能进行);
- 培养和药敏试验: 如果儿童年幼不能咳痰, 可以采用拍打胸部或胃液抽吸等方法获取痰标本。
- 强烈建议将评分系统引入活动性肺结核的筛查和诊断中 (详见WHO儿童耐药结核病规划管理指南)

若皮肤结核菌素试验(PPD)结果大于5mm, 但胸片检查、胃液或痰涂片检查结果为阴性, 对有症状的儿童可以给予对结核无活性的广谱抗生素治疗, 例如甲氧苄氨嘧啶/磺胺恶唑。密切随访儿童, 对通过痰诱导或胃液抽吸获得的痰标本进行涂片、培养或者进行胸片检查。每月评估痰诱导或胃液抽吸获得的痰标本的培养结果, 连续三个月直到培养阴转或症状缓解。如果儿童的临床症状高度提示结核病, 或病情渐进性恶化, 应该根据接触者的耐药谱进行经验性治疗。

努鲁出生的5个孩子



(致谢: 肺部健康图库)

7、问题

7.1 判断对错

- a) 涂片阴性的成人耐多药结核病患者不会传染给儿童
- b) 家庭接触是造成儿童耐多药结核病发生的重要原因
- c) 耐多药结核病患者通常培养阴性
- d) 耐多药结核病患者通常具有传染性
- e) 室内暴露是儿童感染耐多药结核病的重要危险因素。

7.2 HIV感染的儿童出现耐多药结核病症状，你该怎么办？

- a) 开始耐多药结核病治疗
- b) 开始耐多药结核病预防性治疗
- c) 评估患者开始抗逆转录病毒治疗的必要性
- d) 开始一个疗程的广谱抗生素治疗并评估疗效
- e) “a”和“c”正确
- f) “c”和“d”正确

7.3 耐多药结核病儿童接触者应该接受：

- a) 耐多药结核病治疗
- b) 药物敏感性结核病的预防性治疗
- c) 耐多药结核病的预防性治疗
- d) 卡介苗接种
- e) 经验性耐多药结核病治疗

8、答案

8.1 判断对错

- a) 涂片阴性的成人耐多药结核病患者不会传染给儿童（错）
- b) 家庭接触是造成儿童耐多药结核病发生的重要原因（对）
- c) 耐多药结核病患者通常培养阴性（对）
- d) 耐多药结核病患者通常具有传染性（错）
- e) 室内暴露是儿童感染耐多药结核病的重要危险因素。（对）

8.2 HIV感染的儿童出现耐多药结核病症状，你该怎么办？

- a) 开始耐多药结核病治疗
- b) 开始耐多药结核病预防性治疗
- c) 评估患者开始抗逆转录病毒治疗的必要性
- d) 开始一个疗程的广谱抗生素治疗并评估疗效
- e) “a”和“c”正确
- f) “c”和“d”正确**

8.3 耐多药结核病儿童接触者应该接受：

- a) 耐多药结核病治疗
- b) 药物敏感性结核病的预防性治疗**
- c) 耐多药结核病的预防性治疗
- d) 卡介苗接种
- e) 经验性耐多药结核病治疗

第十四章

感染控制

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 掌握在医疗卫生机构降低MDR-TB传播的措施；
- 明确感染控制的优先次序；
- 获得可用的感染控制措施和有效的经验；
- 了解外科口罩和呼吸器在呼吸防护中的作用。

2、简介

MDR-TB与药物敏感结核病传播途径一样，都是通过空气传播。院内MDR-TB爆发事件（院内获得性感染）表明MDR-TB具有高度的传染性，尤其在易感人群和某些机构中。与药物敏感结核病相比，MDR-TB患者的治疗起效慢，痰菌阳性时间长，因而他们可能感染更多的接触者。

大多数预防MDR-TB传播的措施都来自发达国家，相当昂贵且难以实施。通过一些简单且价格低廉的感染控制措施可以减少MDR-TB的传播（如早期诊断及治疗感染MDR-TB的患者）。

3、感染控制的优先次序

感染MDR-TB意味着时间更长、更艰巨、更复杂甚至可能失败的治疗，尚未有证据表明预防性治疗是有效的。认识到MDR-TB的严重性不是要改变现有可用的感染控制策略，而是加强对其危害的认识，这就要求每个治疗MDR-TB的医生/规划应该对现行的措施进行系统回顾，预防MDR-TB在患者和医务人员之间传播。

除了在某些重点环节上略有不同外，推荐的预防MDR-TB感染控制措施与预防药物敏感结核病的措施在本质上是相同的(http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_TB_99_269.pdf)。本章简要阐述了针对MDR-TB感染控制措施的一些建议，HIV高流行地区推荐方案正在制定中(Tuberculosis Infection-Control in the Era of Expanding HIV Care and Treatment, Geneva, World Health Organization, 2007)。

感染控制措施包括三个层次的内容：

- 管理控制
- 环境控制
- 个人呼吸防护

HIV阳性患者中三分之一是结核病患者，如果结核病患者得不到规范的治疗，MDR-TB会在其他HIV阳性患者、卫生工作者及探视者中传播。



(致谢：肺部健康图库)

如果没有可靠的管理控制措施，环境控制及个人呼吸防护都难以发挥作用，因此，管理控制最为重要。

每项控制措施在传播过程的不同环节发挥作用：

- 管理控制减少卫生工作者（HCW）和患者的暴露
- 环境控制降低传染性飞沫核的浓度
- 在管理和环境控制不能有效降低传染性飞沫核浓度的区域，个人呼吸防护可以保护卫生工作者

4、管理控制

问题：

在医疗卫生机构如何应用管理干预措施来预防MDR-TB的传播？

答案：

首要的、最重要的感染控制措施是减少医务工作者和患者暴露于结核分枝杆菌。主要管理控制措施包括：

- 潜在感染MDR-TB患者的早期诊断
- 传染性MDR-TB患者的迅速隔离
- 正确MDR-TB治疗的及时实施

管理控制措施的一个重要方面是将已知或可疑的MDR-TB患者（尤其是涂阳患者）与其他患者、特别是免疫力低下的患者进行物理隔离。

比较理想的做法是，MDR-TB患者应该在单独的病房治疗（或至少隔离）。如果没有专门的病房，在综合医院里采取特殊的措施来管理MDR-TB患者是必要的。由于感染期较长相应的增加了院内感染的危险，尽可能的把可疑MDR-TB患者安置在一个单独的区域或者建筑物内，最好房间通风良好，这样可以最大限度的减少与其他患者的接触。若有大量的可疑MDR-TB患者，这种方法是行不通的，应该建立一个专门MDR-TB病房或者病房内设有专门治疗MDR-TB的区域。

如果患者病情较重或出现了MDR-TB的并发症，可能需要长期住院治疗。许多国家MDR-TB患者最初几个月住院治疗，通常是在专门的MDR-TB病房内治疗。由于MDR-TB患者已经被优先确诊，在接受充分MDR-TB治疗后患者很快传染性消失，因此这些机构的医务工作者感染MDR-TB的风险比在综合医院要低。

HIV阳性或可疑阳性患者随时都应该与MDR-TB患者进行隔离。这些患者有感染MDR-TB的高风险。在很多国家HIV感染者病房内爆发过MDR-TB流行。

免疫功能较低的医务工作者应在结核分枝杆菌暴露低风险的区域工作。对密切接触MDR-TB患者并患有呼吸疾患的免疫功能低下的医务工作者来说，应该及时对他们进行MDR-TB的鉴别诊断。对怀疑MDR-TB的免疫功能低下的卫生工作者应该给予迅速的评估和治疗。在采取有效感染控制之前或痰菌阴转之前不应该继续工作。

如果可以参加很多活动，如看电视、书籍/杂志、台球、工艺品等等，患者可能愿意继续被隔离/分开。需注意的是，通过确保及时诊断和快速治疗可以降低强制隔离的困难。

对于药物敏感性结核病住院患者，连续3次痰涂片阴转（必须至少有一次是晨痰），临床症状改善，包括咳嗽消失，这时就可以停止隔离。一些医院对于MDR-TB患者也使用同样标准解除隔离，MDR-TB患者可以返回家庭、学校、工作场所和人群聚集场所，但很多专家对此表示非常担忧，因为这会产生可怕的后果，事实上目前对于耐药结核菌潜伏感染尚无有效的预防方法，在涂阴培阳患者仍然可以传播MDR-TB。WHO指南认为MDRTB患者在痰培养阴转前仍具有传染性，应避免乘坐飞机或其他公共交通工具直到痰培养阴性。很多机构在未证实培养阴性前不会对MDR-TB患者解除隔离。

具有传染性的XDR-TB患者，无论是否感染HIV，必须安置于隔离病房（即使病房已指定用于MDR-TB患者治疗）。鉴于XDR-TB患者的高死亡率，建议对患者进行隔离，直至其不具传染性。

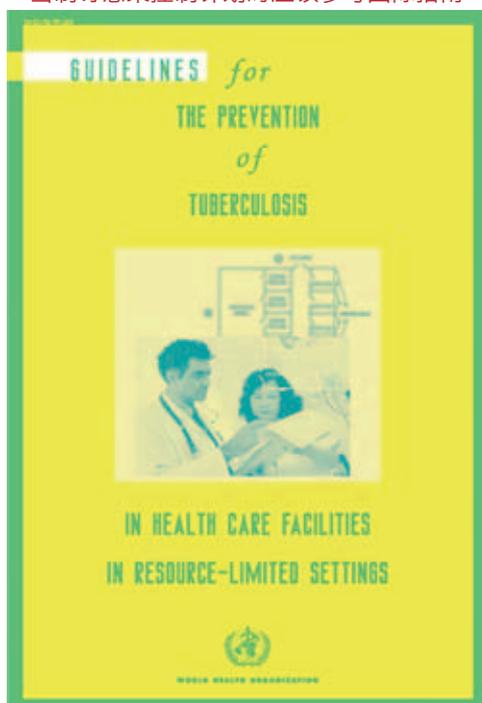
以社区为基础的非住院治疗可以减少患者及卫生工作者感染的风险。尽管大多数的传染发生在诊断和开始治疗前，但是仍建议患者应该避免和一般人群接触，实施家庭隔离，避免接触易感人群，例如儿童及HIV感染者。

在治疗MDR-TB患者的机构内应该采取的其他重要的管理控制措施包括：

- 机构危险度评估；
- 制定感染控制计划并详细说明在机构内所采取的措施；
- 对医务人员进行充分的培训以实施这个计划。

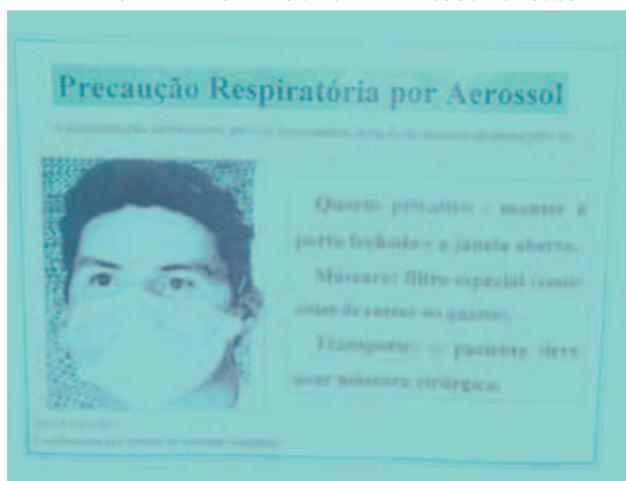
需要任命机构内感染控制工作负责人，并且强烈建议感染控制委员会作为核心部门。委员会的首要任务是为机构制订综合的感染控制计划，包括对所有的人员进行感染控制相关政策和方法的培训。

当制订感染控制计划时应该参考国际指南



(致谢: 世界卫生组织)

正确的标识是用来识别高风险区的一种管理控制措施



(致谢: 美国疾病预防控制中心)

5、环境控制

5.1 介绍

环境控制是预防MDR-TB传播的第二道防御措施。与管理控制协同，环境控制能有效减少卫生工作者和患者暴露环境中感染性颗粒的浓度。因此环境控制在感染性颗粒高度集中的地方非常重要，如集中了很多传染性MDR-TB患者的病房、痰液诱导室、支气管镜室、痰培养实验室、药敏试验室及尸体解剖室等。

多种环境控制措施可以用来降低工作环境中飞沫核的数量。尽管环境控制并不需要很高的费用，但一些设备仍旧较昂贵且技术复杂。在实施感染控制措施时应该对感染危险度和可用资源进行评估。

将已知或可疑的MDR-TB患者与其他人进行物理隔离是实施其它环境控制措施前的关键一步。可以把感染的患者安置在一个隔离室、病房或者建筑物内。如果仅限于大型机构的某一部分而不是全部，大多数环境控制措施比较容易实施和维护。

设置MDR-TB患者的隔离室非常可取，但在资源有限国家并不可行

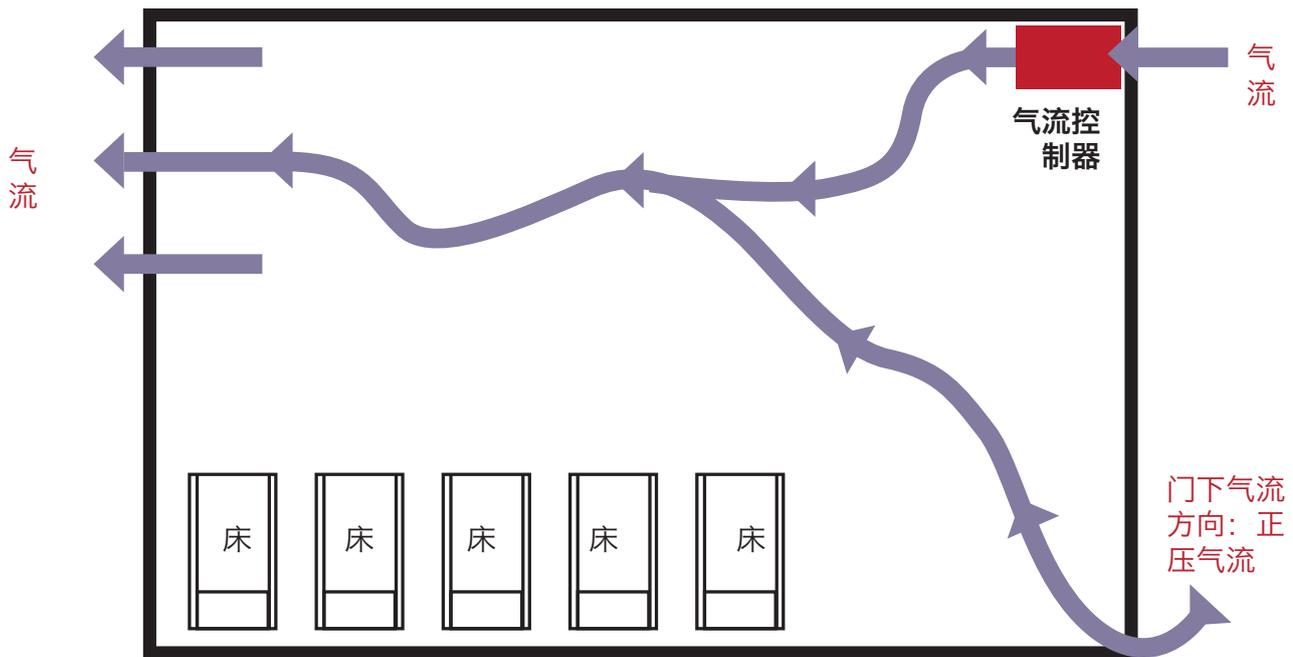


(致谢: 美国疾病预防控制中心)

通风是减少工作环境中高浓度感染性颗粒最好的方法，即空气流通能够确保空气的稀释和交换。可以通过以下方法实现通风：

- 室外风产生的气流
- 室内的热源产生对流
- 直接抽入空气的机械风扇
- 各种各样的机械通风设备

理想的情况是，新鲜的空气持续进入，然后安全排到室外，每小时要进行多次空气交换（图1）



由于气候或其它原因无法实现足够通风时，可选择性的减少空气中飞沫核浓度的措施包括使用紫外线照射杀菌（UVGI）或利用空气过滤设备移走感染性颗粒。然而，需要确保空气充分混合和流通，否则这些方法的效果有限。

环境控制措施包括：

- 开窗 实现最大的自然通风，稀释空气（最简单、最便宜的技术）。
- 吊扇 在许多地方都已经使用，开窗时进一步加大自然通风。
- 排气扇 在开窗及使用吊扇通风不足的情况下，排气扇可以提供定向的空气流通。定向气流是指引入“清洁”空气稀释室内结核杆菌的浓度再排出，从而减少传播的风险。通常在窗户上放置排气扇，把室内有感染颗粒的空气与室外“清洁”空气进行交换。
- 排气通风系统 当区域风险较高且经费允许，排气通风系统可以防止污染的空气进入清洁区域，至少每小时要提供6次换气。最常见的方法就是使用负压设备建立通风系统，房间通过相对周边区域的负压引入外面的空气并且排出。
- 辅助措施 如使用高效空气颗粒过滤器（HEPA）或紫外线杀菌可能会有帮助，但不能取代上面提到的环境控制措施。除非有充足的空气流通确保感染颗粒与这些设备的接触，否则这些辅助措施的作用十分有限，而且很难现场评估其效果。
- 应该由受过培训的人员更换高效空气颗粒过滤器滤网。如果未接受过培训的人员更换，存在很大危险。

5.2 自然通风

在气候温暖和热带气候地区，卫生机构的病房和其他地点可以采用自然通风。通过打开窗户周围的空气流入房间或病房，发生自然通风（单侧或双侧自然通风）。

医院、门诊、病房、房间进行最大限度的自然通风，可能是达到良好通风效果的最简单、成本最低的方法。可以使用以下各种不同的策略：

- 候诊室、检查室及病房等应与周围的环境“开放”（例如房间有顶窗或侧窗）。

安装窗户有助于更好的通风，窗户应与外面环境相通而不是与其它病房相通。

- 吊扇有助于空气混合及流通。由于目的是稀释和交换空气而不仅仅是混合空气，因此所有吊扇应该和开窗一起协同发挥通风的作用。

- 咳嗽时可能增加空气中感染飞沫核浓度，因此应该在通风良好的区域收集痰标本，最好是在室外并远离其他人。由于这些区域可能邻近空气流动差的建筑物、走廊或阳台，因此应该对这些区域进行关注、评价以确保有良好的空气流通。

在很多情况下，建立交叉通风是不可能的。含感染飞沫核颗粒的密闭房间有较高的风险。有窗户的房间在窗户附近可以发生气体交换，然而，通过窗户产生的空气交换较少。在这种情况下，打开房间的其他窗户或开门可以提高空气交换，但开窗或开门并不能保证良好的稀释通风的效果。

使用自然通风常遇到的问题是在天气寒冷时或在夜晚，患者或医务人员要关闭窗户。天气的改变或其他阻拦气流的结构可能会改变气流的运动模式。采用自然通风的地方，通过烟雾管或其他类似措施可以很容易评估气流方向。特别是在高风险的区域，需要使用机械或其它通风措施。

直到近代，自然通风仍是环境控制的唯一方式



马那瓜湖：“房间里通风及阳光充足是非常重要的”



(致谢: 肺部健康图库)

5.3 机械通风

机械通风被用在自然通风不能产生足够的气流减少感染飞沫核浓度的情况下。在感染飞沫核高浓度区域强烈推荐使用时机械通风，例如：

- 大量传染性MDR-TB患者的病房/房间
- 支气管镜检查室
- 痰液诱导室
- 痰标本和培养实验室
- 尸体解剖室或太平间

使用机械通气时，使用足够功率的设备确保空气进入和排出房间和区域非常重要。换句话说，如果没有空气流入，也就不会发生空气排出。尽量引导空气单向流通从而确保患者咳出的感染性飞沫核被排出而远离他人非常重要。

应该保持气流从“清洁”的区域里流入，经过卫生工作者、患者然后流出。空气流入区域应远离进风口从而避免“短循环”，因为如果太近排出的废气还会通过进风口再次进入。需注意的是，如果患者的流动性较大，这种空气定向流通的作用将受到影响。

排气扇是机械通风最简单的方式，一般安置在窗户上从而对室内外空气进行流通。如用排气扇应保证有足够的气流在房间内流动（不是在同一个窗口进出）。可以通过烟雾管或其他设备来监测气流的方向。

窗扇是把室内的空气排出室外，是可提供机械通风的最低廉最可行的方法。在多数情况下，它能有效的稀释空气中感染性飞沫核的浓度。尽管它可能不会降低室内的温度，但与持续开窗相比较，工作人员及患者更容易接受这种方式。

机械通风的局限性:

- 房间的通风率会根据门窗是否关闭及其它房间是否有同样的通风系统而有所变化。
- 如果维护不当、电力故障或维修不正确可能会导致通风系统无法正常运行。
- 设计或维护不当的机械通风系统会增加卫生工作者的危险。另外，也可能会成为室内空气质量问题的源头，影响卫生工作者及患者的健康。



(致谢: 美国疾病预防控制中心)

5.4 通风及通风系统的监测

应该定期评估通风系统来确定其是否功能良好。最简单的评估包括使用可见的烟雾（例如“烟管”）来监测气流方向。更精密的测试是利用流程调速仪或探测气体分析仪来确定气流率及计算每小时气体交换次数。定期进行评估并在维修卡上做好记录。

许多国家都有各自通风标准，大多考虑了美国采暖、制冷与空调工程师学会（ASHRAE）出版发行的标准。

环境专家进行通风检测



(致谢：美国疾病预防控制中心)

5.5 紫外线照射杀菌 (UVGI)

实验室研究表明结核杆菌暴露在紫外线下能够被杀死。因此建议使用紫外线照射杀菌作为一种廉价的环境控制措施。为了确保有效性，受污染的空气必须与紫外线接触，但这在空气流通较差的区域存在问题。在湿度较高或多灰尘的区域紫外线杀菌的有效性也会受到限制。另外，如果紫外线安装和维护不当，卫生工作者及患者的皮肤和眼睛就会由于受到紫外线的过度照射而损伤。紫外线另一缺陷是难以评估它的有效性，尤其是考虑到房间里物品的类型、安放的位置及在不同环境下房间里空气混合变化的情况。

对紫外线灯进行定期维修是必要的。应制定职责以保证灯管定期清洁和更换。定期对气流进行评估同样重要，以确保气流最大程度的混合使结核杆菌被紫外线杀死。此外紫外线灯管的质量也很重要。通常一个好的灯管能够持续使用5 000~10 000个小时（7~14月）。使用期后，光线的穿透力会迅速下降，理想情况是通过辐射计来测量穿透力。此外，应该采取措施最大限度地降低卫生工作者和患者的危险，如果没有做好充分的防护，可能会对眼睛和皮肤造成伤害。选择有效的辐射能量和最大限度的暴露是可行的。

很多地方使用上照式紫外灯消毒正在使用的房间，而不是空房间。当感染者与其他人员同处一室时净化房间空气更为重要，上照式紫外灯就是为此设计的，并且没有明显的照射危险。

越来越多低收入国家的厂家设计了上层空间所用的空气净化设备，而且设备的成本相对较低。然而，目前还没有针对这些设备的规范标准，因此使用者应该听取专业工程师的建议。

此外，除了上层空间使用的UVGI外，照射杀菌有时也可以用在通风管道、镶嵌在天花板或者置于墙壁上风扇驱动的空气消毒装置，或者安置在便携式设备上（可以从一个房间移到另一个房间）。然而，尤其是在大的房间，这些装置的杀菌有效性会受到其产生的空气流量的限制。

处理MDR-TB标本的实验室更需要采取严格的环境控制措施。这将在其他资料中介绍。

只有与通风相结合，紫外线照射杀菌才有效



(致谢: 美国疾病预防控制中心)

6、个人呼吸防护

由于管理控制和环境控制不能提供完全的保护，针对医院内结核杆菌感染的第三道防线是使用个人呼吸防护。它含有特殊的过滤介质来防止佩戴者吸入空气中的有害微小颗粒如结核分枝杆菌，而且其设计使得脸部和面罩紧密结合从而防止漏气。

尽管呼吸防护是感染控制措施中有效的组成部分，但不能代替管理控制和环境控制措施。

个人呼吸防护装置最适宜用在高危暴露区的短期防护，如痰液诱导过程、支气管镜检查室及尸体解剖室等。

当与传染性MDR-TB患者密切接触时，例如给患者床上洗浴或抽血时，可以佩戴呼吸防护设备。卫生人员长期佩戴呼吸防护设备（如病房值班期间）是不合理的。

6.1 外科口罩

问题:

在减少MDR-TB的传播方面，外科口罩的用途是什么？

答案:

呼吸防护设备和普通口罩有着很大的不同。口罩如外科口罩（布或纸质的）：

- 通过捕获传染源产生的较大颗粒防止佩戴者（如外科医生、MDR-TB患者等）向其他人传播微生物；
- 普通口罩不能防止吸入空气中的感染飞沫核从而难以给佩戴者（卫生工作者、患者、家庭成员等）提供充分的防护。由于普通口罩有限的过滤能力及与口鼻的结合比较松，因此含有结核菌的飞沫核可以自由的出入。

尽管不是最优先的干预措施，可重复使用的布口罩可以用来减少潜在MDR-TB感染者产生飞沫核。因此当可疑或已确诊的传染性MDR-TB患者由于检查或其它原因离开病房时，可以考虑使用可重复使用的口罩或外科口罩。佩戴外科口罩可能提示是MDR-TB患者，因此也应该考虑佩戴口罩是否存在歧视的可能。布口罩则可以清洗并反复使用。

记住外科口罩并不能完全保护卫生人员及其他佩戴者吸入含有结核分枝杆菌的空气，因此外科口罩不能用于这个目的。

个人防护设备



(致谢: 美国疾病预防控制中心)

6.2 呼吸防护口罩

呼吸防护口罩是一种遮盖口鼻的口罩。与外科口罩不同，它含有专门的过滤介质，而且紧贴在脸上以防止脸与面罩边缘有漏气。呼吸防护口罩可以过滤很小的颗粒，包括空气中的结核分枝杆菌。呼吸器有各种不同的形状，包括杯形、鸭嘴形及贝壳形。有的还有单向阀门以利于佩戴者呼气。N95是最简单并推荐使用的个人呼吸防护口罩。

呼吸防护口罩必须与面部紧密贴合才有效。如果呼吸防护口罩佩戴不合适，感染颗粒沿着阻力最小的方向，例如经过防护口罩与佩戴者面部之间的空隙而不是过滤介质被吸入。面部及防护口罩之间的任何空隙都是结核菌潜在的进入点。理想状况下，应该对个人佩戴者佩戴的防护口罩进行“适合性测试”。除了给每位佩戴者选择合适的型号外，也要教会佩戴者正确的使用呼吸防护口罩，以尽量减少面部与呼吸器之间的空隙。有胡须的工作人员佩戴时可能影响呼吸防护口罩防护的有效性。

由于呼吸防护口罩相对昂贵，因此要求佩戴者重复使用是合理的，然而并不知道重复使用的准确次数，必须通过常识及检查来确定。当呼吸防护口罩变硬、变湿及失去结构完整性时（例如佩戴者面部与呼吸器之间密封不好）就应该丢弃。损坏呼吸防护口罩的主要因素是潮湿、污垢及挤压。它们的耐用性能会因设计、生产及应用的程度而不同。需要在成本及耐用性能之间寻求平衡。如果要重复使用呼吸防护口罩，它应该存放在一个清洁、干燥的环境下。一种方法是用柔软的毛巾把它包起来（小心不要挤压），由于塑料袋易潮湿，因此不用于保存呼吸防护口罩。

7、特殊区域及程序

问题:

列出医疗卫生机构内MDR-TB传播的高风险区域。

答案:

7.1 放射科

放射科为各种患者提供服务，其中包括结核分枝杆菌的易感者（如儿童和HIV感染者），因此放射科应该：

- 安排传染性MDR-TB住院患者和可疑者在空闲时间拍片，比如安排在下午接近下班时；
- 为可疑或确诊的MDR-TB患者提供外科口罩；提供咳嗽时使用的纸巾或手绢，教会患者正确咳嗽；
- 给传染性的MDR-TB患者提供优先服务，以尽量减少其在该处停留的时间；
- 在给患者拍片期间除了必要的工作人员外，限制其他人员进入操作间（如张贴标志、加强政策实施等）；
- 为传染性MDR-TB患者提供通风最好的房间。

7.2 候诊室

在高负担国家的卫生保健机构里，每天有数百名患者在候诊室等待就医。在走廊及候诊室挤满了患者、家属和卫生工作者，导致在各部门外都排满了长队（如放射科、药房及门诊等）。在这种情况下，医务人员有责任减少医院内MDR-TB传播的风险，或者通过确诊MDR-TB患者的快速追踪系统，或通过患者编码系统，安排患者根据编号的顺序到达医疗机构，然后在室外或者通风良好的区域等候。

7.3 痰液收集及痰液诱导室

痰诱导检查（例如诱导痰或支气管镜检查等）只用于必须进行此操作的MDR-TB可疑者。

不能对可疑或已知的MDR-TB感染者进行肺活量测定。痰诱导只用于不使用此操作则无法获得足够痰标本的患者。同样，只有在采取其它风险较低的诊断措施后，支气管镜检查才作为最后的手段被采用。如果必须实施该操作，那么只能在具备环境控制措施及呼吸防护措施的房间内进行。

7.4 外科手术及尸体解剖室

外科手术室及尸体解剖室往往通风不良，如果对MDR-TB患者进行手术或解剖，会对医务人员造成很大感染风险。一般来说，只在面临生命威胁的情况下才对潜在感染MDR-TB患者进行手术。当MDR-TB患者痰涂片阴性时或机体细菌负荷降低时才是外科手术的最佳时机。在手术室或尸体解剖室对可疑或确诊的MDR-TB患者进行操作时所有工作人员都应该佩戴个人呼吸防护设置（特殊口罩）。

7.5 重症监护病房

重症监护病房可能也是高风险区，特别是当给潜在感染的MDR-TB患者气管插管时。插管和吸痰都会产生气溶胶。此外，重症监护病房往往空间较小而且通风不良。因此，应尽量避免对潜在感染的MDR-TB患者进行气管插管。重症监护病房应该特别注意通风。当给可疑或确诊的MDR-TB患者检查操作时，所有的工作人员都应佩戴个人呼吸防护器。

8、问题

- 8.1 感染控制策略正确的优先次序是：
- a) 个人呼吸防护, 环境控制, 管理控制
 - b) 环境控制, 个人呼吸防护, 管理控制
 - c) 管理控制, 环境控制, 个人呼吸防护
 - d) 管理控制, 个人呼吸防护, 环境控制
 - e) 个人呼吸防护, 管理控制, 环境控制
- 8.2 改善自然通风可通过：
- a) 密闭环境的吊扇
 - b) 开窗通风
 - c) 密闭环境的排气扇
 - d) 密闭环境的定向空气流通
 - e) 充足的光照
- 8.3 判断对错
- a) 在缺少管理控制下, 个人呼吸防护能够减少MDR-TB的传播
 - b) 外科口罩可以减少佩戴者传播MDR-TB
 - c) 空气中结核分枝杆菌能够透过个人呼吸防护口罩
 - d) 个人呼吸防护口罩用完后必须丢弃
 - e) 必须连续佩戴个人呼吸防护口罩

9、答案

- 9.1 感染控制策略正确的优先次序是：
- a) 个人呼吸防护, 环境控制, 管理控制
 - b) 环境控制, 个人呼吸防护, 管理控制
 - c) 管理控制, 环境控制, 个人呼吸防护**
 - d) 管理控制, 个人呼吸防护, 环境控制
 - e) 个人呼吸防护, 管理控制, 环境控制
- 9.2 改善自然通风可通过：
- a) 密闭环境里的吊扇
 - b) 开窗通风**
 - c) 密闭环境里的排气扇
 - d) 密闭环境里的定向空气流通
 - e) 充足的光照
- 9.3 判断对错
- a) 在缺少管理控制下, 个人呼吸防护能够减少MDR-TB的传播 (错)
 - b) 外科口罩可以减少佩戴者传播MDR-TB (对)
 - c) 空气中结核分枝杆菌能够透过个人呼吸防护口罩 (错)
 - d) 个人呼吸防护口罩用完后必须丢弃 (错)
 - e) 必须连续佩戴个人呼吸防护口罩 (错)

第十五章

监狱耐多药结核病的管理

1、目标

学习本章后，你应该能够：

- 理解在监狱中发现和管理耐多药结核病患者的困难性；
- 理解为什么囚犯是特殊的患者；
- 了解监狱中耐多药结核菌株的产生及蔓延；
- 理解囚犯耐多药结核病的治疗更加困难；
- 了解在监狱里HIV是如何及为什么使耐多药结核病的治疗更加困难。

2、简介

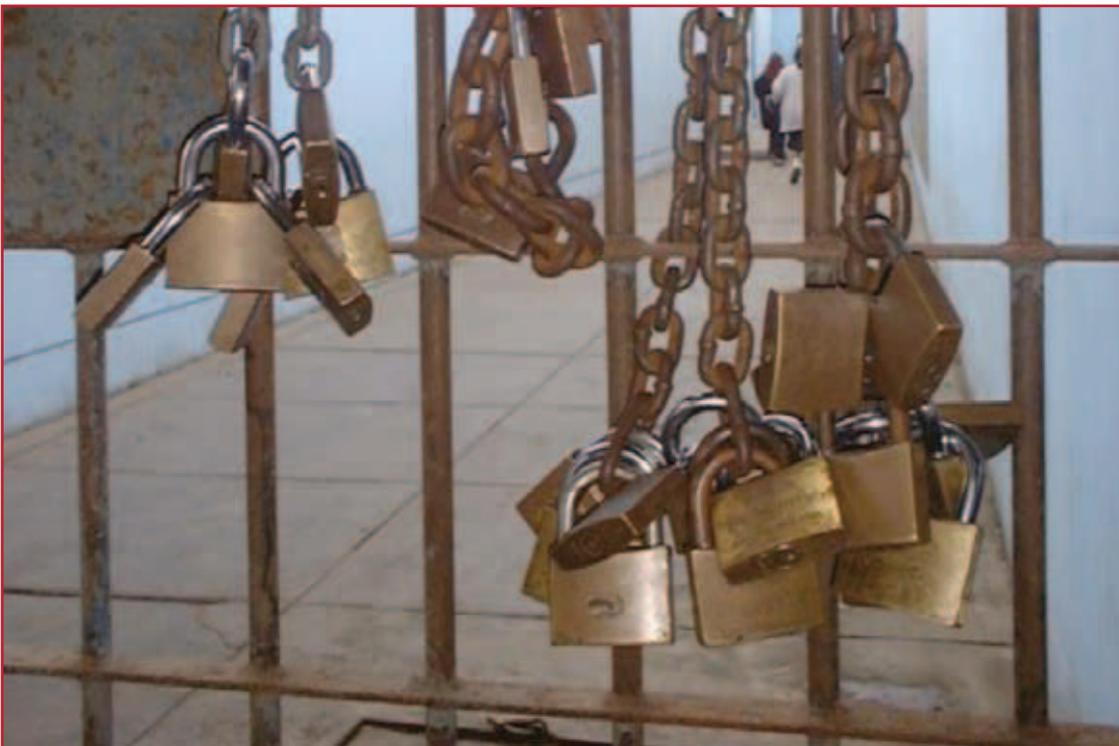
鉴于监狱环境和监狱囚犯的特殊性，需要采取特殊方法对监狱结核病患者进行有效管理。

随着耐药菌株特别是MDR-TB的出现和传播，对患者的有效管理更加重要。监狱有时候被看作是治疗MDR-TB的理想场所，但是监狱固有的困难，以及囚犯与普通患者间的巨大差别，使得对监狱里MDR-TB患者的管理比大多数卫生专业人士想象的更加复杂。监狱是耐药及药物敏感结核杆菌汇集的地方。本章将阐述监狱中结核病患者治疗管理过程中面临的一些问题，这些问题在治疗MDR-TB时表现得更为突出。值得注意的是，HIV的快速蔓延将成为监狱里的另一个重要问题，情况会变得更为复杂，管理不善引起的后果将更加可怕。

除了公共卫生问题以外，监狱作为结核病和MDR-TB的聚集地不应该被卫生行政部门忽略，这也是一个严重的人道主义问题。

感染结核病不应作为对囚犯判决的一部分，但是在结核病高流行的发展中国家，如果得不到正确及时的治疗，感染MDR-TB等于是被宣判了死刑。

必须强调指出，不是所有的监狱都存在本章将叙述的具体问题，也不是所有的囚犯都会隐瞒病情。对于许多非常乐意与医务人员配合进行治疗的囚犯来说，对其管理不存在这里我们提到的顾虑。但遗憾的是，在结核病高流行的国家往往存在问题也最多。很多囚犯刻意欺骗或恶意利用监狱卫生保健系统，并且常常怂恿其他狱友也那样做。本章将向从未在监狱内工作的医务人员讲述这种环境中常见的一些问题和困难。过去总有人说贸然推行一种无效的结核病控制规划导致产生耐药结核病还不如干脆什么都不做。随着MDR-TB治疗规划的实施，有必要了解如何避免监狱里出现妨碍结核病患者正确管理的诸多情形。



3、囚犯和监狱环境

结核病已成为全球监狱面临的主要公共卫生问题。监狱内的结核病患病率比一般人群高，特别是在一些监狱外结核病患病率已经很高的国家，问题更加严峻。在这些国家，监狱内的患病率是监狱外的40倍、50倍甚至是80倍。在过去十多年监狱里出现了耐药结核病特别是MDR-TB并成为主要问题，结核病引起的死亡率也随之增加。感染了耐多药结核杆菌的患者严重威胁其他囚犯及工作人员的健康。

直到现在，许多国家都未把监狱纳入国家卫生策略中。仅仅10-15年前，国家卫生统计部门才开始考虑囚犯这一群体及其健康问题。世界上大多数监狱归属于内政部或司法部门，与卫生部门没有隶属关系。并且，卫生部门对囚犯群体的健康状况知之甚少（通常没有任何干预）。

3.1 监狱人员的健康状况不仅仅涉及囚犯

这是一个比较严峻的问题，监狱里的健康状况不仅仅是指囚犯，监狱本身也是个小区，每天有看守人员、医务人员、律师及其他人员进进出出。探视者通常会一周几次或者更多次进出监狱，与囚犯密切接触。囚犯这个群体的任何健康问题都不可避免地影响到那些与囚犯密切接触的群体，监狱内的健康问题迟早会蔓延到监狱以外的社会。

监狱内潜在的危害经常被政治家、国家当权者甚至卫生部门官员所忽略。他们像是认为囚犯被移民了似的，不把这些迟早会重新回归社会的囚犯看作社会的一份子，好像他们来自于另一个星球，他们的健康与普通人群无关。

3.2 监狱中结核病患者管理异常困难

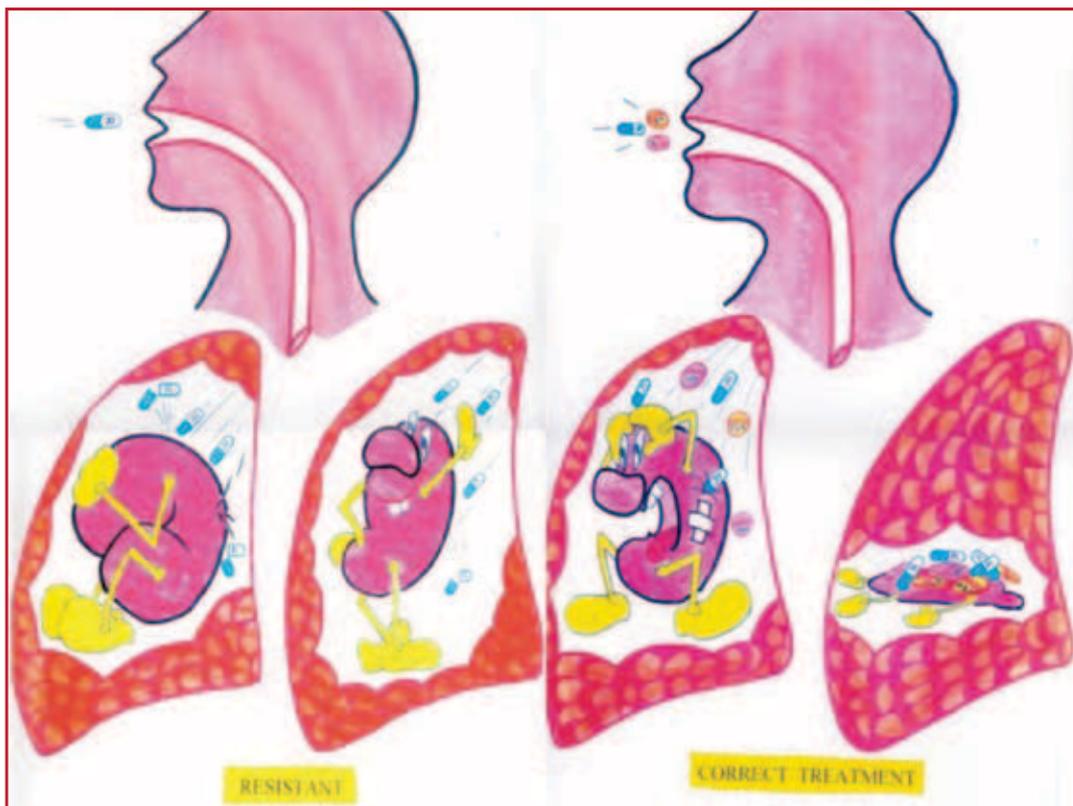
今天，MDR-TB的出现使得全球许多监狱中结核病疫情的严峻形势雪上加霜。MDR-TB不是自发产生的而是由人为因素引起。在“普通”结核病的管理上散漫、粗心、缺乏主动性有时甚至是腐败导致治疗失败，如果同样的问题也存在于MDR-TB的管理中，将会导致灾难性后果。监狱内工作的医务人员要知道曾经造成结核耐药菌株，包括MDR-TB出现的原因和存在的特殊困难，这些问题将导致菌株严重耐药，那几乎是不可治愈的。在亚欧大陆的一些国家监狱中已经出现广泛耐药结核病，简称为“XDRTB”。监狱是结核病滋生蔓延的场所，需要给予特别的关注及管理。

“控制结核病蔓延唯一方法，就是处处控制结核病”（Lee Reichman教授）。一个国家尽力去控制结核病，但是同时却没有去控制监狱内的结核病，就像治疗病人的感染而不去清除和引流脓肿一样。

在乔治亚州的监狱内，为囚犯制作的结核病宣传海报以简单的图片形式解释了为什么结核病需要联合用药充分治疗而不是单一用药。

左侧图片（“耐药”）中，患者在接受一种药物治疗后（标为：R=利福平），结核杆菌显示出战胜了单一药物治疗的兴奋，变成了耐药菌株。而右侧图片（“正确治疗”），同一患者服用个三种不同的药物（R=利福平；H=异烟肼；Z=吡嗪酰胺），同时接受注射剂链霉素治疗（图中贴以胶布来表示）。可以看到结核杆菌被打败并全军覆没……

这张图片简介清晰地表达了其蕴含的意义，旨在向囚犯们说明结核病的治疗需要联合用药，包括口服治疗药物（图片中有三种不同的片剂：R,H 和Z，注射剂S）。实际上在结核病高负担国家的监狱结核病项目中就在应用该治疗方案。



这样漫画式的解释比仅有文字和图表的手册更能达意，囚犯也更愿意阅读。

许多国家监狱会对囚犯进行基本的结核病健康教育。主要内容是关于卫生保健（例如鼓励囚犯根据气候条件，尽可能使自己的房间开窗通风；未充分遮捂口鼻时避免咳嗽，等等），并告诉他们如果出现结核病相关症状要及时向医疗服务人员咨询。

正如上述海报所示，联合用药才能有效治疗结核病。在很多结核病高负担发展中国家，囚犯都使用八个月标准化疗方案，包括在初始期前两个月使用链霉素：例如：2HREZS/1HREZ/5H3R3。现场调研显示这些国家总人口的结核病耐药率可能已经（相对）较高，并且由于无法准确判定囚犯声称自己是“新”患者真实与否，所以对所有诊断为肺结核的囚犯都应用此8个月的方案。

换句话说，在上述监狱中，由于不能开展药物敏感试验，我们认为所有囚犯都使用过抗结核药物。伴随着MDR-TB治疗的开展，药物敏感试验应该成为诊断监狱患者的标准—至少在MDR-TB高负担地区应该是这样的。

4、监狱和结核

各个国家的监狱当然有所差别，总的来说，监狱的生活条件和医疗服务的质量取决于这个国家的经济发展情况。虽然这样说，但是即使是资源充足的国家在监狱卫生方面往往也投入甚微，并且常常忽视监狱内出现的公共卫生问题。监狱是个极其不卫生的地方，尤其在结核病高流行国家，监狱卫生服务往往欠缺，这些因素对结核病这样的传染

性疾病的发展和传播具有推波助澜的作用。

监狱不仅仅是一个容纳各种疾病人群的场所，包括结核病，监狱还是一个流动性的机构，影响结核病治疗管理的因素甚多。

- 监狱是结核病患者接收的场所
- 监狱是结核病患者集中的场所
- 监狱结核病的传播
- 监狱结核病疫情更严峻
- 监狱是结核病患者输出的场所

问题:

你认为是囚犯易患耐药结核病，包括MDR-TB，还是监狱制造了MDR-TB？

答案:

在许多结核病高负担国家，例如前苏联，普通人群的耐药水平较高，但监狱人群耐药水平是普通人群的50倍以上甚至更高。正在进行的研究表明，一方面，患有MDR-TB的囚犯进了监狱，但另一方面，监狱本身为耐药结核菌的滋生提供了温床。

在结核病高负担国家，具体的研究正在进行以明确入狱时患有耐药结核病的囚犯所占比例及由于未考虑耐药类型而使用标准一线药物治疗导致耐药的患者比例。许多国家包括前苏联的一些结核病高负担国家正在开展关于“耐药扩增”的研究。

4.1 监狱是结核病患者接收的场所

囚犯组成结核病高风险群体，入狱时应进行筛查



囚犯并不仅仅代表外界社会的一个截面。他们大多数是男性，年龄在15—45之间，来自缺乏教育和经济社会发展落后的地区。囚犯们通常是少数民族或流动人口，大多生活在社会的边缘。由于文化水平低或有其它种种原因，往往不会优先考虑身体健康问题，因而他们进入监狱时，疾病健康危险要比一般人群高。他们往往居住在卫生条件较差的地方，很容易患上各种疾病，结核病只是其中之一。其它例如药物依赖、酗酒等方面的健康问题—监狱内这些现象猖獗—会使健康状况进一步恶化。

结核病是因贫致病，囚犯组成了结核病高风险群体，但因为大多数国家都缺少相关的卫生统计资料，所以无法量化，很多囚犯把结核病带入了监狱。

问题:

让探视者与囚犯在牢房内直接密切接触合适吗？

答案:

在西方国家，像这样能在牢房内密切接触的探视是不可思议的，然而在其他国家包括结核病高负担国家，探视者确实能进入牢房有时甚至进入结核病患者所在牢房！应确保入狱时对囚犯进行结核病筛查并且对所有感染的囚犯给予及时治疗。应该教授给囚犯基本的卫生保健措施，例如，咳嗽时要捂住口鼻，还必须要告知他们不能随地吐痰而要使用纸或其他接收物。不准家属进入有结核患者的牢房不管是不是具有传染性，除非备有保护他们免遭感染的系统性保护措施。在继续期准许探视结核病患者，患者需要了解上述基本感染控制措施。在一些国家，囚犯或者他们的家属，或者两者可能都需要佩戴口罩预防结核病传染。

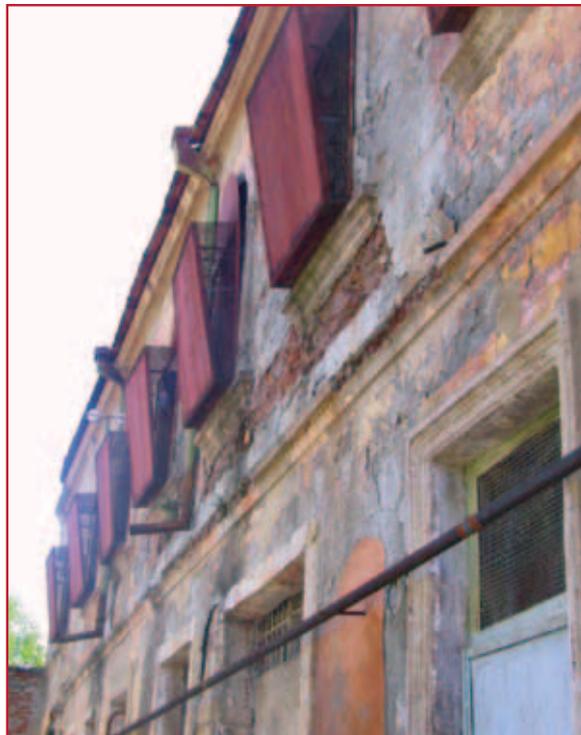
4.2 监狱是结核病患者集中的场所

发展中国家和结核病高负担国家的监狱经常都过于拥挤。由于超过了法定限额导致过度拥挤助长了结核病的传播。伴随人口拥挤的通风不良增加了呼吸道疾病传播蔓延的风险。囚犯往往未经哪怕是简单的健康体检就被关进牢房。因此他们通常被集中在一个非常不健康的环境中。

因为安全监管的原因，监狱里的通风不是很好，这样不利于监狱房间的空气循环，也不利于阳光的照射。

下图这可能是一个极端的例子，但这样过度拥挤的状况在很多国家并不少见，其中部分是结核病高负担国家。即使牢房相对不算拥挤，囚犯长期被关在监狱狭小的空间内也加剧了结核病的传播。

监狱百叶窗阻止了阳光的进入，不利于通风



4.3 监狱结核病的传播

前面已经提到密切接触以及高强度暴露是耐药结核病传播的主要危险因素。国际监狱法则仅允许囚犯每天在狱室外呆一个小时（天气好时可能时间更长些）。

因此囚犯通常每天会有23个小时是在这样拥挤的环境中度过的一结核病传播的绝佳条件。

囚犯们通常因为合并症、生存环境恶劣、营养不良等许多生理因素而导致免疫力降低。心理因素也会影响免疫系统，例如对于监狱生活的不确定性导致囚犯长期处于较高水平的压力状态。

监狱往往也是暴力好发场所，囚犯会因家庭关系不稳固而持久担心。所有这些因素使囚犯们更容易感染并发展为结核病。

4.4 监狱结核病疫情更严峻

监狱的卫生服务通常不如综合医院，有的时候差距还很大。法律要求入狱时对囚犯进行筛查，但很多时候都是偶尔为之或者根本没有做。囚犯中的结核病患者发现通常是被动的。

在很多监狱，囚犯很难获得医疗保健服务，可能有多种原因导致如此。有时候囚犯跟别的势力群体不合而导致得不到医疗保健服务。还有时候囚犯需要给看守和员工小费才能得到这种医疗保健服务，但很多人并不能支付得起。薪水低或缺少培训导致医务人员积极性低，致使对囚犯医疗服务的可及性难以实现。

上述问题可能造成对患有结核病的囚犯诊断延误，有时延迟很久。因此，这期间囚犯就会将结核杆菌传染给其狱友，另外，也会由于疾病发现过晚而无法治愈。缺乏培训的医务人员可能对囚犯进行了不规范治疗这将导致患者无法治愈，虽然依旧生存，但延长了其传染期，因此对工作人员和探视者都非常危险。

囚犯常常不遵守规范治疗。他们可能会采取“自行”随意的治疗或服用不合理的药物剂量。更糟糕的是，囚犯有时更愿意“自我医治”，所服药物由家属从黑市或从看守人员处购得。这些采取不规范及随意治疗的囚犯，可能会发展为耐药结核病进而在狱友间传播。

在监狱中，被动筛查MDR-TB是不够的（即医务人员仅仅是等待有症状的囚犯前来咨询）。应该培训监狱里所有的医务人员（医生、护士及其他人员）使其明确MDR-TB的症状和体征。如果可能，医务人员应该走进监狱，而不是只待在医务室里，而是主动去寻找有可疑症状的结核病患者。在结核病高负担国家的监狱里，主动发现病例非常重要。这涉及两个基本方法：医务人员和囚犯一起填写调查表可能有助于发现病例；其次，集成微型摄影（MMR）可用于筛查囚犯，从而避免看守或其他工作人员向囚犯所要获得医疗保健的“费用”。对MMR提示出现病理学改变征象的囚犯要作进一步评估，包括临床检查和实验室痰检。

一般情况下，痰涂片显微镜检查是诊断传染性肺结核最基本的方法。在过分拥挤和不卫生的监狱环境里，由于囚犯会把疾病传染给其狱友，应优先给予治疗。胸部X线检查当然是诊断工作不可或缺的部分，但在许多结核病高负担国家常常因经济原因可能并不可行。

在结核病高负担国家，有肺结核症状的囚犯可能已经带有某种类型的耐药结核菌，甚至耐多药结核菌。根据监狱系统情况—训练有素的工作人员和实验室能力—与国家结核病控制规划共同来确定囚犯入狱时实施药敏试验的条件。如果这些条件得到满足，并筹措到资金，应该对结核病高负担国家里所有有症状的囚犯在入狱时进行DST检测。

4.5 监狱结核病患者输出

患有结核病的囚犯不仅会传染其狱友，正如前述也会传染给监狱的工作人员及探视者。当未被诊断或者未进行充分有效治疗的结核病囚犯被释放出来，会进一步传染给他们的家人及社区人群。在许多国家，包括结核病高负担国家，监狱与国家结核病防治规划还未形成有效合作机制，以确保始于监狱内结核病治疗的连续性。一旦监狱内出现耐药菌株，包括MDR-TB，如果缺乏正确的随访治疗，将传染给社区人群。

监狱环境往往过分拥挤、条件恶劣，囚犯在羁押期间长时间接触结核病，但却没有进行长期有效的治疗（即使能采取适当的治疗）。如果拘留者将在短期后释放，这也包括在释放前刚被诊断的结核病患者，及由于无法对出狱后的患者进行随访治疗，因而监狱系统往往不愿意开始结核病这种慢性疾病治疗。

国家结核病防治规划同监狱的卫生系统合作已是刻不容缓，不但对他们的工作而且要对相关数据的收集和处理进行培训和督导。

由于肺结核本身特点使其成为在任何环境下都难以治疗的一种疾病，但监狱就像一个工厂接收结核病患者-缺乏充分发挥作用的卫生服务体系-不仅产出更多结核病患者而且产出MDR-TB患者。

未治愈的结核病患者面临出狱



5、结核病威胁着监狱系统

监狱固有的一些特征对于结核病管理造成的不利影响前已述及。结核病的治疗由于涉及具有较多不良反应的药物联合使用、其中一些药物需要密切监测避免中断服用，以及不同联合用药方案等原因使得其治疗长期而复杂。如果MDR-TB出现，所有这些因素将会加剧，甚至产生严重的后果。

结核病威胁着监狱系统，因为疾病具体治疗过程是倚靠一定条件和因素，要么是监狱不具备这些条件，要么是所需条件不符合监狱现实状况。患者的依从性就是一个重要问题，囚犯往往没有这种要去遵守的意识... 另外，疾病本身所固有的特点，使结核病在监狱中尤其难治。

结核病和MDR-TB管理中，存在以下四方面不足：

- 监狱作为强制性封闭环境的问题
- 囚犯自身问题
- 面临的具体医疗问题
- 监狱中健康保健和资源分配等社会问题

问题：

生活在富裕的工业化国家的人为什么对发展中国家监狱里结核病的出现和治疗情况颇为关心？

答案：

结核病在西方国家确实“消失”过，然而在上个世纪90年代又卷土重来。90年代初东欧由于政治和经济两方面原因，结核病治疗伴随日益失调的医疗系统变得紊乱无序。像那些因贫致病的疾患一样，结核病在监狱大幅增加。

以俄罗斯为例，新旧世纪之交时，全国约有100万在押人员，其中约10%患有活动性肺结核。在这10万患者中，为数众多的人（1.5~2万甚至更多）携有耐药菌株，包括MDR-TB。由于患者发现不足及缺乏实验室药敏试验确诊，目前无法获得准确的数字。

此外，随着艾滋病的出现，结核病也呈现上升趋势，因为它是艾滋病主要的并发症。在一些国家艾滋病十分猖獗，（例如，撒哈拉以南非洲地区），其他地区（前苏联一些国家，东欧，以及西欧...）艾滋病正在增加，在一些地方进展缓慢，另外一些地方则非常迅速，往往与静脉吸毒有关。

由于上述原因，结核病和MDR-TB在全球范围内流行加剧，并且监狱是两者滋生的土壤。囚犯最终要离开监狱，他们能够并且着实跨国界迁移，很多人（曾经是囚犯）为寻找工作，或是因其他理由跨越国界，如果他们没有得到适当的治疗获得治愈，就会增加传播结核病和MDR-TB风险。

5.1 监狱是一个强制性的封闭环境

结核病的治疗，尤其是MDR-TB,要确保完成整个疗程，意味着有几个条件是必不可少的。监狱的安全问题是首要和最优先考虑的，把囚犯锁起来以及监狱本身的很多强制措施与进行正确有效的结核病患者管理相冲突。

● 入狱筛查

正如前述，在囚犯入狱时监狱常常缺乏有效的健康筛查程序。当其被诊断为结核病或开始治疗时，他们应该被隔离起来，就不会传染给其他狱友。在监狱里设置隔离牢房应该不成问题。尽管监狱环境非常拥挤但必须记住应隔离传染源。然而由于没有足够的资源等原因，在患者治疗第一个月（有时是整个强化期）隔离囚犯传染者往往难以实现，因此确诊患有结核病的囚犯可能会把结核菌传染给其狱友。

即使能对传染性病例提供隔离房间，但在很多监狱，这不是强制执行的。在结核病高发病率国家的监狱就更难实施隔离。由于看守人员薪水很低，因此他们经常为了一些小费甚至是几根香烟会允许囚犯自由出入，即使是在禁止出入的传染病患者牢房。这违背了及早发现结核病可疑者并对所有传染性病例尽早实施隔离的要求。

● 及时诊断

及时诊断在结核病的管理中起到重要的作用。在前面的章节中已经提到实验室的重要性。精确及可信的痰涂片及培养结果对结核病的管理非常重要，尤其是当发展为MDR-TB时。在监狱里，实验室工作的质量控制应该与国家结核病防治规划相协调。获取及登记实验室结果方面应不受任何外界影响。然而，在一些国家实地检查时发现，实验室技术人员甚至是医生篡改痰涂片/培养结果，甚至是药敏试验结果，以使得某个不需纳入规划的囚犯进入结核病防治规划。为卓有成效实施规划要确保实验室结果严格可靠，必须坚决杜绝上述情况发生。

监狱里产生耐药的另一个途径就是通过其家人带来药（或走私药）自行医治。由于注意到这个问题较晚，或医疗服务欠佳，家庭条件较好的囚犯可能进行了不规则的治疗。这是产生耐药结核病的根源。及时诊断、监测及正确治疗有助于解决这个问题。

● 治疗中断

结核病治疗尤其MDR-TB的治疗，需要持续不间断的治疗和监测。监狱中治疗中断现象比较常见，应根据之前对患者服用药物反应的监测及临床表现采用适当的治疗方案。在监狱里，持续不间断的治疗几乎是不可能的。监狱的规章管理制度往往在没有任何通知的情况下将囚犯从一个监狱转移至另一个监狱（这样是为了防止囚犯逃跑），而医务人员，即使注意到了这个问题，在转移患者之前常常什么也不说或没有接到通知。这就会导致治疗中断，治疗中断可以发生在治疗的任何阶段。特别是在结核病高负担国家，这种现象更为常见，只有少数监狱能对结核病患者进行充分的治疗。囚犯转移至另一个监狱可能意味着治疗中断，或者更糟糕的是，进行不规则治疗。在监狱系统里病历并不随着囚犯的转移而转移。

在监狱里即使遵从DOTS策略进行治疗，同时也有NTP的介入及监测。也会因为司法原因（如正在进行审讯或者已经判决的被拘留者）或是纪律原因（如由于违反了规定，囚犯被送入另一个管理更为严格的监狱）转移囚犯。监狱的政策允许把患者从一个监狱转移至另一个监狱，有时是基于安全措施的考虑，甚至根本不需要任何明确的理由就可以转移囚犯。

医务人员应尽量保证囚犯呆在一个地方接受并完成结核病治疗。如果做不到，就应该尽量保证治疗的连续性，将病历转移到囚犯要去的下一个地方。

确保完成治疗意味着应特别考虑在监狱间转移的囚犯，当结核病患者在同一个监狱

里开始和完成治疗，结核病控制规划并不难于实施。监狱当局应确保囚犯完成疗程或至少是在转移之前完成强化期的治疗。当结核病患者在继续期治疗阶段转移至另一个监狱，在那里应保证治疗的完成。这些原则更适用于治疗MDR-TB患者。

● 处罚牢房

即使呆在一个监狱也会发生治疗中断。当囚犯违反监狱制度时就会被送到处罚牢房。现场检查发现囚犯在处罚牢房期间会暂停或延缓治疗（没有必要“隔离”，处罚牢房通常是环境恶劣又拥挤的地方）。即使在处罚牢房里监狱当局也应该确保进行结核病治疗的管理。

还应指出的是，当囚犯结核病治疗中断时，由于囚犯往往可以从监狱内所谓“黑市”获得药物，自行医治可能使问题进一步复杂化。自行医治的药物一方面可能药物剂量不足，另一方面可能是低质量或过期的药物。治疗中断或不规则的治疗是产生耐药的根源。当开始MDR-TB治疗计划时，应考虑到并消除这些“漏洞”。加强严格的管制以确保除了由医疗部门授权和控制药品外，没有其他渠道的药品进入监狱系统。

● 发现接触者

监狱在发现接触者方面可能还未形成完善的机制。医务人员较少，缺乏追踪囚犯的机制使其前来咨询。如果监狱内没有完善的囚犯转移控制系统-在许多发展中国家这是很常见的现象，有时囚犯人口数量庞大—让医务人员追踪每一个囚犯患者（接触者或正在治疗的患者）是不可能的事情。对MDR-TB而言，追踪所有与确诊MDR-TB患者接触者更是尤其重要。

● 囚犯的等级制度

在监狱里“内部等级制度”是困扰结核病规划实施的另一个问题，这个问题不仅仅存在于发展中国家。“内部等级制度”的存在一定程度上类似于“（具有严格等级的）社会地位系统”。一些囚犯拒绝和一些被视为“弱者/失败者”混在一起。医务人员不得不考虑这些难以避免的等级隔离，使之很难根据囚犯患者的医疗标准进行隔离。因此，一个“老板级”结核病患者最终会被单独安排一个房间，而其他“地位低”的结核病患者可能都会被安排在与前者同样大小房间里，拥挤不堪。

在监狱医院里的单独隔离病房：一个“老板级”囚犯可能不“同意”和其他囚犯混住在一起。“地位低的囚犯”（此处称弱者）也必须有他们自己的病房。由于要“尊重”监狱里的内部等级制度来维持监狱的秩序，因此医务人员不能仅仅只根据医疗状况情况来进行隔离…。

● 迁出/出狱---治疗失败？

在服刑期满后囚犯获得释放。如果他们正在进行结核病治疗这就意味着应在监狱以外的医疗机构进行随访，最好是在国家结核病防治规划下进行监测，然而通常不是这样。一方面，在结核病高负担国家几乎没有可能保证进行后续的随访工作。另一方面，被释放的囚犯往往提供假的姓名及住址，或者是不提供家庭住址。由于他们往往非常贫穷，出狱后很难负担得起前往治疗或医疗监测点的交通费用。由于出狱后无法进行后续随访，因此这些释放的囚犯往往是“治疗失败”而不是“迁出”。

如仅仅是治疗中断（特别是发生在继续期），其对患者的危害程度比断断续续的服药可能会小一些。根据药物的可及性及囚犯的经济状况，知道用药后预期效果的一些囚犯可能会在其经济允许情况下自己花钱继续治疗。在一些国家某些抗结核药物可以随意购得，因而一些患者买来药物进行不规律无督导的治疗后，可能导致产生耐药菌株。

采取各种激励机制来尽力使获得释放的囚犯在国家结核病防治规划下进行后续结核病治疗。然而，在许多国家这仍然是一个需要被关注的问题。

5.2 囚犯自身的问题

囚犯和监狱外由医务人员处理的普通患者不同，这主要是由于监狱内恶劣和暴力环境所致，从而使其变得冷酷和叛逆。例如，结核病健康教育是结核病规划的重要组成部分，但是健康教育无论宣传的多么好，对囚犯都影响甚微。囚犯有其自己的选择，例如，他们的家庭常常需要经济支持。监狱里的暴力行为十分猖獗，由毒品引起的债务问题及赌债现象非常严重，在极贫穷的国家里，“监狱生存竞争”高于其他一切事情。

这种情况下，对囚犯进行持续治疗不能中断的教育，解释注意“公共健康”的缘由，很可能经常被当作耳边风。但这并不意味着放弃健康教育。只要有可能，制作一些关于结核病及MDR-TB的海报和传单，同时使用插图描绘他们熟悉的“监狱环境”的情况而不是对囚犯来讲毫无意义的监狱外的情况。

● 储藏药物

一旦最初几周过去，囚犯自觉症状好转，就以各种方式来保留药物而不服用。药物特别是效果好的药物在监狱里很有市场，比如利福平。（在一些国家看守人员很渴望得到利福平来治疗性病……），因此一些囚犯可能不服下这些药片以卖掉它们，或者把它们作为所谓的“货币”，例如用于购买违禁药物，还有一些人储藏药物来用于偿还赌债，或者他们想把药物带给其家人，而并没有认识到他们所做的是非常糟糕的事情。还有一些囚犯认为药物很有“现金价值”就是简单的想储存起来---以应付一些“艰难拮据的岁月”。

当囚犯要掩藏药片并“储藏”它们时，就会通过使用各种诡计来逃避本来就不严密的监督。这些花招可能会愚弄不了解情况的卫生工作人员。囚犯还会用一些老的伎俩造成干扰，转移卫生工作人员的注意力，从而有足够的时间来隐藏或传递这些药片，并假装已经服下这些药物。

负责督导囚犯患者服药的医务人员要留意这种情况并要始终保持注意力集中。实践经验表明最好由2名医务人员在场来确保患者依从性。此外，对于难以管制的囚犯，应加强监督，并采取其他措施比如看着他们服下药物并吞咽下去或者喝水顺服药物后让患者说话来确保囚犯依从性。

通常用2种以上药物的复合制剂来减少药片数量。复合制剂药片对囚犯来说似乎不如单一的药片具有吸引力，但具体原因不详。

不同情况下，囚犯可能由于不同原因而停止治疗。有些是由于药物副作用所致，他们并不公开承认自己不遵守治疗，只是扔掉药片。另有一些囚犯就不打算完成治疗，不想获得治愈，治愈后会被送回原来的地方。

不管是什么原因，至关重要的是结核病的治疗管理应在DOT下进行-直接面视下治疗。在监狱，严格和个体化的服药监督是绝对必要的，不应把依从性当作理所当然的事情。

本教材其他章节述及“以某种关爱、支持性方式看着患者吞咽药片”是结核病治疗

的重要组成部分。在监狱里，这种监督需要加强执行，并具有说服力，其效果是当务之急。并不是所有的囚犯都想试图欺骗医务人员，但是有些囚犯会那样，如果医务人员没有注意到这一点，他们的行为就会成功……

如果说对“普通结核病”必须采取全程治疗方案，那么治疗MDR-TB遵守全程方案就更加重要。有论断指出对于许多MDR-TB患者来说，垂死者的依从性较好。然而，据监狱里真实情况的确如此。即使是一个MDR-TB囚犯，已经习惯于忍耐暴力及等级威压，可能由于前述的某个原因会选择（或强迫）卖掉或交换他的“新”（二线）药。

患有MDR-TB的许多囚犯可能已经经历了几个疗程的（一线药物）DOTS治疗，并承受着不同药物带来的副作用。囚犯较一般人群而言，肝损害发生率高，包括乙型及丙型肝炎。因此他们很难接受新的、副作用更大、疗程更长的二线药物，可能会尽量避免服用。

治疗监管不足会导致治疗不规则，既而易致耐药菌株产生。这种情况在监狱里远高于狱外。

● “痰作弊”

监狱结核病患者管理中还存在另外一个问题，被称作“痰作弊”，各地区均报道存在这种现象。痰作弊指用他人痰标本（通常抗酸杆菌染色阳性）来替代自己痰标本的行为。痰作弊使得未患结核病的囚犯被纳入结核病规划中，已经完成治疗的囚犯及不惜一切代价设法一直处于结核病规划中的囚犯往往采取这种行为。

为搞清这种现象背后的原因，必须了解在结核病高负担的发展中国家，监狱条件非常差，在某些地区尤为糟糕。在这些监狱中，监狱医疗环境却非常吸引人，尤其是针对结核病患者，虽然按西方国家标准仍显落后。监狱医疗环境可能被视为“奢侈”，进行结核病治疗的囚犯患者在此可以享受较其他囚犯好得多的食物，并且结核病患者无需劳动，安全监管也宽松许多。生活条件好，又能获得免费药物，另外完成强化期治疗，可享有家庭成员探视。

基于这些原因，接受结核病治疗的患者在其治疗结束后极其渴望继续呆在监狱医院中——不论他们是否真正依从性良好的完成了治疗。这些囚犯竭力在痰标本上做手脚，从新来的狱友那里获得涂阳痰液，用以代替其自己的痰液（多为阴性）。如果痰作弊没有被发现，该囚犯患者就能留在监狱医院继续享受优待不用被送回原来的牢房。然而，这样就导致治疗结果出现极大漏洞！

判断患者是否治愈不能仅依靠实验室结果，还要根据临床进展情况。

充分的饮食是结核病治疗必不可少的，结核病规划中应包括高能量的食物和额外的蛋白质。正确的食物配比不仅要营养丰富，而且要有助于患者吞服大量的药物。在监狱中，食物配比不合理，同时食物的供给也不充分，全世界的囚犯都埋怨监狱伙食差。食物问题在监狱可谓至关重要，偷取食物会引发囚犯间严重的暴力事件甚至造成死亡。因此很容易理解监狱医院的食物能成为吸引囚犯设法处于结核病规划中的原因。

然而，在监狱里，医疗监督并不像在医院那么严格，因此“假”实验室结果会误导临床判断。“痰作弊者”使用各种手段伪造结果。最常见的把戏是以新来的结核病囚犯的痰标本（阳性）代之不想停止治疗企图进行欺骗的囚犯的痰标本。尽管这是一个很容易被发现的诡计，然而由于监狱通常管理混乱，狡猾的囚犯利用监狱工作人员的变动来设法进行“欺骗”。这个问题已通过为每位囚犯的病例中附上其照片予以解决（见下面插图中的数字“1”）

另外一个比较常用的把戏是把其他囚犯的痰（阳性）藏在嘴里，放在舌头下面，当作自己的痰吐到痰盒中。在收集痰标本之前让囚犯洗净双手及充分漱口可以轻松识破这个诡计。（见下面插图中的数字“2”）

● 监狱里的结核病健康教育

由于纳入结核病规划治疗可以带来一定的福利，因此一些未患结核病囚犯会设法从涂阳囚犯那里得到痰标本，利用假“阳性”结果“进入”规划。而有些已经治愈的囚犯，通过获取其他囚犯“阳性”痰本来伪造检测结果，以继续“留在”规划中享有这种福利。

问题：

囚犯如何用他人痰本来替代自己的痰标本欺骗监狱系统？

答案：

这里有些关于囚犯是如何使用痰标本进行“欺骗”的实例。这些实例来自实施结核病防治规划的国家如：拉丁美洲、前苏联、欧洲和亚洲等（这些仅是部分实例：囚犯是非常聪明的！）

- 把来自已知抗酸杆菌阳性的囚犯的痰藏在嘴里而且尽量装着咳嗽；
- 把阳性的痰标本藏在手中，或者藏在食指和中指之间紧握着手；
- 把阳性痰液装入一个小注射器里，然后使用花招将其注入到痰盒内；
- 把“阳性”的痰标本藏在已经掏空的香烟过滤嘴里，在收集痰液之前（及漱口之后）假装在吸（痰液从过滤嘴中被吸出）。（见上面插图中的数字“4”）
- 一个囚犯在空心齿里藏着“阳性”痰标本。利用舌头这很容易堵塞空心牙齿，这样可以使口腔冲洗无效。一名非常细心的护士通过直接监督其收集痰液过程而发现。
- 监狱内“干的阳性痰”可以作为进行内部交易的资源（这在一些监狱被看作是小型“产业”）。干的痰可以藏在指甲下并熟练的转移到痰盒内。当然，干性痰往往凝聚成团，实验室检测可以发现。

监狱管理部门应该明白他们有责任提供一个良好的环境，以保护监狱里医务人员及看守人员的健康。他们通常认为结核病的管理纯粹是一个医疗问题并完全依靠他们的医务人员。

看守人员在发现及转诊囚犯获得医疗服务中发挥了关键的作用，他们有必要明白保护自己避免结核菌感染的最好方法是帮助有症状的囚犯及早得到诊断和治疗。看守人员也应该意识到自行服药的危险，同时不要让非处方抗结核病药品流入监狱。

囚犯首次入狱时，首先担心的常常不是健康状况，他们压力大，想去找律师，有家庭问题及其他的忧虑。实际上宣传结核病相关健康信息已经成为医疗过程中不可分割的一部分，如医疗筛查（但没有必要在刚入狱时进行）。医务人员向囚犯宣传正确的结核病防治知识并用通俗易懂的语言解释疾病早期的症状和体征非常重要。提供并讲解监狱内能够得到的有关诊断和治疗服务，向囚犯发放关于结核病基础知识和医疗服务的简单折页。

载有结核病传播、咳嗽及吐痰卫生、通风和日晒的重要性、早期症状及体征内容的海报应该张贴在主要公共区域。可以在非政府组织的帮助下开发和制作一些宣传材料。采用新颖的方法开展形式多样的健康教育活动：例如图片及影片等，最好是采取参与方式。鼓励有绘画特长的囚犯为小册子、海报及健康教育材料制作插图。对囚犯开展平等教育不是一件容易的事情。由于囚犯内部存在等级制度，并非所有的囚犯都能受到尊重。在某些情况下表现好并帮助提供健康平等教育材料的囚犯可能会被考虑给予提前释放的“奖励”。

任何一个健康教育项目的缺陷是信息可能被一些囚犯滥用。囚犯可能会模仿结核病的症状希望被转诊到相关机构去治疗，或者呆在监狱医院里（治疗后）。因为在这些机构，据说生活条件比一般监狱要好得多。由于囚犯可能通过家人访视者或贿赂看守人员而获得药品，并自行服药，因此不能给囚犯提供关于结核病治疗、用药及其服用剂量等详细信息。

如前述所述，很多囚犯在欺骗和愚弄监狱工作人员方面是专家，寻找新的欺骗方法成为一项“运动”。因此健康教育时应该指出不能坚持全程治疗、“痰作弊”及不规律治疗的危害。

在过去，只需要处理药物敏感菌株，而今天多耐药及耐多药菌株越来越猖獗。这使得监狱结核病的治疗及管理问题变得更为复杂。囚犯需要明白为什么他们突然和同伴分开，对以下几点进行详细说明：

- 治疗强化期和继续期之间存在的差异
- 痰检结果阴性，但囚犯依然在生病，该怎么办？
- 治疗结束时，关于随访和健康生活方式的信息
- 传染性结核病患者其家人及访视者的信息及自行服药的危险性

实验室的重要性

实验室检测在评价结核病规划方面十分重要。很容易理解“痰作弊”如何使队列分析难于进行并出现错误结果。关于MDR-TB，更要加强监督以防止这种诡计得逞。然而，在监狱里“痰作弊”是真实而普遍存在的现象，提醒所有的医务人员囚犯往往难以“遵守制度”。因此对任何环节都要始终保持警惕。

对于MDR-TB患者，“痰作弊”本身应该不再是个问题，因为即使在最糟糕的监狱囚犯都不想留在被看做是“死牢”的MDR-TB患者病房，但依然建议医务人员始终保持警惕以确保所取得结果的准确性。

监狱内痰标本收集“室”

应注意到收集痰标本的工作室有窗户通向外面，但是面向走廊这面是封闭的，这样可以安全采集痰标本，即使在寒冷的天气里囚犯无需外出留痰。

理想情况下，监狱里的囚犯应在户外留取痰标本，然而在寒冷的天气里这很难做到，但至少应在通风较好的地方留痰，或者是如图所示的封闭房间内。需要不断告知监狱医务人员使用个人呼吸防护来避免被传染。监狱工作人员常常滥用或无视个人呼吸防护器的使用。他们中很多人拒绝应用任何防护用具，即使在结核病疫情严重的地区，他们声称已经和这些患者接触很多年了都没事。还有一些人使用外科口罩，但其防护效能较低。

与此相反，即使能够正确使用个人呼吸器，但一些医务人员却往往在无需使用的地方佩戴比如室外。



直接显微镜镜检痰涂

片镜检不能区分敏感菌和耐药菌，也不能区分“活”菌和“死”菌。简单的萋尼氏染色也不能区分不同种属的分枝杆菌。耻垢分枝杆菌菌株可替代结核分枝杆菌，和前述目的一样以“作弊”来欺骗实验室。总之，全球所有监狱，必须实施严格的预防措施来避免“痰作弊”发生，如严格的身份控制；在收集痰标本前应洗净双手并漱口；最好有2名护士，直接面视监督患者留取痰液；不允许囚犯在收集痰标本前抽烟。

收集痰标本时应戴口罩



经验表明，一些已经治愈的囚犯仍设法“留”在结核病规划中，以继续享有优越的饮食和居住环境。这甚至导致监狱里“新鲜的”或“干的”阳性痰标本的“贩卖”，在一些监狱里这已经成为秘密交易。基于这些原因，监狱里所有从事结核病防治规划的卫生工作人员要了解并防范这些行为的发生。

在监狱里留取痰液时实行DOT是绝对必要的!



● 其他问题：不良反应

在开始结核病治疗时，关于抗结核药品的不良反应必须向囚犯解释清楚。MDR-TB治疗需联合使用一线及二线药物，其中二线药物的不良反应更多，这种说明显然更为重要。

囚犯可能不堪忍受不良反应的折磨而拒绝继续治疗。因此医务人员应向其解释将会发生的各种不良反应，并使他们理解，同时告知他们如何进行最佳处理。当囚犯不得不停止治疗时，应该让囚犯明白重新开始治疗并坚持完成全疗程的重要性。医务人员不应想当然认为仅一次粗略的解释就能让患者明白，以至于患者通常会有不信任所有医务人员的倾向，认为他们也是为监管系统卖命，根本不会真正顾及自己的健康。

下面的结核病海报，专门用以向囚犯解释不良反应出现的原因及处理方法，并强调重新开始治疗并完成治疗方案的重要性。

这些不良反应必须用通俗易懂的语言向患者解释使其理解。从这个意义上讲，应对医务人员进行培训，否则囚犯将停止服药---并且不一定告知医务人员……

不良反应的监测及管理是坚持正确治疗所必须的，不守规矩的囚犯患者是那些对治疗感到失望甚至绝望的囚犯，以及对生活毫无期待的囚犯。如上所述，不规律治疗会影响公众健康的教育对于囚犯而言，无关紧要，应切合囚犯所关心的问题 and 存在的忧虑进行教育才会有所收效。

像发生皮疹这样的不良反应，会自动消失，继而可恢复治疗。告知患者可能出现的各种不良反应非常重要



5.3 监狱里面临的具体医疗问题

● MDR-TB

“原发”及“获得性”耐药的术语已经被取缔，代之以“新发”结核病患者及“复治患者”，然而在监狱里有时难以明确界定，尤其在结核病高负担国家。入狱囚犯往往没有任何医疗记录，无法确定哪个是新发患者而哪个不是。他们往往会为了他们“最大利益”而提供虚假的答案/口供。这意味着囚犯可能会回答得使人确信他是个“新发”患者，但其实未必如他所说。在实施结核病规划的一些国家里，每个囚犯都被视为曾有过某种形式的结核病治疗史。

在结核病高负担国家“获得性”耐药有特殊的含义，对单耐或多耐（还未发展为MDR-TB）的囚犯给予标准短程一线治疗方案会导致细菌耐药性增加。前苏联开展结

核病规划的监狱里对此有过记载，这个问题要给予长期的高度重视。

由于这些原因，在结核病及MDR-TB高发国家，即使被认为是“新发”病例也应进行药敏试验才能进入结核病防治规划中。囚犯比普通人群更易发生一些内科合并症。监狱里肝病肆虐盛行，特别是大量静脉吸毒人群（IVDUs）及乙型和丙型肝炎发生率较高的人群。囚犯吸毒和酗酒现象也很普遍。

- 监狱里导致结核病高发的因素同样可以导致耐药结核病及MDR-TB的发生。
- 囚犯入狱时可能本身就是耐药结核病，特别是如果他们曾经在监狱里或其他医疗卫生服务欠缺的机构呆过。这是个关键问题，例如前苏联的一些国家就出现了这个问题。
- 监狱里MDR-TB治疗所面临的挑战：
 - 疗程极长（24个月…）
 - 二线药物不良反应严重
 - 监测计划复杂
 - 难于对二线药物开展药敏试验
 - 与规划联系有待加强

● HIV

结核病及MDR-TB伴发HIV感染的严峻性在前面的章节已经述及。各国监狱里HIV/AIDS流行情况不尽相同，在一些国家的监狱，静脉内注射毒品（IVDU）是引发HIV流行的主要原因，但在另外一些国家的监狱里却几乎不存在这种情况。监狱里“男男”（MSM）性行为是被禁止的、视为非法，或进行严重制裁，在很多国家这三种管制并存。相反，在一些西方国家，可能会有更换注射器和针头及分发避孕套的项目。监狱日常生活条件可能会助长HIV的传播，也直接造成结核病的滋生蔓延并通过助长HIV的传播而间接助长结核病的传播。HIV高流行将使结核病的管理特别是MDR-TB的管理更为复杂。

在监狱内外都一样，所有具有结核病症状或体征的HIV阳性囚犯，都应进行结核病及MDR-TB的筛查。

有呼吸系统疾病症状，但痰检持续阴性的囚犯，若怀疑HIV阳性应考虑对其进行HIV咨询及检测。在不同情况下，这些囚犯受着不同肺部疾病的痛苦折磨。奇怪的是，这些有症状但痰菌阴性的囚犯往往未得到明确诊断就开始进行一线抗结核药物治疗。应给予对结核菌无杀菌活性的广谱抗菌素进行试验性治疗以免浪费或滥用抗结核药品。

随着HIV的出现，很多肺外结核病患者由于没有充足的资金及设备来进行全面诊断。这就会导致抗结核药物使用不当或者导致对肺外结核误诊。

基于监狱关于MDR-TB治疗及抗逆转录病毒治疗的特殊性，任何建议都尚未成熟，因为在结核病高负担国家里这种“双重”感染的治疗仍未大规模开展。在结核病及MDR-TB高流行监狱系统里进行抗病毒治疗仍存有争议。然而，对于结核病及MDR-TB治疗推荐的许多预防措施以确保结果的可靠和全程治疗的依从性，对于HIV患者来说同样重要甚至更为重要。HIV治疗时，即使是短期中断也可导致HIV病毒的变异而产生抗药性。如前所述很多囚犯都不守规矩，没有组织纪律，为了获得个人利益而“欺骗监狱系统”。这种态度对HIV的治疗来说会带来灾难性后果。这里建议在对囚犯患者进行MDR-TB和HIV联合治疗时，要仔细考虑各种因素，特别是要有可信的、训练有素的、清楚监狱及囚犯情况、胜任的医务工作者。对于服用大量药片的结核病患者（更不

用说MDR-TB患者了) 来说依从性已经很难保证了, 再增加抗病毒治疗会使这种情况加剧。此外抗病毒治疗药物的不良反应加之抗结核药物的不良反应都是所面临的严峻问题, 需要进行细致、全面的管理。然而, 遗憾的是, 在许多国家的监狱, 其医务人员几乎没有接受过这些方面的培训。

在监狱里开始抗逆转录病毒治疗之前应仔细衡量可能存在的风险与收益的

5.4 关于监狱内健康和资源分配的社会问题

监狱经常列于政府资助名单最后。如前所述, 监狱往往不被当作健康问题优先考虑的对象而被视为额外负担, 没有哪个机构甚至连卫生部都不愿意承担监狱公共卫生及健康服务工作。

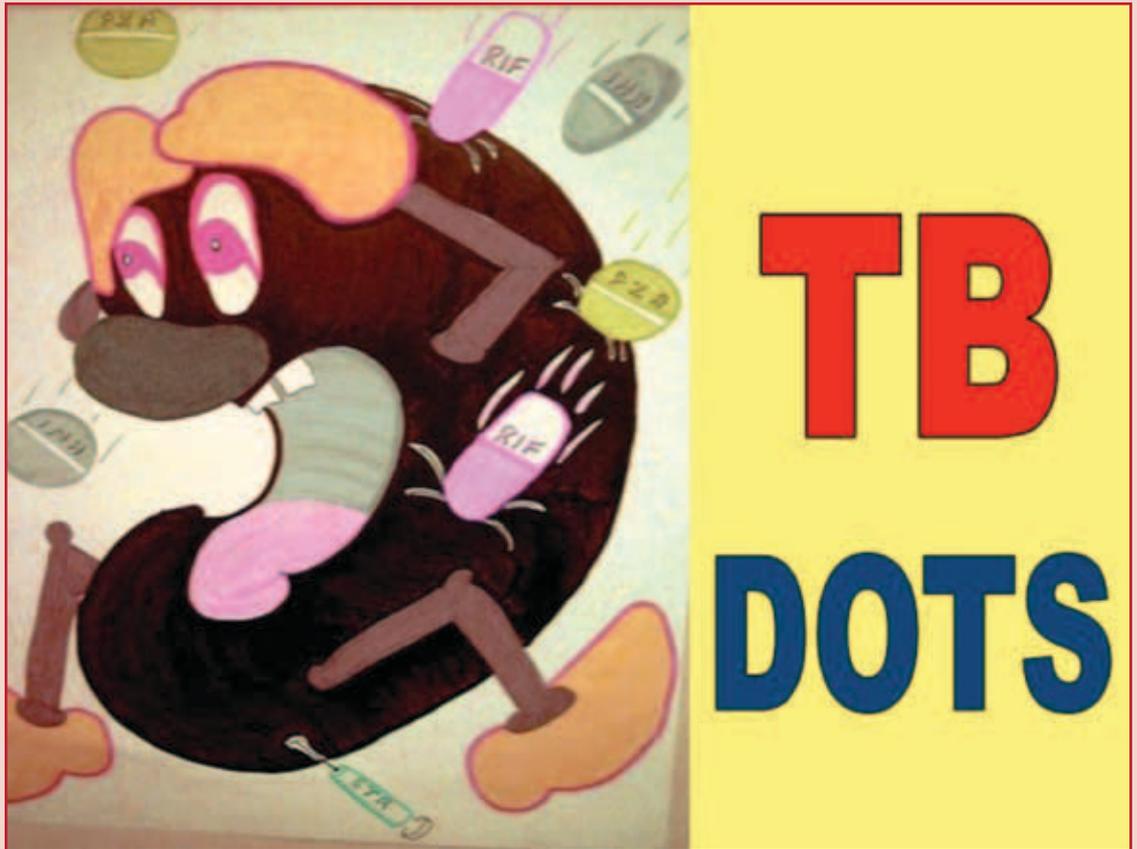
鉴于结核病和耐多药结核病的严峻疫情, 政府承诺显然至关重要, 其次是相关经费到位。多年以来, 国家结核病防治规划对监狱结核病问题漠不关心或将其排除在外, 现在终于意识到要想战胜结核病就不能忽视监狱结核病的防控工作, 只对普通人群MDR-TB患者进行治疗而对监狱中MDR-TB患者置之不理既不符合伦理学也不能有效的控制结核病。

6、总结

监狱结核病管理存在诸多不足, 监狱的医务人员有必要了解这些情况, 才能保证对结核病患者施以正确的治疗防止耐药菌株的产生, 这些不足在MDR-TB管理中更为突出。从未在监狱工作过的结核病专家并不知晓监狱存在的诸多特殊情况, 这也是专门编排监狱章节的原因。

在监狱开始治疗MDR-TB患者前, 基础DOTS策略和应对MDR-TB所增加的内容需得到各参与方认可。如同对监狱外结核病控制一样, 政府对监狱内结核病控制工作要给予承诺甚至要加强政府承诺。加强对医务人员的培训和监督, 加强对MDR-TB治疗过程各方面的监测和患者管理工作, 这些都是目前监狱结核病管理中存在的不足。MDR-TB治疗规划中, 不能出现由于监狱医疗系统运行不佳或医务人员缺乏对各种问题的认知和了解而导致治疗不规律和依从性差的现象发生。

与国家结核病防治规划密切合作, 争取社会支持, 将有助于未完成治疗就出狱的患者在狱外依然能得到正确的指导以坚持完成治疗。这对于结核病的控制非常重要, 尤其对于耐药结核病和MDR-TB更为重要!



7、问题：

- 7.1 囚犯由于不守纪律被送至处罚牢房导致不能再进行结核病治疗（强化期）。那么此时监狱的医务人员应该采取什么措施？
- 坚持把患者立刻带回医院病房，以便继续正确治疗。
 - 把治疗交给处罚部门的看守人员，告知他们囚犯所服药物及剂量，这样他们就能给这些囚犯提供治疗。
 - 请求监狱狱长批准受罚囚犯在处罚期间自行服药，由医务人员告诉他如何服药。
 - 每日医务人员去处罚牢房把药交给看守人员，然后看守人员把药交给囚犯。
- 7.2 政府当局，甚至是卫生部门常忽视监狱的医疗卫生问题，是由于：
- 很少把监狱的卫生问题作为公共问题考虑
 - 没有把囚犯看作一般的社会成员
 - 卫生当局往往不知道监狱里的情况
 - 政府官员往往不关注囚犯
 - 以上都是

7.3 MDR-TB在监狱里是需要关注的问题，是由于：

- a) MDR-TB流入监狱
- b) MDR-TB在监狱里集中
- c) MDR-TB在监狱里传播
- d) 监狱使MDR-TB疫情更为严峻
- e) 以上都是

7.4 判断对错

- a) 监狱里MDR-TB的流行比监狱外要高
- b) 由于监狱里人口拥挤容易发生MDR-TB的流行
- c) 应隔离已经确诊的MDR-TB囚犯
- d) 在监狱里HIV感染是发生MDR-TB的高危因素
- e) 政府禁止毒品和性行为就足以预防监狱里的MDR-TB

7.5 在监狱里控制MDR-TB需要：

- a) 对囚犯分组时主动发现病例
- b) 采取降低HIV感染的策略
- c) 隔离确诊的MDR-TB囚犯
- d) 以上都不是
- e) 以上都是

7.6 判断对错

- a) 在监狱里发现MDR-TB病例与监狱外是不同的
- b) MDR-TB的治疗策略在监狱内外是不同的
- c) 耐多药结核病的患者治疗有更多的药品不良反应
- d) 囚犯的耐多药结核病治疗更有可能中断
- e) 由看守人员提供MDR-TB患者的督导治疗

8、答案及注释：

8.1 囚犯由于不守纪律被送至处罚牢房导致不能再进行结核病治疗（强化期）。那么此时监狱的医务人员应该采取什么措施？

- a) 坚持把患者立刻带回医院病房，以便继续正确治疗。
- b) 把治疗交给处罚部门的看守人员，告知他们囚犯所服药物及剂量，这样他们就能给这些囚犯提供治疗。
- c) 请求监狱狱长批准受罚囚犯在处罚期间自行服药，由医务人员告诉他如何服药。
- d) 每日医务人员去处罚牢房把药交给看守人员，然后看守人员把药交给囚犯。**

8.2 政府当局，甚至是卫生部门常忽视监狱的医疗卫生问题，是由于：

- a) 很少把监狱的卫生问题作为公共问题考虑
- b) 没有把囚犯看作一般的社会成员
- c) 卫生当局往往不知道监狱里的情况
- d) 政府官员往往不关注囚犯
- e) 以上都是**

8.3 MDR-TB在监狱里是需要关注的问题，是由于：

- a) MDR-TB流入监狱

- b) MDR-TB在监狱里集中
- c) MDR-TB在监狱里传播
- d) 监狱使MDR-TB疫情更为严峻
- e) 以上都是**

8.4 判断对错

- a) 监狱里MDR-TB的流行比监狱外要高(对)
- b) 由于监狱里人口拥挤容易发生MDR-TB的流行(对)
- c) 应隔离已经确诊的MDR-TB囚犯(对)
- d) 在监狱里HIV感染是发生MDR-TB的高危因素(对)
- e) 政府禁止毒品和性行为就足以预防监狱里的MDR-TB(错)

8.5 在监狱里控制MDR-TB需要:

- a) 对囚犯分组时主动发现病例
- b) 采取降低HIV感染的策略
- c) 隔离确诊的MDR-TB囚犯
- d) 以上都不是
- e) 以上都是**

8.6 判断对错

- a) 在监狱里发现MDR-TB病例与监狱外是不同的(对)
- b) MDR-TB的治疗策略在监狱内外是不同的(错)
- c) 耐多药结核病的患者治疗有更多的药品不良反应(对)
- d) 囚犯的耐多药结核病治疗更有可能中断(对)
- e) 由看守人员提供MDR-TB患者的督导治疗(错)

参考文献

第一章

- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, 3rd edition (WHO/CDS/TB 2003.313). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control (WHO/CDS/TB/2002.297). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis (WHO/TB/2003.320, WHO/CDS/CRS/RMD/2003.3). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization. WHO Report 2004: Global Tuberculosis Control- surveillance, planning, financing (WHO/HTM/TB/2004.331). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency Update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第二章

- Blower SM, Chou T. Modelling the emergence of the “hot zones”: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. *Nature Medicine*. 2004; 10:1111-1116.
- Dye C, Espinal M.A, Watt CJ et al. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis*. 2001; 185:1197-1202.
- World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis (WHO/TB/2003.320, WHO/CDS/CRS/RMD/2003.3). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world (WHO/HTM/97.229). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: second global report (WHO/CDS/TB/2000.278). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report (WHO/HTM/TB/2004.343). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- World Health Organization. WHO Report 2004: Global Tuberculosis Control- surveillance, planning, financing (WHO/HTM/TB/2004.331). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report (WHO/HTM/TB/2008.394). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第三章

- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, 3rd edition (WHO/CDS/TB 2003.313). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, Zarovska E, Rich ML, Fraser HSF, Alarcon E, Cegielski JP, Grzemska M, Gupta R, Espinal M. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(6):640-645.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings (WHO/HTM/TB/2007.379, WHO/HIV/2007.1). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.

第四章

- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The Public Health Service National Tuberculosis Reference Laboratory and the National Laboratory Network: Minimum Requirements, Roles, and Operation in Low-Income Countries. Paris, France: IUATLD; 1998.
- Kim S J. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Euro Res J.* 2005;25(3):564-9.
- Laszlo A et al. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: first round of proficiency testing. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997; 1:231-238.
- Pardini M et al. Cetyl-Pyridinium Chloride Is Useful for Isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from Sputa Subjected to Long-Term Storage. *J of Clin Microbiol.* 2005; 43:442-44.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd Edition (WHO/CDS/TB/2003.313). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization. Tuberculosis: a manual for medical students (WHO/CDS/TB/99.272). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
- World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control (WHO/TB/98.258). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
- World Health Organization. Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis (WHO/HTM/TB/2003.320). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth report (WHO/HTM/TB/2008.394). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第五章

- Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(4): 1022-5.
- Baohong JI, Nacer L, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafous P, Grosset JH. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42:2006-2069.
- Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:532-534.
- Kim S J. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Euro Res J.* 2005; 25(3):564-9.
- World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2003.320). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第六章

- Pomerantz BJ, Cleveland JC, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121(3):448-53.
- Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(1):157-161.
- Partners In Health. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Boston, Massachusetts: Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital; 2003.
- Spradling P, Ridzon R. Multidrug-Resistant Tuberculosis. In: Fong and Drlca (eds.) Reemergence of Established Pathogens in the 21st Century. New York, New York: Plenum Publishers; 2003.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. (WHO/CDS/TB/2003.313). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.

第七章

- Pomerantz BJ, Cleveland JC, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121(3):448-53.
- Partners In Health. *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis.* Boston, Massachusetts: Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital; 2003.
- Spradling P, Ridzon R. Multidrug-Resistant Tuberculosis. In: Fong and Drlica (eds.) *Reemergence of Established Pathogens in the 21st Century.* New York, New York: Plenum Publishers; 2003.
- World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第八章

- Furin JJ et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:648-655.
- Nathanson E et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the MDR-TB initiative. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(11):1382-1384.
- Partners In Health. *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis.* Boston, Massachusetts: Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital; 2003.
- Shin S et al. Hypokalaemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest.* 2004; 125:974-980.
- World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第九章

- Brost BC, Newman RB. The maternal and foetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997; 24(3):659-73.
- Duff P. Antibiotic selection in obstetric patients. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11(1):1-12.
- Swanson DS, Starke JR. Drug resistant tuberculosis in paediatrics. *Paediatric Clin North Am.* 1995; 42(3):553-81.
- Mukherjee JS, Joseph JK, Rich ML, Shin SS, Furin JJ, Seung KJ, Sloutsky A, Socci AR, Vanderwarker C, Vasquez L, Palacios E, Guerra D, Viru FA, Farmer PE, del Castillo H. Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(7):637-644.
- Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol.* 1999; 18(6):392-9.
- Warren RW. Rheumatologic aspects of paediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Paediatric Infect Dis J.* 1997; 16(1):118-22; discussion 123-6.
- Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in paediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use— safety report. *Paediatric Infect Dis J.* 1997; 16(1):127-9; discussion 160-2.
- Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Paediatric Rev.* 1998; 19(12):423-8.
- Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. *Treatment of Tuberculosis. Morbidity & Mortality Weekly Report.* 2003; 52(RR11):1-77.
- Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesseling PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Paediatrics.* 2002; 109(5):765-71.
- Siberry GK, Iannone R. eds. *The Harriet Lane Handbook 15th ed.* Baltimore: Mosby; 2000.
- World Health Organization. *Palliative Care: Symptom Management and End-of-Life Care (WHO/CDS/IMA/2004.4).* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第十章

- Centers for Disease Control & Prevention. Guidelines for Using Antiretroviral Agents among HIV-infected Adults and Adolescents. MMWR May 17, 2002/51(RR07).
- Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. J Respir Crit Care Med. 1998; 158(1): 157-161.
- Partners In Health. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Boston, Massachusetts: Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital; 2003.
- Waisman JL, Palermo DJ, Alberti FA, Guemes Gurtubay JL, Francos JL, Negroni I. Improved prognosis in HIV/AIDS related multidrug-resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy. Medicina (B Aires). 2001; 61(6):810-814.
- Watkins WM, Mungai M, Muhia DK, Mberu EK, Gathua S, Winstanley PA, Gilks CF, Nunn P. Cutaneous hypersusceptibility reactions to thiacetazone, HIV infection and thiacetazone concentrations in plasma. Br J Clin Pharmacol. 1996; 41(2):160-2.
- World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach, 2003 revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- World Health Organization. TB/HIV: A clinical manual, 2nd edition (WHO/HTM/TB/2004.329), Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第十一章

- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd edition (WHO/CDS/TB 2003.313). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, Zarovska E, Rich ML, Fraser HSF, Alarcon E, Cegielski JP, Grzemska M, Gupta R, Espinal M. Speaking the same language: Treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9(6):640-645.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第十二章

- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第十三章

- Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(12 Suppl 3):S501-9.
- Heather J Zar, David Hanslo, Patricia Apolles, George Swingler, Gregory Hussey. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet.* 2005; 365:130–34.
- Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA, Werneck-Barroso E, Carvalho CE, Andrade Gde N, Bravo-de-Souza R, Andrade LM, Gontijo PP, Riley LW. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(1):331-5.
- Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP, Beyers N, Victor TC, Van Helden PD, Donald PR. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(8):695-9.
- Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning, PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Paediatrics.* 2002; 109(5):765-71.
- Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:321-328.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (WHO/HTM/TB/2006.371). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings (WHO/TB/99.269). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
- World Health Organization. Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment. Addendum to Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings (WHO/TB/99.269.ADD). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.

第十四章

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health Care Facilities. *MMWR.* 1994; 43(RR13):1–132.
- NIOSH. Guide to the Selection and Use of Particulate Respirators Certified under 42CFR84 (NIOSH Publication No 96-101. 1996 USDMMMS, PHS, NIOSH, DHHS, Cincinnati).
- Harries AD, Maher D, Nunn P. Practical and affordable measures for the protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries. *Bull World Health Org.* 1997; 75:477-489.
- World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings (WHO/TB/99.269). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
- World Health Organization. Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment (). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

第十五章

1. Coninx R, Eshaya-Chauvin B, Reyes H. Tuberculosis in prisons. *Lancet* 1995; 346: 238-9.
2. Stern V: Sentenced to die? The problem of TB in prisons in Eastern Europe and Central Asia. . London: International Centre for Prison StudieMODULEs, Kings College London, 1999.
3. Reyes H, Coninx R. Pitfalls of tuberculosis programmes in prisons. *Br Med J* 1997; 315: 1447-1450.
4. Levy MH, Reyes H, Coninx R: Overwhelming Consumption in Prisons: Human Rights and Tuberculosis Control. *Health Hum Rights* 1999; 4(1): 166-91.
5. Levy M. Prison health services. *Br Med J* 1997; 315: 1394-1395.
6. Maher D, Grzemska M.: Guidelines for the control of tuberculosis in prisons, WHO/TB/98.250. Geneva, World Health Organization, 1998. (upgraded WHO 2005)
7. Coninx R, Mathieu C, Debacker M, et al.: First-line tuberculosis therapy and drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in prisons. *Lancet* 1999; 353(9157): 969-73.
8. Coninx R, Pfyffer GE, Mathieu C, et al. Drug resistant tuberculosis in prisons in Azerbaijan: case study. *Br Med J* 1998; 316: 1493-1495.
9. Kimerling ME, Kluge H, Vezhnina N, et al.: Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB [see comments]. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(5): 451-3.
10. Slavukij A, Kimerling M, et al: Decentralization of the DOTS programme within a Russian penitentiary system How to ensure the continuity of tuberculosis treatment in pre-trial detention centres. *European Journal of Public Health*. 2002, vol 12 (2): 94-98
11. Kimerling M, The Russian equation: an evolving paradigm in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:S160-167.
12. Aerts A: Pulmonary Tuberculosis in Prisons of the Ex-USSR State Georgia: Results of a nation-wide prevalence survey among sentence inmates. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000 4(12):1104-1110
13. Reichman, L., Hopkins Tanne, J.; Time Bomb: The global epidemic of multi-drug resistant tuberculosis, McGraw Hill 2002 ISBN0-07-135924-9
14. Portaels F, Rigouts L, Bastian I: Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(7): 582-8.
15. Shah NS, Drobniewski, F et al; "Extreme drug resistance in tuberculosis ("XDR TB") : Global survey of supranational laboratories for Mycobacterium tuberculosis for resistance to second-line drugs", IUATLD, Paris, October 2005, PS-1560-20
16. Reyes H: Treating TB in prisons can work! <http://www.bmj.com/cgi/eletters/320/7232/440>
17. Reyes, H, [R]relevance of condoms in prisons. Sydney 1997 and Hamburg 2001 : <http://www.icrc.org/Web/Eng/siteeng0.nsf/iwpList74/E1BDF15CF86B3505C1256B66005B4058>

Further reading Module 15

- Chaves F, Dronda F, Cave MD, et al.: A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(2): 719-25.
- HIV in prisons: a reader with particular relevance to the newly independent states. World Health Organization Regional Office for Europe, 2001 (5026578).
- Lerner, B., Contagion and confinement; Johns Hopkins University press 1998, ISBN 0-8018-5898-4
- Stern V: A Sin Against the Future, Imprisonment in the World: Penguin Books Ltd, 1998.
- WHO TB/HIV: a clinical manual (second edition). Geneva, WHO/HTM/TB/2004.329
- WHO Global Programme on AIDS. WHO guidelines on HIV infection and AIDS in prisons. Geneva, Switzerland, 1993. WHO/GPA/DIR/93.3
- WHO Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, WHO/TB/2003.320 – WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3
- WHO ICRC Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers, Bone, A., Aerts, A. et al, WHO/CDS/TB/2000.281
- WHO TB/HIV A clinical manual, Harries, A., Maher, D, et al, WHO/HTM/TB/2004.329
- Zipperer, M. (2005) Tackling Tuberculosis in Latvia. *PLoS Med* 2(5): e122

医学继续
教育课程

耐多药结核病控制 (MDR-TB)

