

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.19.038

复方磺胺甲噁唑治疗耐多药和广泛耐药结核病的临床研究*

曹培明, 杨梅, 沈明综述, 严晓峰[△], 陈耀凯 审校

(重庆市公共卫生医疗救治中心 400036)

[关键词] 复方磺胺甲噁唑; 耐多药; 广泛耐药; 结核病

[中图分类号] R52

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)19-2703-03

中国是耐药结核病高负担国家之一,尤其是耐多药结核病(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)和广泛耐药结核病(extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB),是目前结核病控制工作中遇到的重大挑战和主要障碍。2010年中国结核病流行病学抽样调查结果显示,中国每年约有10万例新发MDR-TB患者,XDR-TB更是占据所有菌株的2.1%^[1]。随着经济的快速发展和国家交通越来越便捷,人口流动加速,加之人类免疫缺陷病毒感染率升高,使得耐药菌株不断增多,传播更快更广,MDR-TB和XDR-TB的患病率呈逐年上升趋势,给临床治疗带来严峻的挑战^[2]。有学者提出老药再用,并发现一些古老的抗菌药物在治疗耐药性细菌感染疾病中取得了一些可喜的效果^[3]。本文对复方磺胺甲噁唑(SMZ, Co)治疗MDR-TB和XDR-TB的临床应用新进展作一综述,旨在为MDR-TB和XDR-TB的临床治疗提供新思路。

1 抗结核药物的历史及现状

磺胺类药物在20世纪30年代至50年代早期,曾被作为单一药物治疗结核病并取得了较好的效果。链霉素(streptomycin, SM)和对氨基水杨酸钠(sodium para-aminosalicylate, PAS)是20世纪40年代后期发现的抗结核药物,并且两者联合用药的疗效明显优于单一用药,还可以防止结核杆菌耐药^[4]。随后,发现异烟肼(isoniazid, INH)的抗结核杆菌作用,且INH与PAS联用进一步提高了抗结核杆菌的临床疗效^[5],磺胺类药物在治疗结核病的应用中逐渐退出了历史舞台。1952年,有学者提出使用联合SM、INH及PAS的三联疗法,连续用药18~24个月,并可根据患者的个体情况,用氨硫脲(thioacetazone, TB1)或乙胺丁醇(ethambutol, EMB)替换PAS,该疗法取得了较好的临床效果^[6-7]。利福平(rifapicin, RFP)于1965年在临床应用,并有临床报道指出INH与RFP联用的疗程可缩短9个月;接着临床发现一种20世纪50年代就用于抗结核杆菌的吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)与INH或FRP联用治疗肺结核有更大优势,疗程可进一步缩短至6个月^[8]。随着抗结核杆菌药物的不断增多,经典药物耐药性的出现,在20世纪90年代,国内外学者将抗结核药物分为一线和二线药物^[9-10],其中常见的一线药物有RFP、INH、EMB、PZA等;常见的二线药物包括阿米卡星(amikacin, AMK)、卷曲霉素、卡那霉素(kanamycin, KM)、丙硫异烟胺、SM、TB1、PAS、氧氟沙星(ofloxacin, Ofx)、环丙沙星(ciprofloxacin, Cfx)、左氧氟沙星(levofloxacin, Lfx)等^[11]。目前,抗结核药按5组分类:一线口服类抗结核药物,有RFP、INH、EMB、PZA;注射类抗结核药,有AMK、KM、SM、卷曲霉素;氟喹诺酮类药物,有

Lfx、加替沙星(gatifloxacin, Gfx)、莫西沙星(moxifloxacin, Mfx);二线口服类抗结核药物,有丙硫异烟胺、PAS、TB1、环丝氨酸、特立齐酮(terizidone, Trd);其他种类抗结核药:贝达喹啉(bedaquiline, Bdp)、德拉马尼(delamanid, Dlm)、氯法齐明(clofazimine, Cfx)、利奈唑胺(Linezolid, Lzd)、克拉霉素(clarithromycin, Clr)、阿莫西林/克拉维酸(amoxicillin/clavulanate, Amx/Clv)等。

2 耐药结核病的产生及现状

虽然抗结核药物在近几十年来挽救了无数患者的生命,但随着抗结核药物的广泛使用和多种药物的联合使用,加上临床不合理用药现象,使得结核菌的耐药现象越来越普遍,耐药性越来越强^[12]。有研究报道显示,SM在临床使用数月后就出现了耐药结核菌菌株;RFP虽然在临床效果和用药时间上具有明显优势,但随着RFP的临床应用增多和时间延长,结核菌对RFP的耐药现象不断增强,MDR-TB病例报道不断增多。MDR-TB是指患者排出的结核菌至少对包括RFP和INH在内的两种或多种药物耐药,这给结核病防控工作带来了严峻的挑战,现已成为全世界面临的公共卫生问题;并且如果再不采取有效的控制手段,有可能摧毁几十年来艰难取得的结核控制成果^[13]。

近年来,为了控制MDR-TB的流行,临床上使用二线抗结核药物越来越普遍,使得结核菌耐药程度更高,耐药范围更广。世界卫生组织(WHO)在2006年的工作报告中提出了XDR-TB的概念,指在MDR-TB的基础上,还对氟喹诺酮药物中的1种,以及至少对卷曲霉素、KM、AMK中的1种产生耐药的结核菌^[14],其特点是对一线和二线药物均耐药。近年来,耐药结核病特别是MDR-TB、XDR-TB已经成为严重的社会公共卫生问题,结核病药物治疗面临严峻的挑战,引起了全球医学工作者的极大关注^[15]。

WHO 2012年报道显示,MDR-TB病例超过31万,XDR-TB病例高达近3万,MDR-TB患者在初诊病例中占3.7%,在复诊病例中高达20%。其中高达60%的MDR-TB患者分布在我国、印度和前苏联部分地区^[16]。据2007年调查数据显示,结核病在我国的流行趋势及特点主要表现为:(1)结核菌感染者多,数据显示我国结核菌阳性者高达4亿,其中10%的感染者将发病。(2)肺结核患者多。我国现有结核患者500余万,占全世界患者总数的25%,其中菌阳性患者200余万。(3)结核病病死率高,每年可导致约15万患者死亡,现已成为青年人因病致死的首要原因。(4)耐药情况严峻,耐药率高达46%,是WHO列入的需特别引起警示的国家和地区之一^[17]。

* 基金项目:重庆市卫生局重点科研项目(2013-1-044)。 作者简介:曹培明(1969-),副主任医师,本科,主要从事呼吸内科研究。

[△] 通讯作者, E-mail:2429918342@qq.com。

(5) 结核患者分布地区差异明显,农村患者约占 80%,西部贫困地区和一些经济欠发达的省市,结核病发病率高达 197/10 万。总之,我国结核疫情防控形势依然相当严峻,结核病是原卫生部重点控制的重大疾病之一^[18]。

3 SMZ. Co 的药理作用简介

SMZ. Co 属于磺胺类抗菌药,是磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ)与甲氧苄啶(trimethoprim, TMP)按 5:1 联合应用的复方制剂^[19]。其中 SMZ 属于中效磺胺,其作用机制是抑制二氢叶酸合成酶的活性。因为细菌在生长繁殖过程中必须要有核酸参与,需要在细菌体内合成,二氢叶酸在细菌合成核酸的过程中起到关键作用,而细菌无法直接利用叶酸,只能通过体内的二氢叶酸合成酶催化生长环境中的对氨基甲酸(paraaminobenzoic acid, PABA)和二氢喋啶、谷氨酸,合成二氢叶酸,完成后续的物质合成过程。SMZ 抑制二氢叶酸合成酶的原理是其化学结构类似于 PABA,与 PABA 竞争性地结合二氢叶酸合成酶,阻碍细菌合成叶酸的过程,从而起到抑制细菌生长的目的。TMP 属于磺胺增效剂,其抗菌机制是抑制二氢叶酸还原酶,妨碍四氢叶酸的合成^[20]。因此,SMZ. Co 的作用机制是 SMZ 抑制细菌合成叶酸的第一步, TMP 作用于叶酸合成代谢的第二步,选择性抑制二氢叶酸还原酶的作用,二者合用可使细菌的叶酸代谢受到双重阻断,协同抗菌作用较单药增强,不但减轻了不良反应,还极大地增加了抗菌谱及抗菌活性,同时亦可减少抗药性产生。实验证明,与对细菌的二氢叶酸还原酶的亲和力相比, TMP 对哺乳动物二氢叶酸还原酶的亲和力微乎其微,这就使得 TMP 能显著抑制细菌生长而不会对人体产生毒性。

4 SMZ. Co 治疗结核病的临床研究现状

近年来,国内外开展了 SMZ. Co 治疗结核病的临床研究。Forgacs 等^[21]于 2009 年采用 SMZ. Co 单药治疗 1 例免疫功能低下的结核病患者,取得了较好的临床效果,并且从该患者分离的结核菌对 SMZ. Co 做药敏试验显示为敏感,认为 SMZ. Co 对结核的治疗有效。继而对 44 株结核菌作药敏试验,发现在 TMP \leq 1 μ g/mL 及 SMZ 19 μ g/mL 时,43 株菌株生长被抑制,抑制率达到 98%^[8],认为值得开展相关临床试验。Ong 等^[22]于 2010 年验证了 Forgacs 等^[21]的结论,发现 12 株结核菌株在 SMZ \leq 38 μ g/mL 时都敏感。Huang 等^[23]2012 年报道,对 116 株 1995~2006 年分离的结核株(包括 28 例敏感株,52 例耐多药株,36 例混合耐药株),以及 1 株 2009 年分离的耐多药株作 SMZ、TMP 药敏。结果显示,SMZ 对 117 株结核菌抑制 80% 的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)为 9.5 mg/L,抑制 99% 的 MIC 为 38 mg/L, SMZ 的 MIC 值对 12 年间的结核菌菌株无明显差异。TMP 大于 8 mg/L 对 117 株都无作用, TMP/SMZ(1:19)合用无协同作用。Vilchêze 等^[24]等在 2012 年用 TMP、SMZ 对结核菌菌株(包括耐多药菌株、广泛耐药菌株)作药敏。发现二者合用有明显的抑菌作用, TMP 单用效果不明显, SMZ. Co 与 INH 或 RFP 合用可起杀菌作用,并且还可以阻止结核菌对 INH、RFP 的耐药。但这种作用是否与磺胺阻止结核菌耐药基因突变有关,未做研究。Macingwana 等^[25]于 2012 年分析 TMP、SMZ 单独及合用的药物敏感性,以及分别与 INH、RFP 及 EMB 合用的药物敏感性,发现 SMZ 4.75 mg/L 可抑制 80% 结核菌生长,而 TMP 无作用, TMP/SMZ 合用无协同作用。SMZ 与 RFP 有明显协同作用,与 EMB 有一定的相加作用,与 INH 无协同作用。在 SMZ. Co 的药物代谢动力学和药效学方面, Alsaad 等^[26]给予

10 例 MDR-TB 患者(其中 1 例广泛耐药)每日平均 6.5 mg/kg SMZ. Co, 平均疗程 381 d, 结果显示 SMZ. Co 对 MDR-TB 患者是安全的,患者耐受性好。Vilchêze 等^[24]研究显示, SMZ 单用或与 TMP 联用对耐多药和广泛耐药的结核菌有效,而 TMP 单用对其无效, SMZ. Co 与一线抗结核药物 INH 或 RFP 联用对耐多药和广泛耐药结核菌有效,并且在体外研究显示可以阻止结核菌产生耐药性。这说明 SMZ. Co 与目前临床常用的抗结核药物之间不会产生拮抗作用,认为应重新评估 SMZ. Co 对耐药结核菌的抗菌作用。

国内研究方面,于霞等^[27]采用微孔板 Alamar blue 法测定 TMP 联合 SMZ 对 121 株结核菌临床分离株的 MIC 值;同时采用分层整群抽样设计方法,抽取 18 株结核菌临床分离株,观察 SMZ 与 RFP、INH、SM、EMB、KM、Ofx、利福布丁联用时对 MIC 值的影响;以 H37Rv 为对照,通过计算分级抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index, FICI),观察 SMZ 与其他抗结核药物之间是否存在协同作用。结果显示 90.08% (109/121) 的结核菌临床分离株可以被 MIC(TMP:SMZ) 为 1/19 μ g/mL 的复合制剂抑制生长,5 株菌株 TMP:SMZ=1:19 时 MIC 值为 2/38 μ g/mL,仅有 7 株 TMP:SMZ=1:19 时 MIC \geq 2/38 μ g/mL,包括敏感株 5 株,MDR 菌株 2 株。TMP:SMZ=1:19 对敏感株、耐多药菌株及非耐多药菌株的 MIC 比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.111, P=0.946$)。对于 H37Rv, SMZ 与其他抗结核药联合用药后,除了利福布丁(FICI 为 0.281)表现出协同作用外,其余药物均表现为无关作用。对 18 株临床分离株, SMZ 与其他抗结核药联合用药后, 77.78% (14/18) 表现为与利福布丁协同, FICI 范围为 0.205~1.063。认为 TMP 联合 SMZ 有较好的抗结核菌活性,并且这种活性与细菌对其他药物是否耐药无关; SMZ 与其他常用抗结核药的相互作用主要表现为无关。王静等^[28]应用微孔板观察法,测定 TMP/SMZ 对结核菌敏感标准株 H37Rv、临床敏感菌株(20 株)和临床 MDR 菌株(30 株)的 MIC 值。结果显示:标准株 H37Rv 的 MIC 值为 0.5 μ g/mL TMP+9.5 μ g/mL SMZ。40 株(80%)临床分离结核菌可以被 MIC 值为 1 μ g/mL TMP+19 μ g/mL SMZ 的复合制剂抑制生长,其中包含 17 株敏感菌株、23 株耐多药菌株。也说明 TMP 联合 SMZ 对结核菌有较好的体外抑菌活性。赵纳^[29]、刘碧翠等^[30]报道,应用 SMZ. Co 联合常规雾化治疗支气管结核,疗效快、效果显著,细菌转阴时间短,不良反应少,安全性可靠。

本院 2 年来通过对 80 多例(对照组 40 例、观察组 43 例) MDR-TB 和 XDR-TB 患者的临床观察发现, SMZ. Co 在减轻咳嗽、咳痰等症状方面有一定的疗效,但在提高痰菌阴转率,提高疗效,以及能否作为 MDR-TB 和 XDR-TB 治疗方案的核心药物方面还需要进一步的研究。

5 小结与展望

虽然目前关于 SMZ. Co 治疗 MDR-TB 和 XDR-TB 的临床报道较少,纳入研究的病例数较小,且抗菌活性研究多数为体外实验,研究结论可能存在争议。但应考虑到磺胺早已在临床应用,安全性好,价格低廉、使用方便,且在临床上广泛应用于尿路感染、呼吸系统感染、肠道感染及其他许多感染性疾病;另一方面,由于目前 MDR-TB 和 XDR-TB 可供选择的药物少,效果差,不良反应大。鉴于已有一些相关研究结果显示,磺胺在治疗 MDR-TB 和 XDR-TB 方面具有一定的效果。因而有必要对其进行深入探讨,尤其应设计前瞻性的随机对照研究,进一步证实 SMZ. Co 对结核菌的抗菌活性,从而为 MDR-

TB 和 XDR-TB 的治疗提供更多选择。

参考文献

- [1] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.
- [2] 赵兰. 结核分枝杆菌的耐药性及结核病的宿主易感性研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [3] Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics[J]. *Front Microbiol*, 2014(5): 551.
- [4] Li L, Zhang Z, Luo F, et al. Management of drug-resistant spinal tuberculosis with a combination of surgery and individualised chemotherapy: a retrospective analysis of thirty-five patients[J]. *Int Orthop*, 2012, 36(2): 277-283.
- [5] Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2161-2170.
- [6] De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(6): 1386-1392.
- [7] Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, et al. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of Drug-Resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(9): 1352-1358.
- [8] Chang KC, Leung CC, Yew WW, et al. Pyrazinamide May improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11): 5465-5475.
- [9] Dey T, Brigden G, Cox H, et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(2): 284-293.
- [10] Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(10): 1257-1266.
- [11] 崔玉彬, 曹胜华, 蒋晓磊. 抗结核药物的研究新进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(5): 321-333.
- [12] 赵冰, 宋媛媛, 逢宇, 等. 中国耐多药结核分枝杆菌二线抗结核药物敏感性分析[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(10): 831-834.
- [13] World Health Organization. Companion handbook to the guide-lines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis[R]. Geneva: WHO, 2014.
- [14] World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing (WHO report 2007) [R]. Geneva: WHO, 2007.
- [15] World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB(M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response[R]. Geneva: WHO, 2010.
- [16] World Health Organization. Global tuberculosis report 2012[R]. Geneva: WHO, 2012.
- [17] 廖锦政. 结核病预防研究进展[J]. 右江医学, 2014, 42(2): 240-242.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 卫生部全国结核病耐药性基线调查报告(2007~2008年)[R]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [19] 李凤丽, 王显昌. 复方新诺明在临床应用中的配伍变化[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(8): 167-168.
- [20] Köser CU, Summers DK, Archer JA. Role of the dihydrofolate reductase DfrA (Rv2763c) in trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11): 4951-4952.
- [21] Forgacs P, Wengenack NL, Hall L, et al. Tuberculosis and trimethoprim-sulfamethoxazole [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(11): 4789-4793.
- [22] Ong W, Sievers A, Leslie DE. *Mycobacterium tuberculosis* and sulfamethoxazole susceptibility [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6): 2748.
- [23] Huang TS, Kunin CM, Yan BS, et al. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to sulfamethoxazole, trimethoprim and their combination over a 12 year period in Taiwan[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(3): 633-637.
- [24] Vilchèze C, Jacobs WR. The combination of sulfamethoxazole, trimethoprim, and isoniazid or rifampin is bactericidal and prevents the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(10): 5142-5148.
- [25] Macingwana L, Baker B, Ngwane AH, et al. Sulfamethoxazole enhances the antimycobacterial activity of rifampicin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(12): 2908-2911.
- [26] Alsaad N, Van Altena R, Pranger AD, et al. Evaluation of co-trimoxazole in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(2): 504-512.
- [27] 于霞, 赵立平, 姜广路, 等. 磺胺类药物对结核分枝杆菌的体外抑菌作用及与其他抗结核药物相互作用的研究[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(6): 433-438.
- [28] 王静, 李同心, 聂晓平, 等. 磺胺类药物对结核分枝杆菌体外抗菌活性的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(23): 3383-3384.
- [29] 赵纳. 复方磺胺甲恶唑联合常规雾化治疗支气管结核疗效及安全性分析[J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(8): 1186-1187.
- [30] 刘碧翠, 覃仕鹤, 余新华. 复方磺胺甲恶唑联合常规雾化治疗支气管结核的临床疗效观察[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 155-156, 160.

(收稿日期: 2016-01-11 修回日期: 2016-03-16)