

抗结核治疗对非结核分枝杆菌肺病的疗效观察

刘国标 罗春明 邓虹 江万航

【摘要】目的 观察抗结核治疗对非结核分枝杆菌(Nontuberculous Mycobacteria, NTM)肺病的疗效。**方法** 对收治的 NTM 肺病患者 80 例,70 例给予抗结核治疗,10 例给予一般对症治疗,治疗后比较两者的疗效,同时把抗结核治疗的 70 例患者,根据分离的菌种分为快生长 NTM 组和慢生长 NTM 组,比较两组的疗效。**结果** 治疗后抗结核治疗组与对症治疗组痰涂阴转率分别为 83.3% 和 60.0%,痰培阴转率分别为 53.0% 和 40.0%,临床症状有改善病例分别占 57.6% 和 70.0%,胸片病灶有吸收或不变病例分别占 81.8% 和 70.0%,这几方面的疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。快生长 NTM 组和慢生长 NTM 组痰涂阴转率分别为 85.7% 和 71.4%,痰培阴转率分别为 59.2% 和 38.1%,胸片病灶有吸收或不变病例分别占 63.3% 和 52.4%,这几方面的疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$),临床症状有改善病例分别占 87.8% 和 66.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 抗结核治疗对 NTM 肺病患者疗效尚可,且对快生长 NTM 肺病的临床症状改善优于慢生长 NTM 肺病,但一般对症治疗对临床症状不明显的 NTM 肺病患者亦可取得满意疗效。

【关键词】 非结核分枝杆菌; 治疗; 预防控制

中图分类号: R521 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2017.03.014

Efficacy of Antituberculosis Treatment for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease

LIU Guobiao*, LUO Chunming, DENG Hong, JIANG Wanhong

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of antituberculosis treatment on patients with nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease. **Methods** In 80 patients with NTM lung diseases, 70 cases were treated with antituberculosis therapy, and 10 cases were given general symptomatic treatment. The efficacies of the two groups were compared. Besides, the 70 cases were divided into fast-growing NTM group and slow-growing NTM group, and the efficacies were compared between the two groups. **Results** After treatment, the sputum smear negative rates of the two groups with antituberculosis treatment and general symptomatic treatment were, and the sputum cultivation negative rates were 53.0% and 40.0%, respectively. 57.6% and 70.0% of the cases had the clinical symptoms improved. 83.3% and 60.0% of them had the focus absorbed or unchanged. There was no statistical significance in the efficacy among the above aspects ($P > 0.05$). The sputum smear negative rates of fast-growing NTM group and slow-growing NTM group were 85.7% and 71.4%, the sputum cultivation negative rates were 59.2% and 38.1% and the rates of focus absorbed or unchanged cases were 63.3% and 52.4%, respectively. There was no statistical significance among the above aspects ($P > 0.05$). 87.8% and 66.7% of the patients had the clinical symptoms improved, the difference statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy of antituberculosis therapy for the patients with NTM lung disease are acceptable, and the clinical symptoms improvement of fast-growing NTM group is better than slow-growing NTM group. However, general symptomatic treatment could achieve satisfactory results in NTM patients with no obvious clinical symptoms.

【Key words】 Nontuberculous Mycobacteria; Treatment; Control and Prevention

【Author's address】 * The Guangzhou Chest Hospital/The Guangzhou Tuberculosis Control Institute, Guangzhou 510095, China.

近年来,非结核分枝杆菌(Nontuberculous Mycobacteria, NTM)肺病呈快速增多趋势,并已成为威胁人类健康的重要公共卫生问题^[1-2],但 NTM 肺病的诊断和治疗还面临很多困难^[3],为了解 NTM 肺病患者的治疗效果,本文对 NTM 肺病患者进行了疗效观

察,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院第一门诊部 2008-2015 年收治的 80 例 NTM 肺病患者,诊断根据中华医学会结核病学分的“非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识”的标准^[4],治疗后观察其疗效,80 例患者既往均无 NTM 肺病病史。其中,男 50 例,女 30 例,年龄 18~80 岁,平均年龄 44.1 岁。临床症状有咳嗽、咳痰、咯血、气促、发热、胸痛、消瘦、其他等,其中 4 例无临床

基金项目:广东省省级科技计划项目(编号:2014A020212017);广州市科技计划项目(编号:2014Y2-00195);广州市医药卫生科技项目(编号:20151A011035)

刘国标 罗春明 邓虹 江万航:广州市胸科医院//广州市结核病防治所 广东广州 510095

症状。

1.2 方法

80 例 NTM 肺病患者,根据其临床症状、胸片表现、痰菌情况和药敏试验结果,以及患者本身意愿等因素综合判断是否给予抗结核治疗,或只是一般对症治疗。抗结核治疗有 70 例,在痰培养菌种鉴定结果出来之前均临床诊断为肺结核,给予抗结核治疗,方案采用 2S(E)HRZ/4HR 或 2HRZES/6HRE(S:链霉素,H:异烟肼,Z:吡嗪酰胺,R:利福平,E:乙胺丁醇)。在痰培养菌种鉴定结果显示为 NTM 后,因治疗有效或其他原因继续抗结核治疗,部分患者根据 NTM 菌种及药物敏感性试验结果调整了治疗方案,停用耐药的抗结核药,改用敏感的克拉霉素、左氧氟沙星、对氨基水杨酸、莫西沙星、丙硫异烟胺等,而部分原治疗有效的患者则继续原方案治疗,抗结核治疗的 70 例病例均完成了 6~8 个月的抗结核治疗,另 10 例病例只作一般对症治疗。80 例患者根据治疗情况分为抗结核治疗组和对症治疗组,治疗后比较抗结核治疗组与对症治疗组的疗效。同时 70 例给予抗结核治疗的病例根据 NTM 菌种分为快生长 NTM 组和慢生长 NTM 组,对这两组的疗效进行比较,疗效观察指标包括痰菌阴转、临床症状改善、胸片变化等。

1.3 实验室检验方法

痰培养采用 BACTEC960 快速培养,抗酸杆菌培养阳性后接种到 Middlebrook7H10 固体培养基,再进行分枝杆菌菌群、菌种鉴定,鉴定方法按照中华医学会制定的《临床技术操作规范·结核病分册》要求操作^[5],菌种鉴定也有采用生物芯片法。

1.4 统计学方法

采用 χ^2 检验比较两组间的差异,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 抗结核治疗组和对症治疗组的病情比较

见表 1。

2.2 NTM 菌种分离及药敏情况

龟分枝杆菌 22 例(27.5%),脓肿分枝杆菌 17 例(21.3%),鸟-胞内分枝杆菌复合群 14 例(17.5%),龟-脓肿分枝杆菌复合群 8 例(10.0%),偶然分枝杆菌 7 例(8.8%),堪萨斯分枝杆菌 6 例(7.5%),戈登分枝杆菌 2 例(2.5%),耻垢分枝杆菌 1 例(1.3%),瘰疬分枝杆菌 1 例(1.3%),玛尔摩分枝杆菌 1 例(1.3%),苏尔加分枝杆菌 1 例(1.3%),各组菌种情况见表 2。80 例中有 74 例对一线抗结核药物 SHRE 中的至少一种耐药,其中耐 HR 有 50 例,有 59 例对二线药克拉霉

素敏感。

表 1 抗结核治疗组与对症治疗组的病情比较 $n(\%)$

变量	抗结核治疗组	对症治疗组	χ^2	P
性别				
男	44(62.9)	6(60.0)	0.03	0.861
女	26(37.1)	4(40.0)		
有呼吸道症状	68(97.1)	8(80.0)	5.414	0.02
体重指数 18~24	47(67.1)	5(50.0)	1.130	0.288
年龄 ≥ 60 岁	17(24.3)	4(40.0)	1.116	0.291
病灶范围 ≥ 2 个肺野	54(77.1)	6(60.0)	1.371	0.242
病灶含有空洞	20(28.6)	3(30.0)	0.009	0.926
痰涂阴性	46(65.7)	4(40.0)	2.469	0.116
耐 HR	42(60.0)	8(80.0)	1.493	0.222

2.3 疗效比较

抗结核治疗组与对症治疗组的疗效比较见表 3,快生长 NTM 组与慢生长 NTM 组的疗效比较见表 4。

表 2 各组菌种分离情况 (n)

	抗结核治疗组		对症 治疗组
	快生长 NTM 组	慢生长 NTM 组	
龟分枝杆菌	21		1
脓肿分枝杆菌	15		2
龟-脓肿分枝杆菌复合群	6		2
偶然分枝杆菌	6		1
耻垢分枝杆菌	1		
鸟-胞内分枝杆菌复合群		11	3
堪萨斯分枝杆菌		5	1
戈登分枝杆菌		2	
瘰疬分枝杆菌		1	
玛尔摩分枝杆菌		1	
苏尔加分枝杆菌		1	

表 3 抗结核治疗组与对症治疗组的疗效比较 $n(\%)$

变量	抗结核治疗组	对症治疗组	χ^2	P
痰涂阴转	57(81.4)	6(60.0)	2.401	0.121
痰培阴转	37(52.9)	4(40.0)	0.579	0.447
临床症状改善	41(58.6)	7(70.0)	0.476	0.490
胸片病灶吸收/不变	58(82.9)	7(70.0)	0.949	0.330

表 4 快生长 NTM 组与慢生长 NTM 组的疗效比较 $n(\%)$

变量	快生长 NTM 组	慢生长 NTM 组	χ^2	P
痰涂阴转	42(85.7)	15(71.4)	1.984	0.159
痰培阴转	29(59.2)	8(38.1)	2.624	0.105
临床症状改善	43(87.8)	14(66.7)	4.323	0.038
胸片病灶吸收/不变	31(63.3)	11(52.4)	0.726	0.394

3 讨论

NTM 病已经不再是一种罕见病,我国在 2000 年由中华医学会结核病学分会制定了《非结核分枝

杆菌病诊断与处理指南》^[6],美国胸科学会于 2007 年制定了《NTM 病诊断、治疗与预防指南》^[7],以指导临床对 NTM 病的诊断和治疗工作。在 NTM 病治疗上,专家已达成共识:临床医生在决定是否治疗时应进行综合判断,对症状较轻微,胸部影像学表现为病灶较局限,经过动态随访变化不明显、且药敏试验结果为广泛高度耐药,仅依靠目前的药物难以取得理想疗效,或耐受性较差的高龄 NTM 肺病患者可不给予抗分枝杆菌治疗^[4]。本文通过对 NTM 肺病患者不同治疗方法的疗效对比,以探讨抗分枝杆菌治疗在 NTM 肺病患者治疗中的作用。

从表 3 看,80 例 NTM 肺病患者,不管是抗结核治疗还是一般对症治疗,经治疗后,其痰涂片及培养的阴转、临床症状的改善、肺部病灶的吸收等方面的疗效尚算满意,提示 NTM 肺病患者的近期疗效尚可,但远期疗效还有待观察。

从表 4 看,快生长 NTM 组与慢生长 NTM 组在痰涂痰培阴转、胸片变化等疗效方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但在临床症状改善方面差异有统计学意义($P < 0.05$),提示抗结核治疗在临床症状改善方面快生长 NTM 肺病患者优于慢生长 NTM 肺病患者,原因有待探讨。

本文抗结核治疗组与对症治疗组病例,在临床上病情较相似同,包括性别、体重指数、年龄 ≥ 60 岁、病灶范围 ≥ 2 个肺野、病灶含有空洞、痰涂阳性、耐药等方面,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),只是在是否有呼吸道症状方面两组有差异($P < 0.05$),但在疗效方面,包括痰涂痰培阴转、临床症状改善、胸片变化等,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示抗结核治疗对 NTM 肺病患者疗效尚可,但如果临床症状不明显,即使不予抗结核治疗,只是作一般对症治疗,亦可取得与抗结核治疗一样的疗效。分析原因可能是 NTM 对多种抗结核药物耐药,故一般的抗结核治疗针对性不大。本文 80 例患者从药敏结果来看,大部分患者对一线抗结核药物耐药,且耐 HR 的比例也高,在治疗过程中虽有部分病例根据药物敏感性测定结果调整了治疗方案,改用敏感的抗结核药物,但亦有部分病例即使是耐药,仍继续使用原方案,对症治疗组更是没有进行抗结核治疗,而本文 NTM 病例总体来说经抗结核治疗后,疗效尚可,提示药物敏感性测定结果对 NTM 患者治疗的指导有一定的局限性,这可能与分枝杆菌药敏试验的方法、试验本身的因素、实验室质控、混合感染、再感染等原因有关。在临床工作中,对于痰分枝杆菌阳性、特别是涂片阳性的患者,在菌种鉴

定结果出来之前,我们往往就诊断为肺结核而给予抗结核治疗,本文 80 例 NTM 肺病患者,只有 10 例患者作一般对症治疗,其余大部分患者都给予了抗结核治疗,原因就在此,因此在诊断肺结核时应警惕与 NTM 肺病鉴别^[8],同时要注意 NTM 与疾病的相关性^[9-10]。对于这些已经进行抗结核治疗的患者,如果菌种鉴定为 NTM,且临床症状不明显的话,我们可以考虑就此停止抗结核治疗而只是作一般的对症治疗,因为两者的疗效是一致的。值得注意的是,本文大部分病例药敏结果显示对二线药克拉霉素敏感,提示在对患者进行治疗时,可考虑选用克拉霉素,有研究报道采用以克拉霉素为核心的个体化治疗方案治疗 NTM 肺病患者取得较好的近期疗效^[11]。

本文研究的病例数较少,特别是对症治疗组,只有 10 例,另外,不同菌种的 NTM 肺病患者治疗方案及治疗效果是不一样的,本文由于病例数少,不能就不同菌种的 NTM 肺病患者单独分析,只作笼统分析,故本文的结论有待更多的病例进一步证实。

参考文献

- [1] THOMSON R M. NTM working group at Queensland TB Control Center and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16:1576-1583.
- [2] REVES R, SCHLUGER N W. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections 2013 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(8): 894-898.
- [3] 初乃惠. 应重视非结核分枝杆菌病的诊治[J]. 中国医刊, 2016, 51(3): 1-2.
- [4] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.
- [5] 中华医学会. 临床技术操作规范·结核病分册[M]. 北京:人民军医出版社, 2004: 36-46.
- [6] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与处理指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(11): 650-653.
- [7] GRIFFITH DE, AKSAMIT T, BROWN-ELLIOTT B A, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175: 367-416.
- [8] 马 琦,王 敬. 重视非结核分枝杆菌肺病与肺结核的鉴别[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(3): 301-302.
- [9] 段鸿飞. 非结核分枝杆菌与疾病的相关性[J]. 中国医刊, 2016, 51(3): 3-5.
- [10] 段鸿飞,王庆枫,王 敬,等. 呼吸道快速生长分枝杆菌的检出率与肺部疾病的相关性[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(2): 113-116.
- [11] 陈品儒,肖 芃,邓政先,等. 利奈唑胺联合治疗非结核分枝杆菌肺病的近期疗效与安全性[J]. 现代医院, 2015, 15(12): 13-17.