

结核病短程治疗方案的进展分析

赵艳兰

桂林市第三人民医院 广西桂林

【摘要】现阶段，结核病疫情减少，但与世界卫生组织制定的“终止结核病策略”目标仍存在明显间隔，因此开发并实施高效短程治疗方法显得尤为关键。本文目的是研究结核病短程治疗进展，对现行治疗手段进行效果评估，期望为将来结核病短程治疗方法的进一步完善提供有力的参考与依据。近年来，随着新技术在结核领域的不断渗透与创新，新型短程化疗药物不断涌现，使得结核病短程治疗进入全新时期。总体上看，短程治疗能够显著降低结核复发风险、缩短疗程、改善临床结局。虽然面临诸多挑战，但通过新型药物的研发、药物剂量的优化以及更为精确的患者评价，结核病的短程治疗有望在接下来的几年里实现明显的进步。

【关键词】结核病；短程治疗；方案；进展分析

【收稿日期】2024年11月22日

【出刊日期】2024年12月25日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20240524

Progress analysis of short course treatment for tuberculosis

Yanlan Zhao

Guilin Third People's Hospital, Guilin, Guangxi

【Abstract】 At this stage, the epidemic situation of tuberculosis has decreased, but there is still a significant gap between it and the goal of "Stop tuberculosis strategy" formulated by the World Health Organization, so it is particularly critical to develop and implement efficient short-term treatment methods. The purpose of this paper is to study the progress of short-term treatment for tuberculosis, evaluate the effect of current treatment methods, and hope to provide a strong reference and basis for further improvement of short-term treatment methods for tuberculosis in the future. In recent years, with the continuous penetration and innovation of new technologies in the field of tuberculosis, new short-range chemotherapy drugs continue to emerge, making short-range treatment of tuberculosis enter a new era. Overall, short-term treatment can significantly reduce the risk of tuberculosis recurrence, shorten the course of treatment, and improve clinical outcomes. Although facing many challenges, through the research and development of new drugs, optimization of drug dosage and more accurate patient evaluation, the short-term treatment of tuberculosis is expected to achieve significant progress in the next few years.

【Keywords】 Tuberculosis; Short term treatment; Plan; Progress analysis

结核病作为一种既可治疗又可预防的传染病，其治疗与预防策略优化在遏制结核病广泛传播中起到决定性角色。结核病治疗与预防往往依赖于长时间药物治疗，这对于患者与整个卫生系统都构成巨大挑战。近年来，随着新型抗结核药物研发与广泛应用，结核病发病率呈逐年下降趋势，但其发病人群仍居高不下。因此，寻找更为高效结核病治疗方法，并努力缩短治疗周期，已变成中心议题。早期发现是缩短疗程最直接有效的方法之一，而结核分枝杆菌耐药现象导致结核菌感染难以检出。在过去的数十年中，科研团队不断尝试各种

方法来优化结核病的短程治疗，并已取得显著的成果。目前已研发出多种新型化疗药物，包括靶向性纳米制剂，免疫抑制药，免疫抑制剂及联合用药等，为肺结核短程治疗提供新思路与手段。

1 针对结核病的短程治疗研究的核心策略

1.1 对新药进行合理使用

过去大多数研究都表明，合理地使用新药是优化结核病治疗方案的主要方向。在治疗耐药结核病的过程中，endTB与NixTB的研究都是这一理论的成功实践。通过引进Bdq、普瑞马尼、Dlm、Lzd等一系列新

药与新适应症药物，成功地解决 RFP 等一线抗结核药物的耐药性问题。同时也发现，对于那些不能耐受常规化疗的患者，可考虑将新辅助用药与传统化疗联合使用，从而提高疗效。然而，新型药物固定搭配并不是绝对的解决方案。因为新发现或上市药品与现有常规用药存在一定差异。由于新药研发与推广步伐不一致，各种新药在临床上的使用时长与暴露状况存在显著差异。因此，对于耐药性较高患者来说，即使使用相同种类的二线抗结核药物，也可能出现用药时间长，疗效差，甚至无效的现象。随着各种二线抗结核药物经验性使用，耐药性的发生率将会显著增加。同时，新型抗结核杆菌药物的研发也面临着挑战。有研究表明，在治疗耐药结核病的基础菌株中，Bdq 的耐药率可以高达 3.8%；另外，MDR-TB 菌株中的 Lzd 显示出 4.2% 的耐药性；在其他国家，耐药率也有上升趋势。然而，目前对于某些新药，我国还没有建立起标准化且容易普及的耐药性检测方法，这无疑会为未来主要依赖新药的短程治疗方案带来潜在风险。因此，在制定新化疗方案时，必须充分考虑到耐药菌对现有抗结核药敏感性下降这一因素，并结合临床疗效与毒副反应进行综合评估选择最适合方案。同时，鉴于当前耐药结核病治疗成功率仍然不尽如人意，必须继续研发新治疗方案，并持续研究包含各种新药短程治疗方案的可能性。因此，对现有短程方案进行优化并寻找新高效低毒抗结核药物是当前亟需解决的问题之一。至今，BTZ-043、TBAJ-876 等新药的 I/II 期临床试验结果已逐渐公之于众。其中，BTZ-043 已与 GSK3036656 一同被纳入 PARADIGM4TB (UNITE4TB-01) 的试验评估中，期望部分药物能够继续探索未来的短程治疗方案。

新型药物不仅在活动性结核病中得到广泛应用，还开始在 LTBI 的结核病预防治疗中得到推广。随着新型抗结核药研发速度加快，以及对肺结核患者实施更多有效干预措施，未来结核病控制将取得更大进展。在 2023 年的世界肺部健康大会 (The Union 2023) 上，俄罗斯学者公布一项针对与耐药结核病有密切接触的人群进行结核病预防治疗的研究，该研究的方案是使用 Bdq 进行为期 3 个月的治疗。该药物是通过抑制细菌对抗结核药的耐药性来达到预防肺结核发生目的。这个结核病的预防治疗计划在一定程度上减少治疗周期，早期治疗结果表明其安全性与依从性都是令人满意。在过去的一年里，没有观察到活动性结核病出现，这与 VQUIN 研究的 6 个月左氧氟沙星治疗方案相比，治疗周期得到进一步缩短。

1.2 调整药物剂量

调整药物剂量不仅是增强药物疗效与安全性的关键因素之一，同时也是短程治疗中的核心策略。世界卫生组织 (WHO) 发布关于 RFP 敏感结核病短程治疗的新推荐方案。该方案通过增加利福喷丁的剂量 (从常规的 600 mg (2 次/周) 到 1200 mg (1 次/d))，在显著提升治疗效果的同时，并没有明显增加安全风险，从而成功地将治疗周期缩短到 4 个月。目前已有研究表明，该策略能明显提高患者临床获益水平。这个策略核心思想是，在药物剂量逐渐增加的初期阶段，可以显著提高疗效 (response)，同时保持药物毒性 (toxicity) 在一个相对较低的水平；随着疾病进展或耐药株产生时，患者耐受性会进一步下降，最终可能导致病情加重甚至死亡。在这个治疗过程当中，有明显治疗窗口，其疗效的增幅远大于毒性的增幅。目前对于该方案的研究主要集中于如何确定最佳治疗窗以实现最大的增效减毒效果。在优化治疗方案的过程中，有必要对治疗窗口范围内的最佳临床剂量进行深入研究。目前对于化疗周期内最佳有效治疗窗尚不明确，但随着新技术、新方法不断应用于化疗领域，对其有可能进一步认识与理解，从而为患者带来更大获益。与此相似，全球各大学术机构都在尝试通过增加利福喷丁或 RFP 的剂量来缩短治疗周期。这些药物都能有效降低结核患者的耐药率、减少痰菌阴转率以及延长抗痨周期。PanACEA 组织进行的 RIFASHORT 研究旨在通过增加 RFP 的剂量，尝试缩减 RFP 敏感结核病的治疗周期，这是一项随机对照实验。该实验采用前瞻性、随机双盲安慰剂平行临床试验设计，对受试者给予不同强度药物刺激以达到延长患者生存时间的目的。

除了提高治疗剂量以增强疗效之外，减少剂量以确保安全性也是优化短程治疗计划的一个有效途径。因此，对于需要长期使用药物维持有效血药浓度的患者而言，如何选择最佳剂量显得尤为重要。自从 BPAL 方案被推出以后，Lzd 所引发的不良反应持续受到广泛的社会关注。由于其具有较好的耐受性且相对安全，目前仍被广泛应用于临床一线化疗药物中。为了减少 Lzd 相关的不良反应，在 BPAL 方案推出之后，ZeNix 的研究进一步评估了 4 种不同的 Lzd 剂量与治疗周期对不良反应发生率的影响，并确定了 Lzd 600 mg/d (治疗周期为 26 周) 是风险与收益相对较高的剂量组。

1.3 识别优势群体

在调整药物治疗方案的同时，确定哪些人群最适合缩短治疗时间是缩短治疗周期成功的核心因素。目

前已有研究表明,在结核等传染性强的传染病领域内应用短程疗法可有效提高疗效,但其具体作用机制还不清楚。结核病是一种需要长期与多种药物联合治疗的疾病,其药物治疗的复杂性与难度远远超过其他大多数感染性疾病。在结核病控制领域,目前主要采用全程督导化疗来减少耐药菌株产生及提高疗效。到目前为止,在现有短程治疗方案中,还没有出现丙型肝炎中的口服直接抗病毒药物这样具有决定性优势的药物,能够实现“泛人群化”的治疗方式,成功地缩短所有结核病患者的治疗周期。同时还能有效减少耐药菌产生,降低抗结核药非临床应用风险。因此,针对“轻症”患者这一特定优势群体的选择,也能有效地推动短程化疗的成功实施。这项策略的代表性研究是最近在非洲与印度针对儿童结核病进行的。该项目由世界卫生组织资助。研究表明,对于药物敏感且非重度的涂阴结核患儿,4个月的固定剂量复方制剂H-R-Z-E的抗结核治疗效果并不逊色于6个月的标准治疗;目前,WHO已经对这一结论给予推荐。该方法对早期诊断、及时进行化疗以及延长生存时间均具有重要意义,但仍存在一定局限性。值得特别指出的是,为了评估治疗效果与体内状况,需要开发与构建更多能够实时且准确地反映疾病状况指标。随着临床上抗痨新药研发速度的加快,对早期诊断及有效治疗方法的要求越来越高。至今,还不清楚耐药结核病的治疗效果能达到何种程度。事实上,研究如何缩短对药物敏感的结核病治疗周期也遭遇相似的挑战。在过去几年里,人们一直试图找到一种简单而又灵敏方法来评价结核感染患者的抗药性水平。从根本上来讲,目前还没有确切指标或相关的标志物来判断结核病的治疗是否成功或是否已经停用,因此还不能采取应答指导治疗的方法。近年来随着新技术与新方法应用于临床,以及结核分枝杆菌基因分型及耐药性检测手段不断提高,人们已经从整体水平评价患者疗效及其预后。

2 结束语

对于结核病来说,短程治疗已经成为一种不可逆转的趋势。在这一过程中,需要关注患者用药后可能出

现的不良反应,尤其是耐药问题,并制定合理有效的干预策略。短程治疗核心思想是选择最合适药物组合,制定出高效且敏感治疗方案,引进新药物或对现有药物与剂量进行更精确设计,这包括选择合适药物、剂量与目标人群,以确保治疗达到最优效果。目前,抗结核药物与治疗方案仍处于快速发展阶段。因此,紧迫任务是加强结核病临床研究设计,并从药代动力学、生物标志物与社会经济学等多个方面对短程治疗方案进行全面评估,以便获得更多高质量治疗成果,从而更好地支持结核病全面预防与控制。

参考文献

- [1] 李雪莲,荆玮,王庆枫,等.含新药口服短程方案治疗耐多药/利福平耐药结核病三例并文献复习[J].中国防痨杂志,2024,46(11):1327-1334.
- [2] 李蓉,孙峰,李杨,等.耐多药结核病全口服短程治疗新进展[J].中国实用内科杂志,2021,41(11):935-940.
- [3] 初乃惠.积极推进耐药结核病全口服短程治疗方案的实施[J].中国临床医生杂志,2020,48(12):1387-1389.
- [4] 张国莉.结核病初始耐药对短程化疗效果和获得性耐药的影响分析[J].中国医药指南,2018,16(17):161-162.
- [5] 赵现芝.结核病的常规治疗与短程疗法的对比[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(04):77-78.
- [6] 常晓杰,孔亚东,任万良.结核病短程化疗治愈影响因素分析[J].医学动物防制,2015,31(11):1219-1220+1223.
- [7] 王庆,王东萍,丁运生,等.结核病初始耐药对短程化疗效果和获得性耐药的影响[J].安徽医学,2013,34(06):687-689.
- [8] 李学森.实施现代结核病控制策略短程督导治疗肺结核70例疗效观察[J].临床肺科杂志,2007,(12):1419.

版权声明:©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS