

## · 思路与方法学 ·

## 耐多药结核病治疗的反思——整体观的必要性

张蕾蕾<sup>1</sup> 金 华<sup>2</sup>

**摘要** 本文从医源性、患者自身、社会因素等角度分析耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的发生因素,回顾 MDR-TB 治疗策略从标准短程化疗方案到整体干预策略基础上个体化治疗的演变过程,分析中医抗结核的历史与现阶段研究特点,指出中医学不但重视病原体,肯定“杀虫”之必要,更需关注病原体作用于人体后产生的级联反应,将其与患者自身状况、气候、地理、心理、社会等因素结合起来“整体”地看待 MDR-TB 的发生、发展。笔者认为中医整体观指导下的治则对 MDR-TB 治疗有着积极意义和启发,治疗应重视患病个体的整体特征和治疗方案的个体化,并强调“整体观”是提高 MDR-TB 疗效的基本策略,避免采用单一的“对抗”方式。

**关键词** 结核;耐多药;中医;整体观

Reflection on Medical Treatment of Multi-drug Resistance Tuberculosis: The Necessity of Chinese Medicine Holistic View ZHANG Lei-lei<sup>1</sup> and JIN Hua<sup>2</sup> 1 Department of Tuberculosis Prevention and Control, Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou (730000); 2 Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou (730020)

**ABSTRACT** Causative factors of multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) were analyzed from iatrogenic angles, patients themselves, and society. Reviewed was the development of treatment strategies for MDR-TB from directly observed treatment short-course (DOTS) to DOTS-Plus. The history of Chinese medicine (CM) fighting TB and characteristics at the present stage were also analyzed. Authors pointed out that CM pays attention not only to killing pathogens and confirms the necessity of getting rid of pathogens, but also to cascade response caused by pathogens. It also regards the occurrence and development of MDR-TB as a whole by combining patients' conditions, climatic, geographic, psychological, and social factors. Authors believed that therapeutic principles under guidance of CM holistic view are of positive significance and inspiration in treating MDR-TB, and emphasized holistic view as basic strategies for treating MDR-TB, but not a single countermeasure.

**KEYWORDS** tuberculosis; multi-drug resistance; Chinese medicine; holistic view

耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)指至少对异烟肼和利福平耐药的结核分枝杆菌导致的结核病<sup>[1]</sup>,具有治疗时间长、难度大、费用高、治愈率低、病死率高等特点。根据 WHO 耐药结核病规划管理指南,MDR-TB 治疗时注射药物至少使用 6 个月,痰菌转阴后必须至少持续治疗 18 个月,其中强化期至少 3 个月,总疗程 21 个月以上<sup>[2]</sup>,患者在疗程结束后的两年内复发率和病死率最高<sup>[3]</sup>。MDR-TB 病死率较高,为 37%~89%,且疗效较差,

据报道其治愈率仅为 50%~70%<sup>[4]</sup>。MDR-TB 发病后前 4~16 周的病死率高达 50%~80%<sup>[5]</sup>。

治疗失败导致传染期延长,扩大耐药结核菌传播的机会并使总体人群暴露于耐药结核菌的危险之中。MDR-TB 的出现,使结核病控制变得更为复杂和艰难。人类与结核病斗争的历史,实际上一直处于被动的地位,始终走不出“感染—使用抗生素—培养出耐药菌株—造成新的感染—再应用抗生素”这样一个恶性循环的“对抗”方式。MDR-TB 的发生及控制是一个整体的连续过程,中医学以人为中心,从人与自然、社会三者的关系探讨疾病的发生发展及防治规律的整体观医学模式有利于拓展思路。

### 1 MDR-TB 发生的整体观

研究表明,编码某种抗结核药物靶点及相关代谢

作者单位:1.兰州市疾病预防控制中心结核病防治所(兰州 730000); 2.甘肃中医药大学中医临床学院(兰州 730020)

通讯作者:金 华, Tel: 13893406996, E-mail: lanzhoujinhua@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 12. 1517

酶的基因发生突变是耐药性产生的主要机制,多种抗结核药物的靶基因发生突变并逐渐累加导致了耐多药结核杆菌的产生<sup>[6]</sup>。理论上讲,MDR-TB 发生的几率极低,但临床上的 MDR-TB 病例并不少见。MDR-TB 的产生,主要是人为因素,包括医源性因素、患者自身因素和社会因素。

### 1.1 医源性因素

耐药性结核病,指对一种或一种以上抗结核药物耐药的结核病。未接受过抗结核药物治疗而发生结核杆菌耐药称为原发性耐药,既往有抗结核治疗史者(超过 1 个月)发生的结核杆菌耐药称为获得性耐药。

临床耐药菌的出现是治疗过程中药物对敏感菌群淘汰,使得耐药菌群存留并克隆增殖的选择性结果,主要由于不充分或不正确的治疗导致患者体内的耐药突变菌成为优势菌从而产生耐药。不合理的方案、不规范的治疗和漫长的疗程是造成患者体内耐药菌群出现的主要选择因素。结核病的初始治疗是决定其最终治疗效果的关键,在发病的最初几个月,即行规范诊疗和足量全程的联合用药,绝大部分患者可以治愈。若用药不当(单用药、不适当的联合用药、用量不足等),极易导致耐药的产生。

根据化疗史,可将结核病分为初治与复治<sup>[7]</sup>。初治指既往未使用过抗结核药物治疗或用药时间少于 1 个月的新发病例;复治指既往应用抗结核药 1 个月以上的新发病例、复发病例、初治治疗失败的病例。从病变性质来看,初治时多以浸润病变为主,可逆病变多,对于初治患者实施强力且确实有效的治疗,是完全可以治愈的。

复治是一个既笼统又复杂的总称,凡不属于初治的患者均可列为复治。不同的复治肺结核患者,由于存在用药时间长短不一、规范与否及联合用药是否合理等情况,其耐药的严重程度可存在很大差异。

目前,在我国项目覆盖地区所有复治肺结核均给予标准化的治疗方案显然是不合理的<sup>[8]</sup>。有资料表明,复治肺结核是 MDR-TB 产生的主要原因<sup>[9]</sup>。

### 1.2 患者自身因素

导致 MDR-TB 产生的患者自身因素,主要体现在患者服药依从性上。患者依从性指在治疗和预防疾病方面,患者的行为与医生的处方相符的程度<sup>[10]</sup>。事实上,依从性也是实现治疗的一个关键环节。肺结核患者的依从性与肺结核复发率呈负相关,依从性好的患者复发率仅为 1.1%,而依从性差的患者复发率高达 50%<sup>[11]</sup>。多因素分析结果表明,患者文化程度、对本病的知晓情况、病情和家庭经济状况等均为影响

## MDR-TB 服药依从性的因素<sup>[12]</sup>。

依从性和心理因素密切相关,特别是 MDR-TB 治疗过程中心理因素对患者依从性的影响更为显著。由于 MDR-TB 是一种慢性传染性疾病,多伴有不同程度的合并症和并发症且疗程长、二线药品不良反应多而严重,患者在确诊后一方面受到疾病的折磨,容易产生焦虑、抑郁等负面情绪;另一方面,由于具有传染性,患者往往受到他人的冷落或回避,更易使他们产生焦虑、忧郁、孤独的心理,从而影响其依从性,甚至放弃治疗。

### 1.3 社会性因素

流动人口是 MDR-TB 产生的社会因素之一。在 19 世纪初,欧洲工业化迅速发展,大量农村人口涌入城市,因缺乏有效医疗措施的干预,结核病呈现爆发流行的趋势。随着世界人口流动的增多和频繁,移民结核病成为发达国家结核病疫情增高的主要原因之一<sup>[13]</sup>。由此可见,人口的流动是造成结核病传播和流行的主要危险因素之一,对结核控制产生重要影响。在我国,来自原来生活相对封闭,对结核病免疫力低下的农村人口,进入城市后由于生活环境改变等因素较易感染上结核病;还有部分患者由于工作关系,经常出差,流动性大,很难督导管理,而且来自不同地区的流动人员可能带来不同耐药源性的结核菌株,增加了治疗方案制定的难度和治疗的复杂性。此外,医疗资源分布的不均衡及归口管理落实的不及时,也是影响 MDR-TB 产生和传播的社会因素。

由此可见,MDR-TB 的发生发展,并不是由单一因素所决定的,发病机理也不是单一线性的,往往由多种因素纠集在一起,其发生发展的路径错综复杂。无论从个体遗传差异、干预多种机制分析,还是从添加或补充药理作用、改善患者依从性、降低药物剂量、减少药物不良反应等因素考虑,个体化治疗是提高 MDR-TB 治愈率的重要手段。MDR-TB 的治疗应重视患病个体的整体特征和治疗方案的个体化。

## 2 从整体观看 MDR-TB 的治疗策略

1882 年,德国 Robert Koch 发现结核菌是结核病的唯一致病菌,从此,结核病的诊断走向明确化。但 80 年代后期开始的疫情回升,特别是 90 年代以来多重耐药菌株小规模爆发流行,使人们对现有治疗药物和防治策略引发新的思考。健康和疾病是动态的,往往在同一个机体内共存,健康和疾病之间彼此消长的关系是两者共存的主要特点。人体是一个有机的整体,构成人体的各个组成部分之间在结构上不可分割,在功能上相互协调、相互为用,在病理上相互影响;而且人体与自然界也密不可分,自然界的改变随时影响

人体,这是中医学认识和治疗疾病特有的整体观念,其内涵主要体现在统一性和完整性。中医学认为人类在能动地适应自然和改造自然的过程中维持着正常的生命活动。

## 2.1 治疗策略从整体观角度关注个体化治疗

迄今为止,直接督导短程化疗(directly observed treatment short-course, DOTS)被认为是控制 MDR-TB 的最佳策略<sup>[14]</sup>。DOTS 策略包括五个要素:(1)政府对国家控制结核病规划的承诺;(2)通过痰涂片检查发现患者;(3)在直接观察督导下,给予患者免费、标准短程化疗方案治疗;(4)定期不间断地供应抗结核药物;(5)建立和维持结核病监测评价系统。DOTS 策略从宏观控制的角度在我国结核病控制工作中发挥了重要作用<sup>[15]</sup>,它是从社会环境、群体出发控制结核病,在人、自然、社会的一体的模式中,更多关注的是社会环境因素,因此 DOTS 策略并不“完整”。

虽然严格执行 DOTS 策略可有效阻止更多 MDR-TB 病例的产生,但 DOTS 策略下的短程化疗并不能治愈已经存在的 MDR-TB 患者。对于 MDR-TB 患者,由于每例患者的耐药谱、排菌时间、既往用药史、治疗经过、体质、合并症与并发症等因素均不相同,机械套用一或几个固定的化疗方案,显然不合理。因此,WHO 于 1998 年首次提出了“DOTS-Plus”策略,DOTS-Plus 策略是对 DOTS 策略的补充,它更注重二线抗结核药物的标准化和个体化治疗方案。从 DOTS 到 DOTS-Plus 策略,可以看出,DOTS-Plus 策略开始关注在整体干预策略基础上的个体化治疗方案。

## 2.2 中医抗结核的历史与现阶段研究特点

中医学对肺结核的认识有 2000 多年的历史。中医文献对于本病的名称,历代变迁不一,有“尸注”、“传尸”、“骨蒸”、“劳嗽”、“伏连”、“急癆”、“癆瘵”、“肺癆”等,多从其传染性和症状特点而定名。《内经》中对本病的临床表现即有较具体的记载,认为本病属于慢性虚损性疾病。汉代华佗《中藏经·传尸》已认识到本病具有传染性;唐代孙思邈《千金要方》将“尸注”列入肺脏病篇,明确病位在肺。元代葛可久《十药神书》收载十方,为我国现存治疗肺癆的第一部专著。清代李用粹《证治汇补·传尸癆》总结说:“虽分五脏见症,然皆统归于肺”。在治疗方面,朱丹溪提出“癆瘵主乎阴虚”之说,确立滋阴降火的治疗大法,为后世治疗肺癆提供了依据。明代汪绮石《理虚元鉴·治虚有三本》认为“理虚有三本,肺、脾、肾是也。肺为五脏之天,脾为百骸之母,肾为一身之根,知斯三者,治虚之

道毕矣。”,强调了肺和脾肾在病理生理上的整体关系。历代还创立了保真汤、月华丸、百合固金汤、秦艽鳖甲散、资生汤等方治疗本病,而其中不少中药被现代药理研究证实有不同程度的抗癆杀菌作用<sup>[16]</sup>。目前,对于中药治疗肺结核的研究,综合文献分析主要体现在以下几方面:一是针对中草药抗结核病的基础研究<sup>[17,18]</sup>;二是有关肺结核证候规律及与相关指标关系的研究<sup>[19]</sup>;三是针对化疗药物的辅助治疗和减毒增效研究<sup>[20,21]</sup>;四是积极探索、参与耐多药肺结核的治疗<sup>[22]</sup>。总体上,现阶段中医药治疗肺结核主要在改善临床症状、减轻西药的毒副作用、促进病灶的吸收、提高机体免疫力等方面发挥优势,与现代医学取长补短,减轻患者痛苦。邓铁涛先生认为:对于肺癆中医缺乏有效祛邪药物,更多的是着重于扶正以祛邪<sup>[23]</sup>。中医对疾病的认识强调通过整体调节来改善局部病变<sup>[24]</sup>。

## 2.3 中医整体观指导下的治则对 MDR-TB 治疗的启发

有记载的结核病的全球性流行可以追溯至 17 世纪。人体感染结核杆菌而患病是人体与结核两个系统相互作用的结果,回顾历史,只将焦点放在结核杆菌而不去关注人体自身是造成结核病防控被动的根本原因。人类初次感染结核菌,90% 以上不经过治疗而自然痊愈<sup>[25]</sup>。原发感染者中仅 5% ~ 10% 可能发展为结核病,发病与否取决于所感染的结核菌量、毒力、频度以及微滴核大小和被感染者的免疫应答力,免疫应答越快越完全则结核菌致病性越弱。

中医学整体观念是建立在对于局部与整体、人体与外界环境各自特点以及它们之间相互联系、相互作用、相互影响的基础之上,是中医学关于人体自身的完整性及人与自然、社会环境的统一性的认识。如《灵枢·五癆津液别》曰:“五脏六腑,心为之主,耳为之听,目为之候,肺为之相,肝为之将,脾为之卫,肾为之主外。”《灵枢·岁露论》指出“人与天地相参也,与日月相应也。”《素问·五运行大论》还指出“气相得而和,不相得则病”,反映了中医认识疾病的思路和方法。中医学认为“正气存内,邪不可干”、“邪之所凑,其气必虚。”所谓正气,是机体自身的适应、调节、抗病、康复等能力,与自身免疫系统密切相关。从中医学整体观上来讲,人与自然、社会环境的适应性亦是影响正气能否固护肌表的重要因素<sup>[26]</sup>。结核菌入侵宿主机体内,从感染、发病到转归与多数细菌感染性疾病有显著不同。结核菌不产生毒素,其侵袭力目前所知亦少。结核病感染及临床过程的特殊性,提示宿主在结核病发生学上的作用较其他感染性疾病更为重要。中



医学不但重视病原体,强调“杀虫”,更关注病原体作用于人体后产生的级联反应,并将其和患者自身状况、气候、地理、心理、社会等因素结合起来,整体地看待这一过程。较现代医学“早期、规律、全程、适量、联合”使用抗结核药的治则,中医学整体观指导下的“补虚”为主,参以“杀虫”的治则更好地体现了人体与结核杆菌之间的动态平衡,“补虚”实际上是从患者自身整体状况,特别是脏腑之间的相互资生、制约的关系研究康复方法,正如《医学正传·劳极》所指出的“一则杀其虫,以绝其根本,一则补其虚,以复其真元”策略。

#### 2.4 心理支持应贯穿 MDR-TB 治疗始终

中医学将人的精神活动也纳入整体观之中,认为人的功能和情志均有客观的生理基础,提出形与神俱,才能尽其天年。中医学以天、地、人三才一体的整体观念为指导思想,以人为中心,从人与自然、社会三者的关系探讨人的生命过程及防治疾病的规律,强调从人与自然、社会的系统整体关系的角度,理解生命、健康和疾病的关系。机体与自然环境、社会环境之间和谐统一,表现为机体自身的阴阳平衡,是为健康状态;否则为不健康或者疾病状态。中医学考察疾病的原因,不仅着眼于自然环境因素,更着眼于社会环境因素,特别是个体的精神心理因素。

疾病治疗的目的不仅是恢复患者的躯体健康,其最终目的是提高患者的生活质量。传统的生物医学模式注重生命的存在及躯体功能的改善,较少关注治疗后患者的心理、适应社会的能力,导致投入大量的医疗资源,换来的是低质量的生命,给家庭、社会带来沉重的负担。WHO 强调健康不仅指没有疾病和虚弱,而应是躯体、心理和社会适应的完好状态。这意味着人们逐渐认识到医学最终目的不仅是延长人的生命,还要关注其质量。这个健康的定义,符合中医学以人为主体的三位一体观的整体观念。任何一种控制措施,不应该仅注重提高患者的诊断率、治愈率等生存数量指标,同时也要从心理、社会等方面去关注患者生活质量。

对 MDR-TB 患者而言,不但需要正确的诊断与合理的治疗,而且还需要实施全程的健康教育、心理支持及良好的家庭和社会的支持,提高患者的治疗依从性,实现医院、社区医生和家庭的督导下治疗,以完成足够的疗程,提高治疗效果。

#### 3 整体性是提高 MDR-TB 疗效的基本策略

MDR-TB 的出现大多由于各种原因导致不规律治疗,病程往往较长,多伴有免疫功能显著下降。体质虚弱是结核病发病的条件,更是结核病耐药的基础。

MDR-TB 的致病因素,不外内外两端。正气虚弱是本病发病的内在因素,外因系指感染“痼虫”,两者互为因果。就 MDR-TB 而言,正气内虚,痼虫蛰伏为患或医过等因素,是形成本病的基础。病情日久迁延,其虚损不仅在肺,更累及他脏。

当将 MDR-TB 的发生、发展全程作为一个整体看待时,其与中医学“整体观念”不谋而合,突出表现了体质、病因、发病、病程、治疗是一个整体的理念。因此,在结核病临床诊疗中,不仅要注重疾病本身,更要将疾病的成因、发展置于人体所处的内外环境中考察,用内外统一的整体观点加以分析,未病先防,既病防变。未发病者,改善机体的内外环境,提高免疫防御功能是根本,要“顺四时而适寒暑,和喜怒而安居处,节阴阳而调刚柔”(《灵枢·本神》)。徐春甫还指出:“凡人平素保养元气,爱惜精血,瘵不可得而传。惟夫纵欲多淫,若不自觉,精血内耗,邪气外乘,……皆能乘虚而染触”;对于已发病的初治肺结核,给予规范合理的初治方案彻底治愈,是杜绝产生复治乃至医源性 MDR-TB 的重要因素;对于已经发展或感染为 MDR-TB 的患者,则应重视标准化方案之上的个体化治疗,因人、因地、因时施治,同时加强对患者的心理支持及家属的健康教育,以提高患者治疗依从性,提高 MDR-TB 的治愈率。

药物治疗仍为结核病治疗的主要手段,研究新型抗结核药物仍是目前的努力方向,但出于“对抗”为目的药物开发不一定获得圆满结局。疾病根源于内外环境整体统一性的破坏,一个健康人发展为 MDR-TB 是受到多种可知与未知的因素影响,治疗需要全面了解与患者有关的各方面资料而不仅是疾病的信息,应该更多的关注患病的“人”而不是单纯的“疾病”。治疗更加重视患者的个体特征,将患者的精神心理因素纳入“整体”治疗体系,为“整体”提高患者生活质量服务。

#### 参 考 文 献

- [1] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [2] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [R]. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [3] 刘志辉,刘玉美,伍慧仪. 广州地区 251 例耐多药结核病例分析[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(5): 1712-1714.
- [4] World Health Organization. Stop Tb Partnership. The globe plan to shop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis

- [R]. 2010.
- [5] World Health Organization. International union against tuberculosis and lung disease working group on anti-tuberculosis drug resistance surveillance[J]. N Engl J Med, 1998, 338(23): 1641-1649.
- [6] Wade MM, Volokhov D, Peredelchuk M, et al. Accurate mapping of mutation of pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains with a scanning-frame oligonucleotide microarray[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2004, 49(2): 89-97.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 121.
- [8] 张蕾蕾, 金华. 关于复制肺结核若干问题的讨论[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2007, 28(2): 54-55.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 全国结核病耐药性基线调查报告(2007~2008年)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 30.
- [10] 施华芳, 姜冬九, 李乐之, 等. 病人依从性的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2003, 38(2): 134.
- [11] 周丽莎, 耿文奎. 结核病耐药原因分析[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(5): 524-525.
- [12] 李华平, 杨坤云. 耐多药肺结核病人治疗依从性分析及干预对策[J]. 实用预防医学, 2009, 16(5): 1559.
- [13] 李拯民. 结核病流行的新趋势[J]. 实用医学杂志, 2001, 17(12): 1127-1128.
- [14] 刘国标, 陈裕明, 邓虹. 直接督导短程化疗下初治涂阳肺结核治愈影响因素研究[J]. 中国预防医学杂志, 2008, 9(7): 667-670.
- [15] 蔡纪明, 陈贤义主编. 中国结核病控制工作典范——世界银行贷款传染病与地方病控制项目结核病控制部分终期评价报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 17-21.
- [16] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 2095.
- [17] 李静, 聂广. 中药抗结核杆菌的实验研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(8): 35-36.
- [18] 刘秋琼, 高玉桥, 林秋晓, 等. 中药治疗肺结核的研究进展[J]. 中药材, 2007, 30(11): 1478-1481.
- [19] 周兴华, 钟森, 钟振东, 等. 中医药辨证治疗肺结核证候规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(11): 49-51.
- [20] 张蕾蕾, 金华. 参苓白术散在肺结核化疗中的减毒增效作用观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(8): 737-738.
- [21] 高孟秋, 朱莉贞, 苑松林, 等. 中药肺泰胶囊辅助治疗复治肺结核的近期疗效及安全性观察[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(2): 134-136.
- [22] 封文军, 刘艳科, 何芳, 等. 益肺通络方联合化疗方案治疗耐多药肺结核近期疗效观察[J]. 新中医, 2012, 44(3): 22-25.
- [23] 邓铁涛. 肺结核之治[J]. 新中医, 2000, 32(10): 11-12.
- [24] 沈自尹. 中医药的一大特色——调节整体 改善局部[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(12): 1122-1125.
- [25] 谢惠安, 阳郭太, 林善梓主编. 现代结核病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 164.
- [26] 魏惠芳, 张露芬. 从整体观念谈中医正气的特点[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(9): 440-442.

(收稿: 2014-11-13 修回: 2015-07-21)