

# 儿童结核病的治疗进展

杨恒 林晶晶 李涛 马嘉烨 卢水华

【关键词】 结核病； 儿童； 治疗； 血药浓度； 世界卫生组织药物剂量建议； 利福平； 吡嗪酰胺

据 2018 年世界卫生组织 (WHO) 最新报告, 2017 年全球新发儿童结核病 103 万例, 死于结核者 25 万余例, 儿童结核占有结核病患者比例达 10%, 死亡人口占有结核相关疾病患者的 15%, 而高达 90% 因结核相关疾病死亡的儿童患者没有接受抗结核药物治疗<sup>[1]</sup>。面对如此庞大的群体, 充分利用现有医疗技术和资源进行规范治疗, 能有效减缓儿童结核病的严重程度。本文就儿童结核病的治疗进展进行阐述。

## 一、儿童结核病的治疗方案

异烟肼 (H)、利福平 (R)、吡嗪酰胺 (Z) 和乙胺丁醇 (E) 4 种药物联合治疗方案, 连续 2 个月每日服用, 随后连续 4 个月每日服用异烟肼和利福平 (2HRZE/4HR), 仍是治疗儿童结核病的标准方案。2014 年 WHO 出版的《国家结核病规划-儿童结核病管理指南》(简称指南) 中推荐, 对来自低 HIV 流行和低异烟肼耐药的地区疑诊或确诊肺结核或淋巴结核的 HIV 阴性儿童采用 2HRZ/4HR 方案治疗, 因乙胺丁醇造成视神经病变的风险超过了使用该药物的益处, 所以不推荐使用乙胺丁醇。同时, 疑诊或确诊肺结核或淋巴结核的儿童存在肺部病变广泛, 或来自高 HIV 流行或高异烟肼耐药的地区, 建议采用 2HREZ/4HR 方案<sup>[2]</sup>。患有结核性脑膜炎和心包炎的儿童应联合糖皮质激素治疗, 将减少疾病相关不良反应的发生, 如脑积水、限制性心包炎<sup>[3]</sup>。并且根据指南推荐, 结核性脑膜炎和骨结核需要治疗 12 个月而不是 6 个月。有证据表明, 结核性脑膜炎儿童服用利奈唑胺治疗后, 可改善治疗结局<sup>[4]</sup>, 现全球有多项临床试验评估该药物在重型儿童结核病中的疗效。

2017 年儿童耐多药结核病新发病例占儿童结核病的 3.2% 左右, 在报道的 13 104 例患者中, 181 例 (1.4%) 年龄在 15 岁以下。2018 年 WHO 推荐的耐多药结核病长期治疗方案中, 关于延长耐多药结核病治

疗方案的建议也适用于儿童患者, 并且推荐贝达喹啉用于年龄 < 6 岁的儿童, 德拉马尼可用于年龄 < 3 岁的儿童。对于病情轻的婴幼儿或年龄小的儿童, 避免使用含有注射剂的药物, 如阿米卡星和链霉素, 会影响其听力, 进而导致其语言能力发育障碍, 在学校学习变得困难<sup>[5]</sup>。

## 二、一线抗结核药物在儿童结核病中的剂量选择

2014 年指南调整了儿童一线抗结核药物的推荐用药剂量 (表 1), 与 2010 年 WHO 指南相比, 将异烟肼下限剂量下降至 7 mg/kg, 因有证据表明该剂量能使儿童达到有效血药浓度, 且有利于实现固定剂量复合剂 (FDC) 在临床的应用。WHO 建议, 当儿童体重 > 25 kg 时, 临床医生可以使用成人给药建议<sup>[2]</sup>。2009 年 WHO 出版的《结核病治疗指南》(第四版) 中推荐成人结核用药每公斤体重剂量均比儿童少 (表 1)<sup>[6]</sup>。治疗儿童药物敏感结核病的最新进展是引入了含有 HRZ 的儿童友好型制剂, 即 FDC, 其中包含 HRZ 和 HE 的正确比例, 并且在口感上优于传统药片, 当其能达到有效血药浓度, 是治疗儿童结核病的一个较好选择<sup>[3]</sup>。

表 1 每日服用一线抗结核药物推荐剂量<sup>[2,6]</sup>

抗结核药物	儿童剂量和范围 (mg/kg)	成人剂量和范围 (mg/kg)	最大剂量 (mg)
异烟肼	10 (7 ~ 15) <sup>a</sup>	5 (4 ~ 6)	300
利福平	15 (10 ~ 20)	10 (8 ~ 12)	600
吡嗪酰胺	35 (30 ~ 40)	25 (20 ~ 30)	-
乙胺丁醇	20 (15 ~ 25)	15 (15 ~ 20)	-

注: a: 异烟肼剂量参考范围的较高值应用于较年轻的儿童; 随着儿童年龄的增长, 给药剂量为范围的较低值更合适

## 三、儿童体内抗结核药物的血药浓度与治疗结局

在全球, 儿童结核药物用药剂量不足的问题依然存在。2019 年, 《柳叶刀儿童青少年健康杂志》发表了一篇报道, 运用数学模型分析的方法评估全球 20 个高结核病负担国家的 13 万例年龄 < 5 岁的儿童结核病患者, 其中 43% 存在用药剂量不足, 且仅 47% 的儿童利福平的药浓度达标。在中国, 儿童用药剂量问题

没有其他国家严峻,用药剂量不足的比例为 16.8%<sup>[7]</sup>。不但数学模型结果表明抗结核药物血药浓度不足,且多项临床药物监测试验也反映了该问题;其中一项临床试验表明,使用 WHO 推荐的儿童用药剂量,77.3% 的儿童吡嗪酰胺最高血药浓度低于建议治疗浓度(35mg/ml),61% 的儿童利福平最高血药浓度低于有效治疗浓度<sup>[8]</sup>。

近年来几项儿童体内抗结核药物血药浓度监测临床实验表明,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺的儿童体内的最高血药浓度是治疗失败或死亡的主要预测因子,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺的药-时曲线下面积(AUC)是治疗失败的最佳预测指标<sup>[9-11]</sup>;在成人的研究中发现,吡嗪酰胺的血药浓度达到 35mg/ml 时可降低肺结核相关死亡率<sup>[12]</sup>,因此,抗结核药物达到有效浓度是提高结核病治愈率和减少耐药的关键因素。

#### 四、婴幼儿和营养不良儿童是抗结核药物暴露不足的主要人群

现有临床试验发现,血药浓度低的抗结核药物主要是利福平和吡嗪酰胺,尤其是在婴幼儿和营养不良儿童中。印度一项临床试验发现,低体重(4~7 kg)的儿童与其他儿童相比,利福平的血药浓度最低<sup>[13]</sup>;2015 年一项包括了 39 例婴儿患者血药浓度监测结果的研究显示,即使利福平在 12~20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 的剂量下,平均血药峰浓度(C<sub>max</sub>)为 2.9 μg/ml<sup>[14]</sup>;南非的一项临床试验观察了一线抗结核药物在儿童中的血药浓度,结果发现在体重为 5.0~7.9 kg 的儿童中,吡嗪酰胺的血药浓度低于修订指南中提出的目标剂量 30~40 mg/kg;并且提出对于体重在 5~7.9 kg 的儿童,50 mg/kg 的剂量才可以达到与成人相同的药-时 AUC<sup>[15]</sup>。2013 年的一项试验结果显示,生长发育迟缓或低体重儿童中低血药浓度比正常体重的儿童更多见,与其他研究结果一致<sup>[9]</sup>。这些研究从不同角度表明,婴幼儿和营养不良儿童是抗结核药物暴露不足的主要人群。

发育不良的低体重患者结核药物浓度更低可能与体内药物清除率和体重不成线性关系有关,换言之,其与发育正常的相同体重儿童相比,药物清除能力更强<sup>[16]</sup>,体重低的儿童需要更大的每公斤体重剂量以达到有效血药浓度,如选择 WHO 推荐剂量范围的上限,如当服用 FDC 时,正常体重 9 kg 的 1 岁儿童接受的药物剂量是体重 6 kg 营养不良儿童的 2 倍,但二者均以类似的速度消除药物,因此需要适当增加 6 kg 儿童的用药剂量<sup>[7]</sup>。婴幼儿的药物代谢动力学发育不成熟,有研究发现,在出生后 2 年中婴幼儿代谢发育基本完

成,因此年龄>2 岁儿童体内代谢过程类似于成人,而 2 岁以内婴幼儿的代谢过程则不成熟<sup>[15]</sup>;那么,对于年龄>2 岁儿童血药浓度也低,有学者作出的解释是,肝脏质量与体重的比值越大,药物清除率越高,药物代谢更快<sup>[10,16]</sup>。对于 0~3 月龄的婴儿,WHO 提出应结合月龄和不良反应调整药物剂量<sup>[2]</sup>。

#### 五、保障有效血药浓度的方法

结合前文提到的抗结核药物如利福平、吡嗪酰胺在儿童中血药浓度低的问题,在体重<25 kg 的生长发育正常儿童中,抗结核药物应用需要根据 WHO 的指南,对于发育正常的 0~3 岁的婴幼儿,用药参照 WHO 的建议,结合月龄和不良反应调整药物剂量<sup>[2]</sup>,且证据表明,年龄越低,每公斤体重的抗结核药物剂量选择推荐剂量范围的高值,能更好地达到有效的血药浓度,美国儿科协会建议,对婴幼儿及粟粒性肺结核、结核性脑膜炎的儿童,将利福平剂量提升至 20~30mg/kg<sup>[17]</sup>;对于营养不良儿童,Radtke 等<sup>[7]</sup>提出了一个新型用药剂量选择方法,根据患儿年龄、营养状况和体重情况给药,其中涉及到一个衡量年龄<5 岁儿童营养状况的方法——Weight-for-age Z score(WAZ 评分),当 WAZ≥0 分时,基于儿童已有体重给药;当 WAZ<0 分时,基于年龄的预期体重给药。总之,营养不良儿童应增加药物剂量以维持有效血药浓度。

此外,儿童用药中既存在剂量不足的问题,同时也有剂量过高的风险,如 WHO 推荐的异烟肼剂量参照慢乙酰化个体,由于年龄<1 岁的儿童代谢功能尚未发育完善,其代谢较慢,因此体内异烟肼的血药浓度偏高。有学者建议,为避免婴幼儿血药浓度过高,产生不良反应,需根据年龄推荐更合适儿童的剂量<sup>[15]</sup>。

#### 六、总结和展望

近年来,儿童结核病的治疗受到越来越多的关注,有利于提高儿童结核病的治愈率。儿童结核病病死率高,但 WHO 推荐的药物治疗方案有较好的治疗效果,因此建议参照 WHO 用药指南。好的治疗结局依靠有效血药浓度,但现有研究发现利福平、吡嗪酰胺存在用药剂量不足的情况,因此,需进一步关注和研究儿童的药物代谢动力学和药物代谢效力学。

#### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[R]. Geneva: WHO/CDS/TB, 2018.
- [2] World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children[R]. Geneva: WHO/CDS/TB, 2014.
- [3] Furin J. Advances in the diagnosis, treatment, and prevention of tuberculosis in children[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(3): 301-311.

# HIV 感染人群潜伏性结核感染筛查与预防性治疗

杨清奎 阮巧玲 张文宏

【关键词】 HIV; 潜伏性结核感染; 筛查; 预防性治疗

人免疫缺陷病毒(HIV)感染是活动性结核病发生的高危因素。尽管 HIV 抗逆转录病毒治疗(ART)已取得巨大进展,HIV 相关性死亡中结核病仍是最常见的原因<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织(WHO)统计,在 2016 年,HIV 感染人群中有 40 万例患者因结核病死亡,占 HIV 感染者总死亡人数的 1/3,且 HIV 感染人群发展为活动性结核的风险是未罹患 HIV 感染人群的 21 倍<sup>[2]</sup>。潜伏性结核感染(LTBI)为机体感染结核分枝杆菌后未能清除、产生持续免疫应答状态,但无活动性结核的临床表现证据;随着机体免疫状态改变,可由静息状态进入活动状态而发病。高风险人群 LTBI 筛查与预防性治疗是 2035 年消灭结核战略的重要举措<sup>[3]</sup>,对控制结核疫情至关重要。HIV 感染人群作为 LTBI 的高危人群,其 LTBI 的筛查与预防性治疗不容忽视。

## 一、HIV 感染人群的 LTBI 筛查

LTBI 的诊断尚无金标准,目前结核菌素皮肤试验(TST)和  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)为广泛接受的两种免疫学检测方法,通过检测宿主对结核分枝杆菌抗原的细胞免疫反应进行 LTBI 诊断。结核分枝杆菌感染宿主后引起的免疫应答以细胞免疫为主,而现阶段 LTBI 的检测手段也是基于免疫应答水平,对于 HIV 感染人群而言,本身的免疫缺陷程度会影响 LTBI 检测的应答,易出现假阴性结果。实际上,对于免疫缺陷人群,LTBI 的诊断并无有效而精确的方法,这将引起漏诊而延误治疗。

### 1. TST

TST 与卡介苗和非结核分枝杆菌有交叉反应,诊断 LTBI 的假阳性率较高,在广覆盖接种卡介苗的地区并不适用。HIV 感染者常出现 TST 无反应,或 TST 阳性者的硬结直径小于非 HIV 感染者,提示 TST 试验在 HIV 感染人群中诊断 LTBI 不够敏感<sup>[4]</sup>。TST 试验的反应率在 HIV 人群与非 HIV 人群中有显著差别<sup>[5]</sup>,而 TST 无反应的发生率与宿主 CD4<sup>+</sup>T 淋巴计数减少密

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.004

基金项目:十三五重大专项基金资助项目(2017ZX10201302-004);

国家自然科学基金青年基金资助项目(81801975)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院感染科

通讯作者:阮巧玲,E-mail:qlruan07@fudan.edu.cn

- [4] Li H, Lu J, Liu J, et al. Linezolid is Associated with Improved Early Outcomes of Childhood Tuberculous Meningitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(6):607-610.
- [5] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment WHO Press[R]. Switzerland: WHO/CDS/TB, 2019.
- [6] World Health Organization. Treatment of tuberculosis Guidelines Fourth edition[R]. Geneva: WHO/CDS/TB, 2010.
- [7] Radtke KK, Dooley KE, Dodd PJ, et al. Alternative dosing guidelines to improve outcomes in childhood tuberculosis: a mathematical modelling study[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3(9):636-645.
- [8] Yang H, Enimil A, Gillani FS, et al. Evaluation of the Adequacy of the 2010 Revised World Health Organization Recommended Dosages of the First-line Antituberculosis Drugs for Children: Adequacy of Revised Dosages of TB Drugs for Children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(1):43-51.
- [9] Swaminathan S, Pasipanodya JG, Ramachandran G, et al. Drug Concentration Thresholds Predictive of Therapy Failure and Death in Children With Tuberculosis: Bread Crumb Trails in Random Forests[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(suppl 3):S63-S74.
- [10] Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Bhavani PK, et al. Age, nutritional status and INH acetylase status affect pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in children. The international journal of tuberculosis and lung disease[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(6):800-806.
- [11] Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes[J]. *J Infect Dis*, 2013,

208(9):1464-1473.

- [12] Chideya S, Winston CA, Peloquin CA, et al. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(12):1685-1694.
- [13] Guastrenne B, Ramachandran G, Karlsson MO, et al. Suboptimal Anti-tuberculosis Drug Concentrations and Outcomes in Small and HIV-Coinfected Children in India: Recommendations for Dose Modifications[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(4):733-741.
- [14] Bekker A, Schaaf HS, Draper HR, et al. Pharmacokinetics of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Infants Dosed According to Revised WHO-Recommended Treatment Guidelines[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(4):2171-2179.
- [15] Zvada SP, Denti P, Donald PR, et al. Population pharmacokinetics of rifampicin, pyrazinamide and isoniazid in children with tuberculosis: in silico evaluation of currently recommended doses[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5):1339-1349.
- [16] Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9):2941-2952.
- [17] Cruz AT, Starke JR. Monitoring Treatment of Childhood Tuberculosis and the Role of Therapeutic Drug Monitoring[J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(8):732-739.

(收稿日期:2019-10-20)

(本文编辑:张一冰)