

## 耐多药结核的诊疗与预防

### Diagnosis, treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis

罗百灵(LUO Bai-ling),何白梅(HE Bai-mei)

(中南大学湘雅医院,湖南长沙 410008)

(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[关键词] 结核;肺结核;耐多药结核;诊断;治疗;预防;抗药性;微生物

[中图分类号] R521 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)06-0375-05

耐多药结核(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)是指结核分枝杆菌对至少 2 种一线抗结核药物耐药,其中至少包括同时对异烟肼和利福平耐药。MDR-TB 具有治疗费用高、治愈率低、死亡率高的特点,其发生率的增高以及广泛传播对结核病治疗及控制带来严峻挑战和威胁,令结核重新成为顽症。耐多药肺结核(MDR-PTB)是 MDR-TB 的主要组成部分。

#### 1 耐药结核的分类

1.1 临床和细菌学分类 (1)自然耐药:野生菌株自然基因突变,是自然存在的而非抗结核药物所致的耐药菌;(2)初始耐药:患者菌株的耐药性监测提示耐药,但缺乏确切以往抗结核化疗史的耐药;(3)原发耐药:指从未接受过抗结核治疗或接受抗结核治疗<4 周的结核患者分离株,对 1 种或 1 种以上抗结核药物耐药;(4)继发(获得性)耐药:指接受抗结核治疗≥4 周的结核患者分离株,对 1 种或 1 种以上抗结核药耐药,是由于治疗不正规或不合理的因素,导致原本敏感的结核分枝杆菌产生耐药。

1.2 世界卫生组织(WHO)分类 (1)单一耐药:结核分枝杆菌仅对 1 种一线抗结核药物耐药;(2)多耐药:结核分枝杆菌对至少 2 种一线抗结核药物耐药,但不包括同时对异烟肼和利福平耐药;(3)MDR-TB:结核分枝杆菌对至少 2 种一线抗结核药

物耐药,其中至少包括同时对异烟肼和利福平耐药;(4)广泛耐药结核(extensive drug resistant, XDR-TB)又称超级多耐药结核:结核分枝杆菌除耐异烟肼和利福平外,还耐二线抗结核药物。

2006 年 3 月 24 日,美国疾病预防控制中心(CDC)提出了“泛耐药结核病”的概念,即为对 6 种主要的二线抗结核药物(氨基糖苷类、多肽类、氟喹诺酮类、硫胺类、环丝氨酸、对氨基水杨酸)中的至少 3 种耐药的 MDR-TB 患者。

#### 2 MDR-TB 的流行概况

MDR-TB 是全球性的一个日益严峻的难题。1994—1997 年,WHO 及国际防痨和肺部疾病联合会(IUATLD)第 1 次在 35 个国家与地区进行结核病耐药监测,结果显示,初始耐药率为 9.9%(2%~41%),获得性耐药率为 36%(5.3%~100%),耐多药率为 13%(0%~54%)<sup>[1]</sup>。2000 年公布第 2 次包括 72 个国家和地区的耐药性资料调查报告,结果显示,新病例中至少耐 1 种药的平均耐药率为 10.7%(1.7%~36.9%),新病例的平均耐多药率为 1.0%(0%~14.1%)<sup>[2]</sup>。2004 年发布全球耐药结核病监测第 3 次报告,包括 1999—2002 年 77 个国家和地区耐药性资料,结果显示,74 个国家和地区的新病例平均单耐药率为 10.2%(0%~57.1%),新病例的平均耐多药率为 1.1%(0%~14.2%)。其中

[收稿日期] 2008-12-29

[作者简介] 罗百灵(1956-),女(汉族),湖南省湘潭市人,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事肺部疾病,特别是肺部感染、慢性阻塞性肺部疾病、支气管哮喘发病机制及诊疗研究。现任中华医学会结核病分会常务委员,湖南省医学会结核病分会主任委员,湖南省医学会内科分会委员,省防痨协会理事。先后承担和参与国家自然科学基金、省科委及省卫生厅科研课题 10 余项,参编专著 8 本,发表统计源期刊论文 52 篇。

[通讯作者] 罗百灵 E-mail:bluo181@yahoo.com.cn

11 个国家和地区的获得性耐药率 > 50%。平均获得性耐多药率为 7.0%，9 个国家和地区的获得性耐多药率 > 30%。2000 年，根据 64 个国家耐药检测和 72 个国家预测资料，MDR-TB 新病例已达 27.3 万例。据 WHO 估计，20 亿感染者中，约有 5 000 万人感染耐药菌株，其中 2/3 的结核患者有发生 MDR-TB 的危险<sup>[3]</sup>。近年来据 WHO 估算，MDR-TB 患者全球总数已达 100 万，每年还在以 30 万~60 万的速度递增<sup>[4]</sup>。XDR-TB 疫情：WHO/IU-ATLD 第 3 次耐药监测项目报道<sup>[3]</sup>，复治结核患者中，18.4% 为单耐药，7% 为 XDR-TB 耐多药。许多 MDR-TB 可能就是 XDR-TB。因为我们检测的 MDR-TB 皆包括 XDR-TB。目前，XDR-TB 的治疗基本上已是无高效药物可选。

我国结核病疫情和耐药趋势更是不容乐观，为耐多药结核病高发国家之一。2003 年，我国 6 省市耐药检测新发病例中，MDR-TB 占 2.1%~10.4%，复治患者中 MDR-TB 率竟高达 17.5%~36.6%。2000 年全国流行病抽样调查我国结核分枝杆菌初始耐药率为 18.6%，获得性耐药率为 46.5%，初始耐多药率为 7.6%，获得性耐多药率为 17.1%，总耐药率为 27.8%。按现有 196 万结核杆菌阳性肺结核病例估算，我国目前有耐药肺结核患者 54 万，MDR-TB 约 20 万<sup>[5]</sup>。

### 3 MDR-TB 原因及发病机制

3.1 免疫力低下 行绵羊红细胞玫瑰花结试验发现 MDR-TB 患者 T 细胞免疫抑制较非耐药患者更为明显<sup>[6]</sup>。可推测细胞免疫能力低下是患者发生 MDR-TB 的重要原因。

3.2 基因突变 基因突变分子技术研究提示了 MDR-TB 的基因突变基础。发现耐利福平(RFP)是由 *ropB* 基因突变引起，耐链霉素(SM)是由 *rpsL* 或 *rrs* 基因突变所致，耐异烟肼(INH)与 *katg*、*inhA/mabA*、*ahpc* 基因突变有关，耐氟喹诺酮(FQ)类药物与 *gyra* 基因突变有关<sup>[7-8]</sup>。未发现耐药结核分枝杆菌存在质粒介导的耐药机制。

3.3 人为因素 MDR-TB 菌株的自然发生频率很低，且多为耐单药株，同时对 INH 和 RFP 耐药的野生突变株出现概率为  $10^{-14}$ ，即  $10^{14}$  株细菌中只有 1 株发生突变，因此病灶内出现同时耐 2 种或以上(特别是耐 INH 和 RFP)药物的野生突变株几乎不可能。而且各个耐药基因位点不相连，不会因某位点

突变而同时对 2 种以上药物耐药。因此，MDR-TB 的出现主要由人为因素引起。若抗结核治疗只选用单药甲，当敏感株被杀灭后，耐甲突变株便可存活并繁殖，形成耐甲药菌群。此时若单用乙药，当敏感株再被杀灭后，又会发生耐乙药的突变株存活、繁殖，从而形成既耐甲药又耐乙药的 MDR-TB 菌群。显然，即使再使用甲、乙药联合治疗也不能杀灭菌株，此为假联合。因此而发生的结核病便为继发性 MDR-TB 感染。同时抗结核方案不合理、用药不规范、疗程不够、药源不足、药品质量差、人免疫缺陷病毒(HIV)感染、患者吸收障碍及对治疗依从性差等因素均可造成 MDR-TB 发生率持续上升，其中以不合理化疗危害最大。

### 4 MDR-TB 的诊断

MDR-TB 的诊断应综合分析判定，主要靠病史、患者对药物的反应情况、药敏结果及耐药基因检测进行分析判定。

4.1 MDR-TB 可疑者 (1)按要求完成 8 个月抗结核复治化疗方案后仍排菌的结核病患者；(2)按要求接受了至少 2 个疗程的抗结核药物化疗后仍排菌的结核病患者；(3)接受不规则抗结核治疗仍排菌 ≥ 2 年的结核病患者。具有以上 3 项中任何一项者可定为 MDR-TB 可疑者。

4.2 MDR-TB 确诊 在综合医院诊断为 MDR-TB 可疑者，一定要转结核专科医院或 CDC 就诊，经菌型鉴定和药敏试验证实患者所感染病原菌为 MDR-TB 即可确诊。MDR-TB 的诊断要极其慎重，因为治疗 MDR-TB 的第二、三线化疗方案药物的毒副作用更明显，药物价格较贵，给患者带来的损害也就更大。当因某种原因或无条件进行细菌学鉴定，结果仅根据其他临床资料作出临床诊断时，则更要慎重，需对患者的病史、用药史、影像学、临床表现等一一加以仔细评估。分子技术可采用限制性片段长度多态性方法(restriction fragment length polymorphism, RFLP)测定 DNA 插入片段 IS6110，IS6110 是结核分枝杆菌特异的核酸插入片段，用此方法在药物敏感株中不能检出 IS6110，而耐药株在感染早期或“克隆”阶段就可测出。分子技术较之传统方法更快捷、更敏感，但在推广应用上存在许多困难。

### 5 MDR-TB 的治疗

直接督导短程化疗 (direct observed therapy short course, DOTS) 是预防 MDR-TB 菌产生最有效的途径, WHO 全球结核病防治计划预言: DOTS 可使下个 10 年的结核病年发病率下降一半<sup>[9]</sup>。对于治疗依从性较低的患者, 如无家可归者、吸毒者及各种原因不能完成疗程的患者, 更加推荐采用 DOTS。卫生行政机关、医务工作者都应充分认识到 DOTS 所带来的巨大效益。

MDR-TB 治疗原则: 贯彻 DOTS 治疗策略, 遵循这一原则是治疗成功的关键。其具体内容有 5 大要素: (1) 持续不变的政府承诺; (2) 合理发现患者策略, 即通过质量保证的培养和药敏试验 (DST) 诊断 MDR-TB; (3) 二线抗结核药物使用的合理治疗策略, 即在正确管理下利用二线抗结核药物制定最佳的 MDR-TB 化疗方案, 直接面视督导下服药以及对于药物不良反应的监测和管理; (4) 确保有质量保证的抗结核药物的不间断供应, 二线抗结核药物的管理非常复杂, 尤其是使用个体化治疗方案; (5) 制定适合 DOTS 规划的标准登记报告系统: 耐药结核病控制规划的登记报告系统包括登记患者的不同分类、培养和药敏试验结果、治疗可及性和 24 个月治疗反应的监测。MDR-TB 的治疗强调个体化, 所谓个体化治疗就是选择治疗用药和制定治疗方案都必须依照患者以往用药情况和药敏试验结果。

## 5.1 MDR-TB 的药物治

5.1.1 选药原则 (1) 必须以药敏试验结果为指导, 选择  $\geq 3$  种敏感药物; 未获药敏结果前或无药敏条件者, 应根据以往用药和本地区耐药情况选择可能敏感的药物。(2) 应以药物杀菌活性大小为标准, 以杀菌水平高低和灭菌活性大小选择药物, 方案至少由 4~6 种药物组成, 其中要含  $\geq 2$  种杀菌药。(3) 必须注意药物之间的交叉耐药性, 避免将交叉耐药的药物误为敏感药物列入方案中。(4) 要结合患者的经济状况、耐受性、药物潜在的不良反应等情况选择药物。

5.1.2 化疗药物 当前将抗结核药物分为主要抗结核药和次要抗结核药 (一线药、二线药) 治疗, MDR-TB 的药物选择包括基本药物链霉素 (SM, S)、吡嗪酰胺 (PZA, Z)、乙胺丁醇 (EMB, E)。二线药包括氨基糖苷类: 卡那霉素 (KM)、阿米卡星 (AMK)、卷曲霉素 (CPM); 硫氨基类: 乙硫异烟胺 (Th1314) 和丙硫异烟胺 (Th1321); 氟喹诺酮类: 氧氟沙星 (OFLX, O)、左氧氟沙星 (LVFX, V)、环丙沙星 (CPLX); 特立齐酮 (terizidone, T); 对氨基水杨酸

(PAS, P); 利福霉素类: 利福喷丁 (RFT)、利福布丁 (RBT); 氯苯吩嗪; 奥格门汀等。选择时需注意药物之间的交叉耐药性。氟喹诺酮类药物的抗结核疗效已获得普遍肯定, 特别是 OFLX。相对其他二线抗结核药来说, 其毒性小, 疗效高。此类药不仅用于初发、复发治疗, 还可用于预防。有预测, 氟喹诺酮类将成为治疗结核的一线药物<sup>[10]</sup>。RBT 的开发应用已获初步成功, 150 mg/d 可获较好疗效且副作用小。RBT 可作为治疗失败后新方案的主要用药, 尤其适用于获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 患者的分枝杆菌感染。

5.1.3 化疗方案 WHO 推荐耐 INH、RFP 同时耐或不耐 SM 者, 可予以 3ThOEZK (AMK、CPM)/18ThOE (起始的数字为强化治疗月数, “/”后数字为巩固治疗月数, 括号内为替代药物), 即 3 个月硫氨基类 + 氧氟沙星 + 乙胺丁醇 + 吡嗪酰胺 + 卡那霉素 (阿米卡星、卷曲霉素)/18 个月硫氨基类 + 氧氟沙星 + 乙胺丁醇。耐 HRE 同时耐或不耐 SM 者, 可选用 3ThOES (P) ZKM (AMK、CPM)/18ThOES (P), 即 3 个月硫氨基类 + 氧氟沙星 + 乙胺丁醇 + 链霉素 (对氨基水杨酸) + 吡嗪酰胺 + 卡那霉素 (阿米卡星、卷曲霉素)/18 个月硫氨基类 + 氧氟沙星 + 乙胺丁醇 + 链霉素 (对氨基水杨酸)。无药敏试验结果前予以 3ThKM (AMK、CPM) ZO/18ThO, 即 3 个月硫氨基类 + 卡那霉素 (阿米卡星、卷曲霉素) + 乙胺丁醇 + 氧氟沙星/18 个月硫氨基类 + 氧氟沙星治疗。国内专家根据耐多药结核的发展趋势和文献报道提出以氟喹诺酮药物 + Th/Z + AMK 为核心方案<sup>[11]</sup>, 辅以其他的二线药物, 如耐 RFP 者可以 RFT 或 RBT 替代; 国际上联用 RFT 治疗 MDR-TB 痰菌阴转率为 36%~43%<sup>[12]</sup>。如耐 INH 可用力排肺疾 (Dipasic, DPC; INH + PAS) 替代。耐 INH 菌株中 60% 对 DPC 敏感<sup>[12]</sup>。氨基糖苷类药物以单向耐药的顺序 (SM、KM、AMK、CPM) 依次选入为主。无论制定何种化疗方案, 务必坚持个体化, 以含有新药、敏感药、多种药物 (4~6 种) 甚至达 8 种联合长疗程方案为原则治疗患者, 必须坚持每日用药, 强化期达 3~4 个月或直至菌转阴, 全程  $\geq 21$  个月, 并实施 DOTS。MDR-TB 治疗在 2 个月和 3 个月获痰培养转阴预示患者 100% 可治愈; 2 个月和 3 个月痰培养仍阳性, 预示分别有 52.4% 和 84.6% 的失败, 直到 6 个月后痰培养仍阳性预示治疗失败两者均可达到 100%<sup>[13]</sup>。因此, 治疗时应严格监测痰菌, 起初 6 个月每月至少强制检查痰菌 1 次, 有助于预见治疗效果, 以后每 3 个月查 1 次, 直到治疗结束。

## 5.2 其他疗法

5.2.1 介入治疗 在最低抑菌浓度(MIC)基础上(敏感菌不生长),继续加大抗结核药物至一定浓度,耐药菌也不能生长,此即抗结核药物防突变浓度 MPC。MIC 和 MPC 之间即是突变选择窗 MSW,在 MSW 之上没有耐药突变细菌生长。该理论为病灶局部大剂量用药提供了理论基础。在纤维支气管镜引导下直接注药,病灶局部药物浓度高于其他部位 20~40 倍,个别药物在肺泡巨噬细胞内浓度几乎高于抗分枝杆菌活性浓度的 100 倍。含药载体的应用,大大延长了药物的滞留时间,药物又很少吸收入血,大大降低了对组织器官的毒性,治疗效果明显。目前国内已有不少单位开展了此项新技术。

目前介入治疗发展趋势有:(1)正在研制不同性状的含药载体,以适应不同组织病灶治疗的需要;(2)介入方式增多,如经支气管向肺、经皮向肺外病灶内注药及血管介入治疗;(3)介入适应证放宽;(4)介入药物由一种到多种;(5)从敏感药到低浓度耐药药物的联合应用;(6)从常规剂量到高浓度大剂量过渡。在介入新技术治疗干预下,MDR-TB 治疗痰菌阴转率可以达到 50%以上。

5.2.2 手术疗法 在药物治疗为主的基础上,根据患者的具体情况采用手术疗法。目前认为如果符合 MDR-PTB 诊断标准,4 个月痰菌不能转阴,对 2~3 种抗结核药物较敏感,病灶局限,周围灶较稳定,肺功能尚可,均可手术治疗。手术治疗 MDR-PTB 绝对指征是:长期的空洞排菌、毁损肺及肺结核相关的并发症(如咯血、脓胸、支气管瘘)等。手术切除肺部结核病灶,尤其对结核菌具防御功能的多发结核空洞,是提高 MDR-PTB 痰菌转阴率及减轻临床症状的一个重要手段。术前应抗结核治疗 2 个月左右,使痰菌量负荷降低,术后继续化疗 18 个月。

5.2.3 免疫治疗 患者机体细胞免疫功能下降,清除结核菌的能力降低,耐药菌更容易在巨噬细胞内滞留,免疫治疗是非常理想的方法。较肯定的免疫制剂有母牛分枝杆菌菌苗、干扰素(IFN)- $\gamma$ 、卡介苗多糖核酸和胸腺肽。近年新开发的结核杆菌疫苗主要有 DNA 疫苗、滤液蛋白疫苗、新的重组 BCG 疫苗、营养缺陷的分枝杆菌疫苗、无毒力的分枝杆菌疫苗。用于 MDR-TB 的无毒力疫苗株 NCTC11659 特别引人注意,与现代短程化疗方案结合,将大大降低治疗失败率及治疗期间的病死率,更适于合并 HIV 感染的患者及原发耐药患者。在综合治疗下,MDR-PTB 患者痰菌转阴率由原先的 30%~40%

提高到 70%~80%。其作用机制尚不十分清楚,可能与通过肾上腺的激素而影响免疫系统有关。

## 6 预防措施

MDR-TB 治疗困难,与敏感菌相比,失败率要高 80 倍,且有成为不治之症的危险。必须采取积极有效的措施,彻底消除引发结核菌耐药的诸多因素;做好社区人群传播、医院内传播、HIV 相关的结核病 3 个重点人群的防范,预防并控制耐多药结核病的出现。DOTS 是预防 MDR-TB 最有效途径。

具体对结核患者应该做到:(1)对复治结核病患者在治疗前一定要询问以往的药物治疗史,以便合理制定化疗方案;(2)对新近诊断的结核病患者,要坚持早期、联合、适量、规律、全程的化疗原则,给予正确的抗结核治疗,通过联合用药大大降低耐药菌株的产生;(3)对于新发现的痰菌阳性患者,在强化期至少用 4 种药物,且在直接面视下服药,并无间断地完成整个疗程;(4)根据药敏试验结果选用敏感的抗结核药物组成有效的化疗方案,彻底治疗,减少耐药结核病传染源;(5)严格监测药物的不良反应,尽早采取对应措施,以保证治疗全程进行;(6)对于 HIV 阳性的结核病患者应积极采取强有力的抗结核治疗措施,以免发展成为 MDR-TB;(7)对于糖尿病、矽肺、免疫抑制剂使用者并发结核病和老年结核病患者,应给予免疫调节剂,监测耐药情况;(8)鉴于全球结核病耐药率升高,有权威人士推荐对所有活动性结核患者的菌株均应做药物敏感试验;(9)耐药结核病一旦确诊,最好在强化期治疗阶段住院治疗以减少传播的危险性;(10)与耐多药结核病患者密切接触的人员应注意防护,及时检查,早发现、早治疗;(11)对于疗效差的患者应及时做药敏试验和血药浓度监测,以便及时调整治疗;(12)做好患者痰液和其他排泄物的消毒工作,杜绝传染的发生;(13)对与耐多药结核病患者密切接触者可根椐具体情况适当给予预防化疗,选用 OFLX 和 PZA 联合或 OFLX、PZA 和 EMB 联合,疗程 6 个月;(14)隔离治疗患者。

总之,MDR-TB 目前是结核病控制的难点和重点,预防为主是减少 MDR-TB 的关键和主线。结核病患者在治疗上的个体化和综合治疗模式将是今后主要的治疗方式。随着耐药监测的加强,DOTS 的全面实施,介入治疗、外科手术、中西医结合治疗和免疫治疗的发展以及新的有效的抗结核药物的开发和应用,MDR-TB 疗效及控制将会明显改善。

## [参 考 文 献]

- [1] WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world; The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance [R]. Geneva: WHO, 1997.
- [2] WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world; The WHO / IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistances surveillance. Report NO. 2 [R]. Geneva: WHO, 2000.
- [3] WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world; The WHO / IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistances surveillance. Report NO. 3 [R]. Geneva: WHO, 2004.
- [4] Blower S M, Chou T. Modeling the emergence of the “hot zones”: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance[J]. *Nature Medicine*, 2004, 10 (10): 1111 - 1116.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查资料汇编 [G]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1 - 146.
- [6] Chukanov V I, Kuz'mina N V. The immunity status of pulmonary tuberculosis patients excreting drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Probl Tuberk*, 1996 (1): 17 - 19.
- [7] Cockerill F R, Williams D E, Eisenach K D, *et al.* Prospective evaluation of the utility of molecular techniques for diagnosing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 1996, 71 (3): 221 - 229.
- [8] Bifani P J, Plikaytis BB, Kapur V, *et al.* Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistance *Mycobacterium tuberculosis* clone family [J]. *JAMA*, 1996, 275 (6): 452 - 457.
- [9] Bastan I, Calebunders R. Treatment and prevention of multidrug resistant tuberculosis [J]. *Drugs*, 1999, 58: 633 - 661.
- [10] Reichman, L B. Multidrug resistance in the World: The present situation [J]. *Chemotherapy*, 1996, 42 (Suppl. 3): 2 - 9.
- [11] 朱莉贞. 耐药、耐多药肺结核的治疗及药物选择 [G]. 中华医学会儿科学分会 2002 学术会议论文汇编, 2002: 14 - 18.
- [12] 张郭熔. 耐药结核病的治疗 [J]. 中国防痨杂志, 2000, 22 (增刊): 7.
- [13] Yew W W, Chan C k, Chau C H, *et al.* Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens [J]. *Chest*, 2000, 117 (3): 744 - 751.

## · 学术动态 ·

## H1N1 流感防治快讯

肖志苗<sup>1</sup> 译, 黄 勋<sup>2</sup> 审校

(1 福建省立医院, 福建 福州 350001; 2 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

2009 年 10 月 19 日, CDC 网站公布了对疑诊为 H1N1 流行性感(流)感病例早期经验性抗病毒治疗指南, 该指南是在 9 月 22 日指南基础上进行的更新。指南明确了 H1N1 流感高危人群, 包括年龄 < 2 岁的儿童、> 65 岁的老年人、孕妇和分娩或流产 2 周以内的女性。此外, 还包括有免疫受损疾病、呼吸功能障碍、慢性阻塞性肺部疾病(包括哮喘)、心血管疾病(高血压除外)及肾脏、肝脏、血液系统(包括镰状细胞病)或代谢性疾病(包括糖尿病)的患者。同时指出, 抗病毒药物可减轻流感的严重程度, 缩短病程, 也可降低发生严重疾病、其他并发症死亡率的风险。指南还增加了 < 1 岁儿童服用奥司他韦的剂量使用说明; 奥司他韦(Oseltamivir)、扎那米韦(Zanamivir)使用有关的不良事件与禁忌证说明。

对于大多数健康、无并发症的流感患者或恢复期者没有必要进行抗病毒药物预防或治疗。而对于症状严重者, 包括有下呼吸道感染迹象或临床恶化迹象者, 不管处于哪个年龄段或既往健康与否, 一旦疑似流感, 都需要及时使用抗病毒治疗。因为在发病最初 2 天内接受治疗能产生最佳疗效, 对处于高并发症危险的疑似或确诊患者, 应尽早以奥司他韦和扎那米韦抗病毒治疗。部分针对季节性流感和 2009 年 H1N1 流感患者研究表明, 出现症状 48 h 后开始抗病毒治疗也是有积极疗效的。

与较大的儿童和成人相比, 2~4 岁儿童可能更需要住院或者进行甲型流感紧急的医疗鉴定。但和不足 2 岁的儿童相比, 这种风险会降低许多。对于只有轻微症状, 且无高危风险的 2~4 岁儿童, 并不一定需要抗病毒治疗。

由于流感的快速检测不能完全排除流感的可能, 所以不能等待检验证实而致治疗延误。H1N1 病毒的检测结果显示, 快速测试的准确度为 10%~70%。实时逆转录聚合酶链反应实验应优先用于疑似患者和已经确诊并且需要住院治疗的流感患者。

在考虑到 H1N1 流感时, 不能忽略季节性流感病毒的存在, 并且季节性流感发生时间和强度可能无法提前准确预测。

H1N1 病毒可以使用奥司他韦和扎那米韦治疗, 但对金刚烷胺和金刚乙胺却有抗药性。

2009 年 11 月 12 日, 世界卫生组织(WHO)的新版 H1N1 流感治疗指南主张医生尽快对流感症状高危人群、肺炎患者以及那些无并发症的类流感患者, 或过去 72 h 症状无改善者进行抗病毒药物治疗。其理由是轻微的 H1N1 流感有可能会在 24 h 内变成致命的肺炎。WHO 指出, 治疗 H1N1 病毒的第一线抗病毒药物为奥司他韦, 如果无法获取奥司他韦, 无法给予特定患者或病毒对奥司他韦有抗药性者, 建议使用吸入型的扎那米韦。

(<http://www.medscape.com/viewarticle/710977>; <http://www.medscape.com/viewarticle/712255>)