

耐多药结核病治疗药物演变与新进展

李杨, 张文宏*

(复旦大学附属华山医院感染科, 上海 200040)

[摘要] 耐多药结核病 (MDR-TB) 是当前结核病实现有效防控的主要障碍。长期以来缺乏有效的药物组成治疗方案是 MDR-TB 防控困难的重要原因。肺结核的治疗以化学治疗为主, 从早期链霉素、氟喹诺酮类药物的应用, 到利奈唑胺、贝达喹啉、氯法齐明等药物的涌现, MDR-TB 治疗药物经历了数十年的革新和发展。通过介绍 MDR-TB 国际治疗指南更新, 讨论不同抗结核病药物的治疗特点、在 MDR-TB 治疗中的角色变迁以及在中国临床应用的前景。

[关键词] 耐多药结核病; 抗结核病药物; 结核分枝杆菌

[中图分类号] R978.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 06-0419-08

Updates of Anti-tuberculosis Drugs for the Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis

LI Yang, ZHANG Wenhong

(Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is the main obstacle to effective prevention and control of tuberculosis, due mainly to the long-term lack of effective drugs for the therapeutic regimen. Chemotherapy has been the fundamental approach to the treatment of tuberculosis, using streptomycin and fluoroquinolones at the beginning, then drugs such as linezolid, bedaquiline and clofazimine, with decades of years for the innovation and development in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. This article introduces the updated international treatment guidelines and discusses the treatment characteristics of different anti-tuberculosis drugs, their role changes in MDR-TB treatment, and the prospects of their application in China.

[Key words] multidrug-resistant tuberculosis; anti-tuberculosis drug; *Mycobacteria tuberculosis*

自 1882 年 Robert Koch 首次分离出导致结核病 (tuberculosis, TB) 的结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*), 人类抗击 TB 的脚步就从未停止。20 世纪中晚期异烟肼 (rifampicin) 和利福平 (isoniazid) 这 2 个强效抗 TB 药物的发现使得控制 TB 成为可能。特别是 20 世纪 70 年代利福平的广泛使用成功缩短了抗 TB 治疗疗程, 并显著提高治疗效果。但同时不可避免地开始迅速出现耐多药结核病 (multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB), 并在世界多个国家暴发^[1]。MDR-TB 是指对异烟肼和利福平耐药的结核分枝杆菌引起的 TB^[2], MDR-TB 已引起全球的极大关注。MDR-TB 的治疗相较于药物敏感性结

核病 (drug susceptible TB, DS-TB) 更加复杂与昂贵, 而治疗效果却差强人意, 目前其全球平均治疗成功率仅 55%^[3]。更糟的是, MDR-TB 治疗一旦失败, 则有很大可能进化出更严重的耐药菌, 演变为对氟喹诺酮类和至少 1 种氨基糖苷类 (阿米卡星、卷曲霉素、卡那霉素) 均耐药的广泛耐药结核病 (extensively resistant tuberculosis, XDR-TB)。

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 所提出的遏制 TB 战略 (End TB Strategy) 目前已进入“2015 年后”阶段, WHO 提出在 2035 年消除 TB 的目标, 而如何提高 MDR-TB 的治疗成功率将是全球研究者的攻坚难题^[4]。事实上, 近 20 年以来全球各国研究组织均在 MDR-TB 治疗领域不断探索。WHO 于 1997 年颁布第一版《耐药结核病治疗指南》^[5], 开始对 MDR-TB 患者进行初步系统管理。基于直接督导下的短程化疗 (directly observed treatment, short-course, DOTS) 策略在 DS-TB 控制的成功经验, WHO 于 2000 年进一步扩

接受日期: 2021-06-11

项目资助: 上海申康医院发展中心临床三年行动计划项目
(No. SHDC2020CR1011B)

* **通信作者:** 张文宏, 主任医师, 教授, 博士生导师;

研究方向: 结核病、乙肝等各类感染性疾病诊治及防控策略研究;

Tel: 021-52889999; **E-mail:** zhangwenhong@fudan.edu.cn

大和加强 DOTS, 提出 DOTS-Plus 策略, 以更好地管理 MDR-TB 患者, 减少 MDR-TB 传播。之后, 随着各类二线药物, 包括氟喹诺酮类、利奈唑胺、氯法齐明、贝达喹啉等临床研究证据的总结积累, WHO 分别于 2006 年、2008 年、2011 年、2016 年和 2018 年多次更新治疗指南。本文基于 WHO 指南更新, 讨论不同抗 TB 药物的治疗特点、在 MDR-TB 治疗中的角色变迁, 以及在中国应用的前景作分析。

1 《耐药结核病规划管理指南: 1997 年版》提供 MDR-TB 的基本治疗方案

1991 年召开的世界卫生大会上公布一组数据: 全世界约有 17 万人感染结核分枝杆菌, 占世界总人口数的 1/3; 针对这个严峻形势, 提出要在痰菌培养阳性患者人群中实现 85% 以上的治疗成功率。为了实现这个目标, WHO 提出 DOTS 策略。DOTS 策略的强力实施成功遏制了 TB 的进一步发展。但 DOTS 策略主要针对 DS-TB, 并不能成功管理 MDR-TB 患者。为了提供更规范的二线抗 TB 药物信息, WHO 在 1997 年针对 MDR-TB 推出此《耐药结核病规划管理指南(1997 年版)》(以下简称 1997 年版 WHO 指南)^[5]。

1997 年版 WHO 指南认为, 大部分 MDR-TB 病例为 DS-TB 治疗失败患者, 即由于治疗不规范所导致的获得性耐药 (acquired drug resistance)。面对利福平和异烟肼均耐药的患者, WHO 推荐至少 5 类抗 TB 药物组成的联合方案, 方案应以氨基糖苷类 [卡那霉素 (kanamycin)、阿米卡星 (amikacin)、卷曲霉素 (capreomycin)]、乙硫异烟胺 (ethionamide) 或丙硫异烟胺 (prothionamide)、氟喹诺酮类 (氧氟沙星、环丙沙星) 等二线药物为基础; 同时仍可选用吡嗪酰胺、乙胺丁醇等一线抗 TB 药物; 如果出现乙胺丁醇耐药, 可从环丝氨酸、对氨基水杨酸等二线抗 TB 药中再选取一种, 以构成有效初始方案。在选用药物时, 需平衡考虑药物杀菌活性 (bactericidal activity)、灭菌活性 (sterilizing activity)、安全性、耐受性等多个方面^[6], 其中细菌学有效性仍是首要考量指标。

在 1997 年版 WHO 指南中, 氨基糖苷类药物为 MDR-TB 治疗的首选药物。链霉素 (streptomycin) 作为氨基糖苷类的代表, 是治疗 DS-TB 的首选药物, 在一线抗 TB 药物中其体外杀菌活性最为突出^[7]。用于治疗 MDR-TB 的氨基糖苷类药物包括阿米卡星、卡那霉素、卷曲霉素, 其最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 是常规用药剂量达到的血药浓度的 5~10 倍^[5]。对于链霉素耐药的结核分枝杆菌, 体外实验证实阿米卡星、卡那霉素、卷曲霉素亦可起到一定杀菌作用; 其中卷曲霉素交叉耐药可能性更低, 部分阿米卡星和卡那霉素耐药菌株可对卷曲霉素敏感^[8]。因此, 尽管氨基糖苷类需要肌肉注射, 药物耐受性并不高, 且有可能引起耳鸣、听力下降和肾功能损害等多种不良反应^[9], 在 1997 年版 WHO 指南中, 仍被列为 MDR-TB 的核心治疗药物。近 10 年以来, 随着其他更强效杀菌药物如利奈唑胺、贝达喹啉等的应用, 具有难以耐受的不良反应的氨基糖苷类药物地位逐渐下降。

丙硫异烟胺和乙硫异烟胺同属于硫代酰胺类药物, 是异烟肼的类似物; 同属于杀菌剂^[10], 具体杀菌机制尚不明确。丙硫异烟胺及乙硫异烟胺与异烟肼存在部分交叉耐药。在利福平出现之前, 丙硫异烟胺和乙硫异烟胺均为治疗复治结核病患者的主要药物。这 2 类药物杀菌效能类似, 丙硫异烟胺消化道不良反应较乙硫异烟胺更少, 因此耐受性更好^[11], 在临床中应用更为广泛, 我国目前亦主要生产丙硫异烟胺。需要注意的是, 与乙硫异烟胺相比, 丙硫异烟胺更容易引起肝损伤, 肝损伤发生率可达 15.9%^[12]。但有关这 2 类药的高质量前瞻性研究比较缺乏, 大部分研究论文发表于 20 世纪^[13], WHO 指南对它们的推荐逐渐较少。

1997 年版 WHO 指南还将氟喹诺酮类药物列为核心药物, 包括氧氟沙星和环丙沙星, 均属于第二代氟喹诺酮类药物, 但目前逐渐被新一代氟喹诺酮类替代。

2 《DOTS-Plus 试点项目的耐多药结核病管理指南》吸取 DOTS 的经验

DOTS 策略的有力推行成功治疗了全球约 85%

的 TB 患者, 为了扩大 DOTS 策略的成果、进一步控制 MDR-TB 的发生和传播, WHO 提出了 DOTS-Plus 策略^[14], 这尤其适用于已经实施 DOTS 方案的国家和地区。DOTS-Plus 策略并不是针对少数资源丰富、有条件进行各项结核分枝杆菌药敏试验 (drug susceptibility testing, DST) 的地区, 而是旨在为条件有限的中低收入国家或地区提供治疗原则指导。《DOTS-Plus 试点项目的耐多药结核病管理指南》推荐 MDR-TB 患者须应用至少 3 种有效的抗 TB 药物联合 1 种注射类药物, 治疗疗程要求至少 18 个月。由于缺乏证据更新, 该指南对于具体药物或方案并没有特别推荐, 与 1997 年版 WHO 指南基本一致。

3 《耐药结核病规划管理指南: 2008 年紧急修订版》建立 MDR-TB 的药物分组

2006 年 WHO 再次更新 MDR-TB 治疗指南, 但因 XDR-TB 在全球各个区域的出现, 原有 TB 控

制工作受到严重威胁。南非一队列研究显示, HIV 合并 XDR-TB 感染患者死亡率高达 98%^[15]。于是在 2008 年 WHO 根据遏制 TB 策略紧急对指南进行修订, 《耐药结核病规划管理指南: 2008 年紧急修订版》(以下简称 2008 年版 WHO 指南) 就如何管理 MDR-TB 提供最新指导和建议^[16]。

2008 年版 WHO 指南中, 首次明确对各类抗 TB 药物进行分组 (见表 1), 建议按照先后顺序选择药物以制定方案。该指南中药物分组并不针对 MDR-TB, 而是针对所有 TB, 因此仍将可能敏感的一线口服抗 TB 药物如吡嗪酰胺作为第 1 组药物。该版指南所推荐治疗方案延续 2006 年版更新的 MDR-TB 治疗指南, 即至少包括 4 种口服有效药物 (吡嗪酰胺或乙胺丁醇、1 种氟喹诺酮类、1 种注射类药物、1 种口服二线抗 TB 药物); 注射类药物至少使用 6 个月; 总疗程至少在痰培养阴转后再持续 18 个月。

表 1 2008 年紧急修订版 WHO 《耐药结核病规划管理指南》推荐药物及分组

Table 1 Group of anti-tuberculosis drugs according to Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, emergency update 2008

组别	推荐药物
第 1 组 一线口服抗结核病药物	异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福布汀
第 2 组 注射用抗结核病药物	链霉素、卷曲霉素、丁胺卡那霉素、卡那霉素
第 3 组 氟喹诺酮类药物	左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星
第 4 组 口服抑菌二线药物	丙硫异烟胺或乙硫异烟胺、环丝氨酸或特立齐酮、对氨基水杨酸
第 5 组 疗效不确切药物	氯法齐明、利奈唑胺、阿莫西林/克拉维酸、氨硫脲、亚胺培南-西司他丁、高剂量异烟肼、克拉霉素

2008 年版 WHO 指南中为了应对更严重的耐药状况, 特别是 XDR-TB 患者, 在治疗推荐药物中有 2 个重要调整。首先, 推荐药物中加入新一代氟喹诺酮类药物 (later-generation fluoroquinolones), 不再建议用环丙沙星^[17-18]。这一改变主要基于 21 世纪初的动物实验和早期杀菌活性 (early bactericidal activity, EBA) 结果 (EBA 定义为抗 TB 治疗最初 2 d 内每日每毫升痰液中活菌数平均下降速率的对数值, 是衡量抗 TB 药物体内杀菌活性的重要指标^[19])。随着不同杀菌机制药物的出现, 目前 EBA 观察时间逐渐延长至 7 d 或 14 d。根据早期 EBA 研究结果, 新一代氟喹诺酮类展现出了稍逊于异烟肼的杀菌活性^[20-22], 从而在抗 TB 治疗, 特别是 MDR-TB 治疗中具有重要地位。之后尽管 WHO 指南不断更新,

新一代氟喹诺酮类药物始终是 MDR-TB 治疗最为关键的核心药物。具体选药包括左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星, 但因加替沙星不良反应较大, 在临床应用受到一定限制, 故未纳入该版指南。研究显示, 新一代氟喹诺酮类能克服氟喹诺酮类低水平耐药, 这解决了一部分 XDR-TB 的治疗困境。但由于新一代氟喹诺酮在呼吸道感染等感染性疾病中被广泛应用, 耐药问题日益突出。国内数据显示, MDR-TB 中莫西沙星耐药率从 2000 年的 11% 上升到 2010 年的 42%^[23]。故治疗前, 应开展氟喹诺酮类药物药敏检测。对于氧氟沙星耐药患者或低水平左氧氟沙星耐药患者, 在应用莫西沙星时应警惕获得性耐药的发生。

其次, 2008 年版 WHO 指南纳入第 5 组“疗效

不确切药物”, 为 XDR-TB 患者提供多种备选。其中包括氯法齐明和利奈唑胺 2 类新增适应证药物 (repurposed drug)。氯法齐明既往主要用于治疗麻风分枝杆菌感染^[24]; 利奈唑胺则主要用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染的治疗。至该版指南发布时, 并无可靠的循证学依据或药代动力学研究支持这 2 类药物在 MDR-TB 中的应用, 其相关研究多于 2010 年后才有所开展和报道。

4 《2011 年耐药结核病规划管理指南》启用循证医学原则推荐治疗方案

截至 2008 年版 WHO 指南, WHO 在进行推荐药物和方案时多基于单队列研究结果和 (或) 临床经验, 缺乏高质量临床研究。自 2009 年开始, 有关 MDR-TB 各类临床研究逐步开展; 新药或新增适应证药物及各类新方案的疗效也开始得到高质量前瞻性的验证^[25]。《2011 年耐药结核病规划管理指南》(以下简称 2011 年版 WHO 指南) 的突出贡献是在 MDR-TB 治疗领域引入循证医学证据等级与评价系统 (GRADE 系统)^[26-27]。同时, 国际上成立了 MDR-TB 基于单个病例的荟萃分析协作组 (the Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB), 对既往临床资料进行总

结, 其荟萃结果可用于指南推荐证据^[28-29]。2011 年版 WHO 指南对 MDR-TB 治疗方案的推荐也更为具体, 其核心方案由 2008 年版 WHO 指南的“至少 4 种有效或基本有效药物”更改为“吡嗪酰胺加上至少 4 种有效或基本有效二线抗 TB 药物”。

5 《WHO 耐药结核病治疗指南: 2016 年更新版》开始介绍新型治疗方案

2010 年左右, 全球 MDR-TB 治疗领域进展迅速, 取得多项重要突破, 这集中反映在《WHO 耐药结核病治疗指南: 2016 年更新版》(以下简称 2016 年版 WHO 指南) 中^[30]。

第一, 2016 年版 WHO 指南基于循证学证据对各类抗 TB 药物进行重新分组 (见表 2)。氟喹诺酮类作为最为核心的治疗 MDR-TB 药物列为 A 组; 而既往排列更前的二线注射类药物降级至 B 组; C 组药物仍是其他核心二线口服药物, 除原有丙硫异烟胺 / 乙硫异烟胺和环丝氨酸外, 还包括了利奈唑胺和氯法齐明这 2 种原先在第 5 组的药物; D 组药物为附加药物, 具体分为 D1 组药物即一线抗 TB 药包括吡嗪酰胺、乙胺丁醇和高剂量异烟肼, D2 组药物即新药包括贝达喹啉和德拉马尼, D3 组药物即疗效未证实的其他口服药物。

表 2 2016 年 WHO 《耐药结核病规划管理指南》推荐药物及分组

Table 2 Group of anti-tuberculosis drugs according to Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, update 2016

药物分组	推荐药物	
A 组: 氟喹诺酮类药物	莫西沙星、左氧氟沙星、加替沙星	
B 组: 二线注射类药物	阿米卡星、卡那霉素、卷曲霉素、链霉素	
C 组: 其他核心二线药物	丙硫异烟胺/乙硫异烟胺、环丝氨酸/特立齐酮、利奈唑胺、氯法齐明	
D 组: 追加药物	D1 组	吡嗪酰胺、高剂量异烟肼、乙胺丁醇
	D2 组	贝达喹啉、德拉马尼
	D3 组	对氨基水杨酸、亚胺培南西司他丁、美罗培南、阿莫西林克拉维酸、氨硫脲

第二, 以缩短疗程为导向的治疗策略开始为 WHO 所推荐。2010 年孟加拉方案出台, 开启了 MDR-TB 短程治疗时代^[31]。与治疗 MDR-TB 的传统方法比, 孟加拉方案价格低、疗程短 (既往疗程长达 2 年)。该方案治疗的强化期为 4~6 个月, 用

药包括加替沙星、卡那霉素、氯法齐明、丙硫异烟胺、高剂量异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇; 之后序贯 5 个月治疗, 用药包括加替沙星、氯法齐明、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。该方案的主要应用人群为未接受或接受二线抗 TB 药物治疗不足 1 个月的新诊断

的 MDR-TB 患者和利福平耐药结核病 (rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB) 患者。该方案成功地将疗程缩短至 9~11 月, 将无复发治疗成功率提高至 87.9%, 较 WHO 报道的全球平均治疗成功率提高 30% 以上^[29]。随后, 亚非洲国家的临床验证试验也较好地证实了孟加拉方案的优越性^[32-34]。在 2016 年版 WHO 指南中开始推广改良版的标准短程方案 (即莫西沙星替代加替沙星)。

第三, 随着快速分子诊断技术等 TB 诊断方面的迅速开展, 越来越多的患者诊断为 RR-TB。根据 2016 年版 WHO 指南, 这部分患者治疗方案原则与 MDR-TB 患者选药保持一致。

在 2016 年版 WHO 指南中涉及到多种新药及新增适应证。首先是进入 C 组药物的利奈唑胺和氯法齐明。自 2010 年开始逐渐有利奈唑胺用于难治性 MDR-TB 或 XDR-TB 治疗的报道^[35]。利奈唑胺作为抑菌药物, EBA 可达 0.18~0.26^[36]。2 项前瞻性随机对照研究 (randomized control trial, RCT) 显示, 利奈唑胺能显著提高 XDR-TB 患者的痰菌转阴率, 从而明显改善治疗结局^[37-38]。有关氯法齐明的研究证据较利奈唑胺稍显不足。2015 年我国唐神结教授主持的一项 RCT 研究显示, 氯法齐明可加快痰菌转阴和肺结核空洞闭合^[39]。同时, 氯法齐明在药代动力学研究中展现出潜在的灭菌活性, 从而可作为缩短疗程的药物^[40]。基于此, 氯法齐明被纳入孟加拉方案和 WHO 推荐的标准短程方案, 其在 MDR-TB 治疗中的地位亦得到提高。

另外, 2016 年版 WHO 指南推荐药物中新增贝达喹啉和德拉马尼, 主要是基于这 2 种药物的 II 期及 III 期临床试验结果^[41-44]。

6 《WHO 耐药结核病治疗指南: 2018 年更新版》开启全口服治疗方案

2018 年, WHO 对 MDR-TB 指南再次更新即《WHO 耐药结核病治疗指南: 2018 年更新版》(以下简称 2018 年版 WHO 指南)^[45], 提出了以莫西沙星、利奈唑胺、贝达喹啉为基础的四药联合的长程治疗方案, 代表全口服治疗时代的到来。药物地位的变更本质是不同药物循证学证据的不断积累。该版指

南更新主要基于 2018 年《柳叶刀》(*the Lancet*) 杂志发表的一篇纳入 12 000 余人的系统综述分析^[46]。基于出色的杀菌能力及良好的安全性, 新一代氟喹诺酮类药物成为治疗 MDR-TB 的核心药物; 相对地, 氨基糖苷类不良反应较多且多不可逆, 其地位开始有所动摇^[47]。随着 MDR-TB 治疗体系逐渐规范与完善, WHO 反复强调选择药物时需要平衡药物获益和风险, 药物不良反应逐渐成为治疗过程中着重管理的关键环节, 也是制定治疗方案时需要考虑的重要因素。注射类药物虽然增加了痰菌转阴的机会, 但也因耐受性差、不良反应大影响患者依从性, 继而不利于最终治疗结局。研究显示, 阿米卡星敏感患者应用阿米卡星可明显改善治疗结局, 但卡那霉素和卷曲霉素^[48]将增加不良治疗结局^[46]。长期以来由于备选药物有限, MDR-TB 标准长程治疗方案中一直包含有 6 个月的注射药物强化期治疗。随着更多强效杀菌药物的出现, 全口服 MDR-TB 治疗方案得以实现^[49]。近期有研究显示, 贝达喹啉替代二线注射药物后可显著提高治疗成功率^[50]。基于此, 2018 年版 WHO 指南建议长程方案中强化期所使用的“强化”药物由注射类药物更改为贝达喹啉, 强化期疗程仍为 6 个月。在 2018 年版 WHO 指南公布之前, 已有多项前瞻性临床研究正在对不同新药组成的各种全口服方案进行探索^[51], 包括 NC-005 研究 (NCT02193776)、Nix-TB 研究 (NCT02333799)、MDR-END 研究 (NCT02619994)^[52]、TB-PRACTECAL 研究 (NCT02589782)、NeXT 研究 (NCT02454205)、STREAM 研究 (第 2 阶段) (NCT02409290) 等^[53]。其中 Nix-TB 研究结果表明, 利奈唑胺、贝达喹啉和 PA-824 的三药联合全口服方案可实现 89% 的治疗成功率, 提示超短程口服方案具有一定可行性^[54]。但该版指南中所推荐的部分药物在我国尚未广泛应用, 特别是 PA-824, 其在国内的实施效果仍有待评估。

7 《整合版结核病指南模块四: 耐药结核病治疗》将短程与全口服作为努力方向

WHO 于 2020 年 6 月发布了《整合版结核病指南模块四: 耐药结核病治疗》(以下简称 2020 年

版 WHO 指南)^[55], 基于新的循证医学证据, 对耐多药/利福平耐药结核病 (MDR/RR-TB) 短程和长期治疗方案提出了新的建议。2020 年版 WHO 指南中, 首次推荐了全口服短程方案: 4~6 个月贝达喹啉-左氧氟沙星/莫西沙星-氯法齐明-吡嗪酰胺-乙胺丁醇-高剂量异烟肼-乙硫异烟胺/5 个月左氧氟沙星/莫西沙星-氯法齐明-吡嗪酰胺-乙胺丁醇 (4~6 Bdq-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E), 并将其推荐为喹诺酮类药物敏感的 MDR/RR-TB 患者的首选方案。

8 结语

抗 TB 化学治疗是抗 TB 治疗的基石。MDR-TB 治疗方案和所用药物较 DS-TB 更为复杂, 不同药物以及组成的不同方案各有特点。在目前 MDR-TB 高疫情的压力下, 应选用足够数量的强效杀菌和灭菌药物; 同时密切关注药物不良反应, 尽可能考虑到药物的可及性及耐受性。新一代氟喹诺酮类、贝达喹啉、利奈唑胺将是现阶段解决中国 MDR-TB 低治疗成功率的关键药物。

[参考文献]

- [1] Sullivan E A, Kreiswirth B N, Palumbo L, *et al.* Emergence of fluoroquinolone-resistant tuberculosis in New York City[J]. *Lancet*, 1995, 345(8958): 1148-1150.
- [2] Eurosurveillance editorial team. WHO revised definitions and reporting framework for tuberculosis[J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(16): 20455.
- [3] WHO. *Global tuberculosis report 2018*[M]. Geneva: World Health Organization, 2018: 10-19.
- [4] Mariandyshev A, Eliseev P. Drug-resistant tuberculosis threatens WHO's End-TB strategy[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(7): 674-675.
- [5] WHO. *Guidelines for drug-resistant tuberculosis*[M]. Geneva: World Health Organization, 1997: 21-23.
- [6] Caminero J A, Piubello A, Scardigli A, *et al.* Bedaquiline: how better to use it[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(5): 1701670. DOI: 10.1183/13993003.01670-2017.
- [7] Dickinson J M, Aber V R, Mitchison D A. Bactericidal activity of streptomycin, isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide alone and in combination against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1977, 116(4): 627-635.
- [8] Ho Y I, Chan C Y, Cheng A F. *In-vitro* activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40(1): 27-32.
- [9] Seddon J A, Godfrey-Faussett P, Jacobs K, *et al.* Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1277-1286.
- [10] Heifets L B, Lindholm-Levy P J, Flory M. Comparison of bacteriostatic and bactericidal activity of isoniazid and ethionamide against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143(2): 268-270.
- [11] Scardigli A, Caminero J A, Sotgiu G, *et al.* Efficacy and tolerability of ethionamide versus prothionamide: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(3): 946-952.
- [12] Hsu H L, Bai K J, Chiang Y C, *et al.* Hepatitis associated with prothionamide for treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2010, 109(12): 923-927.
- [13] The Co-Operative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of the National Sanatoria in Japan. Comparison of the clinical usefulness of ethionamide and prothionamide in initial treatment of tuberculosis: tenth series of controlled trials[J]. *Tubercle*, 1968, 49(3): 281-290.
- [14] WHO. *Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)*[M]. Geneva: World Health Organization, 2000: 5-9.
- [15] Gandhi N R, Moll A, Sturm A W, *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa[J]. *Lancet*, 2006, 368(9547): 1575-1580.
- [16] WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, emergency update 2008*[M]. Geneva: World Health Organization, 2008: 1-27.
- [17] Ziganshina L E, Squire S B. Fluoroquinolones for treating tuberculosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): CD004795. DOI: 10.1002/14651858.CD004795.pub3.
- [18] Van Deun A, Chiang C Y. Shortened multidrug-resistant tuberculosis regimens overcome low-level fluoroquinolone resistance[J]. *Eur*

- Respir J*, 2017, 49(6): 1700223. DOI: 10.1183/13993003.00223-2017.
- [19] Diacon A H, Donald P R. The early bactericidal activity of antituberculosis drugs[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(2): 223–237.
- [20] Gillespie S H, Gosling R D, Uiso L, et al. Early bactericidal activity of a moxifloxacin and isoniazid combination in smear-positive pulmonary tuberculosis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(6): 1169–1171.
- [21] Pletz M W R, De Roux A, Roth A, et al. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(3): 780–782.
- [22] Johnson J L, Hadad D J, Boom W H, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(6): 605–612.
- [23] Pang Y, Zhang Z, Wang Y, et al. Genotyping and prevalence of pyrazinamide- and moxifloxacin-resistant tuberculosis in China, 2000 to 2010[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(2): e02170-16. DOI: 10.1128/AAC.02170-16.
- [24] Yawalkar S J, McDougall A C, Languillon J, et al. Once-monthly rifampicin plus daily dapsone in initial treatment of lepromatous leprosy[J]. *Lancet*, 1982, 1(8283): 1199–1202.
- [25] 范琳. 结核病新药研发的进展和耐药结核病的治疗挑战[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(7): 396-399.
- [26] WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update*[M]. Geneva: World Health Organization, 2011: 11–32.
- [27] Langer G, Meerpohl J J, Perleth M, et al. GRADE-leitlinien: 1. einführung-GRADE-evidenzprofile und summary-of-findings-tabellen. GRADE guidelines: 1. introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 2012, 106(5): 357–368.
- [28] Johnston J C, Shahidi N C, Sadatsafavi M, et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e6914. DOI: 10.1371/journal.pone.0006914.
- [29] Ahuja S D, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients[J]. *PLoS Med*, 2012, 9(8): e1001300. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001300.
- [30] WHO. *Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update*[M]. Geneva: World Health Organization, 2016: 20–35.
- [31] Van Deun A, Maug A K, Salim M A, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5): 684–692.
- [32] Kuaban C, Noeske J, Rieder H L, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(5): 517–524.
- [33] Piubello A, Harouna S H, Souleymane M B, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10): 1188–1194.
- [34] Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(1): 17–25.
- [35] Anger H A, Dworkin F, Sharma S, et al. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(4): 775–783.
- [36] Dietze R, Hadad D J, McGee B, et al. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11): 1180–1185.
- [37] Lee M, Lee J, Carroll M W, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1508–1518.
- [38] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(1): 161–170.
- [39] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(9): 1361–1367.
- [40] Tyagi S, Ammerman N C, Li S Y, et al. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(3): 869–874.
- [41] Diacon A H, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(23): 2397–2405.

- [42] Diacon A H, Donald P R, Pym A, *et al.* Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3271–3276.
- [43] Diacon A H, Pym A, Grobusch M P, *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(8): 723–732.
- [44] Pym A S, Diacon A H, Tang S J, *et al.* Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 564–574.
- [45] WHO. *Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2018 update*[M]. Geneva: World Health Organization, 2018: 5–17.
- [46] Ahmad N, Ahuja S D, Akkerman O W, *et al.* Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, 392(10150): 821–834.
- [47] Caminero J A, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 887–893.
- [48] Pietersen E, Peter J, Streicher E, *et al.* High frequency of resistance, lack of clinical benefit, and poor outcomes in capreomycin treated South African patients with extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e123655. DOI: 10.1371/journal.pone.0123655.
- [49] 初乃惠, 聂文娟. 浅谈耐多药结核病的全口服治疗方案[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(7): 393–396.
- [50] Zhao Y, Fox T, Manning K, *et al.* Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(9): 1522–1529.
- [51] Wallis R S, Maeurer M, Mwaba P, *et al.* Tuberculosis—advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(4): e34–e46. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00070-0.
- [52] Lee M, Mok J, Kim D K, *et al.* Delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide for the treatment of patients with fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (treatment shortening of MDR-TB using existing and new drugs, MDR-END): study protocol for a phase II/III, multicenter, randomized, open-label clinical trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 57. DOI: 10.1186/s13063-018-3053-1.
- [53] Dheda K, Gumbo T, Maartens G, *et al.* The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(4): 291–360.
- [54] Conradie F, Diacon A H, Ngubane N, *et al.* Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 893–902.
- [55] WHO. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis module 4: treatment, drug-resistant tuberculosis treatment*[M]. Geneva: World Health Organization, 2020: 58–79.



【专家介绍】张文宏：教授，博士生导师，复旦大学附属华山医院感染科主任，国家传染病医学中心主任。长期从事感染性疾病的发病机制与诊疗研究，专注于以精准诊断为核心的精准病原诊断和传染病治疗新方法的研究。牵头了国家“十五”攻关到“十三五”攻关以来的多项传染病重大专项课题，其研究成果获国家授权专利9项，获全国创新争先奖、上海市科技进步一等奖、上海市市长质量奖、中华医学会医学奖等多项奖项，入选教育部长江学者特聘教授、国家卫健委突出贡献中青年专家、上海市领军人才等。近5年在国内外杂志以第一作者或通信作者发表论文300余篇。新冠疫情期间担任上海市新冠肺炎医疗救治专家组组长和公共卫生专家组共同组长，牵头制定了上海新冠肺炎诊治专家共识，获全国抗击新冠肺炎疫情先进个人和全国优秀共产党员称号。