

中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版)



扫一扫下载指南原文

中华医学会结核病学分会

通信作者:唐神结,首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所 101149, Email: tangsj1106@vip.sina.com; 李亮, 中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心, 北京 101149, Email: liliang69@vip.sina.com

【摘要】 为更好地推广和实践世界卫生组织“耐多药结核病(MDR-TB)和利福平耐药结核病(RR-TB)治疗指南(2018更新版)”和“耐药结核病治疗指南(2019整合版)”,提高我国广大结核病防治工作者对MDR-TB或RR-TB的诊治水平,中华医学会结核病学分会组织结核病领域的相关专家,结合我国的实际情况,制定了“中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版)”。该共识介绍了MDR-TB或RR-TB化疗的基本原则和化疗药物,推荐了2套长程治疗方案和2套短程治疗方案,同时对化疗方案如何进行调整、抗结核药物不良反应的处理及化疗的注意事项等进行了阐述。共识还介绍了MDR-TB或RR-TB的其他治疗方法,如外科治疗、营养支持治疗、免疫治疗、介入治疗和中医药治疗。共识也强调了MDR-TB或RR-TB的治疗管理与监测;提出了MDR-TB或RR-TB治疗失败的处理措施。

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(2013ZX10003008);“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10722301)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.10.006

目前,耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)和利福平耐药结核病(Rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)仍然是全球结核病控制工作所面临的严峻问题。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估算,2017年全球RR-TB新发病例55.8万例,其中MDR-TB 46万例,而其治疗成功率仅为54%,病死率达16%^[1]。我国也是MDR-TB和RR-TB高负担国家之一,MDR-TB和RR-TB的疫情非常严重^[1]。鉴于全球MDR-TB和RR-TB的严峻形势,WHO于2018年12月底推出了“MDR-TB和RR-TB治疗指南(2018更新版)”^[2],接着于2019年3月又发布了“耐药结核病治疗指南(整合版)”^[3]。为更好地推广和实践WHO制定的“MDR-TB和RR-TB治疗指南(2018更新版)”和“耐药结核病治疗指南(整合版)”,提高我国广大结核病防治工作者对MDR-TB和RR-TB的诊治水平,中华医学会结核病学分会组织结核病领域的专家,结合我国的实际情况,制定了“中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识

(2019年版)”,供国内同道借鉴。

本共识采用WHO推荐的证据质量分级和推荐强度系统(简称GRADE系统)对推荐意见的级别(表1)和循证医学证据的质量(表2)进行评估。

表1 证据推荐强度及其定义

推荐强度	定义
强烈推荐(1级)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
有条件推荐(2级)	利弊不确定或无论证据级别的高低均显示利弊相当

一、背景

鉴于MDR-TB在全球的流行与传播,早在1996年WHO就制定了“耐药结核病管理指南”^[4],为全球结核病防治工作者提供了重要参考资料。2006年WHO出版发行了“耐药结核病规划管理指南”^[5],全面系统地介绍了耐药结核病尤其是MDR-TB的诊断、治疗以及预防控制和管理策略。2006年12月在南非等国家发现了广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)患

表2 证据质量及其定义

证据级别	定义
高质量(A)	对估计的效应值非常确信,估计值接近真实值,进一步研究基本不改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值确信程度有限,估计值与真实值可能不同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎不能确信,估计值与真实值很可能完全不同,进一步研究有可能不确定该估计效应值的可信度

者,其临床疗效差,病死率高。鉴于此,WHO宣布其对全球公共卫生健康构成了严重的威胁,并于2008年紧急更新了“耐药结核病规划管理指南”^[6],为全球控制耐药结核病尤其是XDR-TB提供了最新的指导和建议。随着耐药检测技术的进步及新药的上市和耐药结核病治疗经验的不断积累,WHO不断更新耐药结核病治疗管理指南,于2011年发布了“耐药结核病规划管理指南2011更新版”^[7],2014年出版发行了“耐药结核病规划管理指南伙伴手册”^[8],2016年又推出了“耐药结核病治疗指南”^[9],这些耐药结核病指南的出版无疑对世界各国耐药结核病的控制起到了重要作用。WHO于2018年初启动了“MDR-TB和RR-TB治疗指南”的修订工作,2018年7月16-20日在日内瓦召开了指南修订小组会议,采用国际证据推荐分级的评估、制定与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法系统,评估了来自临床试验、队列研究、观察性研究及规划中已使用的长程和短程MDR-TB治疗方案的MDR-TB和RR-TB单个病例数据库,经过专家组反复讨论与酝酿,于2018年9月推出了“耐多药和利福平耐药结核病治疗重大变化”^[10-11]。接着,WHO于2018年12月出版发行了“MDR-TB和RR-TB治疗指南(2018更新版)”^[2],2019年3月又发布了“耐药结核病治疗指南(2019整合版)”^[3],WHO同时指出,这2个指南是在评估大量最新证据的基础上制定的,将取代之之前所有的WHO关于耐药结核病的治疗指南。为更好地推广和使用WHO“MDR-TB和RR-TB治疗指南(2018更新版)”和“耐药结核病治疗指南(2019整合版)”,中华医学会结核病学分会制定了“中国MDR-TB和RR-TB治疗专家共识(2019年版)”。该共识在制定过程中,既考虑与WHO指南接轨,又体现了我国的特色,因此,从化疗药物、化疗基本原则、化疗方案、其他治疗以及治疗管理与监测等方面力求反映这一原则。为了便于我国学者学习与掌握,尽量做到言简意赅,具有可操作性。最后,提出了在实际临床

应用中需注意的一些问题。本共识在制定过程中受到了国家卫生健康委员会医政医管局和疾病预防控制局的关心与指导。

二、定义^[2-3]

1. MDR-TB: 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外药敏试验证实至少同时对异烟肼和利福平耐药的结核病。

2. XDR-TB: 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外药敏试验证实除至少同时对异烟肼和利福平耐药外,还对任何喹诺酮类药物耐药,以及3种二线注射类药物(卷曲霉素、卡那霉素和阿米卡星)中的至少1种耐药的结核病。

3. RR-TB: 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外药敏试验证实对利福平耐药的结核病。

以上分类与定义适合于所有的初治和复治结核病患者,包括肺结核病和肺外结核病。

三、化学治疗

(一)化学治疗的基本原则^[2-3,7-11]

1. 对所有诊断明确的MDR-TB或RR-TB患者应给予及时治疗,但选用何种治疗方案均应征得患者的知情同意。

2. 在治疗前需进行表型药敏试验(drug susceptibility testing, DST),包括一线及二线抗结核药物,有条件时应同时采用快速分子药敏检测。

3. 应基于患者药敏试验结果、药物的可及性以及既往用药史等选用抗结核药物制定治疗方案。

4. 长程治疗方案可为标准化,也可个体化,并可全程口服用药;而短程治疗方案大部分为标准化的治疗方案。

5. 对所有MDR-TB或RR-TB患者应采取全程督导下的化学治疗。

6. 需对所有纳入MDR-TB或RR-TB治疗的患者积极开展抗结核药物安全性监测和管理(active TB drug safety monitoring and management, aDSM),并及时发现并处理抗结核药物的不良反应^[12]。

7. 药物的剂量应根据患者的体重而定。

(二)化疗药物

根据 WHO 的推荐意见以及药物的有效性、安全性和可及性,结合我国实际情况^[2-3,9-11,13],将长程 MDR-TB 治疗方案中使用的抗结核药物重新划分为以下 3 组: A 组:首选药物,包括左氧氟沙星(levofloxacin, Lfx)或莫西沙星(moxifloxacin, Mfx)、贝达喹啉(bedaquiline, Bdq)和利奈唑胺(linezolid, Lzd)。B 组:次选药物,包括氯法齐明(clofazimine, Cfx)、环丝氨酸(cycloserine, Cs)。C 组:备选药物,依次为吡嗪酰胺(pyrazinamide, Z)、乙胺丁醇(ethambutol, E)、德拉马尼(delamanid, Dlm)、丙硫异烟胺(prothionamide, Pto)、阿米卡星(amikacin, Am)或卷曲霉素(capreomycin, Cm)、对氨基水杨酸(p-aminosalicylic acid, PAS)、亚胺培南/西司他丁(imipenem / cilastatin, Ipm-Cln)或美罗培南(meropenem, Mpm)。

需要说明的是:(1)Bdq 使用超过 6 个月的安全性和有效性证据不足,在个别患者中延长其使用时间需要遵循“WHO 关于 Bdq 和 Dlm 治疗 MDR-TB 超说明书用药最佳实践的声明”;(2)同时使用 Bdq 和 Dlm 的证据不足;(3)Lzd 的最佳疗程尚未确定,使用至少 6 个月的疗效好,但毒性及不良反应可能会限制其使用;(4)Dlm 使用超过 6 个月的安全性和有效性证据不足,个别患者延长其使用时间需要遵循“WHO 关于 Bdq 和 Dlm 治疗 MDR-TB 超说明书用药最佳实践的声明”;(5)只有 DST 结果证实敏感时,Z 才能作为一种有效药物;(6)只有 DST 结果证实敏感时,才能考虑使用 Am 或 Cm,同时应进行严格的听力监测;(7)在使用碳青霉烯类药物时需要添加阿莫西林/克拉维酸,但其不能单独作为一种药物,也不能单独使用;(8)C 组备选药物的排序主要考虑药物的有效性、安全性及目前在我国的可及性和可行性。

1. Lfx^[2,3,9-11,13-17]: (1)作用机制及特点:抑制结核分枝杆菌脱氧核糖核酸(DNA)旋转酶(拓扑异构酶 II)A 亚单位,阻止 DNA 的复制、转录而杀菌,对结核分枝杆菌具有较强的抗菌活性,为杀菌剂,主要用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量:成人:体重 30~45 kg 的患者,750 mg/d,1 次/d;体重>45 kg 的患者,1 000 mg/d,1 次/d;对于合并肾功能衰竭或透析的患者应根据肌酐清除率调整剂量,当肌酐清除率<30 ml/min,剂量为 750~1 000 mg/次,每周 3 次,不可每日服用;疗程为 9~24 个月。口服或静脉滴注。儿童:>5 岁儿童及青少年建议 Lfx 剂量为 10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,1 次/d,口服;≤5 岁儿童建议 Lfx

剂量为 15~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,2 次/d(早晚各 1 次),口服。(3)不良反应:胃肠道反应为恶心、呕吐、不适、疼痛等;中枢神经系统反应为头痛、头晕、睡眠不良等,并可致精神症状;过敏反应和光敏反应表现为药物热、皮肤瘙痒或皮疹;肝肾毒性多表现为一过性转氨酶增高,亦有肝功能衰竭的报道,肾损害以间质性肾炎多见;血液系统偶可引起白细胞及血红蛋白降低、溶血性贫血等表现;心脏毒性包括 Q-T 间期延长等,但较 Mfx 轻;干扰糖代谢作用小于加替沙星;骨关节损害表现为关节痛,停药后可自行恢复;还可引起肌腱炎(肌腱疼痛、肿胀、断裂等);动物实验结果显示幼龄动物有关节软骨损害,并影响其发育。(4)注意事项:需与其他抗结核药品联合应用,并可产生相加效应;WHO 在指南中指出,尽管在动物实验中发现该类药品可以使软骨发育延迟,但在人类并没有得到证实,WHO 认为,在儿童耐药结核病时使用氟喹诺酮类药品治疗收益大于风险,因此推荐应用,但<5 岁儿童或体重<10 kg 时,应谨慎使用;有精神病史或癫痫病史者慎用;应用本品时,注意不要与含铝、镁、铁、锌制剂同服,防止干扰喹诺酮的吸收,亦不可与茶碱、咖啡因同服,预防茶碱中毒;禁用于对任何氟喹诺酮类药品过敏者,本品可引起过敏性休克、喉头水肿等严重过敏反应;肾功能障碍者慎用,老年患者应用此药需检测肾功能;妊娠期和哺乳期妇女避免使用或慎用;禁止非甾体消炎镇痛药(阿司匹林、丁苯羟酸、双氯芬酸)与氟喹诺酮类药物并用,防止加剧中枢神经系统毒性反应和诱发癫痫发作;同时应用茶碱、咖啡因等药品时,因氟喹诺酮类药品干扰细胞色素 P450 系统而减少茶碱在体内的消除,故需注意调整剂量或行血药浓度监测,预防茶碱中毒。

2. Mfx^[2,3,9-11,13-14,16-19]: (1)作用机制及特点:抑制结核分枝杆菌脱氧核糖核酸(DNA)旋转酶(拓扑异构酶 II)A 亚单位,阻止 DNA 的复制、转录而杀菌;对结核分枝杆菌具有较强的抗菌活性,为杀菌剂,主要用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量:成人:400~800 mg/d,1 次/d,口服或静脉滴注,疗程为 9~24 个月;儿童:7.5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,1 次/d,口服;体重 10~17 kg 的儿童,建议 Mfx 剂量为 0.1 g,1 次/d,口服;体重 18~30 kg 的儿童,建议 Mfx 剂量为 0.2 g,1 次/d,口服,疗程为 9~24 个月。(3)不良反应:胃肠道反应为恶心、呕吐、不适、疼痛等;中枢神经系统反应为头痛、头晕、睡眠不良等,并可致精神症状;过敏反应和光敏反应表现为药物热、皮肤瘙痒、皮疹;肝肾毒

性多表现为一过性转氨酶增高,亦有肝功能衰竭的报道,肾损害以间质性肾炎多见;血液系统偶可引起白细胞和血红蛋白降低、溶血性贫血等表现;心脏毒性包括 Q-T 间期延长等,干扰糖代谢作用小于加替沙星。骨关节损害表现为关节痛,停药后可自行恢复;还可引起肌腱炎(肌腱疼痛、肿胀、断裂等);动物实验结果显示幼龄动物有关节软骨损害,并影响其发育。(4)注意事项:需与其他抗结核药品联合应用,并可产生相加效应;WHO 在指南中指出,尽管在动物实验中发现该类药品可以使软骨发育延迟,但在人类并没有得到证实,WHO 认为,在儿童耐药结核病时使用氟喹诺酮类药物治疗的收益大于风险,因此推荐应用,但 <5 岁儿童或体重 < 10 kg 时,应谨慎使用;有精神病史或癫痫病史者慎用;应用本品时,注意不要与含铝、镁、铁、锌制剂同服,防止干扰喹诺酮吸收,亦不可与茶碱、咖啡因同服,预防茶碱中毒;禁用于对任何氟喹诺酮类药物过敏者,本品可引起过敏性休克、喉头水肿等严重过敏反应,肾功能障碍者慎用,老年患者应用此药需检测肾功能,妊娠期和哺乳期妇女避免使用或慎用;禁止非甾体消炎镇痛药(阿司匹林、丁苯羟酸、双氯芬酸)与氟喹诺酮类药物并用,防止加剧中枢神经系统毒性反应和诱发癫痫发作;同时应用茶碱、咖啡因等药品时,氟喹诺酮类药物干扰细胞色素 P450 系统而减少茶碱在体内的消除,故需注意调整剂量或行血药浓度监测,预防茶碱中毒;氟喹诺酮类药物中 Mfx 的心脏毒性最大,可引起 QTc 间期延长,因此,与 Bdq、Dlm、Cfz 和克拉霉素等延长 QTc 间期的药物联用时,应密切监测心电图的变化。

3. Bdq^[2,3,9-11,20-28]: (1)作用机制及特点: Bdq 通过抑制结核分枝杆菌 ATP 合成酶而发挥作用, Bdq 对结核分枝杆菌敏感菌株、耐药菌株以及休眠菌均有较强的杀菌活性,为杀菌药,主要用于 MDR-TB、RR-TB 以及 XDR-TB 的治疗。(2)用法用量: 成人第 1~2 周: 每次 400 mg, 1 次/d, 与食物同服; 第 3~24 周: 每次 200 mg, 3 次/周, 与食物同服, 2 次用药之间至少间隔 48 h。儿童(≥6 岁): 体重 16~30 kg 时, 第 1~2 周: 每次 200 mg, 1 次/d, 与食物同服; 第 3~24 周: 每次 100 mg, 3 次/周, 与食物同服, 2 次用药之间至少间隔 48 h, 每周的总剂量为 300 mg; 体重 > 31 kg 时, 第 1~2 周: 每次 400 mg, 1 次/d, 与食物同服; 第 3~24 周: 每次 200 mg, 3 次/周, 与食物同服, 2 次用药之间至少间隔 48 h, 每周的总剂量为

600 mg。(3)不良反应: 常见的不良反应为头痛、关节痛、食欲减退、恶心和呕吐, 其次为皮疹、头晕、转氨酶升高、QT 间期延长、肌肉疼痛、腹泻和血淀粉酶升高; 需要提醒的是, 在本品 II 期临床试验中发现 Bdq 治疗组(79 例)的死亡风险高于安慰剂组(81 例), 其上市说明书中将此项试验结果以黑框警告形式告知患者和处方医生。(4)注意事项: 本品应与其他抗结核药物联合应用, 且需保持整个疗程的依从性。漏服或未完成整个疗程的治疗可能导致治疗有效性降低, 增加其分枝杆菌发生耐药的可能性, 并增加本品或其他抗菌药物无法治疗该疾病的可能性; 该药可引起 QT 间期延长, 因此应注意监测心电图。对本品过敏、有严重心脏、肝脏、肾脏等功能不全以及 QTcF 间期 > 500 ms(经重复心电图证实)者禁忌使用; 本品在孕妇、哺乳期妇女、65 岁以上老年人中的安全性和有效性尚未确定, 列为相对禁忌证, 不推荐使用; > 6 岁的儿童在收益大于风险时可谨慎使用, < 6 岁的儿童列为相对禁忌证, 不推荐使用。药物间的相互作用: 与其他能延长 QT 间期的药物, 如 Cfz、Mfx、Dlm 和克拉霉素等合用时可能增加心脏毒性(如 QT 间期延长)的风险, 应密切观察心脏不良事件的表现, 监测心电图等; 目前 Bdq 与 Dlm 合用的例数较少, 从现有的证据来看, 两者合用不增加 QT 间期延长的风险, 但需密切监测心电图的变化。CYP3A4 诱导剂或抑制剂: Bdq 通过 CYP3A4 进行代谢, 故在与 CYP3A4 诱导剂联用期间, 其全身暴露量及治疗作用可能减弱, 治疗期间应避免与强效 CYP3A4 诱导剂合用, 如利福霉素类(利福平、利福喷丁和利福布汀)或中效 CYP3A4 诱导剂(如依法韦仑); Bdq 与强效 CYP3A4 抑制剂(如蛋白酶抑制剂、大环内酯类药物和唑类抗真菌药物)联用时可能增加 Bdq 的全身暴露量, 从而增加发生不良事件的风险, 因此, 除非药物联用的治疗获益超过风险。本品与强效 CYP3A4 抑制剂连续应用不超过 14 d。抗逆转录病毒药物: Bdq 与洛匹那韦或利托那韦联合给药时会使 Bdq 的血清浓度增加, 故需慎用, 且仅在获益超过风险时方可使用; 当与奈韦拉平联用时, 不需要对 Bdq 进行剂量调整; 当与依法韦仑联合给药时, Bdq 浓度降低, 也应避免和依法韦仑或者其他中效 CYP3A 诱导剂同时使用。现有或曾经有过以下情况者, 应用 Bdq 时 QT 间期延长的风险增加, 应密切监测心电图等: 尖端扭转型室性心动过速; 先天性 QT 综合征; 甲状腺功能减退和缓慢性心律失常; 失代偿性

心力衰竭;血清钙、镁或钾水平低于正常值下限。患者出现下列情况时,应停用Bdq和所有其他延长QT间期的药物:具有临床意义的室性心律失常;QTcF间期>500 ms(经重复心电图证实),若出现晕厥,应进行心电图检查以检测QT间期延长情况。避免饮酒或摄入含酒精的饮料,慎用肝脏毒性大的药物或中草药,如果出现以下情况则停用Bdq:①转氨酶升高伴随总胆红素升高>2倍正常值上限;②转氨酶升高>8倍正常值上限;③转氨酶升高>5倍正常值上限并持续存在2周以上;用于轻度或中度肝损害患者时不需要调整剂量,尚无重度肝损害患者使用Bdq的研究,因此这类患者仅在获益大于风险时才可用。轻度或中度肾损害的患者用药时不需要调整剂量,重度肾损害或肾病终末期需要血液透析或腹膜透析的患者应谨慎使用。

4. Lzd^[2,3,9-11,13,29-32]: (1)作用机制及特点:本品为合成的抗革兰阳性菌药物,可抑制细菌蛋白质合成,与细菌50S亚基附近界面的30S亚基结合,阻止70S初始复合物的形成而发挥杀菌作用。对敏感菌株和耐药菌株具有同等的抗菌活性,对快速增殖期和静止期菌群均有抗菌作用,为杀菌药,用于MDR-TB、RR-TB及XDR-TB的治疗。(2)用法用量:成人:①降阶梯疗法:Lzd初始剂量为600 mg/次,2次/d,4~6周后减量为600 mg/次,1次/d,如果出现严重不良反应还可减为300 mg/d,甚至停用,口服或静脉滴注均可;与维生素B₆同服,总疗程为9~24个月。②中低剂量疗法:Lzd为600 mg/d。如果出现严重不良反应还可减为300 mg/d,甚至停用,口服或静脉滴注均可;与维生素B₆同服,总疗程9~24个月。儿童:12岁以上儿童建议Lzd剂量为10 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1次/8 h,不宜超过900 mg/d;10~12岁儿童建议Lzd剂量为10 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1次/12 h,不宜超过600 mg/d;总疗程9~24个月,口服或静脉滴注均可,目前尚无10岁以下儿童长期使用Lzd的报道。(3)不良反应:常见不良反应有胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻)、骨髓抑制(血小板减少、贫血、白细胞减少)及周围神经炎和视神经炎。骨髓抑制较严重,甚至威胁生命,减少剂量或停药后可逆。周围神经炎和视神经炎在减少剂量或停药后恢复慢。少见的不良反应有前庭功能毒性(耳鸣、眩晕)、抑郁、乳酸性酸中毒、腹泻、头痛、口腔念珠菌病、阴道念珠菌病、味觉改变、肝功能异常(包括丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶及总胆红素升高)、肾功能损害及5-羟色胺综合征等。(4)注意事项:用药

1个月内需每周监测血常规,以后2周复查1次血常规,如贫血和血小板减少进行性加重,则减量或停药,并密切监测血常规;治疗前常规检查视力,治疗中每个月监测视力变化,若出现视力减退应减量或停用。Lzd与类肾上腺素能(拟交感神经)药物有潜在的相互作用,可引起加压作用,应避免合用含盐酸伪麻黄碱或盐酸苯丙醇胺的药物。Lzd与5-羟色胺类制剂合用可出现5-羟色胺综合征,应避免合并应用5-羟色胺再摄取抑制剂、三环抗抑郁药物、5-羟色胺、5-羟色胺受体激动剂等药物。在应用Lzd过程中,若患者反复出现恶心和呕吐、原因不明的酸中毒或低碳酸血症,需要立即进行检查,以排除乳酸性酸中毒。长期使用需注意引起的二重感染,如伪膜性肠炎,尤其是合并糖尿病或免疫功能受损患者。Lzd有引起高血压的可能,应避免食用大量高酪胺含量的食物及饮料,还可引起周围神经炎和视神经炎,在与有相同不良反应的抗结核药物(如高剂量异烟肼、Pto和E等)同时使用时尤应注意观察和监测。

5. Cfz^[2,3,9-11,13,33-35]: (1)作用机制及特点:本品抗菌作用可能通过干扰分枝杆菌的核酸代谢,与其DNA结合,抑制依赖DNA的RNA聚合酶,阻止RNA的合成,从而抑制细菌蛋白的合成,发挥其抗菌作用。对结核分枝杆菌具有较强的抗菌活性,为杀菌药,主要用于MDR-TB、RR-TB以及XDR-TB的治疗。(2)用法用量:成人:①降阶梯疗法:Cfz初始剂量为200 mg/d,8周后减量为100 mg/d;总疗程为9~24个月。②100~200 mg/d,口服;应全疗程给药,总疗程为9~24个月。儿童:推荐剂量为2~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最大剂量为100 mg/d。如果需要较低的剂量,可以隔日给药,不宜将软胶囊打开。(3)不良反应:皮肤黏膜着色为其主要不良反应。服药2周后即可出现皮肤和黏膜红染,呈粉红色或棕色,甚至黑色,着色程度与剂量、疗程呈正比,停药2个月后色素逐渐减退;本品可使尿液、汗液、乳汁、精液和唾液呈淡红色,且可通过胎盘使胎儿着色,但未有致畸报道,应注意个别患者因皮肤着色反应而导致抑郁症。约70%~80%的患者皮肤有鱼鳞病样改变,尤以四肢和冬季为主,停药后2~3个月可好转。本品可致食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应。个别患者可引起QT间期延长、眩晕、嗜睡、肝炎、上消化道出血、皮肤瘙痒、皮肤色素减退及阿斯综合征。(4)注意事项:对本品过敏者禁用,严重肝、肾功能不全及严重胃肠道疾病

患者慎用;本品能透过胎盘,对胎儿的影响报道不一,因此孕妇慎用;本品可进入乳汁,使新生儿和哺乳儿童皮肤染色,哺乳期妇女避免应用本品。可引起 QTc 间期延长,因此,与 Bdq、Dlm、Mfx 和克拉霉素等延长 QTc 间期的药物同时应用时,应密切监测心电图的变化,尤其儿童。服药期间,患者出现腹部绞痛、恶心、呕吐、腹泻时应减量、延长给药间期或停药,偶有服药期间发生脾梗死、肠梗阻或消化道出血而需进行剖腹探查者,因此,应高度注意服药期间出现急腹症症状者。与食物同服可减少胃部不适并改善吸收。

6. Cs^[2-3,9-11,36]: (1)作用机制及特点:本品通过竞争性抑制 L-丙氨酸消旋酶和 D-丙氨酸-D-丙氨酸合成酶,抑制结核分枝杆菌细胞壁的合成,对结核分枝杆菌有抑制作用,为抑菌药,主要用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量:成人常用剂量为 10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹(最大量 1 000 mg/d);儿童常用剂量为 15~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹(最大量 1 000 mg/d)。按 250 mg 同服 50 mg 的维生素 B₆,同时注意监测血药浓度。(3)不良反应:常见的不良反应为焦虑、精神症状、头晕、头痛、嗜睡、兴奋、烦躁不安、精神抑郁、肌肉抽搐或颤抖、神经质、多梦、其他情绪改变或精神改变、语言障碍、自杀倾向(中枢神经系统毒性);少见的不良反应为皮疹(过敏)、麻木、麻刺感、烧灼感或手足无力(周围神经病)、癫痫发作。(4)注意事项:伴有肾脏疾病的患者慎用,应用时必须减少剂量;严重焦虑、精神抑郁或精神病者禁用;有癫痫发作史者禁用;酗酒者禁用;与异烟肼或 Pto 联合应用时,两药均可促进其血药浓度升高,加重中枢神经系统毒性作用,如嗜睡、眩晕、步态不稳等;本品不引起肝功能损伤,在肝脏疾病时可以常规应用;没有发现本品有致畸作用,妊娠期妇女可谨慎使用,哺乳期妇女可常规应用;与苯妥英钠联合应用时,使后者代谢减慢、毒性作用增强。

7. Z^[2,3,9-11,37-44]: (1)作用机制及特点:作用机制可能与吡嗪酸有关,Z 渗透入吞噬细胞后并进入结核分枝杆菌菌体内,菌体内的酰胺酶使其脱去酰胺基,转化为吡嗪酸而发挥抗菌作用;因 Z 在化学结构上与烟酰胺相似,通过取代烟酰胺而干扰脱氢酶,阻止脱氢作用,妨碍结核分枝杆菌对氧的利用,而影响细菌的正常代谢,造成死亡;对细胞内及酸性环境下的结核分枝杆菌有杀灭作用,为杀菌药,可用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量:成人 20~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最大量 2 000 mg;儿童 30~40 mg·

kg⁻¹·d⁻¹,每日最大量一般不超过 1 250 mg。(3)不良反应:Z 可引起转氨酶升高,肝肿大,长期大剂量应用时可发生中毒性肝炎,造成严重肝细胞坏死、黄疸、血浆蛋白减少等;肝损害与剂量和疗程有关,常规用量下较少发生肝损害,老年人、酗酒和营养不良者肝损害的发生率增加。Z 的代谢产物吡嗪酸能抑制肾小管对尿酸的排泄(促进尿酸的重吸收),从而引起高尿酸血症,导致痛风发作,引起关节疼痛。胃肠道反应,可有食欲不振、恶心呕吐。过敏反应,偶见发热及皮疹,重者可出现黄疸,个别患者可发生光敏反应,皮肤暴露部位呈红棕色。(4)注意事项:糖尿病、痛风、严重肝功能减退者、孕妇慎用;对本品过敏者禁用;与 Bdq 合用具有协同抗菌活性,建议使用 Bdq 时若 Z 敏感则尽量选用。

8. E^[2-3,9-11]: (1)作用机制及特点:阻碍结核分枝杆菌细胞壁的合成,对结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌中的堪萨斯和鸟分枝杆菌等有抑菌作用,为抑菌药,可用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量:成人 15~25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每日最大量一般不超过 1 250 mg;儿童 15~25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每日最大量一般不超过 800 mg;上限剂量仅用于治疗开始数月内,此后减为低限剂量维持治疗,肾功能不全患者 15~25 mg·kg⁻¹·次⁻¹,3 次/周。(3)不良反应:主要为视神经毒性,早期表现为视力模糊、眼球胀满感、异物感、流泪、羞明等,严重者可出现视力减退、视野缺损、辨色力减弱,也可引起失明,视神经毒性与剂量呈正相关,一般口服常用量(每日 15 mg/kg)的不良反应较少且轻微,发生率在 2% 以下,如过敏、瘙痒、皮疹、头痛、眩晕、关节痛、胃肠反应、全身不适、精神反应、肝功能异常、粒细胞减少等。(4)注意事项:本品不宜用于不能确切表达症状的小儿,婴幼儿禁用;痛风、视神经炎、无反应能力者慎用;肾功能减退时排泄减少,可引发蓄积中毒,故肾功能减退者减量使用;治疗期间,应注意检查视野、视力、红绿鉴别力等。

9. Dlm^[2-3,9-11,45-48]: (1)作用机制及特点:作用靶点为分枝杆菌细胞壁萜烯酸,阻断甲氧基萜烯酸和萜烯酸酮类的生物合成,抑制结核分枝杆菌细胞壁的合成,从而发挥抗菌活性;对敏感和耐药结核分枝杆菌均具有强大的杀菌作用,为杀菌药,主要用于 MDR-TB、RR-TB 以及 XDR-TB 的治疗。(2)用法用量:成人:每次 100 mg,2 次/d,口服,疗程为 6 个月。儿童(≥3 岁):3~5 岁每次 25 mg,2 次/d;6~11 岁每次 50 mg,2 次/d;12~17 岁每次 100 mg,2 次/d。

疗程为 6 个月。(3)不良反应包括头痛、失眠、关节痛、食欲减退、上腹部疼痛、恶心和呕吐、皮疹、头晕、转氨酶升高、贫血、腹泻和 QT 间期延长等。(4)注意事项:本品有心脏毒性作用,如 QT 间期延长等,尤其是与其他引起 QT 间期延长药物同时应用时,如 Bdq、Cfz、Mfx 及克拉霉素等,应注意监测心电图。在中度至重度肝功能异常患者中不建议使用 Dlm,轻度或中度肾功能异常患者无需调整剂量,重度肾功能不全时减量使用。妊娠和哺乳期本品的应用数据有限,目前不建议妊娠和哺乳期妇女使用;>3 岁的儿童在收益大于风险时可谨慎使用,<3 岁的儿童列为相对禁忌证,不推荐使用。目前艾滋病合并 MDR-TB 患者同时使用 Dlm 和逆转录病毒治疗药物的数据有限。

10. Pto^[2-3,9-11,37-38]: (1)作用机制及特点:本品为异烟酸的衍生物,抑制结核分枝杆菌分枝菌酸的生物合成,对结核分枝杆菌有一定的抗菌作用,为弱杀菌药,可考虑用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量:成人常用剂量为 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (最大量 $1\ 000\text{ mg/d}$)。儿童常用剂量为 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (最大量 $1\ 000\text{ mg/d}$),顿服或分 3 次口服,与维生素 B₆ 同服。(3)不良反应:发生率较高的为精神忧郁(中枢神经系统毒性),发生率较少的为甲状腺功能减退、步态不稳或麻木、针刺感、烧灼感、手足疼痛(周围神经炎)、精神错乱或其他精神改变(中枢神经系统毒性)、肝功能损伤;发生率很少的为视力模糊或视力减退、合并或不合并眼痛(视神经炎)、月经失调或怕冷、性欲减退(男子)、皮肤干而粗糙、关节疼痛僵直肿胀;还可出现腹泻、唾液增多、流口水、食欲减退、口中金属味、恶心、口痛、胃痛、胃部不适、呕吐(胃肠道紊乱、中枢神经系统毒性)、眩晕(包括从卧位或坐位起身时)、嗜睡、软弱(中枢神经系统毒性)。(4)注意事项:慢性肝病和精神疾病患者慎用;因胃肠反应不能耐受者,可酌情减量,或从小剂量开始,逐步递增用量,同时采用抗酸药、解痉药等可减轻胃肠道反应;本品亦可引起烟酰胺的代谢紊乱,部分患者宜适当补充 B 族维生素,尤其补充维生素 B₆ 和维生素 B₂。由于可能有致畸作用,孕妇禁用,哺乳期妇女慎用。Pto 和 PAS 可引起甲状腺功能减退,在使用过程中应注意监测促甲状腺激素水平。长期服药者不宜长时间在阳光下曝晒,需避免发生光敏反应。

11. Am^[2-3,9-11,37-43,49-51]: (1)作用机制:本品为氨基糖苷类,抑制结核分枝杆菌蛋白质合成,对结核

分枝杆菌有强大的抗菌作用,为杀菌药,可用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量:成人 $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,1 次/d,一般不超过 1.0 g/d ,肌肉注射或静脉滴注,老年人酌减。儿童:强化期为 $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,1 次/d,一般不超过 1.0 g/d ,肌肉注射或静脉滴注。疗程 6~8 个月,根据情况可以适当延长疗程。(3)不良反应:发生率较高者有听力减退、耳鸣或耳部饱满感等耳毒性,血尿、排尿次数减少或尿量减少、极度口渴等肾毒性,或出现步态不稳、眩晕(耳毒性:影响前庭)、食欲减退、恶心或呕吐(肾毒性)。发生率较少者有呼吸困难、嗜睡或软弱、过敏反应。(4)注意事项:禁止与强利尿剂并用,禁止行胸腔和腹腔注射,避免呼吸抑制。禁用于氨基糖苷类药品过敏者。妊娠期妇女禁用,哺乳期妇女可以使用。肾功能不全时根据肌酐清除率调整剂量。听力减退者禁用或慎用。肝功能不全时可常规使用,但严重肝功能衰竭引起肝肾综合征时应注意调整剂量。使用本品需注意定期做尿常规和肾功能检测。停药后发生听力减退、耳鸣或耳部饱满感,提示可能为耳毒性,必须引起注意。因与卡那霉素有完全交叉耐药性,故不可用于卡那霉素耐药病例。

12. Cm^[37-43,52]: (1)作用机制及特点:本品为环多肽类药物,其化学结构不同于氨基糖苷类,但抗菌机制类似,抑制结核分枝杆菌蛋白质合成,对结核分枝杆菌有一定的抗菌作用,为杀菌药,可考虑用于治疗耐药结核病。(2)用法用量:成人 $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,1 次/d,一般不超过 $1\ 000\text{ mg/d}$,深部肌肉注射或静脉滴注,老年人酌减;儿童 $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,1 次/d,一般不超过 $1\ 000\text{ mg/d}$,深部肌肉注射或静脉滴注,疗程 6~8 个月,根据情况可以适当延长疗程。(3)不良反应:发生率相对较多的为血尿、尿量或排尿次数显著增加或减少、食欲减退或极度口渴。发生率较少的为过敏反应、耳毒性、肾毒性、电解质紊乱(包括低钾血症、低钙血症、低镁血症)及神经肌肉阻滞等。(4)注意事项:用药期间应注意复查电解质、肾功能、尿常规,有电解质紊乱的患者,需在电解质获得纠正后使用。用药期间严密观察头晕、耳鸣、听力减退等反应。妊娠期妇女禁用,哺乳期妇女可以使用,肾功能不全时根据肌酐清除率调整剂量,听力减退者禁用或慎用,肝功能不全时可常规使用,但严重肝功能衰竭引起肝肾综合征时应注意调整剂量。本品与阿片类镇痛药并用时有抑制呼吸的作用。与抗真菌药、万古霉

素、杆菌肽、抗癌药并用时可增加肾毒性和耳毒性；禁用于重症肌无力、帕金森综合征患者，对本品过敏者禁用。

13. PAS^[2-3,9-11,37-38]：(1)作用机制及特点：本品的结构类似对氨基苯甲酸，通过对结核分枝杆菌叶酸合成的竞争性抑制作用破坏结核分枝杆菌的叶酸代谢，对结核分枝杆菌有抑菌作用，为抑菌药，可考虑用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量：成人每日用量：片剂 8~12 g，分 2~3 次服用；颗粒剂 8~12 g，分 2 次服用；粉针剂 8~12 g 用生理盐水或 5% 葡萄糖液稀释成浓度为 3%~4% 的液体，避光下滴注 2~3 h。儿童每日用量为 200~300 mg·kg⁻¹·d⁻¹，分 3 次口服。(3)不良反应：胃肠道症状，如食欲不振、恶心、呕吐、胃烧灼感、腹上区疼痛、腹胀及腹泻，甚至可致溃疡和出血，饭后服药可减轻反应；肝脏损害，如转氨酶升高、胆汁淤滞及黄疸等；过敏反应，如皮肤瘙痒、皮疹、剥脱性皮炎、药物热及嗜酸粒细胞升高等，应立即停药。肾脏刺激症状，如结晶尿、蛋白尿、管型尿及血尿等；罕见的不良反应：长期用药偶可引起甲状腺功能减退致甲状腺肿大或黏液性水肿，大剂量能抑制凝血酶原的生成，使凝血时间延长。(4)注意事项：需与异烟肼、链霉素等其他抗结核药品配伍应用；使用本品需定期行肝、肾功能检查；本品偶可引起低血钾、低血钙、白细胞和粒细胞减少，需定期行血常规和电解质检查。静脉滴注本品时，药液需新鲜配置并避光保存，变色后不能使用。本品可干扰利福平的吸收，与之联用时两者给药时间宜相隔 8~12 h。本品可降低强心苷的吸收，与之并用时需注意调整后者的剂量；可使抗凝血药、苯妥英钠作用增强，并用时注意观察有否出血征象；与阿司匹林并用时可加重肠道刺激，严重时产生溃疡；不宜长期与丙磺舒、氯化铵、维生素 C 联合应用，丙磺舒可减慢对氨基水杨酸钠的排泄，长期服用可提高对氨基水杨酸钠血浓度，并易引起肝功能损害；氯化铵、维生素 C 可酸化尿液，长期联用易造成对氨基水杨酸钠结晶，引起肾损害。肝、肾功能减退者慎用。发生过敏反应时应立即停药并进行抗过敏治疗。

14. Imp-Cln 和 Mpm^[2-3,9-11,37-43,53-54]：(1)作用机制及特点：Imp 和 Mpm 可与多种青霉素结合蛋白 (PBP)，尤其是 PBP1a、PBP1b 和 PBP2 结合，抑制细菌细胞壁合成，导致细胞溶解和死亡；本品对结核分枝杆菌有一定的抗菌活性，为杀菌药；Imp-Cln 在治疗儿童结核性脑膜炎时可引起惊厥，由于 Mpm

很少致惊厥，因此，常用于结核性脑膜炎。由于 Imp 可很快被远端肾小管的二肽酶降解，故常与二肽酶抑制剂 Cln 混合使用，相反，Mpm 对肾二肽酶稳定而无需与 Cln 合用，可用于耐药结核病的治疗。(2)用法用量：Imp-Cln：成人 1 000 mg/次，1 次/12 h 缓慢静脉滴注，建议同时服用克拉维酸(可用阿莫西林/克拉维酸代替)125 mg，1 次/8~12 h；体重 <50 kg 的患者建议按 30 mg/kg，2 次/d，缓慢静脉滴注，疗程为 6~8 个月。Mpm：成人 1 000 mg/次，1 次/8 h，并建议同时服用克拉维酸 125 mg(可通过阿莫西林/克拉维酸口服制剂获取克拉维酸)，1 次/8~12 h，也可调整为 2 000 mg/d，分 2 次给药。需缓慢注射给药，每次需 3~5 min 以上，静脉滴注需要 15~30 min 以上。儿童：20~40 mg·kg⁻¹·次⁻¹，1 次/8 h，剂量不超过 2 000 mg/d，疗程为 6~8 个月。(3)不良反应：主要不良反应为食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、腹部不适等胃肠道反应；少见的不良反应有惊厥、过敏反应、肝功能损害、血液系统不良反应等。(4)注意事项：本品与其他 β-内酰胺类、青霉素类和头孢菌素类抗菌药物有部分交叉过敏反应，因此在使用本品前，应详细询问患者过去有无 β-内酰胺类抗菌药物的过敏史，若在使用本品时出现过敏反应，应立即停药并进行相应处理。肌酐清除率 ≤5 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² 的患者不应使用本品，除非在 48 h 内进行血液透析，血液透析的患者亦仅在使用本品的益处大于癫痫发作的危险性时才考虑。怀孕妇女使用本品方尚无足够及良好对照的研究资料，只有考虑对胎儿益处大于潜在危险的情况下，才能在妊娠期间给药；在人乳中可测出 Imp，如确定有必要对哺乳期妇女使用本品时，需停止授乳。

(三)化疗方案

1. 长程 MDR-TB 治疗方案：长程 MDR-TB 治疗方案是指至少由 4 种有效抗结核药物组成的 18~20 个月的治疗方案，可为标准化或个体化^[2-3,8-10]。多项研究结果表明，长程 MDR-TB 治疗方案取得了较好的临床疗效，且安全性良好^[53-57]，该方案适合于所有 MDR-TB 或 RR-TB 患者。

选药原则^[2-3,8-11]：应根据药物的有效性和安全性、DST 方法的可靠性及结果的可信度、患者既往用药史、药物耐受性及潜在的药物间相互作用等选用药物。选药顺序：应首先选用所有的 A 组 3 种药物，接着选用 B 组 2 种药物，若 A 和 B 组中的药物不能使用时可以选用 C 组药物，以组成有效的治疗方案；口服药物优先于注射剂；强化期至少由 4 种有

效抗结核药物组成,巩固期至少有 3 种药物继续治疗;同一类药物不能联合使用,如注射类抗结核药物(Am、Cm)、氟喹诺酮类药物(Lfx 和 Mfx)等;具完全性双向交叉耐药的抗结核药物,如氨基糖苷类中的卡那霉素和 Am、硫胺类中的乙硫异烟胺和 Pto 以及 Cs 和特立齐酮,当其中任一药物耐药时,不能再选用同组中的另一药物。利福霉素类药物之间的耐药性基本上为完全交叉,故利福平耐药时不应选用利福喷汀和利福布汀。Cm 为多肽类,和氨基糖苷类药物的耐药性为不完全交叉,耐 Cm 并不一定耐 Am,而耐 Am 也不一定耐 Cm,需要根据 DST 结果进行选药。氟喹诺酮类药物为不完全交叉耐药,建议根据氟喹诺酮类药物的 DST 结果选药。

方案推荐^[2,3,8-11]:根据 WHO 相关指南及有关文献,结合我国的实际情况,推荐以下 2 套长程 MDR-TB 治疗方案供参考,也可根据患者的具体情况考虑采用我国“十一五”和“十二五”国家科技重大专项 MDR-TB 治疗相关课题研究的治疗方案^[58]。由于各种原因以上方案都不能组成时,可根据耐药结核病的化疗原则以及方案的选药原则组成个体化治疗方案。

推荐方案一(全程口服方案):6Lfx(Mfx) BdqLzdCfzCs/12 Lfx(Mfx) LzdCfzCs(数字代表时间:月)。说明:若以上方案中的某种药物因故不能使用时,可以在 C 组中选用有效的口服药物。方案注解:总疗程 18 个月,强化期 6 个月,每日使用 Lfx(或 Mfx)、Bdq、Lzd、Cfz 和 Cs;巩固期 12 个月,每日使用 Lfx(或 Mfx)、Lzd、Cfz 和 Cs。

推荐方案二(含注射剂方案):6 Lfx(Mfx) Bdq(Lzd) Cfz(Cs) PtoZ(E) Am(Cm)/12Lfx(Mfx) Cfz(Cs)PtoZ(E)(数字代表时间:月)。说明:若以上方案中的某种药物因故不能使用时,可以在 C 组中选用有效的口服药物。方案注解:总疗程 18 个月,强化期 6 个月,每日使用 Lfx(或 Mfx)、Bdq(或 Lzd)、Cfz(或 Cs)、Pto、Z(或 E)和 Am(或 Cm),对于病变范围广泛的复治患者及强化期结束时痰菌未阴转者,强化期可延长至 8 个月,此时继续期的时间相应缩短。继续期 12 个月,每日使用 Lfx(或 Mfx)、Bdq(或 Lzd)、Cfz(或 Cs)、Pto 和 Z(或 E)。

特殊情况下的应用^[2,3,8-11,59-60]:儿童、老年、孕妇以及合并 HIV 感染的 MDR-TB 或 RR-TB 患者均可采用长程 MDR-TB 化疗方案,但不能选用有禁忌证的药物,如孕妇不能使用氨基糖苷类药物、Cm、Pto 等。该长程 MDR-TB 治疗方案同样适合于肺外

MDR-TB 或 RR-TB 患者,但对于结核性脑膜炎患者除根据 DST 结果选药外,还要根据药物透过血-脑屏障的情况制定长程 MDR-TB 治疗方案。Lfx、Mfx、Pto、Cs、Lzd、Imp-Cln、Mpm 和 Z 均可以很好地透过血-脑屏障;Am 在脑膜炎症时可以透过;PAS 和 E 透过血-脑屏障的能力较弱,不能作为治疗 MDR-TB 或 RR-TB 结核性脑膜炎的有效药物。目前,Cm、Cfz、Bdq 和 Dlm 治疗结核性脑膜炎的研究资料有限。

推荐意见:(1)对 MDR-TB 或 RR-TB 患者使用长程治疗方案时,方案中至少由 4 种有效抗结核药物组成,尽可能包含所有 A 组药物和 B 组药物,并且在继续期至少要有 3 种药物;如果 A 组和 B 组中的药物仍无法组成有效方案时,则需加入 C 组药物(2B);(2)Lfx 或 Mfx 应加至 MDR-TB 或 RR-TB 患者长程治疗方案中(1B);(3)对于 18 岁或以上 MDR-TB 患者,强烈推荐将 Bdq 应用于长程治疗方案中(1B);对于 6~17 岁的青少年患者,也可将 Bdq 应用于长程治疗方案中(2C);(4)Lzd 应加至 MDR-TB 或 RR-TB 患者长程治疗方案中(1B);(5)Cfz 和 Cs 可加至 MDR-TB 或 RR-TB 患者长程治疗方案中(1B);(6)Z 可加至 MDR-TB 或 RR-TB 患者长程治疗方案中(2C);(7)E 可加至 MDR-TB 或 RR-TB 患者长程治疗方案中(2C);(8)Dlm 可加至 3 岁或 3 岁以上 MDR-TB 或 RR-TB 患者长程治疗方案中(2B);(9)在 MDR-TB 或 RR-TB 患者的长程治疗方案中可选用 Pto(2C);(10)18 岁或 18 岁以上的 MDR-TB 或 RR-TB 患者,可选用 Am 或 Cm 至长程治疗方案中,18 岁以下慎用(2C);(11)在 MDR-TB 或 RR-TB 患者的长程治疗方案中可选用 PAS(2C);(12)Ipm-Cln 或 Mpm 可加至 MDR-TB 或 RR-TB 患者长程治疗方案中(2C);(13)MDR-TB 或 RR-TB 患者的长程治疗方案中包含 Am 或 Cm 时,建议强化期疗程为 6~8 个月,总疗程 18~20 个月(2B);(14)儿童、老年、孕妇以及合并 HIV 感染的患者均可采用长程 MDR-TB 化疗方案,但不能选用有禁忌证的药物(2C);(15)肺外 MDR-TB 或 RR-TB 患者也可使用长程 MDR-TB 治疗方案,但 MDR-TB 或 RR-TB 结核性脑膜炎患者除根据 DST 结果外,还要根据药物透过血-脑屏障的情况选择药物(2B)。

2. 短程 MDR-TB 治疗方案:短程 MDR-TB 治疗方案是指疗程为 9~12 个月的 MDR-TB 治疗方案,这种方案大部分是标准化方案,其药物组成和疗程可因背景及证据不同而异^[2,9-11,61-63];有证据显示,短

程 MDR-TB 治疗方案具有较好的临床疗效和安全性^[19, 44, 64-68]。

适用人群^[2-3, 9-11, 61-63]: 未接受或接受二线抗结核药物治疗不足 1 个月的新诊断的 MDR-TB 或 RR-TB 患者。不适用人群^[2-3, 9-11, 61-63]: (1) 对 MDR-TB 短程方案中任何一种药物耐药或可疑无效(异烟肼耐药除外)的 MDR-TB 或 RR-TB 患者; (2) 使用过方案中 1 种或多种二线药物超过 1 个月(除非已经证实对这些二线药物敏感)的 MDR-TB 或 RR-TB 患者; (3) 对短程 MDR-TB 方案中的任何药物不能耐受或存在药物毒性风险(如药物间的相互作用)的 MDR-TB 或 RR-TB 患者; (4) 合并妊娠 MDR-TB 或 RR-TB 患者; (5) 合并血行播散性结核病、中枢神经系统结核病, 或合并 HIV 感染的肺外结核病的 MDR-TB 或 RR-TB 患者。

方案推荐^[2, 3, 9-11, 44, 61-63]: (1) 推荐方案一: 4~6 Am (Cm) Mfx (Lfx) PtoCfzZH^{high-dose}E / 5 Mfx (Lfx) CfzZE。方案注解: 总疗程为 9~12 个月, 强化期 4 个月(若痰抗酸杆菌涂片不能阴转, 可延长至 6 个月), 药物包括 Am(或 Cm)、Mfx(或 Lfx)、Pto、Cfz、Z、H^{high-dose}(10~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和 E; 巩固期为 5 个月, 可延长至 6 个月。药物包括 Mfx(或 Lfx)、Cfz、Z 和 E。在异烟肼敏感或低浓度耐药时才可使用 H^{high-dose}。(2) 推荐方案二(基于 Z 敏感的方案): 当感染的结核分枝杆菌对 Z 敏感时, 且符合短程治疗其他条件的情况下, 可采用以下方案: 6Am(Cm) Lfx(Mfx) PtoZLzd (Cfz/Cs)/6Lfx(Mfx) PtoZLzd (Cfz/Cs)。方案注解: 总疗程 12 个月, 强化期 6 个月, 药物包括 Am(或 Cm)、Lfx(或 Mfx)、Pto、Z、Lzd(Cfz 或 Cs); 巩固期为 6 个月, 药物包括 Lfx(或 Mfx)、Pto、Z、Lzd (Cfz 或 Cs)。

特殊情况下的应用^[2-3, 9-11, 61-63]: 儿童、老年以及合并 HIV 感染的患者均可采用 MDR-TB 短程化疗方案, 除非有药物禁忌证。

推荐意见: (1) 对于既往使用短程治疗方案中所包含的二线抗结核药物进行治疗未超过 1 个月或排除对氟喹诺酮类药物及二线注射类药物耐药的 MDR-TB 或 RR-TB 患者, 推荐使用 9~12 个月的短程治疗方案替代长程治疗方案(2B); (2) 儿童、老年以及合并 HIV 感染的患者均可采用短程 MDR-TB 化疗方案, 除非有药物禁忌证(2C)。

(四) 化疗方案的调整

1. 化疗方案的调整时机^[2-3, 6-8, 38, 43, 69]: (1) 经原 MDR-TB 化疗方案治疗失败时: 治疗失败的定义

为: MDR-TB 或 RR-TB 患者由于以下原因需要终止治疗或永久性更改方案(更换 2 种以上药物), 包括强化期结束时痰菌不能阴转、痰菌阴转后在继续期痰菌又复阳、发现氟喹诺酮类及注射类药物耐药的证据以及出现药物不良反应等, 列为治疗失败^[8, 69]; (2) 原方案与此后的多次药敏试验结果(必须明确该结果是可靠的)存在明显不一致时, 且经治疗后效果不佳但未达到治疗失败的标准; (3) 发生严重的药物不良反应, 患者无法坚持原方案治疗者; (4) 患者依从性及耐受性差, 不能坚持应用方案中的某些药物。

2. 化疗方案如何调整^[2-3, 6-8, 38, 43]: (1) 完全更改(调整): 在原化疗方案治疗失败时, 或原方案与此后的多次药敏试验结果(必须明确该结果是可靠的)存在明显不一致或出现严重的药物不良反应时, 建议对原有的抗结核治疗方案进行完全更改。按照化疗原则和选药依据对抗结核药物进行重新选用, 组成新的 MDR-TB 化疗方案; (2) 部分更改(调整): ①由于患者对某个抗结核药物过敏时, 可停用该抗结核药物, 化疗方案中其他药物继续应用, 一般来说, 无需再加用药物; ②出现其他药物不良反应如肾功能损害等, 且仅考虑为方案中的个别药物所致者, 建议停用相关药物, 化疗方案中其他药物继续应用, 一般来说, 无需再加用药物; ③患者依从性差, 由于药物不良反应或患者本身原因不能耐受某个药物时(如注射类药物), 可以考虑间歇使用(如隔日 1 次), 或肌内注射与静脉交替使用。

(五) 抗结核药物不良反应的处理

MDR-TB 或 RR-TB 的化疗需要多种二线抗结核药物联合使用, 二线药物比一线药物可能导致更多的不良反应, 若对不良反应处理不当将导致患者治疗中断、治疗失败、耐药程度加重, 甚至危及生命; 二线抗结核药物引起的不良反应的及时发现、监测和管理是耐药结核病防治规划的必要内容, 因此, 正确认识、准确判断、及时处理药物的不良反应具有重要意义。

1. 不良反应的预防^[2-3, 5-8, 38-43, 62, 70]: (1) 对所有纳入 MDR-TB 治疗的患者积极开展药物安全性监测和管理(active drug safety monitoring and management, aDSM); (2) 在实施 MDR-TB 或 RR-TB 化疗前应向患者及家属介绍所用抗结核药物不良反应的表现, 并告知出现不良反应时应及时到医院就诊; (3) 医务人员应掌握抗结核药物常见的不良反应及其处理措施; (4) 在治疗前医生应了解患者

及其家族的过敏史,避免使用已知的引起严重不良反应的同类药物,同时了解患者的肝肾功能、血尿常规及基础疾病情况;(5)掌握抗结核药物不良反应的高危人群,在不影响疗效的前提下根据患者的体重及全身的营养状况等适当调整药物的剂量和品种,即高危人群抗结核治疗的个体化;(6)对于药物不良反应的高危人群应合理使用预防性措施,如肝损害的高危人群给予保肝等治疗,肾损害者慎用氨基糖苷类和 Cm 等;(7)所有服用 Cs 的患者应给予维生素 B₆ 预防神经系统毒性,推荐剂量是每 250 mg Cs 给予 50 mg 维生素 B₆。

2. 不良反应的处理原则^[2-3, 5-8, 38-43, 62, 70]:(1)对于轻度不良反应,未出现明显脏器功能损害者可继续治疗,不需特殊处理;(2)如果不良反应不严重,可以继续治疗,同时给予辅助药物治疗。但耐药严重者可能没有合适的替代药物,少一种药物将造成治疗方案的有效性下降。部分不良反应可能随着时间的推移逐渐消失或减轻,如果给予充分的鼓励及对症处理,患者可能会继续接受治疗;(3)某些二线抗结核药物不良反应与药物剂量密切相关,在不影响药物血清浓度和疗效的情况下,减少药物剂量是处理不良反应的另一种方法,如使用 Cs 和 Pto 的某个剂量时,患者可能完全不耐受,但降低剂量时可能完全耐受;遗憾的是,这些药物剂量可调节的范围小,减小剂量可能会影响疗效,所以,应尽可能维持按体重制定的足量治疗,避免减少的剂量超过一个体重级别;(4)对于中度(指有较明显的药品不良反应表现,重要器官或系统功能损害)及重度(严重)不良反应者(指引起死亡、致畸、导致人体永久伤残或器官功能永久损害以及导致住院治疗或住院时间延长等)需及时治疗处理,并停用相关抗结核药物等;(5)应给患者提供尽可能的社会心理支持,鼓励他们坚持治疗。

(六)注意事项

1. 可靠的分子(如 Xpert MTB/RIF 法或线性探针法)或表型 DST 方法是确诊 MDR-TB 或 RR-TB 以及选择药物的重要依据^[2-3, 5-8, 38-43, 70-74]。应用可靠的 DST 方法所获得的异烟肼和利福平耐药性的结果具有较高的可信度和可靠性,因此,应常规开展异烟肼和利福平的 DST^[2-3, 5-8, 43, 70]。注射类药物和氟喹诺酮类药物的 DST 结果较为可靠,因此,建议应尽量常规检测^[5-8, 43, 67]。Cfz、Cs、E、Z、Pto、PAS 等药物的 DST 结果可靠性较差,其 DST 视具体情况而定。

2. 应注意监测抗结核药物的不良反应,积极开展 aDSM^[2-3, 5-8, 12]。

3. 应注意监测患者治疗效果和复发情况,并提供以患者为中心的关怀和社会支持,以提高患者的依从性^[2-3, 5-8, 70]。

4. 对于那些治疗无效(强化期治疗结束时痰 MTB 培养不能阴转)或不能耐受药物的接受短程治疗方案的患者,应及时调整为 MDR-TB 长程治疗方案^[2, 9-11, 70]。

5. 应注意药物间的相互作用,尤其是合并 HIV 感染者,如一些抗逆转录病毒药物与注射类药物、Mfx 和 Cfz 可能因为药物相互作用而潜在重叠的或附加的毒性反应^[2-3, 9-11, 70]。

6. 不少药物可引起 QTc 间期延长,如 Mfx、Bdq、Dlm、Cfz 和克拉霉素等,因此,同时使用这些药物时,应密切监测心电图的变化^[2-3, 9-11, 70]。

四、其他治疗

化疗是 MDR-TB 和 RR-TB 治疗的最主要手段,在化疗的同时可根据患者的具体情况选用以下其他治疗方法。

(一)外科治疗

对于持续痰菌阳性和不可逆病变的 MDR-TB 或 RR-TB,外科干预可及时为患者提供最大治愈的可能性和最低的复发率。

1. 适应证^[2-3, 5-8, 75-76]:MDR-TB 或 RR-TB 经内科药物治疗痰 MTB 不能阴转且主要病变局限于单侧肺、单叶或者单肺段(包括毁损肺、空洞、干酪样病变、支气管扩张或者狭窄、肺不张等),余肺组织无结核病变或仅有轻微的稳定期病变,且患者心肺功能等可以承受手术。

2. 手术时机:研究结果显示,MDR-TB 患者给予抗结核治疗 2~8 个月后再行手术治疗,临床疗效比较好,而短于 2 个月抗结核治疗则手术效果差、风险大、并发症多^[77-80],因此,推荐由内外科医生联合会诊,评估患者接受手术治疗的利弊,建议在手术切除病变肺之前至少给予 2 个月的规范、有效的抗结核治疗,这是保证手术成功的关键;术后应继续给予 12~18 个月 MDR-TB 或 RR-TB 方案治疗。

3. 手术方法:结核病的手术治疗需要具有丰富经验的外科医生以及适当的术前和术后的严密观察,经过培训的支持人员系统和专门的设施保证,包括感染控制及康复训练措施等。在适合的外科条件下,手术切除安全有效^[77-81]。手术方法以选择性部分肺切除术(如肺叶切除或肺段切除或肺楔形

切除术)为主,即使肺功能允许,单侧全肺切除术仍需谨慎^[75-79]。手术切口的选择因个人经验而异,以术后不出现严重并发症为基准,分别采用标准剖胸切口或者胸腔镜辅助下的小切口等^[77-83]。

(二)营养支持治疗

MDR-TB 或 RR-TB 能够造成营养不良,而营养不良可导致病情恶化。二线抗结核药物也可进一步降低食欲,造成更严重的营养不良,营养不良也是影响 MDR-TB 或 RR-TB 治疗效果的重要因素之一。世界卫生组织建议,在结核病确诊时合并有营养不良,营养支持是结核病治疗需要解决的关键问题^[5,84],因此,MDR-TB 或 RR-TB 患者给予营养支持治疗很有必要^[5,85]。

营养支持治疗的目的在于通过对患者开展营养风险筛查,对有营养风险的患者进行营养支持治疗。营养风险筛查工具是循证应用肠外肠内营养支持的重要且与适应证有关的工具^[86],应参照国家卫生和计划生育委员会颁布的卫生行业标准“临床营养风险筛查(WS/T427-2013)”^[87]。在进行合理的营养支持前,必须明确结核病患者营养状况,营养支持治疗包括高蛋白、高不饱和脂肪酸、低碳水化合物,可用口服、管饲或静脉营养补充^[5,84]。所有服用 Cs、Lzd 的患者都必须给予维生素 B₆ 预防神经系统不良反应的发生;在维生素(尤其是维生素 A)和矿物质缺乏地区,要补充维生素和矿物质;服用矿物质(锌、铁、钙等)的时间应与服用氟喹诺酮类药物错开,因为会影响这些药物的吸收^[5,84]。营养支持的目标不应仅限于纠正存在的营养不良,更应着眼于预防营养不良的发生与发展,减少并发症的发生,提高 MDR-TB 或 RR-TB 的治愈率。

(三)免疫治疗

研究表明,免疫制剂辅助治疗耐药结核病取得一定的临床疗效,也有一些学者认为免疫治疗的作用不明显^[38,43,88]。近年来,宿主导向治疗(host-directed therapy, HDT)在结核病和耐药结核病辅助治疗中的作用也有文献报道^[89]。考虑目前免疫治疗的疗效还不够确切,因此,临床应用要综合考虑患者的病情和经济情况。

(四)介入治疗

对于 MDR-TB 或 RR-TB 患者可考虑采用经气道介入治疗和经皮肺穿刺注药治疗^[38,43,90-91]。在介入治疗时应严格掌握适应证,熟练掌握介入技术和方法,合理安排介入治疗的次数,密切观察和随访介入治疗的效果和不良反应,并及时正确调整介入

治疗方法。

(五)中医中药治疗

中医通过辨证论治,针对每例 MDR-TB 或 RR-TB 患者进行机体调节,提高其免疫功能,改善患者的全身状况及临床症状,从而达到辅助治疗的目的^[38,43,92]。在目前的情况下,建议可考虑以中成药辅助治疗为主,如肺泰胶囊、百合固金片、芪甲利肺胶囊等^[93-95];必要时可请有丰富经验的中医师用中药方剂进行调理,以滋阴为主,同时兼顾益气、温阳,并适当结合清火、祛痰、止血等进行兼症治疗。

五、治疗转归

以痰 MTB 培养作为判断 MDR-TB 或 RR-TB 治疗转归的主要指标,其判断标准为^[8-11,69]:(1)治愈:患者完成疗程且无治疗失败的证据,强化期结束后连续 3 次或以上痰 MTB 培养阴性,每次间隔至少 30 d;(2)完成治疗:患者完成疗程且无治疗失败的证据,强化期结束后没有证据显示连续 3 次或以上痰 MTB 培养阴性,每次间隔至少 30 d;(3)失败:患者由于以下原因需要终止治疗或永久性更改方案(更换 2 种以上药物),包括强化期治疗结束时痰 MTB 培养不能阴转、痰 MTB 培养阴转后在巩固期又复阳、治疗过程中新发现氟喹诺酮类及注射类药物耐药的证据、临床症状或影像学表现恶化以及出现药物不良反应;(4)死亡:患者在治疗过程中由于任何原因所致的死亡;(5)丢失:患者未治疗或由于任何原因治疗中断连续 2 个月或以上;(6)不能评价:包括患者转诊到其他医疗机构或不知其治疗转归;(7)治疗成功:包括治愈和完成治疗。

六、治疗管理与监测

(一)治疗管理

MDR-TB 或 RR-TB 的治疗药物多、疗程长、易出现不良反应,导致其治疗管理难度较大。为患者提供全程规范的治疗管理是保证 MDR-TB 或 RR-TB 患者治疗成功的关键环节。

1. 原则^[6-8,70]:(1)确诊并纳入治疗的 MDR-TB 或 RR-TB 患者均为治疗管理的对象;(2)对 MDR-TB 或 RR-TB 患者采取住院与门诊治疗相结合的管理方式;(3)对 MDR-TB 或 RR-TB 患者采取医务人员或经培训的督导员直接面视下服药(DOT)、手机 App 或电子药盒等多种形式的全程督导服药;(4)要保证高质量二线抗结核药物的不间断供应;(5)加强健康促进和与患者沟通,保障患者治疗的依从性;(6)在患者治疗管理过程中,需要所有参与治疗管理的机构密切配合,各负其责。

2. 住院治疗管理^[70]:MDR-TB 或 RR-TB 患者病情复杂,治疗方案制定难度较大,治疗所需药品种类多,不良反应发生率较高。为便于了解患者治疗初期病情变化、确定合理有效的治疗方案,早期发现并及时处理不良反应,建议 MDR-TB 或 RR-TB 患者治疗初期采取住院治疗,住院时间一般为 1~2 个月,可根据患者具体情况进行适当调整,但不少于 2 周。患者住院期的治疗管理由定点医院负责,主管医生应定期向专家小组汇报患者治疗管理情况,如需更改治疗方案需要专家小组集体讨论决定。住院期间主管医生或护士负责患者直接面试下督导服药,按治疗监测要求对患者进行痰涂片、痰培养、肝功能及肾功能等检查。住院期间要密切监测不良反应的发生情况,早期发现、及时治疗。住院期间需加强健康教育,密切关注患者心理健康状态,对患者进行关于耐多药肺结核治疗、注意事项、不良反应早期发现等知识的宣传教育。

3. 出院后门诊或居家治疗的管理^[70]:医生在患者结束门诊或出院时应告知患者按要求定期进行复查。基层医疗卫生机构应对辖区内的患者进行定期随访,并督促患者及时复查。对于未按时到定点医院复查、中断治疗的患者,定点医院要及时报告给疾病预防控制机构,由疾病预防控制机构组织基层医疗卫生机构对患者进行追踪。

(二)治疗监测^[6-8,70,96-97]

为保证患者治疗的依从性、评价疗效和及时发现处理药物不良反应,对纳入治疗的 MDR-TB 或 RR-TB 患者均需进行治疗监测。每月查血常规、肝肾功能、血电解质、尿常规、体重等,每 2 个月行痰抗酸菌涂片、MTB 培养和影像学检查等。使用注射剂时应每月监测听力,应用 E 和 Lzd 应每月监测视野和色觉等,使用 Pto 和 PAS 应每月监测促甲状腺激素水平,使用 Bdq、Dlm、Mfx、Cfz 等时应每月进行心电图检查。出现不良反应、并发症或因不良反应引起的未按医嘱服药,立即告知患者到当地定点医院就诊,并密切进行随访。

七、治疗失败的处理

MDR-TB 或 RR-TB 治疗失败后应如何处理,尤其是经过反复多次按 MDR-TB 或 RR-TB 方案抗结核治疗但痰菌仍不能阴转的患者,应该采用何种处理措施,我国指南和规范没有明文规定。WHO 指南有一些建议,但很笼统,现结合有关文献,提出如下看法。

(一)MDR-TB 或 RR-TB 患者治疗失败危险性

的评估^[6-8,38,43]

一般来说,经过 MDR-TB 或 RR-TB 方案治疗 4 个月后患者临床症状不能改善,影像学表现病灶没有好转,或细菌学仍然阳性,该患者就处于治疗失败的高度危险中,此时应重新对患者的病情进行评估并详细了解患者的既往情况,包括:(1)重新查看治疗方案及相关的药物史、接触者及所有的 DST 结果,若认为抗结核化疗方案不当,应该设计新的治疗方案。(2)重新查看细菌学资料,通常涂片和培养的结果是反映患者治疗无效的最好指标,但也应排除实验室污染的可能;临床症状改善、胸部影像学病灶好转但涂片或培养出现一次阳性原因可能是实验室污染或错误,这种情况下应进行多次涂片或培养。涂片阳性而培养阴性可能是由于存在死菌;重复涂片和培养阴性而临床表现、影像学显示病情恶化,则提示患者可能患有 MDR-TB 以外的其他疾病,如 NTM 肺病或肺癌等。(3)应进一步确认患者是否规律服用了所有的抗结核药物。(4)应排除其他可能降低药物吸收的疾病,如慢性腹泻或能引起免疫功能抑制的疾病(如 HIV 感染等)。

(二)治疗失败病例的处理^[6-8,38,43]

1. 更改抗结核化疗方案:对于 MDR-TB 或 RR-TB 患者,仅接受 1~2 次化疗方案治疗失败时,应详细了解患者的用药史、药敏结果的可靠性等重新制定新的抗结核治疗方案。

2. 外科手术治疗:对于采用 MDR-TB 或 RR-TB 化疗方案 2~3 个月时处于治疗失败的高度危险中的患者,若具有外科手术条件者可考虑行外科手术。对于治疗失败的 MDR-TB 或 RR-TB 患者,在更改化疗方案且预评估方案有效的情况下,建议可行外科手术。

3. 停止抗结核治疗:(1)停止治疗指征:经过多次 MDR-TB 或 RR-TB 化疗方案治疗失败者,且胸部影像学显示进展性的、广泛的双侧肺部病变且没有外科手术指征;经过多次 MDR-TB 或 RR-TB 化疗方案治疗失败者,并出现高度耐药通常是 XDR-TB 或更广泛耐药,并且不能组成有效治疗方案时;临床病情恶化,全身恶病质、多器官功能衰竭,不能耐受有效的抗结核治疗方案。(2)停止治疗流程:停止治疗应经过临床诊治小组讨论决定,临床小组包括参与治疗的医生、护士及社区防控人员。一旦临床小组决定治疗应该停止时,应当制定一个清晰的支持措施,并获得患者及其家属的理解和同意。

4. 停止治疗后支持措施:停止治疗并非是不管

或忽视患者,应继续访视和不放弃患者是非常重要的,必须给予患者及其家庭强有力的支持、关怀和同情。支持措施包括:(1)控制疼痛和减轻症状:对乙酰氨基酚片、可待因可以缓解中度疼痛,可待因有助于改善咳嗽,也可以加用其他化痰止咳剂。(2)纠正呼吸功能不全等脏器衰竭,包括吸氧、抗菌药物应用、呼吸支持治疗等。(3)营养支持:最好少食多餐,补充氨基酸、蛋白质、维生素及电解质等。(4)中医中药治疗:中医中药有调理脾胃、增加食欲、化痰止咳、滋阴补肺等作用。(5)定期访视:治疗停止后应定期访视患者。(6)必要时可以住院或疗养院进行护理或心理干预。(7)感染控制措施:因治疗失败而停用抗结核药物的患者往往长时间处于传染状态,应该继续采用感染控制措施。

专家组成员(排名不分先后):徐金田(杭州师范大学附属医院);李亮、唐神结、杜建、陈效友、李琦、高微微、高孟秋、陆宇、刘宇红、丁卫民、段鸿飞(首都医科大学附属北京胸科医院北京市结核病胸部肿瘤研究所);姚岚、刘一典、顾瑾、范琳、郝晓晖(同济大学附属上海市肺科医院);谭守勇(广州市胸科医院);吴琦、梅早仙(天津市海河医院);卢水华、宋言峥(上海市公共卫生临床中心);吴妹英、张建平、王霞芳、唐佩军(苏州市第五人民医院);于景来、孙鹏、徐培水(吉林省结核病医院);吴树才(河北省胸科医院);严晓峰、杨松(重庆市公共卫生医疗救治中心);纪滨英、王莲芝、郭春辉(哈尔滨市胸科医院);黄朝林、陈南山、周勇(武汉市金银潭医院);袁保东、杜鹃(武汉市肺科医院);吴桂辉(成都市公共卫生临床医疗中心);陈晓红(福州肺科医院);申阿东(首都医科大学附属北京儿童医院);朱友生(安徽省铜陵市卫生健康委员会);常蕴青(太原市第四人民医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [3] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment[M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [4] World Health Organization. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis[M]. Geneva: World Health Organization, 1996.
- [5] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis[M]. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [6] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008[M]. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [7] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update[M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [8] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [9] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [10] World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR / RR-TB) [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [11] 姚岚,常蕴青,高静韬,等.世界卫生组织“关于耐多药和利福平耐药结核病治疗重大变化”权威发布[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 827-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.10.019.
- [12] World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [13] 中华医学会结核病学分会.抗结核药物超说明书用法专家共识编写组.抗结核药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 447-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.006.
- [14] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318-327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
- [15] Deshpande D, Pasipanodya JG, Mpagama SG, et al. Levofloxacin Pharmacokinetics / Pharmacodynamics, Dosing, Susceptibility Breakpoints, and Artificial Intelligence in the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl 3):S293-S302. DOI: 10.1093/cid/ciy611.
- [16] 唐神结. 氟喹诺酮类药物在耐药结核病中应用的再评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(10): 727-729. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.10.004.
- [17] 李琦,姜晓颖,梁建琴,等. 含左氧氟沙星或含莫西沙星方案治疗耐多药肺结核的疗效分析[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(6): 436-442. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2016.06.004.
- [18] 范琳,唐神结. 莫西沙星治疗结核病值得注意的问题[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(8): 668-670. DOI: 10.7504/nk2015070106.
- [19] Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 380(13): 1201-1213. DOI: 10.1056/NEJMoa1811867.
- [20] 中华医学会结核病学分会.抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识编写组.抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 461-466. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.005.
- [21] 厉娟,裴理会,唐神结. 贝达喹啉抗结核作用及其研究进展[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(16): 1275-1277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.16.023.
- [22] World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance[M]. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [23] Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(9): 699-706. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30235-2.

- [24] Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(5): 536-544. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2.
- [25] Cox E, Laessig K. FDA approval of bedaquiline--the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371:689-691. DOI: 10.1056/NEJMp1314385.
- [26] Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371:723-732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865.
- [27] Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60: 188-194. DOI: 10.1093/cid/ciu786.
- [28] Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 564-574. DOI: 10.1183/13993003.00724-2015.
- [29] 中华医学会结核病学分会, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识编写组. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(1): 14-19. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.01.006.
- [30] 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. DOI: 10.1183/13993003.01646-2015.
- [31] Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16):1508-1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1201964.
- [32] Bolhuis MS, Akkerman OW, Sturkenboom MG, et al. Linezolid-based Regimens for Multidrug-resistant Tuberculosis (TB): a Systematic Review to Establish or Revise the Current Recommended Dose for TB Treatment[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 3):S327-S335. DOI: 10.1093/cid/ciy625.
- [33] 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. DOI: 10.1093/cid/civ027.
- [34] Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3). pii: 1602445. DOI: 10.1183/13993003.02445-2016.
- [35] Duan H, Chen X, Li Z, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(2): 190-195. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.012.
- [36] Deshpande D, Alffenaar JC, Köser CU, et al. d-Cycloserine Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics, Susceptibility, and Dosing Implications in Multidrug-resistant Tuberculosis: a Faustian Deal [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 3):S308-S316. DOI: 10.1093/cid/ciy624.
- [37] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015)[J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(5): 421-469. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2015.05.001.
- [38] 唐神结, 许绍发, 李亮. 耐药结核病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [39] 唐神结, 李亮, 高文, 等. 中国结核病年鉴 2015[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [40] 唐神结, 李亮, 高文, 等. 中国结核病年鉴 2016[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [41] 唐神结, 李亮, 高文, 等. 中国结核病年鉴 2017[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [42] 唐神结, 李亮, 高文, 等. 中国结核病年鉴 2018[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [43] 唐神结, 高文. 临床结核病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [44] Sun F, Li Y, Chen Y, et al. Introducing Molecular Testing of Pyrazinamide Susceptibility Improves MDR-TB Treatment Outcomes: a Prospective Cohort Study[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(3). pii: 1801770. DOI: 10.1183/13993003.01770-2018.
- [45] World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [46] World Health Organization. WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [47] Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:2151-2160. DOI: 10.1056/NEJMoa1112433.
- [48] von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3): 249-259. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30426-0.
- [49] Sturkenboom MG, Simbar N, Akkerman OW, et al. Amikacin Dosing for MDR Tuberculosis: a Systematic Review to Establish or Revise the Current Recommended Dose for Tuberculosis Treatment[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 3): S303-S307. DOI: 10.1093/cid/ciy613.
- [50] Chang MJ, Jin B, Chae JW, et al. Population pharmacokinetics of moxifloxacin, cycloserine, p-aminosalicylic acid and kanamycin for the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(6): 677-687. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.024.
- [51] Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
- [52] 陈启亮, 陈亮, 尹建军. 含左氧氟沙星及卷曲霉素方案治疗耐多药肺结核近期疗效分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(8): 454-457. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2003.08.003.
- [53] Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem / clavulanate-versus meropenem / clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(6): 1758-1766. DOI: 10.1183/13993003.00214-2016.
- [54] Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, et al. Effectiveness and safety of meropenem/ clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(4): 1235-1243. DOI: 10.1183/13993003.02146-2015.
- [55] Farmer PE. Better and safer treatment for multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Lancet*, 2018, 392(10150): 798-800. DOI:

- 10.1016/S0140-6736(18)32149-4.
- [56] Reuter A, Furin J. Reducing harm in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Lancet*, 2018, 392(10150): 797-798. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31670-2.
 - [57] Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3). pii: 1600803. DOI: 10.1183/13993003.00803-2016.
 - [58] 李琦,姜晓颖,高孟秋,等. 18 个月疗程的化疗方案对耐多药肺结核患者治疗转归的临床分析[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(3):295-302. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.03.010.
 - [59] Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(7): e1002591. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002591.
 - [60] Isaakidis P, Casas EC, Das M, et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(8):969-978. DOI: 10.5588/ijtld.15.0123.
 - [61] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, 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. DOI: 10.1164/rccm.201001-0077OC.
 - [62] 中华医学会结核病学分会, 中国耐多药结核病短程治疗专家共识编写组. 中国耐多药结核病短程治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(1):5-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.01.004.
 - [63] World Health Organization. WHO position statement on the use of the shorter MDR-TB regimen[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
 - [64] Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, 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. DOI: 10.5588/ijtld.14.0535.
 - [65] Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, 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. DOI: 10.5588/ijtld.13.0075.
 - [66] 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. DOI:10.5588/ijtld.17.0498.
 - [67] Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1): 1700061. DOI: 10.1183/13993003.00061-2017.
 - [68] Sun F, Li Y, Chen Y, et al. Introducing Molecular Testing of Pyrazinamide Susceptibility Improves MDR-TB Treatment Outcomes: a Prospective Cohort Study[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(3). pii: 1801770. DOI: 10.1183/13993003.01770-2018.
 - [69] World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis -2013 revision[M]. Geneva: World Health Organization, 2013.
 - [70] 唐神结, 李亮. 临床医务人员结核病防治培训教材[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
 - [71] World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test[M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
 - [72] Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1): 76-84. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30691-6.
 - [73] World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
 - [74] World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
 - [75] 宋言峥. 不应忽视外科在控制结核病传染源中的作用[J]. *中国防痨杂志*, 2017, 39(1): 6-10. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2017.01.005.
 - [76] 宋言峥, 王旭, 刘保池, 等. 结核病灶内定点清除术的临床应用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(5): 380-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.05.021.
 - [77] Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(8):527-532. DOI:10.1056/NEJM199302253280802.
 - [78] Harris RC, Khan MS, Martin LJ, et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16:262. DOI:10.1186/s12879-016-1585-0.
 - [79] 李文涛, 姜格宁, 高文, 等. 耐多药肺结核 188 例的外科治疗[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(8):524-526. DOI:10.3760/j.issn.1001-0939.2006.08.008.
 - [80] 于大平, 傅瑜. 耐多药肺结核 133 例外科治疗效果探讨[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(6):450-453. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.06.013.
 - [81] Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: an individual patient data meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(7):887-895. DOI:10.1093/cid/ciw002.
 - [82] Yen YT, Wu MH, Lai WW, et al. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in therapeutic lung resection for pulmonary tuberculosis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(1): 257-263. DOI:10.1016/j.athoracsur.2012.09.034.
 - [83] Tseng YL, Chang JM, Liu YS, et al. The Role of Video-Assisted Thoracoscopic Therapeutic Resection for Medically Failed Pulmonary Tuberculosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(18): e3511. DOI:10.1097/MD.0000000000000511.
 - [84] World Health Organization. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis[M]. Geneva: World Health Organization, 2013.
 - [85] 谭守勇. 不容忽视耐多药结核病患者营养支持治疗的作用[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(2): 121-123. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.001.
 - [86] 许静涌, 杨剑, 康维明, 等. 营养风险及营养风险筛查工具营养风险筛查 2002 临床应用专家共识(2018 版)[J]. *中华临床营养杂志*, 2018, 26(3): 131-135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2018.03.001.
 - [87] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 临床营养风险筛查(WS/T427-2013)[M]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
 - [88] 唐神结. 耐药结核病的综合治疗回顾与展望[J]. *结核病与肺部健康杂志*, 2014, 3(3): 141-146. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3755.2014.03.001.

- [89] 顾瑾,唐神结. 结核病精准治疗的现状与未来[J]. 华西医学, 2018, 33(8):930-934. DOI:10.7507/1002-0179.201807046.
- [90] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 气管支气管结核诊断和治疗指南(试行) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 581-587. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2012.08.007.
- [91] 傅瑜,初乃惠,苑松林,等. 介入疗法在耐多药肺结核综合治疗中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(2): 95-98. DOI:10.3321/j.issn: 1001-0939. 2008.02.007.
- [92] 张丽,瞿融. 中医药治疗耐多药肺结核研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(3): 244-246. DOI: 10.13194 / j.issn.1673-842x.2014.03.094.
- [93] 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. DOI: 10.3760/j. issn: 1001-0939. 2006. 02.019.
- [94] 李华,谢兰品,康继玲,等. 百合固金片辅助治疗初治肺结核的随机对照临床研究[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40 (1):87-93. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621. 2018. 01.020.
- [95] 王隽,郭茹,王敬,等. 苡甲利肺胶囊治疗复治肺结核患者的疗效观察[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(2): 139-143. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2016.02.013.
- [96] Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15(11): 1553-1555. DOI:10.5588/ijtld.11.0101.
- [97] Mitnick CD, White RA, Lu C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method[J]. Eur Respir J, 2016, 48 (4):1160-1170. DOI:10.1183/13993003.00462-2016.

(收稿日期:2019-03-22)

(本文编辑:李文慧)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)
 欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)
 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
 支气管肺泡灌洗液(BALF)
 支气管内超声(EBUS)
 红细胞沉降率(ESR)
 肺一氧化碳弥散量(D_LCO)
 第一秒用力呼气容积,一秒容积(FEV_1)
 第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值,一秒率(FEV_1/FVC)
 用力肺活量(FVC)
 苏木精-伊红染色(HE染色)
 重症监护病房(ICU)
 白细胞介素(IL)

最低抑菌浓度(MIC)
 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)
 肺泡气-动脉血氧分压差[$P_{(A-a)}O_2$]
 动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)
 动脉血氧分压(PaO_2)
 动脉血氧饱和度(SaO_2)
 磷酸盐缓冲液(PBS)
 聚合酶链反应(PCR)
 结核分枝杆菌(MTB)
 结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)
 经支气管镜肺活检(TBLB)
 经支气管针吸活检(TBNA)
 辅助性T细胞(Th)
 占预计值百分比(占预计值%)