

• 专家论坛 •

二线注射剂治疗耐多药结核病的现状与思考

邓国防 张培泽 杨敏 付亮

【摘要】 2018 年 12 月 WHO 发布了《耐多药和利福平耐药结核病治疗指南(2018 年)》,对既往推荐的化疗方案进行了多项更新。其中对长程治疗方案进行药品选择时不再优先考虑选用二线注射剂,主张全口服抗结核药品,弱化了二线注射剂的作用;而对 9~12 个月标准短程治疗方案,则建议运用于符合条件的患者,并且需要每日使用注射剂药品至少 4 个月,强调了二线注射剂的作用。基于此,笔者就我国治疗耐多药结核病常用的二线注射剂药品的种类及一般选药原则、耐药机制、临床疗效、不良反应和地位变化等问题进行论述和说明,期望进一步加强二线抗结核药品注射剂的认识并使其得到合理使用。

【关键词】 抗结核药; 注射; 丁胺卡那霉素; 卷曲霉素; 结核,抗多种药物性; 方案评价

Current knowledge and future prospects on the treatment of multidrug-resistant tuberculosis with second-line injectable agents DENG Guo-fang, ZHANG Pei-ze, YANG Min, FU Liang. The Second Department of Lung, Shenzhen Third People's Hospital, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518000, China
Corresponding author: FU Liang, Email: flk1981@qq.com

【Abstract】 WHO Treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (2018 update) was issued in late 2018 to improve MDR/RR-TB care, in which a new all-oral 20-month treatment regimen is now proposed, prioritising oral drugs over injectables. A shorter MDR-TB regimen of 9–12 months was recommended to use instead of the longer regimens under some specific circumstances, including the daily use of second-line injectable agents for at least 4 months. Under the background, we review the drug resistance mechanism, clinical effectiveness, adverse reaction and role change of second-line injectable agents commonly used in the treatment of MDR-TB in China and address the rational use of second line injection.

【Key words】 Antitubercular agents; Injections; Amikacin; Capreomycin; Tuberculosis, multidrug-resistant; Regimens evaluation

结核病位居世界十大死因之一,是传染病中死亡率超过 HIV 感染或 AIDS 的首要疾病,严重威胁人类健康^[1]。据 WHO 估算,2017 年全球新发耐多药结核病(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB) 46 万例,约占耐利福平结核病(55.8 万例)患者的 82.4%,主要分布于印度(24%)、中国(13%)和俄罗斯联邦(10%),具有疗程长、疗效差(治疗成功率仅为 54%)、病死率高(达 16%)等特点,仍然是全球严重的公共卫生问题之一^[2]。2018 年 12 月,WHO 发布的《耐多药和利福平耐药结核病的治疗指南(2018 年)》^[3](简称《指南(2018)》)进行了既往化疗方案的多项内容更新。其中对于选择长程方案治疗时药品

选择的推荐修订为:推荐大多数患者首选全口服抗结核药品,不再优先考虑使用注射剂,弱化了二线抗结核药品注射剂(以下简称“二线注射剂”)的作用;强烈推荐在长程化疗方案中使用氟喹诺酮类、贝达喹啉和利奈唑胺等 3 种药品;治疗前 6 个月需选用至少 4 种药品,其后至少选用 3 种药品;长程化疗方案的全疗程为 18~20 个月。而对于 9~12 个月标准化短程化疗方案则建议用于符合条件的患者,并且需每日使用二线注射剂(如阿米卡星)至少 4 个月,强调了二线注射剂在短程化疗中的作用,并建议应每月进行痰培养检查以监测治疗效果。由于《指南(2018)》发布时间短暂,各国落地实施仍需较长调整过程^[4],笔者通过总结二线注射剂在我国 MDR-TB 患者中的临床应用情况,为《指南(2018)》的运用与实施提供参考。

一、二线注射剂的种类及一般选药原则

二线注射剂包括氨基糖苷类药物(如卡那霉素、阿米卡星)和多肽类药物(如卷曲霉素),在 2008 年

被 WHO 推荐为注射用抗结核药物^[5];且我国在 2015 年的《耐药结核病化学治疗指南(2015)》^[6]中推荐 3 种药物作为治疗 MDR-TB 的第一选择用药。一般而言,选择二线注射剂时应考虑患者的相关用药史、不良事件的发生风险,以及体外药物敏感性试验(简称“药敏试验”)结果等因素,但因上述注射剂具有相同的作用机制,均作用于 MTB 核糖体、干扰细菌蛋白正常合成、体外杀菌活性较强^[6],在治疗方案中不可同时使用 2 种注射剂^[7]。

1. 阿米卡星和卡那霉素:阿米卡星和卡那霉素可抑制 MTB 的蛋白质合成,对 MTB 具有强大的抗菌作用,为杀菌药。主要用于对两药敏感的链霉素耐药者或复治、耐药结核病的治疗^[6, 8-13]。由于两药用药成本均低于卷曲霉素、药物不良反应均低于链霉素,加之药物的可及性和血清浓度监测的可行性而使两药成为优选药剂。但由于阿米卡星和卡那霉素具有高度交叉耐药性,且阿米卡星具有更低的最低药物浓度(MIC)和相对较低的不良反应而逐渐取代卡那霉素。2011 年和 2014 年 WHO 发布的《耐药结核病治疗指南》^[8-9],以及我国发布的《耐药结核病化学治疗指南(2018)》^[6]均将阿米卡星列为治疗 MDR-TB 的主要药物,且 WHO 于 2016 年将其归为治疗 MDR-TB 的核心药品^[10],并将其作为 MDR-TB 短程治疗方案中的基本药品^[9, 11]。

2. 卷曲霉素:卷曲霉素作为一种半杀菌药物应用于抗结核领域,其除了通过结合 70S 核糖体来抑制蛋白质合成外,也与细胞内的某些成分结合,产生一些非正常蛋白,极易导致细胞死亡^[14]。本品对链霉素耐药菌株敏感,对氨基糖苷类药物耐药菌株部分敏感,是治疗耐药结核病的重要药品之一^[6],但如果 *rrs* 基因发生突变,卷曲霉素可能与阿米卡星、卡那霉素产生交叉耐药性。卷曲霉素作为多肽类抗生素较氨基糖苷类药品的耳毒性小,若临床分离株同时耐链霉素和卡那霉素、或阿米卡星和卡那霉素,建议首选卷曲霉素;若阿米卡星和卷曲霉素均敏感,如果经济条件许可,考虑到药物不良反应和患者的依从性,推荐直接使用卷曲霉素^[7]。

二、MDR-TB 对二线注射剂的耐药性及机制

根据 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告^[15]结果,显示结核病患者对卡那霉素、阿米卡星和卷曲霉素的耐药率分别为 2.5%(95%CI: 1.0%~5.1%)、1.8%(95%CI: 0.6%~4.1%)和 3.9%(95%CI: 2.0%~6.9%)。国内 Zhang 等^[16]报道,在 158 株 MDR-TB 分离株中,12.7%(20/158)

对至少 1 种二线注射剂显示出耐药性,其中 9 株(5.7%)对阿米卡星耐药、12 株(7.6%)对卷曲霉素耐药。提示在我国 MDR-TB 对卷曲霉素的耐药性较卡那霉素、阿米卡星略高。但也有不同的观点,宋艳华等^[17]通过单中心研究发现,卡那霉素与阿米卡星具有高度的交叉耐药性,对卡那霉素和(或)阿米卡星同时耐药的菌株仍可能对卷曲霉素敏感,但是绝大多数对卷曲霉素耐药的菌株则对卡那霉素和(或)阿米卡星均耐药。同时,常珊等^[18]研究也发现,MDR-TB 对二线注射剂的耐药率从高到低依次为阿米卡星、卡那霉素和卷曲霉素。综上可认为,对卷曲霉素的耐药性较卡那霉素、阿米卡星略低。

与其他类别的抗生素相比,对氨基糖苷类的耐药性发展相对缓慢。对二线注射剂的原发性和获得性耐药机制已有一定研究,主要机制包括^[17-19]:

1. 固有性耐药(*intrinsic resistance*)^[19]:应用氨基糖苷类和多肽类抗菌药治疗结核病时,其固有性耐药的机制如下:(1)外排泵:除 MTB 细胞壁渗透性耐药机制外,MTB 在抗生素的应激诱导下,还通过主动外排系统排出进入细胞的药物分子而达到增加 MTB 菌株外排泵的表达而造成耐药性。(2)抗生素修饰:通过修饰靶位点也可以造成 MTB 对几种重要抗生素的固有抗性甲基化损失,并且可以赋予对某些抗生素的抗性,例如当甲基转移酶 *tlyA* 失活时可发生对卷曲霉素的耐药性。(3)靶点修饰与突变:MTB 可以通过抗生素的酶降解,编码几种已经进化成靶向切割不同类别抗生素的特定酶,包括氨基糖苷类药品;也可以通过抗生素的酶学修饰作用使分枝杆菌修饰酶向抗生素的特定靶位点添加化学基团,从而阻止抗生素与其靶蛋白结合而引起对抗生素的耐药性。

2. 获得性耐药(*acquired resistance*)^[19]:抗结核药品以高亲和力特异性结合 MTB 的靶标,从而阻止靶标的正常活性。若靶标结构改变,不能有效与抗生素结合,则分枝杆菌产生耐药性。2015 年一项 141 例 MDR-TB 患者的队列研究^[20]指出,研究者在基线和每 3 个月进行 1 次对二线抗结核药品进行的药敏试验中,19 例(14%)发生了 MTB 获得性耐药,其中对卷曲霉素或卡那霉素耐药的发生率均为 9.8%。另一项研究也指出,接受 <3 种有效药品治疗的患者对卷曲霉素的获得性耐药率(9.4%)高于接受 >3 种有效药品治疗的患者(0.0%)^[21]。

3. 耐药相关基因及其突变^[19]:与其他细菌靶结构改变的差异在于分枝杆菌主要由编码靶标的染

色体基因的自发突变引起。MTB 对氨基糖苷类药品耐药性最常见的机制与编码 16S rRNA 的 *rrs* 基因中的 A1401G 位点突变有关,阿米卡星和卡那霉素有高度交叉耐药性。有研究表明,*rrs* 区 1400、*tlyA* 和 *eis* 启动子中的突变分别与二线注射剂、卷曲霉素和卡那霉素的耐药相关;并指出在对 3 种二线注射剂均敏感的 153 株分离株中,145 株上述基因没有突变,1 株在 *rrs* 中携带 T1404C 和 G1473A 位点突变,7 个具有 *eis* 启动子突变;在对至少 1 种二线抗结核药品具有耐药性的 53 株分离株中,分别有 81%、75% 和 44% 的分离株因 *rrs* 突变而对阿米卡星、卷曲霉素和卡那霉素耐药,而 44% 发生 *eis* 启动子突变的分离株对卡那霉素耐药;相反,在对卷曲霉素耐药的分离株中未观察到 *tlyA* 突变,而一般而言,*tlyA* 突变与对卷曲霉素耐药有关^[22]。综上可认为,阿米卡星(卡那霉素)与卷曲霉素有交叉耐药性,与 *rrs* 基因突变相关,但交叉抗性是不完全的,应尽可能分别测试分离菌株对每种药物的体外敏感性。

三、二线注射剂治疗 MDR-TB 的疗效

研究二线注射剂疗效的文献很多,认为 2018 年 Ahmad 等^[23]的研究是最新、质量最高的研究,采用的研究类型是“患者个体数据汇总的 Meta 分析”。该研究报道了一项采用 IPD-MA 分析法阐述抗结核药品与 MDR-TB 治疗结局的关系,指出对二线注射剂敏感的 MDR-TB 患者使用阿米卡星获得的成功率[调整后危险度差(adjusted risk difference, ARD)=0.06,95%CI=0.04~0.08]高于未接受注射剂治疗的患者,但死亡率(ARD: -0.00,95%CI=-0.03~0.02)差异无统计学意义;使用卡那霉素的成功率明显降低(ARD: -0.07,95%CI=-0.08~-0.05),但死亡率(ARD: 0.01,95%CI=-0.01~0.02)差异也无统计学意义;使用卷曲霉素的成功率更低(ARD: -0.03,95%CI=-0.06~0.00)、死亡率却增高(ARD: 0.04,95%CI=0.01~0.07)。在广泛耐药结核病患者中,无论药敏试验结果如何,使用卷曲霉素均可明显降低成功率(ARD: -0.14,95%CI=-0.20~-0.07)、增加死亡率(ARD: 0.25,95%CI=0.20~0.30)。提示二线注射剂治疗 MDR-TB 有一定的作用,阿米卡星能使患者轻度获益,但仅适用于敏感菌株;而卡那霉素和卷曲霉素的使用并没有显示出明显获益,但也未产生明显的不良结局。正是这一重要研究,使得二线注射剂在 MDR-TB 治疗中的地位下降了。

但需注意的是,针对我国二线注射剂在 MDR-TB

患者中的应用状况,笔者经系统检索并文献复习后,发现我国因缺乏严谨的临床随机对照研究而未发表过国际认可的高质量可参考性论文,在研究设计上存在明显不足。比如:部分论文未说明随机方法及样本量计算方法的说明,部分论文两组间耐多药方案还存在其他不同药物的干扰,部分论文化疗方案的制定未参照当时的 WHO 指南而是依据各地经验制定,部分论文缺乏过程指标(如药物不良反应,2 个月、6 个月末复查时的 MTB 阴转率,治疗结局,复发情况等)或结局指标(尤其是 2 年内随访和复发率),以及制定耐多药治疗方案详实可靠的药敏试验结果。尽管以二线注射剂治疗有效发表论著者居多,但难以得出二线注射剂在我国 MDR-TB 患者治疗中参考价值高的治疗结局。

四、二线注射剂的不良反应及处理

2016 年 WHO 的数据显示,有 7.3% 的成年患者和 10.1% 的儿童患者发生了二线注射剂引起的严重不良事件^[10]。听力损失和肾脏损伤是最常见和最严重的不良反应,其次是电解质紊乱、变态反应和外周性肾病^[24]。而且有文献报道,随着二线注射剂总累积剂量的增加,不良反应的风险也会增加^[25],提示应注意观察和监测既往接受过二线注射剂药品治疗患者的血药浓度。在一项针对儿童结核病患者听力损失的研究中,接受儿童 MDR-TB 方案治疗的儿童患者有 24% 发生了听力损失,其中 64% 的患儿在停用注射剂后仍有听力损失加重情况^[25]。因此,WHO 推荐在使用二线注射剂药品时,需监测氨基糖苷类和卷曲霉素的血清药物浓度和不良反应^[9],定期评估肾功能,并每月进行听力测定。Arnold 等^[26]在一项回顾性队列研究中比较了阿米卡星和卷曲霉素在 MDR-TB 患者中的不良反应,发现 55% 的患者出现了耳毒性,其中使用阿米卡星组(有或无交换使用卷曲霉素)较仅含卷曲霉素组的风险高 5 倍($HR=5.2$;95%CI=1.2~22.6; $P=0.03$);而在肾毒性的比较中发现两组间差异无统计学意义,但阿米卡星使用后低钾血症的发生率($OR=0.28$;95%CI=0.11~0.72)低于卷曲霉素。综上,阿米卡星引起听力损失的发生率较卷曲霉素更为严重,建议优先选用卷曲霉素;并认为在 MDR-TB 治疗中对氨基糖苷类药品进行血药浓度监测可降低听力损失的概率,故 WHO 建议使用阿米卡星峰浓度作为血药浓度监测的目标值^[5]。其中阿米卡星峰浓度为肌肉注射或静脉注射(15 mg/kg,1 次/d)2 h 或 6 h 内的血药浓度较高值,一般为 35~45 $\mu\text{g/ml}$ 。

总之,二线注射剂所致的不良反应使其临床应用受限,对其合理应用及预防不良反应的发生至关重要。预防措施包括评估其他具有潜在耳肾毒性药物(如 N-乙酰半胱氨酸、阿司匹林),避免联合应用或使用这些药品后要监测其听力和肾功能、早期高频听力筛查耳毒性、电解质和血药浓度监测等。

五、二线注射剂在 MDR-TB 治疗中的地位变化

2011 年 WHO 推荐对于所有疑似 MDR-TB 患者均应接受二线注射剂治疗,除外高度怀疑耐药者;并推荐在应用二线注射剂治疗 MDR-TB 时,强化阶段可根据患者对治疗的反应进行调整,但至少应持续 8 个月,对于大多数既往未接受过 MDR-TB 治疗的患者治疗总时间应至少 20 个月^[8]。2015 年,我国推荐所有耐药结核病患者都应在强化期接受二线注射剂治疗,将卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素作为第一组药物,推荐使用五步选药法为耐利福平结核病或耐多药或广泛耐药结核病制定治疗方案,建议第一步根据药敏试验结果和治疗史选用 1 种注射剂药品^[6]。而 2016 年 WHO 根据二线注射剂可能与增加治疗成功率密切相关的研究,以及在随后制定的《耐药结核病治疗指南(2016 更新版)》^[10]中推荐:在逐步选药组成 MDR-TB 方案时,建议第二步从 B 组药物中选取 1 种药品;同时对于既往未接受过二线药物治疗、认为对氟喹诺酮类药品和二线注射剂无耐药或耐药风险极低的患者,推荐使用 9~12 个月的短程耐多药方案来代替传统方案,其中二线注射剂仍处于核心地位。2018 年 WHO 制定新版指南前,曾公开收集含有完整治疗结局的成年和儿童 MDR-TB 或耐利福平结核病患者个体数据并进行 Meta 分析,评估了患者治疗结局的影响因素,其中包括治疗方案中药品的组合及治疗效果^[23, 27-28],但由于 MDR-TB 方案中许多药品的有效性证据很大程度上来自于观察性研究,仅有少数药品在随机对照条件下进行,导致该证据的总体质量较“低”或“极低”。在其后的《耐多药和利福平耐药结核病治疗指南(2018 年)》^[3]中,WHO 推荐了用于 MDR-TB 的治疗方案,在设计 MDR-TB 长疗程治疗方案时不再优先考虑二线注射剂,对大多数患者推荐采用全口服药品。可见,WHO 推荐的长程方案中二线注射剂的作用和地位明显弱化;同时,鉴于短程方案(孟加拉方案)取得的良好疗效^[29],WHO 在基于敏感和联合 7 种药品的背景条件下,推荐在特定情况下使用标准短程方案,但强调了二线注射剂在短程方案中的较高作用和地位。

我国 2019 年发布的《耐多药结核病短程治疗中国专家共识》^[30]中,在保证正确应用 WHO 指南和实施快速分子检测的(必要时辅以药敏试验)条件下,推荐的短程方案包括 4~6Am(Cm)-Mfx(Lfx)-Pto-Cfz-Z-H_{high-dose}-E/5Mfx(Lfx)-Cfz-Z-E(WHO 推荐)和 6Am(Cm)-Lfx(Mfx)-Pto-Z-Lzd(Cfz/Cs/Clr)/6Lfx(Mfx)-Pto-Z-Lzd(Cfz/Cs/Clr)(对吡嗪酰胺敏感的情况下)。其优点在于:价格相对便宜;疗程短、依从性好;标准化的方案,无需经验性调整;有效性已被证实。但多项研究指出,如果对耐 1 种或多种药品的患者实施短程化疗方案,则可能促进耐药性的发生^[4, 31-32];而且,一些国家和地区的研究也表明,实施短程化疗方案有其地区适用性^[33],提示应尽早明确当地 MDR-TB 患者对阿米卡星等二线注射剂的耐药率,及时评估短程方案的适用性。

六、总结与展望

总之,从目前现有的国内外文献及相关指南来看,MDR-TB 长程化疗方案弱化了对二线注射剂的作用,只有在患者不易获取全口服药品或出现严重不良反应时,才可以考虑采用二线注射剂进行替代治疗;而标准短程化疗方案仍然强调二线注射剂是主要核心药物之一。二线注射剂在我国应用多年,对 MDR-TB 的治疗起到了一定作用,但确切的临床价值尚无法评价。随着 MDR-TB 治疗方案的不断优化和进步,在选择应用二线注射剂时更强调患者的背景方案和耐受程度。当前,在使用二线注射剂时,应重视药敏试验的结果,充分评估二线注射剂使用的利与弊,最大化实现患者利益;同时,需要早期监测用药过程中的不良反应并及时处理,提高注射场所的卫生状况和解决肌肉注射疼痛等问题;另外,不断改进制药工艺、改变给药途径或许是另一个颇具前景的研究方向^[34-35]。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Health statistics and information systems. Disease burden and mortality estimates-child causes of death, 2000—2017. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] World Health Organization. World tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [3] World Health Organization. Treatment guidelines for multi-drug- and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [4] 张文宏,孙峰,李杨. 世界卫生组织新短程耐多药结核病化学治疗方案: 适逢其时还是太过仓促. 中华传染病杂志, 2017, 35(12):711-714.
- [5] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update

2008. Geneva; World Health Organization, 2008.
- [6] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015). 中国防痨杂志, 2015, 37(5):421-469.
- [7] Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(8):829-837.
- [8] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva; World Health Organization, 2011.
- [9] World Health Organization. 2014 companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva; World Health Organization, 2014.
- [10] World Health Organization. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva; World Health Organization, 2016.
- [11] 中华医学会. 临床诊疗指南: 结核病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [12] Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, et al. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*, 2016, 387(10037):2486-2487.
- [13] Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of tuberculous meningitis and its complications in adults. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20(3):5.
- [14] 刘雪梅, 谢建平. 卷曲霉素作用机制和耐药机制的功能基因组学研究进展. *药学报*, 2008, 43(8):788-792.
- [15] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. *中国防痨杂志*, 2012, 34(8):485-508.
- [16] Zhang Z, Liu M, Wang Y, et al. Molecular and phenotypic characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates resistant to kanamycin, amikacin, and capreomycin in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(11):1959-1966.
- [17] 宋艳华, 付育红, 陆宇, 等. 结核分枝杆菌对 4 种注射用抗结核药耐药情况分析. *中国临床医生杂志*, 2013, 41(3):36-39.
- [18] 常珊, 付育红, 李琦, 等. 结核分枝杆菌临床分离株对四种注射用抗结核药物耐药及交叉耐药分析. *中国防痨杂志*, 2013, 35(1):37-40.
- [19] Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, et al. New insights in to the intrinsic and acquired drug resistance mechanisms in mycobacteria. *Front Microbiol*, 2017, 8:681.
- [20] Kempker RR, Kipiani M, Mirtskhulava V, et al. Acquired drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and poor outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(6):992-1001.
- [21] Smith SE, Ershova J, Vlasova N, et al. Risk factors for acquisition of drug resistance during multidrug-resistant tuberculosis treatment, Arkhangelsk Oblast, Russia, 2005—2010. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(6):1002-1011.
- [22] Brossier F, Pham A, Bernard C, et al. Molecular investigation of resistance to second-line injectable drugs in multidrug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in France. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(2). pii: e01299-16.
- [23] Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, 392(10150):821-834.
- [24] Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest*, 2004, 125(3):974-980.
- [25] Seddon JA, Thee S, Jacobs K, et al. Hearing loss in children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect*, 2013, 66(4):320-329.
- [26] Arnold A, Cooke GS, Kon OM, et al. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9). pii: e02586-16.
- [27] Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med*, 2012, 9(8):e1001300.
- [28] 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. *PLoS Med*, 2018, 15(7):e1002591.
- [29] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5):684-692.
- [30] 中华医学会结核病学分会, 耐多药结核病短程治疗中国专家共识编写组. 耐多药结核病短程治疗中国专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(1):5-8.
- [31] Sotgiu G, Migliori GB. Effect of the short-course regimen on the global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(3):159-161.
- [32] Campbell JR, Menzies D. What's next for the standard short-course regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*, 2019, 100(2):229-230.
- [33] Walsh KF, Souroutzidis A, Vilbrun SC, et al. Potentially high number of ineffective drugs with the standard shorter course regimen for multidrug-resistant tuberculosis treatment in Haiti. *Am J Trop Med Hyg*, 2019, 100(2):392-398.
- [34] Dharmadhikari AS, Kabadi M, Gerety B, et al. Phase I, single-dose, dose-escalating study of inhaled dry powder capreomycin: a new approach to therapy of drug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6):2613-2619.
- [35] Schoubben A, Giovagnoli S, Tiralti MC, et al. Capreomycin inhalable powders prepared with an innovative spray-drying technique. *Int J Pharm*, 2014, 469(1):132-139.

(收稿日期:2019-03-23)

(本文编辑:孟莉 薛爱华)