

· 综述 ·

妊娠耐多药结核病化学治疗进展

韩丹 段琼红 陈梓 周美兰 陆兰英 阮汉利

【摘要】 妊娠耐多药结核病的治疗是临床上较为棘手的问题,目前国内外没有统一的方案。笔者对妊娠耐多药结核病的流行病学情况、治疗药物和化疗方案等进展情况进行了综述,为妊娠耐多药结核病患者的治疗提供了一定的参考。

【关键词】 妊娠并发症; 结核, 抗多种药物性/药物疗法

Progress in chemotherapy of MDR-TB during pregnancy HAN Dan, DUAN Qiong-hong, CHEN Zi, ZHOU Meilan, LU Lan-ying, RUAN Han-li. Office of Medical Services Wuhan TB Control Center, Wuhan 430030, China
Corresponding author: LU Lan-ying, Email: lly2006oy@126.com; RUAN Han-li, Email: 317376480@qq.com

【Abstract】 Treatment of MDR-TB during pregnancy has long been regarded as a clinical difficulty, currently there is no uniform chemical regimen as a standard. In a hope to provide some relevant references for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) during pregnancy, the author makes a systematic review regarding the progress in research of the epidemiology, anti-MDR-TB drugs and reported chemical regimens of MDR-TB during pregnancy in recent years.

【Key words】 Pregnancy complications; Tuberculosis, multidrug-resistant/drug therapy

耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)是一个日益严重的全球公共卫生问题。据 WHO 估计,2011 年全球 MDR-TB 现患病例数约为 63 万,新发患者约为 33 万例^[1]。按照我国 2010 年耐多药率 6.8% 估算,2011 年我国 MDR-TB 患者约为 10 万例,位居世界第二。全球 MDR-TB 治疗成功率低,仅为 50%~74%^[2],若合并妊娠,则治疗更为复杂。对妊娠 MDR-TB 患者,专家多主张早期终止妊娠,但仍有部分患者因各种原因在继续抗结核治疗的同时,维持妊娠直至分娩。为了解妊娠 MDR-TB 患者抗结核治疗的安全性,为临床治疗提供参考,笔者对文献中妊娠 MDR-TB 患者治疗后婴幼儿的情况进行了报道,并就妊娠 MDR-TB 药物治疗方面的最新进展和观点作以下总结和阐述。

一、妊娠妇女 MDR-TB 流行趋势

由于多种混杂因素的存在,全球范围内,妊娠妇女 MDR-TB 的发病率没有准确数据。2009 年英国的一项研究报告,妊娠结核病的发病率为 4.2/10 万^[3],韩国报道,1994—2009 年妊娠结核病的发病率为 14/10 万^[4],均无妊娠 MDR-TB 的数据。2000 年我国曾报道妊娠结核病的发病率为 2%~7%^[5],按照我国 2010 年耐多药率 6.8% 估计,妊娠 MDR-TB 发病率为 0.1%~0.5%,但缺乏近期的研究

数据。2007—2008 年全国结核病耐药性调查显示^[6],MDR-TB 青壮年为高发年龄段,性别差异无统计学意义,因此,15~49 岁的妇女是 MDR-TB 的高发人群,由于其可能处于妊娠、分娩、哺乳等特殊生理阶段,结核病不仅会对母体造成危害,更有可能对下一代产生不良影响,因此,在我国,妊娠 MDR-TB 仍是一个不容忽视的问题。

二、抗结核药物用于妊娠妇女 MDR-TB 的安全性

美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)根据药物在妊娠中的安全性不同将药物分为 A、B、C、D 及 X 共 5 类。在抗结核药物中阿莫西林/克拉维酸、乙胺丁醇属于 B 类药物,异烟肼、卷曲霉素、氟喹诺酮类、环丝氨酸、乙硫异烟胺、对氨基水杨酸、氟法齐明、亚胺培南、克拉霉素、氨硫脲属于 C 类药物,氨基糖苷类药物属于 D 类药物^[7]。MDR-TB 治疗的关键是合理选择用药和制定化疗方案,应根据药物敏感性试验的结果和既往用药史选择用药。在治疗妊娠 MDR-TB 的五组药物中,除了第一组和注射药链霉素外,其他均为二线抗结核药物。目前,有一些很有希望的新药也在研发当中。二线药物用于孕期的安全性的研究证据较少,各研究之间的结论也不太一致,下面就相关证据概述如下。

1. 氨基糖苷类药物:主要包括链霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素。氨基糖苷类药物能快速穿过胎盘屏障,是唯一被证明对人类有致畸作用的药物,并能导致胎儿的耳毒性和肾脏损害。已发现链霉素与卡那霉素可导致致至重度双侧先天性耳聋,孕妇中发生率高达 17%,因此在妊娠期禁用^[8-9],也不建议在孕期使用丁胺卡那霉素,但在一些报道中又认为是安全的^[10]。

2. 卷曲霉素:对于成年人,卷曲霉素的耳毒性比氨基糖

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.02.009

作者单位:430030 武汉市结核病防治所医学科(韩丹),人教科(段琼红),全球基金项目办公室(陈梓、周美兰),耐多药肺结核病房(陆兰英),肺结核合并肺部肿瘤病房(阮汉利)

通信作者:陆兰英,Email:lly2006oy@126.com;阮汉利,Email:317376480@qq.com

昔类药物小。目前文献中有在妊娠期使用卷曲霉素治疗 MDR-TB, 母婴预后良好的少量患者报告^[11-14], 也有 1 例妊娠期使用含卷曲霉素的方案 CmOfxEtoCsPASCfzAmx/ClvH (Cm: 卷曲霉素; Ofx: 氧氟沙星; Eto: 乙硫异烟胺; Cs: 环丝氨酸; PAS: 对氨基水杨酸; Cfz: 氯法齐明; Amx/Clv: 阿莫西林/克拉维酸; H: 异烟肼) 母亲的幼儿发生轻微语言发育迟缓的患者报告^[13], 但没有充分依据证实幼儿的异常与该药有关。有专家建议如果在妊娠期间必须使用注射剂时, 应首选卷曲霉素^[8, 15]。

3. 氟喹诺酮类药物: 主要包括环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星。动物实验提示环丙沙星对胎儿有关节软骨损害作用, 并可能导致幼年关节炎和关节损害^[9], 左氧氟沙星在动物实验中未发现致畸作用, 但小鼠大剂量使用会导致其胎儿体质量减轻和死亡率增加。原则上, 在孕期一般应避免使用氟喹诺酮类药物, 但有研究显示, 200 名孕妇在孕期前 3 个月使用了氟喹诺酮类药物, 婴儿未出现肌肉和骨骼的异常^[16]。目前, 氟喹诺酮类药物已在一些耐药孕妇患者中使用, 还未发现相关的明确致畸作用。

4. 环丝氨酸: 虽然环丝氨酸能穿过胎盘屏障, 但动物实验显示无致畸作用^[9]。目前文献中有使用环丝氨酸未引起胎儿畸形的少量患者报告^[11-14], 也有 1 例妊娠期使用含环丝氨酸的方案(同上)母亲的幼儿发生轻微语言发育迟缓的患者报告^[13], 但没有充分依据证实幼儿的异常与环丝氨酸有关, 也没有大样本的研究数据说明该药物对胎儿是否安全。

5. 乙硫异烟胺: 乙硫异烟胺能穿过胎盘屏障。对于啮齿类动物, 高剂量乙硫异烟胺有致畸作用。Potworowski 等^[17]研究显示在使用该药物母亲的 23 例新生儿中, 7 例发生畸形, 但具体情况不详; 有 1 例妊娠期使用含乙硫异烟胺的方案(同上)母亲的幼儿发生轻微语言发育迟缓的患者报告^[13], 也没有充分证据证实幼儿的异常与乙硫异烟胺有关, 但也有使用乙硫异烟胺未引起胎儿畸形的少量患者报告^[11, 14, 18], 另外, 乙硫异烟胺会使妊娠患者恶心、呕吐状况加剧。目前没有充分的资料确定其在孕期的安全性, 应避免使用。

6. 对氨基水杨酸: 对氨基水杨酸曾因口服用药在妊娠期胃肠道耐受性差, 限制了其临床应用。随着耐药结核患者的增多, 该药因耐药率较低、可采用静脉途径给药并有肠溶制剂, 减少了胃肠道不良反应, 因此在 MDR-TB 的治疗重新得到重视和高度评价。绝大多数研究认为对氨基水杨酸用于妊娠结核病的治疗是安全的^[11, 13], 但也有在妊娠前 3 个月使用该药物, 引起先天畸形的少量患者报告^[15]。对于妊娠早期妇女, 应慎用对氨基水杨酸^[9]。

7. 氯法齐明: 尽管可穿过胎盘屏障, 但在动物实验中无致畸作用。早期的研究(1981 年)发现氯法齐明对人类无致畸作用, 近期有使用氯法齐明未引起胎儿畸形的少量患者报告^[11, 13-14]。值得注意的是, 近期有 1 例妊娠麻风病妇女使用氯法齐明发生氯法齐明相关的致死性肠病的报告^[19], 还有 1 例妊娠期使用含氯法齐明的方案(同上)母亲的幼儿发生

轻微语言发育迟缓的报道^[13], 同样没有充分证据证实幼儿的异常与氯法齐明有关。另外, 暴露于氯法齐明, 婴儿皮肤可能变成青铜色, 因此, 妊娠妇女应慎用。

8. 阿莫西林/克拉维酸: 阿莫西林/克拉维酸耐受性好、价格低、毒性低, 在妊娠期间应用是安全的^[11, 13-14], 但有 1 例妊娠期使用含阿莫西林/克拉维酸的方案(同上)母亲的幼儿发生轻微语言发育迟缓的患者报告^[13], 同样也没有充分证据证实该例异常与该药有关。

9. 亚胺培南: 属于碳青霉烯类, 在试管内有抗结核活性, 但因临床应用经验有限、长期使用毒性不明、费用高等原因限制了其应用, 仅用于重症患者。Ryo 等^[20]的研究中, 100 例妊娠妇女在妊娠中晚期短期(3 d)应用亚胺培南预防胎膜早破, 未见致畸作用。

10. 克拉霉素: 动物实验显示, 高剂量暴露可引起先天性畸形和胎儿丢失。Einarson 等^[21]的多中心前瞻性对照研究中, 研究组 157 例暴露于克拉霉素的妊娠妇女与对照组相比, 新生儿的先天性畸形发生率没有明显升高, 但妇女的流产率较高(分别为 14% 和 7%)。Drinkard 等^[22]的研究发现在 143 例妊娠早期接受克拉霉素治疗的 149 例新生儿中, 先天畸形的发生率未明显增加(分别为 3.4% 和 2.8%)。

11. 氨硫脲: 除了在 Marcus 等^[23]的队列研究中, 观察到使用氨硫脲的妊娠结核病患者未见明显不良反应外, 几乎没有妊娠期间使用氨硫脲的动物实验或人类研究数据。在我国, 该药已停止生产及使用。

12. 吡嗪酰胺: 在美国, 大多数对抗结核药物敏感的结核病患者不使用, 原因是缺乏孕期的对照性研究, 但迄今为止没有胎儿毒性反应的报道。WHO 和国际防痨与肺部疾病联合会建议在孕期常规使用吡嗪酰胺, 对于耐药结核病孕妇, 如果对吡嗪酰胺敏感, 则应该使用^[10]。笔者对中晚期妊娠合并活动性结核病 7 例母婴患者的情况进行了报道, 显示治疗方案含吡嗪酰胺 4 例(57.1%), 母亲均症状缓解, 痰菌转阴, 早产率 14.3%, 分娩婴儿均存活, 无畸形。随访观察婴幼儿生长发育正常, 显示了吡嗪酰胺对中晚期妊娠结核病患者治疗具有安全性^[24]。

13. 乙胺丁醇: 乙胺丁醇很容易通过胎盘由母体到胎儿, 脐带、血清比值为 0.75^[25], 少数动物实验显示有致畸作用^[26]。理论上, 该药有眼毒性, 但从 6 例 5~12 周流产的胎儿中未发现视神经的异常^[27], 临床报道也显示 638 例婴儿中仅 2.2% 畸形(其母亲服用乙胺丁醇, 其中 320 例在前 3 个月服用)^[28], 同时, 笔者对 7 例母婴患者的观察显示, 治疗方案含乙胺丁醇 5 例(71.4%), 随访观察婴幼儿视力、色觉无异常, 显示乙胺丁醇对中晚期妊娠结核病患者治疗具有安全性^[24]。总之, 乙胺丁醇在人体孕期研究中未显示有毒性, 未发现致畸作用。

14. 新开发药物: 在抗 MDR-TB 的新药中, 已经完成 2 期临床试验的比较有潜力的新药有 PA-824^[29]、TMC207^[30]、OPC-67683^[31] 及利奈唑胺^[32]。但遗憾的是, 这些新药的临床试验对象将妊娠人群排除在外^[30-31] 或未提及妊娠人群^[29], 因而无从得知这些药物在妊娠 MDR-TB 治疗中的安

表 1 55 例妊娠 MDR-TB 患者抗结核治疗后的母婴情况

作者	年份	例数	开始治疗时母亲孕期		治疗方案	转归		婴幼儿随访情况
			早孕	中晚孕		出生时婴儿外观情况	母亲	
Nitta 等 ^[18]	1999	1	+		ZEEto	正常	痰培养阴转	随访 38 个月, 生长发育正常
Shin 等 ^[11]	2003	7	+	+	ZEEtoCmOfx Am, Cm, Cs, Cfz 等	正常	痰培养阴转 5 例母亲痰培养阴转, 1 例治疗失败, 1 例放弃治疗	随访 24 个月, 生长发育正常
Lessnau 等 ^[12]	2003	1		+	LfxPASZCmCs, 分娩后加 Eto, Mfx, 停 Lfx	正常	痰涂片和培养阴转	无
Takashima 等 ^[37]	2006	3		+	ZEPASCsAmx/Clv	正常	痰培养阴转	无
Tabarsi 等 ^[38]	2007	1	+		OfxH(高剂量)AmCfzPto	正常	痰涂片和培养阴转	随访 15 个月, 生长发育正常
Tabarsi 等 ^[39]	2011	5	+		中晚孕加 Amx/Clv AmCfzOfxPtoZ	正常	临床治愈	随访 16~75 个月, 生长发育正常
Drobac 等 ^[13]	2005	2	+		①早孕 CmOfxEtoCsPASClzAmx/Clv, 中晚孕 CmOfxEtoCsPASH(1 例) ②早孕 HRZE, 中晚孕 ZROfx-PASAmx/Clv, 产后加 Cm, Eto, Cs(1 例) 其余 4 例采用 RCfxCsAmx/Clv 等方案	正常	6 例母亲痰培养阴转	随访 15~78 个月, 1 例有轻微语言发育迟缓, 母亲用药方案见①, 1 例有多动行为, 经治疗后好转, 方案见②, 其余正常
Palacios 等 ^[10]	2009	31	+	+	CmClrEto(Pro)CsCfzAmx/ClvPAS 等	1 名婴儿 9 岁, 治愈率与一般人群没有差异, 丸畸形, 其他婴儿正常	治愈率与一般人群没有差异, 妊娠结局也与无结核妇女相似	平均随访 45.3 个月, 26 名有随访结果的婴幼儿中, 1 名发生了不明原因的的生长迟缓, 其余正常

注 “+”表示母亲治疗开始时所处的孕期; Palacios 等^[11]的研究以 38 例耐药肺结核患者为观察对象, 其中 31 例确诊为 MDR-TB, 1 例确诊为 XDR-TB; Am: 阿米卡星, Lfx: 左氧氟沙星, Mfx: 莫西沙星, Pto: 丙硫异烟胺, Clr: 克拉霉素, Cfz: 环丙沙星, Amx/Clv: 阿莫西林/克拉维酸, Ofx: 氧氟沙星, PAS: 对氨基水杨酸, Clz: 氯法齐明, Cm: 卷曲霉素, Cs: 环丝氨酸

全性及不良反应。对于利奈唑胺,1 例患者在妊娠期第 14 周时持续 4 周使用该药联合利福平治疗社区获得性耐青霉素金黄色葡萄球菌坏死性肺炎,未见致畸作用^[33],但在妊娠 MDR-TB 患者的治疗中需长期使用,其安全与否,尚未有研究证据。

三、妊娠 MDR-TB 患者的治疗时机和治疗方案设计

妊娠 MDR-TB 的治疗可能对母亲及胎儿造成很大风险,国内外某些研究曾认为妊娠是 MDR-TB 治疗的禁忌证。1993 年中国防痨协会临床专业委员会在《孕妇应用抗结核药物的注意事项(试行)》^[34]中提出妊娠期妇女应避免使用氧氟沙星、硫胺类及氨基糖苷类药物,根据当时专家观点及后期的研究,MDR-TB 是终止妊娠的指征之一^[26]。国外的研究中,对于妊娠 MDR-TB 患者,有些进行了终止妊娠的处理^[18];有些将抗结核治疗推迟至产后或使用只含一线药物的保守疗法^[18,35]。由于尚不完全清楚用于治疗耐药结核药物的致畸作用或对孕妇的安全性,因此,专家曾建议对 MDR-TB 孕妇不应勉强治疗。

目前,对于妊娠 MDR-TB 患者的治疗时机和治疗方案等问题,多数专家观点如下^[10,36]。

1. 妊娠不足 3 个月者,应终止妊娠,其后的治疗同普通耐药或 MDR-TB 患者。

2. 对各种原因不能终止妊娠、耐药结核病病情稳定无急速进展的患者可于妊娠的第 4 个月开始抗结核治疗。

3. 治疗强化期应包含至少 3~4 种可能有效的二线抗结核药物。乙胺丁醇、吡嗪酰胺、环丝氨酸、对氨基水杨酸在孕期相对安全,如果敏感均可选用。目前小规模的研究未发现氟喹诺酮类药物对人类有致畸作用,可慎重选择联合,一旦分娩后应及时增加其他可能有效的药物以加强治疗。大多数情况下氨基糖苷类药物不用于妊娠患者,尤其链霉素禁用,但如果患者病情必须使用注射剂时,可选择卷曲霉素。动物实验显示丙硫异烟胺、乙硫异烟胺有致畸性,且明显加重孕妇的恶心、呕吐,主张避免使用。

4. 可以使用乙胺丁醇或第五组药品,但不能作为方案核心药物。国外小规模研究显示维持妊娠并进行二线抗结核药物治疗,多数患者(其中早孕期接受抗结核治疗者占 25%)治疗方案中包含注射剂和(或)氟喹诺酮类及硫胺类药物,有效改善了母体和胎儿的预后。为选择维持妊娠的同时进行药物治疗提供了一些安全证据,同时也显示对妊娠 MDR-TB 患者的治疗具有一定的灵活性。

因此,笔者认为,对于妊娠 MDR-TB 患者的治疗,不应强求治疗方案和治疗时机的完美,应根据患者的病情选择经验性、个体化或标准方案治疗,以挽救患者生命、改善症状为首要的治疗目标。如果患者生命受到威胁,即使在早孕期也应果断开始抗结核治疗,如果病情需要,氟喹诺酮类药物、注射剂、丙硫异烟胺或乙硫异烟胺仍可慎重考虑,但是否以氟喹诺酮类药物和注射剂作为方案核心价值值得商榷。总之,对妊娠 MDR-TB 患者治疗方法的选择,还需根据患者病情,权衡延迟治疗和使用药物的利弊,尊重患者及家属意愿和在充分交流的基础上做出恰当决定。

四、妊娠 MDR-TB 化学治疗的病例报告

90 年代后期以来几个小型研究报道了共 55 例妊娠 MDR-TB 患者的母婴情况,其中母亲开始抗结核治疗的时期为早孕期 14 例次,中晚孕期 1 例次,孕期不详 41 例次。经治疗母婴预后较好,早产 2 例(3.6%),与正常人群相仿,死胎 1 例,出生时 1 例睾丸畸形,其他正常。而据报道分析,睾丸畸形、死胎的发生与抗结核药物无关^[14]。对 40 名婴幼儿进行了 15~78 个月的随访(其中 Palacios 等^[14]研究中随访的 26 例婴幼儿以该组全部 38 例耐药肺结核患者为观察对象),结果显示 37 例发育正常,3 例异常,其中 1 例轻微语言发育迟缓,母亲早孕期用药方案为 CmOfxETOcsPAS-CfzAmx/Clv,中晚孕期为 CmOfxETOcsPASH,1 例有多动行为经治疗好转^[13],母亲早孕期用药方案为 HRZE,中晚孕期为 ZROfxPASAmx/Clv,1 例有不明原因的的生长迟缓,母亲在孕期接受了 CmClrEto(Pto)CsCfzAmx/ClvPAS 等抗结核治疗。而这些异常尚不能证实与抗结核药物治疗之间有明确的因果关系。正常儿童中的大部分在子宫内也曾被暴露于包括氟喹诺酮类药物在内的多种二线药物(表 1)。

以上报道显示对于妊娠 MDR-TB 患者,使用包含二线药物的抗结核治疗,母亲预后较好,大多数婴幼儿生长发育未出现严重的不良影响,但患者例数较少,尚待临床进一步观察。

五、结语

对于妊娠 MDR-TB 的治疗,目前国内外没有统一的方案,近期多数研究认为,及时的使用含二线药物的抗结核治疗能够有效改善母体和胎儿的预后。

专家建议妊娠不足 3 个月者终止妊娠,其后的治疗同普通耐药或 MDR-TB 患者;对不能终止妊娠、病情稳定无急速进展的患者可于妊娠的第 4 个月开始抗结核治疗,应参照耐药或 MDR-TB 经验性治疗方案和个体化方案或标准方案进行设计,综合考虑患者的药敏试验和治疗史等情况,尽量避免使用对母亲及胎儿有严重不良反应和可能致畸的药物,待分娩后及时完善方案,同时注意重新复查结核分枝杆菌培养,并进行菌型鉴定和药敏试验,以利于药物选择和调整。几个小型研究通过对 55 例 MDR-TB 患者在妊娠期(其中早孕期 14 例次)接受多种二线抗结核药物治疗后婴幼儿的随访观察显示,婴儿出生时未见与药物相关的畸形,生长发育亦未产生严重的不良影响,显示对于妊娠 MDR-TB 患者,治疗时机和治疗方案的选择具有一定的灵活性。这些报道可为临床上妊娠 MDR-TB 的治疗提供一定参考。

迄今为止,国内外研究中有关二线抗结核药物对婴幼儿生长发育的影响证据较少,某些研究的结论尚不一致,有待进一步探讨,另外,在抗 MDR-TB 新药的研发中,也应注重新药在妊娠人群中应用的研究与评价。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva: World Health Organization, 2012.
- [2] World Health Organization. The global plan to stop TB 2011—2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis.

- sis. Geneva: World Health Organization, 2010: 1-100.
- [3] Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C, et al. Tuberculosis in pregnancy in the UK. *BJOG*, 2009, 116(4): 584-588.
- [4] Cheung JY, Shim SS, Kim Y. Infectious respiratory diseases in pregnancy—results of a 15-year study in Seoul. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2011, 38(4): 351-354.
- [5] 张杏怡. 妊娠合并结核病的化学治疗. *医药导报*, 2000, 19(1): 17.
- [6] 王黎霞. 中国耐多药结核病的控制亟待加强. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(8): 561-563.
- [7] 戴钟英. 妊娠期用药 FDA 五级分类法. *中国实用妇科与产科杂志*, 2004, 20(6): 377-378.
- [8] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [9] Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America; treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(4): 603-662.
- [10] Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. 2nd. California; Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2011: 108-109.
- [11] Shin S, Guerra D, Rich M, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(8): 996-1003.
- [12] Lessnau KD, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*, 2003, 123(3): 953-956.
- [13] Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(11): 1689-1692.
- [14] Palacios E, Dallman R, Muñoz M, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(10): 1413-1419.
- [15] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis emergency update 2008. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [16] Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(6): 1336-1339.
- [17] Potworowski M, Sianozecka E, Szufiadowicz R. Ethionamide treatment and pregnancy. *Pol Med J*, 1966, 5(5): 1152-1158.
- [18] Nitta AT, Milligan D. Management of four pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 1999, 28(6): 1298-1304.
- [19] Rodriguez G, Pinto R, López F, et al. Persistent type 2 lepra reaction (erythema nodosum) and clofazimine-induced lethal enteropathy. *Biomedica*, 2009, 29(1): 18-24.
- [20] Ryo E, Ikeya M, Sugimoto M. Clinical study of the effectiveness of imipenem/cilastatin sodium as the antibiotics of first choice in the expectant management of patients with preterm premature rupture of membranes. *J Infect Chemother*, 2005, 11(1): 32-36.
- [21] Einarson A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol*, 1998, 15(9): 523-525.
- [22] Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2000, 9(7): 549-556.
- [23] Marcus JC. Non-teratogenicity of antituberculous drugs. *S Afr Med J*, 1967, 41(30): 758-759.
- [24] 韩丹, 陈志飞, 刘妍丽, 等. 抗结核治疗对中晚期妊娠结核病患者的婴幼儿生长发育影响. *中国防痨杂志*, 2013, 35(5): 371-374.
- [25] Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24(3): 659-673.
- [26] 马琦, 朱莉贞, 潘毓萱. 结核病. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 90-91.
- [27] Lewit T, Nebel L, Terracina S, et al. Ethambutol in pregnancy: observations on embryogenesis. *Chest*, 1974, 66(1): 25-26.
- [28] Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis*, 1980, 122(1): 65-79.
- [29] Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet*, 2012, 380(9846): 986-993.
- [30] Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2009, 360(23): 2397-2405.
- [31] Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2151-2160.
- [32] Nesri Padayatchi. Linezolid pharmacokinetics (PK) in multi-Drug resistant (MDR)/extensively-drug resistant (XDR) tuberculosis (TB) (S30PK) [R/OL]. Pietermaritzburg: MBChB University of KwaZulu, 2012 (2012-08-15) [2013-06-09]. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/index.html.
- [33] Mercieri M, Di Rosa R, Pantosti A, et al. Critical pneumonia complicating early-stage pregnancy. *Anesth Analg*, 2010, 110(3): 852-854.
- [34] 中国防痨协会临床专业委员会. 孕妇应用抗结核药物的注意事项(试行). *中国防痨杂志*, 1993, 15(2): 82.
- [35] Gach O, Corhay JL, Lousberg L, et al. Breast abscess and pregnancy toxemia revealing multidrug resistant tuberculosis. *Rev Mal Respir*, 1999, 16(5): 842-845.
- [36] 中国全球基金结核病项目办公室. 中国全球基金结核病项目(一期)实施细则. 北京: 中国全球基金结核病项目办公室, 2012: 45.
- [37] Takashima T, Danno K, Tamura Y, et al. Treatment outcome of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis during pregnancy. *Kekkaku*, 2006, 81(6): 413-418.
- [38] Tabarsi P, Baghaei P, Mirsaedi M, et al. Multi-drug resistant tuberculosis in pregnancy: need for more intensive treatment. *Infection*, 2007, 35(6): 477-478.
- [39] Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(4): 547-550.

(收稿日期: 2013-06-09)

(本文编辑: 郭萌)