

· 指南 · 规范 · 共识 ·

# 非结核分枝杆菌病治疗药品超说明书用法专家共识

首都医科大学附属北京胸科医院 中国防痨协会非结核分枝杆菌分会  
《中国防痨杂志》编辑委员会

**【摘要】** 针对非结核分枝杆菌病的治疗药品存在或者没有适应证,或者超疗程、超剂量等情况,中国防痨协会非结核分枝杆菌专业分会组织相关专家对大环内酯类、利福霉素类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、 $\beta$ -内酰胺类、四环素类药物,以及利奈唑胺、氯法齐明、贝达喹啉、复方磺胺甲噁唑等治疗非结核分枝杆菌病药品的超说明书用法达成共识并形成此文件,期望对临床医生提供指导。

**【关键词】** 分枝杆菌,非典型性; 细菌感染; 传染病; 药物疗法; 剂量效应关系,药物; 结果与过程评价(卫生保健); 总结性报告(主题)

**Expert consensus on off-label use of drugs for non-tuberculous mycobacteria** Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Non-tuberculous Mycobacterial Branch of the Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis

Corresponding authors: CHU Nai-hui, Email: dongchu1994@sina.com; SHA Wei, Email: shfksu@126.com

**【Abstract】** For the treatment of non-tuberculous mycobacterial disease drugs or no indication, or over-treatment, over-dose, etc. The Non-tuberculous Mycobacterial Branch of the Chinese Antituberculosis Association organized relevant experts on treatment drugs such as macrolides, rifamycin, aminoglycosides, fluoroquinolones,  $\beta$ -lactams, tetracyclines, linezolid, clofazimine, bedaquiline, trimethoprim-sulfamethoxazole and other drugs for non-tuberculous mycobacterial disease to reach a consensus, looking forward to providing guidance to clinicians.

**【Key words】** Mycobacteria, atypical; Bacterial infections; Communicable diseases; Drug therapy; Dose-response relationship, drug; Outcome and process assessment (health care); Consensus development conferences as topic

非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)是指除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌以外的其他分枝杆菌。NTM可侵犯易感者肺脏、淋巴结、骨骼、关节、皮肤和软组织等组织器官,并可导致免疫抑制人群发生全身性播散<sup>[1-5]</sup>。近年来,NTM病呈明显增多的趋势,并逐步成为威胁人类健康的重要公共卫生问题<sup>[6-9]</sup>。虽然与结核分枝杆菌同为分枝杆菌属,但NTM菌株对大多数一线抗结核药品具有高度耐药性,导致NTM病治疗效果

差,治疗困难,相关药物的研发十分匮乏且进展缓慢。在临床实践中发现一些药品对于NTM病具有较好的治疗作用,并得到了基础研究的印证,但没有治疗NTM的适应证,也有部分药品通过改变剂量或改变用药途径取得了较好的治疗疗效;上述几种情况均已超出原有药品说明书的用药指征、用法、推荐用量、疗程等,不仅缺乏规范用药的依据,而且长期以来临床医生用药承担着较大的风险,也给患者造成困惑。已有多个药品被国内外指南推荐为NTM病的治疗用药<sup>[1, 5, 10-11]</sup>,基于此,中国防痨协会非结核分枝杆菌专业分会、《中国防痨杂志》编辑委员会组织国内该领域内的专家进行专题讨论,并以国内外指南或共识推荐、循证医学证据、重要医学科学研究结果为基础,对长期临床治疗NTM病的实践中已证实安全有效的药品用法、用量、疗程等进行归纳总结,撰写了《非结核分枝杆菌病治疗药品超说明书用法专家共识》(简称“《共识》”),以指导临床规范用药。由于在实践中可能将面对不同的特殊情况,且撰写者水平有限,同时随着医学科学的发展,



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.08.002

基金项目:“十三五”重大新药创制国家科技重大专项(2017ZX09304009);“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10722302)

通信作者:初乃惠,Email: dongchu1994@sina.com; 沙巍,Email: shfksu@126.com

循证医学依据或新的研究结果不断面世,本《共识》难免存在一些不足之处,热诚欢迎广大读者及业内人士及时提出宝贵意见,以便今后不断完善和修订本《共识》。

## 第一章 大环内酯类抗生素

### 克拉霉素

克拉霉素 (clarithromycin, Clr) 为 14 元环大环内酯类抗生素,其作用机制为通过和细菌核糖体 50S 亚基的不可逆的结合,抑制蛋白质合成而产生抑菌作用。用于敏感细菌所致呼吸道感染及皮肤和软组织感染,对支原体等非典型病原体也有抑制作用,也可联合其他药品用于分枝杆菌感染,属于时间依赖性抗生素<sup>[12]</sup>。

#### 一、说明书摘要<sup>[13]</sup>

目前,该药在我国的常见剂型主要为片剂、干混悬剂,以及缓释片、胶囊、颗粒制剂。

1. 国内批准的适应证:下呼吸道感染(如支气管炎、肺炎);上呼吸道感染(如咽炎、鼻窦炎);皮肤及软组织感染(如毛囊炎、蜂窝组织炎、丹毒);由鸟分枝杆菌或胞内分枝杆菌引起的局部或弥散性感染。由龟分枝杆菌、偶发分枝杆菌或堪萨斯分枝杆菌引起的局部感染。克拉霉素适用于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 ≤ 100 个/μl 的 HIV 感染的患者,预防由播散性鸟分枝杆菌引起的混合感染。

2. 用法和用量:口服,成人常用的推荐剂量为 250 mg/次,每日 2 次。严重感染时,剂量增加为 500 mg/次,每日 2 次。疗程为 5~14 d,获得性肺炎和鼻窦炎疗程为 6~14 d。6 个月以上的儿童,每日每公斤体质量给药 15 mg,分 2 次服用,具体剂量可根据感染严重程度遵医嘱调整给药。

分枝杆菌感染患者的成人推荐剂量为 500 mg/次,每日 2 次。对艾滋病(AIDS)患者并发播散性鸟-胞内分枝杆菌复合群(*Mycobacterium avium-intracel-*

lulare complex, MAC) 感染的治疗应持续至临床显效;克拉霉素应联合其他抗分枝杆菌药品治疗 NTM 感染。预防 MAC 感染的推荐剂量为成人 500 mg/次,每日 2 次。

3. 不良反应:主要为胃肠道反应,包括腹痛、腹泻、恶心、呕吐等。其他不良反应包括口腔异味、头痛、味觉异常和氨基转移酶短暂性升高。有发生过敏反应的报道,轻者为药疹、荨麻疹,重者为 Stevens-Johnson 综合征。偶见肝功能损伤、心率校正的 Q-T 间期(Q-Tc 间期)延长、艰难梭菌引起的假膜性肠炎。

#### 二、超说明书用药

##### (一)超适应证<sup>[1, 10-11, 14]</sup>

克拉霉素和阿奇霉素被认为是近 20 年来治疗 NTM 病,尤其是 MAC 肺病最重要的药品之一,现已广泛应用于多种 NTM 病的治疗。

1. NTM 病:克拉霉素不仅是 MAC 肺病、播散性 MAC 病的基础用药之一,而且推荐其作为 MAC、嗜血分枝杆菌、溃疡分枝杆菌、海分枝杆菌、蟾分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌、日内瓦分枝杆菌、对利福平敏感或耐药<sup>a</sup> 的堪萨斯分枝杆菌等缓慢生长分枝杆菌,以及脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌、偶发分枝杆菌等快速生长分枝杆菌感染<sup>b</sup> 的治疗。但对于 MAC、脓肿分枝杆菌、偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌、利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌感染者,应在治疗之前对克拉霉素进行药物敏感性试验(简称“药敏试验”);敏感者推荐使用。

2. 预防性治疗:对于 HIV 感染或 AIDS 患者,可以考虑预防性使用克拉霉素,以减少发生播散性 MAC 病的概率;作为 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 < 50 个/μl 的患者进行预防性治疗的次选药品,推荐用法:克拉霉素 1000 mg/d,分 2 次服用。

##### (二)超疗程及用法

1. MAC 病:对于结节样病灶和支气管扩张的 MAC 肺病,推荐用法:1000 mg/d,3 次/周<sup>[11, 14]</sup>。

2. 复治、严重 MAC 肺病及其他 NTM 病患者:推荐克拉霉素 500 mg/次,2 次/d(体质量 < 50 kg 者为 500 mg/d),应联合其他药品组成化疗方案<sup>[1, 10]</sup>。曾有研究报告使用 1000 mg/次,2 次/d 的剂量,但耐受性较差<sup>[15]</sup>。

3. NTM 肺病的儿科用药<sup>[10]</sup>:(1) 静脉用药,2 次/d。1 月龄至 11 岁剂量为每次 7.5 mg/kg(最大量 500 mg/次);12~18 岁为 500 mg/次。(2) 口

<sup>a</sup>:对于利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌,应对以下药品行药物敏感性试验(简称“药敏试验”):阿米卡星、氟喹诺酮类药品、克拉霉素、乙胺丁醇、利福布汀、链霉素、磺胺类药品、异烟肼

<sup>b</sup>:对于快速生长分枝杆菌(偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌),应常规对以下药品行药敏试验:阿米卡星、亚胺培南(仅偶发分枝杆菌)、多西环素、氟喹诺酮类药品、复方新诺明、头孢西丁、克拉霉素、利奈唑胺、妥布霉素(仅龟分枝杆菌)

服用药, 2 次/d。1 月龄至 11 岁: 体质量 < 8 kg, 每次 7.5 mg/kg; 8~11 kg, 62.5 mg/次; 12~19 kg, 125 mg/次; 20~29 kg, 187.5 mg/次; 30~40 kg, 250 mg/次。12~18 岁: 500 mg/次。

4. 疗程<sup>[1, 10]</sup>: 全程使用, 因感染菌种及感染部位而各异, 疗程 8 周至 24 个月不等。治疗 NTM 肺病推荐疗程为培养阴性后至少 12 个月, 总疗程不定。

需要注意的是, 克拉霉素与利福霉素在体内有相互作用, 必要时需调整剂量; 对克拉霉素及其他大环内酯类抗生素过敏者禁用。克拉霉素可引起 Q-T 间期延长, 在与莫西沙星、氯法齐明、贝达喹啉及德拉马尼等可引起 Q-T 间期延长的药品联用时, 用药前应行心电图检查并注意 Q-Tc 间期的基线值, 用药过程中应密切监测患者心电图的变化。

### 阿奇霉素

阿奇霉素 (azithromycin, AZM) 为 15 元环大环内酯类抗生素, 作用机制同克拉霉素一样, 结合核糖体 50S 亚基, 抑制依赖 RNA 的蛋白质合成。属于时间依赖性且有较长抗生素后效应的抗生素。阿奇霉素是社区获得性呼吸道感染的常用药品, 也可以用于某些性传播疾病。

#### 一、说明书摘要<sup>[16]</sup>

目前, 在我国的常见阿奇霉素剂型有片剂、干混悬剂、注射剂, 以及胶囊、颗粒制剂。

1. 国内批准的适应证: 对其敏感的细菌所引起的下列感染, 包括支气管炎、肺炎等下呼吸道感染, 皮肤和软组织感染, 急性中耳炎, 以及鼻窦炎、咽炎、扁桃体炎等上呼吸道感染。性传播疾病中, 包括由沙眼衣原体所致的单纯性生殖器感染, 非多重耐药淋球菌所致的单纯性生殖器感染及由杜克嗜血杆菌引起的软下疳。

2. 用法用量: (1) 口服: 对沙眼衣原体、杜克嗜血杆菌或敏感淋球菌所致的性传播疾病, 仅需单次口服本品 1000 mg。其他感染口服总剂量为 1500 mg, 每日 1 次服用本品 500 mg, 共 3 d; 或总剂量相同, 首日服用 500 mg, 第 2~5 日每日 1 次口服本品 250 mg。(2) 静脉滴注: 治疗特定病原体引起的社区获得性肺炎时, 推荐剂量为 500 mg/次, 1 次/d, 至少 2 d。静脉给药后需继续以阿奇霉素口服行序贯治疗, 500 mg/次, 1 次/d; 静脉及口服疗程均为 7~10 d。

3. 不良反应: 本品一般耐受性良好, 不良反应发生率较低。主要为腹泻、恶心、腹痛等胃肠道反应, 皮疹、瘙痒等皮肤反应, 以及厌食、阴道炎、头晕或呼吸困难等。偶有消化不良、胃肠胀气、头痛、嗜睡、支气管痉挛及味觉异常等。

#### 二、超说明书用药

##### (一) 超适应证

1. NTM 病: 阿奇霉素也是近 20 年来治疗 NTM 病, 尤其是 MAC 病最重要的新药。国内外指南<sup>[1, 10, 17]</sup>均推荐其作为 MAC、利福平敏感或耐药的堪萨斯分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌、蟾分枝杆菌、海分枝杆菌、嗜血分枝杆菌等缓慢生长分枝杆菌, 以及龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等快速生长分枝杆菌感染的一线治疗方案用药。对于利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌, 需行阿奇霉素体外药敏试验, 敏感者推荐使用。与利福平合用时, 克拉霉素、阿奇霉素的血浆浓度峰值分别减少 68% 和 23%, 而利福布汀可增加阿奇霉素的血药浓度<sup>[10]</sup>。相对于利福平对阿奇霉素的影响, 克拉霉素的血浆暴露量及巨噬细胞内药物浓度急剧降低<sup>[18-19]</sup>。克拉霉素为细胞色素 P450-3A (CYP3A) 酶的代谢底物, 与利福霉素类 (尤其是利福平) 合用时, 将加速克拉霉素的代谢, 降低组织浓度; 因此, 当利福霉素需要和大环内酯类药品联用时, 优先选择阿奇霉素<sup>[20]</sup>。

2. 预防性治疗: (1) HIV 感染/AIDS 患者的预防性治疗<sup>[21]</sup>。CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 < 50 个/ $\mu$ l 的患者均需要进行预防性治疗, 以减少发生播散性 MAC 病的概率; 首选阿奇霉素 1200 mg (1 次/周)。(2) 非 HIV 免疫抑制患者预防播散性 MAC 肺炎<sup>[22]</sup>。建议对已完成 MAC 肺炎治疗疗程但免疫抑制状态持续 (如使用大剂量免疫抑制剂、原发性免疫缺陷、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数低) 的患者, 应继续口服阿奇霉素和乙胺丁醇进行预防性治疗, 直至免疫功能恢复正常为止。

##### (二) 超疗程及用法<sup>[5, 10-11, 22-24]</sup>

1. 间歇用药: 对于结节型或支气管扩张型的大部分 MAC 肺炎, 口服 500~600 mg/次, 3 次/周。

2. 每日用药: 对于严重 MAC 肺炎, 250~500 mg/d, 1 次/d。对于 MAC 病并发 HIV 感染者, 建议 500 mg/d。对于脓肿分枝杆菌引起的皮肤软组织及骨病, 250 mg/d, 1 次/d。

3. 预防性治疗: HIV 感染/AIDS 患者, 首选阿奇霉素 1200 mg (1 次/周), 以减少发生播散性 MAC

病的概率(预防性治疗适用于  $CD4^+$  T 淋巴细胞  $< 50$  个/ $\mu l$  的患者)。

4. NTM 肺病的儿科用药:6 月龄至 17 岁患儿,采用口服,1 次/d。体质量为 15~25 kg, 200 mg/次; 26~35 kg, 300 mg/次; 36~45 kg, 400 mg/次;  $\geq 46$  kg, 500 mg/次。

5. 疗程:全程使用,因感染菌种及感染部位而异,疗程在数月至 24 个月不等。治疗 NTM 肺病推荐疗程为痰培养阴性后至少 12 个月,总疗程不定。

需要注意的是,阿奇霉素有延长 Q-Tc 间期的风险,与其他可延长 Q-T 间期的药品合用时,用药前应行心电图检查并注意 Q-Tc 间期的基线值,用药过程中需密切监测心电图的变化。对阿奇霉素及其他大环内酯类抗生素过敏者禁用。对严重肝肾功能不全者、重症肌无力及孕妇需谨慎使用。

## 第二章 利福霉素类抗生素

### 利福平

利福平(rifampicin, RFP 或 R)为利福霉素类半合成广谱抗生素,作用机制为特异性地与细菌依赖 DNA 的 RNA 多聚酶  $\beta$  亚单位结合,阻碍 mRNA 的合成,对静止期和繁殖期的细菌均有作用。除治疗结核分枝杆菌与 NTM 感染外,该药对部分需氧革兰阳性菌、革兰阴性菌也具有一定的抗菌作用,属浓度依赖性抗生素。

#### 一、说明书摘要<sup>[25-26]</sup>

目前,在我国的常见利福平剂型主要有胶囊、片剂和注射剂。

1. 国内批准的适应证:按照剂型分述如下。

(1)利福平胶囊或片剂:①与其他抗结核药品联合用于各种结核病的初治与复治,包括结核性脑膜炎的治疗。②与其他药品联合用于麻风、NTM 感染的治疗。③本品与万古霉素(静脉滴注)可联合用于甲氧西林耐药葡萄球菌所致的严重感染。利福平与红霉素联合化疗方案用于军团菌属引起的严重感染。④用于无症状脑膜炎奈瑟菌带菌者,以消除鼻咽部脑膜炎奈瑟菌;但不适用于脑膜炎奈瑟菌感染的治疗。(2)利福平注射剂:不能耐受口服治疗时,本品

可作为利福平口服制剂的替代。与其他抗结核药品联合用于治疗各种类型结核病,包括初治、复治、进展期的、慢性的及利福平敏感的耐药结核病患者。与其他抗生素联合用于治疗军团菌属及重症葡萄球菌感染。

2. 用法用量:(1)利福平胶囊或片剂。①抗结核治疗:成人口服 450~600 mg/d,空腹顿服,不超过 1200 mg/d;1 月龄以上小儿  $10\sim 20$  mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>,空腹顿服,不超过 600 mg/d。②脑膜炎奈瑟菌带菌者:成人每次 5 mg/kg,1 次/12 h,连续 2 d;1 月龄以上小儿  $10$  mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>,1 次/12 h,连服 4 次。③老年患者:口服  $10$  mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>,空腹顿服。(2)利福平注射剂:本品仅供静脉滴注,须即配即用。

3. 不良反应:可出现氨基转移酶升高、黄疸和肝肿大等,其氨基转移酶多表现为一过性无症状性升高,在治疗过程中可自行恢复。老年人、嗜酒、营养不良者、原有肝胆疾病患者易发生肝损伤;利福平与异烟肼联用可增加肝毒性。消化道不良反应常见,包括上腹不适、厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等,一般不影响继续用药。可出现头痛、嗜睡、眩晕、疲乏、肢体麻木、视力障碍、听力下降及共济失调等症状。过敏反应包括药物热、皮疹、荨麻疹、嗜酸细胞增多、白细胞及血小板减少、凝血酶原减少、溶血、紫癜及急性肾功能衰竭等。

#### 二、超说明书用药

##### (一)超适应证<sup>[10-11, 27-28]</sup>

推荐用于克拉霉素敏感或耐药的 MAC 病、对利福平敏感的堪萨斯分枝杆菌肺病、玛尔摩分枝杆菌肺病、蟾分枝杆菌肺病患者。对于堪萨斯分枝杆菌病患者,进行治疗之前应对利福平进行药敏试验,敏感者推荐使用。

##### (二)超疗程及用法<sup>[10-11, 28]</sup>

1. 间歇用药:对于结节型或支气管扩张型等非严重 MAC 肺病患者,利福平剂量为 450~600 mg/次,3 次/周。

2. 每日用药:严重的 MAC 肺病<sup>c</sup>、对克拉霉素耐药的 MAC 肺病、对利福平敏感的堪萨斯分枝杆菌肺病:450~600 mg/次,1 次/d。

3. 用药途径及剂量:口服或静脉滴注。成人: $< 50$  kg, 450 mg/次;  $\geq 50$  kg, 600 mg/次。儿童: $15$  mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  次<sup>-1</sup> ( $< 50$  kg, 最大量 450 mg/次;  $\geq 50$  kg, 最大量 600 mg/次)。餐前 30~60 min 或餐后 2 h 服用。

<sup>c</sup>:呼吸道标本涂片抗酸染色阳性,影像学提示肺空洞或严重感染,或系统性疾病的严重症状

4. 疗程:联合其他药品治疗可全程使用,用药至痰培养阴性后至少 12 个月。

需要注意的是,孕妇、酒精中毒、肝功能损伤者慎用利福平。利福平禁忌采用脱敏疗法,因其再发过敏的后果可能是致死性的<sup>[29]</sup>。避免和沙奎那韦或利托那韦同时使用。利福平对胆红素在肝脏分泌有竞争性的作用,黄疸患者应避免使用。

### 利福布汀

利福布汀(rifabutin, Rfb)为利福霉素类半合成抗生素,与利福平作用机制一样,可阻碍细菌 mRNA 的合成。目前,在我国的利福布汀剂型为胶囊。利福布汀在新型利福霉素类药品中最具代表性,对 NTM 中的 MAC、堪萨斯分枝杆菌、偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌等均有一定的抗菌作用。

#### 一、说明书摘要<sup>[30]</sup>

1. 国内批准的适应证:与其他抗结核药品联合用于分枝杆菌感染所致疾病,如结核分枝杆菌及 MAC 感染。

2. 用法用量:口服,150~300 mg/次,1 次/d。推荐剂量:(1)MAC 感染者 300 mg/次,1 次/d;若有恶心呕吐等胃肠道不适,可改为 150 mg/次,2 次/d。(2)结核分枝杆菌感染者 150~300 mg/次,1 次/d。(3)严重肾功能不全者(肌酐清除率<30 ml/min)剂量减半。

3. 不良反应:利福布汀具有良好的耐受性。可出现腹痛、乏力、发热、胸痛、恶心呕吐、嗝气等不适,也可出现皮疹、味觉异常、肌痛等不适。极少出现流行性感(简称“流感”)样症状、肝炎、溶血、关节痛、肌炎、胸痛伴呼吸困难、皮肤变色等症状。

#### 二、超说明书用药

##### (一)超适应证

利福布汀尤其适用于 NTM 并发 HIV 感染需进行抗逆转录病毒治疗的患者。因对肝脏 CYP3A 系统的诱导作用较弱,较利福平有优势。

1. NTM 病<sup>[1, 10-11, 31]</sup>:不仅用于不同情况的 MAC 病,也作为其他类型 NTM 病,如嗜血分枝杆菌病、海分枝杆菌病、瘰疬分枝杆菌病、偶发分枝杆菌病的基础治疗方案用药之一;也是堪萨斯分枝杆菌肺病、玛尔摩分枝杆菌肺病、蟾分枝杆菌肺病治疗的可选药品。对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌肺病,经研究证实对利福布汀敏感者可以使用。

2. 预防性治疗:晚期 HIV 感染者预防性用药可减少发生播散性 MAC 病的概率,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞<50 个/ $\mu$ l 的患者若不能耐受大环内酯类药品时,可选用利福布汀作为预防性治疗药品<sup>[11, 32]</sup>。

#### (二)超疗程及用法<sup>[1, 10-11]</sup>

1. 间歇用药:对于结节型或支气管扩张型 MAC 病,利福布汀 300 mg/次,3 次/周,但出现肺空洞及病情严重者不推荐使用<sup>[14]</sup>。

2. 每日用药:主要用于严重进展性病变或接受过治疗的 MAC 病等 NTM 病,利福布汀 150~300 mg/d (体质量<50 kg 者为 150 mg)。播散性 MAC 病患者,利福布汀 150~300 mg/d,有时可用至 450 mg,推荐顿服<sup>[33]</sup>。

3. 预防性治疗:利福布汀 300 mg/d,但耐受性可能不佳。

4. NTM 肺病儿科用药:1 月龄至 17 岁患儿,5 mg/kg,1 次/d。

5. 疗程:全程使用,疗程因菌种而异,治疗 NTM 肺病一般用至痰培养阴性后至少 12 个月。

如有恶心、呕吐等胃肠道不适者,也可改为 150 mg/次,2 次/d,进食同时服药可减轻胃肠道反应。利福布汀的不良反应与剂量相关,必要时可调整剂量。

需要注意的是,利福布汀有引起血细胞减少、肝肾功能损伤等风险,应注意监测患者血常规、肝肾功能,并根据肝肾功能检测结果调整剂量。对利福布汀或其他利福霉素类过敏者、妊娠及哺乳期妇女禁用。

## 第三章 氨基糖苷类抗生素

### 阿米卡星

阿米卡星(amikacin, Am),又称丁胺卡那霉素,为氨基糖苷类抗生素,是卡那霉素的半合成衍生物。通过抑制细菌蛋白质合成及破坏细菌胞质膜的完整性杀伤细菌,对革兰阴性杆菌和铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌均有较强的抗菌活性。对链球菌属及肠球菌属抗菌活性较差,对厌氧菌无效。阿米卡星对 MAC 具有较强的抗菌活性,对其他 NTM 也有一定的抗菌作用,是治疗 NTM 病常用及有效的药品。

#### 一、说明书摘要<sup>[34]</sup>

目前,在我国阿米卡星的剂型主要为注射液。

1. 国内批准的适应证:(1)铜绿假单胞菌及部分其他假单胞菌、大肠埃希菌、变形杆菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属、不动杆菌属等敏感革兰阴性杆菌与葡萄球菌属(甲氧西林敏感株)所致的严重感染。(2)治疗对卡那霉素、庆大霉素或妥布霉素耐药的革兰阴性菌株所致的严重感染。

2. 用法用量:肌肉注射或静脉滴注。(1)单纯性尿路感染:200 mg/次,1 次/12 h,疗程 $\leq$ 10 d。(2)全身感染:7.5 mg/kg,1 次/12 h;或 15 mg/kg,1 次/d,疗程 $\leq$ 10 d。成人不超过 1.5 g/d。(3)小儿:首剂 10 mg/kg,继以每 12 小时 7.5 mg/kg,或每 24 小时 15 mg/kg。(4)肾功能减退患者:肌酐清除率 $>$ 50~90 ml/min 者,每 12 小时给予正常剂量(7.5 mg/kg)的 60%~90%;肌酐清除率 10~50 ml/min 者,每 24~48 小时给予正常剂量的 20%~30%。

3. 不良反应:主要为听力减退、耳鸣或耳部饱满感;少数患者可出现眩晕、步履不稳等症状。可出现血尿、排尿次数或尿量减少、血尿素氮增高、血肌酐增高等肾毒性症状。软弱无力、嗜睡、呼吸困难等神经肌肉阻滞作用少见。其他不良反应有头痛、麻木、针刺感、震颤、抽搐、关节痛、药物热、嗜酸性粒细胞增多、肝功能异常及视力模糊等。

## 二、超说明书用药

### (一)超适应证<sup>[1, 10-11]</sup>

对于快速生长分枝杆菌(偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌)、MAC、对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌,在进行治疗之前应进行对阿米卡星的药敏试验,敏感者推荐使用。

1. MAC 病:对于有纤维空洞的 MAC 肺病或有严重的结节性病灶及支气管扩张症患者,在治疗开始 2~3 个月可考虑使用阿米卡星或链霉素,每周 3 次;对严重进展性病变或既往治疗失败的患者,治疗开始 2~3 个月应用阿米卡星,每周 3 次;也用于对大环内酯类药品耐药的 MAC 病。

2. 脓肿分枝杆菌病:阿米卡星是脓肿分枝杆菌病的基础用药之一,是脓肿分枝杆菌肺病和脓肿分枝杆菌皮肤、软组织和骨病的推荐用药。何司琪和

陈品儒<sup>[35]</sup>收集了 276 株(63.4%为龟-脓肿分枝杆菌复合群)快速生长 NTM 临床分离株,药敏试验表明对阿米卡星的敏感率为 87.7%。

3. 其他 NTM 病:也用于嗜血分枝杆菌病、严重的玛尔摩分枝杆菌肺病、严重的蟾分枝杆菌肺病等。由阿米卡星组成的一线方案用于治疗实体器官移植患者脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌及偶发分枝杆菌等快速生长分枝杆菌的感染<sup>[36]</sup>。

### (二)超剂量和用法<sup>[10-11]</sup>

1. 静脉滴注:成人剂量为 15 mg/kg,1 次/d;或 7.5 mg/kg,2 次/d;或 15~25 mg/kg,3 次/周。肥胖者应使用理想体质量<sup>d</sup>加上超体质量的 40%剂量进行调整。儿童剂量为 15~30 mg/kg,1 次/d 或 3 次/周。

2. 雾化吸入:推荐 15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,1 次/d(如不耐受,600 mg/次,1 次/d)。每次 400 mg,2 次/d(若不耐受,可改为 200~400 mg,1~2 次/d)雾化吸入,雾化吸入治疗之前可给予支气管扩张剂。对难治性 NTM 肺病<sup>e</sup>患者使用雾化吸入性阿米卡星治疗,15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>[剂量中位数为 600 mg,四分位数间距(IQR)为 600~700 mg],1 次/d,疗程至少 3~4 个月,取得了安全性和疗效良好的结果<sup>[37-38]</sup>。

3. 间歇用药:对 MAC 病或脓肿分枝杆菌病患者,在治疗的最初 3 个月,阿米卡星或链霉素剂量为 25 mg/kg,3 次/周(最大剂量不超过 1 g/d)<sup>[39]</sup>;对于年龄 $>$ 50 岁,患有结节性支气管扩张或需要长期( $\geq$ 6 个月)胃肠外治疗的患者,推荐每次 8~10 mg/kg,最大剂量 500 mg/次,2~3 次/周,疗程至少连续 2 个月<sup>[40]</sup>。对脓肿分枝杆菌肺病患者,成人剂量为 10~15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,5~7 次/周;儿童剂量为 15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,5~7 次/周,疗程 2~4 个月或直到痰培养阴转。肾小球滤过率 $<$ 10%的患者:血液透析后给予每次 12~15 mg/kg,2~3 次/周<sup>[22]</sup>。

### (三)超用药途径及疗程

1. 雾化吸入:难治性 NTM 肺病患者的治疗方案中加入雾化阿米卡星,其微生物负荷及症状得到了改善<sup>[41]</sup>。若无法注射使用、存在注射禁忌或需长期使用氨基糖苷类药品,可将雾化阿米卡星(或脂质体阿米卡星)作为 MAC 肺病和脓肿分枝杆菌肺病、玛尔摩分枝杆菌肺病、蟾分枝杆菌肺病的替代治疗,以及用于其他严重 NTM 肺病的替代治疗<sup>[10-11]</sup>。

2. 改变剂型:阿米卡星脂质体吸入悬液(amikacin

<sup>d</sup>:男(女)性标准体质量(kg)=50(45.5)+[2.3 $\times$ (身高-152.4)]/2.54

<sup>e</sup>:(1)在 NTM 治疗 6~12 个月后培养未能阴转;(2)在 NTM 治疗期间,首次培养阴转后再次出现培养阳性;或在 NTM 治疗完成后再次出现培养阳性

liposome inhalation suspension, ALIS) 是将阿米卡星包裹在天然脂质内,吸入后能保障药品迅速地递送至肺组织,局部达到理想的杀菌浓度,使人肺巨噬细胞对阿米卡星的摄取大约是吸入游离阿米卡星的 4 倍<sup>[42-43]</sup>。一项前瞻性随机临床研究结果表明,在标准方案中加入 ALIS 与单独使用标准方案相比,可明显提高难治性 MAC 肺病患者治疗第 6 个月时的痰培养阴转率(29% vs 8.9%, OR=4.22),且不良事件的发生率相当<sup>[44]</sup>。目前,美国 FDA 已批准 ALIS 作为治疗复发性 MAC 肺病的组成药品上市<sup>[45]</sup>。ALIS 已小范围用于治疗 MAC 肺病及脓肿分枝杆菌感染,即使是对复发的高耐药疾病也具有一定的疗效<sup>[42]</sup>。使用疗程 6~12 个月,不良反应发生率低于阿米卡星静脉滴注或肌内注射。

3. 序贯疗法:阿米卡星推荐用于脓肿分枝杆菌肺病治疗,强化期静脉滴注应用,巩固期采用阿米卡星雾化治疗<sup>[11, 46]</sup>。

4. 疗程:NTM 病强化期推荐静脉滴注或肌内注射,使用 1 个月以上;序贯疗法全程使用至痰培养阴性后至少 12 个月<sup>[11, 46]</sup>。

值得注意的是,雾化吸入时,阿米卡星只能与质量分数为 0.9% 的氯化钠溶液混合使用,不得与其他雾化药品混合吸入。长期使用该药需要定期对患者进行尿常规和肾功能复查,并监测听力,尤其是儿童和老年人。对氨基糖苷类药物过敏者、重症肌无力患者及孕妇禁用。不宜用于各种原因所致的严重肾功能不全者。轻中度肾功能减退者应根据肌酐清除率调整用药剂量。

## 第四章 氟喹诺酮类抗生素

### 环丙沙星

环丙沙星(ciprofloxacin, CIP)是人工合成的第三代氟喹诺酮类药物,其作用机制是通过抑制细菌 DNA 旋转酶的活性,阻止细菌 DNA 的合成和复制而导致细菌死亡。可有效抑制包括铜绿假单胞菌在内的多数革兰阴性菌,对革兰阳性球菌也有一定活性,对厌氧菌敏感性较差,对结核分枝杆菌和非典型分枝杆菌亦有抗菌活性<sup>[32]</sup>。

#### 一、说明书摘要<sup>[47-48]</sup>

环丙沙星有口服和注射剂 2 种剂型。

1. 国内批准的适应证:适用于 18 岁及以上患者由敏感细菌引起的单纯及复杂性感染。成人患者的

泌尿道感染、下呼吸道感染、医院获得性肺炎、皮肤和软组织感染、骨和关节感染、复杂性腹腔内感染(通常与甲硝唑联合使用)、急性鼻窦炎、慢性细菌性前列腺炎及粒细胞缺乏症伴发热患者的经验性治疗。

2. 用法用量:(1)口服为成人 500~1500 mg/d,分 2~3 次服用。(2)静脉滴注为成人 200 mg/次,每 12 小时 1 次;每次静脉滴注时间需>60 min。病情严重患者可增加至 800~1200 mg/d,分 2~3 次进行静脉滴注。(3)肾功能减退者按照肌酐清除率决定用药剂量。肌酐清除率>30 ml/min,采用正常剂量;肌酐清除率 5~29 ml/min,200~400 mg/次,18~24 h 1 次。

3. 不良反应:主要包括胃肠道反应(恶心、呕吐、腹部不适、腹泻等)、肌腱炎和肌腱断裂、过敏反应、肝功能异常、神经系统不良反应(偶有震颤、麻木感、视觉异常、耳鸣、幻觉、嗜睡等)、Q-Tc 间期延长、血糖紊乱、白细胞及血小板减少等。

#### 二、超说明书用药<sup>[1, 10-11, 22]</sup>

##### (一)超适应证

对于快速生长分枝杆菌(偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌)、利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌感染者,在进行治疗前应常规行氟喹诺酮类药品的药敏试验,敏感者推荐使用。

环丙沙星是嗜血分枝杆菌病、瘰疬分枝杆菌病的推荐方案用药,也用于偶发分枝杆菌、嗜血分枝杆菌、土分枝杆菌感染的治疗,推荐用于蟾分枝杆菌肺病;根据药敏试验结果选用于脓肿分枝杆菌病巩固期的治疗,也用于 MAC 病、玛尔摩分枝杆菌肺病的治疗。

##### (二)超疗程和剂量

1. 用法用量:口服。成人:500~750 mg/次,2 次/d。儿童:每次 20 mg/kg(最大剂量 750 mg),2 次/d。新生儿:每次 15 mg/kg,2 次/d。

2. 疗程:因菌种而异,使用数月至 24 个月,一般用至培养阴性后至少 12 个月。

需要注意的是,环丙沙星可抑制人细胞色素 P450-1A2 酶介导的代谢,替扎尼定为细胞色素 P450-1A2 酶的底物,两者合用时可引起严重的低血压和镇静效果,因此禁止同时使用替扎尼定和环丙沙星。对本品及氟喹诺酮类药物过敏者禁用。儿童及癫痫或有精神病史者慎用。

## 左氧氟沙星

左氧氟沙星(levofloxacin, Lfx)为氧氟沙星的左旋体,是人工合成的第三代氟喹诺酮类药品,主要作用机制为抑制细菌 DNA 旋转酶(细菌拓扑异构酶 II)的活性,阻碍细菌 DNA 复制。抗菌谱广、作用强,尤其对于革兰阴性菌。

### 一、说明书摘要<sup>[49-50]</sup>

左氧氟沙星制剂主要为胶囊、片剂和注射剂。

1. 适应证:可用于治疗成年人( $\geq 18$ 岁)敏感菌株引起的感染,包括医院获得性肺炎、社区获得性肺炎、急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性细菌性发作、皮肤及皮肤软组织感染、慢性细菌性前列腺炎、尿路感染、急性肾盂肾炎、吸入性炭疽。

2. 用法用量:(1)成人( $\geq 18$ 岁)左氧氟沙星口服制剂的常用剂量为每次 250 mg 或 500 mg 或 750 mg,每 24 小时口服 1 次。注射剂的常用剂量为每次 250 mg 或 500 mg,缓慢滴注,每次滴注时间不少于 60 min,每 24 小时静脉滴注 1 次;或 750 mg,缓慢滴注,每次滴注时间不少于 90 min,每 24 小时静脉滴注 1 次。肌酐清除率 $\geq 50$  ml/min 时不需调整用量。肌酐清除率 $< 50$  ml/min 时,需调整用量。(2)儿科患者( $\geq 6$ 个月、 $< 18$ 岁)采用静脉滴注或口服, $> 50$  kg,500 mg/次,每 24 小时 1 次; $< 50$  kg,8 mg/kg(每次剂量不超过 250 mg),每 12 小时 1 次。

3. 不良反应:胃肠道反应(恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘)、皮疹瘙痒、头晕头痛、失眠、呼吸困难等为常见不良反应。严重和重要不良反应如下:肌腱炎和肌腱断裂、重症肌无力恶化、超敏反应、肝毒性、中枢神经系统不良反应、周围神经病、Q-T 间期延长、血糖紊乱、光敏感/光毒性等。

### 二、超说明书用药

#### (一)超适应证

吴龙章等<sup>[51]</sup>收集了 1819 株 NTM 临床分离株,按照 Runyon 分类法分成四群<sup>[1]</sup>,其中左氧氟沙星对 I 群(主要为堪萨斯、海和猿分枝杆菌)、II 群(主要为瘰疬、戈登和苏尔加分枝杆菌)、III 群、IV 群的耐药率分别为 31.43%、20.63%、79.07% 和 92.27%。我国学者收集 NTM 临床分离株行体外药敏试验,对左氧氟沙星的耐药率如下:MAC 66.9%、堪萨斯分枝杆菌 7.5%~8.0%、脓肿分枝杆菌 100.0%、戈登分枝杆菌 16.7%、偶发分枝杆菌

0.0%<sup>[52-54]</sup>。此外,龟分枝杆菌、溃疡分枝杆菌、偶发分枝杆菌的皮肤和软组织感染,外来分枝杆菌肺病,手部海分枝杆菌感染<sup>[55-56]</sup>的患者服用含有左氧氟沙星的方案治疗后症状消失,病灶愈合,随访 6~12 个月无复发<sup>[57-61]</sup>。动物实验表明,左氧氟沙星能够有效减少体内脓肿分枝杆菌负荷<sup>[62]</sup>,但对龟分枝杆菌感染的动物模型效果较差<sup>[63]</sup>。

根据药敏试验结果,对左氧氟沙星敏感的以下菌株感染者可使用:堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、戈登分枝杆菌、溃疡分枝杆菌、偶发分枝杆菌感染的患者。对于 IV 群快速生长分枝杆菌感染,如脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌等感染,由于耐药率较高,根据药敏试验结果不优先使用左氧氟沙星。

#### (二)超剂量和疗程<sup>[55, 57, 61]</sup>

口服剂量和疗程。龟分枝杆菌病:0.5 g/次,1 次/d,疗程至少 6 个月。海分枝杆菌病:0.5 g/次,1 次/d,疗程 3~6 个月。左氧氟沙星对于 NTM 病的治疗尚无统一的剂量和疗程,一般至少为痰培养阴转后 12 个月,疗程为 18~24 个月不等。

需要注意的是, $< 5$ 岁或体质量 $< 10$  kg 的儿童使用时须慎重。妊娠及哺乳期妇女慎用。对氟喹诺酮类药品过敏者禁用。有精神病史、癫痫病史者慎用。左氧氟沙星在肝功能损伤时无需减量,但肾功能损伤时需减量使用<sup>[29]</sup>。

## 莫西沙星

莫西沙星(moxifloxacin, Mfx)是具有广谱抗菌活性的第四代氟喹诺酮类抗生素。对革兰阳性细菌、革兰阴性细菌、厌氧菌、结核分枝杆菌、非典型微生物(如衣原体、支原体)和军团菌有很强的抗菌活性,具有浓度依赖性杀菌活性。莫西沙星对 MAC、偶发分枝杆菌的作用较显著。

### 一、说明书摘要<sup>[64-65]</sup>

莫西沙星剂型主要为片剂和注射剂。

1. 国内批准的适应证:18 岁及以上患者呼吸道感染、皮肤和软组织感染。注射剂型也可用于复杂腹腔感染,包括混合细菌感染(如脓肿)、肺鼠疫和败血症鼠疫。

2. 用法用量:(1)上述适应证均推荐口服莫西沙星片 400 mg/次,1 次/d;肝肾功能受损及老年患者无需调整剂量。(2)静脉滴注剂量为 400 mg/次,1 次/d。治疗疗程取决于感染类型,一般不超过

14 d。

3. 不良反应:有恶心、腹泻、头痛、头晕、肌腱断裂、关节痛、肝毒性、Q-Tc 间期延长及血糖异常等。

## 二、超说明书用药<sup>[1, 10-11, 22, 28]</sup>

### (一)超适应证

对于快速生长分枝杆菌(偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌)和对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌感染者,在进行治疗前应常规行氟喹诺酮类药品的药敏试验,敏感者推荐使用。

中国学者收集了 78 株堪萨斯分枝杆菌和 70 株脓肿分枝杆菌复合群临床分离株,体外药敏试验结果表明对莫西沙星的耐药率较低,分别为 16.7%<sup>[66]</sup>和 14.3%<sup>[67]</sup>。

根据药敏试验结果,以下分枝杆菌病患者对莫西沙星敏感者推荐使用:对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌病、对克拉霉素耐药的 MAC 肺病的治疗;用于海分枝杆菌病、蟾分枝杆菌肺病、猿分枝杆菌肺病、玛尔摩分枝杆菌病及脓肿分枝杆菌病患者的巩固期治疗。

### (二)超疗程和剂量

1. 剂量:成人的口服或静脉滴注(配成 250 ml 溶液)剂量为 400 mg/次,1 次/d。儿童适宜于口服,剂量为 7.5~10.0 mg/kg,1 次/d。

2. 疗程:NTM 病治疗一般全程使用,疗程至痰培养结果阴转 12~15 个月。

需要注意的是,莫西沙星可引起患者 Q-Tc 间期延长,因此,与贝达喹啉、德拉马尼、氯法齐明和克拉霉素等可延长 Q-Tc 间期的药品联用时,应密切监测心电图的变化。尽管美国胸科协会和英国胸科协会发布的 NTM 治疗指南均推荐莫西沙星可用于儿童 NTM 病的治疗,但 <5 岁或体质量 <10 kg 的儿童须慎用。妊娠及哺乳期妇女慎用;有精神病史、癫痫病史者慎用。对氟喹诺酮类药物过敏者禁用。

## 第五章 β-内酰胺类抗生素

### 头孢西丁

头孢西丁(cefoxitin)属于头霉素类抗生素,主要通过抑制细菌细胞壁的合成杀灭细菌,对需氧菌及厌氧菌均有较高的抗菌作用。

#### 一、说明书摘要<sup>[68]</sup>

1. 国内批准的适应证:上下呼吸道感染、泌尿道

感染(包括无并发症的淋病)、腹膜炎、其他腹腔内和盆腔内感染、败血症(包括伤寒)、妇科感染、骨关节及软组织感染、心内膜炎。

2. 用法用量:可肌肉注射、静脉注射或静脉滴注。(1)成人常用量为 1~2 g/次,6~8 h 给药 1 次。严重感染:成人静脉给药剂量为 2 g/次,4 h 给药 1 次;或 3 g/次,6 h 给药 1 次。肾功能不全者需调整用药剂量。(2)3 月龄以内婴儿不宜使用;3 月龄以上儿童,每次 13.3~26.7 mg/kg,6 h 给药 1 次;或每次 20~40 mg/kg,8 h 给药 1 次。

3. 不良反应:静脉注射后可出现血栓性静脉炎,肌肉注射后可有局部硬结、压痛。偶见变态反应(皮疹、瘙痒、嗜酸性粒细胞增多、发热、呼吸困难等)、低血压、腹泻、恶心、白细胞减少、血小板减少、贫血,以及氨基转移酶、胆红素、血尿素氮、肌酐一过性升高。

## 二、超说明书用药

### (一)超适应证

对于快速生长分枝杆菌(偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌)感染者,在治疗前应常规对头孢西丁行药敏试验,敏感者推荐使用。

头孢西丁对偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等快速生长分枝杆菌具有较强的抗菌作用。用含头孢西丁化疗方案治疗高度耐药的快速生长 NTM 肺病已取得良好的临床疗效<sup>[69]</sup>。含头孢西丁化疗方案治疗龟-脓肿分枝杆菌肺病患者,疗效优于阿米卡星+克拉霉素为核心的化疗方案<sup>[70]</sup>。

### (二)超疗程及用法<sup>[10-11]</sup>

1. 用法与剂量:静脉滴注。成人:200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,3 次/d,最大剂量 12 g/d。超过 1 月龄的儿童:150 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,3~4 次/d,最大剂量 12 g/d。头孢西丁剂量超过 2 g 应静脉滴注(用质量分数为 0.9%的生理盐水或质量分数为 5%的葡萄糖溶液稀释)。

2. 疗程:一般用于化疗的强化阶段,脓肿分枝杆菌感染重症患者、偶发分枝杆菌皮肤及软组织感染疗程至少 4 个月,骨病患者疗程至少 6 个月。偶发分枝杆菌肺病持续至痰培养阴转后至少 12 个月。

需要注意的是,本品透过脑脊液的浓度较低,中枢神经系统感染不宜使用;溃疡性结肠炎等胃肠道疾病、妊娠及哺乳期妇女、对 β-内酰胺类药物有交叉过敏者慎用,肾功能不全者需调整剂量。对头孢西丁及其他头孢菌素类药物过敏者禁用。

## 亚胺培南-西司他丁

亚胺培南-西司他丁(imipenem and cilastatin)为亚胺培南与西司他丁钠按 1:1 组合而成。亚胺培南为新型的  $\beta$ -内酰胺类抗生素,其抗菌谱广,是最早应用于临床的碳青霉烯类抗生素。西司他丁起到保护亚胺培南不被人体肾脱氢肽酶-I(DHP-I)破坏的作用。亚胺培南-西司他丁主要用于对其他药品耐药的革兰阴性杆菌感染、需氧菌与厌氧菌严重混合感染的治疗,以及病原菌未查明的严重感染、免疫缺陷者感染的经验性治疗。

### 一、说明书摘要<sup>[71]</sup>

1. 适应证:适用于敏感细菌引起的感染,如腹腔感染、下呼吸道感染、妇科感染、败血症、泌尿生殖系统感染、骨关节感染、皮肤软组织感染及心内膜炎。该药品不适用于脑膜炎的治疗。

2. 用法用量:注射用亚胺培南-西司他丁制剂供静脉滴注使用,也可肌肉注射。用量均以亚胺培南剂量为准。成人患者推荐静脉给药剂量如下:轻度感染 0.25 g/次、1 次/6 h;中度感染 0.5 g/次、1 次/8 h,或 1.0 g/次、1 次/12 h;重度感染 0.5 g/次、1 次/6 h。对敏感性下降病原菌引起的严重或危及生命的感染,采用 1.0 g/次、1 次/8 h,或 1 次/6 h;每日最大剂量不超得过 50 mg/kg 或 4 g。当每次静脉滴注的剂量  $\leq 500$  mg 时,静脉滴注时间应  $\geq 20 \sim 30$  min;如剂量  $> 500$  mg 时,静脉滴注时间应  $\geq 40 \sim 60$  min。肝肾功能不全或透析患者应相应调整用量。

3. 不良反应:患者对本品耐受性良好,不良反应大多轻微而短暂,主要有局部反应(红斑、局部疼痛和硬结、血栓性静脉炎)、过敏(皮疹、荨麻疹、药物热等)、消化系统反应(恶心、呕吐、腹泻等)、血液系统反应(白细胞减少、血小板减少等),以及神经精神系统不良反应(肌肉阵挛、精神错乱、癫痫发作等)、肾功能异常。

### 二、超说明书用药<sup>[10-11]</sup>

#### (一)超适应证

对于偶发分枝杆菌感染者,在治疗前应常规对亚胺培南行药敏试验,敏感者推荐使用。

亚胺培南对脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌、偶发分枝杆菌、黏液分枝杆菌、耻垢分枝杆菌等快速生长分枝杆菌有抗菌活性。推荐用于脓肿分枝杆菌肺病治疗;对于脓肿分枝杆菌病和龟分枝杆菌病,亚胺培南

是碳青霉烯类药品中的首选。对脓肿分枝杆菌引起的严重皮肤、软组织感染和骨病治疗时,没有头孢西丁的情况下,亚胺培南(500 mg/次,2~4 次/d)可以替代头孢西丁使用。对龟分枝杆菌病的治疗,优先使用亚胺培南而不是头孢西丁。

### (二)超疗程及用法用量

1. 用法用量:静脉滴注,以下用量均以亚胺培南剂量为准。(1)成人:体质量  $\geq 50$  kg 时,1 g/次,2 次/d;或 750 mg/次,3 次/d。体质量  $< 50$  kg 时,15 mg/kg,2 次/d。(2)儿童:20~40 mg/kg(最大剂量 2 g/d),3 次/d。

2. 疗程:本品一般用于 NTM 病开始阶段(强化期)治疗,时间大于 1 个月。

值得注意的是,本品与其他  $\beta$ -内酰胺类抗生素有部分交叉过敏反应。在肾功能减退时应根据肌酐清除率调整剂量。目前,尚无足够证据支持妊娠期间可以使用本品,只有考虑在对胎儿益处大于潜在危险的情况下,才能在妊娠期间给药。在人乳中可测出亚胺培南,如确定有必要对哺乳期妇女使用本品时,需停止哺乳。儿童可引起惊厥,应避免使用。长期使用应注意菌群失调等<sup>[29]</sup>。

## 第六章 四环素类抗生素

### 多西环素

多西环素(doxycycline),又称强力霉素、脱氧土霉素、长效土霉素,属于长效半合成四环素类,主要通过抑制细菌蛋白质合成起到抑菌作用。临床上主要用于立克次体、支原体、衣原体感染的治疗,也可用于某些螺旋体病、鼠疫、霍乱、布鲁杆菌病等,以及预防恶性疟疾和钩端螺旋体感染的治疗。

### 一、说明书摘要<sup>[72-73]</sup>

目前,我国常见的多西环素剂型为片剂和注射剂型。

1. 适应证:衣原体感染引起的性病性淋巴肉芽肿、非特异性尿道炎、输卵管炎、沙眼及鹦鹉热;立克次体病;支原体属感染;回归热;布鲁菌病;霍乱;兔热病;鼠疫;软下疳;梅毒;雅司;破伤风;气性坏疽;淋病和钩端螺旋体病,以及放线菌属、李斯特菌属感染;中、重度痤疮的辅助治疗。

2. 用法用量:(1)注射剂型。成人常用量首日剂量为 200 mg,分为 1~2 次/d 静脉滴注;以后根据感染的程度给药 100~200 mg/次,1~2 次/d 静脉滴

注。梅毒一期、二期治疗建议给药剂量为 300 mg/d, 持续给药 10 d。(2)口服剂型。成人推荐剂量为第 1 天 100 mg/次, 1 次/12 h。继以 100~200 mg/次, 1 次/d; 或 50~100 mg/次, 1 次/12 h。

3. 不良反应: 主要为胃肠道反应(厌食、恶心、呕吐、腹泻等)、皮肤反应(斑疹、斑丘疹、红斑、光敏性皮炎)、超敏反应(风疹、血管神经性水肿、过敏性紫癜等)、血液学改变(溶血性贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少), 以及肾毒性。

## 二、超说明书用药<sup>[10-11]</sup>

### (一)超适应症

对于快速生长分枝杆菌(偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌)感染者, 在治疗前应对多西环素行药敏试验, 敏感者推荐使用。

1. NTM 病: 推荐用于龟分枝杆菌病、偶发分枝杆菌病、产黏液分枝杆菌病、耻垢分枝杆菌病的治疗, 嗜血分枝杆菌病可根据药敏试验结果选用。

2. NTM 病维持治疗阶段: 若药敏试验结果提示敏感, 多西环素推荐用于脓肿分枝杆菌病巩固期的治疗, 无论是对克拉霉素敏感或大环内酯类药品耐药的脓肿分枝杆菌病均为适应症。

### (二)超疗程及用法用量

1. 用法用量: 口服。成人及 12~17 岁儿童, 100 mg/次, 2 次/d, 坐位或站立位随餐服用并多饮水, 以减少发生食管炎和食管溃疡的风险。

2. 疗程: 数月, 或用至痰培养结果阴转 12 个月以上。

需要注意的是, 用药期间应注意监测血常规、肝肾功能。12 岁以下儿童、妊娠及哺乳期妇女、过敏者禁用。肝功能不全、重症肌无力、光过敏、卟啉病及系统性红斑狼疮患者慎用。

## 米诺环素

米诺环素(minocycline, MOC), 又称二甲胺四环素或美满霉素, 为新一代半合成的四环素类抗生素, 在四环素类抗生素中抗菌作用最强。对革兰阳性菌包括耐四环素的金黄色葡萄球菌、链球菌和革兰阴性菌中的淋病奈瑟球菌均有很强作用; 对革兰阴性杆菌的作用一般较弱; 对沙眼衣原体和溶脲支原体亦有较好的抑制作用。

### 一、说明书摘要<sup>[74]</sup>

1. 国内批准的适应症: 泌尿系统及生殖系统感染; 化脓性感染; 呼吸道感染; 中耳炎、副鼻窦炎、颌

下腺炎; 消化道感染; 腹膜炎; 菌血症等。

2. 用法用量: 口服。成人首次剂量为 0.2 g, 以后每 12 或 24 小时再服用 0.1 g, 或遵医嘱。寻常性痤疮 50 mg/次, 2 次/d, 6 周为一疗程。肾功能损伤患者 24 h 内的总剂量不应超过 200 mg。

3. 不良反应: 头晕较常见。其他不良反应如下: 胃肠道系统为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、便秘、胃肠功能障碍等; 血液淋巴系统为嗜酸性粒细胞增多、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少等; 耳与迷路为听力损伤、耳鸣; 肝胆系统为氨基转移酶升高、肝炎; 泌尿系统为血尿素氮升高; 呼吸系统为咳嗽、呼吸困难; 皮肤为色素沉着、瘙痒、皮疹等; 肌肉骨骼系统为肌痛、关节痛; 过敏样反应、发热、不适等全身不良反应均不常见。

## 二、超说明书用药

### (一)超适应症

对脓肿分枝杆菌感染者进行治疗前, 应对米诺环素行药敏试验, 敏感者推荐使用。

体外实验证实, 偶发分枝杆菌<sup>[5]</sup>和产黏液分枝杆菌<sup>[11]</sup>对米诺环素敏感, 对龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和海分枝杆菌有一定的抗菌活性<sup>[4, 5, 11]</sup>。

英国胸科协会发布的 NTM 肺病相关指南推荐: 若药敏试验结果提示对米诺环素敏感, 将其作为对克拉霉素敏感和对大环内酯类药品耐药的脓肿分枝杆菌肺病巩固期治疗的可选药品之一<sup>[10]</sup>。美国胸科协会和抗感染协会发布的 NTM 病相关指南推荐米诺环素作为产黏液分枝杆菌感染治疗方案中的药品之一<sup>[11]</sup>。对于指甲店获得性偶发分枝杆菌感染、海分枝杆菌病, 《热病: 桑福德抗微生物治疗指南》<sup>[14]</sup>推荐用米诺环素治疗。

### (二)超疗程和用法用量<sup>[10, 14]</sup>

1. 海分枝杆菌病: 口服。100~200 mg/次, 1 次/d, 疗程 3 个月。

2. 脓肿分枝杆菌病和其他 NTM 病: 口服。成人及 12~17 岁儿童: 100 mg/次, 2 次/d。多量水送服, 站立位或坐位随餐服用可避免胃肠道不良反应。

3. 疗程: 用至痰菌阴转之后至少 12 个月。对于痰菌未能阴转的患者长期服用或可受益。

需要注意的是, 12 岁以下儿童(由于用药后有产生恒牙变色和釉质发育不良的风险)、妊娠及哺乳期妇女、系统性红斑狼疮患者, 以及对米诺环素或其他四环素类药品过敏者禁用。避免直接暴露在阳光下或受紫外线照射。长期使用者应注意监测血常规

及肝肾功能。

### 替加环素

替加环素(tigecycline)是从四环素衍生而来的一种新型甘酰胺环类抗生素,对革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌(不包括铜绿假单胞菌及部分变性杆菌)、厌氧菌、非典型病原体等都具有良好的抗菌活性。

#### 一、说明书摘要<sup>[75]</sup>

1. 国内批准的适应证:18 岁以上患者由敏感菌株所致感染,包括复杂性腹腔内感染、复杂性皮肤和皮肤软组织感染、社区获得性细菌性肺炎。在治疗耐药细菌感染时,大多情况下需要与其他具有协同作用的药品联合应用。

2. 用法用量:注射剂型采用静脉滴注。推荐的给药方案为首剂 100 mg,然后 50 mg/次,1 次/12 h,每次静脉滴注时间约 30~60 min。治疗复杂性皮肤和皮肤软组织感染或复杂性腹腔内感染的推荐疗程为 5~14 d;治疗社区获得性细菌性肺炎的推荐疗程为 7~14 d。实际治疗疗程应根据感染的严重程度及部位、患者的临床和细菌学检测的进展情况而定。轻至中度肝功能损伤患者无需调整剂量。

3. 不良反应:主要不良反应有腹痛、乏力、头痛、脓毒、静脉炎、消化系统不良反应(腹泻、恶心、呕吐、消化不良),以及贫血、头晕、皮疹、肺炎和血胆红素、淀粉酶、肌酐升高等。

#### 二、超说明书用药<sup>[1, 10-11]</sup>

##### (一)超适应证

若药敏试验结果提示敏感,推荐用于脓肿分枝杆菌肺病的强化期治疗,无论对克拉霉素敏感或大环内酯类药物耐药者均适用;也用于龟分枝杆菌病的治疗。替加环素对马赛分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、偶发分枝杆菌、龟分枝杆菌等快速生长分枝杆菌有很强的抗菌活性,如对头孢西丁、亚胺培南、阿米卡星不耐受的患者,替加环素可作为可选的治疗药品<sup>[76]</sup>。

##### (二)超剂量和疗程

1. 用法用量:静脉滴注。(1)成人:首剂为 100 mg,然后 50 mg/次,2 次/d。(2)儿童:12~18 岁,首剂 100 mg,然后 50 mg/次,2 次/d;8~11 岁,每次 1.2 mg/kg(最大剂量 50 mg),2 次/d。

2. 疗程:用于 NTM 病治疗的强化期,一般疗程大于 4 周,可用至数月。

需要注意的是,替加环素可延长活化部分凝血

活酶时间(aPTT)和凝血酶原时间(PT),长期使用时应注意监测血常规、肝功能、凝血功能等指标。8 岁以下儿童避免使用。妊娠及哺乳期妇女慎用。对该药或其他四环素类药物过敏者禁用。

## 第七章 利奈唑胺

利奈唑胺(linezolid, Lzd)是人工合成的噁唑烷酮类抗生素,作用机制为与核糖体 50S 亚基结合,抑制 mRNA 与核糖体连接,阻止 70S 起始复合物的形成,从而在翻译的早期阶段抑制细菌蛋白质合成。主要用于治疗革兰阳性球菌引起的感染。也具有较弱的抗分枝杆菌作用,用于耐药结核病、脓肿分枝杆菌病治疗。

#### 一、说明书摘要<sup>[77-78]</sup>

目前,我国利奈唑胺剂型为片剂和注射剂。

1. 国内批准的适应证:(1)对万古霉素耐药的肠球菌引起的感染,包括伴发的菌血症;(2)由金黄色葡萄球菌(对甲氧西林敏感或耐药的菌株)或肺炎链球菌(包括对多种药品耐药的菌株)引起的院内获得性肺炎;(3)复杂性皮肤和皮肤软组织感染;(4)非复杂性皮肤和皮肤软组织感染;(5)社区获得性肺炎,包括伴发的菌血症。利奈唑胺不适用于治疗革兰阴性菌感染。

2. 用法用量:(1)医院获得性肺炎、复杂性皮肤和皮肤软组织感染、社区获得性肺炎(包括伴发的菌血症)。静脉滴注或口服,600 mg/次,1 次/12 h;疗程 10~14 d。(2)对万古霉素耐药的肠球菌引起的感染(包括伴发的菌血症)。静脉滴注或口服,600 mg/次,1 次/12 h;疗程 14~28 d。(3)非复杂性皮肤和皮肤软组织感染。口服,400 mg/次,1 次/12 h;疗程 10~14 d。

3. 不良反应:最常见的不良反应为恶心、头痛、腹泻及呕吐,其他不良反应包括骨髓抑制(包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少)、周围神经炎和视神经炎等。

#### 二、超说明书用药<sup>[10-11]</sup>

##### (一)超适应证

对于快速生长分枝杆菌(偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌)感染者,在治疗前应常规对利奈唑胺行药敏试验,敏感者可使用。

利奈唑胺对海分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌、蟾分枝杆菌、90%的戈登分枝杆菌和 90%的三重分枝杆菌等缓慢生长分枝杆菌的最低抑

菌浓度(MIC)值 $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ ,对大部分 NTM 有强大的治疗潜力<sup>[79]</sup>。对 MAC 和堪萨斯分枝杆菌的 MIC 分别为 0.008 mg/L 和 0.25 mg/L<sup>[80]</sup>,可作为治疗用药。部分土分枝杆菌分离株显示对利奈唑胺敏感,也是猿分枝杆菌肺病治疗的可用药品。

根据药敏试验结果,可用于以上对利奈唑胺敏感的 NTM 病的治疗,推荐用于脓肿分枝杆菌病的巩固期治疗。

#### (二)超疗程及用法用量

1. 用法用量:口服或静脉滴注。(1)成人:600 mg/次,1~2 次/d。(2)儿童:每次 10 mg/kg;1 周龄至 9 岁:2 次/d(不超过 600 mg/d);>10 岁:1 次/d(不超过 600 mg/d);注意监测不良反应,如出现不良反应可减量至 300 mg,1 次/d。

2. 疗程:一般数月至上 1 年以上,用至痰培养结果阴转后 12 个月以上。

需要注意的是,利奈唑胺引起的血液系统不良反应一般发生在用药后 1~2 个月左右,视神经炎一般在用药后 5~6 个月出现。因此,应注意密切监测血常规、视力等。轻至中度肝功能及肾功能不全患者无需调整剂量<sup>[29]</sup>。应避免单胺氧化酶抑制剂(如异烟肼、司来吉兰)与利奈唑胺同时服用,或服用此类药品 2 周后再使用利奈唑胺。未控制的高血压、嗜铬细胞瘤、类癌、甲状腺功能亢进、双相抑郁、精神分裂或急性精神错乱患者应避免使用。对利奈唑胺过敏者或哺乳期妇女禁用。

## 第八章 氯法齐明

氯法齐明(clofazimine, Cfz)是一种吩嗪类化合物,抗菌作用可能通过干扰麻风分枝杆菌的核酸代谢并与其 DNA 结合,抑制依赖 DNA 的 RNA 的聚合酶,阻止 RNA 的合成,从而抑制细菌蛋白的合成,发挥其抗菌作用。可进入巨噬细胞,不仅对麻风分枝杆菌有缓慢的杀菌作用,对溃疡分枝杆菌等部分 NTM 也有效。

#### 一、说明书摘要<sup>[81]</sup>

目前,我国只有氯法齐明软胶囊口服剂型。

1. 国内批准的适应证:(1)作为瘤型麻风的选用药,通常应与氨苯砜联合使用。(2)与利福平或乙硫异烟胺联合应用于耐砜类药品的菌株所致的感染。(3)可用于红斑结节性麻风反应和其他药品引起的急性麻风反应。(4)亦可与其他抗结核药品联合应用于 AIDS 并发 NTM 病的患者。

2. 用法用量:口服。(1)耐氨苯砜的各型麻风:50~100 mg/次,1 次/d;与其他一种或几种抗麻风药品合用。(2)伴红斑结节麻风反应的各型麻风并发神经系统损伤或皮肤溃疡者,口服 100~300 mg/d,1 次/d;待反应控制后,逐渐递减至 100 mg/d,1 次/d。(3)成人最大量不超过 300 mg/d;小儿剂量尚未确认。

3. 不良反应:皮肤黏膜色素沉着为其主要不良反应,大部分患者在治疗结束后数月或数年逐渐消退。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。约 70%~80% 的患者皮肤有鱼鳞病样改变。个别患者可产生眩晕、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(Adams-Stokes 综合征)。

#### 二、超说明书用药

##### (一)超适应证<sup>[1, 10-11, 82-83]</sup>

对于脓肿分枝杆菌感染者,治疗前应对氯法齐明行药敏试验,敏感者推荐使用。

脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌对氯法齐明中度敏感,故可用于治疗脓肿分枝杆菌病、龟分枝杆菌病。氯法齐明在体外与阿米卡星有协同抗菌作用,可用于脓肿分枝杆菌和其他快速生长分枝杆菌病的治疗。也可作为治疗 MAC 肺病、猿分枝杆菌肺病的可选药品。

##### (二)超疗程及用法用量<sup>[11, 22]</sup>

1. 用法用量:成人 100~200 mg,1 次/d;如果需要较低剂量,可以隔日给药,不宜将软胶囊打开。婴幼儿慎用。

2. 降阶梯疗法:成人 200 mg/d,连续 2 个月;然后 100 mg/d,1 次/d。

3. 疗程:数月至 1 年以上,用至痰培养结果阴转 12 个月以上。

需要注意的是,严重肝肾功能不全及严重胃肠道疾病者慎用。孕妇避免使用,哺乳期妇女不宜应用。氯法齐明可引起 Q-Tc 间期延长,因此,与贝达喹啉、德拉马尼、莫西沙星和克拉霉素等延长 Q-Tc 间期的药品同时使用时,应密切监测心电图的变化<sup>[29]</sup>。

## 第九章 异烟肼

异烟肼(isoniazid, INH 或 H)又称雷米封,是异烟酸的肼类衍生物,杀菌力强、不良反应少,对结核分枝杆菌具有高度的选择性,主要用于肺内和肺外结核的治疗及预防。

### 一、说明书摘要<sup>[84-85]</sup>

1. 适应证: (1) 异烟肼与其他抗结核药品联合应用, 适用于各型结核病(包括结核性脑膜炎)及其他分枝杆菌感染的治疗。(2) 异烟肼单用适用于各型结核病的预防。

2. 用法与用量: 异烟肼有口服片剂和注射剂 2 种剂型。(1) 异烟肼片: 预防性用药时, 成人 300 mg/d, 顿服; 小儿每日按体质量 10 mg/kg, 1 d 的总剂量不超过 300 mg, 顿服。治疗时, 成人要与其他抗结核药品联合应用, 口服剂量为 5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 最高 300 mg/d, 顿服; 或 15 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 900 mg/d, 每周 2~3 次。小儿 10~20 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 不超过 300 mg/d, 顿服。某些严重结核患儿(如结核性脑膜炎), 剂量为 30 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>(最高 500 mg/d), 顿服; 但要注意肝功能损伤和周围神经炎的发生。(2) 异烟肼注射剂: 供肌内注射、静脉注射、静脉滴注, 国内极少采用肌内注射; 一般强化期或对于重症或不能口服用药的患者采用静脉滴注, 用质量分数为 0.9% 的氯化钠溶液或质量分数为 5% 的葡萄糖溶液稀释后使用。① 成人剂量为 300~400 mg/d 或 5~10 mg/kg; 儿童为 10~15 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 不超过 300 mg/d。② 急性粟粒性肺结核或结核性脑膜炎, 成人剂量为 10~15 mg/kg, 不超过 900 mg/d。③ 采用间歇疗法时, 成人 600~800 mg/次, 2~3 次/周。④ 雾化吸入时, 100~200 mg/次, 2 次/d; 局部注射(胸膜腔、腹腔或椎管内)时, 50~200 mg/次。

3. 不良反应: 主要为周围神经炎及肝脏毒性, 其他不良反应还包括变态反应、粒细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少、高铁血红蛋白血症等, 偶有口干、维生素 B6 缺乏症、高血糖、代谢性酸中毒、内分泌功能障碍等。

### 二、超说明书用药<sup>[1, 10-11]</sup>

#### (一) 超适应证

对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌感染者, 治疗前应对异烟肼行药敏试验, 敏感者推荐使用。

异烟肼为堪萨斯分枝杆菌肺病、玛尔摩分枝杆菌病, 以及对大环内酯类药品耐药的 MAC 病的推荐治疗方案用药; 也用于治疗蟾分枝杆菌肺病。

#### (二) 超疗程及用法用量

1. 用法用量: 口服或静脉用药。NTM 治疗中成人常规使用 300 mg/d, 也会用至高剂量 900 mg/d, 顿服; 如果患者为低体质量, 可按照 5 mg/kg, 1 次/d。儿童剂量为 10 mg/kg, 1 次/d, 最大剂量 300 mg/d,

顿服。

2. 疗程: 全程使用, 用至痰培养阴转后 12 个月以上。

值得注意的是, 长期使用该药需注意定期进行血常规、肝肾功能复查, 同时观察四肢末端的感觉功能<sup>[29]</sup>。

## 第十章 乙胺丁醇

乙胺丁醇(ethambutol, EMB 或 E)是人工合成的乙二胺衍生物, 对增殖期结核分枝杆菌有较强的抑制作用, 作用机制为与二价金属离子络合, 干扰细菌 RNA 的合成。

### 一、说明书摘要<sup>[86]</sup>

目前, 我国常见的乙胺丁醇剂型为胶囊和片剂。

1. 国内批准的适应证: (1) 适用于与其他抗结核药品联合治疗结核分枝杆菌所致的肺结核。(2) 结核性脑膜炎及 NTM 感染的治疗。

2. 用法用量: 口服。(1) 成人常用量: 与其他抗结核药品联合应用。① 结核初治: 15 mg/kg, 1 次/d, 顿服; 或 25~30 mg · kg<sup>-1</sup> · 次<sup>-1</sup>, 最高 2.5 g, 3 次/周; 或 50 mg/kg, 最高 2.5 g, 2 次/周。② 结核复治: 25 mg/kg, 1 次/d, 顿服, 连续 60 d; 然后 15 mg/kg, 1 次/d, 顿服。(2) NTM 感染: 15~25 mg · kg<sup>-1</sup> · 次<sup>-1</sup>, 1 次/d, 顿服。(3) 小儿常用量: 13 岁以下不宜应用本品; 13 岁及以上儿童用量与成人相同。

3. 不良反应: (1) 发生率较多者为视力模糊、眼痛、红绿色盲或视力减退、视野缩小(25 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 以上时易发生视神经炎)。视力变化可为单侧或双侧。(2) 发生率较少者为畏寒、关节肿痛(尤其大趾、髌、膝关节)、病变关节表面皮肤发热及拉紧感(急性痛风、高尿酸血症)。(3) 发生率极少者为皮疹、发热、关节痛等过敏反应; 或麻木、针刺感、烧灼痛, 或手足软弱无力(周围神经炎)。

### 二、超说明书用药

#### (一) 超适应证<sup>[10-11, 17, 20, 22, 27]</sup>

乙胺丁醇对快速生长分枝杆菌高度耐药, 常用于缓慢生长分枝杆菌病的治疗。推荐作为 MAC、对利福平敏感的堪萨斯分枝杆菌, 以及玛尔摩分枝杆菌、蟾分枝杆菌、海分枝杆菌感染的标准化治疗药品。对于利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌病患者, 若药敏试验结果提示对乙胺丁醇敏感者, 可推荐使用。

(二)超疗程及用法用量<sup>[10-11, 23]</sup>

1. 每日用药:成人剂量为按标准体质量<sup>f</sup> 15 mg/kg, 1 次/d。儿童(1 月龄至 18 周岁)剂量为 20 mg/kg, 1 次/d。适用于严重的<sup>g</sup> 或纤维空洞型或并发 HIV 感染或对克拉霉素耐药的 MAC 肺病,对利福平敏感的堪萨斯分枝杆菌肺病,玛尔摩分枝杆菌肺病、蟾分枝杆菌肺病,实体器官移植并发上述 NTM 感染患者。

2. 间歇用药:按标准体质量 25 mg/kg, 3 次/周。适用于不严重的或结节性支气管扩张型 MAC 肺病。

3. 疗程:至少用药至痰培养阴转后 12 个月。

需要注意的是,乙胺丁醇剂量超过 25 mg/kg 或疗程超过 2 个月时有发生视神经炎的风险,用药期间要注意监测患者视力及对颜色的辨别能力。对于肾功能损伤患者、视力测试难以获得结果的儿童及老年人,应避免使用乙胺丁醇。过敏或视神经炎、视力差者禁用。

## 第十一章 复方磺胺甲噁唑

复方磺胺甲噁唑(co-trimoxazole, trimethoprim-sulfamethoxazole),又称为复方新诺明,是由磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ)和甲氧苄啶(trimethoprim, TMP)按 5:1 的比例制成的复方制剂,通过双重阻断机制(磺胺甲噁唑抑制二氢叶酸合成酶,甲氧苄啶抑制二氢叶酸还原酶)协同阻断细菌四氢叶酸合成。

### 一、说明书摘要<sup>[87]</sup>

1. 国内批准的适应证:敏感菌株所致的下列感染均适用于该药品。(1)大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、奇异变形杆菌、普通变形杆菌和莫根菌属敏感菌株所致的尿路感染。(2)肺炎链球菌或流感嗜血杆菌所致 2 岁以上小儿急性中耳炎。(3)肺炎链球菌或流感嗜血杆菌所致的成人慢性支气管炎急性发作。(4)由福氏或宋氏志贺菌敏感菌株所致的肠道感染、志贺菌感染。(5)治疗卡氏肺孢子虫肺炎,本品系首选。(6)卡氏肺孢子虫肺炎的预防,可用于已有卡氏肺孢子虫病至少一次发作史的患者;

或 HIV 成人感染者,其 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 ≤ 200 个/μl 或少于总淋巴细胞数的 20%。(7)由产肠毒素性大肠埃希菌(ETEC)所致的旅游者腹泻。

2. 用法用量:本品为复方制剂,每片含磺胺甲噁唑 400 mg,含甲氧苄啶 80 mg。口服。(1)成人常用量:治疗细菌性感染,一次甲氧苄啶 160 mg 和磺胺甲噁唑 800 mg, 1 次/12 h。治疗卡氏肺孢子虫肺炎,一次甲氧苄啶 3.75~5 mg/kg,磺胺甲噁唑 18.75~25 mg/kg, 1 次/6 h。(2)成人预防用药:第一天每次给予甲氧苄啶 160 mg 和磺胺甲噁唑 800 mg, 2 次/d;继以相同剂量 1 次/d,或 3 次/周。(3)小儿常用量:2 个月以下婴儿禁用。治疗细菌感染,2 个月以上、体质量 40 kg 以下的婴幼儿按每次如下剂量给药:磺胺甲噁唑 20~30 mg/kg 及甲氧苄啶 4~6 mg/kg, 1 次/12 h;体质量 ≥ 40 kg 的小儿剂量同成人常用量。

3. 疗程:慢性支气管炎急性发作的疗程至少 10~14 d;尿路感染的疗程 7~10 d;细菌性痢疾的疗程为 5~7 d;儿童急性中耳炎的疗程为 10 d;卡氏肺孢子虫肺炎的疗程为 14~21 d。

4. 不良反应:主要不良反应有过敏反应(药疹、多形红斑)、血清病样反应(光敏反应、药物热等)、血液学变化(溶血性贫血、中性粒细胞减少、血小板减少)、高胆红素血症、肝肾损伤、胃肠道反应(恶心、呕吐)。偶有甲状腺肿大及功能减退、中枢神经系统毒性反应、无菌性脑膜炎。

### 二、超说明书用药<sup>[10-11]</sup>

#### (一)超适应证

对快速生长分枝杆菌(偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌)及对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌感染者,治疗前应对磺胺类药物行药敏试验,敏感者推荐使用。

可用于对利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌病、海分枝杆菌病、产黏液分枝杆菌病、耻垢分枝杆菌病;也可用于猿分枝杆菌病、耻垢分枝杆菌病。根据药敏试验结果,推荐用于脓肿分枝杆菌病的巩固期治疗。

#### (二)超疗程及用法用量

1. 用法用量:口服。(1)成人:常用剂量为甲氧苄啶 160 mg 和磺胺甲噁唑 800 mg/次, 1 次/12 h;可用至甲氧苄啶 160 mg 和磺胺甲噁唑 800 mg/次, 3 次/d。(2)儿童:10~20 mg/kg 甲氧苄啶对应的复方新诺明剂量(即 60~120 mg/kg), 2 次/d。

<sup>f</sup>:男(女)性标准体质量(kg)=50(45.5)+[2.3×(身高-152.4)]/2.54

<sup>g</sup>:呼吸道标本涂片抗酸染色阳性,影像学提示肺空洞或严重感染,或系统性疾病的严重症状

2. 疗程:数月,或用至痰培养结果阴转后 12 个月以上。

需要注意的是,过敏者、妊娠及哺乳期妇女、肝实质损伤者、严重肾功能损伤者,以及叶酸缺乏导致的巨幼细胞性贫血者禁用磺胺类药品。治疗期间应注意监测血常规、肝肾功能等指标。

## 第十二章 贝达喹啉

贝达喹啉(bedaquiline, Bdq),属于二芳基喹啉类抗分枝杆菌药品,通过抑制分枝杆菌 ATP(5'-三磷酸腺苷)合成酶发挥作用。

### 一、说明书摘要<sup>[88]</sup>

1. 国内批准的适应证:作为联合治疗的一部分,适用于治疗成人( $\geq 18$ 岁)耐多药肺结核。只有当不能提供其他有效的治疗方案时,方可使用本品。 $< 18$ 岁的儿童和 $> 65$ 岁的老人目前尚未建立安全性和有效性数据。

2. 用法用量:口服。400 mg/次,1次/d,用药2周;然后200 mg/次,3次/周,用药(每次服药至少间隔48 h)22周(治疗的总持续时间是24周)。用水送下并整片吞服,并与食物同服。服药期间不要饮酒。

3. 不良反应:常见的有恶心、关节痛、头痛、咯血、胸痛、食欲减退、氨基转移酶升高、皮疹、血淀粉酶升高等。严重不良反应有死亡率增加、Q-T间期延长、肝毒性、药品相互作用。如果贝达喹啉与其他延长Q-Tc间期的药品同时使用时要监测心电图,如果有严重的室性心律失常或者Q-TcF间期(Fridericia法心率校正的Q-T间期)超过500 ms的证据,立即停止使用本品。在本品治疗期间,应避免与强效CYP3A家族同工酶4(CYP3A4)诱导剂(如利福霉素类)或中效CYP3A4诱导剂(如依法韦仑)联用。

### 二、超说明书用药

#### (一)超适应证

用于MAC病、脓肿分枝杆菌病的治疗,甚至对大环内酯类耐药的MAC或脓肿分枝杆菌临床试验也显示有效<sup>[89]</sup>。90%的MAC临床分离株对贝达喹啉的MIC值 $\leq 0.008 \mu\text{g/ml}$ ,99%的分离株对贝达喹啉的MIC值 $\leq 0.015 \mu\text{g/ml}$ <sup>[90]</sup>,对严重或复发的MAC病有强大的治疗潜力<sup>[91]</sup>。溃疡分枝杆菌对贝达喹啉的MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>值很低,分别为0.03  $\mu\text{g/ml}$ 和0.06  $\mu\text{g/ml}$ ,小鼠实验表明其有良好

的杀菌效果,可作为溃疡分枝杆菌感染治疗的联合药品之一<sup>[92]</sup>。此外,贝达喹啉对大多数堪萨斯分枝杆菌和戈登分枝杆菌临床分离株的MIC值 $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$ <sup>[93]</sup>。即便是对阿米卡星或克拉霉素高度耐药的临床分离株,其对贝达喹啉的MIC值仍保持在可接受的范围<sup>[94]</sup>。动物实验证实贝达喹啉能够有效减少脓肿分枝杆菌感染小鼠肺的细菌负荷<sup>[95]</sup>。临床实验也证实其能够明显降低脓肿分枝杆菌病患者的痰菌负荷和改善临床症状<sup>[89, 96]</sup>。

因此,贝达喹啉可用于MAC、脓肿分枝杆菌、戈登分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、溃疡分枝杆菌感染的治疗。不推荐用于蟾分枝杆菌、纽卡斯尔分枝杆菌和施氏分枝杆菌感染的治疗,因这些分枝杆菌对贝达喹啉天然耐药<sup>[97]</sup>。此外,贝达喹啉与氯法齐明有协同作用,与克拉霉素有拮抗作用,故不推荐克拉霉素与贝达喹啉联合使用<sup>[98]</sup>。贝达喹啉与氯法齐明均有引起Q-Tc间期延长的风险,两者联用时应注意监测心电图的变化。

#### (二)超疗程和用法用量<sup>[10]</sup>

用法用量:口服。适用于18~64岁成人,前2周400 mg/d,然后200 mg/次,3次/周,持续22周(最长持续时间6个月);与食物同服,避免饮酒。目前,不推荐用于 $< 18$ 岁儿童。

需要注意的是,贝达喹啉有延长Q-T间期的风险,如果出现明显的室性心律失常或Q-Tc间期 $> 500 \text{ ms}$ ,应立即停用贝达喹啉及所有可能延长Q-T间期的药品,并密切监测心电图直至Q-T间期恢复至基线值。妊娠及哺乳期妇女、对本品过敏者及 $< 18$ 岁的儿童禁用; $> 65$ 岁的老人慎用。与其他延长Q-T间期的药品合用时,应密切监测心电图变化。

**执笔者** 101149 首都医科大学附属北京胸科医院(初乃惠、周文强);200433 同济大学附属上海市肺科医院(沙巍)

**参与讨论与撰写本共识的单位与作者**(排名不分先后) 101149 首都医科大学附属北京胸科医院(陈效友、段鸿飞、聂文娟、王庆枫);200433 同济大学附属上海市肺科医院(刘一典、顾瑾);350008 福建省福州肺科医院(陈晓红);100095 北京老年医院(曹文利);330006 南昌,江西省胸科医院(宗佩兰、邓爱花);050048 石家庄,河北省胸科医院(吴树才、李志惠、谢兰品);056002 河北省邯郸市传染病医院(张春艳);410004 南华大学附属长沙市中心医院(李春香、裴异);154007 黑龙江省佳木斯市传染病院(邱超);518112 深圳市第三人民医院(邓国防、方木通);212021 江苏省镇江市第三人民医院(潘洪秋);130599 长春,吉林省结核病医院

(孙鹏、杨国立); 430030 武汉市肺科医院(彭鹏、杜鹃); 266043 青岛市胸科医院(刘玉峰); 400016 重庆医科大学附属第一医院(王璞); 550004 贵阳市公共卫生救治中心(陈静); 410013 长沙, 湖南省胸科医院(杨坤云、易恒仲); 132506 吉林市结核病医院(姜晓双); 261041 山东省潍坊市第二人民医院(韩文革); 450015 郑州, 河南省传染病医院(陈裕); 210003 南京市第二医院 江苏省传染病医院(张侠); 150500 哈尔滨, 黑龙江省传染病防治院(金龙); 321000 浙江省金华广福肿瘤医院(赵承杰); 300350 天津市海河医院(武俊平、梅早仙); 710100 西安市胸科医院(党丽云); 110044 沈阳市胸科医院(陈巍); 210009 南京, 江苏省疾病预防控制中心慢性传染病防治所(竺丽梅); 310003 杭州, 浙江大学医学院附属第一医院(徐凯进); 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院(徐思成); 510095 广州市胸科医院(谭守勇); 450016 郑州, 河南省疾病预防控制中心结核病防治所(张国龙); 710100 西安, 陕西省结核病防治院(仵倩红、石海萍、徐红艳)

指导专家 肖和平 成诗明

### 参 考 文 献

- [1] 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. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2012. 08. 006.
- [2] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者非结核分枝杆菌病临床诊疗技术规范(2019 版). 器官移植, 2019, 10(4): 364-368. doi: 10. 3969/j. issn. 1674-7445. 2019. 04. 004.
- [3] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 人类免疫缺陷病毒/艾滋病患者合并非结核分枝杆菌感染诊治专家共识. 中华传染病杂志, 2019, 37(3): 129-138. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2019. 03. 001.
- [4] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1026-1045.
- [5] 中华医学会结核病学分会, 肖和平. 非结核分枝杆菌病诊断与处理指南. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(11): 650-653.
- [6] 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编. 北京: 军事医学科学出版社, 2011.
- [7] Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(7): 977-982. doi: 10. 1164/rccm. 201003-0503OC.
- [8] Thomson RM, NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. Emerg Infect Dis, 2010, 16(10): 1576-1583. doi: 10. 3201/eid1610. 091201.
- [9] Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(1): 87-94. doi: 10. 1055/s-0033-1333567.
- [10] Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax, 2017, 72 Suppl 2: ii1-64. doi: 10. 1136/thoraxjnl-2017-210927.
- [11] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(4): 367-416. doi: 10. 1164/rccm. 200604-571ST. [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(7): 744-745. Dosage error in article text]
- [12] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会, 中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6): 410-444. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2015. 06. 005.
- [13] 雅培贸易(上海)有限公司. 克拉霉素片说明书(2017 年版). 上海: 雅培贸易(上海)有限公司, 2017.
- [14] 桑福德. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南. 新译第 48 版. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019.
- [15] Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE. Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. Diagn Microbiol Infect Dis, 1993, 16(3): 215-221. doi: 10. 1016/0732-8893(93)90112-k.
- [16] 辉瑞制药有限公司. 阿奇霉素片使用说明书(2017 年版). 上海: 辉瑞制药有限公司, 2017.
- [17] Longworth SA, Daly JS, AST Infectious Diseases Community of Practice. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13588. doi: 10. 1111/ctr. 13588.
- [18] Peters J, Block W, Oswald S, et al. Oral absorption of clarithromycin is nearly abolished by chronic comedication of rifampicin in foals. Drug Metab Dispos, 2011, 39(9): 1643-1649. doi: 10. 1124/dmd. 111. 039206.
- [19] Magis-Escurra C, Alffenaar JW, Hoefnagels I, et al. Pharmacokinetic studies in patients with nontuberculous mycobacterial lung infections. Int J Antimicrob Agents, 2013, 42(3): 256-261. doi: 10. 1016/j. ijantimicag. 2013. 05. 007.
- [20] Egelund EF, Fennelly KP, Peloquin CA. Medications and monitoring in nontuberculous mycobacteria infections. Clin Chest Med, 2015, 36(1): 55-66. doi: 10. 1016/j. ccm. 2014. 11. 001.
- [21] Sridhar S, Fung KS, Chan JF, et al. High recurrence rate supports need for secondary prophylaxis in non-HIV patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: a multi-center observational study. BMC Infect Dis, 2016, 16: 74. doi: 10. 1186/s12879-016-1411-8.
- [22] Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, et al. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. Respiration, 2016, 91(5): 386-402. doi: 10. 1159/000445906.
- [23] Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al. Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(1): 96-103. doi: 10. 1164/rccm. 201408-1545OC.
- [24] Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S, et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. Chest, 2014, 146(2): 276-282. doi: 10. 1378/chest. 13-2538.
- [25] 成都通德药业有限公司. 利福平片(胶囊)说明书(2015 年版). 成都: 成都通德药业有限公司, 2015.
- [26] 重庆华邦制药股份有限公司. 注射用利福平说明书(2016 年版). 重庆: 重庆华邦制药股份有限公司, 2016.
- [27] Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(8): 928-934. doi: 10. 1164/rccm. 200603-450OC.
- [28] Santin M, Dorca J, Alcaide F, et al. Long-term relapses after 12-month treatment for *Mycobacterium kansasii* lung disease. Eur Respir J, 2009, 33(1): 148-152. doi: 10. 1183/09031936. 00024008.

- [29] 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. 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.
- [30] 四川明欣药业有限责任公司. 利福布汀胶囊说明书(2008年版). 成都: 四川明欣药业有限责任公司, 2008.
- [31] 中华医学会结核病学分会, 分枝杆菌菌种中文译名原则专家共识编写组. 分枝杆菌菌种中文译名原则专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(7): 522-528. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2018. 07. 003.
- [32] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 化学药和生物制品卷(2015年版). 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [33] O'Brien RJ, Geiter LJ, Lyle MA. Rifabutin (ansamycin LM427) for the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(4 Pt 1): 821-826. doi: 10. 1164/ajrcm/141. 4\_Pt\_1. 821.
- [34] 上海信谊金朱药业有限公司. 硫酸阿米卡星注射液说明书(2015年版). 上海: 上海信谊金朱药业有限公司, 2015.
- [35] 何司琪, 陈品儒. 快速生长分枝杆菌肺病 94 例临床分析. 中国防痨杂志, 2015, 37(9): 948-952. doi: 10. 3969/j. issn. 1000-6621. 2015. 09. 007.
- [36] Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS, et al. Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(1): 30-35. doi: 10. 1513/AnnalsATS. 201307-231OC.
- [37] Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, et al. Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: an observational case series. BMC Pulm Med, 2007, 7: 2. doi: 10. 1186/1471-2466-7-2.
- [38] Yagi K, Ishii M, Namkoong H, et al. The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 558. doi: 10. 1186/s12879-017-2665-5.
- [39] Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. Clin Infect Dis, 2004, 38(11): 1538-1544. doi: 10. 1086/420742.
- [40] Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(2 Pt 2): S1-25. doi: 10. 1164/ajrcm. 156. 2. atstatement.
- [41] Golia A, Mahmood BR, Fundora Y, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. Sr Care Pharm, 2020, 35(4): 162-170. doi: 10. 4140/TCP. n. 2020. 162.
- [42] Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, et al. Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(6): 814-823. doi: 10. 1164/rccm. 201604-0700OC.
- [43] Zhang J, Leifer F, Rose S, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) Penetrates Non-tuberculous Mycobacterial Biofilms and Enhances Amikacin Uptake Into Macrophages. Front Microbiol, 2018, 9: 915. doi: 10. 3389/fmicb. 2018. 00915.
- [44] Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(12): 1559-1569. doi: 10. 1164/rccm. 201807-1318OC.
- [45] Insmad Incorporated. Arikayce Kit. Bridgewater NJ: Insmad Incorporated, 2018.
- [46] Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax, 2016, 71 Suppl 1: i1-22. doi: 10. 1136/thoraxjnl-2015-207360.
- [47] 拜耳医疗保健有限公司. 乳酸环丙沙星氯化钠注射液说明书(2018年版). 北京: 拜耳医疗保健有限公司, 2018.
- [48] 广州白云山医药集团股份有限公司. 盐酸环丙沙星片说明书(2017年版). 广州: 广州白云山医药集团股份有限公司, 2017.
- [49] 青州尧王制药有限公司. 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液说明书(2014年版). 青州: 青州尧王制药有限公司, 2014.
- [50] 江苏康缘药业股份有限公司. 乳酸左氧氟沙星片说明书(2013年版). 连云港: 江苏康缘药业股份有限公司, 2013.
- [51] 吴龙章, 谭守勇, 谭耀驹, 等. 1819 株非结核分枝杆菌药物敏感性试验的结果分析. 中国防痨杂志, 2012, 34(12): 821-824.
- [52] 张洁, 苏建荣, 丁北川, 等. 北京地区非结核分枝杆菌菌种分布及耐药性研究. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(3): 210-214. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2017. 03. 013.
- [53] Li G, Pang H, Guo Q, et al. Antimicrobial susceptibility and MIC distribution of 41 drugs against clinical isolates from China and reference strains of nontuberculous mycobacteria. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(3): 364-374. doi: 10. 1016/j. ijantimicag. 2016. 10. 024.
- [54] 胡飞艇. 中国大陆地区非结核分枝杆菌对 29 种抗菌药物的体外耐药情况研究——meta 分析以及脓肿分枝杆菌的胞内药敏方法研究. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [55] 顾伟, 杨蓓勃, 杨剑云, 等. 手部深部分枝杆菌感染的诊断与治疗. 复旦学报(医学版), 2010, 37(4): 472-474. doi: 10. 3969/j. issn. 1672-8467. 2010. 04. 020.
- [56] 柳明忠, 施建辉, 谢俊杰, 等. 手部非结核分枝杆菌感染 14 例分析. 福建医药杂志, 2018, 40(1): 55-57. doi: CNKI: SUN: FJYY. 0. 2018-01-025.
- [57] Ichihara A, Jinnin M, Fukushima S, et al. Case of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection mimicking cutaneous vasculitis. J Dermatol, 2014, 41(5): 414-417. doi: 10. 1111/1346-8138. 12459.
- [58] Vagamon B, Ahogo KC, Aka BR, et al. Bifocal Buruli ulcer: multiple cephalic lesions after initiation of medical treatment. Ann Dermatol Venereol, 2013, 140(2): 125-128. doi: 10. 1016/j. annder. 2012. 11. 010.
- [59] Sawahata M, Hagiwara E, Ogura T, et al. Pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium peregrinum* in a young, healthy man. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2010, 48(11): 866-870.
- [60] Fujita N, Utani A, Matsumoto F, et al. Levofloxacin alone efficiently treated a cutaneous *Mycobacterium fortuitum* infection. J Dermatol, 2002, 29(7): 452-454. doi: 10. 1111/j. 1346-8138. 2002. tb00305. x.
- [61] 蔡晓莉, 张素琴. 妇产科手术切口龟型分枝杆菌感染的处理. 医学美容美容(中旬刊), 2014, 23(12): 195.
- [62] Caballero AR, Marquart ME, O'Callaghan RJ, et al. Effectiveness of fluoroquinolones against *Mycobacterium abscessus* in vivo. Curr Eye Res, 2006, 31(1): 23-29. doi: 10. 1080/02713680500477321.
- [63] Sarayba MA, Shamie N, Reiser BJ, et al. Fluoroquinolone therapy in *Mycobacterium chelonae* keratitis after lamellar keratectomy. J Cataract Refract Surg, 2005, 31(7): 1396-1402. doi: 10. 1016/j. jcrs. 2004. 12. 051.
- [64] 拜耳医药保健有限公司. 盐酸莫西沙星片说明书(2018年版). 北京: 拜耳医药保健有限公司, 2018.
- [65] 拜耳医药保健有限公司. 盐酸莫西沙星氯化钠注射液说明书(2018年版). 北京: 拜耳医药保健有限公司, 2018.
- [66] Li Y, Pang Y, Tong X, et al. *Mycobacterium kansasii* Subtype I is Associated with Clarithromycin Resistance in China.

- Front Microbiol, 2016, 7: 2097. doi: 10. 3389/fmicb. 2016. 02097.
- [67] 陈素婷, 聂文娟, 尚媛媛, 等. 脓肿分枝杆菌 *gyrA* 和 *gyrB* 基因突变与左氧氟沙星和莫西沙星耐药的相关性. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(7): 507-510. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2015. 07. 009.
- [68] 深圳信立泰药业股份有限公司. 注射用头孢西丁钠说明书(2015 年版). 深圳: 深圳信立泰药业股份有限公司, 2015.
- [69] 沙巍, 梁莉, 蒋瑞华, 等. 含头孢西丁方案治疗高度耐药的快速生长型非结核分枝杆菌肺部感染 16 例疗效观察. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(4): 265-268. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2011. 04. 011.
- [70] 陈品儒, 肖芃, 邓政先, 等. 含头孢西丁药物方案治疗龟-脓肿分枝杆菌肺病的近期效果. 广东医学, 2014, 35(11): 1760-1764.
- [71] 杭州默沙东制药有限公司. 注射用亚胺培南西司他丁钠说明书(2015 年版). 杭州: 杭州默沙东制药有限公司, 2015.
- [72] 辉瑞制药有限公司. 盐酸多西环素片说明书(2015 年版). 上海: 辉瑞制药有限公司, 2015.
- [73] 广东健信制药股份有限公司. 注射用盐酸多西环素说明书(2015 年版). 汕头: 广东健信制药股份有限公司, 2015.
- [74] 惠氏制药有限公司. 盐酸米诺环素胶囊说明书(2015 年版). 苏州: 惠氏制药有限公司, 2015.
- [75] 辉瑞投资有限公司. 注射用替加环素说明书(2016 年版). 上海: 辉瑞投资有限公司, 2016.
- [76] Huang CW, Chen JH, Hu ST, et al. Synergistic activities of tigecycline with clarithromycin or amikacin against rapidly growing mycobacteria in Taiwan. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(3): 218-223. doi: 10. 1016/j. ijantimicag. 2012. 10. 021.
- [77] 辉瑞制药有限公司. 利奈唑胺注射液说明书(2011 年版). 上海: 辉瑞制药有限公司, 2011.
- [78] 辉瑞制药有限公司. 利奈唑胺片说明书(2011 年版). 上海: 辉瑞制药有限公司, 2011.
- [79] Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, et al. *In vitro* activity of linezolid against slowly growing nontuberculous Mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(5): 1736-1738. doi: 10. 1128/aac. 47. 5. 1736-1738. 2003.
- [80] Yuste JR, Bertó J, Del Pozo JL, et al. Prolonged use of tedizolid in a pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection after linezolid-induced toxicity. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(2): 625-628. doi: 10. 1093/jac/dkw484.
- [81] 立业制药股份有限公司. 氯法齐明软胶囊说明书(2015 年版). 南京: 立业制药股份有限公司, 2015.
- [82] van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, et al. *In vitro* synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(12): 6324-6327. doi: 10. 1128/AAC. 01505-12.
- [83] Shen GH, Wu BD, Hu ST, et al. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(4): 400-404. doi: 10. 1016/j. ijantimicag. 2009. 12. 008.
- [84] 沈阳红旗制药有限公司. 异烟肼片说明书(2015 年版). 沈阳: 沈阳红旗制药有限公司, 2015.
- [85] 西南药业股份有限公司. 异烟肼注射液说明书(2012 年版). 重庆: 西南药业股份有限公司, 2012.
- [86] 上海上药信谊药厂有限公司. 盐酸乙胺丁醇片说明书(2019 年版). 上海: 上海上药信谊药厂有限公司, 2019.
- [87] 北京海联制药有限公司. 复方磺胺甲噁唑片(2013 年版). 北京: 北京海联制药有限公司, 2013.
- [88] 西安杨森制药有限公司. 富马酸贝达喹啉片说明书(2019 年版). 西安: 西安杨森制药有限公司, 2019.
- [89] Phillely JV, Wallace RJ Jr, Benwill JL, et al. Preliminary Results of Bedaquiline as Salvage Therapy for Patients with Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. Chest, 2015, 148(2): 499-506. doi: 10. 1378/chest. 14-2764.
- [90] Brown-Elliott BA, Phillely JV, Griffith DE, et al. *In Vitro* Susceptibility Testing of Bedaquiline against *Mycobacterium avium* Complex. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2): e01798-16. doi: 10. 1128/AAC. 01798-16.
- [91] Vesenbeckh S, Schönfeld N, Krieger D, et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections. Eur Respir J, 2017, 49(3): 1601969. doi: 10. 1183/13993003. 01969-2016.
- [92] Ji B, Lefrançois S, Robert J, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of rifampin, streptomycin, amikacin, moxifloxacin, R207910, linezolid, and PA-824 against *Mycobacterium ulcerans*. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(6): 1921-1926. doi: 10. 1128/AAC. 00052-06.
- [93] Yu X, Gao X, Li C, et al. *In Vitro* Activities of Bedaquiline and Delamanid against Nontuberculous Mycobacteria Isolated in Beijing, China. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8): e00031-19. doi: 10. 1128/AAC. 00031-19.
- [94] Adelman MH, Addrizzo-Harris DJ. Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(3): 212-219. doi: 10. 1097/MCP. 0000000000000473.
- [95] Obregón-Henao A, Arnett KA, Henao-Tamayo M, et al. Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* to antimycobacterial drugs in preclinical models. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(11): 6904-6912. doi: 10. 1128/AAC. 00459-15.
- [96] La Hoz RM, Le J, Mohanka M, et al. Bedaquiline as Salvage Therapy for *Mycobacterium Abscessus* Surgical Site and Lung Allograft Infection in a Transplant Recipient. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(4 Suppl): S121-122. doi: 10. 1016/j. healun. 2016. 01. 333.
- [97] Huitric E, Verhasselt P, Andries K, et al. *In vitro* antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(11): 4202-4204. doi: 10. 1128/AAC. 00181-07.
- [98] Ruth MM, Sangen JJN, Remmers K, et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(4): 935-943. doi: 10. 1093/jac/dky526.

(收稿日期: 2020-06-08)

(本文编辑: 薛爱华)