

环丝氨酸治疗结核病的临床用药指南

首都医科大学附属北京胸科医院

中国防痨协会临床试验专业分会 《中国防痨杂志》编辑委员会

【摘要】 目前,结核病疫情仍然较为严重。环丝氨酸作为治疗耐药结核病的核心药品,缺乏具体的相关规范性文件指导意见。中国防痨协会临床试验专业分会、《中国防痨杂志》编辑委员会组织专家通过深入研究与讨论,制定了《环丝氨酸治疗结核病的临床用药指南》(简称“《指南》”)。本《指南》介绍了环丝氨酸的分子结构和作用机制、药效学与药代动力学、药物相互作用、耐药机制、有效性和安全性、特殊人群应用、适应证和禁忌证、剂量用法、不良反应监测与处理、临床应用注意事项等内容,以期指导医护人员规范、合理地使用环丝氨酸。

【关键词】 结核; 结核, 抗多种药物性; 环丝氨酸; 治疗应用; 实践指南

Guideline for clinical application of cycloserine in the treatment of tuberculosis Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Clinical Trial Branch of the Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis

Corresponding authors: CHU Nai-hui, Email: dongchu1994@sina.com;

CHEN Xiao-you, Email: chenxy1998@hotmail.com

【Abstract】 Recently, the tuberculosis epidemic is serious. Cycloserine, as the core drug in the treatment of drug-resistant tuberculosis, lacks the relevant guidance. The Clinical Trial Branch of the Chinese Antituberculosis Association and the Editorial Board of the Chinese Journal of Antituberculosis organized relevant experts to discuss deeply and to develop this guideline. This guideline introduces the molecular structure and mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug interaction, drug resistance mechanism, efficacy and safety, usage of special population, indications and contraindications, dosage and usage, drug adverse effect and clinical attentions, so as to help medical staff to standardize and reasonably use cycloserine.

【Key words】 Tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant; Cycloserine; Therapeutic uses; Practice guideline

结核病是由结核分枝杆菌复合群感染引起的慢性传染病。目前,结核病疫情仍然比较严重,2018 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)^[1] *Global tuberculosis report 2018* 指出,全球有 48.4 万例耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)或者耐利福平结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)患者。相比于敏感结核病较高的治疗成功率^[2-3],耐药结核病治疗成功

率较低^[4-5]。尽管有贝达喹啉、德拉马尼等新药,仍然需要其他核心药品组成有效的治疗方案。2019 年 WHO 发布的《耐药结核病治疗综合指南》和中国防痨协会发布的《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》中将环丝氨酸作为治疗耐药结核病的核心药品^[6-7]。但由于缺乏具体的相关规范性文件指导意见,临床医生对应用该药仍有顾虑;为帮助医护人员规范、合理使用环丝氨酸,中国防痨协会临床试验专业分会与《中国防痨杂志》编辑委员会组织相关专家制定本指南,期望为正确使用环丝氨酸提供帮助。

一、概述

1. 推荐意见评估:本指南采用 WHO 推荐的证据质量分级和推荐强度系统[简称“GRADE 系统”(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)]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。

2. 环丝氨酸简介:环丝氨酸(cycloserine, Cs)



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.1000-6621.2020.06.001

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2017ZX09304009);

“十二五”国家科技重大专项(2015ZX10003001-002)

通信作者:初乃惠,Email: dongchu1994@sina.com;陈效友,

Email: chenxy1998@hotmail.com

表 1 GRADE 系统推荐意见的强度等级

推荐强度	具体描述
强推荐(1 级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐(2 级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表 2 GRADE 系统证据质量等级及其定义

证据级别	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实的效应值;进一步研究也不可能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)	对估计的效应值的确定程度有限;估计值与真实值可能大不相同。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没有信心;估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定

是一种广谱抗生素,早在利福平问世以前,即成为复治结核病化学治疗方案中的主要药品。环丝氨酸在 20 世纪 50 年代初研制成功,1956 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市^[8]。环丝氨酸于 20 世纪 70 年代在我国上市,但不良反应逐渐显现,且新型抗结核药品如利福平等的研制成功,以异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇组成的结核病短程治疗方案在全球进行推广,该方案治愈率达到 90% 以上,不良反应较少,因此,环丝氨酸逐渐淡出结核病治疗领域。20 世纪 90 年代以来,耐药结核病逐年增多,而抗结核药品严重匮乏,全球研究者开始重新认识和评估环丝氨酸对耐药结核病的治疗作用^[9],实践证明环丝氨酸治疗耐药结核病能取得较好的效果,且不良反应在可接受范围内。因此,WHO 推荐将环丝氨酸用于治疗 MDR-TB^[10],2019 年的《耐药结核的治疗综合指南》和中国防痨协会发布的《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》中,均将环丝氨酸作为治疗耐药结核病的必选药品^[6-7]。

二、环丝氨酸的分子结构和作用机制

环丝氨酸的化学名称为右旋-4-氨基-3-四氢异恶唑酮,分子式为 C₃H₆N₂O₂,相对分子质量为 102.09,熔点为 155~156℃。白色或淡黄色结晶状粉末。环丝氨酸于 1952 年被发现,是兰科链霉菌和加里福勒链霉菌的天然产物^[11],pH 值为 6.0,易溶于水,在碱性溶液中稳定,而在酸性或中性溶液中不稳定。

环丝氨酸为 D-丙氨酸的类似物,能够干扰结核分枝杆菌细胞壁的生物合成^[12]。环丝氨酸作用机制为竞争性地抑制 D-丙氨酸消旋酶和 D-丙氨酸合成酶,两种酶均为肽聚糖合成及结核分枝杆菌细胞壁生物合成和维持必不可缺的酶;环丝氨酸抑制 L-丙氨酸向 D-丙氨酸的转化,以及抑制 D-丙氨酸合成 D-丙氨酰-D-丙氨酸二肽,而二肽恰好是合成肽聚糖重要的前提分子,如此使结核分枝杆菌细胞壁缺损和耐酸能力减弱,从而起到抑菌和杀菌作用^[13-15]。

三、环丝氨酸的药效学

环丝氨酸具有广谱抗菌活性,除对结核分枝杆菌具有抗菌作用外,对多数革兰阴性菌、革兰阳性菌、立克次菌及非结核分枝杆菌也有一定抑制作用^[16]。药物敏感性试验(简称“药敏试验”)显示,环丝氨酸对结核分枝杆菌标准株(H37Rv)在体外的最低抑菌浓度(MIC)为 25 mg/L^[17-18]。10 mg/L、5 mg/L 的环丝氨酸对结核分枝杆菌 H37Rv 的体外抑制率分别为 67%、50%,对牛分枝杆菌的体外抑制率分别为 71%、50%^[19]。

目前,关于环丝氨酸的敏感性临界浓度的研究仍较少。使用结核中空纤维系统模型(HFS-TB)及蒙特卡罗方法进行药代动力学及药效学的研究发现,环丝氨酸的敏感性临界点为 64 mg/L,但此浓度可增加神经毒性和患者死亡率^[20-21]。Alghamdi 等^[22]应用 Monolix 和 mlxR 软件构建环丝氨酸的群体药代动力学模型,对 247 例受试者的数据进行建模分析,推算出环丝氨酸的敏感性临界点为 16 mg/L;并进一步推算达到该浓度至少需要每天 3 次,每次 500 mg;或每天 2 次,每次 750 mg 剂量的环丝氨酸,此剂量仍高于安全剂量。有关环丝氨酸敏感性临界点的分析还需要更多的体外和体内实验数据分析。

四、环丝氨酸的药代动力学

环丝氨酸几乎完全从胃肠道吸收。口服后吸收完全、迅速,生物利用度为 70%~90%。在空腹条件下,环丝氨酸吸收迅速,血药最大浓度(C_{max})为 14.8 μg/ml;食物会减少并延缓口服环丝氨酸吸收,高脂肪餐下 C_{max} 降低至 12.4 μg/ml(*P*<0.05),此时环丝氨酸达到 C_{max} 的时间是正常情况下的 4.7 倍(*P*<0.01)。制酸剂和橙汁等对环丝氨酸的药代动力学影响很小^[23]。

环丝氨酸广泛分布于人体组织和体液中,包括

脑脊液、乳汁、胆汁、痰液、淋巴组织、肺、腹腔积液、胸腔积液、滑膜液等,环丝氨酸还可以渗透胎盘。其中在脑脊液中可达到 80%~100% 的血药浓度,脑膜炎时浓度水平更高^[18]。

给予口服环丝氨酸 250 mg 后 1~4 h,可达到血浆峰浓度 10 mg/L,每隔 12 h 重复给予上述剂量时,血浆峰浓度增高至 20~30 mg/L。其血浆半衰期约为 10 h。肾功能受损者,半衰期延长至 8~25 h^[24]。

环丝氨酸的有效血药浓度范围为 20~35 $\mu\text{g/ml}$,服用环丝氨酸的很多患者不能获得理想血药浓度^[25]。使用高效液相色谱-质谱联用法测定 390 个样本发现,54.87% 患者的血药浓度低于环丝氨酸正常值下限^[25-27],因此有必要监测药物浓度并调整给药剂量。

环丝氨酸具有非常低的蛋白结合率,大部分以原形通过肾小球滤过而排泄,12 h 内约 50% 排出,24~72 h 内约 70% 排出,少量通过粪便排泄^[24, 28-30]。代谢产物亦可通过血液透析清除。

【推荐意见-1】环丝氨酸口服吸收迅速、完全,生物利用度为 70%~90%,脂肪餐影响药物的吸收速度。广泛分布于人体体液和组织,组织穿透性强,80%~90% 可透过血脑屏障。主要通过肾脏排泄,可用于肝功能不良的患者(1A)。推荐血药浓度范围 20~35 $\mu\text{g/ml}$ (1B)。

五、环丝氨酸与其他药品的相互作用

环丝氨酸与乙硫异烟胺/丙硫异烟胺、异烟肼或氟喹诺酮类药品合用可增加神经系统的毒性反应。环丝氨酸与苯妥英钠联合应用可使苯妥英钠的代谢速度减慢,提高苯妥英的血药浓度水平,使得该药的毒性增强。酗酒患者可因乙醇降低了惊厥阈值而增加抽搐发作的风险。环丝氨酸可增加口服抗凝药物的血药浓度。环丝氨酸亦增加了维生素 B6 的肾脏清除率^[28, 31]。

【推荐意见-2】环丝氨酸可增加其他药品对神经系统的不良反应,与丙硫异烟胺、异烟肼或氟喹诺酮类药品联合应用时需加强监测(1B)。

六、环丝氨酸的耐药机制

MTB 对环丝氨酸耐药的发生率较低,一般为 7.4% 左右^[32-33],原因是结核分枝杆菌对环丝氨酸具有较低的耐药基因突变率 $[(1.63\sim1.79)\times10^{-11}]$;相比较而言,对异烟肼和利福平的耐药基因突变率较高,分别为 4.8×10^{-8} 和 3.2×10^{-9} ^[32]。

基因突变可以解释部分结核分枝杆菌对环丝氨酸的耐药性。通过对 1500 个耐药菌株使用分子模型、MIC 水平测定以及酶活性检测,发现丙氨酸消旋酶基因(*alr* 基因)突变会导致环丝氨酸发生耐药^[33]。在对 498 株结核分枝杆菌的全基因组测序中发现,编码 L-丙氨酸脱氢酶的 *ald* (Rv2780) 的功能缺失突变与环丝氨酸的耐药性相关^[34]。除此之外, *cycA*、*ddlA*、*rv0059*、*betP* (*rv0917*), *rv0221*, *rv1403c*, *rv1683*, *rv1726*, *gabD2* (*rv1731*), *rv2749*, *sugI* (*rv3331*), *hisC2* (*rv3772*), *rv3345c* 和 *rv1435c* 的 5' 基因间区域^[35] 等突变均可能与环丝氨酸耐药有关。各研究中所涉及的突变位点均不相同,因此还可能存在其他耐药机制^[33-34]。

七、环丝氨酸的有效性评估

1. 对药物敏感肺结核的治疗效果:环丝氨酸曾用于初治肺结核的治疗,效果也较明显。早在 1961 年,Epstein 等^[36] 学者共纳入 239 例初治肺结核患者,采用环丝氨酸与异烟肼联合治疗,6 个月末痰菌阴转率达到 84%,胸部 X 线检查显示病灶明显吸收。

2. 对耐药结核病的治疗效果:1999 年以来,环丝氨酸开始主要治疗耐药结核病,尤其是 MDR-TB。2001 年,土耳其采用含环丝氨酸的治疗方案,对 MDR-TB 患者的治愈率达 77%^[37];2006 年,西班牙采用左氧氟沙星和环丝氨酸联合治疗方案,对 MDR-TB 患者的治愈率达 68%,且无复发及死亡事件发生^[38];印度纳入的 39 例 MDR-TB 患者经含环丝氨酸方案治疗后,29 例在 6 个月后痰菌阴转并维持到治疗结束^[39]。环丝氨酸能够提高痰 MTB 的阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率,进而提高治愈率。基于上述研究,2011 年 WHO 相关指南中推荐使用含环丝氨酸的方案治疗 MDR-TB 患者^[40]。近年来,国内外含环丝氨酸治疗方案对 MDR-TB 患者的治愈率为 66%~77%,死亡率和复发率较低^[38-45]。我国的一项研究中纳入了 623 例 MDR-TB 患者,采用 PZA-Am (Cm)-Lfx (Mfx)-Pto-Cs/18PZA-Lfx (Mfx)-Pto-Cs 标准治疗方案,治疗结束时,66% 的患者被治愈^[43]。尽管有研究表明,环丝氨酸低血药浓度发生率较高,但可能并不影响患者痰菌阴转率^[20, 46]。

3. 对广泛耐药结核病(XDR-TB)的治疗效果:在秘鲁的一项研究中,共纳入了 651 例耐药结核病患者,其中 7.4% 为 XDR-TB 患者。在给予含环丝

氨酸的治疗方案治疗后,MDR-TB 患者的治愈率为 66.3%,XDR-TB 患者的治愈率为 60.4%;XDR-TB 患者的痰菌阴转率较 MDR-TB 患者延迟 1 个月,但两者在死亡率及复发率上差异无统计学意义^[47]。中国防痨协会^[7]推荐环丝氨酸参与组成广泛耐药结核病全程治疗方案;但近期我国的一项研究发现,相比较于环丝氨酸对 MDR-TB 的显著疗效,环丝氨酸并没有明显改善 XDR-TB 患者的治疗效果,故仍需要有更多的临床试验来验证环丝氨酸在治疗 XDR-TB 患者中的疗效^[48]。

4. 对结核性脑膜炎的治疗效果:在一项结核性脑膜炎的研究中,22 例受试者环丝氨酸的平均血药浓度为 16.2 $\mu\text{g/ml}$ (3.1~36.5 $\mu\text{g/ml}$),而脑脊液中环丝氨酸的浓度为 12.8 $\mu\text{g/ml}$ (3.1~25.2 $\mu\text{g/ml}$),两者之间的平均差异为 21%^[49]。另一项关于环丝氨酸治疗成人 HIV 阴性结核性脑膜炎患者的报告显示,给予患者 500 mg 环丝氨酸治疗后 2、6、24 h 测得的血药浓度分别为 38.4、33.6、25.7 $\mu\text{g/ml}$,而脑脊液中环丝氨酸浓度分别为 16.2、19.9、16.7 $\mu\text{g/ml}$ ^[50]。因此,环丝氨酸在脑脊液中有较好的渗透性,能很好地通过血脑屏障。尽管环丝氨酸具有中等的抗结核活性,但其在脑脊液中相对较好的渗透性,使环丝氨酸在 MTB 耐药的情况下成为治疗结核性脑膜炎有价值的药品。环丝氨酸用于结核性脑膜炎治疗的推荐剂量为 15 mg/kg。目前,有关环丝氨酸治疗结核性脑膜炎疗效的研究仍较少^[49]。

【推荐意见-3】环丝氨酸主要用于耐药,尤其是 MDR-TB 和 XDR-TB 的治疗(1A)。同时,对耐药结核性脑膜炎有较好疗效(1B)。

八、环丝氨酸的安全性评估

环丝氨酸最常见的不良反应为精神神经系统功能异常,如头晕、头痛、嗜睡、兴奋性增高、焦虑、精神错乱、烦躁不安、精神抑郁、肌肉抽搐或颤抖、神经质、多梦,严重者会出现惊厥和自杀等^[51],也可出现周围神经疾病,如麻木、手足无力,并可能出现贫血和高胆红素血症等其他不良反应^[52-53],皮肤反应包括苔藓样疹、地衣样皮疹、皮肤和黏膜的急性水疱病变等^[54]。

环丝氨酸较其他抗结核药品有更高的精神神经系统不良反应发生率。不良反应的发生率并没有因为耐药情况、疗程、联合用药或区域变化而差异有统计学意义,所有不良反应的发生率为 9.1% (95%CI: 6.4%~11.7%),其中精神神经方面的不良反应发

生率为 5.7% (95%CI: 3.7%~7.6%)^[55]。绝大部分患者可以不中断环丝氨酸而继续治疗,极少数因不良反应而再次住院^[56-57]。我国的一项研究中纳入了 623 例服用环丝氨酸的耐多药肺结核患者,精神神经系统的不良反应发生率为 4.3%,70.4% 精神神经系统的不良反应发生在治疗 6 个月内,发生的中位时间为 3 个月^[58]。出现以下症状,如惊厥、摇摆、说话困难、抑郁症、自我伤害念头、意识模糊、记忆丧失、性格改变(包括攻击行为)等,建议停药。

部分不良反应在使用抗惊厥药和降低环丝氨酸剂量后可减轻或消失,推荐维持血浆浓度低于 30 $\mu\text{g/ml}$ 。2013 年一项荟萃分析结果显示,每日剂量 15~20 mg/kg,或每日总剂量为 500~1000 mg,环丝氨酸不良反应发生率在 6.4%~11.7%,在此剂量范围内用药风险差异无统计学意义;值得注意的是,40% 长期未治或治疗无效的耐药患者,在治疗之前就有抑郁症状^[55]。

环丝氨酸可用于肝损伤患者,治疗前出现轻度肝功能异常的患者,在使用环丝氨酸抗结核治疗同时给予保肝治疗,可使肝功能保持稳定^[59]。因此,环丝氨酸尤其适用于肝损伤的结核病患者,并且轻度肝功能不全患者不必调整剂量,但需要在密切监测下进行治疗^[45, 60]。

大剂量的环丝氨酸可增加维生素 B6 的肾脏清除率,从而导致维生素 B6 缺乏,WHO 推荐每 250 mg 环丝氨酸同时给予 50 mg 维生素 B6,以预防神经系统毒性^[61]。

异烟肼、乙硫异烟胺/丙硫异烟胺和氟喹诺酮类药物可增加环丝氨酸对精神神经系统的毒性反应^[24],酗酒可能增加患者癫痫发作的风险,精神病史可增加患者焦虑和抑郁发生的风险,有惊厥史的患者使用环丝氨酸后有惊厥复发的风险^[31]。

【推荐意见-4】环丝氨酸安全性良好,可用于肝损伤患者,但比其他抗结核药品有更高的精神神经系统不良反应(1A)。环丝氨酸可导致维生素 B6 缺乏,建议每服用 250 mg 环丝氨酸同时补充 50 mg 维生素 B6(1B)。

九、环丝氨酸在特殊人群中的应用

1. 妊娠及哺乳期妇女:关于妊娠期使用环丝氨酸安全性的数据有限,目前认为环丝氨酸可以跨越胎盘屏障,孕妇用药分类为 C 级,但实验动物中没有观察到致畸作用,故只有在没有其他治疗选择的情况下可考虑使用。美国儿科学会认为环丝氨酸可

用于哺乳期妇女,但乳儿需接受充足剂量的维生素 B6^[49]。

2. 儿童:在儿童耐药结核病治疗方案中,环丝氨酸虽得到广泛认可,但仍缺乏足够的有效性和安全性数据^[28, 62]。一项基于耐药结核病儿童使用二线抗结核药品的药代动力学研究中发现,每日 250 mg 环丝氨酸剂量可能不能达到有效的血药浓度,并发现年龄对环丝氨酸血药浓度有显著影响,未来仍需进行更多临床研究及试验,以验证其安全性及使用剂量^[63]。

3. 老年人:针对老年人的研究较少,年龄 ≥ 65 岁患者的治疗效果及预后较差,老年人中环丝氨酸的不良反应发生率可能增加,治疗过程中需给予密切监测,必要时减少环丝氨酸的使用剂量^[43, 64-65]。

【推荐意见-5】有关妊娠、哺乳期妇女,以及儿童、老年人使用环丝氨酸的临床数据较少,在没有其他药物可选择的情况下才能够考虑使用(2C)。

十、环丝氨酸临床应用的适应证

(1) RR-TB、MDR-TB、准广泛耐药结核病(pre-XDR-TB)和 XDR-TB 的治疗方案中,环丝氨酸应作为耐药化疗方案的核心药品之一;(2)复治结核病患者不能组成有效方案者;(3)初治结核病及肝功能损伤不能组成有效方案者;(4)结核性脑膜炎耐药患者。

【推荐意见-6】环丝氨酸主要用于耐药结核病治疗和因各种原因不能组成有效化疗方案者。

十一、环丝氨酸临床应用的禁忌证

环丝氨酸禁用于严重焦虑、抑郁症等精神病患者,或有癫痫、惊厥发作史的患者;严重肝肾功能受损患者或有酗酒史者慎用或不用^[28]。对于出现不良反应或中枢神经系统毒性症状者,根据不良反应轻重,可考虑减量并应用抗过敏或营养神经药品,必要时停药^[63]。孕妇、哺乳期妇女为相对禁忌,常规不推荐使用,在无其他药品可供选择的情况下,哺乳期妇女服药后乳儿需补充维生素 B6^[49]。

【推荐意见-7】禁用于存在严重精神神经系统疾病患者;慎用于严重肾功能不全者(1B)。

十二、环丝氨酸临床应用的剂量与用法

口服成人常用剂量为每日 2~3 次,每次 250 mg。WHO 推荐每天平均剂量为 15 mg/kg~20 mg/kg,或者每日的总剂量为 500~1000 mg,可以达到治疗效果和最小毒性^[66]。

轻度至中度肾功能损伤患者的剂量应降低,当

肌酐清除率 < 30 ml/min,推荐剂量为 250 mg/d 或 500 mg/次,每周 3 次;透析可除去 56% 的该药,透析后建议用药剂量调整为 500 mg/次,每周 3 次。

轻度肝功能受损患者可不调整剂量。

在英国和美国,环丝氨酸已被许可用于儿童,建议对耐药结核病可每日 2 次,每次口服 5 mg/kg~10 mg/kg,或 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日最大剂量为 1000 mg。

有条件的医疗机构可以开展血药浓度监测,根据血浆药物浓度水平来调整用药剂量,通常血药浓度不应高于 30 mg/L。

【推荐意见-8】每日 500~750 mg,分 2~3 次服用,需与维生素 B6 合用,有条件的医疗机构可根据血药浓度($20 \mu\text{g/ml} \sim 35 \mu\text{g/ml}$)调整用药(1B)。

十三、环丝氨酸应用的不良反应监测与处理

在治疗开始时,应向每例患者提示预期的毒性反应,并评价精神神经系统情况(详见《环丝氨酸精神神经系统不良反应评价表》),每月随诊均需再次评价直至停药。对于有自杀倾向的患者,应将患者收入院,进行 24 h 监控,停用环丝氨酸,精神科会诊,开始采用精神类药品治疗^[43, 45, 57]。

如同时应用异烟肼或丙硫异烟胺/乙硫异烟胺,并出现精神神经系统不良反应者,环丝氨酸剂量可降低到每天 500 mg^[24, 31]。与氟喹诺酮类药品联合应用出现精神神经系统不良反应者,可降低环丝氨酸和氟喹诺酮类药品的剂量。如果降低剂量后症状无改善,可考虑停用环丝氨酸。如停用环丝氨酸后症状仍然没有改善,则需要停止异烟肼、丙硫异烟胺/乙硫异烟胺或氟喹诺酮类药品的应用,并进行系统评估^[24]。

【推荐意见-9】服用环丝氨酸前及用药期间需对患者进行精神神经系统不良反应评价,根据不良反应的情况及时调整用药剂量或停药(1B)。

十四、环丝氨酸临床应用的注意事项

使用环丝氨酸时应避免摄入高脂肪餐和酒精。丙硫异烟胺与环丝氨酸联合应用过程中可能出现抽搐,故 2 种药品同时使用时应避免采用大剂量。如有胃肠道反应,建议减量使用,用药 2 周后再增至标准剂量。维生素 B6 应该给予所有服用环丝氨酸的患者,以减轻精神神经系统的不良反应,每 250 mg 的环丝氨酸对应增加 50 mg 维生素 B6。

十五、结语

综上所述,环丝氨酸治疗结核病已有数十年历

史,因耐药率低,与其他药品无交叉耐药性,组织穿透能力较强,临床疗效好,故作为核心抗结核药品纳入耐多药结核病的治疗方案中^[7,67]。环丝氨酸主要的不良反应为精神神经系统反应,但多数不必中断治疗,且减量或停药后多数患者症状可缓解,值得临床推广使用。

执笔者 101149 首都医科大学附属北京胸科医院(初乃惠、陈效友、聂文娟、荆玮、滕田璐)

参与讨论与撰写本共识的单位与作者(排名不分先后)
430030 武汉市肺科医院(王卫华、杜鹃); 400016 重庆医科大学附属第一医院(王璞); 518112 深圳市第三人民医院(邓国防); 330006 南昌,江西省胸科医院(邓爱花); 266043 青岛市胸科医院(刘玉峰); 102206 北京,中国疾病预防控制中心(刘剑君,李仁忠); 050048 石家庄,河北省胸科医院(吴树才、李志惠、谢兰品); 410004 南华大学附属长沙市中心医院(李春香、裴昇); 410013 长沙,湖南省胸科医院(杨坤云); 130599 长春,吉林省结核病医院(孙鹏、杨国立); 200433 同济大学附属上海市肺科医院(沙巍、顾瑾); 154007 黑龙江省佳木斯市传染病院(邱超); 210003 南京市第二医院(江苏省传染病医院)(张侠、胡春梅); 056002 河北省邯郸市传染病医院(张春艳); 101149 首都医科大学附属北京胸科医院(陆宇、段鸿飞、戈启萍、周文强); 830049 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区胸科医院(阿尔泰); 350008 福建省福州肺科医院(陈晓红); 450015 郑州,河南省传染病医院(陈裕); 550004 贵阳市公共卫生救治中心(陈静); 150500 哈尔滨,黑龙江省传染病防治院(金龙); 132506 吉林市结核病医院(姜晓双); 100095 北京老年医院(曹文利); 261041 潍坊市第二人民医院(韩文革); 212021 江苏省镇江市第三人民医院(潘洪秋); 710100 西安市胸科医院(党丽云、任斐); 110044 沈阳市胸科医院(陈巍); 310003 杭州,浙江省中西医结合医院、浙江省结核病诊疗中心(蔡青山); 710100 西安,陕西省结核病防治院(仵倩红); 浙江省金华广福肿瘤医院(赵承杰); 100035 《中国防痨杂志》期刊社(薛爱华、李敬文、范永德、郭萌)

指导专家 肖和平 成诗明

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] Chahine EB, Karaoui LR, Mansour H. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(1): 107-115.
- [3] Wong EB, Cohen KA, Bishai WR. Rising to the challenge: new therapies for tuberculosis. *Trends Microbiol*, 2013, 21(9): 493-501.
- [4] Palmero D, González Montaner P, Cufré M, et al. First series of patients with XDR and pre-XDR TB treated with regimens that included meropenem-clavulanate in Argentina. *Arch Bronconeumol*, 2015, 51(10): e49-52.
- [5] Szumowski JD, Lynch JB. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:677-682.
- [6] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [7] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年). 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [8] Hidy PH, Hodge EB, Young VV, et al. Structure and reactions of cycloserine. *J Am Chem Soc*, 1955, 77(8): 2345-2346.
- [9] Fattorini L, Iona E, Ricci ML et al. Activity of 16 antimicrobial agents against drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microb Drug Resist*, 1999, 5(4): 265-270.
- [10] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [11] Pinsker KL, Koerner SK. Chemotherapy of tuberculosis. *Am J Hosp Pharm*, 1976, 33(3): 275-283.
- [12] Hong W, Chen L, Xie J. Molecular basis underlying *Mycobacterium tuberculosis* D-cycloserine resistance. Is there a role for ubiquinone and menaquinone metabolic pathways? *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(6): 691-701.
- [13] Bruning JB, Murillo AC, Chacon O, et al. Structure of the *Mycobacterium tuberculosis* D-alanine:D-alanine ligase, a target of the antituberculosis drug D-cycloserine. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(1): 291-301.
- [14] Lambert MP, Neuhaus FC. Mechanism of D-cycloserine action: alanine racemase from *Escherichia coli* W. *J Bacteriol*, 1972, 110(3): 978-987.
- [15] Neuhaus FC, Lynch JL. The enzymatic synthesis of D-alanyl-D-alanine. 3. On the inhibition of D-alanyl-D-alanine synthetase by the antibiotic D-cycloserine. *Biochemistry*, 1964, 3(4): 471-480.
- [16] Khosravi AD, Mirsaedi M, Farahani A, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria and high efficacy of d-cycloserine and its synergistic effect with clarithromycin against *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium abscessus*. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 2521-2532.
- [17] *Handbook of anti-tuberculosis agents*. Introduction. Tuberculosis (Edinb), 2008, 88(2): 85-86.
- [18] Cycloserine. Tuberculosis (Edinb), 2008, 88(2): 100-101.
- [19] Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*, 2002, 62(15): 2169-2183.
- [20] 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. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(6): 677-687.
- [21] Deshpande D, Alffenaar JC, Köser CU, et al. d-Cycloserine pharmacokinetics/pharmacodynamics, susceptibility, and dosing implications in multidrug-resistant tuberculosis: A Faustian deal. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 Suppl 3: S308-316.
- [22] Alghamdi WA, Alsultan A, Al-Shaer MH, et al. Cycloserine population pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5): e00055-19.
- [23] Zhu M, Nix DE, Adam RD, et al. Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(8): 891-897.
- [24] Gardner CA, Acharya T, Pablos-Méndez A. The global alliance for tuberculosis drug development—accomplishments and future directions. *Clin Chest Med*, 2005, 26(2): 341-347, vii.
- [25] Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*, 2014, 74(8):

- 839-854.
- [26] Mulubwa M, Mugabo P. Steady-state population pharmacokinetics of terizidone and its metabolite cycloserine in patients with drug-resistant tuberculosis. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(9): 1946-1956.
- [27] Zhu H, Guo SC, Liu ZQ, et al. Therapeutic drug monitoring of cycloserine and linezolid during anti-tuberculosis treatment in Beijing, China. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(8): 931-936.
- [28] 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.
- [29] Conde MB, Melo FA, Marques AM, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*, 2009, 35(10): 1018-1048.
- [30] Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, et al. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate, and clofazimine. *Chest*, 1999, 116(4): 984-990.
- [31] Kam KM, Yip CW. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to second-line drugs in Hong Kong, 1995—2002, after the implementation of DOTS-plus. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(6): 760-766.
- [32] Evangelopoulos D, Prosser GA, Rodgers A, et al. Comparative fitness analysis of D-cycloserine resistant mutants reveals both fitness-neutral and high-fitness cost genotypes. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4177.
- [33] Nakatani Y, Opel-Reading HK, Merker M, et al. Role of alanine racemase mutations in *Mycobacterium tuberculosis* D-cycloserine resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12): e01575-17.
- [34] Desjardins CA, Cohen KA, Munsamy V, et al. Genomic and functional analyses of *Mycobacterium tuberculosis* strains implicate ald in D-cycloserine resistance. *Nat Genet*, 2016, 48(5): 544-551.
- [35] Chen J, Zhang S, Cui P, et al. Identification of novel mutations associated with cycloserine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(12): 3272-3276.
- [36] Epstein IG, Nair KG, Mulinos MG, et al. The rehabilitation of chronic, drug resistant cases of tuberculosis with cycloserine, and successful treatment of virgin cases. *Dis Chest*, 1961, 40: 276-283.
- [37] Tahaoğlu K, Törün T, Sevim T, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med*, 2001, 345(3): 170-174.
- [38] Escudero E, Peña JM, Alvarez-Sala R, et al. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection; success with individualised therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(4): 409-414.
- [39] Prasad R, Verma SK, Sahai S, et al. Efficacy and safety of kanamycin, ethionamide, PAS and cycloserine in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2006, 48(3): 183-186.
- [40] World Health Organization. WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis; 2011 Update. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [41] Masjedi MR, Tabarsi P, Chitsaz E, et al. Outcome of treatment of MDR-TB patients with standardised regimens, Iran, 2002—2006. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(7): 750-755.
- [42] 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.
- [43] Wang J, Pang Y, Jing W, et al. Efficacy and safety of cycloserine-containing regimens in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide retrospective cohort study in China. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 763-770.
- [44] 李杨, 王飞, 吴珺敏, 等. 环丝氨酸在耐多药结核病化学治疗中应用价值的探讨. *中国防痨杂志*, 2018, 40(2): 168-172.
- [45] 徐俊彦, 钟凯惠, 薛卫, 等. 含环丝氨酸结核方案治疗耐多药肺结核病患者疗效及安全性. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(1): 108-111.
- [46] Lee SH, Seo KA, Lee YM, et al. Low serum concentrations of moxifloxacin, prothionamide, and cycloserine on sputum conversion in multi-drug resistant TB. *Yonsei Med J*, 2015, 56(4): 961-967.
- [47] Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2008, 359(6): 563-574.
- [48] Li Y, Wang F, Wu L, et al. Cycloserine for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study in China. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 721-731.
- [49] Donald PR. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis (Edinb)*, 2010, 90(5): 279-292.
- [50] Upton A, Woodhouse A, Vaughan R, et al. Evolution of central nervous system multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and late relapse of cryptic prosthetic hip joint tuberculosis: complications during treatment of disseminated isoniazid-resistant tuberculosis in an immuno-compromised host. *Clin Microbiol*, 2009, 47(2): 507-510.
- [51] 王黎霞, 成诗明, 周林. 结核菌/艾滋病病毒双重感染防治工作技术指导手册. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 83-117.
- [52] Mulubwa M, Mugabo P. Amount of cycloserine emanating from terizidone metabolism and relationship with hepatic function in patients with drug-resistant tuberculosis. *Drugs R D*, 2019, 19(3): 289-296.
- [53] Tandon VR, Rani N, Roshni, et al. Cycloserine induced psychosis with hepatic dysfunction. *Indian J Pharmacol*, 2015, 47(2): 230-231.
- [54] Kim J, Park S, Jung CM, et al. A Case of Cycloserine-Induced Lichenoid Drug Eruption Supported by the Lymphocyte Transformation Test. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(3): 281-284.
- [55] Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, et al. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(10): 1257-1266.
- [56] Vega P, Sweetland A, Acha J, et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(6): 749-759.
- [57] 缪昌东, 姜继军. 环丝氨酸致精神异常一例. *中国防痨杂志*, 2013, 35(6): 480.
- [58] 王敬, 荆玮, 陈维, 等. 含环丝氨酸方案治疗耐多药肺结核患者发生不良反应的临床分析. *中国防痨杂志*, 2018, 40(8): 810-814.
- [59] 张凤波, 刘平, 纪滨英, 等. 环丝氨酸治疗耐多药肺结核不良反应 66 例临床观察//《中国防痨杂志》期刊社.《中国防痨杂志》创刊 80 周年纪念暨学术会议资料汇编. 贵阳:《中国防痨杂志》编辑委员会, 2014: 97.
- [60] 裴洁, 银春莲, 覃伟, 等. 联用环丝氨酸在耐多药肺结核治疗中的疗效及安全性研究. *传染病信息*, 2015, 28(4): 237-240.
- [61] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [62] Ramachandran G, Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf*, 2015, 38(3): 253-269.
- [63] Hemanth Kumar AK, Kumar A, Kannan T, et al. Pharmacokinetics of second-line antituberculosis drugs in children with

multidrug-resistant tuberculosis in India. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(5): e02410-17.

[64] Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful ‘9-month Bangladesh regimen’ for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(10): 1180-1187.

[65] Xu C, Pang Y, Li R, et al. Clinical outcome of multidrug-resistant tuberculosis patients receiving standardized second-line treatment regimen in China. J Infect, 2018, 76(4): 348-353.

[66] World Health Organization. Management of MDR-TB: a field

guide-a companion document to guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2008; 20-37.

[67] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749.

(收稿日期:2020-04-02)
(本文编辑:薛爱华)

附件 环丝氨酸精神神经系统不良反应评价表

(1)我觉得比平时容易紧张和着急[];(2)我无缘无故地感到害怕,甚至恐慌[];(3)我经常觉得心慌,有时手脚发抖打颤[];(4)我不容易入睡并且睡眠质量不好[];(5)我经常觉得闷闷不乐情绪低沉[];(6)我常感到疲乏,吃不下东西[];(7)我经常做的事情现在变得困难了[];(8)平常感兴趣的事我感到失去了兴趣[];(9)我总想哭

[];(10)我对未来感到没有希望,有时觉得活着没意思[]。

评价 禁用、停药或慎用的原则如下:(1)1~7 中选择 4 条及以上,或者 8、9、10 中任意一条者慎用环丝氨酸;必要时,请精神科医生评估后确定,用药过程中密切观察。(2)抗焦虑或抗抑郁治疗中的患者禁用环丝氨酸。