

· 诊疗方案 ·

中国耐多药/利福平耐药结核病化学
治疗指南(2026年版)

中华医学会结核病学分会

通信作者:吴桂辉,成都市公共卫生临床医疗中心,成都 610000, Email: wghwgh2584@sina.com;李亮,首都医科大学附属北京胸科医院北京市结核病胸部肿瘤研究所,北京 101149, Email: liliang@tb123.org;唐神结,中国疾病预防控制中心结核病防治中心,北京 101149, Email: tangsj1106@vip.sina.com

【摘要】 耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)与利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)是全球结核病防治工作面临的重大挑战。目前,MDR/RR-TB的化学治疗仍存在疗程较长、治疗成功率偏低等问题。中华医学会结核病学分会在2019年发布了《中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识》,为我国MDR/RR-TB的规范化诊疗和临床处置能力提升提供了重要指导。为进一步响应全球循证医学进展,结合我国实际国情,中华医学会结核病学分会组织结核病领域专家,制订了《中国耐多药/利福平耐药结核病化学治疗指南(2026年版)》。本指南重点围绕耐药结核病定义、短程与长程治疗方案的选择及调整策略、治疗期间的监测、特殊人群的治疗以及药物不良反应的规范化管理等方面,提出更新建议及推荐意见,并辅以循证依据、临床疑问及实施建议。本指南共形成14条推荐意见,旨在为MDR/RR-TB的规范化治疗提供坚实的临床证据和决策依据。主要推荐意见如下。**推荐意见1:**对于14岁及以上青少年和成人MDR/RR-TB患者,应采用6个月BPaLM治疗方案,而非9个月或更长(18个月)疗程方案(1B)。**推荐意见2:**对于伴或不伴氟喹诺酮类药物耐药的MDR/RR-TB患者(包括全年龄段儿童、妊娠和哺乳期妇女),可采用6个月BDLLfxC治疗方案(1B)。**推荐意见3:**对氟喹诺酮类药物敏感的MDR/RR-TB患者,可使用9个月全口服治疗方案[4~6Bdq(6m)-Lfx(Mfx)-Pto(Lzd2m)-Cfz-E-H^{high-dose}-Z/5Lfx(Mfx)-Cfz-E-Z],而非更长疗程(18个月)方案(2B)。**推荐意见4:**对氟喹诺酮类药物敏感的MDR/RR-TB患者,可使用9个月全口服方案(BLMZ,BLLfxCZ和BDLLfxZ)替代更长疗程(18个月)方案。优先级使用顺序依次为:BLMZ、BLLfxCZ、BDLLfxZ(2B)。**推荐意见5:**在药物可及性受限时,对于氟喹诺酮类药物及阿米卡星敏感的MDR/RR-TB患者,可使用9~12个月的含注射剂短程治疗方案替代长程(18个月)治疗方案(2B)。**推荐意见6:**对氟喹诺酮类敏感的MDR/RR-TB患者,也可选用9个月Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs方案替代长程(18个月)治疗方案(2D)。**推荐意见7:**对于接受长程治疗的MDR/RR-TB患者,治疗方案应包含全部3种A组以及至少1种B组药物,以确保治疗初期至少有4种可能有效药物;同时保证停用贝达喹啉后,方案至少包含3种有效药物;如仅能使用1~2种A组药物,则需同时包含2种B组药物。若仅通过A组和B组药物无法组成有效治疗方案,则应加入C组药物以完善治疗方案(1B)。**推荐意见8:**对MDR/RR-TB患者实施最佳方案需基于患者可靠的基线药敏试验结果、既往治疗史及临床特征等进行个体化决策。优先选择短程治疗方案,对于不适用短程方案的患者,可根据药敏试验结果选择个体化长程方案(GPS)。**推荐意见9:**短程方案属于固定标准化治疗组合,当患者出现药物不良反应时,可以进行剂量调整,但不建议过早停用或替换任何药物(利奈唑胺相关不良事件除外)来修改方案。若因疗效不佳或组合方案中药物无法继续使用时,需经过临床专家组讨论后调整方案(GPS)。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20251104-00674

收稿日期 2025-11-04 本文编辑 高洁

引用本文:中华医学会结核病学分会.中国耐多药/利福平耐药结核病化学治疗指南(2026年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2026,49(6):623-643. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20251104-00674.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



推荐意见 10: 对于接受治疗的 MDR/RR-TB 患者, 需进行临床疗效及不良反应的监测, 包括临床症状、体格检查、实验室检查以及胸部影像学检查, 必要时进行心电图、听力、视力视野等检查。接受长程治疗方案的患者, 若条件允许, 最好在治疗期间每月同时开展痰涂片镜检及痰分枝杆菌培养检查以监测治疗效果, 接受短程治疗方案者可适当增加监测频率(1B)。**推荐意见 11:** 全年龄段儿童及青少年、妊娠期和哺乳期妇女及老年人 MDR/RR-TB 治疗原则与普通 MDR/RR-TB 患者一致, 仍优先选择短程治疗方案(1B)。**推荐意见 12:** MDR/RR-TB 和 HIV/AIDS 共病患者的抗结核治疗方案制定与 HIV 阴性患者相同, 但需要注意抗结核药物与抗逆转录病毒药物的相互作用(1A)。**推荐意见 13:** MDR/RR-TB 和 HIV/AIDS 共病患者, 应在抗结核治疗的同时进行抗逆转录病毒治疗(不考虑 CD4⁺T 淋巴细胞计数), 最好于 8 周内启动抗逆转录病毒治疗。合并中枢神经系统结核时, 应在抗结核治疗开始 4 周后、8 周内启动抗逆转录病毒治疗(2D)。**推荐意见 14:** MDR/RR-TB 合并慢性乙型病毒性肝炎患者, 具有抗病毒治疗指征者, 应尽快开启抗乙型肝炎病毒治疗, 抗结核治疗可同时或待肝功能稳定后尽快启动。合并慢性丙型肝炎患者, 建议同时启动抗结核和直接抗病毒药物抗丙型肝炎病毒治疗(2D)。

基金项目: 国家重点研发项目(2022YFC2304802); 四川省科学技术厅重点研发项目(2023YFS0220); 成都市科学技术局技术创新研发项目(2022-YF05-02139-SN); 四川省医学科研课题计划(S22042); 成都市医学科研课题(2022101)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN305)

Chinese guideline for the chemotherapy of multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (2026 edition)

Chinese Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association

Corresponding author: Wu Guihui, Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610000, China, Email: wghwgh2584@sina.com; Li Liang, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China, Email: liliang@tb123.org; Tang Shenjie, National Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 101149, China, Email: tangsj1106@vip.sina.com

【Abstract】 Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) pose significant challenges to global tuberculosis prevention and treatment efforts. At present, the chemotherapy of MDR/RR-TB is still hampered by prolonged treatment duration and suboptimal success rates. In 2019, the Chinese Medical Association Tuberculosis Branch issued the Chinese Expert Consensus on the Treatment of MDR-TB and RR-TB, which has provided essential guidance for standardizing the diagnosis, treatment, and clinical management of MDR/RR-TB in China. In response to recent advances in global evidence-based medicine and in consideration of China's specific context, the Chinese Medical Association Tuberculosis Branch recently convened a panel of experts to develop the *Chinese Guidelines for the Chemotherapy of MDR/RR-TB (2026 Edition)*. This guideline provides updated recommendations regarding the definition of drug-resistant tuberculosis, selection and adjustment of short-course and long-course regimens, treatment monitoring, management of special populations, and standardized management of adverse drug reactions. Each recommendation is supported by an evidence-based rationale, the clinical questions addressed, and practical implementation suggestions. A total of 14 recommendations are presented, aiming to provide a robust clinical evidence base and to support informed decision-making for the standardized treatment of MDR/RR-TB. The key recommendations are as follows.

Recommendation 1: For adolescents (aged 14 years and above) and adults with MDR/RR-TB, the 6-month regimen comprising bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin (BP_aLM) is recommended over the 9-month or longer (18-month) regimens (1, B).

Recommendation 2: For MDR/RR-TB patients with or without fluoroquinolones resistance (including children of all ages, pregnant and breastfeeding women), the 6-month regimen comprising bedaquiline, delamanid, linezolid, levofloxacin, and clofazimine (BDLLfxC) is recommended (1, B).

Recommendation 3: For MDR/RR-TB patients susceptible to fluoroquinolones, the 9-month all-oral regimen comprising bedaquiline, levofloxacin (or moxifloxacin), protionamide (or linezolid for two months), clofazimine, ethambutol, high-dose isoniazid, and pyrazinamide [4–6 Bdq (6m)-Lfx (Mfx)-Pto (Lzd2m)-Cfz-E-H^{high-dose}-Z/5Lfx (Mfx)-Cfz-E-Z] is recommended over longer (18-month) regimens (2, B).



Recommendation 4: For MDR/RR-TB patients susceptible to fluoroquinolones, the modified 9-month all-oral regimens (BLMZ, BLLfxCZ and BDLLfxZ) are recommended over the currently recommended longer (18 months) regimens. The recommended order of priority among these regimens is BLMZ>BLLfxCZ>BDLLfxZ(2, B).

Recommendation 5: When drug accessibility is limited, for MDR/RR-TB patients susceptible to both fluoroquinolones and amikacin, the 9- to 12-month short-course regimen containing an injectable agent may be used in place of the longer regimens (18 months) (2, B).

Recommendation 6: For MDR/RR-TB patients susceptible to fluoroquinolones, the 9-month regimen comprising bedaquiline, linezolid, levofloxacin, clofazimine, and cycloserine may be used in place of the longer regimens (18 months) (2, D).

Recommendation 7: For MDR/RR-TB patients receiving long-course treatment, the regimen should include all three Group A agents and at least one Group B agent so that treatment starts with at least four anti-tuberculosis drugs likely to be effective, and that at least three agents are included for the rest of the treatment if bedaquiline is stopped. If only one or two Group A agents are used, both Group B agents are to be included. If the regimen cannot be composed from agents from Groups A and B alone, Group C agents should be added to complete it (1, B).

Recommendation 8: The optimal regimen for MDR/RR-TB patients should be individualized based on reliable baseline drug-susceptibility testing results, previous treatment history, and clinical characteristics. Short-course regimens are preferred; for patients who are not eligible for short-course regimens, individualized longer regimens may be selected based on drug susceptibility testing results (Good Practice Statement, GPS).

Recommendation 9: Short-course regimens are fixed, standardized combination treatments. When adverse drug reactions occur, dose adjustment is permitted; however, early discontinuation or substitution of any drug to modify the regimen is not recommended (with the exception of linezolid-related adverse events). Adjustments due to treatment failure or intolerance should be made after consultation with a clinical expert panel (GPS).

Recommendation 10: MDR/RR-TB patients undergoing treatment should be monitored for clinical efficacy and adverse events through symptom assessment, physical examination, laboratory tests, and chest imaging. When necessary, examinations such as electrocardiography, hearing tests, and visual field assessments should also be performed. Where feasible, patients on long-course regimens should ideally undergo monthly sputum smear microscopy and *Mycobacterium tuberculosis* culture during treatment. Patients on short-course regimens may be monitored at an appropriately increased frequency (1, B).

Recommendation 11: The treatment principles for MDR/RR-TB in individuals of all ages—including children, adolescents, pregnant and breastfeeding women, and the elderly—are consistent with those for general MDR/RR-TB patients. Short-course regimens are still preferred (1, B).

Recommendation 12: The design principles of anti-tuberculosis regimens for patients with MDR/RR-TB and HIV/AIDS co-infection should follow the same principles as those for HIV-negative patients, with careful consideration of drug-drug interactions between anti-tuberculosis and antiretroviral agents (1, A).

Recommendation 13: Patients co-infected with MDR/RR-TB and HIV/AIDS should receive antiretroviral therapy concurrently with anti-tuberculosis treatment (regardless of CD4⁺ T-cell count), ideally within 8 weeks. For those with central nervous system tuberculosis, antiretroviral therapy should be initiated between 4 and 8 weeks after starting anti-tuberculosis treatment (2, D).

Recommendation 14: MDR/RR-TB patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection who meet criteria for antiviral therapy should initiate anti-HBV treatment as soon as possible. Anti-tuberculosis treatment may initiate concurrently or after liver function has stabilized. For those with chronic hepatitis C virus infection, concurrent initiation of anti-tuberculosis treatment and direct-acting antiviral agents is recommended (2, D).

Fund program: National Key Research and Development Program(2022YFC2304802); Key Research and Development Program of Sichuan Provincial Science and Technology Department (2023YFS0220); Technology Innovation and Research Development Project of Chengdu Science and Technology Bureau (2022-YF05-02139-SN); Medical Research Project Plan of Sichuan Province (S22042); Chengdu Medical Scientific Research Project (2022101)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN305)



耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)和利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)是全球结核病防治面临的重大挑战。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)《2025年全球结核病报告》显示,2024年全球估计新发耐多药/利福平耐药结核病(multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, MDR/RR-TB)39万例,治疗成功率71%,我国估计新发MDR/RR-TB 2.8万例,治疗成功率68%,低于全球平均水平^[1]。耐药结核病的流行对我国公共卫生防控体系形成持续性压力,规范治疗对提高治疗成功率、减少耐药结核病流行至关重要。从1996年到2025年,WHO指南推荐的MDR/RR-TB治疗方案从18~24个月的传统长程方案迭代为6~9个月短程方案,由含注射剂方案转为全口服方案。2025年WHO发布了《结核病整合指南模块4:治疗与关怀》^[2],基于近期全球的高质量循证依据提出了治疗更新及推荐意见。中华医学会结核病学分会于2019年发布了《中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识》^[3],为指导全国耐药结核病的规范化诊疗发挥了重要作用,但随着研究发展,现行共识已无法满足临床需求。为指导临床医师深入理解WHO新版指南的更新内容、规范应用新方案,中华医学会结核病学分会组织结核病相关多领域专家,结合我国国情与最新循证依据,从耐药结核病定义、短程与长程治疗方案的选择及调整策略、治疗期间的监测、特殊人群的治疗以及药物不良反应的规范化管理等方面提出更新及推荐意见,明确推荐强度及证据等级,并附循证依据、临床疑问及实施要点建议,制订了《中国耐多药/利福平耐药结核病化学治疗指南(2026年版)》,供国内同道借鉴。

一、指南制订过程与方法

1. 指南制订方法:本指南筹备过程中首先进行了临床问题的构建,参考了人群、干预、对照、结局(population, intervention, comparison, outcome, PICO)的原则框架,并完成临床问题筛选。指南制订团队由编写组、文献证据组、方法学组及外审专家组构成,包括结核病、感染病、呼吸病学、循证医学等多领域专家,所有专家均声明无利益冲突。编写组自2024年9月起调研征集临床需求,重点采集医患双视角关注的核心问题,2025年2月举行首轮、2025年6月和7月举行第二轮及第三轮专家论证会,邀请专家对初步拟定的临床问题进行重要性

评估和补充,最终遴选出14项关键临床议题,涵盖MDR/RR-TB的化疗方案推荐及选择策略、特殊人群化疗方案、疾病监测及预后评估、共病患者管理等。检索数据库如PubMed、Embase、Web of Science、知网、万方、中国生物医学文献服务等,中文检索词包括耐多药结核病、利福平耐药结核病、耐药结核病、化学治疗、治疗指南、短程治疗方案、长程治疗方案、贝达喹啉、利奈唑胺、氟喹诺酮类等,英文检索词包括 multidrug-resistant tuberculosis、MDR-TB、rifampicin-resistant tuberculosis、RR-TB、drug-resistant tuberculosis、chemotherapy、treatment guidelines、short-course regimen、long-course regimen、bedaquiline、linezolid、fluoroquinolones等,纳入的研究类型包括系统评价/Meta分析、随机对照试验、队列研究等。指南制订团队基于各临床问题相关的国内外证据,同时考虑了除证据外的其他因素如药物可及性、患者可接受性等,撰写后形成初稿,经过投票等方式形成推荐意见。

2. 证据评价等级:本指南的证据评价体系严格遵循WHO认证的GRADE(推荐分级的评估、制定与评价)标准,对证据质量与推荐强度实施分级(表1)。良好实践声明(good practice statement, GPS)定义为基于非直接证据或专家意见、经验形成的推荐。该分级系统通过量化指标确保循证建议的科学性及可操作性。

表1 证据质量与推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

3. 指南形成机制:本指南形成通过多次讨论与论证,采用德尔菲法整合多学科专家意见。专家组对指南条款实施盲审表决,达成指南意见。投票系统设置三阶评估标准:①同意;②不同意;③弃权。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台进行



中英文双语注册,制订全程符合规范(注册号:PREPARE-2025CN305),计划书已上传至国际实践指南注册与透明化平台,可在该平台下载。

二、定义及更新

(一)MDR/RR-TB的相关定义及更新^[4]

2020 年 10 月,WHO 正式修订了广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)和准广泛耐药结核病(pre-extensively drug-resistant tuberculosis, pre-XDR-TB)的定义,MDR/RR-TB 的定义仍保持不变;定义适合于所有结核病患者,包括肺结核和肺外结核。

RR-TB:指对利福平耐药的结核分枝杆菌复合群菌株引起的结核病。

MDR-TB:指对利福平和异烟肼均耐药的结核分枝杆菌复合群菌株引起的结核病。

pre-XDR-TB:指对利福平(无论异烟肼是否耐药)及至少一种氟喹诺酮类(左氧氟沙星或莫西沙星)耐药的结核分枝杆菌复合群菌株引起的结核病。

XDR-TB:指对利福平(无论异烟肼是否耐药)、至少一种氟喹诺酮类(左氧氟沙星或莫西沙星)及至少一种其他 A 组药物(贝达喹啉或利奈唑胺)耐药的结核分枝杆菌复合群菌株引起的结核病。

(二)治疗转归的定义

根据 2021 年 9 月 WHO 发布的《耐药结核病治疗结局定义专家咨询会会议报告》,及同步更新的《WHO 结核病定义和报告框架》及《操作手册模块 4》,结合我国国情,以痰结核分枝杆菌培养作为判断 MDR/RR-TB 治疗转归的主要指标,其治疗转归定义如下^[5-6]。

治愈:完成规定疗程,具有细菌学转归应答且无证据显示治疗失败。细菌学转归应答是指出现细菌学转阴且再无复阳(细菌学转阴:治疗后连续 2 次或以上痰培养结果为阴性,每次至少间隔 7 d;细菌学复阳:细菌学转阴后连续 2 次或以上痰培养结果为阳性,每次至少间隔 7 d)。

治疗失败:需停止治疗或永久性更改为新的治疗方案(更改原因包括以下任意一种:①无临床或细菌学治疗反应;②药物不良反应;③治疗过程中新出现对现用药物耐药情况)。

完成治疗:完成规定疗程,但治疗转归不满足治愈或治疗失败的定义。

死亡:治疗过程中由于任何原因死亡。

失访:治疗中断连续 2 个月或以上。

无法评估:未登记治疗转归(包括转院的病例和治疗结局未知的病例,排除失访病例)。

治疗成功:包括治愈及完成治疗。

持续治疗成功:该定义仅用于实施性研究,指患者治疗成功后继续随访 6 个月和 12 个月存活且无复发。

三、MDR/RR-TB 的化学治疗方案

(一)治疗原则

MDR/RR-TB 化学治疗仍需遵从“早期、联合、适量、规律、全程”十字方针,同时遵循以下基本原则^[2-3, 7-8]。

1. 所有确诊的 MDR/RR-TB 患者均应尽早接受规范治疗。在制定具体治疗方案时,取得患者知情同意后方可实施。

2. 在治疗前需进行快速诊断检测以初步检测结核分枝杆菌对利福平的耐药性。建议采用 WHO 推荐的结核病分子快速诊断检测方法,若结核分枝杆菌培养阳性则尽快同时进行表型药敏试验。

3. 应基于患者临床特征、可靠的药敏试验结果、实验室指标、药物可及性及既往用药史等制定标准治疗方案,若因特殊原因无法使用标准方案,可根据专家集体讨论意见制定个体化治疗方案。

4. 所有纳入 MDR/RR-TB 治疗的患者需积极开展抗结核药物安全性监测和管理,及时发现并处理抗结核药物的不良反应。

5. 药物剂量应根据年龄和体质量确定,避免不良反应及产生新的耐药菌株。

(二)6 个月的短程治疗方案

1. 6 个月 BPaLM/BPaL 短程治疗方案

【推荐意见 1】 对于 14 岁及以上青少年和成人 MDR/RR-TB 患者,应采用 6 个月 BPaLM 治疗方案,而非 9 个月或更长(18 个月)疗程方案(1B)。

方案说明:BPaLM 方案由贝达喹啉(B)、普托马尼(Pa)和利奈唑胺(L)组成,可根据耐受性及药敏试验结果情况全程联合或不联合莫西沙星(M)。普托马尼的剂量为每日 200 mg,持续整个治疗期,其他药物剂量参见附表。治疗前若无氟喹诺酮类药物耐药性结果可先启动 BPaLM,后续确认莫西沙星敏感则无需调整继续进行治疗,若耐药则调整为 BPaL 方案^[2, 4]。

适用人群:(1)MDR/RR-TB 或 pre-XDR-TB 患者;(2)既往使用贝达喹啉、利奈唑胺、普托马尼或德拉马尼少于 1 个月的患者。当方案中药物使用超过 1 个月时,需确定对所用药物敏感;(3)适用于



肺结核和部分肺外结核患者,除外中枢神经系统结核病、骨关节结核病、播散性结核病及耐药结核病定点医疗机构专家组评估不适合的情况;(4)年龄 ≥ 14 岁(无论 HIV 感染状态),妊娠期和哺乳期妇女除外。

推荐意见说明:本推荐意见基于 Nix-TB、ZeNix 和 TB-PRACTECAL 等临床试验。Nix-TB 研究中 109 例 MDR/RR-TB 患者接受 BPAL 方案,90% 获得良好结局,主要不良事件(adverse event, AE)为利奈唑胺相关周围神经病变(81%)和骨髓抑制(48%),但通过减量或停药可控^[9]。ZeNix 研究优化了利奈唑胺的剂量,发现 BPAL 方案里 Lzd 使用 600 mg-26 周与 1 200 mg-26 周方案的疗效相当(91% 比 93%),但前者周围神经病变、骨髓抑制和剂量调整事件发生率均更低(24% 比 38%, 2% 比 22%, 13% 比 51%)^[10]。TB-PRACTECAL 研究显示,在 RR-TB 改良意向性治疗人群中,6BPALM、6BPAL、6BPALC 组 72 周内治疗成功率分别为 88%、86%、77%,均优于 WHO 推荐的 ≥ 9 个月标准方案组(59%)(非劣效性 $P < 0.000 1$),但在符合方案集人群中 6BPALC 组未达非劣效性标准。三组 3 级及以上 AE 或严重不良事件(severe adverse event, SAE)的发生率(23%、24%、30%)均低于标准方案组(48%);BPALM 组无死亡,标准治疗组有 5 例死亡,4 例与治疗相关^[11]。此外,白俄罗斯和乌兹别克斯坦的前瞻性队列研究显示,448 例接受 BPALM 方案的 MDR/RR-TB 患者治疗成功率为 95.3%,SAE 发生率 10.3%,病死率 3.1%(92.9% 与结核无关),随访 12 个月无复发^[12]。巴基斯坦 116 例接受 BPALM/BPAL 方案的患者治疗成功率 96%,病死率 3%,失访率低于 1%,无 SAE^[13]。

综合上述研究及相关建议显示,6 个月 BPALM/BPAL 方案疗效确切、不良反应可控,与当前推荐的 9 个月或更长方案比较,其是符合条件患者的优选方案^[14]。由于 Nix-TB、ZeNix 和 TB-PRACTECAL 研究排除了 < 14 岁的儿童患者;同时普托马尼对胎儿发育的影响尚不明确,排除了妊娠期和哺乳期妇女;故本推荐不适用于上述特殊人群。

临床应用疑问及解答

(1)问:BPALM/BPAL 中利奈唑胺的最佳剂量及疗程是多少?

答:ZeNix 试验结果显示,BPAL 中采用利奈唑胺 600 mg-26 周与 1 200 mg-26 周两者临床获益相

近,而不良反应相对较少。从健康获益平衡角度考量,利奈唑胺推荐使用剂量为 600 mg/次,1 次/d,使用 26 周,若病情需要可延长至 39 周。若出现利奈唑胺相关毒性反应,可酌情减至 300 mg/d。但 9 周内减量或停用可能会影响治疗结局,甚至治疗失败,建议退出短程方案,调整为长程方案。

(2)问:BPALM 方案中的莫西沙星可否用左氧氟沙星替代?

答:国内外部分专家提出可否用左氧氟沙星替代莫西沙星^[2],但目前尚无数据支持,故现阶段不推荐用左氧氟沙星或其他氟喹诺酮类药物替代莫西沙星。有学者根据 TB-PRACTECAL 临床试验的心电图数据进行纵向分析^[15],探讨与 Fridericia 公式校正的 QT 间期(QT interval corrected using Fridericia's formula, QTcF)延长风险的相关因素。结果提示,BPALC 组的 QTcF 峰值高于 BPALM 和 BPAL 组;在 24 周治疗期间,至少发生 1 次 QTcF > 450 ms 事件的受试者比例在 BPALM、BPALC 和 BPAL 组中分别为 29.5%(33/112)、38.9%(42/108)和 25.0%(27/108),但差异的临床意义有限。目前尚无我国人群使用 BPALM 方案的 QT 间期数据报告,建议严格筛选患者同时治疗期间密切监测心电图,如出现不良反应及时处理。

2. 6 个月 BDLLfxC 短程方案

【推荐意见 2】对于伴或不伴氟喹诺酮类药物耐药的 MDR/RR-TB 患者(包括全年龄段儿童、妊娠和哺乳期妇女)可采用 6 个月 BDLLfxC 治疗方案(1B)。

方案说明:BDLLfxC 方案由贝达喹啉(B)、德拉马尼(D)、利奈唑胺(L)、左氧氟沙星(Lfx)和氯法齐明(C)组成。对于确诊 MDR/RR-TB 的患者,如无法确定氟喹诺酮类药物耐药性,可立即启用 6BDLLfxC 方案治疗,如后续药敏试验结果提示对氟喹诺酮类药物敏感,则停用氯法齐明,继续 BDLLfx 方案治疗;若提示对氟喹诺酮类耐药则停用左氧氟沙星,继续 BDLC 方案治疗;对于无法获得氟喹诺酮类药敏试验结果的患者,则继续 BDLLfxC 方案治疗^[2]。

适用人群:(1)MDR/RR-TB 或 pre-XDR-TB 患者;(2)既往使用贝达喹啉、利奈唑胺、德拉马尼或氯法齐明少于 1 个月的患者。当方案中药物使用超过 1 个月时,需确定对所用的药物均敏感;(3)适用于肺结核和部分肺外结核患者,除外中枢神经系统结核病、骨关节结核病、播散性结核病及耐药结



核病定点医院专家组认为不适合的情况；(4)全年龄段人群，HIV 感染者、妊娠期和哺乳期妇女均适用；(5)高度疑似 MDR/RR-TB 的儿童：无病原学及耐药性依据但有结核病临床症状、体征和典型影像学表现，同时有与确诊 MDR/RR-TB 患者的密切接触史。

推荐意见说明^[2]：本推荐意见主要基于 BEAT-TB 研究（一项开放标签、多中心、Ⅲ期的随机对照临床试验），该研究对比了 BDLLfxC 方案与 WHO 推荐的标准治疗方案（MDR/RR-TB 采用含利奈唑胺 9~12 个月全口服方案，pre-XDR-TB 采用 18~20 个月全口服方案）的有效性及安全性。据 WHO《2025 年结核病治疗整合版指南模块 4》显示，BDLLfxC 组与标准治疗组在治疗失败或复发率（8.4% 比 7.0%）、失访率（1.0% 比 2.0%）、3~5 级 AE 发生率（34% 比 38%）、耐药性增强发生率（2.5% 比 3.0%）及病死率（均为 5.0%）方面均相近，表明 BDLLfxC 方案在有效性和安全性上与 9 个月或更长疗程标准方案相当，但有疗程更短、药物负担更低的优势。BEAT-TB 研究纳入了 30 例 8~17 岁未成年患者，10 例妊娠期妇女及 202 例 HIV 感染者，其中未成年患者无死亡病例，妊娠期妇女均顺利分娩活胎，亦未观察到 HIV 感染状态对疗效的影响。方案中的药物均已在儿童、青少年及妊娠期妇女中积累了安全性和有效性数据，故本方案适用范围包含上述特殊人群。

印度的一项前瞻性、开放标签单组队列研究^[16]也评估了 24~36 周 BDLC 方案治疗 Pre-XDR-TB 及对二线注射剂耐药 MDR-TB 患者的有效性和安全性，纳入患者 165 例，153 例进入有效性评估，91% 获得良好结局；在安全性上，出现 55% 皮肤色素沉着、52% 骨髓抑制、42% 周围神经病变，未发现 QTcF 延长超过 500 ms。随访至第 48 周时，94% 的患者保持良好结局，多数 AE 容易识别且可逆。

（三）9 个月的短程治疗方案

1. 9~11 个月全口服方案：4~6Bdq (6m)-Lfx (Mfx)-Pto (Lzd2m)-Cfz-E-H^{high-dose}-Z/5Lfx (Mfx)-Cfz-E-Z

【推荐意见 3】 对氟喹诺酮类药物敏感的 MDR/RR-TB 患者，可使用 9 个月全口服治疗方案（4~6Bdq (6m)-Lfx (Mfx)-Pto (Lzd2m)-Cfz-E-H^{high-dose}-Z/5Lfx (Mfx)-Cfz-E-Z），而非更长疗程（18 个月）方案（2B）。

方案说明：方案组合包括贝达喹啉 (Bdq 使用 6 个月)，与左氧氟沙星 (Lfx)/莫西沙星 (Mfx)、丙硫异烟胺 (Pto)、氯法齐明 (Cfz)、乙胺丁醇 (E)、高剂

量异烟肼 (H^{high-dose})、吡嗪酰胺 (Z) 联合用药（若患者 4 个月末痰涂片仍呈阳性，可将强化期延长至 6 个月），随后采用左氧氟沙星 (Lfx)/莫西沙星 (Mfx)、氯法齐明 (Cfz)、乙胺丁醇 (E) 和吡嗪酰胺 (Z) 治疗（持续 5 个月）。对于妊娠期和哺乳期妇女，可用 2 个月的利奈唑胺（每日 600 mg）替换丙硫异烟胺 (Pto)^[4]。建议有条件时在启动治疗前完成对异烟肼和氟喹诺酮类药物的耐药性筛查。若异烟肼分子药敏试验结果同时存在 inhA 和 katG 突变，则不推荐使用该方案。

适用人群：(1) 对氟喹诺酮类药物敏感的 MDR/RR-TB 患者；(2) 既往使用贝达喹啉、氟喹诺酮类药物、丙硫异烟胺、利奈唑胺和氯法齐明暴露时间少于 1 个月，当方案中药物使用超过 1 个月时，需确定对所用的药物均敏感；(3) 排除以下情况：病灶广泛的肺结核、血行播散性结核病、中枢神经系统结核、骨关节结核、结核性心包炎及 15 岁以下儿童的肺外结核（如儿童肺外结核表现为单纯外周淋巴结肿大或孤立性无压迫症状的纵隔淋巴结肿大，则可以应用本方案）；(4) 全年龄段人群，无论 HIV 感染状态；(5) 高度疑似 MDR/RR-TB 的儿童：无病原学及耐药性依据但有结核病临床症状、体征和典型影像学表现，同时有与确诊 MDR/RR-TB 患者的密切接触史。

推荐意见说明^[2]：本推荐意见主要基于南非项目及 WHO 汇集的全球个体患者数据，指南制订小组 (the Guideline Development Group, GDG) 对比了全口服含贝达喹啉短程与长程方案，发现两者虽在治疗结局差异无统计学意义，但短程方案在成功与失败或复发比 ($aOR=3.9$, 95%CI: 1.7~9.1)、成功与所有不良结局比 ($aOR=1.6$, 95%CI: 1.2~2.2) 以及失访风险比 ($aOR=0.5$, 95%CI: 0.4~0.8) 方面更具优势。此外，在全口服短程方案中，使用含利奈唑胺和含乙硫异烟胺的组合相比，治疗成功率（64% 比 66%）、失败或复发率（1.1% 比 1.4%）、病死率（20% 比 21%）、失访率（15% 比 12%）以及耐药性增强率（0.6% 比 0）均相似，在健康效应方面，无明显优劣之分。由于本方案药物在儿童、妊娠期妇女及 HIV 感染者中已有安全使用经验，GDG 认为其数据可推广至这些人群，故适用范围包含上述人群。

2. 改良的 9 个月全口服方案

【推荐意见 4】 对氟喹诺酮类药物敏感的 MDR/RR-TB 患者，可使用 9 个月全口服方案（BLMZ、BLLfxCZ 和 BDLLfxZ）替代更长疗程（18 个月）方案。



月)方案。优先级使用顺序依次为:BLMZ、BLLfxCZ、BDLLfxZ(2B)。

方案说明:方案组合为BLMZ/BLLfxCZ/BDLLfxZ。包含药物:贝达喹啉(B)、利奈唑胺(L)、莫西沙星(M)、左氧氟沙星(Lfx)、吡嗪酰胺(Z)、氯法齐明(C)、德拉马尼(D),疗程9个月,全程口服^[2]。

适用人群:(1)对氟喹诺酮类药物敏感的MDR/RR-TB患者;(2)既往未使用方案中的药物或使用时间少于1个月(氟喹诺酮类药物及吡嗪酰胺除外),当方案中药物使用超过1个月时,需确定对所用的药物均敏感;(3)适用于肺结核和部分肺外结核患者,除外中枢神经系统结核病、骨关节结核病、播散性结核病及耐药结核病定点医院专家组认为不适合的情况;(4)全年龄段人群,HIV感染者、妊娠期和哺乳期妇女均适用;(5)高度疑似MDR/RR-TB的儿童:无病原学及耐药性依据但有结核病临床症状、体征和典型影像学表现,同时有与确诊MDR/RR-TB患者的密切接触史。

推荐意见说明:本推荐意见来源于endTB试验^[2, 17-18],该试验评估了五种9个月方案治疗≥15岁MDR/RR-TB患者的有效性和安全性,并与WHO推荐的全口服含贝达喹啉长程(≥18个月)方案比较。结果显示:在改良意向性治疗人群中,三种含贝达喹啉的9个月方案(BLMZ、BLLfxCZ、BDLLfxZ)在73周内的治疗成功率均高于长程方案(89%、88.7%、85.2%比77%),病死率更低(1.7%、0.9%、2.5%比3.4%);两种不含贝达喹啉方案(DCLLfxZ、DCMZ)的治疗成功率参差不齐(76.3%、84.6%比77%),病死率接近长程方案(2.5%、2.9%比3.4%)。GDG综合评估后建议:BLMZ方案效益最佳,其次为BLLfxCZ、BDLLfxZ方案。方案中的所有药物均已在全年龄段中使用,具有明确的安全性和有效性数据及充分的药代/药效动力学资料。对于妊娠期和哺乳期妇女,建议在严密监测及管理下治疗。

临床应用疑问及解答

问:接受9个月BLMZ/BLLfxCZ/BDLLfxZ方案治疗的患者出现吡嗪酰胺耐药或相关不良反应时如何调整方案?

答:吡嗪酰胺系改良9个月口服方案的组合药物之一,endTB试验的数据表明,对于吡嗪酰胺耐药的患者,疗效虽有所降低,但成功率仍高于更长(18月)疗程方案。就我国目前结核耐药监测方法而言,表型药敏试验检测吡嗪酰胺耐药的稳定性较差,而推广高质量的吡嗪酰胺分子耐药检测技术

(分子测序)具有一定难度。故建议如果能可靠地确认吡嗪酰胺耐药性,可以去除吡嗪酰胺,其他药物按疗程继续,否则应保留吡嗪酰胺。在endTB临床试验里,大多数患者完成了39周的吡嗪酰胺治疗,因吡嗪酰胺相关SAE导致永久性停药的发生率在BLMZ、BLLfxCZ、BDLLfxZ三种方案中分别为17.5%、18.9%、16.5%,差异无统计学意义。永久性停用吡嗪酰胺的患者中,使用该药的中位时间在85~112 d。建议发生吡嗪酰胺AE必需停药者,需经耐药结核病专家组讨论及评估是否需要调整治疗方案。

3. 含注射剂的9~12个月方案:4~6Am-Mfx(Lfx)-Pto-Cfz-Z-H^{high-dose}-E/5 Mfx(Lfx)-Cfz-Z-E

【推荐意见5】在药物可及性受限时,对于氟喹诺酮类药物及阿米卡星敏感的MDR/RR-TB患者,可使用9~12个月的含注射剂短程治疗方案替代长程(18个月)治疗方案(2B)。

方案说明:方案组合为阿米卡星(Am)、莫西沙星(Mfx)或左氧氟沙星(Lfx)、丙硫异烟胺(Pto)、氯法齐明(Cfz)、吡嗪酰胺(Z)、高剂量异烟肼(H^{high-dose})及乙胺丁醇(E)联合用药,若患者4个月末痰涂片仍呈阳性,可将强化期延长至6个月;随后采用莫西沙星(Mfx)/左氧氟沙星(Lfx)、氯法齐明(Cfz)、吡嗪酰胺(Z)和乙胺丁醇(E)(持续5个月,可延长至6个月),总疗程为9~12个月。建议在启动治疗前完成对异烟肼、氟喹诺酮类药物和阿米卡星的耐药性筛查。若异烟肼分子药敏试验结果同时存在inhA和katG突变,则不推荐使用该方案。

适用人群:新诊断的对氟喹诺酮类药物敏感的MDR/RR-TB患者,排除以下情况:(1)对方案中任何一种药物耐药或可疑无效(异烟肼低浓度耐药除外);(2)使用过方案中1种或多种药物超过1个月,除非可靠的药敏试验证实对这些药物敏感;(3)方案中的任何药物不能耐受或存在药物毒性风险,或药物相互作用;(4)妊娠;(5)合并血行播散性结核病、中枢神经系统结核病,或合并HIV感染的肺外结核病,以及经专家组评估不适合的情况(如病灶广泛的肺结核或其他严重的肺外结核)。

推荐意见说明:在孟加拉国进行的含注射剂9个月短程化疗方案治疗成功率达到87.8%,且耐受性良好^[19]。WHO综合评估多国数据^[20-23],显示短程化疗方案整体成功率(90.3%)优于传统长程方案(78.3%),奠定了短程方案替代传统长程方案的基础^[24]。2017—2018年,STREAM研究第一阶段证实



含注射剂的 9~12 个月短程方案非劣效于既往长程方案,且安全性可控^[25]。基于我国不同地区间存在诊疗水平差异、药物可及性受限和患者经济负担等现状,建议符合短程方案适用条件的 MDR/RR-TB 患者,当全口服方案中药物不可及或不耐受时,可选择含注射剂的短程方案替代长程方案。鉴于注射剂对儿童听力的潜在损害可能影响其学习能力与社交,建议儿童优先选择全口服方案。

4. 9 个月 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs 短程治疗方案

【推荐意见 6】 对氟喹诺酮类敏感的 MDR/RR-TB 患者,也可选用 9 个月 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs 方案替代长程(18 个月)治疗方案(2D)。

方案说明:方案由贝达喹啉(Bdq)、利奈唑胺(Lzd)、左氧氟沙星(Lfx)、氯法齐明(Cfz)和环丝氨酸(Cs)5 种药物组成,疗程 9 个月,全程口服。

适用人群:(1)对氟喹诺酮类药物敏感的 MDR/RR-TB 患者;(2)既往未使用方案中的药物或使用时间少于 1 个月,当方案中药物使用超过 1 个月时,需确定对所用药均敏感;(3)适用于肺结核和部分肺外结核患者,除外中枢神经系统结核病、骨关节结核病、播散性结核病及耐药结核病定点医院专家组评估不适合的情况。

推荐意见说明:一项中国开展的开放标签、随机对照、多中心非劣效性临床试验评估了 9 个月 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs 治疗方案的有效性与安全性,对照组为含贝达喹啉的 18 个月长程治疗方案。研究纳入 264 例 MDR/RR-TB 患者(16 个中心,1:1 随机分组)。结果显示在改良意向性治疗人群中,试验组与对照组不良结局发生率分别为 16.5% 和 22.4% (风险差 5.9%, 97.5%CI: 5.8~17.5),对照组报告 1 例死亡;试验组 3~5 级 AE(34.8% 比 42.2%)、SAE(2.6% 比 6.9%)和 QT 间期延长的发生率(22.6% 比 24.1%)均低于对照组,显示该 9 个月方案在中国人群中的疗效不劣于长程方案,安全性良好^[26]。2020—2023 年一项欧洲 13 国的前瞻性单臂队列研究评估了三种 9 个月的全口服改良短程治疗方案^[27],共纳入 2 636 例利福平耐药、氟喹诺酮类药物敏感的结核病患者,其中 2 532 例接受了 9 个月 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs 方案治疗,治疗成功率达 82.7%,3 级 AE 发生率为 9.2%,至 22 个月末随访时,未报告不良结局的患者累计占 79%(95%CI: 78~81)。哈萨克斯坦的一项前瞻性队列研究($n=399$)显示 9 个月 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs 方案的治疗成

功率达 92%(95%CI: 89~95%),SAE 少见^[28]。这些研究均提示全口服的 9 个月 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs 方案有较好的有效性及安全性。尽管中国的研究排除了儿童和青少年、65 岁以上老年人和孕产妇,但目前方案中药物均已被 WHO 推荐用于全年龄段人群及妊娠期妇女,故该方案在上述人群无禁忌证,儿童需按体重调整剂量。

(四)18~24 个月长程方案治疗 MDR/RR-TB

WHO 关于耐多药结核病长程治疗方案的设计建议已发布多年,并在全球多国实施。治疗方案可采用标准化(固定)组合或根据患者需求个体化制定。长程方案通常持续 18~20 个月或更长时间,其中培养转阴后需继续治疗 15~17 个月,对于 pre-XDR-TB 和 XDR-TB 患者,最长可达 24 个月。具体时长应根据患者的治疗应答进行调整^[2]。

WHO 2025 年“结核病整合指南模块 4:治疗与关怀”与 2022 年“结核病整合版指南模块 4 耐药结核病的治疗”长程方案推荐意见及药物分组无明显变化。结合近年来国内外研究进展、我国结核病防治现状及药物可及性^[2-4, 24, 29-37],建议德拉马尼从 C 组提升至 B 组,具体分组如下。

A 组:首选药物,包括左氧氟沙星或莫西沙星、贝达喹啉、利奈唑胺。

B 组:次选药物,包括氯法齐明、环丝氨酸、德拉马尼。

C 组:备选药物,依次为吡嗪酰胺、乙胺丁醇、阿米卡星(或链霉素)、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、亚胺培南/西司他丁或美罗培南。

【推荐意见 7】 对于接受长程治疗的 MDR/RR-TB 患者,治疗方案应包含全部 3 种 A 组以及至少 1 种 B 组药物,以确保治疗初期至少有 4 种可能有效药物;同时保证停用贝达喹啉后,方案至少包含 3 种有效药物;如仅能使用 1~2 种 A 组药物,则需同时包含 2 种 B 组药物。若仅通过 A 组和 B 组药物无法组成有效治疗方案,则应加入 C 组药物以完善治疗方案(1B)。

适用人群:不符合短程治疗方案条件、短程治疗方案治疗失败或存在短程方案药物不耐受问题的全年龄段儿童和成人 MDR/RR-TB、pre-XDR-TB 或 XDR-TB 患者(包括合并 HIV 感染)。

推荐意见说明:优化长程方案的关键在于精选有效药物组合,在确保安全性的前提下实现最佳疗效。2018 年一项纳入 25 国 50 项研究 12 030 例患者数据的 Meta 分析提示^[38],MDR-TB 治疗成功与使



用利奈唑胺、左氧氟沙星、碳氢霉烯类、莫西沙星、贝达喹啉、氯法齐明显著相关,病死率降低与利奈唑胺、左氧氟沙星、莫西沙星、贝达喹啉的使用有关。一项纳入 11 项试验(1 999 例)的荟萃分析提示^[39],贝达喹啉与利奈唑胺具有协同作用,含贝达喹啉及利奈唑胺的 MDR-TB 治疗方案可显著改善患者的预后(治疗成功率为 84.5%)。中国的一项多中心、随机、开放标签的非劣效性试验显示^[26],对照组强化期包含贝达喹啉、利奈唑胺、左氧氟沙星、氯法齐明、环丝氨酸的长程方案治疗成功率为 77.6%,且安全性良好。2018 年 WHO 分析了 47 项研究,31 项研究(5 387 例)提供了强化期和继续期的个体用药数据及药敏试验结果。结果显示,在长程 MDR/RR-TB 治疗方案中,在启动治疗时使用 4~6 种可能有效的药物时,治疗失败、复发和死亡的风险无明显差异;继续期 3 药方案疗效不劣于 4 药方案^[40]。建议长程方案应优选最少有效药物组合,在保证疗效的同时降低不良反应及服药负担,提高患者依从性。

临床应用疑问及解答

(1)问:德拉马尼提升到 B 组基于哪些方面考量?

答:德拉马尼在 II a 期、II b 期临床试验及观察性研究中显示出对 MDR/RR-TB 患者良好的疗效与安全性。随着该药在全球范围内的广泛应用,不断积累的实践证据进一步支持其有效性和安全性。

2022 年一项 Meta 分析汇总了 22 项观察性研究(共 1 276 例患者)和 3 项试验性研究(共 411 例患者)^[41]。结果显示,观察性研究中含德拉马尼方案治疗成功率为 80.9%(95%CI: 72.6~87.2),德拉马尼联合贝达喹啉方案的成功率为 75.2%(95%CI: 68.1~81.1);实验性研究中含德拉马尼方案的综合成功率为 72.5%(95%CI: 44.2~89.8, $P < 0.001$),所有含德拉马尼方案的综合病死率为 7.8%(95%CI: 5.5~11.0),综合治疗失败率为 9.2%(95%CI: 7.2~11.6),仅 2.4%(4/165)的患者出现明确归因于德拉马尼的 QTcF 延长 AE。2024 年欧洲药品管理局公布了关于德拉马尼的上市后安全性研究数据^[42],2016—2020 年 11 个临床中心的 88 例 MDR-TB 患者,综合治疗成功率 77%,治疗失败率 1%;6% 的患者因 AE 导致永久停用德拉马尼,与德拉马尼可能相关的最常见 AE 为 QTc 间期延长(10.5%)、恶心(7.0%)和呕吐(3.5%)。同年,另一项 Meta 分析评估了贝达喹啉与德拉马尼治疗 MDR/RR-TB 的疗效

与安全性^[43],纳入 21 项临床研究,结果显示,贝达喹啉组($n=2\,477$)、德拉马尼组($n=937$)及两药联用组($n=169$)治疗 6 个月末痰培养转阴率分别为 80.1% ($P < 0.001$)、84.9% ($P=0.059$) 和 82.3% ($P=0.017$);AE 方面,贝达喹啉组发生率为 11.1%~95.2%,德拉马尼组为 13.2%~86.2%,联合用药组达 92.5%,三组 QTc 间期延长发生率分别为:16.3%、34.4%、34%,但德拉马尼组和联合用药组未报告停药和危及生命的 AE。我国从 2020 年 6 月至 2023 年 6 月开展了德拉马尼在中国人群使用的安全性分析研究^[44],全国 26 家结核病医疗机构纳入 MDR/RR-TB 患者 608 例,161 例(26.5%)发生了 ≥ 1 次德拉马尼可能相关的 AE,其中发生较多的依次为心电图 QTcF 延长(15.0%)、肝毒性(3.1%)、胃肠道反应(3.1%)、过敏性皮炎(1.3%)、精神障碍(1.2%),共计发生 5 例死亡,均未提示与德拉马尼相关,德拉马尼相关不良反应发生率与国外研究相当,显示含德拉马尼方案治疗 MDR/RR-TB 的安全性总体良好。

Meta 分析、真实世界研究等均为德拉马尼的有效性及安全性提供了更有利的数据支持。WHO 在 2022 年已将德拉马尼的适用人群范围扩展至全年龄段儿童及妊娠期妇女,为更多患者带来有益的选择。目前尚缺乏德拉马尼相关个体数据荟萃分析,但基于德拉马尼 I 期、II 期临床试验及上述研究结果,德拉马尼治疗 MDR/RR-TB 患者具有较高的治疗成功率及可控的安全性。结合我国国情,从健康收益、药物负担、药物可及性及公平性方面考量,专家组建议将德拉马尼从 C 组提升至 B 组。

(2)问:贝达喹啉联合德拉马尼组合方案治疗 MDR/RR-TB 的安全性及有效性如何?

答:GDG 对于两药联用的审查数据主要来源于 endTB 观察性研究(38 例患者联用贝达喹啉和德拉马尼)和印度孟买的 100 例患者队列(来自无国界医生组织支持的项目,其中 46 例患者联用贝达喹啉与德拉马尼联合治疗),由于数据有限无法进行有效性分析。安全性方面,在 endTB 研究中,92 例患者在同时接受贝达喹啉和德拉马尼治疗期间发生了 2 例与贝达喹啉相关的 AE 和 2 例与德拉马尼相关的 AE,这一发生率与单独接受贝达喹啉或德拉马尼治疗患者的 AE 发生率相当,未发生致命的与药物相关的心脏事件。

一项 Meta 分析评估了贝达喹啉和德拉马尼联合方案的有效性(痰培养转阴和治疗成功率)^[45]。



纳入了 14 项研究(包括 12 项观察性研究和 2 项试验性研究)共计 1 691 例 MDR/RR-TB 患者,有 1 407 例患者同时接受了包含贝达喹啉和德拉马尼的方案。对于观察性研究,治疗结束时第 6 个月的痰培养转阴率为 63.6%~94.7%;而试验性研究为 87.6%~95.0%。治疗结束时的良好治疗结局比例为 67.5%~91.4%。

我国开展病例对照研究评估两药联用在中国人群的临床疗效和安全性^[46]。共纳入 96 例患者,其中贝达喹啉组 64 例患者,贝达喹啉联合德拉马尼组 32 例患者。结果显示贝达喹啉组 71.9% 实现了痰培养转阴,而贝达喹啉联合德拉马尼组 90.6% 实现了痰培养转阴($P=0.078$)。最常见的 AE 是 QTc 间期延长,两组之间 AE 的发生率无显著差异。在中国人群中贝达喹啉与德拉马尼的联合使用是有效且可耐受的。

故建议对于治疗药物选择有限的患者,可联合使用贝达喹啉与德拉马尼,治疗期间对患者进行系统的安全监测,重点监测心电图及电解质水平。

(五)MDR/RR-TB 治疗注意事项

1. 短程方案治疗注意事项

短程治疗方案多为标准化的治疗方案,其优势在于疗程短,患者治疗依从性好,治疗成功率较高。目前尚无充足的我国人群使用短程方案的临床有效性及安全性数据,为实现较高的治疗成功率及可控的安全性,需严格筛选各短程化疗方案的适用人群。治疗期间密切监测疗效及不良反应,治疗结束后定期监测复发情况,对可能治疗失败或复发的患者及时调整治疗,实施方案期间尚需注意以下几点。

(1)药敏试验

①基线药敏试验结果将判断患者适合于何种短程治疗方案,因此在启动短程方案治疗前需及时获取患者痰液或其他标本尽快进行药敏试验,包括表型药敏试验及快速分子药敏试验。建议首先采用 WHO 推荐的快速分子诊断检测方法明确利福平的耐药性^[7],若条件允许可同时进行异烟肼和氟喹诺酮类药物耐药性的快速检测。表型药敏试验和分子药敏试验对利福平、异烟肼和氟喹诺酮类药物的耐药性检测可重复性好,准确度高。

②当基线分子药敏试验和表型药敏试验结果不一致时,建议根据临床症状、影像学变化及病原学转阴情况综合判断是否需要调整治疗方案,同时在临床治疗期间对耐药性进行复测。

(2)不适用人群^[2, 9-11, 15, 17]

①对方案中的任一种药品过敏、不耐受或可能存在药物不良反应发生高风险者;

②正在使用与短程方案药物有禁忌的合并用药者;

③含贝达喹啉短程方案不适用于存在以下心脏风险因素的人群:QTcF 2 次(同天间隔 30 min 复测) >500 ms、心力衰竭、个人或家族先天性 QT 间期延长史、无法纠正的电解质紊乱、未治疗的甲状腺功能减退、缓慢性心律失常或尖端扭转型室速史。

(3)实验室指标监测^[2, 9-11, 17-18]

①使用含贝达喹啉的短程方案时,当外周静脉血钾 <3.0 mmol/L 或 ≥ 6.0 mmol/L;血镁 <0.45 mmol/L,需待血钾及血镁调整至正常水平后方可使用,同时建议治疗期间维持血钾水平 4.0~5.0 mmol/L。

②当使用方案前血红蛋白 <80 g/L、血小板 $<75 \times 10^9$ /L、中性粒细胞绝对值 $<1.5 \times 10^9$ /L 时,建议优选不含利奈唑胺的短程方案或在严密监测下使用。

③丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST) $>3.0 \times \text{ULN}$,总胆红素(TBil) $>1.5 \times \text{ULN}$ 和(或)血清肌酐 $>1.5 \times \text{ULN}$,白蛋白 <30 g/L 时不推荐使用 BPaLM/BPaL 方案。

④血浆白蛋白 <28 g/L 时禁止使用德拉马尼。

(4)患者机体状况

①已存在 III~IV 级视神经和周围神经病变的人群,建议优选不含利奈唑胺的短程方案。

②临床医生综合评估,存在可能增加不良治疗结局风险的社会或医学因素者(如 Karnofsky 功能状态评分 <60 分、患者依从性差、未控制的糖尿病等),需严密监测下使用。

2. 长程方案治疗注意事项

(1)长程有效治疗方案基于选择已证实或极可能敏感的抗菌药物组合的原则^[47]。设计方案时还需综合考量和兼顾以下因素:药物的杀菌性、合并症情况、潜在药物相互作用、使用注射剂时需充分考量患者的意愿。建议优选含贝达喹啉的全程口服方案;妊娠期妇女推荐不含注射剂及丙硫异烟胺的方案。

(2)当病灶累及中枢神经系统时,药物血脑屏障渗透性是关键因素,莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、环丝氨酸、吡嗪酰胺、美罗培南和丙硫异烟胺具有良好的血脑屏障渗透性。阿米卡星和链霉素在脑膜炎存在的情况下具有足够的渗透性。贝

达喹啉和德拉马尼在治疗结核性脑膜炎中的临床有效性有待进一步研究。乙胺丁醇和对氨基水杨酸渗透性较差,关于氯法齐明和普托马尼的渗透性数据不足^[30, 48]。

(3) 由于目前国内大多数医院都不具备对吡嗪酰胺进行药敏试验的能力,故如果根据既往用药史,考虑对吡嗪酰胺耐药可能性较大时,在选择 C 组药物时,不应首选吡嗪酰胺;由于乙胺丁醇的药敏试验结果准确性和可重复性较差,需根据患者治疗史和当地耐药流行情况综合判定,如在既往病史中已长期使用,即使乙胺丁醇的药敏试验结果显示为敏感,也不应认为其是一种有效的药物^[26]。

四、MDR/RR-TB 治疗方案的临床决策及调整

(一) MDR/RR-TB 治疗方案的临床决策

【推荐意见 8】 对 MDR/RR-TB 患者实施最佳方案需基于患者可靠的基线药敏试验结果、既往治疗史及临床特征等进行个体化决策。优先选择短程治疗方案,对于不适用短程方案的患者,可根据药敏试验结果选择个体化长程方案(GPS)。

推荐意见说明: 对符合短程治疗方案适应证的患者首选 6 个月的短程方案,无法使用 6 个月方案时,可选用 9 个月的方案之一。对于无法使用 6~9 个月短程方案的患者,应采用长程方案。建议流程图见图 1。

(二) MDR/RR-TB 治疗方案的调整

1. 化疗方案药物调整的基本原则

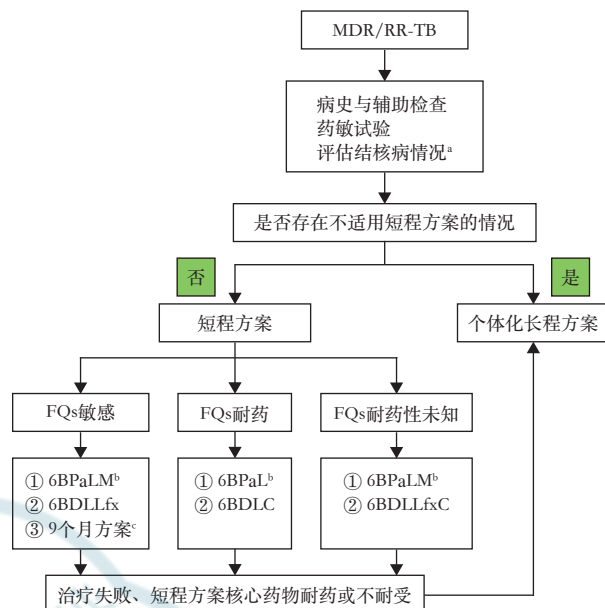
(1) 调整方案建议须经专家组集体讨论认可,以保证方案的有效性;调整需符合耐药结核病化疗的基本原则,保障方案科学合理。

(2) 按照药敏试验结果选择敏感药物;若尚未获得药敏试验结果或无足够药物组成有效方案时,可依据患者用药史选用其未使用过的抗结核药物。患者如有明确的密切接触史,其密切接触者的药敏试验结果可作为参考依据。

(3) 避免在治疗过程中随意添加药物,或在已经证明治疗失败的方案中添加单一药物,以避免新增药物产生耐药的风险。

2. 短程治疗方案的调整

【推荐意见 9】 短程方案属于固定标准化治疗组合,当患者出现药物不良反应时,可以进行剂量调整,但不建议过早停用或替换任何药物(利奈唑胺相关 AE 除外)来修改方案。若因疗效不佳或组合方案中药物无法继续使用时,需经过临床专家组讨论后调整方案(GPS)。



注:MDR/RR-TB 为耐多药/利福平耐药结核病;FQs 为氟喹诺酮类药物;^a病灶广泛的肺结核、中枢神经系统结核、骨关节结核、播散性结核病,以及耐药结核病定点医疗机构专家组认为不适合短程方案的情况;^b6BPaLM/BPaL 方案仅适用于 14 岁及以上人群,不包含妊娠期及哺乳期妇女;^c对于妊娠期和哺乳期妇女,可用 2 个月利奈唑胺(Lzd)替换丙硫异烟胺(Pto)

图 1 MDR/RR-TB 治疗方案的临床决策路线图

临床应用疑问及解答

(1)问:短程组合治疗方案调整的时机?

答:短程方案出现以下情况需要进行方案调整^[2-3, 11]。

①对于接受 6 个月 BPaLM 者,标准化疗程为 6 个月,不建议延长疗程(除非需要补服漏服的剂量);对于接受 6 个月 BPaL 及 6 个月 BDLLfxC 方案者,若 4 个月末痰培养未转阴或再次转为阳性,治疗可延长至总共 9 个月,但需全面重新评估耐药性并谨慎评估延长治疗风险,若确认为治疗失败,应及时转为长程方案。

②对于接受含贝达喹啉的全口服短程方案(9~11 个月)或含注射剂的短程方案(9~12 个月)的患者,如在第 4 个月末痰涂片仍为阳性,可相应延长强化期至 6 个月,总疗程分别不超过 11 或 12 个月(贝达喹啉的使用时间建议不超过 6 个月,利奈唑胺不超过 2 个月);若后续药敏试验结果提示对注射类或氟喹诺酮类药物耐药、强化期结束时培养未转阴或痰培养再次转为阳性、临床或影像学恶化、出现不能耐受的不良反应、中断治疗超过 2 个月后返回等,需及时调整治疗方案。

③改良 9 个月全口服方案(BLMZ、BLLfxCZ 和

BDLLfxZ)和9个月方案(Bdq-Lzd-Lfx-Cfx-Cs)属于标准化方案,不建议延长疗程。若在第4个月末痰培养结果仍为阳性或再次转为阳性,则应全面重新筛查耐药性及评估临床疗效;若确认为治疗失败,应及时转为长程方案。

④对于短程方案发生药物AE需要停药者,建议经耐药结核病专家组讨论及评估,必要时转为长程方案替代治疗。

(2)问:短程组合治疗方案中药物中断后如何补服?

答:短程治疗方案应尽量避免中断。若确实发生了中断,推荐处理意见如下。

①短期中断(≤ 7 d):若中断时间不超过7 d,通常无需延长总治疗时间。患者可从中断处继续原方案治疗,无需补足遗漏剂量。

②长期中断(> 7 d且 < 28 d):若中断时间超过7 d但不足28 d,需通过延长治疗时间以补足遗漏剂量。延长天数应等于遗漏的用药天数。但若超过补足时间限制或中断超过28 d及以上,则考虑短程方案治疗失败,应转换为长程方案(不同方案补足期限要求如下:BPaLM方案应在7个月内补足26周的处方剂量;BPaL方案应在10个月内补足39周的处方剂量;9个月BLMZ/BLLfxCZ/BDLLfxZ方案须在43周内补足全部剂量)。贝达喹啉如停用超过28 d,需要重新开始400 mg/次、1次/d的负荷剂量。

3. 长程治疗方案的调整

临床应用疑问及解答

问:长程治疗方案调整的时机?

答:长程治疗方案的调整时机需综合考虑以下几点:(1)原化疗方案治疗失败(治疗失败的定义参考定义章节);(2)基线敏感的药物在此后的多次药敏试验结果(必须明确该结果是可靠的)显示耐药时,且治疗效果不佳但尚未达到失败标准;(3)发生严重药物不良反应,患者无法坚持原方案治疗;(4)患者依从性或耐受性差,难以坚持使用某些药物。

五、MDR/RR-TB治疗期间的监测与不良反应管理

(一)MDR/RR-TB治疗期间的监测

【推荐意见10】对于接受治疗的MDR/RR-TB患者,需进行临床疗效及不良反应的监测,包括临床症状、体格检查、实验室检查以及胸部影像学检查,必要时进行心电图、听力、视力视野等检查。接受长程治疗方案的患者,若条件允许,最好在治疗期间每月同时开展痰涂片镜检及痰分枝杆菌培养

检查以监测治疗效果,接受短程治疗方案者可适当增加监测频率(1B)。

推荐意见说明:在MDR/RR-TB治疗期间应监测患者对治疗的反应和AE,包括临床、影像学 and 实验室评估,如基线、每月和按需进行监测。对于老年人,存在HIV感染、糖尿病、肾脏或肝脏疾病等基础疾病的患者,或发现显著的临床表现异常、心电图或实验室检查异常的患者,应增加监测频率。建议的监测项目及频率如表2^[26, 49-50]。

既往研究已表明,每月进行痰培养是早期发现治疗无应答的最优策略,2011年即被WHO有条件地推荐为首选方法。不建议在治疗期间使用Xpert MTB/RIF检测取代痰培养或痰涂片来监测细菌学状态。对于无法自主咳痰的低龄儿童或肺外结核病患者,标本获取困难,每月重复监测较难实现,可根据患者临床治疗反应:如患者的一般状况、体重变化、症状的缓解情况以及影像学检查结果综合考虑。对于老年、HIV感染者、糖尿病、贫血、视力障碍、肝肾疾病等发生不良反应高风险患者,或出现显著临床/心电图/实验室检查异常者,应提高监测频率。目前对于监测系统评价分析尚未纳入接受短程方案治疗的患者,但GDG建议,使用短程方案的患者可能更需要频繁地进行痰培养检测,尤其在治疗第4个月末或之后痰细菌学未转阴或细菌学转阴后再次转为阳性是可能治疗失败的预测因素,需及时复测药敏试验,并评估方案是否继续^[2]。

(二)MDR/RR-TB治疗期间化疗药物不良反应及处理

在MDR/RR-TB治疗前,应向患者及家属充分告知可能出现的药物不良反应及表现,并强调一旦出现不良反应需及时就医。临床医生遇到不良反应时,应判断是否与药物相关、可能涉及的药物及严重程度,并及时处理。具体不良反应处理可参考相关指南及共识。

临床应用疑问及解答

(1)问:QTc间期的监测、评估及处理?

答:WHO建议,对使用潜在影响QTc间期药物的患者,应定期进行心电图检查监测。QTc间期正常值:男性 ≤ 450 ms,女性 ≤ 470 ms。

治疗期间QTc间期的评估及处理^[51-52]:(1)QTc间期正常或男性患者QTc间期轻度延长(450~469 ms),继续原方案,定期监测心电图。(2)QTc间期中度延长(470~499 ms),若无心脏相关临床症状(胸痛、心悸、眩晕、晕厥),继续原方案,1周后复查



表2 MDR/RR-TB 患者长程治疗方案治疗期间的监测项目及频率

监测项目	监测频率
体重/营养状况	基线, 每月 1 次
视觉敏锐度/色觉	基线, 需长时间使用乙胺丁醇或利奈唑胺的患者, 每月 1 次, 视力或辨色能力发生可疑变化时, 要进行重复检测
听力	接受注射类抗结核药物者, 基线及开始治疗后每月 1 次; 每次访视注意询问患者有无听力改变, 判断他们是否能够完成正常对话
周围神经病变筛查	基线, 使用利奈唑胺、异烟肼等可能引起周围神经病变的药物, 每月 1 次或根据患者情况增加频率
心理筛查—抑郁、情绪变化	基线, 治疗期间需按照患者病情, 随时进行; 必要时可向心理医师咨询
心电图	基线, 使用莫西沙星/左氧氟沙星、贝达喹啉、普托马尼、德拉马尼、氯法齐明, 第 1 个月每 2 周 1 次, 之后每月 1 次或根据患者情况增加频率
血常规	基线, 一般每月 1 次, 使用利奈唑胺者开始时每周 1 次, 以后逐渐过渡到每 2 周 1 次, 每月 1 次或根据患者情况调整检测频率
尿常规	基线, 使用阿米卡星者每月 1 次/根据患者情况增加频率
肝功能	基线, 一般每月 1 次, 长期接受吡嗪酰胺治疗或有肝损伤高危因素和(或)有肝损伤相关症状者, 每 2~4 周检测 1 次; 合并 HIV 感染者, 建议每 2 周 1 次; 合并病毒性肝炎者, 第 1 个月每 1~2 周检测 1 次, 以后每 1~4 周检测 1 次
肌酐与血清钾	基线, 一般每月 1 次, 接受注射类抗结核药品治疗时, 每月 1~2 次; 合并 HIV 感染、糖尿病及其他高危患者, 每 1~3 周 1 次
血清镁和钙离子	出现低钾血症时, 应注意同时检测血清镁和钙离子水平; 如果使用贝达喹啉, 建议每 2~4 周 1 次; 如果出现心电图异常(QTc 间期延长)应及时复查
血浆乳酸	接受利奈唑胺治疗患者, 基线及开始治疗后每月 1 次
脂肪酶	基线, 若出现不明原因腹痛应及时复查(使用利奈唑胺、贝达喹啉)
甲状腺功能	基线, 丙硫异烟胺和对氨基水杨酸同时使用时, 每 3 个月检测 1 次; 单独使用时, 每 6 个月检测 1 次; 有甲状腺功能减退症状和(或)体征者, 每月检测 1 次
尿妊娠	女性患者基线, 每月询问月经周期, 必要时复检
乙肝、丙肝标志物	基线, 如果阳性按照病毒性肝炎管理要求检查
HIV	基线及有高风险行为后
胸部影像学检查	基线, 治疗期间每 2~3 个月 1 次(根据病情可调整), 治疗结束时
痰抗酸杆菌涂片	基线, 治疗期间每月 1 次直至治疗完成
痰分枝杆菌培养	基线, 治疗期间每月 1 次直至治疗完成
药敏试验	基线, 治疗第 4 个月及以后若细菌学未转阴, 或出现细菌学转阴后再次转为阳性, 建议重复进行药敏试验以评估是否存在新的耐药性

注:MDR/RR-TB 为耐多药/利福平耐药结核病;使用利福平耐药短程治疗方案,检测项目参照长程治疗方案,并可适当增加监测频率。长程及短程方案治疗期间,如有相关症状,须随时检测

心电图;若出现上述症状,则停用潜在可能延长 QTc 间期的药物,1 周内复查心电图;同时排除并处理其他延长 QTc 间期的影响因素(如药物、电解质紊乱、甲状腺功能降低)。(3)QTc 间期重度延长(≥ 500 ms),30 min 后复查心电图,若持续重度延长,则停用贝达喹啉、左氧氟沙星、莫西沙星、氯法齐明、德拉马尼、普托马尼等可能引起 QTc 间期延长的药物;若有心脏相关临床症状,建议在具备尖端扭转型室速救治能力的医疗机构住院治疗,持续心电图监测,排查并处理其他延长 QTc 间期的影响因素,并咨询心内科专家;若确诊为尖端扭转型室性心动过速,需监测血镁、血钾,纠正电解质紊乱,必要时使用定相起搏器或除颤仪;48 h 内复查心电图,若 QTc 间期下降,后期根据病情调整监测频率。

待 QTc 间期恢复正常或轻中度延长后,应进行

风险收益评估,制定抗结核治疗方案,并获得患者知情同意,且重启抗结核治疗期间应密切监测心电图。若 QTc 间期重度延长恢复正常后,可考虑重启抗结核治疗,重启治疗应结合药物半衰期综合考虑;如之前方案中包含莫西沙星,药敏试验证实左氧氟沙星敏感,可用左氧氟沙星替代莫西沙星;酌情重启贝达喹啉/德拉马尼(若之前方案包含该药且不可替代)。

(2)问:若患者无法使用利奈唑胺或在使用期间出现严重不良反应,可否使用康替唑胺替代?

答:在短程方案中,药物为固定搭配,若出现利奈唑胺不耐受相关 AE,可调整剂量或停用。目前无充足证据支持在短程方案中以康替唑胺替代利奈唑胺。对于长疗程方案,可在以下情况考虑替代:初始治疗前因基础疾病无法使用利奈唑胺而无



法组成有效方案,或在治疗中出现利奈唑胺相关 SAE^[53]。使用康替唑胺前,须经耐药结核病定点医院专家组评估,并在结核病专科医生指导下使用。

康替唑胺是我国自主研发的新一代噁唑烷酮类药物,已在耐药结核病治疗领域展现出疗效与安全性优势。一项早期杀菌活性研究显示,康替唑胺(800 mg/次、2次/d)与利奈唑胺(600 mg/次、1次/d)单药的早期杀菌活性(0~14 d)相当,康替唑胺起效略慢,但数天后杀菌活性超越利奈唑胺^[54]。一项前瞻性随机对照研究中,患者分别接受康替唑胺($n=14$)或利奈唑胺($n=13$)联合标准化抗结核背景方案,两组在2个月治疗期内疗效相当,康替唑胺组 AE 发生率显著低于利奈唑胺组(14.3%比 92.3%, $P<0.05$),且均为胃肠道反应,未出现周围神经病或骨髓抑制^[55]。一项回顾性研究纳入了25例因利奈唑胺不耐受而换用康替唑胺抗结核治疗的患者(68%为 MDR/RR-TB),治疗至少1个月后,所有患者临床表现均好转,84%痰培养及/或涂片转阴,90%利奈唑胺相关不良反应缓解或改善^[56]。

六、特殊人群 MDR/RR-TB 治疗方案管理

(一)儿童及青少年、妊娠期/哺乳期妇女及老年人 MDR/RR-TB 方案选择

【推荐意见 11】 全年龄段儿童及青少年、妊娠期和哺乳期妇女及老年人 MDR/RR-TB 治疗原则与普通 MDR/RR-TB 患者一致,仍优先选择短程治疗方案(1B)。

推荐意见说明: BPaLM/BPaL 方案未纳入<14岁以下儿童及妊娠期妇女,故不推荐^[2, 4, 9-11, 57-58]。BEAT-TB 和 endTB 研究均纳入了不同年龄儿童及妊娠期妇女,未见先天性畸形及流产病例报告^[2, 17]。一项回顾性研究显示,含贝达喹啉方案治疗的妊娠期妇女在妊娠结局上与对照组无差异,尽管低体重新生儿比例更高,但出生后的生长发育指标无差异^[59]。多项研究证实,贝达喹啉和德拉马尼的适用年龄可扩展至全年龄段儿童及青少年,其治疗 MDR/RR-TB 的有效性与安全性也得到了充分数据支持^[4, 60-67]。儿童耐药方案药物剂量推荐见附表。

老年 MDR/RR-TB 患者因脏器功能减退、合并症及药物相互作用,导致治疗不良结局和药物不良反应发生率高、耐受性差。观察性研究显示,贝达喹啉和德拉马尼在老年人群中具有较好的安全性和耐受性^[68]。短程方案中 BPaLM 组纳入研究对象

的年龄范围是 17~71 岁, BPaL 组为 15~72 岁^[11, 58]; BEAT-TB 和 endTB 研究均纳入了老年患者^[2],故短程方案也适用于老年 MDR/RR-TB 患者。为高龄老人制定长程方案时,不建议使用链霉素、阿米卡星;为避免肝毒性,不建议将吡嗪酰胺、丙硫异烟胺和对氨基水杨酸三药联合使用^[69-70]。

(二)MDR/RR-TB 和 HIV/AIDS 共病患者抗结核方案选择

【推荐意见 12】 MDR/RR-TB 和 HIV/AIDS 共病患者的抗结核治疗方案制定与 HIV 阴性患者相同,但需要注意抗结核药物与抗逆转录病毒药物的相互作用(1A)。

推荐意见说明: TB-PRACTECAL 研究中 HIV 感染者占 27%, BEAT-TB 研究纳入 202 例 HIV 感染者(试验组 105 例), endTB 研究中 98 例(14.1%)患者确诊 HIV 感染(BLMZ 组 15 例, BLLfxCZ 组 14 例, BDLLfxZ 组 17 例, 对照组 19 例),以上研究均未观察到 HIV 感染影响试验方案疗效^[2, 57],提示上述短程方案对 HIV 感染人群同样适用。需注意以下药物相互作用。

1. 依非韦伦显著降低贝达喹啉和普托马尼的暴露量^[71-72],但对德拉马尼暴露量无明显影响^[73]。HIV/AIDS 人群使用 BPaLM/BPaL 方案时,建议首选基于多替拉韦结合两种核苷类逆转录酶抑制剂的抗逆转录病毒治疗(antiretroviral treatment, ART)方案,如必须使用依非韦伦,应采用不含贝达喹啉的个体化长程方案。

2. 药代动力学研究显示, CYP3A4 强抑制剂洛匹那韦/利托那韦可使贝达喹啉及其代谢产物 M2(可使 QTc 间期延长而无治疗作用)的清除率分别降低 35% 和 58%^[74],增加 QTc 间期延长的风险,因此联合用药时需充分权衡利弊,并且增加心电图的监测频次。

【推荐意见 13】 MDR/RR-TB 和 HIV/AIDS 共病患者,应在抗结核治疗的同时进行 ART(不考虑 CD₄⁺T 淋巴细胞计数),最好于 8 周内启动 ART。合并中枢神经系统结核时,应在抗结核治疗开始 4 周后、8 周内启动 ART(2D)。

推荐意见说明: 结核和 HIV/AIDS 共病患者应在抗结核治疗开始后尽快启动 ART。WHO 对 10 项观察性研究(217 例耐药结核患者的个体数据,其中 127 例接受了 ART)的数据进行分析评估后,支持上述建议同样适用于 MDR/RR-TB 和 HIV/AIDS 共病患者。当合并中枢神经系统结核



时,过早启动 ART 可增加 SAE 风险,建议抗结核治疗开始 4 周后、8 周内启动 ART^[2, 4, 75-76]。

(三)MDR/RR-TB 合并病毒性肝炎患者治疗方案的选择

【推荐意见 14】 MDR/RR-TB 合并慢性乙型肝炎患者,具有抗病毒治疗指征者,应尽快开启抗乙型肝炎病毒治疗,抗结核治疗可同时或待肝功能稳定后尽快启动。合并慢性丙型肝炎病毒患者,建议同时启动抗结核和直接抗病毒药物抗丙型肝炎病毒治疗(2D)。

推荐意见说明:合并慢性病毒性肝炎增加结核病患者肝毒性风险及不良治疗结局^[77-79]。观察性研究显示,未接受抗病毒治疗的结核和慢性乙型肝炎病毒共感染患者抗结核治疗中药物性肝损伤、肝衰竭发生率及病死率更高^[80-81],建议共病患者应尽快启动抗乙型肝炎病毒治疗。WHO 对 574 例 MDR/RR-TB 和丙型肝炎病毒共感染患者数据分析提示,同步抗结核和直接抗病毒药物治疗相比序贯治疗可提高 MDR/RR-TB 的治疗成功率,减少失访及不良结局,丙型肝炎病毒治愈率达 95.1%,因此建议共病患者同步启动治疗而不是序贯治疗^[82]。本建议适用于儿童,但在妊娠期妇女、HIV 感染者、低龄儿童以及肝硬化患者中的数据有限,需谨慎评估。

七、MDR/RR-TB 完成治疗后随访

MDR/RR-TB 治疗后的随访需长期规范进行,重点监测复发及患者整体康复情况。至少每 6 个月进行 1 次随访(使用短程方案者建议第一年每 3 个月 1 次),持续 1~2 年,短程方案尤其需加强监测复发情况。根据疾病的初始严重程度、耐药程度以及任何并发症情况,可能需要延长随访时间。复发高风险患者(如 HIV 感染、糖尿病、肺间质纤维化)需加强随访。若细菌学转阴后再次转为阳性或症状重现,应立即进行药敏试验。同时建议在治疗结束时进行机体功能评估,对于肺部疾病,评估应包括影像学检查、呼吸功能测试、6 min 步行测试、生活质量评估,对于存在肺功能损害患者可考虑进行肺康复治疗。

八、展望

全球在 MDR/RR-TB 的治疗和管理方面仍存在较多挑战。近年来,多个高质量临床研究为 MDR/RR-TB 治疗带来新希望,显著提高了治疗成功率,降低了不良反应发生率,使疗程大幅缩短,患者依从性和满意度也得到提升。当前,全球抗结核

新药研发呈现蓬勃态势,研发聚焦于分枝杆菌细胞壁合成、能量代谢、蛋白质合成与降解、DNA 复制修复及宿主免疫调控等关键靶标。在分枝杆菌细胞壁合成领域,Pks13-TE 抑制剂、DprE1 抑制剂(如 Quabodepistat、BTZ-043)及 MmpL3 转运蛋白抑制剂展现出高效抗菌活性。其中 Quabodepistat 已进入国际多中心 III 期临床试验,可能有望将 MDR/RR-TB 抗结核疗程缩至 4 个月;BTZ-043 完成 II a 期研究,显示良好前景。此外,我国自主研发、与贝达喹啉作用机制类似的药物舒达吡啶 IIb 期试验显示有效,III 期数据尚待披露。JDB0131 作为新型第三代硝基咪唑类药物优化了水溶性差及 QT 间期延长问题,II a 期临床试验显示了良好的早期杀菌活性,有良好的治疗前景^[83]。

目前,我国 MDR/RR-TB 患者数量庞大,且面临地域广阔、人口众多、医疗资源分布不均等挑战,现有短程方案能否在我国进一步推广,需要累积更多经验。未来应聚焦于进一步开展我国短程方案的高质量、多中心的临床研究及特殊人群短程方案的有效性和安全性研究,结合我国药物可及性探索更适合中国国情的短程口服治疗方案。同时,要提升基层医疗机构的诊疗能力,建立高效的患者管理与监测系统,推动结核病防治工作的均衡发展,以优化耐药结核病治疗策略,提高患者治愈率,降低疾病负担,最终实现终结结核病流行的目标。

执笔作者(按姓氏拼音排序):陈晴、黄涛、何畏、时正雨、唐先珍、邹莉萍(成都市公共卫生临床医疗中心)

指南组秘书(按姓氏拼音排序):陈晴(成都市公共卫生临床医疗中心);黄涛(成都市公共卫生临床医疗中心);梁晨(清华大学附属北京清华长庚医院);时正雨(成都市公共卫生临床医疗中心);舒薇(中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心);唐先珍(成都市公共卫生临床医疗中心);杨松(陆军军医大学西南医院);于佳佳(首都医科大学附属北京朝阳医院);邹莉萍(成都市公共卫生临床医疗中心)

文献证据组(按姓氏拼音排序):梁晨(清华大学附属北京清华长庚医院);舒薇(中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心);杨松(陆军军医大学西南医院);于佳佳(首都医科大学附属北京朝阳医院)

方法学组:高静楠(中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心);康万里(首都医科大学附属北京胸科医院);舒薇(中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心)

编写组专家(按姓氏拼音排序):贝承丽(长沙市中心医院);程凯(首都医科大学附属北京胸科医院);陈晴(成都市公共卫生临床医疗中心);常蕴青(山西白求恩医院);杜鹃(武汉市肺科医院);丁国正(安徽省安庆市立医院);范琳(同济大学附属上海市肺科医院);顾瑾(同济大学附属上海市肺科医院);郭春辉(哈尔滨市胸科医院);何畏(成都市公共卫生临床医疗中心);黄涛(成都市公共



卫生临床医疗中心);金龙(黑龙江省传染病防治院);金波(沈阳市胸科医院);刘一典(同济大学附属上海市肺科医院);刘盛盛(安徽省胸科医院);李佩波(重庆市公共卫生医疗救治中心);梁晨(清华大学附属北京清华长庚医院);潘青(安徽省安庆市立医院);如克亚木·阿不都沙拉(新疆维吾尔自治区第六人民医院);舒薇(中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心);孙海林(鄂尔多斯市第二人民医院);时正雨(成都市公共卫生临床医疗中心);唐佩军(苏州市第五人民医院);唐先珍(成都市公共卫生临床医疗中心);王华(安徽省胸科医院);王利花(太原市第四人民医院);魏建华(宁夏第四人民医院);吴桂辉(成都市公共卫生临床医疗中心);熊瑜(山东大学附属公共卫生临床中心);严晓峰(重庆市公共卫生医疗救治中心);杨松(陆军军医大学西南医院);杨新婷(首都医科大学附属北京胸科医院);姚岚(同济大学附属上海市肺科

医院);于佳佳(首都医科大学附属北京朝阳医院);张占军(宁波大学附属第一医院);周莹荃(兰州市肺科医院);邹莉萍(成都市公共卫生临床医疗中心)

外审组专家(按姓氏拼音排序):蔡青山(杭州市红十字会医院);陈雪融(深圳市第三人民医院);陈裕(河南省传染病医院);丁卫民(首都医科大学附属北京胸科医院);杜建(首都医科大学附属北京胸科医院);高孟秋(首都医科大学附属北京胸科医院);李亮(首都医科大学附属北京胸科医院);林明贵(清华大学附属北京清华长庚医院);梅早仙(天津大学天津医院);裴昇(长沙市中心医院);沙巍(同济大学附属上海市肺科医院);宋言峥(上海市公共卫生临床中心);唐神结(中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心);吴妹英(苏州市第五人民医院);徐金田(杭州师范大学附属医院);徐凯进(浙江大学医学院附属第一医院)

附表 MDR/RR-TB 抗结核药物剂量推荐表

药物	成人	儿童
左氧氟沙星	口服或静脉滴注 >30 kg, 10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 或 30~45 kg, 750 mg/次, 1 次/d; >45 kg, 1 000 mg/次, 1 次/d	≥5 岁: 10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 1 次/d; <5 岁: 15~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 2 次/d
莫西沙星	400 mg/次, 1 次/d, 口服或静脉滴注	10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 1 次/d, 最大量不超过 400 mg/d
贝达喹啉	400 mg/次, 1 次/d, 用药 2 周, 然后 200 mg/次, 3 次/周, 每次服药至少间隔 48 h; 也可采用每日给药, 200 mg/次, 1 次/d, 用药 8 周, 然后 100 mg/次, 1 次/d	可将贝达喹啉 100 mg 片剂溶解于 10 ml 水中, 相当于 10 mg/ml, 按体重用药: (1) 3~<10 kg: <3 个月: 口服, 开始 2 周, 3 ml/次, 1 次/d; 之后 22 周, 1 ml/次, 3 次/周; ≥3 个月: 开始 2 周, 6 ml/次, 1 次/d; 之后 22 周, 2 ml/次, 3 次/周; (2) 10~<16 kg: 3~<6 个月: 口服, 开始 2 周, 6 ml/次, 1 次/d; 之后 22 周, 2 ml/次, 3 次/周; ≥6 个月: 开始 2 周, 12 ml/次, 1 次/d; 之后 22 周, 6 ml/次, 3 次/周; (3) 16~<30 kg: 开始 2 周, 2 片/次, 1 次/d; 之后 22 周, 1 片/次, 3 次/周; (4) 30~<46 kg: 开始 2 周, 4 片/次, 1 次/d; 之后 22 周, 2 片/次, 3 次/周
利奈唑胺	口服或静脉滴注 600 mg/d, 如果出现严重不良反应时可减为 300 mg/d, 甚至停用; 可同时服用维生素 B6 及甲钴胺	可将利奈唑胺 600 mg 片剂溶解于 10 ml 水中, 相当于 60 mg/ml, 按体重用药: (1) 5~<7 kg: 1.25 ml/次, 1 次/d; (2) 7~<16 kg: 2.5 ml/次, 1 次/d; (3) 16~<24 kg: 5 ml/次, 1 次/d; (4) 24~<36 kg: 5 ml 或半片/次, 1 次/d; (5) 36~<46 kg: 7.5 ml 或 0.75 片/次, 1 次/d 体重 3~<5 kg 可将 150 mg 利奈唑胺溶解于 10 ml 水中, 2.5 ml/次, 1 次/d
氯法齐明	100 mg/d	2~5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 最大不超过 100 mg。如果需要较低的剂量, 可以隔日给药, 不宜将软胶囊打开
环丝氨酸	10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (最大量 1000 mg/d) 按 250 mg 同服 50 mg 的维生素 B6, 有条件者监测血药浓度	15~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 最大剂量 1 000 mg/d。按 250 mg 同服 50 mg 的维生素 B6, 有条件者监测血药浓度
德拉马尼	100 mg/次, 2 次/d	可将德拉马尼 50 mg 片剂溶解于 10 ml 水中, 相当于 5 mg/ml, 按体重用药: (1) 3~<5 kg: 5 ml/次, 1 次/d; (2) 5~<10 kg: <3 个月: 5 ml/次, 1 次/d; ≥3 个月: 5 ml/次, 2 次/d; (3) 10~<16 kg: 5 ml/次, 2 次/d; (4) 16~<30 kg: 早上 10 ml, 晚上 5 ml; (5) 30~<46 kg: 1 片/次, 2 次/d
吡嗪酰胺	20~30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 最大量 2 000 mg	30~40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 每日最大量一般不超过 1 250 mg
乙胺丁醇	15~25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 每日最大量一般不超过 1 250 mg	15~25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 每日最大量一般不超过 800 mg



续附表

药物	成人	儿童
丙硫异烟胺	10~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (最大量 1 000 mg/d)	10~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (最大量 1 000 mg/d), 顿服或分 2~3 次口服
阿米卡星	15~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 1 次/d, 常规用量 0.4~0.6 g/d, 一般不超过 0.8 g/d, 肌内注射或静脉滴注, 老年人酌减	15~30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 1 次/d, 一般不超过 0.8 g/d, 肌内注射或静脉滴注
链霉素	0.75~1.0 g/次, 1 次/d, 肌内注射, 药敏试验结果证实为链霉素敏感菌株时考虑使用, 或替代阿米卡星使用	20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 1 次/d, 肌内注射, 仅当药敏试验证实为对链霉素敏感菌株时可以使用, 最大剂量不超过 1 g/d
对氨基水杨酸	片剂: 8~12 g, 分 2~3 次服用; 颗粒剂: 8~12 g, 分 2 次服用; 粉针剂: 8~12 g 用生理盐水或 5% 葡萄糖溶液稀释成浓度为 3%~4% 的液体, 避光下滴注 2~3 h	200~300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分 3 次口服
美罗培南	1 000 mg/次, 1 次/8 h, 建议同时服用克拉维酸 125 mg/次, 1 次/8~12 h; 也可调整为 2 000 mg/次, 2 次/d; 缓慢注射给药, 每次需要 3 min 以上, 静脉滴注需要 15 min 以上	20~40 mg·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹ , 1 次/8 h, 最大剂量不超过 2 000 mg/d, 静脉滴注
亚胺培南西司他丁	2 000 mg/次, 2 次/d, 缓慢静脉滴注, 建议同时服用克拉维酸 125 mg/次, 2 次/d	-
高剂量异烟肼	10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	-
普托马尼	200 mg/次, 1 次/d	-

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report [EB/OL]. (2025-11-12) [2025-11-15]. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>.
- [2] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment and care [EB/OL]. (2025-04-15) [2025-09-03]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>.
- [3] 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.10.006.
- [4] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [EB/OL]. (2022-12-15) [2025-09-03]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>.
- [5] 高静韬, 刘宇红. 以标准和循证支持精准抗击结核——世界卫生组织 2021 年结核病新规范新政解读[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(6): 419-424. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211101-00207.
- [6] World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020 [EB/OL]. (2021-03-23) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/340284>.
- [7] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: diagnosis [EB/OL]. (2025-04-04) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/381003>.
- [8] World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation [EB/OL]. (2016-02-23) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/204465>.
- [9] Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(10): 893-902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
- [10] Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2022, 387(9): 810-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2119430.
- [11] Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial [J]. Lancet Respir Med, 2024, 12(2): 117-128. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00389-2.
- [12] Sinha A, Klebe R, Rekart ML, et al. The Effectiveness and Safety of Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (BPAL)-Based Regimens for Rifampicin-Resistant Tuberculosis in Non-Trial Settings-A Prospective Cohort Study in Belarus and Uzbekistan[J]. Clin Infect Dis, 2025, 81(4): 838-845. DOI: 10.1093/cid/ciaf035.
- [13] Khan MA, Ismail A, Ghafoor A, et al. Experience of piloting BPALM/BPaL for DR-TB care at selected sites in Pakistan [J]. IJTLD Open, 2024, 1(11): 508-515. DOI: 10.5588/ijtldopen.24.0369.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidance for the use of pretomanid as part of a regimen [Bedaquiline, Pretomanid, and (BPAL)Linezolid] to treat drug-resistant tuberculosis disease [EB/OL]. (2024-02-08) [2025-09-03]. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/tb/hcp/treatment/bpal.html.
- [15] Motta I, Cusinato M, Ludman AJ, et al. How much should we still worry about QTc prolongation in rifampicin-resistant tuberculosis? ECG findings from TB-PRACTECAL clinical trial [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2024, 68(7): e0053624. DOI: 10.1128/aac.00536-24.



- [16] Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis [J]. Clin Infect Dis, 2022, DOI: 10.1093/cid/ciac528.
- [17] Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, et al. Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2025, 392(5):468-482. DOI: 10.1056/NEJMoa2400327.
- [18] Guglielmetti L, Ardizzoni E, Atger M, et al. Evaluating newly approved drugs for multidrug-resistant tuberculosis (endTB): study protocol for an adaptive, multi-country randomized controlled trial[J]. Trials, 2021, 22(1):651. DOI: 10.1186/s13063-021-05491-3.
- [19] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5): 684-692. DOI: 10.1164/rccm.201001-00770C.
- [20] Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(5): 517-524. DOI: 10.5588/ijtld.14.0535.
- [21] Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(10):1180-1187. DOI: 10.5588/ijtld.14.0100.
- [22] Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(10):1188-1194. DOI: 10.5588/ijtld.13.0075.
- [23] Trébuq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2018, 22(1):17-25. DOI: 10.5588/ijtld.17.0498.
- [24] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug - resistant tuberculosis, 2016 update[EB/OL]. (2016-09-16) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/250125>.
- [25] World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis [EB/OL]. (2018-10-10) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/275383>.
- [26] Song Y, Shu W, Pei Y, et al. Nine months of bedaquiline, linezolid, levofloxacin, clofazimine, and cycloserine chemotherapy for rifampicin/multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized, open-label non-inferiority trial in China[J]. BMC Med, 2024, 22(1): 401. DOI: 10.1186/s12916-024-03633-3.
- [27] Korotych O, Achar J, Gurbanova E, et al. Effectiveness and safety of modified fully oral 9-month treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: a prospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2024, 24(10):1151-1161. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00228-7.
- [28] Rashitov M, Franke MF, Trevisi L, et al. Safety and Effectiveness of 3 Novel All-Oral Shortened Regimens for Rifampicin-or Multidrug-Resistant Tuberculosis in Kazakhstan[J]. Clin Infect Dis, 2024, 79(4): 1046-1053. DOI: 10.1093/cid/ciae305.
- [29] Conradie F, Badat T, Poswa A, et al. BEAT Tuberculosis: a randomized controlled trial of a 6-month strategy for rifampicin-resistant tuberculosis[J]. medRxiv, 2025.05.04.25326549. DOI: 10.1101/2025.05.04.25326549.
- [30] Phillips P, Peloquin CA, Sterling TR, et al. Efficacy and Safety of Higher Doses of Levofloxacin for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized, Placebo-controlled Phase II Clinical Trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2025, 211(7): 1277-1287. DOI: 10.1164/rccm.202407-13540C.
- [31] Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid, and clofazimine for rifampicin-resistant and fluoroquinolone-resistant tuberculosis (endTB-Q): an open-label, multicentre, stratified, non-inferiority, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(9):809-820. DOI: 10.1016/S2213-2600(25)00194-8.
- [32] 中华医学会结核病学分会. 德拉马尼临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(9): 872-880. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220422-00344.
- [33] 中华医学会结核病学分会. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识(2022年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(10):988-995. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220320-00220.
- [34] 中华医学会结核病学分会. 抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识(2020年更新版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(2): 81-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200714-00805.
- [35] 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(2023年更新版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(11): 1085-1102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230809-00062.
- [36] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [37] 首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所, 中国防痨协会《中国防痨杂志》编辑委员会. 耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021年版)[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 859-866. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.002.
- [38] Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis[J]. Lancet, 2018, 392(10150): 821-834. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
- [39] Cheraghi M, Amiri M, Andarzgo S, et al. Bedaquiline and linezolid regimens for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Bras Pneumol, 2025, 51(1): e20240391. DOI: 10.36416/1806-3756/e20240391.
- [40] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [EB/OL]. (2019-03-20) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/311389>.
- [41] Nasiri MJ, Zangiabadian M, Arabpour E, et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2022, 124 Suppl 1: S90-S103. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.043.
- [42] Schönfeld N, Barkane L, Davoliene I, et al. Real-life use of delamanid: results from the European post-authorisation safety study[J]. IJTL Open, 2024, 1(6): 274-278. DOI:



- 10.5588/ijtldopen.24.0113.
- [43] Ahmed SH, Haider H, Moeed A, et al. Efficacy and safety of bedaquiline and delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Indian J Tuberc*, 2024, 71(1):79-88. DOI: 10.1016/j.ijtb.2023.05.005.
 - [44] 高孟秋, 高静韬, 马晓格, 等. 含德拉马尼方案治疗我国耐药多药和利福平耐药肺结核患者的阶段性不良反应临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(7):638-646. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240229-00117.
 - [45] Putra ON, Yulistiani Y, Soedarsono S, et al. Favorable outcome of individual regimens containing bedaquiline and delamanid in drug-resistant tuberculosis: A systematic review[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2023, 12(1):1-9. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy.217_22.
 - [46] Guo C, Nie L, Song Y, et al. Efficacy and Safety of Combined Bedaquiline and Delamanid Use among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Beijing, China. *Biomed Environ Sci*, 2024, 37(10): 1195-1203. DOI: 10.3967/bes2024.088.
 - [47] Holger DJ, Althubayani A, Morrisette T, et al. Updates in pulmonary drug-resistant tuberculosis pharmacotherapy: A focus on BPaL and BPaLM[J]. *Pharmacotherapy*, 2024, 44(3):268-282. DOI: 10.1002/phar.2909.
 - [48] World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment-drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [EB/OL]. (2022-12-15) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/365333>.
 - [49] Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, et al. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2025, 211(1):15-33. DOI: 10.1164/rccm.202410-2096ST.
 - [50] 《中国防痨杂志》编委会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会全国耐药结核病协作组. 耐药结核病化疗过程中药品不良反应处理的专家共识[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(6): 591-603. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.06.003.
 - [51] 中国防痨协会, 《中国防痨杂志》编辑委员会, 首都医科大学附属北京胸科医院, 等. 抗结核药物所致 QTc 间期延长临床监测和管理专家共识[J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(1):8-17. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20230271.
 - [52] Challenge TB, KNCV Tuberculosis Foundation. Guide for QTc monitoring and management of drug-resistant TB patients with QT-prolonging agents, 2018 [EB/OL]. (2018-12-05) [2025-09-03]. https://www.tbdiat.org/wp-content/uploads/2020/07/Guidance_on_ECG_monitoring_in_NDR_v2-1.
 - [53] 中国防痨协会, 《中国防痨杂志》编辑委员会, 首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所, 等. 康替唑胺治疗结核病专家共识[J]. *中国防痨杂志*, 2025, 47(2): 123-129. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240480.
 - [54] Jiang G, Liu R, Xue Y, et al. Contezolid Harbored Equivalent Efficacy to Linezolid in Tuberculosis Treatment in a Prospective and Randomized Early Bactericidal Activity Study[J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18: 261-268. DOI: 10.2147/IDR.S499816.
 - [55] Wang J, Xue Y, Nie W, et al. Safety and Tolerability of Contezolid Versus Linezolid for Short-Term Treatment of Rifampicin-Resistant Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Study[J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18:3307-3315. DOI: 10.2147/IDR.S516991.
 - [56] Wang J, Nie W, Ma L, et al. Clinical Utility of Contezolid-Containing Regimens in 25 Cases of Linezolid-Intolerable Tuberculosis Patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:6237-6245. DOI: 10.2147/IDR.S425743.
 - [57] Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(25):2331-2343. DOI: 10.1056/NEJMoa2117166.
 - [58] World Health Organization. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024 [EB/OL]. (2024-08-16) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/378472>.
 - [59] Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(7): 1158-1168. DOI: 10.1093/cid/ciaa189.
 - [60] WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents [M]. Geneva:World Health Organization, 2022.
 - [61] World Health Organization. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents [EB/OL]. (2021-08-23) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/344382>.
 - [62] Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018. DOI: 10.1111/bcp.13696.
 - [63] Ghosh S, Breitscheidel L, Lazarevic N, et al. Compassionate use of delamanid in adults and children for drug-resistant tuberculosis: 5-year update[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(5). DOI: 10.1183/13993003.02483-2020.
 - [64] Sasaki T, Svensson EM, Wang X, et al. Population Pharmacokinetic and Concentration-QTc Analysis of Delamanid in Pediatric Participants with Multidrug-Resistant Tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(2): e0160821. DOI: 10.1128/AAC.01608-21.
 - [65] Tyeku N, Apolisi I, Daniels J, et al. Pediatric delamanid treatment for children with rifampicin-resistant TB[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2022, 26(10):986-988. DOI: 10.5588/ijtld.22.0264.
 - [66] Madzgharashvili T, Salindri AD, Magee MJ, et al. Treatment Outcomes Among Pediatric Patients With Highly Drug-Resistant Tuberculosis: The Role of New and Repurposed Second-Line Tuberculosis Drugs[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2021, 10(4): 457-467. DOI: 10.1093/jpids/piaa139.
 - [67] Garcia-Prats AJ, Frias M, van der Laan L, et al. Delamanid Added to an Optimized Background Regimen in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: Results of a Phase I / II Clinical Trial[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(5):e0214421. DOI: 10.1128/aac.02144-21.
 - [68] 薛玉, 张静, 聂文娟. 含贝达喹啉方案治疗老年耐药肺结核患者的有效性及安全性[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(6): 582-586. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20220019.
 - [69] 戈启萍, 王庆枫, 段鸿飞, 等. 含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸治疗方案发生药物性肝损伤 129 例临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10):737-740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.008.
 - [70] 中华医学会结核病学分会. 老年肺结核诊断与治疗专家共识 (2023 版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(11):1068-1084.



- DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230921-00182.
- [71] Svensson EM, Aweeka F, Park JG, et al. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2780-2787. DOI: 10.1128/AAC.00191-13.
- [72] Dooley KE, Luetkemeyer AF, Park JG, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(9): 5245-5252. DOI: 10.1128/AAC.03332-14.
- [73] Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, et al. Delamanid Coadministered with Antiretroviral Drugs or Antituberculosis Drugs Shows No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Healthy Subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(10): 5976-5985. DOI: 10.1128/AAC.00509-16.
- [74] Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6406-6412. DOI: 10.1128/AAC.03246-14.
- [75] World Health Organization. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017 [EB/OL]. (2017-07-20) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/255884>.
- [76] World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021 update [EB/OL]. (2021-07-16) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/342899>.
- [77] Chang TE, Huang YS, Chang CH, et al. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(2):111-118. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.10.002.
- [78] Lee SS, Lee CM, Kim TH, et al. Frequency and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(6):800-805. DOI: 10.5588/ijtld.15.0668.
- [79] Chou C, Veracruz N, Chitnis AS, et al. Risk of drug-induced liver injury in chronic hepatitis B and tuberculosis co-infection: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(12): 1107-1114. DOI: 10.1111/jvh.13751.
- [80] 陈柳坚, 朱吉生, 占劲松, 等. 肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者药物性肝损伤发生及死亡的影响因素[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(5): 33-38. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.05.007.
- [81] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南(2024年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(11): 1069-1090. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338.
- [82] World Health Organization. Co-administration of treatment for drug-resistant tuberculosis and hepatitis C: rapid communication[EB/OL]. (2024-04-09) [2025-09-03]. <https://iris.who.int/handle/10665/376473>.
- [83] Chu N, Nie W, Du J, et al. A novel antituberculosis agent exhibits potent clinical efficacy and good safety profile: an open-label, randomized-controlled, multicenter, phase 2a trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 427. DOI: 10.1038/s41392-025-02517-z.

·读者·作者·编者·

本刊“介入园地”栏目征稿

近年来,随着介入呼吸病学的迅速发展,国内外针对呼吸内镜技术的相关研究不断拓展和深入,已成为呼吸病学中一个朝气蓬勃、前景广阔的新领域。借助荧光支气管镜、超声引导下的经支气管镜淋巴结活检、电烧灼、冷冻、气道内支架置入、球囊扩张和光动力治疗等呼吸内镜相关新兴技术,呼吸系统疾病的诊断和治疗手段有了长足进步,但目前我国介入呼吸病学的发展水平与发达国家相比还有一定差距,介入技术的普及程度仍然不足,更重要的是介入技术的应用尚缺乏规范。

为宣传、普及、探讨和逐步规范介入呼吸病学技术的应用,提供一个供相关专业人员交流、争鸣以及相互学习的平台,本刊自2010年起开辟“介入园地”栏目,来稿形式不拘,以临床报道为主,无论是学科最新进展,还是疑难和(或)经典病例介绍,或是临床经验总结及临床实践中所遇到的问题,均欢迎踊跃赐稿。

请登录中华医学会杂志社学术期刊出版服务平台(<https://medpress.yiigle.com>)投稿。

投稿时请务必注明作者的联系电话(手机)、单位(包括科室)及电子邮箱,稿件格式参见本刊已刊登的文章格式。

本刊编辑部



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究