

· 指南 · 规范 · 共识 ·

抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识 (2025 年更新版)

中国防痨协会药学专业分会

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

【摘要】 治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标,利用定量药理模型,以药物治疗窗为基准,制订适合患者的个体化给药方案,其核心是个体化药物治疗。为进一步指导和规范我国医疗机构开展抗结核药物 TDM 工作,保证 TDM 的科学性、伦理性、规范性,使患者最大程度获益,中国防痨协会药学专业分会联合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,在 2021 年《抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识》的基础上,对 TDM 的适应证、监测方法、剂量调整及特殊人群应用等方面进行了系统更新。本共识在国际实践指南平台注册,制订过程遵循方法学原则,由结核病领域的药学及临床专家协作,结合最新循证证据和实践经验完成,将为临床开展 TDM 提供科学、可行的实践指导。

【关键词】 结核; 药物监测; 治疗应用; 指南

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20250435

【中图分类号】 R978.3

Expert consensus on therapy and drug monitoring clinical application of anti-tuberculosis drug (updated in 2025)

Pharmaceutical Professional Branch of Chinese Antituberculosis Association; Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China

Corresponding author: Lu Yu, Email: luyu4876@hotmail.com

【Abstract】 Therapeutic drug monitoring (TDM) is a method to develop individualized dosing regimens for patients based on the measurement of drug exposure pharmacological biomarkers, or efficacy indicators in the body, using quantitative pharmacological models and taking the drug treatment window as the benchmark. Its core is individualized drug therapy. In order to further guide and standardize the TDM work of anti-tuberculosis drugs in Chinese medical institutions, ensuring scientific rigor, ethical practice, and standardized procedures for maximal patient benefit, Pharmaceutical Professional Branch of Chinese Antituberculosis Association, in conjunction with Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute systematically updated the indications, monitoring methods, dose adjustment, and application in special populations of TDM on the basis of the 2021 *Expert consensus on clinical application of therapeutic drug monitoring for anti-tuberculosis drugs*. This consensus is registered on the international practice guidelines platform, and the formulation process follows the principles of methodology. Drawing on the collaborative expertise of tuberculosis pharmaceutical and clinical experts, along with the latest evidence-based research and practical experience, this consensus will provide scientific and feasible guidance for the clinical implementation of TDM.

【Key words】 Tuberculosis; Drug monitoring; Therapeutic uses; Guidebooks

【Fund program】 National Natural Science Foundation of China (82173862); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20221402)

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的慢性传染病,至今仍是主要的公共卫生问题之一。每年全球

约有 1000 万例新发患者,125 万例死于结核病,是传染病死亡的主要原因^[1]。中国是结核病高负担国家之一。药物治疗是结核病防控的重要手段,其特点是需要使用多种药物联合、疗程较长、不良反应较多、临床管理复杂。目前,绝大多数抗结核药物是基于患者体质量设定剂量,但由于个体间存在吸收、分布、代谢与排泄等药代动力学过程的显著差异,统一剂量策略可能导致部分患者药物暴露不足,从而增

基金项目:国家自然科学基金(82173862);北京市登峰人才计划(DFL20221402)

通信作者:陆宇,Email:luyu4876@hotmail.com

加治疗失败和耐药风险,或因药物暴露过高引发不良反应,尤其是在复治患者或耐多药结核病(multi-drug-resistant tuberculosis, MDR-TB)患者、儿童、妊娠期妇女、老年人以及肝肾功能受损或并发慢性疾病患者中。当前,全球范围内药物敏感结核病的治疗成功率在 85%以上,而 MDR-TB 却仅为 68%^[1]。结核病治疗仍然需要改进,除开发新药之外,优化现有治疗策略成为提升疗效的重要途径。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是一种基于浓度监测和药代动力学(pharmacokinetics, PK)/药效学(pharmacodynamics, PD)原理的个体化用药策略,能够在最大限度提高药物疗效的同时降低浓度依赖性药物不良反应和耐药发生风险。在探索缩短疗程、提高治疗成功率的目标下,TDM 对确保患者获得足够药物暴露也具有重要意义。

为进一步指导和规范我国医疗机构开展抗结核药物 TDM 工作,保证 TDM 的科学性、伦理性、规范性,使患者最大程度获益,中国防痨协会药学会分会联合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,在 2021 年《抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识》^[2]的基础上,从专业技术角度组织结核病领域的药学及临床专家对相关问题加以讨论,结合最新循证证据和实践经验,对 TDM 的适应证、监测方法、剂量调整及特殊人群应用等方面进行了系统更新,制定了《抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识(2025 年更新版)》共识,为临床开展 TDM 提供科学、可行的实践指导。

本共识由中国防痨协会药学会分会牵头,联合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共同组织发起。本共识制定过程中设置了专家委员会、方法学组、秘书组、文献整理组、共识组、撰写组和外审组等 7 个工作组。工作组所有成员均书面声明没有利益冲突。本共识范围及技术问题的提出由撰写组起草,使用德尔菲法征集包括全国 19 家结核病定点医院的临床与药学专家共计 37 名,完成两轮匿名评分与意见汇总,当推荐意见中“非常同意”和“同意”的比例 $\geq 90.00\%$ 时,视为达成共识,该条目列入正式推荐。本共识证据检索由秘书组及文献整理组完成。文献检索数据库包括中文数据库的中国知网、万方数据库、维普数据库、中华医学期刊全文数据库,以及英文数据库的 PubMed 等。检索采用主题词与自由词相结合的方式,主要关键词包括“治疗药物监测”“结核病”“抗结核药物”“Therapeutic drug monitoring”“tuberculosis”

“antituberculosis drugs”等中英文关键词进行检索。检索时间范围为 2010 年 1 月至 2025 年 8 月。本共识在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE; <http://guidelines-registry.org>)进行双语注册(注册号:PREPARE-2025CN1602)。本共识推荐意见是在世界卫生组织(World Health Organization, WHO)相关指南及我国相关的结核病防治工作技术规范的基础上,检索国内外相关研究进展和临床实践经验,系统整理我国综合医疗机构的工作基础等因素,通过研讨会的方式达成共识,形成初步推荐意见及依据说明,随后进入评议和磋商环节:通过问卷星的形式组织共识专家进行不记名投票,对共识意见按照“非常同意”“同意”“不确定”“不同意”“非常不同意”进行投票,并分别赋值 5、4、3、2、1 分。如此反复,共进行两轮投票与磋商,最终形成 20 项正式推荐意见。末次调查共发放问卷 37 份,回收 37 份,专家积极系数为 100.00%,投票专家权威系数为 0.89(目标值 ≥ 0.70)。20 项推荐意见的同意率介于 91.89%~100.00%,变异系数均小于 20.00%,提示专家对推荐意见的一致性较好。经专家审议并根据其改进意见再次对共识内容进行补充和完善,最终形成共识终稿。

TDM 定义与意义

一、TDM 定义

TDM 是一门研究个体化药物治疗机制、技术、方法和临床标准,并将研究结果转化应用于临床治疗,以达到最大化合理用药的药学临床学科。TDM 通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标,利用定量药理模型,以药物治疗窗为基准,制订适合患者的个体化给药方案,其核心是个体化药物治疗。

二、抗结核药物 TDM 临床意义

药物在病变部位的作用,即药效学和药物浓度随时间变化、药代动力学对于治疗效果都十分重要。对于大多数抗结核药物,药时曲线下面积(AUC)是最重要的药代动力学参数。药物暴露可能受到多个不同因素的影响,如进食、共病、联合用药和药代动力学的个体间差异等。低药物暴露常见于吸收不良和胃肠道功能紊乱患者,以及存在药物相互作用的情况,如结核病(TB)与糖尿病(DM)共病(TB-DM)或并发人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者。更重要的是,一线抗结核药物本身就存在药代动力学变异,导

致患者的血浆以及感染部位的药物暴露差异较大。这种变异不仅影响治疗效果,也可能促进耐药菌株的产生。为应对上述挑战,TDM 提供了一种科学有效的策略,通过直接测定血药浓度,结合药代动力学原理评估药物暴露水平,识别药物代谢差异,从而指导个体化剂量调整,优化疗效。异烟肼(isoniazid, INH/H)、利福平(rifampicin, RFP/R)和吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA/Z)均具有潜在的肝毒性,D-环丝氨酸(D-cycloserine, Cs)、利奈唑胺(linezolid, Lzd)等耐药结核病治疗药物引起的不良反应较大,及时进行 TDM 可避免毒性反应的发生。

TDM 能够在最大化药物疗效的同时预防浓度依赖性不良反应,并防止耐药性的发生^[3]。多个国际权威机构,包括美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)、美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)及美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)明确推荐使用 TDM^[4]。此外,多个国际指南明确推荐将其用于复杂结核病患者的管理,特别是耐药结核病、伴有合并症或使用药代动力学变异较大药物的特殊人群^[1,5-6]。随着药代动力学研究和分析技术的发展,TDM 通过优化给药剂量,突破了传统按体质量给药的局限性,正逐步成为实现个体化、精准用药的重要手段。TDM 有助于提高治疗成功率、降低严重不良反应、防止耐药发生、缩短耐药结核病的疗程,并减少总体医疗支出,成本-效益良好,为全球“终结结核病流行策略”提供关键技术支持。

抗结核药物 TDM 运用原则及适应证

是否实施抗结核药物的 TDM,需建立在对药物特性、患者个体情况、疾病状态及治疗反应进行全面评估的基础上。其应用遵循以下核心原则:药物治疗窗窄且具有明确浓度依赖性毒性;血药浓度与疗效或不良反应均呈强相关性;个体间存在显著药代动力学差异;常规临床评估难以准确判断治疗效果;同时需要具备标准化、可靠的检测方法作为支撑。

在临床实践中,抗结核药物 TDM 适用于以下多种复杂情况^[4-5,7-8],包括:所有耐药结核病患者、经规范治疗后疗效不佳且药物敏感的结核病患者,以及结核病复发的患者,均应考虑开展 TDM。并发严重胃肠道疾病(如胃轻瘫、短肠综合征、慢性腹泻伴吸收不良)或存在明确药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)的患者,因其药物吸收和代

谢可能受到显著影响,也推荐开展 TDM。在肾功能受损,包括肾功能不全、接受腹膜透析或连续性肾脏替代治疗的患者中,TDM 有助于调整给药方案。此外,并发 HIV 感染、糖尿病、营养不良等疾病的结核病患者,以及使用二线抗结核药物或存在药物向病灶部位渗透障碍(如结核性脓胸、结核性脑膜炎)的患者,同样是 TDM 的重点适用人群。TDM 还可用于评估新药应用及监测患者服药依从性。在有条件的医疗机构,对接受抗结核治疗的患者常规开展 TDM,被视为优化整体治疗的策略之一。

特别值得注意的是,部分特殊人群因生理或病理状态易发生药代动力学改变,因而更需要 TDM 的个体化指导。这些人群包括肝炎患者^[9]、肝功能不全者^[10]、并发 HIV 感染的结核病患者^[4,11]、肾功能损伤患者^[12]、儿童、老年人及妊娠期结核病患者。

推荐意见 1:在有条件的医疗机构,对于接受抗结核治疗的患者,建议按照推荐意见常规开展 TDM。TDM 适应证强推荐适用患者包括:(1)耐药肺结核患者;(2)初治患者使用标准化治疗方案 2 个月末痰菌未阴转;(3)出现抗结核药物相关严重药物不良反应的患者;(4)结核性脑膜炎;(5)合用抗癫痫药、抗真菌药等结核病患者;(6)特殊人群(并发 HIV 感染者、儿童及青少年、肝肾功能不全、糖尿病、老年及妊娠期患者)(同意率:100.00%,评分:4.92±0.28,变异系数:5.63%)

抗结核药物 TDM 样本采集

药物暴露是 TDM 的基础指标,是优化药物治疗方案的物质基础,生物样本中的药物浓度是 TDM 最常用的指标。新鲜采集静脉血分离的血浆/血清常用于抗结核药物 TDM 检测,随着分析技术的发展,干血斑(dried blood spots, DBS)、尿液、头发、唾液或其他组织液/匀浆也得到了应用^[13-15]。

一、样本类型

(一)血清或血浆

用于抗结核药物 TDM 的血液标本以新鲜采集并分离的血清或血浆为宜。采血前应记录患者当日督导服药的给药信息,并在检验申请单上准确填写给药与采血的具体日期与时间。采集时优先选用无分离胶的普通血清管或无分离胶的肝素抗凝管(适用于利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、氨基糖苷类抗生素)^[16],部分药物[贝达喹啉(bedaquiline, Bqd)、德拉马尼(delamanid, Dlm)]需使用无分离胶的 K₂EDTA 抗凝管(紫帽)。采血量≥2 ml(多药联合检

测需 4 ml), 采血后应在 30 min 内完成分离, 通常在 4 °C 条件下以 3000×g 离心 10 min, 随后将血清/血浆转移至已贴有患者姓名、采血日期与时间及拟检测药物名称的聚丙烯离心管中。样本保存以低温为宜, 建议-80 °C 分装冻存, 避免反复冻融。当采血地点距离实验室较远时, 应将采血管置于有冷藏功能的保温箱内; 需要长途运送血液样本时, 应采用专业冷链运输, 以保障生物安全并避免对后续检测造成影响。

推荐意见 2: 抗结核药物浓度检测推荐使用血清或血浆样本, 建议采血量 ≥ 2 ml (多药联合检测需 4 ml); 样本应在采集后 30 min 内于 4 °C, 3000×g 离心 10 min, 及时分离; 分装后低温保存, 建议-80 °C 分装冻存, 避免反复冻融。(同意率: 100.00%, 评分: 4.95±0.23, 变异系数: 4.63%)

(二) 干血斑

将少量的全血样品滴加在滤纸上然后自然风干, 分析前用圆形打孔器在样品区截取 1 个小圆片, 加入溶剂进行洗脱, 洗脱的样品可用于分析。该方法更适合儿科患者以及在强化药代动力学研究中无法进行大容量静脉采样的患者。干血斑卡可以在环境温度下运输, 减少了在干冰上运输的需要, 从而降低运输成本^[17]。

(三) 尿液

尿液具有可及时检测的优势, 只需进行较少的处理, 即可量化已知且相对固定的肾脏排泄比例的药物排泄量^[18-19]。目前, 已有商业化的定性检测尿液中异烟肼的比色方法(IsoScreen; GFC Diagnostics Ltd, Oxforshire, UK), 并广泛用于评估活动性结核病患者或结核分枝杆菌潜伏感染者接受异烟肼预防性治疗的依从性^[20]。

(四) 唾液

唾液是一种低蛋白基质, 该基质中量化的药物浓度可能能够更准确地反映非蛋白结合药物的比例^[21-22]。唾液采样过程简便, 可能更具成本-效益, 能够在广泛的患者群体中实施, 尤其适合在资源有限条件下配合简易设备进行分析。然而, 唾液作为药物浓度监测基质仍存在局限性。首先, 唾液中药物浓度易受多种生理及环境因素影响, 包括个体间唾液分泌速率差异、口腔 pH 值波动、采样时间与给药时间间隔、口腔残留药物污染以及饮食习惯等, 这些因素均可能导致检测结果的变异度增加。其次, 目前关于唾液与血浆药物浓度相关性研究的标准化体系尚未统一, 不同药物在唾液中的药代动力学特

征仍有待进一步阐明。

二、采样时间点

目前, 大多数抗结核药物以监测血浆样本的峰浓度为主, 并应在达到稳态下(连续服药 1~2 周)采集血样本, 常用的抗结核药物, 如异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、左氧氟沙星(levofloxacin, Lfx)等口服后血药浓度达到峰值的时间(T_{max})一般情况下为给药后 2 h, 监测方法为测定服药后的 C_{2h} 并以此与血药达峰浓度(C_{max})与目标峰浓度进行比较^[23-24]。服药后 2 h 单一采样时间点的浓度不一定能准确反映每例患者实际的血药浓度峰值, 因此, 可采用有限采样策略(limited sampling strategy, LSS), 通过 2~3 个采样时间点获得尽可能多的药代动力学参数数据, 评估药物暴露量^[25-26]。

一些特殊患者的采样时间及策略需要进行相应的调整。例如, 对于肝功能不全患者, 肝功能不全可能导致代谢减慢, 使药物半衰期延长, 达稳态时间推迟, C_{max} 可能升高; 蛋白合成减少导致血浆白蛋白降低, 影响高蛋白结合药物的游离浓度; 胆汁排泄障碍影响经胆汁排泄的药物, 监测谷浓度(C_{min})是关键。对于肾功能障碍患者, 肾功能不全会直接导致药物及其活性代谢物清除减少, 半衰期显著延长, 蓄积风险增加, 同样也需要重点监测 C_{min} 。

推荐意见 3: 大多数抗结核药物以监测血浆样本的峰浓度为主, 并应在达稳态下(连续服药 1~2 周), 多为服药后 2 h 采集。对于存在胆汁排泄障碍或肾功能不全等可能导致药物蓄积的患者, 建议进行药物谷浓度检测。推荐采用有限采样策略, 通过 2~3 个采样时间点获得尽可能多的药代动力学参数。(同意率: 97.30%, 评分: 4.84±0.55, 变异系数: 11.44%)

TDM 检测技术

生物样本中药物的浓度可以通过不同的生物分析方法来实现, 如免疫法、液相色谱法(liquid chromatograph, LC)和液相色谱-质谱联用方法(liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS)^[27-28]。从药物专属性上, 目前检测技术主要推荐高效液相色谱技术(high performance/liquid chromatography, HPLC)和液相色谱-质谱联用技术(LC-MS/MS), 其核心目标是实现高敏感度、多药联检的精准定量。

一、高效液相色谱技术

高效液相色谱用于 TDM 检测, 操作简便、成本较低, 适用于单药或少量药物的联合检测, 成本低于

液相色谱-串联质谱技术。HPLC 通过紫外线或荧光检测器定量,但敏感度和抗基质干扰能力较弱。对复杂样本(如含高脂质血清)的处理能力有限,且无法高效区分结构类似物(如氟喹诺酮类药物);超高效液相色谱(ultra high performance liquid chromatography, UHPLC)可通过更高的系统压力与更小的粒径色谱柱显著缩短分析时间、提高分离度。

二、液相色谱-串联质谱技术

液相色谱-串联质谱技术凭借其高敏感度、高特异度及可实现多药物同时检测的能力,已成为抗结核药物 TDM 的重要平台^[29-30]。该技术通过液相色谱分离药物,质谱定量离子碎片,实现多组分同步检测多种抗结核药物。此外,该方法检测限低、敏感度高、抗干扰强,适用于复杂样本(血浆、脑脊液、尿液)。随着技术进步,该平台在大型多中心协同临床研究的高通量检测中的应用前景广阔。

大多数抗结核药物的测定方法均有报道,这些方法是开展抗结核药物 TDM 的重要参考。在参考已发表的方法建立实验室专用的 TDM 方法时,需要对特异度、敏感度、准确度、重现性和稳定性等指标进行考察。可以借鉴中国药典、美国食品药品监督管理局的分析指南以及其他指导原则。抗结核药物 TDM 技术正由单一药物检测走向多药联检,监测模式从中心实验室的集中式检测到床旁即时检测与远程数据相结合的分布式。未来需要强化技术标准化与多学科协作,最大限度地发挥 TDM 在遏制耐药、提高治疗成功率中的作用,以惠及更广泛的人群。

推荐意见 4:高效液相色谱法(HPLC,含 UHPLC)和液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)是抗结核药物浓度检测的主要方法。HPLC 具备操作相对简便、成本较低的优点;UHPLC 可通过更高系统压力与更小粒径色谱柱显著缩短分析时间、提高分离度。LC-MS/MS 具有更高敏感度,适合开展多药联合检测,并能胜任 ng/ml 级与内源干扰较多、脂溶性较高的药物(如贝达喹啉、德拉马尼、利福布汀)的 TDM。各检测实验室可依据设备与人员条件选择检测方法,在建立药物的测定方法时,应参照中国药典及国家药品监督管理局的要求,对专属性、精密度、准确度、稳定性等进行方法学考察与论证。(同意率:100.00%,评分:4.92±0.28,变异系数:5.63%)

检测结果解读和应用

抗结核药物 TDM 的核心价值不仅在于获取血药浓度数据,更在于对结果的系统解读与临床转化,

从而为患者提供安全、有效、合理且经济的个体化治疗方案。为实现这一目标,需遵循严谨的解读流程并贯彻多学科协作理念。

1. 排除干扰,明确目的。在结果解读前,首先需要排除非患者因素对检测值的干扰。这包括评估给药与采样环节(如给药或采样时间错误、采样操作不规范)以及样品分析前环节(如样本保存、转运不当或实验室检测误差)可能造成的偏差^[31]。在确认数据可靠性的基础上,应明确本次 TDM 的特定临床目的,例如评估疗效不佳、怀疑毒性反应或监测特殊人群的药代动力学,以便进行针对性分析。

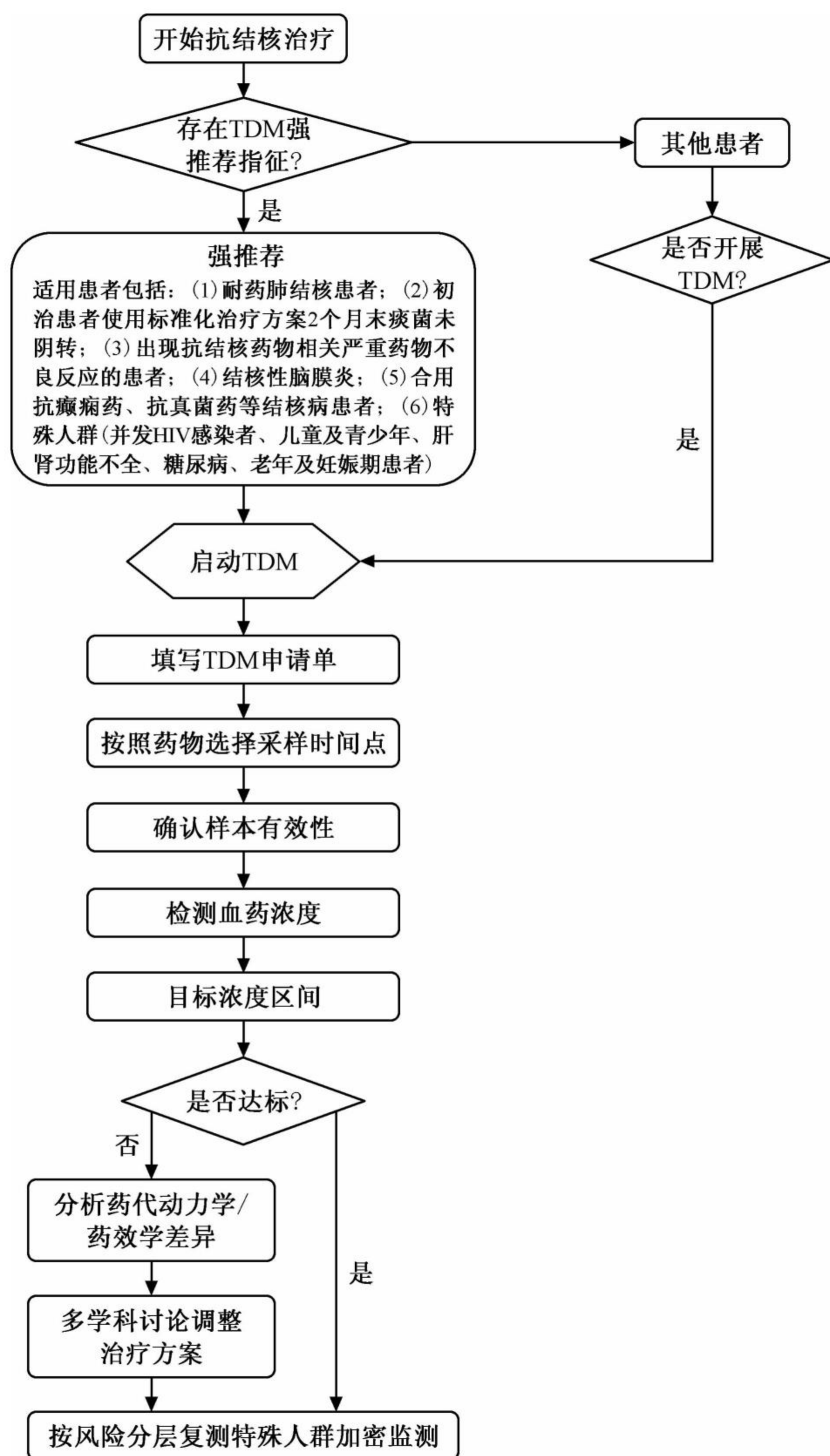
2. 综合研判,分析原因。正式的解读应基于既定的血药浓度参考区间,并整合患者的临床全景信息进行。应以推荐的血药浓度参考区间为基准,结合患者的临床全景信息,重点评估以下方面:(1)疗效与安全性:当前感染控制情况(如症状、影像学、微生物学指标)及是否出现药物相关不良反应。(2)用药依从性与吸收状况:患者服药行为以及是否存在影响药物吸收的并发症或共存药物。当检测结果出现异常值时,需运用药代动力学/药效学、临床药物治疗学和遗传药理学等专业知识,深入剖析其根本原因,判断是剂量不当、代谢差异、相互作用还是其他病理生理因素所致。

3. 理解并审慎应用参考区间。目标浓度是解读 TDM 结果、设定个体化治疗目标浓度的重要参考。当检测浓度低于目标下限通常提示疗效不足风险,而高于上限则往往意味着毒性风险增加。

4. 多学科协作,制定决策。TDM 结果的解读与剂量调整建议,应由临床药师与医生共同完成。临床药师凭借其药学专业知识,负责解析浓度数据及其成因,并结合药物暴露水平和病原菌药物敏感信息;临床医生则深度掌握患者的全面病理状况与治疗响应。二者充分讨论后,方能形成科学、可行的个体化给药方案。

抗结核药物 TDM 的流程见图 1。

推荐意见 5:临床药师应协同临床医生,在充分沟通并综合评估患者的病理状况、用药史及治疗反应基础上,科学评估药物暴露水平及 MTB 的药物敏感度,建议采用贝叶斯估算方法或有限采样策略计算 AUC,可使用专业软件对检测结果进行科学解读。制定剂量调整方案时,应综合考虑血药浓度、疗效指标及不良反应风险,以平衡疗效与安全性,实现个体化治疗。(同意率:97.30%,评分:4.84±0.58,变异系数:11.44%)



注 TDM: 治疗药物监测; TB: 结核病; HIV: 人类免疫缺陷病毒

图1 抗结核药物 TDM 流程

TDM 质量控制

质量控制是 TDM 过程中不可或缺的重要组成部分,通过系统化的质量控制措施,能够及时识别并减少分析误差,确保测定结果的准确性与可靠性。由于抗结核药物 TDM 的商业化检测方法较为有限,多数实验室需自行建立并严格验证分析方法。当前,已开发并应用多种分析方法用于血清或血浆中抗结核药物的定量测定。这些方法的可靠性对于提供获取准确的药物浓度信息至关重要^[32-33]。在方法建立与日常运行过程中,实验室内质量控制(内部质控)尤为重要,包括仪器设备的定期校准、分析人员的持续培训与资格认证等^[34]。通过将内部质控程序与分析方法验证相结合,可确保所建立的方法在临床相关浓度范围内具备良好的准确度、精密度和特异度。此外,实验室间的质量控制对于客观

评估分析结果的准确性与可比性同样不可或缺^[35-36]。这既是质量保证体系的重要组成部分,也为临床医生、研究人员、认证机构和监管机构提供关键证据,证明实验室具备开展 TDM 的能力。

在生物分析方法验证方面,可参考美国食品药品监督管理局与欧洲药品管理局(EMA)发布的监管指南,以及关于生物分析方法验证的指导文件中均有推荐,此外,由欧洲临床微生物学和传染病学会(ESCMID)及其药代动力学/药效学研究组(EPASG)和国际治疗药物监测和毒理学协会(IATDMCT)认可的一份专家共识中系统归纳了方法开发的重要步骤,包括样本制备、专属性、选择性、稳定性、精确度与准确度,以及样本储存等^[37]。迄今在抗结核药物分析领域,公开发表的系统化验证方案仍然有限。仍需建立更多药物的标准化检测方法并完善质量控制规范,尤其是对新药,如贝达喹啉、普托马尼(pretomanid, PA-824)、德拉马尼等。

主要抗结核药物的 TDM 建议

药物敏感结核病的治疗由一线抗结核药物异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇(ethambutol, EMB/E)组成,疗程至少 6 个月;耐药结核病的治疗多采用二线药物,包括氟喹诺酮类、氯法齐明(clofazimine, Cfz)、环丝氨酸、利奈唑胺和氨基糖苷类。此外,还包括近年来获批的新药贝达喹啉、德拉马尼和普托马尼。在设计联合用药方案时,应充分考虑各药物药代动力学的多样性。以下将分别阐述主要抗结核药物的 TDM 目标、推荐采样方案及剂量调整建议,详见表 1。

一、敏感结核病治疗药物

(一) 利福霉素类药物

利福平为一线抗结核药,口服吸收迅速, T_{max} 为 1~2 h,分布广泛,脑脊液浓度可达血清的 10%~20%,其在空腹状态下可获得最佳生物利用度,因此推荐空腹服用。利福平主要经肝脏代谢,为强效 CYP 诱导剂,具有自诱导特性,个体间差异显著。其半衰期在单剂使用时约为 3.5 h,而在多剂稳态下可缩短至 1~2 h。利福平的 AUC/最低抑菌浓度(MIC)与疗效密切相关,推荐用于指导临床的药代动力学/药效学靶值分别为 $AUC/MIC \geq 271$ 、 $C_{max}/MIC \geq 175$,此外,临床研究常以 $AUC_{0-24h} \geq 35 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为“低暴露”判定阈值^[29-30]。

利福布汀(rifabutin, Rfb)是利福霉素类药物的衍生物,对肝脏细胞色素 P450-3A 系统的诱导作用

最弱,结核病患者并发 HIV 感染需要抗反转录病毒治疗时,利福布汀具有优势。利福布汀具有较长半衰期和良好的组织穿透性,5 mg/kg 口服后 3~4 h 达峰, $C_{\max}$ 约为 0.3~0.9 mg/L,肺组织中浓度可达血清的 10~20 倍,在每日 600 mg 剂量下,其 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 为 4~8 $\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$,有助于维持有效浓度,降低耐药风险。

利福喷丁(rifapentine, Rft)同属于利福霉素类药物的衍生物,吸收较慢且不完全, $T_{\max}$ 为 5~15 h,其 $C_{\max}$ 和半衰期呈剂量依赖性变化。8 mg/kg 剂量下 $C_{\max}$ 约为 8.5 mg/L,半衰期可达 20 h, $AUC_{0-24\text{ h}}$ 可达 324 $\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$,有利于间歇给药方案的实施,并在一定程度上抑制耐药菌的产生。

利福平推荐于服药后 2 h 取样以评估峰浓度,必要时可加采 4 h,或选择 1、3、8 h,采用有限采样策略估算其 AUC。

利福平为强效酶诱导剂,能显著降低多类合用药物暴露(如抗 HIV 药、糖皮质激素、盐皮质激素、口服抗凝药、口服降糖药、茶碱类、环孢素、抗心律失常药及唑类抗真菌药),合用时应根据疗效及血药浓度调整剂量;与香豆素类并用需密切监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。利福平还可加速达卡巴嗪、环磷酰胺、地西泮、苯妥英、美沙酮、美西律、左甲状腺素等药物的代谢(必要时上调剂量并监测),并削弱口服避孕药的效力(需告知并采取替代避孕措施)。相反,丙磺舒可升高利福平浓度并增加毒性,合用应谨慎。

利福喷丁的酶诱导作用会降低多种药物暴露:如糖皮质激素、盐皮质激素、香豆素或茚满二酮类口服抗凝药、口服降糖药、茶碱类、环孢素、地西泮、苯妥英、美沙酮、美西律、维拉帕米、丙吡胺、奎尼丁、甲氧苄啶等,需结合血药浓度调整;与异烟肼合用肝毒性风险升高(肝病或 NAT2 快乙酰化者更甚);与乙硫异烟胺合用可增加不良反应;与咪康唑或酮康唑合用会降低后者浓度;丙磺舒可升高利福喷丁浓度并增加毒性。使用口服抗凝药时应加强 INR 监测并据此调整剂量。

推荐意见 6:利福平建议在连续口服给药 1~2 周达稳态后,服药后 2 h 采样,必要时可加采 4 h,或选择 1、3、8 h,采用有限采样策略估算 AUC。口服 600 mg 时,达标目标浓度为 $C_{\max}$ 8~24 mg/L、 $AUC_{0-24\text{ h}} \geq 35 \sim 40 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $AUC/MIC \geq 271$ 。若利福平 $C_{\max} < 8 \text{ mg/L}$ 或 $AUC/MIC < 435$,可逐步将剂量上调至 15~20 mg/kg。利福喷丁的 $C_{\max}$

监测时间为口服给药后 5 或 6 h;利福布汀可选择给药后 3 或 7 h,建议采用有限采样策略估算 AUC。(同意率:100.00%,评分:4.81±0.46,变异系数:9.60%)

(二)异烟肼

异烟肼口服后吸收迅速,通常于服药后 1~2 h 达峰,广泛分布于全身,包括脑脊液、胸腔积液、乳汁及干酪样坏死组织等。其蛋白结合率极低(0~10%),主要通过 N-乙酰转移酶 2(N-acetyltransferase 2, NAT2)介导的乙酰化途径在肝脏中代谢,且代谢速率受到遗传多态性的显著影响:快代谢型患者的消除半衰期为 0.5~1.6 h,慢代谢型则延长至 2~5 h。快乙酰化型患者以乙酰化产物形式排泄者占 93%,慢乙酰化型则仅为 63%,导致游离异烟肼比例相对升高。亚洲人群快代谢型多见(>70%);中国人群快、中、慢型清除率分别为 42.7、31.4、11.9 L/h。故建议快、中、慢乙酰化者分别给予 700~900、500~600、300 mg 剂量^[38]。慢代谢型重点预防毒性(高暴露风险),异烟肼的肝毒性风险与 NAT2 基因型密切相关。常规检测 NAT2 关键突变位点(如 481C-T、590G-A、857G-A),并控制 $AUC < 21.78 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[39]。

异烟肼具有显著的早期杀菌活性(early bactericidal activity, EBA),且杀菌活性受乙酰化表型影响显著。其主要药代动力学/药效学效应指标为 $AUC_{0-24\text{ h}}/MIC$,其中肺部靶组织中 $AUC_{0-24\text{ h}}/MIC > 567$ 方能确保疗效^[3]。临床常用参考浓度为:服用 300 mg 剂量后 $C_{2\text{ h}}$ 应达 3~6 mg/L,目标 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 为 52 $\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[40],药物敏感性判断的 MIC 折点为 0.03 mg/L。

异烟肼推荐于服药后约 2 h 取样以评估峰浓度或暴露,若采用有限采样策略,常用 1、6、8 h 或 1、2.5、6 h。

异烟肼与多种药物存在相互作用:异烟肼可降低酮康唑或咪康唑的血药浓度,却可升高氨茶碱的血药浓度;其抑制代谢作用还会增强香豆素类或茚满双酮类抗凝药的抗凝效应;与环丝氨酸合用可增加中枢神经系统不良反应(如头昏、嗜睡);与肾上腺皮质激素(如泼尼松龙)同用可加速异烟肼在肝内代谢与排泄,使血药浓度降低并影响疗效;作为肝酶抑制剂,异烟肼与阿芬太尼合用可延长后者作用时间;与双硫仑联用可增强中枢神经系统反应,表现为眩晕、共济失调、易激惹及失眠;此外,异烟肼还可增加对乙酰氨基酚的肝毒性与肾毒性。

推荐意见 7: 建议早期常规开展异烟肼的 TDM; 常用监测时间点为服药后 2 h; 采用有限采样策略估算 AUC, 时间点可为 1、6、8 h 或 1、2.5、6 h。口服 300 mg 后达标目标为 $C_{\max}$ 3~6 mg/L、 $AUC_{0-24h} \geq 52 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 。异烟肼主要由 NAT2 代谢, 约 74% 的中国人和大部分亚洲人群为快代谢型, 可提前至服药后 1 h 采样。峰浓度低于 2 mg/L 时, 可考虑增加剂量。慢代谢人群则需重点关注血药浓度过高所致的毒性风险。(同意率: 97.30%, 评分: 4.84 ± 0.44 , 变异系数: 9.13%)

(三) 乙胺丁醇

乙胺丁醇口服后具有良好的生物利用度(约 75%~80%), 通常在服药后 2~4 h 达到血药浓度峰值, 其在体内分布较广, 表观分布容积(V_d)为 1.6~3.9 L/kg, 蛋白结合率较低(约 12%), 该药呈双相消除模式, 初期半衰期约为 2~4 h, 终末半衰期可延长至 12~14 h。标准治疗剂量为每日 15~20 mg/kg, 最高不超过 25 mg/kg, $C_{\max}$ 为 2~6 mg/L。在体外中空纤维系统和临床研究中, 乙胺丁醇疗效主要与 $C_{\max}/\text{MIC}$ 和 AUC_{0-24h}/MIC 等药代动力学/药效学参数相关^[14,41], 其中, $C_{\max}/\text{MIC}$ 体外靶值为 0.51, 临床参考值为 0.46, 均可用于预测其在肺部的抑菌效果; 而 AUC_{0-24h}/MIC 的体外靶值为 119, 乙胺丁醇的敏感性折点为 4 mg/L^[3]。

含铝制剂可降低乙胺丁醇的胃肠道吸收, 应避免同服或分开给药; 与维拉帕米合用可减少后者的吸收; 与具有神经毒性风险的药物并用时可叠加或增强周围神经或视神经毒性; 与乙硫异烟胺合用则更易出现黄疸型肝炎、视神经炎等不良反应, 建议谨慎评估并加强肝功能及视功能监测。

推荐意见 8: 乙胺丁醇 TDM 优先推荐于存在肾功能减退、低体质量、并发 HIV 感染的患者或老年患者。连续给药 1~2 周达稳态后服药 2 h 采血, 必要时可加采 6 h, 采用有限采样策略估算 AUC。目标峰浓度为 2~6 mg/L。 $C_{\max}/\text{MIC}$ 和 AUC_{0-24h}/MIC 预测疗效, 其中 $C_{\max}/\text{MIC} \geq 0.46$ 与治疗成功相关。乙胺丁醇标准治疗剂量为每日 15~20 mg/kg, 最高不超过 25 mg/kg, $C_{\max}$ 为 2~6 mg/L。当 $C_{\max} > 6 \text{ mg/L}$, 尤其是并发肾功能不全时, 应警惕视神经毒性并考虑减量或延长给药间隔。(同意率: 97.30%, 评分: 4.81 ± 0.46 , 变异系数: 9.60%)

(四) 吡嗪酰胺

吡嗪酰胺口服给药后吸收迅速, $T_{\max}$ 为 1~2 h, 进食对其吸收略有影响: 与食物同服可使 $C_{\max}$ 下降

约 17%, $T_{\max}$ 缩短 80%。可透过血脑屏障, 蛋白结合率较低。该药主要在肝脏代谢, 在尿中浓度较高, 其中仅约 4% 以原型药形式排泄, 约 30% 转化为活性代谢物吡嗪酸, 并最终经肾脏排出。其消除半衰期约为 9 h, 通常于用药 2~3 d 后达到稳态。

吡嗪酰胺的 $C_{\max}$ 参考范围为 20~60 mg/L, 若低于 35 mg/L, 已被证实与痰菌阴转延迟相关。 AUC_{0-24h} 的推荐目标值为 $>363 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, 而 $AUC_{0-24h}/\text{MIC} > 8.42$ 为基础疗效阈值, 若该比值高于 100, 则与更快的早期杀菌速率密切相关^[42]。此外, 肺部靶组织中游离药物的 AUC_{0-24h}/MIC 若超过 209, 也显示出良好疗效相关性。当前推荐的 MIC 临界值为 50 mg/L。

吡嗪酰胺的推荐峰浓度采血时间为服药后 2 h, AUC 估算可选采样时间: 0、2、6 h 或 0、5、8 h^[43]。

吡嗪酰胺升高血尿酸的作用可削弱别嘌醇、秋水仙碱、丙磺舒及磺吡酮等抗痛风药物的疗效; 与乙硫异烟胺合用会增加不良反应风险, 宜慎用并加强肝功能等监测; 与环孢素同用可能降低环孢素的血药浓度, 需密切监测其血药浓度并据此调整剂量^[44]。

推荐意见 9: 常规开展吡嗪酰胺的稳态后监测, TDM 优先用于 2 个月痰菌未阴转、出现不良反应、并发 HIV 感染、2 型糖尿病、肝肾功能损伤、吸收障碍或重症及高尿酸血症患者, 并动态监测尿酸。口服后 2 h 采血评估 $C_{\max}$, 必要时用 0、2、6 h 或 0、5、8 h 有限采样策略估算 AUC。以 $C_{\max}$ 介于 25~55 mg/L、 $AUC_{0-24h} > 363 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $AUC/\text{MIC} > 8.42$ 为达标目标。(同意率: 97.30%, 评分: 4.76 ± 0.60 , 变异系数: 12.54%)

二、耐药结核病治疗 A 组药物

(一) 贝达喹啉

贝达喹啉为二芳基喹啉类药物, 口服吸收良好, 平均 $T_{\max}$ 约为 5 h。贝达喹啉呈广泛组织分布并伴明显体内蓄积, 其血浆蛋白结合率高达 99.9%, 表现分布容积约为 164 L。单剂给药时, 终末半衰期可达约 173 h, 而按常规负荷与维持方案给药(负荷期: 400 mg, 每日 1 次, 14 d; 维持期: 200 mg, 每周 3 次, 22 周)时, 多剂量给药后的终末半衰期更可延长至约 5.5 个月。不同治疗阶段的血药浓度研究显示, 第 14 天的 $C_{\max}$ 为 1.6~3.2 mg/L, 平均血药浓度(C_{avg})为 0.96~2.1 mg/L, $C_{\min}$ 为 0.44~1.4 mg/L; 而在维持期, $C_{\max}$ 为 0.9~2.1 mg/L, C_{avg} 为 0.41~1.2 mg/L, $C_{\min}$ 为 0.26~0.91 mg/L^[45]。贝达喹啉的主要抗菌作用由 AUC/MIC 驱动, 其对 MTB 的

MIC 范围为 0.03~0.12 mg/L, 且具有明显的抗生素后效应, 使其在间歇给药方案中仍能维持有效的杀菌活性^[46]。贝达喹啉在体内主要经肝脏 CYP3A4 介导的 N-去甲基化代谢为 M2, 后者的体内暴露约为母体化合物的 23%~31%。M2 暴露水平与贝达喹啉相关的主要不良反应, 即心率校正 QT 间期 (corrected QT interval, QTc) 延长显著相关, 其抗菌活性约为原型药物的 1/6~1/4。截至目前, 尚缺乏基于 TDM 对贝达喹啉剂量调整的临床研究报告。

贝达喹啉对多数抗结核背景药物(异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、左氧氟沙星、环丝氨酸)暴露的影响很小, 但与卡那霉素合用可使卡那霉素 AUC/C_{max} 上升约 30%~50%。CYP3A 显著影响贝达喹啉的暴露: 强诱导剂如利福平或利福喷丁可将 AUC/C_{max} 降至单用时的约 40%~60%, 应避免合用; 抑制剂(如洛匹那韦或利托那韦)可明显升高贝达喹啉暴露并延长半衰期, 需警惕 QTc 风险并考虑剂量与监测策略; 依非韦伦可逐渐降低贝达喹啉暴露, 需关注疗效, 而奈韦拉平总体相互作用不显著。维拉帕米可增加贝达喹啉暴露, 并在研究中显示与贝达喹啉有增效趋势^[43]。

推荐意见 10: 所有接受贝达喹啉治疗的患者建议实行全疗程 TDM(第 2、4、24 周及停药后 12、24 周取样), 以 C_{min} ≥ 0.6 mg/L 为最低有效暴露阈值。负荷期若 C_{min} < 0.44 mg/L 应先核查依从性并改为餐后用药; 维持期若 C_{min} < 0.6 mg/L, 可增加给药频次。任何时期若 C_{min} > 1.4 mg/L 或 QTc > 450 ms, 应停药 1 周后并减量 25% 重启治疗, 同时若代谢产物 M2/M1 > 0.4 则提示神经毒性风险, 需联合护肝与心电监测。低体质量者需关注负荷期 C_{max}, 肝功能受损或并发 HIV 感染者动态随访 M2 与 QTc; 高龄患者建议将停药后监测延长至 24 周。(同意率: 91.89%, 评分: 4.76 ± 0.60, 变异系数: 12.54%)

(二) 利奈唑胺

利奈唑胺为新型噁唑烷酮类广谱抗菌药, 口服生物利用度接近 100%, 服药后 1~2 h 达峰, 600 mg 剂量下 C_{max} 通常为 12~18 mg/L。其表现分布容积约为 40~50 L, 蛋白结合率约为 31%, 广泛分布于肺、脑脊液和干酪性病灶组织, 尤其在骨组织病灶区浓度显著高于非病灶区^[47], 适用于肺外结核。利奈唑胺主要经非 CYP450 酶系代谢, 可生成两种无活性代谢产物。利奈唑胺清除率为 100~200 ml/min,

肌酐清除率、年龄、体质量等个体因素显著影响其清除率^[48]。利奈唑胺的半衰期约为 3.5~6 h, 约 30% 的原型药物经尿排泄, 其余通过非肾途径代谢排出。

药代动力学/药效学研究表明, 利奈唑胺的主要药效学指标为 f_{AUC_{0-24 h}/MIC} > 119, 为兼顾疗效与安全性, 还需将 C_{min} 控制在 2~8 mg/L 范围内^[49]。600 mg, 1 次/d 或 300 mg, 2 次/d 的治疗方案疗效相当, 有研究显示 600 mg, 1 次/d 的剂量下约 83.1% 的患者血药浓度达标(12~26 mg/L)^[50]。

在 Bqd-Pa-Lzd 方案中, 高剂量利奈唑胺相关毒性发生率较高, 部分患者在减量至每日 300 mg 后不良反应显著缓解。因此, 短期大剂量或间歇给药等方案可作为剂量优化的调整策略, 在保证疗效的同时降低毒性风险^[51-52]。需特别关注血液系统毒性和神经毒性风险, 研究显示, 在 600 mg, 2 次/d 剂量下, 约 46.1% 的患者出现血液系统不良反应^[53]。老年及低体质量患者体内暴露水平偏高, 更易发生毒性, 建议结合 TDM 监测暴露量, 实施个体化调整。

建议在达到稳态后(用药第 3~5 天)采集服药前及服药后 2 h 和 6 h 的血样。可通过贝叶斯方法结合有限采样策略估算 AUC_{0-12 h}, 实现个体化剂量优化。

利奈唑胺既不经人细胞色素酶 P450 代谢, 也不能抑制有临床意义的人类细胞色素同工酶(1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4)活性, 因此, 利奈唑胺不会与由细胞色素酶 P450 诱导代谢的酶产生相互作用。利奈唑胺为可逆、非选择性的单胺氧化酶抑制剂, 与肾上腺素能(拟交感神经)或 5-羟色胺类制剂有潜在的相互作用, 可增加中枢神经系统中血清素浓度, 导致拟交感神经和肾上腺素的升压效应增强, 引起严重的中枢神经系统反应, 如 5-羟色胺综合征。利奈唑胺与损害线粒体功能的药物(如氨基糖苷类、氯霉素、克林霉素等)合用时可能会有线粒体毒性风险。

推荐意见 11: 利奈唑胺 TDM 应优先用于 MDR/XDR-TB、老年或低体质量患者, 及出现毒性或疗效欠佳者。建议于稳态后(第 3~5 d)开展 TDM, 推荐于给药前采血测定 C_{min}, 以及服药后 2 h、6 h, 采用有限采样策略估算 AUC; 目标达标浓度为 C_{min} 在 2~8 mg/L 之间, 并力求 f_{AUC_{0-24 h}/MIC} > 119。C_{min} 持续 < 2 mg/L, 建议增加剂量(如从 600 mg/d 增至 900 mg/d)或优化给药频次; C_{min} > 7~8 mg/L 时骨髓抑制风险显著增加, 建议降低剂量或延长给药间隔。与拟交感药、5-羟色胺类药合用会增加血

压升高或 5-羟色胺综合征风险,与氨基糖苷、氯霉素等合用可能加重线粒体毒性,需结合 TDM 与临床反应进行个体化剂量调整。(同意率:97.30%,评分:4.86±0.54,变异系数:11.01%)

(三)莫西沙星(moxifloxacin, Mfx)与左氧氟沙星

莫西沙星与左氧氟沙星均为广谱氟喹诺酮类药物,是对抗 MDR-TB 最有效的药物之一,具有良好的口服吸收和广泛的组织分布。左氧氟沙星口服生物利用度接近 99%,服药后 1~2 h 达峰,500 mg 剂量下 C_{max} 约为 5.2 mg/L,表现分布容积为 1.09~1.26 L/kg,蛋白结合率为 24%~38%。其主要以原型形式经肾脏排泄,肝肾功能异常对其药代动力学参数影响较小。

莫西沙星的口服生物利用度约为 90%, T_{max} 为 1~3 h,400 mg 剂量下 C_{max} 范围为 2.5~5 mg/L,表现分布容积较大,药物浓集于肺泡液、鼻窦、前列腺等部位,蛋白结合率约为 50%。其主要经肝脏代谢,原型药物仅有 22%经尿排出,部分经粪便排泄。中度肝功能损伤患者 AUC 可增加 100%, C_{max} 升高 84%。

氟喹诺酮类药物为典型的浓度依赖性抗菌药,其抗菌活性主要由 AUC_{0-24h}/MIC 驱动^[54]。左氧氟沙星在 AUC/MIC 达 146 时达到最大杀菌效应,若 $AUC/MIC > 360$ 可有效克服部分耐药菌株^[55]。对于莫西沙星,游离药物 $f_{AUC/MIC} > 42$ 可实现最佳杀菌效应, $f_{AUC/MIC} > 53$ 有助于控制耐药风险,临床上通常推荐 $f_{AUC/MIC} \geq 100$ 作为治疗目标。

两药在药代动力学特征和效应参数上均具有良好基础,建议在 TDM 中关注 AUC 估算和 MIC 值变化,尤其在耐药风险较高或存在肝功能障碍的患者中实施个体化剂量优化。

含铝、镁、铁、锌、钙的制剂以及碱性药品(如碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、部分复方抗酸剂等)及抗胆碱药(阿托品、东莨菪碱、颠茄)可通过络合或影响胃排空显著降低胃肠道吸收,应避免同服或长期并用;如必须合用,建议与氟喹诺酮前后错开给药(通常间隔 2~6 h)。部分氟喹诺酮可抑制细胞色素 P450(以 CYP1A2 为主),降低茶碱、咖啡因的代谢,合用时需酌情调整剂量或进行血药浓度监测,以防茶碱中毒。与非甾体抗炎镇痛药(如阿司匹林、丁苯羟酸、双氯芬酸)同用可增加中枢神经系统不良反应及诱发癫痫的风险,应尽量避免或在充分评估获益-风险后谨慎使用。

推荐意见 12:推荐在并发肝功能受损、肾功能

不全、暴露不足、存在毒性风险或个体差异较大的患者中开展左氧氟沙星及莫西沙星的 TDM。推荐左氧氟沙星与莫西沙星的给药剂量分别为 500~1000 mg,1 次/d;400 mg,1 次/d。推荐采用 0、5 h(左氧氟沙星)或 0、6 h(莫西沙星)双点有限采样策略估算 AUC_{0-24h} ,剂量调控目标为左氧氟沙星 $AUC/MIC \geq 146$,莫西沙星 $f_{AUC/MIC} > 42$ 。避免与含多价金属抗酸剂同服、谨慎与非甾体类消炎药(NSAIDs)合用以防吸收下降及中枢毒性。(同意率:100.00%,评分:4.86±0.35,变异系数:7.12%)

三、耐药结核病治疗 B 组药物

(一)氯法齐明

氯法齐明属于噻嗪类抗结核药物,可应用于麻风病及耐药结核病的治疗。氯法齐明为口服给药的脂溶性药物,吸收过程较缓慢,明显受食物影响。研究显示,在餐后服用时 T_{max} 约为 8 h,而空腹时可延迟至 12 h,且空腹状态下 C_{max} 降低约 30%,提示应建议患者随餐服药以提高生物利用度。常用剂量下,其 C_{max} 范围为 0.5~2.0 mg/L,其中 100、300、400 mg 剂量对应的 C_{max} 分别约为 0.70、1.00 和 1.41 mg/L。氯法齐明在体内的半衰期较长,约为 25 d。因其脂溶性高,可在组织中显著蓄积。

氯法齐明对 MTB 标准株的 MIC 范围为 0.12~0.24 mg/L,对耐药株则为 0.12~1.92 mg/L, MIC_{50} 和 MIC_{90} 分别为 0.25 mg/L 和 0.50 mg/L。其对缓慢增殖的 MTB 最小杀菌浓度为 0.30 mg/L,表现出较好的杀菌能力。然而,该药物在治疗早期并无明显早期杀菌活性,前 2 周内抗菌效应较弱,主要的杀菌作用在治疗后期逐渐显现,且此种后期效应并不随着剂量增加而增强^[56]。此外,QTc 延长与氯法齐明血清药物浓度相关,每天 200 mg 的氯法齐明负荷剂量,持续 2~4 周,可以将达到稳态的时间缩短数周,而不会增加心脏毒性的风险^[57]。因此,其药代动力学特征和延迟起效机制提示氯法齐明更适合作为联合方案中维持治疗的重要药物,TDM 在此类药物中的应用可辅助评估蓄积风险和长期疗效。

目前,尚无明确报道氯法齐明的 TDM 适应证。考虑其半衰期长、组织蓄积性强,长期用药者如出现毒性风险可考虑个体化监测。建议在给药后 2~3 h 和 6 h 对氯法齐明进行取样以检测其血药浓度。

氯法齐明在体内主要经肝脏代谢,经非 CYP450 途径代谢生成 3 种代谢物,体外研究表明,氯法齐明是 CYP3A4/5 的弱抑制剂,体外研究显示,氯法齐

明为中到高强度的 CYP3A4/5 抑制剂,并同时为 CYP2C8 和 CYP2D6 的弱抑制剂。采用生理药代动力学(PBPK)模型对氯法齐明与多种临床常用药物进行了药物相互作用(DDIs)研究,结果显示,氯法齐明作为 CYP 酶抑制剂,显著增大联用经 CYP 酶途径代谢药物的体内暴露。

(二)环丝氨酸

环丝氨酸口服后吸收良好,生物利用度约为 70%~90%。在空腹状态下吸收更快, $C_{\max}$ 约为 14.8 mg/L,而高脂饮食可将 $C_{\max}$ 降低至约 12.4 mg/L, $T_{\max}$ 延迟约 5 倍,提示给药时间应避开高脂饮食以优化吸收。药物分布广泛,可渗透脑脊液、乳汁、痰液及淋巴液等多种组织液,其中脑脊液浓度可达血药浓度的 80%~100%,适用于结核性脑膜炎等中枢神经系统结核^[58]。其消除半衰期约为 10 h,在肾功能不全患者中可延长至 25 h,主要以原型经肾脏排泄,24~72 h 内约 70% 药物排出体外。因清除依赖肾功能,建议在肾功能异常患者中调整剂量并密切监测^[59]。

在常规剂量 250 mg,每日两次给药时, $C_{\max}$ 可达 20~30 mg/L。环丝氨酸属于时间依赖型抗菌药,主要药代动力学/药效学效应参数为 $T>MIC$ 。其体外对 MTB 标准株 H37Rv 的 MIC 约为 25 mg/L,部分菌株更高。国内一项接受环丝氨酸标准化 MDR-TB 治疗的相关研究发现, $T>MIC$ 为 30% 且 $AUC_{0-24h}/MIC=36$ 是 6 个月痰培养阴转和最终治疗结果的有效预测因子^[60]。药代动力学/药效学建模研究显示,环丝氨酸达到有效暴露水平所需剂量较高,部分超出安全剂量范围,因此推荐在 TDM 中监测环丝氨酸的安全血药浓度为 20~35 mg/L 并据此调整剂量,以兼顾疗效与神经毒性风险。

环丝氨酸的治疗窗较窄,个体差异大,尤其在中枢系统感染、高 MIC 菌株感染或肾功能减退患者中,TDM 对优化剂量和提高安全性具有重要意义。建议 TDM 采样时间点为给药后 4 h 单点,或 2 h、7 h 联合采样。

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精神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,提高苯妥英钠的血药浓度水平,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,亦可增加维生素 B6 的肾脏清除率。其与丙硫异烟胺、异烟肼或氟喹诺酮类药品联

合应用时需加强监测。

四、耐药结核病治疗 C 组药物

(一)德拉马尼

德拉马尼为口服给药的新型抗结核药物,具有良好的吸收特性。其 $T_{\max}$ 约为 4 h,在常用剂量 100 mg 每日两次的治疗方案下,平均 $C_{\max}$ 可达约 0.4 mg/L, $C_{\min}$ 约为 0.3 mg/L,显示出较稳定的血药浓度维持水平。经过连续 56 d 给药后,其中位 AUC_{0-24h} 为 $7.9 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$,提示较高的系统暴露量。德拉马尼的消除半衰期约为 30~38 h,而其代谢产物 DM-6705 的半衰期则显著延长,达 121~425 h^[61]。由于德拉马尼主要被白蛋白代谢生成代谢物 DM-6705,DM-6705 是引起 QT 间期延长的主要因素,因此在长期治疗过程中需密切监测心电图变化^[62]。低白蛋白血症与 QTc 延长风险显著相关,白蛋白 < 28 g/L 时禁用德拉马尼,白蛋白在 28~34 g/L 时,慎用德拉马尼并建议增加心电图监测(建议每周 1 次,至少用药 6~10 周)。综合其药代特征和安全性考量,TDM 在德拉马尼治疗中的应用可辅助优化个体化剂量,平衡疗效与心脏毒性风险。

建议在给药第 14 天取样评估德拉马尼早期暴露,维持期第 4 周复测跟踪稳态变化,并在治疗第 8~24 周继续开展 TDM 以评估蓄积与 QT 风险^[63]。采样方案可选单点给药后 4 h($C_{\max}$),或多点 2 h、6 h,亦可 0 h、4 h 组合,用于更准确估算暴露水平。

德拉马尼作为 CYP3A 底物,强 CYP3A4 抑制剂(如洛匹那韦或利托那韦)可使代谢物 DM-6705 暴露升高约 30%,与 QT 延长相关,合用时需全程密集监测心电图;与氟喹诺酮合用时多见的 QTcF 延长,如不可避免亦应加强心电图监测。强 CYP3A4 诱导剂利福平可使德拉马尼暴露降低(降幅可达约 45%),应避免合用;依非韦伦对德拉马尼暴露影响不显著且无临床相关下降;洛匹那韦或利托那韦可使德拉马尼暴露略有升高,替诺福韦影响不明显。德拉马尼对并用抗结核药物的影响总体有限:对利福平、异烟肼、吡嗪酰胺的暴露无显著影响,但可使乙胺丁醇稳态浓度增加约 25%(临床意义未明)。

推荐意见 13:鉴于德拉马尼代谢物 DM-6705 ($t_{1/2}\approx 18 \text{ d}$) 存在迟发性蓄积风险,建议自第 4 周起常规监测 DM-6705/德拉马尼的 $C_{\min}$ 比值,当 $C_{\min}>1.5$ 时即启动强化心电图随访;合并使用氟喹诺酮类药物期间,任何 QTcF>450 ms 均需评估并必要时调整治疗方案。肝功能异常者须警惕蓄积风险,

表 1 主要抗结核药物 TDM 方案与临床管理意见

药物	剂量	达峰 时间(h)	半衰期	推荐采样时间与策略	关键 PK/PD 靶标与 目标范围	剂量调整	临床管理意见
利福霉 素类	RFP: 600 mg, 1 次/d			口服给药: • RFP: 稳态后(稳定 给药 1~2 周后), 于服 药后 2 h 采样($C_{\max}$)	• RFP: $C_{\max}$: 8~24 mg/L; $AUC_{0-24\text{ h}} \geq 35 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$; $AUC/MIC \geq 271$	若 RFP $C_{\max} < 8 \text{ mg/L}$ 或 $AUC/MIC < 435$, 可逐步将剂量上调至 15~20 mg/kg, 并结合患者耐受性动态随访	• 在 HIV 阳性抗病毒治疗的结核病患者中, Rfb 可作为 RFP 的替代选择, 以减少 DDIs • 综合判读时建议考虑 SLCO1B1 等基因型及 DDIs • 警惕高体重质量指数、糖尿病、胃肠功能障碍患者易发生暴露不足, 需增加 TDM 频次
	Rfb: 300 mg, 1 次/d	2~5	1.5~2.0 h	• RFT: 5~6 h ($C_{\max}$)	• Rfb: $C_{\max}$: 0.3~0.9 mg/L $AUC_{0-24\text{ h}}: 4 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$		
	Rft: 600 mg, 1 次/d			• RFB: 3 h, 7 h ($C_{\max}$)			
				• 有限采样策略: RFP 选择 2, 4 h 或 1, 3, 8 h			
异烟肼	根据乙酰化基因型调整剂量:			口服给药: • 服药后 2 h ($C_{\max}$), 快代谢型可考虑 1 h	• $C_{\max}$: 3~6 mg/L (口服 300 mg)	• 建议根据 NAT2 基因型指导剂量调整	• 慢代谢型: 重点监测浓度过高所致的神经毒性等风险
	慢 300 mg, 1 次/d	0.75~	快代谢: 0.75~1.8 h	快代谢型可考虑 1 h	• $AUC_{0-24\text{ h}}: \geq 52 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	• 快代谢型(74% 中国人): 易暴露不足, 可增加 TDM 频次; 若 $C_{\max} < 2 \text{ mg/L}$, 可考虑增加剂量	
	中 500~600 mg, 1 次/d	2.0	慢代谢: 2.0~4.5 h	• 有限采样策略: 1, 6, 8 h 或 1, 2, 5, 6 h	• AUC/MIC: > 567 (肺)		
	快 700~900 mg, 1 次/d						
乙胺 丁醇	25 mg/kg, 1 次/d	2~4	双相消除 2~4 h, 12~14 h	口服给药: • 服药后 2 h ($C_{\max}$) • 有限采样策略: 0, 2.5, 6 h 或 2, 4, 8 h	• $C_{\max}$: 2~6 mg/L • $C_{\max}/MIC: \geq 0.46$ • AUC/MIC: > 119	• $C_{\max} > 6 \text{ mg/L}$ 尤其是并发肾功能不全时, 应高度警惕视神经毒性, 并考虑减量和延长给药间隔	• 优先用于肾功能减退、老年、低体重及 HIV 感染者
	25~35 mg/kg, 1 次/d	1~2	10~24 h	口服给药: • 服药后 2 h ($C_{\max}$) • 有限采样策略: 0, 2, 6 h 或 0, 5, 8 h	• $C_{\max}$: 20~60 mg/L • $AUC_{0-24\text{ h}}: 363 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ • AUC/MIC: 8, 42	• $AUC_{0-24\text{ h}} < 363 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 时提示需上调剂量或优化方案; 体质量较高患者考虑增加给药剂量	• 优先用于 2 个月末痰菌未阴转、出现不良反应、并发 HIV 感染/糖尿病/肝损伤及高尿酸血症患者, 并动态监测尿酸, 注意与抗痛风药的相互作用
吡嗪 酰胺	前 2 周 400 mg, 1 次/d, 随后 200 mg, 3 次/d	4~6	单剂量: 173 h 多剂量: 5.5 个月	口服给药: • 谷浓度 ($C_{\min}$) • 全疗程监测: 第 2, 4, 24 周及停药后 12, 24 周	• $C_{\min} \geq 0.6 \text{ mg/L}$ (最低有效阈值)	• 负荷期 $C_{\min} < 0.44 \text{ mg/L}$; 核查依从性并改为餐后给药 • 维持期 $C_{\min} < 0.6 \text{ mg/L}$: 可增加给药频次(如 200 mg, 1 次/d, 口服) • $C_{\min} > 1.4 \text{ mg/L}$ 或 $QTc > 450 \text{ ms}$: 停药 1 周后减量 25% 重启	• 代谢物监测: $M2/M1 > 0.4$ 提示神经毒性风险, 肝功能受损或并发 HIV 感染者需监测 M2 并动态随访 QTc • 低体重患者应侧重负荷期 $C_{\max}$ • 高龄患者建议停药后延长监测至 24 周

续表 1

药物	剂量	达峰 时间(h)	半衰期	推荐采样时间 与策略	关键 PK/PD 靶标与 目标范围	剂量调整	临床管理意见
利奈唑胺	600 mg/次, 1 次/d 300 mg/次, 2 次/d	1.5	5~6 h	口服给药: • 谷浓度($C_{\min}$) • 有限采样策略: 给药后 2 h、6 h 加采 • 在调整剂量后 2~3 周复测	• $C_{\min}$: <2~8 mg/L(靶标) • $f_{AUC/MIC}$: 119	• $C_{\min}$ 持续<2 mg/L 时常难以维持疗效, 建议增加剂量(如从 600 mg/d 增至 900 mg/d)或优化给药频次 • $C_{\min}$ >7~8 mg/L 时骨髓抑制风险显著增加, 建议降低剂量或延长给药间隔(如由每日给药改为每周 3 次)	• 优先用于 MDR/XDR-TB、老年或低体质量患者, 以及出现骨髓抑制或周围神经病变者 • 警惕与拟交感药、5-羟色胺类药合用引发血压升高或 5-羟色胺综合征风险; 与氨基糖苷、氯霉素等合用可能加重线粒体毒性
莫西沙星与左氧氟沙星	Lfx: 500~1000 mg, 1 次/d Mfx: 400 mg, 1 次/d	1~2	Lfx: 9 h Mfx: 7 h	• 谷浓度($C_{\min}$) • 有限采样策略: Lfx: 给药后 4 h 或 5 h 加采; Mfx: 给药后 6 h 加采	• Lfx: $AUC/MIC \geq 146$ • Mfx: $f_{AUC/MIC} > 42$	• AUC/MIC 未达标时, 可在 TDM 指导下增加给药剂量, 需同时监测临床不良反应	• 优先用于肝肾功能不全、暴露不足或毒性风险高的患者 • MDR/XDR-TB 患者优先使用 Mfx • 避免与含多价金属抗酸剂同服; 慎与 NSAIDs 合用, 以防吸收不良或中枢毒性
德拉马尼	100 mg, 2 次/d	4	30~38 h	口服给药: • 自第 4 周起常规监测代谢物 DM-6705 的谷浓度	• DM-6705 与 Dlm 的 $C_{\min}$ 比值>1.5(蓄积警戒线)	• Dlm 合并使用氟喹诺酮类药物期间, 若 $QTcF > 450$ ms 则需评估并必要时调整治疗方案	• DM-6705 与 Dlm 的 $C_{\min}$ 比值>1.5 时加强 ECG 随访 • QTc 监测频率: 治疗前基线, 治疗 4、8、12 周后每月 1 次 • Dlm 与 Bdq 联合使用时, 两者的代谢物均可能引起 QTc 延长, 需加强监测

注 TMD: 治疗药物监测; RFP: 利福平; Rft: 利福喷丁; PK/PD: 药代动力学/药效学; Dlm: 德拉马尼; Bdq: 贝达喏啉; NSAIDs: 非甾体类消炎药; Mfx: 莫西沙星; Lfx: 左氧氟沙星; MDR/XDR-TB: 耐药/准广泛耐药结核病; MIC: 最低抑菌浓度; Rfb: 利福布汀; DDI: 药物-药物相互作用; ECG: 心电图监测

并个体化调整剂量/给药间隔。(同意率:100.00%,评分:4.84±0.37,变异系数:7.72%)

(二) 普托马尼

普托马尼于 2019 年底与贝达喹啉和利奈唑胺以组合方案(Bqd-Pa-Lzd)的形式获得美国食品药品监督管理局批准用于高度耐药结核病的治疗。口服 200 mg 普托马尼后约 5 h 达峰,血清或血浆峰值浓度约为 2.0 mg/L,空腹时稳态约为 1.7 mg/L。谷浓度约为 1.0~2.4 mg/L。建议与食物同服以增加药物生物利用度。在一项 I 期临床研究中显示:依非韦仑使普托马尼的 AUC 降低 35%,使利福平的 AUC 降低 66%,使洛匹那韦或利托那韦降低 17%。另一项评估普托马尼作用于咪达唑仑的研究得出结论:普托马尼不诱导或抑制 CYP3A4^[52]。

普托马尼的临床药代动力学/药效学数据目前尚无相关文献报道。目前 TDM 的适用人群仅用于普托马尼吸收不良的患者。

特殊人群 TDM 应用建议

特殊人群,如肝肾功能受损者、并发疾病(如 HIV 感染、糖尿病)患者、儿童、妊娠期妇女等,其药物吸收、分布、代谢和排泄存在较大个体差异,导致常规剂量下的药物暴露水平难以预测。因此,在这些人群中应用 TDM 进行药物浓度监测及剂量个体化调整,是保障治疗效果和安全性的关键。其 TDM 方案与临床管理意见见表 2。

一、糖尿病与结核病共病(DM-TB)患者

糖尿病作为结核病的重要共病之一,不仅可影响宿主免疫应答,还能通过多种机制干扰抗结核药物的药代动力学过程,包括胃肠道吸收延迟、肝药酶活性变化、组织通透性下降等,从而降低药物暴露水平^[64]。系统性综述与荟萃分析显示,糖尿病患者的利福平 C_{max} 平均下降约 2.9 mg/L, AUC 降低约 15%,清除率升高约 18%^[65]。

前瞻性和回顾性研究均证实,在 DM-TB 患者中,利福平和吡嗪酰胺的 C_{max} 和 AUC 普遍低于非糖尿病对照组,而异烟肼和乙胺丁醇的差异相对较小,提示在该人群中需重点关注利福平和吡嗪酰胺的暴露水平^[66]。TDM 研究亦显示,糖尿病患者中低暴露状态、治疗延迟与复发风险升高密切相关^[67]。糖尿病患者早期开展 TDM 有助于提升抗结核治疗的疗效。因此推荐在开始抗结核治疗第 2 周进行早期 TDM 监测,采集利福平、异烟肼的 C_{2h} (或 2~6 h 有限采样策略),之后病情及血糖稳

定或调整剂量后 1~2 周复测^[68]。

推荐意见 14:DM-TB 患者应常规实施 TDM。抗结核治疗 2 周后采取 2 h 血液或者应用有限采样策略(2、6 h),重点评估利福平与吡嗪酰胺的暴露;如利福平 $C_{max} < 8$ mg/L 或 AUC/MIC < 435 ,将剂量上调至 15~20 mg/kg,并于 1 周后复查;对高体重指数(BMI)、胃肠功能障碍或多药联用者适当增加 TDM 频次与临床评估。(同意率:97.30%,评分:4.84±0.44,变异系数:9.13%)

二、并发 HIV 感染患者

并发 HIV 感染患者的抗结核治疗更为复杂。抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)药物与抗结核药物存在广泛的药物-药物相互作用,导致药物暴露变化、疗效降低或毒性增加。利福平为 CYP3A4 强诱导剂,可显著降低包括多替拉韦(dolutegravir, DTG)、依非韦仑(efavirenz, EFV)、拉替拉韦(raltegravir, RAL)等 ART 药物的 AUC,而部分抗病毒药物则可影响异烟肼等抗结核药物的代谢^[69]。患者的 CYP2B6、UGT1A1 基因型、体质量、营养状态、肝功能等都会对 ART 药物的代谢产生较大影响^[70-72]。

研究显示,联合利福平治疗后依非韦仑的 AUC 下降约 25%,但 CYP2B6 慢代谢型患者的血药浓度仍可达甚至超出目标范围,提示需个体化管理^[73]。多替拉韦在合并利福平治疗后 AUC 下降 30%以上,增加给药频率(如 50 mg,每日给药两次)可部分缓解,但低体重指数或肝毒性高风险人群中达标率仍不理想^[74]。因此,推荐对 HIV-TB 共患患者实施双重 TDM:一方面监测抗结核药物(如利福平、异烟肼、利奈唑胺等),另一方面对合并用药(尤其是 ART)实施 TDM,以识别低/高暴露个体并指导剂量调整^[75]。

推荐意见 15:对并发 HIV 感染的结核病患者应将 TDM 常规化实施:在强化期即同步监测关键抗结核药物(利福平、异烟肼、利奈唑胺)及所用 ART(如多替拉韦、依非韦仑)血药浓度,优先考虑 $CD4 < 200$ 个/ μ l、低体重指数(< 18.5 kg/ m^2)、肝功能异常或并发机会性感染者;针对利福平等诱导所致的 ART 暴露下降,依据个体浓度选择加量或替代方案;调整剂量时综合药物-药物相互作用、代谢表型(如 CYP2B6)与肝功能指标,动态优化剂量与联合治疗以确保疗效并降低毒性与失败风险。(同意率:97.30%,评分:4.86±0.42,变异系数:8.62%)

三、肝功能异常患者

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是抗结核治疗过程中最常见的不良反应之一,尤其在并发肝炎病毒感染、潜在肝病或肝酶水平升高的患者中风险均更高。多项研究表明,利福平、异烟肼和吡嗪酰胺的血药浓度升高与肝酶异常及 DILI 发生显著相关^[10],个体代谢能力、合并用药及药物剂量均是主要影响因素^[8]。

利福平主要由肝代谢,经胆汁排泄,当结核病患者合并胆汁淤积或重度肝损伤时,药物清除下降,暴露增加,需更严密监测肝功能,推荐在此类人群中开展 TDM。

药代动力学研究显示,慢乙酰化型 NAT2 表型患者异烟肼清除率下降,暴露水平显著升高,DILI 风险显著增加。对利福平而言,AUC 水平升高也与肝毒性呈正相关,尤其在携带 SLCO1B1 * 15 等位基因的患者中风险更高^[76]。

在合并乙型肝炎治疗的结核病患者中,通过 TDM 监测发现抗结核药物的浓度波动明显,而联合治疗并未进一步加重肝酶异常,提示在此类患者中 TDM 有助于优化剂量调整与毒性预警^[77]。

此外,高剂量利福平与吡嗪酰胺的短疗程方案虽可提高治疗强度,但若暴露水平过高也将显著增加肝毒性发生风险,尤其是当 AUC 超过 $363 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,这强调了 TDM 在强化方案管理中的重要性^[78]。

推荐意见 16:对肝功能异常或合并肝炎的结核病患者应将 TDM 常规化,以 AUC 为核心,从治疗早期即重点监测利福平、异烟肼与吡嗪酰胺暴露,结合代谢与基因型,以及合并用药综合判读;合并乙型肝炎治疗者并行 TDM 以应对浓度波动;在强化方案(高剂量利福平方案或含吡嗪酰胺的短程方案)中严格控制暴露于疗效靶区并警惕吡嗪酰胺 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 显著高于 $363 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 所致的肝毒性,出现肝功能异常时依据浓度优先采取减少药量或延长间隔,而非盲目停药,以平衡疗效与安全。(同意率:97.30%,评分:4.86 ± 0.54,变异系数:11.01%)

四、肾功能异常患者

在肾功能减退的患者中,特别是接受肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)、血液透析(hemodialysis, HD)、腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)的患者中,抗结核药物的药代动力学特征常发生显著改变,增加了毒性或疗效不足的风险。尤其

对于主要经肾清除的药物如利福喷丁、左氧氟沙星、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素和环丝氨酸等,受肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降的影响,其体内蓄积可能加重视神经、听神经及中枢神经系统毒性^[79]。

研究显示,慢性肾病患者在接受标准抗结核治疗方案时,发生不良反应的风险明显升高,尤其是环丝氨酸引起的神经精神症状及乙胺丁醇引起的视神经毒性^[80]。一项关于连续肾脏替代疗法(CRRT)患者中环丝氨酸的研究发现,其清除率受滤过方式和频率显著影响,药时曲线表现出较大波动,强调了 TDM 在剂量优化中的重要性^[81]。肾功能不全患者使用氨基糖苷类药物时,建议实行个体化给药并延长给药间隔,直至谷浓度不可测后再给予下一剂(庆大霉素 < 0.3 mg/L 或阿米卡星 < 0.8 mg/L)。

因此,在肾功能异常人群中,推荐对以肾清除为主的药物进行个体化 TDM,结合 GFR 评估残余肾功能,采用药代动力学建模或有限采样策略指导剂量和给药间隔调整,避免过度暴露引发毒性或清除不足导致耐药。

推荐意见 17:对肾功能减退的患者,应将 TDM 常规化实施:以 $\text{AUC}/C_{\min}$ 为核心,优先监测并个体化调控以肾清除为主的利福布汀、左氧氟沙星、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、环丝氨酸及氨基糖苷类,依据 GFR、RRT,以及透析治疗的方式、频率调整剂量和给药间隔;其中氨基糖苷类需个体化给药并延长间隔至谷浓度不可测后再给下一剂。(同意率:97.30%,评分:4.92 ± 0.28,变异系数:5.63%)

五、儿童和青少年

儿童和青少年由于肝肾发育未成熟、酶活性变化、体表面积差异、营养状况不良及潜在并发感染(如并发 HIV 感染)等因素,标准剂量的一线抗结核药物在该人群中常出现暴露不足,尤其是利福平和乙胺丁醇的 $C_{\max}$ 和 AUC 均明显低于成人推荐范围^[82-83]。

前瞻性多中心临床研究表明,WHO 推荐剂量下超过 40% 的儿童未达到利福平 $C_{\max} > 8 \text{ mg/L}$ 和异烟肼 $C_{2 \text{ h}} > 3 \text{ mg/L}$ 的目标范围,尤其在 1~3 岁儿童、营养不良或快乙酰化型患者中更为显著^[84-85]。TDM 可用于早期识别暴露不足,并指导基于体质量、年龄或代谢表型的个体化调整剂量。

高剂量利福平(30~35 mg/kg)在儿童患者中显示出良好耐受性,同时显著提高 AUC 目标达标率,支持采用强化剂量联合 TDM 策略以提升疗效^[86]。此外,组织渗透研究发现部分药物(如异烟

肼、吡嗪酰胺)可较好进入病灶组织,而利福平与乙胺丁醇渗透性较差,提示应结合病灶位点药物动力学进行综合评估^[87]。

在婴幼儿和先天性结核病患者中,TDM 尤其关键。在极低体质量出生的儿童中,TDM 联合剂量调整可实现治疗有效性与安全性的平衡^[88]。对于使用二线药物(如利奈唑胺、贝达喹啉)的儿童耐药结核病患者,其药物暴露变异更大,支持常规 TDM 评估^[85]。

推荐意见 18:对儿童结核病患者应将 TDM 常规化实施,优先覆盖低龄儿童(<5 岁)或营养不良(BMI<15 kg/m²)人群并重点评估利福平、乙胺丁醇暴露;采用 C_{2h}和有限采样策略估算 AUC,目标浓度:利福平 C_{max}>8 mg/L、异烟肼 C_{2h} 3~6 mg/L、吡嗪酰胺 AUC_{0-24h}>363 mg·h⁻¹·L⁻¹;对 NAT2 快乙酰化型患儿依据 TDM 个体化上调异烟肼剂量[如 7~10 mg/(kg·d)];在儿童耐药结核病合并二线药物(如利奈唑胺、贝达喹啉)时常规 TDM 以防毒性并确保有效暴露。(同意率:94.59%,评分:4.73±0.65,变异系数:13.78%)

六、老年患者

老年患者因肝肾功能下降、血浆蛋白与体成分改变、并存疾病与多重用药等因素,抗结核药物的吸收、分布、代谢、清除均可能发生系统性变化,导致暴露不足或毒性风险上升,因此更需要通过 TDM 实现个体化给药。

关于一线抗结核药物对老年人影响的相关研究指出,老年患者接受单次利福平给药,血药峰浓度和 t_{1/2}与年轻人相近,但肾排泄分数降低,总体药代动力学影响不大。老年患者接受单次利福喷丁给药,表观清除率较年轻人低约 24%,C_{max}高约 28%。提示老年人更易发生高暴露。在对并发糖尿病的高龄患者应用吡嗪酰胺片后,药物表观清除率显著升高^[89]。而老年患者对乙胺丁醇的清除率则随年龄增长而下降^[90]。对于二线抗结核药物,有研究指出随着年龄增加,肾功能及肾脏对药物的清除率均下降,患者在使用左氧氟沙星治疗骨组织感染时可能需要调整剂量^[91]。

对于高龄住院结核病患者,在 TDM 指导下减少利福平剂量,有望提升治疗成功率。在一项关于年龄≥80 岁的高龄住院肺结核患者的多中心回顾性队列(632 例)研究中发现血清白蛋白水平<2.5 g/dl、呼吸衰竭和依赖日常生活活动能力均是发生药物不良反应或死亡的独立危险因素,然而使

用低剂量利福平(<8 mg/kg)不但不会延迟痰菌阴转,反而与较少不良结局相关^[92]。

吡嗪酰胺可能会导致高龄患者的不良反应发生率增高,必要时需结合 TDM 和暴露评估做个体化决策。日本最近一项研究指出,对于平均年龄 80 岁的老年患者,与 H-R-E 治疗方案相比,H-R-Z-E 治疗方案的总体不良事件(3.1% 和 4.7%;*P*<0.001)、过敏反应(1.4% 和 2.5%;*P*<0.001)和抗组胺药使用(21.9% 和 27.6%;*P*<0.001)的比例均更高,但是两组在院内死亡率、肝毒性或住院时间方面均无显著差异。然而,另外一项研究指出,吡嗪酰胺并不是严重不良事件、药物中断和失访的危险因素^[93]。此外,在并发糖尿病的高龄患者中,≥70 岁患者(CL/F≈5.9 L/h)吡嗪酰胺清除速率较其他患者(4.49 L/h)显著升高,提示该亚群更易暴露不足,需要依赖 TDM 调整剂量以达成疗效靶值^[89]。

推荐意见 19:对老年患者治疗初期常规实施重点监测经肾排泄的乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利奈唑胺以及治疗窗窄的药物。以 C_{min}监测预防蓄积,结合 AUC 评估总体暴露。需全面评估肝肾功能、合并用药及营养状况。若 C_{min}超过目标范围上限或出现毒性迹象(如乙胺丁醇视力变化、利奈唑胺骨髓抑制),应优先考虑延长给药间隔而非简单减量,以维持峰值浓度保证疗效。(同意率:97.30%,评分:4.78±0.71,变异系数:14.89%)

七、妊娠期女性

妊娠期因生理变化(如血容量增加、血浆蛋白下降、GFR 升高及肝酶活性变化)显著影响抗结核药物的吸收、分布、代谢和清除过程,导致药物暴露水平下降,从而影响疗效与耐药控制。在利福平治疗中,妊娠期女性的 AUC 和 C_{max}均下降,可能导致亚治疗暴露;而乳汁中利福平浓度较低,婴儿血药浓度远低于治疗阈值,提示哺乳期风险较低,但仍应评估个体差异^[94]。

对于使用左氧氟沙星等耐药结核病治疗药物的妊娠期女性,研究显示其 AUC 下降幅度可达 30%,提示应基于 TDM 调整剂量以保障足够疗效暴露^[95]。此外,新一代药物如贝达喹啉虽在妊娠期母体中维持有效浓度,但其可通过胎盘及乳汁传递,建议在使用期间动态监测母婴药物水平,及时识别潜在毒性风险^[96]。

推荐意见 20:将妊娠与哺乳期女性纳入高暴露变异人群并在治疗初期常规实施 TDM,以 AUC/MIC 达标为核心目标;针对妊娠期利福平与左氧氟

表 2 特殊人群 TDM 方案与临床管理意见

特殊人群分类	TDM 核心目标	重点监测药物与关键策略	TDM 关键阈值与剂量调整	临床管理要点
糖尿病与结核病共病	确保有效暴露, 预防因低暴露导致的获得性耐药。以 RFP 达标为首要目标	药物: RFP、INH、PZA、Mfx 策略: 治疗早期(稳态第 3~5 天)常规进行。采用服药后 2 h、6 h 两点采样估算 AUC	若 RFP $C_{\max}$ < 8 mg/L 或 AUC/MIC < 435, 可将剂量上调至 15~20 mg/kg, 并于 1 周后复查 TDM	- 对高 BMI、胃肠功能障碍者, 应增加 TDM 频次 - 口服降糖药(如磺脲类、DPP-4 抑制剂)与 RFP 存在显著相互作用, 会导致降糖疗效减弱或失效
并发 HIV 感染	管理复杂 DDI, 确保抗结核与抗病毒治疗双重有效	药物: RFP、INH、Lzd 及抗逆转录病毒药物, 如 DTG、EFV、RAL 策略: 在强化期同步监测。强烈建议优先对 CD4 < 200 个/ μ l、低体质量指数(<18.5 kg/m ²)、肝功能异常或并发机会性感染者开展 TDM 监测	利福霉素类药物: 联用 DTG: DTG 50 mg, 1 次/d, 调整为 2 次/d; 停用 RFP 后维持用药约 2 周。DTG 与 RFB 合用无需调整 DTG 剂量; 联用 RAL: 800 mg, 2 次/d; 联用 EFV: EFV 无须加量, Rfb 调整为 600 mg, 1 次/d; 蛋白酶抑制剂(PI/r): 避免联用 RFP, 改用 Rfb Lzd: 与齐多夫定均存在骨髓毒性, 避免联用 INH: 在 CYP2B6 慢/中等代谢表型人群中, INH 可抑制 EFV 清除	临床判读: 需综合 CYP2B6 等代谢表型、肝功能指标进行动态优化
肝功能异常	平衡肝毒性风险与治疗疗效, 防止肝损伤恶化并保证治疗强度	药物: PZA、RFP、INH 策略: 以 AUC 为核心, 从治疗早期即开始监测, 并每周复查肝酶直至稳定。合并 HCV 治疗者需并行 TDM	警戒阈值: PZA: $AUC_{0\sim 24\text{ h}} > 363\text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ RFP: $AUC_{0\sim 24\text{ h}} > 271\text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ INH: $C_{2\text{ h}} > 6\text{ mg/L}$, 慢乙酰化(NAT2)与 INH 肝损伤风险显著相关	- 出现肝功能异常时, 依据 TDM 结果优先采取减量或延长给药间隔, 而非盲目停药 - 存在肝损伤(ALT > 3 ULN)时尽量避免使用 PZA
肾功能异常	避免经肾排泄药物蓄积中毒, 依据肾功能精准调整	药物: EMB、PZA、氨基糖苷类、CS 策略: 以 $C_{\min}$ 和 AUC 为核心。依据 GFR 及 RRT 方式/频率制定给药方案	警戒阈值: EMB: $C_{\max} > 6\text{ mg/L}$ 氨基糖苷类: $C_{\min} < 1\sim 2\text{ mg/L}$, 疗效保证 $C_{\max}/\text{MIC} > 8\sim 10$ Cs: $C_{\max}$ 20~35 mg/L, $C_{\min}$ 10~20 mg/L	透析后需补充给药, 尤其是氨基糖苷类和环丝氨酸。对于氨基糖苷类药物, 需实施个体化给药, 通过延长给药间隔, 以保证疗效
儿童和青少年	克服年龄相关 PK 差异, 确保有效暴露并预防生长发育期毒性	药物: RFP、INH、EMB、PZA 及二线药(LZD、Bdq) 策略: 常规实施。优先覆盖 <5 岁低龄儿童或营养不良(BMI < 15 kg/m ²)者。采用 $C_{2\text{ h}}$ 和有限采样法估算 AUC	疗效阈值: RFP: $C_{\max} > 8\text{ mg/L}$; INH: $C_{2\text{ h}}$ 3~6 mg/L, NAT2 快乙酰化型患儿, 可依据 TDM 上调剂量至 7~10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; PZA: $AUC_{0\sim 24\text{ h}} > 363\text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ 警戒阈值: Lzd: $C_{\min} > 2\text{ mg/L}$	儿童不同年龄阶段吸收/分布/代谢/排泄差异显著, 暴露变异度大, 易出现低暴露或毒性难以早期识别, 早期开展 TDM 可同时评估疗效与潜在毒性
老年患者	应对增龄性生理变化及多重用药带来的复杂 PK/PD 变异, 平衡疗效与安全性, 预防药物蓄积中毒	药物: 所有抗结核药物, 重点监测经肾排泄的 EMB、PZA、Lzd 以及治疗窗窄的药物 策略: 治疗初期常规实施。以 $C_{\min}$ 监测预防蓄积, 结合 AUC 评估总体暴露。需全面评估肝肾功能、合并用药及营养状况	疗效阈值: INH: $C_{2\text{ h}}$ 3~6 mg/L RFP: $C_{\max} \geq 8\text{ mg/L}$ PZA: $C_{\max} < 35\text{ mg/L}$ 与失败相关、<58 mg/L 与痰转阴延迟相关 警戒阈值: EMB: $C_{\max} > 6\text{ mg/L}$ LZD: $C_{\min} > 2\text{ mg/L}$	- 安全监测: 强化对肝肾功能、血常规、尿酸及视觉症状的监测, 注意区别毒性迹象与衰老症状 - 若 $C_{\min}$ 超过目标范围上限或出现毒性迹象, 应优先考虑延长给药间隔而非简单减量, 以维持峰值浓度保证疗效
妊娠期女性	应对妊娠期 PK 变化, 保障母婴安全	药物: RFP、INH、Lzd、Lfx、Bdq 策略: 治疗初期常规实施, 以 AUC/MIC 达标为核心。动态监测母婴药物水平	疗效阈值: RFP: AUC/MIC ≥ 271 Lfx: AUC/MIC > 146 剂量调整: 妊娠期 RFP、Lfx、Bdq 暴露偏低, 需依据 TDM 结果上调剂量, 产后及时复查并调整治疗剂量	- 应用 INH 需注意母婴维生素 B6 与肝功能监测 - 应用 Lzd 注意观察婴儿胃肠道及念珠菌感染相关表现 - Bdq 在乳汁中显著蓄积, 若继续母乳喂养需个体化评估与监测

注 TMD: 治疗药物监测; HIV: 人类免疫缺陷病毒; RFP: 利福平; Rft: 利福喷丁; Rfb: 利福布汀; PZA: 吡嗪酰胺; EMB: 乙胺丁醇; Cs: 环丝氨酸; Lzd: 利奈唑胺; Dlm: 德拉马尼; Bdq: 贝达喌啉; Mfx: 莫西沙星; Lfx: 左氧氟沙星; DTG: 多替拉韦; EFV: 依非韦仑; RAL: 拉替拉韦; NSAIDs: 非甾体类消炎药; MDR/XDR-TB: 耐多药结核病/广泛耐药结核病; MIC: 最低抑菌浓度; PK/PD: 药代动力学/药效学; DDI: 药物-药物相互作用; HCV: 乙型肝炎病毒; BMI: 体质量指数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; ULN: 正常上限值; GFR: 肾小球滤过率; RRT: 肾脏替代治疗

沙星因暴露下降(AUC/C_{max} 下调约 30%)应依据 TDM 结果上调剂量或优化给药方案;对于贝达喹啉,虽多能维持有效浓度但可经胎盘与乳汁转移,需动态监测母婴药物水平(并结合心电图等安全指标)以尽早识别毒性,同时在产后随生理变化及时复评并个体化调整治疗。(同意率:100.00%,评分:4.92±0.28,变异系数:5.63%)

局限性与未来研究方向

本共识在 2021 年版基础上更新与完善,围绕抗结核药物 TDM 的临床应用进行了归纳,新增了主要抗结核药物及特殊人群的 TDM 推荐意见。同时指出当前仍存在的局限:关于药物暴露评估路径与剂量调整策略的具体指导仍不充分,且在 MDR-TB/XDR-TB 人群中仍缺乏设计严谨的前瞻性临床研究。

推进 TDM 的普及需同时发力于技术与工具:一方面,应规范并扩大干血斑、唾液、尿液等便捷样本检测的常规化应用;另一方面,需开发并广泛提供易获取、易操作且能精准进行剂量预测的药代动力学/药效学模型与软件工具。

对于结核病的治疗,建议进行 TDM 下的精准治疗。鉴于现有证据仍有限,建议开展随机对照试验以评估 TDM 在抗结核治疗中的潜在获益。即便在结核病负担沉重、资源受限的地区,基于 TDM 的管理亦可能具备成本-效益。将基于药物浓度的剂量优化与病原体药物敏感性及治疗反应性生物标志物相结合,有望进一步优化治疗方案。尽管 TDM 在结核病领域的应用已逾 30 年,其进一步发展仍有赖于学术界与临床一线的共同推动;建议研究人员与指南发布机构密切协作,确保新证据的及时获取并体现在指南更新中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔者:陆宇、徐蔓依、王璐

共识专家组(按拼音顺序排列):蔡鑫君(杭州市红十字会医院)、初乃惠(首都医科大学附属北京胸科医院)、曹文利(北京老年医院)、陈园园(杭州市红十字会医院)、陈雪林(北京老年医院)、程凯(首都医科大学附属北京胸科医院)、邓国防(深圳市第三人民医院)、邓云峰(山东省公共卫生临床中心)、高磊(中国防痨协会)、韩文革(山东省潍坊市第二人民医院)、金武(武汉市肺科医院)、金龙(黑龙江省传染病防治院)、陆宇(首都医科大学附属北京胸科医院)、刘剑君(中国防痨协会)、刘冠(武汉市肺科医院)、刘玉峰(青岛市胸科医院)、刘妙娜(深圳市第三人民医院)、刘爱梅(广西壮族自治区胸科医院)、杨坤云(湖南省胸科医院)、李巍(深圳市第三

人民医院)、廖燕(广西壮族自治区胸科医院)、梁瑞霞(河南省胸科医院)、梁建琴(中国人民解放军总医院第八医学中心)、聂文娟(首都医科大学附属北京胸科医院)、唐佩军(苏州市第五人民医院)、吴雪琼(中国人民解放军总医院第八医学中心)、王从容(山东省公共卫生临床中心)、王隼(首都医科大学附属北京胸科医院)、王芙蓉(内蒙古自治区第四医院)、王仲建(南京市第二医院)、徐建(首都医科大学附属北京胸科医院)、熊瑜(山东省公共卫生临床中心)、熊朝刚(西安市胸科医院)、周铭(武汉市肺科医院)、赵嫒(西安市胸科医院)、朱慧(首都医科大学附属北京胸科医院)、张立群(广州实验室)

秘书组:贾启越、王雪霖、王璐、纪德倩、赵皎洁

参 考 文 献

- [1] 屈燕,李涛,马文斌,等. 世界卫生组织《2025 年全球结核病报告》解读. 结核与肺部疾病杂志, 2025, 6(6): 613-623. doi: 10.19983/j.issn.2096-8493.20250178.
- [2] 首都医科大学附属北京胸科医院,《中国防痨杂志》编辑委员会. 抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 867-873. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.003.
- [3] Sarkar M, Sarkar J. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis. Eur J Clin Pharmacol, 2024, 80(11): 1659-1684. doi: 10.1007/s00228-024-03749-8.
- [4] Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(10): e93-e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST.
- [5] Sotgiu G, Alffenaar JWC, Centis R, et al. Therapeutic drug monitoring: how to improve drug dosage and patient safety in tuberculosis treatment. Int J Infect Dis, 2015, 32: 101-104. doi:10.1016/j.ijid.2014.12.001.
- [6] Wilby KJ, Ensom MHH, Marra F. Review of evidence for measuring drug concentrations of first-line antitubercular agents in adults. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(10): 873-890. doi:10.1007/s40262-014-0170-1.
- [7] Magis-Escurra C, van den Boogaard J, Ijdema D, et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25(1): 83-86. doi: 10.1016/j.pupt.2011.12.001.
- [8] Mårtson AG, Burch G, Ghimire S, et al. Therapeutic drug monitoring in patients with tuberculosis and concurrent medical problems. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021, 17(1): 23-39. doi:10.1080/17425255.2021.1836158.
- [9] Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, et al. A Pharmacology Perspective of Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(12): AAC.01215-19. doi:10.1128/AAC.01215-19.
- [10] Satyaraddi A, Velpandian T, Sharma SK, et al. Correlation of plasma anti-tuberculosis drug levels with subsequent development of hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(2): 188-195. doi:10.5588/ijtld.13.0128.
- [11] Alffenaar JWC, Akkerman OW, Tiberi S, et al. Should we worry about bedaquiline exposure in the treatment of multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis?. Eur Respir J, 2020, 55(2): 1901908. doi:10.1183/13993003.01908-2019.
- [12] Saito N, Yoshii Y, Kaneko Y, et al. Impact of renal function-based anti-tuberculosis drug dosage adjustment on efficacy and safety outcomes in pulmonary tuberculosis complicated with

- chronic kidney disease. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 374. doi:10.1186/s12879-019-4010-7.
- [13] Rao PS, Modi N, Nguyen NTT, et al. Alternative Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Dose Adjustment of Tuberculosis Treatment in Clinical Settings: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(3): 375-398. doi: 10.1007/s40262-023-01220-y.
- [14] Alffenaar JWC, Gumbo T, Dooley KE, et al. Integrating Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Operational Research to End Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(8): 1774-1780. doi:10.1093/cid/ciz942.
- [15] Kim HY, Byashalira KC, Heysell SK, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-infective Drugs: Implementation Strategies for 3 Different Scenarios. *Ther Drug Monit*, 2022, 44(1): 3-10. doi:10.1097/FTD.0000000000000936.
- [16] 乔勇, 童焕, 郭思维, 等. 利福平全血稳定性研究及治疗药物监测的临床采样流程建立. *中国现代应用药学*, 2025, 42(7): 1148-1155. doi:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20242385.
- [17] Capiou S, Veenhof H, Koster RA, et al. Official International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Guideline: Development and Validation of Dried Blood Spot-Based Methods for Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(4): 409-430. doi:10.1097/FTD.0000000000000643.
- [18] Zentner I, Modongo C, Zetola NM, et al. Urine colorimetry for therapeutic drug monitoring of pyrazinamide during tuberculosis treatment. *Int J Infect Dis*, 2018, 68: 18-23. doi: 10.1016/j.ijid.2017.12.017.
- [19] Zentner I, Schlecht HP, Khensouvanh L, et al. Urine colorimetry to detect Low rifampin exposure during tuberculosis therapy: a proof-of-concept study. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 242. doi:10.1186/s12879-016-1576-1.
- [20] Nicolau I, Tian L, Menzies D, et al. Point-of-care urine tests for smoking status and isoniazid treatment monitoring in adult patients. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45913. doi:10.1371/journal.pone.0045913.
- [21] van den Elsen SHJ, Oostenbrink LM, Heysell SK, et al. Systematic Review of Salivary Versus Blood Concentrations of Antituberculosis Drugs and Their Potential for Salivary Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(1): 17-37. doi:10.1097/FTD.0000000000000462.
- [22] Raju KSR, Taneja I, Singh SP, et al. Utility of noninvasive biomatrices in pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(10): 1354-1366. doi:10.1002/bmc.2996.
- [23] 赵焮, 雷倩, 党丽云, 等. 抗结核药物血药浓度监测工作的思考和展望. *中国防痨杂志*, 2017, 39(11): 1228-1232. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2017.11.015.
- [24] Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*, 2014, 74(8): 839-854. doi:10.1007/s40265-014-0222-8.
- [25] Magis-Escurra C, Later-Nijland HMJ, Alffenaar JWC, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(3): 229-234. doi:10.1016/j.ijantimicroag.2014.04.019.
- [26] Medellín-Garibay SE, Correa-López T, Romero-Méndez C, et al. Limited sampling strategies to predict the area under the concentration-time curve for rifampicin. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(6): 746-751. doi:10.1097/FTD.0000000000000093.
- [27] Wicha SG, Mårtson AG, Nielsen EI, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(4): 928-941. doi: 10.1002/cpt.2202.
- [28] Lange C, Aarnoutse R, Chesov D, et al. Perspective for Precision Medicine for Tuberculosis. *Front Immunol*, 2020, 11: 566608. doi:10.3389/fimmu.2020.566608.
- [29] World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [30] Stott KE, Pertinez H, Sturkenboom MGG, et al. Pharmacokinetics of rifampicin in adult TB patients and healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(9): 2305-2313. doi: 10.1093/jac/dky152.
- [31] 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会中国药学会医院药专业委员会. 治疗药物监测结果解读专家共识. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(23): 2389-2395. doi:10.13286/j.1001-5213.2020.23.01.
- [32] Müller DM, Rentsch KM. Therapeutic drug monitoring by LC-MS-MS with special focus on anti-infective drugs. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 398(6): 2573-2594. doi: 10.1007/s00216-010-3986-z.
- [33] Kuhlin J, Sturkenboom MGG, Ghimire S, et al. Mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of anti-tuberculosis drugs. *Clin Mass Spectrom*, 2019, 14 Pt A: 34-45. doi: 10.1016/j.clinms.2018.10.002.
- [34] Thomas SN, French D, Jannetto PJ, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for clinical diagnostics. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2(1): 96. doi:10.1038/s43586-022-00175-x.
- [35] Stemkens R, Mouhda C, Franssen EJJ, et al. Ten-year results of an international external quality control programme for measurement of anti-tuberculosis drug concentrations. *J Antimicrob Chemother*, 2024, 79(6): 1346-1352. doi: 10.1093/jac/dkae105.
- [36] Aarnoutse RE, Sturkenboom MGG, Robijns K, et al. An interlaboratory quality control programme for the measurement of tuberculosis drugs. *Eur Respir J*, 2015, 46(1): 268-271. doi:10.1183/09031936.00177014.
- [37] Mårtson AG, Sturkenboom MGG, Stojanova J, et al. How to design a study to evaluate therapeutic drug monitoring in infectious diseases?. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(8): 1008-1016. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.008.
- [38] Jing W, Zong Z, Tang B, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Isoniazid among Pulmonary Tuberculosis Patients from China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(3): e01736-19. doi:10.1128/AAC.01736-19.
- [39] Zheng X, Bao Z, Forsman LD, et al. Drug Exposure and Minimum Inhibitory Concentration Predict Pulmonary Tuberculosis Treatment. *Res Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): e3520-e3528. doi:10.1093/cid/ciaa1569.
- [40] Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis*, 2013, 208(9): 1464-1473. doi:10.1093/infdis/jit352.
- [41] Srivastava S, Musuka S, Sherman C, et al. Efflux-pump-derived multiple drug resistance to ethambutol monotherapy in *Mycobacterium tuberculosis* and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethambutol. *J Infect Dis*, 2010, 201(8): 1225-1231. doi:10.1086/651377.
- [42] Alsultan A, Savic R, Dooley KE, et al. Population Pharmacokinetics of Pyrazinamide in Patients with Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6): e02625-16. doi: 10.1128/AAC.02625-16.
- [43] Makki H, Sattar Ahmad MAA, Alkreathy H, et al. Therapeutic drug monitoring in optimizing tuberculosis treatment outcomes: A review on the first-line four-drug standard treatment regimen. *Saudi J Clin Pharmacy*, 2023. doi:10.4103/sjcp.sjcp_6_23.
- [44] Zhang N, Savic RM, Boeree MJ, et al. Optimising pyrazi-

- namide for the treatment of tuberculosis. *Eur Respir J*, 2021, 58(1): 2002013. doi:10.1183/13993003.02013-2020.
- [45] Zou J, Chen S, Rao W, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Bedaquiline among Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Patients from China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(10): e00811-22. doi: 10.1128/aac.00811-22.
- [46] Lyons MA. Pharmacodynamics and Bactericidal Activity of Bedaquiline in Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(2): e01636-21. doi: 10.1128/aac.01636-21.
- [47] Li Y, Lei G, Dong W, et al. Differential distribution of linezolid in diseased and nondiseased bones in patients with spinal tuberculosis. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 50. doi: 10.1186/s12879-023-08970-x.
- [48] Tietjen AK, Kroemer N, Cattaneo D, et al. Population pharmacokinetics and target attainment analysis of linezolid in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Brit J Clinical Pharma*, 2022, 88(4): 1835-1844. doi:10.1111/bcp.15102.
- [49] Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front Public Health*, 2022, 10: 967311. doi:10.3389/fpubh.2022.967311.
- [50] 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. doi:10.5588/ijtld.17.0648.
- [51] Yan P, Shi QZ, Hu YX, et al. Evaluation of the impact of rifampicin on the plasma concentration of linezolid in tuberculosis co-infected patients. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1260535. doi:10.3389/fphar.2023.1260535.
- [52] Haley CA, Schechter MC, Ashkin D, et al. Implementation of Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid in the United States: Experience Using a Novel All-Oral Treatment Regimen for Treatment of Rifampin-Resistant or Rifampin-Intolerant Tuberculosis Disease. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(7): 1053-1062. doi:10.1093/cid/ciad312.
- [53] Cheng J, Yuan Y, Li J, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid in Drug-Resistant Tuberculosis Patients: Clinical Factors and Hematological Toxicities. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 2531-2540. doi:10.2147/IDR.S464429.
- [54] Sarathy J, Blanc L, Alvarez-Cabrera N, et al. Fluoroquinolone Efficacy against Tuberculosis Is Driven by Penetration into Lesions and Activity against Resident Bacterial Populations. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5): e02516-18. doi: 10.1128/AAC.02516-18.
- [55] Deshpande D, Pasipanodya JG, Mpagama SG, et al. Levofloxacin Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Dosing, Susceptibility Breakpoints, and Artificial Intelligence in the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(suppl_3): S293-S302. doi:10.1093/cid/ciy611.
- [56] Ammerman NC, Swanson RV, Tapley A, et al. Clofazimine has delayed antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* both *in vitro* and *in vivo*. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(2): 455-461. doi:10.1093/jac/dkw417.
- [57] Abdelwahab MT, Wasserman S, Brust JCM, et al. Clofazimine pharmacokinetics in patients with TB: dosing implications. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(11): 3269-3277. doi:10.1093/jac/dkaa310.
- [58] Kempker RR, Smith AGC, Avaliani T, et al. Cycloserine and Linezolid for Tuberculosis Meningitis: Pharmacokinetic Evidence of Potential Usefulness. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(4): 682-689. doi:10.1093/cid/ciab992.
- [59] Tandon V, Rani N, Roshi, et al. Cycloserine induced psychosis with hepatic dysfunction Indian. *J Pharmacol*, 2015, 47(2): 230. doi:10.4103/0253-7613.153439.
- [60] Zhu Y, Zhu L, Davies Forsman L, et al. Population Pharmacokinetics and Dose Evaluation of Cycloserine among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis under Standardized Treatment Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(5): e0170022. doi:10.1128/aac.01700-22.
- [61] Wang X, Mallikaarjun S, Gibiansky E. Population Pharmacokinetic Analysis of Delamanid in Patients with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 65(1): e01202-20. doi: 10.1128/AAC.01202-20.
- [62] Tanneau L, Karlsson MO, Diacon AH, et al. Population Pharmacokinetics of Delamanid and its Main Metabolite DM-6705 in Drug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving Delamanid Alone or Coadministered with Bedaquiline. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(8): 1177-1185. doi: 10.1007/s40262-022-01133-2.
- [63] Johnson TM, Rivera CG, Lee G, et al. Pharmacology of emerging drugs for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2024, 37: 100470. doi: 10.1016/j.jctube.2024.100470.
- [64] Alfarisi O, Mave V, Gaikwad S, et al. Effect of Diabetes Mellitus on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tuberculosis Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(11): e01383-18. doi:10.1128/AAC.01383-18.
- [65] Metwally AS, El-Sheikh SMA, Galal AAA. The impact of diabetes mellitus on the pharmacokinetics of rifampicin among tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis study. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(2): 102410. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102410.
- [66] Mtabho CM, Semvua HH, Van Den Boogaard J, et al. Effect of diabetes mellitus on TB drug concentrations in Tanzanian patients. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(12): 3537-3545. doi:10.1093/jac/dkz368.
- [67] Alkabab Y, Warkentin J, Cummins J, et al. Therapeutic drug monitoring and TB treatment outcomes in patients with diabetes mellitus. *Int j tuberc lung dis*, 2023, 27(2): 135-139. doi: 10.5588/ijtld.22.0448.
- [68] Heysell SK, Moore JL, Staley D, et al. Early Therapeutic Drug Monitoring for Isoniazid and Rifampin among Diabetics with Newly Diagnosed Tuberculosis in Virginia, USA. *Tuberc Res Treat*, 2013, 2013: 129723. doi:10.1155/2013/129723.
- [69] Maranchick NF, Kwara A, Peloquin CA. Clinical considerations and pharmacokinetic interactions between HIV and tuberculosis therapeutics. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2024, 17(7): 537-547. doi:10.1080/17512433.2024.2317954.
- [70] Gammal R, Court M, Haidar C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *UGT1A1* and Atazanavir Prescribing. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(4): 363-369. doi:10.1002/cpt.269.
- [71] Verrest L, Wilthagen EA, Beijnen JH, et al. Influence of Malnutrition on the Pharmacokinetics of Drugs Used in the Treatment of Poverty-Related Diseases: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(9): 1149-1169. doi:10.1007/s40262-021-01031-z.
- [72] Ribaud HJ, Liu H, Schwab M, et al. Effect of *CYP2B6*, *ABCB1*, and *CYP3A5* Polymorphisms on Efavirenz Pharmacokinetics and Treatment Response: An AIDS Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*, 2010, 202(5): 717-722. doi: 10.1086/655470.
- [73] Wang T, Liu Y, Zhu C, et al. Pharmacokinetics of Efavirenz 600mg in Combination with Rifampicin in Chinese HIV/TB Co-Infection Patients. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 4659-4666. doi:10.2147/IDR.S415749.
- [74] Kawuma AN, Wasmann RE, Dooley KE, et al. Population

- Pharmacokinetic Model and Alternative Dosing Regimens for Dolutegravir Coadministered with Rifampicin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(6): e00215-22. doi:10.1128/aac.00215-22.
- [75] Sekaggya-Wiltshire C, Agnes Laker Odongpiny E, Williams Ojara F, et al. Therapeutic drug monitoring for antimicrobial agents for people living with HIV (TAP) Wellcome. *Open Res*, 2024, 9: 694. doi:10.12688/wellcomeopenres.22707.1.
- [76] Kivrane A, Ulanova V, Grinberga S, et al. Exploring Variability in Rifampicin Plasma Exposure and Development of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury among Patients with Pulmonary Tuberculosis from the Pharmacogenetic Perspective. *Pharmaceutics*, 2024, 16(3): 388. doi:10.3390/pharmaceutics16030388.
- [77] Ashkin A, Alexis A, Ninneman M, et al. Concomitant Treatment of Tuberculosis and Hepatitis C Virus in Coinfected Patients Using Serum Drug Concentration Monitoring. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(6): ofad237. doi:10.1093/ofid/ofad237.
- [78] Srivastava S, Deshpande D, Magombedze G, et al. Efficacy Versus Hepatotoxicity of High-dose Rifampin, Pyrazinamide, and Moxifloxacin to Shorten Tuberculosis Therapy Duration: There Is Still Fight in the Old Warriors Yet!. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(suppl_3): S359-S364. doi:10.1093/cid/ciy627.
- [79] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(7): e147-e195. doi:10.1093/cid/ciw376.
- [80] Datta D, Rao IR, Prabhu AR, et al. Effect of chronic kidney disease on adverse drug reactions to anti-tubercular treatment: a retrospective cohort study. *Renal Failure*, 2024, 46(2): 2392883. doi:10.1080/0886022X.2024.2392883.
- [81] Zhang R, Qiu J, Zhou F, et al. Challenges and potential solutions for cycloserine dosing in patients with sepsis undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, 64(5): 107345. doi:10.1016/j.ijantimicag.2024.107345.
- [82] Horita Y, Alsultan A, Kwara A, et al. Evaluation of the Adequacy of WHO Revised Dosages of the First-Line Antituberculosis Drugs in Children with Tuberculosis Using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(9): e00008-18. doi:10.1128/AAC.00008-18.
- [83] Gafar F, Wasmann RE, McIlleron HM, et al. Global estimates and determinants of antituberculosis drug pharmacokinetics in children and adolescents: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*, 2023, 61(3): 2201596. doi:10.1183/13993003.01596-2022.
- [84] Chabala C, Turkova A, Hesseling AC, et al. Pharmacokinetics of First-Line Drugs in Children With Tuberculosis, Using World Health Organization-Recommended Weight Band Doses and Formulations. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(10): 1767-1775. doi:10.1093/cid/ciab725.
- [85] Agibothu Kupparam HK, Shah I, Chandrasekaran P, et al. Pharmacokinetics of anti-TB drugs in children and adolescents with drug-resistant TB: a multicentre observational study from India. *J Antimicrob Chemother*, 2024, 79(11): 2939-2947. doi:10.1093/jac/dkae311.
- [86] Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Winckler J, et al. Pharmacokinetics and safety of high-dose rifampicin in children with TB: the Opti-Rif trial. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(12): 3237-3246. doi:10.1093/jac/dkab336.
- [87] Lopez-Varela E, Abulfathi AA, Strydom N, et al. Drug concentration at the site of disease in children with pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(6): 1710-1719. doi:10.1093/jac/dkac103.
- [88] Abdelmajid HA, Mustafa GMA, Fernandez A, et al. Congenital tuberculosis (TB) use of second-line medication and therapeutic drug monitoring. *Case Rep Perinat Med*, 2024, 13(1): 20220019. doi:10.1515/crpm-2022-0019.
- [89] Kim R, Jayanti RP, Lee H, et al. Development of a population pharmacokinetic model of pyrazinamide to guide personalized therapy: impacts of geriatric and diabetes mellitus on clearance. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1116226. doi:10.3389/fphar.2023.1116226.
- [90] Denti P, Jeremiah K, Chigutsa E, et al. Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Newly Diagnosed Pulmonary TB Patients in Tanzania. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141002. doi:10.1371/journal.pone.0141002.
- [91] Eloy G, Lebeaux D, Launay M, et al. Influence of Renal Function and Age on the Pharmacokinetics of Levofloxacin in Patients with Bone and Joint Infections. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(7): 401. doi:10.3390/antibiotics9070401.
- [92] Yagi M, Shindo Y, Mutoh Y, et al. Factors associated with adverse drug reactions or death in very elderly hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 6826. doi:10.1038/s41598-023-33967-6.
- [93] Yoon JY, Kim TO, Kim JS, et al. Impact of pyrazinamide usage on serious adverse events in elderly tuberculosis patients: A multicenter cohort study. *PLoS One*, 2024, 19(9): e0309902. doi:10.1371/journal.pone.0309902.
- [94] Kawuma AN, Ojara FW, Buzibye A, et al. Interim analysis, a tool to enhance efficiency of pharmacokinetic studies: Pharmacokinetics of rifampicin in lactating mother-infant pairs. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2024, 13(11): 1915-1923. doi:10.1002/psp4.13247.
- [95] Hughes JA, Pinilla M, Brooks KM, et al. Pharmacokinetics and Safety of Levofloxacin for Treatment of Rifampicin-Resistant Tuberculosis During Pregnancy and the Postpartum Period: Results from IMPAACT P1026s. *Clin Pharmacokinet*, 2025, 64(4): 619-630. doi:10.1007/s40262-025-01498-0.
- [96] Court R, Gausi K, Mkhize B, et al. Bedaquiline exposure in pregnancy and breastfeeding in women with rifampicin-resistant tuberculosis. *Brit J Clinical Pharma*, 2022, 88(8): 3548-3558. doi:10.1111/bcp.15380.

(收稿日期:2025-11-07;网络出版日期:2025-12-29)

(本文编辑:范永德)