

结核病短程治疗的研究现状和思考

李颖^{1,2} 杜鹃^{1,2} 魏双^{1,2,3}

¹武汉市肺科医院(武汉市结核病防治所)结核科,湖北武汉 430030;²国家感染性疾病临床医学研究中心湖北分中心,湖北武汉 430030;³华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸内科,湖北武汉 430030



专家简介:魏双,武汉市肺科医院副院长,国家感染性疾病临床医学研究中心(湖北)主任,华中科技大学同济医学院附属同济医院副教授/副主任医师,博士后合作导师。中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组委员、中国中药协会呼吸病药物研究专业委员会青委会副主任委员、湖北省临床肿瘤协会肿瘤呼吸病学专委会副主任委员、武汉医学会呼吸病学分会青委会副主任委员、中国老年保健医学研究会呼吸分会委员、中国医学装备协会呼吸病学装备技术专委会委员、中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会中青年委员、中国人体健康科技促进会呼吸介入专业委员、湖北省临床肿瘤学会介入呼吸病学专委会委员、获得湖北省科协优秀论文奖、同济医学院海外校友总会青年杰出临床科研奖。主持国家自然科学基金课题 3 项,省部级课题 5 项,回国人员启动基金 1 项,申请和授权国内外发明专利 3 项,专利转化 1 项;以第一作者/通讯作者在 *STTT*, *JHO*, *Oncogene*, *JMC*, *JCI insight* 等高影响力期刊发表 SCI 论文 30 余篇。

摘要 结核病是全球发病率和死亡率较高的传染病之一。疗程是结核病患者治愈的一个关键因素。传统结核病治疗方案因疗程长、药物毒性及依从性差等问题,严重影响全球结核病防控。短程治疗,如基于莫西沙星的 4 个月方案获世界卫生组织推荐用于轻症敏感肺结核患者,含贝达喹啉、普托马尼等的全口服方案使耐多药肺结核(MDR-TB)的治疗缩短至 6~9 个月,短程治疗显著提升结核病治疗可及性及有效性,已经成为革新治疗策略的核心方向。本文系统总结结核病的短程治疗方案最新研究进展,并对目前面临的临床问题和未来研究方向进行探讨。

关键词 结核病;临床研究;短程治疗;耐药结核;特殊人群结核

中图分类号 R521 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250506

Current research and reflections on short-course treatment for tuberculosis LI Ying^{1,2}, DU Juan^{1,2}, WEI Shuang^{1,2,3}. ¹Tuberculosis Department, Wuhan Pulmonary Hospital (Wuhan Institute for Tuberculosis Control), Hubei Wuhan 430030, China; ²Hubei Province Branch of National Center for Clinical Medicine of Infectious Diseases, Hubei Wuhan 430030, China; ³Respiratory Department, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: DU Juan, E-mail: dudu1109@126.com; WEI Shuang, E-mail: shuangwei@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Tuberculosis (TB) remains one of the infectious diseases with high global incidence and mortality rates. Treatment duration is a critical factor in achieving cure for TB patients. Conventional TB regimens plagued by extended duration, drug toxicity, and poor adherence severely impeded global TB control efforts. Short-course regimens, exemplified by the World Health Organization (WHO) endorsed 4-month moxifloxacin based regimen for non-severe drug sensitive pulmonary TB, and all-oral regimens incorporating bedaquiline and pretomanid that shorten multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment to 6-9 months, have substantially enhanced TB treatment accessibility and effectiveness. Consequently, shortening treatment duration has emerged as a pivotal strategy in transforming TB management paradigms. This article systematically reviews recent advances in short-course TB regimens and discusses current clinical challenges and future research directions.

Key words Tuberculosis; Clinical protocol; Short-course treatment; Drug-resistant tuberculosis; Tuberculosis in special populations

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82473220)

通信作者:杜鹃, dudu1109@126.com, 湖北省武汉市硚口区宝丰一路 28 号;魏双, E-mail: shuangwei@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的全球性重大传染病,严重影响公众的健康,是全球最致命的传染病之一。据世界卫生组织(World Health Organization,WHO)估算,2023 年大约有 1080 万人罹患结核病,死亡约 125 万人,耐药结核病形势严峻,耐多药肺结核(multidrug-resistant tuberculosis,MDR-TB)/利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis,RR-TB)患者约 40 万例,其中复治患者耐药率高达 16%^[1],而治疗覆盖率不足,诊断与治疗缺口持续加剧疾病传播。传统治疗方案存在显著痛点,药物敏感性结核病需要至少 6 个月联合用药^[2],而 MDR-TB 的疗程长达 18~24 个月^[3]。长疗程会导致患者依从性下降、失访率增加及治愈率降低等^[4]。短程治疗通过创新药物与方案优化,成为破解困境的核心策略。4 个月利福喷丁(rifapentine,RPT)+莫西沙星(moxifloxacin,Mfx)方案治疗药物敏感性肺结核,疗效非劣于 6 个月标准治疗(standard-of-care,SOC)方案^[5];6 个月全口服方案,如贝达喹啉(bedaquiline,Bdq)-普托马尼(Pretomanid,Pa)-利奈唑胺(linezolid,Lzd)治疗 MDR-TB,治愈率超过 85%,且耳毒性等风险显著降低^[6,7]。短程治疗的战略意义在于提升治愈率、减少传播链、降低医疗成本,为终结结核病目标提供关键支持。本文系统综述结核病短程治疗研究现状,并探讨未来发展。

一、结核病预防治疗

结核病预防治疗(tuberculosis preventive therapy,TPT)显著降低了从结核病感染进展为活动性疾病的风险。TPT 推荐用于所有人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染者,及结核病患者的家庭接触者(重点是 5 岁以下的儿童)和其他风险群体,包括开始抗肿瘤坏死因子治疗的患者、器官或血液移植受者以及透析患者^[8]。目前 TPT 推荐的方案包括每周一次 RPT 加异烟肼(isoniazid,INH)的 3 个月疗程(3HP),每日 INH 加利福平(rifampin,RFP)的 3 个月疗程(3HR),或每日 INH 的 6~9 个月疗程(6~9 H)。每日 RPT 加 INH 的 1 个月疗程(1 HP)^[9]或每日 RFP 的 4 个月疗程也可作为替代方案提供(4R)^[8]。虽然较短的 RPT 方案 3HP 和 1HP 是安全的,并且与高完成率相关^[9-11],但在治疗的第一个月,不良反应很常见。最常见的反应包括 3HP 的流感样症状和 1HP 的荨麻疹;这些通常是轻微的,并且是自限性的^[10-13]。与 9H 相比,3HP(0.4%)或 1HP(2%或更少)的肝毒性发生率较低^[9,10],但这仍然是所有 TPT 方案需要

警惕的问题。

二、药物敏感性肺结核短程治疗进展

一些包含氟喹诺酮(Fluoroquinolone,FQ)的治疗方案在缩短疗程方面未能显示出非劣效性^[14-16],直到包括 RPT、INH、吡嗪酰胺(pyrazinamide,PZA,Z)和 Mfx 的 4 个月方案获得成功。基于 Mfx 方案的 TBTC31/A5349 研究,是一项随机对照研究,这项 III 期非劣效性试验纳入 2 516 例药物敏感性肺结核患者,试验结果显示,含 Mfx 和高剂量 RPT(1 200 mg,1 次/d)组是唯一一个在对照 SOC 方案 2HRZE/4HR(E,EMB,ethambutol,乙胺丁醇)时显示出非劣效性的治疗方案^[5]。基于以上的证据,WHO 2022 年指南做出重大调整,12 岁及以上患有药物敏感性肺结核的患者,可接受为期 4 个月的含高剂量 RPT 和 Mfx 方案,该方案包含为期 8 周的每日 INH、RPT、Mfx 和 PZA 联合用药,随后进行 9 周的每日 INH、RPT 和 Mfx 治疗(2HPMZ/2HPM 方案),RPT 的每日使用剂量为 1200 毫克^[17]。

TRUNCATE-TB 研究^[18]通过将二线抗结核药物 Bdq 和 Lzd 引入利福平敏感性肺结核治疗,创新性采用个体化治疗时长设计,依据 2 个月痰菌转阴情况调整疗程,若第 8 周仍存在持续性临床疾病(症状和痰涂片阳性)或漏服药物时,治疗可以延长至第 12 周,当参与者在第 12 周时出现持续性临床疾病或在更早时间出现不良事件时,可以切换为 SOC 方案,以完成 24 周的疗程。结果显示含 Bdq 和 Lzd 的 8 周初始治疗方案在主要临床结局上非劣于 6 个月 SOC 方案,总治疗时间显著缩短,为肺结核治疗提供了更短疗程的选择,可提高患者依从性和治疗完成率,减少医疗资源消耗。

三、耐药性肺结核短程治疗进展

1. 里程碑式研究与方案确定的基础:“孟加拉方案”是一项在孟加拉国进行的前瞻性观察性队列研究,评估了 SOC 方案治疗 MDR-TB 的有效性。最终证实 4Km-Gfx-Pto-Cfz-Z-E-H^h/5Gfx-Cfz-Z-E(Km,kanamycin,卡那霉素;Gfx,gatifloxacin,加替沙星;Pto,Prothionamide,丙硫异烟胺;Cfz,clofazimine,氯法齐明;H^h:高剂量 INH)显著优于传统长方案。该研究首次证明,在精心选择的 MDR-TB 的患者中,短于传统 18~24 个月的治疗方案,成功率可达 87.9%,显著优于传统长方案^[19]。这一发现挑战了“耐药结核病必须长程治疗”的固有认知,为短程治疗奠定基石。

STREAM 系列研究是结核病领域具有里程碑意

义的系列临床试验,旨在评估更短、更安全、更易实施的 MDR-TB/RR-TB 治疗方案。STREAM 研究第一阶段(STREAM I),将 9~11 个月含注射剂短程方案 4-6Km-Mfx-Cfz--E-H^h-Z-Pto/5Mfx-Cfz-Z-E 和传统 WHO 推荐的 20 个月长程方案对比。结果显示,在改良意向治疗(modified Intent-to-Treat, mITT)分析中,短程方案的疗效(78.8%)非劣于标准长程方案(79.8%)^[20]。该研究为 WHO 在 2018 年将短程方案(9~12 个月)作为无 FQ/氨基糖苷类药物(Aminoglycosides, AGs)耐药的 RR-TB 的首选提供 I 级证据^[21]。STREAM 研究第二阶段(STREAM II)^[22],根据第一阶段结果和 Bdq 的可及性,设置 STREAM I 中的含注射剂短程方案为对照组,分别探索了 16 周 Bdq-Lfx-Cfz-E-Z-H^h-Pto(Lfx, levofloxacin, 左氧氟沙星),随后 24 周 Bdq-Lfx-Cfz-E-Z 的 9 个月全口服方案和 6 个月含注射剂方案(8 周 Km-Bdq-Mfx-Cfz-H^h-Z,随后 20 周 Bdq-Mfx-Cfz-Z)这两种优化策略。结果显示,全口服方案 83% 的患者获得良好结果,显著优于对照组的 71%,在安全性分析中,全口服方案的耳毒性显著低于对照组,实现了疗效与安全性双优化。全口服方案实现无注射剂治疗,是 RR-TB 治疗的重大突破,该研究支持 WHO 2020 年推荐的全口服方案,并提供首个 III 期随机对照试验证据。6 个月方案为 WHO 2022 年推荐的含 Bdq 短方案(如 BPaL)提供替代选择,尤其适合无法耐受 Lzd 毒性的患者^[23]。

2. 全口服短程方案的突破: Nix-TB 研究^[24]是首个针对广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)及治疗不耐受或无反应 MDR-TB 患者进行的超短程全口服方案,纳入南非的 109 例患者,方案组成为 26 周 Bdq-Pa-Lzd(1 200 mg/d, 可根据情况调整剂量)。结果显示,治疗成功率达 90%(98/109),显著超越南非 XDR-TB 传统治疗成功率。在安全性方面,周围神经病变(81%)和骨髓抑制(48%)虽较常见,但均可控,通常需要调整 Lzd 的剂量,如从 1 200 mg/d 减量至 600 mg/d 和/或中断 Lzd 治疗。ZeNix 研究^[25]评估 BPaL 方案中 Lzd 的最佳剂量(600 mg vs. 1 200 mg)和疗程(26 周 vs. 9 周)对耐药结核病的疗效与安全性,最终确定 Lzd 600 mg/d 持续 26 周的方案在风险获益比方面表现最优。基于 Nix-TB 和 ZeNix 研究,WHO 2020 年对短程治疗方案进一步更新,推荐了包含 Bdq 在内的 3 种治疗 MDR/RR-TB 的方案,分别是:含 Bdq 的全口服短程治疗方案、个体化长疗程方案和 BPaL 方

案^[26]。

TB-PRACTECAL 研究^[6]的主要目的是比较包含有 Bdq、Pa 和 Lzd 的 3 组 24 周超短程方案(BPaL + Mfx, BPaL + Cfz, BPaL)与 SOC 组在治疗 RR-TB 的疗效和安全性。结果显示,BPaL + Mfx 组不良结果率为 11%,显著低于 SOC 组的 48%,达到非劣效性且具有优效性。BPaL + Cfz 组的不良结果率为 19%,BPaL 组的不良结果率为 23%,2 组方案均不劣于 SOC 组,但 BPaL + Cfz 方案和 BPaL 方案复发率分别为 4% 和 3%,高于 BPaL + Mfx 方案(1%)和 SOC 组(0%)。在安全性分析中,≥3 级不良事件或严重不良事件,BPaL + Mfx 组为 19%,SOC 组为 59%,BPaLM 方案以最优的风险获益比胜出,该方案为全球 RR-TB 患者提供了一种革命性的治疗选择。这一结果直接推动 WHO 2022 年指南更新中将 BPaLM 方案作为 FQ 敏感的 MDR-TB 的首选方案,并将 BPaL 方案作为 FQ 耐药患者的首选,彻底淘汰含注射剂的长方案^[23]。

endTB 研究^[27]的核心目标是评估 5 种不同的 9 个月全口服治疗方案与当时推荐的 SOC 方案相比,在治疗 FQ 敏感的 RR-TB 患者中的疗效和安全性。研究比对了 5 种 9 个月 MDR-TB 治疗方案,包括 BLMZ、BCLLfxZ、BDLLfxZ(D, Dlm, delamaind, 德拉马尼)、DLLfxCZ 和 DMCZ。结果显示,在 mITT 中,对照组的有利结局率为 80.7%,实验组分别为 89.0%、90.4%、85.2%、78.8%、85.6%。BLMZ、BCLLfxZ 和 BDLLfxZ 三种方案的疗效均展现出非劣效性,相比之下,接受 DMCZ 和 DLLfxCZ 治疗的患者在治疗期间因复发而导致不良结局的发生率更高。在安全性方面,实验组和对照组之间≥3 级不良事件或严重不良事件的发生率没有明显差异,表明 9 个月口服方案的总体安全性与当时的 SOC 方案相当,并未因缩短疗程而显著恶化。

在印度开展的 BEAT-印度研究^[28],旨在评估 Bdq、Dlm、Lzd 和 Cfz 组成的 24~36 周全口服方案治疗 FQ 或二线注射剂耐药的 MDR-TB 的疗效和安全性。结果显示,8 周转阴率 75%,中位转阴时间 8.5 周,总体治疗成功率达 91%。在安全性方面,多数不良事件容易识别、可控(色素沉着、贫血、周围神经病变、肝酶升高等),Bdq 和 Dlm 联用未出现预期协同毒性,具有良好安全性。BEAT 结核病研究^[29]纳入南非 403 例 RR-TB 患者,包括儿童、孕妇、HIV 感染者。主要验证 2 个问题,能否用 Dlm 替代 Pa,构建覆盖含儿童、孕妇全人群的 6 个月短程

方案以及 BDLLfxC 方案是否非劣效于 SOC 方案。对照组采用南非 SOC 方案(9 个月全口服或个体化方案),干预组使用 BDLLfxC 方案,Bdq、Dlm、Lzd 全程使用,FQ敏感的患者加用Lfx,FQ耐药的患者加用 Cfz。结果显示,干预组治疗成功率为 86.1%,对照组为 86.0%,风险差为 -0.2% (-6.9% ~ 6.5%),非劣效成立。在亚组分析中也表明儿童、孕妇、HIV 感染者疗效无差异。在安全性分析中,干预组和对照组 ≥3 级不良事件分别为34.2% 和 38%。验证了6 个月 BDLLfxC 方案对儿童、孕妇的安全有效性,填补 WHO 指南中 BPaLM 方案禁忌人群空白。耐药性肺结核关键短程治疗方案研究汇总见表 1。

四、特殊人群的短程治疗

1. 儿童结核病:儿童肝脏代谢能力不成熟,对肝毒性药物更加敏感,多数新药缺乏儿童适用剂型。

SHINE 试验是一项多中心国际随机对照研究,针对 16 岁以下患有非重症药物敏感性结核病(如抗酸杆菌涂片阴性、无空洞病变、单肺叶病变且无复杂胸腔积液、气道阻塞、播散或外周淋巴结受累)的儿童,比较了 4 个月与 6 个月标准抗结核药物治疗方案,研究发现,在这组儿童患者中,4 个月疗程与 6 个月疗程疗效相当^[30]。现已成为国际公认的儿童药物敏感型非重症肺结核治疗标准,2022 年 WHO 指南新增建议,对于 3 个月至 16 岁患有非重症结核病(定义为外周淋巴结结核、无气道阻塞的胸内淋巴结结核或局限性非空洞性病变)的儿童及青少年,应采用 2HRZ(E)/2HR 治疗方案^[31]。该 4 个月疗程对 HIV 感染儿童的疗效也得到验证^[32]。在 BEAT 结核病研究中,纳入 30 例儿童 RR-TB 患者,结果 30 例儿童患者均治疗成功,在儿童亚组分析中疗效无差异,6 个月 BDLLfxC 方案为儿童提

表 1 耐药性肺结核关键短程治疗方案研究汇总

研究名称	方案组成(强化期/巩固期)	纳入人群	疗程
孟加拉方案	Km-Gfx-Pto-Cfz-Z-E-H ^h /Gfx-Cfz-Z-E	MDR-TB	9 个月
STREAM I	Km-Mfx-Cfz-E-H ^h -Z-Pto/Mfx-Cfz-Z-E	MDR-TB	9 ~ 11 个月
STREAM II	Km-Mfx-Cfz-E-H ^h -Z-Pto/Mfx-Cfz-Z-E	MDR-TB(FQ/AGs 敏感)	强化期 16 周/巩固期 24 周
	Bdq-Lfx + Cfz + E-Z-H ^h -Pto/Bdq-Lfx-Cfz-E-Z	MDR-TB(FQ/AGs 敏感)	强化期 16 周/巩固期 24 周
	Km-Bdq-Mfx-Cfz-H ^h -Z/Bdq-Mfx-Cfz-Z	MDR-TB(FQ/AGs 敏感)	强化期 8 周/巩固期 20 周
Nix-TB	Bdq-Pa-Lzd(1200mg/d,可减量)	XDR/MDR-TB(治疗失败/不耐受)	6 个月
ZeNix	Bdq-Pa-Lzd	MDR/XDR-TB	26 周(比较 Lzd 剂量/疗程)
	Bdq-Pa-Lzd + Mfx	MDR/XDR-TB	6 个月
TB-PRACTECAL	Bdq-Pa-Lzd + Cfz	MDR/XDR-TB	6 个月
	Bdq-Pa-Lzd	MDR/XDR-TB	6 个月
	Bdq-Lzd-Mfx-Z	RR-TB(FQ 敏感)	9 个月
	Bdq-Cfz-Lzd-Lfx-Z	RR-TB(FQ 敏感)	9 个月
endTB	Dlm-Cfz-Lzd-Lfx-Z	RR-TB(FQ 敏感)	9 个月
	Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z	RR-TB(FQ 敏感)	9 个月
	Dlm-Cfz-Mfx-Z	RR-TB(FQ 敏感)	9 个月
BEAT 印度	Bdq-Dlm-Lzd-Cfz	MDR-TB(FQ + /SLI 耐药)	24 周,16 周培养阳性者延长至 36 周
BEAT 结核病	Bdq-Dlm-Lzd-Lfx/Cfz	MDR/RR-TB	6 个月

注:Km:kanamycin(卡那霉素);Gfx:gatifloxacin(加替沙星);Pto:protionamide(丙硫异烟胺);Cfz:clofazimine(氯法齐明);Z:pyrazinamide(吡嗪酰胺);E:ethambutol(乙胺丁醇);H^h:高剂量异烟肼;Mfx:moxifloxacin(莫西沙星);Lfx:levofloxacin(左氧氟沙星);Bdq:Bedaquiline(贝达喏啉);Pa:Pretomanid(普托马尼);Lzd:Linezolid(利奈唑胺);Dlm:delamanid(德拉马尼);MDR-TB:multidrug-resistant tuberculosis(耐药药结核病);RR-TB:Rifampicin-resistant tuberculosis(利福平耐药结核病);FQ:Fluoroquinolone(氟喹诺酮类药物);AGs:Aminoglycosides(氨基糖苷类);XDR-TB:extensively drug-resistant tuberculosis(广泛耐药结核病);SLL:二线抗结核药物中的注射类药物

供安全短程选择^[29]。

2. HIV/TB 共感染患者:结核病至今仍是 HIV 感染者面临的最严峻威胁。长达 18~24 个月的标准治疗不仅因疗程漫长导致患者依从性差,更因抗结核药物与抗逆转录病毒药物(antiretroviral therapy, ART)的毒性叠加效应(如肝肾损伤、骨髓抑制)及复杂的药物相互作用,比如 RFP 对蛋白酶抑制剂和非核苷类逆转录酶抑制剂的代谢诱导作用,曾迫使无数患者面临“保抗结核还是保抗病毒”的残酷抉择。以 Bdq 和 Pa 为代表的新药突破,为 HIV 感染合并结核病的患者提供了新的选择。

在 Nix-TB 研究中有 109 名参与者为 HIV 阳性, CD4 中位数为 343 个/微升,均使用 ART。结果显示, HIV 阳性组与阴性组的治愈率分别为 89.3% 和 90.6% ($P>0.05$)。在根据 CD4 水平亚组分析中, $CD4<200$ 个/微升亚组治愈率 83.3%, $CD4\geq 200$ 个/微升亚组治愈率 90.9% ($P=0.38$),提示 HIV 状态不影响疗效, CD4 水平可能影响治疗成功率,但差异未达显著^[24]。在 ZeNix 研究中,入组的病例 20% 为 HIV 阳性(36/181),要求 $CD4\geq 100$ 个/微升, HIV 阳性参与者接受 ART 治疗,病毒抑制良好。结果显示,与 HIV 阴性组对比,疗效分别为 89% 和 88%。在安全性方面, HIV 阳性组与阴性组外周神经病变发生率分别为 31% 和 24%, 风险比 1.3;骨髓抑制的发生率分别为 19% 和 10%, HIV 阳性组发生率近乎翻倍,需警惕 ART 药物如齐多夫定的协同毒性。结果证明 BPaL 方案为 HIV 感染合并耐药结核病提供高效短程选择,但需强化毒性监测, 600 mg 的 Lzd 26 周方案兼具疗效与安全性优势^[25]。此外,在 endTB、TB-PRACTECAL、BEAT 结核病研究实验中也都纳入了 HIV 阳性患者, HIV 阳性患

者均接受 ART 治疗,结果表明治疗效果和安全性与非 HIV 感染者相当^[6,27,29]。表明在良好管理的 ART 支持下, HIV 阳性患者能良好耐受含 Bdq、Pa 等新药的结核治疗方案。特殊人群短程治疗方案见表 2。

五、肺外结核的短程治疗进展

迄今为止,没有针对肺外结核病的单独治疗指南,也没有将各种疾病表现纳入新型方案的试验中。SOC 方案足以应对少菌型结核病,如淋巴结和结核性胸膜炎。具有高发病率和死亡率的结核病,包括中枢系统结核病(tuberculosis of the central nervous system, CNS-TB)、播散性严重的艾滋病相关结核病、结核性心包炎以及骨和关节结核病。CNS-TB 与高死亡率和长期神经系统后遗症相关^[33~35]。大多数国际指南建议对药物敏感性 CNS-TB 采用与肺结核相同的方案治疗 9~12 个月^[17,36]。尽管已发表高质量的综述^[37],但最新的国际 CNS-TB 指南于 2009 年发布^[38]。基于 2 期试验的药代动力学和安全性结果,新的指南可能会建议使用 >20 mg/kg 的优化 RFP 剂量^[39~41]。对于儿童药物敏感的结核性脑膜炎患者,与 12 个 SOC 方案(2HRZE/10HR)相比,采用更高剂量的 INH、RFP 和 PZA 和乙硫异烟胺的 6 个月方案的治疗成功率更高^[42]。没有耐药 CNS-TB 临床试验,这些患者仍然需要用 18~20 个月的较长方案进行治疗,药物选择需要依据其脑膜穿透情况^[23]。

六、总结与思考

总之,目前药物敏感肺结核疗程可缩短至 4 个月, MDR/RR-TB、准广泛耐药结核病或 XDR-TB 疗程可缩短至 6~9 个月,主要采用将新一代 FQ 药物及新型抗结核药物如 Bdq、Dlm、Pa 等药物组成的方案、高剂量老药新用、全口服替代注射剂等方法,大

表 2 特殊人群短程治疗方案

人群	推荐方案	疗程	关键考虑因素
儿童(药物敏感)	2HRZ(E)/2HR	4 个月	仅限非重症肺结核(如无空洞、非播散、局限淋巴结等)
儿童(MDR/RR-TB)	BDLLfxC	6 个月	BEAT 结核病研究证实安全有效
HIV/TB 共感染(药物敏感)	2HPMZ/2HPM	4 个月	注意 RFP 与 ART 的相互作用
HIV/TB 共感染(MDR/RR-TB)	BPaLM	6 个月	ART 管理至关重要,需密切监测药物毒性叠加(尤其 Lzd 骨髓抑制/神经病变)

注:H: Isoniazid (异烟肼);R: Rifampicin (利福平);Z: Pyrazinamide (吡嗪酰胺);E: Ethambutol (乙胺丁醇);B: Bedaquiline (贝达喹啉);D: Delamanid (德拉马尼);L: Linezolid (利奈唑胺);Lfx: Levofloxacin (左氧氟沙星);C: Clofazimine (氯法齐明);M: Moxifloxacin (莫西沙星);P: Rifapentine (利福喷丁);2HRZ(E)/2HR: 2 个月异烟肼+利福平+吡嗪酰胺(±乙胺丁醇),续以 2 个月异烟肼+利福平;2HPMZ/2HPM: 2 个月异烟肼+利福喷丁+莫西沙星+吡嗪酰胺,续以 2 个月异烟肼+利福喷丁+莫西沙星;MDR/RR-TB: multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis (耐多药/利福平耐药结核病);ART: antiretroviral therapy (抗逆转录病毒治疗)

大缩短了疗程,疗效和安全性均较好。尽管成就斐然,短程治疗策略的推广与深化仍面临诸多瓶颈,如 Bdq、Lzd、Dlm 等核心新药,均已观察到治疗中或治疗失败后获得性耐药甚至原发耐药的报道^[43,44]。在疗程显著缩短的背景下,药物暴露时间减少,对药物组合的杀菌灭菌效力、患者依从性要求更高,任何不规范的用药(漏服、剂量不足、药物相互作用导致浓度不足)或未被识别的基线低水平耐药,都可能为耐药菌株的筛选提供窗口期,威胁方案的长期有效性。如何在全球范围内更广泛地开展高质量药物敏感性检测,建立实时动态的耐药监测网络,并研发针对新耐药机制的新药,是维持短程方案生命力的当务之急。

结核病灶(尤其空洞、肉芽肿核心、骨关节、中枢神经系统)的结构和微环境高度复杂异质。现有药物,即使是 Bdq、Dlm、Pa 新药,其组织穿透能力和在不同微环境下的活性仍显不足,难以彻底清除深藏其中的“顽固菌”。这正是导致部分广泛空洞性病变患者接受 6 个月 MDR-TB 短程治疗方案后复发率相对较高的潜在原因之一。肺外结核(尤其是 CNS-TB)的短程方案研究滞后,缺乏高级别证据,其疗程优化更为艰难。开发可具有更强组织穿透力、能在病灶内维持有效浓度、并对休眠菌有效的下一代抗结核药物,或利用纳米技术等优化药物递送。一部分药物敏感患者因未被识别的耐药导致治疗失败,当前表型药敏试验需 6~8 周,现有的分子生物学检测主要覆盖 RFP 及部分 FQ 药物,对 INH 单耐药、EMB 耐药或其他未被常规检测药物耐药的识别不足,可能导致患者被错误地纳入药物敏感结核病短程方案而失败,或无法准确选择最优的 MDR-TB 短程方案,迫切需要更快速、更全面(覆盖所有一线二线药物)的分子诊断技术。

并非所有患者都适用最短的疗程,病灶范围、细菌负荷、免疫状态、基础疾病、药物代谢差异等因素,都可能影响个体对短程方案的反应和耐受性。TRUNCATE-TB 研究^[18]的应答指导治疗理念极具启发性,但如何选择最优的早期生物标志物来精准预测治疗反应、动态调整疗程,避免“一刀切”,是未来研究的重点。部分新药(如 Bdq 的 QTc 间期延长、肝毒性;Lzd 的骨髓抑制、神经病变;Pa 的神经精神副作用、肝毒性)的长期安全性数据仍需在更大人群、更长时间内积累。6 个月方案治疗 MDR-TB 的远期复发率(>2 年随访)数据相对有限,需要持续监测,特殊人群(如儿童、孕妇)接受新药长期影响

的数据更为稀缺,建立完善的上市后监测体系和长期队列研究至关重要。基于当前现状与挑战,未来需加速下一代抗结核药物研发,优先开发具有全新作用机制、对耐药菌有效、组织穿透力强、半衰期长利于缩短疗程、安全性更佳口服药物。探索针对宿主导向治疗的药物,通过调节宿主免疫反应来辅助清除细菌、减轻病理损伤、缩短疗程。

参考文献

- 李媛媛,谢晶晶,李树涛,等. 2024 年 WHO 全球结核病报告:全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子杂志,2024,9(6):92-98.
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. High-dose rifapentine with or without moxifloxacin for shortening treatment of pulmonary tuberculosis: Study protocol for TBTC study 31/ACTG A5349 phase 3 clinical trial[J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 90:105938.
- Zhang LJ, Liu YH, Gao JT, et al. Interpretation of WHO consolidated guidelines on tuberculosis module 4: drug resistant tuberculosis treatment[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2021, 44(4):349-353.
- Silva DR, Mello F, Migliori GB. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new[J]. *J Bras Pneumol*, 2020, 46(2):e20200009.
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-Month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18):1705-1718.
- Sweeney S, Laurence YV, Berry C, et al. 24-week all-oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis in TB-PRACTECAL trial sites: an economic evaluation[J]. *Lancet Glob Health*, 2025, 13(2):e355-e363.
- 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:ciaf035.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Prevention-Tuberculosis preventive treatment[R]. 2nd ed. World Health Organization. 2024.
- Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(11):1001-1011.
- Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT tuberculosis study[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(4):527-535.
- Sadowski C, Belknap R, Holland DP, et al. Symptoms and systemic drug reactions in persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid (3HP) treatment for latent tuberculosis infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(12):2090-2097.
- Assefa DG, Bedru A, Zeleke ED, et al. Efficacy and safety of different regimens in the treatment of patients with latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Public Health*, 2023, 81(1):82.
- Huang HL, Lee MR, Lee CH, et al. One-month daily and three-month weekly rifapentine plus isoniazid are comparable in completion rate and safety for latent tuberculosis infection in non-HIV Population: a randomized controlled trial[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(11):

- 1410-1417.
- 14 Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(17):1599-608.
- 15 Merle CS, Fielding K, Sow OB, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(17):1588-1598.
- 16 Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(17):1577-1587.
- 17 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 4: Treatment-drug-susceptible tuberculosis treatment[R]. 1st ed. World Health Organization. 2022.
- 18 Paton NI, Cousins C, Suresh C, et al. Treatment strategy for rifampin-susceptible tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(10):873-887.
- 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.
- 20 Nunn AJ, Phillips P, Meredith SK, et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(13):1201-1213.
- 21 Van Deun A, Decroo T, Tahseen S, et al. World health organization 2018 treatment guidelines for rifampicin-resistant tuberculosis; uncertainty, potential risks and the way forward[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(1):105822.
- 22 Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label multicentre randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10366):1858-1868.
- 23 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 4: Treatment-drug-resistant tuberculosis treatment[R]. 2022 update. Geneva: World Health Organization. 2022.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 4: Treatment-drug-resistant tuberculosis treatment[R]. 1st ed. Geneva: World Health Organization. 2019.
- 27 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.
- 28 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, 76(3):e938-e946.
- 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; 2025. 05. 04. 25326549.
- 30 Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(10):911-922.
- 31 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents[R]. 1st ed. Geneva: World Health Organization. 2022.
- 32 Chabala C, Wobudeya E, van der Zalm MM, et al. Clinical outcomes in children with human immunodeficiency virus treated for nonsevere tuberculosis in the SHINE trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 79(1):70-77.
- 33 Donovan J, Bang ND, Imran D, et al. Adjunctive dexamethasone for tuberculous meningitis in HIV-positive adults[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(15):1357-1367.
- 34 Marais S, Pepper DJ, Schutz C, et al. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e20077.
- 35 Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(1):27-35.
- 36 Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines; diagnosis of tuberculosis in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(2):111-115.
- 37 Wilkinson RJ, Rohlwinck U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(10):581-598.
- 38 Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children[J]. *J Infect*, 2009, 59(3):167-187.
- 39 Cresswell FV, Meya DB, Kagimu E, et al. High-dose oral and intravenous rifampicin for the treatment of tuberculous meningitis in predominantly human immunodeficiency virus (HIV)-positive Ugandan adults; a phase II open-label randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(5):876-884.
- 40 Davis AG, Wasserman S, Stek C, et al. A Phase 2A trial of the safety and tolerability of increased dose rifampicin and adjunctive linezolid with or without aspirin for human immunodeficiency virus-associated tuberculous meningitis: the LASER-TBM trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(8):1412-1422.
- 41 Dian S, Yunivita V, Ganiem AR, et al. Double-blind randomized placebo-controlled phase II dose-finding study to evaluate high-dose rifampin for tuberculous meningitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12):e01014-e01018.
- 42 Sulis G, Tavaziva G, Gore G, et al. Comparative effectiveness of regimens for drug-susceptible tuberculous meningitis in children and adolescents: a systematic review and aggregate-level data meta-analysis[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(6):ofac108.
- 43 尚园园, 聂文娟, 黄海荣, 等. 抗结核药物贝达喹啉与氯法齐明耐药的研究现状[J]. *中国防痨杂志*, 2023, 45(1):116-122.
- 44 王晓英, 罗明, 李俊刚, 等. 结核分枝杆菌德拉马尼和 PA-824 耐药相关机制研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2022, 38(5):423-427.

(2025-07-16 收稿)