

耐药结核病的耐药机制及治疗研究进展



钟珊珊¹, 彭昱¹, 毛蓉蓉², 王芳¹, 樊思桐¹, 陈佳佳³

1. 浙江大学医学院附属第一医院北仑分院(宁波市北仑区人民医院)感染科(浙江宁波 315800)
2. 浙江大学医学院附属第一医院北仑分院(宁波市北仑区人民医院)门诊部(浙江宁波 315800)
3. 浙江大学医学院附属第一医院感染科(杭州 310003)

【摘要】 结核病由结核分枝杆菌引发, 其耐药性问题近年来日益凸显, 在全球范围内受到广泛关注。目前, 耐药结核病的防治形势严峻, 亟需采取有效策略应对。了解耐药结核病的耐药机制和治疗现状可为临床防治耐药结核病提供重要依据, 现就耐药结核病的耐药机制及治疗研究进展进行综述, 以期为临床提供借鉴。

【关键词】 耐药结核病; 耐药机制; 治疗; 研究进展; 结核分枝杆菌

【中图分类号】 R966 **【文献标识码】** A

Research progress on drug resistance mechanism and treatment of drug-resistant tuberculosis

ZHONG Shanshan¹, PENG Yu¹, MAO Rongrong², WANG Fang¹, FAN Sitong¹, CHEN Jiajia³

1. Department of Infectious Diseases, Beilun Branch of The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine (People's Hospital of Beilun District, Ningbo City), Ningbo 315800, Zhejiang Province, China

2. Department of Outpatient, Beilun Branch of The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine (People's Hospital of Beilun District, Ningbo City), Ningbo 315800, Zhejiang Province, China

3. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: CHEN Jiajia, Email: jjajiatale0@zju.edu.cn

【Abstract】 Tuberculosis is caused by *Mycobacterium tuberculosis*, and the problem of its drug resistance has become increasingly prominent in recent years, attracting widespread attention globally. Currently, the situation of drug-resistant tuberculosis is grim, and effective strategies are urgently needed to deal with it. Understanding the drug resistance mechanism and treatment status of drug-resistant tuberculosis can provide an important basis for clinical prevention and treatment of drug-resistant tuberculosis. This paper reviews the progress of drug resistance mechanism and treatment of drug-resistant tuberculosis, in order to provide a reference for clinical intervention.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202405187

基金项目: 宁波市卫生健康科技计划项目(2023Y49)

通信作者: 陈佳佳, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: jjajiatale0@zju.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

【Keywords】 Drug-resistant tuberculosis; Mechanisms of drug resistance; Treatment; Research progress; Mycobacterium tuberculosis

根据 2023 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 全球结核病报告, 2022 年全球新增结核病患者达 1 060 万例, 其中中国新增病例数约 74.8 万例, 发病率为 52/10 万人, 占全球发病数的 7.1%, 在 30 个结核病高负担国家中排名第三^[1]。近年来, 我国通过强化结核病防治规划和医防合作, 不断完善结核病监测体系, 使防治工作取得显著成效, 发病率与死亡率均大幅降低^[2]。但耐药结核病的蔓延势头仍未能有效遏制, 成为当前结核病防治工作的重大挑战, 尤其耐多药结核病的出现, 进一步加大了防控难度^[3]。本文就近年来耐药结核病的耐药机制及治疗研究进展进行综述。

1 耐药结核病流行现状

2022 年 WHO《全球结核病报告》显示, 2021 年全球范围内耐多药结核病与利福平耐药结核病多达 45 万例, 在世界范围内的治疗成功率不足 60%^[4]。目前, 中国在治疗多重耐药结核病方面的成功率仅为 52%^[5]。一旦结核病患者产生耐药性, 其治疗效果通常不佳。耐药结核病会给患者带来沉重负担, 也给社会带来较大的负面影响, 成为当前结核病防控工作中亟需解决的问题。

2 耐药结核病的耐药机制

结核病是一种以结核分枝杆菌为病原菌的传染性疾病, 抗生素在其治疗中具有关键作用。但近年来抗生素的滥用和不当使用现象不断增加, 导致耐药结核菌株大量涌现, 成为 21 世纪结核病防治的严峻挑战。为了应对这一难题, 需深入探究结核分枝杆菌的耐药机制, 并根据研究结果进行药物创新与调整, 从而有效控制耐药结核病的扩散蔓延。结核分枝杆菌的耐药机制较复杂, 包括固有耐药、获得性耐药、交叉耐药等。其中固有耐药包括细胞壁特殊结构、药物外排泵、细胞代谢等, 获得性耐药多与基因突破或水平基因转移有关^[6]。交叉耐药是指对某种抗结核药物产生耐药突变后, 可能对其他同类药物也产生耐药性, 不同抗结核药物的交叉耐药情况见表 1。目前一线抗结核药物包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺等, 由于使用年限较长, 耐药性相较于其他药物较高, 结核病治疗的二线注射药物主要包括氨基糖苷类、硫代酰胺类、氟喹诺酮类、对氨基水杨酸等, 不同类型抗结核药物一览表见表 2。

表1 不同抗结核药物的交叉耐药情况

Table 1. Cross-resistance to different anti-tuberculosis drugs

药物	交叉耐药
利福霉素类	该类型药物均有高度交叉耐药性
异烟肼	存在 <i>inhA</i> 基因突变, 异烟肼与乙硫异烟胺可出现交叉耐药
氨基糖苷类与多肽类	阿米卡星与卡那霉素、卷曲霉素均存在交叉耐药
氟喹诺酮类	第四代氟喹诺酮类药物其交叉耐药性尚未明确, 但体外研究证实有完全交叉耐药性
硫胺类	乙硫异烟胺与丙硫异烟胺存在完全交叉耐药性

表2 不同类型抗结核药物一览表

Table 2. List of different types of anti-tuberculosis drugs

药物类型	药名
一线口服药物	异烟肼、利福平、乙胺丁醇、利福布汀等
注射类药物	卡那霉素、阿米卡星、链霉素等
氟喹诺酮类药物	左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星等
二线口服药物	特立齐酮、乙硫异烟胺、环丝氨酸、对氨基水杨酸等
其他类型	贝达喹啉、利奈唑胺、德拉马尼、氯法齐明、美洛培南等

2.1 一线抗结核药物耐药机制

2.1.1 异烟肼

异烟肼是一种酰胺类药物，可通过精准抑制结核杆菌菌壁分枝菌酸的生物合成使细菌丧失生存能力，并最终导致细胞走向破裂与消亡。目前认为，与异烟肼耐药机制密切相关的基因主要有 *katG*、*inhA*、*ndh* 等。其中 *katG* 基因编码的过氧化氢酶-过氧化物酶在药物代谢中扮演关键角色，能将异烟肼药物前体转化为异烟酸，进而与酰基-酸性磷酸酶还原酶作用，阻断结核杆菌胞壁酸的合成，致其细胞壁崩溃^[7]。当 *katG* 基因出现点突变、缺失或插入时，酶的功能受损，导致异烟肼活化受阻，这是异烟肼耐药的主要原因之一。突变常涉及密码子的替换，如第 315 位密码子可能由苏氨酸变为天冬酰胺、异亮氨酸或精氨酸；第 463 位密码子则可能由精氨酸变为亮氨酸。此外，*katG* 基因在其他位点如第 104 位、108 位和 315 位 (*ser315thr*) 也可能发生突变^[8]。既往研究表明，异烟肼耐药菌株在 *katG* 315 密码子外区域的突变频率不足 1%，但不同地域的研究结果可能存在差异，提示 *katG* 基因突变的多样性较高^[9]。

2.1.2 利福平

目前认为，*rpoB* 基因的突变是导致利福平耐药的主要原因^[10]。*rpoB* 基因的关键突变集中于 81bp 的利福平耐药性决定区，这一区域是突变频发的热点。研究发现，高达 95% 的利福平耐药菌株源于 *rpoB* 基因的变异，包括插入、缺失，尤以点突变最为普遍，深刻影响着菌株的耐药性^[11]。这些突变不仅削弱了 RNA 聚合酶的稳定性，还会导致利福平难以与 *rpoB* 亚单位结合，进而形成耐药。其中 *rpoB* 基因的第 507 至 533 位密码子区域是突变的高发区，尤其是第 531 位和第 526 位的氨基酸替换，是利福平高水平耐药的关键所在^[12]。

2.1.3 乙胺丁醇

结核分枝杆菌的细胞壁构筑独特，核心成分为肽聚糖、阿拉伯半乳糖与分枝菌酸，以阿拉伯半乳糖为主导。此细胞壁结构中，分枝菌酸与肽聚糖由阿拉伯半乳糖精妙衔接，确保结构稳固。乙胺丁醇作为阿拉伯糖的模拟分子，巧妙干扰阿拉伯糖基转移酶，阻碍阿拉伯糖基融入细胞壁构建的阿拉伯半乳糖与阿拉伯甘露糖脂构建，从而扰乱细胞壁合成机制（图 1）^[13]，削弱其完整性，最终使细菌无法存活。乙胺丁醇耐药现象的产生，其根源在于

涉及阿拉伯半乳糖生物合成与功能调控的基因发生变异，为细菌抵御药物提供了庇护。近年来，结核杆菌对乙胺丁醇的耐药性逐渐显现，这主要源于阿拉伯糖基转移酶编码基因 *embABC* 操纵子的异常表达或突变，使药物失去作用位点。现有研究证实，结核分枝杆菌乙胺丁醇耐药性主要与 *embA/embB/embC* 基因突变有关，其中耐多药结核病患者更易发生乙胺丁醇耐药基因突变。

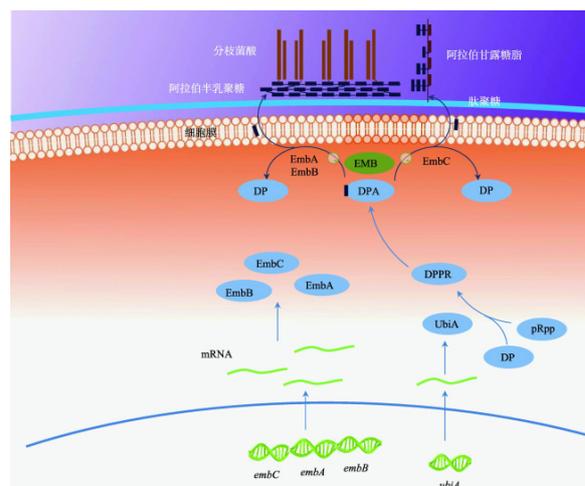


图1 结核分枝杆菌中乙胺丁醇的作用机制图^[13]

Figure 1. Mechanism diagram of the ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*^[13]

2.1.4 链霉素

链霉素的抗菌机制在于其能结合结核分枝杆菌核糖体的 30 s 亚单位，干扰 mRNA 的翻译过程，进而阻碍细菌蛋白质的合成。*rpsL* 基因负责编码核糖体蛋白 S12，第 43 和 88 位密码子的突变是常见耐药机制，其中第 43 位密码子的突变频率最高。*rrs* 基因则主要编码 16SrRNA，其 491、512、519 位点的突变也是耐药性产生的关键。现有研究发现，链霉素耐药株基因突变位点多发于 *rpsL* 43 位密码子，占比达 65%^[14]。值得注意的是，并非所有低水平耐链霉素菌株的 *rpsL* 和 *rrs* 基因都会发生突变，这可能意味着链霉素耐药性的形成还涉及其他未知基因的参与^[15]。

2.1.5 吡嗪酰胺

吡嗪酰胺可通过吡嗪酰胺酶的催化作用转化成吡嗪酸，发挥出显著的抗菌效应。其化学构造类似烟酰胺，能干扰脱氢酶功能，抑制结核杆菌的氧利用过程，使细菌代谢受阻，最终导致细菌死亡。研究表明，结核分枝杆菌对吡嗪酰胺的耐药性主要源于 *pncA* 基因突变^[16]。Li

等^[17]通过大肠杆菌抑制 *pncA* 基因的敲除株, 评估了 30 项新发现的 *pncA* 突变对酶活性的影响, 发现其中 24 项突变直接导致酶活性丧失。这些发现揭示了 *pncA* 突变如何干扰吡嗪酰胺转化为活性吡嗪酸的过程, 进而赋予菌株吡嗪酰胺耐药性。

2.2 二线抗结核药物耐药机制

2.2.1 氨基糖苷类

氨基糖苷类药物(卡那霉素、阿米卡星、紫霉素等)是一类高效、广谱抗生素, 卡那霉素可与细菌内的核糖体紧密结合, 有效阻碍氨基酸进位, 干扰蛋白质正常合成及释放流程, 最终导致细菌死亡。目前认为氨基糖苷类药物正是通过修饰 16SrRNA 的核糖体小体结构这一途径发挥其对蛋白质合成的抑制作用。在该类药物耐药性的研究中, 现已发现氨基糖苷类药物耐药与 16SrRNA 编码基因 *rrs* 突变密切相关, 后者是卡那霉素和阿米卡星耐药的主要分子基础。其中 1401 位 A → G 点突变为高度耐药性的重要标识。*rrs* 基因的其他突变如 C1402T 和 G1484T 也被发现与高水平耐药性有关。尽管目前发现 A514C、C517T、C1443G 和 T1521C 等 *rrs* 基因突变位点存在, 但上述突变与耐药性之间的直接关联并不明确。此外, *eis* 基因启动子区的点突变也被发现与氨基糖苷类药物的低浓度耐药性有关。*eis* 基因编码的 *eis* 蛋白, 在氨基糖苷类药物的乙酰化过程中扮演着关键角色。当 *eis* 基因启动子发生点突变时, 会导致 *eis* 蛋白的表达水平显著上升, 进而增强氨基糖苷类药物的乙酰化作用, 使其失去原有的抗菌活性。研究发现, 125 株耐多药肺结核(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 临床分离株中 *eis* 启动子突变发现 4 株, 均出现在卡那霉素耐药相关菌株中^[18]。

2.2.2 氟喹诺酮类

氟喹诺酮类药物作为关键二线抗结核药物, 现已广泛用于治疗各类耐药结核病, 特别是针对一线药物失效的 MDR-TB 病例^[19]。在结核病治疗中, 氧氟沙星、左氧氟沙星、莫西沙星等药物均可发挥重要作用, 其核心作用机制在于抑制细菌的 DNA 旋转酶, 进而阻碍 DNA 复制, 导致细菌消亡。DNA 旋转酶是一个由 *gyrA* 和 *gyrB* 基因编码的四聚体结构, 其亚单位间的协同工作对细菌生长至关重要。在细菌 *gyrA* 和 *gyrB* 基因中,

存在一个与喹诺酮耐药性紧密相关的区域(喹诺酮耐药决定区), 这一区域内的氨基酸序列变化, 特别是 *gyrA* 基因的 74~113 位和 *gyrB* 基因的第 461~499/500~538 位氨基酸的变化, 会直接导致 DNA 旋转酶的结构变异, 使结核分枝杆菌对药物产生耐药性^[20]。

现有研究揭示了结核分枝杆菌 *gyrA* 基因中喹诺酮耐药决定区突变与喹诺酮类药物耐药性的紧密关联, 成为耐药产生的关键诱因。临床数据显示, *gyrA* 基因的突变率在 50%~93.3% 之间波动^[21], 这可能与菌株样本的多样性和数量有关。值得注意的是, 90、91 和 94 位密码子的突变频率尤为显著, 而其他如 70、74、80、88、89 位密码子亦有突变, 但 95 位点突变通常视为自然多态, 与耐药性无明显关系。当 *gyrA* 基因发生双突变或 *gyrA* 与 *gyrB* 基因同时突变时, 往往会引发高水平的耐药性。除了上述基因区域的突变, 还存在一些不含 *gyrA* 和(或) *gyrB* 基因喹诺酮耐药决定区突变的氟喹诺酮耐药株, 其可能通过降低细胞膜渗透性或利用药物外排泵等其他机制产生低水平耐药, 这为结核病的治疗带来了新的挑战。

2.2.3 对氨基水杨酸

氨基水杨酸治疗结核病的确切机制尚未完全揭示, 但已被证实可在抑制结核分枝杆菌的叶酸代谢过程中发挥作用。当叶酸代谢路径中的关键酶编码基因发生突变时, 会导致结核分枝杆菌对对氨基水杨酸产生耐药性。对氨基水杨酸在细菌体内能被特定的酶“激活”, 如二氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原酶, 从而中断叶酸参与的代谢过程。值得注意的是, 编码 *folC* 蛋白的 *folC* 基因变异会干扰对氨基水杨酸在结核分枝杆菌中的代谢过程, 促进耐药产生。*ribD* 基因编码的 *ribD* 蛋白, 其基因突变会导致 *ribD* 蛋白过度表达, 特别是启动子区域的 G → -A 突变, 进一步加剧了对氨基水杨酸的耐药性。此外, 对氨基水杨酸的主要作用靶点之一是结核分枝杆菌的胸苷酸合成酶。当该酶的编码基因发生突变, 导致酶活性降低, 这也会促使结核分枝杆菌对对氨基水杨酸产生耐药性。

有研究报道了对氨基水杨酸临床耐药性的情况。该研究发现, 高达 36.4% 的病例与 *thyA* 基因突变密切相关^[22]。这些突变形式多样, 涵盖了置换、颠换、插入和缺失等类型, 涉及单碱基的

改变或缺失。值得注意的是,其中两株被证实为 *thyA* 基因两个位点的联合突变。另有研究进一步探讨了对氨基水杨酸耐药性的基因基础^[23],聚焦于 *folC*、*thyA* 和 *ribD* 这 3 个关键基因。结果显示,超过六成的菌株在上述基因中至少有 1 个发生了突变。其中单基因突变占多达 116 株,双基因突变共有 12 株,涉及 *folC*、*thyA* 和 *ribD* 基因等。在这些突变中,*folC* 基因的突变率最高,达到了 34.8%。*thyA* 基因次之,突变率为 26.0%,*ribD* 基因为 5.8%。*folC* 基因主要集中在氨基酸置换上,尤其是第 43 位点突变最为常见,其中主要包括 143A、143T 和 143S 3 种突变类型。在 *thyA* 基因的突变中,H75N 是最常见,在 54 株突变株中 H75N 有 17 株。

3 耐药结核病的治疗

3.1 化学治疗

化学治疗是耐药结核病的首选方案,目前对于耐药结核病的化学治疗方案主要包括利奈唑胺和贝达喹啉方案、德拉马尼方案、贝达喹啉和德拉马尼方案以及普托马尼方案等。对于含利奈唑胺方案,虽然神经病变症状和血红蛋白监测能指导剂量调整以降低毒性风险,但利奈唑胺的获益风险比仍需通过前瞻性试验进一步明确,以确保治疗的安全性与有效性。对于含贝达喹啉方案,虽然短程方案治疗 MDR-TB 效果显著,但贝达喹啉药物价格昂贵,多数地区未纳入医保范畴,且存在初始耐药和获得性耐药风险,其广泛应用受到一定影响。因此,仍需优化含贝达喹啉的治疗方案,以降低成本,减少耐药问题。目前认为,联合贝达喹啉和德拉马尼治疗 MDR-TB/广泛耐药结核(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)的有效性、安全性和耐受性均较理想,但仍需对更大样本的队列进行长期随访,以便了解其治疗效果。

在抗结核药物研发方面,目前已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的药物主要包括贝达喹啉、德拉马尼、pretomanid 等几种,其中前两种药物已在我国上市并应用于部分 XDR-TB、MDR-TB 患者的治疗^[24]。贝达喹啉可通过抑制三磷酸腺苷合成酶发挥抑菌作用,其他两种药物则主要通过抑制结核杆菌细胞壁合成来发挥治疗作用。近

年来,随着耐药结核病负担不断加重,一些具有不同作用机制的抗结核药物不断涌现并应用于临床,其中包括恶唑烷酮类、硝基咪唑类、乙二胺类、苯并噻嗪酮类、咪唑吡啶类、氟喹诺酮类等,目前尚有十多种药物处于临床前(如 ectinamide 1810)、临床试验 I 期(如 TBAJ-876、TBI-223、GSK-286 等)或 II 期(BTZ-043、SPR720、LCB01-0371、SQ109、TBA-7371 等)^[25]。国内抗结核新药的研发已取得较大进展,进入临床 I 期(如)或计划进入 I 期主要含吡法齐明、澳利莫迪、delpazolid 等,上述药物的研发及其评估可为临床治疗提供更多用药选择,并有助于开发更多可行性耐药性结核病用药方案,通过开展短疗程治疗提高耐药结核病的治疗效果。

在耐药结核病治疗新方案的研究方面,目前认为“早期、适量、联合、规律以及全程用药”是治疗结核病的主要原则^[26],选择理想的化疗方案有助于提高疗效和治疗安全性,其中采用全口服、短疗程治疗方案治疗耐药结核病已成为当前研发重点。2020 年 WHO 提出了针对耐药肺结核的全口服化学治疗方案,其中利福平敏感的单耐药和多耐药肺结核患者的全口服化学治疗方案制定原则为尽量多选用一线口服类抗结核药物组成的 4 种药品的治疗方案,并选择二线口服类抗结核药物进行补齐。对于异烟肼耐药肺结核,推荐全口服化学治疗方案为:利福平-吡嗪酰胺-乙胺丁醇-左氧氟沙星治疗 6 个月;对于多耐药敏感肺结核,根据患者的药敏试验结果,强化期至少选择 4 种可能有效的一线 and 二线口服抗结核药物、巩固期至少 3 种可能有效的一线 and 二线口服抗结核药物^[27]。2020 年 WHO 在整合版指南中再次评估了全口服短程化疗治疗方案,结果显示采用口服贝达喹啉短程治疗方案能提高治疗成功率。此外,与长程治疗方案相比(接受或未接受抗结核新药)全口服方案的疗效也较理想,且失访率较低^[28]。基于既往研究结果,目前认为结合我国实际情况,对于未接受或接受二线抗结核药物治疗不足 1 个月且确诊为耐多药/利福平耐药肺结核的患者,或虽已使用短程化学治疗方案(含注射剂),但无法继续接受二线注射剂治疗者,可采用以下全口服短程化学治疗方案:贝达喹啉-左氧氟沙星(莫西沙星)-氟法齐明-丙硫异烟胺-吡嗪酰胺-乙胺丁醇-高剂量异烟肼/5 个月左氧氟

沙星（莫西沙星）-氯法齐明-吡嗪酰胺-乙胺丁醇。强化期推荐 4~6 个月，总疗程则维持在 9~11 个月。

近年来，WHO 指南更新速度较快，从侧面反映出耐药结核病的治疗研究获得快速发展^[29]。需要注意的是，指南针对治疗不耐受或效果差的 MDR-TB 或 XDR-TB 患者，推荐采用贝达喹啉、德拉马尼、pretomanid 联合方案，但后者尚未在我国上市。此外，最新的 WHO 指南剔除了部分在我国使用较多的药物，与国内临床实践存在出入。我国耐药结核病的治疗现状与 WHO 最新指南存在的差异暴露了我国在该病治疗中临床数据的匮乏程度，对于如何消化利用 WHO 最新指南并据此制定适用于我国国情的耐药结核病治疗指南已成为业界探讨的重要课题。2021 年，我国推出的《抗结核新药贝达喹啉临床应用专家共识》^[30]更新了该药的用药细则。随着 WHO 有关耐药结核病的治疗指南快速迭代以及抗结核新药研究的不断推进，有必要基于国内的耐药结核病患者开展前瞻性、多中心研究，并据此制定适用于上述患者的治疗指南，同时也可作为 WHO 制定更为科学合理的治疗指南提供数据。

3.2 免疫治疗

免疫治疗在耐多药结核病的治疗中可发挥重要作用，是指通过激活患者自身的免疫系统来抵御疾病，这一领域涵盖了免疫调节剂、细胞疗法

以及生物制剂等多元化治疗策略。其中，治疗性疫苗尤为引人注目，包括灭活结核分枝杆菌疫苗、结核病亚单位疫苗及 DNA 疫苗^[31]。在结核病治疗的前沿研究中，科学家们发现分枝杆菌膜蛋白 3 是抗结核药物的关键靶点^[32]，破坏其转运功能能有效削弱病菌活性。而另一项前沿探索则聚焦于利用工程化 T 细胞受体和嵌合抗原受体来识别并激活 T 细胞亚群及自然杀伤细胞^[33]，为 MDR-TB 的治疗提供了新的可能。

综合来看，耐药结核病目前尚无统一的治疗标准。在临床实践中，治疗策略通常参考《耐多药肺结核防治管理工作方案》^[34]来制订。根据 WHO 的推荐，在强化治疗阶段，患者应至少使用 4 种被认为有效的或可能有效的二线药物，包括 1 种注射用药品和吡嗪酰胺，此强化期至少持续 8 个月，或在痰液培养转为阴性后继续治疗 4 个月；而对于初次接受治疗的患者，整个疗程应至少为 20 个月，或在痰液培养转为阴性后继续治疗 12 个月。在治疗安全性方面，目前认为耐药结核病治疗药物所引发的不良反应主要包括胃肠道紊乱、耳毒性、精神障碍、关节痛、周围神经病变、药物相关性肝损伤、皮肤反应等^[35-36]，不同耐药结核病治疗药物所致不良反应见表 3，因此仍需进一步创新治疗方案，提升耐药结核病治疗的安全性。

表3 耐药结核病相关药物可能引发的不良反应

Table 3. Possible adverse reactions associated with drug-resistant tuberculosis-related drugs

药物	不良反应
异烟肼、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、氟喹诺酮类药物、乙胺丁醇、氯法齐明等	胃肠道紊乱
卡那霉素、链霉素、阿米卡星、克拉霉素、卷曲霉素等	耳毒性
异烟肼、环丝氨酸、氟喹诺酮类药物、对氨基水杨酸、乙硫异烟胺等	精神障碍
贝达喹啉、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、氟喹诺酮类药物	关节痛
异烟肼、链霉素、环丝氨酸、阿米卡星、卡那霉素、卷曲霉素等	周围神经病变
异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺等	药物性肝损伤
吡嗪酰胺、氯法齐明、氟喹诺酮类药物、利福布汀等	皮肤反应

4 结语

结核病的防控是公共卫生与个体健康的双重防线。面对耐药结核病的挑战，需采取一系列有力措施：首先，必须规范治疗流程，摒弃不规范的治疗方式，确保直接面视下的短程督导疗法得以严格执行。其次要加强疑似病例的筛查与诊断，

及时识别耐药患者，阻断其传播链条。要充分发挥现有抗结核药物的疗效，并持续投入研发新药物，为临床治疗提供更多选择。未来仍需深化医防合作，强化人才队伍建设，加大研发投入，推动新药研制，同时还要重视对不良反应的有效管理和预防，开展主动持续的不良反应监测，不断提升耐药结核病的治疗水平。

参考文献

- 1 卢春容, 谭卫国, 陆普选, 等. 2023 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, 2023, 8(6): 73–78. [Lu CR, Tan WG, Lu PX, et al. WHO global tuberculosis report 2023: analysis of global and Chinese key data[J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2023, 8(6): 73–78.] DOI: [10.19871/j.cnki.xfcbzz.2023.06.014](https://doi.org/10.19871/j.cnki.xfcbzz.2023.06.014).
- 2 任坦坦, 邓国防, 付亮, 等. 2020 WHO 全球结核报告: 全球与中国关键数据分析 [J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(4): 280–284. [Ren TT, Deng GF, Fu L, et al. 2020 WHO global tuberculosis report: analysis of global and Chinese key data[J]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2020, 5(4): 280–284.] DOI: [10.19871/j.cnki.xfcbzz.2020.04.015](https://doi.org/10.19871/j.cnki.xfcbzz.2020.04.015).
- 3 刘方珉, 吴春峰, 吴国柱, 等. 上海市耐多药结核病经济负担研究 [J]. 中国卫生资源, 2023, 26(1): 42–49. [Liu FM, Wu CF, Wu GZ, et al. Study on the economic burden of multidrug-resistant tuberculosis patients in Shanghai[J]. China Health Resources, 2023, 26(1): 42–49.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-953X.2023.01.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-953X.2023.01.008).
- 4 World Health Organization. Global tuberculosis report 2022[S]. 2022.
- 5 舒薇, 刘宇红. 世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》解读 [J]. 结核与肺部疾病杂志, 2024, 5(1): 15–19. [Shu W, Liu YH. Interpretation of the World Health Organisation's Global Tuberculosis Report 2023[J]. Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2024, 5(1): 15–19.] DOI: [10.19983/j.issn.2069-8493.2024006](https://doi.org/10.19983/j.issn.2069-8493.2024006).
- 6 Gygli SM, Borrell S, Trauner A, et al. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives[J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 354–373. DOI: [10.1093/femsre/fux011](https://doi.org/10.1093/femsre/fux011).
- 7 陈连勇, 茹浩浩, 杨星, 等. 云南省异烟肼耐药结核分枝杆菌 *katG* 和 *inhA* 基因突变特征 [J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(8): 28–33. [Chen LY, Ru HH, Yang X, et al. Characteristics of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis katG* and *inhA* gene mutations in Yunnan Province[J]. Journal of Kunming Medical University, 2022, 43(8): 28–33.] DOI: [10.12259/j.issn.2095-610X.S20220803](https://doi.org/10.12259/j.issn.2095-610X.S20220803).
- 8 徐峰, 饶跃峰, 张幸国, 等. 宁波地区结核分枝杆菌基因突变位点确证及与异烟肼、利福平耐药关系研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2511–2515. [Xu F, Rao YF, Zhang XG, et al. Confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* gene mutation loci and its relationship with isoniazid and rifampicin resistance in Ningbo[J]. China Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(20): 2511–2515.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.014](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.014).
- 9 Narmandakh E, Tumenbayar O, Borolzoi T, et al. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Mongolia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(7): e00537–20. DOI: [10.1128/AAC.00537-20](https://doi.org/10.1128/AAC.00537-20).
- 10 Sharma P, Singh R. GeneXpert MTB/RIF based detection of rifampicin resistance and common mutations in *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis* in tribal population of District Anuppur, Madhya Pradesh, India[J]. J Clin Diagn Res, 2020, 14(9): LM01–LM03. DOI: [10.7860/JCDR/2020/45362.14035](https://doi.org/10.7860/JCDR/2020/45362.14035).
- 11 Solo ES, Nakajima C, Kaile T, et al. Mutations in *rpoB* and *katG* genes and the *inhA* operon in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Zambia[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 22: 302–307. DOI: [10.1016/j.jgar.2020.02.026](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.026).
- 12 Li MC, Lu J, Lu Y, et al. *rpoB* mutations and effects on rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 4119–4128. DOI: [10.2147/IDR.S333433](https://doi.org/10.2147/IDR.S333433).
- 13 王婷, 焦伟伟, 申阿东. 结核分枝杆菌乙胺丁醇耐药机制的研究进展 [J]. 遗传, 2016, 38(10): 910–917. [Wang T, Jiao WW, Shin AD. Progress in the study of ethambutol resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Genetics, 2016, 38(10): 910–917.] DOI: [10.16288/j.yczs.16-111](https://doi.org/10.16288/j.yczs.16-111).
- 14 许河南, 杨红慧, 赖聪娟, 等. 浙江省丽水市结核分枝杆菌临床分离株耐药性及基因突变情况 [J]. 疾病监测, 2023, 38(1): 51–56. [Xu HN, Yang HH, Lai CJ, et al. Drug resistance and gene mutation of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Lishui City, Zhejiang Province[J]. Disease Surveillance, 2023, 38(1): 51–56.] DOI: [10.3784/jbjc.202205260243](https://doi.org/10.3784/jbjc.202205260243).
- 15 于圣铭, 夏良华, 詹佳欢, 等. 江西省耐多药结核分枝杆菌链霉素基因突变特征 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(1): 91–96. [Yu SM, Xia LH, Zhan JH, et al. Characteristics of streptomycin gene mutations in

- multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Jiangxi Province[J]. Journal of Practical Medicine, 2024, 40(1): 91–96.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2024.01.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2024.01.016).
- 16 Che Y, Bo D, Lin X, et al. Phenotypic and molecular characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Ningbo, China[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 605. DOI: [10.1186/s12879-021-06306-1](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06306-1).
 - 17 Li K, Yang Z, Gu J, et al. Characterization of *pncA* mutations and prediction of PZA resistance in mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Chongqing, China[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 594171. DOI: [10.3389/fmicb.2020.594171](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.594171).
 - 18 夏强, 刘海灿, 赵秀芹, 等. 耐多药结核分枝杆菌对氨基糖苷类及多肽类药物交叉耐药相关基因突变特征分析 [J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(10): 823–828. [Xia Q, Liu HC, Zhao XQ, et al. Characterisation of gene mutations associated with cross-resistance to aminoglycosides and peptides in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2022, 52(10): 823–828.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-9400.2022.10.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-9400.2022.10.008).
 - 19 秦娅莉, 陈静, 李军, 等. 肺结核患者氟喹诺酮类耐药影响因素预测模型的构建与验证: 基于 LASSO-Logistic 回归模型 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(30): 3776–3783. [Qin YL, Chen J, Li J, et al. Construction and validation of a predictive model of factors influencing fluoroquinolone resistance in patients with pulmonary tuberculosis: based on LASSO-Logistic regression model[J]. Chinese Family Medicine, 2024, 27(30): 3776–3783.] DOI: [10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0909](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0909).
 - 20 Devasia R, Blackman A, Eden S, et al. High proportion of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with novel gyrase polymorphisms and a *gyrA* region associated with fluoroquinolone susceptibility[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(4): 1390–1396. DOI: [10.1128/JCM.05286-11](https://doi.org/10.1128/JCM.05286-11).
 - 21 Zhang Z, Lu J, Wang Y, et al. Prevalence and molecular characterization of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(1): 364–369. DOI: [10.1128/AAC.01228-13](https://doi.org/10.1128/AAC.01228-13).
 - 22 Zhang ZD, Zhao YL, Li ZH, et al. Mutations in the thymidylate synthase gene is a major mechanism in the para-aminosalicylic acid resistance of *M. tuberculosis*[J]. Chin J Tub Res Dis, 2007, 30(9): 683–685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18070553/>.
 - 23 Wei W, Yan H, Zhao J, et al. Multi-omics comparisons of p-aminosalicylic acid (PAS) resistance in *folC* mutated and unmutated *Mycobacterium tuberculosis* strains[J]. Emerg Microbes Infect, 2019, 8(1): 248–261. DOI: [10.1080/22221751.2019.1568179](https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1568179).
 - 24 Gao M, Gao J, Xie L, et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27: 597–602. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.06.004](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.004).
 - 25 Stephanie F, Saragih M, Tambunan USF. Recent progress and challenges for drug-resistant tuberculosis treatment[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(5): 592. DOI: [10.3390/pharmaceutics13050592](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050592).
 - 26 程志忠. 耐多药肺结核患者相关因素分析 [J]. 中国健康教育, 2007, 23(4): 308–309. [Cheng ZZ. Analysis of factors associated with multidrug-resistant tuberculosis patients[J]. China Health Education, 2007, 23(4): 308–309.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-9982.2007.04.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-9982.2007.04.024).
 - 27 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](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.002).
 - 28 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment: online annexes[S]. 2020.
 - 29 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment[EB/OL]. (2019–03–20)[2024–05–31]. <https://www.who.int/publications/item/9789241550529>.
 - 30 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](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200714-00805).
 - 31 Mi J, Liang Y, Liang J, et al. The research progress in immunotherapy of tuberculosis[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021: 1138. DOI: [10.3389/fcimb.2021.763591](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.763591).

- 32 文雨, 杨帆, 汤杰, 等. 分枝杆菌膜蛋白 3 (MmpL3) 抑制剂在抗结核领域的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2023, 33(8): 618–629, 633. [Wen Y, Yang F, Tang J, et al. Research progress of *Mycobacterium avium* subspecies membrane protein 3 (MmpL3) inhibitors in the field of anti-tuberculosis[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2023, 33(8): 618–629, 633.] DOI: [10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2023.08.006](https://doi.org/10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2023.08.006).
- 33 Rao M, Ligeiro D, Maeurer M. Precision medicine in the clinical management of respiratory tract infections including multidrug-resistant tuberculosis: learning from innovations in immuno-oncology[J]. Curr Opin Pulm Med, 2019, 25(3): 233–241. DOI: [10.1097/MCP.0000000000000575](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000575).
- 34 王宇. 耐多药肺结核防治管理工作方案 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 16–33.
- 35 宋凌云, 张忆琳, 孙峰, 等. 持续提高耐药结核病治疗安全性的挑战与对策 [J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(12): 797–801. [Song LY, Zhang YL, Sun F, et al. Challenges and countermeasures to continuously improve the safety of drug-resistant tuberculosis treatment[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2023, 41(12): 797–801.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311365-20230729-00020](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20230729-00020).
- 36 《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](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-6621.2019.06.003).

收稿日期: 2024 年 05 月 31 日 修回日期: 2024 年 07 月 01 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮