

西安市新定义广泛耐药结核病的发生分析

马进宝,武延琴*,杨虹,杨翰,任斐*

西安市胸科医院,陕西 西安 710100

摘要: **目的** 收集西安市2019—2020年经表型药敏检出的耐多药结核病结核分枝杆菌,分析耐多药结核分枝杆菌对二线抗结核药物的耐药及新定义广泛耐药结核病的发生情况,为耐多药结核患者的方案制定提供依据。**方法** 选取2019—2020年西安市胸科医院进行表型药物敏感性试验的结核分枝杆菌3 088株为对象,回顾性分析各抗结核药物耐药情况。从保存的耐多药结核分枝杆菌中随机选取114株,采用比例法进行贝达喹啉和利奈唑胺药物敏感性试验,结合既往药物敏感性检测结果分析新定义广泛耐药发生情况。**结果** 在3 088株结核分枝杆菌中,检出异烟肼耐药411株(占14.3%),利福平耐药347株(占11.2%),乙胺丁醇耐药142株(占4.6%),链霉素耐药550株(占17.8%),耐多药237株(占7.6%)。237株耐多药结核分枝杆菌对乙胺丁醇、莫西沙星、左氧氟沙星、对氨基水杨酸钠、丙硫异烟胺、卷曲霉素、阿米卡星、氯法齐明耐药率分别为44.3%、26.6%、33.3%、24.1%、5.1%、4.2%、3.0%、2.5%。114株随机选取的耐多药结核分枝杆菌中检出贝达喹啉耐药0株,利奈唑胺耐药3株,新定义广泛耐药结核1株。**结论** 西安市耐多药结核分枝杆菌对乙胺丁醇、喹诺酮及对氨基水杨酸钠耐药率较高,用药时应尽量获得其药物敏感性试验结果;新定义广泛耐药结核发生率低,即使无药物敏感性检测结果贝达喹啉和利奈唑胺仍是治疗耐多药结核的有效药物。

关键词: 结核分枝杆菌;广泛耐药结核病;耐多药结核病;贝达喹啉;利奈唑胺

中图分类号: R521.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2023)10-1094-05

DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.10.14

Prevalence of new defined extensive drug resistant tuberculosis in Xi'an

MA Jinbao, WU Yanqin, YANG Hong, YANG Han, REN Fei

Xi'an Chest Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Corresponding authors: WU Yanqin, E-mail: 15372957930@163.com; REN Fei, E-mail: doc.renfei@163.com

Abstract: Objective To collect extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from Xi'an City between 2019 and 2020, and analyze the drug resistance patterns of XDR-TB strains to second-line anti-tuberculosis drugs and the occurrence of new defined extensively drug-resistant tuberculosis in Xi'an, in order to provide evidence for guiding clinical drug use of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients. **Methods** A total of 3 088 strains of *Mycobacterium tuberculosis* that underwent phenotypic drug susceptibility testing at Xi'an Chest Hospital from January 2019 to December 2020 were retrospectively selected to analyze the resistance of anti-tuberculosis drug. Among the stored MDR-TB strains, 114 strains of preserved multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* were randomly selected for bedaquiline and linezolid susceptibility testing. Combined with the results of previous second-line drug susceptibility testing, the incidence of newly defined extensive drug resistance was analyzed. **Results** Among the 3 088 *Mycobacterium tuberculosis* strains analyzed, 411 strains (14.3%) showed resistance to isoniazid, 347 strains (11.2%) showed resistance to rifampicin, 142 strains (4.6%) showed resistance to ethambutol, 550 strains (17.8%) showed resistance to streptomycin, and 237 strains (7.6%) exhibited multidrug resistance. Of 237 MDR-TB strains, the resistance rates of ethambutol, moxifloxacin, rifampicin, sodium para-aminosalicylate, prothioconazole, capreomycin, amikacin, and clofazimine were 44.3%, 26.6%, 33.3%, 24.1%, 5.1%, 4.2%, 3.0%, and 2.5%, respectively. Among the randomly selected 114 MDR-TB strains, none showed resistance to bedaquiline, three showed resistance to linezolid, and one strain met the new definition for extensively drug-resistant tuberculosis. **Conclusion** In Xi'an City, high rates of resistance among MDR-TB strains are observed for ethambutol, quinolone and sodium para-aminosalicylate, and the drug susceptibility tests should be obtained as much as possible when using these drugs. The incidence of new definition extensively drug-resistant tuberculosis is low, and bedaquiline and linezolid remain effective drugs for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis even without drug susceptibility testing results.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; extensive drug resistance; multi-drug resistant tuberculosis; bedaquiline; linezolid

基金项目: 西安市科技计划项目(No. 21YXYJ0075)

作者简介: 马进宝(1989—),男,本科,主治医师,研究方向:耐药结核病诊治。

通信作者: 武延琴, E-mail: 15372957930@163.com; 任斐, E-mail: doc.renfei@163.com

广泛耐药结核(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)是由对异烟肼和利福平耐药,并对其其他重要二线抗结核药物耐药的结核分枝杆菌引起的结核病^[1-3]。因可用药物减少及重要的二线抗结核药物耐药,XDR-TB的治疗效果更差,甚至无法治愈,因此明确耐多药结核病(multiple drug resistant pulmonary tuberculosis, MDR-TB)患者是否为广泛耐药对治疗十分重要^[4]。贝达喹啉是近50年来第一个抗结核新药,具有独特抗结核机制,能显著提高MDR-TB的治疗效果^[5-6]。利奈唑胺是一种新型恶唑烷酮类抗生素,国内外研究证实方案中使用利奈唑胺可显著提高MDR-TB及XDR-TB的治疗成功率^[7-8]。近年来随着更多的循证医学证据,WHO将喹诺酮类、贝达喹啉和利奈唑胺归于治疗耐药结核病的A组药物,并将XDR-TB定义为在MDR-TB基础上对任意喹诺酮及至少1种其它A组药物(贝达喹啉、利奈唑胺)耐药的MTB菌株引起的结核病^[9]。新的药物分组及XDR-TB的新定义对指导临床用药有重要意义。虽WHO发布利奈唑胺、贝达喹啉等药物液体药敏试验的临界浓度标准^[10],但我国对于这两种药物耐药情况的报道较少。本研究对西安市地区2019—2020年结核分枝杆菌XDR-TB发生情况和对检出结核分枝杆菌一、二线抗结核药物耐药情况进行分析,为指导耐多药结核患者用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 西安市胸科医院是西安市结核病及耐药结核病定点医院,承担西安市14个区(县)耐药结核病筛查和治疗工作,医院肺结核病原学阳性率达60%以上,耐药筛查率90%以上。2019—2020年经表型药敏共检出MDR结核分枝杆菌237株并于-80℃保存。为探索新定义XDR-TB发生情况,从237株MDR-TB株中单纯随机抽取114株进行贝达喹啉及利奈唑胺药敏试验。纳入标准:进行了分枝杆菌表型药敏的所有菌株;排除标准(1)未进行菌种鉴定;(2)菌种鉴定为非结核分枝杆菌;(3)重复检测标本;(4)无法获得临床资料(如门诊患者,区县送检标本)。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 分枝杆菌药敏检测试剂盒(批号:19011002,珠海银科医学工程股份有限公司),贝达喹啉、利奈唑胺药粉[西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司],7H11肉汤(美国BD公司)。

1.2.2 微孔板法药敏试验 微孔板法药敏试验操作按分枝杆菌药敏检测试剂盒说明书进行。各药物耐药浓度判定标准:利福平(Rifampicin, RIF)中敏4 μg/mL,耐药8 μg/mL;异烟肼(Isoniazid, H):0.4 μg/mL;乙胺丁醇(Ethambutol, E):2.5 μg/mL;链霉素(Streptomycin, S):

4.0 μg/mL;左氧氟沙星(Levofloxacin, Lfx):2.0 μg/mL;莫西沙星(Moxifloxacin, Mfx):2.0 μg/mL,氯法齐名(Clofazimine, Cfx):2.0 μg/mL,卡那霉素(Kanamycin, Km):2.5 μg/mL,阿米卡星(Amikacin, Am):1.0 μg/mL,卷曲霉素(Capreomycin, Cm):2.5 μg/mL,丙硫异烟胺(prothionamided, Pto):40.0 μg/mL,对氨基水杨酸钠(Sodium aminosalicylate, PAS)2.0 μg/mL。贝达喹啉(Bedaquiline, Bdq)与利奈唑胺(Linezolid, Lzd)为自配浓度0.25 μg/mL及1.0 μg/mL。德拉玛尼(Delamanid, Dlm)不进行药敏检测。

1.2.3 相关定义 耐多药结核病(MDR-TB):由对至少异烟肼和利福平耐药的结核分枝杆菌感染引起的结核病。旧定义广泛耐药结核(XDR-TB):感染的结核分枝杆菌在MDR基础上同时对至少1种喹诺酮类和1种二线注射剂耐药。新定义XDR-TB:感染的结核分枝杆菌在MDR基础上同时对至少1种喹诺酮类和其它1种A组药品(贝达喹啉、利奈唑胺)耐药。准广泛耐药(Pre-extensively drug resistant tuberculosis, Pre-XDR TB):结核分枝杆菌在MDR基础上对任意一种喹诺酮耐药。

1.3 统计学分析 所有数据使用SPSS 18.0统计软件进行分析,计数资料组间比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 西安市2019—2020年MDR-TB发生情况 2019—2020年共对3 698株分枝杆菌进行结核菌表型药敏试验,删除其中262株未进行菌种鉴定,19株菌种鉴定为非结核分枝杆菌,191株为重复检测,138株无法获得临床资料的菌株,最终共3 088株纳入分析。其中对异烟肼耐药411株(占14.3%),利福平耐药347株(占11.2%),乙胺丁醇耐药142株(占4.6%),链霉素耐药550株(占17.8%),耐多药结核分枝杆菌237株(占7.6%)。在男性患者中MDR-TB发生率略高于女性患者,差异无统计学意义。中年患者中MDR-TB发生率略高于其他年龄组。见表1。

2.2 耐多药结核分枝杆菌对二线抗结核药物耐药 237株耐多药(MDR)分枝杆菌对E、Lfx、MFX、PAS、Pto、Cm、Km、Am、CFZ等二线抗结核耐药的耐药率分别为44.3%(105/237)、33.3%(79/237)、26.6%(63/237)、24.1%(57/237)、5.1%(12/237)、4.2%(10/237)、3.4%(8/237)、3.0%(7/237)、2.5%(6/237)。在237株MDR分枝杆菌中随机选取114株对Lzd和Bdq的耐药率分别为2.6%(3/114)和0。

2.3 新旧定义XDR-TB发生及治疗情况 114株MDR-TB中共检出4株旧定义XDR-TB,4株旧定义XDR-TB对利奈唑胺及贝达喹啉均敏感。114株

MDR-TB 中检出 3 株对利奈唑胺耐药, 其中 1 株同时对喹诺酮耐药符合新定义 XDR-TB。4 例旧定义 XDR-TB 患者 2 例治疗成功, 1 例丢失, 1 例失败; 1 例新定义 XDR-TB 患者完成治疗, 2 例耐利奈唑胺

MDR-TB 患者均治愈。4 例旧定义 XDR-TB, 1 例新定义 XDR-TB 及 2 例利奈唑胺耐药 MDR-TB 患者信息及治疗情况见表 2。

表 1 不同人群中耐多药结核病发生情况
Table 1 Prevalence of MDR-TB in all kinds of patients

类别 Item	病例数 No. cases	MDR-TB (n=237 株)	非 MDR-TB (n=2 851 株)	χ^2	P
性别 Sex				3.092	0.079
女 Female	1 181	78	1 103		
男 Male	1 907	159	1 748		
年龄/岁 Age/years				17.064	0.001
<18	132	8	124		
18~<40	1 646	137	1 509		
40~<60	705	68	637		
≥60	605	24	581		
结核病治疗史 Treatment history				289.000	<0.001
初治 New patients	2 763	139	2 624		
复治 Retreatment patients	325	98	227		
糖尿病 Diabetes				0.731	0.389
有 Yes	450	39	411		
非 No	2 438	198	2 240		

表 2 新、旧定义广泛耐药结核患者临床特点及治疗结局
Table 2 Characteristics and treatment outcome of XDR-TB patients with new and old definitions

序号 No.	患者类别 Patient type	性别 Sex	年龄 Age/years	结核病治疗史 Treatment history	糖尿病史 Diabetes	治疗方案 Treatment regime	3 月末痰培养 Culture result at 3 months	结局 Outcomes
1	LZD 耐药	男	33	复治	无	6Bdq-Lzd-Cfz-Pto-Z/18 Lzd-Cfz-Pto-Z	阴性	治愈
2	LZD 耐药	女	41	初治	无	6Am-Mfx-Cs-E-Z-Pto/12 Mfx-Cs-E-Z-Pto	阴性	治愈
3	新定义 XDR-TB	男	64	复治	无	6Bdq-Lzd-Cs-Pto-Z/18 Lzd-Cs-Pto-Z	阳性	完成治疗
4	旧定义 XDR-TB	女	30	初治	无	6Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Pto/14 Lzd-Cfz-Cs-Pto	阴性	治愈
5	旧定义 XDR-TB	男	49	复治	无	6Dlm-Lfx-Lzd-Cs-Cfz/12 Lfx-Lzd-Cs-Cfz	阳性	完成治疗
6	旧定义 XDR-TB	男	41	初治	有	6Lzd-Cfz-Cs-Z-Cm/14 Lzd-Cfz-Cs-Z	丢失	丢失
7	旧定义 XDR-TB	男	50	复治	有	6Lzd-Cfz-Cs-Z-Pto/14 Cfz-Cs-Z-Pto	阴性	失败

注: LZD 耐药为对利奈唑胺耐药, 喹诺酮敏感 MDR-TB。Note: LZD resistance is linezolid-resistant, quinolone-sensitive MDR-TB.

3 讨论

本研究中, 2019—2020 年西安市胸科医院共检出 MDR 发生率为 7.6% (237/3 088), 在初治及复治结核中分别为 5.0%、30.2%, MDR 发生率略高于 WHO 报告我国 2020 年初、复治患者中耐多药结核发生率^[11], 高于陕西省涂阳肺结核中耐多药结核病发生率^[12]。耐多药结核占比较高的原因考虑可能是西安市胸科医院为西安市耐多药结核病定点医院, 与西安市各区县筛查出的耐药结核均需送诊有关。本研究显示西安市耐多药结核占比较高, 研究报道我国西北地区结核病及耐药结核病发病率较高^[13], 因此需要加强西安市耐药结核病的控制。

本研究, 237 株耐多药结核分枝杆菌对喹诺酮类耐药率较高, 与 2016 年比较喹诺酮耐药率有所下降^[14], 这可能与近年来抗生素管理加强及规范抗结核治疗有关, 喹诺酮耐药仍需要我们高度关注。研究表明氯法齐明能够提高耐多药结核的治疗效果^[15], 同时氯法齐明也是组成耐多药短程治疗方案的重要药物^[16], 氯法齐明在耐多药结核病治疗中有重要作用。本研究中耐多药结核分枝杆菌对氯法齐明耐药率为 2.5%, 与国内西南地区耐药率基本一致^[17], 说明我国氯法齐明耐药率较低。既往二线注射剂是耐多药结核治疗的核心药物, 患者需要使用二线注射剂长达半年^[2], 虽然注射剂使用不方便且常常容易中断, 但二线

注射剂的耐药率较低,说明二线注射剂仍可以作为强化期有效的抗结核药物。

利奈唑胺治疗耐多药结核疗效明确^[18],对广泛耐药结核治疗也有较好的效果^[19],尤其BPaL方案颠覆了广泛耐药结核的治疗^[8],随着加入治疗耐多药结核A组药物,利奈唑胺治疗耐多药结核的使用率越来越高。本研究中利奈唑胺耐药率为2.6%,略高于重庆市报道的1.3%^[20],与印度报道的3.1%接近^[21],各地区利奈唑胺耐药率均较低。本研究中1例定义XDR-TB患者方案中使用了利奈唑胺治疗,虽然患者3月末时痰分枝杆菌培养阳性,但最终治疗成功;另外2例利奈唑胺耐药患者也最终得以治愈。考虑虽然3例患者利奈唑胺耐药,但治疗方案中包含了1种以上A组抗结核药物,提高了耐多药结核的治疗效果^[22]。

贝达喹啉能够有效增加耐多药结核治疗成功率^[23-24],作为近50年来第一个抗结核新药,自问世以来人们便关心贝达喹啉的耐药情况。姚蓉等^[25]总结贝达喹啉耐药情况,在未使用过贝达喹啉的耐多药结核患者中0.4%~3.1%对贝达喹啉耐药,表明耐多药结核分枝杆菌对贝达喹啉可能存在原发耐药。研究表明使用贝达喹啉也有可能诱导贝达喹啉的继发耐药^[26-27],贝达喹啉耐药问题需要关注,临床中需规范使用贝达喹啉以免增加耐药风险。YANG等^[28]报道陕西省MDR-TB对贝达喹啉耐药率为5.56%(4/72),本研究中114例MDR-TB患者中未检出贝达喹啉耐药株,考虑可能与贝达喹啉耐药率低及选择样本量不足有关。综上,我们认为贝达喹啉存在原发及继发性耐药可能,但目前该药耐药率较低,即便不能获得药敏结果,仍是治疗耐多药结核的重要药物。

本研究存在一些不足,虽然西安市胸科医院是西安市耐药结核病定点医院,以所进行药物敏感性试验的结核分枝杆菌为对象,但仍存在纳入偏倚,药物耐药情况可能不能完全代表西安市的情况。随机选取114株耐多药结核分枝杆菌进行贝达喹啉和利奈唑胺药敏试验,可能样本量不足。

虽然存在以上不足,本研究对西安市2019—2020年的结核分枝杆菌耐药情况进行分析,对耐多药结核治疗A组药物贝达喹啉及利奈唑胺进行了药物敏感性检测,为耐多药结核治疗药物选择提供了依据。本研究发现西安市耐多药结核分枝杆菌对乙胺丁醇、喹诺酮及对氨基水杨酸钠耐药率较高,用药时应尽量获得其药物敏感性试验结果;西安市新定义广泛耐药结核发生率低,即使无药物敏感性检测结果贝达喹啉和利奈唑胺仍是治疗耐多药结核的有效药物。

伦理审查与知情同意 本研究获得西安市胸科医院医学伦理委员会批准(伦理批准号为R2022-002-01),患者基本信息的

采集和各项检测.治疗均获得受检者或其家属的知情同意
利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SHAH N S, WRIGHT A, BAI G H, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(3): 380-387.
- [2] WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update[R]. 2016: 336-343.
- [3] WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision [R]. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [4] ELLNER J J. The emergence of extensively drug-resistant tuberculosis: a global health crisis requiring new interventions: part I: the origins and nature of the problem[J]. *Clin Transl Sci*, 2008, 1(3): 249-254.
- [5] MBUAGBAW L, GUGLIELMETTI L, HEWISON C, et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(5): 936-943.
- [6] KHOSHNOOD S, GOUDARZI M, TAKI E, et al. Bedaquiline: Current status and future perspectives[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 25: 48-59.
- [7] TANG S J, YAO L, HAO X H, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(1): 161-170.
- [8] CONRADIE F, DIACON A H, NGUBANE N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 893-902.
- [9] 李仁忠, 阮云洲, 李玉红. 关于世界卫生组织广泛耐药结核病新定义的解读[J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(6): 539-541.
LI R Z, RUAN Y Z, LI Y H. Interpretation of the new definition of extensive drug-resistant tuberculosis defined by World Health Organization[J]. *Chin J Antituberc*, 2021, 43(6): 539-541. (in Chinese)
- [10] WHO. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis[R]. World Health Organization, 2018.
- [11] WHO. Global tuberculosis Report 2018[R]. Geneva: WHO, 2021.
- [12] 杨健, 张天华, 鲜小萍, 等. 2017—2018年陕西省涂阳肺结核患者临床分离株的耐药性检测结果分析[J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(6): 616-623.
YANG J, ZHANG T H, XIAN X P, et al. Analysis of drug resistance of clinical isolates of smear positive pulmonary tuberculosis patients in Shaanxi Province from 2017 to 2018[J]. *Chin J Antituberc*, 2019, 41(6): 616-623. (in Chinese)
- [13] Technical Guidance Group of the Fifth National TB Epidemiological Survey, The Office of the Fifth National TB Epidemiological Survey. The fifth national tuberculosis epidemiological survey in 2010 [J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2012, 34(8): 485-508.
- [14] 武延琴, 任斐, 党丽云, 等. 西安市111例耐多药肺结核患者的药物敏感性试验结果[J]. *中国热带医学*, 2018, 18(6): 564-567.
WU Y Q, REN F, DANG LY, et al. Drug sensitivity test among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Xi'an: a report of 111 cases of drug-resistant strains[J]. *China Tropical Medicine*, 2018, 18(6): 564-567. (in Chinese)
- [15] DUAN H, CHEN X, LI Z, et al. Clofazimine improves clinical out-

- comes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(2): 190-195. (in Chinese)
- [16] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073.
- [17] ZHENG H W, HE W C, JIAO W, et al. Molecular characterization of multidrug-resistant tuberculosis against levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, clofazimine, and delamanid in southwest of China[J]. BMC Infect Dis, 2021,8;21(1):330.
- [18] SINGH B, COCKER D, RYAN H, et al. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3): CD012836.
- [19] 郭晓红. 利奈唑胺治疗广泛耐药肺结核患者的临床研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021(19): 40-43.
- [20] 胡彦,吴成果,刘文果,等. 2019-2020年重庆市新定义广泛耐药结核病发生情况分析[J/OL]. 中国预防医学杂志, 1-10[2023-05-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4529.R.20230224.1736.008.html>.
- [21] RODRIGUES C, NAMBIAR R, TORNHEIM J, et al. Linezolid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates at a tertiary care centre in Mumbai, India[J]. Indian J Med Res, 2021, 154(1): 85.
- [22] AHMAD N, AHUJA S D, AKKERMAN O W, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis[J]. Lancet, 2018, 392(10150): 821-834.
- [23] 吴国兰,高静韬,陈晓红,等. 含贝达喹啉方案治疗耐多药广泛耐药结核病的近期疗效及安全性分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 899-904.
- [24] 金龙,王利华,张晓磊,等. 改良全口服短程化疗方案治疗耐多药肺结核的有效性及其安全性分析[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(12): 1321-1326.
- JIN L, WANG L H, ZHANG X L, et al. Efficacy and safety of modified all-oral short course chemotherapy in the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. Chin J Antituberc, 2022, 44(12): 1321-1326. (in Chinese)
- [25] 姚蓉,陆宇. 抗结核药物贝达喹啉的耐药情况及其耐药机制研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(9): 973-977.
- YAO R, LU Y. Research progress on the drug resistance and mechanism of the anti-tuberculosis drug bedaquiline[J]. Chin J Antituberc, 2022, 44(9): 973-977. (in Chinese)
- [26] NAIR P, HASAN T, ZAW K K, et al. Acquired bedaquiline resistance in Karakalpakstan, Uzbekistan[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2022, 26(7): 658-663.
- [27] MALLICK J S, NAIR P, ABBEW E T, et al. Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review[J]. JAC Antimicrob Resist, 2022, 4(2): dlac029.
- [28] YANG J, PANG Y, ZHANG T H, et al. Molecular characteristics and in vitro susceptibility to bedaquiline of *Mycobacterium tuberculosis* isolates circulating in Shaanxi, China[J]. Int J Infect Dis, 2020, 99: 163-170.

收稿日期:2023-04-14 编辑:符式刚

(上接第1062页)

- blasts in the fibrotic liver in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(32): E3297-E3305.
- [47] KIM K K, SHEPPARD D, CHAPMAN H A. TGF- β 1 signaling and tissue fibrosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(4): a022293.
- [48] HE X, XIE J, ZHANG D M, et al. Recombinant adeno-associated virus-mediated inhibition of microRNA-21 protects mice against the lethal schistosome infection by repressing both IL-13 and transforming growth factor beta 1 pathways[J]. Hepatology, 2015, 61(6): 2008-2017.
- [49] CARSON J P, RAMM G A, ROBINSON M W, et al. *Schistosome*-induced fibrotic disease: the role of hepatic stellate cells[J]. Trends Parasitol, 2018, 34(6): 524-540.
- [50] KAVIRATNE M, HESSE M, LEUSINK M, et al. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF- β independent[J]. J Immunol, 2004, 173(6): 4020-4029.
- [51] HERBERT D R, OREKOV T, PERKINS C, et al. IL-10 and TGF-beta redundantly protect against severe liver injury and mortality during acute schistosomiasis[J]. J Immunol, 2008, 181(10): 7214-7220.
- [52] GIESECK R, RAMALINGAM T, HART K, et al. Interleukin-13 activates distinct cellular pathways leading to ductular reaction, steatosis, and fibrosis[J]. Immunity, 2016, 45(1): 145-158.
- [53] MAHER T M, COSTABEL U, GLASSBERG M K, et al. Phase 2 trial to assess lebrikizumab in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2021, 57(2): 1902442.

收稿日期:2023-07-19 编辑:陈景丽 黄艳