



· 前沿进展 ·

德拉马尼治疗耐多药结核病的研究进展

张珊珊, 陈玲

【摘要】 耐多药结核病 (MDR-TB) 仍是目前全球公共卫生危机和卫生安全威胁之一, 而我国是 MDR-TB 高负担国家之一。德拉马尼作为一种新型抗结核药物, 主要通过抑制结核分枝杆菌细胞壁分枝菌酸合成而发挥杀菌作用, 并有望缩短 MDR-TB 治疗疗程, 已引起临床关注和重视。本文主要综述了德拉马尼的作用机制及抗菌活性、临床前研究及临床试验、毒副作用及药物-药物相互作用、耐药机制等, 以提高临床对德拉马尼的认识并为合理应用该药提供参考。

【关键词】 结核; 结核分枝杆菌; 广泛耐药结核; 德拉马尼; 突变; 综述

【中图分类号】 R 63 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.003

张珊珊, 陈玲. 德拉马尼治疗耐多药结核病的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (12): 17-20. [www.syxnf.net]

ZHANG S S, CHEN L. Research progress on delamanid in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (12): 17-20.

Research Progress on Delamanid in the Treatment of Multi-drug Resistant Tuberculosis ZHANG Shanshan, CHEN Ling

Tuberculosis Ward, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

Corresponding author: CHEN Ling, E-mail: Lingjuncd@163.com

【Abstract】 Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) is one of global public health crises and threats to health security, however China is one of the countries with high burden of MDR-TB. As a new anti-tuberculosis drug, delamanid plays an antibacterial role by inhibiting the synthesis of mycolic acid in cell wall of Mycobacterium tuberculosis, which is expected to shorten the course of treatment of MDR-TB and has attracted clinical attention. This paper mainly reviewed the action mechanism and antibacterial activity, preclinical studies and clinical trials, toxic side effects and drug-drug interaction, resistance mechanism of delamanid, to improve the clinical understanding and rational usage level of delamanid.

【Key words】 Tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; Extensively drug-resistant tuberculosis; Delamanid; Mutation; Review

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760003)

563003 贵州省遵义市, 遵义医科大学附属医院呼吸与危重症医学科结核病区

通信作者: 陈玲, E-mail: Lingjuncd@163.com

stroke consensus group [J]. Stroke, 2015, 46 (8): 2335-2340. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009617.

[47] SMITH C J, BRAY B D, HOFFMAN A, et al. Can a novel clinical risk score improve pneumonia prediction in acute stroke care? A UK multicenter cohort study [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4 (1): e001307. DOI: 10.1161/JAHA.114.001307.

[48] MEISEL A, SMITH C J. Stroke: Preventive antibiotics for stroke-associated pneumonia [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11 (12): 672-673. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.220.

[49] KOCATURK O, BESLI F, GUNGOREN F, et al. The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke [J]. Neurol Sci,

2019, 40 (1): 139-146. DOI: 10.1007/s10072-018-3604-y.

[50] CATAUDELLA E, GIRAFFA C M, DI MARCA S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia [J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65 (8): 1796-1801. DOI: 10.1111/jgs.14894.

[51] NAM K W, KIM T J, LEE J S, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts stroke-associated pneumonia [J]. Stroke, 2018, 49 (8): 1886-1892. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021228.

(收稿日期: 2019-07-23; 修回日期: 2019-11-14)

(本文编辑: 谢武英)

最新全球结核病报告显示, 2017 年全球范围内约有 1 000 万例新发结核病患者, 其中 2/3 集中于包括印度 (占 27%)、中国 (占 9%)、印尼 (占 8%) 等在内的 8 个国家, 我国新发结核病患者数量居世界第二位; 此外, 新发结核病患者中约 55.8 万人为耐利福平结核病 (rifampicin resistance-tuberculosis, RR-TB), 而在 RR-TB 患者中约 82% 为耐药结核病 (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB), 我国新发 RR-TB/MDR-TB 患者数量居世界第二位, 约占全球新发 RR-TB/MDR-TB 患者总数的 13%^[1]。由于 MDR-TB 治愈率仅为 55%, 总体治疗转归情况不容乐观^[1], 因此 MDR-TB 仍是目前全球公共卫生危机和卫生安全威胁之一, 临床迫切需要耐受性良好、疗程短且安全的新型抗结核药物。

德拉马尼 (delamanid) 和贝达喹啉 (bedaquiline) 是过去 50 年成功开发的两种新型抗结核药物^[2], 其中德拉马尼由于良好的临床前特征而被选择进入临床试验以评估其药动力学、安全性和有效性。2014 年 4 月, 欧洲药品局 (EMA) 批准德拉马尼用于治疗成人 MDR-TB。本文主要综述了德拉马尼的作用机制及抗菌活性、临床前研究及临床试验、毒副作用及药物-药物相互作用、耐药机制等, 以提高临床对德拉马尼的认识并为合理应用该药提供参考。

1 作用机制及抗菌活性

德拉马尼是一种硝基咪唑类衍生物, 又称 OPC-67683, 其主要通过抑制结核分枝杆菌细胞壁成分甲氧基分枝菌酸及酮基分枝菌酸的合成而发挥杀菌作用, 对处于复制、休眠期的结核分枝杆菌及胞内结核分枝杆菌均具有强效杀灭作用。由于革兰阳性菌、革兰阴性菌及哺乳动物细胞并不存在分枝菌酸, 分枝菌酸仅存在于分枝杆菌中, 因此德拉马尼对革兰阳性、革兰阴性杆菌没有杀菌/抑菌作用^[3], 但有利于减少结核分枝杆菌耐药性。

动物实验结果显示, 与其他抗结核药物相比, 德拉马尼口服生物利用度较高, 约为 50%^[4]。德拉马尼 $t_{1/2}$ 为 30~38 h 并可直接通过血液去除, 而其代谢产物 $t_{1/2}$ 为 121~322 h 并主要通过粪便排泄, 尿液清除率较低^[5]。在新陈代谢方面, 德拉马尼的独特之处在于其主要通过血浆白蛋白及由细胞色素 P450 (CYP450) 参与的多种代谢途径而非通过肝脏代谢, 且其代谢产物无抗结核分枝杆菌作用, 因此德拉马尼肝毒性较小^[2]。

研究表明, 口服德拉马尼后 4~8 h 血药浓度达到峰值, 且短时间德拉马尼暴露显示出强大的体外杀伤能力并对结核分枝杆菌具有强抑制作用, 因此这可能是德拉马尼间歇治疗的优势之一^[5]; 通过给予小鼠 C^{14} 标记的德拉马尼发现, 德拉马尼可广泛分布在包括中枢神经系统、眼、骨、胎盘等在内的多种组织且组织中德拉马尼浓度与血浆德拉马尼浓度相似或更高, 提示德拉马尼能透过脑、视网膜及胎盘血液屏障, 对肺外结核具有潜在的治疗价值^[6]。

2006 年, 一项针对 67 例药物敏感或耐药结核病患者结核分枝杆菌株的研究首次指出德拉马尼最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 为 0.006~0.024 mg/L^[3]; 2011—2014 年有研究人员对来自德拉马尼初次治疗的结核患者的 10 种野生型结核分枝杆菌菌株进行了测试, 结果显

示德拉马尼对野生型结核分枝杆菌菌株的 MIC 为 0.016 mg/L, 对耐药药及广泛耐药结核分枝杆菌菌株的 MIC 为 0.005~0.040 mg/L, 对敏感表型结核分枝杆菌菌株的 MIC 为 0.013 mg/L, 但对德拉马尼获得性耐药、广泛耐药结核分枝杆菌菌株的 MIC 则 >0.320 mg/L, 表明德拉马尼对敏感和耐药结核分枝杆菌菌株的不同亚群具有不同的抗菌活性^[7]。

2 临床前研究及临床试验

临床前研究表明, 德拉马尼抗菌谱较窄, 主要包括结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌, 但其具有强有力的抗结核分枝杆菌作用; 单独使用德拉马尼对结核病小鼠及豚鼠复制、非复制期或细胞内结核分枝杆菌均具有杀灭作用, 而药物敏感或 MDR-TB 动物模型联用德拉马尼则能加速结核分枝杆菌的死亡并提高痰培养结果转阴率, 因此德拉马尼进入临床试验阶段^[2]。

德拉马尼相关临床试验始于 2003 年, 目前已有超过 1 200 例受试者参与, 包括 I 期临床试验 (12 个试验, 2003—2006 年)、II 期临床试验 (6 个试验, 2007—2012 年)、一项在 MDR-TB 患者中进行的 III 期临床试验 (2013—2017 年) 及 2 项正在 MDR-TB 患儿中进行的 III 期临床试验^[2]。

德拉马尼 I 期临床试验未出现严重不良事件并确定了 II 期临床试验德拉马尼剂量, 即 100 mg/次、2 次/d 和 200 mg/次、2 次/d^[2]。德拉马尼 II 期临床试验主要关注痰培养结果转阴率, 结果发现 MDR-TB 患者经德拉马尼 (100~200 mg/次, 2 次/d) 治疗 2 个月后痰培养结果转阴率升高约 50%、治愈率为 45.4% (接受安慰剂者治愈率为 29.6%), 治疗 6 个月后治愈率为 74.5% (接受安慰剂者治愈率为 55.0%)、病死率为 2.9% (接受安慰剂者病死率为 12.0%); 广泛耐药结核病患者经德拉马尼治疗 2、6 个月治愈率分别为 44.4%、64.7%^[8-11]。此外, 德拉马尼对标准化和临床分离的结核分枝杆菌菌株显示出强有力的体外抗菌活性, 且不会对利福平、异烟肼、乙胺丁醇及链霉素产生拮抗作用^[12]。德拉马尼 III 期临床试验采用双盲、安慰剂对照, 研究对象来自伊斯坦尼亚、拉脱维亚、立陶宛、摩尔达维亚、菲律宾、秘鲁、南非共 7 个国家, 旨在评估德拉马尼作为新增药物的为期 6 个月的优化背景治疗方案对成人 MDR-TB 患者的安全性和有效性, 但由于 III 期临床试验是在优化背景治疗方案基础上加用德拉马尼而非新的药物组合、缺少德拉马尼与其他新型抗结核药物的比较、含德拉马尼和其他新型抗结核药物联合方案的疗效研究, 因此世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 发表的立场声明表示, 根据 WHO 推荐不能组成有效方案时可将德拉马尼加入 MDR-TB 患者的长期治疗方案^[2]。

3 毒副作用及药物-药物相互作用

德拉马尼常见毒副作用为恶心、呕吐、眩晕, 三者发生率约分别为 38.3%、33.0%、30.2%。GLER 等^[8]研究表明, 采用德拉马尼 200 mg/次、2 次/d 治疗的 MDR-TB 患者 Q-T 间期延长发生率 (13.1%) 高于采用德拉马尼 100 mg/次、2 次/d 治疗者及接受安慰剂者 (3.8%)。目前研究认为, 德拉马尼导致 Q-T 间期延长的主要原因与其血浆代谢产物 DM-6705 有关, 而由于 DM-6705 的产生由白蛋白调节, 因此伴有低蛋白血症 (血清白蛋白水平 <28 g/L) 者禁用德拉马尼^[5]。

迄今为止,尚无有关德拉马尼导致肝损伤等的临床报道,但在MDR-TB小鼠、兔子、大鼠模型中发现,德拉马尼可通过抑制维生素K₁的产生而降低凝血因子II、VII、IX、X水平并延长凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT);此外,MDR-TB大鼠乳汁德拉马尼峰值浓度是血液德拉马尼峰值浓度的4倍,且其代谢产物会导致大鼠胎儿畸形^[5]。

4 耐药机制

德拉马尼是一种前体药物,需Ddn基因(Rv3547)参与生成依赖去氮杂黄素辅助因子F420的硝基还原酶,该反应将F420H₂简化为F420、F420依赖的6-磷酸葡萄糖脱氢酶(fgd1)同时将F420还原为F420H₂并进入下一个还原周期,而fbiA基因(Rv3261)、fbiB基因(Rv3262)及fbiC基因(Rv1173)均参与合成F420;生物激活的产物即德拉马尼的脱氮形式并没有抗结核分枝杆菌活性,因此只能推测德拉马尼在生物活化过程中产生的一些不明活性中间体对结核分枝杆菌具有杀灭作用^[13]。

德拉马尼的激活机制涉及Ddn基因、fgd1基因(Rv0407)、fbiA基因、fbiB基因及fbiC基因,因此上述基因任一基因突变均会引起结核分枝杆菌对德拉马尼耐药。德拉马尼天然耐药率为 $6.44 \times 10^{-6} \sim 3.95 \times 10^{-5}$,药敏试验结果显示,744例单用德拉马尼治疗的MDR-TB患者的临床分离结核分枝杆菌菌株天然耐药率仅为1.3%^[2];通过对临床分离的结核分枝杆菌菌株突变进行研究共发现4种基因突变,包括Ddn基因、fgd1基因、fbiA基因及fbiC基因^[4]。目前发现的10株对德拉马尼耐药的结核分枝杆菌菌株中5株为Ddn基因非同义突变^[13-14],2株为fbiC基因氨基酸替代^[15],2株未发现可能导致德拉马尼耐药的上述5个基因突变^[15],1株为fbiA基因无义突变^[14],详见表1。

HOFFMANN等^[16]通过对1例38岁获得性耐药藏族难民进行研究发现,其在使用德拉马尼之前已对氯法齐明、贝达奎林、环丝氨酸、卷曲霉素、对氨基水杨酸、乙胺丁醇等出现耐药,而分别于使用德拉马尼治疗前、使用德拉马尼治疗失败后分离的两个结核分枝杆菌菌株最可能为fbiA基因D49Y突变。

5 小结与展望

德拉马尼代谢方式独特,有利于减少肝毒性,与其他二线抗结核药物相比具有更好的耐受性及更高的安全性,是一种很有应用前景的新型抗结核药物。临床研究证实,德拉马尼无论是在体内还是在体外均具有较高的抗菌活性,可有效缩短MDR-TB患者疗程^[3],有可能在MDR-TB的治疗方面发挥重要作用。目前,旨在评估德拉马尼在儿童MDR-TB中的药代动力学、安全性、有效性的I期临床试验(NCT01856634)正在进行中^[18-19];关于德拉马尼和贝达喹啉组合使用的另两项试验结果预计将在2020年或2021年发布并将提供更快速、更有力的第四阶段安全数据;相关国际合作研究的重点则是德拉马尼最佳使用方案,包括口服治疗方案、更短疗程的治疗方案及结核分枝杆菌高危接触者毒副作用的预防等^[20-22]。

表1 德拉马尼耐药基因突变位点及MIC

Table 1 Drug resistance related gene mutation sites and MIC of delamanid

基因突变位点	突变率 [n (%)]	MIC (mg/L)	氨基酸替代	参考文献
Ddn 基因	43 (18.7)			
G241A	33 (80.5)	0.4、0.8、>1.6	Gly81 → Ser	[17]
G242A	2 (4.9)	>1.6	Gly81 → Asp	[17]
3987057	2 (1.3)	0.000 5~0.06	Arg72 → Trp	[14]
3087092	1 (0.6)	0.000 5~0.06	Arg72 → Trp	[14]
3987106	3 (1.9)	0.16	Trp88 → STOP	[14]
A272C	2 (6.7)	0.048、0.192	Leu → Pro	[13]
fbiC 基因	15 (7.9)			
1303095	2 (1.3)	0.000 5~0.06	Leu55 → Leu	[14]
1303131	1 (0.6)	0.000 5~0.06	Asp67 → Asp	[14]
1303476	2 (1.3)	0.000 5~0.06	Leu182 → Leu	[14]
1303747	5 (3.1)	0.000 5~0.06	Thr273 → Ala	[14]
1304972	1 (0.6)	0.000 5~0.06	Thr681 → Ile	[14]
1305363	1 (0.6)	0.000 5~0.06	Leu811 → Leu	[14]
C658T	1 (3.3)	0.048	Arg → STOP	[13]
G293A	1 (3.3)	0.048	Cys → Tyr	[13]
T173C	1 (3.3)	0.768	Asn → Thr	[13]
fbiA 基因	12 (6.3)			
3640879	1 (0.6)	0.000 5~0.06	Leu113 → Leu	[14]
3640901	3 (1.9)	0.000 5~0.06	Gln120 → Arg	[14]
3640974	3 (1.9)	0.000 5~0.06	Pro144 → Pro	[14]
3641447	2 (1.3)	0.000 5~0.06	Thr320 → Met	[14]
3641289	1 (0.6)	0.000 5~0.06	Glu249 → Glu	[14]
3641290	1 (0.6)	0.32	Lys250 → STOP	[14]
A317G	1 (3.3)	0.048		[13]
fbiB 基因	10 (6.3)			
3642874	1 (0.6)	0.000 5~0.06	Lys447 → Arg	[14]
3642877	1 (0.6)	0.000 5~0.06	Lys448 → Arg	[14]
3642192	8 (5.0)	0.000 5~0.06	Phe220 → Leu	[14]
fgd1 基因 G265C	1 (3.3)	0.768	Ala → Pro	[13]

注: MIC=最低抑菌浓度, Gly=甘氨酸, Ser=丝氨酸, Asp=天冬氨酸, Arg=精氨酸, Trp=色氨酸, STOP=终止, Leu=亮氨酸, Pro=脯氨酸, Thr=苏氨酸, Ala=丙氨酸, Ile=异亮氨酸, Cys=半胱氨酸, Tyr=酪氨酸, Asn=天冬酰胺, Gln=谷氨酰胺, Met=甲硫氨酸, Glu=谷氨酸, Lys=赖氨酸, Phe=苯丙氨酸

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [R]. Geneva: WHO, 2018.
- [2] LIU Y, MATSUMOTO M, ISHIDA H, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [J]. Tuberculosis (Edinb), 2018, 111: 20-30. DOI: 10.1016/j.tube.2018.04.008.
- [3] MATSUMOTO M, HASHIZUME H, TOMISHIGE T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazopyridine derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice [J]. PLoS Med,

- 2006, 3 (11) : e466.DOI: 10.1371/journal.pmed.0030466.
- [4] TSUBOUCHI H, SASAKI H, ISHIKAWA H, et al.Discovery of delamanid for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis [M] .Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, 2016: 137–161.
- [5] European Medicines Agency.Assessment report.Deltyba [R] . London: EMA, 2013.
- [6] SHIBATA M, SHIMOKAWA Y, SASAHARA K, et al.Absorption, distribution and excretion of the anti-tuberculosis drug delamanid in rats: Extensive tissue distribution suggests potential therapeutic value for extrapulmonary tuberculosis [J] .Biopharm Drug Dispos, 2017, 38 (4) : 301–312.DOI: 10.1002/bdd.2064.
- [7] KELLER P M, HÖMKE R, RITTER C, et al.Determination of MIC distribution and epidemiological cutoff values for bedaquiline and delamanid in Mycobacterium tuberculosis using the MGIT 960 system equipped with TB eXIST [J] .Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59 (7) : 4352–4355.DOI: 10.1128/AAC.00614–15.
- [8] GLER M T, SKRIPCONOKA V, SANCHEZ-GARAVITO E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis [J] . N Engl J Med, 2012, 366 (23) : 2151–2160.DOI: 10.1056/NEJMoa1112433.
- [9] SKRIPCONOKA V, DANILOVITS M, PEHME L, et al.Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis [J] .Eur Respir J, 2013, 41 (6) : 1393–1400. DOI: 10.1183/09031936.00125812.
- [10] WELLS C D, GUPTA R, HITTEL N, et al.Long-term mortality assessment of multidrug-resistant tuberculosis patients treated with delamanid [J] .Eur Respir J, 2015, 45 (5) : 1498–1501. DOI: 10.1183/09031936.00176314.
- [11] GUPTA R, GEITER L J, WELLS C D, et al.Delamanid for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis [J] .N Engl J Med, 2015, 373 (3) : 291–292.DOI: 10.1056/NEJMc1415332.
- [12] SALIU O Y, CRISMALE C, SCHWANDER S K, et al.Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant Mycobacterium tuberculosis [J] .J Antimicrob Chemother, 2007, 60 (5) : 994–998.DOI: 10.1093/jac/dkm291.
- [13] FUJIWARA M, KAWASAKI M, HARIGUCHI N, et al.Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis [J] .Tuberculosis (Edinb), 2017, 108: 186–194. DOI: 10.1016/j.tube.2017.12.006.
- [14] SCHENA E, NEDIALKOVA L, BORRONI E, et al.Delamanid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis using the resazurin microtitre assay and the BACTEC™ MGIT™ 960 system [J] . J Antimicrob Chemother, 2016, 71 (6) : 1532–1539.DOI: 10.1093/jac/dkw044.
- [15] PANG Y, ZONG Z, HUO F, et al.In vitro drug susceptibility of Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, Clofazimine, Moxifloxacin, and Gatifloxacin against Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Beijing, China [J] .Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (10) . pii: e00900–17.DOI: 10.1128/AAC.00900–17.
- [16] HOFFMANN H, KONHL T A, HOFMANN-THIEL S, et al.Delamanid and Bedaquiline Resistance in Mycobacterium tuberculosis Ancestral Beijing Genotype Causing Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a Tibetan Refugee [J] .Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3) : 337–340.DOI: 10.1164/rccm.201502–0372LE.
- [17] YANG J S, KIM J, CHOI H, et al.Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid Minimum Inhibitory Concentration Distributions and Resistance-related Gene Mutations in Multidrug-resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in Korea [J] . Ann Lab Med, 2018, 38 (6) : 563–568.DOI: 10.3343/alm.2018.38.6.563.
- [18] HAFKIN J, FRIAS M, HESSELING A, et al.Pharmacokinetics and safety of delamanid in pediatric MDR-TB patients: ages 6–7 years [C] // Proceedings of the 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy(ICAAC), San Diego(CA), 2015.
- [19] HAFKIN J, FRIAS M, DE LEON A, et al.Long-term safety, tolerability and pharmacokinetics of delamanid in pediatric MDR-TB patients, ages 12–17 years [C] //Proceedings of the 46th Union World Conference on Lung Health, Cape Town, 2015.
- [20] Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis [EB/OL] . (2017–12–07) [2018–09–28] .<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02583048?cond=Drug-Resistant+Pulmonary+Tuberculosis&rank=1>.
- [21] World Health Organization.WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [R] .Geneva: WHO, 2017.
- [22] World Health Organization.Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) .Framework for implementation [R] .Geneva: WHO, 2015.

(收稿日期: 2019–08–20; 修回日期: 2019–12–10)

(本文编辑: 鹿飞飞)