·综述·

耐多药/利福平耐药结核病短程治疗方案的研究进展

刘书亚[1]　杨丹[2]　初乃惠[2]　阮云洲[3]　任敬娟[4]　王倪[4]　成诗明[5]

【摘要】 耐多药/利福平耐药结核病(multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis，MDR/RR-TB)是全球结核病防控面临的重大公共卫生挑战。近年来，以贝达喹啉、德拉马尼、普托马尼为代表的抗结核新药的研发与应用，推动了短程治疗方案取得突破性进展。与传统 18～24 个月长程治疗方案相比，短程治疗方案在提高治愈率、降低失访率及减少药物不良反应方面优势显著。目前，B-Pa-L-M 方案(B：贝达喹啉；Pa：普托马尼；L：利奈唑胺；M：莫西沙星)已被世界卫生组织列为 MDR/RR-TB 的首选标准化治疗方案，标志着全球 MDR/RR-TB 治疗已迈入全口服短程治疗新阶段。作者系统综述了抗结核新药研发进展、MDR/RR-TB 短程治疗方案的演变历程及关键临床试验证据，并对未来研发方向进行了展望，旨在为优化 MDR/RR-TB 治疗策略及公共卫生决策提供参考依据。

【关键词】 结核；　抗药性；　药物疗法，联合；　抗结核药

doi：10.19982/j.issn.1000-6621.20260390

【中图分类号】 R52

Research progress of short-course treatment regimens for multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis

Liu Shuya[1], *Yang Dan*[2], *Chu Naihui*[2], *Ruan Yunzhou*[3], *Ren Jingjuan*[4], *Wang Ni*[4], *Cheng Shiming*[5]. [1]*Department of District and County, Chongqing Institute of Tuberculosis Control and Prevention, Chongqing 400050, China*; [2]*Department of Tuberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Institute, Beijing 101149, China*; [3]*Department of Drug-Resistant Tuberculosis Control, National Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention (Chinese Academy of Preventive Medicine), Beijing 102206, China*; [4]*Department of Applied Technology, National Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention (Chinese Academy of Preventive Medicine), Beijing 102206, China*; [5]*Chinese Antituberculosis Association, Beijing 100101, China*

Corresponding authors: Wang Ni, Email: wangni@chinacdc.cn; Cheng Shiming, Email: smcheng@163.com

【Abstract】 Multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) remains a critical public health challenge for global tuberculosis prevention and control. In recent years, the development and clinical application of novel anti-tuberculosis agents, particularly bedaquiline, delamanid, and pretomanid, have brought revolutionary breakthroughs for short-course regimens. Compared with conventional 18-24-month regimens, short-course regimens have demonstrated significant advantages in improving treatment outcomes, reducing loss to follow-up, and lowering drug-related adverse events. The B-Pa-L-M regimen (B: bedaquiline; Pa: pretomanid; L: linezolid; M: moxifloxacin) has now been recommended by the World Health Organization as the preferred standardized treatment regimen for MDR/RR-TB, marking a new era of all-oral short-course treatment. The authors systematically summarize recent advances in the development of novel anti-tuberculosis drugs, outline the evolution of short-course regimens for MDR/RR-TB alongside their pivotal clinical trial evidence, and discuss future research directions. It aims to provide evidence to support the optimization of MDR/RR-TB treatment strategies and public health decision-making.

基金项目：新发突发与重大传染病防控国家科技重大专项(2025ZD01907702)；中国防痨协会“全球结核联盟合作项目”(CATA/TBA 20210310HQ7)

作者单位：[1] 重庆市结核病防治所区县防治科，重庆 400050；[2] 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结核一科，北京 101149；[3] 中国疾病预防控制中心(中国预防医学科学院)结核病预防控制中心耐药防治部，北京 102206；[4] 中国疾病预防控制中心(中国预防医学科学院)结核病预防控制中心应用技术部，北京 102206；[5] 中国防痨协会，北京 100101

通信作者：王倪，Email：wangni@chinacdc.cn；成诗明，Email：smcheng@163.com

注：杨丹与刘书亚对本文有同等贡献，为并列第一作者

【Key words】 Tuberculosis; Drug resistance; Drug therapy, combination; Antitubercular agents
【Fund program】 National Science and Technology Major Project for the Prevention and Control of Emerging and Major Infectious Diseases (2025ZD01907702); Chinese Antituberculosis Association Global Tuberculosis Alliance Cooperation Project (CATA/TBA 20210310HQ7)

结核病(tuberculosis, TB)仍是全球重大公共卫生负担,耐药结核病的流行更是实现终结结核病流行目标的重要阻碍。利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)是指结核分枝杆菌对利福平(rifampicin,RFP)耐药,其中同时对 RFP 和异烟肼(isoniazid,INH)耐药者定义为耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告,2024 年估算全球新发耐多药/利福平耐药结核病(multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis,MDR/RR-TB)患者约 39 万例,中国约占 7.1%,患者例数居全球第 2 位(仅次于印度的 32%)。同时,MDR/RR-TB 治愈率较低,2022 年登记队列的良好结局率全球约为 71%,而中国约为 66%,低于全球平均水平[1]。

传统 MDR/RR-TB 治疗以 18~24 个月长程方案为主,存在疗程长、不良反应多、医疗成本高、患者失访率高、良好结局率低等问题[2]。近年来,随着贝达喹啉(bedaquiline, Bdq)、德拉马尼(delamanid, Dlm)和普托马尼(pretomanid, Pa)等新药的上市,以及再利用药物的不断发展,国内外开展了多项短程治疗方案研究,推动了 MDR/RR-TB 治疗策略持续优化。笔者系统综述了抗结核新药研发进展、MDR/RR-TB 短程治疗方案的研发进展和关键临床试验证据,并对未来研发方向进行了展望,旨在为优化 MDR/RR-TB 治疗策略及公共卫生决策提供依据。

一、已上市 MDR/RR-TB 治疗新药物的进展

目前,MDR/RR-TB 治疗药物可分为全新研发的靶向新药与适应证拓展的传统药物两大类。详见表 1。前者包含贝达喹啉、普托马尼、德拉马尼 3 种药物,基于 Nix-TB、ZeNix、TB-PRACTECAL、BEAT-TB 等多项大型临床研究证据[3-6],确立了含贝达喹啉、普托马尼和德拉马尼的 6B-Pa-L-M(L: linezolid, Lzd,利奈唑胺;M: moxifloxacin, Mfx,莫西沙星)和 6B-D-L-Lfx-C(D: delamanid, 德拉马尼;Lfx: levofloxacin, 左氧氟沙星;C: clofazimine, Cfz,氯法齐明)的全口服短程方案在 MDR/RR-TB 治疗中的核心地位[7-8],彻底改变了既往 MDR/RR-TB 的 18~24 个月长疗程、低治愈率的治疗格局[3]。利奈唑胺、康替唑胺(contezolid, Czd)、氯法齐明、左氧氟沙星、莫西沙星、环丝氨酸(cycloserine, Cs)为老药新用或拓展适应证的抗结核药物,其中利奈唑胺作为 6B-Pa-L-M 和 6B-D-L-Lfx-C 短程方案中不可或缺的核心药物之一[7-8],其周围神经病变及骨髓抑制等不良反应发生率较高[3],国产新药康替唑胺相较利奈唑胺不良反应显著减少[9-10],为利奈唑胺不耐受患者提供了替代选择[11]。

整体而言,新型抗结核药物与老药新用或拓展适应证的药物互补搭配,基于临床研究证据,形成 WHO 推荐的 2 种 6 个月治疗方案(6B-Pa-L-M、6B-D-L-Lfx-C)和 3 种 9 个月治疗方案[9B-L-M-Z(Z: pyrazinamide, 吡嗪酰胺)、9B-L-Lfx-C-Z 和 9B-D-L-Lfx-Z],大幅提升了 MDR/RR-TB 的良好结局率。在上述全口服短程方案均不可用时,还可组成个体化长程方案用于挽救治疗。

二、MDR/RR-TB 治疗方案研发进展

MDR/RR-TB 短程治疗方案的研发大致经历了 3 个阶段:以孟加拉国为代表的早期研究将 18~24 个月传统长程治疗缩短至 9~11 个月,但方案仍依赖于二线注射剂。随着贝达喹啉、普托马尼等新药逐步应用于耐药结核病治疗,STREAM 第 2 阶段的研究推动了短程方案由含注射剂治疗向全口服治疗转变,形成 9 个月全口服短程方案。此后,Nix-TB、ZeNix、TB-PRACTECAL 等研究证实 B-Pa-L-M 方案具有较好的疗效和安全性,进一步将疗程缩短至 6 个月,确立了全口服短程治疗方案的核心地位。详见表 2。

(一)含注射剂的短程治疗方案

MDR/RR-TB 短程方案最早源于孟加拉国 9~11 个月短程治疗经验,其方案 4~6Km-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;E: ethambutol,乙胺丁醇;H_h: isoniazid high dose,高剂量异烟肼)主要适用于单纯肺部病变、对氟喹诺酮类药物及二线注射剂敏感的新发 MDR/RR-TB 患者,良好结局率为 87.9%,与传统 18~24 个月方案相比,首次证明可将 MDR/RR-TB

表 1　已上市的耐多药/利福平耐药结核病治疗药物的情况

分类	药物名称(缩写)	化学分类	核心作用机制	上市获批情况	临床注意事项
全新研发的抗结核药物	贝达喹啉(Bdq)	二芳基喹啉类	抑制 ATP 合酶[12]	2012 年 FDA 加速批准贝达喹啉上市[13]；2016 年 11 月中国 NMPA 批准上市	警惕 QT 间期延长等心脏毒性风险，尤其与氯法齐明、德拉马尼、氟喹诺酮类联用时[14]；需通过规范心电监测和联合用药管理控制[15]
	普托马尼(Pa)	硝基咪唑类	抑制分枝菌酸合成并干扰氧化呼吸链双重作用[16-17]	2019 年 8 月 FDA 通过“有限人群用药批准途径”加速获批[18]；2024 年中国 NMPA 批准上市	需规范联合用药，确保治疗有效性与安全性[19]
	德拉马尼(Dlm)	硝基咪唑类	抑制分枝菌酸合成并干扰氧化呼吸链双重作用[20]	2014 年欧盟、日本获批上市[21]；2018 年中国 NMPA 批准上市	长期用药(6～8 个月)获益显著优于短期用药，需规范疗程管理，同时需要注意监测 QT 间期延长心脏毒性[22]；可以用于体质量＞10 kg 的儿童患者[23]
老药新用或拓展新的适应证的药物	利奈唑胺(Lzd)	噁唑烷酮类	抑制蛋白质合成[24]	全球及中国均已获批上市	周围神经病变、骨髓抑制不良反应发生率高；不能耐受者需调整剂量[25]
	康替唑胺(Czd)	噁唑烷酮类	抑制蛋白质合成	中国已批准用于复杂性皮肤和软组织感染	整体不良事件发生率显著低于利奈唑胺，利奈唑胺相关不良反应换药后 90%可缓解/改善[11,26]
	氯法齐明(Cfz)	吩嗪类	破坏细胞膜稳定性[27]	全球及中国均已获批上市	需要关注蓄积毒性及皮肤色素沉着，具有 QT 间期延长风险，尤其与贝达喹啉联用时需密切监测心电图[14]
	莫西沙星(Mfx)	氟喹诺酮类	抑制 DNA 旋转酶和氧化呼吸链[28-29]	全球及中国均已获批上市	需关注耐药及 QT 间期延长情况[1,14]
	左氧氟沙星(Lfx)	氟喹诺酮类	抑制 DNA 旋转酶[28]	全球及中国均已获批上市	需关注耐药情况[1]
	环丝氨酸(Cs)	异噁唑酮类	抑制肽聚糖合成	全球及中国均已获批上市	需关注神经系统不良反应，规范剂量管理[30-31]

注　ATP：腺嘌呤核苷三磷酸；FDA：美国食品药品监督管理局；NMPA：国家药品监督管理局；DNA：脱氧核糖核酸

疗程大幅度缩短[32]。但孟加拉国的研究人群基本无合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus，HIV)感染，无法直接推广至高 HIV 流行地区；且二线药物基线耐药率偏低，缺乏随机对照试验验证，普适性存疑。

随后 STREAM 第 1 阶段研究通过多中心随机对照试验评价 9～11 个月孟加拉国短程方案能否在多中心、含 HIV 感染人群中复现，并对方案进行改良，将加替沙星替换为更容易获取的莫西沙星。结果显示，9 个月短程方案的疗效不劣于长程方案，良好治疗结局分别为 78.8%和 79.8%，失访率更低，且亚组分析显示，无论是否合并 HIV 感染、病变轻重程度、有无空洞，短程方案均保持非劣效趋势，无显著交互作用[33-34]。尽管如此，该方案 QT 间期延长(QTcF≥500 ms)者的比例是长程方案中的 2 倍，且未根本解决注射剂相关毒性及对氟喹诺酮类药物敏感性要求高的问题，提示其仍存在安全性和适用性限制[33]。

(二)向全口服治疗方案的转变

随着贝达喹啉、普托马尼等抗结核新药及利奈唑胺、氯法齐明等再利用药物进入耐药结核病治疗领域，MDR/RR-TB 短程治疗方案研发逐渐由含注射剂方案转向高效核心药物组合的全口服方案[35]。9 个月全口服含贝达喹啉方案是该转变的重要代表之一，通常以贝达喹啉为核心，联合氟喹诺酮类、氯法齐明等药物。STREAM 第 2 阶段研究纳入对氟喹诺酮类药物及注射剂敏感的 MDR/RR-TB 患者，评估两种含贝达喹啉短程方案的疗效及安全性，即 9 个月含贝达喹啉全口服短程方案 4Bdq-Lfx-Cfz-E-Z-H_h-Pto/5Bdq-Lfx-Cfz-E-Z 和 6 个月含贝达喹啉并短期使用注射剂方案 2Bdq-Lfx-Cfz-Z-Km-H_h/4Bdq-Lfx-Cfz-Z，并以 20 个月长程方案及 STREAM 第 1 阶段研究 9 个月含注射剂方案为对照。结果显示，在改良意向治疗(modified intention-to-treat，

表 2　耐多药/利福平耐药结核病短程治疗关键研究证据

研究	研究设计	试验与对照方案	核心疗效	安全性结果
孟加拉国研究[32]	前瞻性观察性队列研究	9～11 个月短程方案(4～6Km-Gfx-Pto-Cfz-Z-E-H_h/5Gfx-Cfz-Z-E)；无同期对照	良好结局率为 87.9%	药物不良反应发生率为 47.5%
STREAM 第 1 阶段[34]	国际多中心、开放标签、随机对照、Ⅲ期临床试验	9～11 个月含注射剂短程方案(4～6Km-Mfx-Cfz-E-Z-H_h-Pto/5Mfx-Cfz-E-Z)和 20 个月长程方案	短程方案与长程方案组 132 周良好结局率分别为 78.8%和 79.8%，短程方案达到非劣效	短程方案与长程方案组≥3 级不良事件发生率分别为 48.2%和 45.4%；QT/QTc 间期≥500 ms 者分别占 11.0%和 6.4%
STREAM 第 2 阶段[36]	国际多中心、开放标签、随机对照、Ⅲ期临床试验	9 个月含贝达喹啉全口服方案(4Bdq-Lfx-Cfz-E-Z-H_h-Pto/5Bdq-Lfx-Cfz-E-Z)、6 个月含贝达喹啉并使用 8 周二线注射剂卡那霉素方案(2Bdq-Lfx-Cfz-Z-Km-H_h/4Bdq-Lfx-Cfz-Z)和 9 个月含注射剂方案	9 个月含贝达喹啉全口服方案与同期对照方案组的 76 周良好结局率分别为 83%和 71%；6 个月含贝达喹啉方案与同期对照方案组分别为 91%和 69%；两种试验方案均达到非劣效	9 个月含贝达喹啉全口服方案和同期对照方案组的 3～4 级听力损失率分别为 2%和 9%；6 个月含贝达喹啉组及其同期对照组分别为 4%和 8%
Nix-TB[3]	南非多中心、开放标签、Ⅲ期单臂临床试验	6～9B-Pa-L 方案；无同期对照	良好结局率为 90%	周围神经病变和骨髓抑制发生率分别为 81%和 48%，主要与高剂量利奈唑胺相关
ZeNix[4]	国际多中心、部分盲法、随机Ⅲ期临床试验	B-Pa-L 方案中利奈唑胺分别采用 1200 mg×26 周、1200 mg×9 周、600 mg×26 周和 600 mg×9 周；无标准治疗对照	4 组良好结局率分别为 93%、89%、91%和 84%	利奈唑胺 600 mg×26 周组周围神经病变和骨髓抑制发生率分别为 24%和 2%，总体安全性更优
TB-PRACTECAL[5]	国际多中心、开放标签、随机对照、Ⅱ/Ⅲ期临床试验	阶段 1 评价 24 周 B-Pa-L-M、B-Pa-L-C 和 B-Pa-L 方案；阶段 2 主要比较 24 周 B-Pa-L-M 与 36～80 周标准治疗方案	B-Pa-L-M 方案与标准治疗组 72 周时的良好结局率分别为 88%和 59%，B-Pa-L-M 方案达到非劣效	B-Pa-L-M 方案与标准治疗方案的 72 周不良结局率分别为 12%和 41%
BEAT-TB[6]	南非多中心、开放标签、随机对照、Ⅲ期临床试验	以贝达喹啉、德拉马尼和利奈唑胺为核心，根据氟喹诺酮药敏联合左氧氟沙星和/或氯法齐明的 6 个月治疗方案和南非当时采用的 9 个月或更长治疗策略	6 个月短程治疗方案与对照组的 76 周良好结局率分别为 86.1%和 86.0%，短程方案达到非劣效	6 个月短程治疗方案与对照组≥3 级不良事件发生率分别为 31.2%和 37.0%，差异无统计学意义
end-TB[38]	国际多中心、开放标签、随机对照、Ⅲ期临床试验	5 种 9 个月全口服方案(B-L-M-Z、B-L-Lfx-C-Z、B-D-L-Lfx-Z、D-C-L-Lfx-Z 和 D-C-M-Z)和研究期间更新的标准治疗方案	B-L-M-Z、B-L-Lfx-C-Z 和 B-D-L-Lfx-Z 良好结局率分别为 89.0%、90.4%和 85.2%，标准治疗组为 80.7%；3 种试验方案均达到非劣效	3 种方案严重不良事件发生率分别为 14.3%、13.1%和 15.7%，标准治疗组为 16.7%
TB-TRUST[42]	中国多中心、开放标签、随机对照、Ⅲ期临床试验	6～9Lfx-Lzd-Cs-Cfz±Z 全口服方案和 9 个月含注射剂方案	6～9Lfx-Lzd-Cs-Cfz±Z 与对照组的 84 周良好结局率分别为 76.1%和 63.7%，短程方案达到非劣效	6～9Lfx-Lzd-Cs-Cfz±Z 和对照组≥3 级不良事件发生率分别为 59.5%和 69.1%
MDR-Chin[43]	中国多中心、前瞻性队列研究	3 种 9 个月全口服方案(Bdq-Lzd-Mfx-Cs-Z、Lzd-Mfx-Cs-Cfz-Z 及 Bdq-Lzd-Cs-Cfz-Z)；无同期对照	治疗结束后随访 12 个月总体良好结局率为 92.9%	3～4 级不良事件发生率为 48.1%，严重不良事件发生率为 7.7%

注　Km：卡那霉素；Gfx：加替沙星；Pto：丙硫异烟胺；Cfz 或 C：氯法齐明；Z：吡嗪酰胺；E：乙胺丁醇；H_h：高剂量异烟肼；Mfx 或 M：莫西沙星；Bdq 或 B：贝达喹啉；Lfx：左氧氟沙星；Pa：普托马尼；Lzd 或 L：利奈唑胺；Dlm 或 D：德拉马尼；Cs：环丝氨酸；mITT：改良意向治疗

mITT）人群中，9 个月含贝达喹啉全口服短程方案的良好结局率高于 9 个月含注射剂对照方案（83%和 71%），提示以贝达喹啉替代注射剂具有良好疗效。在合并 HIV 感染患者的亚组 mITT 分析中，9 个月含贝达喹啉全口服方案的良好结局率显著高于对照组（96%和 36%），为该方案在合并 HIV 感染人群中的应用提供了直接证据。6 个月含贝达喹啉并短期使用注射剂方案的良好结局率亦高于同期对照方案（91%和 69%），探索性分析显示其良好结局率高于 9 个月含贝达喹啉全口服短程方案（91%和 79%）[36]。然而，该 6 个月方案仍需在前 8 周使用二线注射剂，虽较 9 个月含注射剂对照方案降低了耳毒性风险，但其 3 级或 4 级听力损失发生率（4%）仍高于含贝达喹啉全口服短程方案（2%），且因注射给药所需医护资源、患者就诊负担高，在低收入国家无法持续注射，存在脱落风险。基于 STREAM 第 2 阶段研究、相关项目实施及个体患者数据分析结果，WHO 于 2020 年推荐 9 个月全口服含贝达喹啉方案[4～6Bdq$_{(6个月)}$-Lfx/Mfx-Eto/Lzd$_{(2个月)}$-E-H$_h$-Z-Cfz/5Lfx/Mfx-Cfz-E-Z（Eto：Ethionamide，乙硫异烟胺）]，用于已排除对氟喹诺酮类药物耐药的 MDR/RR-TB 患者，推荐范围不受 HIV 状态限制；孕妇可采用以利奈唑胺替代乙硫异烟胺的方案，但妊娠期直接试验数据仍较有限，方案选择需结合母婴获益与风险进行个体化评估[37]。

（三）全口服短程方案的新突破

Nix-TB 研究是一项在南非开展的开放标签、Ⅲ期单臂临床试验，首先探索 6B-Pa-L 全口服短程方案在难治性耐药结核病患者中的应用，良好结局率高达 90%。但利奈唑胺 1200 mg 治疗 6～9 个月的毒性突出，外周神经病变和骨髓抑制发生率分别为 81%和 48%，提示需进一步优化利奈唑胺剂量与疗程[3]。然而，该研究未设置随机同期对照，且仅在南非一个国家开展，可能限制结果的可推广性。ZeNix 研究是一项国际多中心、部分盲法的Ⅲ期随机临床试验，比较了 B-Pa-L 方案中利奈唑胺的 4 种给药策略（1200 mg 26 周、1200 mg 9 周、600 mg 26 周、600 mg 9 周）。结果显示，利奈唑胺 600 mg 26 周的 B-Pa-L 方案在维持较好疗效的同时，安全性更优（良好结局率、周围神经病变率和骨髓抑制率分别为 91%、24%和 2%）[4]，虽然该研究未设置标准治疗对照组，各组样本量较小，可能影响疗效估计的精确性，但观察到的疗效与 Nix-TB 研究一致，这为后续方案优化提供了重要依据。

TB-PRACTECAL 研究是一项开放标签、多中心随机Ⅱ/Ⅲ期临床试验，为 6B-Pa-L-M 方案提供关键随机对照证据。该研究采用无缝两阶段设计，第 1 阶段按 1∶1∶1∶1 将受试者随机分组至标准治疗组、B-Pa-L 组、B-Pa-L-C 组、B-Pa-L-M 组。阶段性分析显示，B-Pa-L-M、B-Pa-L-C 和 B-Pa-L 组 8 周痰培养阴转率分别为 77%、67%和 46%。基于第 1 阶段数据，科学咨询委员会建议 B-Pa-L-M 和 B-Pa-L-C 进入第 2 阶段试验；但受新型冠状病毒感染疫情导致的招募延迟及资源限制等因素影响，最终仅推进 B-Pa-L-M 组进入第 2 阶段研究，B-Pa-L-C 和 B-Pa-L 组则停止新增入组，仅继续随访已入组患者。最终结果显示，在 mITT 人群中，B-Pa-L-M 方案 72 周时的良好结局率显著高于标准治疗组（88%和 59%），不良结局发生率明显低于标准治疗组（12%和 41%），且 108 周内≥3 级不良事件或严重不良事件发生率明显降低（23%和 50%）。对 B-Pa-L-C 和 B-Pa-L 组的事后分析显示，在第 72 周时，mITT 人群中两组的良好结局率分别为 77%和 86%，与标准治疗组（59%）相比均具有非劣性。但需注意，B-Pa-L-C 组相较于标准治疗组的效应估计受到较高失访比例的影响，该组失访率明显高于其他各组（标准治疗组为 1%；B-Pa-L-M 组为 3%；B-Pa-L-C 组为 8%；B-Pa-L 组为 0%）。安全性方面，B-Pa-L-C 组 72 周内发生≥3 级不良事件或严重不良事件的比例为 30%，高于 B-Pa-L-M 组（23%）和 B-Pa-L 组（24%），在评估 108 周内的不良事件时也发现了类似的结果。该研究存在一定局限性：标准治疗方案在研究期间随 WHO 推荐更新，B-Pa-L 组和 B-Pa-L-C 组的证据主要来自事后分析，且未纳入孕妇及低龄儿童，结果外推至上述人群时需谨慎。尽管如此，该研究显示 B-Pa-L-M 方案在疗效上优于传统长程方案，且具有疗程更短、药品负担更轻、生活质量改善及成本效益良好等优势[5]。因此，WHO 于 2022 年新增推荐 6B-Pa-L-M 方案用于 MDR/RR-TB 患者，对于对氟喹诺酮类药物耐药或不能使用莫西沙星者，可采用不含莫西沙星的 B-Pa-L 方案。而 B-Pa-L-C 方案与 B-Pa-L 相比，其获益与风险均有限，证据确定性极低，未显示出明显的净健康获益；且加入氯法齐明不仅增加方案成本和服药

负担，还可能因皮肤色素沉着及其他潜在不良反应降低患者的接受度，故未将 B-Pa-L-C 方案纳入推荐[7]。

在 B-Pa-L-M 方案不适用、普托马尼药物不可及，以及特殊人群方案选择受限的情况下，其他全口服短程方案可提供替代选择。BEAT-TB 研究是一项多中心、开放标签的随机对照Ⅲ期临床试验，评价以贝达喹啉、德拉马尼、利奈唑胺、左氧氟沙星、氯法齐明组成的 6 个月全口服治疗方案。该方案根据氟喹诺酮类药物药物敏感试验结果进行调整：对氟喹诺酮类药物敏感性未知时使用 B-D-L-Lfx-C，对氟喹诺酮类药物敏感使用 B-D-L-Lfx，对氟喹诺酮类药物耐药使用 B-D-L-C 方案，总疗程均为 6 个月。结果显示，6B-D-L-Lfx-C 方案的良好结局率非劣效于标准方案（86.1%和 86.0%），治疗期间≥3 级不良事件的发生率在两组间差异无统计学意义（31.2%和 37.0%）。该研究纳入 205 例（50.5%）HIV 感染者，未观察到 HIV 感染状态对试验治疗方案相对疗效产生明显影响，为该方案在合并 HIV 感染人群中的应用提供了直接证据；同时，该研究纳入了儿童（年龄为 8～17 岁）和妊娠女性，但样本量有限（30 例和 10 例），且缺乏低龄儿童的直接试验数据。因此，该研究为特殊人群提供了补充治疗选择，但不同人群的证据强度仍存在差异[6]。end-TB 研究则探索了对氟喹诺酮类药物敏感的 MDR/RR-TB 患者的 9 个月全口服方案。该研究是一项国际多中心、开放标签的Ⅲ期临床试验，对包含贝达喹啉、德拉马尼、利奈唑胺、左氧氟沙星、莫西沙星、氯法齐明和吡嗪酰胺等药物的 5 种方案（B-L-M-Z、B-L-Lfx-C-Z、B-D-L-Lfx-Z、D-C-L-Lfx-Z 和 D-C-M-Z）进行评价。结果显示，B-L-M-Z、B-L-Lfx-C-Z 和 B-D-L-Lfx-Z 3 种方案均表现出较好疗效，良好结局率分别为 89.0%、90.4%、85.2%。9D-C-M-Z 仅在 mITT 人群中达到非劣效标准，而 9D-C-L-Lfx-Z 未达到非劣效标准。该研究存在一定的局限性：仅纳入对氟喹诺酮类药物敏感且年龄≥15 岁的患者，其结果不能直接外推至对氟喹诺酮类药物耐药的患者和低龄儿童。尽管如此，该研究仍提供了高质量随机对照证据，证实了上述 3 种 9 个月全口服方案的非劣效性，为 MDR/RR-TB 治疗增加了新的有效选择[38]。

基于 BEAT-TB 和 end-TB 研究证据，WHO 在 2025 年发布的《结核病综合指南模块 4：治疗与患者关怀》新增推荐 6B-D-L-Lfx-C 方案用于伴或不伴氟喹诺酮类药物耐药的 MDR/RR-TB 患者，并将 9B-L-M-Z、9B-L-Lfx-C-Z 和 9B-D-L-Lfx-Z 方案新纳入已排除氟喹诺酮类药物耐药患者的推荐选择，三者的优先顺序为 B-L-M-Z、B-L-Lfx-C-Z 和 B-D-L-Lfx-Z，进一步拓展了全口服短程治疗方案的适用场景。在方案选择层级上，6B-Pa-L-M 是符合适用条件患者的首选方案；对于不符合适用条件或相关药物不可及而不能使用 B-Pa-L-M 的患者，可选择 6B-D-L-Lfx-C 方案；对于不能采用上述 6 个月方案且已排除氟喹诺酮类药物耐药的患者，可选择改良 9 个月方案（B-L-M-Z、B-L-Lfx-C-Z 和 B-D-L-Lfx-Z）[8]。

上述方案的有效实施均需快速、可靠的药物敏感试验，其中 9 个月方案还需同时确认吡嗪酰胺敏感性。然而，当前药物敏感试验覆盖率不足与关键药物耐药负担较重并存。2024 年全球 RR-TB 患者中接受氟喹诺酮类药物敏感试验的比例为 58%[1]。就耐药流行状况而言，TB-PRACTECAL 研究中氟喹诺酮类药物的耐药率为 19%～23%[5]，有研究显示我国 MDR/RR-TB 中氟喹诺酮类药物的耐药率高达 45.6%（249/546）[39]，吡嗪酰胺的耐药率约为 40.7%[40]。而药物敏感试验覆盖不足、关键药物耐药水平较高可能削弱部分短程方案的适用性。尤其在未明确氟喹诺酮类药物及吡嗪酰胺药敏信息之前，9 个月的全口服方案应谨慎使用，以避免因患者耐药情况未被及时识别而增加治疗失败、复发及获得性耐药风险[41]。

（四）国内短程方案的研发和应用

随着国际研究证据证实短程方案的疗效、WHO 对短程方案的推广，以及贝达喹啉、德拉马尼和普托马尼等新药在国内获批上市，我国结合国内耐药谱特征、药物可及性及人群特点，积极探索本土化全口服短程方案。TB-TRUST 是我国开展的一项多中心、开放标签随机对照非劣效试验，纳入已排除氟喹诺酮及二线注射剂耐药的 RR-TB 患者，评价 6～9Lfx-Lzd-Cs-Cfz±Z 全口服短程方案。结果显示，该方案在 mITT 人群中的 84 周良好结局率非劣效于 9 个月含注射剂方案（76.1%和 63.7%），可作为贝达喹啉、德拉马尼或普托马尼不可及患者的补充选择[42]。但鉴于我国 MDR/RR-TB 患者氟喹诺酮类药物的耐药率较高（45.60%）[39]，该方案的适用范围受到限制，治疗前需明确氟喹诺酮类药物

敏感性信息。MDR-Chin 研究探索了 3 种 9 个月全口服短程方案（Bdq-Lzd-Mfx-Cs-Z、Lzd-Mfx-Cs-Cfz-Z、Bdq-Lzd-Cs-Cfz-Z）在 MDR-TB 和准广泛耐药结核病中的疗效和安全性，整体良好结局率达 92.9%[43]。此外，我国还有多项临床研究正在开展，如多中心、随机Ⅲ期临床研究 INSPIRE-CODA（NCT06081361）旨在评估 6 个月贝达喹啉、德拉马尼、康替唑胺、左氧氟沙星（莫西沙星）或贝达喹啉、德拉马尼、康替唑胺、氯法齐明对比标准方案的疗效及安全性。INSPIRE-B-D-L-Lfx（NCT06649721）旨在评估 6B-D-L-Lfx-C 对中国 RR-TB 患者有效性及安全性。

为制定符合我国实际的治疗策略并规范短程方案临床应用，我国先后发布《耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识（2021 年版）》[44]、《耐药结核病全口服短程治疗专家共识》[45]和《中国耐多药/利福平耐药结核病化学治疗指南（2026 年版）》[46]等文献，对适用人群、药物选择、治疗监测及不良反应管理提出建议，推动短程方案由研究证据向规范化临床应用转化。

三、未来研发方向和展望

（一）实施性研究与真实世界证据积累

现有 MDR/RR-TB 短程治疗方案的疗效和安全性证据主要来源于随机对照试验和严格管理条件下的队列研究，而常规诊疗环境中的药品供应、检测能力、随访管理条件存在差异。因此，未来我国仍需开展多地区、大样本真实世界研究和实施性研究，评价短程方案在不同资源水平地区的疗效、安全性、治疗完成率、成本效益和患者可接受性。相关研究应进一步关注药品采购供应、快速诊断与转诊路径、基层随访管理、不良反应监测，以及医保支付和患者支持措施等因素对方案实施效果的影响，从而为短程方案由临床研究证据向常规公共卫生实践转化提供依据。

（二）精准化与个体化治疗策略

随着短程治疗方案从临床试验走向更广泛的真实世界应用，如何在维持疗效的同时降低药物毒性，是方案优化的重要研究方向。B-Pa-L-M 等短程方案在临床研究中可获得较好的治疗结局，但其核心药物仍涉及 QT 间期延长、骨髓抑制、周围神经病变等安全性风险[47-48]。由于不同患者在药物吸收、代谢、并发症状态及生理特征方面存在差异，固定剂量方案在部分人群中可能出现药物暴露不足或毒性增加。因此，未来研究需进一步结合患者药物暴露水平、并发症状态及特殊生理特征，通过治疗药物监测进行药物浓度检测实现个体化药物剂量调整以优化暴露量，在维持有效血药浓度和治疗效果的同时降低药物毒性。此外，特殊人群的证据基础尚不均衡。合并 HIV 感染者已被多项随机试验纳入，直接证据相对充分；孕妇和哺乳期妇女在多项关键试验中未被纳入，现有直接证据有限，需审慎开展母婴获益风险评估；儿童证据主要来自青少年和年长儿童，6 岁以下儿童的治疗方案疗效、安全性及药代动力学数据仍较为缺乏[5-6,8,36]。未来研究应进一步积累上述特殊人群的循证证据，以明确短程方案在不同特殊人群中的适用边界。

（三）更短程治疗方案与新型治疗方向

现有短程方案虽已大幅缩短了 MDR/RR-TB 的疗程，但未来仍可进一步探索更短程、安全、高效的全口服治疗方案。近年来，抗结核新药研发管线活跃，大量具备全新作用机制的抗结核候选化合物已进入Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床研究阶段。依据未来临床应用定位，这些候选化合物可分为替代组分、全新组合、挽救治疗三大类别。其中，现有方案核心替代药物的作用靶点与已上市药物相近，但具备更优异的药代动力学与药效特性，心脏、神经等毒副作用更低，可替换 B-Pa-L-M、B-D-L-Lfx-C 方案中耐受性不佳的药物。该类药物覆盖多种作用机制，作用于 ATP 合酶的 TBAJ-876、TBAJ-587、WX-081[49-50]，可替代贝达喹啉以降低心脏 QTc 间期延长的风险；抑制蛋白质合成的 OTB-658、MK-7762、TBI-223、Sutezolid、Tedizolid、Delpazolid、Ganfeborole[51-55]，可替代利奈唑胺降低周围神经病变和骨髓抑制风险；抑制分枝菌酸的 SQ109、JBD0131 或可替换普托马尼或德拉马尼[56-57]，而 TBI-166 作为氯法齐明的类似物可以有效减轻药物蓄积毒性及皮肤、黏膜的色素沉着问题[58]。其中，WX-081 已推进Ⅲ期临床研究，是优化现有短程方案最具转化前景的替代药物之一。具备全新作用机制的在研药物，可用于构建不依赖贝达喹啉、氯法齐明、利奈唑胺等药物的新型短程口服方案，规避 QT 间期延长、神经毒性叠加等风险，通过多靶点、多通路协同杀菌，进一步强化持留菌清除能力，实现疗程进一步缩短。其中，DprE1 抑制剂 BTZ-043、Macozinone、TBA-7371、OPC-167832、NTB-3119M 可抑制阿拉伯聚糖合成[59-63]；腺苷酸

环化酶 *Rv1625c* 的激动剂 GSK2556286、TBD11 可干扰菌体胆固醇代谢[64-65]；Telacebec 主要通过干扰氧化呼吸链发挥杀菌作用[66]。将 *Rv1625c* 的激动剂、ATP 合酶抑制剂、DprE1 抑制剂、氧化呼吸链干扰剂等不同机制药物进行联用，可形成多通路协同杀菌的全新方案。此外，此类方案还可作为极端难治性结核病患者的挽救治疗备选方案，适用于对 B-Pa-L-M 和 B-D-L-Lfx-C 方案中全部核心药物耐药，或存在严重心脏、血液系统基础疾病、无法耐受现有新药的患者。除了 DprE1 抑制剂与贝达喹啉存在低水平耐药之外[67-68]，其余全新靶点新药与现有上市药物无交叉耐药性，可灵活配伍制定个体化挽救方案，有效填补了广泛耐药结核病的临床治疗空白。

除直接杀菌外，宿主导向治疗（host-directed therapy，HDT）和疫苗辅助治疗是未来重要的研究方向。HDT 增强宿主免疫应答、减轻组织损伤或降低耐药风险，与化疗产生协同作用[69-70]。例如，一项研究方案探索了柳氮磺吡啶作为 HDT 用于治疗准广泛耐药结核病的潜力[71]。疫苗作为化疗的辅助手段，有望缩短疗程并预防复发。在豚鼠潜伏感染模型中的研究显示，新型亚单位疫苗 AEC/BC02 与 INH-RFP 短程化疗联合使用，能显著降低病理评分和细菌负荷，其保护效果优于单纯化疗[72]。未来需进一步探索 HDT 和疫苗的最佳应用时机、组合方案及其在不同耐药类型患者中的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 刘书亚和杨丹：文献查阅、起草文章；初乃惠和阮云洲：对文章的知识性内容作批评性审阅；任敬娟：文献查阅；王倪和成诗明：拟定研究方向、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导修改、支持性贡献

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2025 [R]. Geneva: World Health Organization, 2025.

[2] Geng X, Zhang F, Liu R, et al. Efficacy and safety of treatment regimens for drug-resistant tuberculosis in different regions: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2026, 26(1): 361. doi: 10.1186/s12879-026-12642-x.

[3] 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. doi:10.1056/NEJMoa1901814.

[4] Conradie F, Bagdasaryan T R, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2022, 387(9): 810-823. doi:10.1056/NEJMoa2119430.

[5] Nyang'wa B T, Berry C, Kazounis E, et al. Short oral regimens for pulmonary rifampicin-resistant tuberculosis (TB-PRACTECAL): an open-label, randomised, controlled, phase 2B-3, multi-arm, multicentre, non-inferiority trial[J]. Lancet Respir Med, 2024, 12(2): 117-128. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00389-2.

[6] Conradie F, Badat T, Poswa A, et al. A pragmatic trial of a 6-month strategy for rifampicin-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2026, 394(24): 2429-2439. doi:10.1056/NEJMoa2503687.

[7] World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, 2022 Update[R]. Geneva: World Health Organization, 2022.

[8] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care[R]. Geneva: World Health Organization, 2025.

[9] Wang J, Xue Y, Nie W, et al. Safety and tolerability of contezolid versus linezolid for short-term treatment of rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis: a randomized controlled study[J]. Infect Drug Resist, 2025, 18: 3307-3315. doi: 10.2147/IDR.S516991.

[10] Wang J, Nie W, Ma L, et al. Clinical utility of contezolid-containing regimens in 25 cases of linezolid-intolerable tuberculosis patients[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 6237-6245. doi:10.2147/IDR.S425743.

[11] 中国防痨协会，《中国防痨杂志》编辑委员会，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，等. 康替唑胺治疗结核病专家共识[J]. 中国防痨杂志，2025，47(2)：123-129. doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20240480.

[12] Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Synthase of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Science, 2005, 307(5707): 223-227. doi:10.1126/science.1106753.

[13] Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. MMWR Recomm Rep, 2013, 62(RR-09): 1-12.

[14] Li R, Ma J B, Yang H, et al. Effects of Bedaquiline Combined with Fluoroquinolone and/or Clofazimine on QT Interval in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Retrospective Study[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(4): e0104823. doi:10.1128/spectrum.01048-23.

[15] 初乃惠，李强，聂文娟，等. 抗结核药物所致 QTc 间期延长临床监测和管理专家共识[J]. 中国防痨杂志，2024，46(1)：8-17. doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20230271.

[16] Stover C K, Warrener P, VanDevanter D R, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis[J]. Nature, 2000, 405(6789): 962-966. doi: 10.1038/35016103.

[17] Singh R, Manjunatha U, Boshoff H I M, et al. PA-824 Kills Nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by Intracellular NO Release[J]. Science, 2008, 322(5906): 1392-1395. doi: 10.1126/science.1164571.

[18] Keam S J. Pretomanid: First Approval[J]. Drugs, 2019, 79(16): 1797-1803. doi:10.1007/s40265-019-01207-9.

[19] Stancil S L, Mirzayev F, Abdel-Rahman S M. Profiling Pretomanid as a Therapeutic Option for TB Infection: Evidence to Date[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 2815-2830. doi: 10.2147/DDDT.S281639.

[20] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a Nitro-Dihydro-Imidazooxazole Derivative with Promising Action against Tuberculosis *In Vitro* and In Mice[J]. PLoS Med, 2006, 3(11): e466. doi: 10.1371/journal.pmed.0030466.

[21] Ryan N J, Lo J H. Delamanid: First Global Approval[J]. Drugs, 2014, 74(9): 1041-1045. doi:10.1007/s40265-014-0241-5.
[22] Szumowski J D, Lynch J B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 677-682. doi:10.2147/DDDT.S60923.
[23] Garcia-Prats A J, Frias M, Van Der Laan L, et al. Delamanid Added to an Optimized Background Regimen in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: Results of a Phase Ⅰ/Ⅱ Clinical Trial[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(5): e0214421. doi:10.1128/aac.02144-21.
[24] Swaney S M, Aoki H, Ganoza M C, et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(12): 3251-3255. doi:10.1128/AAC.42.12.3251.
[25] Imperial M Z, Nedelman J R, Conradie F, et al. Proposed linezolid dosing strategies to minimize adverse events for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(10): 1736-1747. doi:10.1093/cid/ciab699.
[26] Chen T, Li W, Shen F, et al. The structure, properties, and clinical utility of contezolid for antituberculosis: a narrative review[J]. Infect Dis Ther, 2026, 15(1): 43-56. doi:10.1007/s40121-025-01256-6.
[27] Lechartier B, Cole S T. Mode of action of clofazimine and combination therapy with benzothiazinones against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(8): 4457-4463. doi:10.1128/AAC.00395-15.
[28] Aldred K J, Blower T R, Kerns R J, et al. Fluoroquinolone interactions with *Mycobacterium tuberculosis* gyrase: Enhancing drug activity against wild-type and resistant gyrase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(7): E839-E846. doi:10.1073/pnas.1525055113.
[29] Shee S, Singh S, Tripathi A, et al. Moxifloxacin-mediated killing of *Mycobacterium tuberculosis* involves respiratory downshift, reductive stress, and accumulation of reactive oxygen species[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(9): e0059222. doi:10.1128/aac.00592-22.
[30] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
[31] 初乃惠，陈效友，聂文娟，等. 环丝氨酸治疗结核病的临床用药指南[J]. 中国防痨杂志，2020，42(6)：540-547. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.06.001.
[32] Van Deun A, Maug A K J, Salim M A H, 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. doi:10.1164/rccm.201001-0077OC.
[33] Moodley R, Godec T R. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials[J]. Eur Respir Rev, 2016, 25(139): 29-35. doi:10.1183/16000617.0080-2015.
[34] Nunn A J, Phillips P P J, Meredith S K, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2019, 380(13): 1201-1213. doi:10.1056/NEJMoa1811867.
[35] Hewison C, Khan U, Bastard M, et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(6): 1006-1013. doi:10.1093/cid/ciac019.
[36] Goodall R L, Meredith S K, Nunn A J, 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. doi:10.1016/S0140-6736(22)02078-5.
[37] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
[38] Guglielmetti L, Khan U, Velásquez G E, et al. Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2025, 392(5): 468-482. doi:10.1056/NEJMoa2400327.
[39] Song Z, Liu C, He W, et al. Insight into the drug-resistant characteristics and genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(5): e0132423. doi:10.1128/spectrum.01324-23.
[40] Xia H, Van Den Hof S, Cobelens F, et al. Value of pyrazinamide for composition of new treatment regimens for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 19. doi:10.1186/s12879-020-4758-9.
[41] Domínguez J, Boeree M J, Cambau E, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement[J]. Lancet Infect Dis, 2023, 23(4): e122-e137. doi:10.1016/S1473-3099(22)00875-1.
[42] Sun F, Li Y, Zhang Y, et al. A 6- to 9-months oral regimen for rifampicin-resistant tuberculosis: a randomized open-label noninferiority trial in China[J]. Clin Microbiol Infect, 2026, 32(3): 429-439. doi:10.1016/j.cmi.2025.11.015.
[43] Fu L, Zhang X, Xiong J, et al. Selecting an appropriate all-oral short-course regimen for patients with multidrug-resistant or pre-extensive drug-resistant tuberculosis in China: A multicenter prospective cohort study[J]. Int J Infect Dis, 2023, 135: 101-108. doi:10.1016/j.ijid.2023.08.001.
[44] 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.
[45] 中国防痨协会，《中国防痨杂志》编辑委员会，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. 耐药结核病全口服短程治疗专家共识[J]. 中国防痨杂志，2025，47(7)：830-839. doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20250087.
[46] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药/利福平耐药结核病化学治疗指南(2026 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志，2026，49(6)：623-643. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20251104-00674.
[47] Kwak N, Kim J Y, Han A, et al. Optimal dosing and duration of linezolid for the treatment of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2025, 66(2): 2500315. doi:10.1183/13993003.00315-2025.
[48] Zhurkin D, Gurbanova E, Campbell J R, et al. Safety of prolonged treatment with bedaquiline in programmatic conditions[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(2): 00685-2021. doi:10.1183/23120541.00685-2021.
[49] Sutherland H S, Tong A S T, Choi P J, et al. 3,5-dialkoxypyridine analogues of bedaquiline are potent antituberculosis agents with minimal inhibition of the hERG channel[J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(7): 1292-1307. doi:10.1016/j.bmc.2019.02.026.
[50] Yao R, Wang B, Fu L, et al. Sudapyridine (WX-081), a novel compound against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(1): e0247721. doi:10.1128/spectrum.02477-21.
[51] Guo S, Wang B, Fu L, et al. *In Vitro* and *In Vivo* Activity of Oxazolidinone Candidate OTB-658 against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(11): e0097421. doi:10.1128/AAC.00974-21.
[52] Crowley B M, Boshoff H I, Boving A, et al. Discovery and

development of a new oxazolidinone with reduced toxicity for the treatment of tuberculosis[J]. Nat Med, 2026, 32(2): 553-560. doi:10.1038/s41591-025-04164-x.

[53] Li S Y, Converse P J, Betoudji F, et al. Next-generation diarylquinolines improve sterilizing activity of regimens with pretomanid and the novel oxazolidinone TBI-223 in a mouse tuberculosis model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 67(4): e0003523. doi:10.1128/aac.00035-23.

[54] Chen R H, Burke A, Cho J G, et al. New oxazolidinones for tuberculosis: are novel treatments on the horizon? [J]. Pharmaceutics, 2024, 16(6): 818-844. doi:10.3390/pharmaceutics16060818.

[55] Diacon A H, Barry C E, Carlton A, et al. A first-in-class leucyl-tRNA synthetase inhibitor, ganfeborole, for rifampicin-susceptible tuberculosis: a phase 2a open-label, randomized trial[J]. Nat Med, 2024, 30(3): 896-904. doi: 10.1038/s41591-024-02829-7.

[56] Luo W, Huang Z, Xu D, et al. Discovery and preclinical evaluations of JBD0131, a novel nitrodihydro-imidazooxazole anti-tuberculosis agent[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2022, 72: 128871. doi:10.1016/j.bmcl.2022.128871.

[57] Tahlan K, Wilson R, Kastrinsky D B, et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(4): 1797-1809. doi:10.1128/AAC.05708-11.

[58] Lu Y, Zheng M, Wang B, et al. Clofazimine analogs with efficacy against experimental tuberculosis and reduced potential for accumulation[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(11): 5185-5193. doi:10.1128/AAC.00699-11.

[59] Makarov V, Manina G, Mikusova K, et al. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis [J]. Science, 2009, 324(5928): 801-804. doi: 10.1126/science.1171583.

[60] Makarov V, Lechartier B, Zhang M, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones[J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(3): 372-383. doi:10.1002/emmm.201303575.

[61] Shirude P S, Shandil R K, Manjunatha M R, et al. Lead optimization of 1,4-azaindoles as antimycobacterial agents[J]. J Med Chem, 2014, 57(13): 5728-5737. doi: 10.1021/jm500571f.

[62] Hariguchi N, Chen X, Hayashi Y, et al. OPC-167832, a novel carbostyril derivative with potent antituberculosis activity as a DprE1 inhibitor[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(6): e0202019. doi:10.1128/AAC.02020-19.

[63] Xu M, Zhang L, Wang B, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of a novel benzothiopyranone candidate NTB-3119M against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Tuberculosis, 2025, 154: 102654. doi:10.1016/j.tube.2025.102654.

[64] Nuermberger E L, Martínez-Martínez M S, Sanz O, et al. GSK2556286 is a novel antitubercular drug candidate effective *In Vivo* with the potential to shorten tuberculosis treatment [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(6): e0013222. doi:10.1128/aac.00132-22.

[65] Wilburn K M, Montague C R, Qin B, et al. Pharmacological and genetic activation of cAMP synthesis disrupts cholesterol utilization in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. PLOS Pathog, 2022, 18(2): e1009862. doi:10.1371/journal.ppat.1009862.

[66] De Jager V R, Dawson R, Van Niekerk C, et al. Telacebec (Q203), a new antituberculosis agent[J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1280-1281. doi:10.1056/NEJMc1913327.

[67] Poulton N C, Azadian Z A, DeJesus M A, et al. Mutations in rv0678 confer low-level resistance to benzothiazinone DprE1 inhibitors in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(9): e0090422. doi: 10.1128/aac.00904-22.

[68] Almeida D V, Converse P J, Nuermberger E L. Mutations in Rv0678 reduce susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to the DprE1 inhibitor TBA-7371 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 67(3): e0005223. doi:10.1128/aac.00052-23.

[69] Kilinç G, Saris A, Ottenhoff T H M, et al. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections[J]. Immunol Rev, 2021, 301(1): 62-83. doi:10.1111/imr.12951.

[70] Tian N, Chu H, Li Q, et al. Host-directed therapy for tuberculosis[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 267. doi:10.1186/s40001-025-02443-4.

[71] Fu L, Xiong J, Wang H, et al. Study protocol for safety and efficacy of all-oral shortened regimens for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter randomized withdrawal trial and a single-arm trial [SEAL-MDR][J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 834. doi:10.1186/s12879-023-08644-8.

[72] Guo X, Lu J, Li J, et al. The Subunit AEC/BC02 Vaccine Combined with Antibiotics Provides Protection in *Mycobacterium tuberculosis*-Infected Guinea Pigs[J]. Vaccines, 2022, 10(12): 2164. doi:10.3390/vaccines10122164.

(收稿日期:2026-07-02;网络出版日期:2026-07-28)

(本文编辑:缪鸿豪/范永德)