

# 氯法齐明治疗结核病的临床应用指南

首都医科大学附属北京胸科医院

中国防痨协会临床试验专业分会 《中国防痨杂志》编辑委员会

**【摘要】** 氯法齐明作为治疗耐药结核病的核心药物之一,由于缺乏规范性指导意见,中国防痨协会临床试验专业分会与《中国防痨杂志》编辑委员会组织相关专家制定本指南。本指南介绍了氯法齐明的分子结构与作用机制、药效学与药代动力学、耐药机制、不同类型人群的临床应用、适应证与禁忌证、剂量用法、化疗方案的制订,以及不良反应和临床应用注意事项等内容,以期对临床规范使用氯法齐明起到指导性作用。

**【关键词】** 结核; 结核, 抗多种药物性; 氯法齐明; 治疗应用; 实践指南

**Guideline for clinical application of clofazimine in the treatment of tuberculosis** Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Clinical Trial Branch of the Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis

Corresponding authors: CHU Nai-hui, Email: dongchu1994@sina.com;

CHEN Xiao-you, Email: chenxy1998@hotmail.com

**【Abstract】** Clofazimine, as one of the core drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis, lacks regulatory guideline. The Clinical Trial Branch of the Chinese Antituberculosis Association and the Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis organized relevant experts to develop this guideline. This guideline formulated the molecular structure, mechanism of action, pharmacodynamics and pharmacokinetics, mechanism of drug resistance, indications and contraindications, dosage, chemotherapy regimen, adverse effect and precautions for clinical application to guide the clinical application for different population with clofazimine in practice.

**【Key words】** Tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant; Clofazimine; Therapeutic uses; Practice guideline

结核病是一种慢性传染病,是由结核分枝杆菌复合群感染后引发的慢性疾病。2019 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)<sup>[1]</sup>全球结核病报告中显示,2018 年全球新发结核病患者约 1000 万例,约 145 万例死于结核病,是全球十大死亡疾病之一;2018 年约有 50 万例耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)和耐利福平结核病(rifampicin resistant tuberculosis, RR-TB)的新发病例。由于对现有的抗结核药物耐药率的增加,相比于敏感结核病 95% 的治疗成功

率<sup>[2-3]</sup>,耐药结核病治疗成功率 $<44\%$ <sup>[4-5]</sup>。尽管有贝达喹啉、德拉马尼等新药,2016 年 WHO 耐药结核病治疗指南和《中国耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)》都将氯法齐明(clofazimine, Cfz)作为治疗耐药结核病的核心药物之一。但因为氯法齐明在我国应用于抗结核药物治疗的时间较短,尚缺乏氯法齐明治疗耐药结核病的规范性指导意见,中国防痨协会临床试验专业分会与《中国防痨杂志》编辑委员会组织相关专家制定本指南,期望对临床规范使用氯法齐明起到指导性作用。

## 一、概述

1. 氯法齐明介绍:氯法齐明最早在 1954 年合成<sup>[6]</sup>,并将其作为治疗结核病的药物,尽管其在体外具有很好的抗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)活性,但在后续实验中发现,氯法齐明在豚鼠、兔和非人灵长类动物体内的疗效较差,并具有皮肤红染等不良反应,再加上 20 世纪 50—60 年代异烟肼、利福平、乙胺丁醇及吡嗪酰胺等一线抗结核药物的出现,氯法齐明应用逐渐减少<sup>[7]</sup>。由于其



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.05.001

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2017ZX09304009);

“十二五”国家科技重大专项(2015ZX10003001-002)

通信作者:初乃惠,Email: dongchu1994@sina.com;陈效友,

Email: chenxy1998@hotmail.com

在麻风分枝杆菌感染的治疗中发挥了很好的作用,1981 年被 WHO 推荐作为治疗麻风病组合方案的药物之一<sup>[8]</sup>。除了对 MTB 和麻风分枝杆菌发挥作用外,氯法齐明也显示出对其他分枝杆菌优异的抗菌活性,包括快速生长分枝杆菌(如脓肿分枝杆菌、偶发分枝杆菌及耻垢分枝杆菌)和缓慢生长的分枝杆菌(如鸟分枝杆菌复合群)<sup>[9-13]</sup>。近年来,随着 MDR-TB 和广泛耐药结核病(extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB)的广泛流行,以及氯法齐明区别于其他药物的靶标和分子作用机制<sup>[14]</sup>,人们对其抗结核作用重新产生了兴趣,特别是在孟加拉国开展的含氯法齐明方案治疗 MDR-TB 的系列研究取得成功并推广应用后,现已成为耐药结核病治疗方案的重要组成部分<sup>[15-16]</sup>。WHO<sup>[17]</sup>在 2016 年的《耐药结核病治疗指南》中将其归为 MDR-TB 的核心治疗药物。2019 年的《WHO 耐多药或利福平耐药结核病治疗指南》<sup>[18]</sup>中,将氯法齐明调整到治疗耐药结核病 B 组的核心药物。

2. 推荐意见评估:本指南采用 WHO 推荐的证据质量分级和推荐强度系统[简称“GRADE 系统”(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)]对推荐意见的级别(表 1)和循证医学证据的质量(表 2)进行评估。

二、分子结构与作用机制

氯法齐明[10-(对-氯苯基)-2,10-二氢-3-(对-氯苯氨基)-2-异丙亚氨基吩嗪],别名氯苯吩嗪、克风敏等,分子式 C<sub>27</sub> H<sub>22</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>4</sub>,相对分子质量为 473.40,熔点为 211~215℃,是一种红色的亚胺基苯嗪类药物。氯法齐明的关键结构特征是吩嗪核,

在吩嗪核的 C-2 位具有烷基亚氨基(R-亚氨基)基团,在 C-3 和 N-10 位具有苯基取代基<sup>[7]</sup>。

氯法齐明的作用机制尚不完全清楚。其高亲脂性使得其具有高效跨膜渗透的特性,在 pH 值为 7 时氧化还原电位为-0.18 V,有利于细胞内氧化还原循环<sup>[19]</sup>。氯法齐明也可激活磷脂酶 A2 的活性,使溶血卵磷脂积聚,从而抑制分枝杆菌生长<sup>[20]</sup>。氯法齐明亦可加速过氧化氢产生,增强巨噬细胞的杀菌效果<sup>[21]</sup>。氯法齐明还可通过结合 MTB DNA 的鸟嘌呤碱,从而抑制细菌的复制和转录,抑制依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,阻止 RNA 的合成,抑制蛋白质合成<sup>[22-23]</sup>,随后的研究又证实氯法齐明通过影响细胞内氧化还原循环和介导膜的不稳定性产生抗结核作用<sup>[14, 24]</sup>。同时,氯法齐明与 γ-干扰素的协同作用<sup>[25]</sup>和能逆转 MTB 衍生因子对吞噬细胞细胞内杀伤机制的抑制作用<sup>[26]</sup>,也有可能与其抗 MTB 活性有关。多种作用机制导致氯法齐明与其他抗结核药物相比,更不易产生耐药性<sup>[27]</sup>。

【推荐意见-1】氯法齐明有多种抗 MTB 作用机制,最可能的作用机制是通过干扰 MTB 的核酸代谢,与其 DNA 结合,抑制依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,阻止 RNA 的合成,从而抑制细菌蛋白的合成,发挥其抗菌作用。与其他抗结核药物相比,更不易产生耐药性(1B)。

三、药效学研究

氯法齐明在体外药物敏感性试验(简称“药敏试验”)中显示出了对 MTB 优异的活性<sup>[28-30]</sup>,其对 MTB 标准株的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为 0.12~0.24 μg/ml,对 MTB

表 1 GRADE 系统推荐意见的强度等级

推荐强度	具体描述
强推荐(1 级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐(2 级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表 2 GRADE 系统证据质量等级及其定义

证据级别	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实的效应值;进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等:估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值的的确信程度有限:估计值与真实值可能大不相同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎没有信心:估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定

耐药株的 MIC 范围为 0.12~1.92  $\mu\text{g/ml}$ <sup>[31]</sup>。其中 MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 分别为 0.25 mg/L 和 0.50 mg/L<sup>[32]</sup>。

氯法齐明对缓慢繁殖的 MTB 具有较好的抗菌活性,其 MIC 和最低杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC)分别为 0.06 mg/L 和 0.30 mg/L<sup>[33]</sup>。缓慢繁殖的 MTB 负责生物膜和肉芽肿的形成,氯法齐明对其生长抑制的作用可促进 MTB 与其他抗结核药物的接触<sup>[33-34]</sup>,进而增强抗结核活性。

体外研究显示,乙胺丁醇<sup>[35]</sup>、对氨基水杨酸、丙硫异烟胺、克拉霉素、卷曲霉素<sup>[36]</sup>、吡嗪酰胺、利福平、氟喹诺酮类和阿米卡星<sup>[37]</sup>对氯法齐明可能均具有协同作用,机制可能与增加了 MTB 细胞壁的渗透性<sup>[38]</sup>、酸性环境可提高氯法齐明的活性<sup>[37]</sup>等有关,还可防止 MTB 对异烟肼发生耐药<sup>[27]</sup>。但氯法齐明与贝达喹啉合用可能会增加心脏方面的毒性<sup>[39]</sup>。

用标准株和耐药株分别感染小鼠的结核病模型中,氯法齐明分别降低了小鼠肺脏和脾脏中的 MTB 数量,虽然活性稍逊于异烟肼,但仍表现出了较好的体内抗结核作用。并且与单独使用抗结核药物利福平、异烟肼和吡嗪酰胺的小鼠相比,加入氯法齐明后可将治愈时间从 6 个月缩短至 4 个月<sup>[40]</sup>。同时,由氯法齐明、SQ109、贝达喹啉和吡嗪酰胺组成的方案治疗耐药结核病小鼠模型,也缩短了治疗疗程且未出现复发<sup>[41]</sup>。其缩短疗程的特性可能与后期杀菌活性(late bactericidal activity, LBA)有关<sup>[42]</sup>。

动物实验证实,不同剂量的氯法齐明在用药最初 2 周没有表现出明显的抗菌活性,但是随后表现出了与剂量无关的抗菌活性,既不依赖给药剂量也不依赖组织中的药物浓度<sup>[43]</sup>。同样,在人体中,氯法齐明在治疗的前 14 天也未能表现出早期杀菌活性(early bactericidal activity, EBA)<sup>[33]</sup>。其原因可能与氯法齐明对缓慢繁殖的 MTB 具有较好抗菌活性有关<sup>[42]</sup>。

氯法齐明的抗菌活性与病理进展状态相关,其在缺氧性肺肉芽肿和干酪样坏死小鼠模型中的治疗效果弱于无干酪坏死组。相反在肉芽肿形成之前使用氯法齐明可恢复药物的抗菌活性<sup>[34]</sup>。

【推荐意见-2】氯法齐明为杀菌药,与多种抗结核药物有协同作用,对缓慢生长的 MTB 活性最高,但缺乏 EBA,早期应用可缩短治疗疗程(1B)。

#### 四、药代动力学研究

氯法齐明的生物利用度存在个体差异,范围约

为 45%~62%,与高脂食物同服可增加其吸收,而在没有食物摄入的情况下,血药浓度可减少 30%<sup>[44]</sup>。

氯法齐明每日口服 100、300 和 400 mg,平均血液峰浓度分别为 0.70、1.00 和 1.41 mg/L。

由于氯法齐明的高亲脂性,其主要分布于脂肪组织和网状内皮系统的细胞内<sup>[45]</sup>,并且组织浓度高于血液浓度,但脑脊液内浓度低。尽管其具有高亲脂性,但在干酪性肉芽肿中无法渗透聚集。对患者的肉芽肿病变进行检查,发现氯法齐明主要在肉芽肿的外围区域(由巨噬细胞、上皮样巨噬细胞和淋巴细胞组成)积聚,其水平明显高于坏死中心区域<sup>[42]</sup>。

氯法齐明从组织中代谢及排泄至体外的速度缓慢。单次给药后半衰期约 10 d,连续给药后半衰期至少在 70 d 以上<sup>[46]</sup>。动物实验表明,连续给药 4~20 周、停药 3~12 周,血浆氯法齐明水平仍高于对 MTB 的 MIC<sup>[43]</sup>。氯法齐明的缩短疗程和降低复发率的特点也归因于其较长的半衰期、较高的组织蓄积<sup>[47-48]</sup>,以及持续的抗生素后效应(post antibiotic effect, PAE);动物实验中,未接受氯法齐明治疗的小鼠,停止治疗后 MTB 立即开始再生长;而接受氯法齐明治疗的小鼠中,MTB 再生长延迟至 6 周后<sup>[49]</sup>。

约 11%~66% 的药物经粪和胆汁排泄,以原型及代谢产物经尿排泄占 0.01%~0.41%,少量由痰液、皮脂、汗液排泄,乳汁中也含有药物。根据药代动力学模型分析,氯法齐明是中度至强效细胞色素 P450 超家族(cytochrome P450 proteins, CYP) 3A4/5 抑制剂和弱 CYP2C8 和 CYP2D6 抑制剂。因此,与氯法齐明合用时,CYP3A4/5 底物的药-时曲线下面积(AUC)增加的可能性不容忽视<sup>[50]</sup>。

【推荐意见-3】氯法齐明口服吸收存在个体差异,高脂食物有助于其吸收,生物利用度为 45%~62%,主要分布于脂肪组织和网状内皮系统细胞内,半衰期长,存在持续的抗生素后效应(1B)。主要经肝脏代谢,肾功能异常患者无需调整剂量(1A),与经 CYP3A4/5 代谢的药物合用时,可能需要减少后者的剂量(2B)。

#### 五、耐药机制

MTB 临床分离株对氯法齐明的耐药率较低,我国曾收集 90 株 XDR-TB 临床分离株,体外药敏试验结果表明其中 5 株(5.6%)对氯法齐明耐药,这 5 株对氯法齐明耐药菌株对贝达喹啉的 MIC 均高

于后者 MIC 的 4 倍上限值<sup>[51]</sup>。

对氯法齐明耐药的菌株 97% 具有 *rv0678* 基因突变, 其中包括 *rv0678* 基因中 53 位密码子 (60.0%) 和 157 位密码子 (20.0%) 的突变, 该基因编码 Rv0678 蛋白药物外排泵<sup>[52-54]</sup>, 该突变也表明其可能导致对贝达喹啉的交叉耐药<sup>[52, 55]</sup>。Rv0678 蛋白是抑制 *mmpS5-mmpL5* 基因表达的转录调节因子, *mmpS5-mmpL5* 基因是编码多底物 MmpS5-MmpL5 外排泵的基因<sup>[53, 56]</sup>。*rv0678* 的耐药相关突变体 (RAV) 已显示可导致贝达喹啉 (2~8 倍) 和氯法齐明 (2~4 倍) 的 MIC 升高<sup>[57]</sup>。MTB 对氯法齐明耐药的其他相关基因, 如 *rv1979c* 和 *rv2535* 等, 尚未确定其耐药机制<sup>[54]</sup>。

【推荐意见-4】氯法齐明的耐药率较低, 其耐药机制尚未完全确定, 与贝达喹啉可能存在交叉耐药, 所有接受氯法齐明或贝达喹啉治疗的患者都应行贝达喹啉或氯法齐明的表型药敏试验 (1C); 同时若检测到 *rv0678* 基因的突变, 则也应调整治疗方案 (1C)。

## 六、临床应用研究

### (一) MDR-TB/XDR-TB 的治疗

Meta 分析结果显示, 包含氯法齐明的化疗方案治疗耐药结核病成功率范围为 16.5%~87.8%, 平均治疗成功率为 61.96%<sup>[8]</sup>。在另一项长达 15 年的研究中, MDR-TB 患者经过平均 608 d 的包含氯法齐明的化疗方案治疗后, 治疗成功率为 75%<sup>[31]</sup>。与不含氯法齐明化疗方案组相比, 含氯法齐明组痰菌阴转率更高, 促进空洞愈合更快, 痰菌阴转治疗时间更短, 复发率更低<sup>[58-61]</sup>。“十三五”国家科技重大专项重大新药创制平台开展的氯法齐明治疗耐药结核病的系列研究也证实, 含氯法齐明化疗方案治疗 MDR-TB 的试验组较对照组获得了更高的成功率, 以及更快的痰菌阴转时间。在 3 个月治疗结束时, 68.7% 的试验组患者出现痰培养阴转, 而对照组仅为 55.99%<sup>[62-64]</sup>。该重大专项的另一项研究结果表明, 试验组和对照组的治疗成功率分别为 65.1% 和 47.3%, 对照组明显低于试验组。

另外, 多项临床研究证实, 包含氯法齐明的化疗方案成功缩短了 MDR-TB 的治疗疗程, 且治疗成功率约为 84%~89%<sup>[65]</sup>。孟加拉国的一项初治 MDR-TB 患者的研究, 采用包含氯法齐明的短程治疗方案 [4~6 高剂量 Gfx-E-Z-Cfz-Km-Pto-H/5 高剂量 Gfx-E-Z-Cfz (Gfx: gatifloxacin, 加替沙星; E: ethambutol, 乙胺丁醇; Z: pyrazinamide, 吡嗪酰胺;

Cfz: clofazimine, 氯法齐明; Km: kanamycin, 卡那霉素; Pto: prothionamide, 丙硫异烟胺; H: isoniazid, 异烟肼), 前面数字代表月数, 强化期结束时痰菌没有阴转的患者增加 2 个月的强化期] 将治疗周期由 20 个月缩短至 9~11 个月<sup>[65]</sup>, 治疗成功率为 87.9%<sup>[66]</sup>。另一项研究纳入 515 例患者, 其中 50% 的患者完成 9 个月的疗程, 95% 的患者完成 12 个月的疗程; 435 例治疗成功的患者中有 93.1% 进行了至少 1 年的随访, 其中 11 例治疗失败或复发, 治疗失败或复发最大的危险因素是对氟喹诺酮类药物耐药<sup>[65]</sup>。西非 9 个国家采用该短程方案治疗成功率达到 81.6%, 即使在 HIV 阳性的患者中也取得了相当高的治疗成功率<sup>[67]</sup>。喀麦隆一项研究报告, 包含氯法齐明的短程化疗方案治疗成功率为 89%, 随访 1 年无复发<sup>[68]</sup>。

值得注意的是, 氯法齐明治疗 XDR-TB 较 MDR-TB 患者的治疗成功率低<sup>[69-70]</sup>, 除此之外, 氯法齐明只用于强化期的治疗成功率 (66%) 低于用于强化期和巩固期全程的治疗成功率 (87%), 故认为治疗过程中使用氯法齐明治疗周期越长, 治疗效果越好<sup>[66]</sup>。而且有 Meta 分析结果表明, 氯法齐明可明显改善患者的治疗成功率而不影响死亡率<sup>[71]</sup>。

【推荐意见-5】应用含氯法齐明的化疗方案治疗 MDR-TB/XDR-TB 患者, 可使空洞愈合更快、痰菌阴转时间更短、复发率更低 (1A)。同时, 全程应用的疗效好于单纯强化期应用 (1A), 应用周期越长, 疗效越好 (1B)。

### (二) MDR-TB 并发 HIV 感染/AIDS 患者的治疗

氯法齐明不仅用于治疗单纯结核病患者, 同样也用于并发 AIDS 的结核病患者。含氯法齐明的化疗方案用于治疗耐药结核病并发 AIDS 患者, 较不含氯法齐明的化疗方案痰菌阴转率和治愈率均更高<sup>[72]</sup>, 治疗成功率从 28.6% 提高至 50%<sup>[8, 72-73]</sup>。对于严重的 XDR-TB 并发 HIV 感染患者, 含氯法齐明的化疗方案可使患者 6 个月痰菌阴转率提高 2 倍<sup>[72]</sup>。一项系统回顾和荟萃分析纳入 3489 例 MDR-TB 患者, 治疗方案含有氯法齐明者成功率为 62.0% (95%CI: 52.8%~71.1%), 且并发 HIV 感染患者的成功率与总体成功率差异无统计学意义<sup>[8]</sup>。

使用氯法齐明可提高并发 HIV 感染的结核病患者治疗效果的机制为: 其通过抑制 Kv1.3 (一种由效应记忆 T 细胞优先表达的钾通道) 选择性地扩增

中央记忆 T 细胞<sup>[74]</sup>,从而增强对 HIV 的相关免疫,进而改善治疗效果。此外,氯法齐明还可能影响抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)后的免疫重建。晚期免疫抑制患者的 ART 治疗可能导致免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS),导致宿主免疫力恢复延迟<sup>[75]</sup>;氯法齐明可能通过预防 IRIS,同时保持对 HIV 的特异性效应 T 细胞反应的完整性<sup>[76]</sup>,改善结核病并发 HIV 感染患者的治疗效果。

【推荐意见-6】应用含氯法齐明方案治疗 MDR-TB 并发 HIV 感染患者,痰菌阴转率、治疗成功率更高(1B);同时可改善患者免疫功能,预防 HIV 感染患者治疗后并发症(1C)。

### (三)耐药结核性脑膜炎患者的治疗

氯法齐明不能很好地通过血脑屏障,但是小鼠实验显示其能广泛分布于脑组织<sup>[77-78]</sup>。目前,尚无相关临床试验数据评估氯法齐明治疗耐药结核性脑膜炎的效果,在耐药结核性脑膜炎中的治疗价值未知,但有专家认为其可用于中枢神经系统感染<sup>[79]</sup>。

【推荐意见-7】尚未见氯法齐明应用于耐药结核性脑膜炎的报道,若不能组成有效方案时,可尝试使用(2C)。

### (四)Q-T 间期延长的 MDR-TB 患者的治疗

目前,尚无纳入 Q-T 间期延长的患者进行氯法齐明治疗 MDR-TB 效果评价相关的临床试验。一项纳入 373 例 MDR-TB 或非结核分枝杆菌(NTM)病患者的回顾性临床研究,仅记录有 3 例心脏相关不良事件,但都与药物无关;单独或联合使用可致 Q-T 间期延长的药物(氯法齐明、莫西沙星、贝达喹啉、德拉马尼或大环内酯类)是相对安全的。60 例(16.1%)患者接受了连续的心电图监测,在 10 例(16.7%,95%CI:8.0%~30.7%)患者中观察到显著的 Q-TcF(Fridericia 法心率校正的 Q-T 间期)改变(Q-TcF>500 ms 或增加>60 ms),并未出现临床事件。但此类药物联合使用的数量越多,Q-T 间期延长的越多<sup>[80]</sup>。

【推荐意见-8】氯法齐明应谨慎用于 Q-T 间期延长的 MDR-TB 患者(2C);应用时应密切监测心电图的变化(1A),特别是与其他可致 Q-T 间期延长的药物(莫西沙星、德拉马尼、贝达喹啉或大环内酯类)合用时。

### (五)特殊人群的治疗

1. 儿童:关于儿童 MDR-TB 患者使用氯法齐明的有效性和安全性方面缺乏数据<sup>[81]</sup>。尼日尔的一

项采用短程化疗方案(4~6Km-Gfx-Pto-Cfz-Z-高剂量 H-E/5Gfx-Cfz-Z-E)的研究报告,纳入了 120 例 MDR-TB 患者,其中成人(92%,110/120)和儿童/青少年(8%,10/120)9 个月化疗方案的治疗成功率分别为 88%和 83%,12 个月化疗方案的治疗成功率分别为 90%和 75%<sup>[82]</sup>。但在一项纳入了 641 例 MDR-TB 儿童患者的 Meta 分析显示,氯法齐明与儿童治疗成功之间未见明显相关性( $OR=0.55$ ,95%CI:0.02~19.20; $P=0.714$ )<sup>[83]</sup>。还需要更多临床试验和数据来验证氯法齐明对于儿童结核病的有效性和安全性。

2. 妊娠期妇女:在一项纳入了 5 例 MDR-TB 妊娠女性的研究中,其中 1 例患者治疗方案含有氯法齐明,该患者从诊断妊娠前 12 个月开始直至产后维持该方案,痰涂片及培养持续阴性,并且未观察到结核病传播至新生儿<sup>[84]</sup>。

【推荐意见-9】氯法齐明可应用于儿童 MDR-TB 患者,其短程化疗方案的疗效不如成人患者(2C),安全性有待考察(2C)。氯法齐明可应用于妊娠 MDR-TB 患者,安全性和疗效有待进一步研究(2C)。

### 七、适应证

根据以上的基础和临床研究结果,结合 WHO 及我国相关指南,氯法齐明治疗结核病的适应证如下:(1)RR-TB、MDR-TB、XDR-TB 的治疗方案中,作为方案的核心药物;(2)初治、复治、单耐药和多耐药结核病不能构成有效方案者<sup>[85]</sup>;(3)肝肾功能损伤不能组成有效方案者<sup>[85-86]</sup>。

【推荐意见-10】氯法齐明可应用于耐药结核病治疗(1A),以及不能组成有效方案者(1B)。

### 八、禁忌证

1. 绝对禁忌证:对本药品过敏者禁用。

2. 相对禁忌证:(1)孕妇:本药品大剂量可引起动物子代和胚胎植入率减少,药品能透过胎盘,对胎儿的影响报道不一<sup>[23]</sup>,但未证实对人体具致畸性<sup>[87-88]</sup>。(2)哺乳期妇女:本药品可进入乳汁,使接受哺乳的新生儿和儿童皮肤染色,哺乳期妇女应避免使用<sup>[23]</sup>。因发现动物子代出生后 3 d 其皮肤或脂肪组织色素减退,故不推荐哺乳期妇女应用本药品。(3)有胃肠疾患或胃肠疾患史、肝功能损伤者。(4)用药期间,患者出现腹部绞痛、恶心、呕吐、腹泻时,应减量、延长给药间期或停药<sup>[89]</sup>。

【推荐意见-11】对氯法齐明过敏者禁用(1A);孕妇慎用、哺乳期妇女应避免使用(1B)。

## 九、剂量、用法及制订化疗方案

### (一) 剂量与用法

虽然有研究显示 25~600 mg 的不同剂量,治疗效果差异并没有统计学意义<sup>[28]</sup>,但大部分研究的该药品推荐剂量为 100 mg/d<sup>[90-91]</sup>。WHO<sup>[92]</sup>耐药结核病指南中建议,前 2 个月使用 200 mg/d,后续使用 100 mg/d,患者耐受性较好。

目前,氯法齐明对儿童的安全性和有效性数据尚不足,《中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版)》<sup>[23]</sup>推荐 2~5 mg/kg,1 次/d,最大剂量 100 mg/d。如果需要较低的剂量,可以隔日给药,不宜将软胶囊打开。中国防痨协会<sup>[93]</sup>发布的《耐药结核病化学治疗指南(2019 年)》建议剂量为 100 mg/d。肾功能异常患者无需调整剂量,严重肝脏疾病患者谨慎使用或需要减少剂量<sup>[86]</sup>。

### (二) 化疗方案的制订

MDR-TB 短程治疗方案强化期 4~6 个月采用大剂量异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、莫西沙星、丙硫异烟胺、氯法齐明、阿米卡星,巩固期 5 个月采用乙胺丁醇、吡嗪酰胺、莫西沙星、氯法齐明,总疗程 9~12 个月,氯法齐明可以全程使用。4 个月强化期结束痰菌不能阴转的患者强化期可延长 2 个月。

长疗程化疗方案可根据患者的药敏试验结果制订个体化化疗方案,根据 WHO<sup>[18]</sup>的指南在长疗程的治疗方案中至少应该包括 5 种有效的抗结核药品,首选药品为左氧氟沙星/莫西沙星、贝达喹啉和利奈唑胺;次选药品为氯法齐明、环丝氨酸/特立齐酮。上述药品不能组成方案时可以添加其他药品。

【推荐意见-12】成年耐药结核病患者可采用的氯法齐明初始剂量为 200 mg/d,2 个月后使用 100 mg/d(1A);也可全程使用 100 mg/d(1A)。儿童患者为 2~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,可以隔日给药(1B)。长程或短程方案都应全程使用(1A)。

### 十、不良反应及临床应用注意事项

几乎所有患者服药后均会出现不同程度的皮肤和黏膜红染,多在 2~4 周后逐渐出现,呈粉红色、棕色,甚至黑色,并使尿、痰、汗液显红色,少数患者并可发生光敏反应。着色程度与剂量、疗程呈正比。停药 2 个月后色素逐渐减退,约 1~2 年才能褪完<sup>[94]</sup>。应注意个别患者因皮肤着色反应而导致抑郁症。可通过胎盘进入乳汁,使接受哺乳儿童皮肤染色,孕妇避免应用本品,哺乳期妇女不宜应用本品。

个别患者可出现皮肤色素减退。约 70%~

80%用本品治疗的患者皮肤有鱼鳞病样改变,尤以四肢为主,冬季常见,可伴皮疹和皮肤瘙痒,使用润肤乳可部分缓解,停药后 2~3 个月可好转。

较多患者服药后有胃肠道反应,恶心反酸较多见,呕吐和腹泻较少,与剂量相关。故有胃肠疾患史及对本药品不能耐受者慎用,用药期间患者出现腹部绞痛、恶心、呕吐、腹泻时,应减量、延长给药间期或停药<sup>[89]</sup>。

Q-T 间期延长,发生率较少;同时使用贝达喹啉和莫西沙星时需密切监测,若 Q-T 间期超过 500 ms 时,应停用<sup>[85]</sup>。

可致红细胞沉降率加快,血糖、白蛋白、血清氨基转移酶及胆红素升高,血钾降低,故可能导致对诊断的干扰,但发生率较少。

患者可产生眩晕、嗜睡症状,较少见。

可发生药物性肝损伤或黄疸,故肝功能损伤者慎用,较少见。

可致阿斯综合征,较少见。

可发生脾梗死、肠梗阻、上消化道出血等急腹症症状,因此应高度注意服药期间出现急腹症症状者,较少见。

【推荐意见-13】氯法齐明(100 mg/d)治疗 MDR-TB 患者,安全性良好,最常见的不良反应为皮肤和黏膜红染,可出现光敏反应,停药后可恢复,可能有 Q-T 间期延长,很少危及生命(1A)。

综上所述,氯法齐明对 MTB 敏感株和耐药株均具有较好的体外和体内药物活性。除此之外,因其独特的作用机制和较长半衰期的特性,使其可能具有加快痰菌阴转速度和缩短治疗疗程的优势。主要不良反应为皮肤红染和胃肠道反应,安全性较好,值得临床推广。然而对于含氯法齐明的短程治疗方案的制订,以及剂量和疗程的选择方面,还有待做进一步研究。

**执笔者** 101149 首都医科大学附属北京胸科医院(初乃惠、陈效友、周文强、荆玮、聂文娟、戈启萍)

**参与讨论与撰写本指南的单位与作者(排名不分先后):** 430030 武汉市肺科医院(王卫华、杜鹃); 400016 重庆医科大学附属第一医院(王璞); 518112 深圳市第三人民医院(邓国防); 330006 南昌,江西省胸科医院(邓爱花); 266043 青岛市胸科医院(刘玉峰); 102206 北京,中国疾病预防控制中心(刘剑君、李仁忠); 050048 石家庄,河北省胸科医院(吴树才、李志惠、谢兰品); 410004 南华大学附属长沙市中心医院(李春香、裴昇); 410013 长沙,湖南省胸科医院(杨坤云); 130599 长春,吉林省结核病医院(孙鹏、杨国立); 200433 同济大学附属上海市肺科医院(沙巍、顾瑾); 154007

黑龙江省佳木斯市传染病院(邱超); 210003 南京市第二医院(江苏省传染病医院)(张侠、胡春梅); 056002 河北省邯郸市传染病医院(张春艳); 101149 首都医科大学附属北京胸科医院(陆宇、段鸿飞、滕田璐); 830049 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区胸科医院(阿尔泰); 350008 福建省福州肺科医院(陈晓红); 450015 郑州, 河南省传染病医院(陈裕); 550004 贵阳市公共卫生救治中心(陈静); 150500 哈尔滨, 黑龙江省传染病防治院(金龙); 132506 吉林市结核病医院(姜晓双); 100095 北京老年医院(曹文利); 261041 山东省潍坊市第二人民医院(韩文革); 212021 江苏省镇江市第三人民医院(潘洪秋); 710100 西安市胸科医院(党丽云、任斐); 110044 沈阳市胸科医院(陈巍); 310003 杭州, 浙江省中西医结合医院 浙江省结核病诊疗中心(蔡青山); 710100 西安, 陕西省结核病防治院(仵倩红); 100035 《中国防痨杂志》期刊社(薛爱华、李敬文、范永德、郭萌)

指导专家: 肖和平 成诗明

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] Chahine EB, Karaoui LR, Mansour H. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(1): 107-115.
- [3] Wong EB, Cohen KA, Bishai WR. Rising to the challenge: new therapies for tuberculosis. *Trends Microbiol*, 2013, 21(9): 493-501.
- [4] Palmero D, González Montaner P, Cufré M, et al. First series of patients with XDR and pre-XDR TB treated with regimens that included meropenem-clavulanate in Argentina. *Arch Bronconeumol*, 2015, 51(10): e49-52.
- [5] Szumowski JD, Lynch JB. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 677-682.
- [6] Barry VC, Belton JG, Conalty ML, et al. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature*, 1957, 179(4568): 1013-1015.
- [7] Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, et al. Clofazimine: current status and future prospects. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(2): 290-298.
- [8] Dey T, Brigden G, Cox H, et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(2): 284-293.
- [9] Singh S, Bouzinbi N, Chaturvedi V, et al. In vitro evaluation of a new drug combination against clinical isolates belonging to the *Mycobacterium abscessus* complex. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(12): O1124-1127.
- [10] Bennie CJ, To JL, Martin PA, et al. In vitro interaction of some drug combinations to inhibit rapidly growing mycobacteria isolates from cats and dogs and these isolates' susceptibility to cefovecin and clofazimine. *Aust Vet J*, 2015, 93(1/2): 40-45.
- [11] Ferro BE, Meletiadis J, Wattenberg M, et al. Clofazimine Prevents the Regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* Type Strains Exposed to Amikacin and Clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(2): 1097-1105.
- [12] Obregón-Henao A, Arnett KA, Henao-Tamayo M, et al. Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* to antimycobacterial drugs in preclinical models. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(11): 6904-6912.
- [13] Roy K, Sil A, Das NK, et al. Effectiveness and safety of clofazimine and pentoxifylline in type 2 lepra reaction: a double-blind, randomized, controlled study. *Int J Dermatol*, 2015, 54(11): 1325-1332.
- [14] Yano T, Kassovska-Bratinova S, Teh JS, et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH: quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species. *J Biol Chem*, 2011, 286(12): 10276-10287.
- [15] Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15: 353.
- [16] Moodley R, Godec TR, STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(139): 29-35.
- [17] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [18] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [19] Van Rensburg CE, Jooné GK, O'Sullivan JF, et al. Antimicrobial activities of clofazimine and B669 are mediated by lysophospholipids. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(12): 2729-2735.
- [20] Krajewska MM, Anderson R. An in vitro comparison of the effects of the prooxidative riminophenazines clofazimine and B669 on neutrophil phospholipase A2 activity and superoxide generation. *J Infect Dis*, 1993, 167(4): 899-904.
- [21] Gler MT, Macalintal LE, Raymond L, et al. Multidrug-resistant tuberculosis among previously treated patients in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(5): 652-656.
- [22] Rojo A, Ibáñez MA, Alonso CA, et al. Multidrug-resistant tuberculosis presenting as a solitary splenic mass in an immunocompetent patient. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 70(4): 522-524.
- [23] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版). *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(10): 733-749.
- [24] Oliva B, O'Neill AJ, Miller K, et al. Anti-staphylococcal activity and mode of action of clofazimine. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53(3): 435-440.
- [25] Parak RB, Wadee AA. The synergistic effects of gamma interferon and clofazimine on phagocyte function: restoration of inhibition due to a 25 kilodalton fraction from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biotherapy*, 1991, 3(3): 265-272.
- [26] Wadee AA, Anderson R, Rabson AR. Clofazimine reverses the inhibitory effect of *Mycobacterium tuberculosis* derived factors on phagocyte intracellular killing mechanisms. *J Antimicrob Chemother*, 1988, 21(1): 65-74.
- [27] Shen GH, Wu BD, Hu ST, et al. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(4): 400-404.
- [28] van Rensburg CE, Jooné GK, Sirgel FA, et al. In vitro investigation of the antimicrobial activities of novel tetramethylpiperidine-substituted phenazines against *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemotherapy*, 2000, 46(1): 43-48.
- [29] Jagannath C, Reddy MV, Kailasam S, et al. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*. In vitro, intracellular, and in vivo studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(4): 1083-1086.



- [30] Reddy VM, O'Sullivan JF, Gangadharam PR. Antimycobacterial activities of riminophenazines. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43(5):615-623.
- [31] Geerligs WA, Van Altena R, De Lange WCM, et al. Multi-drug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(8):758-764.
- [32] Cavanaugh JS, Jou R, Wu MH, et al. Susceptibilities of MDR *Mycobacterium tuberculosis* isolates to unconventional drugs compared with their reported pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(6):1678-1687.
- [33] Mothiba MT, Anderson R, Fourie B, et al. Effects of clofazimine on planktonic and biofilm growth of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis*. *J Glob Antimicrob Resist*, 2015, 3(1):13-18.
- [34] Irwin SM, Gruppo V, Brooks E, et al. Limited activity of clofazimine as a single drug in a mouse model of tuberculosis exhibiting caseous necrotic granulomas. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7):4026-4034.
- [35] Zhang Z, Li T, Qu G, et al. In vitro synergistic activity of clofazimine and other antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(1):71-75.
- [36] 陆宇, 王彬, 赵伟杰, 等. 氯法齐明与其他抗结核药物联用对结核分枝杆菌的作用. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(9):675-678.
- [37] Valetti S, Xia X, Costa-Gouveia J, et al. Clofazimine encapsulation in nanoporous silica particles for the oral treatment of antibiotic-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(8):831-844.
- [38] Almeida Da Silva PE, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(7):1417-1430.
- [39] Maartens G, Brill MJE, Pandie M, et al. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(1):26-29.
- [40] Tyagi S, Ammerman NC, Li SY, et al. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(3):869-874.
- [41] Lee BY, Clemens DL, Silva A, et al. Ultra-rapid near universal TB drug regimen identified via parabolic response surface platform cures mice of both conventional and high susceptibility. *PLoS One*, 2018, 13(11):e207469.
- [42] Cholo MC, Mothiba MT, Fourie B, et al. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(2):338-353.
- [43] Swanson RV, Adamson J, Moodley C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clofazimine in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6):3042-3051.
- [44] Schaad-Lanyi Z, Dieterle W, Dubois JP, et al. Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1987, 55(1):9-15.
- [45] 左小淑, 陆宇. 氯苯吩嗪抗结核作用的研究进展. *中国防痨杂志*, 2015, 37(1):90-94.
- [46] Jadhav MV, Sathe AG, Deore SS, et al. Tissue concentration, systemic distribution and toxicity of clofazimine—an autopsy study. *Indian J Pathol Microbiol*, 2004, 47(2):281-283.
- [47] Xu J, Lu Y, Fu L, et al. In vitro and in vivo activity of clofazimine against *Mycobacterium tuberculosis* persisters. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(8):1119-1125.
- [48] Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med*, 2015, 21(10):1223-1227.
- [49] Swanson RV, Ammerman NC, Ngcobo B, et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(5):2864-2869.
- [50] Sangana R, Gu H, Chun DY, et al. Evaluation of clinical drug interaction potential of clofazimine using static and dynamic modeling approaches. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46(1):26-32.
- [51] 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. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10):e00900-17.
- [52] Somoskovi A, Bruderer V, Hömke R, et al. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. *Eur Respir J*, 2015, 45(2):554-557.
- [53] Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5):2979-2981.
- [54] Zhang S, Chen J, Cui P, et al. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(9):2507-2510.
- [55] Bloemberg GV, Keller PM, Stucki D, et al. Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis. *N Engl J Med*, 2015, 373(20):1986-1988.
- [56] Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2016, 47(2):564-574.
- [57] Villellas C, Coeck N, Meehan CJ, et al. Unexpected high prevalence of resistance-associated Rv0678 variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(3):684-690.
- [58] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(9):1361-1367.
- [59] 王洪军. 氯法齐明治疗耐多药结核病 92 例. *医学综述*, 2012, 18(19):3289-3291.
- [60] 陈瑛, 刘新, 张晓. 氯法齐明为主药方案治疗广泛耐多药肺结核临床疗效观察. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23(9):898-899.
- [61] 石海萍, 韩莉. 含氯法齐明方案治疗耐多药肺结核近期疗效观察. *陕西医学杂志*, 2015, 44(5):605-607.
- [62] Du Y, Qiu C, Chen X, et al. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized control trial in China. *Clin Infect Dis*, 2019. DOI:10.1093/cid/ciz915. [Online ahead of print].
- [63] Duan H, Chen X, Li Z, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(2):190-195.
- [64] Wang Q, Pang Y, Jing W, et al. Clofazimine for treatment of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4):e02149-17.
- [65] Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10):1180-1187.
- [66] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182



- (5):684-692.
- [67] Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(1): 17-25.
- [68] Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(5):517-524.
- [69] von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. *J Infect*, 2006, 52(2):92-96.
- [70] Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(10):1188-1194.
- [71] Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment—2017, Ahmad N, Ahuja SD, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, 392 (10150): 821-834.
- [72] Padayatchi N, Gopal M, Naidoo R, et al. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(11):3103-3107.
- [73] van Altena R, de Vries G, Haar CH, et al. Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2000—2009. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19 (4):406-412.
- [74] Singh DK, Dwivedi VP, Ranganathan A, et al. Blockade of the Kv1.3 K<sup>+</sup> Channel Enhances BCG Vaccine Efficacy by Expanding Central Memory T Lymphocytes. *J Infect Dis*, 2016, 214(9):1456-1464.
- [75] Walker NF, Scriven J, Meintjes G, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*, 2015, 7:49-64.
- [76] Singh DK, Dwivedi VP, Ranganathan A, et al. Reply to Levis and Rendini. *J Infect Dis*, 2017, 215(9):1488-1489.
- [77] Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of clofazimine. A review. *Clin Pharmacokinet*, 1989, 16(2):74-85.
- [78] Baijnath S, Naiker S, Shobo A, et al. Evidence for the presence of clofazimine and its distribution in the healthy mouse brain. *J Mol Histol*, 2015, 46(4/5):439-442.
- [79] 中华医学会结核病学分会, 抗结核药物超说明书用法专家共识编写组. 抗结核药物超说明书用法专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6):447-460.
- [80] Yoon HY, Jo KW, Nam GB, et al. Clinical significance of QT-prolonging drug use in patients with MDR-TB or NTM disease. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2017, 21(9):996-1001.
- [81] Huynh J, Marais BJ. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs. *Ther Adv Infect Dis*, 2019, 6: 2049936119864737.
- [82] Harouna SH, Ortuno-Gutierrez N, Souleymane MB, et al. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(5):625-630.
- [83] Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*, 2018, 15(7):e1002591.
- [84] Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(4):547-550.
- [85] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版). *中国防痨杂志*, 2019, 41(10):1025-1073.
- [86] Lange C, Dheda K, Chesov D, et al. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet*, 2019, 394(10202): 953-966.
- [87] Van Rensburg CE, Anderson R, O'Sullivan JF. Rimino-phenazine compounds: pharmacology and anti-neoplastic potential. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1997, 25(1):55-67.
- [88] Peters JH, Gordon GR, Murray JJ, et al. Mutagenic activity of antileprosy drugs and their derivatives. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1983, 51(1):45-53.
- [89] Hameed A, Beach FX, Kennedy RH, et al. A case of clofazimine enteropathy. *Int J Clin Pract*, 1998, 52(6):439-440.
- [90] Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, et al. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(8):1001-1007.
- [91] Chang KC, Yew WW, Tam CM, et al. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(9): 4097-4104.
- [92] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [93] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年). 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [94] Balakrishnan S, Desikan KV, Ramu G. Quantitative estimation of clofazimine in tissue. *Lepr India*, 1976, 48(4 Suppl): 732-738.

(收稿日期:2020-02-29)

(本文编辑:薛爱华)