

抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识

首都医科大学附属北京胸科医院 《中国防痨杂志》编辑委员会

【摘要】 治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标,利用定量药理模型,以药物治疗窗为基准,指导制订适合患者的个体化给药方案。抗结核治疗过程中,存在药物浓度个体差异大、不良反应多等问题,可能导致治疗失败、耐药和复发。进行抗结核药物 TDM,可以优化药物治疗方案,提高药物疗效,降低不良反应。为推进中国结核病 TDM 规范化,保证 TDM 的科学性、伦理性、合法性,使患者最大程度获益,经有关结核病临床和基础研究领域的专家反复讨论,就抗结核药物 TDM 的意义、适应证、检测方法、实施流程及 TDM 的质量控制等,制订了《抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识》。

【关键词】 结核; 药物监测; 治疗应用; 指南

Expert consensus on the therapeutic drug monitoring of anti-tuberculosis drugs Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis
Corresponding author: LU Yu, Email: luyu4876@hotmail.com

【Abstract】 Therapeutic drug monitoring (TDM) is an individualized administration guided by determining the drug exposure, pharmacological markers or efficacy indicators in patients, by using quantitative pharmacological model and taking the drug treatment window as the benchmark. In the process of anti-tuberculosis treatment, there are many problems such as individual differences in drug concentration and various adverse effects, which may lead to treatment failure, drug resistance and recurrence. The use of anti-tuberculosis drugs TDM can optimize drug treatment, improve drug efficacy and reduce toxic and side effects. In order to promote the standardization of tuberculosis TDM in China, ensure the scientificity, ethics and legality of TDM, and maximize the benefits of patients, the *Expert Consensus on the Therapeutic Drug Monitoring of Anti-Tuberculosis Drugs* was composed. This consensus has been repeatedly discussed by experts in the fields of tuberculosis, including clinicians and pharmacologists. Based on the significance, indications, detection methods, implementation process and quality control of TDM, the experts generated the consensus.

【Key words】 Tuberculosis; Drug monitoring; Therapeutic uses; Guidebooks

结核病是全球性重大公共卫生问题,中国是结核病高负担国家之一^[1]。药物治疗是结核病防控的重要手段,多种药品联合应用是抗结核治疗的特点,结核病治疗疗程长,不良反应大,目前推荐的抗结核药物剂量基于患者的体质量,由于存在药代动力学(pharmacokinetic, PK)个体差异,药物暴露量不足会导致耐药性和治疗失败,药物水平过高则会导致

不良反应,需要对抗结核药物进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。TDM 是以药物暴露为指导的个体化给药,可以减少药物不良反应的发生,并增加治疗成功的可能性,用于优化药品的功效和安全性。

目前,国际组织或国家卫生组织没有出台抗结核 TDM 的官方指导原则。为指导和规范我国医疗机构开展抗结核药物 TDM 工作,保证 TDM 的科学性、伦理性、合法性,使患者最大程度获益,《中国防痨杂志》编辑委员会联合首都医科大学附属北京胸科医院从专业技术角度组织结核病领域药学及临床专家,对相关问题加以讨论,就抗结核药物 TDM 临床应用达成如下共识。

一、TDM 概念及抗结核治疗进行 TDM 的必要性
TDM 是一门研究个体化药物治疗机制、技术、



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.1000-6621.2021.09.003

基金项目:北京市医院管理中心临床医学发展专项(ZYLX202123)

通信作者:陆宇, Email: luyu4876@hotmail.com

方法和临床标准,并将研究结果转化应用于临床治疗,以达到最大化合理用药的药理学临床学科。TDM 通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标,利用定量药理模型,以药物治疗窗为基准,制订适合患者的个体化给药方案,其核心是个体化药物治疗^[2]。关于抗结核药物 TDM 的研究报道较多,包括一线抗结核药品异烟肼、利福平的低血药浓度占比高达 70% 以上^[3-5],环丝氨酸和利奈唑胺存在程度不等的低血药浓度现象^[6-8],氟喹诺酮类药物临床剂量不足等问题^[9]。说明抗结核药物进行 TDM 存在必要性。对于药物暴露量变化引起较高风险或预后不良的结核病患者,在治疗期间进行 TDM 也是 WHO 推荐的。2020 年 WHO 指南建议在剂量处于上限和下限时分别进行监测,以最大程度减少药物过度暴露和暴露不足带来的不良治疗效果(尤其是对于注射剂、利奈唑胺和氟喹诺酮类药物)^[1]。2019 年美国胸科协会(ATS)联合美国疾病预防控制中心(CDC)、欧洲呼吸学会(ERS)、美国感染病学会(IDSA)共同发布了耐药结核病的治疗指南,提及许多耐多药结核病(MDR-TB)专家使用 TDM 来识别存在药物吸收问题的患者,从而进行剂量调整^[10]。对于存在消化道问题、可能增加吸收不良风险、并发 HIV 感染、肾清除率受损或糖尿病患者,应优先进行 TDM^[11-12]。

抗结核治疗开展 TDM 是必要的,开展 TDM 的临床意义在于能够优化药物治疗方案,提高药物疗效,降低不良反应,同时通过合理用药最大化节省药物治疗费用。

二、抗结核 TDM 的适用人群和药品

WHO 和 ATS 指南中均推荐对有药物暴露改变风险或预后不良的结核病患者在治疗期间应行 TDM^[10,13-15]。国内专家则一致认为:在标准治疗 2 个月未能显示痰培养阴转、出现药物不良反应、HIV 感染、2 型糖尿病、肝肾功能损伤患者,以及存在引起吸收不良的胃肠道问题等多种危险因素或病情严重的患者需要进行 TDM;对于特殊人群,如老年人、儿童、高体质量患者也应进行 TDM;有条件的情况下可以常规开展抗结核药物的 TDM。对于需要开展 TDM 的抗结核药物推荐如下。

1. 敏感结核病与一线抗结核药物:中国人群异烟肼的快乙酰化基因型占比高,这部分人群做 TDM 意义重大。利福平的 TDM 显示,患者低于目标浓度的比例高,目前临床使用的利福平剂量还有增加空间。

2. 耐药结核病与抗结核药物:推荐 MDR-TB 和广泛耐药结核病(XDR-TB)患者常规应用 TDM,且应该在治疗的早期进行。

三、TDM 样本与检测方法

药物暴露是 TDM 的基础指标,是优化药物治疗方案的物质基础。生物样本中的药物浓度是 TDM 最常用的指标。生物样本包括血液、尿液、头发、其他组织液或匀浆,最常用的生物样本是血液。可以采用血清、血浆、全血等基质进行样品分析,新鲜采集的抗凝血的血浆/血清常用于抗结核药物 TDM 检测,随着分析技术的发展,干血点法(dried blood spots)也得到了应用。干血点分析是将少量的全血样品滴加在滤纸上然后自然风干,分析前用圆形打孔器在样品区截取一个小圆片,加入溶剂进行洗脱,洗脱的样品可用于分析^[16]。与血浆或血清相比,干血斑样本可在室温下运输,但其对检测水平和检测条件要求较高,目前仍阻碍其大规模应用^[17-18]。

TDM 常用的分析技术主要有光谱分析、色谱分析、液相色谱-质谱联用技术、免疫学检测技术等,从药物专属性上推荐采用液相色谱-质谱联用技术和高效液相色谱技术。

1. 高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC):HPLC 法可对样品中的目标物质进行准确分离、含量测定,具有快速、高效、特异度和敏感度高、操作简便等优点^[19]。

2. 液相色谱-质谱联用法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS/MS):与 HPLC 法相比,LC-MS/MS 特异度和敏感度更高,可同时对多种抗结核药物进行检测,包括一线和二线抗结核药物^[20]。

四、TDM 的实施

1. 生物样本的采集:用于 TDM 的血液样本应收集在抗凝采血管内,由专门人员送至检测实验室,

当血液采集点远离实验室时,应将采血管置于有冷藏功能的保温箱内。需要长途运送血液样本时,应采用专业冷链运输,以保障生物安全及不影响后期检测。

关于血浆样本的采集时间,目前抗结核药物以监测峰浓度为主,常用的抗结核药物,如异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、左氧氟沙星等口服后血药浓度达到峰值的时间(T_{max})一般情况下为 2 h 左右。监测方法为测定服药后的 C_{2h} ,以此来作为血药达峰浓度(C_{max}),与目标峰浓度进行比较,指导临床用药^[21-22]。

比较抗结核药物口服后的 C_{2h} 测定值与目标峰浓度,发现低于血药治疗浓度的比例是非常高的。我国郭少晨等^[5]研究显示,909 例结核病患者服用异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺和利福平(450 mg/d 和 600 mg/d)2 h 后,患者血药浓度低于目标浓度范围者分别占 57.3%、82.2%、29.8%、51.6% 和 36.3%。Maze 等^[23]测定了结核病患者服用异烟肼和利福平后的 C_{2h} ,发现其中利福平、异烟肼低于目标峰浓度范围的患者,分别达到 33% 和 47%。可能的原因主要是口服药物吸收存在个体差异性,另外就是采用服药后 2 h 单一的采样时间点不一定能准确反映每例患者实际的血药浓度峰值。

如何通过较少的采样时间点获得尽可能多的 PK 参数的数据?有限采样策略(limited sampling strategy, LSS)是用典型的 2 个或 3 个样本评估药物暴露量的方法^[24-26]。用来生成 LSS 的方法主要有多元逐步回归法和贝叶斯分析法(Bayesian analysis)。LSS 通过采集少量的时间点样本,使用 PK 模型和蒙特卡罗模拟法计算最佳采样时间,之后结合人群 PK 可估算 0~24 h 血药浓度时间曲线下面积(AUC_{0-24}),为 TDM 提供参考。有限抽样所需采样点更少,无论是对患者还是对实验室的样品分析来说,花费的时间和资金都更少。Sturkenboom 等^[27]对利福平服药后 1、3、8 h 采样,得到 AUC_{0-24} 、 C_{max} 等 PK 参数。Kamp 等^[28]建立了 MDR/XDR-TB 患者服用利奈唑胺的群体 PK 模型,通过贝叶斯分析法确认服药前和服药后 2 h 的有限采样方案,能很好地预测利奈唑胺的 AUC_{0-12} 。Magis-Escurra

等^[25]建立了异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和莫西沙星 5 种抗结核药品的 PK 模型,结果显示,同时测定 5 种药品最好的采样时间点为 1、4、6 h,而在给药后 2、4、6 h 的采样点,可用于捕捉血药 C_{max} ,同时也能得到所有药品的 AUC_{0-24} 的预测值。而 Van 等^[29-30]研究认为,左氧氟沙星最佳采样时间为给药后 4 h 和 8 h;利奈唑胺为给药后 2 h 和 6 h;莫西沙星为给药前和给药后 6 h,若莫西沙星联合利福平则为给药后 1 h 和 6 h。每一种药品的具体采集时间不是一成不变的,应结合临床检测目的来确定。

2. 生物样本的检测及处理:生物样本运送至实验室后,样本的接收、储存及前处理应有相应的标准操作规程(standard operation procedure, SOP)。检测技术人员需经过生物安全培训、检测能力考核合格后方可从事检测工作。TDM 实验产生的危险性废弃物应按统一要求,完整并合规地标示废弃物内容,对生物安全废弃物应严格执行分类处理程序。

大多数抗结核药物已有 LC-MS/MS 方法的报道,如异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺的三药联合检测^[31],贝达喹啉的检测^[32],德拉马尼的检测^[33],以及普托马尼(PA-824)、莫西沙星和吡嗪酰胺的三药联合检测^[34],这些方法是抗结核药物 TDM 的重要参考。在参考已发表的方法建立实验室专用的 TDM 方法时,需要对专属性(特异度)、敏感度、准确度、重现性和稳定性等指标进行考察^[35]。可以借鉴中国药典^[19]、美国食品药品监督管理局的分析指南^[36],以及其他指导原则^[37]。

3. 检测结果的应用:依据 2019 年 WHO 对抗结核药物的分类^[13]和文献^[21, 38-39],将常用抗结核药物及相关 PK 参数列于表 1。暴露-效应关系对优化抗结核药物治疗剂量具有重要意义。实验室数据与临床相结合是个体化给药最重要的途径,在对患者的病理情况、用药情况、药物效果等充分了解和综合考虑的基础上,对结果进行专业解读,才能使 TDM 真正发挥作用。TDM 检测结果的解释应由具备专业知识的药学人员/临床药师进行,应估计药物暴露和评估结核分枝杆菌对药物的敏感性,并与患者的主诊医生沟通后,给出是否调整药物使用的建议。

表 1 抗结核药品主要 PK 参数^[21, 38-39]

药品	剂量	峰浓度($C_{\max}$, mg/L)	达峰时间($T_{\max}$, h)	半衰期($T_{1/2}$)
异烟肼	300 mg/次, 1 次/d	3~6	0.75~2.0	0.75~1.8 h(快代谢型), 2.0~4.5 h(慢代谢型)
	900 mg/次, 2 次/周	9~15	0.75~2.0	0.75~1.8 h(快代谢型), 2.0~4.5 h(慢代谢型)
利福平	600 mg/次, 1 次/d	8~24	1.5~2.0	2~5 h
利福布丁	300 mg/次, 1 次/d	0.45~0.9	3~4	25~36 h
利福喷丁	600 mg/次, 1 次/d ^a	8~30	5~6	14~18 h
乙胺丁醇	25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	2~6	2~4	双相消除 2~4 h, 12~14 h
	50 mg/kg, 2 次/周	4~12	2~4	双相消除 2~4 h, 12~14 h
吡嗪酰胺	25~35 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	20~60	1~2	10~24 h
	50 mg/kg, 2 次/周	60~90	1~2	10~24 h
左氧氟沙星	500~1000 mg/d	8~13	1~2	9 h
莫西沙星	400 mg/d	2.5~5	1~2	7 h
环丙沙星	750 mg/d	4.3	1~2	4 h
加替沙星	400 mg/d	2.33~3.59	1~2	7~14 h
利奈唑胺	600 mg/次, 1 次/d	12~26	1.5	5~6 h
	300 mg/次, 2 次/d	12~26	1.5	5~6 h
贝达喹啉	400 mg/次, 1 次/d(前 2 周); 200 mg/次, 3 次/周(2 周后)	2.8~3.3(2 周); 1.7(8 周); 1.3(24 周)	4~6	5.5 个月
环丝氨酸	250~500 mg/d	20~35	2	15.79~25.1 h
氯法齐明	100 mg/次, 1 次/d	0.5~2	2~7	双相消除
德拉马尼	100 mg/次, 2 次/d	1.35(开始), 4.14(稳态)	4	30~38 h
普托马尼	200 mg/次, 1 次/d	1.4~2.6(开始), 2.3~4.3(稳态)	5	16 h
乙硫异烟胺	250~500 mg/d	2~5	1~3	2~3 h
丙硫异烟胺	250~500 mg/d	1~5	3	—
链霉素/卡那霉素/阿米卡星	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	35~45	0.5~1.5 肌内注射	2~3 h
	50 mg/kg, 2 次/周	65~80	0.5~1.5 肌内注射	2~3 h
对氨基水杨酸	4000 mg/d	41~68(游离酸),	3~4(游离酸),	2~3 h
		76~104(钠盐)	0.5~1(钠盐)	

注 “—”表示文献中未提供相关信息; ^a: 利福喷丁使用剂量来自文献^[21]的研究结果

临床上常发现测定患者的峰浓度低于目标值, 但是治疗效果并没有直接的相关性。如 Burhan 等^[40]对 181 例印度尼西亚肺结核患者监测了异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的血药浓度, 发现 91% 的患者都存在 C_{2h} 低于目标 $C_{\max}$ 的情况, 至少有 2 种药品低于目标 $C_{\max}$ 的患者占到 61%, 但在未调整剂量的情况下, 这些患者的最终治愈率高达 82%。越来越多的数据表明一个时间点的血药浓度监测与疗效不相关, 且用于调整剂量的证据不够充分^[3-4, 41]。血药浓度时间曲线下面积 (area under the curve, AUC) 即药物暴露量可反映药物在人体血液和组织

中浓度的高低及其作用持续时间, 较 $C_{\max}$ 提供更全面的信息, AUC 与临床疗效之间具有很好的相关性^[41]。并且针对抗菌药品应用而言, 只有将药代动力学/药效学 (PK/PD) 参数相结合, 才能制订出更为有效的治疗方案, 达到最佳的临床疗效。目前, 一些与抗结核药物相关的 PK/PD 研究已经开展, 但主要集中在动物模型和体外实验方面, 也有少量的临床研究^[42-44]。Sturkenboom 等^[45]在 2021 年的综述中, 对常用抗结核药物的 PK/PD 参数及有限采样时间点进行了汇总, 对 TDM 的实施及解读具有重要参考价值。见表 2。

表 2 抗结核药品的 PK 参数和 TDM^[45]

药品	剂量	有效性 PK/PD 参数	AUC(mg · h/L) ^a	有限采样策略(h)
异烟肼	5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	AUC/MIC>567(肺)	52	1,2,5,6;1,6,8
利福平	10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	AUC/MIC>271 AUC/MIC=435~683	38.7 13	1,3,8 2,4
乙胺丁醇	25 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	AUC/MIC>119	—	0,2,5,6;2,4,8
吡嗪酰胺	25~35 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	AUC/MIC>8.42	363	0,2,6;0,5,8
左氧氟沙星	750~1000 mg/d	AUC/MIC>119; AUC/MIC>320(耐药)	110(85~200) ^b	0,5
莫西沙星	400 mg/d	游离药物 AUC/MIC>42; 游离药物 AUC/MIC>53(耐药)	35(10~80) ^b	0,1,5,6;0,6
利奈唑胺	600 mg/d	游离药物 AUC/MIC=119	107.5±30.16 ^c	0,2
贝达喹啉	400 mg/次,1次/d(前2周); 200 mg,3次/周	AUC _{0~168h} /MIC 或 C _{均值} /MIC	AUC _{0~168h} :187(53~689) ^d	—
环丝氨酸	250~750 mg/d	T>MIC30%	—	4
阿米卡星	15~20 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 6.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	C _{max} /MIC>75;AUC/MIC>103 C _{max} /MIC>20	568 113(49~232) ^d	1,4 1,4
对氨基水杨酸	4000 mg/d	游离药物 C _{min} >1 mg/L	—	—
链霉素	12~18 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	—	197±26 ^c	1,6
乙硫异烟胺	250~500 mg/d	AUC/MIC>56.2;游离药物 AUC/MIC=42	—	—

注^a:除特别标注外,AUC为稳态时0~24h的血药浓度时间曲线下面积;^b:表示血药浓度时间曲线下面积均值(范围);^c:表示血药浓度时间曲线下面积的“均值±标准差”;^d:表示血药浓度时间曲线下面积中位数(范围);“—”表示文献中未提供相关信息;MIC:最低抑菌浓度,C_{min}最低浓度,C_{max}:峰浓度,T:血药浓度高于MIC的时间

五、TDM 质量控制

质量控制是 TDM 的重要组成部分,通过质量控制可以有效发现和减小误差,保证测定质量。TDM 测定有别于临床生化检验,质量控制工作目前研究尚不完善,亦无统一的质量控制标准。开展实验室间质量控制与实验室内部质量控制同等重要,对保证测定结果的精确能起到关键作用^[46-47]。

1. 硬件设施要求:从事 TDM 的实验室需符合临床实验室建设规范要求,具有临床实验室生物安全防护设施、设备和防护用品。TDM 实验室应设有专门质量控制负责人和(或)质量控制人员,参加 TDM 专业组织或政府授权相关质量管理机构的质量评价活动(能力验证)并达到要求,对仪器和设备应进行定期校准。

2. 文件技术要求:开展 TDM 应制定相关技术指导文件、质量控制方案,质量控制文件应由岗位技术人员起草、TDM 负责人审核批准后实施。TDM 新的分析技术和方法在临床应用,要通过专业组织

和机构专家的可行性评估。美国食品药品监督管理局或欧洲药品管理局关于生物分析方法验证的指导文件均有推荐,其中总结了方法开发的重要步骤(特异性、选择性、敏感性、样本储存、处理等)^[47]。

TDM 为临床医生提供了在结核病治疗早期个体化和优化治疗的机会。2035 年终止结核病全球流行战略目标,对结核病精准治疗提出了更高要求。本共识的制定有助于推进 TDM 规范化,对结核病患者进行有效治疗,减少因用药不合理引起的耐药结核病传播,将对结核病的防治起到重要作用。

执笔者 陆宇、朱慧

参与讨论与撰写本共识的单位与作者(排名不分先后):陆宇、初乃惠、黄海荣、聂文娟、王隽(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);蔡青山(杭州市红十字会医院);曹文利(北京老年医院);陈晓红(福建省福州肺科医院);陈裕(河南省传染病医院);邓爱花(江西省胸科医院);邓国防(深圳市第三人民医院);杜鹃、刘冠、周铭(武汉市肺科医院);王黎霞、李敬文、范永德(《中国防痨杂志》期刊社);顾瑾(同济大学附属上海市肺科医院);韩文革

(山东省潍坊市第二人民医院);金龙(黑龙江省传染病防治院);李志惠(河北省胸科医院);梁建琴、吴雪琼(中国人民解放军总医院第八医学中心);梁瑞霞(河南省胸科医院);刘爱梅(广西壮族自治区龙潭医院);刘玉峰(青岛市胸科医院);潘洪秋(江苏省镇江市第三人民医院);孙鹏(吉林省结核病医院);杨坤云、易恒仲(湖南省胸科医院 湖南省结核病防治所);张侠(南京市第二医院);党丽云(西安市胸科医院);石莲(沈阳市胸科医院)

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [2] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会. 治疗药物监测工作规范专家共识(2019 版). 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8): 897-898, 902. doi:10.14009/j.issn.1672-2124.2019.08.001.
- [3] Park JS, Lee JY, Lee YJ, et al. Serum Levels of Antituberculosis Drugs and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcome. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(1): 92-98. doi:10.1128/AAC.00693-15.
- [4] Stott KE, Pertinez H, Sturkenboom MGG, et al. Pharmacokinetics of rifampicin in adult TB patients and healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(9): 2305-2313. doi:10.1093/jac/dky152.
- [5] 郭少晨, 朱慧, 郭超, 等. 909 例结核病患者一线抗结核药物血药浓度监测结果分析. *中国防痨杂志*, 2018, 40(7): 744-749. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.07.014.
- [6] Zhu H, Guo SC, Liu ZQ, et al. Therapeutic drug monitoring of cycloserine and linezolid during anti-tuberculosis treatment in Beijing, China. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(8): 931-936. doi:10.5588/ijtld.17.0648.
- [7] Li J, Burzynski JN, Lee YA, et al. Use of therapeutic drug monitoring for multidrug-resistant tuberculosis patients. *Chest*, 2004, 126(6): 1770-1776. doi:10.1378/chest.126.6.1770.
- [8] Hung WY, Yu MC, Chiang YC, et al. Serum concentrations of cycloserine and outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Northern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(5): 601-606. doi:10.5588/ijtld.13.0268.
- [9] Falzon D, Jaramillo E, Gilpin C, et al. Therapeutic drug monitoring to prevent acquired drug resistance of fluoroquinolones in the treatment of tuberculosis. *Eur Respir J*, 2017, 49(4): 1700317. doi:10.1183/13993003.00317-2017.
- [10] Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(10): e93-e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST.
- [11] Wilby KJ, Ensom MH, Marra F. Review of evidence for measuring drug concentrations of first-line antitubercular agents in adults. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(10): 873-890. doi:10.1007/s40262-014-0170-1.
- [12] Sotgiu G, Alffenaar JW, Centis R, et al. Therapeutic drug monitoring: how to improve drug dosage and patient safety in tuberculosis treatment. *Int J Infect Dis*, 2015, 32: 101-104. doi:10.1016/j.ijid.2014.12.001.
- [13] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [14] Kim HY, Ulbricht E, Ahn YK, et al. Therapeutic drug monitoring practice in patients with active tuberculosis: assessment of opportunities. *Eur Respir J*, 2021, 57(1): 2002349. doi:10.1183/13993003.02349-2020.
- [15] van Altena R, Dijkstra JA, van der Meer ME, et al. Reduced Chance of Hearing Loss Associated with Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(3): e01400-16. doi:10.1128/AAC.01400-16.
- [16] Vu DH, Alffenaar JW, Edelbroek PM, et al. Dried blood spots: a new tool for tuberculosis treatment optimization. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(27): 2931-2939. doi:10.2174/138161211797470174.
- [17] Vu DH, Koster RA, Alffenaar JW, et al. Determination of moxifloxacin in dried blood spots using LC-MS/MS and the impact of the hematocrit and blood volume. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(15/16): 1063-1070. doi:10.1016/j.jchromb.2011.03.017.
- [18] Vu DH, Bolhuis MS, Koster RA, et al. Dried blood spot analysis for therapeutic drug monitoring of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11): 5758-5763. doi:10.1128/AAC.01054-12.
- [19] 中华人民共和国国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版): 四部(通则 0521). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 59.
- [20] Choi R, Jeong BH, Koh WJ, et al. Recommendations for Optimizing Tuberculosis Treatment: Therapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenetics, and Nutritional Status Considerations. *Ann Lab Med*, 2017, 37(2): 97-107. doi:10.3343/alm.2017.37.2.97.
- [21] Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*, 2014, 74(8): 839-854. doi:10.1007/s40265-014-0222-8.
- [22] 赵嫻, 雷倩, 党丽云, 等. 抗结核药物血药浓度监测工作的思考和展望. *中国防痨杂志*, 2017, 39(11): 1228-1232. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2017.11.015.
- [23] Maze MJ, Paynter J, Chiu W, et al. Therapeutic drug monitoring of isoniazid and rifampicin during anti-tuberculosis treatment in Auckland, New Zealand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(7): 955-960. doi:10.5588/ijtld.15.0792.
- [24] Medellín-Garibay SE, Correa-López T, Romero-Méndez C, et al. Limited sampling strategies to predict the area under the concentration-time curve for rifampicin. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(6): 746-751. doi:10.1097/FTD.0000000000000093.
- [25] Magis-Escorra C, Later-Nijland HM, Alffenaar JW, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(3): 229-234. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.04.019.
- [26] Alsultan A, An G, Peloquin CA. Limited sampling strategy and target attainment analysis for levofloxacin in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7): 3800-3807. doi:10.1128/AAC.00341-15.
- [27] Sturkenboom MG, Mulder LW, de Jager A, et al. Pharmacokinetic Modeling and Optimal Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring of Rifampin in Patients with Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(8): 4907-4913. doi:10.1128/AAC.00756-15.
- [28] Kamp J, Bolhuis MS, Tiberi S, et al. Simple strategy to assess linezolid exposure in patients with multi-drug-resistant and extensively-drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(6): 688-694. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.01.017.
- [29] van den Elsen SHJ, Sturkenboom MGG, Akkerman OW, et al. Limited Sampling Strategies Using Linear Regression and

- the Bayesian Approach for Therapeutic Drug Monitoring of Moxifloxacin in Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(7): e00384-19. doi:10.1128/AAC.00384-19.
- [30] van den Elsen SHJ, Sturkenboom MGG, Van't Bovenind-Vrubleuskaya N, et al. Population Pharmacokinetic Model and Limited Sampling Strategies for Personalized Dosing of Levofloxacin in Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12): e01092-18. doi:10.1128/AAC.01092-18.
- [31] 朱慧, 李芃, 陆宇. LC-MS/MS 方法同时检测人血浆中异烟肼、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的浓度. *药物分析杂志*, 2012, 32(6): 945-949.
- [32] Alffenaar JW, Bolhuis M, van Hateren K, et al. Determination of bedaquiline in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(9): 5675-5680. doi:10.1128/AAC.00276-15.
- [33] Meng M, Smith B, Johnston B, et al. Simultaneous quantitation of delamanid (OPC-67683) and its eight metabolites in human plasma using UHPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 1002: 78-91. doi:10.1016/j.jchromb.2015.07.058.
- [34] Momin MAM, Thien SJ, Krittaphol W, et al. Simultaneous HPLC assay for pretomanid (PA-824), moxifloxacin and pyrazinamide in an inhaler formulation for drug-resistant tuberculosis. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 135: 133-139. doi:10.1016/j.jpba.2016.11.046.
- [35] 王恺隽, 潘媛媛, 邵立军, 等. 基于质谱技术的分析方法验证相关指导原则探讨. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(12): 1166-1171. doi:10.3760/cma.j.cn114452-20200717-00616.
- [36] US Food and Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [EB/OL]. [2020-07-15]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry>.
- [37] International Conference on Harmonisation. International-council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. M10: bioanalytical method validation[S/OL]. [2020-07-15]. https://database.ich.org/sites/default/files/M10_EWG_Draft_Guideline.pdf.
- [38] 陆宇. 治疗药物监测与药物基因组学在优化抗结核治疗中的作用. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(4): 23-28. doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.006.
- [39] Mårtson AG, Burch G, Ghimire S, et al. Therapeutic drug monitoring in patients with tuberculosis and concurrent medical problems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(1): 23-39. doi:10.1080/17425255.2021.1836158.
- [40] Burhan E, Ruesen C, Ruslami R, et al. Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide plasma concentrations in relation to treatment response in Indonesian pulmonary tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(8): 3614-3619. doi:10.1128/AAC.02468-12.
- [41] Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis*, 2013, 208(9): 1464-1473. doi:10.1093/infdis/jit352.
- [42] Alffenaar JC, Gumbo T, Dooley KE, et al. Integrating Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Operational Research to End Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(8): 1774-1780. doi:10.1093/cid/ciz942.
- [43] Deshpande D, Alffenaar JC, Köser CU, et al. d-Cycloserine Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Susceptibility, and Dosing Implications in Multidrug-resistant Tuberculosis: A Faustian Deal. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 3): S308-S316. doi:10.1093/cid/ciy624.
- [44] Winter H, Ginsberg A, Egizi E, et al. Effect of a high-calorie, high-fat meal on the bioavailability and pharmacokinetics of PA-824 in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5516-5520. doi:10.1128/AAC.00798-13.
- [45] Sturkenboom MGG, Mårtson AG, Svensson EM, et al. Population Pharmacokinetics and Bayesian Dose Adjustment to Advance TDM of Anti-TB Drugs. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(6): 685-710. doi:10.1007/s40262-021-00997-0.
- [46] 吴文文, 陈峰, 郭宏丽, 等. 20 家儿童医疗机构常见 17 种治疗药物监测情况分析. *医药导报*, 2020, 39(5): 699-703. doi:10.3870/j.issn.1004-0781.2020.05.026.
- [47] Mårtson AG, Sturkenboom MGG, Stojanova J, et al. How to design a study to evaluate therapeutic drug monitoring in infectious diseases? *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(8): 1008-1016. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.008.

(收稿日期:2021-07-25)

(本文编辑:郭萌)