

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.25

205 例含贝达喹啉方案治疗耐多药肺结核的 24 周有效性与安全性分析

黄显林,冯治宇,邝浩斌,崔雪仪,黄艳霞

(广州市胸科医院,广州市结核病研究重点实验室,呼吸疾病全国重点实验室,广东广州 510095)

摘要: **目的** 评估贝达喹啉联合新型或常规药物方案治疗耐多药肺结核患者 24 周的临床有效性与安全性。**方法** 纳入 2019 年 3 月至 2024 年 6 月于广州市胸科医院接受贝达喹啉方案治疗的 205 例耐多药肺结核患者,收集人口学资料、治疗效果以及服药前后多时间点心电图经 Fridericia 公式校正的 QT 间期 (QTcF) 值变化情况,观察治疗期间不良反应的发生。**结果** (1) 痰菌阴转:治疗 2 个月末痰菌阴转率为 89.76%,6 个月末痰菌阴转率为 98.05%。(2) 安全性:205 例中有 4 例因不良反应中途停用贝达喹啉,常见不良反应包括胃肠道症状、头晕、视物模糊及肝功能异常等,大多可耐受或经对症处理好转。(3) QTcF 变化:服药前 QTcF 中位数值为 392.92 ms,治疗期间各时间点呈一过性延长趋势,于第 20 周达到最高 (422.52 ms) 后趋于平稳。Friedman 检验提示各时间点间 QTcF 值差异有统计学意义 ($P<0.001$),进一步 Wilcoxon 检验结果显示,与服药前相比,多数时间点 QTcF 值升高明显,治疗后期 QTcF 值相对稳定。7 例同时接受贝达喹啉与德拉马尼联合治疗的患者,在各观察时间点与单用贝达喹啉的患者相比,其 QTcF 值差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗期间未观察到严重不良反应。**结论** 贝达喹啉联合多药治疗方案可在较短时间内显著提高耐多药结核病患者的痰菌阴转率,安全性良好;一定程度上可导致 QTcF 延长,但在临床监测下总体风险可控。德拉马尼的联合使用对 QTcF 延长的影响尚需进一步扩大样本、多中心的研究加以证实。

关键词: 耐多药结核病; 贝达喹啉; 德拉马尼; QT 间期; 安全性; 疗效**中图分类号:** R9694; R978.7

Efficacy and safety analysis of a 24-week bedaquiline-containing regimen in 205 cases of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

HUANG Xianlin, FENG Zhiyu, KUANG Haobin, CUI Xueyi, HUANG Yanxia

(Guangzhou Key Laboratory of Tuberculosis Research, Department of Tuberculosis,

Guangzhou Chest Hospital; State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Guangdong 510095, China)

ABSTRACT: Objective To assess the clinical efficacy and safety of bedaquiline combined with new or conventional drug-resistant pulmonary tuberculosis (TB) for 24 weeks. **Methods** A total of 205 patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis who received bedaquiline-based treatment at Guangzhou Chest Hospital from March 2019 to June 2024 were included. Demographic data, treatment outcomes, and changes in the Fridericia-corrected QT interval (QTcF) values at multiple time points before and after medication were collected. Adverse reactions during the treatment period were observed. **Results** (1) Sputum conversion rate: At the end of the second month of treatment, the sputum conversion rate was 89.76%, and at the end of the sixth month, the sputum conversion rate was 98.05%. (2) Safety: Among the 205 cases, bedaquiline was discontinued due to adverse reactions, and the common adverse reactions included gastrointestinal symptoms, dizziness, blurred vision, and abnormal liver function, most of which were tolerated or improved by symptomatic treatment. (3) Change of QTcF: the median QTcF value before administration was 392.92 ms, which showed a transient prolongation trend at each time point during the treatment period, reaching the highest (422.52 ms) at the 20th week and then stabilizing it. The Friedman test showed that there was a statistically significant difference in QTcF value between different time points ($P<0.001$). Further Wilcoxon test results showed

基金资助:2023 年度广东省医学科研基金指令性课题项目

(No. C2023093)

作者简介:黄显林, E-mail: Huangxianlin0688@163.com**通信作者:**黄艳霞, E-mail: huangyx30@163.com

that the QTcF value was significantly increased at most time points compared with before drug administration, and the QTcF value was relatively stable in the late treatment period. There was no significant difference in the distribution of QTcF values between the seven

patients who received bedaquiline and delamanid at each observation time point compared with the patients who received bedaquiline alone ($P>0.05$). No serious adverse effects were observed during the treatment period. **Conclusion** Bedaquiline combined with multi-drug therapy regimen can significantly increase the sputum bacterial conversion rate in patients with multidrug-resistant (MDR)-TB in a short period of time, and the safety profile is good. To a certain extent, it can lead to QTcF prolongation, but the overall risk is controllable under clinical monitoring. The effect of the combination of delamanid on QTcF prolongation needs to be confirmed in a further sample, multicenter study.

Key words: Multidrug-resistant tuberculosis; Bedaquiline; Delamanid; QT interval; Safety; Efficacy

结核病是由结核分枝杆菌引起的一种慢性传染病,仍然是全球主要的公共卫生问题之一。近年来,耐多药结核病(MDR-TB)的不断出现和蔓延,对结核病的防控工作提出了严峻挑战^[1]。MDR-TB是指对至少异烟肼和利福平耐药的结核病,治疗难度大、疗程长、治愈率低,给患者和社会带来沉重的负担。为应对MDR-TB的挑战,世界卫生组织(WHO)推荐了新的治疗方案,其中包括新型抗结核药物的使用^[2]。贝达喹啉是一种新型的二芳基喹啉类抗结核药物,其作用机制独特,通过抑制结核分枝杆菌ATP合酶来阻断能量代谢,从而杀灭细菌。贝达喹啉对MDR-TB,包括广泛耐药结核病(XDR-TB),都显示出良好的体外活性和临床疗效。有研究表明,贝达喹啉能够显著提高MDR-TB患者的痰菌转阴率,缩短治疗时间^[3]。然而,贝达喹啉也存在一些潜在的安全性问题,特别是QT间期(QTcF)延长,这可能增加患者发生严重心律失常的风险^[4]。此外,贝达喹啉还可能引起肝损害、恶心、呕吐、头痛等不良反应^[5]。因此,在使用贝达喹啉治疗MDR-TB患者时,需要权衡其有效性和安全性,并采取相应的监测和管理措施,以最大限度地提高治疗效果,同时降低不良反应的发生风险。本研究旨在探讨贝达喹啉治疗MDR-TB的有效性和安全性,并分析影响其安全性的相关因素,为临床合理使用贝达喹啉提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:纳入2019年3月至2024年6月在广州市胸科医院接受贝达喹啉治疗的MDR-TB患者,包括利福平耐药肺结核,所有患者均自愿参加并签署知情同意书。排除标准:排除失访或因其他原因无法完成治疗的患者。

1.2 方法 收集并回顾性分析患者的医疗记录,获取所需的各项数据,包括基本信息:年龄、性别等。结核病诊断分型:根据耐药类型进行分组,例如利福平耐药、耐多药、广泛耐药等。治疗方案:记录患者接受的贝达喹啉治疗方案,包括剂量、疗程、联合使

用的其他抗结核药物等。不良反应类型:根据病例资料收集患者在治疗过程出现的不良反应处理措施及转归等。本研究为回顾性分析,所有数据均来自患者的医疗记录,已进行脱敏处理,不会泄露患者的隐私信息。本研究已获得广州市胸科医院伦理委员会的批准,伦理号:胸医伦理(2023)14号。

1.3 评价指标 (1)收集并计算各个时间段的QTcF数值:包括治疗开始时、2周、4周、8周、12周等不同时间点的QTcF数值。(2)痰检结果:记录患者在治疗过程中第2月和第6月痰培养结果。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0进行统计学分析,计量资料符合正态分布或近似正态分布的采用均数±标准差的方式来描述,成偏态分布的采用中位数和四分位间距描述,计数资料采用百分比表示。不同组间数据采用非参数检验方法,两组之间数据的比较采用Mann-Whitney U检验,三组及以上组间数据的比较采用Friedman检验,并用Wilcoxon配对方法完成检验。 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 一般资料 男116例,女89例,年龄范围为18~65岁,平均 (35.07 ± 11.41) 岁,其中男性年龄为 (37.91 ± 11.92) 岁,女性年龄为 (31.38 ± 9.58) 岁。其中诊断MDR-TB为107例,准广泛耐药结核病(PreXDR-TB)为80例,XDR-TB为9例,利福平耐药结核病(RR-TB)为9例。

2.2 背景方案 背景方案中由2种药物组成的有2例,3种药物组成的有35例,4种药物组成的有116例,5种药物组成的有48例,6种药物组成的有4例。背景方案中使用利奈唑胺的有195例,环丝氨酸179例,氯法齐明122例,丙硫异烟胺67例,左氧氟沙星58例,莫西沙星45例,乙胺丁醇44例,阿米卡星40例,吡嗪酰胺34例,对氨基水杨酸13例,异烟肼11例,帕司烟肼9例,德拉玛尼7例,卷曲霉素3例,链霉素1例,康替唑胺1例。

2.3 不良反应 205例中有201例完成了24周含

贝达喹啉方案治疗,有 4 例出现不良反应而中途停用贝达喹啉,分别是因为:(1) QTcF >500 ms 而停用;(2) 头晕、黑朦、视物模糊而停用;(3) 心悸,动态心电图示室性心动过速而停用;(4) 肾功能不全停用。监测 201 例完整使用含贝达喹啉方案治疗的病例中不良反应有低钾血症 4 例、药物性肝炎 4 例、胸闷 4 例、心悸 4 例、室性早搏 3 例、胸痛 1 例、胃肠道反应 1 例、室壁运动异常 1 例、心电图提示 U 波 1 例、肾功能不全 1 例、惊恐发作 1 例、抑郁症 1 例。

2.4 治疗结果 治疗 2 个月末痰菌阴转率为 89.76%,治疗 6 个月末痰菌阴转率为 98.05%。

2.5 治疗过程中监测心电图 QTcF 分析

2.5.1 治疗前后不同时间点 QTcF 值变化 为了评估抗结核药物贝达喹啉对 QTcF 值的影响,收集了服药前(第 0 周)及服药后第 2、4、8、12、16、20、24 周的 QTcF 数据。由于部分时间点的数据不符合正态分布(第 24 周),因此采用中位数及四分位间距

(IQR)对各时间点的数据进行描述。整体来看,QTcF 值由服药前的中位数 392.92 ms 逐渐升高,于第 20 周时达到最高的 422.52 ms,随后在第 24 周时回落至 419.16 ms。四分位间距(IQR)在后期时间点有所增加,这提示服药后 QTcF 值的变化可能受到时间和个体差异的影响。利用 Friedman 检验对第 0、2、4、8、12、16、20、24 周的 QTcF 值进行比较,结果显示各时间点的 QTcF 值之间存在显著差异(Friedman 检验统计量 = 215.35, $P<0.001$)。进一步使用 Wilcoxon 配对检验对不同时间点的 QTcF 值进行两两比较,结果表明:与服药前(第 0 周)相比,服药后多个时间点(如第 4、8、12、16 和 20 周)QTcF 值显著升高,其中第 20 周与第 0 周的差异最为显著(Wilcoxon 统计量 = 981.0, $P=3.39\times 10^{-22}$)。从时间上来看,QTcF 值的显著变化从第 4 周开始逐步增强,在第 20 周达到峰值。对于更晚的时间点(如第 24 周),结果显示 QTcF 值的变化趋势趋于稳定(图 1)。

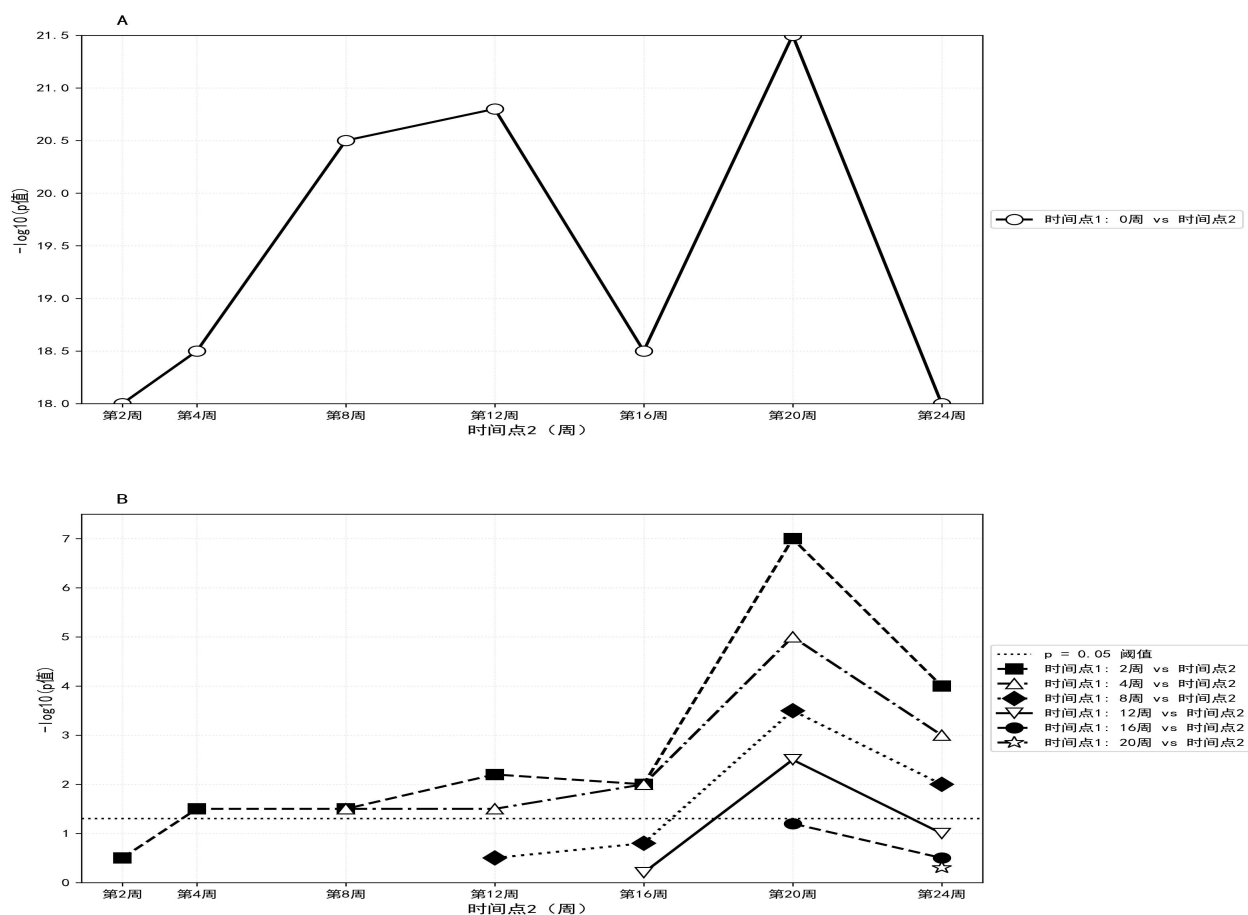


图 1 不同时间点的 Wilcoxon 检验结果趋势图。A: 基线(第 0 周)与各后续时间点(第 2、4、8、12、16、20、24 周)之间的成对比较结果,纵轴为 $-\log_{10}(P)$,数值越大表示差异越显著,图中仅展示 P 值极小($-\log_{10}(P)>10$)部分;B: 其余不同时间点两两比较的 $-\log_{10}(P)$ 结果,采用不同图形符号区分各比较对照(如:第 2 周 vs 第 4 周、第 2 周 vs 第 8 周等),纵轴同为 $-\log_{10}(P)$ 值。图中水平虚线为 $P=0.05$ 水平参考线,便于判断统计学差异是否显著

2.5.2 贝达喹啉与德拉马尼联用对 QTcF 的影响分析 本研究中共有 7 例患者同时使用贝达喹啉和德拉马尼。我们将患者分为贝达喹啉单用组和贝达喹啉联合德拉马尼组(简称联合组),并采用 Mann-Whitney U 检验比较两组在不同时间点(第 0、2、4、8、12、16、20、24 周)的 QTcF 值差异。结果显示:在基线和各随访时间点,两组之间的 QTcF 值均无明显统计学差异(P 均 >0.05)。说明在本组病例中,同时合用德拉马尼并未导致 QTcF 更显著的延长。

3 讨论

MDR-TB 治疗难度大、疗程长,患者依从性差,发生不良反应风险高。因此,寻找更有效、更安全的治疗方案对于 MDR-TB 的防控具有至关重要的意义。近年来,以贝达喹啉为代表的新型药物不断被纳入治疗推荐,为耐多药或 XDR-TB 患者带来新的希望。本研究纳入 205 例 MDR-TB 患者,评估贝达喹啉联合方案的临床疗效及安全性。结果显示,治疗 2 个月末痰培养阴转率达 89.76%,6 个月末提升至 98.05%,充分证实该方案存在显著杀菌活性。深入分析可知,贝达喹啉可通过抑制结核分枝杆菌 ATP 合酶,以发挥抑菌及杀菌的作用,故早期较高的痰菌阴转率与此机制相关^[6]。作为 WHO 推荐的 MDR-TB 核心药物,既往研究表明贝达喹啉可显著提高痰培养阴转率并降低复发风险,与本研究观察到的高阴转率呈一致性,再次证实使用该方案具有较高的治疗效果^[7]。

在不良反应方面,除常见的 QTcF 延长,也涉及其他系统及器官的异常,如胃肠道反应、神经系统症状、肝功能异常等。文献指出,贝达喹啉、德拉马尼以及某些传统使用的一线或二线抗结核药均可引发上述不良反应^[8]。MDR-TB 治疗方案通常采用贝达喹啉与其他二线药物的组合,因每种药物均可能拥有各自的毒副作用及相互作用,叠加使用时不良反应更易出现甚至出现加重的情况。且患者年龄、基础疾病、免疫功能状况以及遗传背景(如代谢酶基因多态性)等均可导致不良反应发生率与严重程度的差异^[9]。因此,在治疗前或治疗过程中,应加强个体化评估,动态观察肝肾功能、电解质水平以及心电图变化,以降低治疗期间不良反应的发生率。

本研究中患者使用贝达喹啉方案后均监测到了 QTcF 的延长,有 1 例患者在第 12 周时出现 QTcF 延长超过 500 ms 而停药,且 Wilcoxon 配对检验的结果和 QTcF 随时间的变化趋势,第 0 周与所有后续时

间点相比,调整后 P 值均远小于 0.05,这说明从基线(第 0 周)开始,服用贝达喹啉后在各随访点均出现 QTcF 显著延长,大部分早期(第 2~16 周)之间差异不显著,第 20 周出现进一步升高,与部分早期时点有显著差异,第 24 周略有回落,但仍高于部分早期时点^[10]。上述结果与既往文献报道大致相似,Chesov 等^[11]的研究中,114 例接受贝达喹啉治疗的患者中,仅 1 例(0.88%)出现 QTcF 超过 500 ms 的情况。Isralls 等^[12]研究显示,4.3% 的患者出现 QTcF 延长超过 500 ms,但观察到 QTcF 在治疗第 15 周时达到峰值与本研究存在差异,而 Stratton 等^[13]的研究则显示 QTcF 在治疗第 8 周时达到峰值。深入分析可知,QTcF 可能在第 20 周时达到峰值,随后第 24 周时呈现回落趋势,这一变化趋势与既往研究报道存在一定差异,表明该时间差异可能与患者人群特征、联合用药方案等因素有关,但整体 QTcF 变化幅度尚在多数患者可耐受的范围内,提示需在用药期间保持常规心电图监测。

德拉马尼是一种用于治疗 MDR-TB 的新型抗结核药物,其常见副作用之一为 QTcF 延长,德拉马尼的 QTcF 延长机制与其代谢物对心脏钾离子通道的影响有关^[14]。在临床试验中,德拉马尼单独使用或与其他药物联合使用时,均观察到 QTcF 延长的现象,与贝达喹啉联合使用时,QT 间期延长的风险可能增加,但最终延长的幅度接近两者单用效应的总和,未观察到 QTcF 超过 500 ms 或导致严重心律失常的病例,提示其心脏毒性在可控范围内^[15]。有个别研究指出联用可能在早期带来更强灭菌效果,但同时需警惕 QTcF 叠加延长的风险^[16-17]。WHO 关于耐药结核病治疗的快速通道中也有限推荐贝达喹啉和德拉马尼联用方案^[2]。本研究有 7 例贝达喹啉联合使用德拉马尼病例,结果显示并未出现严重不良反应及 QTcF 大于 500 ms。在基线及随访的各个时间点,两组均未出现显著差异。尽管在第 4 周时组间差异的 P 值(约 0.0594)接近 0.05,但并未达到传统意义上的统计学显著水平,提示若存在组间差异也相对有限。需要指出的是,这一结果并不意味着联合德拉马尼完全不会增加 QTcF 的潜在风险^[18]。首先,本研究在联合组中的样本量仍然有限,统计效率可能不足,若真实差异幅度不大,小样本更难以检出显著性差异。其次,临床上还需结合个体化因素(如合并用药、心脏基础疾病等)评估 QTcF 延长的风险,并在治疗过程中保持必要的心电图监测。

综上所述,以贝达喹啉为基础的 MDR-TB 治疗方案取得较高的痰菌阴转率,对提高耐多药结核病

的治愈率具有重要意义。在安全性方面,尽管 QTcF 延长在第 20 周达到了较明显的峰值,但总体仍在可管理范围之内,这表明在临床上进行治疗时需重视早期心电图监测。对于贝达喹啉与德拉马尼联用,本研究在现有数据下并未发现贝达喹啉联合德拉马尼较单用贝达喹啉对 QTcF 有显著更大程度的延长。后期仍需更大规模、纳入更充分人群或采用更灵活的纵向统计模型(如混合效应模型)的研究,以期进一步明确联合用药在不同时间点上的安全性特点与作用机制。

本研究存在如下局限:(1)单中心研究,样本量相对有限,尤其是贝达喹啉与德拉马尼联合组仅有 7 例患者,难以得出普遍性的结论;(2)仅观察至第 24 周,对之后持续治疗过程中的 QTcF 变化趋势及痰菌情况尚需进一步长期随访和研究;(3)患者合并用药、基线心电图状态、不同体质状况等均会对 QTcF 造成影响,本研究尚未在多因素模型中充分分析各种混杂因素;(4)参考文献有限,尚需更多高质量研究(包括大型随机对照试验和真实世界研究)的支持。

参考文献

- 1 胡鑫洋,高静韬.世界卫生组织《2024 年全球结核病报告》解读[J]. 结核与肺部疾病杂志,2024,5(6):500-504.
- 2 杨梁梓,张培泽,卢水华.世界卫生组织《耐药结核病和丙型肝炎治疗的联合管理(2024 快讯版)》解读[J]. 中国防痨杂志,2024,46(8):874-876.
- 3 余春红,刘幸,沈凌筠,等.含贝达喹啉方案治疗耐多药肺结核疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国防痨杂志,2022,44(7):660-668.
- 4 Li R, Ma JB, 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. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4):e0104823.
- 5 杨松,严晓峰,唐神结,等.贝达喹啉临床应用研究进展[J]. 中华临床感染病杂志,2022,15(2):152-160.
- 6 Gao M, Gao J, Xie L, *et al.* Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(4):597-602.
- 7 刘凤霞,常婷婷.贝达喹啉对耐多药、广泛耐药肺结核患者的临床疗效与安全性[J]. 中国医药指南,2024,22(25):38-40.
- 8 中国防痨协会.耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)[J]. 中国防痨杂志,2019,41(10):1025-1073.
- 9 周亮,邱颖峰,栗茜,等.含贝达喹啉不同治疗方案对耐多药肺结核患者 QT 间期延长的影响因素分析[J]. 中国药业,2024,33(17):118-121.
- 10 谢莉,朱慧,高静韬,等.贝达喹啉血药浓度在耐药肺结核治疗中的变化及其与 QTc 间期延长的相关性[J]. 中国防痨杂志,2022,44(3):219-226.
- 11 Chesov D, Heyckendorf J, Alexandru S, *et al.* Impact of bedaquiline on treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(6):2002544.
- 12 Isralls S, Baisley K, Ngam E, *et al.* QT interval prolongation in people treated with bedaquiline for drug-resistant tuberculosis under programmatic conditions: a retrospective cohort study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(8):413.
- 13 Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(3):1320-1342.
- 14 孙珣贤,舒薇,刘宇红.贝达喹啉和德拉马尼治疗耐多药结核病对心电图 QT 间期影响的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2023,46(3):290-294.
- 15 Tanneau L, Karlsson MO, Rosenkranz SL, *et al.* Assessing prolongation of the corrected QT interval with bedaquiline and delamanid coadministration to predict the cardiac safety of simplified dosing regimens[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(4):873-881.
- 16 Olayanju O, Esmail A, Limberis J, *et al.* A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1):1901181.
- 17 Mohr E, Ferlazzo G, Hewison C, *et al.* Bedaquiline and delamanid in combination for treatment of drug-resistant tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(5):470.
- 18 施春晶,刘幸,李龙芬,等.贝达喹啉、德拉马尼和普托马尼治疗耐多药结核病对肝功能影响的研究进展[J]. 中国防痨杂志,2024,46(12):1560-1565.

《天津药学》信息变更通知

《天津药学》自 2025 年 1 期起改为月刊,每月末出版。官网链接:<http://tjyx.ijournals.cn>,自 2025 年 1 月 1 日起不再受理邮箱投稿,请作者通过官网的投审稿系统进行投稿,原邮箱:tjyaoxue@126.com 停止使用,原编辑部电话:022-23346705 停止使用,特此通知!