

儿童结核病药物治疗现状及进展

王馨雪, 许红梅

重庆医科大学儿科学院, 重庆医科大学附属儿童医院感染科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月3日; 发布日期: 2026年6月11日

摘要

儿童结核病是严重危害儿童健康的全球性公共卫生问题, 全球结核病的负担中14岁及以下儿童占11%。近年来, 儿童结核病药物治疗领域取得了突破性进展, 尤以耐药结核病治疗方案的革新最为显著。在儿童药代动力学研究方面, 全球范围内的系统综述和荟萃分析为优化儿童给药剂量提供了重要依据。然而, 儿童重症结核病(如结核性脑膜炎、粟粒性结核)的治疗仍是临床难点, 药物血脑屏障穿透性不足、缺乏高质量循证证据等问题需要深入研究。此外, 儿童结核病药物研究也面临挑战, 包括低龄儿童的剂量安全性数据不足、结核性脑膜炎等重症形式的药物穿透性问题, 以及超短程方案需要进一步验证。本文系统综述近5年儿童结核病药物研究的主要进展, 包括新药研发、方案优化、药代动力学研究、制剂开发和安全性数据, 并对未来研究方向提出展望。

关键词

儿童结核病, 抗结核药物, 耐药结核病, 药代动力学

Current Status and Progress of Drug Treatment for Pediatric Tuberculosis

Xinxue Wang, Hongmei Xu

Department of Pediatrics, Chongqing Medical University, Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: May 9, 2026; accepted: June 3, 2026; published: June 11, 2026

Abstract

Pediatric tuberculosis is a global public health problem that seriously endangers children's health,

文章引用: 王馨雪, 许红梅. 儿童结核病药物治疗现状及进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 653-661.

DOI: 10.12677/acm.2026.1662263

with children aged 14 years and under accounting for 11% of the global tuberculosis burden. In recent years, breakthrough progress has been made in the field of drug therapy for pediatric tuberculosis, particularly in the innovation of treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. In the area of pediatric pharmacokinetics, systematic reviews and meta-analyses conducted worldwide have provided important evidence for optimizing drug dosing in children. The treatment of severe tuberculosis in children, such as tuberculous meningitis and miliary tuberculosis, remains a clinical challenge due to poor drug penetration across the blood-brain barrier and lack of high-quality evidence. In addition, research on pediatric tuberculosis drugs still faces challenges, including insufficient safety and dosing data in young children, issues related to drug penetration in severe forms such as tuberculous meningitis, and the need for further validation of ultra-short-course regimens. This article systematically reviews the major research advances in pediatric tuberculosis drugs over the past five years, covering new drug development, regimen optimization, pharmacokinetic studies, formulation development, and safety data, and provides perspectives on future research directions.

Keywords

Pediatric Tuberculosis, Antitubercular Drugs, Drug-Resistant Tuberculosis, Pharmacokinetics

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结核病是严重危害儿童健康的全球性公共卫生问题。据统计, 14岁及以下儿童占全球结核病负担的11%, 但却占结核病死亡例数的14%, 儿童结核病死亡率远高于其疾病负担比例[1]。更为严峻的是, 成人继发性结核病多数源于儿童时期的潜伏性结核感染, 因此提高对儿童结核病的认识、增加对儿童结核病预防和诊治的投入, 是有效控制儿童和成人结核病的关键[2]。

长期以来, 儿童结核病的治疗面临多重挑战[3]。首先, 儿童结核病的临床症状不典型, 实验室诊断困难, 导致大量漏诊和误诊。其次, 儿童的生理特征——包括各器官系统发育未成熟、药物代谢酶活性及肾功能尚处于发育中, 使得抗结核药物在儿童体内的药代动力学(pharmacokinetics, PK)特征与成人存在显著差异, 按成人剂量给药可能导致疗效不足或毒副反应增加的风险。此外, 儿童患者的治疗依从性较差, 缺乏儿童友好型制剂也进一步加剧了这一问题[4]。

近年来, 随着全球对儿童结核病重视的不断提高, 儿童结核病药物治疗领域取得了突破性进展[5]——在耐药结核病(Drug-resistant tuberculosis, DR-TB)治疗方面, 2022年, WHO推荐了含贝达喹啉、普托马尼、利奈唑胺和莫西沙星的6个月BPaLM方案作为耐多药结核病的优先治疗方案, 其治愈率高达89%。2024年, WHO进一步推荐了四个全新的全口服短程方案, 首次允许儿童、青少年和妊娠哺乳期人群获得更短疗程的治疗[6][7]。2025年, BDLLfxC方案(贝达喹啉 + 德拉马尼 + 利奈唑胺 + 左氧氟沙星/莫西沙星 + 环丝氨酸)被纳入推荐, 该方案以德拉马尼替代普托马尼, 将适应证拓展至此前被BPaLM方案排除的儿童、青少年和妊娠哺乳期人群[5]。

本综述旨在系统回顾近5年来儿童结核病药物治疗领域的主要研究进展, 涵盖流行病学变迁、经典治疗方案的优化、新型药物的临床试验、儿童药代动力学研究、新药安全性评价以及未来研究方向, 为临床实践和后续研究提供参考。

2. 儿童结核病流行病学

全球范围内, 结核病依然是导致人类死亡的主要原因之一。WHO 估算 2022 年全球新发结核病 1060 万例, 其中 15 岁以下儿童和青少年约占 12%, 病例数高达 130 万, 每年由结核病造成的儿童死亡例数高达 21.4 万[3]。

在中国, 儿童结核病的防控形势同样严峻。不同结核病疫情地区 5~15 岁儿童的结核菌素试验阳性率为 8.09%至 21.26% [4]。我国儿童结核病在诊断和治疗层面均面临挑战: 多数县级医疗机构缺乏病原学检查和影像学诊断设备, 导致儿童结核病的确诊率和治疗覆盖率偏低[2]。近年来, 全球结核病疫情总体呈现下降趋势, 但儿童结核病的发病率或死亡率负担却有所上升, 提示儿童结核病的防控尚未得到足够重视。

耐药结核病在儿童中的防控尤为棘手[8]。MDR-TB 在全球的流行呈上升趋势, 印度等国家 MDR-TB 负担沉重。儿童由于免疫系统尚未发育成熟, 比成人更容易发展为活动性结核病, 而且儿童较成人更容易发生严重的肺外结核(如结核性脑膜炎), 治疗费用和经济负担更高。因此, 开发针对儿童群体的安全有效、依从性好的抗结核治疗方案具有重要的意义。

3. 传统抗结核药物在儿童中的应用

针对药物敏感结核病, 以异烟肼(INH)、利福平(RIF)、吡嗪酰胺(PZA)和乙胺丁醇(EMB)为核心的一线抗结核方案依然是治疗的主体[9] [10]。2010 年, WHO 推荐了儿童抗结核药物的修订剂量方案, 此后多项 PK 研究对该剂量的充分性进行了验证[10] [11]。

一项关于全球儿童和青少年一线抗结核药物 PK 的系统综述和个体患者数据荟萃研究发现[12], 利福平、异烟肼等药物在儿童中的暴露量与成人存在差异, 年龄、体重和营养状况是影响药物暴露的重要决定因素。另一项基于模型的个体数据汇总分析表明, 3 月龄以上的儿童对利福平的暴露量低于成人, 将利福平的剂量提高 75 mg 或 150 mg 可改善儿童的治疗效果[13]。

上述荟萃分析汇总了全球多个国家的患者数据, 证据强度较高, 为儿童剂量优化提供了重要的定量依据。但纳入的该研究在人群特征、给药方案和采样时间等方面存在差异, 且缺乏来自结核病高负担国家的低龄儿童数据, 限制了其结论的全球推广性。未来需要统一标准的儿科 PK 研究设计, 并探索基于治疗药物监测(TDM)的个体化给药策略。

这些研究为临床实践中个体化给药提供了科学依据。然而, 关于 WHO 修订剂量方案的 PK 研究结果并不完全一致, 部分研究显示修订后剂量仍不足以达到理想的药物暴露水平, 提示儿童给药方案仍有优化空间[11] [13]。

在治疗疗程方面, 传统药物敏感结核病的标准疗程为 6 个月。SHINE 试验(非重症儿童结核病短程治疗研究)的结果对这一“金标准”提出了挑战[14]。该多中心随机对照试验显示, 在非重症肺结核患儿中, 4 个月疗程的治疗效果不劣于 6 个月疗程。基于 SHINE 试验的证据, WHO 指南已建议将 3~16 岁非重症 TB 患儿的治疗疗程缩短至 4 个月, 这一更新代表了儿童药物敏感结核病治疗的重要简化[5] [14] [15]。

SHINE 试验是首个评估儿童结核病短程治疗的大型随机对照试验, 具有里程碑式意义。然而, 该试验排除了 2 岁以下、重症肺结核及肺外结核的患儿, 因此其结论不能外推; 此外, 试验主要结局为“临床治愈”而非菌转阴, 存在一定主观性。未来需针对这些特殊人群开展独立的短程治疗研究。

4. 新型抗结核药物与儿童耐药结核病治疗方案

耐药结核病的治疗是儿童结核病管理中最具挑战性的领域。近年来, 新型抗结核药物的相继问世和临床试验的突破性进展, 显著改变了儿童耐药结核病的治疗格局[5] [16]。

4.1. 贝达喹啉和德拉马尼

贝达喹啉(Bedaquiline, BDQ)是一种二芳基喹啉类化合物,通过抑制结核分枝杆菌 ATP 合成酶来发挥杀菌作用[16]。德拉马尼(Delamanid, DLM)是一种硝基咪唑噻唑衍生物,通过抑制分枝菌酸合成来破坏结核分枝杆菌的细胞壁[17][18]。这两种新药的问世,为 MDR-TB 的治疗带来了革命性的变化。

在儿童群体中, BDQ 和 DLM 的有效性和安全性已得到多项研究的证实[19]-[21]。Unitaid(国际药品采购机制)资助的观察性研究纳入了 14 个国家 190 例儿童和青少年 MDR-TB 患者,结果显示含 BDQ 和 DLM 方案的治疗成功率达 85%,死亡率为 5%,失访率为 4% [19]。该研究表明, BDQ 和 DLM 在儿童和青少年中的安全性和有效性良好,全口服方案应按照 WHO 推荐在这些年龄组中推广[5]。endTB 观察性研究为 BDQ 和 DLM 在儿童中的安全性和有效性提供了大规模的真实世界证据,但该研究为非随机设计,存在选择偏倚,且缺乏与标准化治疗方案的比较。此外,QTc 间期延长需引起重视,建议在治疗中常规进行心电图监测。未来需要随机对照试验进一步验证 BDQ + DLM 联合方案是否优于 BDQ 或 DLM 单药方案。

另一项来自印度的回顾性研究分析了 6~17 岁 DR-TB 患儿接受基于 DLM 的治疗情况,结果显示 6 个月后痰菌阴转率接近 80% [8]。在 BDQ 和 DLM 联合应用方面,一项 2023~2024 年进行的包含 18 例 3~17 岁 MDR-TB 患儿的研究显示[20],经过 BDQ + DLM 联合 6 个月强化期和总疗程 9.6 个月化疗后,100%的患者在治疗 2 个月后达到菌阴;不良反应发生率为 27.8%,但无一例因此中断治疗。值得注意的是,2 例患儿因 QTc 间期延长需要暂时停药,之后恢复用药且未出现后遗症。

对于 5 岁以下婴幼儿, BDQ 和 DLM 的安全性和有效性数据相对有限,但已有的研究仍然乐观。一项针对 23 例 < 5 岁 DR-TB 患儿的研究表明, BDQ 和 DLM 方案有效且总体耐受性良好,然而需要超过 18 个月的长疗程治疗[22]。

4.2. 普托马尼与 BPaL/BPaLM 方案

普托马尼(Pretomanid)是一种新型硝基咪唑类抗结核药物,是继德拉马尼之后硝基咪唑类药物的又一重要代表[16][23]。在体外,普托马尼对结核分枝杆菌复合群具有明确的抗菌活性;在动物模型中也表现出了良好的抗结核活性。在小鼠结核病模型中,普托马尼、贝达喹啉和利奈唑胺的三药联合方案较两药联合组能更大程度地降低肺部细菌载量,且治疗后 2 个月和 3 个月的复发率更低[16]。

在 BPaL 方案(贝达喹啉 + 普托马尼 + 利奈唑胺)中,普托马尼起到关键作用[5][23]。临床试验证实, BPaLM 方案(BPaL + 莫西沙星)在小鼠和人体试验中均表现出优异的疗效,治疗成功率达 89%,是耐药结核病治疗的重大突破。2022 年底,WHO 推荐 BPaLM 作为 MDR-TB 的备选方案,疗程缩短至 6 个月。与传统的 15~24 个月治疗方案相比, BPaLM 方案大幅降低了治疗时间,提高了患者的治疗依从性[5][6]。然而,该方案的儿童数据极为有限,普托马尼在儿童中的 PK 和安全性研究尚在进行中。由于多项临床前研究中观察到普托马尼对雄性啮齿动物的睾丸毒性风险,美国 FDA 曾建议在儿童 PK 研究中有计划地纳入男性儿童的时机需要审慎[23]。儿童专用剂型(分散片)的开发为未来推广奠定了基础,但需要完成儿科临床试验后方可推荐。

4.3. BDLLfxC 方案: 普托马尼的替代选择

BPaLM 方案在儿童和特定人群中的应用存在一定局限性:普托马尼不适用于儿童、妊娠和哺乳期女性[5]。为填补这一空白,2025 年 WHO 推荐了 BDLLfxC 方案(贝达喹啉 + 德拉马尼 + 利奈唑胺 + 左氧氟沙星/莫西沙星 + 环丝氨酸),该方案将德拉马尼作为普托马尼的替代药物[5]。

BDLLfxC 方案的提出拓展了短程治疗的适用人群,具有重要的公共卫生意义。但该方案的证据基础

主要来自间接比较和专家共识, 缺乏前瞻性临床试验数据。此外, 德拉马尼和环丝氨酸在治疗中枢神经系统结核中的数据不足, 因此用于结核性脑膜炎时需谨慎。建议在临床中进行药物监测和疗效研究, 以积累真实世界证据。

4.4. QBS 和 4 个月超短程方案

当前, 尽管 WHO 推荐的 BPaLM 方案已将 RR/MDR-TB 疗程缩短至 6 个月, 但利奈唑胺相关的骨髓抑制、周围神经病变等毒性问题仍是临床中的难点[24]。为此, 以北京胸科医院为全球组长单位的最新国际多中心临床试验正在探索新型 DprE1 抑制剂 Quabodestat (QBS) 替代利奈唑胺的潜力, 旨在构建 BPaQM (贝达喹啉 + 普托马尼 + QBS + 莫西沙星) 及 BPaQ 方案, 在保持疗效的同时显著改善安全性, 并进一步验证“4 个月超短程”治愈耐药结核病的可行性。

探索利奈唑胺替代药物的方向具有重要的临床价值, QBS 作为 DprE1 抑制剂的临床研究尚处于早期阶段, BPaQM 方案仅在探索性临床试验中验证, 且儿童剂量的确定和安全性评价仍需独立开展。

5. 儿童重症及特殊部位结核病治疗

儿童重症结核病, 尤其是结核性脑膜炎(Tuberculous meningitis, TBM)和粟粒性结核, 是导致儿童结核病死亡和神经系统后遗症的主要原因, 5 岁以下儿童尤其高发, 且大部分患儿就诊时已处于疾病晚期[25]。与非重症结核病相比, 重症结核病的治疗面临三大挑战[26]: ① 药物血脑屏障穿透性不足, 常规剂量难以在脑脊液中达到有效治疗浓度; ② 炎症反应所致的脑水肿、脑梗死等并发症需要激素等辅助治疗; ③ 治疗疗程和预后的评价标准更为复杂。

5.1. 结核性脑膜炎的治疗难点与最新策略

TBM 是儿童结核病最严重的表现形式, 病死率高(10%~20%), 幸存者中约 50% 遗留永久性神经后遗症[26]。2025 年, TBM 国际研究联盟发布了国际临床实践指南, 系统梳理了 TBM 的诊断、治疗及神经重症监护管理等[25]。治疗上除了遵循抗结核药物“早期、联合、足量、全程”原则外, 尚需注意以下策略:

(1) 药物选择与剂量优化: 异烟肼和吡嗪酰胺具有良好的血脑屏障穿透性, 而利福平和乙胺丁醇穿透性较差。目前, 一项名为 SURE 试验(Shortened Intensive Therapy for Children with Tuberculous Meningitis)的国际多中心 III 期随机对照试验正在亚洲和非洲进行, 该研究将评估 24 周强化方案(异烟肼 20 mg/kg、利福平 30 mg/kg、吡嗪酰胺 40 mg/kg、左氧氟沙星 20 mg/kg)对比标准 48 周方案的安全性和有效性[27]。高剂量利福平在成人 TBM 试验中显示可降低死亡率, 但儿童数据仍不充分, 建议开展治疗药物监测, 以确保达到有效脑脊液浓度。

(2) 糖皮质激素的辅助治疗: 一项经典随机对照研究证实, 糖皮质激素可显著提高儿童 TBM 的生存率, 加速基底池渗出物和结核球的吸收[28]。儿童 TBM 激素治疗的证据主要来自成人的大规模随机对照试验和儿科观察性研究。最佳起始剂量、减量方案及治疗疗程仍缺乏统一标准, 不同指南推荐存在差异[29]。

(3) 疗程与联合手术干预: TBM 的标准化疗方案为 2 个月 HRZE 的强化期联合 10 个月 HR 的巩固期, 总疗程 12 个月。2022 年, WHO 提出允许在特定情况下使用 6 个月的强化短程方案作为替代, 但该推荐尚未经过随机临床试验验证[27]。对于合并脑积水者, 可能需要脑室-腹腔分流术等神经外科干预。

5.2. 粟粒性结核及其他重症形式

粟粒性结核是血行播散型结核, 可累及肺、肝、脾、骨髓、脑等多器官。治疗原则与 TBM 类似, 但

其核心在于快速识别和早期治疗。

粟粒性结核的治疗建议主要来源于临床指南和专家共识,而非大规模随机对照试验[30]。目前关于儿童粟粒性结核的前瞻性研究极为匮乏,多数研究为单中心回顾性分析,样本量有限。因此,建议建立国际多中心登记研究平台,积累不同方案的疗效和安全性数据,从而改善临床对儿童粟粒性结核的认识。

6. 儿童抗结核药物的药代动力学

儿童抗结核药物的剂量优化是确保疗效和控制毒性的核心问题。近年来,多中心 PK 研究和大数据分析为儿童给药方案提供了更坚实的循证依据[11]-[13]。

一项关于儿童和青少年一线抗结核药物 PK 的“全球估计与决定因素”系统综述和个体患者数据荟萃分析[12],纳入了来自全球多个国家的 PK 数据,首次全面给出了儿童和青少年一线抗结核药物的血浆暴露估计值。研究表明,年龄、性别、营养状况和遗传因素是影响抗结核药物在儿童体内代谢过程的关键决定因素。

在新型药物 PK 研究方面,德拉马尼的儿童 PK 研究覆盖从 3 岁至 18 岁的四个年龄队列,并已在 37 例 MDR-TB 患儿中完成,为不同年龄组儿童的给药剂量提供了关键数据[31]。普托马尼的 IMPAACT 2034 研究确定了儿童体重为基础的给药策略,为普托马尼在儿童中的后续推广提供了 PK 支持。此外,贝达喹啉和利奈唑胺在儿科人群中的 PK 研究也在持续推进中,这将进一步完善儿童耐药结核病的给药体系[19][20]。

然而,当前儿童 PK 研究仍存在异质性较大、样本量有限等局限性,不同研究结果之间存在较大变异[12][13]。这提示,未来的儿童 PK 研究应更加注重规范化和标准化,从而提高结果的可比性和可推广性。

7. 儿童友好型制剂开发

儿童结核病治疗的依从性问题长期困扰临床实践。传统片剂剂量固定、难以按体重准确分割,且片剂大小往往不适合低龄儿童吞服,这些因素显著影响了儿童治疗的依从性和成功率[3][32]。

固定剂量复合制剂(FDC)的开发为这一问题提供了重要解决方案[32][33]。FDC 将 2 个或以上的一线抗结核药物按照固定配比制成单一剂型,简化了服药流程,减少了错服和漏服的可能性。目前可用的儿童分散型 FDC 包括 HRZ(异烟肼 50 mg + 利福平 75 mg + 吡嗪酰胺 150 mg)和 HR(异烟肼 50 mg + 利福平 75 mg)的分散片剂型。然而,有研究表明[34],在引入每日固定剂量复合制剂方案后,药物不良反应(主要为肝胆系统和胃肠道反应)的发生率和严重程度有所增加,且营养不良和低体重是发生及加重不良反应的危险因素。这提示在使用 FDC 时需要加强不良反应的监测和营养支持。

儿童友好型制剂的另一重大进展是分散片和老年人/儿童专用剂型的开发[23][31]。目前,普托马尼已开发出 10 mg 和 50 mg 的分散片,在 IMPAACT 2034 研究中证实其与成人片剂相比能达到等效的药物暴露水平,且可接受性好。德拉马尼的分散片制剂正在开发中,预计将为低龄儿童的广泛使用提供更多选择。固定剂量复合制剂在儿童结核病预防性治疗中也显示出良好的效果,接受 FDC 预防治疗的儿童完成率为 91.9%,而未使用 FDC 的对照组完成率仅为 86.3% [32]。

8. 药物安全性

儿童对药物的药效学和毒理学反应与成人不同,因此儿童结核病药物的安全性评价需要独立的临床试验和监测体系。

在不良反应方面,传统抗结核药物的主要挑战是肝损伤。一项针对 303 例儿童和青少年每日抗结核治疗中药物不良反应的纵向观察研究显示,肝胆系统不良反应的发生率为 11.1%,胃肠道不良反应为 8.1% [34],且营养不良和低于年龄段的体重是发生不良反应和不良反应严重程度的独立危险因素。国内也有研

究发现,即使在全疗程使用护肝药物的基础上,抗结核药物相关性肝损伤(ATB-DILI)的发生率仍然不低,临床医师应重点关注治疗2周内体重指数、血清前白蛋白和血红蛋白降低的患儿发生的风险[35]。

新型药物的安全性评价数据显示, BDQ 和 DLM 在儿童中的总体耐受性良好[19]-[21]。一项观察性研究中[19],最常见的药物不良为周围神经病变(16%)、电解质紊乱(15%)和听力受损(7%),大多数不良事件可恢复或部分恢复,仅有极少数出现永久性后遗症。QTc 间期延长是 BDQ 和 DLM 使用中需要密切关注的安全问题,在一项研究中2例(11%)儿童出现 QTc > 450 ms,需要暂时停药[20]。

此外,利奈唑胺相关的骨髓抑制和周围神经病变也是 BPaL/BPaLM 方案在儿童应用中需要面对的主要挑战[5][24]。

9. 结论

近5年来,儿童结核病药物治疗领域经历了从“经验用药”向“循证精准治疗”的重大转型。在耐药结核病治疗方面, BPaLM 方案将疗程缩短至6个月, BDLLfxC 方案进一步将适应证扩大至儿童、青少年和特殊人群。BDQ 和 DLM 在儿童中的安全性和有效性已得到大规模观察研究的确认,治疗成功率接近85%,为儿童 MDR-TB 提供了全口服、可耐受、高效的方案选择。在敏感结核病治疗方面,非重症 TB 患儿的疗程已从6个月缩短至4个月,显著降低了治疗负担。儿童友好型制剂(分散片、FDC)的开发提升了依从性,而新型 PK 研究则为剂量优化和个体化治疗提供了有力支撑。

然而,低龄儿童的药物数据不足、重症结核病(尤其是结核性脑膜炎)的治疗挑战、治疗药物监测的实施可行性以及超短程新方案的临床验证等问题仍待解决,尤其是儿童重症结核病的治疗,包括高剂量利福平、新药联合方案、优化激素使用的高质量临床试验等。未来,需要更多高质量的多中心临床试验和真实世界研究来补充证据,推进儿童结核病药物的研发和临床应用。

参考文献

- [1] 王前, 王嘉, 李玉红, 等. 重视儿童结核病防治关爱儿童健康[J]. 中国防痨杂志, 2023, 45(1): 1-5.
- [2] 孙琳, 申阿东. 提高儿童结核病诊治的认识并加快规范化进程[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(10): 1017-1019.
- [3] World Health Organization (2023) WHO TB Knowledge Sharing Platform. World Health Organization.
- [4] 张春华, 陈伟. 儿童结核病流行现状与经济负担研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022, 3(5): 405-409.
- [5] World Health Organization (2025) WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4: Treatment and Care. World Health Organization.
- [6] World Health Organization (2024) Global Tuberculosis Report 2024. World Health Organization.
- [7] World Health Organization (2024) Co-Administration of Treatment for Drug-Resistant Tuberculosis and Hepatitis C: Rapid Communication. World Health Organization. <https://doi.org/10.2471/b09017>
- [8] Kalawadia, D., Gandhi, D., Dirhipa, T.Y., Jaiswal, A., Shah, D., Salve, J., *et al.* (2024) Effect of Delamanid on Interim Outcomes of Bacteriological Conversion Amongst Pediatric Drug Resistant Tuberculosis Cases in India. *Lung India*, **41**, 35-39. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_72_23
- [9] 中国防痨协会, 中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会, 中国研究型医院学会结核病学专业委员会, 等. 儿童和青少年药物敏感结核病化学治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(9): 641-645.
- [10] Horita, Y., Alsultan, A., Kwara, A., Antwi, S., Enimil, A., Ortsin, A., *et al.* (2018) Evaluation of the Adequacy of WHO Revised Dosages of the First-Line Antituberculosis Drugs in Children with Tuberculosis Using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **62**, e00008-18. <https://doi.org/10.1128/aac.00008-18>
- [11] Galileya, L.T., Wasmann, R.E., Chabala, C., Rabie, H., Lee, J., Njihira Mukui, I., *et al.* (2023) Evaluating Pediatric Tuberculosis Dosing Guidelines: A Model-Based Individual Data Pooled Analysis. *PLOS Medicine*, **20**, e1004303. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004303>
- [12] Gafar, F., Wasmann, R.E., McIlleron, H.M., Aarnoutse, R.E., Schaaf, H.S., Marais, B.J., *et al.* (2022) Global Estimates and Determinants of Antituberculosis Drug Pharmacokinetics in Children and Adolescents: A Systematic Review and

- Individual Patient Data Meta-analysis. *European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2201596. <https://doi.org/10.1183/13993003.01596-2022>
- [13] 王泽明, 孙琳, 申阿东. 儿童结核病临床实践指南的现状与思考[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(10): 1025-1028.
- [14] Noguera-Julian, A., Gamell, A., Ruggiu, G.M., Cusó, T., Latre, C., Monsonís, M., *et al.* (2024) Shorter Treatment for Non-severe Pediatric Tuberculosis: A Single-Center Case Series in a Low-Burden Country. *Archivos de Bronconeumología*, **60**, 776-778. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.07.009>
- [15] World Health Organization (2024) WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Module 1: Prevention-Tuberculosis Preventive Treatment, Second Edition. World Health Organization.
- [16] 唐运祥. 抗结核新药的筛选及其作用机制的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽大学, 2019.
- [17] 万秋, 余秋帛, 唐莉歆. 德拉马尼治疗耐多药结核病研究进展[J]. 中国药业, 2023, 32(20): 152-155.
- [18] 中华医学会儿科分会. 德拉马尼临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(9): 872-880.
- [19] 段鸿飞. 《世界卫生组织 endTB 方案治疗耐多药结核病指南》解读[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2025, 6(4): 361-364.
- [20] Sokolskaya, E., Klevno, N., Samoylova, A., Kazakov, A. and Gaida, A. (2024) New Drugs in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Children. Experience with the Use of Delamanid in Combination with Bedaquiline. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **39**, 57. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.10.181>
- [21] Zubova, E., Takhtokhodzhaeva, G., Yusubova, A., Kiselevich, O. and Stakhanov, V. (2021) The Use of Reserve Drugs in the Chemotherapy of Children and Adolescents with Tuberculosis. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*, **69**, 79-84. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.16>
- [22] Shah, I., Ansari, R., Gandhi, D.N., Jain, S., Puri, V., Shah, D., *et al.* (2026) Safety and Outcome of Bedaquiline and Delamanid-Based Longer Oral Regimen in Indian Children Less than 5 Years with Drug-Resistant Tuberculosis. *Lung India*, **43**, 52-56. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_266_25
- [23] Gaensbauer, J.T., Dash, N., Verma, S., Hall, D., Adler-Shohet, F.C., Li, G., *et al.* (2024) Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Update on Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, **36**, Article ID: 100449. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2024.100449>
- [24] Zhang, Y., Li, Y., Ren, Y., Li, T., Xing, Y., Wu, J., *et al.* (2026) Innovating Shorter, All-Oral, Precise, Individualized Treatment Regimen for Rifampicin-Resistant Tuberculosis (INSPIRE TB): Study Protocol for a Pragmatic Randomised Controlled Trial. *BMC Infectious Diseases*, **26**, Article No. 828. <https://doi.org/10.1186/s12879-026-13017-y>
- [25] Donovan, J., Cresswell, F.V., Tucker, E.W., Davis, A.G., Rohlwink, U.K., Huynh, J., *et al.* (2026) A Clinical Practice Guideline for Tuberculous Meningitis. *The Lancet Infectious Diseases*, **26**, e96-e111. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(25\)00364-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(25)00364-0)
- [26] Daniel, B.D., Grace, G.A. and Natrajan, M. (2025) Tuberculous Meningitis in Children: Clinical Management & Outcome. *Indian Journal of Medical Research*, **150**, 117-130.
- [27] Huynh, J., Chabala, C., Sharma, S., Choo, L., Singh, V., Sankhyan, N., *et al.* (2025) Effectiveness and Safety of Shortened Intensive Treatment for Children with Tuberculous Meningitis (SURE): A Protocol for a Phase 3 Randomised Controlled Trial Evaluating 6 Months of Antituberculosis Therapy and 8 Weeks of Aspirin in Asian and African Children with Tuberculous Meningitis. *BMJ Open*, **15**, e088543. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-088543>
- [28] Schoeman, J.F., Van Zyl, L.E., Laubscher, J.A. and Donald, P.R. (1997) Effect of Corticosteroids on Intracranial Pressure, Computed Tomographic Findings, and Clinical Outcome in Young Children with Tuberculous Meningitis. *Pediatrics*, **99**, 226-231. <https://doi.org/10.1542/peds.99.2.226>
- [29] Shah, I. and Meshram, L. (2014) High Dose versus Low Dose Steroids in Children with Tuberculous Meningitis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **21**, 761-764. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.07.021>
- [30] Chiang, S.S., Graham, S.M., Schaaf, H.S., Marais, B.J., Sant'Anna, C.C., Sharma, S., *et al.* (2023) Clinical Standards for Drug-Susceptible TB in Children and Adolescents. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **27**, 584-598. <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0085>
- [31] Bruinenberg, P., Nedelman, J., Yang, T.J., Pappas, F. and Everitt, D. (2022) Single Ascending-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Sutezolid in Healthy Adult Subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **66**, e0210821. <https://doi.org/10.1128/aac.02108-21>
- [32] Noguera-Julian, A., Latre, C. and Flores, Á. (2024) Dispersible Fixed-Dose Combinations of Antituberculous Drugs... Finally Available!! *Anales de Pediatría (English Edition)*, **101**, 70-71. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.04.018>
- [33] Baronova, O.D., Aksenova, V.A., Klevno, N.I. and Smerdin, S.V. (2023) Experience of Fixed-Dose Combinations of Anti-Tuberculosis Drugs for Preventive Treatment in Children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, **101**, 66-72. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-66-72>
- [34] Agarwal, A., H B, S., Mathur, S.B., Kalra, B.S., Arora, R., Khanna, A., *et al.* (2023) Adverse Drug Reactions in Children

and Adolescents on Daily Antitubercular Regimen: An Observational Longitudinal Study. *Indian Journal of Tuberculosis*, **70**, S76-S81. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.07.004>

- [35] 陈秋霞, 霍开明. 儿童结核病中靶向药物治疗的现状和研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(7): 812-817.