

## 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

陆宇

(首都医科大学附属北京胸科医院 耐药结核病北京市重点实验室 北京市结核病胸部肿瘤研究所药物研究室, 北京 101149)

**【摘要】** 结核病仍然是一个全球性的重大社会问题。化学治疗是控制结核病的主要手段。对结核病治疗的反应受到与宿主-病原体相互作用有关的多种因素的影响, 治疗药物监测(TDM)是一种以药物治疗期间血清药物浓度为指导的个体化药物治疗手段; 而基于药物基因组学的抗结核药物个体化给药, 可以减少药物不良反应的发生率, 并增加治疗成功的可能性。优化目前的治疗方案对提高结核病治疗的有效性至关重要。本文对当前关于TDM临床实用性, 药物基因组学在结核病治疗中作用予以综述, 以优化治疗。

**【关键词】** 结核; 治疗药物监测; 药物基因组学; 治疗

**【中图分类号】** R52; R969.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)04-0023-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.006

### The role of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics in the optimization of anti-tuberculosis treatment

LU Yu

(Beijing Key Laboratory of Drug Resistance Tuberculosis Research, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumour Research Institute, Beijing 101149, China)

**【Abstract】** Tuberculosis remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. Chemotherapy is the main means of controlling tuberculosis. Response to tuberculosis treatment could be affected by multiple factors associated with the host-pathogen interaction including genetic factors. These factors should be considered for effective tuberculosis control. Therefore, therapeutic drug monitoring (TDM), which is individualized drug dosing guided by serum drug concentrations during treatment, and pharmacogenetics-based personalized dosing guidelines of anti-tuberculosis drugs could reduce the incidence of adverse drug reactions and increase the likelihood of successful treatment outcomes. This article reviews the current knowledge on the clinical usefulness of TDM, pharmacogenetics state in the management of patients with TB to improve anti-TB treatment response.

**【Key words】** tuberculosis; therapeutic drug monitoring; pharmacogenetics; treatment

结核病仍然是威胁人类健康的主要传染性疾病。世界卫生组织(WHO)估计, 2016年全球新发结核病患者1 040万例, 死亡患者170万例<sup>[1]</sup>。我国2016年新发肺结核患者89.5万例, 次于印度和印度尼西亚, 位居全球第3位。在未来几十年中, 结核病仍然是一个全球性的重大社会问题。化学治疗是控制结核病的主要手段, 开始有效的结核病治疗后, 疾病的传播几乎会立即停止。结核病有效的治疗是指治疗结束后可以阻止疾病的复发, 而这是

以足够有效的药物剂量和持续足够有效的时间为基础的。虽然标准的6个月治疗方案对药物敏感性结核病(TB)高度有效, 但长时间使用多种药物可能会引起频繁的药物不良反应<sup>[2-3]</sup>。这些不良反应可能导致抗TB治疗的中断或停止, 并随后出现治疗失败和耐药性风险<sup>[4]</sup>。耐多药肺结核的治疗可选择药物少, 时间长达18~24个月, 治疗难度大, 费用高, 死亡率高, 给患者同时也给卫生服务体系带来巨大的负担。

[收稿日期] 2018-03-25

[作者简介] 陆宇, 女, 博士, 研究员; 研究方向: 抗结核药物药理学; Tel: (010)89509357; E-mail: luyu4876@hotmail.com

对结核病治疗的反应受到与宿主-病原体相互作用有关的多种因素的影响,治疗药物监测(TDM)是一种以药物治疗期间血清药物浓度为指导的个体化药物治疗,通过监测患者是治疗过度或是治疗不足来优化治疗方案,可使治疗成功率进一步提高。而基于药物基因组学的抗结核药物个体化给药指南,可以减少药物不良反应的发生率,并增加治疗成功的可能性。目前正在使用的抗结核药物是在50多年前开发的<sup>[5]</sup>。尽管近年来已开发出几种有前景的新型药物用于治疗耐多药结核<sup>[5-6]</sup>,但还远远不够。优化目前的治疗方案对提高结核病治疗的有效性至关重要。本文对当前关于TDM临床实用性,药物基因组学在结核病治疗中作用予以综述,以改善抗TB治疗。

## 1 抗结核药物 TDM

### 1.1 TDM 的适应证

目前推荐的抗TB药物剂量基于患者的体重,由于药物的药代动力学在患者中存在个体差异,药物水平低于理想药物浓度导致抗生素耐药性和治疗失败,毒性药物水平会导致药物不良反应<sup>[7-9]</sup>。治疗药物监测(TDM)是以血清药物浓度为指导的个体化给药,可以减少药物不良反应的发生率并增加治疗结果成功的可能性。TDM目前被广泛用于优化许多常用药物的功效和安全性<sup>[10]</sup>。

已经报道了一些关于抗结核药物PK,药效学(PD)和TDM的研究<sup>[11-12]</sup>。TDM的适应证是在标准治疗两个月内未能显示痰培养阴转的患者;出现不良药物反应的患者和(或)HIV感染,2型糖尿病,引起吸收不良的胃肠道问题等多种危险因素或那些严重的患者<sup>[10,13]</sup>。最近对一线抗结核药物药物浓度测定的数据进行回顾分析表明,结核病患者中药物浓度的常规测定不是必要的。目前研究受到小样本量的限制,并且证据不足,仍需要精心设计前瞻性随机对照研究来确定抗结核治疗期间药物浓度测定的作用<sup>[10,14]</sup>。

### 1.2 抗结核药物 TDM 的实施

抗结核药物的峰浓度( $C_{max}$ )比谷浓度更重要,许多抗结核药物的谷浓度通常太低(低于测定方法的检测极限)<sup>[11]</sup>。因此,除了某些药物,如利福布丁,其3h样品更适合外,可以收集用药2h后样品估计峰浓度。考虑到口服药物吸收的变异性和单一时

间点可能错过反映实际峰值时间的情况,服药6h(利福布丁7h)第2个样品用来评估潜在的延迟吸收。可以提供关于药物吸收状态的更多信息<sup>[11]</sup>。

用于TDM的血液样本应收集在含肝素的绿顶管(除了注射药物的情况外),当血液采集点远离实验室时应将管置于冰上<sup>[11]</sup>。抽血后立即离心收集血清样品并冷冻,防止室温下抗结核药物降解,特别是异烟肼和乙硫异烟胺。

各种药物的药物浓度测定方法不同,但是普遍的采用高效液相色谱法、如HPLC-紫外检测,HPLC-荧光检测和HPLC-串联质谱(MS/MS)<sup>[16]</sup>。LC-MS/MS作为一种简单快速的分析方法特别有用,可同时定量测定20种抗TB药物,包括一线和二线抗结核药物。因此,药物浓度分析通常由经验丰富的实验室承担,而全球有较少的实验室有这种科研能力。即使设立特殊的实验室,整体成本(血清运输以及后勤保障)也限制其广泛的应用<sup>[15-16]</sup>。

### 1.3 TDM 结果解释

标准剂量下血浆峰浓度的参考值是抗结核药物进行有效治疗需要达到的峰浓度,各抗结核药物的具体数值见表1。有一些研究描述低药物水平与治疗失败之间的关系。例如,一项回顾性评估队列研究显示在治疗失败率高和获得耐药性几率高的患者中,大部分病人的异烟肼和利福平的药物水平是低的。治疗药物监测后,71.8%的病人调整了药物剂量以增加药物血浆峰浓度,而这导致了结果的改变<sup>[17]</sup>。Prah<sup>[18]</sup>发现治疗失败的病人异烟肼和(或)吡嗪酰胺的2h血药浓度是显著的低水平。尽管,事实上他们服用了更高的剂量(以每公斤体重计算)。他们还发现同时有低浓度利福平和异烟肼的患者更容易治疗失败。

抗TB治疗方案中的关键药物的药物浓度在正常值以下但是患者的治疗良好<sup>[10,19]</sup>,服药后2h不能准确反映需要达峰浓度,同时很多不确定因素例如测定药物血浆蛋白结合的问题限定了TDM结果解释<sup>[20]</sup>。一些研究证实浓度-时间曲线下面积(AUC)与抗结核疗效之间具有很好的相关性。Pasipanodya的研究中将0~24h药时曲线下面积与治疗结果联系起来,研究显示当吡嗪酰胺,利福平,异烟肼低于一定的阈值时,是长期疗效不理想的预报。虽然AUC与MIC(AUC/MIC)是大多数抗TB药物最重要的PD参数,但估计AUC需要多

表 1 抗结核药物的主要药代动力学参数

药物	剂量 (mg)	口服吸收度 (%)	$T_{1/2}$ (h)	蛋白结合率 (%)	达峰时间 $T_{max}$ (h)	达峰浓度 $C_{max}$ ( $mg \cdot L^{-1}$ )	清除率 $CL$ ( $L \cdot h^{-1}$ )	表观分布容积 $V_d$ (L)
异烟肼	300	-	2.0~4.5 (慢代谢) 0.75~1.8(快代谢)	忽略不计	1.0~2.0	3.0~5.0	22.7~39.5(慢代谢) 11.0~20.2(快代谢)	36.4~57.4
利福平	600	90~95	2~5	60~90	1.5~2.0	8.0~24.0	8.0~21.4	55.0
乙胺丁醇	800	70~80	3~4	6~30	2.0~4.0	2.0~5.0	32.8~39.5	19.0~21.0
吡嗪酰胺	1 000	>70	10~24	5~10	2.0	45.0~65.0	0.8~9.7	40.0~52.0
乙硫异烟胺	250	>90	2~3	30	1.0~3.0	2.2	无法获得	93.5
氨苯硫脲	150	无法获得	4	95	4.0~5.0	1.6~3.2	无法获得	无法获得
对氨基水杨酸	4 000	无法获得	2~3	15	3.0~4.0 (游离酸) 0.5~1.0 (钠盐)	41.0~68.0 (游离酸) 76.0~104.0 (钠盐)	无法获得	7.4
环丝氨酸	750	70~90	10	无法获得	3.0~4.0	20.0~35.0	无法获得	8.0~18.0
链霉素	1 000	-	2~4	35~57	<1.0	50.0~60.0	无法获得	76.0~115.0
卡那霉素	1 000	-	2~3	忽略不计	<1.0	20.0~35.0	无法获得	13.0~28.0
利福喷丁	600	无法获得	14~18	98	5.0~6.0	8.0~30.0	无法获得	无法获得
环丙沙星	750	70	4	20~40	1.0~2.0	4.3	18.0	260.0
氧氟沙星	600	85~95	3~7	20~30	1.0~2.0	10.0	无法获得	90.0
莫西沙星	400	86~92	12~14	26~50	1.0~3.0	2.5~5.0	9.1~11.6	119.0~189.0
加替沙星	400	96	7~14	20	1.0~2.0	2.33~3.59	11.4	126.0
利奈唑胺	600	100	4.5~5.5	31	1.0~2.0	12.0~26.0	6.0~12.0	40.0~50.0

个血液样本 (最少 6 或 7 个样本), 因此是不切实际的。针对几种药物已经引入了有限的采样策略来确定对  $AUC$  最有用的采样时间<sup>[21]</sup>。

乙胺丁醇引起的神经病变, 异烟肼引起的周围神经病变, 吡嗪酰胺导致的肝毒性, 和氟喹诺酮导致的 QT 间期延长都是剂量依赖性的<sup>[22]</sup>。Satyaraddi<sup>[23]</sup> 研究了 110 位结核病患者中一线抗结核药物血浆 - 药物水平, 其与肝毒性有关。他们发现有药物诱导的肝毒性 (DIH) 的病人与没有肝毒性的病人相比, 前者利福平血浆药物浓度更高。还发现了在第 7 天, 利福平血浆峰浓度超过  $12.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的患者中大部分伴有 DIH。二线抗结核药物的不良反应较多且严重, Holmes<sup>[24]</sup> 的一项研究中发现神经精神症状与环丝氨酸血浆浓度超过  $40 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  有关联。利奈唑胺的低剂量 ( $<600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 时安全性较高, 使用  $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  的剂量仍是有效的<sup>[25-28]</sup>, 而且,  $600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  比  $1\ 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  更安全, 如果利奈唑胺需要高剂量使用以达到疗效的最大化, 那么就需要密切监测毒性血浆浓度以使它的毒性最小化<sup>[29]</sup>。仍需进一步研究以确定大部分抗结核药物的毒性浓度参考值从而充分实现治疗药物监测。

#### 1.4 发展中的 TDM

随着现代分析技术的不断出现和发展, 用于

TDM 的二项新的技术: 干血点采样与分析及有限采样点策略。

干血点分析是收集少量的全血样品滴加在滤纸上然后自然风干。在分析时, 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。之后, 干血纸片上的样品就可用于分析的实验方法。在干血纸片上使用高效液相色谱和质谱连用的技术可以得到抗结核药物的血液浓度<sup>[30-31]</sup>。干血纸片与传统血浆采样相比有一些优点。首先, 采样是便宜简单的, 可以直接从血斑点中分析血液而不需进行花费时间的样品准备工作。其次, 干血纸片作为一个干的样本, 保存时间更长, 这提高了它的稳定性, 因此不再需要冷却装运。例如, Vu<sup>[32]</sup> 的研究显示将干血纸片在  $50^\circ\text{C}$  环境下放置 60 d, 二线抗结核药物克拉霉素没有发生明显的降解。同样显示在室温下放置 2 个月利福平仍是稳定的。由于使用了干血, 同样可以为温度, 湿度都很高的偏远地区的病人提供相关信息。高温和高湿度下的样品的稳定性是极其重要的, 此外, 使用干血纸片减少了生物危害, 因为它减少了与血液的接触更安全。另外, 干血纸片所用的 FTA DMPK-A 和 B 纸片有一定的特性, 使它们能够溶解细胞并使接触蛋白质变性, 确保血液不再具有毒性。然而需要进一步的研究表明干血纸片上的结核菌是

否仍具有活力。最后，与传统的采样相比，干血纸片需要的血量更少，收集血样造成的侵害更小，这对于儿童来说尤为重要。干血纸片分析的优势大于传统采样方法，是一种有吸引力的分析方法。

有限采样法是一种使用有限数目的最佳采样时间点的方法。在这个方法中用典型的两个或三个样本评估药物暴露量<sup>[33-35]</sup>。在有限抽样研究中使用药物代谢动力学模型和蒙特卡罗模拟法计算最佳采样时间。获得最佳采样点后结合人群药物代谢动力学可用于预估0~24 h药时曲线下面积，0~24 h药时曲线下面积与最低抑菌浓度的比值是预测药物效力的最佳指标。为确定0~24 h药时曲线下面积，依照惯例需要10~15个采样点覆盖80%的总的药时曲线下面积。然而抽取血样是具有伤害性的，应保持在最低限度，有限抽样可以减少样本的数目。有限抽样与传统抽取血样的方法相比具有一些优势。因为它需要更少的样本数，无论是对病人还是针对实验室的样品分析，花费的时间和资金都更少。目前只有针对少数抗结核药物进行研究。Alsultan<sup>[15]</sup>的研究显示，在服药后1 h和6 h用有限抽样法可以评估左氟氧沙星药时曲线下面积。治疗药物监测通过研究最佳药物剂量有助于结核病最佳治疗方案的确定，使用有限抽样可使这一方法更加简便，花费更少的时间和金钱。有限抽样也可用于一些抗结核药物0~24 h药时曲线下面积的精确评估，需要更多的研究以明确有限抽样研究是否可用于其他抗结核药物。

## 2 抗结核治疗与药物基因组学

同一种药物以标准化剂量应用于不同个体时，药物所产生的疗效和个体对药物的不良反应并不相同，尽管年龄、性别、饮食、肝功能、肾功能、基础疾病及联合用药等因素都可能影响药物的疗效和毒性作用，但目前认为20%~95%的个体差异由个体遗传背景所决定，遗传变异决定药物代谢酶在不同个体中含量和活性的差异，从而导致对药物反应的不同，是引起药物不良反应个体差异的重要原因之一。基于药物遗传学的基因检测，评估患者不良反应的风险或患者对给定药物的反应可能性，有助于药物选择和给药剂量的设计。

### 2.1 与抗TB药物相关的药物代谢酶的遗传多态性

许多因素影响药物的药代动力学(PK)，药物遗传学是研究与药物反应相关的DNA序列间个

体差异。近年来，一些研究表明，药物基因多态性与不良药物反应的易感性有关<sup>[36-38]</sup>。N-乙酰转移酶2(NAT2)，细胞色素P450 2E1(CYP2E1)和谷胱甘肽S-转移酶(GST1)的基因多态性会增加患者对异烟肼诱导的肝毒性的易感性<sup>[39]</sup>。NAT2快速乙酰化者和CYP2E1快速代谢者增加肝毒性代谢物浓度，而GST1快速代谢者降低浓度<sup>[39]</sup>。利福平(RIF)是P-糖蛋白和OATP1B1的底物；后者是流入转运蛋白主要表达于基底外侧膜-肝细胞膜并促进RIF摄入肝细胞。SLCO1B1的遗传变异(编码OATP1B1)已显示影响蛋白质表达和活性。Chigutsa和同事研究表明，通过增加每日RIF剂量150 mg的SLCO1B1多态性携带者多会导致血浆浓度与野生型个体相似；并会降低 $C_{max}$   $8 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下患者的百分比(从63%~31%)。另两种常见的非同义SLCO1B1变体：rs2306283(先前被称为388>G)和rs4149056(通常被称为388A>G)简称521T>C)。这两个变体是部分链接的，年龄不平衡。因此，有4个重要的单倍型：SLCO1B1\*A，SLCO1B1\*1B(rs2306238)，SLCO1B1\*5(rs4149056)和SLCO1B1\*15(两者)。SLCO1B1\*15单倍型已被确定发现与RIF诱导的肝损伤有关，中国人很可能在胆汁淤积/混合中起作用<sup>[40]</sup>。詹思延等<sup>[41]</sup>发现SLCO1B1、HSPAIL、STAT3和IL-6基因可能是抗结核治疗人群发生药物性肝损害的易感基因。线粒体DNA突变(m.1555A→G)可以预测耳蜗毒性，这种突变的携带者具有永久的1/500欧洲患者有这种突变<sup>[42]</sup>。

### 2.2 抗结核药物基因型检测

NAT2基因型是被一些国家食品与药物管理局批准的药物基因组生物标志物<sup>[43]</sup>。该标签包含有关异烟肼乙酰化和脱氢酶代谢的信息。此外，利福平和异烟肼可以诱导或抑制特定的CYP450酶，因此可能影响同时使用。这些酶代谢的药物的NAT2基因的7个不同位点处的以下单核苷酸多态性(SNP)对N-乙酰化活性具有严重的表型效应：rs1801279(c.191G>A)，rs1041983(c.282C>T)，rs1801280(c.341T>C)，rs1799929(c.481C>T)，rs1799930(c.590G>A)，rs1208(c.803A>G)和rs1799931(c.857G>A)<sup>[42]</sup>。

药物遗传学药物代谢酶多态性基因分型可以通过使用各种方法进行，如测序，聚合酶链反

应, 限制性片段长度多态性和高通量微阵列 (如 SNP stream)。DNA 测序仍然被认为是 NAT2 基因分型的金标准。

### 2.3 基于基因型的药物治疗

国际临床药物遗传学实施联盟 (CPIC) 给药指南考虑了患者基因型<sup>[43]</sup>。然而, 很多治疗协会并未提供基于基因型的抗结核药物给药指南<sup>[44]</sup>。已经提出了几种药物遗传学抗结核疗法, 其中异烟肼的日剂量根据 NAT2 基因型进行优化<sup>[45]</sup>。最近一项基于药物遗传学治疗的随机对照试验显示, 日本结核病患者使用 NAT2 基因型指导方案减少了异烟肼诱导的肝损伤, 并减少 6 个月 4 药治疗期间早期治疗失败<sup>[44]</sup>。这一观察结果表明 NAT2 基因型对异烟肼在化疗 TB 中的剂量分层可能有用<sup>[46]</sup>。在该研究中, 与常规标准治疗  $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  异烟肼相比, NAT2 基因型引导异烟肼给药分层对于快速, 中等和缓慢的乙酰化者分别为 7.5、5 和  $2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ <sup>[46]</sup>。在韩国, TB 患者的 NAT2 基因型指导异烟肼给药方案的前瞻性研究也确保了他们达到了异烟肼的治疗浓度。在该研究中, 使用回归分析得到的方程确定最佳预测的异烟肼浓度, 基于模型治疗组的治疗范围在  $3.0\sim 6.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  范围内的频率高于标准治疗组 53 例 (80.8% 比 59.3%)。

### 3 展望

目前可选择的抗结核药物少, 新药研制艰难, 现有抗结核治疗需要多药方案、长期以及具有潜在毒性和药物相互作用, 非常具有挑战性。世界卫生组织已经制定了到 2035 年终止结核病全球流行战略, 其目标是通过减少结核病死亡人数 95%, 2015 年至 2035 年新增病例减少 90%, 并确保没有一个家庭因结核病造成的灾难性成本负担。这一目标的实现有赖于在广泛的早期精确诊断结核病的患者接受良好耐受性治疗以及对于携带耐药菌株的患者优化治疗, 利用药物基因组学方法及治疗药物监测技术应用目前可用的药物提供最有效的治疗至关重要<sup>[47]</sup>。

国际组织或国家卫生组织目前没有出台抗结核治疗药物监测可用的官方指导原则, 仍需开展基因多态性方面的大样本、多种族、多中心的风险评估研究, 需要精心设计的前瞻性研究来确定基于药物遗传学的剂量调整和药物浓度监测在监测肝毒性症

状和优化药物治疗中的作用。实现抗结核药物个体化治疗的道路任重道远。

### 【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017[M]. Geneva: World Health Organization, 2017:1.
- [2] Marra F, Marra C A, Bruchet N, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007(11):868-875.
- [3] Lv X, Tang S, Xia Y, et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study[J]. *PLoS One*, 2013(8):e65037.
- [4] Munro S A, Lewin S A, Smith H J, et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research[J]. *PLoS Med*, 2007(4):e238.
- [5] Kwon Y S, Jeong B H, Koh W J. Tuberculosis: clinical trials and new drug regimens[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014(20):280-286.
- [6] Kwon Y S, Koh W J. Synthetic investigational new drugs for the treatment of tuberculosis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016(25):183-193.
- [7] Satyaraddi A, Velpandian T, Sharma S K, et al. Correlation of plasma anti-tuberculosis drug levels with subsequent development of hepatotoxicity[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014(18):188-195.
- [8] Pasipanodya J G, Srivastava S, Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2012(55):169-177.
- [9] Srivastava S, Pasipanodya J G, Meek C, et al. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability [J]. *J Infect Dis*, 2011(204):1951-1959.
- [10] Wilby K J, Ensom M H, Marra F. Review of evidence for measuring drug concentrations of first-line antitubercular agents in adults [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014(53):873-890.
- [11] Alsultan A and Peloquin C A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update [J]. *Drugs*, 2014(74):839-854.
- [12] Heysell S K, Moore J L, Keller S J, et al. Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control program, Virginia, USA[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010(16):1546-1553.
- [13] Sotgiu G, Alffenaar J W, Centis R, et al. Therapeutic drug monitoring: how to improve drug dosage and patient safety in tuberculosis treatment [J]. *Int J Infect Dis*, 2015(32):101-104.
- [14] Wang L, McLeod H L, Weinshilboum R M. Genomics and drug response [J]. *N Engl J Med*, 2011(364):1144-1153.
- [15] Matsumoto T, Ohno M, Azuma J. Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis [J]. *Pharmacogenomics*, 2014(15):601-607.
- [16] Choi R, Jeong B H, Koh W J, et al. Recommendations for Optimizing Tuberculosis Treatment: Therapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenetics, and Nutritional Status Considerations [J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(2):97-107.
- [17] Van Tongeren L, Nolan S, Cook V J, et al. Therapeutic drug monitoring

- in the treatment of tuberculosis: a retrospective analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(2):221-224.
- [18] Pasipanodya J G, McIlleron H, Burger A, et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes [J]. *J Infect*, 2013, 208(9):1464-1473.
- [19] 赵焮, 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 [J]. *中国防痨杂志*, 2017(11):1228-1232.
- [20] Choi R, Kim H T, Lim Y, et al. Serum concentrations of trace elements in patients with tuberculosis and its association with treatment outcome [J]. *Nutrients*, 2015(7):5969-5981.
- [21] Sprague D A, Ensom M H. Limited-sampling strategies for anti-infective agents: systematic review [J]. *Can J Hosp Pharm*, 2009(62):392-401.
- [22] Arbex M A, Varella M de C, Siqueira H R, et al. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. part 2: second line drugs [J]. *J Bras Pneumol*, 2010, 36(5):641-656.
- [23] Satyaraddi A, Velpandian T, Sharma S K, et al. Correlation of plasma anti-tuberculosis drug levels with subsequent development of hepatotoxicity [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(2):188.
- [24] Holmes C X, Martin G E, Fetterhoff K I. The role of the cycloserine (seromycin) blood level in the treatment of pulmonary tuberculosis and the prevention and control of cycloserine (seromycin) toxicity [J]. *Dis Chest*, 1959(36):591-593.
- [25] Torun T, Gungor G, Ozmen I, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(12):1373-1377.
- [26] Hasenbosch R E, Alffenaar J W, Koopmans S A, et al. Ethambutol-induced optical neuropathy: risk of overdosing in obese subjects [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(8):967-971.
- [27] WHO. IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults [M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [28] Mc Pherson R A, Pincus M R. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods [M]. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2011.
- [29] Choi R, Kim H T, Lim Y, et al. Serum concentrations of trace elements in patients with tuberculosis and its association with treatment outcome [J]. *Nutrients*, 2015(7):5969-5981.
- [28] Baietto L, D'Avolio A, Ariaudo A, et al. Development and validation of a new UPLC-PDA method to quantify linezolid in plasma and in dried plasma spots [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 936 (1):42-47.
- [30] Vu D H, Alffenaar J W, Edelbroek P M, et al. Dried blood spots: A new tool for tuberculosis treatment optimization [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(27):2931-2939.
- [31] Hofman S, Bolhuis M S, Koster R A, et al. Role of therapeutic drug monitoring in pulmonary infections: use and potential for expanded use of dried blood spot samples [J]. *Bioanalysis*, 2015, 7(4):481-495.
- [32] Vu D H, Koster R A, Bolhuis M S, et al. Simultaneous determination of rifampicin, clarithromycin and their metabolites in dried blood spots using LC-MS/MS [J]. *Talanta*, 2014(121):9-17.
- [33] Medellin-Garibay S E, Correa-Lopez T, et al. Limited sampling strategies to predict the area under the concentration-time curve for rifampicin [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36 (6):746-751.
- [34] Alsultan A, An G, Peloquin C A. Limited sampling strategy and target attainment analysis for levofloxacin in patients with tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7):3800-3807.
- [35] Magis-Escurra C, Later-Nijland H M, Alffenaar J W, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(3):229-234.
- [36] Sun F, Chen Y, Xiang Y, et al. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008(12):994-1002.
- [37] Wang P Y, Xie S Y, Hao Q, et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012(16):589-595.
- [38] Li C, Long J, Hu X, Zhou Y. GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: an updated meta-analysis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013 (32):859-868.
- [39] Dijkstra J A, van Altena R, Akkerman O W, et al. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of amikacin and kanamycin in patients with multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015(46):332-337.
- [40] 陈茹, 王晶, 唐少文, 等. 抗结核治疗队列人群药物性肝损害的易感基因多态性研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016(7):925-929.
- [41] Zhang W, He Y J, Gan Z, et al. OATP1B1 polymorphism is a major determinant of serum bilirubin level but not associated with rifampicin-mediated bilirubin elevation [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016 (34):1240-1244.
- [42] Li L-M, Chen L, Deng G-H, et al. SLCO1B1\*15 haplotype is associated with rifampin-induced liver injury [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 19(6):75-82.
- [43] Mc Donagh E M, Boukouvala S, Aklilu E, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2 [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014(24):409-425.
- [44] Whirl-Carrillo M, Mc Donagh E M, Hebert J M, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012 (92):414-417.
- [45] Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013(69):1091-1101.
- [46] Jung J A, Kim T E, Lee H, et al. A proposal for an individualized pharmacogenetic-guided isoniazid dosage regimen for patients with tuberculosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015(9):5433-5438.
- [47] Motta I, Calcagno A, Bonora S. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: tool for treatment optimization? [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(1):59-82.