

大剂量利福平治疗结核性脑膜炎的 Meta 分析[△]

李娜^{1*}, 陈洁¹, 刘幸¹, 朱翔¹, 彭江丽¹, 罗季¹, 李生浩^{2#} (1. 昆明市第三人民医院药剂科, 昆明 650041; 2. 昆明市第三人民医院肝病科, 昆明 650041)

中图分类号 R978.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)10-1230-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.016



摘要 目的:比较大剂量与标准剂量利福平治疗结核性脑膜炎(TBM)的临床疗效和安全性,为临床合理用药提供参考依据。方法:检索数据库(包括PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网等电子数据库)中截至2023年7月1日发表的使用大剂量利福平治疗TBM患者的随机对照试验。研究组抗结核方案为利福平 $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,并联合其他抗结核药;对照组抗结核方案为利福平 $10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 标准剂量,并联合其他抗结核药。由2名研究者筛选文献并采用Cochrane 5.1偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量,采用RevMan 5.3软件对结局指标进行Meta分析。结果:共纳入7项随机对照试验,涉及1457例患者,Meta分析结果表明,研究组患者的血浆利福平浓度($MD=18.62, 95\%CI=13.05\sim 24.18, P<0.00001$)、脑脊液利福平浓度($SMD=1.37, 95\%CI=1.02\sim 1.72, P<0.00001$)明显高于对照组,0~24h血药浓度-时间曲线下面积明显高于对照组($MD=157.39, 95\%CI=100.39\sim 214.39, P<0.00001$),差异均有统计学意义。两组患者6个月内死亡率($OR=1.14, 95\%CI=0.77\sim 1.69, P=0.51$)、不良事件发生率($OR=0.93, 95\%CI=0.68\sim 1.28, P=0.66$)、肝损伤发生率($RR=1.03, 95\%CI=0.77\sim 1.38, P=0.83$)比较,差异均无统计学意义。结论:该项研究结果表明,大剂量利福平治疗TBM患者,可显著提高血浆和脑脊液中利福平的浓度,但不增加不良反应发生风险。

关键词 结核性脑膜炎; 利福平; 大剂量; 血浆药物浓度; 脑脊液药物浓度; Meta分析

Meta-Analysis on High-Dose Rifampicin in the Treatment of Tuberculous Meningitis[△]

LI Na¹, CHEN Jie¹, LIU Xing¹, ZHU Xiang¹, PENG Jiangli¹, LUO Ji¹, LI Shenghao² (1. Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China; 2. Dept. of Liver Disease, the Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the clinical efficacy and safety between high-dose and standard-dose rifampicin in the treatment of tuberculous meningitis (TBM), so as to provide reference for clinical rational drug application. **METHODS:** Randomized controlled trials on high-dose rifampicin in the treatment of TBM published up to Jul. 1st, 2023 were retrieved from databases (including PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI and other electronic databases). The anti-tuberculosis regimen in the research group was rifampicin $>10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ in combination with other anti-tuberculosis drugs, and the anti-tuberculosis regimen in the control group was rifampicin at the standard dose of $10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ in combination with other anti-tuberculosis drugs. Literature was screened by 2 investigators and the methodological quality of the enrolled studies was evaluated by using the Cochrane 5.1 risk of bias assessment tool, and Meta-analysis on the outcome indicators was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 7 randomized controlled trials including 1457 patients were enrolled, Meta-analysis showed that the plasma rifampicin concentration ($MD=18.62, 95\%CI=13.05\sim 24.18, P<0.00001$) and cerebrospinal fluid rifampicin concentration ($SMD=1.37, 95\%CI=1.02\sim 1.72, P<0.00001$) of the research group were significantly higher than those of the control group, and the area under the blood concentration-time curve from 0 to 24 h was significantly higher in the research group than that in the control group ($MD=157.39, 95\%CI=100.39\sim 214.39, P<0.00001$), with statistically significant differences. Compared with the mortality rate within 6 months ($OR=1.14, 95\%CI=0.77\sim 1.69, P=0.51$), the differences of the incidence of adverse events ($OR=0.93, 95\%CI=0.68\sim 1.28, P=0.66$) and the incidence of hepatic injury ($RR=1.03, 95\%CI=0.77\sim 1.38, P=0.83$) between two groups were not statistically significant. **CONCLUSIONS:** Results of the study suggest that high-dose rifampicin in the treatment of TBM can significantly increase the rifampicin concentration in plasma and cerebrospinal fluid, without increasing the

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82260408)

* 主管药师。研究方向:临床药理学。E-mail:1193056118@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:肝病相关研究。E-mail:doctorlee3h@163.com

risk of adverse drug reactions.

KEYWORDS Tuberculous meningitis; Rifampin; High-dose; Plasma concentration; Cerebrospinal fluid concentration; Meta-analysis

结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, TBM) 是由结核分枝杆菌侵袭蛛网膜下腔引起脑膜及脑实质非化脓性炎症,由于结核分枝杆菌侵入血流,血行播散进入蛛网膜下腔,进而累及脑血管、脑神经、脑实质和脊髓,是常见的中枢神经系统结核病,约 70% 的神经系统结核为 TBM,发病率和死亡率较高,是一种严重的结核病^[1-2]。因致死率高,在结核病高负担国家,44%~69% 的结核病患者在没有得到及时有效治疗的情况下死亡^[3]。根据世界卫生组织《结核病治疗指南》(第四版),治疗 TBM 使用肺结核治疗方案,包括 4 种主要药物利福平、异烟肼、乙胺丁醇和吡嗪酰胺,指南建议对 TBM 进行 9~12 个月的治疗,包括强化阶段和继续阶段的治疗^[4]。虽然利福平为 TBM 的主要治疗药物,但是有 69%~100% 的 TBM 患者对利福平产生耐药而危及生命,到目前为止,还没有发现可以替代利福平治疗 TBM 的药物^[5-9]。世界卫生组织《结核病治疗指南》(第四版)建议利福平的使用日剂量为 8~12 mg/kg。但因利福平的脑脊液渗透性较差,在常规剂量下,脑脊液中利福平浓度无法达到对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度^[10-12]。大剂量利福平被认为可以提高疗效,降低 TBM 死亡率。近年来,一系列的临床研究评价了大剂量利福平的治疗方案。但部分研究结果表明,口服利福平 15 mg/(kg·d) 与标准剂量 10 mg/(kg·d) 相比,并没有观察到生存益处。因此,对于 TBM 的患者给予利福平 >10 mg/(kg·d) 的剂量是否有利目前还存在争议。本研究对所有相关的已发表的随机对照试验 (RCT) 进行系统分析,从循证医学的角度评价大剂量利福平治疗 TBM 的疗效、安全性以及预后,为大剂量利福平治疗 TBM 提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1) 通过临床诊断、微生物学确认、核酸扩增或利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术 (Xpert MTB/RIF) 分子检测、CT 和磁共振成像等脑成像检查以及 γ 干扰素释放试验等免疫诊断检测,诊断为 TBM。(2) 研究为 RCT 设计。(3) 研究组抗结核方案为利福平 >10 mg/(kg·d),并联合其他抗结核药物。(4) 对照组抗结核方案为利福平 10 mg/(kg·d) 标准治疗,并联合其他抗结核药物。(5) 结局指标包括利福平在血浆中的药动学参数,包括 0~24 h 血药浓度-时间曲线下面积 (AUC₀₋₂₄)、血浆和脑脊液中的药峰浓度 (C_{max}),以及死亡率、不良事件 (AE) 发生率。

1.1.2 排除标准:案例报告、会议摘要或评论文章;案例对照、横断面、回顾性或前瞻性队列研究;动物实验或无法获得全文;无法获取主要结局指标的文献。

1.2 文献检索策略

由 2 名研究者独立检索 PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网等电子数据库,检索截至

2023 年 7 月 1 日发表的文献。中文检索词包括“结核性脑膜炎”“利福平”“大剂量利福平”“随机对照试验”和“随机对照研究”等。英文检索词包括“tuberculous meningitis”“TBM”“tuberculosis”“TB”“mening”“central nervous system tuberculosis”和“rifampicin”等。采用主题词结合自由词的方式进行检索,或检索单个主题词或自由词,确保检索文献的完整性。

1.3 文献筛选与数据提取

将检索到的文献导入 EndNote 文献管理软件中,排除重复文献,然后根据纳入与排除标准,阅读文献题目、摘要和正文进行筛选,最终确定纳入的文献。由 2 名研究员独立评估纳入研究的全文并进行数据提取,任何分歧都经过讨论并达成共识。从文献中提取的数据包括标题、第一作者、发表年份、研究时间、进行研究的国家、研究设计、随访期、样本规模 (研究组/对照组)、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染、是否使用糖皮质激素、标准利福平剂量、标准治疗方案、大剂量利福平剂量、强化方案治疗的结果以及相关结局指标 (血浆药动学参数、死亡率和 AE 发生率)。

1.4 纳入研究的偏倚风险评估

由 2 名研究者采用 Cochrane 5.1 工具进行偏倚风险评估,包括随机序列生成、分配隐藏、实施者与参与者双盲、结局评估中的盲法、结果数据不完整、选择性发表和其他偏倚等,每项研究都被评价为“高风险”“低风险”或“未知风险”。当 2 名研究者意见不一致时,由第 3 名经验丰富的研究者决定。

1.5 统计学方法

结果用 RevMan 5.3 软件进行分析。二分变量以比例和频率表示,连续变量以均值和标准差 (SD) 表示。在包含中间值、最大值和最小值数据的研究中,通过转换公式对数据进行转换后的结果进行分析。采用风险比 (RR)、比值比 (OR) 对二分类结果进行汇总,并以 95% CI 表示。使用加权平均差 (WMD) 和 95% CI 对连续变量进行汇总。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若 $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.05$,表示各研究间统计学异质性较小,采用固定效应模型进行分析;若 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.05$,则表示各研究间异质性较明显,采用随机效应模型进行合并分析。如果在研究中观察到异质性,则进行亚组分析异质性可能来源。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

在数据库中共检索到相关文献 1 125 篇,除去重复文献后获得 650 篇,初步阅读标题、摘要后剔除文献 586 篇,阅读全文后剔除文献 57 篇,最终根据主要结局指标共纳入 7 篇文献^[13-19],见图 1。

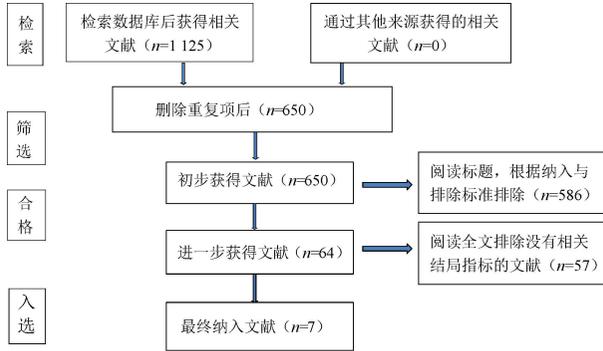


图1 文献筛选流程与结果

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的7项RCT发表于2013—2021年,分别在非洲、南美洲和东南亚进行了研究,共纳入1457例患者,其中572例患者感染了HIV病毒;对照组患者675例,研究组患者782例;研

表1 纳入文献的基本特征

文献	国家	研究类型	病例数	研究组		对照组		干预时间/周	随访时间/月	结局指标
				抗结核治疗方案	利福平剂量	抗结核治疗方案	利福平剂量			
Cresswell等(2021年) ^[13]	乌干达	RCT	61	HRZE	口服,35 mg/(kg·d);静脉滴注,20 mg/(kg·d)	HRZE	口服,10 mg/(kg·d)	8	6	①②③
Ruslami等(2013年) ^[14]	印尼	RCT	60	HRZEMf	静脉滴注,13 mg/(kg·d)	HRZEMfx	口服,10 mg/(kg·d)	8	6	①②③
Ding等(2020年) ^[15]	越南	RCT	233	HRZELfx	口服,15 mg/(kg·d)	HRZE	口服,10 mg/(kg·d)	8	9	①②③
Dian等(2018年) ^[16]	印尼	RCT	60	HRZE	口服,20 mg/(kg·d);口服,30 mg/(kg·d)	HRZE	口服,10 mg/(kg·d)	4	6	①②③
Velásquez等(2018年) ^[17]	秘鲁	RCT	180	HRZE	口服,15 mg/(kg·d);口服,20 mg/(kg·d)	HRZE	口服,10 mg/(kg·d)	8	12	③
Wasserman等(2021年) ^[18]	南非	RCT	46	HRZELzd(利福平静脉滴注); HRZELzd+Asp(利福平口服)	口服,35 mg/(kg·d);静脉滴注,20 mg/(kg·d)	HRZE	口服,10 mg/(kg·d)	8	6	①②③
Heemskerck等(2016年) ^[19]	越南	RCT	817	HRZELfx	口服,15 mg/(kg·d)	HRZE	口服,10 mg/(kg·d)	8	9	③

注:抗结核治疗方案中,H为异烟肼,R为利福平,Z为吡嗪酰胺,E为乙胺丁醇,Lfx为左氧氟沙星,Mf为莫西沙星,Lzd为利奈唑胺,Asp为阿司匹林;①药动学参数;②生存率;③AE。

究组利福平剂量方案为静脉注射13 mg/(kg·d)到口服35 mg/(kg·d),对照组利福平的标准剂量为口服10 mg/(kg·d)。在3项研究中,62例患者静脉注射大剂量利福平,其余1395名患者口服利福平。在2项研究中,强化方案涉及喹诺酮类药物,其中一项为左氧氟沙星20 mg/(kg·d),另一项为莫西沙星400 mg/d或800 mg/d。文献[18]中,一个研究组的治疗包括大剂量利福平加利奈唑胺,以及其他一线抗结核药物;另一个研究组使用阿司匹林。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入文献的方法学质量评价

纳入的所有研究均详细描述了研究设计,文献质量较高。有3项研究^[13-14,18]因采用开放标签研究口服或者静脉给予利福平,因此存在较高的选择偏倚和检测偏倚风险,由于结果检测是一个客观的药动学终点,因此,即使不能实现实施者与参与者双盲也不会显著影响结果。纳入文献质量评价和偏倚风险评估见图2。

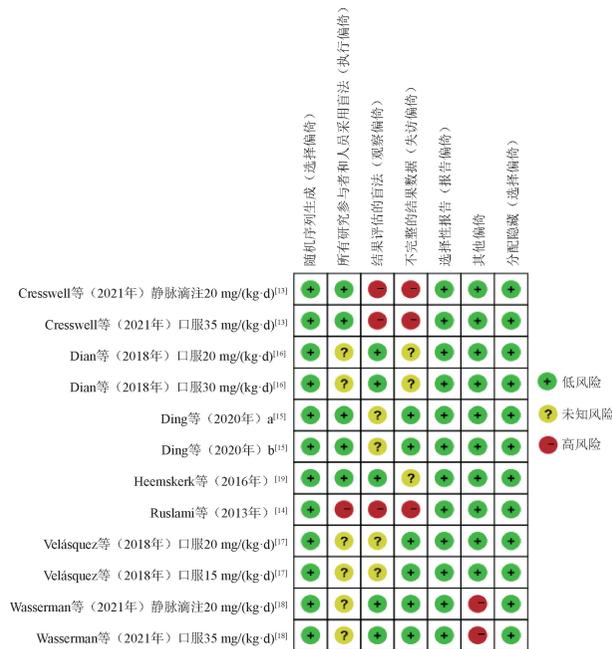


图2 纳入文献质量评价和偏倚风险评估

2.4 Meta分析结果

2.4.1 主要结局指标:(1)5项研究^[13-16,18]报告了血浆利福平浓度(C_{max})。各研究间异质性显著($I^2=94%,P<0.00001$)。

随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组患者的血浆利福平浓度(C_{max})明显高于对照组,差异有统计学意义($MD=18.62,95%CI=13.05\sim24.18,P<0.00001$),见图3。通过亚组分析,发现给予利福平的剂量和给药时间的长短可能是异质性的主要来源。

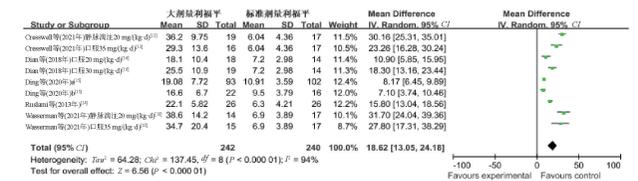


图3 血浆利福平浓度(C_{max})的Meta分析森林图

(2)4项研究^[13,15-16,18]报告了利福平 AUC_{0-24} 。各研究间异质性显著($I^2=96%,P<0.00001$)。随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组患者的 AUC_{0-24} 明显高于对照组,差异有统计学意义($MD=157.39,95%CI=100.39\sim214.39,P<0.00001$),见图4。通过亚组分析,利福平剂量和干预治疗时间是导致异质性的原因。

(3)4项研究^[13-16]报告了脑脊液利福平浓度。各研究间存在较大的异质性($I^2=51%,P=0.06$)。随机效应模型的Meta分析结果显示,研究组患者的脑脊液利福平浓度明显高于对照组,差异有统计学意义($SMD=1.37,95%CI=1.02\sim1.72,P<$



图4 利福平 AUC₀₋₂₄ 的 Meta 分析森林图

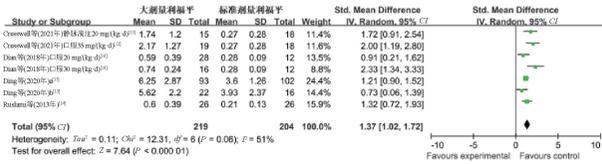


图5 脑脊液利福平浓度的 Meta 分析森林图

0.00001), 见图5。

2.4.2 次要结局指标: (1)5项研究^[13-16,18]报告了6个月死亡率。各研究间不存在异质性($I^2 = 33\%$, $P = 0.16$)。固定效应模型的 Meta 分析结果显示,两组患者6个月死亡率的差异无统计学意义($OR = 1.14$, $95\% CI = 0.77 \sim 1.69$, $P = 0.51$), 见图6。

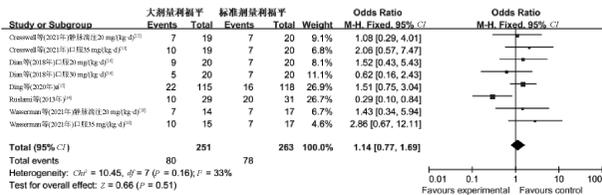


图6 6个月死亡率的 Meta 分析森林图

(2)7项研究均报告了相关 AE, 包括肝毒性、过敏反应、神经系统事件、贫血和心脏毒性。Meta 分析结果显示, 两组患者 AE 发生率的差异无统计学意义($OR = 0.93$, $95\% CI = 0.68 \sim 1.28$, $P = 0.66$), 见图7; 两组患者肝损伤发生率的差异无统计学意义($RR = 1.03$, $95\% CI = 0.77 \sim 1.38$, $P = 0.83$), 见图8。

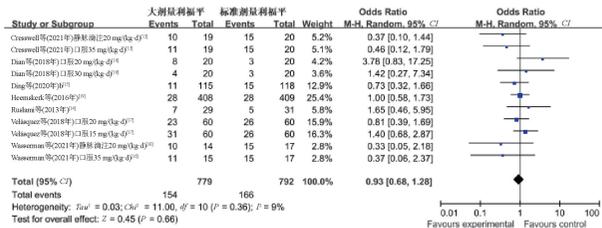


图7 AE发生率的 Meta 分析森林图

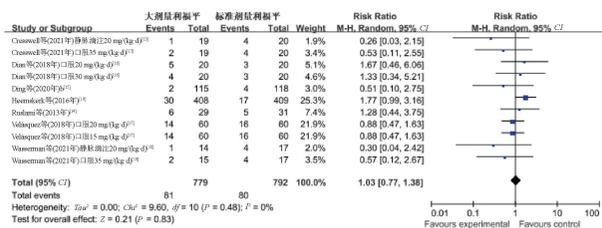


图8 肝损伤发生率的 Meta 分析森林图

3 讨论

尽管有足够的抗结核药物治疗和辅助性糖皮质激素的使

用, TBM 的死亡率和致残率仍然很高, 因此, 有必要寻找新的方法来改善 TBM 的治疗效果。由于探索治疗结核病的新药需要很长时间, 最好的方法是充分利用现有的药物。近年来, 有研究探讨了大剂量利福平对 TBM 的影响。因此, 本研究系统评价了利福平在脑脊液和血浆中的药动学参数, 包括了大剂量利福平在治疗 TBM 中的安全性和生存率。本研究发现, 增加利福平的剂量可以明显提高脑脊液和血浆中利福平的浓度, 且不会升高 AE 发生率, 但是与标准剂量方案相比, 高剂量利福平并没有显著提高存活率。

利福平作为治疗结核病最有效的药物之一, 对结核分枝杆菌早期具有较强的杀菌活性。利福平在体内的药物浓度是预测患者预后的重要因素, 药物浓度较低或低于最佳水平与痰培养转化延迟、复发率较高、治疗结果较差有关, 并发展为耐药性。有研究发现, 血浆中利福平浓度较低可能导致治疗失败和耐药产生, 从而导致结核病的传播^[20-21]。然而, Mota 等^[22]的 Meta 分析发现, 相当一部分患者服用利福平后 2 h 血清药物浓度低于正常水平, 利福平的血清浓度呈剂量依赖性升高, 与许多其他关于肺结核的研究结果一致, 研究还发现血清药物浓度与一线抗结核治疗的结果之间没有明确的相关性, 与本次 Meta 分析结果一致。随着利福平剂量的增加, 血浆利福平浓度显著升高, 这可能是因为: (1) 利福平的主要代谢产物为去乙酰基利福平, 利福平和去乙酰基利福平都通过胆汁排泄, 约 1/3 的药物由尿液排泄, 随着利福平剂量增加, 胆汁排泄可能达到饱和, 进而导致利福平血浆浓度升高; (2) 利福平是多种代谢酶的重要诱导剂, 对肝药酶 CYP3A4 的表达有明显影响, 反复给药后, 利福平会诱导自身代谢肝酶, 药物代谢(包括首过效应)加强, 导致血浆浓度降低, 从而降低利福平的生物利用度, 因此, 如果高于标准剂量给药, 肝脏代谢利福平的能力可能接近饱和, 进而导致利福平血浆浓度升高; (3) 由于利福平对血浆蛋白的结合率相当高, 血浆游离利福平可能随着利福平剂量的增加而增加^[11,23]。在提高 TBM 患者生存率方面, 尽管血浆和脑脊液利福平浓度显著升高, 但 Meta 分析结果并没有显示 TBM 患者使用大剂量利福平治疗方案时的生存获益。本次 Meta 分析中, 有 5 项研究随访了患者 6 个月的死亡情况, 研究组与对照组患者 6 个月死亡率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。安全性方面, 尽管利福平剂量增加, 但毒性几乎没有增加。根据目前的结果来看, 标准剂量利福平方案与高剂量利福平方案治疗 TBM 的安全性相近。

尽管不同剂量的利福平药物浓度在血浆和 CSF 中存在一定差异, 但是本次 Meta 分析结果中并没有显示 TBM 患者服用高剂量利福平能够提高生存率。此外, 纳入的研究样本规模很小, 因此, 研究结果的重复性和代表性可能较低。使用较大剂量利福平的理论依据是浓度与疗效的关系, 增加利福平的剂量可能对 TBM 患者的临床疗效有主导影响。然而, 药物浓度与临床微生物反应的关系是非线性的、复杂的。Svensson 等^[24]的一项临床试验模型模拟了 45 和 50 mg/kg 利福平对患者的早期杀菌活性, 并预测了早期杀菌活性的进一步增加。远高于

标准剂量的利福平是否能提高培养物转化率、治愈率和降低死亡率,还需要更多的研究来验证。一般而言,有效的综合管理可以提高TBM的治疗效果,包括更敏感和更准确的诊断方法,优化治疗方案,并对并发症进行有利的治疗。

本研究具有一定的局限性:(1)在符合条件的研究中,利福平的给药剂量、治疗时间、给药方式和强化方案存在差异。(2)由于本研究属于回顾性研究,纳入文献有限,样本量不足,分析存在局限性等不足,可能会影响结果的准确性。

参考文献

[1] DONOVAN J, FIGAJI A, IMRAN D, et al. The neurocritical care of tuberculous meningitis[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(8): 771-783.

[2] THAKUR K, DAS M, DOOLEY K E, et al. The global neurological burden of tuberculosis[J]. *Semin Neurol*, 2018, 38(2): 226-237.

[3] CAO Y, WANG T, HE K, et al. High-dose rifampicin for the treatment of tuberculous meningitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Phar Ther*, 2022, 47(4): 445-454.

[4] World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines [EB/OL]. [2024-03-22]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547833>.

[5] HEEMSKERK A D, NGUYEN M T H, DANG H T M, et al. Clinical outcomes of patients with drug-resistant tuberculous meningitis treated with an intensified antituberculosis regimen[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(1): 20-28.

[6] THO D Q, TÖRÖK M E, YEN N T B, et al. Influence of antituberculosis drug resistance and *Mycobacterium tuberculosis* lineage on outcome in HIV-associated tuberculous meningitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3074-3079.

[7] SEDDON J A, VISSER D H, BARTENS M, et al. Impact of drug resistance on clinical outcome in children with tuberculous meningitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(7): 711-716.

[8] THWAITES G E, LAN N T N, DUNG N H, et al. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis[J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(1): 79-88.

[9] VIBHA D, PRASAD K. Prevailing practices in the treatment of tuberculous meningitis (TBM): a cross-sectional study [J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1124): 348-349.

[10] MEZOCHOW A, THAKUR K T, ZENTNER I, et al. Attainment of target rifampicin concentrations in cerebrospinal fluid during treatment of tuberculous meningitis[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 84: 15-21.

[11] ABULFATHI A A, DECLOEDT E H, SVENSSON E M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in human tuberculosis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(9): 1103-1129.

[12] KUMAR K, GIRIBHATTANAVAR P, SAGAR C, et al. A rapid and simple resazurin assay to detect minimum inhibitory

concentrations of first-line drugs for *Mycobacterium tuberculosis* isolated from cerebrospinal fluid[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 12: 157-161.

[13] CRESSWELL F V, MEYA D B, KAGIMU E, et al. High-dose oral and intravenous rifampicin for the treatment of tuberculous meningitis in predominantly human immunodeficiency virus (HIV)-positive Ugandan adults: a phase II open-label randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(5): 876-884.

[14] RUSLAMI R, GANIEM A R, DIAN S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(1): 27-35.

[15] DING J J, THUY THUONG THUONG N, PHAM T V, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intensive antituberculosis treatment of tuberculous meningitis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(4): 1023-1033.

[16] DIAN S, YUNIVITA V, GANIEM A R, et al. Double-Blind, randomized, Placebo-Controlled phase II Dose-Finding study to evaluate High-Dose rifampin for tuberculous meningitis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12): e01014-e01018.

[17] VELÁSQUEZ G E, BROOKS M B, COIT J M, et al. Efficacy and safety of high-dose rifampin in pulmonary tuberculosis. a randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5): 657-666.

[18] WASSERMAN S, DAVIS A, STEK C, et al. Plasma pharmacokinetics of high-dose oral versus intravenous rifampicin in patients with tuberculous meningitis: a randomized controlled trial [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(8): e0014021.

[19] HEEMSKERK A D, BANG N D, MAI N T H, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(2): 124-134.

[20] 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.

[21] SEKAGGYA-WILTSHIRE C, VON BRAUN A, LAMORDE M, et al. Delayed sputum culture conversion in tuberculosis-human immunodeficiency virus-coinfected patients with low isoniazid and rifampicin concentrations[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(5): 708-716.

[22] MOTA L, AL-EFRAJ K, CAMPBELL J R, et al. Therapeutic drug monitoring in anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(6): 819-826.

[23] SVENSSON R J, AARNOUTSE R E, DIACON A H, et al. A population pharmacokinetic model incorporating saturable pharmacokinetics and autoinduction for high rifampicin doses [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(4): 674-683.

[24] SVENSSON R J, SVENSSON E M, AARNOUTSE R E, et al. Greater early bactericidal activity at higher rifampicin doses revealed by modeling and clinical trial simulations[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(6): 991-999.

(收稿日期:2024-03-22 修回日期:2024-05-22)