

抗耐多药结核病新药的研究进展

虞涛*, 邢健友, 钟达(天津市结核病控制中心, 天津 300041)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4450-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.42

摘要 目的:为抗耐多药结核病(MDR-TB)新药的开发利用提供参考。方法:以“耐多药”“结核病”“新药”“Multi-drug resistant”“Tuberculosis”“New drug”等为关键词,组合查询2000—2014年中国知网、PubMed等数据库中抗MDR-TB新药的临床及临床前研究相关的文献,分析总结后着重对处于II、III期临床研究中的贝达喹啉(二芳基喹啉类),PA-824、OPC-67683(硝基咪唑类),利奈唑胺(噁唑烷酮类)和莫西沙星(氟喹诺酮类)的作用机制、抗菌活性及其安全性进行评价分析。结果与结论:查到相关文献69篇,其中有效文献40篇。目前至少有7类(12种)新的化合物正在进行抗MDR-TB的临床或临床前研究。其中,贝达喹啉通过抑制细菌三磷酸腺苷合成酶的质子转运发挥抗菌作用,但具有潜在的肝脏毒性和致命性心脏节律;PA-824通过抑制细菌蛋白质和细胞壁的合成而发挥抗菌作用,未见明显不良反应,人体耐受性较好;OPC-67683通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥抗菌作用,其安全性评价正在进行;利奈唑胺通过阻碍细菌蛋白质合成发挥抗菌作用,易发生轻度或中度不良反应;莫西沙星通过抑制DNA促旋酶发挥作用,具有较好的安全性和耐受性。研究中的新药具有缩短病程、半衰期长、致突变率低等特点,且不与目前使用的抗MDR-TB一线、二线药物产生交叉耐药,具有较好开发价值和市场前景。

关键词 耐多药结核病;新药;临床/临床前研究;作用机制

结核病(TB)是病死率仅次于艾滋病的全球第二大感染性疾病。近年来,全世界结核病疫情回升,耐药和耐多药结核病(MDR-TB)患者的大量增加是其中一个重要原因。2008年世界卫生组织(WHO)的报告显示,全球每年耐药结核病发病者约920万,实际新发MDR-TB患者可能接近或超过50万^[1]。截至2010年7月,已有58个国家和地区出现广泛耐药结核病(XDR-TB)^[2]。2001—2010年,我国每年新发MDR-TB患者12万例,约占全球每年新发患者总数的1/4^[3]。结核分枝杆菌(MTB)耐药问题日趋严重,而MDR-TB治疗药物的选择受到限制,临床迫切需要新的抗结核药,或是开发现有药物的抗结核作用。笔者以“耐多药”“结核病”“新药”“Multi-drug resistant”“Tuberculosis”“New drug”等为关键词,组合查询2000—2014年中国知网、PubMed等数据库中抗MDR-TB新药的临床及临床前研究相关的文献,得到相关文献69篇,有效文献40篇。在文献基础上作如下综述,以期抗MDR-TB新药的开发提供参考。

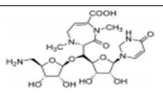
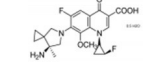
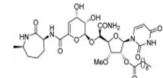
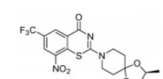
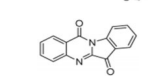
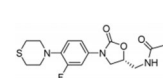
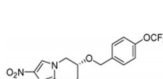
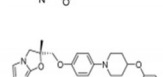
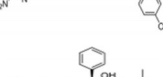
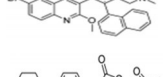
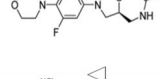
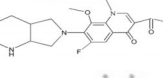
1 抗MDR-TB新药发展现状

尽管现在已经得到一些传统、有效的抗结核药物,但MDR-TB和XDR-TB的出现使一些治疗MDR-TB的一线、二线药物的有效性受到影响。更糟糕的是,由于严重的不良反应、药物相互作用以及疗程长等原因,现有抗结核药的使用也受到严重影响。

2012年之前,全球近40年无全新结构和作用机制的抗TB药品上市。为了促进抗结核新药的发展,各国各级政府、私人机构和公众权威研究机构等均加大了科研经费的投入,世界范围内抗MDR-TB药品研发战线中已有多个新药和候选化合物处于临床和临床前研究阶段。如表1所示,目前至少有7类新的化合物正在进行抗MDR-TB的临床或临床前研究^[4-13]。这些新药的特点是与目前的一线、二线药品有协同作用但无交叉耐药,生物活性强,半衰期长,致突变率低,有助于缩短疗程等^[14-15]。本文以其中4类新药为例,重点对其中5种研究中的新药的抗菌活性、临床研究及安全性进行综合评价分析。

* 主管药师,硕士。研究方向:药理学。电话:022-27114335。E-mail: ytaozc@163.com

表1 新的抗MDR-TB代表药物概况

药物代号/名称	类别	化学结构	作用机制	最低抑菌浓度(MIC, $\mu\text{g/ml}$)	研究阶段
CPZEN-45	核苷类		不详	1.56~6.25	临床前
DC-159a	氟喹诺酮类		抑制脱氧核糖核酸(DNA)促旋酶	0.03	临床前
SQ-641	二胺类衍生物		抑制细胞壁合成	0.5	临床前
BTZ-043	硝基苯衍生物		抑制细胞壁合成	0.001~0.01	临床前
Typtanthrin	吡啶喹啉类		不详	0.5~1.0	临床前
PNU-100480	噁唑烷酮类		阻碍细胞蛋白质合成	0.0625~0.5	临床II期
PA-824	硝基咪唑类		抑制细胞蛋白质和细胞壁合成	0.015~0.25	临床II期
OPC-67683	硝基咪唑类		抑制细胞壁合成	0.006	临床III期
贝达喹啉	二芳基喹啉类		抑制细胞壁中的ATP合成酶	0.002~0.06	临床III期
利奈唑胺	噁唑烷酮类		阻碍细菌蛋白质合成	1.0~2.0	临床IV期
莫西沙星	氟喹诺酮类		抑制DNA促旋酶	0.5	临床III期
加替沙星	氟喹诺酮类		抑制DNA促旋酶	0.25~0.39	临床IV期

2 二芳基喹啉类

二芳基喹啉类化合物的结构与喹诺酮相关,又有自身的特点。目前已筛选出20个具有良好抗结核活性的二芳基喹啉酮类化合物,其中贝达喹啉为纯的光学异构体,其分子中存在2个手性中心,可从4个异构体组成的消旋体混合物中分离得到^[16]。

2012年12月28日,美国FDA通过加速审批程序批准了强生公司旗下的Sirturo(又名贝达喹啉、Bedaquiline、TMC207或R207910)用于在无其他替代药品的情况下,与其他药品联用治疗成人MDR-TB。贝达喹啉是有史以来首个未经Ⅲ期临床试验而获批上市的药品,也是全球首个自20世纪70年代以来被FDA认证通过的明确用于MDR-TB治疗的新药。

2.1 作用机制

贝达喹啉通过抑制MTB三磷酸腺苷(ATP)合成酶的质子转移链来杀死MTB^[17]。这是一种新的对抗MTB的途径,说明贝达喹啉与其他抗结核药物不存在交叉耐药性。研究还表明,贝达喹啉在巨噬细胞内对MTB的ATP合成酶显示出很强的选择性,而对人类相同的正常组织细胞仅有很小的影响^[18]。

2.2 抗菌活性

在动物实验中,贝达喹啉表现出良好的抗MTB活性。用小鼠进行的实验结果显示,其杀菌活性比异烟肼(INH)和利福平(RIF)好;单剂量的贝达喹啉在1周内显示出杀菌活性,用其进行单药治疗的效果比RIF更好,与RIF、INH、吡嗪酰胺(PZA)三者联合用药的效果相当,对敏感性和耐药性MTB具有杀灭作用,对其他革兰阴性细菌和革兰阳性细菌抑菌效果较差^[18]。

2.3 临床研究

一项Ⅱ期临床试验结果表明,贝达喹啉治疗组可在8周内使47.6%的MDR-TB患者痰菌转阴,24周时使81.0%的患者转阴^[19]。患者服药5h后达到血浆峰浓度(c_{max}),在人体内具有较长的终末半衰期,达173h之久(可用于间歇给药)。贝达喹啉口服25、100、400mg在人体内达峰时间(t_{max})均值分别为3.93、4.4h, c_{max} 均值分别为0.32、2.0、5.5 $\mu\text{g/ml}$, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 均值分别为40、16.1、64.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $t_{1/2}>24\text{h}$;人体内贝达喹啉主要由肝细胞色素P₄₅₀氧化酶3A4(CYP3A4)代谢,因此使用时避免与CYP3A4诱导作用的药物如利福霉素类(RIF、利福喷汀及利福布汀等)同用^[20]。

2.4 安全性评价

贝达喹啉在Ⅱ期临床试验中显示,仅有恶心等轻微不良反应^[21]。其他临床试验中贝达喹啉药物组有肝酶升高的现象^[19],说明其有潜在的肝脏毒性。贝达喹啉的产品说明书中带有黑框警告,警示其可能影响心电活动(QT间期延长),从而造成异常和潜在的致命心脏节律。由于未经Ⅲ期临床试验即上市,目前2项分别涉及到贝达喹啉与其他抗结核药联用治疗肺MDR-TB和XDR-TB的大样本Ⅲ期临床疗效和安全性研究正在进行之中。

3 硝基咪唑类

硝基咪唑类化合物的结构与抗菌剂甲硝唑相关,最初作为肿瘤学中的放射增敏剂来研究,其间发现对正在复制的MDR-TB有活性^[16]。药物化学家对其进行了卓有成效的结构改造,并从设计合成的大量化合物中筛选出既保持抗结核活

性又克服其致突变性的新化合物。以下重点介绍其中2个具有代表性的药物:PA-824和OPC-67683。

3.1 PA-824

2010年11月8日,结核联盟宣布首个进入Ⅱ期临床试验的有效方案就是PA-824(Pretomanid)、莫西沙星(MFX)、PZA三药联用^[22]。此方案对非耐药结核病以及MDR-TB均显示了良好的应用前景,有可能将MDR-TB的疗程缩短到6个月。

3.1.1 作用机制 体外试验发现PA-824具有双重作用机制,既抑制MTB的蛋白质合成,又抑制细胞壁分枝菌酸的合成^[14]。PA-824对繁殖态和潜伏态MTB均有显著活性,与目前的抗结核药物间无交叉耐药性^[23]。值得注意的是,其不仅对敏感性MTB有活性,对所有临床分离的耐药菌株均有活性;并且对厌氧条件下的休眠菌也有活性,提示其可能还存在其他作用机制。

3.1.2 抗菌活性 PA-824具有较理想的体外抗MTB活性,如对敏感性MTB和耐药性MTB的MIC为0.015~0.25 $\mu\text{g/ml}$,对临床分离的多种MDR-TB的最低抑菌浓度(MIC)为0.03~0.53 $\mu\text{g/ml}$ ^[24]。对小鼠结核模型的研究结果表明,PA-824在强化治疗期和持续治疗期均显示出明确的杀菌作用,其最低有效剂量(MED)和最低杀菌剂量(MBD)分别为12.5、100 mg/kg ^[25]。PA-824对耐药菌株也具有高度活性,更重要的是,PA-824未见与目前一、二线药物的交叉耐药性,并能作用于非复制型MTB^[26],是治疗潜伏结核的候选药品。

3.1.3 临床研究 PA-824具有半衰期长、体内易蓄积等特点。PA-824的 t_{max} 为4~5h, $t_{1/2}$ 为18h,将其加入联合用药方案将有望缩短结核治疗的疗程^[16]。目前,正在对其进行更深入的药理学、药物相互作用及疗效研究^[27]。

3.1.4 安全性评价 Barry课题组用小鼠TB模型对PA-824的毒性进行了研究^[28]。急性毒性试验证明,单次给药剂量在1000 mg/kg 时才会产生毒性;而长期毒性试验表明,当剂量为500 mg/kg 时才会产生毒性。此外,研究人员还进行了Ames(致突变试验)、染色体畸变试验、小鼠体内微核试验等,证明了PA-824没有遗传毒性。所以,PA-824的临床前试验表明其具有很好的安全性。在临床单剂量试验中将剂量增加至1500 mg 时,受试者也未出现严重的不良反应,故其人体耐受性良好^[23]。

3.2 OPC-67683

OPC-67683(德拉马尼、Delamanid或Deltyba)是日本Otsuka制药公司为克服硝基咪唑类化合物的致突变性进行结构修饰而得到的具有光学活性的化合物^[29]。

3.2.1 作用机制 与PA-824类似,OPC-67683通过抑制MTB细胞壁的分枝菌酸合成而发挥疗效。

3.2.2 抗菌活性 OPC-67683的体外抗MTB活性优于已在临床上使用的抗结核药品,且对敏感性和耐药性MTB都具有很好的体内、外活性,其杀菌效果呈剂量依赖性^[29]。已有研究证明,用小鼠进行实验,OPC-67683的抗结核活性优于现用的所有抗结核一线药物,同时也超过PA-824^[30]。

3.2.3 临床研究 OPC-67683与其他药物合用可有效提高杀菌效率、缩短疗程、降低复发率。在治疗前期3个月,OPC-67683与RIF、PZA合用,可迅速降低MTB数量;治疗后4个月,即可在脏器组织中完全杀灭MTB^[31]。而标准治疗方案RIF、INH、乙胺丁醇(EMB)和PZA合用,即使在治疗后6个月,

也不能在脏器组织中完全杀灭MTB。另外,OPC-67683可与某些受细胞色素酶诱导或代谢的药物如抗病毒药物联合使用,从而具有治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)相关结核的独特前景^[16]。

3.2.4 安全性评价 目前,为期6个月的针对痰培养阳性耐药肺结核 OPC-67683(200 mg/d)Ⅲ期临床试验在全世界多个国家同时进行,正在对其安全性和有效性进行评估^[30]。

4 噁唑烷酮类

噁唑烷酮类是继磺胺和喹诺酮类上市后又一合成的抗菌药物。由于其作用机制独特,与其他药物无交叉耐药性,这类化合物具有广谱抗革兰阳性菌、厌氧菌以及MTB的活性^[30]。以下以利奈唑胺(LZD)为代表介绍该类药物。

LZD是美国FDA 2000年批准上市的第一个用于临床的噁唑烷酮类抗生素^[32],用于治疗革兰阳性球菌引起的感染。同时,LZD在治疗MDR-TB和XDR-TB方面也取得了一定的临床效果,具有良好的抗MTB活性,其对耐药菌株也显示了强大的抗菌活性。

4.1 作用机制

LZD抗MTB的作用机制为与细菌核糖体50S亚基结合,抑制mRNA与核糖体连接,阻止70S起始复合物的形成,从而在翻译的早期阶段抑制细菌蛋白质合成^[32]。

4.2 抗菌活性

研究显示,LZD具有良好的抗MTB作用,对耐药菌株也显示了强大的抗菌活性^[33]。LZD对敏感菌株和耐药菌株具有同等的抗菌活性,而且对快速增殖期和静止期菌群也有抗菌活性。Rodriguez JC等^[33]发现LZD选择出耐药突变菌株的可能性很小,即产生耐药的机会很小。Myungsun L等^[34]研究发现,接受含LZD方案达6个月的患者只有10%产生了获得性耐药,其可能与LZD在体外研究中观察到的低突变异种比率有关。Dietze R等^[35]研究发现,LZD的杀菌活性比INH强。目前,尚缺乏系统的LZD体内抗菌作用的研究资料。

4.3 安全性评价

LZD治疗MDR-TB导致的不良反应主要有血液系统毒性、神经系统毒性和胃肠道反应等,不良反应发生率较高。研究发现,其贫血、末梢神经毒性和视神经毒性的发生率分别为22.8%、33.5%和10.4%,但多为轻或中度,在严密监测下临时停药或辅助用药即能完成治疗^[36]。

5 氟喹诺酮类

5.1 作用机制

氟喹诺酮类化合物抗菌谱较广,作用于MTB DNA促旋酶(拓扑异构酶Ⅱ),使MTB染色体上DNA链断裂,并抑制DNA促旋酶A亚单位,从而抑制DNA的复制、转录达到抗菌目的^[5]。

5.2 抗菌活性

MFX对耐INH和链霉素MTB有较强活性,抗菌活性是左氧氟沙星的2倍、氧氟沙星的4倍,对CYP450几乎不产生任何影响,可以与抗逆转录病毒药物联用。一项Ⅱ期临床试验结果表明,MFX联合其他抗结核药物可以缩短疗程,可入选为抗易感和耐药TB的新治疗方案的理想药物^[37]。该药Ⅱ期临床试验的数据已经公开发表,已进入Ⅲ期临床试验^[38]。MFX最终是否能够作为一线抗结核药物,以替代目前4种一线常用药物中的INH或者EMB,尚有待Ⅲ期临床试验数据的进一步验证。

证。在大多数研究中,氟喹诺酮类药物有良好的安全性和耐受性^[39]。

5.3 安全性评价

一项国际预防结核病和肺部疾病联盟的研究表明,427例MDR-TB患者全程以相同剂量的MFX代替氧氟沙星,治疗成功率提高,不良反应罕见并可控^[40]。此外,含MFX可能缩短疗程至4个月的Ⅲ期临床试验正在进行中。

6 结语

MDR-TB的治疗任务艰巨,同时也面临重大机遇。为了促进抗结核新药的发展,各国政府、私人机构和公众权威机构全方位加大了科研经费的支持力度;药品监管机构也简化了评估、验证和批准新药程序。随着上述有前途的新药的不断深入研究和持续的全球共同努力,更多MDR-TB患者将从中受益。

参考文献

- [1] World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis*[S]. Geneva:WHO, 2008.
- [2] 詹思延,叶冬青,谭红专,等.流行病学[M]. 7版.北京:人民卫生出版社,2012:510.
- [3] Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23):2161.
- [4] Hirano S, Ichikawa S, Matsuda A. Structure-activity relationship of truncated analogs of caprazamycins as potential anti-tuberculosis agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(9):5123.
- [5] Neeraj S, Gaurav G, Babita A, et al. Chemotherapeutic interventions against tuberculosis[J]. *Pharmaceuticals*, 2012, 5(7):690.
- [6] Bogatcheva E, Hanrahan C, Nikonenko B, et al. Identification of SQ609 as a lead compound from a library of dipiperidines[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(18):5353.
- [7] Alffenaar JWC, Vander Laan T, Simons S, et al. Susceptibility of clinical mycobacterium tuberculosis isolates to a potentially less toxic derivative of linezolid, PNU-100480[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3):1287.
- [8] Dawson R, Diacon A. PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis[J]. *Expert Opin Investiq Drugs*, 2013, 22(7):927.
- [9] Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(6):1393.
- [10] Udwardia ZF, Amale RA, Mullerpattan JB, et al. Initial experience of bedaquiline use in a series of drug-resistant tuberculosis patients from India[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11):1315.
- [11] Kamal A, Shetti RV, Azeza S, et al. Anti-tubercular agents. Part 6: synthesis and antimycobacterial activity of novel arylsulfonamido conjugated oxazolidinones[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(3):893.
- [12] Bayer. *Avelox®(moxifloxacin hydrochloride) product safe-*

- ty[EB/OL].[2015-01-06].http://www.avelox.com/en/physician/product_information/avelox_safety/index.php.
- [13] Paramasivan CN, Sulochana S, Kubendiran G, *et al.* Bactericidal action of gatifloxacin, rifampin, and isoniazid on logarithmic-and stationary-phase cultures of mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(2):627.
- [14] The Lancet Infectious Disease. The worldwide epidemic of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(5):333.
- [15] 谭金哲,董景涛.抗结核新药SQ109,PA-824,OPC-67683与R207910研究进展[J].中国抗生素杂志,2010,35(6):408.
- [16] 李艳萍,刘明亮.抗结核药物研究进展[J].国外医药抗生素分册,2009,30(6):241.
- [17] Dhillon J, Andries K, Phillips PP, *et al.* Bactericidal activity of the diarylquinoline TMC207 against mycobacterium tuberculosis outside and within cells[J]. *Tuberculosis*, 2010, 90(5):301.
- [18] Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, *et al.* A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis[J]. *Science*, 2005, 307(5707):223.
- [19] Diacon AH, Donaid PR, Pym A, *et al.* Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6):3271.
- [20] Rouan MC, Lounis N, Gevers T, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(3):1444.
- [21] Diacon AH, Pym A, Grobusch M. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(23):2397.
- [22] 赵恒敏,王卫华.抗耐多药结核病新药的研究进展[J].中国防痨杂志,2012,34(5):324.
- [23] 高凌玉,周建琴,孙承航.抗结核候选新药PA-824的研究进展[J].国外医药抗生素分册,2006,27(6):241.
- [24] Ginsberg AM, Laurenzi MWR. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(9):3720.
- [25] Tasneen R, Tyagi S, Williams K, *et al.* Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA in a murine model of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(10):3664.
- [26] Lenaerts AJ, Gruppo V, Marietta KS, *et al.* Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against mycobacterium tuberculosis in vitro and in vivo models [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(6):2294.
- [27] Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, *et al.* Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smear-positive tuberculosis patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(8):3402.
- [28] Diacon AH, Dawson R, Groote-Bidlingmaier F, *et al.* 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9846):986.
- [29] 高琴,黄鑫,江振洲,等.具有抗结核活性的硝基咪唑类化合物的研究进展[J].药学与临床研究,2013,21(5):551.
- [30] 李奎,杜娟.抗耐药结核病的药物研究进展[J].国际流行病学传染病学杂志,2012,39(5):355.
- [31] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, *et al.* OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e466.
- [32] 唐神结,肖和平.利奈唑胺抗结核作用的研究及其最新进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(1):63.
- [33] Rodriguez JC, Cebrian L, Lopez M, *et al.* Mutant prevention concentration comparison of fluoroquinolones and linezolid with mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 53(3):441.
- [34] Myungsun L, Jongseok L, Matthew WC, *et al.* Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16):1508.
- [35] Dietze R, Hadad DJ, McGee B, *et al.* Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(9):1180.
- [36] 虞涛,王旭,吴鉴今,等.利奈唑胺治疗耐多药结核病的疗效与安全性的Meta分析[J].中国药房,2014,25(8):731.
- [37] Conde MB, Efron A, Loreda C, *et al.* Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double, blind, randomized, controlled phase II trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9670):1183.
- [38] Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, *et al.* Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(3):273.
- [39] Nuermberger EI, Spigelman MK, Yew WW. Current development and future prospects in chemotherapy of tuberculosis[J]. *Respirology*, 2010, 15(5):764.
- [40] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, *et al.* Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5):684.

(收稿日期:2015-02-12 修回日期:2015-05-13)

(编辑:林静)