

利奈唑胺治疗耐多药结核病的疗效与安全性的Meta分析

虞涛^{1*}, 王旭¹, 吴鉴今², 钟达¹, 邢健友¹, 傅衍勇^{1#} (1.天津市结核病控制中心, 天津 300041; 2.上海长征医院, 上海 200003)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0731-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.20

摘要 目的:系统评价利奈唑胺治疗耐多药结核病(MDR-TB)的疗效与安全性。方法:计算机检索Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库中关于利奈唑胺治疗MDR-TB的疗效与安全性的研究,提取资料后采用Meta-Analyst Beta 3.13统计软件进行Meta分析。结果:共纳入11项研究,合计314例患者。Meta分析结果表明,利奈唑胺治疗MDR-TB的成功率为76.3% [95% CI (67.8, 83.1)],失败率为15.9% [95% CI (9.3, 25.8)],死亡率为14.2% [95% CI (7.2, 26.0)],丢失率为6.2% [95% CI (1.8, 19.4)];不良反应中的贫血、末梢神经毒性和视神经毒性发生率分别为22.8% [95% CI (11.1, 41.2)], 33.5% [95% CI (23.0, 46.0)]和10.4% [95% CI (5.5, 18.9)]。结论:利奈唑胺治疗MDR-TB的疗效与安全性均较好,但其最佳治疗方案、不同使用剂量的有效性和安全性还需开展更多的随机对照试验进一步明确。

关键词 结核;耐多药性/药物治疗;利奈唑胺;恶唑烷酮类;系统评价

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Linezolid in the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

YU Tao¹, WANG Xu¹, WU Jian-jin², ZHONG Da¹, XING Jian-you¹, FU Yan-yong¹ (1. Tianjin Center for Tuberculosis Control, Tianjin 300041, China; 2. Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To review the efficacy and safety of linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) systematically. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMbase, CBM, CNKI, Wanfang database, the studied about the efficacy and safety of linezolid in the treatment of MDR-TB were extracted. Meta-analysis was performed by using Meta-Analyst Beta 3.13 software. RESULTS: 11 studies were included, involving 314 patients. Results of Meta-analysis showed that in the treatment of MDR-TB by applying linezolid, combined success rate was 76.3% [95% CI (67.8, 83.1.0)]; failure rate was 15.9% [95% CI (9.3, 25.8)], and mortality rate was 14.2% [95% CI (7.2, 26.0)]; losing rate was 6.2% [95% CI (14.5, 23.7)]; the incidence of ADR, such as anemia, peripheral neurotoxicity and optic nerve toxicity were 22.8% [95% CI (11.1, 41.2)], 33.5% [95% CI (23.0, 46.0)] and 10.4% [95% CI (5.5, 18.9)], separately. CONCLUSIONS: Linezolid shows acceptable efficacy and safety in the management of MDR-TB. However, more RCTs are needed to define the efficacy and safety of best treatment options and different doses.

KEYWORDS Tuberculosis; Multidrug-resistant/drug therapy; Linezolid; Oxazolidone; Systematic review

以及子宫生理状态,合理选择剂量方案。

参考文献

- [1] Bakas P, Liapis A, Giner M, et al. Massive fetomaternal hemorrhage and oxytocin contraction test: case report and review[J]. *Arch Gynecol Obstet*. 2004, 269(2):149.
- [2] Kawamata M, Tonomura Y, Kimura T, et al. Oxytocin-induced phasic and tonic contractions are modulated by the contractile machinery rather than the quantity of oxytocin receptor[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007, 292(4):E992.
- [3] 江雁,方红,史可美,等.缩宫素不同加药方法用于足月引产100例[J]. *中国药业*. 2012, 21(1):77.
- [4] 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2010:267-272.
- [5] 刘倩,钱德明,刘群丽,等.缩宫素及其类似物的研究进展[J]. *药物分析杂志*. 2011, 31(3):609.
- [6] 王伽略,杨孜.缩宫素在引产与催产中的应用[J]. *中国实用妇科与产科杂志*. 2010, 26(11):824.
- [7] ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 107: induction of labor[J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(2 Pt 1):386.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组.妊娠晚期促宫颈成熟与引产指南:草案[J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(1):75.
- [9] 颜光美.药理学[M].北京:高等教育出版社,2008:272.
- [10] Devost D, Zingg HH. Novel in vitro system for functional assessment of oxytocin action[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(1):E1.

(收稿日期:2013-10-24 修回日期:2014-01-14)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:022-27114335。E-mail: ytaozc@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:结核病控制。电话:022-27117594。E-mail: FuYanYong@sina.com

2008年,世界卫生组织(WHO)的报告指出,全球每年实际新发耐多药结核病(Multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)患者可能接近或超过50万^[1]。截至2010年7月,已有58个国家和地区至少发生1例广泛耐药结核病病例^[2]。全球广泛耐药结核病(Extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)约占MDR-TB的7%,是当前结核病控制面临的最严峻的挑战之一^[3]。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^[4],结核杆菌耐药问题日趋严重,临床迫切需要新的抗结核药物,或是开发现有药物的抗结核作用。

利奈唑胺(Linezolid, LZD)是美国食品药品监督管理局(FDA)2000年批准上市的第一个用于临床的唑烷酮类抗菌药物^[5],用于治疗革兰阳性球菌引起的感染。同时, LZD治疗MDR-TB和XDR-TB取得了一定的临床效果。多项体外研究^[6-8]和体内研究^[9-12]显示, LZD具有良好的抗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)活性,其对耐药菌株也显示了强大的抗菌活性^[13]。

本研究旨在通过收集LZD上市后发表的文献并使用Meta分析方法,评价LZD治疗MDR-TB的疗效与安全性,以为LZD治疗MDR-TB和XDR-TB的进一步研究提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型 公开发表的关于LZD治疗MDR-TB和XDR-TB的连续病例报告、前瞻性研究、回顾性研究或临床对照研究。

1.1.2 研究对象 (1)根据2003年版“WHO结核指南”^[14]经临床确诊为MDR-TB和XDR-TB的患者;(2)治疗方案中均含有LZD;(3)儿童患者例数<20%^[15];(4)性别、种族、随访时间不限。

1.1.3 结局指标 包括成功率、失败率、死亡率、丢失率及不良反应发生率。治疗结果参照Iserson KF^[16]等在WHO指南中公布的标准分为治愈、完成、失败、死亡、丢失和转出。成功率=(治愈例数+完成例数+转出例数)/总例数×100%。不良反应发生率主要包括贫血发生率、末梢神经毒性发生率和视神经毒性发生率。

1.1.4 排除标准 (1)每个原始文献中病例数<5^[15];(2)非临床研究;(3)动物研究;(4)无细菌培养和药敏试验的研究;(5)观点性文章、书信、综述或重复研究等。

1.1.5 语种 限定为英文和中文。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库。英文检索词:“linezolid”“oxazolidinones”“tuberculosis”“mycobacterium tuberculosis”“multidrug-resistant”“extensively drug-resistant”。中文检索词:“利奈唑胺”“唑烷酮”“结核”“耐多药结核病”“广泛耐药结核”。检索年限:2000年1月1日—2012年12月31日。先进行一次检索,再根据纳入的文献进行二次扩展检索。

1.3 资料提取

初筛:由两位研究者独立机检各数据库,各自阅读文献题目和摘要,剔出明显不符合纳入标准的文献,意见不一致时通过讨论解决。阅读全文:对可能合格的文献查出全文,逐一阅

读和分析,排除不符合规定的文献。追查参考文献:检索相关的文献综述、系统评价和Meta分析,并追查其参考文献。当研究对象重叠时,选择纳入样本量大的最新研究^[17]。按事先设计的信息提取表提取信息,遇有信息缺失情况尽量与作者联系获取补齐,联系不上则删除该文献。

1.4 纳入文献质量评价

根据我国食品药品监督管理局药品评价中心最新发布的《药品文献评价指导原则》,所有纳入文献按照证据金字塔分级标准^[18-19]分级。

1.5 统计学方法

使用Meta-Analyst Beta 3.13软件对所提取的数据进行合并分析。根据P值和I²来评价有无异质性及其大小。当I²>50%时,认为各研究在统计学上有明显异质性;当各研究间无统计学异质性(P>0.1, I²≤25%),采用固定效应模型进行Meta分析;当存在统计学异质性(P≤0.1, 25%<I²≤50%),但合并资料仍具有临床意义,则采用随机效应模型进行合并分析^[9]。当研究间异质性过大或无法寻找数据来源时采用描述性分析。对各结局指标综合结果的稳定性采用敏感性分析。发表偏倚的识别采用倒漏斗图分析。

1.6 报告方法

本研究基于流行病学中观察性研究的Meta分析(Meta-analysis of observational studies in epidemiology, MOOSE声明)的报告规范^[20]进行研究和撰写。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

最初检索到872篇文献。根据文献纳入/排除标准进行筛选,最终有11篇文献符合纳入标准,合计314例患者。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 文献质量评价

所有纳入文献的质量根据证据金字塔分级标准,2篇为II级证据,9篇为III级证据。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 成功率 10项研究(合计300例患者)报道了成功率^[21-25, 27-31],各研究间有统计学异质性(P=0.043, I²=33.1%),采用随机效应模型进行合并分析,详见图1。Meta分析结果显示, LZD联合方案治疗MDR-TB的成功率为76.3%, 95%CI(67.8, 83.1)。

2.3.2 失败率 8项研究(合计264例患者)报道了失败率^[21, 23-25, 27-29, 31],各研究间有统计学异质性(P=0.032, I²=35.1%),采用随机效应模型进行合并分析,详见图2。Meta分析结果显示, LZD联合方案治疗MDR-TB的失败率为15.9%, 95%CI(9.3, 25.8)。

2.3.3 死亡率 6项研究(合计196例患者)报道了死亡率^[22, 24, 28-31],各研究间有统计学异质性(P=0.060, I²=34.3%),采用随机效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示, LZD联合方案治疗MDR-TB的死亡率为14.2%, 95%CI(7.2, 26.0)。

2.3.4 丢失率 4项研究(合计149例患者)报道了丢失率^[22-23, 25, 29],各研究间有统计学异质性(P=0.062, I²=36.8%),采用随机效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示, LZD联合方案治疗MDR-TB的丢失率为6.2%, 95%CI(1.8, 19.4)。

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included patients

第一作者及发表年份	例数	年龄, 岁	男性及占比, 例(%)	LZD总治疗时间	研究设计	国家	耐多药类型	研究背景	研究时间, 年份
Myungsun L(2012) ^[21]	19	42.1(20~64)	12(63.0)	18个月	前瞻性、随机化、对照	韩国、美国、新加坡	XDR	多中心, 国立医院或医疗中心	2008-2011
Singla R(2012) ^[22]	29	29(15~46)	12(41.4)	未提	前瞻性	印度	MDR/XDR	单中心, 德里第三中心	2006-2011
Xu HB(2012) ^[23]	18	39(20~66)	11(61.1)	6(1.5~19)个月	回顾性	中国	MDR/XDR	单中心, 上海肺科医院	2007-2010
Koh WJ(2012) ^[24]	51	33(29~48)	26(51.0)	413(237~622) d	回顾性	韩国	MDR/XDR	多中心, 首尔多家医疗中心	2007-2009
Abbate E(2012) ^[25]	17	38(20~61)	8(47.1)	未提	回顾性	阿根廷	XDR	单中心, 布宜诺斯艾利斯 F.J.Muniz 医院	2002-2008
Tang SJ(2011) ^[26]	14	45±10(31~66)	10(71.4)	6.5(2~11)个月	回顾性	中国	XDR	单中心, 上海肺科医院	2009-2011
Schecter GF(2010) ^[27]	30	38(17~79)	15(50.0)	18.9(1~28)个月	回顾性	美国	MDR	多中心, 多家政府诊所	2003-2007
Anger HA(2010) ^[28]	16	37.3(10~68)	6(37.5)	16(1~29)个月	回顾性	美国	MDR/XDR	多中心, 私人 and 政府医院或诊所	2000-2006
Migliori GB(2009) ^[29]	85	未提	未提	222±249 d	回顾性、非随机化、对照、非盲法	德国、白俄罗斯、意大利、瑞士	MDR/XDR	多中心, 21家政府医院和结核参比中心	2001-2007
Condos R(2008) ^[30]	7	31.6(10~50)	1(14.3)	20.7(9~26)个月	回顾性	美国	XDR	单中心, 纽约政府医院	2000-2007
Park IN(2006) ^[31]	8	36.6(17~43)	4(50.0)	13.4(4~21)个月	前瞻性	韩国	MDR/XDR	单中心, 牙山医疗中心	2003-2006

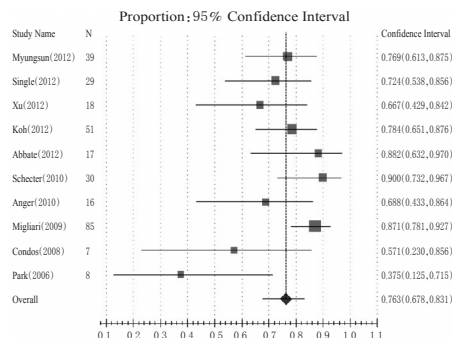


图 1 LZD 治疗 MDR-TB 患者成功率的 Meta 分析森林图
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the success rate of LZD for MDR-TB

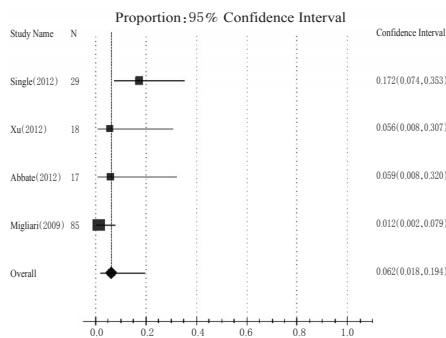


图 4 LZD 治疗 MDR-TB 患者丢失率的 Meta 分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the losing rate of LZD for MDR-TB

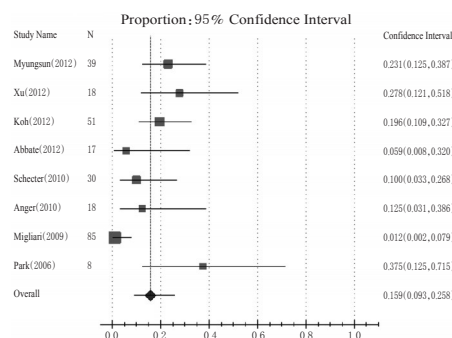


图 2 LZD 治疗 MDR-TB 患者失败率的 Meta 分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the failure rate of LZD for MDR-TB

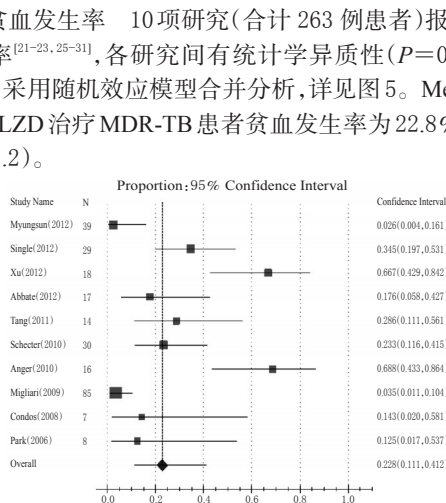


图 5 LZD 治疗 MDR-TB 患者贫血发生率 Meta 分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence rate of LZD for MDR-TB

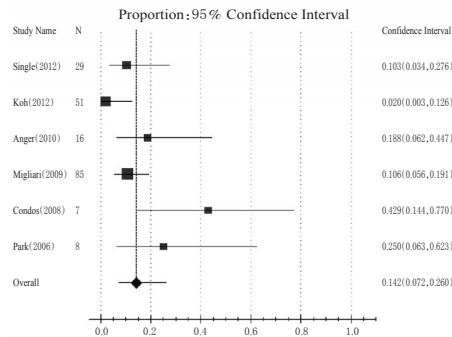


图 3 LZD 治疗 MDR-TB 患者死亡率的 Meta 分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the mortality rate of LZD for MDR-TB

2.3.5 贫血发生率 10项研究(合计 263 例患者)报道了贫血的发生率^[21-23, 25-31],各研究间有统计学异质性($P=0.000, I^2=44.8%$),采用随机效应模型合并分析,详见图 5。Meta 分析结果显示, LZD 治疗 MDR-TB 患者贫血发生率为 22.8%, 95% CI (11.1, 41.2)。

2.3.6 末梢神经毒性发生率 9项研究(合计 212 例患者)报道了末梢神经毒性的发生率^[21-24, 26-28, 30-31],各研究间有统计学异质性($P=0.006, I^2=38.4%$),采用随机效应模型合并分析,详见图 6。Meta 分析结果显示, LZD 治疗 MDR-TB 患者末梢神经毒性发生率为 33.5%, 95% CI (23.0, 46.0)。

2.3.7 视神经毒性发生率 8项研究(合计 208 例患者)报道了视神经毒性的发生率^[21-25, 27-28, 31],各研究间有统计学异质性($P=0.099, I^2=28.7%$),采用随机效应模型合并分析,详见图

7. Meta分析结果显示,LZD治疗MDR-TB患者视神经毒性发生率为10.4%,95%CI(5.5,18.9)。

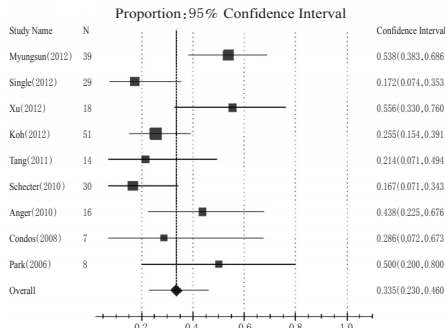


图6 LZD治疗MDR-TB患者末梢神经毒性发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of LZD for MDR-TB

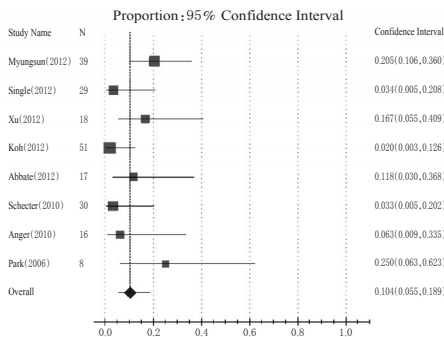


图7 LZD治疗MDR-TB患者视神经毒性发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of optic nerve toxicity of LZD for MDR-TB

2.4 敏感性分析

分别通过改变统计效应模型和剔除漏斗图中一个异常点来评价结果的稳定性,各结局指标综合结果的敏感性分析详见表2。结果,各结局指标综合分析结果的敏感性较低,表明此次Meta分析的结果稳定。

表2 各结局指标综合结果的敏感性分析

Fig 2 Sensitivity analysis of synthetic results of treatment outcomes

结局指标	改变后的效应模型	95%CI	剔除异常点后的效应模型	95%CI	敏感性结果
成功率,%	固定效应模型	78.3(72.9,82.9)	固定效应模型	79.6(74.3,84.0)	低
失败率,%	固定效应模型	18.1(13.2,24.5)	固定效应模型	19.9(14.4,26.7)	低
死亡率,%	固定效应模型	13.3(8.8,19.7)	固定效应模型	14.8(9.7,22.0)	低
丢失率,%	固定效应模型	6.3(2.0,17.9)	无异常点		低
贫血发生率,%	固定效应模型	28.5(21.8,36.2)	随机效应模型	26.8(13.5,46.1)	低
末梢神经毒性发生率,%	固定效应模型	34.7(28.2,41.8)	无异常点		低
视神经毒性发生率,%	固定效应模型	12.8(8.2,19.3)	随机效应模型	12.5(7.4,20.2)	低

2.5 发表偏倚

利用Meta-Analyst Beta 3.13软件提供的“Funnel plot”功能分析发表偏倚。结果,末梢神经毒性发生率均衡性最好,无任何发表偏倚;成功率、失败率、死亡率、丢失率和视神经毒性发生率显示出一定的发表偏倚;贫血发生率显示出较大的发表偏倚。

3 讨论

结核杆菌耐药问题日趋严重,同时MDR-TB和XDR-TB治疗的选择受到限制,所以有限的治疗耐药结核病新药的合理使用及其有效性、安全性的评价显得尤为重要。本次Meta分析结果显示,LZD治疗MDR或XDR的成功率为76.3% [95%CI(68.8,84.0)],与黄海荣等^[32]类似研究的分析结果82% [95%CI(73,89)]接近,高于CoxH等^[33]的分析结果67.99% [95%CI(58.00,78.99)];失败率和死亡率分别为15.9% [95%CI(9.3,25.8)]、14.2% [95%CI(7.2,26.0)],与Johnson JC等^[17]研究结果相似。死亡率较高可能与纳入的研究为小样本、低质量研究有关,且死亡原因可能并不完全由MDR-TB造成,有的是经济上的原因,有的是患者伴有其他疾病。

本研究缺少高质量的文献,缺乏随机对照试验(仅1篇)、病例对照试验(仅1篇)和队列研究,多为观察性研究,故较难对其进行更深层次的Meta分析;此外,本研究仅纳入公开发表的文献,且纳入的文献数量少,故存在一定甚至较大的发表偏倚;语种仅限于中文和英文,可能会带来语言偏倚。

综上所述,尽管目前全球范围内LZD治疗MDR-TB的历史很短,但现有研究均取得了满意疗效;不良反应发生率虽然较高,但多为轻或中度,在严密监测下临时停药或辅助用药亦能完成治疗。由于缺乏足够的大样本随机对照研究资料,故对LZD治疗MDR-TB的综合评价受到限制,最佳治疗方案、疗程、不同使用剂量的有效性和安全性及耐受性等仍不能确定,需要开展更多的随机对照研究进一步明确。而Alffenaar JWC等^[34]提出的POP-PK模型,能精确地预测使用LZD治疗的MDR-TB患者的药-时曲线面积,可为LZD开展小样本治疗MDR-TB的随机对照研究提供了模型,为进一步深入研究LZD治疗MDR-TB和XDR-TB提供借鉴。

参考文献

- [1] World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*[S].Emergency update 2008. Geneva; Switzerland 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;367,510.
- [3] World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Global project on anti-Tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report No.4[R].Geneva; Switzerland:WHO,2007.
- [4] 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.
- [5] 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/CD].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(1):63.
- [6] Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez TC. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003,47(1):416.
- [7] Prammananan T, Chairprasert A, Leechaw engwongs M. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant

- (XDR-TB) isolates[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(2):190.
- [8] Huang TS, Liu YC, Sy CL, *et al*. In vitro activity of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis complex isolated in Taiwan over 10 years[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(6):2 226.
- [9] 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): 1 180.
- [10] Danald PR, Sirgel FA, Venter A, *et al*. Early bactericidal activity of antituberculosis agents[J]. *Anti Infect Ther*, 2003, 1(1):141.
- [11] Sirgel FA, Donald PR, Odhiambo J, *et al*. A multicenter study of early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 45(6): 859.
- [12] Brindle R, Odhiambo J, Mitchison D, *et al*. Serial counts of mycobacterium tuberculosis in sputum as surrogate markers of the sterilizing activity of rifampicin and pyrazinamide in treating pulmonary tuberculosis[J]. *BMC Pulm Med*, 2001, 1(11):2.
- [13] 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.
- [14] World Health Organization. Treatment of tuberculosis Guidelines for national programmes[S]. 2003.
- [15] Sotgiu G, Centis R, Ambrosio LD. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(6):1 430.
- [16] Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, *et al*. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(6):640.
- [17] Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, *et al*. Treatment outcomes of multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Plos One*, 2009, 4(9):e6 914.
- [18] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 药品文献评价指导原则[S]. 2009.
- [19] 管红珍, 彭智聪, 傅鹰. 循证医学中文文献等级标准的系统性综述[J]. *药物流行病学杂志*, 2002, 11(3):45.
- [20] 詹思延. 第一讲: 如何报告系统综述和 Meta 分析: 国际报告规范 QUOROM 和 MOOSE 解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2010, 5(1):60.
- [21] Myungsun L, Jongseok L, Matthew WC, *et al*. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J of Med*, 2012, 367(10):1 508.
- [22] Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, *et al*. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(4):956.
- [23] Xu HB, Jiang RH, Li L, *et al*. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(3):358.
- [24] Koh WJ, Kang YR, Jeon K, *et al*. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(6):1 503.
- [25] Abbate E, Vescovo M, Natiello M, *et al*. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(2):473.
- [26] Tang SJ, Zhang J, Zeng LH, *et al*. Efficacy and Safety of Linezolid in the Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2011, 64:509.
- [27] Schechter GF, Scott C, True L, *et al*. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(1):49.
- [28] Anger HA, Dworkin F, Sharma S, *et al*. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(4):775.
- [29] Migliori GB, Eker B, Richardson MD, *et al*. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(2):387.
- [30] Condos R, Nicos H, Leibert E, *et al*. Case Series Report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *CHEST*, 2008, 134(1):187.
- [31] Park IN, Hong SB, Oh YM, *et al*. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(3):701.
- [32] 黄海荣, 于霞, 姜广路, 等. 利奈唑胺治疗耐多药结核病的初步评价[J]. *中国防痨杂志*, 2011, 33(5):275.
- [33] Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(4):447.
- [34] Alffenaar JWC, Kosterink JGW, van Altena R, *et al*. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(1):97.

(收稿日期:2013-09-02 修回日期:2014-01-04)