

新型抗结核药及其候选药物的研究进展

许红霞*, 杨少辉#, 邢健昆(山东省文登整骨医院, 山东 文登 264400)

中图分类号 R969.3;R978.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0553-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.39

摘要 目的:介绍各类新型抗结核药及其候选药物的研究进展。方法:以“抗结核新药”“Tuberculosis new drug”等为关键词,组合查询2005年1月至2014年2月PubMed、维普中文科技期刊数据库等中有关抗结核新药的研究文献,对相关抗结核新药或抗结核候选药物在抗结核杆菌尤其是抗多重耐药或广泛耐药结核杆菌方面的作用特点及优势进行综述。结果与结论:共查阅文献约130篇,得到有效文献45篇。抗结核药研发领域重点集中在二芳基喹啉类、硝基咪唑类、苯并噻嗪酮类、噁唑烷酮类、乙二胺类、氟喹诺酮类、吡咯类、开普拉霉素类、利福霉素类、咪唑并吡啶氨基化合物等方面。其中,最引人注意的是已被批准上市的贝达喹啉,是近年来首个被批准的新作用机制抗结核药。硝基咪唑类药中的PA-824、Delamanid、TBA-354,苯并噻嗪酮类药中的BTZ043,噁唑烷酮类药中的利奈唑胺,氟喹诺酮类药中的DC-159a,乙二胺类药中的SQ109,新型利霉素类药中的利福美坦,吡咯类药中的Sudoterb等均表现出较强的抗结核作用,尤其抗多重耐药或广泛耐药结核杆菌活性潜力较高。这些药物或候选药物为抗结核治疗开拓了新的前景,使多重耐药、广泛耐药结核的有效治疗、疗程缩短成为可能。

关键词 抗结核新药;多重耐药;研究进展;综述

结核病是由结核分枝杆菌(MTB)引起的感染性疾病。目前,因未完成足够疗程、不合时宜的治疗方案以及剂量不足等综合因素导致的多重耐药、广泛耐药结核发病率呈明显的上升趋势。据世界卫生组织(WHO)提供的数据显示,2012年全球共有860万例结核病患者,并有130万例患者死于结核疾病,且多重耐药结核患者数目增长迅速,2012年全球新感染多重耐药结核的患者可达到45万例^[1]。抗结核治疗形势严峻,亟需研发出疗效确切、治疗周期短的新型抗结核药。笔者以“抗结核新药”“Tuberculosis new drug”等为关键词,组合查询2005年1月至2014年2月PubMed、维普中文科技期刊数据库中有关抗结核新药的研究文献。结果共查阅文献约130篇,得到有效文献45篇。现就各类新型抗结核药及抗结核候选药物的研究进展进行综述。

1 抗结核药的分类、用法及全球抗结核策略

临床上应用的抗结核药,根据其作用特点可分为对结核杆菌有杀灭作用的药物和对结核杆菌有抑制作用的药物2类。其中,前者包括利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、链霉素、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星等;后者包括乙胺丁醇、对氨基水杨酸等^[2]。目前,一般采用3~4种抗结核药联用、持续治疗6~8个月的抗结核治疗方案。

进入20世纪90年代,WHO推荐以短程化疗为基础的现代结核病控制策略(DOTS),以保证患者能规律用药,提高其治愈率,使全球结核病疫情得到了有效控制。但伴随多重耐药结核、广泛耐药结核菌的迅速发展,DOTS策略难以应对日趋复杂的临床治疗要求,于是在2006年,WHO在实施DOTS策略的基础上进一步探索实施了“遏制结核病策略(Stop TB strategy)”^[3]。

2 新型抗结核药及抗结核候选药物的研发现状

针对感染多重耐药、广泛耐药结核病患者出现快速增长的趋势,且目前的抗结核药对其存在治疗周期长、治疗失败率

高、不良反应多等诸多缺陷,近年来各国相继加快了对新型抗结核药的研发,以满足新型治疗方案的需要。目前,研发出了数类具有广泛抗结核前景的抗结核药及其候选药物。

2.1 二芳基喹啉类药

二芳基喹啉类新型抗结核药对分枝杆菌有效。其中,美国强生制药有限公司生产的贝达喹啉(Bedaquiline 或TMC207)是该药类中最具代表性的药物。贝达喹啉由美国FDA于2012年12月28日批准上市,是自1974年利福平(Rifampicin)之后的第一个具有新型作用机制的抗结核药。贝达喹啉作用于三磷酸腺苷(ATP)合成酶的质子泵(ATP合成酶用于结核分枝杆菌的能量合成),其同结核分枝杆菌的ATP合成酶中的c- α 单位相结合,阻滞质子传递必需的旋转运动,抑制ATP合成酶活性^[4]。贝达喹啉可高度选择性地作用于结核分枝杆菌(选择性系数大于20 000),几乎不对宿主细胞产生毒性^[5]。在治疗初期,ATP的浓度较高,贝达喹啉在发挥杀菌作用前,需经历数日逐渐降低ATP的浓度,因此被称为时间依赖性杀菌药物;但随着治疗的持续,结核杆菌中的ATP浓度降低,贝达喹啉会加快杀菌速度。贝达喹啉可有效对抗休眠期菌株,可用于有效治疗多重耐药菌株及广泛耐药菌株^[6]。在Diacon AH等^[7]进行的一项随机、安慰剂对照试验中,纳入诊断的均为多重耐药肺结核患者,以评估贝达喹啉的有效性:在为期8周的试验中,以标准的五联用药为基础(乙硫异烟肼+卡那霉素+吡嗪酰胺+氧氟沙星+环丝氨酸或特立齐酮),加入贝达喹啉或安慰剂,第8周时贝达喹啉组21例患者中有10例(48%)出现痰转阴,安慰剂组23例患者中则仅有2例(9%)出现痰转阴。结果表明,贝达喹啉组比安慰剂组具有更快的痰转阴速度[风险比(RR)为11.8,95%可信区间(CI)为2.3%~61.3%, $P=0.003$]。在Diacon AH等^[8]随后进行的试验中,贝达喹啉组、安慰剂组分别纳入23、24例患者,当达到50%的痰转阴率时,贝达喹啉组的用药时间为78 d,而安慰剂组为129 d。由此表明,应用贝达喹啉组可显著降低患者的痰转阴时间(RR为2.253,95%CI为1.08%~4.71%, $P=0.031$)。

食物可提高贝达喹啉的生物利用度。贝达喹啉同血浆蛋白的结合率可达99%以上,其有效半衰期为24~30 h,最终半

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0631-8981201。E-mail:cong yikexu@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0631-8472309。E-mail:yangshaohui-1975@163.com

衰期为4~5个月。细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4酶是贝达喹啉的主要代谢酶,其代谢产物为原型药活性的1/4~1/6,主要经粪便排泄。贝达喹啉常见的不良反应包括胃肠道不适(30%)、关节痛(26%)、头痛(22%)、咳血(14%)等,心脏方面的不良反应为Q-T间期延长。贝达喹啉在黑色人种中的清除率比其他人群中高出52%^[9]。

2.2 具有抗结核作用的硝基咪唑类药

与传统抗结核药相比,具有抗结核作用的硝基咪唑类药有全新的结构和全新的抗菌机制,其对结核分枝杆菌有良好的活性。硝基咪唑类化合物CGI-17341对多重耐药结核分枝杆菌有极强的活性,但其具有较高的基因突变性^[10]。后经对CGI-17341进行结构改造,获得了毒副作用较低的具有抗结核作用的硝基咪唑类化合物,包括候选药物PA-824、OPC-67683、TBA-354。

2.2.1 PA-824 PA-824由瑞士诺华制药公司研发,2002年在全球结核病研发联盟(TB Alliance)获得PA-824及硝基咪唑衍生物开发权,2008年获得美国FDA“罕用药物”身份,用于结核治疗。与CGI-17341相比,PA-824具有非致突变性优势,被视为是优于CGI-17341的全新抗结核药^[11]。PA-824被结核分枝杆菌中的脱氮黄素依赖性硝基还原酶激活,引起细菌体内致命反应性氮成分的释放,特别是一氧化氮(NO)的释放,对复制期及非复制细菌具有杀菌活性^[12]。PA-824具有双重作用机制,可抑制结核分枝杆菌的蛋白质及霉菌酸的合成;其抗菌谱窄,同CYP酶系无明显的相互作用^[13]。在Somasundaram S等^[14]进行的一项比较PA-824同利福平、异烟肼在厌氧条件下对潜伏期结核分枝杆菌的体外试验中发现,PA-824在厌氧条件下,其杀菌活性高于利福平、异烟肼:第4天时,PA-824组的菌落数为(4.69±0.12)CFU/ml,利福平组为(6.62±0.05)CFU/ml;在第21天时,PA-824组为0CFU/ml,而利福平组为(4.59±0.48)CFU/ml,异烟肼组为(6.49±0.06)CFU/ml。当细菌处于缺氧性非复制潜伏期阶段时,PA-824可作为氮氧化物供体发挥杀菌作用。同时,研究发现,PA-824也可降低细菌的ATP水平,这同贝达喹啉的作用机制相似——通过减少维持细菌细胞膜的能量供给而发挥杀菌作用^[15]。

2.2.2 OPC-67683 (Delamanid) Delamanid具有高度的体外抗结核分枝杆菌活性,其最低抑菌浓度(MIC)为0.006~0.024 μg/ml;与目前临床应用的抗结核药无交叉耐药性,对慢性肺结核分枝杆菌感染鼠模型的疗效优于现有抗结核药^[16]。在Gler MT等^[17]进行的一项比较Delamanid、安慰剂治疗多重耐药肺结核患者的试验中,161例患者应用Delamanid 100 mg、bid治疗,160例患者应用安慰剂对照治疗,均持续治疗2个月。结果显示,Delamanid组患者痰培养转阴率为45.4%,而安慰剂组患者痰培养转阴率为29.6%,Delamanid组比安慰剂组提高了53%的痰培养转阴率,二者差异有统计学意义(95% CI为11%~112%, $P=0.008$)。

Skripconoka V等^[18]通过比较应用Delamanid不同时间对多重耐药肺结核患者的影响,发现纳入的多重耐药肺结核患者中应用Delamanid至少6个月的患者其痰培养转阴率为74.5%(95% CI为67.7%~80.5%),而应用Delamanid 2个月的患者其痰培养转阴率为55.0%(95% CI为48.3%~61.6%),应用至少6个月组患者较仅应用2个月组患者在痰转阴培养转阴率上具有明显的优势(RR为1.35,95% CI为1.17%~

1.56%, $P<0.001$)。同时,值得一提的是,在以上纳入的多重耐药肺结核患者中,有被细化定为广泛耐药肺结核患者在应用至少6个月组其痰培养转阴率为61.4%(95% CI为45.5%~75.6%),且无患者死亡;而应用2个月组其痰培养转阴率仅为50.0%(95% CI为21.1%~78.9%),且有3例患者死亡(25.0%)。

2.2.3 TBA-354 TBA-354是在PA-824的基础上进行结构优化的第二代具抗结核作用的硝基咪唑类药。除对结核分枝杆菌敏感外,TBA-354对其他大多数细菌不敏感。同PA-824相比,TBA-354是一种窄谱、高效抗复制型及非复制型结核分枝杆菌药物,对敏感、耐药菌株均具有优良的抗菌活性。TBA-354抗复制型结核分枝杆菌的MIC为0.006 μmol/L,PA-824的MIC为0.04 μmol/L。TBA-354抗非复制型结核分枝杆菌的MIC为3.4 μmol/L,PA-824抗非复制型结核分枝杆菌的MIC为17.4 μmol/L。TBA-354能杀死非复制状态下潜伏期的结核分枝杆菌,对缩短治疗疗程有一定的意义。TBA-354的自发耐药菌株突变率大约为 3.0×10^{-7} ,比PA-824(9.0×10^{-7})小^[19]。在Franzblau SG等^[20]进行的鼠模型肺结核急性期实验中,3组鼠模型分别给予TBA-354 100 mg/kg、PA-824 100 mg/kg及对照药品,结果TBA-354组同对照组相比,其菌落形成单位为对照组的1/1 000;PA-824组同对照组相比,其菌落形成单位为对照组的1/100。在治疗鼠模型肺结核慢性感染时,3组鼠模型分别给予TBA-354 100 mg/kg、PA-824 100 mg/kg及对照药品,给药3周,结果TBA-354组、PA-824组的肺部的菌落形成单位分别为对照组的1/1 000、1/100。所以,在鼠模型肺结核急、慢性期,TBA-354在鼠体内的杀菌活性均优于PA-824。在另一项肺结核鼠模型实验中,TBA-354(50 mg/kg)+莫西沙星+吡嗪酰胺的抗菌活性高于利福平+异烟肼+吡嗪酰胺及PA-824(50 mg/kg)+莫西沙星+吡嗪酰胺^[21]。TBA-354具有良好的生物利用度、适中的吸收率和较长的半衰期,其最终半衰期为8~12 h,适合每日1次的给药方式。TBA-354具有良好的穿透力,食物对TBA-354的影响较小,而作为同类的OPC-67683则会受食物的影响^[22]。

2.3 苯并噻嗪酮(BTZ)类药

BTZ类药极具抗结核潜力,其作用于十异戊二烯磷酸-β-D-核糖-差向异构酶,阻滞十异戊二烯磷酸聚糖的合成,而十异戊二烯磷酸聚糖是合成分枝杆菌细胞壁聚糖的先导化合物^[23],所以苯并噻嗪酮类药可造成细胞壁缺陷而起到杀菌作用。

BTZ类中的BTZ043可导致分枝杆菌细胞壁的合成缺陷。但是,BTZ043对潜伏期结核菌的抗菌活性低,需要同其他可作用于潜伏期细菌的药物同用^[24]。BTZ043对临床分离的多重耐药及广泛耐药菌株均有活性,同异烟肼的杀菌活性相当。BTZ043抗分枝杆菌H37Rv的MIC为1 ng/ml,而异烟肼对其的MIC为0.02~0.2 μg/ml,乙胺丁醇对其的MIC为1~5 μg/ml^[25]。在抗细胞内细菌方面,BTZ043的MIC<10 ng/ml,比异烟肼(其MIC为100 ng/ml)、利福平(其MIC>1 μg/ml)的潜在活性高。BTZ类药的效能更倾向于时间依赖性,而非剂量依赖性^[23]。在Lechartier B等^[26]的研究中显示,BTZ043同大部分抗结核药联用时,其相互作用并不存在拮抗或协同增效作用,而仅仅是各自作用效果的累积相加——每种药物单独显示其正常的活性,不影响其他药物,其分级抑菌浓度(ΣFIC)指数在0.5~4.0之间。但BTZ043同贝达喹啉联用时的ΣFIC为

0.5,意味着此两种药物联用有协同增效作用——二者联用的总体抗菌效果高于两种药物单独发挥作用的简单累相加效果。当贝达喹啉(20 ng/ml)同BTZ043(0.375 ng/ml)联用时,对结核分枝杆菌的杀菌活性高于单用贝达喹啉(80 ng/ml),而在BTZ043抵抗型结核分枝杆菌突变菌株中未观察到这种显著的协同增效作用。所以,推断BTZ043可削弱细菌细胞壁的屏蔽作用,提高贝达喹啉的渗透性,增加同作用靶点ATP合成酶的结合。

2.4 噁唑烷酮类药物

噁唑烷酮类药物是以DuP-721与DuP-105为先导物经结构修饰的一系列新型抗菌药物,具有抗分枝杆菌作用。

2.4.1 利奈唑胺 利奈唑胺是2000年被美国FDA批准上市的第一个噁唑烷酮类药物,对耐药结核菌株抗菌作用良好(其MIC<1 μg/ml),对快速增殖期、静止期菌群均有效,能有效治疗多重耐药肺结核患者。对于氟喹诺酮或氨基糖苷类耐药的多重耐药肺结核患者,在治疗方案中添加利奈唑胺可快速降低结核杆菌的承载量^[27]。Schecter GF等^[28]对30例多重耐药肺结核患者进行的试验显示,患者给予利奈唑胺(每日0.6 g),30例患者中22例有效,平均痰培养转阴时间为7周,有效患者中平均1.5年内未观察到复发。Lee M等^[29]在抗结核治疗至少6个月失败的广泛耐药肺结核患者进行的试验中,将纳入的治疗失败的广泛耐药肺结核患者随机分为立即应用利奈唑胺治疗组、延迟2个月应用利奈唑胺治疗组,治疗第4个月的结果显示,立即应用利奈唑胺治疗组患者获得了79%的痰转阴率,而延迟2个月应用利奈唑胺治疗组患者的痰转阴率仅为35%($P=0.001$)。

2.4.2 PNU化合物 PNU-100480、PNU-101603属于噁唑烷酮类,可阻滞结核杆菌蛋白质的合成。目前,PNU-100480正处于II期临床研究阶段。在Reddy VM等^[30]进行的多组不同药物组合体外试验研究显示,给予2倍MIC剂量的SQ109(一种乙二胺类新型抗结核药)、SQ109+PNU-101603,在给药1 d后可有效降低细胞内活性结核分枝杆菌的数量,而在其他组中的感染水平持平或增加。当暴露于药品4 d时,各种药物以各自0.5倍MIC给药时,单独药物的活性排序为PNU-100480>SQ109>PNU-101603;各种药物以各自1~2倍MIC给药时的药物活性顺序为SQ109>PNU-100480>PNU-101603。当SQ109(0.5倍MIC剂量)+PNU-101603(0.5倍MIC剂量)或SQ109(0.5倍MIC剂量)+PNU-100480(0.5倍MIC剂量)同0.5倍MIC剂量的SQ109单独给药相比,可降低菌落47%~75%的相对光单位(RLU),显示出更显著的抗菌活性;然而SQ109(1倍MIC剂量)+PNU-101603(1倍MIC剂量)或SQ109(1倍MIC剂量)+PNU-100480(1倍MIC剂量)同1倍MIC剂量的SQ109单独给药相比,仅降低了菌落24%~51%的RLU。

2.4.3 AZD5847 AZD5847是一种新型噁唑烷酮类药物。在Balasubramanian V等^[31]进行的鼠模型实验中,当AZD5847以16 μg/ml连续给药10 d时,可降低细胞内1.5个log单位的分枝杆菌数量,而利奈唑胺仅降低不到0.5个log单位的分枝杆菌数量,提示AZD5847的抗菌活性高于利奈唑胺。且AZD5847同其他传统抗结核药联用的ΣFIC值在0.8~1.2,说明它们间不存在拮抗作用,而具有很好的药物作用效果累相加效应。

2.5 乙二胺类药物

SQ109是乙二胺类抗结核药,目前处于II期临床试验阶

段。尽管SQ109是从乙胺丁醇的衍生物中开发出来的,但是二者的作用靶点、作用机制并不相同。SQ109是细胞壁合成抑制剂。SQ109对多重耐药及广泛耐药肺结核分枝杆菌、牛分枝杆菌等抗菌活性较高,但对鸟分枝杆菌、海洋分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等活性较低^[32]。SQ109的MIC为0.2~0.78 μg/ml,当SQ109质量浓度为0.64 μg/ml时(此浓度在MIC范畴)即可发挥杀菌效应,可降低99%的巨噬细胞内分枝杆菌;而乙胺丁醇在其MIC时仅发挥抑菌作用,而无杀菌作用。SQ109在体外实验中的自发突变率为 2.55×10^{-11} ,为其他抗结核药或候选药物的1/1 000~1/100,如果在体内也能保持这种低突变率,这将成为SQ109极其重要的新亮点^[33]。Chen P等^[34]考察了体外SQ109同其他抗结核药联用的作用效应:当SQ109与异烟肼、利福平合用时具有协同增效作用;与乙胺丁醇或链霉素合用时具有药物作用效果累相加效应。实验显示,SQ109与利福平的协同增效作用最强:低于MIC的SQ109即可使利福平抗菌活性提高8倍;低于MIC的利福平也可使SQ109的活性提高4倍。在Nikonenko BV等^[35]的研究中显示,SQ109对敏感菌、耐药菌具有同样的抗菌活性,达峰时间短,约0.3 h;在组织中浓度高,尤其在肺中浓度可达到MIC的120倍以上;对细胞内外菌群均有良好的杀菌作用,对乙胺丁醇耐药菌株仍有活性。SQ109可能不在组织病原菌快速复制期发挥作用,而是在巨噬细胞退隐期或休眠期起作用。当用SQ109代替乙胺丁醇同异烟肼、利福平、吡嗪酰胺合用时,在大鼠模型实验第8周时,SQ109组一半鼠模型肺内无分枝杆菌生长,另一半平均菌数为18 CFU;而乙胺丁醇组的平均菌数为568 CFU,是SQ109组的32倍。所以,SQ109比乙胺丁醇同其他抗结核药联用更能缩短治疗时间,发挥更高的疗效。

2.6 氟喹诺酮类抗结核药

莫西沙星对敏感和耐药结核分枝杆菌均有杀菌活性,对静止期和快速增殖期结核分枝杆菌同样有效。莫西沙星的一项II期临床试验结果表明,莫西沙星联合其他抗结核药可缩短疗程,可作为入选抗结核治疗新方案中的理想药物^[36]。

DC-159a是一种新型8-甲氧基氟喹诺酮化合物,其抗结核分枝杆菌活性比莫西沙星、左氧氟沙星高;抗结核分枝杆菌的MIC为0.06 μg/ml,分别为莫西沙星、左氧氟沙星低1/4、1/8;且对喹诺酮类多重耐药或广泛耐药菌株也有效,其抗多重耐药菌的MIC为0.5 μg/ml,而莫西沙星、左氧氟沙星则分别为4、16 μg/ml^[37]。在应用于分枝杆菌及其他常见细菌感染中,DC-159a比其他喹诺酮类药物筛选出耐药菌的几率更小。莫西沙星与DC-159a均表现出剂量依赖性杀菌活性^[38]。在Ahmad Z等^[39]的鼠模型实验中显示,在起始的2个月内,100 mg/kg DC-159a同异烟肼作用相当,优于莫西沙星所有剂量($P<0.001$)。DC-159a可达到同莫西沙星一样的抗菌活性,但仅用莫西沙星的一半剂量。

2.7 吡咯类衍生物

2.7.1 Sudoterb(LL-3858) Sudoterb是一种新型吡咯类衍生物,体内外对敏感及耐药结核分枝杆菌均有显著活性。其MIC为0.025~0.12 μg/ml,同利福平有协同增效作用。在鼠体内以12.5 mg/kg Sudoterb给药12周,可彻底清除肺及脾中病原菌,并且在给药后的2个月内未见反弹^[40]。

2.7.2 BM-212 BM-212也是吡咯类衍生物,对敏感及耐药结核分枝杆菌的MIC为0.7~1.5 μg/ml,与其他抗结核药无交叉

耐药性^[41]。

2.8 新型利福霉素类药

新型利福霉素类药之前有较多研究,但目前许多研究已停止。目前,研究较多的为福霉素类衍生物中的利福美坦,已进入Ⅲ期临床研究阶段。

与利福平相比,利福美坦的抗结核分枝杆菌活性更强、半衰期更长,对利福平耐药菌株具有特殊活性。利福美坦给药后的血药浓度能在高于抗结核分枝杆菌的MIC水平上维持48 h,表现出良好的耐受性和安全性^[42]。

2.9 开普拉霉素类药

开普拉霉素为核苷类天然抗生素,SQ641为其化学衍生物,是移位酶1(TL-1)抑制剂,TL-1是所有细菌(包括分枝杆菌)细胞壁合成必需的酶。SQ641抗结核分枝杆菌的活性高于目前应用的抗结核药,包括异烟肼、利福平,对目前临床分离的所有多重耐药菌起作用。SQ641同乙胺丁醇、链霉素、SQ109联用显示出协同增效作用,可高效预防结核分枝杆菌突变耐药菌株的产生^[43]。开发的SQ641磷脂纳米乳剂型,对鼠巨噬细胞的细胞外结核分枝杆菌有效,而SQ641本身对其无效。静脉注射SQ641磷脂纳米乳剂型,可于1 h从循环系统中清除,并在肺、脾达到浓度峰值^[44]。

2.10 咪唑并吡啶氨基化合物

Q203是咪唑并吡啶氨基化合物,作用于呼吸细胞色素bc1复合体,可高效抑制多重耐药、广泛耐药结核分枝杆菌。在鼠模型中抗菌活性潜力高,可达到纳摩尔级别的MIC;当以小于1 mg/kg质量浓度给药时,可显著降低菌落数;当每日1次给药时,可显示良好的药动学安全性,有望发展成为极具潜力的抗结核药^[45]。

2.11 其他具有研发前景的抗结核化合物

其他具有研发前景的药物包括:吩噻嗪类中的氯法齐明、氯丙嗪、三氟拉嗪、甲硫达嗪;肽脱甲酰酶抑制剂中的BB3497、PDF709、PDF611;脂肪酸合酶Ⅱ抑制剂中的辛磺酰基乙酰胺、硫内酯霉素;RNA多聚酶抑制剂中的黏派洛宁B、克拉派洛宁A;从植物与海洋生物等提取的抗结核活性成分等。

3 结语

近年来,抗结核药的研发取得了一定成果,出现了许多新型、不同作用机制的抗结核药或候选药物,重点研发领域集中在二芳基喹啉类、硝基咪唑类、BTZ类、咪唑烷酮类、乙二胺类、氟喹诺酮类、吡咯类、开普拉霉素类、利福霉素类、咪唑并吡啶氨基化合物等。其中,最引人注意的是已被批准上市的贝达喹啉,是近年来首个被批准的新作用机制抗结核药。硝基咪唑类候选药物中的PA-824、Delamanid、TBA-354,苯并噻嗪酮类药BTZ043,咪唑烷酮类药中的利奈唑胺,氟喹诺酮类药中的DC-159a,乙二胺类药中的SQ109,新型利福霉素类药中的利福美坦,吡咯类药中的Sudoterb等均表现出较强的抗结核尤其是抗多重耐药或泛耐药结核杆菌活性潜力。这些药物或候选药物为抗结核治疗开拓了新的前景,尤其使多重耐药、广泛耐药结核的有效治疗、疗程缩短成为可能,为从根本上防止结核的全球蔓延开辟了广阔前景。

参考文献

[1] World Health Organization. *Global tuberculosis control report 2013*[EB/OL].[2014-10-10].<http://www.who.int/tb/>

publications/global_report/en.

- [2] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:106.
- [3] 卫生部疾病控制司.中国结核病防治规划实施工作指南:2008年版[S].2008:1-2.
- [4] Matteelli A,Carvalho AC,Dooley KE,et al. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs[J]. *Future Microbiol*,2010,5(6):849.
- [5] Haagsma AC,Abdillahi-Ibrahim R,Wagner MJ,et al. Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2009,53(3):1290.
- [6] Dhillon J,Andries K,Phillips PP,et al. Bactericidal activity of the diarylquinoline TMC207 against Mycobacterium tuberculosis outside and within cells[J]. *Tuberculosis:Ed-inb*,2010,90(5):301.
- [7] Diacon AH,Pym A,Grobusch M,et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*,2009,360(23):2397.
- [8] Diacon AH,Donald 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.
- [9] U.S.Food and Drug Administration. *SIRTURO Prescribing Information*[EB/OL].[2014-10-05].http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s0001bl.pdf.
- [10] Tomioka H. Development of new antituberculous agents based on new drug targets and structure-activity relationship[J]. *Expert Opin Drug Discov*,2008,3(1):21.
- [11] Denny WA,Palmer BD. The nitroimidazooxazines (PA-824 and analogs): structure-activity relationship and mechanistic studies[J]. *Future Med Chem*,2010,2(8):1295.
- [12] Singh R,Manjunatha U,Boshoff HIM,et al. PA-824 kills nonreplicating mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release[J]. *Science*,2008,322(5906):1392.
- [13] Stover CK,Warrener P,VanDevanter DR,et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis[J]. *Nature*,2000,405(22):962.
- [14] Somasundaram S,Anand RS,Venkatesan P,et al. Bactericidal activity of PA-824 against mycobacterium tuberculosis under anaerobic conditions and computational analysis of its novel analogues against mutant ddn receptor[J]. *BMC Microbiol*,2013,doi:10.1186/1471-2180-13-218.
- [15] Hurdle JG,O'Neill AJ,Chopra I,et al. Targeting bacterial membrane function: an underexploited mechanism for treating persistent infections[J]. *Nat Rev Microbiol*,2011,9(1):62.
- [16] 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):2 131.
- [17] Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, *et al.* Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23):2 151.
- [18] Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, *et al.* Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir*, 2013, 41(6):1 393.
- [19] Franzblau SG, Cho S, Kim Y, *et al.* Anti-tuberculosis in vitro activity profile of the nitroimidazole TBA-354[C]. ICAAC, 2012:834.
- [20] Upton AM, Cho S, Yang TJ, *et al.* In vitro and in vivo activity against M. tuberculosis of the nitroimidazole TBA-354[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8):3 823.
- [21] Tasneen R, Williams K, Amoabeng O, *et al.* Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis[C]. ICAAC, 2012:836.
- [22] Yang T, Pauli E, Upton AM, *et al.* Preclinical pharmacokinetic studies of the nitroimidazole TBA-354 in mice, rats and dogs[C]. ICAAC, 2012:840.
- [23] Makarov V, Manina G, Mikusova K, *et al.* Benzothiazinones kill mycobacterium tuberculosis by blocking arabinan synthesis[J]. *Science*, 2009, 324(5 928):801.
- [24] Sala C, Dhar N, Hartkoorn RC, *et al.* Simple model for testing drugs against nonreplicating mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemothe*, 2010, 54(10):4 150.
- [25] Zhang Y, Vilcheze C, Jacobs WR, *et al.* Tuberculosis and the tubercle bacillus[M]. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 2005:1.
- [26] Lechartier B, Hartkoorn RC, Cole ST. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11):5 790.
- [27] Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E, *et al.* Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant TB[J]. *Chest*, 2008, 134(1):187.
- [28] Schecter GF, Scott C, True L, *et al.* Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(1):49.
- [29] Lee M, Lee J, Carroll MW, *et al.* Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16):1 508.
- [30] Reddy VM, Dubuisson T, Einck L, *et al.* SQ109 and PNU-100480 interact to kill mycobacterium tuberculosis in vitro [J]. *Antimicrob Chemother*, 2012, 67(5):1 163.
- [31] Balasubramanian V, Solapure S, Iyer H, *et al.* Bactericidal activity and mechanism of action of AZD5847, a novel oxazolidinone for treatment of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1):495.
- [32] Jia L, Tomaszewski JE, Hanrahan C, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(1):80.
- [33] Yendapally R, Lee RE. Design, synthesis and evaluation of novel ethambutol analogues[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(5):1 607.
- [34] Chen P, Gearhart J, Protopopova M, *et al.* Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with front-line antitubercular drugs in vitro[J]. *Antimicrob Chemother*, 2006, 58(2):332.
- [35] Nikonenko BV, Protopopova M, Samala R, *et al.* Drug therapy of experimental tuberculosis (TB): improved outcome by combining SQ109 a new diamine antibiotic, with existing TB drugs[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(4):1 563.
- [36] Conde MB, Efron A, Loredó C, *et al.* Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9 670):1 183.
- [37] Disratthakit A, Doi N. In vitro activities of DC-159a, a novel fluoroquinolone, against mycobacterium species[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6):2 684.
- [38] Hoshino K, Inoue K, Murakami Y, *et al.* In vitro and in vivo antibacterial activities of DC-159a, a new fluoroquinolone[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(1):65.
- [39] Ahmad Z, Minkowski A, Peloquin CA, *et al.* Activity of the fluoroquinolone DC-159a in the initial and continuation phases of treatment of murine tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(4):1 781.
- [40] Sinha R. In vivo activity of LL4858 against mycobacterium tuberculosis presented at 44th annual interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy[C]. ICAAC, 2004:1 116.
- [41] 唐神结. 抗结核药物研究最新进展[J]. 中国防痨杂志, 2006, 28(S1):1.
- [42] 王欣瑜, 张静霞, 曹胜华. 利福霉素类衍生物的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2008, 29(6):255.
- [43] Reddy VM, Einck L, Nacy CA. In vitro antimycobacterial activity of capuramycin analogues[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(2):719.
- [44] Nikonenko B, Reddy VM, Bogatcheva E, *et al.* Therapeutic efficacy of SQ641-NE against mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8):587.
- [45] Pethe K, Bifani P, Jang J, *et al.* Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(9):1 157.

(收稿日期:2014-03-09 修回日期:2014-10-18)
(编辑:杨小军)