

利奈唑胺治疗广泛耐药结核研究进展

张丽帆^{1,2,3} 边赛男² 刘晓清^{2,3} 孙凤¹ 詹思延¹

【摘要】我国是全球耐多药结核病严重流行国家之一。广泛耐药结核(XDR-TB)是最为严重的一种耐药结核病,疗效差、病死率高。利奈唑胺是噁唑烷酮类抗菌药物,研究证实其对XDR-TB治疗有效。本文通过对耐药结核的流行病学、耐药机制以及利奈唑胺的抗菌机制、治疗XDR-TB的疗效和不良反应等方面对利奈唑胺治疗XDR-TB的研究进展进行简要综述。

【关键词】广泛耐药结核;利奈唑胺;机制;化学疗法

Progress of linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis Zhang Lifan^{1,2,3}, Bian Sainan², Liu Xiaoqing^{2,3}, Sun Feng¹, Zhan Siyan¹. ¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, ³Peking Union Medical College Hospital, and Centre for Tuberculosis Research, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】 China is one of the high burden countries of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is the most severe form of drug-resistant tuberculosis, characterized by poor treatment outcome and high mortality. New drug combinations for XDR-TB is a field of active research. Linezolid is a drug of oxazolidinones with potent activity against MTB. This paper reviewed the current knowledge on linezolid for the treatment of XDR-TB, focusing on the epidemiology of drug-resistant TB, the antibiotic resistance mechanisms of *M. tuberculosis*, the antibiotic mechanism of linezolid and the efficacy and toxicity of linezolid in treatment of XDR-TB.

【Key words】 Extensively drug-resistant tuberculosis; Linezolid; Mechanism; Chemotherapy

结核病是我国重大传染病之一,是严重危害人民群众健康的呼吸道传染病。根据世界卫生组织的统计,我国是全球22个结核病流行严重的国家之一,同时也是全球27个耐多药结核病流行严重的国家之一。2014年WHO估算我国结核病年发病人数约为93万,占全球发病的10%,位居全球第3位^[1]。

耐药结核病(drug-resistant tuberculosis, DR-TB)是结核病控制不容忽视的难题,尤其是广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)。XDR-TB是最为严重的一种耐药结核病,其治疗需要至少4种有

效药物或部分有效药物,或5~7种疗效不确切的药物。治疗至痰培养阴转后18个月,如病变广泛,应延长到24个月。XDR-TB除治疗时间长、花费高外,还有疗效差、药物不良反应多、病死率高且死亡发生速度快等特点,是人类致命的杀手。

研究证实利奈唑胺可用于耐药结核病,包括MDR-TB和XDR-TB的治疗,且疗效良好。本文对耐药结核的流行病学、耐药机制以及利奈唑胺的抗菌机制、治疗XDR-TB的疗效和不良反应等方面进行综述。

一、耐药结核病的流行病学

世界卫生组织最新公布的数据^[1]估算,2014年全球约有48万新发耐多药结核(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)患者,约19万死于MDR-TB。约30万新发耐多药肺结核患者中54%以上来自印度、中国和俄罗斯。世界范围约3.3%新发结核患者和20%的复治结核患者为MDR-TB,且近年来下降趋势并不明显。约105个国家报道了XDR-TB病例,而MDR-TB患者中约9.7%为XDR-TB。

2007年,我国关于耐药结核的流调数据^[2]显示,5.7%

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.06.001

基金项目:中国医学科学院北京协和医学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(No. 2015PT320001);艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项项目(No. 2014ZX10003003);国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项项目(No. 201402001)

作者单位:100191 北京,北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系¹;100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科²、中国医学科学院结核研究中心³

通讯作者:詹思延, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

的新发结核患者和25.6%的复治结核患者为MDR-TB, MDR-TB患者中约8%为XDR-TB。2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查^[3]结果显示,与2000年相比,全国肺结核患病率呈下降趋势,防治工作取得了显著效果,但耐药结核患病率仍高于全球平均水平,成为不容忽视的严峻问题。此次流行病学调查结果显示,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)分离菌株的总耐药率为6.8%,广泛耐药率为2.1%,估算我国现有≥15岁MDR-TB患者约33.9万,XDR-TB患者约10.5万。

二、耐药结核与广泛耐药结核定义

判断结核病患者是否耐药,需要通过药物敏感试验证实。耐药结核病是指结核病患者感染的MTB被体外试验证实对1种或多种抗结核药物耐药的现象。耐药结核病一般分为4类。

1. 单耐药 (monoresistance): 结核病患者感染的MTB经体外证实对1种抗结核药物耐药。

2. 多耐药 (polyresistance): 结核病患者感染的MTB经体外证实对1种以上的抗结核药物耐药,但不包括同时对异烟肼和利福平耐药。

3. 耐多药 (multi-drug resistance, MDR): 结核病患者感染的MTB经体外证实至少同时对异烟肼和利福平耐药。

4. 广泛耐药 (extensively drug resistance, XDR): 结核病患者感染的MTB经体外证实除至少同时对异烟肼和利福平耐药外,还对任何氟喹诺酮类药物耐药,以及3种二线抗结核注射药物(卷曲霉素、卡那霉素和阿米卡星)中的至少1种耐药。广泛耐药结核的定义于2006年10月得到世界卫生组织广泛耐药结核全球专题小组的同意^[4]。

三、结核分枝杆菌的耐药机制

结核分枝杆菌耐药机制可分为获得性耐药机制和固有耐药机制,分述如下:

(一) 获得性耐药机制

普通细菌的耐药性可以通过基因突变或噬菌体介导的基因水平转移获得,但耐药基因的水平转移在MTB中尚少见报道,由于抗结核药物的可选择种类有限,MTB的耐药多是由于染色体突变造成的。目前已知可导致MTB耐药的突变基因有katG、inhA、ndh、ahpC、rpoB、pncA、rspA、embCAB、embR、rpsL、rrs、gidB、whiB7、eis、whiB7、ethA、ethR、mshA、gyrA、gyrB、alrA、cycA、ddl、thyA、dfrA、folC、ribD和tlyA^[5]。

1. 对氨基水杨酸 (p-Aminosalicylic acid, PAS): PAS目前作为抗结核二线药物治疗MDR-TB。PAS的结构类似对氨基苯甲酸 (p-aminobenzoic acid, pABA) 和水杨酸。因此,可通过与pABA竞争抑制二氢蝶啶合成酶

(dihydropteroatesynthase, DHPS),从而抑制新的叶酸产生发挥抗菌作用^[6];此外,PAS首先通过DHPS转化为羟基-二氢蝶啶,然后二氢叶酸合成酶 (dihydrofolate synthase, DHFS) 转化为羟基-二氢叶酸。然后羟基-二氢叶酸抑制二氢叶酸还原酶 (dihydrofolate reductase, DHFR),而DHFR则被甲氧苄啶抑制^[7]。水杨酸是分枝杆菌合成的前体物质,分枝杆菌素是MTB在宿主巨噬细胞存活必须的,PAS可使水杨酸聚集,减少胞内分枝杆菌素的水平,从而发挥抗菌作用^[8-9]。MTB对PAS的耐药突变基因为thyA、folC、dfrA和ribD。dfrA和ribD基因使细胞具有DHFR活性,减少二氢叶酸向四氢叶酸转化。DfrA基因是羟基-二氢叶酸的靶点,RibD基因也使MTB具有DHFR活性。因此,DfrA或RibD基因导致基因表达增加或酶活性增加的突变均可使细胞抑制PAS活性^[10]。folC编码DHFS,该酶与DHPS一起活化PAS,因此,folC突变引起PAS活性减低^[10]。对于thyA突变引起MTB对PAS耐药的机制尚未明确,有研究认为由于dfrA位于thyA下游仅70 bp,两者可能组成一个操纵子,共用位于thyA上游的起始密码子。thyA起始密码子或编码区的突变可能引起dfrA高表达,因此,加强了PAS的耐药^[10]。除上述获得性耐药机制外,MTB还可通过活化外排泵主动将PAS从胞浆清除^[11]。

2. 吡嗪酰胺: 吡嗪酰胺目前为一线抗结核药物,在进入MTB细胞后需要转化成其活性形式-吡嗪酸,从而发挥抗MTB作用,该过程需要pncA基因编码的吡嗪酰胺酶。对吡嗪酰胺耐药的MTB菌株基因测序显示多数有pncA基因突变^[12],从而产生耐药性。

(二) 固有耐药机制

除上述基因突变导致的获得性耐药外,MTB在进化过程中产生了多种分子机制来抵抗药物毒性。如细胞壁通透性: MTB细胞壁极厚且多层,形成一个中间层,位于最内部的肽聚糖层外覆阿拉伯半乳糖层,这两层通过与长链脂肪酸-分枝菌酸共价结合形成亲水结构屏障,阻止疏水分子的进入。而分枝菌酸的缺失可使药物摄取增加,对利福平等药物的敏感性增加^[13]。

除此之外,MTB可通过改变药物作用靶点的结构从而减少药物的结合,例如减少大环内酯类和林可酰胺类抗菌药物与核糖体的结合。MTB通过分子模拟中和氟喹诺酮类药物的作用,而MTB对氟喹诺酮类获得性耐药则是由于编码DNA旋转酶的基因gyrA和gyrB突变所致。MTB还可通过乙酰化的药物修饰直接使药物失活,通过水解酶降解药物使药物失活,通过外排泵将药物排出胞浆外。

(三) 表型耐受

表型耐受与代谢或生理改变有关,而与耐药基因突变无直接关系。表型耐受是指形成一些“休眠细胞”,这是

具有不同代谢和生理状态的一个细胞亚组^[5]。耐药机制通常会导致抗菌药物进入靶部位减少,因此,表型耐受即与降低代谢活动有关,这样减少细胞对靶蛋白的需求。当“休眠细胞”重新开始活跃生长,细胞对靶蛋白的需求恢复正常,这样使这些代谢活跃的细胞重新对抗菌药物敏感^[14]。在潜伏感染时,MTB进入类似休眠状态,多数代谢通路关闭,导致抗菌药物耐受增加^[15]。研究证明,从潜伏感染或复发结核病患者中分离出的结核分枝杆菌,与对药物敏感的结核患者相比,其对利福平、异烟肼和乙胺丁醇的耐药性增加^[16]。通过对这些复制缓慢或完全停止生长的结核休眠细胞进行转录组学分析显示,耐药性的产生是因代谢率低而非耐药突变^[17]。

四、利奈唑胺的抗菌作用及其机制

利奈唑胺(linezolid)是第一个人工合成的噁唑烷酮类抗菌药物,2000年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,自2007年应用于我国临床。利奈唑胺适应证广,临床地位重要。十多年的临床应用经验表明,该药对于革兰阳性细菌引起的感染,包括葡萄球菌属、肺炎链球菌属、肠球菌属等均具有较高的抗菌活性,特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)和多重耐药肺炎链球菌(multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, MDRSP)等多种耐药革兰阳性球菌亦具有强大的抗菌作用。

利奈唑胺的作用机制与其他抗菌药有所不同,其作用于翻译系统的起始阶段,与细菌的50 S核糖体亚单位结合,通过抑制mRNA与核糖体连接、阻止70 S起始复合物的形成,最终抑制细菌蛋白质的合成^[18-19]。因利奈唑胺作用部位及方式独特,与其他抗菌药多无交叉耐药现象^[20]。

利奈唑胺为时间依赖性抗菌药物,口服后吸收完全、生物利用度近100%。利奈唑胺的组织、体液穿透性好,在肺、皮肤、肌肉和脂肪组织以及脑脊液中均有较高的浓度。有研究表明,对于不同体重成人,利奈唑胺按体重给药($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 30 \text{ min}^{-1}$)较固定剂量($600 \text{ mg}/30 \text{ min}$)给药方案更为合适^[21]。也有研究结果提示,利奈唑胺在治疗重症患者时,在剂量上应更加细化,以便获得更好的疗效^[22]。

五、利奈唑胺治疗广泛耐药结核的疗效及不良反应

体外抗菌试验和动物实验均证实,利奈唑胺对结核分枝杆菌包括MDR-TB和XDR-TB均有着良好的抗菌活性^[23-24]。越来越多的病例报道及临床研究证实,利奈唑胺可用于耐药结核病,包括MDR-TB和XDR-TB的治疗,且疗效良好。

自2006年起,评价利奈唑胺治疗XDR-TB疗效的研究陆续发表。目前检索到的相关研究以分析性研究为主,

来自中国、韩国、美国、阿根廷、印度、巴西以及日本等地。利奈唑胺治疗XDR-TB尚无标准方案,起始剂量包括:600 mg, 2次/d; 600 mg, 1次/d; 300 mg, 2次/d等。治疗期间多依据疗效或不良反应等调整剂量至600 mg、1次/d或300 mg、1次/d。利奈唑胺疗程为0.5~29个月。痰培养转阴时间为7~294 d。治疗成功率为60%~100%。不良反应发生率为13%~100%,以骨髓抑制、神经毒性和胃肠道反应多见,多数经利奈唑胺减量或停药后可恢复,详见表1。

有两项随机对照试验验证利奈唑胺可有效治疗XDR-TB。2012年, Lee等^[25]研究纳入41例XDR-TB患者,在入选前6个月对其他抗结核药物治疗方案均无效。41例患者随机分成利奈唑胺立即治疗组和延迟2个月治疗组,剂量均为600 mg、1次/d;在痰涂片转阴或治疗满4个月后,进行二次随机分组,依据糖尿病患病轻重分为600 mg/d组和300 mg/d组,继续治疗18个月(或因不良反应停药)。在治疗4个月时,立即治疗组和延迟治疗组患者的痰培养转阴率分别为79%和35%,差异具有统计学意义($P = 0.001$)。在原治疗基础上加用利奈唑胺6个月后,87%的患者痰培养转阴,但有82%的患者出现可能与利奈唑胺相关的不良反应,包括21例外周神经病变、7例视神经病变、7例骨髓抑制以及1例横纹肌溶解患者。13例患者完成疗程且未再复发,4例患者出现利奈唑胺获得性耐药。2015年, Tang等^[26]在我国进行的前瞻性多中心随机对照试验纳入65例痰培养阳性的XDR-TB患者,随机分为利奈唑胺治疗组(33例)和常规治疗组(32例),进行为期2年的个体化治疗。利奈唑胺起始剂量为1 200 mg/d,强化治疗4~6周后,依据体重和耐受性调整剂量至600 mg/d或300 mg/d。结果显示,治疗24个月后利奈唑胺组患者痰培养转换率为78.8%,显著高于常规治疗组患者(37.6%, $P < 0.001$);利奈唑胺组患者治疗有效率为69.7%,显著高于常规治疗组(34.4%, $P = 0.004$);利奈唑胺组患者中27例(81.8%)出现临床不良事件,以贫血、胃肠道反应、视神经和周围神经病变最为常见,发生率分别为51.5%、48.5%、24.2%和18.2%,均显著高于常规治疗组。血液系统不良反应多发生在利奈唑胺治疗后2周~2个月、胃肠道不良反应多发生在治疗后2~4周、周围神经病变多发生在治疗后2~4个月、视神经病变则多发生在治疗后5~6个月。

六、结语

综上,XDR-TB治疗时间长、病死率高、费用昂贵、疗效欠佳,严重威胁人类健康。目前可用药物种类非常有限,利奈唑胺为治疗XDR-TB提供了更好的选择。目前,利奈唑胺治疗XDR-TB的研究多为回顾性病例分析,前瞻性随机对照试验较少,亦尚无统一的剂量标准与治疗方

表1 利奈唑胺治疗 XDR-TB 的疗效和不良反应

序号	第一作者	发表时间(年)	国家	研究类型	利奈唑胺治疗MDR/XDR-TB患者(总例数)	利奈唑胺起始剂量(mg)	利奈唑胺治疗时间(月,全距)	痰菌培养转阴时间(天,全距)	治疗成功[例(%)]	不良事件[例(%)]	骨髓抑制[例(%)]	神经毒性[例(%)]
1	Park ^[27]	2006	韩国	前瞻性	5/8 (63)	600 (1例), 1 200 (4例)	7~18	27~147	5 (100)	4 (80)	4 (80)	0 (0)
2	Eker ^[28]	2008	德国	回顾性	5/74 (7)	—	—	105 (均值)	3 (60)	1 (20)	—	—
3	Condos ^[29]	2008	美国	前瞻性	7/7 (100)	1 200 (7例)	18~26	0~118 ^a	7 (100)	—	3 (43)	2 (29)
4	Anger ^[30]	2010	美国	回顾性	10/16 (63)	1 200 (8例), 800 (1例), 600 (1例)	2~29	0~118 ^a	7 (70)	10 (100)	—	—
5	姚岚 ^[31]	2010	中国	前瞻性	8/8 (100)	1 200 (8例)	2~11	7~210	8 (100)	5 (63)	3 (38)	2 (25)
6	Schechter ^[32]	2010	美国	回顾性	3/30 (10)	600 (3例)	13~25	224~294	2 (67)	1 (33)	0 (0)	1 (33)
7	Tangg ^[33]	2011	中国	前瞻性	14/14 (100)	1 200 (14例)	2~11	8~210	14 (100)	12 (86)	6 (43)	3 (21)
8	Koh ^[34]	2012	韩国	回顾性	26/51 (51)	300 (26例)	—	—	21 (81)	—	—	—
9	Abbate ^[35]	2012	阿根廷	回顾性	17/17 (100)	600 (17例)	—	7~270	14 (82)	9 (53)	4 (24)	3 (18)
10	Lee ^[25]	2012	韩国	随机对照	41/41 (100)	600 (41例)	2~28	75 (均值) 120 (中位数)	34 (87) ^b	31 (82)	7 (18)	26 (68)
11	Singla ^[36]	2012	印度	前瞻性	16/29 (55)	1 200 (—), 600 (—)	8~24	—	15 (94)	3 (19)	1 (6)	2 (13)
12	Chang ^[37]	2013	中国	前瞻性	7/10 (70)	800 (6例), 600 (1例)	16~20	30~150	7 (100)	4 (57)	3 (43)	3 (43)
13	Zhang ^[38]	2014	中国	回顾性	15/15 (100)	600 (15例)	1~5	16~132	9 (60)	6 (40)	4 (27)	1 (7)
14	Liu ^[39]	2015	中国	回顾性	16/16 (100)	600 (16例)	3~21	28~91	11 (69)	—	6 (38)	3 (19)
15	Tang ^[26]	2015	中国	随机对照	33/33 (100)	1 200 (33例)	0.5~24	21~147	23 (70)	27 (82)	17 (52) ^c	8 (24) ^d
16	Arbex ^[40]	2016	巴西	回顾性	8/12 (67)	600 (8例)	3.5~24	15~180	5 (63)	1 (13)	0 (0)	1 (13)
17	Yi ^[41]	2016	日本	回顾性	7/26 (27)	1 200 (—), 600 (—)	—	28 (均值)	7 (100)	4 (57)	1 (14)	0 (0)

注: ^a: 1例患者在开始利奈唑胺治疗的同时进行肺外科手术; ^b: 2例患者在接受利奈唑胺治疗之前因神经病退出研究; ^c: 仅为贫血; ^d: 仅为外周神经病变; “—”: 无相关数据

案, 期待大样本的临床试验为XDR-TB的临床治疗及远期疗效评价提供更多的数据。

参 考 文 献

- WHO. Global tuberculosis report[EB/OL]. 2015. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. N Engl J Med,2012,366(23):2161-2170.
- 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志,2012,34(8):485-508.
- CDC. Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis[J]. MMWR,2006,55(43):1176.
- Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update[J]. Arch Toxicol,2016,90(7):1585-1604.
- Rengarajan J, Sassetti CM, Naroditskaya V, et al. The folate pathway

is a target for resistance to the drug para-aminosalicylic acid (PAS) in *Mycobacteria*[J]. Mol Microbiol,2004,53(1):275-282.

- Chakraborty S, Gruber T, Barry CE, et al. Para-aminosalicylic acid acts as an alternative substrate of folate metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Science,2013,339(6115):88-91.
- Adilakshmi T, Ayling PD, Ratledge C. Mutational analysis of a role for salicylic acid in iron metabolism of *Mycobacterium smegmatis*[J]. J Bacteriol,2000,182(2):264-271.
- Nagachar N, Ratledge C. Knocking out salicylate biosynthesis genes in *Mycobacterium smegmatis* induces hypersensitivity to p-aminosalicylate (PAS)[J]. FEMS Microbiol Lett,2010,311(2):193-199.
- Zheng J, Rubin EJ, Bifani P, et al. para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. J Biol Chem,2013,288(32):23447-23456.
- Ramon-Garcia S, Mick V, Dainese E, et al. Functional and genetic characterization of the tap efflux pump in *Mycobacterium bovis*

- BCG[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2012,56(4):2074-2083.
- 12 Scorpio A, Lindholm-Levy P, Heifets L, et al.Characterization of pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1997,41(3):540-543.
- 13 Liu J, Nikaïdo H. A mutant of *Mycobacterium smegmatis* defective in the biosynthesis of mycolic acids accumulates meromycolates[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1999,96(7):4011-4016.
- 14 Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*,2008,322(6):107-131.
- 15 Gengenbacher M, Kaufmann SH. *Mycobacterium tuberculosis*: success through dormancy[J]. *FEMS Microbiol Rev*,2012,36(3):514-532.
- 16 Wallis RS, Patil S, Cheon SH, et al. Drug tolerance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1999,43(11):2600-2606.
- 17 Garton NJ, Waddell SJ, Sherratt AL, et al. Cytological and transcript analyses reveal fat and lazy persister-like bacilli in tuberculous sputum[J]. *PLoS Med*,2008,5(4):e75.
- 18 Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ, et al. The oxazolidinone eperezolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1997,41(10):2127-2131.
- 19 Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1998,42(12):3251-3255.
- 20 Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial[J]. *Ann Intern Med*,2003,138(2):135-142.
- 21 Cai Y, Chai D, Falagas ME, et al. Weight-adjusted versus fixed dose of linezolid for Chinese healthy volunteers of higher and lower body weight: a phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study[J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2013,22(3):309-315.
- 22 Dong H, Xie J, Chen L, et al. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: a step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients[J]. *Int J Infect Dis*,2014,22(5):35-40.
- 23 王平, 王晓燕, 刘国辉, 等. 利奈唑胺对结核分枝杆菌体外抗菌活性的研究[J]. *中华医院感染学杂志*,2013,23(17):4260-4261.
- 24 Yang C, Lei H, Wang D, et al. In vitro activity of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, including multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains from Beijing, China[J]. *Jpn J Infect Dis*,2012,65(3):240-242.
- 25 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):1508-1518.
- 26 Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China[J]. *Eur Respir J*,2015,45(1):161-170.
- 27 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):701-704.
- 28 Eker B, Ortmann J, Migliori GB, et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany[J]. *Emerg Infect Dis*,2008,14(11):1700-1706.
- 29 Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E, et al. Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *Chest*,2008,134(1):187-192.
- 30 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):775-783.
- 31 姚岚, 唐神结, 肖和平, 等. 利奈唑胺治疗广泛耐药结核病的临床疗效观察[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*,2010,4(12):2435-2440.
- 32 Schechter GF, Scott C, True L, et al. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Clin Infect Dis*,2010,50(1):49-55.
- 33 Tangg SJ, Zhang Q, Zheng LH, et al. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *Jpn J Infect Dis*,2011,64(6):509-512.
- 34 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):1503-1507.
- 35 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):473-477.
- 36 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):956-962.
- 37 Chang KC, Yew WW, Cheung SW, et al. Can intermittent dosing optimize prolonged linezolid treatment of difficult multidrug-resistant tuberculosis?[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2013,57(7):3445-3449.
- 38 Zhang L, Pang Y, Yu X, et al. Linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *Infection*,2014,42(4):705-711.
- 39 Liu Y, Bao P, Wang D, et al. Clinical outcomes of linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China: a hospital-based retrospective study[J]. *Jpn J Infect Dis*,2015,68(3):244-247.
- 40 Arbex MA, Bonini EH, Kawakame Pirolla G, et al. Effectiveness and safety of imipenem/clavulanate and linezolid to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Brazil[J]. *Rev Port Pneumol*,2016. [Epub ahead of print].
- 41 Yi L, Yoshiyama T, Okumura M, et al. Linezolid as a potentially effective drug for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Japan[J]. *Jpn J Infect Dis*,2016. [Epub ahead of print].

(收稿日期: 2016-03-19)

(本文编辑: 孙荣华)

张丽帆, 边赛男, 刘晓清, 等. 利奈唑胺治疗广泛耐药结核研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(6):649-653.