

## · 综述 ·

## 抗结核新药药效学特点及相互作用研究

祁雪婷 陆宇 陈效友

**【摘要】** 结核病的治疗仍以化疗为主,现有的化疗方案存在疗程长、不良反应多、效果不佳等问题。临床迫切需要开发有效的药物组合方案以提高疗效和缩短疗程。作者对近些年上市和处于研究阶段的抗结核新药药效学特点及相互作用进行简要综述,为抗结核药物的研发及新的药物联合治疗方案提供借鉴。

**【关键词】** 分枝杆菌,结核; 抗结核药; 药物疗法,联合; 综述文献(主题)

**Pharmacodynamic characteristics and interaction of new antituberculosis drugs** QI Xue-ting\*, LU Yu, CHEN Xiao-you. \* Beijing Key Laboratory of Drug Resistance Tuberculosis Research, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumour Research Institute, Beijing 101149, China  
Corresponding authors: LU Yu, Email: luyu4876@hotmail.com; CHEN Xiao-you: chenxy1998@hotmail.com

**【Abstract】** Treatment of tuberculosis currently still relies on chemotherapy, however, there are multitude problems in the existing chemotherapy regimens, such as long treatment course, various adverse reactions, and suboptimal outcomes. There is an urgent need to exploit potent drug combinations to improve the treatment efficacy and shorten the course of treatment. Herein, the pharmacodynamic characteristics and interactions of novel anti-tuberculosis drugs launched in recent years, as well as those in the research stage, are briefly reviewed to provide reference for the research and development of anti-tuberculosis drugs and new drug combination regimens.

**【Key words】** *Mycobacterium tuberculosis*; Anti-tuberculosis drugs; Drug therapy, combination; Review literature as topic

WHO 发布的 2020 年全球结核病报告显示<sup>[1]</sup>,2019 年全球估算有 1000 万人罹患结核病,约有近 50 万人罹患利福平耐药结核病,其中约 78% 为耐多药结核病(MDR-TB)。MDR-TB 仍是目前全球公共卫生安全威胁之一,中国仍是全球结核病高负担国家之一。化学治疗是控制结核病的主要手段,治疗方法必须采用几种药物联合应用。尽管标准的 6 个月治疗方案对药物敏感性结核病高度有效,但长时间使用多种药物可能会引起药物不良反应,可能导致抗结核治疗的中断或停止,并随后伴随导致治疗失败和耐药风险增加。耐药结核病治疗存在可选择药物少、治疗周期长、不良反应大等问题,需加速对抗结核新药的研发以及寻找最佳的抗结

核药物联合方案。因此,了解抗结核新药的药效学特点以及药物的相互作用对指导临床用药至关重要。

#### 一、了解药效学相互作用的临床意义

药物间的相互作用分为两大类,药物代谢动力学相互作用和药物效应动力学相互作用。药物代谢动力学相互作用是指一种药物影响了其他药物的吸收、分布、代谢和排出;药物效应动力学相互作用是指一种药物改变了另一种药物的药理效应,但对血药浓度无明显的影响。抗结核治疗通常采用两种以上对结核分枝杆菌敏感的药物进行联合治疗。联合治疗的目的就是促进细菌杀灭和抑制细菌耐药性。依据抗结核药物的不同性质,杀灭细胞外结核分枝杆菌的药物与杀灭细胞内结核分枝杆菌的药物联合使用,可以使细胞内、外的结核分枝杆菌都被消灭而防止复发。此外,结构近似或作用性质相同的两种药物易发生交叉耐药。临床上为患者制定抗结核药物联合方案时,利用多种抗结核药物的不同杀菌作用可提高杀菌能力,防止耐药性的发生<sup>[2]</sup>。

抗结核药物组合的药效学筛选方法主要包括体外筛选、动物实验和临床研究。其中,体外筛选法包括棋盘法和时间杀伤动力学分析法。棋盘法以部分抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index, FICI)作为实验结果的判断依据<sup>[3]</sup>。时间杀伤动力学分析法通过联合用药相较于单药用药后,活菌数量即菌落形成单位(CFU)的减少或增加量作为实验结果的判断依据<sup>[4]</sup>。

对药效学相互作用的研究可以用来评价新药和药物组



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.018

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2019ZX09721001-007-003);北京市医院管理中心临床医学发展专项(ZYLX202123)

作者单位:101149 首都医科大学附属北京胸科医院 耐药结核病研究北京市重点实验室 北京市结核病胸部肿瘤研究所药物研究室(祁雪婷、陆宇);首都医科大学附属北京地坛医院(陈效友)

通信作者:陆宇, Email: luyu4876@hotmail.com; 陈效友, Email: chenxy1998@hotmail.com

合方案能否用于临床预防和治疗。抗结核新药组合方案的体外棋盘法,动物模型的临床前研究主要通过已知药物组合方案比较,逐步了解组合方案的作用特点,优选出作用强、疗程短、药物制剂少的有效的药物组合方案。临床前研究获得的结果可为药物进入临床试验、优化临床治疗方案提供有力的证据。

## 二、主要抗结核新药的药效学特点及相互作用

### (一) 靶向结核分枝杆菌细胞壁合成作用的药物

结核分枝杆菌细胞壁富含脂质,是抗结核新药的主要作用靶点。靶向细胞壁合成的抗结核药物特异性针对结核分枝杆菌细胞壁不同组分,抑制结核分枝杆菌细胞壁的合成从而达到杀菌作用。

1. BTZ043: BTZ043 是苯并噻唑酮的衍生物,可在体外和结核病小鼠模型中杀死结核分枝杆菌。目前处于临床 II 期, BTZ043 是结核分枝杆菌细胞壁合成关键酶(DprE1)的共价抑制剂<sup>[5]</sup>,苯并噻唑酮通过阻断阿拉伯聚糖的合成来杀灭结核分枝杆菌<sup>[6]</sup>。BTZ043 对结核分枝杆菌标准株 H37Rv 在体外的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为 0.0015  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,并且证实对耐多药和广泛耐药菌株均有效。BTZ043 对耐多药和广泛耐药菌株的 MIC<sub>90</sub> 均 $\leq$ 0.016  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>[7]</sup>。

体外研究显示, BTZ043 与利福平、异烟肼、乙胺丁醇、贝达喹啉、普托马尼、莫西沙星、美罗培南和 SQ109 未发现明显的协同和拮抗作用,均为加和作用,棋盘法测得 BTZ043 与贝达喹啉具有协同作用<sup>[8]</sup>。

在慢性结核病小鼠模型中,用 BTZ043 治疗 4 周后,可显著降低小鼠脾、肺组织中的 CFU<sup>[9]</sup>。

2. Macozinone(PBTZ169): 在 BTZ043 的基础上设计了含有哌嗪的硝基苯并噻唑酮的衍生物,目前处于临床 II 期。PBTZ169 相较于 BTZ043 具有更好的安全性和有效性, PBTZ169 对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 为 0.0002  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>[10]</sup>。

体外研究显示, PBTZ169 与一线抗结核药物利福平、异烟肼、乙胺丁醇以及二线抗结核药物阿米卡星、左氧氟沙星、莫西沙星、D-环丝氨酸、乙硫酰胺、对氨基水杨酸组合用药时, PBTZ169 与上述药物无协同作用也无拮抗作用<sup>[11]</sup>。PBTZ169 与贝达喹啉、氯法齐明、吡嗪酰胺、德拉马尼在体外实验证实具有协同作用<sup>[12]</sup>。

动物实验中, PBTZ169 与贝达喹啉组合用药相较于单药可显著降低小鼠脾、肺组织中的 CFU,具有高效的协同杀菌活性<sup>[10]</sup>。在慢性感染小鼠模型中, PBTZ169、贝达喹啉与吡嗪酰胺组成的三药疗法比标准联合用药方案更有效,可以显著降低小鼠肺和脾脏的 CFU<sup>[10]</sup>。

3. 德拉马尼: 德拉马尼是一种硝基咪唑类衍生物,其通过抑制结核分枝杆菌的细胞壁脂质合成发挥杀菌作用。德拉马尼在体外、体内对结核分枝杆菌的敏感株和耐药株均有较强的抗菌活性。德拉马尼体外对标准菌株 H37Rv 的 MIC 为 0.006~0.024  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>[13]</sup>。德拉马尼对耐多药结核分枝杆菌的 MIC 为 0.001~0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。德拉马尼与目前使用的

任何抗结核药物均无交叉耐药性。

体外研究显示,德拉马尼与贝达喹啉有协同作用,德拉马尼与莫西沙星的组合也具有协同作用<sup>[14]</sup>。动物实验中,与异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺组成的标准方案相比,德拉马尼与利福平和吡嗪酰胺的联合方案可显著减少肺组织中的活菌数量,且可以将治疗时间缩短至 4 个月<sup>[15]</sup>。临床研究中将包括德拉马尼、利奈唑胺、左氧氟沙星和吡嗪酰胺的联合方案用于治疗对氟喹诺酮类药物敏感的 MDR-TB,以缩短治疗疗程<sup>[16]</sup>。

4. 普托马尼: 普托马尼是一种硝基咪唑类化合物,通过抑制分枝杆菌酸的生物合成,阻碍细胞壁合成,从而杀死繁殖期的结核分枝杆菌。在厌氧条件下,普托马尼释放一氧化氮,对静止期结核分枝杆菌产生呼吸毒性作用,从而起到杀菌作用。普托马尼对结核分枝杆菌 H37Rv 的 MIC 为 0.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>[17]</sup>。普托马尼对 MDR-TB 和广泛耐药结核病(XDR-TB)临床分离株的 MIC<sub>90</sub> 为 0.063  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>[18]</sup>。

Tasneen 等<sup>[19]</sup>体外实验证实,普托马尼与贝达喹啉、吡嗪酰胺和有效的氟喹诺酮类药物的组合,可能缩短药物敏感性和耐药结核病的治疗时间。但是体外实验中也发现普托马尼与贝达喹啉两药联用时却表现出拮抗作用,动物模型中将普托马尼加入贝达喹啉和吡嗪酰胺的组合中也会产生拮抗作用<sup>[19]</sup>。动物实验中,普托马尼、贝达喹啉和利奈唑胺的三药组合方案可显著减少小鼠肺内活菌数量,并降低治疗后 2~3 个月后的复发率<sup>[20]</sup>。

临床研究中,普托马尼、贝达喹啉、利奈唑胺构成联合疗法(BPaL),用于治疗 XDR-TB 和 MDR-TB 的成年患者。BPaL 方案显示出对 MDR-TB 和 XDR-TB 治疗疗程缩短至 6 个月的优势<sup>[21]</sup>。另一项包含普托马尼的临床试验由普托马尼、贝达喹啉、莫西沙星和吡嗪酰胺组成的(BPaMZ)方案,可能将药物敏感性结核病的治疗时间缩短至 4 个月<sup>[20]</sup>。

5. SQ109: SQ109 是一种 1,2-乙二胺类候选药物,其作用方式可能与 SQ109 抑制海藻糖二甲酸酯(TDM)的产生,从而抑制细胞壁的生成相关。SQ109 对结核分枝杆菌标准株 H37Rv 的 MIC 为 0.25~0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>[22]</sup>。体外实验证明, SQ109 与异烟肼、利福平、贝达喹啉具有协同作用<sup>[23]</sup>,测得 SQ109 与恶唑烷酮类抗结核药物 PNU-100480 联合用药为加和作用<sup>[22]</sup>。

在动物模型中, SQ109、PNU-100480 和贝达喹啉的组合可显著降低慢性感染小鼠模型肺和脾脏的活菌数量<sup>[22]</sup>。

### (二) 靶向结核分枝杆菌能量代谢过程的药物

细胞呼吸是结核分枝杆菌代谢的核心特征,在电子传递链中,电子通过电子传递链从供体转移到氧,这会产生跨膜质子梯度,从而驱动三磷酸腺苷(ATP)合成,醌和细胞色素是两类电子载体。已批准上市的抗结核新药,例如贝达喹啉,其通过抑制 ATP 合成发挥作用;吡法齐明(TBI-166)可能与氯法齐明类似,其抗菌作用与活性氧的累积水平相关; Telacebec(Q203)以细胞色素 bc<sub>1</sub> 复合物为作用靶点,抑制 ATP 合成以发挥抑菌活性。

1. 贝达喹啉:贝达喹啉是二芳基喹啉类抗结核药物,对 MTB 敏感株和耐药株均有较强的抗菌活性。贝达喹啉对结核分枝杆菌标准株 H37Rv 的 MIC 为  $0.03 \sim 0.06 \mu\text{g/ml}$ <sup>[24]</sup>。体外实验显示,贝达喹啉与 BTZ043、SQ109、德拉马尼、莫西沙星有协同作用<sup>[14]</sup>,贝达喹啉与一线抗结核药物异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇仅表现出加和作用。贝达喹啉与 PNU-100480 的组合具有很高的抑菌活性,接近异烟肼+利福平的组合活性<sup>[25]</sup>。

在小鼠模型中,单独使用贝达喹啉具有与利福平+异烟肼+吡嗪酰胺三联组合同等的活性。贝达喹啉+利福平+吡嗪酰胺、贝达喹啉+异烟肼+吡嗪酰胺组合治疗慢性感染小鼠较标准治疗方案可明显缩短治疗时间<sup>[26]</sup>。临床研究中 Nix-TB 试验评估了 BPAL 方案,接受 BPAL 6 个月疗程的 107 例患者中有 95 例痰培养阴性且无不良反应的患者。这一全新的口服方案现已批准用于临床治疗耐药结核病<sup>[21]</sup>。

2. 氯法齐明:氯法齐明是亚胺吩嗪类抗结核药物,其作用机制可能与结核分枝杆菌电子传递链中的关键辅因子甲萘醌(MK-4)竞争被还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)脱氢酶还原,被  $\text{O}_2$  再氧化时释放出活性氧从而起到杀菌作用<sup>[12]</sup>。氯法齐明对结核分枝杆菌标准株的 MIC 为  $0.12 \sim 0.24 \mu\text{g/ml}$ ,对结核分枝杆菌耐药株的 MIC 为  $0.12 \sim 1.92 \mu\text{g/ml}$ <sup>[27]</sup>。

体外研究显示,氯法齐明与乙胺丁醇、对氨基水杨酸、丙硫异烟胺、克拉霉素、卷曲霉素、吡嗪酰胺、利福平、氟喹诺酮类药物和阿米卡星均具有协同作用<sup>[27]</sup>。氯法齐明与莫西沙星、苯并噻唑酮类药物组合也具有协同作用<sup>[12,28]</sup>。在巨噬细胞感染模型及慢性小鼠感染模型中,氯法齐明与抗结核分枝杆菌候选药物 TB47(一种靶向电子传递链中的 QcrB 蛋白发挥抗菌作用的抗结核新药)也表现出高度协同的杀菌活性<sup>[28]</sup>。

在动物模型中,PRS Regimen III 方案(包括氯法齐明、SQ109、贝达喹啉和吡嗪酰胺)治疗耐药结核病小鼠不仅缩短了治疗疗程且未出现复发<sup>[29]</sup>。动物模型中氯法齐明联用利福平、异烟肼,相较于标准 6 个月疗法显著降低小鼠的菌落计数,氯法齐明在结核病小鼠模型中具有将结核病化疗时间由 6 个月缩短至 3 个月的优势<sup>[30]</sup>。

3. TBI-166:TBI-166 属于亚胺吩嗪类抗结核药物,是氯法齐明的类似物,具有很强的体内外抗结核作用和抗炎作用。TBI-166 相较于氯法齐明有效性增强,不良反应降低,其作用机制尚不清楚,目前发现 TBI-166 的作用机制可能与氯法齐明一致,抗菌作用的发挥与菌体内活性氧的累积水平相关<sup>[31]</sup>。

TBI-166 对结核分枝杆菌标准株 H37Rv 在体外的 MIC 为  $0.06 \mu\text{g/ml}$ 。该药抗敏感菌株的 MIC 范围为  $0.014 \sim 0.085 \mu\text{g/ml}$ ,抗耐药菌株的 MIC 范围为  $0.027 \sim 0.095 \mu\text{g/ml}$ <sup>[32]</sup>。动物实验中,TBI-166 与贝达喹啉、吡嗪酰胺和利奈唑胺联合使用,联合方案的抗结核活性比单一药物强<sup>[33]</sup>。此外,TBI-166 与贝达喹啉和吡嗪酰胺表现出协同作

用,并可能进一步缩短结核病治疗的时间;但普托马尼的添加会减弱小鼠模型中 TBI-166 的活性,产生拮抗作用<sup>[33]</sup>。

4. Q203:Q203 为咪唑并吡啶类抗结核药物,主要以细胞色素 bc<sub>1</sub> 复合物为作用靶点,从而抑制 ATP 合成并破坏处于休眠期细菌的 ATP 稳态以发挥抑菌活性。Q203 对结核分枝杆菌标准株 H37Rv 在体外的 MIC 为  $0.035 \mu\text{mol/L}$ <sup>[34]</sup>。Q203 可在低纳摩尔范围抑制耐多药和广泛耐药结核分枝杆菌临床分离株,并且在结核病小鼠模型中也有显著的杀菌作用<sup>[35]</sup>。

Q203 与细胞色素 bd 氧化酶抑制剂 ND-011992 之间有协同作用,体外棋盘法测得两药联合 FICI 低至 0.16,外排泵抑制剂维拉帕米在体外和体内均可提高 Q203 对结核分枝杆菌抑菌作用<sup>[36]</sup>。

### (三) 靶向结核分枝杆菌蛋白质合成的药物

蛋白质是结核分枝杆菌的重要成分,选择性抑制结核分枝杆菌蛋白质合成是研究抗结核药物的重要靶点之一。恶唑烷酮类抗菌药为化学全合成的抗菌药,对治疗耐药性革兰阳性菌感染和结核分枝杆菌感染显示出巨大的优势。利奈唑胺和 PNU-100480 是恶唑烷酮类抗结核药物的代表,其作用机制与其他抗菌药有所不同,作用于翻译系统的起始阶段,与细菌的 50S 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。这种独特的作用机制使得该药不易与其他抑制肽链延长或终止而抑制细菌蛋白质合成的抗生素发生交叉耐药。

1. 利奈唑胺:利奈唑胺为恶唑烷酮类抗菌药。利奈唑胺对敏感菌株和耐药菌株具有同等活性。利奈唑胺对 H37Rv 的 MIC 为  $0.5 \mu\text{g/ml}$ ,对来自中国人民解放军总医院第八医学中心的 84 株结核分枝杆菌临床分离株包括耐多药和广泛耐药菌株的 MIC 为  $0.125 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ <sup>[37]</sup>。

体外研究显示,利奈唑胺与一线抗结核药物异烟肼和吡嗪酰胺存在拮抗作用。利奈唑胺与二线抗结核药物卷曲霉素、氯法齐明、对氨基水杨酸有协同作用;利奈唑胺与莫西沙星、左氧氟沙星表现为加和作用;利奈唑胺与卡那霉素、阿米卡星表现为无关作用<sup>[38]</sup>。

动物模型证实,利奈唑胺与氯法齐明、利奈唑胺与卷曲霉素的药物组合具有显著降低小鼠肺和脾脏活菌数量的疗效,与阿米卡星、对氨基水杨酸、左氧氟沙星均无明显的协同作用<sup>[38]</sup>。利奈唑胺、贝达喹啉、德拉马尼组成的方案可显著降低结核分枝杆菌感染小鼠脾、肺组织中的活菌数量,缩短治疗疗程且未出现复发<sup>[39]</sup>。

2. PNU-100480:PNU-100480 是另一种恶唑烷酮类抗菌药物,与利奈唑胺相比具有更高的安全性和较强的杀菌活性。PNU-100480 对结核分枝杆菌的敏感株和耐药菌株均具有很高的活性,且能够提高小鼠模型中一线抗结核药物的杀菌活性。PNU-100480 在酸性环境下的 MIC 更低,其在酸性条件下活性越强表明该药物可能越具有灭菌活性,可能靶向巨噬细胞内和肉芽组织内的结核分枝杆菌持留菌,这可能

是其在小鼠模型中抗持留菌活性的一个因素<sup>[40]</sup>。PNU-100480 在体外对结核分枝杆菌 H37Rv 标准株 MIC 为 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 对敏感和耐药结核分枝杆菌的 MIC 值为 0.03~0.50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>[25]</sup>。

体外研究显示, PNU-100480 与 PBTZ169 具有协同作用<sup>[11]</sup>。PNU-100480 与 SQ109 仅表现为加和作用。当普托马尼与贝达喹啉+PNU-100480 结合时, 产生拮抗作用<sup>[25]</sup>。

小鼠模型中, PNU-100480 增加一线抗结核药物和莫西沙星的杀菌活性, 并表明 PNU-100480 能够缩短对药物敏感性结核分枝杆菌的治疗时间<sup>[41]</sup>。

临床研究中, PNU-100480 将标准治疗时间缩短了 1 个月, 可显著降低全血和痰标本中结核分枝杆菌活菌数量<sup>[42]</sup>。

### 三、总结和展望

抗结核新药药效学相互作用的体外和体内研究为临床寻找新的药物组合方案提供了有力依据。现有 14 种针对敏感性菌株、耐药性菌株和结核分枝杆菌潜伏感染的药物处于临床研究阶段<sup>[43]</sup>, 旨在缩短疗程、改善预后、降低复发。但在抗结核新药药效学相互作用研究中仍存在三点不足: 第一, 判定药物相互作用的方法缺乏统一的标准。使用时间杀伤动力学分析法和棋盘法的体外研究表明两种方法获得的实验结果一致性较差<sup>[43]</sup>。同时, 药物组合实验在重复性和结果解释方面未标准化, 因此, 很难比较这些方法在不同研究中的结果。幸运的是, 广泛用于抗菌药物组合相互作用判定的 E-test 法是一种较新的琼脂糖扩散法, 以其简便、快速、重复性高的特点有可能成为抗结核药物组合活性的一种有效的替代方法<sup>[44]</sup>。第二, 动物模型中结果分析不全面; 结核分枝杆菌感染的动物模型中, 无论是大剂量静脉注射还是小剂量的气溶胶感染, 药物组合的有效性通常以 CFU 的减少或增加作为判定依据, 但是没有进一步评估由结核分枝杆菌感染导致的肺病理学、保护性免疫反应的变化<sup>[45-46]</sup>。第三, 抗结核药物组合方案的临床试验数据缺乏, 应继续开展多中心、大样本的临床研究, 以明确安全、有效的药物组合方案。随着方法的不断完善, 动物水平及临床试验中的评价开展, 将对抗结核药物药效学相互作用研究得更加充分, 出现对结核病治疗更有效的组合方案。

### 参 考 文 献

- [1] Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (1): 19. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7.
- [2] 邢丽, 田瑞飞, 慕杨娜. 肺结核治疗药物发展现状及合理应用. *临床合理用药杂志*, 2020, 13 (30): 179-181. doi: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.30.077.
- [3] Caesar LK, Cech NB. Synergy and antagonism in natural product extracts; when 1+1 does not equal 2. *Nat Prod Rep*, 2019, 36 (6): 869-888. doi: 10.1039/c9np00011a.
- [4] Maltempe FG, Caleffi-Ferracioli KR, do Amaral RCR, et al. Activity of rifampicin and linezolid combination in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)*, 2017, 104: 24-29. doi: 10.1016/j.tube.2017.02.004.
- [5] Foo CS, Lechartier B, Kolly GS, et al. Characterization of DprE1-Mediated Benzothiazinone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (11): 6451-6459. doi: 10.1128/AAC.01523-16.
- [6] Zhang G, Sheng L, Hegde P, et al. 8-cyanobenzothiazinone analogs with potent antitubercular activity. *Medicinal Chemistry Research*, 2021, 30 (2): 449-458. doi: 10.1007/s00044-020-02676-4.
- [7] Shi J, Lu J, Wen S, et al. *In Vitro* Activity of PBTZ169 against Multiple *Mycobacterium Species*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (11): e01314-18. doi: 10.1128/AAC.01314-18.
- [8] Lechartier B, Hartkoorn RC, Cole ST. *In vitro* combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56 (11): 5790-5793. doi: 10.1128/AAC.01476-12.
- [9] Makarov V, Manina G, Mikusova K, et al. Benzothiazinones Kill *Mycobacterium tuberculosis* by Blocking Arabinan Synthesis. *Science*, 2009, 324 (5928): 801-804. doi: 10.1126/science.1171583.
- [10] Makarov V, Lechartier B, Zhang M, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol Med*, 2014, 6 (3): 372-383. doi: 10.1002/emmm.201303575.
- [11] Lupien A, Vocat A, Foo CS, et al. Optimized Background Regimen for Treatment of Active Tuberculosis with the Next-Generation Benzothiazinone Macozinone (PBTZ169). *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (11): e00840-18. doi: 10.1128/AAC.00840-18.
- [12] Lechartier B, Cole ST. Mode of Action of Clofazimine and Combination Therapy with Benzothiazinones against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59 (8): 4457-4463. doi: 10.1128/AAC.00395-15.
- [13] Zhang Q, Liu Y, Tang S, et al. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67 (3): 957-963. doi: 10.1007/s12013-013-9589-5.
- [14] Chandramohan Y, Padmanaban V, Bethunaickan R, et al. *In vitro* interaction profiles of the new antitubercular drugs bedaquiline and delamanid with moxifloxacin against clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019, 19: 348-353. doi: 10.1016/j.jgar.2019.06.013.
- [15] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazo[4,5-b]pyridine derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Med*, 2006, 3 (11): e466. doi: 10.1371/journal.pmed.0030466.
- [16] Lee M, Mok J, Kim DK, et al. Delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide for the treatment of patients with fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs, MDR-END): study protocol for a phase II/III, multicenter, randomized, open-label clinical trial. *Trials*, 2019, 20 (1): 57. doi: 10.1186/s13063-018-3053-1.
- [17] Stephanie F, Saragih M, Tambunan USF. Recent Progress and Challenges for Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (5): 592. doi: 10.3390/pharmaceutics13050592.
- [18] Wen S, Jing W, Zhang T, et al. Comparison of *in vitro* activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38 (7): 1293-1296. doi: 10.1007/s10096-019-03551-w.
- [19] Tasneem R, Li SY, Peloquin CA, et al. Sterilizing activity of novel TMC207- and PA-824-containing regimens in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (12): 5485-5492. doi: 10.1128/AAC.05293-11.
- [20] Xu J, Li SY, Almeida DV, et al. Contribution of Pretomanid

- to Novel Regimens Containing Bedaquiline with either Linezolid or Moxifloxacin and Pyrazinamide in Murine Models of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (5): e00021-19. doi:10.1128/AAC.00021-19.
- [21] Burki T. BPaL approved for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (10): 1063-1064. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30489-X.
- [22] 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): 1163-1166. doi:10.1093/jac/dkr589.
- [23] 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): 332-337. doi:10.1093/jac/dkl227.
- [24] Lounis N, Vranckx L, Gevers T, et al. *In vitro* culture conditions affecting minimal inhibitory concentration of bedaquiline against *M. tuberculosis*. *Med Mal Infect*, 2016, 46 (4): 220-225. doi:10.1016/j.medmal.2016.04.007.
- [25] Wallis RS, Jakubiec W, Mitton-Fry M, et al. Rapid evaluation in whole blood culture of regimens for XDR-TB containing PNU-100480 (sutezolid), TMC207, PA-824, SQ109, and pyrazinamide. *PLoS One*, 2012, 7 (1): e30479. doi: 10.1371/journal.pone.0030479.
- [26] Lounis N, Guillemont J, Veziris N, et al. R207910 (TMC207): un nouvel antibiotique pour le traitement de la tuberculose [R207910 (TMC207): a new antibiotic for the treatment of tuberculosis]. *Med Mal Infect*, 2010, 40(7): 383-390. doi:10.1016/j.medmal.2009.09.007.
- [27] 首都医科大学附属北京胸科医院, 中国防痨协会临床试验专业分会, 中国防痨杂志编辑委员会. 氟法齐明治疗结核病的临床应用指南. *中国防痨杂志*, 2020, 42(5): 409-417. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.05.001.
- [28] Yu W, Chiwala G, Gao Y, et al. TB47 and clofazimine form a highly synergistic sterilizing block in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110782. doi:10.1016/j.biopha.2020.110782.
- [29] Lee BY, Clemens DL, Silva A, et al. Ultra-rapid near universal TB drug regimen identified via parabolic response surface platform cures mice of both conventional and high susceptibility. *PLoS One*, 2018, 13 (11): e0207469. doi: 10.1371/journal.pone.0207469.
- [30] Tyagi S, Ammerman NC, Li SY, et al. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(3): 869-874. doi:10.1073/pnas.1416951112.
- [31] 张叶, 陆宇. 亚胺吩嗪类药物抗结核作用研究进展. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(2): 118-121. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.008.
- [32] Zhang D, Liu Y, Zhang C, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2-methoxypyridylamino-substituted rimino-phenazine derivatives as antituberculosis agents. *Molecules*, 2014, 19(4): 4380-4394. doi:10.3390/molecules19044380.
- [33] Zhang Y, Zhu H, Fu L, et al. Identifying Regimens Containing TBI-166, a New Drug Candidate against *Mycobacterium tuberculosis In Vitro* and *In Vivo*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(7): e02496-18. doi:10.1128/AAC.02496-18.
- [34] Wang A, Wang H, Geng Y, et al. Design, synthesis and antimycobacterial activity of less lipophilic Q203 derivatives containing alkaline fused ring moieties. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27 (5): 813-821. doi:10.1016/j.bmc.2019.01.022.
- [35] Pethe K, Bifani P, Jang J, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1157-1160. doi:10.1038/nm.3262.
- [36] Lee BS, Hards K, Engelhart CA, et al. Dual inhibition of the terminal oxidases eradicates antibiotic-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. *EMBO Mol Med*, 2021, 13 (1): e13207. doi:10.15252/emmm.202013207.
- [37] 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. *Jpn J Infect Dis*, 2012, 65 (3): 240-242. doi: 10.7883/yoken.65.240.
- [38] Zhao W, Zheng M, Wang B, et al. Interactions of linezolid and second-line anti-tuberculosis agents against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis in vitro* and *in vivo*. *Int J Infect Dis*, 2016, 52: 23-28. doi:10.1016/j.ijid.2016.08.027.
- [39] Pieterman ED, Keutzer L, van der Meijden A, et al. Superior efficacy of a bedaquiline, delamanid and linezolid combination regimen in a mouse-TB model. *J Infect Dis*, 2021: jia043. doi: 10.1093/infdis/jia043.
- [40] Yip PC, Kam KM, Lam ET, et al. *In vitro* activities of PNU-100480 and linezolid against drug-susceptible and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42(1): 96-97. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.03.002.
- [41] Williams KN, Brickner SJ, Stover CK, et al. Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(4): 371-376. doi:10.1164/rccm.200904-0611OC.
- [42] Butler MS, Paterson DL. Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019. *J Antibiot (Tokyo)*, 2020, 73(6): 329-364. doi: 10.1038/s41429-020-0291-8.
- [43] Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (7): e183-e198. doi:10.1016/S1473-3099(18)30110-5.
- [44] Jahan S, Davis H, Ashcraft DS, et al. Evaluation of the *in vitro* interaction of fosfomycin and meropenem against metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* using Etest and time-kill assay. *J Investig Med*, 2021, 69 (2): 371-376. doi:10.1136/jim-2020-001573.
- [45] Dooley KE, Phillips PP, Nahid P, et al. Challenges in the clinical assessment of novel tuberculosis drugs. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 102: 116-122. doi: 10.1016/j.addr.2016.01.014.
- [46] Wallis RS, Ginindza S, Beattie T, et al. Adjunctive host-directed therapies for pulmonary tuberculosis: a prospective, open-label, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2021, S2213-2600 (20) 30448-3. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30448-3.

(收稿日期: 2021-04-15)

(本文编辑: 王然 郭萌)