

## 抗结核新药普托马尼的研究进展

刘盛盛 唐神结

首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所, 北京 101149

通信作者: 唐神结, Email: tangsj1106@vip.sina.com

**【摘要】** 普托马尼(pretomanid, PA-824)是一种于2019年8月14日获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的抗结核新药,具有高效的抗结核分枝杆菌活性和良好的安全性。本文综述了该药结构特点、作用机制、药物效应动力学、药物代谢动力学及临床试验等方面的研究进展。

**【关键词】** 结核; 普托马尼

**基金项目:**“十二五”国家科技重大专项(2015ZX10003001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200222-00403

2019年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)全球结核病报告显示,2018年全球新发结核病患者约1 000万例。利福平耐药结核病(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)新发病例约48.4万,其中耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)患者约占78%,治疗成功率为56%,估算死亡例数约21.4万<sup>[1]</sup>。结核病的防控形势依然严峻,因此亟需研发疗效确切及安全性高的新型抗结核药物。普托马尼(pretomanid, PA-824),一种于2019年8月14日获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的抗结核新药,同贝达喹啉(B)和利奈唑胺(L)组成BPaL方案治疗成人广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)或无法耐受治疗/疗效欠佳的MDR-TB患者。研究表明,该药具有高效的抗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)活性和良好的临床治疗效果。本文就其在抗结核治疗中的作用研究进展做一综述。

### 一、结构及作用机制

普托马尼是一种硝基咪唑类化合物,具有独特的结构和抗结核作用机制,对MTB有很高的特异性。普托马尼是前体药,其结构中芳香环上的硝基需要经过MTB的辅酶F420还原活化才能发挥生物学效应。在有氧环境中,普托马尼通过抑制MTB细胞壁脂质合成组分中的甲氧基和酮基分枝菌酸对繁殖期MTB发挥杀菌作用。在厌氧环境中,普托马尼被MTB中的脱氮黄素依赖型硝基还原酶(denitroflavin-dependent nitroreductase, Ddn)激活,形成各种代谢产物。其中一种脱硝基衍生物能够释放NO,产生毒性环境,破坏细胞内蛋白质、细胞壁脂质和其他大分子,从而对非复制期的MTB产生杀菌作用<sup>[2-3]</sup>。

### 二、药物效应动力学

研究表明普托马尼对结核分枝杆菌复合群具有很强的抗菌活性,对敏感株和耐药株的最低抑菌浓度(minimum

inhibitory concentration, MIC)分别为0.015~0.25和0.03~0.53 mg/L<sup>[4-5]</sup>,对MDR-TB和XDR-TB临床分离株的90%最低抑菌浓度(MIC<sub>90</sub>)为0.063 mg/L<sup>[6]</sup>。普托马尼的体内杀菌活力高于体外,按100 mg/kg给药后,小鼠的最大血药浓度(maximum plasma concentration, C<sub>max</sub>)达21.4 mg/L<sup>[7]</sup>。按每日25 mg/kg连续口服给药10 d能显著减少小鼠肺、脾的荷菌量<sup>[4]</sup>。其杀菌作用具有明显的量效关系,当给药>每日50 mg/kg与给予异烟肼25 mg/kg的药效相当,但该药和异烟肼之间并无协同作用<sup>[4]</sup>。Lenaerts等<sup>[5]</sup>的短程小鼠感染模型中发现当普托马尼以100 mg/kg给药时,与异烟肼25 mg/kg、利福平10 mg/kg和莫西沙星100 mg/kg给药时的杀菌活性相当。在与其他抗结核药组成的联合方案研究中,普托马尼(Pa)、莫西沙星(M)、吡嗪酰胺(Z)的三药方案PaMZ及联合贝达喹啉的四药方案PaMZB均能明显抑制小鼠体内MTB生长,表现出较好的杀菌活性<sup>[8-9]</sup>。Xu等<sup>[10]</sup>研究发现贝达喹啉、普托马尼和利奈唑胺的三药组合方案BPaL比其中的两药组合明显减少了小鼠肺内的分枝杆菌计数,并降低治疗后2~3个月的复发率。

### 三、耐药机制

普托马尼的耐药机制尚未完全阐明,研究人员认为与前体药物活化(ddn, fgdl)及菌体内辅酶F420合成(fbiA、fbiB、fbiC)有关的基因中任何一种发生突变均可能导致MTB的耐药<sup>[11-12]</sup>。研究发现这些基因的突变方式呈现多样性,主要表现为基因移码突变或提前终止引起的蛋白破坏以及改变与关键残基相互作用的辅因子或底物等。此外,并非所有具有MIC升高的菌株都在这些基因中发生突变,这表明至少存在一种其他耐药机制<sup>[12]</sup>。体外实验发现MTB在2~6倍普托马尼的MIC浓度时,发生耐药突变的概率为10<sup>-5</sup>~10<sup>-7</sup>。这表明较另一种硝基咪唑类抗结核新药德拉马尼,普托马尼相对不容易产生耐药<sup>[13]</sup>。

### 四、药物代谢动力学

普托马尼口服能被稳定吸收,进而分布到肺脾等靶器官,具有良好的组织穿透性<sup>[4]</sup>,其杀菌活性具有时间依赖性<sup>[14]</sup>。涂阳肺结核患者在单剂量给药 50~200 mg 范围内,血药浓度与剂量增加近似成正比;在 200~1 000 mg 范围内,血药浓度增加比例低于给药浓度<sup>[15-16]</sup>。普托马尼与血浆蛋白结合率约为 86.4%,平均表观分布容积约为 97 L<sup>[17]</sup>。该药经口服吸收后,4~5 h 达到  $C_{max}$ ,健康受试者单剂量给药 1 500 mg 时,平均  $C_{max}$  为 3 mg/L;多剂量给药每次 600 mg,连续 7 d,平均  $C_{max}$  为 3.8 mg/L,半衰期(half-life,  $t_{1/2}$ )为 16~20 h<sup>[18]</sup>。健康成人高脂肪、高热量膳食后给药,平均  $C_{max}$  增加 76%,平均药物浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)增加 88%。膳食后单次服药 200 mg,平均 5 h 内达到  $C_{max}$  2.0 mg/L,平均 AUC 为 53.0(mg·h)/L<sup>[19]</sup>。因此普托马尼应与食物同服,以增加其生物利用度。体内试验表明普托马尼主要通过尿液和粪便排泄,约有 20% 经 CYP3A 酶催化代谢。该药对 CYP3A 酶不具有临床意义上的诱导或抑制作用,这提示它可以用于 MTB 和 HIV 双重感染患者的治疗<sup>[20-21]</sup>。

Nuermberger 等<sup>[7]</sup>在小鼠研究中发现联合异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)不会影响普托马尼的核心药代动力学参数,如  $C_{max}$ 、0 到 24 h 曲线下面积(AUC<sub>0-24</sub>)和  $t_{1/2}$ 。而在一项健康志愿者试验中,伊法韦仑和利福平分别使普托马尼的谷浓度降低了 46% 和 85%,AUC<sub>0-24</sub> 降低了 35% 和 66%,而洛匹那韦/利托那韦并没有显著影响 AUC<sub>0-24</sub><sup>[21]</sup>。提示临床上应避免普托马尼与伊法韦仑、利福平或其他较强的 CYP3A 诱导剂合用。然而联合用药方案中普托马尼的剂量-反应关系及有效目标浓度尚不明确,仍需进一步的研究以优化一线抗结核药或抗 HIV 治疗中加入该药的方案。

## 五、临床研究

### (一)有效性

1. 治疗药物敏感结核病(drug-susceptible tuberculosis, DS-TB):过去的 20 年,普托马尼被认为是一种很有前景的抗结核候选药物<sup>[4]</sup>,其能否简化 DS-TB 治疗方案和缩短疗程成为关注的焦点。Diacon 等<sup>[22]</sup>的 II a 期临床试验(NCT01215851)纳入了 85 例初治涂阳 DS-TB 患者,评价了不同药物及组合的早期杀菌效果(early bactericidal activity, EBA)。结果显示 PaMZ 和 PaZ 平均 14 d EBA 分别为 0.233 和 0.154,不劣于异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇(E)标准化方案 HRZE 的 0.140。Dawson 等<sup>[23]</sup>随后进行的 II b 期试验(NCT01498419)纳入了 181 例 DS-TB 患者,评价 PaMZ 方案治疗 8 周的有效性,并根据普托马尼剂量不同分为 100 mg/d 亚组(Pa<sub>100</sub>MZ)和 200 mg/d 亚组(Pa<sub>200</sub>MZ),HRZE 为对照组方案。结果 Pa<sub>200</sub>MZ 和 Pa<sub>100</sub>MZ 的杀菌活性(以痰平均 log<sub>10</sub>CFU 日变化率表示)分别为 0.155(95%CI: 0.133~0.178)和 0.133(95%CI: 0.109~0.155),均高于 HRZE (0.155, 95%CI: 0.133~0.178)。Tweed 等<sup>[24]</sup>的 II b 期研究纳入 180 例 DS-TB 患者按 1:1:1 随机分配至两个试验组和对照组,试验组接受贝达喹啉、普托马尼和吡嗪酰胺治疗,并

根据贝达喹啉剂量不同分为 B<sub>load</sub>PaZ 和 B<sub>200</sub>PaZ 亚组。B<sub>load</sub>PaZ 组贝达喹啉前两周 400 mg/d,之后每周 3 次,每次 200 mg;B<sub>200</sub>PaZ 组贝达喹啉 200 mg/d;对照组采用 HRZE 方案治疗。结果显示 B<sub>200</sub>PaZ、B<sub>load</sub>PaZ 组患者日均培养阳性时间变化比分别为 5.17%(95%CI: 4.61~5.77)和 4.87%(95%CI: 4.31~5.47),显著高于 HRZE 组的 4.04%(95%CI: 3.67~4.42)。B<sub>200</sub>PaZ 组的 8 周液体痰培养阴性的累积百分比最高(76.1%),其次是 B<sub>load</sub>PaZ 组(67.4%),均明显高于对照组(51.0%)。因此,普托马尼用于治疗 DS-TB 临床疗效较好,具有缩短疗程的潜力,但目前临床数据十分有限,仍需前瞻性、多中心研究以进一步评估。

2. 治疗耐药结核病(drug-resistant, DR-TB):当前阶段,MDR-TB 和 XDR-TB 的治疗仍存在周期长、疗效差、不良反应多等问题,因此研发新药和优化治疗方案尤为重要。Dawson 等<sup>[23]</sup>对 26 例 MDR-TB 患者采用 Pa<sub>200</sub>MZ 方案治疗,结果发现治疗 8 周患者痰平均 log<sub>10</sub>CFU 日变化率为 0.117(95%CI: 0.070~0.174)。Tweed 等<sup>[24]</sup>的研究纳入了 60 例 RR-TB 患者(对氟喹诺酮类敏感),接受 BPa<sub>200</sub>MZ 方案治疗。其中对 PZA 敏感的 RR-TB 患者液体痰培养阴转的累积百分比为 96.0%(95%CI: 88.5~100),对 PZA 耐药者为 79.8%(95%CI: 62.4~97.2)。此外,该方案在 HIV 阳性和阴性 MDR-TB 患者中的杀菌活性相似。Nix-TB(NCT02333799)是 TB Alliance 在南非开展的一项 III 期开放性临床试验,研究纳入 XDR-TB、不能耐受或治疗失败的 MDR-TB 患者 109 例,采用普托马尼、贝达喹啉和利奈唑胺三药口服治疗 6 个月,若 6 个月痰培养仍阳性,则延长治疗 3 个月,并随访至治疗结束后 24 个月。结果显示 89.9%(95%CI: 83~95)的患者获得良好结局,且不论结核病类型、HIV 感染状态和利奈唑胺用药方案如何,结果均一致<sup>[25]</sup>。以上研究表明普托马尼治疗耐药结核病有着良好的应用前景。但值得注意的是,现已完成的普托马尼治疗 DR-TB 的临床试验均为小样本单臂研究,且随访时间短,存在一定的局限性,仍需进一步的研究提供更多的数据支持。

### (二)安全性

在普托马尼的 I 期临床研究中,受试者均未出现严重不良事件。头痛是最常见的不良反应,其次是血清肌酐轻度升高及恶心、呕吐、腹泻等消化道症状<sup>[18]</sup>。该药与抗逆转录病毒药物同时服用的耐受性良好<sup>[21]</sup>。II 期、III 期临床研究发现含普托马尼的治疗方案主要的不良反应有周围神经病变(联合利奈唑胺)、肝功能损害、恶心、呕吐、食欲下降、头痛、皮疹,其次为骨髓抑制(联合利奈唑胺)、眩晕、血肌酐升高、电解质紊乱、QT 间期延长(联合莫西沙星或贝达喹啉)等<sup>[22-26]</sup>。这些不良反应普遍轻微,患者大多可以耐受,临床处理也较为容易。然而,其中肝损害问题值得进一步关注。Tweed 等<sup>[24]</sup>研究显示 B<sub>load</sub>PaZ 和 B<sub>200</sub>PaZ 治疗 DS-TB 患者发生丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)峰值超过 5 倍正常值上限的比例分别为 10% 和 7%,导致停药的比例分别为 8% 和 5%。另一项名为 STAND

(NCT02342886)的Ⅲ期临床试验,评估 PaMZ 治疗 DS-TB 的有效性和安全性。研究期间发现患者肝损害发生率较高,且出现了 3 例与之相关的死亡,导致该试验永久停止招募<sup>[27]</sup>。总的来说,普托马尼的安全性和耐受性较好,但肝毒性问题应密切关注。此外,该药与其他抗结核或抗 HIV 药物联合应用的安全性资料仍较为缺乏,需要更多的研究以进一步评估。

### (三)治疗方案

1. PaMZ 方案:Ⅱ期临床试验显示 PaMZ 方案具有良好的 14 d EBA 和用药前 8 周的治疗效果,这提示该方案可能具有临床应用的潜力<sup>[22-23]</sup>。然而 STAND 试验显示 6 个月的 PaMZ 方案与标准 HRZE 方案相比,并没有表现出非劣效性,尽管这可能与实际纳入样本量的大幅度减少有一定关系<sup>[27]</sup>。鉴于之前多个基于 8 周数据的含氟喹诺酮类药物缩短疗程方案的研究均未显示出较标准方案的非劣效性<sup>[28]</sup>,因此根据 8 周的杀菌活性,很难得出 PaMZ 方案能够简化治疗和缩短疗程的结论。加之该方案的Ⅲ期临床试验的数据有限且结果不理想,应用前景不明,仍需进一步的数据支持。

2. BPaz 和 BPaMZ 方案:贝达喹啉是近 50 年来第一个上市的抗结核新药,具有良好的抗结核活性和临床疗效,普托马尼与之构成的新药联合方案引起了研究者的关注。Diacon 等<sup>[26]</sup>评估了贝达喹啉、普托马尼、吡嗪酰胺、氯法齐明的不同组合方式对 DS-TB 的早期杀菌效果,结果发现 BPaz 方案 14 d 杀菌效果优于其他方案。Tweed 等<sup>[24]</sup>研究表明对 DS-TB 患者,BPaZ 治疗 8 周的杀菌活性优于标准 HRZE 方案,具有较好的临床应用前景;对 RR-TB 患者,BPaMZ 方案显示出强大的杀菌活性,这种全口服方案可以克服现有方案疗程长、药物毒性大的问题,有助于提高患者依从性。尽管 8 周的杀菌活性结果并不能作为改善患者长期治疗结局或缩短疗程的可靠预测指标,但仍可为Ⅲ期临床试验提供有力参考,有助于制定出更简单、有效和安全的联合化疗方案。目前 BPaMZ 方案的Ⅱ/Ⅲ期临床试验(SimpliciTB, NCT03338621)已经开展<sup>[29]</sup>,其研究结果值得期待。

3. BPaL 方案:该方案用于 XDR/MDR-TB 患者的疗效在名为 Nix-TB 的关键临床试验中得到了证明:在治疗结束后 6 个月时,高比例的患者具有良好结局<sup>[25]</sup>。该项研究显示了 BPaL 方案具有诸多优势:纳入的受试者均为病情复杂难治的耐药患者,且一半合并 HIV 感染,但仍显示出近 90% 的治疗成功率,较全球 XDR-TB (34%) 和 MDR-TB (55%) 平均治疗成功率有极大提高<sup>[30]</sup>;该方案仅 3 种口服药组合,最大程度地方便患者,减少了不良反应和药物间相互作用;该方案疗程仅 6~9 个月,较目前 WHO 推荐的 20~24 个月长程治疗方案以及在特定患者中适用的 9~12 个月短程方案大大缩短了治疗时间<sup>[31]</sup>,有利于改善患者依从性;尽管所有患者均发生了至少 1 起在治疗期间出现或恶化的不良事件,但多可良好应对。基于 Nix-TB 令人鼓舞的阶段性结果,普托马尼经抗菌抗真菌药物有限人群路径获得美国 FDA 的上市

批准,组成 BPaL 方案治疗成人 XDR-TB 或无法耐受治疗/疗效欠佳的 MDR-TB 患者。2017 年 11 月,关联性临床试验 ZeNix(NCT03086486)开始进行,进一步评估 BPaL 方案用于 DR-TB 患者的有效性和安全性,且包括了对利奈唑胺的剂量范围研究<sup>[32]</sup>。此外, TB-PRACTECAL 试验(NCT02589782)拟评估 6 个月的 BPaL 方案联合或不联合氯法齐明或莫西沙星对 MDR-TB 的有效性和安全性<sup>[33]</sup>。这些研究结果可为以 BPaL 为核心的治疗方案提供更详尽的数据支持。

### 六、结语

抗结核新药普托马尼具有强大的抗结核分枝杆菌活性,对快速增殖菌群和静止期非复制菌群都有效,对敏感株和耐药株均有良好的抗菌效果。普托马尼具有比较理想的药代动力学参数,与食物同服可以增加生物利用度。普托马尼对 CYP3A 酶无明显诱导或抑制作用,可以用于 MTB 和 HIV 双重感染患者的治疗。临床试验中,含有普托马尼的方案用于治疗敏感和耐药结核病有着良好的疗效和安全性,具有简化治疗方案和缩短治疗周期的潜力,为结核病尤其是耐药结核病患者带来了新的希望。然而,目前的临床数据仍较为缺乏,未来应继续开展多中心大样本的随机研究,以进一步明确其安全性、有效性和最佳的药物组合方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, et al. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release[J]. Science, 2008, 322(5906): 1392-1395. DOI: 10.1126/science.1164571.
- [3] Manjunatha U, Boshoff HI, Barry CE. The mechanism of action of PA-824: novel insights from transcriptional profiling [J]. Commun Integr Biol, 2009, 2(3): 215-218. DOI: 10.4161/cib.2.3.7926.
- [4] Stover CK, Warrenner P, VanDevanter DR, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis[J]. Nature, 2000, 405(6789): 962-966. DOI: 10.1038/35016103.
- [5] Lenaerts AJ, Gruppo V, Marietta KS, et al. Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against Mycobacterium tuberculosis in a series of in vitro and in vivo models[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(6): 2294-2301. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2294-2301.2005.
- [6] 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 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(7): 1293-1296. DOI: 10.1007/s10096-019-03551-w.
- [7] Nuernberger E, Rosenthal I, Tyagi S, et al. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and first-line drugs in a murine model of tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(8): 2621-2625. DOI:

- 10.1128/AAC.00451-06.
- [8] Nuernberger E, Tyagi S, Tasneen R, et al. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(4): 1522-1524. DOI: 10.1128/AAC.00074-08.
- [9] Li SY, Tasneen R, Tyagi S, et al. Bactericidal and sterilizing activity of a novel regimen with bedaquiline, pretomanid, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9) DOI: 10.1128/AAC.00913-17.
- [10] 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[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5) DOI: 10.1128/AAC.00021-19.
- [11] Feuerriegel S, Köser CU, Baü D, et al. Impact of Fgd1 and ddn diversity in Mycobacterium tuberculosis complex on in vitro susceptibility to PA-824[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12):5718-5722. DOI: 10.1128/AAC.05500-11.
- [12] Haver HL, Chua A, Ghode P, et al. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous in vitro-selected PA-824-resistant mutants of Mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(9): 5316-5323. DOI: 10.1128/AAC.00308-15.
- [13] Szumowski JD, Lynch JB. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:677-682. DOI: 10.2147/DDDT.S60923.
- [14] Ahmad Z, Peloquin CA, Singh RP, et al. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(1): 239-245. DOI: 10.1128/AAC.00849-10.
- [15] 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):3402-3407. DOI: 10.1128/AAC.01354-09.
- [16] Diacon AH, Dawson R, du Bois J, et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3027-3031. DOI: 10.1128 / AAC.06125-11.
- [17] Keam SJ. Pretomanid: first approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(16): 1797-1803. DOI: 10.1007/s40265-019-01207-9.
- [18] Ginsberg AM, Laurenzi MW, Rouse DJ, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(9): 3720-3725. DOI: 10.1128/AAC.00106-09.
- [19] Winter H, Ginsberg A, Egizi E, et al. Effect of a high-calorie, high-fat meal on the bioavailability and pharmacokinetics of PA-824 in healthy adult subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5516-5520. DOI: 10.1128 / AAC.00798-13.
- [20] Winter H, Egizi E, Eröndü N, et al. Evaluation of pharmacokinetic interaction between PA-824 and midazolam in healthy adult subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(8):3699-3703. DOI: 10.1128/AAC.02632-12.
- [21] Dooley KE, Luetkemeyer AF, Park JG, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(9): 5245-5252. DOI: 10.1128 / AAC.03332-14.
- [22] Diacon AH, Dawson R, von 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): 986-993. DOI: 10.1016 / S0140-6736(12)61080-0.
- [23] Dawson R, Diacon AH, Everitt D, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1738-1747. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62002-X.
- [24] Tweed CD, Dawson R, Burger DA, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(12): 1048-1058. DOI: 10.1016 / S2213-2600(19)30366-2.
- [25] Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):893-902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
- [26] Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(8):943-953. DOI: 10.1164 / rccm.201410-1801OC.
- [27] Global Alliance for TB Drug Development. Shortening treatment by advancing novel drugs (stand) [EB / OL]. [2019-10-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02342886?term=NCT02342886&draw=2&rank=1&view=results>.
- [28] Imperial MZ, Nahid P, Phillips P, et al. A patient-level pooled analysis of treatment-shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(11): 1708-1715. DOI: 10.1038/s41591-018-0224-2.
- [29] Global Alliance for TB Drug Development. Trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of bpamz in drug-sensitive (ds-tb) adult patients and drug-resistant (dr-tb) adult patients [EB/OL]. [2019-10-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03338621?term=NCT03338621&draw=2&rank=1>.
- [30] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [31] World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug-and rifampicin-resistant tuberculosis 2018 update Pre-final text[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [32] Global Alliance for TB Drug Development. Safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary TB, XDR-TB, Pre-XDR-TB or non-responsive / intolerant MDR-TB (ZeNix) [EB / OL]. [2019-10-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486?term=NCT03086486&draw=2&rank=1> (accessed Dec 30, 2019).
- [33] Global Alliance for TB Drug Development. Pragmatic clinical trial for a more effective concise and less toxic MDR-TB treatment regimen(s) (TB-PRACTECAL) [EB / OL]. [2019-10-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782?term=NCT02589782&draw=2&rank=1>.

(收稿日期: 2020-02-22)

(本文编辑: 吕相征)