

• 论著 •

利奈唑胺治疗耐多药结核病的初步评价

黄海荣 于霞 姜广路 戴广明 马琦

(北京市结核病胸部肿瘤研究所 北京 101149)

摘要: **目的** 初步评价利奈唑胺治疗耐多药结核(MDR-TB)的有效性与安全性。**方法** 检索 Cochrane 图书馆临床对照试验库、Pubmed、Embase、CBM、CNKI、Wanfang Date 等电子数据库。对符合纳入标准的临床研究进行统计分析。**结果** 共有 7 个国家的 5 个临床研究符合纳入标准。分析结果表明,含利奈唑胺的联合化疗方案治疗 MDR-TB 的合并成功率为 82%(95%CI 73%~89%);治疗结果为失败、丢失或死亡的比例分别为 2%、5%、11%。血液系统不良反应、神经毒性和胃肠道反应的发生率分别为 32%、25%、6%。**结论** 利奈唑胺对耐多药结核病有较好的疗效,但药物不良反应发生率较高。

关键词: 结核,抗多种药物性/药物疗法;乙酰胺类;恶唑烷酮类;评价研究

通讯作者: 黄海荣(hairong.huangcn@gmail.com)

Treatment outcomes of linezolid for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

Huang Hairong, Yu Xia, Jiang Guanglu, Dai Guangming, Ma Yu

Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Institute, Beijing 101149, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of linezolid for treating multidrug resistant tuberculosis(MDR-TB). **Methods** Cochrane Controlled Trials database, Pubmed, Embase, CBM, CNKI, Wanfang Date and other electronic databases were searched. Clinical studies matched the inclusion criteria would be analysed statistically. **Results** A total of five clinical studies met the inclusion criteria in seven countries. The results showed that the mean proportion of patients achieving treatment success was 82% (95% CI 73%~89%); the mean proportion of patients whose outcome were treatment failure, default and death were 2%, 5% and 11%, respectively. The incidence rate of adverse events in hematopoietic system and neurotoxicity and gastrointestinal system were 32%, 25%, 6%, respectively. **Conclusion** Linezolid against MDR-TB has a good efficacy, but the incidence of adverse events is higher.

Key words: tuberculosis, multidrug-resistant/drug therapy; acetamides; oxazolidinones; evaluation studies

Correspondence to: Huang Hairong(hairong.huangcn@gmail.com)

结核病是全球严重的公共卫生问题,目前全球已有 20 亿人感染结核菌,活动性结核病患者达 1 500 万,每年新增结核病患者约 800~1 000 万,每年有 180 万人因结核病死亡^[1]。耐多药结核分枝杆菌是指体外至少对异烟肼和利福平同时耐药的结核

分枝杆菌。耐多药结核病(MDR-TB)治疗效果差,不良反应多且治疗费用高,已经成为成功控制结核的障碍。根据最新的 WHO 报告,全球每年大约有 49 万 MDR-TB 新发病例,占结核患者的 4.8%,其中广泛耐药结核病(XDR-TB)占 MDR-TB 的 7%^[2-3]。

利奈唑胺(linezolid,LZD)是一种人工合成的唑烷酮类抗生素,2000 年获得美国 FDA 批准,用于治疗革兰阳性(G+)球菌引起的感染,包括由耐甲氧西林金葡菌(MRSA)引起的疑似或确诊院内获得性肺炎、社区获得性肺炎、复杂性皮肤或皮肤软组织感染以及耐万古霉素肠球菌(VRE)感染。利奈唑胺为细菌蛋白质合成抑制剂,作用于细菌 50S 核糖体亚单位。与其他药物不同,利奈唑胺不影响肽基转移酶活性,只是作用于翻译系统的起始阶段,抑制 mRNA 与核糖体连接,阻止 70S 起始复合物的形成,从而抑制了细菌蛋白质的合成。利奈唑胺的作用部位和方式独特,不易与其他抑制蛋白合成的抗菌药发生交叉耐药,在体外也不易诱导细菌耐药性的产生^[4]。最近研究表明,利奈唑胺在体外对于结核分枝杆菌具有良好的抑菌性^[5-7]。同时,利奈唑胺治疗 MDR-TB 和 XDR-TB 取得了一定的临床效果。

本研究收集了国内外有关利奈唑胺治疗耐多药结核病的文献,并对其治疗耐多药结核病的疗效和安全性进行初步评价。

1 材料和方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 公开发表的原始文献,研究对象为成人的连续病例报告、前瞻性研究、回顾性研究或临床对照试验。

1.1.2 研究对象 (1)所有细菌学检查证实为耐多药结核病的患者;(2)年龄 ≥ 18 岁,无性别限制。

1.1.3 干预措施 治疗组为单用利奈唑胺或在常规治疗的基础上联合使用利奈唑胺的患者,对照组为常规治疗的患者,要求对给药途径、剂量、疗程、不良反应等有详细描述。

1.1.4 结局指标 治疗结果的评价参照 laseron 等^[8]在 WHO 指南中公布的标准分为 4 类:成功(治愈或完成),失败,丢失,死亡^[9]。转院患者归到“丢失”一类。治愈是指按照国家规定的方案完成治疗后,在治疗的最后 12 个月至少连续 5 次培养阴性,如果在此期间有 1 次培养阳性但不伴随临床症状的恶化,且在此至少 30 d 后至少 3 次连续培养阴性,也可认为治愈。完成是指按照国家规定的方案完成治疗,但缺少细菌学结果(在治疗的最后 12 个月培养次数小于 5 次)。次要观察指标:不良反应。

1.2 检索策略 网络检索 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库(CENTRAL)、PubMed、EMbase、web of science、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库与重庆维普信息数据库。

网络检索在研试验:Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com)、Clinical Trials (www.ClinicalTrials.gov)和中国临床试验注册网(www.chictr.org)。

英文检索词为:“MDR-TB”,“*Mycobacterium bovis*”,“*Mycobacterium tuberculosis*”,“tuberculosis”,“multidrug-resistant TB”,“oxazolidinones”,“linezolid”仅限英语,并对纳入文献的参考文献进行扩大检索。中文检索词:“耐多药结核”“分枝杆菌,牛型”“分枝杆菌,人型”“利奈唑胺”“唑烷酮”。检索日期:2010 年 8 月 13 日。

1.3 文献筛选与评价 文献纳入标准如下:至少纳入 10 个患者;设计上可以是前瞻性研究、回顾性分析、连续的病例对照或是随机对照研究;有基础的图表数据;治疗失败或失访患者少于治疗病例的 1/3。当研究对象重叠时,选择纳入样本量大的最新研究^[10]。

1.4 数据收集 由 2 名作者分别通过标题和文摘筛选合格文献,对有争议的文献通过协商确定是否纳入。根据事先制定好的资料提取表格提取数据,实行双份数据录入,具体内容包括:研究特征、患者特征、结局指标、不良反应等。

1.5 统计学分析 统计学分析使用 STATSDirect 版本 2.7.8 (statsDirect Ltd, Cheshire, UK) 和 STATA 版本 11.0 (STATA corporation, College Station, Texas)。在无临床异质的条件下,当试验之间存在统计学异质性时,使用随机效应模型,反之则采用固定效应模型。异质性检验水准设为当 $P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 时无异质性。若试验间存在临床异质性,则资料不作合并分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检相关英文文献 621 篇,去除 170 篇重复文献,剩余 451 篇文献,通过标题和摘要初筛后剩余 38 篇,进一步阅读全文后,纳入的文献为 5 篇。初检相关中文文献为 37 篇,通过标题和摘要初筛后剩余文献为 3 篇,均为病例报告且病例数均小于 10 例,因此均不符合纳入标准。纳入的 5 篇文献中,4 项研究为利奈唑胺联合化疗的疗效,1 项研究为利奈唑胺联合化疗与传统化疗比较。考虑到临床异质性,只收集利奈唑胺化疗的疗效与安全性,而不对其他化疗方法进行评价。

2.2 纳入研究基本特征 纳入的 5 个研究中,利奈唑胺治疗对象均为 MDR-TB 患者,纳入的样本量只包括有明确治疗结果的病例(表 1)。

表 1 纳入研究的基本特征

研究时间	类型	纳入 样本量	地区	男性 (%)	HIV+ (%)	DM (%)	肺结核 (%)	涂阳 (%)	外科手术 (%)	复治 (%)	XDR (%)
2000—2006 ^[11]	RC	16	美国	44	19	25	94	NA	44	NA	63
2003—2007 ^[12]	RC	25	美国	50	NA	NA	97	72	NA	NA	7
2001—2007 ^[13]	RC	47	多中心	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2007—2008 ^[14]	RC	24	韩国	42	0	NA	100	23	63	96	50
1998—2002 ^[15]	CR	10	挪威	40	10	NA	80	NA	NA	80	NA

RC:回顾性研究;CR:连续病例报告;多中心:白俄罗斯,德国,意大利,瑞士;DM:糖尿病;NA:不清楚

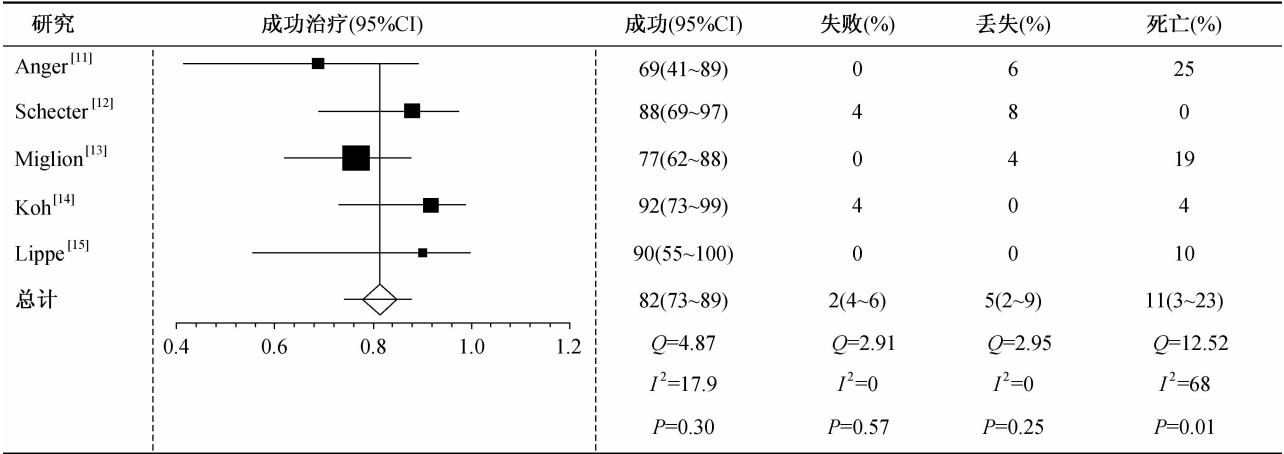


图 1 利奈唑胺治疗 122 例耐多药结核患者的治疗结果

表 2 服用不同剂量利奈唑胺的治疗结果

研究	剂量 mg(1 次/d)				治疗结果		合计
	600	600	300	其他	成功	未成功	
Anger ^[11]	11	3	0	2	11	5	16
Schechter ^[12]	25	0	0	0	22	3	25
Miglioni ^[13]	57	28	0	0	36	11	47
Koh ^[14]	0	7	17	0	22	2	24
Lippe ^[15]	10	0	0	0	9	1	10

a) 研究中不同剂量组的患者只有部分患者有明确的治疗结果

表 3 利奈唑胺治疗耐多药结核常见的不良反应

研究	服用 LZD 患者	中断治疗病例数	血液系统	神经炎	胃肠道
Anger ^[11]	16	5	10	4	5
Schechter ^[12]	30	6	7	6	1
Miglioni ^[13]	85	27	30	3	4
Koh ^[14]	24	2	1	8	0
Lippe ^[15]	10	3	5	6	0
总计	165	43(26.1%)	53(32.1%)	27(16.4%)	10(6.1%)
CI		20~33	16~51	8~47	1~15
I^2		43.3	81.7	86.8	64.9
P		0.133	0.000 2	<0.000 1	0.022 4

2.3 安全性和有效性

2.3.1 治疗结局 在纳入的 5 个利奈唑胺治疗耐多药结核的研究中,有明确治疗结果的病例总计 122 例,治疗成功率为 82%(95%CI 73%~89%)。

对研究间异质性进行分析, $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$,说明研究间无异质性,可进行研究间的合并分析。治疗结果为失败、丢失或死亡的比例分别为 2%、5%、11%(图 1)。

2.3.2 不同剂量的治疗效果 采用 fisher 确切概率法 $P=0.284(95\% \text{ CI } 0.272 \sim 0.295)$, $P>0.05$, 可认为使用不同剂量利奈唑胺的 5 个研究间治疗成功率的差别没有统计学意义(表 2)。

2.3.3 不良反应 由于服用利奈唑胺引起的严重不良反应而在治疗过程中中断服药的患者占 26% (95% CI 20%~33%), 且 $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$, 说明研究间在中断用药上没有异质性。血液系统, 神经炎和胃肠道反应的发生率分别为 32%、25%、6% (表 3)。

3 讨论

由于缺少结核病治疗的新药, MDR-TB/XDR-TB 的治疗主要根据患者耐药类型来选择安全有效可耐受的二线药物进行治疗^[16-17], 但疗效尚不理想。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。多项体外研究已证明, 利奈唑胺对结核分枝杆菌临床分离株有抑菌作用^[5-7], Huang 等^[5]发现 199 株结核分枝杆菌对 LZD 的 MIC 范围为 0.125~4 $\mu\text{g/ml}$, 仅有 3 株 MIC 为 4 $\mu\text{g/ml}$ 。Ermertcan 等^[7]发现利奈唑胺对于 32 株非 MDR 菌株和 33 株 MDR 菌株的 MIC 差异没有统计学意义。药代动力学研究表明, 10 个结核病患者口服 LZD300 mg, 1 次/d, 7 d 后, 平均血清中 LZD 的 C_{\min} 为 2.1 $\mu\text{g/ml} \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$, C_{\max} 为 11.6 $\mu\text{g/ml} \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ ^[14]。Jan-Willem C 等^[18]研究也表明 12 例结核患者口服 LZD600 mg, 2 次/d, 进入平台期后 C_{\min} 为 4.4 (2.7~7.5) $\mu\text{g/ml}$, C_{\max} 为 17.8 (15.9~21.9) $\mu\text{g/ml}$, 16 例结核患者口服 LZD300 mg, 2 次/d, 进入平台期后 C_{\min} 为 1.7 (0.9~2.5) $\mu\text{g/ml}$, C_{\max} 为 8.7 (7.1~10.1) $\mu\text{g/ml}$ 。LZD 对于大多数结核分枝杆菌 (MIC=0.25 $\mu\text{g/ml}$), 按口服 LZD 300 mg, 2 次/d 计算, 进入平台期后血药浓度 C_{\min} 为 MIC 的 7~8 倍; 按 600 mg, 2 次/d 计算, 进入平台期后血药浓度 C_{\min} 为 MIC 的 18 倍。理论上体内 LZD 的浓度足以有效杀死细菌。

目前, 全球范围内使用利奈唑胺治疗结核病的例数较少, 通过总结分析已经报道的病例有利于全面客观的了解利奈唑胺对耐多药结核病的疗效, 并且目前也缺少关于利奈唑胺安全性和有效性的系统评价。本文分析了源自 7 个国家 5 项应用利奈唑胺治疗耐多药结核病的研 究, 共纳入分析了 122 例 MDR-TB 患者, 获得的利奈唑胺治疗耐多药结核的成功率为 82% (95% CI, 75%~89%)。Orenstein 等^[9]曾于 2008 年对 34 个研究中耐多药结核病患者

的疗效进行系统评价, 发现一线抗结核药物标准化治疗方案的成功率为 54% (95% CI 43%~68%), 个体化治疗方案的成功率为 64% (95% CI, 59%~68%)。Johnston 等^[10]于 2009 年对 36 项涉及 MDR-TB 治疗的研究进行类似系统评价, 得出治疗成功率为 62% (95% CI, 57%~67%), 与 Orenstein 等^[9]的结论一致。由于利奈唑胺应用于抗结核治疗的历史很短, 2002 年首次用于鸟分枝杆菌感染的治疗^[19], 2005 年首次用于 MDR-TB 的治疗^[20], 所以本研究纳入的研究病例数较少, 但分析目前的数据可以得出结论, 应用利奈唑胺的联合化疗方案治疗 MDR-TB 的成功率要高于其他化疗方案。Johnston 等^[10]研究获得的 MDR-TB 的病死率为 11% (95% CI 9%~13%); Orenstein^[9]的分析研究中个体化治疗组和标准化疗方案组的病死率均为 11% (95% CI 7%~15%, 5%~19%)。本研究的病死率亦为 11% (95% CI 3%~23%), 表明应用利奈唑胺抗结核治疗与其他治疗方案的病死率差异无统计学意义。

关于利奈唑胺的应用剂量问题, 美国 FDA 推荐利奈唑胺治疗革兰阳性菌感染的口服剂量为 600 mg, 2 次/d, 10~14 d 为一疗程。但对于 MDR-TB 患者, 长期大剂量服用利奈唑胺可能引发严重的不良反应。本研究的分析结果显示, 纳入的 5 个研究采用不同剂量的利奈唑胺对于治疗成功率的差异没有统计学意义 ($P=0.284$), 研究中主要使用的剂量有 600 mg, 2 次/d, 600 mg, 1 次/d, 和 300 mg, 1 次/d, 因此推荐应用利奈唑胺联合化疗治疗耐多药结核时, 采用低剂量进行抗结核治疗。

口服利奈唑胺的严重不良反应可以归结为 3 大类: 血液系统不良反应 (如骨髓抑制)、神经炎和胃肠道反应。其他不良反应主要包括: 口腔和阴道念珠菌感染、低血压、瘙痒、舌变色等^[21]。由于不良反应的存在, 而被迫中断服药的患者占 26% (95% CI, 20%~33%)。Anger 等^[11]研究中服用利奈唑胺的 16 例患者, 10 例出现造血系统的不良反应, 其中 7 例停药 16 d 后缓解; 神经系统不良反应有 5 例, 其中 3 例停药 6 d 后缓解; 4 例出现胃肠道反应于停药 6 d 后全部缓解。通过对以往应用利奈唑胺治疗 MDR-TB 的研究进行分析, 发现利奈唑胺的不良反应的发生率较高, 虽然多数不良反应经停药可以缓解甚至消失, 但建议临床医生在使用利奈唑胺时仍要严密监视药物的不良反应。

本研究在检索文献时, 对年限和样本量并未限制, 但语种仅限中英文, 所以存在一定偏倚。通过阅

读标题及摘要进行初筛,然后进一步阅读全文,剔除不符合纳入标准的文献,并对纳入文献的参考文献进行扩大检索,以提高系统分析的科学性。但由于纳入的文献数量较少,可能会影响结论的科学性。根据 Johnston 等质量评价标准,纳入的 5 篇文献有 1 篇为多中心大样本的临床对照试验,但没有遵循随机和盲法的原则,对研究的结论可能会有所影响。

对 MDR-TB 的治疗措施、化疗方案和治疗效果的系统评价有利于全面客观地了解各项治疗措施和方案,为今后的治疗提供证据^[9],从而帮助临床医生做出更为合理的临床决策。

4 参考文献

- [1] 卫生部疾病预防控制局,卫生部医政司,中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2009: 1.
- [2] World Health Organization (2008). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis emergency update 2008[S]. Geneva: Switzerland.
- [3] World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (2007). Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world; report no4[R]. Geneva: Switzerland.
- [4] Moellering RC. Linezolid; the first oxazolidinone antimicrobial [J]. Ann Intern Med, 2003,138(2):135-142.
- [5] Huang TS, Liu YC, Sy CL, Chen YS, Tu HZ, Chen BC. *In vitro* activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated in Taiwan over 10 years [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008,52(6):2226-2227.
- [6] van Ingen J, Simons S, de Zwaan R, van der Laan T, Kamst-van Agterveld M, Boeree MJ, van Soolingen D. Comparative study on genotypic and phenotypic second-line drug resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates[J]. J Clin Microbiol, 2010,48(8):2749-2753.
- [7] Ermertcan S, Hosgor-Limoncu M, Erac B, Tasli H, Cavusoglu C, Bozkurt H. *In vitro* activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* strains isoalted from Western Turkey[J]. Jpn J Infect Dis, 2009,62(5):384-385.
- [8] Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, Zarovska E, Rich ML, Fraser HS, Alarcón E, Cegielski JP, Grzemska M, Gupta R, Espinal M. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2005,9(6): 640-645.
- [9] Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, Gandhi NR, Galvani AP. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2009,9(3):153-161.
- [10] Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a

- systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2009,4(9):e6914.
- [11] Anger HA, Dworkin F, Sharma S, Munsiff SS, Nilsen DM, Ahuja SD. 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.
- [12] Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. Clin Infect Dis, 2010,50(1):49-55.
- [13] Migliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger JP, Skrahina A, Ortmann J, Girardi E, Hoffmann H, Besozzi G, Bevilacqua N, Kirsten D, Centis R, Lange C. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2009,34(2):387-393.
- [14] Koh WJ, Kwon OJ, Gwak H, Chung JW, Cho SN, Kim WS, Shim TS. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2009,64(2):388-391.
- [15] von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)-a report of ten cases[J]. J Infect, 2006,52(2):92-96.
- [16] Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, Besozzi G, Kliiman K, Codecasa LR, Spanevello A, Cirillo DM. Fluoroquinolones; are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2008,31(4): 904-905.
- [17] Migliori GB, Lange C, Centis R, Sotgiu G, Mütterlein R, Hoffmann H, Kliiman K, De Iaco G, Lauria FN, Richardson MD, Spanevello A, Cirillo DM. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases[J]. Eur Respir J, 2008,31(6): 1155-1159.
- [18] Alffenaar JW, Kosterink JG, van Altena R, van der Werf TS, Uges DR, Proost JH. Limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Ther Drug Monit, 2010,32(1):97-101.
- [19] Nannini EC, Keating M, Binstock P, Samonis G, Kontoyannis DP. Successful treatment of refractory disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with the addition of linezolid and mefloquine[J]. J Infect, 2002,44(3):201-203.
- [20] Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Eliás MJ, Cobo J, Tato M, De la Pedrosa EG, Gómez-Mampaso E, Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. J Antimicrob Chemother, 2005,56(1):180-185.
- [21] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010,33(7):485-497.

(收稿日期:2010-12-02)

(本文编辑:范永德)