

· 前沿进展 ·

贝达喹啉治疗耐药结核病的研究进展

周为静, 陈玲

【摘要】 耐药结核病是全球结核病控制规划面临的主要挑战, 需要采用二线抗结核药物治疗, 但治疗效果并不十分理想, 故亟须研究和开发新型抗结核药物。贝达喹啉 (bedaquiline) 是过去 40 多年中美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗耐药结核病的第一种药物, 该药能有效提高耐药结核病的临床疗效及缩短治疗时间。本文综述了贝达喹啉治疗耐药结核病的作用机制、临床试验、不良反应和药物-药物相互作用及耐药机制的研究进展, 以提高临床对贝达喹啉的认识。

【关键词】 耐药结核病; 贝达喹啉; 综述

【中图分类号】 R 521 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.08.003

周为静, 陈玲. 贝达喹啉治疗耐药结核病的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (8): 11-14. [www.syxnf.net]

ZHOU W J, CHEN L. Progress on bedaquiline in treating drug-resistant tuberculosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (8): 11-14.

Progress on Bedaquiline in Treating Drug-resistant Tuberculosis ZHOU Wei-jing, CHEN Ling

The Second Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China

Corresponding author: CHEN Ling, E-mail: Lingjuncd@163.com

【Abstract】 Drug-resistant tuberculosis is the major challenge in Global Tuberculosis Control Programme, which needs second-line anti-tuberculosis drugs, but the treatment outcome is not very ideal, so we should develop new anti-tuberculosis drugs. Bedaquiline was the first drug for drug-resistant tuberculosis that approved by FDA in the past 40 years, can effectively improve the clinical effect and shorten the curative time in treating drug-resistant tuberculosis. This paper reviewed the action mechanism, clinic trials, adverse reactions, drug-drug interaction and drug resistance mechanism of bedaquiline in treating drug-resistant tuberculosis, in order to improve the clinical acquaintance of bedaquiline.

【Key words】 Drug-resistant tuberculosis; Bedaquiline; Review

最新《全球结核病报告》指出, 2015 年全球范围内新发结核病人数为 1 000 万, 耐药结核病人数为 58 万, 目前仅有 52% 的耐多药结核病 (MDR-TB) 和 28% 的广泛耐药结核病 (XDR-TB) 患者得到成功救治^[1]。我国每年新发耐药结核病患者约 7 万例, 新发耐药结核病患者约占当年新发结核病人的 5.6%, 其中仅 30% 的患者得到救治。耐药结核病的治疗困难, 治疗时间较长 (24~27 个月), 需联合使用多种二线抗结核药物, 且疗效欠佳、不良反应较多、价格昂贵。一项有关 XDR-TB 的 Meta 分析结果显示, XDR-TB 患者使用二线抗结核药物治疗成功率约为 44%, 病死率为 14%~27%^[2]。因此, 开发新型抗结核药物对缩短治疗时间、改善患者治疗依从性、降低复发风险、降低病死率和控制耐药结核病疫情非常重要。

近年来, 10 余种新型抗结核药物处于临床和临床前期研究阶段, 这些药物与一线、二线抗结核药物具有协同作用但无交叉耐药, 其生物活性强、 $t_{1/2}$ 长、致突变率低, 有助于缩短

治疗时间等^[3], 其中最引人注意的是已被批准上市的贝达喹啉 (bedaquiline)。贝达喹啉是过去 40 多年来美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗耐药结核病的第一种药物, 是对目前抗结核药物的一个补充, 对印度、中国等结核病流行国家意义重大。2016 年 12 月, 中国国家食品药品监督管理总局批准将富马酸贝达喹啉片作为抗结核药物, 用于治疗成年 (≥ 18 岁) MDR-TB 患者, 其有望改善 MDR-TB 患者的治疗效果, 降低我国结核病疾病负担。本文通过检索国内外相关文献, 旨在综述贝达喹啉治疗耐药结核病的作用机制、临床试验、不良反应和药物-药物相互作用及耐药机制的最新研究进展, 以提高对贝达喹啉的认识、促进临床合理用药。

1 作用机制

贝达喹啉已被证实对革兰阳性菌和革兰阴性菌呈弱活性, 其最低抑菌药物浓度 (MIC) 值 > 32 mg/L^[2,4-5], 目前有关其对其他类型微生物 (如寄生虫和真菌等) 的活性报道较少。贝达喹啉已被证实对各种各样致病性分枝杆菌 [如结核分枝杆菌 (Mtb)、麻风分枝杆菌和鸟分枝杆菌] 及非致病性分枝杆菌 (如耻垢分枝杆菌) 具有选择性活性, MIC 值为 0.003~0.500 mg/L, 其中 Mtb 和耻垢分枝杆菌对贝达喹啉的敏感性较高, 具有 0.003 mg/L 的等效 MIC 值; 贝达喹啉对敏感和耐药

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81360002)

563000 贵州省遵义市, 遵义医学院附属医院呼吸二科

通信作者: 陈玲, E-mail: Lingjuncd@163.com

Mtb 菌株中的不同细菌亚群显示出不同活性, 其对复制活跃的 Mtb 具有高度抑菌性, 在体外其 MIC 值为 0.003 ~ 0.120 mg/L^[2,4,6-7]。临床研究显示, 贝达喹啉与主要抗结核药物联用可改善其灭菌活性, 可使 70% ~ 100% 的感染老鼠痰培养结果转阴^[8-9]; 用药前 14 d, 贝达喹啉杀菌活性较差, 但其可通过增加药物剂量而提高杀菌活性^[10-11]。

贝达喹啉的作用靶点是人体内结核杆菌复制和传播所需的 F_1/F_0 -ATP 合酶的质子泵寡聚亚单位 c (AtpE), F_1/F_0 -ATP 合酶是氧化磷酸化过程中高度保守和关键性酶, 其利用质子动力的动力学机械驱动 ATP 产生^[12-13]; 其具有独特的强力和选择性的体外抗分枝杆菌活性谱, 但对哺乳动物 F_1/F_0 -ATP 合酶无抑制作用^[14]。RUSTOMJEE 等^[15] 研究结果显示, 贝达喹啉治疗初期, Mtb 的 ATP 浓度尚维持在正常水平, 治疗几天后 ATP 浓度逐渐下降, 故贝达喹啉是以时间依赖性杀菌方式发挥抗结核作用。

贝达喹啉是一种阳离子两亲性药物, 推测其抗分枝杆菌活性的主要机制可能与 F_1/F_0 -ATP 合酶介导的抗分枝杆菌作用模式相关, 次要机制可能与阳离子两亲性质特别是其对膜离子转运 ATP 酶的影响有关, 这种机制目前尚未进一步探索^[16]。

2 临床试验

I 期临床试验发现, 人体内贝达喹啉主要由肝细胞色素 P4503A4 同工酶代谢, 故其与利福霉素类 (利福平、利福喷汀及利福布汀) 强力细胞色素 P4503A4 同工酶诱导剂联合使用时血药浓度降低 50%, 故应避免联合使用^[17]。II 期临床试验发现, 接受贝达喹啉/背景方案和安慰剂/背景方案治疗的耐药肺结核患者治愈率分别为 62%、44%, 治疗时间分别缩短 83 d、125 d, 提示贝达喹啉/背景方案可提高耐药肺结核的临床疗效、缩短治疗时间^[18]。另外, CHURCHYARD 等^[19] 进行的双盲随机对照试验显示, 单药贝达喹啉可有效预防 MDR-TB、XDR-TB 密切接触者发生肺结核, 且安全性较高; LEIBERT 等^[20] 研究显示, 贝达喹啉能有效缩短活动性结核病及潜伏 Mtb 感染患者的治疗时间; GUGLIELMETTI 等^[21] 是在知情同意基础上向 35 例法国 MDR-TB 患者提供贝达喹啉, 其中 19 例为 XDR-TB、14 例为早期广泛耐药结核 (pre-XDR-TB), 平均接受 4 种抗结核药物治疗, 采用贝达喹啉治疗 6 个月, 28 例 (占 96.6%) 患者痰培养阳性转阴, 痰培养阳性转阴中值时间为 85 (8 ~ 235) d。SKRAHINA 等^[22] 根据世界卫生组织 (WHO) 建议制定了包含贝达喹啉在内的治疗方案, 结果显示 186 例 (占 94%) 患者治疗 6 个月后痰培养阳性转阴, 6 例 (占 3%) 患者痰培养仍为阳性。

3 不良反应和药物-药物相互作用

贝达喹啉常见不良反应是恶心 (占 30%)、关节痛 (占 26%)、头痛 (占 22%)、出血 (占 14%)、胸痛 (占 9%)、厌食症 (占 7%) 和皮疹 (占 6%)^[23], 严重不良反应是血清转氨酶水平升高和 QT 间期延长^[23-24]。SKRAHINA 等^[22] 最新研究结果显示, 135 例 (占 68%) 患者发生代谢和营养障碍 (以高尿酸血症最常见), 127 例 (占 64%) 患者发生肝脏疾病 (以肝功能异常最常见), 93 例 (47%) 患者发生电解质紊乱 (以低镁血症最常见), 80 例 (占 41%) 患者发生心脏疾病 (以异常心电图和心律失常最常见), 68 例 (占 35%) 患者发生胃肠道疾病 (以恶心、呕吐、腹痛最常见), 54 例

(占 27%) 患者发生血液和淋巴系统疾病 (以血小板计数降低最常见)。II 期临床试验显示, 接受贝达喹啉/背景方案治疗的耐药结核病患者病死率约为 12.7%, 接受安慰剂/背景方案治疗的耐药结核病患者病死率约为 2.5%^[18,25], 分析死亡原因主要为呼吸道感染和非感染性疾病而非贝达喹啉毒性作用; 随后有研究显示, 与接受安慰剂/背景方案治疗的耐药结核病患者相比, 接受贝达喹啉/背景方案治疗的耐药结核病患者病死率增加 7%^[26]。

贝达喹啉与其他抗结核药物 [包括主要抗结核药物 (如利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺) 和二线抗结核药物 (如 AZD5847、噻唑烷、恶唑烷酮、利福喷汀、利奈唑胺、氯法齐明、BTZ043 和 PBTZ169)] 联合使用时具有协同作用^[27], 而与另外一些抗结核药物 (如 pretonamid) 联合使用时具有拮抗作用^[28]; 其可有效治疗感染 HIV 的肺结核患者^[26,29], 但许多抗反转录病毒药物 (如依法韦仑和洛匹那韦) 已被证实与其存在药物相互作用, 故需采用替代药物 (如奈韦拉平) 进行替代治疗^[30-31]。

4 耐药机制

目前, 临床已确定几种贝达喹啉耐药的分子机制, 其中最主要的是两个独立基因突变, 第 1 个基因是 atpE, 其编码 F_1/F_0 -ATP 合酶。有研究显示, 30% 的耐贝达喹啉临床分离株存在 atpE 突变^[32-33], atpE 的第 63 或 66 位氨基酸突变可使贝达喹啉与 ATP 合酶 C 亚单位的结合能力下降^[34-35]。与贝达喹啉耐药相关的第 2 个基因是 rv0678, 其编码 Rv0678 蛋白。有研究显示, 绝大多数贝达喹啉抗性突变体的 rv0678 基因均发生突变^[32-33,36]。在南非, 所有贝达喹啉抗性分离株及一些具有发展为贝达喹啉抗性 (MIC 增加 4 倍以上) 潜力的分离株的 rv0678 基因均出现突变^[26]。一个来自瑞士的关于贝达喹啉耐药案例也涉及 rv0678 基因突变^[37]。促进贝达喹啉耐药的第 2 个因素是突变率, 取决于临床病变或培养物中细菌群体的药代动力学, 贝达喹啉培养物中药物抗性发展速率为 1/108 cfu/m, 这种耐药率相对较低, 与利福平相当^[5,36], 其细菌密度可通过慢性结核病患者肉芽肿病变获得^[38-39]。但 atpE 和 rv0678 基因哪个突变率较高仍不能明确, rv0678 基因似乎是最有可能性的竞争者^[26,37,40]。在目前的抗耐药结核方案中, 贝达喹啉的 $t_{1/2}$ 比其他抗结核药物更长 (4.0 ~ 5.5 个月)^[14,30,41], 且治疗结束后其长 $t_{1/2}$ 可能有利于选择抗性群体^[42-43]。

5 小结

2012 年 12 月, 贝达喹啉被 FDA 批准用于治疗耐药结核病; 2014 年 3 月, 贝达喹啉被欧洲药品管理局 (EMA) 批准用于治疗耐药结核病, 贝达喹啉是自 1974 年利福平之后的第一个具有新型作用机制的抗结核药物, 目前正在计划或进行多项临床试验以探索采用贝达喹啉治疗耐药结核病的有效方法。STREAM 试验正在评估两种含有贝达喹啉在内的抗结核治疗方案治疗耐药结核病的有效性, 目的是开发一种全口服 6 个月的 MDR-TB 的治疗方案 (NCT02409290)。NIX-TB 是一个于 2015 年初推出的 III 期临床试验 (NCT02333799), 计划在 6 ~ 9 个月内使用贝达喹啉、PA-824 和利奈唑胺治疗 XDR-TB^[44]。截至 2015 年 10 月, 全世界有超过 1 258 例患者采用贝达喹啉治疗获益^[45-49]。此外, 美国国际开发署已决定在 4 年内向 100 多个全球基金资助国家免费提供贝达喹啉^[26,46,50]。

贝达喹啉的临床益处是 FDA 在两个 II b 期临床试验后给予加速批准的主要原因, 常规药物仅在 III 期临床试验结束后才会批准上市。目前, 贝达喹啉尚未在儿童、妊娠期或哺乳期妇女、肺外结核病患者、HIV 病毒携带者或其他合并症患者中进行研究, 故上述人群在常规使用贝达喹啉前还需进一步研究^[51]。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [R]. 2016.
- [2] CHAHINE E B, KARAOUI L R, MANSOUR H. Bedaquiline: A novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48 (1): 107 - 115. DOI: 10.1177/1060028013504087.
- [3] The Lancet Infectious Disease. The worldwide epidemic of multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11 (5): 333. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70105-0.
- [4] PHILLEY J V, WALLACE R J Jr, BENWILL J L, et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease [J]. *Chest*, 2015, 148 (2): 499 - 506. DOI: 10.1378/chest.14-2764.
- [5] ANDRIES K, VERHASSELT P, GUILLEMONT J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Science*, 2005, 307 (5707): 223 - 227.
- [6] WORLEY M V, ESTRADA S J. Bedaquiline: a novel antitubercular agent for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34 (11): 1187 - 1197. DOI: 10.1002/phar.1482.
- [7] WANG H, ZHANG X, BAI Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of five anti-tubercular drugs in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a network meta-analysis [J]. *J Clin Bioinforma*, 2015, 5: 5. DOI: 10.1186/s13336-015-0020-x.
- [8] TASNEEN R, LI S Y, PELOQUIN C A, et al. Sterilizing activity of novel TMC207- and PA-824-containing regimens in a murine model of tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (12): 5485 - 5492. DOI: 10.1128/AAC.05293-11.
- [9] IBRAHIM M, TRUFFOT - PERNOT C, ANDRIES K, et al. Sterilizing activity of R2079-10 (TMC207)-containing regimens in the murine model of tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180 (6): 553 - 557. DOI: 10.1164/rccm.200807-1152OC.
- [10] DHILLON J, ANDRIES K, PHILLIPS P J, et al. Bactericidal activity of the diarylquinoline TMC207 against *Mycobacterium tuberculosis* outside and within cells [J]. *Tuberculosis*, 2010, 90 (5): 301 - 305. DOI: 10.1016/j.tube.2010.07.004.
- [11] DIACON A H, DAWSON R, VON GROOTE - BIDLINGMAIER F, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combination with pretonamid and bedaquiline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191 (8): 943 - 953. DOI: 10.1164/rccm.201410-1801OC.
- [12] MALONEY P C, KASHKET E R, WILSON T H. A proton motive force drives ATP synthesis in bacteria [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974, 71 (10): 3896 - 3900.
- [13] HICKS D B, LIU J, FUJISAWA M, et al. F1FO-ATP synthases of alkaliphilic bacteria: lessons from their adaptations [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797 (8): 1362 - 1377. DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.02.028.
- [14] FIELD S K. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6 (4): 170 - 184. DOI: 10.1177/2040622315582325.
- [15] RUSTOMJEE R, DIACON A H, ALLEN J, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52 (8): 2831 - 2835. DOI: 10.1128/AAC.01204-07.
- [16] CHOLO M C, MOTHIBA M T, FOURIE B, et al. Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72 (2): 338 - 353. DOI: 10.1093/jac/dkw426.
- [17] 马培奇. 抗结核病新药研发进展 [J]. *上海医药*, 2008, 29 (11): 514 - 516. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2008.11.011.
- [18] DIACON A H, PYM A, GROBUSCH M P, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (8): 723 - 732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865.
- [19] CHURCHYARD G J, FRIEDLAND G, FIELDING K, et al. Opportunities afforded by new drugs for tuberculosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10 (6): 368 - 369. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70095-5.
- [20] LEIBERT E, ROM W N. New drugs and regimens for treatment of TB [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8 (7): 801 - 813. DOI: 10.1586/eri.10.60.
- [21] GUGLIELMETTI L, LE DU D, JACHYM M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of MDR- and XDR-tuberculosis: an interim analysis of a French cohort [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (2): 188 - 194. DOI: 10.1093/cid/ciu786.
- [22] SKRAHINA A, HUREVICH H, FALZON D, et al. Bedaquiline in the multidrug-resistant tuberculosis treatment: Belarus experience [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5 (Suppl 1): S62 - 63. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2016.11.014.
- [23] DEOGHARE S. Bedaquiline: a new drug approved for treatment of multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45 (5): 536 - 537. DOI: 10.4103/0253-7613.117765.
- [24] U. S. Food and Drug Administration. SIRTURO Prescribing Information. Available from URL [M]. [2016-01-21]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf.
- [25] MINGOTE L R, NAMUTAMBA D, APINA F, et al. The use of bedaquiline in regimens to treat drug-resistant and drug-susceptible tuberculosis: a perspective from tuberculosis-affected communities [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9966): 477 - 479. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60523-7.
- [26] PYM A S, DIACON A H, TANG S J, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47 (2): 564 - 574. DOI: 10.1183/13993003.00724-2015.
- [27] MAKAROV V, LECHARTIER B, ZHANG M, et al. Towards a

- new combination therapy fortuberculosis with next generation benzothiazinones [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6 (3): 372 – 383. DOI: 10. 1002/emmm. 201303575.
- [28] WALLIS R S, JAKUBIEC W, MITTON – FRY M, et al. Rapid evaluation in whole bloodculture of regimens for XDR-TB containing PNU – 100480 (sutezolid), TMC207, PA – 824, SQ109, and pyrazinamide [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (1): e30479. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0030479.
- [29] NDJEKA N, CONRADIE F, SCHNIPPEL K, et al. Treatment of drug – resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19 (8): 979 – 985. DOI: 10. 5588/ijtld. 14. 0944.
- [30] SVENSSON E M, DOOLEY K E, KARLSSON M O. Impact of lopinavir – ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis – HIV coinfection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (11): 6406 – 6412. DOI: 10. 1128/AAC. 03246 – 14.
- [31] PANDIE M, WIESNER L, MCILLERON H, et al. Drug – drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ ritonavir and nevirapine in HIV – infected patients with drug – resistant TB [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71 (4): 1037 – 1040. DOI: 10. 1093/jac/dkv447.
- [32] HARTKOORN R C, UPLEKAR S, COLE S T. Cross – resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (5): 2979 – 2981. DOI: 10. 1128/AAC. 00037 – 14.
- [33] HUITRIC E, VERHASSELT P, KOUL A, et al. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (3): 1022 – 1028. DOI: 10. 1128/AAC. 01611 – 09.
- [34] HUITRIC E, VERHASSELT P, ANDRIES K, et al. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (11): 4202 – 4204.
- [35] PETRELLA S, CAMBAU E, CHAUFFOUR A, et al. Genetic basis for natural and acquired resistance to the diarylquinoline R207910 in mycobacteria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 (8): 2853 – 2856.
- [36] ANDRIES K, VILLELLAS C, COECK N, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e102135. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0102135.
- [37] BLOEMBERG G V, KELLER P M, STUCKI D, et al. Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (20): 1986 – 1988. DOI: 10. 1056/NEJMc1505196.
- [38] MITCHISON D, DAVIES G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16 (6): 724 – 732. DOI: 10. 5588/ijtld. 12. 0083.
- [39] GIDEON H P, PHUAH J Y, MYERS A J, et al. Variability in tuberculosis granulomaT cell responses exists, but a balance of pro – and antiinflammatory cytokines is associated with sterilization [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11 (1): e1004603. DOI: 10. 1371/journal. ppat. 1004603.
- [40] SOMOSKOVI A, BRUDERER V, HOMKE R, et al. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross – resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45 (2): 554 – 557. DOI: 10. 1183/09031936. 00142914.
- [41] CHAHINE E B, KARAOUI L R, MANSOUR H. Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug – resistant tuberculosis [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48 (1): 107 – 115. DOI: 10. 1177/1060028013504087.
- [42] BRIGDEN G, HEWISON C, VARAINE F. New developments in the treatment of drug – resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid [J]. *Infect Drug Resist*, 2015, 8: 367 – 378. DOI: 10. 2147/IDR. S68351.
- [43] LEIBERT E, DANCKERS M, ROM W N. New drugs to treat multidrugresistant tuberculosis: the case for bedaquiline [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10: 597 – 602. DOI: 10. 2147/TCRM. S37743.
- [44] PODANY A T, SWINDELLS S. Current strategies to treat tuberculosis [J]. *F1000Research*, 2016, 5 (F1000 Faculty Rev): 2579.
- [45] LESSEM E M, BERNARDO J, REED C, et al. Informed use of bedaquiline for tuberculosis [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9979): 1724. DOI: 10. 1016/S0140 – 6736 (15) 60885 – 6.
- [46] CONRADIE F, MEINTJES G, HUGHES J, et al. Clinical access to bedaquiline programme for the treatment of drug – resistant tuberculosis [J]. *S Afr Med J*, 2014, 104 (3): 164 – 166.
- [47] PATEL R V, RIYAZ S D, PARK S W. Bedaquiline: a new hope to treat multidrug – resistant tuberculosis [J]. *Curr Top Med Chem*, 2014, 14 (16): 1866 – 1874.
- [48] UDWADIA Z F, AMALE R A, MULLERPATTAN J B. Initial experience of bedaquiline use in a series of drug – resistant tuberculosis patients from India [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18 (11): 1315 – 1318. DOI: 10. 5588/ijtld. 14. 0284.
- [49] FURIN J, BRIGDEN G, LESSEM E, et al. Global progress and challenges in implementing new medications for treating multidrug – resistant tuberculosis [J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22 (3): e151430. DOI: 10. 3201/eid2203. 151430.
- [50] LESSEM E, COX H, DANIELS C, et al. Access to new medications for the treatmentof drug – resistant tuberculosis: patient provider and community perspectives [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 32: 56 – 60. DOI: 10. 1016/j. ijid. 2014. 12. 012.
- [51] YADAV S, RAWAL G, BAXI M. Bedaquiline: a novel antitubercular agent for the treatment of multidrug – resistant tuberculosis [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10 (8): FM01 – 02. DOI: 10. 7860/JCDR/2016/19052. 8286.

(收稿日期: 2017 – 05 – 23; 修回日期: 2017 – 08 – 19)

(本文编辑: 谢武英)