

利奈唑胺治疗耐药肺结核的疗效和安全性的系统评价

邸 宣^{1*}, 董怡文¹, 王维娜¹, 李新刚^{1#}, 陈 颀^{2#} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院药剂科, 北京 100050; 2. 北京医院药学部, 北京 100730)

中图分类号 R978

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)11-1375-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.021



摘要 目的:系统评价利奈唑胺联合常规抗结核药治疗耐药肺结核的疗效和安全性。方法:检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库,时限为建库至2021年7月1日,筛选有关利奈唑胺治疗耐药肺结核的随机对照试验(对照组患者采用常规抗结核方案,观察组患者在对照组基础上联合应用利奈唑胺),采用 Stata 13.0 软件进行 Meta 分析。结果:通过数据库共检索出 955 篇文献,最终纳入 12 篇随机对照试验文献,共 1 458 例患者。Meta 分析结果显示,观察组患者的痰菌阴转率($OR=5.48, 95\%CI=3.47\sim8.63, P=0.000$)、病灶吸收率($OR=3.23, 95\%CI=2.06\sim5.08, P=0.000$)、空洞闭合率($OR=4.01, 95\%CI=2.64\sim6.09, P=0.000$)和总治愈率/有效率($OR=5.43, 95\%CI=2.90\sim10.15, P=0.000$)均高于对照组,差异均有统计学意义;观察组患者总体不良反应发生率高于对照组,但差异无统计学意义($OR=2.41, 95\%CI=0.81\sim7.22, P=0.116$);观察组患者胃肠道不良反应发生率($OR=1.84, 95\%CI=1.34\sim2.54, P=0.002$)、末梢神经不良反应发生率($OR=2.47, 95\%CI=1.46\sim4.17, P=0.016$)均高于对照组,差异均有统计学意义。结论:与常规治疗方案相比,联合应用利奈唑胺治疗耐药肺结核的有效率显著升高,但安全性较差,尤其需要注意胃肠道和末梢神经不良反应。

关键词 利奈唑胺; 耐药; 肺结核; Meta 分析; 随机对照试验

Systematic Review of Efficacy and Safety of Linezolid in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis

DI Xuan¹, DONG Yiwen¹, WANG Weina¹, LI Xingang¹, CHEN Di² (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of linezolid combined with conventional antitubercular agents in the treatment of drug-resistant tuberculosis. **METHODS:** Randomized controlled trials (the control group was given conventional antitubercular agents, while the observation group was treated with linezolid based on the control group) on linezolid in the treatment of drug-resistant tuberculosis were retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and VIP database till July 1st, 2021, the Stata 13.0 software was used to perform Meta-analysis. **RESULTS:** Totally 955 studies were retrieved, and 12 RCT including 1 458 patients were finally enrolled. Meta-analysis indicated that the negative conversion rate of sputum bacterium ($OR=5.48, 95\%CI=3.47\sim8.63, P=0.000$), absorption rate of lesions ($OR=3.23, 95\%CI=2.06\sim5.08, P=0.000$), closure rate of pulmonary cavities ($OR=4.01, 95\%CI=2.64\sim6.09, P=0.000$) and total cure rate/effective rate ($OR=5.43, 95\%CI=2.90\sim10.15, P=0.000$) of the observation group were higher than those of the control group, with statistically significant differences; the general incidence of adverse drug reactions of the observation group was higher than that of the control group, while the difference was not statistically significant ($OR=2.41, 95\%CI=0.81\sim7.22, P=0.116$); the incidences of gastrointestinal adverse reactions ($OR=1.84, 95\%CI=1.34\sim2.54, P=0.002$) and peripheral nerve adverse reactions ($OR=2.47, 95\%CI=1.46\sim4.17, P=0.016$) of the observation group were higher than those of the control group, with statistically significant differences. **CONCLUSIONS:** Compared with conventional therapeutic regimen, the efficacy of combined application of linezolid in the treatment of drug-resistant tuberculosis is significantly higher, while the safety is poor, especially the adverse reactions of gastrointestinal tract and peripheral nerve.

KEYWORDS Linezolid; Drug resistance; Pulmonary tuberculosis; Meta-analysis; Randomized controlled trial

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:dixuan091400@163.com

通信作者 1:主任药师。研究方向:群体药动学。E-mail:lxg198320022003@163.com

通信作者 2:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:chendiaaa111@163.com

耐药结核病的类型包括单耐药结核病、耐多药结核病 (MDR-TB)、广泛耐药结核病 (XDR-TB) 和全耐药结核病 (TDR-TB) 等, 其中 MDR-TB、XDR-TB 和 TDR-TB 仍然是临床治疗中面临的困难。近年来, 越来越多研究结果表明, 利奈唑胺在抗结核分枝杆菌方面具有较好的作用, 甚至可用于治疗 MDR-TB 和 XDR-TB^[1-3]。2016 年, 世界卫生组织将利奈唑胺列为 MDR-TB 核心治疗药物^[4]; 2018 年, 我国推出《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》^[5]; 2020 年, 世界卫生组织发布的《整合版结核病指南模块四: 耐药结核病治疗》推荐, 采用 6~9 个月含利奈唑胺的方案治疗耐氟喹诺酮类 MDR-TB 患者^[6]。尽管如此, 目前关于利奈唑胺的剂量和疗程尚无统一标准, 且大部分研究为病例报道或队列研究, 既往 Meta 分析纳入的研究大多数为非随机对照试验 (RCT)^[7-11]。本研究希望通过对目前可获得的 RCT 进行 Meta 分析, 系统评价利奈唑胺联合常规抗结核药治疗耐药肺结核的疗效和安全性, 为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准: (1) 研究对象为 >18 岁的耐药肺结核成年患者; (2) 研究类型为 RCT; (3) 对照组患者采用常规抗结核方案, 观察组患者在对照组基础上联合应用唑胺; (4) 包含以下至少 1 种结局指标, 痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率或总治愈率/有效率、总体不良反应发生率、胃肠道或末梢神经不良反应发生率。

1.1.2 排除标准: 研究对象为儿童; 结核性脑膜炎等非耐药肺结核患者; 伴有中重症肺炎的耐药肺结核患者; 队列研究、综述、Meta 分析及报刊类等非 RCT 研究。

1.2 文献检索方法

以“利奈唑胺”“结核”“耐药肺结核”“广泛耐药肺结核病”“耐多药肺结核病”“linezolid”“zyvox”“tuberculosis”“multidrug-resistant pulmonary tuberculosis”“extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis”“MDR-TB”和“XDR-TB”等检索词, 检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、万方数据库和维普数据库 (VIP) 从建库至 2021 年 7 月 1 日的相关文献。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

根据纳入与排除标准, 删除重复文献, 阅读剩余文献的题目和摘要内容, 初步筛选出可能符合要求的文献, 下载并阅读全文, 再次确定是否符合纳入标准。对明确纳入的研究进行相关数据提取, 包括第一作者、研究年份、患者年龄、耐药情况、干预措施、样本量和结局指标等。该步骤由 2 名研究人员独立完成, 如有不同意见, 需要共同讨论决定是否纳入。根据“Cochrane 协作网偏倚风险评价标准”对纳入的文献进行质量评价^[12-13]。

1.4 数据汇总和分析

本研究纳入的均为 RCT, 结局指标均为计数资料, 故采用相对危险度 (OR) 及 95%CI 作为效应量; 采用 Q 统计量检验和 I^2 检验对研究结果间的异质性进行评价, 根据 Cochrane 手册, 若 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$, 表示各研究间存在统计学异质性, 选择随机效应模型, 采用敏感性分析对异质性进行处理; 若 $P > 0.1$

且 $I^2 \leq 50\%$, 表示各研究间不存在显著异质性, 采用固定效应模型。采用 Begg's 和 Egger's 检验法对发表偏倚进行分析。统计分析均采用 Stata 13.0 软件进行。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息

检索获得 955 篇文献, 最终纳入 12 篇 RCT 文献^[14-25], 共 1 458 例耐药肺结核患者。其中, 3 篇为英文文献, 9 篇为中文文献。文献筛选流程见图 1; 纳入研究的基本特征见表 1。12 篇 RCT 文献中, 4 篇^[19,21,24-25]的随机方法为“低风险”偏倚; 所有研究均未提及是否实施盲法和分配隐藏; 所有研究的结局数据均完整, 未发现选择性报告研究结果; 其他偏倚存在与否不明确。

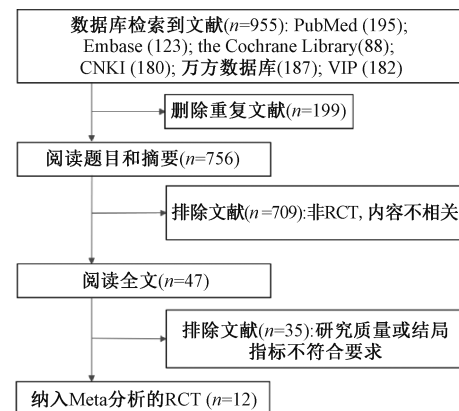


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 利奈唑胺治疗耐药肺结核的有效性及其敏感性分析

2.2.1 痰菌阴转率: 11 篇文献^[14-23,25] 报告了痰菌阴转率, 结果显示, 观察组患者的痰菌阴转率高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 2.49, 95\%CI = 1.87 \sim 3.32, P = 0.000$); 各研究间存在异质性 ($I^2 = 64.2\%, P = 0.001$), 经过敏感性分析, 剔除文献^[22]后, 观察组患者的痰菌阴转率仍然高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 5.48, 95\%CI = 3.47 \sim 8.63, P = 0.000$), 见图 2。

2.2.2 病灶吸收率: 8 篇文献^[15-17,19-21,23,25] 报告了病灶吸收率, 结果显示, 观察组患者的病灶吸收率高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 3.23, 95\%CI = 2.06 \sim 5.08, P = 0.000$); 各研究间具有同质性 ($I^2 = 29.0\%, P = 0.197$), 见图 3。

2.2.3 空洞闭合率: 8 篇文献^[15-20,23,25] 报告了空洞闭合率, 结果显示, 观察组患者的空洞闭合率高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 4.01, 95\%CI = 2.64 \sim 6.09, P = 0.000$); 各研究间具有同质性 ($I^2 = 0.0\%, P = 0.77$), 见图 4。

2.2.4 总治愈率/有效率: 4 篇文献^[18,21,23-24] 报告了总治愈率/有效率, 结果显示, 观察组患者的总治愈率/有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR = 5.43, 95\%CI = 2.90 \sim 10.15, P = 0.000$); 各研究间具有同质性 ($I^2 = 0.0\%, P = 0.939$), 见图 5。

2.3 利奈唑胺治疗耐药肺结核的不良反应发生率及其敏感性分析

2.3.1 总不良反应发生率: 4 篇文献^[17,21-22,24] 报告了总不良反应发生率, 结果显示, 观察组患者总不良反应发生率高于对

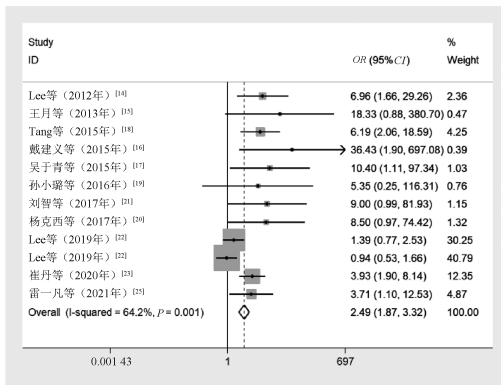
表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

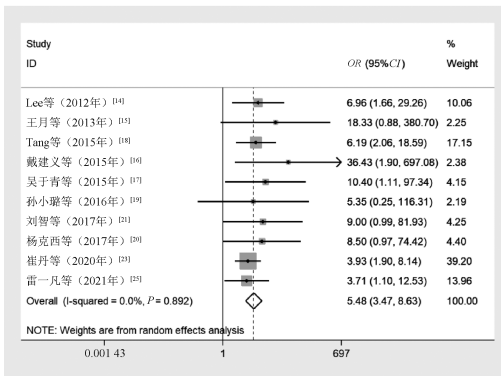
文献	国家	年龄/岁	药物耐受情况	人类免疫缺陷病毒感染	病例数	对照组方案	观察组方案	利奈唑胺用法与用量	疗程
Lee 等(2012 年) ^[14]	朝鲜	20~64	XDR-TB	排除	39	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg	2~28 个月
王月等(2013 年) ^[15]	中国	16~65	XDR-TB	—	24	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 2 次, 1~2 个月; 1~2 个月后 600 mg, 1 日 1 次, 4~10 个月	2~12 个月
戴建义等(2015 年) ^[16]	中国	17~68	XDR-TB	排除	42	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 2 次, 1~2 个月; 1~2 个月, 600 mg, 1 日 1 次, 4~10 个月	5~12 个月
吴于青等(2015 年) ^[17]	中国	18~59	MDR-TB	排除	32	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 1 次	6 个月
Tang 等(2015 年) ^[18]	中国	18~64	XDR-TB	排除	65	常规方案	常规方案+利奈唑胺	1 200 mg, 1 日 1 次, 4~6 周; 4~6 周后, 300~600 mg, 1 日 1 次	2~24 个月
孙小鹏等(2016 年) ^[19]	中国	18~63	MDR-TB/XDR-TB	—	60	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 2 次, 6 个月	6 个月
杨克西等(2017 年) ^[20]	中国	18~79	MDR-TB/XDR-TB	排除	45	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg 1 日 2 次, 6 个月; 6 个月, 600 mg, 1 日 1 次	10 个月
刘智等(2017 年) ^[21]	中国	18~63	MDR-TB	排除	46	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 1 次; 有严重不良反应时, 改为 300 mg, 1 日 1 次	12 个月
Lee 等(2019 年) ^[22]	韩国	20~80	MDR-TB	不排除	401	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 1 次	2 周
	韩国	20~80	MDR-TB	不排除	401	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 1 次	4 周
崔丹等(2020 年) ^[23]	中国	18~69	MDR-TB	—	148	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 1 次	18 个月
张晓琦(2020 年) ^[24]	中国	18~65	MDR-TB/XDR-TB	不排除	63	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 2 次, 静脉滴注, 1~2 个月; 1~2 个月后, 600 mg, 1 日 1 次, 静脉滴注	4 个月
雷一凡等(2021 年) ^[25]	中国	18~65	MDR-TB	排除	92	常规方案	常规方案+利奈唑胺	600 mg, 1 日 2 次, 4 周; 4 周后, 600 mg, 1 日 1 次	6 个月

注:“—”表示未提及

Note:“—” indicates not mentioned



A



B

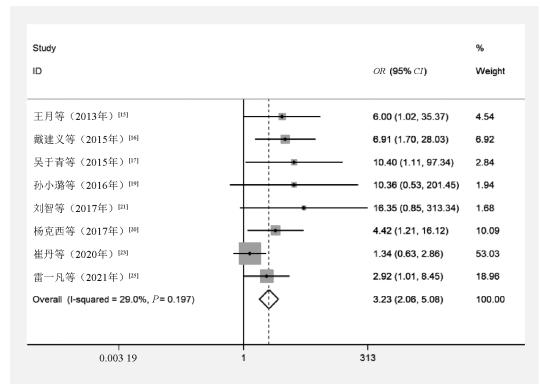
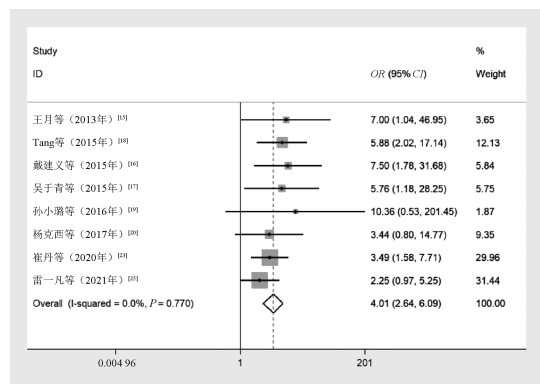
A. 全部 11 篇文献; B. 排除异质性后

A. all the 11 studies; B. after heterogeneity exclusion

图 2 两组患者痰菌阴转率比较的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of comparison of negative conversion rate of sputum bacterium between two groups

对照组,但差异无统计学意义($OR = 0.93$, $95\% CI = 0.68 \sim 1.27$, $P = 0.587$);各研究间存在异质性($I^2 = 60.8\%$, $P = 0.037$),经过敏感性分析,剔除文献[22]后,观察组患者总不良反应发生率

图 3 两组患者病灶吸收率比较的 Meta 分析森林图
Fig 3 Meta-analysis of comparison of absorption rate of lesions between two groups图 4 两组患者空洞闭合率比较的 Meta 分析森林图
Fig 4 Meta-analysis of comparison of closure rate of pulmonary cavities between two groups

仍高于对照组,但差异仍无统计学意义($OR = 2.41$, $95\% CI = 0.81 \sim 7.22$, $P = 0.116$),见图 6。

2.3.2 胃肠道不良反应发生率:9 篇文献^[16-22, 24-25]报告了胃肠

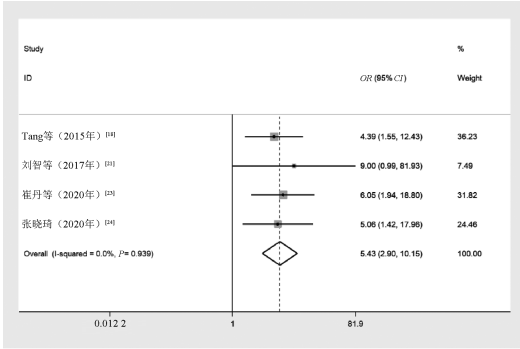
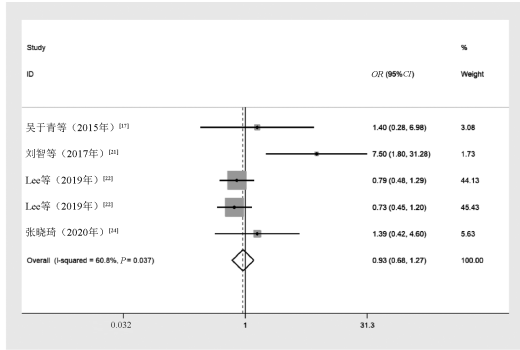
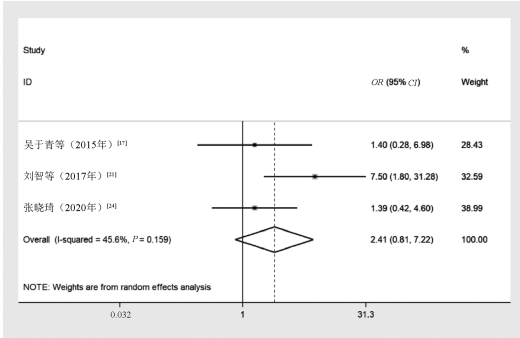


图5 两组患者总治愈率/有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of total cure rate/effective rate between two groups



A



B

A. 全部 4 篇文章; B. 排除异质性后

A. all the 4 studies; B. after heterogeneity exclusion

图6 两组患者总不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of total adverse drug reactions between two groups

道不良反应发生率,结果显示,观察组患者胃肠道不良反应发生率高于对照组,差异有统计学意义 ($OR = 1.84, 95\% CI = 1.34 \sim 2.54, P = 0.002$);各研究间具有同质性 ($I^2 = 12.9\%, P = 0.324$),见图 7。

2.3.3 末梢神经不良反应发生率:7 篇文献^[16,18-22,25]报告了末梢神经不良反应发生率,结果显示,观察组患者末梢神经不良反应发生率高于对照组,差异有统计学意义 ($OR = 2.47, 95\% CI = 1.46 \sim 4.17, P = 0.016$);各研究间具有同质性 ($I^2 = 28.7\%, P = 0.199$),见图 8。

2.4 发表偏倚分析

上述各项结局指标纳入的研究数量均较少,无法采用

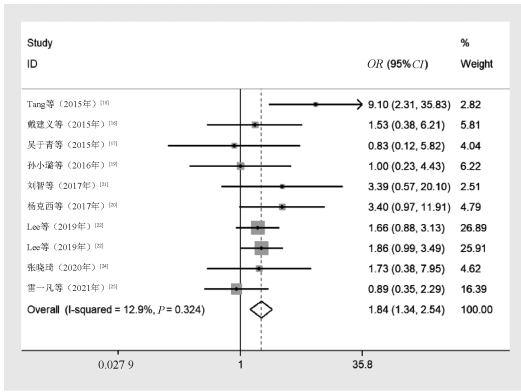


图7 两组患者胃肠道不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of gastrointestinal adverse drug reactions between two groups

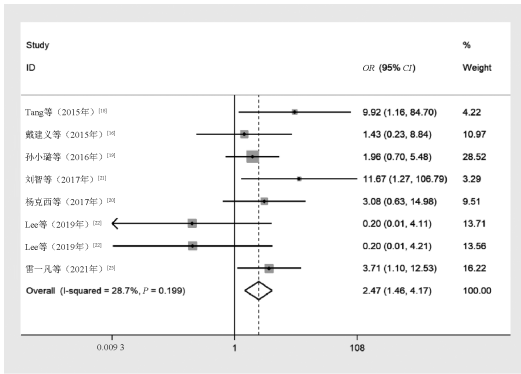


图8 两组患者末梢神经不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of peripheral nerve adverse drug reactions between two groups

Begg's 和 Egger's 检验法对发表偏倚进行分析。

3 讨论

纳入的 12 篇文献中,文献[22]的研究根据利奈唑胺使用方案不同分为三组(2 个利奈唑胺组,1 个对照组),故在数据提取和汇总分析时将该研究拆分为 2 个研究。既往仅 1 篇 Meta 分析纳入的研究为 RCT,但纳入的总样本量较小(471 例)^[8]。近年来,关于利奈唑胺用于耐药肺结核疗效和安全性的研究逐渐增多,为了得到更可靠的证据,本次 Meta 分析仅纳入 RCT,纳入研究总量比既往 Meta 分析多 4 篇,且总样本量扩大 3 倍(1 458 例),以为该领域提供更新、更可靠的临床依据。

利奈唑胺是一种噁唑烷酮类抗革兰阳性菌药物,抗菌能力较强,且与其他药物不存在交叉耐药反应,安全性好,可在早期发挥快速杀菌、控制感染的作用。本研究中,联合应用利奈唑胺治疗的观察组患者的有效性结局指标如痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率和总治愈率/有效率均高于对照组,且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),说明利奈唑胺在治疗耐药肺结核方面具有良好的疗效,可有效治疗 MDR-TB 和 XDR-TB,与既往 Meta 分析的研究结果相符。例如,Agymen 等^[7]的研究结果表明,利奈唑胺的治疗成功率为 77.36% ($95\% CI = 71.38\% \sim 82.83\%$),痰菌阴转率为 88.45% ($95\% CI = 83.82\% \sim 92.38\%$);陈爽等^[8]的 Meta 分析结果也证明,利奈唑胺在痰菌

阴转率($RR=1.62, 95\%CI=1.43\sim1.84$)、病灶吸收率($RR=1.92, 95\%CI=1.59\sim2.32$)、空洞闭合率($RR=2.09, 95\%CI=1.66\sim2.63$)和症状改善率($RR=1.45, 95\%CI=1.26\sim1.67$)方面均有较好的疗效。

本研究中,联合应用利奈唑胺治疗的观察组患者的安全性结局指标如总不良反应发生率、胃肠道不良反应发生率和末梢神经不良反应发生率均高于对照组,其中观察组与对照组患者总不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),说明利奈唑胺与常规治疗方案的总体安全性相当。与陈爽等^[8]的Meta分析结果的不同之处在于,该研究中利奈唑胺组的总不良反应发生率($RR=1.39, 95\%CI=0.86\sim2.25$)、末梢神经炎发生率($RR=1.68, 95\%CI=0.87\sim3.22$)和胃肠道症状发生率($RR=1.53, 95\%CI=1.00\sim2.33$)均与对照组相当。在使用利奈唑胺时,需要密切监测相关不良反应的发生,如果发生严重不良反应,应及时减量或停药。

本次Meta分析结果显示,痰菌阴转率和总不良反应发生率方面,纳入的研究间存在异质性,采用剔除单个研究的方法进行敏感性分析,删除文献^[22]后,剩余研究间的异质性明显降低,因此,认为异质性主要来源于该项研究。主要原因可能是该研究纳入的样本量较大($n=401$),由于该研究的其他结局指标结果未显示异质性,因此在分析过程中没有剔除该研究。

本研究仍然存在一些局限性,例如,纳入的大多数文献的样本量仍然较小,仅有2项研究样本量 >100 例;纳入的12篇文献中,仅3篇为英文文献,且研究对象均为亚洲人群,缺乏其他人群的数据;各项研究中利奈唑胺的给药方案和结局指标不同,无法对给药方案进行系统评价,无法提供具体的给药方案。

总之,与常规治疗方案相比,含利奈唑胺的治疗方案可显著提高耐药肺结核患者的治疗有效率,且安全性不劣于常规治疗方案。目前仍需要更多大样本量、多中心的RCT来证明利奈唑胺在耐药肺结核病中的疗效和安全性,以及利奈唑胺具体的给药方案。

参考文献

[1] NTZIORA F, FALAGAS M E. Linezolid for the treatment of patients with [corrected] mycobacterial infections [corrected] a systematic review[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(6): 606-611.

[2] SOTGIU G, CENTIS R, D'AMBROSIO L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(6): 1430-1442.

[3] 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.

[4] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update[EB/OL]. (2016-09-16)[2021-09-17]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>.

[5] 中华医学会结核病学分会, 利奈唑胺抗结核治疗专家共识编写组. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(1): 14-19.

[6] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment [EB/OL]. (2020-06-15)[2021-09-17]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

[7] AGYEMAN A A, OFORI-ASENSO R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 15(1): 41.

[8] 陈爽, 焦雪峰, 杨海鹏, 等. 利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效和安全性的Meta分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(4): 39-46.

[9] LIFAN Z, SAINAN B, FENG S, et al. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(12): 1293-1307.

[10] SINGH B, COCKER D, RYAN H, et al. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD012836.

[11] ZHANG X, FALAGAS M E, VARDAKAS K Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(4): 603-615.

[12] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究Meta分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2): 147-148.

[13] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(3): 183-185.

[14] LEE M, LEE J, CARROLL M W, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1508-1518.

[15] 王月, 李鑫. 利奈唑胺治疗广泛耐药结核病的临床疗效评价[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(4): 719-720.

[16] 戴建义, 苏菲菲, 黄墨荷, 等. 利奈唑胺对结核病的临床疗效观察及安全性分析[C]//浙江省医学会结核病学分会第一届学术年会论文汇编. 中国浙江杭州, 2015-05-30, 2015: 109-111.

[17] 吴于青, 雷建平. 利奈唑胺联合抗结核药治疗耐多药肺结核临床疗效观察[C]//全国结核病诊疗与防控暨第二届抗结核药物不良反应防治新进展研讨会论文集. 安徽青阳, 2015-01-01, 2015: 100-103.

[18] TANG S J, YAO L, HAO X H, 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.

[19] 孙小璐, 张天华, 刘凯. 利奈唑胺治疗耐药性肺结核病的临床疗效及安全性分析[J]. *中国医药导刊*, 2016, 18(8): 800-801, 804.

[20] 杨克西, 王建东. 口服利奈唑胺在治疗耐药结核中疗效及安全性临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(1): 25-28.

[21] 刘智, 杨梁梓, 傅佳鹏, 等. 利奈唑胺治疗耐多药肺结核临床疗效观察[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(7): 1173-1176.

[22] LEE J K, LEE J Y, KIM D K, et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1): 46-55.

[23] 崔丹, 冯秀莉, 李志惠, 等. 利奈唑胺与微卡联用对耐多药肺结核的免疫功能影响及临床疗效分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(6): 61-63.

[24] 张晓琦. 利奈唑胺治疗耐药肺结核的临床效果及对患者血清PCT、ESR、CRP表达的影响[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(20): 111-113, 117.

[25] 雷一凡, 郑新杰, 甘先锋, 等. 强化期含利奈唑胺方案治疗耐多药结核病的临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(4): 542-547.

(收稿日期:2021-09-17 修回日期:2021-12-15)