

中图分类号: R978.19 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2023)20 - 0152 - 04
doi:10.3969/j.issn.1006 - 4931.2023.20.035



德拉马尼治疗耐多药结核病研究进展*

万秋, 余秋帛, 唐莉歆[△]

(重庆市公共卫生医疗救治中心, 重庆 400030)

摘要:目的 提高临床对德拉马尼(DLM)的认识, 并为其合理应用提供参考。方法 从DLM的作用机制及抗菌活性、疗效及安全性、耐药的出现及机制等方面总结其研究进展。结果 DLM作为新型抗结核药物, 主要通过抑制结核分枝杆菌细胞壁成分分枝菌酸合成而发挥杀菌作用; 现有研究表明, DLM治疗时间 ≥ 8 个月可显著提高耐多药结核病(MDR-TB)治愈率, 改善患者预后和降低病死率, 其不良反应较轻且可控。*ddn*基因、*fgd1*基因、*fbia*基因、*fbib*基因及*fbic*基因参与了DLM的激活过程, 其中任一基因突变均会引起结核分枝杆菌对DLM耐药。结论 DLM对MDR-TB有杀菌和灭菌作用, 但其安全性仍需更多的研究支持。临床使用时应重视及应对药物的耐药性。

关键词: 德拉马尼; 耐多药结核病; 研究进展

Research Progress of Delamanid in the Treatment of Multidrug - Resistant Tuberculosis

WAN Qiu, YU Qiubo, TANG Lixin

(Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing, China 400030)

Abstract: Objective To increase the understanding of delamanid (DLM) in the clinical practice, and to provide a reference for its rational use. **Methods** The research progresses of DLM were summarized from its mechanism, antibacterial activity, efficacy, safety, emergence and mechanism of drug resistance. **Results** As a new anti-tuberculosis drug, DLM played a bactericidal role mainly by inhibiting the synthesis of mycolic acid in the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. The current studies showed that the treatment of DLM for no less than eight months could significantly increase the cure rate of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), improve patients' prognosis, decrease the mortality, and the adverse reactions of DLM were mild and controllable.

*基金项目: 重庆市卫生适宜技术推广项目[2022jstg040]。

第一作者: 万秋, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为传染病学, (电子信箱)1138089234@qq.com。

[△]通信作者: 唐莉歆, 女, 大学本科, 主任医师, 研究方向为传染病学, (电子信箱)791085775@qq.com。

- [14] 丁焯, 戴璐, 俞娟. 抗铜绿假单胞菌感染治疗方法研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(6): 165 - 170.
- [15] 徐陈琛, 储晓晓, 郭少波, 等. 1例铜绿假单胞菌合并烟曲霉菌肺部感染患者的个体化治疗[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(8): 1 - 4.
- [16] ZARAGOZA R, VIDAL - CORTÉS P, AGUILAR G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU[J]. Critical Care, 2020, 24(1): 1 - 13.
- [17] VICETTI MIGUEL CP, MEJIAS A, LEBER A, et al. A decade of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*: A single center experience[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212029.
- [18] 金咏絮, 林其昌, 陈公平, 等. 我院2007—2008年金黄色葡萄球菌耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(1): 53 - 56.
- [19] VÁZQUEZ - LÓPEZ R, SOLANO - GÁLVEZ SG, JUÁREZ VIGNON - WHALEY JJ, et al. Acinetobacter baumannii resistance: a real challenge for clinicians [J]. Antibiotics, 2020, 9(4): 205.
- [20] 屠银芳, 付燕, 朱燕, 等. 妇幼感染中金黄色葡萄球菌的耐药性与抗菌药物相关性分析[J]. 中国药业, 2020, 29(4): 53 - 56.
- [21] ROSEN K, EBNER F, SCHMIDT S, et al. Influence of immune status on the airborne colonization of piglets with methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) clonal complex (CC) 398 [J]. European Journal of Microbiology and Immunology, 2020, 10(1): 1 - 10.
- [22] CHEN C, ZHANG M, CHEN H, et al. Subtherapeutic linezolid concentration in a patient with bullous pemphigoid complicated by methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection: a case study[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(4): 515 - 517.
- [23] 李瞳瞳. 金黄色葡萄球菌在软组织创伤感染致病机制中的研究进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(4): 650 - 653.
- [24] 陈海红, 李华茵, 何礼贤. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的耐药机制研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(4): 439 - 443.
- [25] 王振玲, 赖晓全, 徐敏, 等. 某医院内感染中鲍曼不动杆菌的临床分布特点及易感性分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(12): 25 - 28.
- [26] 谢澍滢, 王晓丽, 张芳芳, 等. 肠杆菌科细菌中PER型超广谱 β -内酰胺酶的基因检测及遗传特征分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(4): 494 - 499.
- [27] 周华, 周建英, 俞云松. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(1): 4 - 7.

(收稿日期: 2023 - 05 - 25; 修回日期: 2023 - 07 - 19)

Genes *ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB* and *fbiC* were involved in the activation process of DLM, and any gene mutation could induce the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to DLM. **Conclusion** DLM has bactericidal and sterilization effects on MDR - TB, but its safety still needs more research to confirm. We should pay attention to the drug resistance during the clinical use, and deal with this problem in time.

Key words: delamanid; multidrug - resistant tuberculosis; research progress

结核病(TB)是由结核分枝杆菌(MTB)引起的传染病,威胁患者身体健康。世界卫生组织(WHO)发布的《2020年全球结核病报告》指出,全球有30个结核高负担国家,2020年结核病的发病率为59/10万,其中990万例为新增,我国有84.2万例(8.5%),居全球第2^[1]。耐多药结核病(MDR - TB)的治疗方案复杂、疗程长、费用高,其治愈率仅52%^[2],严重影响患者的健康和生活。德拉马尼(DLM)是近年来成功研发并上市的抗结核新药,2014年被欧洲药品管理局和WHO批准用于治疗MDR - TB^[3],2018年原国家食品药品监督管理总局批准在我国上市。《中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版)》和WHO推荐DLM用于MDR - TB患者的长程治疗方案,并将其纳入C组药物^[4-5]。DLM的全新作用机制及其抗菌活性受到广泛关注,但使用过程中出现的耐药问题也同样令人担忧。故本研究中分别以“德拉马尼”“耐多药结核病”“研究”及“delamanid”“multidrug resistant tuberculosis”为检索词,检索中国知网、万方、PubMed数据库,检索时限为2011年1月至2021年12月。拟通过分析DLM的作用机制、抗菌活性、疗效、安全性、耐药机制等,为MDR - TB患者持续应用DLM和防止耐药扩散提供参考。

1 DLM的作用机制及抗菌活性

DLM又称OPC - 67683,为硝基二氢咪唑类衍生物,其主要通过抑制MTB细胞壁成分甲氧基分枝杆菌酸和酮基分枝杆菌酸的合成^[6],扰乱细胞壁的合成,从而促进药品渗透入MTB中发挥杀菌作用,此作用机制对处于复制、休眠期的MTB及胞内MTB亦有效。此外,有研究表明MTB的有氧呼吸可被DLM抑制,提示药物可能通过抑制MTB有氧呼吸导致呼吸衰竭从而发挥杀菌作用^[7]。在口服DLM 4~8 h后,血药浓度可达峰值,短时间内可暴露出强大的体外杀伤能力^[8],对MTB有强抑制作用。

在研究一线抗结核药是否耐药的临床MTB分离株时发现,DLM对其显示出较低的最低抑菌浓度(MIC),表现出较强的抗结核活性^[6]。DLM与目前使用的任何抗结核药品无相互作用和交叉耐药,且有较强的杀菌能力,尤其是对细胞内复制活跃、低氧条件下非复制的MTB^[7,9]。在新陈代谢方面,DLM通过血浆白

蛋白及由细胞色素P450酶(CYP450)参与的多种代谢途径完成^[9],而非通过肝脏代谢,故肝毒性较小,这也是DLM优于其他抗结核药的原因之一。胃肠道反应和失眠是DLM常见的药品不良反应。艾滋病患者免疫力低下,多合并TB,因其免疫系统缺陷和抗病毒药物的使用,导致抗结核疗效欠佳,多为耐药结核,抗结核药物选择更困难。有研究提出,DLM也与抗逆转录病毒药之间无相互作用^[10],故在并发人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和MDR - TB的患者中有较好的抗菌活性,耐受较好。

2 DLM的疗效及安全性评价

DLM相关临床I期试验中并未出现严重不良事件,从而确定了临床II期试验DLM剂量,即每次100 mg、每天2次和每次200 mg、每天2次^[9]。DLM临床II期试验结果发现,MDR - TB患者在经DLM(每次100~200 mg,每天2次)治疗2个月后痰培养结果阴转率升高约50%,较安慰剂组明显升高,治疗6个月后治愈率为74.5%、病死率为2.9%。广泛耐药结核病患者经DLM治疗2,6个月治愈率分别为44.4%和64.7%^[11-14]。可见,较长时间使用DLM可提高耐药结核患者痰培养阴转率,疗效显著。此外,DLM对异烟肼、利福平、链霉素及乙胺丁醇无拮抗作用,对标准化和临床分离的MTB菌株均表现出强有力的体外抗菌活性^[15]。SKRIPCONOKA等^[16]的研究显示,两组MDR - TB患者使用DLM(每次100 mg、每天2次或200 mg、每天2次)分别治疗6,8个月。长疗程组痊愈率和完成治疗率均为74.5%,而短疗程组均为55.0%;且长疗程组病死率仅为1.0%,显著低于短疗程组的8.3%($P < 0.01$)。从现在研究可见,DLM治疗时间 ≥ 8 个月可显著提高治愈率,改善患者预后和降低病死率,显示出其治疗MDR - TB的潜力。

有研究证实,DLM联合其他药物治疗MDR - TB患者可提高其2个月末痰培养阴转率^[17-18],说明DLM可提高MDR - TB患者疗效,DLM联合其他抗结核药物是重要的治疗选择。一项DLM治疗MDR - TB患者的研究中,痰培养阴转率在用药2个月时从29.6%升至40%^[19]。一项临床III期试验显示,DLM组6个月内痰培养阴转时间虽并未显著减少,但DLM耐受性好,安全性较高^[20]。而一项队列研究^[21]中,接受DLM治疗6个月

后,115例MDR-TB患者出现痰培养阴转,治愈率近90%,且后期随访发现复发率低。虽然多数患者发生心血管不良反应,但大部分病情较轻且可控。但上述结果仍需进一步研究证明。

KIM等^[22]的研究发现,61例MDR-TB患者中,DLM引起的脱发有1例;因QT间期延长终止治疗4例,与使用贝达喹啉组相比,该类不良反应发生率差异无统计学意义。一项Ⅲ期前瞻性试验^[20]发现,DLM组与安慰剂组比较,MDR-TB患者治疗期间出现不良事件的相关病死率相近,且未发生与DLM相关的死亡事件。

3 DLM耐药的出现及机制

DLM的固有耐药率为1.3%,比其他抗结核药低^[9],但也有研究发现个别MDR-TB患者在使用DLM后已出现新耐药^[23]。有研究报道,11例MDR-TB患者经DLM治疗后发生1例(9.09%)DLM获得性耐药^[24];也有研究报道,接受DLM治疗6个月的31例MDR-TB患者中获得性耐药率高达35.48%^[25]。

有研究表明,MTB标准株对DLM的自发耐药频率与异烟肼相似,为 $6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$,卡介苗东京株为 $2.51 \times 10^{-5} \sim 3.95 \times 10^{-5}$ ^[26]。另外,KARDAN-YAMCHI等^[27]对35株利福平耐药MTB菌株进行研究,9株(25.71%)对DLM呈表型耐药;而在WEN等^[28]的110株MDR-TB菌株中,仅4株(3.64%)对DLM耐药;另一项纳入420株MTB分离株的研究发现,41株(9.76%)对DLM耐药,其中15株为MDR-TB,11株为广泛耐药结核病菌株,9株为前广泛耐药菌株^[29];PANG等^[30]的研究提示,DLM的耐药率为4.40%。以上研究表明,DLM对不同来源的临床分离菌株耐药率不完全相同,故对临床分离菌株及时进行DLM耐药性检测十分重要。

DLM作为一种前体药品,需要依赖脱氮黄素依赖性硝基还原酶(ddn)激活其抗结核活性,而ddn的活性依赖于脱氮黄素F420辅因子的氧化还原循环。F420的合成需要*fbiA*基因(Rv3261)、*fbiB*基因(Rv3262)及*fbiC*基因(Rv1173),*ddn*基因、*fgd1*基因、*fbiA*基因、*fbiB*基因及*fbiC*基因均参与了DLM的激活过程,上述任一基因突变均会引起MTB对DLM耐药。根据耐药相关基因的不同,将DLM耐药机制分为如下3类。一是导致ddn蛋白结构异常、功能丧失的*ddn*基因突变,从而使得依赖于F420的硝基还原酶途径被破坏;二是导致F420合成酶功能异常的*fbiA*、*fbiB*、*fbiC*基因突变,这会产生非功能性形式的F420;三是导致氧化形式F420积累的*fgd1*基因突变^[25]。

自从抗结核药物用于临床以来,MTB在TB患者体内不断发生着结构和分子的变化,为了适应和对抗抗结核药物的杀灭作用,MTB通过改变细菌物理学屏障、代谢、生物膜、外排泵、基因突变等途径来适应和躲避抗结核药的作用^[31]。因为人体宿主、体质量、肥胖等变异性,所以不同患者治疗药物的剂量应个体化调整,这必须依赖于治疗药物监测(TDM),而TDM在TB治疗中尚无统一标准和指南,这极大地限制了临床耐药的监测和对患者治疗的指导。MDR-TB治疗过程中在监测抗结核药物药品不良反应的同时,需更加关注抗结核药物的安全监测和管理。

4 小结

DLM作为抗结核新药,其分子结构、体外试验、临床试验等相关研究发现,其杀菌和灭菌作用较强,同时DLM的MIC值较低,对敏感、耐药MTB,复制或休眠菌等均有杀灭作用。但仍应高度重视出现的原发性和获得性耐药、交叉耐药、复发、副作用、死亡等问题,并进行进一步研究,采取积极应对措施,这对于DLM的临床广泛应用具有重要意义。

参考文献

- [1] 任坦坦,邓国防,付亮,等. 2020 WHO全球结核报告:全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子杂志,2020,5(4): 280-284.
- [2] MOK J, KANG H, HWANG SH, et al. Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in the south korea[J]. J Antimicrob Chemother,2018,73(2):503-508.
- [3] RYAN NJ, LO JH. Delamanid: First global approval[J]. Drugs, 2014,74(9):1041-1045.
- [4] 中华医学会结核病学分会,耐多药结核病短程治疗中国专家共识编写组. 耐多药结核病短程治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2019,42(1):5-8.
- [5] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019,42(10):733-749.
- [6] VILCHÈZE C. Mycobacterial Cell Wall: A Source of Successful Targets for Old and New Drugs[J]. Applied Sciences, 2020, 10(7):2278.
- [7] VAN DEN BOSSCHE A, VARET H, SURY A, et al. Transcriptional profiling of a laboratory and clinical Mycobacterium tuberculosis strains suggests respiratory poisoning upon exposure to delamanid[J]. Tuberculosis (Edinb),2019,117:18-23.
- [8] NGUYEN T, ANTHONY RM, CAO T, et al. Delamanid Resistance: Update and Clinical Management[J]. Clin Infect Dis,2020,71(12):3252-3259.
- [9] LIU Y, MATSUMOTO M, ISHIDA H, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant

- tuberculosis (MDR - TB)[J]. Tuberculosis, 2018, 111: 20 - 30.
- [10] HUGHES J, REUTER A, CHABALALA B, et al. Adverse events among people on delamanid for rifampicin - resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(9): 1017 - 1023.
- [11] BLACK TA, BUCHWALD UK. The pipeline of new molecules and regimens against drug - resistant tuberculosis - ScienceDirect [J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2021, 25: 100285.
- [12] SKRIPCONOKA V, DANILOVITS M, PEHME L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug - resistant tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2013, 41(6): 1393 - 1400.
- [13] WELLS CD, GUPTA R, HITTEL N, et al. Long - term mortality assessment of multidrug - resistant tuberculosis patients treated with delamanid[J]. Eur Respir J, 2015, 45(5): 1498 - 1501.
- [14] GUPTA R, GEITER LJ, WELLS CD, et al. Delamanid for Extensively Drug - Resistant Tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3): 291 - 292.
- [15] KHOSHNOOD S, TAKI E, SADEGHIFARD N, et al. Mechanism of Action, Resistance, Synergism, and Clinical Implications of Delamanid Against Multidrug - Resistant Mycobacterium tuberculosis [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 717045.
- [16] SKRIPCONOKA V, DANILOVITS M, PEHME L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug - resistant tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2013, 41(6): 1393 - 1400.
- [17] LI Y, SUN F, ZHANG W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug - resistant tuberculosis: Promising but challenging[J]. Drug Dev Res, 2018, 80(1): 98 - 105.
- [18] PONTALI E, SOTGIU G, TIBERI S, et al. Combined treatment of drug - resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review[J]. Eur Respir J, 2018, 52(1): 1800934.
- [19] LI Y, SUN F, ZHANG W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug - resistant tuberculosis: Promising but challenging[J]. Drug Dev Res, 2018, 80(1): 98 - 105.
- [20] VON GROOTE - BIDLINGMAIER F, PATIENTIA R, SANCHEZ E, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug - resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double - blind, placebo - controlled, parallel group phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(3): 249 - 259.
- [21] AUCHYNKA V, KUMAR AMV, HUREVICH H, et al. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid - containing regimens in adults with multidrug - resistant or extensively drug - resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016 - 18[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2021, 91(1): 1647.
- [22] KIM CT, KIM TO, SHIN HJ. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug - resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea [J]. Eur Respir J, 2018, 51(3): 1702467.
- [23] SILKE P, SABINE H, MATTHIAS M, et al. Emergence of Low - level Delamanid and Bedaquiline Resistance During Extremely Drug - resistant Tuberculosis Treatment [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(7): 1229 - 1231.
- [24] CHANG KC, LEUNG ECC, LAW WS, et al. Early experience with delamanid - containing regimens in the treatment of complicated multidrug - resistant tuberculosis in Hong Kong[J]. Eur Respir J, 2018, 51(6): 1800159.
- [25] KEMPKER RR, MIKIASHVILI L, ZHAO Y, et al. Clinical Outcomes Among Patients With Drug - resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline - or Delamanid - Containing Regimens[J]. Clin Infect Dis, 2019, 71(9): 2336 - 2344.
- [26] FUJIWARA M, KAWASAKI M, HARIGUCHI N, et al. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis [J]. Tuberculosis (Edin), 2018, 108: 186 - 194.
- [27] KARDAN - YAMCHI J, KAZEMIAN H, BATTAGLIA S, et al. Whole Genome Sequencing Results Associated with Minimum Inhibitory Concentrations of 14 Anti - Tuberculosis Drugs among Rifampicin - Resistant Isolates of Mycobacterium Tuberculosis from Iran[J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 465.
- [28] WEN SA, WEI J, ZHANG TT, 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.
- [29] YANG JS, JONG KK, HONGJO C, et al. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid Minimum Inhibitory Concentration Distributions and Resistance - related Gene Mutations in Multidrug - resistant and Extensively Drug - resistant Tuberculosis in Korea[J]. Ann Lab Med, 2018, 38(6): 563 - 568.
- [30] PANG Y, ZONG Z, HUO FM, et al. *In vitro* Drug Susceptibility of Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, Clofazimine, Moxifloxacin, and Gatifloxacin against Extensively Drug - Resistant Tuberculosis in Beijing, China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(10): e00900 - 17.
- [31] BATT SM, BURKE CE, MOOREY AR, et al. Antibiotics and Resistance: the two - sided coin of the mycobacterial cell wall[J]. Cell Surf, 2020, 6: 100044.

(收稿日期: 2023 - 04 - 17; 修回日期: 2023 - 05 - 25)