

法罗培南、比阿培南的体外抗结核活性研究[△]

赵伟杰^{1*}, 刘 婧¹, 李 芃², 郭振勇^{2#} (1. 首都医科大学附属北京胸科医院药物临床试验机构办公室, 北京 101149; 2. 首都医科大学附属北京胸科医院药学部, 北京 101149)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)05-0513-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.001

摘要 目的: 优化法罗培南(FP)、比阿培南(BP)联合 β -内酰胺酶抑制剂的种类与配比, 筛选出具有最强抗结核活性的组方。方法: 采用微孔板阿尔玛蓝染色法(microplate alamar blue assay, MABA), 通过测定结核分枝杆菌标准株 H37Rv 的最低抑菌浓度(MIC)确定 FP、BP 联合 β -内酰胺酶抑制剂的种类与配比, 以临床分离株验证药物组合的抗结核活性; 采用 MABA 法测定药物组合与 6 种二线抗结核药两两联合应用的 MIC, 计算分级抑菌浓度(FIC)以评价药物的体外相互作用。结果: FP、BP 与克拉维酸钾(CLV)以 CLV 固定质量浓度 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 组合对 H37Rv 的 MIC 分别为 2、1 $\mu\text{g/ml}$; FP/CLV 对 88% 的临床分离株的 MIC 比 FP 的 MIC 低 2~4 倍, BP/CLV 对 92% 的临床分离株的 MIC 比 BP 的 MIC 低 4~8 倍; FP/CLV 与对氨基水杨酸钠、丙硫异烟胺, BP/CLV 与卷曲霉素、氨基水杨酸钠和丙硫异烟胺为协同作用, BP/CLV 与利奈唑胺、左氧氟沙星为部分协同作用, BP/CLV 与氯苯酚嗪为相加作用, 其他联合为无关作用。结论: FP/CLV、BP/CLV 两种组合有良好的抗结核活性, BP/CLV 活性更强, 且与常用的二线抗结核药有良好的联合作用。

关键词 法罗培南; 比阿培南; 抗结核活性; 相互作用

Research on Activities of *in vitro* Anti-Tuberculosis of Faropenem and Biapenem[△]

ZHAO Weijie¹, LIU Jing¹, LI Peng², GUO Zhenyong² (1. Office of Drug Clinical Trial Institutions, Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101149, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To optimize the type and matching of faropenem (FP) and biapenem (BP) combined with lactamase inhibitors, so as to screen out the composition with the strongest anti-tuberculous activity. **METHODS:** The microplate alamar blue assay (MABA) was adopted to determine the type and matching of FP and BP combined with lactamase inhibitors by measuring the minimum inhibitory concentration (MIC) of mycobacterium tuberculosis standard strain H37Rv, and the anti-tuberculosis activity of the drug combinations was verified by clinical isolated strains; the MIC of drug combination in two-drug combinations with six anti-tuberculous drugs were determined by MABA method, and the *in vitro* drug interactions was evaluated by calculating the fractionated inhibition concentration (FIC). **RESULTS:** The MIC of FP and BP combined with potassium clavulanate (CLV) in fixed CLV concentration of 2.5 $\mu\text{g/ml}$ against H37Rv were respectively 2 $\mu\text{g/ml}$ and 1 $\mu\text{g/ml}$; for the MIC of clinical isolated strains, the FP/CLV were 2-4 times lower than FP in 88% of strains, and the BP/CLV were 4-8 times lower than BP in 92% of strains; FP/CLV was synergistic with sodium aminosalicylate and prothionamide, BP/CLV was synergistic with capromycin, sodium aminosalicylate and prothionamide, BP/CLV was partially synergistic with linezolid and levofloxacin, BP/CLV and clofazimine had additive effect, and other combinations were unrelated. **CONCLUSIONS:** FP/CLV and BP/CLV have good anti-tuberculous activity, BP/CLV is more active and has a good combination with commonly used second-line anti-tuberculous drugs.

KEYWORDS Faropenem; Biapenem; Activity of anti-tuberculosis; Interaction

β -内酰胺类抗菌药物是临床常用的抗菌药物, 但几乎没有用于抗结核治疗的品种, 究其原因, 是结核杆菌中天然存在 β -内酰胺酶, 从而导致 β -内酰胺类抗菌药物失去抗菌效果^[1]。

上述情况直至碳青霉烯类抗菌药物的出现才有所改变^[2]。因为碳青霉烯类抗菌药物是 β -内酰胺酶的不良底物, 这个特性使得碳青霉烯类抗菌药物的水解速度降低^[3]。有文献报道, 碳青霉烯类抗菌药物与 β -内酰胺酶抑制剂联合应用时, 体内均对结核杆菌有较好的抗菌活性^[4-7]。本研究试图优化碳青霉烯类抗菌药物与 β -内酰胺酶抑制剂的组合, 以筛选出具有最高抗菌活性的组方, 同时考察该组方与二线抗结核药之

△ 基金项目: 十三五“重大新药创制”(No. 2017ZX09304009)

* 主任药师, 硕士。研究方向: 药动力学及抗结核药药效学。E-mail: zhaoweijie415@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学及药理学。E-mail: guozhenyong0425@sina.com

间的相互作用。

1 材料

1.1 仪器

CO₂ 培养箱(美国 Thermo 公司,型号为 HERAcell 150i);生物安全柜(美国 Nuair 公司,型号为 CLASS II);立式压力蒸汽灭菌器(上海博讯实业有限公司,型号为 YXQ-LS-50);-80℃低温冰柜(日本三洋电机株式会社,型号为 MDF-192);电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司,型号为 XS105);超声波清洗机(上海予皓科学仪器有限公司,型号为 YH-200DH);96 孔无菌微孔板(美国 Corning 公司,型号为 Coster 3596)。

1.2 菌株

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)标准株 H37Rv(ATCC 27294)由国家结核病临床实验室提供,27 株临床分离株均由国家结核病临床实验室提供。

1.3 药品与试剂

异烟肼(INH,Sigma 公司,批号:080M0254V);左氧氟沙星(LFX,Sigma 公司,批号:0001425507);法罗培南(FP,正大天晴制药有限公司,批号:01015003);比阿培南(BP,正大天晴制药有限公司,批号:151216125);克拉维酸钾(CLV,Aladdin Industrial Corporation 公司,批号:D1529045);舒巴坦(SBT,中国药品生物制品检定所,批号:130430-201007);他唑巴坦(TBT,陕西西北元化工集团有限公司,批号:30192312080043);利福平(RIF,Sigma,批号:78H0773);利奈唑胺(LZD,辉瑞制药有限公司,批号:11C15Z10);链霉素(SM,Sigma 公司,批号:117K0719);莫西沙星(MFX,拜耳医药保健有限公司,批号:BXFZG31);乙胺丁醇(EMB,Sigma 公司,批号:050M0034);对氨基水杨酸钠(PAS,辽宁倍奇药业有限公司,批号:1107191);卡那霉素(KM,Sigma 公司,批号:25389-94-0);丙硫异烟胺(PTO,辽宁康博士药业有限公司,批号:M-120201);卷曲霉素(CPM,Sigma 公司,批号:018K1068);阿米卡星(Am,上海旭东海普药业有限公司,批号:120606);氯苯酚嗪(CLF,南京立业制药有限公司,批号:1003081)。7H9 培养基(美国 BD 公司,批号:6075662);ADC 营养增殖液(白蛋白-葡萄糖-过氧化氢酶,美国 BD 公司,批号:2349131);Alamar Blue(美国 Bio-Rad 公司,批号:170330);吐温-80(Tween-80,北京索莱宝科技有限公司,批号:301C052);二甲亚砜(DMSO,MP 生物医疗公司,批号:Y190601)。RIF、LFX、PTO 及 CLF 以 DMSO 溶解制成储存液;INH、SM、EMB、PAS、KM、CPM、FP、BP、CLV、SBT 及 TBT 以灭菌蒸馏水分别溶解制成储存液,用 0.22 μm 滤头过滤;LZD、MFX 及 Am 以注射剂作为储存液,均置-80℃冰箱保存。

2 方法

2.1 菌株的培养

2.1.1 MTB 标准株 H37Rv 的培养:保存在-80℃的菌种接种于含 10% ADC 的 7H9 培养基(含 0.05%吐温-80)中,使菌液终浓度为 10⁴ CFU/ml,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养 10~14 d 至浊度为麦氏比浊管 1(菌浓度为 10⁷ CFU/ml)时,以含 10% ADC 的 7H9 培养基稀释为 10⁶ CFU/ml 的菌悬液后使用。

2.1.2 临床分离株的培养:取生长在罗氏培养基上 3~4 周的患者痰中培养的菌落,研磨,加 0.9%氯化钠溶液至浊度为麦

氏比浊管 1(菌浓度为 10⁷ CFU/ml),用含 10% ADC 的 7H9 培养基稀释为 10⁶ CFU/ml 的菌悬液后使用。

2.2 96 孔微孔板阿尔玛蓝染色法(microplate alamar blue assay,MABA)测定最低抑菌浓度(MIC)

2.2.1 对 MTB 标准株 H37Rv 的 MIC:在 96 孔微孔板中以 7H9 培养基为溶剂,二倍稀释法稀释各药物。药物在 96 孔板中的浓度(H37Rv)见表 1。每孔体积为 100 μl,各孔加入“2.1.1”项下的菌液 100 μl,置于 37℃培养箱中培养 6 d,第 7 日加入 Alamar Blue 20 μl 和 20%吐温-80 12.5 μl,37℃培养箱中培养 24 h,将阻止颜色变化(从蓝色变为粉色)的最低药物浓度定义为药物最低抑菌浓度(MIC)^[8]。

表 1 药物在 96 孔板中的浓度(H37Rv)(μg/ml)

药物	药物浓度						
	1	2	3	4	5	6	7
RIF	0.4	0.2	0.1	0.05	0.025	0.012 5	ND
INH	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05	0.025	ND
MFX	2	1	0.5	0.25	0.125	0.062 5	ND
LFX	8	4	2	1	0.5	0.25	ND
CLF	7.68	3.84	1.92	0.96	0.48	0.24	0.12
LZD	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125
SM	16	8	4	2	1	0.5	0.25
KM	64	32	16	8	4	2	1
CPM	64	32	16	8	4	2	1
Am	32	16	8	4	2	1	0.5
EMB	64	32	16	8	4	2	1
ETA	64	32	16	8	4	2	1
PAS	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.062 5

注:“ND”表示没有此浓度
Note:“ND” means not determined

2.2.2 对 25 株临床分离株的 MIC:方法同“2.2.1”项,RIF、INH 以 80 μg/ml 的最高质量浓度进行二倍稀释,其他药物质量浓度同表 1。

2.2.3 FP、BP 与 CLV、SBT、TBT 配比:将 FP、BP 分别与 CLV、SBT、TBT 混合比值第一步设为 1:1,待确定选择哪个 β-内酰胺酶抑制剂最有效后,进一步设定 FP、BP 与 β-内酰胺酶抑制剂的比例为 1:1、2:1、4:1 和 β-内酰胺酶抑制剂为固定浓度 2.5 μg/ml 等 4 种比例配方。以上实验均按“2.2.1”项操作配置药物,96 孔板中碳青霉烯类抗菌药物终浓度分别为 16~0.25 μg/ml,采用 MABA 法测定对 H37Rv 的 MIC,确定最优配方;固定配方后测定此配方对 27 株临床分离株的 MIC,以验证配方。

2.2.4 碳青霉烯类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂与其他抗结核药的体外相互作用:以棋盘法完成,选取 6 种常用二线抗结核药 LZD、LFX、CPM、CLF、PAS 及 PTO,测定这 6 种药物与“2.2.3”项获得的 FP、BP 与 β-内酰胺酶抑制剂的最优配方之间的体外相互作用。分别配置 BP/FP+CLV 与 LZD、LFX、CPM、CLF、PAS、PTO 两两药物组合溶液(药物浓度见表 2)^[9];按“2.2.1”项下操作测定对 H37Rv 的 MIC,以分级抑菌浓度(FIC)评价药物体外相互作用^[9](FIC 见表 3—4),FIC=(MIC_{A联合}/MIC_{A单独})+(MIC_{B联合}/MIC_{B单独})。

3 结果

3.1 药物对 H37Rv 的 MIC

药物对 H37Rv 的 MIC:INH 为 0.05 μg/ml;RIF 为

表 2 药物加入 96 孔板时的浓度 (μg/ml)				
Tab 2 Concentration of drugs when added into 96 microplat (μg/ml)				
药物	4×MIC(1)	2×MIC(2)	MIC(3)	1/2×MIC(4)
LZD(N)	2	1	0.5	0.25
LFX(L)	2	1	0.5	0.25
CPM(C)	8	4	2	1
CLF(F)	0.96	0.48	0.24	0.12
PAS(P)	0.5	0.25	0.125	0.0625
PTO(B)	8	4	2	1
FP/CLV(FP)	8/2.5	4/2.5	2/2.5	1/2.5
BP/CLV(BP)	4/2.5	2/2.5	1/2.5	0.5/2.5

注:4×MIC 为碳青霉烯类药物与 β-内酰胺酶抑制剂组合对 H37Rv 的 MIC 的 4 倍
 Note:the concentration was 4 times of MIC of drug against MTB

表 3 FP/CLV 与抗结核药两两联合应用的抑菌作用							
Tab 3 Inhibitory effects of FP/CLV combined with anti-tuberculous drug							
项目	FP/CLV	LZD(N)	LFX(L)	CPM(C)	CLF(F)	PAS(P)	PTO(B)
MIC ₁	2	0.5	0.5	2	0.24	0.25	2
MIC ₂		2/0.063	1/0.25	2/0.5	2/0.06	0.25/0.03	0.25/0.5
FIC		1.125	1	1.25	1.25	0.375	0.375

注:FP/CLV 设定为单药,MIC₁ 为单药的 MIC,MIC₂ 为 2 种药物联合的 MIC,浓度单位均为 μg/ml
 Note: FP/CLV is set as a single drug, MIC₁ is the MIC of the single drug and MIC₂ is the MIC of combination of two drugs, both with the concentration union of μg/ml

表 4 BP/CLV 与抗结核药两两联合应用的抑菌作用							
Tab 4 Inhibitory effects of BP/CLV combined with anti-tuberculous drug							
项目	BP/CLV	LZD(N)	LFX(L)	CPM(C)	CLF(F)	PAS(P)	PTO(B)
MIC ₁	1	0.5	0.5	2	0.24	0.25	2
MIC ₂		0.5/0.063	0.5/0.063	0.25/0.25	0.5/0.06	0.125/0.03	0.125/0.5
FIC		0.625	0.625	0.375	0.75	0.375	0.375

注:BP/CLV 设定为单药,MIC₁ 为单药的 MIC,MIC₂ 为 2 种药物联合的 MIC,浓度单位均为 μg/ml
 Note: FP/CLV is set as a single drug, MIC₁ is the MIC of the single drug and MIC₂ is the MIC of combination of two drugs, both with the concentration union of μg/ml

0.05 μg/ml;LZD、SM、LFX 为 0.5 μg/ml;MFX 为 0.125 μg/ml; PAS 为 0.25 μg/ml; EMB、PTO、KM、CPM 为 2 μg/ml; AM 为 1 μg/ml;CLF 为 0.24 μg/ml。

3.2 药物对临床分离株的 MIC

25 株临床分离株中,21 株为耐多药结核菌株(MDR-TB 菌株,即耐 RIF 和 INH 的结核菌株),4 株为广泛耐药结核菌株(XDR-TB 菌株,即耐 RIF、INH、任何氟喹诺酮类以及 3 种二线注射剂中一种的结核菌株)(具体数值未列出)。

3.3 FP/BP 与 β-内酰胺酶抑制剂的配比

对 H37Rv 的 MIC 分别为:FP、BP 均为 8 μg/ml,3 种 β-内酰胺酶抑制剂均>64 μg/ml,FP/CLV 为 2/2 μg/ml,FP/SBT、FP/TBT 均为 4/4 μg/ml; BP/CLV 为 1/1 μg/ml, BP/SBT、BP/TBT 均为 2/2 μg/ml,以此确定 FP、BP 与 CLV 组合。进一步测定 FP、BP 与 β-内酰胺酶抑制剂分别以 1:1、2:1、4:1 比例组合及 β-内酰胺酶抑制剂为固定浓度(2.5 μg/ml)的药物组合对 H37Rv 的 MIC,结果表明,比例为 1:1 及 β-内酰胺酶抑制剂在组合中为 2.5 μg/ml 固定浓度时 MIC 最低,FP 在组合中为 2 μg/ml,BP 在组合中为 1 μg/ml,参考国内外众多研究碳青霉烯类抗菌药物的抗结核活性实验中 CLV 的浓度均固定于 2.5 μg/ml,最终选择了 β-内酰胺酶抑制剂为固定浓度

2.5 μg/ml 的药物组合。

3.4 对 25 株临床分离株的 MIC

FP/CLV(以 FP 质量浓度表示)对 4 株临床分离株的 MIC 为 8 μg/ml,对 13 株临床分离株的 MIC 为 4 μg/ml,对 7 株临床分离株的 MIC 为 2 μg/ml,对 1 株临床分离株的 MIC 为 1 μg/ml,FP/CLV 对 22 株临床分离株(占 88%,22/25)的 MIC 比 FP 的 MIC 低 2~4 倍;BP/CLV(以 BP 质量浓度表示)对 4 株临床分离株的 MIC 为 8 μg/ml,对 4 株临床分离株的 MIC 为 4 μg/ml,对 11 株临床分离株的 MIC 为 2 μg/ml,对 5 株临床分离株的 MIC 为 1 μg/ml,对 1 株临床分离株的 MIC 为 0.5 μg/ml,BP/CLV 对 23 株临床分离株(占 92%,23/25)的 MIC 比 BP 的 MIC 低 4~8 倍(具体数值未列出)。

3.5 体外相互作用

FP/CLV 与 PAS、PTO 之间的 FIC 为 0.375,显示 FP/CLV 与上述 2 药之间存在协同作用,FP/CLV 与 LZD、LFX、CPM、CLF 为无关作用;BP/CLV 与 CPM、PAS、PTO 之间的 FIC 为 0.375,显示 BP/CLV 与 CPM、PAS、PTO 之间存在良好的协同作用;BP/CLV 与 CLF 的 FIC 为 0.75,意味着两者存在相加作用;BP/CLV 与 LZD、LFX 的 FIC 为 0.625,为部分协同作用。

4 讨论

肽聚糖是细菌细胞壁的主要成分,通常情况下一般是由乙酰氨基葡萄糖、乙酰胞壁酸等经 D,D-羧肽酶催化形成的 4-3 链接相互交链而成,可以被 β-内酰胺酶类抗菌药物抑制。但是在 MTB 中,4-3 链接和 3-3 链接均存在。当结核菌处于繁殖期时,两种链接的比例相当;当结核菌处于静止期时,3-3 链接占的比重较大,可达 80%。上述链接是由 L,D-转肽酶催化形成的。因此,只有当药物可同时抑制 D,D-羧肽酶、L,D-转肽酶时,MTB 才能被杀灭。体外研究结果表明,亚胺培南、FP 均可抑制 D,D-羧肽酶和 L,D-转肽酶^[10-12]。

对于不同的细菌,不同的 β-内酰胺酶抑制剂以及抗菌药物与 β-内酰胺酶抑制剂不同的配比,其抗菌活性是不同的。这可能与细菌的耐药机制有关。对于 MTB 标准株 H37Rv,FP/CLV 的浓度比为 1:1 时,其 MIC 为 2 μg/ml;当 BP 与 CLV 的浓度比 1:1 时,其 MIC 为 1 μg/ml。鉴于目前市场上没有 CLV 制剂,所以临床上常用阿莫西林克拉维酸钾代替(含 CLV125 mg),CLV 的峰浓度为 3~4 μg/ml;同时为了与国外的研究具有类比性,本研究测定了不同情况下 FP、BP 的 MIC,CLV 浓度为固定浓度(2.5 μg/ml)时 FP、BP 的 MIC 和 FP、BP 与 CLV 浓度比为 1:1 时 FP、BP 的 MIC 相同。为了以后便于开展动物实验和临床推广,在后续实验中 CLV 的浓度均采用固定浓度 2.5 μg/ml。虽然多数研究在治疗方案中均采用联合碳青霉烯类抗菌药物与 β-内酰胺酶抑制剂的方法,也有研究对于单独使用 FP 联合 LZD、吡嗪酰胺的方案进行了尝试,结果显示,加入 FP 后的方案不能提高原方案(LZD+吡嗪酰胺)的抗菌活性,但未提及造成上述结果的原因是 β-内酰胺酶抑制剂的缺失,还是 FP 自身的活性低^[13]。另一项研究结果则认为,FP 单独使用,其体外诱导 MTB 快速溶解的能力甚至强于 INH^[14]。

耐药结核病的出现是消灭结核病的严重阻碍之一^[15]。为了提高疗效和(或)克服耐药,临床上常会采取联合用药的方

式^[16-18]。结核病的治疗,尤其是耐药结核病的治疗,均要求采用联合用药的方式^[19]。因此,在制定治疗方案时,考察药物之间的相互作用尤为重要。具有良好协同作用的药物联合应用方案可以提高疗效或者可以在疗效相同的情况下减少药物的用量,进而可能减少药物的不良反应。本研究中,FP/CLV与PAS、PTO之间,BP/CLV与CPM、PAS、PTO之间存在良好的协同作用,因此,在制定治疗方案时,上述研究结果可以为医师提供参考。

从药动学考虑,在临床常用剂量下,BP的谷浓度是>1 μg/ml^[20],此浓度相当于单独使用时对敏感MTB的MIC;当BP/CLV与PAS、PTO分别联合使用时,其MIC进一步降至0.125 μg/ml,因此,从理论上讲,这些药物组合可以产生良好的协同作用。由于治疗耐药结核病的疗程远远长于一般感染性疾病,因此,方案的安全性也是必须考虑的内容^[21-22]。BP的安全性研究结果表明,1 000 mg、每8 h给药1次的用药方法,患者能够很好地耐受,且未发现中枢神经系统症状,所以其安全性远高于亚胺培南^[23]。另外,对于非MTB,如脓肿分枝杆菌,FP也表现出较高的抗菌活性,因此,本研究结果也可该类疾病的治疗提供思路^[24]。

在碳青霉烯类抗菌药物中,亚胺培南、美罗培南、BP及厄他培南均有报道可以用来治疗耐药结核病或者广泛耐药结核病,且上述药物对MTB的MIC均低于FP,本研究中FP/CLV的MIC也高于BP,但由于耐药结核病的疗程至少需要18个月,且多数是门诊治疗,所以使用口服药就更为方便,这也是耐药结核病治疗的一个方向^[25-26]。因此,作为碳青霉烯类抗菌药物中唯一可以口服的药品,FP在这一方面具有独特的优势^[27]。滞留菌或者非复制MTB的存在是结核病复发的一个重要原因,已经有研究发现,FP联合MFX、特地喹胺对该类细菌是有效的^[28]。因此,有必要对FP进一步研究。

本研究的结果也存在着局限性:(1)上述结果仅为体外实验的结果,药物的疗效归根到底是由药物的体内抗菌活性来决定的,所以体外实验的结果还需要体内研究进行验证^[29]。(2)由于结核菌是一种典型的胞内寄生菌,而胞内寄生菌往往是结核病复发的关键因素,所以考察药物的细胞内抗菌活性也关系到方案在临床使用过程中的有效性。(3)由于碳青霉烯类抗菌药物在水溶液中是不稳定的,因此在研究过程中,可能会因为药物在培养基中的水解造成对药物活性的评价偏低。这些也将是下一步的研究目标。

参考文献

[1] Gun MA, Bozdogan B, Coban AY. Tuberculosis and beta-lactam antibiotics[J]. Future Microbiol, 2020, 15:937-944.

[2] Kumar P, Chauhan V, Silva JRA, et al. Mycobacterium abscessus 1, d-Transpeptidases Are Susceptible to Inactivation by Carbapenems and Cephalosporins but Not Penicillins [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(10):e00866-17.

[3] Lu Z, Wang H, Zhang A, et al. Structures of Mycobacterium tuberculosis Penicillin-Binding Protein 3 in Complex with Fiveβ-Lactam Antibiotics Reveal Mechanism of Inactivation [J]. Mol Pharmacol, 2020, 97(4):287-294.

[4] Kaushik A, Gupta C, Fisher S, et al. Combinations of avibactam and carbapenems exhibit enhanced potencies against drug-resistant

Mycobacterium abscessus[J]. Future Microbiol, 2017, 12(6):473-480.

[5] Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR-and XDR-TB[J]. Eur Respir J, 2016, 47(4):1235-1243.

[6] Van Rijn SP, Zuur MA, Anthony R, et al. Evaluation of Carbapenems for Treatment of Multi-and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(2):e01489-18.

[7] Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Carbapenems to Treat Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3):373.

[8] Zhao W, Zheng M, Wang B, et al. Interactions of linezolid and second-line anti-tuberculosis agents against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in vitro and in vivo[J]. Int J Infect Dis, 2016, 52:23-28.

[9] 赵伟杰. 二、三线抗结核药体外相互作用研究[J]. 中国药房, 2012, 23(29):2716-2718.

[10] Libreros-Zúñiga GA, Dos Santos Silva C, Salgado Ferreira R, et al. Structural Basis for the Interaction and Processing of β-Lactam Antibiotics by 1, d-Transpeptidase 3 (LdtMt3) from Mycobacterium tuberculosis[J]. ACS Infect Dis, 2019, 5(2):260-271.

[11] Sabe VT, Tolufashe GF, Ibeji CU, et al. Identification of potent L, D-transpeptidase 5 inhibitors for Mycobacterium tuberculosis as potential anti-TB leads: virtual screening and molecular dynamics simulations[J]. J Mol Model, 2019, 25(11):328.

[12] Ntombela T, Seupersad A, Maseko S, et al. Mechanistic insight on the inhibition of D, D-carboxypeptidase from Mycobacterium tuberculosis by β-lactam antibiotics: an ONIOM acylation study[J]. J Biomol Struct Dyn, 2021, 15:1-11.

[13] Gumbo T, Sherman CM, Deshpande D, et al. Mycobacterium tuberculosis sterilizing activity of faropenem, pyrazinamide and linezolid combination and failure to shorten the therapy duration[J]. Int J Infect Dis, 2021, 104:680-684.

[14] Dhar N, Dubé V, Ballell L, et al. Rapid cytolysis of Mycobacterium tuberculosis by faropenem, an orally bioavailable β-lactam antibiotic [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(2):1308-1319.

[15] Sinitsyn MV, Kalina MV, Belilovskiy EM, et al. The treatment of tuberculosis under current conditions[J]. Ter Arkh, 2020, 92(8):86-94.

[16] 安玉英, 张凤林. 比阿培南联合注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染患者的疗效分析[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(4):112-115.

[17] 冯雄, 吴坤亮, 郑友彬, 等. 肺结核患者耐药性、危险因素及氟喹诺酮类药物联合治疗效果的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9):1044-1048.

[18] 李晓辉, 汤昱, 李敏. 头孢曲松钠联合阿奇霉素对难治性肺炎支原体肺炎患儿血清炎症因子水平及耐药基因阳性率的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(1):22-24.

[19] Pieterman ED, Keutzer L, van der Meijden A, et al. Superior efficacy of a bedaquiline, delamanid and linezolid combination regimen in a mouse-TB model[J]. J Infect Dis, 2021; jia043. doi: 10. 1093/infdis/jia043.

(下转第 521 页)