

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

陈爽, 焦雪峰, 杨海鹏, 郭蕊, 罗琳*

(河南省胸科医院 药剂科, 河南 郑州 450000)

【摘要】 目的: 系统评价利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效和安全性。**方法:** 计算机检索 Web of Science、Cochrane Library、Pubmed、Embase、维普 (VIP)、中国知网 (CNKI) 和万方 (WanFang DATA) 数据库, 收集利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 检索时限均为从建库至 2016 年 9 月 30 日, 同时手工检索纳入文献的参考文献。由两名研究者独立筛选文献、提取资料, 并评价文献质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 8 个 RCT, 417 例患者。Meta 分析结果显示: 利奈唑胺组的痰菌阴转率 ($RR=1.62$, $95\%CI$: $1.43\sim1.84$, $P<0.00001$)、病灶吸收率 ($RR=1.92$, $95\%CI$: $1.59\sim2.32$, $P<0.00001$)、空洞闭合率 ($RR=2.09$, $95\%CI$: $1.66\sim2.63$, $P<0.00001$) 和症状改善率 ($RR=1.45$, $95\%CI$: $1.26\sim1.67$), $P<0.0001$) 均高于对照组, 差异有统计学意义; 利奈唑胺组的总体不良反应发生率 ($RR=1.39$, $95\%CI$: $0.86\sim2.25$, $P=0.18$)、贫血或白细胞减少发生率 ($RR=1.08$, $95\%CI$: $0.66\sim1.76$, $P=0.77$)、末梢神经炎发生率 ($RR=1.68$, $95\%CI$: $0.87\sim3.22$, $P=0.12$)、胃肠道症状发生率 ($RR=1.53$, $95\%CI$: $1.00\sim2.33$, $P=0.05$)、尿蛋白强阳性发生率 ($RR=0.95$, $95\%CI$: $0.50\sim1.82$, $P=0.89$) 和凝血指标异常发生率 ($RR=0.84$, $95\%CI$: $0.42\sim1.68$, $P=0.62$) 与对照组相比均无统计学差异 (P 均 >0.05)。**结论:** 当前证据表明, 利奈唑胺联合常规抗结核治疗方案治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效优于常规抗结核治疗方案, 且安全性与常规抗结核治疗方案相当。

【关键词】 利奈唑胺; 耐多药肺结核; 广泛耐药肺结核; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R521

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)04-0039-08

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.009

Efficacy and safety of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: a Meta-analysis

CHEN Shuang, JIAO Xue-feng, YANG Hai-peng, GUO Rui, LUO Lin*

(Department of Pharmacy, the He'nan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou He'nan 450000, China)

【Abstract】 Objective: To systematically review the efficacy and safety of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. **Methods:** We searched databases including Web of Science, Cochrane Library, Pubmed, Embase, VIP, CNKI, and WanFang DATA to collect randomized controlled trials (RCTs) about linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis from inception to September 2016. The references of these RCTs were also searched. Two reviewers independently screened literatures, extracted data and assessed quality of included studies. Then, Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 8 RCTs involving 417 patients were included. The results of Meta-analysis indicated that: The sputum negative conversion rate ($RR=1.62$, $95\%CI$ 1.43 to 1.84 , $P<0.00001$), focal absorption rate ($RR=1.92$, $95\%CI$ 1.59 to 2.32 , $P<0.00001$), cavity closure rate ($RR=2.09$, $95\%CI$ 1.66 to 2.63 , $P<0.00001$) and symptoms improvement rate ($RR=1.45$, $95\%CI$ 1.26 to 1.67 , $P<0.0001$) in the linezolid group were higher than those in the control group. However, there were no significant differences in the incidence of total adverse drug reactions ($RR=1.39$, $95\%CI$ 0.86 to 2.25 , $P=0.18$), anemia or leukopenia ($RR=1.08$, $95\%CI$ 0.66 to 1.76 , $P=0.77$), peripheral neuritis ($RR=1.68$, $95\%CI$ 0.87 to 3.22 , $P=0.12$), gastrointestinal symptoms ($RR=1.53$, $95\%CI$ 1.00 to 2.33 , $P=0.05$), strong positive urinary protein ($RR=0.95$, $95\%CI$ 0.50 to 1.82 , $P=0.89$) and abnormal coagulation indexes ($RR=0.84$, $95\%CI$ 0.42 to 1.68 , $P=0.62$) between the two groups. **Conclusion:** Current evidence shows that, compared with conventional antituberculosis regimen, linezolid

[收稿日期] 2016-11-16

[基金项目] 郑州市科技局临床药学科科研项目 (CZSYJJ15010)

[作者简介] 陈爽, 女, 主管药师, 硕士; 研究方向: 临床药学; Tel: (0371)65662655; E-mail: 56027560@qq.com

[通讯作者] * 罗琳, 女, 主任药师, 学士; 研究方向: 医院药学; Tel: (0371)65662655; E-mail: hnsxkyjyjk@126.com

combined with conventional antituberculosis regimen has better efficacy and similar safety for multidrug-resistant and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. Due to the limited quality and quantity of included studies, RCTs with higher quality and larger samples are needed to verify the above conclusion.

【Key words】 Linezolid; multidrug-resistant pulmonary tuberculosis; extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trial

耐多药肺结核是指肺结核患者感染的结核分枝杆菌经体外药物敏感试验 (drug susceptibility testing, DST) 证实至少同时对异烟肼和利福平 2 种抗结核药物耐药, 广泛耐药肺结核是指肺结核患者感染的结核分枝杆菌经体外 DST 证实耐多药的基础上至少同时对 1 种氟喹诺酮类和 1 种二线注射类抗结核药物耐药^[1]。目前全球肺结核耐药疫情严重^[2-4], 且耐多药和广泛耐药肺结核治疗难度大, 所需疗程长, 不良反应多且治疗费用昂贵, 迫切需要发现新的治疗药物^[5]。多项研究已表明利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核具有一定的疗效, 但这些研究大多是小样本的病例报告^[6-9]。此外, 利奈唑胺毒性大、不良反应多, 目前说明书中批准的疗程限制在 28 d 以内^[10-11], 但耐多药和广泛耐药肺结核的治疗则至少需要持续 20 个月^[12], 因此, 在临床上使用利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核时还应充分权衡其潜在的安全性风险。

目前已有系统评价或 Meta 分析通过纳入回顾性的病例报告, 评估了利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药结核病的疗效与安全性^[13-17], 但专属性评估利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效与安全性的系统评价或 Meta 分析尚未见报道。且考虑到回顾性的病例报告相比随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 存在较大的偏倚风险^[14,18], 本研究仅收集国内外有关利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的 RCT, 并通过 Meta 分析专属性地评估利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效与安全性, 以期为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 国内外已发表的利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的 RCT。文种限中、英文。

1.1.2 研究对象 ①痰菌培养和 DST 结果证实为耐

多药或广泛耐药肺结核; ②治疗方案中包含利奈唑胺; ③病人数 ≥ 5 ; ④儿科病人数 $<25\%$ ^[8]; ⑤治疗结果记录详细。

1.1.3 干预措施 试验组采用常规抗结核治疗方案联合利奈唑胺治疗, 对照组采用常规抗结核治疗方案治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括: ①痰菌阴转率; ②病灶吸收率; ③空洞闭合率; ④症状改善率。安全性指标包括: ⑤总体不良反应发生率; ⑥贫血或白细胞减少发生率; ⑦末梢神经炎发生率; ⑧胃肠道症状发生率; ⑨尿蛋白强阳性发生率; ⑩凝血指标异常发生率。

1.1.5 排除标准 ①仅有摘要而无全文且联系作者未回复者; ②数据资料不全且联系作者未回复者; ③重复发表的文献; ④评论或综述。

1.2 检索策略

计算机检索 Web of Science、Cochrane Library、Pubmed、Embase、维普 (VIP)、中国知网 (CNKI) 和万方 (WanFang DATA) 数据库。英文检索词: “linezolid” “zyvox” “tuberculosis” “multidrug-resistant pulmonary tuberculosis” “extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis” “MDR-TB” “XDR-TB”。中文检索词: “利奈唑胺” “结核” “耐多药肺结核” “广泛耐药肺结核”。检索时限为各数据库建库至 2016 年 9 月 30 日。同时对纳入文献的参考文献进行手工检索。如遇到试验报告不详细或资料缺乏, 则通过邮件与作者联系以尽量获取。

1.3 文献筛选和资料提取

由两名研究者独立按纳入和排除标准筛选文献、提取资料。如遇分歧讨论解决, 若仍无法解决则交由第三方协助裁定。文献筛选首先阅读文题和摘要进行初筛, 对于初筛合格的文献通过进一步阅读全文以判断是否纳入。资料提取的具体内容为: 纳入研究的基本信息、研究对象的基本特征、具体的干预措施和结局指标等。

1.4 文献质量评价

根据国家食品药品监督管理局药品评审中心发布的《药品文献评价指导原则》,按照证据金字塔分级标准^[19]对纳入文献进行分级。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。本研究的结局评价指标均为计数资料,故采用相对危险度 (RR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 作为效应分析的统计量。采用 Q 统计量检验和 I^2 检验评价研究结果间的异质性,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,说明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之则说明各研究间有统计学异质性,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用敏感性分析等方法处理,或只进行描述性分析。同时,当纳入研究不少于 10 项时,采用漏斗图对发表偏倚进行判断。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

共初检出相关文献 595 篇,其中英文 389 篇,中文 206 篇。去除重复文献后剩余 381 篇,通过阅读标题和 (或) 摘要初筛后剩余 75 篇,通过进一步阅读全文后最终纳入 8 个 RCT^[20-27],共 417 例患者。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 文献质量评价

纳入文献按照证据金字塔分级标准分级的结果为:8 篇文献均为 II 级证据。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 痰菌阴转率 8 个 RCT^[20-27] 比较了痰菌阴转率,见图 1。各研究间同质性好 ($P=0.88$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,利奈唑胺组的痰菌阴转率高于对照组,差异有统计学意义 ($RR=1.62$, 95% CI : 1.43~1.84), $P<0.00001$ 。

表 1 利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的纳入研究的基本特征

纳入研究	研究地点	例数 (试验组/对照组)	年龄 (岁)	男性 (%)	干预措施		结局指标 *
					试验组	对照组	
Tang 2015 ^[20]	中国多中心	33/32	18~64	66.15	利奈唑胺 + 常规抗结核治疗方案	常规抗结核治疗方案	①③⑦⑧
刘建锋 2015 ^[21]	江西南昌	19/19	21~59	60.53	利奈唑胺 + 常规抗结核治疗方案	常规抗结核治疗方案	①②③⑤⑥⑦⑧
吴于青 2015 ^[22]	江西南昌	18/14	18~59	62.50	利奈唑胺 + 常规抗结核治疗方案	常规抗结核治疗方案	①②③⑤⑥⑧
张海 2015 ^[23]	河南焦作	32/32	18~70	67.19	利奈唑胺 + 常规抗结核治疗方案	常规抗结核治疗方案	①③④⑥⑦⑧⑨⑩
戴建义 2014 ^[24]	浙江温州	25/17	17~68	73.81	利奈唑胺 + 常规抗结核治疗方案	常规抗结核治疗方案	①③④⑥⑦⑧⑨⑩
李志江 2016 ^[25]	辽宁锦州	48/48	18~70	65.63	利奈唑胺 + 常规抗结核治疗方案	常规抗结核治疗方案	①②⑤
李昕艳 2014 ^[26]	吉林磐石	28/28	29~68	62.50	利奈唑胺 + 常规抗结核治疗方案	常规抗结核治疗方案	①③④⑥⑦⑧⑨⑩
王月 2013 ^[27]	北京	12/12	16~65	75.00	利奈唑胺 + 常规抗结核治疗方案	常规抗结核治疗方案	①②③④

注: * 具体见 1.1.4 结局指标

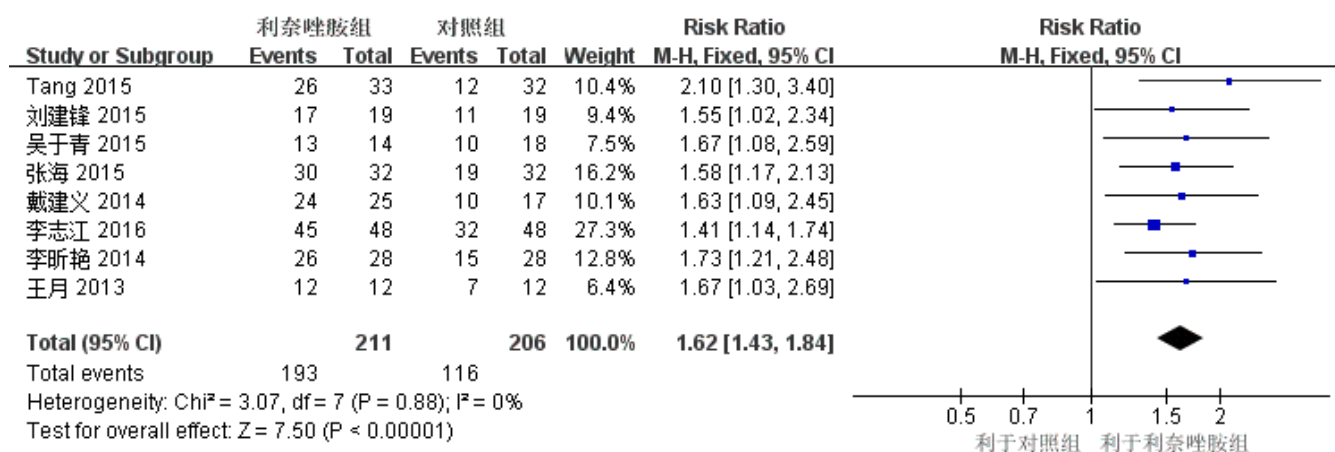


图 1 利奈唑胺组与对照组患者痰菌阴转率的 Meta 分析森林图

2.3.2 病灶吸收率 7个RCT^[21-25]比较了病灶吸收率,见图2。各研究间同质性较好($P=0.19$, $I^2=32\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,利奈唑胺组的病灶吸收率高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.92$, 95% $CI:1.59\sim2.32$, $P<0.00001$)。

2.3.3 空洞闭合率 7个RCT^[20-24, 26-27]比较了空洞闭合率,见图3。各研究间同质性好($P=0.98$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,利奈唑胺组的空洞闭合率高于对照组,差异有统计学意义($RR=2.09$, 95% $CI:1.66\sim2.63$, $P<0.00001$)。

2.3.4 症状改善率 4个RCT^[23-24, 26-27]比较了症状改善率,见图4。各研究间同质性好($P=0.84$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,利奈唑胺组的症状改善率高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.45$, 95% $CI:1.26\sim1.67$,

$P<0.0001$)。

2.3.5 总体不良反应发生率 3个RCT^[21-22, 25]比较了总体不良反应发生率,见图5。各研究间同质性好($P=0.53$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,两组的总体不良反应发生率差异无统计学意义($RR=1.39$, 95% $CI:0.86\sim2.25$, $P=0.18$)。

2.3.6 贫血或白细胞减少发生率 5个RCT^[21-24, 26]比较了贫血或白细胞减少发生率,见图6。各研究间同质性好($P=0.80$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,两组的贫血或白细胞减少发生率差异无统计学意义($RR=1.08$, 95% $CI:0.66\sim1.76$, $P=0.77$)。

2.3.7 末梢神经炎发生率 5个RCT^[20-21, 23-24, 26]比较了末梢神经炎发生率,见图7。各研究间同质性较好($P=0.26$, $I^2=25\%$),采用固定效应模型。

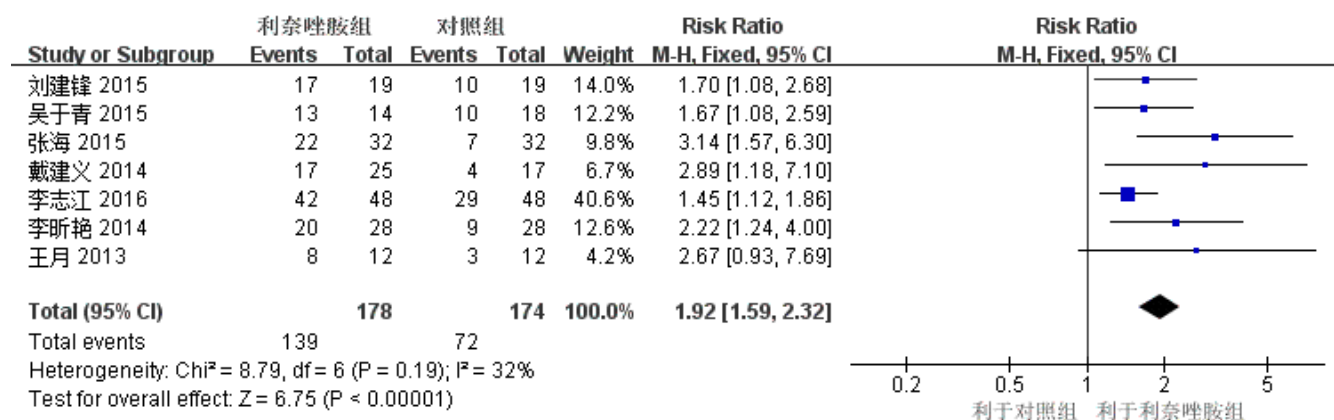


图2 利奈唑胺组与对照组患者病灶吸收率的Meta分析森林图

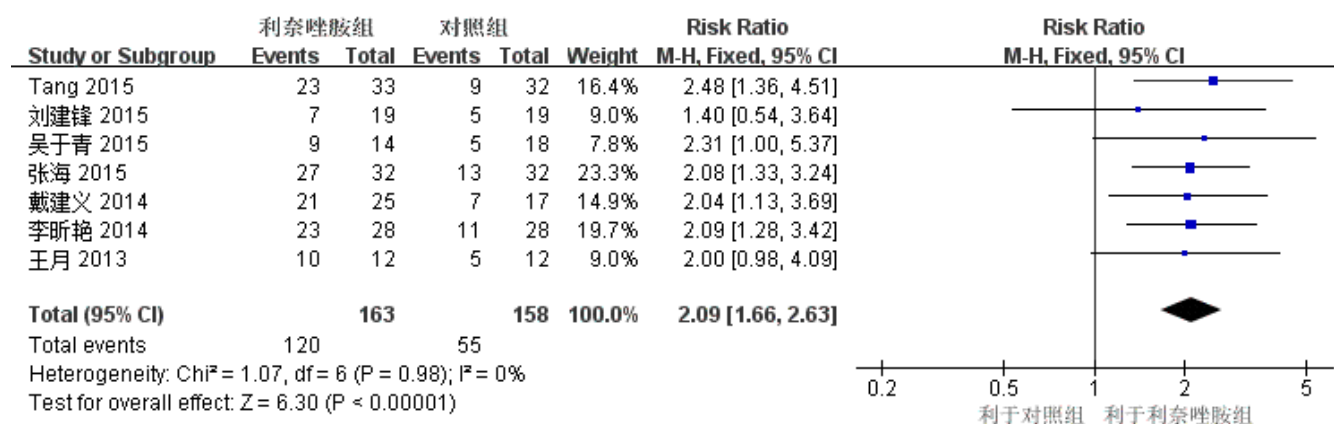


图3 利奈唑胺组与对照组患者空洞闭合率的Meta分析森林图

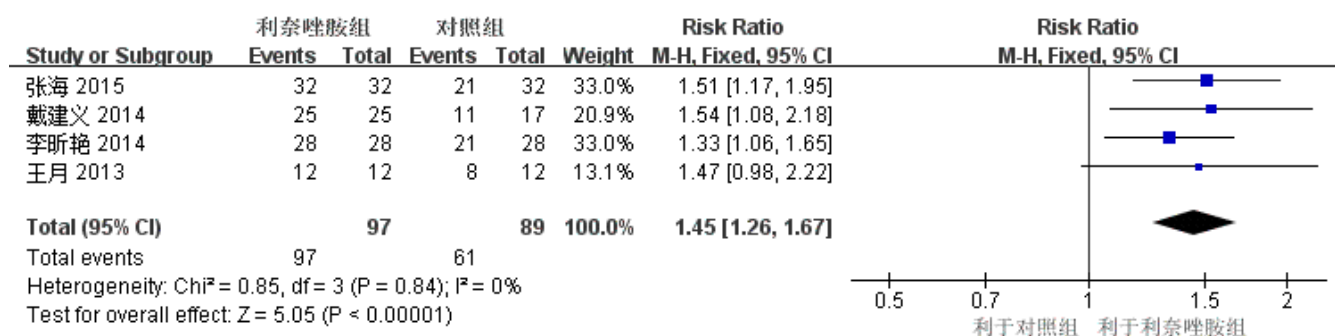


图4 利奈唑胺组与对照组患者症状改善率的 Meta 分析森林图

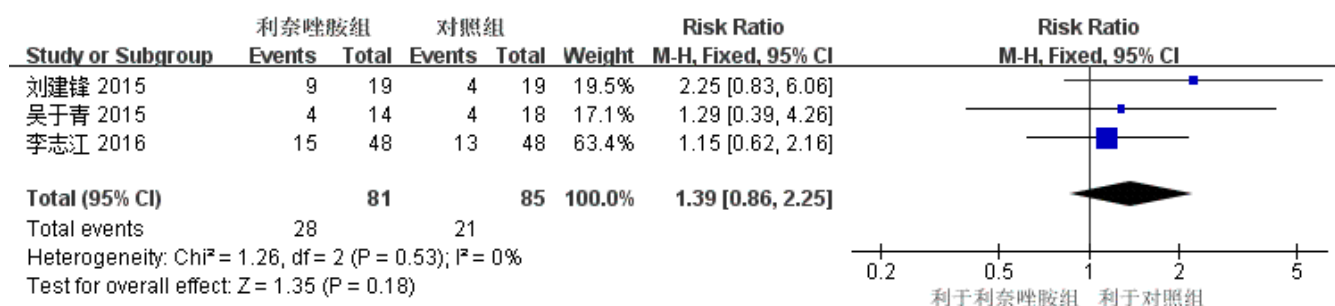


图5 利奈唑胺组与对照组患者总体不良反应发生率的 Meta 分析森林图

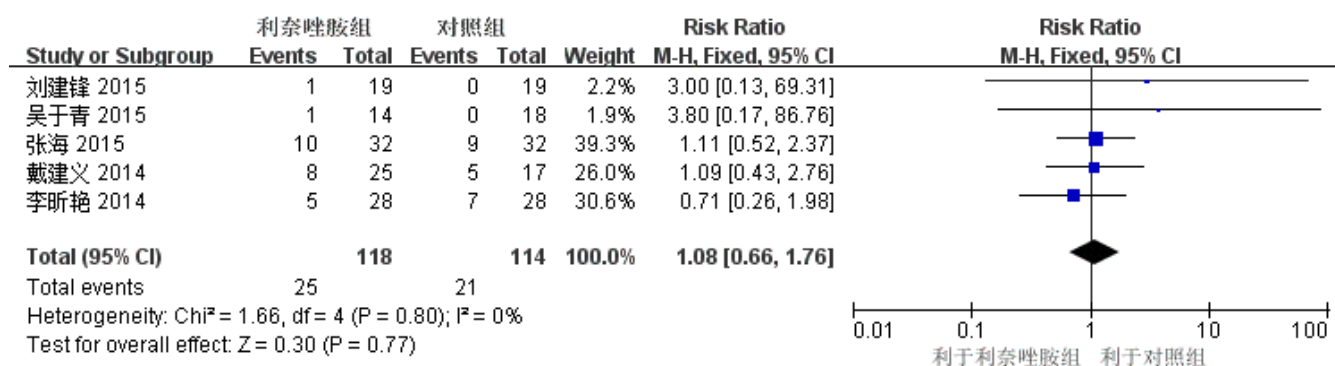


图6 利奈唑胺组与对照组患者贫血或白细胞减少发生率的 Meta 分析森林图

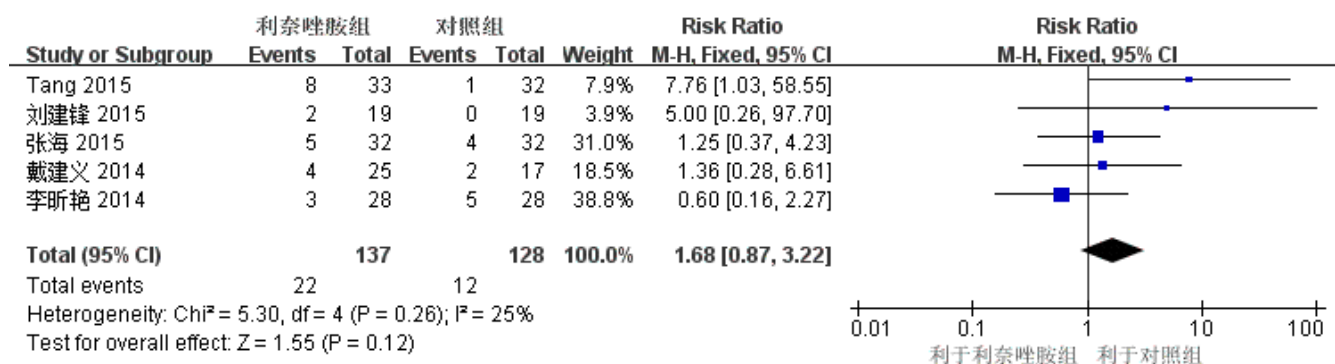


图7 利奈唑胺组与对照组患者末梢神经炎发生率的 Meta 分析森林图

Meta 分析结果显示, 两组的末梢神经炎发生率差异无统计学意义 ($RR=1.68$, 95% $CI: 0.87\sim 3.22$, $P=0.12$)。

2.3.8 胃肠道症状发生率 6 个 RCT^[20-24,26] 比较了胃肠道症状发生率, 见图 8。各研究间同质性较好 ($P=0.13$, $I^2=41\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 两组的胃肠道症状发生率差异无统计学意义 ($RR=1.53$, 95% $CI: 1.00\sim 2.33$, $P=0.05$)。

2.3.9 尿蛋白强阳性发生率 3 个 RCT^[23-24,26] 比较了尿蛋白强阳性发生率, 见图 9。各研究间同质性较好 ($P=0.30$, $I^2=17\%$), 采用固定效应模型。

Meta 分析结果显示, 两组的尿蛋白强阳性发生率差异无统计学意义 ($RR=0.95$, 95% $CI: 0.50\sim 1.82$, $P=0.89$)。

2.3.10 凝血指标异常发生率 3 个 RCT^[23-24,26] 比较了凝血指标异常发生率, 见图 10。各研究间同质性较好 ($P=0.88$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 两组的凝血指标异常发生率差异无统计学意义 ($RR=0.84$, 95% $CI: 0.42\sim 1.68$, $P=0.62$)。

2.4 敏感性分析

以上结局指标中各研究间的同质性均较好, 均不需进行敏感性分析。

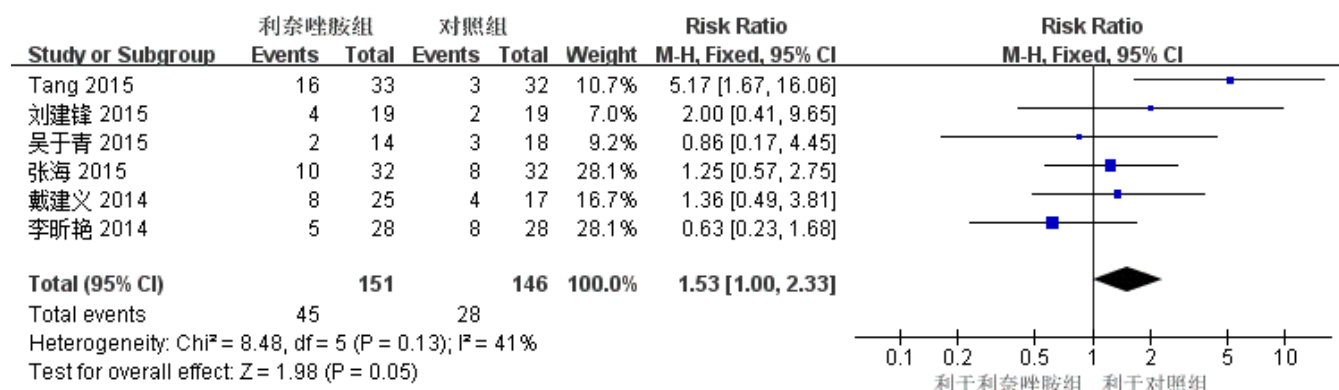


图 8 利奈唑胺组与对照组患者胃肠道症状发生率的 Meta 分析森林图

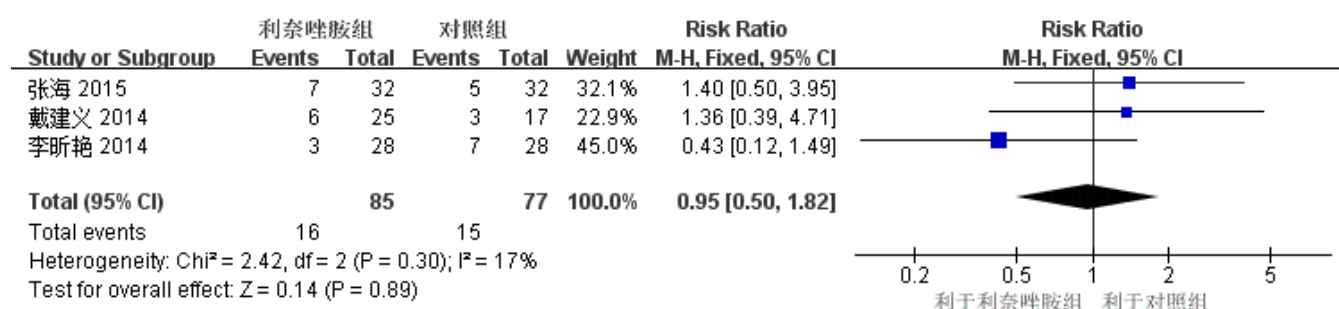


图 9 利奈唑胺组与对照组患者尿蛋白强阳性发生率的 Meta 分析森林图

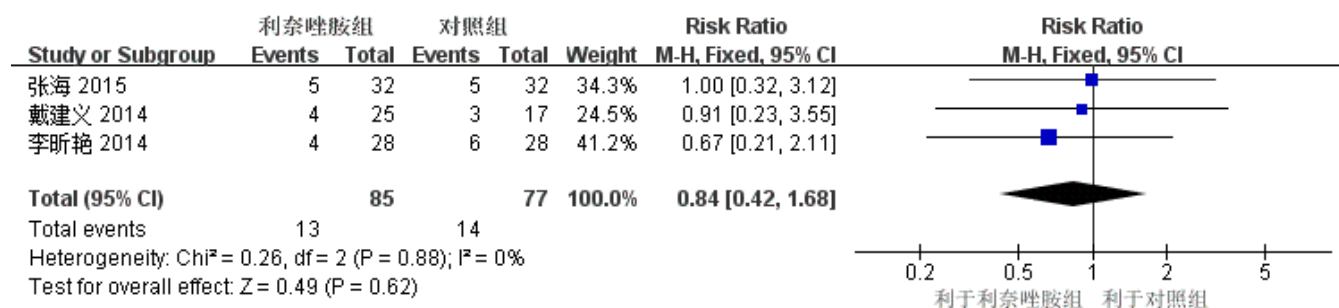


图 10 利奈唑胺组与对照组患者凝血指标异常发生率的 Meta 分析森林图

2.5 发表偏倚分析

以上结局指标中的研究数量均较少,均未能进行漏斗图分析。

3 讨论

目前已有多项系统评价或 Meta 分析评估了利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药结核病的疗效与安全性^[9,13-17],但这些系统评价或 Meta 分析采用的评价指标适用于耐多药和广泛耐药肺结核的专属性较差,不能系统和全面地评价出利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效与安全性。此外,目前已发表的评估利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药结核病的系统评价或 Meta 分析纳入的文献大多为回顾性的病例报告,这类文献由于未采用随机、对照和盲法的研究方法,其增大了选择偏倚和发表偏倚的风险^[14,18]。考虑到近几年已有多篇关于利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的 RCT 发表,本次 Meta 分析只纳入 RCT,专属性地评估了利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效与安全性。

有效性方面,本次 Meta 分析结果显示,利奈唑胺组的痰菌阴转率、病灶吸收率、空洞闭合率和症状改善率均高于对照组($P<0.05$),说明利奈唑胺联合常规抗结核治疗方案治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效优于常规抗结核治疗方案。这与之前报道的利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药结核病的系统评价或 Meta 分析的研究结果相似,如虞涛等^[16]的研究表明利奈唑胺治疗耐多药结核病的疗效较好,其合并成功率为 76.3% (95% CI :67.8~83.1)。Agyeman 等^[13]的研究同样表明利奈唑胺是治疗耐多药和广泛耐药结核病的一个可行的选择,其合并治疗成功率和合并痰菌阴转率分别为 77.36% (95% CI :71.38~82.839)和 88.45% (95% CI : 83.82~92.38)。

利奈唑胺的严重不良反应主要有骨髓抑制(贫血、白细胞减少等)、末梢神经炎和乳酸性酸中毒。此外,利奈唑胺可引起的不良反应还包括:胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻等)、口腔和阴道念珠菌感染、高血压、凝血指标异常、皮疹、瘙痒、头痛、失眠、肾功能异常等^[1,10-11]。本次 Meta 分析结果显示,利奈唑胺组的总体不良反应发生率、贫血或白细胞减少发生率、末梢神经炎发生率、胃肠道症状

发生率、尿蛋白强阳性发生率和凝血指标异常发生率与对照组相比均无统计学差异($P \geq 0.05$),说明利奈唑胺联合常规抗结核治疗方案治疗耐多药和广泛耐药肺结核的安全性与常规抗结核治疗方案相当。虞涛等^[16]的研究表明利奈唑胺治疗耐多药结核病的安全性较好,其研究结果与本次 Meta 分析的结果相似。但也有研究持相反的观点,如 Cox 等^[15]的研究表明利奈唑胺治疗复杂耐药结核病的不良反应发生率高达 61.48% (95% CI :40.15~82.80),并且有 36.23% (95% CI :20.67~51.79)的患者因不良反应而中断治疗。研究结果间的不一致可能与不同研究中纳入患者的数量和种族不同、利奈唑胺使用的剂量和疗程不同等有关。

本研究的局限性包括:①语种和地域的影响,本研究的语种仅限定为英文和中文,经检索后纳入文献 1 篇为英文、7 篇为中文,且以上文献均为在中国进行的 RCT,故本研究结果的外推性受到一定的限制;②纳入研究的数量较少,且部分纳入研究的样本量偏小,可能会影响 Meta 分析的检验效能;③部分纳入研究评价的结局指标不全面,存在发表偏倚的潜在可能;④纳入的各项研究中利奈唑胺的使用剂量、疗程、结局指标的评价标准等不尽相同,可能会影响研究结果的可靠性。

综上所述,当前证据表明,利奈唑胺联合常规抗结核治疗方案治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效优于常规抗结核治疗方案,且安全性与常规抗结核治疗方案相当。受纳入研究数量和质量的限制,本研究结论尚需在全球不同的国家和地区开展更多中心、大样本、高质量的 RCT 进行验证。此外,在后续的研究中,还需进一步探讨利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的最佳剂量和疗程,以为临床决策提供更多的证据。

【参考文献】

- [1] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南 (2015)[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.
- [2] WHO. Global tuberculosis report 2015[EB/OL]. (2016-02-02)[2017-10-10]. http://www.apps.who.int/iris/bit-stream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1 Accessed 2 Feb 2016.
- [3] WHO. Multidrug - resistant tuberculosis (MDR - TB)[EB/OL]. (2016-02-02)[2017-10-10]. <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/en/> Accessed 2 Feb 2016.

- [4] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [5] 肖成志. MDR-TB的化疗和化疗实施[J]. 临床药物治疗杂志, 2005, 3(2): 27-31.
- [6] Alcala L, Ruiz-Serrano J M, Turegano C P, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1): 416-417.
- [7] Guna R, Munoz C, Dominguez V, et al. In vitro activity of linezolid, clarithromycin and moxifloxacin against clinical isolates of *Mycobacterium kansasii*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(6): 950-953.
- [8] Yang C, Hong L, Wang D, et al. In vitro activity of linezolid against clinical isolates against *Mycobacterium tuberculosis*, including multi-drug resistant and extensively drug-resistant strains from Beijing, China[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2012(65): 240-242.
- [9] 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.
- [10] 杨九一, 顾健. 利奈唑胺和万古霉素对重症监护治疗病房革兰阳性球菌感染患者治疗效果的 Meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(3): 61-66.
- [11] 白艳, 王羽凝, 李其, 等. 利奈唑胺不良反应的文献计量分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31 (24): 2459-2461.
- [12] Falzon D, Jaramillo E, Schünemann H. The 2011 update of the World Health Organization guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(3): 516-528.
- [13] 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): 1-17.
- [14] 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.
- [15] Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(4): 447-454.
- [16] 虞涛, 王旭, 吴鉴今, 等. 利奈唑胺治疗耐多药结核病的疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2014, 25 (8): 731-735.
- [17] 黄海荣, 于霞, 姜广路, 等. 利奈唑胺治疗耐多药结核病的初步评价[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(5): 275-279.
- [18] 刘建平, 牟钰洁. 临床科研方法概论(二)——观察性研究[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(4): 243-245.
- [19] 管红珍, 彭智聪, 傅鹰. 循证医学中文献证据等级标准的系统性综述[J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(3): 145-148.
- [20] Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China[J]. *Eur Respir J*, 2014, 45(1): 161-170.
- [21] 刘建峰, 雷建平, 徐小花, 等. 利奈唑胺治疗耐多药结核病疗效研究[J]. 江西医药, 2015, 50(12): 1319-1322.
- [22] 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 // 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汇编[C]. 安徽: 安徽省胸科医院(安徽省结核病研究所), 2015: 100-103.
- [23] 张海, 焦月琴, 朱增红. 利奈唑胺治疗广泛耐药性结核的临床疗效分析[J]. 中国医学工程, 2015, 23 (11): 56.
- [24] 戴建义, 苏菲菲, 黄墨荷, 等. 利奈唑胺治疗结核病的临床疗效及安全性[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(3): 375-377.
- [25] 李志江. 对耐多药结核病(MDR-TB)患者采用含利奈唑胺联合方案治疗的临床效果研究[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(7): 881-882.
- [26] 李昕艳. 利奈唑胺治疗广泛耐药结核病的疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2014(12): 169-170.
- [27] 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.