

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201127.1548.032.html\(2020-11-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201127.1548.032.html(2020-11-27))

几种极具潜力的抗耐药结核新药研究进展*

王国兵¹, 古秀娟¹, 邓建军^{1,2} 综述, 曾娅莉^{1,2,△} 审校

(1. 西南医科大学临床检验系, 四川泸州 646000; 2. 四川绵阳四〇四医院临床检验科 621010)

[摘要] 耐药结核病患者治疗疗效差、病死率高、经济负担重, 因此针对抗结核新药的研究和应用显得十分必要。该文对近年来国内外新上市的抗结核新药和正处于研发阶段的抗结核传统中药的研发历史、抗菌机制、应用潜力和最新临床研究进展进行综述, 为耐药结核病的治疗及新药的研发提供参考。

[关键词] 结核分枝杆菌; 耐药结核病; 新药; 研发; 进展

[中图分类号] R978.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)01-0146-04

Research progress of several promising new drugs against drug-resistant tuberculosis*

WANG Guobing¹, GU Xiujuan¹, DENG Jianjun^{1,2}, ZENG Yali^{1,2,△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621010, China)

[Abstract] Because of the poor curative effect, high fatality rate and heavy economic burden of drug-resistant tuberculosis, it is necessary to study and apply new anti-tuberculosis drugs. In this paper, the research history, antibacterial mechanism, application potential and the latest clinical research progress of new anti-tuberculosis drugs and traditional Chinese medicines in the development stage domestic and abroad in recent years were reviewed, so as to provide references for the treatment of drug-resistant tuberculosis and the research and development of new drugs.

[Key words] Mycobacterium tuberculosis; MDR-MTB; new drug treatment; drug-resistant tuberculosis; progress

结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 是威胁人类健康的病原体之一。遏制全球结核病流行, 提高人民的生活质量将是人类可持续发展目标的重要构成, 但结核病防控形势不容乐观。最新全球结核病疫情报告指出 2018 年全球新确诊结核病患者约 1 000 万例, 发病率为 0.13%, 其中耐多药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 和广泛耐药结核病 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) 占 21%, MDR-TB/XDR-TB 治疗疗程长、成本高、药物毒副作用大、病情进展快、致死率高。目前常规抗结核药物极易产生耐药性, 毒副作用明显, 所以新型抗结核药物的研发应运而生, 其抗菌效果和毒副作用将成为研究热点。本文就目前几种极具代表性的抗耐药结核候选药的抗菌机制和临床研

究进展综述如下。

1 二芳基喹啉类

贝达喹啉 (Bedaquiline, BDQ) 是 2012 年获批用于耐药性结核病 (drug-resistant tuberculosis, DR-TB) 的治疗。该药主要作用于 MTB 内部三磷酸腺苷 (adenosinetriphosphate, ATP) 合成酶的质子泵, 限制质子正常运动, 抑制 ATP 合成酶活性以达到杀菌作用。BDQ 易使 MTB 产生耐药性, 目前已知与 BDQ 耐药相关的基因有 *atpE*、*Rv0678* 和 *pepQ*^[1]。有研究发现 BDQ 通过使 MTB ATP 合成酶的结合位点和整体结构变形来阻碍 MTB 的离子穿梭。配体结合腔的三重突变 (L59 V、E61D 和 I66 M) 是新发现的 BDQ 耐药菌株的特征^[2], 直接限制了 BDQ 的抗菌潜力。2017 年关于 428 例 MDR-TB 的多中心研究显示, 在

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(41472046); 四川省科技厅重点项目(2019YFS0090); 四川省绵阳市科技局项目(150170)。作者简介: 王国兵(1989—), 主管技师, 硕士, 主要从事抗耐药结核新药研发。△ 通信作者, E-mail: 631734429@qq.com。

15 个国家或地区使用含 BDQ 的治疗方案治疗成功率高达 77%^[3]。服用该药的患者存在诸多毒副反应(如白细胞计数减低、胃肠道不适、血尿酸增高和肝功能损害等),且有 5.8% 的病例因无法耐受而放弃^[3]。有学者利用喹啉类药物的特殊结构,从其衍生物入手进行喹啉类抗耐药结核药物新的分子设计从而改进分子结构,使用 Molinspiration 软件计算其理化参数后进行相关验证研究^[4]。目前对喹啉类抗耐药结核药物研究目的明确,将从 BDQ 耐药结核菌株基因和喹啉类衍生物分子设计两大方向深入,必将彻底优化 BDQ 结构和功能,加强抗耐药结核疗效并改善毒副作用。

2 硝基咪唑类

地拉曼尼(Delamanid, DLM)是由日本大冢制药研发的新型抗结核药物,可抑制分枝菌酸的合成进而发挥抗菌作用。2014 年该药在日本、欧洲等地获批上市。研究显示 DLM 对 MTB 90% 抑菌浓度(minimum inhibitory concentration that inhibits 90% growth, MIC₉₀)为 0.012 mg/L,远低于利福平(MIC₉₀ 0.288 mg/L)和异烟肼(MIC₉₀ 0.099 mg/L)等一线抗结核药物。最新一项针对 DLM 基因研究发现,抑制细胞壁合成的基因表达较弱,而影响细菌有氧呼吸的高程度诱导基因存在明显表达。证明致使细菌呼吸道中毒是 DLM 杀菌的重要机制^[5]。为验证 DLM 的临床有效性,在纳入研究的多重耐药肺结核患者中,服用 DLM 大于 180 d 的患者痰培养转阴率高达 74.5% [95% 置信区间(confidence interval, CI)为 67.7%~80.5%];而服用 DLM 60 d 的结核菌阳性患者转阴率远低于服用 180 d 的患者,仅为 55.0% (95% CI 为 48.3%~61.6%)。最近在南非 Khayelitsha 地区完成的青少年耐利福平的结核病(RR-TB)使用含 BDQ、DLM 或二者兼有的非注射用药方案的回顾性研究,包括从 2015 年 2 月至 2018 年 6 月开始此方案治疗 22 例青少年 RR-TB 患者,治疗结局为:成功治疗 17 例(77%),随访失败 2 例(9%),治疗失败 2 例(9%),死亡 1 例(5%)。说明 DLM 的免注射疗法对青少年 DR-TB 有效且耐受性良好^[6]。在毒副作用方面,胃肠道不适和失眠常见,也有研究表明 DLM 主要引起 QT 间隔延长,但没有因此直接触发患者心脏意外^[7]。总体上看 DLM 是目前 MDR-TB 治疗的有利补充,鉴于充分的利用前景,科研人员应深入对其抗菌基因机制和毒副作用的进行研究和改良,相信必将给 MDR-TB 患者带来福音。

3 吩噻嗪类

氯法齐明(Clofazimine, CFZ)最开始是对麻风病的治疗有积极作用的一种吩噻嗪类药物,最新研究表明

其具有缩短结核治疗周期的潜力。作为一种常规抗耐药结核药物,其具有很多有待被发现的新功效,老药新用价值颇高。CFZ 的作用机制尚未充分阐明,目前比较明确的有以下 3 点:(1) CFZ 通过与甲基萘醌竞争电子而产生还原型 CFZ,最终通过释放活性氧而产生抗菌作用;(2) CFZ 可以抑制 K⁺ 的吸收,并可通过干扰菌膜正常电位而致使 MTB 生电反应紊乱,以此发挥抗菌作用;(3) CFZ 的半衰期(t_{1/2})较长,抗菌效能持久。基于以上 3 种抗菌原理,在巴西进行的最大 CFZ 临床研究^[8]取得了超过 60% 的成功率,认为 CFZ 与吡咯烷胺治疗效果相当。2019 年中国首都医科大学 DU 等^[9]报道了一项前瞻性、随机与多中心的研究。对照组患者接受 18 个月的常规治疗方案,而试验组患者接受含有 CFZ 的 12 个月的治疗方案。尽管试验组与对照组在各自治疗期内的结核杆菌痰培养转阴率差异不显著。但是,在治疗结束后 3 个月,试验组患者中 68.7% 痰培养转阴,而对照组患者中仅有 55.9% 痰培养转阴,两组差异明显,反映出 CFZ 对 MTB 具有良好的抗菌活性。但 CFZ 治疗引发胃肠道不适、色素沉着、神经系统疾病^[10]等健康威胁突出,因此,提高安全性和疗效的研究将持续推进。2019 年中国疾病预防控制中心的研究报告^[11]认为 CFZ 和莫西沙星的联合应用具有很好的协同作用,二者联合可能是治疗 MDR-TB 的一种有潜力的药物方案。

4 碳青霉烯类

目前碳青霉烯(Carbapenems, CRE)类药物是临床治疗革兰阴性杆菌感染效果确切的药物^[12-13],在棒酸参与下可破坏 MTB 细胞壁,从而达到抑菌作用。CRE 的主要代表药物有美罗培南、亚胺培南和厄他培南。最新研究表明 CRE 对 MTB-L, D-转肽酶 5(Ldt-Mt5)有良好的抑制作用,LdtMt5 受抑制的 MTB 菌株生长异常,研究证实亚胺培南和美洛培南的高活化自由能(ΔG)使其与 LdtMt5 结合不足。因此现在研究重点在于降低 CRE 药物 ΔG 来抑制 LdtMt5 的效果。1, D-转肽酶 2(LdtMt2)是 MTB 中的必需蛋白,在疾病的慢性阶段负责毒力生长。有研究使用了一个混合的两层 ONIOM[B3LYP / 6-31G + (d); AMBER]模型来广泛研究 LdtMt2 与 4 个 CRE(biapenem, imipenem, 美罗培南和 tebipenem)的结合相互作用,确定药物-酶复合后的分子机制。所有复合物的 ΔG 、焓(ΔH)和熵(ΔS)表明,碳青霉烯类化合物对 Ldt Mt2 具有合理的结合作用。为了进一步明确 CRE-LdtMt2 复合物的分子间相互作用的性质,对复合物的 QM 区(卡培培南和 Ldt Mt2 的活性残基)进行了深入分析。表明酶催化残基与选定配体之间的

氢键相互作用和电荷从键到反键轨道的转移增强了 CRE-LdtMt2 复合物的结合和稳定性^[14]。厄他培南是治疗 MDR-TB 合适的选择,厄他培南半衰期较长,每日单次肠外给药即可^[15],因此厄他培南更有利于家庭护理或日间医院管理。但是 CRE 类药物给药部位选择局限,可能诱导人体共生细菌产生更强的耐药性,药物价格昂贵。因此,给药途径受限和过高的医疗成本限制了 CRE 在经济欠发达国家和地区临床抗结核治疗中的运用。

5 恶唑烷酮类

利奈唑胺(Linezolid, LZD)是恶唑烷酮类代表性抗生素。临床上该药主要应对革兰阳性球菌感染的治疗^[16-18]。此类药物通过抑制细菌蛋白质的合成,从而阻止细菌生长繁殖,达到杀菌作用。LZD 在许多药物试验方案中已证明具有治疗 XDR-TB 的功效。从全球 11 个国家进行的 12 项研究中收集的数据进行系统回顾和荟萃分析显示,含有 LZD 的方案在治疗 MDR-TB 成功率为 82%,具有显著疗效^[19]。有研究表明 LZD 联合异烟肼和利福平对抗 MTB 效果优于单独使用^[20],但是具体的联合用药方案和临床验证仍有待进一步确认。由于 LZD 的危害性和耐受性较差,过半的患者出现了包括血液系统、神经系统和消化系统的药物不良反应。因此 LZD 需要进行高质量的临床研究,尤其是针对个体代谢治疗方案的研究^[21],以便更好地帮助临床选择剂量,在满足疗效的同时尽量减少不良反应。

6 新型抗结核药——青蒿素

尽管目前抗结核药物仍以西药为主,但是近年关于传统中药抗结核的相关研究也时见报道。目前已有报道认为苦参、大蒜、独山瓜馥木、益母草^[22]和青蒿素等中药都具有抗 MTB 的作用。其中对于单体青蒿素及衍生物的研究较为深入,10 年前国内学者研究证实青蒿琥酯及双氢青蒿素(DHA)能逆转 MTB 的耐药性,增加药物对耐药性 MTB 菌株的敏感性。2017 年韩国学者通过体外实验发现青蒿素和青蒿琥酯可以明显抑制 H37Rv 菌株的生长^[23]。可以作为新一代安全、有效治疗结核病的新型抗结核药物的候选药物,建议其作为一种有效阻断或抑制 MTB 耐药性的增强剂。这需要通过动物研究和临床试验进一步研究其有效性和安全性。值得一提的是青蒿素衍生物也在动物实验和体外实验中被证实对 MTB 有较好的抑制作用,且对人白血病单核巨噬细胞无明显细胞毒性,说明青蒿素衍生物是具有极大潜力的抗结核先导化合物。2019 年印度学者发表了题为《双氢青蒿素及其衍生物:一类新的抗结核药物》的文章,通过 DHA 转化的 8 个酰基衍生物,分析评估其对 MTB H37Rv

强毒株的作用^[24]。结果表明,纳入研究的 8 种衍生物均具有一定的抗 MTB 活性,但其中 12-O-间-茴香基二氢青蒿素抗菌活性最高。此外,研究者还证实了一线抗结核药物异烟肼和利福平与 12-O-间-茴香基二氢青蒿素的协同抗结核活性,其中与利福平的协同作用更为明显。因此可大胆推测青蒿素类新型抗耐药结核药物将具有更低的全身毒性和更高的治愈率,必将为开发价廉、无害抗结核新药奠定基础。

7 纳米类抗结核药物

近年来,纳米技术在抗结核方面取得突破性成果,通过纳米抗结核药物的药效学、药物代谢动力学性能,可将药物直接递送至靶细胞,提高药物的生物相容性、溶解度、细胞摄取率、治疗指数的同时减少毒副作用。如将利福平封装于不同粒径的纳米叶酸液晶态微粒中,调节多项参数以控制利福平的释放,可使利福平浓度持续平稳释放 25 d。动物实验发现纳米利福平在大鼠体内药物有效活性、药物浓度稳定时间、最大血药浓度均有明显改善。基于此结果,国内学者曾娅莉团队设计将 DHA 及其衍生物纳米化后抗结核的研究,该纳米药物体外对 MTB 尤其是耐药性 MTB 的抑制效果较好,初步探讨了纳米青蒿素衍生物抗 DR-TB 的机制与破坏 MTB 的细胞壁通透性的关系,该团队将进行纳米化 DHA 的动物实验,期待在不久的将来能够得到突破性科研成果。

8 展 望

当前结核病的治疗、抗结核药物的研究主要集中在西医西药上。研究人员一方面从 MTB 产生耐药性的分子和基因机制入手,从源头上找突破口,另一方面着力于药物改进与开发,对近几年展现出巨大潜力的部分抗耐药结核新药进行更深层次的研究,主要加强抑菌性能和减少毒副作用。在此基础上进行抗结核新药动物药物代谢和毒力实验,为结核新药研发奠定坚实基础。近年中药对于结核病的治疗方兴未艾,比如新近发现的青蒿素及其衍生物在抑制 XDR-TB 方面的效果值得关注。因此,在继续传统西药与体外抗结核研究的同时将视野转移到颇具潜力的中药或/和联合西药治疗结核的新研究,挖掘此类药物的潜在抗菌效能。如将青蒿素及其衍生物(纳米化/非纳米化)与新型抗结核药物 DLM/CFZ/LZM 等联合运用于 DR-TB 的治疗,这或将为人人类抗击结核病寻找到新的突破口。

参考文献

- [1] NGUYEN T, ANTHONY R M, BANULS A L, et al. Bedaquiline resistance: its emergence,

- mechanism, and prevention[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(10):1625-1630.
- [2] SALIFU E Y, AGONI C, OLOTU F A, et al. Triple mycobacterial ATP-synthase mutations impedes Bedaquiline binding: atomistic and structural perspectives[J]. *Comput Biol Chem*, 2020, 85:107204.
- [3] BORISOV S E, DHEDA K, ENWEREM M, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5):1700387.
- [4] VILLAMIZAR-MOGOTOCORO A F, VARGAS-MÉNDEZ L Y, KOUZNETSOV V V. Pyridine and quinoline molecules as crucial protagonists in the never-stopping discovery of new agents against tuberculosis[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 151:105374.
- [5] VAN DEN BOSSCHE A, VARET H, SURY A, et al. Transcriptional profiling of a laboratory and clinical *Mycobacterium tuberculosis* strain suggests respiratory poisoning upon exposure to delamanid [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2019, 117:18-23.
- [6] MOHR-HOLLAND E, REUTER A, FURIN J, et al. Injectable-free regimens containing bedaquiline, delamanid, or both for adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa [J]. *E Clin Med*, 2020, 20:100290.
- [7] LIU Y, MATSUMOTO M, ISHIDA H, et al. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 111:20-30.
- [8] DALCOLMO M, GAYOSO R, SOTGIU G, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis; a nationwide report from Brazil [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3):1602445.
- [9] DU Y, QIU C, CHEN X, et al. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized control trial in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 71(4):1047-1054.
- [10] LI G, XU Z, JIANG Y, et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against mycobacterium tuberculosis in China [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(5):642-646.
- [11] LI Y, CHEN L Y, JIANG J S, et al. Carbapenems vs β -lactam monotherapy or combination therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(10):394.
- [12] CANO Á, GUZMÁN-PUCHE J, GARCÍA-GUTIÉRREZ M, et al. Use of carbapenems in the combined treatment of emerging ceftazidime/avibactam-resistant and carbapenem-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections; report of a case and review of the literature [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019, 22:9-12.
- [13] LIANG E H, CHEN L H, MACY E. Adverse reactions associated with penicillins, carbapenems, monobactams, and clindamycin: a retrospective population-based study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(4):1302-1313.
- [14] NTOMBELA T, FAKHAR Z, IBEJI C U, et al. Molecular insight on the non-covalent interactions between carbapenems and L, D-transpeptidase 2 from *Mycobacterium tuberculosis*: ONIOM study [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2018, 32(6):687-701.
- [15] TIBERI S, D'AMBROSIO L, DE LORENZO S, et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1):333-336.
- [16] SHADDIX G, PATEL K, SIMMONS M, et al. Successful clearance of persistent methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia with daptomycin, linezolid, and meropenem salvage therapy [J]. *Case Rep Infect Dis*, 2019, 2019:5623978.
- [17] 方芳, 李雪寒, 李一荣. 耐利奈唑胺头状葡萄球菌耐药性及患者临床特征 [J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(10):917-923.
- [18] 于淑颖, 肖盟, 杨文航, 等. 评估国产利奈唑胺对葡萄球菌和肠球菌体外抗菌活性 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(4):400-404. (下转第 154 页)

inhibitor development in patients with severe hemophilia A[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(2):263-265.

- [28] PAVLOVA A, DIAZ-LACAVA A, ZEITLER H, et al. Increased frequency of the CTLA-4 49 A/G polymorphism in patients with acquired haemophilia A compared to healthy controls [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(2):355-360.
- [29] 张超贤, 郭李柯, 张利利, 等. TNF- α 基因启动子-308G/A 与 PPAR- γ 2 基因-C34G 多态性的交互作用与急性胰腺炎及其严重程度关系[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2017, 38(1):76-82, 87.
- [30] SOORI S, DADASHIZADEH G, DORGALALEH A, et al. Relationship between single-nucleotide polymorphisms of tumor necrosis factor alpha, interleukin-10, factor II and factor v with risk of inhibitor development in patients with severe hemophilia A[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2019, 19(3):228-232.
- [31] 张露璐, 余自强, 张威, 等. TNF- α 及 CTLA-4 基因多态性与中国汉族血友病 A 患者血浆凝血因子 VIII 抑制物发生的相关性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3):168-172.
- [32] 刘幸, 欧阳兵, 孙辉, 等. HLA-DRB1、HLA-DQB1 基因多态性与云南汉族人群耐多药肺结核病的关联研究[J]. *中国药师*, 2020, 23(9):1772-

1775.

- [33] KEMPTON C L, PAYNE A B. HLA-DRB1-factor VIII binding is a risk factor for inhibitor development in nonsevere hemophilia: a case-control study [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(14):1750-1755.
- [34] PAYNE A B. The association between genetic variants involved in immune response and inhibitors among persons with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2017, 1:10-11.
- [35] HOSSEINI S, ARABI S, YARI F, et al. HLA-DRB1 * 01: 01, but not HLA-DRB1: 1503 or HLA-DRB1 * 11, is associated with decreased inhibitor risk in Iranian hemophilia A patients [J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(5):669-673.
- [36] KIM H Y, CHO J H, KIM H J, et al. Ethnicity-specific impact of HLA I / II genotypes on the risk of inhibitor development: data from Korean patients with severe hemophilia A [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(9):1695-1700.
- [37] DE ALENCAR J B, MACEDO L C, DE BARROS M F, et al. Importance of immune response genes in hemophilia A [J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2013, 35(4):280-286.

(收稿日期:2020-03-11 修回日期:2020-08-21)

(上接第 149 页)

- [19] 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.
- [20] SANTOS N, SCODRO R, DE ALMEIDA A L, et al. Combinatory activity of linezolid and levofloxacin with antituberculosis drugs in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 111:41-44.
- [21] SOTGIU G, PONTALI E, MIGLIORI G B. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios [J]. *Eur Re-*

spir J, 2015, 45(1):25-29.

- [22] 韩立芬, 宋善敏, 甘梦兰, 等. 益母草抗结核分枝杆菌成分的跟踪分离 [J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(12):2146-2149.
- [23] CHOI W H. Novel pharmacological activity of artesunate and artemisinin: their potential as anti-tubercular agents [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(3):30.
- [24] KALANI K, CHATURVEDI V, TRIVEDI P, et al. Dihydroartemisinin and its analogs: a new class of antitubercular agents [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(8):594-599.

(收稿日期:2020-05-29 修回日期:2020-09-02)