

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.034

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201228.1140.032.html>(2020-12-29)

免疫应答细胞因子基因的多态性对 FⅧ抑制物形成的影响*

李 芬,杨金荣,武 坤 综述,曾 云[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院血液科/云南省血液病研究中心 650032)

[摘要] 该综述通过总结抑制物产生的机制及参与该机制的免疫调节因子的基因多态性认为:免疫调节机制在抑制物产生及血友病治疗中具有重要的作用;该作用与参与免疫调节的相关因子的基因多态性有密切联系,也就是免疫调节因子基因的多态性与抑制物产生的风险有关;该结论指导医务人员可以从免疫调节因子的基因下手解决抑制物的产生,为血友病患者消除抑制剂的治疗提供新的思路。

[关键词] 血友病;抑制物;基因多态性;免疫应答

[中图分类号] R552

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)01-0150-05

Influence of immune response cytokine genes polymorphism on the formation of FⅧ inhibitor*

LI Fen, YANG Jinrong, WU Kun, ZENG Yun[△]

(Department of hematology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Hematology Research Center, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] By summarizing the mechanism of suppressor production and immune response cytokine genes polymorphism involved in this mechanism, it is concluded that the immunoregulatory mechanism plays an important role in the production of suppressor and the treatment of hemophilia. This effect is closely related to immune response cytokine genes polymorphism involved in immune regulation, that is, immune response cytokine genes polymorphism is related to the risk of suppressor generation. The conclusion indicates that medical staff can start from immune response cytokine genes to solve the production of suppressor and provide a new idea for the treatment of elimination inhibitor in hemophilia patients.

[Key words] haemophilia; inhibitor; genetic polymorphisms; immunoregulators

血友病是凝血因子缺乏导致的遗传性出血性疾病,包括血友病 A(HA)和血友病 B(HB)^[1]。男性 HA 的发病率约为 1/5 000。HA 是由位于 X 染色体上凝血因子Ⅷ(FⅧ)基因突变或缺失导致的 FⅧ功能缺陷,占血友病的 80%~85%^[2]。血友病的特点是反复出血,主要发生在关节和肌肉中,随着时间的推移,关节出血造成软骨和骨骼损伤,最终导致关节病变。

目前 FⅧ替代治疗是血友病唯一有效的治疗方法。HA 的治疗过程中,会产生抗 FⅧ的中和抗体(抑制物),高达 30%的未经治疗的严重 HA 的患者治疗中会产生抑制物,抑制物通过中和输注的 FⅧ,降低了治疗的有效性并影响药物动力学,为了清除针对 FⅧ的同种抗体,常用免疫耐受诱导策略。然而,这种治疗成本高,需要长期定期输注高剂量 FⅧ,且成功率仅为 60%~80%^[3]。抑制物的产生是替代治疗面临的

最大挑战,不仅增加了治疗难度和费用,也增加了患者的致残率和病死率,严重影响患者的生活质量^[4-5]。

预测血友病患者产生抑制物的风险的大小,找出影响抑制物产生的因素,有助于及早采取措施预防抑制物的产生,对于高风险的患者可以进行更有效的免疫耐受诱导。

1 抑制物的产生机制

FⅧ抑制物形成的机制尚未完全明了,一般认为抗 FⅧ免疫应答主要是 CD4⁺T 细胞依赖性体液免疫应答,B 细胞活化导致细胞增殖和抗体生产^[6-7]。主要是抗原递呈细胞:APC(主要为树突状细胞)、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞共同作用的结果。APC 可将抗原肽与Ⅱ类主要组织相容性复合体(MHCⅡ)分子结合形成复合物。外源性 FⅧ即抗原肽,FⅧ被 APC 摄取加工与 MHCⅡ类分子结合形成 FⅧ-MHCⅡ分子复

* 基金项目:云南省卫生科技计划项目(2016NS047;2018NS0129)。 作者简介:李芬(1991-),在读硕士研究生,主要从事血液肿瘤的临床和研究工作。 [△] 通信作者,E-mail:zengyun_fyy@sina.com.cn。

合物,转运至 APC 表面,供 CD4⁺T 细胞识别。CD4⁺T 细胞与 APC 表面的 MHC II 分子结合后被激活并可分泌细胞因子,增殖分化形成效应性 T 细胞(Th1/Th2 细胞)^[9]。Th1 细胞可分泌 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-2 和肿瘤坏死因子- β (TNF- β)等,主要参与细胞免疫应答,通过募集和活化巨噬细胞引发迟发超敏反应,在宿主抗胞内病原体感染中发挥重要作用;Th2 细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 等细胞因子,主要参与体液免疫应答。抗 FVIII 反应主要由 Th2 细胞介导。B 细胞与 FVIII 结合后将其摄入并加工处理,以 FVIII-MHC II 类分子复合物形式递呈给特异性 Th2 细胞,并在 Th2 细胞分泌的 IL-4 的协助下形成活化的 B 细胞,活化的 B 细胞可对 Th 细胞及 APC 所分泌的细胞因子产生反应:IL-2、IL-4 和 IL-5 可促进 B 细胞增殖,经历几轮增殖后在 IL-5、IL-6 等作用下,B 细胞分化为能产生抗体的浆细胞,从而产生 FVIII 特异性抗体^[10]。

2 影响抑制物产生的因素

2.1 非遗传因素

(1)初次治疗的年龄:初次治疗的年龄越小,FVIII 抑制物产生率越高;(2)FVIII 输注的强度:持续输注 FVIII 制剂,抑制物产生率更高;(3)输注 FVIII 的种类:重组的 FVIII 抑制物产生率高于血浆源性产品;(4)预防治疗的方法及合并感染等^[11]。

2.2 遗传因素

(1)种族、家族史;(2)FVIII 基因突变的类型。目前发现 HA 总共 2 107 个已知突变,凝血因子突变型是影响抑制物产生的重要因素,在 HA 中,与具有错义突变或小缺失的患者比较,具有更严重突变(例如内含子 22 倒位,大缺失和无义突变)的患者中抑制物产生的频率更高,在 F8 基因突变中,导致完全缺乏蛋白质表达的无效突变患者中抑制物产生的风险最高。

3 抑制物与免疫的关系

遗传因素和非遗传因素的联合作用对抑制物的产生具有重要意义。这些因素可以通过细胞因子激活或抑制免疫应答。细胞因子是由不同细胞对抗原产生的一组可溶性蛋白,它们对天然免疫和适应性免疫反应起调节作用。细胞因子分泌失衡可能影响机体初次接触外源性 FVIII 后抑制物的产生,而细胞因子的表达和产生在一定程度上是由基因决定的。与免疫调节相关的细胞因子的基因多态性可影响细胞因子的表达从而影响 FVIII 抑制物的生成。

免疫调节因子基因的多态性,包括编码 MHC II 类系统的基因,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),IL-10 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA4)等被认为是抑制物产生风险的决定因素^[12-13]。

4 基因多态性

基因多态性的意思是在一个生物群体中,存在两

种及以上不连续的变异型、基因型或等位基因。生物群体中基因多态性的现象十分普遍。人类基因多态性通常分为 3 大类:DNA 片段长度多态性(fragment length polymorphism, FLP)、DNA 重复序列多态性(repeat sequence polymorphism, RSP)、单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)。细胞因子基因调控区的 SNP 在许多人群中普遍存在,可通过影响细胞因子的转录而影响细胞因子的产生,改变免疫反应的过程^[14]。因此,这些细胞因子的基因频率在不同人群中的任何差异都可能具有临床意义,对于获得特异性遗传标记来帮助疾病诊断和预后具有重要意义。

4.1 IL-10

IL-10 是一种主要由效应 T 细胞产生的免疫调节因子,具有很多生物学活性,可作为全身炎症免疫反应的一种抑制因子,同时可以促进活化 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白。IL-10 基因位于染色体 1q31、32 上,含有 5 个外显子和 4 个内含子^[15]。其中有的多态性发生在启动子,有的位于非编码区的内含子。IL-10 启动子中 3 个位点的多态性可能改变 IL-10 基因的表达:1082(G>A),819(T>C)和 592(C>T)位点^[16]。这 3 个位点的基因型与 IL-10 表达量相关。体外研究表明 1082G 等位基因的 IL-10 产量较高,而 1082A 等位基因的 IL-10 产量较低。IL-10 基因的多态性通过影响 IL-10 的转录水平,从而影响 IL-10 的表达量,影响免疫应答的过程。PAVLOVA 等^[17]的研究中,FVIII 抑制物阳性的血友病患者 1082G/G 基因的频率较抑制物阴性者明显升高。抑制物阳性的血友病患者 GCC 核型频率较高,而 ACC 核型频率较低。国外很多文献^[18-19]也得出一致的结论。CHAVES 等^[20]认为 1082、819、592 基因的突变是抑制物产生的危险因素。我国王学锋^[21]研究了 1 435 例 HA 患者,通过 IL-10 基因的-819C/T、-592A/C 多态性检测,得出-819T、-592A 患者比-819C、-592C 患者更容易产生抑制物的结论。LU 等^[16]认为 819、592 基因的突变是抑制物产生的危险因素。

4.2 CTLA4

CTLA4 是免疫球蛋白超家族成员,可以编码抑制 T 淋巴细胞信号转导的蛋白。CTLA4 基因位于染色体 2q33 上,有 4 个外显子,只表达于活化的 T 细胞表面,可抑制 T 细胞依赖性免疫反应^[22]。CTLA4 与 CD28 具有同源性,能与 CD28 竞争性抗原递呈细胞上的配体 B7 结合,构成 T 淋巴细胞活化的第二信号。CD28 与 B7 结合在 T 细胞激活中起正向调节作用,而 CTLA4 与 B7 的结合则起负向调节作用。但 CTLA4 与 B7 的亲合力比 CD28 高至少 100 倍,可阻断 CD28 信号^[23]。CTLA4 基因突变可影响 CTLA4 与 B7 亲合力,削弱其对 T 细胞的抑制作用,导致 T

细胞异常活化、抗体生成和疾病发生。在 FⅧ缺陷小鼠上已证明,用 CTLA4 抑制抗原递呈细胞上的 B7 与 T 淋巴细胞上的 CD28 之间的相互作用可以防止抑制物的产生。ABDULQADER 等^[24]研究了 CTLA4 基因的 3 种多态性,证明 49A>G 基因与 FⅧ抑制物产生有关。表明 CTLA4 的多态性可能通过调节这种共刺激分子的水平而对 FⅧ的免疫应答产生影响。另有研究表明,启动子-318C/T 多态性能影响 CTLA4 分子的表达^[25]。CTLA4 的基因多态性(启动子 318 C/T 和第 1 外显子 49A/G)与该分子在细胞表面不同程度的表达有关^[26]。抑制剂的产生与 318T 等位基因之间存在显著的保护性关联,但与 49A/G 多态性无关^[27]。另一方面,获得性血友病 A 患者 CTLA4 49A/G 多态性发生频率高于健康人群^[28]。

4.3 TNF- α

TNF- α 主要由巨噬细胞和淋巴瘤细胞分泌,在免疫应答调节中起着关键作用。TNF- α 基因有 4 个外显子和 3 个内含子,位于 6 号染色体短臂 III 类 MHC 区域,该区域与某些疾病发生有关^[29]。TNF- α 基因的 SNP 多发生在 TNF- α 基因的启动子区内-308G/A 位点。该位点由-308G/A (GG)、-308G/A (GA) 和-308G/A (AA) 这 3 种基因型组成。TNF- α 308G/A 多态性可能影响 TNF- α 的表达。-308G/A 位点的 A 等位基因可增强 TNF- α 的转录,该位点 G/A 的突变使 TNF- α 基因转录及翻译水平失常,导致 TNF- α 表达异常而诱导过强的免疫应答及炎性反应。虽然 FⅧ抑制性抗体的产生是 Th2 细胞诱导的免疫反应,TNF- α 主要与 Th1 细胞有关。但是,参与抑制物形成的细胞因子是 Th1 和 Th2 细胞的共同反应,这进一步说明,TNF- α 水平也可能参与调节血友病患者 FⅧ的免疫应答。SOORI 等^[30]研究的结果表明 TNF- α rs1800629 G>A 多态性降低了甲型血友病患者中抑制物形成的风险;张露璐等^[31]研究表明 TNF- α -308G/A 基因多态性可提示 FⅧ抑制物产生的风险。

4.4 HLA-Ⅱ

人类 MHC,即编码人类白细胞抗原(HLA)的基因群称为 HLA 复合体。HLA 复合体位于第 6 号染色体短臂 6p21.31,长度约 300~4 000 kb,共有 239 个基因座位。分为 I 类、Ⅱ类和Ⅲ类。HLA-Ⅱ类基因由 DP、DQ、DR 3 个亚区组成,其编码的基因及其产物在机体免疫和炎性反应中发挥重要作用^[32]。对于细胞外蛋白,如 HA 患者注射的外源性 FⅧ,是 HLA-Ⅱ类分子介导抗原肽的加工。HLA 是人体多态性最丰富的基因系统。HLA-Ⅱ类分子主要参与抗原的处理与递呈,在将外源性的 FⅧ递呈到 CD4⁺ 辅助 T 细胞中起着重要作用。特别是 HLA-Ⅱ类等位基因,据报道,DRB1 * 15 和 DQB1 * 0602 对抑制剂的产生有影响^[33]。FⅧ抑制剂阳性的患者中

DRB1 * 15 和 DQB1 * 0602 基因的频率增高^[17,34]。HOSSEINI 等^[35]研究发现无抑制物产生的血友病患者 HLA-DRB1 * 01:01 等位基因显著高于对照组,且认为该等位基因对血友病患者具有保护作用。KIM 等^[36]在韩国患者中研究发现 HLA-Ⅱ类中,DRB1 * 15 与抑制物的产生呈负相关,而 C * 07:02 与抑制物的产生呈正相关。血友病患者产生抑制因子的免疫应答基因大多与 HLA-Ⅱ类等位基因有关^[37]:HLA-DRB1 * 14,DRB1 * 15,HLA-DQB1 * 06:02,DQB * 06:03,HLA-Ⅱ类等位基因。DQA1 * 01:02 和 DQA1 * 01:03 和 DRB1 * 15:01/DQB1 * 06:02 单倍型。

5 展 望

免疫调节机制在抑制物产生及血友病预防治疗效果中具有重要的作用。可以通过预测这些因素,有效避免 FⅧ抑制物的生成,并提供更有效的治疗。参与免疫调节的因子 IL-10、TNF- α 、CTLA4、HLA-Ⅱ类分子等均可影响抑制物的生成,而这些因子的产生与基因的多态性密切相关,所以免疫调节因子基因的多态性与 FⅧ抑制物产生的风险有关。基因多态性受很多因素的影响,如民族、人种、环境等,我国有多个少数民族分布,民族差异对基因多态性的影响仍需更多的研究,这将有助于针对民族差异为患者提供更有效的诊治。

参考文献

- [1] 杨仁池. 血友病治疗中国指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志,2020,41(4):265-266.
- [2] 张威,毛建华. 血友病 A 治疗研究新进展[J]. 中华血液学杂志,2018,39(1):83-86.
- [3] BALKARANSINGH P, YOUNG G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A [J]. Ther Adv Hematol,2018,9(2):49-61.
- [4] 刘陕西,赵晓艾,程轶梦. 血友病抑制物防治研究的进展[J]. 西安交通大学学报(医学版),2020,41(4):624-627.
- [5] KARIM A F, SOLTIS A R, SUKUMAR G, et al. Hemophilia a inhibitor subjects show unique pbmc gene expression profiles that include up-regulated innate immune modulators[J]. Front Immunol,2020,11:1219.
- [6] ZERRA P E, COX C, BALDWIN W H, et al. Marginal zone B cells are critical to factor VIII inhibitor formation in mice with hemophilia A [J]. Blood,2017,130(23):2559-2568.
- [7] CHEN J, SCHROEDER J A, LUO X, et al. The impact of von Willebrand factor on factor VIII

- memory immune responses [J]. *Blood Adv*, 2017,1(19):1565-1574.
- [8] CARO-MALDONADO A, WANG R, NICHOLS A G, et al. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells[J]. *J Immunol*, 2014, 192(8):3626-3636.
- [9] GARAGIOLA I, PALLA R, PEYVANDI F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a[J]. *Thromb Res*, 2018, 168(8):20-27.
- [10] JING W, CHEN J, CAI Y, et al. Induction of activated T follicular helper cells is critical for anti-FⅧ inhibitor development in hemophilia A mice[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(20):3099-3110.
- [11] VAN VELZEN A S, ECKHARDT C L, PETERS M, et al. Product type and the risk of inhibitor development in nonsevere haemophilia A patients: a case-control study [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(6):1182-1191.
- [12] ABDULQADER A, MOHAMMED A I, RACHID S. Polymorphisms in the cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 immune regulatory gene and their impact on inhibitor development in patients with hemophilia A[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(10):4981-4992.
- [13] 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.
- [14] LEWIN N L, LUETRAGOON T, SHAMOUN L, et al. The influence of adjuvant radiotherapy and single nucleotide polymorphisms on circulating immune response cell numbers and phenotypes of patients with breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(9):4957-4963.
- [15] 张超, 李岩, 韩竞春. IL-10 基因多态性与肿瘤易感性的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(3):502-505.
- [16] LU Y, DING Q, DAI J, et al. Impact of polymorphisms in genes involved in autoimmune disease on inhibitor development in Chinese patients with haemophilia A[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(1):30-36.
- [17] PAVLOVA A, DELEV D, LACROIX-DESMAZES S, et al. Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class Ⅱ, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(12):2006-2015.
- [18] PINTO P, GHOSH K, SHETTY S. Immune regulatory gene polymorphisms as predisposing risk factors for the development of factor Ⅷ inhibitors in Indian severe haemophilia A patients[J]. *Haemophilia*, 2012, 18(5):794-797.
- [19] LOZIER J N, ROSENBERG P S, GOEDERT J J, et al. A case-control study reveals immunoregulatory gene haplotypes that influence inhibitor risk in severe haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2011, 17(4):641-649.
- [20] CHAVES D, BELISARIO A, CASTRO G, et al. Analysis of cytokine genes polymorphism as markers for inhibitor development in haemophilia A[J]. *Int J Immunogenet*, 2010, 37(2):79-82.
- [21] 王学锋. 血友病 A 患者凝血因子Ⅷ抑制物产生机制的研究[D]. 上海:上海交通大学, 2010.
- [22] 李晓丽, 孙卫华, 吴晨辰, 等. CTLA4 基因多态性与 Graves 病的关系[J]. *重庆医学*, 2016, 45(28):3922-3924, 3927.
- [23] 梁杏欢, 秦映芬, 马燕, 等. 广西地区壮族 Graves 病与 CTLA4 基因多态性相关性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(3):306-309.
- [24] ABDULQADER A, MOHAMMED A I, RACHID S. Polymorphisms in the cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 immune regulatory gene and their impact on inhibitor development in patients with hemophilia A[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(10):4981-4992.
- [25] 宋继权, 夏冰, 李睿, 等. 胃癌与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 基因启动子区域多态性的相关性研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2006, 23(11):1373-1374.
- [26] BAFUNNO V, SANTACROCE R, CHETTA M, et al. Polymorphisms in genes involved in autoimmune disease and the risk of FⅧ inhibitor development in Italian patients with haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2010, 16(3):469-473.
- [27] ASTERMARK J, WANG X, OLDENBURG J, et al. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and

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)