

专家述评

抗非结核分枝杆菌药物临床前药效学研究模型应用现状与展望

王 鸿¹, 陈效友², 陆 宇³

(1. 遵义医科大学附属医院 结核科, 贵州 遵义 563000; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 3. 首都医科大学附属北京胸科医院 耐药结核病研究北京市重点实验室, 北京市结核病胸部肿瘤研究所药物研究室, 北京 101149)



[摘 要] 非结核分枝杆菌肺病(NTM-PD)发病率逐年上升,该类疾病疗程长、联合用药复杂、不良反应发生率高,对新型药物的研发提出紧迫需求。然而非结核分枝杆菌种类繁多、菌种异质性强,传统的临床前药效学研究与临床疗效之间常存在差异。本文围绕抗非结核分枝杆菌药物研发,梳理体外模型、细胞模型和动物模型的应用现状,重点比较各类模型的优缺点,并分析抗 NTM 模型体系的特殊需求。以期构建更加合理、高效的抗 NTM 药物临床前药效评估体系,以及提高候选药物筛选效率和临床转化成功率提供参考。

[关键词] 非结核分枝杆菌; 药物研发; 临床前模型; 药效学

[中图分类号] R965.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-8159(2026)07-0695-07

Current status and future prospects of preclinical pharmacodynamic models for anti-nontuberculous mycobacterial agents

Wang Hong¹, Chen Xiaoyou², Lu Yu³

(1. Department of Tuberculosis, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China; 2. Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 3. Beijing Key Laboratory of Drug Resistance Tuberculosis Research, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Department of Pharmacology, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China)

[Abstract] The incidence of non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease (NTM-PD) has been rising annually. This disease is characterized by a long treatment duration, complex combination therapy, and a high incidence of adverse reactions, which creates an urgent need for the development of new drugs. Nevertheless, non-tuberculous mycobacteria are diverse and exhibit strong species heterogeneity. There is often a disparity between traditional pre-clinical pharmacodynamics research and clinical efficacy. The author focuses on the research and development of anti-non-tuberculous mycobacteria drugs, summarizes the application status of in vitro models, cell models, and animal models, and comprehensively compares the advantages and disadvantages of various models. The specific requirements of the anti-NTM model system are also analyzed. The objec-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(NO:82173862); 贵州省卫生健康委临床重点专科“攀峰计划”建设项目(NO:GZWJWPF2025010); 北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划(NO:DFL20221402)。

[通信作者] 陆宇, 博士, 二级研究员, 博士生导师。现就职首都医科大学附属北京胸科医院, 药理学研究室主任。兼任中国防痨协会学术委员会委员, 中国防痨协会药学专业分会主任委员, 中国药理学会化疗药理专业委员会候任主任委员, 中国药学会抗生素专业委员会副主任委员等。致力于抗结核药物药理学研究, 建立了国内一流、国际公认的抗结核新药药效学平台; 主持国家传染病科技重大专项、国家新药创制重大专项、国家自然科学基金面上项目、北京市自然科学基金, 国际合作课题等。以第一作者或通信作者在国内外专业期刊发表学术论文 160 余篇, 第一完成人获中华医学科技进步奖, 华夏医学科技进步奖。E-mail: luyu4876@hotmail.com。

tive is to offer a reference for the construction of a more rational and efficient pre-clinical pharmacodynamics evaluation system for anti-NTM drugs, as well as to enhance the efficiency of candidate drug screening and the success rate of clinical conversion.

[Key words] nontuberculous mycobacteria; drug development; preclinical models; pharmacodynamic

非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)是一类广泛存在于环境中的机会性致病菌。近年来,其引起的 NTM 肺病(non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease, NTM-PD)在全球范围内的发病率与患病率持续攀升,已成为一项重大的公共卫生挑战^[1-2]。在部分发达国家和地区,NTM-PD 的发病率甚至已超过肺结核^[3]。

当前 NTM-PD 的治疗疗程长达 12~24 个月、药物毒副作用显著、患者依从性差,且总体微生物学治愈率仅为 30%~70%,复发风险高^[4-6]。尤其对于脓肿分枝杆菌复合群(mycobacterium abscessus complex, MABC)感染,由于其对多数一线抗结核药物天然耐药,治疗方案选择极其有限,预后不佳^[7]。因此,研发新型、高效、低毒的抗 NTM 药物已成为全球新药研发的迫切需求。在此背景下,建立能够准确预测体内疗效的临床前研究模型体系,是提高抗 NTM 候选药物筛选与转化的重要环节。然而,现有抗 NTM 模型虽多,但单一模型难以全面反映体内疗效及临床转化,亟需构建以研发为导向的模型评价体系。

1 体外模型:静态药敏筛选和动态 PK/PD 评价

体外模型是抗 NTM 药物筛选的起点,首要目的是评估化合物对病原体的直接抗菌活性。

1.1 传统静态药敏试验 如肉汤微量稀释法(broth microdilution assay)是美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的 NTM 药敏试验金标准,用于测定最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)^[8]。然而,静态体外模型受培养条件影响显著^[9-10],无法模拟体内动态暴露和宿主因素。导致体外 MIC 值与体内疗效相关性不佳,尤其在抗 MABC 药物评价中尤为突出。例如,莫西沙星对 MABC 的体外 MIC 尚可,但体内及临床疗效差^[11];而头孢西丁和亚胺培南的体外 MIC 值可能较高,却是有效的治疗药物^[12]。传统 MIC 测定更适合用于候选化合物的早期筛选和临床分离株药敏表征,在 MABC 药物评价中,其预测价值应谨慎

解读。

1.2 动态 PK/PD 模型 将药物浓度与时间、抗菌作用结合起来,阐明药物在特定剂量/浓度和特定给药方案下抑菌或杀菌效果的时间过程^[13]。中空纤维系统模型(hollow fiber system model, HFS)能精确模拟人体内药物浓度-时间曲线,使分枝杆菌暴露于动态变化的药物浓度下,更真实地反映杀菌动力学、防耐药突变浓度及 PK/PD 靶值^[14-15]。HFS 模型已成功用于鸟分枝杆菌复合群(mycobacterium avium complex, MAC)标准疗法的有限疗效及耐药诱导风险评估^[16],并验证新型候选药物替地唑胺、SPR720 的潜力^[17-18],揭示了对 MAC 临床治疗失效与快速诱导耐药相关机制和新药敏折点^[19]。相较于静态体外模型,HFS 模型有高通量、可精准控制 PK 参数、成本低于动物实验的优势,能为剂量设计、联合用药优化及耐药抑制靶值确定提供关键依据。

2 细胞模型:胞内活性验证与宿主环境模拟

NTM 是典型的兼性胞内寄生菌,主要在宿主巨噬细胞内存活和复制。评估药物能否有效穿透细胞膜并在胞内保持活性,是筛选潜在有效药物的关键步骤。常用巨噬细胞感染模型包括小鼠巨噬细胞系 RAW264.7、J774A.1^[20-22]和人源单核/巨噬细胞系 THP-1^[23-26]。该模型可评估药物的胞内杀菌活性,模拟部分宿主环境,并用于研究宿主免疫因子或代谢产物对 NTM 的抑制作用^[27]。已用于评估丁胺卡那霉素、二硫仑等药物对 MABC 的胞内活性^[21]。

细胞模型弥补了传统体外模型对胞内感染状态评估不足,主要用于早期验证化合物胞内活性和探索宿主靶点,但无法再现体内复杂的组织微环境、免疫细胞互作及器官特异性病理。因此,其结果仍需结合动物模型进行解释。

3 动物模型:体内感染环境重建与综合药效评价

动物感染模型能够模拟宿主-病原体相互作用

用,是评价候选药物的临床前有效性与安全性的重要工具,更适合观察组织菌负荷、病理改变、宿主免疫反应及给药方案的综合效果。根据进化程度与实验特点,用于抗 NTM 药物评价的动物模型主要分为非哺乳动物模型和哺乳动物(主要是小鼠)模型两大类。

3.1 非哺乳动物模型 非哺乳动物模型具有繁殖快、成本低、伦理限制少等优势,适合高通量筛选。

3.1.1 果蝇模型 黑腹果蝇作为研究先天免疫的经典模式生物,其免疫通路在进化上高度保守。海洋分枝杆菌和 MABC 能在此模型中以剂量依赖方式复制并导致死亡。通过微注射感染、含药培养基饲养并监测生存率与细菌负荷来评价药效,其结果与小鼠模型有较好一致性,可作为高通量初筛平台^[28-29]。

3.1.2 斑马鱼模型 斑马鱼胚胎及幼体具有通体透明、繁殖力强、基因组与人类相似度高等特点,适合进行活体实时成像和大规模化合物筛选。作为脊椎动物,拥有与哺乳动物相似的心血管、神经等系统。该模型已成功用于海洋分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌及 MABC 的致病机制研究与药物筛选^[30-33]。通过前向遗传学手段,斑马鱼模型还能助力于新靶点的发现与功能验证^[30]。

3.1.3 非洲爪蟾蝌蚪模型 与斑马鱼类似,非洲爪蟾蝌蚪也具有通体透明的特点,且其免疫系统与哺乳动物更为接近^[34]。其独特优势在于发育早期具备功能性肺部结构,可用于直接研究 NTM 肺部感染^[35],Rhoo 等研究者已成功建立海洋分枝杆菌及 MABC 的慢性感染模型,为研究宿主-病原体互作及慢性感染提供了可靠平台^[36-37]。

3.1.4 家蚕模型 家蚕对多种致病性分枝杆菌敏感,且临床有效药物在其体内能显示保护作用。研究表明,其药效评价结果与小鼠模型一致,而在成本、时间、空间和伦理方面更具优势,是极具潜力的早期筛选工具^[38-41]。

3.2 哺乳动物模型 临床前药效学评价“金标准”:小鼠因其遗传背景清晰、基因操作成熟、成本相对可控,成为抗 NTM 药物临床前评价中最主要的哺乳动物模型^[42],是临床前关键验证环节。但不同菌种的致病特点、宿主背景和感染方式对模型稳定性和外推性有显著影响,因此模型选择应以研究目的为导向,需建立相应模型。

3.2.1 MAC 感染模型 免疫活性小鼠如 BALB/c 和 C57BL/6 常用于 MAC 感染治疗研究,通过气溶

胶感染模拟肺部疾病,并以肺组织 CFU 计数为主要疗效指标^[43]。然而,人类 MAC 肺病常伴随坏死性肉芽肿的形成,这种微环境可能影响药效。C3HeB/FeJ 小鼠感染后可形成类似人类的坏死性肉芽肿,更好地模拟影响药物疗效的病理微环境,是研究免疫发病机制和评价药物在复杂病变中效果的优越模型^[44-45]。Andréjak 等^[46]通过气溶胶感染方式,对 BALB/c、C57BL/6、裸鼠和米色鼠进行了 MAC 感染,发现不同品系小鼠对 MAC 的易感性和治疗反应存在差异,需根据研究目的(如宿主敏感性评价或抗生素疗效评估)选择合适的品系。

3.2.2 MABC 感染模型 MABC 持续感染模型的建立最具有挑战性,具有免疫活性的小鼠在感染 MABC 时,未经治疗的小鼠体内的细菌可通过宿主免疫被快速清除^[47]。因此,研究多采用免疫缺陷小鼠。(1)免疫缺陷小鼠:如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子敲除(GM-CSF^{-/-})小鼠,可形成慢性肺部感染并出现人类疾病相关病理特征,适用于急慢性感染阶段的药效评价^[48-49]。严重联合免疫缺陷小鼠可同时形成坏死与非坏死性肉芽肿^[48]。(2)改良的免疫活性小鼠模型;近年来,通过临时免疫抑制(如皮质类固醇处理的 C3HeB/FeJ 小鼠^[50])或改进感染技术(如琼脂珠包裹菌株感染 C57BL/6 小鼠^[51]),在免疫活性小鼠中建立持续性肺部感染并模拟人类病理,为疗效评估提供了新选择。

3.2.3 其他 NTM 感染模型 (1)堪萨斯分枝杆菌致病力较强,高毒力菌株可在 C57BL/6 小鼠中诱导进行性肺部病变,并在感染后期形成包裹性干酪样肉芽肿,而低毒力菌株则被清除。该模型为研究该菌的毒力及相关的坏死性病理提供了有力工具^[52]。(2)偶发分枝杆菌可通过尾静脉注射感染 BALB/c 小鼠,建立急性与潜伏感染模型^[53],或通过环磷酰胺诱导中性粒细胞减少后感染,模拟免疫抑制宿主的临床表现^[21]。

4 不同模型的比较、预测价值与局限

不同临床前药效学模型在抗 NTM 药物研发流程中的功能不同,其结果具有不同预测意义。从药物研发流程看,抗 NTM 药物临床前药效学评价由早期体外筛选、复杂感染环境验证、PK/PD 分析、体内疗效评价和转化决策共同构成连续证据链。因此不宜依赖单一模型,应根据药物研发阶段进行组合应用。不同模型在研发流程中的作用见图 1。

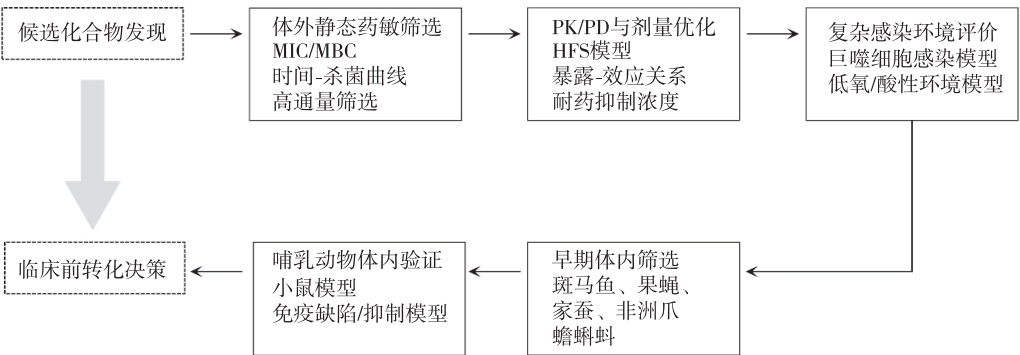


图1 抗 NTM 药物临床前药效学研究模型及其在药物研发流程中的作用

早期可通过 MIC、MBC 和时间-杀菌曲线进行活性筛选,随后通过细胞感染模型以及生物膜模型等评价复杂感染环境下的抗菌作用,再利用 HFS 模型明确药物暴露-效应关系和耐药抑制目标,最终通过合适的动物感染模型验证体内疗效与病理改善情况。多模型之间形成的连续证据链是提高抗 NTM 药物临床转化预测能力的关键。各模型主要特点及应用情况见表 1。

表 1 临床前模型的种类、特点及应用情况

模型类型	模型名称	主要特点/优势	局限性	在 NTM 药物研发中的典型应用
体外模型	传统静态药敏(肉汤微量稀释法)	(1)标准化金标准;(2)操作相对简单、快速;(3)初步评估直接抗菌活性(MIC)	(1)结果受实验条件影响大(培养基、接种量等);(2)静态、非生理性环境;(3)无法模拟体内 PK 过程;(4)与体内疗效相关性不佳(尤其对 MABC)	(1)初步筛选化合物的体外抗菌活性;(2)临床分离株的药敏测试
	中空纤维系统	(1)动态模拟人体内药物浓度-时间曲线;(2)可研究杀菌动力学、防耐药突变窗、PK/PD 靶值;(3)高通量、成本低于动物实验;(4)可为剂量设计提供关键依据	(1)为体外系统,无法完全模拟完整免疫反应;(2)设备和技术要求较高	(1)优化给药方案(剂量、频次);(2)评估联合用药的相互作用;(3)预测耐药风险;(4)桥接体外与动物实验数据
细胞模型	巨噬细胞感染模型	(1)评估药物对兼性胞内菌的胞内杀菌活性;(2)研究宿主细胞与病原体的初步互作;(3)成本可控,通量较高	(1)细胞类型单一,无法反映组织复杂性和细胞间互作;(2)无法模拟药物在体内的分布代谢及全身性免疫反应	(1)验证化合物的胞内活性;(2)研究药物在酸性吞噬体环境中的活性;(3)初步探索宿主导向疗法靶点
动物模型	非哺乳动物模型	(1)高通量、低成本、周期短;(2)伦理约束少;(3)适用于大规模早期初筛;(4)部分模型(如斑马鱼、爪蟾)便于活体成像;(5)爪蟾蝌蚪模型可用于肺部感染研究	(1)进化距离较远,生理、免疫系统与人类存在差异;(2)难以模拟复杂的人类慢性肉芽肿病理;(3)药代动力学特征与哺乳动物不同	(1)药物发现早期的高通量体内初筛;(2)验证体外活性;(3)研究先天免疫应答及宿主-病原体互作基本机制
	哺乳动物模型(小鼠)	(1)遗传背景清晰,基因操作技术成熟;(2)免疫系统与人类相对接近;(3)可模拟全身性感染、肺部病理(如肉芽肿);(4)是疗效与安全性评价的“金标准”	(1)成本高、周期长、通量低;(2)需经过伦理审查;(3)某些 NTM(如 MABC)在免疫健全小鼠中难以建立持续感染,需用免疫缺陷或特殊品系小鼠(如 GM-CSF ^{-/-} 、C3HeB/FeJ 等)	(1)临床前疗效核心评价;(2)在模拟人类病理的复杂环境(如坏死性肉芽肿)中评估药效;(3)研究药物体内 PK/PD、组织分布及毒性;(4)支持新药临床试验申请的关键体内数据

5 抗 NTM 模型与抗结核分枝杆菌及其他常见致病菌模型的差异

抗 NTM 药物临床前药效学模型既不能完全

照搬抗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)药物评价体系,也不同于多数常见致病菌的抗菌药物评价模式。其差异主要源于病原生态、感染方式、药敏结果解释、动物模型稳定性及临床治

疗策略等方面。

NTM 与 MTB 在病原生态和疾病模式上存在明显差异。NTM 广泛存在于水体、土壤中,多为机会性感染,且不同菌种在致病性、生长速度、耐药谱和组织侵袭性方面差异明显。因此,抗 NTM 药物模型更强调菌种特异性,MAC、MABC、堪萨斯分枝杆菌和偶发分枝杆菌等不能简单归入同一评价体系。

NTM 感染更常与慢性肺部结构性疾病、生物膜形成和长期定植相关。抗 NTM 药效学模型不仅要评价药物对游离菌的抑制作用,还需要关注胞内菌、生物膜内菌、低代谢状态细菌及慢性感染病灶中的药物活性。在 NTM 研究中,体外药敏结果与临床疗效之间常出现不一致。

动物模型构建难度不同。NTM 尤其是 MABC 在小鼠中难以形成稳定持续感染,常需要免疫缺陷动物、免疫抑制处理或特殊感染方式。这类改良可能改变宿主免疫背景,影响其对临床真实感染状态的外推。

6 展望

面对 NTM-PD 的治疗困境,构建一个多层次、互补整合的临床前研究模型体系至关重要。从揭示基础活性的体外静态和动态模型,到评估关键胞内活性的细胞模型,再到用于高通量初筛的非哺乳动物模型,最终到能够全面反映复杂体内环境的哺乳动物模型,每种模型都有其独特的优势和适用范围。目前抗 NTM 药物的临床前研究虽然模型众多,但单一模型难以全面反映体内疗效及临床转化能力,缺乏与药物研发流程紧密衔接的分层评价体系。

未来的临床前药效学研究应致力于构建分层递进、优势互补的模型体系。例如将 HFS 模型获得的 PK/PD 参数指导动物实验设计,建立从体外到体内的预测链条。利用类器官、3D 共培养系统等技术构建更接近人体组织的感染模型。在动物模型中结合单细胞测序、空间转录组等方法,深入剖析药物作用下宿主-病原体相互作用的动态网络,识别新的治疗靶点和疗效生物标志物。通过整合不同层次模型的优势,有望提升药物筛选效率,加速突破新药研发瓶颈,为 NTM 新药研发提供更加高效的参考。

[参考文献]

- [1] Chancharoenthana W, Kamolratanakul S, Rotcheewaphan S, et al. Recent advances in immunopathogenesis and clinical practice: mastering the challenge-managing of nontuberculous mycobacteria [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1554544.
- [2] 庞茜, 阿尔泰, 马瑞瑛, 等. 非结核分枝杆菌肺病实验室检测研究进展 [J]. *新疆医学*, 2025, 55(7): 870-876.
- [3] Rampacci E, Stefanetti V, Passamonti F, et al. Preclinical models of nontuberculous mycobacteria infection for early drug discovery and vaccine research [J]. *Pathogens*, 2020, 9(8): 641.
- [4] Kumar K, Daley C L, Griffith D E, et al. Management of mycobacterium avium complex and mycobacterium abscessus pulmonary disease: therapeutic advances and emerging treatments [J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(163): 210212.
- [5] Dartois V, Dick T. Therapeutic developments for tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(5): 381-403.
- [6] Zo S, Kim H, Kwon O J, et al. Antibiotic maintenance and redevelopment of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease after treatment of mycobacterium avium complex pulmonary disease [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0108822.
- [7] Griffith D E, Girard W M, Wallace R J. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 147(5): 1271-1278.
- [8] Woods G L, Wengenack N L, Lin G, et al. Performance standards for susceptibility testing of mycobacteria, nocardia spp., and other aerobic actinomycetes [M]. Wayne, PA: CLSI, 2018.
- [9] Woods G L, Williams-Bouyer N, Wallace R J, et al. Multisite reproducibility of results obtained by two broth dilution methods for susceptibility testing of mycobacterium avium complex [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(2): 627-631.
- [10] Nicklas D A, Maggioncalda E C, Story-Roller E, et al. Potency of omadacycline against mycobacteroides abscessus clinical isolates in vitro and in a mouse model of pulmonary infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(1): e0170421.
- [11] Nie W J, Xie Z Y, Gao S, et al. Efficacy of moxifloxacin against mycobacterium abscessus in zebrafish model in vi-

- vo [J]. Biomed Environ Sci, 2020, 33(5): 350-358.
- [12] Rominski A, Roditscheff A, Selchow P, et al. Intrinsic rifamycin resistance of mycobacterium abscessus is mediated by ADP-ribosyltransferase MAB_0591 [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(2): 376-384.
- [13] 赵皎洁, 付雷, 王彬, 等. 抗结核药物体外药代动力学/药效学研究模型的建立及应用 [J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(4): 372-379.
- [14] Gumbo T, Pasipanodya J G, Nuermberger E, et al. Correlations between the hollow fiber model of tuberculosis and therapeutic events in tuberculosis patients: learn and confirm [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61 (Suppl 1): S18-S24.
- [15] 张甜甜, 李文利, 陶兴隆, 等. 中空纤维在药学领域的应用进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(9): 1179-1185.
- [16] Srivastava S, Deshpande D, Gumbo T. Failure of the azithromycin and ethambutol combination regimen in the hollow-fibre system model of pulmonary mycobacterium avium infection is due to acquired resistance [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(Suppl2): i20-i23.
- [17] Deshpande D, Srivastava S, Pasipanodya J G, et al. Tedizolid is highly bactericidal in the treatment of pulmonary mycobacterium avium complex disease [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(Suppl2): i30-i35.
- [18] Talley A K, Thurston A, Moore G, et al. First-in-human evaluation of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of SPR720, a novel oral bacterial DNA gyrase (GyrB) inhibitor for mycobacterial infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(11): e0120821.
- [19] Ferro B E, Srivastava S, Deshpande D, et al. moxifloxacin's limited efficacy in the hollow-fiber model of mycobacterium abscessus disease [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(6): 3779-3785.
- [20] Parish T. In vitro drug discovery models for *Mycobacterium tuberculosis* relevant for host infection [J]. Expert Opin Drug Discov, 2020, 15(3): 349-358.
- [21] Das S, Garg T, Chopra S, et al. Repurposing disulfiram to target infections caused by non-tuberculous mycobacteria [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(5): 1317-1322.
- [22] Franklin R K, Marcus S A, Talaat A M, et al. A novel loading method for doxycycline liposomes for intracellular drug delivery: characterization of in vitro and in vivo release kinetics and efficacy in a J774A.1 cell line model of mycobacterium smegmatis infection [J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(8): 1236-1245.
- [23] Rose S J, Neville M E, Gupta R, et al. Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e108703.
- [24] Choi S R, Britigan B E, Switzer B, et al. In vitro efficacy of free and nanoparticle formulations of gallium (III) meso-tetraphenylporphyrine against mycobacterium avium and mycobacterium abscessus and gallium biodistribution in mice [J]. Mol Pharm, 2018, 15(3): 1215-1225.
- [25] Blanchard J D, Elias V, Cipolla D, et al. Effective treatment of mycobacterium avium subsp hominissuis and mycobacterium abscessus species infections in macrophages, biofilm, and mice by using liposomal ciprofloxacin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(10): e00440-18.
- [26] Lefebvre A L, Dubee V, Cortes M, et al. Bactericidal and intracellular activity of beta-lactams against mycobacterium abscessus [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(6): 1556-1563.
- [27] Kiliç G, Ottenhoff T H M, Saris A. Phenothiazines boost host control of mycobacterium avium infection in primary human macrophages [J]. Biomed Pharmacother, 2025, 185: 117941.
- [28] Oh C T, Moon C, Choi T H, et al. Mycobacterium marinum infection in Drosophila melanogaster for antimycobacterial activity assessment [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(3): 601-609.
- [29] Oh C T, Moon C, Park O K, et al. Novel drug combination for mycobacterium abscessus disease therapy identified in a Drosophila infection model [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(6): 1599-1607.
- [30] Chakraborty C, Hsu C H, Wen Z H, et al. Zebrafish: a complete animal model for in vivo drug discovery and development [J]. Curr Drug Metab, 2009, 10(2): 116-124.
- [31] Johansen M D, Kremer L. Large extracellular cord formation in a zebrafish model of mycobacterium kansasii infection [J]. J Infect Dis, 2020, 222(6): 1046-1050.
- [32] Dupont C, Viljoen A, Thomas S, et al. Bedaquiline inhibits the ATP synthase in mycobacterium abscessus and is effective in infected zebrafish [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(11): e01225-17.
- [33] 刘红旭, 何树梅, 张舒林. 海分枝杆菌-斑马鱼模型的抗结核研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(2): 261-265.
- [34] Robert J, Ohta Y. Comparative and developmental study

- of the immune system in xenopus [J]. Dev Dynam, 2009, 238(6): 1249-1270.
- [35] Rose C S, James B. Plasticity of lung development in the amphibian, *Xenopus laevis* [J]. Biol Open, 2013, 2(12): 1324-1335.
- [36] Rhoo K H, Edholm E S, Forzan M J, et al. Distinct host-mycobacterial pathogen interactions between resistant adult and tolerant tadpole life stages of *xenopus laevis* [J]. J Immunol, 2019, 203(10): 2679-2688.
- [37] Lopez A, Shoen C, Cynamon M, et al. Developing tadpole *xenopus laevis* as a comparative animal model to study mycobacterium abscessus pathogenicity [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 806.
- [38] Yagi A, Uchida R, Hamamoto H, et al. Anti-mycobacterium activity of microbial peptides in a silkworm infection model with mycobacterium smegmatis [J]. J Antibiot, 2017, 70(5): 685-690.
- [39] Hosoda K, Koyama N, Hamamoto H, et al. Evaluation of anti-mycobacterial compounds in a silkworm infection model with mycobacteroides abscessus [J]. Molecules, 2020, 25(21): 4971.
- [40] Yagi A, Yamazaki H, Terahara T, et al. Development of an in vivo-mimic silkworm infection model with mycobacterium avium complex [J]. Drug Discov Ther, 2021, 14(6): 287-295.
- [41] 陈敏, 宋江波, 李知泉, 等. 家蚕作为人类疾病模型与用于药物筛选的研究进展及展望 [J]. 药学报, 2016, 51(5): 690-697.
- [42] 李媛媛, 陆宇. 动物模型在抗结核新药药效学评价中的应用 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(9): 1014-1017.
- [43] Lanoix J P, Joseph C, Peltier F, et al. Synergistic activity of clofazimine and clarithromycin in an aerosol mouse model of mycobacterium avium infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(5): e02349-19.
- [44] Irwin S M, Prideaux B, Lyon E R, et al. Bedaquiline and pyrazinamide treatment responses are affected by pulmonary lesion heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis* infected C3HeB/FeJ mice [J]. ACS Infect Dis, 2016, 2(4): 251-267.
- [45] Verma D, Stapleton M, Gadwa J, et al. Mycobacterium avium infection in a C3HeB/FeJ mouse model [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 693.
- [46] Andrejak C, Almeida D V, Tyagi S, et al. Characterization of mouse models of mycobacterium avium complex infection and evaluation of drug combinations [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 2129-2135.
- [47] Ordway D, Henao-Tamayo M, Smith E, et al. Animal model of mycobacterium abscessus lung infection [J]. J Leukoc Biol, 2008, 83(6): 1502-1511.
- [48] Obregon-Henao A, Arnett K A, Henao-Tamayo M, et al. Susceptibility of mycobacterium abscessus to antimycobacterial drugs in preclinical models [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(11): 6904-6912.
- [49] De Groote M A, Johnson L, Podell B, et al. GM-CSF knockout mice for preclinical testing of agents with antimicrobial activity against mycobacterium abscessus [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(4): 1057-1064.
- [50] Maggioncalda E C, Story-Roller E, Mylius J, et al. A mouse model of pulmonary mycobacteroides abscessus infection [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 3690.
- [51] Riva C, Tortoli E, Cugnata F, et al. A new model of chronic mycobacterium abscessus lung infection in immunocompetent mice [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6590.
- [52] Mussi V O, Simão T L B V, Almeida F M, et al. A murine model of mycobacterium kansasii infection reproducing necrotic lung pathology reveals considerable heterogeneity in virulence of clinical isolates [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 718477.
- [53] Kashyap V K, Gupta R K, Shrivastava R, et al. In vivo activity of thiophene-containing trisubstituted methanes against acute and persistent infection of non-tubercular mycobacterium fortuitum in a murine infection model [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(5): 1188-1197.

[收稿 2026-01-15; 修回 2026-06-05]

(编辑:王福军)