

结核分枝杆菌耐药机制的研究进展

庞佳琦, 郑改焕*

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 国家儿童健康与疾病临床研究中心, 儿科发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年6月5日; 录用日期: 2024年6月29日; 发布日期: 2024年7月8日

摘要

结核病(Tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引发的慢性传染病, 不仅有极高的致死性, 更是全球公共卫生领域所面临的巨大挑战。而耐药结核的出现更是给这一挑战雪上加霜。耐药结核是指患者体内的MTB在进化的过程中, 躲避宿主的免疫监控, 进而降低抗结核药物效力。这一现象的背后, 与抗生素的滥用、抗结核药物的不规范使用以及MTB自身的演变等因素紧密相连。面对这一严峻的现实, 对MTB的耐药机制进行深入的研究不仅有助于我们更好地理解这一疾病的本质, 更能为后续的快速分子诊断工具的开发以及新型抗结核药物的研发提供参考。

关键词

固有性耐药, 获得性耐药, 耐药结核, 抗结核药物

Research Progress on the Drug Resistance Mechanism of *Mycobacterium tuberculosis*

Jiaqi Pang, Gaihuan Zheng*

Chongqing Key Laboratory of Infective Immunity of Children, Key Laboratory of Child Developmental Disease Research, Ministry of Education, National Clinical Research Center for Child Health and Disease, Department of Infection, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 5th, 2024; accepted: Jun. 29th, 2024; published: Jul. 8th, 2024

Abstract

Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). It is not only extremely lethal, but also a huge challenge facing the global public health field. The

*通讯作者。

emergence of drug-resistant tuberculosis has made this challenge even worse. Drug-resistant tuberculosis (TB) refers to the continuous evolution of MTB in the patient's body, which makes it evade the immune surveillance of the host, reduces the efficacy of anti-tuberculosis drugs. Antibiotic abuse, non-standard use of anti-tuberculosis drugs, and the evolution of MTB itself are all causes of MTB resistance. Faced with this grim reality, in depth research on the drug resistance mechanism of MTB will not only help us better understand the nature of this disease, but also provide a reference for the subsequent development of rapid molecular diagnostic tools and the research and development of new anti-tuberculosis drugs.

Keywords

Primary Drug Resistance, Acquired Drug Resist, Drug-Resistant Tuberculosis, Antituberculosis Drugs

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由 MTB 感染导致的结核病仍是全世界十大死因之一,也是威胁人类健康的世界三大传染病之一。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公布的 2022 年结核病报告中指出,在 30 个结核病高负担国家中我国估算结核病发病数排第 3 位,仅低于印度和印度尼西亚,且 2021 年全球新发耐多药和利福平耐药结核病 45 万例,而其治疗成功率仅为 60%,病死率达 16% [1]。目前,MTB 的耐药仍然是全球及我国结核病控制工作亟待解决的难题之一。

MTB 的耐药机制可分为非特异性固有耐药(primary drug resistance)和获得性耐药(acquired drug resistance),后者为 MTB 耐药的主要机制[2]。固有耐药主要与细胞壁渗透性降低、外排泵作用和细胞代谢有关。而获得性耐药主要是因药物作用而导致 MTB 基因组产生基因突变使机体无法清除入侵的 MTB。

2. 固有耐药

2.1. MTB 细胞壁渗透性降低

与其他病原菌相比,MTB 有独特且复杂的细胞壁结构。有研究[3]发现 MTB 细胞壁中脂质大约占 40%,为其提供了强大的保护性屏障。目前许多抗结核药物通过影响细胞壁的生物合成从而发挥抗菌作用。其中有团队[4]通过敲除 MurT-GatD 复合物基因影响交联肽聚糖(PG)的合成,从而破坏 MTB 细胞壁完整性,为研究新型药物提供新思路。也有团队发现 MTB 细胞壁中蛋白质 Rv2700 突变会影响其生长速率、提高细胞包膜通透性、降低毒力,表明其可作为新型药物的靶点[5]。目前 MTB 细胞壁中只有不到 0.5%的靶向细菌蛋白,并且缺乏足够的研究模型[6],因此了解细胞壁的结构和合成在研究 MTB 的耐药机制和研发新型药物中有很大的潜力。

2.2. MTB 药物外排泵(EPs)

药物外排泵(EPs) [7]是位于细菌质膜中的转运蛋白,MTB 可以通过 EPs 主动外排进入细菌的药物来降低菌体内药物浓度,使 MTB 产生耐药。EPs 基因过度表达或 EPs 基因的转录调节被激活均会导致 Mtb 耐药。有研究[8]表明外排泵抑制剂(维拉帕米、利血平等)可显著降低耐药菌株耐药性,在治疗耐药结核

方面有重要参考意义。也有研究[9]发现 MTB 可在低铁条件下自我中毒, 说明 MTB 铁载体分泌与药物外排之间也有复杂的联系。药物外排泵的研究为开发新的抗结核药物提供有希望的靶点。

2.3. MTB 细胞代谢

抗结核药物可通过重塑或影响 MTB 代谢或电子传递链从而产生耐药性。有研究[10]表明异柠檬酸裂解酶(ICL)可促进 MTB 对脂肪酸的利用, 增强其毒力和持久性, ICL 在致病性 MTB H37Rv 基因组序列中由 Rv0467、Rv1915 及 Rv1916 构成, 可作为抗结核新靶点, 但由于靶向所有三个直系同源基因存在挑战, 目前尚无 ICL 抑制剂进入临床试验。而 Gina [11]等研究表明具有缺陷蛋白酶体活性的 MTB 对宿主来源的抗菌分子 NO 和 Cu 高度敏感, 这一发现为药物研发提供新思路。

3. 获得性耐药

3.1. 一线抗结核病药物

3.1.1. 异烟肼(Isoniazid, INH)

INH 属于前体药物, 其主要耐药机制是通过细胞质中过氧化氢-过氧化物酶(Kat G)被激活从而抑制靶蛋白烯酰还原酶 ACP (Inh A), 破坏细胞壁完整性而引起 MTB 裂解死亡[12]。INH 耐药与多个基因有关, 其中 kat G (S315T)和 InhA (C15T)相关靶点的基因突变较为常见[13]。有研究发现 INH 耐药 MTB 中三个最常突变的位点是 katG 的位点 315、inhA 的位点-15 和 inhA 的位点-8 [14]。另外[15], 与 INH 耐药性相关的 katG 基因、inhA 基因和 oxyR-ahpC 区域的点突变所累积的突变与耐多药结核病相关。有最新研究表明 furA、kasA、ndh、fabG306 等 INH 抗遗传位点性也可能参与 INH 耐药性的产生, 但其具体机制尚不明确[14] [16]。

3.1.2. 利福平(Rifampicin, Rfp)

Rfp 主要作用于由 rpoB 基因生成的 RNA 多聚酶干扰 MTB 转录、抑制蛋白质的合成从而灭菌。95% 以上的 Rfp 耐药菌株是由于 rpoB 基因突变所致 MTB 对 Rfp 亲和力下降引起[17]。也有体外研究[18]表明 Rfp 耐药与外排泵基因高表达有关, 在该实验中随着 Rfp 体外诱导浓度增加, MTB 药物外排泵基因 Rv1457c、Rv1458c mRNA 处于高表达状态, 并且认为 rpoB 基因突变后的 MTB 菌株对 Rfp 耐药性能可获得稳定遗传。

3.1.3. 乙胺丁醇(Ethambutol, EMB)

EMB 会干扰细菌细胞壁的主要成分阿拉伯半乳糖的生物合成, 其通过阻断主要由 embCAB 操纵子编码的阿拉伯糖基转移酶(DPA), 破坏细胞壁完整性[19]。大约 70% 的临床 EMB 耐药菌株是由 embCAB 操纵子突变引起, 其最常见的突变位点位于 embB 基因的 306 位密码子上[20]。临床上通常将 embB306 作为 EMB 耐药诊断标志物。泰国[21]有研究发现 ubiA 突变与结核分枝杆菌的高水平 EMB 耐药特异性相关, 其可能是检测高水平 EMB 抗性的标志。近期也有研究[22]表明 pknH 乙酰化可能通过降低 EmbR (pknH 底物)磷酸化来抑制 MTB 生长, 因此增强 pknH 乙酰可能是抑制 EMB 耐药的一个有效方法。

3.1.4. 吡嗪酰胺(Pyrazinamide, PZA)

PZA 作为前体药, 在菌体内经 pncA 基因编码的吡嗪酰胺酶激活为吡嗪酸, 通过干扰结核分枝杆菌脱氢酶影响 MTB 代谢而发挥杀菌作用[23]。pncA 基因突变具有高度可变性, 有多达 50 多个位点突变可能与 PZA 耐药有关, 在 3~17 位、132~142 位、61~85 位这 3 个密码子区域有相当程度的聚集性, 这些区域很可能是吡嗪酰胺酶的催化部位, 其中 pncA 基因突变不仅会影响 MTB 能量生长, 并且还参与抑制不同的代谢过程[24] [25]。此外, 最新[26]研究表明 PZA 的耐药性通常与 RpsA 蛋白突变有关, 为耐药结核

的防治提供新思路。

3.1.5. 链霉素(Streptomycin, STR)

STR 通过不可逆附着于 MTB 核糖体 S12 和 30S 亚基上的 16S rRNA, 阻碍 tRNA 与 30S 亚基的结合, 干扰核糖体的翻译和校对能量, 抑制蛋白质的合成, 造成菌体裂解死亡[27]。STR 的耐药性主要与 MTB 基因组中 *rpsL*、*rrs* 和 *gid* 基因突变有关, 这些基因分别编码 S12 蛋白、16SrRNA 和 S-腺苷甲硫氨酸依赖性 7-甲基转移酶[28]。近期 Kuwait University [29] 的研究团队通过研究表明 *GidB* 基因中的缺失、移码、非同义、同义突变会导致 SM 的低水平耐药, 同时导致 SM 表型和基因型敏感性检测不一致, 并且在该实验中少数表型耐 SM 菌株也缺乏 *rpsL*、*rrs* 或 *GidB* 突变, 提示 SM 耐药尚存在其他机制。

3.2. 二线抗结核病药物

3.2.1. 卡那霉素(Kanamycin, Km)、阿米卡星(Amikacin, Am)、卷曲霉素(Capreomycin)等

二线抗结核病注射类药物通过与菌体 30S 亚基中的 16S rRNA 结合, 抑制菌体蛋白的合成。Anda 团队[30]通过研究表明编码 16S 核糖体 RNA 的 *rrs* 基因突变与阿米卡星、卡那霉素、卷曲霉素的耐药相关, 而 *eis* 突变能够导致 MTB 对阿米卡星、卡那霉素产生低水平的耐药。此外也有研究[31]表明 *tlyA* 基因可突变能够使 MTB 产生对卷曲霉素和紫霉素的耐药性。

3.2.2. 乙硫异烟胺(Ethionamide, ETH)、丙硫异烟胺(Prothionamide, PTH)

ETH 和 PTH 的衍生物都是异烟酸, 其抗结核机制类似 INH, 需被前体药物激活酶 EthA 激活后抑制 *InhA* 活性, 促进细胞壁中霉菌酸的合成并降低其通透性, 因此 *ethA* 和 *inhA* 基因突变与其耐药性相关[32]。此外 Mugumbate 等[33]研究发现 *ethR* 基因过表达可降低 *ethA* 蛋白活性并减弱 ETH 对 MTB 的抑制。*Gries R* 最新发现一种恶二唑化合物(S3)可阻断 ESX-1 分泌系统(MTB 主要毒力因子), 并导致一组包括 *ethA* 的基因的表达上调, 协同增强 ETH 的抗菌作用[34]。

3.2.3. 氟喹诺酮类药物(Fluoroquinolones, FQs)

莫西沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、加替沙星等都是常见的氟喹诺酮类药物, 其靶标是 DNA 解旋酶(由 *gyrA* 和 *gyrB* 基因编码), 该基因突变后通过抑制 MTB 转录和翻译来抑制 MTB 生长并导致 FQs 的 MIC 增加[35]。有研究[36]发现在耐 FQs 结核杆菌中 *gyrA* 在第 90、91 和 94 位密码子和 *gyrB* 基因 G1498A 的突变较为常见。在 Chong Y 团队[37]的最新研究中以 FQs 耐药 MTB 为研究对象, 定量分析其突变位点, 在 *gyrB* 基因中发现了新的氨基酸突变点, 即 G500D 和 G520T, 并确定 FQs 耐药决定区(QRDR)突变频率负荷作为该药耐药诊断的新方法。

3.2.4. 对氨基水杨酸(Para-Amino Salicylic Acid, PAS)

PAS 通过干扰叶酸的合成, 控制菌体代谢抑制 MTB 生长, 是治疗结核病的抑菌剂。目前针对 PAS 耐药研究较多的是 *FolC* 蛋白编码基因 *folC*, 其突变会加速菌体内叶酸的合成速度, 提高菌体对该药代谢速率产生耐药性[38]。另外, *ribD*、*PapA1*、*SigB* 和 *MmpL11* 等基因突变也可能与 PAS 的耐药性有关, 但具体机制有待进一步研究[39]。最新研究[40]发现了一种新的 PAS 抗药机制, 蛋氨酸转运蛋白基因启动子区(*Rv3253c*)突变导致细胞内蛋氨酸迁移增加从而导致对 PAS 高抵抗性。

3.2.5. D-环丝氨酸(D-Cycloserine, DCS)

D-环丝氨酸通过抑制由 *pncA*、*ddlA* 基因编码的 MTB 细胞壁肽聚糖合成关键酶, 使细胞壁合成受损并从而起到杀菌或抑菌作用[41]。另外[39] *alr*、*ald*、*pykA* 和 *cycA* 等基因突变也会对 DCS 产生耐药。在最新一项[42]对 DCS 自发耐药突变体 MTB 的体外研究中, 该菌落的最低抑制浓度(MIC)呈 1~4 倍增长,

其中 MIC 与 H37RV 菌株密切相关。

3.2.6. 利奈唑胺(Linezolid, Lzd)

Lzd 耐药性主要与 *rrl* 及 *rplC* 基因突变有关, 其通过作用于核糖体上由 *rrl* 基因编码的 23S rRNA, 通过与由 *rplC* 基因编码的 50S 亚基结合而抑制 70S 亚基启动子复合物的形成, 阻止蛋白质翻译而发挥抗 MTB 作用[39]。在一项回顾性研究[43]中, 通过对 Lzd 产生耐药性的 MTB 的分析发现 53.3% 携带 *rplC* 或 23S rRNA 基因突变, 其中最常见突变是 *rplC* 基因中的 Cys154Arg, 为研究 Lzd 耐药性提供参考。印度孟买[44]的一项对 Lzd 耐药株的研究表明 *rplC* 基因中的 C154R 和 *rrl* 基因中 G2814T 是其耐药决定因素。

3.2.7. 氟法齐明(Clofazimine, Cfz)

Cfz 作用机制尚不明确, 可能与细胞膜磷脂相互作用阻止钾的吸收从而减少或抑制 ATP 产生导致 MTB 膜严重不稳定, 也可能靶向 MTB 呼吸链及离子转运体影响 MTB 胞内氧化应激, 还有人提出其可能与细菌 DNA 结合从而抑制细菌增殖[45]。MTB 对 Cfz 耐药性与 MmpR5 阻遏蛋白的 Rv0678 基因突变有关, 此外在 Cfz 抗体突变中也发现了 Rv1453、Rv2535c (*pepQ*)和 Rv1979c 基因[45]。Cfz 的耐药机制仍需进一步研究。

3.3. 新药

3.3.1. 贝达喹啉(Bedaquiline, Bdq)

Bdq 可以特异性抑制由 *atpE* 基因编码 ATP 合成酶, 减少 ATP 的合成, 阻断 MTB 的能量供应而杀灭细菌[46]。已知的 Bdq 抗药机制与 *atpE*、Rv0678 和 *pepQ* 基因突变有关, 其中作为 Bdq 主要途径的 *atpE* 突变会导致更高水平的 Bdq 抗药性, 而且 Bdq 与 Cfz 之间存在交叉耐药[45]。此外, 临床试验中有些耐 Bdq 菌株均不含有上述基因突变, 提示 MTB 存在未知的 Bdq 耐药机制, 有待进一步阐明。

3.3.2. 德拉马尼(Delamanid, Dlm)、PA-824

Dlm 与 PA-824 均为前体药物并需要依赖于 F420 辅因子的硝基还原酶 Ddn 激活, 破坏细胞壁的合成。而 *fbiABC* 蛋白复合体及由 *fdg1* 基因编码的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶参与辅因子 F420 的生物合成。有研究[47]表明与其耐药性相关的遗传位点有 *ddn*、*fdg1*、*fbiABCD* 基因突变可能抑制药物活化并产生耐药。

3.3.3. SQ-109

SQ-109 耐药机制与 *MmpL3* 基因密切相关。*MmpL3* 是强有力的抗结核靶点, 其可将分枝杆菌酸从细胞膜转运至细胞壁、降低细胞壁通透性令菌体产生抗药性, *MmpL3* S228T 突变体对抑制剂 SQ-109 表现出明显的耐药性, 此外因其具有广谱杀菌效果, 提示 SQ109 耐药机制有待进一步研究[48]。

4. 展望

近年来, 耐药结核病成为全球结核防治的重要挑战。耐药结核不仅有治疗周期长、治愈率低、传染性及病死率高、患者负担重、不良反应明显等特点, 而且结核病菌的耐药机制多样且复杂, 不同药物具有多种耐药模式。因此, 探究 MTB 的耐药机制、发现新的耐药基因对开发新的靶向药物、研究快速分子诊断技术至关重要, 可为预防和治疗耐药结核病提供新思路。

参考文献

- [1] World Health Organization (2022) Global Tuberculosis Report 2022. Geneva.
- [2] 郑伟, 田甜, 王琦, 等. 结核分枝杆菌的耐药机制研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(11): 1044-1052.
- [3] Batt, S.M., Burke, C.E., Moorey, A.R. and Besra, G.S. (2020) Antibiotics and Resistance: The Two-Sided Coin of the

- Mycobacterial Cell Wall. *The Cell Surface*, **6**, Article ID: 100044. <https://doi.org/10.1016/j.tcs.2020.100044>
- [4] Shaku, M.T., Ocius, K.L., Apostolos, A.J., Pires, M.M., Van Nieuwenhze, M.S., Dhar, N., *et al.* (2023) Amidation of Glutamate Residues in Mycobacterial Peptidoglycan Is Essential for Cell Wall Cross-Linking. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1205829. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1205829>
- [5] Ballister, E.R., Samanovic, M.I. and Darwin, K.H. (2019) Mycobacterium Tuberculosis Rv2700 Contributes to Cell Envelope Integrity and Virulence. *Journal of Bacteriology*, **201**, e00228-19. <https://doi.org/10.1128/jb.00228-19>
- [6] Capela, R., Félix, R., Clariano, M., Nunes, D., Perry, M.D.J. and Lopes, F. (2023) Target Identification in Anti-Tuberculosis Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10482. <https://doi.org/10.3390/ijms241310482>
- [7] Kanji, A., Hasan, R. and Hasan, Z. (2019) Efflux Pump as Alternate Mechanism for Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, **66**, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.07.008>
- [8] Hasan, Z., Razzak, S.A., Kanji, A., Shakoore, S. and Hasan, R. (2024) Efflux Pump Gene Single Nucleotide Variants Associated with Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Isolates with Discrepant Drug Genotypes. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.05.006>
- [9] Meikle, V., Zhang, L. and Niederweis, M. (2023) Intricate Link between Siderophore Secretion and Drug Efflux in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **67**, e01629-22. <https://doi.org/10.1128/aac.01629-22>
- [10] Antil, M. and Gupta, V. (2022) Lessons Learnt and the Way Forward for Drug Development against Isocitrate Lyase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Protein & Peptide Letters*, **29**, 1031-1041. <https://doi.org/10.2174/0929866529666221006121831>
- [11] Limón, G., Samhadaneh, N.M., Pironti, A. and Darwin, K.H. (2023) Aldehyde Accumulation in *Mycobacterium tuberculosis* with Defective Proteasomal Degradation Results in Copper Sensitivity. *mBio*, **2023**, e00363-23. <https://doi.org/10.1128/mbio.00363-23>
- [12] Vilchèze, C. and Jacobs Jr., W.R. (2014) Resistance to Isoniazid and Ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: Genes, Mutations, and Causalities. *Microbiology Spectrum*, **2**, MGM2-0014-2013.
- [13] Reta, M.A., Alemnew, B., Abate, B.B. and Fourie, P.B. (2021) Prevalence of Drug Resistance-Confering Mutations Associated with Isoniazid- and Rifampicin-Resistant Mycobacterium Tuberculosis in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **26**, 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.06.009>
- [14] Valafar, S.J. (2021) Systematic Review of Mutations Associated with Isoniazid Resistance Points to Continuing Evolution and Subsequent Evasion of Molecular Detection, and Potential for Emergence of Multidrug Resistance in Clinical Strains of Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **65**, e02091-20. <https://doi.org/10.1128/aac.02091-20>
- [15] Norouzi, F., Moghim, S., Farzaneh, S., Fazeli, H., Salehi, M. and Nasr Esfahani, B. (2021) Significance of the Coexistence of Non-Codon 315 katG, inhA, and oxyR-ahpC Intergenic Gene Mutations among Isoniazid-Resistant and Multidrug-Resistant Isolates of Mycobacterium Tuberculosis: A Report of Novel Mutations. *Pathogens and Global Health*, **116**, 22-29. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1928870>
- [16] Bakhtiyariniya, P., Khosravi, A.D., Hashemzadeh, M. and Savari, M. (2022) Detection and Characterization of Mutations in Genes Related to Isoniazid Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Clinical Isolates from Iran. *Molecular Biology Reports*, **49**, 6135-6143. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07404-2>
- [17] Zarei, Z., Emami, A., Moghadami, M., Kashkooli, G.S. and Pirbonyeh, N. (2017) Molecular Characterization of Isoniazid and Rifampicin Target Genes in Multi-Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis Isolates from Southwest of Iran. *Gene Reports*, **6**, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2016.11.003>
- [18] 司晓燕, 陈俊林, 施慧慧, 等. 体外诱导获取利福平耐药结核分枝杆菌菌株及其稳定性研究[J]. 交通医学, 2022, 36(1): 10-14, 18. <https://doi.org/10.19767/j.cnki.32-1412.2022.01.003>
- [19] Barliana, M.I., Afifah, N.N., Yunivita, V. and Ruslami, R. (2023) Genetic Polymorphism Related to Ethambutol Outcomes and Susceptibility to Toxicity. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article 1118102. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1118102>
- [20] Xiang, X., Gong, Z., Deng, W., Sun, Q. and Xie, J. (2020) Mycobacterial Ethambutol Responsive Genes and Implications in Antibiotics Resistance. *Journal of Drug Targeting*, **29**, 284-293. <https://doi.org/10.1080/1061186x.2020.1853733>
- [21] Tulyaprawat, O., Chaiprasert, A., Chongtrakool, P., Suwannakarn, K. and Ngamskulrunroj, P. (2019) Association of Uba Mutations and High-Level of Ethambutol Resistance among Mycobacterium Tuberculosis Thai Clinical Isolates. *Tuberculosis*, **114**, 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.11.006>

- [22] Sun, Q., Zou, Y., Feng, Q., Gong, Z., Song, M., Li, M., *et al.* (2023) The Acetylation of pknH Is Linked to the Ethambutol Resistance of Mycobacterium Tuberculosis. *Archives of Microbiology*, **205**, Article No. 337. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03676-9>
- [23] Lingaraju, S., Rigouts, L., Gupta, A., Lee, J., Umubyeyi, A.N., Davidow, A.L., *et al.* (2016) Geographic Differences in the Contribution of *ubiA* Mutations to High-Level Ethambutol Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60**, 4101-4105. <https://doi.org/10.1128/aac.03002-15>
- [24] Özgür, D., Kayar, M.B., Biçmen, C., *et al.* (2017) Investigation of pncA, rpsA and panD Gene Mutations Associated with Resistance in Pyrazinamide-Resistant Mycobacterium Tuberculosis-Associated Mutations in Clinical Isolates: PncA Mutations and PZA Resistance in *M. tuberculosis* in Vietnam. *Emerging Microbes & Infections*, **6**, 1-7.
- [25] Rajendran, A. and Palaniyandi, K. (2022) Mutations Associated with Pyrazinamide Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Review and Update. *Current Microbiology*, **79**, Article No. 348. <https://doi.org/10.1007/s00284-022-03032-y>
- [26] Shahab, M., de Farias Morais, G.C., Akash, S., Fulco, U.L., Oliveira, J.I.N., Zheng, G., *et al.* (2024) A Robust Computational Quest: Discovering Potential Hits to Improve the Treatment of Pyrazinamide-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18279. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18279>
- [27] Wang, Y., Li, Q., Gao, H., *et al.* (2019) The Roles of rpsL, rrs, and gidB Mutations in Predicting Streptomycin-Resistant Drugs Used on Clinical *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Hebei Province, China. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **12**, 2713.
- [28] Rocha, D.M.G.C., Viveiros, M., Saraiva, M. and Osório, N.S. (2021) The Neglected Contribution of Streptomycin to the Tuberculosis Drug Resistance Problem. *Genes*, **12**, Article 2003. <https://doi.org/10.3390/genes12122003>
- [29] Al-Mutairi, N.M., Ahmad, S. and Mokaddas, E. (2024) Discordance in Phenotypic and Genotypic Susceptibility Testing for Streptomycin Due to Nonsynonymous/Nonsense/Deletion Frame-Shift Mutations in *gidB* among Clinical *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Kuwait. *Medical Principles and Practice*. <https://doi.org/10.1159/000538584>
- [30] Vīksna, A., Sadovska, D., Berge, I., Bogdanova, I., Vaivode, A., Freimane, L., *et al.* (2023) Genotypic and Phenotypic Comparison of Drug Resistance Profiles of Clinical Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates Using Whole Genome Sequencing in Latvia. *BMC Infectious Diseases*, **23**, Article No. 638. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08629-7>
- [31] Liu, Y.Y., Shi, J., Chu, P., *et al.* (2022) Exploratory Study on Detection of Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Sputum Specimens by Next-Generation Sequencing. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **45**, 552-559.
- [32] Rueda, J., Realpe, T., Mejia, G.I., Zapata, E., Rozo, J.C., Ferro, B.E., *et al.* (2015) Genotypic Analysis of Genes Associated with Independent Resistance and Cross-Resistance to Isoniazid and Ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**, 7805-7810. <https://doi.org/10.1128/aac.01028-15>
- [33] Mugumbate, G., Mendes, V., Blaszczyk, M., Sabbah, M., Papadatos, G., Lelievre, J., *et al.* (2017) Target Identification of Mycobacterium Tuberculosis Phenotypic Hits Using a Concerted Chemogenomic, Biophysical, and Structural Approach. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article 681. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00681>
- [34] Gries, R., Chhen, J., van Gumpel, E., Theobald, S.J., Sonnenkalb, L., Utpatel, C., *et al.* (2024) Discovery of Dual-Active Ethionamide Boosters Inhibiting the Mycobacterium Tuberculosis ESX-1 Secretion System. *Cell Chemical Biology*, **31**, 699-711.E6. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2023.12.007>
- [35] Zhang, X., Chen, X., Wang, B., Fu, L., Huo, F., Gao, T., *et al.* (2021) Molecular Characteristic of Both Levofloxacin and Moxifloxacin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* from Individuals Diagnosed with Preextensive Drug-Resistant Tuberculosis. *Microbial Drug Resistance*, **28**, 280-287. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0212>
- [36] Chawla, K., Kumar, A., Shenoy, V.P., Chakrabarty, S. and Satyamoorthy, K. (2018) Genotypic Detection of Fluoroquinolone Resistance in Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis at a Tertiary Care Centre in South Coastal Karnataka, India. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **13**, 250-253. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.01.023>
- [37] Chong, Y., Li, X., Long, Y., Pei, S., Ren, Q., Feng, F., *et al.* (2024) Identification of Novel Resistance-Associated Mutations and Discrimination within Whole-Genome Sequences of Fluoroquinolone-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *Microbiology Spectrum*, **12**, e03930-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03930-23>
- [38] Wei, W., Yan, H., Zhao, J., Li, H., Li, Z., Guo, H., *et al.* (2019) Multi-Omics Comparisons of *p*-Aminosalicylic Acid (PAS) Resistance in *folC* Mutated and Un-Mutated *Mycobacterium tuberculosis* Strains. *Emerging Microbes & Infections*, **8**, 248-261. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1568179>
- [39] 葛赛, 孙曼鑫, 李昭阳. 翻译后修饰对结核分枝杆菌耐药性调控机制的研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2023, 39(5): 500-508.
- [40] Zhang, Y., Wang, S., Chen, X., *et al.* (2024) Mutations in the Promoter Region of Methionine Transporter Gene metM (Rv3253c) Confer Para-Aminosalicylic Acid (PAS) Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio*, **15**, e02073-23.

-
- [41] Kumar, R., Singh, N., Chauhan, A., Kumar, M., Bhatta, R.S. and Singh, S.K. (2022) Mycobacterium Tuberculosis Survival and Biofilm Formation Studies: Effect of D-Amino Acids, D-Cycloserine and Its Components. *The Journal of Antibiotics*, **75**, 472-479. <https://doi.org/10.1038/s41429-022-00534-6>
- [42] Osorio-González, A., Álvarez, N., Realpe, T. and Robledo, J. (2024) Protocol for the Selection of *Mycobacterium tuberculosis* Spontaneous Resistant Mutants to D-Cycloserine. *MethodsX*, **12**, Article ID: 102690. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2024.102690>
- [43] Yao, C., Guo, H., Li, Q., Zhang, X., Shang, Y., Li, T., *et al.* (2021) Prevalence of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a Chinese Multidrug-Resistant TB Cohort after Redefinition. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **10**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00995-8>
- [44] Rodrigues, C., Nambiar, R., Tornheim, J., Diricks, M., De Bruyne, K., Sadani, M., *et al.* (2021) Linezolid Resistance in Mycobacterium Tuberculosis Isolates at a Tertiary Care Centre in Mumbai, India. *Indian Journal of Medical Research*, **154**, 85-89. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1168_19
- [45] Islam, M.M., Alam, M.S., Liu, Z., Khatun, M.S., Yusuf, B., Hameed, H.M.A., *et al.* (2024) Molecular Mechanisms of Resistance and Treatment Efficacy of Clofazimine and Bedaquiline against *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1304857. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1304857>
- [46] Divita, K.M. and Khatik, G.L. (2021) Current Perspective of ATP Synthase Inhibitors in the Management of the Tuberculosis. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **21**, 1623-1643. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210913122346>
- [47] Gómez-González, P.J., Perdígao, J., Gomes, P., Puyen, Z.M., Santos-Lazaro, D., Napier, G., *et al.* (2021) Genetic Diversity of Candidate Loci Linked to Mycobacterium Tuberculosis Resistance to Bedaquiline, Delamanid and Pretomanid. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 19431. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98862-4>
- [48] Ge, Y., Luo, Q., Liu, L., Shi, Q., Zhang, Z., Yue, X., *et al.* (2024) S288T Mutation Altering Mmpl3 Periplasmic Domain Channel and H-Bond Network: A Novel Dual Drug Resistance Mechanism. *Journal of Molecular Modeling*, **30**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1007/s00894-023-05814-y>