

• 结核病耐药专题研究 •

结核分枝杆菌耐利奈唑胺相关基因研究进展

唐正洪, 陈玲

【摘要】 耐多药结核病 (MDR-TB) 及耐利福平结核病 (RR-TB) 均需采用二线抗结核药物治疗。利奈唑胺属恶唑烷酮类抗生素, 是治疗 MDR-TB 及 RR-TB 的二线核心抗结核药物之一, 其抗结核作用较强, 但近年来结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药现象增多且具体耐药机制尚未完全明确。本文综述了结核分枝杆菌耐利奈唑胺相关基因, 旨在为结核分枝杆菌对利奈唑胺的耐药机制研究提供参考。

【关键词】 结核分枝杆菌; 结核, 抗多种药物性; 广泛耐药结核; 利奈唑胺; 基因; 突变; 综述

【中图分类号】 R 378.911 R 394.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.007

唐正洪, 陈玲. 结核分枝杆菌耐利奈唑胺相关基因研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (11): 28-31. [www.syxnf.net]

TANG Z H, CHEN L. Progress on drug resistance related genes of Mycobacterium tuberculosis to linezolid [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (11): 28-31.

Progress on Drug Resistance Related Genes of Mycobacterium Tuberculosis to Linezolid TANG Zheng-hong, CHEN Ling

The Second Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

Corresponding author: CHEN Ling, E-mail: Lingjuncd@163.com

【Abstract】 Second-line anti-tuberculosis drugs are needed in treating MDR-TB and rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB). Linezolid is one of antibiotics belongs to oxazolidinones, and as one of core second-line anti-tuberculosis drugs in treating MDR-TB and RR-TB, has fairly strong anti-tuberculosis effect, but drug resistance of Mycobacterium tuberculosis to linezolid gradually increased, and the resistance mechanism is not completely clear. This paper reviewed the drug resistance related genes of Mycobacterium tuberculosis to linezolid, to provide a reference for the research on resistance mechanisms of Mycobacterium tuberculosis to linezolid.

【Key words】 Mycobacterium tuberculosis; Tuberculosis, multidrug-resistant; Extensively drug-resistant tuberculosis; Linezolid; Gene; Mutation; Review

据统计, 结核病是 2017 年全球范围内致死率最高的单病种传染病, 约 160 万例患者因结核病而死亡, 其中约 23 万例患者死于耐多药结核病 (MDR-TB) 或耐利福平结核病 (RR-TB)。MDR-TB 及 RR-TB 均需采用二线抗结核药物治疗, 但整体治疗成功率仅为 55%^[1]。利奈唑胺属恶唑烷酮类抗生素, 是治疗 MDR-TB 的二线核心抗结核药物之一^[1]。最初, 恶唑烷酮类抗生素作为植物杀菌剂使用, 之后人们发现利奈唑胺衍生物具有广谱抗菌作用, 因此美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2000 年批准利奈唑胺作为第 1 种恶唑烷酮类抗生素用于治疗耐药性 G⁺ 细菌感染^[2], 随后几年才开始用于治疗结核病^[3-5]。体外试验和动物实验结果显示, 利奈唑胺具有抗结核分枝杆菌作用^[6-7], Meta 分析结果及队列研究证实利奈唑胺治疗耐药结核病的疗效较好^[6, 8-11], 且患者耐受性亦较好^[12], 但结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药现象仍不可忽视。

本文综述了结核分枝杆菌耐利奈唑胺相关基因, 旨在为结核分枝杆菌对利奈唑胺的耐药机制研究提供参考。

1 作用机制

利奈唑胺是一种蛋白合成抑制剂, 具有与现有抗结核药物迥异的化学结构及作用机制, 与一线抗结核药物及其他二线抗结核药物不存在交叉耐药, 有利于有效防控耐药结核病。研究表明, 利奈唑胺主要通过 50S 核糖体上肽基转移酶活性中心 23S 位点结合而阻止 70S 始动复合物形成并干扰结核分枝杆菌蛋白合成^[13], 进而发挥抗结核分枝杆菌作用, 与其他抗结核药物相比, 其抑制结核分枝杆菌蛋白合成的靶位亦不同, 因此不易发生自然耐药或与其他抑制结核分枝杆菌蛋白合成的抗结核药物产生交叉耐药。

2 利奈唑胺耐药相关基因

目前已知的可能与结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药相关的基因包括 rplC 基因 (Rv0701)、23S rRNA (Rvmr02)、rplD 基因 (Rv0702) 3 种。

2.1 rplC 基因 rplC 基因 ID 为 888343, 全长 654 bp, 编码

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760003)
563003 贵州省遵义市, 遵义医学院附属医院呼吸二科
通信作者: 陈玲, E-mail: Lingjuncd@163.com

结核分枝杆菌生长所需 50S 核糖体蛋白 L3, 50S 核糖体蛋白 L3 主要位于 50S 核糖体亚基表面, 是主要的 RNA 结合蛋白, 其主要在 23S rRNA 的 3' 末端附近结合并使 50S 核糖体完成装配, 同时其分支靠近肽基转移酶活性中心, 而肽基转移酶活性中心是很多作用于核糖体的抗生素结合位点^[14-15]。研究发现, 核糖体蛋白 L3 突变可能改变利奈唑胺与肽基转移酶活性中心结合部位周边结构^[16], 因此 50S 核糖体蛋白 L3 的变化很可能导致结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药。目前已发现的 rplC 基因突变类型主要包括 T460C [赖氨酸 (Lys) 154 精氨酸 (Arg)] 和 C463G [丝氨酸 (His) 155 天冬氨酸 (Asp)]^[7, 9, 17-23], 多项研究证实耐利奈唑胺结核分枝杆菌存在 T460C 突变, 且绝大多数仅含有 T460C 突变, 但突变频率不尽相同 (见表 1), 且利奈唑胺对包含 T460C 突变的耐利奈唑胺结核分枝杆菌的最低抑菌浓度 (MIC) 波动于 2~32 $\mu\text{g/ml}$ ^[7, 17-18, 23]。有研究表明, 利奈唑胺对拥有包含强启动子和突变的 rplC (T460C) 基因质粒的 H37Rv 菌株的 MIC 增加 4 倍, 而利奈唑胺对拥有普通启动子和突变的 rplC (T460C) 基因质粒的 H37Rv 菌株的 MIC 则未发生改变, 提示 rplC 基因表达水平对结核分枝杆菌耐药性有一定影响^[15]。

有研究发现, 2 例新型 rplC 基因突变患者, 突变类型为 C463G, 利奈唑胺对这 2 例患者结核分枝杆菌的 MIC 均为 2 $\mu\text{g/ml}$ ^[7, 23], 提示 rplC 基因 C463G 突变频率较低, 而与 rplC 基因 T460C 突变相比, rplC 基因 C463G 突变可能对结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药性的影响较小。近期有研究者在 419 株对利奈唑胺敏感的结核分枝杆菌中发现 1 株 rplC 基因突变菌株, 突变类型为 A328G (Ser110Gly), 其 MIC 为 0.25 $\mu\text{g/ml}$, 但在同时发现的另 1 株耐利奈唑胺结核分枝杆菌中并未发现 rplC 基因突变^[24]; 另有研究发现, 1 株有 T460C 突变菌株未产生利奈唑胺耐药^[9], 提示 rplC 基因不同编码区突变对结核分枝杆菌耐药性的影响不同, 考虑其原因可能与突变氨基酸的空间结构有关。

既往研究结果显示, 耐利奈唑胺结核分枝杆菌 rplC 基因突变频率为 23.5%~100.0%, 总体突变频率为 54.9%, 其中 rplC 基因 T460C 总体突变频率为 52.9%, 是耐利奈唑胺结核分枝杆菌最常见的基因突变类型^[7, 17-23], 但由于 rplC 基因 T460C 突变引起的耐利奈唑胺结核分枝杆菌的 MIC 波动于 2~32 $\mu\text{g/ml}$, 因此仍存在其他影响结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药性的因素, 需进一步研究证实。国内研究结果显示, 中国人群耐利奈唑胺结核分枝杆菌 rplC 基因突变频率较低^[7, 17-23], 而 rplC 基因 C463G 突变仅在中国人群中被发现且突变频率较低^[7, 23], 分析其原因可能与结核病发病率及人种差异有关。

2.2 23S rRNA 23S rRNA 基因又称 rI 基因, ID 为 2700466, 全长 3 138 bp, 参与结核分枝杆菌 50S 核糖体形成, 由于利奈唑胺主要通过作用于 50S 核糖体上肽基转移酶活性中心而发挥作用, 因此 23S rRNA 突变可能导致结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药^[25]。目前已发现的 23S rRNA 基因突变类型包括 G2061T、G2270C、G2270T、G2746A、A2810T、C2848A、G2814T、G2294A、C1921T、G2576T^[7, 9, 18-19, 23, 26] (见表 1), 其中 G2061T 突变在多项不同研究中均有发现^[7, 23, 26], 因此 G2061T

突变可能更具共性, 并可能是 23S rRNA 基因最常见的突变类型。目前研究结果显示, 23S rRNA 总体突变频率为 35.4%, 但由于该基因突变类型较多, 因此单一类型基因突变频率较低, 突变频率最高的 G2746A、G2061T 突变频率仅为 9.8%。

表 1 已知的利奈唑胺耐药相关基因突变类型及 MIC

Table 1 Known drug resistance related gene mutation types to linezolid and the MIC

基因突变类型	突变频率 (n/N)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	参考文献
rplC 基因			
T460C	3/5	0.5~4.0	LEE 等 ^[9]
T460C	3/17	16~32	ZHANG 等 ^[7]
T460C	13/13	4~16	BECKERT 等 ^[17]
T460C	15/32	>2	ZHANG 等 ^[18]
T460C	9/10	NA	ZIMENKOV 等 ^[19]
T460C	2/5	NA	PANG 等 ^[20]
T460C	7/7	NA	胡明豪等 ^[21]
T460C	2/5	4、16	宗兆婧等 ^[22]
T460C	3/13	2、4、16	ZONG 等 ^[23]
C463G	1/17	2	ZHANG 等 ^[7]
C463G	1/13	2	ZONG 等 ^[23]
23S rRNA 基因			
G2447T	1/5	16	LEE 等 ^[9]
G2057T	1/5	4	LEE 等 ^[9]
G2270C	2/32	2	ZHANG 等 ^[18]
G2270T	5/32	2	ZHANG 等 ^[18]
G2746A	8/32	2	ZHANG 等 ^[18]
A2810T	1/32	2	ZHANG 等 ^[18]
C2848A	1/32	2	ZHANG 等 ^[18]
G2576T	1/10	16	HILLEMANN 等 ^[26]
G2814T	1/10	NA	ZIMENKOV 等 ^[19]
G2294A	1/10	NA	ZIMENKOV 等 ^[19]
C1921T	1/10	NA	ZIMENKOV 等 ^[19]
G2061T	4/10	32	HILLEMANN 等 ^[26]
G2061T	2/17	32	ZHANG 等 ^[7]
G2061T	2/13	≥ 16	ZONG 等 ^[23]
rplD 基因			
G377A	1/13	≥ 16	ZONG 等 ^[23]

注: n/N= 基因突变菌株 / 检测菌株, MIC= 最低抑菌浓度, NA 表示未提及或无相关数据

ZHANG 等^[18] 研究表明, 利奈唑胺对含有 G2270C、G2270T、G2746A、A2810T、C2848A 突变的结核分枝杆菌 MIC 均为 2 $\mu\text{g/ml}$, 提示 23S rRNA 基因突变若包含 G2270C、G2270T、G2746A、A2810T、C2848A 突变则可轻微增加利奈唑胺对结核分枝杆菌的 MIC。多项研究结果显示, 利奈唑胺对 23S rRNA 基因 G2061T 突变患者结核分枝杆菌的 MIC ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ ^[7, 23, 26], 提示 23S rRNA 基因 G2061T 突变对结核分

枝杆菌耐利奈唑胺的影响较大；而由于利奈唑胺对不同 23S rRNA 基因突变类型患者结核分枝杆菌的 MIC 波动于 2~32 $\mu\text{g/ml}$ ，因此不同 23S rRNA 基因突变类型对结核分枝杆菌耐利奈唑胺的影响不尽相同。

2.3 rplD 基因 rplD 基因 ID 为 888345，全长 672 bp，编码结核分枝杆菌生长所需 50S 核糖体蛋白 L4。研究表明，50S 核糖体蛋白 L4 位于肽基转移酶活性中心附近，是 50S 核糖体的主要组成部分^[25]，其最初结合在 23S rRNA 的 5' 末端附近，在 50S 核糖体亚基早期形成过程中具有重要作用，并在组装的 50S 核糖体亚基中与 23S rRNA 不同结构域形成接触。有学者在利奈唑胺敏感菌株中发现 rplD 基因非单核苷酸多态性^[7]。ZONG 等^[23]报道了第 1 例 rplD 基因 G377A 突变 [Arg126His] 患者，并证实利奈唑胺对 rplD 基因 G377A 突变的结核分枝杆菌的 MIC>16 $\mu\text{g/ml}$ ，提示 rplD 基因突变可能导致结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药；但由于目前仅发现 1 株 rplD 基因突变的耐利奈唑胺结核分枝杆菌，因此 rplD 基因突变与结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药的的关系仍需进一步研究证实。

3 小结与展望

综上所述，rplC 基因突变频率较高，其中 T460C 是 rplC 基因最常见的突变类型，T460C、G2061T、G2576T 突变对结核分枝杆菌耐利奈唑胺的影响较大；G2061T 是主要的 23S rRNA 基因突变类型，且与 rplC 基因 T460C 突变可能不存在叠加效应；中国人群 MDR-TB 患者基因型为北京型，更易出现利奈唑胺耐药且耐药性较高^[7]，但国外人群北京型与非北京型结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药率相同^[3]。

目前，利奈唑胺耐药机制研究取得一定进展，多数研究者认为 rplC、23S rRNA 基因突变与结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药有关，而虽有研究表明 rplD 基因突变可导致结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药，但由于该基因突变频率极低，因此仍有待进一步研究证实。此外，目前关于结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药基因的研究样本量均较小，虽然基因突变可以解释部分结核分枝杆菌对利奈唑胺耐药，但基因突变机制之外还可能还存在其他机制，如药物外排泵机制、基因调控机制及其他基因突变机制等，而利奈唑胺作为二线核心抗结核药物，作用机制独特，治疗耐药结核病的前景广阔，因此不应忽视其耐药现象及耐药机制研究，以更有效地防控耐药结核病。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018 [R]. Geneva: WHO, 2018.
- [2] LEACH K L, BRICKNER S J, NOE M C, et al. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2011, 1222: 49-54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.05962.x.
- [3] RICHTER E, RÜSCH-GERDES S, HILLEMANN D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (4): 1534-1536. DOI: 10.1128/AAC.01113-06.
- [4] SANDER P, BELOVA L, KIDAN Y G, et al. Ribosomal and non-ribosomal resistance to oxazolidinones: species-specific idiosyncrasy of ribosomal alterations [J]. *Mol Microbiol*, 2002, 46 (5):

- 1295-1304. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2002.03242.x.
- [5] SRIVASTAVA S, MAGOMBEDZE G, KOEUTH T, et al. Linezolid Dose That Maximizes Sterilizing Effect While Minimizing Toxicity and Resistance Emergence for Tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (8). pii: e00751-17. DOI: 10.1128/AAC.00751-17.
- [6] 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. DOI: 10.5588/ijtld.11.0451.
- [7] ZHANG Z, PANG Y, WANG Y, et al. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43 (3): 231-235. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.007.
- [8] 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. DOI: 10.1183/09031936.00022912.
- [9] LEE M, LEE J, CARROLL M W, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (16): 1508-1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1201964.
- [10] LEE M, CHO S N, BARRY C E 3rd, et al. Linezolid for XDR-TB—Final Study Outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (3): 290-291. DOI: 10.1056/NEJMc1500286.
- [11] 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*, 2015, 45 (1): 161-170. DOI: 10.1183/09031936.00035114.
- [12] RAMÍREZ-LAPAUSA M, PASCUALPAREJA J F, CARRILLO GÓMEZ R, et al. Retrospective study of tolerability and efficacy of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis (1998-2014) [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2015, 34 (2): 85-90. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.04.003.
- [13] WILSON D N, SCHLUENZEN F, HARMS J M, et al. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105 (36): 13339-13344. DOI: 10.1073/pnas.0804276105.
- [14] YATES J L, NOMURA M. E. coli ribosomal protein L4 is a feedback regulatory protein [J]. *Cell*, 1980, 21 (2): 517-522.
- [15] MAKAFE G G, CAO Y, TAN Y, et al. Role of the Cys154Arg Substitution in Ribosomal Protein L3 in Oxazolidinone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (5): 3202-3206. DOI: 10.1128/AAC.00152-16.
- [16] KLITGAARD R N, NTOKOU E, NØRGAARD K, et al. Mutations in the bacterial ribosomal protein L3 and their association with antibiotic resistance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59 (6): 3518-3528. DOI: 10.1128/AAC.00179-15.

- [17] BECKERT P, HILLEMANN D, KOHL T A, et al. RplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56 (5): 2743-2745. DOI: 10.1128/AAC.06227-11.
- [18] ZHANG S, CHEN J, CUI P, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Mutations Associated with Reduced Susceptibility to Linezolid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (4): 2542-2544. DOI: 10.1128/AAC.02941-15.
- [19] ZIMENKOV D V, NOSOVA E Y, KULAGINA E V, et al. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72 (7): 1901-1906. DOI: 10.1093/jac/dkx094.
- [20] PANG Y, ZONG Z, HUO F, et al. In vitro Drug Susceptibility of Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, Clofazimine, Moxifloxacin, and Gatifloxacin against Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Beijing, China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (10). pii: e00900-17. DOI: 10.1128/AAC.00900-17.
- [21] 胡明豪, 王彬, 付雷, 等. 体外诱导获取对利奈唑胺耐药的结核分枝杆菌菌株及其稳定性研究 [J]. *中国防痨杂志*, 2017, 39 (4): 397-401. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2017.04.017.
- [22] 宗兆婧, 荆玮, 霍凤敏, 等. 广泛耐药结核分枝杆菌对利奈唑胺的耐药情况分析 [J]. *新发传染病电子杂志*, 2017, 2 (3): 160-163. DOI: 10.3877/j.issn.2096-2738.2017.03.009.
- [23] ZONG Z, JING W, SHI J, et al. Comparison of in Vitro Activity and MIC Distributions between the Novel Oxazolidinone Delpazolid and Linezolid against Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (8). pii: e00165-18. DOI: 10.1128/AAC.00165-18.
- [24] YANG J S, KIM K J, CHOI H, et al. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid Minimum Inhibitory Concentration Distributions and Resistance-related Gene Mutations in Multidrug-resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in Korea [J]. *Ann Lab Med*, 2018, 38 (6): 563-568. DOI: 10.3343/alm.2018.38.6.563.
- [25] LONG K S, VESTER B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56 (2): 603-612. DOI: 10.1128/AAC.05702-11.
- [26] HILLEMANN D, RÜSCH-GERDES S, RICHTER E. In vitro-selected linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* mutants [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52 (2): 800-801. DOI: 10.1128/AAC.01189-07.

(收稿日期: 2018-10-12; 修回日期: 2018-11-16)

(本文编辑: 鹿飞飞)

(上接第 27 页)

- [26] 李超, 李桂莲, 罗巧, 等. 结核分枝杆菌对环丝氨酸耐药分子特征的初步研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38 (2): 240-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.021.
- [27] CHEN J M, UPLEKAR S, GORDON S V, et al. A point mutation in *cycA* partially contributes to the D-cycloserine resistance trait of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e43467. DOI: 10.1371/journal.pone.0043467.
- [28] BAISA G, STABO N J, WBLCH R A. Characterization of *Escherichia coli* D-cycloserine transport and resistant mutants [J]. *J Bacteriol*, 2013, 195 (7): 1389-1399. DOI: 10.1128/JB.01598-12.
- [29] FÉHER T, CSEH B, UMENHOFFER K, et al. Characterization of *cycA* mutants of *Escherichia coli*. An assay for measuring in vivo mutation rates [J]. *Mutat Res*, 2006, 595 (1/2): 184-190. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.11.004.
- [30] WARGEL R J, HADLLR C A, NELLHAUS F C. Media lism of D-cycloserine action: transport mutants for D-alanine, D-cycloserine, and glycine [J]. *J Bacteriol*, 1971, 105 (3): 1028-1035.
- [31] RUSSELL R R. Mapping of a D-cycloserine resistance locus in *Escherichia coli* K-12 [J]. *J Bacteriol*, 1972, 111 (2): 622-624.
- [32] BANKIER R G. Psychosis associated with cycloserine [J]. *Can Med Assoc J*, 1965, 93: 35-37.
- [33] FENG Z, BARLETTA R G. Roles of *Mycobacterium smegmatis* D-alanine: D-alanine ligase and D-alanine racemase in the mechanisms of action of and resistance to the peptidoglycan inhibitor D-cycloserine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 (1): 283-291.
- [34] PROSSER G A, DE CARVALHO L P. Metabolomics Reveal d-Alanine: d-alanine Ligase As the Target of d-Cycloserine in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4 (12): 1233-1237.
- [35] LARSEN M H, VILCHÈZE C, KREMER L, et al. Overexpression of *inhA*, but not *kasA*, confers resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium smegmatis*, *M. bovis* BCG and *M. tuberculosis* [J]. *Mol Microbiol*, 2002, 46 (2): 453-466.

(收稿日期: 2018-10-13; 修回日期: 2018-11-18)

(本文编辑: 鹿飞飞)