



· 前沿进展 ·

卷曲霉素治疗耐药结核病作用机制、毒副作用及耐药机制的研究进展

李秋阳, 陈玲

【摘要】 耐药结核病的出现给全球范围内结核病防控工作带来前所未有的挑战。耐药结核病需采用二线抗结核药物治疗,而卷曲霉素属注射类药物,是治疗耐药结核病的核心二线抗结核药物之一,但近年来卷曲霉素因耳毒性等毒副作用而在临床应用受限。本文对卷曲霉素治疗耐药结核病的作用机制、毒副作用及耐药机制等进行了综述,以期提高临床对卷曲霉素的认识并合理使用卷曲霉素。

【关键词】 结核; 结核分枝杆菌; 广泛耐药结核; 卷曲霉素; 突变; 综述

【中图分类号】 R 52 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.022

李秋阳, 陈玲. 卷曲霉素治疗耐药结核病作用机制、毒副作用及耐药机制的研究进展 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (11): 107-110. [www.syxnf.net]

LI Q Y, CHEN L. Research progress on action mechanism, toxic and side effects, and resistance mechanism of capreomycin in the treatment of drug resistant tuberculosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (11): 107-110.

Research Progress on Action Mechanism, Toxic and Side Effects, and Resistance Mechanism of Capreomycin in the Treatment of Drug Resistant Tuberculosis LI Qiuyang, CHEN Ling

Tuberculosis Division, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

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

【Abstract】 Emergence of drug resistant tuberculosis brings unprecedented challenge in global tuberculosis control. Drug resistant tuberculosis needs to be treated with the second-line anti-tuberculosis drugs, in which injectable capreomycin is one of core drugs, but the clinical application of capreomycin is limited due to its ototoxicity or other toxic and side effects. This paper reviewed the action mechanism, toxic and side effects, and resistance mechanism of capreomycin in the treatment of drug resistant tuberculosis, in order to improve the clinical acquaintance and rational usage of capreomycin.

【Key words】 Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Extensively drug-resistant tuberculosis; Capreomycin; Mutation; Review

1882年,德国科学家罗伯特·科赫首次发现结核分枝杆菌为结核病病原菌;之后一百多年全球范围内尝试使用多种现代医学方法控制结核病的传播,但目前结核病疫情防控形势仍较严峻,且结核病已成为全球第九大疾病所致死亡原因;据统计,结核病患者病死率高于人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病患者^[1]。抗结核药物几乎与耐药结核病相伴而生,且随着时间推移及新型抗结核药物的应用,结核分枝杆菌耐药性不断提高并导致结核病更加难以控制^[2]。2018全球结核病报告显示,2017年全球新发结核病患者数量约为1 000万例,其中利福平耐药结核病(RR-TB)患者数量约为55.8万例,而在RR-TB中耐多药结核病(MDR-TB)约占82%^[1]。RR-TB/MDR-TB均需采用二线抗结核药物治疗。2016年世界卫

生组织(WHO)将二线抗结核药物分为A组、B组、C组、D组共4组^[3],其中A组、B组、C组为核心二线药物,而D组为非核心附加药物。B组二线抗结核药物为注射类药物,包括阿米卡星、卷曲霉素、卡那霉素、链霉素,其中卷曲霉素为多肽类新型抗结核药物,属管状霉素家族,是治疗耐药结核病的核心二线抗结核药物之一^[4],但近年来卷曲霉素因耳毒性等毒副作用而在临床应用受限。

2019年3月,WHO将MDR-TB长程治疗方案中使用的抗结核药物重新划分为3组,其中A组为首选药物,包括左氧氟沙星或莫西沙星、贝达喹啉、利奈唑胺;B组为次选药物,包括氯法齐明、环丝氨酸/特立齐酮;C组包括乙胺丁醇、德拉马尼、吡嗪酰胺、亚胺培南-西司他丁/美罗培南、阿米卡星/链霉素、乙硫异烟胺/丙硫异烟胺、对氨基水杨酸^[5]。虽然卷曲霉素并没有被列入WHO新的抗结核药物分组,但由于剔除卷曲霉素尚缺乏充分的证据^[6],因此目前卷曲霉素仍继续被应用于治疗MDR-TB,并有研究者试图通过观察暴露

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760003)

563003贵州省遵义市,遵义医科大学附属医院呼吸与危重症医学科结核病区

通信作者:陈玲, E-mail: Lingjuncd@163.com

于卷曲霉素的结核分枝杆菌的基因表达而了解卷曲霉素对结核分枝杆菌的毒力及抗性^[7]。在MDR-TB防控形势依然严峻、二线抗结核药物有限的现实情况下,卷曲霉素仍不失为一个可供选择的后备药物。本文对卷曲霉素治疗耐药结核病的作用机制、毒副作用及耐药机制等进行了综述,以期提高临床对卷曲霉素的认识并合理使用卷曲霉素。

1 作用机制

卷曲霉素对在液体或固体(7H11琼脂)培养基、有氧条件下积极繁殖的结核分枝杆菌最低抑菌浓度(MIC)为1.25~2.50 μg/ml,且最低杀菌浓度(MBC)/MIC比率为2^[8-10]。研究表明,卷曲霉素不仅对结核分枝杆菌和鸟分枝杆菌具有杀灭或抑制作用^[11],还与甲硝唑一样对非复制形式的结核分枝杆菌具有杀灭作用^[10, 12];在氨基糖苷类抗生素治疗第7天使用链霉素(30 mg/ml)、卷曲霉素(30 mg/ml)、卡那霉素(30 mg/ml)可使巨噬细胞内结核分枝杆菌在菌落形成单位(CFU)中减少1 log,但与第7天仅使用阿米卡星(20 mg/ml)相比则减少2 log^[12]。

卷曲霉素是由4种分子类似物I A(占25%)、II A(占67%)、I B(占3%)、II B(占5%)组成的多肽类新型抗结核药物^[13-14],主要作用机制为抑制参与蛋白质合成的核糖体,但其具体作用机制尚未完全明确。有研究表明,在几种核糖体蛋白(如RpsR、RpII、RpI)、Rv2907c(16S rRNA加工蛋白)、Rv1988(甲基转移酶)表达上调基础上,卷曲霉素可与结核分枝杆菌30S核糖体亚基16S rRNA分子结合并抑制其功能^[15-16]。也有研究表明,结核分枝杆菌核糖体蛋白L12与L10相互作用并构成50S核糖体亚基的茎并在翻译期间募集起始和延伸因子,因此核糖体蛋白L12与L10相互作用被认为是维持结核分枝杆菌核糖体功能、完成蛋白质合成的关键,卷曲霉素可通过建立核糖体蛋白L12与L10相互作用监测机制而抑制结核分枝杆菌核糖体蛋白L12与L10相互作用^[17]。

魏代燕等^[18]将60例耐多药肺结核患者均分为对照组、研究组并分别给予常规化疗、卷曲霉素联合左氧氟沙星治疗,结果显示,研究组患者治疗3、6个月后痰菌转阴率高于对照组,治疗后CD₄⁺细胞分数及免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)水平亦高于对照组,但CD₈⁺细胞分数低于对照组($P<0.05$),提示卷曲霉素联合左氧氟沙星可有效促进耐多药肺结核患者痰菌转阴,改善患者免疫功能。文军等^[19]将86例耐多药肺结核患者均分为对照组、观察组并分别予以左氧氟沙星联合阿米卡星、卷曲霉素联合莫西沙星治疗,结果显示,观察组患者治疗第3、6、12、18、24个月末痰菌阴转率高于对照组;治疗结束时观察组患者痰菌阴转率为88.4%,高于对照组的67.4%;经胸部CT检查证实观察组患者病灶吸收、好转率为86.1%,高于对照组的62.8%;疗程结束后观察组患者治愈率为83.7%,高于对照组的58.1%,提示卷曲霉素联合莫西沙星可有效提高耐多药肺结核患者治愈率,但卷曲霉素联合左氧氟沙星或莫西沙星等喹诺酮类抗结核药物治疗耐多药肺结核的作用机制仍有待进一步深入研究。

2 毒副作用

卷曲霉素常见毒副作用包括电解质紊乱、耳毒性、肾损伤、

前庭毒性、注射疼痛及局部注射部位并发症等^[10],其中以低钾血症及肾损伤最为常见。有病例报告称1例血压正常的女性结核病患者在为期两个月卷曲霉素治疗过程中出现低氯性代谢性碱中毒、低钾血症、低镁血症、高钙尿症、低钙血症共5种电解质异常^[20];另有病例报告称1例26岁未婚男性耐多药肺结核患者采用卷曲霉素治疗期间出现可逆性视神经炎,提示卷曲霉素可能导致视力减退^[21]。ARNOLD等^[22]研究结果显示,37例开始即使用卷曲霉素治疗的MDR-TB患者中23例(占62%)出现低钾血症并需改为口服钾盐、静脉补钾、卷曲霉素减量甚至停用卷曲霉素才能得以缓解;16例(43%)出现耳毒性,其中2例广泛耐药结核病患者经动态监测发现6 kHz、8 kHz频率双侧感觉神经性听力损失但未出现永久性损伤;预测生存分析结果显示,仅使用卷曲霉素治疗的MDR-TB患者90 d内未发生听力损失的概率为0.99[95%CI(0.95, 1.00)],超过180 d未发生听力损失的概率为0.97[95%CI(0.86, 0.99%)].目前,临幊上已根据包括卷曲霉素在内的耳毒性药物诱导的毛细胞损失的细胞和分子机制而发现许多潜在的解毒剂或预防性治疗方法,其中以抵抗活性氧和自由基为主^[23]。

研究表明,结核病患者使用卷曲霉素治疗期间电解质紊乱与肾损伤有关^[22, 24-25],而在常规、快速、可靠血液监测不可行的情况下,卷曲霉素肾毒性可能导致低钾血症、肾衰竭甚至死亡^[22, 25-27]。潘洪秋等^[28]通过对20例连续使用卷曲霉素治疗6个月的耐多药肺结核患者进行追踪调查发现,其肾损伤发生率为60%。需要指出的是,在临幊相关卷曲霉素药物浓度下,肾小管细胞吸收卷曲霉素存在饱和现象^[29],因此临幊上可通过更低频率的卷曲霉素给药策略而降低其潜在的肾毒性^[30]。

通常情况下,卷曲霉素治疗MDR-TB的剂量为15~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,主要通过肌肉或静脉给药,疗程至少为6个月,耐受性良好者卷曲霉素疗程可能长达2年。由于卷曲霉素给药过程相当痛苦,因此已有研究尝试改变卷曲霉素给药途径,如随着粒状药物递送研究进展卷曲霉素制剂成为第一种可用作吸入、临幊研究的微粒干粉状抗结核药物,继而使通过气雾剂递送较低剂量卷曲霉素并成功治疗MDR-TB成为可能,因此卷曲霉素干粉制剂有良好的发展前景,尤其是在儿童耐药结核病中。DHARMADHIKARI等^[31]研究表明,健康成年志愿者吸入卷曲霉素干粉制剂安全、可行且耐受性较好,但由于该研究纳入的主要健康成年男性且肺功能正常,而其吸入卷曲霉素干粉制剂的药代动力学可能与有或无肺部疾病及其他并发症的肺结核患者完全不同,因此该研究虽有一定参考价值,但仍存在局限性。

3 耐药机制

卷曲霉素的耐药机制主要与基因突变有关,卷曲霉素耐药相关基因主要包括rrs基因(Rvnr01)、tlyA基因(Rv1694)、eis基因(Rv2416c)。此外,外排泵也是卷曲霉素耐药机制之一。3.1 rrs基因 rrs基因编码16S rRNA,导致卷曲霉素耐药的最常见的突变位点为A1401G^[13, 32],且A1401G位点突变可导致卷曲霉素与阿米卡星和/或卡那霉素交叉耐药^[23, 33]。

C1402T 和 G1484T 是目前报道较多的导致卷曲霉素耐药的突变位点^[34-36]。MALINGA 等^[37]在卷曲霉简单耐药菌株或卷曲霉素、卡那霉素及阿米卡星交叉耐药菌株中发现 rrs 基因 G878A 突变, 且这一新的突变与欧美 X3 谱系相关, 这有助于提高卷曲霉素耐药检测灵敏度。

3.2 tlyA 基因 tlyA 编码 2'-O- 甲基转移酶并通过在 16S rRNA 螺旋 44 中的核苷酸 C1409 及在 23S rRNA 螺旋 69 中的核苷酸 C1920 甲基化而发挥作用, tlyA 基因突变导致甲基化丢失可造成卷曲霉素耐药^[38]。SOWAJASSATAKUL 等^[39]研究发现两株耐卷曲霉素菌株 tlyA 基因第 539 位 T → G 核苷酸取代而导致第 180 位密码子氨基酸从赖氨酸变为精氨酸 (L → R), 1 株耐卷曲霉素菌株 tlyA 基因第 49 位核苷酸插入 GC 而导致移码突变、氨基酸大小从 268 减少至 26, 提示上述两种机制与卷曲霉素耐药相关; 此外, 该研究还发现了 tlyA 基因 A33G 位点突变, 但由于耐药菌株和敏感菌株中均存在 A33G 突变, 因此尚不能证实 tlyA 基因 A33G 位点突变与卷曲霉素耐药相关。

3.3 eis 基因 eis 基因编码氨基糖苷类乙酰转移酶, 改变 eis 基因表达水平的启动子突变是导致卷曲霉素耐药的主要原因^[40-41]。JNAWALI 等^[40]在 eis 基因开放阅读框架内发现 Thr70Ala、Thr25Ala 突变并证实其与卷曲霉素耐药有关。eis 基因其他常见突变位点还有 C-14T、G-10C、G-10A、C-12T, 但这些位点突变不仅与卷曲霉素耐药相关, 还与阿米卡星及卡那霉素耐药相关^[33, 37]。

3.4 外排泵 外排泵也称转运蛋白, 分为 5 个超家族。MALINGA 等^[37]在卷曲霉素、阿米卡星、卡那霉素交叉耐药菌株中发现了两个外排泵即 Rv1258c (Y177H) 和 Rv0194 (G170V 和 R83G) 突变, 其中 Rv0194 属 ATP 结合盒 (ABC) 家族, 而 ABC 的共同特征是由两个疏水性跨膜结构域 (MSD) 与两个细胞质核苷酸结合域 (NBDs) 相关联, 继而利用 ATP 水解产生的能量输出基质; Rv1258c 属主要促进者超级家族 (MFS), 其特征是利用质子动力 (H⁺ 或 Na⁺) 外排基质^[42]。

4 小结与展望

卷曲霉素在 MDR-TB 化疗方案中是有益的, 但考虑到卷曲霉素全身给药 (肌肉或静脉途径)、毒副作用及患者依从性差等问题, 因此局部用药如卷曲霉素干粉制剂等具有良好的发展前景, 而对卷曲霉素耐药机制的深入研究有助于指导临床用药、更好地治疗耐药结核病。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018 [R]. Geneva: WHO, 2018.
- [2] 王仲元. 耐药结核病的研究进展 [J]. 传染病信息, 2018, 31(1): 19-23. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2018.01.005.
- [3] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [R]. Geneva: WHO, 2016.
- [4] THOMAS M G, CHAN Y A, OZANICK S G. Deciphering tuberactinomycin biosynthesis: isolation, sequencing, and annotation of the viomycin biosynthetic gene cluster [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(9): 2823-2830.
- [5] WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [R]. Geneva: WHO, 2019.
- [6] 陈玲. 耐多药结核病的流行病学概况、诊治现状、研究方向及展望 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(11): 1-4.
- [7] MIRYALA S K, ANBARASU A, RAMAIAH S. Impact of bedaquiline and capreomycin on the gene expression patterns of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv strain and understanding the molecular mechanism of antibiotic resistance [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 14499-14509. DOI: 10.1002/jcb.28711.
- [8] HEIFETS L. MIC as a quantitative measurement of the susceptibility of *Mycobacterium avium* strains to seven antituberculosis drugs [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1988, 32(8): 1131-1136. DOI: 10.1128/aac.32.8.1131.
- [9] HEIFETS L, LINDHOLM-LEVY P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against *Mycobacterium avium* and *M. tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1989, 33(8): 1298-1301. DOI: 10.1128/aac.33.8.1298.
- [10] HEIFETS L, SIMON J, PHAM V. Capreomycin is active against non-replicating *M. tuberculosis* [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2005, 4: 6. DOI: 10.1186/1476-0711-4-6.
- [11] Capreomycin [J]. Tuberculosis (Edinb), 2008, 88(2): 89-91. DOI: 10.1016/S1472-9792(08)70004-0.
- [12] RASTOGI N, LABROUSSE V, GOH K S. In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against drug susceptible and resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and comparative intracellular activities against the virulent H37Rv strain in human macrophages [J]. Curr Microbiol, 1996, 33(3): 167-175.
- [13] JIAN J, YANG X, YANG J, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl for the detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* on isolates from Beijing, China [J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1627-1634. DOI: 10.2147/IDR.S176609.
- [14] YADAV R N, SINGH B K, SHARMA S K, et al. Comparative evaluation of GenoType MTBDRplus line probe assay with solid culture method in early diagnosis of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) at a tertiary care centre in India [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e72036. DOI: 10.1371/journal.pone.0072036.
- [15] FU L M, SHINNICK T M. Genome-wide exploration of the drug action of capreomycin on *Mycobacterium tuberculosis* using Affymetrix oligonucleotide GeneChips [J]. J Infection, 2007, 54(3): 277-284. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.05.012.
- [16] REISFELD B, METZLER C P, LYONS M A, et al. A physiologically based pharmacokinetic model for capreomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(2): 926-934. DOI: 10.1128/AAC.05180-11.
- [17] LIN Y, LI Y, ZHU N, et al. The antituberculosis antibiotic capreomycin inhibits protein synthesis by disrupting interaction between ribosomal proteins L12 and L10 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4): 2038-2044. DOI: 10.1128/aac.02394-13.
- [18] 魏代燕, 宋国强, 于家慧. 耐多药肺结核给予卷曲霉素联合左氧氟沙星治疗的价值评价 [J]. 当代医学, 2018, 24(7):

- 86–88.DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2018.07.035.
- [19] 文军, 王继业, 田群, 等.莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核疗效分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(3): 30–33.DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2014.03.007.
- [20] SHARMA P, SAHAY R N. Unusual Complication of Multidrug Resistant Tuberculosis [J]. Case Rep Nephrol, 2017, 2017: 6835813.DOI: 10.1155/2017/6835813.
- [21] MAGAZINE R, PAL M, CHOHTU B, et al. Capreomycin-induced optic neuritis in a case of multidrug resistant pulmonary tuberculosis [J]. Indian J Pharmacol, 2010, 42(4): 247–248.DOI: 10.4103/0253-7613.68436.
- [22] ARNOLD A, COOKE G S, KON O M, et al. Adverse Effects and Choice between the Injectable Agents Amikacin and Capreomycin in Multidrug-Resistant Tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(9).pii: e02586-16.DOI: 10.1128/AAC.02586-16.
- [23] HUTH M E, RICCI A J, Cheng A G. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection [J]. Int J Otolaryngol, 2011, 2011: 937861.DOI: 10.1155/2011/937861.
- [24] SHIN S, FURIN J, ALCÁNTARA F, et al. Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis [J]. Chest, 2004, 125(3): 974–980.DOI: 10.1378/chest.125.3.974.
- [25] HOLMES A M, HESLING C M, WILSON T M. Capreomycin-induced serum electrolyte abnormalities [J]. Thorax, 1970, 25(5): 608–611.DOI: 10.1136/thx.25.5.608.
- [26] SHEAN K, STREICHER E, PIETERSON E, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63057.DOI: 10.1371/journal.pone.0063057.
- [27] AQUINAS M, CITRON K M. Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuberculosis, previously treated with both first and second line drugs: the results of 2 years chemotherapy [J]. Tubercle, 1972, 53(3): 153–165.DOI: 10.1016/0041-3879(72)90012-8.
- [28] 潘洪秋, 许卫国, 陈永忠, 等.连续使用卷曲霉素6个月治疗耐多药肺结核不良反应分析[J].天津医药, 2011, 39(11): 1069–1070.DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2011.11.032.
- [29] MINGEOT-LECLERCQ M P, TULKENS P M. Aminoglycosides: nephrotoxicity [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(5): 1003–1012.
- [30] GARCIA-PRATS A J, SCHAAF H S, HESSELING A C. The safety and tolerability of the second-line injectable antituberculosis drugs in children [J]. Expert Opin Drug Safety, 2016, 15(11): 1491–1500.DOI: 10.1080/14740338.2016.1223623.
- [31] DHARMADHIKARI A S, KABADI M, GERETY B, et al. Phase I, single-dose, dose-escalating study of inhaled dry powder capreomycin: a new approach to therapy of drug-resistant tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(6): 2613–2619.DOI: 10.1128/AAC.02346-12.
- [32] LEUNG K L, YIP C W, YEUNG Y L, et al. Usefulness of resistant gene markers for predicting treatment outcome on second-line anti-tuberculosis drugs [J]. J Appl Microbiol, 2010, 109(6): 2087–2094.DOI: 10.1111/j.1365-2672.2010.04840.x.
- [33] KAMBLI P, AJBANI K, NIKAM C, et al. Correlating rrs and eis promoter mutations in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* with phenotypic susceptibility levels to the second-line injectables [J]. Int J Mycobacteriol, 2016, 5(1): 1–6.
- [34] MAUS C E, PLIKAYTIS B B, SHINNICK T M. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3192–3197.DOI: 10.1128/AAC.49.8.3192–3197.2005.
- [35] REEVES A Z, CAMPBELL P J, WILLBY M J, et al. Disparities in capreomycin resistance levels associated with the rrs A1401G mutation in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(1): 444–449.DOI: 10.1128/AAC.04438-14.
- [36] ALI A, HASAN R, JABEEN K, et al. Characterization of mutations conferring extensive drug resistance to *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Pakistan [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5654–5659.DOI: 10.1128/AAC.05101-11.
- [37] MALINGA L, BRAND J, OLORUNJU S, et al. Molecular analysis of genetic mutations among cross-resistant second-line injectable drugs reveals a new resistant mutation in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 85(4): 433–437. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.010.
- [38] JOHANSEN S K, MAUS C E, PLIKAYTIS B B, et al. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs [J]. Mol Cell, 2006, 23(2): 173–182.DOI: 10.1016/j.molcel.2006.05.044.
- [39] SOWAJASSATAKUL A, PRAMMANANAN T, CHAIPRASERT A, et al. Molecular characterization of amikacin, kanamycin and capreomycin resistance in M/XDR-TB strains isolated in Thailand [J]. BMC Microbiol, 2014, 14(1): 165.DOI: 10.1186/1471-2180-14-165.
- [40] JNAWALI H N, YOO H, RYOO S, et al. Molecular genetics of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to aminoglycosides and cyclic peptide capreomycin antibiotics in Korea [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2013, 29(6): 975–982.DOI: 10.1007/s11274-013-1256-x.
- [41] BROSSIER F, PHAM A, BERNARD C, et al. Molecular Investigation of Resistance to Second-line Injectable Drugs in Multidrug-Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in France [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2).pii: e01299-16.DOI: 10.1128/AAC.01299-16.
- [42] KANJI A, HASAN R, HASAN Z. Efflux pump as alternate mechanism for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Indian J Tuberc, 2019, 66(1): 20–25.DOI: 10.1016/j.ijtb.2018.07.008.

(收稿日期: 2019-05-27; 修回日期: 2019-10-19)
(本文编辑: 鹿飞飞)