

· 论 著 · DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 15. 001

## 结核分枝杆菌耐药基因突变特征及与耐药水平关系的研究\*

蒋燕成, 张建明<sup>△</sup>, 陈紫莹, 张志珊

福建医科大学附属泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000

**摘要:**目的 分析抗结核一线药物利福平、异烟肼耐药基因 rpoB、katG、ihnA 的突变特征, 以及基因突变位点与药物最低抑菌浓度(MIC)的相关性, 以了解结核分枝杆菌(MTB)的耐药机制, 指导临床用药。方法 收集泉州市第一医院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月分离的耐利福平、异烟肼的 MTB 51 株作为研究对象, 通过将菌种进行复苏, 采用 DNA 微阵列芯片技术, 快速检测 MTB 的耐药性。分析基因突变类型与抗结核药物 MIC 的关系。对药敏结果和基因芯片结果不相符合的标本进行测序, 分析是否有新的耐药位点。结果 51 株耐药 MTB 中有 1 株耐利福平的单耐药 MTB, 2 株耐异烟肼的单耐药 MTB, 48 株耐利福平、异烟肼的耐多药 MTB。将 48 株 MTB 通过 DNA 微阵列芯片法进行基因型检测, 发现 rpoB 中最常见的突变类型是 531(C→T), 异烟肼中最常见的是 katG 315(G→C), 其次是 inhA-15(C→T)。将其中的 23 株 MTB 菌株进行 MIC 药敏试验, 结果发现 88.9% 的 531(C→T) 突变菌株 MIC>16 μg/mL, 5.6% 的 531(C→T) 突变菌株 MIC=16 μg/mL, 5.6% 的 531(C→T) 突变菌株 MIC=2 μg/mL; 4 株 526(C→T) 突变型和 1 株 516(A→T) 突变型菌株的 MIC 均>16 μg/mL。结论 泉州地区利福平最常见的突变类型是 rpoB 531(C→T) 突变型, 异烟肼中最常见的是 katG 315(G→C) 突变型, rpoB 密码子 531、526、516 突变类型对利福平产生高耐药水平; katG 对异烟肼产生高耐药水平, inhA 对异烟肼产生低耐药水平。

**关键词:** 结核分枝杆菌; 耐药基因; 最小抑菌浓度

中图分类号: R52

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)15-2145-04

### Study on characteristics of drug resistance gene mutation in *Mycobacterium tuberculosis* and its correlation with drug resistance level\*

JIANG Yancheng, ZHANG Jianming<sup>△</sup>, CHEN Zixuan, ZHANG Zhishan

Department of Clinical Laboratory, Quanzhou First Affiliated Hospital of Fujian

Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

**Abstract: Objective** To analyze the mutation characteristics of rpoB, katG and ihnA of the first-line anti-tuberculosis drugs rifampicin and isoniazid resistance genes and gene mutation sites and drug MIC, so as to clarify the mechanism of drug resistance and guide medication. **Methods** Fifty-one strains of rifampicin-and isoniazid-resistant MTB were collected from June 2019 to June 2021 in Quanzhou First Hospital as the study objects, and MTB resistance was rapidly detected by resuscitating the strains and using DNA microarray chip technology. To analyze the relationship between gene mutation type and anti-tuberculosis drug minimal inhibitory concentration(MIC). Samples with inconsistent susceptibility and microarray results were sequenced to analyze for new resistance sites. **Results** Among the 51 strains of drug-resistant MTB, 1 strain was of rifampicin-resistant MTB, 2 strains were of isoniazid-resistant MTB, and 48 strains were of rifampicin-and isoniazid-resistant multidrug MTB. The genotype detection of 48 strains of MTB by DNA microarray method found that the most common mutation type in rpoB was 531 (C→T), the most common of isoniazide was katG 315 (G→C), followed by inhA-15 (C→T). 23 strains of MTB were subjected to MIC value susceptibility tests, the results showed that 88.9% of the 531(C→T) mutant strains had MIC >16 μg/mL, 5.6% had MIC=16 μg/mL, 5.6% had MIC=2 μg/mL. 1 strain of MTB with 526(C→T) mutant and 1 strain with 516(A→T) mutant strains had MIC values >16 μg/mL. **Conclusion** The most common mutation type of rifampicin in Quanzhou area is rpoB 531(C→T) mutant, the most common type of isoniazid is katG 315(G→C) mutant, and rpoB codon 531, 526 and 516 mutation types have high resistance levels to rifampicin. katG develops high resistance levels to isoniazid and inhA develop low levels of resistance to isoniazid.

**Key words:** mycobacterium tuberculosis; drug resistance gene; minimal inhibitory concentration

\* 基金项目: 福建省卫生健康委员会中青年骨干人才培养项目(2020GGA075); 福建省泉州市科技计划项目(2018N066S)。

作者简介: 蒋燕成, 男, 副主任技师, 主要从事分子生物学方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 0591350004@163.com。

结核病仍然是世界最致命的传染病杀手之一。每天约有 4 100 人死于结核病,有近 2.8 万人感染这种可预防且可治愈的疾病。自 2000 年以来,全球结核病的防治工作已经挽救了约 6 600 万人的生命。然而,前几年新型冠状病毒感染(COVID-19)大流行使多年来在终止结核病方面取得的进展出现了倒退。2020 年,因结核病死亡的人数 10 年来第一次出现了增加。我国 2020 年估算的结核病新发患者数为 84.2 万(2019 年为 83.3 万),估算结核病发病率为 59/10 万(2019 年为 58/10 万),在 30 个结核病高负担国家中我国估算结核病发病数排第 2 位(8.5%)<sup>[1]</sup>。耐多药结核病(MDR-TB)的出现及持续蔓延,已经成为有效控制结核病的严重威胁,因此控制 MDR-TB 是一个迫切需关注的问题。MDR-TB 的出现和传播主要是由于 DOTS 策略实施不当、抗结核药物短缺或质量差、患者对处方方案治疗依从性差<sup>[2]</sup>。世界卫生组织建议对所有疑似结核病患者进行标准治疗前都应进行结核药敏试验,以避免获得性耐药的进一步产生<sup>[3]</sup>。本研究对结核分枝杆菌(MTB)的耐药基因突变特征,以及其突变特征与耐药水平相关性来进行分析,以了解 MTB 的耐药机制,尽早尽快地为临床感染患者治疗提供基础。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月在泉州市第一医院检验科经结核药敏试验鉴定为耐利福平、异烟肼的 MTB 51 株作为研究对象。

**1.2 仪器与试剂** Extractor 36 核酸快速提取仪,晶芯®SlideWasher™ 洗干仪,晶芯®微阵列芯片扫描仪及 MTB 耐药基因检测试剂盒均购自北京博奥晶典生物科技有限公司。PCR 仪和 Sensititre®结核药敏板购自美国赛默飞世尔科技有限公司。MGIT 7 mL 培养管、BACTEC MGIT 960 系统、MGIT 960SIRE 药敏试剂盒均购自美国 BD 公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 DNA 微阵列芯片法** (1)DNA 提取:向核酸提取管中加入 50  $\mu\text{L}$  核酸提取液,取混匀的菌液标本(以 1 个麦氏浊度为宜)20  $\mu\text{L}$  加到核酸提取液中。将核酸提取管置于核酸快速提取仪中,最大转速振荡 5 min。将核酸提取管置于 95  $^{\circ}\text{C}$  水浴锅或金属浴中,加热 5 min。1 000r/min 离心 1 min,备用。(2)PCR 扩增:根据被测样品准备 200  $\mu\text{L}$  离心管,并预先标记样品编号。从试剂盒中取出 PCR 扩增试剂使其充分融化,轻摇混匀。将 PCR 扩增试剂按每管 18  $\mu\text{L}$  分装于 200  $\mu\text{L}$  离心管中,盖好管盖。在标本制备区内加入模板 DNA。模板 DNA 包括被测样品 DNA(核酸提取管中的上清液)、阳性对照品或阴性对照品。对于 1 个样品,向 3 管中分别加入同一模板 DNA 各 20  $\mu\text{L}$ 。扩增条件设定:37  $^{\circ}\text{C}$  600 s,94  $^{\circ}\text{C}$  600 s,94  $^{\circ}\text{C}$  30 s,60  $^{\circ}\text{C}$  30 s,72  $^{\circ}\text{C}$  40 s,共 35 个循环;94  $^{\circ}\text{C}$  30 s,72

$^{\circ}\text{C}$  60 s,共 10 个循环;72  $^{\circ}\text{C}$  420 s。(3)芯片杂交:将扩增好的产物置于扩增仪中 95  $^{\circ}\text{C}$  变性 5 min,冰浴 5 min,取出杂交缓冲液按 9  $\mu\text{L}$  杂交缓冲液,相应向每管中分别加入同一样品的 PCR 产物 1 和 PCR 产物 2 各 3  $\mu\text{L}$ ,PCR 产物 1 和 PCR 产物 3 各 3  $\mu\text{L}$ 。在基因微阵列芯片杂交盒的底部加入 200  $\mu\text{L}$  蒸馏水。经盖片的加样孔加入 13.5  $\mu\text{L}$  杂交反应混合物,迅速盖上杂交盒并密封。立即将密封好的杂交盒水平加入 50  $^{\circ}\text{C}$  预热的恒温水浴锅中,待杂交盒全部放入后计时 120 min。杂交反应结束后,将杂交盒水平取出并将芯片取出,再进行芯片的洗涤,洗液 I 洗 1 次,30  $^{\circ}\text{C}$ ,120 s;洗液 II 洗 2 次,30  $^{\circ}\text{C}$ ,60 s。然后离心机中离心 5 min,甩干。打开 TBMDRTest 软件预热 10 min,将芯片放置扫描仪芯片卡槽中,开始扫描芯片,进行结果的判读。

**1.3.2 最低抑菌浓度(MIC)药敏试验法** 使用 Sensititre MYCOTBI MIC 法进行 MIC 测定试验。每个测试批次中均包含作为对照的 MTB H37Rv 菌株(ATCC 27294)。分别依据 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的临界水平对 MTB 的耐药性进行判读,其中 MIC $\geq$ 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  为高耐药, MIC $<$ 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  为低耐药。

**1.3.3 比例法** 采用药敏试验对痰标本进行 4% NaOH/NaCl 前处理后接种至液体培养管中,随后置于 MGIT960 培养仪中培养。药敏试验严格按照美国 BD 公司 MGIT960 系统的操作步骤对其进行异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇 4 种一线抗结核药物检测,培养管内药物终水平分别为 0.1、1.0、1.0、5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

**1.4 统计学处理** 采用 Excel 2007 进行数据录入整理,使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 表型检测和 MIC 测定结果** 51 株耐药 MTB 菌株中,有 1 株耐利福平单耐药 MTB,2 株耐异烟肼单耐药 MTB,48 株耐利福平、异烟肼耐多药 MTB。通过对 23 株耐多药 MTB 菌株进行 MIC 药敏试验发现:对利福平而言, MIC  $>$  16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 21 株(91.30%), MIC = 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 1 株(4.35%), MIC = 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 1 株(4.35%),不同 MIC 耐多药 MTB 菌株对利福平耐药的构成比比较,差异有统计学意义( $\chi^2=52.17, P<0.05$ );对异烟肼而言, MIC  $>$  4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 10 株(43.48%), MIC = 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 7 株(30.43%), MIC = 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 1 株(4.35%), MIC = 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 2 株(8.70%), MIC = 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 2 株(8.70%), MIC = 0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  有 1 株(4.35%),不同 MIC 耐多药 MTB 菌株对异烟肼耐药的构成比比较,差异有统计学意义( $\chi^2=6.72, P<0.05$ )。

**2.2 DNA 微阵列基因芯片法结果** 通过 DNA 微阵

列芯片法对 48 株耐多药 MTB 进行基因型检测,结果显示:对利福平 rpoB 基因而言,有 6 株为野生型(12.5%),点突变以 531(C→T)突变型为主,有 30 株(62.5%),其余分别为 516(A→T)突变型 4 株(8.3%)、526(C→T)突变型 3 株(6.3%)、526(C→G)突变型 3 株(6.3%)、533(T→C)和 516(A→T)双突变 1 株(2.1%),有 1 株出现了样本异常,利福平 rpoB 基因不同突变型菌株的构成比比较,差异有统计学意义( $\chi^2=52.84, P<0.05$ );对异烟肼 katG、inhA 基因而言,有 14 株野生型(29.2%),点突变以 315(G→C)突变型为主,有 25 株(52.1%),其余分别为 315(G→A)突变型 3 株(6.3%)、-15(C→T)突变型 5 株(10.4%)、315(G→C)和 -15(C→T)双突变型 1 株(2.1%),异烟肼 katG、inhA 基因不同突变型菌株的构成比比较,差异有统计学意义( $\chi^2=34.12, P<0.05$ )。

**2.3 不同检测法方法对 MDR-TB 检测结果的比较** 通过比例法、MIC 法、基因芯片法对 23 例耐多药 MTB 进行耐药情况检测显示,3 种方法检测出的耐药菌株均以耐利福平、异烟肼同时耐药为主,但 3 种方法耐利福平、异烟肼菌株检出率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=4.13, P>0.05$ )。见表 1。

表 1 比例法、MIC 法、基因芯片法对 MDR-TB 检测结果比较[n(%)]

方法	耐利福平	耐异烟肼	耐利福平、异烟肼
比例法	0(0.0)	0(0.0)	23(100.0)
MIC 法	1(4.3)	0(0.0)	22(95.7)
基因芯片法	3(13.0)	0(0.0)	20(87.0)

**2.4 利福平耐药基因突变类型在不同 MIC 的分布情况** 88.9%的 531(C→T)突变菌株 MIC>16 μg/mL,5.6%的菌株 MIC=16 μg/mL,5.6%的菌株 MIC=2 μg/mL;4 株 526(C→T)突变型和 1 株 516(A→T)突变型菌株的 MIC 均>16 μg/mL。见表 2。

表 2 利福平耐药基因突变类型与 MIC 的关系[n(%)]

突变类型	n	MIC(μg/mL)		
		2	16	>16
531(C→T)	18	1(5.6)	1(5.6)	16(88.9)
526(C→T)	4	0(0.0)	0(0.0)	4(100.0)
516(A→T)	1	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)
合计	23	1(4.3)	1(4.3)	21(91.4)

**2.5 异烟肼耐药基因突变类型在不同 MIC 的分布情况** 66.7%的野生型突变菌株 MIC>4 μg/mL,33.3%的野生型突变菌株 MIC=0.12 μg/mL;2 株 315(G→A)突变型菌株 MIC=0.25 μg/mL, MIC=1 μg/mL 和 MIC>4 μg/mL 的 315(G→A)突变型菌株各 1 株;MIC≥4 μg/mL 的 315(G→C)突变菌株 12

株,1 株 315(G→C)突变菌株的 MIC=1 μg/mL;1 株 -15(C→T)突变型菌株 MIC=2 μg/mL,1 株 -15(C→T)突变型菌株 MIC>4 μg/mL;1 株 315(G→C)和 -15(C→T)双突变型菌株 MIC=4 μg/mL。见表 3。

表 3 异烟肼耐药基因突变类型与 MIC 的关系[n(%)]

突变类型	n	MIC(μg/mL)					
		0.12	0.25	1	2	4	>4
野生型	3	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
315(G→A)	4	0(0.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)
315(G→C)	13	0(0.0)	0(0.0)	1(7.8)	0(0.0)	6(46.1)	6(46.1)
-15(C→T)	2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)
315(G→C) -15(C→T)	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)
合计	23	1(4.3)	2(8.7)	2(8.7)	1(4.3)	7(30.4)	10(43.6)

### 3 讨论

目前对于 MTB 耐药的检测主要有 2 种方法,其中一种为表型检测,另外一种为基因型检测。对 MTB 来说,抗生素的临界水平或“断点”指的是能够抑制 95%尚未接触过任何抗菌药物(“野生型”)的菌株的最低水平,通常代表最高的 MIC,或者是用尚未接触过药物的野生型菌株所获得的抑制生物体生长所需的抗生素的浓度。由于发现耐多药 MTB 对相应的药物有着不同的耐药程度<sup>[4]</sup>,笔者将收集到的耐多药 MTB 进行 MIC 测定,其目的是分析耐多药 MTB 的不同基因突变特征,以及 MIC 的变化情况。基因芯片技术由于其灵敏度和效率高,可作为传统药敏试验的一种补充手段,尤其是对利福平和异烟肼耐药菌株的检测,从而有助于在临床上如何制订、实施有针对性的个体化治疗和用药方案<sup>[5]</sup>。比例法是目前大多医院在使用的检测 MTB 耐药性的主要方法,但其检验周期较长,得到较纯的培养物后还需要 4 周的时间才能得到结果,并且其较多的影响因素,烦琐的操作步骤,易受干扰<sup>[6]</sup>。

本研究采用 Sensititre MYCOTBI MIC 法和 DNA 微阵列基因芯片法与比例法进行比对,结果显示 MIC 法与比例法的符合率为 95.7%,这与 RICHTER 等<sup>[6]</sup>关于 MIC 法的研究一致。MIC 法能较准确检测出一线、二线抗结核药物真实的 MIC,且检测周期较比例法短,有利于尽早为临床医生提供耐药情况以便临床治疗。比例法和基因芯片法的符合率为 87.0%,这与李丹等<sup>[7]</sup>关于基因芯片技术在分枝杆菌菌种鉴定和耐药性分析中应用的研究一致。DNA 微阵列基因芯片法检验周期短,高速,可靠,有利于耐药结核分枝杆菌的早期检测。

本研究结果表明,88.9%的 531(C→T)耐利福平突变菌株中 MIC>16 μg/mL,5.6%的 531(C→T)耐利福平突变菌株 MIC=16 μg/mL,5.6%的 531(C→

T)耐利福平突变菌株 MIC=2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 4 株 526(C→T)突变型和 1 株 516(A→T)突变型均 MIC>16,但由于所收集到的菌株数不足,未能发现密码子 511 和 533 相关的 MIC。有研究表明,密码子 531、516、526 是可能导致 MTB 对利福平产生高耐药水平的常见突变类型,511 和 533 密码子有可能会产生对利福平的低耐药水平<sup>[8]</sup>。对代谢活跃的 MTB,利福平具有显著的杀菌作用。利福平是靶向 DNA 依赖性 RNA 聚合酶并抑制该菌转录的药物,细菌 RNA 聚合酶基因的 81 碱基对区域中的突变 rpoB(密码子 507~533)编码酶的活性位点,其对所有利福平耐药菌株的比例>95%<sup>[9]</sup>。本研究结果发现,对利福平 rpoB 基因而言,最常见的突变类型是 531(C→T)突变型,其次是 516(A→T)、526(C→T)、526(C→G)突变型。有研究显示,在墨西哥常见的 531(C→T)突变型是在 RRDR 中观察到的最常见的突变<sup>[10]</sup>。ZAW 等<sup>[11]</sup>的研究中指出,rpoB 531(C→T)是最常见的单核苷酸多态性(SNP),而密码子 526 的突变是第 2 常见的 SNP,即使在同一个国家,与耐利福平相关的 rpoB 基因突变也有很大差异。

耐多药 MTB 中在 DNA 微阵列基因芯片中对关于异烟肼耐药的 katG 和 inhA 基因中检测,katG 具有 2 223 bp 的长度并且合成参与霉菌酸合成的过氧化氢酶,katG 基因中最普遍的突变是在密码子 315(Ser315→Thr; S315T)处的取代,发现其在 40%~90%的耐异烟肼临床 MTB 分离株中发生,因此被认为是可靠的检测标记<sup>[12]</sup>。而 inhA 是 FAS-II 系统的烯酰基-酰基载体蛋白(ACP)还原酶,其催化在与 ACP 相关的生长脂肪酸链的第二位双键 NADH 依赖性还原,由于异烟肼在治疗结核病患者方面的成功,inhA 是临床验证的目标<sup>[13]</sup>,试验结果发现其主要的突变类型是 315(G→C)突变型,然后是-15(C→T)突变型,其次是 315(G→A)突变型,还有部分的 315(G→C)和-15(C→T)双突变型。50%~95%的耐异烟肼株中存在 katG 基因位点的第 315 密码子突变,20%和 35%的耐异烟肼株中存在着 inhA 调控区的突变。最常见的 inhA 突变发生在 C15T 位点,是在其的启动子区,这一般与耐药的单抗有关。inhA 编码区突变的菌株通常表现为对异烟肼的低水平耐药。

本研究结果显示,密码子 531、516、526 可能是导致 MTB 对利福平产生高耐药性的常见突变类型。katG315 与异烟肼的高耐药性相关,而 inhA 则较多与异烟肼的低耐药性相关。利福平 rpoB 中最常见的突变类型是 531(C→T)突变型,异烟肼中最常见的是 katG315(G→C),其次是 inhA-15(C→T)。本研究通过分析耐药基因突变位点在不同药物 MIC 的分布情况,快速获得耐药水平,有助于制订治疗方案和阐明耐药机制,指导临床用药。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021[R]. Geneva:WHO,2021.
- [2] MUTHUKRISHNAN L. Multidrug resistant tuberculosis -diagnostic challenges and its conquering by nanotechnology approach -an overview[J]. Chem Biol Interact,2021,337:109397.
- [3] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2020[R]. Geneva:WHO,2020.
- [4] CAMINERO L J A, PÉREZ M G, RODRÍGUEZ D C F. Multi-drug resistant tuberculosis, ten years later[J]. Med Clin (Barc),2021,156(8):393-401.
- [5] 尤丽娟,张冬青,赵娇,等. 基因芯片和高分辨率熔解曲线在结核分枝杆菌检测中的应用分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(12):1716-1718.
- [6] RICHTER S S, KARICHUA J, OTISO J, et al. Evaluation of sensititre broth microdilution plate for determining the susceptibility of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae to polymyxins [J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2018,91(1):89-92.
- [7] 李丹,杜德兵,吴文燕,等. 基因芯片技术在分枝杆菌菌种鉴定和耐药性分析中的应用[J]. 检验医学,2019,34(2):165-168.
- [8] XIA H, SONG Y, ZHENG Y, et al. Detection of mycobacterium tuberculosis rifampicin resistance conferred by borderline rpoB mutations; Xpert MTB/RIF is superior to phenotypic drug susceptibility testing[J]. Infect Drug Resist,2022,15:1345-1352.
- [9] ZAREI Z, EMAMI A, MOGHADAMI M, et al. Molecular characterization of Isoniazid and Rifampicin target genes in multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from southwest of Iran[J]. Gene Rep,2017,6:19-25.
- [10] CUEVAS R J, CÓRDOBA B C, CRIVELLI A P, et al. rpoB, katG and inhA mutations in multi-drug resistant strains of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from southeast Mexico[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed),2019,37(5):307-313.
- [11] ZAW M T, EMRAN N A, LIN Z, et al. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis[J]. J Infect Public Health,2018,11(5):605-610.
- [12] UNISSA A N, DOSS C G P, KUMAR T, et al. Significance of catalase-peroxidase (KatG) mutations in mediating isoniazid resistance in clinical strains of Mycobacterium tuberculosis[J]. J Glob Antimicrob Resist,2018,15:110-120.
- [13] ALMATAR M, MAKKY E A, VAR I, et al. Novel compounds targeting InhA for TB therapy [J]. Pharmacol Rep,2018,70(2):217-226.