

· 论 著 ·

北京基因型耐多药结核分枝杆菌二线抗结核药物 耐药基因突变特征分析

叶静芬¹, 方晴¹, 胡耀仁¹, 许小敏¹, 车洋²

1. 中国科学院大学宁波华美医院感染科, 浙江 宁波 315010; 2. 宁波市疾病预防控制中心结核病防制所

摘要: **目的** 了解耐多药结核分枝杆菌(MDR-TB)北京基因型菌株对二线抗结核药物的耐药情况及耐药基因突变特征。**方法** 对中国科学院大学宁波华美医院2017—2019年临床分离的MDR-TB采用RD105缺失基因检测法鉴定基因型。采用药敏试验比例法检测MDR-TB对卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、氧氟沙星和左氧氟沙星等二线抗结核药物的耐药性。以结核分枝杆菌标准株H₃₇RV为参比序列,PCR法检测*rrs*、*tlyA*、*eis*、*gidB*、*gyrA*和*gyrB*耐药基因突变,通过比较不同基因型的耐药率和基因突变率,分析北京基因型二线抗结核药物耐药特征。**结果** 133株MDR-TB经鉴定,北京基因型106株,非北京基因型27株。北京基因型MDR-TB卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、氧氟沙星和左氧氟沙星耐药率分别为9.43%、7.55%、3.77%、32.08%和32.08%,准广泛耐药率为30.19%,广泛耐药率为7.55%,与非北京基因型比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。北京基因型MDR-TB *rrs*、*tlyA*、*eis*、*gidB*、*gyrA*和*gyrB*突变率分别为7.55%、7.55%、1.89%、2.83%、36.79%和2.83%,与非北京基因型比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。*rrs*突变类型有2种,*tlyA* 1种,*eis* 2种,*gidB* 2种,*gyrA* 5种,*gyrB* 3种,均以点突变为主。**结论** 北京基因型菌株为MDR-TB的优势菌株,对氟喹诺酮类药物耐药率较高,以*gyrA*基因突变为主。

关键词: 结核分枝杆菌; 北京基因型; 耐药; 基因突变

中图分类号: R521 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2021) 10-0983-05

Second-line drug resistance associated mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains

YE Jingfen*, FANG Qing, HU Yaoren, XU Xiaomin, CHE Yang

*Department of Infection, Hwa Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo, Zhejiang 315010, China

Abstract: Objective To learn the characteristics of second-line drug resistance and related gene mutations of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) Beijing genotype strains. **Methods** The MDR-TB isolates in Hwa Mei Hospital from 2017 to 2019 were enrolled and detected using RD105 deletion-targeted multiplex polymerase chain reaction (PCR). The proportion method for drug susceptibility test was used to detect the drug-resistant profiles against kanamycin, amikacin, capreomycin, ofloxacin and levofloxacin. The gene sequencing of *rrs*, *tlyA*, *eis*, *gidB*, *gyrA* and *gyrB* was conducted by PCR compared with H₃₇RV strain. The differences in the rates of drug resistance and mutation between Beijing and non-Beijing genotype strains were examined to understand the characteristics of Beijing genotype strains. **Results** There were 106 Beijing genotype and 27 non-Beijing genotype strains in 133 MDR-TB isolates. The drug resistance rates of kanamycin, amikacin, capreomycin, ofloxacin and levofloxacin in Beijing genotype strains were 9.43%, 7.55%, 3.77%, 32.08% and 32.08%, respectively. The rates of quasi-extensive and extensive drug resistance in Beijing genotype strains were 30.19% and 7.55%. The gene mutation rates of *rrs*, *tlyA*, *eis*, *gidB*, *gyrA* and *gyrB* in Beijing genotype strains were 7.55%, 7.55%, 1.89%, 2.83%, 36.79% and 2.83%, respectively. There were no significantly differences between Beijing and Non-Beijing genotype strains in the factors above ($P>0.05$). The gene *rrs*, *tlyA*, *eis*,

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.10.003

基金项目: 宁波市省市共建医学重点学科传染病学(2016-S04)

作者简介: 叶静芬, 本科, 副主任护师, 主要从事护理临床和管理工作

通信作者: 车洋, E-mail: 13805876046@163.com

gidB, *gyrA* and *gyrB* had 2, 1, 2, 2, 5 and 3 mutation types, respectively, with single base substitution as the main type. **Conclusion** Beijing genotype strains are dominant in MDR-TB, with high resistance to fluoroquinolones and mainly *gyrA* gene mutation.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; Beijing genotype; drug resistance; mutation

耐多药结核病的流行和传播是全球公共卫生的热点问题, 给国内结核病的有效防控带来了巨大挑战。2019年世界卫生组织(WHO)报告全球新增约50万利福平耐药结核病病例(78%为耐多药结核病), 我国是耐药结核病负担最严重的国家之一^[1]。二线注射类药物卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素以及氟喹诺酮类药物氧氟沙星、左氧氟沙星是治疗耐多药结核分枝杆菌(multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, MDR-TB)的核心药物^[2], 但随着这些二线抗结核药物的广泛使用, 耐药问题也逐年严峻。北京基因型结核分枝杆菌是全球范围内广泛传播及暴发流行的主要基因型, 其是否与耐药相关一直存在争议^[3-5], 研究也集中在一线抗结核药物领域, 针对二线抗结核药物的耐药相关性研究较少。我国发现的MDR-TB以北京基因型为主^[6], 研究北京基因型MDR-TB二线抗结核药物耐药特征对提高耐多药结核病治愈率和减少广泛耐药结核病产生具有重要意义^[7-8]。本研究采用RD105缺失基因检测法对133株MDR-TB进行鉴定, 并检测耐药相关基因, 分析耐药状况。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 选择中国科学院大学宁波华美医院2017—2019年临床分离且经过耐药检测的133株MDR-TB。标准株H₃₇RV来源于中国疾病预防控制中心。分离培养、菌种鉴定和耐药检测所用试剂均购自珠海贝索生物技术有限公司。结核分枝杆菌的DNA提取和PCR扩增等相关试剂及技术服务购自上海桑尼生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 菌株分离培养和鉴定 按照《结核病诊断实验室检验规程》^[9]进行菌株分离培养和鉴定。

1.2.2 结核分枝杆菌耐药分析 采用药敏试验比例法^[10]检测菌株对异烟肼、利福平、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、氧氟沙星和左氧氟沙星的耐药性, 含药培养基中上述药物的终浓度分别为0.2、40、30、30、40、2.0和2.0 μg/mL。采用H₃₇RV作为质控菌株。耐药百分比(%)=(含药培养基上生长的菌落数/对照培养基上生长的菌落数)×100%, 以耐药百分比大于1%定义为耐药。耐多药定义为至少同

时耐异烟肼和利福平的菌株; 准广泛耐药定义为耐多药基础上对1种氟喹诺酮类或1种二线注射类抗结核药物耐药; 广泛耐药定义为耐多药基础上至少同时对1种氟喹诺酮类和1种二线注射类抗结核药物耐药^[11]。

1.2.3 结核分枝杆菌总DNA制备 取一接种环改良罗氏培养基上生长状态良好的菌落溶于400 μL Tris-EDTA缓冲液(pH=8.0)中, 震荡混匀后沸水浴15 min, 12 000×g离心3 min取上清液, -20℃保存备用。

1.2.4 结核分枝杆菌基因型鉴定 根据北京基因型菌株RD105片段缺失的特点, 参照文献[12]的方法鉴定。由于不同基因型菌株的流行和耐药特征不同^[3], 本研究比较了北京基因型和非北京基因型菌株的耐药特征。

1.2.5 耐药基因分析 6种二线抗结核药物耐药相关基因引物序列按照H₃₇RV DNA序列(GenBank序列号: NC_000962)设计, 详见表1。PCR反应体系总体积20 μL: 2×Taq PCR MasterMix 10 μL (TIANGEN), DNA模板1 μL (50 ng), Forward Primer (20 mmol/L) 1 μL, Reverse Primer (20 mmol/L) 1 μL, 无菌双蒸水7 μL。反应条件: 95℃预变性5 min; 95℃变性30 s, 58.5℃退火30 s, 72℃延伸40 s, 30次循环; 72℃3 min。PCR产物送上海桑尼生物科技有限公司测序, 使用MegAlign软件分析基因测序结果, 参比序列为H₃₇RV DNA序列(GenBank序列号: NC_000962)。

1.3 统计分析 采用SPSS 21.0软件统计分析。定性资料采用相对数描述, 组间比较采用χ²检验或Fisher确切概率法。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 北京基因型MDR-TB特征 北京基因型MDR-TB病例106例, 其中男性76例, 女性30例, 男女性别比为2.5:1。年龄以30~<60岁为主, 59例占55.67%。初治病例46例, 占43.40%; 复治病例60例, 占56.60%。有空洞62例, 占58.49%。北京基因型MDR-TB病例性别、年龄、治疗史和空洞构成与非北京基因型病例比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表 1 二线抗结核药物耐药相关基因引物序列及其扩增片段

基因	引物序列 (5'—3')	产物长度 (bp)	扩增区域
<i>rrs</i>	F1 TGGCCGTTTGTGTCAGG		
	R1 CCGCACGCTCACAGTTAAG	694	上游67~627 bp
	F2 GTGCCAGCAGCCGCGTAAT		
	R2 CCGGCAGTCTCTCACGAGT	651	506~1 156 bp
	F3 TGTCGTGAGATGTTGGGTTA		
	R3 GCCAACTTTGTTGTCATGC	572	1 063~下游98 bp
<i>tlyA</i>	F1 AGGCGCACGAGGTGTTGTTG		
	R1 AACGACAGGTCGGCCACTAC CAGGT	528	上游57~470 bp
	F2 ATGTCGGATACGGCCAGCTG		
	R2 ACTTTTCTACGGCCGTGC	555	334~下游81 bp
	F1 GCGTAACGTCACGGCGAAATTC		
	R1 GTCAGCTCATGCAAGGTG	567	上游124~421 bp
<i>gidB</i>	F1 CGTAATGTCTCCGATCGAGC		
	R1 CTTTGATGGCGAGCATTCC	460	38~490 bp
<i>gyrA</i>	F1 TCGACTATGCGATGAGCGTG		
	R1 GGTAGCACCCTCGGCTCTTG	415	86~502 bp
<i>gyrB</i>	F1 CCGCTGTGATCTCGGTGAAG		
	R1 AGACCCTTGTACCGCTGAATG	775	1 064~1 839 bp

表 2 北京基因型与非北京基因型 MDR-TB 比较 [n (%)]

项目	北京基因型 MDR-TB (n=106)	非北京基因型 MDR-TB (n=27)	合计 (n=133)	χ^2 值	P值
性别				0.263	0.608
男	76 (71.70)	18 (66.67)	94 (70.68)		
女	30 (28.30)	9 (33.33)	39 (29.32)		
年龄 (岁)				3.336	0.189
<30	24 (22.64)	2 (7.41)	26 (19.55)		
30~	59 (55.67)	17 (62.96)	76 (57.14)		
≥60	23 (21.69)	8 (29.63)	31 (23.31)		
治疗史				1.161	0.913
初治	46 (43.40)	8 (29.63)	54 (40.60)		
复治	60 (56.60)	19 (70.37)	79 (59.40)		
空洞				0.936	0.333
有	62 (58.49)	13 (48.15)	75 (56.39)		
无	44 (41.51)	14 (51.85)	58 (43.61)		
卡那霉素耐药				0.212 ^a	
是	10 (9.43)	0 (0)	10 (7.52)		
否	96 (90.57)	27 (100.00)	123 (92.48)		
阿米卡星耐药				0.359 ^a	
是	8 (7.55)	0 (0)	8 (6.01)		

表 2 (续)

项目	北京基因型 MDR-TB (n=106)	非北京基因型 MDR-TB (n=27)	合计 (n=133)	χ^2 值	P值
否	98 (92.45)	27 (100.00)	125 (93.99)		
卷曲霉素耐药					0.582 ^a
是	4 (3.77)	0 (0)	4 (3.01)		
否	102 (96.23)	27 (100.00)	129 (96.99)		
氧氟沙星耐药				0.993	0.319
是	34 (32.08)	6 (22.22)	40 (30.08)		
否	72 (67.92)	21 (77.78)	93 (69.92)		
左氧氟沙星耐药				1.908	0.167
是	34 (32.08)	5 (18.52)	39 (29.32)		
否	72 (67.92)	22 (81.48)	94 (70.68)		
准广泛耐药				0.669	0.413
是	32 (30.19)	6 (22.22)	38 (28.57)		
否	74 (69.81)	21 (77.78)	95 (71.43)		
广泛耐药					0.359 ^a
是	8 (7.55)	0 (0)	8 (6.01)		
否	98 (92.45)	27 (100.00)	125 (93.99)		
<i>rrs</i> 突变				0.079	0.779
是	8 (7.55)	1 (3.70)	9 (6.77)		
否	98 (92.45)	26 (96.30)	124 (93.23)		
<i>tlyA</i> 突变				<0.001	>0.999
是	8 (7.55)	2 (7.40)	10 (7.52)		
否	98 (92.45)	25 (92.60)	123 (92.48)		
<i>eis</i> 突变					>0.999 ^a
是	2 (1.89)	0 (0)	2 (1.50)		
否	104 (98.11)	27 (100.00)	131 (98.50)		
<i>gidB</i> 突变				0.302	0.583
是	3 (2.83)	2 (7.40)	5 (3.76)		
否	103 (97.17)	25 (92.60)	128 (96.24)		
<i>gyrA</i> 突变				1.123	0.289
是	39 (36.79)	7 (25.93)	46 (34.59)		
否	67 (63.21)	20 (74.07)	87 (65.41)		
<i>gyrB</i> 突变				<0.001	>0.999
是	3 (2.83)	1 (3.70)	4 (3.01)		
否	103 (97.17)	26 (96.30)	129 (96.99)		

注: a表示采用Fisher确切概率法。

2.2 北京基因型 MDR-TB 二线抗结核药物耐药情况 106例北京基因型 MDR-TB 中,卡那霉素耐药 10株,其中 *rrs* 基因突变 3株, *tlyA* 基因突变 1株;阿米卡星耐药 8株,其中 *rrs* 基因突变 3株, *tlyA* 基因突变 1株;卷曲霉素耐药 4株,其中 *tlyA* 基因突

变 1 株；氧氟沙星耐药 34 株，其中 *gyrA* 基因突变 30 株，*gyrB* 基因突变 2 株；左氧氟沙星耐药 34 株，其中 *gyrA* 基因突变 30 株，*gyrB* 基因突变 2 株。27 例非北京基因型 MDR-TB 中，氧氟沙星耐药 6 株，其中 *gyrA* 基因突变 5 株，*gyrB* 基因突变 1 株；左氧氟沙星耐药 5 株，均为 *gyrA* 基因突变。北京基因型 MDR-TB 的卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、氧氟沙星和左氧氟沙星耐药率，准广泛耐药率以及广泛耐药率与非北京基因型 MDR-TB 比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 北京基因型 MDR-TB 二线抗结核药物耐药基因突变分析 北京基因型 MDR-TB 的 *rrs*、*tlyA*、*eis*、*gidB*、*gyrA* 和 *gyrB* 突变率与非北京基因型 MDR-TB 比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。*rrs* 突变类型有 2 种，*tlyA* 有 1 种、*eis* 有 2 种，*gidB* 有 2 种，*gyrA* 有 5 种，*gyrB* 有 3 种，均以点突变为 主。北京基因型 MDR-TB *gyr* 基因突变类型种类最多，有 8 种。见表 3。

表 3 北京基因型 MDR-TB 二线抗结核药物耐药相关基因突变分析

耐药基因	核苷酸突变类型	氨基酸突变类型	北京基因型 MDR-TB	非北京基因型 MDR-TB	MDR-TB 菌株总数
<i>rrs</i>	A1401G	Ser467Ser	5	0	5
	A514C	Ser172Ala	3	1	4
<i>tlyA</i>	T708G	Leu236Phe	8	2	10
<i>eis</i>	A10T	Thr4Arg	1	0	1
	A10G	Thr4Arg	1	0	1
<i>gidB</i>	115 位缺失 C	移码突变	3	1	4
	A208C	Ser70Arg	0	1	1
<i>gyrA</i>	C269T	Ala90His	7	3	10
	T271C	Ser91Pro	2	0	2
	G280A	Asp94Asn	0	1	1
	A281C	Asp94Ala	4	0	4
	A281G	Asp94Gly	26	3	29
<i>gyrB</i>	T1505G	Val502Gly	2	0	2
	G1485T	Arg495Ala	1	0	1
	A1495G	Asn499Asp	0	1	1

3 讨论

本研究通过 RD105 缺失基因检测技术对 133 株 MDR-TB 基因型进行鉴定，结果显示北京基因型占优势。北京基因型 MDR-TB 对二线注射类抗结核药物的耐药率均较低，与非北京基因型 MDR-TB 差异

无统计学意义，与相关研究结论^[13]一致。这一现象可能与纳入样本量较小有关，也可能与部分二线注射类药物不良反应较大，临床应用较少有关。

有研究显示，*rrs*、*tlyA* 和 *eis* 基因突变与卡那霉素、阿米卡星的耐药有关^[14-15]。本次检出的北京基因型 MDR-TB *rrs* 基因突变位点在 1401 位和 514 位，突变类型为 A1401G 和 A514C，存在部分 *rrs* 基因突变但卡那霉素和阿米卡星敏感的现象，可能是由于细菌耐药是多种因素共同作用的结果，而 *rrs* 基因突变仅是其中之一，与 YUAN 等^[16] 研究报道类似。在 MDR-TB *tlyA* 基因突变的菌株中，仅 1 株（北京基因型）对二线注射类药物耐药，另 9 株均对二线注射类药物敏感；*eis* 基因突变仅 2 株（均为北京基因型），均对二线注射类药物敏感，*tlyA*、*eis* 基因突变与二线注射类药物耐药之间的关系仍需进一步研究。

OKAMOTO 等^[17] 研究发现，*gidB* 基因突变导致 16S rRNA 的 530 环不能得到修饰而引起卡那霉素和阿米卡星等氨基糖苷类药物耐药，且 *gidB* 基因突变类型较为多样，包括点突变、缺失和插入等。本研究显示，发生 *gidB* 基因缺失和点突变的 5 株 MDR-TB 均对二线注射类药物敏感，因此，*gidB* 基因突变与二线注射类药物耐药的关系也值得商榷。喹诺酮类药物的作用靶位是 DNA 促旋酶，该酶是由 2 个 A 亚基和 2 个 B 亚基构成的四聚体。喹诺酮类药物耐药的分子机制主要是编码 DNA 促旋酶的 *gyr* 基因发生突变（以 *gyrA* 突变为 主），且 *gyr* 基因突变频率在不同菌株间差异较大^[18]。本研究结果显示，北京基因型和非北京基因型 MDR-TB 的 *gyr* 基因突变率差异无统计学意义，提示北京基因型 MDR-TB 患者可能并不是喹诺酮类药物耐药的高危人群。北京基因型 MDR-TB 的 *gyrA* 突变位点集中在 94 位，主要突变类型为 A281G；其次为 90 位，主要突变类型为 C269T。与二线注射类药物耐药相关基因比较，北京基因型 MDR-TB *gyr* 基因突变类型最多（8 种），基因差异性较大，该差异可能是由耐药结核分枝杆菌遗传背景或药物选择压力导致。

综上所述，北京基因型菌株作为 MDR-TB 的优势菌株今后需加强监测及防控。宁波地区 MDR-TB 二线抗结核药物耐药形势较为严峻，尤其是氟喹诺酮类药物耐药率较高（以 *gyrA* 基因突变为 主），需加强耐二线抗结核药物的 MDR-TB 防控工作。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [R].

- Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] ZUMLA A I, GILLESPIE S H, HOELSCHER M, et al. New anti-tuberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (4): 327-340.
- [3] PARWATI I, VAN CREVEL R, VAN SOOLINGEN D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10 (2): 103-111.
- [4] YANG C G, LUO T, SUN G M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains favor transmission but not drug resistance in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (9): 1179-1187.
- [5] YUAN X L, ZHANG T T, KAWAKAMI K, et al. Genotyping and clinical characteristics of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in a tertiary care tuberculosis hospital in China [J/OL]. *BMC Infect Dis* (2013-07-12) [2021-09-15]. <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2334-13-315>.
- [6] CHEN Q Y, PANG Y, LIANG Q F, et al. Molecular characteristics of MDR *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Fujian, China [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014, 94 (2): 159-161.
- [7] KENDALL E A, COHEN T, MITNICK C D, et al. Second-line drug susceptibility testing to inform the treatment of rifampin-resistant tuberculosis: a quantitative perspective [J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 56: 185-189.
- [8] SHARMA A K, GUPTA N, KALA D K, et al. A study on pattern of resistance to second-line anti tubercular drugs among multi drug resistant tuberculosis patients [J]. *Indian J Tuberc*, 2018, 65 (3): 233-236.
- [9] 中国防痨协会基础委员会. 结核病诊断实验室检验规程 [M]. 北京: 中国教育文化出版社, 2006: 49-51.
- [10] ABDEL A M, ABIGAIL W. The World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for Anti-Tuberculosis Drug Resistance: a model for other infectious diseases [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 (Suppl. 4): S258-S262.
- [11] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南 (2019年简版) [J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41 (10): 1026-1027.
- [12] CHEN J, TSOLAKI A G, SHEN X, et al. Deletion-targeted multiplex PCR (DTM-PCR) for identification of Beijing/W genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Tuberculosis*, 2007, 87 (5): 446-449.
- [13] 刘海灿, 赵丽丽, 赵秀芹, 等. 耐多药结核分枝杆菌二线药物耐药相关基因分析 [J]. *疾病监测*, 2016, 31 (6): 471-476.
- [14] 郭海萍, 尚媛媛. 全基因组测序在结核病分子流行病学研究中的应用 [J]. *预防医学*, 2020, 32 (9): 899-903.
- [15] 纪律, 刘晓俊, 余云芳, 等. 宜昌市耐药结核分枝杆菌 MIRU-VNTR 分子特征及耐药基因突变分析 [J]. *预防医学*, 2021, 33 (2): 149-152.
- [16] YUAN X, ZHANG T, KAWAKAMI K, et al. Genotyping and clinical characteristics of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in a tertiary care tuberculosis hospital in China [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13 (2): 315-318.
- [17] OKAMOTO S, TAMARU A, NAKAJIMA C, et al. Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria [J]. *Mol Microbiol*, 2007, 63 (4): 1096-1106.
- [18] ZHANG Z, LU J, WANG Y, et al. Prevalence and molecular characterization of fluoroquinolone *Mycobacterium tuberculosis* isolates in China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (1): 364-369.

收稿日期: 2021-09-03 修回日期: 2021-09-15 本文编辑: 徐文璐

欢迎广大卫生健康科技工作者向《预防医学》投稿

www.zjfyxzz.com