

耐药基因突变结核分枝杆菌的 sigma 因子表达分析

江丽娜, 高丽, 王志锐, 王秀月, 戴文汐

天津市结核病控制中心, 天津 300011

摘要: **目的** 分析耐药基因突变结核分枝杆菌 (MTB) 的 sigma 因子表达, 为结核病耐药机制研究提供参考。**方法** 收集天津市结核病控制中心 2018—2022 年门诊患者临床痰标本, 经 MTB 培养获得阳性菌株 899 株, 采用体外表型药敏试验确定 492 株表型敏感菌株和 407 株表型耐药菌株; 随机抽取 30 株敏感菌株和符合耐药表型的 98 株耐药菌株, 采用熔解曲线分析法检测 MTB 耐药基因突变位点, 分为未检测到突变基因的敏感菌株、单基因突变耐异烟肼菌株 *inhA* 突变或 *katG* 突变、单基因突变耐利福平菌株 *rpoB* 突变, 以及多基因突变耐多药菌株 *inhA+rpoB* 突变或 *katG+rpoB* 突变。采用荧光定量 PCR 检测 sigma 因子 mRNA 相对表达量, 并以实验菌株与标准菌株 sigma 因子 mRNA 相对表达量比值 >2 筛选高表达 sigma 因子; 分析耐药基因突变菌株与敏感菌株 sigma 因子 mRNA 相对表达量和高表达率差异。**结果** 纳入敏感菌株 30 株, 耐药菌株 90 株; 其中, 单基因突变耐异烟肼菌株 *inhA* 突变 16 株、*katG* 突变 22 株, 单基因突变耐利福平菌株 *rpoB* 突变 13 株和多基因突变耐多药菌株 *inhA+rpoB* 突变 15 株、*katG+rpoB* 突变 24 株。与敏感菌株 sigma 因子相比, *inhA* 突变菌株 sigG、sigI 因子, *katG* 突变菌株 sigF、sigG、sigH、sigI、sigJ、sigL 因子, *rpoB* 突变菌株、*inhA+rpoB* 突变菌株和 *katG+rpoB* 突变菌株 sigF、sigG、sigH、sigI、sigJ、sigL 因子 mRNA 相对表达量较高 (均 $P<0.05$); *inhA* 突变菌株 sigI 因子, *katG* 突变菌株、*inhA+rpoB* 突变菌株 sigF、sigG、sigI、sigJ、sigL 因子, *rpoB* 突变菌株、*katG+rpoB* 突变菌株 sigF、sigG、sigH、sigI、sigJ、sigL 因子高表达率较高 (均 $P<0.05$)。**结论** 与敏感 MTB 菌株相比, sigI 因子仅在单耐异烟肼菌株中 mRNA 相对表达量和高表达率较高, sigF、sigG、sigJ 和 sigL 因子在 *katG* 突变菌株、*rpoB* 突变菌株和耐多药菌株中 mRNA 相对表达量和高表达率较高。

关键词: 结核分枝杆菌; 耐药基因; sigma 因子

中图分类号: R378.91+1

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2025) 06-0644-05

Sigma factor expression in drug resistance gene mutations of *Mycobacterium tuberculosis*

JIANG Lina, GAO Li, WANG Zhirui, WANG Xiuyue, DAI Wenxi

Tianjin Center for Tuberculosis Control, Tianjin 300011, China

Abstract: Objective To analyze the expression of sigma factor in drug resistance gene mutations of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), so as to provide a reference for the drug resistance mechanism of tuberculosis. **Methods** Clinical sputum specimens of outpatients at Tianjin Center for Tuberculosis from 2018 to 2022 were collected. A total of 899 MTB-positive strains were obtained by culture, and 492 phenotypically sensitive strains and 407 phenotypically resistant strains were identified by an *in vitro* phenotypic drug susceptibility test. Thirty drug-sensitive strains of MTB were randomly selected, and 98 drug-resistant strains with specific resistance phenotypes were chosen; all were subjected to melting curve analysis for detection of drug-resistance gene mutations. The strains were divided into sensitive strains without gene mutation, isoniazid-resistant strains with *inhA* mutation or *katG* mutation, rifampicin-resistant strains with *rpoB* mutation, and multigene mutation-resistant strains with *inhA+rpoB* mutation or *katG+rpoB* mutation. The mRNA relative expression of sigma factor was detected by fluorescence quantitative PCR, and the ratio of sigma factor mRNA relative expression between the experimental strain and the standard strain >2 was used to screen for highly expressed sigma factor. The differences in sigma factor mRNA relative expression and high expression rate between drug-resistant

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.06.022

基金项目: 天津市卫生健康科研项目资助 (TJWJ2022MS047)

作者简介: 江丽娜, 博士, 副主任技师, 主要从事结核病实验室检测

工作, E-mail: jianglina868@163.com

gene mutant strains and sensitive strains were analyzed. **Results** Thirty sensitive strains and 90 drug-resistant strains were included. Among them, there were 16 strains with *inhA* mutation, 22 strains with *katG* mutation, 13 strains with *rpoB* mutation, 15 strains with *inhA+rpoB* mutation, and 24 strains with *katG+rpoB* mutation. Compared to the sigma factors of the sensitive strains, the mRNA expression levels of sigG and sigI in *inhA*-mutated strains, sigF, sigG, sigH, sigI, sigJ, and sigL in *katG*-mutated strains, and sigF, sigG, sigH, sigJ, and sigL in *rpoB*-mutated, *inhA+rpoB*-mutated, and *katG+rpoB*-mutated strains were significantly higher (all $P<0.05$). Additionally, the high-expression rates of sigI in *inhA*-mutated strains, sigF, sigG, sigI, sigJ, and sigL in *katG*-mutated and *inhA+rpoB*-mutated strains, and sigF, sigG, sigH, sigJ, and sigL in *rpoB*-mutated and *katG+rpoB*-mutated strains were also higher (all $P<0.05$). **Conclusion** Compared to sensitive MTB strains, sigI showed higher relative expression of mRNA and high-expression rate in *inhA*-mutated strains, and sigF, sigG, sigJ, and sigL had higher mRNA relative expression and high-expression rates in *katG*-mutated, *rpoB*-mutated, and multi-drug-resistant strains.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; drug resistance gene; sigma factor

世界卫生组织 (WHO) 报告 2023 年全球估算新发结核病 1 080 万例, 其中新确诊并上报病例达 820 万例, 高于既往报告水平^[1]。疫苗和抗生素的应用有效控制了结核病传播, 但对异烟肼和利福平耐药的耐药结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 控制效果差, 使结核病仍是全球致死率较高的慢性传染病。研究表明, *katG* 和 *inhA* 基因突变占异烟肼耐药病例的 90% 以上^[2], 而 *rpoB* 基因突变与 95% 的利福平耐药病例相关^[3]。sigma 因子通过与启动子结合或分离指导特定基因表达, 在 MTB 转录起始阶段发挥重要的调控作用^[4-5]。sigma 因子表达变化可能影响 MTB 对抗结核药物的敏感性, 研究表明, sigE 和 sigH 在氧化应激和药物压力下表达上调^[6], 可通过调控耐药相关基因的表达促进细菌存活。*katG*、*inhA* 和 *rpoB* 耐药基因突变可能通过不同机制影响 sigma 因子表达^[7-8], 导致耐药表型的异质性。此外, 联合突变菌株中多个 sigma 因子的表达量显著升高, 提示突变可能通过协同作用增强细菌的耐药性和适应性^[9]。本研究分析 MTB 异烟肼耐药基因 *katG*、*inhA* 和利福平耐药基因 *rpoB* 的 sigma 因子表达, 为结核病耐药机制研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集天津市结核病控制中心 2018—2022 年门诊患者临床痰标本, 采用 BACTEC MGIT 960 液体培养系统 (美国 Becton, Dickinson and Company)、萼-尼氏抗酸染色镜检和 MPT 64 蛋白检测, 检测结果为阳性的 899 株 MTB 菌株纳入本研究。标准菌株 H37Rv 由中国疾病预防控制中心提供。

1.2 方法

1.2.1 体外表型药敏试验

将待测菌液制备成 10^{-2} mg/mL 和 10^{-4} mg/mL 的

菌悬液, 分别用 22 SWG 标准接种环蘸取 1 环, 用划线法均匀接种至对照和含药培养基表面, 于 37 °C 培养。耐药百分比 (%) = (培养基生长的菌落数/对照培养基生长的菌落数) × 100%, > 1% 为耐药。各药物终浓度分别为异烟肼 0.2 mg/L、利福平 40 mg/L、链霉素 4 mg/L、乙胺丁醇 2 mg/L、卡那霉素 30 mg/L 和氧氟沙星 2 mg/L。经体外表型药敏试验检测, 492 株表型敏感菌株随机抽取 30 株纳入本研究; 407 株表型耐药菌株, 纳入单耐异烟肼 42 株、单耐利福平 15 株和耐多药 41 株。

1.2.2 耐药基因突变检测

培养基上刮取适量菌株, 加入 300 μL 的 TB-DNA 裂解液于 1.5 mL 离心管内充分混匀, 99 °C 干浴加热 10 min 以裂解细菌并释放 DNA, 后续步骤严格按照核酸提取试剂盒 (厦门致善生物科技有限公司) 说明书操作提取 DNA。采用熔解曲线分析法检测耐药基因突变位点, 异烟肼耐药基因为 *katG* 和 *inhA*, 利福平耐药基因为 *rpoB*。根据检测结果将菌株分为: (1) 敏感菌株, *katG*、*inhA* 和 *rpoB* 均未检测到突变; (2) 单基因突变耐异烟肼菌株, *katG* 突变或 *inhA* 突变; (3) 单基因突变耐利福平菌株, *rpoB* 突变; (4) 多基因突变耐多药菌株, *katG+rpoB* 突变或 *inhA+rpoB* 突变。

1.2.3 RNA 提取和反转录

按照 Trizol (北京天根生化科技有限公司) 说明书的步骤提取 MTB 总 RNA, 纯水溶解后采用超微紫外分光光度计 (赛默飞世尔科技有限公司) 测定 RNA 浓度和纯度, 按照反转录试剂盒 (北京天根生化科技有限公司) 说明书进行反转录, 反转录产物 -20 °C 保存备用。

1.2.4 sigma 因子表达检测

采用荧光定量 PCR 检测 sigA-sigM 表达, 各 sigma 因子的特异性引物序列参考文献 [7], 反应

条件：95 ℃ 5 min，95 ℃ 10 s，58 ℃ 20 s，72 ℃ 10 s，循环 45 次；60~95 ℃每 0.2 s 读取 1 次熔解曲线。以 16s RNA 为内参基因，计算 sigma 因子 mRNA 相对表达量；计算 ΔCt ： $\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$ ，目的基因（sigma 因子）相对表达量为 $2^{-\Delta Ct}$ 。基因表达水平以实验菌株与标准菌株 sigma 因子 mRNA 相对表达量的比值 $2^{-\Delta\Delta Ct} > 2$ 为高表达^[10]。取同菌株 3 次 PCR 结果平均值，高表达 sigma 因子纳入分析。

1.3 统计分析

采用 SPSS 21.0 软件统计分析。定量资料不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [$M(Q_R)$] 描述，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。定性资料采用相对数描述，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 MTB 基本情况

MTB 耐药基因突变检测结果显示，单基因突变耐异烟肼菌株中，*inhA* 突变 16 株，*katG* 突变 22

株，4 株突变不明；单基因突变耐利福平菌株中，*rpoB* 突变 13 株，2 株突变不明；多基因突变耐多药菌株中，*inhA+rpoB* 突变 15 株，*katG+rpoB* 突变 24 株，2 株突变不明。

2.2 耐药基因突变菌株和敏感菌株 sigma 因子 mRNA 相对表达量比较

与敏感菌株各 sigma 因子比较，单基因突变耐异烟肼菌株 *inhA* 突变 sigG、sigI 因子和 *katG* 突变 sigF、sigG、sigH、sigI、sigJ、sigL 因子 mRNA 相对表达量较高 ($Z=-2.341$ 、 -2.388 、 -5.577 、 -5.891 、 -5.307 、 -4.594 、 -6.002 和 -6.076 ，均 $P<0.05$)；单基因突变耐利福平菌株 *rpoB* 突变 sigF、sigG、sigH、sigJ 和 sigL 因子 mRNA 相对表达量较高 ($Z=-4.894$ 、 -5.105 、 -4.960 、 -3.505 和 -2.897 ，均 $P<0.05$)；多基因突变耐多药菌株 *inhA+rpoB* 突变 sigF、sigG、sigH、sigJ、sigL 因子和 *katG+rpoB* 突变 sigF、sigG、sigH、sigJ、sigL 因子 mRNA 相对表达量较高 ($Z=-4.070$ 、 -5.177 、 -4.877 、 -4.480 、 -2.059 、 -4.910 、 -6.128 、 -5.841 、 -5.832 和 -4.092 ，均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 耐药基因突变菌株和敏感菌株 sigma 因子 mRNA 相对表达量比较 [$M(Q_R)$]
Table 1 Comparison of mRNA relative expression of sigma factor between drug-resistant gene mutation strains and sensitive strains [$M(Q_R)$]

组别	sigF	sigG	sigH	sigI	sigJ	sigL
敏感菌株	0.405 (0.417)	0.060 (0.130)	0.505 (0.525)	0.160 (0.170)	0.520 (0.470)	0.405 (0.417)
单基因突变耐异烟肼菌株						
<i>inhA</i> 突变	0.340 (0.198)	1.140 (0.697) ②	0.360 (0.190)	2.865 (3.295) ②	0.715 (0.660)	0.255 (0.372)
<i>katG</i> 突变	1.515 (1.075) ①	3.710 (3.012) ①	0.960 (0.435) ①	4.430 (2.542) ①	3.880 (2.230) ①	4.160 (3.975) ①
单基因突变耐利福平菌株						
<i>rpoB</i> 突变	2.611 (3.568) ①	4.720 (3.690) ①	1.210 (1.800) ①	0.620 (2.490)	2.890 (3.000) ①	1.260 (2.500) ②
多基因突变耐多药菌株						
<i>inhA+rpoB</i> 突变	1.780 (2.045) ①	5.600 (8.475) ①	1.440 (1.025) ①	4.960 (6.230)	2.520 (2.075) ①	1.160 (1.950) ②
<i>katG+rpoB</i> 突变	1.705 (1.695) ①	5.680 (5.693) ①	1.485 (0.780) ①	1.490 (1.705)	3.670 (4.122) ①	1.895 (2.520) ①

注：①为 $P<0.001$ ，②为 $P<0.05$ 。

2.3 耐药基因突变菌株和敏感菌株 sigma 因子高表达率比较

与敏感菌株各 sigma 因子比较，单基因突变耐异烟肼菌株 *inhA* 突变 sigI 因子和 *katG* 突变 sigF、sigG、sigI、sigJ、sigL 因子高表达率较高 ($\chi^2=7.623$ 、 12.938 、 36.903 、 24.347 、 40.563 和 48.035 ，均 $P<0.05$)；单基因突变耐利福平菌株 *rpoB* 突变 sigF、

sigG、sigH、sigJ 和 sigL 因子高表达率较高 ($\chi^2=34.111$ 、 34.782 、—、 15.301 和 10.178 ，均 $P<0.05$)；多基因突变耐多药菌株 *inhA+rpoB* 突变 sigF、sigG、sigI、sigJ、sigL 因子和 *katG+rpoB* 突变 sigF、sigG、sigH、sigJ、sigL 因子高表达率较高 ($\chi^2=36.563$ 、 28.800 、—、 18.409 、 11.250 、 15.314 、 42.638 、—、 35.630 和 19.286 ，均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 耐药基因突变菌株和敏感菌株 sigma 因子高表达率比较 (%)

Table 2 Comparison of the high expression rate of sigma factor between drug-resistant gene mutation strains and sensitive strains (%)

组别	sigF	sigG	sigH	sigI	sigJ	sigL
敏感菌株	0	6.67	0	26.67	6.67	0
单基因突变耐异烟肼菌株						
<i>inhA</i> 突变	0	0	0	68.75	0	0
<i>katG</i> 突变	27.27 ^①	90.91 ^①	0	95.46 ^①	95.46 ^①	95.46 ^①
单基因突变耐利福平菌株						
<i>rpoB</i> 突变	84.62 ^①	100.00 ^①	30.77 ^②	38.46	61.54 ^①	30.77 ^②
多基因突变耐多药菌株						
<i>inhA+rpoB</i> 突变	40.00 ^①	86.67 ^①	13.33	60.00 ^②	66.67 ^①	33.34 ^②
<i>katG+rpoB</i> 突变	41.67 ^①	95.83 ^①	16.67 ^②	41.67	87.50 ^①	50.00 ^①

注：①为 $P<0.001$ ，②为 $P<0.05$ 。

3 讨 论

MTB 通过基因突变、转录重编程和代谢调整等多种机制适应药物压力，其中 sigma 因子作为 RNA 聚合酶的转录起始因子，在应激响应和耐药性调控中发挥关键作用^[4]。本研究对门诊患者痰标本分离的 MTB 菌株按照 *katG*、*inhA* 和 *rpoB* 基因突变类型分组，分析 sigma 因子 sigF、sigG、sigH、sigI、sigJ 和 sigL 的 mRNA 相对表达量及高表达率。结果显示，与敏感菌株各 sigma 因子相比，sigI 仅在单基因突变耐异烟肼菌株中 mRNA 相对表达量和高表达率较高，sigF、sigG、sigJ、sigL 在 *katG* 突变菌株、*rpoB* 突变菌株和多基因突变耐多药菌株中 mRNA 相对表达量和高表达率较高。

MTB 作为高度适应性病原菌，能够在宿主细胞的敌对环境中建立持续感染，其适应机制包括应激反应上调、转录重编程和代谢减慢等^[11]。研究结果显示，sigF 在 *katG* 突变和 *rpoB* 突变的菌株中均有较高的 mRNA 相对表达量和高表达率。有研究报道在利福平压力环境下，sigF 被诱导表达上调^[12]，可能与 sigF 能够调控细胞壁合成过程及毒力因子分泌相关基因的表达，帮助菌株更好地适应药物压力有关^[13]，这也解释了本研究在 *katG* 突变菌株、*rpoB* 突变菌株和多基因突变耐多药菌株中 sigF 表达水平升高的结果。sigH 在 *rpoB* 突变菌株中高表达，可能与利福平耐药有关。既往研究显示，sigH 参与细菌氧化应

激反应，与 MTB 产生利福平耐药有关^[14-15]。sigI 在 *inhA* 和 *katG* 突变菌株中高表达，可能与异烟肼耐药相关，但多基因突变耐多药菌株中表达不显著，可能与 *rpoB* 突变引发的转录重编程对 sigI 因子上调的抵消有关，提示耐药基因间可能存在拮抗或协同效应^[16]。sigJ 和 sigL 在除 *inhA* 突变菌株之外的其他 4 种突变菌株均有较高的 mRNA 相对表达量和高表达率，提示其跨耐药机制的广泛调控作用，但这种调控作用在 *inhA* 突变菌株中不明显。本研究揭示 sigma 因子表达谱与 MTB 耐药基因突变类型显著相关，其中 sigF 和 sigH 可能主导 *rpoB* 突变利福平耐药，sigI 可能参与 *inhA* 突变异烟肼耐药，多基因突变可能导致 sigma 因子调控网络的复杂性，需关注基因互作效应。

本研究存在以下局限性：菌株在体外含药培养基中培养，无法模拟宿主内的免疫微环境对 sigma 因子的调控；研究筛选了 *katG*、*inhA* 和 *rpoB* 突变，未涵盖其他可能耐药基因突变；菌株数量较少，可能影响统计效力；仅分析 sigma 因子 mRNA 相对表达量，未验证蛋白表达或下游靶基因调控网络。今后可以通过增加菌株数量和采用全基因组测序技术全面分析耐药基因突变，开展体内试验等进一步验证研究结果。

参考文献

[1] GOLETTI D, MEINTJES G, ANDRADE B B, et al. Insights from the 2024 WHO Global Tuberculosis Report—More Comprehensive Action, Innovation, and Investments required for achieving WHO End TB goals [J/OL]. Int J Infect Dis, 150 [2025-06-04]. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107325>.

[2] 田丽, 周伟, 黄星, 等. 中国异烟肼耐药结核分枝杆菌基因突变特征分析 [J]. 中国防痨杂志, 2022, 44 (4): 354-361. TIAN L, ZHOU W, HUANG X, et al. Analysis of genetic mutation characteristics of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China [J]. Chin J Antituberc, 2022, 44 (4): 354-361. (in Chinese)

[3] 杨彩虹, 张萍, 买买提艾力·艾合木提, 等. 结核分枝杆菌利福平耐药突变位点分析及耐药性快速检测 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16 (12): 1387-1392. YANG C H, ZHANG P, MAIMAITIAILI A H M T, et al. Analysis of rifampicin-resistant mutation sites and rapid detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Pathog Biology, 2021, 16 (12): 1387-1392. (in Chinese)

[4] EMILY C W, SHONNA M M. Regulation of antimicrobial resistance by extracytoplasmic function (ECF) sigma factors [J]. Microbes Infect, 2017, 19 (4): 238-248.

[5] 江丽娜. 结核分枝杆菌 σ 因子的调节机制和功能 [J]. 职业与健康, 2019, 35 (4): 561-565. JIANG L N. Regulatory mechanisms and functions of sigma factors in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Occup and Health, 2019, 35

- (4): 561–565. (in Chinese)
- [6] MANGANELLI R, CIOETTO-MAZZABÒ L, SEGAFREDDO G, et al. SigE: a master regulator of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Front Microbiol, 2023, 7 (3): 1–8.
- [7] 江丽娜, 穆成, 孙蕊, 等. 即时痰和体外培养条件下结核分枝杆菌 sigma 因子表达差异分析 [J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34 (3): 52–55.
- JIANG L N, MU C, SUN R, et al. Analysis of expression differences of sigma factors in *Mycobacterium tuberculosis* under immediate sputum and *in vitro* culture conditions [J]. J Public Health Prev Med, 2023, 34 (3): 52–55. (in Chinese)
- [8] 江丽娜, 高丽, 王志锐, 等. Sigma 因子基因表达与结核分枝杆菌异烟肼耐药关系探讨 [J]. 中国热带医学, 2024, 24 (3): 299–303.
- JIANG L N, GAO L, WANG Z R, et al. Study on the relationship between sigma factor gene expression and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. China Trop Med, 2024, 24 (3): 299–303. (in Chinese)
- [9] 江丽娜, 高丽, 王志锐, 等. 结核分枝杆菌异烟肼或利福平不同耐药表型中 sigma 因子表达差异研究 [J]. 疾病监测, 2024, 39 (9): 1198–1203.
- JIANG L N, GAO L, WANG Z R, et al. Study on expression differences of sigma factors in different drug-resistant phenotypes of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid or rifampicin [J]. Dis Surveill, 2024, 39 (9): 1198–1203. (in Chinese)
- [10] 车洋, 杨天池, 平国华, 等. 外排泵基因 *Rv1456c*、*Rv1457c*、*Rv1458c* 表达与结核分枝杆菌耐药关系探讨 [J]. 疾病监测, 2019, 34 (6): 1–5.
- CHE Y, YANG T C, PING G H, et al. Study on the relationship between the expression of efflux pump genes *Rv1456c*, *Rv1457c*, *Rv1458c* and drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Dis Surveill, 2019, 34 (6): 1–5. (in Chinese)
- [11] VERGNE I, CHUA J, SINGH S B, et al. Cell biology of *Mycobacterium tuberculosis* phagosome [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2004, 20 (1): 367–394.
- [12] MICHELE T M, KO C, BISHAI W R. Exposure to antibiotics induces expression of the *Mycobacterium tuberculosis sigF* gene: implications for chemotherapy against mycobacterial persistors [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43 (2): 218–225.
- [13] MISRA R, MENON D, ARORA G, et al. Tuning the *Mycobacterium tuberculosis* alternative sigma factor sigF through the multi-domain regulator Rv1364c and osmosensory kinase protein kinase D [J/OL]. J Bacteriol, 2019, 201 (7) [2025–06–04]. <https://doi.org/10.1128/JB.00725-18>.
- [14] CIOETTO-MAZZABÒ L, BOLDRIN F, BEAUVINEAU C, et al. SigH stress response mediates killing of *Mycobacterium tuberculosis* by activating nitronaphthofuran prodrugs via induction of Mrx2 expression [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51 (1): 144–165.
- [15] YEW W W, CHAN D P, CHANG K C, et al. Does oxidative stress contribute to antituberculosis drug resistance [J]. J Thorac Dis, 2019, 11 (7): 100–102.
- [16] OCAMPO P S, LAZAR V, PAPP B, et al. Antagonism between bacteriostatic and bactericidal antibiotics is prevalent [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (8): 4573–4582.
- 收稿日期: 2025–01–16 修回日期: 2025–06–04 本文编辑: 郑敏

(上接第643页)

- 结核病防治分会基础学组和临床学组. 结核分枝杆菌耐药性检测专家共识 [J]. 中国防痨杂志, 2019, 41 (2): 129–137.
- Editorial Board of *Chinese Journal of Anti tuberculosis*, Basic and Clinical Groups of Tuberculosis Control Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. Expert consensus on the detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Chin J Antituberc, 2019, 41 (2): 129–137. (in Chinese)
- [12] 赵雁林, 逢宇. 结核病实验室检验规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- ZHAO Y L, PANG Y. Laboratory procedures for tuberculosis testing [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015. (in Chinese)
- [13] CABIBBE A M, SPITALERI A, BATTAGLIA S, et al. Application of targeted next-generation sequencing assay on a portable sequencing platform for culture-free detection of drug-resistant tuberculosis from clinical samples [J]. J Clin Microbiol, 2020, 58 (10): 1–9.
- [14] BRANDIS G, HUGHES D. Genetic characterization of compensatory evolution in strains carrying *rpoB* Ser531Leu, the rifampicin resistance mutation most frequently found in clinical isolates [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68 (11): 2493–2497.
- [15] LI Y F, KONG X L, SONG W M, et al. Genomic analysis of lineage-specific transmission of multidrug resistance tuberculosis in China [J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13 (1): 1–14.
- [16] WANG Y L, LI Q L, GAO H X, et al. The roles of *rpsL*, *rrs*, and *gidB* mutations in predicting streptomycin-resistant drugs used on clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Hebei Province, China [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12 (7): 2713–2721.
- [17] World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance (second edition) [EB/OL]. [2025–02–05]. Geneva: WHO, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410>.
- 收稿日期: 2024–11–19 修回日期: 2025–02–05 本文编辑: 徐亚慧