

# 结核分枝杆菌耐药分子机制及应对策略

田亚楠 邹月丽 钱丽花 何俊瑛

**【摘要】** 结核分枝杆菌(结核杆菌)易侵袭中枢神经系统、呼吸系统、泌尿系统等多系统而致病,病死率和病死率较高。近年来,结核病发病率和病死率在全球许多地区出现回升现象,而且耐药性结核杆菌的出现给结核病的诊断和治疗带来了困难。因此,了解其耐药机制并制定有效的治疗方案对结核病的及时诊断、有效治疗、改善患者预后至关重要。本文对常用抗结核药物的耐药分子机制及治疗方案进行总结,以为临床提供参考。

**【关键词】** 分枝杆菌,结核; 抗结核药; 药物耐受性; 综述

## Drug resistance mechanism and therapeutic schedule of *Mycobacterium tuberculosis*

TIAN Ya-nan, ZOU Yue-li, QIAN Li-hua, HE Jun-ying

Department of Neurology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Neurology, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

Corresponding author: HE Jun-ying (Email: hjy\_zn@126.com)

**【Abstract】** *Mycobacterium tuberculosis* can attack many systems of people, such as central nervous system, respiratory system, urinary system, and so on. The fatality rate and disability rate of diseases caused by *Mycobacterium tuberculosis* are high and are rising in many areas of the world. Because of drug resistance, the diagnosis and therapy become harder. Consequently, it is of great importance for us to understand drug resistance mechanism and make an effective therapeutic schedule, so that we can timely diagnose, effectively treat and improve outcomes. This article summarizes drug resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* against common anti-tuberculosis drugs and its therapeutic schedule.

**【Key words】** *Mycobacterium tuberculosis*; Antitubercular agents; Drug tolerance; Review

This study was supported by Medical Application Technology Project of Hebei Province (No. GL2012026).

结核分枝杆菌(结核杆菌)于1882年由德国科学家 Koch 发现并证明为结核病之病原体<sup>[1]</sup>,包括人型、牛型、非洲型和鼠型,其中对人类致病的主要是人型<sup>[2]</sup>。由于抗生素的应用泛滥和不合理性,导致结核病耐药菌株明显增多,分为耐单药、耐多药[至少耐异烟肼(INH)和利福平(RIF)<sup>[3]</sup>]和广泛耐药,后者是在耐异烟肼和利福平的基础上对喹诺酮类和至少一种二线注射用药(如卷曲霉素、卡那霉素、阿米卡星)耐受<sup>[4]</sup>。遏制耐药结核病蔓延需深入了解抗结核药物和结核杆菌耐药机制,并对其作出适

当的药物调整。结核杆菌的耐药机制包括结核杆菌细胞壁结构与组成变化导致细胞壁通透性降低,自身药物外排泵系统产生的降解或灭活酶类,以及靶编码基因突变<sup>[1,5]</sup>。目前对结核杆菌耐药分子机制的研究主要集中在药物作用靶点及其相关基因突变。

### 一、耐单药结核杆菌

1. 异烟肼 是20世纪50年代发现的具有抗结核杆菌活性的临床应用最广泛的一线药物。其杀菌特性是可以抑制结核杆菌菌壁分枝菌酸的生物合成,从而丧失多种能力如抗酸染色、增殖性和疏水性,最终死亡。异烟肼还可与结核杆菌的一些辅酶相结合,起到干扰脱氧核糖核酸和核糖核酸合成的作用,达到灭活结核杆菌之目的<sup>[6]</sup>。异烟肼仅对生长的结核杆菌有效,对非复制结核杆菌无效<sup>[7]</sup>。异烟肼耐药菌与多种基因突变有关,其中 *katG* 和

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.005

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(项目编号:GL2012026)

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院神经内科河北省神经病学重点实验室

通讯作者:何俊瑛(Email: hjy\_zn@126.com)

*inhA* 基因是主要耐药基因,二者占总耐药基因的90%以上;*kasA*和*ahpC*基因亦与异烟肼耐药有一定关联性<sup>[8]</sup>。(1)*katG*基因:系过氧化氢酶-过氧化物酶编码基因,其所编码的过氧化氢酶-过氧化物酶是一种热稳定酶,相对分子质量为 $80 \times 10^3$ ,可介导异烟肼药物前体活化。*katG*基因点突变、部分缺失、碱基对插入或7%~24%的完全缺失是导致异烟肼耐药的主要原因<sup>[9]</sup>,基因突变导致过氧化氢酶-过氧化物酶活性降低或缺失,阻断异烟肼转换为活性形式,引起耐药。*katG*基因突变位点主要位于密码子第315位,占异烟肼耐药菌株的50%~95%。该位点突变主要表现为丝氨酸(Ser)突变为苏氨酸(Thr)、天冬酰胺(Asn)、异亮氨酸(Ile)或精氨酸(Arg);另一种较为常见的突变位点是第463位精氨酸突变为亮氨酸(Leu),亦可见第104位精氨酸、第108位组氨酸(His)、第138位天冬酰胺、第148位亮氨酸、第270位组氨酸、第275位苏氨酸、第312位色氨酸(Trp)、第381位天冬氨酸(Asp)突变<sup>[10]</sup>。*katG*基因通常介导高浓度耐药<sup>[7]</sup>。(2)*inhA*基因:系一种与分枝菌酸生物合成有关的烯酰基还原酶编码基因,相对分子质量为 $32 \times 10^3$ 。异烟肼进入菌体后,在结核杆菌过氧化氢酶-过氧化物酶作用下,氧化脱氢生成亲电子形式的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH),后者与分枝菌酸生物合成过程中的烯酰基还原酶-NADH复合体相结合,通过干扰分枝菌酸生物合成而发挥抗结核杆菌作用,该基因突变可使异烟肼与NADH的亲合力下降而致耐药。研究显示,*inhA*基因突变主要包括第280位苏氨酸突变为丙氨酸(Ala)、第94位苏氨酸突变为丙氨酸、第90位异亮氨酸突变为脯氨酸(Pro)<sup>[11]</sup>。与*katG*基因不同,*inhA*基因突变可产生低水平的异烟肼耐药<sup>[7,12]</sup>,且突变频率低于*katG*基因<sup>[7]</sup>。(3)*ahpC*基因:系烯酰基还原酶编码基因,该基因突变可导致*ahpC*表达升高,而过表达尚可补偿因*katG*基因突变而造成的过氧化氢酶-过氧化物酶活性缺失,为菌体提供额外的氧化保护。故通常将*ahpC*基因突变作为*katG*基因损伤的标志<sup>[11]</sup>。

2. 利福平 20世纪60年代被发现,为临床重要的一线抗结核药物。利福平系杀菌药,作用于结核杆菌DNA依赖性RNA聚合酶 $\beta$ 亚单位(*rpoB*),抑制mRNA之转录。*rpoB*基因因为依赖DNA的RNA聚合酶 $\beta$ 亚单位,是利福平耐药相关基因,含81个碱基对,该基因突变使利福平不能与细菌RNA聚合酶 $\beta$

亚单位结合,不能抑制结核杆菌转录,即表现出利福平耐药。有90%~95%的利福平耐药性结核杆菌菌株存在*rpoB*基因突变,其中95%发生在密码子第507~533位点。以第531位丝氨酸突变为亮氨酸和色氨酸,第526位组氨酸突变为酪氨酸(Tyr)、天冬氨酸、天冬酰胺和脯氨酸最为常见<sup>[13]</sup>。上述两个位点突变是引起利福平高水平耐药和对所有利福平类抗结核药物耐药的主要原因。另外,*rpoB*基因第511、516、518、522位点也可发生突变,但较第531和526位点少,是引起利福平和利福喷丁低水平耐药的原因,但对利福布丁和利福拉齐敏感<sup>[14]</sup>。利福平耐药可以作为耐多药结核病的标志<sup>[1]</sup>。

3. 吡嗪酰胺 与异烟肼、利福平相同,也是一线抗结核药物。吡嗪酰胺(PZA)是一种抗结核药物之前体,其发挥作用需在结核杆菌菌体内由吡嗪酰胺酶(PZase)将其转化为具有抗结核杆菌活性形式的吡嗪酸<sup>[15]</sup>。吡嗪酰胺在酸性环境下才具有抗结核杆菌活性,由于吡嗪酸在细胞内产生,经被动扩散至细胞表面,细胞外酸性环境有助于不带电子吡嗪酸的生成,再透过细胞膜并破坏掉。许多研究结果均支持*pncA*基因突变造成吡嗪酰胺酶活性降低或缺失是结核杆菌耐吡嗪酰胺的主要原因<sup>[16-17]</sup>。有72%~97%的吡嗪酰胺耐药菌株存在编码吡嗪酰胺酶的*pncA*基因突变,其显著特点是突变位点繁多且分散,但也有研究发现其突变集中在第3~17、61~85和132~142区域<sup>[1,7]</sup>。

4. 乙胺丁醇 与上述3种药物同为一线抗结核药物,是一种阿拉伯糖类似物,作用于分枝杆菌阿拉伯糖基转移酶,使阿拉伯半乳糖和甘露聚糖合成障碍,结核杆菌无法合成完整的细胞壁并造成分枝菌酸积累,导致细菌死亡。结核杆菌耐乙胺丁醇(EMB)的主要机制可能与emCAB操纵子编码的阿拉伯糖基酶点突变有关,其中主要为*emB*基因,又以该基因第306位甲硫氨酸(Met)突变为缬氨酸(Val)、异亮氨酸、亮氨酸致病多见<sup>[18]</sup>,此外还有第285、330和630位点突变<sup>[19]</sup>。

5. 链霉素 是临床常用的一线抗结核药,为氨基糖苷类抗生素,主要作用于16SrRNA,干扰蛋白质翻译、抑制蛋白质合成。已有研究证实,链霉素(SM)耐药相关基因主要包括编码核糖体蛋白S12的*rpsL*基因和编码16SrRNA的*rrs*基因。约有80%的链霉素耐药性结核杆菌临床分离株可见*rpsL*或*rrs*基因突变<sup>[10]</sup>。其中,*rpsL*基因常见突变位点是第

43 位密码子赖氨酸(Lys)突变为精氨酸,导致高水平耐药,第 88 位密码子也可发生同样突变;*rrs* 基因突变主要集中在第 491、512、513、516、903 和 904 位点<sup>[20]</sup>。但也有 20%~30% 的链霉素耐药菌株(低水平耐药)不发生 *rpsL* 和 *rrs* 基因突变<sup>[7]</sup>。

6. 氟喹诺酮类药物 包括氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星和加替沙星等抗生素,是重复治疗患者的主要抗结核药物,作用于结核杆菌 DNA 旋转酶,该酶由 *gyrA* 和 *gyrB* 基因编码,其喹诺酮类药物耐药决定区是参与结核杆菌氟喹诺酮耐药的重要区域。喹诺酮类药物耐药基因(*gyrA* 和 *gyrB*)突变位点主要集中在 *gyrA* 基因的第 94 和 90 位,*gyrA* 基因突变与抗结核药物浓度和结构相关,导致中至高度耐药;而 *gyrB* 基因突变则改变细胞内药物蓄积,表现为低水平耐药<sup>[21]</sup>。但也有文献报道,结核杆菌 *gyrB* 基因与喹诺酮类药物耐药关联性不明显<sup>[22]</sup>。

## 二、耐多药及广泛耐药结核杆菌

大多数耐多药和广泛耐药结核杆菌是各种药物作用靶位编码基因逐步突变累积所致,且各种基因突变之间存在一定的关联性。目前尚未发现由单一基因突变引起的耐多药菌株<sup>[1,15]</sup>。

## 三、应对策略

根据药物的杀菌活性、临床疗效和安全性,可将抗结核药物分为一线和二线药物。在耐药结核病的治疗中,世界卫生组织在原有传统分类的基础上将抗结核药物分为 5 组,在此基础上,中国防痨协会结合我国具体情况进行调整,制定了我国的《耐多药结核病化学治疗指南(2009)》<sup>[23]</sup>,以规范我国对耐药结核病的治疗。目前临床常用的一线口服药物,分别为异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福喷丁、利福布丁,一线注射用药有链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素,氟喹诺酮类药物包括氧氟沙星、左氧氟沙星、莫西沙星;二线口服抑菌药物,包括乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、环丝氨酸、特立齐酮、对氨基水杨酸、对氨基水杨酸异烟肼、氨硫脲;在多药耐药结核病(MDR-TB)治疗中疗效尚不确切的药物有氯法齐明、利奈唑胺、阿莫西林克拉维酸钾、克拉霉素、亚胺培南。(1)第 1 组药物:以异烟肼耐药性最不稳定,即使在耐药情况下仍具有一定的抗结核杆菌作用,可延缓或防止结核杆菌对其他抗结核药物产生耐药性,在低水平耐药情况下采用高剂量异烟肼[16~20 mg/(kg·d)]可能取得较好临床疗效,但该药不能作为核心治疗药物。利福平

耐药的稳定性较强,产生耐药后不宜再用,与利福喷丁和利福布丁具有高度的交叉耐药性。但有研究表明,利福喷丁和利福布丁对利福平低水平耐药菌株仍然保留一定的杀菌活性,尤以利福布丁疗效更佳<sup>[23]</sup>。乙胺丁醇耐药性出现较为缓慢,临床应用 3~4 个月即产生耐药,但既往应用含乙胺丁醇的药物治疗方案失败后,即使药敏试验提示乙胺丁醇敏感,也不宜再将其作为主要治疗药物。吡嗪酰胺可迅速产生耐药性,与其他抗结核药物联合应用以延缓耐药性的产生。根据笔者的经验,吡嗪酰胺联合异烟肼、利福平是治疗效果较好的一线抗结核药物,且临床应用 2~3 个月不良反应发生率较低,若出现不良反应停药后症状即可消失。(2)第 2 组药物:以链霉素抗结核杆菌活性最强,但链霉素单药治疗可以迅速发生耐药,其耐药稳定性强且可产生链霉素依赖菌株,故耐药后一般不考虑再用。推荐顺序依次为阿米卡星、卡那霉素和卷曲霉素。(3)第 3 组药物:抗结核杆菌作用依次为莫西沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星,但考虑到成本-效益比,首选左氧氟沙星。有研究表明,高代氟喹诺酮类药物对低代氟喹诺酮类药物耐药菌仍有一定抗菌活性,但药敏试验证实对低代氟喹诺酮类药物耐药时不宜再作为核心治疗药物<sup>[23]</sup>。(4)第 4 组药物:推荐顺序依次为对氨基水杨酸、环丝氨酸和丙硫异烟胺。(5)第 5 组药物:由于抗菌疗效不确定,因此不推荐作为多药耐药结核病的常规治疗。但在广泛耐药结核病的治疗中,有文献表明利奈唑胺疗效显著<sup>[24]</sup>。

针对耐单药结核病,临床推荐选择除该药外的第 1 组药物,可辅助应用链霉素,根据患者病史和病情严重程度确定是否增加氟喹诺酮类药物。针对耐多药结核病,治疗方案中至少应包含 4 种有效治疗药物。对仍敏感的一线药物可以继续选择应用,但不应作为治疗方案的核心药物,同时联合氟喹诺酮类药物,选择一种二线注射用药、二三种二线口服药物。针对广泛耐药结核病,目前仍缺乏有效的治疗方案,首选莫西沙星为核心治疗方案,同时增加一种可能敏感的二线注射用药、可能有效的第 1 和 4 组抗结核药,以及两种第 5 组药物(推荐利奈唑胺);并采取综合治疗如免疫治疗,若病情需要且具有适应证,亦可采用手术或介入等辅助治疗。无论单耐药、多耐药或广泛耐药结核病,化疗方案的制定均应以实验室提供的药敏试验和既往抗结核药物治疗史作为选择药物和制定方案的依据。

由于血-脑屏障的存在,结核性脑膜炎的治疗较其他部位结核病更为困难。根据我们的经验,可以选择易透过血-脑屏障的药物如异烟肼、利福平等一线药物联合、足量、足疗程治疗。由于亚洲人群为异烟肼高代谢人群,静脉注射异烟肼以大剂量(0.90 g/d)效果更佳。诱导期应用一线抗结核药物治疗2个月,若无腰椎穿刺禁忌证,可同时鞘内注射异烟肼(0.10 g/次)联合地塞米松(5 mg/次),能够将诱导期缩短至1个月;维持期应用一线抗结核药物连续治疗6~8个月,若临床症状改善且连续2次脑脊液检测各项指标均于正常值范围,额外症状得到较好控制,即可停药。

综上所述,结核杆菌耐药现象相当普遍,其发生机制十分复杂,主要原因是由于用药不合理导致的药物靶基因突变。编码抗结核药物的靶点及相关代谢酶的染色体基因突变可以导致耐单药,而多种药物靶基因突变的累加则是结核杆菌耐多药的分子学基础。虽然,目前对结核杆菌产生耐药机制的研究已经取得了长足进步,但是仍有多种耐药机制至今尚未阐明,有待进一步的研究;及时监测和研究耐药变化、合理规范用药有助于对结核病的有效控制。

#### 参 考 文 献

- [1] Zeng T, Zhu ZY. Advance in research of drug resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* and detection method. *Zhongguo Re Dai Yi Xue*, 2008, 8:481-484.[曾涛, 朱中元. 结核分枝杆菌耐药分子机制及检测方法的研究进展. 中国热带医学, 2008, 8:481-484.]
- [2] Li XF. Research on biological characteristic and pathogenic mechanism of *Mycobacterium tuberculosis*. *Gansu Yi Yao*, 2010, 29:496-499.[李兴芳. 结核分枝杆菌的生物学特性与致病机制研究. 甘肃医药, 2010, 29:496-499.]
- [3] Fan XP, Zhang WH. Advances in research of extensively drug-resistant tuberculosis. *Wei Sheng Wu Yu Gan Ran*, 2011, 6:117-121.[范晓萍, 张文宏. 广泛耐药结核分枝杆菌耐药机制及其疾病诊断的研究进展. 微生物与感染, 2011, 6:117-121.]
- [4] Liu XQ. The diagnosis and treatment of tuberculosis with multidrug resistance and extensively drug resistance. *Beijing Yi Xue*, 2012, 34:781-782.[刘晓清. 耐多药及广泛耐药结核病的诊断与治疗. 北京医学, 2012, 34:781-782.]
- [5] Yan XM, Zhang ZX. Advance in the study of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Xinjiang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2012, 35:249-255.[闫雪梅, 张朝霞. 结核分枝杆菌耐药机制研究进展. 新疆医科大学学报, 2012, 35:249-255.]
- [6] Jia PP, Yu LY, Cen S. First line antituberculosis drugs and the molecular mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Zhongguo Kang Sheng Su Za Zhi*, 2011, 36:487-491.[贾平平, 余利岩, 岑山. 抗结核一线药物及结核分枝杆菌的耐药分子机制. 中国抗生素杂志, 2011, 36:487-491.]
- [7] Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Guo Ji Jie He Bing Yu Fei Bu Ji Bing Za Zhi (Zhong Wen Ban)*, 2009, 13:1320-1330.[Zhang Y, Yew WW. 结核分枝杆菌耐药机制. 国际结核病与肺部疾病杂志(中文版), 2009, 13:1320-1330.]
- [8] Hua ZH, Weng XH. The molecular mechanism of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Guo Wai Yi Xue Wei Sheng Wu Xue Fen Ce*, 2002, 25:31-33.[华正豪, 翁心华. 结核分枝杆菌耐异烟肼的分子机制. 国外医学微生物学分册, 2002, 25:31-33.]
- [9] O'Brien KL, Dietz HC, Romagnoli M, Eiden J. Evaluation of inhA gene and catalase - peroxidase gene among isoniazid - sensitive and resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Mol Cell Probes*, 1996, 10:1-6.
- [10] Li GL. Advance in the study of drug resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* and detection methods of drug resistance gene. *Zhongguo Yi Shi Za Zhi*, 2002, 4:338-341.[李国利. 结核分枝杆菌耐药分子机制及耐药基因检测方法研究进展. 中国医师杂志, 2002, 4:338-341.]
- [11] Sun BM, Che ZH. Advance in the study of drug resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* and detection methods of drug resistance gene. *Shanxi Yi Yao Za Zhi*, 2005, 4:301-303.[孙冰梅, 车志宏. 结核分枝杆菌耐药的分子机制及耐药基因检测方法的研究进展. 山西医药杂志, 2005, 4:301-303.]
- [12] Qin W. Drug resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* and the advance in therapy. *Zhongguo Yi Yao Zhi Nan*, 2013, 11:458-459.[秦伟. 结核分枝杆菌的耐药机制与治疗进展. 中国医药指南, 2013, 11:458-459.]
- [13] Cui ZL, Jing FX, Hu ZY, Wu ZR, Zhao JL. The use of gene chip in detecting *Mycobacterium tuberculosis* resistant to rifampin and isoniazid. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2004, 7:439-441.[崔振玲, 景奉香, 胡忠义, 吴自荣, 赵建龙. 基因芯片检测结核分枝杆菌利福平和异烟肼耐药性研究. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 7:439-441.]
- [14] Williams DL, Spring L, Collins L, Miller LP, Heifets LB, Gangadharam PR, Gillis TP. Contribution of rpoB mutations to development of rifamycin cross - resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:1853 - 1857.
- [15] Ao JP, Chen JW, Xi BX, Hu ZY. Advance in the study of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Guo Wai Yi Yao Kang Sheng Su Fen Ce*, 2006, 5:97-99.[敖军平, 陈季武, 习兵霞, 胡忠义. 结核分枝杆菌耐吡嗪酰胺机制研究进展. 国外医学抗生素分册, 2006, 5:97-99.]
- [16] Scorpio A, Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in *tubercle bacillus*. *Nat Med*, 1996, 2:662-667.
- [17] Cheng SJ, Thibert L, Sanchez T, Heifets L, Zhang Y. pncA mutations as a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: spread a monoresistant strain in Quebec, Canada. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44:528-532.
- [18] Zhang XH, Li QF, Yang J, Wang YZ, Wu WG, Wang X, Xing JX, Yuan L. embB gene analysis associated with ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Shi He Zi Da Xue Xue Bao (Zi Ran Ke Xue Ban)*, 2007, 25:668-671.[张向晖, 李奇凤, 杨坚, 王远志, 吴万贯, 王仙, 邢建新, 袁俐. 乙胺丁醇耐药结核分枝杆菌 embB 基因分析. 石河子大学学报(自然科学版), 2007, 25:668-671.]
- [19] Ramaswamy S, Amin AG, Göksel S, Stager CE, Dou SJ, El Sahly H, Moghazeh SL, Kreiswirth BN, Musser JM. Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with

- ethambutol resistance in human isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44:326-366.
- [20] Wu XQ, Zhuang YH, He XY, Li GL, Zhang XG. Detection of *M. tuberculosis* streptomycin-resistant gene. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 1996, 19:342-345.[吴雪琼, 庄玉辉, 何秀云, 李国利, 张晓刚. 结核分支杆菌链霉素耐药基因的检测. *中华结核和呼吸杂志*, 1996, 19:342-345.]
- [21] Li GL, Chen P, Sun CW, Zhang LX, Li BY, Zhao YL. The cross-resistance to levofloxacin and moxifloxacin in *Mycobacterium tuberculosis* and gene mutations in *gyrA* and *gyrB*. *Zhongguo Fang Lao Za Zhi*, 2010, 32:616-621.[李国利, 陈澎, 孙昌文, 张灵霞, 李邦印, 赵雁林. 结核分枝杆菌对左氧氟沙星与莫西沙星的交叉耐药性及 *gyrA* 和 *gyrB* 基因突变分析. *中国防痨杂志*, 2010, 32:616-621.]
- [22] Wang JY, Lee LN, Lai HC, Wang SK, Jan IS, Yu CJ, Hsueh PR, Yang PC. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59:860-865.
- [23] Chinese Antituberculosis Association. Guidelines for chemical treatment to multidrug resistant tuberculosis (2009). *Zhongguo Fang Lao Za Zhi*, 2010, 32:181-197.[中国防痨协会. 耐多药结核病化学治疗指南(2009). *中国防痨杂志*, 2010, 32:181-197.]
- [24] Wang Y, Li X. Evaluation of clinical efficacy of linezolid in the treatment of XDR-TB. *Lin Chuang Fei Ke Za Zhi*, 2013, 18:719-720.[王月, 李鑫. 利奈唑胺治疗广泛耐药结核病的临床疗效评价. *临床肺科杂志*, 2013, 18:719-720.]

(收稿日期:2014-05-13)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(三)

- 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌  
methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)
- 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌  
methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococcus*  
(MRCNS)
- 耐甲氧西林葡萄球菌  
methicillin-resistant *Staphylococcus*(MRS)
- 耐利奈唑胺金黄色葡萄球菌  
linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*(LRSA)
- 耐青霉素肺炎链球菌  
penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*(PRSP)
- 耐万古霉素肠球菌  
vancomycin-resistant *Enterococci*(VRE)
- 耐万古霉素金黄色葡萄球菌  
vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*(VRSA)
- 难治性颅内高压 refractory intracranial hypertension(RICH)
- 脑静脉窦血栓形成 cerebral venous sinus thrombosis(CVST)
- 脑膜癌病 meningeal carcinomatosis(MC)
- 脑膜转移癌 meningeal metastasis(MM)
- 脑室外神经细胞瘤 extraventricular neurocytoma(EVN)
- 脑肿瘤干细胞 brain tumor stem cells(BTSCs)
- 培养分泌蛋白-10 culture filtrate protein-10(CFP-10)
- 胚胎干细胞 embryonic stem cells(ESCs)
- 葡萄糖醛酸木糖甘露聚糖 glycuronoxylomannan(GXM)
- 脐带血干细胞 umbilical cord blood stem cells(UCBSCs)
- 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)
- 肉芽肿性血管炎 granulomatosis with polyangiitis(GPA)
- [韦格纳肉芽肿 Wegener's granulomatosis(WG)]
- 上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)
- 少突胶质细胞转录因子 2  
oligodendrocytes transcription factor-2(Olig-2)
- 神经干细胞 neural stem cells(NSCs)
- 神经激肽 K neurokinin K(NK)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 肾上腺脊髓神经病 adrenomyeloneuropathy(AMN)
- 肾上腺脑白质营养不良 adrenoleukodystrophy(ALD)
- 实验性自身免疫性脑脊髓炎  
experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)
- 受试者工作特征曲线  
receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)
- 树突状细胞 dendritic cells(DC)
- <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-双半胱氨酸乙酯 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-ethyl cysteinyl dimer(<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-ECD)
- 水痘-带状疱疹病毒 varicella-zoster virus(VZV)
- 髓过氧化物酶 myeloperoxidase(MPO)
- 髓鞘蛋白脂质蛋白 proteolipid protein(PLP)
- 髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)
- 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白  
myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)
- 髓鞘相关糖蛋白 myelin associated glycoprotein(MAG)
- 系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)
- 细胞角蛋白 19 片段 cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1)
- 纤维蛋白降解产物 fibrin degradation product(FDP)
- 腺苷脱氨酶 adenosine deaminase(ADA)
- 循环肿瘤细胞 circulating tumor cells(CTCs)
- 医学研究学会 Medical Research Council(MRC)
- 乙二胺四乙酸 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)
- 荧光定量聚合酶链反应  
fluorescent quantitative polymerase chain reaction(FQ-PCR)
- 荧光原位杂交 fluorescence in situ hybridization(FISH)
- 预防性他汀类药物治疗研究——瑞舒伐他汀评价试验  
Justification for the Use of Statins in Prevention:  
an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin  
(JUPITER) trial