

江苏省 260 株结核分枝杆菌 Spoligotyping 基因分型研究

刘巧 许卫国 万康林 王建明 杨丹丹 吕冰 邵燕 汪华

【摘要】 目的 研究江苏省结核分枝杆菌 DNA 指纹图谱的分布特征,分析北京家族株与结核分枝杆菌耐药的相关性。方法 江苏省 30 个耐药监测点收集 260 株结核分枝杆菌分离株,应用比例法检测分离株对于一线抗结核药物(异烟肼、链霉素、利福平和乙胺丁醇)的耐药性,应用间隔区寡核苷酸分型(Spoligotyping)方法进行基因分型,使用 BioNumerics 5.0 软件进行聚类分析,并与 SpolDB4 数据库比对。结果 260 株结核分枝杆菌分离株可分为 34 个基因型(27 个独特基因型和 7 个共享基因型),菌株经聚类分析分为两个家族:北京家族(80.4%, 209/260)和非北京家族(19.6%, 51/260)。logistic 回归分析显示,北京家族株能增加结核分枝杆菌耐多药的发生风险($OR=11.07, 95\%CI: 1.45 \sim 84.50$)。非北京家族包括 T1、T2、H3、H4、CAS、LAM、U 和 MANU2,其中 CAS、LAM 和 MANU2 家族在中国比较罕见,在江苏省是首次报道。结论 江苏省结核分枝杆菌流行株具有明显的基因多态性,其主要流行型为北京家族,且该家族可能与结核分枝杆菌耐多药之间存在关联。

【关键词】 结核分枝杆菌; 基因分型; 北京家族

Study on the genotypes of 260 *Mycobacterium tuberculosis* isolates by Spoligotyping method in Jiangsu province, China LIU Qiao¹, XU Wei-guo², WAN Kang-lin³, WANG Jian-ming¹, YANG Dandan², LV Bing³, SHAO Yan², WANG Hua¹. 1 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2 Department of Chronic Communicable Disease, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: WANG Hua, Email: hua@jscdc.cn

This work was supported by grants from the National Science and Technology Key Program of Mega Infectious Diseases (No. 2008ZX10003-010) and National Science and Technology Major Project of China (No. 2009ZX10004-904).

【Abstract】 **Objective** To study the genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) strains isolated from Jiangsu province and to explore the relationship between the 'Beijing family' and the drug resistance of *M. tuberculosis*. **Methods** Two hundred and sixty *M. tuberculosis* strains were isolated from 30 drug surveillance sites in Jiangsu province. Susceptibility of the isolates to the first-line antituberculosis drugs (isoniazid, streptomycin, rifampicin and ethambutol) was tested by using the proportion method. Molecular typing of *M. tuberculosis* strains was determined by Spoligotyping and analyzed with BioNumerics software. **Results** Based on Spoligotyping fingerprint, 260 strains showed 34 different genotypes, including 27 exclusive genotypes and 7 shared genotypes. These strains could be clustered into two groups: the Beijing family (80.4%, 209/260) and the Non-Beijing family (19.6%, 51/260). Data from logistic regression analysis revealed that infection by the Beijing family was related to an increased risk of multi-drug resistant *M. tuberculosis*, with the OR (95% CI) of 11.07 (1.45–84.50). Non-Beijing families including T1, T2, H3, H4, CAS, LAM, U and MANU2 families were also found. Among them, the CAS, LAM and MANU2 families were first reported in Jiangsu province. **Conclusion** It was revealed that the marked gene polymorphisms did exist in *M. tuberculosis* strains. The Beijing family had been the predominant strain circulating in Jiangsu province, which might be related to multi-drug resistant *M. tuberculosis* strains.

【Key words】 *Mycobacterium tuberculosis*; Genotyping; Beijing family

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.12.016

基金项目: 国家科技重大传染病专项(2008ZX10003-010); 国家科技重大专项(2009ZX10004-904)

作者单位: 210029 南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(刘巧、王建明、汪华); 江苏省疾病预防控制中心慢性非传染病防治所(许卫国、杨丹丹、邵燕); 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所传染病预防控制国家重点实验室(万康林、吕冰)

通信作者: 汪华, Email: hua@jscdc.cn

结核是一种严重影响人类健康的传染病^[1]。已有研究显示结核分枝杆菌“北京家族”可能与结核分枝杆菌耐药之间存在关联^[2-5]。由于北京家族菌株均具有相同的特征性间隔寡型(ST),表现为仅与35~43之间的9个间隔区杂交呈不同程度的阳性反应,因而间隔区寡核苷酸分型(Spoligotyping)被认为是北京家族菌株鉴定的金标准^[6]。本研究通过Spoligotyping对江苏省260株结核分枝杆菌分离株进行分型,并进一步探讨北京家族与结核分枝杆菌耐药之间的关系。

材料与方法

1. 菌株:以江苏省为现场,样本点选择参照文献[7],连续收集2010年6—7月新登记的涂阳结核病患者共260例,其中初治病例216例,复治病例44例,平均年龄(48.47±20.01)岁。

2. 菌株分离培养和药敏试验:调查期间全部初、复治肺结核患者提供3份痰标本(即时痰、晨痰、夜痰)用于涂片镜检,涂片操作按《中国结核病防治规划实施工作指南》进行。选择2份阳性级别较高的标本进行培养,每份痰标本同时接种2支培养管。采用WHO/IUATLD推荐的3%酸性L-J培养基进行结核分枝杆菌分离培养,然后使用比例法进行抗结核药敏试验。药敏试验方法参考《结核病耐药监测指南》的比例法,4种含药培养基中各药浓度分别为:异烟肼(INH)0.2 μg/ml、链霉素(SM)4.0 μg/ml、利福平(RFP)40.0 μg/ml、乙胺丁醇(EMB)2.0 μg/ml。将培养2~3周的菌株磨匀后与麦氏比浊管比浊,配制成浓度为1 mg/ml的菌悬液,用无菌生理盐水稀释至10⁻³ mg/ml和10⁻⁵ mg/ml,分别取0.01 ml菌液均匀地接种至对照及含药培养基斜面上,置37℃培养4周后进行观察^[8]。

3. 菌株DNA提取:用生理盐水从L-J培养基的斜面上洗脱菌体,80℃孵育30 min灭活,离心后收集菌体,用400 μl TE悬菌,于沸水中加热30 min,12 000 r/min离心3 min,取上清作为DNA模板,-20℃保存备用。标准菌株H37Rv、BCG(购于中国药品生物制品检定所)作为对照菌株。

4. Spoligotyping基因分型:

(1)PCR扩增:针对结核分枝杆菌直接重复区(DR区)设计引物,序列为DRa:5'-GGT TTT GGG TCT GAC GAC-3',5'端进行生物素标记;DRb:5'-CCG AGA GGG GAC GGAAAC-3'。PCR反应条件:预变性96℃3 min,变性96℃1 min,退火55℃1 min,延

伸72℃30 s,35个循环,72℃延伸10 min。

(2)固定有间隔区寡核苷酸探针的膜制备:Biodyne C膜具有43个共价结合的寡核苷酸,每个寡核苷酸对应DR区位点间的一个唯一的间隔区序列。其中6个间隔区序列源自*M. bovis* BCG的DR区序列,其余的全部源自H37Rv标准株的DR区序列。先用新鲜配置的16%EDAC孵育膜10 min,立即将膜置于水中清洗;在miniblotter凹槽中平行加入150 μl用500 mmol/L NaHCO₃(pH 8.4)稀释的0.125 μmol/L寡核苷酸溶液,室温孵育1 min。将膜从miniblotter中取出,并用100 mmol/L NaOH孵育10 min。将膜用2×SSPE/0.1% SDS于50℃孵育10 min,再用20 mmol/L EDTA室温孵育15 min,然后密封于塑料袋中置4℃保存备用。

(3)PCR产物杂交与检测:用2×SSPE/0.1% SDS于50℃洗膜5 min,将膜置于miniblotter中,方向与制备杂交膜垂直。将20 μl PCR产物加到150 μl 2×SSPE/0.1% SDS中,100℃加热变性10 min。将150 μl稀释的PCR产物加到凹槽中,55℃杂交60 min。取出膜,用2×SSPE/0.5% SDS于55℃洗膜2次,每次10 min。然后将2.5 μl链霉亲和素蛋白-过氧化物酶结合物加到10 ml 2×SSPE/0.5% SDS中于42℃孵育膜30 min。洗膜并将杂交的DNA用CDP-star检测,曝光于X光片5 min。

5. 统计学分析:将实验结果以二进制录入Excel表中,与SpolDB4数据库进行对比分析,并用BioNumerics 5.0软件对结果进行成簇分析。采用SPSS 13.0软件进行统计学分析,单因素分析采用χ²检验,多因素分析采用非条件logistic回归模型,检验水准α=0.05。

结 果

1. Spoligotyping分型:260株结核分枝杆菌Spoligotyping分型结果呈现明显的多态性,经BioNumerics聚类分析,可分为2个家族,即北京家族和非北京家族,分别占80.4%(209/260)和19.6%(51/260)。其中209株北京家族株中206株为典型北京家族株,3株为非典型北京家族株。260株结核分枝杆菌分为34种基因型,其中27种为独特基因型、7种为共享基因型(图1)。260株结核分枝杆菌中有14株(5.4%)的基因型未包含在SpolDB 4.0数据库中,其余246株可分为11个家族,其中6个家族只有单个菌株,其他5个家族包含2个以上的菌株(表1)。

表 2 江苏省 260 株结核分枝杆菌北京家族及非北京家族菌株与耐药的关联分析

药敏结果	菌株 (n=260)	非北京家族 (n=51)	北京家族 (n=209)	χ^2 值	P 值
全敏感 ^a	186(71.5)	39(76.5)	147(70.3)	0.758	0.384
耐≥1种药物 ^a	74(28.5)	12(23.5)	62(29.7)	0.758	0.384
单耐药					
INH	11(4.2)	4(7.8)	7(3.3)	0.234 ^b	
RFP	4(1.5)	1(2.0)	3(1.4)	0.585 ^b	
SM	17(6.5)	5(9.8)	12(5.7)	0.340 ^b	
EMB	1(0.4)	0	1(0.5)	1 ^c	
耐多药					
MDR ^c	34(13.1)	1(2.0)	33(15.8)	6.897	0.009
INH+RFP	6(2.3)	0	6(2.9)	0.601 ^b	
INH+RFP+SM	9(3.5)	0	9(4.3)	0.212 ^b	
INH+RFP+EMB	2(0.8)	0	2(1.0)	1 ^c	
INH+RFP+SM+EMB	17(6.5)	1(2.0)	16(7.7)	0.208 ^b	

注:括号外数据为菌株数,括号内数据除^a为构成比(%)外均为耐药率(%);^b Fisher 确切概率;^c 同时至少耐 RFP 与 INH 两种药

家流行^[11]。尽管北京家族已成为继 AFR 家族之后全球第二大流行的结核菌株,但是关于它在全球广泛传播的原因至今还不明确^[12],推测该型菌株是卡介苗(BCG)预防接种及抗生素抵抗而造成的优势选择结果^[10,13]。相关研究发现,北京家族株可以控制宿主巨噬细胞源性细胞因子的释放并且在介导 Th2

细胞免疫方面发挥核心作用,从而影响个体免疫反应^[14]。与其他家族的结核杆菌相比,北京家族株具有其独特的表型特征,如高毒性、多重耐药性和外源性再感染等特点,能够引起非保护性免疫抑制,主要表现在患者不易治愈和易复发^[13,15]。前苏联、古巴和越南等地的研究均发现北京家族株的耐药率显著高于非北京家族株^[16,17]。本研究同样观察到北京家族株发生耐药的危险显著高于其他家族菌株,这一发现与国内其他研究结果一致^[18,19]。北京家族菌株更容易产生耐药的原因可能与该基因型菌株自身的特点有关:基因突变频率比较高,包括相关修复基因(如 mutT2)和耐药基因(如 rpoB 和 katG);特殊的细胞壁结构,使得抗结核药物不能很好的穿透,导致菌内抗结核药物浓度达不到理想的状态;具有更强毒性,导致活动性肺结核患病风险增加和患者治疗失败,使得患者暴露于抗结核药物的时间延长,增加耐药风险^[20]。通过研究不同家族菌株与耐药之间的关联,进一步探索不同家族菌株产生耐药性差异的机制,以便采取有针对性的控制措施。

本研究首次在江苏省发现 LAM 家族、CAS 家族和 MANU2 家族,推测这些其他地方流行的菌株可能已经传播至江苏省,人口流动可能是导致这些菌株在江苏省出现的主要原因,其传播途径尚需长期

表 3 江苏省 260 株结核分枝杆菌耐多药结核多因素 logistic 回归分析

因素	菌株数 (n=260)	非耐多药 ^a (n=226)	耐多药 ^a (n=34)	cOR 值(95%CI)	P 值	aOR 值(95%CI)	P 值
性别							
男	180	155(68.6)	25(73.5)	1		1	
女	80	71(31.4)	9(26.5)	0.786(0.349 ~ 1.770)	0.561	0.812(0.337 ~ 1.957)	0.643
年龄(岁)							
<30	66	56(24.8)	10(29.4)	1		1	
30 ~ 60	111	93(41.2)	18(52.9)	1.084(0.467 ~ 2.513)	0.851	0.677(0.230 ~ 1.992)	0.479
60 ~ 75	57	51(22.6)	6(17.6)	0.659(0.224 ~ 1.942)	0.449	0.360(0.076 ~ 1.709)	0.199
>75	26	26(11.5)	0	0	0.998	0	0.998
患者分类							
初治	216	194(85.8)	22(64.7)	1		1	
复治	44	32(14.2)	12(35.3)	3.307(1.491 ~ 7.335)	0.002	3.392(1.367 ~ 8.414)	0.008
BCG 疫苗接种							
无	142	125(55.3)	17(50.0)	1		1	
有	118	101(44.7)	17(50.0)	1.238(0.601 ~ 2.547)	0.562	0.810(0.264 ~ 2.481)	0.711
流动人口							
否	174	151(66.8)	23(67.6)	1		1	
是	86	75(33.2)	11(32.4)	0.963(0.446 ~ 2.080)	0.923	0.943(0.399 ~ 2.233)	0.894
北京家族							
否	51	50(22.1)	1(2.9)	1		1	
是	209	176(77.9)	33(97.1)	9.375(1.251 ~ 70.255)	0.009	11.069(1.450 ~ 84.500)	0.023

注:cOR:粗 OR; aOR 调整 OR 值,调整因素为性别、年龄、治疗史、卡介苗接种史、流动人口、北京家族;^a 括号外数据为菌株数,括号内数据为构成比(%)

的随访观察。

Spoligotyping 分型方法虽然有简便、快速的优点,在鉴别北京家族株方面有独特优势,但与 IS6110 分型方法相比具有分辨力差的缺点,若想获得更可靠的基因分型结果,需与其他方法如近几年发展起来的多位点数目可变串联重复序列(MLVA)分型方法等联合使用以达到最佳的鉴别能力。本研究只采用 Spoligotyping 方法对结核分枝杆菌进行分型分析,具有一定的局限性,在今后的研究中有必要联合采用多种方法开展结核分枝杆菌分子分型和指纹图谱分析。

参 考 文 献

- [1] Wan KL. New characteristics and challenges of the tuberculosis in China. *Dis Surveil*, 2008, 23(11):667-670. (in Chinese)
万康林. 中国结核病流行新特点及挑战. *疾病监测*, 2008, 23(11):667-670.
- [2] Hu Y, Hoffner S, Jiang W, et al. Extensive transmission of isoniazid resistant *M. tuberculosis* and its association with increased multidrug-resistant TB in two rural counties of eastern China: a molecular epidemiological study. *BMC Infect Dis*, 2010, 10(43):1-8.
- [3] Ma X, Wang HY, Deng YF, et al. *rpoB* gene mutations and molecular characterization of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Shandong province, China. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(9):3409-3412.
- [4] Mokrousov I, Narvskaya O, Limeschenko E, et al. Analysis of the allelic diversity of the mycobacterial interspersed repetitive units in *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing family: practical implications and evolutionary considerations. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(6):2438-2444.
- [5] Wang J, Liu Y, Zhang CL, et al. Genotypes and characteristics of clustering and drug-susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Heilongjiang province, China. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(4):1354-1362.
- [6] Rao KR, Ahmed N, Srinivas S, et al. Rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotypes on the basis of the mycobacterial interspersed repetitive unit locus 26 signature. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(1):274-277.
- [7] WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis (WHO/HTM/TB/2009.422). 2009. Available at http://www.who.int/tb/publications/mdr_surveillance/en/index.html.
- [8] Shao Y, Yang D, Xu W, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance in a chinese population: current situation and challenges ahead. *BMC Public Health*, 2011, 11(110):1-10.
- [9] Li WM, DuanMu HJ, Wang LX, et al. Molecular epidemiological characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains from the nationwide random survey for the epidemiology of tuberculosis in China, 2000. *Natl Med J China*, 2003, 83(14):1210-1213. (in Chinese)
李卫民,端木宏谨,王黎霞,等. 2000 年中国结核病流行病学抽样调查菌株分子流行病学特征. *中华医学杂志*, 2003, 83(14):1210-1213.
- [10] Jiang X, Gao F, Wang Y, et al. Identification of novel genetic markers in *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains. *Chin J Infect Dis*, 2007, 25(9):528-533. (in Chinese)
姜昕,高峰,王易,等. 结核分枝杆菌北京基因型菌株新型分子遗传标志的鉴定. *中华传染病杂志*, 2007, 25(9):528-533.
- [11] Cowley D, Govender D, February B, et al. Recent and rapid emergence of W-Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Cape Town, South Africa. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(10):1252-1259.
- [12] Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international Spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. *BMC Microbiol*, 2006, 6(23):1-17.
- [13] Abebe F, Bjune G. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccines: is there a link? *Clin Exp Immunol*, 2006, 145(3):389-397.
- [14] Reed MB, Domenech P, Manca C, et al. A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response. *Nature*, 2004, 431(7004):84-87.
- [15] Sun L, Yang LJ, Zheng JH, et al. The study on beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chin J Antituberc Assoc*, 2008, 30(3):223-226. (in Chinese)
孙蕾,杨立军,郑锦辉,等. 北京基因型结核分枝杆菌的研究. *中国防痨杂志*, 2008, 30(3):223-226.
- [16] European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(5):736-743.
- [17] Liu ZG, Zhang XM, Zhang YY, et al. The status of drug-resistance on *Mycobacterium tuberculosis* isolated from Xi'an city, and its correlation with the genotyping of the Beijing family. *Chin J Zoonoses*, 2008, 24(5):435-438. (in Chinese)
刘志广,张选民,张媛媛,等. 结核分枝杆菌西安分离株北京家族基因型检测及其耐药相关性研究. *中国人兽共患病学报*, 2008, 24(5):435-438.
- [18] Hu Y, Ma X, Graviss EA, et al. A major subgroup of Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* is associated with multidrug resistance and increased transmissibility. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(1):130-138.
- [19] Mokrousov I, Jiao WW, Sun GZ, et al. Evolution of drug resistance in different sublineages of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(8):2820-2823.
- [20] Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10:103-111.

(收稿日期:2011-06-28)

(本文编辑:万玉立)

作者: [刘巧](#), [许卫国](#), [万康林](#), [王建国](#), [杨丹丹](#), [吕冰](#), [邵燕](#), [汪华](#), [LIU Qiao](#), [XU Wei-guo](#),
[WAN Kang-lin](#), [WANG Jian-ming](#), [YANG Dan-dan](#), [LV Bing](#), [SHAO Yan](#), [WANG Hua](#)

作者单位: [刘巧](#), [王建国](#), [汪华](#), [LIU Qiao](#), [WANG Jian-ming](#), [WANG Hua](#) (210029, 南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系), [许卫国](#), [杨丹丹](#), [邵燕](#), [XU Wei-guo](#), [YANG Dan-dan](#), [SHAO Yan](#) (江苏省疾病预防控制中心慢性非传染病防治所), [万康林](#), [吕冰](#), [WAN Kang-lin](#), [LV Bing](#) (中国疾病预防控制中心传染病预防控制所传染病预防控制国家重点实验室)

刊名: [中华流行病学杂志](#) **ISTIC PKU**

英文刊名: [Chinese Journal of Epidemiology](#)

年, 卷(期): 2011, 32(12)

参考文献(20条)

1. [万康林](#) 中国结核病流行新特点及挑战[期刊论文]-[疾病监测](#) 2008(11)
2. [Hu Y](#); [Hoffner S](#); [Jiang W](#) Extensive transmission of isoniazid resistant M. tuberculosis and its association with increased multidrug-resistant TB in two rural counties of eastern China: a molecular epidemiological study[外文期刊] 2010(43)
3. [Ma X](#); [Wang HY](#); [Deng YF](#) [rpoB](#) gene mutations and molecular characterization of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Shandong province, China[外文期刊] 2006(09)
4. [Mokrousov I](#); [Narvskaya O](#); [Limeschenko E](#) Analysis of the allelic diversity of the mycobacterial interspersed repetitive units in Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing family: practical implications and evolutionary considerations 2004(06)
5. [Wang J](#); [Liu Y](#); [Zhang CL](#) Genotypes and characteristics of clustering and drug-susceptibility of Mycobacterium tuberculosis isolates in Heilongjiang province, China 2011(04)
6. [Rao KR](#); [Ahmed N](#); [Srinivas S](#) Rapid identification of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotypes on the basis of the mycobacterial interspersed repetitive unit locus 26 signature 2006(01)
7. WHO Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis (WHO/HTM/TB/2009.422) 2009
8. [Shao Y](#); [Yang D](#); [Xu W](#) Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance in a chinese population: current situation and challenges ahead 2011(110)
9. [李卫民](#); [端木宏谨](#); [王黎霞](#) 2000年中国结核病流行病学抽样调查菌株分子流行病学特征[期刊论文]-[中华医学杂志](#) 2003(14)
10. [姜昕](#); [高峰](#); [王易](#) 结核分枝杆菌北京基因型菌株新型分子遗传标志的鉴定[期刊论文]-[中华传染病杂志](#) 2007(09)
11. [Cowley D](#); [Govender D](#); [February B](#) Recent and rapid emergence of W-Beijing strains of Mycobacterium tuberculosis in Cape Town, South Africa[外文期刊] 2008(10)
12. [Brudey K](#); [Driscoll JR](#); [Rigouts L](#) Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international Spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology[外文期刊] 2006(23)
13. [Abebe F](#); [Bjune G](#) The emergence of Beijing family genotypes of Mycobacterium tuberculosis and low-level protection by bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccines: is there a link[外文期刊] 2006(03)
14. [Reed MB](#); [Domenech P](#); [Manca C A](#) glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response[外文期刊] 2004(7004)
15. [孙蕾](#); [杨立军](#); [郑锦辉](#) 北京基因型结核分枝杆菌的研究[期刊论文]-[中国防痨杂志](#) 2008(03)
16. European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W genotype Mycobacterium tuberculosis and drug resistance 2006(05)
17. [刘志广](#); [张逸民](#); [张媛媛](#) 结核分枝杆菌西安分离株北京家族基因型检测及其耐药相关性研究[期刊论文]-[中国人兽共患病学报](#) 2008(05)
18. [Hu Y](#); [Ma X](#); [Graviss EA](#) A major subgroup of Beijing family Mycobacterium tuberculosis is associated with

multidrug resistance and increased transmissibility 2011(01)

19. Mokrousov I;Jiao WW;Sun GZ Evolution of drug resistance in different sublineages of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype[外文期刊] 2006(08)

20. Parwati I;van Crevel R;van Soolingen D Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains 2010

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zh1xbx201112016.aspx