

综述

文章编号: 1001-8689(2020)01-0001-08

抗结核药物研究进展

杜乐^{1,2,3} 蒋欣¹ 小红¹ 丁始安¹ 赵经纬^{1,3} 贾爱琼¹ 苟小军¹ 朱新安^{1,2,*}

(1 成都大学四川抗菌素工业研究所, 成都 610052; 2 成都大学, 抗生素研究与再评价四川省重点实验室, 成都 610052;

3 四川抗菌素工业研究所金华分所, 金华 321007)

摘要: 结核病病例一般集中在发展中国家。抗结核领域一直以来未受到学术界和制药企业的关注, 随着多药耐药结核病和广泛耐药结核病不断出现, 以及艾滋病患者感染结核杆菌的病例逐渐增加, 抗结核药物的研究已成为药物研发领域中的一个热点。本文系统地总结了已上市抗结核药物及正处在研发阶段的新型化学实体, 根据其作用机制划分为 4 个大类, 同时结合近期文献报道对其作用机制进行了简要阐述。在过去 40 年中, 只有两种全新作用机制的新药: 贝达喹啉与德拉马尼上市, 以 ATP 合成酶抑制剂为代表的具有新型作用机制的药物将有望成为抗结核药物研发的重点。

关键词: 结核病; 抗结核药物; 药理; 靶点

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Advances of antitubercular agents

Du Le^{1,2,3}, Jiang Xin¹, Xiao Hong¹, Ding Shi-an¹, Zhao Jing-wei^{1,3}, Jia Ai-qiong¹, Gou Xiao-jun¹ and Zhu Xin-an^{1,2}

(1 Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052; 2 Antibiotics Research and Re-evaluation Key

Laboratory of Sichuan Province, Chengdu University, Chengdu 610052; 3 Jinhua Branch of Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Jinhua 321007)

Abstract Tuberculosis (TB) cases were fastening on developing countries and thus were ignored by pharmaceutical companies and academia. Research of TB agents has been a predominant issue since the multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis were emerging and the numbers of patients with HIV/TB were rapidly increasing. This paper systematically summarizes the approved anti-tuberculosis drugs and new chemical entities that are in the research and development stage. According to their mechanism of action, they were divided into four categories, and their mechanism of action was briefly described according to recent literature reports. For approximately 40 years, only two agents, delamanid and bedaquiline, were approved by FDA. Agents with novel mechanism of action, represented by ATP synthase inhibitors, are expected to be the key point of anti-tuberculosis drug development.

Key words Tuberculosis; Antituberculosis drugs; Pharmacology; Targets

结核病 (tuberculosis, TB) 至今仍是致死率较高的传染性疾病之一。结核病是感染结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 所引起的疾病, 一般多发于肺部, 也可发病于其他器官或组织, 如骨结核和脑结核等。据估算, 全球每天约有 5000 人死于

结核病。在过去的 200 年里, 共有 10 亿人死于结核病^[1]。

根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 针对结核病的最新调查报告, 在过去的 2017 年中, 全球罹患结核病病例总数的 2/3 集中在八个国家: 印度 (27%)、中国 (9%)、印度尼西亚 (8%)、菲

收稿日期: 2019-01-16

基金项目: 四川省科技计划资助 (No. 2018JY0569)

作者简介: 杜乐, 男, 生于 1984 年, 博士、工程师, 研究方向为药物化学和有机化学, E-mail: 812214574@qq.com

* 通讯作者, E-mail: topocn@outlook.com

律宾(6%)、巴基斯坦(5%)、尼日利亚(4%)、孟加拉国(4%)和南非(3%)^[2]。结核病对我国而言已成为一大经济负担,2017年我国报道的结核病病例约为78万,针对结核病的财政支出已高达6.09亿美元,约合人民币42亿元^[3]。

本文将通过已上市药物、进入临床试验以及有文献报道具有抗结核活性的化学实体展开综述。

1 影响结核杆菌细胞壁形成的药物

结核杆菌的细胞壁结构较为复杂,最外层为分支菌酸或称霉菌酸(mycolic acids),其内层为高度分支化的阿拉伯半乳聚糖,随后便是肽聚糖层。结核杆菌这种特殊的细胞壁结构,使得它既不是革兰阳性菌也不是革兰阴性菌。

1.1 已上市药物(图1)

自1951年问世以来,异烟肼(1)直到目前依然是治疗结核病的首选用药。作为一种前药,异烟肼在结核杆菌内部被其过氧化氢-过氧化物酶KatG过氧化活化,进而产生活性物质一氧化氮,并最终作用于分支杆菌II型脂肪酸合成酶系统,影响结核杆菌细胞壁组成成分分支菌酸的合成从而达到抑菌的目的^[4-5]。两个抗结核药物乙硫异烟胺(2)与乙胺丁醇(3)于1961年相继问世。乙硫异烟胺是异烟肼的衍生物,其作用机制与异烟肼类似^[6]。乙胺丁醇能够作用于结核杆菌阿拉伯糖基转移酶EmbC,并最终起到抑制结核杆菌的作用^[7]。二线药物环丝氨酸(4)为D-丙氨酸的衍生物,环丝氨酸能够在细胞质中抑制参与肽聚糖合成的两个重要的酶:丙氨酸消旋酶与D-丙

氨酸连接酶,后者在结核杆菌合成肽聚糖单体过程中起着关键性的作用^[8]。

由日本大冢制药公司(Otsuka Pharmaceutical)研发的德拉马尼(5)已于2018年经国家食品药品监督管理局批准上市,该药为一种前药,经脱氮黄素依赖性硝基还原酶Ddn活化后抑制分支菌酸的合成^[9]。德拉马尼最早于1990年由日本大冢公司的药物研发部门所发现,其MIC浓度介于0.006~0.024μg/mL^[10]。临床前研究表明德拉马尼没有基因毒性或者潜在的致癌性。鉴于当前艾滋病患者感染结核病病例的增加,针对该病例的含德拉马尼的治疗方案临床试验正在美国开展。

1.2 在研化合物(图1)

Macozinone(MCZ, PBTZ-169)(6),一种具有全新作用机制的苯并噻嗪酮类化合物(piperazino-benzothiazinone)。Macozinone能够特异性作用于十氢萘基-磷酸核糖体差向异构酶(DprE1),并最终干扰细胞壁的形成^[11]。DprE1在脂阿拉伯甘露聚糖和阿拉伯聚糖生物合成中起着重要的作用,是当前抗结核药物研发的研究热点之一^[12]。

正在南非进行二期临床的PA-824(7)是一种新型的硝基咪唑类药物。据报道,PA-824、莫西沙星和吡嗪酰胺联合用药与以利福平、异烟肼和吡嗪酰胺联合用药的治疗方案相比有一定的治疗优势^[13]。关于PA-824的抑菌作用机理一般认为有两种方式:一种是通过影响细菌细胞壁的形成;另外一种则是通过被细菌内的硝基还原酶Ddn还原,产生活性含氮

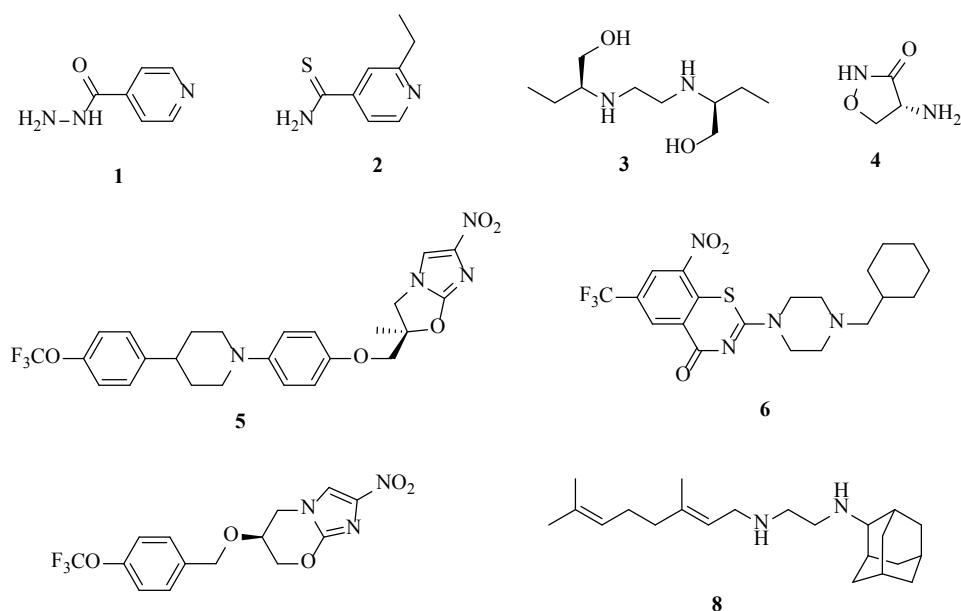


图1 影响结核杆菌细胞壁形成的药物

Fig. 1 Agents that inhibits the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*

化合物, 进而对结核杆菌进行抑制与杀伤^[14]。

SQ109(8) 是一种新型乙二胺类药物, 是乙胺丁醇的衍生物。早期人们发现乙胺丁醇虽然具有一定的抗菌活性, 但其具有一定的视神经毒性, 且抑菌效果欠佳。在对乙胺丁醇的结构修饰过程中, 采取的策略是通过保留其乙二胺核, 同时对所属基团进行筛选, 并最终得到了 SQ109。相对于乙胺丁醇而言, SQ109 具有更低的抑菌浓度 (0.78 μg/mL), 且毒性较前者而言有所降低^[15]。

2 影响结核杆菌蛋白质合成过程的药物

蛋白质的合成是生命活动过程中非常重要的环节, 而核糖体在细胞内蛋白质合成过程中起着重要的作用, 以核糖体为靶点一直是药物研发的热门领域之一^[16]。

2.1 已上市药物 (图 1)

由土壤放线菌 *Streptomyces griseus* 产生的氨基糖苷类抗生素链霉素 (9) 能够结合细菌内部核糖体的 30S 亚基, 进而干扰细菌蛋白质的合成, 从而达到抑

菌目的^[17]。链霉素能够杀灭巨噬细胞外的结核杆菌, 对于结核病有一定的疗效。

多肽类药物卷曲霉素 (10) 在抗结核治疗方案中作为二线药物, 一般采用静脉或者肌肉注射使用。对于卷曲霉素的药理作用研究较少。最近, Lin 等^[18]发现卷曲霉素能够通过影响结核杆菌核糖体蛋白 L12 和 L10 之间的相互作用, 进而影响细菌蛋白质的合成。虽然卷曲霉素作为治疗结核病药物已有超过 20 年的历史, 且 WHO 列入基本药物清单, 但耳毒性限制了其在临床中的使用^[19]。

卡那霉素 (11) 与阿米卡星 (12) 均为氨基糖苷类抗生素, 后者是前者的衍生物。与链霉素类似的是, 两者均通过与细菌 30S 核糖体亚基结合而起作用, 使细菌无法合成对其生长至关重要的蛋白质。

利奈唑胺 (13) 能够抑制细菌内核糖体 50S 亚基, 从而干扰细菌蛋白质的合成, 达到抑制细菌生长的目的。利奈唑胺在抗结核领域方面一般作为三线用药。

2.2 在研化合物 (图 2)

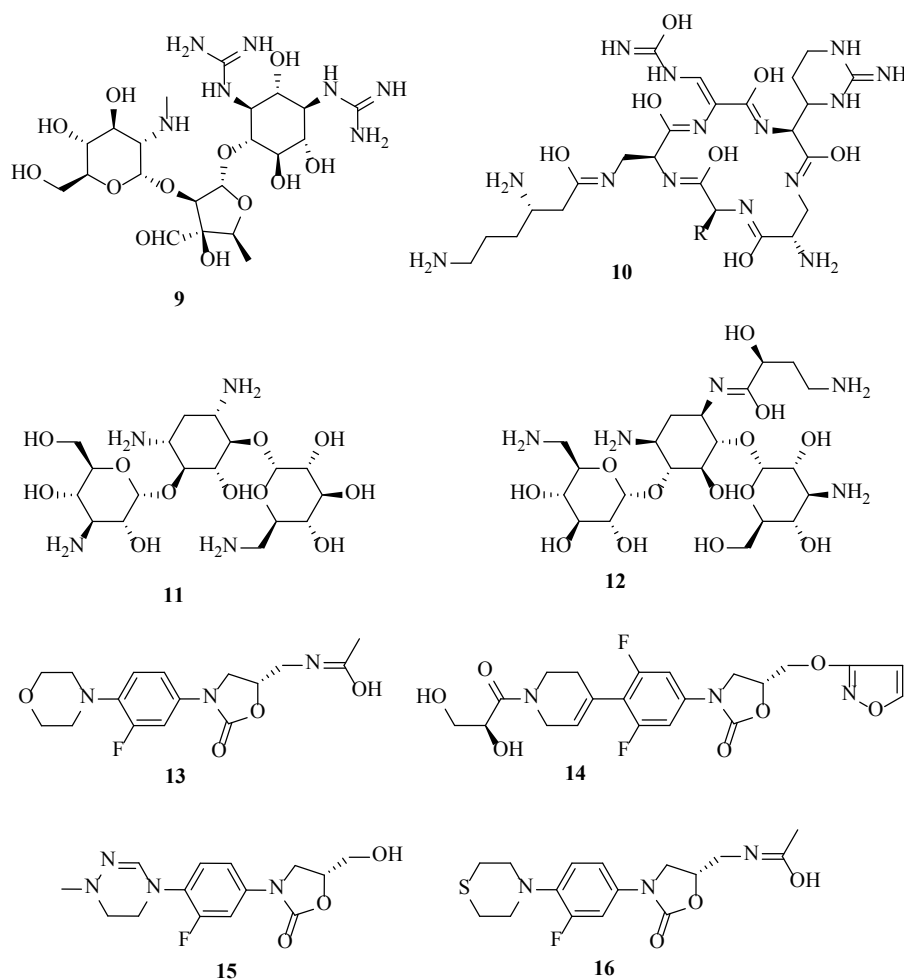


图 2 影响结核杆菌蛋白质的合成的药物

Fig. 2 Agents affecting the synthesis of proteins

由阿斯利康公司研制的 AZD5847(14) 具有较好的抗菌活性, 其 MIC 仅 $1\mu\text{g/mL}$ ^[20]。AZD5847 与利奈唑胺同属噁唑烷酮类化合物。

Delpazolid(15), 又名 LCB01-0371, 由 Lego ChemBioSciences 合成, 并最早由 Jeong 等^[21]于 2010 年报道。Delpazolid 是一种具有环状氨基脲的新型噁唑烷酮, 对于革兰阳性菌具有较好的活性, 优于利奈唑胺、万古霉素。Delpazolid 通过与 rRNA 的 23S 亚基的 V 结构域进行结合, 影响结核杆菌的蛋白质合成。Sutezolid(PNU-100480)(16), 作用机制与

delpazolid 较为类似。自 2004 年首次报道以来^[22], 直到 2010 年, sutezolid 才正式开展临床试验。

3 作用于结核杆菌核酸的药物

作用于核酸的药物分为两种, 一种作用于 DNA, 一般影响 DNA 双螺旋结构或超螺旋结构; 另一种作用于 RNA, 一般通过抑制相关酶的活性从而抑制 RNA 的合成。

3.1 作用于 DNA 化合物 (图 3)

喹诺酮类药物通过作用于 DNA 拓扑异构酶 II, 进而抑制 DNA 超螺旋, 从而达到用药目的, 临床中

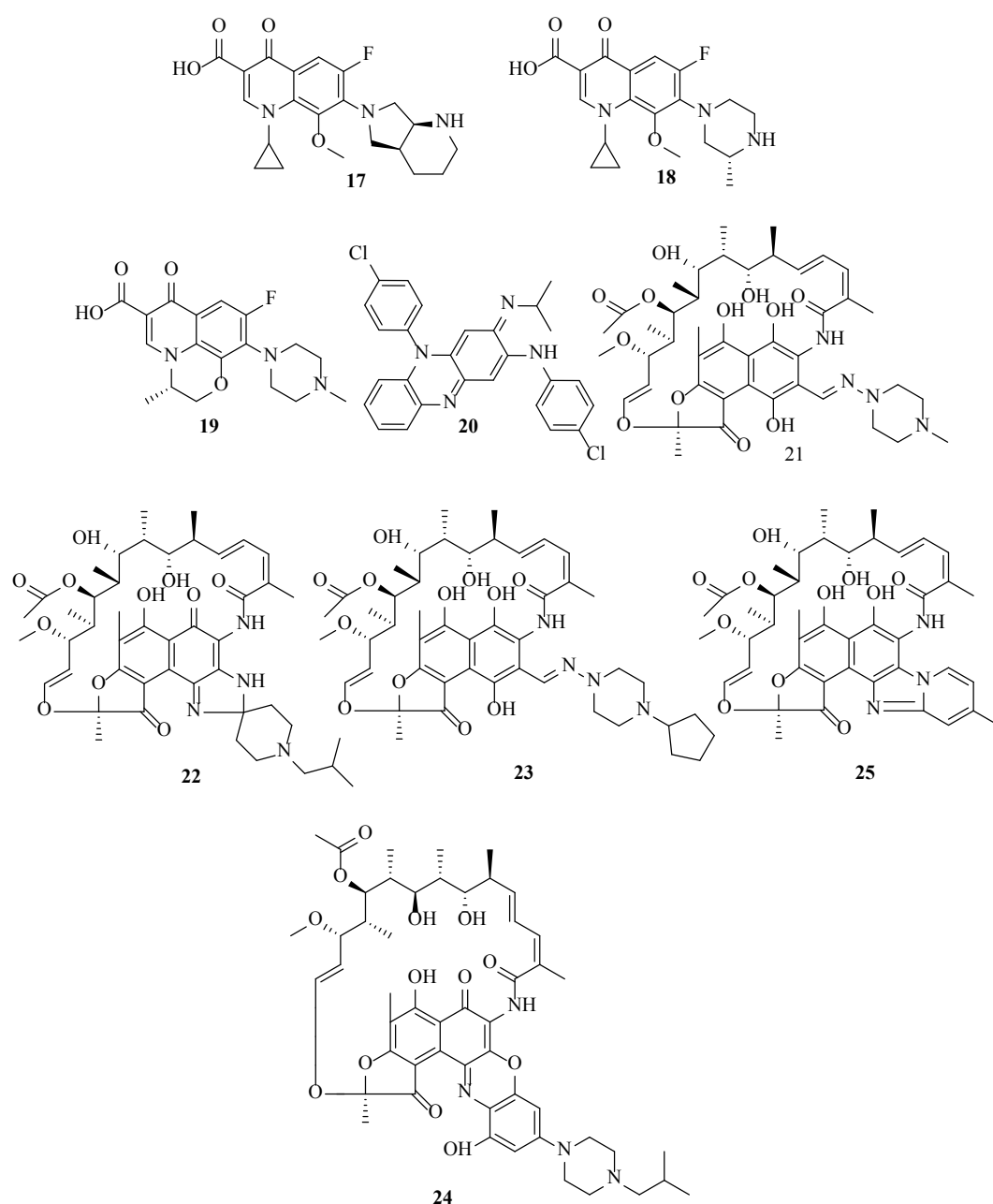


图 3 作用核酸的药物

Fig. 3 Agents acting on nucleic acid

一般将喹诺酮类药物作为二线抗结核药物,常用的有莫西沙星 (17)、加替沙星 (18) 和左氧氟沙星 (19)。

氯法齐明 (20) 在抗结核领域一般作为三线用药。对于氯法齐明的作用机制现在尚未研究清楚,现有两种作用机制提供参考: (1) 氯法齐明能够与细菌的 DNA 紧密结合; (2) 通过抑制细菌的呼吸链发挥药效^[23]。

3.2 作用于 RNA 化合物 (图 3)

利福霉素类抗生素在抗结核药物中扮演者非常重要的角色。利福霉素最初于 1957 年从地中海链霉菌 *Streptomyces mediterranei* 的发酵培养物中分离,随后经过对利福霉素不断地修饰,最终得到了利福平 (21)、利福布汀 (22)、利福喷丁 (23)、利福拉齐 (24) 与利福昔明 (25)^[23]。利福霉素类在治疗结核病时作为一线药物使用,一般与异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇联合用药,这种治疗方案在治疗一般结核分枝杆菌感染时能够使得治疗时间缩短至 6~9 个月。利福霉素类抗生素均通过抑制 DNA 依赖性 RNA 聚合酶的活性阻碍细菌 RNA 链的合成。

值得注意的是,利福霉素类抗结核药物具有一定的肝毒性,其副作用一般为皮疹、发热、药源性流感样综合征、嗜酸粒细胞增多,少见溶血性贫血、血红蛋白尿和急性肾功能不全。此外,利福平不仅是一种细胞色素 P450 的诱导剂,而且还具有一定的肝转运蛋白的抑制作用,这使得其能够与许多药物相互作用,在临床使用过程中影响其他药物的疗效。利福霉素类抗生素虽然抗菌谱广、抗菌作用强,但当其作为单药治疗方案时较容易出现耐药性^[24]。

4 作用于结核杆菌能量代谢过程的药物

4.1 已上市药物 (图 4)

吡嗪酰胺 (26) 是抗结核药物中的一线用药,但

从 1972 年广泛使用以来,至今其作用机理尚不明确。Zhang 等^[25] 研究发现,吡嗪酰胺的活性与结核杆菌能量代谢有关。2011 年,有人报道了吡嗪酰胺通过与核糖体结合从而抑制结核分枝杆菌的反式翻译从而达到抑菌的效果^[26],但在 2017 年,Dillon 等^[27] 经过调查发现吡嗪酰胺的抗结核活性与反式翻译无关。

2016 年经国家食品药品监督管理局批准,贝达喹啉 (27) 正式在中国市场上市。贝达喹啉多用于成人肺部多重耐药结核病 (MDR-TB) 的联合治疗。贝达喹啉属于一种二芳基喹啉类药物,能够通过抑制结核分枝杆菌内的 ATP 合成酶从而达到杀灭结核杆菌的作用。贝达喹啉具有全新的作用机制,为新一代抗结核药物的研发提供了参考^[28]。贝达喹啉在人体肝脏内经 CYP3A4 代谢为 N- 单甲基代谢物,后者的抗菌活性较前者低,而利福霉素类和部分抗艾滋病用药为该酶的诱导剂,因而在制定联合用药方案需考虑药物之间的相互作用。此外,贝达喹啉具有潜在的干扰心率的作用,并增加了患者死亡的风险,因此限制了其在临床中的使用^[29]。

4.2 在研化合物 (图 4)

基于高通量筛选发现的新型抗结核药物 Q203 (28) 又名 Telacebec, 由 Pethe 等^[30] 在 2013 年首次报道,随后于 2015 年在美国进行了一期临床试验,2018 年 6 月, Q203 正式在南非开展二期临床试验。Q203 可作用于细胞色素 bc1 复合物的亚基 QcrB, 中断结核杆菌呼吸链的电子传递,从而影响结核杆菌的 ATP 合成,并最终发挥药效^[31]。

5 其他类化合物 (图 4)

对氨基水杨酸 (29) (图 4) 是一种前药,被活化后能够抑制二氢叶酸还原酶的活性,从而使得细菌无法合成其新陈代谢过程的重要生长因子: 叶酸。近

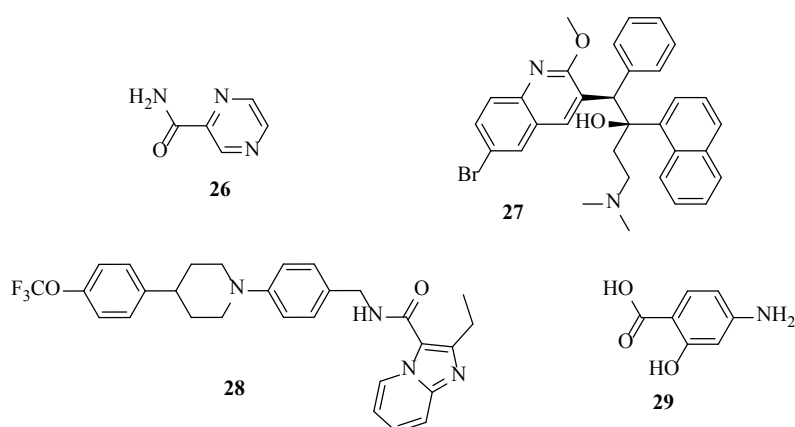


图 4 作用于细菌能量代谢过程的药物与其他类

Fig. 4 Agents that act on bacterial energy metabolism and other classes

年来, Zheng 等^[32]报道了核黄素生物合成蛋白 (RibD) 在结合分支杆菌中的过度表达与其对对氨基水杨酸具有一定的耐受能力有关。

6 具有抗结核活性的新的化学实体 (图 5)

具有抗结核活性的新型化学实体有 BRD4592(30)^[33]、2-芳基吡啶类化合物(31)与芳基磺酰胺类化合物(32)^[34]等。此外, Kevin 等^[35]报道了一种新型的具有抗结核活性的化合物(33), 该化合物能够作用于 QcrB, 后者是甲基萘醌细胞色素 c 氧化还原酶 (bc1 复合物) 的亚基。除了人工合成的新的化学实体, 近些年,

有学者还系统的总结了具有抗结核活性的天然产物^[36], 如 A54556 A(34)、cyclomarin A(35)、ilamycin A(36) 和 muraymycin A1(37) 等。

结核病一般集中在发展中国家和第三世界国家, 其药物研发一直未受到重视。近些年, 多药耐药结核病和广泛耐药结核病的出现, 以及艾滋病患者感染结核杆菌的病例逐渐增加, 使得学术界开始重新正视这一疾病。利用高通量筛选、计算机辅助药物设计技术和基于分子碎片的药物研发技术已成为当前药物研究的主要手段。针对以上所述, 可从以下 4

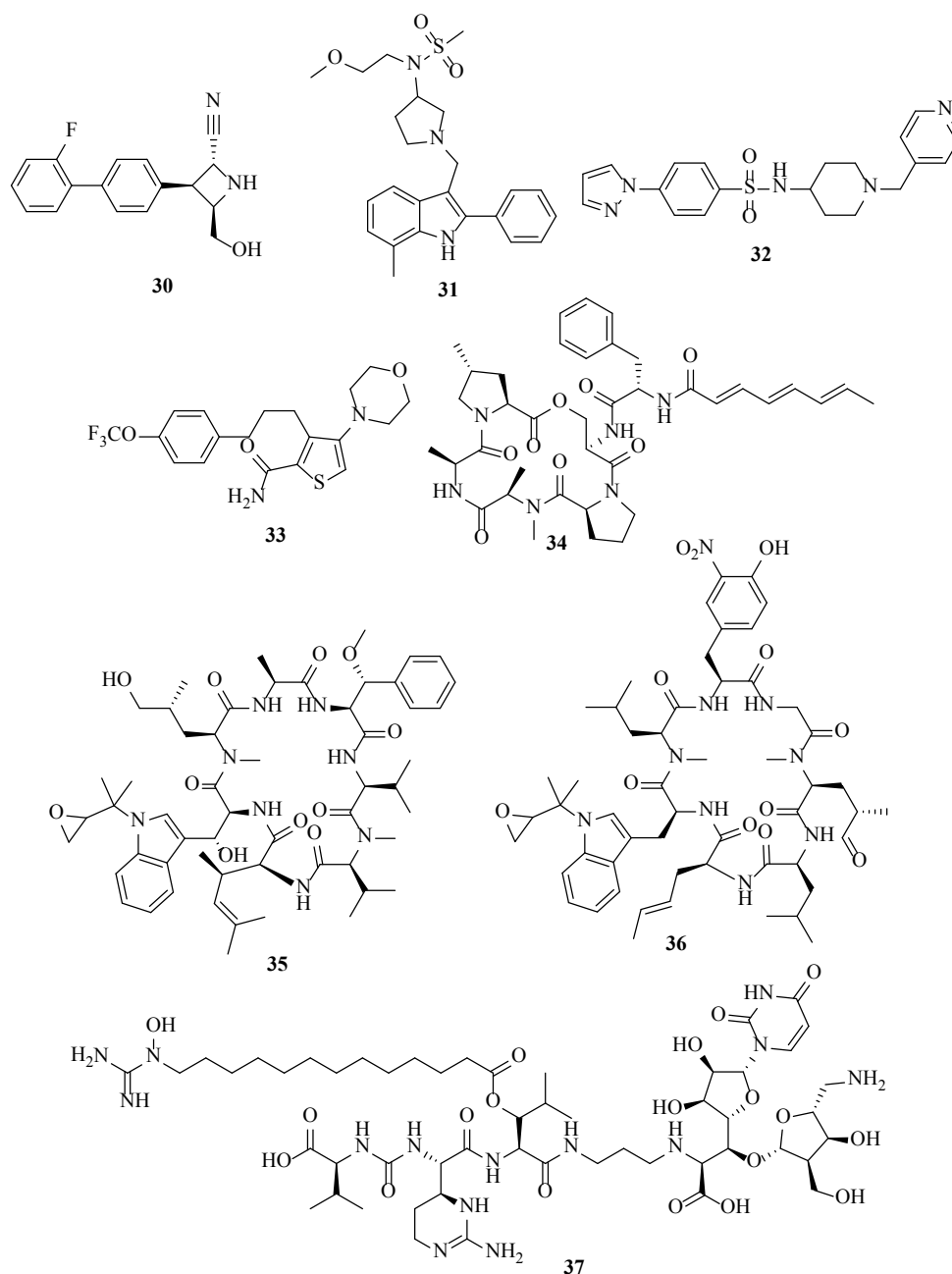


图 5 新化学实体

Fig. 5 New chemical entities

方面出发^[36]: (1) 开发拥有全新结构与作用机制的药物; (2) 对已上市药物进行再评价; (3) 对已上市药物进行优化, 开发新一代药物; (4) 尝试使用其他类型抗感染的药物。

另外, 针对结核病的防治, 美国国立卫生研究院过敏及感染性疾病研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) 总结出了 5 大抗击结核病的战略^[37]: (1) 提高对 TB 的基础认知; (2) 提高现有的诊断能力; (3) 加快疫苗与化学预防手段的开发; (4) 开发短期高效的治疗方案; (5) 扩建相关研究机构和基础设施。

7 小结与展望

当前, 结核病的防治已成为全球卫生领域内的重要议题。抗结核病药物一般通过抑制细胞壁、蛋白质的合成以及核酸发挥药效。近年来, 随着研究的深入, 具有新型抑菌机制的药物成为抗结核药物研究的一大热点, 具体体现在对结核杆菌能量代谢抑制的研究。

随着贝达喹啉和德拉马尼的上市, 以及世界卫生组织将抗结核病战略列为全球可持续发展战略中的重要组成部分, 沉寂了 40 多年的抗结核研究领域和全球超过 1000 万的结核病患者将重新得到学术界的关注。可以预见, 在全球众多研究机构和研究人员的不懈努力下, 人类终将走出结核病的阴霾。

参考文献

- [1] Paulson T. Epidemiology: A mortal foe[J]. *Nature*, 2013, 502(7470): 2-3.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[R]. Geneva: World Health Organization. 2018: 20-37.
- [3] World Health Organization. China Tuberculosis profile [DB/OL]. (2017)[2019-06-19]. https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=CN&LAN=EN&outtype=html.
- [4] Gangadharam P R J, Harold F M, Schaefer W B. Selective inhibition of nucleic acid synthesis in *Mycobacterium tuberculosis* by isoniazid[J]. *Nature*, 1963, 198(4881): 712.
- [5] Timmins G S, Master S, Rusnak F, et al. Nitric oxide generated from isoniazid activation by KatG: Source of nitric oxide and activity against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(8): 3006-3009.
- [6] Johnsson K, King D S, Schultz P G. Studies on the mechanism of action of isoniazid and ethionamide in the chemotherapy of tuberculosis[J]. *Bmc Womens Health*, 1995, 117(17): 5009-5010.
- [7] Goude R, Amin A G, Chatterjee D, et al. The arabinosyl-transferase EmbC is inhibited by ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(10): 4138-4146.
- [8] Prosser G A, Carvalho L P S D. Kinetic mechanism and inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* dalanine: Dalanine ligase by the antibiotic d-cycloserine[J]. *Febs J*, 2013, 280: 1150-1160.
- [9] Sotgiu G, Pontali E, Centis R, et al. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis[J]. *Expert Rev Anti-Inf*, 2015, 13(3): 305-315.
- [10] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice[J]. *PloS Med*, 2006, 3(11): e466.
- [11] Tiwari R, Miller P A, Cho S, et al. Syntheses and antituberculosis activity of 1,3-benzothiazinone sulfoxide and sulfone derived from BTZ043[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(2): 128-133.
- [12] Chikhale R V, Barmade M A, Murumkar P R, et al. An overview of the development of DprE1 inhibitors for combating the menace of tuberculosis[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(19): 8563-8593.
- [13] Nuermberger E, Tyagi S, Tasneen R, et al. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(4): 1522-1524.
- [14] Singh R, Manjunatha U, Boshoff H I M, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release[J]. *Science*, 2008, 322(5906): 1392-1395.
- [15] Sacksteder K A, Protopopova M, Barry C E, et al. Discovery and development of SQ109: A new antitubercular drug with a novel mechanism of action[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(7): 823-837.
- [16] Poehlsgaard J. The bacterial ribosome as a target for antibiotics[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(11): 870-881.
- [17] Carter A P, Clemons W M, Brodersen D E, et al. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics[J]. *Nature*, 2000, 407(6802): 340-348.
- [18] Lin Y, Li Y, Zhu N, et al. The antituberculosis antibiotic capreomycin inhibits protein synthesis by disrupting interaction between ribosomal proteins L12 and L10[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2038-2044.
- [19] Farmer P E. Better and safer treatment for multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Lancet*, 2018, 392(10150): 798-800.

- [20] Balasubramanian V, Solapure S, Iyer H, *et al.* Bactericidal activity and mechanism of action of AZD5847, a novel oxazolidinone for treatment of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1): 495-502.
- [21] Jeong J W, Jung S J, Lee H H, *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of LCB01-0371, a new oxazolidinone[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(12): 5359-5362.
- [22] Sbardella G, Mai A, Artico M, *et al.* Synthesis and *in vitro* antimycobacterial activity of novel 3-(1H-pyrrol-1-yl)-2-oxazolidinone analogues of PNU-100480.[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(6): 1537-1541.
- [23] Sensi P. History of the development of rifampin[J]. *Rev Infect Dis*, 1983, 5(Suppl(3)): S402.
- [24] Henderson B, Lund P A, Coates A R M. Rifamycins-obstacles and opportunities[J]. *Tuberculosis*, 2010, 90(2): 94-118.
- [25] Zhang Y. Mode of action of pyrazinamide: disruption of, *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(5): 790-795.
- [26] Shi W, Zhang X, Jiang X, *et al.* Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Science*, 2011, 333(6049): 1630-1632.
- [27] Dillon N A, Peterson N D, Feaga H A, *et al.* Anti-tubercular activity of pyrazinamide is independent of trans-translation and RpsA[J]. *Sci Rep-UK*, 2017, 7(1): 6135.
- [28] Matteelli A, Carvalho A C, Dooley K E, *et al.* TMC207: The first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs[J]. *Future Microbiol*, 2010, 5(6): 849-858.
- [29] Cox E, Laessig K. FDA Approval of bedaquiline-the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(8): 689-691.
- [30] Pethe K, Bifani P, Jang J, *et al.* Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(9): 1157-1160.
- [31] Ko Y, Choi I. Putative 3D structure of QcrB from *Mycobacterium tuberculosis* cytochrome bc1 complex, a novel drug-target for new series of antituberculosis agent Q203[J]. *B Korean Chem Soc*, 2016, 37(5): 725-731.
- [32] Zheng J, Rubin E J, Bifani P, *et al.* Para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(32): 23447-23456.
- [33] Wellington S, Nag P P, Michalska K, *et al.* A small-molecule allosteric inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* tryptophan synthase[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(9): 943-950.
- [34] Naik M, Ghorpade S, Jena L K, *et al.* 2-Phenylindole and arylsulphonamide: Novel scaffolds bactericidal against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Acs Med Chem Lett*, 2014, 5(9): 1005-1009.
- [35] Abrahams K A, Cox J A G, Spivey V L, *et al.* Identification of novel imidazo [1,2-a] pyridine inhibitors targeting *M. tuberculosis* QcrB[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52951.
- [36] Igarashi M, Ishizaki Y, Takahashi Y. New antituberculous drugs derived from natural products: Current perspectives and issues in antituberculous drug development[J]. *J Antibiot*, 2017, 71(1). doi: 10.1038/ja.2017.126.
- [37] Fauci A S. Addressing the tuberculosis epidemic 21st century research for an ancient disease[J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1315-1316.