

DOI: 10.13376/j.cbls/2017146

文章编号: 1004-0374(2017)11-1108-05

## 氧化应激与结核病

李春玲<sup>1,2</sup>, 吴康<sup>1,3</sup>, 范小勇<sup>1,2,3\*</sup>

(1 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心, 上海 201508; 2 温州医科大学检验医学院  
生命科学学院, 温州 325035; 3 上海市新发与再现传染病研究所结核病研究中心, 上海 201508)

**摘要:**氧化应激是指机体内产生过多的氧化物质,超出其抗氧化能力而引起的一种氧化与抗氧化失衡状态。结核病是由结核分枝杆菌感染引起的一种慢性炎症疾病,其感染程度及炎症反应的发生发展与氧化应激水平具有密切关系。正确认识并了解氧化应激与结核病之间的关系,不仅可为结核病诊断提供一些新型生物标志物或新思路,对于结核病的治疗及预后监测也具有重要的临床意义。

**关键词:**氧化物;抗氧化物;氧化应激;结核病;预后监测

**中图分类号:** R521; R978.3 **文献标志码:** A

## Oxidative stress and tuberculosis

LI Chun-Ling<sup>1,2</sup>, WU Kang<sup>1,3</sup>, FAN Xiao-Yong<sup>1,2,3\*</sup>

(1 Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China;  
2 School of Laboratory Medicine and Life Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;  
3 TB Center, Shanghai Emerging and Re-emerging Infectious Disease Institute, Shanghai 201508, China)

**Abstract:** Oxidative stress is an imbalance status between oxidants and antioxidants when the host produces the excessive oxidants which exceed its antioxidant capacity. Tuberculosis is a chronic inflammatory disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), and the severity of infection and the progression of inflammation are closely associated with the oxidative stress. A better understanding of the relationship between oxidative stress and tuberculosis is of great importance for tuberculosis diagnosis and prognosis monitor and may provide some new biomarkers or ideas for the diagnosis of tuberculosis.

**Key words:** oxidants; antioxidants; oxidative stress; tuberculosis; prognosis

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mtb*) 感染引起的一种传染性疾病,也是目前由单一病原菌感染致死率最高的疾病。根据 WHO 发布的最新统计报告,2015 年全球新发结核病病例高达 1 040 万,约 180 万人死于结核病;中国作为结核病高负担国家之一,每年约 13 万人死于结核病<sup>[1]</sup>。结核病严重威胁着人类的健康,早期诊断及有效的治疗是消灭结核病的关键。由于结核病灶部位及循环系统中均存在着一定的氧化微环境,因而结核病的发生发展与氧化应激之间存在着一定的联系。认识并了解氧化应激与结核病之间的关系,不仅可为结核病诊断提供一些新型生物标志物或新思路,对于结核病的治疗及预

后监测也具有重要的临床意义,故本文对结核病与氧化应激之间的相关研究进展综述如下。

### 1 氧化应激的概念

正常情况下,生物体的氧化物与抗氧化物水平处于动态平衡之中,当机体受到内/外源刺激之后,可产生过多的氧化物,如活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 等。

收稿日期: 2017-05-19; 修回日期: 2017-07-04

基金项目: “十三五”国家传染病重大专项(2017ZX-10301301-001); 国家自然科学基金项目(31771004); 上海市自然科学基金项目(17ZR-1423900)

\*通信作者: E-mail: xyfan008@fudan.edu.cn

当超过机体的清除能力时, 这些氧化物可损伤机体的 DNA、蛋白质、脂质等, 对细胞乃至器官或组织造成氧化压力, 即氧化应激状态。氧化应激的概念最早在 1985 年由 Helmut Sies 等人提出, 随后氧化应激相关研究在基础细胞生物学及化学至临床医学等领域陆续展开, 氧化应激已被证实与多种疾病的生理病理过程相关<sup>[2-7]</sup>。

## 2 氧化应激相关的标志物

### 2.1 氧化剂(oxidant)

氧化剂包括自由基、活性氧、活性氮等。自由基是指原子最外层失去一个电子后形成的基团, 具有强氧化性。活性氧(ROS)又称为反应性氧类物质, 包括内源性 ROS 和外源性 ROS, 其形式主要有处于自由基状态的氧(超氧自由基、羟自由基、过氧化羟基自由基、氢过氧自由基、烷氧基自由基等)和非自由基状态的氧(如过氧化氢、次氯酸、重氧等), 非自由基形式的氧不稳定, 极易转变成自由基形式的氧<sup>[7-9]</sup>。活性氮(RNS)指一氧化氮与包括活性氧在内的化合物相互作用而衍生出的一系列包括亚硝酸根及其质子形式过氧亚硝酸等具有高度氧化活性的自由基和硝基类化合物, 其中一氧化氮与过氧亚硝酸根是比较常见的活性氮形式<sup>[9]</sup>。

### 2.2 抗氧化剂(antioxidant)

抗氧化是指机体清除 ROS、RNS 等氧化剂以保护机体免受内外源刺激造成的损伤, 具有抗氧化功能的物质为抗氧化剂。抗氧化剂主要包括酶系和非酶系两大部分, 其中酶系主要有超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化物酶(peroxidase, POD)等; 非酶系统主要是一些低相对分子质量的有机抗氧化剂, 包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)、维生素 C(vitamin C)、维生素 E(vitamin E)、 $\alpha$ -生育酚( $\alpha$ -tocopheryl)等<sup>[10]</sup>。

## 3 结核病与氧化应激

结核病患者病灶局部及循环系统均存在氧化微环境, Reddy 等<sup>[11]</sup>采集不同治疗阶段结核病患者全血, 在血浆水平分别检测 T-AOC、SOD、MDA、CAT、GSH 含量, 发现未进行抗结核治疗的患者血浆中抗氧化指标(T-AOC、SOD、CAT、GSH)含量均显著低于健康对照组, 经过抗结核治疗后显著回升; 而脂质过氧化损伤物质 MDA 含量在抗结核治疗前显著高于健康对照组, 抗结核治疗后逐渐恢复

至健康水平<sup>[11]</sup>。Wiid 等<sup>[12]</sup>研究发现, 活动性肺结核患者血浆水平总氧化能力显著高于健康对照组及潜伏感染组, 而抗氧化能力则显著降低, 且经过抗结核药物治疗之后, 各氧化指标趋于正常。此外, 在对 *Mtb* 感染的豚鼠模型及活动性肺结核肺组织活检时发现, 病灶部位聚集着大量被氧化的蛋白及脂质, 即 *Mtb* 持续感染可引起组织中蛋白质及脂质的氧化损伤<sup>[13]</sup>。这些研究均表明, 氧化应激水平与结核病的严重程度相关, 且有效的抗结核治疗能对抗氧化应激。因此, 氧化应激指标或可用于结核病的临床辅助诊断及预后监测。

## 4 *Mtb*感染过程中的氧化应激相关信号通路

### 4.1 Keap1-Nrf2/ARE信号转导通路

Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap1)-核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路是氧化应激反应中的重要保护性通路。该通路由 Keap1 蛋白、Nrf2 蛋白、ARE 元件三部分构成。生理状态下, Nrf2 蛋白与 Keap1 蛋白结合以非活性状态存在于胞浆中。*Mtb* 感染可刺激 Keap1 结构改变并与 Nrf2 发生解偶联。解偶联后, Nrf2 可转移至细胞核内与 Maf、JunD、c-Jun 等结合形成杂化二聚体, 进一步与抗氧化反应元件 ARE 结合, 在 Neh4、Neh5 与共同激活因子 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)相互作用下, 启动 ARE 下游的抗氧化蛋白等基因保护序列, 调控下游抗氧化酶基因的转录及表达, 产生大量保护性酶(如 HO-1、SOD 等), 从而减轻 ROS 等引起的细胞损伤<sup>[14-15]</sup>, 表现出抗氧化作用, 保护机体抵抗 *Mtb* 感染, 是机体抵抗氧化应激等刺激的重要保护性信号转导通路。另外, 由于 CYP2E1 介导的 ROS 产生和氧化应激是异烟肼(isoniazid, INH)引起肝损伤的重要途径, 而 Nrf2 在抵抗 CYP2E1 依赖性的氧化性肝损伤中具有重要作用, 提示 Keap1-Nrf2/ARE 信号转导通路对抗结核药物引起的肝损伤可能具有保护作用<sup>[16]</sup>。

### 4.2 NF- $\kappa$ B信号转导通路

核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)是一种广泛存在于真核细胞内可与免疫球蛋白  $\kappa$  链基因增强子  $\kappa$ B 序列(GGGACTTTCC)特异性结合的快反应转录因子。NF- $\kappa$ B 存在于绝大多数细胞中, 是由 Rel 家族构成的二聚体。目前已知的 NF- $\kappa$ B 转录因子家族成员有 RelA、RelB、c-Rel、NF- $\kappa$ B1、NF- $\kappa$ B2。NF- $\kappa$ B 常以 P50/p65 异二聚体形式存在于细胞浆中, 与

抑制性蛋白 I $\kappa$ B (inhibitor  $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 结合成三聚体, 表现为非活性状态<sup>[17-20]</sup>。Mtb 感染刺激时, 活化的 I $\kappa$ K (I $\kappa$ K $\alpha$ 、I $\kappa$ K $\beta$ ) 可以特异性磷酸化 I $\kappa$ B 的 C 末端富含丝氨酸、苏氨酸、谷氨酸、脯氨酸的结构域, 磷酸化并激活 I $\kappa$ B, 使其降解并释放 NF- $\kappa$ B。此时, NF- $\kappa$ B 进入细胞核与靶基因启动子/增强子上的 KB 位点结合, 调控相关基因的表达及相关细胞因子的产生。NF- $\kappa$ B 信号转导通路参与应激反应及免疫细胞活化、增殖、分化、凋亡等相关基因转录的调控, 在结核病发生发展过程中发挥着重要作用。

### 4.3 MAPKs 信号转导通路

活化的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPKs) 是一种存在于真核细胞内的丝/苏氨酸蛋白激酶, 可以被多种细胞外信号/刺激激活。MAPKs 信号通路是细胞应激及损伤的重要信号通路, 可以将胞外信号传递到胞内, 其通过三级激酶级联方式, 即磷酸化下游蛋白激酶、转录因子及胞内底物<sup>[21]</sup>, 调控细胞的生长、增殖、分化、凋亡等生理病理过程<sup>[22]</sup>。目前已知的 MAPKs 通路主要有 4 条信号途径: 细胞外信号调控的蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路、c-Jun N 端激酶 (c-Jun-N-terminal kinase, JNK)/ 应激活化蛋白激酶 (stress-activated protein kinase, SAPK) 通路、P38 通路、ERK5/ 大丝裂原活化蛋白激酶 1 (big MAP kinase, BMK1)。其中, p38 信号途径介导炎症、凋亡等, 在结核的发生发展过程中具有重要作用<sup>[23]</sup>。正常情况下, MAPKs 处于静止状态, 当 Mtb 感染机体后, MAPKs 接收 MKK 和 MKKK 的活化信号而被激活, 逐级磷酸化, 影响炎症相关细胞因子的产生, 如促进人单核细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-10 及单核细胞趋化因子 (MCP-1) 合成等<sup>[19-20,24]</sup>。3 种激酶依次激活, 共同调节细胞的生长、分化、对环境的适应以及炎症反应等多种重要的细胞生理、病理过程。

## 5 DNA 氧化损伤与结核病

氧化应激状态下, 机体产生的羟自由基是强烈的 DNA 损伤剂, 可对 DNA 造成不可逆氧化损伤。常见的 DNA 损伤部位主要是糖链及核酸碱基<sup>[25]</sup>。DNA 链的损伤对其复制和转录均有阻断作用, 可影响蛋白质合成, 首要表现为对抗氧化酶以及 DNA 修复酶的抑制或钝化, 使细胞功能丧失进而导致组织变性、细胞凋亡。氧化型 DNA 还可高效地活化 I 型干扰素信号通路及 NLRP3 炎性小体通路<sup>[26-27]</sup>, 而这两条信号通路是活动性结核病感染阶

段被特异性激活的固有免疫通路<sup>[28-29]</sup>。那么, DNA 的氧化损伤与结核病发生发展是否也具有一定的相关性? 目前, 8-羟基脱氧鸟苷 (8-oxodG/8-OHdG) 被认为是 DNA 氧化损伤的可靠标志物, 主要由羟自由基作用于鸟嘌呤碱基产生, 可在血液、尿液、唾液及细胞水平检测到。Amaral 等<sup>[30]</sup>在体外实验中发现, 人单核巨噬细胞感染了 Mtb 后 8-OHdG 水平明显升高, 证明 DNA 氧化与结核病的发生确实相关。同时, 8-OHdG 还可以作为机体内一种有效的标志物用以监控氧化应激相关的疾病以及生活方式不健康引起的疾病的预防<sup>[31]</sup>, 但是, 目前 8-OHdG 在结核病临床方面的研究仍然较少, 需要进一步深入探索。

## 6 结核病治疗的新思路

当机体免疫系统识别到入侵的病原体, 巨噬细胞及中性粒细胞吞噬病原体并产生 ROS 及 RNS 将其杀死。敲除 ROS/RNS 相关基因或者宿主中性粒细胞缺乏生成 ROS 等酶的动物模型对结核具有易感性<sup>[32-33]</sup>, 但 Mtb 作为一种古老的病原菌, 长期进化使其在免疫吞噬过程中不仅可以逃避宿主防御机制, 还可以下调内源性 ROS 诱导的促炎症细胞因子的释放而在体内长期存活。胞内 ROS 不仅可以活化促炎性细胞因子, 在病原菌清除中起到重要作用<sup>[34]</sup>, 也是细胞内很多重要信号通路的干扰因素, 对细胞的增殖存活具有重要影响<sup>[35]</sup>。因此, 模拟宿主细胞吞噬效果, 有控制地增加 ROS 或 RNS 对 Mtb 感染进行靶向治疗, 对于结核病的治疗或许是一个新的切入点。2015 年, 有研究证实内源性 ROS 在抗生素介导的细菌杀伤过程中确实有效<sup>[36-38]</sup>, 但是, ROS 及 RNS 用于结核病治疗仍然没有定论, 需要进一步研究。

N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl-cysteine, NAC) 被世界卫生组织列为重要药物, 是一种半胱氨酸衍生物, 可直接与氧化物反应, 已广泛应用于慢性肺疾病的抗氧化治疗。NAC 能诱导 Nrf2 介导的抗氧化反应, Palanisamy 等<sup>[39]</sup>用 NAC 对感染了 Mtb 的豚鼠进行治疗, 发现 60 d 后肉芽肿灶面积显著缩小, 肺原发病灶部位胞内 Nrf2 及 NQO1 的表达显著增加, 血清水平总抗氧化能力及还原型谷胱甘肽含量明显升高。而感染了 Mtb 的人巨噬细胞经 NAC 处理后, ROS 水平、脂质损伤及 DNA 损伤显著降低, 细胞活性增强。以上两项研究均表明 NAC 可以降低结核患者体内的氧化压力, 对于结核病的辅助治疗具

有重要意义。此外, 维生素 C、维生素 E 也具有一定的抗氧化功能, 可辅助临床治疗改善患者氧化应激状态并降低氧化损伤。

## 7 小结及展望

综上所述, 结核患者病灶部位及循环系统均存在着一定程度的氧化应激, 其炎症反应的程度及发生发展与 *Mtb* 的感染量及宿主的免疫状况紧密相关。*Mtb* 感染后通过诱导机体生成过多的 ROS/RNS 而形成氧化应激状态, 通过对宿主的 DNA、蛋白质或脂质等成分造成损伤而加重结核病的病程: 一

方面, *Mtb* 的持续感染有可能增加氧化应激水平并加剧病情进展; 另一方面, 宿主体内存在的抗氧化系统还能通过 Keap1-Nrf2/ARE 等保护性信号转导通路而对抗 *Mtb* 感染 (图 1)。因此, 氧化应激各项指标在结核感染与否及感染不同阶段可表现出差异性, 因而为结核病的诊治提供了一些新型生物标志物或新思路。同时, 机体氧化/抗氧化过程在自身免疫过程中亦发挥着重要作用, 因此, 合理利用 ROS 的多重作用对抗 *Mtb* 感染, 进一步探索耐药性发生与内源性 ROS 产生之间的关联性, 对结核病尤其是耐药结核的有效治疗带来了新的希望。

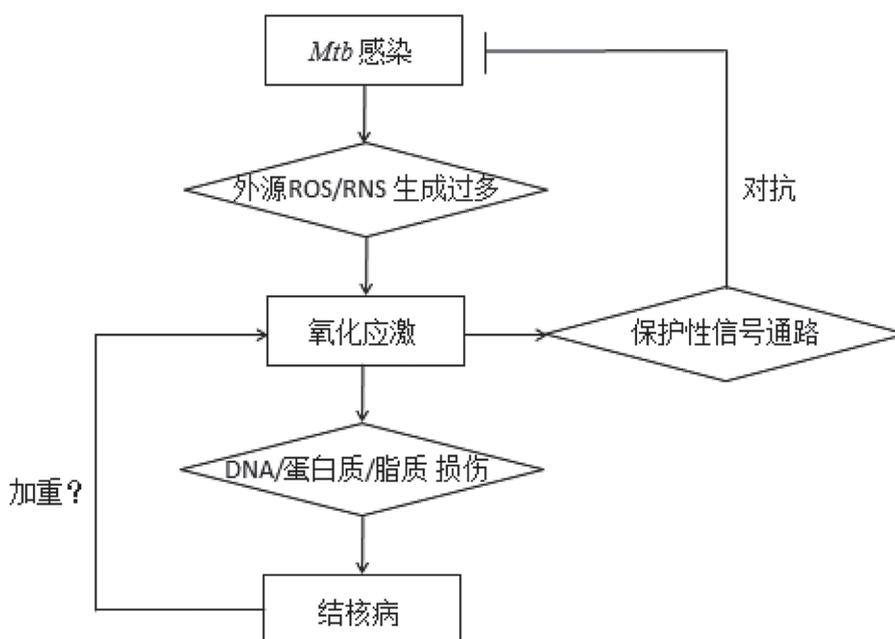


图1 结核病与氧化应激相互作用模式图

## [参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016[EB/OL]. 2016. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- [2] Sies H. Oxidative stress: introductory remarks [M]//Sies H. Oxidative stress. London: Academic Press, 1985: 1-8
- [3] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol, 2015, 4: 180-3
- [4] Banerjee S, Aykin-Burns N, Krager KJ, et al. Loss of C/EBP $\delta$  enhances IR-induced cell death by promoting oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Free Radic Biol Med, 2016, 99: 296-307
- [5] Gęgotek A, Nikliński J, Żarković N, et al. Lipid mediators involved in the oxidative stress and antioxidant defence of human lung cancer cells. Redox Biol, 2016, 9: 210-9
- [6] Barrett CW, Short SP, Williams CS. Selenoproteins and oxidative stress-induced inflammatory tumorigenesis in the gut. Cell Mol Life Sci, 2017, 74: 607-16
- [7] Cadenas E, Packer L, Traber MG. Antioxidants, oxidants, and redox impacts on cell function -- attribute to helmut sies. Arch Biochem Biophys, 2016, 595: 94-9
- [8] Dharmaraja AT. Role of reactive oxygen species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria. J Med Chem, 2017, 60: 3221-40
- [9] Shen J. Reactive nitrogen species: Dual roles for blood brain barrier disruption and brain repairs in cerebral ischemia and reperfusion injury. Acta Biophys Sin, 2012, 28: 295-306
- [10] Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. Redox Biol, 2013, 1: 244-57
- [11] Reddy YN, Murthy SV, Klishna DR, et al. Role of free radicals and antioxidants in tuberculosis patients. Indian J Tuberculosis, 2004, 51: 213-8

- [12] Wiid I, Seaman T, Hoal EG, et al. Total antioxidant levels are low during active TB and rise with anti-tuberculosis therapy. *IUBMB Life*, 2004, 56: 101-6
- [13] Palanisamy SP, Kirk NM, Ackard DF, et al. Uptake and accumulation of oxidized low-density lipoprotein during *Mycobacterium tuberculosis* infection in guinea pigs. *PLoS One*, 2012, 7: e34148
- [14] Magesh S, Chen Y, Hu L. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents. *Med Res Rev*, 2012, 32: 687-726
- [15] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Nat Immunol*, 2011, 12: 695-708
- [16] 张添光, 王以美, 赵君, 等. Nrf2/ARE信号通路对异烟肼肝毒性的保护效应及机制[C]. 中国毒理学会全国毒理学大会摘要, 2013, 12: 695-708
- [17] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- $\kappa$ B signaling. *Cell*, 2008, 132: 344-62
- [18] Gilmore DT. Introduction to NF- $\kappa$ B: players, pathways, perspectives. *Oncogene*, 2006, 25: 6680-4
- [19] De Silva NS, Anderson MM, Carette A, et al. Transcription factors of the alternative NF- $\kappa$ B pathway are required for germinal center B-cell development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 9063-8
- [20] Ledoux AC, Perkins ND. NF- $\kappa$ B and the cell cycle. *Biochem Soc T*, 2014, 42: 76-81
- [21] Sabio G, Davis RJ. TNF and MAP kinase signalling pathways. *Semin Immunol*, 2014, 26: 237-45
- [22] Nebreda AR, Porras A. p38 MAP kinases: beyond the stress response. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25: 257-60
- [23] Wang H, Engstrom AK, Xia Z. Cadmium impairs the survival and proliferation of cultured adult subventricular neural stem cells through activation of the JNK and p38 MAP kinases. *Toxicology*, 2017, 380: 30-7
- [24] Han MS, Barrett T, Brehm MA, et al. Inflammation mediated by JNK in myeloid cells promotes the development of hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cell Rep*, 2016, 15: 19-26
- [25] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health*, 2013, 27: 120-39
- [26] Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, et al. Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates. *Immunity*, 2013, 39: 482-95
- [27] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 2012, 36: 401-4
- [28] Watson RO, Bell SL, MacDuff DA, et al. The cytosolic sensor cGAS detects mycobacterium tuberculosis DNA to induce type I interferons and activate autophagy. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 811-9
- [29] Mishra BB, Moura-Alves P, Sonawane A, et al. Mycobacterium tuberculosis protein ESAT-6 is a potent activator of the NLRP3/ASC inflammasome. *Cell Microbiol*, 2010, 12: 1046-63
- [30] Amaral EP, Conceição EL, Costa DL, et al. N-acetylcysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions. *BMC Microbiol*, 2016, 16: 251
- [31] Kasai H, Kawai K. 8-Hydroxyguanine, an oxidative DNA and RNA modification, modified nucleic acids in biology and medicine[M]//Jurga S, Erdmann VA, Barciszewski J. Modified nucleic acids in biology and medicine. Switzerland: Springer Int Pub, 2016: 147-85
- [32] Adams LB, Dinauer MC, Morgenstern DE, et al. Comparison of the roles of reactive oxygen and nitrogen intermediates in the host response to *Mycobacterium tuberculosis* using transgenic mice. *Tubercle Lung Dis*, 1997, 78: 237-46
- [33] Lau Y L, Chan GC, Ha SY. The role of phagocytic respiratory burst in host defense. *Clin Infect Dis*, 1998, 26: 226-7
- [34] Murphy M, Siegel R. Mitochondrial ROS fire up T cell activation. *Immunity*, 2013, 38: 201-2
- [35] Dickinson BC, Chang CJ. Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses. *Nat Chem Biol*, 2011, 7: 504-11
- [36] Lobritz MA, Belenky P, Porter CBM, et al. Antibiotic efficacy is linked to bacterial cellular respiration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 8173-80
- [37] Belenky P, Ye JD, Porter CBM, et al. Bactericidal antibiotics induce toxic metabolic perturbations that lead to cellular damage. *Cell Rep*, 2015, 13: 968-80
- [38] Zhao X, Hong Y, Drlica K. Moving forward with reactive oxygen species involvement in antimicrobial lethality. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70: 639-42
- [39] Palanisamy GS, Kirk NM, Ackard DF, et al. Evidence for oxidative stress and defective antioxidant response in guinea pigs with tuberculosis. *PLoS One*, 2011, 6: e26254