

## 结核潜伏感染生物标志物的应用现状与展望

汪川, 谢天成

四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院, 四川成都 610041

### [专家简介]

汪川, 教授, 博士研究生导师, 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院卫生检验与检疫系主任, 四川省海外高层次人才, 四川省学术技术带头人(后备), 四川省医学重点学科“卫生检验”负责人, 四川省本科一流线下课程“分子生物学检验技术”课程负责人, 获四川省教学成果特等奖1项, 四川大学教学成果特等奖1项、一等奖2项。任中国防痨协会学校与儿童结核病防治专业分会副主任委员、中华预防医学会促进消除病毒性肝炎工作委员会委员、四川省预防医学会卫生检验分会副主任委员等。负责国家级、省部级、市级纵向项目9项, 获四川省科技进步三等奖1项; 以第一发明人获国家授权发明专利7项, 共发表学术论文90余篇, 其中SCI收录期刊论文20余篇。

[中图分类号] R52 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.06.0627

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 汪川, 谢天成. 结核潜伏感染生物标志物的应用现状与展望[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(6): 627-633.

[收稿日期] 2022-07-28 [录用日期] 2022-10-15 [上线日期] 2022-11-24

**[摘要]** 结核病是结核分枝杆菌引起的严重影响人类健康的慢性传染病, 我国作为全球结核病高负担国家之一, 需加强结核病的防治工作。据估算, 中国结核潜伏感染者占比接近总人口的20%, 有效筛查结核潜伏感染, 实现早诊断及早期预防性治疗, 是控制结核病疫情的关键措施之一。现有诊断结核感染的方法存在不能区分潜伏性感染与活动性感染、不能准确预测结核潜伏感染进展等问题, 而生物标志物有望用于潜伏感染与活动性感染的鉴别诊断并预测其活动进展。本文阐述近年来结核潜伏感染相关生物标志物的研究进展, 并指出未来的发展趋势, 为寻找新的更精准的结核潜伏感染标志物提供思路。

**[关键词]** 活动性结核; 结核潜伏感染; 生物标志物; 转录组学; 蛋白组学

### Application of biomarkers of latent tuberculosis infection: current situation and prospects

Wang Chuan, Xie Tian-Cheng

West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

This work was supported by the International Cooperation Project of Science and Technology Department of Sichuan Province (2017HH0080)

**[Abstract]** Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) that seriously affects human health. As one of the TB high-burden countries worldwide, there is a need to strengthen the prevention and treatment of tuberculosis in China. It is estimated that the proportion of people with latent TB infection (LTBI) in China is close to 20% of the total population. Effective identification of LTBI, thus enabling early diagnosis and preventive treatment, is one of the key measures to control the TB epidemic. Existing methods of diagnosing TB infection are unable to distinguish LTBI from active TB (ATB), and cannot accurately predict progression of LTBI to ATB, while biomarkers are expected to have the potential in differentiating LTBI from ATB and predict progression. In this paper, we summarize the recent advances in biomarkers associated with LTBI and address the future development trends, in order to provide ideas for finding new markers for precisely identifying LTBI.

**[Key words]** active tuberculosis; latent tuberculosis infection; biomarkers; transcriptomics; proteomics

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染可引起活动性结核(active tuberculosis, ATB)以及结核潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织(WHO)估计, 2020年全球新增990万例ATB患者, 发病率为127/10万, 其中我国结核病新发患者约为84.2万, 位居全球30个结核病高负担国家第二位<sup>[2]</sup>。近年的研究显示, 2020年全球LTBI人数约为20亿, 占人口的1/4左右<sup>[2]</sup>; 2013年我国5岁及以上

人群LTBI率为18.1%，15岁及以上人群LTBI率为20.3%<sup>[3]</sup>。5%~10%的LTBI者在其一生中 will 进展为ATB，准确筛查LTBI，实现早诊断，对LTBI进展高风险人群进行预防性治疗，是控制结核病疫情的关键措施之一。

## 1 LTBI诊断方法现状

目前尚无诊断LTBI的金标准，主要通过结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)、 $\gamma$ 干扰素释放试验(interferon- $\gamma$  release assay, IGRA)及新兴的Diaskintest、C-Tb皮肤试验、EC皮肤试验间接诊断LTBI<sup>[4-6]</sup>。目前常见的LTBI诊断方法见表1<sup>[7-9]</sup>，但这些方法仍存在一定局限性，例如：TST可能受到卡介苗接种、非结核分枝杆菌感染、机体免疫状态等因素影响；不同地区及人群中IGRA的特异度及敏感度存在较大差异；另外，目前所有的LTBI诊断方法都不能区分LTBI与ATB，也不能准确预测LTBI进展。

## 2 LTBI诊断生物标志物

特异度及敏感度较高的生物标志物有望用于鉴别LTBI与ATB，以及预测LTBI的进展，弥补目前LTBI诊断方法的缺陷。MTB感染机体后，在基因转录水平、蛋白表达等方面会发生一系列的动态变化，为利用转录组学、蛋白组学生物标志物鉴别ATB与LTBI提供了可能。转录组学从RNA水平筛选结核相关的特异性差异表达基因，从而发现能鉴别ATB与LTBI的潜在生物标志物。蛋白组学除了可用于分析MTB菌体<sup>[10]</sup>，亦可用于分析结核患者血液中蛋白表达水平的变化，从而得到与结核发病相关的生物标志物。

**2.1 转录组学生物标志物** LTBI诊断生物标志物仍处于初步研究阶段，目前报道的特异性表达生物标志物往往还需扩大验证。2016年的一项研究筛选出由51个转录子组成的生物标志物，在无人免疫缺陷病毒(HIV)感染的撒哈拉以南非洲受试者的外部验证中，其敏感度为90.4%，特异度为86.4%，受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线分析显示，曲线下面积(area under the curve,AUC)为95.3%<sup>[11]</sup>。2019年的一项转录组学研究对180例LTBI与结核病患者以及健康对照组的血清外泌体微小RNA进行测序，发现has-let-7e-5p、has-let-7d-5p、has-miR-450a-5p、has-miR-140-5p在LTBI中特异性表达，可能是诊断LTBI的潜在生物标志物<sup>[12]</sup>。2020年的一项研究在西班牙人群中筛选出133个特异性差异表达基因以区分ATB与LTBI<sup>[13]</sup>。2021年的一项研究在285例

表1 LTBI诊断方法<sup>[7-9]</sup>

项目	皮肤试验				$\gamma$ 干扰素释放试验				
	TST	Diaskintest	C-Tb皮肤试验 Statens血清研究所 (丹麦)	EC皮肤试验 智飞(中国)	T-SPOT.TB 牛津(英国)	QFT-GIT 凯杰(德国)	QFT-Plus 凯杰(美国)	LIAISON QFT-Plus DiaSorin(意大利)	LIOFeron TB/LTBI LIONEX(德国)
制造商	较多	Generium(俄罗斯)	Statens血清研究所 (丹麦)	智飞(中国)	牛津(英国)	凯杰(德国)	凯杰(美国)	DiaSorin(意大利)	LIONEX(德国)
抗原	PPD	ESAT-6、CFP10	ESAT-6、CFP10	ESAT-6、CFP10	ESAT-6、CFP10	ESAT-6、CFP10、TB7.7	ESAT-6、CFP10	ESAT-6、CFP10	ESAT-6、CFP10、TB7.7、Ala-DH
体内/体外	体内	体内	体内	体内	体外	体外	体外	体外	体外
结局/客观	硬结横径	硬结横径	硬结横径	硬结横径	客观	客观	客观	客观	客观
主观/客观	主观	主观	主观	主观	客观	客观	客观	客观	客观
技术原理	迟发型超敏反应	迟发型超敏反应	迟发型超敏反应	迟发型超敏反应	ELSPOT	ELISA	ELISA	CLIA	ELISA
检测样品	无	无	无	无	PBMCs	全血	全血	全血	全血
样品储存	无	无	无	无	18~25℃	17~25℃	17~25℃	18~25℃	15~30℃
敏感度	较多	86.0% <sup>[6]</sup>	74.5% <sup>[9]</sup>	90.6%	95.6%	89.0%	97.6%	96.9%	97.7%
特异度	较多	98.0% <sup>[6]</sup>	97.6% <sup>[9]</sup>	88.2%(结核未感染人群), 92.7%(结核未感染人群卡介苗接种后)	97.1%	未提供	95.3%	84.4%	97.6%

LTBI. 结核潜伏感染; TST. 结核菌素皮肤试验; Diaskintest、C-Tb皮肤试验方法的敏感度与特异度参考文献<sup>[8,9]</sup>, 其余方法的敏感度与特异度均参考相应说明书

ATB与LTBI患者中筛选得到FCGR1A、ZNF296、C1QB组成的生物标志物,可鉴别ATB与LTBI,其AUC为97.3%<sup>[14]</sup>。

因为RNA测序与反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)验证的成本较高,所以大多数转录组学生物标志物研究为单中心小样本量病例对照研究,导致目前发现的LTBI诊断转录组学生物标志物尚少。因此,需要进一步开展多中心前瞻性研究来验证候选的转录组学生物标志物<sup>[15]</sup>。

**2.2 蛋白组学生物标志物** 由于转录后调控及翻译后调控的原因,在转录水平上可区分结核病与非结核病的标志物,在对应的蛋白水平上不一定具有相同的鉴别价值,因此需要在蛋白水平上进行筛选、验证或二者联合分析。2014年的一项研究在24例LTBI组中发现Rv2126c、Rv1759c、Rv1464、Rv3202c、Rv0668、Rv3345c等特异性蛋白具有诊断LTBI的潜力<sup>[16]</sup>。2018年的一项研究利用含4262个抗原的蛋白组芯片筛选区分LTBI与ATB的潜在生物标志物,结果表明,抗原Rv2031c、Rv1408、Rv2421c的AUC分别为85.20%、81.52%、79.70%<sup>[17]</sup>。2018年的另一项研究表明 $\alpha_1$ 抗胰糜蛋白酶、 $\alpha_1$ 酸性糖蛋白与E-钙黏蛋白组成的诊断模型可以将ATB与LTBI区分开来,其敏感度、特异度分别为81.2%、95.2%,在含113例患者的验证组中其敏感度为75.0%,特异度为96.1%<sup>[18]</sup>。2020年的一项研究利用蛋白阵列筛选得到I-TAC、I-309、MIG、颗粒溶素、FAP、MEP1B、弗林蛋白酶、LYVE-1组成的八蛋白生物标志物,在试验队列中其区分ATB与LTBI的敏感度为75.86%,特异度为80%<sup>[19]</sup>。2021年的一项研究运用鸟枪法蛋白组学分析了161例受试者的痰液,发现LMNB1、RNASET2、NUCB1、TSPO、LDHB等5种蛋白质的丰度在LTBI组中较阴性社区对照组低,这些蛋白质是诊断LTBI的候选生物标志物<sup>[20]</sup>。2021年的另一项研究通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)对受试者尿液进行分析,发现GPx3、NTM、PVR三蛋白组合可有效区分ATB与LTBI,其特异度为92.3%<sup>[21]</sup>。另外,CD14、S100A蛋白、载脂蛋白、纤维蛋白原、类黏蛋白及血清淀粉样蛋白A等蛋白在ATB患者体内特异性表达,均具有鉴别诊断ATB与LTBI的潜力<sup>[22]</sup>。

质谱等技术的发展促进了蛋白组学生物标志物的发现,但目前不同研究的结果存在较大差异,可能是受到样本的复杂性、翻译后修饰、蛋白丰度差异等多种因素的影响所致。一方面,蛋白组学与其他组学联用可能有助于提高鉴别结核状态的准确性,另一方面,需要对流程进行标准化以增加结果的可重复性,利用ROC曲线评判诊断潜力、利用独立的数据集或外部数据集进行验证不可或缺。LTBI诊断蛋白组学生物标志物总结见表2。

表2 LTBI诊断蛋白组学生物标志物

Tab.2 Proteomic biomarkers for the diagnosis of LTBI

第一作者	年份	样本量	样本	技术	研究地区	蛋白组学生物标志物	敏感度	特异度	其他指标
Young <sup>[16]</sup>	2014	63	尿液	LC-MS/MS	南非	Rv2126c、Rv1759c、Rv1464、Rv3202c、Rv0668、Rv3345c	-	-	-
Cao <sup>[17]</sup>	2018	319	血清	蛋白微阵列	中国北京	Rv2031c、Rv1408、Rv2421c	-	-	AUC: 85.2%、81.5%、79.7%
Sun <sup>[18]</sup>	2018	398	血浆	LC-MS/MS	中国北京	ACT、AGP1、CDH1	81.2%	95.2%	-
Yang <sup>[19]</sup>	2020	630	血液	蛋白阵列	中国深圳	I-TAC、I-309、MIG、颗粒溶素、FAP、MEP1B、弗林蛋白酶、LYVE-1	75.9%	80.0%	-
HaileMariam <sup>[20]</sup>	2021	161	痰液	LC-MS/MS	埃塞俄比亚南奥莫	LMNB1、RNASET2、NUCB1、TSPO、LDHB	-	-	-
Liu <sup>[21]</sup>	2021	196	尿液	LC-MS/MS	中国	GPx3、NTM、PVR	-	92.3%	-

LTBI. 结核潜伏感染; LC-MS/MS. 液相色谱-串联质谱

### 3 预测LTBI进展的相关生物标志物

**3.1 编码RNA** 2016年的一项研究对美国6363例LTBI青少年随访2年,并对46例进展者与107例未进展者进行全血转录组测序,发现63个mRNA的相对表达水平在确诊结核病前1年内预测LTBI进展的敏感度为66.1%,特异度为80.6%<sup>[23]</sup>。2018年的一项研究对4466例非洲LTBI人群随访4年,并对79例进展者与328例未进展者进行RNA测序,发现GAS6、SEPT4、BLK、CD1C组成的生物标志物显著预测了整个试验集的进展,其AUC为67%<sup>[24]</sup>。2020年一项中位随访时间为346 d的研究从英国的333例结核病患者密切接触者中获取血液转录组学数据,发现BATF2、GBP5、SCARF1组成的生物标志物预测LTBI进展的阳性预测值为50%,阴性预测值为99.3%<sup>[25]</sup>。

2020年的一项Meta分析纳入南非、埃塞俄比亚、冈比亚与英国的1126份样本,对17个全血mRNA预测

标志物进行评估,发现其中8个mRNA标志物能预测未来3个月内的结核发病风险,敏感性为47.1%~81.0%,特异性为90.9%~94.8%<sup>[26]</sup>。2021年一项研究对LTBI伴硅沉着病患者随访37个月,通过对2例进展者与匹配的4例未进展者进行RNA测序,发现20个结核病特异性差异表达基因在结核病进展者中明显下调,可用于识别硅沉着病患者LTBI进展的风险<sup>[27]</sup>。

**3.2 非编码RNA** 非编码RNA指不参与蛋白质编码的RNA,近年来作为预测LTBI进展的生物标志物备受关注<sup>[28]</sup>。2018年的一项研究对南非与乌干达结核指示病例的家庭密切接触者血清miRNA测量值进行机器学习分析,发现47个miRNA所组成的特征在一个独立的120人测试组中可显著区分6个月内进展为ATB的家庭接触者与保持健康的家庭接触者,其ROC曲线的AUC为74%<sup>[29]</sup>。2022年的一项研究对7505例LTBI者随访5年,通过对20例LTBI进展者与20例按年龄、性别配比的未进展者的血清进行miRNA测序,发现hsa-miR-451a、hsa-miR-16-5p的精度召回率曲线(precision recall curve, PRC)的AUC分别为86%、87%,调整协变量后,hsa-miR-451a的AUC为78%,有望应用于预测LTBI的进展<sup>[30]</sup>。与LTBI进展相关的转录组学生物标志物总结见表3。

## 4 展望与建议

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)大流行导致结核病的病例报告数大幅减少,有研究表明,全球结核病防控工作倒退约10年,结核病相关的死亡与结构性肺病可能长期增加<sup>[31]</sup>。LTBI的诊治是热点及难点问题,生物标志物有助于早期诊断LTBI患者以及预测LTBI进展,有利于筛选LTBI进展高风险人群并对其进行预防性治疗。因此,高特异度、高敏感度的生物标志物在LTBI诊断中具有广阔的应用前景,但目前关于LTBI生物标志物的研究仍有部分问题亟待解决。

**4.1 研究对象定义及实验检测标准化** 目前,部分探究LTBI生物标志物的人群研究仍然存在着研究对象定义不够标准的问题,对LTBI与ATB的定义不同可能会造成研究间可比性较差。为了便于生物标志物的推广,有必要通过德尔菲法等形成指南与共识,统一研究对象的纳入排除标准。另外,检测平台的不同也会造成研究结果的差异,以二代测序平台为例,Roche 454高通量测序平台读长较长但错误率较高,Illumina Solexa高通量测序平台读长短但错误率较低,因此,研究者应对其检测方法进行详尽的描述,以便后续研究能够进行有效重复。

**4.2 适当增加样本量** 目前报道的探究LTBI生物标志物的研究样本量差异较大,部分研究样本量较小,可能会造成结论冲突、无法反映人群整体真实情况等后果。在筛选LTBI生物标志物的队列研究中,研究对象面临的风险通常较小,因此可以适当增加样本量,以保证试验结论的可靠性。理想的样本量必须足够大,以便能可靠地回答研究提出的相关问题,同时又不能太大而造成浪费,具体可以根据试验设计及统计特征,采用正确的估计方法计算出样本量,然后进行适当调整。

**4.3 进行多中心交叉验证** 一些LTBI生物标志物研究为单中心探索性研究,存在着试验结论可重复性与准确性不高等问题,因此,有必要在不同人群中实施交叉验证。多中心的交叉验证有利于在较短时间内搜集足量的样本,确保样本更具备代表性,提升试验可信性;另外大量临床研究机构与研究者参与研究,有利于提升试验的设计、实施及结果分析水准。

**4.4 提高敏感度及特异度** 预测LTBI进展及鉴别LTBI与ATB的生物标志物的研究还处在较初期阶段,目前发现的一些生物标志物的敏感度及特异度还有待提高。一方面,通过不同的组学方法能筛选出大量潜在的宿主生物标志物,但由于结核病与其他传染病可能具有相似的宿主反应,导致筛选得到的生物标志物诊断结核病的特异度可能不高,因此有必要通过纳入排除标准进一步限制研究人群,从而提高生物标志物的特异度。另一方面,为了切实提高生物标志物的敏感度及特异度,可以进一步研究开发模型算法,基于多组学发掘新的生物标志物。

整合不同来源的样本信息及组学数据(基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等),能够对结核病的疾病过程进行综合分析<sup>[32]</sup>。生物标志物除应用于鉴别ATB与LTBI外,还可用于发病机制、结核病治疗、预测LTBI进展、结核耐药、疫苗保护等方面的研究。总之,随着算法的优化以及转录组学测序、蛋白质检测等技术的进步,未来有望得到可应用于临床的与结核病有关的生物标志物。

表3 与LTBI进展相关的转录组学生物标志物  
Tab.3 Transcriptome biomarkers associated with LTBI progression

第一作者	发表年份	研究地区	年龄	病例/对照	样本量	HIV情况	随访时间	转录组学生物标志物	敏感度(%)	特异度(%)	其他指标
Zak <sup>[23]</sup>	2016	南非	12~18岁	46/107	6363	阴性	2年	ANKRD22, APOL1, BATF2, ETV7, FCGRIA, FCGR1B, CBP1, CBP2, CBP4, CBP5, SCARF1, SEPT4, SERPING1, STAT1, TAP1, TRAFD1	66.1	80.6	
Suliman <sup>[24]</sup>	2018	非洲	10~60岁	79/328	6363	阴性	2年	GAS6, SEPT4, BLK, CD1C	-	-	AUC: 67.0%
Roe <sup>[25]</sup>	2020	英国伦敦	26~47岁	6/-	333	阴性	346 d	BATF2, GBP5, SCARF1	-	-	PPV: 50.0%, NPV: 99.3%
Gupta <sup>[26]</sup>	2020	南非、埃塞俄比亚、冈比亚、英国	青少年及成年人	15/778	905	阳性及阴性	2年内	BATF2, Gliddon3, Kaforou25, Roe3, Sweeney3, Suliman2, Suliman4, Zak16	67.0, 52.0, 62.0, 62.0, 81.0, 53.0, 47.0, 66.1	93.0, 94.0, 94.0, 94.0, 91.0, 94.0, 95.0, 94.0	
Ruan <sup>[27]</sup>	2021	中国浙江	18~65岁	2/4	513	阴性	37个月	IFNG, EDN1, MT2A, SLC11A1, CD274, IL1B, PDCD1LG2, LTA, ICAMI, CXCL16, GBP6, TLR2, CCL3, SOCS3, TNF, GAPDH, PTAFR, HCK, IL10, RIPK2	-	-	-
Duffy <sup>[29]</sup>	2018	南非、乌干达	成年人	48/138	1696	阴性	2年	miR-21-5p, miR-484, miR-148b-3p等47个miRNA	-	-	AUC: 74.0%
Xin <sup>[30]</sup>	2022	中国	≥5岁	20/20	7505	未提及	5年	has-miR-451a, has-miR-16-5p下调	-	-	AUC: 78.0%

LTBI. 结核潜伏感染; HIV. 人类免疫缺陷病毒; AUC. 受试者工作特征曲线下面积; PPV. 阳性预测值; NPV. 阴性预测值; Gupta等<sup>[26]</sup>的研究中病例/对照数量、敏感度与特异度均为0-3个月内诊断结核的数据, “15/778”包括生物标志物Anderson38、BATF2、Gjoen7、Gliddon3、Huang11、Kaforou25、Maertzdorf4、NPC2、Qian17、Rajan5、Roe3、Sweeney3、Walter45

## 【参考文献】

- [1] Wang MQ, Ren RL, Zhang WX, *et al.* Clinical characteristics and prognosis analysis of patients with end-stage renal disease in maintenance hemodialysis and complicated with pathogen-positive and -negative pulmonary tuberculosis[J]. *Med J Chin PLA*, 2022, 47(4): 375-381. [王妙琴, 任瑞霖, 张五星, 等. 终末期肾病维持性血液透析患者并发病原体阳性和阴性肺结核的临床特点及预后分析[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(4): 375-381.]
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021[R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [3] Gao L, Zhang H, Hu MG, *et al.* Estimation of the national burden on latent tuberculosis infection based a multi-center epidemiological survey and the space statistics model[J]. *Chin J Antitubercul*, 2022, 44(1): 54-59. [高磊, 张慧, 胡茂桂, 等. 基于多中心调查数据和空间统计模型的全中国结核分枝杆菌潜伏感染率估算[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(1): 54-59.]
- [4] Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Ivanova D, *et al.* Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208705.
- [5] Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, *et al.* Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon  $\gamma$  release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(4): 259-268.
- [6] Lu SH, Lu W. Expert consensus of clinical application of the recombinant Mycobacterium tuberculosis fusion protein (EC)[J]. *Chin J Antitubercul*, 2020, 42(8): 761-768. [卢水华, 陆伟. 重组结核杆菌融合蛋白(EC)临床应用专家共识[J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(8): 761-768.]
- [7] Gong WP, Wu XQ. Differential diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis: a key to a successful tuberculosis control strategy[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 745592.
- [8] Starshinova A, Dovgalyk I, Malkova A, *et al.* Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (Meta-analysis)[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2020, 9(4): 335-346.
- [9] Krutikov M, Faust L, Nikolayevskyy V, *et al.* The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based *in vitro* interferon- $\gamma$  release assays: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(2): 250-264.
- [10] Huang XY, Zhu CZ, Pang Y, *et al.* Quantitative proteomic analysis of ofloxacin resistant and sensitive clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis[J]. *Med J Chin PLA*, 2014, 39(9): 703-708. [黄香玉, 朱传智, 逢宇, 等. 结核分枝杆菌氧氟沙星耐药和敏感临床分离株的定量蛋白质组学分析[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(9): 703-708.]
- [11] Walter ND, Miller MA, Vasquez J, *et al.* Blood transcriptional biomarkers for active tuberculosis among patients in the United States: a case-control study with systematic cross-classifier evaluation[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(2): 274-282.
- [12] Lyu LN, Zhang XL, Li CD, *et al.* Small RNA profiles of serum exosomes derived from individuals with latent and active tuberculosis[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1174.
- [13] Estévez O, Anibarro L, Garet E, *et al.* An RNA-seq based machine learning approach identifies latent tuberculosis patients with an active tuberculosis profile[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1470.
- [14] Gliddon HD, Kaforou M, Alikian M, *et al.* Identification of reduced host transcriptomic signatures for tuberculosis disease and digital PCR-based validation and quantification[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637164.
- [15] Walzl G, McNERney R, du Plessis N, *et al.* Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(7): e199-e210.
- [16] Young BL, Mlamba Z, Gqamana PP, *et al.* The identification of tuberculosis biomarkers in human urine samples[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(6): 1719-1729.
- [17] Cao SH, Chen YQ, Sun Y, *et al.* Screening of serum biomarkers for distinguishing between latent and active tuberculosis using proteome microarray[J]. *Biomed Environ Sci*, 2018, 31(7): 515-526.
- [18] Sun HS, Pan LP, Jia HY, *et al.* Label-free quantitative proteomics identifies novel plasma biomarkers for distinguishing pulmonary tuberculosis and latent infection[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1267.
- [19] Yang Q, Chen Q, Zhang M, *et al.* Identification of eight-protein biosignature for diagnosis of tuberculosis[J]. *Thorax*, 2020, 75(7): 576-583.
- [20] HaileMariam M, Yu YB, Singh H, *et al.* Protein and microbial biomarkers in sputum discern acute and latent tuberculosis in investigation of pastoral Ethiopian cohort[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 595554.
- [21] Liu L, Deng J, Yang Q, *et al.* Urinary proteomic analysis to identify a potential protein biomarker panel for the diagnosis of tuberculosis[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(8):1073-1083.
- [22] Haas CT, Roe JK, Pollara G, *et al.* Diagnostic 'omics' for active tuberculosis[J]. *BMC Med*, 2016, 14: 37.
- [23] Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ, *et al.* A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10035): 2312-2322.
- [24] Suliman S, Thompson EG, Sutherland J, *et al.* Four-gene pan-African blood signature predicts progression to tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(9): 1198-1208.
- [25] Roe J, Venturini C, Gupta RK, *et al.* Blood transcriptomic stratification of short-term risk in contacts of tuberculosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(5): 731-737.
- [26] Gupta RK, Turner CT, Venturini C, *et al.* Concise whole blood transcriptional signatures for incipient tuberculosis: a systematic review and

- patient-level pooled Meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 395-406.
- [27] Ruan QL, Yang QL, Gao YX, *et al.* Transcriptional signatures of human peripheral blood mononuclear cells can identify the risk of tuberculosis progression from latent infection among individuals with silicosis[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 1536-1544.
- [28] Gao SH, Zhao JW. Research progress of exosomal non-coding RNA as potential biomarkers of tuberculosis[J]. *Chin J Antitubercul*, 2020, 42(3): 282-285. [高书慧, 赵俊伟. 外泌体非编码RNA作为结核病诊断潜在生物标志物的研究进展[J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(3): 282-285.]
- [29] Duffy FJ, Thompson E, Downing K, *et al.* A serum circulating miRNA signature for short-term risk of progression to active tuberculosis among household contacts[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 661.
- [30] Xin HN, Cao XF, Du Y, *et al.* The association between circulating microRNAs and the risk of active disease development from latent tuberculosis infection: a nested case-control study[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e0262521.
- [31] Dheda K, Perumal T, Moultrie H, *et al.* The intersecting pandemics of tuberculosis and COVID-19: population-level and patient-level impact, clinical presentation, and corrective interventions[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(6): 603-622.
- [32] Martínez-Pérez A, Estévez O, González-Fernández Á. Contribution and future of high-throughput transcriptomics in battling tuberculosis[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 835620.

(责任编辑: 熊晓然)