



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

活动性结核病候选血清学诊断标志物的研究进展

李倩钰¹, 徐鹏², 陈玲¹

【摘要】 结核病是由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病。我国是结核病高负担国家, 目前新发结核病患者人数已位居全球第三。活动性结核病(ATB)患者是结核病的主要传染源, 因此快速、准确地诊断ATB对于控制疾病传播和提高治疗效果尤为重要。相对于影像学 and 细菌学检查, 血清学检测具有特异性更高、耗时更短等优点, 而寻找可靠的血清学诊断标志物对于建立有效的ATB血清学检测方法十分关键。因此, 本文对抗原、抗体、微小RNA(miRNA)及细胞因子等血清学诊断标志物对ATB的诊断价值进行综述。

【关键词】 医院, 慢性病; 活动性结核病; 生物标志物; 血清学; 综述

【中图分类号】 R 197.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.125

李倩钰, 徐鹏, 陈玲. 活动性结核病候选血清学诊断标志物的研究进展[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2021, 29(6): 17-21. [www.syxnf.net]

LI Q Y, XU P, CHEN L. Research progress of potential diagnostic markers for active tuberculosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(6): 17-21.

Research Progress of Potential Diagnostic Markers for Active Tuberculosis LI Qianyu¹, XU Peng², CHEN Ling¹

1. Tuberculosis Division, Second Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

2. Key Laboratory of Characteristic Infectious Disease & Bio-safety Development of Guizhou Province Education Department/Institute of Life Sciences, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: CHEN Ling, E-mail: Lingjuncd@163.com

【Abstract】 Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis. China is a high TB burden country and has the third number of new TB patients in the world. The patients with active tuberculosis (ATB) are the main source of this disease transmission. Therefore, rapid and accurate identification of ATB is important for controlling transmission and improving treatment. Compared with imaging and bacteriological tests, serological detection has the advantages of higher specificity and shorter time consumption, so finding reliable serum diagnostic markers is crucial to establish an effective serological detection method for ATB. Therefore, this article reviewed the diagnostic value of serum biomarkers, such as antigen, antibody, microRNA (miRNA) and cytokines for ATB.

【Key words】 Hospitals, chronic disease; Active tuberculosis; Biomarker; Serology; Review

结核病是一种由结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis, Mtb)所致的慢性传染性疾病。Mtb 传染性强, 主要经空气-飞沫传播, 当结核病患者通过咳嗽等方式将病原菌排入空气并被他人吸入时, 就有可能发生 Mtb 感染, 但并非所有 Mtb 感染者会进展为结核病, 多数 Mtb 感染者并不发病, 该状态称为结核潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI), 仅有 5%~10% 的 Mtb 感染者疾病会进展为活动性结核病(active tuberculosis, ATB)^[1]。ATB 的发病部

位通常在肺部(肺结核病), 但也可能是其他器官(肺外结核病)。

我国作为结核病高负担国家, 2020 年 WHO 全球结核病报告显示, 中国新发结核病患者约 80 万例, 居全球第三位^[2]。病原学诊断是结核病诊断的重要标准, 然而目前我国结核病的病原学诊断正确率不到 50%^[2]。Mtb 涂片方法相对简单, 但诊断灵敏度不高, 细菌培养虽是临床诊断结核病的“金标准”, 但耗时长, 且只能检测活菌^[3]; 基于分子诊断的利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术快速、灵敏度高, 但检测成本高, 因此临床应用受限^[4]。另外, 病原学检查均需要痰液、病灶组织等样本, 对于不易获得样本的肺外结核病或无痰患者以及痰菌学检查阴性或菌量无法达到检测阈值的 ATB 患者存在局限性^[5]。因此, 多数结核病患者依赖于影像学检查、医生的临床经验及血清学检查进行诊断, 其中影像

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81760003); 贵州省科技厅基础研究计划重点项目(黔科合基础[2019]1465号)

1.563003 贵州省遵义市, 遵义医科大学附属医院呼吸与危重症医学科呼吸二科结核病区

2.563000 贵州省遵义市, 遵义医科大学生命科学研究院 贵州省普通高等学校传染病与生物安全特色重点实验室

通信作者: 陈玲, E-mail: Lingjuncd@163.com

学检查受医生临床经验的影响较大,较为主观,易造成误诊、漏诊。

基于诊断标志物的免疫血清学方法有望成为弥补病原学和影像学诊断不足的一种 ATB 的有效诊断方法,其兼顾快速和准确性。在目前的检测方法中,结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin test, TST) 存在与包括卡介苗 (bacille de calmette guerin, BCG) 在内的其他分枝杆菌的交叉反应,特异度较低; γ -干扰素释放试验 (interferon gamma release assays, IGRAs) 是一种新型体外 T 细胞免疫检测试验,可有效诊断 Mtb 感染,具有较 TST 更高的灵敏度和特异度,但无法鉴别诊断 ATB 与 LTBI^[3, 6-11],上述血清学检测方法的问题均在于诊断标志物的特异度和/或灵敏度不高。因此,寻找可靠的诊断标志物,对于建立有效的 ATB 血清学检测方法非常关键。故本文对抗原、抗体、细胞因子及 miRNA 等候选血清学标志物诊断 ATB 的价值进行综述。

1 ATB 候选血清学抗原、抗体标志物

机体在感染 Mtb 后可首先产生 Mtb 抗原,因此 ATB 患者病灶内 Mtb 不断繁殖、播散,进而产生大量的 Mtb 抗原,反复刺激机体 B 淋巴细胞分化成浆细胞,进而产生特异性抗体^[3],包括免疫球蛋白 (Ig) E、IgG 和 IgM 等,而特异性抗体水平可能与致病菌载量有关。IgG 是人体体液中分布最广泛的一种抗体,成为抗体检测的主要指标。目前酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 已广泛用于血清学标志物的检测^[9, 12]。

1.1 ATB 主要特异性抗原标志物

1.1.1 38 kD 蛋白 38 kD 蛋白是目前被研究较多的一种 Mtb 抗原,其是细胞膜的组成成分,参与磷酸盐转运,含有特异性的 B 细胞和 T 细胞抗原决定簇,可诱导早期免疫反应^[13-14]。有研究表明,38 kD 蛋白鉴别诊断 ATB 与 LTBI 的灵敏度为 50.0%,特异度为 95.5%^[2];另有研究表明,38 kD 蛋白鉴别诊断 ATB 与 LTBI 的灵敏度为 74.7%、特异度为 69.4%^[15]。综上,38 kD 蛋白具有潜在的诊断价值。

1.1.2 MPT32 (Rv1860) Mtb 的 B 细胞抗原 MPT32 (Rv1860) 是富含丙氨酸和脯氨酸的 Mtb 分泌蛋白,具有纤连蛋白的结构域。MPT32 (Rv1860) 可诱发细胞免疫反应,是由 Mtb 分泌的主要抗原,在免疫系统清除 Mtb 的过程中具有重要作用。PATHAKUMARI 等^[3]用 MPT32 检测 ATB 患者与健康人群的血清抗体水平,结果显示,MPT32 抗原诊断 ATB 的灵敏度、特异度分别为 38.89%、95.56%,推测 MPT32 (Rv1860) 有望成为 ATB 的诊断标志物。

1.1.3 Ag85 复合物 除 38 kD 蛋白、MPT32 (Rv1860) 外,Mtb 分泌蛋白的主要成分还包括 Ag85 复合物,其是由 Ag85a、Ag85b 和 Ag85c 组成,对纤维连接蛋白具有高度亲和力,并具有维持细胞壁完整性的分枝酰转移酶活性的作用^[16-17]。其中 Ag85a (Rv0934c) 是一种具有免疫优势的抗原,可诱导机体产生强烈的细胞免疫反应,促进巨噬细胞的杀伤作用^[18]。有研究表明,Ag85a 抗原检测 ATB 的灵敏度为 33.33%,特异度为 95.56%^[2]。

1.2 ATB 其他特异性抗原标志物 针对 ATB 诊断性抗原候选

标志物的筛选一直是结核病诊断研究的重点。一项研究比较 ATB 患者与 LTBI 者血清,其通过 Mtb 抗原免疫原性的研究,利用 4 262 个 Mtb 蛋白质制备芯片筛选并发现了 3 个具有 ATB 潜在诊断价值的 Mtb 抗原——Rv1408、Rv2031c 和 Rv2421c,其中 Rv2031c 是一种毒素和抗毒素相关蛋白,Rv1408 参与硝酸盐/亚硝酸盐代谢,而 Rv1408、Rv2421c 均参与 Mtb 的中间代谢和呼吸过程^[19]。另一项关于 ATB 诊断标志物的研究首先从 4 000 多个 Mtb 蛋白中初步筛选出 100 个具有潜在诊断价值的 Mtb 蛋白,然后制备微蛋白芯片,并比较 ATB 患者、LTBI 者和健康人群血清中抗原,最终筛选出 5 个具有 ATB 潜在诊断价值的抗原——MT1560.1、Rv0049、Rv0270、Rv1597 和 Rv3480c^[20],其中 Rv0270 是长链脂酰辅酶 A 连接酶 D2 (long-chain fatty Acyl-CoA ligase D2, FadD2) 相关蛋白^[21],在 Mtb 脂质代谢过程中发挥重要作用,有利于潜伏感染期间 Mtb 的生存;Rv3480c 是一种甘油二酯酰基转移酶,是一种 Mtb 分泌蛋白,可能参与了 Mtb 休眠状态下的能量供应^[22-24]。这些研究所筛选出的 ATB 潜在诊断抗原,并未出现相同抗体,这可能是由于 Mtb 菌株差异或人群遗传、背景差异导致的免疫水平差异,且上述抗原是否可应用于临床检测还需要不同地区更多的临床数据进行研究。

1.3 ATB 主要特异性抗原标志物的联合应用 有研究结果显示,相比健康人群,结核特异性抗原 38 kDa 蛋白、MPT32 (Rv1860) 和 Ag85a 复合物联合检测 ATB 患者的血清抗体 IgG 表达水平平均升高^[3, 25]。38 kD 蛋白、MPT32 (Rv1860) 和 Ag85a 复合物诊断 ATB 的特异度均较高,但灵敏度低^[9],推测上述抗原联合检测的效果可能更好。有研究显示,38 kD 蛋白联合 MPT32 (Rv1860) 鉴别诊断 ATB 的灵敏度为 68.0%,特异度为 92.2%;而 38 kD 蛋白、MPT32 (Rv1860) 及 Ag85a 复合物联合鉴别诊断 ATB 的灵敏度为 71.1%,特异度为 88.8%^[3]。可见 38 kD 蛋白、MPT32 (Rv1860) 及 Ag85a 复合物联合诊断 ATB 的灵敏度更高,但并未明显提高特异度。

2 其他 ATB 候选血清学标志物

2.1 微小 RNA (microRNA, miRNA) 候选标志物 研究发现,miRNA 是一种单链非编码的小分子 RNA,参与机体包括早期发育、细胞增殖、细胞凋亡、代谢 (包括脂肪酸代谢、糖代谢和氨基酸代谢多个关键代谢途径) 等一系列过程^[2]。多项研究表明,miRNA 参与调节 Mtb 感染的炎症过程^[6, 26-28]。有报道发现,miR-29a 可通过靶向作用 Caspase 7 通路来影响感染 Mtb 的巨噬细胞的凋亡^[29-30];miR-26a-5p 被证明可通过作用于 Kruppel-like 转录因子 4 来调节巨噬细胞极化和 Mtb 向溶酶体的转运^[30];miR-27b 可导致巨噬细胞向泡沫细胞转化,进而影响 Mtb 患者的生存^[30]。这些研究提示 miRNA 与 Mtb 在宿主体内活动有关,对宿主 miRNA 表达产生影响。

FU 等^[26]通过 miRNA 芯片检测 ATB 患者、LTBI 者与健康人群的血清 miRNA 表达水平,结果显示,miRNA 在 ATB 患者中呈高表达,且 miR-29a 诊断 ATB 的灵敏度为 83.0%,特异度为 80.0%;此外,miR-29a 在 ATB 患者痰液中也呈较高表达;与健康人群相比,ATB 患者血清、痰液 miR-29a

表达水平分别增高 11.9 倍、5.2 倍。ALIPOOR 等^[31]研究表明, ATB 患者 miRNA 水平与细菌载量有关。另有研究表明, ATB 患者血清 miR-93、miR-144、miR-196b、miR-361-5p、miR-365 表达水平升高, miR-518a、miR-520a、miR-526、miR-221 表达水平降低^[32-38]。但 miRNA 对 ATB 是否具有诊断价值仍需进一步研究验证。

2.2 细胞因子候选标志物 细胞因子是检测感染性疾病的重要手段。在结核病领域, 基于检测干扰素(interferon, IFN)- γ 的 IGRAs 方法, 可有效诊断 Mtb 感染, 但无法区分 LTBI 与 ATB。但机体在感染 Mtb 后释放的细胞因子除 IFN- γ 外, 还有白介素(interleukin, IL)等其他具有免疫调节功能的细胞因子, 其均有望成为诊断 ATB 的标志物。

国内研究显示, ATB 患者血浆 IL-8、干扰素诱导蛋白 10(interferon-inducible protein-10, IP-10)、巨噬细胞炎性蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α)、可溶性白介素 2 受体 α (soluble interleukin-2 receptor α , sIL-2R α) 和抗原刺激后 IL-8、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、单核细胞趋化因子 3(monocyte chemoattractant protein-3, MCP-3)水平高于 LTBI 患者及健康人群, 上述指标预测 ATB 的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.80、0.86、0.75、0.85、0.83、0.81、0.75, 均具有一定诊断价值^[39]。另有研究发现, 受 Mtb 的 Rv0183 蛋白刺激后人全血分泌的 IL-6 同样具有诊断价值, 其在 ATB 患者中的表达水平高于 LTBI 患者、健康人群, 其预测 ATB 的特异度和灵敏度均超过 80%^[39]。

IL-37 是 IL 家族的新成员^[40-43]。ATB 患者体内 Mtb 可大量繁殖, 机体巨噬细胞在识别该病原菌后可释放大量 IL-37, 而 IL-37 过表达可抑制巨噬细胞分泌活性, 进而发挥促进炎症的作用, 还可诱导调节 T 淋巴细胞和破坏效应 T 淋巴细胞功能^[42-44]。研究表明, 与健康人群相比, ATB 患者血清 IL-37 水平明显增高, 且 IL-37 水平与 ATB 相关^[42]; 另有研究发现, 高水平 IL-37 与咳嗽、发热等结核中毒症状相关^[44]。

3 小结与展望

全球 LTBI 患者约有 20 亿, 其中 5%~10% 患者在感染后 2~5 年发展为 ATB^[1]。一般情况下, ATB 患者局部组织炎症反应程度可随细菌载量增加而加重, 肺部病变更易形成空洞, 进而发展为具有高度传染性的空洞性肺结核。因此, 准确诊断 ATB 对于治疗和控制结核病尤为重要。血清学诊断结果客观, 不易受医生临床经验的影响, 灵敏度和特异度均较高, 且取材方便、检测快速, 较适用于不易获取样本的肺外结核患者及体内菌量无法达到检测阈值的 ATB 患者。此外, 血清学检测可提高 ATB 的诊断率。目前血清学诊断仍是结核病检测方法相关研究的热点, 抗原、抗体、miRNA 及细胞因子均有其自身的特点, 将是今后血清学检测探索的方向。

作者贡献: 李倩钰进行文章的构思与设计, 文章的可行性分析, 文献/资料收集、整理, 撰写论文; 李倩钰、徐鹏进行论文及英文的修订; 陈玲负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 贺建清, 张苗苗, 吴寿全. 结核潜伏感染进展到活动性结核病的组学进展 [J]. 华西医学, 2018, 33(8): 1028-1032. DOI: 10.7507/1002-0179.201808022.
- [2] HE J Q, ZHANG M M, WU S Q. Research progress on omics studies of latent tuberculosis infection advancing to active tuberculosis [J]. West China Medical Journal, 2018, 33(8): 1028-1032. DOI: 10.7507/1002-0179.201808022.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [J]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [4] PATHAKUMARI B, PRABHAVATHI M, ANBARASU D, et al. Dynamic IgG antibody response to immunodominant antigens of M.tuberculosis for active TB diagnosis in high endemic settings [J]. Clin Chim Acta, 2016, 461: 25-33. DOI: 10.1016/j.cca.2016.06.033.
- [5] 张倩, 朱晓彬, 李晓宁, 等. GeneXpert MTB/RIF 技术检测结核分枝杆菌的应用评价 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2019, 40(6): 932-935. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2019.0535.
- [6] ZHANG Q, ZHU X B, LI X N, et al. Application evaluation of GeneXpert MTB/RIF technology in the detection of Mycobacterium tuberculosis [J]. Medical Journal of Wuhan University, 2019, 40(6): 932-935. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2019.0535.
- [7] ESTÉVEZ O, ANIBARRO L, GARET E, et al. Identification of candidate host serum and saliva biomarkers for a better diagnosis of active and latent tuberculosis infection [J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0235859. DOI: 10.1371/journal.pone.0235859.
- [8] CHO Y, PARK Y, SIM B, et al. Identification of serum biomarkers for active pulmonary tuberculosis using a targeted metabolomics approach [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 3825. DOI: 10.1038/s41598-020-60669-0.
- [9] 陈晶, 张裕娴, 芮勇宇. γ 干扰素释放试验在结核病诊断中的应用价值 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 255-258. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.03.004.
- [10] CHEN J, ZHANG Y X, RUI Y Y. Diagnostic value of interferon- γ release assay in tuberculosis [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(3): 255-258. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.03.004.
- [11] HAAS M K, BELKNAP R W. Diagnostic tests for latent tuberculosis infection [J]. Clin Chest Med, 2019, 40(4): 829-837. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.007.
- [12] 潘卫. 结核血清学诊断的现状与挑战 [J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(1): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2015.01.002.
- [13] 朱洪柱. γ 干扰素释放试验与结核菌素试验在肺外结核临床诊断中的价值对照研究 [J]. 当代医学, 2020, 26(33): 75-77. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.33.031.
- [14] ZHU H Z. Comparison of whole blood interferon gamma release test and tuberculosis test in clinical diagnosis of extrapulmonary tuberculosis [J]. Contemporary Medicine, 2020, 26(33): 75-77. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.33.031.
- [15] MATEOS J, ESTÉVEZ O, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ Á, et al.

- Serum proteomics of active tuberculosis patients and contacts reveals unique processes activated during *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 3844. DOI: 10.1038/s41598-020-60753-5.
- [12] AGRANOFF D, FERNANDEZ-REYES D, PAPAPOPOULOS M C, et al. Identification of diagnostic markers for tuberculosis by proteomic fingerprinting of serum [J]. *Lancet*, 2006, 368 (9540): 1012-1021. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69342-2.
- [13] LIU S D, ZHANG S M, WANG H, et al. Identification of HLA-DRB1*09: 01-restricted *Mycobacterium tuberculosis* CD₄⁺ T-cell epitopes [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590 (24): 4541-4549. DOI: 10.1002/1873-3468.12478.
- [14] PHILIPS J A, ERNST J D. Tuberculosis pathogenesis and immunity [J]. *Annu Rev Pathol*, 2012, 7: 353-384. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011811-132458.
- [15] 刘毅, 张旭霞, 张雨晴, 等. 结核分枝杆菌 38 kD、MPT64 和 HBHA 蛋白血清学诊断价值综合分析 [C] // 中国医疗保健国际交流促进会结核病分会基础和临床学组, 解放军第三〇九医院全军结核病研究所, 《中国防痨杂志》期刊社. 全国结核病诊疗与防控暨第二届中西医结合治疗基础与临床新进展研讨会资料汇编. 2017: 5.
- [16] JAIN R, DEY B, DHAR N, et al. Enhanced and enduring protection against tuberculosis by recombinant BCG-Ag85C and its association with modulation of cytokine profile in lung [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (12): e3869. DOI: 10.1371/journal.pone.0003869.
- [17] 徐正中, 胡婷, 刘泽, 等. 用小鼠模型分析可溶性表达结核分枝杆菌 Ag85A 的免疫原性 [J]. *微生物学报*, 2016, 56 (5): 804-813. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20150313.
- [18] DEENADAYALAN A, HEASLIP D, RAJENDIRAN A A, et al. Immunoproteomic identification of human T cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis* that differentiate healthy contacts from tuberculosis patients [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9 (3): 538-549. DOI: 10.1074/mcp.m900299-mcp200.
- [19] CAO S H, CHEN Y Q, 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. DOI: 10.3967/bes2018.069.
- [20] PENG Z L, CHEN L, ZHANG H. Serum proteomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* antigens for discriminating active tuberculosis from latent infection [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (3): 300060520910042. DOI: 10.1177/0300060520910042.
- [21] 曹志敏, 陈玲. 结核分枝杆菌吡嗪酰胺耐药相关基因研究进展 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2017, 33 (10): 923-926. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2017.10.015.
- CAO Z M, CHEN L. Research progress of association between gene mutation and pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2017, 33 (10): 923-926. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2017.10.015.
- [22] 文强, 唐明美, 陈玲, 等. 结核分枝杆菌包涵体蛋白 Rv3480c 的克隆、表达与纯化 [J]. *遵义医学院学报*, 2017, 40 (4): 401-404, 409. DOI: 10.14169/j.cnki.zunyiixuebao.2017.0089.
- WEN Q, TANG M M, CHEN L, et al. Cloning, expression and purification of the Rv3480c inclusion body protein of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Journal of Zunyi Medical University*, 2017, 40 (4): 401-404, 409. DOI: 10.14169/j.cnki.zunyiixuebao.2017.0089.
- [23] 唐明美. 活动性结核病特异性生物标志物的筛选及 Rv3480c 的克隆、表达与纯化 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2017.
- [24] MÓDOLO D G, HORN C S, SOARES J S M, et al. Transgenic *Nicotiana tabacum* seeds expressing the *Mycobacterium tuberculosis* alanine- and proline-rich antigen [J]. *AMB Express*, 2018, 8 (1): 178. DOI: 10.1186/s13568-018-0708-y.
- [25] 黄银娜. 结核感染 T 细胞斑点试验、结核分枝杆菌抗体检查应用于肺结核患者诊断中的价值对比 [J]. *中国医学创新*, 2020, 17 (35): 133-136. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.35.033.
- HUANG Y N. Comparison of the value of T-SPOT.TB test and *Mycobacterium tuberculosis* antibodies test in the diagnosis of tuberculosis patients [J]. *Medical Innovation of China*, 2020, 17 (35): 133-136. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.35.033.
- [26] FU Y R, YI Z J, WU X Y, et al. Circulating microRNAs in patients with active pulmonary tuberculosis [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49 (12): 4246-4251. DOI: 10.1128/JCM.05459-11.
- [27] BIADGLEGNE F, KÖNIG B, RODLOFF A C, et al. Composition and clinical significance of exosomes in tuberculosis: a systematic literature review [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (1): E145. DOI: 10.3390/jcm10010145.
- [28] NDZI E N, NKENFOU C N, MEKUE L M, et al. MicroRNA hsa-miR-29a-3p is a plasma biomarker for the differential diagnosis and monitoring of tuberculosis [J]. *Tuberculosis: Edinb*, 2019, 114: 69-76. DOI: 10.1016/j.tube.2018.12.001.
- [29] NEMES E, GELDENHUYS H, ROZOT V, et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4: IC31 vaccine or BCG revaccination [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (2): 138-149. DOI: 10.1056/NEJMoa1714021.
- [30] LYU L N, ZHANG X L, LI C D, et al. Small RNA profiles of serum exosomes derived from individuals with latent and active tuberculosis [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1174. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01174.
- [31] ALIPOOR S D, TABARSI P, VARAHRAM M, et al. Serum exosomal miRNAs are associated with active pulmonary tuberculosis [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 1907426. DOI: 10.1155/2019/1907426.
- [32] GALLO A, TANDON M, ALEVIZOS I, et al. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (3): e30679. DOI: 10.1371/journal.pone.0030679.
- [33] ZHANG H T, SUN Z G, WEI W J, et al. Identification of serum

- microRNA biomarkers for tuberculosis using RNA-seq [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e88909. DOI: 10.1371/journal.pone.0088909.
- [34] ZHANG X, GUO J, FAN S F, et al. Screening and identification of six serum microRNAs as novel potential combination biomarkers for pulmonary tuberculosis diagnosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e81076. DOI: 10.1371/journal.pone.0081076.
- [35] QI Y, CUI L, GE Y, et al. Altered serum microRNAs as biomarkers for the early diagnosis of pulmonary tuberculosis infection [J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 384. DOI: 10.1186/1471-2334-12-384.
- [36] ZHANG Q, WANG Y, LIANG J, et al. Bioinformatics analysis to identify the critical genes, microRNAs and long noncoding RNAs in melanoma [J]. *Medicine: Madr*, 2017, 96 (29): e7497. DOI: 10.1097/md.00000000000007497.
- [37] 吕艳. 肺结核患者痰液及血清 microRNA-144 水平变化研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [38] 尚晓倩, 赵慧, 马秀敏, 等. microRNA 与结核分枝杆菌感染的致病机制研究进展 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (3): 477-480. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-174265.
- SHANG X Q, ZHAO H, MA X M, et al. Research progress in microRNAs and the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2019, 29 (3): 477-480. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-174265.
- [39] 刘永亮. 活动性结核标志物的筛选和初步评价 [D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- [40] YAO X, LIU Y, LIU Y, et al. Multiplex analysis of plasma cytokines/chemokines showing different immune responses in active TB patients, latent TB infection and healthy participants [J]. *Tuberculosis: Edinb*, 2017, 107: 88-94. DOI: 10.1016/j.tube.2017.07.013.
- [41] 李晓非, 黄山, 梁桂亮, 等. 细胞因子联合检测对活动性结核与潜伏性结核鉴别诊断的预测价值分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26 (20): 34-39. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.20.008.
- LI X F, HUANG S, LIANG G L, et al. Application of combined CKs to differentiate active and latent tuberculosis infection [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2016, 26 (20): 34-39. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.20.008.
- [42] ALLAM G, GABER A M, OTHMAN S I, et al. The potential role of interleukin-37 in infectious diseases [J]. *Int Rev Immunol*, 2020, 39 (1): 3-10. DOI: 10.1080/08830185.2019.1677644.
- [43] JIA H L, LIU J, HAN B. Reviews of interleukin-37: functions, receptors, and roles in diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3058640. DOI: 10.1155/2018/3058640.
- [44] ALLAM G, MOHAMED I A A, ALSWAT K A, et al. Association of IL-37 gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis in Saudi subjects [J]. *Microbiol Immunol*, 2016, 60 (11): 778-786. DOI: 10.1111/1348-0421.12444.
- (收稿日期: 2021-03-06; 修回日期: 2021-05-06)
(本文编辑: 李越娜)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑血管肺病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版及减免版面费等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南 / 指南解读、述评、Meta 分析 / 系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后 1~2 个月优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金项目支持文章,其中确有重大影响力者缴费后 1~2 个月内优先出版;
- (3) 省级基金项目支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种 / 一组疾病规律的专题研究(由 4~6 篇文章组成)缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发 / 研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖博士生毕业论文(须附导师推荐意见)缴费后 2~3 个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网 (www.syxnf.net) “作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制 15~30 d 以内,并可申请减免版面费、网络首发等,未尽事宜详询电话: 18833006545/0310-2067168, 微信号: zuozhequn, E-mail: syxnfghzz@chinagp.net.cn。

(本刊编辑部)