

· 指南 · 规范 · 共识 ·

结核病宿主来源生物标志物的诊断应用 专家共识

江西省胸科医院/江西省卫生健康结核病重点实验室 广州国家实验室 中国防痨协会

【摘要】 结核病是严重威胁人类健康的重大传染病之一, 尽管全球已在防控方面取得了一定进展, 但其发病率和死亡率仍居高不下, 我国防控形势依然严峻, 对公共卫生构成巨大挑战。在结核病诊疗过程中, 结核分枝杆菌潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)的发病风险评估、活动性结核病(active tuberculosis, ATB)的早期发现及抗结核治疗的监测等方面, 仍是亟待解决的临床难点。生物标志物作为反映机体病理和免疫应答过程的客观指标, 对优化诊断、指导个体化治疗至关重要。为此, 中国防痨协会、广州国家实验室与江西省胸科医院联合组织国内相关领域专家, 结合国内外最新进展及我国国情, 制定《结核病宿主来源生物标志物诊断应用专家共识》。本共识重点聚焦于宿主来源的生物标志物, 系统梳理了基于细胞免疫应答、宿主基因表达谱、细胞因子等在结核病诊疗中的应用现状与证据, 并针对 LTBI 诊断与进展风险评估、ATB 早期诊断与鉴别诊断、耐药结核病识别、治疗反应动态监测及复发风险预测等关键临床问题, 基于循证医学的原则提出了具体的推荐意见和实用建议。本共识旨在为我国临床医师、检验人员和公共卫生人员在结核病生物标志物的科学选择、规范应用和准确解读方面提供指导, 以期提升我国结核病诊疗防控水平。

【关键词】 分枝杆菌, 结核; 感染; 生物学标记; 诊断, 鉴别; 总结性报告(主题)

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20250426

【中图分类号】 R52

Expert consensus on the application of host biomarkers for tuberculosis Jiangxi Chest Hospital / Jiangxi Provincial Key Laboratory of Tuberculosis, Guangzhou National Laboratory, Chinese Antituberculosis Association

Corresponding authors: Li Jie, Email: lijie_3608@126.com; Bi Lijun, Email: bi-lijun@gzlab.ac.cn; Cheng Shiming, Email: smcheng@163.com; Zhang Qilong, Email: qilong681015@126.com

【Abstract】 Tuberculosis is a major infectious disease that seriously threatens human health. Although global progress has been made in its prevention and control, its morbidity and mortality rates remain high. The situation for tuberculosis control in China is particularly severe, posing a significant public health challenge. In the clinical management of tuberculosis, unresolved difficulties persist, including the risk assessment of progression from latent tuberculosis infection (LTBI), the early detection of active tuberculosis (ATB), and the monitoring of anti-tuberculosis therapy. As objective indicators reflecting the host's pathological and immunological responses, biomarkers are crucial for optimizing diagnosis and guiding individualized therapy. To this end, the Chinese Antituberculosis Association, Guangzhou National Laboratory, and Jiangxi Chest Hospital jointly organized domestic experts in relevant fields, combined with the latest progress at home and abroad and China's national conditions, to develop the *Expert consensus on the application of host biomarkers for tuberculosis*. This consensus focuses on host-derived biomarkers, systematically reviewing the current applications and evidence for those based on cell-mediated immune responses, host gene expression profiles, and cytokines in the management of tuberculosis. Furthermore, it addresses key clinical questions—including the diagnosis and progression risk assessment of LTBI, early and differential diagnosis of ATB, identification of drug-resistant tuberculosis, dynamic monitoring of treatment response, and prediction of relapse risk. Based on the principles of evidence-based medicine, the consensus puts forward specific recommendations and practical suggestions. It aims to provide guidance for clinicians, laboratory professionals, and public health practitioners in China on the scientific selection, standardized application, and accurate interpretation of tuberculosis biomarkers, with the goal of improving the level of

tuberculosis prevention and control.

【Key words】 *Mycobacterium tuberculosis*; Infection; Biological markers; Diagnosis, differential; Consensus development conferences as topic

【Fund program】 Jiangxi Infectious Diseases Clinical Medical Research Center (2020BCG74004); Key Research and Development Program of Jiangxi Province (20202BBGL73033); Central Guiding Local Science and Technology Development Fund Project (20221ZDG020069)

结核病是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 引起的慢性传染病, 持续对全球公共卫生构成严重威胁。尽管中国在结核病防控方面已取得显著成效, 但仍面临疫情形势严峻、耐药问题突出及新技术推广应用不足等问题。目前, 结核病诊断主要依赖病原学检测、影像学检查和临床综合判断, 然而病原学检测敏感度不足、耗时较长; 结核分枝杆菌潜伏感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 检测所用的结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin test, TST) 和 γ -干扰素释放试验 (interferon- γ release assay, IGRA) 均无法区分 LTBI 与活动性结核病 (active tuberculosis, ATB), 也难以预测疾病进展及复发风险^[1-2]。

在此背景下, 能够动态反映宿主免疫应答的生物标志物, 在结核病早期诊断、精准鉴别、疗效监测等方面展现了独特的优势和巨大的应用前景^[3-4]。本共识旨在系统梳理当前国内外研究进展并参考国际相关权威指南和重要共识, 结合我国临床实践的迫切需求, 为我国广大临床医生和公共卫生专业人员在结核病相关生物标志物的科学选择、合理应用和准确解读方面提供规范、实用的建议, 以期推动我国结核病生物标志物的规范化应用和持续的科技创新。

共识制订方法学

本共识的制订遵循科学、严谨、循证的原则, 以确保共识内容的权威性、实用性和时效性。共识制订过程包括发起机构的确立、专家组成员的遴选、应用目标人群的界定、关键临床问题的筛选、系统性的证据检索与评估、推荐意见的形成, 以及共识内容的最终审定等多个环节。

一、共识发起机构与专家组成员

本共识的制订由中国防痨协会发起并组织。为确保共识的专业性和广泛代表性, 特邀请了国内在结核病临床诊疗、实验室检查、基础研究、流行病学与预防控制, 以及相关交叉学科领域具有深厚学术造诣和丰富实践经验的 50 名资深专家组成共识的

编写工作组和审阅专家组。所有参与专家均在结核病生物标志物相关领域有一定的研究基础或临床应用经验。共识的制订工作于 2025 年 5 月正式启动, 历时 5 个月, 于 2025 年 10 月最终定稿。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册, 注册号: PREPARE-2025CN1634。

二、共识使用者与应用目标人群

本共识的主要使用者为全国各级医疗机构和疾病预防控制中心中从事结核病预防、诊断、治疗和管理工作的各类专业技术人员, 具体包括但不限于临床医师、检验医师、影像科医师、病理科医师、公共卫生医师, 以及相关的科研和教学人员。本共识推荐意见所针对的应用目标人群主要为所有疑似或确诊的结核病患者 (包括 ATB 的各个阶段和类型), 涵盖 LTBI 者, 同时也包括需要进行结核病风险评估和筛查的各类高危人群。

三、关键问题遴选与确定

为确保本共识内容聚焦临床实践中的核心需求和难点问题, 工作组首先通过广泛征求国内一线临床专家和科研人员的意见, 并结合对国内外相关领域最新文献的系统回顾, 初步凝练出了一系列与结核病生物标志物应用相关的关键临床问题。这些问题覆盖了生物标志物在 LTBI 诊断与进展风险评估、ATB 早期诊断与鉴别诊断、耐药结核病的快速识别、治疗反应的动态监测、复发风险预测中的应用等多个方面。随后, 通过专家组内部的多轮讨论和投票, 最终筛选并确定了本共识需要重点阐述和提出推荐意见的核心关键问题, 并以此为基础构建了共识的整体框架和主要章节内容。

四、证据检索

为保证本共识推荐意见的科学性和循证基础, 共识制订工作组下设了专门的证据检索与评价小组。该小组针对前期确定的每一项关键临床问题, 严格按照 PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome; 即: 研究对象、干预措施、对照措施、结局指标) 原则构建检索策略, 并在国内外主流的生物医学文献数据库中进行了系统、全面的文献

表 1 证据推荐类别分类、定义及相关术语

推荐类别	定义	术语
I 类	有证据已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗	推荐/建议
II 类	有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗	
IIa 类	有关的证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的	应该考虑
IIb 类	有关的证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效,应用这些操作或治疗可能是合理的	可以考虑
III 类	有证据已证实和(或)一致公认为无用和(或)无效,甚至对一些病例可能有害的操作或治疗	不推荐/不建议

检索。检索的数据库主要包括 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台及维普中文科技期刊数据库等,检索词为“Tuberculosis”“Latent Tuberculosis”“Biomarker”“Interferon-gamma Release Tests”“IGRA”“T-SPOT. TB”“QuantiFERON”“diagnosis”“sensitivity”“specificity”“结核病”“生物标志物”“宿主”“诊断”“共识”“潜伏感染”“活动性”等,并通过布尔逻辑运算符(AND, OR, NOT)进行组合。检索的文献类型优先选择高质量的系统评价和 Meta 分析、随机对照试验,同时也纳入了观察性研究、诊断准确性研究,以及国内外权威机构发布的最新相关指南、专家共识和技术报告。对纳入的参考文献也进行了追溯检索,以尽可能全面地获取相关证据。文献检索的时限主要设定为近 10 年,同时兼顾了部分具有里程碑意义的早期经典文献。证据检索的截止日期为 2025 年 5 月 10 日。

五、推荐分类与证据级别

本共识采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的“推荐分级的评价、制定与评估(Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)”证据质量分级和推荐强度系统(简称“GRADE 系统”),对证据质量和推荐强度进行分级,具体见表 1、2。

表 2 证据水平分类及定义

证据水平	定义
A	资料来源于多项随机对照研究或荟萃分析
B	资料来源于单项随机对照研究或多项非随机对照研究
C	仅为专家共识、建议、观察性研究(如回顾性研究、病例系列)或注册登记研究

六、推荐意见形成

本共识所有推荐意见的形成均严格遵循循证医学的原则,并充分吸纳了专家组的集体智慧和临床

经验。首先,证据检索与评价小组对筛选出的相关文献进行严格的质量评估和信息提取。随后,针对每一项关键临床问题,综合分析所有可用证据的质量和方向,并充分考虑各项生物标志物检测技术的准确性、可靠性、可及性、操作的便捷性、成本效益及在中国特定医疗环境下的适用性。同时,也关注了患者的潜在获益与风险、患者的价值观和偏好等因素。在此基础上,工作组初步草拟了各项推荐意见及其对应的推荐强度和证据级别。这些初步推荐意见随后提交给全体专家组成员进行多轮的线上和线下充分讨论、审阅和修改。对于存在争议的推荐意见,则通过进一步的文献复核、深入讨论甚至投票等方式力求达成最大程度的共识。共识的最终版本在获得绝大多数专家组成员的认可后方予发布。

需要特别强调的是,本共识所提出的推荐意见并非强制性的医疗常规,也不能替代临床医师在面对具体患者时基于其专业知识和临床经验所做出的个体化判断。本共识仅作为医疗机构和相关医护人员在临床实践中科学、规范应用结核病生物标志物的重要参考依据,不作为医疗纠纷或事故鉴定的法律依据。

结核病生物标志物概述

结核病生物标志物是指在 MTB 感染或疾病过程中,机体或病原体产生并可以被客观检测的、能够反映特定生物学状态或病理过程的分子、细胞或影像学等指标。这些指标的动态变化与结核病的发生、发展、潜伏、活动、耐药、治疗反应及预后等不同方面密切相关,因而在早期筛查、辅助诊断、分层管理、疗效监测和预后评估等方面具有重要应用价值。

根据其来源,结核病生物标志物可大致分为病原体来源的生物标志物和宿主来源的生物标志物。病原体来源的生物标志物直接检测 MTB 菌体本身或其特异性组分,如 MTB 的核酸(DNA 或 RNA)、细胞壁组分(脂阿拉伯甘露聚糖等)、分泌蛋白

等^[5-7]。宿主来源的生物标志物则反映机体对 MTB 感染所产生的复杂的免疫应答和其他病理生理变化,主要包括:特定免疫细胞的数量、表型和功能状态(如 CD4/CD8 细胞数、活化/耗竭标志物);各类细胞因子/趋化因子和急性期蛋白[如 γ -干扰素 (IFN- γ)、 γ -干扰素诱导蛋白-10 (IP-10)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等];特异性抗体;表观遗传学改变(如宿主 DNA 甲基化);转录组/基因表达谱(如血液或组织 mRNA 特征性表达谱);蛋白质组和代谢组学特征(如血浆、尿液或呼气的特征性变化)等^[8-11]。本共识将重点聚焦于宿主来源的生物标志物,因为它们不仅能够提示 MTB 感染的存在,还能动态反映宿主与病原体的相互作用过程,从而为疾病的分期、活动性判断、疗效评估和预后预测等提供更丰富的信息和决策依据^[12-13]。

一、结核病不同阶段的生物标志物需求

MTB 感染和发病的自然病程大致分为 4 个阶段:MTB 暴露、LTBI、无症状结核和 ATB^[14]。每一阶段对生物标志物的需求各有侧重:暴露阶段需要标志物能够早期识别新近感染,进入 LTBI 后需要标志物能够精准鉴别具有较高发病风险的个体,从而为早期干预提供依据^[15];亚临床阶段由于尚未出现典型的临床症状,则需要高度敏感的标志物发现潜在的活动性病变^[16];ATB 阶段不仅需要标志物支撑快速、准确的诊断和鉴别诊断,还需标志物能够评估疾病活动程度与严重程度、动态监测治疗反应,以及预测药物不良反应、耐药风险和复发风险,以支持个体化的精准治疗和预防策略的制定^[17-18]。

二、宿主来源的生物标志物在结核病诊疗中的应用潜力

宿主对 MTB 感染的免疫应答是决定感染结局的关键因素之一。深入理解宿主免疫应答的复杂网络,并筛选出能够特异性反映不同结核病状态的分子或细胞标志物,是当前研究的重点方向之一。宿主来源的生物标志物在结核病的早期识别、状态分型、疾病监测及治疗指导等方面具有广泛的应用潜力^[19]。特定的细胞因子谱的水平变化可反映免疫激活的强度和类型;T 细胞亚群的频率和功能状态的改变可能提示保护性免疫形成,或揭示免疫抑制/耗竭状态;外周血 RNA 表达谱的特征性变化可能整合多种免疫细胞和信号通路的动态信息,从而提

供更全面的疾病特征性“免疫图谱”^[20]。此外,尽管宿主特异性抗体在 ATB 诊断中的独立价值有限,但在某些特定情况下(如辅助鉴别)仍可能提供有益信息。通过对这些宿主生物标志物的深入研究和合理应用,有望显著提升对结核病的综合管理能力,实现从群体筛查、早期诊断到个体化治疗和预后评估的全方位优化^[21]。

主要宿主生物标志物及其临床应用

MTB 感染可诱发机体产生一系列复杂的免疫应答,其过程中产生的特定细胞和分子变化,为开发用于结核病诊断、分期、疗效评估和预后预测的生物标志物提供了丰富的来源^[22]。

一、基于细胞免疫应答的生物标志物

(一) IFN- γ

T 淋巴细胞介导的细胞免疫在抗 MTB 感染的宿主防御中起着至关重要的作用^[23]。其中,效应 T 细胞,特别是 CD4⁺ 辅助性 T 细胞,在识别由抗原提呈细胞(如巨噬细胞、树突状细胞)递呈的 MTB 特异性抗原肽后,被激活并分泌多种细胞因子,而 IFN- γ 是其中最具代表性和关键性的一种^[24]。IFN- γ 能够强力激活巨噬细胞,增强其吞噬和杀灭 MTB 的能力,是形成保护性免疫的核心环节。围绕这一关键免疫学机制,IGRA 被成功开发并已成为当前全球应用最广泛、证据最充分的一类细胞免疫标志物检测方法^[25]。IGRA 的原理是通过在体外培养受试者的外周血细胞,并使用 MTB 特异性抗原多肽或重组蛋白进行刺激,从而特异性地检测受试者体内是否存在能够识别这些抗原并做出应答的 MTB 致敏记忆 T 细胞。如果存在,这些 T 细胞将被再次激活并大量产生 IFN- γ ,通过后续的免疫学技术定量检测 IFN- γ 的水平,即可判断机体是否存在 MTB 感染^[26]。根据检测 IFN- γ 方法的不同,IGRA 主要分为基于酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 的方法和基于酶联免疫斑点试验 (enzyme linked immunosorbent spot assay, ELISPOT) 的方法。IGRA 在 LTBI 的诊断中显示出良好的特异性,其结果不受卡介苗 (bacillus Calmette-Guérin, BCG) 接种史和大多数非结核分枝杆菌 (nontuberculous mycobacteria, NTM) 感染的影响,适用于 BCG 普遍接种或 NTM 感染较为常见的地区^[27-28]。根据《结核分枝杆菌 γ

干扰素释放试验及临床应用专家意见(2021 年版)^[29]及《结核分枝杆菌感染检测技术应用专家共识》^[30], IGRA 的诊断敏感度约为 80%~90%, 与传统 TST 相当或略高, 但其通常高于 95% 的特异度显著优于 TST。此外, IGRA 仅需 1 次采血即可完成检测, 避免了 TST 需要患者在 48~72 h 后返回医疗机构进行结果判读所带来的失访问题, 也排除了由 TST 本身可能引起的“增强反应”对后续检测的干扰, 因此, 在流程便利性、结果客观性和诊断准确性上均具有明显优势。

在 ATB 的辅助诊断方面, IGRA 阳性提示机体存在 MTB 感染, 可为缺乏病原学证据的 ATB (如病原学阴性肺结核、儿童结核病及肺外结核) 的诊断提供重要的间接证据^[31]。然而, 必须强调的是, IGRA 的核心局限在于其不能区分 LTBI 和 ATB。无论是处于临床静息状态的 LTBI 者, 还是处于疾病活动期的患者, 两者均可能产生阳性结果。因此, 该检测方法不能单独用于 ATB 确诊或排除, 必须结合临床影像学及其他实验室检查综合判断^[32-33]。此外, 有研究探索 IGRA 在抗结核治疗反应监测中的潜力, 例如治疗后 IGRA 结果由阳转阴或定量值的变化可能与治疗效果相关, 但该方法受多种因素影响, 临床应用价值尚不明确^[34-35]。为了克服传统 IGRA 无法区分 LTBI 和 ATB 的局限性, 近年来研究者尝试引入 MTB 感染潜伏期相关抗原或 ATB 特异性抗原开发新型改良 IGRA, 初步研究结果显示具有一定潜力, 但仍需更大规模、更严谨的临床研究来验证其诊断效能和临床实用性^[36-37]。

此外, 一种使用 MTB 特异性抗原早期分泌抗原靶 6 (ESAT-6) 和培养滤液蛋白 10 (CFP-10), 用于检测 MTB 感染的皮肤试验已研发成功, WHO 称之为新型结核分枝杆菌抗原皮肤试验 (*Mycobacterium tuberculosis* antigen-based skin test, TBST)^[38-40]。该类试验通过检测机体对 MTB 特异性抗原的细胞介导免疫应答来诊断 MTB 感染, 最新证据表明, TBST 的准确性与 IGRA 相当^[41-42]。

推荐意见 1: 推荐 IGRA 和 TBST 作为 LTBI 诊断的首选辅助方法, 尤其适用于 BCG 接种人群和 TST 结果判读困难的人群。(推荐等级 I, 证据级别 A)

推荐意见 2: IGRA 和 TBST 可作为 ATB 的辅助诊断工具, 但不能单独用于确诊或排除 ATB, 也

不推荐用于区分 LTBI 与 ATB。(推荐等级 I, 证据级别 B)

(二) T 细胞表型与功能标志物

利用多色流式细胞术等技术对 MTB 特异性 T 细胞及外周血淋巴细胞亚群的表型和功能进行精细分析, 为发现结核病新型标志物、理解免疫病理和开发免疫学分层工具提供了重要路径。T 淋巴细胞是适应性免疫的核心, 其总数及亚群分布是评估机体免疫状态的基础。在结核病中, 对总 T 细胞 (CD3⁺) 及其两大主要功能亚群——辅助性 T 细胞 (CD4⁺) 和细胞毒性 T 细胞 (CD8⁺) 的分析至关重要, 它们共同构成了抗结核免疫应答的基石^[43]。在此基础上, 通过分析这些细胞表面的多种功能标志物, 可以更深入地了解疾病的免疫病理状态。此外, 临床上更易开展的外周血淋巴细胞亚群的比例及绝对计数 (例如 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤细胞、B 细胞及 CD4/CD8 比值) 检测, 已被国内专家共识推荐用于评估结核病患者免疫状态与疾病重症化风险, 并在多项中国临床研究中得到验证^[44-47]。

1. T 细胞活化/分化标志物: 如 CD27、CD38、HLA-DR、Ki-67、CD69 和 CD137 等分子, 其在 MTB 特异性 T 细胞表面的表达模式和水平与结核病的活动状态及 MTB 负荷密切相关^[48-49]。例如, 在 ATB 患者中, MTB 特异性 CD4⁺ T 细胞表面 CD27 (代表记忆 T 细胞表型) 的表达通常下调, 而 CD38、HLA-DR 和 Ki-67 等活化/增殖标志物的表达则显著上调, 这些变化在抗结核有效治疗后可发生逆转, 提示其具有评估病情活动性和监测治疗反应的潜力^[50]。早期活化标志物如 CD69 和 CD137 在 MTB 抗原刺激后短时间内即可在 T 细胞表面表达, 可能反映近期感染或疾病早期^[51]。

2. T 细胞亚群与记忆/效应功能分布: ATB 患者常见外周 CD4⁺ 绝对计数或总淋巴细胞减少、CD4/CD8 比值改变, 这些指标与年龄、营养、糖尿病、耐药/播散性病变及预后相关, 因此, 可作为评估免疫抑制程度、识别需要免疫干预患者或预警重症/不良预后的一线、易得的参考指标。记忆 T 细胞亚群的分布也与结核病状态相关。不同分化阶段的 MTB 特异性记忆 T 细胞, 如中央记忆 T 细胞、效应记忆 T 细胞和终末分化效应 T 细胞等亚群在 LTBI 者和 ATB 患者中的比例差异, LTBI 常富含长期记忆/多能性表型, 而 ATB 则显示出更多活化/终末

分化或耗竭相关表型,反映宿主免疫应答的成熟度和效应功能^[52]。此外,特定的 T 细胞功能亚群也显示出作为标志物的潜力。研究发现,表达 C 型凝集素样受体 CD161 的 T 细胞亚群,特别是 MTB 特异性的 CD4⁺CD161⁺ T 细胞,在 ATB 患者外周血中频率降低,但在病灶部位却高度富集^[53]。这类细胞产生 IL-17、IL-22 和 IFN- γ 等多重细胞因子,被认为是参与肺部保护性免疫和组织修复的关键细胞群体,其在外周血和病灶部位的动态变化可能成为反映疾病活动性和局部免疫状态的重要指标。国内专家共识及多项中国临床队列研究强调:方法学标准化(试剂/平台/参考区间)与患者共病信息在结果解读中至关重要。国内共识对样本采集、检测流程、报告项(相对值与绝对计数)及适用情形给出具体建议,便于临床规范应用。

3. 免疫抑制/调节细胞:一些具有免疫调节功能的细胞亚群,如调节性 T 细胞(Tregs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)等在 ATB 患者外周及病灶处常见增多,其通过分泌抑制性细胞因子或直接抑制效应 T 细胞功能可能在结核病的免疫逃逸和病理损伤中发挥重要作用,其数量和功能状态的变化可能与疾病的严重程度和预后相关^[54-55]。

T 细胞表型与功能分析的临床价值,在于其能够揭示常规诊断方法无法反映的免疫病理状态。尽管当前大多数研究并未专门针对“特殊结核病患者”这一亚群进行设计,但多项证据表明,此类分析所揭示的免疫特征——如 MTB 特异性 T 细胞的活化/耗竭表型(如 CD38⁺HLA-DR⁺)、功能性细胞亚群(如 CD161⁺Th17 细胞)的频率变化,以及 Tregs 的扩增——与疾病的严重程度、活动性及治疗应答密切相关^[56]。对于免疫应答异质性极高的结核病患者而言,这些精细的免疫信息在普通患者中可能并非必需,但对于重症、免疫抑制宿主、难治性或复治结核病等特殊临床类型,常规免疫评估(如淋巴细胞计数)往往不足^[57]。在这些情况下,T 细胞表型与功能分析能够为理解其难以控制的感染状态、评估免疫抑制程度,乃至探索个体化免疫干预策略提供关键的依据。

推荐意见 3:基于流式细胞术的 T 细胞表型及功能分析可在具备检测条件的医疗/科研机构开展,用于特殊结核病患者免疫状态精细化评估(如重症、免疫抑制、难治/复发病例)及科学研究,但受限

于检测流程复杂、成本较高及结果解读标准化不足。(推荐等级 IIa,证据级别 B)

二、基于体液免疫应答的生物标志物

MTB 感染后,宿主会针对多种 MTB 抗原产生特异性抗体,包括 IgG、IgA 和 IgM 等免疫球蛋白。血清学抗体检测因操作简便、成本较低而被广泛研究^[58],是结核病免疫学诊断的重要组成部分。这些抗体在血清中的出现及其水平变化,为结核病的诊断和病情监测提供了重要依据。

(一)结核抗体临床应用场景

综合分析 WHO 相关指南及研究可发现,其关于结核抗体检测的评估标准与我国实际疫情及临床实践存在一定脱节。WHO 推荐以病原学检测作为结核病诊断的金标准,如痰培养用于肺结核、抗酸杆菌染色用于肺外结核。然而,我国结核病患者中菌阴比例较高(约占 70%),此类患者往往依赖影像学、临床表现及治疗反应进行综合诊断,若完全遵循 WHO 标准将导致大量漏诊。此外,WHO 在评估血清学检测时所纳入的 67 项研究中,试剂敏感度差异明显(0~100%),其中甚至包含无效的“假试剂”,该方法学上的异质性在一定程度上影响了其结论的可靠性^[59-60]。在我国,结核抗体检测的价值恰恰体现在对菌阴肺结核和肺外结核的辅助诊断中。随着国产试剂质量的提升,经国家药品监督管理局批准使用的结核抗体检测试剂性能已显著改善,临床研究显示其平均敏感度约为 80%,特异度约为 92%^[61]。《现阶段结核抗体检测在我国临床应用的专家共识》^[60]亦明确指出,抗体检测阳性结果结合影像学和临床表现,可为菌阴肺结核的临床诊断提供有力支持,尤其适用于基层医疗机构的初步筛查。

在肺外结核的诊断领域,由于病变部位常难以获取合格标本,结核抗体检测的地位也得到了提升。2025 年发布的《结核性腹膜炎多学科诊疗专家共识》^[62]已将包括抗体检测在内的免疫学检查作为重要的辅助诊断手段。同样,《眼内结核诊断规范》也将抗体检测列为 I 类眼内结核的诊断方法之一^[63]。这些高级别证据的发布,标志着抗体检测已成为诊断多种肺外结核不可或缺的一环。

此外,在免疫功能受损的特殊人群筛查和治疗监测中,抗体检测也显示出其独特的补充价值。对于因疾病或药物导致免疫功能抑制的患者,如血液透析、风湿免疫病等,抗体检测与 IGRA、TST 等方

法联合应用,能够有效提高结核感染筛查的总体敏感度。在治疗监测方面,虽然尚未成为常规指标,但抗体水平的动态变化趋势可为评估治疗反应提供参考。对于治疗反应不佳的患者,抗体水平的持续升高可能预示治疗失败或疾病进展,从而在缺乏病原学证据时,为临床决策提供有价值的信息。

(二) 结核抗体的技术局限性与争议

尽管结核抗体检测在我国结核病诊断体系中具有重要价值,但临床应用中仍面临诸多技术挑战,如抗原设计与生产质控缺陷、检测技术与结果判读方法滞后、临床研究设计不规范等。这些局限性直接影响检测结果的准确性和可靠性。2011年,WHO基于假阳性与假阴性问题,明确不推荐血清结核抗体检测作为结核病诊断手段。这一立场在2025年最新发布的《世界卫生组织结核病整合指南模块3:诊断》^[64]中仍未改变。因此,该方法在国际上尚未被主流指南纳入标准推荐,反映出国际与中国在该领域应用策略上的差异。

(三) 技术发展与未来方向

近年来,荧光免疫层析、化学发光等新技术在保持操作简便性的同时提高了检测敏感度和定量能力。小型化和智能化设备的应用也显著改善了结果的客观性和可及性。研究者致力于筛选和评价新型MTB抗原或多抗原组合在血清学诊断中的应用价值。一些新型重组或融合蛋白抗原,如Rv0310c-E、Rv1255c-E、P12037、PPE17、MDP-1,以及Rv1860IgG、Rv3881c-IgG、Rv2031c-IgG和Rv3803c-IgG等抗体在部分研究中显示出较传统抗原更优的诊断性能^[65-68]。例如,抗PPE17和抗MDP-1抗体水平在ATB和LTBI者间存在差异;抗MDP-1抗体水平在治疗后持续升高可能与复发风险相关,但该关联尚需大样本前瞻性队列研究验证^[69]。更前沿的研究开始关注抗体Fc段糖基化修饰的改变,发现特定的抗体糖型与ATB状态密切相关,这为区分LTBI与ATB提供了全新的视角,可能成为未来血清学诊断的重要突破方向^[70-71]。这些研究为抗体检测在疾病状态鉴别和预后评估中的潜在应用提供了思路。然而,当前大多数研究仍处于实验室阶段;结果缺乏大规模、多中心的前瞻性临床研究验证;检测方法尚未标准化,缺乏统一的判断阈值^[72-73]。

推荐意见4:尽管国内国际指南中基于新型抗原或抗原组合的抗体检测的临床应用存在争议,但

基于中国高结核病负担的国情,建议结核抗体检测可作为临床诊断的有益补充。(推荐等级IIb,证据级别B)

推荐意见5:不建议将结核抗体检测单独作为结核病确诊依据。(推荐等级III,证据级别B)

三、基于宿主基因表达谱的生物标志物

随着转录组、基因测序及生物信息学技术的快速发展,研究者能够全面分析MTB感染后宿主外周血细胞或其他组织中基因表达的变化。近年来,全血RNA表达谱已成为结核病生物标志物研究的热点方向之一^[74-75]。通过比较ATB患者、LTBI个体及健康对照的血液转录组数据,研究者已鉴定出多组由数个至数百个基因组成的RNA表达特征谱,这些特征谱能够以较高准确性鉴别ATB与LTBI,或ATB与其他呼吸道疾病^[76]。这类特征谱通常富含干扰素诱导基因、炎症通路相关基因,以及与中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞功能相关的基因^[77-78]。部分RNA表达谱显示出可预测LTBI向ATB进展的风险,以及监测抗结核治疗反应的潜力^[79]。在抗结核治疗过程中,ATB患者血液中异常的RNA表达谱会逐渐恢复正常,其恢复的速度和程度可能与治疗效果相关。此外,非编码RNA(如miRNA、lncRNA、circRNA)作为基因表达调控的关键因子,正逐渐在结核病生物标志物研究中受到广泛关注^[80]。多项研究表明,结核病患者血清、痰液或其他体液中,多种非编码RNA的表达水平发生特异性改变^[81];其中,特定的miRNA表达谱可能与宿主免疫应答、结核病易感性、活动性或治疗反应密切相关^[82];同时,血浆无细胞RNA(cell free RNA, cfRNA)亦有望作为诊断结核病的宿主反应生物标志物^[83]。总体而言,基于血液RNA表达谱的检测方法在结核病诊断、鉴别诊断、风险预测和治疗监测方面具有广阔的应用前景,被认为是未来结核病诊断领域重要的发展方向之一^[84-85]。然而,目前多数RNA标志物尚处于研究和初步验证阶段,缺乏足够数量与质量的高水平临床证据,尤其缺乏针对我国人群的大规模、多中心、前瞻性队列研究数据,限制了其在我国临床实践中的推广应用。未来研究建议加强面向中国人群的临床研究,聚焦于高质量、严谨设计的前瞻性临床试验,推动RNA特征谱的筛选、验证、转化、标准化流程,最终将其转化为临床可常规开展的、简便、经济、稳定的检测方法。

推荐意见 6: 尽管基于 RNA 表达谱的生物标志物在结核病精准诊断方面具有重要潜力, 但鉴于目前证据不足, 建议开展此类研究并挖掘临床应用价值, 尚不宜在临床上常规推广应用。(推荐等级 IIa, 证据级别 B)

其他细胞因子、生物酶及趋化因子

除 IFN- γ 外, 其他多种细胞因子和趋化因子也参与了 MTB 感染相关的免疫病理过程, 并具有潜在的生物标志物价值。其中, 部分标志物在结核性胸膜炎等特定临床场景的诊断中已得到广泛应用。腺苷脱氨酶(ADA) 是一种在淋巴细胞活化时活性增高的酶, 检测胸腔积液中 ADA 水平是诊断结核性胸膜炎的经典方法, 其敏感度和特异度分别约为 88%~93% 和 90%~93%, 在我国及其他结核病高负担国家中被广泛推荐^[86-87]。近年来, 备受关注的 IL-27 在结核性胸膜炎的诊断中显示出优于 ADA 的性能。我国研究显示, 胸腔积液 IL-27 诊断结核性胸膜炎的敏感度可达 93.6%, 特异度为 95.4%, 提示其是一种较为理想的生物标志物^[88]。与此同时, 一些具有更广泛转化潜力的标志物也备受关注。IP-10(又称 CXCL10) 是一种由 IFN- γ 等多种细胞因子诱导产生的 CXC 趋化因子, 可募集 T 细胞等免疫细胞至感染部位发挥重要作用^[89-90]。研究表明, 在 ATB 患者中, 血浆、血清或尿液中的 IP-10 水平通常明显升高, 其水平变化可能与疾病活动性和治疗反应相关^[91]。相较于 IFN- γ , IP-10 在血液中浓度更高, 受 HIV 感染状态的影响较小, 检测稳定性较好, 这为其临床应用提供了一定优势^[92]。特别是尿液 IP-10 的检测, 因其取样无创性, 在儿童结核病等难以获取合格呼吸道样本的人群中显示出应用前景, 不过现有儿童人群数据有限, 仍需进一步验证其诊断效能^[93-94]。其他细胞因子如 TNF- α 、IL-2、IL-6 及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1/CCL2) 等, 在 MTB 感染的不同阶段和不同免疫应答模式中发挥着复杂的作用^[95]。例如, MTB 特异性 T 细胞同时分泌 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-2 的能力被认为与保护性免疫相关, 其比例和功能状态的变化可能反映疾病的活动程度或治疗效果^[96-97]。单一细胞因子检测在结核病的诊断或鉴别诊断中的价值有限, 联合检测多种因子或构建表达谱, 可能提供更丰富的信息, 有助于提高诊断及监测的准确性, 这在部分多标志

物平台(如 Luminex、质谱流式细胞技术)中获得验证, 但临床推广仍受制于成本、标准化及可及性^[98-99]。

推荐意见 7: 检测胸腔积液中 ADA 水平可作为结核性胸膜炎的重要辅助诊断手段。(推荐等级 I, 证据级别 A)

推荐意见 8: IL-27、IP-10 和 IL-2 作为单一或联合标志物在 ATB 诊断、LTBI/ATB 鉴别及儿童结核病诊断中显示出潜力, 但其临床应用价值尚需进一步评价。(推荐等级 IIb, 证据级别 B)

推荐意见 9: 多因子联合检测方法在区分不同结核病状态和监测治疗方面具有潜在价值, 在结核性胸膜炎或免疫抑制患者中可能具有补充价值, 但其临床应用价值尚需进一步评价。(推荐等级 IIb, 证据级别 C)

挑战与展望

尽管结核病生物标志物研究取得突破, 但其从实验室走向临床应用仍面临诸多瓶颈。首先, 大多数候选标志物尚缺乏覆盖不同地域、人群和合并症的多中心、前瞻性验证, 导致其在真实世界的重复性和普适性不足, 难以纳入临床指南。其次, 如何将复杂的组学特征谱转化为简便、成本可控且结果易判读的常规检测平台——无论是 PCR 多重检测试剂盒、微流控芯片, 还是基层可用的床旁快速检测——都需要生物技术、临床医学和体外诊断产业的紧密合作。

在方法学层面, 缺乏统一的标准化操作流程、校准品与质控体系, 以及适用于不同人群的判读阈值, 使得各实验室间结果难以比较, 也阻碍了多中心试验的数据整合与临床推广。与此同时, 结核病的临床与免疫学异质性决定了单一标志物难以覆盖所有患者或场景, 临床解读必须结合病史、影像、传统病原学和其他实验室指标, 才能制定个体化的诊疗方案。

从经济学视角看, 许多高通量组学技术成本仍高, 难以在资源匮乏地区普及, 必须通过严格的成本效益与卫生经济学评估, 权衡新标志物相较现有方法的获益与投入, 以支持公共卫生决策和资源配置。最后, 对多数潜在标志物参与 MTB-宿主相互作用的基础机制尚不清晰, 深入的免疫生物学研究不仅有助于优化标志物应用, 也可能揭示新的治疗或疫

苗靶点。

展望未来,随着单细胞与空间多组学技术成本下降,以及人工智能和机器学习在海量数据挖掘中的应用,我们有望更高效地筛选并验证多层次生物标志物,构建精准的诊断和预后模型。加强跨学科和国际间的数据共享与大型纵向队列研究,尤其针对 LTBI 进展与 ATB 复发风险,将是加速标志物临床转化并最终惠及患者的关键。

利益冲突 所有参与共识制定的成员均声明不存在利益冲突

执笔者:李杰 毕利军 成诗明 张齐龙

专家组成员(排名不分先后):成诗明、钟球、高磊(中国防痨协会);张宗德、黄海荣(首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所);欧喜超(中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心);刘海灿(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所);王洁(中南大学湘雅基础医学院);竺丽梅(江苏省疾病预防控制中心);马艳(中国中医科学院中医临床基础医学研究所);胡屹(复旦大学公共卫生学院);李洪智(河南省传染病医院/郑州市第六人民医院);张泓泰、李传友(北京市疾病预防控制中心);吴雪琼(解放军总医院第八医学中心);沙巍、戈宝学(同济大学附属上海市肺科医院);陶生策(上海交通大学系统生物医学研究院);王晓萌(浙江省疾病预防控制中心);张国良、邓国防(深圳市第三人民医院);陈心春(深圳大学);王茂水(山东省公共卫生临床中心);邹俊(南宁市第四人民医院);陈茂伟(广西医科大学附属武鸣医院);肖阳宝、谭云洪、胡培磊(湖南省胸科医院);郭玲玲(江西省人民医院);张嵩(江西省上饶市人民医院);刘志辉(广州市胸科医院);谢建平(西南大学);毕利军、李平俊、余崴(广州国家实验室);陈中书、张齐龙、钟福初、李杰、刘珍琼、周燕红、张学钰、吴于青、刘建锋(江西省胸科医院);谢铜顺(江西省景德镇市第五医院);康秀华、邹俊韬(南昌大学第一附属医院);李凡(南昌大学第二附属医院);李奎(陕西省安康市中心医院);方志雄(湘潭市中心医院/湖南大学附属医院);蒋珊珊(河南省安阳市人民医院);胡贵林(濮阳市安阳地区医院)

参 考 文 献

- [1] Reid M, Agbassi YJP, Arinaminpathy N, et al. Scientific advances and the end of tuberculosis; a report from the Lancet Commission on Tuberculosis. *Lancet*, 2023, 402(10411): 1473-1498. doi:10.1016/S0140-6736(23)01379-X.
- [2] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990—2021; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2100-2132. doi:10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
- [3] Kumar Gupta R, Noursadeghi M. Blood transcriptomic biomarkers for tuberculosis screening: time to redefine our target populations?. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(6): e736-e737. doi:10.1016/S2214-109X(21)00088-7.
- [4] Uzorka JW, Bakker JA, van Meijgaarden KE, et al. Biomarkers to identify *Mycobacterium tuberculosis* infection among borderline QuantiFERON results. *Eur Respir J*, 2022, 60(2): 2102665. doi:10.1183/13993003.02665-2021.
- [5] Li Z, Hu Y, Wang W, et al. Integrating pathogen- and host-derived blood biomarkers for enhanced tuberculosis diagnosis: a comprehensive review. *Front Immunol*, 2024, 15: 1438989. doi:10.3389/fimmu.2024.1438989.
- [6] Zhuang L, Yang L, Li L, et al. *Mycobacterium tuberculosis*: immune response, biomarkers, and therapeutic intervention. *MedComm (2020)*, 2024, 5(1): e419. doi:10.1002/mco2.419.
- [7] Li Z, Hu Y, Zou F, et al. Assessing the risk of TB progression: Advances in blood-based biomarker research. *Microbiol Res*, 2025, 292: 128038. doi:10.1016/j.micres.2024.128038.
- [8] Phat NK, Tien NTN, Anh NK, et al. Alterations of lipid-related genes during anti-tuberculosis treatment: insights into host immune responses and potential transcriptional biomarkers. *Front Immunol*, 2023, 14: 1210372. doi:10.3389/fimmu.2023.1210372.
- [9] Sinigaglia A, Peta E, Riccetti S, et al. Tuberculosis-Associated MicroRNAs: From Pathogenesis to Disease Biomarkers. *Cells*, 2020, 9(10): 2160. doi:10.3390/cells9102160.
- [10] Du Y, Gao X, Yan J, et al. Relationship between DNA Methylation Profiles and Active Tuberculosis Development from Latent Infection: a Pilot Study in Nested Case-Control Design. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e0058622. doi:10.1128/spectrum.00586-22.
- [11] Willis CN, Larson SR, Andama A, et al. Engineered Electroactive Solutions for Electrochemical Detection of Tuberculosis-Associated Volatile Organic Biomarkers. *IEEE Sens J*, 2022, 22(4): 2984-2992. doi:10.1109/jsen.2021.3126732.
- [12] Scriba TJ, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(3): 354-365. doi:10.1016/S1473-3099(20)30914-2.
- [13] Noursadeghi M, Gupta RK. New Insights into the Limitations of Host Transcriptional Biomarkers of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(12): 1363-1365. doi:10.1164/rccm.202109-2146ED.
- [14] Goletti D, Lee MR, Wang JY, et al. Update on tuberculosis biomarkers: From correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology*, 2018, 23(5): 455-466. doi:10.1111/resp.13272.
- [15] Wang S, Li Y, Shen Y, et al. Screening and identification of a six-cytokine biosignature for detecting TB infection and discriminating active from latent TB. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 206. doi:10.1186/s12967-018-1572-x.
- [16] Esmail H, Lai RP, Lesosky M, et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1090-1093. doi:10.1038/nm.4161.
- [17] Mutavhatsindi H, Manyelo CM, Snyders CI, et al. Baseline and end-of-treatment host serum biomarkers predict relapse in adults with pulmonary tuberculosis. *J Infect*, 2024, 89(1): 106173. doi:10.1016/j.jinf.2024.106173.
- [18] Udonsinprasert W, Sakuntasri W, Jittikoon J, et al. Global DNA hypomethylation of Alu and LINE-1 transposable elements as an epigenetic biomarker of anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 1862-1872. doi:10.1080/22221751.2021.1976079.

- [19] Rodríguez-Hernández E, Quintas-Granados LI, Flores-Villalva S, et al. Application of antigenic biomarkers for *Mycobacterium tuberculosis*. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(11): 856-870. doi:10.1631/jzus. B2000325.
- [20] Ma Z, Ji X, Yang H, et al. Screening and evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* diagnostic antigens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(10): 1959-1970. doi:10.1007/s10096-020-03951-3.
- [21] Heyckendorf J, Reimann M, Marwitz S, et al. Pathogen-free diagnosis of tuberculosis. Lancet Infect Dis, 2021, 21(8): 1066. doi:10.1016/S1473-3099(21)00337-6.
- [22] Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, et al. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. Microbiol Res, 2021, 246: 126674. doi:10.1016/j.micres. 2020. 126674.
- [23] Berry MP, Graham CM, McNab FW, et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. Nature, 2010, 466(7309): 973-977. doi: 10.1038/nature09247.
- [24] Panda S, Morgan J, Cheng C, et al. Identification of differentially recognized T cell epitopes in the spectrum of tuberculosis infection. Nat Commun, 2024, 15(1): 765. doi:10.1038/s41467-024-45058-9.
- [25] Nolt D, Starke JR. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. Pediatrics, 2021, 148(6): e2021054663. doi:10.1542/peds. 2021-054663.
- [26] Hamada Y, Cirillo DM, Matteelli A, et al. Tests for tuberculosis infection: landscape analysis. Eur Respir J, 2021, 58(5): 2100167. doi:10.1183/13993003. 00167-2021.
- [27] Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J, 2019, 54(3): 1900655. doi:10.1183/13993003. 00655-2019.
- [28] Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, et al. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. Front Immunol, 2020, 11: 2006. doi:10.3389/fimmu. 2020. 02006.
- [29] 中华医学会结核病学分会. 结核分枝杆菌 γ -干扰素释放试验及临床应用专家意见(2021年版). 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(2): 143-150. doi: 10.3760/cma. j. cn112147-20211110-00794.
- [30] 中国防痨协会结核病控制专业分会, 中国防痨协会标准化专业分会, 中国防痨协会老年结核病防治专业分会单位. 结核分枝杆菌感染检测技术应用专家共识. 中国防痨杂志, 2025, 47(7): 813-829. doi:10.19982/j. issn. 1000-6621. 20250231.
- [31] Blauenfeldt T, Villar-Hernández R, García-García E, et al. Diagnostic Accuracy of Interferon Gamma-Induced Protein 10 mRNA Release Assay for Tuberculosis. J Clin Microbiol, 2020, 58(10): e00848-20. doi:10.1128/JCM. 00848-20.
- [32] Ren W, Ma Z, Li Q, et al. Antigen-specific chemokine profiles as biomarkers for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. Front Immunol, 2024, 15: 1359555. doi:10.3389/fimmu. 2024. 1359555.
- [33] Zhao HM, Du R, Li CL, et al. Differential T cell responses against DosR-associated antigen Rv2028c in BCG-vaccinated populations with tuberculosis infection. J Infect, 2019, 78(4): 275-280. doi:10.1016/j. jinf. 2018. 10. 016.
- [34] Alvarez AH. Revisiting tuberculosis screening: An insight to complementary diagnosis and prospective molecular approaches for the recognition of the dormant TB infection in human and cattle hosts. Microbiol Res, 2021, 252: 126853. doi:10.1016/j. micres. 2021. 126853.
- [35] Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, et al. Relevance of QuantiFERON-TB Gold Plus and Heparin-Binding Hemagglutinin Interferon- γ Release Assays for Monitoring of Pulmonary Tuberculosis Clearance: A Multicentered Study. Front Immunol, 2020, 11: 616450. doi:10.3389/fimmu. 2020. 616450.
- [36] Kim JY, Kang YA, Park JH, et al. An IFN- γ and TNF- α dual release fluorospot assay for diagnosing active tuberculosis. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(7): 928-934. doi:10.1016/j. cm. 2019. 11. 003.
- [37] Nemes E, Abrahams D, Scriba TJ, et al. Diagnostic Accuracy of Early Secretory Antigenic Target-6-Free Interferon-gamma Release Assay Compared to QuantiFERON-TB Gold In-tube. Clin Infect Dis, 2019, 69(10): 1724-1730. doi: 10.1093/cid/ciz034.
- [38] Xu M, Lu W, Li T, et al. Sensitivity, Specificity, and Safety of a Novel ESAT6-CFP10 Skin Test for Tuberculosis Infection in China: 2 Randomized, Self-Controlled, Parallel-Group Phase 2b Trials. Clin Infect Dis, 2022, 74(4): 668-677. doi: 10.1093/cid/ciab472.
- [39] Ding X, Du W, Liu Q, et al. Accuracy of ESAT6-CFP10 skin test compared with tuberculin skin test in a healthy population: a randomized, blind, parallel controlled phase III clinical study. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 1479. doi:10.1186/s12879-024-10302-6.
- [40] Xia L, Xu M, Li F, et al. High accuracy of recombinant fusion protein early secretory antigenic target protein 6-culture filtrate protein 10 skin test for the detection of tuberculosis infection: a phase III, multi-centered, double-blind, hospital-based, randomized controlled trial. Int J Infect Dis, 2023, 126: 98-103. doi:10.1016/j. ijid. 2022. 11. 014.
- [41] World Health Organization. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [42] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for TB infection. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [43] Yao S, Huang D, Chen CY, et al. CD4⁺ T cells contain early extrapulmonary tuberculosis (TB) dissemination and rapid TB progression and sustain multi-effector functions of CD8⁺ T and CD3-lymphocytes: mechanisms of CD4⁺ T cell immunity. J Immunol, 2014, 192(5): 2120-2132. doi:10.4049/jimmunol. 1301373.
- [44] 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础专业和临床专业学术部. 结核病患者外周血淋巴细胞亚群检测及临床应用专家共识. 中国防痨杂志, 2020, 42(10): 1009-1016. doi:10.3969/j. issn. 1000-6621. 2020. 10. 001.
- [45] 中国人民解放军总医院第八医学中心全军结核病研究所/全军结核病防治重点实验室/结核病诊疗新技术北京市重点实验室, 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础和临床学部. 活动性结核病患者免疫功能状态评估和免疫治疗专家共识(2021年版). 中国防痨杂志, 2022, 44(1): 9-27. doi:10.19982/j. issn. 1000-6621. 20210680.
- [46] An HR, Bai XJ, Liang JQ, et al. The relationship between absolute counts of lymphocyte subsets and clinical features in patients with pulmonary tuberculosis. Clin Respir J, 2022, 16(5): 369-379. doi:10.1111/crj. 13490.
- [47] Mi J, Liu Y, Xue Y, et al. The changes and its significance of peripheral blood NK cells in patients with tuberculous meningitis. Front Microbiol, 2024, 15: 1344162. doi:10.3389/fmicb. 2024. 1344162.
- [48] Ahmed MIM, Ntinginya NE, Kibiki G, et al. Phenotypic Changes on *Mycobacterium Tuberculosis*-Specific CD4 T Cells as Surrogate Markers for Tuberculosis Treatment Efficacy. Front Immunol, 2018, 9: 2247. doi:10.3389/fimmu. 2018. 02247.
- [49] Acharya MP, Pradeep SP, Murthy VS, et al. CD38⁺ CD27⁻

- TNF- α ⁺ on Mtb-specific CD4⁺ T Cells Is a Robust Biomarker for Tuberculosis Diagnosis. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(5): 793-801. doi:10.1093/cid/ciab144.
- [50] Luo Y, Xue Y, Mao L, et al. Activation Phenotype of *Mycobacterium tuberculosis*-Specific CD4⁺ T Cells Promoting the Discrimination Between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection. *Front Immunol*, 2021, 12: 721013. doi:10.3389/fimmu.2021.721013.
- [51] Rakshit S, Adiga V, Ahmed A, et al. Evidence for the heterologous benefits of prior BCG vaccination on COVISHIELD™ vaccine-induced immune responses in SARS-CoV-2 seronegative young Indian adults. *Front Immunol*, 2022, 13: 985938. doi:10.3389/fimmu.2022.985938.
- [52] Morgan J, Muskat K, Tippalagama R, et al. Classical CD4 T cells as the cornerstone of antimycobacterial immunity. *Immunol Rev*, 2021, 301(1): 10-29. doi:10.1111/imr.12963.
- [53] Balfour A, Schutz C, Goliath R, et al. Functional and Activation Profiles of Mucosal-Associated Invariant T Cells in Patients With Tuberculosis and HIV in a High Endemic Setting. *Front Immunol*, 2021, 12: 648216. doi:10.3389/fimmu.2021.648216.
- [54] Sun M, Phan JM, Kieswetter NS, et al. Specific CD4⁺ T cell phenotypes associate with bacterial control in people who 'resist' infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Immunol*, 2024, 25(8): 1411-1421. doi:10.1038/s41590-024-01897-8.
- [55] Agrawal S, Parkash O, Palaniappan AN, et al. Efficacy of T Regulatory Cells, Th17 Cells and the Associated Markers in Monitoring Tuberculosis Treatment Response. *Front Immunol*, 2018, 9: 157. doi:10.3389/fimmu.2018.00157.
- [56] Mohammadnabi N, Shamseddin J, Emadi M, et al. *Mycobacterium tuberculosis*: The Mechanism of Pathogenicity, Immune Responses, and Diagnostic Challenges. *J Clin Lab Anal*, 2024, 38(23): e25122. doi:10.1002/jcla.25122.
- [57] Wang Y, Sun Q, Zhang Y, et al. Systemic immune dysregulation in severe tuberculosis patients revealed by a single-cell transcriptome atlas. *J Infect*, 2023, 86(5): 421-438. doi:10.1016/j.jinf.2023.03.020.
- [58] Nziza N, Cizmeci D, Davies L, et al. Defining Discriminatory Antibody Fingerprints in Active and Latent Tuberculosis. *Front Immunol*, 2022, 13: 856906. doi:10.3389/fimmu.2022.856906.
- [59] 杨松, 郭建琼, 唐神结, 等. 《WHO 2025 结核病整合指南模块 3: 诊断第 4 版》解读. *国际呼吸杂志*, 2025, 45(8): 661-669. doi:10.3760/cma.j.cn131368-20250429-00240.
- [60] 《中国防痨杂志》编辑委员会. 现阶段结核抗体检测在我国临床应用的专家共识. *中国防痨杂志*, 2018, 40(1): 9-13. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.01.004.
- [61] 郭静. 结核抗体联合痰涂片检验对肺结核的诊断价值研究. *实验室检测*, 2025, 3(18): 256-258.
- [62] 中国人民解放军总医院第八医学中心结核病医学部, 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础和临床学部. 结核性腹膜炎多学科诊疗专家共识. *中国防痨杂志*, 2025, 47(3): 243-257. doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20250025.
- [63] 段鸿飞, 陶勇. 《眼内结核诊断规范》团体标准解读. *中国防痨杂志*, 2025, 47(3): 258-261. doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20240572.
- [64] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization, 2025.
- [65] Zhang L, Ma H, Wan S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* latency-associated antigen Rv1733c SLP improves the accuracy of differential diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(1): 63-69. doi:10.1097/CM9.0000000000001858.
- [66] Ramalingam G, Jayaraman S, Khan JM, et al. Exploring recombinant secretory proteins from *Mycobacterium tuberculosis* to develop a serological platform for tuberculosis diagnosis. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249: 126769. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126769.
- [67] Moreira M, Ruggiero A, Esposito L, et al. Structural features of HtpG_{Mtb} and HtpG-ESAT6_{Mtb} vaccine antigens against tuberculosis; Molecular determinants of antigenic synergy and cytotoxicity modulation. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158: 305-317. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.04.252.
- [68] Li J, Wang Y, Yan L, et al. Novel serological biomarker panel using protein microarray can distinguish active TB from latent TB infection. *Microbes Infect*, 2022, 24(8): 105002. doi:10.1016/j.micinf.2022.105002.
- [69] Grace PS, Dolatshahi S, Lu LL, et al. Antibody Subclass and Glycosylation Shift Following Effective TB Treatment. *Front Immunol*, 2021, 12: 679973. doi:10.3389/fimmu.2021.679973.
- [70] Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, et al. A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell*, 2016, 167(2): 433-443. e14. doi:10.1016/j.cell.2016.08.072.
- [71] Lu LL, Smith MT, Yu KKQ, et al. IFN- γ -independent immune markers of *Mycobacterium tuberculosis* exposure. *Nat Med*, 2019, 25(6): 977-987. doi:10.1038/s41591-019-0441-3.
- [72] Coppola M, Ottenhoff TH. Genome wide approaches discover novel *Mycobacterium tuberculosis* antigens as correlates of infection, disease, immunity and targets for vaccination. *Semin Immunol*, 2018, 39: 88-101. doi:10.1016/j.smim.2018.07.001.
- [73] Melkie ST, Arias L, Farroni C, et al. The role of antibodies in tuberculosis diagnosis, prophylaxis and therapy: a review from the ESGMYC study group. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(163): 210218. doi:10.1183/16000617.0218-2021.
- [74] Gebremicael G, Kassa D, Quinten E, et al. Host Gene Expression Kinetics During Treatment of Tuberculosis in HIV-Coinfected Individuals Is Independent of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*, 2018, 218(11): 1833-1846. doi:10.1093/infdis/jiy404.
- [75] Singhania A, Verma R, Graham CM, et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis infection. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2308. doi:10.1038/s41467-018-04579-w.
- [76] Muwanga VM, Mendelsohn SC, Leukes V, et al. Blood transcriptomic signatures for symptomatic tuberculosis in an African multicohort study. *Eur Respir J*, 2024, 64(2): 2400153. doi:10.1183/13993003.00153-2024.
- [77] Alsulaimany FA, Zabermawi NMO, Almukadi H, et al. Transcriptome-Based Molecular Networks Uncovered Interplay Between Druggable Genes of CD8⁺ T Cells and Changes in Immune Cell Landscape in Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 812857. doi:10.3389/fmed.2021.812857.
- [78] Warsinske H, Vashisht R, Khatri P. Host-response-based gene signatures for tuberculosis diagnosis; A systematic comparison of 16 signatures. *PLoS Med*, 2019, 16(4): e1002786. doi:10.1371/journal.pmed.1002786.
- [79] Roe JK, Thomas N, Gil E, et al. Blood transcriptomic diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *JCI insight*, 2016, 1(16): e87238. doi:10.1172/jci.insight.87238.
- [80] Zhang X, Zhu M, Hu X. Integrated miRNA and mRNA expression profiling to identify mRNA targets of dysregulated miRNAs in pulmonary tuberculosis. *Epigenomics*, 2018, 10(8): 1051-1069. doi:10.2217/epi-2018-0028.
- [81] Huang Z, Luo Q, Xiong C, et al. Identification of serum

- tRNA-derived small RNAs biosignature for diagnosis of tuberculosis. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1): 2459132. doi: 10.1080/22221751.2025.2459132.
- [82] Pattnaik B, Pattnaik N, Mittal S, et al. Micro RNAs as potential biomarkers in tuberculosis: A systematic review. *Noncoding RNA Res*, 2022, 7(1): 16-26. doi:10.1016/j.ncrna.2021.12.005.
- [83] Chang A, Loy CJ, Eweis-LaBolle D, et al. Circulating cell-free RNA in blood as a host response biomarker for detection of tuberculosis. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4949. doi: 10.1038/s41467-024-49245-6.
- [84] Kim CH, Choi G, Lee J. Host Blood Transcriptional Signatures as Candidate Biomarkers for Predicting Progression to Active Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2023, 86(2): 94-101. doi:10.4046/trd.2022.0152.
- [85] Shao M, Wu F, Zhang J, et al. Screening of potential biomarkers for distinguishing between latent and active tuberculosis in children using bioinformatics analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(5): e23207. doi:10.1097/MD.00000000000023207.
- [86] Porcel JM. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Ann Transl Med*, 2016, 4(15): 282. doi:10.21037/atm.2016.07.23.
- [87] Garcia-Zamalloa A, Vicente D, Arnay R, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259203. doi:10.1371/journal.pone.0259203.
- [88] 黄忠银, 杜娟, 翟侃, 等. 白细胞介素 27 在结核性胸腔积液和恶性胸腔积液鉴别诊断中的价值. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(8): 597-603. doi: 10.3760/cma.j.cn131368-20191202-01700.
- [89] Suzukawa M, Takeda K, Akashi S, et al. Evaluation of cytokine levels using QuantiFERON-TB Gold Plus in patients with active tuberculosis. *J Infect*, 2020, 80(5): 547-553. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.007.
- [90] Vivekanandan MM, Adankwah E, Aniagyei W, et al. Plasma cytokine levels characterize disease pathogenesis and treatment response in tuberculosis patients. *Infection*, 2023, 51(1): 169-179. doi:10.1007/s15010-022-01870-3.
- [91] Suárez I, Rohr S, Stecher M, et al. Plasma interferon- γ inducible protein 10 (IP-10) levels correlate with disease severity and paradoxical reactions in extrapulmonary tuberculosis. *Infection*, 2021, 49(3): 437-445. doi: 10.1007/s15010-020-01541-1.
- [92] Adankwah E, Nausch N, Minadzi D, et al. Interleukin-6 and *Mycobacterium tuberculosis* dormancy antigens improve diagnosis of tuberculosis. *J Infect*, 2021, 82(2): 245-252. doi:10.1016/j.jinf.2020.11.032.
- [93] Sudbury EL, Clifford V, Messina NL, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-specific cytokine biomarkers to differentiate active TB and LTBI: A systematic review. *J Infect*, 2020, 81(6): 873-881. doi:10.1016/j.jinf.2020.09.032.
- [94] Isa F, Collins S, Lee MH, et al. Mass Spectrometric Identification of Urinary Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis. *EBioMedicine*, 2018, 31: 157-165. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.04.014.
- [95] Pope CA 3rd, Bhatnagar A, McCracken JP, et al. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Is Associated With Endothelial Injury and Systemic Inflammation. *Circ Res*, 2016, 119(11): 1204-1214. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309279.
- [96] Chen Y, Wang J, Zhang Q, et al. Microcystin-leucine arginine exhibits immunomodulatory roles in testicular cells resulting in orchitis. *Environ Pollut*, 2017, 229: 964-975. doi:10.1016/j.envpol.2017.07.081.
- [97] Yang T, Li Y, Lyu Z, et al. Characteristics of Proinflammatory Cytokines and Chemokines in Airways of Asthmatics: Relationships with Disease Severity and Infiltration of Inflammatory Cells. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(17): 2033-2040. doi: 10.4103/0366-6999.213428.
- [98] Clifford V, Tebruegge M, Zufferey C, et al. Mycobacteria-specific cytokine responses as correlates of treatment response in active and latent tuberculosis. *J Infect*, 2017, 75(2): 132-145. doi:10.1016/j.jinf.2017.04.011.
- [99] Won EJ, Choi JH, Cho YN, et al. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease. *J Infect*, 2017, 74(3): 281-293. doi:10.1016/j.jinf.2016.11.010.

(收稿日期:2025-11-03)

(本文编辑:李敬文)