

• 论 著 •

基于生物信息学的活动性结核生物标志物的筛选*

洪 佳¹, 李 汛^{2△}

(武汉大学人民医院:1. 妇产科;2. 感染科,湖北武汉 430060)

摘 要:**目的** 通过采用生物信息学方法挖掘活动性结核生物标志物,提高活动性结核诊断效率。**方法** 登陆 GEO 数据库下载基因表达芯片 GSE19491、GSE25534 和 GSE31348。采用在线分析工具 GEO2R 对 GSE19491 和 GSE25534 两组芯片数据进行分析,筛选活动性结核感染与正常组织或潜伏结核感染(LTBI)之间的差异表达基因,通过取交集获取核心基因。通过 Metascape 进行核心基因功能分析,并通过 STRING 11.0 进行核心基因编码蛋白的相互作用分析。提取活动性肺结核患者 GSE31348 芯片中核心基因的表达数据,验证核心基因作为活动性结核标志物的有效性。**结果** 通过差异分析取 GSE19491 和 GSE25534 两组芯片交集基因,该研究共获得核心基因 13 个,包括 AIM2、ANKRD22、BATF2、C1QB、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、FCGR1B、GBP1、GBP5、P2RY14 和 RSAD2。通过功能富集,发现这些核心基因的功能主要与细胞因子的分泌、细胞对 γ -干扰素的反应、适应性免疫和细菌感染反应等相关,而信号通路为固有免疫中的 NOD 样受体相关信号通路。进一步验证这些核心基因在肺结核患者抗结核治疗前后的表达情况,结果显示所有核心基因表达水平在患者接受抗结核治疗后均有不同程度下降,尤其是在抗结核治疗后 26 周下降幅度最为明显。**结论** 该研究所筛选出来的核心基因 AIM2、ANKRD22、BATF2、C1QB、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、FCGR1B、GBP1、GBP5、P2RY14 和 RSAD2 能够作为反映活动性结核的指标,将这些标志物结合,临床有望提高活动性结核的诊断效率。

关键词:活动性结核; 感染; 生物信息学; 基因芯片

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 16. 015

中图法分类号:R446. 9

文章编号:1673-4130(2020)16-1983-05

文献标识码:A

Screening of biomarkers for active tuberculosis based on bioinformatics*

HONG Jia¹, LI Xun^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract:**Objective** To improve the diagnosis efficiency of active tuberculosis, bioinformatics was used to explore the biomarkers of tuberculosis infection in this study. **Methods** Gene expression chips GSE19491, GSE25534 and GSE31348 from GEO database were downloaded. The differentially expressed genes between active tuberculosis infection and normal tissue or latent tuberculosis infection were analyzed by online analysis tool GEO2R. Core genes were obtained through the intersection of two sets of differentially expressed genes. Core gene function analysis was conducted by Metascape and interaction analysis of core gene coding proteins were conducted by STRING11. 0. The expression data of the concentrated core genes in GSE31348 microarray of tuberculosis patients were extracted to verify the effectiveness of the core gene as a marker of active tuberculosis. **Results** In this study, 13 core genes were obtained through differential analysis between gene expression chips GSE19491 and GSE25534, including AIM2, ANKRD22, BATF2, C1QB, CARD17, CD274, EPSTI1, ETV7, FCGR1B, GBP1, GBP5, P2RY14 and RSAD2. Through functional enrichment, it was found that the functions of these core genes were mainly related to cytokine secretion, cellular response to interferon- γ , adaptive immune response and response to bacterium. The signaling pathway was related to NOD-like receptor signaling pathway in the innate immunity. The expression levels of these core genes were further verified before and after anti-tuberculosis treatment in patients with tuberculosis. The results showed that the expression levels of all core genes decreased after patients received anti-tuberculosis treatment, especially in the 26th week,

* 基金项目:武汉大学青年教师资助项目(2042017kf0112)。

作者简介:洪佳,女,主管护师,主要从事妇科感染方面研究。 △ 通信作者, E-mail: m15827190649@163. com。

本文引用格式:洪佳,李汛. 基于生物信息学的活动性结核生物标志物的筛选[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 1983-1986.

the expression levels decreased significantly. **Conclusion** The core genes including AIM2, ANKRD22, BATF2, C1QB, CARD17, CD274, EPSTI1, ETV7, FCGR1B, GBP1, GBP5, P2RY14 and RSAD2 could be used as indicators to indicate the activity of tuberculosis. Combining these markers with clinical practice is expected to improve the diagnostic efficiency of active tuberculosis.

Key words: active tuberculosis; infection; bioinformatics; gene chip

结核病是由结核分枝杆菌复合群(MTBC)感染所导致的一种严重危害人类健康的疾病。据世界卫生组织报道,2017 年全球新发结核病患者约 1 000 万,结核病死亡人数约为 157 万^[1]。结核分枝杆菌几乎可以引起身体任何部位的感染,而且,结核分枝杆菌感染后临床疾病谱表现多样,可从无症状发展至危及生命的急性传染病^[2-3]。根据临床表现的不同,结核感染可分为潜伏结核感染(LTBI)和活动性结核,前者没有任何症状,也没有传染性;而后者可有典型的结核症状,包括发热、乏力、纳差及体质量减轻等^[4]。尽管已有许多技术应用于诊断结核病,包括 T 细胞斑点检测(T-SPOT. TB)、结核分枝杆菌及利福平耐药快速检测技术(Xpert[®] MTB/RIF)等。但是,目前对于一些肺外结核的诊断仍十分困难,尤其是在无明确感染病灶的情况下。因此,寻找新的生物标志物来辅助诊断活动性结核,特别是肺外结核显得尤为重要。基因芯片技术能够快速检测上万个基因表达水平,已广泛应用于各类疾病基因组水平差异表达的筛选^[5]。GEO 数据库是一个公共功能基因组数据存储库,接受世界各国研究机构提交的基于数组和序列的高通量基因表达数据^[6-7]。本研究通过分析 GEO 数据库中结核分枝杆菌感染患者血液基因芯片表达谱数据,旨在寻找新的生物标志物来提高对活动性结核的诊断效率,以期临床诊断活动性结核提供新的指标。

1 资料与方法

1.1 数据集获取 登陆美国国立生物技术信息中心(NCBI)GEO 数据库下载基因表达芯片 GSE19491、GSE25534 和 GSE31348。GSE19491 芯片中含有 498 份人类血液标本,本研究选取其中健康人群($n=36$)、LTBI 患者($n=69$)及活动性结核患者($n=54$)全血基因芯片数据为研究对象。GSE25534 芯片中含有 51 份人类血液标本,本研究选取其中健康人群($n=6$)、LTBI 患者($n=22$)及活动性结核患者($n=23$)全血基因芯片数据为研究对象。GSE31348 芯片中含有 135 份人类血液标本,来自 27 例肺结核患者,包括采取 2HRZE/4HR 方案抗结核治疗前,以及治疗后 1、2、4、26 周 5 个时间点的全血基因芯片数据。

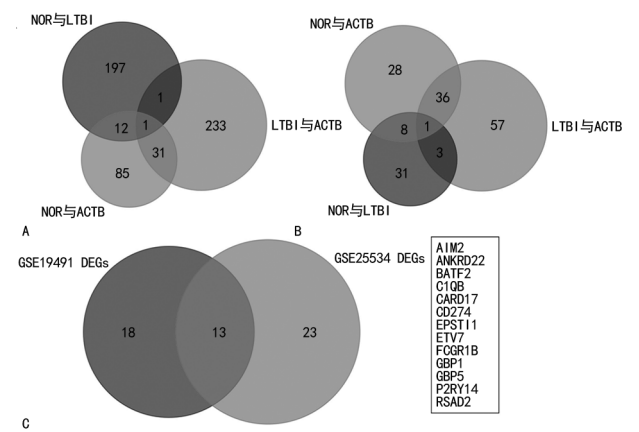
1.2 分析方法 采用 GEO 数据库在线数据分析工具 GEO2R^[8]对 GSE19491 和 GSE25534 两组芯片数据进行分析,获取差异表达基因(DEGs),并应用 FunRich3.0 软件(<http://www.FunRich.org/>)获取目的

基因及核心基因。差异基因的筛选条件为差异倍数 $\log \text{fold change} > 1.5$, $P \text{ adjust} < 0.05$ 。分别对两组芯片中健康人群与活动性结核患者、健康人群与 LTBI 患者、LTBI 患者与活动性结核患者这 3 组进行单独分析,获取 3 组 DEGs,包括 DEGs NOR 与 ACTB、DEGs NOR 与 LTBI、DEGs LTBI 与 ACTB。对比 DEGs NOR 与 ACTB、DEGs LTBI 与 ACTB,提取两者中的共表达基因,将提取的基因和 DEGs NOR 与 LTBI 进行对比,剔除其中的重合表达基因,获得目的基因。两组芯片的目的基因中交集的部分基因为本研究的核心基因。利用在线基因注释工具 Metascape(<http://www.metascape.org>)对核心基因进行 GO 富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析,并运用在线分析工具 STRING 11.0(<https://string-db.org>)构建核心基因编码蛋白的相互作用网络。提取 GSE31348 芯片中核心基因表达的数据,观察核心基因表达水平在抗结核治疗前后的变化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同时间点比较采用重复测量资料的方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 核心基因的筛选 对 GSE19491 基因芯片进行分析发现,DEGs NOR 与 ACTB 中共有差异基因 129 个,DEGs NOR 与 LTBI 中共有差异基因 219 个,DEGs LTBI 与 ACTB 中共有差异基因 274 个,其中在 DEGs NOR 与 ACTB、DEGs LTBI 与 ACTB 中重合表达的差异基因有 32 个,剔除在 DEGs NOR 与 LTBI 中重合表达的 1 个基因,剩余 31 个目的基因,见图 1A。对 GSE25534 基因芯片进行分析发现,DEGs NOR 与 ACTB 中共有差异基因 73 个,DEGs NOR 与 LTBI 中共有差异基因 43 个,DEGs LTBI 与 ACTB 中共有差异基因 97 个,其中在 DEGs NOR 与 ACTB 和 DEGs LTBI 与 ACTB 中重合表达的差异基因有 37 个,剔除在 DEGs NOR 与 LTBI 中重合表达的 1 个基因,剩余 36 个目的基因,见图 1B。取两组目的基因交集,获得核心基因 13 个,分别为 AIM2、ANKRD22、BATF2、C1QB、CARD17、CD274、EPSTI1、ETV7、FCGR1B、GBP1、GBP5、P2RY14 和 RSAD2,见图 1C。



注:A 为 GSE19491 基因芯片集中目的基因的筛选;B 为 GSE25534 基因芯片集中目的基因的筛选;C 为核心基因的筛选;NOR 与 ACTB 为健康人群与活动性结核 DEGs;LTBI 与 ACTB 为 LTBI 与活动性结核 DEGs;NOR 与 LTBI 为健康人群与 LTBI DEGs。

图 1 核心基因筛选维恩图

2.2 GO 及 KEGG 富集分析 运用在线分析工具 Metascape 对核心基因进行 GO 及 KEGG 富集分析,结果发现核心基因的主要功能主要集中在 GO: 0050663 cytokine secretion、0071346 cellular response to interferon gamma、0098542 defense response to other organism、0002250 adaptive immune response 及 0009617 response to bacterium。KEGG 信号通路分析的唯一结果为 hsa04621 NOD 样受体相关信号通路。见图 2。

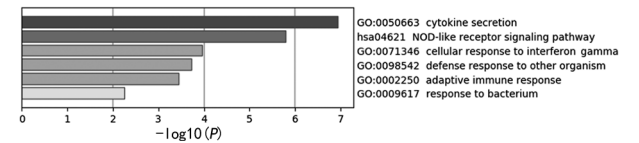


图 2 核心基因 GO 及 KEGG 富集分析

2.3 核心基因编码蛋白的相互作用网络分析 运用在线分析工具 STRING 11.0 (<https://string-db.org>)构建核心基因编码蛋白相互作用网络。从蛋白相互作用网络可发现,10 种基因的编码蛋白能够相互作用,其中 GBP5 是基因连接度最高的 hub 基因,其次为 GBP1 和 RSAD2,见图 3。

2.4 核心基因在 GSE31348 基因芯片中的表达 为了验证筛选出的核心基因是否在活动性结核中差异表达,本研究进一步提取了活动性肺结核患者的基因表达芯片 GSE31348 中核心基因表达的数据,除基因 CARD17 数据缺失外,其余核心基因表达数据均能成功获取。通过对上述基因的表达情况进行分析,结果发现与治疗前(0 周)相比,所有核心基因表达水平在患者接受抗结核分枝杆菌治疗后均有不同程度的下降,尤其是在第 26 周,下降幅度最明显($P < 0.05$),见图 4。

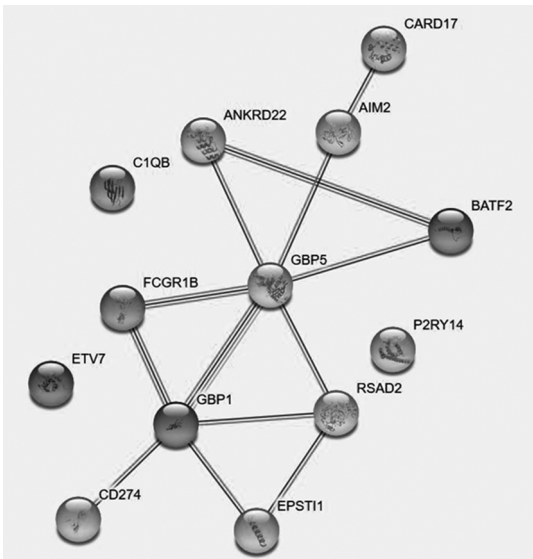
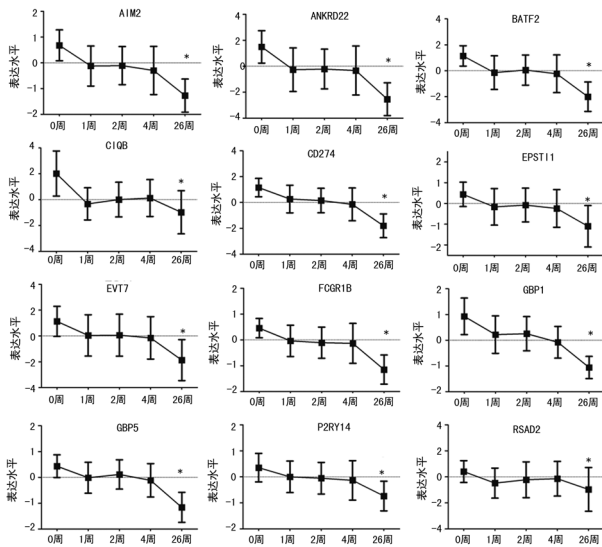


图 3 核心基因编码蛋白相互作用网络



注:所有数据经过 $\log_2$ 处理,与抗结核治疗前(0 周)相比, $^* P < 0.05$ 。

图 4 GSE31348 基因芯片中核心基因的表达情况

3 讨论

结核病是一种古老的疾病,虽然在全球范围内结核病患者数不断下降,但是其整体负担仍较重。得益于新的诊断技术的应用,绝大多数结核病都能够被及时准确地诊断。T-SPOT. TB 是一种以 T 细胞为基础的 γ -干扰素释放试验(IGRA),其原理是通过检测被结核分枝杆菌特异性早期分泌靶抗原 6 和培养滤液蛋白 10 分别刺激后释放 γ -干扰素的效应 T 细胞,以辅助诊断结核分枝杆菌感染^[9]。IGRA 是基于结核特异性抗原诱导的细胞免疫反应,在感染结核分枝杆菌后均可能获得阳性结果,包括活动性结核、LTBI 和既往结核病史患者^[10]。因此,IGRA 阳性结果反映体内曾发生过结核分枝杆菌感染的意义更大,而不能有效区分活动性结核、LTBI 或既往结核分枝杆菌感染。Xpert[®] MTB/RIF 是一种用于检测结核分枝杆菌复合物的自动化诊断测试,这是一种基于 DNA 的检测结

核分枝杆菌 *rpoB* 基因的方法,还能检测 *rpoB* 中可能导致利福平耐药的突变^[11]。Xpert[®] MTB/RIF 是世界卫生组织推荐的用于结核病“快速”诊断的方法,它比涂片镜检的灵敏度、特异度更高,但是需要特定的组织或体液标本。对于肺外结核,尤其是不能明确感染部位者,由于难以获得病变部位的组织或体液标本得到细菌学证据,因此,诊断仍十分困难^[12]。

为了提高活动性结核,尤其是肺外活动性结核的诊断效率,本研究以生物信息学方法,分析了健康人群、LTBI 和活动性结核患者的基因表达情况,筛选活动性结核患者特异表达的差异基因。本研究首先将健康人群与活动性结核患者进行对比,提取了二者之间的差异基因。为了区别 LTBI 与活动性结核,本研究进一步提取了 LTBI 和活动性结核患者之间的差异基因。将两组差异基因对比,并且取其中的交集部分,使获得的目的基因能同时将活动性结核与 LTBI 和健康人群加以区分。为了使目的基因能够特异性反映活动性结核,避免 LTBI 患者的干扰,本研究分析了健康人群与 LTBI 患者的基因表达情况,获取了二者之间的差异基因,并将后者与目的基因进行交集,删除目的基因中重合表达的部分。为了进一步提高目的基因的特异性,本研究分别提取了 GSE19491 和 GSE25534 的目的基因,并将两个目的基因集进行交集,最终获得核心基因 13 个。

将 13 个核心基因进行功能富集,结果发现这些核心基因的功能主要与细胞因子的分泌、细胞对 γ -干扰素的反应、适应性免疫和细菌感染反应等相关,而信号通路为固有免疫中的 NOD 样受体相关信号通路。从以上结果可以发现,机体对抗结核分枝杆菌感染时以 NOD 样受体相关信号通路为主,涉及机体固有免疫、适应性免疫、细胞 γ -干扰素的反应、细胞因子的分泌等。

对以上核心基因编码的蛋白构建相互作用网络,结果发现其中的 10 种基因的编码蛋白能够相互作用,其中 GBP5、GBP1 和 RSAD2 是基因连接度较高的几个 hub 基因,由此可推测 GBP5、GBP1 和 RSAD2 可能在机体对抗结核分枝杆菌过程中发挥核心作用。

为了进一步观察本研究所筛选出的核心基因在活动性结核患者体内的表达情况,进一步提取了以上核心基因在 GSE31348 芯片中的表达数据,结果显示,随着抗结核药物治疗时间的延长,核心基因的表达均呈现下降趋势,在治疗结束时的第 26 周下降幅度最为明显。该结果表明,以上核心基因能够反映活动性结核的病情变化情况,能够作为指示活动性结核的指标。

鸟苷酸结合蛋白 (GBPs) 是一类干扰素诱导的 GTP 酶,可促进细胞内脂多糖 (LPS) 与 caspase-11 相

互作用,激活非典型炎症小体^[13]。KIM 等^[14]证实,鼠类 GBPs 是控制单核增生李斯特菌和牛分枝杆菌感染的关键,mGBP1 和 mGBP7 可通过募集 NADPH 氧化酶进入吞噬体,促进活性氧的形成,并通过与 p62/SQSTM1 和 Atg4b 的相互作用诱导自噬。有研究表明,GBP5 及 BATF2 联合另一指标 SCARF 可作为短期内发生活动性结核的预测指标^[15]。这也证实本研究所筛选出的核心基因能够反映活动性结核。曲婧格等^[16]证实,系统性红斑狼疮患者 RSAD2 mRNA 的表达水平明显升高,并与疾病程度及免疫功能密切相关。机体对抗结核分枝杆菌感染也是一个免疫过程,从本研究所挖掘的信息来看,RSAD2 的水平应该与结核分枝杆菌的活动程度相关。

4 结 论

本研究基于生物信息学,从筛选出的核心基因在活动性肺结核患者血液中的表达水平来看,确实能够作为反映结核分枝杆菌活动的指标,将这些标志物结合临床有望提高活动性结核的诊断效率。但是,由于机体对抗病原微生物时,都有着类似的免疫过程,以上核心基因能否作为区别结核分枝杆菌感染与其他细菌感染的指标,尚待进一步验证。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[EB/OL]. (2019-10-17) [2020-01-07]. <https://www.who.int/tb/strategy/en/>.
- [2] YOUNG D B, GIDEON H P, WILKINSON R J. Eliminating latent tuberculosis[J]. Trends Microbiol, 2009, 17(5):183-188.
- [3] BARRY C R, BOSHOF H I, DARTOIS V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies[J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(12):845-855.
- [4] PAI M, BEHR M A, DOWDY D, et al. Tuberculosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16076.
- [5] 陈裕荷,詹柱,胡鹏,等.非酒精性脂肪性肝炎的治疗新尝试——脂蛋白脂酶激动剂[J].中华肝脏病杂志,2019,27(7):533-540.
- [6] 余海浪,马文丽,郑文岭.用于基因数据挖掘的基因表达数据库 GEO[J].中国生物工程杂志,2007,27(8):96-103.
- [7] BARRETT T, TROUP D B, WILHITE S E, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—10 years on[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(Database issue): D1005-D1010.
- [8] 安覃景,李思思,韩崇旭.对中东亚人群胃癌相关易感基因的挖掘[J].国际检验医学杂志,2019,40(12):1409-1412.
- [9] TAKWOINGI Y, WHITWORTH H, REES-ROBERTS M, et al. Interferon gamma release assays for Diagnostic Evaluation of Active Tuberculosis (IDEA):(下转第 1990 页)

- may be associated with cerebral infarction; a Meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348(112): 81-88.
- [2] KATAN M, LUFT A. Global burden of stroke[J]. *Semin Neurol*, 2018, 38(2): 208-211.
 - [3] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
 - [4] FOROUZANFAR M H, LIU P, ROTH G A. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990—2015[J]. *JAMA*, 2017, 317(2): 165-182.
 - [5] AIGNER A, GRITNER U, ROLFS A, et al. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults[J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 1744-1751.
 - [6] HERMANN D M, KLEINSCHNITZ C, GUNZER M. Implications of polymorphonuclear neutrophils for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: predictive value, pathophysiological consequences and utility as therapeutic target[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321: 138-143.
 - [7] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151-1210.
 - [8] O'DONNELL M J, CHIN S L, RANGARAJAN S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10046): 761-775.
 - [9] AKAMATSU Y, SAITO A, FUJIMURA M, et al. Stachybotrys microspora triphenyl phenol-7, a novel fibrinolytic agent, suppresses superoxide production, matrix metalloproteinase-9 expression, and thereby attenuates ischemia/reperfusion injury in rat brain[J]. *Neuroscience Letters*, 2011, 503(2): 110-114.
 - [10] ZHANG M M, CHANG X W, HAO X Q, et al. Association between matrix metalloproteinase 9 C-1562T polymorphism and the risk of coronary artery disease: an update systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9468-9479.
 - [11] WANG L, GAO Z. Expression of MMP-9 and IL-6 in patients with subarachnoid hemorrhage and the clinical significance[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1510-1514.
 - [12] RAMOS-FERNANDEZ M, BELLOLIO M F, STEAD L G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(1): 47-54.
 - [13] ABDELNASEER M M, ELFAUOMY N M, ESMAIL E H, et al. Matrix metalloproteinase-9 and recovery of acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(4): 733-740.
 - [14] STEED M M, TYAGI S C. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia[J]. *Antioxid Redox Sign*, 2011, 15(7): 1927-1943.
 - [15] ALSULAIMANI S, GARDENER H, ELKIN M S, et al. Elevated homocysteine and carotid plaque area and densitometry in the Northern Manhattan Study (NOMAS) [J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 457-461.
 - [16] KHERA A V, DEMLER O V, ADELMAN S J, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein particle number, and incident cardiovascular events: an analysis from the JUPITER Trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) [J]. *Circulation*, 2017, 135(25): 2494-2504.
 - [17] SAPOJNIKOVA N, KARTVELISHVILI T, ASATIANI N, et al. Correlation between MMP-9 and extracellular cytokine HMGB1 in prediction of human ischemic stroke outcome[J]. *BBA-Mol Basis Dis*, 2014, 1842(9): 1379-1384.
- (收稿日期: 2019-12-02 修回日期: 2020-03-05)
-
- (上接第 1986 页)
- test accuracy study and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2019, 23(23): 1-152.
- [10] ZHANG L, SHI X, ZHANG Y, et al. Analysis of factors influencing diagnostic accuracy of T-spot. TB for active tuberculosis in clinical practice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7764-7770.
 - [11] STEINGART K R, SOHN H, SCHILLER I, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD009593.
 - [12] KOHLI M, SCHILLER I, DENDUKURI N, et al. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018(8): CD0012768.
 - [13] PILLA D M, HAGAR J A, HALDAR A K, et al. Guanylate binding proteins promote caspase-11-dependent pyroptosis in response to cytoplasmic LPS[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(16): 6046-6051.
 - [14] KIM B H, SHENOY A R, KUMAR P, et al. A family of IFN-gamma-inducible 65-kD GTPases protects against bacterial infection[J]. *Science*, 2011, 332(6030): 717-721.
 - [15] ROE J, VENTURINI C, GUPTA R K, et al. Blood transcriptomic stratification of short-term risk in contacts of tuberculosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 70(5): 731-737.
 - [16] 曲婧格, 王也, 李熙萌, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞中 RSAD2 表达及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(30): 62-64.
- (收稿日期: 2020-01-12 修回日期: 2020-03-22)