

• 专家述评 •

多组学技术在结核病发病机制与精准诊断中的研究进展*

杨 丽¹, 应斌武^{1,2△}

1. 四川大学华西医院实验医学科/四川大学华西医院临床检验医学研究中心/四川省医学检验临床医学研究中心, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西医院医工结合研究院, 四川成都 610041



应斌武

摘 要: 结核病是由结核分枝杆菌(MTB)引起的慢性传染病,已成为全球重大公共卫生问题。结核病诊断受检测效能不足与其表型复杂的限制,基层检测覆盖不足且耐药结核病漏诊率高。目前,虽然治疗成功率有所提升,但死亡负担仍然较高,其原因在于结核病病理机制不清及诊断生物标志物缺乏。基因组、转录组和蛋白质组等多组学信息联合分析已广泛用于疾病机制解析和标志物挖掘,为揭示疾病发生发展机制和发现新型生物标志物提供了新的研究路径。文章综述了多组学在结核病研究中的应用进展,并探讨了挑战与未来方向。在机制研究方面,多组学从病原体、宿主及宿主-病原体互作层面解析了结核病病理机制。在病原体层面,基因组学及全基因组关联研究揭示了 MTB 的进化谱系与耐药突变特征,多组学联合分析进一步阐明其在低氧、营养受限及药物压力下的代谢重编程与适应机制。在宿主层面,转录组和蛋白质组等研究揭示了以干扰素为核心的免疫应答及动态变化,并解析了肉芽肿微环境中促炎与抗炎信号的空间异质性。在宿主-病原体互作方面,多组学研究从代谢重塑、免疫逃逸及信号调控等层面,揭示了 MTB 调控宿主细胞功能的关键机制。在生物标志物挖掘方面,多组学研究已覆盖结核病风险预测、鉴别诊断、特殊人群诊断及治疗监测等关键环节。在宿主易感性与风险预测中,整合基因多态性、转录组及蛋白质组数据,筛选出的免疫调控与代谢异常关键分子,构建了潜伏感染向活动性结核进展的预测模型,并经多地队列验证。在活动性肺结核鉴别中,跨队列转录组研究筛选出普适基因组合标志物;多组学还通过挖掘宿主免疫细胞亚群的关键分子,或者可变剪切等标志物拓展诊断维度。在肺外结核及特殊人群中,通过血浆或脑脊液蛋白质组学筛选标志物,结合机器学习构建诊断模型,该模型在结核性脑膜炎及儿童结核病中具有一定诊断价值。在治疗监测方面,代谢组学与脂质组学揭示了宿主代谢的动态变化,并筛选出潜在标志物组合,为疗效评估提供参考。但多组学在结核病研究中仍面临诸多挑战。在机制解析方面,由于空间分辨率不足及组学数据整合困难,亟须构建可整合空间组学、单细胞组学与传统多组学数据的多层级分析框架。在生物标志物挖掘方面,由于人群差异和跨平台可重复性限制,应建立覆盖不同人群的多中心大规模队列,系统评估标志物的稳定性与普适性,并结合人工智能对多组学特征进行降维和整合,将复杂的多组学特征提炼为可检测的标志物组合,为结核病的风险预测、诊断及疗效评估提供可靠依据。结核病多组学研究应以临床需求为导向,整合机制解析与生物标志物挖掘,推动组学发现向精准防控应用转化。

关键词: 结核病; 多组学; 机制研究; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.001

中图法分类号:R446.5;R521

文章编号:1673-4130(2026)15-1793-08

文献标识码:A

* **基金项目:** 国家自然科学基金项目(82502841);四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(高端人才支持计划)(ZYGD23036)。

专家简介: 应斌武,医学博士,博士后,工商管理硕士,教授/主任技师,博士生导师,教育部“长江学者奖励计划”特聘教授,国家科技重大专项首席科学家。华西医院院长助理/科技部部长,华西医院门诊医技党委书记,华西医院临床检验医学研究中心主任,四川省医学检验临床研究中心主任。中国医师协会第五届检验医师分会副会长,中华医学会检验专委会第十一届委员会常务委员兼临床微生物学组组长,中国抗癌协会第二届肿瘤临床检验与伴随诊断专委会主任委员,担任《Chinese Chem Lett》高级编委、《Chinese Med J》编委、《中国循证医学杂志》《中华检验医学杂志》等编委,以及《国际检验医学杂志》副主编。主要从事于感染性疾病的分子诊断学研究,负责国家科技重大专项、国家自然科学基金(重大项目、区域创新重点项目、国家自然科学基金委员会与盖茨基金会全球健康合作研究项目、面上项目)等 30 余项。以第一作者/通信作者在《Cell Host Microbe》《Sci Adv》《J Am Chem Soc》《Signal Transduct Tar》等 SCI 收录杂志发表论文 187 篇,授予国家发明专利 10 项。获四川省科技进步奖一等奖 2 项,四川省医学会医学科技(青年奖)一等奖 1 项,作为主编、副主编、编委参编人民卫生出版社教材《临床实验室管理》《临床检验医学》《临床分子生物学检验》和专著《临床分子诊断学》等。

△ **通信作者,** E-mail: Yingbinwu@scu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20260401.1400.003\(2026-04-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20260401.1400.003(2026-04-01))

Advances in multi-omics technologies for tuberculosis
pathogenesis and precision diagnostics*

Yang Li¹, Ying Binwu^{1,2△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University/Clinical Laboratory Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University/Sichuan Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China ;
2. Institution of Medical and Engineering Integration for Molecular Diagnosis, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis (MTB), and it has become a major global public health challenge. Diagnosis coverage at the primary care level is insufficient, and drug-resistant tuberculosis is frequently underdiagnosed. Although treatment success rates have improved, tuberculosis mortality remains high, mainly due to unclear pathogenesis and a lack of biomarkers. Multi-omics approaches, including but not limited to genomics, transcriptomics, and proteomics, have been widely applied to elucidate disease mechanisms and identify biomarkers. Here, we review recent advances in tuberculosis multi-omics research and discuss current challenges and future directions. Multi-omics has elucidated tuberculosis pathogenesis at the pathogen, host, and host-pathogen interaction levels. At the pathogen level, genomics and genome-wide association studies have characterized MTB evolutionary lineages and drug-resistance mutations, while integrative multi-omics analyses have revealed metabolic reprogramming and adaptive mechanisms under hypoxia, nutrient limitation, and drug pressure. At the host level, transcriptomic and proteomic studies have characterized the dynamic regulation of interferon-related immune responses and the spatial heterogeneity of pro- and anti-inflammatory signals within granuloma microenvironments. At the host-pathogen interface, multi-omics has elucidated key mechanisms by which MTB modulates host cell function through metabolic remodeling, immune evasion, and signaling regulation. Multi-omics studies for biomarker discovery have addressed tuberculosis risk prediction, differential diagnosis, diagnosis in special populations, and treatment monitoring. Integration of genetic polymorphisms, transcriptomic, and proteomic data has identified immune-regulatory and metabolic molecules that enable predictive models for progression from latent infection to active tuberculosis, validated across multiple regional cohorts. For active pulmonary tuberculosis, cross-cohort transcriptomic studies have defined universal gene signature panels, while additional multi-omics analyses have expanded the diagnostic dimensions by exploring key molecules in immune cell subsets and alternative splicing events. In extrapulmonary tuberculosis and special populations, plasma or cerebrospinal fluid proteomics combined with machine learning models have demonstrated diagnostic value in tuberculous meningitis and pediatric tuberculosis. Metabolomics and lipidomics have revealed dynamic changes in host metabolism during therapy and identified candidate biomarker panels for therapeutic monitoring. Despite recent progress, tuberculosis multi-omics research faces several challenges. Mechanistic studies are limited by insufficient spatial resolution and difficulties in integrating diverse omics datasets, highlighting the need for multi-level analytical frameworks that combine spatial, single-cell, and conventional omics data. In biomarker discovery, population heterogeneity and cross-platform reproducibility constraints call for large, multicenter cohorts encompassing diverse populations to systematically evaluate biomarker stability and generalizability. Artificial intelligence can further facilitate dimensionality reduction and integration of multi-omics data, translating complex datasets into clinically actionable biomarker panels for risk prediction, diagnosis, and therapeutic monitoring. Overall, tuberculosis multi-omics research should be driven by clinical needs, integrating mechanistic insights and biomarker discovery to facilitate the translation of omics findings into precision tuberculosis prevention and control.

Key words: tuberculosis; multi-omics; mechanistic studies; biomarkers

结核病是由结核分枝杆菌(MTB)引起的慢性传染病。根据世界卫生组织(WHO)的统计数据,2024年全球新发结核病约1 070万例,仅约78%被确诊;新发耐利福平结核病约39万例,约56%未确诊;部分非洲国家结核病细菌学确诊率不足40%,且WHO推荐的快速分子检测在基层覆盖有限^[1]。实验室检测

效能不足与结核病表型复杂制约了结核病精准诊断。此外,尽管药物敏感型和耐利福平结核病的治疗成功率分别达到 88%和 71%,仍导致约 123 万例死亡^[1]。除受限于检测效能外,MTB 的遗传与代谢异质性、宿主免疫状态及共病、药物代谢相关遗传差异等都会影响治疗结局,其机制尚未完全阐明。近年来,多组学技术通过整合基因组、转录组、蛋白质组和代谢组信息,在疾病机制解析和生物标志物发现中得到广泛研究^[2-4]。本文综述了多组学在结核病发生发展机制解析及生物标志物挖掘的研究进展,分析了目前所面临的挑战,并展望了未来研究方向。

1 多组学驱动的结核病机制探索

MTB 的致病机制复杂,涉及多种毒力因子及精细调控网络。MTB 的 ESX-1 型Ⅶ类分泌系统(ESX-1)及相关效应蛋白通过破坏吞噬体膜并重塑宿主促炎信号通路发挥作用^[5];细胞壁脂质成分,如分枝杆菌酸、磷脂酰肌醇甘露糖苷和脂阿拉伯甘露聚糖等,通过干扰吞噬体成熟,增加其细胞内存活能力^[6-8];多种免疫调节蛋白,如分泌型酸性磷酸酶 M(SapM)和蛋白激酶 G(PknG)等,进一步阻断吞噬体-溶酶体融合^[9],削弱宿主细胞内杀菌能力。同时,MTB 通过休眠存活调节子双组分系统(DosRST)快速调控休眠、应激适应和代谢重编程相关基因表达^[10-11]。此外,PknG 和腺苷三磷酸结合盒转运蛋白(ABC 转运蛋白)在调控细胞内信号转导、抵抗氧化应激和介导营养摄取与物质转运等方面发挥重要作用^[12]。在此基础上,多组学研究提供了系统性分析手段,可从整体视角解析病原体进化与耐药、宿主免疫应答及宿主-病原体互作机制。

1.1 病原体多组学揭示 MTB 进化与耐药机制 基因组学研究为解析 MTB 进化和耐药机制提供了重要依据^[13-14]。基于大规模 MTB 临床分离株的全基因组关联研究(GWAS)不仅能系统梳理已知耐药突变,还可以发现与二线及新型抗结核病药物相关的突变谱系,并逐步形成全球统一的耐药突变参考依据。2018 年,Coll 等^[15]对来自 30 多个国家的 6 465 株 MTB 临床分离株进行了 GWAS 分析,除了已知的耐药相关基因突变,还首次发现了与环丝氨酸、乙硫异烟胺和对氨基水杨酸耐药相关的新突变,绘制了耐多药和广泛耐药 MTB 的核心耐药突变谱。随后,结核病耐药全面预测国际合作联盟(The CRyPTIC Consortium)^[16]扩大研究队列,对全球 10 228 株 MTB 分离菌株进行了 GWAS 分析,并测定了最小抑菌浓度,发现了新的耐药机制,包括转录抑制因子 Rv1219c 的 Rv1218c 启动子结合位点的突变(异烟肼耐药),位于能够切割 23S rRNA 的 vapBC20 操纵子上游区域的突变(利奈唑胺耐药),以及位于编码 Cyp142 活性位点内侧 α -螺旋区域的突变(氯法齐明耐药)。在 2021

年,WHO 更新了全球 MTB 耐药突变目录,为全球结核病耐药突变研究提供了参考标准^[17]。随着研究方法的演进,系统发育与基因组学的结合可用于结核病耐药演化路径的解析。Ortiz 等^[18]通过整合跨多年份、多地区的大规模全基因组测序(WGS)数据,结合系统发育树分析发现,谱系 2 MTB 菌株获得耐药的风险显著高于谱系 4,异烟肼单药耐药菌更容易获得利福平耐药。这表明耐药的产生并非随机事件,而是受到菌株谱系背景和外界选择压力的共同影响。尽管基因组学能够揭示可遗传、稳定的耐药突变,但对低频突变、背景依赖及环境诱导的表型耐受能力的解释有限。

转录组学、蛋白质组学及代谢组学研究弥补了基因组学研究的局限性,揭示了 MTB 在药物压力、低氧及营养受限条件下的适应策略^[19-22]。在铁缺乏、抗菌药物处理及营养受限等多种应激条件下,研究通过整合差异转录组测序与常规 RNA 测序解析 MTB 的转录起始位点、5'与 3'非翻译区及操纵子结构,精准鉴定并分类了 1 376 个调控性非编码小 RNA(sRNA),突破了传统基于基因组位置注释的局限性,且经实验验证,部分 sRNA 介导的转录调控在 MTB 应激适应中起重要作用^[23]。在缺氧诱导的休眠过程,蛋白质组学分析发现应激响应的 DosR 调控子蛋白占比高达 20%,表明 DosR 调控网络在 MTB 休眠适应中发挥关键作用,并可能成为新治疗靶点^[24]。接着,亚致死剂量的一氧化氮刺激会引发 MTB 蛋白质组的阶段性变化,早期差异蛋白较少,后期显著增多。外排泵 Rv1687 在整个过程中均上调,可能介导 MTB 早期抵御亚硝化应激,其相关变化总体呈补偿性特征,涉及铁稳态调控、能量代谢及其他应激反应^[25]。此外,Li 等^[26]通过高通量代谢组学比较了药物敏感与多药耐药 MTB 临床分离株的菌体及培养上清的代谢谱,发现多药耐药 MTB 菌体内 128 种、培养上清液中 66 种代谢物发生显著改变,主要富集于嘧啶、嘌呤、烟酸/烟酰胺及多种氨基酸代谢通路,提示代谢网络重塑在多药耐药形成中具有重要作用。总之,多组学研究解析了 MTB 在进化、耐药及休眠相关代谢重编程等机制,进一步整合不同类型的多组学数据,有助于全面解析其致病与耐药机制。

1.2 多组学助力解析宿主免疫应答与疾病进展机制 多组学研究不仅深化了对 MTB 进化与耐药机制的认识,还将研究视角拓展至宿主免疫应答及疾病进展的解析。转录组研究贯穿了结核病发病前预测、疾病发生到治愈后肺损伤等多个阶段,为结核病的全病程研究提供了分子层面的证据。Zak 等^[27]基于南非结核病高负担地区的前瞻性队列,通过至少 2 年的随访和多时间点的血液转录组追踪,首次证明潜伏感染者在发病前即出现特异性的干扰素驱动基因表达异

常,奠定了基于血液 RNA 的结核病早期预测及精准预防的理论基础。Berry 等^[28]通过血液转录组分析揭示了活动性结核病的中性粒细胞驱动、I 型干扰素主导的核心免疫特征,重塑了对结核病发病机制认知。此外,Sun 等^[29]通过对结核病病灶组织及正常肺组织进行单细胞转录组测序,首次描绘了结核病后肺损伤的细胞分子图谱,并揭示了 FOXO3 信号通路下调和核因子- κ B(NF- κ B)介导的血栓炎症通路激活在结核病后肺损伤的关键作用。该研究为理解结核病后肺损伤的病理机制和开发相关治疗靶点提供了重要依据。

除了转录组学,蛋白质组学和代谢组学也通过揭示宿主免疫应答的动态特征,为理解结核病的疾病进展提供全新视角。Seto 等^[30]通过空间蛋白质组学,解析了结核病与非结核性肺部疾病的肉芽肿分子特征。该研究表明在结核病肉芽肿的细胞富集区域是以代谢相关蛋白为主,而干酪样坏死区域则富集抗菌反应蛋白。与结核病不同,非结核性肺部疾病的坏死区域则特异性表达血管生成素等蛋白质。进一步,Marakalala 等^[31]联合空间蛋白质组学和代谢组学分析结核病患者的肉芽肿,发现促炎与抗炎信号在肉芽肿内部呈空间分隔:其中肉芽肿中心呈现明显的促炎环境,包括抗菌肽、活性氧以及促炎性花生四烯酸代谢物的富集;相反,干酪样坏死区周围组织则呈现抗炎的分子特征。总之,多组学研究能从分子层面系统揭示结核病的多维异质性,为宿主免疫应答和结核病病理机制研究提供了新的依据。

1.3 宿主-病原体互作机制研究 多组学研究从多个分子层面阐明了宿主与病原体的互作机制。在代谢层面,MTB 通过重编程宿主代谢创造生存条件。Vrieling 等^[32]通过代谢组学联合转录组学揭示了 MTB 感染可重塑宿主巨噬细胞的代谢状态,特异性上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、肌酸/磷酸肌酸及谷胱甘肽等代谢物水平,并通过调控关键代谢酶基因 NAMPT、SLC6A8 和 HK2,重编程宿主的糖代谢、能量代谢及氧化还原稳态。Peng 等^[33]通过代谢组学方法,揭示 MTB 利用其丙氨酸脱氢酶 Rv2780,下调宿主 L-丙氨酸的水平,抑制宿主抗菌肽的产生,从而逃避宿主免疫攻击的分子机制。在免疫层面,MTB 通过代谢调控介导免疫抑制通路的激活,促进自身免疫逃逸。Cheng 等^[34]通过全基因组与代谢组学分析发现,MTB 通过其 Rv1272c 基因促进亚油酸的表达;该代谢物经由内质网蛋白 ATP2A3- Ca^{2+} 信号通路,上调调节性 T 细胞表面 CTLA-4 的膜转运,进而抑制巨噬细胞活性氧的生成并提高 MTB 的存活。然而,这类研究多依赖体外模型,其在复杂肉芽肿微环境中的普适性需进一步通过空间组学与体内模型验证。在分子机制层面,MTB 通过精细的蛋白磷酸化及 RNA

调控进一步干扰宿主免疫。Liu 等^[35]通过蛋白质组学和磷酸化修饰组学发现,MTB H37Ra 感染宿主后,宿主剪接体的磷酸化水平显著下降。RNA 测序结果进一步显示,多种免疫相关基因发生可变剪接。结合磷酸化蛋白质组学发现,H37Ra 丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 PstP 能够直接与宿主 RNA 结合蛋白 RBMX 相互作用,并去磷酸化其 S189 位点,导致免疫相关基因 PLA2G7 出现病理性剪接。该研究主要基于减毒株模型,其结论在毒力株感染中的适用性仍需进一步验证。

综上所述,多组学技术从 MTB 进化与耐药、宿主免疫应答以及宿主-病原体互作等方面推动了结核病机制的研究。然而,多数研究仍停留在相关性分析层面,因果机制解析是未来研究的重要突破方向。

2 基于多组学的结核病生物标志物研究进展

传统的结核病生物标志物研究主要依赖于候选分子筛选或经验性假设^[36-38],难以反映结核病发生发展,筛选的标志物人群普适性差和临床转化难。组学技术以无偏倚、高通量的方式绘制结核病的分子特征图谱,扩充了候选生物标志物库;联合机制分析进一步提升了其生物学解释力,助力临床转化。

2.1 宿主易感性与结核病风险预测生物标志物 结核病的早期干预依赖于能够反映疾病进展的生物标志物。由于潜伏结核感染人群中仅有部分个体会最终进展为活动性结核,因此识别高风险人群至关重要^[39]。宿主易感性反映了个体在感染 MTB 后疾病进展风险的差异,其分子基础主要涉及免疫相关基因多态性,如人类白细胞抗原(HLA)和溶质载体家族 11 成员 1(SLC11A1),以及代谢与炎症通路的调控^[40-41]。这些差异使得部分高风险个体在临床症状出现前,即可通过多组学方法检测到特征性分子标志物。例如,整合基因、基因表达与蛋白丰度的研究显示,多种与线粒体功能相关的基因脂酰辅酶 A 合成酶家族成员 3(ACSF3)和腺苷酸激酶 3(AK3)等异常表达与结核易感性显著相关^[42],提示线粒体介导的免疫代谢失衡可能在疾病进展的早期阶段即已启动,为开发风险预测标志物提供了新的研究方向。此外,Zak 等^[27]针对潜伏结核感染人群,开展了短期内可能进展为活动性结核的高风险个体诊断研究,该研究通过至少 2 年的随访和多时间点的血液转录组动态追踪,鉴定的 16 个基因标志物组合可在发病前 12 个月预测进展,且在多个独立队列中得到验证。此外,借助多地区和多中心已经发表的基于结核病临床研究的多组学数据,可筛选出更具普适性和转化前景的候选生物标志物。Liang 等^[43]通过整合全球不同地区 5 个血液 RNA 测序与 7 个微阵列数据集,筛选了 3 组由 2 个上调基因(FCGR1A、BATF2 或 GBP5)和 1 个下调基因(KLF2)构成的血液基因标志物组合。在中国肺

结核密切接触者队列中,该标志物组合展现出良好的筛查性能,其曲线下面积(AUC)为 0.848~0.870,在特异度为 70.0%时,3 组标志物的灵敏度均达到 87.5%,其效果与 Xpert MTB 宿主反应试剂盒(Xpert HR)相当,展示出良好的筛查潜力。

2.2 多组学标志物用于鉴别活动性肺结核 在大样本、多中心临床队列中获得并验证的生物标志物组合,是构建稳健结核病诊断模型的关键基础。Sweeney 等^[44]基于来自 10 个国家的 14 个临床队列、共 2 572 例样本,开展了跨队列整合的转录组学分析,筛选并验证由 GBP5、DUSP3 和 KLF2 组成的三基因用于鉴别活动性肺结核。该基因组合诊断效能高,能区分活动性肺结核与健康对照、潜伏性结核及其他疾病,且不受人类免疫缺陷病毒(HIV)感染或卡介苗接种史影响,体现了大规模跨队列设计在提高标志物普适性和临床转化的优势。在此基础上,研究者进一步通过多组学整合提升诊断效能。Yang 等^[45]通过外周血中性粒细胞蛋白质组学与转录组学联合分析,筛选出具有诊断潜力的生物标志物组, β_2 -微球蛋白 B2M、硫氧还蛋白 TXN 和过氧化物还原酶 5PRDX5,其诊断准确率高达 98.47%,并且能够同时识别活动性结核和潜伏性感染结核。该研究表明,在特定免疫细胞亚群中进行多层级分子特征的联合建模,有助于捕获单一组学难以反映的疾病信号,提升诊断性能。结核病诊断标志物的挖掘正逐步向更深层次的分子维度延伸。Lyu 等^[46]通过长读长测序技术绘制了结核病全转录组可变剪接图谱,解析了 MTB 通过抑制剪接因子 SRSF1 的表达及其与 RNA 的结合能力,诱导 UBE2B 外显子 7 异常剪接,重塑泛素化修饰并影响巨噬细胞凋亡的机制,能够补充传统基因表达分析未能捕捉的信息。此外,还鉴定了关键可变剪接事件 UBE2B、RPS20,并结合大样本、多地区、多民族人群的电子病历数据构建人工智能诊断模型,将结核病诊断效能提升至 92%。

2.3 多组学标志物用于肺外结核及特殊人群结核诊断 除典型肺结核外,儿童结核病、肺外结核等特殊类型结核病的诊断面临菌量低、临床表现非典型及样本获取受限等挑战^[47-48],亟须开发新生物标志物。Fossati 等^[49]通过对来自冈比亚、秘鲁、南非和乌干达 4 个国家儿童结核病血浆蛋白质组学分析,并结合机器学习算法,筛选出 4 个具有应用前景的蛋白质生物标志物组合,其灵敏度和特异性均可达到或超过 WHO 推荐要求。该研究表明,体液蛋白组学联合机器学习为痰标本获取受限的儿童人群提供具有临床应用前景的诊断模型。在肺外结核诊断方面,基于脑脊液蛋白质组学,Wei 等^[50]筛选并鉴定了区分结核性脑膜炎与化脓性、病毒性及新型隐球菌性脑膜炎的多个生物标志物组合,其 AUC 分别高达 0.874、0.929

和 0.993。Wu 等^[51]通过脊柱结核患者椎间盘组织的蛋白质组学分析,揭示缺氧相关分子网络在脊柱结核病中的关键作用,并鉴定了蛋白酶体 $\beta 9$ 亚基(PSMB9)和信号转导与转录激活因子 1(STAT1)等潜在分子靶点,但其临床转化仍受限于样本获取方式和队列规模。

2.4 多组学标志物用于结核病治疗监测 多组学技术为结核病治疗监测生物标志物的挖掘提供了潜力,有助于判断治疗失败风险和评估治疗终点^[52]。Li 等^[53]通过血浆代谢组学分析,对未经治疗、治疗两个月及已治愈的结核病患者进行检测,结果显示 L-半胱氨酸-谷胱甘肽二硫化物和花生四烯酸在治疗两个月后即可被检测到。基于 4 种差异代谢物(L-组氨酸、花生四烯酸、胆绿素及 L-半胱氨酸-谷胱甘肽二硫化物)构建的结核病治愈预测模型,其 AUC 达 0.909,灵敏度为 86.2%,特异度为 85.2%,提示该组合可作为结核病治愈的潜在生物标志物。此外,宿主体内脂质代谢的动态变化也被证实与结核病疾病进程密切相关。Chen 等^[54]对结核病患者从初诊到治愈阶段的脂质代谢进行纵向监测,神经酰胺(d18:1/24:0)、神经酰胺磷酸(d18:1/20:3)、溶血磷脂酰乙醇胺(0:0/22:0)、溶血磷脂酸(0:0/16:0)和(0:0/18:0)等异常脂质水平在抗结核治疗期间逐渐恢复至正常范围,提示脂质代谢干预可能通过影响 MTB 能量代谢并抑制其细胞壁合成,从而发挥抗结核作用。在结核病的早期诊断及疗效评估中,溶血磷脂酸(0:0/16:0)和溶血磷脂(0:0/18:0)表现出 100%的灵敏度和特异度,提示其潜在的转化价值。总之,多组学研究为结核病治疗监测提供了潜在标志物,但其普适性和临床转化仍需进一步验证。

3 当前挑战与未来方向

尽管多组学技术为结核病研究开辟了新路径,但在结核病机制解析和生物标志物挖掘与转化过程中仍面临诸多挑战。将海量数据转化为可阐释的疾病机制、可干预的治疗靶点,以及可应用的诊断与预测生物标志物,是推动结核病精准医学发展的关键。因此,本文将从结核病机制解析及生物标志物挖掘与转化两个方面,讨论当前面临的挑战并展望未来研究方向。

3.1 结核病机制解析 首先,多组学数据是否能够真实反映体内的生物学状态仍有待评估。受限于空间分辨率,基于组织样本的多组学分析可能会稀释或掩盖关键的异质性信号,这一问题在宿主-病原体互作研究以及肉芽肿微环境的分子图谱绘制中尤为突出。近年来,单细胞测序技术及原位空间转录组测序的发展,为在细胞及亚细胞尺度解析肉芽肿内免疫细胞构成、代谢状态及 MTB 定植特征提供了可能。除了引入更高空间分辨率的组学技术外,构建能够整合空间

组学、单细胞组学与传统多组学数据的多层级分析框架,结合深度学习模型,有助于系统性分析关键调控网络,提升机制解析的分辨率与准确性。

其次,在纵向队列研究中,多组学数据的响应速度不同,增加了数据整合与因果推断的难度。以探究潜伏性结核发展为活动性结核的机制为例,可针对高风险个体的早期纵向随访并进行密集采样,以捕获疾病进展的关键时间窗口。在此基础上,采用动态网络分析与轨迹建模,并引入基于深度学习的时序建模方法(如循环神经网络、时间卷积网络或自注意力模型等),将时间维度纳入分析,解析跨组学的时序因果关系,揭示潜伏性结核向活动性结核转变的动态生物学机制。

此外,不同实验模型(如体外实验、动物模型及临床样本)及不同生物学层次(分子、细胞和组织微环境)的多组学数据存在固有差异,且多组学分析多停留在相关性分析层面,缺乏系统的因果推断与功能验证。未来可通过开展跨层级、跨队列及跨物种的组学图谱比对,识别并筛选在不同研究体系中具有一致性的保守生物学信号;进一步将分析从单一分子层面转变为功能模块和通路层面的整体分析,提高可靠性;在此基础上,结合体外实验或动物模型对关键机制假设进行因果与干预验证,构建从临床发现到机制阐释的研究闭环。

3.2 生物标志物挖掘与转化 首先,多组学生物标志物在不同研究队列和人群中的可重复性仍是制约其临床转化的主要挑战之一。虽然多组学标志物在单一研究队列中显示出较好的诊断或预测能力,但其在跨人群、跨平台及不同研究条件下往往难以复现。目前,结核病生物标志物的研究多集中于非洲等结核病高负担地区。由于当地医疗资源有限,细菌学确诊率普遍偏低,亟需更为便捷的诊断策略。多组学研究的标志物可通过血液或尿液等易获取样本进行检测,无需复杂设备或痰培养,即可实现快速简便的检测。然而,地区差异、人群遗传背景、共病状态及环境暴露等因素引入的生物学异质性,叠加多组学数据的高维度和高噪声背景特点,可能影响这些标志物在中国或其他地区人群中的表达及诊断适用性。因此,未来研究应在中国及其他地区建立覆盖不同人群、多中心、多地区的大规模队列,结合严格的交叉验证、独立验证队列和外部验证策略,对标志物进行系统评估。同时,应推动检测平台和分析方法的标准化,以提高研究结果的可比性和推广性。通过这种方式,可以更全面地评估生物标志物的稳定性、普适性和临床应用潜力,为结核病诊断提供可靠依据。

其次,部分组学分子特征在统计学上有显著性差异,但其与疾病进展、治疗反应或预后等关键临床表型的相关性不高,临床应用价值有限。例如,针对预

测潜伏结核感染进展为活动性结核的问题,因缺乏明确可量化的临床节点作为参照,导致预测模型结果的可靠性难以保证。因此,以明确的临床应用场景为导向,将生物标志物筛选与具体的临床决策需求(预测风险、疗效评估或治疗终点)紧密结合,通过纵向随访设计提高其临床相关性与可解释性。

最后,多组学生物标志物组合数量庞大,且高度依赖高通量检测平台和复杂计算模型,制约了其在常规临床环境的应用。多组学数据的降维与特征选择不仅是技术手段,还是构建层级递进系统分析的关键环节。通过最小绝对收缩与选择算子(LASSO)等正则化模型进行初步特征筛选,在保留结核病表型关键因子的同时降低噪声干扰。随后,结合加权基因共表达网络分析(WGCNA)等共表达网络或通路层级方法,将结核病分子特征映射至功能模块或信号通路,提高跨队列分析的一致性。进一步利用 Shapley 加性解释(SHAP)进行监督特征选择与模型解释,验证其临床相关性与可解释性。在整体分析框架下,不同类型的多组学数据可根据其特性选择合适的方法:对于高维冗余的数据,可采用多模态 Transformer 模型,通过自注意力机制整合跨模态信息;对包含组织空间信息的多组学数据,可通过空间多组学主成分分析(SMOPCA)或图卷积网络等方法将空间相邻区域之间的相互关联纳入分析模型;对多中心、多队列的数据,可通过多组学迁移学习(MOTL)减少批次效应,提高潜在因子在不同队列间的一致性。总之,通过人工智能算法对组学特征进行降维和简化,将复杂模型转化为少量、可在常规检测平台检测的生物标志物组合,是推动多组学生物标志物实现临床转化的关键。

4 小结与展望

多组学研究从 MTB 进化与耐药、宿主免疫应答及宿主-病原体互作等多个层面揭示了结核病发生发展的关键机制。同时,多组学研究也发现了用于结核病诊断、风险评估与治疗监测等精准标志物。然而,目前多数研究仍停留在多组学特征的关联性分析层面,跨层级数据的整合尚不充分,关键机制的因果验证也较为薄弱。新发现的标志物在稳定性、普适性及临床相关性方面尚未充分验证,其临床转化潜力有限。未来,结核病多组学研究应从“数据驱动”转向“临床需求驱动”,通过整合多维度数据并开展大规模、多中心临床验证,将复杂组学数据转化为可解释、可验证、可实施的临床应用策略,服务于结核病精准防控。

参考文献

[1] World Health Organization. Global patient safety report 2024[M]. Geneva:World Health Organization,2025.
[2] Fan J, Lu F, Qin T, et al. Multiomic analysis of cervical

- squamous cell carcinoma identifies cellular ecosystems with biological and clinical relevance[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(12):2175-2188.
- [3] Kim H, Nelson P, Nzabarushimana E, et al. Multi-omic analysis reveals transKingdom gut dysbiosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *Nat Metab*, 2025, 7(7):1476-1492.
- [4] Stukalov A, Girault V, Grass V, et al. Multilevel proteomics reveals host perturbations by SARS-CoV-2 and SARS-CoV[J]. *Nature*, 2021, 594(7862):246-252.
- [5] Osman M M, Shanahan J K, Chu F, et al. The C terminus of the Mycobacterium ESX-1 secretion system substrate ESAT-6 is required for phagosomal membrane damage and virulence[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(11):e2122161119.
- [6] Mittal E, Prasad G V R K, Upadhyay S, et al. Mycobacterium tuberculosis virulence lipid PDIM inhibits autophagy in mice[J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(11):2970-2984.
- [7] Santamaria C, Biegas K J, Lim P N, et al. Trehalose dimycolate inhibits phagosome maturation and promotes intracellular M. tuberculosis growth via noncanonical SNARE interactions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(20):e2423292122.
- [8] Ramon-Luing L A, Palacios Y, Ruiz A, et al. Virulence factors of Mycobacterium tuberculosis as modulators of cell death mechanisms[J]. *Pathogens*, 2023, 12(6):839.
- [9] Ge P, Lei Z, Yu Y, et al. M. tuberculosis PknG manipulates host autophagy flux to promote pathogen intracellular survival[J]. *Autophagy*, 2022, 18(3):576-594.
- [10] Mehra S, Foreman T W, Didier P J, et al. The DosR regulon modulates adaptive immunity and is essential for Mycobacterium tuberculosis persistence [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(10):1185-1196.
- [11] Veatch A V, Kaushal D. Opening Pandora's box: mechanisms of Mycobacterium tuberculosis resuscitation [J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(2):145-157.
- [12] Cassio Barreto de Oliveira M, Balan A. The ATP-binding cassette (ABC) transport systems in Mycobacterium tuberculosis: structure, function, and possible targets for therapeutics[J]. *Biology*, 2020, 9(12):443.
- [13] Goig G A, Windels E M, Loiseau C, et al. Ecology, global diversity and evolutionary mechanisms in the Mycobacterium tuberculosis complex[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2025, 23(9):602-614.
- [14] Walter K S, Cohen T, Mathema B, et al. Signatures of transmission in within-host Mycobacterium tuberculosis complex variation: a retrospective genomic epidemiology study[J]. *Lancet Microbe*, 2025, 6(1):100936.
- [15] Coll F, Phelan J, Hill-Cawthorne G A, et al. Genome-wide analysis of multi-and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(2):307-316.
- [16] The CRyPTIC Consortium. Genome-wide association studies of global Mycobacterium tuberculosis resistance to 13 antimicrobials in 10,228 genomes identify new resistance mechanisms[J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(8):e3001755.
- [17] Walker T M, Miotto P, Köser C U, et al. The 2021 WHO catalogue of Mycobacterium tuberculosis complex mutations associated with drug resistance: a genotypic analysis [J]. *Lancet Microbe*, 2022, 3(4):e265-e273.
- [18] Torres Ortiz A, Coronel J, Vidal J R, et al. Genomic signatures of pre-resistance in Mycobacterium tuberculosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):7312.
- [19] Culviner P H, Frey A M, Liu Q, et al. Evolution of Mycobacterium tuberculosis transcription regulation is associated with increased transmission and drug resistance[J]. *Cell*, 2025, 188(23):6620-6635.
- [20] Hoang L T, Jain P, Pillay T D, et al. Transcriptomic signatures for diagnosing tuberculosis in clinical practice: a prospective, multicentre cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(3):366-375.
- [21] Lee D G, Kim H J, Park M J, et al. Proteomic analysis of sequential isolates of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis during treatment failure[J]. *J Infect*, 2022, 85(5):e137-e139.
- [22] Parveen S, Shen J, Lun S, et al. Glutamine metabolism inhibition has dual immunomodulatory and antibacterial activities against Mycobacterium tuberculosis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14:7427.
- [23] Cheah H L, Citartan M, Lee L P, et al. Exploring the transcription start sites and other genomic features facilitates the accurate identification and annotation of small RNAs across multiple stress conditions in Mycobacterium tuberculosis[J]. *Funct Integr Genom*, 2024, 24(5):160.
- [24] Schubert O T, Ludwig C, Kogadeeva M, et al. Absolute proteome composition and dynamics during dormancy and resuscitation of Mycobacterium tuberculosis[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(1):96-108.
- [25] Birhanu A G, Gómez-Muñoz M, Kalayou S, et al. Proteome profiling of Mycobacterium tuberculosis cells exposed to nitrosative stress[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(4):3470-3482.
- [26] Wang L, Ying R, Liu Y, et al. Metabolic profiles of clinical isolates of drug-susceptible and multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: a metabolomics-based study [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:2667-2680.
- [27] Zak D E, Penn-Nicholson A, Scriba T J, et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10035):2312-2322.
- [28] Berry M P R, Graham C M, McNab F W, et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis [J]. *Nature*, 2010, 466(7309):973-977.
- [29] Sun G, Li K, Ping J, et al. A single-cell transcriptomic atlas reveals senescence and inflammation in the post-tuberculosis human lung [J]. *Nat Microbiol*, 2025, 10(8):

- 2073-2091.
- [30] Seto S, Morimoto K, Yoshida T, et al. Proteomic profiling reveals the architecture of granulomatous lesions caused by tuberculosis and *Mycobacterium avium* complex lung disease[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:3081.
- [31] Marakalala M J, Raju R M, Sharma K, et al. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5):531-538.
- [32] Vrieling F, Kostidis S, Spaink H P, et al. Analyzing the impact of *Mycobacterium tuberculosis* infection on primary human macrophages by combined exploratory and targeted metabolomics[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7085.
- [33] Peng C, Cheng Y, Ma M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* suppresses host antimicrobial peptides by dehydrogenating L-alanine[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):4216.
- [34] Cheng H, Li S, Liu H, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-derived linoleic acid increases regulatory T cell function to promote bacterial survival within macrophages[J]. *Nat Microbiol*, 2025, 10(11):2949-2965.
- [35] Liu T, Xu J Y, Zhao L, et al. *Mycobacterial* PstP impairs host RNA alternative splicing by dephosphorylation of spliceosome RBMX at S189[J]. *IMetaOmics*, 2025, 2:e53.
- [36] Walzl G, Ronacher K, Hanekom W, et al. Immunological biomarkers of tuberculosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(5):343-354.
- [37] Mazurek G H, Weis S E, Moonan P K, et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-release assays in persons with suspected tuberculosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(7):837-845.
- [38] Chegou N N, Black G F, Kidd M, et al. Host markers in QuantiFERON supernatants differentiate active TB from latent TB infection; preliminary report[J]. *BMC Pulm Med*, 2009, 9:21.
- [39] Shah M, Dorman S E. Latent tuberculosis infection[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2271-2280.
- [40] Abel L, Fellay J, Haas D W, et al. Genetics of human susceptibility to active and latent tuberculosis: present knowledge and future perspectives[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3):e64-e75.
- [41] Ndong Sima C A A, Smith D, Petersen D C, et al. The immunogenetics of tuberculosis (TB) susceptibility[J]. *Immunogenetics*, 2023, 75(3):215-230.
- [42] Fang T, Chen Y, Yuan F, et al. Multi-omics integration reveals mitochondrial gene regulation as a determinant of tuberculosis susceptibility: a Mendelian randomization approach[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(3):749.
- [43] Zhang S, Bei C, Li M, et al. Identification and evaluation of blood transcriptional biomarker for tuberculosis screening[J]. *Int J Infect Dis*, 2025, 153:107838.
- [44] Sweeney T E, Braviak L, Tato C M, et al. Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(3):213-224.
- [45] Yang J, Lv Z, Liu L, et al. Peripheral blood neutrophil proteomic profiling with transcriptomic data integration reveals biomarkers for tuberculosis infection diagnosis[J]. *eBioMedicine*, 2025, 120:105945.
- [46] Lyu M, Zhou J, Zhou Y, et al. From tuberculosis bedside to bench: UBE2B splicing as a potential biomarker and its regulatory mechanism[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):82.
- [47] Jenkins H E, Yuen C M, Rodriguez C A, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(3):285-295.
- [48] Inbaraj L R, Srinivasalu V A, Sathya Narayanan M K, et al. Diagnostic accuracy of low-complexity, manual nucleic acid amplification tests for the detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Microbe*, 2025, 6(10):101169.
- [49] Fossati A, Wambi P, Jaganath D, et al. Plasma proteomics for biomarker discovery in childhood tuberculosis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16:6657.
- [50] Wei J, Zhu L, Jian B, et al. Proteomic profiling of cerebrospinal fluid uncovers distinctive pathophysiological changes and potential biomarkers in pediatric tubercular meningitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15:1662783.
- [51] Wu S, Liang T, Jiang J, et al. Proteomic analysis to identification of hypoxia related markers in spinal tuberculosis: a study based on weighted gene co-expression network analysis and machine learning[J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1):142.
- [52] Pitaloka D A E, Syamsunarno M R A A A, Abdulah R, et al. Omics biomarkers for monitoring tuberculosis treatment: a mini-review of recent insights and future approaches[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15:2703-2711.
- [53] Yi W J, Han Y S, Wei L L, et al. L-Histidine, arachidonic acid, biliverdin, and L-cysteine-glutathione disulfide as potential biomarkers for cured pulmonary tuberculosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116:108980.
- [54] Chen J X, Han Y S, Zhang S Q, et al. Novel therapeutic evaluation biomarkers of lipid metabolism targets in uncomplicated pulmonary tuberculosis patients[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):22.

(收稿日期:2025-12-29 修回日期:2026-03-22)

(本文编辑:宣艳艳 张耀元)