

• 论 著 •

ATG5 基因单核苷酸多态性与中国西南地区汉族 人群肺结核易感性的相关性研究

姜闵慧^{1,2}, 周娟², 赵珍珍², 周易^{2△}

1. 成都华西精准医学产业技术研究院有限公司, 四川成都 610000; 2. 四川大学
华西医院实验医学科, 四川成都 610041

摘要:目的 探讨自噬相关基因-5(ATG5)单核苷酸多态性与中国西南地区汉族人群肺结核发病风险的相关性。方法 2014 年 1 月至 2016 年 2 月, 纳入四川大学华西医院的 900 例活动性肺结核患者(肺结核组)和 1 534 例健康对照者(健康对照组)进行研究。采用新型多重酶连接反应基因分型技术对 ATG5 基因上的 9 个单核苷酸多态性(SNP)位点(rs10484575、rs11754416、rs9486302、rs2284193、rs117827198、rs633724、rs79454666、rs77441653、rs3804338)进行基因分型。比较 9 个 SNP 位点的等位基因频率、基因型及遗传模型分布在肺结核组和健康对照组之间的差异, 并采用 Haploview 4.2 软件进行连锁不平衡及单倍型分析。结果 肺结核组与健康对照组 ATG5 基因 rs10484575、rs11754416 基因型频率差异有统计学意义($P=0.035, 0.045$), rs10484575 携带 A 等位基因的个体患肺结核的风险降低($OR=0.711, 95\%CI: 0.546\sim 0.926, P=0.011$), rs11754416 携带 A 等位基因的个体患肺结核的风险降低($OR=0.717, 95\%CI: 0.549\sim 0.936, P=0.014$)。遗传模型分析显示, rs10484575、rs11754416 加性和显性模型与肺结核易感性降低有关。同时, rs10484575、rs11754416 之间存在强连锁不平衡($r^2>96\%$), 两种单倍型模型分布差异有统计学意义($P=0.011, 0.016$)。ATG5 其余 7 个 SNP 位点在肺结核组和健康对照组中差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 ATG5 的基因 SNP rs10484575、rs11754416 可能与中国西南地区汉族人群肺结核易感性有关。

关键词:肺结核; 自噬相关基因-5; 易感性; 单核苷酸多态性
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.012 **中图法分类号:**R521
文章编号:1673-4130(2023)09-1080-05 **文献标志码:**A

Correlation between ATG5 gene single nucleotide polymorphism and pulmonary tuberculosis susceptibility of Han population in southwest China

JIANG Minhui^{1,2}, ZHOU Juan², ZHAO Zhenzhen², ZHOU Yi^{2△}

1. West China Precision Medicine Industrial Technology Institute, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To explore the correlation between autophagy associated gene-5 (ATG5) single nucleotide polymorphisms and the risk of pulmonary tuberculosis in the Han population in Southwest China. **Methods** From January 2014 to February 2016, 900 patients with active pulmonary tuberculosis (tuberculosis group) and 1 534 healthy controls (healthy control group) in West China Hospital, Sichuan University were enrolled in the study. Nine single nucleotide polymorphism (SNP) loci (rs10484575, rs11754416, rs9486302, rs2284193, rs117827198, rs633724, rs79454666, rs77441653, rs3804338) of ATG5 gene were identified by a novel multi-enzyme binding reaction genotyping technique. The distribution differences of allele frequencies, genotypes and genetic models of the 9 SNP loci between the pulmonary tuberculosis group and the healthy control group were compared, and Haploview 4.2 software was used to analyze the linkage disequilibrium and haplotype. **Results** The genotype frequencies of ATG5 gene rs10484575 and rs11754416 in pulmonary tuberculosis group and healthy control group were statistically significant ($P=0.035, 0.045$), rs10484575 carrying the A allele had a reduced risk of tuberculosis ($OR=0.711, 95\%CI: 0.546-0.926, P=0.011$), rs11754416 carrying the A allele had a reduced risk of tuberculosis ($OR=0.717, 95\%CI: 0.549-0.936, P=0.014$). Genetic model analysis showed that the additive and dominant models of rs10484575 and rs11754416 were associated with re-

作者简介:姜闵慧,女,技师,主要从事分子诊断方面研究。△ 通信作者,E-mail:zhouyi2011@qq.com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230320.0958.006.html\(2023-03-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230320.0958.006.html(2023-03-21))

duced susceptibility to pulmonary tuberculosis. At the same time, rs10484575 and rs11754416 had strong linkage disequilibrium ($r^2 > 96\%$), and the distribution difference between the two haplotype models was statistically significant ($P = 0.011, 0.016$). There was no significant difference in the other 7 SNPs of ATG5 between the pulmonary tuberculosis group and the healthy control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The SNPs rs10484575 and rs11754416 of ATG5 genes may be related to the susceptibility of pulmonary tuberculosis in the Han population in southwest China.

Key words: tuberculosis; autophagy related gene-5; susceptibility; single nucleotide polymorphism

结核病是严重影响公共卫生的重大传染病,是仅次于新型冠状病毒的第二大“单一感染源”致死原因。其中,肺结核占有所有结核病的 80% 以上。结核分枝杆菌是导致结核病的主要因素,感染结核分枝杆菌的人数约占世界总人口的四分之一^[1]。但是由于个体的差异,只有 5%~10% 发展为活动性肺结核^[2]。宿主遗传因素在结核病易感性中起着重要作用^[3]。宿主遗传因素对结核病感染人群的免疫反应和表型变异的贡献高达 71%^[4]。然而,结核分枝杆菌感染机体的发病机制在很大程度上仍然未知,进一步研究结核病的有关遗传因素,将有助于了解结核病的发病机制。

自噬是一种细胞内保守的降解过程,在细胞的更新、循环中起着核心作用,以维持细胞内营养物质和能量的稳态^[5]。有研究表明,自噬和自噬相关基因缺失的小鼠更容易感染结核分枝杆菌^[6-7]。参与自噬途径的基因变异可能会影响宿主对结核分枝杆菌感染的应答,这提示自噬相关基因多态性可能与结核病易感性有关^[8-9]。自噬相关基因-5(ATG5)主要参与自噬小体的双层膜弯曲,对自噬的发生起决定性作用,可调节自噬体的形成。然而,ATG5 与肺结核易感性相关研究较少。本研究采用病例对照设计对我国西南地区汉族人群 ATG5 基因的 9 个单核苷酸多态性(SNP)进行分型,以探讨 ATG5 基因多态性与结核病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机纳入 2014 年 1 月至 2016 年 2 月四川大学华西医院的 900 例活动性肺结核患者(肺结核组)和 1 534 例健康对照者(健康对照组)进行研究。健康对照组诊断与纳入标准:(1)未感染过结核病;(2)痰涂片及结核分枝杆菌核酸检测等结果为阴性;(3)体检结果为健康个体;(4)影像学检查结果显示为正常;(5)中国西南地区汉族人群。肺结核组纳入标准:(1)根据我国肺结核病诊断标准^[10],具有结核病的相关症状及临床表现,结核分枝杆菌病原学检查(涂片抗酸杆菌检查、结核分枝杆菌培养、菌种鉴定及药敏试验、结核分枝杆菌核酸检测)、病理学、影像学、血清学、结核菌纯蛋白衍生物(PPD)试验、 γ 干扰素释放试验等方法试验结果为阳性;(2)中国西南地区汉族人群。排除标准:(1)其他呼吸系统疾病,如肺部感

染、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、肺心病、肺癌等;(2)其他感染性疾病,如艾滋病、支原体/衣原体感染、肝炎病毒等;(3)自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、系统性血管炎等;(4)合并其他基础疾病;(5)使用过免疫抑制剂或增强剂。本研究获得四川大学华西医院临床试验与生物医学伦理专委会批准[审批号:2014 年审(198)号],所有受试者均签署知情同意书,自愿参与研究。本研究的所有数据均来自四川大学华西医院检验科“结核病研究”生物库。

1.2 方法 采集受试者 5 mL 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝全血,血液标本均储存于生物资源库中。采用滤柱法进行全血基因组 DNA 提取(Qiagen,德国),并采用新型多重酶连接反应(iMLDR)基因分型技术对 ATG5 基因的 9 个 SNP 位点(rs10484575、rs11754416、rs9486302、rs2284193、rs117827198、rs633724、rs79454666、rs77441653、rs3804338)进行基因分型。实验过程中以双蒸水为阴性对照,并对标本进行随机分组。同时,对随机选取的 10% 的样品进行重复基因分型,结果为符合率 100%,确保基因分型准确。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件对所有数据进行统计分析。符合正态分布的定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;定性数据采用率或构成比描述,组间比较采用 χ^2 检验。遗传平衡检验使用 Hardy-Weinberg 平衡(HWE)检验。9 个 SNP 与中国西南地区肺结核易感性的关系分析使用 PLINK 1.09 软件完成,通过两组间 SNP 等位基因频率、基因型、遗传模型(加性模型、显性模型、隐性模型)的比值比(OR)及其 95% 置信区间(95%CI)来表示。所有 SNP 间的连锁不平衡检验使用 Haploview 4.2 软件,单倍型分析使用 D' 置信区间法。检验标准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群基本特征 肺结核组男 542 例(60.22%)、女 358 例(39.78%),平均年龄(42.5 ± 14.5)岁;健康对照组男 821 例(53.52%)、女 713 例(46.48%),平均年龄(38.0 ± 14.2)岁。肺结核组男性比例高于健康对照组,平均年龄高于对照组,差异均有统计学意义($P = 0.001$)。

2.2 ATG5 基因 SNP 分布情况 ATG5 基因的 9 个 SNP 满足 Hardy-Weinberg 平衡(HWE- $P >$

0.05),9 个 SNP 位点的基本信息及分布情况见表 1。

2.3 ATG5 基因单核苷酸多态性与肺结核易感性的关联分析 肺结核组和健康对照组等位基因分布,经过年龄和性别校正后,ATG5 基因的位点 rs10484575、rs11754416 等位基因和基因型频率分布差异有统计学意义($P=0.011$ 、 0.035)。在 3 种遗传模型中,对于 rs10484575 位点,在加性模型下显示与肺结核相关,提示 AA 基因型携带者患肺结核的风险降低;在显性模型下显示与肺结核相关,提示 AA+GG 基因型患肺结核的风险降低。对于 rs11754416 位点,在加性模型下显示与结核病相关,提示 AA 基因型携带者患肺结核的风险降低;在显性模型下显示与肺结核相关,提示 AA+GG 基因型患肺结核的风

险降低。见表 2、3。

表 1 9 个 SNP 基本信息及分布情况

SNP	突变类型	染色体位置	最小等位基因频率	HWE- <i>P</i>
rs10484575	G>A	106631860	0.057	0.392
rs11754416	G>A	106641708	0.056	0.826
rs9486302	G>A	106642208	0.091	0.637
rs2284193	A>G	106642304	0.420	0.793
rs117827198	G>A	106706646	0.060	0.646
rs633724	G>A	106734040	0.453	1.000
rs79454666	G>A	106740289	0.023	0.257
rs77441653	G>A	106747591	0.051	1.000
rs3804338	G>A	106772773	0.135	0.058

表 2 ATG5 基因的 9 个 SNP 位点在肺结核组和健康对照组之间的等位基因和基因型分析

SNP 位点	<i>n</i>	等位基因		OR(95%CI)	<i>P</i>	基因型			<i>P</i>
		“1”	“2”			“11”	“12”	“22”	
rs10484575 G>A				0.711(0.546~0.926)	0.011 [#]				0.035
肺结核组	900	83(4.61)	1 717(95.39)			2(0.22)	79(8.78)	819(91.00)	
健康对照组	1 531	195(6.31)	2 867(93.69)			8(0.52)	179(11.69)	1 344(87.79)	
rs11754416 G>A				0.717(0.549~0.936)	0.014 ^{# #}				0.045
肺结核组	900	81(4.5)	1 719(95.5)			2(0.22)	77(8.56)	821(91.22)	
健康对照组	1 532	189(6.17)	2 875(93.83)			6(0.39)	177(11.55)	1 349(88.05)	
rs9486302 G>A				1.056(0.864~1.292)	0.593				0.350
肺结核组	899	169(9.4)	1 629(90.6)			11(1.22)	147(16.35)	741(82.43)	
健康对照组	1 532	274(8.94)	2 790(91.06)			10(0.65)	254(16.58)	1 268(82.77)	
rs2284193 A>G				1.01(0.898~1.137)	0.864				0.670
肺结核组	897	757(42.20)	1 037(57.80)			150(16.72)	457(50.95)	290(32.33)	
健康对照组	1 533	1 286(41.94)	1 780(58.06)			267(17.42)	752(49.05)	514(33.53)	
rs117827198 G>A				1.064(0.834~1.357)	0.620				0.270
肺结核组	899	112(6.23)	1 686(93.77)			1(0.11)	110(12.24)	788(87.65)	
健康对照组	1 531	180(5.88)	2 882(94.12)			6(0.39)	168(10.97)	1 357(80.63)	
rs633724 G>A				0.948(0.843~1.065)	0.368				0.410
肺结核组	897	797(44.43)	997(55.57)			168(18.73)	461(51.39)	268(29.88)	
健康对照组	1 532	1 402(45.76)	1 662(54.24)			321(20.95)	760(49.61)	451(29.44)	
rs79454666 G>A				0.738(0.491~1.109)	0.142				0.190
肺结核组	899	34(1.89)	1 764(98.11)			0(0.00)	34(3.78)	865(96.22)	
健康对照组	1 532	78(2.55)	2 986(97.45)			2(0.13)	74(4.83)	1 456(95.04)	
rs77441653 G>A				1.107(0.852~1.439)	0.447				0.750
肺结核组	899	97(5.39)	150(4.90)			2(0.22)	93(10.34)	804(89.43)	
健康对照组	1 532	1 701(94.61)	2 912(95.04)			3(0.20)	144(9.40)	1 384(90.34)	
rs3804338 G>A				1.047(0.884~1.241)	0.595				0.540
肺结核组	897	248(13.82)	1 546(86.18)			18(2.00)	212(23.63)	667(74.36)	
健康对照组	1 532	407(13.28)	2 657(86.72)			36(2.35)	335(21.87)	1 161(75.78)	

注:“1”表示突变等位基因,“2”表示野生等位基因;“11”表示突变纯合子,“12”表示杂合子,“22”表示野生型纯合子;采用 Logistic 回归进行性别、年龄校正后,[#] $P=0.022$,采用 Logistic 回归进行性别、年龄构成后,^{# #} $P=0.025$ 。

2.4 ATG5 基因多态性的单倍型与肺结核易感性关联性分析 用 Haploview 4.2 软件对 ATG5 基因上 9 个 SNP 位点进行连锁不平衡分析, $r^2>80\%$ 视为强连

锁不平衡,其中 rs10484575、rs11754416 之间存在强连锁不平衡($r^2>96\%$)。本研究构建了一个由 rs10484575 和 rs11754416 组成的 LD 图(图 1),2 个

SNP 形成 GG、AA 2 种单倍型。构建的两种单倍型模型分布差异有统计学意义($P<0.05$)。形成的单倍型 GG 个体患肺结核的风险增高($OR=1.407$),形成

的单倍型 AA 个体患肺结核的风险降低($OR=0.720$)。见表 4。

表 3 ATG5 基因的 9 个 SNP 位点在肺结核组和健康对照组之间的遗传模型分析

SNP	加性模型		显性模型		隐性模型	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
rs10484575 G>A	0.714(0.549~0.928)	0.012	0.711(0.540~0.936)	0.015 [#]	0.424(0.09~2.001)	0.279 [#]
rs11754416 G>A	0.717(0.549~0.937)	0.015	0.709(0.537~0.936)	0.015 [#]	0.566(0.114~2.812)	0.487 [#]
rs9486302 G>A	1.056(0.864~1.291)	0.594	1.024(0.824~1.272)	0.830	1.885(0.798~4.457)	0.149
rs2284193 A>G	1.011(0.897~1.139)	0.862	1.056(0.886~1.258)	0.544	0.952(0.765~1.186)	0.661
rs117827198 G>A	1.064(0.833~1.360)	0.617	1.099(0.852~1.416)	0.468	0.283(0.034~2.355)	0.243
rs633724 G>A	0.947(0.842~1.066)	0.365	0.979(0.818~1.173)	0.819	0.869(0.707~1.07)	0.187
rs79454666 G>A	0.740(0.494~1.110)	0.146	0.753(0.498~1.138)	0.178	0	1.000
rs77441653 G>A	1.108(0.851~1.443)	0.445	1.112(0.847~1.461)	0.443	1.136(0.189~6.809)	0.890
rs3804338 G>A	1.046(0.885~1.236)	0.600	1.079(0.892~1.305)	0.433	0.851(0.48~1.508)	0.580

注:显性模型采用 Logistic 回归进行性别校正后,[#] $P=0.028$,隐性模型采用 Logistic 回归进行性别、年龄校正后,[#] $P=0.279$,隐性模型采用 Logistic 回归进行性别、年龄校正后,[#] $P=0.432$ 。

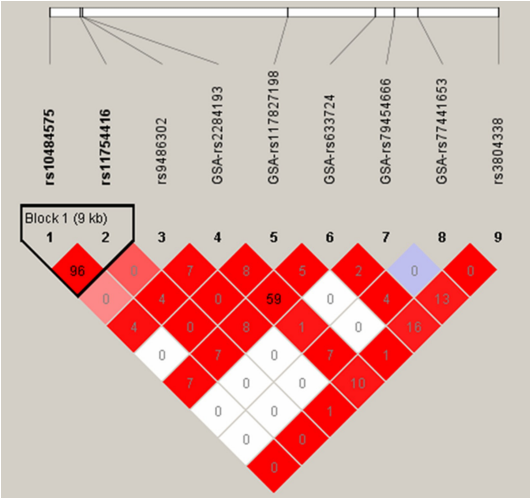


图 1 ATG5 基因上 9 个 SNP 之间连锁不平衡示意图

表 4 rs10484575、rs11754416 形成的单倍型与结核病的关系

单倍型	频率	OR(95%CI)	P
GG	0.943	1.407(1.081~1.832)	0.011
AA	0.055	0.720(0.551~0.941)	0.016

3 讨论

自噬是一种细胞内分解代谢过程,有助于维持体内平衡,并通过溶酶体降解过程去除病原体^[11]。研究表明,自噬是一种关键保护过程,可限制结核分枝杆菌在宿主细胞中生长^[12~13],自噬基因 IRGM1 多态性与结核分枝杆菌的保护性机制有关^[14-15]。既往研究中,一些与自噬密切相关的基因(如 P2X7、VDR、NOD2、TLR8)已被作为结核病患者的候选检测基因^[16]。在东南亚^[17]、印度^[18]受试者中发现自噬基因

CP2X7 多态性与肺结核易感性密切相关。自噬与分枝杆菌有复杂的相互作用:它既影响直接抗分枝杆菌宿主防御机制,也影响分枝杆菌感染的炎症反应,在清除结核分枝杆菌中起着关键作用^[16]。因此自噬在结核分枝杆菌感染中的作用值得关注。

自噬相关基因 ATG5,在细胞自噬与凋亡的发生和发展中起重要的调控作用,被称为细胞自噬和凋亡的转换“开关”^[19]。有研究证实,西南地区人群中,PRDM1 和 ATG5 基因间的 SNP 位点 rs548234 与原发性肺结核有显著关联,在感染结核杆菌的小鼠模型中,敲除 ATG5 后小鼠存活不足 30 d,表明 ATG5 在抵抗结核杆菌时发挥了关键保护效应^[20]。另外也有研究证明,miR-1958 通过作用于 ATG5 的 3'UTR 区调节自噬,进而抑制结核杆菌的生长;相反,miR-1958 降低可增加 ATG5 表达,调节自噬活性,最终影响结核杆菌的存活^[21]。因此本研究推测 ATG5 基因多态性可能与结核病易感性相关。本研究结果显示,位点 rs10484575(位于 ATG5 基因下游)的携带 A 等位基因的个体患肺结核的风险潜在性降低;在加性模型、显性模型 rs10484575 的 AA 基因型对结核病易感性显著降低。尽管采用了不同的分析方法,但在 rs10484575 位点上观察到相似的统计学意义,表明 SNP rs10484575 可能是中国汉族西南地区肺结核感染的一个易感位点。位点 rs11754416 位于 ATG5 基因内含子上,SNP rs11754416 A 等位基因可能是肺结核感染的保护因素,在加性模型、显性模型下显示出 AA 基因型对结核病易感性显著降低。同时,2 个位点(rs10484575、rs11754416)之间存在强连锁不平衡($r^2>96\%$),构建的 2 种单倍型模型的分布差异均

有统计学意义($P=0.011, 0.016$),形成的单倍型 GG 个体患肺结核的风险增高($OR=1.407$),形成的单倍型 AA 个体患肺结核的风险降低($OR=0.720$)。这与单个 SNP 关联分析一致,为这 2 个 SNP 对肺结核感染起保护作用提供了依据。

本研究的不足之处在于:纳入的对象样本量相对较大,但纳入研究的人群仅限于中国西南地区汉族,这可能会减少由群体混合引起的选择偏差,但也可能在其他种族人群中得到不同的结果。另外,本研究仅进行了 ATG5 基因上 9 个 SNP 位点与结核病易感性的关联研究,未进一步进行基因与环境、基因与基因之间相互作用的研究。

综上所述,本研究发现 ATG5 基因的 rs10484575 携带 A 等位基因的个体患肺结核的风险降低、rs11754416 携带 A 等位基因的个体患肺结核的风险降低,其余 7 个位点在中国西南地区汉族人群中与肺结核易感性没有关联性。后续可以进一步分析 ATG5 基因上多个位点突变对基因表达水平的影响,并在其他人群中进一步研究该基因与肺结核易感性之间的关系。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022 [EB/OL]. (2022-10-27) [2023-01-02]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

[2] CANTINI F, NANNINI C, NICCOLI L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(6):503-509.

[3] FITZGERALD K A, CAFFREY D R. Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014 26:140-146.

[4] SONG J, LIU T, YING B, et al. RIPK2 polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in a Western Chinese Han population[J]. *Infect Genet Evol*, 2019, 75:103950.

[5] CHANGOTRA H, KAUR S, YADAV S S, et al. ATG5: a central autophagy regulator implicated in various human diseases[J]. *Cell Biochem Funct*, 2022, 40(7):650-667.

[6] MACMICKING J D, TAYLOR G A, MCKINNEY J D. Immune control of tuberculosis by IFN-gamma-inducible LRG-47[J]. *Science*, 2003, 302(5645):654-659.

[7] DIVANGAHI M, MOSTOWY S, COULOMBE F O, et al. NOD2-deficient mice have impaired resistance to Mycobacterium tuberculosis infection through defective innate and adaptive immunity[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10):7157-7165.

[8] FERNANDO S L, SAUNDERS B M, SLUYTER R, et al. Gene dosage determines the negative effects of polymorphic alleles of the P2X7 receptor on adenosine triphosphate mediated killing of Mycobacteria by human macro-

phages[J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(1):149-155

[9] FERWERDA G, GIRARDIN S E, KULLBERG B J, et al. NOD2 and Toll-like receptors are nonredundant recognition systems of Mycobacterium tuberculosis [J]. *PLoS Pathog*, 2005, 1(3):279-285.

[10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 结核病分类标准: WS196-2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.

[11] PAIK S, KIM J K, CHUNG C, et al. Autophagy: a new strategy for host-directed therapy of tuberculosis[J]. *Virulence*, 2019, 10(1):448-459.

[12] LEVINE B, DERETIC V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(10):767-777.

[13] FABRI M, REALEGENO S E, JO E K, et al. Role of autophagy in the host response to microbial infection and potential for therapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(1):65-70.

[14] INTEMANN C D, THYE T, NIEMANN S, et al. Autophagy gene variant IRGM-261T contributes to protection from tuberculosis caused by Mycobacterium tuberculosis but not by M. afri canum strains[J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(9):e1000577.

[15] KING K Y, LEW J D, HA N P, et al. Polymorphic allele of human IRGM1 is associated with susceptibility to tuberculosis in African Americans[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e16317.

[16] SONGANE M, KLEINNIJENHUIS J, NETEA M G, et al. The role of autophagy in host defence against Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2012, 92(5):388-396.

[17] FERNANDO S L, SAUNDERS B M, SLUYTER R, et al. A polymorphism in the P2X7 gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(4):360-366.

[18] SINGLA N, GUPTA D, JOSHI A, et al. Genetic polymorphisms in the P2X7 gene and its association with susceptibility to tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(2):224-229.

[19] HU D, WU J, ZHANG R, et al. Autophagy-targeted vaccine of LC3-LpqH DNA and its protective immunity in a murine model of tuberculosis[J]. *Vaccine*, 2014, 32(20):2308-2314.

[20] WATSON R O, MANZANILLO P S, COX J S, et al. Tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway[J]. *Cell*, 2012, 150(4):803-815.

[21] DING S, QU Y, YANG S, et al. Novel miR-1958 promotes Mycobacterium tuberculosis survival in RAW 264. 7 cells by inhibiting autophagy via Atg5[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(6):989-998.