

• 论 著 •

血浆生物标志物 MMP-8 在预测活动性肺结核病诊断效能的评价*

张雅曦,张洁云,张明霞,杨倩婷,陈 骑[△]

深圳市第三人民医院肝病研究所,广东深圳 518112

摘要:**目的** 本研究以结核菌多肽蛋白刺激全血细胞,建立化学发光技术检测血浆中基质金属蛋白酶 8 (MMP-8)的表达水平,评价其区分活动性结核的诊断价值。**方法** 通过结核菌特异性多肽体外刺激全血并分离血浆,用化学发光技术检测不同人群中血浆 MMP-8 表达水平的差异。**结果** 建立化学发光方法检测血浆生物标志物 MMP-8 的表达水平,受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,在区分痰涂片阳性肺结核(AFB+TB)患者和健康对照(HC)者中曲线下面积(AUC)为 0.95(95%CI:0.92~0.98),准确度 0.85,灵敏度为 0.94,特异度为 0.83。在区分痰涂片阴性肺结核(AFB-TB)患者和 HC 对照组 AUC 为 0.89(95%CI:0.85~0.94),准确度 0.76,灵敏度为 0.94,特异度为 0.76。鉴别 AFB+TB 和结核潜伏感染(LTBI)者 AUC 为 0.96(95%CI:0.94~0.98),灵敏度 0.83,特异度为 0.98。区分 AFB-TB 和 LTBI 者的 AUC 为 0.93(95%CI:0.90~0.97),灵敏度为 0.76,特异度为 0.98。TB-DNA、痰结核菌培养、 γ -干扰素释放试验(IGRAs)和 MMP-8 方法对 AFB+TB 患者的检出率分别为 79.17%、52.08%、83.33%和 85.42%。在 AFB-TB 的检出率分别为 21.05%、15.79%、61.05%和 75.78%。同时平行比较 MMP-8 和 TB-DNA、痰培养、IGRAs 3 种方法在 AFB-TB 患者阳性率,其各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 化学发光检测血浆生物标志物 MMP-8 可辅助预测活动性结核病的诊断,尤其在涂阴结核中预测具有显著优势和参考价值。

关键词:涂阳肺结核; 基质金属蛋白酶 8; γ -干扰素释放试验; TB-DNA; 痰结核菌培养

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.002

中图法分类号:R521

文章编号:1673-4130(2023)21-2566-05

文献标志码:A

Evaluation of the diagnostic efficacy of plasma biomarker MMP-8 in predicting active pulmonary tuberculosis*

ZHANG Yaxi,ZHANG Jieyun,ZHANG Mingxia,YANG Qianting,CHEN Qi[△]

Institute of Hepatology,Shenzhen Third People's Hospital,Shenzhen,Guangdong 518112,China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of matrix metalloproteinase 8 (MMP-8) in differentiating active tuberculosis though the whole blood cells stimulated by tuberculin polypeptide protein were used to establish a chemiluminescence technique to detect the expression level of MMP-8 in plasma. **Methods** The whole blood was stimulated by tubercular specific peptides in vitro and plasma was separated. The expression of MMP-8, a biomarker in plasma, was detected by chemiluminescence technique in different populations. **Results** A chemiluminescence method was established to detect the expression level of the plasma biomarker MMP-8, and the ROC curve analysis showed that the AUC was 0.95 (95%CI:0.92-0.98), the accuracy was 0.85, the sensitivity was 0.94, and the specificity was 0.95 in distinguishing AFB+TB from HC controls. In distinguishing phlegm smear negative pulmonary tuberculosis patients (AFB-TB) from HC control group, the AUC was 0.89 (95%CI:0.85-0.94), the accuracy was 0.76, the sensitivity was 0.94, and the specificity was 0.76. The AUC for distinguishing AFB-TB from latent infection of tuberculosis (LTBI) was 0.96 (95%CI:0.94-0.98), the sensitivity was 0.83, and the specificity was 0.98. The AUC for distinguishing AFB+TB from LTBI was 0.93 (95%CI:0.90-0.97), the sensitivity was 0.76, and the specificity was 0.98. The

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82172286);深圳市科技计划基础研究面上项目(JCYJ20210324131603008)。

作者简介:张雅曦,女,研究实习员,主要从事结核病基础免疫技术研发及应用研究。 [△] 通信作者,E-mail:chenqi0539@163.com。

网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20230926.1459.004> (2023-09-28)

detection rates of TB-DNA, sputum tuberculosis culture, interferon gamma release assay (IGRAs) and MMP-8 in patients with active smear-positive tuberculosis were 79.17%, 52.08%, 83.33% and 85.42%, respectively. The detection rates of smear-negative tuberculosis patients were 21.05%, 15.79%, 61.05% and 75.78%, respectively. At the same time, the positive rates of MMP-8 and TB-DNA, sputum culture, and IGRAs in smear-negative tuberculosis patients were compared in parallel, and the differences among the groups were significant and statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The data show that chemiluminescent detection of plasma biomarker MMP-8 can assist in predicting the diagnosis of active tuberculosis, especially in smear-negative tuberculosis, which has significant advantages and reference value.

Key words: smear positive tuberculosis; matrix metalloproteinase 8; IGRAs; TB-DNA; sputum tuberculumycetes culture

结核病(TB)是全球单一传染源的大流行病,每年有近 1 040 万新发 TB 病例和 180 万例 TB 患者死亡^[1]。据估计,全球三分之一的人口潜伏感染结核分枝杆菌(MTB),其中约 10%的人可能会发展成活动性结核^[1]。尽管近年来有一些新药研发,但仍需要新的短程高效治疗手段和深入了解 TB 潜在的发病机制。早发现早治疗是传染病的基本防控策略,也是降低发病率和病死率的重要措施。

活动性肺结核(ATB)患者胸腔里存在肺组织的损伤,其特点是 MTB 载量高,大量巨噬细胞吞噬 MTB 导致肉芽肿形成和气蚀破坏基质^[2],从而使其失去稳态保护作用和损伤后的组织重塑和修复能力,并释放细胞外基质降解产物和侵蚀肉芽肿干酪化坏死,肺组织空化和破坏持续扩散,导致 MTB 进一步传播^[3]。基质金属蛋白酶(MMP)是结核组织破坏的关键效应物^[4]。抑制 MMP 活性来阻止基质被破坏并使结核相关的发病率和病死率降低,以及改善 TB 的治疗效果^[5-6]。MMP 活性增加与多种感染以及非感染性肺部疾病中的炎症反应有关^[7]。

在前期工作中,本团队利用蛋白芯片和流式技术比较不同类型的临床样本,筛选出多个血浆中生物标志物,其中发现在 ATB 患者 MMP-8 的表达水平显著高于健康对照者(HC)和结核感染潜伏者(LTBI)。为了建立更为快速、便捷、应用广泛的检测方法,在此基础上,本文采用化学发光法检测结核菌多肽刺激后血浆中标志物 MMP-8 的表达水平,为 ATB 的辅助诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择于 2022 年 5—9 月在本院肺病医学部住院的 ATB 患者 143 例,其中痰涂片阳性肺结核(AFB+TB)患者 48 例,平均年龄(43 ± 18)岁;痰涂片阴肺性结核(AFB-TB 组)患者 95 例,平均年龄(42 ± 16)岁;LTBI 患者 44 例,平均年龄(44 ± 11)岁。另选取同期体检的 HC 120 例,平均年龄(42 ± 12)岁。

各组间年龄比较差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。诊断依据《肺结核诊断和治疗指南》中相关标准,入组标准:年龄在 18~68 岁,无自身免疫性疾病、未合并基础疾病。ATB 判定标准:(1)细菌学包括涂片抗酸杆菌检查阳性和结核分枝杆菌分离培养阳性患者;(2)分子生物学仅分枝杆菌核酸检测阳性;(3)影像学有胸部影像有 ATB 相符的病变;(4)病理学在肺组织病理符合 TB 病理改变。其中,AFB+TB 患者微生物细菌学痰、肺泡灌洗液涂片阳性或培养阳性,AFB-TB 患者细菌学阴性。LTBI 入组标准:有结核接触史,特异性结核分枝杆菌刺激 γ -干扰素释放试验(IGRAs)检测阳性,影像学胸部 X 线片正常,临床表现无症状且痰涂片中无结核分枝杆菌。(3)HC 入组标准:均经胸部 X 线或 CT 检查,排除肺内外结核菌感染。既往无 TB 史,未服用抗结核药物。本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 试剂与仪器: TB-DNA 检测试剂(达安基因股份有限公司),PCR 扩增仪 ABI-7500;痰培养试剂、全自动快速结核分枝杆菌培养仪 BD-960;IGRAs 检测试剂盒(北京同生时代生物科技有限公司);斑点 Elispot 读板仪(美国 CTL 公司);化学发光试剂盒、MMP-8 试剂、化学发光仪器 i2000(新产业生物医学工程股份有限公司)。

1.2.2 标本采集: 用肝素锂抗凝管采集各受试者 10 mL 全血,避免溶血。IGRAs 检测:取 5 mL 全血分离外周血单个核细胞(PBMC),PRMI1640 培养基洗涤并计数细胞总数,终浓度为 2×10^6 /mL,每个样本设阳性对照、空白对照和抗原检测孔。全程严格按说明书执行。MMP-8 检测:取 2 mL 全血加入结核分枝杆菌特异性多肽 PB、P8、P10(结核分枝杆菌多肽实验室制备)5 μ g/mL,混匀放置 37 $^{\circ}$ C 培养箱孵育 16~18 h,离心收集上清用于化学发光检测。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism V7.0 统计

学软件进行数据分析,计数资料采用百分率表示,采用 χ^2 检验,通过受试者工作特征(ROC)曲线确定最佳阈值,计算曲线下面积(AUC)及 95% 置信区间(95%CI),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基于 MMP-8 化学发光检测建立用于 ATB 诊断的预测 通过 ROC 曲线分析标志物表达水平对 TB、LTBI 和 HC 组的鉴别能力。阈值为 10.84 ng/mL (超过阈值)时,MMP-8 检测结果能较好鉴别 AFB+TB 和 HC,AUC 为 0.95(95%CI:0.92~0.98),准确度为 0.85,灵敏度为 0.94,特异度为 0.83。在区分 AFB-TB 和 HC 对照组中 AUC 为 0.89(95%CI:0.85~0.94),准确度为 0.76,灵敏度为 0.94,特异度为 0.76。此外,鉴别 AFB+TB 和 LTBI 的 AUC 为 0.96(95%CI:0.94~0.98),灵敏度为 0.83,特异度为 0.98。区分 AFB-TB 和 LTBI 的 AUC 为 0.93(95%CI:0.90~0.97),灵敏度为 0.76,特异度为 0.98。见图 1。

2.2 不同检测方法诊断 AFB-TB、AFB+TB 的效能评估 基于血浆多肽刺激的生物标志物在诊断应

用的比较,本文评估了 TB-DNA、痰培养、IGRAs 和 MMP-8 检测等方法对 AFB-TB、AFB+TB 患者的诊断效能。AFB+TB 的检出率分别为 79.17%、52.08%、83.33%和 85.42%。在 AFB-TB 的检出率为 21.05%、15.79%、61.05%和 75.78%。同时,平行比较 AFB-TB 中 MMP-8 标志物检测与其他 3 种方法在诊断效能方面,其各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

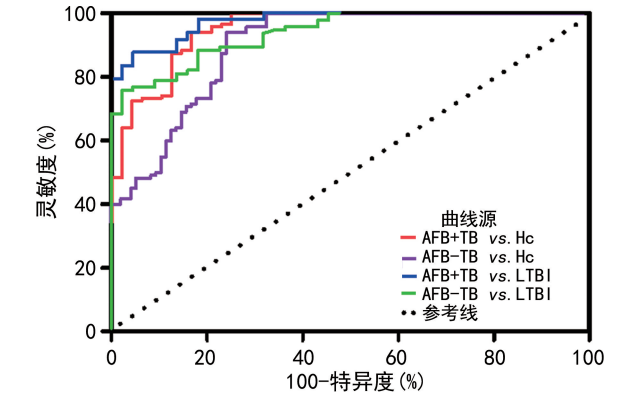


图 1 ROC 曲线分析 MMP-8 表达水平在各组间鉴别 ATB 中的预测

表 1 不同检测方法在 AFB-TB、AFB+TB 的诊断效能[n(%)]

组别	n	TB-DNA	痰培养	IGRAs	MMP-8	P
AFB+TB	48	38(79.17)	25(52.08)	40(83.33)	41(85.42)	0.422 5 ^a , <0.000 4 ^b , 0.778 6 ^c
AFB-TB	95	20(21.05)	15(15.79)	58(61.05)	71(75.78)	<0.000 1 ^a , <0.000 1 ^b , 0.043 4 ^c

注:^a 为两组 TB-DNA、MMP-8 比较;^b 为两组痰培养、MMP-8 比较;^c 为两组 IGRAs、MMP-8 比较。

3 讨 论

TB 是全球主要的公共卫生问题,特别是在发展中国家。TB 高发的国家,耐多药 TB、糖尿病合并 TB 和人类缺陷病毒(HIV)合并 TB 等患者逐年增多,其临床症状并不典型,即便联合多种方法检测临床诊断依然困难,是结核感染者死亡的诸多原因之一^[1]。

大多数 TB 诊断依赖于细菌学结核分枝杆菌涂片和培养,也是诊断 TB 的金标准^[2-3];其中分子生物学 Gene Xpert、TB-DNA 检测快速具有较高的灵敏度和特异度^[7-8],但检测受样本限制;IGRAs 检测结核分枝杆菌特异性抗原刺激产生 γ -干扰素,只能鉴别是否为 MTB 感染^[9-10]。流式 CD161 检测技术在菌阴、HIV 合并感染、部分 TB 患者无痰或儿童可提高辅助诊断^[11-12]。另一种基于尿液的生物标志物脂阿拉伯甘露聚糖(LAM)被世界卫生组织推荐床旁快速有效,在 HIV 合并 TB 患者 CD4<200 个/微升,尿液检出 LAM 有较好的特异性^[13-14]。临床微创支气管纤维镜检查的开展,更直观了解 MTB 引起的肺部病灶,其中

病理组织学检测和肺泡灌洗液的结核分枝杆菌培养可提高无痰患者、AFB-TB 患者的检出率^[15]。然而,即使采用上述多种检测方法,ATB 的检出率也不足 50%,其主要原因为受样本限制、高端检测平台无普及优势、价格高昂、辅助性诊断局限等。这提示对诊断和预测标志物的深入研究是合理的,检测血清或血浆中的生物标志物作为痰标本的替代方法,被认为是高危人群 TB 诊断的有效辅助方法^[16]。因此,研发针对 ATB 的快速、有效的非痰诊断和预测方法以提高涂阴及不典型 ATB 诊断是目前面临的重要挑战。

MMP 是一个蛋白水解酶家族,属于锌依赖性蛋白酶,结合链内切酶,具有多种生理作用,在酶催化中发挥着至关重要的作用^[17];MMP 的分泌主要受 NF- κ B、P38 和 MAPK 信号通路的调节,参与组织细胞外基质和基底膜各种蛋白分解以及随之而来的 MTB 释放到气道^[18]。破坏细胞侵袭的组织学屏障,避免导致组织破坏、疾病传播和死亡的酶^[19-20]。MMP 和组织基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)是 ATB 免疫病理学

的潜在调节剂^[21]。也是肺结核(PTB)和肺外结核(EPTB)的非基于痰标本的生物标志物的候选者^[22-24]。另外,本研究基于蛋白芯片检测的结果筛选,通过化学发光法检测血浆 MMP-8 水平建立判断方法,其检测结果更为稳定直观、高效、便捷、特异、准确、实用,可为提高 TB 诊断提供有利支持。

化学发光法检测血浆中 MMP-8 水平,能有效分辨出 ATB 患者及 HC,其辨别 AFB+TB 和 HC 效能的灵敏度、特异度为 0.94 和 0.83, AFB-TB 和 HC 的灵敏度、特异度为 0.94 和 0.76,在区分 AFB+TB 和 LTBI 效能的灵敏度、特异度为 0.83 和 0.98, AFB-TB 和 LTBI 的灵敏度、特异度为 0.76 和 0.98。该检测技术在涂阴结核的阳性率为 75.78%,显著高于其他检测方法。本研究结果显示,在 AFB+TB 和 AFB-TB 患者, MMP8 检测均能很好区分肺结核和健康人群。但目前临床患者疾病类型复杂,包括细菌性肺炎疾病、非结核分枝杆菌感染和肺炎合并 LTBI 等炎症反应与 ATB 患者非常相似,临床常常难以区分 LTBI 或 ATB(特别是 AFB-TB 者)。MMP-8 检测在 AFB+TB 和 LTBI 感染者鉴别中有较高诊断效率;但在 AFB-TB 和 LTBI 感染者中鉴别区分能力的特异性相对略低,可能存在肺组织部分感染或非感染性疾病引起的炎症反应产生的非特异性影响。菌阴结核者在各结核检测方法中比较, MMP-8 检测阳性率乃高于其他方法,在对提高 AFB-TB 的诊断有辅助效能。

综上所述,本研究结果表明以结核分枝杆菌多肽刺激血浆 MMP-8 为标志物检测可作为提高无痰或 AFB-TB 阳性率的辅助诊断技术,并在区分活动性结核和 LTBI 者具有较好的辅助效能。未来临床抗结核治疗用药指导和 EPTB 的预测有待进一步研究。本研究为小样本量数据结果,还需扩大样本量进行多中心检测进行下一步研究。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020[R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断: WS 288-2017[S]. 中华人民共和国卫生行业标准, 2017.
- [3] 邓国防, 路希维. 肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(4): 301-307.
- [4] SPITS H, DI SANTO J P. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling[J]. Nat Immunol, 2011, 12(1): 21-27.

- [5] SATHYAMOORTHY T, SANDHU G, TEZERA L B, et al. Gender-dependent differences in plasma matrix metalloproteinase-8 elevated in pulmonary tuberculosis[J]. PLoS One, 2015, 10(1): 0117605.
- [6] SQUEGLIA F, RUGGIERO A, BERISIO R, et al. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: the biochemical consequences of hosting an undesired guest[J]. Biochem J, 2018, 475(19): 3123-3140.
- [7] ALISJAHBANA B, SULASTRI N, LIVIA R, et al. Neutrophils and lymphocytes in relation to MMP-8 and MMP-9 levels in pulmonary tuberculosis and HIV co-infection[J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2022, 27: 100308.
- [8] WALZL G, MCNERNEY R, PLESSIS N DU, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(7): 199-210.
- [9] SUÁREZ I, FÜNGER S M, KRÖGER S, et al. The diagnosis and treatment of tuberculosis[J]. Dtsch Arztebl Int, 2019, 116(43): 729-735.
- [10] LU L L, SMITH M T, YU K K Q, et al. IFN- γ -independent immune markers of Mycobacterium tuberculosis exposure[J]. Nat Med, 2019, 25(6): 977-987.
- [11] 陈骑, 张雅曦, 杨倩婷, 等. 基于 CD161 的流式检测技术在艾滋病合并结核诊断效能的评价[J]. 中国热带医学, 2022, 22(8): 703-706.
- [12] KONDURI V, OYEWOLE-SAID D, VAZQUEZ-PJER-EZJ, et al. CD8(+)CD161(+) T-cells: cytotoxic memory cells with high therapeutic potential[J]. Front Immunol, 2021, 11: 613204.
- [13] MATOGA M M, BISSON G P, GUPTA A, et al. Urine lipoarabinomannan testing in adults with advanced human immunodeficiency virus in a trial of Empiric tuberculosis therapy[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(4): 870-877.
- [14] BULTERYS M A, WAGNER B, REDARD-JACOT M, et al. Point-of-care urine LAM tests for tuberculosis diagnosis: a status update[J]. J Clin Med, 2019, 9(1): 111.
- [15] XU P, TANG P, SONG H. The incremental value of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high-burden urban setting[J]. J Infect, 2019, 79(1): 24-29.
- [16] DRUSZCZYNSKA M, SEWERYN M, WAWROCKI S, et al. Cytokine biosignature of active and latent Mycobacterium tuberculosis infection in children[J]. Pathogens, 2021, 10(5): 517.
- [17] ROHLWINK U K, WALKER N F, ORDONEZ A A, et al. Matrix metalloproteinases in pulmonary and central nervous system tuberculosis: a review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1350.

Altered miR-155 expression in allergic asthmatic airways [J]. Scand J Immunol, 2017, 85(4): 300-307.

[7] TRINH H K T, PHAM D L, KIM S C, et al. Association of the miR-196a2, miR-146a, and miR-499 polymorphisms with asthma phenotypes in a korean population[J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(5): 547-554.

[8] PANGANIBAN R P, WANG Y, HOWRYLAK J, et al. Circulating microRNAs as biomarkers in patients with allergic rhinitis and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(5): 1423-1432.

[9] WU X B, WANG M Y, ZHU H Y, et al. Overexpression of microRNA-21 and microRNA-126 in the patients of bronchial asthma[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(5): 1307.

[10] LACEDONIA D, PALLADINO G P, FOSCHINO BARBARO M P I A, et al. Expression profiling of miRNA-145 and miRNA-338 in serum and sputum of patients with COPD, asthma, and asthmaâ COPD overlap syndrome phenotype[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 1811-1817.

[11] ROSIAS P. Methodological aspects of exhaled breath condensate collection and analysis [J]. J Breath Res, 2012, 6(2): 027102.

[12] FERRANTE G, LICARI A, MARSEGLIA G L, et al. Digital health interventions in children with asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51(2): 212-220.

[13] VON HOLST H, NAYAK P, DEMBEK Z, et al. Perfluoroalkyl substances exposure and immunity, allergic response, infection, and asthma in children; review of epidemiologic studies[J]. Heliyon, 2021, 7(10): e08160.

[14] PINKERTON M, CHINCHILLI V, BANTA E, et al. Differential expression of microRNAs in exhaled breath condensates of patients with asthma, patients with chronic obstructive pulmonary disease, and healthy adults[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(1): 217-219.

[15] WEIDNER J, BARTEL S, KILIÇ A, et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma[J]. Allergy, 2021, 76(6): 1661-1678.

[16] XU L, YI M, TAN Y, et al. A comprehensive analysis of microRNAs as diagnostic biomarkers for asthma[J]. Ther Adv Respir Dis, 2020, 14: 1753466620981863.

[17] CHEN C M, CHENG S H, CHEN Y H, et al. Supplementation with heat-inactivated Lactocaseibacillus paracasei K47 ameliorates allergic asthma in mice by regulating the Th1/Th2 balance[J]. Benef Microbes, 2022, 13(1): 73-82.

[18] VARIKUTI S, VERMA C, HOLCOMB E, et al. MicroRNA-21 deficiency promotes the early Th1 immune response and resistance toward visceral leishmaniasis[J]. J Immunol, 2021, 207(5): 1322-1332.

[19] ZHU Y, YE F, FU Y, et al. MicroRNA-155-5p regulates the Th1/Th2 cytokines expression and the apoptosis of group 2 innate lymphoid cells via targeting TP53INP1 in allergic rhinitis [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101: 108317.

[20] AL-HEETY R A, TURKI K M. Association of circulating miRNA-21-5p and miRNA-146a-5p expression level with disease activity of ankylosing spondylitis[J]. Human Gene, 2022, 34: 201094.

[21] LIU S, YANG H, SONG J, et al. Keloid: genetic susceptibility and contributions of genetics and epigenetics to its pathogenesis [J]. Exp Dermatol, 2022, 31(11): 1665-1675.

(收稿日期: 2023-01-10 修回日期: 2023-06-06)

(上接第 2569 页)

[18] KLEIN T, BISCHOFF R. Active metalloproteases of the disintegrin and metalloprotease (ADAM) family: biological function and structure[J]. J Proteome Res, 2011, 10(1): 17-33.

[19] KLEIN T, BISCHOFF R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases[J]. Amino Acids, 2011, 41: 271-90.

[20] BREW K, NAGASE H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1803(1): 55-71.

[21] DORHOI A, KAUFMANN S H. Pathology and immune reactivity; understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(2): 153-166.

[22] KUMAR N P, MOIDEEN K, NANCY A, et al. Association of plasma matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase levels with adverse treatment outcomes among patients with pulmonary tuberculosis[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(12): e2027754.

[23] KATHAMUTHU G R, KUMAR N P, MOIDEEN K, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases are potential biomarkers of pulmonary and Extra-Pulmonary tuberculosis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 419.

[24] ROBAK A, KISTOWSKI M, WOJTAS G, et al. Diagnosing pleural effusions using mass spectrometry-based multiplexed targeted proteomics quantitating mid- to high-abundance markers of cancer, infection/inflammation and tuberculosis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 3054.

(收稿日期: 2023-03-07 修回日期: 2023-07-06)