

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002941

结核病流行现状及遗传易感性研究进展

陈薪宇¹, 张 怡¹, 王 信², 刘佳芮¹, 唐自力²

(1. 遵义医科大学公共卫生学院, 遵义 563000; 2. 遵义医科大学附属医院整形外科, 遵义 563000)

【摘要】结核病(tuberculosis, TB)是全球主要传染病死因之一,其传播广泛,并可侵犯全身各器官,对人类健康造成了巨大的威胁。TB 发生发展受多因素影响,除传统的环境因素外,遗传多态性逐渐被人们重视,IFNG、P2X7、VDR 等基因多态性已被发现与结核病易感性显著相关,相关研究势必为结核病预防和治疗带来新的思路。本文系统总结了结核病遗传易感性相关基因,为今后结核病预防提供参考。

【关键词】结核病;流行病学;遗传多态性

【中图分类号】R52

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-05-25

Current situation of tuberculosis and research progress on its genetic susceptibility

Chen Xinyu¹, Zhang Yi¹, Wang Xin², Liu Jiarui¹, Tang Zili²

(1. School of Public Health, Zunyi Medical University; 2. Department of Orthopaedic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University)

【Abstract】Tuberculosis(TB) is one of the main causes of infectious diseases-related death in the whole world, which spreads worldwide and can invade widely all organs of the body, which poses a great threat to human health. Its occurrence and development are affected by many factors. Besides traditional environmental factors, genetic polymorphism has been paid more and more attention. Studies with interferon- γ (IFNG), P2X7, vitamin D receptor(VDR) and other gene polymorphisms have been found to be significantly associated with the susceptibility of tuberculosis, and related research is bound to bring new ideas for tuberculosis prevention and treatment. In this paper, we systematically summarize the genes related to the genetic susceptibility of tuberculosis, providing reference for tuberculosis prevention in the future.

【Key words】tuberculosis; epidemiology; genetic polymorphism

结核病是我国常见传染病之一,其发病原因是结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的感染。结核病对世界各族人民的健康造成了严重威胁,也增加了各国公共卫生的负担。数据显示,不同人群结核病患病率及发病率各不相同,在感染者中也只有 5%~10%会发展为活动性结核病^[1]。除吸烟、饮酒、合并 HIV 等因素影响结核病易感性外,宿主的遗传多态性也是影响其发生发展的重要因素^[2-4]。本文系统综述了现有研究中有关结核病遗传易感性的基因,为今后结核病一级预防的研究及公共卫生措施的制定提供新的参考和思路。

作者简介:陈薪宇, Email: 1019597771@qq.com,

研究方向:分子流行病学。

通信作者:唐自力, Email: 87027027@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82060620)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220104.1559.002.html>

(2022-01-05)

1 结核病流行概况

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)全球结核病最新报告,2019 年全球共约 1 000 万结核病新发病例,而我国新发或复发约 83.3 万结核病患者,相当于每 10 万人中就有约 58 人患结核病,新发 HIV 阳性合并结核病约 1.4 万人^[5]。结核病全球流行情况并不乐观,虽得到一定控制,但新发病例并无明显逐年减少的趋势,结核病防控亟待寻求突破口。

传统流行病学将疾病的发生发展聚焦于环境因素,这揭示了危险因素与疾病发生之间的宏观联系,但并不能完全解释疾病的进程。为进一步研究结核病流行情况,分子流行病学进入大众视野,宿主的遗传多态性也成为解释疾病易感性的重要因素。

2 结核病宿主遗传多态性

疾病的发生发展与宿主的遗传多态性紧密相关,遗传多态性与疾病易感性的关联研究已成为热点话题,结核病的易感性研究也逐渐从环境因素过渡到遗传因素上。现已有大量基因多态性被证实与结核病易感性相关,如人类白细胞抗原基因、白介素家族基因、自噬相关基因、凝集素途径相关基因、趋化因子相关基因等。

2.1 HLA 基因

人类白细胞抗原(human leukocyte antigens,HLAs)是人类主要组织相容复合物的产物,通过识别自己和非己在获得性免疫中发挥重要作用,由 HLA I 类和 HLA II 类组成。Yang PL 等^[6]的 Meta 分析得出 HLA-DRB1*04,HLA-DRB1*08 和 HLA-DRB1*16 均导致结核病风险增加,而 HLA-DRB1*03 多态性是结核病的保护因素。Li CP 等^[7]的 Meta 分析发现全人群和亚洲人群 DRB1*15 和 DRB1*08:03 均增加了肺结核的易感性,DRB1*11,DRB1*11:03 和 DRB1*12:02 在总人群中与肺结核风险降低有关,亚洲人群中 DRB1*07:01 则为结核病保护性因素。

现依靠全基因组测序,可以更直观地研究基因与疾病的关系。Sveinbjornsson G 等^[8]基于全基因组测序发现了冰岛人 HLA II 类 rs557011、rs9271378、rs9272785 三个位点多态性与 MTB 感染有关,并且该结果在俄罗斯人群和欧洲人群中得到了重复。Miao RF 等^[9]将冰岛人全基因组测序分析得到的 HLA II 类结核病易感性有关变异在中国人群进行了重复,得到 rs9272461 多态性为中国人群结核病的危险因素。HLA 在结核病遗传易感性中属热门候选基因,相关研究已较成熟,现研究者可将研究思路放在循证医学以及全基因组研究上,以总结前人研究结果,得到更为可靠和准确的易感性位点。

2.2 白介素家族基因

白细胞介素(interleukin,IL)是免疫调节重要的细胞因子,目前 IL 多个基因多态性已被发现与结核病易感性相关。研究发现,IL-1A rs3783550、rs3783546、rs2856838、rs1609682、rs3783521 多态性在藏族人群中与结核病风险增加有关^[10]。而 Wu SQ 等^[11]发现,IL-1 β rs16944 G 等位基因和 GG 基因型是藏族人群结核病的保护因素。此外,IL-1 β rs1143634 多态性和 IL-1 β -511T/C 多态性也被发现与结核病风险降低有关^[12-13]。Chen J 和 Ma AW^[14]Meta 分析发现 IL-2、IL-4 基因多态性增加了亚洲人结核病易感性。IL-6 有 2 个研究较多的基因位点,其中 IL-6 rs1800795 多态性与亚洲人结核病风险增加显著相关^[15]。同样在亚洲人中 IL-6-174C/G 多态性却与结核病易感性降低相关,在巴西人群中也得到了同样的结果^[13,16]。巴西人群中还发现了 IL-10 基因中的 A-592C(GC+AG)是结核病保护因素^[17]。印度人群的研究发现 IL-12+1188 AC 和 CC 基因型与结核病易感性相关^[18]。国内外多项研究发现,IL-17A rs2275913 多态性被证实为结核病保护因素,但仍有个别研究得到了相反的结果^[19-22]。IL-17A rs3748067 多态性中

TT 基因型和 C 等位基因被证实与亚洲人结核病风险增加有关^[19,23]。IL-17F rs763780 多态性同样存在争议,该位点多态性在亚洲人和阿根廷人中表现出与结核病风险增加有关,但在白种人中却相反,甚至 Jiang H 等^[24]的 Meta 分析发现该位点与肺结核易感性无关^[20-22]。关于 IL-18 的研究主要集中于 IL-18-137G/C 和-607A/C,尽管部分研究得到了具有相关性的结果,但 Meta 分析发现其与结核病易感性均无显著相关性^[25-26]。此外,IL-27 多态性可能是汉族人的保护因素,IL-37 多态性在沙特人群发现是结核感染的危险因素^[27-28]。

IL 家族基因因其数量庞大,且其表达产物与先天免疫相关,故相关研究较多,但 IL-27、IL-37 等相关研究仍较少,后续研究除总结热门位点的研究结果外,还应关注研究较少的基因,并可以尝试对基因-基因联合作用进行分析。

2.3 自噬相关基因

自噬是机体维持细胞正常功能的方式,其通过吞噬功能失调或受损的细胞器及蛋白,实现细胞的代谢需要和细胞器更新。在 MTB 感染过程中,自噬也扮演着重要的角色。由于自噬调节的复杂性,整个过程需要多个基因参与调节。

IRGM 是一种自噬相关蛋白,由免疫相关的 GTPase 蛋白家族 M 基因(human immunity-related GTPase M,IRGM)编码。研究发现,在中国人群中 rs10065172、rs10051924 和 rs13361189 多态性均为潜伏性结核病的保护因素^[29]。Xie H 等^[30]的 Meta 分析得出 IRGM rs10065172、rs4958842、rs4859843 和 rs4859846 多态性与亚洲人群结核病风险降低相关。

细胞自噬由受 mTOR 和 AMP 激酶调控的含 unc-51 样自噬激活激酶 1(unc-51 like autophagy activating kinase 1,ULK1)的复合物启动。研究发现,ULK1 rs12297124 多态性与潜伏性结核病密切相关,并在 ULK1 相关途径中调节肿瘤坏死因子的分泌^[31]。最新的 ULK1 多态性与结核易感性研究发现,在中国人群中 rs7138581 C 等位基因增加了结核病风险,rs9481 A 等位基因与结核病风险降低有关,rs7138581 CG 基因性与肺结核低风险显著相关^[32]。

囊泡相关膜蛋白 8(vesicle associated membrane protein 8,VAMP8)所编码蛋白参与突触囊泡与突触前膜的融合,其通过直接控制溶酶体膜和自噬体膜的融合而参与自噬调控。Cheng ST 等^[33]对中国汉族人的研究发现,VAMP8 rs1010 SNP 与肺结核的易感性显著相关,其 AG 和 GG 基因型都降低了肺结核的发病风险。

自噬过程由大量蛋白及其复合物所调控,在维持细胞功能和机体免疫方面都起着重要作用。自噬相关基因多态性与结核易感性的研究较少,仍需要研究者的后续发现,以系统地分析自噬相关基因在结核病发生发展中所起的作用。

2.4 凝集素途径相关基因

凝集素途径(lectin pathway,LP)的启动子包括甘露糖结合凝集素(mannose binding lectin,MBL)、Ficolin-1(FCN1)、Ficolin-2(FCN2)和 Ficolin-3(FCN3)等,其效应功能则由一组丝氨酸蛋白酶所介导,包括 MBL 相关丝氨酸蛋白酶 1(MBL associated serine protease 1,MASP-1)、MBL 相关丝氨酸蛋白酶 2(MBL associated serine protease 2,MASP-2)和

MBL 相关丝氨酸蛋白酶 3 (MBL associated serine protease 3, MASP-3)。研究发现,LP 成分缺陷会在传染性或自身免疫性疾病中产生影响^[34]。

MBL 由 MBL2 基因所编码,该基因位于染色体 10q11.2-21 上,在宿主感染期间通过凝集素途径激活补体系统以对抗病原体。研究发现,降低血清中 MBL 含量可增加结核感染的机会^[35]。大量 Meta 分析表明,MBL2 rs1800451 多态性是结核病的保护因素,但在某个亚组分析中却发现该多态性与美国人结核病风险增高有关,此外 MBL2 rs5030737 和 rs1800450 多态性是结核病的危险因素^[36-38]。

Ficolins 在 1991 年首次从猪子宫膜发现了转化生长因子 β 1 结合蛋白,因此得名 Ficolins,Ficolins 能够与 MASPs 形成复合物,并通过凝集素途径激活补体。研究发现,在中国人群中 FCN2 rs3811140 GG 基因型、rs7865453 A>C 和 rs7851696 G>T 均为结核病的保护因素^[39]。Li Y 等^[40]研究发现 FCN1 rs10120023、rs1071583 和 FCN3 rs3813800、rs10794501 多态性与结核病易感性均无明显相关。

在 MASP 家族中的蛋白酶和蛋白质进一步增加了凝集素途径的复杂性和多样性。1 项印度人群的研究发现 MASP-1 rs3774275 多态性是结核病的保护因素,该位点变异会导致血清 MASP-1 含量增加^[41]。湖南省的 1 项研究发现 MASP-2 rs12711521 和 rs7548659 多态性是结核易感性的危险因素^[42]。Chen MS 等^[43]研究发现 MASP-2 rs2273346 和 rs6695096 多态性与 TB 的易感性相关。研究表明 MASP-2 的突变可能导致 MASP-2 血清水平降低,MAASP-2 可以裂解 C4 和 C2,这是激活下游补体成分的关键,因此 MASP-2 突变可减弱机体防御病原体的能力^[42]。但有研究发现 MASP-2 缺陷的个体其自身免疫功能影响似乎不明显^[44]。

LP 是补体活化途径的一部分,其相关基因多态性会影响补体激活过程中各个蛋白的表达量,从而影响补体激活的结果,进而影响机体免疫能力。虽有报道称 LP 部分成分缺陷会影响免疫功能,但某些组分缺陷却被证实与疾病患病情况并不相关,这也提示在选择基因位点时务必熟知该基因所编码的蛋白是否影响疾病易感性。

2.5 Toll 样受体

Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 家族属模式识别受体,在早期免疫识别和炎症反应中起重要作用,是先天免疫的重要组成部分,在 MTB 感染过程中通过响应 MTB 的感染诱导 T 辅助细胞产生炎症细胞因子和抗菌分子,从而激活适应性免疫。

多项研究表明,TLR1 rs4833095 多态性与结核病易感性显著相关,在印度人群中为保护因素^[44-45]。有关 TLR2 rs5743708 多态性的研究均发现,该多态性为亚洲人结核病的危险因素,同时也有部分研究报道其增加了白种人患结核病的风险^[46-47]。Schurz H 等^[45]却发现 TLR2 rs5743708 A 等位基因是西班牙人结核感染的保护因素。TLR2 rs3804099 多态性被发现与中国人结核易感性风险增高相关,却是摩尔多瓦女性的结核病保护因素^[48-49]。研究发现,TLR4 rs4986791 T 等位基因与结核易感显著相关,但在亚洲人群中为危险因素,在墨西哥

人群中为保护因素^[45,50]。对我国少数民族的研究发现 TLR4 rs11536889 多态性是蒙古族和藏族人群结核病的保护因素^[51-52]。在关于 TLR8 rs3764880 多态性的研究中发现,该多态性与结核易感性的关系因性别而异,多国研究报道皆如此,对于男性其为保护因素,而对女性则为危险因素^[49,53]。Zhao LL 等^[54]研究发现 TLR9 rs352139 多态性与亚洲人结核风险增加有关,Schurz H 等^[45]的 Meta 分析支持这一结果。但在 Chen Z 等^[55]的 Meta 分析里报道了不同的结论,发现该多态性为印尼人结核易感的保护因素,同时也发现其为墨西哥人的危险因素。

不难看出,TLR 多态性与结核病易感性的关系受到性别、种族等因素的影响,相关研究需注重分层分析,不同研究者部分实验结果出现争议或许与样本选取有关,样本代表性及合适的样本量都是研究人员必须考虑的因素。此外,TLR 家族仍有部分亚型研究较少,还需继续完善相关研究。

2.6 TAP1 和 TAP2

抗原加工相关转运蛋白 (transporter associated with antigen processing, TAP) 是主要组织相容性复合体抗原加工途径的重要组成部分,在机体免疫中发挥作用。

转运蛋白 1 (transporter 1, TAP1) 是一种蛋白质编码基因,在抗原处理呈递中发挥着作用,是激活细胞毒性 T 细胞的关键因素。在伊朗和中国均有报道显示,TAP1 rs1135216 多态性与结核病风险增高有关^[56-57]。1 项中国人群研究发现,在大于等于 60 岁的人群中 TAP1 rs1057141 多态性与降低肺结核易感性相关^[56]。但 Naderi M 等^[57]却在伊朗东南部人群中发现了相反的结果。

转运蛋白 2 (transporter 2, TAP2) 位于染色体 6p21.32 上,TAP2 基因多态性可影响抗原肽的选择和转运过程,并改变免疫应答调节^[58]。在伊朗人群中,TAP2 rs241447 AG 和 AG+GG 基因型降低了肺结核风险^[57]。Du BZ 等^[58]研究发现,TAP2 rs3819721 A/G 可增加藏族人群肺结核风险。此外,TAP2 rs2228396 多态性被发现增加了中国人群肺结核的发病风险,并且 rs2228396 AAT 可用作肺结核风险预测的遗传标记^[56]。

TAP 在抗原呈递过程中发挥重要作用,但其相关基因多态性与结核病易感性的研究并不如其他候选基因,在已有研究中也几乎是较为零散的结果,很难进行系统评价,因此该基因的研究还需要不断完善种族以及扩大样本量。

2.7 CC 趋化因子家族

C-C 基序趋化因子配体 1 (C-C motif chemokine ligand 1, CCL1)、C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 和 C-C 基序趋化因子配体 5 (C-C motif chemokine ligand 5, CCL5) 同属位于 17 号染色体 q 臂上的趋化因子基因,涉及免疫调节和免疫激活。

2008 年,Thuong NT 等^[59]首次报道了 CCL1 基因多态性与结核病易感性存在关联。有研究发现,CCL1 rs159294 T/A 基因多态性与土耳其人结核易感无关^[60]。Biswas SK 等^[61]发现北印度人群中 CCL2 rs1024611 多态性与肺结核易感性增大相关,同样的结果在泰国、墨西哥和韩国也有报道^[62-63]。在 1 项摩尔多瓦的研究发现,CCL5 rs2280789 多态性与年轻人早发

性结核病风险相关^[64]。Lu HF 等^[65]Meta 分析发现 CCL5-28C>G GG 基因型似乎可以降低亚洲和阿拉伯人群的结核病风险。

趋化因子是机体免疫的重要组成部分,其有关机制研究较为丰富,但基因多态性的研究尚不充足,除继续扩大样本量外,还应注意排除混杂因素对遗传易感性的影响。

2.8 IFNG 及 IFNGR1

γ 干扰素(interferon- γ , IFNG)位于 12q15 染色体上,是宿主免疫应答的重要组成部分,也是参与结核分枝杆菌感染保护性反应的关键细胞因子。Yang Y 等^[66]对中国人群的研究发现,IFNG2019 GG 型与潜在结核分枝杆菌感染发展为活动性肺结核的风险增加相关。1 项针对委内瑞拉瓦劳人的研究发现, IFNG(+874)A 等位基因纯合子的瓦劳人罹患结核病的风险增加 3.59 倍,中国人群也得到了相似的结果,在伊朗人群中也发现(+874T/A)TA 基因型与结核病风险增加有关,但 TT 基因型却是保护因素^[67-69]。除 IFNG 外,IFNGR 多态性也有一定的研究,有研究发现其部分位点多态性会增加结核病的患病风险^[70]。

IFNG 及其受体多态性的研究已涉及多个种族,类似 IFNG(+874 A/T)多态性的研究已较为丰富,现应着眼于二者之间的关联研究,进一步揭示其多态性致结核病的机制。

2.9 其他

除某些机体免疫应答途径基因或某家族基因多态性影响结核病易感性外,还有部分基因多态性也被发现与结核病易感相关联。如 SP110 核体蛋白(SP110 nuclear body protein, SP110),Zhang S 等^[71]Meta 分析得出 SP110 rs9061 多态性可能会增加结核病的易感性;蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 型(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22, PTPN22),Lamsyah H 等^[72]研究发现摩洛哥人 PTPN22 C1858T 多态性是肺结核保护因素,但 Li SP 等^[73]却发现了相反的结果;嘌呤能受体 P2X7(purinergic receptor P2X 7, P2X7),Wu GN 等^[74]Meta 分析得出 P2X7 受体 1513C 等位基因和 CC 基因型与亚洲人肺结核易感性密切相关;维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR),在 Xu X 等^[75]的 1 项 Meta 分析中对 VDR 基因多态性进行了全面的分析,在总体分析中 BsmI 与 TaqI 变异与结核病易感性显著相关, ApaI 变异与肺外结核易感性显著相关, FokI 多态性则与肺结核和肺外结核易感性均相关。

现全世界已有越来越多人关注遗传多态性与结核病易感性之间的关联,部分位点试验结果得到了重复,但也有很多位点因人群种族不同等得到截然相反的结果,本文仍有部分基因位点未列出,部分位点研究过少或与结核病易感性无关,结核病遗传易感性仍需进一步研究。

3 总 结

在现有公共卫生措施的实施以及相关药物的研发及应用下,结核病已经在一定程度上得到了控制,但仅针对传统传染过程进行干预的防控措施似乎使结核病的防治陷入了瓶颈,遗传易感性是一个新的切入点,从宿主基因水平了解个体差异,并针对不同人群选择不同的方案,这对结核病的

防治具有重要意义。目前已有大量结核病遗传易感性相关研究,但各研究者的结论并不完全相同,还需针对更多的人群样本进行分析。也应注意传染病的防控不仅仅是针对疾病本身,还需要大力发展地方经济,提高医疗卫生水平,从多方面下手改善卫生条件,才能真正战胜这个顽强的对手。

参 考 文 献

- [1] Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Clin Dev Immunol, 2011, 2011: 814943.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015[M]. 20th ed. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [3] 张俊辉, 李晓松, 叶运莉. 我国肺结核病危险因素 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(2): 207-209, 212.
- [4] Zhang JH, Li XS, Ye YL. Meta-analysis of risk factors on pulmonary tuberculosis in China[J]. Mod Prev Med, 2010, 37(2): 207-209, 212.
- [5] 杨凯璇, 费丽萍, 寇新荣, 等. 中国 15 岁以上人群结核病发病危险因素 Meta 分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(1): 3-6.
- [6] Yang KX, Fei LP, Kou XR, et al. Meta-analysis on risk factors related to the incidence of tuberculosis in Chinese population aged 15 years and above[J]. Pract Prev Med, 2018, 25(1): 3-6.
- [7] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020[M]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [8] Yang PL, He XJ, Zang QJ, et al. Association of human leukocyte antigen DRB1 polymorphism and tuberculosis: a Meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(1): 121-128.
- [9] Li CP, Zhou Y, Xiang X, et al. Relationship of HLA-DRB1 gene polymorphism with susceptibility to pulmonary tuberculosis: updated Meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(7): 841-849.
- [10] Sveinbjornsson G, Gudbjartsson DF, Halldorsson BV, et al. HLA class II sequence variants influence tuberculosis risk in populations of European ancestry[J]. Nat Genet, 2016, 48(3): 318-322.
- [11] Miao RF, Huang SR, Li C, et al. An HLA class II locus, previously identified by a genome-wide association study, is also associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis in a Chinese population[J]. Infect Genet Evol, 2018, 64: 164-167.
- [12] Wang JX, Jin TB, Mo FP, et al. Association between IL-1 gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility in the Chinese Tibetan population[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(11): 5441-5449.
- [13] Wu SQ, Wang MG, Wang Y, et al. Polymorphisms of cytokine genes and tuberculosis in two independent studies[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2507.
- [14] Wu SQ, Wang Y, Zhang MM, et al. Genetic polymorphisms of IL1B, IL6, and TNF- α in a Chinese Han population with pulmonary tuberculosis[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3010898.
- [15] Mao XL, Ke ZQ, Liu SY, et al. IL-1 β +3953C/T, -511T/C and IL-6-174C/G polymorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a Meta-analysis[J]. Gene, 2015, 573(1): 75-83.
- [16] Chen J, Ma AW. Associations of polymorphisms in interleukins with tuberculosis: evidence from a Meta-analysis[J]. Immunol Lett, 2020,

- 217;1–6.
- [15] He CY, Liu L. Associations of polymorphisms in IL-6 and IL-18 with tuberculosis; evidence from a Meta-analysis[J]. Microb Pathog, 2020, 139: 103823.
- [16] Milano M, Moraes MO, Rodenbusch R, et al. Single nucleotide polymorphisms in IL17A and IL6 are associated with decreased risk for pulmonary tuberculosis in southern Brazilian population[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0147814.
- [17] Silva CA, Fernandes DCRO, Braga ACO, et al. Investigation of genetic susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* (VDR and IL10 genes) in a population with a high level of substructure in the Brazilian Amazon region[J]. Int J Infect Dis, 2020, 98: 447–453.
- [18] Thada S, Ponnana M, Sivangala R, et al. Polymorphisms of IFN- γ (+874A/T) and IL-12(+1188A/C) in tuberculosis patients and their household contacts in Hyderabad, India[J]. Hum Immunol, 2016, 77(7): 559–565.
- [19] Yu ZG, Wang BZ, Li J, et al. Association between interleukin-17 genetic polymorphisms and tuberculosis susceptibility; an updated Meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2017, 21(12): 1307–1313.
- [20] Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, Tahmasebi A, et al. Interleukin-17 A and F gene polymorphisms affect the risk of tuberculosis; an updated Meta-analysis[J]. Indian J Tuberc, 2018, 65(3): 200–207.
- [21] Rolandelli A, Hernández Del Pino RE, Pellegrini JM, et al. The IL-17A rs2275913 single nucleotide polymorphism is associated with protection to tuberculosis but related to higher disease severity in Argentina[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40666.
- [22] Shi GC, Zhang LG. Influence of interleukin-17 gene polymorphisms on the development of pulmonary tuberculosis[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 8526–8531.
- [23] Zhao J, Wen C, Li M. Association analysis of interleukin-17 gene polymorphisms with the risk susceptibility to tuberculosis[J]. Lung, 2016, 194(3): 459–467.
- [24] Jiang H, An L. Lack of evidence for an association between IL-17F Rs763780 polymorphism and pulmonary tuberculosis[J]. Immunol Invest, 2021, 50(6): 726–734.
- [25] Zhou LH, Sheng YF. IL-18 polymorphisms (–137C/G and –607A/C) are not associated with tuberculosis[J]. Innate Immun, 2019, 25(7): 444–450.
- [26] Zhen LB, Sun YP, Chen YY, et al. IL-18 polymorphisms and tuberculosis susceptibility; a Meta-analysis[J]. Afr Health Sci, 2019, 19(1): 1311–1320.
- [27] Li MJ, Jiao L, Lyu MY, et al. Association of IL27 and STAT3 genetic polymorphism on the susceptibility of tuberculosis in Western Chinese Han population[J]. Infect Genet Evol, 2020, 83: 104324.
- [28] Allam G, Mohamed IA, Alswat KA, et al. Association of IL-37 gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis in Saudi subjects[J]. Microbiol Immunol, 2016, 60(11): 778–786.
- [29] Lu YJ, Li Q, Peng J, et al. Association of autophagy-related IRGM polymorphisms with latent versus active tuberculosis infection in a Chinese population[J]. Tuberculosis (Edinb), 2016, 97: 47–51.
- [30] Xie HJ, Li CF, Zhang MC, et al. Association between IRGM polymorphisms and tuberculosis risk; a Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(43): e8189.
- [31] Horne DJ, Graustein AD, Shah JA, et al. Human ULK1 variation and susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. J Infect Dis, 2016, 214(8): 1260–1267.
- [32] Zhang RR, Liang L, Chen WW, et al. ULK1 polymorphisms confer susceptibility to pulmonary tuberculosis in a Chinese population[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(2): 265–271.
- [33] Cheng ST, Sun C, Lao WT, et al. Association of VAMP8 rs1010 polymorphism with host susceptibility to pulmonary tuberculosis in a Chinese Han population[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(5): 299–303.
- [34] García-Laorden MI, Hernández-Brito E, Muñoz-Almagro C, et al. Should MASP-2 deficiency be considered a primary immunodeficiency? Relevance of the lectin pathway[J]. J Clin Immunol, 2020, 40(1): 203–210.
- [35] Hijikata M, Matsushita I, Hang NT, et al. Age-dependent association of mannose-binding lectin polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in Viet Nam[J]. Hum Immunol, 2014, 75(8): 840–846.
- [36] Tong X, Wan QF, Li ZZ, et al. Association between the mannose-binding lectin (MBL)–2 gene variants and serum MBL with pulmonary tuberculosis; an update Meta-analysis and systematic review[J]. Microb Pathog, 2019, 132: 374–380.
- [37] Mandal RK, Khan MA, Hussain A, et al. Association of MBL2 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis susceptibility: trial sequence Meta-analysis as evidence[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 185–210.
- [38] Areeshi MY, Mandal RK, Akhter N, et al. A Meta-analysis of MBL2 polymorphisms and tuberculosis risk[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35728.
- [39] Xu DD, Wang C, Jiang F, et al. Association of the FCN2 gene single nucleotide polymorphisms with susceptibility to pulmonary tuberculosis[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138356.
- [40] Li Y, You EQ, Lin WH, et al. Association of ficolin-1 and ficolin-3 gene variation and pulmonary tuberculosis susceptibility in a Chinese population[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(4): e23732.
- [41] Klassert TE, Goyal S, Stock M, et al. AmpliSeq screening of genes encoding the C-type lectin receptors and their signaling components reveals a common variant in MASP1 associated with pulmonary tuberculosis in an Indian population[J]. Front Immunol, 2018, 9: 242.
- [42] Li ZH, Wang M, Zhong H, et al. Impact of MASP2 gene polymorphism and gene–tea drinking interaction on susceptibility to tuberculosis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6544.
- [43] Chen MS, Liang Y, Li WF, et al. Impact of MBL and MASP2 gene polymorphism and its interaction on susceptibility to tuberculosis[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 151.
- [44] Dittrich N, Berrocal-Almanza LC, Thada S, et al. Toll-like receptor 1 variations influence susceptibility and immune response to *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Tuberculosis (Edinb), 2015, 95(3): 328–335.
- [45] Schurz H, Daya M, Möller M, et al. TLR1, 2, 4, 6 and 9 variants associated with tuberculosis susceptibility; a systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139711.
- [46] Hu LL, Tao HH, Tao XR, et al. TLR2 Arg753Gln gene polymorphism associated with tuberculosis susceptibility; an updated Meta-

analysis[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019; 2628101.

[47] Saleh MA, Ramadan MM, Arram EO. Toll-like receptor-2 Arg753Gln and Arg677Trp polymorphisms and susceptibility to pulmonary and peritoneal tuberculosis[J]. APMIS, 2017, 125(6): 558–564.

[48] Zhang JW, Zhao ZZ, Zhong HY, et al. Importance of common TLR2 genetic variants on clinical phenotypes and risk in tuberculosis disease in a Western Chinese population[J]. Infect Genet Evol, 2018, 60; 173–180.

[49] Varzari A, Deyneko IV, Vladei I, et al. Genetic variation in TLR pathway and the risk of pulmonary tuberculosis in a Moldavian population[J]. Infect Genet Evol, 2019, 68; 84–90.

[50] Ortega E, Hernández-Bazán S, Sánchez-Hernández B, et al. Single nucleotide polymorphisms in TLR4 affect susceptibility to tuberculosis in Mexican population from the state of Veracruz[J]. J Immunol Res, 2020, 2020; 2965697.

[51] Han J, Ning PY, Ge A, et al. Association of polymorphisms of innate immunity-related genes and tuberculosis susceptibility in Mongolian population[J]. Hum Immunol, 2021, 82(4): 232–239.

[52] Wu SQ, Huang WW, Wang D, et al. Evaluation of TLR2, TLR4, and TOLLIP polymorphisms for their role in tuberculosis susceptibility[J]. APMIS, 2018, 126(6): 501–508.

[53] Wang MG, Zhang MM, Wang Y, et al. Association of TLR8 and TLR9 polymorphisms with tuberculosis in a Chinese Han population; a case-control study[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 561.

[54] Zhao LL, Liu KH, Kong XJ, et al. Association of polymorphisms in Toll-like receptors 4 and 9 with risk of pulmonary tuberculosis; a Meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2015, 21; 1097–1106.

[55] Chen Z, Wang W, Liang JQ, et al. Association between toll-like receptors 9 (TLR9) gene polymorphism and risk of pulmonary tuberculosis; Meta-analysis[J]. BMC Pulm Med, 2015, 15; 57.

[56] Zhang MW, Wang XM, Zhu YL, et al. Associations of genetic variants at TAP1 and TAP2 with pulmonary tuberculosis risk among the Chinese population[J]. Epidemiol Infect, 2021, 149; e79.

[57] Naderi M, Hashemi M, Amininia S. Association of TAP1 and TAP2 gene polymorphisms with susceptibility to pulmonary tuberculosis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2016, 15(1): 62–68.

[58] Du BZ, Hua DM, Droma C, et al. Association between TAP2 and SEC14L2 polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk in the Tibetan Chinese population[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(11): 11188–11194.

[59] Thuong NT, Dunstan SJ, Chau TT, et al. Identification of tuberculosis susceptibility genes with human macrophage gene expression profiles[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(12): e1000229.

[60] Özdemir FA, Erol D, Yüce H, et al. Investigation of CCL1 rs159294 T/A gene polymorphism in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients[J]. Tuberk Toraks, 2013, 61(3): 200–208.

[61] Biswas SK, Mittal M, Sinha E, et al. Exploring the role of C-C motif chemokine ligand-2 single nucleotide polymorphism in pulmonary tuberculosis; a genetic association study from north India[J]. J Immunol Res, 2020, 2020; 1–11.

[62] Nonghanphithak D, Reechaipichitkul W, Namwat W, et al. Genetic polymorphisms of CCL2 associated with susceptibility to latent tuberculous infection in Thailand[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(9): 1242–1248.

[63] Flores-Villanueva PO, Ruiz-Morales JA, Song CH, et al. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein-1 is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis[J]. J Exp Med, 2005, 202(12): 1649–1658.

[64] Varzari A, Tudor E, Bodrug N, et al. Age-specific association of CCL5 gene polymorphism with pulmonary tuberculosis; a case-control study[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22(5): 281–287.

[65] Lu HF, Wang JG, Gao BA, et al. The association between the CC chemokine ligand 5-28C>G gene polymorphism and tuberculosis susceptibility[J]. Saudi Med J, 2015, 36(12): 1400–1407.

[66] Yang Y, Li XW, Cui W, et al. Potential association of pulmonary tuberculosis with genetic polymorphisms of toll-like receptor 9 and interferon-gamma in a Chinese population[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13; 511.

[67] Araujo Z, Palacios A, Biomon R, et al. Concordance between IFN γ gene +874 A/T polymorphism and interferon- γ expression in a TB-endemic indigenous setting[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2017, 50(2): 199–207.

[68] Mansouri F, Heydarzadeh R, Yousefi S. The association of interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-17 single-nucleotide polymorphisms with susceptibility to tuberculosis[J]. APMIS, 2018, 126(3): 227–233.

[69] Hu Y, Wu LL, Li DG, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai; a case-control study[J]. BMC Immunol, 2015, 16; 8.

[70] Shin JG, Park BL, Kim LH, et al. Association study of polymorphisms in interferon- γ receptor genes with the risk of pulmonary tuberculosis[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 1568–1578.

[71] Zhang S, Wang XB, Han YD, et al. Certain polymorphisms in SP110 gene confer susceptibility to tuberculosis; a comprehensive review and updated Meta-analysis[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(1): 165–173.

[72] Lamsyah H, Rueda B, Baassi L, et al. Association of PTPN22 gene functional variants with development of pulmonary tuberculosis in Moroccan population[J]. Tissue Antigens, 2009, 74(3): 228–232.

[73] Li SP, Wang XH, Zhao YM, et al. Association of PTPN22-C1858T polymorphism with susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* infection; a Meta-analysis[J]. Front Immunol, 2021, 12; 592841.

[74] Wu GN, Zhao M, Gu XL, et al. The effect of P2X7 receptor 1513 polymorphism on susceptibility to tuberculosis; a Meta-analysis[J]. Infect Genet Evol, 2014, 24; 82–91.

[75] Xu X, Shen MH. Associations between vitamin D receptor genetic variants and tuberculosis; a Meta-analysis[J]. Innate Immun, 2019, 25(5): 305–313.

(责任编辑:唐秋姗)