

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230504.1705.016.html\(2023-05-05\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230504.1705.016.html(2023-05-05))

蛋白质组学在结核病研究中的应用*

徐越红^{1,2}综述,牛长春^{1,2△}审校

(1. 重庆医科大学 400016; 2. 重庆市人民医院检验科 401121)

[摘要] 目前,结核病诊断方法的特异度和灵敏度不能满足临床诊疗需求,亟须新的方法策略。与传统检测方法相比,蛋白质组学检测具有高通量、高灵敏度和高特异性的优点,在结核病诊疗中具有较好应用前景。该文综述了蛋白质组学的基本概念、发展历史及常用蛋白质组数据库,概述了蛋白质组学在结核病诊断、预测结核病感染状态变化、监测结核病治疗效果,以及耐多药结核病生物标志物筛选中的应用,并且指出了蛋白质组学作为结核病筛选生物标志物存在的一些问题,如成本较高,操作流程不一致对检验结果产生影响,高通量检测结果数据后续分析困难等。

[关键词] 蛋白质组学;活动性结核病;潜伏性结核感染;生物标志物

[中图法分类号] R52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)13-2035-05

Application of proteomics in tuberculosis research*

XU Yuehong^{1,2}, NIU Changchun^{1,2△}

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Municipal People's Hospital, Chongqing 401121, China)

[Abstract] Now, the specificity and sensitivity of the diagnostic methods for tuberculosis cannot satisfy the demands of clinical diagnosis and treatment, and the new approaches and strategies are urgently needed. Compared with the traditional methods, the proteomics detection has the advantages of high throughput, high sensitivity and high specificity, which has a good application prospect in the diagnosis and treatment of tuberculosis. This paper summarizes the basic concepts, development history and commonly used proteomic databases of proteomics, overviews the application of proteomics in tuberculosis diagnosis, prediction of tuberculosis infection status changes, monitoring of tuberculosis treatment effects, and screening of multidrug-resistant tuberculosis biomarkers, moreover indicates some problems in screening biomarkers for tuberculosis by proteomics, such as the influence of high cost and inconsistent operation procedures on the detection results, and difficulties in the follow up analysis of the data information amount of high throughput detection results.

[Key words] proteomics; active tuberculosis; latent tuberculosis infection; biomarkers

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病。据估计全球约 1/3 的人感染结核分枝杆菌,其中 5%~10% 将发展为活动性结核病,并且主要发生在感染后的两年内^[1-3]。病原学检测是诊断结核病的重要检测方法,但存在局限性:痰涂片抗酸染色检测速度快、特异度高但灵敏度低(17%~80%)^[4];结核分枝杆菌培养比痰涂片敏感(80%~93%),特异度更高,但所需时间长(几天到几周);分子生物学检测灵敏度高(多数大于 80%),检测速度快但成本较高^[5]。结核病的快速诊断和有效治疗,对控制结核病的传播和降低其死亡率具有重要意义^[6-7],因此亟须一种快速且灵敏度高、特异性强的方法来辅助结核病诊治。

蛋白质组学从整体角度分析组织、细胞及体液中蛋白质的组成、表达水平和修饰状态的动态变化,分析蛋白质之间的相互作用及细胞、组织的生物学作用^[8],为结核病的诊断、治疗反应监测和耐药性判断提供了新的治疗方向。

1 蛋白质组学技术

1.1 基本概念与发展历史

WASINGER 等^[9]于 1995 年首次提出“蛋白质组”的概念。蛋白质组学的研究包括蛋白质组学特性、蛋白质表达丰度、蛋白质生成速率、蛋白质降解、结构和功能、翻译后修饰、蛋白质相互作用、亚细胞结构间迁移,以及蛋白质与不同代谢途径的关系^[10]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81702075)。 作者简介:徐越红(1996—),住院医师,硕士,主要从事疾病生物标志物筛选的研究。

△ 通信作者, E-mail: bright_star2000@163.com。

2001 年国际人类蛋白质组组织成立,2002 年提出了“人类蛋白质组计划”;2004 年中国科学家启动了“人类肝脏蛋白质组计划”,2010 年底启动了 11 个分计划,2014 年全面启动实施“中国人类蛋白质组计划”。

1.2 常用数据库

蛋白质序列数据库、蛋白质结构数据库、蛋白质分类数据库等是蛋白质组学技术较为常用的数据库(表 1)。蛋白质序列数据库主要包括蛋白质信息资源(Proten Information Resouce, PIR)、UniProt 知识库(The UniProt Knowledgebase, NniProt KB)、蛋白质指纹(Protein Fingerprints, PRINTS)、蛋白质序列数据库(Protein Sequence Database, SWISS-PROT)等。PIR 包含了蛋白质功能预测数据,能用于基因组及蛋白质组的研究;NniProtKB 是一个集中收录蛋白质资源并能与其他资源库联系的数据库,它可以通过与其

他资源进行交互查找,为用户提供了蛋白质的全面综合信息。蛋白质结构数据库有蛋白质数据库(Protein Data Bank, PDB)、分子模型数据库(Molecular Modeling Database, MMDB)、蛋白质的结构分类(Structural Classification of Proteins, SCOP)等。PDB 包含通过 X 射线单晶衍射、磁共振和电子衍射等确定的蛋白质、多糖和核酸等的三维结构数据;MMDB 重新组织和验证了 PDB 中的部分三维结构,可以在化学和大分子三维结构之间提供交叉参考;SCOP 可以根据不同蛋白质的氨基酸组成及三级结构的相似性,描述已知结构蛋白的功能及进化关系。蛋白质分类数据库 ProtoMap 对 SWISS-PORT 和 NniProtKB 数据库中全部蛋白质进行层次分类,将相关蛋白质聚类分组,可以对已知蛋白质家族进行精细划分,阐释家族间的相互联系。

表 1 蛋白质组学常用数据库

数据库名称	网址	
蛋白质序列数据库	PIR	https://proteininformationresource.org/pirwww/index.shtml
	NniProtKB	https://www.uniprot.org
	PRINTS	http://www.bioinf.manchester.ac.uk/dbbrowser/PRINTS/
	SWISS-PROT	http://www.expasy.ch/sprot/sprot-top.html
蛋白质结构数据库	PDB	http://www.rcsb.org
	MMDB	https://library.stlawu.edu/database/molecular-modeling-database
	SCOP	https://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk
蛋白质分类数据库	ProtoMap	https://www.scripps.edu/cravatt/protomap

2 蛋白质组学在结核病研究中的应用

1991 年 NAGAI 等^[11]运用双向电泳技术结合质谱技术从结核分枝杆菌培养液中纯化出 5 种活性分泌蛋白(MPT32、MPT45、MPT51、MPT53 和 MPT63)和 MPT46 蛋白,拉开了蛋白质组学用于筛选结核病诊断及预后生物标志物的序幕。

2.1 发现结核病诊断生物标志物

目前,已经有很多研究用蛋白质组学技术分析了不同生物样本中差异表达的蛋白质,为结核病的早期诊断提供了可能的生物标志物。SONG 等^[12]运用纳米流超性能液相色谱和四极飞行时间质谱,对结核病患者和健康对照血清样本的蛋白质和多肽进行分析,发现结核病患者血清中 α -1-抗胰蛋白酶水平高于对照组,认为 α -1-抗胰蛋白酶为结核病潜在的诊断生物标志物。GARAY-BAQUERO 等^[13]使用多维正交液相色谱结合高分辨质谱分析结核病患者未消耗血浆中蛋白质,分析了蛋白质丰度的变化,在两个独立的队列中验证了 CFHR5 和 ILF2 两个生物标志物,并表明 5 种蛋白质组合(CFHR5、LRG1、CRP、LBP 和 SAA1)能有效地区分结核病与其他呼吸系统疾病。TEKLU 等^[14]运用 LC-MS/MS 分析了 ESAT-6/

CFP10 刺激的活动性结核病、潜伏结核病、非结核分枝杆菌肺部疾病患者的蛋白质组特征,发现 m7GpppN-mRNA 水解酶、多泡体蛋白 4a、血小板因子 4、C 反应蛋白(CRP)、 α -1-酸性糖蛋白 1、唾液酸结合 Ig 样凝集素 16 和维生素 K 依赖性蛋白 S 等 7 种有明显差异的蛋白质,它们有望成为诊断活动性结核感染、潜伏性结核病和非结核分枝杆菌肺部疾病的生物标志物。GROOTE 等^[15]运用多路复用的蛋白质组学分析,发现和验证了有望用于诊断活动性肺结核的 6 个血清蛋白质生物标志物(SYWC、kallistatin、complement C9、gelsolin、testican-2 和 aldolase C),并鉴定了潜伏性结核病感染的生物标志物(IL-2、MCP-2、IP-10、IFN- γ 、TNFSF14、MIG 和 granzyme B)^[16]。SONG 等^[17]使用多重高密度核酸可编程蛋白阵列,分析来自美国和南非的结核病合并 HIV 感染、结核病无 HIV 感染患者血清样本,鉴定了 8 个具有结核病生物标志物价值的蛋白质(Rv0054、Rv0831c、Rv2031c、Rv0222、Rv0948c、Rv285、Rv3405c 和 Rv3544c),并使用 ELISA 数据创建了可根据地域(美国或南非)和 HIV 感染状态区分患者的结核病状态分类器。WANG 等^[18]采用二维电泳结合基质辅助激

光解析电离飞行时间质谱,分析了肺结核患者治疗前尿液蛋白质组学特征,鉴定出 19 种差异表达蛋白质,其中甘露糖结合凝集素 2 和 α -胰蛋白酶抑制剂 H4 片段差异最为显著。TUCCI 等^[19]运用纳米液相色谱串联质谱提供了 33 种新的 O-糖基化蛋白的蛋白质组学发现,这些发现有望与病原体衍生生物标志物、毒力因子和候选疫苗的研究共同为研究结核分枝杆菌的生存策略提供线索。KUNDU 等^[20]采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱,分析了肺结核、糖尿病患者及合并糖尿病的肺结核患者的人外周血单核细胞的蛋白质组学特征,共鉴定出 18 个在结核病和糖尿病共病患者中具有差异表达的蛋白质,它们有望为结核病和糖尿病共同发病提供有效的生物标志物。LIU 等^[21]通过分析结核病患者和健康者尿液样本的蛋白质组学,发现 5 种蛋白质(P22352、Q9P121、P15151、Q13291 和 Q8NDA2)的组合对结核病诊断的准确性较高。

2.2 预测结核病感染状态的变化

不同个体感染结核分枝杆菌后病情进展及预后各不相同^[22]。大多数人感染结核分枝杆菌后机体能够完全清除进入人体的少量结核杆菌,一部分人会成为潜伏性结核感染(即体内有结核分枝杆菌存在但无结核病相关症状),只有 5%~10%的人 would 发展为活动性肺结核。结核感染进展的判断对结核病的控制至关重要,因此有必要找到敏感的生物标志物以监测结核感染的进展及预后^[23]。MATEOS 等^[24]用 LC-MS/MS 分析了活动性结核病患者及其家庭接触者(潜伏性结核感染和未感染接触者)唾液和痰液中蛋白质的特征,发现结核病患者不仅表现出与补体激活和炎症调节相关蛋白质(HPT、A1AGP1、A1AGP2、fibrinogen)的积累,而且还表现出碳水化合物和脂质代谢的失衡,而未感染接触者的唾液和痰液由参与苦味感知、防御病原体和先天免疫反应的蛋白质(几种基本的富含脯氨酸的蛋白质,胱抑素 S、D 和 N,碳酸酐酶 6,分泌卷曲相关蛋白 1)组成,表明了与先天免疫反应相关的过程在对抗感染的初始事件中的重要性。MATEOS 等^[25]还比较了活动性结核患者及其家庭接触者的血清蛋白质谱差异,发现活动性结核病患者血清蛋白质的特点是与补体激活、炎症和免疫反应调节相关蛋白质(CRP、HPT、A1AGP1、C9、DEF1、DEF1 和 SAA2-4)的积累,以及载脂蛋白 A 和血清转铁蛋白的减少,表明脂质转运和铁同化在疾病进展中的重要性。SUN 等^[26]用无标记定量蛋白质组学检测血浆,在肺结核患者中共鉴定出 31 种与潜伏性结核感染者相比差异表达蛋白质,并据此建立了由 α -1-抗胰凝乳蛋白酶、 α -1-酸性糖蛋白 1 和 E-钙黏蛋白组成的诊断模型。PENN-NICHOLSON 等^[27]用高度多重蛋白质组学分析了进展者(在随访 2 年内发展为结核病)和非进展者(在随访 2 年内保持健康)的血浆蛋白

质差异,发现进展者的 CRP 水平较高,肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平较低,并建立了一个可以将结核病诊断前 1~180 d 的进展者与非进展者区分的“5 蛋白质谱”(C9、IGFBP-2、CD79A、MXRA-7 和 NrCAM)。

2.3 监测结核病治疗效果

结核病的治疗原则为早期、规律、全程、适量、联合^[28],临床中结核病治疗的监测依赖于特定时间点的痰培养,但痰培养花费时间长,灵敏度低,基于血液的蛋白质生物标志物准确检测将提供一个更好的治疗监测方法^[29],大量研究表明,蛋白质组学方法有望为临床结核病的治疗效果监测提供新的生物标志物,有利于临床根据患者治疗反应及时调整治疗方案。KE-DIA 等^[30]运用液相色谱-高通量多路离子迁移率-质谱分析平台,定义了一个反映结核病治疗效果的综合宿主血清蛋白数据集,一组血清蛋白(TTHY、AFAM、CRP、RET4、SAA1、PGRP2 等)在治疗后发生明显变化,可以用于临床患者的治疗监测。JIANG 等^[31]使用二维液相色谱串联质谱比较分析了 2 个月强化治疗、未治疗的结核病患者和健康对照者的蛋白质谱,与未治疗的结核病患者和健康对照者相比,强化治疗的结核病患者补体成分 C7(CO7)、载脂蛋白 A-IV(APOA4)、载脂蛋白 C-II(APOC2)和血管紧张素原(ANGT)差异明显;强化治疗后痰阳性患者、痰阴性患者 CO7 和 ANGT 差异明显;由 APOC2、CO7 和 APOA4 组成的诊断模型可有效区分强化治疗的结核病患者、未治疗的结核病患者和健康对照者,ANGT 和 CO7 联合可以用于有效区分强化治疗后痰阴性和阳性结核病患者;因此,APOC2、CO7、APOA4 和 ANGT 可能是评估强化抗结核治疗疗效的潜在生物标志物。

2.4 在耐多药结核病研究中的应用

不规律的抗结核治疗、艾滋病的流行等多种原因导致结核耐药现象越来越频发。耐多药结核病对异烟肼和利福平这两种一线抗结核药均耐药^[32],其治疗成功率低,失败率和死亡率高^[33],是全球结核病控制的关注点。针对耐药性结核杆菌的研究将为进一步探索合适的耐多药结核病快速检测或针对耐药和敏感结核分枝杆菌株的药物靶点提供有价值的线索。CHEN 等^[34]运用液相分离与质谱分析确定了 3 个潜在的候选生物标志物(sCD14、PGLYRP2 和 FGA)来诊断耐多药结核病。为了鉴定在耐多药结核菌株中特异存在的蛋白,YARI 等^[35]用 MOLDI-TOF 分析耐多药结核菌株和敏感菌株的蛋白质组,发现了在敏感菌株中不存在的 8 种蛋白质(Rv2140c、Rv0009、Rv1932、Rv0251c、Rv2558、Rv1284、Rv3699 和 MMP),它们可用作设计耐药结核病疫苗或结核病快速检测的药物靶标或诊断标志物。

3 总结和展望

结核病目前仍是世界性的公共卫生问题,结核病

的正确诊断和有效治疗监测对结核病防治有重要意义。虽然近年来,大量关于蛋白质组学筛选结核病生物标志物的研究取得了一些进展,但是存在一些亟待解决的问题:(1)蛋白质组学检测技术(包括设备、数据库软件)和对人员操作熟练的要求,使临床检测成本大大增加,限制了它们的广泛使用,特别是在发展中国家;(2)标本采集标准、操作流程的不同均会造成结果的差异;(3)蛋白质组学筛选出来的蛋白质往往是高通量的,从大量的标志物中筛选稳定性好、灵敏度高且特异性好的蛋白质生物标志物也是一个挑战。虽然存在这些问题,但随着蛋白质组学技术的不断发展,相信在不久的将来,人们可以利用蛋白质组学为结核病乃至更多其他疾病建立有效可靠的蛋白质生物标志物。

参考文献

- [1] CHAKAYA J, KHAN M, NTOUMI F, et al. Global Tuberculosis Report 2020 -Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 113 (Suppl. 1):7-12.
- [2] LONG B, LIANG S Y, KOYFMAN A, et al. Tuberculosis: a focused review for the emergency medicine clinician[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(5):1014-1022.
- [3] TAHAN T T, GABARDO B M A, ROSSONI A M O. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2020, 96(Suppl. 1):99-110.
- [4] QI J Y, FAN W. Study on the value of molecular biology combined with liquid MGIT culture method in clinical examination of mycobacterium tuberculosis[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (8):9757-9763.
- [5] DONOVAN J, ANH THU D D, HOAN PHU N, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(3):299-307.
- [6] YONG Y K, TAN H Y, SAEIDI A, et al. Immune biomarkers for diagnosis and treatment monitoring of tuberculosis: current developments and future prospects[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:2789.
- [7] WALZL G, MCNERNEY R, PLESSIS N, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(7):e199-210.
- [8] YUAN H M, JIAN BO, ZHAO B F, et al. Recent advances in multidimensional separation for proteome analysis[J]. *Anal Chem*, 2019, 91 (1):264-276.
- [9] WASINGER V C, CORDWELL S J, CERPAPO LJAK A, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes; *Mycoplasma genitalium*[J]. *Electrophoresis*, 1995, 16(7):1090-1094.
- [10] PASCOVICI D, WU J X, MCKAY M J, et al. Clinically relevant post-translational modification analyses-maturing workflows and bioinformatics tools[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 20(1):16.
- [11] NAGAI S, WIKER H G, HARBOE M, et al. Isolation and partial characterization of major protein antigens in the culture fluid of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Infect Immun*, 1991, 59(1):372-382.
- [12] SONG S H, HAN M, CHOI Y S, et al. Proteomic profiling of serum from patients with tuberculosis[J]. *Ann Lab Med*, 2014, 34(5):345-353.
- [13] GARAY-BAQUERO D J, WHITE C H, WALKER N F, et al. Comprehensive plasma proteomic profiling reveals biomarkers for active tuberculosis [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (18): e137427.
- [14] TEKLU T, WONDALE B, TAYE B, et al. Differences in plasma proteomes for active tuberculosis, latent tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterial lung disease patients with and without ESAT-6/CFP10 stimulation[J]. *Proteome Sci*, 2020, 18(1):10.
- [15] GROOTE M A, STERLING D G, HRAHA T, et al. Discovery and validation of a six-marker serum protein signature for the diagnosis of active pulmonary Tuberculosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(10):3057-3071.
- [16] GROOTE M A, HIGGINS M, HRAHA T, et al. Highly multiplexed proteomic analysis of quantiferon supernatants to identify biomarkers of latent tuberculosis infection[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(2):391-402.
- [17] SONG L S, WALLSTROM G, YU X B, et al. Identification of antibody targets for tuberculosis serology using high-density nucleic acid programmable protein arrays[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2017, 16(Suppl. 1):277-289.

- [18] WANG J, ZHU X J, XIONG X K, et al. Identification of potential urine proteins and microRNA biomarkers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis patients[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1):63.
- [19] TUCCI P, PORTELA M, CHETTO C R, et al. Integrative proteomic and glycoproteomic profiling of *Mycobacterium tuberculosis* culture filtrate[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3):e0221837.
- [20] KUNDU J, BAKSHI S, JOSHI H, et al. Proteomic profiling of peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with tuberculosis and diabetes comorbidity-A pilot study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(11):e0233326.
- [21] LIU L G, DENG J H, YANG Q T, et al. Urinary proteomic analysis to identify a potential protein biomarker panel for the diagnosis of tuberculosis[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(8):1073-1083.
- [22] CADENA A M, FORTUNE S M, FLYNN J L, et al. Heterogeneity in tuberculosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(11):691-702.
- [23] WALLIS R S, PEPPARD T. Early Biomarkers and regulatory innovation in multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 (Suppl. 3):160-163.
- [24] MATEOS J, ESTÉVEZ O, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ Á, et al. High-resolution quantitative proteomics applied to the study of the specific protein signature in the sputum and saliva of active tuberculosis patients and their infected and uninfected contacts[J]. *J Proteomics*, 2019, 195:41-52.
- [25] MATEOS J, ESTÉVEZ O, GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ Á, et al. Serum proteomics of active tuberculosis patients and contacts reveals unique processes activated during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):3844.
- [26] SUN H S, LIPING PAN L P, JIA H Y, et al. Label-free quantitative proteomics identifies novel plasma biomarkers for distinguishing pulmonary tuberculosis and latent infection [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:1267.
- [27] PENN-NICHOLSON A, HRAHA T, THOMPSON E G, et al. Discovery and validation of a prognostic proteomic signature for tuberculosis progression: a prospective cohort study [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(4):e1002781.
- [28] ALEMU A, BITEW Z W, WORKU T. Poor treatment outcome and its predictors among drug-resistant tuberculosis patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 98:420-439.
- [29] OTTENHOFF T H M, ELLNER J J, KAUFMANN S H E. Ten challenges for TB biomarkers[J]. *Tuberculosis(Edinb)*, 2012, 92(Suppl. 1):17-20.
- [30] KEDIA K, WENDLER J P, BAKER E S, et al. Application of multiplexed ion mobility spectrometry towards the identification of host protein signatures of treatment effect in pulmonary tuberculosis[J]. *Tuberculosis(Edinb)*, 2018, 112:52-61.
- [31] JIANG T T, SHI L Y, CHEN J, et al. Screening and identification of potential protein biomarkers for evaluating the efficacy of intensive therapy in pulmonary tuberculosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2263-2270.
- [32] YARI S, TASBITI A H, GHANEI M, et al. Proteomic analysis of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by one-dimensional gel electrophoresis and charge chromatography[J]. *Arch Microbiol*, 2017, 199(1):9-15.
- [33] MONDONI M, SADERI L, SOTGIU G. Novel treatments in multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 59:103-115.
- [34] CHEN J, HAN Y S, YI W J, et al. Serum sCD14, PGLYRP2 and FGA as potential biomarkers for multidrug-resistant tuberculosis based on data-independent acquisition and targeted proteomics[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21):12537-12549.
- [35] YARI S, HADIZADEH TASBITI A, GHANEI M, et al. Proteomic analysis of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by one-dimensional gel electrophoresis and charge chromatography[J]. *Arch Microbiol*, 2017, 199(1):9-15.