DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210214

·生物新技术·

基于CD161的深度学习网络在活动性肺结核临床诊断中的应用

张惠华[1#]，陈骑[2#]，杨倩婷[2]，张明霞[2]，代友超[1]，蔡毅[1]，温志华[3]，陈文斌[3]，谭耀驹[4]，关平[4]，邓国防[2]，陈心春[1*]

（1. 广东省区域免疫与疾病重点实验室，深圳大学医学院病原生物学系，广东 深圳 518052；
2. 广东省深圳市第三人民医院，广东 深圳 518112；
3. 深圳大学医学部-粤北第二人民医院联合实验室，广东 韶关 512000；
4. 广州市胸科医院，广东 广州 510095）

【摘要】目的 探讨以细胞表面分子CD161为标识的流式检测技术的诊断价值，建立能区分痰涂片阴性肺结核、痰涂片阴性IGRA阳性/阴性的肺结核和肺炎患者的深度学习网络方法。**方法** 通过流式细胞术检测血液中淋巴细胞、单核细胞和CD161阳性淋巴细胞比例，利用深度学习网络建立分类模型。**结果** 深度学习网络测试结果显示，三群细胞比例均能很好区分痰涂片阴性肺结核与肺炎患者、痰涂片阴性IGRA阳性肺结核与肺炎患者、痰涂片阴性IGRA阴性肺结核与肺炎患者。**结论** 以CD161为标识的流式检测技术可作为辅助诊断技术，对痰涂片阴性、痰涂片阴性IGRA阳性/阴性的肺结核和肺炎患者进行初步区分，提高痰涂片阴性病人检出率，指导临床提前用药。

【关键词】活动性肺结核；肺炎；CD161；痰涂片；深度学习网络

中图分类号：R521，R446 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965(2021)02-0091-08

Application of deep learning network in clinical diagnosis of active pulmonary tuberculosis based on CD161

Zhang Huihua[1#], Chen Qi[2#], Yang Qianting[2], Zhang Mingxia[2], Dai Youchao[1], Cai Yi[1], Wen Zhihua[3], Chen Wenbin[3], Tan Yaoju[4], Guan Ping[4], Deng Guofang[2], Chen Xinchun[1*]

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Regional Immunity and Disease, Department of Pathogen Biology, School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518052, Guangdong, China;
2. Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, Guangdong, China;
3. Laboratory of Shenzhen University-Yuebei Second People's Hospital, Shaoguan 512000, Guangdong, China
4. Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, Guangdong, China)

【Abstract】Objective To explore the diagnostic value of cell surface molecule CD161 by flow cytometry technology, and to establish deep learning networks that can distinguish sputum smear-negative pulmonary tuberculosis, sputum smear-negative IGRA positive/negative pulmonary tuberculosis and pneumonia patients. **Methods**

基金项目：国家十三五科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”专题课题（2017ZX10201301）；国家自然科学基金面上项目（81772145）；深圳市学科布局项目（JCYJ20170412151620658）；广东省科技专项（Sqybey01）

通讯作者：陈心春（1970-），男，江西人，博士生导师，主要从事结核病细胞免疫发病机制/免疫诊断试剂研发研究。
E-mail：chenxinchun@szu.edu.cn
#为共同第一作者

The proportions of lymphocytes, monocytes and CD161-positive lymphocytes were detected by flow cytometry, and used to construct classification model using deep learning networks. **Results** The tests on the deep learning networks showed that the ratios of three cell populations were able to distinguish sputum smear-negative tuberculosis, sputum smear-negative IGRA-positive tuberculosis, and sputum smear-negative IGRA-positive tuberculosis from pneumonia patients. **Conclusion** Based on CD161-flow cytometry technique might be used as an auxiliary diagnostic method to make a preliminary distinction between sputum smear-negative, sputum smear-negative IGRA-positive/negative tuberculosis and pneumonia patients, to improve detection rate of sputum smear-negative tuberculosis patients and guide clinical treatment in advance.

【**Keywords**】Active pulmonary tuberculosis; Pneumonia; CD161; Sputum smear; Deep learning network

前言

结核病仍然是全球主要的公共卫生问题，特别是在发展中国家。造成结核病流行的现状有多个方面的原因，其中缺乏早期、快速的结核诊断技术是重要的原因之一[1]。结核菌涂片和培养是诊断结核的金标准[2, 3]，但涂片和培养的敏感性不超过30%和40%。分子生物学诊断技术Gene Xpert和干扰素-γ释放测定法（Interferon Gamma Release Assay, IGRA）虽然发展迅速，然而Gene Xpert受到痰样本获得的限制[4]。IGRA基于检测结核分枝杆菌特异性抗原刺激T细胞产生的γ-干扰素，以判断是否存在结核菌感染；检测样本易获得，但无法有效区分活动性结核与潜伏感染[5, 6]。此外，结核病人与其他肺炎症状非常相似，且大部分结核病人没有痰标本，或为痰涂片/痰培养阴性，也是造成临床诊断率不高的重要原因之一。因此，发展新的检测方法，提高痰涂片阴性结核的检出率仍然是当前的重要任务。

在前期的研究中，我们团队通过芯片和流式技术，比较不同类型的临床样本，从5 000多个分子中最终确定了表达最为稳定的CD161[7]。CD161（NKR-P1A）属于C型凝集素超家族，表达在天然的NK细胞和T细胞上[8, 9]。CD161表达在记忆性/功能性$CD4^+$T细胞[10]、$CD8^+$T细胞[11]、TCRγt T细胞、部分$CD3^+$胸腺细胞和Th17 $CD4^+$T细胞[12]。我们利用流式细胞术对不同类型的细胞表面分子和临床样本进行分析，发现结核患者CD161的表达水平显著低于健康对照和潜伏感染者，且能区分结核患者与其他两组人群[7]。在此基础上，我们收集痰涂片阴性、痰涂片阴性IGRA阳性/阴性的结核患者与其他肺炎患者血液样本进行检测，利用目前流行的深度学习网络建立分类模型，以探索CD161对痰涂片阴性、痰涂片阴性IGRA阳性/阴性的结核患者与肺炎患者的区分能力。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性研究在2018年1月至2020年10月于深圳市第三人民医院住院的肺结核患者（Tuberculosis，TB）442例、肺炎患者（Pneumonia，PN）336例（见图1A）。病人诊断根据中华医学会结核分会制定的《肺结核诊断和治疗指南》标准。入组标准：（1）活动性肺结核患者：年龄在18~65周岁；初次诊断为肺结核病并且尚未接受抗结核治疗，肺结核类型为继发性、空洞型和浸润型；无合并其他传染病、慢性疾病及自身免疫疾病。根据其微生物学检测结果和胸片结果筛选出442例痰涂片阴性患者（AFB^- TB）；根据IGRA结果进一步划分为IGRA阳性结核患者（$IGRA^+$ TB）304例，IGRA阴性结核患者（$IGRA^-$ TB）138例。（2）肺炎患者：肺炎病人结核菌涂片和培养均为阴性，细菌学检测证实有结核菌之外的细菌或真菌，结合临床症状、影像学及治疗性诊断等不支持结核菌的诊断。本研究所使用的病例经医院医学伦理委员会审核批准并取得所有患者知情同意并签署同意书。

1.2 方法

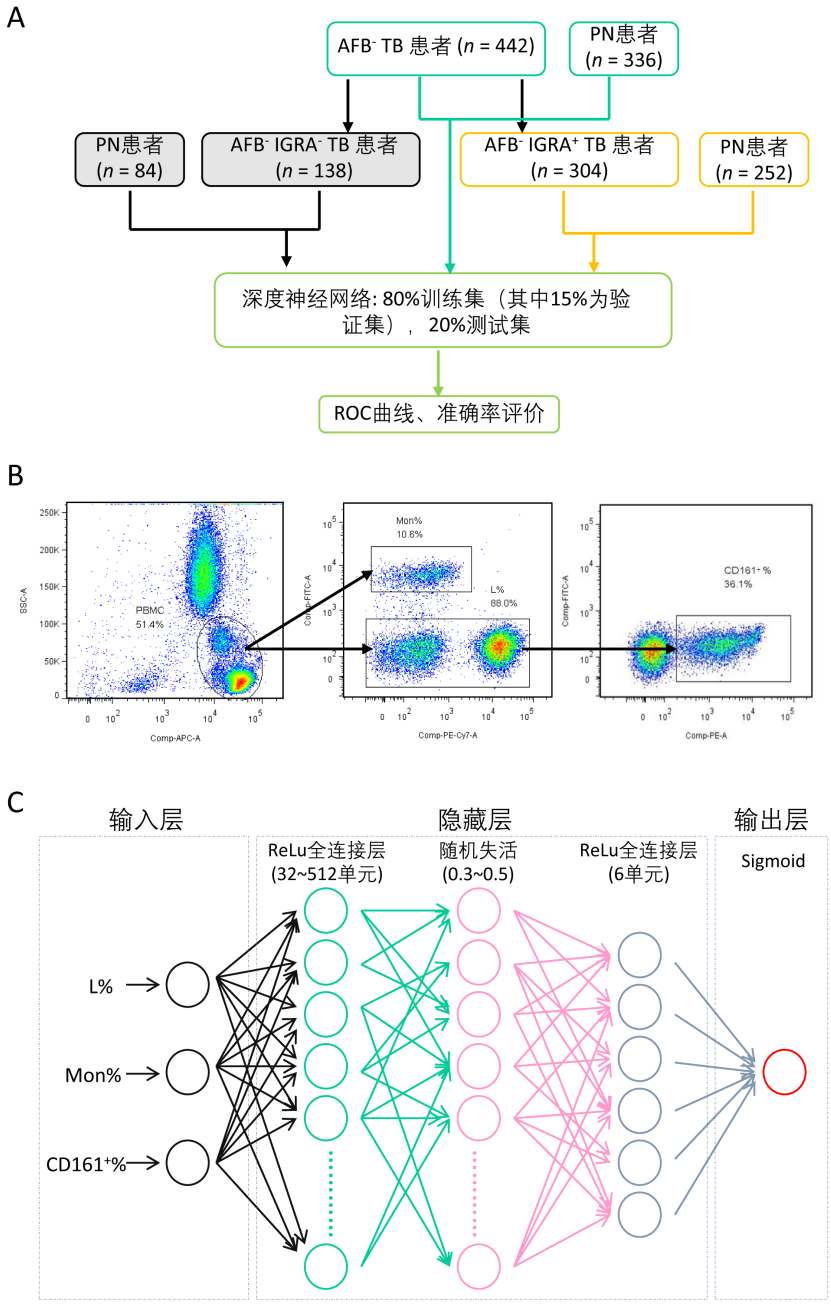
1.2.1 流式细胞检测方法及分析

流式染色试剂使用CD161检测试剂（深圳联合医学科技有限公司，货号R006），检测方法参考文献进行[7]，具体步骤为：收集新鲜采集的肝素锂抗凝血200 μL，转移至3 mL流式管中，分别加入CD45、CD64和CD161抗体，震荡均匀，在室温下避光孵育15 min。在上述离心管中加入1×1.2 mL红细胞裂解液，震荡均匀，室温下避光孵育5-10 min。待离心管内液体变清亮透明化，1 500 r/min离心5 min，将上层液体倒掉，并在干净的吸水纸上扣干。加入1×1.2 mL磷酸盐缓冲液，震荡均匀，1 500 r/min离心5 min，弃上清，并在干净的吸水纸上扣干。加

入1×200 μL磷酸盐缓冲液，震荡均匀，用流式检测仪（BD）进行检测。流式结果用软件FlowJo进行分析：分别圈出单核细胞（$CD45^+$ $CD64^+$）、淋巴细胞（$CD45^+$ $CD64^-$）、$CD161^+$细胞（$CD45^+$ $CD64^-$ $CD161^+$），最后得出单核细胞比例（Mon%）、淋巴细胞比例（L%）和表达$CD161^+$细胞比例（$CD161^+$%）（见图1B）。

1.2.2 深度学习网络构建和验证

获得的三群细胞比例数据集需进行中心化和标准化预处理。根据深度学习网络模型的训练机制，将预处理后的数据集按照4∶1的比例随机划分为训练集和测试集，以拟合出网络模型对该数据的最佳性能。其中，自动调参和模型构建过程中，训练集将随机划分20%作为模型验证集；最后用测试集对模型性能测试，模型默认以0.5为判断值，即每个样本预测概率值≥0.5为结核，否则为肺炎。模型性能评判指标包括ROC曲线、准确率、敏感性、特异性等。



A：样本筛选和分析流程图；B：流式细胞术划分细胞群示意图，PBMC：外周血单核细胞；Mon%：单核细胞比例；L%：淋巴细胞比例；$CD161^+$%：表达$CD161^+$细胞比例；C：文中所用4层深度学习网络示意图。

图1 分析流程图和深度学习网络示意图

深度学习网络的构建用TensorFlow的Keras库，建立4层序贯式神经网络（见图1C）。输入层为3个维度，即Mon%、L%和CD161^{+}%；隐藏层包括3层全连接层，激活函数均为修正线性单元（ReLu），其中第二层为随机失活droupout层；最后一层为输出层，激活函数为sigmoid，优化器为Adam，输出类别为TB或PN。模型设定为自动调参（kerastuneR库），次数为10次；调整参数包括：第1层维度为32～512，第2层droupout随机失活30%～50%神经元，输出层学习率为1E-5～1E-3（见表1）。

1.2.3 统计学分析

本研究所涉及统计学分析均用R语言进行处

表1 三群细胞比例分别区分的神经网络自动调参参数

Trials	Units	Dense_dropout	Learning_rate	Best_step	Score
AFB^{-} TB vs PN					
1	352	0.31	1.00E-05	0	0.70
2	480	0.49	1.00E-05	0	0.72
3	128	0.48	1.00E-04	0	0.71
4	224	0.48	1.00E-03	0	0.85
5	288	0.36	1.00E-05	0	0.72
6	256	0.36	1.00E-05	0	0.67
7	288	0.40	1.00E-04	0	0.70
8	128	0.34	1.00E-03	0	0.89
9	384	0.35	1.00E-05	0	0.69
10	288	0.47	1.00E-03	0	1.01
AFB^{-} IGRA^{+} TB vs PN					
1	64	0.35	1.00E-03	0	0.39
2	64	0.42	1.00E-04	0	0.53
3	256	0.33	1.00E-04	0	0.41
4	64	0.34	1.00E-03	0	0.39
5	256	0.42	1.00E-04	0	0.37
6	288	0.37	1.00E-05	0	0.60
7	256	0.45	1.00E-04	0	0.47
8	256	0.43	1.00E-05	0	0.65
9	512	0.42	1.00E-04	0	0.47
10	224	0.32	1.00E-04	0	0.40
AFB^{-} IGRA^{-} TB vs PN					
1	96	0.37	1.00E-04	0	0.81
2	192	0.30	1.00E-04	0	0.73
3	352	0.44	1.00E-04	0	0.69
4	224	0.38	1.00E-03	0	0.75
5	288	0.46	1.00E-03	0	0.79
6	416	0.47	1.00E-05	0	0.70
7	352	0.46	1.00E-05	0	0.80
8	384	0.36	1.00E-04	0	0.72
9	288	0.43	1.00E-04	0	0.74
10	192	0.32	1.00E-04	0	0.72

Trials：调参次数；Units：维度；Dense dropout：随机失活神经元；Learning rate：学习率；Best step：最优步骤；Score：准确率。

理。入组患者基线情况比较采用卡方检验；各组样本间三群细胞比例比较采用Wilcoxon检验。检验结果以$P < 0.05$为具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者基线情况

入组患者基本信息见表2，包括AFB⁻ TB组442例和PN组336例。两组平均年龄分别为41±18岁和47±17岁，无统计学差异（$P = 0.52$）；活动性结核患者年龄大部分为21~40岁，肺炎患者则21~60岁居多；两组均为男性患者多于女性患者。IGRA阳性和阴性数量分别为304例和138例，阳性率为68.78%。除了痰涂片和IGRA外，部分活动性结核患者进行了结核分枝杆菌DNA（TB-DNA）和痰培养检查：TB-DNA阳性和阴性数量分别为110例和102例，阳性率为51.89%；痰培养阳性和阴性数量分别为238例和111例，阳性率为68.19%。

2.2 三群细胞比例区分AFB⁻ TB和PN患者

表2 AFB⁻ TB和PN患者的基本特征

	AFB⁻ TB	PN	χ^2	P
样本数	442	336		
年龄				
平均值±标准差	41±18	47±17	0.41	0.52
<20	21	19		
21-40	230	113		
41-60	109	109		
>60	82	94		
性别				
男	268	216	5.59	1.81E-02
女	174	119	10.32	1.31E-03
TB-DNA				
阳性	110	0		
阴性	102	120		
阳性率	51.89%			
痰培养				
阳性	238	0		
阴性	111	148		
阳性率	68.19%			
IGRA				
阳性	304			
阴性	138			
阳性率	68.78%			
三群细胞比例				
L%	70.61±12.03	73.78±13.33	0.07	0.79
Mon%	26.33±11.45	25.94±11.89	0.00	0.96
CD161⁺%	29.31±8.88	28.94±11.43	0.00	0.96

P：卡方检验；AFB⁻ TB：痰涂片阴性肺结核患者；PN：肺炎患者。

三群细胞比例在AFB⁻ TB和PN患者中的情况见表2和图2A，从图2A中可看出AFB⁻ TB组中L%和Mon%分布比较分散，CD161⁺%不太均匀（中间集中两头小）；PN组中则三群细胞比例都很不均匀。与PN患者相比，AFB⁻TB组中Mon%和CD161⁺%稍高，L%稍低（见表2），在两组患者中三群细胞比例均无统计学差异，P值分别为0.79，0.96和0.96。

通过在训练集上构建深度学习网络（见表1），并在测试集上测试，结果可见网络能很好区分AFB⁻TB和PN患者（见图2B），准确率为0.88（0.82，0.93）、敏感性为0.99（0.92，1.00）、特异性为0.81（0.71，0.88）；阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）分别为0.8（0.69，0.88）、0.99（0.93，1.00）；精确率和F1值分别为0.80和0.88（见表3）。此外，AFB⁻ TB组中有238例痰培养为阳

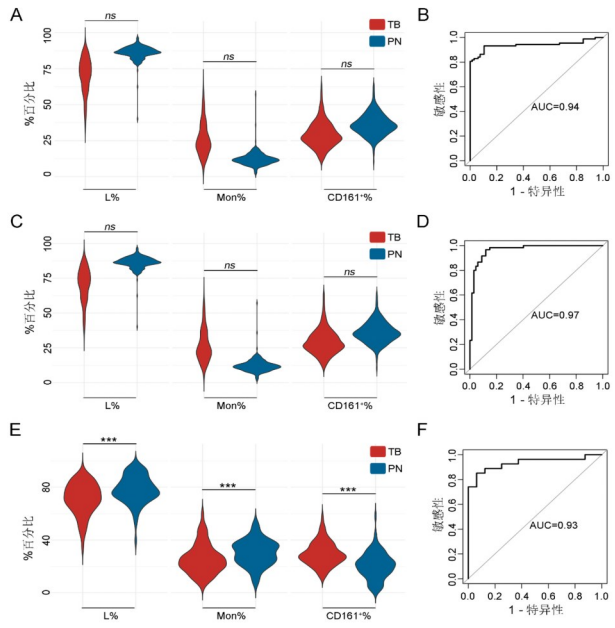
性（Culture$^+$）、110例TB-DNA阳性（TB-DNA$^+$）、304例IGRA阳性（IGRA$^+$）、138例为IGRA阴性（IGRA$^-$），分别把这三群患者的三群细胞比例输入模型进行预测，预测正确率分别为0.82（194/238）、0.78（80/110）、0.81（247/304）和0.8（111/138）（见图3）。结果显示通过深度学习网络分别区分三组结核病人与肺炎病人的效率基本一致。

2.3 三群细胞比例区分IGRA$^+$ TB、IGRA$^-$TB和PN患者

为了检测三群细胞比例在不同亚组中的表现，我们把442例AFB$^-$ TB患者分为AFB$^-$ IGRA$^+$ TB组和AFB$^-$ IGRA$^+$ TB组，并分别与PN组比较。从图2C中可看出AFB$^-$ IGRA$^+$ TB组中L%和Mon%分布比较分散，CD161$^+$%不太均匀。两组间三群细胞比例均没有统计学差异（ns：$P>0.05$）。通过在训练集上构建深度学习网络（见表1），并在测试集上测试，结果可见网络能很好区分AFB$^-$ IGRA$^+$ TB和PN患者（见图2D），准确性为0.90（0.83，0.94）、敏感性为0.96（0.87，0.99）、特异性为0.83（0.71，0.92）；阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）

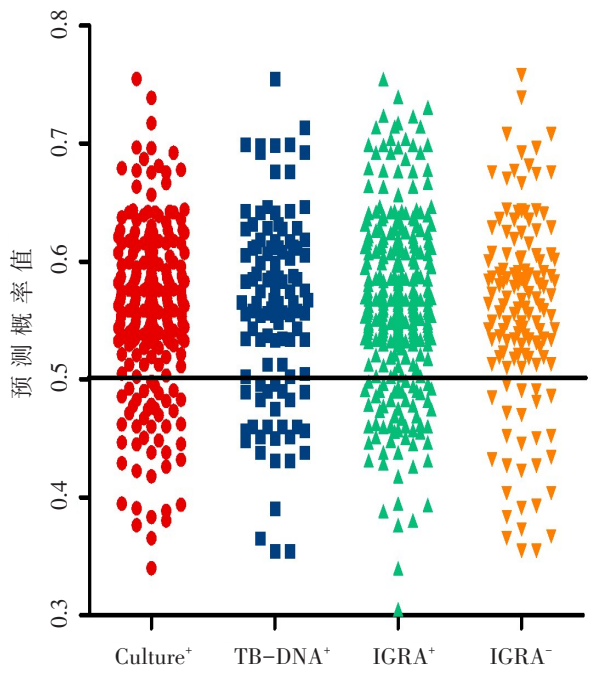
表3 三群细胞比例分别区分AFB$^-$ IGRA$^+$ TB、AFB$^-$ IGRA$^-$ TB和PN患者的深度学习网络评价指标值

	AFB$^-$ TB vs. PN	AFB$^-$ IGRA$^+$ TB vs. PN	AFB$^-$ IGRA$^-$ TB vs. PN
准确率	0.88 (0.82, 0.93)	0.90 (0.83, 0.94)	0.86 (0.72, 0.95)
敏感性	0.99 (0.92, 1.00)	0.96 (0.87, 0.99)	0.94 (0.70, 1.00)
特异性	0.81 (0.71, 0.88)	0.83 (0.71, 0.92)	0.81 (0.62, 0.94)
阳性预测率	0.80 (0.69, 0.88)	0.86 (0.77, 0.93)	0.75 (0.51, 0.91)
阴性预测率	0.99 (0.93, 1.00)	0.94 (0.84, 0.99)	0.96 (0.78, 1.00)
精确率	0.80	0.86	0.75
F1值	0.88	0.91	0.83



三群细胞在AFB$^-$ TB和PN组中的分布图及深度学习网络在测试集上测试的ROC曲线图见图2A-B。三群细胞在AFB$^-$ IGRA$^+$ TB和PN组中的分布图及深度学习网络在测试集上测试的ROC曲线图见图2C-D。三群细胞在AFB$^-$ IGRA$^-$ TB和PN组中的分布图及深度学习网络在测试集上测试的ROC曲线图见图2E-F。***：$P<0.001$；ns：$P>0.05$。

图2 三群细胞比例分别区分AFB$^-$ TB、AFB$^-$ IGRA$^+$ TB、AFB$^-$ IGRA$^-$ TB和PN患者



模型默认以0.5作为阈值，即预测概率值≥0.5判断为结核，否则为肺炎。Culture$^+$：痰培养阳性；TB-DNA$^+$：结核菌DNA阳性；IGRA$^+$：IGRA阳性；IGRA$^-$：IGRA阴性。

图3 深度学习网络对痰培养、TB-DNA和IGRA阳性、IGRA阴性患者的预测结果

分别为0.86（0.77，0.93）、0.94（0.84，0.99）；精确率和F1值分别为0.86和0.91（见表3）。

而对于AFB⁻ IGRA⁺ TB组，从图2E中可看出其三群细胞比例分布都很不均匀，且两组间的三群细胞比例均有统计学差异（***：$P < 0.001$）。通过在训练集上构建深度学习网络（见表1），并在测试集上测试，结果可见网络也能区分AFB⁻ IGRA⁻ TB和PN患者（见图2F），准确性为0.86（0.72，0.95）、敏感性为0.94（0.70，1.00）、特异性为0.81（0.62，0.94）；阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）分别为0.75（0.51，0.91）、0.96（0.78，1.00）；精确率和F1值分别为0.75和0.83（见表3）。

3 讨论

人工智能（Artificial Intelligence，AI）技术在结核诊断中的应用可能能够为低收入国家或地区提供准确和快速的检测手段[13]。研究人员尝试通过组合不同的标志物来建立分类模型：如通过铁相关指标铁离子、铁蛋白和转铁蛋白建立神经网络模型（NNET），区分肺结核及其他类型（健康人群、潜伏感染、治愈结核患者和单纯肺炎）[14]。有文献报道某些参与调节机体先天性和适应性免疫应答的MicroRNAs也是潜在的诊断标志物[15]，利用四个microRNAs的组合（miR-150、miR-21、miR-29c和miR-194）建立支持向量机（SVM）模型，从健康和潜伏感染人群中成功区分活动性结核患者[16]。

随机森林算法由于其抗过拟合（Over-fitting，偏差-方差权衡）能力在各领域中应用非常广泛[17]。目前临床上所用三群细胞的诊断模型即为随机森林模型（深圳联合医学科技有限公司，RF模型）。然而，随着应用科室和检测人群范围的扩大，我们发现RF难以区分肺炎患者和/或合并感染的人群、或被错误地归到结核患者中。即模型的泛化能力（Generalization，对未知数据的预测能力）和鲁棒性（Robustness，噪声干扰下维持自身性能的特性）下降，过拟合（Over-fitting，不能很好的归类未知数据）现象上升。猜测原因在于构建RF模型时的训练集来自健康人群、无其他疾病的潜伏感染人群，以及活动性肺结核患者（包括菌阳、菌阴肺结核）。临床就诊的患者类型则非常复杂，包括合并肺炎的潜伏感染、病毒和其他细菌感染性肺炎、慢性阻塞性肺疾病、支气管疾病等，这些病人炎症反应与活动性结核患者非常相似，临床上常常难以区分（特别是菌阴结核患者），这些非特异性干扰导致RF的泛化能力不足。而作为机器学习的分支，深度学习网络在复杂问题上更具优势，且不需要太关注特征工程（Feature Selection）相关工作[13]。因此，我们收集了痰涂片阴性肺结核和肺炎患者，并尝试利用深度学习网络，来比较三群细胞比例在痰涂片阴性肺结核和肺炎患者中的差别。从单独每群细胞比例看出，L%和Mon%两群细胞在AFB⁻ IGRA⁺和AFB⁻ IGRA⁻肺结核分布差别明显较大，提示患者体内结核菌数量的多少与淋巴细胞和单核细胞的数量有关；相比CD161⁺%则几乎一致，侧面说明了表达CD161的T细胞或许与结核菌免疫有关系。

深度神经网络结果显示，不管是AFB⁻ IGRA⁺ TB、AFB⁻ IGRA⁻ TB，三群细胞比例均能很好区分肺结核与肺炎患者。但目前所用训练集数量还不足够多，且仍存在部分感染或非感染性疾病引起的炎症产生的非特异性影响。下一步，我们将结合目前新型结核标记物的探索，通过增加结核特异标记物和炎症相关的指标，提高模型对活动性结核的特异性，降低机体炎症反应引起的非特异性干扰；同时收集更多的样本对模型进行优化，以提高模型的泛化能力和鲁棒性。

综上所述，以CD161为标识的流式检测技术可作为辅助诊断技术，对痰涂片阴性、IGRA阳性/阴性的肺结核和肺炎患者进行初步区分，提高临床上活动性肺结核患者的检出率，指导临床提前用药。

参考文献

[1] FURIN J, COX H, PAI M. Tuberculosis[J]. Lancet, 2019, 393(10181): 1642-1656.

[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] 《中国防痨杂志》编辑委员会. 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] 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): e199-e210.

[5] SUÁREZ I, FÜNGER S M, KRÖGER S, et al. The diagnosis and treatment of tuberculosis[J]. Dtsch Arztebl Int, 2019, 116(43): 729-735.

[6] 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.

[7] YANG Q T, XU Q, CHEN Q, et al. Discriminating active tuberculosis from latent tuberculosis infection by flow cytometric measurement of CD161-expressing T cells[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 17918.

[8] KURIOKA A, COSGROVE C, SIMONI Y, et al. CD161 defines a functionally distinct subset of pro-inflammatory natural killer cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 486.

[9] SULIMAN S, GELA A, MENDELSOHN S C, et al. Peripheral blood mucosal-associated invariant T cells in tuberculosis patients and healthy Mycobacterium tuberculosis-exposed controls[J]. J Infect Dis, 2020, 222 (6): 995-1007.

[10] YANG R, PENG Y, PI J, et al. A CD4+CD161+ T-cell subset present in unexposed humans, not Tb patients, are fast acting cells that inhibit the growth of intracellular mycobacteria involving CD161 pathway, perforin, and IFN-γ/autophagy[J]. Front Immunol, 2021, 12: 599641.

[11] POMAZNOY M, KUAN R, LINDVALL M, et al. Quantitative and qualitative perturbations of CD8(+) MAITs in healthy *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals[J]. Immunohorizons, 2020, 4(6): 292-307.

[12] KONDURI V, OYEWOLE-SAID D, VAZQUEZ-PEREZ J, et al. CD8(+)CD161(+) T-cells: cytotoxic memory cells with high therapeutic potential[J]. Front Immunol, 2021, 11: 613204.

[13] KULKARNI S, JHA S. Artificial intelligence, radiology, and tuberculosis: a review[J]. Academic Radiology, 2020, 27(1): 71-75.

[14] DAI Y, SHAN W S, YANG Q T, et al. Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Thorax, 2019, 74(12): 1161-1167.

[15] SINIGAGLIA A, PETA E, RICCETTI S, et al. Tuberculosis-associated microRNAs: from pathogenesis to disease biomarkers[J]. Cells, 2020, 9(10): 2160.

[16] LATORRE I, LEIDINGER P, BACKES C, et al. A novel whole-blood miRNA signature for a rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2015, 45(4): 1173-1176.

[17] TUŠAR T, GANTAR K, KOBLAR V, et al. A study of overfitting in optimization of a manufacturing quality control procedure[J]. Applied Soft Computing, 2017, 59: 77-87.

［收稿日期］2020-12-15

征 稿 启 事

《生物医学转化》杂志2020年7月3日经国家新闻出版署批准创办，国际标准连续出版物号为：ISSN 2096-8965；国内统一刊号：CN 62-1281/R。季刊，国内公开发行。杂志定位为全国生物医学与产业转化领域高端专业性学术刊物。办刊宗旨：刊载生物基础研究、临床研究、生物治疗、生物药物研发、临床转化领域新成果、新方法、新技术，促进学术交流，推进生物医学发展与临床转化，服务健康中国战略实施。常设栏目：述评、专题、综述、论著、临床与转化医学、生物新技术、简讯等。

来稿务求论点明确，论据可靠，数据准确，文字精炼。附详细规范的中英文摘要，中英文题目应力求简练，名词术语规范；使用法定的计量单位，基因符号为斜体；插图清晰；表格为三线表；按顺序编码制准确引用参考文献，年卷期齐全，尽量引用近5年内的文献。

来稿须是独立取得的原创性成果，享有自主知识产权，无抄袭问题，未一稿多投。作者署名应按贡献大小顺序排列，由全体作者在投稿前确定，编排过程中不应再改动。

来稿以人或动物为试验研究对象时，作者应说明其遵循的程序是否符合伦理学标准并得到伦理委员会的批准，同时提供伦理委员会批件。

投稿方式：

邮箱：swyxzh@lzu.edu.cn

电话：0931-8943970

网址：http://swyxzh.ijournals.cn