

# KLF2、GBP5、DUSP3在结核病中的研究进展

任 恪<sup>1\*</sup>, 刘思谨<sup>1</sup>, 李建英<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>西安市胸科医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月2日

## 摘 要

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染的一种慢性呼吸道传染病, 给社会经济及公众健康带来了巨大威胁, 目前仍是全球传染病的重大挑战, 现阶段结核病诊断及疗效监测主要依赖结核分枝杆菌培养及影像学, 但其存在明显缺陷, 发展基于非痰样本的结核病诊断和疗效监测技术可能是有效的解决方案, 近年来发现Krüppel样转录因子2 (Krüppel-Like transcription Factor 2, KLF2)、鸟苷酸结合蛋白5 (Guanylate-Binding Protein 5, GBP5)及双特异性磷酸酶3 (Dual Specificity Phosphatase 3, DUSP3)是与结核病密切相关的宿主转录标志物, 其在结核病诊断与疗效评估方面有很大潜力, 本文就KLF2、GBP5、DUSP3在结核病发生发展中相关机制、诊断价值、疗效监测等方面进行综述, 为结核病的精准防控及新型诊疗策略开发提供参考。

## 关键词

结核病, KLF2, GBP5, DUSP3

# Research Progress of KLF2, GBP5 and DUSP3 in Tuberculosis

Ke Ren<sup>1\*</sup>, Sijin Liu<sup>1</sup>, Jianying Li<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an Chest Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 2, 2026

## Abstract

Tuberculosis (TB) is a chronic respiratory infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 任恪, 刘思谨, 李建英. KLF2、GBP5、DUSP3 在结核病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 307-314. DOI: 10.12677/acm.2026.1693049

(Mtb), which poses a severe threat to socioeconomic development and public health and remains a major global challenge in infectious disease control. At present, mycobacterial culture and imaging examinations serve as the primary tools for TB diagnosis and therapeutic response monitoring, yet both methods possess prominent limitations. Developing diagnostic and therapeutic monitoring techniques based on non-sputum specimens may provide an effective alternative strategy. In recent years, Krüppel-like transcription factor 2 (KLF2), guanylate-binding protein 5 (GBP5), and dual specificity phosphatase 3 (DUSP3) have been identified as host transcriptional biomarkers closely associated with tuberculosis, exhibiting great potential for TB diagnosis and therapeutic efficacy evaluation. This review systematically summarizes the research progress regarding KLF2, GBP5 and DUSP3, including their molecular mechanisms underlying TB pathogenesis, diagnostic performance, and capacity for therapeutic response monitoring, so as to offer evidence and insights for precise prevention and control of tuberculosis as well as the development of novel diagnostic and therapeutic regimens.

## Keywords

Tuberculosis, Krüppel-Like Transcription Factor 2 (KLF2), Guanylate-Binding Protein 5 (GBP5), Dual Specificity Phosphatase 3 (DUSP3)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结核病在全球范围内构成重大健康挑战,是单一传染源导致死亡的主要原因[1],现有诊断工具包括痰涂片抗酸染色、结核分枝杆菌培养、分子生物学检测、影像学、免疫学等,均依赖痰液或病变部位标本,且各有局限,如标本获取难、细菌载量检测下限高、结果等待周期长等明显局限性,痰液的质量对检测结果也有很大影响[2],因此目前亟需一个快速、方便、可重复性好、特异度及敏感度高的诊断及疗效监测指标。WHO 提出优先发展基于非痰样本的结核病诊断技术[3],近年来,已有多种血液宿主转录标志物被证实在结核病诊断及疗效监测中有潜在价值,有望弥补上述缺陷, Sweeney [4]等研究人员通过对全球 10 个国家的公共数据集进行综合多队列分析,最终发现 KLF2、GBP5、DUSP3 三基因可用于活动性结核病的诊断,后续多项研究也表明三基因在结核病疗效监测等方面有较大应用前景,本文就三基因与结核感染相关机制及其临床价值予以总结。

## 2. KLF2 与结核病

Krüppe 样转录因子(KLFs)指含有 DNA 结合区的锌指蛋白类转录因子,迄今为止,已发现该家族的 18 个成员,被统一命名为 KLF1~KLF18 [5]。KLF2 是 KLFs 家族的一员,其在单核/巨噬细胞等各种免疫细胞及内皮细胞中广泛表达,是维持免疫稳态及血管完整性的核心调节因子[6]。结核病的病理核心为结核分枝杆菌感染引发的慢性炎症与组织损伤, NF- $\kappa$ B 是炎症反应过程中的关键转录因子,其可诱导促炎因子如 IL-1、IL-8 及趋化因子的表达,从而加剧免疫细胞浸润与组织破坏,研究表明, KLF2 通过竞争性结合 NF- $\kappa$ B 的共激活因子 p300/PCAF 抑制 NF- $\kappa$ B 的转录活性,减少促炎基因的过度表达,同时通过降低组蛋白 H3K9 和 H4K8 的乙酰化水平抑制过度炎症反应[7]。单核细胞和巨噬细胞是结核分枝杆菌感染后的主要应答细胞,其活化、分化及吞噬功能直接影响感染结局。KLF2 是单核细胞静息状态的维持因子,当单核细胞活化或分化为巨噬细胞时其表达下调,而其过表达时可抑制单核细胞的活化、减少吞噬功能,

并抑制单核细胞向巨噬细胞分化[8]。KLF2 也是巨噬细胞活化的负向调控因子,其缺失会增强巨噬细胞向炎症部位的募集并促进巨噬细胞释放促炎因子[9],目前虽无明确报道 KLF2 与结核病相关机制研究,但综上我们猜测 KLF2 可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 介导的炎症、调控免疫细胞功能等途径在结核病发展中起抗炎及免疫平衡等作用。

KLF2 在结核病中的具体调控机制仍有待深入研究,但其在结核病的潜在应用价值已引发了广泛关注。Nakiboneka [10]等人在评估全血宿主转录标志物(TM)在诊断潜伏性结核感染(LTBI)的研究中发现,与 HIV 阴性健康对照组(HC)相比,在 LTBI 个体(其中包括部分 IGRA 阴性的暴露者)中有 11 种 TM 的表达明显受到抑制,其中 ZNF296 和 KLF2 的表达下调与 LTBI 密切相关,且成功的将 LTBI 与 HC 区分,其诊断效能可能优于传统的 IGRA 检测,表明 TM 可能是比 IGRA 更敏感的 LTBI 诊断生物标志物。Siqu Zhang [11]等人整合了来自全球肺结核患者的 5 套血液 RNA 测序数据集,筛选出结核病患者与健康对照组差异基因,并基于小规模临床样本,鉴定出 3 组基因标志物组合,每组均包含 2 个上调基因(FCGR1A、BATF2 或 GBP5)与 1 个下调基因(KLF2),其中, KLF2 作为不同组合中核心的下调基因,在不同队列中表现出良好的筛查效能,其性能接近 WHO 对分诊试验的最低基准要求。

### 3. GBP5 与结核病

鸟苷酸结合蛋白(GBPs)是一类由干扰素(IFN)诱导的鸟苷三磷酸(GTP)酶,目前共发现 7 种亚型(GBP1~GBP7) [12]。作为 GTP 酶家族成员之一, GBP5 在宿主对抗多种病原微生物感染的固有免疫中发挥核心作用,是机体重要的免疫分子。当人体受结核分枝杆菌感染后,细胞免疫为机体主要的免疫保护机制,相关研究显示在结核感染人群中 GBP5 的转录水平明显高于健康对照组[13],作为巨噬细胞中干扰素诱导的刺激基因,其高表达可能反映了结核分枝杆菌感染人体后固有免疫的激活,这一过程可能依靠调控炎症小体的活化来发挥作用。有研究从细胞水平、动物模型以及分子相互作用验证 GBP5 的功能,提出 GBP5 通过 GTPase 活性及与 NLRP3 的相互作用,促进特定刺激下的 NLRP3 炎症小体组装,增强对细菌感染的免疫应答[14]。

虽然 GBP5 是宿主抗结核免疫应答的关键效应分子,但其在结核病中的具体分子机制仍未系统研究,目前大多数研究从生物信息水平上探究其对结核病的临床价值。Alisha Anasri [15]等人整合分析了 6 个微阵列数据集,筛选出活动性结核病患者与健康对照之间的差异表达基因(DEGs),共获得 1728 个 DEGs (906 个上调,822 个下调),通过进一步分析,鉴定出 5 个枢纽基因(hub genes): STAT1、GBP5、GBP1、FCGR1A 和 BATF2,基因本体论和通路富集分析显示,这些基因主要参与干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )信号通路,与宿主的免疫反应相关。Xiangyang Yao [16]等人在探讨全血中 GBP5 蛋白水平在活动性肺结核(ATB)诊断中的价值研究中纳入 470 名疑似结核病患者,其中 232 例确诊为 ATB,238 例为非结核病患者,通过自主研发的 ELISA 方法检测全血 GBP5 蛋白水平,并与干扰素- $\gamma$  释放试验(IGRA)进行比较,结果显示 ATB 患者的 GBP5 蛋白水平显著高于非结核病患者,其诊断 ATB 的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.76,敏感度和特异度分别为 78.02%和 66.81%。与 IGRA 联合使用时,在 63.83%的疑似患者中诊断准确率达 88.52%,阳性预测值为 89.57%,阴性预测值为 87.59%,表明全血 GBP5 蛋白在诊断活动性肺结核有较大潜力。一项首次评估全血中 GBP5、DUSP3 和 KLF2 三基因在结核性脑膜炎中的诊断价值研究发现,结核性脑膜炎患者 GBP5 基因表达水平显著高于其他脑部感染,而 DUSP3 和 KLF2 的表达则未见显著差异。在诊断效能方面,单独应用 GBP5 的受试者工作特征曲线下面积为 0.74 (95% CI: 0.67~0.81),略优于基于三基因的结核评分模型,进一步分析显示, HIV 阳性患者的 GBP5 表达水平及结核评分均显著升高,在该亚组人群中, GBP5 单独诊断的效能更高(AUC = 0.86, 95% CI: 0.80~0.93),提示其在免疫功能受损人群中可能具有更好的临床应用价值[17]。

#### 4. DUSP3 与结核病

双特异性磷酸酶 3 (Dual-Specificity Phosphatase 3, DUSP3), 又名 VH1 相关磷酸酶(Vaccinia H1related Phosphatase, VHR), 属于双特异性酪氨酸磷酸酶家族, 是一种调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化的非典型调节因子, 于 1992 年首次在哺乳动物中发现的一个双特异性磷酸酶[18]。相关研究表明, DUSP3 在免疫应答与炎症反应调控、血管生成、血栓形成、止血、维持基因组稳定性等过程中具有至关重要的作用[19]。DUSP3 在巨噬细胞和单核细胞中广泛表达, 主要靶向 ERK1/2、p38、JNK 等丝裂原活化蛋白激酶, 可通过去磷酸化使其失活[20]。ATB 患者外周血 DUSP3 表达显著升高, 且与疾病严重程度正相关, 是 Sweeney3 诊断标志物之一。MAPK 通路对巨噬细胞活化、炎症因子的产生至关重要, 当结核分枝杆菌感染巨噬细胞后, MAPK 通路快速激活, DUSP3 作为负反馈调节因子, 可能通过催化结构域结合 MAPK 通路相关分子的磷酸化位点, 直接去磷酸化抑制其激酶活性, 从而避免炎症风暴导致组织损伤。同时, 相关研究表明, DUSP3 可能通过去磷酸化 STAT3 等转录因子, 影响巨噬细胞的存活及其自噬过程[21][22], 自噬是细胞清除病原体的重要机制, 我们猜测 DUSP3 对其调控可能直接影响巨噬细胞杀灭结核分枝杆菌的能力。目前 DUSP3 作为结核病宿主转录标志物相关研究较充分, 但在结核病中的具体调控机制仍有待深入阐明。

#### 5. KLF2、GBP5、DUSP3 与结核病

KLF2、GBP5 和 DUSP3 三基因可能是通过共同作用来调控结核病发生发展, 综上所述, 我们猜测当 MTB 感染人体后, 强烈的 IFN- $\gamma$  信号被激活, 导致大量的抗结核效应分子如 GBP5 表达上调来清除病原体, 但 GBP5 介导的强烈炎症反应在杀死细菌的同时也可能损伤组织, 这时上调的 DUSP3 通过去磷酸化作用抑制 MAPK 信号通路, 从而避免过度炎症反应。在健康状态下, KLF2 维持着免疫细胞的静息状态, 一旦发生结核感染, 为了允许免疫细胞活化并迁移到感染部位, 机体需要下调 KLF2 的表达, 为 GBP5 等促炎因子创造作用条件。

但目前尚无充分研究证明上述三基因在结核病发展过程中相互作用的具体机制, 当前研究主要集中在三基因作为宿主转录标志物在结核病诊断与治疗监测等方面的效能。起初 Sweeney 等人检索了 NCBI GEO 和 ArrayExpress 两个数据库, 纳入了 14 个数据集, 其中包括 10 个国家, 涵盖成人和儿童共计 2572 份全血样本, 随后选择了 3 个最大数据集共 1023 份样本作为发现集, 通过差异表达分析及基因集优化, 最终筛选出与潜伏性肺结核及其他疾病(结节病、肺部和肺外感染、免疫性疾病、肺癌)相比, 活动性肺结核患者表达的差异基因即 GBP5、DUSP3 和 KLF2, 并在剩余的 11 个数据集验证了三基因的诊断效能, 且表明其表达不受人类免疫缺陷病毒(HIV)感染状态、细菌耐药及卡介苗(BCG)接种的影响, 提出三基因有望解决世界卫生组织发布的目标产品配置中关于肺结核诊断中的要求, 同时建立一种整合三基因表达水平的量化计算体系, 即 TB 评分(TB score):  $(GBP5 + DUSP3)/2 - KLF2$ , 该评分在队列中表现出高灵敏度和特异性, 有望通过低成本 PCR 技术实现临床转化。此外, 研究人员还分析了 4 个对活动性肺结核患者治疗过程进行纵向检测的数据集, 发现所有数据集的 TB 评分均随治疗进展呈现显著下降趋势[4], 提示 Sweeney3 在肺结核临床诊断与治疗反应监测方面均有潜在价值, 为后续的研究奠定了基础。

一项前瞻性研究在结核病与 HIV 高负担地区人群中系统评估了 27 个候选血液转录标志物对结核病与非结核病的鉴别诊断效能, 基于 181 例患者样本的分析显示, 包含 Sweeney3 的四组转录标志物展现出较高的诊断准确率, 且在年龄、性别、HIV 感染状况、结核病史及痰涂片结果等亚组分析中, 其诊断效能未见显著影响, 表现出良好的稳定性和普适性, 符合或接近世界卫生组织 TPP 的最低标准, 通过对受试者工作特征曲线下面积进行比较, Sweeney3 的诊断效能最为优异。另外, WHO 推荐 Xpert MTB/RIF Ultra (Ultra)用于痰液结核分枝杆菌 PCR 检测, 灵敏度高于 Xpert MTB/RIF (Xpert), 但其假阳性率更高,

本研究结果显示, 将 Ultra 痰液分析与血液转录标志物相结合的诊断算法可提高 Ultra 的特异性[23]。Cepheid 公司成功研制出了原始检测试剂盒 Xpert-MTB-HR, 依托于 GeneXpert 检测仪检测全血中三基因的表达水平, 这款试剂盒, 也是首款实现整合的、基于宿主免疫反应的血液基因特征检测工具, 更好的使 Sweeney3 实现规模化应用[24]。随后, 一项纳入亚洲与非洲不同地理区域的研究中心, 以及包含 HIV 和糖尿病等重要合并症的代表性样本的研究评估了 Xpert-MTB-HR 试剂盒诊断准确性, 结果表明, 其接近世界卫生组织结核病分诊检测产品最低诊断准确性目标, 另外, 本项研究还提示该试剂盒在各国家和亚组中均显示出较高的阴性预测值, 同时可将需要确认性痰结核检测的人数减少 50%以上, 表明其有望成为肺结核的有效排除或分诊检测手段[25]。

目前, 肺结核的常规治疗依托于为期 6 个月的多药联合化疗方案, 该方案虽可为大多数患者带来细菌学治愈, 但仍存在治疗失败或停药后复发的风险, 因此, 目前亟需研发新型监测技术, 以动态评估个体治疗反应, 为调整疗程及优化治疗方案提供依据, 进而改善患者预后。结核分枝杆菌的感染可诱导特定基因的转录, 引起机体相关转录标志物的表达变化, 同时, 结核病特异性基因转录标志物会随抗结核治疗方案的改变而动态改变[26]。Berry [27]等研究发现, 结核分枝杆菌感染诱导的某些相关转录特征会随着有效抗结核治疗逐渐减弱, 治疗后消失, 明确提出转录特征可监测治疗反应, 评估病灶活动度。Francisco [28]等人发现, GBP5、KLF2 双基因可能作为 ATB 的诊断工具, 也可能作为监测结核病治疗的替代生物标志物。Warsinske [29]等发现 TB 评分在痰培养转阴前 6 个月即可识别潜伏性结核感染进展为活动性结核病, 其敏感度为 86%, 特异度为 84% (AUC: 0.86, 95% CI 0.77~0.96), 表明 Sweeney3 对结核感染进展有潜在价值。一项纳入 31 名肺结核病例的研究发现, TB 评分在治疗首月快速增长, 提示其可在早期识别对抗结核治疗敏感的患者, 而在治疗 4 个月时趋于平稳, 表明病原菌的早期清除, 有助于缩短结核病患者抗结核疗程[24]。

除了 Sweeney3 外, 后续研究也提出了多种宿主转录组标签, 其中 RISK6 六基因标签在独立队列中的验证较为充分。起初, Adam Penn-Nicholson [30]等开发并验证了基于 6 基因的血液转录组学标志物即 RISK6, 提出其可用于预测结核病发病风险、诊断亚临床或临床结核病及监测治疗反应。随后, 一项关于评估 RISK6 在结核病筛查、分诊和治疗监测中表现的多中心研究也得出类似结论, 该研究发现, RISK6 在区分 ATB 与 LTBI、ATB 与 HD 方面优于或等同于 IGRA。治疗两个月后 RISK6 评分均出现显著下降, 在治疗 6 个月后 RISK6 评分恢复到正常水平(与健康对照组相比), 同时 RISK6 特征能有效区分未治疗, 治疗中及治疗后的患者[31]。鉴于 RISK6 相较于 Sweeney3 存在基因数量及算法复杂的局限, 后者可能更具备向资源有限的地区进行推广, 但上述研究均提示结核病相关基因转录标志物在结核病疗效评估与疾病监测具有潜在价值。

## 6. 问题与展望

尽管研究显示 KLF2、GBP5 和 DUSP3 三基因在结核病诊断、疗效监测及预测疾病进展等方面可能存在较大应用前景, 但后续的一些大规模、前瞻性、多中心研究也提示三基因实际存在局限性, 未来其转化为可靠的临床检测工具面临实际障碍。Sweeney 等人的研究中展现出三基因区分活动性结核病与其他疾病的潜力, 但后续研究表明, 在非预先筛选典型的病例与对照组的条件下, 三基因评分诊断效能有所下降[32], 其在现实临床应用中有待进一步考察。有研究在考察基于 GBP5、DUSP3 与 TBP 的 Xpert-HR 试剂盒在筛查儿童结核病的准确性时发现, 其确诊结核病的灵敏度较高, 但对于 5 岁以下幼儿特异性较低, 因此未来加入针对儿童的特异性基因对于提高儿童结核病诊断的准确性至关重要[33] [34]。一项病例对照研究首次系统比较 MTB 特异性 T 细胞活化标志物(如 CD38)与转录组学特征(MAMS6, RISK6, Sweeney3)在 TB 治疗失败和复发各亚组中的动态变化, 表明二者均可有效检测 TB 治疗非转换和治疗后

复发,提示未来可开发联合检测模型提升诊断效能[35]。

目前血液宿主转录标志物是结核病临床研究的重要方向,其样本多通过静脉穿刺或指尖末梢血采集,尽管静脉血可获得更高的 RNA 产量,但该操作需专业技术人员完成,且外周血单核细胞的分离依赖特定实验设备和操作技能,在资源匮乏区域难以推广。另外,WHO TPP 对于分诊及诊断测试的最低定价目标分别为 2 美元和 6 美元,而像 Xpert XTM/RIF 这类分子检测要达到该价格水平仍面临较大挑战[36]。一项开展在巴基斯坦用于验证 Xpert-MTB-HR 对结核病诊断价值的前瞻性研究表明,该试剂在普通人群中不符合世界卫生组织最低标准,但在 10~24 岁青少年和年轻成人人群中,当诊断阈值(cutoff 值)设定为敏感度 >90%时,特异性可达 82%~84%,提示设定最优 cutoff 值以在不同人群和不同临床场景中来维持足够的特异性是转录标志物面临的一项挑战[37]。早期一项验证未刺激全血及外周血单核细胞在结核病诊断价值的研究发现,不同队列的诊断效能存在差异,提示样本类型的选择对研究结果可能直接产生影响[28]。因此,未来研究需建立标准化的检验流程,同时应兼顾成本的可控性,在真实临床环境中开展多中心、大样本来进行验证。

Sweenty3 为结核病的快速分诊、诊断及治疗监测等提供了新的研究思路。该基因签名主要依靠外周血液样本的采集,弥补了结核痰培养阳性率低及痰涂片灵敏度不足的缺陷,有利于结核病的早期筛查与早期诊治,同时以往研究也表明三基因签名可预判潜伏性结核感染进展为活动性结核,能够监测抗结核治疗过程中机体的免疫应答情况,为评估治疗反应、判断停药节点、实现结核病患者个体化治疗提供了参考依据,然而该基因签名从实验室标志物走向临床常规检测仍存在多重现实阻碍,未来研究应从实际需求出发,更加注重其临床实用性以及人群普适性。

## 基金项目

陕西省西安市科技计划项目(编号:2024YXYJ0004);陕西省西安市科技计划项目(编号:25YXYJYB00054);陕西省一流团队(西安市中心医院肺癌早筛创新团队)。

## 参考文献

- [1] Singhanian, A., Wilkinson, R.J., Rodrigue, M., Haldar, P. and O'Garra, A. (2018) The Value of Transcriptomics in Advancing Knowledge of the Immune Response and Diagnosis in Tuberculosis. *Nature Immunology*, **19**, 1159-1168. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0225-9>
- [2] Jiang, Q., Ji, L., Qiu, Y., Su, X., Guo, M., Zhong, S., et al. (2019) A Randomised Controlled Trial of Stepwise Sputum Collection to Increase Yields of Confirmed Tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **23**, 685-691. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0524>
- [3] WHO (2014) High Priority Target Product Profiles for New Tuberculosis Diagnostics: Report of a Consensus Meeting. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2014.18>
- [4] Sweeney, T.E., Braviak, L., Tato, C.M. and Khatri, P. (2016) Genome-Wide Expression for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: A Multicohort Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 213-224. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)00048-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)00048-5)
- [5] Liao, Z., Wang, X., Chen, X. and Zou, Q. (2017) Prediction and Identification of Krüppel-Like Transcription Factors by Machine Learning Method. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **20**, 594-602. <https://doi.org/10.2174/1386207320666170314094951>
- [6] Novodvorsky, P. and Chico, T.J.A. (2014) The Role of the Transcription Factor KLF2 in Vascular Development and Disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **124**, 155-188. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386930-2.00007-0>
- [7] Jha, P. and Das, H. (2017) KLF2 in Regulation of NF- $\kappa$ B-Mediated Immune Cell Function and Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 2383. <https://doi.org/10.3390/ijms18112383>
- [8] Das, H., Kumar, A., Lin, Z., Patino, W.D., Hwang, P.M., Feinberg, M.W., et al. (2006) Kruppel-Like Factor 2 (KLF2) Regulates Proinflammatory Activation of Monocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 6653-6658. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508235103>

- [9] Nayak, L., Goduni, L., Takami, Y., Sharma, N., Kapil, P., Jain, M.K., *et al.* (2013) Kruppel-Like Factor 2 Is a Transcriptional Regulator of Chronic and Acute Inflammation. *The American Journal of Pathology*, **182**, 1696-1704. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.029>
- [10] Nakiboneka, R., Margaritella, N., Nyirenda, T., Chaima, D., Walbaum, N., Musisi, E., *et al.* (2024) Suppression of Host Gene Expression Is Associated with Latent TB Infection: A Possible Diagnostic Biomarker. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 15621. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66486-z>
- [11] Zhang, S., Bei, C., Li, M., Zeng, J., Yang, L., Ren, T., *et al.* (2025) Identification and Evaluation of Blood Transcriptional Biomarker for Tuberculosis Screening. *International Journal of Infectious Diseases*, **153**, Article ID: 107838. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.107838>
- [12] Chen, J., Liu, C., Liang, T., Xu, G., Zhang, Z., Lu, Z., *et al.* (2021) Comprehensive Analyses of Potential Key Genes in Active Tuberculosis. *Medicine*, **100**, e26582. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026582>
- [13] Perumal, P., Abdullatif, M.B., Garland, H.N., Honeyborne, I., Lipman, M., McHugh, T.D., *et al.* (2021) Validation of Differentially Expressed Immune Biomarkers in Latent and Active Tuberculosis by Real-Time PCR. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 612564. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.612564>
- [14] Shenoy, A.R., Wellington, D.A., Kumar, P., Kassa, H., Booth, C.J., Cresswell, P., *et al.* (2012) GBP5 Promotes NLRP3 Inflammasome Assembly and Immunity in Mammals. *Science*, **336**, 481-485. <https://doi.org/10.1126/science.1217141>
- [15] Ansari, A., Singh, G.P., Singh, M. and Singh, H. (2024) Identification of Host Immune-Related Biomarkers in Active Tuberculosis: A Comprehensive Analysis of Differentially Expressed Genes. *Tuberculosis*, **148**, Article ID: 102538. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2024.102538>
- [16] Yao, X., Liu, W., Li, X., Deng, C., Li, T., Zhong, Z., *et al.* (2022) Whole Blood GBP5 Protein Levels in Patients with and without Active Tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 328. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07214-8>
- [17] Huynh, J., Nhat, L.H.T., Bao, N.L.H., Hai, H.T., Thu, D.D.A., Tram, T.T.B., *et al.* (2024) The Ability of a 3-Genes Host Signature in Blood to Distinguish Tuberculous Meningitis from Other Brain Infections. *The Journal of Infectious Diseases*, **230**, e268-e278. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad606>
- [18] Ishibashi, T., Bottaro, D.P., Chan, A., Miki, T. and Aaronson, S.A. (1992) Expression Cloning of a Human Dual-Specificity Phosphatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **89**, 12170-12174. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.24.12170>
- [19] Monteiro, L.F., Ferruzo, P.Y.M., Russo, L.C., Farias, J.O. and Forti, F.L. (2018) DUSP3/VHR: A Druggable Dual Phosphatase for Human Diseases. In: de Tombe, P., Gudermann, T., Jahn, R. and Lill, R., Eds., *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology* 176, Springer, 1-35. [https://doi.org/10.1007/112\\_2018\\_12](https://doi.org/10.1007/112_2018_12)
- [20] Lang, R. and Raffi, F. (2019) Dual-Specificity Phosphatases in Immunity and Infection: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2710. <https://doi.org/10.3390/ijms20112710>
- [21] Xiao, H., Fu, J., Liu, R., Yan, L., Zhou, Z. and Yuan, J. (2024) Gastric Cancer Cell-Derived Exosomal miR-541-5p Induces M2 Macrophage Polarization through DUSP3/JAK2/STAT3 Pathway. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 957. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12672-1>
- [22] Zhu, L., Wang, Z., Sun, X., Yu, J., Li, T., Zhao, H., *et al.* (2020) STAT3/Mitophagy Axis Coordinates Macrophage NLRP3 Inflammasome Activation and Inflammatory Bone Loss. *Journal of Bone and Mineral Research*, **38**, 335-353. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4756>
- [23] Turner, C.T., Gupta, R.K., Tsaliki, E., Roe, J.K., Mondal, P., Nyawo, G.R., *et al.* (2020) Blood Transcriptional Biomarkers for Active Pulmonary Tuberculosis in a High-Burden Setting: A Prospective, Observational, Diagnostic Accuracy Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 407-419. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30469-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30469-2)
- [24] Zimmer, A.J., Schumacher, S.G., Södersten, E., Mantsoki, A., Wyss, R., Persing, D.H., *et al.* (2021) A Novel Blood-Based Assay for Treatment Monitoring of Tuberculosis. *BMC Research Notes*, **14**, Article No. 247. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05663-z>
- [25] Gupta-Wright, A., Ha, H., Abdulgadar, S., Crowder, R., Emmanuel, J., Mukwatamundu, J., *et al.* (2024) Evaluation of the Xpert MTB Host Response Assay for the Triage of Patients with Presumed Pulmonary Tuberculosis: A Prospective Diagnostic Accuracy Study in Vietnam, India, the Philippines, Uganda, and South Africa. *The Lancet Global Health*, **12**, e226-e234.
- [26] Satproedprai, N., Wichukchinda, N., Suphankong, S., Inunchot, W., Kuntima, T., Kumpeerasart, S., *et al.* (2015) Diagnostic Value of Blood Gene Expression Signatures in Active Tuberculosis in Thais: A Pilot Study. *Genes & Immunity*, **16**, 253-260. <https://doi.org/10.1038/gene.2015.4>
- [27] Berry, M.P.R., Graham, C.M., McNab, F.W., Xu, Z., Bloch, S.A.A., Oni, T., *et al.* (2010) An Interferon-Inducible Neutrophil-Driven Blood Transcriptional Signature in Human Tuberculosis. *Nature*, **466**, 973-977. <https://doi.org/10.1038/nature09247>

- 
- [28] Francisco, N.M., Fang, Y., Ding, L., Feng, S., Yang, Y., Wu, M., *et al.* (2017) Diagnostic Accuracy of a Selected Signature Gene Set That Discriminates Active Pulmonary Tuberculosis and Other Pulmonary Diseases. *Journal of Infection*, **75**, 499-510. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.09.012>
- [29] Warsinske, H.C., Rao, A.M., Moreira, F.M.F., Santos, P.C.P., Liu, A.B., Scott, M., *et al.* (2018) Assessment of Validity of a Blood-Based 3-Gene Signature Score for Progression and Diagnosis of Tuberculosis, Disease Severity, and Treatment Response. *JAMA Network Open*, **1**, e183779. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3779>
- [30] Penn-Nicholson, A., Mbandi, S.K., Thompson, E., Mendelsohn, S.C., Suliman, S., Chegou, N.N., *et al.* (2020) RISK6, a 6-Gene Transcriptomic Signature of TB Disease Risk, Diagnosis and Treatment Response. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8629. <https://doi.org/10.1101/19006197>
- [31] Bayaa, R., Ndiaye, M.D.B., Chedid, C., Kokhraidze, E., Tukvadze, N., Banu, S., *et al.* (2021) Multi-Country Evaluation of RISK6, a 6-Gene Blood Transcriptomic Signature, for Tuberculosis Diagnosis and Treatment Monitoring. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 13646. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93059-1>
- [32] Hoang, L.T., Jain, P., Pillay, T.D., Tolosa-Wright, M., Niazi, U., Takwoingi, Y., *et al.* (2021) Transcriptomic Signatures for Diagnosing Tuberculosis in Clinical Practice: A Prospective, Multicentre Cohort Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 366-375. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30928-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30928-2)
- [33] Sweetser, B., Nkereuwem, E., Nakafeero, J., Gomez, M., Wambi, P., Nsereko, M., *et al.* (2025) A Prospective Evaluation of a Three-Gene Host Response Signature to Classify Tuberculosis Severity in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **14**, piaf041. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaf041>
- [34] Poore, H., Wambi, P., Nkereuwem, E., Nakafeero, J., Gomez, M.P., Nsereko, M., *et al.* (2025) The Three-Gene Xpert Host Response Signature for Pediatric Tuberculosis Screening: A Prospective Diagnostic Accuracy Study. *Clinical Infectious Diseases*, **81**, e424-e431. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf445>
- [35] Bauer, B., Ahmed, M.I.M., Baranov, O., Bakuli, A., Lin, L., Kisinda, A., *et al.* (2026) Host Response Biomarkers of Tuberculosis Recurrence and Treatment Failure. *Communications Medicine*, **6**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1038/s43856-026-01424-w>
- [36] Hamada, Y., Penn-Nicholson, A., Krishnan, S., Cirillo, D.M., Matteelli, A., Wyss, R., *et al.* (2022) Are mRNA Based Transcriptomic Signatures Ready for Diagnosing Tuberculosis in the Clinic? A Review of Evidence and the Technological Landscape. *eBioMedicine*, **82**, Article ID: 104174. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104174>
- [37] Seifert, M., Catanzaro, D.G., Gracia, M., Hillery, N., Tahseen, S., Masood, F., *et al.* (2024) Prospective Exploratory Evaluation of Cepheid Xpert *Mycobacterium tuberculosis* Host Response Cartridge: A Focus on Adolescents and Young Adults. *Clinical Infectious Diseases*, **80**, 180-188. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae461>