

结核病中的免疫耗竭现象

华雨琴 王雨菡

浙江中医药大学, 浙江杭州, 310053;

摘要: 本文探讨了结核病中的免疫耗竭现象。结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性呼吸道疾病, 是全球重要的公共卫生问题。免疫耗竭表现为 T 细胞等功能逐渐丧失, 包括细胞因子产生减少、抑制性受体 (如 PD-1、TIM-3、LAG-3) 表达上调及增殖能力下降。在结核病中, 持续的抗原刺激导致特异性 T 细胞出现耗竭表型, 且与病原体负荷正相关。PD-1 等通路的阻断可在一定程度上逆转耗竭, 但完全抑制相关通路可能加剧免疫病理损伤, 提示耗竭也可能是宿主防止过度免疫的适应性机制。此外, NK 细胞、B 细胞和巨噬细胞等也可能发生耗竭。中医将结核病归于“癆病”, 强调体质因素, 并采用中药、针灸等方法进行整体调节, 具有一定的免疫调节作用。本文综合分析了结核病免疫耗竭的细胞表现、分子机制及中西医认识, 为理解结核病免疫逃逸及治疗策略提供了参考。

关键词: 结核分枝杆菌; 免疫耗竭; 癆病

DOI: 10.69979/3029-2808.26.03.057

1 介绍

结核病的流行现状: 结核病是慢性呼吸道疾病, 由结核分枝杆菌 (Mtb) 引起。结核病、疟疾、艾滋病已经被公认为是三大最致命的传染病^[1]。大约有四分之一的人会潜伏性感染结核病^[2], 而 5%-10% 会发展为活动性肺结核。据估计, 2021 年有 1060 万人罹患结核病, 有 160 万人死于结核病 (包括 18.7 万名艾滋病病毒感染者)^[3]。由此可见, 结核病仍然是威胁全球人民健康的主要原因之一。在我国, 从 1990-2017 年, 虽然结核病的发病率和死亡率总体呈下降趋势, 但是耐药性和广泛耐药发病数和死亡数先后升降^[4], 需要引起重视。而现如今, 在全球范围内广泛使用的结核病疫苗——卡介苗, 对儿童预防具有一定作用, 而对成人的作用十分有限^[5]。

免疫耗竭: 耗竭的 T 细胞具有功能的渐进性丧失, 首先是 IL-2、TNF- α 的减少, 随后是 IFN- γ 的产生减少^[6]; 细胞增殖能力受损; 抑制性受体的表达上调, 如 PD-1、TIM-3、LAG-3; 基因表达的改变如一些转录因子的上调如 PBX3、Eomes 以及代谢的紊乱等现象^[7,8]。也就是说, 耗竭的 T 细胞处于一种免疫失调的状态。但是这种失调的状态并非不可逆, 有研究证明, 阻断抑制性受体通路如 PD-1 通路可以在一定程度上逆转细胞的耗竭状态^[9]。不过耗竭的发育并不只是受抑制性受体的影响, 还受持续的抗原暴露、可溶性介质、细胞因子等影响^[10]。然而, 免疫过度也并非好事, 免疫耗竭可能是宿主限制过度免疫的一种方式^[11]。先前研究不仅发现在 LCMV 感染期间会出现免疫耗竭现象, 在 HIV、乙型肝炎病毒 (HBV) 和丙型肝炎病毒 (HCV) 等各种慢性病毒感染中, 疟疾

等非病毒感染中和肿瘤环境中均发现了免疫耗竭现象^[12-15]。可怕的是, 有研究发现在慢性感染治愈后依旧存在疲惫的表观遗传状态, 也就是说, 疲惫的表观遗传状态在很大程度上是无法逆转的^[16]。

结核病中的免疫耗竭: 与其他慢性病毒一样, 结核分枝杆菌也可以导致特异性结核分枝杆菌 T 细胞产生免疫耗竭现象。与预期一样, 在 Cheryl L. 等人^[17]发现涂片阳性的结核病患者的多功能 IFN- γ + IL-2 + TNF- α + 和产生 IL-2 的特异性 CD4+T 细胞减少且 Mtb 特异性 CD4+ 和 CD8+T 细胞增殖能力严重受损。结果也表明, 随着结核分枝杆菌负荷的增加, 耗竭现象就越严重。有研究证明, PD-1 通路会抑制活动性结核病患者 MTB 特异性 CD4+T 细胞的功能和巨噬细胞的吞噬作用^[18]。阻断 PD-1 通路可以在一定程度上逆转 MTB 特异性 T 细胞的耗竭^[19]。然而, 在 PD-1 和 PD-L1 基因敲除小鼠中却表现出对结核分枝杆菌的易感性, 对抗 MTB 不可或缺的 CD4+T 细胞可能促进结核病的发展^[20]。体现出在结核病中免疫耗竭也许同样是宿主限制过度免疫的一种方式, 是宿主在抵御结核分枝杆菌过程中的一种适应性机制。

2 产生免疫耗竭的细胞

免疫耗竭的发现, 最早是 1998 年 Zajac 等人在研究小鼠慢性淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 感染期间病毒特异性 CD8+T 细胞反应的调节中发现一种持续存在但并不产生效应功能的 CD8+T 细胞^[21]。然而在 2012 年的研究中发现, CD4+T 细胞也存在免疫耗竭现象。在 Pierre Antoine 等人^[22]的研究中, 发现原发性 CMV 感染可诱导高频率产生细胞因子的 CD4+ T 细胞, 但其

增殖能力有限; CMV 特异性 CD4 + T 细胞在初次感染过程中产生 IL-2 的能力下降; CD28+CMV 特异性 CD4+T 细胞在初次感染时 PD-1 表达水平升高; 这些现象都表明 CD4+T 细胞发生了免疫耗竭。然而, 发生免疫耗竭的细胞不止 T 细胞, 在 NK 细胞、B 细胞^[23]和巨噬细胞中同样存在免疫耗竭。PD-1 可以作为免疫耗竭的标志物, 在 Asm a Beldi-Ferchiou 等人的研究中, 发现 PD-1 在卡波西肉瘤 (KS) 患者的自然杀伤 (NK) 细胞中上调, 且 PD-1 表达抑制了 NK 细胞的效应功能^[24]。另外的研究中, 发现在肿瘤浸润的 NK 细胞中出现了细胞因子的减少, 导致细胞效应的降低^[25]。也有研究用外周血样本的制备和流式细胞术分析等方法发现肿瘤患者中的 NK 细胞表现出溶解活性的减弱^[26], 也体现出 NK 细胞发生了免疫耗竭。为了确定结核分枝杆菌感染期间是否发生 T 细胞衰竭, Pushpa Jayaraman 等人刺激从感染小鼠肺部获得的 CD4+和 CD8+T 细胞, 发现 CD4+和 CD8+T 细胞所产生的细胞因子降低^[27]。在人类结核分枝杆菌特异性 T 细胞反应的功能能力与分枝杆菌负荷关系的实验中, 使用全血细胞内细胞因子染色 (ICS) 测定、PBMC 增生试验、流式细胞术等方法, 发现涂片+TB 中 Mtb 特异性 T 细胞的增殖能力受损, 随着分枝杆菌负荷的增加, Mtb 特异性 T 细胞的功能能力逐渐受损等现象, 均体现结核分枝杆菌感染期间 T 细胞出现了免疫耗竭现象^[17]。PD-1 可以作为细胞耗竭的一个参照物, 然而, PD-1 在结核病特异性 T 细胞、NK 细胞、单核细胞和巨噬细胞等细胞上广泛表达^[28,29], 可以说在结核病中, 这些细胞均存在免疫耗竭现象。

3 免疫耗竭发生的机制

在结核病期间, CD4+T 细胞被认为是最主要针对 Mtb 的免疫性保护细胞, CD8+T 细胞也在免疫作用中发挥着重要作用。然而, 随着结核分枝杆菌的持续存在, 抗原的不断刺激, T 细胞会出现抑制性受体如 PD-1、TIM3、LAG-3 的上调来防止过度免疫, 并诱导 T 细胞逐渐耗竭, 表现出多种耗竭表型^[27,18,30]。有研究发现, 在沙眼衣原体感染中 CD8+T 细胞功能受到抑制是病原体在受感染细胞上积极诱导 PD1 配体 PD-L1 的结果^[31], 据此猜测结核分枝杆菌也可以通过诱导抑制性受体配体而抑制 CD8+T 细胞的效应功能进而导致 CD8+T 细胞的衰竭。有研究证明 CD4+T 细胞对 CD8+T 细胞功能的维持有着辅助作用^[32,33], 即 CD4+T 细胞有助于使 CD8+T 细胞更有效地对病毒做出反应, 可以预测在 CD4+T 细胞耗竭后, CD8+T 细胞失去其辅助, 耗竭倾向愈加明显。

4 中医对结核病免疫耗竭的认识

在中医辨证的看法中, 结核病被称为是“癆病”^[34], 且中医认为结核病的发生与体质有关^[35]。在中医的治疗手段方面, 中药、艾灸、耳穴压豆、穴位电刺激等方法都可以用来治疗结核病^[36,37]。且中医药治疗具有杀菌抑菌、改善症状、减少药物不良反应等优势^[38]。有研究证明, 中药治疗对固有免疫和适应性免疫即细胞免疫和体液免疫均具有调节作用。

参考文献

- [1] P M, R M. “Big Three” Infectious Diseases: Tuberculosis, Malaria and HIV/AIDS[J/OL]. *Current topics in medicinal chemistry*, 2021, 21(31) [2023-11-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34530712/>. DOI:10.2174/1568026621666210916170417.
- [2] HOUBEN R M G J, DODD P J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling[J/OL]. *PLOS Medicine*, 2016, 13(10): e1002152. DOI:10.1371/journal.pmed.1002152.
- [3] BAGCCHI S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022[J].
- [4] 王晓君; 李月华; 易凤莲; 付谦; 1990—2017 年中国结核病流行与控制情况[J/OL]. *Description of epidemic features and control status on tuberculosis in China, 1990-2017*, 2020, 41(6): 856-860. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20190809-00587.
- [5] FATIMA S, KUMARI A, DAS G, 等. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present[J/OL]. *Life Sciences*, 2020, 252: 117594. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117594.
- [6] FULLER M J, KHANOLKAR A, TEBO A E, 等. Maintenance, Loss, and Resurgence of T Cell Responses During Acute, Protracted, and Chronic Viral Infections[J/OL]. *The Journal of Immunology*, 2004, 172(7): 4204-4214. DOI:10.4049/jimmunol.172.7.4204.
- [7] WHERRY E J, HA S J, KAECH S M, 等. Molecular Signature of CD8+ T Cell Exhaustion during Chronic Viral Infection[J/OL]. *Immunity*, 2007, 27(4): 670-684. DOI:10.1016/j.immuni.2007.09.006.

- [8]BLACKBURN S D, SHIN H, HAINING W N, 等. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection[J/OL]. *Nature Immunology*, 2009, 10(1): 29-37. DOI:10.1038/ni.1679.
- [9]Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection | Nature[EB/OL]. [2023-11-07]. <https://wvwn.zcmu.edu.cn/https/77726476706e69737468656265737421e7e056d229317c456c0dc7af9758/articles/nature04444>.
- [10]EJ W, M K. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J/OL]. *Nature reviews. Immunology*, 2015, 15(8) [2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205583/>. DOI:10.1038/nri3862.
- [11]LOMBARDI A, VILLA S, CASTELLI V, 等. T-Cell Exhaustion in Mycobacterium tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria Infection: Pathophysiology and Therapeutic Perspectives[J]. 2021.
- [12]FENWICK C, JOO V, JACQUIER P, 等. T-cell exhaustion in HIV infection[J/OL]. *Immunological Reviews*, 2019, 292(1): 149-163. DOI:10.1111/imr.12823.
- [13]RADZIEWICZ H, IBEGBU C C, FERNANDEZ M L, 等. Liver-Infiltrating Lymphocytes in Chronic Human Hepatitis C Virus Infection Display an Exhausted Phenotype with High Levels of PD-1 and Low Levels of CD127 Expression[J/OL]. *Journal of Virology*, 2007, 81(6): 2545-2553. DOI:10.1128/JVI.02021-06.
- [14]WYKES M N, HORNE-DEBETS J M, LEOW C Y, 等. Malaria drives T cells to exhaustion[J/OL]. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5 [2023-10-30]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2014.00249/abstract>. DOI:10.3389/fmicb.2014.00249.
- [15]BONI C, FISICARO P, VALDATTA C, 等. Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T-Cell Dysfunction in Chronic HBV Infection[J/OL]. *Journal of Virology*, 2007, 81(8): 4215-4225. DOI:10.1128/JVI.02844-06.
- [16]YATES K B, TONNERRE P, MARTIN G E, 等. Epigenetic scars of CD8+ T cell exhaustion persist after cure of chronic infection in humans[J/OL]. *Nature Immunology*, 2021, 22(8): 1020-1029. DOI:10.1038/s41590-021-00979-1.
- [17]DAY C L, ABRAHAMS D A, LERUMO L, 等. Functional Capacity of Mycobacterium tuberculosis-Specific T Cell Responses in Humans Is Associated with Mycobacterial Load[J/OL]. *The Journal of Immunology*, 2011, 187(5): 2222-2232. DOI:10.4049/jimmunol.1101122.
- [18]SHEN L, GAO Y, LIU Y, 等. PD-1/PD-L pathway inhibits M.tb-specific CD4+ T-cell functions and phagocytosis of macrophages in active tuberculosis[J/OL]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 38362. DOI:10.1038/srep38362.
- [19]JURADO J O, ALVAREZ I B, PASQUINELLI V, 等. Programmed Death (PD)-1:PD-Ligand 1/PD-Ligand 2 Pathway Inhibits T Cell Effector Functions during Human Tuberculosis[J/OL]. *The Journal of Immunology*, 2008, 181(1): 116-125. DOI:10.4049/jimmunol.181.1.116.
- [20]BARBER D L, MAYER-BARBER K D, FENG C G, 等. CD4 T Cells Promote Rather than Control Tuberculosis in the Absence of PD-1-Mediated Inhibition[J/OL]. *The Journal of Immunology*, 2011, 186(3): 1598-1607. DOI:10.4049/jimmunol.1003304.
- [21]ZAJAC A J, BLATTMAN J N, MURALI-KRISHNA K, 等. Viral Immune Evasion Due to Persistence of Activated T Cells Without Effector Function[J/OL]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1998, 188(12): 2205-2213. DOI:10.1084/jem.188.12.2205.
- [22]ANTOINE P, OLISLAGERS V, HUYGENS A, 等. Functional Exhaustion of CD4+ T Lymphocytes during Primary Cytomegalovirus Infection[J/OL]. *The Journal of Immunology*, 2012, 189(5): 2665-2672. DOI:10.4049/jimmunol.1101165.
- [23]ROE K. NK-cell exhaustion, B-cell exhaustion and T-cell exhaustion—the differences and similarities[J/OL]. *Immunology*, 2022, 166(2): 155-168. DOI:10.1111/imm.13464.
- [24]BELDI-FERCHIOU A, LAMBERT M, DOGNIAUX S,

- 等. PD-1 mediates functional exhaustion of activated NK cells in patients with Kaposi sarcoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 72961-72977. DOI:10.18632/oncotarget.12150.
- [25] PAUL S, KULKARNI N, SHILPI, 等. Intratumoral natural killer cells show reduced effector and cytolytic properties and control the differentiation of effector Th1 cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12)[2024-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214058/>. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1235106.
- [26] PENG Y P, ZHU Y, ZHANG J J, 等. Comprehensive analysis of the percentage of surface receptors and cytotoxic granules positive natural killer cells in patients with pancreatic cancer, gastric cancer, and colorectal cancer[J/OL]. *Journal of Translational Medicine*, 2013, 11: 262. DOI: 10.1186/1479-5876-11-262.
- [27] JAYARAMAN P, JACQUES M K, ZHU C, 等. TIM3 Mediates T Cell Exhaustion during Mycobacterium tuberculosis Infection[J/OL]. *PLOS Pathogens*, 2016, 12(3): e1005490. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005490.
- [28] SINGH A, MOHAN A, DEY A B, 等. Inhibiting the Programmed Death 1 Pathway Rescues Mycobacterium tuberculosis-Specific Interferon γ -Producing T Cells From Apoptosis in Patients With Pulmonary Tuberculosis[J/OL]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2013, 208(4): 603-615. DOI: 10.1093/infdis/jit206.
- [29] MCNAB F W, BERRY M P R, GRAHAM C M, 等. Programmed death ligand 1 is over-expressed by neutrophils in the blood of patients with active tuberculosis: Immunity to infection[J/OL]. *European Journal of Immunology*, 2011, 41(7): 1941-1947. DOI: 10.1002/eji.201141421.
- [30] CHEN J. The elevated expression of LAG-3 on CD8+T cells correlates with disease severity of pulmonary TB[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2023, 2023: 106783. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106783.
- [31] FANKHAUSER S C, STARNBACH M N. PD-L1 Limits the Mucosal CD8+ T Cell Response to Chlamydia trachomatis[J/OL]. *The Journal of Immunology*, 2014, 192(3): 1079-1090. DOI: 10.4049/jimmunol.1301657.
- [32] LU Y J, BARREIRA-SILVA P, BOYCE S, 等. CD4 T cell help prevents CD8 T cell exhaustion and promotes control of Mycobacterium tuberculosis infection[J]. 2021.
- [33] WALZL G, RONACHER K, HANEKOM W, 等. Immunological biomarkers of tuberculosis[J/OL]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(5): 343-354. DOI: 10.1038/nri2960.
- [34] 朱凌凌;段逸山;高驰;袁开惠;张挺;ZHULING-LING;DUANYI-SHAN;GAOCHI;YUANKAI-HUI;ZHANGTING. 肺结核病名源流考[J]. *Textual research of the name origin on lung consumption*, 2018, 33(7): 2994-2999.
- [35] 俞珊;中医体质学说在结核病治疗中的应用[J/OL]. 全国结核病诊疗与防控暨第三届中西医结合治疗基础与临床新进展研讨会、中国医促会结核病分会基础和临床学组第三届学术年会资料汇编, 2018: 7. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2018.002305.
- [36] 徐露露;杜鑫丹;赵文胜;经皮穴位电刺激在结核病患者肺部手术中的应用[J/OL]. *浙江中医药大学学报*, 2020(12vo44): 1177-1182. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2020.12.007.
- [37] 汤玉婷;桑莹莹;夏超;中医适宜技术在结核病治疗中临床应用效果的研究进展[J]. *中国防痨杂志*, 2020(12vo42): 1339-1342.
- [38] 张蕊;中医药治疗结核病的优势和前景[J/OL]. *中国民间疗法*, 2023(15vo31): 117-120. DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2023.1535.
- 作者简介: 华雨琴, 2004.1.17, 女, 汉, 浙江省慈溪市, 本科在读。
王雨菡, 2004.5, 女, 汉族, 浙江省东阳市, 本科。