

# 结核病发病机制的研究进展

杜威, 刘春雨, 王路生, 何茂郎, 丁海涛, 代金鹏, 吴江东

**摘要:**结核病(Tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium Tuberculosis*, *M.tb*)感染引起的、主要引发肺部炎症的慢性传染性疾病, 在人类历史上已存在上千年并且严重危害人体健康, 是一个亟待攻破的全球性公共卫生难题。其发病机制复杂多样, 具体涉及遗传进化及分子生物学等多个方面。近年来, 关于结核病发病机制方面的研究不断深入, 为结核病的诊断治疗和疫苗研发等开辟了新的方向, 本文主要从免疫相关基因、MTBC 的变异与进化、免疫细胞和肉芽肿与结核病的关系以及影响宿主代谢的角度加以综述。

**关键词:**结核病; 结核分枝杆菌; 发病机制

中图分类号:R378.91,S855.2

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2022)03-0217-09

## Research progress in the pathogenesis of tuberculosis

DU Wei, LIU Chun-yu, WANG Lu-sheng, HE Mao-lang,  
DING Hai-tao, DAI Jin-peng, WU Jiang-dong

(College of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832002, China)

**Abstract:** Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* infection, which results mainly in lung inflammation. This pathogen has existed for thousands of years in human history and severely endangers human health. TB remains a public health problem to be addressed. Its pathogenesis is complex and diverse, involving many aspects of genetic evolution and molecular biology. In recent years, research on the pathogenesis of TB has progressed, thus opening new directions for TB diagnosis and treatment, and vaccine research and development. This review focuses on immunologically associated genes, the variation and evolution of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, the relationship between immunocytes and granuloma and TB, and the effects on host metabolism.

**Keywords:** tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; pathogenesis

Supported by the Xinjiang Joint Funds of the National Natural Science Foundation of China (No. U1903118)

Corresponding author: Wu Jiang-dong, Email:1556874645@qq.com

结核病是一种困扰人类数千年的慢性传染病, 其传染性之强、波及范围之广、感染人数与死亡病例之多使其成为一个不容小觑的全球性健康问题, 2020 年全球新发结核病患者 987 万, 发病率为 127/10 万, 其中有 127 万人死于结核病<sup>[1]</sup>。虽然结核病在中国的流行趋势有所下降, 但中国作为该病的高负担国家, 疾病负担仍难以控制<sup>[2]</sup>。结核病发病机制复杂多样, 研究结核病发病机制对于结核病防控、

诊断技术的开发和临床治疗靶点的寻找等具有重要贡献。之前在有关结核病方面的研究仍不能很明确地解释发病机制, 故本文将进一步总结近几年新的研究角度和发现。

*M.tb* 感染宿主后引发一系列固有及适应性免疫反应, 其与宿主之间复杂多样的相互作用以及宿主自身免疫相关基因及易感性成为结核病发病机制的基础<sup>[3]</sup>。当 *M.tb* 经气道进入肺部首先被配备有模式识别受体的肺泡巨噬细胞内化吞噬, 巨噬细胞参与保护细胞免受 *M.tb* 入侵、吞噬后清除菌体和调节炎症反应<sup>[4-5]</sup>, 包括诱导出一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和抗菌肽等, 随后 T 细胞和 B 细胞亚群被激活引发适应性免疫

国家自然科学基金新疆联合基金(培育项目)(No.U1903118)

通讯作者:吴江东, Email:1556874645@qq.com;

ORCID:0000-0002-4804-9706

作者单位:新疆石河子大学医学院, 石河子 832002

应答。然而过度的免疫反应激活会导致严重的肺部炎症和损伤,造成肺部肉芽肿性干酪化和空洞,免疫反应强烈的个体甚至发展为活动性结核病几率更大<sup>[6-8]</sup>,此外,抵御 *M.tb* 的免疫能力也与宿主免疫相关基因及遗传易感性和 *M.tb* 遗传变异有着密切关系。*M.tb* 在宿主内存在和长期存活引发的超敏反应与免疫反应是影响 TB 发病的原因。TB 发病机制涉及多个方面,本文重点从免疫相关基因、MTBC 的遗传变异和宿主-结核分枝杆菌相互作用进行综述。

## 1 免疫相关基因与人类结核病

人类免疫相关基因的改变以及结核病易感基因的变异成为结核病发病机制的重要方面,已有报道发现并验证了结核病发病与人类遗传变异的相关性<sup>[9]</sup>,表明结核病感染及疾病进展与人类遗传多态性有着密不可分的联系。

正常情况下,免疫应答基因通过表达与免疫调控有关的分子产生免疫效应,参与机体抵御结核病的侵袭过程。中性粒细胞作为机体固有免疫细胞参与吞噬 *M.tb*,但过度激活则引起肺部病理损伤加快结核病进展<sup>[10]</sup>。Moreira-Teixeira L 等人通过结核病易感小鼠模型发现了感染状态下血液中中性粒细胞相关基因的增加,此外,IFNG(干扰素基因)和其他与效应和细胞毒性功能相关的基因下调导致免疫应答减弱、T 细胞与 NK 细胞减少,保护效应功能丧失,机体对于 *M.tb* 抵御能力降低,促使了机体结核病的发生<sup>[11]</sup>。此外,免疫相关基因的甲基化改变也使得免疫反应性降低,现已经发现结核病患者的 IL-2/STAT5、TNF/NF-κB 和 IFN-γ 信号通路存在 DNA 甲基化<sup>[12]</sup>,甲基化的发生会影响该段区域表达并具有遗传性,可影响机体固有免疫及适应性免疫应答。易感性相关基因的变异对人体的感染免疫反应也具有广泛的影响,可能影响宿主对抗 *M.tb* 免疫从而使潜伏感染状态转由活动性方向发展,如 SLC11A1、IFN-γ rs243056 位点等,也有报道阐明了亚洲人群中的 HLA-DRB1 等位基因变异、中国人群中的 Notch4 中 rs2071277 和 rs422951 的 G 等位基因变异以及南非人群中的 C1q 基因簇区域的变异对结核病易感性的影响<sup>[13-18]</sup>。有研究者通过全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)鉴定出 HLA II 类变异在俄罗斯等地区人群中复制较弱的结果<sup>[19]</sup>。宿主免疫基因的异质性影响了人群对抗 *M.tb* 免疫应答的不同,结核病与人类共同进化,GWAS、地域性易感性差异以及个体

免疫异质性为易感性相关基因的变异提供了引导性的参考,需进一步探索以评估人类结核病遗传变异的后果<sup>[17,20]</sup>。将此类研究服务于临床应用,在基因变异导致的结核病易感性增加的基础上对医疗状况做出相应调整。

免疫抵抗者是指接触结核病感染者后一年内 IFN-γ 释放试验(Interferon-γ Release Assays, IGRA)和结核菌素试验(Tuberculin pure protein derivative, PPD)同时呈阴性,Lu LL 等人的队列研究揭示了抵抗者具有类别转换 IgG、IgM 的能力以及非 CD4 介导的 IFN-γ 对 *M.tb* 特异蛋白如 CPF-10、ESAT-6 做出反应的能力,表现出 *M.tb* 特异性 IgG Fc 信号<sup>[21-22]</sup>。目前有研究称抵抗表型可能具有异质性,尽管抵抗者持续接触 *M.tb* 也有可能处于“潜伏感染状态”而不会有活动性结核病的风险<sup>[23-24]</sup>。这些研究可证明部分人群可对于 *M.tb* 的抗原刺激做出对应免疫措施,为临床结核病诊疗手段提供思路与方法。

## 2 MTBC 的遗传变异与人类结核病

结核分枝杆菌复合体(*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)成员具有高度的基因组同源性,但它们在宿主范围、毒力、传播性发病机制等方面表现出重要的差异<sup>[25-27]</sup>。MTBC 的人类适应谱系具有强大的系统地理结构,7 个主要的全球谱系按照地理结构划分<sup>[28]</sup>。MTBC 成员有不同的宿主,谱系 1 至谱系 7 主要感染人类而很少感染动物。谱系 5 和谱系 6 家族仅在西非引起人类结核病<sup>[29]</sup>。有研究发现,不同的 MTBC 谱系具有不同的毒力程度,谱系 2 和谱系 4 分布广泛,与地理上受限的谱系相比,似乎具有更高的致病力<sup>[30-32]</sup>。谱系 2 中的北京亚型毒株比其他现代分离株更具毒性。Jia X 等人对基因组结构、特定基因以及单核苷酸多态性(SNPs)的鉴定,进一步证明了谱系 2 中北京亚系具有更强的毒力特性<sup>[33]</sup>。毒力的增加将增强疾病的传播,减少促炎性免疫反应,并加剧疾病的严重性。还有研究表明,与谱系 4 菌株相比,谱系 2 菌株可能与传播链风险增加有关,而谱系 5 和谱系 6 菌株可能与传播链风险降低有关<sup>[34]</sup>。

越来越多的证据表明,宿主对不同 MTBC 毒株的免疫应答存在变异<sup>[35]</sup>。有研究发现,高致病性菌株比低致病性菌株诱导更低的免疫应答,强毒株在宿主巨噬细胞中保持隔离是实现免疫逃逸的一个原因<sup>[36]</sup>。作为共同进化机制的一部分,为了在人类中生存,结核分枝杆菌能够适应各种人类群体。有研

究发现,结核分枝杆菌基因组的遗传多样性可能会因T细胞反应而增加<sup>[37]</sup>。这表明结核分枝杆菌可以避免宿主免疫攻击,实现免疫逃逸,增加结核病的传播速度。还有相关团队,通过DNA测序对大量收集的MTBC毒株进行分析,MTBC基因型的地理变异与人类迁移有关<sup>[34]</sup>,从而证明MTBC的遗传多样性的扩展与人类迁移有关。

### 3 宿主-分枝杆菌相互作用

**3.1 机体免疫细胞和结核分枝杆菌的相互作用**  
巨噬细胞与结核分枝杆菌的相互作用是结核病发病的核心环节。巨噬细胞与分枝杆菌的相互作用有很多方面,如MTB调节与巨噬细胞相互作用的不同受体途径<sup>[38-39]</sup>、MTB抑制吞噬酶体的成熟和酸化<sup>[40-41]</sup>、MTB抑制巨噬细胞的凋亡和自噬、MTB抑制氧化应激及活性氧和活性氮中间体的功能<sup>[42]</sup>。此外,离子通道的调节也参与结核分枝杆菌的免疫逃逸<sup>[43]</sup>。

巨噬细胞的受体有多种类型,如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLRs)、NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)、免疫球蛋白Fc受体(Fc receptors)、补体受体和清道夫受体等。TLRs在*M.tb*感染中具有重要作用,其中TLR2与TLR4与*M.tb*的结合是固有免疫的主要机制<sup>[44]</sup>。巨噬细胞中的TLR2可以识别*M.tb*的PAMPs,从而诱导多种固有免疫应答<sup>[45]</sup>。TLRs中的TLR2、TLR4和TLR9可以特异性激活PI-3K途径<sup>[46]</sup>。*M.tb*的脂阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan, LAM)可以通过改变TLRs之间的物理关联来跨膜信号传导。TLR4还可以抑制巨噬细胞中吞噬细胞的降解,这主要通过独立于NF-κB的途径。*M.tb*的许多成分能干扰吞噬溶酶体的成熟。*M.tb*分泌ESXA(ESAT-6)和PDIM作用于吞噬体膜形成孔道,使吞噬体膜破裂<sup>[47]</sup>。抑制吞噬酶体成熟的一种重要机制为抑制吞噬体与溶酶体的融合。*M.tb*通过减少NF-κB的合成、促进PKnG的合成、减少PI3P的合成来抑制吞噬体和溶酶体之间的融合。有研究表明,NF-κB通过高表达膜转运分子来促进吞噬体与溶酶体的融合<sup>[48]</sup>,NF-κB的合成减少会抑制吞噬体和溶酶体的融合。PKnG是真核生物中的一种类似蛋白激酶的蛋白质。有研究发现,*M.tb*分泌的PKnG可以加强宿主细胞的信号转导从而抑制吞噬酶体的融合<sup>[49]</sup>。位于早期核内体和吞噬体表面的磷脂酰肌醇3-磷酸(Phosphatidylinositol 3 Phos-

phate, PI3P)是构成巨噬细胞细胞膜的重要组成部分。还有研究表明,*M.tb*感染后,PI3P的合成减少和水解增多也抑制了吞噬体和溶酶体的融合<sup>[50]</sup>。*M.tb*通过抑制吞噬体的酸化来抑制巨噬细胞的吞噬作用。有研究发现,缺失PtkA的*M.tb*突变体在THP-1巨噬细胞感染模型中无法存活,表明该突变体无法抑制吞噬体酸化,这说明PtkA在抑制吞噬体酸化中起直接作用<sup>[51]</sup>。在感染早期,细胞凋亡是巨噬细胞杀灭*M.tb*的重要途径之一。宿主细胞的凋亡主要与结核分枝杆菌的毒力有关。有研究表明,*M.tb*毒力株可以抑制巨噬细胞的凋亡,其毒力强弱与诱导巨噬细胞凋亡能力有很大关系<sup>[52]</sup>。影响巨噬细胞凋亡的途径有Caspase酶系途径、TLRs家族与NF-κB途径、Fas/FasL信号途径、TNF-α/TNFR1/TNFR2信号途径及其他途径<sup>[53]</sup>。限制宿主细胞中结核分枝杆菌生长的一个关键性保护过程是自噬。*M.tb*已经产生了多种策略来对抗自噬,活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体内一种含氧并且化学性质活泼的一类物质的总称,可参与形成细胞信号<sup>[54]</sup>和氧化损伤<sup>[55]</sup>等过程,而*M.tb*可通过ROS依赖性途径来抑制细胞自噬。有研究表明,ESAT-6在抑制人树突状细胞的晚期自噬中起重要作用<sup>[56]</sup>。还有研究发现,结核分枝杆菌通过产生各种细菌蛋白因子来限制自噬相关途径,如硫代脂质(sulfoglycolipids, SLs)和硫代甘油二菌酸酯(DIMs)可能调节巨噬细胞的自噬<sup>[57]</sup>。*M.tb*可采取多种策略降低ROS对其造成的毒性损害,如通过细胞壁的LAM、分枝菌酸和酚糖脂PGL-1用于清除氧自由基<sup>[58]</sup>,通过产生KatG过氧化氢酶以及SodA、SodC超氧化物歧化酶等物质来清除活性氧<sup>[59]</sup>。

CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞在机体特异性抵抗*M.tb*感染中有重要作用。有研究表明,*M.tb*能够通过自身代谢功能的改变逃避T细胞的直接杀伤,如色氨酸的合成等<sup>[60]</sup>。甚至*M.tb*对宿主T细胞的代谢也可能产生影响,随着*M.tb*感染不断进展,CD8<sup>+</sup>T细胞中的能量代谢情况不断恶化,进而导致对糖酵解的依赖性增加,从而增强炎性因子的产生<sup>[61]</sup>。不仅如此,*M.tb*还抑制了MHC分子的表达和抗原的呈递,如*M.tb*脂蛋白可作为TLR2激动剂抑制MHC-II的上调<sup>[62]</sup>、吞噬体与溶酶体融合受阻抑制抗原的呈递<sup>[63]</sup>,从而影响了T细胞的活性。此外,*M.tb*还可通过作用于其他细胞间接抑制T细胞功能,比如,DC细胞需要成熟才能发挥对T细胞的刺激作用,而*M.tb*阻止DC细胞成熟达到抑制CD4<sup>+</sup>

T 细胞反应的目的<sup>[64]</sup>。甘露糖修饰的 LAM 是 *M.tb* 细胞壁的主要成分之一, 可诱导 B 细胞产生 IL-10, IL-10 进一步抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞极化, 从而抑制了抗结核的特异性免疫<sup>[65]</sup>。中性粒细胞会在抗结核免疫时募集, 产生有毒害作用的氧自由基破坏微循环系统, 导致 T 细胞浸润能力下降<sup>[66]</sup>; 有研究还发现, 感染期间间髓源性抑制细胞可通过 NO 依赖性机制抑制 T 细胞增殖和 IFN-γ 的产生<sup>[67]</sup>。越来越多的研究表明, *M.tb* 感染后一些抑制性受体上调进而阻断了 T 细胞发挥效应, 如 Tim-3<sup>[68]</sup>、2B4<sup>[69]</sup> 和 PD-1<sup>[70]</sup> 等。

抗结核的特异性免疫反应以 T 细胞为主, 体液免疫中抗体的中和作用较弱, 因此 B 细胞曾被质疑在 TB 感染期间是否具有重要的保护作用<sup>[71]</sup>。有研究在感染 *M.tb* 的患者中发现记忆 B 细胞缺乏 CD27 表达, 从而抑制了免疫效应, 推测可能参与导致 *M.tb* 致病的一种机制<sup>[72]</sup>。之前的研究已揭示 Th1 细胞与 Th2 细胞失衡与 TB 的发展有密切关系, 目前还有研究新发现, 正常密度与低密度中性粒细胞亚群之间的平衡关系对机体防御 *M.tb* 感染也发挥重要作用, 如失衡可能影响机体免疫反应<sup>[73]</sup>。关于 B 细胞、中性粒细胞等其他免疫细胞与 *M.tb* 间的相互作用知之甚少, 它们之间可能存在复杂的关联, 有待进一步研究发现。

### 3.2 结核分枝杆菌与宿主细胞代谢

在结核病的发病过程中, *M.tb* 可通过影响宿主细胞的代谢活动, 进而参与结核病的发病机制<sup>[74]</sup>。*M.tb* 利用脂质作为非糖酵解碳源, 这一优先用途已通过转录诱导编码参与宿主相关脂肪酸降解的酶的基因得到证明<sup>[75]</sup>。为了从巨噬细胞中获取碳源, *M.tb* 刺激巨噬细胞产生乳酸脱氢酶, 催化乳酸转变为丙酮酸, 进而促进巨噬细胞内脂肪酸的合成, 提供 *M.tb* 所需碳源<sup>[76]</sup>, 正如 Mahajan 等人在泡沫状巨噬细胞中所见, 其具有大量的细胞内三酰甘油 (TAG), 这便是 *M.tb* 的储存脂质<sup>[77]</sup>。此外, *M.tb* 还诱导巨噬细胞中 miR-33 的表达, 抑制脂质分解代谢, 并促进脂质体中脂肪酸的积累, 使其在巨噬细胞内存活更持久<sup>[78-79]</sup>, 除了将其作为在宿主内生存的营养物质外, *M.tb* 还擅长利用脂质, 在感染的早期阶段, 发现 *M.tb* 细胞壁脂质与宿主固有的免疫应答有关。此外, 结核分枝杆菌细胞壁相关脂质的差异表达, 以及其他宿主因素, 也决定着该杆菌是否会经历活动期或慢性期感染<sup>[80]</sup>。

结核感染期间, *M.tb* 的大部分时间都在宿主的吞噬细胞和肉芽肿(组织反应)内度过, 事实证明, 其

在宿主巨噬细胞里的持续生存主要依靠脂肪酸和胆固醇<sup>[81]</sup>。目前普遍认为, *M.tb* 首选的体内碳源是宿主来源的胆固醇, 胆固醇广泛存在于真核细胞膜和干酪肉芽肿中, 伴随肉芽肿坏死中心的形成, *M.tb* 针对恶劣环境在代谢上作出适应, 并触发宿主细胞代谢的代偿性变化, 以获取长期的细胞胆固醇来源<sup>[82]</sup>。

*M.tb* 还能诱导巨噬细胞发生代谢重编程, NAD<sup>+</sup> 依赖性蛋白脱乙酰酶 Sirtuin 3 (SIRT3) 是细胞氧化还原稳态和线粒体代谢的重要调节因子。mtROS 是一种由线粒体产生的 ROS<sup>[83]</sup>, Smulan LJ 等人发现, 当宿主巨噬细胞被 *M.tb* 感染后, SIRT3 发生下调增加 mtROS 的产生, 随着感染的持续, mtROS 不断积累, 进而引起氧化应激和巨噬细胞死亡, 导致细菌负荷增加和扩散<sup>[84]</sup>, 这提示 SIRT3 或许可以成为一个研究结核诊断和治疗的靶点。

### 3.3 结核分枝杆菌与肉芽肿

肉芽肿的反应情况与结核病的发病密切相关, *M.tb* 能够调节宿主肉芽肿反应的能力, 并保持其在肉芽肿内的存活<sup>[74]</sup>, 而深入阐明肉芽肿的形态特点及参与肉芽肿形成的因素, 研究揭示肉芽肿形成的动态过程, 可帮助我们了解肉芽肿是如何参与结核病的发病机制, 对此, 已有不少学者针对人类 *M.tb* 肉芽肿开展相关的研究。

肉芽肿是 *M.tb* 感染的重要组织病理学标志, 其本质是 *M.tb* 感染部位高度组织化的炎性细胞 (T 细胞、巨噬细胞、B 细胞等) 的集合体<sup>[85]</sup>。大多数单个肉芽肿是在感染的前 4 周由单一细菌形成的<sup>[86]</sup>, 而关于肉芽肿的形成问题, 周爽等人近来通过对免疫细胞内 CH25H/25H 通路的研究发现, 25-羟基胆固醇 (25HC) 可能通过介导泡沫细胞参与肉芽肿的形成, 进一步补充了结核肉芽肿的形成机制<sup>[87]</sup>。肉芽肿的变化特点非常复杂, 大致可描述为从完全消退到持续肉芽肿复发, 伴有保护性和有害的炎症、干酪样坏死、纤维化和组织瘢痕形成, 导致长期功能性残疾<sup>[88]</sup>。在 *M.tb* 感染的初始阶段, 结核分枝杆菌在具有炎症特征的环境形成肉芽肿, 6 kDa 早期分泌抗原靶标 (ESAT-6), 作为一种被广泛公认的结核分枝杆菌毒力因子, 其表达可导致 M1 表型巨噬细胞向 M2 表型巨噬细胞转化, 前者可通过分泌促炎因子如 TNF-α、IL-12 和 IL-6 产生促炎作用, 而后者可通过 IL-10 产生具有抗炎作用<sup>[82,89-90]</sup>, 此外, M2 表型巨噬细胞也被认为可通过释放某些生长因子如血管内皮生长因子 (VEGF) 参与血管生成过程。这种血管生成允许肉芽肿的某些部分氧化,

以促进结核病的存活和再激活<sup>[91]</sup>。

随着放射诊断技术的出现,如正电子发射断层扫描结合计算机断层扫描(PET/CT),彻底改变了我们对亚临床 *M.tb* 感染动力学的理解。Gregg RW 等人使用食蟹猴 *M.tb* 感染模型,通过连续 PET/CT 跟踪 *M.tb* 感染期间肺部肉芽肿的进展过程,有不少发现,尤其是发现在原发性感染期间,细菌在肺部的传播模式类似于 TNF 中和诱导的再激活过程<sup>[85]</sup>;另外,因斑马鱼形成的肉芽肿与人类 *M.tb* 肉芽肿极为相似的特点,斑马鱼感染天然致病菌海洋分枝杆菌成为了研究人类肉芽肿性炎症对结核分枝杆菌感染反应的有效替代物<sup>[92]</sup>,近年来对其的研究不仅帮助阐述了人类肉芽肿的重要方面,如缺氧、消毒免疫和潜伏期等<sup>[93]</sup>,也促进了我们对分枝杆菌毒力、肉芽肿-巨噬细胞上皮样分化、血管化和对分枝杆菌感染的适应性免疫反应的理解<sup>[94-95]</sup>。

而另一个关于结核病的纤维化话题,目前我们知之甚少,Warsinske HC 等人构建了一个混合的多尺度纤维化肉芽肿形成模型,通过实验结果发现,肉芽肿中成纤维细胞和肌成纤维细胞的患病率与它们可利用的活性 TGF-β1 的数量有关<sup>[96]</sup>,但模拟肉芽肿中活性 TGF-β1 的总量不能解释中枢或外周纤维化发生,这些数据与 NHP 数据一致,NHP 数据显示纤维化和非纤维化肉芽肿中 TGF-β1 的浓度较高<sup>[97]</sup>;此外,成纤维细胞迁移的可能性对纤维化肉芽肿的发生很重要,这可能与其在迁移过程中遇到允许增殖的细胞因子环境有关,这些结果共同提供了关于纤维化肉芽肿形成的驱动因素的见解,有助于确定 *M.tb* 感染肺纤维化发展的驱动机制,从而为开发成功的结核病治疗方法提供新思路<sup>[96]</sup>。

肉芽肿作为结核感染最主要的病理特征之一,其形成过程是病原体与宿主相互作用的动态过程的体现,在未来,彻底剖析这些共同控制宿主-病原体相互作用和发病机制的生物成分将揭示开发下一代药物和疗法所必需的基本信息<sup>[98]</sup>。

#### 4 结语

*M.tb* 采取多种手段来调节宿主免疫应答并实现免疫逃逸,从而避免被杀灭,这是人类与结核分枝杆菌共同进化的结果。临幊上长期应用的传统治疗药物如异烟肼、利福平等,因 *M.tb* 对其已产生明显耐药性而无法发挥理想的治疗效果,而受限于基础医学研究,加之发病机制尚未完全清楚,新药的研发还有待进一步挖掘,导致不能有效遏制结核病流行<sup>[99-100]</sup>。但值得期待的是,亦有部分研究为 TB 的

预防与治疗提供了新的思路。不同于集中在巨噬细胞与 T 细胞机制的研究,有最新研究发现分枝杆菌蛋白 Rv0222 与宿主 E3 泛素连接酶 ANAPC2 相互作用,并促进赖氨酸 11 连接的泛素链附着到 Rv0222 的赖氨酸 76,最终实现抑制促炎细胞因子表达的作用<sup>[101]</sup>。Clifton E. Barry 等人发现:结核分枝杆菌上新的 PE/PPE 蛋白可增强菌体对于不良环境适应性<sup>[102]</sup>,且 PPE11(Rv0453)蛋白发挥干扰炎症因子的动态平衡作用、PE17(Rv1646)蛋白可显著下调促炎因子和延长 *M.tb* 的存活时间。这些立足于结核分支杆菌相关蛋白的新研究都为发病机制的研究,开辟了新道路并提供了可能存在的临床治疗新靶点<sup>[103-104]</sup>。最近,Moreira-Teixeira L 等人亦揭示了人类结核病发病的潜在特征,可为研究人员预测并解释结核分枝杆菌感染后引起的发病机理提供依据<sup>[105]</sup>。

利益冲突:无

引用本文格式:杜威,刘春雨,王路生,等.结核病发病机制的研究进展[J].中国人兽共患病学报,2022,38(3):217-225. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2022.00.005

#### 参考文献:

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [EB/OL]. [2021-10-14]. [https://www.who.int/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/publications/global_report/en/)
- [2] Ding C, Wang S, Shangguan Y, et al. Epidemic trends of tuberculosis in China from 1990 to 2017: evidence from the global burden of disease study[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 1663. DOI:10.2147/IDR.S249698
- [3] de Martino M, Lodi L, Galli L, et al. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review[J]. Front Peadiatr, 2019, 7: 350. DOI:10.3389/fped.2019.00350
- [4] Wu MY, Lu JH. Autophagy and macrophage functions: inflammatory response and phagocytosis[J]. Cells, 2020, 9(1): 70. DOI:10.3390/cells9010070
- [5] Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(12): 963-975. DOI:10.1038/cmi.2017.88
- [6] Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology[J]. Eur Respir Rev, 2018, 27 (147): 170077. DOI: 10.1183/16000617.0077-2017
- [7] Tzelepis F, Blagih J, Khan N, et al. Mitochondrial cyclophilin D regulates T cell metabolic responses and disease tolerance to tuberculosis[J]. Sci Immunol, 2018, 3(23): aar4135. DOI:10.1126/sciimmunol.aar4135
- [8] Lui G, Wong CK, Ip M, et al. HMGB1/RAGE signaling and pro-inflammatory cytokine responses in non-HIV adults with

- active pulmonary tuberculosis[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159132. DOI:10.1371/journal.pone.0159132
- [9] Cai L, Li Z, Guan X, et al. The research progress of host genes and tuberculosis susceptibility[J]. Oxid Med Cell Longevity, 2019, 2019:9273056. DOI:10.1155/2019/9273056
- [10] 熊坤龙,程训佳,张文宏,等.中性粒细胞在抗结核免疫中的作用[J].微生物与感染,2018, 13(3):186-192.
- [11] Moreira-Teixeira L, Tabone O, Graham CM, et al. Mouse transcriptome reveals potential signatures of protection and pathogenesis in human tuberculosis[J]. Nat Immunol, 2020, 21(4): 464-476. DOI:10.1038/s41590-020-0610-z
- [12] DiNardo AR, Rajapakshe K, Nishiguchi T, et al. DNA hypermethylation during tuberculosis dampens host immune responsiveness[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 3113-3123. DOI:10.1172/JCI134622
- [13] Zhang J, Jiao L, Bai H, et al. A Notch4 missense mutation is associated with susceptibility to tuberculosis in Chinese population[J]. Infect Genet Evol, 2020, 78: 104145. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104145
- [14] Harishankar M, Selvaraj P, Bethunaickan R. Influence of genetic polymorphism towards pulmonary tuberculosis susceptibility[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 213. DOI: 10.3389/FMED.2018.00213
- [15] McHenry ML, Williams SM, Stein CM. Genetics and evolution of tuberculosis pathogenesis: New perspectives and approaches [J]. Infect Genet Evol, 2020, 81:104204. DOI: 10.1016/J.MEEGID.2020.104204
- [16] Stein CM, Sausville L, Wejse C, et al. Genomics of human pulmonary tuberculosis: from genes to pathways [J]. Curr Genet Med Rep, 2017, 5(4): 149-166. DOI:10.1007/s40142-017-0130-9
- [17] Bruiners N, Schurz H, Daya M, et al. A regulatory variant in the C1Q gene cluster is associated with tuberculosis susceptibility and C1qA plasma levels in a South African population [J]. Immunogenetics, 2020, 72(5): 305-314. DOI:10.1007/s00251-020-0116-5
- [18] 赖石凤,陈锐,彭文慧,等.肺结核多发家庭患者及其家庭接触者细胞因子 IL-10 rs1800896 和 IFN- $\gamma$  rs2430561 多态性[J].中国免疫学杂志,2021,37(2):220-225. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X. 2021. 02. 018
- [19] 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. DOI:10.1038/ng.3498
- [20] Brites D, Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*[J]. Immunol Rev, 2015, 264(1): 6-24. DOI:10.1111/imr.12264
- [21] Lu LL, Smith MT, Krystle KQ, et al. IFN- $\gamma$ -independent immune markers of *Mycobacterium tuberculosis* exposure[J]. Nat Med, 2019, 25(6): 977-987. DOI: 10.1038/s41591-019-0441-3
- [22] Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, et al. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: a review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery[J]. Microbiol Res, 2021, 246:126674. DOI:10.1016/J.MICRES.2020.126674
- [23] Cadena AM, Fortune SM, Flynn JAL. Heterogeneity in tuberculosis[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(11): 691-702. DOI: 10.1038/nri.2017.69
- [24] Simmons JD, Stein CM, Seshadri C, et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(9): 575-589. DOI:10.1038/s41577-018-0025-3
- [25] Coscolla M, Copin R, Sutherland J, et al. *M. tuberculosis* T cell epitope analysis reveals paucity of antigenic variation and identifies rare variable TB antigens[J]. Cell Host Microbe, 2015, 18(5): 538-548. DOI:10.1016/j.chom.2015.10.008
- [26] Brites D, Gagneux S. The Nature and evolution of genomic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex[J]. Adv Exp Med Biol, 2017;1-26. DOI:10.1007/978-3-319-64371-7\_1
- [27] Chiner-Oms Á, Comas I. Large genomics datasets shed light on the evolution of the *Mycobacterium tuberculosis* complex[J]. Infect Genet Evol, 2019, 72: 10-15. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.02.028
- [28] Brites D, Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homosapiens*[J]. Immunol Rev, 2015, 264(1): 6-24. DOI:10.1111/imr.12264
- [29] Winglee K, Manson McGuire A, Maiga M, et al. Whole genome sequencing of *Mycobacterium africanum* strains from Mali provides insights into the mechanisms of geographic restriction[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(1): e0004332. DOI:10.1371/journal.Pntd.0004332
- [30] Brites D, Gagneux S. The nature and evolution of genomic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex[J]. Adv Exp Med Biol, 2017;1-26. DOI:10.1007/978-3-319-64371-7\_1
- [31] Gagneux S. Strain Variation in the *Mycobacterium tuberculosis* complex: its role in biology, epidemiology and control[M]. Berlin:Springer, 2017:27-41.
- [32] Stucki D, Brites D, Jeljeli L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages[J]. Nat Genet, 2016, 48(12): 1535-1543. DOI:10.1038/ng.3704
- [33] Jia X, Yang L, Dong M, et al. The bioinformatics analysis of comparative genomics of *Mycobacterium tuberculosis* complex (M.tbC) provides insight into dissimilarities between intraspecific groups differing in host association, virulence, and epitope diversity[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 88. DOI:10.3389/fcimb.2017.00088
- [34] Wiens KE, Woyczyński LP, Ledesma JR, et al. Global variation in bacterial strains that cause tuberculosis disease: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med, 2018, 16 (1): 1-13. DOI:10.1186/s12916-018-1180-x
- [35] Wiens KE, Ernst JD. The mechanism for type I interferon induction by *Mycobacterium tuberculosis* is bacterial strain-dependent[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(8): e1005809. DOI:10.1371/journal.ppat.1005809

- [36] Grace PS, Ernst JD. Suboptimal antigen presentation contributes to virulence of *Mycobacterium tuberculosis* in vivo[J]. J Immunol, 2016, 196(1): 357-364. DOI: 10.4049/jimmunol.1501494
- [37] Copin R, Wang X, Louie E, et al. Within host evolution selects for a dominant genotype of *Mycobacterium tuberculosis* while T Cells increase pathogen genetic diversity[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(12): e1006111. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006111
- [38] Khan N, Vidyarthi A, Javed S, et al. Innate immunity holding the flanks until reinforced by adaptive immunity against *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 328. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00328
- [39] Liu CH, Liu H, Ge B, et al. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(12): 963-975. DOI: 10.1038/cmi.2017.88
- [40] Arora G, Misra R, Sajid A, et al. Model systems for pulmonary infectious diseases: paradigms of anthrax and tuberculosis [J]. Curr Top Med Chem, 2017, 17(18): 2077-2099. DOI: 10.2174/1568026617666170130111324
- [41] Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, et al. Cytokines and chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(5): 4.5. 23. DOI: 10.1128/microbiolspec
- [42] Sharp JD, Singh AK, Park ST, et al. Comprehensive definition of the sigH regulon of *Mycobacterium tuberculosis* reveals transcriptional control of diverse stress responses[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152145. DOI: 10.1371/journal.pone.0152145
- [43] Singh V, Donini S, Pacitto A, et al. The inosine monophosphate dehydrogenase, Guab 2, is a vulnerable new bactericidal drug target for tuberculosis[J]. ACS Infect Dis, 2017, 3(1): 5-17. DOI: 10.1021/acsinfecdis.6b00102
- [44] Peddireddy V, Doddam SN, Qureshi IA, et al. A putative nitroreductase from the DosR regulon of *Mycobacterium tuberculosis* induces pro-inflammatory cytokine expression via TLR2 signaling pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24535. DOI: 10.1038/srep24535
- [45] Lee JY, Hwang EH, Kim DJ, et al. The role of nucleotide-binding oligomerization domain 1 during cytokine production by macrophages in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Immunobiology, 2016, 221(1): 70-75. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.07.020
- [46] Reid G. Cervicovaginal microbiomes-threats and possibilities [J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(7): 446-454. DOI: 10.1016/j.tem.2016.04.004
- [47] Augenstreich J, Arbues A, Simeone R, et al. ESX-1 and thiocerol dimycocerosates of *Mycobacterium tuberculosis* act in concert to cause phagosomal rupture and host cell apoptosis [J]. Cell Microbiol, 2017, 19(7): e12726. DOI: 10.1111/cmi.12726
- [48] Tawfik A, Knight P, Duckworth CA, et al. Replication of crohn's disease mucosal *E. coli* isolates inside macrophages correlates with resistance to superoxide and is dependent on macrophage NF-kappa B activation[J]. Pathogens, 2019, 8(2): 74. DOI: 10.3390/pathogens8020074
- [49] Rieck B, Degiacomi G, Zimmermann M, et al. PknG senses amino acid availability to control metabolism and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(5): e1006399. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006399
- [50] Pauwels AM, Trost M, Beyaert R, et al. Patterns, receptors, and signals: regulation of phagosome maturation[J]. Trends Immunol, 2017, 38(6): 407-422. DOI: 10.1016/j.it.2017.03.006
- [51] Wong D, Li W, Chao JD, et al. Protein tyrosine kinase, Pt-KA, is required for *Mycobacterium tuberculosis* growth in macrophages[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1-12. DOI: 10.1038/s41598-017-18547-9
- [52] 师清博, 赵明明, 王春凤, 等. 结核分枝杆菌感染与巨噬细胞凋亡的免疫机制研究进展[J]. 中国兽医学报, 2017, 37(9): 1811-1816. DOI: 10.16303/j.cnki.1005-4545.2017.09.32
- [53] Liu M, Li W, Xiang X, et al. *Mycobacterium tuberculosis* effectors interfering host apoptosis signaling [J]. Apoptosis, 2015, 20(7): 883-891. DOI: 10.1007/s10495-015-1115-3
- [54] Reczek CR, Chandel NS. ROS-dependentsignaltransduction[J]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 33: 8-13. DOI: 10.1016/j.ceb.2014.09.010
- [55] Scialo F, Mallikarjun V, Stefanatos R, et al. Regulation of lifespan by the mitochondrial electron transport chain: reactive oxygen species-dependent and reactive oxygen species-independent mechanisms [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(16): 1953-1969. DOI: 10.1089/ars.2012.4900
- [56] Paik S, Kim JK, Chung C, et al. Autophagy: a new strategy for host-directed therapy of tuberculosis[J]. Virulence, 2019, 10(1): 448-459. DOI: 10.1080/21505594.2018.1536598
- [57] Bah A, Sanicas M, Nigou J, et al. The lipid virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis* exert multilayered control over autophagy-related pathways in infected human macrophages [J]. Cells, 2020, 9(3): 666. DOI: 10.3390/cells9030666
- [58] Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* infections[J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(4): 7. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018
- [59] Mehta M, Singh A. *Mycobacterium tuberculosis* WhiB3 maintains redox homeostasis and survival in response to reactive oxygen and nitrogen species[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 131: 50-58. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.032
- [60] Zhang YJ, Reddy MC, Ioerger TR, et al. Tryptophan biosynthesis protects mycobacteria from CD4 T-cell-mediated killing [J]. Cell, 2013, 155(6): 1296-1308. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.045.
- [61] Russell SL, Lamprecht DA, Mandizvo T, et al. Compromised metabolic reprogramming is an early indicator of CD8<sup>+</sup> T cell dysfunction during chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Cell Rep, 2019, 29(11): 3564-3579. e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.11.034
- [62] Ernst JD. Mechanisms of *M. tuberculosis* immune evasion as

- challenges to TB vaccine design[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(1): 34-42. DOI:10.1016/j.chom.2018.06.004
- [63] Saini NK, Baena A, Ng TW, et al. Suppression of autophagy and antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis* PE\_PGRS47[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(9): 1-12. DOI:10.1038/nmicrobiol.2016.133
- [64] Manjunath P, Ahmad J, Samal J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* specific protein Rv1509 evokes efficient innate and adaptive immune response indicative of protective Th1 immune signature[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 706081. DOI: 10.3389/fimmu.2021.706081
- [65] Yuan C, Qu ZL, Tang XL, et al. *Mycobacterium tuberculosis* mannose-capped lipoarabinomannan induces IL-10-producing B cells and hinders CD4<sup>+</sup> Th1 immunity[J]. *Iscience*, 2019, 11: 13-30. DOI:10.1016/j.isci.2018.11.039
- [66] Orme IM. A new unifying theory of the pathogenesis of tuberculosis[J]. *Tuberculosis*, 2014, 94(1): 8-14. DOI:10.1016/j.tube.2013.07.004
- [67] Tsiganov EN, Verbina EM, Radaeva TV, et al. Gr1dimCD11b<sup>+</sup> immature myeloid-derived suppressor cells but not neutrophils are markers of lethal tuberculosis infection in mice[J]. *J Immunol*, 2014, 192(10): 4718-4727. DOI: 10.4049/jimmunol.1301365
- [68] Jayaraman P, Jacques MK, Zhu C, et al. TIM3 mediates T cell exhaustion during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(3): e1005490. DOI:10.1371/journal.ppat.1005490.
- [69] Yang B, Wang X, Jiang J, et al. Involvement of CD244 in regulating CD4<sup>+</sup> T cell immunity in patients with active tuberculosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e63261. DOI:10.1371/journal.pone.0063261
- [70] Barber DL, Mayer-Barber KD, Feng CG, et al. CD4 T cells promote rather than control tuberculosis in the absence of PD-1-mediated inhibition[J]. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1598-1607. DOI:10.4049/jimmunol.100030
- [71] Achkar JM, Chan J, Casadevall A, et al. B cells and antibodies in the defense against *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Immunol Rev*, 2015, 264(1): 167-181. DOI:10.1111/imr.12276
- [72] Lyashchenko KP, Vordermeier HM, Waters WR. Memory B cells and tuberculosis[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2020, 221: 110016. DOI:10.1016/j.vetimm.2020.110016
- [73] La Manna MP, Orlando V, Paraboschi EM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* drives expansion of low-density neutrophils equipped with regulatory activities[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2761. DOI:10.3389/fimmu.2019.02761
- [74] Miggiano R, Rizzi M, Ferraris DM. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis, infection prevention and treatment [J]. *Pathogens*, 2020, 9(5): 385. DOI:10.3390/pathogens9050385
- [75] Griffin JE, Pandey AK, Gilmore SA, et al. Cholesterol catabolism by *Mycobacterium tuberculosis* requires transcriptional and metabolic adaptations[J]. *Chem Biol*, 2012, 19(2): 218-227. DOI:10.1016/j.chembiol.2011.12.016
- [76] Knight M, Braverman J, Asfaha K, et al. Lipid droplet formation in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages requires IFN-γ/HIF-1α signaling and supports host defense[J]. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(1): e1006874. DOI:10.1371/journal.ppat.1006874
- [77] Mahajan S, Dkhar HK, Chandra V, et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptors PPARγ and TR4 for survival[J]. *J Immunol*, 2012, 188(11): 5593-5603. DOI:10.4049/jimmunol.1103038
- [78] Shim D, Kim H, Shin SJ. *Mycobacterium tuberculosis* infection-driven foamy macrophages and their implications in tuberculosis control as targets for host-directed therapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 910. DOI:10.3389/fimmu.2020.00910
- [79] 车纾慧, 付玉荣, 伊正君. 结核分枝杆菌感染致巨噬细胞脂代谢改变的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(11): 1044-1048. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2018.00.193
- [80] Queiroz A, Riley LW. Bacterial immunostat: *Mycobacterium tuberculosis* lipids and their role in the host immune response [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2017, 50: 9-18. DOI:10.1590/0037-8682-0230-2016
- [81] Huang L, Nazarova EV, Russell DG. *Mycobacterium tuberculosis*: bacterial fitness within the host macrophage[J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(2): 7.2. 04. DOI:10.1128/microbiolspec.BAI-0001-2019
- [82] Martinot AJ. Microbial offense vs host defense: who controls the TB granuloma[J]. *Vet Pathol*, 2018, 55(1): 14-26. DOI: 10.1177/0300985817705177
- [83] Stefanatos R, Sanz A. The role of mitochondrial ROS in the aging brain[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(5): 743-758. DOI:10.1002/1873-3468.12902
- [84] Smulan LJ, Martinez N, Kiritsy MC, et al. Sirtuin 3 downregulation in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages reprograms mitochondrial metabolism and promotes cell death [J]. *mBio*, 2021, 12(1): e03140-20. DOI: 10.1128/mBio.03140-20
- [85] Gregg RW, Maiello P, Borish HJ, et al. Spatial and temporal evolution of lung granulomas in a cynomolgus macaque model of *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Radiol Infect Dis*, 2018, 5(3): 110-117. DOI:10.1016/j.rid.2018.08.001
- [86] Martin CJ, Cadena AM, Leung VW, et al. Digitally barcoding *Mycobacterium tuberculosis* reveals *in vivo* infection dynamics in the macaque model of tuberculosis[J]. *mBio*, 2017, 8(3): e00312-17. DOI:10.1128/mBio.00312-17
- [87] 周爽, 李丹, 宋璟瑞, 等. 25-羟基胆固醇的免疫调控作用及其对结核肉芽肿形成的意义[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 3(11): 1391-1395. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2021.11.021
- [88] Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31(4): e00021-18. DOI:10.1128/CMR.00021-18
- [89] Refai A, Gritli S, Barbour MR, et al. *Mycobacterium tuberculosis* virulent factor ESAT-6 drives macrophage differentia-

- tion toward the pro-inflammatory M1 phenotype and subsequently switches it to the anti-inflammatory M2 phenotype[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 327. DOI:10.3389/fcimb.2018.00327
- [90] de Martino M, Lodi L, Galli L, et al. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 350. DOI:10.3389/fped.2019.00350
- [91] McClean CM, Tobin DM. Macrophage form, function, and phenotype in mycobacterial infection: lessons from tuberculosis and other diseases[J]. Pathog Dis, 2016, 74(7): ftw068. DOI:10.1093/femspd/ftw068
- [92] Cheng T, Kam JY, Johansen MD, et al. High content analysis of granuloma histology and neutrophilic inflammation in adult zebrafish infected with *Mycobacterium marinum*[J]. Micron, 2020, 129: 102782. DOI:10.1016/j.micron.2019.102782
- [93] Myllymäki H, Niskanen M, Luukinen H, et al. Identification of protective postexposure mycobacterial vaccine antigens using an immunosuppression-based reactivation model in the zebrafish[J]. Dis Model Mech, 2018, 11(3): dmm033175. DOI:10.1242/dmm.033175
- [94] Cronan MR, Beerman RW, Rosenberg AF, et al. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection[J]. Immunity, 2016, 45(4): 861-876. DOI:10.1016/j.jimmuni.2016.09.014
- [95] Oehlers SH, Cronan MR, Scott NR, et al. Interception of host angiogenic signalling limits mycobacterial growth[J]. Nature, 2015, 517(7536): 612-615. DOI:10.1038/nature13967
- [96] Warsinske HC, DiFazio RM, Linderman JJ, et al. Identifying mechanisms driving formation of granuloma-associated fibrosis during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. J Theor Biol, 2017, 429: 1-17. DOI:10.1016/j.jtbi.2017.06.017
- [97] DiFazio RM, Mattila JT, Klein EC, et al. Active transforming growth factor- $\beta$  is associated with phenotypic changes in granulomas after drug treatment in pulmonary tuberculosis[J]. Fi-
- brogenesis Tissue Repair, 2016, 9(1): 1-11. DOI:10.1186/s13069-016-0043-3
- [98] Rao M, Ippolito G, Mfinanga S, et al. Latent TB infection (LTBI)-*Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and the dynamics of the granuloma battleground[J]. Int J Infect Dis, 2019, 80: S58-S61. DOI:10.1016/j.ijid.2019.02.035
- [99] Iacobino A, Fattorini L, Giannoni F. Drug-resistant tuberculosis 2020: where we stand[J]. Appl Sci, 2020, 10(6): 2153. DOI:10.3390/app10062153
- [100] Dousa KM, Kurz SG, Bark CM, et al. Drug-resistant tuberculosis: a glance at progress and global challenges[J]. Infect Dis Clin, 2020, 34(4): 863-886. DOI:10.1016/j.idc.2020.06.001
- [101] Wang L, Wu J, Li J, et al. Host-mediated ubiquitination of a mycobacterial protein suppresses immunity [J]. Nature, 2020, 577(7792): 682-688. DOI:10.1038/s41586-019-1915-7
- [102] Wang Q, Boshoff HIM, Harrison JR, et al. PE/PPE proteins mediate nutrient transport across the outer membrane of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Science, 2020, 367 (6482): 1147-1151. DOI:10.1126/science.aav5912
- [103] Peng X, Luo T, Zhai X, et al. PPE11 of *Mycobacterium tuberculosis* can alter host inflammatory response and trigger cell death[J]. Microb pathog, 2019, 126: 45-55. DOI:10.1016/j.micpath.2018.10.031
- [104] Li Z, Liu H, Li H, et al. PE17 protein from *Mycobacterium tuberculosis* enhances *Mycobacterium smegmatis* survival in macrophages and pathogenicity in mice[J]. Microb pathog, 2019, 126: 63-73. DOI:10.1016/j.micpath.2018.10.030
- [105] Moreira-Teixeira L, Tabone O, Graham CM, et al. Mouse transcriptome reveals potential signatures of protection and pathogenesis in human tuberculosis[J]. Nat Immunol, 2020, 21(4): 464-476. DOI:10.1038/s41590-020-0610-z

收稿日期:2021-09-22 编辑:张智芳