

细胞因子与结核病免疫

柳爱华 宝福凯 李冰雪 编著



科学出版社

细胞因子与结核病免疫

柳爱华 宝福凯 李冰雪 编著



科学出版社

北京

内 容 简 介

结核病是严重威胁人类健康的三大传染病之一,细胞因子是一大类免疫调节分子,在结核病发生发展中发挥重要作用。本书系统总结了近年来国内外有关细胞因子与结核病关系的主要研究进展,内容包括与结核病相关的细胞因子的综合论述,细胞因子在结核病发生发展中的作用,细胞因子在结核病诊断中的应用,还分专题深度介绍了巨噬细胞移动抑制因子和白细胞介素-32与结核病相关性的系列研究成果。

本书可供临床医师、卫生防疫工作者、医学院校师生和科研人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

细胞因子与结核病免疫 / 柳爱华, 宝福凯, 李冰雪编著. —北京: 科学出版社, 2017.11

ISBN 978-7-03-055154-2

I. ①细… II. ①柳… ②宝… ③李… III. ①细胞因子-关系-结核病-研究 IV. ①Q249 ②R52

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 269024 号

责任编辑: 朱 华 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 张欣秀 / 封面设计: 陈 敬

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京教图印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 11 月第 一 版 开本: 787 × 1092 1/16

2017 年 11 月第 一 次印刷 印张: 12

字数: 300 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

结核病是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 引起的人畜共患病, 是国际公认的三大传染病之一。据估计, 全世界有 1/3 的人口感染结核分枝杆菌, 每年约有 200 万结核病患者死亡。在 2014 年结核病死亡 160 万人(110 万艾滋病病毒阴性和 40 万艾滋病病毒阳性)。世界卫生组织 (WHO) 估算我国 2016 年的新发肺结核人数为 90 万, 次于印度 (220 万) 和印度尼西亚 (100 万) 而位居全球第三位。随着结核病的死灰复燃和严重流行, 结核病的预防控制、诊断治疗受到广泛重视。

已知肺结核的发生发展与机体免疫水平有关。结核分枝杆菌在宿主的巨噬细胞内进行复制, 机体发挥以 T 细胞免疫为主, 多种细胞因子 (cytokine, CK) 协同参与的免疫应答。从免疫学观点看, 结核病是一种与免疫反应密切相关的免疫紊乱性疾病。近年来, 随着分子免疫学的进展, 对细胞因子在结核病免疫发病中的作用进行了广泛而深入的研究, 发现了多种与结核病密切相关的一些细胞因子如 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、TNF- α 、IFN- γ 等, 其中最重要的是 IFN- γ 、TNF- α 。细胞因子与结核病的关系已成为当今国内外学者关注的焦点。细胞因子的作用是复杂的, 多方面的。有些细胞因子在对抗结核分枝杆菌感染的反应中有时表现为保护宿主, 有时反而对机体有害。系统、全面地了解细胞因子的作用对于结核病发病机制探索和预防控制是十分必要的, 并且为诊断和治疗此病提供了强有力的科学依据。

为此, 我们结合自己的相关研究工作, 总结了近年细胞因子与结核病研究的重要成果, 编写了这部专著, 为临床医学和预防医学相关专业人员提供了比较系统的参考资料。

本书的编写和出版受到国家自然科学基金项目 (81060134, 81371835, 31560051, 81560596)、云南省科技厅-昆明医科大学联合专项 (2010CD221, 2011FB244, 2012FB011, 2013FZ057, 2014FA011, 2014FB001, 2017FE467-001) 和云南省应用基础研究计划项目 (2007C069M) 的资助, 也受到云南省公共卫生与疾病防控协同创新中心、云南省热带传染病示范型国际科技合作基地、云南省高校热带传染病重点实验室主任和昆明医科大学的大力支持, 在此深表感谢。由于我们水平所限, 本书可能存在许多缺点, 敬请读者不吝指正。

编 者

2017 年 8 月

目 录

前言

第一章 概论	1
第二章 肿瘤坏死因子- α 与结核病	4
第三章 γ -干扰素与结核病	10
第四章 MIF 基因启动子多态性与疾病易感性	18
第五章 白细胞介素-32 与结核病	24
第六章 γ -干扰素释放试验与结核病诊断	28
第一节 γ -干扰素释放试验的建立与发展	28
第二节 γ -干扰素释放试验在结核病诊断中的应用	30
第三节 γ -干扰素释放试验在结核病的治疗及转归过程中的作用	32
第七章 流式细胞术微球阵列法检测肺结核患者血清细胞因子	36
第八章 人血清 IL-32 与结核病的相关性研究	40
第九章 巨噬细胞移动抑制因子基因启动子多态性与结核病相关性	43
第十章 MIF-173 位点 G/C 单核苷酸多态性与肺结核遗传易感性关系的研究	46
第一节 巨噬细胞移动抑制因子	46
第二节 研究实验方法	48
第三节 实验分析	52
第四节 总结	58
第十一章 MIF 基因启动子区 CATT 微卫星多态性与肺结核遗传易感性关系的研究	62
第一节 MIF 基因启动子区 CATT 微卫星多态性与肺结核遗传易感性关系	62
第二节 MIF 蛋白在肺结核病患者血清中的表达与 MIF 基因启动子区 CATT 微 卫星多态性的相关性	72
第十二章 MIF 基因启动子多态性与肺结核病遗传易感性关系的研究	78
第一节 肺结核病患者与健康对照组人群外周血清 MIF 蛋白含量差异分析	79
第二节 MIF-794 位点 CATT 重复序列微卫星多态性与肺结核病遗传易感性关系 的研究	85
第三节 MIF-173 位点 G/C 单核苷酸多态性与肺结核病遗传易感性关系的研究	96
第四节 实时荧光定量 PCR 法检测肺结核病组与健康对照组人群 MIF mRNA 转录量的差异分析	103
第十三章 白细胞介素-32 在活动性肺结核病中的作用研究	116
第一节 白细胞介素-32 概述	116

第二节	在群体层面对活动性肺结核病患者血清 IL-32 蛋白含量研究	117
第三节	IL-32 在结核病动物模型的作用研究	123
第四节	总结	140
第十四章	白细胞介素-32 在人巨噬细胞株中抗结核分枝杆菌作用的研究	143
第一节	IL-32 在人类巨噬细胞株中抗结核病作用的研究	143
第二节	IL-32 在经结核分枝杆菌感染后的巨噬细胞中的作用	149
第三节	总结	161
第十五章	白细胞介素-32 在结核杆菌感染人树突细胞株中抗结核菌的作用研究	164
第一节	MTB 感染人 THP-1 细胞诱导的树突细胞后 TNF- α 的检测	164
第二节	绝对定量 PCR 检测 H37Rv 在树突细胞中的感染率	172
第三节	共培养人 A431 细胞检测结核菌感染树突细胞后干扰素 γ 的表达	178
第四节	总结	183

第一章 概 论

结核病是由结核杆菌感染引起的慢性传染病。结核菌可能侵入人体全身各种器官，但主要侵犯肺脏，引起肺结核病。

结核病是一种慢性和缓发的传染病，潜伏期 4~8 周。其中 80% 发生在肺部，其他部位（颈淋巴、脑膜、腹膜、肠、皮肤、骨骼）也可继发感染。人与人之间的呼吸道传播是本病传染的主要方式。传染源是排菌的肺结核患者。随着环境污染和艾滋病的传播，结核病发病率越发上升。除少数发病急促外，结核病临床上多呈慢性过程。常有低热、乏力等全身症状和咳嗽、咯血等呼吸系统表现。

一、肺结核及危害

肺结核（pulmonary tuberculosis）是结核病（tuberculosis, TB）中最常见的一种慢性和缓发的传染病，占结核病的 80%。据 2013 年 WHO 报道，2012 年全球约 1/3 的人口受到结核菌感染，有 10% 最终发展为结核病，新发生的结核病人数为 860 万人，死亡人数达 130 万人，成为传染病的头号杀手。在全球 22 个结核病高负担国家中我国发病人数仅次于印度列第 2 位^[1]。其中 80% 的患者在农村，75% 的患者为青壮年，结核病是当前农村和边远贫困地区因病致贫、因病返贫的主要疾病之一。结核病已成为全世界广泛关注的重大公共卫生问题和社会问题，是国家和云南省的重大传染病。因此，对结核病的研究具有重要的现实意义。

二、结核病主要病理机制

结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*, MTB）侵入人体后，首先被肺上皮细胞、巨噬细胞和树突细胞吞噬（有活性的结核杆菌能在巨噬细胞内长期潜伏，甚至存活几十年）并作为抗原提呈细胞处理结核菌抗原后在细胞表面表达，从而激活 T 淋巴细胞。而 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞又共同激活巨噬细胞，使其与 T 淋巴细胞一起，促进结核性肉芽肿形成，其中心包绕结核杆菌，抑制结核杆菌播散。故机体免疫功能在控制结核病方面发挥主要作用。

三、结核病与机体免疫

机体免疫对结核菌免疫主要是细胞免疫。在固有免疫中，巨噬细胞是发挥抗结核菌免疫的主要细胞，而 T 淋巴细胞是发挥特异性结核菌免疫的主要细胞。但是，结核病的免疫反应是一柄锋利的“双刃剑”，如果调节适当可协助机体杀灭结核分枝杆菌，若调节不当将造成机体的组织损伤。当某种 T 淋巴细胞、重要细胞因子或巨噬细胞中任一环节发生障碍，都将导致机体对结核菌免疫下降，而引起结核病发生^[2-5]。故细胞免疫在结核病的发生、发展和转归中扮演着重要的角色。

四、结核病、细胞免疫与细胞因子

结核病是由细胞免疫控制的疾病。细胞因子 (cytokine, CK) 是指由活化免疫细胞或某些非免疫细胞合成分泌的能调节细胞生理功能、介导炎症反应、参与免疫应答和组织修复等多种生物学效应的蛋白质和小分子多肽, 是除免疫球蛋白和补体之外的又一类分泌型免疫分子。目前可将细胞因子粗略地分为白细胞介素 (interleukin, IL)、干扰素 (interferon, IFN)、集落刺激因子 (colony stimulating-factor, CSF)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和生长因子 (growth-factor, CF) 五大类。近年来, 随着分子免疫学的进展, 对细胞因子在结核病免疫发病中的作用进行了广泛而深入的研究, 发现了多种与结核病密切相关的一些细胞因子如 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18、TNF- α 、IFN- γ 等, 其中最重要的是 IFN- γ 、TNF- α ^[6]。细胞因子与结核病的关系已成为当今国内外学者关注的焦点。细胞因子的作用是复杂的、多方面的。在机体不同的状态下, 它们所起的作用也不相同, 并且能够被很多因素调节。有些细胞因子在对抗结核分枝杆菌感染的反应中, 有时表现为保护宿主, 有时反而对机体有害^[7]。系统、全面地了解细胞因子的作用对于结核病发病机制探索和预防控制是十分必要的, 并且为诊断和治疗此病提供了依据。

五、巨噬细胞移动抑制因子、白细胞介素-32 与结核病

近几年来, 作者团队和其他研究人员进一步发现, 巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migratory inhibitory factor, MIF) 和白细胞介素-32 (interlukin-32, IL-32) 与结核病密切相关。因此, 探索这两个细胞因子与结核病的关系也是本书的重点。

MIF 主要由巨噬细胞产生。此外 T 淋巴细胞、单核细胞、血液树突细胞、B 淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性细胞、杆状细胞、嗜碱性细胞都可以表达 MIF。MIF 的主要生物效应是抑制巨噬细胞的游走, 促进巨噬细胞在炎症局部的聚集、浸润、增生、活化及分泌一些炎性细胞因子 (如 IL-1、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8、IFN- γ 等), 释放 NO, 诱导 COX-2, 在发挥免疫功能的同时, 加重炎症损伤^[8]。

体外实验证明, 人 MIF 可以抑制致病性结核分枝杆菌在巨噬细胞内的繁殖, 提示 MIF 在抗结核免疫中起了重要的作用。研究也表明, MIF 基因启动子-794 位点 CATT 重复序列的拷贝数在人群中具有明显差异, CATT 拷贝数对 MIF 基因启动子的活性具有调控作用, 拷贝数越多, 启动子活性越强, MIF 表达越高。多项研究表明, 结核病患者血清 MIF 显著升高, MIF 基因启动子区特定定位点的碱基多态性与结核病易感性密切相关, 提示 MIF 在机体对结核杆菌的免疫应答中发挥重要作用^[8-10]。

IL-32 是 2005 年发现的一种新的炎性细胞因子, 有 6 种剪接变异体形式, 主要作用是诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和趋化因子的产生, 参与了固有性和适应性免疫应答。IL-32 是一种分泌型蛋白质, 内源性 IL-32 的分子质量为 27kDa, 可以由单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、上皮细胞及其他细胞产生^[11]。有文献报道结核分枝杆菌能够刺激健康人的外周血单个核细胞 (PBMC) 产生高浓度 IL-32, 细菌脂多糖能刺激 PBMC 产生一定量的 IL-32, 其他细菌如金黄色葡萄球菌不能刺激 IL-32 的产生^[12]; 应用 RNAi 技术在研究人骨髓样传代细胞系 THP-1 时发现, 用 RNAi 技术抑制 IL-32 的产生, 可以使细胞内结核分枝杆菌增加^[13]; 我们团队发现, 结核病患者血清中 IL-3 浓度显著升高^[14]; 加利福尼亚大学洛杉矶分校医

学院研究人员应用加权基因共表达网络分析 (weighted gene coexpression network analysis, WGCNA) 技术对健康人、潜伏性结核病患者和活动性结核病患者进行系统分析认为: IL-32 作为潜伏性结核患者的一个生物标志物, 能够使宿主中的结核菌维持在潜伏状态, 阻止其进展到活动状态导致结核病, 结果揭示 IL-32 是一个潜在的防御活动性结核的功能标志物^[15]。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. WHO, Geneva, 2016.
- [2] van Crevel R, Ottenhoff TH, van der Meer JW. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Microbiol Rev, 2002, 15: 294-309.
- [3] Korbel DS, Schneider BE, Schaible UE. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. Microbes Infect, 2008, 10: 995-1004.
- [4] Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 393-422.
- [5] 柳爱华, 宝福凯. 近年来固有免疫研究中的一些重要进展. 自然杂志, 2009, 31 (4): 218-222.
- [6] 柳爱华, 宣群, 宝福凯. 白介素-32 及其与结核病相关性研究进展. 中国病原生物学杂志, 2010, 5 (3): 215-217.
- [7] Cooper AM, Khader SA. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. Immunol Rev, 2008, 226: 191-204.
- [8] 柳爱华, 石梅, 赵勤, 等. MIF 基因启动子多态性与结核病相关性研究进展. 热带医学杂志, 2010, 10 (9): 1143-1145.
- [9] Naderi M, Hashemi M, Ansari H. Macrophage migration inhibitory factor-173 G>C polymorphism and risk of tuberculosis: a meta-analysis. EXCLI Journal, 2017; 16: 313-320.
- [10] Tong X, Yan Z, Zhou QL. Association between the MIF-173G/C Polymorphism and Serum MIF levels with Pulmonary Tuberculosis: A Meta-analysis. Scientific Reports, 2017, 7: 234.
- [11] Kim SH, Han SY, Tania Azam T. Interleukin-32: A Cytokine and inducer of TNF- α . Immunity, 2005, 22: 131-142.
- [12] Netea MG, Azam T, Lewis EC. *Mycobacterium tuberculosis* induces interleukin-32 production through a caspase-1/IL-18/interferon- γ dependent mechanism. PLoS Med, 2006, 3 (8): e277.
- [13] Bai X, Kim SH, Azam T. IL-32 is a host protective cytokine against *Mycobacterium tuberculosis* in differentiated THP-1 human macrophages. J Immunol, 2010, 184 (7): 3830-3840.
- [14] Bao F, Wen X, Liu A, et al. Elevated levels of serum IL-32 in patients with active pulmonary tuberculosis. Afr J Microbiol Res, 2012, 6 (45): 7292-7294.
- [15] Montoya D, Inkeles MS, Liu PT, et al. IL-32 is a molecular marker of a host defense network in human tuberculosis. Sci Transl Med, 2014, 250ra114.

第二章 肿瘤坏死因子- α 与结核病

据世界卫生组织（WHO）2016 年统计，结核病是当今世界上由单一致病菌引发的死亡率最高的疾病之一，我国结核病发病人数仅次于印度，位居世界第二位，结核病防治形势十分严峻^[1]。结核病的流行与传播给全球公共卫生带来前所未有的挑战，引发了人们对其研究的热潮。近年来发现肿瘤坏死因子- α （tumour necrosis factor- α ，TNF- α ）在结核的发病机制中扮演着重要的角色，它在细胞增殖、分化、凋亡及免疫反应、炎症等一系列生理和病理反应过程中具有非常重要的调控作用。本文就 TNF- α 与结核病的关系进行综述。

一、TNF- α 的生物学特性

（一）TNF- α 的来源及结构

TNF- α 来源广泛，由许多前炎性细胞（主要包括巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞、B 淋巴细胞、CD4⁺细胞、中性粒细胞、肥大细胞和嗜酸粒细胞）和结构细胞（成纤维细胞、上皮细胞及平滑肌细胞）产生。通常机体感染细菌和寄生虫可产生大量的 TNF- α ，但是在具备潜在性和有害性的某些理化因素和免疫复合物的刺激下，也可导致 TNF- α 的迅速释放。此外，在一系列前炎细胞因子，包括 TNF- α 本身的刺激下亦可引起 TNF- α 的释放。例如：肥大细胞对 TNF- α 的应答和释放方面形成了正反馈自身分泌调节机制，可增强自身的活性。

TNF- α 是一种介导多向性炎症反应和免疫调节反应的细胞因子，由 157 个氨基酸组成，分子质量为 17kDa 的非糖基化蛋白。TNF- α 在整个 TNF 家族中起重要作用，其属于多肽类家族，能活化一系列与其结构相关的受体。人类 TNF- α 基因大小为 2.76kb，由 4 个外显子和 3 个内含子组成，与 MHC 基因群密切连锁，位于人体第 6 对染色体的短臂 6P²³-6Q¹² 位点上，在人类白细胞抗原（human leucocyte antigen, HLA）基因群中靠近 HLA-A。TNF- α 在体内以跨膜型（transmembrane TNF- α ，TM-TNF- α ）和分泌型（secreted TNF- α ，S-TNF- α ）两种形式发挥作用。TNF- α 基因编码前体蛋白，其信号肽将前体蛋白固定在细胞膜上，成为具有活性的 TM-TNF- α ，分子质量为 26kDa（ 26×10^3 ），由 233 个氨基酸残基组成。TM-TNF- α 是 S-TNF- α 的前体，在一级结构上，TM-TNF- α 比 S-TNF- α 多了由 76 个氨基酸残基组成的信号肽，经 TNF 转换酶（TNF-converting enzyme；TACE or ADAM 17）切去信号肽生成 S-TNF- α ，分子质量为 17kDa（ 17×10^3 ），由 157 个氨基酸残基组成。TNF- α 的二级结构主要是 β 片层。Baeyens 等^[2]借助 X 线晶体衍射技术发：S-TNF- α 以同源三聚体形式存在于液相，每个单体的折叠方式类似三明治结构，单体有两个 β 折叠和五个反平行的 β 串，外部的 β 折叠富含亲水残基，内部的 β 串呈疏水性，相互结合形成稳定的三聚体。单体间的毗邻区是 TNF- α 结合受体的结构域，因此 TNF- α 三聚体具备三个结构域，能与三个相邻或成簇受体结合，进而诱导生物学活性的产生。

(二) TNF- α 受体

TNF- α 的生物学反应可通过与特异的 I 型受体 (TNFR1, p55 or CD120a) 和 II 型受体 (TNFR2, p75 or CD120b) 结合的方式来介导。细胞表面存在两种不同的 TNF 受体 (TNF receptor, TNFR), 即 TNFR1 和 TNFR2, 是神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)/TNF 受体超家族的成员。这两种受体可以表达于多种细胞表面, TNFR1 无种属特异性, 而 TNFR2 有一定的种属特异性。受体介导信号模型提出: TNFR1 可表达于对 TNF- α 细胞毒作用敏感的细胞表面, 然而, TNFR2 却高表达于活化的 T、B 淋巴细胞表面。两类受体蛋白质相对分子质量分别为 55×10^3 和 75×10^3 , 故称为 P55R (TNFR1) 和 P75R (TNFR2)。TNFR1 和 TNFR2 分别含有 455 和 461 个氨基酸, TNFR1 和 TNFR2 由信号肽、胞外结构域、跨膜区及胞内结构域 4 部分组成, 胞外区以富含半胱氨酸的结构域 (Cys rich domain, CRD) 为特征。TNFR1 的胞内区含有一段死亡结构域 (death domain DD), 具有很强的细胞凋亡诱导作用, 在体内对调节细胞凋亡有重要作用; TNFR2 胞内区不含 DD。TNFR1 和 TNFR2 的胞外结构域有 28% 同源性, 胞内区没有同源性, 提示两者介导两种不同信号传递途径。两类受体与不同的蛋白质作用, 激活特异的信号传递途径。TNF- α 与受体结合后, 信号传入细胞内, 通过核转录因子 (nuclear transcription factor) NF- κ B 或活化蛋白 (AP)-1 来实现其功能。TACE 也能够裂解 S-TNF- α 胞外区, 形成可溶性 TNF- α 受体 (soluble TNF- α receptors, sTNFR), sTNFR 在生物体内作为 TNF- α 的天然抑制剂, 可自由与三分子 TNF- α 复合物结合, 使其生物学活性丧失, 且 sTNFR 在高浓度时与 TNF- α 的膜受体竞争 TNF- α , 可加快 TNF- α 从体内的清除, 从而减弱其作用^[3]。

(三) TNF- α 生物学活性

TNF- α 是体内细胞因子调节网络的启动元件和枢纽因子, 是启动炎症反应的关键因素。它可被视为炎症反应的诱导者和免疫功能的调节者, 其炎症特征是通过广泛的 IL-1、IL-2、IL-4、IFN- γ 、TGF- β 等前炎细胞因子来进行介导的。

TNF- α 的生物学活性与 TNFR 的关系密不可分, TNF- α 只有与其靶细胞上的受体结合后才能发挥生物学效应。TNF- α 的两个受体皆以可溶性形式存在细胞表面。TNF- α 必须与 2~3 个细胞表面的受体结合才能激活细胞信号转导, 继而产生许多生物学效应。Idriss 等^[4]认为 TNF- α 仅与 TNFR2 结合是不够的, 必须与 TNFR1 结合才能启动其生物学功能。TNFR1 能传递 TNF 所有已知的活动信号, TNF- α 与其受体的结合可引发细胞内信号程序的活化, 导致细胞应答呈现显著多样性, 包括生长、分化、增殖、活化, 前炎性介质的释放和细胞凋亡^[5]。由于各种细胞表达 TNFR 存在差异, 使得 TNF- α 对各种细胞的作用不同, 由此表现出功能的多样性。一般来说, 受体数目越高越容易受到 TNF- α 的损伤, 显然, TNFR1/TNFR2 的比例决定了细胞受 TNF- α 刺激后的最终结果。

正常人体内的 TNF- α 和 TNFR 是平衡的, 当 TNF- α 和 TNFR 比例不同时, 会产生不同的生理/病理反应, 如完全中和 TNF- α 会导致病原菌感染, 而 TNF- α 过量时, 则会导致病理反应。说明 TNF- α 具有双重作用, 一方面在调节免疫功能、维持生理功能和抗感染等方面发挥重要作用; 另一方面若其持续释放则会引起发热、休克、恶病质等病理反应。同时 TNF- α 可进一步诱导 IL-6、IL-8、IL-10 等细胞因子的产生, 这些促炎性细胞因子参与体内急性反应、引起趋化肽释放等, 还可使内皮细胞活化而导致血管通透性增加和组织水

肿。可见,只有维持 TNF- α /TNFR 系统平衡,才能保持机体的正常生理代谢。因此,对 TNF- α 的生物学活性的评价应从整体观点进行分析。

二、TNF- α 与结核的关系

TNF- α 像一把双刃剑,在结核免疫中既可引起抗感染免疫作用,又可导致免疫病理损伤。结核病的发生发展和转归不仅取决于结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的数量和毒力,在很大程度上还取决于人体的免疫功能。

(一) TNF- α 促进巨噬细胞抗结核免疫

MTB 是一种胞内菌,主要寄生在巨噬细胞内,巨噬细胞感染 MTB 后所发生的反应是产生 TNF- α , Barnes^[6]等的发现,分别将完整的 MTB 细胞壁蛋白肽多糖复合物和阿拉伯糖酯与结核胸腔积液中单核细胞进行培养,均可引起剂量依赖性的 TNF- α 释放。Tsao^[7]等报道,肺结核患者肺泡巨噬细胞 TNF- α 的表达明显上调,血清 TNF- α 高于正常对照组。

TNF- α 对 MTB 感染的保护性免疫起着关键性作用,它是抗结核保护力量中重要的细胞因子。一方面, TNF- α 激活其他细胞因子如 IL-18、IL-1 β , 导致级联效应,吸引炎症细胞聚集至下呼吸道,同时促进黏附分子的表达,增加同型与异型细胞间黏附,并通过刺激 T 细胞释放 IFN- γ 进一步激活巨噬细胞,加强对 MTB 的杀伤^[8]。另一方面, TNF- α 通过直接激活巨噬细胞,产生活性氮介质对 MTB 进行控制和杀灭。此外, TNF- α 还能诱导被感染巨噬细胞产生凋亡,细胞的凋亡限制了 MTB 在细胞内的生长,被认为是机体抗结核的保护性机制。Champs 等^[9]的动物实验证实,外源性的 TNF- α 可导致小鼠对 MTB 感染的控制能力持续增强。Tania Botha 等^[10]对 H37Rv MTB 感染的 TNF 缺陷型小鼠进行研究发现, TNF 缺乏的小鼠很容易受到 MTB 感染。尽管对实验小鼠进行化学治疗已使 MTB 数量大幅减少,但是 TNF 缺陷型小鼠仍然不能弥补和纠正机体保护性免疫应答,因此内源性 TNF 如果缺陷将不能产生特异性的免疫力。

(二) TNF- α 促进结核肉芽肿的形成

TNF- α 是结核肉芽肿维持完整的必要条件,肉芽肿将结核杆菌局限在内部,抑制病菌生长繁殖,但不杀灭它^[11]。结核肉芽肿属于感染性肉芽肿,为结核杆菌长期持续刺激所致的迟发型变态反应,在结核杆菌感染机体产生的结核结节中含有大量淋巴细胞及吞噬细胞,通过细胞间的相互作用产生有效的免疫反应,其中细胞因子起重要作用。机体在结核杆菌的入侵下,巨噬细胞以非特异性免疫的方式吞噬结核杆菌,导致 TNF- α 分泌, TNF- α 与其诱导释放的 IFN- γ 产生协同作用,激活巨噬细胞,巨噬细胞将结核杆菌降解为小分子的肽段,通过 MHC-I 类分子提呈给 CD8⁺ 的 T 淋巴细胞,最终活化的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)杀伤和溶解含菌的巨噬细胞及周围组织形成保护性结核肉芽肿,封闭感染的病灶,产生抗结核免疫保护作用。TNF- α 在形成保护性结核肉芽肿方面是必不可少的因素,它有助于对结核杆菌增殖的控制和提高对结核杆菌的抵抗力^[12]。如果使 TNF- α 基因缺陷的 C57BL16 小鼠被动感染结核杆菌,则不能形成有效的结核结节^[10]。然而在接种了卡介苗的基因敲除鼠中,加入外源 TNF- α 后能重建宿主的免疫应答,调节肉芽肿反应,形成更小、分化更好的肉芽肿,控制细菌的生长^[13]。以上说明 TNF- α 能促进结核肉芽肿的形成,对调

节保护性免疫应答具有重要的意义。

(三) TNF- α 水平与结核病的关系

体内适量的 TNF- α 对机体抗感染有一定的保护作用, 而分泌过多时可致病情恶化^[14]。Ribeiro 等^[15]检测到肺结核患者痰液当中 TNF- α 、IL-8 水平均较对照组高, 可能与结核病的活动性相关。Law 等^[16]研究发现, 肺结核患者支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平较正常对照组明显升高, 且肺结核患者受累肺段 BALF 中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平也较未受累肺段高。Kupeli 等^[17]对结核患者 BALF 中 TNF- α 和 IFN- γ 水平进行检测, 发现非空洞组指标明显高于空洞组, 表明在结核患者中 TNF- α 过高可引起组织坏死、空洞形成。提示肺结核患者血清中 TNF- α 浓度与病情的严重程度呈正相关, 监测肺结核患者血清中 TNF- α 浓度可判断结核病进展程度, 为临床诊断和治疗提供依据。

三、TNF- α 拮抗剂与罹患结核的风险

TNF- α 拮抗剂有助于控制慢性炎症反应性疾病^[18,19]。目前, 通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准, 用于临床的 TNF- α 拮抗剂主要包括抗 TNF 嵌合抗体 (infliximab, 中文名称英夫利昔)、S-TNFR-II-IgG Fc 嵌合蛋白 (etanercept, 中文名称依那西普) 和人源化抗 TNF 抗体 (adalimumab, 中文名称阿达木单抗), 主要用于类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)、克罗恩病 (Crohn's disease) 等的治疗, 通过降低这些疾病中的 TNF- α 水平以缓解病情^[20, 21]。

虽然 TNF- α 拮抗剂对治疗上述疾病的疗效已较肯定^[22], 但却存在一些不良反应, 其中 TNF- α 拮抗剂治疗后引发结核的事件国内外学者已报道多例, 包括美国、西班牙、瑞典、加拿大、中国等。西班牙报道显示 RA 患者本身结核患病率比普通人群高 4 倍^[24], 而用 TNF 拮抗剂治疗相关的 RA 结核患病率增加到了 12~20 倍^[23]。国外临床观察中发现, infliximab 可增加激活潜伏性结核病灶的危险, 从而可能引发播散性的结核病^[25]。来自瑞典的报道说明与 TNF 拮抗剂相关的结核不仅会发生在治疗开始后不久, 甚至是多年以后^[26]。国内学者对 TNF- α 拮抗剂引发结核的文献资料整理后得出: 应用 infliximab 治疗的 RA 的结核发病率是一般人群的 50.3~90.1 倍, 应用 infliximab 或 etanercept 治疗的 RA 的结核发病率是不用该类药物治疗 RA 的 4.0~19.9 倍, 肺外结核及播散性结核发生率较高^[27]。

TNF- α 拮抗剂与罹患结核之间的关系较为复杂, TNF- α 拮抗剂引发结核的主要原因是潜伏性结核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 发生复燃。Mohan^[28]等已证明用单克隆抗 TNF 抗体作用于 LTBI 的小鼠模型, 结果导致结核的复燃。Turner^[30]等证实在 LTBI 的小鼠模型中, TNF 拮抗剂能引起结核的复燃。

利用 TNF- α 拮抗剂对 RA、AS 等疾病治疗时, 患者体内 TNF- α 水平减少, 一方面对治疗疾病确实有益, 但是另一方面对伴有 LTBI 的患者有罹患结核的安全隐患。究其原因, 考虑有如下几个。第一, 内源性 TNF- α 是维持结核潜伏感染的关键因素^[29], TNF- α 拮抗剂的应用, 打破机体免疫平衡, 引起人体 LTBI 状态丧失, 结核杆菌被激活。第二, TNF- α 能促进结核杆菌周围肉芽肿的形成, TNF- α 拮抗剂使 TNF- α 活性受抑制, 可能造成肉芽肿形成不佳, 或者导致肉芽肿的崩解, 但都不能杀灭 LTBI 中的结核杆菌。第三, TNF- α 可促进吞噬细胞杀灭结核杆菌的能力或诱导吞噬细胞发生凋亡, 在 TNF- α 拮抗剂使用后抑制

了吞噬细胞活性和阻止吞噬细胞凋亡,降低机体对结核杆菌的非特异性免疫应答。第四,结核免疫属于细胞免疫,TNF- α 拮抗剂可导致对结核杆菌产生记忆性的CD4⁺T淋巴细胞数量减少^[30],降低机体对结核杆菌的特异性免疫应答。

总的来说,RA或AS的患者本身免疫功能已发生紊乱,在使用TNF- α 拮抗剂后加重了机体保护性免疫功能的受损进程,造成免疫力的加速下滑,免疫力的降低又为结核杆菌的复燃创造了条件,在基础病与结核病的双重作用下,患者病情加重甚至死亡。Keane等^[31]报道过用infliximab治疗RA患者引发的12例死亡患者中至少4例与结核直接相关。结核病是一个公共健康问题,潜伏性结核杆菌重新被激活,LTBI人群进展为结核现症感染者,由非传染性人群转化为传染性人群,对公共健康造成极大威胁,所以识别风险人群,对LTBI进行筛查、检测和预防性治疗等措施,对维护患者和普通人群的健康具有重大意义。

四、小 结

从细胞和分子水平对TNF- α 与结核病免疫进行研究,探讨结核病免疫发病机制及相关细胞因子的变化,发现TNF- α 与结核病的发生、发展密切相关。检测体内TNF- α 水平,对监控结核病的病情、疗效及预后极具价值。目前开发的TNF- α 拮抗剂已在临床取得明显疗效,但是TNF- α 拮抗剂的应用与结核复燃之间的关系和机制仍有待进一步研究,尤其是在TNF- α 拮抗剂使用前如何筛查和处理LTBI的问题国内尚缺乏统一的金标准,亟需制定合理的TNF- α 拮抗剂应用指南。相信随着分子免疫学和分子生物学的飞速发展,必将能开辟结核病预防和治疗的新途径。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. WHO Press, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016.
- [2] Baeyens KJ, De Bondt HL, Raeymaekers A, et al. Acta Crystallogr, D: Biol Crystallogr, 1999, 55 (Pt4): 772-778.
- [3] Aderka D, Engelmann H, Maor Y, et al. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. J Exp Med, 1992, 175: 323-329.
- [4] Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship. Microsc Res Tech, 2000, 50 (3): 184-195.
- [5] Bazzoni F, Beutler B. the tumor necrosis factor ligand and receptor families. N Engl J Med, 1996, 334: 1717-1725.
- [6] Barnes PF, Fong ST, Brennan PJ, et al. Local production of tumor necrosis factor and IFN-gamma in tuberculosis pleuritis. J Immunol, 1990, 145 (1): 149-154.
- [7] Tsao TCY, Hong J, Huang O, et al. Increased TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels in the bronchoalveolar lavage fluid with the upregulation of their mRNA in macrophages lavaged from patients with active pulmonary tuberculosis. Tubercle Lung Dis, 1999, 79: 279-285.
- [8] Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. CMAJ (Canadian Medical Association Journal), 2003, 168 (9): 1153-1156.
- [9] Champis J, Young LS, Bermudez LE. Production of TNF-alpha, IL-6 and TGF-beta, and expression of receptors for TNF-alpha and IL-6, during murine *Mycobacterium avium* infection. Immunology, 1995, 84: 549-554.
- [10] Botha T, Ryffel B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF-deficient mice. J Immunol, 2003, 171: 3110-3118.
- [11] Soumya D. Tumor Necrosis Factor Blockade in Chronic Murine Tuberculosis Enhances Granulomatous Inflammation and Disorganizes Granulomas in the Lungs. Infect Immun, 2008, 76 (3): 916-926.
- [12] Cho H. Recombinant Guinea Pig Tumor Necrosis Factor Alpha Stimulates the Expression of Interleukin-12 and the Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* Growth in Macrophages. Infect Immun, 2005, 73 (3): 1367-1376.
- [13] Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with Infliximab a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N

- Engl J Med, 2001, 345 (15): 1098-1104.
- [14] Thacker TC, Palmer MV, Waters WR, et al. Associations between cytokine gene expression and pathology in *Mycobacterium bovis* infected cattle. Vet Immunol Immunopath. 2007, 15; 119 (3-4): 204-213.
- [15] Ribeiro-Rodrigues R, Resendeco T, Johnson JL, et al. Sputum cytokine levels in patients with pulmonary tuberculosis as early markers of mycobacterial clearance. Clin Diagn Lab Immunol, 2002, 9 (4): 818-823.
- [16] Law K, Weiden M, Harkin T, et al. Increased release of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153: 799-804.
- [17] Kupeli E, Karnak D, Beder S, et al. Diagnostic accuracy of cytokine levels(TNF-alpha, IL-2 and IFN-gamma)in bronchoalveolar lavage fluid of smear-negative pulmonary tuberculosis patients. Respiration, 2008, 75 (1): 73-78.
- [18] Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis; new drugs illuminate an old topic. Rheumatology, 2005, 44 (6): 714-720.
- [19] Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review Expert Opin Drug Saf, 2015, 14 (4): 571-582.
- [20] Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 2014, 20 (43): 16014-16019.
- [21] Ai JW, Ruan QL, Liu QH, et al. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. Emerg Microbes Infect, 2016, 3 (5) e10.
- [22] Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: as ix-month, longitudinal, observational, multicenters tudy. Arthritis Rheum, 2005, 52: 2506-2512.
- [23] Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2003, 30: 1436-1439.
- [24] Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active- surveillance report. Arthritis Rheum, 2003, 48: 2122-2127.
- [25] Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. Clin Exp heumatol, 2002, 20, 5: 152-157.
- [26] Askling J, Forod CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis: factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum, 2005, 52: 1986-1992.
- [27] 梁东风, 张江林, 黄烽.肿瘤坏死因子- α 拮抗剂引发结核二例分析并文献复习.中华风湿病学杂志, 2008, 12(10): 701-702.
- [28] Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. Infect Immunol, 2001, 69: 1847-1855.
- [29] Turner J, Frank AA, Brooks JV, Marietta PM, Orme IM. Pentoxifylline treatment of mice with chronic pulmonary tuberculosis accelerates the development of destructive pathology. Immunology, 2001, 102: 248-253.
- [30] Hamdi H, Mariette X, Godot V, et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. Arthritis Res Ther, 2006, 8: R114.
- [31] Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with Inniximab, a tumor necrosis factor-alpha neutralizing agent. N Engl J Med, 2001, 345: 1098-1104.

第三章 γ -干扰素与结核病

近年来,随着细胞和分子免疫学的进展,国内外学者对 IFN- γ 与结核病的关系有了广泛而深入的研究,涉及结核病发病机制、机体易感性、疾病的诊断和治疗等多个方面^[1, 2]。

一、IFN- γ 的产生及主要生物学活性

IFN- γ 是一种异型糖蛋白,主要由抗原和有丝分裂原等刺激活化的 CD4⁺ Th1、CD8⁺ T 细胞及 NK 细胞所产生。除人们所熟知的以上 IFN- γ 产生细胞外, NKT 细胞、树突状细胞(DC)和巨噬细胞(M Φ)、B 细胞也具有产生 IFN- γ 的能力^[3]。IFN- γ 通过与相应 IFN- γ 受体结合,可发挥抗病毒、影响细胞生长分化、抗肿瘤及免疫调节等多种活性。IFN- γ 又被称为免疫调节型干扰素,它对机体免疫系统具有强大的调节作用,能广泛地使多种类型的细胞表达 MHC-II 类抗原,放大免疫应答的识别阶段,诱导机体产生多种防御因子,促进 T、B 细胞分化和细胞毒性 T 细胞(CTL)成熟,刺激 B 细胞分泌抗体,激活单核/巨噬细胞,是机体发挥免疫功能、清除体内病原体不可缺少的成分。

二、IFN- γ 与结核的关系

(一) IFN- γ 在抗结核免疫中的作用

MTB 为兼性细胞内寄生菌,机体对于 MTB 感染的免疫反应主要是细胞免疫。T 淋巴细胞和巨噬细胞的作用关系到感染的进程和演变。IFN- γ 在抗 MTB 感染免疫反应中起着关键作用,它可通过促进 T 细胞的增殖和分化,激活巨噬细胞,参与结核病的肉芽肿免疫反应等多方面发挥抗结核免疫作用。

(二) IFN- γ 促进 T 细胞的增殖和分化

T 细胞在结核病的免疫中起着中心作用。T 细胞存在着不同的细胞亚群,其中 CD4⁺ T 细胞在小鼠和人类抗结核感染中的作用早已被证实。CD4⁺ T 细胞分为 Th1 和 Th2 细胞,两种辅助性 T 细胞分泌不同的细胞因子,在免疫反应中起到不同的作用。Th1 细胞分泌 IFN- γ 、IL-2 和 IL-12 等 Th1 型细胞因子,能促进 CTL 的杀伤作用,激活单核/巨噬细胞,增强其杀灭 MTB 的活力,从而在 MTB 感染中起保护性免疫应答作用。Th2 型细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-10 等则抑制 Th1 型细胞因子如 IFN- γ 的产生,降低巨噬细胞杀灭 MTB 的能力,从而削弱结核病保护性免疫应答。

IFN- γ 可以诱导 Th0 细胞向 Th1 细胞分化,强化 Th1 细胞免疫应答。卡介苗(BCG)免疫小鼠产生的内源性 IFN- γ 在被抗 IFN- γ 单克隆抗体中和后,小鼠具有保护性作用的 T 细胞产生能力被显著破坏,BCG 诱生的 IFN- γ 特异的 T 细胞则消失。此外,IFN- γ 可促进 CD8⁺ CTL 的克隆增殖,对于 CTL 介导的针对 MTB 的保护性免疫也是必不可少的。IFN- γ 还可通过与 IL-12、IL-18 的相互作用来促进 T 细胞和 NK 细胞的生长。IFN- γ 促进 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ CTL 聚集于病变部位,在控制 MTB 感染中起着重要作用。活化的 T 细胞(主

要是 $CD4^+$ T 细胞)能分泌 $IFN-\gamma$ 激活巨噬细胞,使得巨噬细胞内的 MTB 被杀灭或生长受到抑制,而 $CD8^+$ CTL 可通过释放穿孔素和颗粒酶,直接杀伤 MTB 及被 MTB 感染的靶细胞^[4]。 $IFN-\gamma$ 是一种增强 T 细胞及促进 $IFN-\gamma$ 自身产生的正反馈调节因子,从而使 $IFN-\gamma$ —T 细胞— $IFN-\gamma$ 形成良性循环,这对增强感染性疾病的免疫应答有重要作用。 $IFN-\gamma$ 表达水平的下降除直接影响机体抗 MTB 的能力外,还可影响细胞 MHC- I、II 类抗原的表达,从而削弱 $CD4^+$ Th 细胞和 $CD8^+$ CTL 的识别和清除 MTB 的能力。

(三) $IFN-\gamma$ 激活巨噬细胞

MTB 主要寄生于巨噬细胞内,巨噬细胞是保护性免疫的主要效应细胞,也是获得性免疫建立的起始细胞。巨噬细胞被活化后才对 MTB 有强力吞噬和杀死的作用,因此巨噬细胞是否活化及活化是否充分决定着结核病的预后。 $IFN-\gamma$ 是单核/巨噬细胞的强激活剂,是巨噬细胞杀菌机制所必需的。

$IFN-\gamma$ 是主要的巨噬细胞激活因子(MAF), $IFN-\gamma$ 能促使源自骨髓的单核细胞前体分化为成熟的单核细胞,促进巨噬细胞活化,产生超氧化物和 NO,降低溶酶体内 pH,促进吞噬体和溶酶体的融合^[5]。 $IFN-\gamma$ 可通过上调巨噬细胞表面 MHC- I 类和 II 类抗原、协同刺激分子 CD80/86 等分子的表达,促进诱导型一氧化氮合酶(iNOS 或 NOS-2)的产生,激活巨噬细胞的氧依赖性和氧非依赖性杀菌系统,使巨噬细胞获得杀灭胞内寄生菌的能力,同时其抗原提呈能力进一步加强,从而扩大免疫效应^[6]。另外, $IFN-\gamma$ 能增加巨噬细胞表面蛋白 ICAM- I 的表达水平,从而增强其在抗原提呈过程中与 T 细胞的相互作用。 $IFN-\gamma$ 可增加感染了 MTB 的巨噬细胞活性氧中介物(ROI)和活性氮中介物(RNI)的产量来杀伤细菌^[7]。当前,很多学者纷纷将目光集中在 $IFN-\gamma$ 诱导细胞内一氧化氮的合成上。NO 是细胞内诱导型一氧化氮合成酶催化 L-精氨酸转化为 L-瓜氨酸的产物,它在介导巨噬细胞的呼吸爆发中起作用,杀死 MTB。在 $IFN-\gamma$ 和 $TNF-\alpha$ 的诱导下,巨噬细胞内诱导型一氧化氮合成酶迅速表达,因而增强其吞噬活性, $IFN-\gamma$ 还能增加高亲和力 Fc 受体($Fc\gamma R$)在单核细胞、巨噬细胞表面的表达,促进这些细胞参与抗体依赖的细胞毒反应^[3]。缺少 $IFN-\gamma$,机体对 MTB 的杀伤作用减弱。Flgann 等^[8]研究发现 $IFN-\gamma$ 基因进行靶向性破坏的小鼠不能够产生活性氮介质,不能够限制 MTB 的生长,与对照组小鼠相比这些小鼠表现出高度的组织坏死,并经历快速致死的结核病发展进程,这些病理现象可以通过给予外源性重组 $IFN-\gamma$ 治疗而好转。

(四) $IFN-\gamma$ 参与结核病的肉芽肿免疫反应

$IFN-\gamma$ 在结核性肉芽肿形成中起关键作用,在肉芽肿免疫中对大多数 MTB 感染者发挥保护性免疫作用。机体感染 MTB 后,局部巨噬细胞吞噬、加工和呈递抗原,活化 T 细胞,血源性淋巴细胞和单核细胞在感染局部集聚,形成肉芽肿。早期的肉芽肿将 MTB 局限在内部,使巨噬细胞感染局部化,入侵的 MTB 和巨噬细胞形成一个动态的共生平衡。在由活化 T 细胞释放的 $IFN-\gamma$ 等细胞因子作用下,巨噬细胞活化,将 MTB 降解为小分子肽段,通过 MHC- I 类分子提呈给 $CD8^+$ 的 T 细胞,最终活化的 CTL 杀伤和溶解含菌的巨噬细胞及周围组织形成保护性结核肉芽肿^[9],控制感染播散,建立保护性免疫。 $IFN-\gamma$ 在活动性肺结核患者中存在明显缺陷,免疫缺陷个体肉芽肿形成少且组织坏死严重。 $IFN-\gamma$ 基因敲除小鼠经气溶胶感染 BCG 后,其肺部细菌数增加,并出现大的、未分化的、不能表达 iNOS