

• 综述 •

糖尿病合并结核感染的固有免疫和适应性免疫反应的研究进展

李玉洁 杨雨婷 杨国平

【摘要】 糖尿病是机体罹患结核病或进展为重症结核病的危险因素之一,其高糖状态引发的炎性环境可导致机体抗结核感染固有免疫细胞吞噬功能受损、相关抗原提呈细胞递呈延迟。继而适应性免疫应答诱导分化的异常会影响机体 $CD4^+$ 及 $CD8^+$ T 细胞的抗结核分枝杆菌感染作用,导致相关细胞因子分泌异常并最终引起机体免疫功能紊乱,加速结核感染进程。为此,笔者就糖尿病对机体抗结核感染的固有免疫机制和适应性免疫反应影响的研究进展进行综述,为糖尿病患者的抗炎治疗及制定合理的免疫治疗策略提供基础。

【关键词】 结核; 糖尿病; 共病现象; 免疫; 综述文献(主题)

【中图分类号】 R52; R587.1; R392.1

Research progress of innate immunity and adaptive immune response in diabetic patients complicated with tuberculosis infection LI Yu-jie, YANG Yu-ting, YANG Guo-ping. Department of Medical Microbiology and Immunology, Basic Medicine College of Dali University, Dali 671000, China
Corresponding author: YANG Guo-ping, Email: qjygp33@163.com

【Abstract】 Diabetes is one of the risk factors for tuberculosis or progression to severe tuberculosis. The inflammatory environment caused by high glucose can lead to the damage of phagocytosis of innate immune cells and delayed presentation of related antigen presenting cells. Then the abnormal differentiation induced by adaptive immune response will affect the anti-*Mycobacterium tuberculosis* infection of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells, lead to abnormal secretion of related cytokines and eventually cause immune dysfunction and accelerate the process of tuberculosis infection. Therefore, the research progress on the innate immune mechanism and adaptive immune response of diabetes to anti-tuberculosis infection were reviewed, in order to provide the basis for the anti-inflammatory treatment of diabetic patients and the formulation of reasonable immunotherapy strategies.

【Key words】 Tuberculosis; Diabetes mellitus; Comorbidity; Immunity; Review literature as topic

【Fund program】 High-level Talent Funding Program of Dali University (KYBS201708); Dali University Clinical Molecular Immunology Innovation Team (ZKLX2019105)

人体感染结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)后可表现为结核分枝杆菌潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)和活动性结核病两种情况,前者不具备传染性,是机体对 MTB 抗原刺激所产生的持久的免疫应答但无明显活动性结核症状的一种状态,其是否进展为活动性结核病与细菌、宿主和环境因素密切相关^[1]。流行病学研究发现,糖尿病患者继发结核病的风险是正常人群的 3 倍以

上^[2],这可能与高糖状态引发的炎性环境会导致机体固有免疫细胞吞噬功能下降、抗原提呈细胞递呈延迟、T 细胞亚群分化和相关细胞因子分泌异常,进而致免疫功能受损有关^[3]。但两病在我国的发病率约为 16%~24%,介于全球 5%~30% 的较高水平^[4],且具有病程进展快、治疗效果差及预后不良等特点,这可能与我国是结核病和糖尿病高负担国家、部分糖尿病患者血糖控制较差,以及药物间相互作用致抗结核药物疗效下降相关^[2,5]。因此,了解糖尿病对机体抗结核感染的固有免疫和适应性免疫反应的影响,对结核病防治有着重要意义。

一、高糖环境易致糖尿病患者罹患结核病

糖尿病是罹患结核病的高危因素之一,其高糖状态下促炎细胞因子,如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-18 的大量分泌易致机体罹患结核病^[6]。有研究发现,糖尿病患者因胰岛素分泌不足导致的代谢紊乱与应激状态下糖异生的增强可使机体血糖水平升高、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-product, AGE)异常积聚,而 AGE 与免疫分子的结



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20210686

基金项目:大理大学高层次人才资助项目(KYBS201708);大理大学临床分子免疫学创新团队(ZKLX2019105)

作者单位:大理大学基础医学院医学微生物学及免疫学教研室,大理 671000

通信作者:杨国平,Email:qjygp33@163.com

合会导致机体免疫防御受损,使其在感染 MTB 后不能及时对 MTB 产生应答反应^[7]。此外,AGE 与其受体结合介导的转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 水平的升高与高糖环境下还原型辅酶 II (NADPH) 的大量消耗可共同抑制机体谷胱甘肽 (GSH) 的产生,引起 γ -干扰素 (interferon γ , IFN- γ) 和 IL-12 的分泌减少,使得机体免疫功能进一步受损,结核病患病风险进一步加大^[8]。而高脂饮食的 C3HeB/FEJ 小鼠糖尿病模型显示,糖尿病小鼠感染 MTB 后肠道菌群中卟啉单胞菌科特别是巴氏杆菌属丰度的减少,即微生物群落的厚壁菌门与拟杆菌门比值降低引起的肠道微生物区系的失调可导致小鼠糖耐量受损、卡介苗 (BCG) 介导的免疫保护作用减弱,从而易发生结核感染^[9]。

二、糖尿病改变机体抗结核感染的固有免疫反应

糖尿病可导致单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和固有淋巴样细胞在内的多种固有免疫细胞、生物活性物质及细胞因子等固有免疫反应功能受损或分泌异常,降低了机体抗结核感染的能力。

(一) 糖尿病影响单核细胞的功能

单核细胞是机体防御系统的重要组成部分,可分泌多种细胞因子以调节机体免疫反应、增强机体抗结核感染能力。首先,维生素 D 介导的细胞色素 P450 家族成员 27B1 酶 (CYP27B1) 羟化 25(OH)D 为 1,25(OH)₂D 是先天抗菌反应的关键机制,其与维生素 D 受体 (VDR) 结合可导致机体单核细胞向巨噬细胞分化,增强机体的保护性免疫作用^[10]。但高糖状态下发生的胰岛素抵抗、代谢综合征及单核细胞表面分子趋化因子受体 2 (CCR2) 表达的增多,将降低维生素 D 的水平和单核细胞的迁移速率,使单核细胞分化不及时,导致 MTB 的生长失去控制^[11-12]。此外,糖尿病患者的糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 较高,可使 IL-18 水平降低,进而影响单核细胞的吞噬功能,导致机体免疫防御受损,无法及时清除 MTB,这也表明补充 IL-18 可能是糖尿病患者感染 MTB 后的免疫治疗靶点^[13]。

(二) 糖尿病影响巨噬细胞的功能

巨噬细胞是机体抗 MTB 感染的重要固有免疫细胞,既是 MTB 感染后的主要潜伏宿主细胞,又是控制和清除 MTB 的效应细胞。糖尿病患者感染 MTB 后,MTB 相关分泌蛋白 Rv3234c、Rv0547c、Rv3391 和 Rv2115c 在基因组和功能上相互协同且表达上调,促进 MTB 的胞内生长并加快机体氧化应激反应下的脂质代谢,导致糖尿病患者巨噬细胞对 MTB 的清除出现延迟^[14]。而糖尿病患者巨噬细胞表面分子 HLA-DR、CD80 和 CD86 表达的下调可改变巨噬细胞的基础激活状态并影响 MTB 抗原的呈递,引发机体免疫紊乱^[15]。C57BL/6 小鼠糖尿病模型显示,糖尿病小鼠感染 MTB 后肺泡巨噬细胞表面 Toll 样受体 2 (TLR2)、CD14 和

胶原性巨噬细胞受体表达降低引起的巨噬细胞对 MTB 识别能力及免疫反应性的降低,以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 与单核细胞趋化蛋白 1 (MCP1) 表达降低导致的巨噬细胞杀伤功能缺陷,共同导致小鼠易感 MTB^[16-17]。此外,高糖环境下 M2 型巨噬细胞极化标志物基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9)、唾液酸黏附素 (CD169) 及 T 细胞抑制分子程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-Ligand 1, PD-L1) 表达的增加均可减少 M1 型巨噬细胞的激活,减弱机体抗 MTB 效应。由高 PD-L1/CD86 介导的 M2 型巨噬细胞 CD16⁺/CD163⁺/MerTK⁺/PD-L1/pSTAT 3⁺ 信号通路的激活可降低巨噬细胞对 MTB 的反应和控制能力,有利于 MTB 的胞内生长。而巨噬细胞感染 MTB 后,表面 CX3C 趋化因子受体 1 (CX3CR1) 表达的下调可导致巨噬细胞向感染部位迁移减少,加重机体病理反应^[15,18]。此外,糖尿病患者血脂异常导致的高氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL) 通过巨噬细胞内胆固醇的积累诱导机体泡沫细胞的生成,而 Ox-LDL 衍生脂质对溶酶体酯酶的抗性导致溶酶体脂质过载,由此引发的溶酶体功能的缺陷有利于 MTB 的胞内生存并增加糖尿病患者感染 MTB 的风险^[19]。

(三) 糖尿病影响树突状细胞的功能

树突状细胞是连接机体固有免疫和适应性免疫反应的重要细胞,成熟的树突状细胞能有效激活初始 T 细胞,是启动、调控、维持免疫应答的中心环节。机体感染 MTB 后,MTB 细胞膜相关蛋白丝氨酸水解酶 Hip1 可上调 MHC II 类分子和共刺激分子 CD40 和 CD86 的表达,通过促进树突状细胞中 IL-12 的分泌以激活 MTB 特异性致敏 CD4⁺ T 细胞,引发机体适应性免疫反应,而糖尿病导致的树突状细胞水平的降低表明机体抗原提呈功能异常、免疫反应受损^[20-21]。C57BL/6 小鼠糖尿病模型显示,糖尿病小鼠感染 MTB 后肺泡巨噬细胞趋化因子 CCL2 和 CCL5 表达下降导致的信号缺陷使得树突状细胞对 MTB 应答延迟,有利于 MTB 的胞内存活^[22]。也有研究发现,糖尿病还可导致机体单核细胞向功能性树突状细胞分化减少、活性氧 (ROS) 产生增加,以及 Wnt/ β -catenin 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路过度激活,阻碍树突状细胞的分化和成熟,从而影响机体抗结核感染的固有免疫反应,其中通道抑制剂和黄酮类化合物槲皮素可以抑制 p38MAPK 信号通路的激活,拮抗高血糖介导的免疫抑制作用,在糖尿病患者感染 MTB 后的治疗中具有重要的免疫调节作用^[23]。

(四) 糖尿病影响其他固有免疫细胞的功能

中性粒细胞是机体先天性免疫的第一道防线,具有趋化、吞噬、胞内杀伤、胞外诱捕杀菌及调节适应性免疫等多种

作用。研究发现,机体血红素氧合酶 1(HO-1)、金属蛋白酶抑制因子 4(TIMP-4)及中性粒细胞水平的升高是糖尿病患者罹患结核病的潜在标志物^[24],而高 HbA1c 环境中中性粒细胞黏附能力减弱导致的细胞吞噬功能的受损可加重机体病理反应,增加结核感染风险^[25]。此外,糖尿病患者体内高浓度的抵抗素(resistin)可明显降低其对胰岛素的敏感性,可与 AGE 共同抑制中性粒细胞中 ROS 的产生,从而抑制 MTB 诱导的炎性小体激活,导致机体免疫反应受损^[26]。自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)是天然免疫系统的重要组成部分,通过直接杀伤感染细胞与分泌 IFN- γ 、IL-17 与 IL-22 在机体抗结核感染中发挥重要作用。C57BL/6 小鼠糖尿病模型显示,糖尿病小鼠感染 MTB 后 NK 细胞与 CD11c⁺ 细胞的相互作用可促进 IL-6 分泌,加重小鼠抗结核感染的病理性免疫反应^[27]。辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)可以联系固有免疫和适应性免疫并介导炎症反应,在机体抗 MTB 感染的免疫记忆中发挥重要作用。而糖尿病患者感染 MTB 后体内 Th17 细胞水平升高,其分泌的过量促炎细胞因子 IL-17 可导致中性粒细胞自身稳定性和细胞表型发生变化,并通过高炎症反应下中性粒细胞募集的增强驱动组织破坏效应,引发机体病理性免疫反应,导致机体易患结核病^[28-29]。

三、糖尿病改变机体抗结核感染的适应性免疫反应

T 细胞介导的细胞免疫应答是糖尿病患者抗结核感染的主要免疫方式,而糖尿病导致的免疫应答诱导的异常会造成机体免疫功能的紊乱,增加结核病患者风险。

(一)糖尿病影响 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞抗结核感染作用

CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞在机体免疫反应中发挥重要作用,其功能、频率及分泌细胞因子水平的异常会引起机体免疫功能的紊乱。机体感染 MTB 时,CD4⁺ T 细胞可分化为 Th1 和 Th2 细胞辅助免疫,而 CD8⁺ T 细胞则通过 Fas/FasL 途径与胞质颗粒酶的释放介导机体对靶细胞的杀伤^[30]。C57BL/6 小鼠糖尿病模型显示,糖尿病小鼠感染 MTB 后树突状细胞应答的延迟导致抗原提呈细胞延迟递呈至肺内淋巴结,致限制 MTB 增殖的适应性免疫反应延迟启动,引发小鼠免疫功能紊乱^[22]。与单纯结核病患者相比,糖尿病合并结核病患者免疫功能遭到破坏,表现出初始 T 细胞、效应记忆型 CD8⁺ T 细胞水平的显著降低与中央记忆型 CD8⁺ T 细胞水平的显著升高^[21]。此外,糖尿病导致的结核病患者 CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞介导的 Th1 型、Th2 型与 Th17 型细胞因子水平的升高,使得机体细胞免疫应答分化异常并促进炎症反应;同时,因 CD8⁺ T 细胞释放的穿孔素、颗粒酶 B 及 CD107a 表达的降低而导致的 CD8⁺ T 细胞杀伤能力的减弱是机体病理性免疫反应的重要原因,并最终可引起糖尿病患者活动性结核病病情加重^[29, 31]。

与糖尿病合并结核病患者过度适应性免疫反应不同,糖尿病患者在 LTBI 状态下的效应记忆型 CD4⁺ T 细胞水平显著降低,机体保护性 CD4⁺ T 细胞免疫反应受到抑制^[21, 32],此时分泌的具有抗炎和免疫抑制作用的细胞因子 IL-10、TGF- β 可进一步介导机体 Th1 和 Th2 细胞水平的降低^[33]。同时,CD8⁺ T 细胞释放的穿孔素、颗粒酶 B 及 CD107a 表达的增高可增强 CD8⁺ T 细胞的杀伤功能,而分泌的 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-2 等细胞因子水平的降低可加重机体抗结核感染的免疫反应,并易使机体向活动性结核转变^[34]。

(二)糖尿病导致机体抗结核感染的细胞因子失调

糖尿病是一种多因素代谢性疾病,与免疫功能的障碍和免疫系统成分的改变有关,包括特定细胞因子和趋化因子水平的改变。糖尿病合并结核病患者体内促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 水平的升高可诱导机体呈慢性炎症状态,造成机体免疫功能紊乱^[6, 29]。研究发现,糖尿病患者 IL-6 和 IL-18 水平的升高与胰岛素抵抗介导的 IL-6 启动子-174 区(IL-6-174)GG 基因型频率、IL-18 启动子-607 区(IL-18-607)AC 基因型频率的增加有关,这可能与启动子基因的多态性在转录水平影响了 IL-6 和 IL-18 的表达,而 IL-6-174 G $\rightarrow$ C 的 GG 基因型和 IL-18-607 A $\rightarrow$ C 的 AC 基因型可能是糖尿病易感的危险等位基因,导致糖尿病免疫防御受损,抗结核感染能力降低^[35]。此外,糖尿病合并结核病患者 IL-10 水平的上升可抑制信号传导与转录激活因子 3 (STAT3)信号通路的激活,使巨噬细胞对 IL-10 具有低反应性,加重机体炎症反应,引发患者免疫功能的紊乱^[36]。

(三)糖尿病影响 B 细胞及其抗体的抗结核感染作用

近年来,越来越多的研究表明体液免疫在机体抗结核感染中亦发挥重要作用。B 细胞及其抗体通过调控作用、增强巨噬细胞胞内杀伤活力、增强细胞免疫应答效应、激活补体,以及直接抗 MTB 活性等途径参与机体的抗结核感染作用^[37]。此外,B 细胞也是 2 型糖尿病炎症反应的关键调节细胞,具有直接促进促炎 T 细胞功能和分泌促炎细胞因子的能力^[38]。糖尿病本身不影响记忆 B 细胞亚群,但糖尿病合并结核病后则表现出经典记忆 B 细胞水平的升高,且 LTBI 状态下的糖尿病患者表现出活化记忆 B 细胞、非典型记忆 B 细胞水平的升高及初始 B 细胞水平的降低,这表明糖尿病对 B 细胞受 MTB 二次刺激的反应能力以及 B 细胞亚群的免疫调节作用具有潜在影响^[21]。研究还发现,糖尿病患者免疫球蛋白在糖化和高 HbA1c 环境下会丧失抗体的生物学功能,影响患者体液免疫^[39]。因此,探讨糖尿病在 B 细胞抗结核感染方面的作用可作为阐明糖尿病患者易患结核病机制的重要补充。

四、结语

糖尿病和结核病均为临床常见病与多发病。糖尿病患者本身固有免疫反应中单核细胞的分化障碍、巨噬细胞对 MTB 识别和吞噬功能的受损、树突状细胞对感染 MTB 应答的延迟均使得限制 MTB 增殖的适应性免疫反应启动延迟,而适应性免疫应答诱导分化的异常又造成机体 CD4⁺T 细胞分泌促炎细胞因子水平的异常及 CD8⁺T 细胞杀伤能力的改变,进一步加重了患者病理性免疫反应并造成机体免疫功能紊乱。因此,研究糖尿病患者感染 MTB 后内环境、免疫细胞功能、相关细胞因子水平的改变,以及糖尿病对机体抗结核感染免疫反应的影响,是糖尿病患者易感 MTB 机制的重要方向和有效途径,也为糖尿病合并结核病的免疫治疗提供了研究基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 李玉洁:起草和修改文章;杨雨婷:指导专业性知识;杨国平:对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, et al. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0187967. doi:10.1371/journal.pone.0187967.
- [3] Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2219. doi:10.3390/jcm8122219.
- [4] 毛毅, 范琳, 刘勇. 肺结核并发糖尿病的诊治研究进展. *中国防痨杂志*, 2019, 41(12): 1325-1329. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.12.015.
- [5] 林岩, 邓国防. 糖尿病并发结核病治疗中多学科合作应注意的问题. *中国防痨杂志*, 2021, 43(7): 649-652. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.7.002.
- [6] Masood KI, Irfan M, Masood Q, et al. Latent *M. tuberculosis* infection is associated with increased inflammatory cytokine and decreased suppressor of cytokine signalling (SOCS)-3 in the diabetic host. *Scand J Immunol*, 2021; e13134. doi:10.1111/sji.13134.
- [7] Mo J, Jin R, Yan Q, et al. Quantitative analysis of glycation and its impact on antigen binding. *MAbs*, 2018, 10(3): 406-415. doi:10.1080/19420862.2018.1438796.
- [8] Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially *Mycobacterium tuberculosis* (Review). *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2219. doi:10.3390/jcm8122219.
- [9] Arias L, Goig GA, Cardona P, et al. Influence of Gut Microbiota on Progression to Tuberculosis Generated by High Fat Diet-Induced Obesity in C3HeB/FeJ Mice. *Front Immunol*, 2019, 10: 2464. doi:10.3389/fimmu.2019.02464.
- [10] Carlberg C. Vitamin D Signaling in the Context of Innate Immunity: Focus on Human Monocytes. *Front Immunol*, 2019, 10: 2211. doi:10.3389/fimmu.2019.02211.
- [11] Zhao X, Yuan Y, Lin Y, et al. Vitamin D status of tuberculosis patients with diabetes mellitus in different economic areas and associated factors in China. *PLoS One*, 2018, 13 (11): e0206372. doi:10.1371/journal.pone.0206372.
- [12] Kumar NP, Moideen K, Bhootra Y, et al. Elevated circulating levels of monocyte activation markers among tuberculosis patients with diabetes co-morbidity. *Immunology*, 2019, 156 (3): 249-258. doi:10.1111/imm.13023.
- [13] Torres M, Herrera MT, Fabián-San-Miguel G, et al. The Intracellular Growth of *M. tuberculosis* Is More Associated with High Glucose Levels Than with Impaired Responses of Monocytes from T2D Patients. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 1462098. doi:10.1155/2019/1462098.
- [14] Kundu J, Verma A, Verma I, et al. Proteomic changes in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv under hyperglycemic conditions favour its growth through altered expression of Tgs3 (Rv3234c) and supportive proteins (Rv0547c, AcrA1 and Mpa). *Tuberculosis (Edinb)*, 2019, 115: 154-160. doi:10.1016/j.tube.2019.03.006.
- [15] Lopez-Lopez N, Martinez AGR, Garcia-Hernandez MH, et al. Type-2 diabetes alters the basal phenotype of human macrophages and diminishes their capacity to respond, internalise, and control *Mycobacterium tuberculosis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2018, 113(4): e170326. doi:10.1590/0074-02760170326.
- [16] Martinez N, Ketheesan N, West K, et al. Impaired Recognition of *Mycobacterium tuberculosis* by Alveolar Macrophages From Diabetic Mice. *J Infect Dis*, 2016, 214(11): 1629-1637. doi:10.1093/infdis/jiw436.
- [17] Alim MA, Sikder S, Sathkumara H, et al. Dysregulation of key cytokines may contribute to increased susceptibility of diabetic mice to *Mycobacterium bovis* BCG infection. *Tuberculosis (Edinb)*, 2019, 115: 113-120. doi:10.1016/j.tube.2019.02.005.
- [18] Vance J, Santos A, Sadofsky L, et al. Effect of High Glucose on Human Alveolar Macrophage Phenotype and Phagocytosis of Mycobacteria. *Lung*, 2019, 197(1): 89-94. doi:10.1007/s00408-018-0181-z.
- [19] Vrieling F, Wilson L, Rensen PCN, et al. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) supports *Mycobacterium tuberculosis* survival in macrophages by inducing lysosomal dysfunction. *PLoS Pathog*, 2019, 15(4): e1007724. doi:10.1371/journal.ppat.1007724.
- [20] Bizzell E, Sia JK, Quezada M, et al. Deletion of BCG Hip1 protease enhances dendritic cell and CD4 T cell responses. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(4): 739-748. doi:10.1002/JLB.4A0917-363RR.
- [21] Kumar NP, Moideen K, Dhakshinraj SD, et al. Profiling leucocyte subsets in tuberculosis-diabetes co-morbidity. *Immunology*, 2015, 146(2): 243-250. doi:10.1111/imm.12496.
- [22] Monroy-Mérida G, Guzmán-Beltrán S, Hernández F, et al. High Glucose Concentrations Impair the Processing and Presentation of *Mycobacterium tuberculosis* Antigens In Vitro. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1763. doi:10.3390/biom11121763.
- [23] Gilardini Montani MS, Granato M, Cuomo L, et al. High glucose and hyperglycemic sera from type 2 diabetic patients impair DC differentiation by inducing ROS and activating Wnt/ β -catenin and p38 MAPK. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862 (4): 805-813. doi:10.1016/j.bbdis.2016.01.001.
- [24] Kumar NP, Moideen K, Viswanathan V, et al. Effect of anti-tuberculosis treatment on the systemic levels of tissue inhibitors of metalloproteinases in tuberculosis-Diabetes co-morbidity. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2021, 23: 100237. doi:10.1016/j.jctube.2021.100237.
- [25] Ayelign B, Negash M, Genetu M, et al. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 6196532. doi:10.

- 1155/2019/6196532.
- [26] Chumburidze-Areshidze N, Kezeli T, Avaliani Z, et al. The Relationship Between Type-2 Diabetes and Tuberculosis. *Georgian Med News*, 2020(300): 69-74.
- [27] Cheekatla SS, Tripathi D, Venkatasubramanian S, et al. NK-CD11c⁺ Cell Crosstalk in Diabetes Enhances IL-6-Mediated Inflammation during *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *PLoS Pathog*, 2016, 12(10): e1005972. doi:10.1371/journal.ppat.1005972.
- [28] Leisching GR. PI3-Kinase $\delta\gamma$ Catalytic Isoforms Regulate the Th-17 Response in Tuberculosis. *Front Immunol*, 2019, 10: 2583. doi:10.3389/fimmu.2019.02583.
- [29] Wang X, Ma A, Han X, et al. T Cell Profile was Altered in Pulmonary Tuberculosis Patients with Type 2 Diabetes. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 636-642. doi:10.12659/msm.905651.
- [30] Chai Q, Lu Z, Liu CH. Host defense mechanisms against *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10): 1859-1878. doi:10.1007/s00018-019-03353-5.
- [31] Radhakrishnan RK, Thandi RS, Tripathi D, et al. BCG vaccination reduces the mortality of *Mycobacterium tuberculosis*-infected type 2 diabetes mellitus mice. *JCI Insight*, 2020, 5(5): e133788. doi:10.1172/jci.insight.133788.
- [32] Kathamuthu GR, Kumar NP, Moideen K, et al. Decreased Frequencies of Gamma/Delta T Cells Expressing Th1/Th17 Cytokine, Cytotoxic, and Immune Markers in Latent Tuberculosis-Diabetes/Pre-Diabetes Comorbidity. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 756854. doi:10.3389/fcimb.2021.756854.
- [33] Kumar NP, Moideen K, Banurekha VV, et al. Modulation of Th1/Tc1 and Th17/Tc17 responses in pulmonary tuberculosis by IL-20 subfamily of cytokines. *Cytokine*, 2018, 108: 190-196. doi:10.1016/j.cyto.2018.04.005.
- [34] Kumar NP, Moideen K, George PJ, et al. Impaired Cytokine but Enhanced Cytotoxic Marker Expression in *Mycobacterium tuberculosis*-Induced CD8⁺ T Cells in Individuals With Type 2 Diabetes and Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *J Infect Dis*, 2016, 213(5): 866-870. doi:10.1093/infdis/jiv484.
- [35] Ponnana M, Sivangala R, Joshi L, et al. IL-6 and IL-18 cytokine gene variants of pulmonary tuberculosis patients with co-morbid diabetes mellitus and their household contacts in Hyderabad. *Gene*, 2017, 627: 298-306. doi:10.1016/j.gene.2017.06.046.
- [36] Meenakshi P, Ramya S, Lavanya J, et al. Effect of IFN- γ , IL-12 and IL-10 cytokine production and mRNA expression in tuberculosis patients with diabetes mellitus and their household contacts. *Cytokine*, 2016, 81: 127-136. doi:10.1016/j.cyto.2016.03.009.
- [37] Bright MR, Curtis N, Messina NL. The role of antibodies in Bacille Calmette Guérin-mediated immune responses and protection against tuberculosis in humans: A systematic review. *Tuberculosis (Edinb)*, 2021, 131: 101947. doi:10.1016/j.tube.2020.101947.
- [38] SantaCruz-Calvo S, Bharath L, Pugh G, et al. Adaptive immune cells shape obesity-associated type 2 diabetes mellitus and less prominent comorbidities. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(1): 23-42. doi:10.1038/s41574-021-00575-1.
- [39] Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, et al. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol*, 2020, 11: 1582. doi:10.3389/fimmu.2020.01582.

(收稿日期:2021-11-30)

(本文编辑:孟莉)