

• 综述 •

巨噬细胞极化与结核分枝杆菌感染的研究进展

吴显劲¹ 黄海勇¹ 萧乐瑶² 徐军发²

【摘要】 结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染引起的慢性传染性疾病,严重危害人类健康,耐药 MTB 的出现加剧了疾病治疗的困难。作为抵抗 MTB 的主要宿主细胞,巨噬细胞极化的 M1 型和 M2 型巨噬细胞两个亚群在宿主结核感染中发挥了不同的作用。巨噬细胞的极化状态与结核病的发生、进展和转归密切相关,本文对结核病相关的 M1 型和 M2 型巨噬细胞之间极化的动态平衡及所涉及的信号通路进行综述,以期对结核病疫苗的研制和有效防治提供理论依据。

【关键词】 分枝杆菌,结核; 极化; 巨噬细胞; 综述文献(主题)

【中图分类号】 R152; R183.3

Research progress on macrophage polarization and *Mycobacterium tuberculosis* infection Wu Xianjin¹, Huang Haiyong¹, Xiao Leyao², Xu Junfa². ¹Department of Clinical Laboratory, Huizhou Central People Hospital, Huizhou 516001, China; ²School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China
Corresponding author: Xu Junfa, Email: xujunfa@gdmu.edu.cn

【Abstract】 Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), which seriously endangers human health, and the emergence of drug-resistant MTB greatly exacerbates the difficulty of treatments. As an essential factor against MTB, macrophage polarizes into two subpopulations including M1 and M2 types once infected, which exhibit distinguish impacts during host infection. Macrophage polarization is tightly related to the occurrence, progression, and prognosis of tuberculosis diseases. In this review, the authors summarized the dynamic balance of polarization between M1 and M2 macrophages and polarization-related pathways during MTB infection, which might provide some perspectives for vaccine development, prevention, and treatment of tuberculosis diseases.

【Key words】 *Mycobacterium tuberculosis*; Polarization; Macrophage; Review literature as topic

【Fund program】 Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2020A1515010283)

由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染所致的结核病仍然是全球重大公共卫生问题,据 2022 年全球结核病报告指出,2021 年全球新发结核病患者数为 1060 万例,发病率新增 3.6%,耐药结核病新增 45 万例,在单一传染病中高居榜首^[1],结核病防治仍面临巨大困难。巨噬细胞作为一类多能免疫细胞,其通过吞噬、清除和分泌功

能来维持机体在抗感染中的稳态过程,是抵御病原体入侵的第一道防线。

巨噬细胞是结核病免疫病理的核心细胞,是机体获得抗结核免疫的主要细胞,在巨噬细胞杀伤 MTB 的过程中,巨噬细胞通过发生极化、自噬、凋亡和焦亡等发挥清除 MTB 的功能,在机体抗结核过程中发挥着极其重要的作用。当 MTB 侵入人体后,在被巨噬细胞直接消杀的同时,也启动了经抗原提呈后的适应性免疫,这一过程伴随着杀菌和 MTB 免疫逃逸的长久斗争,可使 MTB 长期持久地存活于免疫功能正常的巨噬细胞内^[2]。当受到不同微环境因素的调节和诱导时,不同作用且功能相反的 M1 型(抑制 MTB 的生长)和 M2 型(抗炎并介导 MTB 免疫逃逸)巨噬细胞的平衡也会发生变化。极化后的巨噬细胞与各种细胞因子协同作用调节 MTB 感染的过程和结局,但 MTB 也可以通过破坏



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.1000-6621.20230265

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515010283)

作者单位:¹ 惠州市中心人民医院检验中心,惠州 516001;² 广东医科大学医学技术学院,东莞 523808

通信作者:徐军发,Email: xujunfa@gdmu.edu.cn

巨噬细胞成分,抑制相关作用因子的表达和释放等影响巨噬细胞的极化方向,以利于自身在巨噬细胞内的存活。本文就巨噬细胞极化与结核分枝杆菌感染的研究进展进行综述,以期对结核病疫苗的研制和抗结核治疗提供思路。

一、极化在巨噬细胞抗 MTB 中的作用

(一)巨噬细胞极化的概述

巨噬细胞极化是来源于胚胎巨噬细胞的祖细胞和骨髓的巨噬细胞在不同环境因素下出现功能、表型和形态的分化^[3]。极化的巨噬细胞有多种亚型,根据其功能的不同,主要存在两种极化的状态,即经典活化的 M1 型和选择性活化的 M2 型^[4];此外,也包括参与某些疾病的巨噬细胞,如肿瘤相关巨噬细胞、CD169⁺巨噬细胞、T 细胞受体巨噬细胞等^[5]。

M1 型巨噬细胞可由辅助性 T 细胞 1(Th1)细胞因子如 γ -干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和细菌脂多糖(LPS)等刺激诱导而发生极化,并在极化后分泌高水平的促炎因子 TNF- α 、白细胞介素(IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、环氧化酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和低水平的 IL-10,再通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶系统产生活性氧基团(reactive oxygen species, ROS),参与感染期间病原体的清除^[6-7]。因此,M1 型巨噬细胞具有强大的抗微生物和抗肿瘤活性,并介导 ROS 诱导的组织损伤、损伤组织的再生和伤口愈合,发挥促炎和细胞毒性作用^[8-9]。

M2 型巨噬细胞可通过 IL-4 受体 α (IL-4R α)激活信号转导和转录激活因子 6(STAT6)作用,从而被 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-13 极化;另外,IL-10 也可以通过 IL-10 受体(IL-10R)激活 STAT3 来调控 M2 型巨噬细胞极化;同时还可以由巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, MCSF)、IL-33 和 IL-21 等刺激发生极化,分泌大量的 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)、IL-1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra)、趋化因子 CC 配体 18(CCL18)、CCL17、CCL24、精氨酸酶 1(arginase 1, Arg1)和基础炎症因子 Fizz1(found in inflammatory zone 1),通过抑制 T 细胞的增殖和

活化来调节 Th2 型免疫应答^[10]。M2 型巨噬细胞具有强大的吞噬、清除碎片和凋亡细胞、促进组织修复和伤口愈合的能力;在 MTB 感染中,M2 型巨噬细胞参与抗炎和组织修复,有利于病原体的免疫逃逸^[11]。根据诱导分化的分子不同,可将 M2 型巨噬细胞分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 共 4 种亚型^[10,12-13]。其中,M2a 巨噬细胞由 IL-4 或 IL-13 刺激产生,具有促进细胞生长、组织修复和增加细胞内吞活性的作用;M2b 巨噬细胞由 TOLL 样受体(Toll-like receptor, TLR)配体和 IL-1 β 诱导形成,可通过促进 Th2 分化调节免疫功能;M2c 巨噬细胞由糖皮质激素、IL-10 和 TGF- β 刺激产生,加强凋亡细胞的吞噬作用;M2d 巨噬细胞由 TLR 拮抗剂刺激形成,具有促进血管生成和肿瘤生长的作用^[14]。尽管 M1 型和 M2 型巨噬细胞两种极化状态功能迥异,相互拮抗,但在一定状态下可相互转换,共同维持着机体免疫的一个动态平衡^[12]。

(二)巨噬细胞极化在结核性肉芽肿中的重要作用

MTB 感染典型的病变是形成结核性肉芽肿,MTB 进入肺组织后,被肺泡巨噬细胞吞噬、隔离形成吞噬体,并迁移到肺间质形成肉芽肿,其他免疫细胞,包括中性粒细胞、上皮样巨噬细胞、泡沫细胞等在感染阶段被募集到肉芽肿组织周围,吸收 MTB 并形成新生的肉芽肿^[15-16]。结核性肉芽肿通过在上皮样巨噬细胞的边缘形成一个限氧环境来抑制 MTB 的生长和传播,并将 MTB 包裹形成阻止细菌逃逸的屏障,将其与其他肺组织隔离,以利于细菌清除和促炎细胞因子的产生,使机体受益。但是,肉芽肿在一定程度上也限制了免疫细胞的运输和阻碍免疫效应物进入感染部位,导致与感染细胞直接相关的保护性细胞因子缺乏,为 MTB 提供了一个宽松的环境,使其免于清除并长期存活^[17]。

结核性肉芽肿形成的早期,巨噬细胞极化状态以 M1 型巨噬细胞为主,可明显促进结核性肉芽肿的形成,表现为肉芽肿样结构数量增加,巨噬细胞体积增大,降低 MTB 的载量。但随着时间的推移,M1 型巨噬细胞相关标志物的表达水平逐渐降低,而 M2 型巨噬细胞相关标志物的表达水平逐渐升高,表现出与 M1 型巨噬细胞相反的作用^[18-19]。因

此,在非肉芽肿性肺组织中可见 M1 型和 M2 型极化的巨噬细胞,而在结核性肉芽肿后期、坏死性和非坏死性肉芽肿中均以 M2 型巨噬细胞为主^[19]。M2 型巨噬细胞标志物在结核性肉芽肿内部区域更为丰富,表明结核病灶内 M1 型与 M2 型巨噬细胞表型的平衡可能决定了肉芽肿组织内特定区域 MTB 的控制。另有研究也表明,与药物敏感结核病相比,耐药药/广泛耐药结核病(multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, MDR/XDR-TB)的 M2 型巨噬细胞极化率比 M1 型巨噬细胞极化率更高,说明选择性激活的 M2 型巨噬细胞在 MTB 规避宿主免疫防御方面发挥着关键作用,并可能导致 MDR/XDR-TB 治疗失败,从而发生慢性持续性的感染^[20-21]。

二、巨噬细胞极化的抗 MTB 机制

MTB 侵入机体后,巨噬细胞表面的 TLR、C 型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)、清道夫受体(scavenger receptor, SR)、NOD 样受体和环鸟苷酸-腺苷酸合成酶等模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)均可识别 MTB 的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)^[22],尤其是 TLR 家族成员涉及到 MTB 的胞壁抗原、脂蛋白和毒力蛋白等众多抗原的识别^[23]。TLR 是模式识别受体对感染性微生物最具代表性的免疫反应,但那些在巨噬细胞表面表达的 TLR 受体可能对预防 MTB 感染并没有太大贡献;相反,CLR 对识别 MTB 的 PAMP 更为重要^[24-26]。这些表面受体在 MTB 感染时能快速启动固有免疫防御,刺激巨噬细胞分泌促炎细胞因子,从而发挥杀菌作用。

大量研究证实,巨噬细胞极化相关信号通路有 JAK/STAT 通路、JNK 通路、PI3K/AKT 通路、Notch 通路和 NF- κ B 信号通路等^[5,18]。活动性肺结核患者的 IL-37 水平下降,并伴随着 IFN- γ 和 IL-12 浓度降低及 IL-10 和 TGF- β 水平升高,而治疗后 IL-37 水平升高,抑制了促炎细胞因子的产生和诱导巨噬细胞向 M2 表型发展^[27]。但有研究通过 MTB 感染缺失 IL-4R α 的小鼠,发现 M2 型巨噬细胞在结核病进展中并未起到核心作用^[28]。另有研究发现,在 MTB 抗原存在的情况下,丝氨酸蛋白

酶、凝血酶和胰蛋白酶可诱导人单核细胞释放 IL-4,同时上调巨噬细胞甘露糖受体 CD206,通过蛋白激酶激活的受体蛋白酶激活受体(PAR)-1 和 PAR-2 来调节单核细胞向 M2 型巨噬细胞分化^[29]。而在 MTB 处理 Wnt5a 敲除小鼠的肺组织和骨髓来源的巨噬细胞时,炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-6)分泌减弱,同时诱导非极化的 M0 巨噬细胞向 M2 表型发展,增加了 MTB 感染小鼠非极化的 M0 巨噬细胞的凋亡^[30]。另外,早期分泌抗原靶 6(ESAT-6)驱动非极化的 M0 巨噬细胞和抗炎的 M2 型巨噬细胞向促炎 M1 表型分化,随后诱导全活性巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型转换^[31]。在感染 MTB 后, M1 型巨噬细胞固有免疫应答基因(innate immunity regulatory gene, Inregs)表达增多,通过自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)-Ras 相关蛋白 7(Rab7)-组织蛋白酶途径向 T 细胞增加抗原呈递,或在 ATG5 启动子处表现出组蛋白乙酰化增加并产生自噬,以达到抗结核效果^[32]。随着时间的推移,在 MTB 感染后期观察到巨噬细胞从 M1 型向 M2 型的转化, M2 型巨噬细胞的抑制杀菌作用为 MTB 绕过宿主免疫系统攻击创造了有利条件。

值得注意的是,一种靶向 CD44 的纳米脂质体能够促进促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-12 的分泌,增强巨噬细胞对 CD4⁺ T 细胞抗原的提呈,有效帮助宿主抵抗结核感染^[33]。通过制备脂质体包裹靶向肿瘤相关巨噬细胞表达基因的 siRNA,包裹 siRNA 的脂质体靶向并沉默信号转导 STAT3 和缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α),增加浸润的巨噬细胞(如 CD11b⁺ 细胞)进入到肿瘤微环境的水平,提高了 M1 型巨噬细胞(如 CD169⁺ 细胞)数量,从而获得抗肿瘤治疗应答^[34]。目前,尚未有关于脂质体靶向巨噬细胞极化在结核病治疗方面的研究,但研究人员可以借鉴这一研究思路,比如学习脂质体包裹 mRNA 在新型冠状病毒疫苗中的成功应用^[35],使脂质体靶向治疗成为抗结核治疗中极具潜力的一种手段,如从利用脂质体靶向并调控巨噬细胞极化角度出发,增强宿主杀伤 MTB 的免疫能力。

在一项关于脊柱结核的研究中发现,STAT1 和 CXCL10 不仅参与了骨破坏和重建,而且作为主要转录因子参与了脊髓结核的 M1 型巨噬细胞的极

化,导致炎症反应的发展^[36]。鞘氨醇-1-磷酸(S1P)类似物通过将巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞,减少了抗炎细胞因子 IL-10 的分泌,并诱导感染巨噬细胞中一氧化氮(NO)的分泌,在分枝杆菌感染后提供宿主防御潜力^[37]。另外,前列腺素 E2(PGE2)通过前列腺素受体 EP2/EP4 抑制人巨噬细胞中 1,25-二羟基维生素 D3 诱导的人源阳离子抗菌肽(hCAP18)/IL-37 的表达,同时 PGE2 损害了维生素 D3 诱导的组织蛋白酶的表达和伴随的自噬激活,促进了巨噬细胞中 MTB 的生长^[38]。诸多研究表明,众多信号通路参与了巨噬细胞的极化,但 MTB 感染对巨噬细胞极化的影响尚未完全阐明。对巨噬细胞极化及其调节机制进行深入研究,探索其潜在机制可能成为抗结核治疗的新突破。

三、MTB 抑制巨噬细胞极化的分子机制

宿主巨噬细胞的极化状态对入侵病原体的免疫反应的进展至关重要,其中 M2 型巨噬细胞能够介导病原体免疫逃逸。MTB 通过自身分泌的毒力因子,抑制促炎 M1 型巨噬细胞的极化,诱导具有抗炎和免疫抑制的 M2 型巨噬细胞极化,逃避宿主免疫杀伤以利于其自身的存活^[39]。M2 型巨噬细胞可能会逃避 MTB 特异性 CD4⁺T 细胞的捕杀,从而延迟启动适应性免疫,并提供促进细菌传播的早期生存生态位;另外,M2 型巨噬细胞还可以充当诱饵,即使在 IL-10 存在的情况下也可以将保护性 MTB 特异性 T 细胞从感染部位中转移开,降低 T 细胞抗结核的作用^[40]。MTB 脱落 1-结核菌素腺苷(1-TbAd)可诱导 M1 型巨噬细胞中的三酰甘油酯和胆固醇酯的储存,导致溶酶体成熟停滞和自噬阻断,且 1-TbAd 在巨噬细胞脂质进入受限的条件下还可促进 MTB 的生长^[41]。MTB 的 PPE36(Rv2108)蛋白可通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号传导来抑制巨噬细胞向成熟 M1 型巨噬细胞的极化、降低线粒体脱氢酶活性、抑制 CD16 的表达,并抑制促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 以及趋化因子 CXCL9、CXCL10、CCL3 和 CCL5 的表达,从而减轻细胞因子风暴对免疫器官的免疫损伤^[42]。MTB 分泌蛋白 Rv1987 激活 PI3K/Akt1/mTOR 信号通路并抑制胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)负调控因子 SHIP 的表达,诱导巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化,明显降

低巨噬细胞的杀菌能力^[43]。在结核感染的潜伏期,MTB 的小分子热休克蛋白(Hsp16.3)通过人 C-C 趋化因子受体 2/CX3 趋化因子受体 1(CCRL2/CX3CR1)激活 AKT/ERK/p38MAPK 的信号转导,诱导巨噬细胞产生 M2 表型和促进 Th2 细胞应答,并抑制巨噬细胞的自噬和凋亡以利于自身在巨噬细胞的存活^[44-45]。更早的报道显示,MTB 伴侣蛋白 DnaK(Rv0350)导致巨噬细胞表现出更高的 Arg1 活性、IL-10 的产生及 Fizz1 和 Ym1 蛋白的表达,使巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞^[46]。MTB 的甘露糖修饰的脂阿拉伯甘露聚糖(Man LAM)可诱导单核细胞分泌 TGF- β ,促进 IL-10 分泌并协同抑制 IFN- γ 的产生,下调 MHC II 类分子来阻断吞噬体成熟并抑制抗原递呈,以利于 MTB 的自身存活^[47]。这些相关蛋白有利于 MTB 在巨噬细胞内形成潜伏感染并促进巨噬细胞向 M2 型极化,加速在机体内的播散,促进肉芽肿形成并有可能引发重症结核病。

四、总结与展望

巨噬细胞极化在抗感染免疫中发挥着重要作用。结核病灶内同时存在 M1 型和 M2 型巨噬细胞,MTB 感染早期巨噬细胞极化以 M1 型为主,达到有效的抗原提呈、促炎介质的合成和释放以及吞噬作用,在疾病的后期,巨噬细胞向 M2 型极化。促炎型的 M1 型巨噬细胞具有吞噬、产生剧毒活性氧和氮物质及杀菌肽的功能,产生吞噬体和发生自噬,或将摄入的病原体输送到溶酶体进行破坏。抗炎型 M2 型巨噬细胞在免疫调节、组织重塑、纤维化和寄生虫感染控制中发挥重要的稳态和适应性生理作用。结核病变区内 M1/M2 型巨噬细胞表型的平衡决定了肉芽肿区 MTB 的生存状态。

已有研究表明,MTB 能诱导巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞,削弱 M1 型巨噬细胞引起的炎症风暴,降低 NO 含量、减少溶酶体溶解 MTB,利用 M2 型巨噬细胞的抗炎作用利于自身抵抗机体免疫杀伤,促进自身在宿主体内的存活。例如,Rv1987 蛋白通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路诱发 M2 型巨噬细胞极化,削弱宿主清除 MTB 的能力以促进其在机体内的生存和增殖^[43];而 IL-4 能诱导 M2 型巨噬细胞极化,因此,缺乏 IL-4 的小鼠对 MTB 感染

整理/分析文献;萧乐瑶:负责绘图,文章修改;徐军发:设计文章思路,对知识性内容进行批判性审阅

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [2] 罗红, 郑碧英, 徐军发. 巨噬细胞凋亡抗结核分枝杆菌感染的研究进展. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(7): 665-670. doi:10.13423/j.cnki.cjmi.008849.
- [3] Murray PJ. Macrophage Polarization. Annu Rev Physiol, 2017, 79: 541-566. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339.
- [4] Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, et al. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1 (LPS+) vs. Classically and M2 (LPS-) vs. Alternatively Activated Macrophages. Front Immunol, 2019, 10: 1-14. doi:10.3389/fimmu.2019.01084.
- [5] 唐俭, 陈旭昕, 韩志海. 巨噬细胞极化及极化调控的研究进展. 转化医学杂志, 2019, 8(6): 373-376.
- [6] Kong X, Gao J. Macrophage polarization: a key event in the secondary phase of acute spinal cord injury. J Cell Mol Med, 2016, 21(5): 941-954. doi:10.1111/jcmm.13034.
- [7] Recalcati S, Gammella E, Cairo G. Ironing out Macrophage Immunometabolism. Pharmaceuticals (Basel), 2019, 12(2): 94. doi:10.3390/ph12020094.
- [8] Marrocco A, Ortiz LA. Role of metabolic reprogramming in pro-inflammatory cytokine secretion from LPS or silica-activated macrophages. Front Immunol, 2022, 13:936167. doi:10.3389/fimmu.2022.936167.
- [9] Ahmad F, Rani A, Alam A, et al. Macrophage: A Cell With Many Faces and Functions in Tuberculosis. Front Immunol, 2022, 13: 747799. doi:10.3389/fimmu.2022.747799.
- [10] Zhang YH, He M, Wang Y, et al. Modulators of the Balance between M1 and M2 Macrophages during Pregnancy. Front Immunol, 2017, 8: 120. doi:10.3389/fimmu.2017.00120.
- [11] Zhai W, Wu F, Zhang Y, et al. The Immune Escape Mechanisms of *Mycobacterium Tuberculosis*. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 340. doi:10.3390/ijms20020340.
- [12] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429.
- [13] Röszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 816460. doi: 10.1155/2015/816460.
- [14] Muñoz J, Akhavan NS, Mullins AP, et al. Macrophage Polarization and Osteoporosis: A Review. Nutrients, 2020, 12(10): 2999. doi:10.3390/nu12102999.
- [15] Silva Miranda M, Breiman A, Allain S, et al. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 139127. doi:10.1155/2012/139127.
- [16] Cohen SB, Gern BH, Delahaye JL, et al. Alveolar Macrophages Provide an Early *Mycobacterium tuberculosis* Niche and Initiate Dissemination. Cell Host Microbe, 2018, 24(3): 439-446. e4. doi:10.1016/j.chom.2018.08.001.
- [17] Cohen SB, Gern BH, Urdahl KB. The Tuberculous Granuloma and Preexisting Immunity. Annu Rev Immunol, 2022, 40: 589-614. doi:10.1146/annurev-immunol-093019-125148.
- [18] 于佳佳, 唐神结. 巨噬细胞极化在结核病中的作用研究进展. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3): 229-235. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.03.014.
- [19] Huang Z, Luo Q, Guo Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Polarization of Human Macrophage Orchestrates the Formation and Development of Tuberculous Granulomas *In Vitro*. PLoS One, 2015, 10(6): e0129744. doi:10.1371/journal.pone.0129744.
- [20] Borchers A, Pieler T. Programming pluripotent precursor cells derived from *Xenopus* embryos to generate specific tissues and organs. Genes (Basel), 2010, 1(3): 413-426. doi:10.3390/genes1030413.
- [21] Cho HJ, Lim YJ, Kim J, et al. Different macrophage polarization between drug-susceptible and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 81. doi: 10.1186/s12879-020-4802-9.
- [22] Kinsella RL, Zhu DX, Harrison GA, et al. Perspectives and Advances in the Understanding of Tuberculosis. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 377-408. doi: 10.1146/annurev-pathol-042120-032916.
- [23] Prados-Rosales R, Baena A, Martinez LR, et al. *Mycobacteria* release active membrane vesicles that modulate immune responses in a TLR2-dependent manner in mice. J Clin Invest, 2011, 121(4): 1471-1483. doi:10.1172/JCI44261.
- [24] Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. Cell Mol Immunol, 2017, 14(12): 963-975. doi:10.1038/cmi.2017.88.
- [25] Naqvi KF, Endsley JJ. Myeloid C-Type Lectin Receptors in Tuberculosis and HIV Immunity: Insights Into Co-infection? Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 263. doi:10.3389/fcimb.2020.00263.
- [26] Lugo-Villarino G, Troegeler A, Balboa L, et al. The C-Type Lectin Receptor DC-SIGN Has an Anti-Inflammatory Role in Human M(IL-4) Macrophages in Response to *Mycobacterium tuberculosis*. Front Immunol, 2018, 9: 1123. doi:10.3389/fimmu.2018.01123.
- [27] Huang Z, Gao C, Chi X, et al. IL-37 Expression is Upregulated in Patients with Tuberculosis and Induces Macrophages Towards an M2-like Phenotype. Scand J Immunol, 2015, 82(4): 370-379. doi:10.1111/sji.12326.
- [28] Guler R, Parihar SP, Savvi S, et al. IL-4Ralpha-dependent alternative activation of macrophages is not decisive for *Mycobacterium tuberculosis* pathology and bacterial burden in mice. PLoS One, 2015, 10(3): e0121070. doi:10.1371/journal.pone.0121070.
- [29] García-González G, Sánchez-González A, Hernández-Bello R, et al. Triggering of protease-activated receptors (PARs) induces alternative M2 macrophage polarization with impaired plasticity. Mol Immunol, 2019, 114: 278-288. doi:10.1016/j.molimm.2019.08.004.
- [30] Chen D, Li G, Fu X, et al. Wnt5a Deficiency Regulates Inflammatory Cytokine Secretion, Polarization, and Apoptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-Infected Macrophages. DNA Cell Biol, 2017, 36(1): 58-66. doi:10.1089/dna.2016.3418.
- [31] Refai A, Gritli S, Barbouche MR, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Virulent Factor ESAT-6 Drives Macrophage Differentiation Toward the Pro-inflammatory M1 Phenotype and Subsequently Switches It to the Anti-inflammatory M2 Phenotype. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 327. doi: 10.3389/fcimb.2018.00327.
- [32] Khan A, Zhang K, Singh VK, et al. Human M1 macrophages express unique innate immune response genes after mycobacterial infection to defend against tuberculosis. Commun Biol, 2022, 5(1): 480. doi:10.1038/s42003-022-03387-9.
- [33] Singh VK, Chau E, Mishra A, et al. CD44 receptor targeted nanoparticles augment immunity against tuberculosis in mice. J Control Release, 2022, 349: 796-811. doi:10.1016/j.jconrel.2022.07.040.

- [34] Shobaki N, Sato Y, Suzuki Y, et al. Manipulating the function of tumor-associated macrophages by siRNA-loaded lipid nanoparticles for cancer immunotherapy. *J Control Release*, 2020, 325: 235-248. doi:10.1016/j.jconrel.2020.07.001.
- [35] Wang C, Zhang Y, Dong Y. Lipid Nanoparticle-mRNA Formulations for Therapeutic Applications. *Acc Chem Res*, 2021, 54 (23): 4283-4293. doi: 10.1021/acs.accounts.1c00550.
- [36] Liang T, Chen J, Xu G, et al. STAT1 and CXCL10 involve in M1 macrophage polarization that may affect osteolysis and bone remodeling in extrapulmonary tuberculosis. *Gene*, 2022, 809: 146040. doi:10.1016/j.gene.2021.146040.
- [37] Arish M, Naz F. Sphingosine-1-phosphate receptors 2 and 3 reprogram resting human macrophages into M1 phenotype following mycobacteria infection. *Curr Res Immunol*, 2022, 3: 110-117. doi:10.1016/j.crimmu.2022.05.004.
- [38] Wan M, Tang X, Rekha RS, et al. Prostaglandin E2 suppresses hCAP18/LL-37 expression in human macrophages via EP2/EP4: implications for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *FASEB J*, 2018, 32(5): 2827-2840. doi:10.1096/fj.201701308.
- [39] Ge G, Jiang H, Xiong J, et al. Progress of the Art of Macrophage Polarization and Different Subtypes in Mycobacterial Infection. *Front Immunol*, 2021, 12: 752657. doi:10.3389/fimmu.2021.752657.
- [40] Gail DP, Suzart VG, Du W, et al. *Mycobacterium tuberculosis* impairs human memory CD4⁺ T cell recognition of M2 but not M1-like macrophages. *iScience*, 2023, 26(9): 107706. doi: 10.1016/j.isci.2023.107706.
- [41] Bedard M, van der Niet S, Bernard EM, et al. A terpene nucleoside from *M. tuberculosis* induces lysosomal lipid storage in foamy macrophages. *J Clin Invest*, 2023, 133(6): e161944. doi:10.1172/JCI161944.
- [42] Gong Z, Han S, Liang T, et al. *Mycobacterium tuberculosis* effector PPE36 attenuates host cytokine storm damage via inhibiting macrophage M1 polarization. *J Cell Physiol*, 2021, 236(11): 7405-7420. doi:10.1002/jcp.30411.
- [43] Sha S, Shi Y, Tang Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Rv1987 protein induces M2 polarization of macrophages through activating the PI3K/Akt1/mTOR signaling pathway. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(6): 570-585. doi:10.1111/imcb.12436.
- [44] Zhang Y, Li S, Liu Q, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Heat-Shock Protein 16.3 Induces Macrophage M2 Polarization Through CCRL2/CX3CR1. *Inflammation*, 2020, 43(2): 487-506. doi:10.1007/s10753-019-01132-9.
- [45] 师长宏, 江鹰, 赵勇, 等. 结核分枝杆菌 Hsp16.3 蛋白影响小鼠巨噬细胞自噬形成的实验研究. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(12): 1301-1303. doi: 10.13423/j.cnki.cjcmi.006235.
- [46] Lopes RL, Borges TJ, Araújo JF, et al. Extracellular mycobacterial DnaK polarizes macrophages to the M2-like phenotype. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113441. doi: 10.1371/journal.pone.0113441.
- [47] BoseDasgupta S, Pieters J. Macrophage-microbe interaction: lessons learned from the pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(6): 577-591. doi:10.1007/s00281-018-0710-0.
- [48] Hlaka L, Ozturk M, Chia JE, et al. IL-4i1 Regulation of Immune Protection During *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *J Infect Dis*, 2021, 224(12): 2170-2180. doi:10.1093/infdis/jiab558.
- [49] Ledford H. Moderna COVID vaccine becomes second to get US authorization. *Nature*, 2020. doi:10.1038/d41586-020-03593-7.
- [50] Lin W, Fan S, Liao K, et al. Engineering zinc oxide hybrid selenium nanoparticles for synergetic anti-tuberculosis treatment by combining *Mycobacterium tuberculosis* killings and host cell immunological inhibition. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 12: 1074533. doi:10.3389/fcimb.2022.1074533.

(收稿日期:2023-07-31;网络出版日期:2023-11-16)

(本文编辑:孟莉)