

趋化因子用于结核病诊断的研究进展

马子淳 尚媛媛 逢宇 李姗姗

【摘要】 趋化因子是一类高度保守的蛋白质家族,参与多种生物过程,包括趋化细胞迁移、免疫细胞脱颗粒、造血和血管生成,在人体免疫系统中发挥重要作用。当机体感染结核分枝杆菌后,趋化因子及其受体的表达发生变化,其中多种趋化因子具有作为结核病诊断的生物学标志物的潜力。笔者总结了近些年趋化因子之于结核病诊断相关的研究,对 CC 趋化因子家族、CXC 趋化因子家族及 CXCL 趋化因子家族中的部分因子及其受体的诊断学价值进行综述,探讨其在结核病诊断中的应用潜力,为结核病的诊断以及预后评估提供有价值的临床参考。

【关键词】 炎症趋化因子类; 结核; 诊断; 敏感性与特异性; 生物学标记

【中图分类号】 R8; R446.6; R52

Research progress of chemokines in the diagnosis of tuberculosis Ma Zichun, Shang Yuanyuan, Pang Yu, Li Shanshan. Department of Bacteriology and Immunology, Beijing Key Laboratory on Drug-Resistant Tuberculosis Research, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China

Corresponding author: Li Shanshan, Email: lss9011@126.com

【Abstract】 Chemokines are a family of highly conserved proteins involved in many biological processes, including chemotactic cell migration, immune cell degranulation, hematopoiesis and angiogenesis, and play an important role in the human immune system. After being infected with *Mycobacterium tuberculosis*, the expression of chemokines and their receptors changes, and many chemokines have the potential to be used as biomarkers for the diagnosis of tuberculosis. The authors summarize the recent studies on chemokines in the diagnosis of tuberculosis, review the diagnostic value of several important chemokines from CC chemokine family, CXC chemokine family, CXCL chemokine family and their receptors, explore the application potential in the diagnosis of tuberculosis and provide valuable clinical reference for the diagnosis and prognosis assessment of tuberculosis in the future.

【Key words】 Chemokines; Tuberculosis; Diagnosis; Sensitivity and Specificity; Biological Markers

【Fund program】 Beijing Hospital Management Center “Sail” Professional Construction (ZYLX202122)

结核病的诊断亟需更加高效、便捷的新方法和新技术。结核病的诊断方式多样,痰涂片检出率低;作为病原学诊断金标准的结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)培养耗时长;结核菌素皮肤试验特异度不高,存在一定的风险^[1]。目前,环介导等温扩增、线性探针分析、GeneXpert MTB/RIF 和

全基因组测序等新型分子诊断方法已被用于结核病的诊断。但是具有高敏感度、用时短,以及成本低的生物标志物仍有待挖掘^[2]。趋化因子是一个庞大的分泌蛋白家族,通过细胞表面 G 蛋白偶联受体发出信号^[3],趋化细胞迁移。研究表明,趋化因子对结核病导致的肉芽肿形成和维持,以及从外围募集淋巴细胞定位于肉芽肿中起着关键作用^[4]。趋化因子及其受体在结核病诊断中的相关研究正逐渐成为热点。

一、趋化因子概述

1. 趋化因子的结构及其分类:趋化因子是一类高度保守的蛋白家族(相对分子质量 8000 ~ 12 000),参与许多生物过程,包括趋化细胞迁移、免疫细胞脱颗粒、造血和血管生成^[5]。趋化因子通常根据其高度保守的半胱氨酸残基的顺序定位被分为



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.1000-6621.20220374

基金项目:北京市医院管理中心“扬帆”专业建设(ZYLX202122)

作者单位:¹首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所细菌免疫学实验室/耐药结核病研究北京市重点实验室,北京 101149

通信作者:李姗姗,Email:lss9011@126.com

3 个亚家族,分别是 CC 模体(C-C motif,CC)趋化因子、CXC 模体(C-X-C motif,CXC)趋化因子、C-X3-C 模体(C-X3-C motif,CX3C)。在 CC 亚家族中,前 2 个半胱氨酸是相邻的。在 CXC 亚家族中,前 2 个半胱氨酸被 1 个氨基酸残基分离。而 CX3C 趋化因子在前 2 个半胱氨酸残基之间有 3 个氨基酸。C 趋化因子亚家族是一个例外,只有 1 个 N 端半胱氨酸残基,缺少这些半胱氨酸的第 1 个和第 3 个残基。这些特殊的分子结构与其作为趋化因子的功能密切相关^[3]。

2. 趋化因子的生物学功能:趋化因子大多被归类为炎性因子。它们在炎性反应中控制免疫细胞募集过程中起着关键作用,即趋化因子在组织免疫反应方面发挥着重要作用^[6]。趋化因子在人体内与自身相对应的靶细胞上的受体结合,通过诱导 G 蛋白的 β 、 γ 亚基解离的方式激活相应的信号通路,发挥其生物学功能^[7]。不同类型的趋化因子其分工也各不相同,CC 趋化因子主要趋化单核细胞,CXC 趋化因子主要趋化中性粒细胞,C 趋化因子可对淋巴细胞起趋化作用,CX3C 亚家族主要参与巨噬细胞和淋巴细胞的迁移和活化^[8]。除此之外,趋化因子还在人体免疫系统中发挥着其他功能。如 CCL25-CCR9 轴,它在胸腺 T 细胞发育中起着重要作用^[6]。

3. 趋化因子在 MTB 感染过程中发挥的作用:趋化因子对于招募和协调免疫细胞进入 MTB 感染的肺部这一过程至关重要。单核细胞募集和定位可以有效控制细菌的增长,防止其发展为弥漫性的粒细胞炎症^[9]。如干扰素诱导蛋白 10(IP-10/CXCL10)可以通过与靶细胞的受体结合来介导人体内免疫细胞的迁移和活化,在抗结核免疫中发挥重要的作用^[10]。但同时,某些趋化因子和细胞因子则加剧感染的扩散及组织的破坏,他们对于抗 MTB 感染过程的作用是双重的,在特定条件下,趋化因子也会导致不呈比例的炎症和肺损伤,从而加速肺部疾病和空洞化的进展^[11]。因此,通过对特定的趋化因子的定量检测,有可能对患者的病情发展进程及预后情况进行评估^[12]。

二、CCL(C-C motif)及其受体

1. CCL1:CCL1 是 CC 趋化因子家族中的趋化因子,其受体为 CCR8。它由活化的 T 细胞分泌,吸

引其他免疫细胞包括单核细胞、自然杀伤(NK)细胞和树突细胞到感染部位^[13],作为 T 细胞激活标记物的 CCL1 的大量表达反映了控制 MTB 的持续免疫反应。研究表明,趋化因子 CCL1 在肺结核患者的血浆中的浓度明显增高^[4]。同时,CCL1 和抗炎细胞因子白细胞介素-2Ra(interleukin-2Ra, IL-2Ra;CD20)在结核病患者中的表达浓度高于潜伏感染个体,并且在组间鉴别诊断方面具有很强的潜力。在区分未感染 HIV 个体是活动性结核病还是结核分枝杆菌潜伏感染(latent tuberculosis infection,LTBI)状态时,CCL1 被列入前 20 个最精准的诊断标志物组合,由 RANTES、CCL1、CRP 和 MIP-1 α 组成的四联生物诊断指标可在无论是否感染 HIV 的前提下区分活动性结核病和 LTBI^[14]。

2. CCL2(MCP-1):CCL2 是一种强大的炎性趋化因子,属于 C-C 家族,其受体为 CCR2。CCL2 可协助单核细胞和活化 T 细胞趋化募集到 MTB 感染的部位,使其发挥抑菌功能,并可促进肉芽肿的形成,与结核病的发展有着密切的联系^[15]。有报道称,CCL2 对 MTB 具有保护作用,在激活巨噬细胞的同时被肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)刺激^[16]。CCL2 与 Th1 细胞因子如 γ -干扰素和 TNF- α 呈正相关,因此,对于 Th1 细胞对结核病的适当应答至关重要,其表达量的高低会影响结核病的易感性^[17]。相关研究表明,CCL2 的表达量与肺结核患者预后效果差的风险性相关,其有望成为评估肺结核患者预后情况的免疫学指标^[18]。

3. CCL3(MIP-1 α)和 CCL4(MIP-1 β):CCL3 和 CCL4 有 68% 的氨基酸是同源的。人 CCL3 和 CCL4 在大多数成熟造血细胞中诱导表达,CCL4 已被确定为结核病易感基因^[19]。CCL4 的唯一受体是 CCR5。CCL4 是 NK 细胞、单核细胞和其他免疫细胞对感染部位的趋化剂。它诱导其他细胞因子如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 从成纤维细胞和巨噬细胞的合成和释放。CCL4 先前已被证明可以在唾液和血清中区分结核病和其他肺部疾病^[20]。但也有研究表明,CCL4 在使用横向流动分析法测定其在胸腔积液和全血中的水平以诊断结核病的实验中特异度不高,有待进一步研究^[21]。通过新一代 QuantiFERON (QFT)检测方法,研究人员发现 CCL4 在活动性结

核病患者中的表达要远高于 LTBI 者^[22]。一项研究通过对结核病患者血浆中的趋化因子进行单变量和多变量条件回归分析,发现基线血浆 CCL3 和 CCL4 的浓度与不良治疗结果的增加率相关;并且发现血浆 CCL4 在诊断肺结核时的敏感度和特异度较低,但相反,CCL3 具有 85% 的敏感度和 85% 的特异度,表明 CCL3 更有希望作为预测结核病预后情况的生物学指标^[18]。

4. CCL5(Rantes):CCL5 是趋化因子家族中十分重要的一员。它主要参与免疫调节和炎症反应,发挥招募、激活和共同刺激 T 细胞和单核细胞的作用,可抑制 MTB 的生长^[23]。CCL5 的主要受体为 CCR5,其通过与 CCR5 的相互作用,可以募集 CD4⁺T 细胞等相关免疫细胞进入受 MTB 侵害的部位,在结核免疫应答中发挥十分重要的作用^[10]。此外,研究表明,编码 CCL5 的 *rs2107538* 基因和 *rs2280788* 基因的多态性与结核病易感性相关^[24],因此,有可能通过测定特定 CCL5 的基因对人群进行早期筛查,以早期诊断和预防。此外,CCL5 也可用于结核性胸腔积液的诊断。研究表明,结核性胸腔积液患者血浆 CCL5 水平明显高于恶性胸腔积液患者^[25]。综上,CCL5 在 MTB 感染免疫过程中发挥重要作用,且在基因表达上与 MTB 感染存在相关性,有望在未来成为结核病诊断的生物标志物。

三、CXCL(C-X-C motif,CXC)及其受体

1. CXCL1 和 CXCL2: CXCL1 是一种由巨噬细胞、中性粒细胞和上皮细胞表达的 C-X-C 基序趋化因子,通过趋化因子受体 CXCR2 发挥作用。CXCL1 在创面愈合过程中由生血管部位的角质细胞和内皮细胞表达。CXCL2 同样属于趋化因子家族的一员,其与 CXCL1 的同源性达 90%。CXCL1 介导心脏等多种器官的急性和慢性反应,其表达与其纤维化密切相关^[26]。最新研究通过动物种群模型实验的方法发现 CXCL1 诊断区分活动性肺结核患者和 LTBI 者的效果显著,其敏感度为 94.5%,特异度为 88.8%;区分结核病和非结核病患者的敏感度为 90.9%,特异度为 71.4%,其未来有希望成为快速诊断结核病的生物学靶点^[27]。Kumar 等^[4]同样发现 CXCL1 和 CXCL2 在肺结核患者的血浆中高度表达。其中,CXCL1 的表达水平可以反映疾病

的严重程度和范围,CXCL1 不但可以作为结核病病理诊断的候补标志物,还可以作为细菌负荷量及培养转化情况的生物标志物。综上,CXCL1 和 CXCL2 有望作为疾病严重程度、细菌负担和治疗监测的中等良好的生物标志物。

2. CXCL8(IL-8): CXCL8 是趋化因子家族中十分重要的一员,在人体内主要发挥两个功能,即:化学吸引和激活多种类型的免疫细胞。CXCL8 在结核病的免疫应答中同样发挥十分重要的作用。其已被证实参与结核肉芽肿的形成并充当宿主抵御 MTB 感染的关键调控因子^[28];其通过将中性粒细胞募集到感染部位的方式使宿主具备抗结核的能力^[29]。研究表明,在结核病患者血浆中 CXCL8 的表达明显上调,血浆含量从对照组的 18.6 pg/ml 提高到 294.4 pg/ml^[18]。并且,对 CCL3、CXCL8 和 CXCL10 进行混合受试者工作特征曲线分析发现,3 种趋化因子组合后的曲线下面积(AUC)为 0.937~0.969,敏感度为 82%~96%,特异度为 87%~92%,具有良好的诊断效能。因此,Kumar 等^[18]认为 CXCL8 是肺结核治疗效果的高度预测性生物标志物。Yao 等^[30]也通过实验证实了 CXCL8 在活动性结核病患者和 LTBI 者中存在差异性表达。综上,CXCL8 在对结核病的诊断及预后评估方面是一个十分有潜力的生物学标志物。

3. CXCL9 (MIG)、CXCL10 (IP-10)、CXCL11 (I-TAC) 及其受体 CXCR3: CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 都通过 CXCR3 发挥免疫应答作用。从分子结构角度来说,CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 都缺乏谷氨酸-亮氨酸-精氨酸,彼此之间具有明显的结构同源性^[31]。它们都和 Th1 细胞免疫功能息息相关,具有招募单核巨噬细胞、T 细胞、NK 细胞和嗜碱性粒细胞的功能。在结核病的免疫应答过程中,这三者与 CXCR3 受体一起发挥着不可替代的作用。Shang 等^[32]最新研究发现,CXCL9 和 CXCL10 及它们的受体 CXCR3 在结核病变组织及外周血中高表达,揭示了其作为诊断标志物的可能性。CXCL10 作为如今结核病免疫诊断的核心标志物,与其相关的研究进展颇多。Kumar 等^[4]研究发现,抗结核化疗结束时肺结核患者的趋化因子血浆 CXCL10 水平明显升高。此外,活动性结核病患者

CXCL10 水平较对照组明显增高,且与病情严重程度呈正相关。有研究发现,血清 CXCL10 在诊断活动性肺结核时的 AUC 值达 0.848,且具有较平衡的敏感度(80%)和特异度(80%),表明 CXCL10 可能用于预测 MTB 感染的活动性^[21]。Korma 等^[33]通过 RT-qPCR 分析提出 CXCL10 可以将肺结核患者与 LTBI 者有效区分,其 AUC 为 0.731;同时,将 CXCL9 和 CXCL10 联合用于区分肺结核与肺外结核,其敏感度高达 85.7%,特异度达 73.9%,揭示了细胞因子和趋化因子的表达水平可能是区分 MTB 感染状态的有效标志。Qiu 等^[34]通过汇总 18 项 CXCL10 的相关研究,纳入 2838 例结核病患者,对 CXCL10 的诊断效能进行了全面评估,发现 CXCL10 检测肺结核的敏感度为 86%,特异度为 88%,可有效区分结核病和非结核病患者,是一个有应用价值的诊断标志物。结核性淋巴结炎的诊断具有挑战性。研究表明,CXCL9 和 CXCL11 作为 CXCR3 的配体,用于诊断结核性淋巴结炎的能力要优于 γ -干扰素释放试验,可作为结核病有效的诊断标志物^[35]。魏兰等^[36]通过实验同样证实了 CXCR3 及其配体有助于活动性肺结核诊断,且 CXCL11 和 CXCL9 的评价作用更为突出。综上,CXCR3 及其配体可能是诊断结核病和临床评估结核病患者严重程度的有效生物标志物^[37]。

4. CXCL13(BCA-1):CXCL13 是 C-X-C 基序稳态趋化因子中的一员,也被称为 B 细胞趋化因子和 B 细胞趋化因子-1(BCA-1),其对 B-1 和 B-2 亚群的 B 细胞具有选择性趋化作用,通过与趋化因子受体 CXCR5 结合发挥其生物学作用。CXCL13 可促进非淋巴器官异位淋巴样结构的新发生,已被证实在慢性炎症疾病中发挥重要功能。研究表明,CXCL13 可作为特发性肺纤维化的强大的预后进展标志物^[38]。但其在肺结核的诊断及预后的预测方面的研究仍有待开展。研究表明,在感染 MTB 的小鼠模型中,CXCR5 及其配体 CXCL13 的表达增高,进而发挥抗 MTB 感染免疫作用^[39]。另一研究则发现在结核性胸膜炎患者的胸腔积液的程序性死亡受体 1(programmed death 1,PD-1)阳性(PD-1⁺)和 PD-1⁻ 黏膜相关恒定 T 细胞(MAIT 细胞)中,CXCL13 是差异表达最显著的基因^[40]。最新研究

表明,检测血清中 IP-10 和 BCA-1 可实现对活动性结核病和 LTBI 的鉴别(AUC=0.83)^[41]。因此,虽目前对 CXCL13 作为结核病诊断标志物的研究仍不够深入,但其存在一定的研究价值。

四、CX3CL(C-X3-C motif)及其受体

CX3CL1(fractalkine)是一个由 CX3C 结构域和黏蛋白柄组成的结构独特的趋化因子,是 CX3C 家族的唯一成员。CX3CL1 与 CXCR1 结合发挥趋化因子作用,并具有黏附分子功能^[42],其在炎症条件下激活靶细胞引起下游免疫应答^[43]。较早的研究发现,活动性肺结核患者唾液中 CX3CL1 浓度较高,其表达的差异性有可能利于结核病的检出^[20]。Estévez 等^[41]也通过实验证实 CX3CL1 是区分活动性肺结核患者和 LTBI 者的最佳单一标志物,且其与 IL-12p40 联合诊断具有区分 LTBI 者与非 LTBI 者的良好性能。

五、总结与展望

1. 亟待筛选结核抗原特异性的趋化因子组合:趋化因子及其受体在结核病的发生发展及转归中扮演十分重要的角色,其中,多种趋化因子具有作为结核病诊断的生物学标志物的潜力。但是,先前诸多针对结核病诊断的研究多基于前人成果进行相关经验的总结和理论的推测,选定单个或多个可能在宿主对抗 MTB 感染中发挥作用的趋化因子进行分析,而非通过对大量趋化因子筛查的基础上获得的具有鉴别诊断价值的趋化因子及其组合,未来研究可通过液相芯片及流式分析等新颖的研究方式,对结核病患者所表达的趋化因子及其受体进行高通量筛查,再对通过筛选后明确特异性表达的标志物进行实验验证,从而提高筛选组合对于结核病的特异性。此外,既往研究大多关注外周血静息态的趋化因子状态。然而,这种状态容易受到患者共患疾病、免疫状态及服用药物的影响,筛选结核抗原特异性的趋化因子能够有效排除上述干扰,提高检测效能,同时,抗原刺激的过程亦是检测信号放大的过程,有助于提升检测的准确性。

2. 与病原学诊断方法的组合诊断模式:前述研究发现趋化因子在抗结核中的重要作用,然而,对于患者外周血趋化因子的影响因素缺乏系统研究,其浓度与患者的免疫状态、基础性疾病和载菌量等因

素的关联尚不明晰。未来探索上述关系对于提高其诊断敏感度具有重要价值;特别是作为一种潜在的免疫学诊断方法,如何作为病原学诊断技术的重要补充,提高菌阴结核患者的诊断效能,针对不同人群设定适宜的诊断界值以提高特殊人群的诊断效能至关重要。在筛选获得特异性的趋化因子组合基础上,开展与病原学诊断技术的联合评估有望成为一种新型的结核病诊断策略。

综上所述,目前临床诊断结核病仍存在诸多困难,基层医院缺乏对结核病和耐药结核病进行早期、快速、简便和准确的诊断方法,不利于对结核病患者的及早发现和治疗及预防疾病在社区传播。趋化因子作为新兴的分子靶点,具有检测便捷和耗时短的优势,近些年已成为结核病诊断研究方向的热点;提高特异性的趋化因子筛选及相关影响因素的解析,将帮助我们全面开发适宜菌阴结核病患者诊断技术的新方法,同时,也为探索趋化因子在宿主抗结核免疫应答机制领域研究开拓新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 马子淳和李姗姗:起草文章;尚媛媛:对文章的知识性内容作批评性审阅;逢宇:对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、行政/技术/材料支持

参 考 文 献

- [1] Xu JC, Li ZY, Chen XN, et al. More significance of TB-IGRA except for the diagnose of tuberculosis. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1): e22183. doi:10.1002/jcla.22183.
- [2] Acharya B, Acharya A, Gautam S, et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis; an update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(5): 4065-4075. doi:10.1007/s11033-020-05413-7.
- [3] Allen SJ, Crown SE, Handel TM. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 787-820. doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090529.
- [4] Kumar NP, Moideen K, Nancy A, et al. Plasma chemokines are biomarkers of disease severity, higher bacterial burden and delayed sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18217. doi:10.1038/s41598-019-54803-w.
- [5] Miller MC, Mayo KH. Chemokines from a Structural Perspective. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2088. doi:10.3390/ijms18102088.
- [6] Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity*, 2012, 36(5): 705-716. doi:10.1016/j.immuni.2012.05.008.
- [7] 黎友伦, 罗永艾, 王国治. 细胞因子及其受体在结核免疫中的作用. *国外医学(内科学分册)*, 2005, 32(4): 146-149, 167.
- [8] Gustavsson M. New insights into the structure and function of chemokine receptor: chemokine complexes from an experimental perspective. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(6): 1115-1122. doi:10.1002/JLB.2MR1219-288R.
- [9] Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, et al. Cytokines and Chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(5). doi:10.1128/microbiolspec.TB2016-0018-2016.
- [10] 李瑞雪, 杜娟, 程义局. 趋化因子与结核病的关系研究进展. *医学综述*, 2021, 27(20): 3963-3968. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2021.20.003.
- [11] Monin L, Khader SA. Chemokines in tuberculosis: the good, the bad and the ugly. *Semin Immunol*, 2014, 26(6): 552-558. doi:10.1016/j.smim.2014.09.004.
- [12] Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* Infections. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(4). doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
- [13] Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J*, 2018, 285(16): 2944-2971. doi:10.1111/febs.14466.
- [14] Chendi BH, Tveiten H, Snyders CI, et al. CCL1 and IL-2Ra differentiate Tuberculosis disease from latent infection Irrespective of HIV infection in low TB burden countries. *J Infect*, 2021, 83(4): 433-443. doi:10.1016/j.jinf.2021.07.036.
- [15] 王晓蕾. 结核病感染免疫相关因子 IL-10 的表达调控及 MCP-1 基因多态性的研究. 济南: 山东大学, 2018.
- [16] Kipnis A, Basaraba RJ, Orme IM, et al. Role of chemokine ligand 2 in the protective response to early murine pulmonary tuberculosis. *Immunology*, 2003, 109(4): 547-551. doi:10.1046/j.1365-2567.2003.01680.x.
- [17] Biswas SK, Mittal M, Sinha E, et al. Exploring the Role of C-C Motif Chemokine Ligand-2 Single Nucleotide Polymorphism in Pulmonary Tuberculosis; A Genetic Association Study from North India. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1019639. doi:10.1155/2020/1019639.
- [18] Kumar NP, Moideen K, Nancy A, et al. Plasma Chemokines Are Baseline Predictors of Unfavorable Treatment Outcomes in Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): e3419-e3427. doi:10.1093/cid/ciaa1104.
- [19] Joosten SA, van Meijgaarden KE, Savage ND, et al. Identification of a human CD8⁺ regulatory T cell subset that mediates suppression through the chemokine CC chemokine ligand 4. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(19): 8029-8034. doi:10.1073/pnas.0702257104.
- [20] Phalane KG, Kriel M, Loxton AG, et al. Differential expression of host biomarkers in saliva and serum samples from individuals with suspected pulmonary tuberculosis. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 981984. doi:10.1155/2013/981984.
- [21] Sutherland JS, Mendy J, Gindeh A, et al. Use of lateral flow assays to determine IP-10 and CCL4 levels in pleural effusions and whole blood for TB diagnosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 2016, 96: 31-36. doi:10.1016/j.tube.2015.10.011.
- [22] Akashi S, Suzukawa M, Takeda K, et al. IL-1RA in the supernatant of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus is useful for discriminating active tuberculosis from latent infection. *J Infect Chemother*, 2021, 27(4): 617-624. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.023.
- [23] 乔敏, 李姗姗, 刘荣梅, 等. CC 趋化因子和 CXC 趋化因子及其受体在结核分枝杆菌感染免疫应答中作用的研究进展. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(4): 373-377.
- [24] Sheng YF, Qi Q. Association of chemotactic chemokine ligand 5 rs2107538 polymorphism with tuberculosis susceptibility: A meta-analysis. *Innate Immun*, 2020, 26(5): 358-363. doi:10.1177/1753425919891662.
- [25] Pydi SS, Ghousunnissa S, Devalraju KP, et al. Down regulation of RANTES in pleural site is associated with inhibition of antigen specific response in tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 2019, 116S: S123-S130. doi:10.1016/j.tube.2019.04.020.
- [26] Wu CL, Yin R, Wang SN, et al. A Review of CXCL1 in

- Cardiac Fibrosis. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 674498. doi:10.3389/fcvm.2021.674498.
- [27] Koyuncu D, Niazi MKK, Tavorlara T, et al. CXCL1: A new diagnostic biomarker for human tuberculosis discovered using Diversity Outbred mice. *PLoS Pathog*, 2021, 17(8): e1009773. doi:10.1371/journal.ppat.1009773.
- [28] Krupa A, Fol M, Dziadek BR, et al. Binding of CXCL8/IL-8 to *Mycobacterium tuberculosis* Modulates the Innate Immune Response. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 124762. doi:10.1155/2015/124762.
- [29] 邢志伟, 张珣, 王红, 等. CXCL8 及其受体在肺结核诊断中的临床应用. *河北医科大学学报*, 2020, 41(10): 1176-1180. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2020.10.013.
- [30] Yao X, Liu Y, Liu Y, et al. Multiplex analysis of plasma cytokines/chemokines showing different immune responses in active TB patients, latent TB infection and healthy participants. *Tuberculosis (Edinb)*, 2017, 107: 88-94. doi:10.1016/j.tube.2017.07.013.
- [31] Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(6): 849-856. doi:10.17219/acem/68846.
- [32] Shang X, Wang L, Liu Y, et al. Diagnostic value of CXCR3 and its ligands in spinal tuberculosis. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 73. doi:10.3892/etm.2020.9505.
- [33] Korma W, Mihret A, Chang Y, et al. Antigen-Specific Cytokine and Chemokine Gene Expression for Diagnosing Latent and Active Tuberculosis. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(9): 716. doi:10.3390/diagnostics10090716.
- [34] Qiu X, Xiong T, Su X, et al. Accumulate evidence for IP-10 in diagnosing pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 924. doi:10.1186/s12879-019-4466-5.
- [35] Chung WY, Lee KS, Park JH, et al. TB Antigen-Stimulated CXCR3 Ligand Assay for Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(15): 8020. doi:10.3390/ijerph18158020.
- [36] 魏兰, 贾新转, 秦学博, 等. 血清 CXCR3 趋化因子受体 3 配体检测在活动性肺结核诊断中的价值. *中国防痨杂志*, 2019, 41(11): 1167-1172. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.11.005.
- [37] Lee K, Chung W, Jung Y, et al. CXCR3 ligands as clinical markers for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(2): 191-199. doi:10.5588/ijtld.14.0525.
- [38] Bellamri N, Viel R, Morzadec C, et al. TNF- α and IL-10 Control CXCL13 Expression in Human Macrophages. *J Immunol*, 2020, 204(9): 2492-2502. doi:10.4049/jimmunol.1900790.
- [39] Ardain A, Domingo-Gonzalez R, Das S, et al. Group 3 innate lymphoid cells mediate early protective immunity against tuberculosis. *Nature*, 2019, 570(7762): 528-532. doi:10.1038/s41586-019-1276-2.
- [40] Jiang J, Cao Z, Qu J, et al. PD-1⁻ expressing MAIT cells from patients with tuberculosis exhibit elevated production of CXCL13. *Scand J Immunol*, 2020, 91(4): e12858. doi:10.1111/sji.12858.
- [41] Estévez O, Anibarro L, Garet E, et al. Identification of candidate host serum and saliva biomarkers for a better diagnosis of active and latent tuberculosis infection. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0235859. doi:10.1371/journal.pone.0235859.
- [42] Cormican S, Griffin MD. Fractalkine (CX3CL1) and Its Receptor CX3CR1: A Promising Therapeutic Target in Chronic Kidney Disease? *Front Immunol*, 2021, 12: 664202. doi:10.3389/fimmu.2021.664202.
- [43] Mota CMD, Antunes-Rodrigues J, Branco LGS. Central fractalkine stimulates central prostaglandin E2 production and induces systemic inflammatory responses. *Brain Res Bull*, 2018, 140: 311-317. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.05.024.

(收稿日期:2022-09-29;网络出版日期:2022-12-28)

(本文编辑:李敬文)