

综述

$\gamma\delta$ T细胞在结核免疫中的作用

宋亚敏^{1,2}, 魏 婧^{1,2}, 郭方正^{1,2}, 李柏青^{1,2,3}, 汪洪涛^{1,2,3*}, 许 涛^{1,2,4*}¹蚌埠医学院检验医学院检验医学实验中心, 蚌埠 233030; ²蚌埠医学院慢性疾病免疫学基础与临床安徽省重点实验室, 蚌埠 233030; ³蚌埠医学院检验医学院免疫学教研室, 蚌埠 233030;⁴蚌埠医学院检验医学院临床检验诊断学教研室, 蚌埠 233030)

摘要: $\gamma\delta$ T细胞是执行固有免疫功能的T细胞, 其T细胞表面受体(T cell receptor, TCR)由 γ 和 δ 链组成, 连接固有免疫和适应性免疫。 $\gamma\delta$ T细胞不依赖主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC), 不需抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC)的提呈, 直接识别并结合抗原分子。 $\gamma\delta$ T细胞在结核免疫中发挥重要作用。本文就 $\gamma\delta$ T细胞免疫功能及其在抗结核免疫中的作用进行综述, 旨在为 $\gamma\delta$ T细胞抗结核细胞免疫治疗与疫苗开发等提供新的思路。

关键词: $\gamma\delta$ T细胞; 结核病; 抗菌免疫; 治疗方法

The role of $\gamma\delta$ T cells in tuberculosis immunity

SONG Yamin^{1,2}, WEI Jing^{1,2}, GUO Fangzheng^{1,2}, LI Baiqing^{1,2,3},WANG Hongtao^{1,2,3*}, XU Tao^{1,2,4*}¹Laboratory Center of Laboratory Medicine, College of Laboratory Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu 233030,China; ²Anhui Province Key Laboratory of Basic and Clinical Immunology of Chronic Diseases, Bengbu MedicalCollege, Bengbu 233030, China; ³Department of Immunology, College of Laboratory Medicine, Bengbu Medical College,Bengbu 233030, China; ⁴Department of Clinical Laboratory Diagnostics, College of Laboratory Medicine, Bengbu

Medical College, Bengbu 233030, China)

Abstract: $\gamma\delta$ T cells are T cells that perform intrinsic immune functions, and their T cell receptor (TCR) consists of γ and δ chains that link intrinsic and adaptive immunity. $\gamma\delta$ T cells are not dependent on the major histocompatibility complex (MHC) and do not require the presentation of antigen-presenting cells (APC) to recognize and bind antigenic molecules directly. $\gamma\delta$ T cells have been found to play an important role in tuberculosis immunity. This paper reviews the immune function of $\gamma\delta$ T cells and their role in anti-tuberculosis immunity, aiming to provide new ideas for $\gamma\delta$ T cell anti-tuberculosis cellular immunotherapy, and vaccine development.

Key Words: $\gamma\delta$ T cells; tuberculosis; antimicrobial immunity; therapeutic approach

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)引起的慢性传染

收稿日期: 2023-09-06

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(1908085MH252, 2008085QH405); 慢性疾病免疫学基础与临床安徽省重点实验室开放课题基金项目(KLICD-2002-Z3); 呼吸系病临床基础安徽省重点实验室开放课题基金项目(HX2022-Z02); 蚌埠医学院“512人才培养计划”项目(by51201309); 蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycx22013, Byycx23078)

第一作者: E-mail: AYamSong@163.com

*通信作者: 许涛, E-mail: taoxu@bbmc.edu.cn; 汪洪涛, E-mail: hongtaowang@bbmc.edu.cn

病,可导致肺部及其他组织器官发生病变。世界卫生组织《2022年全球结核病报告》显示,2021年全球新增1 060万结核病患者,160万人死于结核病,是单一病原微生物感染源在全球造成死亡的主要病因之一^[1]。近年来,Mtb与艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)共感染、新型冠状病毒感染以及耐药结核病等的发生,严重阻碍了世界卫生组织提出的2050年消灭结核病的终极目标。因此,亟需对结核病新诊断技术、新药和新治疗方案的研发和应用。

$\gamma\delta$ T细胞被认为是介于固有免疫和适应性免疫之间的特殊免疫细胞,具有固有免疫和适应性免疫双重特征,在固有免疫和适应性免疫中都发挥着独特的作用^[2]。已有多项基础和临床研究报道, $\gamma\delta$ T细胞在抗结核免疫中发挥重要作用^[3,4]。尽管如此,目前对 $\gamma\delta$ T细胞的抗结核免疫研究处于探索阶段,因此,本文就 $\gamma\delta$ T细胞及其在抗结核免疫中的作用进行综述,为围绕 $\gamma\delta$ T细胞而进行的抗Mtb宿主靶向治疗、疫苗开发等提供新的思路。

1 $\gamma\delta$ T细胞

1.1 $\gamma\delta$ T细胞基本特征

$\gamma\delta$ T细胞是基于T细胞表面受体(T cell receptor, TCR)的表达来定义的细胞亚群。其分化发育以及独特的免疫效应均由 $\gamma\delta$ TCR驱动,由V、D、J基因编码而成的TCR- γ /TCR- δ 组成抗原结合异二聚体与介导细胞信号转导的分化抗原簇3(cluster of differentiation 3, CD3)复合物蛋白配对形成完整 $\gamma\delta$ TCR。其异二聚体可变区中的互补决定区通过V(D)J基因重组,赋予了 $\gamma\delta$ TCR抗原识别的多样性和特异性,还表现出磷酸抗原反应性,为其亚群对这类抗原的应答做出合理解释^[5-8]。

$\gamma\delta$ T细胞产生于胎儿时期,在胸腺处分化发育,在此过程中V γ I链(包括2/3/4/5/8)、V γ II链(γ 9)分别和 δ (包括1/2/3)链进行匹配,细分为不同的效应亚群,效应潜能的预编程使 $\gamma\delta$ T细胞表现出先天样T细胞的特性^[9-11]。根据 δ 链将人 $\gamma\delta$ T细胞主要分为三个亚群:V δ 1⁺ T细胞、V δ 2⁺ T细胞和V δ 3⁺ T细胞。V δ 1⁺ T细胞是出生后人体内 $\gamma\delta$ T细胞的主要群体,随生长发育比例逐渐缩减,最终占外周血 $\gamma\delta$ T细胞的20%~30%^[12,13],V δ 1链与V γ I链(包括V γ 2/

3/5/8)配对,主要分布于肠道上皮、表皮、真皮层、肝脾等处^[14-16]。V δ 2⁺ T细胞是胎儿时期的主要亚群,幼儿时期比例有所减少^[11,17],成年期为外周血 $\gamma\delta$ T细胞的优势亚群,占 $\gamma\delta$ T细胞的50%~90%,常与V γ 9链配对,富集于血液、淋巴结^[18,19]。V δ 3⁺ T细胞构成了剩余部分,针对其相关描述及研究较少,已知与V γ 2或V γ 3相关,在血液、肝脏中较为丰富^[20]。

另外,还可以根据记忆和激活标记物CD27和CD45RA的表达区分为四个亚群:幼稚(CD27⁺CD45RA⁺)、效应记忆(CD27⁺CD45RA⁻)、中枢记忆(CD27⁺CD45RA⁻)和终末分化(CD27⁻CD45RA⁺)细胞群。基于此标志分群的 $\gamma\delta$ T细胞在分枝杆菌感染过程中展现出独特的效应记忆功能,健康人中的 $\gamma\delta$ T细胞多呈现CD27⁺CD45RA⁺表型,该群呈现较高的克隆潜力,在Ag刺激下,向CD27⁺记忆细胞亚群和CD27⁻效应细胞亚群分化,活动性肺结核中枢记忆(CD27⁺CD45RA⁻)亚群占主要部分,其增殖活性显著增加,而效应记忆(CD27⁻CD45RA⁻)亚群数量明显降低,细胞因子分泌能力也显著下降,在经临床治疗后(非活动性结核病)该亚群的细胞因子产生能力得到恢复。另外,也观察到效应记忆亚群不仅在急性结核病期间显著下降,而且在HIV感染者中也显著降低^[21,22]。以此分类的亚群在TB不同发展态势下的表型功能随之变化,同时也侧面展示了疾病的发展进程。

1.2 $\gamma\delta$ T细胞对感染的识别机制

$\gamma\delta$ T细胞的激活途径可不依赖 $\alpha\beta$ T细胞依赖抗原肽-主要组织相容性复合物(peptide-major histocompatibility complex, p-MHC)模式且广泛识别存在于自然界的内源性和外源性抗原,其对配体的识别模式更偏向于类抗原抗体反应^[23]。

优势亚群V γ 9V δ 2 T细胞能识别由微生物通过异戊二烯生物合成途径产生的(E)-4-羟基-3-甲基-2-烯基焦磷酸[(E)-4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl pyrophosphate, HMBPP]^[24]和真核细胞经由甲羟戊酸途径形成的异戊烯焦磷酸(isopentenylpyrophosphate, IPP)等磷酸抗原(phosphoantigens, PAgs)^[25],嗜乳脂蛋白3A1(butyrophilin 3A1, BTN3A1)和嗜乳脂蛋白2A1(butyrophilin 2A1, BTN2A1)参与呈递^[26,27]并以TCR依赖的方式激活

V γ 9V δ 2 T细胞, 这为 $\gamma\delta$ T细胞参与抗感染免疫提供了基础。临床药物如含氮双膦酸盐药物和他汀类药物也可在一定程度上调节胞内PAGs水平, 故在实验性或临床研究中多采用膦酸盐类药物对其进行激活扩增^[28]。

另外, 自然杀伤细胞2族成员D(natural-killer group 2 member D, NKG2D)与V γ 9V δ 2 T细胞的相关抗菌效应有关, 其与TCR协同作用对应激诱导的MHC I类分子相关蛋白A和B(MHC class I chain-related protein A/B, MICA/B)产生反应, 也可识别过度表达的UL16结合蛋白-1(UL16-binding protein 1, ULBP1)。如暴露于Mtb感染环境中的树突状细胞会上调MICA; 而感染Mtb的巨噬细胞会上调ULBP-1的表达, 从而有效诱导 $\gamma\delta$ T细胞发挥抗感染效应^[29-31]。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)同样参与 $\gamma\delta$ T细胞对细菌的识别^[32]。 $\gamma\delta$ T细胞可识别TLR3和TLR4, 被激活后能诱导强烈的免疫反应, 迅速产生大量抗感染细胞因子, 发挥明显的抗菌反应^[33]。同时, TLR8配体也可以直接或间接方式诱导 $\gamma\delta$ T细胞活化产生细胞因子^[34]。研究还发现, 载脂蛋白A1和三磷酸腺苷酶形成的复合物能够以TCR依赖性方式激活 $\gamma\delta$ T细胞^[35]。CD1蛋白也参与 $\gamma\delta$ T细胞对抗原的识别, CD1在抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC)上表达, 类似于MHC-I类分子, 提呈与分枝杆菌有关的脂类和糖脂复合物而参与抗感染^[36,37]。多种模式识别配体使 $\gamma\delta$ T细胞能够快速响应外源性感染或内源性转化细胞, 有效发挥免疫效应。

2 $\gamma\delta$ T细胞的免疫功能

$\gamma\delta$ T细胞表现出的先天效应功能(细胞因子和趋化因子分泌和细胞毒性等), 参与抗炎、溶解靶细胞、伤口愈合等, 还能与其他免疫细胞相互作用, 增强免疫效应。在不同的微环境中呈现出类似于辅助性T细胞(T helper cell, Th)如Th1、Th2、Th17和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)以及专业APC的功能^[38]。

活化的 $\gamma\delta$ T细胞分泌多种细胞因子和趋化因子, 面对Mtb等细菌感染时, 可释放Th1型细胞因子如 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), Th17型细胞因

子如白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)等参与免疫防御^[39-41]; 也表现出明显的细胞毒性, 通过死亡受体/死亡受体配体(factor-related apoptosis/factor-related apoptosis ligand, Fas/FasL)以及颗粒酶/穿孔素途径, 裂解受感染的巨噬细胞, 限制细菌的扩散传播^[42]。一些 $\gamma\delta$ T细胞被证明可释放促炎细胞因子IL-1 α 、IL-1 β 和促进宿主防御肽产生, 参与炎症发生^[43]。此外, 一些 $\gamma\delta$ T细胞也可产生特定的细胞因子, 如胰岛素样生长因子-1和角化细胞生长因子等, 促进上皮细胞的再生长, 并释放炎症介质维护受损部位的稳态以实现伤口愈合^[44,45]。

$\gamma\delta$ T细胞可作为APC向CD4⁺和CD8⁺ T细胞提呈抗原。活化后的 $\gamma\delta$ T细胞高水平表达抗原递呈分子(MHC I和II)、共刺激分子(CD40、CD80、CD86等)、黏附分子(CD11a、CD54等)和淋巴结归巢分子(CD62L、CCR7), 有效加工抗原并提供共刺激信号, 进而帮助 $\alpha\beta$ T细胞进行抗原识别并诱导其增殖分化^[46,47]。

$\gamma\delta$ T细胞可以促进B细胞成熟和体液免疫的激活。PAGs激活的 $\gamma\delta$ T细胞, 高表达趋化因子CXCR5、共刺激分子ICOS, 上调CD25、CD69、CD40和CD86的表达, 且分泌IL-4和IL-10, 两种细胞因子均可调节B细胞的增殖、分化, 促进B细胞分泌IgA、IgM、IgG等抗体^[48,49]。

$\gamma\delta$ T细胞与树突状细胞(dendritic cell, DC)的相互作用在协调宿主免疫保护中发挥关键作用。活化的 $\gamma\delta$ T细胞促进DC表型改变和功能活性: 一方面使DC表面MHC I类、MHC II类、CD25、CD40、CD80、CD83、CD86和CCR7分子表达上调, 提示 $\gamma\delta$ T细胞能增强DC的成熟状态和免疫刺激能力; 另一方面促进DC细胞释放TNF- α 、IFN- γ 、IL-15等细胞因子^[50]。反过来, DC也能够增强 $\gamma\delta$ T细胞的免疫应答: DC通过释放IL-12、IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ , 上调CD69和CD25活化标志物, 驱动 $\gamma\delta$ T细胞活化、Th1型细胞因子分泌和细胞毒性^[51,52]。

$\gamma\delta$ T细胞也能与巨噬细胞相互协调。在缺乏 $\gamma\delta$ T细胞小鼠体内发现巨噬细胞无限制产生趋化因子募集同类至感染部位, 加重炎症反应和慢性损伤, 而与 $\gamma\delta$ T细胞共培养中, 巨噬细胞被 $\gamma\delta$ T细胞

以Fas-FasL依赖的方式杀灭,提示 $\gamma\delta$ T细胞能调节巨噬细胞抗微生物反应,缓解炎症反应^[53]。也有证据表明,缺乏 $\gamma\delta$ T细胞,单核细胞不能成熟,并影响巨噬细胞趋化蛋白-1 (macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)的产生, MCP-1参与“替换”病灶中的中性粒细胞为单核/巨噬细胞,敲除 $\gamma\delta$ T细胞的动物体内MCP-1释放减少,“替换”过程也被延缓^[54,55]。

另外, $\gamma\delta$ T细胞通过上调CD137L的表达与自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)表面的CD137相互作用,增加NKG2D在NK细胞表面的表达,增强NK细胞的直接细胞毒性和抗体依赖性细胞毒性^[56]。另外, $\gamma\delta$ T细胞也可通过诱导性协同共刺激因子(inducible co-stimulator, ICOS)-诱导性协同共刺激因子配体(inducible co-stimulator ligand, ICOSL)刺激NK细胞,上调CD69、4-1BB(CD137)的表达,增加IFN- γ 、TNF- α 、巨噬细胞炎性蛋白-1 β 、I-309等的产生,从而影响NK表型和效应功能^[57]。

3 $\gamma\delta$ T细胞与抗结核免疫

3.1 结核病患者 $\gamma\delta$ T细胞水平

尽管过去几十年中众多研究证明,CD4⁺ T细胞在应对Mtb感染中发挥着重要作用,但目前的抗结核治疗面临耐药/多药菌株、HIV合并感染等复杂状况,CD4⁺ T细胞难以发挥作用^[58,59]。近年来, $\gamma\delta$ T细胞被证实在抗结核免疫中也能发挥免疫保护作用。研究证明,相较于占健康人外周血比例1%~5%的 $\gamma\delta$ T细胞,在不同疾病状况的肺结核患者体内的 $\gamma\delta$ T细胞水平表现出不同程度的波动,而这种结核分枝杆菌反应性 $\gamma\delta$ T细胞在血液和肺内的缺失和损耗与疾病发展存在强相关性^[60,61]。Ogongo等^[62]使用TCR测序检测手术切除肺组织和Mtb感染者血液中的 $\gamma\delta$ T细胞亚群,发现与健康人相比, $\gamma\delta$ T细胞克隆亚群在患病肺组织中高度富集。早期以及轻度病变肺结核患者外周血Mtb反应性 $\gamma\delta$ T细胞比例有所提升(14.2% $\pm$ 8.4%),并展现出更高的细胞因子分泌和细胞溶解活性,慢性Mtb感染中也发现具有“记忆扩增”特征的CD8⁺ $\gamma\delta$ T细胞亚群得到了扩增。但随着疾病进展,该类细胞所占比例会逐渐缩减,在免疫抑制性肺结核患者中细胞数量

可缩减至2%^[60,63-65]。另外,在HIV/TB合并感染患者中可观察到 $\gamma\delta$ T细胞亚群的异常损耗并存在功能受损情况^[66],提示抗原特异性 $\gamma\delta$ T细胞可能通过特异性招募至感染部位或组织驻留 $\gamma\delta$ T细胞克隆扩增进而参与抗结核免疫,在CD4⁺ T细胞受到抑制的情况下,该细胞可能是参与抵御Mtb的重要成分。

3.2 基于 $\gamma\delta$ T细胞的免疫辅助治疗

在非人灵长类动物模型(non-human primates, NHP)中,由HMBPP或唑来膦酸(zoledronic acid, Zol)等PAGs联合IL-2或IL-12等处理V γ 2V δ 2 T细胞,可刺激该群细胞特异性扩增分化,并快速迁移至或驻留在肺黏膜和其他黏膜区域,高效产生细胞毒颗粒(穿孔素、颗粒酶),以及IFN- γ 、TNF- α 等Th1细胞因子,显示出抗Mtb活性,并下调促炎细胞因子IL-22的表达,拮抗IL-2诱导的Foxp3⁺ Treg细胞,辅助CD4⁺和CD8⁺ $\alpha\beta$ T细胞,帮助驱动适应性免疫产生并促进抗结核免疫^[67-72]。V δ 2⁺ T效应细胞的扩增和分化提高了抗结核的免疫力^[68],在耐多药结核中也表现出良好效果^[72],甚至可暂时减弱NHP中持续的HIV感染^[73]。经由这种联合治疗方式扩增活化的 $\gamma\delta$ T细胞,表现出效应记忆表型,能够重新识别磷酸抗原,并释放大量的IFN- γ ,在PAGs的驱动下 $\gamma\delta$ T细胞产生的持久的抗菌和细胞毒反应也为其应用于感染性疾病的免疫治疗提供了助力^[74]。另外, $\gamma\delta$ T细胞也存在于结核肉芽肿中并表现出细胞毒性^[75,76],在结核感染早期 $\gamma\delta$ T细胞是分泌IL-17的主力^[77]。IL-17A参与肺内结核肉芽肿的形成和成熟,肉芽肿有助于控制结核杆菌,防止肺外扩散,IL-17A基因敲除小鼠不仅表现出成熟肉芽肿形成受损,而且表现出对结核分枝杆菌强毒株的保护性应答受损,表明产IL-17A的 $\gamma\delta$ T细胞在感染初期肉芽肿的形成和维持中起着重要作用,并可能影响随后的适应性免疫应答^[78]。Rasi等^[79]在实验中发现,V γ 9V δ 2 T细胞在与Mtb感染的巨噬细胞接触时分泌颗粒酶A(granzyme A, GzmA)。敲除V γ 9V δ 2 T细胞的GzmA基因则会影响这种抑制活性,而向感染的巨噬细胞外源添加重组或天然GzmA,细胞内分枝杆菌也表现出被抑制。研究V γ 9V δ 2 T细胞产生的其他可溶性因子发现,GzmA的产生水平与细胞内Mtb生长抑制之间存在显著的相关性^[80]。GzmA蛋白由活化的V γ 9V

$\delta 2$ T细胞分泌内化在感染细胞内最终抑制细胞内分枝杆菌生长, 该途径可能会为应对巨噬细胞慢性微生物感染的免疫疗法的开发提供相关的支持。

基于 $\gamma\delta$ T细胞不受MHC限制, 在同种异体过继转移环境中发生移植物抗宿主病的风险较低^[81]。Qaqish等^[70]通过过继细胞疗法研究 $\gamma\delta$ T细胞亚群对结核感染的治疗效果, 过继转移的V $\gamma 2$ V $\delta 2$ T细胞表现出中枢/效应记忆表型, 并具有产生抗结核分枝杆菌细胞因子和抑制胞内分枝杆菌的效应功能。它们表达CXCR3/CCR5/LFA-1迁移/组织驻留表型, 在过继转移后6 h就可迅速定位至肺部, 并持续转移至气道, 并维持7 d左右。与对照组相比, 在高剂量(500 CFU) Mtb感染后第1周和第3周接受V $\gamma 2$ V $\delta 2$ T细胞转移的实验组发现肺叶和肺外器官Mtb感染负荷显著降低, 明确了过继转移的 $\gamma\delta$ T细胞亚群在抗结核感染保护性免疫中发挥了作用。另外, 有研究发现, 新一代的免疫调节药物如来那度胺、泊马度胺等联合Zol也可对Th1型V $\gamma 9$ V $\delta 2$ T细胞进行扩增, 扩增细胞维持高水平分泌IFN- γ , 并增强了细胞溶解活性相关分子的表达, 包括NKG2D和激活型受体DNAM-1^[82]。对于 $\gamma\delta$ T细胞免疫治疗的临床应用, 不仅要考虑细胞离体扩增与活化的效率, 也需思考输注给患者后其在体内抗感染活性的维持和增强, 除膦酸盐药物, 免疫调节药物的应用似乎能应对这样的需求, 这也为该项疗法的临床使用提供了一些可能性。

而将 $\gamma\delta$ T细胞免疫治疗应用于临床, 也需体内证据的证实。在一项开放标记、单臂试验的临床研究中, 通过使用抗结核药物, 辅助同种异体V $\gamma 9$ V $\delta 2$ T细胞过继输注对耐多药结核患者进行治疗, 与治疗前相比, 无论有无抗结核药物使用, 细胞治疗在促进肺损伤修复、部分提高宿主免疫、减轻结核杆菌体内负荷方面都显示出疗效^[83]。以上多项研究证明了 $\gamma\delta$ T细胞亚群确实对结核病原体的黏膜(肺部)感染具有保护作用, 支持将 $\gamma\delta$ T细胞亚群纳入宿主导向治疗的设计中(表1)。

3.3 基于 $\gamma\delta$ T细胞的疫苗开发

独特的 $\gamma\delta$ T细胞亚群在抗感染免疫中的作用, 也为开发新的结核病疫苗提供了基础, 其中包括选择性的免疫 $\gamma\delta$ T细胞亚群(表1)。一种产生

HMBPP的单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)疫苗载体被尝试用于V $\gamma 2$ V $\delta 2$ T细胞的免疫。减毒的LM和 $\Delta actA$ 和PrfA*突变结合在一起, 进而获得减毒但具有高免疫原性的疫苗载体, 减毒LM株(LM $\Delta actA$ PrfA*)与Mtb共同通过非甲羟戊酸途径产生HMBPP^[84]。通过气管或呼吸道为NHP接种LM $\Delta actA$ prfA*后, 血液和气道中磷酸抗原特异性V $\gamma 2$ V $\delta 2$ T细胞持续增加。通过细胞内细胞因子染色方法检测到, 气道中10%~20%的V $\gamma 2$ V $\delta 2$ T细胞自发产生IFN- γ , 这种高频率的效应活性维持了至少3个月。在Mtb感染后第10天, IFN- γ^+ V $\gamma 2$ V $\delta 2$ T细胞便迅速增加, 第28天仍维持总气道T细胞约30%, 之后第45天和56天分别维持在20%~30%, 确定LM $\Delta actA$ prfA*接种促进IFN- γ^+ V $\gamma 2$ V $\delta 2$ T细胞抗Mtb感染效应, 揭示了这种独特 $\gamma\delta$ T细胞亚群具有快速作用和保护性免疫特征。这种选择性免疫V $\gamma 2$ V $\delta 2$ T细胞以穿孔素和IFN- γ 依赖性方式抑制细胞内Mtb生长, 减轻肺内的病理变化以及分枝杆菌向肺外器官的播散, 并且能募集CD4⁺和CD8⁺ T细胞较早产生的Th1免疫应答^[85]。另一方面, 将BCG诱导的DC与自体纯化的经焦磷酸溴代醇或Zol活化的 $\gamma\delta$ T细胞共培养, DC表面CD80、CD86、CD40和CD25分子的表达显著增加, $\gamma\delta$ T细胞产生TNF- α , 促进DC分泌IL-15, 增强DC对幼稚CD4⁺ T细胞的Th1免疫, 展现出药物激活的 $\gamma\delta$ T细胞可能会影响BCG感染的DC的成熟状态和免疫刺激能力^[50]。在目前BCG疫苗保护效力乏力的状况下, 通过这种策略增强Th1细胞应答来提高其保护活性, 为增强现用疫苗的有效性提供了一种可能。另外, 由Mtb合成的6-O-甲基葡萄糖脂多糖能诱导V $\gamma 9$ V $\delta 2$ T细胞有效扩增, 高频率的V $\gamma 9$ V $\delta 2$ T细胞产生GzmA抑制分枝杆菌的细胞内复制, 初步研究数据表明, 与对照组相比, 接种甲基葡萄糖脂多糖的NHP在Mtb感染部位的细菌负荷更低, 且不向其他肺叶播散, 病理损伤较为轻微, 其可作为一个有吸引力的新型TB疫苗设计靶点进一步研究^[79,80,86]。也有证据表明, Mtb衍生的肽类抗原活化的 $\gamma\delta$ T细胞也能产生有效的免疫保护作用, 如结核分枝杆菌耐热抗原、TP1、TP2等, 它们能刺激 $\gamma\delta$ T细胞扩增活化, 并分泌IFN- γ 、TNF- α 、MCP-1等抗结核细胞因子, 这些抗原可能

表 1 基于 $\gamma\delta$ T细胞的抗结核辅助治疗

辅助治疗方法	治疗方式	主要效果	参考文献
细胞免疫治疗	HMBPP+IL-2体外活化	$\gamma\delta$ T细胞抑制Foxp3 ⁺ Treg细胞增殖, 并拮抗Treg驱动的抑制性免疫应答	[67]
	Picostim+IL-2体内扩增	通过穿孔素/颗粒酶途径, 显著降低肺组织中的Mtb负荷并减弱结核病变	[68]
	HMBPP体内活化	下调促炎因子IL-22产生, 调节Mtb感染中过度炎症反应	[69]
	Zol+IL-2体内给药	产抗Mtb细胞因子活力提升, 增强抑制细胞内Mtb的效应功能, 减弱TB病变	[70]
	HMBPP+IL-12体内活化	效应细胞产生多种抗TB细胞因子并抑制Mtb生长	[71]
	ZOL+IL-2体内刺激	增强/维持产抗TB细胞因子的 $\gamma\delta$ T效应亚群, 降低肺细菌负荷, 减弱耐药结核病的病变	[72]
	PAg+IL-2+IL-15+维生素C体外扩增回输	促进耐药结核病患者肺部病灶的修复、部分提高宿主免疫力以及减轻体内Mtb负荷	[83]
治疗性疫苗	减毒单核细胞增生李斯特氏菌(LM Δ actA prfA*)黏膜免疫	疫苗载体表现出高水平的免疫原表达, 并增强疫苗引起的体液和细胞免疫反应	[84,85]
	BrHPP/Zol+BCG体内激活	激活 $\gamma\delta$ T细胞促进BCG诱导的DC成熟, 增强BCG诱导的Th1免疫	[50]
	6-O-甲基葡萄糖脂多糖体内免疫	诱导 $\gamma\delta$ T细胞扩增, 产生GzmA抑制Mtb在细胞内的复制	[80,86]
	Mtb衍生的肽类抗原	刺激 $\gamma\delta$ T细胞扩增活化, 释放抗结核细胞因子	[87-90]
	蛋白质亚单位疫苗+PAgs	增强 $\gamma\delta$ T细胞介导的快速免疫应答	[91]

是开发应对分枝杆菌感染的疫苗或佐剂的候选者^[87-90]。另外, $\gamma\delta$ T细胞识别PAgs后克隆性扩增反应, 也为治疗性疫苗开发提供了新的思考。在一项研究中通过在蛋白质亚单位疫苗中添加PAg来特别增强NHP的反应, 此种组合增强了由 $\gamma\delta$ T细胞介导的快速免疫反应^[91]。

4 总结和展望

结核病作为一种古老的流行病持续威胁全球公共卫生, 想要“终结”它仍然面临严峻的挑战^[1]。结核病相关疫苗以及免疫疗法的开发可被看作是应对感染性疾病的良好策略。因此, 探索复杂的宿主与Mtb相互作用的机制和了解Mtb感染过程中宿主免疫调节, 有助于抗结核治疗的发展。动物模型和人 $\gamma\delta$ T细胞表型及功能研究均表明, $\gamma\delta$ T细胞在遭遇Mtb后可直接通过自身免疫效应控制细胞内细菌负荷减轻炎症反应, 或调动宿主其他免疫细胞调整、增强固有免疫和适应性免疫状态。发育过程中效应潜能的预编程, 使它遭遇抗原时能进行快速的细胞因子释放而不需要先前的克隆扩增, 特异性活化增强了对Mtb的免疫反应, 能有效补偿其他免疫细胞在抗结核方面的缺口。且 $\gamma\delta$ T细胞活化后表达记忆细胞标志物, 可转化为记忆性

抗原特异性细胞, 从而建立免疫保护。此外, 它的TCR并不能引起同种异体反应性应答导致的移植排斥, 使得这类细胞更适合于包括嵌合抗原受体T细胞在内的细胞免疫治疗。

$\gamma\delta$ T细胞在抗感染免疫中的运用前景广阔, 尤其是针对Mtb这种经历了多重突变、展现出多种免疫逃避机制和耐药特征的菌群。 $\gamma\delta$ T细胞最大的优势在于其对感染信号的识别, 并不是针对病原体本身, 而是被病原体代谢过程中产生的大量磷酸物质优先激活。并且随着磷酸盐药物的应用, 显著提高了 $\gamma\delta$ T细胞治疗感染性疾病的潜力, 为了评估其安全性和抗结核功效, 许多基于 $\gamma\delta$ T细胞疗法的相关实验正在进行。此外, 小部分开展的临床试验也对V γ 9V δ 2 T细胞用于免疫治疗的安全性和有效性进行了评估。但到目前为止, 还没有更多的临床试验研究 $\gamma\delta$ T细胞在预防治疗TB方面的功效, 因此还要更多的体内证据来证实激活的 $\gamma\delta$ T细胞免疫疗法的安全性、免疫效果和可行性。作为细胞免疫治疗一个非常有吸引力的靶标, $\gamma\delta$ T细胞在外周血中的稀缺程度使它应用于过继转移治疗相对困难, 因此也有必要鉴定和开发更适宜的抗原和扩增方式, 以此提升 $\gamma\delta$ T细胞应用于临床的潜力。另外, 利用 $\gamma\delta$ T细胞对PAgs以及结核相关抗原

的特异性识别和激活来诱导机体产生免疫反应及保护, 为传统BCG疫苗使用提供了一种补充途径, 同时也将有助于新型结核疫苗的开发。然而, 我们对Mtb宿主防御机制、 $\gamma\delta$ T细胞这类非常规T细胞的相关作用以及未充分开发的治疗潜力还需要更全面和深入的研究, 以更好地指导基于宿主的抗结核治疗的发展和优化。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2022[EB/OL]. (2022-10-27)[2023-09-01]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
- [2] Zhu R, Yan Q, Wang Y, et al. Biological characteristics of $\gamma\delta$ T cells and application in tumor immunotherapy. *Front Genet*, 2023, 13: 1077419
- [3] Vorkas CK, Wiperman MF, Li K, et al. Mucosal-associated invariant and $\gamma\delta$ T cell subsets respond to initial *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JCI Insight*, 2018, 3(19): e121899
- [4] Ogongo P, Tezera LB, Ardain A, et al. Tissue-resident-like CD4⁺ T cells secreting IL-17 control *Mycobacterium tuberculosis* in the human lung. *J Clin Invest*, 2021, 131(10): e142014
- [5] Xi X, Guo Y, Chen H, et al. Antigen specificity of $\gamma\delta$ T cells depends primarily on the flanking sequences of CDR3 δ . *J Biol Chem*, 2009, 284(40): 27449-27455
- [6] Morath A, Schamel WW. $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell receptors: Similar but different. *J Leukocyte Biol*, 2020, 107(6): 1045-1055
- [7] Li H, Lebedeva MI, Llera AS, et al. Structure of the V δ domain of a human $\gamma\delta$ T-cell antigen receptor. *Nature*, 1998, 391(6666): 502-506
- [8] Allison TJ, Winter CC, Fournié JJ, et al. Structure of a human $\gamma\delta$ T-cell antigen receptor. *Nature*, 2001, 411(6839): 820-824
- [9] Wencker M, Turchinovich G, Di Marco Barros R, et al. Innate-like T cells straddle innate and adaptive immunity by altering antigen-receptor responsiveness. *Nat Immunol*, 2014, 15(1): 80-87
- [10] Muñoz-Ruiz M, Sumaria N, Pennington DJ, et al. Thymic determinants of $\gamma\delta$ T cell differentiation. *Trends Immunol*, 2017, 38(5): 336-344
- [11] Narayan K, Sylvia KE, Malhotra N, et al. Intrathymic programming of effector fates in three molecularly distinct $\gamma\delta$ T cell subtypes. *Nat Immunol*, 2012, 13(5): 511-518
- [12] Pellicci DG, Koay HF, Berzins SP. Thymic development of unconventional T cells: how NKT cells, MAIT cells and $\gamma\delta$ T cells emerge. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(12): 756-770
- [13] Wesch D. Analysis of the TCR Vgamma repertoire in healthy donors and HIV-1-infected individuals. *Int Immunol*, 1998, 10(8): 1067-1075
- [14] Qu G, Wang S, Zhou Z, et al. Comparing mouse and human tissue-resident $\gamma\delta$ T cells. *Front Immunol*, 2022, 13: 891687
- [15] McCarthy NE, Eberl M. Human $\gamma\delta$ T-cell control of mucosal immunity and inflammation. *Front Immunol*, 2018, 9: 985
- [16] Hunter S, Willcox CR, Davey MS, et al. Human liver infiltrating $\gamma\delta$ T cells are composed of clonally expanded circulating and tissue-resident populations. *J Hepatol*, 2018, 69(3): 654-665
- [17] van der Heiden M, Björkander S, Rahman Qazi K, et al. Characterization of the $\gamma\delta$ T-cell compartment during infancy reveals clear differences between the early neonatal period and 2 years of age. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98(1): 79-87
- [18] Dimova T, Brouwer M, Gosselin F, et al. Effector V γ 9V δ 2 T cells dominate the human fetal $\gamma\delta$ T-cell repertoire. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(6): E556-E565
- [19] Fichtner AS, Ravens S, Prinz I. Human $\gamma\delta$ TCR repertoires in health and disease. *Cells*, 2020, 9(4): 800
- [20] Mangan BA, Dunne MR, O'Reilly VP, et al. Cutting edge: CD1d restriction and Th1/Th2/Th17 cytokine secretion by human V δ 3 T cells. *J Immunol*, 2013, 191(1): 30-34
- [21] Zheng J, Liu Y, Lau YL, et al. $\gamma\delta$ -T cells: an unpolished sword in human anti-infection immunity. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(1): 50-57
- [22] Guerra-Maupome M, Palmer MV, Waters WR, et al. Characterization of $\gamma\delta$ T cell effector/memory subsets based on CD27 and CD45R expression in response to *Mycobacterium bovis* infection. *Immunohorizons*, 2019, 3(6): 208-218
- [23] Kaminski H, Couzi L, Eberl M. Unconventional T cells and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(12): 795-813
- [24] Hintz M, Reichenberg A, Altincicek B, et al. Identification of (E)-4-hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphate as a major activator for human $\gamma\delta$ T cells in *Escherichia coli*. *FEBS Lett*, 2001, 509(2): 317-322
- [25] Gruenbacher G, Nussbaumer O, Gander H, et al. Stress-related and homeostatic cytokines regulate V γ 9V δ 2 T-cell surveillance of mevalonate metabolism. *Oncoimmunology*, 2014, 3(8): e953410
- [26] Vavassori S, Kumar A, Wan GS, et al. Butyrophilin 3A1

- binds phosphorylated antigens and stimulates human $\gamma\delta$ T cells. *Nat Immunol*, 2013, 14(9): 908-916
- [27] Cano CE, Pasero C, De Gassart A, et al. BTN2A1, an immune checkpoint targeting V γ 9V δ 2 T cell cytotoxicity against malignant cells. *Cell Rep*, 2021, 36(2): 109359
- [28] Herrmann T, Fichtner AS, Karunakaran MM. An update on the molecular basis of phosphoantigen recognition by V γ 9V δ 2 T cells. *Cells*, 2020, 9(6): 1433
- [29] Wrobel P, Shojaei H, Schitteck B, et al. Lysis of a broad range of epithelial tumour cells by human $\gamma\delta$ T cells: involvement of NKG2D ligands and T-cell receptor-versus NKG2D-dependent recognition. *Scand J Immunol*, 2007, 66(2-3): 320-328
- [30] Das H, Groh V, Kuijl C, et al. MICA engagement by human V γ 2V δ 2 T cells enhances their antigen-dependent effector function. *Immunity*, 2001, 15(1): 83-93
- [31] Vankayalapati R, Garg A, Porgador A, et al. Role of NK cell-activating receptors and their ligands in the lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium. *J Immunol*, 2005, 175(7): 4611-4617
- [32] Wang H, Chen H, Liu S, et al. Costimulation of $\gamma\delta$ TCR and TLR7/8 promotes V δ 2 T-cell antitumor activity by modulating mTOR pathway and APC function. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e003339
- [33] Devilder MC, Allain S, Dousset C, et al. Early triggering of exclusive IFN- γ responses of human V γ 9V δ 2 T cells by TLR-Activated myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*, 2009, 183(6): 3625-3633
- [34] Serrano R, Wesch D, Kabelitz D. Activation of human $\gamma\delta$ T cells: modulation by toll-like receptor 8 ligands and role of monocytes. *Cells*, 2020, 9(3): 713
- [35] Champagne E, Martinez LO, Collet X, et al. Ecto-F1Fo ATP synthase/F1 ATPase: metabolic and immunological functions. *Curr Opin Lipidol*, 2006, 17(3): 279-284
- [36] Luoma AM, Castro CD, Mayassi T, et al. Crystal structure of V δ 1 T cell receptor in complex with CD1d-sulfatide shows MHC-like recognition of a self-lipid by human $\gamma\delta$ T cells. *Immunity*, 2013, 39(6): 1032-1042
- [37] Poggi A, Zocchi MR. $\gamma\delta$ T lymphocytes as a first line of immune defense: old and new ways of antigen recognition and implications for cancer immunotherapy. *Front Immunol*, 2014, 5: 575
- [38] Vantourout P, Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(2): 88-100
- [39] Pitt JM, Stavropoulos E, Redford PS, et al. Blockade of IL-10 signaling during bacillus Calmette-Guérin vaccination enhances and sustains Th1, Th17, and innate lymphoid IFN- γ and IL-17 responses and increases protection to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*, 2012, 189(8): 4079-4087
- [40] Hamada S, Umemura M, Shiono T, et al. IL-17A produced by $\gamma\delta$ T cells plays a critical role in innate immunity against *Listeria monocytogenes* infection in the liver. *J Immunol*, 2008, 181(5): 3456-3463
- [41] Dillen CA, Pinsker BL, Marusina AI, et al. Clonally expanded $\gamma\delta$ T cells protect against *Staphylococcus aureus* skin reinfection. *J Clin Invest*, 2018, 128(3): 1026-1042
- [42] Oliaro J, Dudal S, Liautard J, et al. V γ 9V δ 2 T cells use a combination of mechanisms to limit the spread of the pathogenic bacteria *Brucella*. *J Leukoc Biol*, 2005, 77(5): 652-660
- [43] Marchitto MC, Dillen CA, Liu H, et al. Clonal V γ 6⁺ V δ 4⁺ T cells promote IL-17-mediated immunity against *Staphylococcus aureus* skin infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(22): 10917-10926
- [44] Munoz LD, Sweeney MJ, Jameson JM. Skin resident $\gamma\delta$ T cell function and regulation in wound repair. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9286
- [45] Chen C, Meng Z, Ren H, et al. The molecular mechanisms supporting the homeostasis and activation of dendritic epidermal T cell and its role in promoting wound healing. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab009
- [46] Brandes M, Willmann K, Moser B. Professional antigen-presentation function by human $\gamma\delta$ T cells. *Science*, 2005, 309(5732): 264-268
- [47] Khan MWA, Curbishley SM, Chen HC, et al. Expanded human blood-derived $\gamma\delta$ T cells display potent antigen-presentation functions. *Front Immunol*, 2014, 5: 344
- [48] Caccamo N, Battistini L, Bonneville M, et al. CXCR5 identifies a subset of V γ 9V δ 2 T cells which secrete IL-4 and IL-10 and help B cells for antibody production. *J Immunol*, 2006, 177(8): 5290-5295
- [49] Bansal RR, Mackay CR, Moser B, et al. IL-21 enhances the potential of human $\gamma\delta$ T cells to provide B-cell help. *Eur J Immunol*, 2012, 42(1): 110-119
- [50] Martino A, Casetti R, Poccia F. Enhancement of BCG-induced Th1 immune response through V γ 9V δ 2 T cell activation with non-peptidic drugs. *Vaccine*, 2007, 25(6): 1023-1029
- [51] Fowler DW, Copier J, Wilson N, et al. Mycobacteria activate $\gamma\delta$ T-cell anti-tumour responses via cytokines from type 1 myeloid dendritic cells: a mechanism of action for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(4): 535-547
- [52] Girard P, Ponsard B, Charles J, et al. Potent bidirectional cross-talk between plasmacytoid dendritic cells and $\gamma\delta$ T cells through BTN3A, type I/II IFNs and immune checkpoints. *Front Immunol*, 2020, 11: 861
- [53] Tramonti D, Rhodes K, Martin N, et al. $\gamma\delta$ T cell-mediated

- regulation of chemokine producing macrophages during *Listeria monocytogenes* infection-induced inflammation. *J Pathol*, 2008, 216(2): 262-270
- [54] DiTirro J, Rhoades ER, Roberts AD, et al. Disruption of the cellular inflammatory response to *Listeria monocytogenes* infection in mice with disruptions in targeted genes. *Infect Immun*, 1998, 66(5): 2284-2289
- [55] Skeen MJ, Freeman MM, Ziegler HK. Changes in peritoneal myeloid populations and their proinflammatory cytokine expression during infection with *Listeria monocytogenes* are altered in the absence of $\gamma\delta$ T cells. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(1): 104-115
- [56] Maniar A, Zhang X, Lin W, et al. Human $\gamma\delta$ T lymphocytes induce robust NK cell-mediated antitumor cytotoxicity through CD137 engagement. *Blood*, 2010, 116(10): 1726-1733
- [57] Cairo C, Surendran N, Harris KM, et al. V γ 2V δ 2 T-cell co-stimulation increases natural killer cell killing of monocyte-derived dendritic cells. *Immunology*, 2015, 144(3): 422-430
- [58] Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27(1): 393-422
- [59] Morgan J, Muskat K, Tippalagama R, et al. Classical CD4 T cells as the cornerstone of antimycobacterial immunity. *Immunol Rev*, 2021, 301(1): 10-29
- [60] Yan L, Cui H, Xiao H, et al. Anergic pulmonary tuberculosis is associated with contraction of the Vd2⁺ T cell population, apoptosis and enhanced inhibitory cytokine production. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71245
- [61] Li B, Rossman MD, Imir T, et al. Disease-specific changes in gammadelta T cell repertoire and function in patients with pulmonary tuberculosis. *J Immunol*, 1996, 157(9): 4222-4229
- [62] Ogongo P, Steyn AJC, Karim F, et al. Differential skewing of donor-unrestricted and $\gamma\delta$ T cell repertoires in tuberculosis-infected human lungs. *J Clin Invest*, 2019, 130(1): 214-230
- [63] Ito M, Kojiro N, Ikeda T, et al. Increased proportions of peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in patients with pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1992, 102(1): 195-197
- [64] Balbi B, Valle MT, Oddera S, et al. T-lymphocytes with gamma delta⁺ V delta²⁺ antigen receptors are present in increased proportions in a fraction of patients with tuberculosis or with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148(6 pt 1): 1685-1690
- [65] Roy Chowdhury R, Valainis JR, Dubey M, et al. NK-like CD8⁺ $\gamma\delta$ T cells are expanded in persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Sci Immunol*, 2023, 8(81): eade3525
- [66] Zou S, Xiang Y, Guo W, et al. Phenotype and function of peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in HIV infection with tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1071880
- [67] Gong G, Shao L, Wang Y, et al. Phosphoantigen-activated V γ 2V δ 2 T cells antagonize IL-2-induced CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ T regulatory cells in mycobacterial infection. *Blood*, 2009, 113(4): 837-845
- [68] Chen CY, Yao S, Huang D, et al. Phosphoantigen/IL2 expansion and differentiation of V γ 2V δ 2 T cells increase resistance to tuberculosis in nonhuman primates. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003501
- [69] Yao S, Huang D, Chen CY, et al. Differentiation, distribution and $\gamma\delta$ T cell-driven regulation of IL-22-producing T cells in Tuberculosis. *PLoS Pathog*, 2010, 6(2): e1000789
- [70] Qaqish A, Huang D, Chen CY, et al. Adoptive transfer of phosphoantigen-specific $\gamma\delta$ T cell subset attenuates *mycobacterium tuberculosis* infection in nonhuman primates. *J Immunol*, 2017, 198(12): 4753-4763
- [71] Yang R, Yao L, Shen L, et al. IL-12 expands and differentiates human V γ 2V δ 2 T effector cells producing antimicrobial cytokines and inhibiting intracellular mycobacterial growth. *Front Immunol*, 2019, 10: 913
- [72] Shen H, Yang E, Guo M, et al. Adjunctive Zoledronate + IL-2 administrations enhance anti-tuberculosis V γ 2V δ 2 T-effector populations, and improve treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis¹. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1790-1805
- [73] Ali Z, Yan L, Plagman N, et al. $\gamma\delta$ T cell immune manipulation during chronic phase of simian HIV infection confers immunological benefits. *J Immunol*, 2009, 183(8): 5407-5417
- [74] Ali Z, Shao L, Halliday L, et al. Prolonged (E)-4-hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphate-driven antimicrobial and cytotoxic responses of pulmonary and systemic Vgamma2Vdelta2 T cells in macaques. *J Immunol*, 2007, 179(12): 8287-8296
- [75] Gideon HP, Hughes TK, Tzouanas CN, et al. Multimodal profiling of lung granulomas in macaques reveals cellular correlates of tuberculosis control. *Immunity*, 2022, 55(5): 827-846.e10
- [76] Huang D, Shen Y, Qiu L, et al. Immune distribution and localization of phosphoantigen-specific V γ 2V δ 2 T cells in lymphoid and nonlymphoid tissues in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun*, 2008, 76(1): 426-436
- [77] Lockhart E, Green AM, Flynn JAL. IL-17 production is dominated by $\gamma\delta$ T cells rather than CD4 T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*, 2006, 177(7): 4662-4669

- [78] Okamoto Yoshida Y, Umemura M, Yahagi A, et al. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. *J Immunol*, 2010, 184(8): 4414-4422
- [79] Rasi V, Wood DC, Eickhoff CS, et al. Granzyme A produced by $\gamma\delta$ T cells activates ER stress responses and ATP production, and protects against intracellular mycobacterial replication independent of enzymatic activity. *Front Immunol*, 2021, 12: 712678
- [80] Spencer CT, Abate G, Sakala IG, et al. Granzyme A produced by $\gamma\delta$ T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen. *PLoS Pathog*, 2013, 9(1): e1003119
- [81] Handgretinger R, Schilbach K. The potential role of $\gamma\delta$ T cells after allogeneic HCT for leukemia. *Blood*, 2018, 131(10): 1063-1072
- [82] Harada T, Miki H, Cui Q, et al. Expansion of Th1-like V γ 9V δ 2 T cells by new-generation IMiDs, lenalidomide and pomalidomide, in combination with zoledronic acid. *Leukemia*, 2017, 31(1): 258-262
- [83] Liang J, Fu L, Li M, et al. Allogeneic V γ 9V δ 2 T-cell therapy promotes pulmonary lesion repair: an open-label, single-arm pilot study in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Front Immunol*, 2021, 12: 756495
- [84] Yan L, Qiu J, Chen J, et al. Selected *prfA* * mutations in recombinant attenuated *Listeria monocytogenes* strains augment expression of foreign immunogens and enhance vaccine-elicited humoral and cellular immune responses. *Infect Immun*, 2008, 76(8): 3439-3450
- [85] Shen L, Frencher J, Huang D, et al. Immunization of V γ 2V δ 2 T cells programs sustained effector memory responses that control tuberculosis in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(13): 6371-6378
- [86] Xia M, Hesser DC, De P, et al. A subset of protective $\gamma\delta$ T cells is activated by novel mycobacterial glycolipid components. *Infect Immun*, 2016, 84(9): 2449-2462
- [87] Xi X, Han X, Li L, et al. Identification of a new tuberculosis antigen recognized by $\gamma\delta$ T cell receptor. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(4): 530-539
- [88] Ding Y, Ma F, Wang Z, et al. Characteristics of the V δ 2 CDR3 sequence of peripheral $\gamma\delta$ T cells in patients with pulmonary tuberculosis and identification of a new tuberculosis-related antigen peptide. *Clin Vaccine Immunol*, 2015, 22(7): 761-768
- [89] Cheng C, Wang B, Gao L, et al. Next generation sequencing reveals changes of the $\gamma\delta$ T cell receptor repertoires in patients with pulmonary tuberculosis. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3956
- [90] Wei J, Guo F, Song Y, et al. Transcriptional analysis of human peripheral blood mononuclear cells stimulated by *Mycobacterium tuberculosis* antigen. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1255905
- [91] Cendron D, Ingoure S, Martino A, et al. A tuberculosis vaccine based on phosphoantigens and fusion proteins induces distinct $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cell responses in primates. *Eur J Immunol*, 2007, 37(2): 549-565