

# 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 在结核病中的研究进展\*

林建宁 综述 曾今诚 审校

(广东医科大学·东莞市医学活性分子开发与转化重点实验室, 广东 东莞 523808)

**【摘要】** 结核病是由结核分枝杆菌(*Mtb*)所引起的一种慢性传染性疾病,也是全球一大公共卫生威胁。肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是一类与吞噬作用、凋亡、增殖和线粒体动力学等多种细胞功能有关的促炎细胞因子。在 *Mtb* 感染过程中, TNF- $\alpha$  既能通过肉芽肿的形成、巨噬细胞反应和程序性细胞死亡(PCD)这三种机制在结核病病理过程中发挥保护性免疫作用,还能通过线粒体活性氧(mitoROS)的过度产生、晚期细胞凋亡和坏死性凋亡造成免疫损伤。因此, TNF- $\alpha$  在结核病中的表达情况和调节机制具有重要的研究意义,可作为潜在靶点有助于结核病的预测、诊断和评估。因此,本文就 TNF- $\alpha$  在结核病中的表达情况和相关作用机制进行重点阐述,以期为结核病诊治提供理论依据。

**【关键词】** 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 结核分枝杆菌; 结核病; 传染病; 公共卫生

**【中图分类号】** R378 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 01. 025

## Research progress of tumor necrosis factor-alpha in tuberculosis

LIN Jianning reviewing ZENG Jincheng checking

(Dongguan Key Laboratory of Medical Bioactive Molecular Developmental and Translational Research,  
Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong, China)

**【Abstract】** Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) and a major global public health threat. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) is a class of proinflammatory cytokines involved in various cellular functions such as phagocytosis, apoptosis, proliferation, and mitochondrial dynamics. During *Mtb* infection, TNF- $\alpha$  not only plays a protective immune role in the pathological process of tuberculosis through three mechanisms: granuloma formation, macrophage response and programmed cell death, but also causes immune damage through excessive production of mitochondrial reactive oxygen species, late apoptosis and necroptosis. Therefore, the expression and regulatory mechanism of TNF- $\alpha$  in tuberculosis are of great research significance, and it can be used as a potential target to help the prediction, diagnosis and evaluation of tuberculosis. Therefore, this article focuses on the expression and related mechanism of TNF- $\alpha$  in tuberculosis, in order to provide theoretical basis for the diagnosis and treatment of tuberculosis.

**【Key words】** Tumor necrosis factor-alpha; *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculosis; Infectious disease; Public health threat

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, *Mtb*)所引起的一种慢性传染性疾病。根据世界卫生组织发布的《2023 年全球结核病报告》的数据显示,2022 年全球结核病

约有 750 万例新发病例和 130 万死亡病例。此外,2022 年结核病是仅次于新型冠状病毒肺炎的全球第二大单一传染性病原体导致死亡的原因,且其造成的死亡人数几乎是艾滋病的两倍<sup>[1]</sup>。尽管目前在筛查方法、疫苗和抗生素的使用上已经取得了重大进展,但耐药结核及其相关并发症的出现,导致其仍然是全球一大公共卫生威胁<sup>[2]</sup>。肿瘤坏死因子  $\alpha$ (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ )是一类与吞噬作用、凋亡、增殖和线粒体动力学等多种细胞功能相关的促炎细胞因子。在 *Mtb* 感染早期,先天免疫细胞(包括巨噬细胞和树突状细胞)会刺激模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRR),进而刺激核因子  $\kappa$ B(Nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B),激活细胞内信号转导通路产生 TNF- $\alpha$ 。另外,在 *Mtb* 感染期间,还能通过促炎免疫介质

**基金项目:** 广东省自然科学基金-面上项目(2024A1515012831); 东莞市社会发展科技项目(20231800903662); 广东省医学科学技术研究基金(B2025552)

**通信作者:** 曾今诚, 副研究员, 博士研究生导师, E-mail: zengjc@gdmu.edu.cn

**引用本文:** 林建宁, 曾今诚. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  在结核病中的研究进展[J]. 西部医学, 2026, 38(1):146-151. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 01. 025

(尤其是 TNF- $\alpha$ )的驱动,将免疫细胞募集到感染部位,进而促进肉芽肿形成<sup>[3]</sup>。另外, TNF- $\alpha$ 还能通过与其受体结合来启动多种生物学反应,包括炎症、氧化应激、抗菌机制和细胞死亡等<sup>[4]</sup>。因此,控制 TNF- $\alpha$ 的产生对于维持 *Mtb* 感染过程中的稳态和预防病理性炎症,同时促进宿主的保护反应具有重要意义。本文就 TNF- $\alpha$ 在结核病中的表达情况和相关作用机制进行重点阐述,以期对结核病诊治提供理论依据。

## 1 TNF- $\alpha$ 的简介

早在 1975 年, Carswell 等<sup>[5]</sup>在研究内毒素产生的肿瘤“出血性坏死”时,发现用内毒素处理的卡介苗感染小鼠血清中活化的巨噬细胞能释放出一种物质,并且该种物质能诱导内毒素介导的肿瘤坏死,后来这种物质被命名为“TNF”。而直到 1985 年, Aggarwal 等<sup>[6]</sup>才首次从佛波醇肉豆蔻酸(Phorbol myristic acid, PMA)刺激的人早幼粒细胞白血病细胞 60 (Human promyelocytic leukemia cells, HL60)的无血清组织培养上清液中,纯化得到人 TNF。TNF 主要由活化的免疫细胞产生,包括巨噬细胞和单核细胞等,还能由活化的非免疫细胞产生,例如内皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、心肌细胞和星形胶质细胞的某些亚群等<sup>[7]</sup>。TNF 是两类相关细胞因子 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$  的统称。TNF- $\alpha$  具有多种生物学功能,如引起肿瘤组织的出血坏死、抗病毒、促进细胞的增殖、分化等,在炎症、免疫反应和多种病理生理过程中也都起到重要的调节作用<sup>[8]</sup>。而 TNF- $\beta$  是由活化 T 细胞产生的 TNF- $\alpha$  类似物,是具有重要生物活性的细胞因子<sup>[9]</sup>。

TNF- $\alpha$  是由一系列蛋白质和酶所介导的调节机制而合成和分泌的。最初, TNF- $\alpha$  被翻译为 26 kDa 膜结合形式(Transmembrane TNF- $\alpha$ , TmTNF- $\alpha$ ),其中 N 端细胞内和跨膜以及 C 端细胞外结构域排列成非共价结合的同源三聚体,并充当外部信号受体和配体。随后, TmTNF- $\alpha$  通过 TNF- $\alpha$  转化酶金属蛋白酶(TNF- $\alpha$  converting enzyme, TACE)切割细胞外结构域,将 TmTNF- $\alpha$  转化为 17-kDa 可溶性 TNF- $\alpha$  (Soluble TNF- $\alpha$ , sTNF- $\alpha$ )。这种严格调控的过程将 sTNF- $\alpha$  同源三聚体释放到细胞外环境中,并且是 TNF- $\alpha$  功能和信号转导在各种生理和病理环境中所必需的<sup>[10]</sup>。此外,两种形式的 TNF- $\alpha$  都能与两个跨膜的 TNF- $\alpha$  受体(Tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor, TNFR) TNFR1 和 TNFR2 结合来发挥作用。TmTNF- $\alpha$  是 TNFR2 的有效配体,主要由免疫细胞表达。另一方面, TNFR1 在大多数细胞类型中表达水平较低,并且可以对 TmTNF- $\alpha$  和 sTNF- $\alpha$  都发生反应。其中 TNF- $\alpha$  介导的细胞死亡和促炎细胞因子的产生主要由 TNFR1 信号转导,而 TNFR2 的确切作用目前还尚不清晰。TNF- $\alpha$  与 TNFR1 的结合能通过细胞内复合物 I 和 II 激活多个信号通路。复合物 I 负责激活与细胞存活相关的基因,并通过经典 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen activated protein kinase, MAPK)途径产生促炎细胞因子。相反,复合体 II 的激活会促进程序性细胞死亡(Programmed cell death, PCD),包括细胞凋亡和坏死性凋亡。这种双重信号转导决定了细胞对 TNF- $\alpha$  的反应,并使得 TNF- $\alpha$  在不同的细胞环境中能有效维持促生存和促死亡两者间信号通路的平衡<sup>[11]</sup>。而 TNFR2 已被证明可促进 TNFR1 介导的细胞

死亡信号转导,并且在其他情况下,还可促进细胞存活、增殖和组织稳态。与 TNFR1 相比, TNFR2 缺乏死亡结构域(Death domain, DD),导致其无法直接与 TNFR1 相关的 DD(TNF- $\alpha$  receptor associated death domain, TRADD)发生作用。但它能通过肿瘤坏死因子受体相关因子(Tumor necrosis factor receptor associated factor, TRAF)结合基序直接与 TRAF2 结合,从而间接募集到 TRAF2 相关蛋白,如 TRAF1、细胞凋亡抑制剂蛋白 1/2(Cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2, cIAP1/2)和线性泛素链组装复合物(Linear ubiquitin chain assembly complex, LUBAC)。这种募集能促进泛素介导的蛋白质降解,从而抑制细胞凋亡。另外, TNF- $\alpha$  与 TNFR2 的结合还能通过激活 NF- $\kappa$ B 诱导激酶,进一步激活多种促进细胞增殖的信号通路,包括磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路(Phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、凋亡信号调节激酶 1(Apoptosis signal regulating kinase1, ASK1)介导的 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N terminal kinase, JNK)通路和非经典 NF- $\kappa$ B 通路<sup>[10]</sup>。

## 2 TNF- $\alpha$ 在结核病感染中的作用

已有大量临床实验结果表明 TNF- $\alpha$  的表达在 *Mtb* 感染中显著上调<sup>[12]</sup>。结核性胸膜炎的临床实验研究显示,感染部位会出现 TNF- $\alpha$  水平的增高,这可能与患者的胸膜增厚程度有关<sup>[13]</sup>。与从同一患者未受影响的一侧获得的细胞相比,在单侧结核患者肺部感染的支气管肺泡细胞中观察到更高水平的 TNF- $\alpha$ 。Mo 等<sup>[14]</sup>研究发现,与慢性难治性结核病患者相比,新诊断为结核病的患者的外周血单个核细胞中检测到的 TNF- $\alpha$  水平更高。Xu 等<sup>[15]</sup>发现,与无中枢神经系统受累的人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染患者相比, HIV 相关结核性脑膜炎患者的 TNF- $\alpha$  水平升高。在 Wei 等<sup>[16]</sup>进行的研究中,对来自 *Mtb* 抗原刺激的人外周血单核细胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)进行了高通量 RNA 测序,发现 TNF 信号通路的显著富集,这与结核病密切相关。此外,还观察到 TNF 在 TNF 信号通路、白介素 17(Interleukin-17, IL-17)信号通路、酪氨酸激酶信号转导和转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用和 NF- $\kappa$ B 信号通路均表达,且在 *Mtb* 的抗原刺激下均表现出上调。此外, Manabe 等<sup>[17]</sup>人进行了一项随机临床试验,对来自 10 个非洲国家的 850 名 HIV 患者进行 26 种血浆生物标志物的评估,发现 TNF- $\alpha$  可有效预测结核病的发生,可用于识别发生结核病风险最高的个体。还有研究发现,经过结核病治疗后,患者血清中的 TNF- $\alpha$  水平会随着治疗的进行和病情的好转逐渐降低<sup>[18-19]</sup>。以上研究结果提示 TNF- $\alpha$  在结核病患者中的表达有助于预测、诊断和评估结核病,可作为结核病潜在的生物标志物。

## 3 TNF- $\alpha$ 在结核病中的保护性免疫作用

在结核病中,由 *Mtb* 感染所导致的保护性免疫反应主要与巨噬细胞所产生的促炎细胞因子相关,尤其是 TNF- $\alpha$ 。因此,接下来具体阐述了 TNF- $\alpha$  和肉芽肿的形成、TNF- $\alpha$  和巨噬细胞反应、和 TNF- $\alpha$  和 PCD 这三个方面的相关机制,旨在促进

针对 TNF- $\alpha$  所介导的新型结核病干预措施和疫苗的开发。

**3.1 TNF- $\alpha$  和肉芽肿的形成** TNF- $\alpha$  对于肉芽肿的形成和肉芽肿结构的维持至关重要。肉芽肿由单核细胞、巨噬细胞、上皮样细胞和多核巨细胞组成,具有遏制细菌扩散到肺部以外的作用,同时也为细菌的长期持久性建立了场所。肉芽肿反应还能诱发坏死,并在细菌的存活和传播中起关键作用,因此其也会影响疾病的严重程度和发病率<sup>[20]</sup>。在 *Mtb* 持续感染后,巨噬细胞会吞噬 *Mtb*,分泌 TNF- $\alpha$ ,诱导干扰素  $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 产生,进而激活巨噬细胞将 *Mtb* 提呈给 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞,最终由活化的细胞毒性 T 淋巴细胞 (Cytotoxic T lymphocytes, CTL) 杀伤和溶解含菌的巨噬细胞及周围组织,形成结核肉芽肿,封闭感染的病灶。Li 等<sup>[21]</sup> 用 *Mtb* 感染 TNF 基因缺陷的 C57BL/6 小鼠后,发现淋巴细胞能在肺血管周围区域积累,但未能能在 *Mtb* 感染部位与炎性巨噬细胞共置,也未能形成组织性肉芽肿。Olleros 等<sup>[22]</sup> 在 TNF 基因缺陷小鼠中插入 TmTNF- $\alpha$  基因后,发现卡介苗 (*Bacillus calmette - guerin*, BCG) 感染的 TmTNF- $\alpha$  转基因小鼠能表现出包含大巨噬细胞和多核巨细胞的分化肉芽肿。此外,对患有持续性结核病的小鼠施用单克隆抗体 MP6-XT22 来中和 TNF- $\alpha$  后,发现该小鼠已无法维持肉芽肿性淋巴聚集<sup>[21]</sup>。以上研究均说明了肉芽肿的发生和维持高度依赖于 TNF- $\alpha$ 。

**3.2 TNF- $\alpha$  和巨噬细胞反应** 巨噬细胞是先天防御的前线细胞,存在于每个主要组织中。*Mtb* 感染后,人巨噬细胞会启动细胞内先天免疫信号通路,并且巨噬细胞上的各种 PRR 可识别细胞表面以及巨噬细胞溶酶体和胞质溶胶中的病原体相关分子模式 (Pathogen associated molecular pattern, PAMP)<sup>[23]</sup>。通过 PRR,巨噬细胞能迅速识别 *Mtb* 表面的微生物相关分子模式 (Microbe associated molecular patterns, MAMP),并将其吞噬到吞噬体中进行清除,且巨噬细胞的形态和功能异质性以及其可塑性都有助于限制 *Mtb* 的传播<sup>[24]</sup>。*Mtb* 感染后,巨噬细胞中的促炎细胞因子和趋化因子还会出现显著上调,如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-23 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)<sup>[25]</sup>。此外,巨噬细胞根据其效应分子可分为 M1 和 M2 型,其中 M1 巨噬细胞具有促炎特征。在 *Mtb* 感染后, Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 配体 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 GM-CSF 会激活 M1 巨噬细胞<sup>[26]</sup>,产生诱导型一氧化氮合酶 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IFN- $\gamma$ 、T-框蛋白 21 (T-Box Protein 21, TBX21)、C-C 趋化因子受体 7 (Chemokine C-C-motif receptor 7, CCR7) 的配体 19 和 21 以及抗菌肽以发挥杀菌作用<sup>[24]</sup>。另外, TNF- $\alpha$  还能诱导被 *Mtb* 感染的巨噬细胞凋亡,进而抑制了 *Mtb* 的生长,使 *Mtb* 进入休眠状态<sup>[16]</sup>。另一方面, *Mtb* 感染还能通过改变线粒体代谢和功能,显著影响巨噬细胞免疫代谢,从而影响宿主抗菌防御的有效性。Mahla 等<sup>[27]</sup> 研究发现感染 BCG 的 M1 巨噬细胞可诱导产生 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ ,并上调需氧糖酵解。乳酸作为需氧糖酵解的终产物,它能通过促进线粒体自噬,提高人巨噬细胞中 *Mtb* 的清除率,还能对 *Mtb* 感染的人巨噬细胞所分泌 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  产生抑制作用,提示其对此炎症反应具有负反馈调节效应。因此,尽管 *Mtb* 感染促

进 M1 巨噬细胞反应,并伴有 TNF- $\alpha$  和有氧糖酵解的上调,但乳酸既能防止过度的炎症反应又能增强对细菌的杀伤<sup>[28]</sup>。

**3.3 TNF- $\alpha$  和 PCD** PCD 是生命体在漫长进化过程中产生的细胞自杀机制,包括自噬、细胞凋亡、坏死性凋亡和细胞焦亡等。自噬是溶酶体降解细胞成分的自我消化过程,对 *Mtb* 的免疫防御起到重要作用<sup>[29]</sup>。线粒体自噬也是一种选择性的自噬形式,可去除受损的线粒体,并诱导产生促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6,以维持免疫细胞稳态<sup>[30]</sup>。此外,在宿主对 *Mtb* 的防御过程中,自噬还和炎症有关<sup>[31]</sup>。抑制受 *Mtb* 刺激的外周血单核细胞的自噬,可显著抑制 TNF- $\alpha$  的产生,促进 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[32]</sup>。而且 *Mtb* 产生的效应物也能通过抑制自噬来激活促炎反应。例如, *Mtb* 的 PE6 (Rv0335c) 蛋白可促进哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号转导并抑制自噬激活,同时还可激活经典的 NF- $\kappa$ B 信号通路,以触发 TLR4 信号来刺激 TNF- $\alpha$  的产生<sup>[33]</sup>。一些自噬小分子激活剂也可诱导 TNF- $\alpha$  的产生,进而清除细胞内的 *Mtb*。氟西汀是一种选择性的血清素再摄取抑制剂,可促进 TNF- $\alpha$  分泌和自噬<sup>[34]</sup>。相反,模拟氨基末端精氨酸氨基酸降解的化学模拟物能通过激活异种自噬来降解细胞内的 *Mtb*,但通过靶向 p62/SQSTM1 却能显著减少病理炎症以及趋化因子和 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[35]</sup>。与自噬相反,细胞凋亡会消除细胞而不会引起炎症。TNF- $\alpha$  能通过与受体结合,触发受体三聚体化和衔接蛋白的募集 (TNF- $\alpha$  receptor-associated death domain protein/Fas-associated death domain protein, TRADD/FADD),到细胞质末端来启动外源性凋亡细胞死亡。随后,半胱氨酸蛋白酶 (caspase)-8 被激活,启动一系列反应,导致效应分子 caspase-3、caspase-6 和 caspase-7 被激活,从而导致细胞凋亡。此外, IL-1 $\beta$  能通过增加 TNF- $\alpha$  的分泌和 TNFR1 的表达来增强巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  的信号传导,进而激活 caspase-3。IL-1 $\beta$  介导的此通路还能与下游产生的 TNF- $\alpha$  相结合,促进细胞内 *Mtb* 生长的 caspase 依赖性限制<sup>[10]</sup>。*Mtb* 能通过诱导 sTNFR 的释放来中和 TNF- $\alpha$  的活性,进而逃避 TNF- $\alpha$  介导的细胞凋亡。IL-10 的分泌抑制了 TNF- $\alpha$  的产生,同时还刺激了 sTNFR 的释放,从而使 TNF- $\alpha$  失活<sup>[36]</sup>。目前仍需进一步研究 TNF- $\alpha$  产生的分子调控机制,并可能开发基于宿主保护性细胞死亡的治疗方法,以改善肺部病理改变。

#### 4 TNF- $\alpha$ 在结核病中的损伤性免疫作用

TNF- $\alpha$  在结核病中具有双重作用,既能启动保护免疫以抗 *Mtb* 感染,又能通过线粒体活性氧 (Mitochondrial reactive oxygen species, mitoROS) 的过度产生、晚期细胞凋亡和坏死性凋亡造成免疫损失。高表达的 TNF- $\alpha$  能通过受体相互作用蛋白激酶 1-受体相互作用蛋白激酶 3-混合谱系激酶结构域样蛋白 (Receptor-interacting protein kinase 1-Receptor-interacting protein kinase 3-Mixed Lineage Kinase Domain-like protein, RIPK1-RIPK3-MLKL) 依赖途径诱导被感染的巨噬细胞分泌 mitoROS。在 *Mtb* 感染期间,一开始 ROS 能显著提高杀菌能力,但后期由于坏死性凋亡的发生,分枝杆菌会被释放到细胞外环境中去。另外,抑制 RIPK3 或 MLKL 会导致 TNF- $\alpha$  诱导的坏死性凋亡转变为迟发性 RIPK1 依赖性细胞凋亡<sup>[37]</sup>。无毒

*Mtb* 菌株会诱导细胞凋亡,而毒力菌株则会促进细胞凋亡向坏死性凋亡转化,以促进病原体传播。毒力菌株还能诱导更多 TNF- $\alpha$  的产生,并上调抗凋亡 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白和诱导 caspase-8 抑制剂的分泌<sup>[38]</sup>。尽管细胞凋亡是针对抗 *Mtb* 感染的保护机制,但晚期细胞凋亡却与细菌传播有关。据报道,细胞壁相关蛋白酶 Rv3090 作为 *Mtb* 的毒力因子,能诱导巨噬细胞、肝细胞和肺细胞的晚期凋亡,刺激 TNF- $\alpha$  的分泌,还能促进 *Mtb* 存活,进而促进 *Mtb* 的传播及其致病性<sup>[39]</sup>。此外,在 *Mtb* 感染期间,过量 TNF- $\alpha$  的产生会促进坏死,导致受感染细胞裂解,*Mtb* 释放和周围组织的损伤。高表达的 sTNF- $\alpha$  能通过线粒体亲环素 D 和酸性鞘磷脂酶所产生的神经酰胺来诱发坏死性凋亡<sup>[40]</sup>。此外, TNF- $\alpha$  能通过 RIPK1/3 的调控和复合体 I 的反向电子传递刺激 mitoROS 的产生,启动受感染巨噬细胞的程序性坏死<sup>[40]</sup>。TNF- $\alpha$  还能通过诱导谷氨酰胺的摄取,提高琥珀酸的水平,进而驱动反向电子的传递和 mitoROS 的产生。二甲双胍(Dimethylbiguanide, DMBG)是一种抑制复合体 I 的抗糖尿病药物。在 *Mtb* 感染的巨噬细胞和斑马鱼模型中,DMBG 可显著抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 mitoROS 产生和巨噬细胞坏死,表明 DMBG 对结核病具有治疗潜力<sup>[41]</sup>。

## 5 结核病和抗 TNF- $\alpha$ 疗法

TNF- $\alpha$  是一种多效性细胞因子,在免疫系统稳态中起主要作用,与许多炎症和自身免疫性疾病有关。目前,大量研究已证实了抗 TNF- $\alpha$  疗法对多种炎症和自身免疫性疾病的治疗作用,包括类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)、银屑病、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD) 和多发性硬化症(Multiple sclerosis, MS)等<sup>[42]</sup>。迄今为止,已获得监管部门批准的 TNF- $\alpha$  拮抗剂有 5 种,包括英夫利昔单抗、戈利木单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗和依那西普。英夫利昔单抗是一种嵌合单克隆抗 TNF- $\alpha$  抗体,具有人 IgG1 片段结晶(Fc)区和小鼠可变区,而戈利木单抗和阿达木单抗是完全人抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体。赛妥珠单抗是一种聚乙二醇人源化 Fab 片段的抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体。依那西普是一种人 TNFR Fc 融合蛋白,包含 TNFR2/p75 的胞外配体结合结构域和人 IgG1 的 Fc 结构域<sup>[43]</sup>。

大量研究发现,在使用 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗时后,可能会导致结核病的发生。英夫利昔单抗于 1998 年被获准用于临床治疗,然而到 2001 年它已经导致了 70 例结核病报告病例的出现,其中 12 例患者死亡。说明在使用英夫利昔单抗治疗后不久,患者可能就发生了结核病<sup>[44]</sup>。Harris 等<sup>[45]</sup>通过研究发现,三种 TNF- $\alpha$  拮抗剂英夫利昔单抗、阿达木单抗和依那西普均对 IFN- $\gamma$  诱导的 PMA 处理后的人急性单核细胞白血病细胞(Tohoku Hospital Pediatrics-1, THP-1)细胞的吞噬体成熟起到了抑制作用,而用 TNF- $\alpha$  处理巨噬细胞后,显著诱导了含有 BCG 或 *Mtb* H37Rv 的吞噬体成熟。Mezouar 等<sup>[46]</sup>研究发现,依那西普治疗能通过加剧 M1 极化基因的表达和 IL-10 的诱导分泌,在人结核性肉芽肿的体外模型中略微延迟了肉芽肿的形成并减少了多核巨细胞的产生。阿达木单抗可显著抑制结核性肉芽肿中多核巨细胞的形成,并诱导巨噬细胞凋亡,但对 IL-10 分泌不造成影响。此外,还有几项临床研究表明,使用

TNF- $\alpha$  拮抗剂与潜伏性结核病再激活的风险增加有关<sup>[47]</sup>。并且与使用 sTNF- $\alpha$  受体(如依那西普)治疗的患者相比,潜伏性结核病再激活在接受单克隆抗体(如英夫利昔单抗、阿达木单抗或戈利木单抗)治疗的患者中更常见<sup>[48]</sup>。这些差异可能归因于它们阻断可溶性或膜相关的 TNF- $\alpha$ 、淋巴毒素  $\alpha$ (lymphotoxin- $\alpha$ , LT- $\alpha$ )或差异诱导细胞死亡的相对能力<sup>[46]</sup>。因此,了解抗 TNF- $\alpha$  治疗在调节免疫动力学上的相关机制,将有助于深入了解结核病的发病机制,并有效促进抗结核干预措施的发展。

## 6 总结

在 *Mtb* 感染过程中, TNF- $\alpha$  是把双刃剑,既能通过肉芽肿的形成、巨噬细胞反应和 PCD 这三种机制在结核病病理过程中发挥保护性免疫作用,还能通过 mitoROS 的过度产生、晚期细胞凋亡和坏死性凋亡造成免疫损伤。此外, TNF- $\alpha$  的失调还会导致结核病的免疫病理变化。高水平的 TNF- $\alpha$  会导致组织损伤和炎症,以及与结核病相关的病理表现,包括干酪性坏死和肺损伤的形成。而 TNF- $\alpha$  的阻断或缺乏却与潜伏性结核感染的再激活和播散性疾病的易感性增加有关<sup>[49]</sup>。因此, TNF- $\alpha$  在结核病中的表达情况和调节机制具有重要的研究意义,并且后续还需要对结核病中的 TNF- $\alpha$  进行更多和更全面的研究。目前,抗结核治疗需要长疗程联合多种药物,患者的依从性差、合并症以及耐药菌株的出现都给临床治疗带来了巨大挑战<sup>[50]</sup>。因此,仍需进一步研究 TNF- $\alpha$  在各个阶段的调控机制,以增强保护性免疫的机制,以便能够开发出针对 TNF- $\alpha$  的有效结核病干预措施和疫苗。另外,协调宿主防御机制的 TNF- $\alpha$  免疫网络的功能表征将有助于识别新的药物靶点和开发新的治疗方法。接下来应更侧重于研究增强基于 TNF- $\alpha$  的宿主防御机制和靶向 *Mtb* 逃避 TNF- $\alpha$  介导的免疫机制,这对抗结核病具有重要意义。因此, TNF- $\alpha$  作为潜在靶点有助于结核病的预测、诊断和评估,还有助于提高当前抗结核药物的效力。

## 【参考文献】

- [1] WORLD HEALTH O. Global tuberculosis report 2023 [M]. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [2] ZHANG T, ZHANG J Y, WEI L, *et al.* The global, regional, and national burden of tuberculosis in 204 countries and territories, 1990-2019 [J]. J Infect Public Health, 2023, 16 (3): 368-375.
- [3] RUIZ A, PALACIOS Y, GARCIA I, *et al.* Transmembrane TNF and its receptors TNFR1 and TNFR2 in mycobacterial infections[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5461.
- [4] CONTI P, RONCONI G, LAURITANO D, *et al.* Impact of TNF and IL-33 cytokines on mast cells in neuroinflammation [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3248.
- [5] CARSWELL E A, OLD L J, KASSEL R L, *et al.* An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1975, 72(9): 3666-3670.
- [6] AGGARWAL B B, KOHR W J, HASS P E, *et al.* Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization[J]. J Biol Chem, 1985, 260(4): 2345-2354.
- [7] HOLBROOK J, LARA-REYNA S, JAROSZ-GRIFFITHS H,

- et al.* Tumour necrosis factor signalling in health and disease [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000FacultyRev-F1000Faculty111.
- [8] VAN LOO G, BERTRAND M J M. Death by TNF: a road to inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 289-303.
- [9] MEHTA A K, GRACIAS D T, CROFT M. TNF activity and T cells[J]. *Cytokine*, 2018, 101: 14-18.
- [10] YUK J M, KIM J K, KIM I S, *et al.* TNF in human tuberculosis: a double-edged sword[J]. *Immune Netw*, 2024, 24(1): e4.
- [11] SHARMA D, MALIK A, GUY C, *et al.* TNF/TNFR axis promotes pyrin inflammasome activation and distinctly modulates pyrin inflammasomopathy[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 150-162.
- [12] OKEKE C O, AMILO G I, MANAFA P O, *et al.* Inflammation-mediated changes in haemostatic variables of pulmonary tuberculosis patients during treatment[J]. *Tuberculosis*, 2023, 138: 102285.
- [13] DA CUNHA LISBOA V, RIBEIRO-ALVES M, DA SILVA CORRÊA R, *et al.* Predominance of Th1 immune response in pleural effusion of patients with tuberculosis among other exudative etiologies[J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 58(1): e00927-19.
- [14] MO W X, CUI Z Z, ZHAO J M, *et al.* The predictive value of TNF family for pulmonary tuberculosis: a pooled causal effect analysis of multiple datasets [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1398403.
- [15] XU L J, XU Y F, ZHENG Y H, *et al.* Differences in cytokine and chemokine profiles in cerebrospinal fluid caused by the etiology of cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis in HIV patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 206(1): 82-90.
- [16] WEI J, GUO F Z, SONG Y M, *et al.* Transcriptional analysis of human peripheral blood mononuclear cells stimulated by Mycobacterium tuberculosis antigen[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1255905.
- [17] MANABE Y C, ANDRADE B B, GUPTE N, *et al.* A parsimonious host inflammatory biomarker signature predicts incident tuberculosis and mortality in advanced human immunodeficiency virus[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(10): 2645-2654.
- [18] EUM S Y, LEE Y J, MIN J H, *et al.* Association of antigen-stimulated release of tumor necrosis factor-alpha in whole blood with response to chemotherapy in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Respiration*, 2010, 80(4): 275-284.
- [19] 郎清, 周家青, 董先成, 等. 肺结核病人血清 IL-10、TNF- $\alpha$  及 IgE 表达及临床意义[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019, 41(6): 567-570.
- [20] HOSSEINIAN K, GERAMI A, BRAL M, *et al.* Mycobacterium tuberculosis-human immunodeficiency virus infection and the role of T cells in protection[J]. *Vaccines*, 2024, 12(7): 730.
- [21] LI X Y, KÖRNER H, LIU X Y. Susceptibility to intracellular infections: contributions of TNF to immune defense[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1643.
- [22] OLLEROS M L, GULER R, VESIN D, *et al.* Contribution of transmembrane tumor necrosis factor to host defense against Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin and Mycobacterium tuberculosis infections[J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(4): 1109-1120.
- [23] BO H T, MOURE U A E, YANG Y M, *et al.* Mycobacterium tuberculosis-macrophage interaction: molecular updates [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1062963.
- [24] AHMAD F, RANI A, ALAM A, *et al.* Macrophage: a cell with many faces and functions in tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 747799.
- [25] CHAI Q Y, LU Z, LIU C H. Host defense mechanisms against Mycobacterium tuberculosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10): 1859-1878.
- [26] WANG L X, ZHANG S X, WU H J, *et al.* M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 345-358.
- [27] MAHLA R S, KUMAR A, TUTILL H J, *et al.* NIX-mediated mitophagy regulate metabolic reprogramming in phagocytic cells during mycobacterial infection [J]. *Tuberculosis*, 2021, 126: 102046.
- [28] Ó MAOLDOMHNAIGH C, COX D J, PHELAN J J, *et al.* Lactate alters metabolism in human macrophages and improves their ability to kill Mycobacterium tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663695.
- [29] 李娜, 宋银娟, 储岳峰. 结核分枝杆菌免疫逃逸机制研究进展[J]. *科学通报*, 2024, 69(S1): 531-541.
- [30] 宋孚洋. 动力蛋白相关蛋白 1 对高糖条件下 BCG 感染巨噬细胞后线粒体自噬的调控作用[D]. 银川: 宁夏大学, 2022.
- [31] XU Y, SHEN J, RAN Z H. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 3-17.
- [32] KLEINNIJENHUIS J, OOSTING M, PLANTINGA T S, *et al.* Autophagy modulates the Mycobacterium tuberculosis-induced cytokine response[J]. *Immunology*, 2011, 134(3): 341-348.
- [33] SHARMA N, SHARIQ M, QUADIR N, *et al.* Mycobacterium tuberculosis protein PE6 (Rv0335c), a novel TLR4 agonist, evokes an inflammatory response and modulates the cell death pathways in macrophages to enhance intracellular survival[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 696491.
- [34] STANLEY S A, BARCZAK A K, SILVIS M R, *et al.* Identification of host-targeted small molecules that restrict intracellular Mycobacterium tuberculosis growth[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(2): e1003946.
- [35] LEE Y J, KIM J K, JUNG C H, *et al.* Chemical modulation of SQSTM1/p62-mediated xenophagy that targets a broad range of pathogenic bacteria[J]. *Autophagy*, 2022, 18(12): 2926-2945.
- [36] BALCEWICZ-SABLINSKA M K, KEANE J, KORNFELD H, *et al.* Pathogenic Mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha [J]. *J Immunol*, 1998, 161(5): 2636-2641.
- [37] REMIJSSEN Q, GOOSSENS V, GROOTJANS S, *et al.* Depletion of RIPK3 or MLKL blocks TNF-driven necroptosis and switches towards a delayed RIPK1 kinase-dependent apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(1): e1004.
- [38] XU G H, WANG J, GAO G F, *et al.* Insights into battles between Mycobacterium tuberculosis and macrophages[J]. *Protein*

- Cell, 2014, 5(10): 728-736.
- [39] CUI Y Y, TANG Y Y, SHAO M Z, *et al.* Mycobacterium tuberculosis protease Rv3090 is associated with late cell apoptosis and participates in organ injuries and mycobacterial dissemination in mice[J]. Microb Pathog, 2022, 173(Pt B): 105880.
- [40] ROCA F J, WHITWORTH L J, REDMOND S, *et al.* TNF induces pathogenic programmed macrophage necrosis in tuberculosis through a mitochondrial-lysosomal-endoplasmic reticulum circuit[J]. Cell, 2019, 178(6): 1344-1361. e11.
- [41] ROCA F J, WHITWORTH L J, PRAG H A, *et al.* Tumor necrosis factor induces pathogenic mitochondrial ROS in tuberculosis through reverse electron transport[J]. Science, 2022, 376(6600): eabh2841.
- [42] CHÉDOTAL H, NARAYANAN D, POVLSEN K, *et al.* Small-molecule modulators of tumor necrosis factor signaling [J]. Drug Discov Today, 2023, 28(6): 103575.
- [43] WALLIS R S. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(10): 601-611.
- [44] KEANE J, GERSHON S, WISE R P, *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent[J]. N Engl J Med, 2001, 345(15): 1098-1104.
- [45] HARRIS J, HOPE J C, KEANE J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to Mycobacterium tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2008, 198(12): 1842-1850.
- [46] MEZOUAR S, DIARRA I, ROUDIER J, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha antagonist interferes with the formation of granulomatous multinucleated giant cells: new insights into Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1947.
- [47] HA R, KEYNAN Y, RUEDA Z V. Increased susceptibility to pneumonia due to tumour necrosis factor inhibition and prospective immune system rescue via immunotherapy[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 980868.
- [48] SOLOVIC I, SESTER M, GOMEZ-REINO J J, *et al.* The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement[J]. Eur Respir J, 2010, 36(5): 1185-1206.
- [49] VU A, GLASSMAN I, CAMPBELL G, *et al.* Host cell death and modulation of immune response against Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 6255.
- [50] 顾征太, 刘炜炜, 顾凌云, 等. 抗结核药物肝损伤影响因素分析与预测建模[J]. 医学新知, 2025, 35(12): 1413-1420.  
(收稿日期: 2024-10-30; 修回日期: 2025-09-20; 编辑: 张翰林)

(上接第 145 页)

- [24] CARL L, LARS B. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem[J]. Ther Adv Drug Saf, 2014, 5(6): 229-241.
- [25] YU H, QI Z J, HANG C C, *et al.* Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis [J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(6): 835-841.
- [26] MASSON S, CAIRONI P, FANIZZA C, *et al.* Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(1): 12-20.
- [27] XIAO H L, WANG G X, WANG Y, *et al.* Potential value of presepsin guidance in shortening antibiotic therapy in septic patients: a multicenter, prospective cohort trial[J]. Shock, 2022, 57(1): 63-71.
- [28] DOBIÁŠ R, KÁŇOVÁ M, PETEJOVÁ N, *et al.* Combined use of presepsin and (1, 3)- $\beta$ -D-glucan as biomarkers for diagnosing *Candida* Sepsis and monitoring the effectiveness of treatment in critically ill patients[J]. J Fungi, 2022, 8(3): 308.
- [29] KYRIAZOPOULOU E, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J. Antimicrobial stewardship using biomarkers: accumulating evidence for the critically ill[J]. Antibiotics, 2022, 11(3): 367.
- [30] ABDELSHAFAY E E, ELGOHARY A E, KHALIL M F, *et al.* Role of presepsin for the diagnosis of sepsis and ICU mortality: a prospective controlled study[J]. Indian J Crit Care Med, 2021, 25(2): 153-157.
- [31] DRĂGOESCU A N, PĂDUREANU V, STĂNCULESCU A D, *et al.* Presepsin as a potential prognostic marker for sepsis according to actual practice guidelines[J]. J Pers Med, 2021, 11(1): 2.
- [32] ZHOU Y, FENG Y W, LIANG X M, *et al.* Elevations in presepsin, PCT, hs-CRP, and IL-6 levels predict mortality among septic patients in the ICU[J]. J Leukoc Biol, 2024, 116(4): 890-900.
- [33] MOLANO-FRANCO D, AREVALO-RODRIGUEZ I, MURIEL A, *et al.* Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Diagn Progn Res, 2023, 7(1): 15.
- [34] AGNELLO L, CIACCIO A M, DEL BEN F, *et al.* Clinical usefulness of presepsin and monocyte distribution width (MDW) kinetic for predicting mortality in critically ill patients in intensive care unit[J]. Front Med, 2024, 11: 1393843.
- [35] ALIU-BEJTA A, KURSHUMLIU M, NAMANI S, *et al.* Ability of presepsin concentrations to predict mortality in adult patients with sepsis[J]. J Clin Transl Sci, 2023, 7(1): e121.
- [36] LEE G B, LEE J W, YOON S H, *et al.* Plasma presepsin for mortality prediction in patients with sepsis-associated acute kidney injury requiring continuous kidney replacement therapy[J]. Kidney Res Clin Pract, 2024, 43(4): 457-468.
- [37] PICCIONI A, SANTORO M C, DE CUNZO T, *et al.* Presepsin as early marker of sepsis in emergency department: a narrative review[J]. Medicina, 2021, 57(8): 770.  
(收稿日期: 2024-12-27; 修回日期: 2025-09-11; 编辑: 张翰林)