

# HIV 与结核分枝杆菌共感染的病理机制 及辅助治疗策略评述\*

杨天玲 斯艳君 应斌武 陈豪

(四川大学华西医院实验医学科·四川大学华西医院临床检验医学研究中心·  
四川省医学检验临床医学研究中心·四川大学华西医院医工结合研究院, 四川 成都 610041)

**【摘要】** 人类免疫缺陷病毒(HIV)与结核分枝杆菌(Mtb)共感染是全球亟待攻克的重重大公共卫生挑战。HIV 和 Mtb 的协同效应共同重塑宿主先天免疫与适应性免疫微环境,导致免疫功能紊乱与病理损伤的恶性循环。目前,Mtb 感染仍是 HIV 感染者的首要死因,HIV 感染亦是结核病的独立危险因素。尽管联合抗逆转录病毒治疗(cART)和抗结核治疗已显著降低发病率和死亡率,但共感染患者仍面临免疫重建不全、持续炎症损伤及不良预后等风险,因此亟需探索新型辅助治疗策略。本文就 HIV/Mtb 共感染的病理机制及辅助治疗策略最新研究进展进行评述,以期对 HIV/Mtb 共感染的临床治疗和干预措施提供理论依据。

**【关键词】** 人类免疫缺陷病毒;结核分枝杆菌;先天免疫;适应性免疫;宿主定向疗法

**【中图分类号】** R512.91;R52 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.05.001

## Advances in the pathogenesis and adjuvant treatment strategies for HIV/Mycobacterium tuberculosis co-infection

YANG Tianling, SI Yanjun, YING Binwu, CHEN Hao

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University; Clinical Laboratory Medicine  
Research Center, West China Hospital, Sichuan University; Sichuan Provincial Medical Laboratory  
and Clinical Medicine Research Center; Institute of Medical-Engineering Integration, West  
China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**基金项目:** 西藏自治区科技计划“基地与人才类”项目(XZ202502jd0028);四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(高端人才支持计划)(ZYGD23036)

**执行编委简介:** 应斌武,医学博士,博士后,工商管理硕士,教授,主任技师,博士研究生导师,教育部“长江学者奖励计划”特聘教授,国家科技重大专项首席科学家。华西医学技术学院副院长,华西医院科技部部长,华西医院门诊医技党委书记,华西临床医学院医学检验系/华西医院实验医学科/华西医院临床检验医学研究中心主任,四川省医学检验临床研究中心主任。中国医师协会第五届检验医师分会副会长,中华医学会检验专委会第十一届委员会常务委员兼临床微生物学组组长,中国抗癌协会第二届肿瘤临床检验与伴随诊断专委会候任主任委员,中华预防医学会血液安全专业委员会常委,第二届全国高等学校医学检验技术专业教学教材建设指导委员会委员,中国医师协会毕业后医学教育检验医学专业专业委员会委员,第十二批四川省学术和技术带头人,第四届四川省卫生健康首席专家,第十二批四川省卫生计生委学术技术带头人,四川省医学会第十二届临床检验专委会主委,四川省医师协会第三届检验医师分会候任会长,四川省专家评议(审)委员会委员,四川省卫生高级职称评审委员会专家,担任 SCI 杂志 *Chinese Chemical Letters* 高级编委、*Chinese Medical Journal* 编委、《西部医学》副主编以及《中国循证医学杂志》《中华检验医学杂志》《四川大学学报(医学版)》《华西医学》《国际检验杂志》《中国输血杂志》《临床检验杂志》《临床化学(中文版)》等杂志编委。2022 年教育部宝钢优秀教师奖获得者,第三届“国之名医(青年新锐)”获得者,四川省抗击新冠肺炎疫情先进个人,第四届“健康四川——大美医者”获得者,四川大学第六届“德渥群芳”育人文化建设标兵科研团队获得者,四川大学优秀青年学者基金获得者,四川大学五粮春优秀青年教师奖获得者。主要从事于感染性疾病的分子诊断学研究。负责国家科技重大专项、国家自然科学基金(重大项目、区域创新重点项目、国自然与盖茨基金会全球健康合作研究项目、面上项目等)等 30 余项国家、省部级基金项目,累计科研经费 6 000 余万元。已发表论文 300 余篇,其中以第一作者/通信作者发表在 *Cell Host Microbe*, *J AM CHEM SOC*, *Signal Transduct Tar*, *Molecular Cancer*, *Advanced Science*, *ACS Nano*, *Nano Lett*, *Ebiomedicine*, *Clin Infect Dis* 等 SCI 收录杂志论文 187 篇(40 篇中科院一区,27 篇 IF>10),累计影响因子达 1 196 分,总他引 6 819 次, H 指数 42。获国家发明专利 10 项。获四川省科技进步奖一等奖 1 项,四川省医学会医学科技(青年奖)一等奖 1 项,成都市科技进步二等奖 1 项。作为主编、副主编、编委参编人卫社教材《临床实验室管理》《临床检验医学》《临床分子生物学检验》和专著《临床分子诊断学》《免疫检测原理与应用》《医学检验项目选择与临床应用》《医学检验项目选择与临床应用路径手册》等。

**通信作者:** 陈豪,副教授, E-mail: haochen@wchscu.edu.cn

**引用本文:** 杨天玲,斯艳君,应斌武,等. HIV 与结核分枝杆菌共感染的病理机制及辅助治疗策略评述[J]. 西部医学, 2026, 38(5): 625-632. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2026.05.001

**【Abstract】** Human immunodeficiency virus (HIV) and *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) co-infection remains a critical global health challenge. Their synergistic interaction disrupts innate and adaptive immunity, establishing a vicious cycle of immune dysfunction and pathology. Currently, Mtb remains the leading cause of death in people living with HIV, and HIV is an independent risk factor for Mtb. Although Combination antiretroviral therapy (cART) and anti-tuberculosis treatment have reduced morbidity and mortality, co-infected patients still face risks including incomplete immune reconstitution, persistent inflammation, and poor prognosis. Therefore, novel adjuvant therapeutic strategies are urgently needed. This paper reviews recent advances in the pathological mechanisms and adjunctive therapies for HIV/Mtb co-infection, aiming to inform clinical strategies and interventions.

**【Key words】** Human immunodeficiency virus; *Mycobacterium tuberculosis*; Innate immunity; Adaptive immunity; Host-directed therapy

人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 与结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 共感染是全球亟待攻克的重大公共卫生挑战, 每年导致约 40 万人死亡, 造成严重的社会经济负担<sup>[1-2]</sup>。在免疫功能正常者中, 大多数 Mtb 暴露者可建立潜伏性结核感染 (Latent TB infection, LTBI) 并长期维持无症状状态。然而 HIV 感染可使 LTBI 重新激活风险增加 20 倍, 约 10% 的共感染者最终进展为活动性结核病 (Active TB disease, ATB)<sup>[3-4]</sup>。尽管联合抗逆转录病毒治疗 (Combination antiretroviral therapy, cART) 降低了 LTBI 的重新激活, 但未能完全恢复宿主对 Mtb 的免疫控制能力; 与此同时, Mtb 感染则会显著加剧 HIV 的疾病进展, 是 HIV 感染者最主要的死因之一<sup>[5-6]</sup>。HIV 和 Mtb 的协同效应重塑宿主先天免疫与适应性免疫微环境, 导致免疫功能紊乱与病理损伤的恶性循环。本文以 HIV/Mtb 共感染的病理机制为基础, 结合潜在的辅助治疗新策略, 系统梳理近年该领域的主要研究进展, 为开展靶向宿主的干预措施提供理论依据与新思路。

## 1 HIV/Mtb 共感染的病理机制

1.1 先天免疫应答失衡 先天免疫系统是机体抵御外来病原体入侵的第一道防线, 其细胞组成主要包括单核/巨噬细胞、自然杀伤 (Natural killer, NK) 细胞、黏膜相关恒定 T 细胞 (Mucosal-associated invariant T, MAIT) 细胞等。这些细胞通过模式识别受体 (Pathogen recognition receptor, PRR), 如 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR)、C 型凝集素受体 (C-type lectin receptors, CLR) 和 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 等, 识别病原体相关分子模式, 快速启动效应功能, 构成抗感染免疫的早期防御网络<sup>[7-8]</sup>。

单核/巨噬细胞是 Mtb 感染的主要靶细胞, 也是抗 Mtb 免疫的第一道防线<sup>[9]</sup>。然而, HIV/Mtb 共感染导致单核/巨噬细胞受到系统性的破坏。一方面, HIV 感染直接削弱巨噬细胞的抗结核屏障; HIV 感染导致巨噬细胞及其表面的 C 型凝集素受体 (Macro-

phage galactose-type lectin, MGL) 表达显著降低, 从而削弱了其识别 Mtb 以启动抗结核防御的能力, 并且组织 MGL 水平与 HIV 病毒载量呈负相关<sup>[10-11]</sup>。同时, HIV 感染可显著抑制巨噬细胞的自噬, 从而为细胞内 Mtb 的存活和复制创造有利条件; 而 Mtb 的存在会进一步加剧 HIV 诱导的自噬抑制, 形成恶性循环并促进 Mtb 的增殖<sup>[12]</sup>。此外, 巨噬细胞和单核细胞的更新能力以及肺部猴免疫缺陷病毒 (Simian immunodeficiency virus, SIV)/HIV 感染的巨噬细胞浸润水平与 LTBI 重新激活为 ATB 密切相关, 是 SIV/HIV 与 Mtb 共感染者肺部病理进展的关键驱动因素<sup>[13]</sup>。另一方面, HIV/Mtb 共感染导致宿主体内微环境重塑。体外研究发现, Mtb 诱导的微环境加剧了人源 IL-10 极化的抗炎性巨噬 (M(IL-10)) 细胞的 HIV 感染。M(IL-10) 细胞在 SIV/Mtb 共感染猕猴或 HIV/Mtb 共感染患者中增加, 并通过 IL-10/STAT3 通路促进细胞间连接结构——隧道纳米管的形成, 从而促进 HIV 的产生及在细胞间的传播<sup>[14]</sup>。此外, HIV/Mtb 共感染导致单核细胞表型出现紊乱。研究表明, Mtb 或 HIV 单一感染者单核细胞表面 TLR2 表达升高, 而在 HIV/Mtb 共感染者中反而降低; 相比之下, 单核细胞 TLR4 及程序性死亡配体 1 (Programmed death ligand 1, PDL1) 表达显著升高, 并与疾病严重程度密切相关<sup>[15-17]</sup>。Tan 等<sup>[18]</sup> 研究发现, 与单一 HIV 或 Mtb 感染者相比, HIV/Mtb 共感染者肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 阳性 CD14<sup>+</sup> 单核细胞的百分比显著下降, 导致其招募炎症细胞至感染部位和诱导适应性免疫反应的能力明显减弱, 进一步证实了 HIV/Mtb 共感染状态下先天免疫功能的受损。

NK 细胞作为先天免疫的重要效应细胞, 通过直接的细胞毒作用和细胞因子分泌参与抗感染免疫。然而, Maseko 等<sup>[19]</sup> 发现 HIV/Mtb 共感染导致功能受损的 CD56-NK 细胞亚群异常扩增, 可能加速了 NK 细胞成熟障碍。在 HIV/Mtb 共感染者中, 外周血

CD56bright 细胞(以细胞因子分泌为主亚群)百分比与痰培养转阴时间呈正相关,而 CD56dimNK 细胞(细胞毒性亚群)上 NKp46 表达与肺部空洞形成风险呈负相关,这种 NK 细胞亚群的失衡,是共感染中 NK 细胞功能异质性的核心特征。同时,HIV 感染可导致体内 N-乙酰-L-丙氨酸水平升高,从而抑制 NK 细胞介导的抗 Mtb 免疫,揭示了代谢重编程在共感染免疫失衡中的桥梁作用<sup>[20]</sup>。然而,Peon 等<sup>[21]</sup>研究表明 HIV/Mtb 共感染者 NK 细胞过度激活,其高脱颗粒水平与共感染者严重并发症免疫重组炎症综合征(Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)的发生相关,可作为预测 IRIS 的高风险因素。

MAIT 细胞是一类进化保守的非传统 T 细胞亚群,可识别由高度保守的 MHC I 类相关蛋白(MHC class I-like antigen MR-1, MR1)呈递的细菌来源核黄素代谢产物,是 Mtb 感染早期的关键应答者,可迅速分泌  $\gamma$ -干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、IL-17 和 IL-22 等细胞因子,并介导细胞毒功能或直接抑制病毒复制<sup>[22-23]</sup>。例如,在小鼠模型中,肺部 MAIT 细胞在细菌感染早期阶段对促炎细胞因子的产生和 IFN- $\gamma$  分泌型 T 细胞的募集具有重要调控作用,而敲除 MR1 的小鼠(MR1<sup>-/-</sup>)在病原体控制方面表现出明显缺陷。但在 HIV/Mtb 共感染中,HIV 感染虽不影响 MAIT 细胞向 Mtb 感染部位的募集,却会导致 MAIT 细胞数量明显减少、功能严重受损<sup>[24]</sup>。此外,SIV/Mtb 共感染导致 MAIT 细胞表面耗竭标志物程序性细胞死亡蛋白 1(Programmed cell death protein 1, PD-1)和 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)表达增加,并降低了其分泌 TNF- $\alpha$  的能力,其功能受损可能会对结核病的长期遏制产生直接或间接的影响<sup>[24]</sup>。也有研究证明,持续抗原暴露诱导 PD-1 上调及趋化因子受体表达失调会限制细胞向感染部位迁移,从而促进 MAIT 细胞耗竭<sup>[25-26]</sup>。

1.2 适应性免疫应答缺陷 机体通过克隆选择形成的高度特异性适应性免疫是控制 Mtb 感染的核心,其中 CD4<sup>+</sup> T 细胞既是抗 Mtb 保护性免疫的关键效应细胞,也是 HIV 感染的主要宿主<sup>[3]</sup>。在单一 TB 感染中,Mtb 感染肺泡巨噬细胞诱导肉芽肿形成,CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞通过协调释放细胞因子,维持病灶局限化与组织损伤的动态平衡。然而,HIV 感染导致 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量进行性下降,CD4/CD8 比值倒置,显著削弱了机体免疫防御能力,增加 Mtb 等机会性感染风险<sup>[27-28]</sup>,推动 LTBI 重新激活为 ATB。值得注意的是,cART 和抗结核治疗虽然有效减少细菌和病毒负

担,改善肺部病理情况,但患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞仍然处于过度激活状态,导致细胞的耗竭水平增加及持续的炎症反应,进而破坏结核感染形成的肉芽肿结构,形成免疫损伤与感染加重的恶性循环<sup>[28-32]</sup>。Zhao 等<sup>[33]</sup> 的研究同样显示,与初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞相比,Mtb 特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞对 HIV 介导的耗竭更加敏感,从而导致感染部位抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞异常减少。这种易感性主要归因于 Mtb 感染诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞及其他免疫细胞亚群 CCR5 表达上调,增加 HIV 感染风险。与此同时,HIV 感染还会破坏 CD4<sup>+</sup> T 细胞的分化与功能极化。研究表明 HIV/Mtb 共感染者存在 Th1/Th2 细胞比例的明显失衡。与单一感染者相比,在合并 LTBI 或 ATB 的 HIV 感染者中,产生 IL-2 及 Th2 型细胞因子(IL-4/IL-5/IL-13)的 Mtb 特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例显著降低,Th1 细胞相对增加,阻碍了巨噬细胞活化、细胞增殖及维持肉芽肿的完整性,并且 IL-2 的降低与 PD-1 表达增加呈负相关<sup>[29]</sup>,提示 CD4<sup>+</sup> T 细胞存在早期耗竭特征。此外,HIV/Mtb 共感染者还表现出明显的 Th17 细胞数量减少及功能受损,其在体外 Mtb 抗原刺激后分泌 IL-17A、IL-17F 和 IL-21 等细胞因子的能力降低<sup>[29,34-35]</sup>,并呈现转录耗竭及核糖体应激特征。与之相反,人源化小鼠模型研究显示,HIV/Mtb 共感染小鼠的肺部 Th17 细胞数量增加,而 Th22 细胞则显著减少。Th17 细胞是脾脏中 HIV 的主要宿主和肺结核病肉芽肿中 HIV 复制的来源,该研究表明 HIV 可能优先靶向并利用 Th17 细胞促进病毒复制,同时削弱 Th22 免疫,从而破坏机体对 Mtb 的免疫控制<sup>[36-38]</sup>。

CD8<sup>+</sup> T 细胞是适应性免疫中执行细胞杀伤功能的核心效应细胞。Zhao 等<sup>[33]</sup> 发现 HIV/Mtb 共感染组 CD8<sup>+</sup> T 细胞中的 TNF- $\alpha$  和转化生长因子  $\beta$ (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号传导逐渐减弱<sup>[33]</sup>。并且,持续的 Mtb 和 HIV 感染驱使 CD8<sup>+</sup> T 细胞走向终末分化,初始和中央记忆细胞减少,效应记忆细胞明显增加,抑制性受体细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因-3(Lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域蛋白 3(T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing protein 3, TIM-3)和 PD-1 表达上调,最终导致 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能耗竭<sup>[39-40]</sup>。此外,CTL<sub>G</sub>NLY 和 CD8<sup>+</sup> T<sub>RACK1</sub>TIGIT 细胞亚群在共感染中显著富集<sup>[41]</sup>,进一步参与 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能紊乱的调控。同时,Foreman 等<sup>[42]</sup> 发现 SIV/Mtb 共感染猕猴肺部 CD4<sup>+</sup> T 细胞尽管被完全清除,仍能维持

LTBI 控制,这种防止 LTBI 重新激活的保护作用与 CD8<sup>+</sup> T 细胞增殖及杀伤功能增强、诱导性支气管相关淋巴组织持续存在相关。与之相反,进展为 ATB 的猕猴,其效应性 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量较低,且表现出 SIV 感染细胞增多、血管周围病变加重、细菌负荷高的特征。这种 CD4<sup>+</sup> T 细胞非依赖性的免疫控制机制提示 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的细胞免疫可成为阻止 LTBI 发展成 ATB 的关键补偿机制,为 HIV/Mtb 共感染的治疗提供了新的靶点方向。

B 细胞是体液免疫的核心组成部分,在抗感染免疫中发挥着关键作用<sup>[43]</sup>。研究显示,HIV/Mtb 共感染的猕猴体内 B 细胞滤泡的扩大可有效防止 LTBI 进展为 ATB<sup>[10]</sup>。此外,Mtb 感染与更广泛且强效的抗 HIV 中和抗体反应有关,提示 Mtb 可能有助于促进 B 细胞的生存和维持,从而促进抗 HIV 体液免疫<sup>[44]</sup>。而 Kusejko 等<sup>[45]</sup>通过血浆代谢组学发现,进展至 ATB 的 HIV 感染者血浆蛋白质组呈现出系统性炎症、B 细胞活化和免疫球蛋白产生增加的显著转变,提示 HIV 感染者 B 细胞激活和免疫球蛋白的产生是结核病进展的关键特征。与未感染 Mtb 的 HIV 感染者相比,无症状 Mtb 的 HIV 感染者产生的 IgG1 抗体对多种 HIV 表位的结合能力广泛下调,中和能力减弱。相反,进展为 ATB 的 HIV 感染者抗 HIV IgG3 水平升高,与经典 HIV 感染中 IgG3 早期升高后转为 IgG1 的特征相反,并可提前数年预测 ATB 的发生,有望作为 ATB 进展的早期预警标志物<sup>[46]</sup>。

1.3 免疫重建与过度炎症——结核免疫重组炎症综合征 (TB-IRIS) 尽管接受 cART 可以明显改善 HIV/Mtb 共感染者预后,是提高患者生存率的关键策略,但仍有部分患者在免疫功能快速重建后出现针对 Mtb 的过度炎症反应,即 TB-IRIS<sup>[47]</sup>。TB-IRIS 发生于约 18%~57% 的 HIV/Mtb 共感染者中,常见于外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数极低且在 ART 开始前 HIV 载量及 Mtb 负荷较高的患者<sup>[48-51]</sup>。其临床特征主要表现为,在接受 ART 4 周内,患者出现发热等全身性反应、原有结核病症状加重、Mtb 感染部位急性中性粒细胞炎性浸润增加或新病灶出现等<sup>[50]</sup>。TB-IRIS 的发生可能导致临床结局恶化,增加共感染者的发病率和死亡率,同时加重患者心理及经济负担。

TB-IRIS 的发生机制复杂,是先天免疫和适应性免疫应答协同紊乱的结果<sup>[52]</sup>。研究表明,对发生与未发生 TB-IRIS 的 HIV/Mtb 共感染者进行外周血转录组分析显示,在 TB-IRIS 患者中,I 型 IFN (IFN-I, 包括 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$ )、MYD88 和炎症小体依赖性先天免疫反应的表达显著上调<sup>[53]</sup>,提示先天免疫的失衡是

驱动 TB-IRIS 发生的关键因素之一。此外,HIV/Mtb 共感染者启动 ART 后,CD4<sup>+</sup> T 细胞异常活化,Th1/Th2 细胞及 Th17/Treg 细胞稳态失衡<sup>[54-55]</sup>,CD8<sup>+</sup> T 细胞主要呈现出耗竭特征,这种适应性免疫的失衡进一步促进了 TB-IRIS 的发生与发展。

目前尚无 TB-IRIS 诊断的特异性标志物,但已有多项研究表明,基线时 HIV 感染者体内较高的炎症生物标志物水平 (如 C 反应蛋白、D-二聚体、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、CXCL10、sCD14 等),与 TB-IRIS 发生风险密切相关<sup>[56-59]</sup>。此外,低血红蛋白水平亦被证实与 TB-IRIS 的发生独立相关<sup>[60-62]</sup>。因此,对 HIV/Mtb 共感染者进行密切的炎症标志物监测,及时干预异常炎症反应,是预防 TB-IRIS 发生的有效手段。

## 2 辅助治疗新策略——宿主定向疗法 (Host-directed therapy, HDT)

虽然 cART 将致命的 HIV 感染转化为可控的慢性疾病,有效恢复机体免疫功能,但无法完全消除 LTBI 重新激活的风险<sup>[63]</sup>。HIV/Mtb 共感染患者接受联合 cART 和抗结核病治疗依旧面临药物的不良反应叠加、治疗效果差等困难<sup>[64]</sup>,这凸显了开发辅助治疗策略的迫切需求。HDT,是一种以宿主免疫系统和生理过程为靶点的新型治疗策略,与传统直接针对病原体的抗感染治疗形成互补,其核心策略是干扰病原体复制或持续感染所需的宿主细胞因子,增强针对病原体的保护性免疫应答,减轻过度炎症反应,并在病理部位平衡免疫反应<sup>[65-66]</sup>。在 HIV/Mtb 共感染中,HDT 旨在恢复机体免疫功能,调节并逆转 HIV 引起的 T 细胞耗竭和炎症等免疫失调。目前研究较多的 HDT 策略包括细胞因子疗法、代谢检查点抑制剂疗法、免疫检查点抑制剂疗法等。

2.1 细胞因子疗法 细胞因子疗法通过靶向宿主针对病原体的关键细胞因子以增强 Mtb 特异性效应记忆 T 细胞反应,阻碍 Mtb 生长及防止 LTBI 重新激活,在 HIV/Mtb 共感染的辅助治疗中具有重要应用前景。在 HIV/Mtb 共感染中,细胞因子疗法主要聚焦于 IFN-I、TNF- $\alpha$  等,其通过增强宿主免疫功能,激活巨噬细胞活性,并调节炎症,实现对共感染的协同干预。

IFN-I 在 HIV 和 Mtb 感染中呈现典型的双重作用:早期可激活先天免疫应答发挥保护功能,但长期持续表达则导致免疫耗竭、IL-10 分泌增加及 T 细胞功能受损,从而促进疾病进展<sup>[67]</sup>。在 HIV/Mtb 共感染中,HIV 驱动的慢性 IFN-I 信号不仅损害宿主控制及清除 Mtb 的能力,还可通过抑制 IFN- $\gamma$  介导的抗菌应答加剧 Mtb 复制和肺部病理损伤<sup>[62,68]</sup>。因此,在共

感染早期阶段靶向 IFN-I 的宿主定向治疗,有望成为阻断 Mtb 进展和改善临床结局的关键策略。

TNF- $\alpha$  是 Mtb 感染中肉芽肿形成和巨噬细胞招募的关键介质,对维持抗 Mtb 免疫稳态具有重要意义,但过度产生会导致组织损伤并加剧 HIV/Mtb 共感染中的炎症反应。目前研究发现,抗 TNF- $\alpha$  疗法(如阿达木单抗、英夫利昔单抗)在 HIV 控制良好的患者中耐受性良好,可有效改善严重结核性脑膜炎和 TB-IRIS 的预后<sup>[69-70]</sup>。小分子 TNF- $\alpha$  抑制剂 LMP-420 亦显示出抑制 HIV-1 和 Mtb 复制的双重活性,为共感染的联合治疗提供了新方向<sup>[71]</sup>。另有研究表明,使用可溶性 TNF- $\alpha$  受体依那西普可通过阻断 TNF- $\alpha$  信号,破坏肉芽肿结构的完整性,增强抗生素对胞内 Mtb 的作用效率,限制肺部病理损伤的进展;同时,依那西普介导的 TNF- $\alpha$  阻断会增加 HIV 相关结核患者的 CD4<sup>+</sup> 细胞,有效改善患者免疫重建及预后<sup>[72]</sup>。然而,动物模型研究中证明过度抑制 TNF- $\alpha$  信号会削弱宿主的保护性免疫反应,进而加剧疾病严重程度<sup>[73]</sup>,提示 TNF- $\alpha$  靶向疗法的应用需严格把控时机与剂量。

**2.2 代谢检查点抑制剂疗法** HIV/Mtb 共感染可重塑宿主外周血单个核细胞的整体免疫代谢特征,表现为糖酵解作用增强,涉及葡萄糖、甘氨酸、谷氨酸、丙酮酸、乳酸等多种代谢物水平的异常升高<sup>[74-75]</sup>。同时,与单一 Mtb 感染相比,共感染状态下存在更为广泛的代谢紊乱,例如 3,4-二羟基苯甲酸、四氢吡喃、1-脱氧戊糖醇、3-磷酸甘油和  $\alpha$ -亚麻酸等代谢物水平的显著异常<sup>[4]</sup>,它们与持续的免疫激活、过度的炎症反应、机体抗氧化能力下降以及由此引发的肠道菌群失调密切相关。这种由共感染驱动的免疫代谢重构,为开发新型治疗策略提供了潜在的干预靶点。基于代谢检查点的 HDT,旨在通过调控糖酵解、氧化应激、线粒体功能及脂质代谢等关键代谢节点,纠正免疫细胞代谢失衡、减轻病理性炎症、恢复 T 细胞与巨噬细胞的抗菌抗病毒效应功能,降低 LTBI 重新激活风险。目前已有研究发现血浆吡哆胺 2,3-双加氧酶(Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是 HIV/Mtb 共感染的生物标志物,且利用 IDO 抑制剂可通过增强 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫应答以阻碍 Mtb 的发展<sup>[76-77]</sup>。未来,随着对共感染特异性代谢标志物功能的深入解析,开发能够精准调节这些代谢检查点的 HDT 药物,将为改善 HIV/Mtb 共感染患者的临床结局开辟新路径。

**2.3 免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibi-**

tors, ICI)疗法 在 HIV/Mtb 共感染中,多项研究已经证实持续的病原体暴露与慢性炎症共同驱动 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞高表达抑制性受体,进而导致 T 细胞耗竭,是免疫失调与潜伏感染难以控制的重要原因<sup>[39,78-80]</sup>。ICI 疗法的核心机制是通过阻断 PD-1、TIGIT、CTLA-4 及 LAG-3 等免疫抑制性受体的信号传导,逆转 T 细胞功能耗竭、恢复抗原特异性免疫应答<sup>[65]</sup>。其可通过恢复 T 细胞的细胞因子分泌与杀伤能力,增强机体对 Mtb 的清除能力,同时可能降低与 HIV 储存库维持相关的免疫抑制信号。然而,ICI 的应用仍面临着自身免疫相关不良反应、LTBI 重新激活等风险,其应用仍局限于早期临床试验阶段<sup>[81-82]</sup>。

### 3 小结与展望

cART 的临床应用已显著降低了 HIV 感染者 ATB 的发生率,并改善了共感染者的临床结局。然而,cART 治疗并未完全恢复 T 细胞免疫,也无法彻底消除 LTBI 重新激活的风险。由于 HIV/Mtb 共感染导致的复杂病理机制及并发 TB-IRIS 风险增高,使得持续深入研究两种病原体在特殊情况下的相互作用机制并识别潜在治疗靶点十分必要。此外,HDT 通过修复 cART 无法纠正的免疫缺陷、控制慢性免疫激活和潜伏感染,有望成为现有抗结核和抗病毒治疗的重要补充,最终改善结核病预后并促进 HIV 功能性治愈。然而,HDT 的应用仍面临诸多挑战:目前 HDT 的治疗方案缺乏统一标准,不同治疗策略的疗效存在明显个体差异,部分患者对 HDT 应答不佳,难以实现预期治疗效果;同时,HDT 与 cART、抗结核药物联合使用时的最佳给药时机、剂量搭配尚未明确,可能增加药物相互作用的风险,甚至加重患者机体负担;此外,HDT 相关不良反应的监测与防控体系不完善,部分干预措施可能诱发过度免疫反应,增加 TB-IRIS 的发生风险,进而影响患者临床结局。基于此,未来的研究方向包括合理应用单细胞测序、多重细胞因子检测、全基因组测序等技术分层评估 HIV 感染者中 ATB 发生风险,构建 HIV/Mtb 共感染的精准防控体系,并指导系统性筛查或预防性治疗策略的优化应用;识别新的 HDT 的靶向标志物,以降低 TB-IRIS 发生风险、达到更优的治疗效果等。

### 【参考文献】

- [1] KRAEF C, ROEN A, PODLEKAREVA D, *et al.* Incident tuberculosis in people with HIV across Europe from 2012 to 2022: incidence rates, risk factors and regional differences in a multi-centre cohort study[J]. Eur Respir J, 2025, 65(6). DOI:10.1183/13993003.01904-2024.

- [2] WU H X, ZHU L Y, BAO R A, *et al.* Global prevalence of HIV and Mycobacterium tuberculosis co-infection: a systematic review and meta-analysis of 371 included articles [J]. *Public Health*, 2025, 249: 106034.
- [3] BUCŞAN A N, CHATTERJEE A, SINGH D K, *et al.* Mechanisms of reactivation of latent tuberculosis infection due to SIV coinfection [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5254-5260.
- [4] HERBERT C, LUIES L, LOOTS D T, *et al.* The metabolic consequences of HIV/TB co-infection [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 536.
- [5] KRAEF C, KIRK O. Mycobacterium tuberculosis in HIV co-infection: a growing concern in Europe? [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2026, 21(2): 166-171.
- [6] 李黎, 师艳艳, 杨博逸. T 细胞免疫与 HIV/TB 共感染的研究进展 [J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(6): 878-881.
- [7] KAWAI T, IKEGAWA M, ORI D, *et al.* Decoding Toll-like receptors: recent insights and perspectives in innate immunity [J]. *Immunity*, 2024, 57(4): 649-673.
- [8] SHI Y T, SU J M, CHEN R F, *et al.* The role of innate immunity in natural elite controllers of HIV-1 infection [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 780922.
- [9] LI J, WANG Y M, HE L, *et al.* Host-directed therapeutic targets in macrophages and their ligands against mycobacteria tuberculosis [J]. *Infect Immun*, 2025, 93(10): e00063-e00025.
- [10] BROWNING S E, BHARAJ P, FAN X Z, *et al.* MGL/CLEC10A is an important C-type lectin receptor activated in the innate immune response to Mycobacterium tuberculosis and is suppressed in people with HIV [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1597281.
- [11] VAN VLIET S J, SAELAND E, VAN KOOYK Y. Sweet preferences of MGL: carbohydrate specificity and function [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(2): 83-90.
- [12] ZHOU X F, ZHANG S, OU M, *et al.* Berbamine promotes autophagy and GPX4 expression through inducing abundant ROS to restrict HIV-1 and Mtb coinfection in macrophages [J]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117(7): qiaf095.
- [13] KURODA M J, SUGIMOTO C, CAI Y H, *et al.* High turnover of tissue macrophages contributes to tuberculosis reactivation in Simian immunodeficiency virus-infected Rhesus Macaques [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(12): 1865-1874.
- [14] SOURIANT S, BALBOA L, DUPONT M, *et al.* Tuberculosis exacerbates HIV-1 infection through IL-10/STAT3-dependent tunneling nanotube formation in macrophages [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(13): 3586-3599. e7.
- [15] TAMENE W, WASSIE L, MARCONI V C, *et al.* Protein expression of TLR2, TLR4, and TLR9 on monocytes in TB, HIV, and TB/HIV [J]. *J Immunol Res*, 2024, 2024: 9399524.
- [16] KAUSHIK G, VASHISHTHA R. Messenger RNA expression of toll-like receptors (TLR2, TLR4, and TLR9) in HIV-1 infected patients with and without tuberculosis co-infection [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2022, 11(3): 293-298.
- [17] TAMENE W, ABEBE M, WASSIE L, *et al.* PDL1 expression on monocytes is associated with plasma cytokines in Tuberculosis and HIV [J]. *PLoS One*, 2021, 16(10): e0258122.
- [18] TAN Y T, GUO W, ZHU Q, *et al.* Characterization of peripheral cytokine-secreting cells responses in HIV/TB co-infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1162420.
- [19] MASEKO T G, RAMBARAN S, NGUBANE S, *et al.* NK cell phenotypic profile during active TB in people living with HIV-evolution during TB treatment and implications for bacterial clearance and disease severity [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11726.
- [20] YANG B J, MUKHERJEE T, RADHAKRISHNAN R, *et al.* HIV-differentiated metabolite N-acetyl-L-alanine dysregulates human natural killer cell responses to Mycobacterium tuberculosis infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7267.
- [21] PEAN P, NERRIENET E, MADEC Y, *et al.* Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients with tuberculosis [J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3315-3320.
- [22] LAL K G, KIM D, COSTANZO M C, *et al.* Dynamic MAIT cell response with progressively enhanced innateness during acute HIV-1 infection [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 272.
- [23] LEEANSYAH E, SVÅRD J, DIAS J, *et al.* Arming of MAIT cell cytolytic antimicrobial activity is induced by IL-7 and defective in HIV-1 infection [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(8): e1005072.
- [24] ELLIS A L, BALGEMAN A J, LARSON E C, *et al.* MAIT cells are functionally impaired in a Mauritian Cynomolgus macaque model of SIV and Mtb co-infection [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(5): e1008585.
- [25] KAUFFMAN K D, SALLIN M A, HOFT S G, *et al.* Limited pulmonary mucosal-associated invariant T cell accumulation and activation during Mycobacterium tuberculosis infection in Rhesus Macaques [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(12): e00431-e00418.
- [26] SAEIDI A, TIEN TIEN V L, AL-BATRAN R, *et al.* Attrition of TCR Va7.2+ CD161++ MAIT cells in HIV-tuberculosis co-infection is associated with elevated levels of PD-1 expression [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124659.
- [27] SHARAN R, BUCŞAN A N, GANATRA S, *et al.* Chronic immune activation in TB/HIV co-infection [J]. *Trends Microbiol*, 2020, 28(8): 619-632.
- [28] HUANG S Y, LIU M Y, ZHANG H, *et al.* HIV-MTB co-infection reduces CD4+ T cells and affects granuloma integrity [J]. *Viruses*, 2024, 16(8): 1335.
- [29] AMELIO P, PORTEVIN D, HELLA J, *et al.* HIV infection functionally impairs Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 and CD8 T-cell responses [J]. *J Virol*, 2019, 93(5): e01728-e01718.
- [30] FOREMAN T W, NELSON C E, KAUFFMAN K D, *et al.* CD4 T cells are rapidly depleted from tuberculosis granulomas following acute SIV co-infection [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(9): 110896.
- [31] BOHÓRQUEZ J A, JAGANNATH C, XU H B, *et al.* T cell responses during human immunodeficiency virus/Mycobacterium tuberculosis coinfection [J]. *Vaccines*, 2024, 12(8): 901.

- [32] SHARAN R, ZOU Y, SINGH B, *et al.* Concurrent TB and HIV therapies control TB reactivation during co-infection but not chronic immune activation[J]. *Nat Commun*, 2025, 17(1): 499.
- [33] ZHAO Z H, HUANG S Y, HUANG W, *et al.* Single-cell transcriptomics reveals pathogen interactions and T cell reprogramming in HIV and Mycobacterium tuberculosis co-infection[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1680538.
- [34] MURRAY L W, SATTI I, MEYEROWITZ J, *et al.* Human immunodeficiency virus infection impairs Th1 and Th17 Mycobacterium tuberculosis-specific T-cell responses[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(11): 1782-1792.
- [35] 地拉热·海肉拉, 李黎. HIV-TB 共感染患者 Th17/Treg 免疫轴及免疫相关因子表达水平的研究[J]. *医学信息*, 2025, 38(2): 97-102.
- [36] MARTINEZ-MARTINEZ Y B, HUANTE M B, NAQVI K F, *et al.* HIV impairs and exploits pulmonary Th17 and Th22 cell-mediated immune responses to Mycobacterium tuberculosis[J]. *PLoS Pathog*, 2026, 22(1): e1013897.
- [37] MAKATSA M S, OMONDI F M A, BUNJUN R, *et al.* Characterization of Mycobacterium tuberculosis-specific Th22 cells and the effect of tuberculosis disease and HIV coinfection[J]. *J Immunol*, 2022, 209(3): 446-455.
- [38] BUNJUN R, OMONDI F M A, MAKATSA M S, *et al.* Th22 cells are a major contributor to the mycobacterial CD4<sup>+</sup> T cell response and are depleted during HIV infection[J]. *J Immunol*, 2021, 207(5): 1239-1249.
- [39] SHARMA K, SHARMA A, ARORA S K. Mycobacterium tuberculosis modulates the expansion of terminally exhausted CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells in individuals with HIV-TB co-infection[J]. *Pathogens*, 2025, 14(8): 802.
- [40] TIBÚRCIO R, NARENDRAN G, BARRETO-DUARTE B, *et al.* Frequency of CXCR3(+) CD8<sup>+</sup> T-lymphocyte subsets in peripheral blood is associated with the risk of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome development in advanced HIV disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 873985.
- [41] GAO J M, HUANG X Z, ZHU Q D, *et al.* Mtb/HIV co-infection immune microenvironment subpopulations heterogeneity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 1): 113341.
- [42] FOREMAN T W, MEHRA S, LOBATO D N, *et al.* CD4<sup>+</sup> T-cell-independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(38): E5636-E5644.
- [43] FALITI C E, VAN T T P, ANAM F A, *et al.* Disease-associated B cells and immune endotypes shape adaptive immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in human SLE[J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(1): 131-145.
- [44] ADEOYE B, NAKIYINGI L, MOREAU Y, *et al.* Mycobacterium tuberculosis disease associates with higher HIV-1-specific antibody responses[J]. *iScience*, 2023, 26(5): 106631.
- [45] KUSEJKO K, AREFIAN M, DUROUX D, *et al.* Inflammation and B cell activation define a plasma proteome signature predicting tuberculosis in people with HIV[J]. *mBio*, 2025, 16(10): e01585-e01525.
- [46] ZEEB M, KUSEJKO K, HARTNACK S, *et al.* Infection with Mycobacterium tuberculosis alters the antibody response to HIV-1[J]. *PLoS Pathog*, 2025, 21(8): e1013350.
- [47] GETENEH A, ANDUALEM H, BELAY D M, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome, a controversial burden in the East African context: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med*, 2023, 10: 1192086.
- [48] BELL L C K, BREEN R, MILLER R F, *et al.* Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 32: 39-45.
- [49] BELL L C K, NOURSADEGHI M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(2): 80-90.
- [50] TOH M R, TAN S S X, ANGELA T, *et al.* Diagnostic dilemma of a new endobronchial lesion in a patient on anti-tuberculosis regimen: unveiling tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 25(1): 648.
- [51] YANG H H, LIU Q, WU Y S, *et al.* Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in initiating ART among HIV-Infected patients in China-risk factors and management[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 5.
- [52] MBANDI S K, PAINTER H, PENN-NICHOLSON A, *et al.* Host transcriptomic signatures of tuberculosis can predict immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients[J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(7): 1112-1119.
- [53] LAI R P J, MEINTJES G, WILKINSON K A, *et al.* HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8451.
- [54] WEN L, SHI L, WAN S S, *et al.* Changes in the balance of Th17/Treg cells and oxidative stress markers in patients with HIV-associated pulmonary tuberculosis who develop IRIS[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6): 271.
- [55] MOSEKI R M, BARBER D L, DU BRUYN E, *et al.* Phenotypic profile of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T-cell responses in people with advanced human immunodeficiency virus who develop tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 10(1): ofac546.
- [56] MUSSELWHITE L W, ANDRADE B B, ELLENBERG S S, *et al.* Vitamin D, D-dimer, interferon  $\gamma$ , and sCD14 levels are independently associated with immune reconstitution inflammatory syndrome: a prospective, international study[J]. *EBioMedicine*, 2016, 4: 115-123.
- [57] BOULWARE D R, HULLSIEK K H, PURONEN C E, *et al.* Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death[J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(11): 1637-1646.
- [58] RICHAUD C, GHOSN J, AMAZZOUGH K, *et al.* Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for steroid-dependent

- TB-IRIS in AIDS[J]. *AIDS*, 2015, 29(9): 1117-1119.
- [59] GAO Y, JI W J, CHEN Q Y. The diagnostic significance of the C-reactive protein (CRP) in HIV/TB coinfection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Antivir Ther*, 2025, 30(3): 13596535251345870.
- [60] HACHISU Y, KOGA Y, KASAMA S, *et al*. Treatment with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, history of allergy, and hypercalcemia are risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-negative pulmonary tuberculosis patients[J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1): 96.
- [61] ARA JO-PEREIRA M, SHEIKH V, SERETI I, *et al*. Association between severe anaemia and inflammation, risk of IRIS and death in persons with HIV: a multinational cohort study[J]. *EBioMedicine*, 2022, 85: 104309.
- [62] ROCCO J M, LAIDLAW E, GALINDO F, *et al*. Severe mycobacterial immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in advanced human immunodeficiency virus (HIV) has features of hemophagocytic lymphohistiocytosis and requires prolonged immune suppression [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): e561-e570.
- [63] SHANG W, BRUNO T F. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome presenting as extrapulmonary tuberculosis in a patient with HIV[J]. *Cureus*, 2026, 18(1): e100745.
- [64] 蒙志好, 吕建楠. HIV/AIDS 患者合并结核分枝杆菌感染综合治疗进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(1): 94-97.
- [65] KAUFMANN S H E, DORHOI A, HOTCHKISS R S, *et al*. Host-directed therapies for bacterial and viral infections[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(1): 35-56.
- [66] MEHTA K, SPAINK H P, OTTENHOFF T H M, *et al*. Host-directed therapies for tuberculosis: quantitative systems pharmacology approaches[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(4): 293-304.
- [67] ANES E, AZEVEDO-PEREIRA J M, PIRES D. Role of type I interferons during *Mycobacterium tuberculosis* and HIV infections[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(7): 848.
- [68] TANG X, ZHANG S, PENG Q, *et al*. Sustained IFN-I stimulation impairs MAIT cell responses to bacteria by inducing IL-10 during chronic HIV-1 infection[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(8): eaaz0374.
- [69] ARMANGE L, LACROIX A, PETITGAS P, *et al*. The use of TNF- $\alpha$  antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2023, 42(4): 413-422.
- [70] BES-BERLANDIER H, GARZARO M, ROUZAUD C, *et al*. Successful rescue TNF- $\alpha$  blocking for *Mycobacterium genavense*-Related immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report[J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e29341.
- [71] HARAGUCHI S, DAY N K, KAMCHAISATIAN W, *et al*. LMP-420, a small-molecule inhibitor of TNF- $\alpha$ , reduces replication of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* in human cells[J]. *AIDS Res Ther*, 2006, 3: 8.
- [72] MUÑOZ-OCA J E, VILLARREAL MORALES M L, NIEVES-RODRIGUEZ A, *et al*. Concomitant disseminated histoplasmosis and disseminated tuberculosis after tumor necrosis factor inhibitor treatment: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 70.
- [73] ZHANG Z, FAN W, YANG G, *et al*. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(3): e012567.
- [74] AYRGA S, KOORSEN G. Metabolic reprogramming in HIV+ CD4<sup>+</sup> T-cells: implications for immune dysfunction and therapeutic targets in *M. tuberculosis* co-infection[J]. *Metabolites*, 2025, 15(5): 285.
- [75] AHUMADA PRADO S P, MASON S, WOOD R, *et al*. Uncovering metabolic shifts: an H-NMR study on the dual influence of HIV/TB coinfection and ART [J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 26(1): 77.
- [76] ADU-GYAMFI C G, SNYMAN T, HOFFMANN C J, *et al*. Plasma indoleamine 2, 3-dioxygenase, a biomarker for tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(8): 1356-1363.
- [77] SINGH B, SHARAN R, RAVICHANDRAN G, *et al*. Indoleamine-2, 3-dioxygenase inhibition improves immunity and is safe for concurrent use with cART during Mtb/SIV coinfection [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(15): e179317.
- [78] SINGH S K, LARSSON M, SCHÖN T, *et al*. HIV interferes with the dendritic cell-T cell axis of macrophage activation by shifting *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells into a dysfunctional phenotype [J]. *J Immunol*, 2019, 202(3): 816-826.
- [79] BARHAM M S, ABRAHAMS D A, KHAYUMBI J, *et al*. HIV infection is associated with downregulation of BTLA expression on *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells in active tuberculosis disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1983.
- [80] SUAREZ G V, ANGERAMI M T, VECCHIONE M B, *et al*. HIV-TB coinfection impairs CD8<sup>+</sup> T-cell differentiation and function while dehydroepiandrosterone improves cytotoxic anti-tubercular immune responses[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(9): 2529-2541.
- [81] PAVAN KUMAR N, RAJAMARIYAM M, NANCY A, *et al*. Acute-phase proteins as biomarkers of inflammation in HIV patients with latent tuberculosis: a prospective study[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1551775.
- [82] RUIZ-DE LA CRUZ M L, SALINAS-CARMONA M C. The immune exhaustion paradox: activated functionality during chronic bacterial infections[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2024, 18(12): 1824-1836.

(收稿日期: 2026-02-27; 编辑: 张翰林)