

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20262782

· 综述 ·

## 结核分枝杆菌感染对 T 细胞活化影响的研究进展

蔡华彬<sup>1,2</sup>, 宫照乾<sup>1,2</sup>, 张佳雪<sup>1,2</sup>, 刘 莉<sup>1,2</sup>, 邓光存<sup>1,2</sup>, 吴晓玲<sup>1,2</sup>

(1. 宁夏大学生命科学学院, 宁夏 银川 750021; 2. 宁夏大学西部特色生物资源保护与利用教育部重点实验室, 宁夏 银川 750021)

[摘要] 结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(Mtb)感染引起的一种人兽共患传染病。Mtb 入侵宿主之后, 先天免疫细胞如巨噬细胞通过处理和呈递 Mtb 的抗原给 T 细胞, 从而激活 T 细胞并启动宿主适应性免疫应答。T 细胞在抵抗 Mtb 感染的过程中发挥着重要作用, 不仅可以分泌多种细胞因子以增强宿主的免疫反应, 还能直接杀伤被 Mtb 感染的靶细胞, 从而抑制 Mtb 的存活。然而, Mtb 也可通过干扰 T 细胞活化进程逃避宿主免疫清除, 导致持续性感染。本文系统阐述 T 细胞来源、亚群及活化机制, 梳理 Mtb 促进 T 细胞活化的主要因素, 详细介绍 Mtb 通过抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化实现免疫逃逸的机制, 并总结展望 T 细胞活化在抵抗 Mtb 感染方面的重要作用, 以为深入探讨 T 细胞活化在 Mtb 感染过程中的作用及机制提供新视角。

[关键词] T 细胞活化; 结核分枝杆菌; 结核病

[中图分类号] R181.3<sup>+</sup>2

## Research progress on the impact of *Mycobacterium tuberculosis* infection on T cell activation

CAI Huabin<sup>1,2</sup>, GONG Zhaoqian<sup>1,2</sup>, ZHANG Jiaxue<sup>1,2</sup>, LIU Li<sup>1,2</sup>, DENG Guangcun<sup>1,2</sup>, WU Xiaoling<sup>1,2</sup> (1. School of Life Sciences, Ningxia University, Yinchuan 750021, China; 2. Key Lab of Ministry of Education for Protection and Utilization of Special Biological Resources in Western China, Ningxia University, Yinchuan 750021, China)

[Abstract] Tuberculosis (TB) is a zoonotic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection. After Mtb invades the host, innate immune cells such as macrophages activate T cells and trigger the host's adaptive immune response through processing and presenting the antigens of Mtb to T cells. T cells play important roles in fighting against Mtb infection, which not only can secrete a variety of cytokines to enhance the immune response of the host, but also directly kill the target cells infected by Mtb, thereby inhibiting the survival of Mtb. However, Mtb can also evade host immune clearance by interfering the activation process of T cells, leading to persistent infection of host. This paper systematically elucidates the sources, subgroups, and activation mechanisms of T cells, summarizes the main factors by which Mtb promotes T cell activation, provides detailed introduction of how Mtb achieves immune evasion by inhibiting the activation of CD4<sup>+</sup> T and CD8<sup>+</sup> T cells, summarizes and envisions the important role of T cell activation in resisting Mtb infection, aiming to offer new perspective for a deeper exploration of the role and mechanisms of T cell activation in the process of Mtb infection.

[Key words] T cell activation; *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染引起的一种慢性传染病, 是全球公共卫生安全领域的重大威胁之一。据世界卫生组织(WHO)发布的《2024 年

[收稿日期] 2025-10-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(32460172, 32160162); 宁夏自然科学基金项目(2023AAC02015); 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2023BEG03053)

[作者简介] 蔡华彬(2001-), 男(汉族), 广西壮族自治区北流市人, 硕士研究生在读, 主要从事病原生物学与宿主免疫相关研究。

[通信作者] 吴晓玲 E-mail: wuxiaol@nxu.edu.cn

全球结核病报告》<sup>[1]</sup>显示, TB 是导致人类死亡的首要单一传染病, 2023 年全球约有 1 080 万新发 TB 患者, 其中死亡人数约为 125 万。Mtb 作为 TB 的唯一致病菌, 进入人体后, 先天免疫细胞如巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)会通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别 Mtb 的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 进而启动炎症反应和吞噬作用<sup>[2]</sup>, 以抑制 Mtb 的存活。此外, 先天免疫细胞还会分泌细胞因子, 进一步激活其他免疫细胞并引导适应性免疫<sup>[3-4]</sup>。

适应性免疫又称获得性免疫, 在控制 Mtb 感染中发挥重要作用。T 细胞作为适应性免疫系统中的关键细胞, 主要负责调节和参与适应性免疫应答。宿主感染 Mtb 后, 抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)会处理并呈递 Mtb 的抗原, 激活 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞。其中, CD4<sup>+</sup> T 细胞通过分泌干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )等细胞因子激活巨噬细胞, 增强其清除 Mtb 的能力<sup>[5]</sup>; 而 CD8<sup>+</sup> T 细胞则通过直接杀伤被 Mtb 感染的靶细胞以清除病原体<sup>[6]</sup>。然而, Mtb 能够通过多种机制抑制 T 细胞功能, 使其无法有效抵抗感染<sup>[7-8]</sup>。例如, Mtb 通过分泌蛋白干扰 DCs 的功能, 抑制其抗原呈递能力, 从而削弱 T 细胞的激活和效应功能<sup>[9]</sup>。综上所述, T 细胞在宿主抵抗 Mtb 感染中至关重要, 而 Mtb 也可通过调控 T 细胞活化逃避宿主的免疫杀伤, 实现免疫逃逸。本文旨在综述 Mtb 调控 T 细胞活化的相关研究, 为后续研究提供理论参考。

## 1 T 细胞概述

1.1 T 细胞来源 T 细胞广泛分布于机体的多个组织和器官。其起源于骨髓祖细胞, 这些细胞迁移至胸腺后逐渐发育成熟并经历选择, 最终被输出到外周免疫器官<sup>[10]</sup>。胸腺是 T 细胞发育的主要部位, 发育过程主要包括: 缺乏 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 共受体的祖细胞经历 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)重排, 产生 CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 双阳性(double positive, DP)胸腺细胞; 随后, DP 细胞经过选择, 产生 CD4<sup>+</sup> 或 CD8<sup>+</sup> 单阳性(single positive, SP)胸腺细胞; 最终以 CD45RA + CCR7 + 表型的幼稚 T 细胞形式出现在外周免疫器官中<sup>[10]</sup>。

1.2 T 细胞的亚群与功能 T 细胞在机体生命过程中发挥核心免疫调节作用, 负责协调针对病原体、

肿瘤细胞等多种抗原的适应性免疫应答<sup>[10]</sup>。T 细胞由功能各异的亚群构成, 主要包括: 可识别新抗原并启动初次免疫应答的初始 T 细胞, 由抗原激活后形成并维持长期免疫记忆的记忆 T 细胞, 具有免疫抑制功能、维持自身耐受的调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)<sup>[10]</sup>。从表型与功能角度, T 细胞可根据表面分化簇(cluster of differentiation, CD)分子的表达分为两类: CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞。

CD4<sup>+</sup> T 细胞, 也称辅助性 T 细胞(helper T cell, Th), 在免疫应答中发挥重要调节作用。其能分化为多种功能的亚群, 并通过分泌细胞因子激活和调控其他免疫细胞功能。根据其分泌的细胞因子和免疫调节功能, 可进一步分为 Th1、Th2、Th9、Th17 等不同亚群。机体初次感染后, 部分 T 细胞分化为记忆 T 细胞(memory T cell, Tm), 当这些细胞再次遭遇相同病原体时会迅速启动高效免疫应答<sup>[11-12]</sup>。

CD8<sup>+</sup> T 细胞, 又称细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL), 在抵御细胞内病原体感染和抗肿瘤免疫中发挥重要作用<sup>[13-14]</sup>。初始 CD8<sup>+</sup> T 细胞在识别抗原后迅速活化并大量扩增, 分化为效应 CD8<sup>+</sup> T 细胞和记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞<sup>[15]</sup>。其中, 效应 CD8<sup>+</sup> T 细胞主要通过两种机制介导靶细胞清除: 一是分泌穿孔素和颗粒酶, 穿孔素在靶细胞膜上形成孔道, 使颗粒酶进入胞内并激活 Caspase 级联反应, 从而诱发靶细胞凋亡<sup>[16-18]</sup>; 二是通过分泌细胞因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 IFN- $\gamma$ , 抑制病毒复制并增强抗原呈递效率, 进一步协调免疫应答<sup>[19]</sup>。

1.3 T 细胞活化机制 T 细胞活化是其发挥免疫效应功能的必要前提。其机制如图 1 所示。APC(如巨噬细胞)通过吞噬作用摄取病原体, 并将抗原蛋白加工为短肽。这些抗原肽与主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子结合后, 呈现在 APC 表面。T 细胞通过其表面 TCR 识别抗原肽-MHC 复合物, 产生 T 细胞活化的“第一信号”<sup>[20]</sup>。其中, MHC-I 类分子主要激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 而 MHC-II 类分子则主要激活 CD4<sup>+</sup> T 细胞<sup>[21]</sup>。在接收第一信号后, T 细胞的完全活化还需“第二信号”, 即共刺激信号。该信号由 APC 表面的共刺激分子 CD80/CD86 与 T 细胞表面的共刺激分子 CD28 结合提供, 对 T 细胞充分激活及后续功能发挥至关重要<sup>[22]</sup>。接收双信号后, T 细胞进入完全活化状态, 进而增殖、分化为效应 T 细胞, 并通过分泌细胞因子等机制执行免疫应答功能。

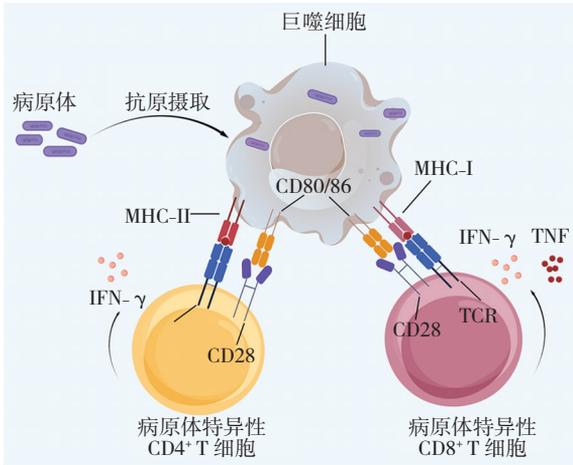


图 1 T 细胞活化机制(使用 BioGDP.com<sup>[23]</sup> 制图)

为了防止 T 细胞过度活化,机体进化出精细的负反馈调节机制,通过多种分子途径调控 T 细胞活化强度,从而维持免疫稳态并防止自身免疫反应发生。在众多调控分子中,CTLA-4 和 PD-1 作为关键的共抑制分子发挥重要作用。CTLA-4 是 CD28 的功能性拮抗受体,能以更高的亲和力竞争性结合共刺激分子 CD80/CD86。初始 T 细胞主要表达 CD28 而几乎不表达 CTLA-4,这种差异化表达模式具有重要的生理意义。T 细胞被激活后,其表面会迅速上调 CTLA-4 的表达,这一动态变化构成防止 T 细胞过度活化的分子开关<sup>[24]</sup>。

## 2 Mtb 感染对 T 细胞活化的双重作用

### 2.1 Mtb 感染促进 T 细胞活化

宿主感染 Mtb 后,会引发一系列复杂的免疫应答,其中,T 细胞活化在适应性免疫中发挥重要作用。在此过程中,APCs,尤其是 DC 和巨噬细胞,承担着重要的抗原处理与呈递职能。这些专职 APCs 通过 PRRs 介导吞噬作用摄取病原体,进而启动精细的抗原加工途径;内化的 Mtb 抗原在细胞内经蛋白酶体降解为短肽,并与 MHC-I/II 类分子结合形成复合物<sup>[25]</sup>。这一抗原识别机制不仅为 T 细胞活化提供第一信号,也为后续免疫效应细胞的定向分化与功能执行奠定了分子基础<sup>[26]</sup>。此外,APCs 通过上调共刺激分子的表达,为 T 细胞提供第二信号,从而保障 T 细胞完全活化<sup>[25]</sup>。因此,研究 Mtb 感染影响 T 细胞活化机制时,需综合考虑多层次的因素,既包括病原体特有的分子特征(如 Mtb 细胞壁组分与分泌蛋白),也涉及宿主免疫应答的关键特性(如细胞因子及共

刺激分子表达)。本部分旨在详细阐述 Mtb 感染促进 T 细胞活化的主要因素。

#### 2.1.1 Mtb 抗原刺激 T 细胞活化

Mtb 自身抗原成分是调控 T 细胞活化的重要因素之一。作为典型的胞内病原体,Mtb 不同性质的抗原能够以差异化的方式刺激 T 细胞,引起不同类型的免疫应答。Mtb 的细胞壁成分可与宿主的免疫受体结合,不仅启动 APCs 的吞噬过程,还可介导特定宿主细胞反应。这些反应通过差异激活促炎或抗炎信号通路,调控后续 T 细胞的活化状态<sup>[27]</sup>。除细胞壁成分外,Mtb 的某些蛋白成分也显著影响 T 细胞应答。研究<sup>[28]</sup>表明,Mtb 蛋白 Rv1509 能增强宿主 Th1 型免疫反应,显著提升 IFN- $\gamma$ 、白细胞介素(IL)-6 及 IL-1 $\beta$  等促炎因子的分泌水平。

#### 2.1.2 APCs 调节 T 细胞活化进程

在宿主抵抗 Mtb 感染的过程中,APCs,特别是巨噬细胞和 DC,构成抵御病原体的第一道防线,并在激活 T 细胞免疫应答中发挥重要作用。这些 APCs 通过 MHC-I/II 类分子呈递抗原,并分泌多种细胞因子,共同指导 T 细胞的分化与功能调控<sup>[20-21]</sup>。MHC 基因在免疫应答调控中发挥重要作用,其高度多态性是影响个体对 TB 易感性的重要遗传因素<sup>[29]</sup>。研究<sup>[21, 29]</sup>表明,MHC 基因通过多种机制参与 TB 发病过程,包括抗原呈递的效率与特异性、T 细胞活化状态的精细平衡以及整体免疫调节功能等。具体而言,MHC-II 类基因的多态性直接影响 CD4<sup>+</sup> T 细胞的激活程度。所以,等位基因(如 HLA-DRB115)能引起过度抑制性免疫应答,削弱 Th1 型反应,从而增加机体对 TB 的易感性;而其它等位基因(如 HLA-DRB104)则促进有效且适度的 T 细胞活化,增强抗结核免疫保护作用<sup>[21, 29]</sup>。以上遗传差异通过调控抗原肽的识别、TCR 信号传导及免疫突触形成等分子机制,最终影响机体对 Mtb 的清除能力。因此,巨噬细胞作为 Mtb 感染的主要靶细胞,其抗原呈递功能对启动宿主抗 Mtb 免疫应答尤为关键。如图 2A 所示,经过 Mtb 蛋白 Rv1509 处理的巨噬细胞,不仅上调 MHC-I、MHC-II 等的表达,还会增强分泌炎症因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-12)的能力。该蛋白还能提高小鼠脾脏中分泌 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的比例<sup>[28]</sup>,见图 2B。此外,Mtb 分泌蛋白 RipA(Rv1477)可通过激活 TLR4 信号通路刺激巨噬细胞,促进其产生 IL-6、IL-12 等促炎因子,并同时增强抗原呈递分子 MHC-II 以及共刺激分子的表达<sup>[30]</sup>。上述结果提

示, Mtb 蛋白可能通过推动巨噬细胞向 M1 型极化, 进而促进 T 细胞建立 Th1 型细胞免疫反应。

尽管巨噬细胞被认为是 Mtb 的主要细胞内寄生场所, 但宿主启动初始 T 细胞应答主要依赖 DC 的激活<sup>[31]</sup>。已有研究<sup>[32]</sup>证实, Mtb 热休克蛋白 HSP70 的辅助因子 GrpE 能够与 DC 相互作用, 显著上调其表面共刺激分子和抗原呈递分子的表达, 并促进细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12p70 的分泌, 从而推动 DC 成熟。成熟的 DC 诱导初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th1 方向极化, 并促进其产生 IFN- $\gamma$ 、IL-2 等效应因子。还有研究<sup>[28]</sup>显示, 经 Mtb 蛋白 Rv1509 处理的 DC 中, 激活标志物如 MHC-II、CD80 和 HLA-DR 等表达显著上升, 而 Mtb 结合受体 DC-SIGN 的表达则出现下调。其中 DC-SIGN 的表达下调被视为 DC 成熟的标志之一, 该结果进一步印证 Mtb 蛋白对 DC 功能具有调控作用, 见图 2C。此外, 不同 DC 亚群在 Mtb 感染早期与晚期阶段可能具有不同的免疫功能, 这种时间与亚群特异性的差异进一步影响 T 细胞活化状态与免疫应答质量<sup>[33-34]</sup>。

在 Mtb 感染宿主过程中, 其表达的免疫原性蛋白能有效促进 APC 活化, 增强 T 细胞的免疫应答。当 DC 和巨噬细胞暴露于 Mtb 蛋白时, 其表面与 T 细胞活化相关的 MHC-I/II 分子以及 CD80/CD86 等共刺激分子的表达水平显著上调。这种 APC 的活化状态为其向 T 细胞有效递呈抗原并提供共刺激信号奠定分子基础, 从而直接促进初始 T 细胞的激活、增殖与 Th1 型分化, 最终强化机体抗 Mtb 的适应性免疫应答。

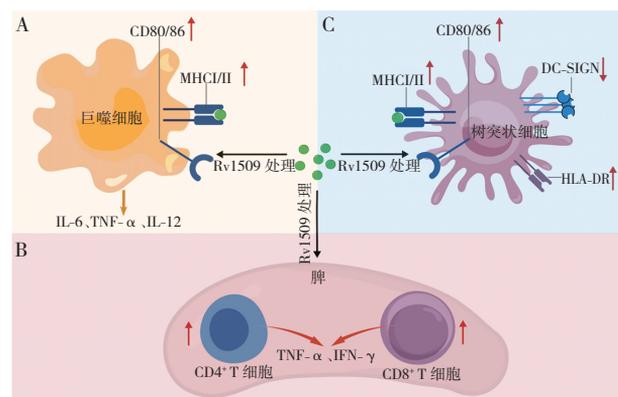


图 2 Mtb 促进 T 细胞活化的因素(使用 BioGDP.com<sup>[23]</sup>制图)

2.1.3 T 细胞活化有利于机体抗 Mtb 感染 T 细胞的活化过程在抗 Mtb 免疫应答中发挥着重要调控作用。研究<sup>[6, 35]</sup>表明, CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞均在 Mtb 感染后表现出不同的活化状态, 且其细

胞因子表达谱也存在显著差异。CD4<sup>+</sup> T 细胞通过分泌多种趋化因子募集免疫细胞至感染部位, 并启动抗原特异性免疫应答<sup>[36]</sup>。其中, Th1 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  可有效激活巨噬细胞的抗菌功能, 从而抑制 Mtb 在胞内的存活与繁殖<sup>[37-38]</sup>。相比之下, CD8<sup>+</sup> T 细胞则主要通过细胞毒性机制直接清除被 Mtb 感染的宿主细胞, 其杀伤机制主要包括: (1) 穿孔素-颗粒酶途径介导的靶细胞裂解; (2) Fas-FasL 相互作用诱导的细胞凋亡; (3) 颗粒溶素 (granulysin) 对 Mtb 的直接杀伤作用<sup>[39]</sup>。以上多机制协同作用, 使 CD8<sup>+</sup> T 细胞成为机体清除 Mtb 感染必不可少的效应细胞。

在 Mtb 感染过程中, 宿主免疫系统通过精密的调控机制介导 T 细胞活化, 以建立有效且适度的抗感染免疫应答。同时, T 细胞的活化过程受到严格的负向调控, 以防止免疫应答过度或持续活化导致组织损伤。这些机制共同作用, 有效控制病原体并维持免疫稳态, 体现出宿主免疫系统在抗感染过程中兼备高效性与自限性的适应性特征。

2.2 Mtb 通过多种方式抑制 T 细胞活化 尽管 Mtb 能诱导一定程度的 T 细胞活化, 但为建立持续性感染, 该病原体可通过多种特异性组分(包括其特有的细胞壁脂质、分泌蛋白以及代谢产物)主动抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化与功能。这些免疫逃逸机制可干扰共刺激信号传递, 抑制细胞因子产生, 并阻碍免疫突触形成, 从而有效逃避免疫监视并削弱宿主的适应性免疫应答。这一系列策略显著促进了 Mtb 在宿主体内的长期存活与定植, 最终导致慢性感染和潜在的活动性 TB 发生。

2.2.1 Mtb 对 CD4<sup>+</sup> T 细胞的抑制作用 虽然 CD4<sup>+</sup> T 细胞在宿主控制 Mtb 感染过程中发挥着重要作用<sup>[40]</sup>, 但 Mtb 可通过多种机制干扰其活化, 逃逸免疫清除。Mtb 的细胞壁组分—甘露糖基化脂阿拉伯甘露聚糖 (ManLAM) 能够显著抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞功能<sup>[41]</sup>。其可通过干扰 TCR 信号传导, 抑制关键细胞因子(如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-2)的产生, 并下调活化标志物 CD25 的表达, 从而抑制 T 细胞增殖, 甚至诱导其进入无反应状态<sup>[41]</sup>。此外, 被感染巨噬细胞释放的 ManLAM 能破坏免疫突触的形成, 进而抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞的活化。除 ManLAM 外, Mtb 的其他成分也参与免疫逃逸, 如 Mtb 蛋白通过激活巨噬细胞中的 TLR2 信号通路, 抑制 MHC-II 分子的抗原加工过程, 从而削弱 CD4<sup>+</sup> T 细胞的抗原识别能力<sup>[42]</sup>。综上所述, Mtb 利用其细胞壁成分和分泌蛋白, 主动抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞的活化

与功能,导致宿主抗菌能力下降,从而提高其在宿主体内的存活率,最终实现免疫逃逸。

2.2.2 Mtb 对 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抑制作用 尽管 CD8<sup>+</sup> T 细胞能够通过多种机制杀伤被 Mtb 感染的细胞,但作为高度适应性的胞内病原菌,Mtb 主要寄生于宿主巨噬细胞内,并利用由巨噬细胞、淋巴细胞及其他免疫细胞共同形成的结核性肉芽肿实现持续性感染。肉芽肿内部的缺氧或低氧微环境为 Mtb 提供利于潜伏存活的生态位<sup>[43-44]</sup>,并助其逃逸宿主免疫清除。研究<sup>[45]</sup>显示,在缺氧条件下,Mtb 可分泌一种名为 Rv0859/MMAR-4677 (fatty-acid degradation A, FadA)的蛋白。FadA 通过调控宿主细胞的脂肪酸代谢,抑制组蛋白 H3K9 乙酰化(H3K9Ac)所介导的促炎因子 IL-6 的表达,从而促进肉芽肿的形成与稳定,见图 3A。进一步研究<sup>[46]</sup>表明,缺氧环境还会显著上

调 Mtb 中磷酸丝氨酸氨基转移酶 Rv0884c(SerC)的表达,导致其代谢产物 D-丝氨酸分泌增加。D-丝氨酸可显著抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生 IFN- $\gamma$ ,此成分与 mTORC1 信号通路中关键调控复合物 Rags2 (GATOR2)的亚基 WDR24 发生相互作用,干扰 GATOR2 复合物的形成,抑制 mTORC1 的活化。mTORC1 信号受阻可使 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生 IFN- $\gamma$  的水平下降,进而削弱其免疫效应功能,并间接削弱巨噬细胞对 Mtb 的抗菌作用,最终提高 Mtb 的存活率,使其实现免疫逃逸,见图 3B。综合上述研究结果,Mtb 能够响应宿主微环境(如缺氧),通过分泌特定蛋白或代谢产物(如 FadA、D-丝氨酸)主动抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能,尤其是干扰 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生 IFN- $\gamma$  的能力,从而逃逸 MHC-I 限制性免疫应答,增强其在宿主体内的适应性与存活能力。

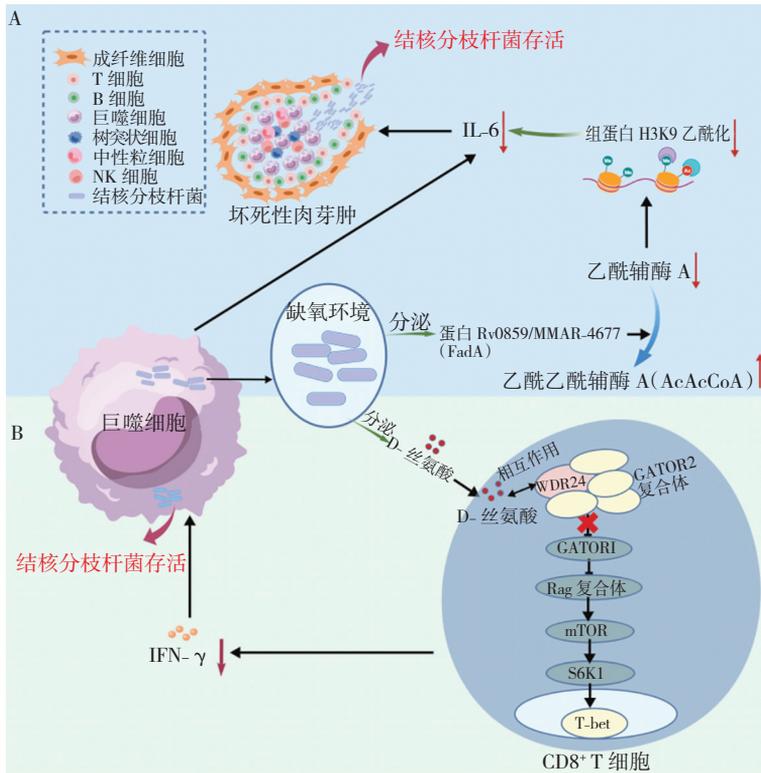


图 3 Mtb 抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化过程(使用 BioGDP.com<sup>[23]</sup> 制图)

### 3 总结与展望

在 Mtb 感染过程中,宿主免疫应答的效能取决于 T 细胞的功能状态。作为适应性免疫的核心效应细胞,T 细胞直接调控感染的病理进展与转归。其中,CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞均可通过分泌

IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子,激活巨噬细胞的抗菌机制。这两种 T 细胞的充分活化均依赖于 APC 提供的双信号系统。然而,在长期与宿主共进化过程中,Mtb 形成了多层次的免疫逃逸策略,可系统性干扰 T 细胞功能,构成一个复杂的免疫调控网络。

Mtb 感染对 T 细胞信号通路的影响并非局限于某一特定机制,而是多层次的调控网络,涉及细胞

因子、信号通路等多方面的相互作用。深入解析 Mtb 调控 T 细胞活化的分子机制具有双重意义：一方面可深化对 TB 免疫逃逸机制的认知，揭示病原体与宿主相互作用的分子基础；另一方面为新型疫苗研发提供关键理论支撑，通过靶向 Mtb 特异性抗原优化疫苗设计，有望增强 T 细胞免疫应答强度，特别是促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫记忆的形成，从而建立更有效的抗结核免疫保护。以亚单位疫苗 H56:IC31 为例，其接种安全性良好，不良反应主要表现为轻度、自限性的注射部位反应<sup>[47]</sup>。此外，该疫苗还能有效诱导针对 Ag85B 和 ESAT-6 抗原的特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫应答。比较亚单位疫苗 ID93 + GLA-SE 的两种剂型，并评估其在健康成人中的安全性、耐受性及免疫原性的临床研究<sup>[48]</sup>结果显示，两种剂型均表现出良好的安全性与耐受性，并可激发强烈的抗原特异性血清抗体反应和 Th1 型细胞免疫应答。因此，上述研究不仅有利于拓展对 TB 发病机制的理解，更为发展基于 T 细胞免疫调控的新型防控策略提供了一定的理论基础和科学依据。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2024 [EB/OL]. [2025-09-15]. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.
- [2] Chai QY, Wang L, Liu CH, et al. New insights into the evasion of host innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(9): 901-913.
- [3] Ravesloot-Chávez MM, Van Dis E, Stanley SA. The innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39: 611-637.
- [4] Koeken VACM, Verrall AJ, Netea MG, et al. Trained innate immunity and resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(12): 1468-1472.
- [5] Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20(12): 750-766.
- [6] Hu ZD, Shi LB, Xie JP, et al. Editorial: innate and adaptive immunity against tuberculosis infection: diagnostics, vaccines, and therapeutics [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1366976.
- [7] Liu X, Yang MJ, Xu P, et al. Kynurenine-AhR reduces T-cell infiltration and induces a delayed T-cell immune response by suppressing the STAT1-CXCL9/CXCL10 axis in tuberculosis [J]. Cell Mol Immunol, 2024, 21(12): 1426-1440.
- [8] Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, et al. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Virulence, 2023, 14(1): 2150449.
- [9] Zhuang L, Yang L, Li LS, et al. *Mycobacterium tuberculosis*: immune response, biomarkers, and therapeutic intervention[J]. MedComm (2020), 2024, 5(1): e419.
- [10] Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life[J]. Immunity, 2018, 48(2): 202-213.
- [11] Yenyuwadee S, Sanchez-Trincado Lopez JL, Shah R, et al. The evolving role of tissue-resident memory T cells in infections and cancer[J]. Sci Adv, 2022, 8(33): eabo5871.
- [12] Rousseau M, Lacerda Mariano L, Canton T, et al. Tissue-resident memory T cells mediate mucosal immunity to recurrent urinary tract infection[J]. Sci Immunol, 2023, 8(83): eabn4332.
- [13] Zhu HX, Yang SH, Gao CY, et al. Targeting pathogenic CD8<sup>+</sup> tissue-resident T cells with chimeric antigen receptor therapy in murine autoimmune cholangitis[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2936.
- [14] Zou ZZ, Shen J, Xue DY, et al. Anti-PD-1 cis-delivery of low-affinity IL-12 activates intratumoral CD8<sup>+</sup> T cells for systemic antitumor responses[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4701.
- [15] Sun LN, Su YH, Jiao AJ, et al. T cells in health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 235.
- [16] Pacella I, Cammarata I, Martire C, et al. CD8<sup>+</sup> T cells specific to apoptosis-associated epitopes are expanded in patients with chronic HBV infection and fibrosis[J]. Liver Int, 2021, 41(3): 470-481.
- [17] Frey N, Tortola L, Egli D, et al. Loss of Rnf31 and Vps4b sensitizes pancreatic cancer to T cell-mediated killing[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1804.
- [18] Xu HJ, Zhang DY, Wei R, et al. Gambogic acid induces pyroptosis of colorectal cancer cells through the GSDME-dependent pathway and elicits an antitumor immune response [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(22): 5505.
- [19] Golstein P, Griffiths GM. An early history of T cell-mediated cytotoxicity[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(8): 527-535.
- [20] Hwang JR, Byeon Y, Kim D, et al. Recent insights of T cell receptor-mediated signaling pathways for T cell activation and development[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(5): 750-761.
- [21] Witt KD. Role of MHC class I pathways in *Mycobacterium tuberculosis* antigen presentation[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1107884.
- [22] Chapman NM, Boothby MR, Chi HB. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(1): 55-70.
- [23] Jiang S, Li HQ, Zhang LWY, et al. Generic diagramming platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1):

- D1670 – D1676.
- [24] Zou DW, Li XC, Chen WH. Beyond T-cell subsets; stemness and adaptation redefining immunity and immunotherapy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(9): 957 – 974.
- [25] Millar JA, Butler JR, Evans S, et al. Corrigendum; spatial organization and recruitment of non-specific T cells may limit T cell-macrophage interactions within *Mycobacterium tuberculosis* granulomas[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 790557.
- [26] Rahman F. Characterizing the immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: a comprehensive narrative review and implications in disease relapse[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1437901.
- [27] Flynn JL, Chan J. Immune cell interactions in tuberculosis [J]. *Cell*, 2022, 185(25): 4682 – 4702.
- [28] Manjunath P, Ahmad J, Samal J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* specific protein Rv1509 evokes efficient innate and adaptive immune response indicative of protective Th1 immune signature[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 706081.
- [29] Logunova N, Kapina M, Kriukova V, et al. Susceptibility to and severity of tuberculosis infection in mice depends upon MHC-II-determined level of activation-inhibition balance in CD4 T-cells[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1608769.
- [30] Shariq M, Quadir N, Sharma N, et al. *Mycobacterium tuberculosis* RipA dampens TLR4-mediated host protective response using a multi-pronged approach involving autophagy, apoptosis, metabolic repurposing, and immune modulation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 636644.
- [31] Kim H, Kim JS, Kwon KW, et al. Enhanced tuberculosis control via leveraging dendritic cell-mediated Th1 responses in preventive and immunotherapeutic vaccine strategies[J/OL]. *J Adv Res.* (2025 – 07 – 30)[2025 – 09 – 15]. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.07.056>.
- [32] Kim WS, Jung ID, Kim JS, et al. *Mycobacterium tuberculosis* GrpE, a heat-shock stress responsive chaperone, promotes Th1-biased T cell immune response via TLR4-mediated activation of dendritic cells[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 95.
- [33] Koeken VACM, van Crevel R, Netea MG. T cell metabolism has evolved to tolerate tuberculosis[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3): 332 – 333.
- [34] Pan JH, Zhang XY, Xu JT, et al. Landscape of exhausted T cells in tuberculosis revealed by single-cell sequencing [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(2): e0283922.
- [35] Mpande CAM, Musvosvi M, Rozot V, et al. Antigen-specific T-cell activation distinguishes between recent and remote tuberculosis infection[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12): 1556 – 1565.
- [36] Morgan J, Muskat K, Tippalagama R, et al. Classical CD4 T cells as the cornerstone of antimycobacterial immunity [J]. *Immunol Rev*, 2021, 301(1): 10 – 29.
- [37] Zeng GC, Zhang GL, Chen XC. Th1 cytokines, true functional signatures for protective immunity against TB? [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(3): 206 – 215.
- [38] Musvosvi M, Huang H, Wang CL, et al. 3T cell receptor repertoires associated with control and disease progression following *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Nat Med*, 2023, 29(1): 258 – 269.
- [39] Lin PL, Flynn JL. CD8 T cells and *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(3): 239 – 249.
- [40] Sun M, Phan JM, Kieswetter NS, et al. Specific CD4<sup>+</sup> T cell phenotypes associate with bacterial control in people who ‘resist’ infection with *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(8): 1411 – 1421.
- [41] Mwebaza I, Shaw R, Li Q, et al. Impact of *Mycobacterium tuberculosis* glycolipids on the CD4<sup>+</sup> T cell-macrophage immunological synapse[J]. *J Immunol*, 2023, 211(9): 1385 – 1396.
- [42] Khan A, Bakhru P, Saikolappan S, et al. An autophagy-inducing and TLR-2 activating BCG vaccine induces a robust protection against tuberculosis in mice[J]. *NPJ Vaccines*, 2019, 4: 34.
- [43] Chen Y, Bharrhan S, Xu JY, et al. B cells promote granulomatous inflammation during chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice[J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(3): e1011187.
- [44] Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 639 – 665.
- [45] Yang H, Wang F, Guo XY, et al. Interception of host fatty acid metabolism by *Mycobacteria* under hypoxia to suppress anti-TB immunity[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 90.
- [46] Cheng HY, Ji Z, Wang Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis* produces d-serine under hypoxia to limit CD8<sup>+</sup> T cell-dependent immunity in mice[J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(7): 1856 – 1872.
- [47] Tait D, Diacon A, Borges dH, et al. Safety and immunogenicity of the H56: IC31 tuberculosis vaccine candidate in adults successfully treated for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a phase 1 randomized trial[J]. *J Infect Dis*, 2024, 230(5): 1262 – 1270.
- [48] Sagawa ZK, Goman C, Frevol A, et al. Safety and immunogenicity of a thermostable ID93 + GLA-SE tuberculosis vaccine candidate in healthy adults[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1138.

(本文编辑:翟若南)

**本文引用格式:**蔡华彬,官照乾,张佳雪,等. 结核分枝杆菌感染对 T 细胞活化影响的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2026, 25(2): 318 – 324. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20262782.

**Cite this article as:** CAI Huabin, GONG Zhaoqian, ZHANG Jiaxue, et al. Research progress on the impact of *Mycobacterium tuberculosis* infection on T cell activation [J]. *Chin J Infect Control*, 2026, 25(2): 318 – 324. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20262782.