

## 艾滋病患者结核病相关免疫重建炎症综合征免疫机制研究进展

杨隆平 陈景良 李凌华

广州医科大学附属市八医院感染病中心, 广州 510440

通信作者: 李凌华, Email: llheliza@126.com

**【摘要】** 结核病是艾滋病最常见机会性感染之一。启动抗逆转录病毒治疗后, 艾滋病合并结核病患者可能出现结核病相关免疫重建炎症综合征 (TB-IRIS), 使病情恶化, 导致再次住院甚至死亡。目前针对 TB-IRIS 发病机制已经有大量研究, 但其潜在免疫机制及相关预测因子仍不明确。本文拟对艾滋病患者 TB-IRIS 的流行现状、高危因素、预测因子及免疫机制的研究进展进行综述, 以提高对该疾病的认识。

**【关键词】** 免疫重建炎症综合征; 结核病; 获得性免疫缺陷综合征; 合并感染

**基金项目:** 国家重点研发计划 (2022YFC2304800); 广东省医学基金项目 (A2023333); 广州市科技计划 (2023A03J0793, 202201020276); 2021—2023 年广州市医学重点学科 (病毒性传染病)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240326-00063

### Advances in the immune mechanisms of tuberculosis related immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS patients

Yang Longping, Chen Jingliang, Li Linghua

Infectious Disease Center, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510440, China

Corresponding author: Li Linghua, Email: llheliza@126.com

**【Abstract】** Tuberculosis is one of the most common opportunistic infections in AIDS patients. Following the initiation of antiretroviral therapy (ART), HIV and *Mycobacterium tuberculosis* co-infected patients may experience tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS), leading to disease exacerbation, recurrent hospitalizations, and even death. Although extensive research has been conducted on the pathogenesis of TB-IRIS, the underlying immunological mechanisms and associated predictive factors remain unclear. This review aims to summarize the current epidemiology, high-risk factors, predictive factors, and immunological mechanisms of TB-IRIS, in order to enhance the understanding.

**【Key words】** Immune reconstitution inflammatory syndrome; Tuberculosis; Acquired immune deficiency syndrome; Co-infection

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2022YFC2304800); Medical Fund Project of Guangdong (A2023333); Science and Technology Project of Guangzhou (2023A03J0793, 202201020276); Medical Key Discipline Program of Guangzhou-Viral Infectious Diseases (2021-2023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240326-00063

AIDS 和结核病 (tuberculosis, TB) 同为全球广泛流行传染病。截至 2022 年底, 全球现存活 HIV/AIDS 患者 3 900 万, 其中合并结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 感染者有 81.5 万人<sup>[1]</sup>。TB 是全球公认十大主要传染病杀手之一, 也是 AIDS 患者最常见机会性感染及主要死亡原因之一<sup>[2]</sup>。

接受抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 可以明显改善 HIV/MTB 合并感染者预后, 然而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, 称为 TB 相关免疫重建炎症综合征 (tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome, TB-IRIS) 即 AIDS-TB-

IRIS<sup>[3]</sup>。IRIS 的发生与临床症状恶化密切相关,过度的炎症反应可能加剧组织损伤,进而延长住院时间,降低患者治疗信心,增加患者经济负担。AIDS-TB-IRIS 是一种复杂的免疫应答,需要密切监测和及时干预。目前,对 AIDS-TB-IRIS 的潜在免疫机制和相关预测因子仍不明确,本文拟对 AIDS-TB-IRIS 的流行现状、高危因素、预测因子及免疫机制进展进行综述。

### 一、AIDS-TB-IRIS 流行现状

根据 WHO 报道,2022 年全球估算新发 TB 患者为 1 060 万人,其中约 6.3% 是 HIV 感染者<sup>[2]</sup>。2020 年中国疾病预防控制中心发布的全国 AIDS-TB 报告显示,2015—2019 年我国 HIV 感染者 TB 患病率为 0.7%<sup>[4]</sup>。HIV 和 MTB 合并感染时,两个病原相互影响从而加重疾病负担。MTB 感染促进 HIV 复制,HIV 促进结核病发展,使得 HIV 合并 MTB 感染者免疫功能严重受损,治疗更为困难,因此死亡率较高<sup>[5]</sup>。

除了两种病原对机体的损害,HIV/MTB 合并感染者 ART 后可能发生 IRIS,使得疾病更加复杂难治。据报道,HIV/MTB 合并感染者 ART 后 IRIS 发生率为 4%~54%,多数发生在 ART 后 3~4 周<sup>[6-7]</sup>。AIDS-TB-IRIS 在不同地区发生概率存在差异,2020 年我国 AIDS-TB-IRIS 发生率为 22.6%,印度为 54.2%,克罗地亚为 40.7%,美国为 16%,马来西亚为 9.4%,南非为 13.7%<sup>[8-9]</sup>。同时,年龄也影响 AIDS-TB-IRIS 发生率,2015 年一项荟萃分析纳入 7 789 例不同年龄段 HIV/MTB 合并感染者,发现成人、儿童中的发生率分别为 18% 和 7%<sup>[6, 10]</sup>。AIDS-TB-IRIS 常具有自限性,一般不增加患者病死率,但影响患者治疗信心,延长住院时间,并增加患者经济负担。

### 二、AIDS-TB-IRIS 高危因素与预测因子

了解 AIDS-TB-IRIS 的高危因素和预测因子,可以提前预防、减少 IRIS 的发生。综合现有研究报道,AIDS-TB-IRIS 高危因素主要集中在免疫指标和遗传因素方面,多种炎症因子有望成为预测指标。

#### 1. 高危因素

AIDS-TB-IRIS 是针对 MTB 抗原的一种免疫恢复反应,多项研究表明,基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数低下和 HIV 病毒载量高,与 AIDS-TB-IRIS 发生密切相关<sup>[6, 11]</sup>。研究发现,AIDS-TB 患者基线 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数为 <50、50~99、100~199 和 ≥200 个/μL 时,IRIS 发生率分别为 72%、63%、52% 和 20%<sup>[12]</sup>。基线 HIV 病毒载量 >10<sup>5</sup> 拷贝/mL 较 <10<sup>5</sup> 拷贝/mL 时发生 IRIS 的风险显著升高<sup>[13]</sup>。诊断 IRIS 的重要依据是免疫功能快速重建,表现为 ART 启动后 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数显著增加,伴或不伴 HIV 病毒载量下降<sup>[4]</sup>。同时,TB 未控制即过早进行 ART 可能与 AIDS-TB-IRIS 发生相关。有研究发现,抗结核治疗 2 周开始 ART,

发生 IRIS 比率为 11%,而在抗结核治疗 8 周开始 ART,发生 IRIS 比率为 5%<sup>[15]</sup>。然而,由于尽早 ART 对患者带来的益处远大于其害处,除结核性脑膜炎外,并不主张推迟 ART。同时,ART 前 MTB 的高负荷及播散感染也可能与 AIDS-TB-IRIS 发生有关,尿液 TB-脂阿拉伯甘露聚糖 (TB-lipoarabinomannan, LAM) 阳性也是 IRIS 发生的高危因素之一<sup>[16]</sup>。此外,宿主遗传因素可能在 AIDS-TB-IRIS 中发挥作用。最近一项针对 HIV/MTB 合并感染患者的研究显示,携带 KIR2DS2 基因和 HLA-B 等位基因的患者发生 AIDS-TB-IRIS 的风险增加<sup>[17]</sup>。另一项研究发现,携带 IL6-174、IL18-607 和 TNF-α-1031 基因的 HIV/MTB 合并感染者更易发生 AIDS-TB-IRIS<sup>[18]</sup>。

#### 2. 预测因子

目前,AIDS-TB-IRIS 尚无被证实的预测因子。由于 IRIS 与剧烈的炎症反应紧密相关,存在促炎细胞因子和抑炎细胞因子分泌的不平衡,因此多种炎症因子水平的高低,被认为可预测 IRIS 的发生和程度,经常被联合应用。ART 前促炎细胞因子 IL-2、IL-6、IL-18、CRP、sCD14 和 IFN-γ 单独或联合升高,可预测 AIDS-TB-IRIS 发生<sup>[9, 19-20]</sup>。有研究报道,ART 前联合检测血浆 IL-6 与 CRP,预测 AIDS-TB-IRIS 发生的敏感性为 92%,明显高于单独检测 IL-6 (80%) 和 CRP (76%)<sup>[12]</sup>。此外,当 IRIS 发生时促炎细胞因子水平明显增加,如 IL-2、IL-6、IL-18、CXCL-10、IL-33、IP-10、TNF-α、CRP、sCD14 和 IFN-γ 等,这些细胞因子变化反映了 AIDS-TB-IRIS 患者免疫系统中显著的炎症反应,与 TB 复发和免疫系统过度激活有关。

### 三、AIDS-TB-IRIS 相关免疫机制

AIDS-TB-IRIS 的发生,主要由于免疫系统快速恢复而产生针对 MTB 失调的炎症反应。针对 MTB 的免疫应答,主要由 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞介导的适应性免疫应答,及单核/巨噬细胞和 DC 介导的固有免疫应答协同作用<sup>[21-22]</sup>。

#### 1. 适应性免疫

适应性免疫在防御 HIV 和 MTB 中发挥着重要作用。由于 HIV/MTB 合并感染者中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞深度耗竭,ART 免疫重建过程中容易发生适应性免疫的失调,从而难以控制 TB 的发展<sup>[5]</sup>。目前已报道的主要机制如下。

##### (1) CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞异常活化、失衡

AIDS-TB-IRIS 患者常表现为 Th1 细胞反应增强,CD4<sup>+</sup>T 细胞数量增多、活化增强,但比例失衡。在 AIDS-TB 患者中,其 CD4<sup>+</sup>T 细胞受特异性抗原刺激分化为 Th1 型和 Th2 型细胞。Th1 型细胞迅速分泌 IFN-γ 等炎性细胞因子,诱导局部组织炎症反应,而 Th2 型细胞分泌 IL-4 和 IL-10 等抑炎因子,控制免疫应答强度。首先在模拟 IRIS 发生的小鼠模型中,用

Eomes (Th1 谱系的转录因子, 参与细胞毒性 T 淋巴细胞发育)来反映小鼠体内 Th1 反应,发现小鼠在 IRIS 过程中 Eomes<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞比例较基线显著增加<sup>[23]</sup>。在研究 AIDS-TB-IRIS 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞重建过程中, 也发现 MTB 特异性 IFN- $\gamma$ /CD4<sup>+</sup>T 细胞不仅比例增加,而且高度活化、细胞毒性增强,同时 Th1 型细胞分泌的 IFN- $\gamma$ 、IL-2 和 TNF 等细胞因子均明显升高<sup>[24-26]</sup>。有研究报道,AIDS-TB-IRIS 患者中表达 CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>和 CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>的细胞明显高于基线水平, CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>的细胞群体通常被定义为 Th1 细胞,可见当 IRIS 发生时,AIDS-TB-IRIS 患者中 CD4<sup>+</sup>T 细胞作用是偏向 Th1 反应<sup>[27]</sup>。其次,多项研究表明 AIDS-TB-IRIS 患者在发生 IRIS 时 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量<sup>[28-29]</sup>以及与 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化相关可溶性 IL-2 受体 sCD25 和 IL-7 含量较非 IRIS 患者均增加<sup>[30]</sup>。此外,AIDS-TB-IRIS 患者在 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量增加的同时,其记忆亚群与幼稚亚群的比例存在失衡<sup>[31]</sup>,效应记忆 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例增加,而中央记忆 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例则降低,CD4<sup>+</sup>T 细胞恢复是失衡的<sup>[32]</sup>。

### (2)CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞耗竭、失衡

AIDS-TB-IRIS 的发生也与 CD8<sup>+</sup>T 细胞耗竭增加和细胞比例不平衡有关。研究发现 IRIS 发生时,CD8<sup>+</sup>T 细胞数量并没有随着细胞因子风暴的发生而增加,相反,在 AIDS-TB-IRIS 患者中观察到 CD8<sup>+</sup>T 细胞处于高度耗竭状态<sup>[33]</sup>。在一项通过检测 KLRG1、PD-1 和 IL-27R 来评估 CD8<sup>+</sup>T 细胞耗竭状态的研究中发现,AIDS-TB-IRIS 患者在 ART 开始前其 KLRG1<sup>+</sup>PD1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞较非 IRIS 患者增加,这提示在基线时 IRIS 患者 CD8<sup>+</sup>T 细胞的耗竭程度较高<sup>[34]</sup>。其次,ART 后 CD8<sup>+</sup>T 细胞的重建也呈现不平衡,AIDS-TB-IRIS 患者 CD8<sup>+</sup>T 细胞更偏向成熟型,其效应 CD8<sup>+</sup>T 细胞的比例更高,而幼稚 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例更低,并且效应 CD8<sup>+</sup>T 细胞频率与 IRIS 发生呈正相关性<sup>[33, 35]</sup>。

### (3) 恒定自然杀伤 T 细胞 (invariant natural killer T-cell, iNKT)毒性增强

iNKT 是连接固有免疫和适应性免疫的 T 细胞亚群,在 AIDS-TB-IRIS 发病机制中具有重要意义<sup>[36]</sup>。在 IRIS 发生时,AIDS-TB-IRIS 患者中 iNKT 细胞比例和 CD107a 表达都增加,这些细胞主要是 CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>iNKT 细胞,而且 CD107a 的表达与细胞毒性脱颗粒相关,因此 iNKT 细胞功能偏向细胞毒性可能有助于 IRIS 的免疫病理<sup>[36-37]</sup>。

## 2. 固有免疫

除了适应性免疫,固有免疫也在 AIDS-TB-IRIS 发病机制中发挥重要作用。早期 MTB 感染后的免疫应答主要依赖宿主的固有免疫细胞,如巨噬细胞、树突细胞、中性粒细胞和

自然杀伤细胞。这些免疫细胞的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs), 包括 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs), Nod 样受体 (nod-like receptors, NLRs) 和 C 型凝集素受体 (C-type lectin receptors, CLR) 等,参与 MTB 的识别和清除<sup>[38-40]</sup>。可能参与 AIDS-TB-IRIS 发病机制的固有免疫主要如下所示。

### (1) 单核/巨噬细胞活化

单核/巨噬细胞是 HIV 和 MTB 感染的第一道防线,其基因表达差异和炎症小体激活与 AIDS-TB-IRIS 发生密切相关。对 AIDS-TB-IRIS 患者和非 IRIS 患者单核细胞进行全基因表达谱分析揭示,AIDS-TB-IRIS 患者中补体系统和模式识别受体活性增强,激活单核细胞分泌 sCD14、sCD16、IL-6、IL-10、IL-18 等细胞因子<sup>[41]</sup>。IRIS 发生时,补体系统中起促炎作用的 C1q 水平升高,而起抗炎作用的 C1-INH 水平降低,导致两者比值显著变化,引发过度炎症反应,这与 TB-IRIS 的发病机制一致<sup>[42-43]</sup>。其次,炎症小体过度激活在 AIDS-TB-IRIS 免疫病理中发挥着重要作用。炎症小体是由 NLR 家族成员 (如 NLRP3 和 NLRP4) 与胞质 DNA 感受器 AIM2 组装成的多聚体复合物,可介导 caspase-1 激活<sup>[44-45]</sup>,而 caspase-1 可激活无生物活性的 pro-IL-18 和 pro-IL-1 $\beta$  变成有活性的 IL-18 和 IL-1 $\beta$ <sup>[41]</sup>。有研究报道,IRIS 发生时 AIDS-TB-IRIS 患者中表达 caspase-1 的单核细胞比例,炎症小体活化标志物 IL-18、IL-1 $\beta$ ,以及炎症小体传感器 NLRP3 和 AIM2 的 mRNA 表达均显著高于非 IRIS 患者<sup>[46]</sup>。同时,补体级联反应也参与了炎症小体的激活。有研究报道,宿主细胞表面的补体活性可能通过攻膜复合物沉积来驱动 NLRP3 炎症小体的激活,同时补体生成的过敏毒素类受体 C5aR 和 C3aR 可增强 NLRP3 炎症小体的活化和 IL-1 $\beta$  分泌<sup>[41, 47]</sup>。总之,以上研究提示补体介导的炎症小体过度激活,可能促进了 AIDS-TB-IRIS 患者中失调的炎症反应。

### (2) 中性粒细胞毒性增强导致组织损伤

中性粒细胞的基因差异、细胞活化状态和组织病理损伤也与 AIDS-TB-IRIS 发生有关。在 ART 启动后,AIDS-TB-IRIS 患者中性粒细胞计数增加的同时,其基因表达也有差异<sup>[48]</sup>。在 AIDS-TB-IRIS 患者中环氧化酶-1、IL-10、核苷酸结合域、富含亮氨酸重复序列受体家族 Pyrin 结构域和 S100 钙结合蛋白 A9 的表达显著上调,并且这些基因都与中性粒细胞活化与募集相关,可能介导了后续炎症反应<sup>[48-49]</sup>。另外,AIDS-TB-IRIS 发生与中性粒细胞的活化相关。已知抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 与中性粒细胞活化相关。在一项针对 ANCA 的研究中发现,AIDS-TB-IRIS 患者在 ART 前的抗弹性蛋白酶水平降低,表明 AIDS-TB-

IRIS 患者在基线时中性粒细胞活化不良,从而清除 MTB 的能力减弱<sup>[50]</sup>。另外,在 TB 患者中肺部病理损伤是由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)驱动<sup>[51]</sup>,有研究报道,AIDS-TB-IRIS 患者在 IRIS 发生时,血浆中的 MMP-1、3、8 含量都增加<sup>[52]</sup>,其中 MMP-8 浓度与中性粒细胞计数和比例呈正相关,因此 AIDS-TB-IRIS 患者免疫病理与 MMP 活性增加有关<sup>[52-53]</sup>。中性粒细胞在炎症部位的聚集将导致细胞毒性颗粒内容物的释放,引起局部组织损伤和放大炎症反应。

### (3) $\gamma\delta$ T 与 NK 细胞比例失衡与活化

$\gamma\delta$ T 细胞是由一小部分循环 T 淋巴细胞组成的先天样 T 淋巴细胞,可识别 MTB 产生的脂质和糖脂抗原<sup>[54]</sup>。在 AIDS-TB 患者中,可观察到较高频率的  $\gamma\delta$ T 细胞群,并且 V $\delta$ 2<sup>+</sup>/V $\delta$ 2<sup>-</sup> 比值倒置<sup>[55]</sup>。有研究发现,ART 开始前 AIDS-TB-IRIS 组活化的  $\gamma\delta$ T 细胞增加,并且在  $\gamma\delta$ T 细胞上与活化相关的 CD158a 受体表达也增加,这可能与后续 IRIS 发生有关<sup>[54]</sup>。此外,研究发现在基线时 AIDS-TB-IRIS 患者中 CD161<sup>+</sup>NK 细胞数量,以及 NK 细胞脱颗粒能力显著高于非 IRIS 患者<sup>[56]</sup>。

## 四、结束语

AIDS-TB-IRIS 的出现并不意味着 ART 治疗的失败,而是随着机体免疫功能的恢复,出现的异常免疫反应。AIDS-TB-IRIS 发生与适应性免疫和固有免疫多方面失调和紊乱有关,涉及多种免疫细胞和细胞因子,研究患者治疗过程中相关细胞因子的动态变化,及促炎因子与抑炎因子之间的平衡,对于预测 IRIS 和靶向个体化免疫调节治疗具有重要意义,需要不断深入相关研究。

**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. HIV and AIDS[EB/OL]. [2023-09-12]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] Hamada Y, Cirillo DM, Matteelli A, et al. Tests for tuberculosis infection: Landscape analysis[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(5): 2100167 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.00167-2021.
- [3] Walker NF, Stek C, Wasserman S, et al. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Recent advances in clinical and pathogenesis research[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2018, 13(6): 512-521. DOI: 10.1097/COH.0000000000000502.
- [4] Liu E, Wang Q, Zhang G, et al. Tuberculosis/HIV coinfection and treatment trends-China, 2015-2019[J]. *China CDC Wkly*, 2020, 2(48): 924-928. DOI: 10.46234/cdcw2020.252.
- [5] Bell L, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(2): 80-90. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.128.
- [6] Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, et al. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(6): 1077-1099. DOI: 10.2217/fmb.15.9.
- [7] Gopalan N, Andrade BB, Swaminathan S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV: From pathogenesis to prediction[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(5): 631-645. DOI: 10.1586/1744666X.2014.892828.
- [8] Xue M, Xie R, Pang Y, et al. Prevalence and risk factors of paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected patients in Beijing, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 554. DOI: 10.1186/s12879-020-05225-x.
- [9] Vignesh R, Balakrishnan P, Tan HY, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome-an extempore game of misfiring with defense arsenals[J]. *Pathogens*, 2023, 12(2): 210. DOI: 10.3390/pathogens12020210.
- [10] Van Rie A, Sawry S, Link-Gelles R, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, 51(2): 157-164. DOI: 10.1002/ppul.23221.
- [11] Marais S, Lai R, Wilkinson KA, et al. Inflammasome activation underlying central nervous system deterioration in HIV-associated tuberculosis[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(5): 677-686. DOI: 10.1093/infdis/jiw561.
- [12] Narendran G, Andrade BB, Porter BO, et al. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63541. DOI: 10.1371/journal.pone.0063541.
- [13] Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: Findings from the SAPIt trial [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(5): 313-324. DOI: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00004.
- [14] Vignesh R, Swathirajan CR, Solomon SS, et al. Risk factors and frequency of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/Tuberculosis co-infected patients in Southern India[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2017, 35(2): 279-281. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM\_16\_163.
- [15] Abay SM, Deribe K, Reda AA, et al. The effect of early initiation of antiretroviral therapy in TB/HIV-coinfected patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2015, 14(6): 560-570. DOI: 10.1177/2325957415599210.
- [16] Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, et al. Point-of-care urine LAM tests for tuberculosis diagnosis: A status update[J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1): 111. DOI: 10.3390/jcm9010111.
- [17] de Sá N, Ribeiro-Alves M, da Silva TP, et al. Clinical and genetic markers associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 59. DOI: 10.1186/s12879-020-4786-5.
- [18] Affandi JS, Kumar M, Agarwal U, et al. The search for a genetic factor associating with immune restoration disease in HIV patients



- co-infected with *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Dis Markers, 2013, 34(6): 445-449. DOI: 10.3233/DMA-130991.
- [19] Hong Yien T, Yean Kong Y, Bruno B A, et al. Plasma interleukin-18 levels are a biomarker of innate immune responses that predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. AIDS (London, England), 2015, 29(4): 421-431. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000557.
- [20] de Su N, de Souza N, Neira-Goulart M, et al. Inflammasome genetic variants are associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 962059. DOI: 10.3389/fcimb.2022.962059.
- [21] Srivastava S, Grace PS, Ernst JD. Antigen export reduces antigen presentation and limits T cell control of *M. tuberculosis*[J]. Cell Host Microbe, 2016,19(1): 44-54. DOI: 10.1016/j.chom.2015.12.003.
- [22] Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20(12): 750-766. DOI: 10.1038/s41579-022-00763-4.
- [23] Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: Beyond the Th1/Th2 paradigm[J]. Int Immunol, 2016, 28(4): 163-171. DOI: 10.1093/intimm/dxw006.
- [24] Moseki RM, Barber DL, 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, 2023, 10(1): ofac546. DOI: 10.1093/ofid/ofac546.
- [25] Ravimohan S, Tamuhla N, Nfanyana K, et al. Robust reconstitution of tuberculosis-specific polyfunctional CD4+ T-cell responses and rising systemic interleukin 6 in paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(6): 795-803. DOI: 10.1093/cid/civ978.
- [26] Quiroga MF, Angerami MT, Santucci N, et al. Dynamics of adrenal steroids are related to variations in Th1 and Treg populations during *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV positive persons[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33061. DOI: 10.1371/journal.pone.0033061.
- [27] Silveira-Mattos PS, Narendran G, Akrami K, et al. Differential expression of CXCR3 and CCR6 on CD4 (+) T-lymphocytes with distinct memory phenotypes characterizes tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1502. DOI: 10.1038/s41598-018-37846-3.
- [28] Antonelli LR, Mahnke Y, Hodge JN, et al. Elevated frequencies of highly activated CD4 + T-cells in HIV + patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. Blood, 2010, 116(19): 3818-3827. DOI: 10.1182/blood-2010-05-285080.
- [29] Espinosa E, Romero-Rodrguez DP, Cantoral-Dıaz MT, et al. Transient expansion of activated CD8 (+) T cells characterizes tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with HIV: A case control study[J]. J Inflamm (Lond), 2013,10:21. DOI: 10.1186/1476-9255-10-21.
- [30] Chakrabarti LA, Boucherie C, Bugault F, et al. Biomarkers of CD4+ T-cell activation as risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. AIDS, 2014, 28(11): 1593-1602. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000311.
- [31] Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(3): 350-361. DOI: 10.1086/595888.
- [32] Haridas V, Pean P, Jasenosky LD, et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB[J]. AIDS, 2015, 29(3): 263-273. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000546.
- [33] Goovaerts O, Jennes W, Massinga-Loembe M, et al. Lower pre-treatment T cell activation in early-and late-onset tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133924. DOI: 10.1371/journal.pone.0133924.
- [34] Goovaerts O, Massinga-Loembe M, Ondo P, et al. Increased KLRG1 and PD-1 expression on CD8 T lymphocytes in TB-IRIS [J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215991. DOI: 10.1371/journal.pone.0215991.
- [35] Tibrccio R, Narendran G, Barreto-Duarte B, et al. Frequency of CXCR3 (+) CD8 (+) 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. DOI: 10.3389/fimmu.2022.873985.
- [36] Walker NF, Opondo C, Meintjes G, et al. Invariant natural killer T-cell dynamics in human immunodeficiency virus-associated tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(9): 1865-1874. DOI: 10.1093/cid/ciz501.
- [37] Wilkinson KA, Walker NF, Meintjes G, et al. Cytotoxic mediators in paradoxical HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. J Immunol, 2015, 194(4): 1748-1754. DOI: 10.4049/jimmunol.1402105.
- [38] Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate immune defenses in human tuberculosis: An overview of the interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and innate immune cells[J]. J Immunol Res, 2015,2015:747543. DOI: 10.1155/2015/747543.
- [39] Chai Q, 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. DOI: 10.1038/s41423-020-0502-z.
- [40] Lai R, Meintjes G, Wilkinson KA, et al. HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling [J]. Nat Commun, 2015, 6: 8451. DOI: 10.1038/ncomms9451.
- [41] Lage SL, Wong CS, Amaral EP, et al. Classical complement and inflammasome activation converge in CD14highCD16-monocytes in HIV associated TB-immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. PLoS Pathog, 2021, 17 (3): e1009435. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009435.
- [42] Tran HT, Van den Bergh R, Vu TN, et al. The role of monocytes

- in the development of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *Immunobiology*, 2014, 219(1): 37-44. DOI: 10.1016/j.imbio.2013.07.004.
- [43] Tran HT, Van den Bergh R, Loembé MM, et al. Modulation of the complement system in monocytes contributes to tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *AIDS*, 2013, 27(11): 1725-1734. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328361648b.
- [44] Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: Host defense *vs* pathogen evasion[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(12): 963-975. DOI: 10.1038/cmi.2017.88.
- [45] van de Veerndonk FL, Netea MG, Dinarello CA, et al. Inflammasome activation and IL-1 $\beta$  and IL-18 processing during infection [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(3): 110-116. DOI: 10.1016/j.it.2011.01.003.
- [46] Tan HY, Yong YK, Shankar EM, et al. Aberrant inflammasome activation characterizes tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *J Immunol*, 2016, 196(10): 4052-4063. DOI: 10.4049/jimmunol.1502203.
- [47] Holers VM. Complement and its receptors: New insights into human disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 433-459. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120154.
- [48] Nakiwala JK, Walker NF, Diedrich CR, et al. Neutrophil activation and enhanced release of granule products in HIV-TB immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2018, 77(2): 221-229. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001582.
- [49] Gopal R, Monin L, Torres D, et al. S100A8/A9 proteins mediate neutrophilic inflammation and lung pathology during tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (9): 1137-1146. DOI: 10.1164/rccm.201304-0803OC.
- [50] Goovaerts O, Massinga-Loembé M, Ondoa P, et al. Lack of elevated pre-ART elastase-ANCA levels in patients developing TB-IRIS [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (12): e0244800. DOI: 10.1371/journal.pone.0244800.
- [51] Seddon J, Kasprowiez V, Walker NF, et al. Procollagen III N-terminal propeptide and desmosine are released by matrix destruction in pulmonary tuberculosis[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (10): 1571-1579. DOI: 10.1093/infdis/jit343.
- [52] Walker NF, Wilkinson KA, Meintjes G, et al. Matrix degradation in human immunodeficiency virus type 1-associated tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome: A prospective observational study[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(1): 121-132. DOI: 10.1093/cid/cix231.
- [53] Ong CW, Elkington PT, Brilha S, et al. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11 (5): e1004917. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004917.
- [54] Pean P, Nouhin J, Ratana M, et al. High activation of  $\gamma\delta$  T cells and the  $\gamma\delta$ 2pos T-cell subset is associated with the onset of tuberculosis - associated immune reconstitution inflammatory syndrome, ANRS 12153 CAPRI NK[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02018.
- [55] Giacoia-Gripp C, Cazote A, da Silva TP, et al. Changes in the NK cell repertoire related to initiation of TB treatment and onset of immune reconstitution inflammatory syndrome in TB/HIV co-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil-ANRS 12274[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1800. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01800.
- [56] Conradie F, Foulkes AS, Iye P, et al. Natural killer cell activation distinguishes *Mycobacterium tuberculosis*-mediated immune reconstitution syndrome from chronic HIV and HIV/MTB coinfection[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(3):309-318. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31822e0d15.

(收稿日期:2024-03-26)