

# 结核患者外周血 $\alpha\beta$ T 和 $\gamma\delta$ T 细胞亚群免疫亚型细胞分布的探讨

刘震天<sup>1</sup>, 王兆华<sup>2</sup>, 李柏青<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:** 检测健康成人和结核患者外周血  $\alpha\beta$  T 细胞亚群以及  $\gamma\delta$  T 细胞亚群分布情况。**方法:** 采集健康成人及结核病患者外周血, 用不同荧光素标记单抗染色后, 用流式细胞术检测  $\alpha\beta$  T 细胞免疫亚型 CD45RA<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> 初始型细胞 (Tnaive)、CD45RA<sup>-</sup> CD27<sup>+</sup> 中央记忆型 T 细胞 (Tcm)<sup>+</sup>、CD45RA<sup>-</sup> CD27<sup>-</sup> 效应记忆型 T 细胞 (Tem) 和 CD45RA<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup> 效应型 T 细胞 (Teff);  $\gamma\delta$  T 细胞中 V $\delta$ 1、V $\delta$ 2、V $\delta$ 1<sup>-</sup> V $\delta$ 2<sup>-</sup> (即 V $\delta$ 3-8) 4 种免疫亚型的百分率。**结果:** 与健康成人比较, 结核患者 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞中 Tnaive、Teff 细胞的百分率降低 ( $P < 0.01$ ), Tem 细胞的百分率升高 ( $P < 0.01$ ), Tcm 细胞差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结核与健康成人比较, 患者 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞中 Tnaive、Tcm 细胞的百分率降低 ( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ), Tem、Teff 细胞的百分率升高 ( $P < 0.01$ )。与健康成人比较, 结核患者 V $\delta$ 1  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tnaive、Tcm 细胞的百分率降低 ( $P < 0.05$ ), Tem 细胞的百分率升高 ( $P < 0.05$ ), Teff 细胞差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 结核患者 V $\delta$ 2  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tem 细胞的百分率降低 ( $P < 0.05$ ), Tem、Teff 细胞的百分率升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), Tnaive 细胞差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 结核患者 V $\delta$ 3-8  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tem 细胞的百分率升高 ( $P < 0.05$ ), Tnaive、Tcm、Teff 细胞差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 结核病患者外周血中  $\alpha\beta$  T 和  $\gamma\delta$  T 细胞亚群分布均有显著改变。

**[关键词]** 结核;  $\alpha\beta$  T 细胞;  $\gamma\delta$  T 细胞; 亚群; 亚型

[中图分类号] R 52

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.001

## The distribution of immune subtypes of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell subsets of peripheral blood in patients with tuberculosis

LIU Zhen-tian<sup>1</sup>, WANG Zhao-hua<sup>2</sup>, LI Bai-qing<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei Anhui 230001; 2. Department of Immunology, Anhui Provincial Key Laboratory of Infection and Immunity, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the distribution of immune subtypes of  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cell subsets of peripheral blood in healthy adults and pulmonary tuberculosis (TB) patients. **Methods:** The peripheral blood from healthy adults and TB patients were stained with different fluorochrome-conjugated mAbs. The CD45RA<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> naive T cells (Tnaive), CD45RA<sup>-</sup> CD27<sup>+</sup> central memory T cells (Tcm), CD45RA<sup>-</sup> CD27<sup>-</sup> effector memory T cells (Tem) and CD45RA<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup> effector T cells of  $\alpha\beta$  T cells immune subtypes, and the proportions of the V $\delta$ 1, V $\delta$ 2, V $\delta$ 1<sup>-</sup> V $\delta$ 2<sup>-</sup> (V $\delta$ 3-8) immune subtypes T cells in  $\gamma\delta$  T cells were detected using flow cytometry.

**Results:** Compared with healthy adults, the percentages of Tnaive & Teff cells, and Tem cells in CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T cells of TB patients decreased and increased, respectively ( $P < 0.01$ ), and the difference of Tcm cell between healthy adults and TB patients was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Compared with healthy adults, the percentages of Tnaive & Tcm cells, and Tem & Teff cells decreased and increased in CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T cells of TB patients, respectively ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ). Compared with healthy adults, the percentages of Tnaive & Tcm cells, and Tem cells decreased and increased in CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T cells of TB patients, respectively ( $P < 0.05$ ), and the difference of Teff cells between healthy adults and TB patients was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The percentages of Tcm cells, and Tem & Teff cells in V $\delta$ 2  $\gamma\delta$  T cells of TB patients decreased and increased, respectively ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ), and the difference of Tnaive cells between healthy adults and TB patients was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The percentage of Tem cells in V $\delta$ 3-8  $\gamma\delta$  T cells of tuberculosis patients increased ( $P < 0.05$ ), and the differences of the percentages of Tnaive, Tcm and Teff

cells between healthy adults and TB patients were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The changes of the  $\alpha\beta$  T and  $\gamma\delta$  T cell subsets distributions in peripheral blood of TB patients are significant.

**[Key words]** tuberculosis;  $\alpha\beta$  T cell;  $\gamma\delta$  T cell; subset; subtype

[收稿日期] 2016-06-21

[基金项目] 国家科技重大专项课题资助(2008ZX10003-011)

[作者单位] 1. 安徽省儿童医院 检验科, 安徽 合肥 233001; 2. 蚌埠医学院 免疫学教研室, 感染与免疫安徽省重点实验室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 刘震天(1982-), 男, 初级检验师。

[通信作者] 李柏青, 博士, 硕士研究生导师, 教授。E-mail: baiqingli@bbmc.edu.cn

结核病(tuberculosis, TB)目前仍是严重威胁人类健康的重要传染病。在宿主抗结核分枝杆菌

(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 感染免疫应答中, 细胞免疫具有关键作用。T 淋巴细胞, 主要是 CD4<sup>+</sup> T、CD8<sup>+</sup> T 及  $\gamma\delta$  T 细胞, 不仅通过产生干扰素 (IFN)- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等细胞因子, 在结核免疫中起着重要的作用, 还可产生穿孔素和颗粒酶, 发挥细胞毒作用<sup>[1-2]</sup>。有关 TB 患者与健康人群比较, 外周血  $\alpha\beta$  T 细胞和  $\gamma\delta$  T 细胞中不同免疫亚型细胞的百分率分布有何变化的报道, 目前较少。

本实验应用流式细胞仪检测了健康成人和结核患者外周血  $\alpha\beta$  T 细胞中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 亚群, 以及  $\gamma\delta$  T 细胞中的 V $\delta$ 1<sup>+</sup>、V $\delta$ 2<sup>+</sup>、V $\delta$ 1<sup>-</sup> V $\delta$ 2<sup>-</sup> (即 V $\delta$ 3-8) 亚群的免疫亚型, 并分析比较 2 组人群间是否存在差异性, 为进一步了解 TB 时, 外周血中不同 T 细胞亚群的免疫亚型的变化提供实验依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 本实验所用 31 名健康成人外周血样本来源于蚌埠医学院健康学生和教职工的外周血 (符合献血条件, 出生时接种卡介苗, 胸部 X 线照射无异常, 近期末接触结核患者), 无细菌、病毒感染以及肿瘤或其他自身免疫性疾病。18 例结核患者外周血样本来源于蚌埠市传染病医院肺科患者, 根据 TB 诊断标准, 确诊为 TB。每份标本都获得志愿者本人知情同意, 本实验研究项目获得蚌埠医学院伦理委员会的批准 (伦科批字[2010]第 2 号)。

### 1.2 主要试剂

1.2.1 抗体 anti-CD45RA-FITC, anti- $\gamma\delta$ -APC-Vio770, anti-CD4-APC-Vio770, anti-CD27-APC, anti-V $\delta$ 1-PE, anti-V $\delta$ 2-PerCP, anti-CD3-Vioblue 均为德国 MACS 公司产品; anti-CD3-APC 为 Biologend 公司产品。anti-CD8-PE-Cy7 为 eBioscience 公司产品。

1.2.2 其他试剂 染色缓冲液 (Staining Buffer, SB) 和全血样本溶血固定剂为本实验室配制。

### 1.3 实验方法

1.3.1 全血标本抗体染色 吸取肝素抗凝的健康成人或结核患者外周血 50  $\mu$ L 加入检测管中, 用不同荧光素标记单抗染色后, 4  $^{\circ}$ C, 避光孵育 30 min。每管加 2 mL 溶血剂, 避光室温 10 min, 1 500 r/min, 离心 5 min 弃上清液, 每管加 500  $\mu$ L SB 液 1 500 r/min, 离心 5 min 弃上清液, 加入 200  $\mu$ L 固定液重悬细胞。

1.3.2 流式检测和分析 流式细胞仪检测后, 所得流式数据文件用 Flowjo 软件分析, 在 FSC-SSC 点阵图上设定淋巴细胞区域, 以淋巴细胞目标群在 CD3

和 TCR $\gamma\delta$  点阵图上设定阴阳分区, 分别选定 CD3<sup>+</sup> TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> 的区域为  $\gamma\delta$  T 细胞区, CD3<sup>+</sup> TCR $\gamma\delta$ <sup>-</sup> 为  $\alpha\beta$  T 细胞区。选取  $\alpha\beta$  T 细胞, 在 CD4、CD8 点阵图上设定阴阳分区, 以 CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 为 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞, 以 CD3<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> 为 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞, 再分别以 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞和 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞在 CD45RA 和 CD27 点阵图上做 4 分法划区。同时, 选取  $\gamma\delta$  T 细胞, 在 V $\delta$ 1、V $\delta$ 2、V $\delta$ 3-8 点阵图上设定阴阳分区, 以 CD3<sup>+</sup> TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> V $\delta$ 1<sup>+</sup> 为 V $\delta$ 1 T 细胞, 以 CD3<sup>+</sup> TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> V $\delta$ 2<sup>+</sup> 为 V $\delta$ 2 T 细胞, 以 CD3<sup>+</sup> TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> V $\delta$ 1<sup>-</sup> V $\delta$ 2<sup>-</sup> 为 V $\delta$ 3-8 T 细胞, 再分别以 V $\delta$ 1、V $\delta$ 2、V $\delta$ 3-8 T 细胞在 CD45RA 和 CD27 点阵图上做 4 分法划区。最后分别计算 Tnaive (CD45RA<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup>), Tcm (CD45RA<sup>-</sup> CD27<sup>+</sup>), Tem (CD45RA<sup>-</sup> CD27<sup>-</sup>) 以及 Teff (CD45RA<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup>) 4 种免疫亚型细胞各自在 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T、CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T、V $\delta$ 1、V $\delta$ 2、V $\delta$ 3-8  $\gamma\delta$  T 细胞中所占的细胞的百分率。

1.4 统计学方法 采用独立样本 *t* (或 *t'*) 检验。

## 2 结果

2.1 健康成人与 TB 患者外周血中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞亚群 4 种免疫亚型细胞的分布 相对于健康成人, TB 患者 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞中 Tnaive、Teff 细胞的百分率降低 ( $P < 0.01$ ), Tem 细胞的百分率升高 ( $P < 0.01$ ), Tcm 细胞差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。相对于健康成人, TB 患者 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞中 Tnaive、Tcm 细胞的百分率降低 ( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ), Tem、Teff 细胞的百分率增高 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

表 1 健康成人与 TB 患者外周血中 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞和 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞 4 种免疫亚型细胞百分率 (%) 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	Tnaive	Tem	Tem	Teff
CD4 <sup>+</sup> $\alpha\beta$ T 细胞					
健康成人	31	57.53 $\pm$ 13.59	33.18 $\pm$ 11.40	6.03 $\pm$ 3.26	3.26 $\pm$ 4.09
TB 患者	18	36.49 $\pm$ 17.65	38.32 $\pm$ 10.09	24.44 $\pm$ 10.76	0.75 $\pm$ 0.58
<i>t</i>	—	4.68	1.58	7.07 $\Delta$	3.36 $\Delta$
<i>P</i>	—	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01
CD8 <sup>+</sup> $\alpha\beta$ T 细胞					
健康成人	31	63.33 $\pm$ 16.63	15.46 $\pm$ 6.86	6.56 $\pm$ 4.25	14.60 $\pm$ 11.75
TB 患者	18	24.53 $\pm$ 17.58	11.26 $\pm$ 6.84	39.38 $\pm$ 18.31	24.83 $\pm$ 12.90
<i>t</i>	—	7.71	2.07	7.49	28.31
<i>P</i>	—	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

$\Delta$ 示 *t'* 值

2.2 健康成人与 TB 患者外周血中 4 种免疫亚型细胞在 V $\delta$ 1、V $\delta$ 2、V $\delta$ 3-8  $\gamma\delta$  T 细胞亚群的分布 相对于健康成人,结核患者 V $\delta$ 1  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tnaive、Tcm 细胞的百分率降低 ( $P < 0.05$ ), Tem 细胞的百分率升高 ( $P < 0.05$ ), Teff 细胞差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); TB 患者 V $\delta$ 2  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tcm 细胞的百分率降低 ( $P < 0.05$ ), Tem、Teff 细胞的百分率升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), Tnaive 细胞差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); TB 患者 V $\delta$ 3-8  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tem 细胞的百分率升高 ( $P < 0.05$ ), Tnaive、Tcm、Teff 细胞差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 健康成人与 TB 患者外周血中 V $\delta$ 1、V $\delta$ 2、V $\delta$ 3-8  $\gamma\delta$  T 细胞 4 种免疫亚型细胞百分率 (%) 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	Tnaive	Tcm	Tem	Teff
V $\delta$ 1 $\gamma\delta$ T 细胞					
健康成人	31	32.74 $\pm$ 21.66	17.48 $\pm$ 15.51	4.21 $\pm$ 3.66	45.56 $\pm$ 29.20
TB 患者	18	18.90 $\pm$ 17.79	10.23 $\pm$ 4.43	19.02 $\pm$ 20.75	51.85 $\pm$ 21.55
t	—	2.30	2.44 $\Delta$	3.00 $\Delta$	0.80
P	—	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05
V $\delta$ 2 $\gamma\delta$ T 细胞					
健康成人	31	5.46 $\pm$ 4.05	77.90 $\pm$ 10.60	14.65 $\pm$ 10.90	2.00 $\pm$ 2.21
TB 患者	18	5.43 $\pm$ 3.03	61.05 $\pm$ 22.98	28.27 $\pm$ 23.13	5.24 $\pm$ 2.30
t	—	0.03	2.94 $\Delta$	2.35 $\Delta$	4.87
P	—	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01
V $\delta$ 3-8 $\gamma\delta$ T 细胞					
健康成人	31	38.64 $\pm$ 26.64	13.90 $\pm$ 10.50	4.18 $\pm$ 3.76	43.02 $\pm$ 27.55
TB 患者	18	29.69 $\pm$ 26.22	17.33 $\pm$ 10.15	8.86 $\pm$ 7.27	44.14 $\pm$ 29.76
t	—	1.14	1.13	2.54 $\Delta$	0.13
P	—	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

$\Delta$ 示 t 值

### 3 讨论

T 淋巴细胞根据是否表达 CD45RA 和 CCR7, 可分为 4 种免疫亚型, 即初始型 Tnaive (CD45RA<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup>)、中央记忆型 Tcm (CD45RA<sup>-</sup> CCR7<sup>+</sup>)、效应记忆型 Tem (CD45RA<sup>-</sup> CCR7<sup>-</sup>) 和效应型 Teff (CD45RA<sup>+</sup> CCR7<sup>-</sup>)<sup>[3]</sup>, 也可用 CD27 代替 CCR7<sup>[4]</sup>。不同的免疫亚型其功能特征有所不同, 例如, 对于抗原刺激的敏感性, Tcm 强于 Tnaive, 而 Tem 则比 Tcm 具有更快的效应功能; Tcm 主要存在于淋巴结和扁桃体, 而 Tem 主要存在于肺部、肝脏和肠道; Tcm 主要产生细胞素 (IL)-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4, 而 Tem 则主要产生 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-5 等细胞因子, 此外 CD8<sup>+</sup> T 细胞中的 Tem、Teff 免疫亚型含有大量的穿孔素; 抗原特异性的 Tcm、Tem 可长期存在, 但

增殖能力 Tem 低于 Tcm, Teff 则最低, 这可能与分化过程中端粒的缩短有关<sup>[5]</sup>。不同疾病时占优势的免疫亚型不相同, 如 HIV 特异性 T 细胞主要为 Tem, 而巨细胞病毒特异性 T 细胞则主要为 Teff<sup>[6]</sup>。同一疾病中不同的免疫亚型细胞对于同一抗原的反应性也可不相同<sup>[7-8]</sup>。

近期有研究<sup>[10]</sup>显示, BCG 和 Mtb $\Delta$ sigH 等减毒 Mtb 通过黏膜接种的方式可增强其结核免疫的功能, 接种实验模型肺部 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞中 Tcm 细胞的数量, 以及 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞中 Tcm 细胞和 Tem 细胞数量增加, 同时这些免疫亚型细胞的增殖能力也得到增强, 而 TB 的临床症状、病灶损伤等则得到相应改善。BCG 免疫的或感染结核的牛外周血中 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞的主要为 Tem 亚型, 且 Tcm 与 Tem 是 IFN- $\gamma$  的主要来源<sup>[11]</sup>。有研究报道, TB 患者外周血中 Mtb 特异性 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 中 Tem 细胞的百分率增高, Tcm 细胞的百分率降低, 经药物治疗后可恢复正常<sup>[12]</sup>, 而抗原特异性 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞中 Tem 细胞的百分率增高<sup>[2]</sup>。上述实验显示 Tcm 和 Tem 对于结核免疫具有重要意义。但另一方面, BCG 致敏的细胞和隐性结核感染者的 T 细胞, 都会表达 PD-1 (程序性死亡受体)。动物再感染实验显示, 无论中央记忆型还是效应记忆型细胞都具有快速和强力的应答反应, 但最终高表达 PD-1 并失去功能, 导致感染逐步发展<sup>[13]</sup>, 药物治疗虽然可以一定程度上恢复 CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 和 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞的中央记忆型细胞<sup>[13-14]</sup>, 但临床研究显示, 药物治疗后的结核患者更容易再次感染 TB<sup>[15]</sup>。显示, Tcm 和 Tem 细胞可能因为结核抗原的反复刺激而凋亡, 且药物治疗不能完全恢复其对于 Mtb 的免疫应答功能。

本实验结果显示, 与健康成人相比, TB 患者外周血中 CD4<sup>+</sup> T 细胞的 Tnaive、Teff 细胞的百分率降低, Tem 细胞的百分率升高; CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞中 Tnaive、Tcm 细胞的百分率低于健康成人, Tem、Teff 细胞的百分率高于健康成人。CD4<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 和 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 中未被抗原活化的 Tnaive 细胞的百分率降低, 分布于外周组织中可快速识别抗原并发挥免疫功能的 Tem 细胞的百分率增加, 同时具有较强细胞毒性功能的 CD8<sup>+</sup>  $\alpha\beta$  T 细胞 Teff 增加, 这可能有助于增强机体对 Mtb 的免疫作用。同时结核抗原的反复刺激, 又能导致记忆型 T 细胞功能下降<sup>[13]</sup>, 以及具有长期记忆、高增殖分化能力的 Tcm 细胞的百分率下降<sup>[12-14]</sup>, 所以长期来看, 机体抵抗 Mtb 的免疫保护作用可能是降低的。

$\gamma\delta$  T 细胞亚群中, V $\delta$ 2 亚群 T 细胞是成年人外周血的优势亚群, 也是对 Mtb 抗原的刺激发生特异性免疫应答的亚群, 以前我们就发现 TB 患者外周血中 V $\delta$ 2 亚群细胞数量减少对 Mtb 耐热抗原刺激的增殖反应也明显降低<sup>[16]</sup>。Mtb 抗原的刺激还能激活 FAS/FASL 凋亡途径, 引起 TB 患者外周血中  $\gamma\delta$  T 细胞的减少<sup>[17]</sup>。本实验显示, 与健康成人相比, TB 患者 V $\delta$ 1  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tnaive、Tcm 细胞的百分率降低, Tcm 细胞的百分率升高; V $\delta$ 2  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tcm 细胞的百分率降低, Tem、Teff 细胞的百分率升高; V $\delta$ 3-8  $\gamma\delta$  T 细胞中 Tem 细胞的百分率升高。提示  $\gamma\delta$  T 细胞在结核免疫时, 其免疫亚型向能快速发挥作用的 Tem、Teff 转变, 从而发挥抗结核的作用。与  $\alpha\beta$  T 细胞类似, TB 发病时,  $\gamma\delta$  T 细胞数量、功能的下降, 具有长期记忆性和高分化能力的记忆型细胞的减少, 都提示这种变化可能不利于机体于 Mtb 感染形成长期有效的抵抗, 而不同  $\gamma\delta$  T 细胞亚群免疫亚型的变化在抗 Mtb 感染中的作用有待于进一步研究探讨。

综上所述, T 细胞亚群的免疫亚型, 在 TB 患者体内向着效应记忆型或是效应型转变, 造成 TB 患者外周血中 Tcm、Tem 细胞等免疫亚型细胞数量及细胞的百分率的改变, 这一转变在 TB 早期可能有利于机体对于 Mtb 的免疫应答作用。

#### [参 考 文 献]

- [1] CACCAMO N, MERAVIGLIA S, LA MENDOLA C, *et al.* Phenotypical and functional analysis of memory and effector human CD8 T cells specific for mycobacterial antigens [J]. *J Immunol*, 2006, 177(3):1780.
- [2] ROZOT V, VIGANO S, MAZZA-STALDER J, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8<sup>+</sup> T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(6):1568.
- [3] SALLUSTO F, LENIG D, FORSTER R, *et al.* Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions [J]. *Nature*, 1999, 401(6754):708.
- [4] APPAY V, DUNBAR PR, CALLAN M, *et al.* Memory CD8<sup>+</sup> T cells vary in differentiation phenotype in different persistent virus infections [J]. *Nat Med*, 2002, 8(4):379.
- [5] SALLUSTO F, GEGINAT J, LANZAVECCHIA A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22:745.

- [6] CHAMPAGNE P, OGG GS, KING AS, *et al.* Skewed maturation of memory HIV-specific CD8 T lymphocytes [J]. *Nature*, 2001, 410(6824):106.
- [7] DUNBAR PR, SMITH CL, CHAO D, *et al.* A shift in the phenotype of melan-A-specific CTL identifies melanoma patients with an active tumor-specific immune response [J]. *J Immunol*, 2000, 165(11):6644.
- [8] VALMORI D, SCHEIBENBOGEN C, DUTOIT V, *et al.* Circulating Tumor-reactive CD8(+) T cells in melanoma patients contain a CD45RA(+)CCR7(-) effector subset exerting *ex vivo* tumor-specific cytolytic activity [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6):1743.
- [9] HENAO-TAMAYO M, ORDWAY DJ, ORME IM. Memory T cell subsets in tuberculosis; what should we be targeting? [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014, 94(5):455.
- [10] KAUSHAL D, FOREMAN TW, GAUTAM US, *et al.* Mucosal vaccination with attenuated *Mycobacterium tuberculosis* induces strong central memory responses and protects against tuberculosis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8533.
- [11] BLUNT L, HOGARTH PJ, KAVEH DA, *et al.* Phenotypic characterization of bovine memory cells responding to *Mycobacteria* in IFN $\gamma$  enzyme linked immunospot assays [J]. *Vaccine*, 2015, 33(51):7276.
- [12] WANG X, CAO Z, JIANG J, *et al.* Association of *Mycobacterial* antigen-specific CD4(+) memory T cell subsets with outcome of pulmonary tuberculosis [J]. *J Infect*, 2010, 60(2):133.
- [13] HENAO-TAMAYO M, OBREGON-HENAO A, ORDWAY DJ, *et al.* A mouse model of tuberculosis reinfection [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2012, 92(3):211.
- [14] KAMATH A, WOODWORTH JS, BEHAR SM. Antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells and the development of central memory during *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *J Immunol*, 2006, 177(9):6361.
- [15] VERVER S, WARREN RM, BEYERS N, *et al.* Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(12):1430.
- [16] LI B, ROSSMAN MD, IMIR T, *et al.* Disease-specific changes in  $\gamma\delta$  T cell repertoire and function in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *J Immunol*, 1996, 157(9):4222.
- [17] LI B, BASSIRI H, ROSSMAN MD, *et al.* Involvement of the Fas/Fas ligand pathway in activation-induced cell death of mycobacteria-reactive human  $\gamma\delta$  T cells: a mechanism for the loss of  $\gamma\delta$  T cells in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *J Immunol*, 1998, 161(3):1558.

( 本 文 编 辑 刘 璐 )