

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.20.010

文章编号 : 1005-8982 (2025) 20-0060-06

综述

肿瘤坏死因子- α 在分枝杆菌肉芽肿 免疫中的研究进展*

彭若青, 张少言, 陈佳骏, 吴显伟, 周睿, 吴定中, 郑培永, 鹿振辉

(上海中医药大学附属龙华医院 呼吸疾病研究所, 上海 200030)

摘要: 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)通过TNFR1/TNFR2受体介导的核转录因子 κ B、丝裂原活化蛋白激酶及凋亡信号通路, 在肺感染性肉芽肿免疫中呈现“保护-损伤”双重效应。TNF- α 通过调控巨噬细胞极化及T细胞免疫应答, 在分枝杆菌肉芽肿免疫中发挥核心防御功能, 通过维持肉芽肿结构完整性限制病原体播散及增强吞噬杀伤能力清除病原体。TNF- α 缺失或过量则引发肉芽肿坏死、纤维化及病原播散, 凸显其精准调控在免疫保护中的必要性。临床使用抗TNF治疗可显著增加结核再激活、真菌及非结核分枝杆菌感染风险, 单克隆抗体类药物风险尤甚。未来需解析肉芽肿微环境中TNF- α 的动态互作网络, 开发精准干预TNF- α 信号策略, 优化抗感染疗效并减少副作用, 为分枝杆菌肺病的治疗提供新思路。

关键词: 结核分枝杆菌; 肿瘤坏死因子- α ; 感染性肉芽肿; 巨噬细胞极化; 抗TNF治疗

中图分类号: R378.91

文献标识码: A

Advances in understanding the role of tumor necrosis factor- α in the immune response to mycobacterial granulomas*

Peng Ruo-qing, Zhang Shao-yan, Chen Jia-jun, Wu Xian-wei, Zhou Rui, Wu Ding-zhong, Zheng Pei-yong,
Lu Zhen-hui

(Institute of Respiratory Diseases, Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese
Medicine, Shanghai 200030, China)

Abstract: Tumor necrosis factor- α (TNF- α) exerts a dual “protective-pathogenic” effect in pulmonary infectious granuloma immunity through TNFR1/TNFR2-mediated NF- κ B, MAPK, and apoptotic signaling pathways. By regulating macrophage polarization and T-cell immune responses, TNF- α plays a central defensive role in mycobacterial granuloma immunity, maintaining granuloma structural integrity to limit pathogen dissemination and enhancing phagocytic killing capacity for pathogen clearance. Both deficiency and excessive production of TNF- α can lead to granuloma necrosis, fibrosis, and pathogen spread, underscoring the necessity of precise regulation for immune protection. Clinically, anti-TNF therapy significantly increases the risk of tuberculosis reactivation, as well as fungal and nontuberculous mycobacterial infections, with monoclonal antibody therapies posing particularly high risks. Future research should focus on delineating the dynamic interaction network of TNF- α within the granuloma microenvironment and developing precision-targeted TNF- α interventions to optimize anti-infective efficacy while minimizing adverse effects, offering new strategies for the treatment of mycobacterial pulmonary diseases.

收稿日期: 2025-04-01

* 基金项目: 国家卫生健康委员会“癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项”(No: 2024ZD0523000); 上海市科学技术委员会项目(No: 22Y11920200、No: 22XD1423500、No: 23S21900600); 上海市公共卫生重点学科项目(No: GWVI-11.1-08); 上海市卫生健康委员会中医药科研项目创新团队(No: 2022CX010); 上海市卫生健康学科带头人计划(No: 2022XD027); 上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(No: SHDC12023106)

[通信作者] 鹿振辉, E-mail: Dr_luzh@shutcm.edu.cn; Tel: 021-64385700-2126

Keywords: mycobacterium tuberculosis; tumor necrosis factor- α ; infectious granuloma; macrophage polarization; anti-TNF therapy

肺感染性肉芽肿是宿主为响应细菌、真菌或其他病原体的感染而在肺部免疫反应应答下形成的细胞集合体^[1]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 被认为是肉芽肿形成和维持的核心因素。在肉芽肿形成早期阶段, 受感染的巨噬细胞和T细胞产生的TNF- α 通过维持趋化因子和细胞募集水平, 在保持肉芽肿结构方面起着重要作用^[2]。TNF- α 的持续表达对维持免疫记忆至关重要, 免疫后再感染时早期中和TNF- α 将导致保护性免疫失效及宿主死亡。然而, 过量的TNF- α 也会引起有害的炎症, 加速病原菌的生长和感染的失控^[3]。TNF- α 作为免疫系统的核心调控因子, 其信号通路的精细调控对疾病治疗具有重要临床意义, 尤其在抗炎治疗与感染风险平衡、新型免疫疗法开发中展现双重价值。

1 TNF- α 的生物学功能及信号转导机制

TNF- α 通过结合2种跨膜受体发挥功能: 肿瘤坏死因子受体1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 和肿瘤坏死因子受体2 (Tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2)。其中TNFR1胞内段含死亡结构域, 可募集TNFR1相关死亡结构域、TRAF2及受体相互作用蛋白激酶1, 形成复合物I促炎信号复合物与复合物II凋亡信号复合物, 分别介导核转录因子 κ B依赖性炎症反应促进细胞存活与Caspase依赖性凋亡^[4]。TNFR2因缺乏死亡结构域, 主要参与调控细胞增殖、氧化应激抵抗及组织修复^[5]。TNFR2信号通路的早期研究主要聚焦于其通过TRAF2依赖性方式激活c-Jun N端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的机制, 而后续研究进一步揭示, TRAF2可通过凋亡信号调节激酶1介导JNK与NF- κ B通路的协同激活, 从而促进抗凋亡信号及细胞存活^[2]。TNF- α 受体激活后, 通过下游NF- κ B信号通路 (调控炎症因子合成)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路 (调控细胞增殖/迁移) 及JNK信号通路 (介导应激反应与凋亡) 的协同作用, 整合多维度生物学效应, 包括炎症级联放大、细胞死亡程序启动及组织微环境稳态维持^[4]。

2 结核分枝杆菌肉芽肿中TNF- α 的免疫调控

结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, M.tb) 是一种兼性细胞内细菌, 可感染并持续存在于巨噬细胞和其他骨髓细胞中。TNF- α 主要由单核细胞、巨噬细胞及T淋巴细胞等免疫细胞分泌, 后续研究证实其也可由非免疫细胞如内皮细胞、脂肪细胞、神经元、成纤维细胞合成^[6]。TNF- α 是宿主抵御M.tb感染的关键促炎细胞因子, 在炎症启动、免疫细胞募集及肉芽肿形成中发挥核心作用。

2.1 巨噬细胞

巨噬细胞通过募集其他不同的细胞类型到感染部位, 在感染早期的肉芽肿发展和潜伏期的肉芽肿维持中起着核心作用。M.tb诱导的原发性肉芽肿已被证明包含2种类型的巨噬细胞, 包括经典活化的促炎M1巨噬细胞和替代活化的抗炎M2巨噬细胞。M.tb细胞壁连接因子海藻糖6,6'-二菌酸盐 (trehalose dimycolate, TDM) 是早期M1样巨噬细胞反应的主要驱动因素, 对小鼠施用治疗药物监测后, 肺组织中产生TNF- α 、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和IL-12 p40, 在小鼠肺部病理区域发现CD11b $^+$ CD45 $^+$ 巨噬细胞具有M1样标志物的高表达^[7]。FBXW7蛋白被认为具有肿瘤抑制功能, 在感染性疾病中能促进巨噬细胞极化为M2表型, 并通过以K63连接的泛素信号依赖性方式降低TNF- α 表达并促进TGF- β 和IL-10表达^[8]。TNF- α 可以通过调控巨噬细胞分泌趋化因子CXCL9/10, 进一步协调免疫细胞跨内皮迁移及组织内募集, 其早期表达对CD11b $^+$ 巨噬细胞与CD4 $^+$ T细胞的初始浸润至关重要^[9]。单细胞和空间转录组学分析显示, 肉芽肿内巨噬细胞呈现独特的代谢重编程特征, 表现为糖酵解和氧化磷酸化通路的同步增强, 这一代谢表现与急性炎症应答及组织修复密切相关^[10]。

TNF- α 与 γ 干扰素 (Interferon- γ , IFN- γ) 通过协同激活巨噬细胞抗菌效应, 在宿主抗结核免疫中发挥核心功能。两者共同诱导诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达,

催化生成一氧化氮（nitric oxide, NO）和活性氮中间体，介导巨噬细胞对M.tb的胞内杀伤^[11]。在分子机制层面，TNF- α 通过激活NF- κ B信号通路（由细菌抗原或TNF自身触发），而IFN- γ 通过STAT1通路调控巨噬细胞极化与抗菌功能。核苷酸寡聚结构域含蛋白2（Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, NOD2）作为模式识别受体，可识别M.tb胞壁组分胞壁酰二肽，驱动人肺泡巨噬细胞分泌IL-1 β 、IL-6和TNF- α ，构成早期固有免疫应答的关键环节^[12]。当宿主一线防御失效时，NOD2通过调控iNOS表达及NO生成，形成针对M.tb的二次抗菌屏障，其配体刺激还可进一步上调巨噬细胞TNF- α 和IL-1 β 分泌，增强肉芽肿微环境中的免疫控制^[13]。

近期研究发现，M.tb通过劫持巨噬细胞支架蛋白IQGAP1实现免疫逃逸^[14]：其一方面抑制MKK3/p38MAPK-NF- κ B轴，减少TNF- α 分泌，削弱抗菌防御；另一方面通过微管组装依赖机制上调血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF），促进肉芽肿血管新生以维持感染慢性化。在卡介苗/M.tb感染的小鼠中，肉芽肿性巨噬细胞中产生VEGF也被证明通过非血管生成途径将免疫细胞募集到肉芽肿中，通过药物或遗传抑制降低VEGF水平大大提高了感染小鼠的存活率^[15]。

2.2 T淋巴细胞

在感染早期，宿主固有免疫细胞通过分泌TNF- α 激活下游T细胞应答，驱动针对M.tb的适应性免疫。此外，基于小鼠M.tb感染模型的研究表明，TNF- α 通过级联调控免疫细胞向感染灶的浸润，促进结构化肉芽肿形成并维持其完整性，从而有效限制M.tb的播散^[8,16-17]。KAMBOJ等^[18]研究证实调节性T细胞及增强的程序性死亡受体1（programmed death-1, PD-1）信号通路可通过抑制效应T细胞的细胞毒性功能（如穿孔素释放、IFN- γ 分泌）限制过度炎症，但同时保留TNF- α^+ T细胞的活性；通过PD-1阻断恢复此类细胞的效应功能，可重塑有利于Th1细胞募集、巨噬细胞活化及肉芽肿形成的细胞因子微环境，从而增强宿主对病原体的免疫控制。

2.3 树突状细胞

卡介苗感染的中枢神经系统结核小鼠模型中限制了树突状细胞的移动性，并且诱导了与肺M.tb

肉芽肿成分相似的细胞簇形成^[19]。与肺部M.tb感染的肉芽肿形成类似，脑内皮细胞单层上的簇状形成也取决于TNF- α 的存在。与巨噬细胞相比，炎症性树突状细胞吞噬和杀死M.tb的能力较差，尽管两类细胞都提供了一个促进M.tb存活和复制的微环境。

3 非结核分枝杆菌肉芽肿中TNF- α 的免疫调控

非结核分枝杆菌肺病（non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease, NTM-PD）的典型病理特征是肺部肉芽肿形成。和M.tb感染相似，宿主免疫抑制状态是NTM-PD的重要危险因素，例如接受抗TNF- α 单抗治疗的类风湿性关节炎患者，其NTM感染风险显著升高^[20]。EHLERS等^[21]在TNFR1/p55基因敲除（p55^{-/-}）小鼠模型中发现，鸟分枝杆菌（mycobacterium avium complex, MAC）感染无论其毒力强弱，均会引发T细胞-巨噬细胞互作紊乱，从而进展为坏死性肉芽肿。SHUNDO等^[5]研究通过对比TNFR1基因敲除（TNFR1^{-/-}）与TNFR2基因敲除（TNFR2^{-/-}）小鼠在MAC感染中的表型差异，发现TNFR1^{-/-}小鼠由于缺乏TNFR1介导的凋亡信号通路，表现出更高的易感性，并伴随严重的肉芽肿坏死与炎症浸润。这一结果表明TNFR1依赖的凋亡机制对宿主抵抗MAC感染具有保护性作用。KAM等^[22]利用成年斑马鱼模型揭示肉芽肿感染期间粗糙型（R）和光滑型（S）变体诱导的免疫发病机制具有差异性，脓肿分枝杆菌R变体通过TNF信号通路（TNFR1/TNFR2依赖）触发坏死性肉芽肿形成，并招募调节性T细胞平衡炎症损伤与细菌控制；而S变体则通过逃逸早期TNF依赖性先天免疫，实现后期高负荷增殖。

4 TNF- α 介导的肉芽肿免疫失衡

TNF- α 对M.tb感染的先天免疫是一把双刃剑，过度产生保护因子反而是有害的^[23]。临床研究表明，活动性结核病患者外周血中M.tb特异性T细胞的TNF- α 表达显著升高，过量的TNF- α 通过诱导肉芽肿中的巨噬细胞程序性坏死，促使胞内M.tb释放至细胞外微环境，进而增强细菌增殖能力^[24]。动物模型研究进一步揭示，结核肉芽肿缺氧环境可上调PD-1及程序性死亡配体-1（programmed cell

death ligand 1, PD-L1) 表达, 通过抑制 TNF- α 分泌维持 M.tb 的潜伏状态; 然而 PD-1/PD-L1 通路阻断若引发 TNF- α 异常升高, 反而促进 M.tb 的胞内增殖^[3]。在潜伏性结核感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 中, M.tb 可通过分泌潜伏期相关蛋白 Rv2660c 刺激宿主 TNF- α 表达, 进而上调 miR-889 抑制肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子的表达, 形成利于病原体长期存活的免疫耐受微环境^[25]。在机制层面, TNF- α 的病理效应主要与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 爆发相关。ROCA 等^[26]利用斑马鱼感染模型证实, 过量 TNF- α 通过激活 RIP3-PGAM5 信号轴, 显著增强线粒体 ROS 生成, 最终导致 M.tb 感染巨噬细胞的坏死性死亡。

5 TNF- α 拮抗剂

5.1 TNF- α 拮抗剂治疗与肺肉芽肿性感染风险

TNF- α 是宿主抗感染免疫应答的核心调控因子, 其功能抑制可导致肉芽肿性感染风险显著升高。目前获批 5 种 TNF- α 拮抗剂——阿达木单抗、戈利木单抗、英夫利昔单抗、赛妥珠单抗和依那西普, 可广泛用于类风湿性关节炎、银屑病及克罗恩病等炎症性疾病。抗 TNF- α 单克隆抗体治疗的应用, 可破坏肉芽肿结构完整性, 诱发潜伏感染再激活, 其中结核病再发风险最为突出。单克隆抗体类药物 (如英夫利昔单抗) 因靶向膜结合型 TNF- α 并诱导巨噬细胞凋亡, 较依那西普 (仅中和可溶性 TNF- α) 更易导致结核病再激活^[27]。一项回顾性队列研究显示, 82 例无结核病史的类风湿性关节炎患者接受 TNF- α 拮抗剂治疗后, 17 例 (20.7%) 出现潜伏性结核感染, 其中 2 例 (2.4%) 进展为活动性结核病 (均为英夫利昔单抗治疗组)^[28]。此外, 组织胞浆菌病、念珠菌病及 NTM-PD 等肉芽肿性感染的发病率亦显著升高。一项基于韩国结核病流行地区的大规模纵向队列研究证明, TNF- α 拮抗剂会增加血清阳性 RA 患者患 NTM 的风险 (aHR1.751)^[29]。尽管不同研究对风险量化尚存争议, 但现有证据一致提示 TNF- α 拮抗剂治疗需严格评估患者感染风险, 并在治疗前实施 LTBI 筛查 (如 IFN- γ 释放试验) 及预防性抗结核治疗, 以平衡免疫抑制获益与感染并发症风险。

5.2 TNF- α 拮抗剂的临床优化

近年来, 针对 TNF- α 的靶向治疗在感染性疾病

和自身免疫病的临床实践中取得显著进展, 但也因其可能诱发 LTBI 复燃或加重分枝杆菌感染而备受争议。为平衡疗效与感染风险, 临床开始探索剂量调整策略, TNF- α 拮抗剂的减量方案在银屑病关节炎等疾病活动度低的患者中展现优势^[30-31], 治疗药物检测通过量化血清药物浓度与抗体水平指导临床决策。对于结核感染高风险人群, 联合疗法降低感染风险, 异烟肼预防性治疗 (9 个月方案) 联合 TNF- α 拮抗剂可有效降低再激活率^[32]。未来需进一步探索基于基因组学与实时监测的动态调整模型, 以实现疗效与安全性的最优平衡。

6 TNF- α 靶向策略在感染性肉芽肿治疗中的应用

基于抗菌和抗炎干预的宿主导向治疗 (host-directed therapy, HDT) 是当前结核病治疗的关键辅助手段, 旨在增强保护性免疫反应, 增强宿主维持体内平衡状态的能力^[33]。以靶向 TNF 轴, 将 M.tb 再激活的风险降至最低。Ⅲ期临床试验显示, 贝达喹啉作为分枝杆菌 ATP 合成酶抑制剂, 不仅对多重耐药 M.tb 具有强效杀菌作用, 还可以通过上调 Th1 型细胞因子 TNF- α 并抑制 Th2 型因子 IL-10 表达重塑免疫微环境^[34]。在 2 型糖尿病合并活动性结核病患者中, 脂质体谷胱甘肽联合利福平治疗可显著上调 TNF- α 表达, 减少肺部肉芽肿体积及 M.tb 负荷, 同时改善肺功能并降低纤维化风险^[35]。二甲双胍除了用于 2 型糖尿病及肿瘤辅助治疗外, 近期研究发现其可抑制小鼠模型及体外单核细胞中 TNF- α 表达, 减轻慢性炎症反应并降低结核病严重程度^[36]。此外, 抗血管生成策略在 HDT 中展现潜力, 帕唑帕尼 (血管内皮生长因子 R 抑制剂-VEGFR 抑制剂) 在斑马鱼-海洋分枝杆菌感染模型中可抑制肉芽肿周围病理性血管新生, 并降低分枝杆菌载量。可溶性 TNF 抑制剂 Xpro-1595, 其通过阻断可溶性 TNF- α 的信号传导, 在 M.tb 治疗期间显著下调血管内皮生长因子 A 及 ELR⁺趋化因子 (如 CXCL1/CXCR2) 表达, 减少肺部炎症浸润及细菌播散, 同时维持宿主对 M.tb 的免疫控制能力^[37]。临床研究进一步证实, 结核病患者血清 IL-12 p40 和 TNF- α 水平与促血管生成活性呈正相关, 提示两者可能通过调控 VEGF 通路介导血管新生, 为开发

靶向宿主信号网络的联合疗法提供了理论依据。

7 结语

肺感染性肉芽肿是由病原体（如M.tb、真菌）引发的慢性炎症病变，以免疫细胞（巨噬细胞、T细胞）聚集形成的结构为核心，其病理特征表现为TNF- α 介导的免疫调控失衡——既通过肉芽肿隔离病原体，又因过度炎症导致组织坏死与纤维化，呈现保护与损伤共存的矛盾效应。

本文综述了TNF- α 作为肺感染性肉芽肿免疫调控的核心介质，通过TNFR1/TNFR2受体介导的NF- κ B、MAPK及凋亡信号通路，在病原清除与组织损伤间呈现“双刃剑”效应。TNF- α 的保护性功能体现为：驱动巨噬细胞M1极化及Th1应答，形成结构化肉芽肿以隔离病原体；通过诱导ROS/活性氮中间产物爆发及自噬流激活，增强胞内杀菌能力。然而，TNF- α 的过度释放可导致肉芽肿坏死核心扩大、纤维化及病原播散，这一病理过程与TNFR1介导的过度炎症密切相关。临床研究证实，抗TNF治疗虽能有效控制炎症，却显著增加潜伏感染再激活风险，尤其单克隆抗体类药物因靶向膜结合型TNF- α 并诱导巨噬细胞凋亡，较可溶性受体拮抗剂更易引发感染并发症。

综上所述，TNF- α 在肺感染性肉芽肿免疫中的作用机制及其调控是一个复杂而重要的研究领域，对于深化对疾病发病机制的了解、寻找新的治疗方法及提高患者治疗效果具有重要意义。未来需整合单细胞空间转录组等解析肉芽肿微环境中TNF- α 的动态互作网络，并建立基于生物标志物的风险分层模型，通过多学科交叉创新，有望突破当前TNF- α 靶向治疗的瓶颈，为肺感染性肉芽肿的治疗提供更有效的方法和思路。

参 考 文 献：

- [1] QIU X C, ZHONG P F, YUE L, et al. Spatial transcriptomic sequencing reveals immune microenvironment features of *Mycobacterium tuberculosis* granulomas in lung and omentum[J]. *Theranostics*, 2024, 14(16): 6185-6201.
- [2] RUIZ A, PALACIOS Y, GARCIA I, et al. Transmembrane TNF and its receptors TNFR1 and TNFR2 in mycobacterial infections[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5461.
- [3] TEZERA L B, BIELECKA M K, OGONGO P, et al. Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF- α [J]. *Elife*, 2020, 9: e52668.
- [4] FOGARASI M, DIMA S. Immunomodulatory functions of TNF-related apoptosis-inducing ligand in type 1 diabetes[J]. *Cells*, 2024, 13(20): 1676.
- [5] SHUNDO Y, ON R, MATSUMOTO T, et al. TNFR1 mediated apoptosis is protective against *Mycobacterium avium* in mice[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(3): 778.
- [6] MERCOGLIANO M F, BRUNI S, MAURO F, et al. Harnessing tumor necrosis factor alpha to achieve effective cancer immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 564.
- [7] NGUYEN T K T, d'AIGLE J, CHINEA L, et al. Mycobacterial trehalose 6,6'-dimycolate-induced M1-type inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(2): 286-294.
- [8] SONG J R, CHAO J, HU X H, et al. E3 ligase FBXW7 facilitates *Mycobacterium* immune evasion by modulating TNF- α expression[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 851197.
- [9] HERBATH M, FABRY Z, SANDOR M. Current concepts in granulomatous immune responses[J]. *Biol Futur*, 2021, 72(1): 61-68.
- [10] KRAUSGRUBER T, REDL A, BARRECA D, et al. Single-cell and spatial transcriptomics reveal aberrant lymphoid developmental programs driving granuloma formation[J]. *Immunity*, 2023, 56(2): 289-306.e7.
- [11] CAVALCANTI Y V N, BRELAZ M C A, NEVES J K D A L, et al. Role of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis[J]. *Pulm Med*, 2012, 2012: 745483.
- [12] JUÁREZ E, CARRANZA C, HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ F, et al. NOD2 enhances the innate response of alveolar macrophages to *Mycobacterium tuberculosis* in humans[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(4): 880-889.
- [13] KHAN A, SINGH V K, MISHRA A, et al. NOD2/RIG-I activating inarigivir adjuvant enhances the efficacy of BCG vaccine against tuberculosis in mice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 592333.
- [14] WEN X, LI D, WANG H K, et al. IQGAP1 domesticates macrophages to favor *Mycobacteria* survival via modulating NF- κ B signal and augmenting VEGF secretion[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112549.
- [15] HARDING J S, HERBATH M, CHEN Y L, et al. VEGF-A from granuloma macrophages regulates granulomatous inflammation by a non-angiogenic pathway during mycobacterial infection[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(7): 2119-2131.e6.
- [16] RESENDE M, CARDOSO M S, FRÓIS-MARTINS R, et al. TNF-mediated compensatory immunity to *Mycobacterium avium* in the absence of macrophage activation by IFN- γ [J]. *J Immunol*, 2019, 203(9): 2451-2458.
- [17] ALLIE N, GRIVENNIKOV S I, KEETON R, et al. Prominent role for T cell-derived tumour necrosis factor for sustained control of *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1809.

- [18] KAMBOJ D, GUPTA P, BASIL M V, et al. Improved *Mycobacterium* tuberculosis clearance after the restoration of IFN- γ^+ TNF- α^+ CD4 $^+$ T cells: impact of PD-1 inhibition in active tuberculosis patients[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(5): 736-747.
- [19] GILPIN T E, WALTER F R, HERBATH M, et al. *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin-infected dendritic cells induce TNF- α -dependent cell cluster formation that promotes bacterial dissemination through an in vitro model of the blood-brain barrier[J]. *J Immunol*, 2021, 207(4): 1065-1077.
- [20] HONDA J R, KNIGHT V, CHAN E D. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease[J]. *Clin Chest Med*, 2015, 36(1): 1-11.
- [21] EHLLERS S, BENINI J, KUTSCH S, et al. Fatal granuloma necrosis without exacerbated mycobacterial growth in tumor necrosis factor receptor p55 gene-deficient mice intravenously infected with *Mycobacterium avium*[J]. *Infect Immun*, 1999, 67(7): 3571-3579.
- [22] KAM J Y, HORTLE E, KROGMAN E, et al. Rough and smooth variants of *Mycobacterium abscessus* are differentially controlled by host immunity during chronic infection of adult zebrafish[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 952.
- [23] RAVESLOOT-CHÁVEZ M M, VAN DIS E, STANLEY S A. The innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 611-637.
- [24] CAMBIER C J, FALKOW S, RAMAKRISHNAN L. Host evasion and exploitation schemes of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1497-1509.
- [25] CHEN D Y, CHEN Y M, LIN C F, et al. MicroRNA-889 inhibits autophagy to maintain mycobacterial survival in patients with latent tuberculosis infection by targeting TWEAK[J]. *mBio*, 2020, 11(1): e03045-19.
- [26] ROCA F J, WHITWORTH L J, PRAG H A, et al. Tumor necrosis factor induces pathogenic mitochondrial ROS in tuberculosis through reverse electron transport[J]. *Science*, 2022, 376(6600): eabh2841.
- [27] LI J, ZHANG Z Y, WU X H, et al. Risk of adverse events after anti-TNF treatment for inflammatory rheumatological disease. A meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 746396.
- [28] ATHIMNI S, SLOUMA M, DHAHRI R, et al. Tuberculosis infection under anti-TNF alpha treatment[J]. *Curr Drug Saf*, 2022, 17(3): 235-240.
- [29] PARK D W, KIM Y J, SUNG Y K, et al. TNF inhibitors increase the risk of nontuberculous *Mycobacteria* in patients with seropositive rheumatoid arthritis in a *Mycobacterium* tuberculosis endemic area[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4003.
- [30] MIN H K, KIM H R, LEE S H, et al. Risk of disease flare in spondyloarthritis patients after tapering tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis and literature review[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134: 112167.
- [31] MICHELESENS C A, den BROEDER N, van den HOOGEN F H, et al. Treat-to-target dose reduction and withdrawal strategy of TNF inhibitors in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a randomised controlled non-inferiority trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(10): 1392-1399.
- [32] HACIOGLU A, BOREKCI S, MELIKOGLU M, et al. Screening for latent tuberculosis before starting TNF-alpha inhibitors in a population with high BCG vaccination rates[J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(8): 1443-1451.
- [33] 闫红璇, 袁金锋, 王艺霖, 等. 结核病宿主导向治疗的研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2024, 46(10): 1273-1282.
- [34] LYU X L, LIN T T, GAO J T, et al. Effects of bedaquiline on antimicrobial activity and cytokine secretion of macrophages infected with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2022, 2022: 2703635.
- [35] BEEVER A, KACHOUR N, OWENS J, et al. L-GSH supplementation in conjunction with rifampicin augments the treatment response to *Mycobacterium tuberculosis* in a diabetic mouse model[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 879729.
- [36] KIRAN D, PODELL B K, CHAMBERS M, et al. Host-directed therapy targeting the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: a review[J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(2): 167-183.
- [37] DAVULURI K S, SINGH A K, YADAV V K, et al. Dominant negative biologics normalise the tumour necrosis factor (TNF- α) induced angiogenesis which exploits the *Mycobacterium tuberculosis* dissemination[J]. *BMC Immunol*, 2023, 24(1): 49.

(李科 编辑)

本文引用格式: 彭若青, 张少言, 陈佳骏, 等. 肿瘤坏死因子- α 在分枝杆菌肉芽肿免疫中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(20): 60-65.

Cite this article as: PENG R Q, ZHANG S Y, CHEN J J, et al. Advances in understanding the role of tumor necrosis factor- α in the immune response to mycobacterial granulomas[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(20): 60-65.