



扫码阅读电子版

## 免疫检查点在结核病治疗中的作用

吴娟 石文 谈绮 解卫平 王虹

南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 210029

通信作者: 王虹, Email: hongwangnjmu@hotmail.com

**【摘要】** 结核病严重危害人类健康, 尽管目前抗结核药物可控制绝大部分结核病的发生发展, 但仍有部分结核病, 特别是耐多药结核, 仍无法完全控制。免疫检查点是指表达于免疫细胞的抑制性受体, 通过与其特异性配体结合, 引起免疫抑制信号传导, 导致效应免疫细胞(尤其是 T 细胞) 进入“耗竭”的状态, 使结核菌更易生长繁殖。免疫检查点介导的免疫细胞功能衰竭、机体免疫逃逸可能是结核病难以控制的重要机制之一, 调节免疫检查点功能, 可能成为以宿主为导向的辅助控制结核病的新手段。本文将对免疫检查点在结核病发病机制及治疗中的作用进行综述。

**【关键词】** 结核; 免疫; T 淋巴细胞; 免疫检查点

**基金项目:** “十二五”国家科技重大专项 (2015ZX10003001); “十三五”国家科技重大专项 (2018ZX10722301); 国家自然科学基金 (81800011)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.11.014

### Role of immune checkpoints in the treatment of tuberculosis

Wu Juan, Shi Wen, Tan Qi, Xie Weiping, Wang Hong

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Wang Hong, Email: hongwangnjmu@hotmail.com

**【Abstract】** Tuberculosis remains a serious threat to human health. Although the existing anti-tuberculosis drugs can control the development of most tuberculosis, some tuberculosis, especially multidrug-resistant tuberculosis, still can not be completely controlled. The immune checkpoints refer to some inhibitory receptors expressed on immune cells. They can induce immunosuppressive signals, by binding to their specific ligands, hence leading to the "exhaustion" of effective immune cells, especially T cells. It will probably make mycobacterium tuberculosis more prone to growth and reproduction. The immune cell dysfunction and immune escape, mediated by immune checkpoints, may be one of the important mechanisms of the failure control for tuberculosis. The immune checkpoint may become a promising target for the host-directed therapy of tuberculosis, as an adjunct to conventional anti-tuberculosis treatment. This article aims to review the role of immune checkpoints in the pathogenesis and treatment of tuberculosis.

**【Key words】** Tuberculosis; Immunity; T-lymphocyte; Immune checkpoint

**Fund program:** The "12th Five-Year Plan" Key Project of National Science & Technology for Infectious Diseases of China (2015ZX10003001); The "13th Five-Year Plan" Key Project of National Science & Technology for Infectious Diseases of China (2018ZX10722301); National Natural Science Foundation of China (81800011)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.11.014

结核病是由结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, Mtb) 引起的慢性呼吸道传染病, 是全球第二大常见的传染病, 也是最常见的死亡原因之一。2017 年全球约有 1 000 万新发病例, 约 2/3 来自于包括中国在内的

发展中国家<sup>[1]</sup>。结核病发病机制与机体免疫密切相关, 大多数感染 Mtb 的个体都会产生保护性免疫应答, 终身处于无症状的结核潜伏感染 (latent Mtb infection, LTBI) 状态, 只有约 5%~10% 的 HIV 阴性的 LTBI 可能进展为活

动性结核病 (active tuberculosis, ATB)<sup>[2]</sup>。免疫功能减弱可能导致 LTBI 复发。

免疫检查点是免疫系统中提供共抑制信号的调节因子,有利于机体维持自身耐受及避免自身免疫发生,保持机体共刺激和共抑制信号之间的平衡对维持机体免疫稳态至关重要。感染后免疫检查点提供的抑制信号可通过控制免疫反应的时间和强度减轻组织损伤,但其持续的高表达状态可能导致 T 细胞耗竭,不利于结核感染的控制。因此,调节免疫检查点功能,有望成为结核病控制的新手段。目前越来越多研究显示,免疫检查点可能参与了结核病的发病、疗效及转归。目前认为免疫检查点包括程序性死亡分子受体 1 (programmed death-1, PD-1)、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (T cells immunoglobulin mucin 3, TIM-3)、淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 等<sup>[3-4]</sup>。已有大量研究显示结核感染使体内多种免疫细胞表面的免疫检查点分子表达上调,这些分子参与了机体固有免疫与适应性免疫过程,并与 T 细胞耗竭密切相关,有望成为结核病的新治疗靶点。

## 1 结核病的免疫学机制

结核感染是病原体与宿主免疫系统相互斗争的过程。Mtb 为胞内寄生菌,宿主免疫反应以 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答为主。Mtb 入侵后,包括树突状细胞及巨噬细胞在内的抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 通过模式识别受体识别 Mtb,诱导自身成熟和活化,促进效应细胞因子的释放、共刺激分子的表达和杀菌分子的产生。随后载有 Mtb 抗原的 APC 向次级淋巴器官迁移,将抗原呈递给 T 细胞。T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 识别 APC 上的抗原肽-主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I / II 复合物后启动 T 细胞介导的免疫应答,但是由 MHC 提供的第一信号不足以活化初始 T 细胞,还需要由多种协同共刺激分子受体与其配体结合后提供的协同共刺激信号的参与,才能完全激活 T 细胞,促使其增殖并迁移至感染部位,最后直接或间接通过其他效应细胞或因子发挥抗感染作用<sup>[3]</sup>。

T 细胞耗竭是指持续的抗原刺激后 T 细胞进入的一种低功能的状态,主要表现为 T 细胞增殖能力降低、相关细胞因子释放减少和 T 细胞表面抑制性受体增加<sup>[5-6]</sup>。大量体内和体外研究发现长期 Mtb 刺激使 T 细胞对 Mtb 特异性抗原的免疫应答能力下降,伴有 T 表面 PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3 等抑制性受体的表达增加,阻断这些抑制性受体的表达,可以增强机体对 Mtb 的免疫应答反应。因此, T 细胞耗竭是结核病慢性持续感染的主要机制之一, T 细胞表面增高的抑制性受体,可作为 T 细胞耗竭的标志物,有望成为未来结核治疗的新靶点<sup>[5]</sup>。

## 2 免疫检查点和结核病

### 2.1 PD-1/程序性死亡分子配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 通路

PD-1 是 CD28/B7 超家族成员,主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和单核细胞表面,多种刺激物均可使其表达上调。PD-1 与 PD-L1 结合后,通过抑制 T 细胞增殖与活化、促进抗原特异性 T 细胞凋亡、减少调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 凋亡等机制,抑制结核感染宿主的免疫反应<sup>[7]</sup>。

与健康人、LTBI 人群相比,活动性结核患者外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞、NK 细胞、中性粒细胞、单核细胞等细胞表面 PD-1、PD-L1 表达增高,干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-2 等细胞因子分泌减少。有效的抗结核治疗可减少 PD-1、PD-L1 的表达,阻断 PD-1 可减少 T 细胞凋亡<sup>[8-9]</sup>。此外,PD-1 可能也参与了结核患者的耐药形成,Li 等<sup>[10]</sup>发现耐多药结核 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 患者外周血 Treg 比例,较药物敏感组及健康组显著增高,而且与 Treg 表面 PD-1 的表达量相关。研究发现结核感染过程中,PD-1/PD-L1 可同时抑制人体的固有免疫和适应性免疫,阻断 PD-1/PD-L1 信号通路不仅可以增强巨噬细胞吞噬活性和其对胞内病原体的杀伤活性<sup>[11]</sup>,还可以增强 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的增殖、活化及黏附能力,促进 IFN- $\gamma$ 、IL-2 等效应细胞因子的分泌,减少 Th1 细胞的凋亡<sup>[8]</sup>。但 Day 等<sup>[9]</sup>认为 PD-1 的适当表达可增强 Mtb 特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫,他们通过体外 Mtb 刺激结核患者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞,发现 PD-1 高表达的 CD4<sup>+</sup> T 细胞具有更强的增殖能力,更高的分泌 Th1 型细胞因子的能力。目前还没有应用 PD-1/PD-L1 抗体治疗结核病的临床研究及报道,但有临床病例报道非小细胞肺癌合并 LTBI 的患者,使用抗 PD-1 单克隆抗体治疗,LTBI 发展为 ATB,肺活检病理显示弥漫性淋巴细胞浸润,提示过度的免疫反应可能参与了结核病的发展<sup>[12]</sup>。

动物实验发现,PD-1 基因敲除可使小鼠对结核病易感性增加,Mtb 特异性 T 淋巴细胞增殖降低,Treg 细胞比例增高,自噬相关蛋白表达降低,表现为肺部过度的炎症及坏死、Mtb 快速生长繁殖,过度的免疫反应引发的组织损伤是导致结核感染小鼠死亡的原因之一<sup>[13-14]</sup>。该研究结果提示 PD-1 通过抑制机体过度免疫反应,对机体发挥免疫保护作用。

因此,免疫细胞基础水平的 PD-1 表达有利于维持免疫系统稳定,但 PD-1 的持续、过度表达,可导致免疫功能下降甚至缺陷,PD-1 在结核感染中的作用和相关机制值得进一步研究,通过调控 PD-1 的表达,协助抗结核药物更好的控制结核病。

### 2.2 CTLA-4 通路

CTLA-4 也是 CD28/B7 超家族成员,主要表达在活化的 T 细胞、Treg 细胞上。APC 可通过 MHC-TCR 相互作用向 T 细胞呈递抗原,并通过 CD80/

CD86与T细胞表面CD28的结合来刺激T细胞活化,而CTLA-4在结构上与CD28相似,且在结合CD80和CD86方面拥有比CD28更高的亲和力。因此CTLA-4可竞争性结合APC表面的CD80和CD86,阻断CD28的共刺激信号,抑制T细胞活化<sup>[15]</sup>。

体外实验研究结果发现,与健康人相比,结核患者外周血中CD4<sup>+</sup>T细胞表面的PD-1、CTLA-4表达增加,并与Mtb特异性IFN- $\gamma$ 水平显著相关<sup>[16]</sup>,有效的抗结核治疗可以促进Mtb特异性CD4<sup>+</sup>T细胞增殖、分化和分泌效应细胞因子,降低PD-1、CTLA-4的表达量,且CTLA-4降低更明显<sup>[8]</sup>。CTLA-4可能还与结核患者的Th17细胞、滤泡辅助性T(T follicular helper, Tfh)淋巴细胞、Treg细胞等免疫细胞功能相关。Th17细胞是除Th1细胞外,具有协调抗结核作用的重要的淋巴细胞类型,其分泌的细胞因子IL-17和IL-23对结核感染的早期非常重要。Babu等<sup>[17]</sup>报道结核感染患者体内Th17细胞因子水平降低,并与CTLA-4的水平呈负相关,体外阻断CTLA-4可增加Th17细胞因子水平。Tfh细胞是促进和维持体液免疫所必需的一个CD4<sup>+</sup>T细胞亚群。Kumar等<sup>[18]</sup>发现ATB患者体内Tfh细胞的比例明显低于LTBI组,体外阻断CTLA-4则可上调Mtb抗原诱导Tfh细胞比例。与PD-1相似,CTLA-4也可能与结核患者的耐药性相关。Li等<sup>[10]</sup>报道MDR-TB患者外周血中显著增高的Treg细胞比例与其表面PD-1的表达量相关。最近Davids等<sup>[19]</sup>也发现泛耐药结核病患者外周血Treg细胞比例较药物敏感组和LTBI组增高,敲除CTLA-4基因可减弱Treg细胞对抗结核免疫反应的抑制作用。此外,CTLA-4基因型可能和结核病的发病风险及疾病严重程度相关<sup>[20]</sup>。CTLA-4是定量调节机体免疫稳态的关键因子,基因敲除和CTLA-4阻断抗体治疗诱导的CTLA-4缺陷都可能导致免疫失调和自身免疫性疾病的发生<sup>[21]</sup>,CTLA-4阻断剂在肿瘤治疗中已获得广泛的关注和认可,但在结核病防治中的应用研究还需进一步加强。

在结核小鼠模型上,Mtb抗原可诱导Th1细胞和Th17细胞表面CTLA-4表达上调,与Th1细胞相比,Th17细胞的CTLA-4表达量显著增加,体外阻断实验表明Th17细胞对CTLA-4共抑制更敏感,而对CTLA-4免疫球蛋白的抑制作用不敏感<sup>[22]</sup>。

因此,CTLA-4在结核感染中主要发挥免疫抑制作用,其有望成为控制结核病的有效靶点,但其在结核病发病机制中的具体机制仍需进一步研究。

### 2.3 TIM-3/半乳糖凝集素-9 (galectin-9, gal-9) 通路

TIM-3属于免疫球蛋白超家族,主要表达于T细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面。gal-9是TIM-3的配体之一,gal-9通过与Th1细胞表面TIM-3-IgV结构域上的寡糖链相互作用,负向调控Th1型免疫应答<sup>[3]</sup>。

体外实验发现,与LTBI组、健康组相比,ATB患者

CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞、Tfh细胞表面的TIM-3表达增高,体外Mtb抗原刺激也可增加TIM-3表达水平,TIM-3表达水平与免疫细胞功能缺陷、肺结核病情严重程度有关,抗结核治疗后细胞TIM-3表达水平降低,体外阻断TIM-3可促进免疫细胞活化,增加效应细胞因子的分泌<sup>[23-24]</sup>。Sada-Ovalle等<sup>[25]</sup>对HIV感染患者和健康人研究发现,体外阻断T细胞表面的TIM-3、PD-1,可增强巨噬细胞和T细胞共培养体系抑制Mtb增殖的能力。与单独阻断TIM-3相比,同时阻断TIM-3和PD-1,抗菌效果无明显改变,而单独阻断PD-1,抗结核菌效果减弱,提示在抑制T细胞效应中,TIM-3可能比PD-1发挥更重要的作用。以上结果提示,与PD-1相似,TIM-3的表达可抑制免疫系统抗Mtb感染的功能,且与PD-1相比,TIM-3可能发挥更重要的作用。

在小鼠模型中,结核菌慢性持续感染可增加Th1细胞在内的CD4<sup>+</sup>T细胞表面TIM-3的表达,T细胞功能的耗竭,TIM-3阻断有利于恢复T细胞功能,抑制结核菌的生长繁殖<sup>[26]</sup>。另外,Kim等<sup>[27]</sup>发现Mtb可通过促进树突状细胞表达PD-1、PD-L1、TIM-3等免疫检查点分子的表达,抑制其免疫活性,抑制Th1型细胞免疫功能,有利于结核菌的生长繁殖。与PD-1、CTLA-4相似,TIM-3也有望成为治疗结核病的新靶点。

**2.4 LAG-3通路** LAG-3属于免疫球蛋白超家族,主要表达在活化的T淋巴细胞、NK细胞和树突状细胞表面,与CD4分子结构相似,可竞争性抑制CD4-MHC-II抗原呈递作用,抑制Th1型细胞免疫<sup>[4]</sup>。Phillips等<sup>[28]</sup>报道,感染Mtb的猕猴肺组织CD4<sup>+</sup>T细胞的LAG-3的表达增加,其表达量与Mtb负荷相关;阻断LAG-3可增强机体免疫系统对Mtb的杀伤作用,同时伴有线粒体电子转运的减少和IFN- $\gamma$ 表达的增加,提示在结核感染过程中,LAG-3可能通过干扰线粒体凋亡途径,抑制Th1型免疫应答。因此LAG-3在结核发病机制中可能发挥了免疫抑制的作用,但其在结核病控制中的研究相对较少,需要进一步研究其作用机制及其临床应用。

### 3 总结与展望

上述免疫检查点抑制剂已在恶性肿瘤,特别是黑色素瘤、肺癌、前列腺癌等的治疗中显示了良好的应用价值<sup>[13,29]</sup>,以上研究结果已经显示了免疫检查点抑制剂在结核病发生发展中的作用及其临床应用前景。针对免疫检查点信号通路的治疗策略是一种较有前景的针对结核感染宿主的免疫治疗手段。PD-1、CTLA4、TIM3、LAG3等免疫检查点可通过多种机制干预宿主免疫细胞的功能,在结核感染的免疫机制中发挥重要作用,有望成为结核病治疗的新靶标。未来免疫检查点在结核病中的作用及其机制仍需进一步研究,未来更好的用于结核病的有效控制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

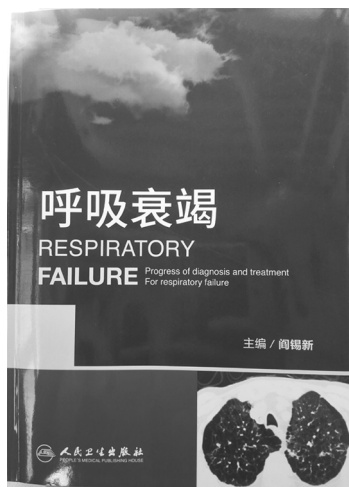
- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [R]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] Wayenger M, Kateete DP, Asiimwe B, et al. Mycobacterium tuberculosis thymidylate kinase antigen assays for designating incipient, high-risk latent M. tb infection[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):133. DOI:10.1186/s12879-018-3007-y.
- [3] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(4):227-242. DOI:10.1038/nri3405.
- [4] Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation[J]. Immunity, 2016, 44(5):989-1004. DOI:10.1016/j.immuni.2016.05.001.
- [5] Khan N, Vidyarthi A, Amir M, et al. T-cell exhaustion in tuberculosis: pitfalls and prospects[J]. Crit Rev Microbiol, 2017, 43(2):133-141. DOI:10.1080/1040841X.2016.1185603.
- [6] McKinney EF, Smith KG. T cell exhaustion and immune-mediated disease—the potential for therapeutic exhaustion[J]. Curr Opin Immunol, 2016, 43:74-80. DOI:10.1016/j.coi.2016.09.005.
- [7] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint[J]. Immunity, 2018, 48(3):434-452. DOI:10.1016/j.immuni.2018.03.014.
- [8] Saharia KK, Petrovas C, Ferrando-Martinez S, et al. Tuberculosis therapy modifies the cytokine profile, maturation state, and expression of inhibitory molecules on mycobacterium tuberculosis-specific CD4<sup>+</sup> T-cells[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0158262. DOI:10.1371/journal.pone.0158262.
- [9] Day CL, Abrahams DA, Bunjun R, et al. PD-1 expression on Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells is associated with bacterial load in human tuberculosis [J]. Front Immunol, 2018, 9:1995. DOI:10.3389/fimmu.2018.01995.
- [10] Li N, Xie WP, Kong H, et al. Enrichment of regulatory T-cells in blood of patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(10):1230-1238. DOI:10.5588/ijtld.15.0148.
- [11] Paris RM, Petrovas C, Ferrando-Martinez S, et al. Selective Loss of Early Differentiated, Highly Functional PD1high CD4 T Cells with HIV Progression[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0144767. DOI:10.1371/journal.pone.0144767.
- [12] Takata S, Koh G, Han Y, et al. Paradoxical response in a patient with non-small cell lung cancer who received nivolumab followed by anti-Mycobacterium tuberculosis agents[J]. J Infect Chemother, 2019, 25(1):54-58. DOI:10.1016/j.jiac.2018.06.016.
- [13] Dyck L, Mills KHG. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases[J]. Eur J Immunol, 2017, 47(5):765-779. DOI:10.1002/eji.201646875.
- [14] Sakai S, Kauffman KD, Sallin MA, et al. CD4 T cell-derived IFN- $\gamma$  plays a minimal role in control of pulmonary mycobacterium tuberculosis infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(5):e1005667. DOI:10.1371/journal.ppat.1005667.
- [15] Holt MP, Punkosdy GA, Glass DD, et al. TCR signaling and CD28/CTLA-4 signaling cooperatively modulate T regulatory cell homeostasis[J]. J Immunol, 2017, 198(4):1503-1511. DOI:10.4049/jimmunol.1601670.
- [16] Garcia Jacobo RE, Serrano CJ, Enciso Moreno JA, et al. Analysis of Th1, Th17 and regulatory T cells in tuberculosis case contacts[J]. Cell Immunol, 2014, 289(1/2):167-173. DOI:10.1016/j.cellimm.2014.03.010.
- [17] Babu S, Bhat SQ, Kumar NP, et al. Regulatory T cells modulate Th17 responses in patients with positive tuberculin skin test results[J]. J Infect Dis, 2010, 201(1):20-31. DOI:10.1086/648735.
- [18] Kumar NP, Sridhar R, Hanna LE, et al. Decreased frequencies of circulating CD4<sup>+</sup> T follicular helper cells associated with diminished plasma IL-21 in active pulmonary tuberculosis [J]. PLoS One, 2014, 9(10):e111098. DOI:10.1371/journal.pone.0111098.
- [19] Davids M, Pooran AS, Pietersen E, et al. Regulatory T cells subvert mycobacterial containment in patients failing extensively drug-resistant tuberculosis treatment [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(1):104-116. DOI:10.1164/rccm.201707-1441OC.
- [20] Wang C, Jiang T, Wei L, et al. Association of CTLA4 gene polymorphisms with susceptibility and pathology correlation to pulmonary tuberculosis in Southern Han Chinese[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(7):945-952. DOI:10.7150/ijbs.4390.
- [21] Lo B, Abdel-Motal UM. Lessons from CTLA-4 deficiency and checkpoint inhibition[J]. Curr Opin Immunol, 2017, 49:14-19. DOI:10.1016/j.coi.2017.07.014.
- [22] Krummey SM, Floyd TL, Liu D, et al. Candida-elicited murine Th17 cells express high Ctl $\alpha$ -4 compared with Th1 cells and are resistant to costimulation blockade[J]. J Immunol, 2014, 192(5):2495-2504. DOI:10.4049/jimmunol.1301332.
- [23] Wang F, Hou H, Wu S, et al. Tim-3 pathway affects NK cell impairment in patients with active tuberculosis[J]. Cytokine, 2015, 76(2):270-279. DOI:10.1016/j.cyto.2015.05.012.
- [24] Jean Bosco M, Wei M, Hou H, et al. The exhausted CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>+</sup> T cells involve the pathogenesis of human tuberculosis disease[J]. Int J Infect Dis, 2018, 74:1-9. DOI:10.1016/j.ijid.2018.06.011.
- [25] Sada-Ovalle I, Ocaña-Guzman R, Pérez-Patrigéon S, et al. Tim-3 blocking rescue macrophage and T cell function against

- Mycobacterium tuberculosis infection in HIV<sup>+</sup> patients [J]. J Int AIDS Soc, 2015, 18: 20078. DOI: 10.7448/IAS.18.1.20078.
- [26] Jayaraman P, Jacques MK, Zhu C, et al. TIM3 mediates T cell exhaustion during Mycobacterium tuberculosis infection [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(3): e1005490. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005490.
- [27] Kim H, Kwon KW, Kim WS, et al. Virulence-dependent induction of interleukin-10-producing-tolerogenic dendritic cells by Mycobacterium tuberculosis impedes optimal T helper type 1 proliferation [J]. Immunology, 2017, 151(2): 177-190. DOI: 10.1111/imm.12721.
- [28] Phillips BL, Gautam US, Bucsan AN, et al. LAG-3 potentiates the survival of Mycobacterium tuberculosis in host phagocytes by modulating mitochondrial signaling in an in-vitro granuloma model [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0180413. DOI: 10.1371/journal.pone.0180413.
- [29] 黄萍萍, 赵大海. 肺癌的免疫治疗进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(8): 625-629. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.08.012.

(收稿日期: 2019-01-16)

## · 简讯 ·

### 《呼吸衰竭》已出版



河北医科大学第二医院阎锡新教授主编的《呼吸衰竭》一书已由人民卫生出版社出版。本书邀请到中国工程院院士、中华医学会呼吸病学分会主任委员王辰院士作序。

阎锡新教授 30 年呼吸临床的从业经历, 受益于呼吸内科与危重症医学捆绑式发展带来的机遇与挑战, 同时也充分认识到两者不可分割却又各有特色、各有侧重的现实。王辰院士等学界带头人始终倡导呼吸同道必须熟练掌握呼吸衰竭救治技能与理论, 这为我国既往 20 年学科发展指明了方向。为此, 5 年前, 阎锡新教授组织临床一线呼吸与危重症医学同道, 共同策划出版了《呼吸衰竭》一书。受到读者好评。

本书特点: 本书分为基础篇、临床诊疗策略篇、临床疾病各论篇和护理篇四大部分。紧紧围绕呼吸衰竭作为核心; 分析不同病因、诱因呼吸衰竭临床特点与救治; 介绍呼吸介入新技术在呼吸衰竭中应用; 不同疾病呼吸衰竭机械通气救治策略; 慢阻肺、哮喘、间质肺病、肺功能检测等最新国际、国内指南及部分专家共识; 并介绍了雾霾对呼吸疾病可能的影响等。

影响等。

本书作为工具书, 适于呼吸与危重症医学科, 急诊与重症医学医师参考; 可以作为呼吸与危重症研究生、住院医师培训参考书籍。热切期待各位读者、前辈给予批评指导。

如有意订购本书, 请致电李静 15133133762。