

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20256620

· 综述 ·

髓源性抑制细胞 (MDSCs) 在结核病中的作用研究进展

张佳雪^{1,2}, 王晓平³, 刘 莉^{1,2}, 马沁梅^{1,2}, 邓光存^{1,2}, 吴晓玲^{1,2}

(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; 3. 宁夏回族自治区第四人民医院, 宁夏 银川 750021)

[摘要] 结核病作为一种由结核分枝杆菌(MTB)感染所引发的慢性传染病, 严重威胁着人类和动物的健康。当机体受到 MTB 感染时, 会迅速启动免疫反应, 其中 T 淋巴细胞介导的细胞免疫发挥着关键作用, 其能够有效识别并杀灭 MTB, 是机体对抗 MTB 的重要防线。然而, 在 MTB 感染过程中, 髓源性抑制细胞(MDSCs)会大量扩增、激活。并对 T 淋巴细胞的免疫功能产生抑制作用, 干扰机体正常的免疫应答, 使得 MTB 更易在体内生存和繁殖。本文从两个不同的角度深入探讨 MDSCs 在结核病发生、发展以及转归过程中所发挥的作用。以期通过此研究为结核病的免疫治疗以及靶向药物的研发提供全新的视角和思路, 从而为结核病的防治开辟新的途径。

[关键词] 结核分枝杆菌; 髓源性抑制细胞; 免疫抑制

[中图分类号] R52

Research progress on the role of myeloid-derived suppressor cells in tuberculosis

ZHANG Jiaxue^{1,2}, WANG Xiaoping³, LIU Li^{1,2}, MA Qinmei^{1,2}, DENG Guangcun^{1,2}, WU Xiaoling^{1,2} (1. School of Life Sciences, Ningxia University, Yinchuan 750021, China; 2. Key Laboratory of Ministry of Education for Protection and Utilization of Special Biological Resources in Western China, Ningxia University, Yinchuan 750021, China; 3. The Fourth People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750021, China)

[Abstract] Tuberculosis, as a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection, presenting a serious threat to human and animal health. When human body is infected by MTB, it quickly initiates an immune response, in which T lymphocyte-mediated cellular immunity plays a key role, as it can effectively recognize and eliminate MTB, serving as an important defense line for the body against MTB. However, during MTB infection process, myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) undergo amplification and activation, which exhibit inhibitory effect on the immune function of T lymphocytes and interfere the normal immune response of the body, making MTB easier to survive and reproduce in the body. This article discusses the role of MDSCs in the occurrence, development and prognosis of tuberculosis from two different perspectives, expects to provide new perspectives and ideas for the immunotherapy of tuberculosis as well as the research and development of targeted drugs, so as to open up a new way for the prevention and treatment of tuberculosis.

[Key words] *Mycobacterium tuberculosis*; myeloid-derived suppressor cell; immunosuppression

结核病是一种重要的人畜共患传染病, 至今仍是全球高致死率疾病之一。根据世界卫生组织

(World Health Organization, WHO) 发布的《2024 年全球结核病报告》^[1], 2023 年全球约有 1 080 万新

[收稿日期] 2024-06-13

[基金项目] 宁夏自然科学基金项目(2023AAC02015、2022AAC02009); 国家自然科学基金项目(32060160、32160162)

[作者简介] 张佳雪(2000-), 女(汉族), 宁夏回族自治区吴忠市人, 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

发结核病病例,死亡人数约为 125 万。结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)是结核病的唯一病原菌,主要感染肺部。由于 MTB 是一种胞内寄生菌,宿主抗 MTB 感染主要依赖 T 淋巴细胞介导的特异性细胞免疫。此外,其他髓系细胞(如粒细胞和单核细胞)可通过激活炎症反应或诱导细胞程序性死亡等方式帮助清除 MTB^[2]。然而,当机体无法完全清除病原体时,会导致长期慢性感染,进而诱导产生具有免疫抑制活性的髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)^[3]。MDSCs 由不同转录活性和分化状态的未成熟骨髓细胞(im-mature myeloid cells, IMCs)组成,仅在病理状态下被激活^[4],具有强大的免疫抑制功能,主要抑制 T 淋巴细胞免疫^[5]。T 淋巴细胞参与多种疾病的免疫调节,包括肿瘤、慢性炎症、细菌感染和自身免疫性疾病^[6]。研究^[7]表明,在结核病过程中,MDSCs 会大量增殖,抑制结核病患者中 T 淋巴细胞介导的细胞免疫反应,加速疾病进展。此外,MDSCs 还通过影响细胞代谢抑制自然杀伤细胞(natural killer, NK)和 B 淋巴细胞介导的免疫应答,并促进调节性 T 淋巴细胞(regulatory T cells, Tregs)的活化,发挥免疫抑制作用^[8]。由于 MDSCs 的功能和表型异质性,其在结核病中的具体调控机制仍需进一步研究。本文综述了近年来 MDSCs 在结核病发生中的相关研究,重点讨论 MDSCs 在 MTB 感染中的免疫调控作用,旨在为靶向 MDSCs 治疗结核病提供新思路。

1 MDSCs 的来源及分类

在 20 世纪 80 年代,研究^[3]发现,活化的 T 淋巴细胞与骨髓细胞共培养会导致 T 淋巴细胞功能受到抑制;经过卡介苗(Bacille Calmette-Guérin vaccine, BCG)处理后,骨髓中的这些抑制性细胞会被大量激活。2007 年,首次将这类具有免疫抑制活性的异质性未成熟髓系细胞群命名为 MDSCs^[9]。研究^[10]表明,在肿瘤及慢性感染等病理状态下,一些细胞因子会刺激骨髓祖细胞和 IMCs,导致其分化过程受阻,停留在不同分化阶段,形成具有免疫抑制功能的 MDSCs。

根据表型特征,MDSCs 可分为单核细胞 MDSCs(monocytic MDSCs, M-MDSCs)、粒细胞/多形核细胞 MDSCs(polymorphonuclear MDSCs, PMN-MDSCs)及早期 MDSCs(early MDSCs,

e-MDSCs)^[11]。依据 MDSCs 的细胞命名法和表征标准^[12],人体中,M-MDSCs 表型为 CD11b⁺ CD14⁺ HLA-DR^{low/-} CD15⁻, PMN-MDSCs 表型为 CD11b⁺ CD14⁻ CD15⁺, e-MDSCs 表型为 Lin⁻ (CD3/14/15/19/56)/HLA-DR⁻/CD33⁺。小鼠中,M-MDSCs 被描述为 CD11b⁺ Ly6G⁻ Ly6C^{high}, PMN-MDSCs 被定义为 CD11b⁺ Ly-6G⁺ Ly6C^{low},而 e-MDSCs 的小鼠对应物尚未明确^[13]。这些 MDSCs 均可被激活,发挥免疫抑制作用,参与多种病理条件下的免疫反应调节。

2 MDSCs 的扩增与激活

MDSCs 的扩增过程非常复杂,受多种细胞因子调控。在体内,骨髓中的造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)分化为普通髓系祖细胞(common myeloid progenitors, CMPs),CMPs 进一步分化为 IMCs,并释放到外周血中。正常情况下,IMCs 在外周血中分化为树突状细胞、巨噬细胞和粒细胞(包括中性粒细胞、嗜碱性粒细胞或嗜酸性粒细胞),发挥免疫功能,如图 1A 所示。然而,在生物应激或组织损伤情况下,如怀孕^[14]、细菌或病毒感染^[15-16]、伤口愈合^[17]、社会心理创伤^[18],IMCs 会以更高速率从骨髓进入外周血。此时,损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)、趋化因子及一些转录激活因子的释放会将 IMCs 募集到炎症部位,抑制其正常分化,单核细胞和粒细胞分别转化为 M-MDSCs、PMN-MDSCs,导致 MDSCs 异常扩增^[19]。促进 MDSCs 扩增的因素包括前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)^[20]、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-stimulating factor, M-CSF)^[21]和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[22]等,这些细胞因子激活非受体酪氨酸激酶-转录激活蛋白 3(janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3, JAK-STAT3)信号通路,STAT3 通过诱导 S100A8 和 S100A9 蛋白表达,增加髓系祖细胞存活,调控 MDSCs 扩增,如图 1B 所示。因此,作为主要调控 MDSCs 扩增的转录因子,STAT3 在相关疾病中的免疫调节作用备受关注^[23]。

当 MDSCs 扩增完成后,其激活是发挥免疫抑制功能的关键。通常,病原体感染会诱导活化的 T 淋巴细胞产生 MDSCs 激活因子,如 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)^[24]、Toll 样受体(toll-like recep-

tors, TLR) 配体^[25]和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)^[26], 涉及 STAT 6、STAT 1 和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等信号通路^[27]。这些细胞因子直接参与 MDSCs 的活化, 长时间激活会导致 T 淋巴细胞功能障碍, 使其具有免疫抑制特性, 如图 1C 所示。在癌症情况下, 这将促进肿瘤

生长和转移^[28]。

值得注意的是, 感染细菌或病毒后, IMCs 的产生或募集并不一定意味着 MDSCs 的异常扩增。在病理条件下, MDSCs 的扩增和激活受两组不同的因子和通路调节, 这两组因素和通路在生理或病理条件下会适当调节, 且部分存在重叠。

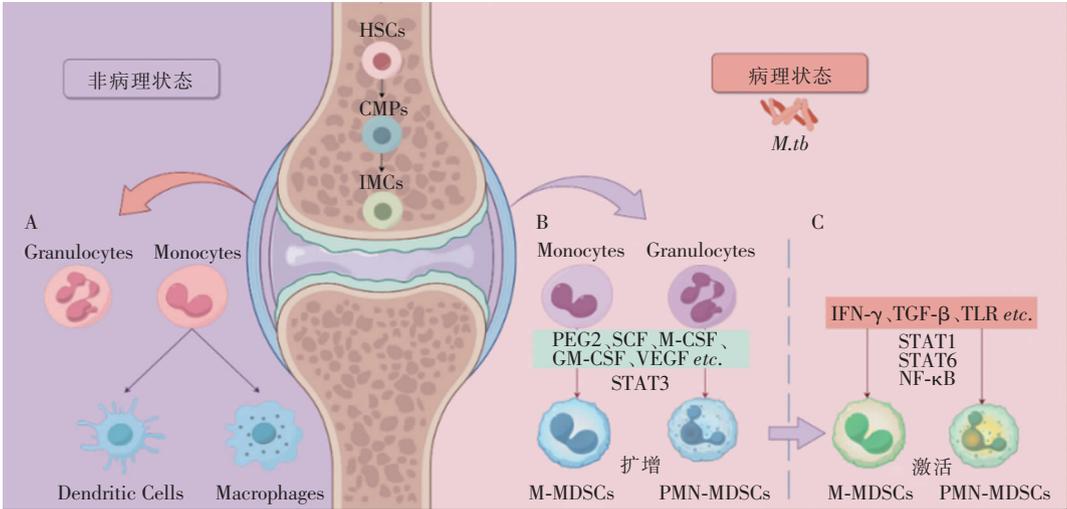


图 1 MDSCs 的扩增与激活机制图

3 结核病中 MDSCs 的生物学功能

MDSCs 的主要生物学功能是免疫抑制。在正常生理状态下, IMCs 迅速分化为成熟的粒细胞、巨噬细胞或树突状细胞, 此时体内的 MDSCs 数量极少。在短期组织损伤情况下, 正常分化的中性粒细胞和单核细胞会被激活, 发挥吞噬作用并释放促炎细胞因子, 保护宿主免受细菌或病毒侵害。MDSCs 也会被募集到炎症部位并激活, 但当刺激停止时, MDSCs 也会停止活化, 其激活时间相对较短, 主要在损伤后或炎症消退后的组织修复中发挥作用^[29]。

然而, 当机体长期处于组织损伤或持续感染状态, IMCs 分化受阻会导致 MDSCs 大量累积^[30]。这些累积的 MDSCs 在肿瘤或慢性炎症部位信号刺激下, 吞噬能力下降, 并通过多种方式抑制 T 淋巴细胞的增殖与活化, 例如产生高水平的活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[31]、精氨酸酶 1(arginase 1, Arg-1)^[32]、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)^[33]和免疫抑制性腺苷^[34], 表达细胞程序性死亡-配体 1(PD-L1)^[35], 以及影响淋巴细胞归巢^[36]。此外, MDSCs 还通过释放免疫抑制性细

胞因子^[37]诱导 Tregs 增殖, 从而抑制机体的免疫应答。综上所述, MDSCs 的主要作用可能是保护宿主免受炎症损伤或感染引起的广泛组织损伤, 但肿瘤或慢性感染可通过放大这种作用, 保护自身免受免疫系统清除。近年来, 研究^[38]表明, 在 MTB 感染时, MDSCs 会大量累积, 并参与调控结核病的发生、发展及转归进程。

3.1 MDSCs 抑制宿主抗 MTB 感染

3.1.1 MDSCs 抑制 T 淋巴细胞活化

M-MDSCs 和 PMN-MDSCs 可通过不同途径抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞的活化和增殖, 导致 T 淋巴细胞功能障碍。然而, 由于目前关于 PMN-MDSCs 影响 T 淋巴细胞活化机制的研究较少, 大多数研究主要集中在 MDSCs 整体细胞群或 M-MDSCs 上。

M-MDSCs 主要通过高表达 iNOS 和 Arg-1 抑制 T 淋巴细胞介导的免疫反应。iNOS 生成的一氧化氮(NO)可以与超氧化物反应生成过亚硝酸根(PNT), PNT 不仅能够硝化 T 淋巴细胞受体(T cell receptor, TCR), 影响其与抗原肽结合的主要组织相容性复合物(MHC)相互作用, 使 TCR 无法特异性识别抗原, 还可以硝化 T 淋巴细胞特异性趋化因子, 阻断 T 淋巴细胞的迁移, 抑制 CD8⁺ T 淋巴

细胞介导的特异性免疫反应^[39]。Arg-1 能够消耗 L-Arg, 抑制 TCR-CD3 ζ 链的表达, 导致 T 淋巴细胞增殖停滞, 从而抑制 T 淋巴细胞亚群的免疫活性^[40]。

在 MTB 感染过程中, M-MDSCs 被广泛研究发现可通过促进 Arg-1 和 iNOS 的表达, 降低结核病患者 T 淋巴细胞 CD3 ζ 链的表达, 抑制 T 淋巴细胞的生长, 从而发挥免疫负调控作用^[41]。此外, M-MDSCs 还能通过影响其他免疫细胞的活性, 间接调控 T 淋巴细胞的免疫应答。研究^[42-43]表明, 在感染 MTB 的结核病患者或小鼠中, M-MDSCs 会大量累积, 但它们并不直接抑制 T 淋巴细胞, 而是通过促进 NO 的生成, 靶向杀伤树突状细胞, 从而间接抑制效应 T 淋巴细胞的免疫反应, 如图 2A 所示。

PMN-MDSCs 主要通过产生大量 ROS 来抑制抗原特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞的免疫反应^[44]。Ohl 等^[31]研究表明, 在荷瘤小鼠中, PMN-MDSCs 可以激活 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2), NOX2 能够产生 ROS 以发挥免疫抑制作用^[45], 如图 2B 所示。然而, 由于体内 M-MDSCs 数量更多, 并且 M-MDSCs 与不良临床病程的相关性更强^[46], 因此, 关于 PMN-MDSCs 在疾病发生过程中参与免疫调控的具体机制研究尚不充分, 有待进一步探讨。

目前, 关于结核病相关 MDSCs 功能的研究主要集中在整个细胞群上。除了不同类型 MDSCs 通过不同途径抑制 T 淋巴细胞免疫外, 整个 MDSCs 细胞群还能通过受体-配体相互作用或直接分泌细胞因子来影响 T 淋巴细胞的功能。例如, Veglia 等^[6]研究表明, 在 MTB 感染下, MDSCs 会上调 PD-L1, PD-L1 与细胞程序性死亡受体 1 (PD-1) 结合, 传递抑制性信号, 从而抑制 T 淋巴细胞的增殖。另一项研究^[47]表明, IFN- γ 可抵消 PD-L1 引起的 T 淋巴细胞免疫抑制, 但 MDSCs 产生的过氧化氢 (H₂O₂) 能抑制 IFN- γ 的表达。Chavez-Galan 等^[48]在 BCG 感染的小鼠模型中发现, MDSCs 通过其跨膜肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor receptor α , TNF- α) 与 CD4⁺ T 淋巴细胞的 II 型跨膜蛋白 (TNFR2) 相互作用, 抑制 T 淋巴细胞的免疫活性。除了调节受体-配体相互作用外, MDSCs 还分泌一些免疫抑制性细胞因子, 直接抑制 T 淋巴细胞介导的免疫反应。已有研究显示, MDSCs 通过分泌大量抑制

性细胞因子, 如 IL-10^[49] 和 TGF- β ^[50], 直接抑制 T 淋巴细胞介导的免疫反应, 发挥免疫抑制作用, 如图 2C 所示。

值得注意的是, 有研究^[38]表明, 从结核病患者中分离出的 MDSCs 在体外与 T 淋巴细胞共培养时, 仍能抑制高达 72% 的 T 淋巴细胞增殖。这表明, 在 MTB 感染期间, 体内和体外异常增多的 MDSCs 对 T 淋巴细胞具有强烈的免疫抑制作用, 这可能是导致宿主无法清除 MTB 的原因之一。

3.1.2 MDSCs 诱导 Tregs 增殖

Tregs 是 CD4⁺ T 淋巴细胞的一个子集, 具有免疫抑制功能, 用于维持免疫耐受和组织稳态, 其特征在于稳定表达转录因子 FoxP3^[51]。Tregs 不仅通过抑制过度炎症预防自身免疫性疾病, 还可以通过表达多种免疫抑制分子、分泌抑制性细胞因子或影响细胞代谢等方式发挥免疫抑制作用^[52]。在肿瘤^[53]、病毒感染^[54] 及自身免疫性疾病^[55] 的研究中发现, 病理状态下募集激活的 MDSCs 会促进 Tregs 增殖并间接抑制 T 淋巴细胞的功能。在结核病中, MDSCs 被证明通过释放细胞因子如 TGF- β 和 IL-10 或通过细胞间接触方式促进 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Tregs 分化。如图 2C 所示, Tregs 的增殖可间接诱导树突状细胞凋亡, 从而抑制树突状细胞的免疫应答^[56]。这些研究表明, 在 MTB 感染期间, MDSCs 能够诱导 Tregs 增殖以发挥免疫抑制功能。

3.2 MDSCs 促进 MTB 在宿主中定植及扩增

3.2.1 MDSCs 促进 MTB 在肉芽肿中生长

肉芽肿由巨噬细胞及其衍生物局部浸润和增生形成, 是一种异质性结构, 常被认为是结核病的典型特征, 其形成过程较为复杂^[57]。在 MTB 感染初期, 不同免疫细胞释放的促炎细胞因子和趋化因子会吸引大量免疫细胞到感染部位, 形成致密的肉芽肿组织。肉芽肿在免疫调节中起重要作用: 一方面, 其能有效控制和阻止 MTB 的进一步扩散; 另一方面, 其也给 MTB 提供了一个持续存在的有利环境, 使机体难以彻底清除 MTB^[58]。

MDSCs 曾被认为存在于结核肉芽肿核心的干酪样坏死区域, 但近年研究^[59]表明, 它们主要定位在结核肉芽肿的外围, 对调节肉芽肿动力学起重要作用。早期研究^[60]指出, MDSCs 中的高脂质可能是结核病患者肺内 MTB 生存和肉芽肿形成的主要

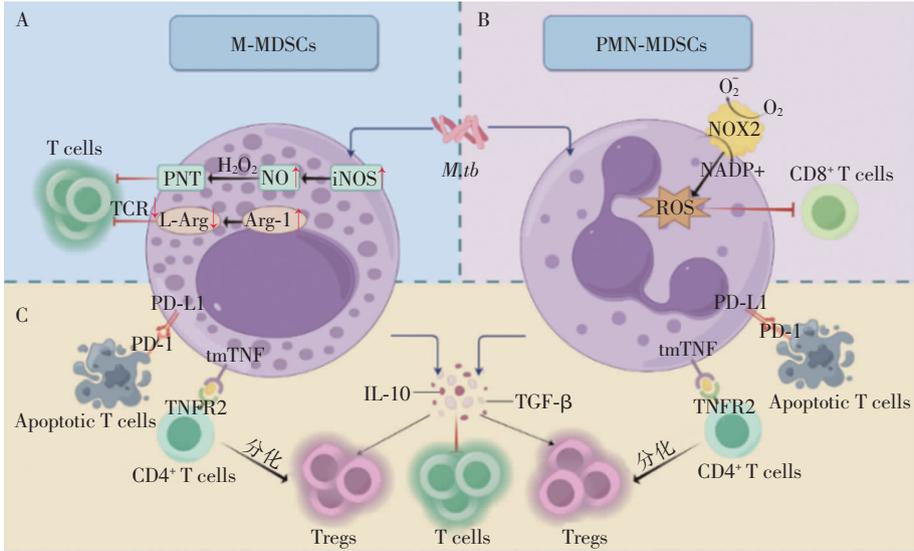


图 2 MDSCs 在 MTB 感染中的免疫抑制途径

碳源,并可能为 MTB 提供持续感染的生态位。随后,Kotzé 等^[61]发现 MDSCs 质膜上有大量 cav-1,提出 MTB 可通过 cav-1 介导的内吞作用进入 MDSCs,从而避免被宿主免疫系统清除,证实 MTB 能利用宿主脂质在 MDSCs 内存活。此外,Agrawal 等^[62]使用体外肉芽肿模型模拟人类结核病病变,发现 MDSCs 通过释放大量的 IL-10 促进肉芽肿中 MTB 增殖,如图 3A 所示。总之,MDSCs 在体内和体外肉芽肿模型中均促进 MTB 增殖。

3.2.2 MTB 通过调控 MDSCs 的功能实现免疫逃逸 MTB 作为一种兼性细胞内生物,通过分泌多种毒力蛋白直接或间接调控宿主的免疫反应,帮助其

逃脱宿主免疫细胞的监视。Singh 等^[63]研究了 MTB 分泌蛋白 MPT64(Rv1980c)对宿主免疫细胞的影响,发现 MTB 可通过大量分泌 MPT64 蛋白诱导树突状细胞向 MDSCs 分化,抑制树突状细胞的代谢,降低其吞噬 MTB 的能力。该研究首次揭示了 MPT64 在诱导 MDSCs 生成、促进 MTB 存活和免疫逃逸中的新作用,如图 3B 所示。Barbosa Bomfim 等^[64]通过高毒力牛分枝杆菌 MP287/03 感染 C57BL/6 小鼠,研究 MDSCs 的免疫作用,发现感染期间 MDSCs 大量浸润小鼠肺部,促进肺部细菌生长和组织坏死病变。这表明研究 MTB 菌体蛋白的功能有助于揭示 MDSCs 在结核病发病机制中的调控作用。

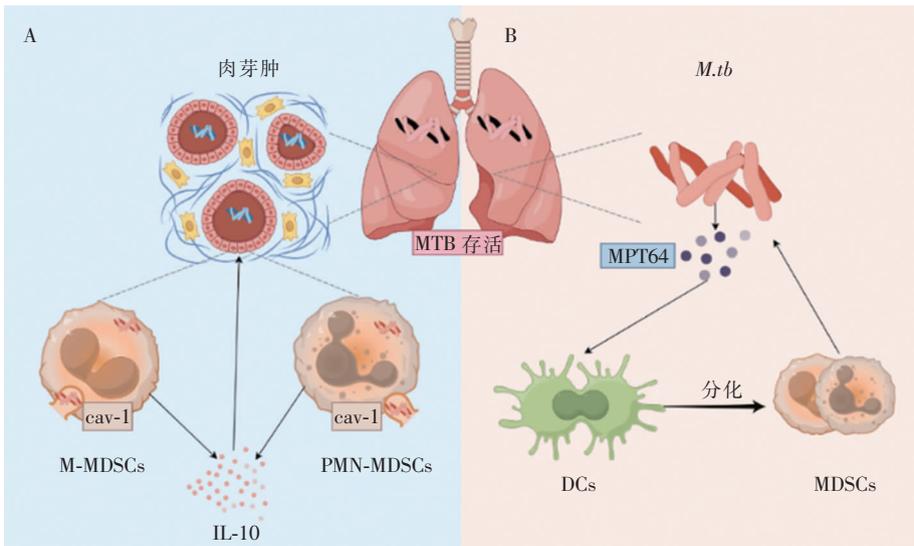


图 3 MDSCs 促进 MTB 定植及扩增机制

3.3 MDSCs 其他免疫调控作用 除了抑制 T 淋巴细胞活化、诱导 Tregs 增殖以及为 MTB 提供生态位,MDSCs 还通过影响其他免疫细胞的活性或参与其他免疫反应来发挥免疫抑制作用。例如,MDSCs 可通过细胞间接触、分泌可溶性因子及释放细胞外囊泡抑制 NK 细胞的正常免疫功能^[65]。Mao 等^[66]在黑色素瘤患者中发现,MDSCs 通过分泌 TGF- β 下调 NK 细胞活化性受体 NKG2D 或抑制 NK 细胞产生 IFN- γ ,从而抑制 NK 细胞介导的细胞毒性作用。然而,关于 MTB 感染后 MDSCs 如何调控 NK 细胞的研究尚无报道,其在结核病中的具体机制有待进一步研究。

此外,MDSCs 也被发现能够参与巨噬细胞自噬的调控。Kotze 等^[67]在研究活动性结核病和抗结核治疗期间自噬介质与 MDSCs 的关系时发现,活动性结核病病例中高表达的高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)能诱导巨噬细胞自噬并促进 MDSCs 存活。在抗结核治疗期间,HMGB1 表达下调,表明巨噬细胞自噬反应减少,MDSCs 增殖受到抑制,免疫稳态逐渐恢复。在 MTB 不同感染状态下,MDSCs 和自噬介质之间存在复杂相互作用。

4 总结与展望

MDSCs 是一种具有免疫抑制功能的细胞,通过多种途径抑制机体的免疫反应。在结核病的发展过程中,MDSCs 不仅通过高表达 Arg-1、iNOS 和 ROS 或分泌抑制性细胞因子(如 IL-10 和 TGF- β)来抑制免疫细胞的功能,还利用其高脂质环境为 MTB 提供生长所需的碳源^[60],从而促进 MTB 在体内的定植和扩增,进而促进结核病的发生。大量研究表明,MDSCs 的免疫抑制作用主要通过抑制宿主 T 淋巴细胞的免疫活性实现,但目前关于 MTB 感染诱导 MDSCs 产生的具体分子机制以及 MDSCs 发挥免疫抑制作用的具体机制尚不完全清楚,这主要是由于 MDSCs 的复杂性质以及缺乏明确区分这些细胞与其他终末分化骨髓细胞群的遗传证据。这种局限性在一定程度上限制了对 MDSCs 在 MTB 感染及疾病发生过程中免疫调控作用的研究,导致 MDSCs 在 MTB 感染中的免疫调控作用仍存在争议。

在 MTB 感染过程中,机体免疫反应具有双重作用。MDSCs 在 MTB 感染中的免疫抑制作用对结核病的转归不利,但仍有研究提出不同观点。例如,Grassi 等^[68]研究显示,在 BCG 感染条件下,

PMN-MDSCs 可诱导 ROS 产生并抑制单核细胞中 BCG 的复制,可能在人类活动性结核病期间发挥有益作用,推测与其抑制炎症发生、减轻组织损伤有关。此外,一些临床研究^[69-71]发现,解除 T 淋巴细胞免疫抑制后的抗 PD-1 免疫疗法,反而使结核病患者症状加重或导致结核病再激活。由此推断,MDSCs 可能在结核病发生过程中维持免疫稳态,其在不同组织器官及疾病阶段的作用可能有所不同,需进一步研究以深入了解 MDSCs 在 MTB 感染不同阶段调控免疫应答的机制及其在人类结核病发生、发展及转归中的作用。

MDSCs 因其强大的免疫抑制作用受到广泛关注,已成为肿瘤免疫的主要治疗靶点^[72]。针对 MDSCs 的宿主导向疗法(HDT)可以减弱或消除其在疾病过程中的免疫抑制能力。目前,通过抑制 MDSCs 的募集与扩增、阻滞其免疫抑制功能以及诱导其分化,可以实现 MDSCs 的靶向治疗。尽管许多化合物在癌症的临床前模型和临床试验中已取得成功,但尚未有直接靶向 MDSCs 的药物上市,部分化合物在结核病的临床前研究中也显示出治疗潜力^[73]。然而,大多数针对结核病的 MDSCs 靶向研究基于肿瘤相关疾病的疗法。虽然这些靶向药物在肿瘤相关疾病中表现出良好疗效,但在结核病治疗中可能引发感染再激活或毒性不良反应^[74]。因此,在使用 MDSCs 靶向免疫治疗时,需注意维持机体整体环境的动态平衡,以促进结核病 MDSCs 靶向药物的研发。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2024[EB/OL]. (2024-10-29)[2024-12-31]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>.
- [2] Srivastava S, Ernst JD, Desvignes L. Beyond macrophages: the diversity of mononuclear cells in tuberculosis[J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1): 179-192.
- [3] Bennett JA, Rao VS, Mitchell MS. Systemic bacillus Calmette-Guérin (BCG) activates natural suppressor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1978, 75(10): 5142-5144.
- [4] Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 3-8.
- [5] Hegde S, Leader AM, Merad M. MDSC: markers, development, states, and unaddressed complexity [J]. *Immunity*, 2021, 54(5): 875-884.

- [6] Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(8): 485 – 498.
- [7] Munansangu BSM, Kenyon C, Walzl G, et al. Immunometabolism of myeloid-derived suppressor cells: implications for *Mycobacterium tuberculosis* infection and insights from tumor biology[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3512.
- [8] Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(12): 750 – 766.
- [9] Gabrilovich DI, Bronte V, Chen SH, et al. The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1): 425.
- [10] Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10): 739 – 752.
- [11] Cassetta L, Baekkevold ES, Brandau S, et al. Deciphering myeloid-derived suppressor cells: isolation and markers in humans, mice and non-human primates[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(4): 687 – 697.
- [12] Bronte V, Brandau S, Chen SH, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12150.
- [13] Magcwebeba T, Dorhoi A, du Plessis N. The emerging role of myeloid-derived suppressor cells in tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 917.
- [14] Köstlin-Gille N, Gille C. Myeloid-derived suppressor cells in pregnancy and the neonatal period[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 584712.
- [15] Pal S, Dey D, Chakraborty BC, et al. Diverse facets of MDSC in different phases of chronic HBV infection: Impact on HBV-specific T-cell response and homing[J]. *Hepatology*, 2022, 76(3): 759 – 774.
- [16] Zhang N, Gao XC, Zhang WJ, et al. JEV infection induces M-MDSC differentiation into CD3⁺ macrophages in the brain[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 838990.
- [17] Yang X, Mathis BJ, Huang Y, et al. KLF4 promotes diabetic chronic wound healing by suppressing Th17 cell differentiation in an MDSC-dependent manner[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 7945117.
- [18] Kempter E, Amoroso M, Kupfer S, et al. The PMN-MDSC – a key player in glucocorticoid resistance following combined physical and psychosocial trauma[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 108: 148 – 161.
- [19] Tang F, Tie Y, Hong WQ, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells for premetastatic niche disruption after tumor resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(7): 4030 – 4048.
- [20] Tomić S, Joksimović B, Bekić M, et al. Prostaglandin-E2 potentiates the suppressive functions of human mononuclear myeloid-derived suppressor cells and increases their capacity to expand IL-10-producing regulatory T cell subsets[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 475.
- [21] Kumar V, Donthireddy L, Marvel D, et al. Cancer-associated fibroblasts neutralize the anti-tumor effect of CSF1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 654 – 668. e5.
- [22] Chen JY, Lai YS, Chu PY, et al. Cancer-derived VEGF-C increases chemokine production in lymphatic endothelial cells to promote CXCR2-dependent cancer invasion and MDSC recruitment[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1120.
- [23] Bitsch R, Kurzay A, Özbay Kurt F, et al. STAT3 inhibitor Napabucasin abrogates MDSC immunosuppressive capacity and prolongs survival of melanoma-bearing mice[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e004384.
- [24] Cai BH, Liu Y, Chong YT, et al. IRAK1-regulated IFN- γ signaling induces MDSC to facilitate immune evasion in FGFR1-driven hematological malignancies [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 165.
- [25] Köstlin N, Schoetensack C, Schwarz J, et al. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells (GR-MDSC) in breast milk (BM); GR-MDSC accumulate in human BM and modulate T-cell and monocyte function[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1098.
- [26] Zeng XZ, Liao GR, Li SM, et al. Eliminating METTL1-mediated accumulation of PMN-MDSCs prevents hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1122 – 1138.
- [27] Nambiar DK, Viswanathan V, Cao HB, et al. Galectin-1 mediates chronic STING activation in tumors to promote metastasis through MDSC recruitment[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(19): 3205 – 3219.
- [28] Sanchez-Pino MD, Dean MJ, Ochoa AC. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): when good intentions go awry[J]. *Cell Immunol*, 2021, 362: 104302.
- [29] Amodio G, Cichy J, Conde P, et al. Role of myeloid regulatory cells (MRCs) in maintaining tissue homeostasis and promoting tolerance in autoimmunity, inflammatory disease and transplantation[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(4): 661 – 672.
- [30] O'Connor MA, Rastad JL, Green WR. The role of myeloid-derived suppressor cells in viral infection[J]. *Viral Immunol*, 2017, 30(2): 82 – 97.
- [31] Ohl K, Tenbrock K. Reactive oxygen species as regulators of MDSC-mediated immune suppression[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2499.
- [32] Ma ZC, Zhen Y, Hu C, et al. Myeloid-derived suppressor cell-derived arginase-1 oppositely modulates IL-17A and IL-17F through the ESR/STAT3 pathway during colitis in mice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 687.
- [33] Alattar H, Xu HM, Zenke M, et al. Fully functional monocytic MDSC generation from the murine HoxB8 cell line[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(9): e2350466.
- [34] Li JY, Wang LP, Chen XF, et al. CD39/CD73 upregulation on myeloid-derived suppressor cells via TGF- β -mTOR-HIF-1 signaling in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncol*

- immunology, 2017, 6(6): e1320011.
- [35] Lu CW, Redd PS, Lee JR, et al. The expression profiles and regulation of PD-L1 in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12): e1247135.
- [36] Ku AW, Muhitch JB, Powers CA, et al. Tumor-induced MD-SC act via remote control to inhibit L-selectin-dependent adaptive immunity in lymph nodes[J]. *Elife*, 2016, 5: e17375.
- [37] Zheng Y, Tian XY, Wang TT, et al. Long noncoding RNA Pvt1 regulates the immunosuppression activity of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 61.
- [38] Davids M, Pooran A, Smith L, et al. The frequency and effect of granulocytic myeloid-derived suppressor cells on mycobacterial survival in patients with tuberculosis: a preliminary report [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 676679.
- [39] Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, et al. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1949 - 1962.
- [40] Rajabinejad M, Salari F, Gorgin Karaji A, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; anti- or pro-inflammatory cells?[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4149 - 4158.
- [41] Obregón-Henao A, Henao-Tamayo M, Orme IM, et al. Gr1^{int} CD11b⁺ myeloid-derived suppressor cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80669.
- [42] Ribechini E, Eckert I, Beilhack A, et al. Heat-killed *Mycobacterium tuberculosis* prime-boost vaccination induces myeloid-derived suppressor cells with spleen dendritic cell-killing capability[J]. *JCI insight*, 2019, 5(13): 128664.
- [43] Jin SH, Lee SB. CD11b⁺ Gr-1^{low} cells that accumulate in M. leprae-induced granulomas of the footpad skin of nude mice have the characteristics of monocytic-myeloid-derived suppressor cells[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2023, 140: 102345.
- [44] Dolcetti L, Peranzoni E, Ugel S, et al. Hierarchy of immunosuppressive strength among myeloid-derived suppressor cell subsets is determined by GM-CSF[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(1): 22-35.
- [45] Alvear-Arias JJ, Carrillo C, Villar JP, et al. Expression of Hv1 proton channels in myeloid-derived suppressor cells (MD-SC) and its potential role in T cell regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(15): e2104453119.
- [46] Ferrer G, Jung B, Chiu PY, et al. Myeloid-derived suppressor cell subtypes differentially influence T-cell function, T-helper subset differentiation, and clinical course in CLL[J]. *Leukemia*, 2021, 35(11): 3163 - 3175.
- [47] Corzo CA, Cotter MJ, Cheng PY, et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5693 - 5701.
- [48] Chavez-Galan L, Vesin D, Uysal H, et al. Transmembrane tumor necrosis factor controls myeloid-derived suppressor cell activity via TNF receptor 2 and protects from excessive inflammation during BCG-induced pleurisy[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 999.
- [49] du Plessis N, Loebenberg L, Kriel M, et al. Increased frequency of myeloid-derived suppressor cells during active tuberculosis and after recent *Mycobacterium tuberculosis* infection suppresses T-cell function[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 724 - 732.
- [50] Lee CR, Lee W, Cho SK, et al. Characterization of multiple cytokine combinations and TGF- β on differentiation and functions of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 869.
- [51] 刘圆圆, 郭薇, 冯晓明. 调节性 T 细胞 FoxP3 表达及稳定性的控制机制[J]. *中国科学(生命科学)*, 2017, 47(12): 1415 - 1420.
- Liu YY, Guo W, Feng XM. The mechanism of controlling FoxP3 expression and stability in Treg cells[J]. *Scientia Sinica (Vita)*, 2017, 47(12): 1415 - 1420.
- [52] Wang JY, Zhao XQ, Wan YY. Intricacies of TGF- β signaling in Treg and Th17 cell biology[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(9): 1002 - 1022.
- [53] Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(10): 648 - 659.
- [54] Wang L, Zhao J, Ren JP, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells promotes differentiation of regulatory T cells in HIV-1 + individuals[J]. *AIDS*, 2016, 30(10): 1521 - 1531.
- [55] Pang B, Zhen Y, Hu C, et al. Myeloid-derived suppressor cells shift Th17/Treg ratio and promote systemic lupus erythematosus progression through arginase-1/miR-322 - 5p/TGF- β pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(16): 2209 - 2222.
- [56] Artola-Borán M, Fallegger A, Priola M, et al. Mycobacterial infection aggravates *Helicobacter pylori*-induced gastric preneoplastic pathology by redirection of *de novo* induced Treg cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(6): 110359.
- [57] Weeratunga P, Moller DR, Ho LP. Immune mechanisms of granuloma formation in sarcoidosis and tuberculosis[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(1): e175264.
- [58] Paige C, Bishai WR. Penitentiary or penthouse condo: the tuberculous granuloma from the microbe's point of view[J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12(3): 301 - 309.
- [59] Singh B, Singh DK, Ganatra SR, et al. Myeloid-derived suppressor cells mediate T cell dysfunction in nonhuman primate TB granulomas[J]. *mBio*, 2021, 12(6): e0318921.
- [60] Russell DG, Cardona PJ, Kim MJ, et al. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(9): 943 - 948.
- [61] Kotzé LA, Young C, Leukes VN, et al. *Mycobacterium tuberculosis* and myeloid-derived suppressor cells: Insights into caveolin rich lipid rafts[J]. *EBioMedicine*, 2020, 53: 102670.
- [62] Agrawal N, Streat I, Pei G, et al. Human monocytic suppressive cells promote replication of *Mycobacterium tubercu-*

losis and alter stability of *in vitro* generated granulomas[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2417.

- [63] Singh S, Maurya SK, Aqdas M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* exploits MPT64 to generate myeloid-derived suppressor cells to evade the immune system[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(11): 567.
- [64] Barbosa Bomfim CC, Pinheiro Amaral E, Santiago-Carvalho I, et al. Harmful effects of granulocytic myeloid-derived suppressor cells on tuberculosis caused by hypervirulent *Mycobacterium*[J]. J Infect Dis, 2021, 223(3): 494 - 507.
- [65] Di Pace AL, Tumino N, Besi F, et al. Characterization of human NK cell-derived exosomes: role of DNAM1 receptor in exosome-mediated cytotoxicity against tumor [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): 661.
- [66] Mao YM, Sarhan D, Steven A, et al. Inhibition of tumor-derived prostaglandin-e2 blocks the induction of myeloid-derived suppressor cells and recovers natural killer cell activity[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(15): 4096 - 4106.
- [67] Kotze LA, Leukes VN, Fang Z, et al. Evaluation of autophagy mediators in myeloid-derived suppressor cells during human tuberculosis[J]. Cell Immunol, 2021, 369: 104426.
- [68] Grassi G, Vanini V, De Santis F, et al. PMN-MDSC frequency discriminates active versus latent tuberculosis and could play a role in counteracting the immune-mediated lung damage in active disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 594376.
- [69] Tezera LB, Bielecka MK, Ogongo P, et al. Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF- α [J]. Elife, 2020, 9: e52668.
- [70] Barber DL, Sakai S, Kudchadkar RR, et al. Tuberculosis fo-

llowing PD-1 blockade for cancer immunotherapy [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(475): eaat2702.

- [71] Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 antibody treatment and the development of acute pulmonary tuberculosis[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(12): 2238 - 2240.
- [72] Tavazoie MF, Pollack I, Tanqueco R, et al. LXR/ApoE activation restricts innate immune suppression in cancer[J]. Cell, 2018, 172(4): 825 - 840. e18.
- [73] du Plessis N, Kotze LA, Leukes V, et al. Translational potential of therapeutics targeting regulatory myeloid cells in tuberculosis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 332.
- [74] Leukes VN, Malherbe ST, Hiemstra A, et al. Sildenafil, a type-5 phosphodiesterase inhibitor, fails to reverse myeloid-derived suppressor cell-mediated T cell suppression in cells isolated from tuberculosis patients[J]. Front Immunol, 2022, 13: 883886.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:张佳雪,王晓平,刘莉,等.髓源性抑制细胞(MD-SCs)在结核病中的作用研究进展[J].中国感染控制杂志,2025,24(5):712-720. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20256620.

Cite this article as: ZHANG Jiaxue, WANG Xiaoping, LIU Li, et al. Research progress on the role of myeloid-derived suppressor cells in tuberculosis[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(5): 712 - 720. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256620.