

综述

结核分枝杆菌 DosS/DosR 双组分调控系统与宿主免疫细胞的相互作用及其在新型疫苗研制中的作用研究进展

杨雨婷^{1,2}, 龚丽坤¹, 王艳¹, 段晓娟³, 杨国平^{4*}

¹楚雄彝族自治州中医医院检验科, 云南楚雄 675000; ²楚雄彝族自治州彝医药研究院, 云南楚雄 675000; ³楚雄彝族自治州中医医院内五科, 云南楚雄 675000; ⁴大理大学基础医学院医学微生物学及免疫学教研室, 云南大理 671000

[中图分类号] R378.91*1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0590.2025.0427

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 杨雨婷, 龚丽坤, 王艳, 等. 结核分枝杆菌 DosS/DosR 双组分调控系统与宿主免疫细胞的相互作用及其在新型疫苗研制中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 639-648.

[收稿日期] 2024-04-30

[录用日期] 2024-10-18

[上线日期] 2025-04-27

[摘要] 结核分枝杆菌(Mtb)在宿主体内以休眠状态长期存活, 处于潜伏感染状态时对大多数抗结核药物无明显反应, 临床无法进行检测, 在机体缺氧、氧化应激或免疫系统功能受损等情况下可重新被激活, 引起活动性结核病(aTB), 对结核病的防控造成巨大困扰。休眠氧传感器组氨酸激酶调节子(DosS)/休眠生存调节子(DosR)双组分调控系统(TCSs)是介导 Mtb 潜伏感染的重要调节系统, 其调控的蛋白在研发针对 Mtb 潜伏感染的诊断试剂和研制新型结核疫苗中具有广阔的应用前景。本文对 Mtb DosS/DosR 双组分调控系统的结构、生物学功能、与宿主免疫细胞间的相互作用及其在新型疫苗研制中的潜力作一综述。

[关键词] 结核分枝杆菌; DosS/DosR 双组分调控系统; 潜伏感染; 免疫细胞; 疫苗

Research progress on the interaction between *Mycobacterium tuberculosis* DosS/DosR two-component regulatory system and host immune cells and its role in new vaccinesYang Yu-Ting^{1,2}, Gong Li-Kun¹, Wang Yan¹, Duan Xiao-Juan³, Yang Guo-Ping^{4*}

¹Clinical Laboratory, ²Department of Internal Medicine V, Traditional Chinese Medicine Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong, Yunnan 675000, China

³Yi Nationality Medical Research Institute of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong, Yunnan 675000, China

⁴Department of Medical Microbiology and Immunology, Basic Medicine College of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China

*Corresponding author, E-mail: qjygp33@163.com

[Abstract] *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) can survive for a long time in a dormant state in the host. When in a latent infection state, it has no significant response to most anti-tuberculosis drugs and cannot be tested in clinical practice. It is activated and transformed into active tuberculosis (aTB) under such conditions as hypoxia, oxidative stress, or impaired immune system function, causing great trouble for the prevention and control of tuberculosis. Dormancy oxygen sensor histidine kinase (DosS)/dormancy survival regulon (DosR) two-component regulatory system (TCSs) is an important regulatory system for mediating Mtb latent infection. Its regulatory proteins have a broad application prospect in the development of diagnostic reagents for Mtb latent infection and new tuberculosis vaccines. In this review, the structural characteristics, biological functions, and interaction with host immune cells of Mtb DosS/DosR TCSs were summarized, as well as its potential in new vaccine development.

[Key words] *Mycobacterium tuberculosis*; DosS/DosR two-component regulatory system; latent tuberculosis infection; immune cells; vaccine

[作者简介] 杨雨婷, 硕士研究生, 主要从事感染免疫方面的研究

[通信作者] 杨国平, E-mail: qjygp33@163.com

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)是指机体感染Mtb后对其抗原产生长期免疫应答,但感染者无明显病原学症状和影像学改变,目前临床中尚无法进行诊断与治疗。2022年全球结核病报告指出,数百万Mtb感染者中10%发展为活动性结核病(active tuberculosis, aTB),90%体内Mtb以休眠状态存在于巨噬细胞中,当机体缺氧、氧化应激或免疫功能受损时,休眠期Mtb被其编码的复苏促进因子(resuscitation promoting factor, Rpf)家族蛋白重新激活,发展为aTB^[1-6],是临床aTB的主要来源,因此防治LTBI及预防休眠期Mtb重新激活是控制Mtb在全球范围内流行的重要手段。

由组氨酸激酶和反应调节子组成的双组分调控系统(two-component systems, TCSs)作为细菌基本的刺激-响应偶联机制,是细菌内一种重要的信号传导系统,Mtb中共存在11对TCSs,是Mtb适应外界环境变化的一种重要调控机制,其中由休眠氧传感器组氨酸激酶调节子(dormancy oxygen sensor histidine kinase, DosS)和休眠生存调节子(dormancy survival regulon, DosR)组成的DosS/DosR TCSs在Mtb遭遇低氧、一氧化氮(NO)、饥饿和低pH等刺激的情况下被激活,调控48个休眠相关基因的表达,休眠相关基因通过抑制Mtb细胞内与蛋白质复制、转录、翻译有关的基因(*rpsR2*、*rpsN2*、*rpmG1*)及与呼吸功能有关的基因(*ctaC*、*ctaE*、*qcrA*、*qcrC*、*cydAB*)的表达,减缓Mtb的生长和代谢速度,促使Mtb进入休眠状态而导致LTBI^[7-9]。研究表明,DosS/DosR TCSs调控的休眠相关蛋白中含有较多免疫原性显著表位,可诱导LTBI患者产生适应性免疫应答^[1,10-11],是防治LTBI与预防休眠期Mtb被重新激活的关键靶点。因此,本文就DosS/DosR TCSs中48个休眠相关蛋白与宿主免疫细胞间相互作用的过程、机制及其在新型疫苗研制中的潜力进行综述,以期对LTBI的发病机制、临床诊疗及疫苗研发提供理论参考。

1 DosS/DosR TCSs的组成及功能

TCSs是细菌对所处环境做出适当反应的关键调节器,在Mtb编码的190个调节蛋白中仅11个为成对TCSs。膜结合的传感器激酶(组氨酸激酶)在感知Mtb所处环境信号(如无机磷、十二烷基硫酸钠、低氧、低pH及饥饿等)后,组氨酸残基催化自磷酸化反应并将磷酸化的磷酰基转移到反应调节器的天冬氨酸残基上,激活该反应调节器并进行下游信号传递,从而调节一组特定的基因。DosS/DosR TCSs是最具特征的TCSs之一,由两个传感器激酶DosS(*Rv3132c*)、DosT(*Rv2027c*)和一个反应调节器DosR

(*Rv3133c*)组成,与LTBI密切相关。DosS又称DevS,是一种含血红素的传感器,在低氧、NO、一氧化碳(CO)和硫化氢(H₂S)等环境中可通过自磷酸化激活DNA结合蛋白即DosR,活化的DosR与DNA结合,启动约48个Mtb休眠相关基因的表达^[9,12-14],促进Mtb和其他分枝杆菌进入休眠状态从而引发潜伏感染。DosT是与DosS相关的气体传感器,仅存在于Mtb中,可通过与NO或CO结合被激活,参与DosR介导的潜伏感染^[15]。DosS是DosR调节器的重要组成部分,可放大DosR调节器的功能,当机体极度缺氧时,DosT失去其自身功能,DosS单独维持DosR调节器诱导的休眠状态(图1)。综上,在低氧条件下,DosS和DosT是激活DosR所必需的组氨酸激酶,也是诱发LTBI的重要组成部分。

DosR由N-末端结构域(残基1~97)、C-末端结构域(残基150~210)和连接区(残基98~149)组成,N-末端结构域含有1个(αβ)₄样排列的α/β-折叠,C-末端结构域由α7、α8、α9和α10共4个α-螺旋构成,N-末端结构域中的第一个α-螺旋与C-末端结构域中α10螺旋相对,连接区由α5螺旋和具有高度柔韧性的α6螺旋构成,可与C-末端结构域中的α10螺旋及α7-α8螺旋形成二聚体结构。DosS与DosT的氨基酸序列相似性为62.5%,含有相似结构域,由一个组氨酸激活区、一个C-末端的ATP结合区和两个N-末端的串联结构域GAF-A和GAF-B组成^[16-17],其中GAF-A结构域由5条反向平行的β-折叠和4个α-螺旋构成,且嵌入了与β-折叠相垂直的b型血红素,b型血红素与Fe²⁺结合后催化DosS和DosT发生自磷酸化反应并将自磷酸化产生的磷酰基转移至DosR N-末端结构域的Asp54残基上以激活DosR,活化后的DosR调节子的C-末端通过Lys179、Lys182和Asn183与DNA相互作用,启动Mtb约48个休眠相关基因的表达,引发LTBI^[13,16-17]。DosS/DosR TCSs调控的48个休眠相关基因编码的效应蛋白根据生物学功能可分为9个类别,具体分类情况见表1。下文对48个休眠相关基因编码的效应蛋白在调控宿主固有免疫应答与适应性免疫应答反应中的作用、Mtb感染中的诊断价值及疫苗研发中的潜力进行论述。

2 DosS/DosR TCSs编码的效应蛋白调控宿主固有免疫应答反应

2.1 调控巨噬细胞免疫应答 巨噬细胞作为机体重要的固有免疫细胞,具有高度可塑性,可发挥多种作用,是Mtb感染的主要宿主细胞^[18],也是机体清除入侵Mtb的第一道免疫防线。研究表明,巨噬细胞通过极化作用影响机体抗菌活性和细胞因子的产生,从而影响Mtb在宿主内的存活。M1型巨噬细胞

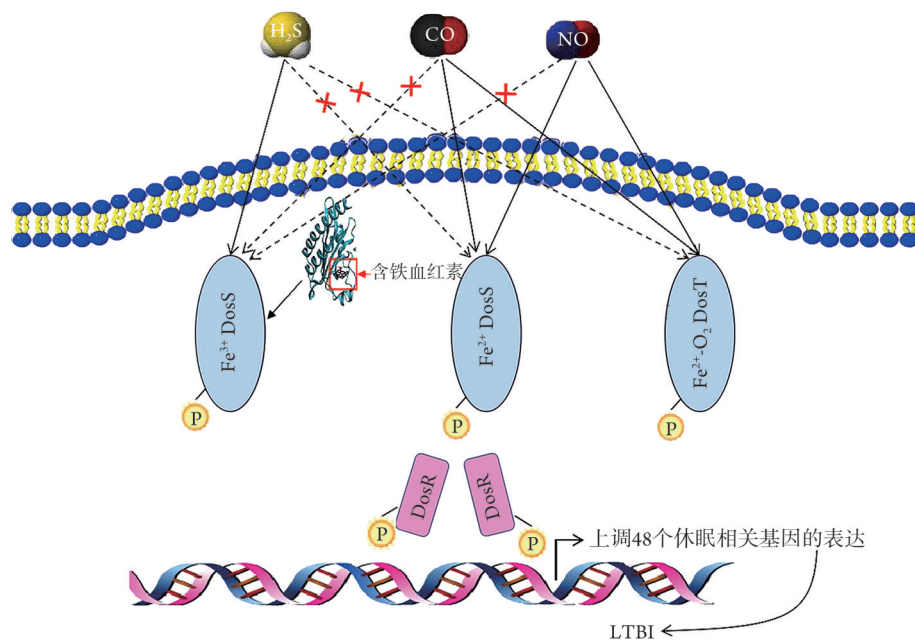


图1 结核分枝杆菌潜伏感染(LTBI)机制

Fig.1 Mechanism of latent tuberculosis infection (LTBI)

H₂S. 硫化氢; CO. 一氧化碳; NO. 一氧化氮; DosR. 休眠生存调节子; DosS. 组氨酸蛋白激酶调节子; DosT. 氧传感器组氨酸激酶反应调节子

表1 DosS/DosR TCSs 调控的 48 个休眠相关基因编码的效应蛋白

Tab.1 Effector proteins of encoded by 48 dormant-related genes regulated by DosS/DosR TCSs

功能分类	基因名称	效应蛋白的生物学功能
假想蛋白	Rv2629c	降低 Mtb 中核糖体产量和氧化磷酸化能力, 延缓 Mtb 进入对数生长期, 增强 Mtb 对抗生素的耐药性
	Rv2628	与 TLR2、TLR4 结合激活巨噬细胞, 诱导其分泌促炎因子; 诱导 LTBI 患者外周血 T 细胞分化为 CD45RO ⁺ CD27 ⁺ T 细胞并促进其分泌 IFN- γ
	Rv1813c	调节 Mtb 毒力, 诱导宿主产生对 Mtb 感染的免疫反应
	Rv3129、Rv2030c、Rv3128c	-
	Rv3126c	与 Rv2029c、Rv2028c 和 Ag85A 构成的重组载体疫苗 SeV986A, 可增强小鼠对 Mtb 急性感染和潜伏感染的保护作用
	Rv0569	在低氧条件下通过与 DNA 结合上调 Rv0570 的表达或在 Mtb 休眠期促进 Rv0570 结合 ATP 而参与信号转导; 诱导巨噬细胞分泌 Th1 型细胞因子 IL-12p40 和 TNF- α
	Rv0572c	与 Rv3621 组成亚单位疫苗 DR2/DIMQ, 诱导小鼠产生 CD4 ⁺ Th1 型免疫应答
	Rv1738	与 Rv2659c 组成的融合蛋白可与 TLR2、TLR4 结合, 并诱导外周血单核细胞分泌参与 T 细胞活化和分化的炎症因子
	Rv0080	在 LTBI 患者血清样本中诱导特异性抗体反应
	Rv2627c	可诱导 Th1 型免疫反应, 并作为 TLR2 和 TLR4 的激动剂
应激蛋白	Rv3134c	与 DevR 和 DevS 构成一个复杂的操纵子, 调控 Mtb 对应激环境的反应
	Rv2624c	通过结合 ATP 改变 Mtb 中精氨酸的丰度, 从而提高 Mtb 在细胞内的存活率
	Rv2005c	诱导树突状细胞成熟, 并诱导机体产生 Th1 型免疫应答
	Rv2623	是潜伏性结核性脑膜炎诊断的生物标志物, 可作为结核病患者肺部失去耐酸能力的临床相关生物标志物
	Rv2028c	LTBI 患者血清样本中 Rv2028c 特异性 T 细胞应答高于 aTB 患者, 可作为区分 LTBI 与 aTB 的诊断标志
	Rv1996	在 LTBI 患者体内诱导的 T 细胞反应强于 aTB 患者
	Rv2031c	与 Rv1860、Rv3881c 及 Rv3803c 组成的生物标志物对于区分 aTB 与 LTBI 具有较高的特异度和敏感度

(续 表)

功能分类	基因名称	效应蛋白的生物学功能
膜蛋白(蛋白水解酶和运输蛋白)	Rv2625c、Rv1997	—
	Rv1735c	—
	Rv1733c	其 DNA 疫苗可诱导抗原特异性的细胞免疫反应, 是 Mtb 新型疫苗研制的候选优势抗原
调节宿主功能	Rv2626c	诱导强烈的 Th1 型免疫应答
	Rv2004c	有助于 Mtb 适应宿主内肉芽肿性环境, 使 Mtb 在细胞内的存活率增高
感受器激酶和转录调节因子	Rv3132c	在低氧条件下激活 DosR 蛋白, 参与诱导 Mtb 48 个休眠相关基因的表达而诱发 LTBI
	Rv3133c	在 DosS 及 DosT 启动下调控 Mtb 48 个休眠相关基因的表达而诱发 LTBI
	Rv0081	通过促进全血细胞分泌 IL-12p70 及 IFN- γ 等细胞因子启动机体的适应性免疫反应
合成蛋白质和细胞壁	Rv0079	对蛋白质合成具有抑制作用, 促进免疫细胞分泌与肉芽肿形成和维持相关的细胞因子
	Rv0574c	通过调节细胞壁中 L-谷氨酰胺的合成来维持 Mtb 细胞在宿主体内的完整性, 有利于 Mtb 侵入宿主细胞
核苷酸代谢与修复	Rv2631、Rv0571c	—
	Rv0570	在 LTBI 患者血清样本中诱导的 T 细胞反应强于 aTB 患者
	Rv2630	促进 aTB 患者分泌 IL-8、IL-6、IL-17
氮代谢	Rv1736c、Rv3127	—
	Rv1737c	通过与 TLR2 结合诱导巨噬细胞成熟
	Rv2032	诱导强烈的 Th1 型免疫应答
	Rv3131	可增强小鼠效应 T 细胞及记忆性 T 细胞的增殖, 并诱导 IgG2c 的分泌, 增强小鼠的体液免疫反应, 可作为 Mtb 新型疫苗的候选抗原
	Rv0573c	一种烟酰胺核糖转移酶, 参与 Mtb 烟酰胺辅因子的生物合成与回收
氧化还原平衡和能量代谢	Rv2007c	一种铁硫蛋白, 作为细胞色素 P450 的电子供体, 调控 NADH/NADPH 的转化, 具有较强的免疫原性, 可用于 LTBI 的诊断
	Rv1812c	一种类似 NADH 脱氢酶的蛋白质, 与 Rv1813c 共同转录, 为 Mtb 和牛分枝杆菌所特有的操纵子, 与 Mtb 毒力相关
	Rv1734c	属于 2-氧代酸脱氢酶家族, 具有酰基转移酶活性, 可能参与脂肪酸的合成
	Rv3130c	与 Rv1738 和 Rv1733c 抗原构成亚单位疫苗 H83, 与 EAMM(ESAT6-Ag85B-MPT64 ₁₉₀₋₁₉₈ -Mtb8.4) 及 F6(Rv2007c-Rv2626c) 疫苗联用作用于接种 BCG 的潜伏感染小鼠, 可明显降低小鼠的细菌负荷
	Rv2003c	具有较强的免疫原性, 可用于 LTBI 的诊断
	Rv2006	刺激 aTB 患者分泌大量 TNF- α 、IL-6 和 IL-10
	Rv1998c	—
	Rv2029c	与 Rv1813c 及 Rv1738 构成的 DNA 疫苗 B21 能够刺激宿主产生强烈的细胞免疫反应, 且可明显降低潜伏感染小鼠脾和肺中细菌载量, 减轻小鼠肺部病理损伤

“—” 示无数据; DevR. DNA 结合转录激活剂; DevS. 休眠氧传感器组氨酸激酶调节子; Mtb. 结核分枝杆菌; DosR. 休眠生存调节子; TLR. Toll 样受体; LTBI. 结核分枝杆菌潜伏感染; IFN- γ . γ 干扰素; Ag85A. 特异性抗原 85A; Th1. 1 型辅助 T 细胞; aTB. 活动性结核病; IL. 白细胞介素; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; BCG. 卡介苗

通过吞噬、自噬等固有免疫反应清除入侵的 Mtb, 还可作为抗原提呈细胞通过激活效应 T 细胞启动机体适应性免疫反应, 在宿主抵抗 Mtb 感染中发挥关键作用。M₂ 型巨噬细胞则通过促进 2 型辅助型 T 细胞(T helper type 2, Th2)的免疫应答抑制宿主适应性免疫反应, 促进 Mtb 在机体内生长、复制^[19-22]。

2.1.1 抑制巨噬细胞免疫应答 Rv1737c 基因编码的蛋白 narK2 为 Mtb 硝基还原酶, 调控 Mtb 内硝酸盐与亚硝酸盐的平衡, 其在宿主内诱导的免疫抑制为 LTBI 的重要机制。研究表明, narK2 蛋白可促进小

鼠腹腔巨噬细胞向 M2 型极化, 上调相关分子标志物 CD206 的表达, 促进巨噬细胞分泌趋化因子(C-C motif chemokine, CCL)-17 和白细胞介素(interleukin, IL)-10, IL-10 可通过抑制结核性肉芽肿形成及诱导 Th2 型免疫反应, 加重小鼠肺部的病理损伤和弥漫性炎症^[22]。narK2 蛋白免疫小鼠后可促进小鼠腹腔巨噬细胞聚集并表达 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)-2, 与 TLR2 结合后通过磷酸化 p65(RelA)分子激活胞内 NF- κ B 通路, 刺激巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-1 β 、IL-6 及

IL-8等,上调巨噬细胞表面与T细胞分化相关的共刺激分子CD40、CD80的表达,促进CD4⁺T细胞向具有负向免疫调节功能的调节性T细胞和Th2型细胞分化,引发宿主细胞内的免疫抑制反应^[23]。喹啉2,3-双加氧酶-1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)在肿瘤、慢性感染等疾病中主要发挥免疫抑制作用,可诱导巨噬细胞的免疫耐受,与Mtb的免疫逃逸相关。有研究报道, narK2蛋白作用于佛波醇12-十四酸酯13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)分化的人急性单核白血病细胞系THP-1细胞后,细胞内IDO1基因表达水平呈剂量依赖性升高,这可能是导致LTBI的机制之一^[23-24]。因此,以Rv1737c为靶点进行干预或可预防潜伏期Mtb激活。

2.1.2 激活巨噬细胞免疫应答 Rv0079基因编码的蛋白休眠相关翻译抑制剂(dormancy associated translation inhibitor, DATIN)为Mtb休眠相关抑制因子,可通过与mRNA上30S核糖体亚基结合抑制蛋白质合成,从而抑制Mtb繁殖,促使其进入休眠状态,是导致LTBI的重要因素^[25]。Kumar等^[26]发现,DATIN通过与细胞表面的TLR2结合可诱导人源性THP-1细胞分泌促炎因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-8,还可诱导人外周血单核细胞分泌IFN- γ 、TNF- α 、IL-2和IL-8,表明其可激活巨噬细胞的促炎反应。Rv2626c基因编码的低氧反应蛋白1(hypoxic response protein 1, HRP1)是Mtb在低氧等应激条件下表达水平最高的蛋白,在LTBI中发挥着重要作用。研究发现,HRP1可通过激活NF- κ B、MAPK信号通路,促进鼠源性巨噬细胞ANA-1分泌具有抗菌活性的NO、TNF- α 和IL-1 β ,增强巨噬细胞ANA-1的炎症反应^[27],还可促进鼠源性巨噬细胞RAW264.7分泌NO、INF- γ 、TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),诱导小鼠产生更强的Th1型免疫反应^[28],因此以HRP1为靶点进行治疗可控制Mtb的生长及复制。由Rv0569基因编码的小分子可溶性假想蛋白Rv0569在Mtb缺氧和饥饿时表达上调,是Mtb在缺氧和饥饿条件下进入休眠状态的关键调节蛋白,具有较高的抗原指数,可诱导小鼠产生特异性IgG抗体^[29]。Rv0569蛋白作用于鼠源性巨噬细胞RAW264.7可激活胞内I κ B激酶(IKK)复合物进而磷酸化I κ B,启动泛素化和降解,促进胞质内NF- κ B亚基p50和p65形成p50-65二聚体并移位到细胞核中,从而激活NF- κ B通路,引起RAW264.7细胞分泌具有抗菌效应的Th1型细胞因子TNF- α 及IL-12p40,诱导T细胞向Th1型方向分化,分化的Th1型细胞可分泌大量INF- γ 进一步活化巨噬细胞并诱导小鼠IgG抗体向IgG2a/b亚型转变,启动小鼠的Th1型适应性免疫应答,控制Mtb在小鼠体内的繁殖扩散^[29]。Rv0569蛋白作用于

小鼠骨髓源性巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMDMs)和人源性巨噬细胞THP-1可促进促炎细胞因子TNF- α 及IL-12p40的分泌^[29],表明该蛋白作用于不同宿主源性巨噬细胞或同一宿主源性不同型别巨噬细胞均可产生相似的免疫效应。Mtb休眠相关抗原Rv1738蛋白可与人外周血CD14⁺单核细胞表面的TLR2、TLR4结合激活胞内NF- κ B亚基p65和IKK复合物进而磷酸化I κ B,且降解胞内NF- κ B抑制剂I κ B α ,从而激活NF- κ B通路,诱导单核细胞分泌促炎因子IL-8、IL-6、IL-1 β 及TNF- α ,参与T细胞的活化、分化和维持,并参与形成限制Mtb扩散的肉芽肿环境,从而抑制Mtb的再激活^[10]。THP-1巨噬细胞表面的TLR2、TLR4识别Mtb休眠相关抗原Rv2627c和Rv2628蛋白后,TLRs的Toll/白细胞介素-1受体((Toll/interleukin-1 receptor, TIR)结构域与MyD88的TIR结构域结合,促进白细胞介素-1受体相关激酶(interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK)自身磷酸化并被激活,活化后IRAK与肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF-6)结合形成复合物,促使TRAF-6发生寡聚化并通过转接蛋白激活转化生长因子 β 激活激酶1(transforming growth factor β -activated kinase 1, TAK1),进而激活胞内MyD88-NF- κ B-p65和MyD88-MAPK通路,从而激活THP-1细胞的固有免疫效应,促进THP-1细胞分泌TNF- α 和IL-1 β ,并上调THP-1细胞表面CD40、CD80及MHCII类分子人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)的表达,增强巨噬细胞的抗原提呈作用,通过自身免疫效应及启动适应性免疫反应限制Mtb的活化^[30-31]。Rv2004c蛋白是具有ATP结合位点和磷酸转移酶活性的激酶蛋白,在维持细胞壁完整性和抑制磷脂酶A2活性中发挥作用。Rv2004c蛋白作用于THP-1巨噬细胞可上调细胞表面TLR2的表达并与其结合,然后通过磷酸化p65激活胞内NF- κ B通路促进THP-1细胞分泌大量促炎因子TNF- α 、IL-8和IL-1 β 。此外,Rv2004c蛋白作用于人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)可促进TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、INF- γ 和IL-12的分泌,发挥抗Mtb感染的作用^[32]。上述研究表明,DosS/DosR TCSs编码的部分效应蛋白可作用于不同宿主源性的巨噬细胞并产生相似的免疫效应,但目前对于编码的其他效应蛋白与不同宿主细胞类型的免疫效应和具体作用是否存在差异尚不明确,后续可对其具体作用差异进行深入研究。

2.2 调控其他固有免疫细胞的免疫应答 树突状细胞(dendritic cells, DCs)是连接机体固有免疫和适应性免疫的重要抗原提呈细胞,细胞膜表面的模式识别受体识别病原体后DCs被激活,活化的DCs通过

调节细胞表面共刺激分子的表达及细胞因子的分泌,影响T细胞的分化方向,从而影响Mtb在宿主内的存活。研究表明,Mtb休眠期相关抗原Rv2005c作用于DCs后可通过磷酸化p38、ERK1/2、I κ B,降解I κ B α ,激活胞内NF- κ B和MAPK通路并诱导DCs成熟和激活,促进DCs分泌大量促炎因子IL-1 β 、TNF- α 、IL-12p70,上调共刺激分子CD40、CD80、CD86及MHCII类分子的表达,还可促进T细胞向Th1型方向分化^[33]。除DCs外,机体的其他固有免疫细胞[如自然杀伤(NK)细胞及中性粒细胞等]可通过释放穿孔素、颗粒酶、抗菌肽等杀菌物质直接参与或通过调控机体的适应性免疫反应间接参与机体抗Mtb感染,在预防及控制Mtb的复制及扩散中发挥着重要作用^[34-35]。后续研究可对Mtb 48个休眠相关基因与DCs、NK细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞的相互作用进行探讨,深入分析不同类型免疫细胞对该系统的响应是否存在差异,以期预防及控制休眠期Mtb发展为aTB提供坚实的理论基础。

3 DosS/DosR TCSs 编码的效应蛋白调控宿主适应性免疫应答反应

Mtb属于兼性胞内寄生菌,感染早期通过激活宿主巨噬细胞、中性粒细胞、DCs及NK细胞的固有免疫反应(如凋亡、自噬以及分泌具有抗菌活性的效应分子INF- γ 、TNF- α 、NO等)控制Mtb在体内扩散;感染晚期通过启动宿主适应性免疫应答反应,如激活CD4⁺和CD8⁺T细胞形成穿孔素和颗粒素等物质裂解Mtb,或分泌具有抗菌效应的INF- γ 、TNF- α 等杀伤Mtb,从而达到清除体内Mtb的效果。宿主还可通过启动机体的体液免疫反应抑制Mtb在体内的生长繁殖。

3.1 调控宿主的适应性细胞免疫反应 DosS/DosR TCSs编码的可溶性假想蛋白Rv0569不仅可调控巨噬细胞的炎症反应,还可在小鼠体内刺激脾细胞分化为CD4⁺IL-2⁺、CD4⁺INF- γ ⁺、CD8⁺IL-2⁺、CD8⁺INF- γ ⁺、CD4⁺INF- γ ⁺IL-2⁺的效应T细胞,诱导小鼠Th1型免疫反应,从而清除小鼠体内的Mtb^[29]。Mtb休眠期抗原Rv3131是由N-末端结构域与C-末端结构域共同构成的具有NADPH氧化酶活性的假想硝基还原酶,乳化于免疫佐剂吡喃葡萄糖苷脂质A(glucopyranosyl lipid adjuvant, GLA)-乳剂(stable emulsion, SE)后作用于C57BL/6小鼠,可增加小鼠血清中INF- γ 含量及脾脏和肺部的CD44^{hi}CD62L⁺CD127⁺型CD4⁺T细胞、CD8⁺效应T细胞、CD44^{hi}CD62L⁺CD127⁺型记忆T细胞、CD44^{hi}CD62L⁺CD127⁺型中枢记忆T细胞的表达频率。强毒株Mtb-K感染的Rv3131/GLA-SE免疫小鼠肺部细菌载量及病变范围明显低于接种卡介苗

(Bacillus Calmette-Guérin, BCG)的小鼠^[36-37],Rv3131蛋白可通过诱导小鼠脾和肺部T细胞分化为Th1型免疫细胞抵抗Mtb感染,提示Mtb潜伏期抗原Rv3131可作为Mtb亚单位疫苗研发的潜在抗原。T盒转录因子(T-box transcription factor, T-Bet)可通过上调Th1型细胞因子TNF- α 、IL-2的表达、下调Th2型免疫抑制因子IL-10和TGF- β 的表达以控制Mtb的生长复制^[38]。在低氧等应激条件下,Mtb中诱导表达量最高的蛋白为Rv2626c和Rv2032,二者是Mtb进入休眠期的标志性蛋白。研究表明,Rv2626c和Rv2032蛋白作用于结核病患者外周血单核细胞后,CD4⁺INF- γ ⁺、CD8⁺INF- γ ⁺T细胞数量及T细胞表面转录因子T-Bet的表达量明显增多,且Rv2626c作用后结核病患者体内CD4⁺CD45RO⁺、CD8⁺CD45RO⁺记忆T细胞的数量明显增多,而CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺抑制性调节T细胞的数量明显减少^[38],表明Rv2626c和Rv2032蛋白可诱导Th1型免疫应答,可作为新型结核病疫苗研制的候选优势抗原。

3.2 调控宿主的体液免疫反应并作为LTBI的诊断依据 由B细胞产生的特异性抗体可通过增强免疫细胞的杀伤、内吞作用等抑制病原体的生长及复制,还可作为病原体感染早期诊断的重要生物标志物。结核菌素试验和INF- γ 释放试验是目前诊断Mtb感染的重要方法,但无法进行aTB与LTBI的区分,应用DosS/DosR TCSs编码蛋白在Mtb休眠期诱导的免疫反应作为诊断依据则可克服这一局限性。大量研究表明,DosS/DosR TCSs编码的蛋白可诱导宿主产生针对休眠期Mtb的特异性抗体^[39-42],提示其可作为特异性生物标志物用于区分aTB与LTBI,以其为靶点进行研究可为早期诊断LTBI及预防休眠期Mtb重新激活提供重要的理论依据。Mtb休眠期抗原Rv0079、Rv1738、Rv1996、Rv2029、Rv2030、Rv2624、Rv2627、Rv2628、Rv3127和Rv3129等在LTBI患者血清中产生的抗体信号强度明显高于aTB患者及健康对照者,表明上述休眠期抗原可作为鉴别aTB与LTBI的潜在生物标志物^[39]。在Mtb流行地区的LTBI患者血清中休眠期抗原Rv1733c的特异性抗体IgG1水平高于aTB患者及健康对照者,提示休眠期抗原Rv1733c在LTBI的诊断和疗效监测中具有潜在的应用价值^[40-41]。Rv2004c蛋白与aTB、LTBI患者的血清相互作用后,可诱导aTB、LTBI患者产生大量的IgG抗体,且LTBI患者血清抗体滴度明显高于aTB患者^[32],提示该蛋白可作为区分aTB与LTBI的潜在生物标志物。休眠期抗原Rv2626c蛋白作用于LTBI患者、aTB患者及健康对照者血清后,LTBI患者血清中特异性IgG抗体和INF- γ 含量明显高于aTB患者及健康对照者,可对aTB和LTBI患者进行鉴别^[42],提

示 Rv2626c 蛋白可用于 LTBI 早期诊断试剂的研发。

4 DosS/DosR TCSs 编码蛋白作为结核疫苗候选抗原成分

BCG 是目前全球范围内唯一批准使用的结核病疫苗,可有效预防儿童感染 Mtb,但由于 BCG 基因组缺失 RD1 区,导致其抗原单一、毒力减弱,无法有效预防成人感染 Mtb 和 LTBI 患者体内 Mtb 的重新激活。因此,开发安全、高效的疫苗对控制 Mtb 在全球范围内的传播具有重要意义。而筛选出具有免疫原性和保护功效的疫苗目标抗原蛋白是疫苗进入临床试验及开发新型结核疫苗的关键。研究表明,DosS/DosR TCSs 在低氧、NO 等条件下编码的 48 个休眠相关蛋白具有大量的抗原表位,且可调控宿主的免疫反应,在新型结核病疫苗的研发中具有广阔的应用前景^[43-46]。

4.1 亚单位疫苗 亚单位疫苗由病原体中具有高免疫原性的抗原制成,与传统的减毒活疫苗和灭活疫苗相比,其不包括整个病原体,仅含有蛋白质、多糖和多肽等具有抗原性的片段,具有安全性高、免疫原性强等优点,可为机体提供抗病原体感染的特异性免疫保护作用。在 H1 疫苗(Ag85B-ESAT6)的基础上增加休眠期抗原 Rv2660c 组成的亚单位疫苗 H56(Ag85B-ESAT6-Rv2660c),与阳离子佐剂 CAF01 结合后接种于正常小鼠,可导致小鼠肺部多功能 T 细胞(IL-12⁺TNF- α ⁺IFN- γ ⁺CD4⁺ T 细胞、IL-12⁺TNF- α ⁺CD4⁺ T 细胞、TNF- α ⁺IFN- γ ⁺CD4⁺ T 细胞、TNF- α ⁺CD4⁺ T 细胞)表达频率明显增加,细菌载量明显降低。处于 Mtb 感染晚期时,H56+BCG 疫苗组对小鼠肺部细菌载量的控制作用明显强于 H1+BCG 疫苗组,表明 H56 疫苗对 BCG 的强化作用优于 H1 疫苗,在新型结核病疫苗的研发中具有较好的应用前景,目前该疫苗已作为治疗性疫苗进入 IIb 期临床试验^[43-44]。Mtb 潜伏期相关抗原 Rv1813 与 Rv2608、Rv3619、Rv3620 组成的亚单位疫苗 ID93 乳化于 GLA-SE 佐剂后直接免疫小鼠可诱导小鼠产生大量抗原特异性 IgG1 和 IgG2c 抗体,并增加小鼠脾脏 IL-2⁺TNF⁺IFN- γ ⁺CD4⁺ T 细胞与 TNF⁺IFN- γ ⁺CD4⁺ T 细胞的表达频率,且接种 ID93/GLA-SE 疫苗的小鼠感染 H37Rv 毒株后其肺部细菌载量明显低于仅接种 GLA-SE 的小鼠^[45],表明该疫苗可诱导小鼠产生体液免疫及 Th1 型免疫反应,有效控制小鼠肺组织中 Mtb 的复制和扩散;该研究还发现, ID93/GLA-SE 疫苗可增强 BCG 对豚鼠的保护作用^[45]。将 ID93/GLA-SE 疫苗以肌肉注射途径注射非人类灵长动物食蟹猕猴,其注射部位无明显反应,食蟹猕猴的体温及体重无明显变化,全血上清液中 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 、

IL-8、IL-6、IL-1 β 、IL-12p40 等的浓度明显升高,表明该疫苗对食蟹猕猴无明显不良反应,且可增强食蟹猕猴的适应性免疫反应,目前该疫苗已作为预防性/治疗性疫苗进入 IIa 期临床试验^[44-45]。Rv0572c 蛋白是 Mtb DosS/DosR TCSs 休眠期高度表达的假想蛋白,仅存在于分枝杆菌中,与 RD9 区抗原 Rv3621c 构成的亚单位疫苗 DR2 乳化于免疫佐剂 DIMQ 中,直接免疫小鼠或免疫接种 BCG 小鼠,可诱导小鼠产生大量的 Th1 型细胞因子(IFN- γ 、TNF- α 、IL-2)及 IgG2a 型 DR2 特异性抗体,还可诱导小鼠脾细胞分化为效应性记忆 T 细胞,且免疫接种 BCG 小鼠的细胞因子及抗体产生水平明显高于未接种 BCG 的小鼠;此外将 DR2 疫苗分别作用于 aTB 患者、LTBI 患者及健康对照者血清后,aTB 及 LTBI 患者血清中抗原特异性 IFN- γ 水平明显高于健康对照者^[46],表明以休眠期抗原 Rv0572c 蛋白构建的亚单位疫苗 DR2 可诱导宿主产生强烈的适应性免疫反应,提示 DR2 可单独或作为 BCG 强化疫苗用于新型结核疫苗的研发。由 Mtb 休眠期抗原 Rv2626c 与 Mtb10.4、HspX(MH)及 ESAT6 抗原组成的亚单位疫苗 M4 与新型纳米佐剂 PLGA-PEG-poly(I:C)结合后作用于小鼠,可诱导小鼠产生较强的 Th1 型免疫应答,产生大量 IgG、IgG1、IgG2c 抗体及 Rv2626c 特异性分泌型免疫球蛋白(single immunoglobulin domain-containing ankyrin repeat-protein, SIgA),增强小鼠的体液和黏膜免疫反应,抑制潜伏期 Mtb 的重新激活^[47]。此外,有研究表明,由 Rv2626c 抗原与 Mtb10.4、HspX(MH)、ESAT6、Ag85B、MPT64_{<190-198>}及 Mtb8.4 抗原组成的亚单位疫苗 LT70 与免疫佐剂 IL-7 结合后可上调记忆性 T 细胞分化抑制因子 3(inhibitor of differentiation 3, Id3)、B 细胞淋巴瘤 6(B-cell lymphoma 6, Bcl6)、BTB 结构域 CNC 同源物 2(BTB domain and CNC homolog 2, Bach2)及 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1(B lymphocyte induced maturation protein 1, Blimp1)的表达,诱导宿主 T 淋巴细胞分化为记忆性 T 细胞,产生长期的免疫保护效应,预防 LTBI 进展为 aTB^[48]。相较其他疫苗,亚单位疫苗不仅具有安全性高、免疫性强的特点,还可诱导 T、B 淋巴细胞大量增殖,对 Mtb 感染的不同阶段均具有较强的保护作用。

4.2 载体疫苗 载体疫苗是以病毒为载体表达的异源抗原,无需外源性佐剂辅助可直接诱导机体产生特异性细胞和体液免疫反应,具有转导效率高、效价高等优点,被广泛应用于新型疫苗的研发。仙台病毒(Sendai virus, SeV)是副黏病毒科呼吸道病毒属的单负股非整合 RNA 病毒,具有致病性低、外源基因表达能力强、宿主范围广等特点,可诱导肺黏膜免疫反应,将 Mtb 休眠期相关抗原 Rv2029c、

Rv2028c、Rv3126c与特异性抗原85A(Ag85A)融合并与SeV载体连接构建新型Mtb载体疫苗SeV986A,将该疫苗肌肉注射免疫小鼠,可促进小鼠肺部CD4⁺和CD8⁺T细胞分泌大量的IFN- γ 及TNF- α 等促炎因子,降低小鼠脾和肺部的细菌载量,表明SeV986A疫苗可通过诱导小鼠产生抗原特异性T细胞反应抑制Mtb的复制。与仅接种BCG的小鼠相比,注射BCG和加强疫苗SeV986A小鼠的肺部CD4⁺和CD8⁺T细胞促炎因子IFN- γ 和TNF- α 的分泌量明显增多,肺部细菌载量明显降低,表明载体疫苗SeV986A可强化BCG诱导的抗原特异性T细胞反应及增强BCG对急性Mtb感染的抵抗作用^[49]。此外,SeV986A疫苗作用于已接种BCG的LTBI小鼠,小鼠体内T细胞耗竭标志物CD38、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG3)、程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)及T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(T cell immunoglobulin and mucin-containing protein-3, TIM3)的表达明显降低,表明SeV986A疫苗可维持已接种BCG的LTBI小鼠的T细胞活力,对小鼠提供持久的免疫保护作用^[49]。目前以Mtb休眠期抗原构建的载体疫苗尚无大量报道,未来研究可将休眠期抗原异源表达于病毒载体以构建针对预防休眠期Mtb重新激活的载体疫苗。

4.3 DNA疫苗 DNA疫苗是将蛋白质抗原的基因以质粒DNA的形式输送至细胞核中,转录和翻译表达出抗原蛋白,刺激机体产生特异性免疫反应,具有稳定、可操纵、易于储存等特点,在新型结核病疫苗的研发中具有广阔的发展前景。Rv1733c蛋白是Mtb在休眠期高度表达的保守性跨膜蛋白,可被T细胞识别,诱导T细胞分泌大量的IFN- γ 及IL-2,用于鉴别诊断LTBI与aTB。将以Rv1733c为抗原制备的DNA疫苗pcDNA-Rv1733c接种于LTBI小鼠后,小鼠肺部损伤较模型组明显减轻,病变范围明显缩小,且可诱导小鼠产生特异性Th1型细胞和体液免疫应答^[50-52]。Rv2029c基因编码的休眠期相关抗原磷酸果糖激酶B(Phosphofructokinase B, pfkB)可促进LTBI患者CD4⁺和CD8⁺T细胞分泌大量IFN- γ 和TNF- α ,且分泌量明显高于aTB患者。以pfkB为抗原制备的DNA疫苗B21接种于小鼠后,可诱导小鼠产生强烈的特异性Th1型、Th17型、细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)型及记忆性T细胞反应,促进小鼠脾细胞分泌大量的促炎因子TNF- α 、IL-2及IL-1 β ,还可诱导小鼠产生大量IgG2b抗体,且小鼠脾和肺中的细菌载量明显降低,肺组织损伤明显减轻,表明B21疫苗可有效控制Mtb在小鼠脾和肺中复制,对LTBI小鼠具有较好的治疗效果^[53],在新型结核病疫苗的研发中具有潜在价值。Rv3407

蛋白是休眠期Mtb复苏过程中高度表达的特异性蛋白,以其为抗原制备的DNA疫苗Rv3407-DNA通过肌肉注射免疫正常小鼠,小鼠脾淋巴细胞培养上清中IFN- γ 含量、血清中Rv3407蛋白特异性抗体IgG含量及全血中Th1细胞占比、Th1/Th2比值明显高于无菌水处理组及母牛分枝杆菌菌苗(*M. vaccae*)免疫组;且与注射磷酸盐缓冲液的小鼠相比,感染Mtb的小鼠注射Rv3407-DNA疫苗后肺部细菌载量明显降低,表明Rv3407-DNA疫苗可诱导小鼠产生抗Mtb感染的Th1型细胞免疫和体液免疫应答反应^[54]。综上,以Mtb休眠期抗原为基础的DNA疫苗对预防及治疗Mtb感染具有良好效果,后续可通过临床试验对疫苗的安全性及保护效果进行验证。

5 总结与展望

DosS/DosR TCSs调控的48个休眠相关基因编码的效应蛋白是Mtb进入休眠期的重要调节因子,同时也是预防休眠期Mtb重新激活和研发新型结核疫苗的重要靶点。虽然对DosS/DosR TCSs调控的48个休眠相关基因诱发Mtb进入休眠期的分子机制、与免疫细胞间的相互作用及其在新型疫苗中的潜力等已进行了大量研究,但仍有诸多休眠相关基因的作用机制未进行探讨。未来研究可对休眠相关基因与宿主免疫细胞间的相互作用机制及其在体内的免疫原性和保护功效进行深入探讨,筛选出更多优势抗原。目前具有免疫原性和保护功效的部分潜伏期抗原可用于新型结核病疫苗的研发,但仍面临诸多问题和挑战,如缺乏临床研究证实此类抗原的有效性、安全性,因此后续还需进一步研究,为新型结核病疫苗的开发提供全面有力的支撑。

【参考文献】

- [1] Shiraz M, Lata S, Kumar P, et al. Immunoinformatics analysis of antigenic epitopes and designing of a multi-epitope peptide vaccine from putative nitro-reductases of *Mycobacterium tuberculosis* DosR [J]. Infect Genet Evol, 2021, 94: 105017.
- [2] Chakaya J, Petersen E, Nantanda R, et al. The WHO Global Tuberculosis 2021 Report - not so good news and turning the tide back to End TB [J]. Int J Infect Dis, 2022, 124(Suppl 1): S26-S29.
- [3] Bagcchi S. WHO's global tuberculosis report 2022 [J]. Lancet Microbe, 2023, 4(1): e20.
- [4] GBD 2021 Tuberculosis Collaborators. Global, regional, and national age-specific progress towards the 2020 milestones of the WHO End TB Strategy: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet Infect Dis, 2024, 24(7): 698-725.
- [5] Sexton DL, Herlihey FA, Brott AS, et al. Roles of LysM and LytM domains in resuscitation-promoting factor (Rpf) activity and Rpf-mediated peptidoglycan cleavage and dormant spore reactivation [J]. J Biol Chem, 2020, 295(27): 9171-9182.
- [6] Kalyan M, Sharma S, Kaur P, et al. Antibody response to

- mycobacterial Rpf B protein and its immunodominant peptides in HIV-TB co-infected individuals[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2024, 144: 102464.
- [7] Tantivitayakul P, Juthayothin T, Ruangchai W, *et al.* Identification and in silico functional prediction of lineage-specific SNPs distributed in DosR-related proteins and resuscitation-promoting factor proteins of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Heliyon*, 2020, 6 (12): e05744.
- [8] Salina EG, Makarov V. *Mycobacterium tuberculosis* dormancy: how to fight a hidden danger[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(12): 2334.
- [9] Kundu M, Basu J. Applications of transcriptomics and proteomics for understanding dormancy and resuscitation in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 642487.
- [10] Saelee C, Hanthamrongwit J, Soe PT, *et al.* Toll-like receptor-mediated innate immune responses by recognition of the recombinant dormancy-associated *Mycobacterium tuberculosis* proteins Rv2659c and Rv1738[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0273517.
- [11] Liang Y, Zhang X, Bai X, *et al.* Immunogenicity and therapeutic effects of latency-associated genes in a *Mycobacterium tuberculosis* reactivation mouse model[J]. *Hum Gene Ther Methods*, 2019, 30 (2): 60-69.
- [12] Kundu M. The role of two-component systems in the physiology of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(8): 710-717.
- [13] Sevalkar RR, Glasgow JN, Pettinati M. *Mycobacterium tuberculosis* DosS binds H₂S through its Fe³⁺ heme iron to regulate the DosR dormancy regulon[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102316.
- [14] Sivaramakrishnan S, Montellano PR. The DosS-DosT/DosR *Mycobacterial* sensor system[J]. *Biosensors (Basel)*, 2013, 3(3): 259-282.
- [15] Kumar A, Toledo JC, Patel RP, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* DosS is a redox sensor and DosT is a hypoxia sensor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(28): 11568-11573.
- [16] Chen T, He L, Deng W, *et al.* The *Mycobacterium* DosR regulon structure and diversity revealed by comparative genomic analysis [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(1): 1-6.
- [17] Roberts DM, Liao RP, Wisedchaisri G, *et al.* Two sensor kinases contribute to the hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(22): 23082-23087.
- [18] 邢国静, 王丽菲, 罗龙龙, 等. 巨噬细胞极化在药物性肝损伤中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(11): 1478-1484.
- [19] Arora S, Dev K, Agarwal B, *et al.* Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases[J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4-5): 383-396.
- [20] Huang Z, Luo Q, Guo Y, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*-induced polarization of human macrophage orchestrates the formation and development of tuberculous granulomas *in vitro*[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129744.
- [21] Luo M, Zhao F, Cheng H, *et al.* Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1352946.
- [22] Gao X, Wu C, Wang X, *et al.* The DosR antigen Rv1737c from *Mycobacterium tuberculosis* confers inflammation regulation in tuberculosis infection[J]. *Scand J Immunol*, 2019, 89(1): e12729.
- [23] Gao X, Wu C, He W, *et al.* DosR antigen Rv1737c induces activation of macrophages dependent on the TLR2 pathway[J]. *Cell Immunol*, 2019, 344: 103947.
- [24] Siddiqui KF, Amir M, Gurram RK, *et al.* Latency-associated protein Acr1 impairs dendritic cell maturation and functionality: a possible mechanism of immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(9): 1436-1445.
- [25] Kumar A, Majid M, Kunisch R, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* DosR regulon gene Rv0079 encodes a putative, 'dormancy associated translation inhibitor (DATIN)'[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e38709.
- [26] Kumar A, Lewin A, Rani PS, *et al.* Dormancy associated translation inhibitor (DATIN/Rv0079) of *Mycobacterium tuberculosis* interacts with TLR2 and induces proinflammatory cytokine expression[J]. *Cytokine*, 2013, 64(1): 258-64.
- [27] 杨雨婷, 李玉洁, 杨国平. 结核分枝杆菌低氧反应蛋白的原核表达及对巨噬细胞ANA-1功能的影响[J]. *微生物学免疫学进展*, 2021, 49(5): 7-13.
- [28] 李果, 付红, 高云飞, 等. 结核分枝杆菌Rv2626c诱导的细胞免疫应答特性[J]. *生物工程学报*, 2023, 39(7): 2644-2655.
- [29] Kanaparthi KJ, Afroz S, Minhas G, *et al.* Immunogenic profiling of *Mycobacterium tuberculosis* DosR protein Rv0569 reveals its ability to switch on Th1 based immunity[J]. *Immunol Lett*, 2022, 242: 27-36.
- [30] Bhatt P, Sharma M, Prakash SP, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* dormancy regulon proteins Rv2627c and Rv2628 as Toll like receptor agonist and as potential adjuvant[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109238.
- [31] Chen L, Deng H, Cui H, *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs[J]. *Oncotarget*, 2015, 9 (6): 7204-7218.
- [32] Doddam SN, Peddireddy V, Ahmed N, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* DosR regulon gene Rv2004c encodes a novel antigen with pro-inflammatory functions and potential diagnostic application for detection of latent tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 712.
- [33] Back YW, Shin KW, Choi S. *Mycobacterium tuberculosis* Rv2005c induces dendritic cell maturation and Th1 responses and exhibits immunotherapeutic activity by fusion with the Rv2882c protein[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(3): 370.
- [34] 任芹, 杨国平. 自然杀伤(NK)细胞应对结核分枝杆菌感染的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2024, 40(7): 660-665.
- [35] 杨雨婷, 杨国平. 中性粒细胞抗结核杆菌感染作用研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2021, 44(6): 669-675.
- [36] Kwon KW, Kim WS, Kim H, *et al.* Novel vaccine potential of Rv3131, a DosR regulon-encoded putative nitroreductase, against hyper-virulent *Mycobacterium tuberculosis* strain K[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44151.
- [37] Dong WZ, Shi J, Chu P, *et al.* The putative NAD(P)H nitroreductase, Rv3131, is the probable activating enzyme for metronidazole in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Biomed Environ Sci*, 2022, 35(7): 652-656.
- [38] Singh S, Sharma M, Chaudhry A, *et al.* Rv2626c and Rv2032 activate TH1 response and downregulate regulatory T cells in peripheral blood mononuclear cells of tuberculosis patients[J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2019, 62: 46-53.
- [39] Shi SD, Hsueh PR, Yang PC, *et al.* Use of DosR dormancy antigens from *Mycobacterium tuberculosis* for serodiagnosis of active and latent tuberculosis[J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(2): 272-280.

- [40] Coppola M, Arroyo L, van Meijgaarden KE, *et al.* Differences in IgG responses against infection phase related *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) specific antigens in individuals exposed or not to Mtb correlate with control of TB infection and progression[J]. Tuberculosis (Edinb), 2017, 106: 25-32.
- [41] Mattos AM, Chaves AS, Franken KL. Detection of IgG1 antibodies against *Mycobacterium tuberculosis* DosR and Rpf antigens in tuberculosis patients before and after chemotherapy[J]. Tuberculosis (Edinb), 2016, 96: 65-70.
- [42] Amiano NO, Morelli MP, Pellegrini JM, *et al.* IFN- γ and IgG responses to *Mycobacterium tuberculosis* latency antigen Rv2626c differentiate remote from recent tuberculosis infection[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7472.
- [43] Aagaard C, Hoang T, Dietrich J, *et al.* A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure [J]. Nat Med, 2011, 17(2): 189-194.
- [44] 张光磊, 焦磊. 新型结核疫苗及其诱导抗结核分枝杆菌免疫应答的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2023, 51(4): 54-60.
- [45] Bertholet S, Ireton GC, Ordway DJ, *et al.* A defined tuberculosis vaccine candidate boosts BCG and protects against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Sci Transl Med, 2010, 2(53): S3ra74.
- [46] Mao LR, Du JP, Wang XC, *et al.* Long-term immunogenicity and *in vitro* prophylactic protective efficacy of *M. tuberculosis* fusion protein DR2 combined with liposomal adjuvant DIMQ as a boosting vaccine for BCG[J]. ACS Infect Dis, 2023, 9(3): 593-608.
- [47] Du X, Tan D, Gong Y, *et al.* A new poly(I:C)-decorated PLGA-PEG nanoparticle promotes *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein to induce comprehensive immune responses in mice intranasally[J]. Microb Pathog, 2022, 162: 105335.
- [48] Han J, Ma Y, Ma L, *et al.* Id3 and Bcl6 promote the development of long-term immune memory induced by tuberculosis subunit vaccine [J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(2): 126.
- [49] Hu Z, Xia J, Wu J, *et al.* A multistage sendai virus vaccine incorporating latency-associated antigens induces protection against acute and latent tuberculosis[J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13(1): 2300463.
- [50] Zhang W, Jiang H, Bai YL, *et al.* Construction and immunogenicity of the DNA vaccine of *Mycobacterium tuberculosis* dormancy antigen Rv1733c[J]. Scand J Immunol, 2014, 79(5): 292-298.
- [51] Liang Y, Li X, Yang Y, *et al.* Preventive effects of *Mycobacterium tuberculosis* DNA vaccines on the mouse model with latent tuberculosis infection[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1110843.
- [52] Zhang L, Ma H, Wan S, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* latency-associated antigen Rv1733c SLP improves the accuracy of differential diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(1): 63-69.
- [53] Weng S, Zhang J, Ma H, *et al.* B21 DNA vaccine expressing ag85b, RV2029c, and RV1738 confers a robust therapeutic effect against latent *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1025931.
- [54] Liang Y, Zhao Y, Bai X, *et al.* Immunotherapeutic effects of *Mycobacterium tuberculosis* RV3407 DNA vaccine in mice[J]. Autoimmunity, 2018, 51(8): 417-422.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®