

肺结核的免疫机制及影响因素研究进展

高非凡, 李元军, 李百远

延安大学附属医院, 陕西 延安

Email: 1973459642@qq.com

收稿日期: 2020年12月16日; 录用日期: 2021年1月5日; 发布日期: 2021年1月21日

摘要

肺结核是严重威胁人类健康的慢性传染性疾病, 受多种生物、非生物因素影响, 导致机体的“高危、易感”。结核分枝杆菌(MTB)感染机体后的免疫机制是目前仍在不断深入研究的重点, 有望通过免疫学干预进一步为结核病的治疗及疫苗的研制提供有力指导, 从而更好地预防、治疗结核病。睡眠问题是人群普遍面临的社会、心理问题, 受到广泛关注, 以中老年人多见, 存在睡眠障碍的人群逐渐增加, 且肺结核合并有睡眠障碍的人群较多, 可通过多种途径, 对未感染MTB、潜伏及发病的结核患者造成影响, 本文针对结核病的免疫机制及睡眠障碍对肺结核的影响因素作出综述, 以期通过睡眠干预对健康、高危人群降低感染风险, 对潜伏、发病的结核患者提高生存质量、促进疾病的愈合。

关键词

肺结核, MTB, 免疫, 睡眠, 影响因素

Research Progress on Immune Mechanism and Influencing Factors of Pulmonary Tuberculosis

Feifan Gao, Yuanjun Li, Baiyuan Li

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Email: 1973459642@qq.com

Received: Dec. 16th, 2020; accepted: Jan. 5th, 2021; published: Jan. 21st, 2021

Abstract

Pulmonary tuberculosis is a chronic infectious disease that seriously threatens human health. It is

affected by a variety of biological and non-biological factors, resulting in the body's "high risk and susceptibility". The immune mechanism of mycobacterium tuberculosis (MTB) after infection of the body is the focus of continuous in-depth research. It is expected that immunological intervention will further provide strong guidance for tuberculosis treatment and vaccine development, so as to better prevent and treat tuberculosis. Sleep problems are social and psychological problems commonly faced by the population. It has received widespread attention. It is more common among middle-aged and elderly people. The number of people with sleep disorders is gradually increasing. There are more people with tuberculosis and sleep disorders. There are many ways to deal with the future. MTB infection, latent and onset tuberculosis patients have an impact. This article reviews the immune mechanism of tuberculosis and the influencing factors of sleep disorders on tuberculosis, in order to reduce the risk of infection for healthy and high-risk populations through sleep intervention, and increase the quality of life and promote the healing of diseases for latent and onset tuberculosis patients.

Keywords

Tuberculosis, MTB, Immunity, Sleep, Influencing Factors

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肺结核病是机体吸入含有结核分枝杆菌(MTB)的气溶胶所致的慢性呼吸道疾病。MTB 在人群中的传播,严重威胁人民群众身体健康,增加恐慌,且肺结核病需要长期口服药物治疗,周期较长,对患者及家庭带来较大的经济、心理压力,降低患者的生活质量[1][2]。肺结核是全球面临的公共卫生和社会问题,根据 2020 年 WHO 发布的全球结核病报告[3],2019 年全球有 1000 万人感染结核病,有 710 万新发结核病人,较 2018 年有所增加,其中 8.6%合并有 HIV 感染。从 2009 年开始至 2019 年,全球结核病人逐年增加,从 570 万到 710 万逐年上升。所有年龄组人群均易感,以男性(≥ 15 岁)负担最重,占 56%。据 WHO 估算,全球结核潜伏感染人群达 20 亿。Houben 博士[4]等利用高斯过程回归模型估算我国约有 3.5 亿人感染 MTB,我国仍是世界上 MTB 感染和发病的高负担国家之一。结核病发病率在许多国家的地区居高不下,甚至出现回升现象,除结核杆菌耐药、HIV 感染等因素外[5],仍有许多非生物因素在肺结核发病中起着至关重要的作用[6][7][8][9][10],这些非生物因素与 MTB 对机体的感染并无直接关系,可通过降低机体的免疫力、改变气道内环境等进一步使机体“易感”。在疫苗短时间内尚无有效突破性研究的基础上,预防与治疗结核病人,是实现全球“终止结核病流行”目标的重要手段。

2. 肺结核发病及病情的影响因素

肺结核病的发病及治疗过程受多种因素影响。韩笑[11]学者通过手机依赖与肺结核危险因素的配对病例对照研究发现,手机依赖、睡眠障碍、职业(体力劳动及无业者)为肺结核发病的危险因素,研究表明[12][13]有外出打工史、单身、吸烟、从事个体经营等均是肺结核的危险因素,家庭经济条件好、农村人、卡介苗接种史、有卡痕和已婚等属于保护性因素。也有报道称[14]已婚是肺结核发病的危险因素,已婚者患肺结核的危险度是未婚者的 16.4 倍,婚后,夫妻二人社会接触层面增加,同时也增加 MTB 感

染的机会,因家庭、社会责任的增加,可致机体的免疫力下降,进一步增加患病风险。

肺结核病治疗周期较长,综合患者经济状况、病情严重程度、医疗资源等,目前结核病多以居家口服药物治疗为主,因此患者服药的依从性,很大程度决定治疗效果[15][16],依从性较差的患者,长期不规律服药易导致病情的反复、耐药等发生,加重病情,增加治疗难度。近年来,老年肺结核患者逐渐增加,但老年人往往存在就诊延迟、依存性较差现象,因此病情多较为严重,合并肺部空洞率高,传染性强,增加传播风险及死亡率[17][18]。研究发现[19][20]人口流动,是老年初治肺结核就诊延迟的主要危险因素,因异地就诊医保报销问题,地域环境陌生、治疗费用、对疾病的重视程度低等导致老年患者往往存在就诊延迟现象。有咯血症状、健康体检和知晓结核病防治核心信息是老年初治肺结核患者就诊延迟的保护因素,进一步督促患者就诊。

随着社会医疗的进步,社会压力的增加,存在睡眠障碍的人群越来越多,路桃影[21]等人调查发现肺结核合并睡眠障碍的病人 60.09%,以轻度睡眠障碍者多见,研究发现睡眠障碍是肺结核发病的危险因素,对疾病的进展、病程、以及治疗效果、预后等均造成影响,严重降低患者的生活质量,甚至可增加致死率。

3. 睡眠障碍对肺结核患者的影响

“健康的体魄来自睡眠”是医学研究人员根据睡眠得出的最新观点,长期睡眠不足带来一系列机体损害,包括思考能力、警觉力、免疫功能下降,内分泌紊乱等。路桃影[21]王登秀[22][23]等人对肺结核患者的睡眠情况进行调查,发现 59.4%~60.09%的患者存在不同程度的睡眠障碍,轻度睡眠障碍者较多,且以中年女性患者较为多见,研究发现睡眠状况与婚姻、文化程度有密切关系,未婚同居患者、高文化程度患者较已婚者、低文化水平者更容易出现睡眠障碍,年龄、心理状态、病程、病情严重程度及治疗情况均对睡眠造成一定程度的影响。睡眠障碍可致体内的免疫球蛋白、补体和部分 T 细胞亚群减少,降低免疫力,增加感染机会。

肺结核患者受各种因素的影响容易出现睡眠障碍,屠礼芸、王桂玲等人[24][25]对肺结核合并睡眠障碍患者的危险因素进行分析,发现生理因素最为多见,占 92.86%,其次以心理因素(89.80%)、环境因素(73.47%),药物不良因素(68.37%)多见。其中以疾病所致患者的咳嗽、咳痰、气短等症状的生理因素最为多见,以咳嗽为主要影响因素,可使患者频繁觉醒、醒后难以入睡,严重影响睡眠质量。肺结核病为我国乙类传染性疾病,需要长疗程的标准化疗,患者缺乏相应的专业知识,对疾病没有足够了解,对其传染性具有恐慌心理及社交逃避,在与他人的交流中,承受“疏远家人,疏远社会”所带来的心理压力;以及长期住院患者,对医院、病房环境及其舒适度的适应情况不同,易导致失眠;且住院期间长时间的卧床、输液治疗等,存在白天过度睡眠;以及抗结核药物的副作用(恶心、呕吐)等因素等均可对患者的睡眠造成严重影响[26][27][28][29][30],长期反复的睡眠障碍,降低患者的免疫力,易使患者对治疗失去信心。

4. 肺结核发病的免疫机制

MTB 是一种胞内寄生的病原体,MTB 感染机体后由固有免疫和适应性免疫共同作出反应,由固有免疫细胞、免疫分子以及免疫屏障等启动非特异性的免疫机制,之后启动适应性免疫,共同完成免疫防御。巨噬细胞吞噬 MTB 后,通过 MTB 补体受体 3 (complement receptor 3, CR3)、甘露糖受体(mannose receptor, MR)和清道夫受体(scavenger receptor, SR)被形成吞噬体[31][32],进一步与溶酶体结合,形成吞噬体,此为巨噬细胞的自噬过程,其中树突细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等共同参与构成结核肉芽肿,阻止 MTB 的繁殖及扩散,进入“休眠状态”,此时结核肉芽肿中的结核分枝杆菌仍有部分存活,当机体

的免疫力下降,此时体内的 MTB 可再次大量繁殖,干酪样坏死组织液化,破坏肺组织经气道、血液、淋巴结等进一步扩散传播[33] [34] [35]。

肺结核的适应性免疫主要是由 T 细胞介导的细胞免疫发挥主要作用[36],而体液免疫对结核的免疫力影响相对较小,因此对于细胞免疫功能低下的病人,是结核病的高危因素,也是易感因素。成熟 T 细胞分成为 CD4+和 CD8+T 细胞[37],根据功能的不同分为辅助性 T 细胞(help T lymphocyte, Th)和调节性 T 细胞(Regular T lymphocyte, Treg)。Th 细胞可进一步分为多种细胞亚群(Th1、Th2、Th17 细胞) [38],分泌不同的细胞因子,发挥着不同免疫功能。结核的免疫机制主要由保护性免疫反应和免疫病理反应共同发挥作用。这两种机制在人体内的作用分别是杀灭细菌和抵抗组织坏死,由不同的结核抗原引起。CD4+T 细胞,在白介素等的刺激下,TH 0 细胞因子分化为 Th1 细胞因子 Th2 细胞因子通过负反馈调节,维持动态的平衡,Th1 和 Th2 细胞因子的稳定和动态平衡是机体细胞免疫正常维持的基本条件,一旦出现失衡,将会导致结核病的潜伏及发生发展。有研究发现,当体内的 Th1 水平明显高于 Th2 时,且比例大于 20 倍时,人体表现明显症状会逐渐消失,此时结核病进入潜伏期[39],该实验说明 Th1 型细胞因子对抑制细菌增长发挥着主要的作用。Th1 细胞因子相关因子 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)、白细胞介素和淋巴毒素等, γ 干扰素促进吞噬体与溶酶体融合,并通过干扰素诱导蛋白 1 (interferon-inducible Golgi membrane associated GTPase, Irgm1/LRG-47)和 PI3K 细胞信号转导通路发挥作用[40] [41] [42] [43] [44],其次可以分泌 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子来活化单核-巨噬细胞系统并控制 MTB 增殖[45]。Th2 细胞所分泌的白细胞介素 4 (interleukin 4, IL-4)和 IL-13 可通过 Akt 信号途径终止自噬功能和自噬介导的杀菌作用,介导迟发性超敏反应,可直接导致组织坏死,以干酪样坏死为典型表现[46]。

5. 睡眠障碍对肺结核免疫功能的影响

睡眠问题是当下较多人群面临的公共社会问题,全球约有 15%的人口有睡眠问题,而基层医院的患者存在睡眠障碍的人群更为多见[47]。睡眠障碍可严重影响人体的固有免疫,良好的夜间睡眠能促进免疫系统的功能。芝加哥大学一项研究,通过对男性志愿者进行人为睡眠剥夺,每晚睡眠时间小于 4 小时,一周后发现机体内 T 细胞激活整合素较正常睡眠中的明显降低,失眠者通过连续每晚 12 小时以上的睡眠,体内 T 细胞活性恢复正常水平,失眠者体内肾上腺素和去加肾上腺素水平下降,导致体内整合素水平下降,在 T 细胞的工作中,整合素 $\alpha L\beta 2$ 起着重要作用,它使 T 细胞能够附着在被感染细胞的表层。外周皮质醇激素水平的变化,可至 Th1 细胞因子水平增加,Th2 型细胞因子降低,Th1、Th2 等细胞因子失衡导致机体细胞免疫功能紊乱[48] [49] [50]。

睡眠在免疫系统中发挥着及其重要的作用[51] [52],夜间睡眠期部分适应性免疫细胞及促炎症细胞因子达到峰值,而 NK 细胞和抗炎细胞因子则于日间觉醒时达到峰值,有效的睡眠机制破坏后,免疫细胞及细胞因子的数量、活性受到抑制,免疫防御机制减弱,患病风险增加,疫苗、抗体等保护效率减低。调查显示[53],存在睡眠障碍者尤其会增加机体呼吸道感染的机会,有动物实验表明,机体呼吸道对流感病毒的清除受到抑制,以及抑制机体早期特异性抗体的产生。Everson 等人[54] [55]通过大老鼠实验,对其进行持久的 SD (prolonged sleep deprivation, PSD),平均 19 天后死亡,经过一系列研究发现,大鼠的免疫力受到严重抑制,败血症是其主要的致死原因,SD 显著增加菌血症的发生率。肺结核患者多存在免疫功能低下[56],而睡眠障碍的患者主要对 T 细胞介导的细胞免疫影响较大,对结核病的发生、发展均可产生影响。目前基于睡眠障碍对肺结核患者免疫的直接影响研究较少见报道。王彩琳[57]学者通过对肺结核合并睡眠障碍患者的研究发现,随着睡眠障碍程度加重,外周血 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、NK 细胞水平均值均逐渐下降,CD8+水平呈上升趋势,B 细胞水平在中、重度睡眠障碍组中均值低于轻度睡眠障碍组,而重度睡眠障碍组 B 细胞水平均值稍高于中度睡眠障碍组。

6. 结语

肺结核病是严重威胁人类健康的疾病之一,也是十大致死疾病之一,目前中国是全球第三高负担结核病国家。在 COVID-19 大流行的背景下,结核病的就诊、确诊率下降,诊断、治疗受到一定的影响,增加我国各地区结核病管控难度。截止目前为止以美国为代表的国家,新冠疫情仍较为严峻,也对 WHO 提出 2030 年“终止结核”目标,提出更大的挑战。肺结核病的发病机制复杂,目前仍未明确,影响因素较多。睡眠问题是当下普遍面临的公共卫生问题,良好的睡眠可解除疲劳、恢复体力,并有效减少猝死事件的发生。肺结核合并睡眠障碍者逐渐增加,睡眠障碍对免疫功能的影响较大,进而对结核病的发病、发展、病程、预后以及患者的身心将康等均可造成影响。较多研究表明对合并睡眠障碍的疾病的患者进行睡眠干预可以缩短病程,提高患者生活质量。对肺结核合并睡眠障碍干预的研究目前较为少见,也是我们将要不断深入研究方向,以期通过改善睡眠问题、纠正不良生活习惯等,提高患者免疫力,积极预防、治疗结核病。

参考文献

- [1] Khan, A., Walley, J., Newell, J. and Imdad, N. (2000) Tuberculosis in Pakistan: Socio-Cultural Constraints and Opportunities in Treatment. *Social Science & Medicine*, **50**, 247-254. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00279-8](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00279-8)
- [2] Khan, M.A., Walley, J.D., Witter, S.N., Shah, S.K. and Javeed, S. (2005) Tuberculosis Patient Adherence to Direct Observation: Results of a Social Study in Pakistan. *Health Policy Plan*, **20**, 354-365. <https://doi.org/10.1093/heapol/czi047>
- [3] World Health Organization (2020) Global Tuberculosis Report. World Health Organization, Geneva.
- [4] Houben, R.M. and Dodd, P.J. (2016) The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-Estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Medicine*, **13**, e1002152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
- [5] Farah, M.G., Tverdal, A., Selmer, R., Heldal, E. and Bjune, G. (2003) Tuberculosis in Norway by Country of Birth, 1986-1999. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **7**, 232-235.
- [6] Nishiura, H. (2003) Socioeconomic Factors for Tuberculosis in Tokyo, Japan Unemployment, Overcrowding, Poverty and Migrants. *Kekkaku*, **78**, 419-426.
- [7] Leung, C.C., Yew, W.W., Chan, C.K., Tam, C.M., Lam, C.W., Chang, K.C., et al. (2003) Smoking and Tuberculosis in HongKong. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **7**, 980-986.
- [8] Gajalakshmi, V., Peto, R., Kanaka, T.S. and Jha, P. (2003) Smoking and Mortality from Tuberculosis and Other Diseases in India: Retrospective Study of 43000 Adult Male Deaths and 35000 Controls. *Lancet*, **362**, 507-515. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14109-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14109-8)
- [9] Alcaide, J., Alter, M.N., Plans, P., Parrón, I., Folguera, L., Saltó, E., et al. (1996) Cigarette Smoking As a Risk Factor for Tuberculosis in Young Adults: A Case Control Study. *Tubercle and Lung Disease*, **77**, 112-116. [https://doi.org/10.1016/S0962-8479\(96\)90024-6](https://doi.org/10.1016/S0962-8479(96)90024-6)
- [10] Schoeman, J.H., Westaway, M.S. and Neetgling, A. (1991) There is a Link between Socio Economic Factors and Pulmonary Tuberculosis. *International Journal of Epidemiology*, **20**, 435-440. <https://doi.org/10.1093/ije/20.2.435>
- [11] 韩笑. 手机依赖与肺结核危险因素的配对病例对照研究[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2019.
- [12] 王国杰, Adrian, S., 周刚, Sukhan, J., 刘禧礼. 成年人肺结核病的非生物危险因素病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(2): 92-96. <http://dx.chinadoc.com/10.3760/j.issn:0254-6450.2005.02.004>
- [13] 张俊辉, 李晓松, 叶运莉. 我国肺结核病危险因素的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(2): 207-209+212.
- [14] 周勇, 陈思东, 汪保国, 张胜, 周卫平. 肺结核病发病的非生物学影响因素的流行病学研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(3): 4-6. <http://dx.chinadoc.com/10.3969/j.issn.1673-7555.2008.03.002>
- [15] Tang, Y., Zhao, M.G., Wang, Y.X., Gong, Y.H., Yin, X.X., Zhao, A.G., et al. (2015) Non-Adherence to Anti-Tuberculosis Treatment among Internal Migrants with Pulmonary Tuberculosis in Shenzhen, China: A Cross-Sectional Study. *BMC Public Health*, **15**, Article No. 474. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1789-z>
- [16] Tesfahuneygn, G., Medhin, G. and Legesse, M. (2015) Adherence to Anti-Tuberculosis Treatment and treatment Outcomes among Tuberculosis Patients in Alamata District, Northeast Ethiopia. *BMC Res Notes*, **8**, Article No. 503. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1452-x>

- [17] 唐倩, 潘琴琴, 张思潮, 杨俊超. 农村老年初治肺结核患者发现延误综合干预效果评价[J]. 预防医学, 2017, 29(3): 266-268.
- [18] Gibson, K.L., Wu, Y.C., Barnett, Y., *et al.* (2009) B-Cell Diversity Decreases in Old Age and Is Correlated with Poor Health Status. *Aging Cell*, **8**, 18-25.
- [19] 赵承杰, 何雪姣. 136 例初治肺结核患者就诊延迟的影响因素分析[J]. 预防医学, 2017, 29(12): 1235-1237.
- [20] 蒋骏, 张晓龙, 王斐娴, 傅颖, 陈水平, 彭浩. 老年初治肺结核患者就诊延迟的影响因素分析[J]. 预防医学, 2020, 32(6): 612-614+617.
- [21] 路桃影, 李艳, 夏萍, 张广清, 吴大嵘. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 260-263.
- [22] 王登秀, 刘刚, 朱千, 高华辉, 张国英, 王珂. 肺结核患者睡眠状况及影响因素分析[J]. 慢性病学杂志, 2018(8): 1008-1011.
- [23] Lasebikan, V.O. and Ige, O.M. (2015) Prevalence of Psychosis in Tuberculosis Patients and Their Nontuberculosis Contacts in a Multidrug Treatment-Resistant Treatment Center in Nigeria. *General Hospital Psychiatry*, **37**, 542-547. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.05.012>
- [24] 屠礼芸, 刘贝贝. 肺结核合并睡眠障碍的危险因素分析及护理对策[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(9): 1601-1602.
- [25] 赵誉洁, 许琳, 闫凯, 等. 肺结核患者生命质量的影响因素[J]. 公共卫生与预防医学, 2018, 29(3): 33-36.
- [26] 王桂玲, 王磊. 肺结核患者睡眠质量调查及其影响因素分析[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(4): 574-576. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.2095-7130.2020.04.006>
- [27] 张吉, 胡君娥, 周蓉, 胡攀. 身心灵全人健康模式对耐药多药肺结核患者生活质量影响的研究[J]. 护理管理杂志, 2016(1): 58-59.
- [28] 王鑫妹, 高晓虹. 229 例肺结核患者睡眠状况调查及相关因素分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(11): 1346-1348.
- [29] 马春燕, 石春雷, 韩勤, 沈玲玲, 桑兴旺, 房桂华, 等. 初诊肺结核患者的生命质量及其影响因素研究[J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 637-640. <http://dx.chinadoi.cn/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.04.029>
- [30] 臧珊珊, 崔敬华, 朱惠英, 牛聪敏, 杨惠娟, 吕侯强. 肺结核患者心理状况及影响因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(11): 47-49.
- [31] Schlesinger, L.S., Bellinger-Kawahara, C.G., Payne, N.R. and Horwitz, M.A. (1990) Phagocytosis of *Mycobacterium Tuberculosis* Is Mediated by Human Monocyte Complement Receptors and Complement Component C3. *The Journal of Immunology*, **144**, 2771-2780.
- [32] Ernst, J.D. (1998) Macroph Age Receptors for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, **66**, 1277-1281. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.4.1277-1281.1998>
- [33] Collins, H.L. and Kaufmann, S.H. (2001) Prospects for Better Tuberculosis Vaccines. *Lancet Infectious Diseases*, **1**, 21-28. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00018-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00018-4)
- [34] Dannenberg, A. (2006) Pathogenesis of Human Pulmonary Tuberculosis: Insights from the Rabbit. ASM Press, Washington DC.
- [35] 达泽蛟, 祝秉东, 张颖. 结核病免疫机制及疫苗研究进展[J]. 微生物与感染, 2011, 6(3): 169-178. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1673-6184.2011.03.009>
- [36] 杨峻, 何永玲, 唐文军, 王凤, 王艳霞. 结核感染与机体免疫反应机制研究进展[J]. 右江医学, 2019, 47(3): 223-226. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1003-1383.2019.03.015>
- [37] Singh, A., Dey, A.B., Mohan, A. and Mitra, D.K. (2014) Programmed Death-1 Receptor Suppresses γ -IFN Producing NKT Cells in Human Tuberculosis. *Tuberculosis*, **94**, 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.01.005>
- [38] Coulter, F., Parrish, A., Manning, D., *et al.* (2017) IL-17 Production from T Helper 17, Mucosal-Associated Invariant T, and $\gamma\delta$ Cells in Tuberculosis Infection and Disease. *Frontiers in Immunology*, **8**, 1252. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01252>
- [39] 任福贵. 结核病发病机制及诊断的研究进展[J]. 社区医学杂志, 2016, 24(14): 58-60.
- [40] Singh, S.B., Davis, A.S., Taylor, G.A. and Deretic, V. (2006) Human IRGM Induces Autophagy to Eliminate in Tracellular Mycobacteria. *Science*, **313**, 1438-1441. <https://doi.org/10.1126/science.1129577>
- [41] MacMicking, J.D., Taylor, G.A. and McKinney, J.D. (2003) Immune Control of Tuberculosis by IFN- γ -Inducible LRG-47. *Science*, **302**, 654-659. <https://doi.org/10.1126/science.1088063>
- [42] Gutierrez, M.G., Master, S.S., Singh, S.B., Taylor, G.A., Colombo, M.I. and Deretic, V. (2004) Autophagy Is a Defense Mechanism Inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* Survival in Infected Macrophages. *Cell*, **119**,

- 753-766. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.038>
- [43] Khader, S.A., Bell, G.K., Pearl, J.E., Fountain, J.J., Rangel-Moreno, J., Cilley, G.E., Shen, F., Eaton, S.M., Gaffen, S.L., Swain, S.L., Locksley, R.M., Haynes, L., Randall, T.D. and Cooper, A.M. (2007) IL-23 and IL-17 in the Establishment of Protective Pulmonary CD4⁺ T Cell Responses after Vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* Challenge. *Nature Immunology*, **8**, 369-377. <https://doi.org/10.1038/ni1449>
- [44] Cruz, A., Khader, S.A., Torrado, E., Frag, A., Pearl, J.E., Pedrosa, J., Cooper, A.M. and Castro, A.G. (2006) Cutting CD4 T Cells during Mycobacterial Infection. *The Journal of Immunology*, **177**, 1416-1420. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.3.1416>
- [45] 欧阳建军, 王茜. 结核感染 Th1/Th2 水平与细胞自噬关系研究进展[J]. 实用医药杂志, 2017, 34(3): 263-268. <http://dx.chinadoi.cn/10.14172/j.issn1671-4008.2017.03.033>
- [46] 范学工. 感染性疾病的 TH1 和 TH2 免疫应答[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(5): 350-352. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/j.issn:0578-1426.1998.05.032>
- [47] Irwin, M.R. (2019) Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective. *Annual Review of Psychology*, **66**, 143-172.
- [48] Lungato, L., Gazarini, M.L., Paredes-Gamero, E.J., Tufik, S. and D'Almeida, V. (2015) Paradoxical Sleep Deprivation Impairs Mouse Survival after Infection with Malaria Parasites. *Malaria Journal*, **14**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0690-7>
- [49] Taylor, D.J., Kelly, K., Kohut, M.L. and Song, K.-S. (2017) Is Insomnia a Risk Factor for Decreased Influenza Vaccine Response? *Behavioral Sleep Medicine*, **15**, 270-287. <https://doi.org/10.1080/15402002.2015.1126596>
- [50] Lange, T., Dimitrov, S., Fehm, H.L., et al. (2006) Shift of Monocyte Function toward Cellular Immunity during Sleep. *Archives of Internal Medicine*, **166**, 1695-1700.
- [51] 杨冀, 于卉影. 睡眠障碍对机体免疫系统及疾病影响的研究进展[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(1): 66-70.
- [52] 翟茜, 侯金超, 方向明. 睡眠障碍对机体免疫功能及脓毒症发生发展的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(10): 934-937. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.10.016>
- [53] 刘长云, 周建光, 季红光, 王海明. 睡眠剥夺对机体免疫功能的影响[J]. 中国行为医学科学, 2002, 11(5): 599-600. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2002.05.062>
- [54] Everson, C.A. (1993) Sustained Sleep Deprivation Impairs Host Defense. *American Journal of Physiology*, **265**, R1148-R1153. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.265.5.R1148>
- [55] Everson, C.A. and Toth, L.A. (2000) Systemic Bacterial Invasion Induced by Sleep Deprivation. *American Journal of Physiology*, **278**, R905-R916. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.4.R905>
- [56] 范任华, 向廷根, 杨励, 刘艳科, 陈平圣, 尹柯, 等. 多耐药肺结核患者特异性细胞免疫失衡于调节 T 细胞 CD4⁺、CD25⁺、CD127⁺有关[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(4): 525-531.
- [57] 王彩琳. 睡眠障碍及熬夜对肺结核患者机体免疫功能的影响[D]. 延安: 延安大学, 2020.