

- spatial distribution[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(22): 5179-5184.
- [7] Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, et al. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2002, 36(2): 410-417.
- [8] Li Y, Chen Z, Li F, Wang J, et al. Preparation and in vitro studies of MRI-specific superparamagnetic iron oxide anti-GPC3 probe for hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 4593-4611.
- [9] Huo T, Du X, Zhang S. Gd-EDDA/HYNIC-RGD as an MR molecular probe imaging integrin $\alpha\beta 3$ receptor-expressed tumor-MR molecular imaging of angiogenesis[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(2): 420-427.
- [10] Willmann JK, Lutz AM, Paulmurugan R, et al. Dual targeted contrast agent for US assessment of tumor angiogenesis in vivo[J]. *Radiology*, 2008, 248(3): 936-944.
- [11] Matsuo M, Kanematsu M, Itoh k, et al. Detection of malignant hepatic tumors: comparison of gadolinium-and ferumoxide-enhanced MR imaging[J]. *AJR Am J Roentgen*, 2001, 177(3): 637-643.
- [12] Rosenthal SG, Willich HC, Ebert W, et al. The demonstration of human tumors on nude mice using gadolinium-labeled monoclonal antibodies for magnetic resonance imaging[J]. *Invest Radiol*, 1993, 28(9): 789-793.
- [13] Ao M, Wang Z, Ran H, et al. Gd-DTPA-loaded PLGA microbubbles as both ultrasound contrast agent and MRI contrast agent - a feasibility research[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2010, 93(2): 551-556.
- [14] Gerda Ratzinger, Prashant Agrawal, Wilfried Körner, et al. Surface modification of PLGA nanospheres with Gd-DTPA and Gd-DOTA for high-relaxivity MRI contrast agents[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(33): 8716-8723.
- [15] Li J, Zhang C, Yang K, et al. SPIO-RGD nanoparticles as a molecular targeting probe for imaging tumor angiogenesis using synchrotron radiation[J]. *J Synchrotron Radiat*, 2011, 18: 612-616.
- [16] Bulte JW, Krakchman DL. Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging [J]. *NMR Biomed*, 2004, 17(7): 484-499.
- [17] Yang H, Zhuang Y, Sun Y, et al. Targeted dual-contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging of tumors using multifunctional gadolinium-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(2): 4584-4593.
- [18] Berry CC. Progress in functionalization of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine[J]. *J Phys D Appl Phys*, 2009, 42: 224-231.
- [19] Lina Wang, Weijun Su, Ze Liu, et al. CD44 antibody-targeted liposomal nanoparticles for molecular imaging and therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(20): 5107-5114.
- [20] Bicho A, Peça IN, Roque AC, et al. Anti-CD8 conjugated nanoparticles to target mammalian cells expressing CD8 [J]. *Int J Pharm*, 2010, 399(1): 80-86.
- [21] Geraldo DA, Duran-Lara EF, Aguayo D, et al. Supramolecular complexes of quantum dots and a polyamidoamine (PAMAM)-folate derivative for molecular imaging of cancer cells[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 400(2): 483-492.
- [22] Hsieh WJ, Liang CJ, Chieh JJ, et al. In vivo tumor targeting and imaging with anti-vascular endothelial growth factor antibody-conjugated dextran-coated iron oxide nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 2833-2842.
- [23] Lee CM, Jeong HJ, Kim EM, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a dual imaging probe for targeting hepatocytes in vivo[J]. *Magn Reson Med*, 2009, 62(6): 1440-1446.
- [24] Park JO, Stephen Z, Sun C, et al. Glypican-3 Targeting of liver cancer cells using multifunctional nanoparticles[J]. *Mol Imaging*, 2011, 10(1): 69-77.

(收稿日期: 2013-10-15 修回日期: 2014-01-28)

• 综 述 •

适配体在体外细胞检测中的应用*

唐德平¹, 张宇洁¹综述, 毛爱红^{2△}审校

(1. 兰州交通大学化学与生物工程学院, 兰州 730070; 2. 甘肃省医学科学研究院, 兰州 730050)

关键词: 适配体; 细胞检测; 流式细胞术; 微流体; 纳米粒子

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 13. 047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)13-1651-04

抗体广泛用于细胞检测, 其检测历史悠久, 技术成熟, 但抗体具有体内筛选周期长, 成本高; 对温度敏感, 易永久性变性, 对检测环境要求高等缺点, 限制了抗体的应用范围。适配体能

与靶分子专一并紧密结合, 是一种有前景的分子识别配基^[1]。适配体作为分子识别配基, 与抗体相比具有独特的优势: 首先, 适配体通过体外筛选, 适用于非生理条件和(或)极端条件, 筛

* 基金项目: 甘肃省中青年基金资助项目(1107RJYA033); 兰州交通大学青年基金资助项目(2013012)。 作者简介: 唐德平(1978-), 讲师, 硕士, 主要从事生物药物研究。 △ 通讯作者, E-mail: maoaih@aliyun.com。

选周期一般为 2~3 个月,最快只需 2 周,而抗体由体内产生,筛选周期至少为 3~6 个月;体外可以筛选到针对弱免疫原性 or 高毒性分子的适配体,而体内很难获得相应的抗体;其次,适配体采用化学合成,产品批间差异极小,可被各种基团灵活修饰,使其具有多种功能;再次,适配体具有化学稳定性,可耐受苛刻条件,并具有一定的热复性;最后,适配体组成简单,分子量较小,免疫原性低^[2-4]。适配体拥有抗体无法比拟的优势,已被广泛研究用于临床检测^[5]。本文综述了适配体在流式细胞分析、纳米粒子细胞传感器、微流体细胞分离和组织学检查中的应用。

1 流式细胞分析

流式细胞仪能够在几秒钟内分析上千个细胞,已被广泛用于临床诊断。在流式细胞分析之前,通常用带有荧光的配基标记。适配体已被开发用于细胞标记和流式细胞分析^[6-7]。Ringquist 利用二价抗-L-选择凝集素(anti-L-selectin)适配体标记淋巴细胞和中性白细胞,结果表明二价适配体在结合细胞 L-选择凝集素中展示出特异性和选择性,其结合效应与抗-L-选择凝集素抗体相似;二价适配体比单价适配体展示出更强的亲和力,能改善流式细胞仪对靶细胞的检测。因此,增加适配体的价数有望提高适配体的亲和力和增加流式细胞分析的效率。Kim 等^[6]通过分子组装合成出二价杂交适配体,但两个相同或不同适配体长寡核苷酸序列的合成效率较低,且很难同时合成多个链以获得超过二价的适配体。Zhou 等^[7]利用杂交适配体-树突状纳米材料模仿抗体结构和功能,并研究其在流式细胞分析中的应用,结果表明:杂交适配体-树突状纳米材料具有高亲和力和高特异性,在流式细胞分析中有很大的应用潜能。该材料的合成分两步进行:首先将适配体和树突状纳米材料进行化学连接,然后将两个适配体进行分子内杂交形成二价杂交适配体。适配体用于结合靶分子,而树突状纳米材料用作运载荧光的位点。由于树突状纳米材料是一种多价纳米折叠物,理论上,单个树突状纳米材料可连接多个适配体,从而实现多价适配体的制备。

肿瘤干细胞(cancer stem cells,CSC)和循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTC)对肿瘤转移诊断和治疗效果评价具有重要意义,但 CSC 和 CTC 通常非常少,在早期癌症患者每毫升血液中大约有 5×10^9 个正常细胞,而 CTC 通常少于 100 个^[8-10]。在检测前,靶细胞的富集是必不可少的。在富集过程中,一些细胞形成细胞簇,细胞簇的特征与单个细胞不同。流式细胞分析用于细胞检测具有广泛的应用前景,但利用流式细胞仪分析所有靶细胞仍是一种挑战,需要进一步研究和改善。

2 纳米粒子细胞传感器

生物传感器是利用分子识别元件和待测物的特异性结合产生的生物学信息,通过转换器转化为电、光等物理信号,从而实现分析检测的目的^[11]。其具有快速、灵敏、特异性高、成本低的优点。纳米粒子比表面积大,具有优异的光学、电学和磁学性能,且能够在表面进行功能化修饰,可以大大提高生物传感器的灵敏度和稳定性,已被广泛研究用于检测和诊断^[12-14]。

Tan 等研究表明适配体功能化纳米粒子可用于检测各种细胞,其检测方法主要有 2 种:(1)将适配体功能化的磁性纳米粒子和荧光纳米粒子混合,孵育在细胞悬液中。适配体功能化

的磁性纳米粒子具有细胞识别和细胞分离功能,可以快速将靶细胞从混合物中提取出来,适配体功能化的荧光纳米粒子可用于细胞检测,提高敏感性。因为生物标记分子通常在靶细胞表面过度表达,靶细胞表面有多个生物标记分子。因此,磁性纳米粒子和荧光纳米粒子可以结合到同一靶细胞上,而不必考虑两种纳米粒子在结合靶细胞时的竞争作用。利用这种方法,靶细胞可以从细胞混合物中分离和使用荧光成像、流式细胞仪和酶标仪等方法检测。对同一样本可进行连续分离和多细胞检测,其检测阈达到大约 250 个细胞/毫升血液。(2)应用适配体功能化金纳米粒子。该方法基于金纳米粒子的等离子共振。当金纳米粒子相互接近时,其吸收光谱移动,包含金纳米粒子系统的颜色就会发生变化,当金纳米粒子被细胞特异的适配体功能化后,他们就可识别靶细胞、组装在他们表面,形成一个类似大金颗粒的单元。就可用比色法检测靶细胞,其检测阈约为 90 个细胞/毫升血液,1 000 个靶细胞可导致肉眼可见的颜色变化。该方法可将靶细胞从混合细胞中分离和检测,其优点是灵敏度高,快速,不需要复杂的仪器。适配体功能化纳米粒子具有检测靶细胞的潜能,但当检测系统中含显色分子时如胎牛血清,影响检测阈,检测前应去除一些显色物质。当被检测靶细胞数量较少时,如 CTC,该方法需进一步改善以提高检测阈。

3 微流体细胞分离

微流体装置具有比表面积大,能够快速实现生物分子和细胞分离,已被广泛研究用于生物传感应用^[15-16]。Toner 等将抗体固定在微流体装置的表面,用于从人血中分离极少的 CTC,可一步从每毫升全血中捕获 5~1 281 个 CTC,而不需要预先标记、稀释等操作,对癌症的早期诊断和长期监测具有应用价值。但抗体-细胞相互反应较强,可启动细胞间信号传递或导致细胞死亡,不利于捕获细胞的复苏。为了复苏捕获的细胞,生物芯片的表面包裹精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸(Arg-Gly-Asp,RGD)肽功能化的藻酸盐,包被的藻酸盐可被螯合剂分解,进而释放捕获细胞。尽管生物芯片包被藻酸盐可以富集细胞,但其选择性较差,未包被的芯片表面也有大量细胞被捕获。

适配体功能化的微流体装置已经被研究用于分离癌细胞^[17-19]。适配体功能化的微流体装置在不同的阶段用不同的适配体功能化,可以同时富集多种细胞^[17]。Sheng 等^[19]研究表明,在流速 600 nL/s 下,白血病细胞的捕获率达 95%,纯度达 81%;从未处理的全血中分离色素瘤细胞,分离极限达到 10 个细胞/毫升血液,93%被捕获的细胞具有生物学活性。Wan 等^[20]研究表明,在微流体装置中,流速是影响分离效率的重要因素。适配体功能化的微流体装置可用于细胞分离,与抗体功能化的微流体装置相比,其分离极限相似,但更有利于捕获细胞的复苏。

Flores 等^[21]研究表明 CTC 比肿瘤细胞株更加脆弱。捕获的 CTC 的活性和功能复苏显得更为重要。因此,在临床实践中需要发展一种非破坏的方法用于释放捕获的细胞。可采用可溶性配基或与细胞受体无关的配基与适配体竞争结合,用于释放被捕获的细胞。但当细胞与固定到同一材料上的多个适配体结合后,通过单价配基或受体竞争不易破坏细胞-适配体间的相互作用,导致捕获的细胞不易被释放。因为细胞-适

配体间的多价作用强于配基-适配体间的单价作用。而一些在低温下筛选的适配体在体温时亲和力和明显下降,这些温度敏感型适配体可被开发用于微流体装置,用来非破坏性捕获细胞^[22]。

4 组织学检查

免疫组化分析常用于活检样本中生物标记物的检查,组织切片中的生物标记物通过抗原-抗体反应被标记的抗体包被,然后应用荧光染料或生色酶(如辣根过氧化物酶)使结果可视。免疫组化分析中,抗体是主要试剂。适配体对靶分子具有高亲和力和力,已被研究作为抗体替代分子用于组织学分析。

适配体可以被荧光标记,直接用于可视监测固体瘤中的生物标记物。Zhang 等^[23]筛选到可与促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)高亲和力结合的适配体。该适配体已经被研究用于检测 EPO 在人膀胱癌细胞系和人肿瘤尿道上皮组织中的表达。显微图像表明,与抗-EPO 抗体相比,抗-EPO 适配体在结合正常人尿道上皮组织时表现出较低的交叉反应。为提高生物标记物检测的灵敏性,通常需要信号放大。传统的免疫组化分析利用生色酶(如辣根过氧化物酶)氧化底物来放大信号。适配体可被放射性核素标记,避免使用多种检测试剂。Thirstrup 等^[24]最近发明了一种新方法放大信号,将适配体与具有催化活性的氯化血红素化学连接,以二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine)为底物来检测其催化功能。该连接物比大多数抗体或酶小,易于化学合成,且比酶或抗体温度适应范围广,可长期储存。但其缺点是没有生色酶敏感,需进一步提高其灵敏度。Sun 等^[25]将荧光标记的适配体通过杂交与金纳米粒子结合,此时荧光淬灭,当适配体与靶标结合后,适配体与金纳米粒子脱离,产生荧光,该法能够降低本底反应,提高检测灵敏度。

5 挑战和前景

适配体用于体外细胞检测已经获得了很多鼓舞人心的成果,具有广阔的应用前景。但开发适配体作为诊断工具仍面临很多挑战。(1)适配体的筛选。相比于种类繁多的抗体,针对不同细胞的适配体种类有限,这是限制适配体用于细胞检测发展的瓶颈,发展更高效的筛选方法,提高适配体的亲和力和特异性还需深入研究;很多适配体是在界定的条件下筛选出来的,适配体在其筛选的条件下对靶具亲和力,而在不同于筛选条件下也许无功能。(2)多价适配体的合成。多价分子比单价分子对靶分子具更高的亲和力,目前,可利用偶联反应或非共价结合,通过化学连接 2 个或多个适配体来获得多价适配体,但其合成效率较低,快速高效合成多价适配体的方法有待进一步研究。尽管存在这些挑战,我们仍然相信在不久的将来,适配体在临床诊断领域将得到广泛应用。

参考文献:

[1] 周玲,王明华,王剑平,等. 传感器表面的适配体固定方法及其在生物传感器中的研究进展[J]. 分析化学,2011,39(3):432-438.

[2] Lassalle HP, Marchal S, Guillemain F, et al. Aptamers as remarkable diagnostic and therapeutic agents in cancer treatment[J]. *Curr Drug Metab*,2012,13(8):1130-1144.

[3] Song KM, Lee S, Ban C. Aptamers and their biological applications[J]. *Sensors*,2012,12(1):612-631.

[4] Lee JH, Yigit MV, Mazumdar D, et al. Molecular diagnostic and drug delivery agents based on aptamer-nanomaterial conjugates[J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2010,62(6):592-605.

[5] Soontornworajit B, Wang Y. Nucleic acid aptamers for clinical diagnosis: cell detection and molecular imaging[J]. *Anal Bioanal Chem*,2011,399(4):1591-1599.

[6] Kim Y, Cao Z, Tan W. Molecular assembly for high-performance bivalent nucleic acid inhibitor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2008,105(15):5664-5669.

[7] Zhou J, Soontornworajit B, Wang Y. A temperature-responsive antibody-like nanostructure[J]. *Biomacromolecules*,2010,11(8):2087-2093.

[8] Merlos-Suárez A, Barriga FM, Jung P, et al. The intestinal stem cell signature identifies colorectal Cancer stem cells and predicts disease relapse[J]. *Cell Stem Cell*,2011,8(5):511-524.

[9] Hou JM, Krebs M, Ward T, et al. Circulating tumor cells as a window on metastasis biology in lung cancer[J]. *Am J Pathol*,2011,178(3):989-996.

[10] Serrano MJ, Rovira PS, Martínez-Zubiaurre I, et al. Dynamics of circulating tumor cells in early breast Cancer under neoadjuvant therapy[J]. *Exp Ther Med*,2012,4(1):43-48.

[11] Arlett JL, Myers EB, Roukes ML. Comparative advantages of mechanical biosensors[J]. *Nat Nanotechnol*,2011,6(4):203-215.

[12] Agasti SS, Rana S, Park MH, et al. Nanoparticles for detection and diagnosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2010,62(3):316-328.

[13] Dasilva N, Díez P, Matarraz S, et al. Biomarker discovery by novel sensors based on nanoproteomics approaches [J]. *Sensors(Basel)*,2012,12(2):2284-2308.

[14] Llevot A, Astruc D. Applications of vectorized Gold nanoparticles to the diagnosis and therapy of Cancer[J]. *Chem Soc Rev*,2012,41(1):242-257.

[15] Oita I, Halewyck H, Thys B, et al. Microfluidics in macro-biomolecules analysis: macro inside in a nano world[J]. *Anal Bioanal Chem*,2010,398(1):239-264.

[16] Hur SC, Brinckerhoff TZ, Walther CM, et al. Label-free enrichment of adrenal cortical progenitor cells using inertial microfluidics[J]. *PLoS One*,2012,7(10):1-7.

[17] Chen J, Li J, Sun Y. Microfluidic approaches for Cancer cell detection, characterization and separation [J]. *Lab Chip*,2012,12(10):1753-1767.

[18] Wan Y, Kim YT, Li N, et al. Surface-immobilized aptamers for cancer cell isolation and microscopic cytology[J]. *Cancer Res*,2010,70(22):9371-9380.

[19] Sheng W, Chen T, Kamath R, et al. Aptamer-enabled effi-

- cient isolation of cancer cells from whole blood using a microfluidic device[J]. *Anal Chem*, 2012, 84(9): 4199-4206.
- [20] Wan Y, Tan J, Asghar W, et al. Velocity effect on aptamer-based circulating tumor cell isolation in microfluidic devices[J]. *J Phys Chem B*, 2011, 115(47): 13891-13896.
- [21] Flores LM, Kindelberger DW, Ligon AH, et al. Improving the yield of circulating tumour cells facilitates molecular characterisation and recognition of discordant HER2 amplification in breast Cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(10): 1495-1502.
- [22] Zhu J, Nguyen T, Pei R, et al. Specific capture and temperature-mediated release of cells in an aptamer-based microfluidic device[J]. *Lab Chip*, 2012, 12(18): 3504-3513.
- [23] Zhang ZY, Guo L, Guo AT, et al. In vitro lectin-mediated selection and characterization of rHuEPO- α -binding ssDNA aptamers[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(22): 8016-8025.
- [24] Thirstrup D, Baird GS. Histochemical application of a peroxidase DNAzyme with a covalently attached heme cofactor[J]. *Anal Chem*, 2010, 82(6): 2498-2504.
- [25] Sun J, Guo A, Zhang Z, et al. A conjugated aptamer-gold nanoparticle fluorescent probe for highly sensitive detection of rHuEPO- α [J]. *Sensors (Basel)*, 2011, 11(11): 10490-10501.

(收稿日期: 2013-10-10 修回日期: 2014-01-20)

· 综 述 ·

结核病免疫学标记物研究进展

章明徐 综述, 邓少丽 审校

(第三军医大学大坪医院检验科 400042)

关键词: 结核; 免疫学标记; 免疫机制; 研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.13.048

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)13-1654-03

结核病是由结核杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)引起的慢性感染性疾病。据世界卫生组织统计,全世界结核病每年新增病例 870 万左右,其中,110 万人合并 HIV 感染^[1]。目前,主要依靠有效的疫苗、精确的诊断技术及合理的药物治疗等方法对结核病进行有效的控制。然而,由于机体对结核杆菌(*M. tuberculosis*, MTB)免疫反应的复杂性,致使目前为止对新型结核疫苗的评价、结核感染的诊断和感染后治疗方案的调整等仍没有确切的免疫学评价指标。因此,了解结核杆菌致病机制和宿主免疫反应之间的相互作用,无疑将有助于找到合适的免疫学标记物,以便明确感染各阶段评价指标。本文就结核杆菌感染不同阶段其与宿主的关系及各类免疫学标记物潜在应用价值作一综述,以期针对结核病的不同感染阶段确定特有的免疫学标记物,用以诊断结核病的病程和治疗效果的评价。

1 免疫应答在结核杆菌致病机制中的重要作用

结核杆菌感染人体后的发病机制相当复杂,且非一成不变。结核杆菌的致病作用与细菌在组织细胞内顽强增殖引起炎症反应,以及诱导机体产生迟发型变态反应性损伤有关。人体首次感染结核杆菌后并不一定发病,宿主的免疫系统针对结核杆菌的固有免疫,以及引起的适应性免疫可以有效控制结核杆菌的复制,造成潜伏感染;而当机体免疫力低下时,结核杆菌在体内扩增造成继发感染。由此可见,(1)结核杆菌的暴露不一定引起感染,提示结核杆菌有可能通过机体固有免疫应答机制被清除,虽然这一机制目前尚未被证实;(2)感染结核杆菌后不一定引发结核病,这与机体适应性免疫应答机制相关。

人体对结核杆菌的感染率很高,但发病率却较低。研究发现,处于潜伏感染的患者只有不到 10% 的人会进展为活动性结核病,大多数潜伏感染患者体内的结核杆菌可以逃避宿主的免疫系统监测,而在宿主体内存活长达数年^[2]。因此,结核杆菌致病机制与宿主免疫反应之间的相互作用关系是机体感染结核杆菌后发病机制的重要环节。

2 机体对结核杆菌免疫机制及其免疫学标记物

2.1 固有免疫反应机制 人体对结核杆菌的固有免疫主要包括被激活的巨噬细胞和致敏的 T 淋巴细胞。巨噬细胞通过受体介导方式识别并杀灭结核杆菌,亦可以通过自身凋亡来抑制结核杆菌进一步生长和繁殖。T 细胞依据表面抗原识别受体类型分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞^[3]。 $\gamma\delta$ T 细胞可分泌干扰素 γ (IFN- γ)增强树突状细胞(dendritic cell, DC)产生白细胞介素-12(IL-12),使之有效的启动 CD8⁺ T 细胞应答以对抗结核杆菌(MTB)。 $\gamma\delta$ T 细胞亦可抑制转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β)的产生,上调 IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-12 等表达,有助于抑制结核杆菌生长。

2.2 适应性免疫反应机制 适应性免疫又称特异性免疫,包括抗原呈递, T 细胞的识别、活化、应答两个阶段。抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)在吞入抗原后逐渐成熟,并高表达组织相容复合体-I (MHC-I)和 MHC-II 分子,释放大量 IL-12 诱导 Th1 细胞反应^[4]。T 细胞依据表面抗原不同可分为 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞, CD8⁺ T 细胞可通过释放胞质颗粒酶和 Fas/FasL 诱导细胞凋亡杀灭病菌,亦可分泌 IFN- γ 活化巨噬细胞来清除结核杆菌。CD4⁺ Th 细胞又可以分为