

## 结核病宿主导向治疗研究进展

申晓娜<sup>1,2</sup>, 姚岚<sup>1,2</sup> 综述, 沙巍<sup>1,2</sup> 审校

(1. 同济大学附属上海市肺科医院结核病临床研究中心, 上海 200433; 2. 上海市结核病(肺)重点实验室, 上海 200433)

**【摘要】** 宿主导向治疗(host-directed therapy, HDT)是一种新的有效的结核病的辅助治疗方法。它针对宿主靶蛋白,通过调节宿主对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)各种免疫通路,达到最大限度杀死细菌和减少炎症所致组织损伤的目的,用于辅助传统的化学治疗或可缩短治疗疗程、减少细菌耐药的产生,此方法为结核病耐药问题凸显、治疗措施有限的情况提供了新的选择。选择适当的宿主导向治疗是至关重要的,本文探讨了一系列的宿主途径和药物,一些已经批准用于临床使用,可能为结核病提供新的辅助治疗方法。

**【关键词】** 宿主导向治疗; 结核病; 辅助治疗; 免疫通路; 药物

**【中图分类号】** R52 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2019)01-0123-05

### Research progress on host-directed therapy for tuberculosis

SHEN Xiao-na<sup>1,2</sup>, YAO Lan<sup>1,2</sup>, SHA Wei<sup>1,2</sup>

(1. Clinical Research Center of Tuberculosis, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China;  
2. Shanghai Key Laboratory of Tuberculosis, Shanghai 200433, China)

**【Abstract】** Host-directed therapy (HDT) is a new and promising approach for treatment of tuberculosis. Acting on host target proteins, HDT modulates specific immune pathways to achieve maximum bacterial killing effects and minimum inflammatory tissue damage. Combined with conventional chemical therapy HDT may shorten the treatment course and avoid the development of bacterial resistance to antibiotic agents. This article reviews a range of host pathways and related drugs, some of which have been clinically used to provide new adjunctive therapies for tuberculosis.

**【Key words】** host directed therapy; tuberculosis; adjuvant therapy; immune pathways; drugs

在结核病的感染、发病、治疗和转归过程中,人体的免疫系统发挥了重要作用。有研究<sup>[1]</sup>认为结核病是一种由感染引起的自身免疫性疾病。目前主流的治疗方案是使用化学药物治疗,但是在治疗过程中发现个体间疗效差异、细菌耐药、药物耐受、特殊人群的治疗等问题<sup>[2]</sup>,这都促使医生和研究人员把目光投向其他辅助治疗方法。本文将介绍一种比较新的结核病治疗方法,即宿主导向治疗(host-

directed therapy, HDT),它是通过调控宿主对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的免疫通路,影响炎症反应和免疫致病机制,从而降低患者体内的细菌负荷或减少MTB感染者的发病率<sup>[1]</sup>。

在MTB的感染过程中,固有免疫和适应性免疫均有参与。宿主导向疗法可通过促进自噬、抗脂肪产生和其他巨噬细胞效应机制,以及通过改变引

收稿日期: 2018-08-05

基金项目: 上海市申康三年行动计划重大疾病临床技能提升项目(16CR1028B)

作者简介: 申晓娜(1983—),女,主治医师,硕士研究生.E-mail: xiaonashen@qq.com

通信作者: 沙巍.E-mail: shfksw@126.com

起肺部炎症和基质破坏的特定机制等,一方面增强宿主的固有免疫和获得性免疫的各种效应分子功能,另一方面降低炎症反应导致的宿主肺组织的破坏,能缩短结核病治疗时间、增强抵抗力和减少肺损伤<sup>[2]</sup>。宿主导向疗法中,药物可通过一种或多种机制发挥作用,本文将从增强抗菌能力和减轻炎症反应两方面出发分别介绍相应的药物。

## 1 增强抗菌能力的药物

这类药物直接针对宿主抗 MTB 过程中的环节,通过增强宿主细胞的抗菌效应,发挥抗结核的作用。

### 1.1 自噬诱导剂

自噬是一个吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并将其包被进入囊泡,然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物的过程,对维持细胞内环境稳态发挥重要作用<sup>[3]</sup>。在结核的固有免疫过程中,MTB 被吞入巨噬细胞后与溶酶体融合,形成自噬溶酶体,继而被降解。但是 MTB 通过毒力因子(如细胞壁的成分脂阿拉伯甘露聚糖)阻止自噬溶酶体形成<sup>[4]</sup>。早期研究<sup>[5]</sup>也发现,自噬抑制剂可能增加了囊性纤维化患者对分枝杆菌感染的易感性。所以可以通过增强自噬能力,增强机体对 MTB 的清除能力。

目前正在研究中的自噬诱导剂有雷帕霉素(也称为西罗莫司),是一种用于器官移植的免疫抑制药物。但是由于其吸收变异度高、可引起间质性肺炎、由肝酶 CYP3A4 代谢等原因,限制了它在结核 HDT 中的应用。其他潜在的自噬诱导剂有 vadimezan(原名 DMXAA),它是一种抗肿瘤药物,能激活小鼠体内 IFN 基因(SING)依赖的自噬途径的刺激物<sup>[6]</sup>。吉非替尼(易瑞沙)是表皮生长因子受体的抑制剂,能通过自噬作用阻止 MTB 在巨噬细胞中的生长及减少感染小鼠肺部 MTB 的复制<sup>[7]</sup>。但目前这些药物都还在临床前期研究中。

### 1.2 蛋白激酶抑制剂

目前已有 3 种酪氨酸激酶抑制剂获准上市,用于治疗慢性髓系白血病(CML),它们是伊马替尼(格列卫;诺华)、达沙替尼(施达赛;百时美施贵宝)和尼洛替尼(泰息安;诺华)。酪氨酸激酶抑制剂也显示了在结核病中的潜在作用。其一直接促进巨

噬细胞的吞噬功能,在小鼠模型中伊马替尼促进吞噬体的酸化和成熟,减少细胞内的 MTB<sup>[8]</sup>。其二是在低剂量时伊马替尼通过作用于骨髓使中性粒细胞和单核细胞数量增多,可能有助于增强抗结核的宿主免疫反应。

### 1.3 维生素 D

维生素 D 是抗细菌宿主防御反应所必需的物质,可与巨噬细胞上的 Toll 样受体结合,使维生素 D 受体和维生素 D-1-羟化酶基因的表达上调,产生抗菌肽杀伤细胞内的 MTB<sup>[9]</sup>。一些临床研究结果显示补充维生素 D 能加速肺结核患者痰菌阴转、改善临床症状和影像学表现<sup>[10]</sup>。但是一项回顾性分析<sup>[11]</sup>共纳入了 8 个研究,其中仅 2 个研究显示出了补充维生素 D 有利于改善细菌学结果。另一个大样本的临床试验也未显示出补充维生素 D 能缩短痰培养阴转时间<sup>[12]</sup>。

### 1.4 二甲双胍

二甲双胍是一种广泛应用于成人糖尿病的双胍类药物。研究发现二甲双胍还能辅助治疗多种疾病,如多囊卵巢综合征、减少心血管疾病并发症的死亡率、多种肿瘤的治疗等。在结核病的治疗中,二甲双胍可通过多种途径发挥辅助作用。在体外研究发现,二甲双胍通过激活腺嘌呤核糖核苷酸依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路,抑制 MTB 的生长,减轻炎症反应;促进线粒体活性氧的产生,发挥抗细菌的作用<sup>[13]</sup>;二甲双胍也能有效地抑制 MTB 的细菌呼吸链复合体,抑制了 MTB 的代谢;促进吞噬溶酶体融合,促进自噬<sup>[14]</sup>。小鼠肺结核感染模型表明,二甲双胍可减轻肺组织病理改变,减少细菌负荷<sup>[13]</sup>。在临床研究<sup>[15]</sup>中发现,二甲双胍联合胰岛素治疗可提高 2 型糖尿病合并肺结核患者痰菌阴转率和病灶吸收率;在复治肺结核并发 2 型糖尿病患者使用二甲双胍后,治疗失败率和随访 3 年复发率均低于使用其他降糖药的患者,但差异无统计学意义,仍然需要大样本研究。二甲双胍甚至可以在无糖尿病的结核病患者应用,减少过度的炎症反应,促进 MTB 的杀灭<sup>[16]</sup>。二甲双胍较少发生低血糖反应,作为一个上市药物,不仅能控制血糖而且能促进 MTB 杀灭,有广阔的应用前景,但其机制尚未完全清楚,仍需进一步研究。

### 1.5 免疫球蛋白

抗体在防御 MTB 中的作用不确定。但有研究在一个小鼠结核感染模型中使用大剂量免疫球蛋白治疗,发现它可大幅度降低了感染时肺和脾脏的细菌负担,在感染早期或晚期均有效果<sup>[17]</sup>。大剂量免疫球蛋白主要用于治疗一系列自身免疫性和炎症性疾病。在高剂量免疫球蛋白作用于多种细胞,包括 T 细胞、B 细胞和树突状细胞,发挥免疫调节功能,但其在小鼠结核病中的作用机制尚待确定。而使用其他的蛋白未在小鼠模型中出现同样的疗效。另一研究也发现静脉注射免疫球蛋白可导致活动性肺结核的小鼠肺部细菌负荷减少、肉芽肿改变减少、肺部炎症改变减轻。研究认为它的保护作用是通过免疫球蛋白的糖基化实现的<sup>[18]</sup>。由于免疫球蛋白已经在临床上得到了广泛的应用,在动物模型中的治疗效果或可在人类结核病中复制,成为结核病治疗的一种辅助手段。

## 2 减轻炎症反应

人们已经认识到结核造成的肺部损伤主要是由宿主炎症反应的延长引起的,因此减轻炎症反应也成为结核病 HDT 的重要部分。

### 2.1 糖皮质激素

在 20 世纪 60 年代,人们就发现,糖皮质激素能很快改善症状、X 线和肺功能,而且它们并不影响长期结果。2016 年的一项 meta 分析<sup>[19]</sup>纳入了 9 项随机对照试验的共 1 337 名参与者。在 3~18 个月的随访中,类固醇减少了近四分之一的死亡(RR 0.75, 95%CI: 0.65~0.87)。在幸存者中部分患者出现神经功能障碍,而类固醇对这一结果可能没有或根本没有影响(RR 0.92, 95%CI 0.71~1.20)。在不良事件发生率中,两组间差异无统计学意义,包括胃肠道出血、侵入性细菌感染、高糖血症和肝功能障碍。研究认为糖皮质激素降低了结核性脑膜炎的死亡率。在另一项 Meta 分析中也显示出了皮质类固醇能使各部位的结核死亡率降低 17%<sup>[20]</sup>。其中对肺结核患者的评估显示,使用糖皮质激素也能提高有效性,但是差异无统计学意义(RR 0.93, 95%CI 0.60~1.44)。对肺结核患者的一项 Meta 分析发现皮质类固醇可加速痰培养转化,高剂量(每天 134 mg 泼尼松龙或其同等剂量)时可将治疗 2 个月的痰培

养阳性的患者比例从 15% 降至 1%~2%<sup>[21]</sup>。英国的指南已经将糖皮质激素加入重症结核病的治疗法中。糖皮质激素是一把双刃剑,在减轻炎症的同时也抑制了免疫反应,所以在临床上需规范使用。

### 2.2 肿瘤坏死因子抑制剂。

肿瘤坏死因子在炎症的发病机制中起着核心作用,是宿主抵御分枝杆菌感染所必需的。肿瘤坏死因子阻断疗法可以改变慢性炎症状态的进程,如防止类风湿关节炎患者关节损伤的进展,促进克罗恩病黏膜病变的愈合防止瘘管形成和纤维化<sup>[22]</sup>。一项试验<sup>[23]</sup>发现,肺结核患者给予依那西普(一种可溶性肿瘤坏死因子抑制剂),每周 2 次每次 25 mg,疗程 1 个月,痰培养转换和胸部 X 线检查有改善的趋势。而且依那西普促使结核潜伏感染活动的可能性也较低(每月激活的可能性为 1.7%)。

### 2.3 沙利度胺类似物

沙利度胺(反应停)通过抑制肿瘤坏死因子,使麻风的炎症性并发症结节性麻风红斑减轻。但沙利度胺通过与小脑结合并调节一种特定的泛素连接酶而产生致畸作用。沙利度胺类似物通过抑制磷酸二酯酶同工酶 4(PDE 4)活性,从而增加 cAMP 水平,从而降低 TNF 和某些其他促炎细胞因子的表达。这些 PDE 4 抑制剂不与小脑结合,也未被发现具有沙利度胺样致畸性<sup>[24]</sup>。沙利度胺类似物作为异烟肼单药在小鼠和兔结核病模型中的辅助作用,可减少结核的坏死、纤维化、肉芽肿数目和大小以及分枝杆菌的负担<sup>[25]</sup>。沙利度胺类似物 CC-11050,和异烟肼单药在小鼠和兔结核病模型中可减少结核的坏死、纤维化、肉芽肿数目和大小以及分枝杆菌的负担<sup>[25]</sup>。PDE 3 抑制剂西洛他唑和 PDE 5 抑制剂西地那非在一项小鼠体内的研究<sup>[26]</sup>发现,联合标准方案治疗时加速了肺部杆菌的清除。

### 2.4 白三烯抑制

齐留通(Zyflo)是一种 5-脂氧合酶抑制剂,可用于哮喘的预防和治疗。在小鼠结核病模型中,通过口服齐留通或鼻内吸入前列腺素 E2(PGE2),能减少 I 型干扰素、IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂(IL-1RA)的产生,恢复 IL-1 和 PGE 的产生,从而防止体质量减轻、提高小鼠的存活率<sup>[27]</sup>。

### 2.5 环氧合酶抑制剂

布洛芬是环氧合酶(Cox)抑制剂是一种止痛剂,

在治疗浓度下单独使用没有抗分枝杆菌活性。然而会发生大的坏死性病变的 C3HeB/FEJ 小鼠中,感染 MTB 后,布洛芬在无抗结核药物的情况下能减少病理反应、延长存活时间,明显减少肺损伤<sup>[28]</sup>。

### 2.6 他汀类

他汀类药物可减少分枝杆菌形成的脂滴、诱导巨噬细胞的自噬和吞噬体的成熟、降低 MTB 在巨噬细胞内的存活率。当与标准方案联合使用时,加快小鼠肺部细菌清除速度<sup>[29]</sup>。

### 2.7 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 激动剂 (PPAR $\gamma$ )

PPAR $\gamma$  在肺泡巨噬细胞中高表达,在 MTB 感染的细胞中 PPAR $\gamma$  表达上调,通过抑制核转录因子- $\kappa\beta$  和其他核转录因子,负性调节多种促炎途径<sup>[30]</sup>。批准上市的 PPAR $\gamma$  激动剂包括用于治疗糖尿病的罗格列酮(文迪雅;葛兰素史克)和治疗高血压的替米沙坦(美卡素;勃林格殷格翰)。推测 PPAR $\gamma$  激动剂与抗菌药物联合应用可以减轻活动性肺结核时的炎症反应,预防肺损伤。

### 2.8 骨髓间充质基质细胞补充

骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种免疫调节和辅助的自体骨髓间充质干细胞治疗方法,可通过将慢性炎症转化为产生免疫反应来改善临床疗效。在一项研究中评估了在耐多药和广泛耐药结核病患者中补充骨髓间充质干细胞的安全性,没有严重的不良事件报告,这为下一步联合抗结核药物治疗耐多药和广泛耐药结核病提供了可能性<sup>[31]</sup>。

## 3 展 望

在治疗结核病的 HDT 药物中,很多已经被批准用于其他临床适应症,因此具有良好的安全性。目前在临床上已经广泛使用的有糖皮质激素、二甲双胍,其他如吉非替尼、伊马替尼、依那西普、沙利度胺、齐留通、布洛芬、他汀类、罗格列酮等药物,其对结核的治疗作用仅处于临床前研究阶段,用于扩大适应证治疗还未成熟。骨髓间充质基质细胞补充疗法仅进行了 I 期临床研究,需进一步进行 II 期临床研究评估期安全性和有效性。

当然还有很多潜在结核病的 HDT 靶点可用于研究和开发新药,这都依靠免疫学、微生物学和分子

生物学等多方面的进展。HDT 药物尽管是辅助治疗药物,但对特殊和耐药人群的治疗提供了新的可能和希望。对于这种新兴治疗方法,希望有更多的更安全有效的药物能尽早应用于临床、造福患者。

### 【参考文献】

- [ 1 ] WALLIS R S, HAFNER R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(4): 255 - 263.
- [ 2 ] 方勇,肖和平.结核病防治中的多学科合作[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2018, 39(4): 6 - 10.
- [ 3 ] MORTENSEN M, FERGUSON D J, EDELMANN M, et al. Loss of autophagy in erythroid cells leads to defective removal of mitochondria and severe anemia in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(2): 832 - 837.
- [ 4 ] GUTIERREZ M G, MASTER S S, SINGH S B, et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages[J]. *Cell*, 2004, 119(6): 753 - 766.
- [ 5 ] RENNA M, SCHAFFNER C, BROWN K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3554 - 3563.
- [ 6 ] GAO P, ASCANO M, ZILLINGER T, et al. Structure-function analysis of STING activation by c[G(2', 5')pA(3', 5')p] and targeting by antiviral DMXAA [J]. *Cell*, 2013, 154(4): 748 - 762.
- [ 7 ] STANLEY S A, BARCZAK A K, Silvis M R, et al. Identification of host-targeted small molecules that restrict intracellular Mycobacterium tuberculosis growth [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(2): e1003946.
- [ 8 ] BRUNS H, STEGELMANN F, FABRI M, et al. Abelson tyrosine kinase controls phagosomal acidification required for killing of Mycobacterium tuberculosis in human macrophages [J]. *J Immunol*, 2012, 189(8): 4069 - 4078.
- [ 9 ] MARTINEAU A R, NHAMOYEBONDE S, ONI T, et al. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(47): 19013 - 19017.
- [ 10 ] SALAHUDDIN N, ALI F, HASAN Z, et al. Vitamin

- D accelerates clinical recovery from tuberculosis; results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *BMC Infect Dis*, 2013,13: 22.
- [11] WALLIS R S, ZUMLA A. Vitamin D as adjunctive host-directed therapy in tuberculosis: a systematic review[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2016,3(3): ofw151.
- [12] DALEY P, JAGANNATHAN V, JOHN K R, et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015,15(5): 528 – 534.
- [13] SINGHAL A, JIE L, KUMAR P, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2014,6(263): 263ra159.
- [14] WHEATON W W, WEINBERG S E, HAMANAKA R B, et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis [J]. *ELife*, 2014,3(2): e02242.
- [15] 张颖,朱惠敏,付亮,等.二甲双胍治疗糖尿病合并肺结核短期临床疗效观察[J].*中国医学创新*,2018,15(13): 35 – 37.
- [16] RESTREPO B I. Metformin: candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients [J]. *Tuberculosis(Edinb)*, 2016,101S: S69 – S72.
- [17] ROY E, STAVROPOULOS E, BRENNAN J, et al. Therapeutic efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin in *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice[J]. *Infect Immun*, 2005,73(9): 6101 – 6109.
- [18] OLIVARES N, MARQUINA B, MATA-ESPINOZA D, et al. The protective effect of immunoglobulin in murine tuberculosis is dependent on IgG glycosylation [J]. *Pathog Dis*, 2013,69(3): 176 – 183.
- [19] Prasad K, Singh M B, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016,4: CD002244.
- [20] CRITCHLEY J A, YOUNG F, ORTON L, et al. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013,13(3): 223 – 237.
- [21] WALLIS R S. Corticosteroid effects on sputum culture in pulmonary tuberculosis: a meta-regression analysis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2014,1(1): ofu020.
- [22] VAN ASSCHE G, VERMEIRE S, RUTGEERTS P. The potential for disease modification in Crohn's disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010,7(2): 79 – 85.
- [23] WALLIS R S. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade [J]. *Arthritis Rheum*, 2008,58(4): 947 – 952.
- [24] MAHONY C, ERSKINE L, NIVEN J, et al. Pomalidomide is nonteratogenic in chicken and zebrafish embryos and nonneurotoxic in vitro [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013,110(31): 12703 – 12708.
- [25] KOO M S, MANCA C, YANG G, et al. Phosphodiesterase 4 inhibition reduces innate immunity and improves isoniazid clearance of *Mycobacterium tuberculosis* in the lungs of infected mice [J]. *PLoS One*, 2011,6(2): e17091.
- [26] MAIGA M, AGARWAL N, AMMERMAN N C, et al. Successful shortening of tuberculosis treatment using adjuvant host-directed therapy with FDA-approved phosphodiesterase inhibitors in the mouse model [J]. *PLoS One*, 2012,7(2): e30749.
- [27] MAYER-BARBER K D, ANDRADE B B, OLAND S D, et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk [J]. *Nature*, 2014, 511(7507): 99 – 103.
- [28] VILAPLANA C, MARZO E, TAPIA G, et al. Ibuprofen therapy resulted in significantly decreased tissue bacillary loads and increased survival in a new murine experimental model of active tuberculosis [J]. *J Infect Dis*, 2013,208(2): 199 – 202.
- [29] PARIHAR S P, GULER R, KHUTLANG R, et al. Statin therapy reduces the mycobacterium tuberculosis burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation [J]. *J Infect Dis*, 2014,209(5): 754 – 763.
- [30] RAJARAM M V, BROOKS M N, MORRIS J D, et al. *Mycobacterium tuberculosis* activates human macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma linking mannose receptor recognition to regulation of immune responses [J]. *J Immunol*, 2010,185(2): 929 – 942.
- [31] SKRAHIN A, AHMED R K, FERRARA G, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase I safety trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(2): 108 – 122.