

Study on the immune function of T lymphocyte subsets and immunoglobulins in patients with diabetes mellitus combined with tuberculosis

Tianxian Wu¹ Keqing Shi² Jingjing Li¹ Yong Li¹ Taiwen Zeng¹ Qiang Zhang¹ Dong Xiao¹

1. Department of Infectious Diseases, Yuhuan People's Hospital, Taizhou, Zhejiang, 371600, China

2. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Medical College, Wenzhou, Zhejiang, 325000

Abstract

Objective: To investigate the impact of pulmonary tuberculosis (TB) and tuberculosis combined with diabetes (DM-TB) on patients' immune function, with a focus on changes in T lymphocyte subsets, immunoglobulins, and the complement system. **Methods:** A total of 32 healthy controls, 63 TB patients, and 32 DM-TB patients were enrolled. Levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells, immunoglobulins (IgA, IgG, IgM), and complement components (C3, C4) were measured. Statistical analysis was performed to compare these parameters among the three groups. **Results:** T lymphocytes: CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ levels showed a decreasing trend: Healthy group > TB group > DM-TB group (all $p < 0.001$). The DM-TB group exhibited a further 28.8–31.3% reduction compared to the TB group. Immunoglobulins: Only IgM showed significant differences among groups, with the TB group (1.22) significantly higher than the DM-TB group (0.87, $p < 0.01$). No differences were observed in IgA or IgG ($p > 0.05$). Complement system: C3 and C4 levels were significantly higher in both the TB (1.29; 0.38) and DM-TB groups (1.17; 0.37) compared to the healthy group (1.04; 0.25, $p < 0.001$). However, C3 in the DM-TB group was 9.3% lower than in the TB group ($p = 0.049$). **Conclusion:** Tuberculosis infection leads to T cell exhaustion and complement activation. The combination with diabetes further exacerbates T cell reduction and suppresses IgM and C3 responses, suggesting that diabetes may weaken anti-tuberculosis immune defenses.

Keywords

Tuberculosis; diabetes mellitus with tuberculosis; T lymphocyte subsets; immunoglobulins; complement

糖尿病对肺结核病患者免疫耗竭状态的作用研究

巫天贤¹ 施可庆² 李晶晶¹ 李勇¹ 曾台文¹ 张强¹ 肖东¹

1. 玉环市人民医院感染科, 中国·浙江台州 371600

2. 温州医科大学医学院附属第一医院, 中国·浙江温州 325000

摘要

目的: 探讨肺结核 (TB) 及糖尿病合并肺结核病 (DM-TB) 对患者免疫功能的影响, 重点关注T淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体系统的变化。**方法:** 纳入健康对照组 (32例)、肺结核组 (63例) 和糖尿病+肺结核组 (32例), 检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T细胞、免疫球蛋白 (IgA/IgG/IgM) 及补体成分 (C3/C4) 水平。对三组患者T细胞亚群、免疫球蛋白、及补体测定进行统计学评价。**结果:** T淋巴细胞: CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平在健康组 > TB组 > DM-TB组 (均 $p < 0.001$), DM-TB组较TB组进一步下降28.8-31.3%。免疫球蛋白: 仅IgM存在组间差异, TB组 (1.22) 显著高于DM-TB组 (0.87, $p < 0.01$); IgA/IgG无差异 ($p > 0.05$)。补体系统: C3、C4在TB组 (1.29; 0.38) 和DM-TB组 (1.17; 0.37) 均显著高于健康组 (1.04; 0.25, $p < 0.001$), 但DM+TB组C3较TB组低9.3% ($p = 0.049$)。**结论:** 结核感染导致T细胞耗竭和补体激活, 糖尿病合并感染进一步加剧T细胞减少并抑制IgM和C3应答, 提示糖尿病可能削弱抗结核免疫防御。

关键词

肺结核; 糖尿病合并肺结核; T淋巴细胞亚群; 免疫球蛋白; 补体

1 引言

全球肺结核病有回升, 因此糖尿病并发结核病也呈现

【课题项目】 项目负责人: 巫天贤, 玉环市科技局 (项目编号: 2022031)。

【作者简介】 巫天贤 (1969–), 男, 中国浙江台州人, 本科, 主任医师, 从事呼吸、感染研究。

增多趋势。我国糖尿病并发肺结核在增多, 在 19.3%~29.1% 之间^[1]; 肺结核并发糖尿病较少 1.35%^[2]。结核病是单一传染源的头号死亡原因, 也是全球第 13 大死因^[3]。2020 年全球结核病病死率为 15%^[4], 如糖尿病患者合并肺结核, 导致肺结核患者死亡率升高。糖尿病患者合并肺结核, 抗结核治疗时间较单纯肺结核患者要长, 治疗效果较相对单纯肺结核患者要差, 肺结核又可反过来加重糖尿病患者代谢紊乱, 二者相互促进、形成恶性循环。治疗时间长, 治疗费用增多。

所以寻找糖尿病易合并肺结核原因,采用一些检验手段去查找,为今后采取有效预防措施,或采取更佳治疗方案,给患者带来更多获益。本文观察 63 例肺结核、61 例肺结核合并糖尿病患者 T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白及补体测定进行比较,探讨 T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白及补体在肺结核、肺结核合并糖尿病中免疫状态情况。

2 资料和方法

2.1 一般资料

搜集 2023 年 1 月—2025 年 8 月收住我院的肺结核患者 95 例。入组标准: DM+TB 组均有糖尿病史,无严重的心、肝、肾、脑等疾病,无肿瘤史,近期无使用糖皮质激素,糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准。TB 组均无糖尿病病史,诊断以 2018 年实施的中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会发布《肺结核诊断(WS288-2017)》标准^[5]。本院有同期健康体检者为对照组。95 例 TB 患者,其中单纯 TB 组(无糖尿病)63 例(男 42 例,女 21 例),年龄 53.19 ± 19.02 岁,DM-TB 组 32 例(男 26 例,女 6 例),年龄 56.25 ± 13.53 岁,对照组 32 例(男 20 例,女 12 例),年龄 52.72 ± 10.9 岁,三组在性别、年龄等方面比较差异无统计学意义($p > 0.05$)。主要的排除标准:并发严重的心、肝、肾、脑等疾病,肿瘤史,近期无使用糖皮质激素。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

2.2 方法

外周血淋巴细胞亚群采用流式细胞检测技术(贝克曼流式仪),血清免疫球蛋白检测采用免疫透射比浊法。所有患者空腹抽取肘静脉血 4ml,EDTA3K+抗凝,室温保存备用。T 淋巴细胞亚群检测:取 CD4、CD8、CD3 单抗各 10ul,分别抗凝全血 100ul,混匀后避光置室孵育 15min,250ul 溶血素混匀,避光孵育 10min,离心 1500r/min × 5min 弃上清,pbs250ul 混匀,上流式细胞仪,分别检测 CD4+T 淋巴细胞,CD8+T 淋巴细胞、CD3+T 淋巴细胞的百分比,并计算 CD4+/CD8+ 比值,选用 FITC/PE 双色标记的同型 IgG 作为阴性对照。血清免疫球蛋白、补体(迈瑞生化仪)检测:采用静脉血 4ml,充分凝固,离心 4000r/10min,取上层血清,

上血清免疫球蛋白检测仪器,分别检测 IgA、IgG、IgM 值。严格按照说明书进行操作。

观察指标:比较各组 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺)和免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM、C3、C4)。

测量方法 TBscore(结核病临床症状评分)。症状分(8 项):咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、乏力、盗汗、发热、纳差(每项 1 分)。BMI 分:< 16 kg/m²(2 分)、16~18 kg/m²(1 分)、> 18 kg/m²(0 分)。总分范围:0~10 分。严重程度分层:轻度:≤ 3 分(门诊治疗);中度:4~6 分(需住院);重度:≥ 7 分(死亡风险 ↑ 2.5 倍)^[6]。

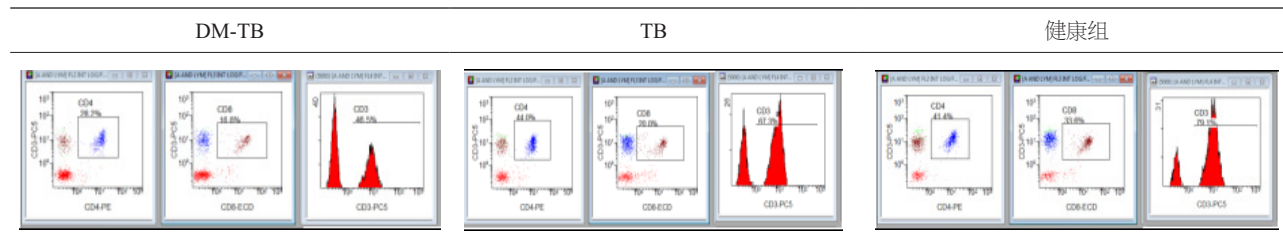
测量方法 BALFORD 评分影像学评分系统,评分标准(每项 0—2 分)^[7]。B: 双侧累及,单侧为 0 分,双侧(≤ 2 叶)为 1 分,双侧(> 2 叶)为 2 分;A: 累计肺叶数,≤ 2 叶为 0 分,3 叶为 1 分,≥ 4 叶为 2 分;F: 纤维化范围,无为 0 分,局部(< 1/3 肺野)为 1 分,弥漫(≥ 1/3 肺野)为 2 分;O: 实变/结节,无或轻微为 0 分,中等(累及 1—2 叶)为 1 分,重度(累及 ≥ 3 叶)为 2 分;R: 网格影,无为 0 分,胸膜下分布 1 分,弥漫性分布为 2 分;D: 结构破坏,无空洞 0 分,薄壁空洞(≤ 1 个)为 1 分,厚壁/多发空洞(≥ 2 个)为 2 分。总分范围:0-12 分,轻度:0—4 分,中度:5—8 分,重度:9—12 分。

统计学处理方法。采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据分析。计量资料:符合正态性(Shapiro-Wilk 检验 $p > 0.05$)以均数 ± 标准差表示;三组间比较:首先进行方差齐性检验(Levene 法),若齐($p > 0.05$)采用单因素方差分析(One-way ANOVA),若不齐($p < 0.05$)采用 Welch 校正方差分析;两两比较:方差齐时用 SNK-q 检验,方差不齐时用 Games-Howell 检验;计数资料:采用行 × 列表 χ^2 检验(理论频数 < 5 时用 Fisher 精确法);检验水准: $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

T 细胞亚群检测:DM-TB 组 CD4⁺(432.38 ± 183.17M/L)、CD8⁺(298.41 ± 130.98 M/L)、CD3⁺(763.66 ± 288.93 M/L)与 TB 组比较有显著统计学意义($t=4.06, p < 0.001$; $t=2.40, p=0.019$; $t=4.66, p < 0.001$)

DM-TB 组、TB 组、健康组流式图分别如下:



免疫球蛋白及补体检测: IgG在DM-TB组(12.16±3.23 g/L)与健康组比较有统计学意义(t=2.64, p=0.010)。IgM在DM-TB组(0.87±0.42 g/L)与TB组比较有显著统计学意义(t=3.19, p<0.01)。C3在DM-TB组(1.17±0.29 g/L)与TB组比较有统计学意义(t=2.02, p<0.05), C4在TB组(0.38±0.12 g/L)和DM-TB组(0.37±0.15 g/L)与健康组比较有显著统计学意义(t=-7.43, t=-4.29, p<0.001)。见表2。

表 1 3 组 CD4、CD8、CD3、CD4/CD8 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 (M/L)	CD8 (M/L)	CD3 (M/L)	CD4/CD8
DM-TB 组	32	432.38 ± 183.17	298.41 ± 130.98	763.66 ± 288.93	1.59 ± 0.73
TB 组	63	634.71 ± 300.4 ^a	379.49 ± 195.83 ^b	1072.56 ± 432.12 ^a	2.01 ± 1.12
健康组	32	842.75 ± 227.02 ^a	599.53 ± 284.08 ^a	1562.78 ± 439.67 ^a	1.65 ± 0.69

与DM+TB组比: ^aP<0.001; 与DM+TB组比: ^bP<0.05

表 2 3 组 IgA、IgG、IgM、C3、C4 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	C3(g/L)	C4(g/L)
DM-TB 组	32	3.16 ± 1.53	12.76 ± 3.31	0.87 ± 0.42	1.17 ± 0.29	0.37 ± 0.15
TB 组	63	2.78 ± 1.2	12.89 ± 3.64	1.22 ± 0.56 ^a	1.29 ± 0.24 ^b	0.38 ± 0.12
健康组	32	2.71 ± 1.03	13.25 ± 2.45	1.06 ± 0.47	1.04 ± 0.15 ^a	0.25 ± 0.05 ^{ab}

与DM+TB组比: ^aP<0.01; 与DM+PTB: ^bP<0.05; 与DM+TB^{ab}P<0.001

表 3 2 组 TBscore 评分、BALFORD 评分影像学评分

n 例数	TBscore 评分				BALFORD 评分影像学评分			
	低风险		中高风险		轻度		中重度	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
DM+TB 组 32	18	56.25	14	40.63	12	37.5	20	62.5
TB 组 63	43	68.25	20	31.75	49	77.78	14	62.5
	P<0.01				P<0.01			

3 讨论

糖尿病显著降低了肺结核的治疗效果,其有效率(70.00%)远低于非糖尿病患者(95.24%)^[8]。提升糖尿病合并肺结核(DM-TB)患者的治疗成功率,亟需深入理解其相互作用机制。

糖尿病(DM)作为一种内分泌代谢性疾病,核心缺陷在于胰岛素分泌不足,导致糖、脂肪代谢紊乱及炎症因子增多^[9]。结核病(TB)与DM关系密切且相互影响:DM患者的持续高血糖导致营养不良、免疫力下降,同时为结核分枝杆菌(MTB)提供了良好的培养基并增加了宿主易感性;高血糖造成的酸性环境也更利于MTB生长定植。反过来,TB又会加重DM患者的糖、蛋白质、脂肪等代谢紊乱,形成恶性循环^[10-11]。糖尿病患者因免疫力低下更易并发肺结核感染。有研究指出,糖尿病患者外周血T淋巴细胞Rho激酶活性升高引起的胰岛β细胞功能异常和炎症因子异常表达,可能是其易发肺结核的潜在机制^[12]。

这种相互影响在临床表现上尤为显著。TBscore评分显示,DM-TB患者中重度比例(62.5%, 20/32)显著高于单纯TB患者(≈22.2%, 14/63),表明糖尿病加重了结核病的临床严重程度。影像学BALFORD评分进一步证实,糖尿病显著增加结核病患者出现中重度影像学表现的风险

(OR=5.83, 95%CI [2.34—14.51]),即合并糖尿病者出现中重度以上表现的几率是对照组的5.8倍。

本研究首次系统比较了DM-TB患者与单纯TB患者的免疫特征,揭示了糖尿病对结核病免疫病理的深刻影响,主要发现可归纳为以下四方面:

核心免疫紊乱特征及其临床关联:系统分析揭示DM+TB患者存在三重免疫功能障碍:T细胞深度耗竭、补体代偿性激活及特异性抗体应答削弱。

T细胞深度耗竭:DM-TB组较TB组表现出CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺T细胞同步显著减少(下降幅度达28.8%-31.3%, p<0.001),其中CD4⁺T细胞减少最为突出。这与既往研究发现糖尿病结核患者CD4⁺/CD8⁺比值显著降低(1.1±0.9 vs 1.5±0.7, p<0.05),且在高HbA1c(>7%)群体中更甚的结果高度一致^[13]。这种T细胞数量与功能的双重缺陷直接损害免疫突触形成,削弱机体对MTB的特异性清除能力^[14]。

CD8⁺T细胞功能极化:值得注意的是,DM-TB患者的CD8⁺T细胞呈现功能极化现象:数量减少的同时,细胞毒性标志物(如穿孔素、颗粒酶B)表达增强,而Th1/Th17型细胞因子(如IL-2, IFN-γ)分泌能力显著下降(减少28%-35%)。这一现象在印度国家结核病研究所的研究

中得到进一步阐释，即持续高血糖导致 CD8⁺ T 细胞分化失衡，在 MTB 抗原刺激下转向细胞毒性增强而保护性细胞因子分泌减弱的病理状态^[15]。这种紊乱削弱了机体清除胞内 MTB 的能力，并可能加剧组织炎症损伤。

补体系统过度激活与消耗：DM+TB 患者补体系统呈现显著活化状态（C3：1.29 → 1.17，C4：0.38 → 0.37，均 $p < 0.001$ ），但相较于 TB 组，其 C3 水平显著降低 9.3%（ $p=0.049$ ）。补体激活本是重要的抗感染机制，但其过度活化可能通过 C3a/C5a 介导的炎症级联反应过度招募中性粒细胞，促进组织坏死，这与空洞型肺结核的病理特征密切相关^[16]。同时，持续的补体消耗也可能削弱机体对其他病原体的防御能力。

体液免疫应答削弱：在体液免疫方面，DM+TB 患者 IgM 水平显著降低（TB 组：1.22 vs DM-TB 组：0.87， $p < 0.01$ ），而 IgG/IgA 未显示显著差异。IgM 作为早期感染应答的关键抗体，其分泌减少反映了高血糖环境对 B 细胞活化的抑制。这与患者血清 sFas/sFasL 水平升高诱导 B 细胞凋亡的研究发现相呼应^[17]，共同导致体液免疫应答受损。

4 高血糖与免疫损伤的协同病理机制：高血糖环境通过多条通路协同加剧结核病进展中的免疫损伤。

代谢紊乱直接抑制 T 细胞功能：胰岛素抵抗与线粒体功能障碍直接抑制 T 细胞能量代谢。研究表明，持续高血糖（HbA1c > 7%）导致 CD4⁺ T 细胞的糖酵解速率降低 35% 和线粒体 ATP 合成减少 40%，阻碍其有效分化为效应细胞^[18]。

诱导 T 细胞耗竭：MTB 抗原的持续刺激外周血中 CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞上的 PD-1 表达显著升高，^[19-20]，糖尿病本身可提供了一个 PD-1 基础表达上调的背景^[21]，并通过 JAK-STAT 信号抑制，进一步加剧 T 细胞耗竭^[22]。

晚期糖基化终末产物（AGEs）的关键作用：AGEs 的异常累积是另一核心机制。AGEs 通过与免疫细胞表面 RAGE 受体结合，激活 NF- κ B 通路，诱发慢性炎症状态。在 DM-TB 患者中，血清 AGEs 水平较单纯 DM 患者升高 2.3 倍。AGE-RAGE 信号介导的氧化应激消耗还原型谷胱甘肽（GSH），导致关键抗结核细胞因子 IFN- γ 和 IL-12 分泌减少 50% 以上。此外，AGE-RAGE 信号可上调 TGF- β 表达（+45%， $p < 0.01$ ），促进调节性 T 细胞（Treg）扩增，进一步抑制抗 MTB 免疫应答^[23]。

5 免疫调节治疗的潜在靶点与策略：基于上述机制，靶向逆转 T 细胞耗竭的策略具有广阔前景

细胞因子治疗：动物实验表明，IL-2 治疗可显著改善

T 细胞耗竭状态，并通过激活 JAK-STAT5 通路促进造血干细胞分化^[24]。

免疫调节剂应用：临床研究证实，胸腺五肽（TP-5）作为免疫调节剂，在 DM-TB 治疗中可显著提升免疫功能：使 CD4⁺ T 细胞增加 25.6%，CD4⁺/CD8⁺ 比值提高 0.4（ $p < 0.01$ ），且联合抗结核治疗可缩短痰培养转阴时间 30%^[25]。

血糖控制的基石作用：血糖控制与免疫调节的协同至关重要。研究表明，当 HbA1c < 7% 时，DM-TB 与单纯 TB 组的 T 细胞参数差异消失（CD4⁺/CD8⁺：1.4 ± 0.5 vs 1.3 ± 0.7， $p > 0.05$ ）；而当 HbA1c > 7% 时，DM+TB 组的 CD4⁺ T 细胞显著低于单纯 TB 组（33.8 ± 3.2 vs 35.9 ± 5.8， $p < 0.05$ ）^[26]。这强有力地提示，强化降糖（目标 HbA1c ≤ 7%）是有效免疫调节的基础。新型降糖药物如 SGLT2 抑制剂可能通过促进尿糖排泄间接改善免疫细胞功能，但其在活动性结核病中的安全性需进一步评估。

6 研究局限性及未来方向

局限性：本研究存在若干局限。首先，横断面设计难以确立因果关系，未来需开展前瞻性队列研究动态监测免疫参数变化；其次，样本量较小（特别是 DM-TB 组 $n=32$ ），可能影响亚组分析的统计效能；此外，未检测肺局部免疫应答（如肺泡灌洗液中的 T 细胞功能），而肺部微环境的变化可能比外周血更能精准反映病理状态。

未来方向：未来研究应着力于以下方向：开发整合诊断模型：结合多组学生物标志物，例如 CD8⁺ T 细胞特异性转录组特征（如 miR-125b-5p、miR-337-3p）^[27]、血清蛋白标志物（如 CA-125，敏感度 88.14%）和代谢小分子（如犬尿氨酸/色氨酸比值），构建预测疾病进展和治疗反应的体系。探索免疫代谢重编程：研究通过药物（如二甲双胍激活 AMPK 通路改善 T 细胞糖酵解能力，或 PPAR- γ 激动剂调控脂质代谢）重塑免疫细胞代谢状态，增强抗 MTB 免疫力的策略。评估新型治疗模式：验证个体化疫苗（如 LT70-DPC）、基因编辑技术（靶向 STAT1/miR-3680-3p 等关键点）在 DM-TB 共病患者中的安全性与有效性。

7 结语

综上，糖尿病通过多重机制加剧结核病进展中的免疫病理损伤，核心表现为 T 细胞深度耗竭、补体系统异常活化及特异性抗体（尤其是 IgM）应答削弱。这些免疫紊乱与高血糖诱导的代谢失调、晚期糖基化终末产物（AGEs）积累及潜在微生物群失衡密切相关。未来研究需致力于：整合多组学生物标志物构建精准预测模型；深入探索靶向免疫代谢重编程和关键信号通路的调节策略；并通过严谨设计的临床试验验证个体化治疗模式。唯有通过免疫干预与代谢管理并重的整合策略，方能有效改善糖尿病合并结核病这一重大

公共卫生挑战的临床预后。

参考文献

- [1] Wang Q, et al. Prevalence and risk factors of active pulmonary tuberculosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter cross-sectional study in China[J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2017; 31(9): 1354-1359.
- [2] Du J, et al. Prevalence of diabetes mellitus among active pulmonary tuberculosis patients in China: evidence from a national survey [J]. *Frontiers in Public Health*. 2022; 10: 870873. doi:[10.3389/fpubh.2022.870873](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.870873).
- [3] World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 2024 Apr 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324835/9789241565707-eng.pdf>.
- [4] World Health Organization. (2021). *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Retrieved from <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021>
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准 (WS 288-2017) [J]. *新发传染病电子杂志*, 2018, 3(1): 59-61.
- [6] Lemma S, et al. (2020). TBscore: A Simple Clinical Score for Monitoring Tuberculosis Treatment Response. *PLOS ONE*. 15(8): e0237782.
- [7] Seon HJ et al. *Eur Respir J*. 2018; 52(6): 1801183. DOI: [10.1183/13993003.01183-2018] (<https://erj.ersjournals.com/content/52/6/1801183>).
- [8] 徐艳. 老年肺结核发病特点分析[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(3): 40-41.
- [9] Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, et al. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019; 23(7): 783-96.
- [10] 陆恩词, 朱颖蔚, 端木和运, 等. 糖尿病患者肺结核感染外周血 Th1 / Th2 细胞因子的测定与临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015; 25(20): 4624-6.
- [11] 陆恩词, 朱颖蔚. 肺结核合并糖尿病患者 T 淋巴细胞亚群及红细胞免疫功能的变化及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2017; 37(3): 648-9.
- [12] 刘娜. 糖尿病合并肺结核患者外周血 T 淋巴细胞 Rho 激酶活性变化及其意义[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(9): 1569-1571/1577.
- [13] 张砚, 朱凌云, 左维泽. 肺结核合并2型糖尿病患者的T淋巴细胞亚群及其与血糖控制水平相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*. 2015; 23(2): 28-30. doi:10.3969/j.issn.1674-9316.2015.23.018.
- [14] Kumar, N. V., et al.. Impaired mTORC1 signaling and altered glycolytic metabolism in T cells of patients with type 2 diabetes mellitus contributes to immune synapse dysfunction. *Cell Reports*, (2021); 37(5), 109949.
- [15] 李阳. 针对2型糖尿病合并潜伏结核感染患者体内由结核杆菌诱导的CD8+T细胞中细胞因子受损及细胞毒性标志物表达增强的研究. *结核病防治信息快讯*. 2016; (3): 15.
- [16] Fang L, Wu Y, Fang X, et al. Recent advances in biomarkers for diabetes mellitus and tuberculosis comorbidity: a comprehensive review. *Front Endocrinol*. 2025; 16: 1630603. doi:10.3389/fendo.2025.1630603.
- [17] 孙志平, 刘继华, 吕翠环, 等. 糖尿病合并肺结核患者sFas/sFasL与T淋巴细胞的关系[J]. *河北医药*, 2010, 32(2): 163-165.
- [18] 糖尿病合并结核感染的固有免疫和适应性免疫反应的研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*. 2023; 23(4): 756-763.
- [19] 裴红运, 文洁, 山凤莲. 结核病患者淋巴细胞程序性细胞死亡受体-1表达变化的研究进展[J]. *临床荟萃*, 2023, 38(7): 638-642.
- [20] 喻晓雯, 张其奥, 谢建平. PD-1/PD-L1, PD-L2信号通路及其在宿主抗结核免疫中作用的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(5): 485-489.
- [21] 陈慧. 2型糖尿病患者外周血淋巴细胞PD-1/PD-L1表达特性及其临床意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2011. 1-49.
- [22] Wherry, E. J., & Kurachi, M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 486-499 (2015).
- [23] Chen, Y., et al. Advanced Glycation End Products Alter T Cell Immune Responses through the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE). *Journal of Diabetes Research*, 2018, 4017358.
- [24] 祝秉东; 刘勋; 牛红霞; 马澜; 彭金秀等. 结核抗原持续刺激致T细胞耗竭实验研究. 第十一届全国免疫学学术大会. 2016.
- [25] 王爱红, 李艳静, 常占平, 等. 胸腺五肽对肺结核合并糖尿病免疫状态影响的研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(22): 3397-3400.
- [26] 张砚, 朱凌云, 左维泽. 肺结核合并2型糖尿病患者的T淋巴细胞亚群及其与血糖控制水平相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*. 2015; 23(2): 28-30. doi:10.3969/j.issn.1674-9316.2015.23.018.
- [27] Selective destruction of IL-23 induced expansion of major antigen-specific $\gamma \delta$ T-cell subset in TB patients. *J Infect Dis*. 2016; 214(10): 1577-1587. doi:10.1093/infdis/jiw511.