

· 综述 ·

宿主对肺孢子菌免疫反应研究进展

杜春静 朱鏐雯 刘景院 李昂

【摘要】肺孢子菌是一种机会感染性真菌,感染后可引起肺孢子菌肺炎(PCP),是获得性免疫缺陷综合征、器官移植术后以及肿瘤放化疗后等免疫功能低下或缺陷人群常见的并发症及死亡原因。随着免疫功能低下及缺陷人群例数的增加,PCP发病率也呈上升趋势。虽然免疫功能受损是PCP发病的基础,但既往研究表明,免疫介导的炎症反应同时也是导致PCP患者发病和死亡的主要原因,随着免疫学的迅速发展,人们对PCP发病过程中的免疫因素亦越来越重视。本文就机体对肺孢子菌的免疫反应及相关研究的进展做一综述。

【关键词】肺孢子菌肺炎;适应性免疫;固有免疫;细胞因子;炎症反应;获得性免疫缺陷综合征

New advances on the host immune response to *Pneumocystis carinii* Du Chunjing, Zhu Liuluan, Liu Jingyuan, Li Ang. Department of Critical Care Medicine, Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Li Ang, Email: liang@ccmu.edu.cn

【Abstract】 *Pneumocystis carinii* is an opportunistic fungus, which can cause *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in humans. It is a common disease in patients with immune deficiency such as acquired immune deficiency syndrome (AIDS), organ transplantation, tumor radiation and chemotherapy. Although impaired immune function is the basis of PCP, previous studies had shown that immune-mediated inflammatory response is also the main cause of patients' morbidity and mortality. With the rapid development of immunology, more attention had been paid to the immune factors in the pathogenesis of PCP. This review summarizes the latest progress of immune response to pneumocystis, so as to provide some inspiration and basis for the prevention and treatment of PCP.

【Key words】 *Pneumocystis* pneumonia; Adaptive immunity; Innate immunity; Cytokine; Inflammatory response; Acquired immune deficiency syndrome

肺孢子菌肺炎(肺孢子菌肺炎(*Pneumocystis carinii*/jirovecii, PC/PJ; 其中PC为小鼠源, PJ为人源, 目前国内外文献通称为PC)是一种机会性致病菌, 在20世纪初最先由Chagas和Carinii从感染锥虫的动物肺组织中发现, 并将其命名为卡氏肺孢子虫。最初人们一直将PC归为孢子虫纲原虫, 随着分子生物学的进展, 直至1988年, 对其核糖体RNA进行基因测序分析发现, 其与真菌有较高的相似性, 因此, 目前国际上将其归类为真菌^[1]。PC所导致的肺孢子菌肺炎(*Pneumocystis pneumonia*, PCP)常见于免疫功能低下的人群, 特别是获得性免疫缺

陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者。虽然免疫功能受损是PCP发病基础, 但固有免疫、适应性免疫和细胞因子间复杂的相互作用也是清除PC的关键。另外, 有研究显示PC本身对肺功能的影响很小, 免疫介导的炎症反应可能是导致PCP患者发病和死亡的主要原因^[2]。在PCP发病过程中, PC的识别、免疫应答的启动及病原菌的清除等机制尚有较多未明确之处, 然而, 人类和动物研究的结合为理解相关机制提供了相关信息。本文就宿主对PC的免疫反应及相关研究进展做一综述。

一、固有免疫

固有免疫有助于PC感染早期病原菌的控制, 其中肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)和中性粒细胞等在PC的免疫应答中均发挥着重要作用。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.06.002

基金项目: 北京市医院管理中心扬帆计划重点医学专业感染性疾病重症医学(No. ZYLX201802); 首发专项基金(No. 2018-1-2171)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院重症医学科, 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所

通信作者: 李昂, Email: liang@ccmu.edu.cn

1. 肺泡巨噬细胞 (AMs): AMs是肺固有免疫的重要组成部分,同时也是宿主控制PC和预防感染的第一道防线,多项研究均证实了其在PC感染中的重要作用,但也有研究持不同观点。作为专职性吞噬细胞,AMs能通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)识别PC表面的病原相关分子模式,抗原与细胞表面受体结合后导致下游免疫信号的转导和后续炎症反应的发生,一方面,巨噬细胞吞噬酶体融合,可导致病原体的降解,另一方面,活化的AMs可进一步活化CD4⁺T和CD8⁺T细胞,启动适应性免疫应答^[3-6]。Bhagwat等^[7]在FVB/N型小鼠中研究发现,该类型小鼠可在不激活适应性免疫的条件下将PC清除,而其他类型免疫功能正常的小鼠感染PC后,在发生适应性免疫之前会出现短暂的感染,且在没有功能性T细胞的条件下,FVB/N型小鼠仍然对PC有较强的抵抗力。进一步研究显示,这种先天的保护机制需要AMs的作用,将正常FVB/N型小鼠的AMs转移给免疫缺陷小鼠后可保护其免受PC感染;另外,该研究还发现适当编辑AMs也许能提高固有免疫进而预防PC这种机会性致病菌的感染。此外,巨噬细胞的应答类型也可能是清除PC的关键,Deckman等^[8]通过动物实验研究发现,在PC清除过程中,巨噬细胞具有选择性活化的特点,PC能通过白细胞介素-4受体(interleukin-4 receptor, IL-4R)激活初始巨噬细胞使其向M2型巨噬细胞分化,这种分化方式会影响后续的免疫反应和肺部损伤,随后Nandakumar等^[9]研究也得出类似结果,发现在免疫功能不全的大鼠体内,M1型巨噬细胞在清除PC的过程中占主导地位,但其功能也存在缺陷;而在免疫功能正常的大鼠体内,M2型巨噬细胞能有效地清除PC并减轻肺内炎症反应,用M2型巨噬细胞治疗免疫功能抑制的大鼠,能更有效地清除PC,降低炎症反应。而Zhang等^[10]研究却持不同观点,发现在免疫重建的小鼠中,PC的清除既不需要M1型巨噬细胞的活化也不需要M2巨噬细胞的活化,另外,PC本身也具备逃避肺早期固有免疫的能力^[11]。因此,现有研究提示,不同物种及疾病状态下AMs在PCP发展过程中可能具有不同作用。

2. 中性粒细胞:中性粒细胞是机体含量最丰富的免疫细胞,也是体内最重要的炎症介导细胞。目前中性粒细胞在PCP中的作用存在争议。有研究显示,在AIDS合并PCP患者中,肺泡灌洗液

(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中性粒细胞增多与疾病的严重程度和病死率相关,即BALF中性粒细胞百分比越高,病情越严重,病死率越高^[12];另外,中性粒细胞增多与PCP机械通气有关,可用于鉴别需要机械通气的高危PCP患者^[13]。非AIDS患者临床研究显示,重度PCP患者BALF中性粒细胞百分比和绝对计数显著高于中度PCP患者,BALF中性粒细胞百分比是非AIDS患者PCP的独立预测因子,也是患者生存的重要预测指标^[14-15]。在既往研究基础上,Swain等^[16]也发现中性粒细胞与PCP严重程度的相关性,为验证PCP感染过程中中性粒细胞是否为造成肺损伤的因素,该研究利用PC感染的小鼠进行实验,但结果提示中性粒细胞可能并非肺组织损伤的主要原因,在清除肺孢子菌中亦不占主要作用。随后研究表明,不同种系的小鼠可能对PC的反应不同^[17]。因此,中性粒细胞在PC感染中的作用有待进一步研究。

3. 树突状细胞 (DCs): DCs是肺内主要的抗原呈递细胞,未成熟的DCs能捕获病原体,并将抗原有效地提呈给幼稚型CD4⁺T细胞,幼稚型CD4⁺T细胞在抗原和DCs的共同刺激下分化为效应T细胞(如Th1、Th2和Th17效应T细胞)和调节性T细胞^[18]。Carmona等^[19]研究显示,PC包囊壁表面的β-葡聚糖不仅能活化DCs启动Th1细胞应答,还能刺激DCs分泌白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)和IL-6,进而激活部分由dectin-1介导的Th17淋巴细胞应答。不同的是,Sassi等研究^[20]发现,PC主要表面糖蛋白(major surface glycoprotein, Msg)能被DCs细胞表面的2型凝集素受体所识别,但蛋白甘露糖基化基因缺失可能造成PC不被DCs活化,即Msg不能刺激DCs使其细胞因子分泌增多或表达CD40、CD80、CD86或MHC II类分子增加。另外,不同形态的PC可导致不同的免疫应答,Evans等^[21]体外实验研究发现,包囊能刺激骨髓来源的DCs产生促炎细胞因子IL-1β和IL-6,而滋养体则抑制其促炎因子的生成,同时携带滋养体的DCs不能刺激CD4⁺T细胞产生Th1型细胞因子IFN-γ。同样,Evans等^[22]研究得出类似的结论,他们利用小鼠模型研究发现,PC滋养体能抑制DCs产生促炎细胞因子、降低其抗原递呈作用和共刺激分子的表达,进而降低DCs刺激CD4⁺T活化和增殖的能力,同时,滋养体还能有效抑制包囊产生的促炎因子,从而提高其生存能力。

二、适应性免疫

CD4⁺ T细胞即辅助性T细胞和B细胞在PCP的发病机制中扮演重要角色。在宿主感染PC的过程中,两者相互促进,共同参与PCP的病理生理过程。一方面,活化的CD4⁺ T细胞与B细胞相互作用,可诱导B细胞产生特异性抗体,发挥调理作用,协助肺泡巨噬细胞吞噬;另一方面,B细胞活化后除产生抗体外,也能进一步刺激CD4⁺ T细胞的增殖和活化,促进病原体的清除。

1. 细胞免疫:在AIDS患者中,当CD4⁺ T细胞计数低于200个/ μ l时,PCP发病风险呈指数增加,提示CD4⁺ T细胞在控制PC感染中起关键作用^[23]。而非AIDS患者发生PCP时,CD4⁺ T细胞计数的作用存在争议,一方面,有研究显示外周血CD4⁺ T计数低可能有助于识别非AIDS免疫缺陷患者发生PCP的风险^[24],另一方面,也有研究显示非AIDS患者发生PCP不一定都伴有CD4⁺ T细胞计数下降^[25]。Messiaen等^[26]报道了1项系统性文献综述,研究非AIDS免疫缺陷患者中,CD4⁺ T细胞计数作为一种生物标志物指导PCP预防用药的作用,结果显示CD4⁺ T细胞<200个/ μ l同样是识别非AIDS免疫功能不全患者发生PCP危险性的敏感指标,监测CD4⁺ T细胞计数有助于临床鉴别非AIDS高危PCP患者,并指导其预防性用药。Ling等^[27]一项10年的回顾性研究显示,在非AIDS免疫功能低下的儿童患者中,CD4⁺ T细胞计数在诊断PCP和判断其预后方面可能并非有效,CD4⁺/CD8⁺ T对预测和诊断PCP可能更为有效,提示CD8⁺ T细胞在控制PCP发病过程中也具有重要作用。

目前研究证实,PC可诱导宿主启动Th1、Th2、Th17或Treg应答,但尚未明确哪种Th细胞亚群在控制PC中是必不可少的。Kling等^[28]发现用重组PC疫苗Kexin免疫的猕猴,外周血Th1细胞数增加,可能与预防PC定植和PCP的发生有关。但也有研究发现,虽然STAT4基因敲除的BALB/c小鼠对PC易感,但INF- γ 和Tbx21基因敲除的小鼠同样具有清除PC的能力^[29],故对Th1控制PC感染中的作用提出质疑。在Th2免疫应答中,IL-5和嗜酸性粒细胞在PC的清除中具有重要作用,Eddens等^[30]研究显示,RAG-1缺陷的小鼠在给予IL-5治疗后能有效地清除PC。与此相反,Eddens等^[30]研究显示,在健康个体中,PC引起的Th2应答可能导致炎症反应和哮喘样的病理改变,故长期暴露于PC环

境中可能诱发哮喘。诱导型支气管相关淋巴组织(induction of broncho-associated lymphoid tissue, iBALT)是一种异位的淋巴结构,在肺部感染性或炎性刺激时形成,Eddens等^[31]利用PC感染肺淋巴滤泡建立了1个iBALT模型发现,Th2和Th17细胞能调节趋化因子Cxc13的表达,在iBALT形成过程中具有重要作用,提示Th2和Th17免疫参与PC感染的炎症反应。

2. 体液免疫:B细胞在PC的清除中具有重要作用,在PC感染宿主的过程中,B细胞除产生特异性抗体外,还能从多方面调节CD4⁺ T细胞的免疫应答。Ruan等^[32]通过化学标记和蛋白质组学的方法,鉴定出1种来源于PC包裹的表面蛋白D1 (SPD1),该研究发现,在小鼠体内SPD1可诱导B细胞和抗体反应,并在CD4⁺ T缺乏的条件下保护小鼠免受PC感染。另外,Opata等^[33]利用转基因小鼠和骨髓嵌合小鼠(不能产生和分泌抗体)模型发现,在无抗体时T细胞活化和清除PC的能力受损,补充抗体后仅能在一定程度上使小鼠免于发生PCP,提示B细胞与CD4⁺ T细胞的相互作用在感染早期至关重要;此外,该研究还发现,除分泌抗体外,在DCs细胞缺失时,B细胞还可能发挥抗原递呈作用启动CD4⁺ T细胞应答,并参与CD4⁺ T细胞的增殖和凋亡。Rong等^[34]利用非AIDS PCP患者和PCP小鼠研究宿主在感染PC后B细胞的作用,该研究发现,感染PC后患者血液和小鼠组织血液中B细胞计数显著降低,提示B淋巴细胞在PC感染中的重要性,进一步研究B细胞免疫调节功能作用机制发现,IL-1 β 可能通过B10细胞抑制Th1和Th17细胞免疫反应从而发挥免疫调节作用,此结果突出了B10细胞的免疫调节作用,同样证实了Th1和Th17细胞在PC感染过程中的保护作用。

三、细胞因子

细胞因子是由免疫细胞(如单核吞噬细胞、NK细胞、多型核中性粒细胞及淋巴细胞)和非免疫细胞(如成纤维细胞、血管内皮细胞等)刺激后分泌,在细胞间发挥相互调控作用的小分子可溶性蛋白质,细胞因子在机体内形成复杂的调节网络,在免疫细胞发育分化、免疫调节及免疫应答中起重要作用,同时参与多种重要生理功能的调节。根据细胞因子在免疫或炎症中的作用不同,可分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子,促炎细胞因子触发和促进机体的炎症损伤,主要包括IL-6、IL-8、IL-17、

IL-23、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等, 而抗炎细胞因子主要作用是抑制炎症因子, 参与机体的自身防御, 促进组织修复, 主要包括IL-4、IL-10和IL-13等, 促炎细胞因子和抗炎细胞因子的平衡决定了炎症的转归和结局。

1. 干扰素 (IFN): IFN- γ 是机会性真菌感染中研究最多的细胞因子之一, 在机体感染PC时, IFN- γ 主要在肺组织中产生, 并在细胞免疫中发挥一定作用。早在1999年, Downing等^[35]研究发现, 在鼠PCP发病过程中, IFN- γ 能通过刺激AMs产生活性氮中间体 (reactive nitrogen intermediate, RNI) 参与L-精氨酸依赖性细胞杀伤通路杀伤PC。Meissner等^[36]研究则显示, 在免疫功能正常的小鼠体内, IFN- γ 并未发挥清除PC的作用, 体外补充IFN- γ 后可激发机体的非特异性免疫反应来抵抗PC感染, CD4⁺ T细胞免疫功能正常的小鼠在感染PC后, 即使PC完全清除, 在IFN-I型信号转导通路缺失时也会导致肺慢性炎症和纤维化, IFN-I型能抑制IFN- γ 的过度反应, 防止肺损伤和慢性炎症。

2. 肿瘤坏死因子 (TNF): TNF- α 主要由AMs分泌, 在PCP感染过程中具有多方面作用。Kaur等^[37]临床回顾性研究发现, 英夫利昔单抗 (TNF- α 抑制剂) 联合或不联合免疫抑制药物治疗的患者发生PCP的风险增高, 病死率也显著增加, 提示TNF- α 可能参与PCP的发病过程。此外, 除了巨噬细胞来源的TNF以外, Opata等^[38]研究还发现, B细胞来源的TNF在控制和清除PC中也具有重要作用, 该研究利用RAG1敲除的小鼠, 在缺乏B细胞来源的TNF条件下, 将CD4⁺ T细胞转移到小鼠体内发现小鼠无法清除PC, 该研究发现B细胞来源的TNF能通过促进CD4⁺ T细胞的增殖和活化, 进而影响CD4⁺ T细胞对PC的清除。此外, TNF还能招募中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞, 促进PC的清除, 但中性粒细胞也会通过释放蛋白酶、氧化剂和阳离子蛋白介导肺损伤; 另外, 在PCP发病过程中, TNF可引起其他细胞因子和趋化因子的产生, 尤其是来自上皮细胞的IL-8和来自淋巴细胞的IFN- γ , 这些细胞因子和趋化因子一方面可进一步促进炎症细胞的激活和募集, 另一方面也可能对宿主造成一定程度的损伤^[39]。

3. 白细胞介素 (IL) 家族: IL家族作为一类细胞因子, 在PCP的发病过程中也具有重要作用。近期Li等^[40]在小鼠PCP模型中研究显示, 在小鼠感

染PC 3周内, 与野生小鼠相比, IL-9基因敲除小鼠肺内PC含量较少, 肺泡灌洗液中IL-17和IL-23含量增高, 同时, IL-9缺失促进了Th17向幼稚CD4⁺ T细胞分化, 尽管野生小鼠与IL-9基因敲除小鼠最后的清除率相似, 但IL-9缺失可降低肺内PC含量, 促进感染早期肺内Th17细胞的应答。虽然IL-17家族可能在控制PC感染中发挥作用, 但Ripamonti等^[41]研究显示, 免疫功能正常的小鼠在感染PC后, 肺内IL-17增加, 但IL-17A并非清除PC所必需的。Ruan等^[42]研究显示, IL-7能促进淋巴细胞增殖、活化并向感染部位募集, 小鼠感染PC时, 体内能够产生IL-7, 在CD4⁺ T细胞耗竭的小鼠中, 补充人重组IL-7 (recombinant interleukin-7, rIL-7) 可显著增强机体对PC的清除能力, rhIL-7能优先作用于中央型记忆CD8⁺ T淋巴细胞, 通过增强CD8⁺ T细胞的募集、降低肺T淋巴细胞的凋亡而有效治疗CD4⁺ T细胞耗竭小鼠引起的PCP。IL-6和IL-8是重要的促炎细胞因子, IL-6能促进B细胞和CD4⁺ T细胞的增殖和活化, 而IL-8是中性粒细胞及T淋巴细胞的主要趋化因子。IL-10作为抗炎细胞因子, 对维持免疫系统的平衡具有重要的调节作用。临床研究显示, 在AIDS合并PCP患者^[43]中, 血浆IL-8水平和IL-6/IL-10有助于早期疾病病情评估和预后的判定, 在非AIDS合并PCP患者^[44]中, 存在肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中促炎细胞因子和抗炎细胞因子的不平衡, BALF中IL-8水平和IL-8/IL-10可能对评估PCP严重程度和评判患者预后有一定预测价值。

4. 趋化因子: 趋化因子能趋化细胞的迁移, 在PCP发病过程中, 其潜在的作用已在多项研究中得到验证, 动物实验显示, 免疫功能抑制的小鼠在感染PC后体内Ccr5和Cxcr3配体显著增高, 而免疫功能正常的小鼠感染PC急性期, 其体内趋化因子配体 (尤其是Ccr2和Ccr5) 显著增高, 尽管多项研究表明趋化因子可能在PC感染的先天免疫应答中发挥重要作用, 但迄今为止, 研究均未发现检测到的单个趋化因子受体 (即Cxcr3、Cxcr2、Ccr2和Cx3cr1) 是PC感染所必需^[45]。

综上, 既往研究表明, 在PC感染过程中, 多种免疫机制共同参与对PC的控制, 一种免疫细胞或因子的缺失可能由其他免疫机制来代偿, 免疫介导的炎症反应参与PCP的病理、生理过程, 宿主对PC免疫反应的复杂机制尚需要进一步的探究。

参 考 文 献

- [1] Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, et al. A higher-level phylogenetic classification of the *fungi*[J]. Mycol Res,2007,111(Pt 5):509-547.
- [2] Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, et al. Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia[J]. J Clin Invest,1999,104(9):1307-1317.
- [3] Patin EC, Thompson A, Orr SJ. Pattern recognition receptors in fungal immunity[J]. Semin Cell Dev Biol,2019,5(89):24-33.
- [4] Hoving JC. *Pneumocystis* and interactions with host immune receptors[J]. PLoS Pathog,2018,14(2):e1006807.
- [5] Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, et al. Dectin-2 is a C-type lectin receptor that recognizes *Pneumocystis* and participates in innate immune responses[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2018,58(2):232-240.
- [6] Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, et al. The interaction of *Pneumocystis* with the C-type lectin receptor muncle exerts a significant role in host defense against infection[J]. J Immunol,2017,198(9):3515-3525.
- [7] Bhagwat SP, Gigliotti F, Wang J, et al. Intrinsic programming of alveolar macrophages for protective antifungal innate immunity against *Pneumocystis* infection[J]. Front Immunol,2018,9:2131.
- [8] Deckman JM, Kurkjian CJ, McGillis JP, et al. *Pneumocystis* infection alters the activation state of pulmonary macrophages[J]. Immunobiology,2017,222(2):188-197.
- [9] Nandakumar V, Hebrink D, Jenson P, et al. Differential macrophage polarization from *Pneumocystis* in immunocompetent and immunosuppressed hosts: potential adjunctive therapy during pneumonia[J]. Infect Immun,2017,85(3):e916-e939.
- [10] Zhang ZQ, Wang J, Hoy Z, et al. Neither classical nor alternative macrophage activation is required for *Pneumocystis* clearance during immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. Infect Immun,2015,83(12):4594-4603.
- [11] Pop SM, Kolls JK, Steele C. *Pneumocystis*: immune recognition and evasion[J]. Int J Biochem Cell Biol,2006,38(1):17-22.
- [12] Azoulay E, Parrot A, Flahault A, et al. AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia in the era of adjunctive steroids: implication of BAL neutrophilia[J]. Am J Respir Crit Care Med,1999,160(2):493-499.
- [13] Bang D, Emborg J, Elkjaer J, et al. Independent risk of mechanical ventilation for AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with bronchoalveolar lavage neutrophilia[J]. Respir Med,2001,95(8):661-665.
- [14] Lee JY, Park HJ, Kim YK, et al. Cellular profiles of bronchoalveolar lavage fluid and their prognostic significance for non-HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. J Clin Microbiol,2015,53(4):1310-1316.
- [15] Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in patients with non-HIV *Pneumocystis* pneumonia[J]. Intern Med,2014,53(11):1113-1117.
- [16] Swain SD, Wright TW, Degel PM, et al. Neither neutrophils nor reactive oxygen species contribute to tissue damage during *Pneumocystis* pneumonia in mice[J]. Infect Immun,2004,72(10):5722-5732.
- [17] Swain SD, Meissner NN, Siemsen DW, et al. *Pneumocystis* elicits a STAT6-dependent, strain-specific innate immune response and airway hyperresponsiveness[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2012,46(3):290-298.
- [18] Baharom F, Rankin G, Blomberg A, et al. Human lung mononuclear phagocytes in health and disease[J]. Front Immunol,2017,8(1):499.
- [19] Carmona EM, Kottom TJ, Hebrink DM, et al. Glycosphingolipids mediate *Pneumocystis* cell wall beta-glucan activation of the IL-23/IL-17 axis in human dendritic cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2012,47(1):50-59.
- [20] Sassi M, Kutty G, Ferreyra GA, et al. The major surface glycoprotein of *Pneumocystis murina* does not activate dendritic cells[J]. J Infect Dis,2018,218(10):1631-1640.
- [21] Evans HM, Bryant GL, Garvy BA. The life cycle stages of *Pneumocystis murina* have opposing effects on the immune response to this opportunistic fungal pathogen[J]. Infect Immun,2016,84(11):3195-3205.
- [22] Evans HM, Simpson A, Shen S, et al. The trophic life cycle stage of the opportunistic fungal pathogen *Pneumocystis murina* hinders the ability of dendritic cells to stimulate CD4(+) T cell responses[J]. Infect Immun,2017,85(10):e317-e396.
- [23] Phair J, Munoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group[J]. N Engl J Med,1990,322(3):161-165.
- [24] Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, et al. Management and outcome patterns for adult *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states[J]. Chest,2000,118(3):704-711.
- [25] Guo F, Chen Y, Yang SL, et al. *Pneumocystis* pneumonia in HIV-infected and immunocompromised non-HIV infected patients: a retrospective study of two centers in China[J]. PLoS One,2014,9(7):e101943.
- [26] Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, et al. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review[J]. Transpl Infect Dis,2017,19(2):e12651.
- [27] Ling C, Qian S, Wang Q, et al. *Pneumocystis* pneumonia in non-HIV children: a 10-year retrospective study[J]. Clin Respir J,2018,12(1):16-22.
- [28] Kling HM, Norris KA. Vaccine-induced immunogenicity and protection against *Pneumocystis* pneumonia in a nonhuman primate model of HIV and *Pneumocystis* coinfection[J]. J Infect Dis,2016,213(10):1586-1595.
- [29] Hoving JC, Kolls JK. New advances in understanding the host immune response to *Pneumocystis*[J]. Curr Opin Microbiol,2017,40:65-71.
- [30] Eddens T, Campfield BT, Serody K, et al. A novel CD4(+) T cell-dependent murine model of *Pneumocystis*-driven asthma-like pathology[J]. Am J Respir Crit Care Med,2016,194(7):807-820.
- [31] Eddens T, Elsegeiny W, Garcia-Hernandez ML, et al. *Pneumocystis*-driven inducible bronchus-associated lymphoid tissue formation requires Th2 and Th17 immunity[J]. Cell Rep,2017,18(13):3078-3090.
- [32] Ruan S, Cai Y, Ramsay AJ, et al. B cell and antibody responses in mice induced by a putative cell surface peptidase of *Pneumocystis murina* protect against experimental infection[J]. Vaccine,2017,35(4):672-679.
- [33] Opat MM, Hollifield ML, Lund FE, et al. B lymphocytes are required during the early priming of CD4⁺ T cells for clearance of

- Pneumocystis* infection in mice[J]. J Immunol,2015,195(2):611-620.
- [34] Rong HM, Li T, Zhang C, et al. IL-10-producing B cells regulate Th1/Th17-cell immune responses in *Pneumocystis* pneumonia[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2019,316(1):L291-L301.
- [35] Downing JF, Kachel DL, Pasula R, et al. Gamma interferon stimulates rat alveolar macrophages to kill *Pneumocystis carinii* by L-arginine- and tumor necrosis factor-dependent mechanisms[J]. Infect Immun,1999,67(3):1347-1352.
- [36] Meissner N, Swain S, McInerney K, et al. Type- I IFN signaling suppresses an excessive IFN-gamma response and thus prevents lung damage and chronic inflammation during *Pneumocystis* (PC) clearance in CD4 T cell-competent mice[J]. Am J Pathol,2010,176(6):2806-2818.
- [37] Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases[J]. Dig Dis Sci,2007,52(6):1481-1484.
- [38] Opata MM, Ye Z, Hollifield M, et al. B cell production of tumor necrosis factor in response to *Pneumocystis murina* infection in mice[J]. Infect Immun,2013,81(11):4252-4260.
- [39] Thomas CJ, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis* pneumonia[J]. Nat Rev Microbiol,2007,5(4):298-308.
- [40] Li T, Rong HM, Zhang C, et al. IL-9 deficiency promotes pulmonary Th17 response in murine model of *Pneumocystis* infection[J]. Front Immunol,2018,9:1118.
- [41] Ripamonti C, Bishop LR, Kovacs JA. Pulmonary interleukin-17-positive lymphocytes increase during *Pneumocystis murina* infection but are not required for clearance of *Pneumocystis*[J]. Infect Immun,2017,85(7):e416-e434.
- [42] Ruan S, Samuelson DR, Assouline B, et al. Treatment with interleukin-7 restores host defense against *Pneumocystis* in CD4⁺ T-lymphocyte-depleted mice[J]. Infect Immun,2016,84(1):108-119.
- [43] Sun J, Su J, Xie Y, et al. Plasma IL-6/IL-10 ratio and IL-8, LDH, and HBDH level predict the severity and the risk of death in AIDS patients with *Pneumocystis* pneumonia[J]. J Immunol Res,2016,2016:1583951.
- [44] Chou CW, Lin FC, Tsai HC, et al. The importance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. Med Mycol,2013,51(7):704-712.
- [45] Bishop LR, Lionakis MS, Sassi M, et al. Characterization of chemokine and chemokine receptor expression during *Pneumocystis* infection in healthy and immunodeficient mice[J]. Microbes Infect,2015,17(9):638-650.

(收稿日期: 2019-12-20)

(本文编辑: 孙荣华)

杜春静, 朱鏐雯, 刘景院, 等. 宿主对肺孢子菌免疫反应研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(6):447-452.