

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.02.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220927.1232.012.html\(2022-09-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220927.1232.012.html(2022-09-28))

免疫治疗时代下肺结核对肺癌发生、发展及治疗策略的影响*

李 燕¹,倪婷婷²综述,唐 菲²,张 瑜^{2,3△} 审校

(1. 遵义医科大学第一临床学院,贵州遵义 563000;2. 贵州省人民医院肿瘤科,贵阳 550002;

3. 国家卫生健康委肺脏免疫性疾病诊治重点实验室,贵阳 550002)

[摘要] 中国是结核病高负担国家,结核病患者人数居全球第 2 位,肺癌是全球死亡率最高的癌症,也是中国癌症致死的首位原因。肺结核患者的肺癌发病率明显增加,而合并肺结核的肺癌患者的死亡率也有所上升,在高发病率及高死亡率的疾病负担下,肺结核与肺癌发生发展的机制是亟待解决的重点与难点。近年来,免疫治疗的应用使得肺癌的治疗取得了巨大进步,而免疫微环境的改变可能是肺结核和肺癌之间相互作用的重要联系,因此,该文将从肺结核与肺癌的相互作用关系及合并肺结核的肺癌患者治疗策略的研究进展方面探讨免疫治疗时代下肺结核对肺癌发生、发展及治疗策略的影响。

[关键词] 肺癌;肺结核;免疫微环境;免疫治疗;综合治疗

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)02-0288-06

Effect of pulmonary tuberculosis on occurrence, development and treatment strategies of lung cancer in immunotherapy era*

LI Yan¹, NI Tingting², TANG Fei², ZHANG Yu^{2,3△}

(1. First Clinical College, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China;

2. Department of Oncology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China;

3. National Health Commission Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Pulmonary Immune-Related Diseases, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] China is a country with a high burden of tuberculosis, and the number of tuberculosis patients ranks the second in the world. Lung cancer is the cancer with the highest mortality rate in the world and the leading cause of cancer-related death in China. The incidence of lung cancer in the patients with tuberculosis has been significantly increased, while the mortality rate of lung cancer patients with complicating tuberculosis is also increased, under the disease burden of high morbidity and high mortality, the mechanism of the occurrence and development of pulmonary tuberculosis and lung cancer is the key and difficult point to be solved urgently. In recent years, the treatment of lung cancer has made great progress due to the application of immunotherapy, while changes in the immune microenvironment may be an important link in the interaction between tuberculosis and lung cancer. Therefore, this review intends to explore the impact of pulmonary tuberculosis on the occurrence, development and treatment strategies of lung cancer in the era of immunotherapy, from the perspective of the interaction between tuberculosis and lung cancer and the research progress of treatment strategies for lung cancer patients with tuberculosis.

[Key words] lung cancer; tuberculosis; immune microenvironment; immunotherapy; comprehensive therapy

结核病是全球单一感染源致死的头号原因,世界卫生组织《全球结核病报告》显示,2020 年全球新发结核病患者 987 万,而中国是全球 30 个结核病高负担国家之一,结核病患者人数居全球第 2 位^[1]。近年来免疫治疗的应用使得肺癌的治疗取得了巨大进步,但

肺癌仍是全球死亡率最高的癌症,2020 年中国肺癌死亡人数近 71.5 万,占全部癌症死亡率的 23.8%^[2]。结核病可以发生在人体的多个部位,其中 80% 发生在肺部,而肺结核患者的肺癌发病率是非肺结核人群的 2~4 倍^[3-4],合并肺结核的肺癌患者的死亡率是单纯

* 基金项目:贵州省高层次人才基金项目(GZSYQCC[2016]003);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwlkj2020-1-032,gzwlkj2022-028);连云港市惠兰公益基金(HL-HS2020-33);贵州省人民医院青年基金项目(GZSYQN[2021]03);科创-齐鲁肿瘤疾病研究基金项目(KC2021-JX-0186-131)。 作者简介:李燕(1995-),在读硕士,主要从事肺癌精准治疗研究。 △ 通信作者,E-mail:skyline_zyu@163.com。

肺癌患者 2.36 倍^[5]。在高发病率及高死亡率的疾病负担下,深入探索肺结核与肺癌发生发展的机制是亟待解决的重点与难点。肺结核和肺癌都涉及免疫逃避策略的过程,这些免疫破坏机制促进了肺结核和肺癌的发展,本文对免疫治疗时代下肺结核与肺癌的相互作用机制及治疗策略进展进行综述,以期对合并肺结核的肺癌患者寻找有效干预靶点提供有价值的参考。

1 肺结核是肺癌发生的危险因素

1.1 结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的慢性感染及组织修复促进肺癌的发生

肺结核是由 MTB 引起的一种慢性感染性疾病,这种长时间的炎性反应及其伴随的肺组织广泛重塑可能是肺癌发生的原因之一^[6-8]。有研究显示,慢性 MTB 感染会诱导细胞发育不良和鳞状细胞癌,且这种诱导是肺组织特异性的,提示肺结核与肺肿瘤发生之间存在因果关系^[9]。一方面,MTB 可直接诱导被认为具有促癌作用的炎性介质的释放,例如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-1、IL-2、IL-12 等^[10-14]。另一方面,活化的巨噬细胞、白细胞会募集到 MTB 感染部位并产生大量活性氮和氧、组织破坏性蛋白酶、前列腺素、细胞因子等,引发严重的炎性反应,导致组织损伤和基因组改变,最终导致肿瘤的发生^[15]。此外,MTB 感染在导致肺组织损伤的同时会激活组织修复机制以控制病原体,在组织修复过程中,结核肉芽肿附近会出现不同程度的肺纤维化及瘢痕。研究发现,肺癌可以从结核瘢痕(瘢痕癌)发展而来,结核腔的上皮可发生化生并在旧的结核病灶中向恶性病变发展^[6,16]。总体说来,长期感染 MTB 的肺组织经历了多个炎症和组织损伤/修复过程,这为肿瘤发生创造了有利的环境并增加了肺癌发展的风险。

1.2 MTB 感染后免疫微环境的改变可能促进肺癌发生和发展

MTB 可在宿主体内长期存活,这期间会激活多种免疫活性细胞,免疫细胞的改变可能会促使免疫微环境发生恶性转化^[17],有研究认为,肺结核患者肺癌发病率的增加可能与 MTB 感染后免疫细胞介导的免疫抑制状态密切相关^[18]。

巨噬细胞是 MTB 的首选宿主,受 MTB 感染的巨噬细胞不仅可通过氧化应激产物诱导其附近的肺组织 DNA 损伤,还产生上皮调节蛋白等生长因子刺激正常上皮细胞和基质细胞的增殖,导致鳞状化生和肿瘤发生^[9]。有研究显示,在与 MTB 感染的人单核细胞共培养后,人肺腺癌细胞的侵袭性明显增强并出现上皮间质转化特征。此外,巨噬细胞产生的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-6、IL-10 和 TNF- α 等促炎细胞因子可直接作用于上皮细胞,诱导肿瘤的发生并促进肿瘤持续生长^[19-22]。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages,

TAMs) 是肿瘤微环境中浸润的主要免疫细胞之一,通常分为 M1 及 M2 型,其中 M1 型 TAMs 与肿瘤的良好预后相关,而高度 M2 型 TAMs 的浸润与肿瘤进展、侵袭、转移和对肿瘤治疗的抗性密切相关。在肺结核的早期,巨噬细胞可通过上调 M1 表型以增强吞噬作用、增加促炎细胞因子分泌水平以清除 MTB,然而,随着感染引起的炎症增加,M2 型 TAMs 在肺结核晚期中逐渐占优势^[23]。据报道,M2 型 TAMs 促进调节性 T 细胞 (Tregs) 募集到肿瘤微环境中,且 M2 型 TAMs 表达更多的程序性死亡配体 1 (Programmed death ligand 1, PD-L1) 和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4),从而削弱了 T 淋巴细胞消除癌细胞的能力。此外,M2 型 TAMs 可促进 IL-10、TGF- β 等分子的表达,这些分子在抑制细胞凋亡、促进肿瘤细胞增殖及血管生成中发挥作用,直接影响肿瘤进展。因此,肺结核中 M2 型 TAMs 表达的上调可能是导致肺肿瘤形成的原因之一^[24-27]。

T 细胞活化是抗肿瘤免疫的关键因素,当 CD4⁺ T 细胞减少时,机体免疫监视功能降低,免疫逃逸增加,从而促进肿瘤的形成^[18,28]。与其他肺部感染相比,MTB 感染后 T 细胞反应延迟,主要表现为 CD4⁺ T 细胞缺乏。meta 分析表明,与健康受试者相比,肺结核患者体内 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比率明显降低,尤其是新诊断病例^[29]。此外,肺结核患者的 T 细胞信号转导蛋白 CD3 ζ 和 NF- κ B 的表达降低、组成型信号传导及转录激活蛋白 3 磷酸化激活,这可能是这类患者发生 T 细胞功能障碍从而逃避免疫反应的原因之一,在肿瘤患者中同样观察到了相似的变化,这种共通的免疫抑制机制可能与结核病促进肿瘤的发生、发展有关^[30-32]。

程序性死亡受体 (programmed death receptor, PD)-1 和 PD-L1 信号通路激活可导致 T 细胞的功能受损及免疫抑制性肿瘤微环境的形成,阻断该信号通路可恢复 T 细胞功能、逆转肿瘤免疫微环境并增强内源性抗肿瘤免疫作用^[33-34]。活动性 MTB 感染患者的 CD4⁺ T 细胞上的 PD-1 表达同样增加,且患者接受肺结核治疗的有效性与效应 T 细胞上 PD-1 表达减少相关^[35-36]。近期研究发现,肿瘤抗原和 MTB 抗原共同刺激可使小鼠 T 细胞上 PD-1 及 PD-L1 的表达均增加,且 MTB 感染小鼠的肺转移数量及体积较未感染小鼠明显增加,但在 PD-1 敲除小鼠中并未观察到这种差异,提示 MTB 可能通过 PD-1/PD-L1 信号通路抑制免疫反应并促进肺癌转移,可见,PD-1/PD-L1 免疫调节通路可能成为未来研究肺结核和肺癌相互作用关系的重要靶点^[37]。

2 肺癌所致免疫抑制增加 MTB 的感染或诱导潜伏感染再激活

2.1 肿瘤本身引起免疫功能低下促进肺结核发生

多项 meta 分析显示,与普通人群相比,癌症患者患肺结核的风险明显增加,肺癌患者患肺结核的风险比一般人群增加约 6 倍^[38]。肿瘤患者通常长期处于免疫抑制状态,肿瘤对免疫系统的损坏可能是多方面的,例如树突状细胞(Dendritic cell, DC)通过分泌细胞因子和激活淋巴细胞来启动适应性免疫反应发挥抗肿瘤作用,而在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者外周血和淋巴结中 DC 的数量和功能都会降低。此外,在 NSCLC 中发现的骨髓抑制细胞可浸润肿瘤引流淋巴结并抑制初始 T 细胞的启动,这使患者具有更高的感染风险^[39]。另一方面,由于能量代谢异常、抗肿瘤治疗致胃肠道毒性反应、营养摄入受限、胃肠道吸收功能障碍、感染、心理精神因素等原因,肿瘤患者常常呈现营养不良状态^[40],而营养状况决定了免疫系统的细胞和分子成分的产生和功能,这些成分负责人体对包括肺结核在内的各种传染病的抵抗力。研究证实,患者针对 MTB 感染的免疫反应会因营养不良明显下降^[41]。

2.2 细胞毒性化疗所致免疫抑制促进肺结核发生

已有研究证实抗肿瘤治疗是肿瘤患者发生活动性肺结核的独立危险因素^[38,42]。针对肺癌的抗肿瘤治疗,尤其是化疗常常导致免疫抑制,使患者更容易受到机会性病原体的感染。化疗药物可明显杀伤先天性免疫和适应性免疫中重要的免疫细胞,包括 NK 细胞、吞噬细胞、T 细胞及 B 细胞等,如氟尿嘧啶可明显抑制抗感染的关键细胞——中性粒细胞的迁移,导致感染 MTB 的风险增加^[39]。一项回顾性研究显示,影像学上陈旧性肺结核与抗肿瘤化疗是肿瘤患者发生肺结核的重要危险因素,且二者似乎对活动性肺结核的发展具有协同作用,该研究中,合并活动性肺结核的癌症患者在影像学上观察到陈旧性肺结核的比例高达 90.9%,而在未合并活动性肺结核者中这一比例仅为 16.5%。因此实体器官恶性肿瘤患者活动性肺结核的发展更有可能归因于 MTB 地再激活而不是再感染^[42]。

2.3 免疫治疗后机体免疫功能改变促进肺结核发生

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)是晚期 NSCLC 的突破性疗法,在选定的亚组中具有提高总体生存率的巨大潜力,其基本原理是使调节性免疫途径受控地下调,启动和激活细胞毒性 T 细胞,从而导致免疫介导的癌细胞识别和破坏^[43]。如前所述,活动性肺结核患者中 CD4⁺ T 细胞上的 PD-1 表达增加,理论上来说,使用 ICI 阻断 PD-1/PD-L1 对抗 T 细胞耗竭,增加 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞活性将同样有助于通过调节免疫反应治疗肺结核,然而,在 MTB 感染中,PD-1/PD-L1 通路的作用是有争议的。体外实验显示,阻断 CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞上的 PD-1/PD-L1 通路增强了它们对 MTB 的吞噬作用和细胞内杀伤作用,表明该通路在 MTB 感染中具有

负调节作用^[36]。然而,体内实验显示,在慢性 MTB 感染的情况下,阻断该通路不足以挽救效应 T 细胞的功能,缺乏 PD-1 的小鼠对肺结核的易感性和致死性均增加,这可能与肺部过度炎症和不受控制的细菌增殖有关。据报道,来源于 CD4⁺ T 细胞的 γ -干扰素(IFN- γ)负责脾脏中 80% 的细菌清除率,抑制 PD-1 可限制 CD4⁺ T 细胞产生的 IFN- γ ,加重 MTB 感染和早期宿主死亡率,这提示 CD4⁺ T 细胞中 PD-1 下游信号传导在小鼠 MTB 感染期间发挥保护作用^[44-46]。

在真实世界中,一系列病例报告描述了肿瘤患者在使用 PD-L1 阻断治疗后发生了活动性的肺结核^[47],近期一项回顾性分析显示,297 例接受 ICI 单药治疗的肺癌患者中有 5 例在治疗期间发展为活动性肺结核,目前其发生机制仍有待进一步探索,但现有数据显示,MTB 感染的症状和体征多数在使用 PD-L1 抑制剂后 6 个月内出现,考虑为潜伏性肺结核感染再激活的可能性大^[48]。与之相反,一项来自韩国的观察性研究显示,在接受 ICI 治疗的 5 037 例肿瘤患者中有 0.4% 的患者在治疗开始后的中位时间 2.2 个月时被诊断出患结核病,并且 80% 为肺结核,但在调整了潜在的混杂因素后,ICI 治疗与结核病风险增加没有明显相关性,该研究认为,ICI 治疗所致高结核病发病率可能是由于潜在的恶性肿瘤导致而不是暴露于 ICI,此外,使用免疫抑制药物(如皮质类固醇)来管理 ICI 给药后的免疫相关不良事件(Immune-related adverse events, irAE)也可能导致该患者群体发生结核病^[49]。另一项队列研究针对接受一线化疗的晚期 NSCLC 患者,其结果同样显示加用 ICI 并没有额外增加患肺结核的风险^[50]。需要进一步的前瞻性研究来确定接受 ICI 治疗对肺癌患者肺结核发展的影响。

3 抗肿瘤治疗与抗结核治疗的安全性及有效性

3.1 细胞毒性化疗联合抗结核治疗的安全性和有效性

抗结核药物如异烟肼和利福平,可导致白细胞和血小板下降,并损害肝功能,而这也是抗肿瘤化疗可能导致的常见不良反应。韩国的一项研究发现,合并肺结核的肿瘤患者同时进行抗结核和抗肿瘤化疗时,在临床反应、影像学改变及毒副作用方面与普通肺结核患者均没有区别,提示细胞毒性化疗并不是治疗肺结核的障碍^[51]。近期的两项研究显示,加用抗结核治疗并不会改变肺癌患者对抗肿瘤治疗的反应率、中位生存时间及副作用,提示在患有活动性肺结核的肺癌患者中,同时进行抗癌和抗结核治疗是安全且有效的。但目前几乎没有研究可明确抗结核治疗与化疗的最佳开始时间。据报道,抗结核治疗 2~4 周后痰菌转阴,这似乎是开始化疗的合适时间,也有研究显示化疗与抗结核治疗同步进行是安全可行的,但仍需要进一步的研究验证^[52-53]。值得指出的是,上述研究

均是针对活动性肺结核而不是潜伏性肺结核的肺癌患者,而我国作为结核病高负担国家,潜伏性肺结核的人群庞大,是否应对合并潜伏性肺结核的肺癌患者进行预防性抗结核治疗值得进一步研究,但可以明确的是,在抗肿瘤治疗前对高危患者常规进行肺结核筛查是必要的。

3.2 免疫治疗联合抗结核治疗的安全性和有效性

由于担心 ICI 可能导致宿主免疫失衡并发生 irAE,肺结核患者常常被排除在 ICI 临床试验之外。近期一项来自中国的队列研究中纳入了 45 例、21 例和 32 例分别被诊断为活动性、潜伏性和陈旧性肺结核的肿瘤患者(其中 NSCLC 占总人数的 79.4%),3 组患者接受抗 PD-L1 治疗的反应率、中位生存时间均无统计学差异。同时接受 ICI 和抗结核治疗的治疗相关不良事件的发生率为 73.3%,其中 13.3%为 3~5 级,未出现意外的毒性作用,其中仅 3 例患者出现肺结核复发^[54]。另一项回顾性研究中报道了 13 例肺结核患者接受免疫治疗的安全性,研究认为,免疫治疗对合并潜伏性肺结核的肺癌患者相对安全,未发现潜伏感染地再激活及活动性肺结核的进展,但其中 1 例活动性肺结核患者因严重 irAE 死亡^[55]。目前在肺癌免疫治疗期间治疗活动性肺结核的临床经验有限,尚无循证推荐,但建议在抗 PD-L1 治疗前进行结核筛查,在合并活动性肺结核的患者中应更加谨慎地监测 irAE。此外,另一个重要的临床问题是,在活动性肺结核的背景下,ICI 和抗结核治疗的顺序、间隔和时间仍有待进一步明确。

4 小 结

肺结核与肺癌共存的临床诊断和治疗是一项重大挑战,二者之间相互作用机制亟待更深入的研究。在肺癌治疗前,对高危人群如既往曾患结核病、长期处于免疫抑制状态的患者进行肺结核筛查是必要的;在肺癌治疗期间,应对高危人群进行重点监测,尤其是当患者出现无法用肿瘤解释的临床症状或影像学表现时,应早期进行肺结核的排查。此外,对于合并肺结核的肺癌患者,就现有的研究而言,抗肿瘤治疗联合抗结核治疗是相对安全的,但必须高度重视疾病的监测、治疗措施的相互影响及抗肿瘤治疗的毒副作用管理,尤其是免疫治疗等新治疗策略的应用时,应综合权衡治疗利弊,力争为患者提供最佳的精准治疗决策。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021[M]. Geneva: World Health Organization, 2021.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70

(1):7-30.

[3] HWANG S Y, KIM J Y, LEE H S, et al. Pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2022, 11(3):765.

[4] OH C M, ROH Y H, LIM D, et al. Pulmonary tuberculosis is associated with elevated risk of lung cancer in Korea: the nationwide cohort study[J]. J Cancer, 2020, 11(7):1899-1906.

[5] HEUVERS M E, AERTS J G, HEGMANS J P, et al. History of tuberculosis as an independent prognostic factor for lung cancer survival[J]. Lung Cancer, 2012, 76(3):452-456.

[6] DHEDA K, BOOTH H, HUGGETT J F, et al. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2005, 192(7):1201-1209.

[7] BUDISAN L, ZANOAGA O, BRAICU C, et al. Links between infections, lung cancer, and the immune system[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17):9394.

[8] ARDIES C M. Inflammation as cause for scar cancers of the lung[J]. Integr Cancer Ther, 2003, 2(3):238-246.

[9] NALBANDIAN A, YAN B S, PICHUGIN A, et al. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control[J]. Oncogene, 2009, 28(17):1928-1938.

[10] DALGLEISH A G, O'BYRNE K J. Chronic immune activation and inflammation in the pathogenesis of AIDS and cancer[J]. Adv Cancer Res, 2002, 84:231-276.

[11] AZAD N, ROJANASAKUL Y, VALLYATHAN V. Inflammation and lung cancer: roles of reactive oxygen/nitrogen species[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2008, 11(1):1-15.

[12] LIN W W, KARIN M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer[J]. J Clin Invest, 2007, 117(5):1175-1183.

[13] TAN Z, XUE H, SUN Y, et al. The role of tumor inflammatory microenvironment in lung cancer[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:688625.

[14] MOLINA-ROMERO C, ARRIETA O, HERNÁNDEZ-PANDO R. Tuberculosis and lung cancer[J]. Salud Publica Mex, 2019, 61(3):286-291.

[15] ZHAI W, WU F, ZHANG Y, et al. The immune escape mechanisms of mycobacterium tuberculosis

- [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2):340.
- [16] CUKIC V. The association between lung carcinoma and tuberculosis[J]. *Med Arch*, 2017, 71(3):212-214.
- [17] SHOLEYE A R, WILLIAMS A A, LOOTS D T, et al. Tuberculous granuloma: emerging insights from proteomics and metabolomics[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:804838.
- [18] ENGELS E A. Epidemiologic perspectives on immunosuppressed populations and the immunosurveillance and immunocontainment of cancer[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(12):3223-3232.
- [19] RAJU B, HOSHINO Y, BELITSKAYA-LÉVY I, et al. Gene expression profiles of bronchoalveolar cells in pulmonary TB[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2008, 88(1):39-51.
- [20] GUPTA P K, TRIPATHI D, KULKARNI S, et al. Mycobacterium tuberculosis H37Rv infected THP-1 cells induce epithelial mesenchymal transition (EMT) in lung adenocarcinoma epithelial cell line (A549) [J]. *Cell Immunol*, 2016, 300:33-40.
- [21] ELINAV E, NOWARSKI R, THAISS C A, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11):759-771.
- [22] CHEN Y, TAN W, WANG C. Tumor-associated macrophage-derived cytokines enhance cancer stem-like characteristics through epithelial-mesenchymal transition[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:3817-3826.
- [23] REDENTE E F, HIGGINS D M, DWYER-NIELD L D, et al. Differential polarization of alveolar macrophages and bone marrow-derived monocytes following chemically and pathogen-induced chronic lung inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(1):159-168.
- [24] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3):1670-1690.
- [25] COLUMBA-CABEZAS S, SERAFINI B, AMBROSINI E, et al. Induction of macrophage-derived chemokine/CCL22 expression in experimental autoimmune encephalomyelitis and cultured microglia: implications for disease regulation[J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 130(1/2):10-21.
- [26] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6995.
- [27] HUANG L, NAZAROVA E V, RUSSELL D G. Mycobacterium tuberculosis: bacterial fitness within the host macrophage[J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(2):210.
- [28] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6):883-899.
- [29] YIN Y, QIN J, DAI Y, et al. The CD4⁺/CD8⁺ ratio in pulmonary tuberculosis: systematic and meta-analysis article[J]. *Iran J Public Health*, 2015, 44(2):185-193.
- [30] ZEA A H, CULOTTA K S, ALI J, et al. Decreased expression of CD3zeta and nuclear transcription factor kappa B in patients with pulmonary tuberculosis: potential mechanisms and reversibility with treatment[J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(10):1385-1393.
- [31] MIZOGUCHI H, O'SHEA J J, LONGO D L, et al. Alterations in signal transduction molecules in T lymphocytes from tumor-bearing mice[J]. *Science*, 1992, 258(5089):1795-1798.
- [32] HARLING K, ADANKWAH E, GÜLER A, et al. Constitutive STAT3 phosphorylation and IL-6/IL-10 co-expression are associated with impaired T-cell function in tuberculosis patients[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(3):275-287.
- [33] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252-264.
- [34] LI Y, LI F, JIANG F, et al. A Mini-review for cancer immunotherapy: molecular understanding of PD-1/PD-L1 pathway & translational blockade of immune checkpoints[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7):1151.
- [35] SHEN L, SHI H, GAO Y, et al. The characteristic profiles of PD-1 and PD-L1 expressions and dynamic changes during treatment in active tuberculosis[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2016, 101:146-150.
- [36] SHEN L, GAO Y, LIU Y, et al. PD-1/PD-L pathway inhibits M. tb-specific CD4(+) T-cell functions and phagocytosis of macrophages in active tuberculosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38362.
- [37] CAO S, LI J, LU J, et al. Mycobacterium tuber-

- culosis antigens repress Th1 immune response suppression and promotes lung cancer metastasis through PD-1/PDL-1 signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):44.
- [38] CHENG M P, ABOU CHAKRA C N, YAN-SOUNI C P, et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(5): 635-644.
- [39] LEHRNBECHER T, KOEHL U, WITTEKI NDT B, et al. Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implication for immunotherapeutic strategies[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3):269-278.
- [40] NICOLINI A, FERRARI P, MASONI M C, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: a mini-review on pathogenesis and treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(8):807-817.
- [41] DAI G, PHALEN S, MCMURRAY D N. Nutritional modulation of host responses to mycobacteria[J]. *Front Biosci*, 1998, 3:e110-122.
- [42] KIM H R, HWANG S S, RO Y K, et al. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis[J]. *Respirology*, 2008, 13(3):413-419.
- [43] GRANT M J, HERBST R S, GOLDBERG S B. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(10):625-644.
- [44] BARBER D L, MAYER-BARBER K D, FENG C G, et al. CD4 T cells promote rather than control tuberculosis in the absence of PD-1-mediated inhibition[J]. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1598-1607.
- [45] TOUSIF S, SINGH Y, PRASAD D V, et al. T cells from Programmed Death-1 deficient mice respond poorly to Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e19864.
- [46] SAKAI S, KAUFFMAN K D, SALLIN M A, et al. CD4 T cell-derived IFN- γ plays a minimal role in control of pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(5):e1005667.
- [47] ANASTASOPOULOU A, ZIOGAS D C, SAMARKOS M, et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):239.
- [48] FUJITA K, YAMAMOTO Y, KANAI O, et al. Incidence of active tuberculosis in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(5):ofaa126.
- [49] BAE S, KIM Y J, KIM M J, et al. Risk of tuberculosis in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a nationwide observational study [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9):e002960.
- [50] KIM H W, KIM J S, LEE S H. Incidence of tuberculosis in advanced lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors—a nationwide population-based cohort study[J]. *Lung Cancer*, 2021, 158:107-114.
- [51] KIM D K, LEE S W, YOO C G, et al. Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy[J]. *Chest*, 2005, 128(4):2218-2222.
- [52] YE M F, SU S, HUANG Z H, et al. Efficacy and safety of concurrent anti-tuberculosis treatment and chemotherapy in lung cancer patients with co-existent tuberculosis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18):1143.
- [53] CHAI M, SHI Q. The effect of anti-cancer and anti-tuberculosis treatments in lung cancer patients with active tuberculosis: a retrospective analysis[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):1121.
- [54] SU S, YE M F, CAI X T, et al. Assessment of anti-PD-(L)1 for patients with coexisting malignant tumor and tuberculosis classified by active, latent, and obsolete stage[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1):322.
- [55] SHI J, LI J, WANG Q, et al. The safety and efficacy of immunotherapy with anti-programmed cell death 1 monoclonal antibody for lung cancer complicated with Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(10):3929-3942.