

· 临床论著 ·

血清IL-25与HIV合并机会性感染的相关性

陈婵 李孟英 谭可平 甘琼萍 陆晖 沈扬林 覃国琦

【摘要】 目的 探讨人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者血清IL-25水平与机会性感染的关系。**方法** 收集55例HIV感染者的临床资料,并应用ELISA法检测血清IL-25浓度,流式细胞术检测CD4⁺T细胞计数,分析两者与HIV感染者发生机会性感染的相关性。**结果** 55例患者中有44例(80.00%)发生机会性致病菌感染,其中26例(47.27%)发生口腔念珠菌感染。发生机会性感染组患者血清IL-25水平较未发生感染组高[(946.45 ± 1652.84) pg/ml vs (107.58 ± 167.33) pg/ml, $P < 0.01$], CD4⁺T细胞计数降低[(87.54 ± 110.60) cell/μl vs (298.60 ± 211.91) cell/μl, $P < 0.05$]。发生口腔念珠菌感染组较未发生感染组患者血清IL-25增高[(1247.78 ± 1877.48) pg/ml vs (358.09 ± 944.31) pg/ml, $P < 0.05$], CD4⁺T细胞计数降低[(48.56 ± 74.90) cell/μl vs (200.04 ± 182.79) cell/μl, $P < 0.05$]。相关性分析显示,IL-25浓度、CD4⁺T细胞计数分别与发生机会性感染、口腔白色念珠菌感染呈正相关、负相关($P < 0.01$)。**结论** IL-25可能参与HIV感染者发生机会性感染后的免疫反应,高IL-25水平可能与HIV感染者易患机会性感染、口腔念珠菌感染有关。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 白细胞介素-25; 机会性感染; 口腔白色念珠菌

Relationships between serum concentration of interleukin-25 and opportunistic infections in patients with HIV infection CHEN Chan, LI Meng-ying, TAN Ke-ping, GAN Qiong-ping, LU Hui, SHEN Yang-lin, QIN Guo-qi. The 303 Hospital of People's Liberation Army, Nanning 530021, China
Corresponding author: LI Meng-ying, Email: limengying230@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationships of serum concentration of interleukin-25 (IL-25) and opportunistic infections of patients with HIV infection. **Methods** The serum samples and the clinical information of 55 cases with HIV infection were collected. The serum concentrations of IL-25 and CD4⁺T-cell count were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and flow cytometry, respectively. **Results** There were 44 cases (80.00%) suffering with opportunistic infections among 55 cases and 26 cases (47.27%) were infected with oral *candidiasis*. Higher serum level of IL-25 [(946.45 ± 1652.84) pg/ml vs (107.58 ± 167.33) pg/ml, $P < 0.01$] and lower CD4⁺T-cell count [(48.56 ± 74.90) cell/μl vs (200.04 ± 182.79) cell/μl, $P < 0.01$] were found in patients with opportunistic infections than the cases without opportunistic infections. The serum IL-25 was higher in cases with oral *candidiasis* than the others [(1247.78 ± 1877.48) pg/ml vs (358.09 ± 944.31) pg/ml, $P < 0.05$], while the CD4⁺T-cell count was significantly lower in patients with oral *candidiasis* than that in patients without *candidiasis* [(48.56 ± 74.90) cell/μl vs (200.04 ± 182.79) cell/μl, $P < 0.01$]. Serum IL-25 and CD4⁺T-cell count were positive and negative correlated with opportunistic infection and oral *candidiasis*, respectively. **Conclusions** IL-25 may play a role in the immunologic mechanism of HIV patients with opportunistic infections. Higher serum IL-25 is probably related to high susceptibility of opportunistic infection and oral *candidiasis*.

【Key words】 Human immunodeficiency virus (HIV); Interleukin-25 (IL-25); Opportunistic infections; Oral *candidiasis*

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染已经成为严重的社会和公共卫生问题之一,截止2009年底我国艾滋病病毒感染者和艾滋病患者(HIV/AIDS)约74万^[1]。同期,广西省累计发现HIV/AIDS共51 877例,居全国第二位^[2]。由于HIV感染后主要攻击CD4⁺T细胞而导致免疫缺陷,因此,针对HIV感染者的免疫机制变化进行研究是热点问题之一。

Th17是一个CD4⁺T细胞的新亚群,以其分泌白细胞介素17(interleukin-17, IL-17)而得名。其家族成员包括IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(亦命名为IL-25)和IL-17F^[3]。IL-17家族中各成员之间尽管结构相似,但其生物学活性仅部分重叠而又各自不同。其中IL-17E即IL-25,又称为分泌因子20(SF20),其与IL-17同源性最小,且生物学活性显著不同于IL-17家族中的其他成员。已经有研究表明IL-25与肺部感染、哮喘、肠道炎症和自身免疫性疾病等关系密切^[4],但IL-25在HIV感染后免疫机制中的变化研究少见,本文拟通过临床研究探讨血清IL-25水平与HIV合并机会性感染的关系,现报道如下。

资料和方法

一、研究对象

本研究收集2011年1月至2012年4月间于本科室住院的HIV感染者的临床资料及血清样本共55例,其中男性49例,女性6例,男:女为8.17:1,平均年龄(44.47 ± 14.62)岁。病例诊断标准参考我国的《艾滋病防治指南》^[5],均经广西区疾病预防控制中心艾滋病确认实验室经蛋白印迹法(Western blot)确诊。真菌感染以血培养、分泌物涂片和骨髓培养的阳性结果为诊断标准。结核分枝杆菌感染确诊以痰液检查发现抗酸杆菌阳性或病理检查发现典型干酪样坏死为依据,部分病例以典型肺部影像学改变且抗结核治疗有效为确诊。

二、方法和材料

55例HIV感染者血清收集于入院确诊时,分离血清后冻存于-80℃冰箱待测。CD4⁺T细胞计数由广西壮族自治区疾病预防控制中心用流式细胞术进行检测。IL-25试剂盒购自武汉华美生物公司,按试剂盒操作说明用ELISA法进行检测。

三、统计学处理

应用SPSS 18.0软件进行统计,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较选择两独立样本均数的 t 检验进行,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。相关分析采用Spearman法进行,以 $P < 0.05$ 为具有显著相关性。

结 果

一、机会性感染发病情况

55例HIV感染者中11例(20.00%)未发生机会性感染;44例(80.00%)患者发生机会性感染,其中32例(32/44, 72.72%)同时合并两种或以上机会性感染,仅12例(12/44, 27.28%)患者发生单一机会性感染。全部44例机会性感染患者中包括结核分枝杆菌感染23例(其中肺结核患者19例)淋巴结结核4例,结核性腹膜炎或多浆膜腔炎3例;马尔尼菲青霉菌感染12例,肺孢子菌肺炎12例,真菌感染27例(其中口腔念珠菌感染26例,真菌性脑膜炎1例),隐球菌性脑膜炎1例,弓形虫脑病1例。

二、血清IL-25、CD4⁺T细胞计数在HIV感染者中的变化

按是否发生机会性感染将55例HIV感染者分为两组,发生机会性感染患者的血清IL-25浓度比未发生感染者高($t' = 3.300, P < 0.01$),CD4⁺T细胞计数显著降低($t' = 3.196, P < 0.05$)。按是否发生结核分枝杆菌分组比较,两组患者IL-25、CD4⁺T细胞计数差异均无统计学意义。按是否发生口腔白色念珠菌感染分两组对比,26例发生口腔白色念珠菌感染患者的血清IL-25浓度比29例未发生真菌感染组显著增高($t' = 2.182, P < 0.05$),而CD4⁺T细胞计数则显著下降($t' = 4.096, P < 0.01$)。

表1 HIV感染者血清IL-25和CD4⁺T细胞计数比较($\bar{x} \pm s$)

类别	例数	IL-25 (pg/ml)	CD4 ⁺ T细胞计数 (cell/μl)
机会性感染			
无	11	107.58 ± 167.33	298.60 ± 211.91
有	44	946.45 ± 1652.84 ^a	87.54 ± 110.60 ^b
结核分枝杆菌			
无	32	524.90 ± 1096.94	169.42 ± 197.60
有	23	1131.74 ± 1927.24	95.21 ± 100.28
白色念珠菌			
无	29	358.09 ± 944.31	200.04 ± 182.79
有	26	1247.78 ± 1877.48 ^b	48.56 ± 74.90 ^a

注:因方差不齐,故取 t' 检验值,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

三、血清IL-25、CD4⁺T细胞计数与机会性感染发病的相关性

相关性分析表明,血清IL-25浓度与HIV感染者是否发生机会性感染、白色念珠菌感染均呈正相关($P < 0.01$);CD4⁺T细胞计数水平与是否发生机会性致病菌感染、白色念珠菌感染均呈负相关($P < 0.01$),即CD4⁺T水平越低,越易发生感染。

讨 论

目前HIV感染并不少见,其发病机制是由于HIV侵犯人体的免疫系统,包括CD4⁺T淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞等,主要表现为CD4⁺T淋巴细胞数量不断减少,最终导致人体细胞免疫功能缺陷,引起各种机会性感染和肿瘤的发生。检测CD4⁺T淋巴细胞计数的临床意义为:了解机会的免疫状态和病程进展、确定疾病的分期和治疗时机,判断治疗效果和HIV感染者的临床合并症。本组病例有44例患者发生机会性感染,其中32例同时合并两种以上的机会性致病菌感染,以结核分枝杆菌和白色念珠菌最为常见。CD4⁺T淋巴细胞计数在发生机会性感染组和发生白色念珠菌感染组均显著低于未发生感染组,且相关性分析提示CD4⁺T淋巴细胞计数与机会性感染、白色念珠菌感染是否发生均呈负相关,即CD4⁺T淋巴细胞计数越少,越易于发生感染。而对于是否发生结核分枝杆菌两组比较则无差异,提示CD4⁺T淋巴细胞数减少是AIDS患者易发生感染的重要原因,尤其是患者在细胞免疫缺陷以后更易发生白色念珠菌感染。受条件限制,本组病例中仅有12例患者进行了高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)治疗,其中3例返院复查CD4⁺T淋巴细胞计数,均较治疗前有所增加,因患者例数少,未列入统计。

初始CD4⁺T细胞接受抗原刺激后,在不同的条件下可分化成不同亚型的T细胞,Th1细胞通过分泌干扰素 γ (IFN- γ)等细胞因子介导细胞免疫,Th2细胞通过分泌IL-4等细胞因子并激活B细胞等介导体液免疫。Th1/Th2平衡失调将直接影响疾病进展。Th17是CD4⁺T淋巴细胞的新亚型,与Th1、Th2

均不相同,其主要效应因子是IL-17家族。其中,IL-25(IL-17E)由Th17分泌,但IL-25的来源却不仅是Th17细胞。Th2细胞是最早被认识到的IL-25的来源之一,被Fort等^[6]首先报道可由Th2细胞产生;其后有日本学者报道肥大细胞也是IL-25另一来源^[7],提示IL-25来源广泛。近年研究表明,IL-25可促进Th2型免疫应答发生,使效应细胞产生IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子^[8],而且还可以诱导多功能祖细胞促进Th2型免疫应答发生^[9]。在与疾病的相关性研究中发现,IL-25主要影响Th2类细胞因子的表达和活化信号通路,参与免疫疾病的发生发展,包括哮喘、多发性硬化、寄生虫感染等相关^[10]。因此,IL-25可促进Th2细胞免疫反应,但IL-25在HIV感染后Th1/Th2平衡的机制中扮演的角色目前尚未明确。

本研究发现,血清IL-25水平在HIV感染者发生机会性感染组较未发生机会性感染组的水平显著增高,而且与机会性感染的发生呈正相关。可能是由于HIV感染后Th2细胞免疫效应增加,IL-25的产生增加,而且IL-25又反过来促进Th2细胞免疫效应加强,最终导致Th1/Th2平衡失调有关。研究结果与HIV感染后主要表现为Th1辅助细胞细胞被Th2辅助细胞细胞代替、抗原递呈细胞功能受损、IL-2产生减少和对抗原反应活化能力丧失,使HIV/AIDS患者易发生各种感染的理论相符^[5]。

另一方面,Th1/Th2平衡失调会影响不同的机会致病菌易感性。对结核分枝杆菌而言,已有研究表明肺结核患者Th1细胞水平低于健康对照组,而重度肺结核患者Th1水平低于轻、中度患者的同时,还检测到Th2细胞水平高于轻、中度患者,认为Th2细胞水平增加可能降低宿主的细胞免疫功能,使疾病向重症方向进展^[11]。本研究结果虽然是否发生结核分枝杆菌感染两组患者的IL-25水平和CD4⁺T细胞计数差异无统计学意义,但观察其两组均数发现,发生结核感染组的IL-25更高,而CD4⁺T细胞计数更低,可能加大研究例数会得出统计学阳性结果。

同样,Th1/Th2平衡对白色念珠菌易感性也有重要影响。在小鼠实验中发现,当Th2细胞产物(IL-4、IL-10)增加,Th1产物(IFN- γ 、IL-12)

表2 血清IL-25和CD4⁺T细胞计数与是否发生机会性感染的相关性分析

类别	机会性感染		白色念珠菌感染	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-25 (pg/ml)	0.381	0.004	0.397	0.003
CD4 ⁺ T细胞计数 (cell/ μ l)	-0.428	0.004	-0.470	0.001

减少时,小鼠对白色念珠菌的易感性显著增高^[12];表达HIV的转基因小鼠CD4⁺ T细胞表型改变和功能受损的同时,观察到IL-12的减少和对白色念珠菌感染增加。因此,活化Th2可能使白色念珠菌的易感性增加。本研究发现,血清IL-25浓度在发生白色念珠菌感染组水平较高,而且相关性分析显示,其与感染发生呈正相关。可能是由于HIV感染后Th2细胞免疫效应增加和IL-25的产生增加这一类似于正反馈的作用导致了Th1/Th2失调,最终引起宿主对白色念珠菌的易感性增强。

因此,IL-25对HIV感染者是否发生机会性感染有重要影响,可能通过调节Th1/Th2平衡来影响宿主对机会致病菌的免疫反应。

参考文献

- 1 汪宁.中国艾滋病流行的一些新动向.中华流行病学杂志,2010,31(11):1205-1209.
- 2 梁健,邓鑫,张亚萍.广西艾滋病流行状况和防治对策探讨.广西医学,2011,33(1):107-109.
- 3 Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol,2009,9(8):556-567.
- 4 田晓静,金文涛. IL-25 与疾病关系的研究进展. 现代免疫学,2009,29(6):518-521.
- 5 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南. 中华传染病杂志,2006,26(2):133-143.
- 6 Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. Immunity,2001,15(6):985-995.
- 7 Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K, et al. Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation. Blood,2003,101(9):3594-3596.
- 8 Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. Immunol Rev,2008,226(1):172-190.
- 9 Saenz SA, Siracusa MC, Perrigoue JG, et al. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses. Nature,2010,464(7293):1362-1366.
- 10 王楷文,许化溪. IL-25与免疫相关疾病关系的研究进展. 国际免疫学杂志,2010,33(2):136-140.
- 11 谭耀驹,张言斌,冯蝶仪,等. 初治肺结核患者外周血Th1/Th2细胞的测定及临床意义. 中华结核和呼吸杂志,2004,27(6):385-389.
- 12 Mencacci A, Perruccio K, Bacci A, et al. Defective antifungal T-helper 1 (TH1) immunity in a murine model of allogeneic T-cell-depleted bone marrow transplantation and its restoration by treatment with TH2 cytokine antagonists. Blood,2001,97(5):1483-1490.

(收稿日期: 2013-01-25)

(本文编辑: 孙荣华)

陈婵,李孟英,谭可平,等.血清IL-25与HIV合并机会性感染的相关性[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(6):846-849.