

· 临床论著 ·

血清IL-17和IL-23与HIV/AIDS患者

机会性感染的关系

陈婵 李孟英 谭可平 甘琼萍 陆晖 沈扬林 覃国琦

【摘要】目的 检测人类免疫缺陷病毒感染者和艾滋病(AIDS)患者血清白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-23(IL-23)水平,探讨其与患者发生机会性致病菌感染的关系。**方法** 55例AIDS患者,应用ELISA法检测血清IL-17、IL-23水平,结合其临床资料分析与机会性感染的关系。**结果** 55例患者中有44例发现机会性致病菌感染,11例未发生机会性致病菌感染。感染组IL-17水平较非感染组高[(92.53 ± 158.45) pg/ml vs (10.21 ± 19.17) pg/ml, $P < 0.01$],血清IL-23水平差异无统计学意义。12例肺孢子菌感染者的IL-17水平较未感染者明显降低[(19.78 ± 27.95) pg/ml vs (91.78 ± 160.78) pg/ml, $P < 0.01$]。血清IL-17、IL-23水平与疾病预后无关。**结论** IL-17可能参与HIV/AIDS患者发生机会性感染的免疫机制,低IL-17水平可能导致患者对肺孢子菌的清除能力下降。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 艾滋病; 白细胞介素-17; 白细胞介素-23; 机会性感染

The relationship between opportunistic infections of HIV/AIDS patients and serum concentration of interleukin-17 and interleukin-23 CHEN Chan, LI Meng-ying, TAN Ke-ping, GAN Qiong-ping, LU Hui, SHEN Yang-lin, QIN Guo-qi. Department of Infectious Diseases, The 303rd Hospital of PLA, Nanning 530021, China

Corresponding author: LI Meng-ying, Email: limengying230@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship between opportunistic infections of HIV/AIDS patients and the serum levels of interleukin-17 (IL-17) and interleukin-23 (IL-23). **Methods** The serum samples and the clinical information of 55 cases with HIV infection or AIDS patients were collected. The serum concentrations of IL-17 and IL-23 were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** There were 44 cases suffering with opportunistic infections in total 55 cases. The serum level of IL-17 in patients with opportunistic infections was significantly higher than that in the group without opportunistic infections [(92.53 ± 158.45) pg/ml vs (10.21 ± 19.17) pg/ml, $P < 0.01$], but there was no statistical difference in the serum IL-23 concentrations. The serum level of IL-17 in 12 cases with pneumocystis pneumonia was lower than that in the group without pneumocystis pneumonia [(19.78 ± 27.95) pg/ml vs (91.78 ± 160.78) pg/ml, $P < 0.01$]. The correlation analysis was negative between the prognosis of 55 cases and serum IL-17, IL-23. **Conclusions** IL-17 may play a role in the immunologic mechanism of HIV/AIDS patients with opportunistic infections. Lower serum IL-17 may result in lower clearance of pneumocystis pneumonia.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Acquired immunodeficiency syndrome; Interleukin-17; Interleukin-23; Opportunistic infections

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),其病原为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。HIV感染已经成为一个严重的社会和公共卫生问题,截止2009年底我国全人群感染率为0.057%,艾滋病病毒感染者和艾滋病患者(HIV/

AIDS)约74万,其中艾滋病患者约10.5万^[1]。机会性感染是AIDS患者的常见表现,其发病机制与HIV感染攻击CD4⁺T细胞,导致免疫缺陷有关。

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。已经有研究证实,IL-17与自身免疫、宿主防御、肿瘤、感染与自身免疫之间的平衡有关^[2]。IL-23是IL-12分子家族中的促炎性细胞因子,参与机体控制感染和自身免疫性疾病发生。IL-23对于维持Th17

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.005

基金项目: 广西卫生厅自筹经费科研课题(Z2011008)

作者单位: 530021 南宁,解放军第303医院感染科

通讯作者: 李孟英, Email: limengying230@sina.com

细胞增殖和存活有重要的意义和作用, IL-23还可以显著增强IL-17的分泌和产生^[3]。IL-17和IL-23已经被认为与关节炎、炎症性肠病等炎症性疾病的自身免疫有关^[4-5]。但对于HIV/AIDS临床研究中, 目前IL-17和IL-23相关报道少见。因此, 本文拟研究IL-17和IL-23因子在HIV/AIDS患者中的表达, 探讨其水平与HIV/AIDS患者机会性感染的关系, 现报告如下。

资料与方法

一、研究对象

选择2011年1月~2012年4月间本院感染科住院的HIV/AIDS患者55例, 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。诊断标准参考我国的《艾滋病防治指南》^[6]。机会性感染的致病菌检查由本院检验科进行, 以血培养、分泌物涂片、骨髓培养的阳性结果为诊断标准。结核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。肺孢子菌肺炎符合临床拟诊条件^[7]且使用磺胺类药物治疗有效。本研究取得患者的知情同意。

二、实验方法和材料

55例HIV/AIDS患者血清收集于入院确诊时, 分离血清后冻存于-80℃冰箱待测。IL-17和IL-23试剂盒购自武汉华美生物公司, 严格按试剂盒操作要求用ELISA法进行检测。

三、统计学方法

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

(Independent-Samples T Test) 进行, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般情况

55例HIV/AIDS患者包括男性49例, 女性6例, 男:女为8.17:1, 平均年龄 44.47 ± 14.62 岁。

二、机会性感染发病情况

55例HIV感染者中, 11例未发生机会性感染, 44例患者发生机会性感染(80%)。32例(32/44, 72.72%)患者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19例、淋巴结核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。

三、不同致病菌感染者的IL-17和IL-23水平对比

按是否发生机会性感染将55例患者分组, 比较两组患者血清IL-17和IL-23水平, 发现感染组比非感染组IL-17水平增高($t = 3.349$, $P < 0.01$), 而两组间IL-23水平无差异($t = 0.421$, $P > 0.05$)。再将患者按是否发生不同机会性致病菌感染进行分组, 发现血清IL-17和IL-23水平在是否发生结核分枝杆菌、真菌或马尔尼菲青霉菌患者对比均无差异, 而在12例发生肺孢子菌感染者较未感染者IL-17显著降低($t = 2.789$, $P < 0.01$), 见表1。

表1 HIV/AIDS患者血清IL-17和IL-23水平对比

	例数	IL-17 (pg/ml)	IL-23 (pg/ml)
机会感染组			
有	44	92.53 ± 158.45	50.84 ± 56.22
无	11	10.21 ± 19.17^a	58.87 ± 58.53
结核分枝杆菌			
有	23	101.31 ± 183.09	49.19 ± 63.55
无	32	57.93 ± 110.75	54.78 ± 51.27
真菌			
有	27	113.64 ± 170.03	49.13 ± 62.53
无	28	39.85 ± 108.25	55.64 ± 50.37
马尔尼菲青霉菌			
有	12	91.04 ± 131.58	31.98 ± 29.35
无	43	71.89 ± 150.32	58.15 ± 60.71
肺孢子菌			
有	12	19.78 ± 27.95	50.10 ± 14.60
无	43	91.78 ± 160.78^b	53.10 ± 58.25

注: ^a $t = 3.349$, $P < 0.01$; ^b $t = 2.789$, $P < 0.01$

四、血清IL-17和IL-23与预后的关系

55例患者中死亡4例,恶化或无变化8例,好转43例。将死亡或恶化患者定为预后不良组,血清IL-17与好转组对比无差异($92.59 \text{ pg/ml} \pm 153.45 \text{ pg/ml}$ vs $71.46 \text{ pg/ml} \pm 144.72 \text{ pg/ml}$, $t = 0.442$, $P > 0.05$);预后不良组血清IL-23的水平与好转组对比也无差异($34.55 \text{ pg/ml} \pm 27.62 \text{ pg/ml}$ vs $57.43 \text{ pg/ml} \pm 61.23 \text{ pg/ml}$, $t = 1.253$, $P > 0.05$),在不同预后的患者中,血清IL-17和IL-23水平差异均无统计学意义。

讨 论

HIV感染后主要侵犯人体的免疫系统,出现 CD4^+ T细胞进行性减少,细胞免疫功能受损,最终引起各种机会性感染和肿瘤的发生。艾滋病常见的机会性感染包括肺孢子菌肺炎、结核病、非结核分枝杆菌感染、弓形虫脑病、真菌感染等^[8]。在广西,AIDS合并马尔尼菲青霉菌感染也不少见^[9]。本组病例资料中,机会性感染发生率达80% (44/55),其中最常见的是真菌感染(27/55, 49.09%),其次为结核病(23/55, 41.82%),马尔尼菲青霉菌感染和肺孢子菌肺炎均为21.82% (12/55)。

与AIDS机会性感染的相关免疫因素一直是研究热点之一。Gaffen等^[10]发现,机体存在Th17这种新型的 CD4^+ T细胞,其具有独立的分化和调节机制,特异性地产生IL-17,在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要的意义。深入研究认为,几乎所有产生IL-17的先天免疫类细胞都表达IL-23受体(IL-23R),而且其介导的信号通路也能够通过影响激活的巨噬细胞和树突状细胞放大炎症反应^[11];IL-23可诱导IL-17的产生,在Th17的增殖、维持及所介导的炎症反应中不可缺少^[5,11]。因此,IL-17和IL-23有可能对机会性致病菌感染发挥影响。

Kanwar等^[12]在非灵长类动物慢病毒感染模型和人类HIV感染患者的研究发现,Th17减少,调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)增多,Th17/Tregs平衡失调可能与HIV感染的发病机制有关。但IL-17在不同的致病菌感染后免疫机制中所发挥的作用尚未完全阐明。如在结核分枝杆菌研究中,Khader等^[13]认为Th1和Th17介导的免疫应答都是结核分枝杆菌感染后主要的保护性免疫应答,两者之间还存在着相互调节的机制,在感染结核分枝杆菌的炎症反应过程中,Th17激活和IL-17产生均有赖

于IL-23的作用。在真菌感染研究方面,Zelante等^[14]在实验中发现IL-23/IL-17反应轴可促进小鼠胃肠道黏膜对白色念珠菌和曲霉菌的易感性,而且加重了感染后的炎症进展;相反,部分学者却认为IL-17和IL-23可帮助宿主抵抗皮肤白色念珠菌感染。针对肺孢子菌感染的体外研究,肺孢子菌刺激肺泡巨噬细胞可诱发IL-23产生;有学者^[15]同时使用敲除IL-23p19的小鼠进行体内实验,自鼻内灌注肺孢子菌后,IL-23p19基因敲除的小鼠肺IL-17表达明显降低,其肺内真菌载量较野生型明显增高,观察到第4周,小鼠可自行清除肺孢子菌,同时IL-17的表达也随之下降,说明IL-17和IL-23可能对机体抵抗肺孢子菌感染起重要作用。

本研究发现,AIDS感染者发生机会致病菌感染者血清IL-17水平较未发生感染者明显增高[$(92.53 \pm 158.45) \text{ pg/ml}$ vs $(10.21 \pm 19.17) \text{ pg/ml}$], $P < 0.05$),可能是机体发生感染后Th17受异常激活分泌更多的IL-17,以期发挥免疫抵抗的作用;同时感染组与未感染组IL-23血清水平无差异,提示可能IL-17体内浓度水平受多种因素影响,IL-23并非IL-17唯一的调节因素。另外,研究针对不同的机会致病菌是否发生感染分组比较,发现肺孢子菌感染者血清IL-17水平较未发生肺孢子菌感染组明显降低[$(19.78 \pm 27.95) \text{ pg/ml}$ vs $(91.78 \pm 160.78) \text{ pg/ml}$, $P < 0.01$],推测可能IL-17影响机体抵抗肺孢子菌的能力,低IL-17水平可能导致机体对肺孢子菌的清除能力下降,这与Rudner等^[15]研究结果相似。另外几种机会致病菌感染患者IL-17水平较非感染组统计学上无差异($P > 0.05$),但是观察到感染组的均数水平比非感染组高,这可能与研究收集的病例数较少有关,也可能受本研究AIDS患者多数同时合并两种或以上的机会致病菌感染影响。本研究按疾病预后分组比较IL-17和IL-23的浓度变化,发现两者均与预后结局无关。HIV/AIDS患者的预后受多种因素影响,单一血清学指标并不能直接反映疾病的严重程度。

综上,笔者认为血清IL-17水平与HIV/AIDS患者发生机会性感染有关,低IL-17水平可能导致了患者对肺孢子菌的高易感性,IL-23并非诱导机体产生IL-17的唯一因素。以调整Th17细胞的策略来针对AIDS进行治疗可能成为新疗法研究的研究方向。

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 Bettelli E, Korn T, Oukka M, et al. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*, 2008, 453(7198):1051-1057.
- 3 Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med*, 2007, 204(8):1849-1861.
- 4 Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(7):1090-1100.
- 5 Mus AM, Cornelissen F, Asmawidjaja PS, et al. Interleukin-23 promotes Th17 differentiation by inhibiting T-bet and FoxP3 and is required for elevation of interleukin-22, but not interleukin-21, in autoimmune experimental arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4):1043-1050.
- 6 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.
- 7 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案). 中华内科杂志, 2006, 45(8):697-700.
- 8 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版). 中华传染病杂志, 2011, 29(10):629-640.
- 9 庄晓晨, 梁伶, 黄绍标, 等. 马尔尼菲青霉菌病93例临床分析. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(2):69-72.
- 10 Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8):556-567.
- 11 Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2005, 201(2):233-240.
- 12 Kanwar B, Favre D, McCune JM. Th17 and regulatory T cells: implications for AIDS pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010, 5(2):151-157.
- 13 Khader SA, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine*, 2008, 41(2):79-83.
- 14 Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol*, 2007, 37(10):2695-2706.
- 15 Rudner XL, Happel KI, Young EA, et al. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 cytokine axis in murine *Pneumocystis carinii* infection. *Infect Immun*, 2007, 75(6):3055-3061.

(收稿日期: 2013-02-12)

(本文编辑: 李卓)

陈婵, 李孟英, 谭可平, 等. 血清IL-17、IL-23与HIV/AIDS患者机会性感染的关系[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(5): 650-653.

中华医学会