

· 综述 ·

艾滋病免疫重建炎症综合征研究进展

李彦媚 周海卫 曾辉 赵红心

一、定义

目前, IRIS 尚无一个明确的定义。IRIS 是在开始 HAART 后的最初几个月里出现的一种高异质性的不良反应^[1], 发生率为 10%~32%^[2-4]。通常认为, IRIS 发生在 AIDS 患者 HAART 治疗早期, 其 HIV 血浆病毒载量下降且 CD4⁺ T 细胞计数增加, 但临床却表现为恶化的炎症, 严重时可出现死亡, 而这种表现不能用新的机会性感染或者炎症来解释。

IRIS 一般不会危及患者生命, 但其出现不仅给患者带来了痛苦, 降低了患者坚持服用抗病毒药物的信心, 也给患者增加了经济负担。因此对 IRIS 的研究已成为一个热点问题。

二、临床表现

IRIS 的临床表现呈现多样性, 通常难以判断是 IRIS 还是机会性感染, 这也是研究 IRIS 的一个难题。在发生 IRIS 的病例中, 目前认为有 3 种表现形式。一种是矛盾性的 IRIS, 患者在开始 HAART 治疗之前被诊断存在机会性感染并进行针对治疗。随着 HAART 的应用, 患者陈旧的或新的感染灶出现临床恶化(表现为淋巴结病恶化或者化脓, 卡波氏肉瘤损害扩大, 脑膜炎症状和体征的重新出现等), 并可伴有全身性炎症症状^[5]。一种是暴露性 IRIS, 即在开始 HAART 之前并没有机会性感染, 而在免疫重建过程中出现了 IRIS 的临床表现^[1]。另外, 最近研究认为, 自身免疫应答相关 IRIS 也是免疫重建炎症综合征的一种表现形式, 即对自身抗原的应答, 文献报道较少^[6]。

不同的病原体引起的临床表现不同。据报道已经有 20 多种病原体与 IRIS 的发生有关^[7]。最常见的是肺结核和隐球菌脑膜炎^[8]。

1. 结核相关的 IRIS: 艾滋病患者中存在很多合并结核感染, 通常在 HAART 治疗之前, 都会先进行抗结核治疗(除非 CD4⁺ T 细胞计数 < 50 个/μl, 而不得不先启动 HAART^[9])。然而开始抗病毒治疗后, 患者的临床症状反而呈现出一种矛盾性的恶化。最常见的结核相关 IRIS 的临床表现是发热、淋巴结病及呼吸系统症状的恶化, 另外还有肺部表现, 比如新的肺部浸润及纵膈淋巴结病^[8]。一项研究

发现, 启动抗病毒治疗后, 艾滋病合并结核的患者中, 73% 的患者表现为淋巴结肿大, 主要是颈部淋巴结, 59% 出现发热, 36% 出现咳嗽症状^[9]。

2. 隐球菌相关 IRIS: 多个回顾性研究发现, 8%~50% 的艾滋病合并隐球菌感染患者在开始 HAART 后发展为隐球菌相关 IRIS^[11]。尽管也有隐球菌淋巴结炎和纵膈炎的报道, 但大多数的隐球菌相关 IRIS 表现为脑膜炎^[8]。

3. 其他常见的 IRIS 相关疾病

(1) 皮肤相关的 IRIS: 大部分见于女性患者且基线 CD4⁺ T 细胞计数很低。发生皮肤相关 IRIS 的平均时间是在治疗后第 8 周, 其中脂溢性皮炎最常见, 几乎所有患者仅仅表现为面部及头皮症状, 并且对局部治疗反应良好^[12]。

(2) 巨细胞病毒(CMV)相关的 IRIS: 既往有巨细胞病毒感染引起的视网膜炎病史的患者发生 IRIS 时可表现为葡萄膜炎, 发生率是 38%^[14]。与典型的 CMV 视网膜炎引起眼内轻微的炎症不同, CMV 相关 IRIS 主要表现为眼睛后部炎症, 被认为是由于残余的 CMV 抗原或者蛋白成为 IRIS 的刺激抗原^[14]。除视网膜炎的症状以外, 炎症症状还可包括玻璃体炎, 视神经乳头炎水肿斑, 导致视觉敏锐度丧失和眼睛受损的悬浮物的症状^[8]。

(3) 自身免疫性疾病相关的 IRIS: 有研究发现, 毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)是由免疫恢复引起的自身免疫性疾病, 主要发生在 HAART 后 8~33 个月^[15]。Graves 病可能是在 T 细胞增殖的晚期阶段发生的器官特异性自身免疫性疾病, 尤其是初始 CD4⁺ T 细胞。其主要表现为体重下降、脱发、腹泻、心悸、甲状腺肿大。甲状腺功能检查显示游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)甲状腺过氧化物酶增加, 而血清促甲状腺激素(TSH)检测不到。甲状腺呈多结节状病变。另外已有报道^[8]的自身免疫性疾病相关的 IRIS 还有风湿性关节炎。

三、诊断

IRIS 由于涉及到多种病原体, 从而使其诊断变得困难。现在还没有一种确切的生物标记或者检查能够进行诊断, 只能依靠临床医生的经验。但每个医生对 IRIS 的认识不同, 造成了 IRIS 的诊断不统一。现在较为普遍应用的诊断标准包括: ① HIV 阳性患者; ② 接受 HAART 治疗后, 血浆 HIV-1 RNA 水平降低 > 1 log₁₀ 拷贝/ml 且 CD4⁺ T 细胞计数增加(可能迟于 HIV-1 RNA 的降低); ③ 临床表现的恶化或者短暂的炎性反应与启动抗病毒治疗有关; ④ 引起 IRIS 的原因需排除已知的机会性感染、新的机会性感染以及药物的不良反应、治疗失败及完全无依从性^[16-17]。

从这个诊断标准可以看出, 在 IRIS 过程中, 血浆 HIV-1

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.040

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2011-3-078); 北京市朝阳区艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病综合防治示范区建设研究(2012ZX10004-904)

作者单位: 100015 北京市, 北京大学地坛医院教学医院(李彦媚、赵红心); 首都医科大学附属北京地坛医院(赵红心); 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所、新发突发传染病研究北京市重点实验室(周海卫、曾辉)

通讯作者: 赵红心, Email: 13911022130@163.com

RNA 的迅速下降比 CD4⁺ T 细胞的升高发生的更早, 因此 HIV-1 RNA 的迅速下降可能会更早预测 IRIS 的发生。

四、发病机制

目前关于 IRIS 发病机制研究的报道不多, 对其认识仍然不足。综合最近的研究结果来看, IRIS 的机制研究主要集中在以下几个方面。

1. IRIS 的发生与 CD4⁺ T 细胞密切相关: 有研究认为, IRIS 通常发生在免疫功能严重缺陷的患者, 即 CD4⁺ T 淋巴细胞计数越低, 患者在开始 HAART 后, 发生 IRIS 的可能性越大^[18]。

HAART 治疗的初期, 由于 CD4⁺CD45RO⁺ T 细胞的重分布, 由淋巴组织释放入外周血, 使血中 CD4⁺ T 细胞增加。病毒的复制得到持续抑制后, 则有较稳定的 CD4⁺CD45RA⁺ T 淋巴细胞的升高, 反映了胸腺功能的恢复^[19]。因此, 早期应答的恢复, 是由于细胞的重新分布而不是幼稚 T 细胞的增加, 因为在治疗早期 CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺ 幼稚 T 细胞并没有恢复^[20]。据此可以推测, IRIS 的发生可能与重新分布的 T 细胞有关, 这些 T 细胞释放入外周血发挥免疫功能, 但是这些细胞一部分可能为功能缺陷的 T 细胞, 从而引起过度的失调性的免疫反应, 诱发 IRIS 的发生。

随着免疫重建的发生, CD4⁺ T 细胞逐渐升高, 机体重新发生免疫应答, 但 IRIS 的这种应答是一种异常的免疫反应, 即对抗原的过度的组织特异性炎症免疫反应以及限制这种反应的自然免疫调节通路的丧失^[18]。有研究^[21]通过二次打击学说来解释这种异常应答。经过 HAART 治疗后, 血浆病毒载量下降, 提高了 APC 的吞噬及抗原提呈能力, 导致过度的炎症应答反应, 最终诱导细胞活化后死亡。这种由细胞因子释放引起的细胞活化死亡包括微环境中的抗原特异性 T 细胞, 这成为第一次打击^[18]; 限制调节这种夸大应答的调节性 T 细胞 (Treg) 也经历激活及死亡, 从而丧失了对免疫应答的调控, 则构成二次打击^[22-23]。因此, 若 HAART 能够推迟到应用抗生素治疗后将抗原清除, 或可以降低 IRIS 的发生率。

最近的一篇综述认为^[24], IRIS 的发生是由于天然免疫细胞在 T 细胞辅助下的过度免疫反应。在 T 细胞缺陷的宿主发生感染后, 天然免疫细胞经微生物产物刺激但是未被彻底激活, 从而不能充分发挥他们促感染效应功能, 随着时间延长, 经过预刺激的巨噬细胞在宿主组织内积累增加; 随着免疫抑制被解除和抗原特异性 CD4⁺ T 细胞的重建, 大量初步活化的巨噬细胞被完全激活, 分泌大量细胞因子, 引发炎症因子风暴, 表现为各种 IRIS 炎症反应。

为何只有一部分人发生 IRIS, 而每个人发生 IRIS 的表现又不同? 比如 CMV 视网膜炎经常发生在 HAART 后的 3 个月内, 而葡萄膜炎则发生较晚^[25]。可能的解释是每个患者体内感染的病原体不同, 引起的免疫应答程度不同以及个体的差异, 这些还需要进一步的研究。

2. 调节性 T 细胞在 IRIS 中扮演重要角色: 在体内, 维持内环境的稳态主要依靠调节性 T 细胞。调节性 T 细胞抑

制效应性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的功能, 由此限制对微生物抗原的过度免疫应答^[26]。现有的实验证据表明, 不发生 IRIS 的患者其前体 T 细胞有更高的产生 Treg 细胞的倾向, 而发生 IRIS 的患者, 更容易产生 Th0 细胞和效应性 T 细胞来调节前炎性因子的产生以对细胞因子 (IL-2、IL-6 等) 应答^[20]。因此推测调节性 T 细胞在艾滋病患者体内的数量下降, 调节免疫反应的功能降低, 导致免疫调节缺陷及失控的抗原特异性应答, 从而引起炎症反应的过度化及失调化, 发生 IRIS。

Treg 细胞被认为在 IRIS 中起关键性的作用。但是, 目前有关 Treg 细胞在 IRIS 中的功能研究依然有限。

3. Th1 与 Th2 的失衡可能与 IRIS 有关: 有研究发现开始 HAART 后会导致 Th2 向 Th1 应答的转变^[5]。研究表明^[27], 早期肠黏膜完整性和上皮微环境的破坏导致微生物产物异位增加, 肠道是微生物产物的主要来源 (尤其 LPS), 并且相较其他器官有更大的细菌载量。异位的微生物产物通过对 TLR-4 的刺激引起慢性炎症, 炎症因子和趋化因子的释放增加, 使炎症应答向 Th1 倾斜, 促进炎症的发生。在结核或隐球菌相关的 IRIS 中, IFN- γ 产生增加, 表现为 Th1 免疫应答为主的炎症反应^[28]。

4. Th17 细胞与 IRIS 的发生可能也有一定关系: Th17 细胞作为一种新的辅助性 T 细胞, 以产生 IL-17、IL-17F、IL-22 等细胞因子为特征, 在持续炎症应答方面显示出关键的作用^[29-30]。结核相关的 IRIS 可能会出现淋巴结或其他器官的化脓, 发病机制不清。但是, 组织化脓可能反映了 Th17 细胞对结核分枝杆菌抗原的应答。因为 Th17 细胞诱导炎症应答受中性粒细胞的调节^[28]。在巨细胞病毒相关的葡萄膜炎 IRIS 患者中, 循环中的 Th17 细胞数量明显低于对照组^[31]。这些都提示 Th17 细胞可能在 IRIS 的发生中起到一定作用, 但是在不同的疾病中所发挥的作用或许不同。

5. 天然免疫在 IRIS 发病中的作用: 有研究^[32]发现, 在 HIV 感染者中高度活化的 T 细胞与表达 PD-1 的单核细胞相互作用, 引起单核细胞产生 IL-10 增加及 T 细胞功能的抑制。HAART 开始后, 血浆病毒载量被抑制, PD-1/PD-1L 相互作用减少, 使 IL-10 产生减少及 T 细胞功能恢复^[33]。由此引起失调的免疫应答, 从而引起 IRIS。

还有研究发现, 与不发生 IRIS 的患者相比, 发展为 IRIS 的患者产生了大量的促炎性因子及更高的 LPS 水平^[34]。而 LPS 主要作用于天然免疫细胞, 通过与 TLR-4 的结合, 激活天然免疫细胞, 引起大量的细胞因子分泌, 可能由此导致 IRIS 的发生。

6. IRIS 可能与遗传因素有关: 与 IRIS 相关的疾病易感基因包括与结核相关的 TNFA-308*2; 与疱疹病毒及 CMV 相关的是 HLA-B44^[35-36]。

五、危险因素

目前的研究发现, 诱发 IRIS 可能包括多种因素。

1. 最明显的一个危险因素是 CD4⁺ T 细胞的百分比低于 10% 及绝对计数低于 100。IRIS 的发生与 CD4⁺ T 细胞的快

速上升无显著相关性。一项研究表明,大约10%的巨细胞病毒(MAC)相关IRIS的发生,其外周血中的CD4⁺T细胞数量并未增加;这提示快速的免疫重建可能并非IRIS发生的一个促进因素^[18,37]。

2. 机会性感染特异性CD4⁺T细胞的恢复可能是发生IRIS的危险因素之一。与不发展为IRIS的相比,艾滋病患者发展为结核相关的IRIS有显著的结核特异性CD4⁺T细胞的增加^[24]。

3. 病毒载量的迅速下降是发生IRIS的危险因素。大体来说,病毒载量的迅速下降发生在开始HAART的第29d,这也是发生IRIS时的平均时间^[37]。病毒载量的迅速下降作为IRIS发生的危险因素已经被之前的前瞻及回顾性研究所证实^[38,40,41,48]。

4. 临床活动性或者潜伏性感染的存在是IRIS发生的另一个危险因素^[43]。在HAART之前,患者存在播散性感染的结核和隐球菌疾病已被证明增加了进展为IRIS的风险^[44-46]。

5. 启动抗病毒治疗的时间可能也是发生IRIS的一个重要危险因素。诊断出机会性感染(并治疗)与启动HAART的时间间隔也很重要^[44]。在一项研究中发现,从诊断结核至开始抗病毒治疗的间隔是30d时,发生IRIS的几率是间隔90d时的70倍^[47]。

另外,发生IRIS的危险因素可能还与患者年龄、性别及特定的用药方案有关系^[26]。一项研究^[10]发现,发生结核相关IRIS与不发生的相比,CD4⁺T细胞的增加及HIV-1病毒载量的下降均无明显差异,唯一不同的是年龄,结核相关IRIS组年龄小于不发生的一组。用单变量Logistic回归分析,和结核相关IRIS显著相关的是年龄小于35岁。经过HAART后,女性患者发生皮肤损害相关的IRIS明显高于男性患者^[35]。

笔者发现用最有效的抗病毒治疗方案[BPIs和(或)NNRTIs]是发生IRIS的独立危险因素。尤其是BPIs与IRIS强烈相关^[42]。随着蛋白酶抑制剂的应用,HIV感染者带状疱疹的发病率增加。有两个研究^[8]比较了使用与未使用HAART的患者发生带状疱疹的几率,发现使用者发生带状疱疹的数量增加,比不使用HAART时高3~5倍。非典型的结核杆菌和MAC发生IRIS的频数也增加。

最后抗原载量也可能是IRIS发生的一个危险因素。未进行机会性感染治疗的患者发生IRIS的时间比接受过抗感染治疗的患者要早,这或许提示未治疗患者的病原载量是IRIS发生的危险因素之一^[37,43]。

虽然上述因素可能是发生IRIS的预测指标,但是目前还未据此而用于临床进行预防性用药。只能严密观察随访,做到早发现早治疗。

六、治疗

目前对于IRIS的治疗尚没有特别有效的方法,对其治疗主要依靠临床医生的经验。对其治疗的关键是精确的诊断及排除一些药物不良反应和新的机会性感染^[43]。鉴于其发病机制是一种炎症相关的疾病,全身性应用甾体类或非甾体

类抗炎药可能缓和症状^[27]。已有证据表明,用皮质类固醇类药物CMV相关的葡萄膜炎能取得较好疗效,这还有待于进一步证实^[47,49]。对于有生命危险的结核和隐球菌感染相关的IRIS,仍然无指导性方案。

对于短暂的能自然消退的结核,在症状及影像学上的恶化,临床医生所要做的是鼓励患者,使患者不要害怕。对于脑部及纵膈疾病有可能引起压迫症状而诱发生命威胁的,应该用皮质类固醇进行治疗^[19]。一项分析发现,在发达国家(发展中国家数据不易获得),艾滋病合并结核感染和CD4⁺T细胞计数<200个/μl的患者中,在抗结核治疗的前两个月开始HAART比抗结核2~6个月或者完成抗结核治疗后再开始HAART的效果要好^[50]。

隐球菌疾病的治疗有3个关键原则^[51]:①利用杀真菌方案诱导治疗脑膜炎,比如多烯类和氟胞嘧啶,随后用抑菌方案氟康唑;②早期识别和治疗颅高压;③有肾损害的用两性霉素B脂质体。但目前的隐球菌治疗不仅疗程长,疗效不确切且不良反应较大。因此隐球菌的治疗仍然是难题。

一般来说,IRIS不会危及患者的生命,经过积极恰当治疗后都能够继续抗病毒治疗,但仍有一部分患者不能耐受。若一旦威胁到患者生命,就必须停药,如结核性脑膜炎及隐球菌脑膜炎,经过积极治疗后考虑更换抗病毒治疗方案。停药可能会带来耐药或者艾滋病进展的不良后果。

七、总结

IRIS的出现并不意味着HAART治疗的失败,而是随着机体免疫功能的恢复,重新开始发生免疫应答。目前关于IRIS,无论是发病机制还是临床诊断治疗都还没有达成共识。为了更好的指导治疗,首先应阐明IRIS的发病机制。然而在此之前,更重要的是预防IRIS的发生,正确评估HAART的开始时间及方案,使HAART治疗更加完善。IRIS主要发生在HAART开始后的2~3个月内,这段时间要严密跟踪随访,对发生IRIS的患者做到早发现早治疗。

参 考 文 献

- 1 Lawn SD, Wood R. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Lancet Infect Dis*,2010,10(12):833-834.
- 2 Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis*,2006,42(3):418-427.
- 3 Jevtović DJ, Salemović D, Ranin J, et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*,2005,6(2):140-143.
- 4 Murdoch DM, Venter WDF, Feldman C, et al. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS*,2008,22(5):601-610.
- 5 Worsley CM, Suchard MS, Stevens WS. Multi-analyte profiling of ten cytokines in South African HIV-infected patients with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). *AIDS Res Ther*,2010,7:36.
- 6 Mahnke YD, Greenwald JH, Dersimonian R, et al. Selective expansion of polyfunctional pathogen-specific CD4⁺T cells in HIV-1-infected patients with immune reconstitution inflammatory syndrome. *Blood*,2012,119(13):3105-3112.

- 7 Conesa-Botella A, Mathieu C, Colebunders R, et al. Is vitamin D deficiency involved in the immune reconstitution inflammatory syndrome? *AIDS Res Ther*, 2009, 6:4.
- 8 Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*, 2007, 4:9.
- 9 代永安, 陈铁龙. 重视艾滋病患者的免疫重建炎症综合征. *内科急危重症杂志*, 2007, 13(6):283-284.
- 10 Tieu HV, Ananworanich J, Ahiingsanon A, et al. Immunologic markers as predictors of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV and tuberculosis. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25(11):1083-1089.
- 11 Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(6):931-934.
- 12 Karstaedt AS. Immune reconstitution inflammatory syndrome involving the skin. *Clin Exp Dermatol*, 2010, 35(5):477-481.
- 13 Hartigan-O'Connor DJ, Jacobson MA, Tan QX, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) immune recovery uveitis is associated with Th17 cell depletion and poor systemic CMV-specific T cell responses. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):409-417.
- 14 Schrier RD, Song MK, Smith IL, et al. Intraocular viral and immunopathogenesis of immune recovery uveitis in patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Retina*, 2006, 26(2):165-169.
- 15 Rasul S, Delapenha R, Farhat F, et al. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat*, 2011, 2011:743597.
- 16 Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57(2):167-170.
- 17 Tappuni AR. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Adv Dent Res*, 2011, 23(1):90-96.
- 18 Mori S, Levin P. A brief review of potential mechanisms of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV following antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*, 2009, 20(7):447-452.
- 19 Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, 19(1):20-25.
- 20 Shankar EM, Vignesh R, Velu V, et al. Does CD4⁺CD25⁺foxp3⁺ cell (Treg) and IL-10 profile determine susceptibility to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV disease? *J Inflamm (Lond)*, 2008, 5:1-5.
- 21 Price P, Mathiot N, Krueger R, et al. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol*, 2001, 22(3):279-287.
- 22 Weiss L, Donkova-Petrini V, Caccavelli L, et al. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients. *Blood*, 2004, 104(10):3249-3256.
- 23 Nishioka T, Nishida E, Iida R, et al. In vivo expansion of CD4(t) Foxp3(t) regulatory T cells mediated by GTR molecules. *Immunol Lett*, 2008, 121(2):97-104.
- 24 Barber DL, Andrade BB, Sereti I, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(2):150-156.
- 25 Karavellas MP, Azen SP, Macdonald JC, et al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina*, 2001, 21(1):1-9.
- 26 Bonham S, Meya DB, Bohjanen PR, et al. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Biomark Med*, 2008, 2(4):349-361.
- 27 Shankar EM, Vignesh R, Murugavel KG, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in association with HIV/AIDS and tuberculosis: views over hidden possibilities. *AIDS Res Ther*, 2007, 4:29.
- 28 French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1):101-107.
- 29 Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol*, 2007, 19(6):353-361.
- 30 Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells-a brief history and perspective. *Eur J Immunol*, 2007, 37:S116-S123.
- 31 Hartigan-O'Connor DJ, Jacobson Ma, Tan QX, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) immune recovery uveitis is associated with Th17 cell depletion and poor systemic CMV-specific T cell responses. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):409-417.
- 32 Said EA, Dupuy FP, Trautmann L, et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4⁺ T cell activation during HIV infection. *Nat Med*, 2010, 16(4):452-459.
- 33 Sereti I, Rodger AJ, French Ma. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010, 5(6):504-510.
- 34 Shankar EM, Vignesh R, Murugavel KG, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in association with HIV/AIDS and tuberculosis: views over hidden possibilities. *AIDS Res Ther*, 2007, 4:29.
- 35 Price P, Keane NM, Stone SF et al. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Hum Immunol*, 2001, 62(2):157-164.
- 36 Price P, Morahan G, Huang D, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS*, 2002, 16(15):2043-2047.
- 37 Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 46(4):456-462.
- 38 Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(1):157-161.
- 39 Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*, 2002, 162(1):97-99.
- 40 Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, et al. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(5):280-287.
- 41 Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(3):418-427.
- 42 Olalla J, Pulido F, Rubio R, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(1):71-75.
- 43 Elston JWT, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*, 2009, 20(4):221-224.
- 44 Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type-1 infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(11):1709-1712.
- 45 Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, 2004, 59(8):704-707.
- 46 Lortholary O, Fontanet A, Memain N, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*, 2005, 19(10):1043-1049.
- 47 Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune

- reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. AIDS,2007,21(3):335-341.
- 48 Henderson HW, Mitchell SM. Treatment of immune recovery vitritis with localsteroids. Br J Ophthalmol,1999,83(5):540-545.
- 49 Goldberg DE, Smithen LM, Angellili A, et al. HIV-associated retinopathy in the HAART era. Retina,2005,25(5):633-649.
- 50 Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. Clin Infect Dis,2010,3:S223-S230.
- 51 Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis,2010,50(3):291-322.
- (收稿日期: 2013-04-29)
(本文编辑: 李卓)

李彦媚, 周海卫, 赵红心, 等. 艾滋病免疫重建炎症综合征研究进展 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7 (5): 764-768.

