

## · 综述 ·

HIV感染者CD4<sup>+</sup>T细胞亚群变化的研究进展

邹美银 凌勇武

**【摘要】**人免疫缺陷病毒(HIV)侵入人体后主要侵犯CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞, CD4<sup>+</sup>T细胞根据诱导因子和分泌因子的不同, 主要分为辅助性T(Th)1细胞、Th2细胞、Th17细胞、调节性T(Treg)细胞等4类。本文针对HIV对CD4<sup>+</sup>T亚群变化的最新进展进行综述。

**【关键词】**人免疫缺陷病毒; CD4<sup>+</sup>T细胞

**Research on the progress of the subsets of CD4<sup>+</sup>T cell in patients with human immunodeficiency virus infection** Zou Meiyin, Ling Yongwu. Department of Infectious Diseases, The Third People's Hospital of Nantong City, Nantong 226006, China

Corresponding author: Ling Yongwu, Email: lyw\_lmm@163.com

**【Abstract】**After human immunodeficiency virus (HIV) getting into body, it mainly infect CD4<sup>+</sup>T cells. At present, according to the difference of inducing factors and secreting factors, CD4<sup>+</sup>T cells could be divided into T helper (Th) 1 cells, Th2 cells, Th17 cells and regulatory T (Treg) cells. In this paper, the latest progress of the change of the subset of CD4<sup>+</sup>T cells in patients with HIV infection were summarized.

**【Key words】**Human immunodeficiency virus; CD4<sup>+</sup>T cells

艾滋病, 又称为获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起的一种新发传染病。主要表现为严重的免疫功能缺陷, 且随着免疫缺陷的加重, 可并发多种机会性感染和肿瘤。近年来, 无论是在我国还是全球其他国家和地区, AIDS的发生率呈逐年上升趋势, 已严重威胁到人类健康, 成为引起社会动荡的不确定因素之一。

HIV侵入人体后, 主要通过各种途径侵犯、杀死CD4<sup>+</sup>T细胞, 导致其介导特异性免疫应答严重受损, 从而产生机会性感染、机会性肿瘤。目前, CD4<sup>+</sup>T细胞根据诱导因子和分泌因子的不同, 主要分为辅助性T(T helper, Th)1细胞、Th2细胞、Th17细胞、调节性T(regulatory T, Treg)细胞等4类。Th1细胞是由未分化CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞在白细胞介素(interleukin, IL)-12和(interferon, IFN)- $\gamma$ 的诱导下分化形成的, 主要分泌IFN- $\gamma$ , 具有促进机体细胞免疫, 发挥抗感染、抗肿瘤作用; Th2细胞可在IL-4诱导下分化形成, 主要分泌IL-4、IL-5和IL-13, 介导机体的体液免疫和变态反应; 在(tumor necrosis factor, TGF)- $\beta$ 、IL-6和IL-21的共同刺激作用, 分化成Th17细胞, Th17细胞通过分泌IL-17这一特征性细胞因子, 诱导

多种炎性介质和炎性细胞向炎症部位聚集, 从而加重炎症, 同时, Th17细胞参与了中性粒细胞的增殖、成熟和趋化, 协同刺激T细胞的活化起; Treg细胞则在TGF- $\beta$ 的单独诱导下分化形成, 主要分泌TGF- $\beta$ 和IL-10, 并表达叉头框蛋白(forkhead box protein, Foxp)3、信号转导因子和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)5, 抑制免疫反应的发生, 起到负性调节作用, 在维护机体免疫平衡中发挥重要作用。

不同亚型的CD4<sup>+</sup>T细胞在HIV感染者中的研究目前仅限于实验室及与疾病进展方面。研究表明, 灭活HIV-1颗粒对可引起Th1/Th2表达水平升高, 其机制可能是除了HIV-1蛋白的作用外, HIV-1出胞时, 许多宿主细胞来源的免疫分子整合到病毒颗粒包膜中, 而模拟抗原提呈细胞, 从而产生免疫调节作用<sup>[1]</sup>。而临床研究则发现HIV感染低HIV-核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)水平患者Th1细胞表达水平显著高于长期高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)组<sup>[2]</sup>, 随着HAART时间延长, Th1和Th2细胞表达水平显著下降<sup>[3]</sup>。在HIV/AIDS患者在疾病的进展过程中, 体内的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的Th1/Th2细胞平衡会发生从Th1细胞向Th2细胞的漂移, 这种漂移造成了CD4<sup>+</sup>T细胞功能缺失, 可能会削弱机体对HIV的保护性防御机制, 是艾滋病AIDS患者免疫状态恶化的一种表现形势<sup>[4]</sup>。也有研究提出相反观念, 认为CD4<sup>+</sup>T细胞功能缺失与之无关, 而是通过活化诱导的细胞凋亡造成Th1细胞应答功能缺失, 主要机制

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.004

基金项目: 南通市社会事业创新与示范计划项目(No. HS2014084); 南通市卫生局青年基金项目(No. WQ2014035)

作者单位: 226006 南通市, 南通市第三人民医院感染科

通讯作者: 凌勇武, Email: lyw\_lmm@163.com

为Th2细胞因子与CD95的结合。

Th17细胞在HIV感染中的作用机制目前已有相关研究。有研究表明,在HIV感染极早期甚至未出现特异性免疫之前,Th17细胞表达水平升高,而随着疾病进展,则呈现持续下降趋势<sup>[5]</sup>,非病情进展者Th17细胞水平高于典型病情进展者,提示Th17细胞可有效地抑制病毒复制<sup>[6]</sup>。当然,Th17细胞在疾病进展期下降,是疾病进展的原因,而非疾病进展的结果。也有研究表明,在AIDS阶段,Th17细胞表达水平与HIV RNA呈负相关,Th17细胞表达频数较健康人群明显下降,随着HAART治疗时间延长,Th17细胞表达频数显著上升<sup>[7]</sup>,此结果提示,Th17细胞表达频数与免疫重建效果相关,但目前仍未得到证实。

体外实验研究表明,Treg细胞对HIV易感<sup>[8]</sup>,但临床试验对此结论仍存在争议。有研究表明,将Treg细胞暴露于HIV环境中,HIV可通过CD4-pg120途径促进其增殖<sup>[9]</sup>,而且,当HIV复制活跃时,Treg细胞在肠道、扁桃体聚集,而非在外周血中聚集,起到抑制HIV感染作用<sup>[10-11]</sup>。有研究标明,HIV进入人体后,可迅速感染和破坏Treg细胞系统,促使未分化T细胞活化程度变大,促进HIV感染者疾病迅速进展<sup>[12]</sup>。对HIV感染者外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞表达水平的研究提示,在HIV检测阳性感染者中,Treg细胞的表达水平与CD4<sup>+</sup>T细胞呈负相关关系;同时研究还表明,Treg细胞可促使体内未分化CD4<sup>+</sup>T细胞向Th2分化,加速HIV感染者疾病进展。在从HIV感染进展至AIDS阶段,Treg细胞起到双刃剑的作用,一方面,Treg细胞表达频数与机体免疫活性呈负相关,使机体对HIV感染耐受,对疾病的进展有抑制作用<sup>[13]</sup>;另一方面,高水平的Treg细胞在一定程度上可抑制已被HIV感染的CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T细胞活性,抑制了可抵抗病毒复制的特异性免疫应答,这与疾病不良预后有关<sup>[14]</sup>。一些学者临床研究发现,HIV感染者Treg细胞表达水平明显高于健康对照组<sup>[15]</sup>,另一些学者发现在HAART治疗第一年中,Treg细胞表达呈“双向性”,即由急性感染期时升高,随后下降,随着抗病毒的进展,Treg细胞又回归至先前水平<sup>[16]</sup>。

由于Th17细胞有明显的促炎反应作用,而Treg细胞则表现出负性调节剂作用,因此,近年来,有关Th17和Treg细胞表达失衡在HIV感染中的作用的研究也逐日增多。有研究者认为在致病性SIV感染动物模型和HIV感染者中,无论外周血还是肠道黏膜组织中均存在明显的Treg/Th17细胞表达失衡现象,Th17细胞减少和Treg细胞增多与疾病进展密切相关<sup>[17]</sup>。Favre等<sup>[18]</sup>研究还指出,Treg/Th17细胞表达失衡可能与吡啶胺2,3双加氧酶(indoleamine 2,3 dioxygenase,IDO)介导的色氨酸代谢紊乱有关,因色氨酸可促进Treg细胞的分化形成,而Treg细胞则

负性影响了Th17细胞的分化。有关HAART治疗前后Th17/Treg研究表明,治疗前Th17/Treg显著下降,而有效抗病毒后比值得到纠正<sup>[7]</sup>,病情非进展者Th17/Treg表达水平与健康人群相似<sup>[19]</sup>,进一步提示Th17/Treg失衡在HIV感染后疾病的进展过程中起到重要作用。由此可见,如HAART前Th17/Treg无明显失衡,可能有助于免疫功能重建。

目前针对CD4<sup>+</sup>T细胞亚型对HAART治疗后疗效预测方面的研究仅限于Treg细胞,仅有的一项研究认为,如HAART前,Treg细胞表达频数与CD4<sup>+</sup>T细胞恢复水平呈明显负相关关系,认为Treg细胞是影响免疫重建的重要因素<sup>[20]</sup>,但Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞、Th1/Th2和Th17/Treg是否影响HAART后免疫重建效果,如何影响,至目前为止,国内外还未见相关研究报道。鉴于目前国内外HIV感染人群,呈逐年增多趋势,澄清HIV感染者CD4<sup>+</sup>T细胞亚群变化有着重要的临床意义。

## 参考文献

- 1 黄秀艳,曾耀英,赵令斋,等.灭活HIV-1颗粒对人CD4<sup>+</sup>T细胞活化和全血Th1/Th2细胞因子分泌的影响[J].中国病理生理杂志,2008,24(11):2179-2185.
- 2 Vingert B, Benati D, Lambotte O, et al. HIV controllers maintain a population of highly efficient Th1 effector cells in contrast to patients treated in the long term[J]. J Virol,2012,86(19):10661-10674.
- 3 Kang W, Li Y, Zhuang Y, et al. Dynamic analysis of Th1/Th2 cytokine concentration during antiretroviral therapy of HIV-1/HCV co-infected patients[J]. BMC Infect Dis,2012,12:102.
- 4 Garcia-Diaz D, Rodriguez I, Santisteban Y, et al. Th2-Th1 shift with the multiantigenic formulation TERA-VAC-HIV-1 in Balb/c mice[J]. Immunol Lett,2013,149(1-2):77-84.
- 5 Hartigan-O'Connor DJ, Hirao LA, McCune JM, et al. Th17 cells and regulatory T cells in elite control over HIV and SIV[J]. Curr Opin HIV AIDS,2011,6(3):221-227.
- 6 Salgado M, Rallon NI, Rodes B, et al. Long-term non-progressors display a greater number of Th17 cells than HIV-infected typical progressors[J]. Clin Immunol,2011,139(2):110-114.
- 7 He Y, Li J, Zheng Y, et al. A randomized case-control study of dynamic changes in peripheral blood Th17/Treg cell balance and interleukin-17 levels in highly active antiretroviral-treated HIV type 1/AIDS patients[J]. AIDS Res Hum Retroviruses,2012,28(4):339-345.
- 8 Moreno-Fernandez ME, Zapata W, Blackard JT, et al. Human regulatory T cells are targets for human immunodeficiency virus (HIV) infection, and their susceptibility differs depending on the HIV type 1 strain[J]. J Virol,2009,83(24):12925-12933.
- 9 Nilsson J, Boasso A, Velilla PA, et al. HIV-1-driven regulatory T-cell accumulation in lymphoid tissues is associated with disease progression in HIV/AIDS[J]. Blood,2006,108(12):3808-3817.
- 10 Epple HJ, Loddenkemper C, Kunkel D, et al. Mucosal but not peripheral FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells are highly increased in untreated HIV infection and normalize after suppressive HAART[J]. Blood,2006,108(9):3072-3078.
- 11 Andersson J, Boasso A, Nilsson J, et al. The prevalence of regulatory T cells in lymphoid tissue is correlated with viral load

- in HIV-infected patients[J]. *J Immunol*, 2005, 174(6):3143-3147.
- 12 Oswald-Richter K, Grill SM, Shariat N, et al. HIV infection of naturally occurring and genetically reprogrammed human regulatory T-cells[J]. *PLoS Biol*, 2004, 2(7):E198.
- 13 Card CM, McLaren PJ, Wachihi C, et al. Decreased immune activation in resistance to HIV-1 infection is associated with an elevated frequency of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells[J]. *J Infect Dis*, 2009, 199(9):1318-1322.
- 14 Weiss L, Donkova-Petrini V, Caccavelli L, et al. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients[J]. *Blood*, 2004, 104(10):3249-3256.
- 15 Mendez-Lagares G, Pozo-Balado MM, Genebat M, et al. Severe immune dysregulation affects CD4(+)CD25(hi)FoxP3(+) regulatory T cells in HIV-infected patients with low-level CD4 T-cell repopulation despite suppressive highly active antiretroviral therapy[J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(10):1501-1509.
- 16 Presicce P, Orsborn K, King E, et al. Frequency of circulating regulatory T cells increases during chronic HIV infection and is largely controlled by highly active antiretroviral therapy[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28118.
- 17 Favre D, Lederer S, Kanwar B, et al. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection[J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(2):e1000295.
- 18 Favre D, Mold J, Hunt PW, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(32):32ra36.
- 19 Brandt L, Benfield T, Mens H, et al. Low level of regulatory T cells and maintenance of balance between regulatory T cells and TH17 cells in HIV-1-infected elite controllers[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57(2):101-108.
- 20 Horta A, Nobrega C, Amorim-Machado P, et al. Poor immune reconstitution in HIV-infected patients associates with high percentage of regulatory CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e57336.

(收稿日期: 2014-11-20)

(本文编辑: 孙荣华)

邹美银, 凌勇武. HIV感染者CD4<sup>+</sup> T细胞亚群变化的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(4): 451-453.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915  
中华医学会