

田龙,童玲,丛喆,等. HAART 治疗 SIVmac239 感染恒河猴血浆细胞因子与疾病指征的相关性分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 21-26.

Tian L, Tong L, Cong Z, et al. Plasma cytokine levels in SIVmac239-infected rhesus monkeys following HAART treatment and correlation with disease [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(5): 21-26.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.05.004

# HAART 治疗 SIVmac239 感染恒河猴血浆细胞因子与疾病指征的相关性分析

田 龙,童 玲,丛 喆,陈 霆,薛 婧\*,魏 强\*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,卫健委人类疾病比较医学重点实验室,国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室,新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室,北京 100021)

**【摘要】** 检测 SIVmac239(猴免疫缺陷病毒)感染恒河猴血浆细胞因子的浓度并分析其与疾病特征的相关性。**方法** SIVmac239 慢性感染的中国恒河猴,给予为期 147 d 的 HAART (高效抗逆转录病毒治疗)。测定血浆病毒载量及细胞因子浓度,检测外周血 T 淋巴细胞亚群变化,并分析血浆细胞因子和疾病特征的相关性。**结果** HAART 治疗期间 SIVmac239 感染的恒河猴血浆病毒载量降低到检测限以下。大部分细胞因子的浓度在感染后增高并在 HAART 治疗期间持续升高。在停止 HAART 治疗后,IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 1 和 IL-2 浓度稍有下降,但仍明显高于感染前。TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  则持续增高。只有 IP-10 在 HAART 治疗期间浓度出现了下降。IL-6、IL-1 $\beta$  和 TGF- $\beta$ 1 与血浆病毒载量呈负相关,IP-10 与血浆病毒载量呈正相关。**结论** 建立感染和 HAART 治疗中多数细胞因子均升高,停药以后多数细胞因子浓度降低但仍高于正常水平。IL-6、TGF- $\beta$ 1、IP-10 这三种细胞因子无论变化趋势还是与疾病特征的相关性都与临床相符合。

**【关键词】** 艾滋病;细胞因子;CD4<sup>+</sup>T 细胞;恒河猴

**【中图分类号】** R373 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 05-0021-06

## Plasma cytokine levels in SIVmac239-infected rhesus monkeys following HAART treatment and correlation with disease characteristics

TIAN Long, TONG Ling, CONG Zhe, CHEN Ting, XUE Jing\*, WEI Qiang\*

(Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC) & Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State administration of Traditional Chinese medicine, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Beijing 100021, China)

**【Abstract】 Objective** We examined the expression level of plasma cytokines in SIVmac239-infected rhesus monkeys before and during antiviral treatment and assessed correlations with disease characteristics. **Methods** The SIVmac239 virus was administered intravenously to healthy Chinese rhesus monkeys, which were then treated with HAART

**【基金项目】** 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2017-I2M-1-014);十三五传染病科技重大专项(2017ZX10304402, 2018ZX10101001, 2018ZX10301103);国家自然科学基金(81971944)。

**【作者简介】** 田龙(1992—),男,硕士研究生,从事实验动物病毒学和免疫学研究工作。E-mail: tianlong4476@163.com

**【通信作者】** 薛婧(1983—),副研究员,硕士生导师,研究方向:病原生物学和免疫学。E-mail: xuejing6@163.cnilas.org

魏强(1964—),男,研究员,博士生导师,研究方向:实验动物病毒学。E-mail: weiqiang0430@cnilas.org \* 共同通信作者

(Highly active antiretroviral therapy) as an AIDS treatment model. Flow cytometry was used to detect CD4<sup>+</sup>T cell counts in peripheral blood, and Luminex was used to detect plasma cytokines. **Results** After HAART treatment, the plasma viral load of SIVmac239-infected rhesus monkeys decreased below the detection limit, and the CD4<sup>+</sup>T cell count and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio recovered to pre-infection levels. Expression of all cytokines detected after infection, except IL-8, was elevated. After HAART treatment, except for a decrease in IP-10 expression levels, IL-8 remained unchanged and other cytokine levels continued to rise. After stopping drug treatment, levels of pro-inflammatory factors TNF- $\alpha$ , antiviral factors IFN- $\gamma$  and IFN- $\alpha$ , and the expression of chemokine MCP-1 decreased. The pro-inflammatory factor IL-6 and the anti-inflammatory factor TGF- $\beta$ 1 were most strongly correlated with plasma viral load. **Conclusions** Most cytokines were elevated after infection and HAART treatment, and expression of most cytokines decreased after stopping the drug, although they remained higher than normal. Levels of IL-6, TGF- $\beta$ 1, and IP-10 cytokines are consistent with clinical manifestations regardless of changing trends or correlations with disease characteristics.

**【Keywords】** AIDS; cytokines; CD4<sup>+</sup>T Cell; rhesus monkeys

通过 HAART 治疗临床上已经达到对 HIV-1 感染的有效控制,但同时临床也发现在血浆病毒载量得到有效控制的同时艾滋病感染者体内多种细胞因子的浓度仍然处于高水平状态。这些升高的细胞因子不仅会影响疾病的进展和治疗效果,还能导致非 HIV 定义性疾病(Non-AIDS-defining diseases, NAD),如心脑血管疾病、慢性肝肾与骨骼疾病以及非艾滋病定义性肿瘤<sup>[1-5]</sup>。此外,在进行 HAART 治疗中依然存在不少血浆病毒载量控制效果不佳的案例<sup>[6]</sup>,并且在治疗失败的案例中也观察到了细胞因子浓度异常的现象。针对以上问题,本研究对 HAART 治疗的 SIVmac239 感染恒河猴血浆细胞因子在感染、治疗和停药状态下的浓度及其与疾病指征的相关性进行了研究,以期为临床改进治疗方案降低艾滋病免疫激活的不利影响提供数据支持。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

3 只 SPF 级,3~4 岁,4~5 kg,雄性中国恒河猴购自北京协尔鑫生物资源研究所[SCXK(京)2015-0011],实验动物的饲养及操作在生物安全三级实验室内完成[SYXK(京)2017-0027]。实验动物使用和管理委员会批准号为(XJ19005)。遵循 3R 原则对动物进行关怀。实验前进行血清学检测,检测结果显示实验猴未受到猴免疫缺陷病毒(SIV)、猴逆转录 D 型病毒(SRV-1)、猴 T 淋巴细胞性 I 型病毒(STLV-1)和猴 B 病毒(BV)等可能对实验造成显著影响的病原体的感染。

### 1.2 主要试剂

流式抗体 PerCP Mouse Anti-Human CD3 (货号:552851), PE Mouse Anti-Human CD8 (货号:

555367) 购自 BD 公司; FITC anti-human CD4 Antibody (货号:317408) 购自 Biolegend 公司; QIAamp Viral RNA Mini Kit (货号:52906) 购自 QIAGEN 公司; TaqMan<sup>™</sup> RNA-to-CT<sup>™</sup> 1-Step Kit (货号:4392938) 购自 Thermo Fisher 公司; 多因子检测试剂盒 Custom Premix Non-Hu Primate Cyto MAG09 (货号:PRCYTOMAG-40 K-09C)、TGF- $\beta$ 1 检测试剂盒 MILLIPLEX MAP TGF $\beta$ 1 Magnetic Bead Single Plex Kit (货号:TGFBMAG-64 K-01) 购自 Merck 公司; IP-10 Monkey ProcartaPlex<sup>™</sup> Simplex Kit (货号:EPX01 A-40284-901)、IFN-alpha Monkey ProcartaPlex<sup>™</sup> Simplex Kit (货号:EPX01 A-40216-901)、ProcartaPlex NHP Basic Kit (货号:EPX010-40420-901) 购自 Thermo Fisher 公司。富马酸替诺福韦二吡啶酯片(TDF)购自倍特药业;拉米夫定片(3TC)购自上海迪泰诺药业有限公司;克力芝(Lpv/r)购自艾伯维公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 HAART 药物配制及动物给药方案

将拉米夫定片(3TC)、富马酸替诺福韦二吡啶酯片(TDF)、克力芝药片(Lpv/r)研磨成粉末。按 3TC 50 mg/kg, Lpv/r 15 mg/kg, TDF 20 mg/kg 的浓度取粉末分别溶于 0.5 mL 的超纯水中。配置好的药液分别与 0.5 mL 30%的(2-羟丙基)- $\beta$ -环糊精溶液混合,反复颠倒混匀至完全溶解。HAART 期间 3TC 和 TDF 每日肌肉注射给药一次, Lpv/r 每日肌肉注射给药两次,连续给药 147 d 后停药观察。

#### 1.3.2 样本采集

分别于感染前、HAART 治疗前及治疗过程中的第 35 天以及停药后的第 49 天采集 EDTA 抗凝血。

50  $\mu\text{L}$  全血用于流式检测 T 淋巴细胞亚群。血浆用于检测血浆病毒载量和细胞因子。

### 1.3.3 血浆病毒载量测定

取 140  $\mu\text{L}$  EDTA 抗凝血浆,使用 QIAamp Viral RNA Mini Kit 提取血浆病毒 RNA,利用 Real-time RT-PCR 方法检测血浆病毒载量<sup>[7]</sup>。

### 1.3.4 外周血 T 淋巴细胞亚群检测

取 50  $\mu\text{L}$  混匀的 EDTA 抗凝血依次加入 PerCP-CD3、FITC-CD4、PE-CD8 抗体;孵育、裂红、洗涤过滤后。使用 Truecount 管上机检测 CD4<sup>+</sup>T 细胞绝对数及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值<sup>[8]</sup>。

### 1.3.5 血浆细胞因子测定

多因子检测试剂盒在使用前室温平衡,按照说明书准备实验试剂,冻存的血浆样本解冻后涡旋混匀。准备完成后每孔加入 200  $\mu\text{L}$  Assay Buffer 室温震荡 10 min,弃去 Assay Buffer;标准孔加入 25  $\mu\text{L}$  标准品,对照孔每孔加入 25  $\mu\text{L}$  对照品,背景孔和样品孔加入 25  $\mu\text{L}$  Assay Buffer;背景孔、标准孔和对照孔每孔加入 25  $\mu\text{L}$  matrix solution,样品孔加入 25  $\mu\text{L}$  样本后再加入 25  $\mu\text{L}$  Mixed Beads;贴上封口膜锡箔纸包被后置于摇床上室温孵育 2 h,洗涤两次;每孔加入 25  $\mu\text{L}$  检测抗体置于摇床上室温孵育 1 h;加入 25  $\mu\text{L}$  PE 标记的链霉亲和素,置于摇床上室温孵育 30 min,洗涤 2 次;每孔加入 100  $\mu\text{L}$  Sheath Fluid 摇床震荡 5 min,用 Bio-Plex200 Luminex 仪器检测结果。

## 1.4 统计学方法

使用 BD Accuri C6 Software 对流式数据进行分析,Prism Graph Pad 8 软件进行统计分析和作图。细胞因子与疾病指征数据进行相关性分析, $P < 0.05$  表示有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 HAART 治疗 SIVmac239 感染恒河猴血浆病毒载量检测结果

HAART 治疗前,SIVmac239 感染猴处于慢性感染阶段,血浆病毒载量在  $10^5 \sim 10^6$  copies/mL 水平。HAART 治疗中的第 35 天,血浆病毒载量就全部转阴。停药后血浆病毒载量依次反弹,第 49 天达到  $10^5$  copies/mL 左右的水平(见图 1)。

### 2.2 HAART 治疗 SIVmac239 感染恒河猴外周血 CD4<sup>+</sup>T 计数和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 结果

HAART 治疗前实验猴外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数

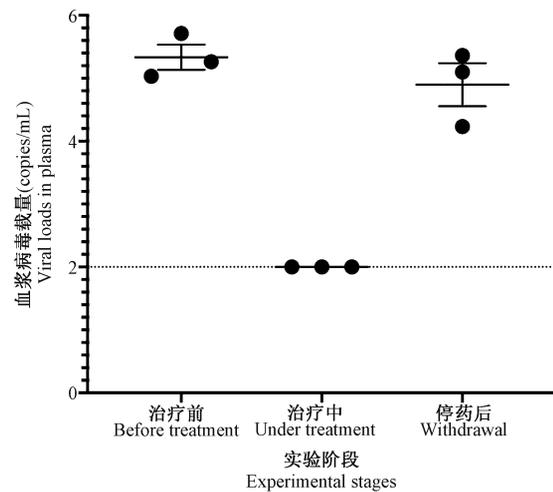


图 1 HAART 治疗 SIVmac239 感染恒河猴血浆病毒载量结果

Figure 1 Plasma viral load measurements in rhesus monkeys during HAART treatment

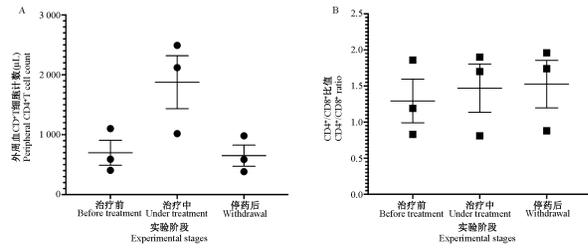
为每微升( $699 \pm 360$ )个,HAART 治疗中 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数升高,在治疗第 35 天增加到每微升( $1877 \pm 767$ )个,HAART 治疗停止以后,CD4<sup>+</sup>T 细胞数又逐渐减少,到停药后 49 d,减少到每微升( $651 \pm 305$ )个。

外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值在 HAART 治疗中有小幅度升高,停药后的一段时间基本维持不变。治疗前实验猴外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比为 ( $1.29 \pm 0.52$ ), HAART 治疗期间外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 细胞比值为 ( $1.47 \pm 0.58$ ),停药以后在 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数下降的情况下实验猴 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值基本保持稳定为 ( $1.53 \pm 0.57$ )(见图 2)。

### 2.3 HAART 治疗 SIVmac239 感染恒河猴外周血细胞因子浓度的变化

感染后血浆中促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的浓度较未感染前有所升高,HAART 治疗中持续升高;治疗的第 35 天达分别达到感染前的 3.51、4.58 和 2.57 倍。停药后 IL-1 $\beta$ 、IL-6 浓度比治疗过程中稍有降低,但仍高于治疗前,TNF- $\alpha$  则继续升高。在停药的第 49 天三种促炎因子的浓度分别是感染前的 2.07、2.26 和 4.44 倍(见图 3A)。

血浆中抑炎因子 IL-10 和 TGF- $\beta$ 1 在感染治疗过程中与促炎因子有相似的变化。感染后浓度显著升高,HAART 治疗过程中继续升高。治疗的第 35 天分别达到感染前的 4.23 和 4.74 倍,停药以后 IL-10 和 TGF- $\beta$ 1 的血浆浓度缓慢下降但仍高于治疗前的水平,在停药的第 49 天仍分别达到感染前的 3.57 和 3.31 倍(见图 3B)。



注: A: SIVmac239 感染恒河猴 HAART 治疗前后外周血 CD4<sup>+</sup>T 绝对数变化; B: SIVmac239 感染恒河猴 HAART 治疗前后外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值变化。

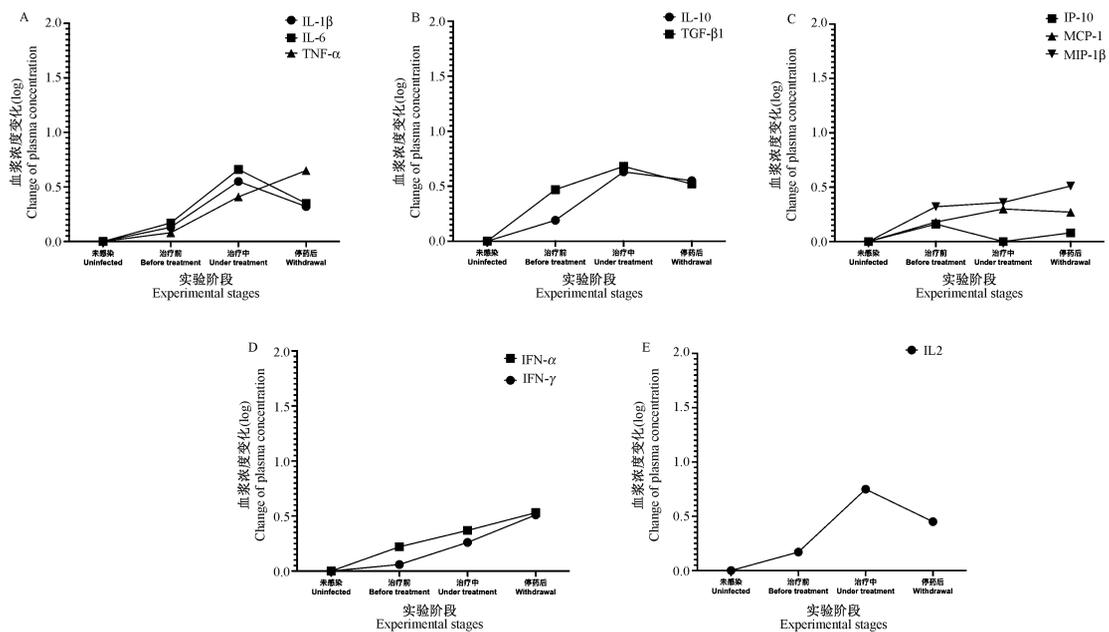
图 2 SIVmac239 感染恒河猴 HAART 治疗前后外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞绝对数及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值变化

Note. A, Peripheral CD4<sup>+</sup>T cell count changes in SIVmac239-infected rhesus monkeys during HAART treatment. B, Peripheral CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio changes in SIVmac239-infected rhesus monkeys during HAART treatment.

Figure 2 Peripheral CD4<sup>+</sup>T cell count and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio changes in SIVmac239-infected rhesus monkeys during HAART treatment

趋化因子的变化趋势更加多样化。IP-10 在感染后浓度量有所增加,经 HAART 治疗恢复到正常水平,停药以后又有小幅度的反弹。趋化因子 MCP-1 在感染和治疗中持续升高在 HAART 后的第 35 天达到感染前的 2.79 倍,停药以后小幅度下降。MIP-1β 是唯一在疾病过程中保持持续升高的趋化因子在停药后第 49 天达到感染前的 3.22 倍,但在 HAART 治疗期间可以观察到升高的趋势放缓(见图 3C)。

抗病毒因子 IFN-γ 和 IFN-α 与促炎因子 TNF-α 有相似的变化趋势,在感染和治疗阶段及停药后持续升高,但 IFN-α 浓度升高的幅度更大。抗病毒因子 IFN-γ 在 HAART 治疗的第 35 天达到感染前的 1.81 倍,在停药的第 49 天浓度为感染前的 3.21 倍。IFN-α 在 HAART 治疗的第 35 天浓度为感染前的 2.36 倍,在停药的第 49 天达到感染前的 3.38 倍(见图 3D)。



注: A: HAART 治疗期间及停药后血浆促炎因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 的变化; B: HAART 治疗期间及停药后血浆抑炎因子 IL-10 和 TGF-β1 的变化; C: HAART 治疗期间及停药后血浆趋化因子 IP-10、MCP-1 和 MIP-1β 的变化; D: HAART 治疗期间及停药后血浆促淋巴细胞生长因子 IL-2 的变化; E: HAART 治疗期间及停药后血浆抗病毒因子 IFN-γ 和 IFN-α 的变化。

图 3 SIVmac239 感染恒河猴 HAART 治疗前后外周血中细胞因子浓度的变化

Note. A, Changes in plasma proinflammatory cytokines IL-1β, IL-6, and TNF-α during HAART treatment and drug withdrawal. B, Changes in plasma anti-inflammatory factors IL-10 and TGF-β1 during HAART treatment and withdrawal. C, Changes in plasma chemokines IP-10, MCP-1, and MIP-1β during HAART treatment and withdrawal. D, Changes in plasma pro-apoptotic growth factor IL-2 during HAART treatment and withdrawal. E, Changes in plasma antiviral factors IFN-γ and IFN-α during HAART treatment and withdrawal.

Figure 3 Changes in expression levels of cytokines in peripheral blood from rhesus monkeys infected with SIVmac239 during HAART treatment

促淋巴细胞生长因子 IL-2 从感染开始到 HAART 治疗阶段持续升高。在治疗的第 35 天达到感染前的 5.61 倍,停药以后浓度稍有下降,停药后 49 天时仍为感染前的 2.79 倍。

**2.4 HAART 治疗 SIVmac239 感染恒河猴血浆细胞因子与疾病指征的相关性结果**

促炎因子中 IL-6 的血浆浓度与血浆病毒载量的相关性最好 ( $r = -0.69, P = 0.020$ ), IL-1  $\beta$  与血浆病毒载量的相关性次之 ( $r = -0.61, P = 0.042$ ), TNF- $\alpha$  与血浆病毒载量没有相关性 ( $r = -0.16, P = 0.346$ ); 几种促炎因子与 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比均没有相关性。抑炎因子 TGF- $\beta$ 1 的浓度与血浆病毒载量存在强的负相关性 ( $r = -0.69, P = 0.019$ ), IL-10 与血浆病毒载量没有显著的相关性; 两种抑炎因子与 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均没有显著的相关性。趋化因子中仅 IP-10 与血浆病毒载量存在强的正相关性 ( $r = 0.61, P = 0.041$ ), MCP-1 和 MIP-1 $\beta$  与病毒载量均没有显著相关性; 三种趋化因子与 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数均没有显著的相关性, 仅 MIP-1 $\beta$  与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值存在强相关性 ( $r = 0.63, P = 0.003$ )。促淋巴细胞生长因子 IL-2,

抗病毒因子 IFN- $\gamma$  和 IFN- $\alpha$  与疾病指征没有显著的相关性(见表 1)。

**3 讨论**

近年来,不断优化的 HAART 治疗方案虽然已经能在很大范围内控制 HIV-1 感染者的血浆病毒水平,但多种细胞因子持续高浓度状态被认为是导致多种非 HIV 定义性疾病及影响艾滋病的进展和治疗效果的重要因素。很多研究也认为,促炎因子、抑炎因子、趋化因子、抗病毒因子等都对艾滋病的疾病进展有一定影响。

本研究发现,恒河猴血浆细胞因子的浓度在 SIVmac239 感染后均有所升高,但在 HAART 治疗期间,包括促炎因子 IL-1  $\beta$ 、IL-6、抑炎因子 IL-10、TGF- $\beta$ 1 和促淋巴细胞生长因子 IL-2 在内的大部分血浆细胞因子的浓度没有伴随着病毒水平的下降而降低,而是呈现出持续增高的态势。反而在停止 HAART 治疗后,逐渐下降,但下降的幅度不大,浓度基本维持在 HAART 治疗前的水平,仍明显高于感染前。促炎因子 TNF- $\alpha$ 、抗病毒因子 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  在感染后一直呈现持续增高的走势。趋化因子 IP-

**表 1** HAART 治疗 SIVmac239 感染恒河猴血浆细胞因子与疾病指征的相关性  
**Table 1** Correlations between plasma cytokines and disease indicators in SIVmac239-infected rhesus monkeys during HAART treatment

类别 Categories	细胞因子 Cytokines	<i>r</i> 值 <i>r</i> -value <i>P</i> 值 <i>P</i> -value		
		VL	CD4 <sup>+</sup> T	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
促炎因子 Proinflammatory cytokines	白介素-1 $\beta$	-0.610	0.090	-0.470
	IL-1 $\beta$	0.042	0.413	0.103
	白介素 6	-0.690	0.360	-0.190
	IL-6	0.020	0.170	0.310
	肿瘤坏死因子 $\alpha$	-0.160	-0.170	-0.370
抑炎因子 Anti-inflammatory factors	TNF- $\alpha$	0.346	0.334	0.162
	白介素 10	-0.430	-0.150	-0.540
	IL-10	0.123	0.353	0.067
	转化生长因子-1 $\beta$	-0.690	0.470	-0.180
	TGF- $\beta$ 1	0.019	0.099	0.325
趋化因子 Chemokines	趋化因子 10	0.610	-0.410	-0.060
	IP-10	0.041	0.138	0.442
	单核细胞趋化蛋白 1	-0.400	0.430	0.160
	MCP-1	0.147	0.127	0.337
	人巨噬细胞炎性蛋白-1 $\beta$	0.250	-0.060	0.630
抗病毒因子 Antiviral factors	MIP-1 $\beta$	0.256	0.438	0.033
	$\alpha$ 干扰素	-0.050	-0.260	-0.030
	IFN- $\alpha$	0.454	0.250	0.468
	$\gamma$ 干扰素	-0.040	-0.250	-0.290
促淋巴细胞生长因子 Lymphocyte growth factor	IFN- $\gamma$	0.462	0.255	0.226
	白介素 2	-0.440	-0.060	-0.400
	IL-2	0.120	0.436	0.144

10 在 HAART 过程中下降,停药后稍有反弹, MCP-1 及 MIP-1  $\beta$  自感染后基本维持不变。

另外,本研究还发现促炎因子 IL-1  $\beta$  和 IL-6、抑炎因子 TGF- $\beta$ 1、趋化因子 IP-10 的血浆浓度与血浆病毒载量存在一定的相关性。Worley M 等人最近发现中性粒细胞可以通过介导 HIV 特异性抗体依赖的 ADCC 作用和抗体依赖的中性粒细胞吞噬作用清除血浆病毒颗粒<sup>[9]</sup>; IL-1  $\beta$  可以促进骨髓中性粒细胞释放入血, IL-6 可以通过 STAT3 途径激活中性粒细胞促进其迁移能力<sup>[10]</sup>。推测促炎因子 IL-1  $\beta$  和 IL-6 可能通过增强中性粒细胞功能的途径,间接产生清除血浆中病毒颗粒的作用。TGF- $\beta$ 1 主要由活化的 CD8<sup>+</sup>T 细胞产生,其主要功能是抑制炎症和组织修复<sup>[11]</sup>;因此, TGF- $\beta$ 1 与血浆病毒载量的相关性可能与 TGF- $\beta$ 1 本身的功能无关,而是由病毒感染后抗病毒作用的 CD8<sup>+</sup>T 细胞活化增加分泌 TGF- $\beta$ 1 的能力增强引起的。IP-10 可以直接刺激 HIV 在外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和巨噬细胞内复制<sup>[12]</sup>。对于清除血浆病毒载量来说 IL-1  $\beta$ 、IL-6、IP-10 这几种细胞因子可能更具有研究的价值。趋化因子 MIP-1 $\beta$  的血浆浓度与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值相关,这个因子可能对于方便快速的检测外周血 T 淋巴细胞亚群紊乱有一定意义。

综上所述, HAART 治疗前 SIVmac239 感染的恒河猴血浆细胞因子的变化趋势与临床病人基本一致。HAART 治疗中有部分细胞因子的变化趋势与临床一致,其中 IL-6、TGF- $\beta$ 1、IP-10 的浓度无论变化趋势还是与疾病指征的相关性都与临床相符合<sup>[13-15]</sup>。这为临床进行艾滋病免疫激活造成的免疫重建失败及其他并发症研究提供了动物模型支持。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-Infected patients after initiation of antiretroviral therapy [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2244-2249.
- [ 2 ] Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al. Inflammation, coagulation and cardio-vascular disease in HIV-infected individuals [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44454.
- [ 3 ] Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(7): 1303-1314.
- [ 4 ] 中国艾滋病诊疗指南 2018 版 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 867-884.
- [ 5 ] 林玲,曹玮,李太生. IP10 对 HIV/AIDS 患者免疫激活作用的研究进展 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(6): 505-510.
- [ 6 ] 路新利,白广义,赵翠英,等. 艾滋病患者抗病毒治疗免疫学和病毒学失败情况分析 [J]. *中国热带医学*, 2013, 13(10): 1214-1216.
- [ 7 ] 王卫,刘克剑,吴芳新,等. 猴免疫缺陷病毒(SIVmac239)多次直肠暴露对机体细胞免疫的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(8): 1-6.
- [ 8 ] 李想,薛婧,陈霆,等. SIV 感染猴外周血 CD14<sup>+</sup> 单核细胞 CD169 分子表达的变化 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(5): 75-80.
- [ 9 ] Worley MJ, Fei K, Lopez-Denman AJ, et al. Neutrophils mediate HIV-specific antibody-dependent phagocytosis and ADCC [J]. *J Immunol Methods*, 2018, 457: 41-52.
- [ 10 ] Wright HL, Cross AL, Edwards SW, et al. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(7): 1321-1331.
- [ 11 ] Garba ML, Pilcher CD, Bingham AL, et al. HIV antigens can induce TGF-beta (1)-producing immunoregulatory CD8<sup>+</sup>T cells [J]. *J Immunol*, 2002, 168(5): 2247-2254.
- [ 12 ] Lane BR, King SR, Bock PJ, et al. The C-X-C chemokine IP-10 stimulates HIV-1 replication [J]. *Virology*, 2003, 307(1): 122-134.
- [ 13 ] Paiardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation [J]. *Immunol Rev*, 2013, 254(1): 78-101.
- [ 14 ] Espíndola MS, Lima LJ, Soares LS, et al. Dysregulated immune activation in second-line HAART HIV<sup>+</sup> patients is similar to that of untreated patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145261.
- [ 15 ] 于晓燕,龚君佐,任崇松,等. HIV/AIDS 患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞检测结果与抗病毒治疗效果 [J]. *J Med Res*, 2016, 45(11): 104-107.

[收稿日期] 2019-11-29