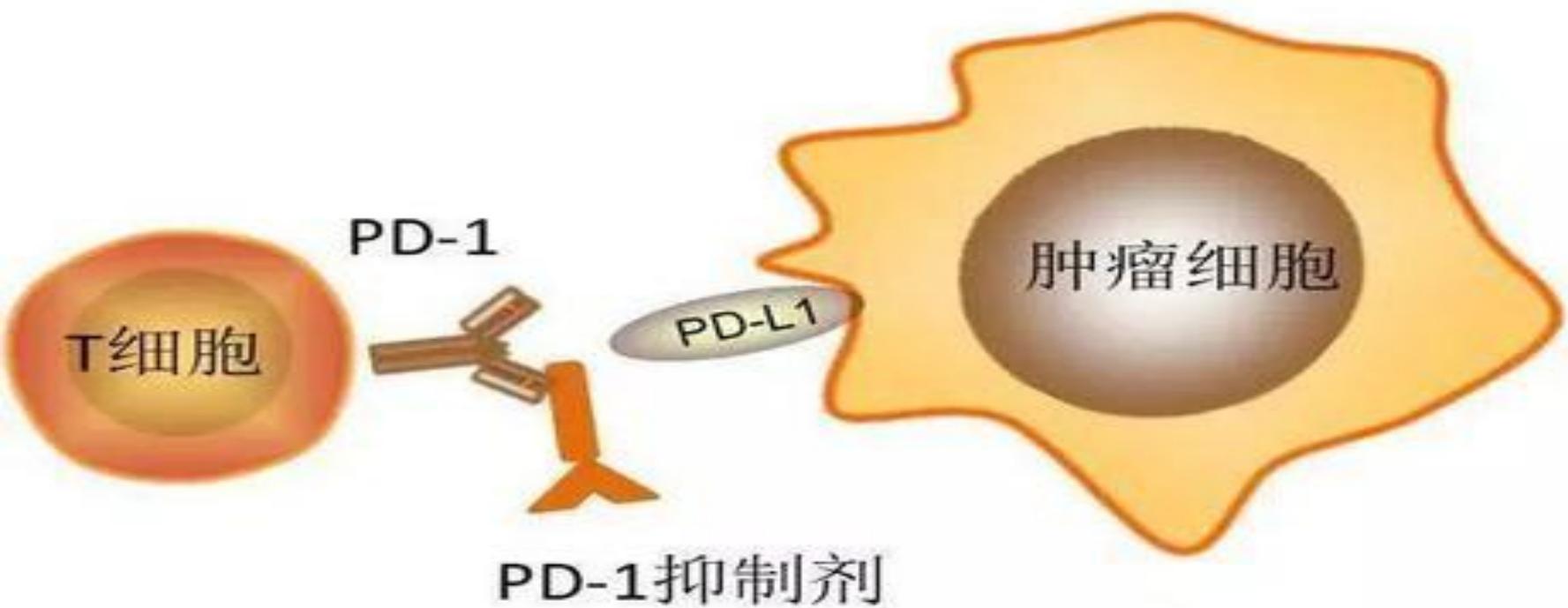


中医药和艾滋病免疫异常激活

邓鑫 广西中医药大学





免疫疗法获得2018年诺贝尔奖

AIDS 的困难和挑战



- ◆ 疫苗研制的失败
- ◆ 没有任何一个治疗方案能够清除病毒
- ◆ HIV感染的免疫病理机制并不完全清楚

免疫异常激活



- “During HIV infection ,a state of chronic ,generalized immune activation is a key determiant of CD4+T cell depletion and progression to AIDS”

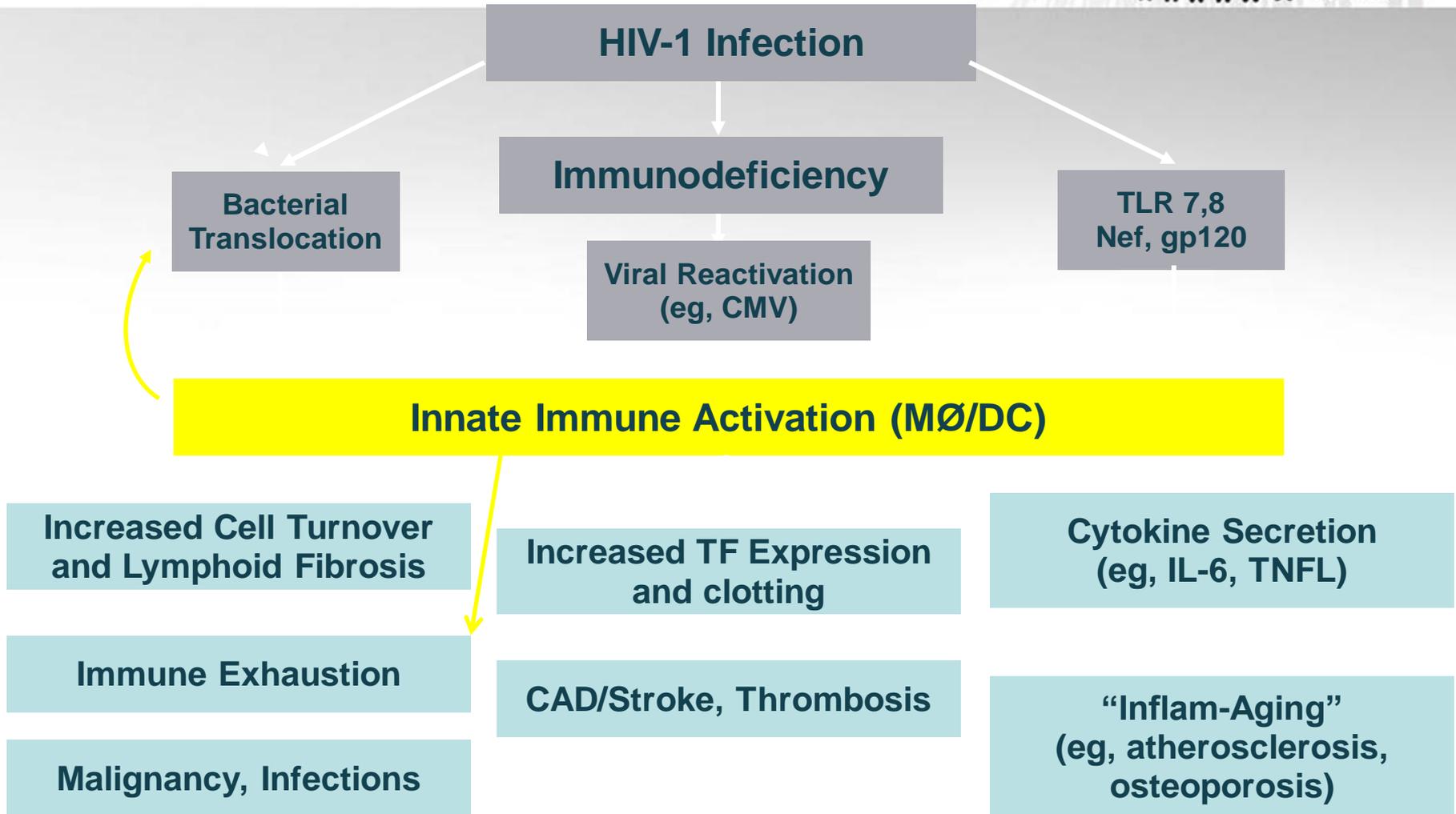
Gottlieb MS et al. “Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men:evidence of a new acquired cellular immunodeficiency” N.Engl.J.Med.1981

免疫激活与HIV

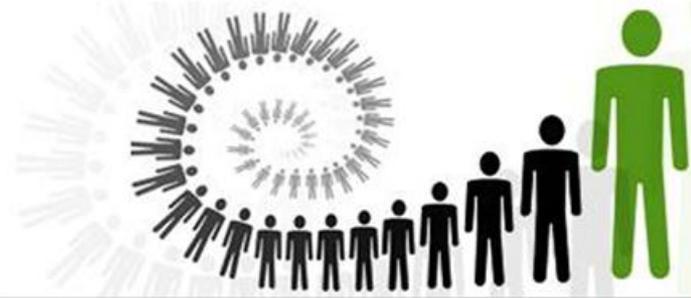


- ◆ **免疫激活 (immune activation) 指免疫细胞活化后表达激活标记物并发挥相应的免疫功能过程。**
- ◆ **B细胞需要激活才能产生免疫球蛋白，T细胞、NK细胞、单核细胞等激活才能产生细胞因子。**
- ◆ **免疫激活是机体免疫系统启动免疫防疫机制的必要步骤。**

HIV免疫激活网络



免疫激活成为新的治疗靶标



- 西非猿猴, 在自然界广泛感染SIV。
- 即使VL很高, 极少发生AIDS。
- SIVsmm is cytopathic for SM CD4+Tcells。
- 即使没有病毒感染, 慢性的免疫激活能导致严重的免疫缺陷和机会性感染。

艾滋病免疫病理改变特征



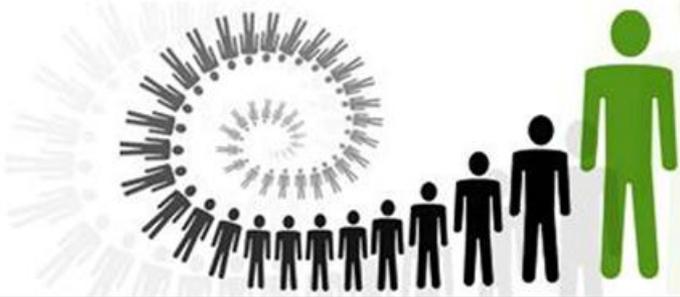
- CD4+T淋巴细胞数量进行性减少和功能受损。
- 免疫异常激活。
- 异常激活是指免疫系统长期处于异常增高的激活状态。
- 与病毒载量相比，免疫激活与疾病进展更具有相关性。

免疫异常激活的原因



- HIV持续刺激使机体免疫系统处于异常增高的激活状态，是HIV相关免疫缺陷的原动力。
- 细胞激活与病毒复制是相互促进的，产生的病毒抗原也越多，为T淋巴细胞激活提供更多的刺激信号。
- T淋巴细胞异常激活为病毒复制提供更多的宿主细胞，促进病毒的复制。
- 激活的CD8+T细胞破坏被HIV感染的CD4+T淋巴细胞，引起CD4+T淋巴细胞计数的减少。

免疫异常激活的原因



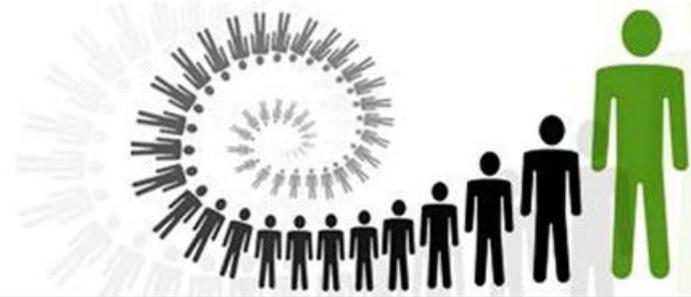
- HIV-RNA异常的免疫激活是独立于病毒复制之外的病理机制。
- 检测不出，T细胞激活水平仍然很高。
- 单单高HIV病毒载量不足以导致病情加重及疾病进展。

免疫激活与免疫重建



1. 免疫激活水平越高，CD4+T淋巴细胞重建作用越差。
2. CD8+T淋巴细胞激活比例每增加5%，抗病毒治疗后CD4+计数增长量减少35。
3. CD8+T淋巴细胞激活水平越低，CD4+T淋巴细胞计数恢复越快。
4. CD38下降速度的比例在INR人群当中更为缓慢。

免疫激活与免疫衰老



- 免疫异常激活，过度消耗免疫资源，加速免疫衰老。
- 免疫衰老促进艾滋病的进展。
- 免疫衰老和免疫激活、持续的炎症反应是老年艾滋病的主要特点。

免疫激活与肠道微生物



- 肠道是HIV传播和复制的主要场所。
- 异常免疫激活促进肠道细菌过度生长。
- 免疫激活导致肠道屏障受到破坏。
- 肠道细菌移位导致炎症相关的并发症及非艾滋病相关的并发症。
- 免疫激活导致IL-22和IL-17减少，IL-22和IL-17能控制细胞外菌，促进黏膜修复。
- 肠道易位激活炎症相关的信号通路。

HAART与免疫激活



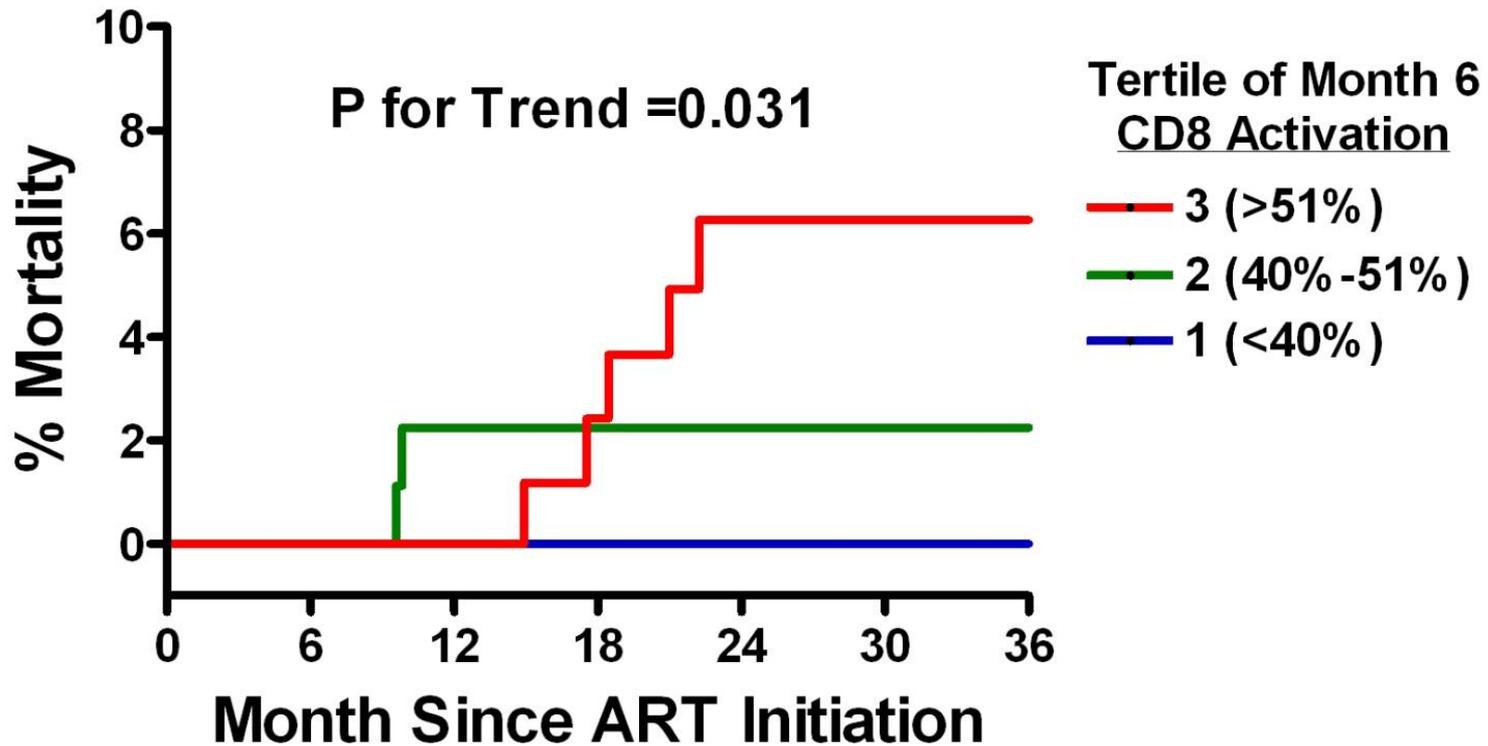
- 长期、有效、依从性良好的ART治疗并不能很好地抑制免疫激活水平。
- 长期接受HAART治疗的HIV感染者多项炎症因子水平升高。
- 经过数年的HAART治疗，NK细胞仍然可以检测出HIV DNA。

异常免疫激活与死亡率

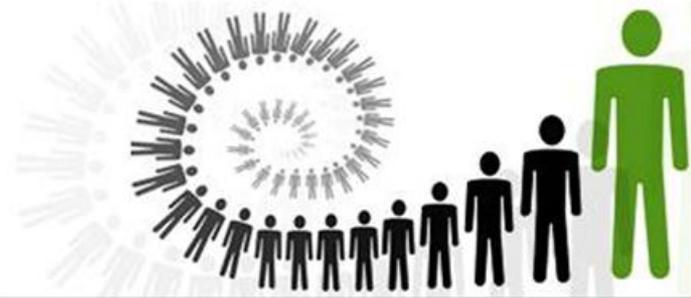


- ART降低了死亡率和发病率，延长了患者生存时间。
- 抗逆转病毒治疗策略组（Strategies for management of antiretroviral therapy, SMART）和艾滋病临床研究协作组（AIDS clinical trials group, ACTG）提示免疫激活程度高的ART患者死亡率高。
- 动脉粥样硬化、衰老、神经认知障碍等在内的并发症发生均认为与免疫激活相关。
- 免疫激活是目前不能彻底治好艾滋病的一个重要的原因。

UARTO: High CD8+ T Cell Activation at Month 6 of ART Predicts Subsequent Mortality in Ugandans with VL<400



免疫激活在艾滋病发病中的作用



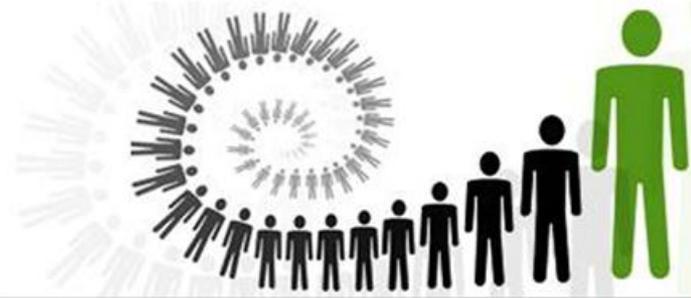
- ▶ HAART前，免疫异常激活是病情进展的重要标志。
- ▶ HAART后，免疫异常激活是病情预后的重要标志。

免疫系统慢性激活状态表现



- 引起高 γ 球蛋白血症的B细胞的高度激活状态；
- 淋巴细胞的自发增殖
- 单核细胞的激活
- CD4+T淋巴细胞和CD8+T淋巴细胞的激活标志的表达
- 淋巴结的增殖，尤其是疾病早期
- 致炎细胞因子的分泌增加
- 新喋呤、B2微球蛋白、酸稳定的干扰素（INF α ）和可溶性IL-2的水平增高
- 自身免疫现象

免疫激活标志物



- **CD38**
- **CD69**
- **CD127**
- **HLA-DR**
- **Ki-67**

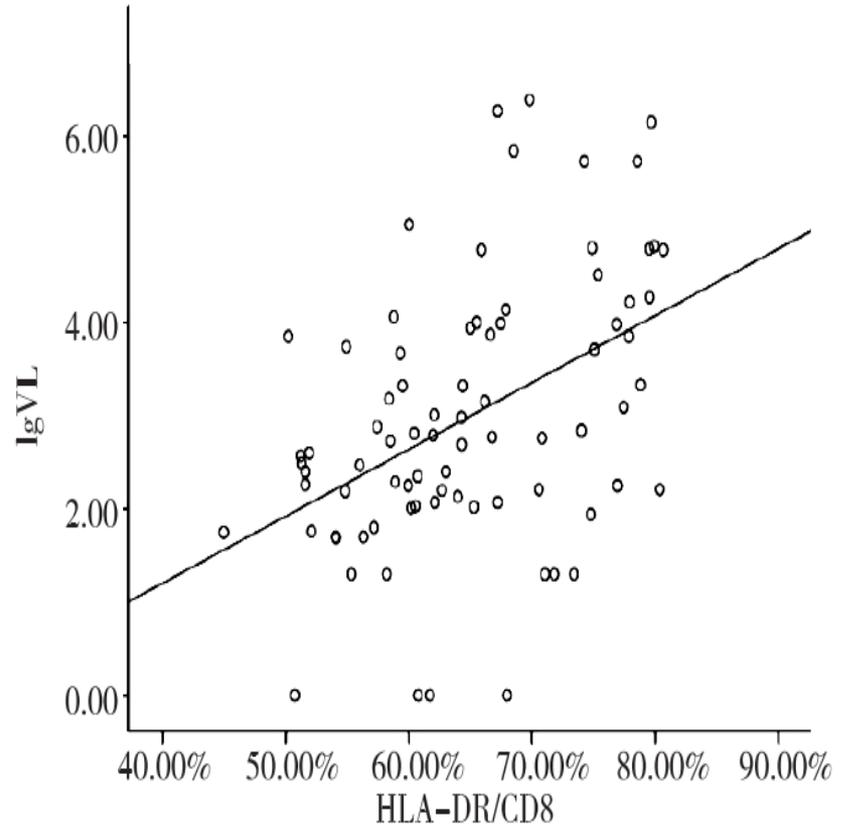
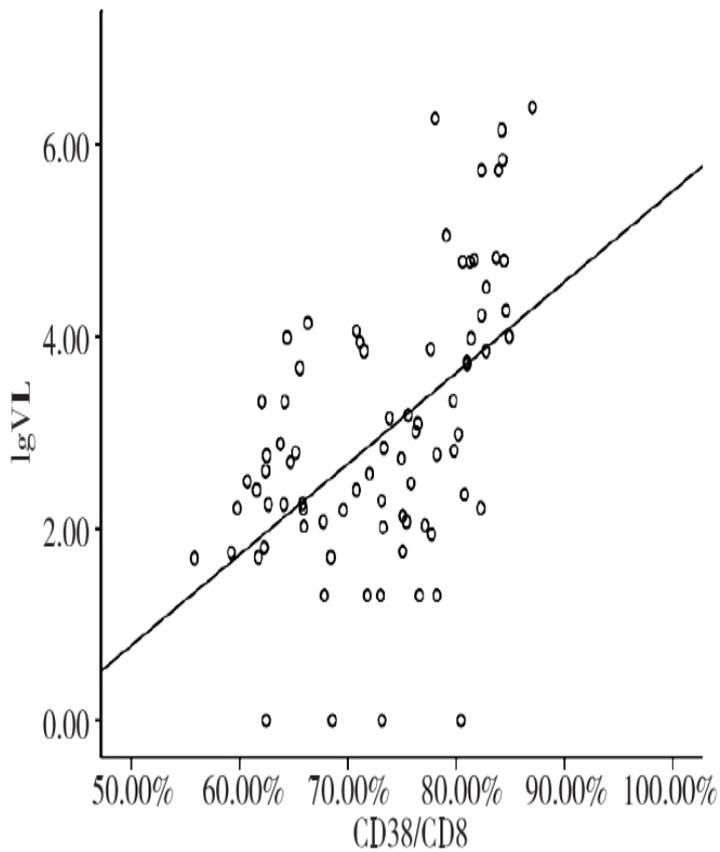


Tab 1 CD38, HLA-DR, and Ki67 expression characteristics of CD8⁺T lymphocyte in HIV/AIDS patients

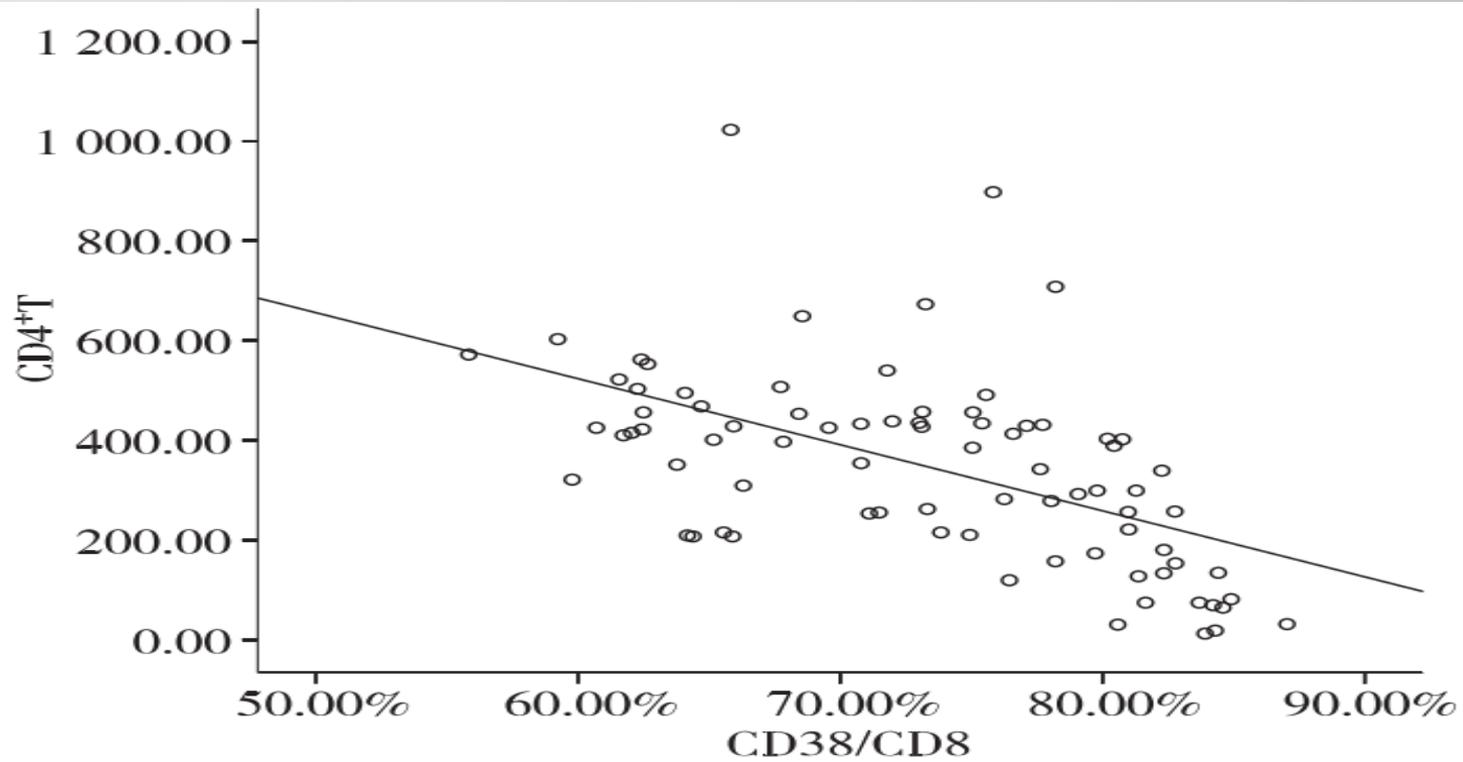
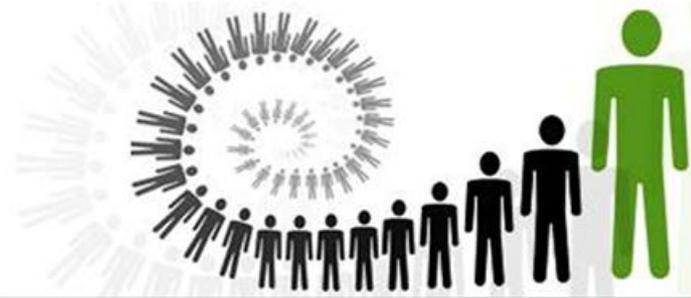
Group	<i>n</i>	CD38 ⁺ /CD8 ⁺	HLA-DR ⁺ /CD8 ⁺	Ki67 ⁺ /CD8 ⁺
HIV/AIDS	80	73.28±7.95 ^a	64.84±9.09 ^a	4.07±1.28 ^a
Health controls	20	35.37±7.18	30.073±6.23	1.55±0.48

a) $P < 0.05$, vs Health controls.

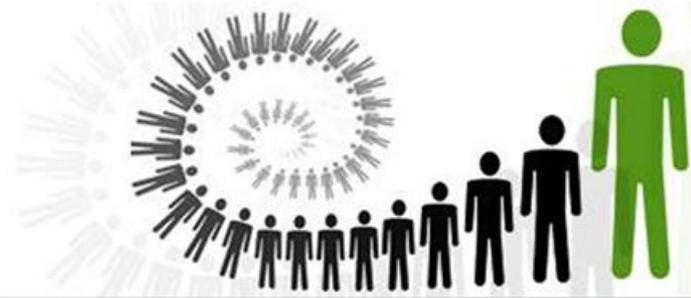
HIV/AIDS患者CD8⁺T淋巴细胞HLA-DR/CD38/ki67
表达水平



免疫激活与病毒载量的关系

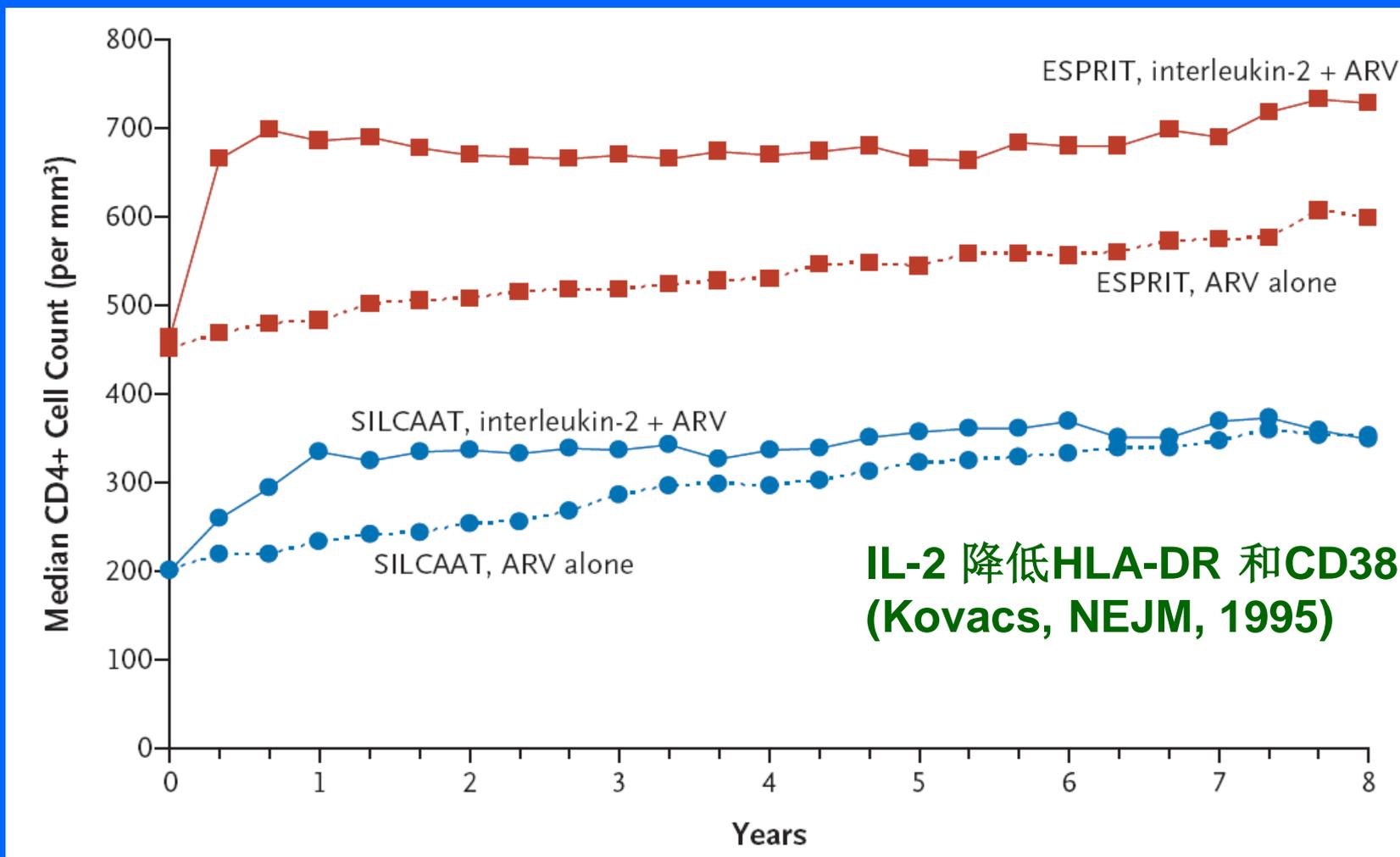


CD4与免疫激活负相关



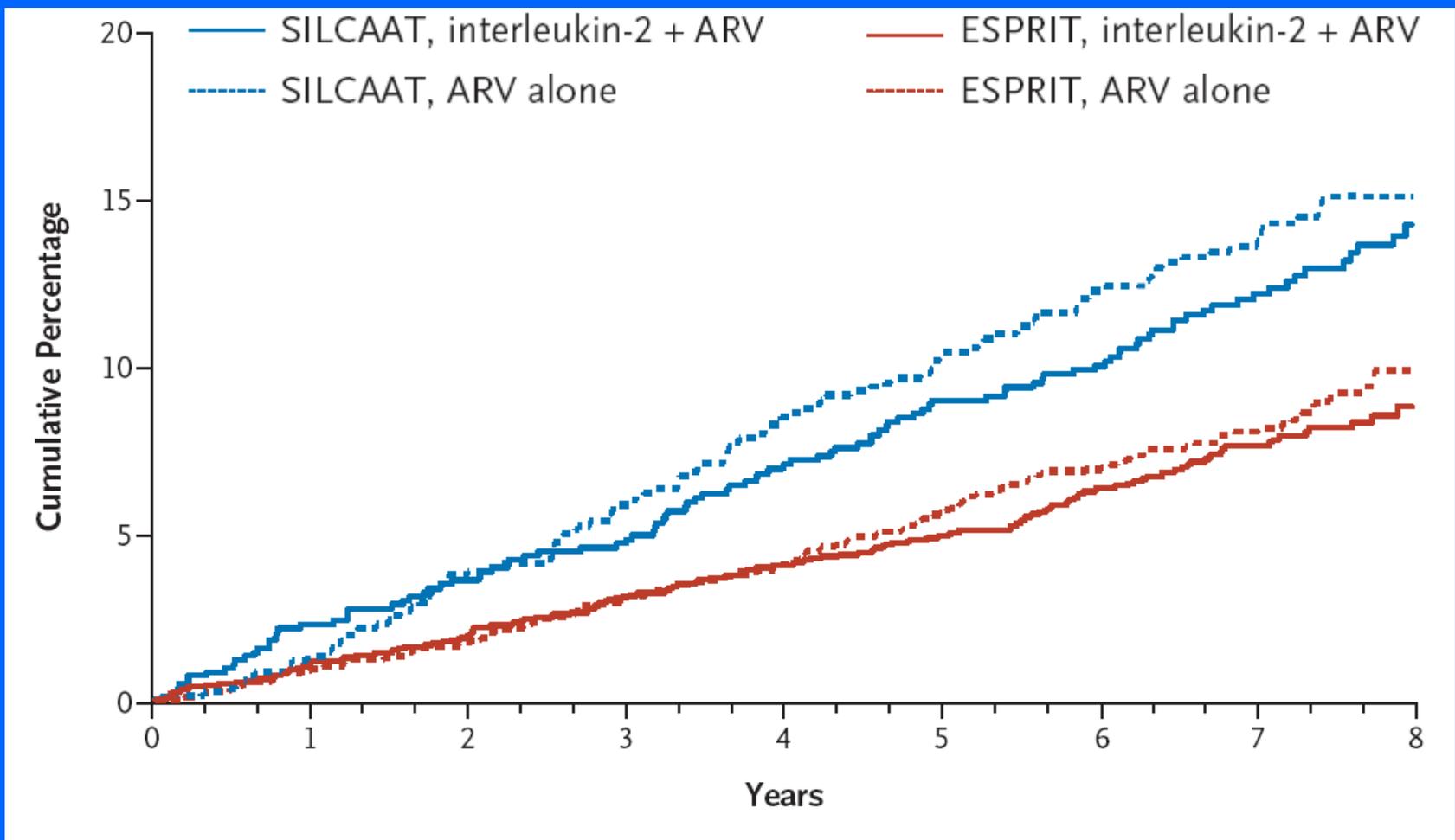
一些对抗免疫激活的尝试…?

IL-2 增加HAART患者 CD4计数



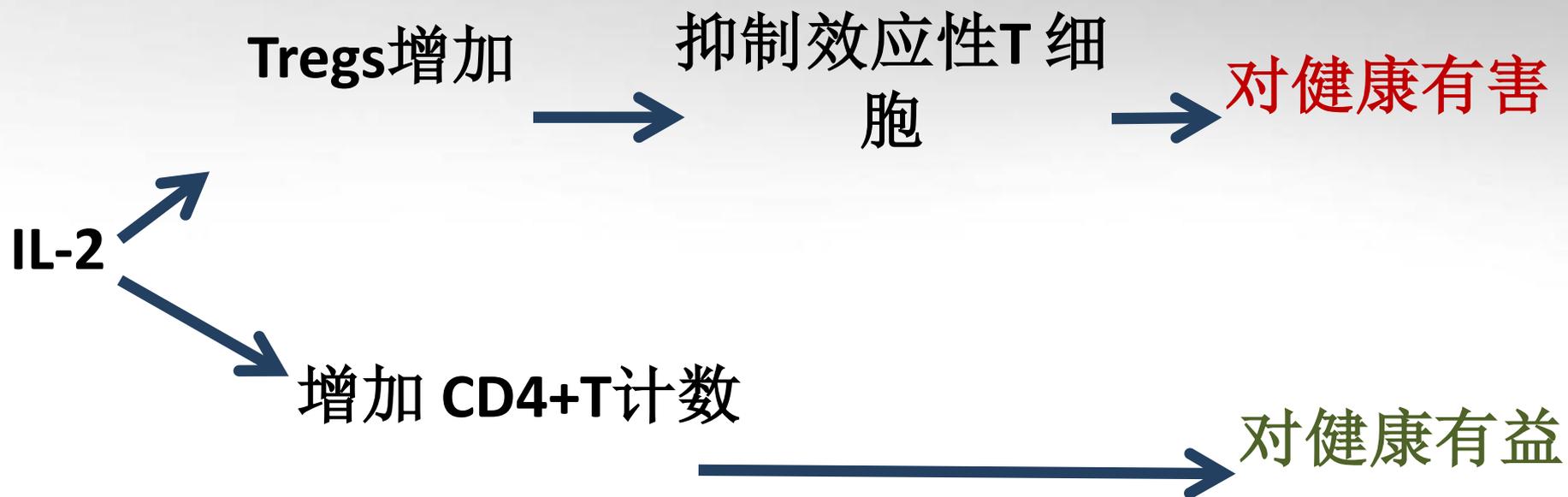
IL-2 降低HLA-DR 和CD38
(Kovacs, NEJM, 1995)

但是,IL-2 对AIDS的死亡率没有改变

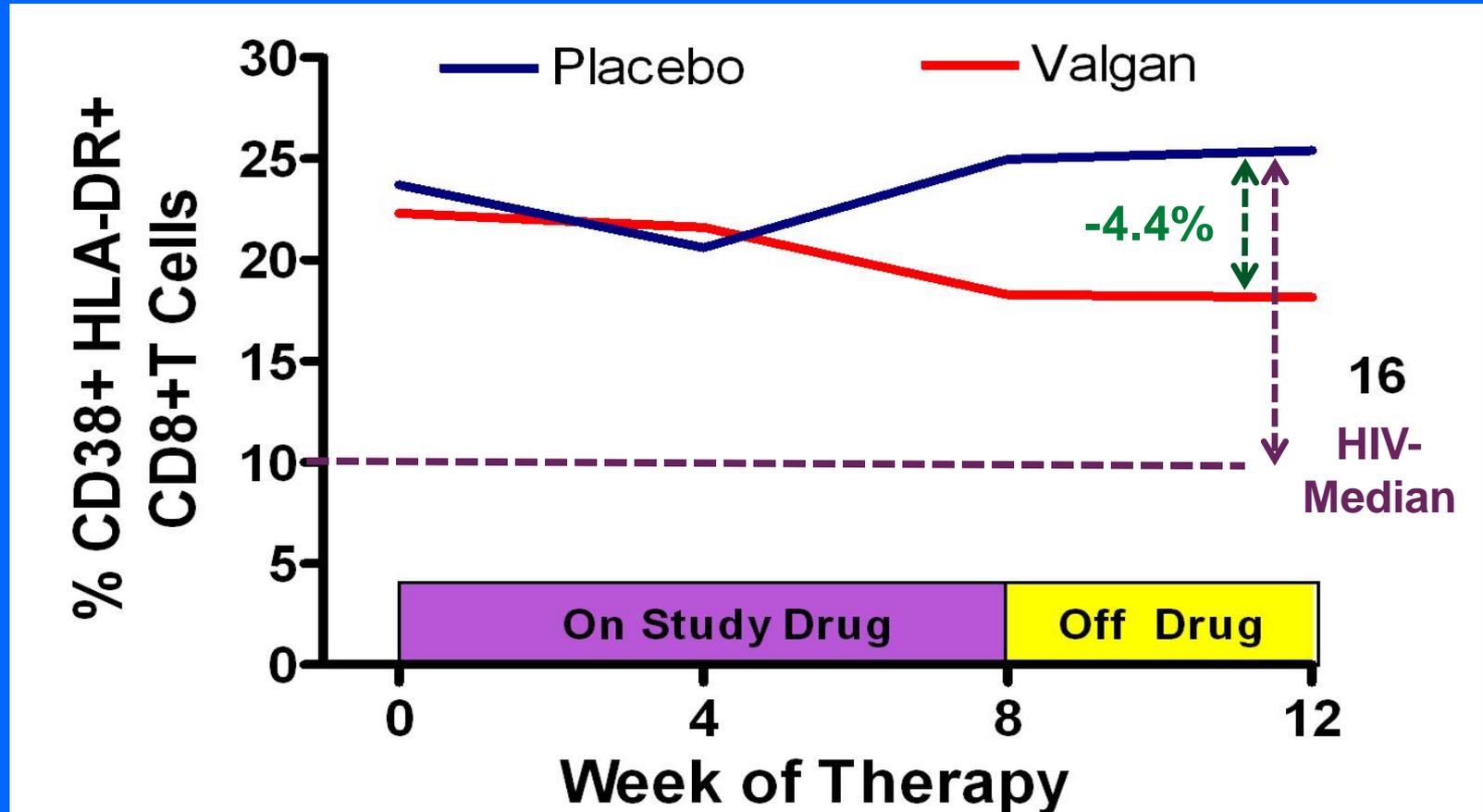


P=0.47
P=0.55

为什么不起效



Decreasing Asymptomatic CMV Replication with Valganciclovir Decreases Immune Activation in HIV+ Patients with CD4<350 despite ART

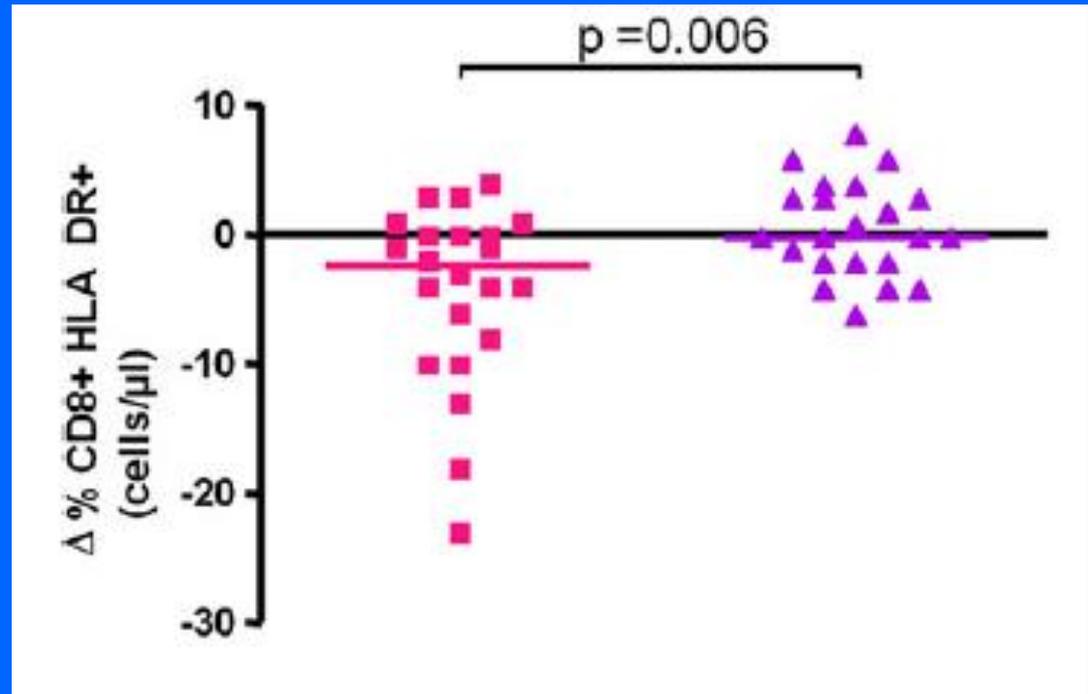


- Cytopenias may limit long-term usefulness.
- Need new, safer CMV agents!

Atorvastatin Decreases T Cell Activation in Untreated HIV Infection



- 24 untreated patients, X-over design
- Significant reduction in HLA-DR on CD8s during atorvastatin Tx
- No effect on plasma HIV RNA levels
- Studies ongoing in ART-suppressed patients

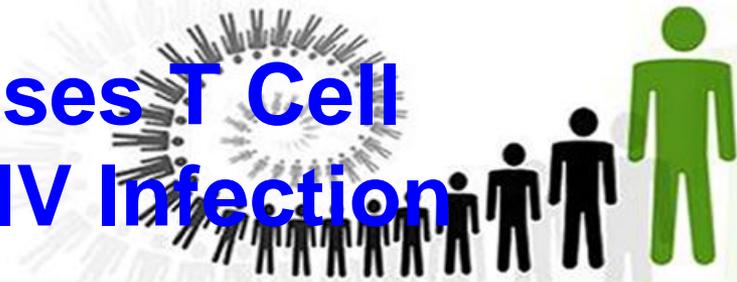


Atorvastatin
80mg

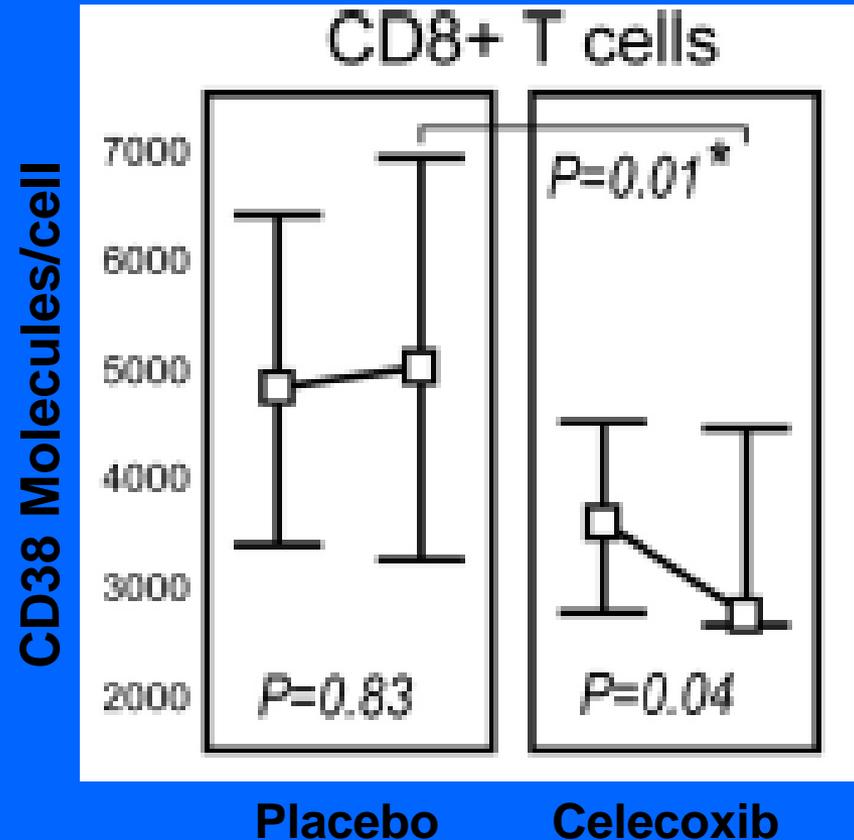
Placebo

Ganesan, J Infect Dis, 2011

COX-2 Inhibition Decreases T Cell Activation in Untreated HIV Infection



- 27 untreated patients, 12 weeks celecoxib vs. placebo.
- Significant reduction in CD38 on CD8s during celecoxib Tx
- No effect on plasma HIV RNA levels
- CAD toxicity a potential problem with celecoxib
- ASA? Mesalamine?



免疫抑制治疗的利弊



TNF α inhibitors

IL-6 inhibitors

CTLA-4 analogs

IL-23/IL-12 inhibitors

Steroids

Cyclosporine

Methotrexate

降低免疫激活

抑制机体保护性的免疫防御

利益

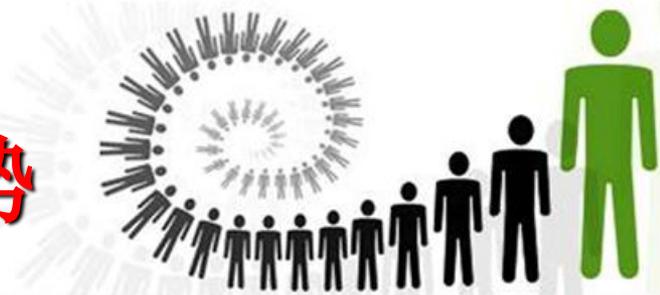
弊端

其他药物



- 瑞舒伐他汀
- 羟氯喹
- 阿瑞匹坦
- 环孢素A
- 糖皮质激素
- 羟基脲

中医药调节免疫激活的优势



➤ 形成了行之有效的独特的免疫理论体系。

“正气存内，邪不可干”

“邪之所凑，其气必虚”

“阴平阳秘，精神乃治”



➤ 中医药具有双向调节的作用，既可抑制免疫功能又可促进免疫功能。

增强免疫作用：人参、黄芪、灵芝、香菇等。

抑制免疫作用：苦参、夏枯草、赤芍、丹参等。

➤ 中医药具有整体调节作用，通过调节神经、免疫细胞及内分泌调节免疫系统。

➤ 中医药可以提高患者生存质量。

➤ 中医药具有提高T淋巴细胞免疫功能。

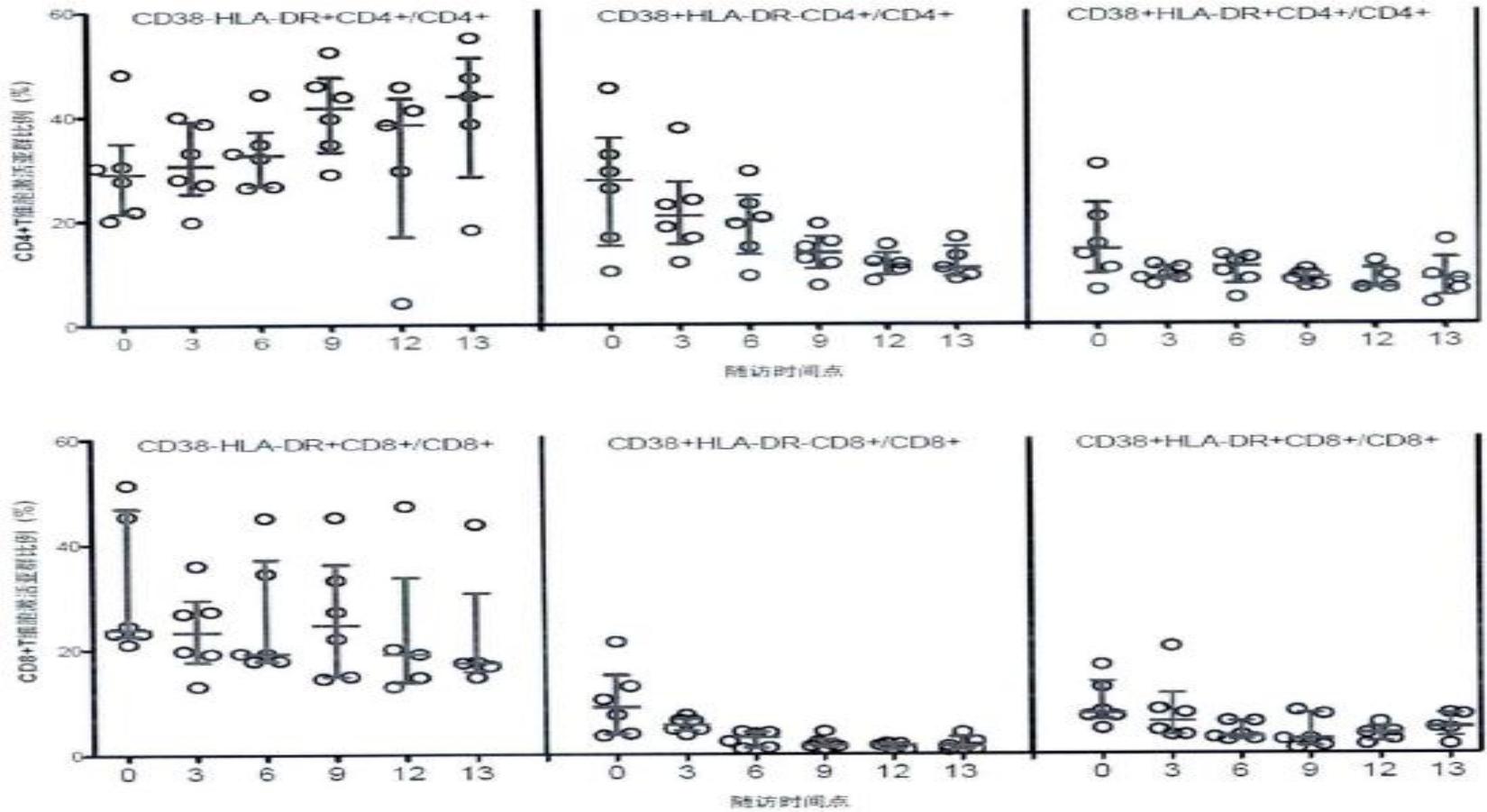
雷公藤多甙片对免疫无应答患者免疫功能的影响



时间点	D0	M3	M6	M9	M12	M13
白细胞计数 (/μl)	4780 (5975, 4015)	4580 (4740, 3980)	4740 (4175, 6370)	5160 (4405, 5685)	4930 (4125, 5940)	5505 (5035, 6265)
淋巴细胞比例 (%)	26.7 (33.3, 21.1)	30.7 (34.1, 26.5)	29.8 (36.4, 22.7)	25.0 (34.3, 22.7)	37.0 (37.4, 22.7)	26.4 (30.4, 23.1)
淋巴细胞计数 (/μl)	1350 (1674, 1088)	1420 (1620, 1076)	1349 (1647, 1110)	1409 (1705, 1055)	1510 (1871, 1343)	1449 (1978, 1271)
B细胞比例 (%)	16.4 (19.1, 11.7)	15.2 (21.4, 10.8)	14.3 (20.2, 8.7)	15.9 (20.8, 9.1)	11.6 (15.7, 8.6)	14.5 (16.4, 8.8)
B细胞计数 (/μl)	183 (208, 156)	181 (286, 144)	232 (289, 120)	216 (299, 148)	202 (243, 120)	189 (249, 111)
NK细胞比例 (%)	12.7 (16.4, 11.7)	12.7 (22.2, 9.1)	17.3 (21.6, 8.7)	11.1 (19.3, 9.5)	21.6 (29.2, 11.5)	14.0 (24.8, 12.4)
NK细胞计数 (/μl)	130 (230, 110)	163 (358, 118)	233 (311, 159)	160 (301, 129)	332 (511, 186)	183 (496, 170)
T细胞比例 (%)	64.8 (71.2, 54.0)	64.6 (69.2, 60.1)	67.5 (59.5, 69.9)	68.6 (70.8, 60.5)	65.3 (71.4, 57.3)	68.8 (72.6, 64.1)
T细胞计数 (/μl)	926 (1011, 625)	841 (949, 709)	771 (1151, 739)	967 (1117, 677)	1026 (1281, 805)	976 (1159, 804)

注：数值以中位数（上四分位数，下四分位数）表示

雷公藤多甙片免疫激活的影响





疗后时间	对照组 (N=89)	治疗组 (N=98)	T	P
疗前	74.82±11.08	74.33±11.88	0.292	0.771
疗后 3 月	65.46±13.52**	65.32±13.34**	-0.073	0.942
疗前-疗后 3 月	8.87±7.95	9.50±8.45	0.526	0.599
疗后 6 月	60.43±14.51**	60.71±14.49**	0.129	0.897
疗前-疗后 6 月	13.89±10.06	14.11±11.10	0.138	0.890

注：与疗前比较，统计学差异显著，**P<0.001，P=0.000。

免疫1号方对免疫激活的影响



表 23 治疗前后 CD8+HLA-DR+T 细胞比较

疗后时间	对照组 (N=89)	治疗组 (N=98)	T	P
疗前	51.68±15.37	52.44±15.56	-0.334	0.738
疗后 3 月	42.75±15.69**	39.39±15.40**	0.897	0.141
疗前-疗后 3 月	9.69±12.25	12.30±13.89	1.355	0.177
疗后 6 月	38.04±13.70**	33.09±14.61**△	-2.381	0.018
疗前-疗后 6 月	14.76±11.96	16.02±13.00△	2.124	0.035

免疫 I 号方对 CD8+HLA DR 的影响



表2 两组治疗前后外周血中TLR1基因mRNA水平(Δ CT值)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
对照组	23	7.45 \pm 2.23	7.45 \pm 2.73	2.13 \pm 2.96
治疗组	23	6.11 \pm 2.48	8.24 \pm 2.59*	0.00 \pm 3.99*

注:与对照组同期比较,* P <0.05。下表同。

表3 两组治疗前后外周血中TLR9基因mRNA水平(Δ CT值)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
对照组	23	10.07 \pm 2.07	9.41 \pm 3.49	1.66 \pm 2.96
治疗组	23	8.75 \pm 3.09	10.41 \pm 2.46*	-0.66 \pm 4.32*

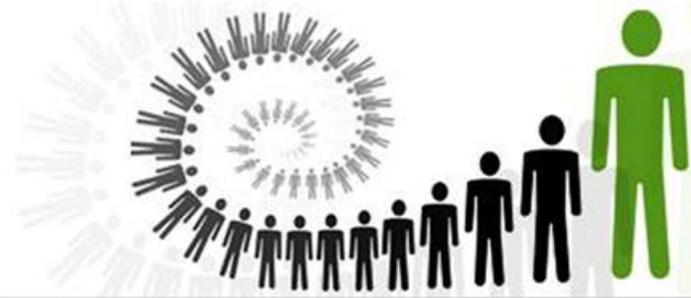
中药联合HAART对艾滋病患者TLR相关基因的影响



组别	例数	时间	IL-2 mRNA Δ Ct 值	IL-10mRNA Δ Ct 值	CD4 ⁺ T 淋巴细 胞计数 (cells /ul)
对照组	21	治疗前	13.05 ± 3.28	8.23 ± 3.65	193.10 ± 67.54
		治疗后	15.47 ± 2.34	9.47 ± 2.49	226.71 ± 69.37
		差值	2.42 ± 3.76	1.24 ± 4.37	
试验组	23	治疗前	11.67 ± 3.25	8.60 ± 3.63	201.67 ± 62.36
		治疗后	16.91 ± 2.03	9.11 ± 2.89	278.48 ± 74.00 [*]
		差值	5.24 ± 3.00 [*]	0.51 ± 3.20	

注:与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$

中药联合HAART对IL-2和IL-10mRNA的影响



谢谢各位专家
欢迎各位专家批评指正