

HAART后免疫重建不良与HIV-DNA 的相关性初探

河南中医药大学第一附属医院

郭会军教授 主任医师

- ❖ 高效抗反转录病毒治疗（HAART）是治疗艾滋病的主要方法，多数患者可以获得免疫重建（HIV抑制，CD4+T淋巴细胞升高，体质改善），但有15%-30%的患者使用HAART药物后，HIV得到抑制，但CD4+T淋巴细胞不能升高，称之为免疫功能重建不全。
- ❖ 免疫功能的存在和恢复是艾滋病治疗成败的关键，重建患者免疫功能是艾滋病治疗领域的难点问题。



约15-30%患者经HAART治疗出现病毒学与免疫学“不匹配现象”——免疫重建不良



- 一、HIV/AIDS患者HAART后免疫功能重建不良的影响因素
- 二、HAART后免疫功能重建不良的作用机制探讨
- 三、潜伏病毒库中病毒与免疫功能重建不良的影响

一、HIV/AIDS患者HAART后免疫功能重建不良的影响因素

HAART介导的HIV/AIDS患者免疫重建受诸多因素影响，如抗病毒治疗方案的选择、开始接受抗病毒治疗的时间、是否重叠感染、免疫重建不良的评测标准以及患者个人体质、年龄、种族、性别等。

1、治疗一线抗病毒免疫学失败的患者，研究^[1-2]显示应用替诺福韦（TDF）+拉米夫定（3TC）+克力芝LPV/r方案，可促进免疫失败的患者免疫重建。

2、观察不同CD4+T淋巴细胞基线值艾滋病患者HAART治疗期间CD4+T淋巴细胞变化水平，发现CD4+T淋巴细胞基线水平可直接影响免疫重建治疗效果^[3-4]。

3、比较116 例接受 HAART治疗的艾滋病患儿与健康儿童的外周血，同时比较60例艾滋病成人与健康成人外周血，结果**患儿治疗后免疫重建的恢复程度优于成人** [5] 。

4、对 HIV /AIDS 静脉吸毒人群抗病毒治疗的免疫重建及病毒抑制进行的观察显示，**吸毒人群抗病毒治疗后免疫功能得到重建，对病毒抑制效果明显，但其CD4+T淋巴细胞增长小于非吸毒人群** [6] 。

5、采用回顾式队列分析2547名免疫重建不良的艾滋病患者进行研究^[7]，则证实**男性、高龄、合并感染**等均是导致免疫重建不良的危险因素。

6、研究发现HIV/AIDS患者体质与免疫重建关系密切，其中**气虚质免疫恢复效果优于非气虚质，免疫重建不良患者痰湿体质偏多**^[8-9]。

7、目前学术界对艾滋病患者免疫重建的评测标准尚未达成统一认识，大多以CD4+T淋巴细胞数量判断免疫重建的程度。一项报告表明，对于免疫缺陷很严重才进行HAART治疗的患者，以T细胞的功能测定及CD4+T细胞亚群为标准的免疫重建表现并不显著。

HIV / AIDS抗病毒治疗后，获得成功的免疫应答不仅包括外周CD4细胞绝对计数的恢复，也包括CD4 / CD8比值的恢复。

越来越多的证据表明，CD4 / CD8比值可作为评估病毒学成功抑制的HIV感染者临床预后、以及非AIDS相关并发症风险的指标；而CD4 / CD8比值恢复正常可作为HIV治疗的新目标 [10] 。

二、HAART后免疫功能重建不良的作用机制探讨

免疫重建不良的作用机制主要涉及骨髓造血功能降低，以及胸腺功能破坏造成的CD4+T细胞产生减少、免疫活化和凋亡增加CD4+T细胞破坏增加和体内IL-7诸多细胞因子损坏相关。

①骨髓造血功能降低

人类免疫缺陷病毒，可破坏骨髓造血功能，CD4+T细胞是由骨髓造血干细胞产生，在胸腺中成熟后输出至外周。相关研究已经证实，免疫重建不良与骨髓造血功能衰竭相关 [11-12]。

②胸腺输出功能的降低

胸腺输出功能的降低也被认为是免疫重建不良的一个重要机制。研究认为HIV/AIDS患者接受抗病毒治疗后CD4+T细胞恢复的程度不同是由于胸腺输出纯真CD4+T细胞不同^[13]。

③免疫活化

除造血功能下降和胸腺输出降低外，影响免疫重建不良另一个作用机制就是**免疫激活**。免疫激活的原因较多且复杂，一种观点认为^[14]，在进行HAART治疗的过程中，艾滋病病毒得到抑制，其**血浆和单核细胞等病毒库中仍有低水平的HIV存在**，这可能造成了持续的免疫活化。另一种观点认为，HIV/AIDS患者的**肠道粘膜破坏导致菌群位移**，**炎性介质不断进入循环**，形成了慢性免疫激活。持续的免疫活化会导致**纯真T细胞受损**，最终导致**CD4+T细胞耗竭**^[15]。

④细胞凋亡

相关研究发现，HIV患者T细胞的老化现象，特征为增值能力降低、分泌细胞因子能力减退、端粒酶活性降低、端粒变短均会导致T细胞凋亡增加，PD-1作为一种重要的免疫抑制分子，可作为细胞凋亡的标志。相关研究发现，免疫无应答的艾滋病患者体内PD-1水平较高，在CD4+T低的患者体内发现更为显著的凋亡存在 [16-17]。

⑤细胞因子紊乱

相关研究揭示，免疫重建不良患者血清内IL-7 的受体明显减少，因而IL-7含量会明显增多，且免疫重建不良患者CD4+T细胞数量与IL-7水平呈负相关 [18-19] 。

临床研究发现IL-2可促进HIV-1病毒存储库消减，但仍需要在把握好用量的基础上，长期联合ART使用 [20] ；但也有研究表明，IL-2联合ART治疗未取得较好的临床收益，即病人的免疫功能未见明显恢复，病死率仍保持在较高水平 [21] 。

⑥T细胞亚群失衡

目前，主要集中在Treg细胞与辅助性T细胞Th17细胞的研究。

Treg细胞属于CD4+T细胞的一个亚群，研究揭示，免疫重建不良患者的Treg细胞与纯真CD4+ T细胞呈负相关，而免疫重建良好的患者中并未发现此类相关 [22] 。

而Th17细胞在HIV感染的早期即被破坏，经ART治疗后不能恢复，研究发现，艾滋病感染者中控制较好者多数维持Treg细胞与Th17细胞的相对平衡 [23] 。

- **三、潜伏病毒库中病毒与免疫功能重建不良的影响**

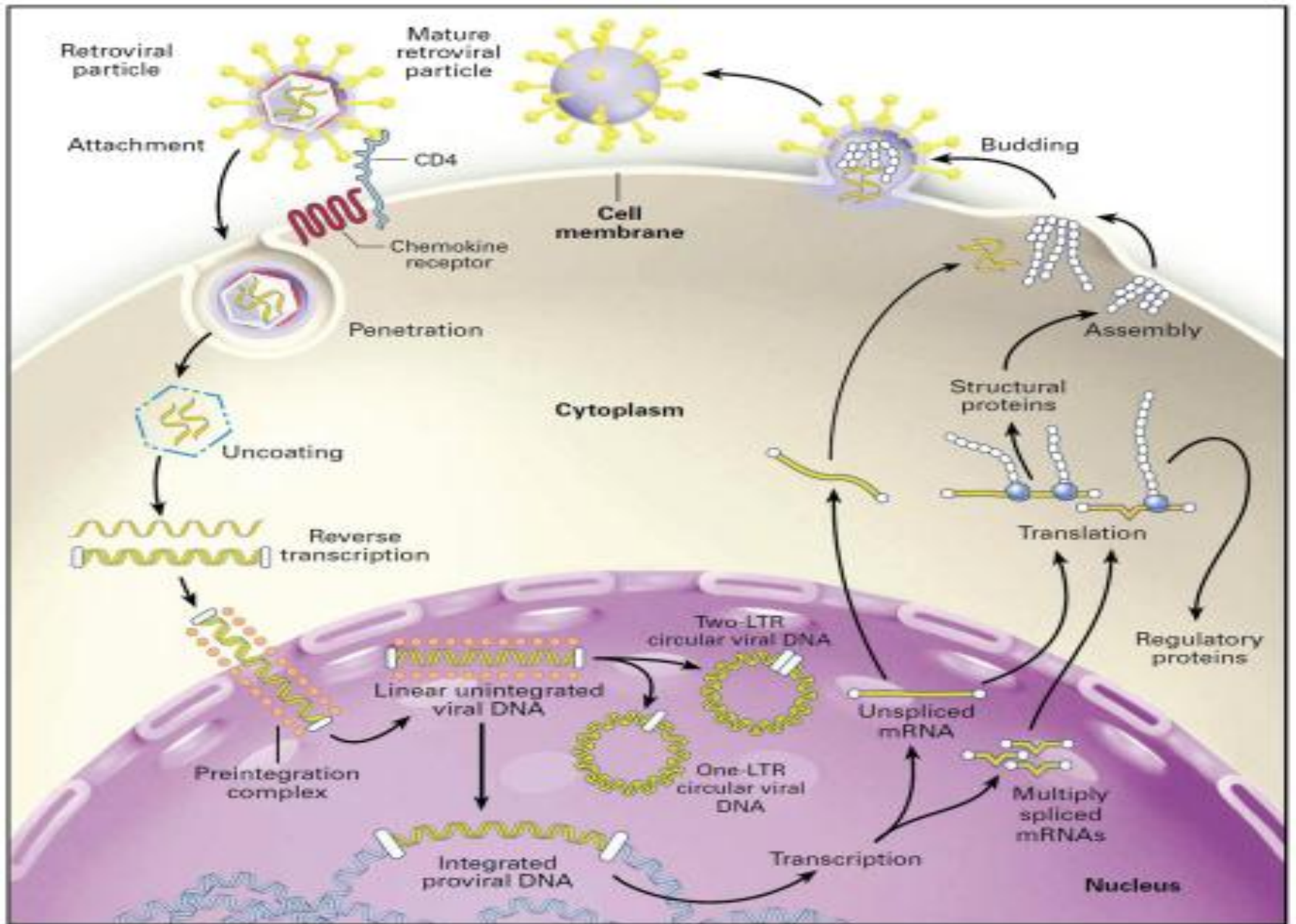
目前绝大多数HIV患者都会接受高效抗逆转录病毒治疗（Highly active antiretroviral therapy, HAART），HAART可以显著降低患者血浆HIV-1病毒载量。

- 然而HIV患者依然不能被治愈，一旦停药就有复发的风险。
- 这是因为患者体内的HIV-1病毒储存库未被清除。

- HIV-1病毒储存库是HIV-1病毒的潜在复制场所，被激活后可产生大量的HIV-1病毒。
- 病毒储存库的潜伏状态可显著提高被感染细胞的半衰期，使储存库可在患者体内长期存在，极大地增加了治疗的难度。

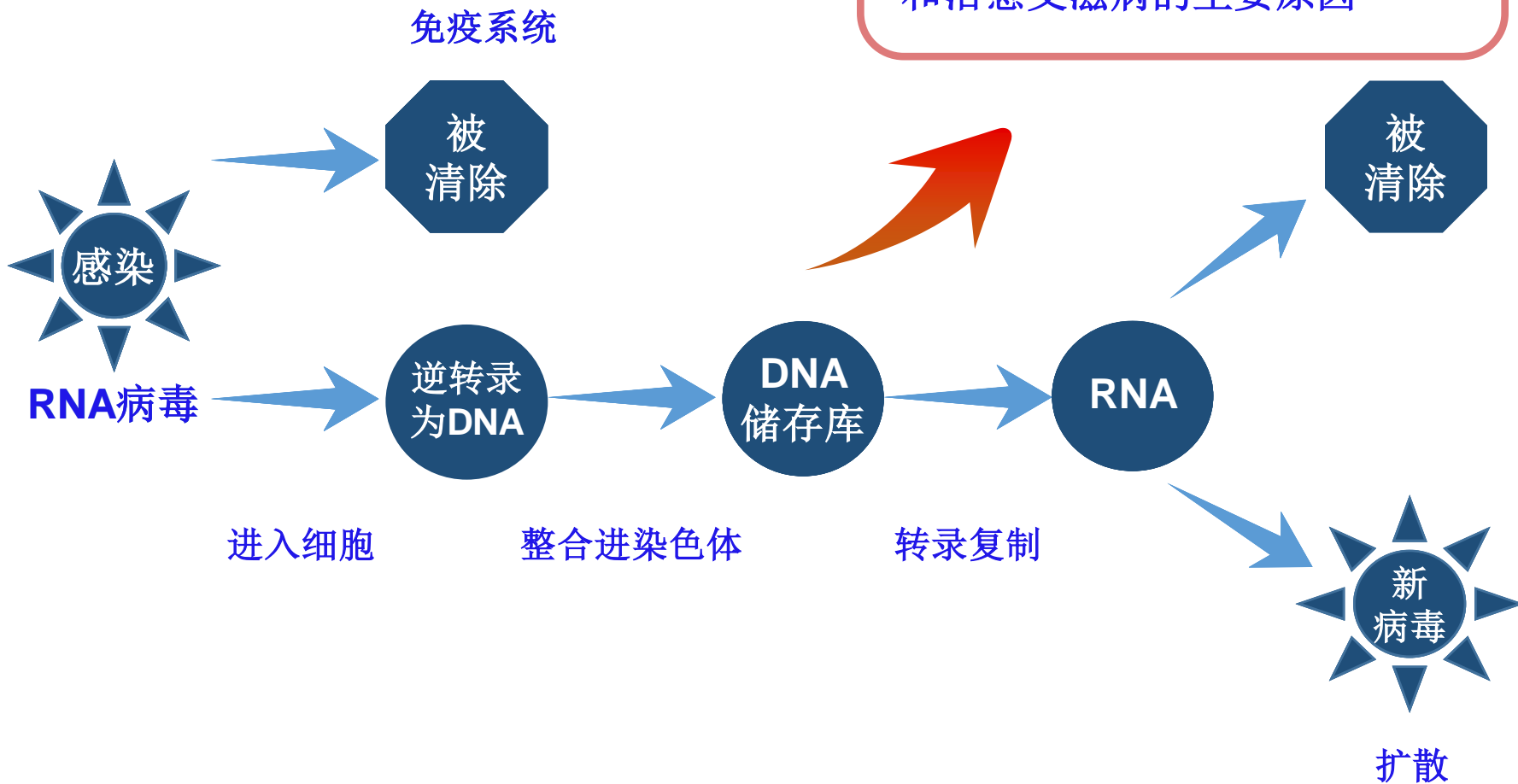
- HIV-1病毒可在记忆性CD+ 4 T淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、滤泡树突状细胞以及星形胶质细胞等宿主细胞中建立潜伏储存库，其中记忆性CD+ 4 T淋巴细胞是主要的病毒储存库。
- 淋巴结、肠黏膜组织、生殖道黏膜组织以及中枢神经系统等则是HIV-1病毒形成病毒储存库的主要场所。

- 完整的有活性HIV-1病毒通过与细胞表面的CD₄受体结合进入细胞，随后释放自身的基因组RNA以及逆转录酶。
- 病毒基因组RNA在细胞质基质中被逆转录成带有两个长末端重复序列（LTR）双链DNA，随后进入细胞核。
- 在细胞核中病毒DNA可被整合进基因组序列中。未被整合进基因组序列的病毒DNA，在细胞核内以线性DNA、2-LTR环状DNA以及1-LTR环状DNA的形式存在



- 完整整合进入基因组的病毒DNA，即前病毒（Provirus）DNA，可持续产生有活性的HIV-1病毒，使得受感染细胞的半衰期大大缩短，细胞会快速凋亡---**功能性前病毒**
- 部分完整有活性的前病毒DNA因为某些原因会沉默下来，不产生HIV-1病毒，**当受感染细胞中完整有活性的前病毒DNA沉默下来时，该细胞就成为了病毒储存库---沉默性、潜伏性前病毒**
- 但是在形成前病毒DNA的过程中，90%以上的病毒DNA都不能形成完整且有活性的前病毒DNA---**缺陷型病毒（哑弹），逐渐丧失功能**
- 相比于持续产生HIV-1病毒的前病毒DNA，**病毒储存库才是HIV患者不能治愈的真正原因。**

HIV病毒储存库的存在，
是目前HAART无法彻底清除HIV
和治愈艾滋病的主要原因



HIV DNA不同水平CD4与病毒载量比较 [M(Q25,Q75)]

HIV - DNA(copies/10 ⁶ cells)	例数 (n)	CD4+T细胞 (cells/ul)	Lg (病毒载量)
>150	25	141.5 (62.25,206.25)	0.65 (0.00,2.71)
≤150	4	105.5 (53.75,185.75)	0.00 (0.00,1.78)
Z值		-0.63	-0.95
P值		0.53	0.34
>100	26	143 (75,206.5)	1.3 (0.00,2.78)
≤100	3	116 (95,209)	0.00 (0.00,2.37)
Z值		-0.07	-0.50
P值		0.94	0.59

小 结

- 1、HAART介导的HIV/AIDS患者免疫重建受诸多因素影响
- 2、CD4 / CD8比值恢复正常可作为HIV治疗的新目标
- 3、免疫重建不良的作用机制主要涉及骨髓造血功能降低、以及胸腺功能破坏造成的CD4+T细胞产生减少、免疫活化和凋亡增加CD4+T细胞破坏增加和体内IL-7诸多细胞因子损坏相关
- 4、**潜伏病毒库中病毒对免疫功能重建可能存在关联性**

参考文献

- [1] 凌雪梅, 欧松. 3TC+TDF+LPV/r方案治疗免疫重建不良AIDS病人的临床观察[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 20 (03) :154-156.
- [2] 刘俊, 汪亚玲, 白劲松, 等. 原方案加中药对比换用克力芝改善HAART后免疫重建不良的临床研究[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21 (08) :654-655+694.
- [3] 覃川, 蒋忠胜, 温小凤. CD4⁺T淋巴细胞基线值对艾滋病患者HAART后免疫重建效果的影响[J]. 右江医学, 2016, 44 (05) :510-513.
- [4] 胡芳琴, 吴勇, 张展, 等. 不同CD₄⁺基线值艾滋病患者高效抗逆转录病毒治疗后免疫重建效果观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25 (24) :5521-5523.
- [5] 方美新. HAART对艾滋病成人及儿童的免疫重建作用研究[A]. 浙江省医学会医学微生物与免疫学分会、浙江省医学会医学病毒学分会. 2012年浙江省医学微生物与免疫学及医学病毒学学术年会暨革兰阴性菌感染论坛论文集[C]. 浙江省医学会医学微生物与免疫学分会、浙江省医学会医学病毒学分会:浙江省科学技术协会, 2012:4.

[6] 黄葵, 蓝珂, 韦秀柏, 等. 吸毒人群HIV/AIDS抗病毒治疗的免疫重建和疗效研究[J]. 北京医学, 2016, 38 (09) :903-906.

[7] 魏秀青, 陈曦, 贺健梅, 等. 湖南省AIDS病人HAART过程中影响免疫功能重建的因素分析[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21 (11) :922-925.

[8] 许飞龙, 符林春, 谭行华, 岑玉文. 艾滋病患者的中医体质特征与高效抗逆转录病毒治疗后CD4⁺T淋巴细胞的相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20 (07) :919-921.

[9] 白玉燕, 谭行华, 岑玉文, 许飞龙, 赵令斋, 陈淑云, 张复春. 188例HIV感染者/AIDS患者中医体质分析[J]. 新中医, 2012, 44 (06) :66-68.

[10] 荆凡辉, 吕玮, 李太生. HIV感染者免疫功能重建新视角:CD4/CD8比值[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24 (06) :643-646.

[11] Carter Christoph C, Onafuwa–Nuga Adewunmi, McNamara Lucy A, Riddell James, Bixby Dale, Savona Michael R, Collins Kathleen L. HIV–1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. [J]. Nature Medicine, 2010, 16(4).

[12] Sauce D , Larsen M , Solène Fastenackels, et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis[J]. Blood, 2011, 117(19):5142–5151.

[13] Kolte Lilian. Thymic function in HIV–infection. [J]. Danish medical journal, 2013, 60(4).

[14] Mavigner M , Delobel P , Cazabat M , et al. HIV–1 Residual Viremia Correlates with Persistent T–Cell Activation in Poor Immunological Responders to Combination Antiretroviral Therapy[J]. PLoS ONE, 2009, 4(10):e7658.

[15] Hazenberg Mette D, Otto Sigrid A, van Benthem Birgit H B, Roos Marijke Th L, Coutinho Roel A, Lange Joep M A, Hamann Dörte, Prins Maria, Miedema Frank. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. [J]. AIDS, 2003, 17(13).

[16] Piconi S, Trabattoni D, Gori A, et al. Immune activation, apoptosis, and Treg activity are associated with persistently reduced CD4+ T-cell counts during antiretroviral therapy [J]. AIDS, 2010, 24(13):1991-2000.

[17] Grabmeierpfistershammer K, Steinberger P, Rieger A, et al. Identification of PD-1 as a unique marker for failing immune reconstitution in HIV-1-infected patients on treatment. [J]. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2011, 56(2):118-24.

[18] Llano A, Barretina J, Gutierrez A, et al. Interleukin-7 in Plasma Correlates with CD4 T-Cell Depletion and May Be Associated with Emergence of Syncytium-Inducing Variants in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Positive Individuals [J]. Journal of Virology, 2001, 75(21):10319-10325.

[19] Erikstrup C, Kronborg G, Lohse N, et al. T-Cell Dysfunction in HIV-1-Infected Patients With Impaired Recovery of CD4 Cells Despite Suppression of Viral Replication[J]. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2010, 53(3):303-310.

[20] 任翊, 张可. HIV-1感染中的白介素-2免疫治疗作用[J]. 中国艾滋病性病, 2010, 16(04):427-429+435.

[21] Group I S, Committee S S, Abrams D, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. [J]. N Engl J Med, 2009, 362(3):270-271.

[22] Méndez-Lagares G, Pozo-Balado M M, 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]. Journal of Infectious Diseases, 2012, 205(10):1501.

[23] 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]. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2011, 57(2):101-108.

• ***THANK YOU***