

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.048

## 人类免疫缺陷病毒感染与免疫老化相关性研究进展\*

陈潇凡<sup>1</sup>, 胡必成<sup>2</sup>综述, 谢圣高<sup>1△</sup> 审核

(1. 湖北中医药大学检验学院, 武汉 430000; 2. 湖北省武汉市第一医院检验科 430000)

关键词: 人类免疫缺陷病毒感染; 免疫老化; 相关性; 衰老

中图分类号: R512.91

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-1031-04

高效抗反转录病毒治疗(HAART)的成功应用大大提高了人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者的预期寿命,但其与年龄相关的并发症终末端器官疾病发病率也随之增加,如心血管疾病、癌症和神经系统疾病等<sup>[1-2]</sup>。研究发现,HIV感染患者免疫老化倾向更快,且免疫老化加速可能与HIV感染患者的发病率和病死率的上升相关,其具体作用机制需要进一步研究,因此,HIV感染和免疫老化相关性研究已成为当前该领域的热点与前沿<sup>[2-4]</sup>。HIV感染患者的免疫系统长期处于激活状态,过度消耗免疫资源,进而导致免疫老化<sup>[4]</sup>。研究HIV感染和免疫老化的相互作用可为HIV感染预防、治疗及免疫老化发生延缓等提供参考<sup>[5]</sup>。本文主要从免疫激活、炎性反应、细胞因子和协同感染等方面对HIV感染与免疫老化的相关性及其影响因素进行综述,旨在为后续研究者在相关领域的深入研究提供参考和指导,现报道如下。

## 1 HIV 感染

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征(AIDS),是一种由HIV感染引起的传染性疾病。患者机体因免疫缺陷引发一系列机会性感染及肿瘤,从而导致死亡<sup>[3]</sup>。HIV包含HIV-1和HIV-2两种类型,其中HIV-1型是引发艾滋病的主要病原体<sup>[4]</sup>。HAART是目前治疗AIDS的主要方法,该疗法可有效地抑制HIV的复制,重建机体的免疫功能,延长患者的生存期,降低AIDS的病死率,还能明显降低感染者的传播风险<sup>[5]</sup>。然而,由于HAART只能抑制病毒的复制,不能彻底地清除,因此,残余HIV的复制、病毒持续性的表达、免疫调节细胞的减少、胶原沉积、微生物易位定植、慢性合并感染和胸腺功能失调等因素可导致持续性炎性反应,并且治疗效果欠佳<sup>[6]</sup>。长期接受HAART治疗的HIV感染患者并发多种与衰老相关疾病的预期风险高于健康人群,这些并发疾病主要为心血管疾病、癌症、骨质疏松症和其他终末器官疾患等<sup>[7]</sup>。

## 2 免疫老化

“免疫老化”在20世纪中期就已被提出,是指免

疫系统随着年龄增长功能逐步退化。免疫系统是控制机体衰老的主要调节系统之一,而免疫老化也是机体代谢的必然阶段,随着年龄的增长免疫细胞也会随之发生增龄性改变<sup>[8]</sup>。免疫老化是传染病流行的助推器,可加快流行性传染病的传播,并降低老年人接种疫苗的功效。免疫老化的特征表现为细胞介导的免疫功能降低和体液介导的免疫应答减退。T细胞和B细胞功能的衰老相关性缺陷与固有免疫系统内衰老相关的变化同时存在<sup>[9]</sup>。胸腺退化使T细胞产生减少是免疫老化的主要特征,其可使初始和记忆T细胞代偿性增殖分化,导致消耗过度。研究发现,免疫老化对机体的影响主要表现为在衰老相关的疾病发生,如感染、肿瘤、中枢神经系统退行性疾病及自身免疫性疾病等<sup>[10-11]</sup>。

## 3 HIV 感染与免疫老化的相关影响因素

在当前的HIV感染与免疫老化的相关性研究中,二者之间的作用机制还不明确,但可以肯定二者之间存在密切的联系,免疫激活和持续炎性反应、细胞因子指标、协同感染和机体衰老等因素对HIV感染与免疫老化的共同作用是当前的研究热点。

**3.1 免疫激活和持续炎性反应** 免疫激活和持续炎性反应是HIV感染和生理老化的主要特征,二者通过共享有害途径导致早期免疫衰老。炎性反应是一个与衰老相关合并症的标志,免疫活化是HIV感染疾病的标志。研究表明,免疫激活是HIV感染加速免疫老化的重要原因。由于HIV不断刺激免疫系统,使炎症介质释放,免疫激活和缺乏抗炎反应可能导致AIDS患者加速老化<sup>[12]</sup>。另有研究表明,接受HAART后的HIV感染者虽可抑制病毒复制,重建机体免疫功能,但其血浆和单核细胞等病毒储存库中仍有低水平的HIV持续存在,导致持续的免疫激活、慢性炎性反应、渐进的免疫衰竭和免疫衰老<sup>[13]</sup>。表明免疫细胞只能在体内进行有限次数的复制,因此,HIV慢性感染引起的免疫持续活化可能导致免疫系统资源的枯竭。在首次感染初期阶段,一些特异性

\* 基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2014CFB372)。

△ 通信作者, E-mail: xiesg100@163.com。

HIV-1 CD8<sup>+</sup> T 细胞开始表达老化标志物 CD57。持续活化的 HIV-1 特异性 T 细胞克隆可能最终达到复制性老化和凋亡的状态,导致主要调控病毒复制的特定 CD8<sup>+</sup> T 细胞群的缺失。此外,感染 HIV-1 的个体中,随时间高度分化的 CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞大量积聚,且在未感染 HIV 的老年个体中也观察到了类似现象,这表明免疫老化过早发生在感染 HIV-1 的个体是持久免疫激活的结果。T 细胞的活化程度对预测 HIV 感染进展有很强临床价值。通过对 T 细胞的表面标志 CD38 和 HLA-DR 表达水平的监测,可以对免疫激活程度进行实时检测。研究表明,免疫无应答患者的免疫激活程度较高,而 HIV/AIDS 疾病长期稳定不进展患者的水平较低<sup>[14-15]</sup>。HIV 在机体内的持续复制,使免疫系统长期处于活化状态并持续激活 T 细胞,最终导致复制性衰老。被持续激活的 T 细胞可能会引起免疫平衡机制发生动态调节,使幼稚和记忆 T 细胞数量骤减。此外,HIV 还可直接激活固有免疫并消耗 Th17 细胞,破坏胃肠的屏障功能,引起微生物易位定植,并释放循环抗原过度刺激机体免疫系统,致使 HIV 感染者免疫活化与炎性反应的反应持续发生,最终导致免疫老化<sup>[16]</sup>。

**3.2 细胞因子** HIV 感染患者体内的炎性反应因子水平也不同于健康人群,过度产生促炎因子,如肿瘤坏死因子、白细胞介素(IL)-1 $\beta$  和 IL-6 等细胞因子致使抗炎反应失活或缺失,可能会加速 HIV 感染患者相关疾病的进展及机体免疫老化。研究表明,HIV 感染者体内的促炎性反应因子会持续增高,但这与 AIDS 引起的并发症并非直接相关<sup>[12]</sup>。促炎性反应因子的活化同时也伴随着抑炎性反应因子的缺乏,这也是免疫早衰的主要表现。次级淋巴组织结构通过产生相关因子促进免疫应答并维持 T 细胞的稳态,如 IL-7<sup>[16-17]</sup>。Th17 细胞是一种辅助性 T 细胞,其分泌的 IL-17 可以作为趋化因子吸引中性粒细胞聚集到感染及炎性反应部位。此外,Th17 细胞可以富集在黏膜组织,并保护黏膜屏障的完整性及维持黏膜部位的免疫稳态。Th17 细胞在 HIV 感染早期即消失,这与细菌易位定植相关。应用 HAART 后,Th17 细胞并不能够从早期的破坏中恢复<sup>[18]</sup>。有研究通过测量促进信号转导和转录激活因子 5 的磷酸化激活,在 HIV 感染者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群中研究了 IL-7 受体信号<sup>[19]</sup>,该结果表明,年龄与感染 HIV 病毒血症患者组和对照组细胞中的 IL-7 信号传导都呈反比。由此推断,HIV 感染导致 IL-7 应答能力受损,尤其在记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞中,这一缺陷可能加剧了老化。此外,含  $\gamma$ -链细胞因子家族的 IL-2 和 IL-15 水平在 HIV 感染者体内下降,且免疫无应答的患者外周血刺激产生 IL-2 的能力降低<sup>[18,20]</sup>。

**3.3 协同感染** 研究巨细胞病毒(CMV)感染可能对于 HIV 感染引起的过早发生与衰老相关疾病的潜在机制非常有启发性。在老年患者中,CMV 感染血清学检测阳性与表达 CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T 的细胞过度增多相关,这些细胞主要针对 CMV<sup>[21]</sup>。免疫系统的这种重塑还与疫苗无反应性、心血管疾病和病死率上升有关<sup>[22]</sup>。有研究证实,在 HIV 感染疾病进展中过早出现免疫老化表型是因为初始 T 细胞水平的下降,而不是由于表达 CD57 老化 T 细胞的积累。此外,逐渐增强的 CMV 特异性反应均可独立地影响 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量和 HAART 治疗康复的效果<sup>[4]</sup>。因此认为,HIV 感染增强了高龄对初始 T 细胞水平的影响,由于高龄并且合并 CMV 感染,接受 HAART 的 HIV 感染者 CD4<sup>+</sup> T 细胞再造的能力受到抑制<sup>[23]</sup>。HIV 和 CMV 的合并感染加速了免疫系统在衰老过程中的相互作用,导致免疫老化。CMV 在 HIV 存在的环境中可能有助于免疫老化的 T 细胞表型进一步恶化<sup>[10,24]</sup>。艾滋病-结核病(HIV-TB)合并感染的研究表明,结核分枝杆菌通过直接或间接促进与免疫老化相关的因素在 HIV/AIDS 疾病的加速进展中起着重要作用。尽管 HIV-TB 的发病机制和自然感染途径存在很大差异,现有的文献表明这两种病原体可以利用相互之间高度共生的影响,导致宿主免疫反应能力加速衰退<sup>[25]</sup>。

**3.4 机体衰老** 年龄是一个预测 AIDS 进展的重要指标。HIV 血清转换的可能性随着年龄增长而降低,但 CD4<sup>+</sup> T 细胞平均计数随年龄增长而减少,致使从 HIV 感染到确诊的病程缩短。即使对老年 HIV 感染者采用 HAART,其从感染 HIV 到发展成为 AIDS 直至死亡的间隔时间,与其他年龄段患者相比更短<sup>[26]</sup>。老年 HIV 感染者到发展成为 AIDS 是一个复杂的慢性过程,常伴有多种并发症发生。HIV 感染与衰老有很多相似之处,包括心血管疾病、恶性肿瘤感染、慢性病毒感染的再次激活、骨质疏松和神经系统的认知衰退等发病率增加。除了类似于“炎性反应衰老”的细胞因子谱外,HIV 感染和衰老也具有细胞免疫的相似性,如初始 T 细胞生成减少和 T 细胞受体多样性以及过度增殖的记忆性 T 细胞功能减退和细胞端粒缩短<sup>[12,27]</sup>。尽管 HAART 可以有效抑制病毒复制,但感染 HIV-1 的老年患者仍会有更快的病程进展倾向,且 T 细胞重建功能减退。由于高龄本身可导致衰老的 CD8<sup>+</sup> T 细胞积聚,HIV 感染者由于采用 HAART 使得生存期延长,由此产生的年龄增加可能与持续免疫激活协同加剧了免疫老化和衰老相关疾病。T 细胞的破坏在各年龄阶段 HIV 感染患者的发展速度是一样的。来自 HIV-1 感染的老年患者的细胞似乎没有对免疫介导的损伤更敏感。疾病更快地

进展可能与老年患者无法更新正在被破坏的功能性 T 细胞直接相关。在 TAVENIER 等<sup>[28]</sup>的研究中, HIV 感染对 CD8<sup>+</sup> T 细胞分化和成熟的影响较大, 而年龄仅与免疫老化的相关检测参数弱相关。免疫老化似乎高度依赖于 HIV 感染, 只在很小程度上与良好控制病毒复制 HIV 感染者的年龄相关联, 这与炎性反应可导致免疫老化的结论相反。

#### 4 结论与展望

本文主要从 HIV 感染和免疫老化的相关影响因素方面进行了综述, 如免疫激活、炎性反应、细胞因子和协同感染等。综合文献资料认为, HIV 感染加速了患者的免疫老化, 免疫老化也促进了 AIDS 患者的病情进展。HIV 感染和免疫老化之间的相互作用机制较为复杂, 当前的主要观点认为其是免疫激活和炎性反应持续共同作用的结果。尽管 HAART 延长了 HIV 感染患者的寿命, 但也增加了其患各种与老年相关疾病的风险, 如心血管疾病、恶性肿瘤、合并感染、骨质疏松和神经认知系统衰退等。如何预防 HIV 感染发生, 早发免疫老化是未来治疗 HIV 感染并提高患者生存率和生存质量的关键。值得关注的是, 应尽早开始采用 HAART, 并积极地观察和检测 HIV 感染患者免疫老化的相关标志物, 提前做好免疫老化相关疾病的预防。此外, 生活方式的改变, 如有规律的锻炼身体、不吸烟、不酗酒以及乐观的心态等有益于增强自身免疫力, 或许同样有益于 HAART 的疗效及预防免疫老化的进展。

#### 参考文献

[1] DEEKS S G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging[J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62(1): 141-155.

[2] CHOU J P, RAMIREZ C M, WU J E, et al. Accelerated aging in HIV/AIDS: novel biomarkers of senescent human CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64702.

[3] 韩英伦, 李庆伟. CRISPR/Cas9 基因组编辑技术在 HIV-1 感染治疗中的应用进展[J]. *遗传*, 2016, 38(1): 9-16.

[4] 孙起麟. 艾滋病毒病毒感染和治疗动力学的理论研究与应用[D]. 北京: 北京科技大学, 2015.

[5] COHEN M S, CHEN Y Q, MCCAULEY M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 493-505.

[6] ŠAHMATOVA L, ŠŠGIS E, ŠUNINA M, et al. Signs of innate immune activation and premature immunosenescence in psoriasis patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7553-7566.

[7] SANDLER N G, SERETI I. Can ART treatment reduce long-term complications by reducing inflammation? [J]. *Current Opin HIV AIDS*, 2014, 9(1): 72-79.

[8] SOLANA R, TARAZONA R, GAYOSO L, et al. Innate

immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans[J]. *Semin Immunol*, 2012, 24(5): 331-341.

[9] LARSSON M, SHANKAR E M, CHE K F, et al. Molecular signatures of T-cell inhibition in HIV-1 infection[J]. *Retrovirology*, 2013, 10(1): 31.

[10] DEEKS S G, Verdin E, McCune J M. Immunosenescence and HIV[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(4): 501-506.

[11] NDUMBI P, GILBERT L, TSOUKAS C M. Comprehensive evaluation of the immune risk phenotype in successfully treated HIV-infected individuals [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117039.

[12] DESAI S, LANDAY A. Early immune senescence in HIV disease[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2010, 7(1): 4-10.

[13] PAIARDINI M, MÜLLER-TRUTWIN M. HIV-associated chronic immune activation[J]. *Immunol Rev*, 2013, 254(1): 78-101.

[14] NAKANJAKO D, SSEWANYANA I, MAYANJA-KIZZA H, et al. High T-cell immune activation and immune exhaustion among individuals with suboptimal CD4 recovery after 4 years of antiretroviral therapy in an African cohort[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11(1): 43-52.

[15] UNEMORI P, LESLIE K S, HUNT P W, et al. Immunosenescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in antiretroviral treated HIV infection[J]. *AIDS*, 2013, 27(11): 1735-1742.

[16] BUNTING E, RAJKUMAR C, FISHER M. The human immunodeficiency virus and ageing [J]. *Age Ageing*, 2014, 43(3): 308-310.

[17] ZENG M, HAASE A T, SCHACKER T W. Lymphoid tissue structure and HIV-1 infection: Life or death for T cells[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(6): 306-314.

[18] 田云飞, 肖江, 韩宁, 等. HIV/AIDS 患者免疫重建不良的研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(4): 462-467.

[19] SO-ARMAH K A, EDELMAN E J, CHENG D M, et al. Effects of heavy drinking on T-Cell phenotypes consistent with immunosenescence in untreated HIV infection[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(8): 1737-1743.

[20] SOKOYA T, STEEL H C, NIEUWOYDT M, et al. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017(3): 1-16.

[21] FÜLÖP T, HERBEIN G, COSSARIZZA A, et al. Cellular senescence, immunosenescence and HIV [J]. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*, 2017, 42: 28-46.

[22] ERLANDSON K M, NG D K, JACOBSON L P, et al. Inflammation, immune activation, immunosenescence, and hormonal biomarkers in the frailty-related phenotype of men with or at risk for HIV[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(2): 228-237.

[23] APPAY V, FASTENACKELS S, KATLAMA C, et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated

with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients[J]. AIDS, 2011, 25(15):1813-1822.

[24] D'ABRAMO A, ZINGAROPOLI M A, OLIVA A, et al. Higher levels of osteoprotegerin and immune activation/immunosenescence markers are correlated with concomitant bone and endovascular damage in HIV-Suppressed patients[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0149601.

[25] SHANKAR E M, VELU V, KAMARULZAMAN A, et al. Mechanistic insights on immunosenescence and chronic immune activation in HIV-tuberculosis co-infection[J]. World J Virol, 2015, 4(1):17-24.

[26] RIPA M, CHIAPPETTA S, TAMBUSI G. Immunosenescence and hurdles in the clinical management of older

HIV-patients[J]. Virulence, 2017, 8(5):508-528.

[27] PERA A, CAMPOS C, LÓPEZ N, et al. Immunosenescence: implications for response to infection and vaccination in older people[J]. Maturitas, 2015, 82(1):50-55.

[28] TAVENIER J, LANGKILDE A, HAUPT T H, et al. Immunosenescence of the CD8(+) T cell compartment is associated with HIV-infection, but only weakly reflects age-related processes of adipose tissue, metabolism, and muscle in antiretroviral therapy-treated HIV-infected patients and controls[J]. BMC Immunol, 2015, 16(1):72-76.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-10-25)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.049

## 造血干细胞移植后侵袭性真菌病治疗进展

张露芯 综述, 冀林华<sup>△</sup> 审校

(青海大学附属医院血液科, 西宁 810001)

**关键词:**造血干细胞移植; 侵袭性真菌病; 预防; 治疗

**中图分类号:**R473.73

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2018)07-1034-04

侵袭性真菌病(IFD)是造血干细胞移植(HSCT)后死亡的重要危险因素之一,黏膜屏障损伤、长期中性粒细胞缺乏、移植物抗宿主病(GVHD),以及机会性感染等都是 HSCT 后 IFD 的高危因素<sup>[1]</sup>。本文就近年来 HSCT 后侵袭性真菌感染的流行病学演变、药物类型及治疗方法研究进展等方面做系统性综述。

### 1 流行病学

MARKOWSKI 等<sup>[2]</sup>研究发现,异基因 HSCT(allo-SCT)真菌感染率高于自体 HSCT(auto-SCT)患者。随着氟康唑用于预防治疗 HSCT 患者的增加,假丝酵母菌病明显下降,而曲霉菌病有升高趋势<sup>[3]</sup>。曲霉菌属和假丝酵母菌属仍是目前移植患者最主要的真菌致病菌,而早期少见的接合菌所致的 IFD 所占比例上升。在曲霉菌病患者中,烟曲霉菌感染最常见<sup>[4]</sup>,在假丝酵母菌病患者中,白色假丝酵母菌病比例较前降低,而非白色假丝酵母菌、耐棘球菌素类假丝酵母菌病所占比例较前升高。其次,随着在 allo-SCT 越来越多地使用外周血干细胞、生长因子及非骨髓性预处理方案来缩短 HSCT 后中性粒细胞缺乏的时间,从而减少了 HSCT 早期(≤40 d)侵袭性曲霉菌(IA)感染的概率。但是,随着 HSCT 提供者选择的增多(脐血或者半相合),老年接受 HSCT 的患者也增加了患慢性 GVHD 事件以及巨细胞病毒感染的概率,将 HSCT 后 IA 感染时间推迟到 HSCT 后 41~180 d,甚至>6 个月<sup>[5]</sup>。

### 2 治疗药物种类

**2.1 多烯类** 多烯类药物主要通过敏感真菌细胞膜表面的固醇结合,破坏细胞膜的通透性,导致细胞内重要物质外漏,破坏细胞正常代谢而杀伤真菌。主要包括两性霉素 B、脂质体两性霉素 B、两性霉素 B 脂质复合体和两性霉素 B 胶态分散<sup>[5]</sup>。多烯类两性霉素 B 是最早的广谱抗真菌药物,但其缺点为高发的剂量限制性肾毒性及电解质紊乱。脂质体两性霉素 B 对肾脏毒性作用较两性霉素 B 低,其中脂质体两性霉素 B 是最常用于免疫缺陷,尤其是 HSCT 患者的多烯类抗真菌药物<sup>[6]</sup>。有研究报道,脂质体两性霉素 B 在 HSCT 患者的使用中产生了肾毒性及药物相关反应,多数患者因肾毒性及静脉滴注不良反应而停药<sup>[7]</sup>。若同时应用其他肾毒性药物将加强脂质体两性霉素 B 的肾毒性作用。HSCT 后的患者使用两性霉素 B 这种存在肾毒性的药物仍需要谨慎考虑<sup>[8]</sup>。

**2.2 唑类** 三唑类与两性霉素 B 相比毒性较低,主要包括伏立康唑、泊索康唑、艾沙康唑、伊曲康唑。伏立康唑是 2 代三唑类药物,它用于成人及 2 岁以上儿童的念珠菌、曲霉菌感染。其不良反应发生率>5%,包括:肝脏毒性、幻视、发热、恶性及皮肤病变。另伏立康唑可能与 Q-T 间期延长、少数心律不齐、心搏骤停及猝死有关,所以对存在基础心脏疾病的患者使用伏立康唑需谨慎。在 allo-SCT 中使用唑类预防 IFD 常延长给药期限<sup>[9]</sup>,但在 1 项 2007—2012 年的回顾

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:13997244508@163.com。