

HIV/AIDS 合并早期隐性梅毒患者 淋巴细胞 HLA-DR 抗原表达

章松平 朱明利 厉小玉 周 俊 潘熠健 李超丹

摘 要 目的 研究 HIV/AIDS 合并早期隐性梅毒患者外周血淋巴细胞 HLA-DR 抗原的表达,探讨其临床意义。方法 用流式细胞仪检测 72 例 HIV 患者、45 例 HIV/AIDS 合并早期隐性梅毒患者和 35 例健康体检者外周血 T 淋巴细胞 HLA-DR 抗原百分比($CD3^+HLA-DR^+$)和 B 淋巴细胞 HLA-DR 抗原百分比($CD3^-HLA-DR^+$)。结果 与对照组[(6.16 ± 2.47)%]比较,HIV 感染合并组和 AIDS 合并组 $CD3^+HLA-DR^+$ 抗原百分比[分别为(16.7 ± 5.13)%和(16.9 ± 5.87)%]显著升高(P 均 < 0.01),HIV 感染合并组与 AIDS 合并组 $CD3^+HLA-DR^+$ 抗原百分比差异无统计学意义($P > 0.05$)。HIV 感染合并组 $CD3^-HLA-DR^+$ 抗原百分比[(6.79 ± 2.54)%]显著低于 AIDS 合并组[(12.2 ± 2.47)%, $P < 0.01$]和对照组[(14.7 ± 3.23)%, $P < 0.01$],AIDS 合并组 $CD3^-HLA-DR^+$ 抗原百分比与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。HIV 感染合并组 $CD3^-HLA-DR^+$ 抗原百分比显著低于 HIV 感染组($P < 0.01$),HIV 感染合并组与 HIV 感染组 $CD3^+HLA-DR^+$ 抗原百分比无显著性差异($P > 0.05$),AIDS 合并组与 AIDS 组两组间 $CD3^-HLA-DR^+$ 抗原百分比和 $CD3^+HLA-DR^+$ 抗原百分比均无显著性差异($P > 0.05$)。结论 HIV/AIDS 合并早期隐性梅毒感染患者外周血 T、B 淋巴细胞 HLA-DR 抗原百分比与 HIV/AIDS 患者存在一定的区别,与 HIV 进程无明显的相关性。

关键词 人类免疫缺陷病毒 梅毒螺旋体 HLA-DR 抗原

Expression of HLA-DR Antigen of Lymphocyte in Patients with Early latent syphilis and Human Immunodeficiency Virus Co-infection.

Zhang Songping, Zhu Mingli, Li Xiaoyu, Zhou Jun, Pan Yijian, Li Chaodan. Open Laboratory of Hangzhou Sixth People's Hospital, Zhejiang 310014, China

Abstract Objective To study the expression of HLA-DR antigen of lymphocyte in patients with early latent syphilis and human immunodeficiency virus coinfection, and investigate the clinical significance. **Methods** The percentages of $CD3^+HLA-DR^+$ and $CD3^-HLA-DR^+$ of lymphocyte were detected by flow cytometry for 72 HIV/AIDS patients, 45 patients with early latent syphilis and human immunodeficiency virus co-infection and 35 healthy cases. **Results** Compared with the normal group, the percentages of $CD3^+HLA-DR^+$ antigen were significantly increased in co-infection with TP, while there was no difference in the percentage of $CD3^+HLA-DR^+$ antigen between HIV and AIDS co-infection with TP. The percentage of $CD3^-HLA-DR^+$ antigen in HIV co-infection with TP was significantly decreased in AIDS co-infection with TP and normal group, and there was no difference in the percentage of $CD3^-HLA-DR^+$ antigen in AIDS co-infection with TP and normal group. The percentages of $CD3^-HLA-DR^+$ antigen in HIV co-infection with TP was significantly decreased in those only infected with HIV, and there was no difference in the percentages of $CD3^+HLA-DR^+$ antigen between co-infection with TP and only infected with HIV. There was no difference in the percentage of $CD3^+HLA-DR^+$ and $CD3^-HLA-DR^+$ antigen between AIDS co-infection with TP and AIDS patients. **Conclusion** The percentages of $CD3^+HLA-DR^+$ and $CD3^-HLA-DR^+$ antigen in co-infection with TP were different with those only infected with HIV, and there was little correlation with HIV progress.

Key words HIV; Treponema pallidum (TP); HLA-DR antigen

人类白细胞抗原 DR (human leukocyte antigen DR, HLA-DR) 作为免疫活化的一个指标,是 HIV/AIDS 患者临床监测疾病进展与免疫异常活化的一个常用指标,HIV/AIDS 患者由于细胞免疫功能低下,

易合并其他病原体(特别是感染途径相类似的病原体)感染。本文采用流式细胞术检测 HIV/AIDS 合并感染梅毒螺旋体(treponema pallidum, TP)患者外周血 T、B 淋巴细胞 HLA-DR 抗原百分比,旨在探讨合并 TP 感染后外周血淋巴细胞活化的变化。

资料与方法

1. 研究对象:2007 年 9 月~2010 年 10 月笔者医院关爱家园门诊就诊的 HIV 感染患者 117 例,其中男性 82 例,女性

作者单位:310014 杭州市第六人民医院开放实验室

通讯作者:章松平,电子信箱:zsp103cn@sina.com

35 例。所有患者均经省疾病控制中心确认实验室免疫印迹法(western blotting, WB)确认为结果阳性。117 例患者中, 检测出合并早期隐性梅毒患者 45 例, 均为 HIV 感染者定期到我院复检外周血辅助性 T 淋巴细胞(CD4 细胞)数量和梅毒学指标快速血浆反应素试验(rapid plasma reagin test, RPR)和梅毒螺旋体抗体(treponema pallidum particle assay, TPPA), 在 2 年内首次查出 RPR 和 TPPA 同时阳性且临床无相应的 TP 感染症状者纳入研究对象, 且均未经抗梅毒治疗, 诊断标准符合卫生部疾病控制司 2000 年 8 月颁布的《性病诊治规范和性病治疗推荐方案》, 其中男性 38 例, 女性 7 例, 年龄 27 ~ 68 岁, 平均年龄 41.8 ± 6.7 岁。所有研究对象根据感染情况分为 4 组: HIV 感染组(23 人)、HIV 感染合并组(14 人)、AIDS 组(49 人)、AIDS 合并组(31 人), 具体分布情况见表 1。正常对照来自每日/次检测患者样本同时所检测的健康人, 共 35 例, 其中男性 29 例, 女性 6 例, 年龄 24 ~ 55 岁, 平均年龄 41.5 ± 7.0 岁。两组间年龄、性别差异无统计学意义。

表 1 117 例 HIV/AIDS 患者合并 TP 感染分布情况

HIV 分期	n	合并梅毒螺旋体(TP)感染	
		是	否
AIDS	80	31	49
HIV	37	14	23
合计	117	45	72

2. 方法: 受试对象均抽取静脉血 2ml, EDTA 抗凝。取 2 支试管, 分别加 IgG1 - FITC/IgG1 - PE、CD₃ - FITC/HLA - DR - PE 荧光素标记单克隆抗体(美国 Immunotech 公司)各 20 μ l, 每管加 100 μ l 抗凝全血后混匀避光反应 15min, 在 Q - PREP 标本处理器(美国 Beckman Coulter 公司)上溶血、固定、混匀, 上流式细胞仪以淋巴细胞设门, 分析 T 淋巴细胞 HLA - DR 抗原百分比(CD3⁺HLA - DR⁺)和 B 淋巴细胞 HLA - DR 抗原百分比(CD3⁻HLA - DR⁺)。分析前流式细胞仪处于正常工作状态, 且应用 Flow - Check™ Fluoropheres(美国 Beckman Coulter 公司)检测光路路路。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 测得数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 均数间的比较采用 *t* 检验。

结 果

1. HIV/AIDS 合并 TP 患者外周血淋巴细胞 HLA - DR 抗原的表达: 结果显示, 45 例 HIV/AIDS 合并早期隐性梅毒患者外周血额 T、B 淋巴细胞 HLA - DR 抗原百分比见表 2。45 例 HIV/AIDS 合并 TP 患者 CD3⁺HLA - DR⁺ 抗原百分比显著高于对照组 ($P < 0.01$), HIV 感染合并组与 AIDS 合并组 CD3⁺HLA - DR⁺ 抗原百分比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HIV 感染合并组 CD3⁻HLA - DR⁺ 抗原百分比显著低于 AIDS 合并组 ($P < 0.01$) 和对照组 ($P < 0.01$), AIDS 合并组 CD3⁻HLA - DR⁺ 抗原百分比与

对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 45 例 HIV/AIDS 合并 TP 患者外周血 T、B 淋巴细胞 HLA - DR 抗原百分比分布 (%)

组别	n	CD3 ⁺ HLA - DR ⁺	CD3 ⁻ HLA - DR ⁺
		DR ⁺	DR ⁺
AIDS 合并组	31	16.9 $\pm$ 5.87 ^a	12.2 $\pm$ 2.47 ^b
HIV 感染合并组	14	16.7 $\pm$ 5.13 ^a	6.79 $\pm$ 2.54 ^a
对照组	35	6.16 $\pm$ 2.47	14.7 $\pm$ 3.23

与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 HIV 合并梅毒组比较, ^b $P < 0.01$

2. HIV/AIDS 未合并 TP 患者外周血淋巴细胞 HLA - DR 抗原的表达: 结果显示, 72 例 HIV/AIDS 未合并 TP 患者外周血 T、B 淋巴细胞 HLA - DR 抗原百分比见表 3。HIV 感染组、AIDS 组患者 CD3⁺HLA - DR⁺ 抗原百分比显著高于对照组 ($P < 0.01$), AIDS 组 CD3⁺HLA - DR⁺ 抗原百分比显著高于 HIV 感染组 ($P < 0.05$)。HIV 感染组、AIDS 组和对照组 3 组间 CD3⁻HLA - DR⁺ 抗原百分比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 72 例 HIV/AIDS 未合并 TP 患者外周血 T、B 淋巴细胞 HLA - DR 抗原百分比分布 (%)

组别	n	CD3 ⁺ HLA - DR ⁺	CD3 ⁻ HLA - DR ⁺
AIDS 组	49	20.3 $\pm$ 8.61 ^{ab}	13.8 $\pm$ 5.02
HIV 感染组	23	14.2 $\pm$ 4.72 ^a	13.2 $\pm$ 5.62
对照组	35	6.16 $\pm$ 2.47	14.7 $\pm$ 3.23

与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 HIV 组比较, ^b $P < 0.05$

3. HIV/AIDS 患者外周血淋巴细胞 HLA - DR 抗原与合并 TP 感染的关系: 结果显示, 见图 1。HIV 感染组与 HIV 感染合并组两组间 CD3⁺HLA - DR⁺ 抗原百分比无显著性差异 ($P > 0.05$)。HIV 感染合并组 CD3⁻HLA - DR⁺ 抗原百分比显著低于 HIV 感染组 ($P < 0.01$)。AIDS 组与 AIDS 合并组两组间 CD3⁻HLA - DR⁺ 抗原百分比和 CD3⁺HLA - DR⁺ 抗原百分比均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

讨 论

HLA - DR 属于主要组织相容复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子, 是免疫反应中重要的参与者, 它表达在外周血 B 淋巴细胞、单核细胞及激活的 T 淋巴细胞上。检测机体外周血 HLA - DR 抗原的表达有助于评价患者的免疫状况。作为淋巴细胞激活亚群的一项检测指标, 各亚群 HLA - DR 抗原的表达与 HIV 感染过程中的辅助性 T

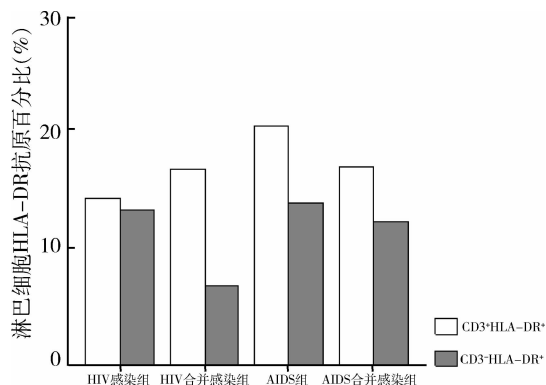


图1 不同组别间外周血淋巴细胞
HLA-DR 抗原的表达 (%)

淋巴细胞 (CD4 细胞) 数量及病毒载量的变化有着密切的关系^[1]。

机体感染 HIV 早期, 随着病毒的大量复制, 激活大量的淋巴细胞免疫反应, 活化的淋巴细胞免疫应答以针对病毒的优势表位为主, 对病毒的抑制能力较强, 淋巴细胞在 HIV 感染中处于过度的激活状态。机体的免疫系统处于高度的持续激活状态^[2], 淋巴细胞的激活, 有助于 HIV 的繁殖及其对新的 CD4 细胞的感染, 进一步加速了淋巴细胞免疫功能的破坏。淋巴细胞在处于大量扩增及随后的大量凋亡的循环更替过程中导致细胞逐渐耗竭, 病情进入慢性期。HIV 感染后 T 淋巴细胞亚群 HLA-DR 抗原百分比 (CD3⁺HLA-DR⁺) 均显著增加, 且随着病程的进展, CD4 细胞的逐渐耗竭, 其各亚群百分比进一步增加^[3]。而对于 HIV/AIDS 合并早期隐性梅毒患者, 检测结果显示, 外周血 T 淋巴细胞 HLA-DR 抗原百分比 (CD3⁺HLA-DR⁺) 亦显著增加, 但随着病情的进展, CD3⁺HLA-DR⁺ 抗原百分比没有明显的变化。表明 HIV 合并 TP 感染时, 机体的免疫状态仍由 HIV 主导, 随着病情的进展 CD3⁺HLA-DR⁺ 抗原百分比没有明显变化, 可能是合并 TP 感染早期未出现临床症状时, 特别是对于 HIV 感染的晚期患者, T 淋巴细胞的激活程度减缓, 暂时性减少了 T 淋巴细胞的免疫功能的破坏。而随着 TP 感染的进一步发展, 临床上出现了相应的 TP 感染症状, 导致 CD4 细胞显著降低, 从而使 T 淋巴细胞的激活程度再次加强, 加速了病情的恶化^[4]。提示 HIV 合并 TP 感染的过程具有相互促进、彼此协同的关系。

CD3⁺HLA⁺DR⁺ 抗原主要表达在外周血中的抗原递呈细胞上, 包括 B 细胞和单核细胞, 本文的流式

细胞检测是以淋巴细胞设门, 因此 CD3⁺HLA-DR⁺ 的表达主要是指 B 细胞。在检测患者外周血淋巴细胞 CD3⁺HLA-DR⁺ 抗原时发现, HIV/AIDS 患者外周血 CD3⁺HLA-DR⁺ 抗原百分比同正常组比较没有显著性差异, HIV 合并早期隐性梅毒患者外周血 CD3⁺HLA-DR⁺ 抗原百分比显著降低, AIDS 合并早期隐性梅毒患者外周血 CD3⁺HLA-DR⁺ 抗原百分比则没有显著性差异。表明 HIV 早期合并 TP 感染时, 抗原递呈细胞上 MHC II 类分子表达的降低, 使其抗原递呈能力降低, 从而使得 CD4 细胞的活化受阻, 进而影响细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 的杀伤活性, 导致 HIV 感染发展慢性化及感染病毒细胞的免疫逃逸。至 AIDS 期抗原递呈能力恢复, 机体细胞免疫处于一定动态平衡状态。

HIV 感染有促进 TP 感染等性病传播的可能^[5,6]。梅毒促进 HIV 的传播, 改变 HIV 感染患者的免疫功能^[7]。因此, 研究合并感染患者相关的检验指标势在必行, 本文对 HIV/AIDS 合并早期隐性梅毒感染患者外周血 T、B 淋巴细胞 HLA-DR 抗原的表达进行了初步的研究, 与 HIV/AIDS 患者间存在一定的改变, 但与 HIV 进程无明显的相关性。由于合并感染涉及的细胞免疫过程尤为复杂, 有待于进一步探讨。

参考文献

- 1 李太生, 邱志峰, 王爱霞, 等. T 淋巴细胞激活亚群在 HIV 感染中的变化及其临床意义[J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(4): 199-202
- 2 Hunt PW, Brechley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4⁺ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy[J]. J Infect Dis, 2008, 197(1): 126-133
- 3 章松平, 朱明利, 厉小玉. HIV/AIDS 患者 T 淋巴细胞 HLA-DR 抗原表达分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(2): 350-351
- 4 Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, et al. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 co-infection: influence on CD4⁺ T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response[J]. Sex Transm Dis, 2006, 33(3): 143-148
- 5 张晓燕, 王晨, 李新旭, 等. 北京市 MSM 人群 HIV 感染合并 HCV 与梅毒感染的状况及相应免疫指标与病毒载量的变化[J]. 中国艾滋病性病, 2006, 12(4): 294-296
- 6 朱邦勇, 李民, 文春梅, 等. 梅毒合并其他行传播疾病和/或 HIV 感染情况的分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2007, 21(6): 355-356
- 7 常晓, 张海萍, 连石. HIV 合并梅毒螺旋体感染的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2009, 15(5): 553-555

(收稿: 2011-01-21)

(修回: 2011-01-26)