

· 临床报道 ·

HIV/AIDS 中医证型与 T 淋巴细胞活化关系的研究

宋夕元¹ 马秀霞¹ 李亮平¹ 丁雪² 徐立然¹

在 HIV/AIDS 患者中,免疫系统的异常活化主要体现在淋巴细胞亚群的重新分配、细胞因子表达异常、细胞功能障碍和细胞异常死亡^[1]。现代研究表明 T 淋巴细胞激活分子(CD38)和协同刺激分子(CD28)在 T 淋巴细胞的表达水平反映了 HIV/AIDS 免疫细胞的异常活化程度,是艾滋病病情进展的重要标志之一^[2,3]。AIDS 中医证型是对 AIDS 发展过程中不同阶段病理属性的概括,在不同的辨证分型机体 T 淋巴细胞活化功能也会有所改变。本研究通过对 276 例 HIV/AIDS 患者进行中医的辨证分型与外周血 T 淋巴细胞活化指标在细胞水平表达的关系,探讨艾滋病不同证型和 T 淋巴细胞活化的关系。

资料与方法

1 诊断标准 HIV/AIDS 诊断标准采用 2005 年中华人民共和国卫生部颁布的《艾滋病诊疗指南》^[4]标准。中医辨证分型标准参照 1997 年中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语证候部分》^[5]、《中医药学名词》^[6]及《中医诊断学》^[7]、《中医内科学》^[8]。

2 纳入标准 年龄 18 ~ 60 岁,性别不限;有艾滋病流行病史及临床表现,均经河南省疾病预防控制中心进行蛋白印迹实验确认试验 HIV 抗体阳性者;CD4 细胞计数为 500 ~ 650/μL;均未接受抗病毒治疗;签署知情同意书。

3 排除标准 急性感染期的患者;有严重的机会性感染和机会性肿瘤者;患有原发性疾病(高血压病、冠心病、糖尿病、急慢性胰腺炎等);患有严重精神病患者;妊娠期及哺乳期妇女;吸毒及酗酒者。

4 一般资料 2003—2006 年选择 276 例河南省驻马店确山县和开封尉氏县的农民,符合诊断及纳

入标准,均经血液途径感染。男 130 例,女 146 例,年龄 18 ~ 60 岁,平均为(37.69 ± 19.11)岁,可能感染时间为 6 ~ 8 年,平均可能感染时间为(4.92 ± 3.16)年。同时于当地采集 11 名健康献血员的抗凝全血作为健康对照组,男 6 名,女 5 名,年龄 18 ~ 60 岁,平均年龄为(36.72 ± 18.17)岁。

5 观察指标及方法

5.1 中医辨证分型 根据中医整体观念和四诊合参进行辨证论治,遵守中医诊断标准和辨证标准,由一名副主任医师及两名主治医师组成专家组根据诊断标准进行辨证分型,将纳入的 276 例 HIV/AIDS 患者分为虚证(气血两虚证、脾肾阳虚证、阴虚火旺证)、虚实夹杂证(气血两虚兼痰湿证、气血两虚兼血瘀证)、实证(痰湿内蕴证)等 6 种证型。

5.2 不同中医证型及健康对照组 CD4/CD28、CD8/CD38 水平检测 所有病例均静脉采血取 2 mL,用 EDTA 抗凝管进行抗凝,分别取 50 μL 的全血,加入 FITC-CD4/PE-CD28、FITC-CD8/PE-CD38 荧光标记的单克隆抗体(美国 BD 公司)各 10 μL,常温避光孵育 20 min。加 10% 的红细胞裂解液 1 mL,避光放置 10 min,然后设定常温 1 600 r/min,离心 10 min,洗涤细胞,弃上清液。加 PBS 1 mL,再次离心,洗涤细胞,弃上清液,最后加 0.5 mL 的 PBS 置于流式细胞仪(美国 BD 公司)上进行检测。用 Flow Jo 软件进行分析,得出结果。比较不同中医证型患者与健康对照组 CD4/CD28、CD8/CD38 水平。

6 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 中医辨证分型 虚证(气血两虚证、脾肾阳虚证、阴虚火旺证)共 144 例,占总例数的 52.1%,其中气血两虚证 100 例,占总例数的 36.2%,脾肾阳虚证 24 例,占总例数的 8.6%,阴虚火旺证 20 例,占总例数的 7.2%;虚实夹杂证(气血两虚兼痰湿证、气血两虚兼血瘀证)共 82 例,占总例数的 29.7%,其中气血两虚兼痰湿证 30 例,占总例数的 10.8%,气血两虚兼

基金项目:“十一五”国家科技重大专项(No. 2008ZX10005-002);河南省中医管理局科学研究重点专项课题(No. 2014ZY01007)
作者单位:1.河南中医学院第一附属医院艾滋病研究中心(郑州 450008);2.河南中医学院第一临床医学院感染科(郑州 450000)
通讯作者:徐立然, Tel: 0371-66288898, E-mail: xuliran666@sina.com

血瘀证 52 例, 占总例数的 18.8%; 实证(痰湿内蕴证)共 50 例, 占总例数的 18.2%。其中气血两虚证共 100 例, 占总例数的 36.2%。气血两虚兼血瘀共 52 例, 占总例数的 18.8%。

2 不同中医证型及健康对照组 CD4/CD28、CD8/CD38 水平比较(表 1) 与健康对照组比较, 不同证型间 HIV/AIDS 患者在 CD4/CD28 水平明显降低, CD8/CD38 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其中痰湿内蕴证患者在 CD4/CD28 水平下降幅度明显低于其他各证型, CD8/CD38 水平上升幅度明显高于其他各证型, 与气血两虚证以及气血两虚兼血瘀证比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 不同中医证型及健康对照组 CD4/CD28、CD8/CD38 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4/CD28	CD8/CD38
健康对照	11	28.37 ± 7.19	24.35 ± 10.88
气血两虚	100	9.87 ± 6.2 ^{*△}	40.37 ± 13.52 ^{*△}
脾肾阳虚	24	8.51 ± 7.84 [*]	47.80 ± 18.06 [*]
阴虚火旺	20	8.46 ± 5.35 [*]	45.11 ± 14.64 [*]
气血两虚兼痰湿	30	8.64 ± 7.95 [*]	45.24 ± 14.92 [*]
气血两虚兼血瘀	52	9.83 ± 5.82 ^{*△}	39.45 ± 12.68 ^{*△}
痰湿内蕴	50	7.43 ± 4.99 [*]	50.17 ± 12.96 [*]

注:与健康对照组比较, ^{*} $P < 0.05$;与痰湿内蕴证比较, [△] $P < 0.05$

3 HIV/AIDS 患者常见症状的 CD4/CD28、CD8/CD38 分布情况比较(表 2) HIV/AIDS 患者常见症状中以乏力症状分布最多[151 例(54.7%)], 胁痛症状分布最少[5 例(1.8%)]。与乏力症状比较, 其他症状的 CD4/CD28 水平均升高, CD8/CD38 水平均降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 HIV/AIDS 患者常见症状的 CD4/CD28、CD8/CD38 分布情况 ($\bar{x} \pm s$)

常见症状	例数(%)	CD4/CD28	CD8/CD38
感冒	32(11.6)	10.16 ± 5.23 [*]	40.67 ± 11.35 [*]
发热	29(10.5)	8.92 ± 5.18 [*]	42.82 ± 10.06 [*]
咳嗽	17(6.1)	8.79 ± 4.08 [*]	40.15 ± 11.36 [*]
泄泻	26(9.4)	8.69 ± 5.03 [*]	43.26 ± 12.14 [*]
乏力	151(54.7)	7.31 ± 5.42	54.57 ± 13.38
胸闷	9(3.2)	9.64 ± 4.18 [*]	39.71 ± 10.21 [*]
胁痛	5(1.8)	9.35 ± 3.58 [*]	39.51 ± 11.73 [*]
皮疹	7(2.5)	10.53 ± 4.21 [*]	41.39 ± 12.29 [*]

注:与乏力症状比较, ^{*} $P < 0.05$

讨 论

现代研究认为 HIV 侵犯 T 淋巴细胞, 引起机体异常的免疫激活, 导致细胞数量的改变和功能的缺陷。CD4⁺T 淋巴细胞为免疫中枢细胞, CD4⁺T 淋巴细胞

数量的减少与病情的进展是平行的, 提示着疾病的进展^[9]。CD8⁺T 淋巴细胞为免疫效应细胞, CD8⁺T 淋巴细胞可分泌多种细胞因子, 杀死因病毒感染的靶细胞。有研究显示 CD8⁺T 淋巴细胞的数量和功能是控制 HIV 感染的一个重要因素^[10]。CD28 分子是协同刺激分子, 与配基 B7 结合构成 T 淋巴细胞激活的第二信号, 大约 95% 的 CD4⁺T 细胞表面可表达 CD28 分子, CD28 不但可以促进 T 细胞的增殖, 还可以广泛诱导多种细胞因子的表达和分泌^[11]。CD38 是 T 淋巴细胞激活的标志, 反映了 T 淋巴细胞激活的水平。CD8/CD38 与 HIV-RNA 病毒载量呈正相关, 不但预示着疾病的进程, 还可作为抗病毒治疗的监控指标^[12]。CD4/CD28 和 CD8/CD38 的表达与机体免疫功能状态和病毒载量存在相关性, 通过对这两种分子的检测可以了解艾滋病患者的病情进展、证型的变化以及判定临床疗效。本研究结果显示, HIV/AIDS 患者以虚证为主, 各证型在 CD4/CD28 方面均较健康对照组细胞计数明显下降, 说明 HIV 感染后机体免疫功能受损、T 细胞数量减少。其中以痰湿内蕴组细胞计数下降更为明显, 说明这一证型的 HIV/AIDS 患者病情较重, 免疫功能缺陷严重。在 CD8/CD38 方面, 各组证型较健康对照组细胞计数明显上升, T 淋巴细胞激活明显。与健康对照组相比, 痰湿内蕴组细胞计数上升幅度较为明显。可推断为痰湿内蕴组 HIV/AIDS 患者 T 淋巴细胞异常激活的水平较高, 免疫功能受损较重, 更易发生机会性感染。通过以上研究可以看出, HIV/AIDS 患者以虚证为主, 痰湿内蕴证患者 CD4/CD28 明显低于其他证型。而在 CD8/CD38 方面, 不同证型的 HIV/AIDS 患者的 T 淋巴细胞活化的程度明显高于其他证型。可以看出, 实证(痰湿内蕴证)患者 T 淋巴细胞异常活化的程度较大, 预示着病情较重。从常见症状的分析可以看出, 艾滋患者以乏力、感冒、发热为主, 其中以乏力症状的患者 T 淋巴细胞亚群(CD4/CD28、CD8/CD38 T 淋巴细胞亚群)异常活化较为明显, 因此可以初步推断为 T 淋巴细胞亚群异常改变(CD4/CD28 下降、CD8/CD38 上升)可与乏力等症状相互判别。

艾滋病的中医证型和 T 淋巴细胞活化的关系研究是一项长期的工作, 探索 HIV/AIDS 患者不同证型 T 淋巴细胞的活化情况, 对深入探讨艾滋病的治疗有着重要的意义, 需要在临床实践中以病为纲, 辨病与辨证相结合, 检测相关免疫学指标, 总结规律, 指导临床, 提高临床疗效。艾滋病临床表现复杂多变, 非一证或几证能够概括, 其辨证方法需要进一步规范化和标准

化^[13]。本研究探讨了不同的证型间,T淋巴细胞计数发生着相应的改变,异常活化的程度不一。这对临床的诊断有着重要的辅助意义。鉴于样本量有限,HIV感染引起T淋巴细胞的异常激活也是多种因素的结果,因此探讨艾滋病患者中医证型与T淋巴细胞活化更深层次的关联,尚需进行大样本、多中心及多项指标的检测研究。

参 考 文 献

- [1] 岑玉文,符林春,姚细安,等.HIV/AIDS外周血T淋巴细胞活化与病情进展的临床研究[J].国际内科学杂志,2008,35(11):637-642.
- [2] 汪习成,吴昊,李太生,等.HIV/AIDS患者CD28在外周血CD4⁺CD8⁺T细胞上的表达变化[J].中华微生物学和免疫学杂志,2003,23(9):700-702.
- [3] 汪习成,吴昊,李太生,等.HIV感染者/AIDS患者外周血CD38 HLA-DR分子在CD4⁺CD8⁺T淋巴细胞上的表达[J].中国艾滋病性病,2003,9(1):1-4.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组.艾滋病诊疗指南(2011版)[J].中华临床感染病杂志,2011,4(16):321-329.
- [5] 国家技术监督局主编.中国临床诊疗术语·证候部分[S].北京:中国标准出版社,1997:21-22.
- [6] 周仲英主编.中医内科学[M].第6版.北京:中国中医药出版社,2005:448-459.
- [7] 朱文峰主编.中医诊断学[M].第6版.北京:中国中医药出版社,2005:125-157.
- [8] 中医药学名词鉴定委员会主编.中医药学名词[M].第3版.北京:科技出版社,2005:205-211.
- [9] Abdelwasabi SF, Cochlin F, Bagley KC, et al. HIV-1-suppressive factors are secreted by CD4⁺T cell during primary immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(25):15006-15010.
- [10] Giorgi JV. Phenotype and function of T cells in HIV disease. In Gupta S. Immunology of HIV infection[M]. New York: Plenum Press, 1996:181-193.
- [11] 何维主编.医学免疫学[M].北京:人民卫生出版社,2005:181-186.
- [12] Glencross DK, Janossy G, Coetzee LM, et al. CD8/CD38 activation yields in portend clinical information of effective antiretroviral therapy finding from the first year of the CIPRA-SA cohort[J]. Cytometry, 2008, 74(1):131-140.
- [13] 岑玉文,符林春,谭行华,等.广东地区HIV/AIDS患者中医证型分布规律的初步研究[J].中华中医药杂志,2008,26(5):958-961.

(收稿:2013-02-25 修回:2015-02-10)

第十二届全国中西医结合血液学学术会议暨第三届 中西医结合血液学高峰论坛会议邀请函

为促进全国中西医结合血液学学术发展,增进血液学工作者的学术交流和临床水平的提高,由中国中西医结合学会血液学专业委员会主办、中国中医科学院西苑医院承办的第十二届全国中西医结合血液学学术会议暨第三届中西医结合血液学高峰论坛定于2015年9月18-20日在首都北京市举行。会议将邀请国内知名专家就中西医结合血液病的再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、急性白血病、特发性血小板减少性紫癜、过敏性紫癜、骨髓移植等进行专题报告。本次会议已列入中国中西医结合学会2015年度计划项目,与会代表将获得中国中西医结合学会学分6~8分。欢迎本届血液学专业委员会的委员、青年委员积极通知并组织本地区中西医结合血液学专业医师参会。现将会议征文有关事宜通知如下。

征文内容 血液系统肿瘤(白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等)中医结合临床和基础研究;造血干细胞生物学特性与临床应用;造血干细胞移植和中西医结合研究;红细胞疾病(再生障碍性贫血、溶血性贫血、巨幼红细胞性贫血、单纯红细胞再生障碍性贫血等)临床和基础研究;血栓与止血疾病(免疫性血小板减少症、血栓性血小板减少性紫癜等)临床和基础研究;血液学相关生物技术(形态学、免疫学、分子生物学、单克隆抗体、基因工程等)的应用;骨髓增殖性疾病;血液系统疾病的护理等。

征文要求 来稿应为未公开发表的论文,内容应为结构式摘要(依次包括:文题、作者、作者单位、目的、方法、结果、结论),字数500~1000字。并注明联系方式(工作单位、地址、邮编、联系电话、Email等)。征文发送至 tan-gxudong001@163.com,邮件标题请注明“2015血液学会议稿件”字样。

截止日期 2014年6月30日(以邮箱中自动生成的收稿日期为准)。