

芪灵汤联合高效抗逆转录病毒疗法对 HIV/AIDS 患者 Th17 和 Treg 细胞表达水平的影响

许文芳¹ 吴勇¹ 潘国绍² 钟建平¹ 兰少波¹ 陈雪芳¹ 吕秋琼¹

摘要 **目的** 探讨芪灵汤联合高效抗逆转录病毒疗法(HAART)对 HIV/AIDS 患者外周血 Th17 和 Treg 细胞表达水平的影响。**方法** 将 55 例 HIV/AIDS 患者随机分成 HAART 治疗组 28 例和联合治疗组 27 例,并选取 21 例 HIV 阴性患者为健康对照组。HAART 治疗组给予 HAART 治疗,联合治疗组给予芪灵汤联合 HAART 治疗,观察 24 周。同时根据治疗前外周血 CD4⁺T 细胞计数水平,将 HIV/AIDS 患者分为 3 层,第一层:1~100 个/ μ L;第二层:101~200 个/ μ L;第三层:201~350 个/ μ L,运用流式细胞术(FCM)检测 HIV/AIDS 患者治疗前基线、治疗 4、12、24 周时间点、健康对照组外周血 Th17、Treg 细胞的表达水平及 CD4⁺T 细胞数目。**结果** 与健康对照组比较,HIV/AIDS 患者外周血中 Th17 细胞基线表达水平及 CD4⁺T 细胞数显著降低,Treg 细胞基线表达水平则升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与同组治疗前比较,HAART 治疗组与联合治疗组治疗 4、12 和 24 周时 CD4⁺T 细胞计数均升高,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。不同 CD4⁺T 细胞水平,两组患者有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。各时间点上,HAART 治疗组与联合治疗组 Th17 细胞、Treg 细胞表达水平无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与 HAART 治疗组比较,治疗 24 周后,联合治疗组 Th17/Treg 比例显著升高,差异有统计学意义($U = 2.135, P = 0.038$)。**结论** 芪灵汤能够改善 Th17/Treg 细胞免疫平衡,这可能是芪灵汤提高 HIV/AIDS 患者免疫功能的机制之一。

关键词 芪灵汤;获得性免疫缺陷综合症;人类免疫缺陷病毒;辅助性 T 细胞 17;调节性 T 细胞;CD4⁺T 细胞

Effect of Qiling Decoction Combined HAART on Expression Levels of Treg Cells and Th17 in HIV/AIDS Patients XU Wen-fang¹, WU Yong¹, PAN Guo-shao², ZHONG Jian-ping¹, LAN Shao-bo¹, CHEN Xue-fang¹, and LU Qiu-qiong¹ 1 Department of Laboratory, Sixth People's Hospital, Zhejiang (312000), China; 2 Zhejiang Shaoxing Center for Disease Control and Prevention, Zhejiang (312000), China

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of Qiling Decoction (QD) combined highly active antiretroviral treatment (HAART) on expression levels of peripheral blood Th17 and Treg cells in HIV/AIDS patients. **Methods** Totally 55 HIV/AIDS patients were randomly assigned to the treatment group (28 cases) and the combination group (27 cases). Besides, 21 HIV negative patients were recruited as the healthy control group. Those in the treatment group received HAART alone, while those in the combination group received HAART combined QD. The observation lasted for 24 weeks. Meanwhile, according to peripheral blood CD4⁺T cell counts before treatment, HIV/AIDS patients were assigned to three subgroups. For patients in subgroup 1, 1 cells/ μ L < CD4⁺T cell counts \leq 100 cells/ μ L; For patients in subgroup 2, 101 cells/ μ L < CD4⁺T cell counts \leq 200 cells/ μ L; For patients in subgroup 3, 201 cells/ μ L < CD4⁺T cell counts \leq 350 cells/ μ L. Expression of peripheral blood Th17 and Treg cells, and number of CD4⁺T cell counts were detected using flow cytometry (FCM) in HIV/AIDS patients at the pre-treatment baseline, week 4, 12, and 24, as well as those in the healthy control group. **Results** Compared with the healthy control group, CD4⁺T cell counts and the baseline expression level of Th17 cells in the peripheral blood of HIV/AIDS patients significantly decreased, the expression level of Treg cells significantly increased

基金项目:浙江省绍兴市重点科技计划项目(No. 2011A23016)

作者单位:1.浙江省绍兴市第六人民医院检验科(浙江 312000);2.浙江省绍兴市疾病预防控制中心(浙江 312000)

通讯作者:许文芳, Tel:13857589470, E-mail:xwf1101@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.02.0157

($P < 0.01$). Compared with before treatment in the same group, $CD4^+$ T cell counts all increased at week 4, 12, and 24 in the two treatment groups, showing statistical difference ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was no statistical difference in the effective rate at various $CD4^+$ T cell levels between the two groups ($P > 0.05$). There was no statistical difference in expression levels of Th17 and Treg cells between the combination group and the treatment group at any time point (all $P > 0.05$). The Th17/Treg ration significantly increased in the combination group after 24 weeks of treatment, showing statistical difference when compared with the treatment group ($U = 2.135$, $P = 0.038$). Conclusion QD could improve the immune balance of Th17/Treg cells, which might be one of its mechanisms for improving HIV/AIDS patients' immunity.

KEYWORDS Qiling Decoction; acquired immunodeficiency syndrome; human Immunodeficiency virus; T help 17 cell; regulatory T cell; $CD4^+$ T cell

高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral treatment, HAART) 是目前临床上广泛应用的有效治疗艾滋病的手段, 它能有效地抑制病毒在细胞内的复制, 使患者免疫功能的损伤降低到最低限度或使受损的免疫功能得到恢复, 从而降低 HIV 感染相关并发症的发生率及患者的病死率, 延长患者的生存时间, 改善患者的生活质量^[1]。但成功使用 HAART 治疗的同时, 抗病毒治疗会使患者出现病毒耐药和毒副作用, 患者的依从性变差^[2,3]。一些研究表明, 西药治疗 HIV/AIDS 能够直接高效抗病毒, 快速降低患者血液中的病毒载量, 联合中药治疗可以增强患者的免疫功能, 减少西药的毒副作用^[4,5]。本研究通过观察芪灵汤联合 HAART 治疗对 HIV/AIDS 患者的免疫功能及免疫平衡标志物的影响, 评价芪灵汤联合西医抗病毒药物用于 HIV/AIDS 患者治疗的有效性。

资料与方法

1 诊断、纳入及排除标准 诊断依据我国《艾滋病诊疗指南(2011 版)》^[6]。纳入标准: 所有患者均经酶联免疫吸附试验初筛及绍兴市疾病预防控制中心蛋白印迹法确诊符合诊断标准; $CD4^+$ T 细胞计数 ≤ 350 个/ μL ; 18~64 岁; 自愿参加本研究, 签署知情同意书。排除标准: 入组前接受过抗病毒治疗或正在应用抗 HIV 药物者; 入组前严重机会性感染未得到控制者; 合并严重心、脑血管疾病, 肝、肾功能不全, 造血系统疾病、自身免疫性疾病、活动性肿瘤、结核及神经系统内分泌系统疾病; 妊娠或哺乳期妇女。

2 一般资料 55 例均为 2010 年 1 月—2012 年 12 月浙江省绍兴市第六人民医院传染科、艾滋病门诊和绍兴市疾病预防控制中心就诊 HIV/AIDS 患者。按随机数字表法分成 HAART 治疗组 (28 例) 和联合治疗组 (27 例)。联合治疗组男性 21 例, 女性 7 例, 平均 (41.4 ± 13.4) 岁; HAART 治疗组男性 19

例, 女性 8 例, 平均 (39.1 ± 12.8) 岁。HAART 治疗组单独进行 HAART 治疗, 联合治疗组为芪灵汤联合 HAART 治疗, 两组患者均为初治患者。同时选取 21 例 HIV-1 抗体阴性 (HIV 初筛及确诊试验均为阴性) 的健康体检者为健康对照组, 其中男性 15 例, 女性 6 例, 平均 (36.5 ± 14.3) 岁, 3 组的年龄及性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。根据患者治疗前外周血 $CD4^+$ T 细胞计数水平, 进一步将 HIV/AIDS 患者分为 3 层进行比较, 第一层: 1~100 个/ μL ; 第二层: 101~200 个/ μL ; 第三层: 201~350 个/ μL 。

3 方法

3.1 治疗方法 HAART 治疗组给予单纯 HAART 治疗: 齐多夫定 (AZT) 300 mg 和拉米夫定 (3TC) 300 mg, 1 天 1 次; 奈韦拉平 (NVP) 200 mg, 1 天 2 次; 依非韦仑 (EFV) 600 mg, 1 天 1 次; 联合治疗组在 HAART 治疗基础上, 同时服用芪灵汤 (由浙江省绍兴市第六人民医院药剂科提供), 芪灵汤中黄芪、灵芝和红枣的配伍比例为 5:5:2, 浓缩为中药合剂, 每剂 100 mL, 含生药分别为 50、50 和 20 g, 1 天 1 剂, 分 2 次口服。两组治疗以 4 周为 1 个疗程, 共连续治疗 6 个疗程。随访时间为疗后 4、12、24 周。

3.2 标本采集 采用 EDTA 抗凝 (美国 BD 公司) 真空采血管采集研究对象外周静脉血 10 mL, 在 6 h 内进行试验。

3.3 $CD4^+$ T 淋巴细胞绝对计数 取 10 μL $CD4$ -FITC/ $CD8$ -PE/ $CD3$ -Percp 单克隆抗体 (美国 Becton Dickinson 公司) 加入流式上样试管中, 然后加入 50 μL 全血, 振荡混匀, 室温避光 10 min, 溶血, 于室温放置 10 min, 应用流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司, 型号: EPICS XL4-MCL) 检测得 $CD4^+$ T 细胞的百分率, 与血液分析仪 (美国 Beckman Coulter 公司, 型号: Gens) 上所测的淋巴细胞数相乘换算为 $CD4^+$ T 细胞绝对值。 $CD4^+$ T 细胞计数

疗效判断标准^[7]:有效:CD4⁺逐渐上升,CD4⁺升高>30%或50个/μL;稳定:CD4⁺无变化或逐渐上升,CD4⁺升高或下降<30%或50个/μL;无效:CD4⁺下降>30%或50个/μL。

3.4 Treg 细胞表达水平检测 取流式上样试管 2 支,一管为实验管,另一管为同型对照管,依次加入细胞数约为 1 × 10⁶/mL 细胞悬液 100 μL 和 CD4-PE/CD25-APC (美国 Becton Dicknson 公司) 10 μL,放置于 4 °C 孵育 30 min,然后加入 1 mL 的固定/破膜工作液(美国 eBioscience 公司)混匀,4 °C 避光孵育 30 min 后,用破膜缓冲液离心洗涤 1 次,然后加入 1 μL Rat 血清,再经 4 °C 孵育 15 min,分别加入 2.5 μL PE anti-mouse/rat Foxp3 抗体(美国 eBioscience 公司)和 2.5 μL PE Rat IgG2a 同型(美国 eBioscience 公司)对照,避光 4 °C 孵育 30 min,经破膜工作液离心洗涤 3 次后,加入 500 μL 的 Flow Cytometry Staining Buffer 重悬细胞(美国 eBioscience 公司),最后流式细胞仪检测,分析 CD4⁺T 淋巴细胞上的 Treg 细胞表达水平。

3.5 Th17 细胞表达水平检测 取肝素抗凝的患者外周静脉血 10 mL,用 Ficoll 密度梯度离心法分离外周单个核细胞(PBMC),调整 PBMC 密度至 2 × 10⁶/mL,并悬浮于 RPMI 1640 培养液(美国 Invitrogen 公司)。取 PBMC 悬液 2 × 10⁶/mL 加入 24 孔培养板内,每孔 1 mL,加入佛波醇乙酯(PMA,美国 Sigma 公司) 20 ng/mL、离子霉素(1 μg/mL,美国 Sigma 公司),置培养箱中培养 2 h (37 °C,5% CO₂),再加入莫能菌素 2 nmol/mL(美国 Sigma 公司),培养 2 h。收集细胞后,PBS 洗 3 次,分为同型对照管和实验管,每管各加入 CD4-FITC(美国 Becton Dicknson 公司) 10 μL,避光室温孵育 15 min,加入固定剂 100 μL 混匀,室温放置 15 min,经 PBS 洗涤 3 次后,加入破膜剂 100 μL,轻轻混匀,避光室温放置 5 min。于实验管加入 PE 抗人 IL-17 mAb(美国 eBioscience 公司) 5 μL,同型对照管加入同型对照抗体 IgG-PE 5 μL,混匀室温避光孵育 30 min,经 PBS 洗涤 3 次后,用 500 μL 的 PBS 重悬细胞,流式细胞仪检测,以 CD4⁺T 淋巴细胞设门,分析 Th17 细胞表达水平。

3.6 统计学方法 所有资料采用 SPSS 17.0 软件分析,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用非参数秩和检验,统计概率采用双侧检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 本研究共纳入 HIV/AIDS 患者 55

例,在研究过程中,HAART 治疗组中 1 例患者死亡,3 例患者未能按时随访,1 例发生不良反应,退出试验。联合治疗组中 4 例患者未能按时随访,1 例发生不良反应,退出试验。余 45 例患者完成本研究。联合治疗组 22 例,HAART 治疗组 23 例。

2 健康对照组与 HIV/AIDS 患者 CD4⁺T 细胞、Treg、Th17 细胞基线水平比较(表 1) 与健康对照组比较,HIV/AIDS 组 CD4⁺T 细胞及 Th17 细胞基线水平明显降低,Treg 细胞基线水平明显升高,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。

表 1 健康对照组与 HIV/AIDS 组 CD4⁺T 细胞、Treg、Th17 细胞基线水平比较

组别	例数	CD4 ⁺ (cells/μL)	Th17 细胞 (%)	Treg 细胞 (%)
健康对照	21	857 ± 272	3.85 ± 1.13	4.02 ± 0.77
HIV/AIDS	55	182 ± 76*	1.31 ± 0.45*	8.32 ± 1.12*

注:与健康对照组比较,**P* < 0.01

3 HAART 治疗组与联合治疗组 CD4⁺T 细胞计数及疗效比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组治疗 4、12、24 周时 CD4⁺T 细胞计数均升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05,*P* < 0.01)。但两组间同期比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 24 周后,联合治疗组有效 14 例,稳定为 6 例,无效为 3 例,有效率为 60.86%;联合治疗组有效 17 例,稳定 4 例,无效 1 例,有效率 77.27%。两组疗效比较,差异无统计学意义(*U* = -1.141,*P* > 0.05)。

表 2 两组 CD4⁺T 细胞计数比较 (cells/μL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ T 细胞			
		治疗前	治疗 4 周	治疗 12 周	治疗 24 周
HAART 治疗	23	178 ± 67	196 ± 69*	240 ± 78**	250 ± 107**
联合治疗	22	187 ± 78	210 ± 95*	259 ± 94**	285 ± 105**

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01

4 不同 CD4⁺T 细胞水平患者疗效情况比较(表 3) 与 HAART 治疗组比较,联合治疗组 CD4⁺T 细胞基线在 101 ~ 200cells/μL 和在 201 ~ 350cells/μL 的有效率虽高,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 3 不同 CD4⁺T 细胞基线水平患者疗效情况比较

组别	CD4 ⁺ T (cells/μL)	例数	有效 (例)	稳定 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
HAART 治疗	1 ~ 100	6	3	2	1	50.0
	101 ~ 200	8	5	2	1	62.5
	201 ~ 350	9	6	2	1	66.7
联合治疗	1 ~ 100	6	3	3	0	50.0
	101 ~ 200	6	5	0	1	83.3
	201 ~ 350	10	9	1	0	90.0

5 HAART 治疗组与联合治疗组 Th17 细胞、Treg 细胞表达水平及 Th17/Treg 比例变化比较(表 4) 各时间点上,两组间 Th17 细胞、Treg 细胞表达水平无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗 24 周后与 HAART 治疗组比较,联合治疗组 Th17/Treg 比例显著升高,差异有统计学意义($U = 2.135, P = 0.038$)。

表 4 两组 Th17 细胞、Treg 细胞表达水平及 Th17/Treg 比例变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Th17 细胞 (%)	Treg 细胞 (%)	Th17/Treg
HAART 治疗	23	治疗前	1.32 ± 0.44	8.19 ± 1.03	0.15 ± 0.03
		治疗 4 周	1.48 ± 0.49	7.35 ± 1.20	0.19 ± 0.04
		治疗 12 周	1.75 ± 0.58	6.52 ± 1.12	0.27 ± 0.06
		治疗 24 周	1.83 ± 0.82	6.07 ± 0.91	0.31 ± 0.08
联合治疗	22	治疗前	1.29 ± 0.41	8.23 ± 1.00	0.16 ± 0.03
		治疗 4 周	1.52 ± 0.44	7.27 ± 1.10	0.21 ± 0.05
		治疗 12 周	1.86 ± 0.67	6.04 ± 0.93	0.30 ± 0.06
		治疗 24 周	2.13 ± 0.89	5.65 ± 0.56	0.38 ± 0.11*

注:与 HAART 治疗组同期比较, * $P < 0.05$

讨 论

CD4⁺T 细胞是 HIV 感染的主要靶细胞,人体感染 HIV 后,数量逐渐耗竭,目前已成为监测疾病进展以及判断抗病毒治疗疗效的监测指标^[6]。本研究中治疗 4、12、24 周后不论是联合治疗组还是 HAART 治疗组,CD4⁺T 细胞绝对计数均较治疗前升高,且呈不断上升趋势,但同一治疗时间点两组间比较,差异无统计学意义。治疗 24 周后,联合治疗组患者 CD4⁺T 细胞计数疗效有效率(77.27%)高于治疗组(60.86%),但差异仍无统计学意义。因此,对于本研究的患者,不论是芪灵汤联合 HAART 治疗还是 HAART 治疗对 CD4⁺T 细胞的影响差异无统计学意义,此结果考虑可能与观察周期较短有关,有待于增加研究周期继续观察两组治疗后 CD4⁺T 细胞的变化趋势。

有研究显示,治疗前 CD4⁺T 细胞计数较低的患者在治疗后免疫反应的发生率较低^[8,9]。本研究发现 CD4⁺T 细胞基线在 1~100 cells/ μ L 的 HAART 治疗组患者经治疗 24 周后其 CD4⁺T 细胞治疗有效率为 50.0%,CD4⁺T 细胞基线在 101~200 cells/ μ L 的患者有效率为 62.5%,而 CD4⁺T 细胞基线在 201~350 cells/ μ L 的患者有效率达 66.7%,而联合治疗组有效率分别为 50.0%、83.3%和 90.0%,提示 CD4⁺T 细胞基线高的患者较基线低的患者具有较强的免疫应答能力,原因考虑 CD4⁺T 细胞基线较低的

患者,可能存在不同程度的淋巴组织的器质性损害,中医药而这种器质性损害的逆转作用尚不明确或非短期内治疗所能实现^[10],而 CD4⁺T 细胞基线较高的患者,芪灵汤可能通过某些药理成分延缓了 CD4⁺T 细胞的凋亡。因此,中医药联合 HAART 进行早期干预,能够进一步提高患者的免疫功能,延缓或阻止免疫系统的破坏,提示中医药早期干预的重要性。

Th17 和 Treg 细胞为 CD4⁺T 细胞亚群,两者均为不同于 Th1、Th2 新的 CD4⁺T 辅助细胞亚群^[11]。Treg 细胞具有免疫抑制作用,在预防和抑制自身免疫性疾病、炎症、超敏反应的移植排斥的发生和发展^[12]。Th17 细胞是一群主要产生 IL-17 的辅助型 T 细胞。IL-17 是机体肠黏膜的免疫屏障,在抵御细菌和真菌感染中起着重要作用^[13]。Treg 细胞表达的叉头状转录因子 3(Foxp3)通过直接与维甲酸相关孤儿受体- γ t(ROR- γ t)结合而抑制 IL-17 的转录,从而影响 Th17 细胞的功能^[14],Th17 细胞与 Th1 细胞、Treg 细胞的诱导分化过程之间存在的微妙调节关系^[15]。Treg 细胞与 Th17 细胞都来源于初始 T 细胞,两者的功能和分化过程相互对抗,在正常情况下两者保持平衡,有利于机体的免疫稳定状态的维持。研究证明 HIV/AIDS 患者外周血 Treg 细胞比健康人的表达水平显著升高,而 Th17 细胞相应地表达下降^[16,17],本研究结果也显示了这一点,原因可能在 HIV/AIDS 感染过程中,体内细胞因子环境的改变,使得 CD4⁺T 细胞更容易向 Treg 细胞分化,而抑制 Th17 细胞的产生,最终 Th17 减少而 Treg 增多^[16]。富含 Th17 细胞的肠道黏膜组织中的 Th17 细胞大量减少,使病原体通过黏膜屏障而易位,导致机体免疫激活和病毒复制加速,加重疾病的发生,最终造成机体的免疫调节系统严重失衡^[18]。HAART 抗病毒治疗能够抑制病毒复制,降低病毒载量,机体产生 CD4⁺T 细胞增多,Th17 细胞得到复原和再生,逐渐恢复机体免疫^[17,19]。研究发现虽然两组在相同治疗时间点上其 Th17 和 Treg 细胞的表达水平无统计学意义,但治疗 24 周后联合治疗组 Th17/Treg 比例显著高于 HAART 治疗组,说明芪灵汤联合 HAART 较单纯 HAART 治疗能更有效地调节 Th17 和 Treg 细胞的平衡,其机制尚不清楚,推测芪灵汤通过对体内细胞因子的调节,诱导 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化,抑制 Treg 细胞的分泌,从而达到改善体内二者平衡的作用。

本研究的芪灵汤主要由黄芪、灵芝和红枣组成,其功效主要和增强人体免疫力有关^[20]。灵芝一直被列为补中益气,滋补强壮,扶正固本,延年益寿的名贵药

材。《神农本草经》中记载:赤芝,苦,平,无毒,主治胸中结,益心气,增智慧,不忘,久食轻身不老。黄芪:性微温味甘,入肺脾两经,补肺脾之气,补气之中且有升发及外达的特点。具有补气固表,温养脾胃等功效,主治气血虚弱、自汗、肺、脾两虚等症。药理研究证明,红枣具有补肺益肾抗疲劳作用,能增强人的耐力。灵芝和黄芪具有抑制 HIV 的活性,提高 CD4⁺T 细胞数,增强免疫功能^[21]。本研究的芪灵汤是通过水煎汤剂的口服给药途径来实现治疗目的,这使药物能够直达病所,在肠道局部维持较高的浓度而较少被吸收,可增加药效,而减少全身的不良反^[22]。

总之,芪灵汤联合 HAART 治疗 HIV/AIDS,能够持续有效地调节机体 Th17/Treg 细胞免疫平衡,提高患者的免疫功能,延缓艾滋疾病进展。

参 考 文 献

- [1] Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease [J]. *Science*, 1997, 277(5322): 112-116.
- [2] Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy [J]. *Lancet*, 2000, 356(9239): 1423-1430.
- [3] Montessori V, Press N, Harris M, et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection [J]. *CMAJ*, 2004, 170(2): 229-238.
- [4] 张爱民, 谭行华, 岑玉文, 等. 中医辨证联合 HAART 疗法治疗 AIDS/HIV 临床观察 [J]. *河北中医*, 2007, 29(10): 874-877.
- [5] 王阶, 林洪生, 李勇, 等. 免疫 2 号方对艾滋病免疫重建不全患者临床症状、体征的影响 [J]. *中医杂志*, 2012, 53(11): 923-926.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病病学组. 艾滋病诊疗指南(2011 版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2011, 4(6): 321-330.
- [7] 赵映前, 刘建忠, 刘静, 等. 持正抗艾颗粒治疗 HIV/AIDS 患者 30 例临床研究 [J]. *世界中医药*, 2008, 3(3): 144-146.
- [8] Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40(3): 288-293.
- [9] Garcia F, de Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4⁺ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4⁺ T-cell count [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 36(2): 702-713.
- [10] 吴欣芳. 免疫 1 号方联合 HAART 对 HIV/AIDS 患者免

疫功能及免疫异常激活影响的研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2008.

- [11] Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(6): 652-657.
- [12] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT, et al. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage [J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(3): 349-356.
- [13] Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 888-898.
- [14] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17 producing T cells [J]. *Immunity*, 2006, 24(2): 179-189.
- [15] Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(1): 79-88.
- [16] Li D, Chen J, Jia M, et al. Loss of balance between T helper type 17 and regulatory T cell in chronic human immunodeficiency virus infection [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 165(3): 363-371.
- [17] He Y, Li J, Zheng Y, et al. A randomized case-control study of dynamic changes in peripheral blood Th17/Treg cell balance and interleukin-17 levels in highly active antiretroviral-treated HIV type 1/AIDS patients [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(4): 339-345.
- [18] Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections [J]. *Blood*, 2008, 112(70): 2826-2835.
- [19] 李靖, 何艳, 郑煜煜, 等. 湖南艾滋病患者 Th17 和 Treg 细胞及 IL-17 在抗病毒治疗过程中的变化 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2011, 31(6): 512-516.
- [20] Macal M, Sankaran S, Chun TW, et al. Effective CD4⁺ T-cell restoration in gut-associated lymphoid tissue of HIV-infected patients is associated with enhanced Th17 cells and polyfunctional HIV-specific T-cell responses [J]. *Mucos Immunol*, 2008, 1(6): 475-488.
- [21] 徐立然, 李欢, 陈关征. 论气虚是艾滋病的基本病机 [J]. *中医学报*, 2010, 25(147): 196-197, 199.
- [22] 危剑安, 孙利民, 陈宇霞, 等. 中药艾灵颗粒对 HIV/AIDS 患者免疫重建的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(4): 320-321.
- [23] 黄秀艳, 曾耀英. 艾滋病发病学研究进展与药物和疫苗研发新策略 [J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(9): 1861-1864.

(收稿: 2013-05-29 修回: 2013-12-05)