

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.008

## HIV/AIDS 合并 CM 患者 IL-10 对 Th1/Th2 免疫调节机制探讨\*

磨立达,黄宛虹,刘泽端,罗晓璐<sup>△</sup>

南宁市第四人民医院/广西医科大学附属南宁市传染病医院/广西艾滋病临床

治疗中心(南宁)检验科,广西南宁 530023

**摘要:**目的 分析人类免疫缺陷病毒(HIV)/艾滋病(AIDS)合并新型隐球菌脑膜炎(CM)患者白细胞介素(IL)-10 与常见细胞因子的相关性,探讨其对辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 免疫调节机制。方法 选择 40 例 HIV/AIDS 合并 CM 患者为 A 组,40 例 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌感染患者为 B 组,40 例单纯 HIV/AIDS 感染患者为 C 组,40 例 CM 患者为 D 组。对每组患者进行血浆和脑脊液 IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平检测,分析 IL-10 与其他因子的相关性。结果 A 组血浆及脑脊液 IL-10 水平与其他 3 组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。经 Pearson 相关分析,A 组血浆中,IL-10 与 IL-4、IL-6、IL-12 的  $r$  值分别为 0.898、0.866、0.729, $P<0.001$ ;A 组脑脊液中,IL-10 与 IL-4、TNF- $\alpha$  的  $r$  值分别为 0.852、0.714, $P<0.05$ 。经校正,对于 A 组,血浆 IL-10 低值的患者 IFN- $\gamma$  水平高于 IL-10 高值的患者,IL-10 低值的患者 IL-4、IL-6、IL-12 水平低于 IL-10 高值的患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );对于 A 组,脑脊液 IL-10 低值的患者 IL-4 水平低于 IL-10 高值的患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 IL-10 在 HIV/AIDS 合并 CM 持续感染中,既可发挥负调节作用,又可发挥免疫抑制作用,能为诊治提供依据。

**关键词:**免疫调节机制; 白细胞介素-10; 新型隐球菌脑膜炎; 人类免疫缺陷病毒; 艾滋病**中图分类号:**R759.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)01-0026-05**Study on the immunoregulation mechanism of IL-10 on Th1/Th2 in HIV/AIDS patients with CM\***MO Lida, HUANG Wanhong, LIU Zeduan, LUO Xiaolu<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Nanning Fourth People's Hospital/Nanning Infectious Disease Hospital Affiliated to Guangxi Medical University/Guangxi AIDS Clinical Treatment Center(Nanning), Nanning, Guangxi 530023, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the correlation between interleukin-10 (IL-10) and common cytokines in human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients with cryptococcus neoformans meningitis (CM), explore the mechanism of helper T cell(Th)1/Th2 immunoregulation. **Methods** 40 HIV/AIDS patients with CM were selected as group A, 40 cases of HIV/AIDS patients with tuberculosis infection as group B, 40 patients with simple HIV/AIDS infection were selected as group C, 40 patients with CM were divided into Group D. The levels of IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 and interferon in plasma and cerebrospinal fluid were measured in each group- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) The correlation between IL-10 and other factors was analyzed. **Results** There was no significant difference in IL-10 in plasma and cerebrospinal fluid between group A and the other three groups ( $P>0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the  $r$  values of IL-10, IL-4, IL-6 and IL-12 in group A were 0.898, 0.866 and 0.729, respectively,  $P<0.001$ . The  $r$  value of IL-10 and IL-4 in CSF of group A was 0.852, IL-10 and TNF- $\alpha$  in CSF of group A was 0.741,  $P<0.05$ . After correction, for group A, the levels of IFN- $\gamma$  in plasma low IL-10 were significantly higher than those in high IL-10, and the levels of IL-4, IL-6 and IL-12 in low IL-10 were significantly lower than those in high IL-10, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). For group A, the level of IL-4 in CSF low IL-10 was significantly lower than that in CSF high IL-10, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** IL-10 can not only play a negative regulatory role in HIV/AIDS complicated

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z2016067);广西壮族自治区南宁市科学技术局重大专项(20193008)。

作者简介:磨立达,男,主任技师,主要从事临床微生物检测和实验研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:luoxiaolu2007@126.com。

本文引用格式:磨立达,黄宛虹,刘泽端,等. HIV/AIDS 合并 CM 患者 IL-10 对 Th1/Th2 免疫调节机制探讨[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(1):26-30.

with persistent CM infection, but also play an immunosuppressive role, which can provide evidence for diagnosis and treatment.

**Key words:** immunoregulation mechanism; interleukin-10; cryptococcus neoformans meningitis; human immunodeficiency virus; acquired immune deficiency syndrome

人类免疫缺陷病毒(HIV)/艾滋病(AIDS)合并新型隐球菌脑膜炎(CM)患者通常存在多脏器损伤,尤其是肺部损伤以及脑膜炎较为突出,具有较高的病死率。CM 属于中枢神经最为常见的真菌感染疾病之一,其主要是因感染新型隐球菌所发病,该疾病病情重,治疗时间长,疾病预后差<sup>[1]</sup>。伴随临床对 HIV/AIDS 合并 CM 研究的不断深入,越来越多的抗真菌药物被逐渐应用于临床治疗中,其中氧胞嘧啶、两性霉素 B 等药物在疾病治疗中发挥一定效果,但其中仍有少数患者在采用抗真菌药物治疗后无法达到满意的治疗效果,同时还会出现明显的毒性反应<sup>[2-3]</sup>。因此需要了解 HIV/AIDS 合并 CM 患者发病机制,并制订安全、有效的治疗措施,对降低患者病死率具有积极意义。白细胞介素(IL)-10 属于辅助性 T 细胞(Th)2 型细胞因子,其可发挥多种生物学活性,在感染性疾病中发挥负调节作用<sup>[4]</sup>。但是其在 HIV/AIDS 合并 CM 发病机制方面作用临床研究较少,一定程度上限制 HIV/AIDS 合并 CM 治疗效果的提升。因此,本研究通过观察 IL-10 在 HIV/AIDS 合并 CM 患者中的表达水平,分析其与其他因子的相关性,为揭开其在 HIV/AIDS 合并 CM 发生免疫调节机制中的作用奠定基础。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2019 年 1 月至 2020 年 9 月在南宁市第四人民医院住院的 HIV/AIDS 合并 CM 的 40 例患者作为 A 组, HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌感染患者 40 例作为 B 组, HIV/AIDS 感染患者 40 例作为 C 组, 40 例 CM 患者作为 D 组。A 组男 33 例、女 7 例; 年龄 19~85 岁, 平均(45.85±17.95)岁。B 组男 34 例、女 6 例; 年龄 20~76 岁, 平均(49.48±14.00)岁。C 组男 30 例、女 10 例; 年龄 20~79 岁, 平均(50.68±16.82)岁。D 组男 29 例、女 11 例; 年龄 19~81 岁, 平均(52.53±15.78)岁。各组性别、年龄方面比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。A 组、B 组及 C 组患者经临床诊断均符合 HIV/AIDS 感染诊断标准<sup>[5]</sup>; A 组、D 组患者经临床诊断均符合 CM 诊断标准<sup>[6-7]</sup>。其中 A 组排除结核分枝杆菌、其他侵袭性真菌感染及细菌重症感染; B 组排除其他侵袭性真菌感染及细菌重症感染; C 组排除结核分枝杆菌、其他侵袭性真菌感染及细菌重症感染; D 组排除 HIV、结核分枝杆菌、其他侵袭性真菌感染以及细菌重症感染。

**1.2 检测前标本准备** 全部患者入院后, 在未使用抗病毒或抗真菌药物前抽取血液及脑脊液。

**1.2.1 血浆准备** 采集患者空腹外周静脉血 8~10 mL, 分装于含乙二胺四乙酸三钾(EDTA-K<sub>3</sub>)抗凝采血管, 分离出的血浆于-80℃保存。

**1.2.2 脑脊液准备** 选患者腰 2 至骶 1 的椎间隙穿刺抽取脑脊液 4~6 mL, 分装于无抗凝试管, 于-80℃保存。

**1.3 检测方法** 应用上海博舜生物公司生产的试剂盒, 采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验对血浆及脑脊液的干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12 进行检测。

**1.4 观察指标** 观察 A 组血浆及脑脊液中 IL-10、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6、IL-12 水平, 并与其他 3 组比较。对在血浆、脑脊液中 IL-10 水平进行高低排列。本研究将各组血浆 IL-10<30 pg/mL 时视为血浆 IL-10 低值, 而血浆 IL-10>60 pg/mL 时视为血浆 IL-10 高值; 各组脑脊液 IL-10<15 pg/mL 时视为脑脊液 IL-10 低值, 而脑脊液 IL-10>20 pg/mL 时视为脑脊液 IL-10 高值。最终从每组中筛选符合标准的水浆、脑脊液 IL-10 低值和 IL-10 高值病例各 14 例, 统计各组细胞因子水平, 重点观察 A 组各细胞因子水平间的差异。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件对调查结果进行统计分析, 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Mann-whitney  $U$  检验; 计数资料以百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 指标间相关性采用 Pearson 相关分析, 因存在多个变量, 直接对两个变量进行 Pearson 相关分析很可能得到伪相关, 故对其进行校正;  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 4 组各指标水平比较** A 组血浆 IL-10 水平与其他 3 组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); A 组脑脊液 IL-10 水平与其他 3 组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.2 经 Pearson 相关分析计算 IL-10 与其他指标的相关性** 对于 A 组, 血浆 IL-10 与 IL-12、IL-4、IL-6 的  $r$  值分别为 0.729、0.898、0.866,  $P<0.001$ ; 对于 A 组, 脑脊液 IL-10 与 IL-4、TNF- $\alpha$  的  $r$  值分别为 0.852、0.714,  $P<0.05$ 。见表 2。

**2.3 在 IL-10 低值、IL-10 高值时各组细胞因子水平比较** 对于 A 组, 血浆 IL-10 低值的患者 IFN- $\gamma$  水平高于 IL-10 高值的患者, IL-10 低值的患者 IL-4、IL-6、IL-12 水平低于 IL-10 高值的患者, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 对于 A 组, 脑脊液 IL-10 低值的患者 IL-4 水平低于 IL-10 高值的患者, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 1 A 组各指标与其他组比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]

| 项目            | A 组( $n=40$ )       | B 组( $n=40$ )         | C 组( $n=40$ )         | D 组( $n=40$ )       |
|---------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 血浆            |                     |                       |                       |                     |
| IL-10         | 79.88(37.87,163.35) | 80.53(27.01,151.64)   | 78.46(26.53,160.76)   | 61.34(20.01,99.08)  |
| IFN- $\gamma$ | 79.11(22.53,164.84) | 177.53(12.99,494.68)* | 248.31(38.37,562.53)* | 16.05(10.86,37.35)* |
| TNF- $\alpha$ | 33.56(10.03,82.08)  | 19.99(9.11,35.63)*    | 20.21(9.07,43.86)*    | 33.45(10.98,58.52)  |
| IL-4          | 10.89(7.04,29.42)   | 6.04(4.69,18.93)      | 6.17(4.80,26.08)      | 6.17(4.68,17.14)    |
| IL-6          | 4.03(1.45,15.30)    | 5.06(1.58,8.87)       | 4.54(1.30,19.49)      | 2.96(1.26,6.11)     |
| IL-12         | 16.65(7.23,36.41)   | 17.90(7.57,36.19)     | 20.85(10.82,39.56)    | 16.59(4.60,33.33)   |
| 脑脊液           |                     |                       |                       |                     |
| IL-10         | 19.74(15.11,32.03)  | 17.97(14.33,35.48)    | 17.01(13.91,33.64)    | 21.43(16.65,38.98)  |
| IFN- $\gamma$ | 48.08(26.68,82.19)  | 70.18(32.24,289.16)   | 32.54(7.52,40.35)     | 30.89(16.34,58.81)  |
| TNF- $\alpha$ | 4.15(0.55,13.68)    | 2.96(0.63,6.93)       | 1.45(0.25,5.89)*      | 4.86(0.96,11.22)    |
| IL-4          | 1.82(0.62,4.09)     | 1.05(0.42,1.82)       | 1.12(0.37,2.25)       | 2.99(1.32,6.98)*    |
| IL-6          | 3.96(0.94,13.83)    | 5.56(1.58,8.87)       | 0.66(0.47,0.98)*      | 5.59(1.18,24.77)    |
| IL-12         | 1.75(0.80,5.26)     | 2.85(1.02,14.87)      | 0.98(0.65,1.30)*      | 3.54(1.10,17.54)*   |

注:与 A 组比较,\* $P<0.05$ 。

表 2 IL-10 在各组中与其他指标的相关性

| 项目            | A 组    |          | B 组   |          | C 组    |          | D 组    |          |
|---------------|--------|----------|-------|----------|--------|----------|--------|----------|
|               | $r$    | $P$      | $r$   | $P$      | $r$    | $P$      | $r$    | $P$      |
| 血浆            |        |          |       |          |        |          |        |          |
| IFN- $\gamma$ | -0.079 | 0.627    | 0.628 | $<0.001$ | 0.402  | 0.010    | -0.031 | 0.849    |
| TNF- $\alpha$ | 0.304  | 0.056    | 0.308 | 0.053    | 0.529  | $<0.001$ | 0.379  | 0.016    |
| IL-4          | 0.898  | $<0.001$ | 0.906 | $<0.001$ | 0.958  | $<0.001$ | 0.958  | $<0.001$ |
| IL-6          | 0.866  | $<0.001$ | 0.983 | $<0.001$ | 0.764  | $<0.001$ | 0.836  | $<0.001$ |
| IL-12         | 0.729  | $<0.001$ | 0.739 | $<0.001$ | 0.827  | $<0.001$ | 0.628  | $<0.001$ |
| 脑脊液           |        |          |       |          |        |          |        |          |
| IFN- $\gamma$ | 0.050  | 0.761    | 0.324 | 0.041    | -0.003 | 0.985    | 0.835  | $<0.001$ |
| TNF- $\alpha$ | 0.714  | $<0.001$ | 0.707 | $<0.001$ | -0.028 | 0.864    | 0.440  | 0.005    |
| IL-4          | 0.852  | $<0.001$ | 0.742 | $<0.001$ | -0.037 | 0.821    | 0.502  | 0.001    |
| IL-6          | -0.020 | 0.904    | 0.343 | 0.030    | -0.055 | 0.735    | 0.294  | 0.065    |
| IL-12         | 0.173  | 0.287    | 0.509 | 0.001    | -0.017 | 0.915    | 0.293  | 0.066    |

表 3 在 IL-10 低值、IL-10 高值时各组细胞因子水平比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]

| 项目            | 血浆                    |                       | 脑脊液                 |                     |
|---------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
|               | IL-10 低值( $n=14$ )    | IL-10 高值( $n=14$ )    | IL-10 低值( $n=14$ )  | IL-10 高值( $n=14$ )  |
| IFN- $\gamma$ |                       |                       |                     |                     |
| A 组           | 161.83(13.63,308.96)  | 46.20(12.60,106.78)*  | 28.13(22.26,56.83)  | 29.24(23.46,62.36)  |
| B 组           | 236.66(147.43,287.36) | 293.41(12.80,638.43)* | 74.37(22.23,217.33) | 64.26(23.93,216.47) |
| C 组           | 219.63(88.80,364.86)  | 312.17(14.20,791.26)* | 22.05(20.89,26.13)  | 23.13(21.87,26.17)  |
| D 组           | 16.7(11.5,38.2)       | 14.98(10.26,37.20)    | 25.68(20.22,40.97)  | 27.25(21.48,90.34)  |
| TNF- $\alpha$ |                       |                       |                     |                     |
| A 组           | 32.72(16.6,73.56)     | 49.48(20.83,101.16)   | 4.41(0.83,15.17)    | 5.34(0.86,17.87)    |
| B 组           | 18.36(7.90,50.60)     | 27.77(17.36,38.20)*   | 2.25(0.23,6.76)     | 3.22(0.86,11.2)     |
| C 组           | 16.27(11.53,35.56)    | 33.68(14.50,85.70)    | 1.13(0.26,3.02)     | 1.70(0.26,4.66)     |
| D 组           | 29.90(11.68,65.86)    | 40.83(11.63,63.30)    | 3.46(0.56,7.34)     | 7.05(3.36,12.96)    |

续表 3 在 IL-10 低值、IL-10 高值时各组细胞因子水平比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ , pg/mL]

| 项目    | 血浆                 |                      | 脑脊液                |                               |
|-------|--------------------|----------------------|--------------------|-------------------------------|
|       | IL-10 低值( $n=14$ ) | IL-10 高值( $n=14$ )   | IL-10 低值( $n=14$ ) | IL-10 高值( $n=14$ )            |
| IL-4  |                    |                      |                    |                               |
| A 组   | 5.26(4.73, 6.36)   | 19.88(5.83, 80.62)*  | 0.66(0.45, 1.27)   | 1.85(1.12, 4.27) <sup>#</sup> |
| B 组   | 5.43(4.56, 6.96)   | 11.67(4.63, 11.67)   | 0.53(0.40, 0.73)   | 1.13(0.51, 4.65) <sup>#</sup> |
| C 组   | 5.23(4.83, 6.40)   | 16.23(6.23, 46.30)   | 0.44(0.32, 1.05)   | 0.87(0.46, 2.96)              |
| D 组   | 6.33(5.33, 7.11)   | 9.82(4.10, 31.18)    | 2.06(1.16, 5.12)   | 4.04(1.62, 7.83) <sup>#</sup> |
| IL-6  |                    |                      |                    |                               |
| A 组   | 1.06(0.91, 2.26)   | 9.66(1.36, 43.13)*   | 1.40(0.49, 6.79)   | 0.98(0.56, 4.42)              |
| B 组   | 1.03(0.66, 1.62)   | 8.38(1.46, 27.86)*   | 2.25(0.46, 10.96)  | 5.32(0.59, 19.67)*            |
| C 组   | 1.72(0.76, 8.52)   | 12.17(2.26, 45.22)*  | 0.64(0.39, 1.91)   | 0.63(0.48, 1.01)              |
| D 组   | 2.33(1.01, 6.83)   | 8.08(2.23, 28.76)*   | 4.03(3.33, 16.56)  | 7.98(2.23, 16.61)*            |
| IL-12 |                    |                      |                    |                               |
| A 组   | 18.43(8.73, 20.26) | 29.26(11.14, 46.76)* | 1.16(0.82, 4.34)   | 1.35(0.83, 4.87)              |
| B 组   | 12.92(7.93, 20.33) | 21.76(18.19, 60.93)  | 3.58(0.77, 13.11)  | 3.25(0.87, 6.07)              |
| C 组   | 15.04(6.16, 24.60) | 25.51(20.34, 58.95)  | 0.82(0.68, 0.94)   | 0.78(0.71, 2.43)              |
| D 组   | 11.46(1.86, 26.46) | 18.17(7.52, 44.66)   | 3.58(0.91, 12.11)  | 6.46(1.50, 18.03)*            |

注:与血浆 IL-10 低值时比较,\*  $P<0.05$ ;与脑脊液 IL-10 低值时比较,<sup>#</sup>  $P<0.05$ 。

3 讨 论

CM 是由新型隐球菌感染患者脑膜或者脑实质造成,其早期症状并不典型,极易被忽视。一旦与 HIV/AIDS 合并,免疫力极度低下,新型隐球菌通过毒性因子相关作用如葡萄糖醛酸木糖、漆酶、尿素酶、磷脂酶等逃避宿主的免疫清除<sup>[8]</sup>,直接加重病情,危及患者生命安全。此病理过程可能跟隐球菌自身的毒性作用与宿主免疫抵御作用有密切关系,两者间存在不断地抗衡。

Th1 细胞分泌 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12 等细胞因子,有介导细胞免疫应答和 CD8<sup>+</sup> T 细胞分化成熟的功能,抑制 Th2 细胞的功能,在宿主抗胞内寄生的病原体(如结核分枝杆菌)或新型隐球菌感染中起重要作用;Th2 细胞分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子,有介导体液免疫应答、B 细胞增殖分化、拮抗胞外病原体(如细菌、寄生虫)的功能。正常情况下,两者处于动态平衡状态,维持免疫应答平衡。但当患者进入艾滋病期,抵抗力降低,免疫应答受抑制而导致细胞功能紊乱,引起抗炎症因子水平升高,出现 Th1/Th2 失衡结局<sup>[9]</sup>。IL-10 属于多细胞源、多功能的细胞因子,其可调节细胞的生长与分化,参与炎性反应及免疫反应。其主要是由单核细胞以及 Th2 细胞所分泌,常出现在免疫反应晚期,于细胞激活及抗炎因子释放后出现。有研究报道从 HIV 无症状携带者发展至 AIDS 阶段 IL-10 水平逐渐增高<sup>[10]</sup>。彭秀娟等<sup>[11]</sup>证实 CM 患者脑脊液内 IL-10 水平明显高于健康人群。本研究结果显示,A 组血浆 IL-10 水平与其他 3 组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );A 组脑脊液 IL-10 水平

与其他 3 组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。对于 HIV/AIDS 合并 CM 患者而言,由于机体免疫系统逐渐被抑制,T 淋巴细胞抗病毒功能异常,而在 CD4<sup>+</sup> T 细胞耗竭的分子表面存在较多程序性死亡受体,该受体联合荚膜多糖诱导单核细胞产生大量的 IL-10。提示在疾病进程中 IL-10 与 HIV/AIDS 合并 CM 应该存在密切的正相关性,只是本研究因病例数少未能以不同病期分组。

本研究结果显示,血浆中,A 组的 IL-10 与 IL-4、IL-6、IL-12 呈正相关,与 IFN- $\gamma$  呈负相关。提示在 HIV 感染初期,血液中以 IFN- $\gamma$  占主导,随着免疫力的减弱,单核细胞不断增多,Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-10 水平上升,IFN- $\gamma$  水平呈下降趋势,导致 Th1/Th2 漂移、细胞免疫功能减弱,使得新型隐球菌被吞噬后无法得到有效清除,菌体借助“木马机制”以吞噬细胞为载体实施全身扩散,进一步诱发 CM<sup>[12]</sup>;在抑炎因子 IL-10 水平随病程发展有逐渐增高的态势下,虽然 IL-10 可抑制前炎症因子 IL-12 的生成,然而单核巨噬细胞受到 HIV 的感染,可诱导大量的 IL-12 产生,进而促进 Th0 向 Th1 细胞分化;随着受到荚膜多糖不断浸润,大量中性粒细胞向病变区域聚集,排出毒性氧基,加重炎性反应<sup>[13]</sup>,同时受到抗原刺激、HIV 调节蛋白诱导及 B 细胞活化,强效促炎细胞因子 IL-6 也因此增高。由此可见,在 HIV/AIDS 合并 CM 的疾病发展中,由于一系列细胞受到 HIV 及新型隐球菌的影响,在血液中常常发生 IL-10 主导的 Th 免疫应答模式失衡的结局,Th1、Th2 因子均出现过表达。本研究结果显示,血浆中,其他 3 组的 IL-10 与 IL-4、IL-

12 呈正相关,与 IFN- $\gamma$  也呈弱负相关。提示血液中 IL-10 在 HIV/AIDS 合并 CM 与 HIV/AIDS 合并结核分枝杆菌感染、HIV/AIDS 感染、CM 介导的免疫应答所产生的机制较为相似,但机制的复杂性仍需挖掘。

HIV/AIDS 合并 CM 患者机体内同时存在炎症反应和免疫反应,共同刺激 IL-10,使其水平明显升高。IL-10 主要是通过降低效应 T 细胞应答来使机体持续处于 HIV 感染状态,还可阻碍 HIV 复制及降低慢性免疫活化的免疫效应,加重病情,增加患者病死率<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,脑脊液中, A 组、B 组、D 组的 IL-10 与 IL-4 呈正相关。提示 IL-10 在此新型隐球菌或结核分枝杆菌介导下,其作用于神经细胞和神经胶质细胞的表面,扩大炎症反应,激活 T 淋巴细胞,使 IL-4 增多<sup>[15]</sup>。表明脑脊液中 IL-10 在 HIV/AIDS 合并 CM 及 HIV/AIDS 合并 TB 中介导的 Th 因子所产生的机制较为相似。可见,自身免疫功能对 CM 的发生、发展以及预后具有重要影响,维持机体最佳 Th1/Th2 免疫应答平衡对控制疾病进展具有重要意义。

综上所述,HIV/AIDS 合并 CM 患者机体 IL-10 水平有一定升高,在持续感染中,既可发挥负调节作用,又可发挥免疫抑制作用,并且 IL-10 可通过多种机制对疾病产生影响,临床还需做进一步研究。但需要说明的是,本研究为了校正 Pearson 相关分析可能出现伪相关,根据血浆、脑脊液中 IL-10 水平从各组筛选低值及高值病例各仅 14 例进行分析归纳,所推断出的结论可能欠精确,缺乏较强的说服力,下一步可采取多中心研究或延长研究周期,最终达到扩大研究病例的目的。

参考文献

[1] 胡荣华,邓莉萍,陈铁龙,等. 获得性免疫缺陷综合征合并新型隐球菌性脑膜炎及结核性脑膜炎一例并相关文献复习[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(6):506-511.

[2] 吴玉珊,刘敏,鲁雁秋,等. 艾滋病/隐球菌性脑膜炎与艾滋病/结核性脑膜炎临床特征的差异性研究[J]. 中国感染与化疗杂志,2019,19(6):590-593.

[3] 徐助伟,邓雯秋,刘焱斌. 两性霉素 B 联合氟胞嘧啶及氟康唑治疗非 HIV 感染、非器官移植后隐球菌脑膜炎 45 例临床研究[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(4):396-400.

[4] 雷永兰,李靖,牛敏,等. 隐球菌性脑膜炎患者中 IFN- $\gamma$  和 TGF- $\beta$  表达及其临床意义[J]. 现代仪器与医疗,2019,25(3):23-26.

[5] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(第 3 版)[J]. 中华传染病杂志,2015,33(10):577-593.

[6] 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识[J]. 中国真菌学杂志,2010,5(2):65-68.

[7] 朱海兵,欧阳桂兰,王齐琦,等. 老年非人类免疫缺陷病毒相关新型隐球菌性脑膜炎的临床分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2020,22(5):538-540.

[8] 宋英,邱玉芳,刘惟优,等. 隐球菌致病的免疫学机制研究进展[J]. 赣南医学院学报,2019,39(4):417-421.

[9] CHUKWUNOMSO E O, CORALIA B., MARIANA C C, et al. TH1/TH2 cytokine levels as an indicator for disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection and response to antiretroviral therapy[J]. Roum Arch Microbiol Immunol,2010,69(1):24-34.

[10] 党便利,李建辉,汪春付,等. IL-21 对 HIV-1 感染者外周血 CD19+IgD+CD38hiB 细胞及 IL-10 表达水平的影响[J]. 中国艾滋病性病,2020,26(4):346-350.

[11] 彭秀娟,马永能,刘国雄,等. HIV 感染者 CD4<sup>+</sup> T 细胞数与 IL-10、TNF- $\alpha$  表达水平的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(8):1081-1082.

[12] 柳丽娟,赵敏,郑丽萍,等. 艾滋病合并真菌感染患者 NK 细胞的亚群分布及细胞因子表达分析[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(36):4002-4005.

[13] 赵方方,贺仁忠. 细胞因子在结核性脑膜炎发病中的研究进展[J]. 检验医学与临床,2019,16(16):143-146.

[14] 刘永莉,李明武,赖明红,等. 结核性脑膜炎患者脑脊液中细胞因子水平的诊断价值[J]. 神经损伤与功能重建,2017,12(4):327-329.

[15] CLIFFORD V, TEDRUEQQE M, ZUFFEREY C, et al. Cytokine biomarkers for the diagnosis of tuberculosis infection and disease in adults in a low prevalence setting [J]. Tuberculosis,2019,114(1):91-102.

(收稿日期:2021-06-03 修回日期:2021-11-29)

(上接第 25 页)

[2] 陈宇宁,季阳. 医院输血科参与破解血荒的必要性分析[J]. 现代医药卫生,2016,32(10):1595-1596.

[3] 范亚欣,安万新. 建立无偿献血长效机制的思考[J]. 中国输血杂志,2014,27(11):1205-1207.

[4] 艾俊,王飞,乔敏,等. 263 例采血不足量原因分析与对策[J]. 临床输血与检验,2013,15(1):59-60.

[5] 尹昌文. 献血不足量原因分析与对策[J]. 大家健康,2016,10(15):69.

[6] 侯惠芬,蔡于旭. 2454 例不足量献血情况调查[J]. 中国输

血杂志,2016,29(2):192-193.

[7] 刘艳芳,黄春萍,巫玲. 悬浮红细胞容量标示量和参考范围的制定[J]. 临床输血与检验,2018,20(1):52-53.

[8] LIANG W B, GUO M H, FAN E Y, et al. Erythrocyte concentrates recovered from under-collected whole blood: experimental and clinical results[J]. PLoS One,2015,10(2):e0117928.

(收稿日期:2021-05-14 修回日期:2021-11-01)