

艾滋病相关的卡波西肉瘤免疫激活状态研究

朱 彪¹, 吴南屏¹, Hoxtermann Stefan², Armin Bader², Norbert Brockmeyer²

(1. 浙江大学医学院附属第一医院传染病研究所, 浙江 杭州 310003; 2. 德国鲁尔大学约瑟夫艾滋病研究中心)

[摘要] 目的:进一步探讨免疫功能改变在艾滋病相关的卡波西肉瘤(AIDS-KS)发病中的作用。方法:对 12 例 AIDS-KS, 32 例无卡波西肉瘤的 HIV 感染者(HIV-NKS)和 16 例正常对照进行了研究,用 ELISA 对 8 例 AIDS-KS, 28 例 HIV-NKS 和 16 例正常对照血清(或血浆)进行了 sFas, β 2-微球蛋白(β 2-MG), IL-10, IL-16, IL-18, IL-6 和可溶性 IL-4 受体(sIL-4R)测定,对 12 例 AIDS-KS, 32 例 HIV-NKS 外周血淋巴细胞、淋巴细胞亚群及 CD38⁺CD8, HLA-DR⁺CD8 进行了分析。结果: β 2-MG, sIL-4R 水平在 HIV-NKS 组明显高于正常对照组, IL-16 水平在 HIV-NKS 组明显低于正常对照组, IL-18 水平在 HIV-NKS 组和 AIDS-KS 组均明显高于正常对照组; CD3、CD4、CD8、NK、HLA-DR⁺CD8 在 AIDS-KS 均低于 HIV-NKS, 而 AIDS-KS 组 CD19、CD38⁺CD8 高于 HIV-NKS 组, 但各组间差异无显著性。结论:AIDS-KS 和 HIV-NKS 一样存在一定程度的免疫激活, 但 AIDS-KS 和 HIV-NKS 间免疫状态无明显差异, 提示免疫状态的差异可能不是艾滋病患者并发卡波西肉瘤的主要原因。

[关键词] 获得性免疫缺陷综合征; 肉瘤, 卡波西; HIV 感染; 淋巴细胞亚群; 免疫激活

[中图分类号] R 512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2003)02-0101-03

Immune activation in AIDS related Kaposi's sarcoma

ZHU Biao¹, WU Nan-ping¹, Hoxtermann Stefan², et al (1. *The Institute of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital, College of Medical Sciences, Zhejiang Univesity, Hangzhou 310003, China*; 2. *The Dept. of Dermatology and Allergy, Ruhr-University, Bochum, Germany*)

[Abstract] **Objective:** To study the pathogenesis role of immune system activation in AIDS related Kaposi's sarcoma(AIDS-KS). **Method:** The serum levels of sFas, β 2-microglobulin, IL-10, IL-16, IL-18, IL-6 and sIL-4R were detected by ELISA in 8 AIDS-KS patients, 28 patients with HIV infection but without Kaposi's sarcoma (HIV-NKS) and 16 normal controls. The lymphocyte and their subsets, CD38⁺CD8, HLA-DR⁺CD8 in the peripheral blood mononuclear cell (PBMCs) in 12 AIDS-KS and 32 HIV-NKS were detected by flow cytometer. **Results:** β 2-MG and sIL-4R in HIV-NKS were significantly higher than those in normal controls ($P < 0.05$), IL-16 in HIV-NKS was significantly lower than that in controls ($P < 0.05$). IL-18 was higher in both AIDS-KS and HIV-NKS compared with normal controls. In AIDS-KS, CD3, CD4, CD8, NK and HLA-DR⁺CD8 were lower than those in HIV-NKS whereas CD19 and CD38⁺CD8 were higher than those in HIV-NKS. But the difference was not statistically ($P > 0.05$). **Conclusion:** Although both AIDS-KS and HIV-NKS demonstrate some activation of immune system, there appears to be no significant difference between immune responses in KS and NKS patients. These data suggest that the activation of the immune system is unlikely to contribute significantly to the pathogenesis of AIDS-KS.

[Key words] Acquired Immunodeficiency Syndrome; Sarcoma, Kaposi; HIV infections; Lymphocyte subsets; Immune activation

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2003, 32(2):101-103.]

卡波西肉瘤在普通人群中极其罕见,但对艾滋病患者来说是很常见的机会性肿瘤,其发病机制至今不明。有研究报道认为,免疫抑制在其发病中起了作用^[1]。也有报道认为,免疫激活

收稿日期: 2003-01-27 修回日期: 2003-03-03

基金项目: 欧洲联盟艾滋病研究基金资助项目

作者简介: 朱 彪(1965—),男,硕士,副主任医师,主要从事艾滋病及相关疾病的研究。

和免疫抑制均存在于卡波西肉瘤患者上^[2],新近研究发现,人类疱疹病毒 8 型(HHV-8)与卡波西肉瘤发生密切相关,但研究发现没有 HHV-8 感染的 HIV 感染者也发生了卡波西肉瘤^[3],因此,很多学者正潜心研究有关卡波西肉瘤的发病机制。本研究旨在进一步探讨免疫激活在艾滋病相关的卡波西肉瘤(AIDS-KS)发病中的作用。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象 AIDS-KS 8 例,均为皮肤型,经病理确诊,HIV 感染但无卡波西肉瘤(HIV-NKS)32 例,正常对照 16 例。所有病例均来自德国鲁尔大学艾滋病诊疗中心,正常对照为本中心的健康工作人员。取静脉血 5 ml,EDTA 抗凝。

1.2 细胞因子测定 用 ELISA 对血浆 sFas,β 2-MG,IL-10,IL-16,IL-18,IL-6 和 sIL-4R 进行测定,所有产品均为 Beckman coulter 生产,严格按试剂说明书操作。

1.3 外周血淋巴细胞、淋巴细胞亚群和 CD38⁺CD8、HLADR⁺CD8 测定 用 CD3、CD4、CD8、CD19、CD56(NK)、CD38、HLADR 标记外周血单个核细胞,在四色流式细胞仪上测定分析。试剂和仪器均为 Beckton-Dickinson, San jose, CA 产品。

1.4 统计方法 用 SPSS 10.0 软件包处理所有数据,方差分析检验组间差异性和显著性。

2 结 果

2.1 AIDS-KS 和 HIV-NKS 血浆细胞因子水平的变化 从表 1 可见,HIV-NKS 组 β 2-MG, sIL-4R 水平明显高于正常对照组($P<0.05$), IL-16 水平在 HIV-NKS 组明显低于正常对照组($P<0.05$), IL-18 水平在 HIV-NKS 组和 AIDS-KS 组均明显高于正常对照组($P<0.05$),但各测定指标 AIDS-KS 和 HIV-NKS 间无显著性差异。

2.2 AIDS-KS 和 HIV-NKS 外周血淋巴细胞、淋巴细胞亚群、CD38⁺CD8、HLA-DR⁺CD8 测定分析 从表 2 可见,CD3、CD4、CD8、NK、HLA-DR⁺CD8 在 AIDS-KS 均低于 HIV-

NKS,而 AIDS-KS 组 CD19、CD38⁺CD8 高于 HIV-NKS 组,但各组间差异无显著性。

表 1 AIDS-KS 和 HIV-NKS 和正常对照血浆细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s_E$)

Table 1 Cytokine levels of AIDS-KS, HIV-NKS and control in plasma($\bar{x}\pm s_E$)			
Cytokine (pg/L)	AIDS-KS (n=8)	HIV-NKS (n=28)	Control (n=16)
SFas	11567.63±1164.07	11939.93±974.74	9384.5±622.45
β2-MG	2751.14±265.22 ⁺	2593.57±217.80 ⁺	1804.22±82.83
IL-10	2.32±0.64	1.69±0.35	1.03±0.32
IL-16	341.17±64.52	200.86±18.62 ⁺	498.29±101.01
IL-18	124.23±35.59 ⁺	118.61±16.65 ⁺	44.07±4.09
IL-6	2.53±0.51	4.38±1.05	1.92±0.43
sIL-4R	57.56±14.05	101.99±17.43 ⁺	30.48±2.28

(+:Compared with control $P<0.05$)

表 2 AIDS-KS 和 HIV-NKS 外周血淋巴细胞、淋巴细胞亚群、CD38⁺CD8、HLA-DR⁺CD8 比较($\bar{x}\pm s_E$)

Table 2 Peripheral blood lymphocytes, their subsets and CD38⁺CD8, HLA-DR⁺CD8 in AIDS-KS and HIV-NKS($\bar{x}\pm s_E$)

Pramater(n/mm ³)	AIDS-KS	HIV-NKS	P
CD3	1333.75±102.31	1483.50±104.37	0.416
CD4	342.17±62.82	473.59±55.57	0.191
CD8	817.92±86.25	964.81±72.20	0.263
CD4/CD8	0.45±0.07	0.55±0.07	0.463
CD19	203.67±39.47	198.69±20.31	0.904
NK	149.67±22.68	182.34±30.04	0.527
CD38 ⁺ CD8	66.56±6.23	65.49±3.27	0.871
HLA-DR ⁺ CD8	310.25±20.57	444.34±41.01	0.057

3 讨 论

AIDS-KS 的发病机制至今尚不明确,一些研究结果表明,KS 的发生是多因素性的,免疫抑制可能在 AIDS-KS 的发生中有一定作用,但有些学者认为,在 KS 的形成中免疫激活比免疫抑制更为重要,细胞因子的变化在 KS 形成中有重要作用,IL-6、TNFa、TNFb 等炎症细胞因子是免疫细胞活化后产生的,有关它们与 KS 的关系,已有许多报道^[4,5]。SFas、IL-10、IL-18、和 sIL-4R 是新近发现可反映免疫活化的指标,而 IL-16 水平与 HIV 复制和 AIDS 病程

密切相关,血浆中 IL-16 高代表着 HIV 低复制和 AIDS 疾病的好转^[6]。β 2-MG 是干扰素诱导产生的,可代表相应的 IFN 水平变化,因此水平的增高代表着免疫激活^[7]。我们的研究发现,AIDS-KS 和 HIV-NKS 均存在一定程度的免疫活化,但其活化程度两组间无显著性差异。

为进一步探讨 AIDS-KS 和 HIV-NKS 免疫状态和免疫激活的差异,我们对这二组间 PBMC 中淋巴细胞亚群和可强烈反映免疫激活的指标 $CD38^{+}CD8$ 和 $HLADR^{+}CD8$ 进行了研究比较, $CD3$ 、 $CD4$ 、 $CD8$ 、NK、 $HLA-DR^{+}CD8$ 在 AIDS-KS 均低于 HIV-NKS,而 AIDS-KS 组 $CD19$ 、 $CD38^{+}CD8$ 高于 HIV-NKS 组,但各组间差异无显著性。

因此,我们的研究发现,AIDS-KS 存在一定程度的免疫激活,但与 HIV-NKS 比较,在我们研究的免疫指标间免疫状态无明显差异。这提示,免疫状态的差异可能不是艾滋病患者并发卡波西肉瘤的主要原因。现在把研究注意力转移到病灶局部细胞因子变化上,可能会有可喜的发现,有学者认为人类疱疹病毒 8(HHV-8)可合成病毒性的细胞因子(如 ν IL-6),作用于病变局部,可能促进了 KS 的发生和发展^[8],因此,有关 AIDS-KS 的发病机制有待进一步研究。

References :

- [1] Beral V. Epidemiology of Kaposi's sarcoma [J]. Cancer Surv, 1991, 10(2): 5-22.
- [2] Schulz T F, Weiss R A. Kaposi's sarcoma: a finger on

the culprit [J]. *Nature*, 1995, 373(6509):17–18.

- [3] Ensoli B, Gendelman R, Markham P, Fiorelli V, et al. Synergy between basic fibroblast growth factors and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma [J]. *Nature*, 1994, 371(6495): 674—680.
- [4] Barillari G, Buonaquaro L, Fiorelli V, et al. Effect of cytokine from activated immune cells on vascular cell growth and HIV-1 gene expression; implications for AIDS-kaposi's sarcoma pathogenesis [J]. *J Immunol*, 1992, 149(11): 3727—3734.
- [5] Gao S J, Kingsley L, Li M, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma [J]. *Nature Med*, 1996, 2(8): 925—928.
- [6] Boshoff C, Whitby D, Hatzhoannou T, et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in HIV-negative Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in HIV — negative Kaposi's sarcoma [J]. *Lancet*, 1995, 345(8956): 1034—1044.
- [7] Chang Y, Cesarman E, Pizzin M S, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma [J]. *Science*, 1994, 266(5192): 1865—1869.
- [8] Samniengo F, Gallo R C. Immunopathogenesis of Kaposi's sarcoma [M]. In: Gupta S. *Immunology of HIV Infection*. New York: Plenum, 1996.
- [9] Gascon R L, Narvaez A B, Zhang R, et al. Increased HLA-DR expression on peripheral blood monocytes in subsets of subjects with primary HIV infection is associated with elevated CD4 T-cell apoptosis and CD4 T-cell depletion. *JAIDS*, 2002, 30(2): 146—153.

〔责任编辑 张荣连〕

我校医学院附属妇产科医院被卫生部批准开展植入前遗传学诊断技术

日前,卫生部公布了我国可以开展人类辅助生殖技术的机构名单,并向各有关单位颁发了相关的许可证。我校医学院附属妇产科医院是获准开展项目最多的机构之一。该院获准开展的项目有体外受精-胚胎移植、卵胞浆内单精子显微注射技术、供精人工授精和植入前胚胎遗传学诊断技术。目前,全国获准开展这项技术的医疗机构仅两家。