

·综述·

转化生长因子 β /Smad信号通路在HIV致病机制中的作用

江慧,张毓,苏齐鉴*

钦州市第一人民医院,广西 钦州 535000

摘要: 转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)/Smad信号通路具有广泛的生物学活性,在调节细胞生长、粘附、分化、细胞动态平衡、免疫应答等方面起重要作用。该信号通路活性过高可促使疤痕形成、器官纤维化、免疫抑制和晚期癌症进展,而活性过低可导致炎症、发育异常、愈合不良和肿瘤发生。TGF- β /Smad信号通路的作用复杂,在不同情况下可表现为抑制或增强免疫、抑制或增强炎症的作用,但以抑制免疫和抑制炎症为主。在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染过程中,TGF- β /Smad信号通路与HIV存在复杂的相互作用,HIV蛋白tat和gp120可诱导TGF- β 表达;同时,该通路也可能对HIV感染和复制、潜伏病毒库、机体的免疫功能缺陷、HIV相关炎症产生影响。值得注意的是,主要表现为抗炎作用的TGF- β 虽然被HIV所诱导,但较高的TGF- β 似乎未能抑制HIV相关炎症。迄今有关TGF- β /Smad信号通路与HIV感染进展的相关性尚未清楚,它在HIV感染及相关疾病中的作用及机制还需进一步探讨和验证。本综述对TGF- β /Smad信号通路与HIV感染的相关研究进展进行总结,为更全面了解HIV的致病机制以及探讨艾滋病治疗的新思路提供参考。

关键词: 转化生长因子 β /Smad信号通路;人体免疫缺陷病毒;艾滋病;感染;免疫

中图分类号: R392.32;R512.91 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2023)06-657-05

DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.06.18

Progress on the roles of TGF- β /Smad signaling pathway in HIV pathogenesis

JIANG Hui, ZHANG Yu, SU Qi-jian

The First People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou, Guangxi 535000, China

Corresponding author: SU Qi-jian, E-mail: agansue@163.com

Abstract: TGF- β /Smad signaling pathway has a wide range of biological activities and plays an important roles in regulating cell growth, adhesion, differentiation, cell dynamic balance, and immune responses. The higher activity of TGF- β /Smad signaling pathway may promote scar formation, organ fibrosis, immunosuppression, and late-stage cancer progression, while low activity may lead to inflammation, dysplasia, poor healing and oncogenesis. The function of the TGF- β /Smad signaling pathway is extremely complex and can exhibit inhibitory or enhancing effects on immunity and inflammation under different circumstances, but immunosuppressive and anti-inflammatory effects are dominant. During HIV infection, the TGF- β /Smad signaling pathway interacts with HIV in a complex manner as HIV proteins tat and gp120 can induce TGF- β expression. Meanwhile, this signaling pathway may also play a role in HIV infection and replication, latent virus reservoir, host immune deficiency and HIV-related inflammation. It is worth noting that even though TGF- β , which mainly exhibits anti-inflammatory effects, is induced by HIV, high levels of TGF- β do not seem to inhibit HIV-related inflammation. So far, the relationship between TGF- β /Smad signaling pathway and HIV infection has not been elucidated, and its role and mechanism in HIV infection and related illnesses need further exploration and validation. This review summarizes the relevant research progress on the TGF- β /Smad signaling pathway and HIV infection, and provides a reference for further understanding of HIV pathogenesis and exploring strategies of AIDS treatment.

Keywords: TGF- β /Smad signaling pathway; HIV; AIDS; infection; immune

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染进入机体后,与宿主之间存在着复杂的相互作用。宿主的免疫细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)感知HIV所包含的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs),如病毒RNA、DNA,激活固有免疫反

应,并进而引发特异性免疫反应^[1]。识别HIV的PRRs主要有维甲酸诱导基因I(retinoic acid inducible gene-1, RIG-I)/黑色素瘤分化相关基因蛋白5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)、DEAD框解旋酶41(DEAD box protein 41, DDX41)、环磷酸鸟苷-腺苷

基金项目: 钦州市科学研究与技术开发计划项目(No. 20213901; No. 20223101)

作者简介: 江慧(1984—),女,博士,主管技师,研究方向:艾滋病防治。

***通信作者:** 苏齐鉴, E-mail: agansue@163.com

酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)、干扰素诱导蛋白IFI16、DEAD-box RNA解旋酶3X连锁(DEAD-box RNA helicase 3 X-linked, DDX3X)等^[1]。宿主的免疫反应一方面有利于机体抵御病毒,同时也可能反被HIV利用而促进病毒复制和持续存在^[1]。宿主细胞的多种信号通路,比如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、干扰素信号通路、NF- κ B信号通路、PD-1/PD-L信号通路、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)/Smad信号通路,参与了HIV的识别、免疫反应或病理损害过程。本文从TGF- β /Smad信号通路在HIV致病机制中的作用进行如下综述。

1 TGF- β /Smad信号通路的组成

TGF- β 超家族由一类结构、功能相关的多肽生长因子亚家族组成,包括转化生长因子(TGF- β)、活化素(activin)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、生长分化因子(growth differentiation factor, GDF)等。哺乳动物的TGF- β 有3种异构体:TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3,其中TGF- β 1所占的比例最高(>90%),活性最强。多种细胞可以合成TGF- β ,细胞分泌的TGF- β 以无活性的“小潜伏复合体”(small latent complex, SLC)或“大潜伏复合体”(large latent complex, LLC)的形式存在,前者包含TGF- β 和潜伏相关蛋白(latency associated protein, LAP),后者包含TGF- β 、LAP和潜伏TGF- β 结合蛋白(latent TGF- β binding protein, LTBP)^[2]。在某些蛋白酶、整合素、pH改变或活性氧自由基等作用下,TGF- β 从潜伏复合体中释放出来成为有活性的TGF- β ,通过Smad蛋白依赖性和Smad蛋白非依赖性信号通路发挥其生物学作用^[3]。

Smad蛋白依赖性信号通路由TGF- β 超家族、TGF- β 受体和Smad蛋白家族组成。TGF- β 超家族的特异性受体有T β R-I、T β R-II和T β R-III,有一个假受体BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI)。TGF- β 通过直接结合细胞膜上的T β R-II或者通过T β R-III间接结合T β R-II,继而与T β R-I结合成稳定的三元复合物,使T β R-I磷酸化而被激活。Smads蛋白是TGF- β 超家族的特异性细胞内信号转导分子。Smads蛋白分为受体激活型(R-Smad),共同通路型(Co-Smad)和抑制型(I-Smad)。R-Smad有Smad2和Smad3。激活的T β R-I磷酸化Smad2、Smad3,具有活性的p-Smad2和p-Smad3与Smad4形成异源复合物转位至细胞核内,调节靶基因的转录。Co-Smad是TGF- β 超家族信号转位入细胞核的共同介质,Smad4属于Co-Smad。I-Smad有Smad6和

Smad7两种。Smad6选择性地调节BMP信号。Smad7主要调节TGF- β 信号,竞争性结合激活的T β R-I受体或通过泛素-蛋白酶体系统诱导T β R-I受体降解,抑制p-Smad2和p-Smad3生成,形成TGF- β 反应的负反馈环路。骨成形蛋白-激活素膜结合阻断因子(BMP and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI)的胞外结构与T β R-I相似而胞内无激酶结构域,它与T β R-I竞争结合T β R-II,或与T β R-I形成二聚体,阻止配体-受体复合物形成,抑制信号传导^[4]。TGF- β 通过非经典途径可与其他信号通路发生联系,主要是丝裂原激活的蛋白激酶p38(p38 MAPK)、胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基端蛋白激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK),或者激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、Ras相似物GTP酶(Rho-like GTPases),起调节TGF- β 经典途径的作用^[5]。

2 TGF- β /Smad信号通路的生物学活性

TGF- β /Smad信号通路参与很多细胞过程。其中,TGF- β 主要调节细胞生长、粘附、分化、细胞动态平衡等,尤其是负调控免疫细胞的增殖、分化和激活,在修复损伤、维持免疫耐受、抑制免疫和炎症方面发挥重要作用^[6]。它的功能极其复杂,缺乏TGF- β 可导致免疫失调、炎症、发育异常、愈合不良和肿瘤发生,TGF- β 活性过高也导致疤痕形成、器官纤维化、免疫抑制、促进晚期癌症进展^[7]。在免疫调节方面,TGF- β 既可以诱导初始T细胞分化为调节性T细胞(regulatory T cell, Treg),并抑制Th1、Th2、CD8⁺T、NK细胞,从而抑制免疫反应;也可以诱导Th17、Th9和CD4⁺CTL样效应细胞从而增强免疫反应。在炎症调节方面,TGF- β 既可以抑制巨噬细胞依赖性TLR信号通路,下调TNF- α 、iNOS和趋化因子而抑制炎症,也可以招募单核细胞至炎症部位而起促进炎症作用^[6,8]。但抑制炎症是其作用的主要方面,KULKARNI等^[9]发现,缺乏TGF- β 1的小鼠会发生致死性多器官炎症。

3 HIV感染对TGF- β /Smad信号通路的影响

在动物实验中,HIV调节蛋白Tat可诱导TGF- β 高表达^[10],包膜蛋白gp120在体外可以诱导外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)高表达TGF- β ^[11]。但是,HIV并不能促使树突状细胞分泌TGF- β ^[12]。关于HIV感染者体内TGF- β 水平是否升高,有关研究结果并不一致,HUANG等^[13]发现HIV感染者表达TGF- β 1高于健康人,在开始抗病毒治疗12个月后还未降低正常^[14]。IZADI等^[15]发现HIV感染者血浆TGF- β 1较低,或者HIV感染者和健康人的血

浆 TGF- β 1 水平相近^[16]。

4 TGF- β /Smad 信号通路对 HIV 感染与复制的影响

研究发现 TGF- β 可改变 miRNA 表达,如抑制支气管上皮细胞 miR-141-5p 进而促进 CCR5 受体表达,促进 HIV 进入细胞^[17],也可以改变其他某些 miRNA 表达而降低潜伏 HIV 复制水平^[18]。在未成熟朗格汉斯细胞中,TGF- β 表现为降低 CD4、CCR5 和 CXCR4 受体表达,从而阻止 HIV 进入细胞^[19],还通过诱导抗病毒因子 SAMHD1 表达而抑制 HIV 的复制^[20]。TGF- β 可抑制 HIV 在 CD4⁺CD25⁻ T 细胞内复制^[21],却促进 HIV 在巨噬细胞中复制^[22]。有证据表明,体外实验的结果可因 TGF- β 使用剂量、细胞种类以及细胞因子的不同而变化,在不同研究中 TGF- β 有表现为促进 HIV 复制,也有表现为抑制 HIV 复制^[9]。

5 TGF- β /Smad 信号通路对 HIV 感染者免疫缺陷的影响

TGF- β 几乎影响固有免疫和获得性免疫系统的各细胞亚群^[6]。在固有免疫方面,TGF- β 可抑制 HIV 感染者自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)的功能,表现为高剂量 TGF- β (50 ng/mL)减少 NK 细胞分泌颗粒酶 B^[23]。在获得性免疫方面,TGF- β 在体外实验中可诱导 CD4⁺CD25⁻ T 细胞表达 Foxp3 而转化为 Treg^[13]。HIV 感染时 Treg 增多,与 T 细胞功能损害和免疫抑制密切相关^[24-25],因此,TGF- β 似乎是免疫抑制的因素之一。不过,在小鼠体内实验中,Treg 细胞分化及其功能并未受到 TGF- β 的影响^[26]。TGF- β 还可能与 HIV 协同促进 CD4⁺ T 细胞凋亡^[27]。此外,TGF- β /Smad 信号通路在组织纤维化中起重要作用,在 HIV 感染者中,它参与介导淋巴组织的纤维化,并因此被认为是 CD4⁺ T 细胞耗竭的原因之一^[28]。这似乎提示抑制 TGF- β /Smad 信号通路可能有助于减轻 CD4⁺ T 细胞耗竭。另一方面看,淋巴组织纤维化固然影响淋巴细胞的生长和分化,但纤维化本质上是组织损伤后的修复反应,对于 HIV 引起的淋巴组织损伤,TGF- β /Smad 信号通路介导的损伤后修复可能保护了组织器官的相对完整性,因此,该通路在其中作用可能更多体现在保护性而非损害性。

6 TGF- β /Smad 信号通路对 HIV 潜伏病毒库的影响

TGF- β 通过抑制支气管上皮细胞表达微小 RNA-9-5p(miR-9-5p)而上调转录抑制因子 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白-1(B-lymphocyte-induced maturation protein-1, BLIMP-1),从而抑制 HIV 的转录过程,促进 HIV 潜伏^[18]。但是,TGF- β 也可抑制静息记忆性 CD4⁺ T 细胞的稳态繁殖,从而使携带 HIV 前病毒的静息记忆性 CD4⁺ T 细胞数量减少,减少 HIV 潜伏病毒库^[29]。TGF- β 还可以使分化的 CD⁺ T 细胞对 CD69 蛋

白的表达上调而下降对 CD25 蛋白的表达,使细胞活化从而减少 HIV 潜伏^[30]。因此,TGF- β /Smad 信号通路增加还是减少 HIV 潜伏病毒库,可能取决于以上两个过程的相对强弱。

7 TGF- β /Smad 信号通路对 HIV 相关炎症的影响

艾滋病具有持续炎症、固有免疫反应异常增强和 CD4⁺ T 细胞不断耗竭的特征^[1]。HIV 相关炎症是导致 HIV 感染者发生非艾滋病相关性并发症,尤其是代谢性疾病的一个主要原因^[31]。HIV 相关炎症的发生与免疫激活、肠道微生物移位和免疫系统失调有关^[32],免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAMs)/免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs, ITIMs)信号通路^[33]、cGAS-干扰素刺激因子(stimulator of interferon gene, STING)信号通路和 TLR 信号通路也参与了 HIV 相关炎症的调节^[34]。TGF- β /Smad 信号通路在炎症时可发挥重要调节作用。TGF- β 被认为是一种抗炎因子,但是在 HIV 相关炎症中的作用尚无定论。研究表明,Smad3 的 MH2 结构域可减少 HIV-1 Tat 诱导星形胶质细胞分泌炎症因子,可能有助于减轻 HIV 脑炎^[35],提示 TGF- β /Smad 信号通路可能具有抑制 HIV 相关炎症的作用。但是,T β R-I 受体也可以激活转化生长因子激酶 1(transforming growth factor β -activated kinase 1, TAK1),使 NF- κ B 被激活而引起炎症反应^[36],激活的 NF- κ B 又可以诱导 Smad7 表达而抑制 TGF- β 信号通路^[3]。这些复杂的作用关系中,不同环节的主导可能决定了 TGF- β 信号通路是否能抑制 HIV 相关炎症。

8 总结与展望

TGF- β /Smad 信号通路参与了体内很多生理和病理过程,其功能极其复杂。该通路在肿瘤和纤维化中的作用研究较多,针对该通路的一些药物已经进入了临床试验阶段。TGF- β /Smad 信号通路在 HIV 感染及其相关疾病中的作用研究尚少。尽管如此,从现有研究中可知,该通路既可能受到 HIV 感染的影响,也可能在 HIV 的致病机制中起重要作用,而深入阐明 TGF- β /Smad 信号通路在 HIV 感染过程中的作用及其机制,对于更深入了解 HIV 的致病机制,为艾滋病治疗提供新思路有积极的意义。今后可对 TGF- β /Smad 信号通路免疫功能缺陷、免疫激活和系统性慢性炎症的相关性方面开展研究。此外,由于通路既可能抑制 HIV 感染和复制,也可能促进 HIV 感染和复制,通路在何种情况下发挥抑制 HIV 感染和复制的作用,以及如何调控通路发挥保护性作用,值得进一步探讨。

伦理审查与知情同意 本研究不涉及伦理批准和患者知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] YIN X, LANGER S, ZHANG Z L, et al. Sensor sensibility-HIV-1 and the innate immune response[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 254.
- [2] ROBERTSON I B, RIFKIN D B. Regulation of the bioavailability of TGF- β and TGF- β -related proteins[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(6): a021907.
- [3] LUO K X. Signaling cross talk between TGF- β /smad and other signaling pathways[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(1): a022137.
- [4] 沈东晓, 刘成. 骨形态生成蛋白激活素膜结合抑制因子在信号传导中的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(17): 2369-2372.
- SHEN D X, LIU C. Research status of bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor in signal transduction[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(17): 2369-2372.(in Chinese)
- [5] FINNISON K W, ALMADANI Y, PHILIP A. Non-canonical (non-SMAD2/3) TGF- β signaling in fibrosis: mechanisms and targets[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101: 115-122.
- [6] YU Y, FENG X H. TGF- β signaling in cell fate control and cancer [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 61: 56-63.
- [7] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(5): a021873.
- [8] BATLLE E, MASSAGUÉ J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 924-940.
- [9] KULKARNI A B, HUH C G, BECKER D, et al. Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(2): 770-774.
- [10] JIANG Y N, CHAI L, WANG H G, et al. HIV tat protein induces myocardial fibrosis through TGF- β 1-CTGF signaling cascade: a potential mechanism of HIV infection-related cardiac manifestations [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(12): 965-972.
- [11] KAPASI A A, FAN S J, SINGHAL P C. p300 modulates HIV-1 gp120-induced apoptosis in human proximal tubular cells: associated with alteration of TGF- β and smad signaling[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2005, 102(1): e30-e38.
- [12] DICKINSON M, KLISZCZAK A E, GIANNOULATOU E, et al. Dynamics of transforming growth factor (TGF) - β superfamily cytokine induction during HIV-1 infection are distinct from other innate cytokines[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 596841.
- [13] HUANG L, DENG J N, XU W, et al. CD8⁺ T cells with high TGF- β 1 expression cause lymph node fibrosis following HIV infection[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 77-86.
- [14] OSUJI F N, ONYENEKWE C C, AHANEKU J E, et al. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 88.
- [15] IZADI A, ASADIKARAM G, NAKHAE N, et al. Plasma levels of transforming growth factor beta in HIV-1 patients with oral candidiasis[J]. *Curr Med Mycol*, 2015, 1(1): 22-25.
- [16] 苏齐鉴, 肖健, 陆珍珍, 等. TGF- β /Smad信号通路在艾滋病患者 CD8⁺ T细胞功能损害中的作用[J]. *病毒学报*, 2017, 33(3): 361-366.
- SU Q J, XIAO J, LU Z Z, et al. Role of TGF- β /smad signaling pathway in the impairment of CD8⁺ T cell function[J]. *Chin J Virol*, 2017, 33(3): 361-366.(in Chinese)
- [17] CHINNAPAIYAN S, DUTTA R, BALA J, et al. Cigarette smoke promotes HIV infection of primary bronchial epithelium and additively suppresses CFTR function[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 7984.
- [18] CHINNAPAIYAN S, DUTTA R K, NAIR M, et al. TGF- β 1 increases viral burden and promotes HIV-1 latency in primary differentiated human bronchial epithelial cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 12552.
- [19] KAWAMURA T, QUALBANI M, THOMAS E K, et al. Low levels of productive HIV infection in Langerhans cell-like dendritic cells differentiated in the presence of TGF- β 1 and increased viral replication with CD40 ligand-induced maturation[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(2): 360-368.
- [20] CZUBALA M A, FINSTERBUSCH K, IVORY M O, et al. TGF β induces a SAMHD1-independent post-entry restriction to HIV-1 infection of human epithelial Langerhans cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(10): 1981-1989.
- [21] AMARNATH S, DONG L, LI J, et al. Endogenous TGF-beta activation by reactive oxygen species is key to Foxp3 induction in TCR-stimulated and HIV-1-infected human CD4⁺CD25⁻ T cells[J]. *Retrovirology*, 2007, 4: 57.
- [22] LIMA R G, VAN WEYENBERGH J, SARAIVA E M B, et al. The replication of human immunodeficiency virus type 1 in macrophages is enhanced after phagocytosis of apoptotic cells[J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(11): 1561-1566.
- [23] JIANG Y J, YANG M, SUN X J, et al. IL-10⁺ NK and TGF- β ⁺ NK cells play negative regulatory roles in HIV infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 1-10.
- [24] HASENKRUG K J, CHOUGNET C A, DITTMER U. Regulatory T cells in retroviral infections[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(2): e1006776.
- [25] GUTIÉRREZ C, LOPEZ-ABENTE J, PÉREZ-FERNÁNDEZ V, et al. Analysis of the dysregulation between regulatory B and T cells (Breg and Treg) in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213744.
- [26] MAMURA M, LEE W, SULLIVAN T J, et al. CD28 disruption exacerbates inflammation in *Tgf- β 1^{-/-}* mice: in vivo suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells independent of autocrine TGF- β 1[J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4594-4601.
- [27] WANG J H, GUAN E N, RODERIQUEZ G, et al. Synergistic induction of apoptosis in primary CD4⁺ T cells by macrophage-tropic HIV-1 and TGF- β 1[J]. *J Immunol*, 2001, 167(6): 3360-3366.
- [28] HUANG L, DENG J N, XU W, et al. CD8⁺ T cells with high TGF- β 1 expression cause lymph node fibrosis following HIV infection[J]. *Mol Med Report*, 2018(1): 77-86.
- [29] HOKELLO J, SHARMA A L, DIMRI M, et al. Insights into the HIV latency and the role of cytokines[J]. *Pathogens*, 2019, 8(3): 137.
- [30] TIEMESSEN M M, KUNZMANN S, SCHMIDT-WEBER C B, et al. Transforming growth factor- β inhibits human antigen-specific CD4⁺ T cell proliferation without modulating the cytokine response[J]. *Int Immunol*, 2003, 15(12): 1495-1504.
- [31] BOURGI K, WANJALLA C, KOETHE J R. Inflammation and metabolic complications in HIV[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2018, 15(5):

- 371-381.
- [32] ZICARI S, SESSA L, COTUGNO N, et al. Immune activation, inflammation, and non-AIDS co-morbidities in HIV-infected patients under long-term ART[J]. *Viruses*, 2019, 11(3): 200.
- [33] 莫雨晓, 谢延峥, 刘京, 等. HIV-1感染对人CD4⁺T淋巴母细胞内ITAMs/ITIMs通路的影响[J]. *山东医药*, 2018, 58(21): 1-4.
MO Y X, XIE Y Z, LIU J, et al. Effects Of HIV-1 infection on related genes and proteins of ITAMs/ITIMs signaling pathway in human CD4⁺T lymphoblast cells[J]. *Shandong Med J*, 2018, 58(21): 1-4.(in Chinese)
- [34] HEIL M, BROCKMEYER N H. Self-DNA sensing fuels HIV-1-associated inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(11): 941-954.
- [35] ELDEEN M B, DESHMANE S L, SIMBIRI K, et al. MH2 domain of Smad3 reduces HIV-1 Tat-induction of cytokine secretion[J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 176(1/2): 174-180.
- [36] LI C, ZHANG S J, CHEN X Q, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits TGFBR1 / TAK1-mediated vascular inflammation and calcification via miR-135a-5p[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 327.
- 收稿日期:2022-10-19 编辑:王思衡 黄艳

《中国热带医学》关于征集“病原体诱导的肝脏疾病” 研究专栏的通知

客座编辑:何兴,中国人民解放军海军军医大学副教授。

征文背景:传染病是严重威胁我国人民生命健康的主要疾病类型之一,多种传染病以病原体诱导的肝脏疾病为主要病理特征,如病毒性肝炎、血吸虫病、肝吸虫病等,可表现为肝脏损伤、炎症、纤维化、硬化、甚至癌症,目前这些类型的肝脏病变仍缺乏有效的治疗措施。病原体与宿主肝脏内常驻细胞或募集的炎症细胞之间的相互作用是病原体诱导的肝脏疾病病理发生的基础,深入理解上述肝脏病理的发生、发展和转归机制及特征是为此类疾病开发新型诊断方法和治疗措施的关键。为充分展示近年来我国学者在该领域研究的新成果,深入了解该领域发展现状及面临困境,中华预防医学会系列杂志《中国热带医学》杂志社将于2023年第10期(2023年10月)刊登病原体诱导的肝脏疾病研究专栏,现在全国范围内开展征稿活动。

征文内容:围绕“病原体诱导的肝脏疾病”相关的基础研究和临床研究,论著、综述、病例报道等均可。

投稿方式:征稿请按《中国热带医学》稿约要求撰写及投稿。在线投稿请登录《中国热带医学》官方网址:www.cntropmed.com。作者请在来稿标注“病原体诱导的肝脏疾病研究专栏”。来稿经《中国热带医学》编委会专家评审后录用。

投稿截止日期:2023年7月31日

咨询电话:0898-65377298,65326675,65316083

电子邮箱:ctmffff@ip.163.com

《中国热带医学》编辑部

2022年11月15日