

网络出版时间:2021/12/22 16:48 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20211221.1001.030.html

◇ 临床医学研究 ◇

# $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$ 与艾滋病病毒感染患者预后的相关性分析

刘 凌<sup>1</sup>,徐红帅<sup>2</sup>,赵俊玲<sup>3</sup>

**摘要** 目的 探究  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  与艾滋病病毒感染患者预后的相关性。方法 对 154 例病理学检测确诊为艾滋病病毒感染患者以及 154 例健康志愿者进行了研究。按照疾病的分期将患者分为 I 期、II 期、III 期、IV 期。使用 Western blot 法检测  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12 表达,使用 PC-PCR 检测 IL-15R $\alpha$  表达,使用间接法检测 CD3、CD4 水平。结果 与对照组相比,艾滋病组患者 CD4、CD8 水平异常下降,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与对照组相比,艾滋病组患者  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达均有所上升 ( $P < 0.05$ );与 I 期患者相比,II 期患者体内  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达升高 ( $P < 0.05$ );与 II 期患者相比,III 期患者体内  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达升高 ( $P < 0.05$ );与 III 期患者相比,IV 期患者体内  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达升高 ( $P < 0.05$ )。结论  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  与艾滋病病毒感染病症有着密切的关联,且与艾滋病病毒感染患者预后有着一定的相关性。

**关键词** 艾滋病;病毒感染; $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶;趋化因子

**中图分类号** R 512.91

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2022)01-0153-04  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.01.029

艾滋病,亦称“获得性免疫缺陷综合征”,是一种由于机体感染人类免疫缺陷病毒 (immunodeficiency virus, HIV) 所引起的全身性疾病<sup>[1]</sup>。艾滋病病毒能够导致人体不同程度的免疫功能缺陷,未经治疗的患者在疾病的晚期极易发生各种并发症和恶性肿瘤,最终导致死亡<sup>[2]</sup>。艾滋病是一种危害性极大的传染病,男性和女性均可发病。其传染源较

为特殊,感染 HIV 的人都是该病的传染源,其中包括了 HIV 感染者和艾滋病患者。HIV 病毒主要存在于传染源的血液、精液、阴道分泌物、羊水等体液中,传染的途径为性接触、经血液以及血制品、母婴传播<sup>[3-4]</sup>。其发病的病因只有一种,为 HIV 侵袭机体之后造成感染,HIV 侵犯人体的免疫系统,最终导致人体细胞的功能缺陷,然后引起各种机会性感染和肿瘤的发生<sup>[5]</sup>。该文研究了艾滋病病毒感染患者  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、重组人趋化因子 (recombinant human chemokines, CXCL12)、白细胞介素-15 受体阿尔法 (interleukin-15 receptor alpha, IL-15R $\alpha$ ) 表达,旨在探究三者与艾滋病病毒感染患者预后的相关性。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月与锦州传染病医院病理学检测确诊为艾滋病病毒感染患者 154 例,为艾滋病组,男性 89 例,女性 65 例,年龄 26~58 (42.20 $\pm$ 9.44) 岁。另随机选取于该院进行体检的健康志愿者 154 例作为对照组,男性有 78 例,女性 76 例,年龄 21~55 (38.00 $\pm$ 13.6) 岁。按照疾病的分期将患者分为 I、II、III、IV 期,各期男/女分别为 16/10、8/6、29/22、28/16。所有患者一般资料对比无统计学意义,具有可比性。纳入标准:所有患者均符合中华医学会中对艾滋病病毒感染患者的诊断标准<sup>[6]</sup>。排除标准:① 妊娠期间患者;② 合并心、肝、肾等器官功能不全者;③ 依从性差者。所有患者及家属签署知情通知书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 患者疾病分期** 根据病理学和临床症状检测将患者分为 I 期、II 期、III 期、IV 期<sup>[7]</sup>,I 期亦可称之为急性感染期;II 期可称之为潜伏期,该病期发生时一般不会发生任何的临床症状,潜伏期一般是指从感染 HIV 开始到出现艾滋病临床症状的这段时间;III 期可称之为艾滋病前期;IV 期为典型的艾滋病期。

2021-09-01 接收

基金项目:辽宁省教育厅 2019 年度科学研究经费项目(编号:32041)

作者单位:<sup>1</sup> 锦州医科大学基础医学实验教学中心,锦州 121000

<sup>2</sup> 锦州市传染病医院感染四病区,锦州 121017

<sup>3</sup> 锦州医科大学附属第一医院耳鼻喉科,锦州 121000

作者简介:刘 凌,女,本科,主管检验师;

徐红帅,男,本科,副主任医师,责任作者,E-mail:poq21yk@163.com

**1.2.2 取材** 抽取所有患者空腹肘静脉血 5 ml, 进行离心处理, 分离血清后放置 -4 °C 环境下保存待用。

**1.2.3 CD3、CD4 水平检测** 使用间接法检测 CD3、CD4 水平; 将待测空腹静脉血 5 ml/例传到 5 孔板中, 放在温度 37 °C、5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度环境下培养 1、2、3 d, 然后再加入浓度为 0.25% 的胰蛋白酶进行消化, 然后用离心机 2 000 r/min 的转速离心 5 min 收取细胞, 收取细胞后使用 PBS 缓冲液洗涤 3 min, 再重复洗涤 2 次, 洗涤完成后将以 2 000 r/min 的转速离心机分离后收集细胞后加入 1 ml 碘化丙啶(propidium iodide, PI) 染液, 注意避光的常温下放置 1 h 后, 然后再用特异荧光标记, 在鞘液包裹下流动, 期间会发射出光子, 流式细胞仪进行检测计数管内 T 细胞亚群 CD3、CD4 水平。

**1.2.4 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12 表达检测** 首先使用 PBS 缓冲液对标本进行冲洗, 随后裂解 30 min, 裂解后测定其蛋白浓度。取得 20 μg/孔蛋白质进行电泳, 电泳的同时加入蛋白缓冲液, 10 min 后把电转膜放置到浓度为 10% 的牛奶中进行浸泡, 常温环境下封闭 2 h。封闭后结合一抗孵育 1 d, 第二天取出后使用 TBST 液进行冲洗, 随后结合二抗。1 h 后进行清洗、显色, 对 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12 表达进行检测。

**1.2.5 IL-15Rα 表达检测** 使用 PC-PCR 检测 IL-15Rα 表达: 提取细胞总 RNA, 检测 RNA 纯度、含量, 逆转录处理后获得 cDNA, 使用 Primer5.0 软件设计引物, 采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 方法计算, 内参 U6。设置反转录反应条件: 25 °C、10 min, 40 °C、60 min, 85 °C、5 min; 设置扩增条件: 94 °C、20 s, 72 °C、30 s, 60 °C、30 s, 35 个循环, 采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 方法计算出需要检测的 miR-21 表达量。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 21.0 软件进行分析。计量资料比较进行重复测量数据方差分析, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较进行 F 检验, 组间两两比较采用独立 t 检验, 以 P < 0.05 为差异有统计学意义。采用 Pearson 相关性分析, 预后效果使用 Logistic 回归分析。

**2 结果**

**2.1 艾滋病患者和健康志愿者 T 淋巴细胞亚群水平检测** 与对照组相比, 艾滋病组患者 CD4、CD8 水平异常下降, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

**2.2 艾滋病患者和健康志愿者 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15Rα 表达对比** 与对照组相比, 艾滋病组患者 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15Rα 表达均有所上升 (P < 0.05)。见表 2。

表 1 对照组与艾滋病组 CD4、CD8 水平比较 (n = 154,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | CD4             | CD8             |
|-----|-----------------|-----------------|
| 对照  | 690.52 ± 200.15 | 797.56 ± 231.52 |
| 艾滋病 | 432.01 ± 123.32 | 523.52 ± 169.58 |
| t 值 | 13.650          | 11.850          |
| P 值 | <0.001          | <0.001          |

表 2 对照组与艾滋病组 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15Rα 表达对比 (n = 154,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | α1-抗胰蛋白酶    | CXCL12      | IL-15Rα     |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 对照  | 0.56 ± 0.03 | 0.34 ± 0.03 | 0.31 ± 0.02 |
| 艾滋病 | 1.23 ± 0.20 | 1.56 ± 0.31 | 1.00 ± 0.18 |
| t 值 | 41.110      | 48.610      | 47.280      |
| P 值 | <0.001      | <0.001      | <0.001      |

**2.3 艾滋病病毒感染患者不同疾病分期中 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15Rα 表达对比** 与 I 期患者相比, II 期患者体内 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15Rα 表达升高 (P < 0.05); 与 II 期患者相比, III 期患者体内 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15Rα 表达升高 (P < 0.05); 与 III 期患者相比, IV 期患者体内 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15Rα 表达升高 (P < 0.05)。见表 3、图 1。

表 3 不同艾滋病期 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15Rα 表达对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 疾病分期 | α1-抗胰蛋白酶        | CXCL12          | IL-15Rα         |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| I    | 0.89 ± 0.09     | 0.71 ± 0.06     | 0.87 ± 0.07     |
| II   | 1.23 ± 0.14 *   | 1.02 ± 0.10 *   | 1.15 ± 0.10 *   |
| III  | 1.76 ± 0.23 *#  | 1.53 ± 0.17 *#  | 1.64 ± 0.23 *#  |
| IV   | 2.26 ± 0.31 *## | 2.01 ± 0.23 *## | 2.34 ± 0.39 *## |

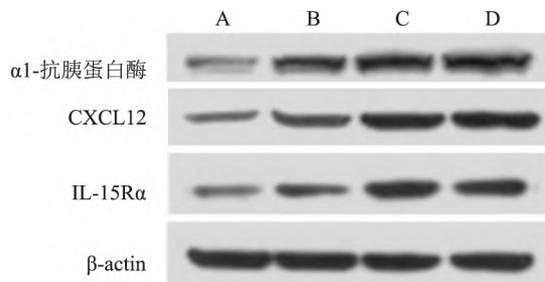


图 1 α1-抗胰蛋白酶、CXCL12 表达 Western blot 图

A: I 期患者; B: II 期患者; C: III 期患者; D: IV 期患者; 与 I 期患者比较: \* P < 0.05; 与 II 期患者比较: # P < 0.05; 与 III 期患者比较: & P < 0.05

**2.4 艾滋病预后 Logistic 回归分析** 对艾滋病患

者  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达进行 Logistic 回归分析,见表 4。

表 4 艾滋病预后 Logistic 回归分析

| 自变量               | Beta | SE   | Wald  | P 值  | OR 值 | 95% CI     |
|-------------------|------|------|-------|------|------|------------|
| $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 | 0.85 | 0.25 | 10.23 | 0.01 | 4.56 | 1.59~9.56  |
| CXCL12            | 0.95 | 0.19 | 8.56  | 0.01 | 5.03 | 1.32~10.59 |
| IL-15R $\alpha$   | 0.68 | 0.35 | 13.02 | 0.01 | 4.32 | 1.25~9.68  |

**2.5 艾滋病预后  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达相关性图**  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、IL-15R $\alpha$  表达之间呈正相关( $r = 0.508, P = 0.001$ ); $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12 之间呈正相关( $r = 0.331, P = 0.001$ );CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达之间呈正相关( $r = 0.371, P = 0.001$ )。见图 2。

### 3 讨论

艾滋病是一种由 HIV 感染所引起的慢性致死性传染病<sup>[7]</sup>。是一种危害性极大的传染病,HIV 是一种能够攻击人体免疫系统的病毒,HIV 病毒主要以人体免疫系统中重要的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞作为主要目标进行攻击,大量地破坏该细胞,导致人体的免疫功能丧失,最终引起人体感染各种疾病,严重威胁患者的生命安全<sup>[8]</sup>。艾滋病病毒感染易发生于青壮年,即性生活较为活跃的年龄段。目前艾滋病在中国已经列入乙类法定传染病,并且被列为环境卫生监测传染病之一<sup>[9]</sup>。

CD4 细胞是人体免疫细胞中的一种重要的免疫细胞,其主要是由 Th 细胞表达,是 Th 细胞 TCR 识别的抗原的抗体。大量临床研究表明,CD4 是 HIV 主要受体,有着“通风报信”的作用,对 CD4 细胞进行检测,能够对艾滋病的诊断、治疗效果的判定和对患者的免疫功能的判定有着重要的意义,其原因是 CD4 细胞是艾滋病病毒的第一攻击对象<sup>[10-11]</sup>。CD8 细胞有着杀伤被感染细胞和癌细胞的作用,当艾滋病病毒进入到人体后,会感染体内的 CD4 细胞,当 CD4 细胞被感染后便失去可“通风报信”的作用,而 CD8 细胞

便无法杀伤被感染细胞和癌细胞,最终导致机会性感染和癌症<sup>[12]</sup>。赵鹏等<sup>[13]</sup>研究提示,艾滋病病毒感染患者 CD4、CD8 水平下降,说明 CD4、CD8 与艾滋病有着密切的关联。该研究结果显示,艾滋病病毒感染患者 CD4、CD8 水平有所下降,与上述一致,说明 CD4、CD8 水平与艾滋病有着密切的关联,对其进行检测,能够较为准确的评判艾滋病病毒感染的发生发展和预后,且具有一定的相关性。

$\alpha 1$ -抗胰蛋白酶是一种单链糖蛋白, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶联合原发性甲胎蛋白能够提高对癌症的检出率,且与胰岛素存在着竞争关系。CXCL12 作为趋化因子 CXC 家族中的一员,由骨髓细胞分泌生成而来,并且这种分泌可持续不断,是一种持续表达的趋化因子。CXCL12 与艾滋病有着密切的关联,对其进行检测,能够对艾滋病病毒感染过程和发展进行较为准确的评价。黄富强<sup>[14]</sup>的研究结果显示,艾滋病病毒感染患者体内 CXCL12 表达升高,说明 CXCL12 表达与艾滋病患者有着密切的关联。IL-15R $\alpha$  制造的蛋白质与肌肉收缩密切相关,且还与艾滋病有着密切的关联,任园园等<sup>[15]</sup>的研究表明,IL-15R $\alpha$  在艾滋病病毒感染患者体中存在,且呈高表达,说明 IL-15R $\alpha$  与艾滋病病毒感染有着密切的关联。该研究中对  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  检测显示,艾滋病病毒感染患者体内  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  均呈现高表达,说明  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达与艾滋病病毒感染有着密切的关联,且对  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达与艾滋病病毒感染进行 Logistic 回归分析提示, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达与艾滋病病毒感染的预后有着一定的相关性,呈正相关存在。

综上所述, $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达与艾滋病病毒感染患者有着密切的关联,对其进行检测能够较为准确的对艾滋病病毒感染的发生发展进行评价,且  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、

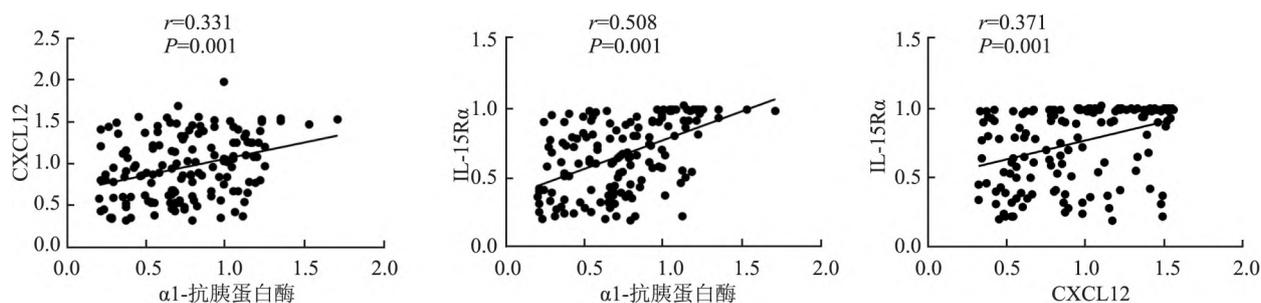


图 2  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  表达相关性图

IL-15R $\alpha$  与艾滋病病毒感染患者预后有着相关性。虽然上述结果显示  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶、CXCL12、IL-15R $\alpha$  与艾滋病病毒感染的发生发展以及预后密切相关,但本文研究中选取病例较少,存在着一定的局限性,所以研究结果仍需大样本、多中心的试验来证实。

### 参考文献

- [1] Eisinger R W, Fauci A S. Ending the HIV/AIDS pandemic[J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(3):413-6.
- [2] Mirza F S, Luthra P, Chirch L. Endocrinological aspects of HIV infection[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(8):881-99.
- [3] Scully E P. Sex differences in HIV infection[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2018, 15(2):136-46.
- [4] Hsue P Y. Mechanisms of cardiovascular disease in the setting of HIV infection[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(3):238-48.
- [5] Nizamuddin I, Koulen P, McArthur C P. Contribution of HIV infection, AIDS, and antiretroviral therapy to exocrine pathogenesis in salivary and lacrimal glands[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9):2747.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J]. 传染病信
- [7] 息, 2018, 31(6):481-99, 504.
- [7] 艾滋病诊疗指南艾滋病病理变化、临床表现与分期及诊断标准(2)[J]. 中国临床医生, 2005, 33(11):35-7.
- [8] 董春娇, 李若旭, 邢卫红. 艾滋病合并肺孢子菌肺炎的临床及高分辨率 CT 分析[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(3):335-9.
- [9] 刘翠晓, 朱晓艳, 张娜, 等. 山东省单纯艾滋病病毒感染与合并乙型肝炎病毒感染者抗病毒治疗效果及相关因素[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(1):60-6.
- [10] 田甜, 李炼红, 王克云, 等. 2015—2018年眉山市50岁及以上艾滋病病毒感染者/艾滋病患者流行特征分析[J]. 预防医学情报杂志, 2020, 36(8):1031-5, 1042.
- [11] 田景辉. HIV/AIDS合并NTM肺病在临床诊疗方面的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(4):476-80.
- [12] 邓莉平, 熊勇, 高世成, 等. 人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病患者恶性肿瘤的类型及其标化发生率分析[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(8):737-40.
- [13] 赵鹏, 王磊. 艾滋病患者血清指标水平与淋巴细胞水平的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(17):2538-40.
- [14] 黄富强. mir-23a-3p及CXCL12在艾滋病患者血清中的表达水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(5):648-50.
- [15] 任园园, 丁子丹, 王盼, 等. IL-15及其受体在HIV感染中表达及意义[J]. 中国公共卫生, 2019, 35(2):233-6.

## Correlation analysis of $\alpha$ 1-antitrypsin, CXCL12, IL-15R $\alpha$ and prognosis of patients with HIV infection

Liu Ling<sup>1</sup>, Xu Hong Shuai<sup>2</sup>, Zhao Junling<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratory Teaching Center of Basic Medicine, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000;

<sup>2</sup>Dept of Infectious Disease, Jinzhou Infectious Disease Hospital, Jinzhou 121017; <sup>3</sup>Dept of E. N. T., The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000)

**Abstract Objective** To explore the correlation between  $\alpha$ 1-antitrypsin, CXCL12, IL-15R $\alpha$  and the prognosis of HIV-infected patients. **Methods** A total of 154 HIV-infected patients were selected, and 154 healthy volunteers were randomly selected from our hospital for physical examination and divided into control group. According to the stage of the disease, the patients were divided into stage I, stage II, stage III and stage IV. Western blot was used to detect the expression of  $\alpha$ 1-antitrypsin and CXCL12, PC-PCR was used to detect the expression of IL-15R $\alpha$ , and indirect method was used to detect the levels of CD3 and CD4. **Results** Compared with the control group, the levels of CD4 and CD8 in AIDS group decreased abnormally, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); compared with the control group, the expression of  $\alpha$ 1-antitrypsin, CXCL12, IL-15R $\alpha$  in AIDS group increased ( $P < 0.05$ ); compared with stage I patients, the expression of  $\alpha$ 1-antitrypsin, CXCL12, IL-15R $\alpha$  in patients with stage II increased ( $P < 0.05$ ); compared with stage II patients, the expression of  $\alpha$ 1-antitrypsin, CXCL12, IL-15R $\alpha$  increased ( $P < 0.05$ ); compared with patients in stage III, the expression of  $\alpha$ 1-antitrypsin, CXCL12 and IL-15R $\alpha$  in patients with stage III was higher ( $P < 0.05$ ); compared with patients in stage III, the expressions of  $\alpha$ 1-antitrypsin, CXCL12 and IL-15R $\alpha$  in patients with stage IV increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**  $\alpha$ 1-antitrypsin, CXCL12 and IL-15R $\alpha$  are closely related to HIV infection and prognosis of HIV infected patients. **Key words** AIDS; viral infection;  $\alpha$ 1-antitrypsin; chemokines