DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.02.016

基于基因及蛋白组学技术探讨HIV/AIDS湿热证的作用机制

王娟[1],张淼[1],刘飒[1],马素娜[1],张海燕[1],许前磊[2]
(1.河南中医药大学,河南 郑州 450046;2.河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000)

摘要:目的 探索艾滋病湿热证分子机制。方法 通过Agilent基因表达谱芯片及iTRAQ-MS技术对艾滋病湿热证患者进行基因组学及蛋白组学检测,以比值改变≥1.15或≤0.87,$P<0.05$为标准共鉴定出人类免疫缺陷病毒(HIV)/艾滋病(AIDS)湿热证差异表达基因20个,差异表达蛋白22个。结果 HIV/AIDS湿热证与健康对照组比较,趋化因子受体4(CXCR4)、核转录因子-κB抑制因子(NFκBIA)、Tribbles同源蛋白1(TRIB1)等基因表达增加,趋化因子受体1(CX3CR1)表达降低;血清中载脂蛋白A-Ⅱ(APOA-Ⅱ)、C反应蛋白(CPR)、血小板因子4(PF4)、AAT蛋白表达增多,补体因子B(CFB)、Gelsolin表达降低。结论 HIV/AIDS湿热证与炎症反应密切相关,HIV/AIDS湿热证有其特定的分子生物学基础,为中医药客观化和标准化研究提供了方法和依据。

关键词:艾滋病;湿热证;免疫基因
中图分类号:R259.129.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)02-0072-05

Mechanism of Damp-Heat Syndrome of HIV/AIDS Based on Gene and Proteomics Techniques

WANG Juan[1],ZHANG Miao[1],LIU Sa[1],MA Suna[1],ZHANG Haiyan[1],XU Qianlei[1,2]
(1. Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450000,Henan,China)

Abstract:*Objective* To explore the molecular mechanism of damp-heat syndrome in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Method* Agilent gene expression profile chip and iTRAQ-MS technology were used to perform genomic and proteomic tests on human immunodeficiency virus(HIV)/AIDS patients with damp-heat syndrome. A total of 20 differentially expressed genes of HIV/AIDS damp-heat syndrome were identified with ratio change ≥1.15 or ≤0.87 and $P<0.05$ as the criteria. There were 22 differentially expressed proteins. *Results* Compared with those of the healthy control group,the expressions of CXCR4,NF-κBIA,TRIB1 and other genes increased,while the expression of CX3CR1 decreased. The expressions of APOA-Ⅱ, CRP,PF4 and AAT were increased,while the expressions of CFB and Gelsolin were decreased. *Conclusion* HIV/AIDS damp-heat syndrome is closely related to inflammation. HIV/AIDS damp-heat syndrome has its specific molecular biological basis, which provides methods and basis for the objectization and standardization of traditional Chinese medicine.

Keywords:HIV/AIDS;damp-heat syndrome;immunity gene

艾滋病(AIDS)是由机体感染人类免疫缺陷病毒(HIV)而引起,抗逆转录病毒疗法(ART)能够降低患者病毒载量,延长生存期[1],但随着抗病毒药物应用,耐药性、免疫重建不良、依从性差等不良反应逐渐凸显[2-4],而中医药在治疗艾滋病方面有着独特优势,在增强患者免疫力、提高生存质量、延缓发病等方面取得了显著效果[5]。课题组前期通过流行病学调查发现湿热证为艾滋病临床常见基本实证之一,三仁汤能有效改善患者症状体征,但其作用机制不明。本研究通过基因组学结合蛋白组学研究方法,以期通过差异基因和蛋白表达变化阐释三仁汤治疗艾滋病湿热证作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选择就诊于河南省驻马店市某地区HIV/AIDS湿热证患者24例,同地区健康对照者16例为对照组。HIV/AIDS湿热证患者应用三仁汤颗粒剂(河南宛西制药有限公司)进行干预治疗,1剂/d,早晚分服,疗程3个月。本研究通过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(2021HL-137-01)。

1.2 纳入标准

1.2.1 HIV/AIDS湿热证纳入标准 采用国家卫生部2018版《艾滋病诊疗指南》和课题组前期成果《HIV/AIDS常见证候诊断量表-湿热证诊断量表》中各症状积分总和≥20分可诊断为HIV/AIDS湿热证(见表1);年龄18~60岁;研究对象签署知情同意书。

排除标准:严重机会性感染者、患有原发性免疫缺陷、继发性免疫缺陷及患者不愿受试者。

1.2.2 健康对照者纳入标准 实验室检查HIV抗体阴性;无严重疾病或慢性疾病急性发作;年龄18~60岁;研究对象签署知情同意书。

1.3 研究方法

1.3.1 PCR检测 采集受试者清晨空腹外周血并提取样本总RNA,应用Agilent基因表达谱芯片对mRNA表达进行检测。

基金项目:国家自然科学基金项目(82004344);中原青年拔尖人才项目(ZYYCYU202012153)
作者简介:王娟(1985-),女,河南商丘人,实验师,博士,研究方向:中医药防治艾滋病。
通讯作者:许前磊(1983-),男,河南许昌人,教授,博士研究生导师,博士后,研究方向:中医药防治艾滋病。E-mail:xuqianlei666@126.com。

表 1 HIV/AIDS 湿热证中医诊断量表

症状体征	症状分级				权重系数	症状积分
	0 无	1 轻	2 中	3 重		
痞满					3	
小便短赤					2	
便溏不爽					3	
口苦而黏					2	
身热不扬					2	
口干不欲饮					2	
头晕昏沉					1	
肢体困重					1	
舌质红	□是		□否		2	
黄苔腻苔	□是		□否		5	
厚苔	□是		□否		4	
黄白相间苔	□是		□否		3	
脉濡数或滑数	□是		□否		1	
总积分						

符合湿热证辨证标准：积分≥20 分即可成立

1.3.2 iTRAQ 标记及质谱分析 采集受试者清晨空腹血 5 mL，3000 r/min 离心 5 min 取血清。采用安捷伦多重离心亲和去除小柱 Human－14 去除样本中的高丰度蛋白以降低其对低丰度蛋白的遮蔽作用；对低丰度蛋白进行蛋白酶解定量，定量后的肽段进行标记、分离及质谱分析，采用 Proteome Discoverer1.4（Thermo）软件对肽段报告离子峰强度值定量分析，合并结果在 Peptide FDR≤0.01 参数下过滤，利用 Mascot 2.2 软件对 uniprot 蛋白查库鉴定。

1.4 数据分析

采用 SPSS 21.0 统计分析软件进行数据分析。运用 BRB－Array Tools（Version 4.1）软件分析基因芯片数据，按照 $P<0.05$，倍数差异 FC>2 或 FC<0.5 标准筛选差异基因及蛋白，并将筛选出的差异基因及蛋白输入 KEGG 数据库、DAVID Tools、STRING 进行在线分析，对特异性表达的差异基因和蛋白所涉及的信号通路进行分析。

2 结果

2.1 一般资料分析

对 HIV/AIDS 湿热证组及健康对照组的性别、年龄进行统计，结果显示差异无统计学意义，两组具有可比性（表 2）。

表 2 组间基线资料情况

人群特征	例数	男/[例(%)]	女/[例(%)]	年龄/(岁，$\bar{x}\pm s$)
湿热证组	24	9(37.5)	15(62.5)	51.38±5.79
健康对照组	16	7(43.8)	9(56.2)	47.56±6.90
统计量		1.000	3.574	
P 值		0.576	0.066	

2.2 免疫学指标分析

对 HIV/AIDS 湿热证及健康对照组免疫指标进行统计分析，结果显示：与健康对照组比较，$CD4^+$、$CD4^+$ $CD45RA^+$、$CD4^+CD45RO^+$ 差异有统计学意义（$P<0.05$）；$CD8^+$ 两组间差异无统计学意义（$P>0.05$）（表 3）。

表 3 入组病例免疫学指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+CD45RA^+$	$CD4^+CD45RO^+$
湿热证组	24	508.25±205.99	868.54±449.75	18.53±8.17	79.46±7.60
健康对照组	16	690.31±209.11	613.06±231.61	9.60±10.85	29.28±13.56
t 值		4.126	1.942	16.64	91.048
P 值		0.021	0.152	0.005	0.000

2.3 差异基因分析

应用单变量配对 T 检验结合基因倍数值筛选差异基因，通过分析发现 HIV/AIDS 湿热证与健康对照对比差异 mRNA 有 177 个，结合基因的本体功能，筛选出与免疫及炎症反应过程相关的差异基因 20 条（见表 4）。其中表达下调的有 19 个：CXCL1、FOS、NFκBIZ、CEBPB、IL8、IL1β、Dectin－1、FTH1、SOCS3、JMJD6、SOD2、PLAUR、EGR1、TRIB1、TREM1、PTGS2、CXCR4、NFκBIA；表达上调的 1 个：CX3CR1。

表 4 HIV/AIDS 湿热证组与健康对照组差异基因

基因名称	湿热证组/健康对照组	上调/下调	P 值
CXC 型趋化因子配体 1（CXCL1）	0.23	下调	<0.01
趋化因子受体 4（CXCR4）	0.55	下调	0.00
枢纽蛋白（FOS）	0.43	下调	0.00
核因子－κBIZ（NFκBIZ）	0.18	下调	<0.01
CCAAT 增强子结合蛋白 β（CEBPB）	0.41	下调	0.00
白细胞介素－8（IL8）	0.04	下调	<0.01
白细胞介素－1β（IL1β）	0.39	下调	0.00
树突状细胞相关 C 型凝集素－1（Dectin－1）	0.29	下调	<0.01
巨噬细胞炎性蛋白－1β（CCL4）	0.49	下调	0.00
铁蛋白重链 1（FTH1）	0.33	下调	<0.01
细胞因子信号传导抑制因子 3（SOCS3）	0.33	下调	<0.01
JMJC 结构域蛋白 6（JMJD6）	0.31	下调	<0.01
超氧化物歧化酶 2（SOD2）	0.49	下调	0.00
纤溶酶原激活受体表面蛋白（PLAUR）	0.45	下调	0.00
早期生长反应蛋白 1（EGR1）	0.21	下调	<0.01
Tribbles 同源蛋白 1（TRIB1）	0.24	下调	<0.01
髓系细胞表达触发受体 1（TREM1）	0.39	下调	0.00
核转录因子－κB 抑制因子（NFκBIA）	0.16	下调	<0.01
前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2）	0.14	下调	<0.01
趋化因子受体 1（CX3CR1）	2.14	上调	<0.01

2.4 HIV/AIDS 湿热证组与健康对照组差异蛋白结果

差异蛋白的筛选以比值改变≥1.2 或≤0.83 及 t－test 分析的 P <0.05 为标准进行筛选，共鉴定出 HIV/AIDS 湿热证与健康对照相比差异表达蛋白 22 个，其中 8 个表达上调，14 个表达下调（见表 5）。

2.5 差异基因蛋白互作分析

将与免疫及炎症相关的差异基因输入 STRING 在线分析构建艾滋病湿热证相互作用（PPI）网络（见插页 XXⅧ图 1）。将差异基因输入 KEGG 在线分析差异基因参与的信号通路，涉及通路包括肿瘤坏死因子（TNF）信号通路、白细胞介素（IL）－17 信号通路、核因子－κB（NF－κB）信号通路等。

3 讨论

HIV 相关的异常免疫激活及炎症反应贯穿艾滋病整个感染及治疗过程中。HIV 免疫激活与病毒储存库的持续存在、肠道菌群移位、调节性 T 细胞（Treg）减少等相关因素有关[6]。经 ART 治疗后仍不能消除储存库中少量的 HIV，这些 HIV 的表达产物直接激活淋巴细胞和巨噬细胞引起免疫激活[7]。HIV 感染后，肠道黏膜屏障被破坏导致肠道微生物及代谢产物进入血液循环，诱导机体免疫激活及高炎症反应[6]。Treg 易受 HIV 感染，感染后 Treg 功能较未感染细胞明显减低[8]。

多种疾病的湿热证与炎症反应相关。有研究者通过检测幽门螺杆菌（HP）相关性胃病脾胃湿热证胃黏膜菌群及炎症因子，脾胃湿热证 NLRP3 和 IL－1β 蛋白表达较对照组升高，提示其升高可能是“湿热”重要的致病机制之一[9]，清热利湿剂

表 5 HIV/AIDS 湿热证组与健康对照组差异蛋白

序列号	蛋白名称	湿热证组/健康对照组	*P* 值
P01023	α-2 巨球蛋白(A2M)	2.02	0.01
P02652	载脂蛋白 A-Ⅱ(APOA-Ⅱ)	1.67	0.01
Q13747	α-1 抗胰蛋白酶(α-1-AT)	1.54	0.02
Q5VVP7	C 反应蛋白(CPR)	1.27	0.00
P02776	血小板因子 4(PF4)	1.25	0.01
E7EQ48	蛋白聚糖 4(PRG4)	1.22	0.00
O00187	甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶 2(MASP2)	1.21	0.00
Q15849	尿素转运蛋白 2(UT2)	0.65	0.01
Q96L50	富亮氨酸重复蛋白 1(LRR1)	0.68	0.02
Q68BL8	嗅素样蛋白 2B(OLFML2B)	0.76	0.03
C9J9F8	线圈结构域蛋白 173(CCDC173)	0.77	0.02
P0C7M7	酰基辅酶 A 合成酶 ACSM4(ACSM4)	0.79	0.02
Q9NZP8	补体 C1r 子成分样蛋白(C1RL)	0.80	0.00
F5H1A8	凝溶胶蛋白(GSN)	0.82	0.01
Q8WY91	THAP 结构域蛋白 4(THAP4)	0.82	0.01
B4E1Z4	补体因子 B(CFB)	0.82	0.00
P36980	补体因子 h 相关蛋白 2(FHR2)	0.83	0.02
P51884	Lumican(LUM)	0.83	0.01
P05452	四连接素(CLEC3B)	0.83	0.01
P02743	血清淀粉样蛋白 P 组分(APCS)	0.86	0.04
P07357	补体成分 C8 α 链(C8A)	0.87	0.00
Q9UGM5	胎球蛋白-B(Fetuin-B)	1.19	0.00

三仁汤加减治疗溃疡性结肠炎证属湿热证者,可明显减轻患者腹痛、腹泻、里急后重等症状,降低炎症因子 IL-6、TNF-α、IL-8 的水平,减轻肠道炎症反应[10]。田琳等[11]从湿热理论辨析炎-癌转化机制,认为湿热作为始动因子参与了炎-癌转化的全过程。湿热证本质是机体处于慢性炎症状态和持续的炎症-免疫-水液代谢紊乱状态[12],湿热胶着难解的特性,提示湿热可能是炎症微环境持续存在,难以治愈的重要因素。

艾滋病当归属中医"疫毒"范畴,病机为疫毒侵袭,正气虚损。正气与现代医学免疫的内涵具有高度一致性。免疫具有防御、自稳、监视功能,而正气的盛衰是决定疾病发生发展重要的内在因素[13],正气具有抵御各种病邪的功能。艾滋病毒进入人体后特异性攻击 $CD4^+$ T 淋巴细胞,造成 $CD4^+$ T 淋巴细胞减少,免疫功能受损。张淼等[14]研究表明,HIV/AIDS 湿热内蕴证 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数降低,$CD8^+$ T 淋巴细胞计数增加,表明此时处于邪正交争阶段,邪气虽盛正气未衰,机体免疫损伤较轻,处于疾病早期,尚未进入艾滋期。课题组前期对 HIV/AIDS 不同证候进行了系统生物学分析,转录组学分析发现 HIV/AIDS 不同证型之间存在 mRNA 差异表达,提示不同证候具有特定的分子生物学基础[15]。本研究在此基础上对差异基因和蛋白进行了本体功能和通路分析,发现 HIV/AIDS 湿热证一些特异性表达基因涉及免疫反应、防御反应、炎症反应等过程,这与临床中观察到 HIV/AIDS 湿热证患者存在炎症反应及免疫异常的状态相符。

基因结果显示:HIV/AIDS 湿热证与健康对照组比较,CXCR4、NF-κBIA、TRIB1 等表达增加,CX3CR1 表达降低。趋化因子受体 4(CXCR4)在 HIV/AIDS 发展进程中发挥重要作用,HIV 病毒通过与 CXCR4、CCR5 结合诱导 $CD4^+$ T 淋巴细胞上的 Panx1 通道的双向开放,是 HIV 病毒进入 $CD4^+$ T 淋巴细胞的重要受体[16]。趋化因子能通过炎症和免疫反应对白细胞募集产生影响[17]。CXCL12/CXCR4 通路的中断,能够增加干扰素-γ(IFN-γ)和 TNF-α 的表达,对 TLR4 信号通路产生负面影响,从而减少炎症反应[18]。研究发现 HIV 感染者 $CD8^+$ T 细胞表面辅助受体 CXCR4 表达明显低于健康对照,且 CXCR4 表达与细胞活化水平呈负相关[19]。本研究中 HIV/AIDS 湿热证组 CXCR4 表达量相较于健康对照组降低,提示感染 HIV 后机体存在异常免疫反应。NF-κB 属转录因子家族,在炎症反应和细胞损伤调节中发挥重要作用。当细胞受到感染等外界因素刺激时,抑制因子 IκB 发生磷酸化而降解,NF-κB 被活化,启动基因的转录和蛋白合成[20],进一步调控细胞增殖、细胞凋亡、免疫及炎症反应等不同的生物进程。NFκBIA 编码的 IkBa 是 NF-κB 重要的抑制蛋白,能抑制 NF-κB 的激活[21]。徐祉君[22]研究发现 HIV/AIDS 肺脾气虚证组与健康对照组相比 NFκBIA 基因表达量升高,表明 HIV/AIDS 肺脾气虚证组 NF-κB 活性降低,而在本研究中 HIV/AIDS 湿热证相较于健康对照组表达量降低,差异有统计学意义,提示 HIV/AIDS 不同证型间 NFκBIA 表达不同,可作为不同证型诊断分型的潜在生物学指标。TRIB1 基因位于人类第 8 号染色体 24 位,是近年来新发现的一个基因,TRBI1 多态性与血脂水平相关[23],近年来脂代谢异常在艾滋病发生发展的进程中出现的比例增高,HIV 感染可致患者出现高 TG、低 HDL 血症,抗逆转录病毒治疗(ART)促使患者血脂异常加重且与氧化应激相关并互为因果[24],含洛匹那韦/利托那韦的方案主要引起 HIV/AIDS 血脂代谢异常,含替诺福韦的方案主要引起 HIV/AIDS 骨代谢异常及肾小管损伤[25]。张淼等[26]通过系统生物学技术对 HIV/AIDS 肺脾气虚证进行检测分析,发现差异表达的基因、蛋白和代谢产物主要涉及 PPAR 信号通路,与脂质代谢密切相关。本研究中 TRIB1 表达量降低,提示 HIV/AIDS 湿热证可能存在脂代谢异常。

蛋白研究结果显示:HIV/AIDS 湿热证患者与健康对照组比较,血清中 APOA-Ⅱ、CRP、α-1-AT、PF4 表达增多,CFB、Gelsolin 表达降低。C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白,该指标在正常情况下表达水平较低,当炎症消失后,CRP 会恢复至正常。范冉等[27]通过检测 CRP、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、SAA/CRP 比值,发现 HIV/AIDS 相关机会性感染上述指标均高于无机会性感染组,可作为 AIDS 机会性感染的诊断指标。亦有学者发现 Hs-CRP、PCT 及 SAA 能反映 HIV/AIDS 合并感染患者疾病的严重程度[28]。α-1 抗胰蛋白酶(α-1-AT)是一种由肝细胞分泌的糖蛋白,当机体出现炎性反应时,α-1-AT 可通过毛细血管进入组织液中参与免疫反应,α-1-AT 作为急性时相反应蛋白,机体受到感染时其表达显著升高[29-30],α-1-AT、miR-155 在 HIV-1 感染患者外周血较健康者表达增高,且与 Th1/Th2 细胞因子呈线性相关[31],本研究中 HIV/AIDS 湿热证患者相对于健康对照组,α-1-AT、CRP 表达增加,其上调促使炎症反应的过度活化,表明 HIV/AIDS 湿热证患者存在炎症反应。血小板因子 4(Platelet factor 4,PF4)是病理状态下从活化的血小板中释放出的一种重要的凝血物质,亦能通过与病原体相互作用发挥免疫调节作用,血小板是炎症中的关键效应细胞,其活化是 HIV、HCV、H1N1 等许多病毒感染的标志,PF4 敲除小鼠在感染 H1N1 后肺部炎症损伤与野生小鼠相比更严重,且存活率显著降低[32]。炎症反应在艾滋病患者中广泛发生,在艾滋病机体免疫功能紊乱过程中扮演重要角色[33]。补体 B 因子(Comple-

ment factor B,CFB)是补体旁路途径中的一个重要因子,参与机体防御,在细胞损伤及炎症过程中起重要作用。有学者研究发现[34],与健康者相比,HIV/AIDS 湿热证 CFB 表达下调,差异蛋白涉及凝血与补体级联反应信号通路。

综上所述,运用基因组学结合蛋白组学技术分析 HIV/AIDS 湿热证差异基因和蛋白,发现 HIV/AIDS 湿热证与炎症反应密切相关,炎症微环境的存在使 HIV/AIDS 处于免疫异常激活状态,阐述了 HIV/AIDS 湿热证部分生物学机制,为艾滋病新药研发提供新靶点,为证候物质基础的研究奠定理论基础。

参考文献

[1] 冯婷婷, 甘建和, 吴南屏, 等. AIDS 患者 HAART 治疗免疫重建过程中检测 CD4 +CD45RO + /CD45RA +CD127 +T 细胞的意义及其相关免疫调节分析[J]. 江苏医药, 2016, 42(1): 12 - 16.

[2] 许前磊, 许向前, 谢世平, 等. 中医药干预 HIV 耐药的研究思路[J]. 中医杂志, 2016, 57(6): 473 - 475, 479.

[3] 王健, 邹雯, 刘颖. 中西药治疗艾滋病疗效作用点比较分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(15): 2504 - 2506.

[4] 陈洋, 申莉梅, 李豫, 等. 贵州省艾滋病病人退出抗病毒治疗的情况及其影响因素分析[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(5): 397 - 401.

[5] LIU Z B, WANG X, LIU H J, et al. Treatment of acquired immunodeficiency syndrome with Chinese medicine in China: opportunity, advancement and challenges[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(8): 563 - 567.

[6] 吕婷霞, 李太生. HIV 相关免疫激活及炎症发生机制研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(6): 643 - 647.

[7] 李太生, 邱志峰, 王爱霞, 等. T 淋巴细胞激活亚群在 HIV 感染中的变化及其临床意义[J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(4): 199 - 202.

[8] BOPP T, BECKER C, KLEIN M, et al. Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell - mediated suppression[J]. J Exp Med, 2007, 204(6): 1303 - 1310.

[9] 廖桂彬, 唐舒婷, 廖晓意, 等. Hp 相关性胃病脾胃湿热证、脾气虚证的胃黏膜菌群特征及炎症水平分析[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(7): 576 - 583, 650.

[10] 柴小琴, 冯文哲, 雷彪, 等. 三仁汤加减治疗急性期溃疡性结肠炎(湿热证)患者的临床研究[J]. 中国中医急症, 2022, 31(3): 381 - 383, 398.

[11] 田琳, 林翠丽, 孙月明, 等. 从湿热理论辨析炎 - 癌转化机制[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(3): 215 - 220.

[12] 孔海霞, 杜宏波, 张燕洁, 等. 中医湿热证病因病机内涵与治疗策略探讨[J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1731 - 1735.

[13] 徐晓楠, 方钰发, 王妍. 中医阴阳与免疫的关系初探[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 25 - 27.

[14] 张淼, 于桢钰, 许前磊, 等. HIV/AIDS 湿热内蕴证 T 淋巴细胞亚群分析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 8(1): 430 - 434.

[15] LIU S, CHEN Y L, XIE S P, et al. Gene expression profiles of HIV/AIDS patients with qi - Yin deficiency and dampness - heat retention[J]. J Altern Complement Med, 2016, 22(11): 865 - 879.

[16] VELASQUEZ S, MALIK S, LUTZ S E, et al. Pannexin1 channels are required for chemokine - mediated migration of CD4$^+$ T lymphocytes: role in inflammation and experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Immunol, 2016, 196(10): 4338 - 4347.

[17] BROXMEYER H E, ORSCHELL C M, CLAPP D W, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist[J]. J Exp Med, 2005, 201(8): 1307 - 1318.

[18] SEEMANN S, LUPP A. Administration of AMD3100 in endotoxemia is associated with pro - inflammatory, pro - oxidative, and pro - apoptotic effects *in vivo*[J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 68.

[19] 刘真, 李强, 邓博文, 等. 益艾康治疗对 HIV - 1 感染者 CCR5、CXCR4 表达及 T 细胞活化水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(10): 1424 - 1427, 1457.

[20] 黄宇戈, 谭建新, 杨作成, 等. 金葡菌肺炎大鼠心肌核因子 - kB 的表达及腺苷治疗的作用机制[J]. 广东医学院学报, 2002, 20(4): 253 - 254.

[21] XU D F, LIAN D, ZHANG Z J, et al. Brain - derived neurotrophic factor is regulated via MyD88/NF - κB signaling in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3545.

[22] 徐祉君. 益艾康胶囊治疗 HIV/AIDS 肺脾气虚证的临床疗效及对 NF - κB 信号通路的观察[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.

[23] VARBO A, BENN M, TYBJRG - HANSEN A, et al. TRIB1 and GCKR polymorphisms, lipid levels, and risk of ischemic heart disease in the general population[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(2): 451 - 457.

[24] 李俊敏. HIV 感染与 HAART 治疗相关性脂代谢异常的临床特点及其机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2012.

[25] 王炬峰. 长期高效抗逆转录病毒治疗对人类免疫缺陷病毒感染者代谢的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.

[26] 张淼, 潘万旗, 许前磊, 等. 基于 PPAR 信号通路的 HIV/AIDS 肺脾气虚证脂代谢的调节机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 52 - 54.

[27] 范冉, 赵丹彤, 李宇, 等. CRP、SAA、NLR 联合检测在 HIV/AIDS 相关机会性感染中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(11): 1821 - 1826.

[28] 陈华, 黄婵娟, 李剑军, 等. hs - CRP、PCT 联合血清淀粉样蛋白 A 在 HIV/AIDS 合并感染中的表达及指导价值研究[J]. 河北医药, 2021, 43(23): 3628 - 3630.

[29] ZHENG Y H, XIAO S L, HE B, et al. The role of IL - 27 and its receptor in the pathogenesis of HIV/AIDS and anti - viral immune response[J]. Curr HIV Res, 2017, 15(4): 279 - 284.

[30] 朱振君, 宋桂玲, 江铁成, 等. 新生儿细菌感染性肺炎 s - TREM - 1、血清 α - 1 - AT 和 WBC 的相关性研究[J]. 河北医药, 2019, 41(7): 1036 - 1038, 1042.

[31] 孙文, 甘丽娟, 王幂. α1 - 抗胰蛋白酶、微小 RNA - 155 与人类免疫缺陷病毒 - 1 感染患者Ⅰ型辅助性 T 细胞/Ⅱ型辅助性 T 细胞细胞因子的相关性[J]. 中国性科学, 2021, 30(9): 134 - 138.

[32] GUO L, FENG K, WANG Y C, et al. Critical role of CXCL4 in the lung pathogenesis of influenza (H1N1) respiratory infection[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(6): 1529 - 1541.

[33] LIOVAT A S, REY - CUILLÉ M A, LÉCUROUX C, et al. Acute plasma biomarkers of T cell activation set - point levels and of disease progression in HIV - 1 infection[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46143.

[34] 张海燕, 张淼, 吕顺武, 等. 凝血与补体级联反应信号通路对艾滋病湿热内蕴证发病的影响[J]. 中国全科医学, 2017, 20(6): 694 - 698.

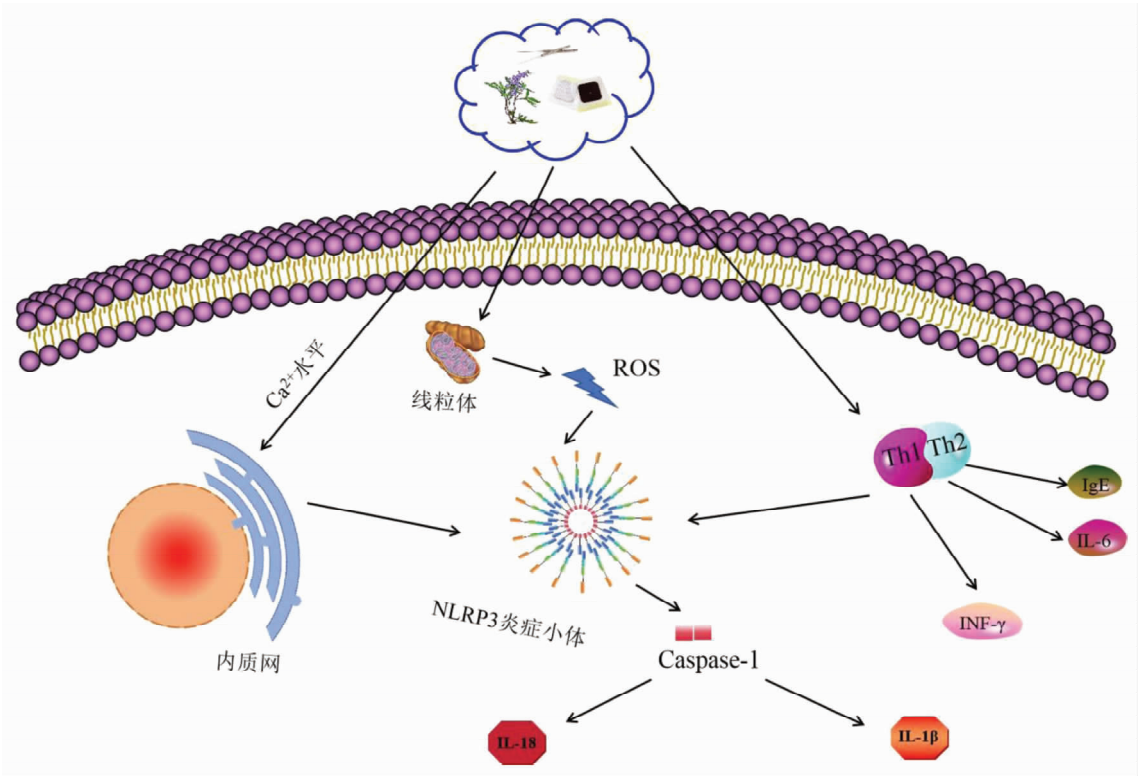


图 3　中医药调控 NLRP3 炎症小体及相关细胞炎症因子治疗哮喘的机制

基于基因及蛋白组学技术探讨 HIV/AIDS 湿热证的作用机制

（正文见 72－75 页）

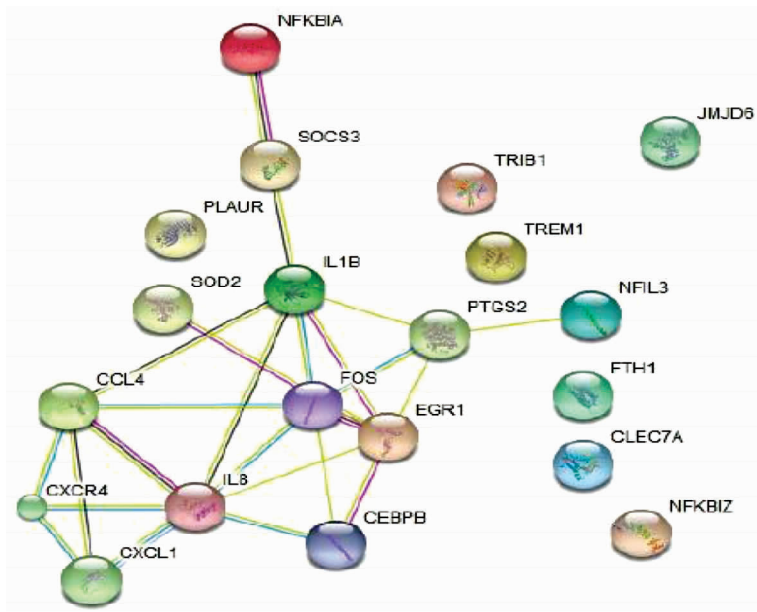


图 1　HIV/AIDS 湿热证组与健康对照组差异 mRNA 关系