

IP-10与PWH的相关性研究进展

吕春林¹, 赵 川^{2*}

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²遂宁市中心医院感染科, 四川 遂宁

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月11日

摘 要

虽然目前公认抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)可以延长HIV感染者(People with HIV, PWH)生存时间及改善生活质量, 但持续存在的免疫激活将导致HIV相关非AIDS并发症的进一步发生。 γ -干扰素诱导蛋白10 (interferon gamma-induced protein 10, IP-10)是一种或在免疫系统中发挥着关键作用的炎症趋化因子, 目前在国内外的PWH研究中得到广泛关注。

关键词

IP-10, HIV, AIDS

Research Progress in the Correlation between IP-10 and PWH

Chunlin Lyu¹, Chuan Zhao^{2*}

¹School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Infectious Diseases, Suining Central Hospital, Suining Sichuan

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 11th, 2025

Abstract

It is now well established that antiretroviral therapy (ART) can prolong the survival time and improve the quality of life of people with HIV (PWH), but persistent immune activation remains a significant concern, leading to the further development of HIV-related non-AIDS complications. Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), an inflammatory chemokine that plays a crucial role in the immune system, has garnered considerable attention in both domestic and international research on PWH.

*通讯作者。

文章引用: 吕春林, 赵川. IP-10 与 PWH 的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 691-695.
DOI: 10.12677/acm.2025.153666

Keywords

IP-10, HIV, AIDS

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起艾滋病, 即获得性免疫缺陷综合症(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)。自从 1981 年发现 AIDS 至今, 它仍威胁着人类健康, 是全球最重要的公共卫生问题之一。HIV 主要侵犯人体的免疫系统, 包括 CD4⁺T 淋巴细胞、单核巨噬细胞和树突状细胞等, 主要表现为 CD4⁺T 淋巴细胞数量不断减少, 最终导致人体细胞免疫功能缺陷, 引起各种机会性感染和肿瘤的发生。此外, HIV 感染也会导致心血管疾病、骨病、肾病和肝功能不全等疾病的发病风险增加。

目前 ART 是全球公认治疗 AIDS 最有效的方法, 很大程度上延缓了 PWH 的疾病进展。绝大多数的 PWH 在经过 ART 后, HIV 所引发的免疫异常改变能恢复至正常或接近正常水平, 即达到免疫重建(immunological responder, IR), 但仍有部分患者即使达到病毒学抑制, CD4⁺T 淋巴细胞计数仍恢复不佳, 这些患者被称为免疫无应答者(immunological non responder, INR)。CD4⁺T 淋巴细胞数量与 HIV 病毒载量是病程进展的重要预测指标。

IP-10 也称 CXCL10, 是由多种细胞产生的炎症趋化因子, 在免疫系统中发挥着关键作用, 可趋化和激活包括中性粒细胞、T 淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突细胞等多种的免疫细胞, 从而促进炎症反应和免疫反应。有越来越多的研究表明了 IP-10 对 PWH 的重要性, 它动态表达于 PWH 病程中, 在不同疾病状态有不同的表现。通过研究 IP-10 在 PWH 不同疾病状态及不同人群的表达特征与作用机制, 可能为 HIV 感染的进一步诊治提供突破性的价值。

2. IP-10 在 PWH 病程中的表达变化

感染早期: 不仅在与未感染 HIV 的健康人相比, HIV 感染患者早期阶段, IP-10 的表达有显著升高[1]-[3], 且在 HIV 感染的第一个月有显著的过表达, 虽在接下来的四个月有下降趋势, 但也仍保持过表达状态[3]。一项纵向研究也表明相比于之前的未感染状态, 在感染 HIV 后的患者初期 IP-10 也有显著升高[4]。也有研究表明在感染早期开始 ART 比较晚起始的患者 IP-10 增加的趋势显著, 与未感染 HIV 的参与者相比 IP-10 也有升高的趋势, 但不显著[5]。这些研究都表明 IP-10 在 HIV 感染早期水平明显上升。

感染慢性期: 慢性 HIV 感染者血浆中的 IP-10 水平与疾病进展指标如 CD4⁺T 细胞计数、病毒载量等密切相关。有研究表明未行 ART 治疗的患者比起未感染 HIV 的人, IP-10 有显著的升高, 且与 CD4 细胞计数呈正相关, 与病毒载量呈负相关[6]。进一步根据 CD4⁺T 细胞数量是否 <350 cells/ μ L 和病毒载量 LogVL 是否 >4 将患者分为两组, 发现 CD4⁺T 细胞少和病毒载量高的患者 IP-10 浓度显著升高[7]。一项对撒哈拉沙漠以南的非洲地区的研究表明艾滋病晚期, 即 CD4⁺T 细胞计数 <200 cell/mm³ 的患者有更高的死亡率, 而 IP-10 能独立增加死亡率[8]。

上述现象表明 IP-10 水平在不同的疾病状态下有着不同的表现, 且与预后相关, 而这些表现可能与患者不同疾病状态下的炎症反应水平相关。相比于 CD4⁺T 细胞计数、病毒载量这些 HIV 感染监测指标, IP-

IP-10 的检测更为方便, 我们或许可以通过对 IP-10 的监控更好地把控病程。但目前的研究对象分类标准比较杂乱, 尚缺乏更多的数据支持, 具体的变化规律仍需要更多的研究进一步探索。

3. IP-10 作为疾病标志物的价值

生物标志物被广泛应用于各种疾病中, 用于疾病的诊断、治疗与预后中。如果找到一种生物标志物能替代现有 PLWH 的诊治过程乃至预后的监测指标, 那将实现更有效的医疗资源分配。

有研究表明 IP-10 水平可以作为急性 HIV 感染的筛查工具, 可以将急性 PWH 与其他发热患者区分开来[9]。虽然 IP-10 不能作为单独的诊断测试, 但它是一种排除 HIV 感染的强大筛查工具。且早期 HIV 患者的 IP-10 水平被证明与 CD4⁺T 细胞水平和病毒复制密切相关, 与更昂贵的病毒载量测试相比, 在监测病毒血症变化和对逆转录病毒治疗的反应方面, IP-10 水平可能是一种替代或支持标记[1]。

IP-10 也被认为是可作为疾病进展的标志物[7]。在未行 ART 治疗的患者中, 基线 IP-10 水平与未来一年的 CD4⁺T 细胞占比呈负相关, 与基线 VL 直接相关[2], 且 ART 期间的患者高 IP-10 浓度和低病毒载量水平也有显著的相关性[10]。CD4⁺T 细胞计数和血浆病毒载量水平仍然是病程进展的最强相关性因素。IP-10 是毒载量监测的潜在标志。

有效的 ART 治疗是要保证病毒学抑制, 而 HIV-RNA 检验是评估是否达到病毒学抑制的金标准。有研究表明不论是在开始 ART 治疗后的一年中抑或是一年后的时间中, IP-10 可以作为病毒载量的替代标记物[11][12]。在资源有限的情况下用 IP-10 筛选需要进行病毒载量检测的患者, 这将更便携且节约更多的医疗成本。

上述研究探讨了 IP-10 在 PWH 病程中作为疾病标志物的情况, 它在诊断、病情检测中都有一定的价值。但 IP-10 的作用机制较为复杂, 影响因素较多, 作为生物标志物缺乏一定的准确性, 目前的研究结果表明更多的是作为筛查及潜在标记。在成为一个成熟的疾病标志物方面仍需要更多的探讨。

4. PWH 中 IP-10 的作用机制

IP-10 通过多种途径作用于 PWH。进一步研究 IP-10 的作用机制或许在 PWH 诊断及治疗中能提供新思路, 实现新的突破。

有研究表明在未行 ART 治疗的患者中, miR-21 能降低单核细胞 IP-10 的表达, 而 IFN 刺激基因-15 (ISG15)能提高巨噬细胞 IP-10 的表达, 削弱 miR-21 在巨噬细胞中对 IP-10 的调节[7]。来自乌干达的一个对不同表型的 CD4⁺T 细胞群体的研究表明活化的 PD-1⁺ CD4⁺T 细胞是抗逆转录病毒治疗后免疫恢复不良的预测因子, 可能代表 HIV 储存库的一个短期组成部分。而血浆中 IP-10 与这类细胞的水平直接相关[13]。自然杀伤细胞(NK 细胞)在 HIV 感染过程中也发挥了一定的作用, 有研究发现在 HIV 感染期间, IP-10 抑制 NK 细胞的功能, 且使用 IP-10 单抗能让 NK 细胞功能较前增强[14]。IP-10 阻断可能是一种控制和功能性治愈 HIV 的新治疗策略。也有研究表明 IP-10 能刺激 cofilin 激活从而促进记忆性 CD4⁺T 细胞的潜伏性 HIV 感染, 对 HIV 储存库的建立起着重要的作用[15]。靶向治疗 IP-10 是消除潜伏性 HIV 感染的潜在策略。

上述研究虽对 IP-10 在 PWH 中的作用机制有一定的阐述, 但较为零散, 不能全面的说明。进一步了解 IP-10 的作用机制有助于我们更了解它在病程中的变化原因, 为它作为疾病标志物提供更深层次的依据, 并为进一步的治疗提供新思路。

5. 特殊人群的表现

有研究表明血浆 IP-10 在 INR 中升高, 并与 2 年后的低 CD4 计数有关[16]。也有研究表明与 IR 相比, INR 表现出更多的活化单核细胞, 特别是树突状细胞。单核细胞中 HIV 特异性 IP-10 的高水平表

达可能预示着未来 CD4⁺细胞的恢复不佳,且在基线 CD4⁺细胞数为 300 cell/mL 或更少的 INR 中,这种相关性甚至更强[17]。虽然目前对 INR 与 IR 的定义尚无得到完全的统一,但上述研究都表明了 IP-10 对于 INR 有着密切的关系。

HIV 精英控制者(HIV elite controllers, ECs)与 HIV 阴性人群具有相似的 IP-10 特征[18],这说明 IP-10 在识别 HIV ECs 有一定的潜力。感染 HIV 的妇女(WLHA)高危 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变的患病率增加,患宫颈癌的风险也更高。IP-10 在有上述妇科疾病的 WLHA 中显著低于无上述妇科疾病的女性[19]。也有研究表明在 HIV 感染早期精液 HIV-DNA 载量与血浆 IP-10 水平正相关[20]。而宫颈阴道灌洗液中的包括 IP-10 在内的炎症因子持续的升高预示着感染艾滋病毒的风险明显更高[21]。这些研究表明 IP-10 在不同的人群中也有其特点。

IP-10 在 PWH 中的特殊人群也有不同的表现,可能与这些患者自身免疫特质、不同的炎症状态及合并的疾病等相关。尚需要更多的研究探索其背后的机制,通过对 PWH 中特殊人群的进一步探索,可能为 HIV 感染更精细的诊治提供一定的价值。

6. 关于 IP-10 探索

虽然目前相关性的研究虽然已经取得了一定进展,但仍面临诸多难点和挑战。总体而言,IP-10 在 PWH 的诊断、治疗和预后的应用方面都有着重要价值,但鉴于个体差异以及其作用机制的复杂性,往往需要结合其他传统的诊断、治疗和预后指标来综合运用,以提高准确性和可靠性。在人体这个复杂的内环境中,IP-10 的表达及作用并非孤立存在,这还需要我们进一步的探究。

参考文献

- [1] Aslan, F., Koroglu, M., Karabay, O., Inci, M. and Altindis, M. (2021) A Predictive Test in the Screening of HIV Positive Cases; Interferon Gamma Inducible Protein 10 (IP-10). *Clinical Laboratory*, **67**. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2020.190611>
- [2] Chéret, A., Durier, C., Mélard, A., Ploquin, M., Heitzmann, J., Lécroux, C., *et al.* (2017) Impact of Early Cart on HIV Blood and Semen Compartments at the Time of Primary Infection. *PLOS ONE*, **12**, e0180191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180191>
- [3] Côrtes, F.H., de Paula, H.H.S., Bello, G., Ribeiro-Alves, M., de Azevedo, S.S.D., Caetano, D.G., *et al.* (2018) Plasmatic Levels of IL-18, IP-10, and Activated CD8⁺ T Cells Are Potential Biomarkers to Identify HIV-1 Elite Controllers with a True Functional Cure Profile. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1576. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01576>
- [4] Eller, M.A., Hong, T., Creegan, M., Nau, M.E., Sanders-Buell, E., Slike, B.M., *et al.* (2020) Activated PD-1⁺ CD4⁺ T Cells Represent a Short-Lived Part of the Viral Reservoir and Predict Poor Immunologic Recovery Upon Initiation of Art. *AIDS*, **34**, 197-202. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000002432>
- [5] Hassan, A.S., Hare, J., Gounder, K., Nazziwa, J., Karlson, S., Olsson, L., *et al.* (2021) A Stronger Innate Immune Response during Hyperacute Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection Is Associated with Acute Retroviral Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, 832-841. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab139>
- [6] Masson, L., Passmore, J.S., Liebenberg, L.J., Werner, L., Baxter, C., Arnold, K.B., *et al.* (2015) Genital Inflammation and the Risk of HIV Acquisition in Women. *Clinical Infectious Diseases*, **61**, 260-269. <https://doi.org/10.1093/cid/civ298>
- [7] Mhandire, K., Mlambo, T., Zijenah, L.S., Duri, K., Mateveke, K., Tshabalala, M., *et al.* (2017) Plasma IP-10 Concentrations Correlate Positively with Viraemia and Inversely with CD4 Counts in Untreated HIV Infection. *The Open AIDS Journal*, **11**, 24-31. <https://doi.org/10.2174/1874613601711010024>
- [8] Pastor, L., Casellas, A., Carrillo, J., Alonso, S., Parker, E., Fuente-Soro, L., *et al.* (2017) IP-10 Levels as an Accurate Screening Tool to Detect Acute HIV Infection in Resource-Limited Settings. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 8104. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08218-0>
- [9] Pastor, L., Casellas, A., Rupérez, M., Carrillo, J., Maculuvé, S., Jairoce, C., *et al.* (2017) Interferon- γ -Inducible Protein 10 (IP-10) as a Screening Tool to Optimize Human Immunodeficiency Virus RNA Monitoring in Resource-Limited Settings. *Clinical Infectious Diseases*, **65**, 1670-1675. <https://doi.org/10.1093/cid/cix600>
- [10] Pastor, L., Urrea, V., Carrillo, J., Parker, E., Fuente-Soro, L., Jairoce, C., *et al.* (2018) Dynamics of CD4 and CD8 T-Cell Subsets and Inflammatory Biomarkers during Early and Chronic HIV Infection in Mozambican Adults. *Frontiers*

- in *Immunology*, **8**, Article 1925. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01925>
- [11] Reepalu, A., Arimide, D.A., Balcha, T.T., Björkman, P. and Medstrand, P. (2020) Brief Report: Interferon- γ -Inducible Protein 10—A Potential Marker for Targeted Viral Load Monitoring of Antiretroviral Treatment? *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **83**, 475-478. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002292>
 - [12] Riitho, V., Connon, R., Gwela, A., Namusanje, J., Nhema, R., Siika, A., *et al.* (2024) Biomarkers of Mortality in Adults and Adolescents with Advanced HIV in Sub-Saharan Africa. *Nature Communications*, **15**, Article No. 5492. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49317-7>
 - [13] Schindler, S., Netto, E., Deminco, F., Figueiredo, C.A., de Andrade, C.M., Alves, A.R., *et al.* (2024) Detection of Cytokines in Cervicovaginal Lavage in HIV-Infected Women and Its Association with High-Risk Human Papillomavirus. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1416204. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1416204>
 - [14] Schnittman, S.R., Deitchman, A.N., Beck-Engeser, G., Ahn, H., York, V.A., Hartig, H., *et al.* (2020) Abnormal Levels of Some Biomarkers of Immune Activation Despite Very Early Treatment of Human Immunodeficiency Virus. *The Journal of Infectious Diseases*, **223**, 1621-1630. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa580>
 - [15] Stiksrud, B., Aass, H.C.D., Lørvik, K.B., Ueland, T., Trøseid, M. and Dyrhol-Riise, A.M. (2019) Activated Dendritic Cells and Monocytes in HIV Immunological Nonresponders: HIV-Induced Interferon-Inducible Protein-10 Correlates with Low Future CD4⁺ Recovery. *AIDS*, **33**, 1117-1129. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000002173>
 - [16] Stiksrud, B., Lørvik, K.B., Kvale, D., Mollnes, T.E., Ueland, P.M., Trøseid, M., *et al.* (2016) Plasma IP-10 Is Increased in Immunological Nonresponders and Associated with Activated Regulatory T Cells and Persisting Low CD4 Counts. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **73**, 138-148. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000001080>
 - [17] Thorman, J., Björkman, P., Marrone, G., Tolera Balcha, T., Tesfaye, F., Abdissa, T., *et al.* (2021) Interferon- γ -Inducible Protein 10 (IP-10) Kinetics after Antiretroviral Treatment Initiation in Ethiopian Adults with HIV. *Microbiology Spectrum*, **9**, e0181021. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01810-21>
 - [18] Turk, G., Ghiglione, Y., Hormanstorfer, M., Laufer, N., Coloccini, R., Salido, J., *et al.* (2018) Biomarkers of Progression after HIV Acute/Early Infection: Nothing Compares to CD4⁺ T-Cell Count? *Viruses*, **10**, Article 34. <https://doi.org/10.3390/v10010034>
 - [19] Wang, Z., Wu, T., Ma, M., Zhang, Z., Fu, Y., Liu, J., *et al.* (2017) Elevated Interferon- γ -Induced Protein 10 and Its Receptor CXCR3 Impair NK Cell Function during HIV Infection. *Journal of Leukocyte Biology*, **102**, 163-170. <https://doi.org/10.1189/jlb.5a1016-444r>
 - [20] Wang, Z., Yin, X., Ma, M., Ge, H., Lang, B., Sun, H., *et al.* (2021) IP-10 Promotes Latent HIV Infection in Resting Memory CD4⁺ T Cells via LIMK-Cofilin Pathway. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 656663. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656663>
 - [21] Wu, X., Zhang, L., Yin, L., Fu, Y., Jiang, Y., Ding, H., *et al.* (2017) Deregulated MicroRNA-21 Expression in Monocytes from HIV-Infected Patients Contributes to Elevated IP-10 Secretion in HIV Infection. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01122>