

特邀主编按语:

自人类免疫缺陷病毒(HIV)被发现以来,艾滋病(AIDS)迅速成为全球最复杂和严峻的公共卫生挑战之一。尽管抗逆转录病毒治疗(ART)已取得显著进展,但病毒变异、亚型特征、耐药性及潜伏库等问题仍是实现AIDS完全治愈的主要障碍。围绕以上问题,本期“艾滋病防治研究”专栏汇集了多篇具有深度和前瞻性的综述,丰富了对HIV及AIDS复杂性的全面认识,也为未来研究的深入开展和治疗策略的制定提供科学依据。

王福生院士详细探讨了调节性T细胞(Tregs)的功能特点、分型及其在HIV感染不同阶段的动态变化,揭示了其作为HIV病毒库的潜在机制和治疗靶点的前景。邓凯教授则深入研究了病毒反式激活蛋白(Tat)与宿主细胞正转录延伸因子(P-TEFb)协同调控的转录延伸过程在HIV-1复制周期中的核心作用,为开发清除HIV潜伏库的新治疗策略提供了理论依据。本团队研究发现,CRF01_AE和CRF07_BC通过性传播在广西老年人群中的扩散尤为显著,并指出亚型多样性对疾病进展、病毒传播的影响和给疫苗研发所带来的挑战,为更好地理解病毒传播动态以及疫苗和药物研发提供了关键信息。邵一鸣教授则强调不同HIV-1亚型在遗传特性、蛋白质修饰和结构特征上的差异决定了辅助受体的选择偏好,进而导致毒力差异,这对制定精准治疗策略、提高总体防控效果至关重要。李林和李韩平教授团队系统总结了国内外HIV-1耐药检测技术及优缺点,强调耐药性检测在优化ART药物选择、减少耐药传播及防控工作的重要性。

在我校建校90周年之际,能够在《广西医科大学学报》校庆专刊汇集呈现全球AIDS研究的最新成果,这对于进一步推动AIDS领域的科研合作与学术交流具有重要的现实意义,我们也期待为实现AIDS防治研究的新突破贡献自己的一份力量。

梁浩

广西医科大学生命科学研究院

艾滋病防治研究专栏

调节性T细胞在人类免疫缺陷病毒感染过程中机制的研究进展

余敏睿^{1,2},焦艳梅²,王福生^{1,2}

(中国人民解放军总医院第五医学中心感染病医学部 国家感染性疾病临床研究中心,北京 100039)



王福生,中国科学院院士,中国医学科学院学部委员,主任医师、教授。中国人民解放军总医院第五医学中心感染病医学部主任,国家感染性疾病临床医学研究中心主任,北京大学医学部传染病学系主任。长期从事感染病的临床诊治、转化研究及生物安全工作,圆满完成抗击“非典”疫情、援助塞拉利昂抗击埃博拉疫情和抗击新冠肺炎疫情等多起重大疫情临床救治。擅长病毒性肝炎、艾滋病和疑难危重肝病的临床诊治工作,并结合临床难题开展研究,开拓了疑难肝病和艾滋病等疾病细胞治疗与研究的新方向。为国务院学位委员会第八届学科评议组专家,中华医学会感染病学分会候任主任委员。国家杰出青年基金获得者,国家自然科学基金创新研究群体带头人,全国创新争先奖获得者,全国优秀科技工作者,全国抗击新冠肺炎疫情先进个人,全国优秀共产党员。

摘要 调节性T细胞(Tregs)是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的靶细胞,其发挥免疫抑制和免疫调节作用。为深入理解Tregs在HIV感染和治疗中的作用机制,本文总结了Tregs的功能特点和分型,探讨了Tregs在HIV感染不同阶段的动态变化,并关注其在外周血和组织中的改变。此外,本文还探讨了Tregs作为HIV病毒库的机制,以及Tregs作为HIV治疗靶点的机遇与挑战,提出了未来研究的方向和临床应用的可能性。

关键词 人类免疫缺陷病毒;调节性T细胞;HIV病毒库

中图分类号:R512.91 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)10-1325-06

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.001

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No.82272317)

[通信作者] 王福生, E-mail: fswang302@163.com

[收稿日期] 2024-05-13

Advances in the mechanism of regulatory T cells in human immunodeficiency virus infection

YU Minrui^{1,2}, JIAO Yanmei², WANG Fusheng^{1,2}. (Senior Department of Infectious Diseases, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Beijing 100039, China)

Abstract Regulatory T cells (Tregs) are not only the target cells of human immunodeficiency virus (HIV) infection, but also critical mediators of immunosuppression and immune regulation. To deepen the understanding of the complex mechanisms of Tregs in HIV infection and treatment, this paper summarizes the functions, characteristics, and classifications of Tregs. It discusses the dynamic changes of Tregs at different stages of HIV infection, with a focus on their changes in peripheral blood and tissues. Additionally, the paper explores the mechanisms of Tregs as a reservoir of HIV, the opportunities and challenges of Tregs as a therapeutic target for HIV, and proposes future research directions and the possibility of clinical application.

Keywords HIV; regulatory T cells; HIV reservoir

CD4⁺ T细胞是人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的主要靶细胞, HIV感染宿主后, 引起机体免疫紊乱。调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是CD4⁺ T细胞的重要亚群, 主要发挥免疫调节功能。在HIV感染中, 一方面, Tregs抑制机体特异性免疫反应, 限制宿主对HIV的清除, 发挥不利作用; 另一方面, Tregs也能抑制机体因HIV感染而发生的过度免疫活化, 发挥有益作用。本文总结了Tregs的功能特性、在HIV感染过程中的动态变化以及作为病毒库和靶向治疗研究的最新进展。

1 Tregs的功能特点和分型

Tregs具有广泛的表面标记物和多种免疫表型, 其主要表型为CD25⁺ Foxp3⁺、CD25⁺ T细胞, 其中Foxp3是Tregs分化和发挥功能所必需的转录因子^[1]。Tregs高表达细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)等抑制性分子^[2-4], 通过细胞接触发挥抑制作用, 从而抑制过度免疫活化, 减轻免疫介导的组织损伤^[5-7]。此外, 还通过产生多种细胞因子, 如TGFβ、IL-10等发挥免疫调节作用^[8-9]。除了免疫抑制和免疫调节作用, 近年来, Tregs还被发现具有维持组织免疫稳态和损伤修复作用^[10-11]。

Tregs具有高度异质性, 取决于其起源、分化和迁移特征, 但目前Tregs分型尚无统一定论。较为广泛的一种分型是根据其分化地点, 将Tregs分为胸腺源性Tregs(tTregs)、外周Tregs(pTregs)、体外

诱导的Tregs(iTregs)以及组织型Tregs^[2-3, 12]。HIV感染者的肠道组织富含支持组织修复的组织型Tregs, 然而该Tregs存在功能障碍, 导致肠道上皮屏障修复不足, 肠道损伤难以恢复^[13]。从分化角度, 将Tregs分为初始Tregs(nTregs)、中心记忆Tregs(cmTregs)、效应记忆Tregs(emTregs)和效应Tregs(eTregs)^[14]。在HIV感染患者中, Tregs的紊乱可能是由于nTregs过度转化为活化Tregs(aTregs)以及胸腺输出nTregs功能受损而造成, nTregs可以通过抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy, ART)恢复, 但与基线初始CD4⁺ T细胞比例相关, 及早开始ART治疗有助于nTregs的恢复^[15]。研究还发现, 记忆Tregs(mTregs)和nTregs在慢性HIV感染过程中充当HIV储存库^[16]。为进一步描述Tregs生物学功能和组织分布, 有研究将Th样Tregs进一步细分为Th1样Tregs、Th2样Tregs和Th17样Tregs, 以期为靶向Tregs治疗提供新思路^[17]。随着单细胞测序技术的发展, 使得在不同组织中探究Tregs的异质性, 有了更进一步的亚群分类方法。Wang Lei等在研究乳腺癌实体瘤内浸润的Tregs时, 基于外周血中不同的CD4⁺ Tregs亚群对4种细胞因子的反应性, 将肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中浸润的Tregs分为3类亚群。同样是TME, 在胃印戒细胞癌的TME中将Tregs分为5个亚型^[18], 而在头颈鳞状细胞癌中将Tregs分为6个亚群^[19]。

肿瘤相关研究表明, 肿瘤细胞利用TME中CD4⁺ Tregs的免疫抑制来逃避免疫监视并促进肿瘤进展, 与此同时, 在HIV进展过程中, Tregs抑制机体特异性免疫反应, 限制宿主对HIV的清除, 导致HIV

潜伏在细胞内形成病毒库,对 Tregs 亚型的研究,有利于进一步理解 Tregs 功能特点和作用机制。

2 Tregs 与 HIV 病程进展的相关性

Tregs 在 HIV 感染者的外周血、黏膜组织和淋巴组织中均能检测到, Tregs 在 HIV 感染不同阶段、不同组织中变化不一。

2.1 外周血中 Tregs 动态变化与 HIV 疾病进展的关系 在外周血中,未经治疗的急性 HIV 感染者其 Tregs 占 CD4⁺ T 细胞的比例显著高于健康对照和接受 ART 的患者^[20-22],而未经治疗的慢性 HIV 感染者 Tregs 绝对计数减少,相对比例增加^[20,23]。有研究表明,ART 可以显著影响 HIV 感染者 Tregs 的比例,从治疗前的中位数 13% 降至治疗 48 周时的 5.1%,部分患者甚至能降低到正常水平^[24-25]。在治疗无反应或免疫重建失败患者中, Tregs 比例显著高于免疫重建成功患者^[26-28],免疫重建不良患者在 ART 治疗前就存在较高比例的 Tregs,这种高比例的 Tregs 是否是抑制 CD4⁺ T 细胞增加的原因值得探讨^[29]。目前对于精英控制者(elite controllers, ECs)及 HIV 感染长期不进展者(long-term non-progressors, LTNPs)外周血中 Tregs 相对比例和绝对计数的变化报道不一,有研究认为, Tregs 数量和比例在 ECs 及 LTNPs 中与健康人没有差别^[20,30],而另有研究认为,与健康人及 ART 治疗患者相比, ECs 及 LTNPs 中 Tregs 数较少^[31]。

2.2 组织中 Tregs 动态变化与 HIV 疾病进展的关系 与外周血相比, HIV 感染者组织(淋巴组织、肠系膜淋巴组织以及肠黏膜组织)中 Tregs 变化更为多样, HIV 感染者的淋巴组织和黏膜中聚集了较多 Tregs^[32],分析 Tregs 在组织中的变化具有重要意义。与外周血相比, HIV 感染者淋巴组织中 Tregs 相对比例更高^[30]。淋巴组织中大量 Tregs 积聚是慢性 HIV 或猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)感染的特征,但不是疾病进展的特征^[33]。与健康对照相比, ECs 和 LTNPs 肠道黏膜和淋巴组织中表现出较低 Tregs 水平^[23]。有研究表明,在 HIV 感染的所有阶段,肠道组织中 Tregs 比例始终高于外周血^[34]。目前,对于 HIV 感染急性期肠道组织 Tregs 动态变化仍缺乏相关研究。在未治疗的慢性 HIV 感染者肠道黏膜组织中 CD4⁺ T 细胞丢失,使 Tregs 在 CD4⁺ T 细胞中的比例增加^[20]。在急性 SIV 感染恒河猴模型中,尽管早期 ART 治疗后黏膜 CD4⁺ T 细胞

明显改善,但与血液相比,其 Tregs 比例仍然升高^[35]。在十二指肠黏膜组织中,未经治疗的患者 Tregs 绝对计数和比例都较高^[32]。早期 ART 无法控制免疫抑制性 Tregs 亚群及其在肠道组织迁移,最终导致肠组织纤维化和 HIV 疾病进展^[24]。ART 后免疫学应答者和 ART 后免疫学无应答者肠道 Tregs 比例相似,均高于健康对照^[34,36], ART 可能无法使肠道 Tregs 恢复到正常水平。在 ECs 中,直肠黏膜 Tregs 绝对计数减少,相对比例增高^[30],均与健康对照有统计学差异。

Tregs 快速扩增在 HIV 感染急性期可能有益于病毒控制,而当疾病进展到慢性期,其绝对数量的减少、相对比例的增加则伴随疾病进展,提示预后不良。此外,即使外周血实现了免疫重建,肠道损伤仍然存在,肠道组织 Tregs 恢复困难,对肠道组织 Tregs 的进一步研究具有重要价值。

3 Tregs 与 HIV 病毒库的相关性

尽管 ART 能成功将 HIV 抑制到无法检测的水平,但由于 ART 无法清除 HIV 储存库,因此 HIV 感染者需要终身服药^[37]。Tregs 是 HIV 感染及潜伏的重要靶标,在 SIV 感染的动物模型的结肠黏膜组织中, Tregs 中的 SIV DNA 含量比非 Tregs 高 11.7 倍^[38];在人外周血中, Tregs 细胞中的 HIV-DNA 水平比非 Tregs 细胞高约 10 倍^[39]。多种机制导致了 Tregs 中较高潜伏 HIV。此外, Tregs 还能抑制其他 CD4⁺ T 细胞病毒库清除。HIV 感染后, Tregs 仍保持其抑制功能,并通过多种免疫机制抑制特异性抗病毒免疫^[40]。Tregs 能抑制 T 细胞活化,限制 HIV 病毒库的激活^[41], Tregs 还能限制传统 T 细胞的应答,抑制免疫活化状态,并诱导感染的 T 细胞进入休眠状态,促进 HIV 储存库的形成^[42-43]。Tregs 抗凋亡基因表达高于非 Tregs,不易发生凋亡,机制层面: CTLA-4 分子可通过降低 Fas 和 FasL 的表达来阻止 Tregs 凋亡^[44-45]; Foxp3 可以抑制 HIV 长末端重复序列转录,这有利于建立潜伏感染和抵抗活化剂的激活, Foxp3 还能下调 FasL 的表达,为 Tregs 抗凋亡提供了另一种机制^[45]。

综上, Tregs 是 HIV 重要的病毒储存库,具有不易活化、难以清除的特点,同时影响其他病毒库储存细胞的活化与清除,为 HIV 的清除和治愈带来重大挑战。

4 Tregs作为治愈 HIV 靶细胞的机遇与挑战

Tregs 在 HIV 疾病进展中发挥重要作用,针对 Tregs 的干预可能有助于缩小病毒库的大小,限制其免疫抑制功能,研究人员已开始研究以 Tregs 为靶点的治疗方法。Tregs 表达的 CTLA-4 与树突状细胞(dendritic cells, DC)接触后,诱导 DC 细胞表达吡哆胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)。IDO 在 HIV 感染期间增加,IDO 活性与血液中 HIV 总 DNA 呈正相关关系,并抑制抗病毒反应,阻断 IDO 可以增强抗病毒反应^[46-47]。在 HIV 感染期间,Tregs 比例的增加与 IDO 的诱导和活性相关^[48]。有研究测试了 CTLA-4 阻断和 IDO 抑制剂 1-甲基-d-色氨酸(d-1mT)联合治疗是否会减少免疫激活和提高疫苗功效,但效果欠佳,反而加重药物毒性,导致所有接受治疗的动物死于急性胰腺炎和高血糖昏迷^[49]。研究人员在恒河猴模型中尝试了多种方法来清除 Tregs,包括抗 CCR4 免疫毒素、抗 CD25 (CD25 分子是 IL-2R 的 α 链)免疫毒素以及二者的组合,这些治疗导致循环 Tregs 显著减少,淋巴结和肠道组织中 Tregs 部分减少^[50]。但这些干预措施出现高毒性反应和淋巴细胞计数的持续减少,Tregs 清除疗法需进一步改进^[50]。地尼白介素(Denileukin diftitox, 商品名:Ontak),其作用靶点是 CD25 分子,可靶向清除 Tregs。Ontak 能清除 75% 的 Tregs,激活 CD4⁺ T 细胞,并降低 CD8⁺ T 细胞耗竭程度,尽管 Tregs 清除不完全,但它们抑制免疫反应的整体能力明显下降^[51]。

靶向 Tregs 的活化与扩增,部分清除 Tregs,有望提高特异性抗病毒免疫,促进病毒库清除,但目前离临床应用还较远,需进一步研究探索。

5 展望

Tregs 作为人体最重要的调节性免疫细胞,其相关亚群及分类目前尚未有统一定论,慢性 HIV 感染者的 Tregs 比例显著增加,与免疫恢复不良密切相关。淋巴组织、肠道组织是 Tregs 重要积聚场所,而 Tregs 在组织中的功能特点、致病机制仍需进一步研究。与此同时,Tregs 是重要的 HIV 储存库,且可通过限制其它储存库细胞的活化,影响 HIV 病毒库的清除。靶向清除 Tregs 有望促进 HIV 感染的功能性

治愈,但现有疗法往往伴随严重的不良反应,其具体治疗方案仍需进一步探索。

参考文献:

- [1] FONTENOT J D, GAVIN M A, RUDENSKY A Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Nature immunology*, 2003, 4(4): 330-336.
- [2] ZHANG X, OLSEN N, ZHENG S G. The progress and prospect of regulatory T cells in autoimmune diseases[J]. *Journal of autoimmunity*, 2020, 111: 102461.
- [3] LEE H M, BAUTISTA J L, HSIEH C S. Thymic and peripheral differentiation of regulatory T cells[J]. *Advances in immunology*, 2011, 112: 25-71.
- [4] LUO Y, XU C, WANG B, et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals disparate effector differentiation pathways in human T(reg) compartment[J]. *Nature communications*, 2021, 12(1): 3913.
- [5] SHEN E, ZHAO K, WU C, et al. The suppressive effect of CD25⁺ Treg cells on Th1 differentiation requires cell-cell contact partially via TGF- β production[J]. *Cell biology international*, 2011, 35(7): 705-712.
- [6] GOMBOS R B, GONZALEZ A, MANRIQUE M, et al. Toxicological and pharmacological assessment of AGEN1884, a novel human IgG1 anti-CTLA-4 antibody [J]. *Plos one*, 2018, 13(4): e0191926.
- [7] MORENO-FERNANDEZ M E, RUEDA C M, RUSIE L K, et al. Regulatory T cells control HIV replication in activated T cells through a cAMP-dependent mechanism [J]. *Blood*, 2011, 117(20): 5372-5380.
- [8] VALVERDE-VILLEGAS J M, MATTE M C, DE MEDEIROS R M, et al. New insights about Treg and Th17 cells in HIV infection and disease progression[J]. *Journal of immunology research*, 2015, 2015: 647916.
- [9] HOVHANNISYAN Z, TREATMAN J, LITTMAN D R, et al. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 957-965.
- [10] DIKIY S, RUDENSKY A Y. Principles of regulatory T cell function[J]. *Immunity*, 2023, 56(2): 240-255.
- [11] ARPAIA N, GREEN J A, MOLTEDO B, et al. A distinct function of regulatory T cells in tissue protection[J]. *Cell*, 2015, 162(5): 1078-1089.
- [12] KANG J H, ZAPPASODI R. Modulating Treg stability to improve cancer immunotherapy[J]. *Trends cancer*, 2023, 9(11): 911-927.

- [13] TARIQ M, GALLIEN S, SURENAUD M, et al. Profound defect of amphiregulin secretion by regulatory T cells in the gut of HIV-treated patients[J]. *Journal of immunology*, 2022, 208(10): 2300-2308.
- [14] SHEVYREV D, TERESHCHENKO V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis[J]. *Frontiers in immunology*, 2019, 10: 3100.
- [15] ZHOU H, ZHAO H, HAO Y, et al. Excessive conversion and impaired thymic output contribute to disturbed regulatory T-cell homeostasis in AIDS patients with low CD4 cell counts[J]. *Aids*, 2013, 27(7): 1059-1069.
- [16] SONG J W, HUANG H H, ZHANG C, et al. Expression of CD39 is correlated with HIV DNA levels in naïve Tregs in chronically infected ART naïve patients[J]. *Frontiers in immunology*, 2019, 10: 2465.
- [17] HALIM L, ROMANO M, MCGREGOR R, et al. An atlas of human regulatory T helper-like cells reveals features of Th2-like tregs that support a tumorigenic environment[J]. *Cell reports*, 2017, 20(3): 757-770.
- [18] CHEN J, LIU K, LUO Y, et al. Single-cell profiling of tumor immune microenvironment reveals immune irresponsiveness in gastric signet-ring cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(1): 88-103.
- [19] CILLO A R, KÜRTEEN C H L, TABIB T, et al. Immune landscape of viral- and carcinogen-driven head and neck cancer[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 183-199.
- [20] ANGIN M, KWON D S, STREECK H, et al. Preserved function of regulatory T cells in chronic HIV-1 infection despite decreased numbers in blood and tissue[J]. *Journal of infectious disease*, 2012, 205(10): 1495-1500.
- [21] LIU L, ZHANG Q, CHEN P, et al. Foxp3(+)Helios(+) regulatory T cells are associated with monocyte subsets and their PD-1 expression during acute HIV-1 infection[J]. *BMC immunology*, 2019, 20(1): 38.
- [22] LU X, LI Z, LI Q, et al. Preferential loss of gut-homing α 4 β 7 CD4⁺ T cells and their circulating functional subsets in acute HIV-1 infection[J]. *Cellular and molecular immunology*, 2016, 13(6): 776-784.
- [23] CHEVALIER M F, WEISS L. The split personality of regulatory T cells in HIV infection[J]. *Blood*, 2013, 121(1): 29-37.
- [24] YERO A, SHI T, FARNOS O, et al. Dynamics and epigenetic signature of regulatory T-cells following antiretroviral therapy initiation in acute HIV infection[J]. *EBioMedicine*, 2021, 71: 103570.
- [25] MONTES M, SANCHEZ C, LEWIS D E, et al. Normalization of FoxP3(+) regulatory T cells in response to effective antiretroviral therapy[J]. *Journal of infectious disease*, 2011, 203(4): 496-499.
- [26] JIAO Y, FU J, XING S, et al. The decrease of regulatory T cells correlates with excessive activation and apoptosis of CD8⁺ T cells in HIV-1-infected typical progressors, but not in long-term non-progressors[J]. *Immunology*, 2009, 128(1 Suppl): e366-375.
- [27] GUO X Y, QU M M, WANG X, et al. Characteristics of blood immune cell profile and their correlation with disease progression in patients infected with HIV-1[J]. *BMC infectious disease*, 2023, 23(1): 893.
- [28] 邓明惠, 侯 轩, 王 辉, 等. TFRs 占 Tregs 的比例与 HIV 感染疾病进展的相关性分析[J]. *传染病信息*, 2022, 35(1): 56-59.
- [29] ROSADO-SÁNCHEZ I, JARRÍN I, POZO-BALADO M M, et al. Higher levels of IL-6, CD4 turnover and Treg frequency are already present before cART in HIV-infected subjects with later low CD4 recovery[J]. *Antiviral research*, 2017, 142: 76-82.
- [30] SCHULZE ZUR WIESCH J, THOMSEN A, HARTJEN P, et al. Comprehensive analysis of frequency and phenotype of T regulatory cells in HIV infection: CD39 expression of FoxP3⁺ T regulatory cells correlates with progressive disease[J]. *Journal of virology*, 2011, 85(3): 1287-1297.
- [31] CAETANO D G, DE PAULA H H S, BELLO G, et al. HIV-1 elite controllers present a high frequency of activated regulatory T and Th17 cells[J]. *Plos one*, 2020, 15(2): e0228745.
- [32] EPPLE H J, LODDENKEMPER C, KUNKEL D, et al. Mucosal but not peripheral FOXP3⁺ regulatory T cells are highly increased in untreated HIV infection and normalize after suppressive HAART[J]. *Blood*, 2006, 108(9): 3072-3078.
- [33] NILSSON J, BOASSO A, VELILLA P A, et al. HIV-1-driven regulatory T-cell accumulation in lymphoid tissues is associated with disease progression in HIV/AIDS[J]. *Blood*, 2006, 108(12): 3808-3817.
- [34] RUEDA C M, VELILLA P A, CHOUGNET C A, et al. Incomplete normalization of regulatory t-cell frequency in the gut mucosa of Colombian HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment[J]. *Plos one*, 2013, 8(8): e71062.
- [35] YERO A, FARNOS O, RABEZANAHARY H, et al. Differential dynamics of regulatory T-cell and Th17 Cell balance in mesenteric lymph nodes and blood following early antiretroviral initiation during acute simian immunodeficiency virus infection[J]. *Journal of virology*, 2019, 93(19): e00371.

- [36] GUO Y T, GUO X Y, FAN L N, et al. The imbalance between intestinal Th17 and Treg cells is associated with an incomplete immune reconstitution during long-term antiretroviral therapy in patients with HIV[J]. *Viral immunology*, 2023, 36(5): 331-342.
- [37] CHUN T W, CARRUTH L, FINZI D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection[J]. *Nature*, 1997, 387(6629): 183-188.
- [38] ALLERS K, LODDENKEMPER C, HOFMANN J, et al. Gut mucosal FOXP3+ regulatory CD4⁺ T cells and Non-regulatory CD4⁺ T cells are differentially affected by simian immunodeficiency virus infection in rhesus macaques [J]. *Journal of virology*, 2010, 84(7): 3259-3269.
- [39] JIAO Y M, LIU C E, LUO L J, et al. CD4⁺CD25⁺CD127 regulatory cells play multiple roles in maintaining HIV-1 p24 production in patients on long-term treatment: HIV-1 p24-producing cells and suppression of anti-HIV immunity[J]. *International journal of infectious disease*, 2015, 37: 42-49.
- [40] MORENO-FERNANDEZ M E, PRESICCE P, CHOUGNET C A. Homeostasis and function of regulatory T cells in HIV/SIV infection[J]. *Journal of virology*, 2012, 86(19): 10262-10269.
- [41] LI G, NUNOYA J I, CHENG L, et al. Regulatory T cells contribute to HIV-1 reservoir persistence in CD4⁺ T cells through cyclic adenosine monophosphate-dependent mechanisms in humanized mice in vivo[J]. *Journal of infectious disease*, 2017, 216(12): 1579-1591.
- [42] MORENO-FERNANDEZ M E, JOEDICKE J J, CHOUGNET C A. Regulatory T cells diminish HIV infection in dendritic cells-conventional CD4⁺ T cell clusters[J]. *Frontiers in immunology*, 2014, 5: 199.
- [43] WHITNEY J B, HILL A L, SANISETTY S, et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys[J]. *Nature*, 2014, 512(7512): 74-77.
- [44] KLEINMAN A J, SIVANANDHAM R, PANDREA I, et al. Regulatory T cells as potential targets for HIV cure research[J]. *Frontiers in immunology*, 2018, 9: 734.
- [45] WEISS E M, SCHMIDT A, VOBIS D, et al. Foxp3-mediated suppression of CD95L expression confers resistance to activation-induced cell death in regulatory T cells[J]. *Journal of immunology*, 2011, 187(4): 1684-1691.
- [46] YERO A, BOUASSA R M, ANCUTA P, et al. Immunometabolic control of the balance between Th17-polarized and regulatory T-cells during HIV infection[J]. *Cytokine growth factor reviews*, 2023, 69: 1-13.
- [47] CHEN J, XUN J, YANG J, et al. Plasma indoleamine 2,3-dioxygenase activity is associated with the size of the human immunodeficiency virus reservoir in patients receiving antiretroviral therapy[J]. *Clinical infectious disease*, 2019, 68(8): 1274-1281.
- [48] HRYNIEWICZ A, BOASSO A, EDGHILL-SMITH Y, et al. CTLA-4 blockade decreases TGF-beta, IDO, and viral RNA expression in tissues of SIVmac251-infected macaques[J]. *Blood*, 2006, 108(12): 3834-3842.
- [49] VACCARI M, BOASSO A, FENIZIA C, et al. Fatal pancreatitis in simian immunodeficiency virus SIV(mac251)-infected macaques treated with 2',3'-dideoxyinosine and stavudine following cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4 and indoleamine 2,3-dioxygenase blockade[J]. *Journal of virology*, 2012, 86(1): 108-113.
- [50] SIVANANDHAM R, KLEINMAN A J, SETTE P, et al. Nonhuman primate testing of the impact of different regulatory T cell depletion strategies on reactivation and clearance of latent simian immunodeficiency virus[J]. *Journal of virology*, 2020, 94(19): e00533-20.
- [51] HE T, BROCCA-COFANO E, POLICICCHIO B B, et al. Cutting edge: T regulatory cell depletion reactivates latent simian immunodeficiency virus (SIV) in controller macaques while boosting SIV-specific T lymphocytes[J]. *Journal of immunology*, 2016, 197(12): 4535-4539.

本文引用格式:

余敏睿, 焦艳梅, 王福生. 调节性T细胞在人类免疫缺陷病毒感染过程中机制的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(10): 1325-1330. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.001

YU M R, JIAO Y M, WANG F S. Advances in the mechanism of regulatory T cells in human immunodeficiency virus infection[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(10): 1325-1330. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.001