

PKC δ 与 MALT1 对 HIV-TB 共感患者 细胞免疫应答的作用

李邦跃^{1,2}, 李 黎², 钟雪梅², 邹小广^{1,2}

(1.新疆医科大学第三临床医学院,新疆 乌鲁木齐 830000;

2.喀什地区第一人民医院呼吸与危重症医学科,新疆 喀什 844000)

摘要:目的 分析艾滋病与结核病双重感染(HIV-TB)患者外周血单个核细胞中 PKC δ 与 MALT1 对 Th17 细胞水平、炎症因子水平及 mRNA 表达水平的影响。方法 收集 2021 年 6 月-2022 年 8 月喀什地区第一人民医院收治的 HIV-TB 共感患者 4 例,分离外周血单个核细胞(PBMC)培养后分为空白对照组和 B106 组[PKC δ 抑制剂(B106)处理细胞]、MI-2 组[MALT1 抑制剂(MI-2)处理细胞]、B106+MI-2 组[PKC δ 抑制剂(B106)与 MALT1 抑制剂(MI-2)共同处理细胞]3 个试验组。应用流式细胞术检测 Th17 细胞水平;采用 ELISA 法检测 IL-6、IL-17、IL-23、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 以及 IL-22 的水平及运用 qPCR 检测 MALT1、I κ b α 、P65 以及 IL-17、IL-23 的 mRNA 表达水平,探讨 PKC δ 与 MALT1 对 HIV-TB 共感患者中细胞免疫应答的影响,并初步分析其作用机制。结果 3 个试验组中 Th17 细胞的数量均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);3 个试验组中 IL-6、IL-17、IL-23、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 以及 IL-22 的浓度均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但 3 个试验组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3 个试验组中 IL-17、IL-23 的 mRNA 表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);B106 组 MALT1、P65 表达低于对照组,I κ b α 表达高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),MI-2 组 I κ b α 表达高于对照组,P65 表达低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);B106+MI-2 组与其他 2 个试验组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 抑制 PKC δ 或 MALT1 可拮抗 HIV-TB 共感患者的 Th17 细胞数量下降,抑制 HIV-TB 的炎症反应,抑制 SYK/PKC δ /CARMA1-Bcl10-MALT1(CBM)复合物通路,可通过抑制 NF- κ B 炎症通路拮抗 HIV-TB 的炎症反应。

关键词: 艾滋病;结核病;艾滋病与结核病双重感染;蛋白激酶 C δ ;黏膜相关淋巴组织淋巴瘤异位基因 1

中图分类号:R378.91;R512.91

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.017

文章编号:1006-1959(2024)01-0103-06

Effect of PKC δ and MALT1 on Cellular Immune Response in Patients with HIV-TB Co-infection

Li Bang-yue^{1,2}, Li Li², Zhong Xue-mei², Zou Xiao-guang^{1,2}

(1.The Third Clinical College of Xinjiang Medical University,Urumqi 830000,Xinjiang,China;

2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine,the First People's Hospital of Kashi,Kashi 844000,Xinjiang,China)

Abstract: Objective To analyze the effects of PKC δ and MALT1 on Th17 cell level, inflammatory factor level and mRNA expression level in peripheral blood mononuclear cells for HIV-TB co-infection patients. **Methods** From June 2021 to August 2022, 4 patients with HIV-TB co-infection were collected from the First People's Hospital of Kashgar. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated and cultured and divided into blank control group and B106 group [PKC δ inhibitor (B106) treated cells], MI-2 group [MALT1 inhibitor (MI-2) treated cells], B106+MI-2 group [PKC δ inhibitor (B106) and MALT1 inhibitor (MI-2) treated cells] three experimental groups. The level of Th17 cells was detected by flow cytometry. ELISA was used to detect the levels of IL-6, IL-17, IL-23, IFN- γ , TNF- α , IL-10 and IL-22, and qPCR was used to detect the mRNA expression levels of MALT1, I κ b α , P65, IL-17 and IL-23. The effect of PKC δ and MALT1 on cellular immune response in HIV-TB co-infected patients was explored, and its mechanism was preliminarily analyzed. **Results** The number of Th17 cells in the three experimental groups was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The concentrations of IL-6, IL-17, IL-23, IFN- γ , TNF- α , IL-10 and IL-22 in the three experimental groups were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), but there was no significant difference among the three experimental groups ($P>0.05$). The mRNA expression levels of IL-17 and IL-23 in the three experimental groups were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression of MALT1 and P65 in the B106 group was lower than that in the control group, and the expression of I κ b α was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression of I κ b α in the MI-2 group was higher than that in the control group, and the expression of P65 was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference between the B106+MI-2 group and the other two experimental groups ($P>0.05$). **Conclusion** Inhibition of PKC δ or MALT1 can antagonize the decrease of Th17 cells in HIV-TB co-infected patients, inhibit the inflammatory response of HIV-TB, inhibit the SYK/PKC δ /CARMA1-Bcl10-MALT1 (CBM) complex pathway, and antagonize the inflammatory response of HIV-TB by inhibiting the NF- κ B inflammatory pathway.

Key words: Acquired immune deficiency syndrome; Tuberculosis; HIV-TB co-infection; Protein kinase C δ ; Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1

作者简介:李邦跃(1996.6-),男,河北衡水人,硕士研究生,主要从事临床检验诊断研究

通讯作者:邹小广(1982.5-),男,新疆喀什人,硕士,主任药师,主要从事临床检验诊断研究

艾滋病 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 是一种具有高传染率、高死亡率的疾病,会导致人体失去免疫功能,目前尚无有效的疫苗和治疗方法。结核病 (tuberculosis, TB) 是人类免疫缺陷病毒 (HIV)/艾滋病 (AIDS) 患者最常见的机会性感染和死亡的主要原因之一^[1],约 1/3 的 HIV/AIDS 患者合并有结核菌感染, HIV/AIDS 患者感染结核菌后发展成为活动性结核病的概率是非艾滋病毒感染者的 30 倍^[2]。艾滋病与结核病双重感染时,患者免疫功能缺陷加速病情恶化,死亡率极高,是临床诊疗工作的重点和难点,也是全球公共卫生的挑战。近年研究发现^[3], HIV-TB 共感患者外周血 IL-17、TNF- α 、IL-23、IFN- γ 等促炎性因子表达异常, IL-10、IL-22 等抗炎性细胞因子的表达水平与单一感染患者有明显差异。但有关于 HIV-TB 共感患者体内相关细胞因子异常表达的机制目前尚未十分清楚。国外研究发现^[4], PKC δ 是一种抑制 HIV-1 整合的蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 其抑制剂已被设计用于治疗自身免疫性疾病,在初次感染期间联合使用这些抑制剂和高效的抗逆转录病毒治疗,有助于避免大规模病毒感染和从受感染的 CD4⁺T 细胞复制,在感染的早期阶段减小储存库的大小。同时研究发现活动性肺结核患者全血中 PKC δ 表达明显上调, PKC δ 在结核肉芽肿的坏死区和空洞区高度丰富^[5]。PKC 可以通过 CCR5 和 gp120 之间的相互作用受到刺激^[6],这种激活有助于 HIV-1 在其复制周期的不同步骤 (包括进入、整合和基因表达) 进行复制^[7-9]。然而, PKC δ 在 HIV-TB 共感染患者中的作用尚未见明确报道。而黏膜相关淋巴组织淋巴瘤异位基因 1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1, MALT1) 有助于稳定状态下的免疫耐受,同时促进应激条件下的免疫反应^[9]。研究表明^[10],在 HIV 潜伏感染的 ACH-2、Jurkat E4 和 J-LAT 细胞中加入 MALT1 抑制剂 MI-2,可以在细胞刺激或蛋白激酶 C 激动剂 bryostatin 1 存在下加速细胞死亡,说明 MI-2 和 Bryostatin 1 的结合对 HIV 潜伏感染的 CD4⁺T 细胞具有选择性杀伤作用。但是, MALT1 在 HIV-TB 共感染患者疾病发生发展中的作用尚未见报道。因此,本研究通过使用 PKC δ 抑制剂和 MALT1 抑制剂,观察 PKC δ 抑制剂和 MALT1 抑制剂对 HIV-TB 感染者细胞免疫应答的影响,探讨 HIV/TB 双重感染中 PKC δ 和 MALT1 的作用,对进

一步阐明 HIV/TB 双重感染的发病机制以及防治具有十分重要的理论和实际应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 6 月-2022 年 8 月喀什地区第一人民医院收治的 4 例 HIV-TB 共感患者。HIV-TB 患者纳入标准:既满足 TB 的诊断标准:满足以下任何一条,痰查抗酸杆菌阳性 2 次,痰查抗酸杆菌阳性 1 次,同时结核分枝杆菌培养阳性 1 次,痰查抗酸杆菌阳性 1 次,同时影像学支持肺结核;或痰培养结核分枝杆菌培养阳性,影像学支持肺结核;或影像学支持肺结核,同时结核分枝杆菌核酸检测阳性;或影像学支持肺结核,同时病理检查支持肺结核,即可确诊;又满足 HIV 的诊断标准:参照艾滋病诊疗指南^[11],研究对象经我院或外院艾滋病初筛阳性,后经喀什地区预防控制中心艾滋病确认实验室确认阳性。排除标准:合并所有可能影响 Th17/Treg 细胞的疾病,如肺炎、肿瘤、血液系统疾病、结缔组织疾病、心血管疾病等。本研究已通过喀什地区第一人民医院医院伦理委员会审批通过,所有患者入院时告知研究内容并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 外周血单个核细胞 (PBMC) 的分离与培养 所有纳入实验患者于住院次日清晨空腹无菌抽取 5 ml 患者静脉血并肝素钠 (500 IU/ml) 2 ml 抗凝,用 PBS 液将血液稀释 2~3 倍,充分混匀后将 6 ml 抗凝静脉血用滴管沿管壁缓慢叠加于已加入 4 ml 淋巴细胞分离液的 10 ml 离心管中,水平离心机中水平离心 (400 r/min, 20 °C) 35 min;离心后管内分为 3 层,上层为血浆和 PBS 液,下层主要为红细胞和粒细胞,中层为淋巴细胞分离液,在上、中层界面处有一以单个核细胞为主的白色云雾层狭窄带为 PBMC,用毛细吸管插到云雾层,吸取 PBMC 置入另一 50 ml 离心管中,加入 5 倍以上体积 PBS,离心 (300 r/min, 20 °C) 10 min,弃上清;50 ml PBS 重悬细胞,离心 (350 r/min, 20 °C) 15 min,弃上清,加入 Buffer (PBS+0.5% 新生胎牛血清+2 mmol/L EDTA, pH7.2) 2 ml,重悬细胞。

1.2.2 实验分组 将分离的 PBMC 常规培养后分为 4 组:空白对照组 (不作任何处理) 和 B106 组 [PKC δ 抑制剂 BJE6-106 (B106) 处理细胞]、MI-2 组 (MALT1 抑制剂 MI-2 处理细胞)、B106+MI-2 组 (PKC δ 抑制剂 B106 与 MALT1 抑制剂 MI-2 共同

处理细胞)3个试验组,观察 PKC δ 抑制剂和 MALT1 抑制剂对 HIV-TB 感染者细胞免疫应答的影响。

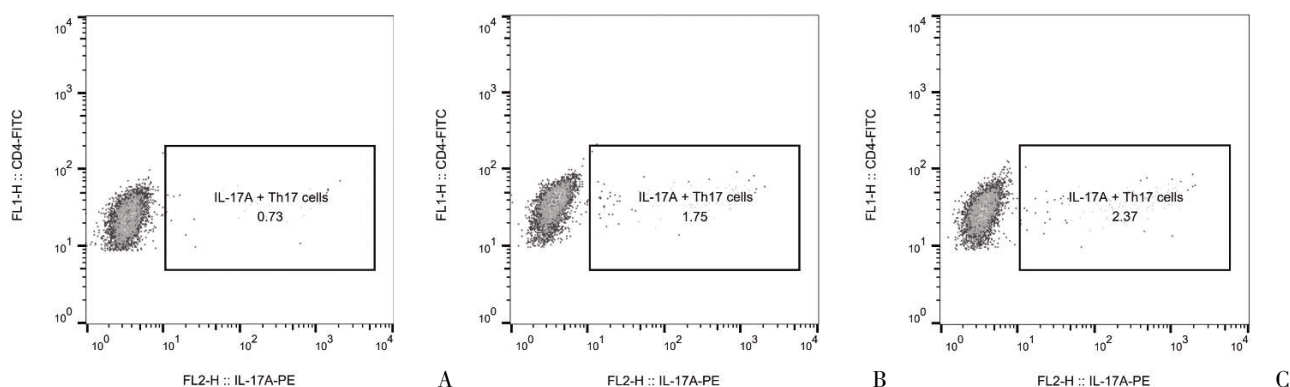
1.2.3 检测各组细胞水平及因子表达水平 ①流式细胞术检测 Th17 细胞水平采用流式细胞术检测 Th17 细胞水平(Human Th17 Staining Kit,人 Th17 染色试剂盒,购自杭州联科生物)。从样本管和对照管中取 100 μ l 细胞悬液至新的流式管中,加入 5 μ l Anti-Human CD3,FITC 和 5 μ l Anti-Human CD8 α ,PerCP-Cy5.5。震荡混匀,室温避光孵育 15 min。每管加入 100 μ l FIX & PERM Medium A,震荡混匀,室温避光孵育 15 min。每管加入 2 ml 预冷 1 \times Flow Cytometry Staining Buffer,300 g 离心 5 min,弃上清。每管加入 100 μ l FIX & PERM Medium B 和 5 μ l Anti-Human IL-17A,PE。震荡混匀,室温避光孵育 15 min。每管加入 2 ml 1 \times Flow Cytometry Staining Buffer,300 g 离心 5 min,弃上清。每管加入 500 μ l 1 \times Flow Cytometry Staining Buffer 重悬,上机检测。②ELISA 检测 IL-2、IL-10、IL-17、IL-23、IL-21、IFN- γ 、TNF- α 水平采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测各组 IL-2、IL-10、IL-17、IL-23、IL-21、IFN- γ 、TNF- α 水平[人白细胞介素 2(IL-2)ELISA 试剂盒、人白细胞介素 10(IL-10)ELISA 试剂盒、人白细胞介素 17 (IL-17)ELISA 试剂盒、人白细胞介素 21 (IL-21)ELISA 试剂盒、人白细胞介素 23 (IL-23)ELISA 试剂盒、人 γ 干扰素(IFN- γ)试剂盒、人肿瘤坏死因子 α (TNF- α)试剂盒,均采购自上海酶联]。加入稀释好后的标准品 50 μ l 于反应孔、加入待测样品 50 μ l 于反应孔内。立即加入 50 μ l 的生物素

标记的抗体。盖上膜板,轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 温育 1 h。甩去孔内液体,每孔加满洗涤液,振荡 30 s,甩去洗涤液,用吸水纸拍干,重复此操作 3 次。每孔加入 80 μ l 的亲和链霉素-HRP,轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 温育 30 min。甩去孔内液体,每孔加满洗涤液,振荡 30 s,甩去洗涤液,用吸水纸拍干,重复此操作 3 次。每孔加入底物 A、B 各 50 μ l,轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 温育 10 min。避免光照。取出酶标板,迅速加入 50 μ l 终止液,加入终止液后应立即测定结果。在 450 nm 波长处测定各孔的 OD 值。③qPCR 检测 MALT1、I κ b α 、P65 以及 IL-17、IL-23 的 mRNA 表达实荧光定量 PCR 检测各组中 MALT1、I κ b α 、P65 以及 IL-17、IL-23 的 mRNA 表达,各组中加入少量 DMSO,作用 48 h 后,提取各组总 RNA,加入 Trizol 试剂,加入氯仿,离心分离,加入异丙醇,离心,乙醇洗涤沉淀,离心分离白色 RNA 沉淀,分光光度计检测 RNA 纯度、浓度,特异性逆转目的 miRNA,合成相应 cDNA,荧光定量 PCR 仪检测分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,纳入研究对象一般临床资料及病理特征,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间采用独立样本 t 检验,三组间采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示统计学差异显著, $P < 0.001$ 表示统计学差异极显著。

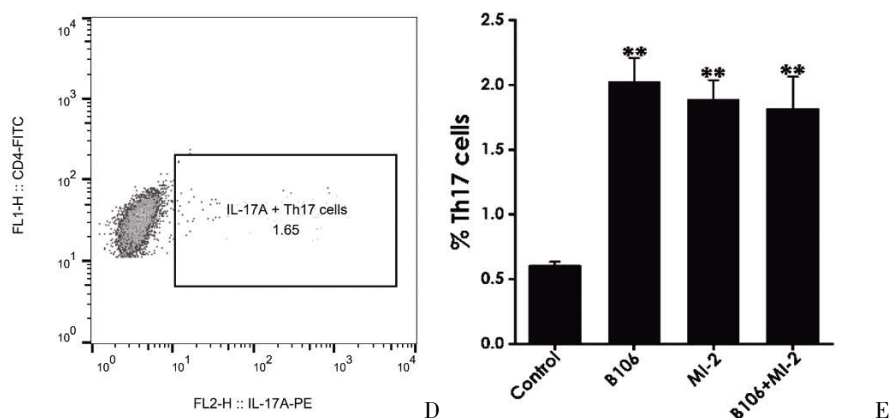
2 结果

2.1 Th17 细胞水平 与对照组相比,B106 组、MI-2 组、B106+MI-2 组 Th17 细胞水平明显增高 ($P < 0.01$),见图 1。



注:A:对照组;B:MI-2 组;C:B106 组;D:MI-2+B16 联用组;E:Th17 百分比;* $P < 0.05$;** $P < 0.01$;*** $P < 0.001$

图 1 PKC δ 或 MALT1 抑制剂对 HIV-TB 患者外周血 Th17 细胞水平的影响



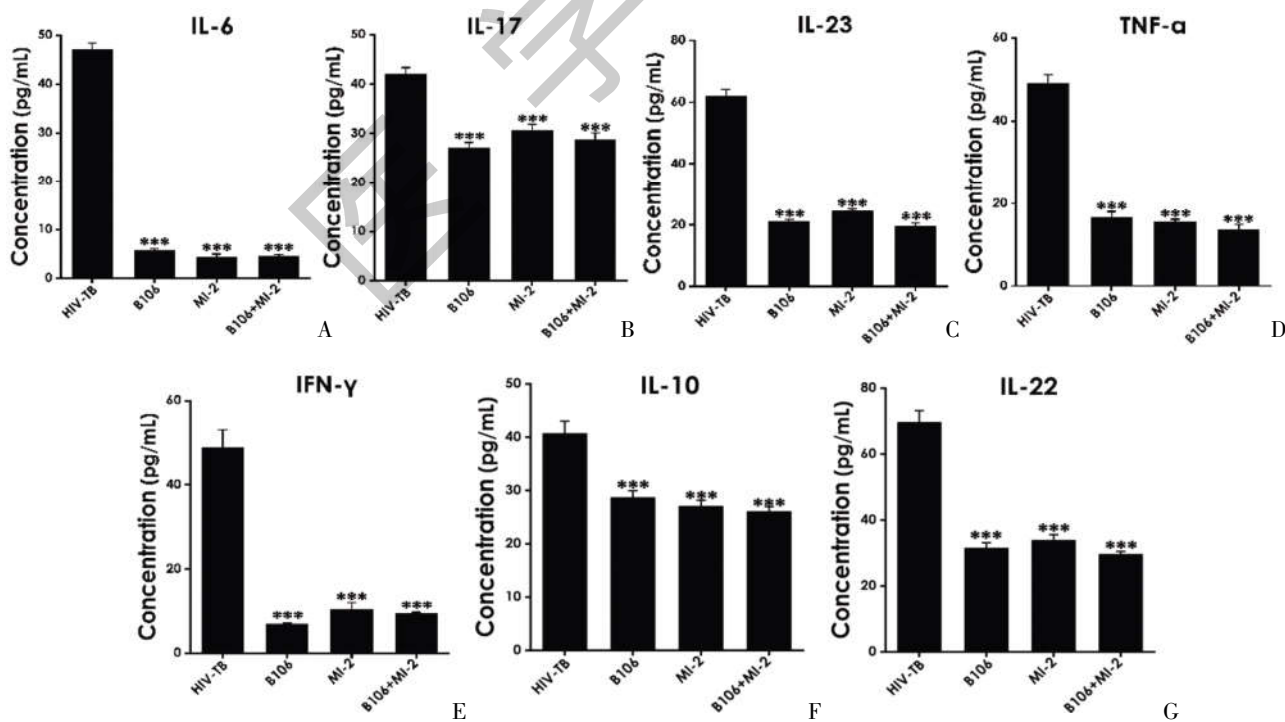
注:A:对照组;B:MI-2组;C:B106组;D:MI-2+B106联用组;E:Th17百分比;** $P<0.01$

图 1 PKC δ 或 MALT1 抑制剂对 HIV-TB 患者外周血 Th17 细胞水平的影响(续)

2.2 炎症因子水平 B106 或 MI-2 单独使用或两者连用均可有效抑制 HIV-TB 的炎症反应, 表现为 IL-6、IL-17、IL-23、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 以及 IL-22 的浓度均显著下降($P<0.001$), 但两者联用并无显著效果($P>0.05$), 见图 2。

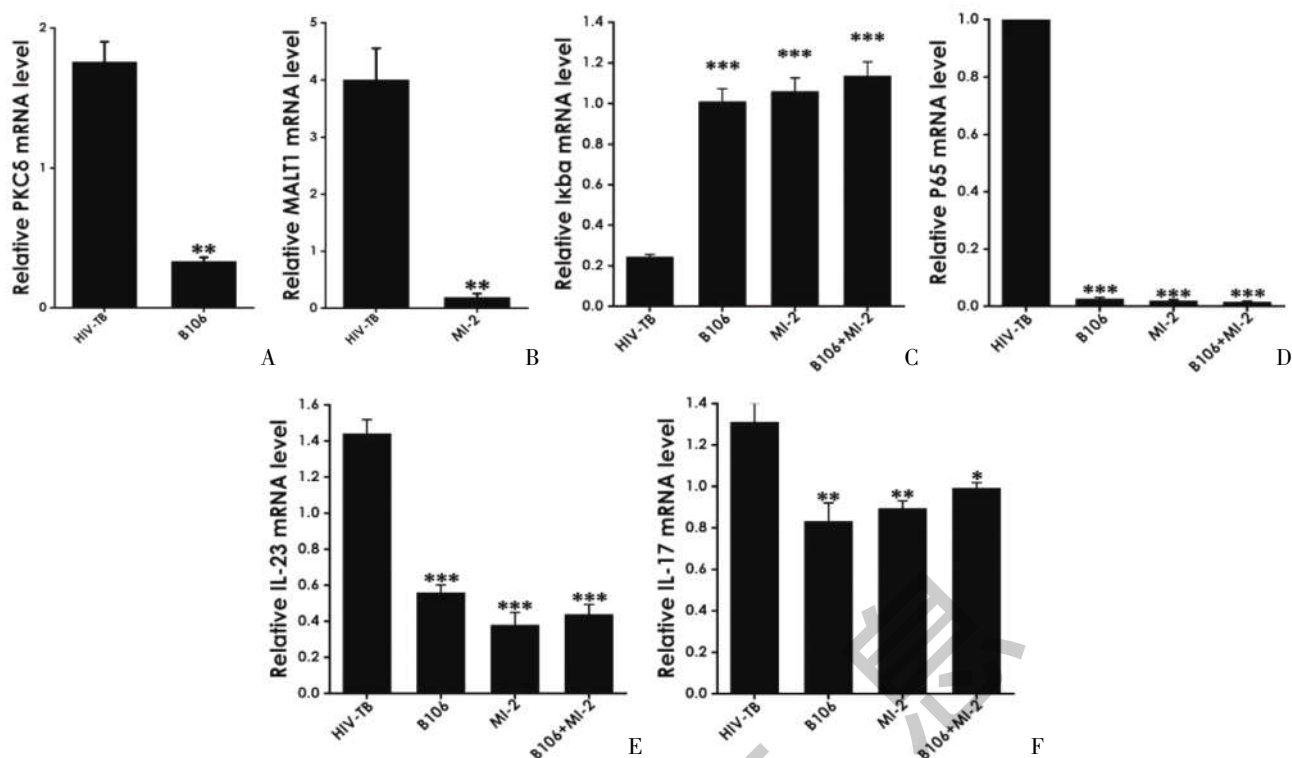
2.3 mRNA 表达 抑制 PKC δ 或抑制 MALT1, 以及两者联用均可显著降低 IL-17、IL-23 的 mRNA 表达

($P<0.01$); 抑制 PKC δ 可显著降低 MALT1、P65 的 mRNA 表达, 并增加 I κ b α 的 mRNA 水平($P<0.01$), 抑制 MALT1 可显著上调 I κ b α 的 mRNA 水平并降低 P65 的 mRNA 表达($P<0.01$)。同样, 两者联用与两者单独使用比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见图 3。



注:A:IL-6;B:IL-17;C:IL-23;D:TNF- α ;E:IFN- γ ;F:IL-10;G:IL-22;*** $P<0.001$

图 2 PKC δ 或 MALT1 抑制剂对 HIV-TB 患者外周血炎症因子水平的影响



注: A: PKCδ; B: MALT1; C: IκBα; D: P65; E: IL-23; F: IL-17; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

图 3 PKCδ 或 MALT1 抑制剂对 HIV-TB 患者外周血中 SYK、PKCδ、MALT1、IκBα 以及 P65 蛋白表达的影响

3 讨论

HIV/AIDS 患者合并 TB 感染并非单纯的合并感染,感染了 HIV 的患者免疫系统缺损,所以大大增加了感染结核菌的风险,而感染结核同时也会促进 HIV 的感染进程^[12]。HIV 侵入人体后主要导致 T 淋巴细胞(特别是 CD4⁺T 淋巴细胞)功能和数量减少,导致细胞免疫功能缺陷^[13],还会对体内的炎性细胞因子(包括 IFN-γ、TNF-α 等)的分泌产生影响。然而,这些细胞因子又会进一步抑制身体的免疫能力。因此,在 HIV/AIDS 患者中,TB 易于形成全身性播散,呈现出多器官弥散性的损伤^[14]。

通常情况下,在细胞质中的 NF-κB 处于失活状态,它的二聚体形式的复合物能与一个抑制蛋白 IκBα 结合成一个全新的三聚体复合物。在三聚体形式下,NF-κB 被 IκBα 抑制而没有活性。在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的研究中,在 RA 的早期、晚期炎症关节的滑膜组织中均可检测到 NF-κB 的活化,导致滑膜中浸润大量的 T 细胞,以 CD4⁺T 细胞为主,激活的 T 细胞可产生 IL-2、IL-4、IFN-γ 等细胞因子,参与 RA 病变的持续进展^[15]。在微循环障碍中也会有 NF-κB 的激活,通过调控 IL-8、

MCP 等趋化因子的表达,募集大量的单核巨噬细胞、中性粒细胞,引发炎症浸润和微血管内皮损伤。NF-κB 的激活还会促进 vWF 等因子的表达,影响凝溶的动态平衡,促进微血栓的形成^[16]。有研究显示^[17],抑制 PKCδ 可以影响 HIV 的早期逆转录和限制后续的复制。在活动性 TB 患者全血中的 PKCδ 显著上调^[18]。

在本研究中,抑制 PKCδ 或 MALT1 可拮抗 HIV-TB 患者的 Th17 细胞数量下降,与 Parihar SP 等^[18]的研究结果类似。本研究结果还显示,单独抑制或联合抑制 PKCδ 或 MALT1 均可有效抑制 HIV-TB 的炎症反应,表现为 IL-6、IL-17、IL-23、IFN-γ、TNF-α、IL-10 以及 IL-22 的浓度均显著下降,但两者联用并无显著效果。而 Parihar SP 等^[18]在 TB 动物模型的研究中发现,抑制 PKCδ 后在肺泡中细胞因子 IFN-γ、TNF-α、IL-6 和 IL-10 等表现出显著增加。分析原因可能是两试验的研究对象不同,且 Parihar SP 等^[18]的研究未涉及 HIV 感染,结果也可能产生一定的差异。可见,抑制 PKCδ 或 MALT1 均可影响 HIV-TB 共感患者免疫相关细胞因子的表达。

但抑制 PKCδ 或 MALT1 影响 NF-κB 信号通路

中相关基因 mRNA 表达水平的研究甚少,本研究通过 RT-qPCR 方法检测抑制 PKC δ 或 MALT1 和联合抑制后 MALT1、I κ B α 、P65 以及 IL-17、IL-23 的 mRNA 表达水平发现,抑制 PKC δ 或 MALT1 可通过抑制 NF- κ B 炎症通路拮抗 HIV-TB 的炎症反应。既往研究显示^[19],在潜伏感染 HIV-1 的细胞中,NF- κ B 通路的激活可以激活 HIV-1 基因的转录,导致 HIV 复制的爆炸性增加。当结核分枝杆菌感染机体后,激活 NF- κ B 通路刺激炎症因子的释放,抵抗结核分枝杆菌的感染,药物抑制 NF- κ B 蛋白后,则可以恢复结核分枝杆菌的感染^[20]。

综上所述,本研究证实了在 HIV-TB 患者中,抑制 PKC δ 或 MALT1 均可影响 HIV-TB 共感患者免疫相关细胞因子的表达,并进一步初步探明了抑制 PKC δ 或 MALT1 是通过 NF- κ B 通路发挥炎症作用的。

参考文献:

- [1] 辛佳盈,劳云飞,王林,等.艾滋病与结核病双重感染患者管理[J].卫生软科学,2019,33(4):72-77.
- [2] 李雪,丁艳,黄玲,等.HIV/TB 并发感染患者外周血 T 淋巴细胞表达及与 HIV RNA 载量的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2022,37(1):88-91,124.
- [3] Ayiguli A,Li L,Zhong XM,et al.Imbalance of T Helper and Regulatory Cells in Patients with Tuberculosis Coinfection Acquired Immuno deficiency Syndrome[J].Austin Journal of HIV/AIDS Research,2022,8(1):1050.
- [4] De la Torre-Tarazona HE,Jiménez R,Bueno P,et al.4-Deoxyphorbol inhibits HIV-1 infection in synergism with antiretroviral drugs and reactivates viral reservoirs through PKC/MEK activation synergizing with vorinostat[J].Biochem Pharmacol,2020,177:113937.
- [5] Duan YT,Bi KY,Ma YS.PKC δ gene can induce macrophages to release inflammatory factors against Mycobacterium tuberculosis infection [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(13):4228-4237.
- [6] Harmon B,Ratner L.Induction of the Galph α (q) signaling cascade by the human immunodeficiency virus envelope is required for virus entry[J].J Virol,2008,82(18):9191-9205.
- [7] Rodríguez-Mora S,Spivak AM,Szaniawski MA,et al.Tyrosine Kinase Inhibition: a New Perspective in the Fight against HIV [J].Curr HIV/AIDS Rep,2019,16(5):414-422.
- [8] Wang YK,Wei L,Hu W et al.Medicinal Chemistry of Anti-HIV-1 Latency Chemotherapeutics: Biotargets, Binding Modes and Structure-Activity Relationship Investigation [J].Molecules,2022,28(1):3.
- [9] Brustle A,Brenner D,Knobbe-Thomsen CB,et al.MALT1 is an intrinsic regulator of regulatory T cells [J].Cell Death Differ,2017,24(7):1214-1223.
- [10] Li H,He H,Gong L,et al.Short Communication: Preferential Killing of HIV Latently Infected CD4 (+) T Cells by MALT1 Inhibitor[J].AIDS Res Hum Retroviruses,2016,32(2):174-177.
- [11] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,李太生 1,王福生 2,等.中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J].协和医学杂志,2019,10(1):31-52.
- [12] 方喆,黄移生,王起,等.2017-2019 年长沙地区 HIV 感染者/AIDS 患者合并肺结核感染的流行现状及相关危险因素 [J].职业与健康,2020,36(13):1784-1788.
- [13] Shu Y,Deng Z,Wang H,et al.Integrase inhibitors versus efavirenz combination antiretroviral therapies for TB/HIV coinfection: a meta-analysis of randomized controlled trials[J].AIDS Res Ther,2021,18(1):25.
- [14] Bruchfeld J,Correia-neves M,K?llenius G.Tuberculosis and HIV coinfection;table 1 [J].Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine,2015,25(7):171-178.
- [15] Liu S,Ma H,Zhang H,Deng C,et al.Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis [J].Clin Immunol,2021,230:108793.
- [16] Poma P.NF- κ B and Disease [J].Int J Mol Sci,2020,21(23):9181.
- [17] Contreras X,Mzoughi O,Gaston F,et al.Protein kinase C-delta regulates HIV-1 replication at an early post-entry step in macrophages[J].Retrovirology,2012,9:37.
- [18] Parihar SP,Ozturk M,Marakalala MJ,et al.Protein kinase C-delta (PKC δ), a marker of inflammation and tuberculosis disease progression in humans, is important for optimal macrophage killing effector functions and survival in mice [J].Mucosal Immunol,2018,11(2):579-580.
- [19] West MJ,Lowe AD,Karn J.Activation of human immunodeficiency virus transcription in T cells revisited: NF-kappaB p65 stimulates transcriptional elongation[J].J Virol,2001,75(18):8524-8537.
- [20] Alharbi KS,Fuloria NK,Fuloria S,et al.Nuclear factor-kappa B and its role in inflammatory lung disease [J].Chem Biol Interact,2021,345:109568.

收稿日期:2023-02-14;修回日期:2023-03-16

编辑/王萌