

HIV-1 病毒与浆细胞样树突状细胞的相互作用

彭卓颖, 薛 婧, 魏 强

(北京协和医学院比较医学中心, 中国医学科学院医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室, 国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)是一类可以产生大量 I 型干扰素(interferon α , IFN- α)的固有免疫细胞。在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)急性感染期, pDCs 通过分泌 IFN- α 抑制病毒复制并激活适应性免疫应答。在 HIV 慢性感染期, pDCs 通过调节免疫细胞发挥免疫抑制的作用, 不断破坏淋巴细胞, 从而造成免疫系统崩溃, 促进疾病进程。本文将就 HIV-1 与 pDCs 之间的相互作用做一综述。

【关键词】 浆细胞样树突状细胞; 人类免疫缺陷病毒; I 型干扰素

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 06-0077-05

doi: 10. 3969. j. issn. 1671-7856. 2017. 06. 016

Interaction of HIV-1 and plasmacytoid dendritic cells

PENG Zhuo-ying, XUE Jing, WEI Qiang

(Comparative Medicine Center, Peking Union College (PUMC) & Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State administration of Traditional Chinese medicine, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Remerging Infectious Diseases, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) as innate immune cells can produce a large amount of interferon-alpha (IFN- α). During the stage of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection, pDCs can inhibit HIV replication by releasing IFN- α and activating adaptive immune responses. In the stage of chronic HIV infection, pDCs play a role in immune suppression by regulating immunocytes and damage of the immune system by depletion of the lymphocytes. Finally, pDCs have influence on the disease progression of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

【Key words】 plasmacytoid dendritic cells; HIV; type I interferon

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染机体后引发的全身性疾病,其最大特点是破坏适应性免疫系统,这也是疾病治疗过程中的难点所在。天然免疫系统是机体抵抗病原体入侵的首要屏障,在病原体感染的早期阶段即可对其进行控制和清除。

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是一类特殊的固有免疫细胞,是 HIV-1 在粘膜感染途径中首先接触到的细胞,在 HIV-1 传播过程中起关键作用^[1]。近年来,浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)的功能在艾滋病领域受到广泛关注,在 HIV-1 感染过程中, pDCs 可产生大量的 IFN- α , IFN- α 是重要的免疫调节因子,在抗感染和抗肿瘤免疫中发挥

【基金项目】 国家自然科学基金(青年科学基金项目, 81301437), 科技部重大专项(2014ZX10001001-001-004, 2014ZX10001001-002-006)。

【作者简介】 彭卓颖, 女, 硕士研究生, 从事实验动物病毒学研究工作, E-mail: 18810963239@163.com。

【通讯作者】 魏强, 教授, 博士生导师, 研究方向: 实验动物病毒学, E-mail: weiqiang@cnilas.pumc.edu.cn。

重要作用,对 pDCs 功能的进一步研究可能会给 AIDS 治疗带来新思路。

1 pDCs 的分布及表型特点

pDCs 是 1958 年发现的一种具有浆细胞形态的细胞^[2],大小介于淋巴细胞和单核细胞之间^[3],主要来源于骨髓,可存在于血液循环中,也可通过趋化因子的作用迁移到淋巴组织(如扁桃体、脾脏、胸腺、粘膜相关淋巴组织等)及存在炎症的部位,主要相关的趋化因子受体为 CCR1、CCR5、CXCR3、CXCR4 和 CCR7^[4]。pDCs 在外周血单个核细胞中所占的比例较小(0.2%~0.8%),主要表面分子有血液树突状细胞抗原 2(BDCA2)、血液树突状细胞抗原 4(BDCA4)、IL-3R α (CD123)、转录因子 E2-2 和免疫球蛋白样转录本 7(ILT-7),不表达 T 细胞(CD3)、B 细胞(CD19、CD20)和骨髓细胞(CD13、CD14、CD33)等特有表面分子,所以 pDCs 的表型为 CD4⁺CD45RA⁺CD123⁺CD11c,通过该表型可以将 pDCs 与骨髓来源的 CD11c⁺DCs 细胞区分开^[5]。

pDCs 的内体中选择性高表达病原模式识别分子 TLR7 和 TLR9,这两种 TLR 可通过识别单链 RNA 或富含未甲基化 CpG 的 DNA 发挥作用^[6,7];TLR7 直接刺激 pDCs 分泌 IFN- α 的能力较弱,但它对 pDCs 表面分子的影响较大,尤其可以显著降低 BDCA2(CD303)的表达,BDCA2 对 IFN- α 的产生具有抑制作用^[8];TLR9 主要与富含未甲基化 CpG 的 DNA 相互作用而发挥功能,但不同的 CpG 发挥的作用也有所不同,如 CpG A 可通过激活 TLR9 诱导 pDCs 大量释放 IFN- α ,CpG B 可促进 pDCs 的表面共刺激分子(CD80、CD86)及抗原提呈分子(CD83)的表达^[5]。

2 HIV-1 感染对 pDCs 的影响

pDCs 被 HIV-1 感染后释放出具有感染性的病毒颗粒^[9],并且 pDCs 可将病毒传递给 CD4 T 细胞,从而促进 HIV-1 对机体的感染^[10],但这一过程可被中和抗体阻断^[11]。HIV-1 在 pDCs 内的复制能力较差,这主要与多种宿主限制因子有关,例如 SAMHD1^[12],当 HIV-1 感染 pDCs 后细胞内 SAMHD1 的表达量会有一定程度的降低,但是当 pDCs 与 T 细胞共培养时 SAMHD1 的表达量则出现显著下降,因此增强了 HIV-1 的复制,促进 pDCs 成熟及 IFN- α 的释放^[13]。虽然 HIV-1 激活 pDCs 后可

释放大量的 IFN- α ,但是 HIV-1 不能促使 pDCs 完全成熟,只是在一定程度上上调共刺激分子的表达和炎症细胞因子的分泌,使得 pDCs 的抗原提呈作用较弱^[14,11],这可能与 HIV-1 通过初级内体进入 pDCs 有关,这种感染方式虽然可以介导较强的 IFN- α 分泌信号,但对 pDCs 的促成熟作用较弱,且导致 NF- κ B 依赖性的炎症细胞因子的释放相对较低^[15]。

pDCs 暴露于活的或是已灭活的 HIV-1 都可以释放大量的 IFN- α ^[15],但是当其暴露于包膜有缺陷的 HIV-1 则无法被刺激产生大量的 IFN- α ,这是因为 IFN- α 的产生有赖于 gp160 与 pDCs 表达的 CD4 分子相结合^[16,17]。最近研究表明,HIV-1 诱导 pDCs 激活的过程依赖于 Env 对 CD4 分子受体的高亲和力,而 HIV-1 的 Nef 蛋白功能的异常可导致 CD4 分子的下调,这也可能与病毒膜表面 gp160 的表达相关^[18]。

在 HIV-1 急性感染期,血液循环中 pDCs 的数量会显著下降^[19],这可能是细胞被删除或迁移到淋巴组织的结果。研究发现,在 HIV-1 感染过程中,血液中 pDCs 的肠道归巢标记分子($\alpha 4\beta 7$)表达上调,随后 pDCs 会迁移到肠道粘膜^[20,21],并且发现 pDCs 向肠道的迁移与循环中 CD4 T 和 CD8 T 细胞的 Ki67 与 HLA-DR 的表达上调有关,与病毒复制无关^[22];pDCs 可在此过程中迁移并积累于淋巴结(lymph nodes, LNs),通过释放大量的 IFN- α 调节免疫反应^[23,24];pDCs 还可迁移到脾,但此处的 pDCs 并不是主要的 IFN- α 产生细胞^[25]。

3 pDCs 所分泌的 IFN- α 在 HIV-1 感染中发挥的作用

目前有多种人源化小鼠模型应用于 HIV-1 感染的研究,如 NOD-scid 小鼠、NOG 小鼠和 DKO 小鼠等^[26,27],其中人源化 DKO 小鼠的使用更为普遍,HIV-1 感染人源化 DKO 小鼠后,可有效的感染并激活骨髓和外周淋巴器官中的 pDCs^[27],用特异性单克隆抗体 BDCA2(CD303)删除人源化 DKO 小鼠体内的 pDCs 后,再用 HIV-1 对小鼠进行感染,发现无法诱导 IFN- α 的产生和 I 型干扰素刺激基因(type I interferon-stimulated genes, ISGs)的表达,并且淋巴器官中 T 细胞死亡率降低,HIV-1 病毒的复制明显增加^[28],这说明 pDCs 所释放的 IFN- α 在 HIV-1 感染中发挥重要作用。

3.1 IFN- α 与艾滋病发病密切相关

猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency

virus, SIV) 的天然宿主在急性感染期会快速产生大量 IFN- α , 但在慢性感染阶段这种反应出现明显下调, 从而抑制了疾病进展^[29]。同样当 SIV 感染其它致病性宿主时, 无论是疾病长期不进展者还是疾病进展者, 在急性感染期同样会有大量 IFN- α 的产生, 但在疾病长期不进展者的慢性感染期其 IFN- α 分泌会得到控制, 而在疾病进展者的慢性感染期其 IFN- α 依旧持续性产生, 由此表明疾病进程与 IFN- α 的产生相关, IFN- α 的持续性产生可导致慢性免疫的激活^[30,31], 进而促进 CD4 T 细胞消耗并破坏免疫系统, 最终发展为 AIDS^[32]。还有研究证明, 在 HIV-1 感染过程中不同性别患者的发病过程有显著差异, 与男性患者相比, 女性患者的病毒载量普遍较低, 但是疾病进程较快, 这与女性患者在慢性感染期中较高水平的 IFN- α 呈正相关^[33]。

3.2 IFN- α 的双重作用

3.2.1 抑制 HIV-1 的感染及复制: IFN- α 一方面通过促进细胞抗病毒效应因子的产生而抑制 HIV-1 的感染和复制^[34], 另一方面它还可通过诱导靶细胞内具有抗病毒作用的干扰素效应基因家族 (ISGs) 的表达而增强细胞抵抗病毒感染的能力^[35]。ISGs 的上调既可限制感染细胞中病毒的复制, 又可使未感染的旁观者细胞进入抗病毒状态, 从而降低被感染的风险^[36]。而且 ISGs 中的 IP-10 可预测 CD4 T 细胞数量的变化和 T 细胞的激活情况, 并且与 CD4 T 细胞数量的变化和病毒血症水平相比, 血浆中 IP-10 的水平更能预测疾病的进展情况^[37], 在 pDCs 的抗病毒过程中起关键作用^[38]。

3.2.2 促进对免疫系统的破坏: 尽管 pDCs 的抗原提呈能力较弱, 但它能通过 TLR 通路激活抗原提呈作用, 产生获得性免疫反应; 它也可以通过 IDO、ICOSL 和 PD-L1 等激活抗原提呈作用诱导免疫耐受的产生^[39]。在不同条件刺激下, pDCs 会引起初始辅助性 T 细胞的不同极化。Th17 主要通过分泌 IL-17 发挥维持粘膜屏障功能的完整, 该细胞缺失会引发细菌移位和持续性的炎症反应, 促进免疫系统的激活^[40]; Treg 具有抑制其它 T 细胞活化的功能, 在维持免疫耐受、抑制过度炎症反应和免疫病理方面发挥重要作用^[41]。暴露于 HIV-1 的 pDCs 可抑制 Th17 的产生, 但可促使初始 CD4 T 细胞向 Treg 细胞转化, 这个过程主要依赖于 pDCs 表达的吡啶-2, 3-双加氧酶 (indolemine 2, 3 dioxygenase, IDO) 对色氨酸新陈代谢的调节作用^[40,42,43]。HIV-1 感染可促

进 pDCs 对 IDO 的表达, 使 Th17 与 Treg 的比率降低, 这对 HIV-1 疾病进程中免疫系统的激活有抑制作用。pDCs 可以通过对 IFN- α 的分泌和较弱的抗原提呈能力促进免疫系统的激活^[42]。在上述两种作用的平衡过程中机体进入慢性免疫激活状态, 使得免疫系统持续性被破坏, 机体对机会性感染的防御能力降低, 进而促进疾病的进展^[40]。

IFN- α 还可促使靶细胞释放趋化因子, 并在趋化因子的作用下使靶细胞向病毒复制的场所迁移, 使得病毒趁机在机体内建立起系统性感染^[44]。在感染过程中, pDCs 可通过上调肿瘤坏死因子相关凋亡配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 和 Bak 的表达而促进 CD4 T 细胞的凋亡^[45,46], 而且高水平的 IFN- α 还会诱导胸腺内细胞缺陷并干扰 T 细胞选择^[47], 并促进 HIV-1 诱导第三群固有淋巴细胞 (group 3 innate lymphoid cell, ILC3) 凋亡^[48]。因此, IFN- α 在 HIV-1 感染机体过程中可起到两种截然不同的作用, 既可抑制 HIV-1 病毒的感染和复制, 又可促进 HIV-1 诱导的 T 细胞凋亡^[28], 给免疫系统带来损害。

4 对艾滋病治疗的启示

在 HIV-1 急性感染期, 我们可以充分利用 IFN- α 的抗病毒作用, 比如可将 CpG 作为接种疫苗时的辅助药物, 促进 IFN- α 的释放, 增强对 HIV-1 复制的抑制作用, 诱导较强的 T 细胞免疫反应, 这将有利于对疾病进展的控制^[49]。在 HIV-1 慢性感染期, 我们应抑制 pDCs 的持续性激活和 IFN- α 的产生, 比如通过抑制 gp120 与 CD4 之间的相互作用^[50,51], 或者通过封闭 TLR7 和 TLR9 而抑制 pDCs 的激活, 但是有研究发现 TLR7 和 TLR9 的封闭对血浆中 IFN- α 的分泌和 ISGs 的表达、病毒载量和 T 细胞激活都没有明显影响, 这可能与封闭的效果有关, 也可能是因为存在其它可以分泌 IFN- α 的细胞, 或者在早期感染中 pDCs 的激活和 IFN- α 的释放并不是促进免疫激活的主要因素^[52]。

5 小结

pDCs 与 HIV-1 的相互作用过程十分复杂: 一方面 pDCs 可通过分泌大量的 IFN- α 起到抗病毒作用; 另一方面 pDCs 又会产生对机体不利的影响: pDCs 既可通过分泌 IFN- α 激活机体免疫反应, 又可通过分泌 IDO 诱导 Treg 产生和 Th17 降低, 最终引

起慢性免疫炎症反应,破坏机体免疫系统,促进了疾病的进展。因此,我们应利用 pDCs 的特点,寻找既可以增强 HIV-1 病毒特异性的适应性免疫应答,又可以抑制慢性免疫反应激活的方法,从而发现抑制 HIV-1 传播、调节适应性免疫的新途径。

参考文献:

- [1] Borrow P. Innate immunity in acute HIV-1 infection [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2011, 6(5): 353–363.
- [2] Lennert K, Remmele W. Karyometric research on lymph node cells in man. I. Germinoblasts, lymphoblasts & lymphocyte [J]. *Acta Haematol*, 1958, 19(2): 99–113.
- [3] Soumelis V, Liu YJ. From plasmacytoid to dendritic cell: morphological and functional switches during plasmacytoid pre-dendritic cell differentiation [J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(9): 2286–2292.
- [4] Yoneyama H, Matsuno K, Zhang Y, et al. Evidence for recruitment of plasmacytoid dendritic cell precursors to inflamed lymph nodes through high endothelial venules [J]. *Int Immunol*, 2004, 16(7): 915–928.
- [5] Zheng Z, Fu SW. Plasmacytoid dendritic cells act as the most competent cell type in linking antiviral innate and adaptive immune responses [J]. *Cell Mol Immunol*, 2005, 2(6): 411–417.
- [6] Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8 [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1526–1529.
- [7] Wagner H. Interactions between bacterial CpG-DNA and TLR9 bridge innate and adaptive immunity [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2002, 5(1): 62–69.
- [8] Kaushik S, Teque F, Patel M, et al. Plasmacytoid dendritic cell number and responses to Toll-like receptor 7 and 9 agonists vary in HIV Type 1-infected individuals in relation to clinical state [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013, 29(3): 501–510.
- [9] Patterson S, Rae A, Hockey N, et al. Plasmacytoid dendritic cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus type 1 infection and release infectious virus [J]. *J Virol*, 2001, 75(14): 6710–6713.
- [10] Groot F, van Capel T M, Kapsenberg M L, et al. Opposing roles of blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells in HIV-1 infection of T cells: transmission facilitation versus replication inhibition [J]. *Blood*, 2006, 108(6): 1957–1964.
- [11] Lederle A, Su B, Holl V, et al. Neutralizing antibodies inhibit HIV-1 infection of plasmacytoid dendritic cells by an FcγRIIIa independent mechanism and do not diminish cytokines production [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:5845–5845.
- [12] Bloch N, O'Brien M, Norton T D, et al. HIV type 1 infection of plasmacytoid and myeloid dendritic cells is restricted by high levels of SAMHD1 and cannot be counteracted by Vpx [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30(2): 195–203.
- [13] Su B, Lederle A, Laumond G, et al. Broadly neutralizing antibody VRC01 prevents HIV-1 transmission from plasmacytoid dendritic cells to CD4 T lymphocytes [J]. *J Virol*, 2014, 88(18): 10975–10981.
- [14] Smed-Sörensen A, Loré K, Vasudevan J, et al. Differential susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection of myeloid and plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Virol*, 2005, 79(14): 8861–8869.
- [15] O'Brien M, Manches O, Sabado R L, et al. Spatiotemporal trafficking of HIV in human plasmacytoid dendritic cells defines a persistently IFN-α-producing and partially matured phenotype [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3): 1088–1101.
- [16] Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11): 3265–3275.
- [17] Haupt S, Donhauser N, Chaipan C, et al. CD4 binding affinity determines human immunodeficiency virus type 1-induced alpha interferon production in plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Virol*, 2008, 82(17): 8900–8905.
- [18] Reszka-Blanco N J, Sivaraman V, Zhang L, et al. HIV-1 env and nef cooperatively contribute to plasmacytoid dendritic cell activation via CD4-dependent mechanisms [J]. *J Virol*, 2015, 89(15): 7604–7611.
- [19] Sabado RL, O'Brien M, Subedi A, et al. Evidence of dysregulation of dendritic cells in primary HIV infection [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3839–3852.
- [20] Reeves RK, Evans TI, Gillis J, et al. SIV infection induces accumulation of plasmacytoid dendritic cells in the gut mucosa [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(9): 1462–1468.
- [21] Kwa S, Kannanganat S, Nigam P, et al. Plasmacytoid dendritic cells are recruited to the colorectum and contribute to immune activation during pathogenic SIV infection in rhesus macaques [J]. *Blood*, 2011, 118(10): 2763–2773.
- [22] Li H, Goepfert P, Reeves RK. Short communication: plasmacytoid dendritic cells from HIV-1 elite controllers maintain a gut-homing phenotype associated with immune activation [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30(12): 1213–1215.
- [23] Brown KN, Wijewardana V, Liu X, et al. Rapid influx and death of plasmacytoid dendritic cells in lymph nodes mediate depletion in acute simian immunodeficiency virus infection [J]. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(5): 4713–4715.
- [24] Lehmann C, Lafferty M, Garzinodemio A, et al. Plasmacytoid dendritic cells accumulate and secrete interferon alpha in lymph nodes of HIV-1 patients [J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): 600–603.
- [25] Nascimbeni M, Perié L, Chorro L, et al. Plasmacytoid dendritic cells accumulate in spleens from chronically HIV-infected patients but barely participate in interferon-α expression [J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6112–6119.
- [26] Koyanagi Y. HIV-1 感染的小动物模型 [C]. *中国实验动物学报*, 2005, 13(S1): 13–14.

- [27] Zhang L, Jiang Q, Li G, et al. Efficient infection, activation, and impairment of pDCs in the BM and peripheral lymphoid organs during early HIV-1 infection in humanized rag2^{-/-} γ C^{-/-} mice in vivo [J]. *Blood*, 2011, 117(23): 6184–6192.
- [28] Li G, Cheng M, Nunoya J, et al. Plasmacytoid dendritic cells suppress HIV-1 replication but contribute to HIV-1 induced immunopathogenesis in humanized mice [J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(7): 295–295.
- [29] Harris LD, Tabb B, Sodora DL, et al. Downregulation of robust acute type I interferon responses distinguishes nonpathogenic simian immunodeficiency virus (SIV) infection of natural hosts from pathogenic SIV infection of rhesus macaques [J]. *J Virol*, 2010, 84(15): 7886–7891.
- [30] Hycza MD, Kovacs C, Loutfy M, et al. Distinct transcriptional profiles in ex vivo CD4⁺ and CD8⁺ T cells are established early in human immunodeficiency virus type 1 infection and are characterized by a chronic interferon response as well as extensive transcriptional changes in CD8⁺ T cells [J]. *J Virol*, 2007, 81(7): 3477–3486.
- [31] Campillo-Gimenez L, Laforge M, Fay M, et al. Nonpathogenesis of simian immunodeficiency virus infection is associated with reduced inflammation and recruitment of plasmacytoid dendritic cells to lymph nodes, not to lack of an interferon type I response, during the acute phase [J]. *J Virol*, 2010, 84(4): 1838–1846.
- [32] Jacquelin B, Mayau V, Targat B, et al. Nonpathogenic SIV infection of African green monkeys induces a strong but rapidly controlled type I IFN response [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3544–3555.
- [33] Meier A, Chang JJ, Chan E S, et al. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1 [J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 955–959.
- [34] Neff H, Bove FJ, Robinson EJ. Alpha interferon-induced antiretroviral activities; restriction of viral nucleic acid synthesis and progeny virion production in human immunodeficiency virus type 1-infected monocytes [J]. *J Virol*, 1994, 68(11): 7559–7565.
- [35] Audigé A, Urošević M, Schlaepfer E, et al. Anti-HIV state but not apoptosis depends on IFN signature in CD4⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2006, 177(9): 6227–6237.
- [36] Yan N, Chen ZJ. Intrinsic antiviral immunity [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3): 214–222.
- [37] Liovat AS, Rey-Cuillé MA, Lécroux 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.
- [38] Fentonmay AE, Dibben O, Emmerich T, et al. Relative resistance of HIV-1 founder viruses to control by interferon-alpha [J]. *Retrovirology*, 2013, 10(1): 1–18.
- [39] Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 471–485.
- [40] Favre D, Mold J, Hunt PW, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(32): 32ra36.
- [41] 何维. 医学免疫学 [M]. 北京, 人民卫生出版社, 2005: 190.
- [42] Miller E, Bhardwaj N. Dendritic cell dysregulation during HIV-1 infection [J]. *Immunol Rev*, 2013, 254(1): 170–189.
- [43] Manches O, Munn D, Fallahi A, et al. HIV-activated human plasmacytoid DCs induce Tregs through an indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent mechanism [J]. *Retrovirology*, 2009, 118(3): 3431–3439.
- [44] Li Q, Estes JD, Schlievert PM, et al. Glycerol monolaurate prevents mucosal SIV transmission [J]. *Nature*, 2009, 458(7241): 1034–1038.
- [45] Herbeuval JP, Nilsson J, Boasso A, et al. HAART reduces death ligand but not death receptors in lymphoid tissue of HIV-infected patients and simian immunodeficiency virus-infected macaques [J]. *AIDS*, 2009, 23(1): 35–40.
- [46] Fraietta JA, Mueller YM, Yang G, et al. Type I interferon upregulates Bak and contributes to T cell loss during human immunodeficiency virus (HIV) infection [J]. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(10): 623–626.
- [47] Keir ME, Rosenberg MG, Sandberg JK, et al. Generation of CD3⁺ CD8^{low} thymocytes in the HIV type 1-infected thymus [J]. *J Immunol*, 2002, 169(5): 2788–2796.
- [48] Zhang Z, Cheng L, Zhao J, et al. Plasmacytoid dendritic cells promote HIV-1-induced group 3 innate lymphoid cell depletion [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3692–3703.
- [49] Gurney KB, Colantonio AD, Blom B, et al. Endogenous IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells exerts an antiviral effect on thymic HIV-1 infection [J]. *J Immunol*, 2004, 173(12): 7269–7276.
- [50] Herbeuval JP, Shearer GM. Are blockers of gp120/CD4 interaction effective inhibitors of HIV-1 immunopathogenesis? [J]. *AIDS Rev*, 2006, 8(1): 3–8.
- [51] Herbeuval JP, Hardy AW, Boasso A, et al. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4⁺ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(39): 13974–13979.
- [52] Kader M, Smith A P, Guiducci C, et al. Blocking TLR7- and TLR9-mediated IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells does not diminish immune activation in early SIV infection [J]. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(7): e1003530.