

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.07.015

HIV/AIDS 合并 HBV/HCV 感染病毒载量水平及与 T 淋巴细胞相关性的探讨

张茹蕙, 游晶[△], 杨微波, 饶少锋

(昆明医科大学第一附属医院感染性疾病科 650032)

[摘要] **目的** 探讨人类免疫缺陷病毒(HIV)/艾滋病(AIDS)合并乙型肝炎病毒(HBV)/丙型肝炎病毒(HCV)感染后病毒载量水平变化及对机体 T 淋巴细胞免疫机制的影响。**方法** 分别测定 HIV/AIDS 单纯感染组, HIV/HBV 合并感染组, HIV/HCV 合并感染组 3 组的 HIV RNA、HBV DNA、HCV RNA、CD4⁺T 淋巴细胞频数、CD8⁺T 淋巴细胞频数、CD4/CD8 比值, 并分析各组 T 淋巴细胞与 HIV RNA 的关系, HBV DNA/HCV RNA 与 HIV RNA、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD4/CD8 比值的相关性。**结果** HIV/AIDS 单纯感染组、HIV/HBV 合并感染组及 HIV/HCV 合并感染组的 CD4⁺T 淋巴细胞与各自组的 HIV RNA 呈负相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$); HIV/AIDS 单纯感染组、HIV/HBV 合并感染组的 CD8⁺T 淋巴细胞与各自组的 HIV RNA 呈负相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$); HIV/AIDS 单纯感染组、HIV/HBV 合并感染组及 HIV/HCV 合并感染组的 CD4/CD8 与各自组的 HIV RNA 呈负相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 合并感染 HBV 后, HIV/AIDS 患者 T 细胞的数量下降更明显, 致 HIV RNA、HBV DNA 高载量, 加速了 HIV 病情进展; 感染 HBV 后 CD4⁺T 细胞的数量下降比感染 HCV 更明显。

[关键词] 肝炎病毒, 乙型; 肝炎病毒, 丙型; HIV/AIDS; HIV RNA; T 淋巴细胞

[中图分类号] R512.91; R392.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)07-0912-03

Discussing viral load levels after HIV/AIDS merges HBV/HCV infection and its relationship with T lymphocytes

Zhang Ruyi, You Jing[△], Yang Weibo, Rao Shaofeng

(Department of Infectious, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the viral load levels after HIV/AIDS merges HBV/HCV infection and its relationship with T lymphocytes. **Methods** HIV RNA, HBV DNA, HCV RNA, CD4⁺T lymphocyte frequency, CD8⁺T lymphocyte frequency, CD4/CD8 measured in HIV/AIDS simple infection group, mixed HIV/HBV infection group and mixed HIV/HCV infection group. Analyze relationship of T lymphocyte and HIV RNA, the correlation of HBV DNA/HCV RNA, HIV RNA, CD4⁺T lymphocyte frequency, CD8⁺T lymphocyte frequency, CD4/CD8. **Results** CD4⁺T lymphocyte frequency of HIV/AIDS simple infection group, mixed HIV/HBV infection group and mixed HIV/HCV infection group showed negative correlated with their respective group's HIV RNA ($P < 0.05$); CD8⁺T lymphocyte frequency of HIV/AIDS simple infection group and mixed HIV/HBV infection group showed negative correlated with their respective group's HIV RNA ($P < 0.05$); CD4/CD8 of HIV/AIDS simple infection group, mixed HIV/HBV infection group and mixed HIV/HCV infection group show negative correlated with their respective group's HIV RNA ($P < 0.05$). **Conclusion** T lymphocyte of HIV/AIDS patients drop faster, leading to high viral load of HIV RNA, HBV DNA and accelerating HIV disease progress with HBV infection. T lymphocyte of HIV/AIDS patients with HBV infection drop faster than with HCV infection.

[Key words] hepatitis B virus; hepatitis C virus; HIV/AIDS; HIV RNA; T lymphocyte

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)主要侵犯人体的免疫系统, 包括 CD4⁺T 淋巴细胞、巨噬细胞和树突细胞等, 主要表现为 CD4⁺T 淋巴细胞数量不断减少, 同时会对 CD8⁺T 淋巴细胞等亚群 T 淋巴细胞造成不同程度损害, 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。随着高效抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)的有效应用, HIV/艾滋病(AIDS)相关的机会性感染率下降, 因为乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)与 HIV 有着相似的感染途径, 故 HIV 合并 HBV/HCV 感染比较常见, 是影响 HIV 感染患者发病率和病死率的一个主要原因^[1]。当 HIV 合并 HBV/HCV 感染时, HIV 促进 HBV/HCV 的复制, 发展为慢性乙型肝炎

(CHB)/慢性丙型肝炎(CHC)的速度比单纯 HBV/HCV 感染者快, 其肝脏病变的患病率和病死率明显增加^[2]。本实验通过分析 HIV/AIDS 单纯感染组、HIV/HBV 合并感染组及 HIV/HCV 合并感染组中的 HIV RNA、HBV DNA、HCV RNA 的水平, 并和 T 淋巴细胞的相关性, 初步探讨合并 HBV/HCV 感染后对 HIV/AIDS 病程及机体 T 淋巴细胞免疫机制的影响, 并为临床药物治疗提供免疫依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010~2013 年就诊于昆明医科大学第一附属医院、昆明市第三人民医院门诊和住院部的经 HIV 筛查试验阳性, AIDS 确证阳性且未经高效抗逆转录病毒治疗的 HIV/AIDS 单纯感染者、HIV/HBV 合并感染者及 HIV/HCV

合并感染者作为研究对象。HIV 感染的诊断参照《艾滋病诊疗指南(2011 版)》,HBV 感染的诊断参照《乙型肝炎防治指南(2010 版)》,HCV 感染的诊断参照《丙型肝炎防治指南(2010 版)》。全部患者均排除甲型、戊型肝炎,自身免疫性疾病,酒精性肝病,药物性肝病,肝癌,淋巴瘤,卡波西肉瘤,结核,细菌感染,结缔组织病,其他免疫缺陷疾病,且近 1 年内未使用免疫抑制剂。研究对象共 267 例,其中男 208 例,女 59 例,年龄 3~91 岁,平均(41.00±11.15)岁。其中 HIV/AIDS 单纯感染组 100 例,男 74 例,女 26 例,年龄 3~91 岁,平均(41.37±14.18)岁; HIV/HBV 合并感染组 66 例,男 53 例,女 13 例,年龄 23~73 岁,平均(42.64±11.15)岁; HIV/HCV 合并感染组 101 例,男 81 例,女 20 例,年龄 22~63 岁,平均(39.56±6.79)岁。

1.2 方法

1.2.1 HIV RNA 测定 血清 HIV RNA 病毒载量采用 RT-PCR 方法,用美国 Roche 公司的全自动核酸分离纯化系统(COBAS AMPLICOR)和核酸提取试剂盒,提取病毒 RNA 并测定病毒载量。操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 HBV DNA 测定 采用宝生物核酸提取试剂盒,PCR 方法测定 HBV DNA。

1.2.3 HCV RNA 测定 采用宝生物核酸提取试剂盒,RT-PCR 方法测 HCV RNA。

1.2.4 T 淋巴细胞亚群测定 采集所有研究病例新鲜肝素抗

凝外周血 300 μL,采用美国 Beeton Dickinson 公司生产的 FACS calibur 型流式细胞仪及其公司生产的专用试剂盒进行严格操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述;非正态分布数据资料(HIV、HCV、HBV 病毒载量)经对数转换后符合正态分布;3 组计量资料(正态分布)采用方差分析,两两比较采用 LSD-*q* 检验,检验水准取 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIV/AIDS 单纯感染组与 HIV/HBV 合并感染组之间 T 淋巴细胞亚群的差异 HIV/AIDS 单纯感染组与 HIV/HBV 合并感染组的 HIV RNA、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD4/CD8 比值的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 HIV/AIDS 单纯感染组与 HIV/HCV 合并感染组之间 T 淋巴细胞亚群的差异 HIV/AIDS 单纯感染组与 HIV/HCV 合并感染组的 HIV RNA、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD4/CD8 比值,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 HIV/HBV 合并感染组与 HIV/HCV 合并感染组之间 T 淋巴细胞亚群的差异 HIV/HBV 合并感染组与 HIV/HCV 合并感染组的 HIV RNA、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD4/CD8 比值的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 HIV/AIDS 单纯感染组与 HIV/HBV 合并感染组之间 HIV RNA 及 T 淋巴细胞亚群的差异($\bar{x} \pm s$)

组别	HIV RNA(log10 copies/mL)	CD4(个/μL)	CD8(个/μL)	CD4/CD8
HIV/AIDS 单纯感染组	4.62±1.01	262.14±208.29	910.83±1042.29	0.36±0.24
HIV/HBV 合并感染组	6.50±1.14	117.80±113.60	592.38±368.52	0.20±0.18
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.012	<0.001

表 2 HIV/AIDS 单纯感染组与 HIV/HCV 合并感染组之间 HIV RNA 及 T 淋巴细胞亚群的差异($\bar{x} \pm s$)

组别	HIV RNA(log10 copies/mL)	CD4(个/μL)	CD8(个/μL)	CD4/CD8
HIV/AIDS 单纯感染组	4.62±1.01	262.14±208.29	910.83±1042.29	0.36±0.24
HIV/HCV 合并感染组	5.00±1.17	237.97±190.62	794.17±601.38	0.39±0.30
<i>P</i>	0.138	0.400	0.381	0.461

表 3 HIV/HBV 合并感染组与 HIV/HCV 合并感染组之间 HIV RNA 及 T 淋巴细胞亚群的差异($\bar{x} \pm s$)

组别	HIV RNA(log10 copies/mL)	CD4(个/μL)	CD8(个/μL)	CD4/CD8
HIV/HBV 合并感染组	6.50±1.14	117.80±113.60	592.38±368.52	0.20±0.18
HIV/HCV 合并感染组	5.00±1.17	237.97±190.62	794.17±601.38	0.39±0.30
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.013	<0.001

表 4 3 组中 T 淋巴细胞亚群与各自组 HIV RNA(log10 copies/mL)的相关性

T 淋巴细胞亚群	HIV/AIDS 单纯感染组 HIV RNA		HIV/HBV 合并感染组 HIV RNA		HIV/HCV 合并感染组 HIV RNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CD4(个/μL)	-0.707	<0.001	-0.502	0.001	-0.399	0.020
CD8(个/μL)	-0.539	0.001	-0.315	0.048	-0.254	0.147
CD4/CD8	-0.749	<0.001	-0.440	0.005	-0.363	0.035

2.4 3组中T淋巴细胞亚群与各自组 HIV RNA 间的相关性 HIV/AIDS 单纯感染组、HIV/HBV 合并感染组及 HIV/HCV 合并感染组的 CD4⁺T 淋巴细胞与各自组的 HIV RNA 呈负相关($P < 0.05$); HIV/AIDS 单纯感染组、HIV/HBV 合并感染组的 CD8⁺T 淋巴细胞与各自组的 HIV RNA 呈负相关($P < 0.05$); 而 HIV/HCV 合并感染组的 CD8⁺T 淋巴细胞与本组的 HIV RNA 呈负相关($P > 0.05$); HIV/AIDS 单纯感染组、HIV/HBV 合并感染组及 HIV/HCV 合并感染组的 CD4/CD8 与各自组的 HIV RNA 呈负相关($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 HIV/HBV 合并感染组 HIV RNA、T 淋巴细胞亚群与 HBV DNA 间的相关性 HIV/HBV 合并感染组中 HIV RNA 与 HBV DNA 呈正相关($P < 0.05$); CD4⁺T 淋巴细胞、CD4/CD8 与 HBV DNA 呈负相关($P < 0.05$); 而 CD8⁺T 淋巴细胞与 HBV DNA 呈正相关($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 HIV/HBV 合并感染组 HIV RNA、T 淋巴细胞亚群与 HBV DNA 间的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
HIV RNA(log10 copies/mL)	0.406	0.010
CD4(个/ μ L)	-0.291	0.047
CD8(个/ μ L)	0.098	0.514
CD4/CD8	-0.340	0.019

2.6 HIV/HCV 合并感染组 HIV RNA、T 淋巴细胞亚群与 HBV DNA 间的相关性 HIV/HCV 合并感染组中 HIV RNA 与 HCV RNA 呈正相关, CD4⁺T 淋巴细胞与 HCV RNA 呈负相关, CD4/CD8 与 HCV RNA 无相关, CD8⁺T 淋巴细胞与 HCV RNA 呈负相关($P > 0.05$), 见表 6。

表 6 HIV/HCV 合并感染组 HIV RNA、T 淋巴细胞亚群与 HCV RNA 间的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
HIV RNA(log10 copies/mL)	0.272	0.146
CD4(个/ μ L)	-0.093	0.475
CD8(个/ μ L)	-0.143	0.270
CD4/CD8	0	0.999

3 讨论

正常情况下外周血中的 T 细胞亚群主要包括 CD4⁺T 细胞亚群和 CD8⁺T 细胞亚群。CD8⁺T 细胞的功能在于清除被病毒感染了的靶细胞, CD4⁺T 细胞的功能则在于清除入侵机体的细菌等病原微生物。研究证明, HIV 合并 HBV 感染患者 HBV DNA 载量较 HBV 单纯感染高^[3]。研究发现特异性 T 细胞与共感染 HBV 病毒载量呈负相关, 而 HIV 合并 HBV 感染中 HBV 特异性 T 细胞反应减少^[4], 故 HBV DNA 高载量。

本实验发现 HIV/HBV 合并感染组 CD4⁺T 淋巴细胞与 HBV DNA 呈负相关, 而 CD8⁺T 淋巴细胞与 HBV DNA 呈正相关, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。栗群英等^[5]发现在 HIV 合并 HBV 和 HCV 感染的患者外周血检查中发现 HIV、HBV 和 HCV 感染患者的外周血 CD8⁺T 细胞的数量增加较单纯 HIV 感染患者的增加更为剧烈。而本实验 HIV/HBV 中的外周血 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞的数量比 HIV/

AIDS 单纯感染组减少, HIV/HCV 组中的外周血 CD8⁺T 细胞的数量比 HIV/HBV 合并感染组明显增加, HIV/HBV 合并感染组中的外周血 CD4⁺T 细胞的数量比 HIV/HCV 合并感染组下降明显。且合并感染组 HIV RNA 较 HIV/AIDS 单纯感染组水平高。

CD4⁺T 细胞数量进行性减少是 HIV 感染的重要特征性改变, 本实验发现合并感染 HBV 后 CD4⁺T 细胞的数量下降更明显, 破坏严重, 致 HIV RNA、HBV DNA 高载量。且感染 HBV 后 CD4⁺T 细胞的数量下降比感染 HCV 合并感染更明显。可认为合并感染 HBV 后加速了 HIV 病情进展。

HIV/HCV 合并感染组和 HIV/AIDS 单纯感染组相比, 外周血 CD8⁺T 细胞的数量、CD4⁺T 细胞的数量及 HIV RNA 均无差异。HIV/HCV 合并感染时, 情况相对复杂, 也有研究发现, HIV/HCV 合并感染时, HCV RNA 等对 HIV 感染者的免疫学或病毒学方面影响并不明显^[6]。

本实验中 HIV/HCV 合并感染与 HIV/AIDS 单纯感染组之间的 HIV RNA、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4/CD8 的差异不显著, HCV RNA 与 HIV RNA、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4/CD8 几乎不相关, 与临床经验及其他研究结论不相符^[7]。目前多数学者对 HCV 的感染是否可加快 HIV 发展为 AIDS 的进程还存在争论^[8]。

参考文献

- [1] Zaw SKK, Tun STT, Thida A, et al. Prevalence of hepatitis C and B virus among patients infected with HIV: a cross-sectional analysis of a large HIV care programme in Myanmar [J]. Tropical doctor, 2013, 43(3): 113-115.
- [2] Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort [J]. Aids, 2005, 19(6): 593-601.
- [3] Pol S. Management of HBV in immunocompromised patients [J]. Liver Int, 2013, 33(s1): 182-187.
- [4] Zhang X, Xing H, Feng X, et al. Hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell responses to recombinant HBV core protein in patients with normal liver function and co-infected with chronic HBV and human immunodeficiency virus 1 (HIV-1)[J]. Virol J, 2013, 10(1): 232.
- [5] 栗群英, 吴丽娟, 陈莉, 等. HIV 合并 HBV/HCV 感染患者外周血 T 细胞亚群的变迁[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 32(20): 2313-2314.
- [6] Collazos J, Cartón J, Asensi V. Evaluation of the possible influence of hepatitis C virus and liver fibrosis on HIV type 1 immunological and virological outcomes [J]. HIV medicine, 2011, 12(5): 308-315.
- [7] 孙洪清, 肖宏, 杨菲, 等. HCV RNA 水平对 HCV/HIV 合并感染自然进程的影响[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(4): 91-95.
- [8] Prescher JA, Contag CH. Guided by the light: visualizing biomolecular processes in living animals with bioluminescence [J]. Curr Opin Chem Biol, 2010, 14(1): 80-89.