

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.15.010

不同 HAART 方案对 HIV 合并 HCV 感染患儿肝功能 和 HIV 载量的影响*

饶和平¹, 靳昌忠², 金祥宁³, 方美新⁴, 王 炜⁵, 卢伟力⁶

(1. 衢州职业技术学院医学院, 浙江衢州 324000; 2. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室, 杭州 310003; 3. 金华职业技术学院医学院, 浙江金华 321000; 4. 浙江大学医学院附属儿童医院内科, 杭州 310003; 5. 浙江省衢州市疾病预防控制中心艾滋病研究室 324000; 6. 浙江省衢州市人民医院感染科 324000)

[摘要] **目的** 探讨高效抗逆转录病毒治疗(HAART)不同治疗方案对人类免疫缺陷病毒(HIV)合并丙型肝炎病毒(HCV)感染患儿肝功能、HIV 载量、CD4⁺T 细胞的影响。**方法** 40 例患者分为齐多夫定(AZT)+拉米夫定(3TC)+奈韦拉平(NVP)联合组 13 例(A 组), AZT+3TC+依非韦伦(EFV)联合组 16 例(B 组), 司他夫定(D4T)+3TC+EFV 治疗组 5 例(C 组), D4T+3TC+NVP 治疗组 6 例(D 组)。检测比较 4 组治疗前后肝功能、HIV 载量、CD4⁺T 细胞。**结果** HAART 治疗前肝功能异常 8 例(20%), 均为 1 级肝损害。4 组治疗后 A、B 组 ALT、AST 上升($P<0.01$), C 组治疗后 AST 上升($P<0.01$)。HAART 治疗后各组 CD4⁺T 细胞明显升高($P<0.01$), HIV-RNA 病毒载量明显减低($P<0.01$)。治疗前后 HCV-RNA 载量变化差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** HIV 合并 HCV 感染患儿 HAART 不同治疗方案可增加肝损害, 但对 HAART 治疗效果影响有限。

[关键词] HIV; 肝炎, 丙型; 病毒载量; 抗逆转录病毒治疗, 高效; 肝功能

[中图分类号] R511

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)15-2045-03

The effect of different HAART regimens on liver function and HIV load of HIV infected children with HCV co-infection*

Rao Heping¹, Jin Changzhong², Jin Xiangning³, Fang Meixin⁴, Wang Wei⁵, Lu Weili⁶

(1. College of Medicine, Quzhou Vocational and Technical College, Quzhou, Zhejiang 324000, China;

2. State Key Laboratory of Infectious Diseases Diagnosis, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 3. School of Medicine, Jinhua Vocational and Technical College, Jinhua, Zhejiang 321000, China; 4. Department of Internal Medicine, Affiliated Children's Hospital of Zhejiang University Medical College, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 5. Department of AIDS, Quzhou City Center for Disease Control and Prevention, Quzhou, Zhejiang 324000, China; 6. Department of Infectious Diseases, Quzhou People's Hospital, Quzhou, Zhejiang 324000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of different HAART regimens on liver function, viral load and CD4⁺T cells of HIV infected children with HCV co-infection. **Methods** A total of 40 patients were divided into 4 groups: 13 cases in AZT+3TC+NVP group (group A), 16 cases in AZT+3TC+EFV group (group B), 5 cases in D4T+3TC+EFV group (group C) and 6 cases in D4T+3TC+NVP group (group D). Liver function, viral load and CD4⁺T cells of patients in 4 groups were compared between before and after HAART. **Results** Eight patients (20%) had abnormal liver function before HAART treatment, and all of them had 1 level of liver damage. After receiving HAART, levels of ALT and AST were increased in group A and B ($P<0.01$); AST levels were increased in group C ($P<0.01$). CD4⁺T counts were all increased and HIV viral loads were decreased in 4 groups ($P<0.01$). There was no significant difference in RNA HCV load before and after HAART treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Different HAART regimens can increase the liver damage in HIV infected children co-infected with HCV, but have little effect on the treatment efficiency of HAART regimens.

[Key words] HIV; hepatitis C; viral load; antiretroviral therapy, highly active; liver function

根据联合国艾滋病联合规划署(UNAIDS)2012 年报告, 人类免疫缺陷病毒(HIV)全球儿童感染者 330 万, 我国超过 9 000 例。由于 HIV 与丙型肝炎病毒(HCV)具有相同的传播途径, 儿童 HIV 感染者合并 HCV 感染并不少见。高效抗逆转录病毒治疗(HAART)是目前最有效的治疗方法, 婴儿及儿童 HIV 感染者应尽早开始治疗^[1], 但合并 HCV 感染在造成

肝功能损害的同时, 可能影响 HAART 疗效^[2]。关于儿童不良反应及对病毒载量影响的报道比成人少, 因此本研究对 HIV 合并 HCV 患儿 HAART 不同治疗方案的肝功能及病毒载量变化进行观察, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 HIV 合并 HCV 感染患儿血液标本来自河南

* 基金项目: 浙江省公益性技术应用研究计划项目(2014C33252); 衢州市科技计划项目(2013Y019)。 作者简介: 饶和平(1962—), 教授, 本科, 主要从事艾滋病方面研究。

省疾病预防控制中心,采集时间 2009 年 1 月至 2013 年 12 月。纳入标准:(1)小于 18 周岁;(2)HIV-1 阳性且合并 HCV 感染;(3)接受 HAART 治疗;(4)未接受抗 HCV 病毒治疗,排除乙型肝炎病毒(HBV)、丁型肝炎病毒(HDV)感染。符合上述标准者共 40 例,其中齐多夫定(AZT)+拉米夫定(3TC)+奈韦拉平(NVP)治疗组 13 例(A 组),AZT+3TC+依非韦伦(EFV)治疗组 16 例(B 组),司他夫定(D4T)+3TC+EFV 治疗组 5 例(C 组),D4T+3TC+NVP 治疗组 6 例(D 组)。课题研究获得衢州职业技术学院伦理委员会批准,均告知患儿本人或其监护人,并签署知情同意书。40 例患者中男 28 例,女 12 例;母婴传播 26 例,血液传播 14 例。年龄 5~14 岁,平均(13.05±2.10)岁;HAART 治疗时间(2.56±0.55)年。

1.2 方法

1.2.1 HIV-RNA 病毒载量、CD4⁺T 细胞检测 患儿空腹抽取乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝血 2 mL。CD4⁺T 淋巴细胞检测单克隆抗体试剂盒购自美国 Coulter 公司,取 50 μL 抗凝全血用抗人 CD3 和 CD4 单克隆抗体孵育 30 min,用红细胞裂解液裂解红细胞之后用流式细胞仪(Coulter 公司,美国)检测。血浆 HIV-RNA 病毒载量测定采用 HIV-1 Monitor 1.5 (Roche)商品化试剂盒,在 COBAS Amplisensor-PCR 仪上,对血浆样品的 HIV-RNA 作定量分析,操作按照试剂盒说明进行,结果以每毫升血浆含病毒拷贝数表示,最低检测限 50 copy/mL。

1.2.2 肝功能检测 宁波美健生物科技股份有限公司提供试剂盒,采用日本 OLYMPUS 自动生化分析仪检测。肝功能正常值:丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤40 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)8~40 U/L,总胆红素(TBIL)3.42~20.50

μmol/L。肝损害标准^[3]:40<ALT≤100 U/L 且 TBIL≤30.75 μmol/L 为 1 级肝功能损害;100<ALT≤200 U/L 且 TBIL≤51.25 μmol/L 为 2 级肝功能损害。

1.2.3 抗 HCV 检测 上海科华提供试剂盒,采用瑞士全自动酶标仪 TECAN,酶联免疫吸附试验(ELISA)方法。

1.2.4 HCV-RNA 载量检测 采用罗氏公司 COBAS TaqMan 试剂,在罗氏 COBAS TaqMan 48 全自动实时荧光定量 PCR 仪上检测 HCV-RNA 载量,实验步骤按照试剂盒仪器说明书进行,检测下限为 15 IU/mL。

1.3 统计学处理 使用 SPSS16.0 进行统计,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 HAART 治疗方案患者肝功能结果 HAART 治疗前肝功能异常 8 例(20.0%),均为 1 级肝损害。接受 HAART 治疗后肝功能异常 37 例(92.5%),A 组 12 例,B 组 16 例,C 组 4 例,D 组 5 例,4 组间比较差异无统计学意义($\chi^2=3.151, P=0.369$)。治疗后 2 级肝损害 15 例(37.5%),A 组 4 例,B 组 8 例,C 组 2 例,D 组 1 例,4 组间比较差异无统计学意义($\chi^2=2.442, P=0.486$)。2 级肝功能损害发生在接受治疗后第 2 周 9 例(60.0%),第 3 周 3 例(20.0%),第 4 周 2 例(13.3%),第 6 周 1 例(6.7%)。4 组治疗后 A、B 组 ALT、AST 上升($P<0.01$),C 组治疗后 AST 上升($P<0.01$),见表 1。

2.2 不同 HAART 治疗方案患者 CD4⁺T 细胞及 HIV-RNA 病毒载量结果 HAART 治疗后各组 CD4⁺T 细胞明显升高($P<0.01$),HIV-RNA 病毒载量明显减低($P<0.01$),见表 2。

表 1 不同 HAART 治疗方案患者肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	13	25.85±13.18	73.54±33.87 ^a	30.69±15.95	73.31±30.88 ^a	14.07±5.41	15.26±3.39
B 组	16	33.88±9.66	103.75±50.71 ^a	42.88±21.81	86.19±33.76 ^a	13.24±3.15	14.89±3.08
C 组	5	28.80±21.23	93.20±64.03	48.80±17.74	79.40±38.64 ^a	11.76±5.26	12.75±3.26
D 组	6	17.00±8.46	64.00±57.54	24.50±12.50	58.33±12.27	13.07±3.85	22.35±4.03
F		2.852	1.436	2.817	1.241	0.349	1.200
P		0.051	0.248	0.053	0.309	0.790	0.324

^a: $P<0.01$,与治疗前比较。

表 2 不同 HAART 治疗方案患者 CD4⁺T 细胞及病毒载量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ T 细胞数(μL ⁻¹)		HIV-RNA(copy/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	13	269.46±203.96	599.62±239.37 ^a	178 923.10±102 300.38	281.54±71.58 ^a
B 组	16	175.88±127.47	707.31±216.69 ^a	263 874.10±127 746.65	171.25±43.76 ^a
C 组	5	273.00±276.98	792.40±196.97 ^a	145 820.00±197 686.89	120.00±78.89 ^a
D 组	6	187.50±181.42	792.67±229.40 ^a	200 146.50±159 766.56	486.67±192.09 ^a
F		0.824	1.494	1.049	0.548
P		0.490	0.233	0.383	0.653

^a: $P<0.01$,与治疗前比较。

2.3 HAART 治疗前后 HCV-RNA 载量变化结果 治疗前后 HCV-RNA 载量变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 HAART 治疗前后 HCV-RNA 载量变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前(IU/mL)	治疗后(IU/mL)	t	P
A 组	13	7 384.43±1778.38	5 373.45±3 132.78	2.463	0.232
B 组	16	17 893.67±7 682.74	9 831.73±6 728.43	3.524	0.632
C 组	5	15 322.88±9 786.89	14 820.43±9 646.64	2.241	0.182
D 组	6	20 016.50±11 763.54	23 671.53±6 673.32	1.361	0.218

3 讨 论

3.1 HAART 不同治疗方案对 HIV 合并 HCV 感染患儿肝功能的影响 HAART 治疗不良反应包括肝功能损害等, 从而影响用药依从性^[4], 但关于儿童毒副作用的报道比成人少^[5]。本研究发现, HAART 治疗后肝损害率从 20.0% 增加到 92.5%, 主要表现 ALT、AST 上升, 在 A、B 组比较明显 ($P < 0.01$), 提示 HAART 治疗加重了肝损害。从损害程度来看, 治疗后 2 级肝损害占 37.5%, 明显高于钟崇方等^[6]报道的 17.9%, 研究认为导致 ALT、AST 增高最可能与 HAART 治疗有关, 但是也不能完全排除 HCV 病毒的活动, 当然如果能够对所有病例进行 HCV-RNA 的定量检测, 这样可以对比 HAART 治疗前后的变化, 更准确地判断肝功能损害是否由 HCV 引起, 还是主要是与 HAART 有关。另外研究注意到治疗后 1 级以上肝功能损害例数 4 组间比较无明显差异, 且 4 组 ALT、AST、TBIL 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 还有本组病例临床肝功能损害仅出现 1~2 级, 未出现 3 级及以上严重损害, 而且任何一组 TBIL 在治疗前后变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), C、D 组 ALT 在治疗前后变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示此 4 种治疗方案对肝功能损害及其程度的影响既无明显差异, 影响也较小, 因此, 临床医生可以根据患者具体情况选择其中某一联合方案。

郑煜煌等^[7] 研究报道, 肝功能损害多发生于治疗启动 12 个月内, 本研究发现, 主要发生在治疗第 4 周内 (93.3%)。本研究认为在接受治疗后 1 个月内是观察的重要时段, 临床医生遇到 HIV 患儿合并 HCV 感染进行 HAART 治疗时, 要注意 ALT 监测, 当然由于肝转氨酶的升高也反映一定的免疫重建。在继续 HAART 后, ALT 会有一定改善^[8], 对于血清 ALT 在 10 倍以下且肝炎症状不明显时, 可继续 HAART 治疗^[9], 但要注意对症处理, 以提高 HAART 依从性。当然, 对于 HIV 合并 HCV 感染病例进行 HAART 治疗时, 可创造条件进行 HCV 定量检测, 将更有助于治疗病情观察。

3.2 HAART 不同治疗方案对 HIV 合并 HCV 感染患儿病毒载量的影响 CD4⁺ T 淋巴细胞与病毒载量是 HAART 疗效的最常用临床评价指标^[10]。研究报道, 合并 HCV 感染会影响 HAART 效果, 增加 HIV 感染者病死率^[11-12], 但是以上报道的都是针对成人 HIV 研究, 不同 HART 对 HIV 合并 HCV 感染患儿 HIV 载量的影响报道较少。本研究发现, 无论是哪一组, HAART 治疗后 CD4⁺ T 细胞均明显升高 ($P < 0.01$), HIV 载量明显减低 ($P < 0.01$), 且治疗后 4 组间 CD4⁺ T 细胞及 HIV 载量比较无明显差异, 另外 HAART 治疗前后 HCV-

RNA 载量变化比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 说明 HAART 不同组合方案治疗 HIV 合并 HCV 感染患儿虽然在一定程度上增加肝损害, 但可明显改善儿童 HIV 感染患者免疫学和病毒学状况, 对 HCV-RNA 病毒载量变化无明显影响, 治疗效果均较为肯定, 与唐志荣等^[13] 报道一致, 临床医生可以根据患者的具体情况, 选择不同的 HAART 治疗方案。由于 HAART 治疗药物不良反应的影响, HIV 的抗病毒治疗方案在临床实施过程中, 医生应根据情况进行适当调整。

参考文献

- [1] 李田华, 韩春芳. 儿童艾滋病的临床特点及治疗进展[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(5): 312-315.
- [2] Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): CD008272.
- [3] 赵晓云, 孙洪清, 刘昔年. 艾滋病患儿高效抗逆转录病毒治疗相关肝毒性[J]. 大连大学学报, 2006, 27(4): 45-46.
- [4] 江识媚, 庞国栋, 黎升能, 等. 高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 与肝毒性的研究 [J]. 中外健康文摘, 2014 (25): 177-178.
- [5] 赵燕, 张福杰. 儿童艾滋病诊断与治疗现状及挑战[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(5): 469-472.
- [6] 钟崇方, 王方, 叶恒波, 等. 艾滋病抗病毒治疗药物副作用探讨[J]. 中国艾滋病性病, 2009, 15(3): 298-299.
- [7] 郑煜煌, 周华英, 何艳, 等. 艾滋病 7 年高效抗逆转录病毒治疗的多中心前瞻性观察[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(5): 310-315.
- [8] 王海斌, 游晶, 陈红英, 等. HIV/HCV 混合感染相互作用特点的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(24): 4183-4185.
- [9] Puoti M, Torti C, Ripamonti D, et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology, and outcome[J]. JAIDS, 2003, 32(3): 259-267.
- [10] 李学平, 孙小华, 朱圭娜. 艾滋病患者抗病毒治疗后 CD4⁺ T 淋巴细胞和病毒载量检测分析[J]. 疾病预防控制通报, 2016 (4): 46-47.
- [11] Rezaianzadeh A, Hasanzadeh J, Alipour A, et al. Impact of hepatitis C on survival of HIV-infected individuals in Shiraz, South of Iran[J]. Hepat Mon, 2012, 12(2): 106-111.
- [12] Zhen SY, Yah-Ling MA, Hong JM, et al. The analysis of immune characters and features of co-infection of HCV and HSV-2 among 291 HIV patients[J]. J Trop Med, 2011, 11(1): 23-25.
- [13] 唐志荣, 陈杰, 鲁鸿燕, 等. 广西壮族自治区一线抗病毒治疗方案治疗儿童艾滋病患者的临床特点及疗效分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2010, 4(1): 33-38.