

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002138

新疆地区 HIV/AIDS 患者与合并感染 HCV 患者间病毒载量和 T 淋巴细胞亚群相关分析

葛亮¹, 王晓丽¹, 宋文², 李兴华³

(1. 新疆医科大学第二附属医院检验科, 乌鲁木齐 830062; 2. 新疆医科大学第一附属医院检验科, 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学第二附属医院核医学科, 乌鲁木齐 830062)

【摘要】目的:探讨新疆感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)/人类获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者与合并感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)患者间病毒载量水平和体内 T 淋巴细胞数量的相关性变化。**方法:**依据患者感染程度分为 HIV/AIDS 单纯感染组(68 例)与 HIV/HCV 合并感染组(80 例), 分别对 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、HIV RNA、HCV RNA 进行检测, 分析 2 组患者指标的相关性。**结果:**HIV/AIDS 单纯感染组 CD4⁺与 CD8⁺ T 淋巴细胞数量明显高于 HIV/HCV 合并感染组[(352.691 ± 216.324)个/μL vs. (164.488 ± 101.447)个/μL, $t=6.585$, $P=0.000$; (1 102.088 ± 578.909)个/μL vs. (760.65 ± 491.962)个/μL, $t=3.879$, $P=0.000$]; 2 组间 HIV RNA 载量无统计学差异(9.871 ± 3.487 vs. 10.737 ± 3.095, $t=-1.600$, $P=0.112$)。单纯 HIV/AIDS 组 CD4⁺ T 淋巴细胞数量与 HIV RNA 载量[(9.871 ± 3.487) log₁₀ copies/mL]呈负相关($r=-0.433$, $P=0.000$), CD8⁺ T 淋巴细胞数量与 HIV RNA 载量无相关性($P=0.696$); HIV/HCV 合并组中 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞数量与 HIV RNA 载量[(10.737 ± 3.095) log₁₀ copies/mL]均无相关性($P=0.148$, $P=0.114$)。HIV/HCV 合并感染组中 CD4⁺ T 淋巴细胞数量与 HCV RNA 载量[(15.046 ± 2.654) log₁₀ copies/mL]呈正相关($r=0.242$, $P=0.031$), CD8⁺ T 淋巴细胞数量与 HCV RNA 载量无相关性($P=0.154$), HIV RNA 载量与 HCV RNA 载量水平呈负相关($r=-0.533$, $P=0.000$)。**结论:**当 HIV/AIDS 患者合并感染 HCV 后, 患者 CD 细胞数量明显降低, 但 HIV RNA 与 HCV RNA 水平无统计学差异, 且两者间为负相关变化。

【关键词】人类免疫缺陷病毒/人类获得性免疫缺陷综合征; 丙型肝炎病毒; 病毒载量; T 淋巴细胞亚群**【中图分类号】**R512.91**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-08-02

Correlation between viral load and T lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients with or without hepatitis C virus infection in Xinjiang, China

Ge Liang¹, Wang Xiaoli¹, Song Wen², Li Xinghua³

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; 3. Department of Nuclear Medicine Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between viral load and number of T lymphocytes in human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with or without hepatitis C virus (HCV) infection in Xinjiang, China.**Methods:** According to the degree of infection, patients were divided into HIV/AIDS simple infection group with 68 patients and HIV/HCV combined infection group with 80 patients. CD4⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes, HIV RNA, and HCV RNA were measured, and the correlation between indices was analyzed. **Results:** Compared with the HIV/HCV combined infection group, the HIV/AIDS

作者介绍: 葛亮, Email: 83974939@qq.com,

研究方向: HIV 及病毒性肝炎的实验诊断学研究。

通信作者: 李兴华, Email: lixinghua2010@sina.cn。

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(编号: 2016D01C196); 新疆维吾尔自治区卫计委青年科技人才专项科研资助项目(编号: 2016Y22)。**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190510.1503.040.html> (2019-05-13)simple infection group had significantly higher numbers of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes [CD4⁺: (352.691 ± 216.324)/μL vs. (164.488 ± 101.447)/μL, $t=6.585$, $P=0.000$; CD8⁺: (1 102.088 ± 578.909)/μL vs. (760.65 ± 491.962)/μL, $t=3.879$, $P=0.000$], while there was no significant difference in HIV RNA load between the two groups(9.871 ± 3.487 vs. 10.737 ± 3.095, $t=-1.600$, $P=0.112$). In the HIV/AIDS simple infection group, the number of

CD4⁺T lymphocytes was negatively correlated with HIV RNA load[(9.871 ± 3.487) log₁₀ copies/mL]($r=-0.433, P=0.000$), and there was no correlation between the number of CD8⁺T lymphocytes and HIV RNA load($P=0.696$); in the HIV/HCV combined infection group, the numbers of CD4⁺ and CD8⁺T lymphocytes were not correlated with HIV RNA load[(10.737 ± 3.095) log₁₀ copies/mL]($P=0.148$ and 0.114). In the HIV/HCV combined infection group, the number of CD4⁺T lymphocytes was positively correlated with HCV RNA load[(15.046 ± 2.654) log₁₀ copies/mL]($r=0.242, P=0.031$), the number of CD8⁺T lymphocytes was not correlated with HCV RNA load[(15.046 ± 2.654) log₁₀ copies/mL]($P=0.154$), and HIV RNA load was negatively correlated with HCV RNA load($r=-0.533, P=0.000$). **Conclusion:** When HIV/AIDS patients develop HCV infection, there is a significant reduction in the number of CD cells, but there is no significant difference between HIV RNA and HCV RNA, and there is a negative correlation between them.

[Key words] human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome; hepatitis C virus; viral load; T lymphocyte subset

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是导致人类获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)产生的原因。目前全国约有 75 万 HIV 感染者/AIDS 病人^[1], 且疫情有从高危向普通人群扩散的趋势。新疆地区 HIV 感染人数居全国第五位, 且从传播途径来看以性传播和共用针具吸毒传播为绝大多数, 由于传播途径相似导致传播 HIV 的同时也将丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)扩散传播。据报道中国 HIV 合并 HCV 感染率为 8.9%~56.9%^[2-3], 而共用针具吸毒者合并 HIV/HCV 感染率高达 70%~90%^[4]。本研究选取新疆本地出生且长期居住的患者作为研究对象, 检测单纯 HIV/AIDS 感染组和 HIV/HCV 合并感染组患者的相关指标, 分析合并感染后患者体内病毒载量及 T 淋巴细胞数量相关性变化, 进而为临床研究合并感染对 AIDS 自然病程的影响提供理论依据, 最终使患者减少肝脏损伤, 减缓病情进展速度。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 2 月至 2017 年 2 月经新疆某专科医院艾滋病实验室确诊符合 HIV 诊断标准的感染 HIV/AIDS 患者共计 148 例。依据患者感染程度分为: 单纯 HIV/AIDS 感染组 68 例, 平均年龄(36.4 ± 10.0)岁, 男性 52 例(76.5%), 女性 16 例(23.5%); HIV/AIDS 合并 HCV 感染组 80 例, 平均年龄(40.9 ± 5.8)岁, 男性 64 例(80.0%), 女性 16 例(20.0%)。

纳入标准: 选取患者均为新疆本地出生且长住 15 年以上的居民; 病患年龄大于 16 岁, 所有患者签署知情同意书; 依据中国艾滋病诊疗指南第三版中“推荐治疗”病人的标准, 所有选取的患者 CD4⁺T 细胞计数均小于 350 个/μL; 入组患

者从未接受过抗病毒治疗; 以上患者 HCV 感染诊断符合 EASL 颁布的《丙型肝炎治疗指南》标准^[5]。排除标准: 以上所有研究对象均排除患有甲型、乙型、戊型肝炎和自身免疫性肝病的可能; 排除妊娠期和哺乳期妇女。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集与保存 使用 EDTA-K 抗凝管和凝胶分离管采集两管静脉血。凝胶分离管快速分离出血清, 保存于 -80 ℃ 冰箱。抗凝管全血常温条件 4 h 内完成检测。

1.2.2 HIV RNA 测定 使用罗氏公司的 COBAS AMPLICOR 全自动核酸分离纯化系统和核酸提取试剂盒, 采用 RT-PCR 方法提取并测定 HIV RNA 载量。

1.2.3 HCV RNA 测定 使用中山大学达安基因股份有限公司生产的核酸提取试剂盒, 采用荧光定量 PCR 提取并测定 HCV RNA 载量。

1.2.4 T 淋巴细胞亚群测定 使用 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪及其试剂, 采用流式细胞术进行 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞计数。

以上实验过程均严格依照标准 SOP 文件及生物安全操作规范进行。

1.3 统计学处理

采用统计软件 SPSS 17.0 对数据进行分析处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用两独立样本 t 检验。组内组间相关性采用 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

单纯 HIV/AIDS 组与 HIV/HCV 合并组之间 HIV RNA 水平 [(9.871 ± 3.487) log₁₀ copies/mL vs. (10.737 ± 3.095) log₁₀ copies/mL] 比较, 差异无统计学意义 ($t=-1.600, P=0.112$)。

单纯 HIV/AIDS 组与 HIV/HCV 合并组间 T 淋巴细胞亚群数量的差异见表 1。单纯 HIV/AIDS 组与 HIV/HCV 感染组的 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞数量存在统计学差异 ($t=6.585, P=0.000; t=3.879, P=0.000$)。CD4/CD8 比值不存在统计学差异 ($t=0.001, P=0.999$)。

表 1 单纯 HIV/AIDS 感染组与 HIV/HCV 合并感染组间 T 淋巴细胞亚群数量的差异

组别	CD4 ⁺ (个/L)	CD8 ⁺ (个/L)	CD4/CD8
HIV/AIDS 组 (n=68)	352.691 ± 216.324	1 102.088 ± 578.909	0.371 ± 0.278
HIV/HCV 组 (n=80)	164.488 ± 101.447	760.65 ± 491.962	0.371 ± 0.511
t 值	6.585	3.879	0.001
P 值	0.000	0.000	0.999

单纯 HIV/AIDS 组与 HIV/HCV 合并组各组内 T 淋巴细胞亚群与 HIV RNA 水平的相关性见表 2。单纯 HIV/AIDS 组患者中 CD4⁺T 淋巴细胞数量与 HIV RNA 水平呈负相关 ($r=-0.433, P=0.000$), CD8⁺T 淋巴细胞数量与 HIV RNA 水平无相关性 ($P=0.696$), CD4/CD8 比值与 HIV RNA 水平呈负相关 ($r=-0.436, P=0.000$)。HIV/HCV 合并组患者中 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞数量均与 HIV RNA 水平无相关性 ($P=0.148, P=0.114$), CD4/CD8 比值与 HIV RNA 水平呈正相关 ($r=0.921, P=0.000$)。

表 2 HIV/AIDS 组与 HIV/HCV 合并组各组内 T 淋巴细胞亚群与 HIV RNA 水平的相关性

T 淋巴细胞亚群	HIV/AIDS 组 (n=68)		HIV/HCV 组 (n=80)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CD4 ⁺ (个/L)	-0.433	0.000	-0.163	0.148
CD8 ⁺ (个/L)	0.048	0.696	-0.178	0.114
CD4/CD8	-0.436	0.000	0.921	0.000

HIV/HCV 合并组中 T 淋巴细胞亚群、HIV RNA 和 HCV RNA 水平间的相关性见表 3。HIV/HCV 合并组患者当中 CD4⁺T 淋巴细胞与 HCV RNA 呈正相关 ($r=0.242, P=0.031$), CD8⁺T 淋巴细胞数量与 HCV RNA 无相关性 ($P=0.154$), CD4/CD8 比值与 HCV RNA 呈负相关 ($r=-0.462, P=0.000$), HIV RNA 与 HCV RNA 呈负相关 ($r=-0.533, P=0.000$)。

表 3 HIV/HCV 合并感染组中 T 淋巴细胞亚群、HIV RNA 与 HCV RNA 水平之间的相关性

检测项目	HCV RNA (log ₁₀ copies/mL)	
	r 值	P 值
CD4 ⁺ (个/L)	0.242	0.031
CD8 ⁺ (个/L)	0.161	0.154
CD4/CD8	-0.462	0.000
HIV RNA (log ₁₀ copies/mL)	-0.533	0.000

3 讨论

国际学术会议已经提出艾滋病防控工作的一个重点就是加强双重感染的防控力度。因为艾滋病患者免疫水平低下,加之传播方式相同,艾滋病患者同时感染丙型肝炎病毒的危险因素更高,一旦成为合并感染者,其死亡率可能明显增高。本研究结果

显示,单纯感染组与合并感染组之间 HIV RNA 水平不存在统计学差异,这与一些学者的发现相一致,认为合并感染 HCV 后患者因肝脏相关疾病死亡的比例为多数,但未有明确证据显示合并感染者发展为 AIDS 患者的比例较单纯 HIV 感染者的比例要高^[6]。李婷婷^[7]研究认为,HIV/HCV 感染者 HIV RNA 水平明显大于单纯 HIV 患者。有文章指出,丙肝病毒不会对 HIV 感染者的自然发病进程产生显著影响,HCV 感染并不能促使 AIDS 的发生^[8-9]。然而 HIV/HCV 合并感染的情况相对复杂,学术界也一直具有争议,国外 1 项研究发现,HIV 混合 HCV 感染者发生 AIDS 相关疾病的危险性是单纯 HIV 感染者的 2 倍以上,并且同时感染真菌等微生物的可能性也极大增加^[10]。

正常情况下人体外周血中 CD4⁺T 淋巴细胞是辅助 T 淋巴细胞识别抗原的信号传导途径,主要表达于辅助 T 淋巴细胞。因为 HIV 的受体是 CD4⁺T 淋巴细胞,HIV 病毒主要攻击 CD4⁺T 淋巴细胞,因此 CD4 细胞数量是判断 HIV 感染程度的实验诊断学依据^[11]。本研究结果显示,合并感染后的 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞数量较单纯感染组相比明显下降,存在统计学差异。而 2 组间 CD4/CD8 比值不存在统计学差异。有文献^[12]报道,当 HIV 患者发生合并感染后,由于 CD4 细胞清除入侵病原微生物,造成丙肝病毒加速消耗患者体内 CD4 细胞,同时也造成负责清除已被病毒感染靶细胞的 CD8 细胞数量不断下降,加速了患者免疫缺陷的进程,这些与本文结论相一致。

本实验发现单纯 HIV/AIDS 感染组中 CD4 细胞数量、CD4/CD8 比值均与 HIV RNA 水平呈负相关,CD8 细胞数量与 HIV RNA 水平无相关性。HIV/HCV 合并感染组患者中 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞数量与 HIV RNA 水平均无相关性。上述结果与张茹蕙等^[13]研究结果基本相符。

HIV/HCV 合并感染组中 CD4⁺T 细胞数量与 HCV RNA 水平呈正相关,CD8⁺T 细胞数量与 HCV

RNA水平无相关性。HIV RNA 与 HCV RNA 呈负相关。据相关文献推测,在合并感染者体内可能存在丙肝病毒干扰 HIV 复制过程的可能,也有可能是 HIV 造成 CD4⁺T 细胞大量凋亡机体免疫水平低下,HCV 趁机大量复制^[14]。CD4⁺T 淋巴细胞抗原表位广泛存在于 HCV 病毒结构上^[15],其在机体清除HCV 的过程中起到重要作用,故清除过程可能导致机体 CD4⁺T 细胞数量下降,而 HIV 主要损坏 CD4⁺T 淋巴细胞。由此推断 HIV 通过抑制免疫功能可间接导致 HCV 自发清除减少,病毒复制增加,最终加重肝脏损伤。

本实验的研究人群面向新疆地区长住居民,其中有一些特有因素值得思考。例如其人群特有的体质、免疫机制等差异。苏迎盈等^[16]报道,HIV-1 型 CRF07_BC 亚型主要分布在新疆地区的吸毒、异性性传播人群中。苏迎盈等^[17]另文统计,新疆 HCV III 型感染病人占总 HCV 感染人数的 50%以上,远高于全国其他省份。从而推断人群地域等差异,可能造成本次实验结果与先前研究报道略有不符。再者,群体生活习惯的差异,如新疆本地居民尤其男性吸烟酗酒的比例和程度都较高,餐食中动物性脂肪与酒精的大量摄入等因素皆可加速肝纤维化、肝硬化及肝癌的进展风险。偏远农牧区病人经济条件差、医疗水平欠佳等因素都会造成病情延误甚至误诊等问题。通过调查受试者,发现患者初诊时肝功能水平普遍较差,加之后期合并感染,许多 HIV 感染者的发病进程加快造成细菌、真菌及原虫感染可能性成倍增加,而有部分 HIV 感染者因肝脏功能加速衰竭未发展到 AIDS 期即已死亡。诸如此类的因素都会对最终的实验结果产生一定影响,部分结果与国内外相关文献或已有理论体系或临床病情不相符。由于条件限制,本研究的观察病例数较少,存在一定局限性。今后要扩大观察例数,在后续研究中深入探讨。

参 考 文 献

[1] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心性病控制中心. 2017 年第 3 季度全国艾滋病性病疫情[J]. 中国艾滋病性病,2017,

23(11):981.

[2] 田 地,徐小元. 人类免疫缺陷病毒/丙型肝炎病毒混合感染者抗丙型肝炎病毒治疗的进展[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(5):540-544.

[3] 赵 晶,肖 瑶. HIV/HCV 共感染国内外研究进展[J]. 中国艾滋病性病,2009,15(1):94-96.

[4] 郝承惠,尹正留,段一娟,等. 258 名吸毒人员 HIV/HCV 混合感染及其影响因素研究[J]. 地方病通报,2010,25(1):12-13,17.

[5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines:management of hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol,2011,55(2):245-264.

[6] Rockstroh JK,Mocroft A,Soriano V,et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy[J]. J Infect Dis,2005,192(6):992-1002.

[7] 李 婷,包剑锋. 艾滋病合并丙型肝炎 HIV RNA 水平及 CD4⁺细胞损害研究[J]. 浙江预防医学,2015,27(6):541-543.

[8] Kaufmann GR,Perrin L,Pantaleo G,et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years;the Swiss HIV Cohort Study[J]. Arch Intern Med,2003,163(18):2187-2195.

[9] Sullivan PS,Hanson DL,Teshale EH,et al. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy[J]. AIDS,2006,20(8):1171-1179.

[10] Lo Re V 3rd,Kostman JR,Amorosa VK. Management complexities of HIV/hepatitis C virus coinfection in the twenty-first century[J]. Clin Liver Dis,2008,12(3):587-609.

[11] Perreau M,Levy Y,Pantaleo G. Immune response to HIV[J]. Curr Opin HIV AIDS,2013,8(4):333-340.

[12] Korner C,Kramer B,Schulte D,et al. Effects of HCV co-infection on apoptosis of CD4⁺T-cells in HIV-positive patients[J]. Clin Sci (Lond),2009,116(12):861-870.

[13] 张茹慧,游 晶,杨微波,等. 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[J]. 重庆医学,2016,45(7):912-914.

[14] 张 琳,石理兰,乔光彦,等. HBV、HCV 重叠感染血清病毒标志物变化及与临床的关系[J]. 中国医科大学学报,2000,29(1):42.

[15] Rauch A,Gaudieri S,Thio C,et al. Host genetic determinants of spontaneous hepatitis C clearance[J]. Pharmacogenomics,2009,10(11):1819-1837.

[16] 苏迎盈,刘慧鑫,吴 静,等. 中国 HIV-1 基因亚型分布及流行趋势[J]. 中华流行病学杂志,2014,34(10):1164-1168.

[17] 苏迎盈,刘慧鑫,汪 宁. 中国丙型肝炎病毒基因型分布[J]. 中华流行病学杂志,2013,34(1):80-84.

(责任编辑:冉明会)