

HIV/HCV 共感染者细胞免疫功能及临床研究

刘映霞 周泐 张路坤 李慧涓 刘艳 刘水腾

【摘要】 目的 探讨 HIV/HCV 共感染者的临床特征及其细胞免疫功能。**方法** 分析本院 2004 年至 2009 年收治的 HIV/HCV 共感染者 40 例,分析其 HIV RNA 载量、HCV RNA 载量、CD4 细胞数以及临床特征,并以单独感染 HCV 患者 30 例和 AIDS 患者 50 例作为对照。**结果** 与 AIDS 组相比,HIV/HCV 共感染组血清白蛋白更低,ALT、AST 和 HIV RNA 载量水平更高($P < 0.01$);与 HCV 组比较,HIV/HCV 共感染组血清白蛋白、ALT 和 AST 水平更低($P < 0.01$),HCV RNA 载量水平更高,脾大患者明显增多($P < 0.01$),脂肪变性及肝纤维化程度有加重趋势。CD4 细胞计数依次为 HIV/HCV 组 $<$ AIDS 组 $<$ HCV 组 $<$ 正常组($P < 0.01$)。**结论** HIV/HCV 共感染对 HCV 和 HIV 病毒复制水平、艾滋病患者的细胞免疫功能、慢性丙型肝炎的疾病进展等均有一定影响。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒;艾滋病;丙型肝炎病毒;共感染;细胞免疫

Study on cellular immunity and clinical features of HCV and HIV coinfecting patients LIU Ying-xia, ZHOU Yang, ZHANG Lu-kun, LI Hui-juan, LIU Yan, LIU Shui-teng. Department of Infectious Diseases, The Third People's Hospital, Shenzhen, Shenzhen 518020, China

Corresponding author: Liu Ying-xia, Email: yingxialiu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To access the clinical features and cellular immunity in patients coinfecting with hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV-1). **Methods** HIV RNA load, HCV RNA load, CD4 cells number and clinical characteristics were analyzed in 40 cases coinfecting with HCV and HIV, 50 patients with HIV and 30 cases of HCV infection alone which hospitalized in Shenzhen Third People's Hospital from 2004 to 2009. **Results** HIV/HCV coinfecting patients had lower serum albumin, higher ALT, AST and HIV RNA level compared with AIDS patients ($P < 0.01$). The former had lower serum albumin, ALT and AST levels ($P < 0.01$), higher HCV RNA load and more patients with splenomegaly ($P < 0.01$). Fatty degeneration and liver fibrosis occurred gradually increasing compared with HCV group. CD4 cell counts were ranked by descending order in patients with

HIV/HCV, AIDS, HCV and normal control ($P < 0.01$). **Conclusions** HIV coinfecting with HCV may have impact on HIV and HCV viral replication, cellular immune function in patients with AIDS and disease progression in patients with chronic hepatitis C.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Acquired immune deficiency syndrome; Hepatitis C virus; Coinfection; Cellular immunity

目前全球约4000万HIV感染者中,30%联合感染HCV。在静脉药瘾者中,HIV/HCV共感染者高达70%~90%。我国近100万HIV感染者中,HCV/HIV共感染者约占1/3。但目前国内关于HIV/HCV共感染的细胞免疫及临床特点的研究并不多,共感染后对两种病毒复制及疾病进程的影响仍有待明确。本文分析40例未进行HIV及HCV抗病毒治疗的HIV/HCV共感染者的临床特点及细胞免疫功能,并与同期住院的50例单纯AIDS患者和30例单纯HCV感染者进行对比,就上述问题进行深入探讨。

资料与方法

一、研究对象

入组者均为深圳市第三人民医院2004年1月至2009年2月住院患者。所有受检者抗-HBV、抗-HEV均阴性,未进行抗HCV、抗HIV治疗。所有艾滋病病例诊断均经深圳市艾滋病确诊实验室确定,慢性丙型肝炎诊断符合2000年西安会议所修订的《病毒性肝炎防治方案》标准^[1]。

研究对象共分为4组,HIV/HCV共感染组(A组):40例,平均年龄(30.8 ± 10.1)岁,女性7例、男性33例;单纯AIDS组(B组):50例,平均年龄(32.6 ± 9.2)岁,女性9例、男性41例;单纯HCV感染组(C组):30例,平均年龄(33.7 ± 8.6)岁,女性5例、男性25例;正常对照组(D组):健康体检者20名,男女各半,平均年龄(35.1 ± 9.4)岁。

二、方法

HCV RNA和HIV RNA测定采用RT-PCR方法(PE 5700 荧光定量扩增仪,美国ABI公司);CD4计数应用Coulter Epics XL流式细胞仪及三色荧光标记的单克隆抗体试剂盒分析检测;肝功能等应用SYNCHRON LX20生化分析仪检测(美国BECKMAN COULTER公司)。

三、统计学处理

本研究中所有计数资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 11.0软件包进行方差分析,以 $P < 0.01$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者临床表现及并发症

40例HIV/HCV共感染者,HCV感染时间平均为10年,80%(32/40)有严重

肝炎并发症或肝硬化体征,其中皮肤、巩膜明显黄染合并重症肝性脑病者2例、脾大者28例、腹水征阳性者2例。单纯HCV感染组30例,HCV感染时间平均为12年,约36%出现肝硬化体征,其中脾大者10例、腹水征阳性者1例。

二、实验室检查

HCV RNA、HIV RNA、肝功能以及淋巴亚群分析见表1。与AIDS组相比,HIV/HCV共感染组血清白蛋白更低,ALT、AST和HIV RNA水平更高($P < 0.01$);与HCV组比较,HIV/HCV共感染组血清白蛋白、ALT和AST水平更低($P < 0.01$),HCV RNA水平更高($P < 0.01$),脾大患者明显增多($P < 0.01$),但黄疸和腹水的发生无显著性差异。CD4细胞计数依次为HIV/HCV组 < AIDS组 < HCV组 < 正常组($P < 0.01$)。

表1 各组HCV RNA及HIV RNA水平和细胞免疫及肝功能比较

组别	HCV RNA($\bar{x} \pm s$, 拷贝/ml)	HIV RNA($\bar{x} \pm s$, 拷贝/ml)	CD4 细胞($\bar{x} \pm s$, 个/ μ l)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)
A组	6.51 \pm 1.81 ^a	4.94 \pm 1.66 ^c	95.14 \pm 92.12 ^c	42.11 \pm 21.57 ^{ac}
B组	—	3.02 \pm 1.98 ^c	158.67 \pm 87.67 ^c	15.76 \pm 16.21 ^{cd}
C组	4.77 \pm 1.76 ^a	—	398.56 \pm 103.18 ^a	152.37 \pm 88.59 ^a
D组	—	—	503.12 \pm 311.12 ^c	11.29 \pm 12.21 ^{cd}

组别	AST($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	TBil($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	脾大[%(例)]	腹水[%(例)]
A组	72.82 \pm 65.71 ^{ac}	30.69 \pm 7.09 ^{ac}	18.23 \pm 15.15 ^b	70%(28/40) ^a	5%(2/40) ^b
B组	27.10 \pm 21.36 ^{cd}	39.78 \pm 6.08 ^{cd}	10.25 \pm 5.26	2%(1/50)	0
C组	172.45 \pm 121.11 ^a	37.13 \pm 10.56 ^a	19.29 \pm 12.78 ^b	33%(10/30) ^a	3.3%(13/40) ^b
D组	19.98 \pm 20.11 ^{cd}	41.02 \pm 10.12 ^{cd}	9.19 \pm 7.49	0	0

注:A组:HIV/HCV联合感染组;B组:单纯HIV感染所致的AIDS组;C组:单纯HCV感染所致的慢性丙型肝炎组;D组:正常对照组。其中:HCV/HIV组与HCV组相比,^a $P < 0.01$,^b $P > 0.01$;^c HCV/HIV组与AIDS组及正常对照组相比差异均具有统计学意义($P < 0.01$);^d: AIDS组与正常对照组相比差异均无统计学意义($P > 0.01$);“—”表示未检测

三、病理特点

40例HIV/HCV共感染者中有5例行肝组织活检,全部出现脂肪变性,5例表现为轻度炎症(G1~G2),汇管区大量芒状纤维,其中3例有纤维间隔形成,见图1A、1B。30例单纯HCV感染者中有10例行肝组织活检,3例出现脂肪变性,10例表现为轻中度炎症(G2~G3,见图1C),8例汇管区见芒状纤维,详见表2。病理结果示HIV/HCV共感染者肝脏炎症较单纯HCV感染者轻,而纤维化、脂肪变性重,发生肝硬化的风险增大。

表2 HIV/HCV组与HCV组患者肝脏病理特点[例(%)]

	G1	G2	G3	G4	S0	S1	S2	S3	S4	脂肪变性
HIV/HCV共感染 (n = 5)	2(40)	3(60)	0	0	0	2(40)	2(40)	1(20)	0	1(5)
单纯HCV感染 (n = 10)	0	4(40)	6(60)	0	2(20)	4(40)	4(40)	0	0	3(30)

注:G:炎症分度,S:纤维化分级

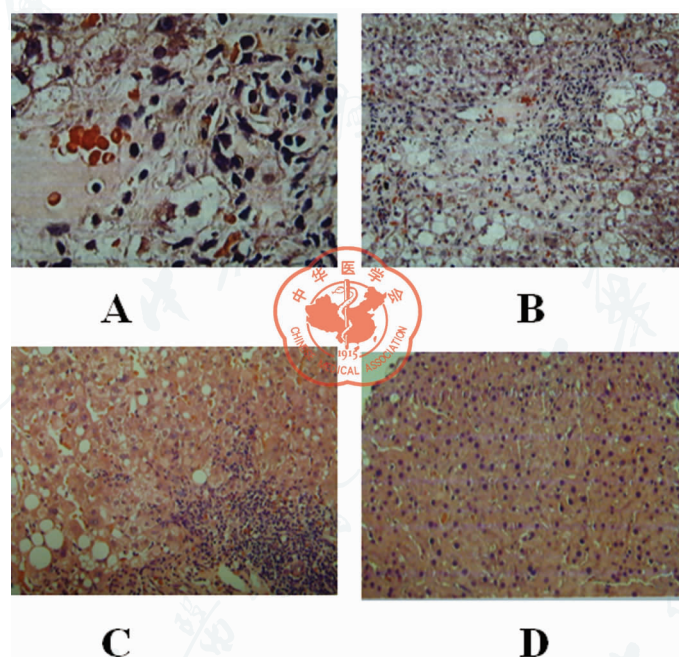


图1 各组患者肝组织病理特点

注:A:HIV/HCV组(HE染色,400×);B:HIV/HCV组(HE染色,100×);C:单纯HCV组(HE染色,100×);D:正常对照组(HE染色,100×)

讨 论

本研究中40例HIV/HCV共感染者的临床特点如下:

传播途径以吸毒、输血为主。HIV与HCV具有相同的传播途径,二者均可经血液(静脉吸毒和血制品输入)、性接触、母婴垂直传播等途径感染,因此,HIV/HCV共感染比较常见。本组吸毒感染者占65%(26/40),输血感染者占25%(10/40),与国外报道基本一致^[2]。

联合感染后HCV和HIV呈现病毒高复制状态和低CD4⁺T细胞计数。已有研究认为随着免疫缺陷进展,HCV RNA水平增加,而随着成功的抗逆转录病毒治疗(ART)和免疫重建,HCV病毒载量也随之下降^[3]。HIV感染导致HCV病毒复制水平增高的可能机制:一方面被HIV感染的肝脏Kupffer细胞可加速丙型肝炎进展。在Kupffer细胞和肝窦状隙细胞表面存在HIV受体,这些细胞可以成为HIV在肝脏的宿主。而HIV tat基因是有效的转录激活因子,在培养的细胞中能够通过转录、转录后机制上调病毒基因表达。在编码HCV S4蛋白的基因中已经发现tat结合基序。HIV tat蛋白可能通过直接上调HCV复制而影响HCV感染进程。同时被HIV感染的Kupffer细胞可以释放类似Th1型细胞因子,激活外周血单核细胞并导致肝坏死。另一方面可能是免疫缺陷尤其是CD4细胞计数<50个/ μ l时,HCV核苷酸异质性显著减少,而准种中当免疫选择受损时高效复制的克隆可能成为主要趋势,导致HCV快速进展。但目前关于免疫缺陷对HCV复制的影响仍存在矛盾的结果。本研究中HIV/HCV共感染组较HCV组有更高的

HCV RNA 水平($P < 0.01$),支持 HIV 感染可增加 HCV 复制的观点,更高的 HCV 复制水平可能会加速 HCV 病程,加重肝脏损害,增高 HCV 相关终末期肝病风险^[4]。HCV 联合感染对 AIDS 疾病自然史的影响也未确定,大多数研究并不能显示 HCV 联合感染后 HIV 感染过程的直接变化和对进展至 AIDS 的影响^[5,6]。本组 HIV/HCV 共感染组较 AIDS 组血清 HIV RNA 水平更高($P < 0.01$),而 CD4 细胞计数依次为 HIV/HCV 组 $<$ AIDS 组 $<$ HCV 组,提示 HCV/HIV 共感染可加重对机体细胞免疫的损害,这也许是加速 AIDS 发展的重要原因之一。也有研究显示在 HIV/HCV 共感染中 Treg 调节细胞水平上调,导致免疫系统功能耐受,不能有效清除病毒,HCV 和(或)HIV 复制增加。

肝脏炎症程度相对较轻,病理表现以脂肪变为主,纤维增生出现较早。这可能与 HCV/HIV 共感染者脂肪酸合成酶浓度明显增高并释放入循环中有关^[7,8]。本研究中 HCV/HIV 共感染者 ALT 水平 $[(42.11 \pm 21.57) \text{ U/L}]$ 明显低于单纯 HCV 感染者 $[(152.37 \pm 88.59) \text{ U/L}]$,前者的病理改变炎症分级也低于后者,可能机制是 HIV 消耗了大量 CD4 淋巴细胞,严重降低了机体的细胞免疫反应,致使肝细胞免疫损伤减弱,肝脏炎症减轻。HCV 所致肝炎经 10 ~ 20 年随访后,20% ~ 30% 可发展为肝硬化。本研究中 HCV/HIV 共感染者中 80% (4/5) 于 3 ~ 10 年内表现为 S1 ~ S2,20% (1/5) 于 12 年内出现 S3 改变。而在单纯 HCV 感染者中,20% (2/10) 患者 5 ~ 10 年内无纤维化改变,80% (8/10) 于 15 ~ 20 年后才出现 S1 ~ S2 改变。提示 HIV 感染加速了 HCV 肝纤维化进程,增加了 15 年内可能进展至肝硬化的危险。本研究中 HIV/HCV 共感染者约 67.5% 出现低蛋白血症,75% 出现脾肿大或腹水,大多数患者提示有肝硬化倾向,远高于单纯 HCV 感染者(36%)。有研究认为在 HCV/HIV 共感染者中,肝脏内聚集产生 IFN- γ 和 TNF- α 的 HIV 特异性 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞,肝脏内 Th2 型细胞因子分泌增加,肝星状细胞持续激活,从而刺激纤维产生,加速肝脏细胞外基质沉积和肝纤维化发生^[7]。

HIV/HCV 共感染者呈增多趋势,本研究显示 HIV 感染加速了 HCV 肝脏疾病和纤维化进展,缩短了肝硬化形成时间,增加了肝脏相关疾病的病死率。因此,对 HIV/HCV 共感染者需尽早进行肝脏疾病和抗 HCV 治疗评估,甚至在抗 HIV 治疗前及早进行抗 HCV 治疗^[9,10]。但在 HIV/HCV 共感染者体内两种病毒是如何相互作用,尤其对 HIV 自然史有何影响,仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- 2 Falconer K, Sandberg JK, Reichard O, et al. HCV/HIV co-infection at a large HIV outpatient clinic in Sweden: feasibility and results of hepatitis C treatment. Scand J Infect Dis,2009,41(11-12):881-885.
- 3 Loulerque P, Callard P, Bonnard P, et al. Hepatic steatosis: an emerging cause of cirrhosis in HIV patients. Pathol Biol,2006,54(10):587-590.
- 4 Rallón NI, López M, Soriano V, et al. Level, phenotype and activation status of CD4⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells in patients chro-

- nically infected with human immunodeficiency virus and/or hepatitis C virus. Clin Exp Immunol, 2009,155(1):35-43.
- 5 Potter M, Oduyungbo A, Yang H, et al. Impact of hepatitis C viral replication on CD4⁺ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. AIDS,2010,24(12):1857-1865.
 - 6 Chen TY, Ding EL, Seage III GR, et al. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. Clin Infect Dis,2009,49(10):1605-1615.
 - 7 Aragonès G, Alonso-Villaverde C, Oliveras-Ferraro C, et al. Infection with HIV and HCV enhances the release of fatty acid synthase into circulation: evidence for a novel indicator of viral infection. BMC Gastroenterol,2010,10:92. [online] <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/92>.
 - 8 Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus: a meta-analysis of the risk factors. Hepatology,2010,52(1):71-78.
 - 9 Kumar R, Sinqla V, Kacharya S. Impact and management of hepatitis B and hepatitis C virus co-infection in HIV patients. Trop Gastroenterol,2008,29(3):136-147.
 - 10 Bahareh V, Yue FY, Jones RB, et al. HIV-specific T-Cells accumulate in the liver in HCV/HIV co-infection. PLoS one,2008,3(10):e3454.

(收稿日期:2010-04-16)

(本文编辑:孙荣华)

刘映霞,周泐,张路坤,等. HIV/HCV 共感染者细胞免疫功能及临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(4):402-407.