

## · 临床论著 ·

## C-反应蛋白对HIV/AIDS病情和预后判断的价值

梁飞立<sup>1</sup> 何艳英<sup>1</sup> 余丰<sup>1</sup> 邓梅花<sup>1</sup> 宋开星<sup>1</sup> 周少云<sup>1</sup> 吴继周<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨C-反应蛋白(CRP)对人免疫缺陷病毒感染/艾滋病患者(HIV/AIDS)抗病毒治疗前病情的判断及抗病毒治疗6个月预后的预测价值。**方法** 选择301例HIV/AIDS患者,在抗病毒治疗前检测CRP,采用受试者工作特性曲线(ROC曲线)估计CRP对HIV/AIDS病情的判断价值。抗病毒治疗并观察6个月,采用ROC曲线估计CRP对HIV/AIDS死亡的预测价值。比较不同CRP水平组生存率,采用多因素Cox回归模型分析CRP水平对生存时间的影响。**结果** CRP对病情判断的ROC曲线下面积(AUC)为0.711(95%CI: 0.652~0.769,  $P < 0.05$ )。随访6个月,死于艾滋病相关疾病者42例,CRP较低组生存率为91.9%,CRP较高组生存率为79.3%,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 9.893$ ,  $P < 0.05$ )。CRP对死亡预测的AUC为0.682(95%CI: 0.586~0.777,  $P < 0.05$ )。多因素Cox回归分析结果显示,CRP水平越高,死亡危险度越大( $OR = 1.010$ , 95%CI: 1.001~1.019)。**结论** CRP对HIV/AIDS病情有较高的判断价值,对抗病毒治疗早期死亡有一定预测价值。

**【关键词】** 人类免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; C-反应蛋白; 反逆转录病毒治疗; 预后

**Value of C-reactive protein in assessing illness severity and predicting prognosis for patients with HIV/AIDS** Liang Feili<sup>1</sup>, He Yanying<sup>1</sup>, Yu Feng, Deng Meihua<sup>1</sup>, Song Kaixing<sup>1</sup>, Zhou Shaoyun<sup>1</sup>, Wu Jizhou<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Infectious Diseases Department, People's Hospital of Hengxian, Nanning 530300, China; <sup>2</sup>Infectious Diseases Department, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Wu Jizhou, Email: wjz925@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of C-reactive protein (CRP) in assessing illness severity before antiretroviral therapy (ART) and to predict the prognosis for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients with (HIV/AIDS) during six months after ART. **Methods** Total of 301 patients with HIV/AIDS were selected and the levels of serum CRP were examined. The value of CRP for assessing illness severity was analyzed by the receiver operative characteristics curve (ROC curve). Then, all patients were received ART and followed up for six months. The value of CRP for predicting death after ART was calculated by ROC curve. The survival rates were compared among the groups with different CRP levels. The risk factors for survival time was analyzed by the multivariable Cox regression model. **Results** The area of under the ROC curve (AUC) for CRP in assessing illness severity was 0.711 (95%CI: 0.652-0.769,  $P < 0.05$ ). After six months follow-up, there were 42 cases died of AIDS-related disease. The survival rate was 91.9% for the lower CRP group and 79.3% for the higher one, with significant difference ( $\chi^2 = 9.893$ ,  $P < 0.05$ ). The AUC for CRP in evaluating death after ART was 0.682 (95%CI: 0.586-0.777,  $P < 0.05$ ). The multivariable Cox regression model analysis showed that higher CRP level was associated with greater risk of death ( $OR = 1.010$ , 95%CI: 1.001-1.019). **Conclusions** CRP is of high value for assessing illness severity and of useful value for predicting death in the early-stage of ART.

**【Key words】** Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS); C-reactive protein; Antiretroviral therapy; Prognosis

尽管抗病毒治疗药物的出现,大幅度降低了人免疫缺陷病毒感染/艾滋病(human

immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome, HIV/AIDS)患者的病死率,但在一些发展中国家和地区,抗病毒治疗1年内病死率高达26%<sup>[1]</sup>,在我国治疗半年内的病死率为8%<sup>[2]</sup>,而在我国某些地区高达12%<sup>[3]</sup>。国内外学者把抗病毒治疗1年内时间段定为抗病毒治疗早期,由于这段时期存在很高的病死率,因而,如何降低抗病毒治疗

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.015

基金项目: 广西壮族自治区南宁市科学研究及技术开发项目基金(No. 20123160)

作者单位: 530300 南宁市, 横县人民医院感染性疾病科<sup>1</sup>; 530021 南宁市, 广西医科大学第一附属医院感染性疾病科<sup>2</sup>

通讯作者: 吴继周, Email: wjz925@163.com

早期的病死率成为国内外研究关注的热点<sup>[1, 3]</sup>。近年来国外学者对C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与HIV疾病进展关系进行了研究,提示患者CRP水平和抗病毒治疗早期预后有密切相关<sup>[4]</sup>,但是其诊断和预测价值如何,目前尚未见报道,笔者于2011年11月至2012年11月开展了CRP对HIV/AIDS抗病毒治疗前病情的判断及抗病毒治疗6个月预后预测价值的初步研究,报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

经广西横县人民医院伦理委员会审核同意,选择2011年11月至2012年11月于该院就诊的HIV/AIDS患者,入选患者知情并签署同意书。入选标准:①年龄18岁以上,开始抗病毒治疗时间至观测点满6个月;②CD4细胞计数 $\leq 500$ 个/ $\mu\text{l}$ 的初治患者;③存在机会性感染者经抗感染治疗1~4周,感染控制、病情稳定;④依从性良好。排除标准:①

孕妇;②伴有高血压病、糖尿病、心脑血管疾病、肝肾功能不全;③使用激素患者;④非艾滋病相关疾病死亡者。

### 二、方法

采用前瞻性研究,对患者在抗病毒治疗前1~3天,检测基线CRP、CD4细胞计数、血常规、肝功能、肾功能。CRP检测采用罗氏PP模式全自动生化分析系统及其匹配试剂,用免疫比浊法,按照使用说明进行操作。CRP正常范围是0.00~10.00 mg/L。对患者进行HIV感染临床分期、确定初始抗病毒治疗方案,服药后每3天电话或门诊随访1次,发生死亡则调查相关死因,以死亡或满6个月为观察终点。抗病毒治疗药物由国家免费提供,治疗方案按照《国家免费艾滋病抗病毒治疗手册》(第3版)选定。

### 三、HIV感染临床分期及疾病严重程度的界定

艾滋病相关疾病的界定按WHO标准,HIV感染临床分期按照WHO标准分为WHO临床I、II、III和IV期。将WHO临床I和II期定为非严重疾病,

表1 入组 301 例 HIV/AIDS 患者的基线特征

项目	生存组 (259 例)	死亡组 (42 例)	统计量	P
性别 (例)			$\chi^2=8.199$	0.004
男	179	38		
女	80	4		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	51.35 $\pm$ 15.60	58.80 $\pm$ 10.40	$t=2.987$	0.003
民族 (例)			$\chi^2=0.519$	0.471
汉	210	36		
其他	49	6		
婚姻 (例)			$\chi^2=0.412$	0.521
已婚/同居	172	30		
未婚/丧偶/独居	87	12		
感染途径 (例)			$\chi^2=0.526$	0.468
性传播	231	39		
吸毒	28	3		
WHO 临床分期 (例)			$\chi^2=34.747$	0.000
I 期	65	0		
II 期	74	4		
III 期	69	15		
IV 期	51	23		
HBV 携带 (例)	43	3	$\chi^2=2.498$	0.114
HCV 感染 (例)	35	6	$\chi^2=0.010$	0.922
梅毒感染 (例)	35	9	$\chi^2=1.827$	0.177

表2 单因素 COX 回归模型分析结果

患者特征	B	SE	Wald	OR (95%CI)	P
性别 (1=男, 2=女)	-1.392	0.526	7.010	0.249 (0.089 ~ 0.697)	0.008
民族 (1=汉, 2=其他)	-0.309	0.441	0.490	0.734 (0.309 ~ 1.743)	0.484
年龄 (岁)	0.031	0.011	7.780	1.031 (1.009 ~ 1.054)	0.005
婚姻 (已婚/同居=1, 2=未婚/丧偶/独居)	-0.187	0.342	0.301	0.829 (0.424 ~ 1.619)	0.583
感染途径 (性途径=1, 吸毒=2)	-0.434	0.599	0.524	0.648 (0.200 ~ 20.98)	0.469
WHO临床分期 (I=1, II=2, III=3, IV=4)	1.017	0.196	26.817	2.766 (1.882 ~ 4.064)	0.000
HBV携带 (1=有, 2=无)	0.890	0.599	2.209	2.436 (0.753 ~ 7.884)	0.137
CD4 细胞 (个/ $\mu\text{l}$ )	-0.008	0.002	19.546	0.992 (0.989 ~ 0.996)	0.000
HCV 感染 (1=有, 2=无)	-0.027	0.441	0.004	0.973 (0.410 ~ 2.310)	0.951
梅毒 (1=有, 2=无)	-0.539	0.377	2.042	0.583 (0.278 ~ 1.222)	0.153
体重指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	-0.177	0.060	8.701	0.838 (0.745 ~ 0.942)	0.003
血清白蛋白 (g/L)	-0.084	0.016	28.269	0.919 (0.891 ~ 0.948)	0.000
血红蛋白 (g/L)	-0.025	0.006	20.539	0.975 (0.964 ~ 0.986)	0.000
白细胞 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	-0.194	0.078	6.177	0.823 (0.706 ~ 0.960)	0.013
血小板 ( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	-0.003	0.002	1.949	0.997 (0.994 ~ 1.001)	0.163
CRP (mg/L)	0.016	0.003	23.340	1.016 (1.010 ~ 0.023)	0.000

WHO临床III和IV期定为严重疾病。

#### 四、统计学处理

用SPSS 19.0软件包进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验,偏态计量资料用中位数(四分位数间距)表示,采用Mann-Whitney  $U$ 检验。分类数据及计数资料以率表示,采用卡方检验。使用受试者工作特性曲线(ROC曲线),分析预测事件发生的价值。组间生存率比较使用Log Rank检验。使用Cox回归模型分析影响生存时间的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

### 结 果

#### 一、入组病例的基线情况及随访结果

本研究共301例入组,其中男性217例,女性84例;汉族246例,其他民族55例;已婚/同居202例,未婚/丧偶/独居99例;平均年龄( $52.39 \pm 15.19$ )岁;经性传播途径感染270例,经静脉吸毒传播途径感染31例。按病情严重程度分组,其中非严重疾病组143例,基线CRP为0.00 mg/L (0.00~2.50 mg/L);严重疾病组158例,基线CRP为5.76 mg/L (0.00~20.51 mg/L),两组基线CRP水平差异具有统计学意义( $Z = -6.531, P < 0.05$ )。观察6个月,生存组259例,死亡组42例(两组基线特征见表1),生存组基线CRP为0.90 mg/L (0.00~7.00 mg/L),死亡组基线CRP为9.95 mg/L (0.01~41.41 mg/L),两组基线CRP水平差异有统计学意义( $Z = -3.899, P < 0.05$ )。

#### 二、CRP对抗病毒治疗前HIV/AIDS病情的判断和抗病毒治疗后死亡预测的价值

CRP对严重疾病判断的AUC为0.711 (95%CI: 0.652~0.769,  $P < 0.05$ ),取1.07 mg/L为最佳阈值时,敏感度为0.690,特异度为0.658,阳性预测值为0.690,阴性预测值为0.657,准确性为0.674。CRP对抗病毒治疗后死亡预测的AUC为0.682 (95%CI: 0.586~0.777,  $P < 0.05$ );取CRP最佳阈值为2.05 mg/L时,敏感度为0.690,特异度为0.586,阳性预测值为0.709,阴性预测值为

0.638,准确性为0.671。

#### 三、不同CRP水平患者生存率的差异

以CRP阈值2.05 mg/L为界,  $< 2.05$  mg/L为CRP较低组, 2.05 mg/L或以上为CRP较高组。301例中, CRP较低组160例,生存147例(生存率91.9%); CRP较高组140例,生存111例(生存率79.3%),经Log Rank (Mantel-Cox) 检验,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 9.893, P < 0.05$ )。

#### 四、影响生存时间的Cox回归分析

将可能影响生存的临床参数进行单因素分析,结果发现性别、年龄、WHO临床分期、CD4细胞、体重指数、血清白蛋白、血红蛋白、白细胞和CRP水平等9个因素是影响生存时间的因素( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表2。将上述9个因素引入多因素Cox回归分析模型,结果显示影响生存时间的独立危险因素分别是年龄( $OR = 1.031, 95\%CI: 1.009 \sim 1.054$ )、WHO临床分期( $OR = 1.987, 95\%CI: 1.199 \sim 3.290$ )、CD4细胞( $OR = 0.996, 95\%CI: 0.992 \sim 1.000$ )、CRP水平( $OR = 1.010, 95\%CI: 1.001 \sim 1.019$ ),见表3。

### 讨 论

既往研究表明,感染HIV后,机体内即出现持续的免疫活化,导致HIV疾病进展并发展为艾滋病,白细胞介素-6、D-二聚体、肿瘤坏死因子和C-反应蛋白等炎症因子被看做HIV疾病进展的标志物<sup>[5-6]</sup>。本课题组前期的一项横断面研究结果表明<sup>[7]</sup>,与健康对照比较,WHO临床II、III和IV期患者的CRP水平显著增高;处于WHO临床III期和WHO临床IV期患者的CRP水平显著高于WHO临床I期及II期的患者;Redd等<sup>[8]</sup>曾对3组HIV患者进行观察,典型进展组CRP水平逐年显著升高,长期不进展组CRP水平则维持相对稳定水平;快速进展组CRP水平在血清HIV阳转后一年显著高于长期不进展组,提示CRP是HIV疾病进展的炎症标志物。本研究中,严重疾病组CRP水平显著高于非严重疾病组,再次验证了上述结论;CRP对病情严重程度判断的AUC为0.711,取1.07 mg/L为最佳阈值时,敏

表3 多因素 Cox 回归模型分析结果

患者特征	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i> (95%CI)	<i>P</i>
性别 (1 = 男, 2 = 女)	-0.829	0.533	2.418	0.436 (0.154 ~ 1.241)	0.120
年龄 (岁)	0.039	0.013	9.469	1.040 (1.014 ~ 1.066)	0.002
CD4细胞 (个/ $\mu$ l)	-0.004	0.002	3.904	0.996 (0.992 ~ 1.000)	0.048
WHO 临床分期 (I = 1, II = 2, III = 3, IV = 4)	0.686	0.257	7.110	1.987 (1.199 ~ 3.290)	0.007
CRP (mg/L)	0.010	0.005	4.461	1.010 (1.001 ~ 1.019)	0.035
血红蛋白 (g/L)	-0.013	0.007	3.280	0.987 (0.973 ~ 1.001)	0.070



敏感度为0.690, 特异度为0.658, 可见CRP对病情严重程度判断有较高价值。

在本研究中, 基线CRP水平较高组患者生存率显著低于基线CRP水平较低组; 通过多因素Cox回归模型分析, 结果显示, 基线CRP水平与生存时间之间存在关联性, 这与我们的另一项前期研究结果相似<sup>[9]</sup>; CRP对死亡预测的AUC为0.682, 取CRP最佳阈值为2.05 mg/L时, 敏感度为0.690, 特异度为0.586, 阳性预测值0.709, 阴性预测值0.638, 准确性0.671, 可见CRP对抗病毒治疗预后有一定预测价值。

CRP水平与抗病毒治疗预后的相关性已被证实, 但其机理尚未明了。本组42例死亡病例中, 38例在抗病毒治疗前已是WHO临床分期III或IV期, 属于HIV进展期患者, 这些患者通常存在各种机会性感染或者亚临床感染, 而CRP作为急性时相蛋白, 在各种炎症、组织损伤时会升高, 所以此期患者CRP水平比非进展期的HIV感染者高, 即使已经抗炎治疗, 病情暂时控制, 但是在抗病毒治疗早期, 免疫功能还未得到有效重建, 极易出现免疫重建炎症综合征或机会性感染复发, 故CRP可能仅是艾滋病相关疾病或死亡的预测因子, 而直接导致严重疾病或死亡的原因是免疫重建炎症综合征或机会性感染<sup>[4, 10]</sup>。另外, Rodger等<sup>[11]</sup>研究显示, 处于非进展期HIV感染者在接受抗病毒治疗期间, 基线CRP水平较高组发生严重艾滋病相关疾病或者非艾滋病相关疾病, 其危险度均显著高于CRP水平较低组。Tien等<sup>[12]</sup>观察一组患者, 按基线CD4细胞计数分4个亚组 ( $< 200$ 个/ $\text{mm}^3$ ,  $200 \sim 350$ 个/ $\text{mm}^3$ ,  $350 \sim 500$ 个/ $\text{mm}^3$ 和  $> 500$ 个/ $\text{mm}^3$ ), 观察各亚组在5年间发生不良预后的情况, 结果表明, CRP也是抗病毒治疗远期预后的预测因子, 即使对处在非进展期患者 (即CD4细胞  $> 200$ 个/ $\text{mm}^3$ 或无艾滋病相关疾病), 这种趋势依然存在。这表明在抗病毒治疗整个过程, 对所有HIV/AIDS, 基线CRP水平同预后有密切相关。

本组研究表明除了CRP, CD4细胞计数、WHO临床分期及年龄也是抗病毒治疗预后的独立预测因子, 与既往报道结果一致<sup>[1, 3]</sup>。传统研究结果认为, CD4细胞是HIV疾病进展最好的预测指标, 但也有

研究表明在抗病毒治疗初期几个月, 由于WHO临床III和IV期疾病的存在, 掩盖了CD4细胞对预后的预测作用, CD4细胞对抗病毒治疗早期预后的预测并不理想<sup>[9]</sup>。由于检测CRP方便、快捷和廉价, 所以CRP可能不失为预测早期预后的有用因子, 但本组观察例数较少, 且数据仅来源于一个中心, 故其确切的有价值有待进一步全面评估。

志谢: 感谢广西中医药大学瑞康医院艾滋病研究中心苏齐鉴教授对本文设计的帮助和统计学支持!

### 参考文献

- 1 Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, et al. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa[J]. AIDS, 2008, 22(15):1897-1908.
- 2 Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Five year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program[J]. Ann Intern Med, 2009, 151(4):241-251.
- 3 梁飞立, 何艳英, 余丰, 等. 广西横县艾滋病抗病毒治疗早期生存情况及其影响因素分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(17):5273-5275.
- 4 Boulware DR, Hulsiek KH, Puroon CE, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6 and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or Death[J]. J Infect Dis, 2011, 203(11):1637-1646.
- 5 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.
- 6 Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2010, 5(6):498-503.
- 7 梁飞立, 何艳英, 余丰, 等. C-反应蛋白在HIV/AIDS的表达及其相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2):271-273.
- 8 Redd AD, Eaton KP, Kong X, et al. C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 54(5):556-559.
- 9 余丰, 梁飞立, 何艳英, 等. C-反应蛋白水平与HIV/AIDS患者抗病毒治疗预后关系的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(19):4616-4618.
- 10 Porter BO, Ouedraogo GL, Hodge JN, et al. D-dimer and CRP levels are elevated prior to antiretroviral treatment in patients who develop IRIS[J]. Clin Immunol, 2010, 136(1):42-50.
- 11 Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors for the development of opportunistic disease in patients with HIV infection[J]. J Infect Dis, 2009, 200(15):973-983.
- 12 Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 55(3):316-322.

(收稿日期: 2014-10-10)

(本文编辑: 孙荣华)

梁飞立, 何艳英, 余丰, 等. C-反应蛋白对HIV/AIDS病情和预后判断的价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(4): 498-501.