

·临床论著·

HIV/AIDS患者合并乙型、丙型肝炎病毒感染及其血相关指标的临床分析

绳波¹ 徐萌¹ 李岚² 杨籽翻² 计云霞² 王蕊² 吴昊² 崔红权¹

【摘要】目的 探讨人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者HIV感染、乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)合并感染情况。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京佑安医院2009年8月至2014年3月收治的152例住院HIV/AIDS患者的临床资料,另外,选取同期20例健康体检者的检测结果,对CD4⁺T淋巴细胞绝对数、血常规、血生化肝功能、凝血项相关指标等进行统计学分析。**结果** 152例住院HIV/AIDS患者中,HIV感染者80例,HIV/HBV合并感染者44例,HIV/HCV合并感染者23例,HIV/HBV/HCV合并感染者5例。各感染组CD4⁺T低于参考区间者139例(91.4%),各感染组患者CD4⁺T水平较对照组差异均具有统计学意义(P 均 < 0.001)。各感染组患者的贫血发生率为59%~65%。各感染组患者血红蛋白(HGB)、红细胞(RBC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)以及肌酐(Cr)水平较对照组差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。HIV/HBV合并感染组患者凝血酶原时间(PT)和凝血酶原国际标准化比率(INR)均高于HIV感染组和健康对照组,组间差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 入院HIV/AIDS患者伴随HBV、HCV合并二重或多重感染情况严重,合并感染易造成贫血的发生、肝功能损伤及凝血功能下降。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 肝炎病毒, 乙型; 肝炎病毒, 丙型; 贫血; 生化指标

Clinical analysis of HIV/AIDS patients with hepatitis B, hepatitis C virus infection and blood indicators

Sheng Bo¹, Xu Meng¹, Li Lan², Yang Zixuan², Ji Yunxia², Wang Rui², Wu Hao², Cui Hongquan¹. ¹Department of Clinical Laboratory, Beijing Jiangong Hospital, Beijing 100054, China; ²Infection Center, Beijing Youan Hospital Infection Center, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Cui Hongquan, Email: chq1216@qq.com.

【Abstract】 Objective To investigate the co-infection situation of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection or with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) complicated with hepatitis B virus (HBV) or/and hepatitis C virus (HCV) infection. **Methods** The clinical data of 152 hospitalized patients with HIV/AIDS from August 2009 to March 2014 from Infection Center of Beijing Youan Hospital, Capital Medical University were analyzed, retrospectively, meanwhile, the clinical data of 20 healthy subjects were selected. The absolute logarithm of CD4⁺T lymphocyte, blood routine, blood biochemical liver function, and coagulation index were analyzed, respectively. **Results** Among the 152 hospitalized patients with HIV/AIDS, 80 cases with HIV infection, 44 cases with HIV/HBV co-infection, 23 cases with HIV/HCV co-infection, and 5 cases with HIV/HBV/HCV co-infection. There were 139 (91.4%) cases with CD4⁺T lower than the reference interval in all the infection groups, compared with the control group, with significant differences ($F = 29.343$, $P < 0.001$). The incidence rates of anemia in all the infection group was 59%-65%. Compared with the control group, the levels of hemoglobin (HGB), red blood cell (RBC), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB) and creatinine (Cr) of patients in the infection groups were significantly different (all $P < 0.05$). The levels of prothrombin time (PT) and thrombin officially standardized ratio (INR) of patients in HIV/HBV co-infection group were significantly

higher than those in HIV infection group and healthy control group (all $P < 0.05$). **Conclusions** HIV/AIDS patients complicated with HBV and HCV double or multiple infection was severe, this infection could easily lead to the occurrence of anemia, liver injury and coagulation function decreased.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Acquired immune deficiency syndrome; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; Anemia; Biochemical indicator

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)属于反转录病毒科慢病毒属,是人类获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的致病因子;乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)属于嗜肝DNA病毒科,为乙型肝炎的致病因子;丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)属于黄病毒科丙型肝炎病毒属,为丙型肝炎的致病因子。作为全球3个最常见慢性病毒感染的HIV、HBV和HCV^[1],均可通过性、血液、母婴和静脉吸毒传播^[2-4]。由于病毒有着相似的传播途径,HIV常合并HBV和HCV的感染^[5-8]。我国乙型肝炎病毒感染人数居世界前列^[9],近年来,HIV/HCV双重感染的发生率呈现增长趋势,并由此引起的慢性肝脏疾病成为AIDS患者死亡的主要原因,严重危害了人类健康^[10]。AIDS患者合并感染十分常见,其治疗不断增加的负担,已日益受到关注^[11-13]。目前,针对HIV、HBV、HCV二重或多重感染尚缺乏大规模的临床研究。现对2009年8月至2014年3月首都医科大学附属北京佑安医院收治的152例HIV/AIDS患者的临床资料进行回顾性分析,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

研究对象为2009年8月至2014年3月首都医科大学附属北京佑安医院收治住院的152例HIV/AIDS患者,包括以往已确认实验(蛋白印迹法,Western blot, WB)阳性患者以及本研究期间住院新发感染者(HIV初筛试验阳性并进行确认试验阳性),其中男性123例,女性29例,年龄16~72岁,诊断符合我国AIDS诊疗指南的诊断标准^[8-9],入组病例均检测HBV表面抗原(HBsAg)和抗-HCV。同时抽取20例年龄25~60岁,抗-HIV、HBV表面抗原和抗-HCV均为阴性的健康体检者为对照组。

二、方法

采用回顾性分析的方法,根据152例住院

HIV/AIDS患者的病毒感染情况将不同感染模式分为4个组别,其中HIV感染者80例,HIV/HBV合并感染44例,HIV/HCV合并感染23例,HIV/HBV/HCV共感染5例。另外抽取20例健康体检者作为对照组,共5个组别的CD4⁺T淋巴细胞绝对数、血常规、血生化肝功能、凝血项相关指标进行统计学分析。

三、统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行统计分析。患者的CD4⁺T淋巴细胞绝对数、血常规、血生化肝功能、凝血项为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较资料为计数资料,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、各组患者CD4⁺T淋巴细胞绝对数和血常规检测结果

血常规检测包括白细胞(WBC)计数、红细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)和血小板计数(PLT)测定。

各感染组患者CD4⁺T与对照组差异均具有统计学意义(P 均 < 0.001);HIV感染组、HIV/HBV合并感染组、HIV/HCV合并感染组HGB水平与对照组差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01);HIV/HCV合并感染组RBC与对照组差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。

各感染组患者CD4⁺T为544~1 212个/ μ l者共13例,仅占8.6%(13/152),其余91.4%(139/152)均低于以上参考区间。

贫血按内科学(第7版),贫血诊断标准^[10]:外周血中单位容积血红蛋白浓度(HGB),成年男HGB < 130 g/L,成年女(非妊娠)HGB < 120 g/L。HIV感染组、HIV/HBV合并感染组、HIV/HCV合并感染组和HIV/HBV/HCV合并感染组患者贫血发生率分别为65%(52/80)、59%(26/44)、61%(14/23)和60%(3/5)。

二、各感染组患者血生化肝功能检测结果

血生化肝功能检测包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、白蛋白(ALB)、肌酐(Cr)和碱性磷酸酶(ALP)。

HIV/HBV合并感染组患者AST水平与对照组差异具有统计学意义($P < 0.01$)；HIV感染组、HIV/HBV合并感染组、HIV/HCV合并感染组ALB与对照组差异具有统计学意义(P 均 < 0.01)；HIV/HBV合并感染组、HIV/HCV合并感染组Cr与HIV感染组差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01)，见表2。

三、5个感染组别间凝血项检测结果

凝血项检测包括凝血酶原时间(PT)、凝血

酶原国际标准化比率(INR)。HIV/HBV合并感染组PT、INR与对照组、HIV感染组差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)，见表3。

表3 各组患者凝血项检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT (s)	INR
HIV感染组	80	11.85 ± 1.39	1.02 ± 0.16
HIV/HBV合并感染组	44	13.81 ± 9.03	1.19 ± 0.77
HIV/HCV合并感染组	23	12.55 ± 2.93	1.07 ± 0.24
HIV/HBV/HCV合并感染组	5	13.02 ± 1.70	1.12 ± 0.16
对照组	20	10.55 ± 0.07	0.95 ± 0.01
F值		1.882	1.645
P值		0.163	0.201

注：PT 参考区间为 9.9 ~ 12.8 s，INR 参考区间为 0.8 ~ 1.2

表1 各组患者CD4⁺T淋巴细胞绝对数血常规检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ T (个/ μ L)	WBC ($\times 10^9$ /L)	RBC ($\times 10^{12}$ /L)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9$ /L)
HIV感染组	80	192.27 ± 26.76	6.34 ± 3.94	4.15 ± 1.51	115.46 ± 25.28	217.78 ± 91.12
HIV/HBV合并感染组	44	176.07 ± 24.92	6.23 ± 3.69	4.01 ± 1.00	118.75 ± 29.46	200.27 ± 113.40
HIV/HCV合并感染组	23	215.05 ± 20.68	7.54 ± 6.62	3.52 ± 0.66	118.91 ± 26.69	161.57 ± 83.94
HIV/HBV/HCV合并感染组	5	166.20 ± 18.31	6.37 ± 3.89	4.08 ± 0.74	129.80 ± 25.69	208.60 ± 104.46
对照组	20	848.03 ± 28.08	6.06 ± 1.26	4.84 ± 0.58	151.50 ± 12.83	224.30 ± 45.28
F值		29.343	0.488	3.350	8.323	1.866
P值		< 0.001	0.765	0.046	0.003	0.164

注：CD4⁺T 参考区间为 544 ~ 1 212 个/ μ L，WBC 参考区间为 $(3.5 \sim 9.5) \times 10^9$ /L，RBC 参考区间为 $(3.8 \sim 5.8) \times 10^{12}$ /L，HGB 参考区间为 120 ~ 175 g/L，PLT 参考区间为 $(125 \sim 350) \times 10^9$ /L

表2 各组患者血生化肝功能检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μ mol/L)
HIV感染组	80	50.66 ± 5.29	44.21 ± 3.48	11.17 ± 1.94
HIV/HBV合并感染组	44	94.40 ± 20.60	60.17 ± 7.69	27.74 ± 5.83
HIV/HCV合并感染组	23	53.76 ± 5.79	51.57 ± 2.65	22.42 ± 3.18
HIV/HBV/HCV合并感染组	5	103.72 ± 8.72	82.70 ± 9.12	41.48 ± 7.00
对照组	20	34.59 ± 1.79	24.74 ± 0.61	14.69 ± 0.81
F值		1.584	2.592	2.361
P值		0.192	0.142	0.147

组别	例数	DBil (μ mol/L)	ALB (g/L)	Cr (μ mol/L)	ALP (U/L)
HIV感染组	80	2.88 ± 0.49	36.27 ± 6.34	65.09 ± 16.41	87.91 ± 4.61
HIV/HBV合并感染组	44	11.53 ± 3.16	35.39 ± 6.51	74.03 ± 20.75	125.51 ± 14.65
HIV/HCV合并感染组	23	8.63 ± 1.84	35.85 ± 7.64	52.52 ± 15.36	87.11 ± 25.66
HIV/HBV/HCV合并感染组	5	15.06 ± 2.74	39.30 ± 4.50	67.58 ± 11.35	85.60 ± 61.04
对照组	20	2.72 ± 0.13	46.28 ± 2.38	64.25 ± 14.11	68.70 ± 4.10
F值		2.188	12.422	6.042	1.971
P值		0.153	0.001	0.008	0.166

注：ALT 参考区间为 7 ~ 50 U/L，AST 参考区间为 13 ~ 40 U/L，TBil 参考区间为 5 ~ 20 μ mol/L，DBil 参考区间为 1.7 ~ 10 μ mol/L，ALB 参考区间为 40 ~ 55 g/L，Cr 参考区间为 45 ~ 106 μ mol/L，ALP 参考区间为 35 ~ 125 U/L

讨 论

HIV主要侵犯人体的免疫系统,主要表现为CD4⁺T淋巴细胞数量不断减少^[14],本研究中各感染组患者CD4⁺T计数为544~1 212个/ μ l者仅13例(8.6%),且各感染组与对照组差异均具有统计学意义,这与HIV感染人体后CD4⁺T淋巴细胞进行性减少、细胞免疫功能受损的发病机制相吻合。

本研究以152例住院HIV/AIDS患者为病毒感染研究对象,各感染组贫血发生率为59%~65%。HIV与HBV有相似的传播途径,而HIV/HBV合并感染相互影响,HIV感染本身导致CD4⁺T细胞功能受损,不能有效地清除HBV病毒^[15],使HBV感染者更易转为慢性肝炎^[16],肝组织经历反复损伤和修复过程,造成红细胞生成失调^[17],进而引起红细胞生成能力降低发生贫血。丙型肝炎肝功能损伤的主要原因为HCV感染后引起的免疫学反应,引起肝脏病变^[18]。HCV感染者可多年处于无症状或轻微症状状态,合并HIV或HBV感染等可能引起病情的快速恶化^[19-21]。目前针对HCV感染(干扰素联合利巴韦林)治疗均有贫血、中性粒细胞减少、白细胞减少和血小板减少等不良反应^[22]。本研究中HIV感染组、HIV/HBV合并感染组、HIV/HCV合并感染组患者HGB水平与对照组差异均具有统计学意义;HIV/HCV合并感染组患者RBC与对照组差异具有统计学意义,结果与上述病毒合并感染报道一致。

近年来,肝功能损伤已成为HIV感染致死的重要原因之一,尤其是对HIV合并HBV、HCV感染的肝功能损害问题更是日益受到重视。作为最为常用的反应肝细胞损伤程度的血清ALT和AST水平,本研究中HIV/HBV较HIV感染组ALT水平差异具有统计学意义,与健康对照组AST比较,HIV/HBV和HIV/HBV/HCV感染组差异均具有统计学意义,提示合并HBV感染者均存在一定程度的肝细胞损伤,与国内张夏、李伟华等报道结果基本一致^[23-24]。HIV合并HBV、HCV感染组患者总胆红素和直接胆红素超出正常参考范围的例数达13.1%~20.0%,提示肝脏排泄能力及储存能力亦受到一定影响。本研究中各感染组血清白蛋白均显著低于健康对照组,与文献^[17]报道基本一致,因病毒感染是患者抵抗力下降,导致各种机会性感染

增加,影响其肝脏合成功能。HIV/HBV合并感染组、HIV/HCV合并感染组患者Cr水平与HIV感染组和健康对照组差异均具有统计学意义,HIV/HBV合并感染组患者Cr水平显著高于HIV感染组和健康对照组,提示合并HBV感染对患者造成了某种程度的肾功能损伤。HIV/HBV合并感染组ALP水平与HIV感染组患者和对照组差异均有统计学意义,ALP在HIV/HBV合并感染组中,超出正常参考范围的例数达到16%,提示肝胆系统存在异常。

凝血酶原时间和INR两组数据中,HIV/HBV合并感染组水平高于HIV感染组和健康对照组,PT作为肝功能衰竭的重要诊断标准之一,反映肝脏凝血因子合成功能下降。

本研究回顾性分析了172例患者的CD4⁺T淋巴细胞绝对数、血常规、血生化肝功能、凝血相关指标等,为HIV、HBV和HCV合并感染提供相应的临床数据。基于3种病毒的特性、嗜性及对人体器官损伤的机制、合并感染的复杂性,对患者进行各种检测项目的监测和制定最为合理的抗病毒治疗方案成为临床治疗的首要任务,通过临床治疗减轻HIV、HBV和HCV相关肝功能损伤,阻止进展为肝硬化、失代偿期肝硬化、肝功能衰竭或肝细胞癌,改善患者的长期生存率,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会. 丙型肝炎防治指南(2015更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(12):906-923.
- [2] Saravanan S, Velu V, Kumarasamy N, et al. Confection of hepatitis B and hepatitis C virus in HIV-infected patients in south India[J]. World J Gastroenterol,2007,13(37):5015-5020.
- [3] Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV infected individuals: a cohort study and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis,2009,48(12):1763-1771.
- [4] Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression[J]. Curr Opin HIV AIDS,2011,6(6):478-482.
- [5] Wondimeneh Y, Alem M, Asfaw F, et al. HBV and HCV seroprevalence and their correlation with CD4 cells and liver enzymes among HIV positive individuals at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia[J]. Virol J,2013,10(1):171-179.
- [6] 李黎,崔富强,张国民,等. 乙型肝炎诊断标准(WS299-2008)解读[J]. 中华预防医学杂志,2014,48(9):758-761.
- [7] Zhou YH, Liu FL, Yao ZH, et al. Comparison of HIV-, HBV-, HCV-and co-infection prevalence between Chinese and Burmese intravenous drug users of the China-Myanmar border region[J]. PLoS One,2011,6(1):e16349.

- [8] Chen X, He JM, Ding LS, et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with human immunodeficiency virus infection in Central China[J]. Arch Virol, 2013, 158(9):1889-1894.
- [9] 李鹏, 丁惠国. 2016年美国妇产科医师协会意见: 妇产科医师感染HBV, HCV和HIV的管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7):1250-1252.
- [10] Sharpe TT, Harrison KM, Dean HD. Summary of CDC consultation to address social determinants of health for prevention of disparities in HIV/AIDS, viral hepatitis, sexually transmitted diseases, and tuberculosis[J]. Public Health Rep, 2010, 125(4):11-15.
- [11] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版(2015版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(5):385-401.
- [12] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(10):629-640.
- [13] 陆再英, 钟南山主编. 内科学. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 567.
- [14] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊断指南(2011版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(6):321-330.
- [15] 陈显兵, 管小琴, 向艳丽. HIV/HBV混合感染者免疫功能及肝功能损伤研究[J]. 湖北民族学院学报医学版, 2006, 23(3):16-18.
- [16] Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults[J]. HIV Med, 2008, 9(2):82-88.
- [17] Poggi A, Zocchi MR. HIV-1 Tat triggers TGF- β production and NK cell apoptosis that is prevented by pertussis toxin B[J]. Clin Develop Immun, 2006, 13(24):369-372.
- [18] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 1(19):13-24.
- [19] Hernandez MD, Sherman KE. HIV/HCV coinfection natural history and disease progression, a review of the most recent literature[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2011, 6(6):478-482.
- [20] Singal AK, Anand BS. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(30):3713-3724.
- [21] López-Díéguez M, Montes ML, Pascual-Pareja JF, et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV/HCV coinfection patients[J]. AIDS, 2011, 25(7):899-904.
- [22] 郑云算, 黄涛. 丙型肝炎病毒感染引起血液系统疾病及其治疗[J]. 世界临床药物, 2004, 25(6):369-372.
- [23] 张夏, 黄传荣, 王建华. 有偿献血员人类免疫缺陷病毒合并乙型、丙型肝炎病毒感染及生化指标分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2011, 36(8):875-877.
- [24] 李伟华, 闫惠平, 李传云. 艾滋病病毒/乙型肝炎病毒重叠感染对肝脏损伤的比较分析[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(3):306-307.

(收稿日期: 2016-02-27)

(本文编辑: 孙荣华)

绳波, 徐萌, 李岚, 等. HIV/AIDS患者合并乙型、丙型肝炎病毒感染及其血相关指标的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(4):377-381.