

# 2008-2018年某院167例丙型肝炎病毒合并人类免疫缺陷病毒感染者的临床特征及治疗

赵凤丛<sup>1</sup> 马合木热·艾则孜<sup>2</sup> 努斯来提<sup>1</sup> 张永萍<sup>1</sup> 成军<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 探讨丙型肝炎病毒(HCV)合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者的临床特征及治疗现状,为HIV/HCV共感染的治疗提供科学指导。**方法** 基于医院信息系统真实世界数据,提取2008年5月至2018年5月新疆维吾尔自治区第六人民医院(传染病医院)和新疆维吾尔自治区人民医院收治的167例HIV/AIDS患者的病历资料。依据医嘱记录,对HIV/HCV共感染者按照抗HCV方案分为聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b(PegIFN $\alpha$ -2b)联合利巴韦林(RBV)治疗组(PegIFN组、62例),普通干扰素联合RBV治疗组(IFN组、46例)与直接抗病毒药物(DAAs)治疗组(DAAs组、59例);分析3组患者CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的变化、病毒学应答及不良反应发生率。**结果** 共收集659例HIV/AIDS感染者的临床资料,其中合并HCV感染共计167例,合并感染率为25.34%。HCV基因型别主要为:3b型43例、3a型41例、1b型32例、6a型21例、未分出亚型25例、2a型5例,以3型最多,占50.29%(84/167)。其中经静脉吸毒感染占29.40%(142/483),性传播占14.20%(23/162),其他占14.29%(2/14)。125例患者无明显症状,42例患者出现虚弱、发热、盗汗、肝硬化、淋巴结肿大等症状。肝功能检查发现:肝功能正常者56例(56/167、33.53%),肝功能异常者111例(111/167、66.47%),其中12例为肝硬化代偿期,7例为肝硬化失代偿期。HIV/HCV共感染率自2008年的37.25%下降至2018年的15.00%,且呈逐年下降,趋势卡方检验显示差异有统计学意义( $\chi^2 = 263.190$ 、 $P < 0.001$ )。HIV/HCV共感染者CD4<sup>+</sup>T细胞计数显著高于单纯HIV/AIDS患者( $t = 7.203$ 、 $P < 0.001$ ),总胆红素(TBil)( $t = 29.101$ 、 $P < 0.001$ )、ALT( $t = 25.382$ 、 $P < 0.001$ )、AST( $t = 30.984$ 、 $P < 0.001$ )、HIV RNA( $t = 9.190$ 、 $P < 0.001$ )均显著低于单纯HIV/AIDS患者,差异均有统计学意义。各组患者治疗后CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数均较治疗前升高,且DAAs组患者高于PegIFN组和IFN组;3组患者治疗后ALT、AST水平均较治疗前降低,且DAAs组患者高于PegIFN组和IFN组,差异具有统计学意义(CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数: $F = 4.252$ 、 $P = 0.016$ ;ALT: $F = 125.400$ 、 $P < 0.001$ ;AST: $F = 37.990$ 、 $P < 0.001$ )。DAAs组患者早期病毒学应答率(EVR)(96.61%)高于PegIFN组(77.42%)和IFN组(71.74%);DAAs组患者治疗结束病毒学应答率(ETVR)(96.61%)高于PegIFN组(72.58%)和IFN组(63.04%);DAAs组患者持续病毒学应答率(SVR)(94.92%)高于PegIFN组(69.35%)和IFN组(67.39%);差异均有统计学意义(EVR: $\chi^2 = 13.011$ 、 $P = 0.001$ ;ETVR: $\chi^2 = 19.227$ 、 $P < 0.001$ ;SVR: $\chi^2 = 14.474$ 、 $P < 0.001$ )。DAAs组患者乏力、发热、白细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降发生率均低于PegIFN组和IFN组,差异均有统计学意义(乏力: $\chi^2 = 6.678$ 、 $P = 0.035$ ;发热: $\chi^2 = 12.485$ 、 $P = 0.002$ ;白细胞下降: $\chi^2 = 10.256$ 、 $P = 0.006$ ;血红蛋白下降: $\chi^2 = 13.962$ 、 $P = 0.001$ ;血小板下降: $\chi^2 = 11.681$ 、 $P = 0.003$ )。**结论** HIV/HCV共感染率较高,以HCV基因3型最为常见,感染率呈逐年下降趋势,主要通过静脉吸毒途径传播。DAAs治疗HIV/HCV共感染更有利于患者免疫功能、肝功能的恢复,获得更高SVR,安全性较高。

**【关键词】** 肝炎病毒; 丙型; 人免疫缺陷病毒; 临床特征; 治疗现状

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.06.003

基金项目: 新发突发传染病研究北京市重点实验室开放课题资助项目(No. DTKF201802)

作者单位: 830001 乌鲁木齐市,新疆维吾尔自治区人民医院感染性疾病科<sup>1</sup>; 830013 乌鲁木齐市,新疆维吾尔自治区第六人民医院感染二科<sup>2</sup>; 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心<sup>3</sup>

通信作者: 成军, Email: chengj0817@sina.cn

**Clinical features and treatment of 167 patients with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in a hospital from 2008 to 2018**

Zhao Fengcong<sup>1</sup>, Mahemure Aizezi<sup>2</sup>, Nusilaiti<sup>1</sup>, Zhang Yongping<sup>1</sup>, Cheng Jun<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; <sup>2</sup>Division of 2nd Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830013, China; <sup>3</sup>Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Cheng Jun, Email: chengj0817@sina.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical characteristics and treatment status of patients with hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) infection, and to provide scientific guidance for HIV/HCV co-infection treatment. **Methods** Based on real-world data from hospital information system, medical records of 167 patients with HIV/acquired immune deficiency syndrome (AIDS) from the Sixth People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region (Infectious Diseases Hospital) and Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital were collected from May 2008 to May 2018. According to medical records, patients with HIV/HCV co-infection were divided into polyethylene glycol interferon- $\alpha$ -2b (PegIFN $\alpha$ -2b) and ribavirin (RBV) treatment group (PegIFN group: 62 cases), common IFN and RBV treatment group (IFN group: 46 cases) and direct acting antivirals (DAAs) treatment group (DAAs group: 59 cases). The changes of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), virological response and adverse reactions in the three groups were analyzed, respectively. **Results** Total of 659 cases with HIV/AIDS were collected, among which, 167 cases were complicated with HCV infection, the complicated infection rate was 25.34%. The main HCV genotypes were type 3b (43 cases), type 3a (41 cases), type 1b (32 cases), type 6a (21 cases), undifferentiated subtype (25 cases), type 2a (5 cases); among which type 3 was the most, accounting for 50.29% (84/167). Among them, intravenous drug use accounted for 29.40% (142/483), sexual transmission accounted for 14.20% (23/162) and others accounted for 14.29% (2/14). Total of 125 patients had no obvious symptoms, and 42 patients had symptoms such as weakness, fever, night sweats, liver cirrhosis and lymphadenopathy. Liver function detection showed that 56 cases (56/167, 33.5%) were with normal liver function, 111 cases (111/167, 66.5%) with abnormal liver function, including 12 cases with cirrhosis in compensatory stage, 7 cases with degeneration of cirrhosis repayment period. The HIV/HCV coinfection rate dropped from 37.25% in 2008 to 15.00% in 2018, which showed a downward trend year by year ( $\chi^2 = 263.190$ ,  $P < 0.001$ ). The CD4<sup>+</sup> T cell count of patients with HIV/HCV coinfection was significantly higher than that of patients with HIV/AIDS ( $t = 7.203$ ,  $P < 0.001$ ); but total bilirubin (TBil) ( $t = 29.101$ ,  $P < 0.001$ ), ALT ( $t = 25.382$ ,  $P < 0.001$ ), AST ( $t = 30.984$ ,  $P < 0.001$ ), HIV RNA ( $t = 9.190$ ,  $P < 0.001$ ) were significantly lower than those of patients with HIV/AIDS, all with significant differences. The amounts of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in each group after treatment were higher than those before treatment, which was higher of patients in DAAs group than those of PegIFN group and IFN group; the levels of ALT and AST after treatment in three groups were lower than those before treatment, which higher of DAAs group was than those of in PegIFN group and IFN group, all with significant differences (CD4<sup>+</sup> T:  $F = 4.252$ ,  $P = 0.016$ ; ALT:  $F = 125.400$ ,  $P < 0.001$ ; AST:  $F = 37.990$ ,  $P < 0.001$ ). The early virological response (EVR) rate (96.61%) of patients in DAAs group was significantly higher than that of PegIFN group (77.42%) and IFN group (71.74%); the end of treatment virological response (ETVR) rate (96.61%) of patients in DAAs group was significantly higher in PegIFN group (72.58%) and IFN group (63.04%). The sustained virological response (SVR) rate (94.92%) of DAAs group was significantly higher than those of PegIFN group (69.35%) and IFN group (67.39%), all with significant differences (EVR:  $\chi^2 = 13.011$ ,  $P = 0.001$ ; ETVR:  $\chi^2 = 19.227$ ,  $P < 0.001$ ; SVR:  $\chi^2 = 14.474$ ,  $P < 0.001$ ). The incidence of adverse reactions such as fatigue, fever, decreased white blood cells, decreased hemoglobin and decreased platelets of patients in DAAs group were significantly lower than those of PegIFN group and IFN group, with significant differences (fatigue:  $\chi^2 = 6.678$ ,  $P = 0.035$ ; fever:  $\chi^2 = 12.485$ ,  $P = 0.002$ ; decreased white blood cell:  $\chi^2 = 10.256$ ,  $P = 0.006$ ; decreased hemoglobin:  $\chi^2 = 13.962$ ,  $P = 0.001$ ; decreased platelet:  $\chi^2 = 11.681$ ,  $P = 0.003$ ). **Conclusions** The HIV/HCV coinfection rate was high, with HCV genotype 3 the most common, showing a year-on-year downward trend, and spreading mainly through intravenous drug

use. DAAs for HIV/HCV co-infected patients were more conducive to the recovery of immune function and liver function, with a higher SVR rate and higher safety.

**【Key words】** Hepatitis C virus; Human immunodeficiency virus; Clinical characteristics; Treatment status

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)均可通过性、母婴传播和血液传播,易感人群极为相似<sup>[1]</sup>。培尔顿·米吉提等<sup>[2]</sup>研究显示,新疆地区合并HCV感染占HIV/获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者的38.0%(895/2 357)。目前尚未见关于新疆HIV/HCV共感染者行抗病毒治疗的真实世界研究数据。本研究回顾性分析2008年5月至2018年5月于新疆维吾尔自治区第六人民医院(传染病医院)及新疆维吾尔自治区人民医院诊断为HIV/HCV共感染且接受抗HCV治疗患者的病历资料,探讨此类患者的临床、流行病学特征,对不同抗HCV方案进行评价,尤其是直接抗病毒药物(direct antiviral drugs, DAAs)治疗HIV/HCV共感染者的真实世界应答,为临床治疗HIV/HCV共感染提供参考,报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2008年5月至2018年5月新疆维吾尔自治区第六人民医院(传染病医院)及新疆维吾尔自治区人民医院医院信息系统数据库中HIV/AIDS患者的病历资料共659例。其中合并HCV感染并接受聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b(polyethylene glycol interferon  $\alpha$ -2b, PegIFN $\alpha$ -2b)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)、普通干扰素(interferon, IFN)联合RBV和DAAs治疗且完成疗程、数据完整的167例患者纳入研究。本研究经过新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审核批准(批号:2019临审)。

### 二、方法

1. 数据标准化:根据国际疾病分类标准编码ICD-10<sup>[3]</sup>对信息中的西医诊断信息进行标准化处理,便于统计分析。西药分类参考《新编药理学》<sup>[4]</sup>。

2. 病例资料分析:研究者设计调查表,经过病案室来调阅患者原始数据,对资料不全的患者进行电话随访。若病例仍在治疗中继续随访,并做好登记。对一般资料进行描述分析,包括性别、年龄、地区、传播途径、血常规、肝功能及CD4<sup>+</sup>T细胞计

数、HIV RNA、HCV RNA及HCV基因分型等。

3. 肝功能指标正常范围:丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)5~40 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)8~40 U/L,血清总胆红素(total bilirubin, TBil)2~20  $\mu$ mol/L。

4. 肝功能异常判断:①轻度:AST或ALT为正常值上限1.0~2.5倍,或TBil为正常值上限1.0~1.5倍。②中度:AST或ALT为正常值上限2.5~5.0倍,或TBil为正常值上限1.5~2.5倍。③重度:AST或ALT为正常值上限5.0倍以上,或TBil为正常值上限5.0倍以上。

5. 分组:基于诊断信息表对HIV/HCV共感染者分布进行频数分析;依据医嘱记录,对HIV/HCV共感染者根据抗HCV方案分为PegIFN组(62例)、IFN组(46例)和DAAs组(59例)。

6. PegIFN组患者用药:PegIFN- $\alpha$ -2b(派罗欣,上海罗氏制药有限公司,国药准字J20120075,规格180  $\mu$ g/0.5 ml/支)大腿或腹部皮下注射,1支/次、1次/周;RBV(江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂,国药准字H19993718,规格50 mg)口服0.15 g/次、3次/d;疗程48周),IFN组患者用药:IFN- $\alpha$ -2b(凯因益生,北京凯因科技股份有限公司,国药准字S20030032,规格1 ml:500万IU)1支/次、3次/周;RBV服用方法与PegIFN组患者一致,疗程48周。DAAs组患者用药:索非布韦维帕他韦(印度NATCO公司,规格400 mg/100 mg)口服,1片/次,1次/d;疗程12周。

7. 以上3组患者均行抗HIV治疗,富马酸替诺福韦二吡呋酯(成都倍特药业有限公司,国药准字H20163436,规格300 mg)口服1片/次、1次/d;拉米夫定(葛兰素史克制药(苏州)有限公司,国药准字H20030581,规格0.1 g)口服、1片/次、1次/d;依非韦伦(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20133265,规格600 mg)口服1片/次、1次/d;以上药物联合服用,共治疗48周。

8. 分析3组患者CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、ALT和AST水平变化、病毒学应答及不良反应发生率。其中病

毒学应答根据《丙型肝炎防治指南(2015年版)》和《丙型肝炎诊断》<sup>[5]</sup>进行判断:①早期病毒学应答(early virological response, EVR):治疗12周(DAAs方案为治疗1周)时病毒载量下降或HCV RNA低于检测下限;治疗结束病毒学应答(end of treatment virological response, ETVR):治疗完成48周(DAAs方案为治疗完成12周)时HCV RNA低于检测下限;持续病毒学应答(sustained virological response, SVR):完成治疗停药后24周,HCV RNA仍低于检测下限。

### 三、统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行数据分析,CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数、ALT和AST等符合正态分布的定量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;3组比较行方差分析,组间两两比较采用LSD- $t$ 检验;HIV感染例数、HCV检出数、HIV/HCV共感染率、EVR、ETVR和SVR等计量资料采用[例(%)]表示,2008到2018年HIV/HCV共感染率变化趋势行趋势卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、HIV/HCV共感染者的临床特点及流行病学特征

共收集659例HIV/AIDS感染者,其中男性425例(64.49%),女性234例(35.51%);年龄18~63岁,平均年龄( $35.78 \pm 7.45$ )岁。患者地区、民族、感染途径分布见表1。

659例HIV/AIDS感染者中合并HCV感染且完成抗HCV病毒治疗疗程共计167例,HIV/HCV共感染率为25.34%。167例患者HCV基因型、感染途径、临床表现、肝功能异常程度如表2所示。

HIV/HCV共感染率从2008年的37.25%下降至2018年的15.00%,且呈逐年下降,趋势卡方检验显示差异有统计学意义( $\chi^2 = 263.190$ ,  $P < 0.001$ ),见表3。

### 二、HIV/HCV共感染者和单纯HIV/AIDS患者的实验室指标

HIV/HCV共感染者的CD4<sup>+</sup>T细胞计数显著高于单纯HIV/AIDS感染者,TBil、ALT、AST、HIV RNA均显著低于单纯HIV/AIDS患者,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.001$ ),见表4。

### 三、HIV/HCV共感染者治疗前后CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、ALT和AST水平

3组HIV/HCV共感染者治疗后的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数均较治疗前升高,且DAAs组患者高于

表1 659例HIV/AIDS感染者的基本资料

基本资料	例(%)
性别	
男	425 (64.49)
女	234 (35.51)
地区分布	
伊犁地区	410 (62.22)
乌鲁木齐市	220 (33.38)
其他	29 (4.40)
民族	
维吾尔族	412 (62.52)
汉族	230 (34.90)
其他	17 (2.58)
感染途径	
静脉吸毒	483 (73.29)
性传播	162 (24.58)
其他	14 (2.12)

表2 167例完成抗HCV治疗患者的临床特征

特征及指标	例(%)
HCV基因型	
3b型	43 (25.75)
3a型	41 (24.55)
1b型	32 (19.16)
6a型	21 (12.57)
2a型	25 (14.97)
未分出亚型	5 (2.99)
感染途径	
静脉吸毒	121 (72.47)
性传播	23 (13.77)
其他	23 (13.77)
临床症状	
无明显症状	125 (74.85)
虚弱、发热、盗汗、肝硬化、淋巴结肿大	42 (25.15)
肝功能异常	111 (66.47)
轻度	67 (40.12)
中度	28 (17.77)
重度	16 (9.58)
肝硬化	19 (11.38)
代偿期	12 (7.19)
失代偿期	7 (4.19)

PegIFN组和IFN组; 3组HIV/HCV共感染者治疗后ALT、AST水平均较治疗前低, 且DAAs组患者低于PegIFN组和IFN组; 差异有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表5。

四、HIV/HCV共感染者EVR、ETVR和SVR

DAAs组患者EVR率高于PegIFN组和IFN组; DAAs组患者ETVR率高于PegIFN组和IFN组; DAAs组患者SVR率(94.92%)高于PegIFN组和IFN组, 差异均有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.005$ ), 见表6。

五、HIV/HCV共感染者不良反应的发生率

DAAs组患者乏力、发热、白细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降的不良反应发生率均低于PegIFN组和IFN组, 差异均具有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.05$ ), 详见表7。

表 3 167 例 HIV/HCV 共感染者的年份分布

年份	HIV感染人数 (659例)	HCV检出数 (167例)	HIV/HCV共感染率 (%)
2008	51	19	37.25
2009	57	20	35.09
2010	59	21	35.59
2011	65	18	27.69
2012	66	19	28.79
2013	62	14	22.58
2014	60	13	21.67
2015	59	11	18.64
2016	56	11	19.64
2017	64	12	18.75
2018	60	9	15.00
$\chi^2$ 值 <sup>a</sup>			263.190
$P$ 值			$< 0.001$

注: <sup>a</sup>: 趋势卡方检验

表 4 HIV/HCV 共感染者与单纯 HIV/AIDS 感染者的实验室指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	HIV/HCV共感染者 (167例)	HIV/AIDS患者 (492例)	$t$ 值	$P$ 值
CD4 <sup>+</sup> T细胞 (个/ $\mu$ l)	314.12 $\pm$ 85.23	387.28 $\pm$ 121.46	7.203	$< 0.001$
TBIL ( $\mu$ mol/L)	35.21 $\pm$ 10.28	18.46 $\pm$ 4.42	29.101	$< 0.001$
ALT (U/L)	84.89 $\pm$ 25.30	45.81 $\pm$ 13.39	25.382	$< 0.001$
AST (U/L)	95.11 $\pm$ 28.20	46.14 $\pm$ 12.17	30.984	$< 0.001$
HIV RNA ( $\log_{10}$ IU/ml)	4.87 $\pm$ 0.98	4.13 $\pm$ 0.87	9.190	$< 0.001$
HCV RNA ( $\log_{10}$ IU/ml)	6.23 $\pm$ 1.21	—	—	—

注: “—”: 无相关数据

表 5 HIV/HCV 共感染者治疗前后 CD4<sup>+</sup>T 细胞数、ALT 和 AST 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	PegIFN组 (62例)	IFN组 (46例)	DAAs组 (59例)	$F$ 值	$P$ 值
CD4 <sup>+</sup> T淋巴细胞数 (个/ $\mu$ l)					
治疗前	314.87 $\pm$ 84.24	304.56 $\pm$ 86.56	320.85 $\pm$ 85.24	0.476	0.622
治疗后	375.26 $\pm$ 90.78	357.82 $\pm$ 88.56	407.58 $\pm$ 89.23	4.252	0.016
$t$ 值	3.840	2.917	5.399		
$P$ 值	$< 0.001$	0.004	$< 0.001$		
ALT (U/L)					
治疗前	84.81 $\pm$ 24.21	87.96 $\pm$ 26.54	82.57 $\pm$ 25.47	0.587	0.558
治疗后	50.21 $\pm$ 14.24	65.23 $\pm$ 20.28	33.41 $\pm$ 10.12	125.40	$< 0.001$
$t$ 值	9.700	4.615	13.782		
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$		
AST (U/L)					
治疗前	92.45 $\pm$ 30.56	98.57 $\pm$ 25.46	95.21 $\pm$ 27.87	0.619	0.540
治疗后	62.57 $\pm$ 20.87	72.46 $\pm$ 21.24	42.14 $\pm$ 12.26	37.990	$< 0.001$
$t$ 值	6.358	5.341	13.392		
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$		

注: 治疗后 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数: PegIFN + RBV 组 vs. IFN + RBV 组:  $t = 0.998$ ,  $P = 0.321$ , PegIFN 组 vs. DAAs 组:  $t = 1.974$ ,  $P = 0.051$ , IFN 组 vs. DAAs 组:  $t = 2.844$ ,  $P = 0.005$ 。ALT: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $t = 4.522$ ,  $P < 0.001$ , PegIFN 组 vs. DAAs 组:  $t = 7.447$ ,  $P < 0.001$ , IFN 组 vs. DAAs 组:  $t = 10.501$ ,  $P < 0.001$ 。AST: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $t = 2.417$ ,  $P = 0.017$ , PegIFN 组 vs. DAAs 组:  $t = 6.523$ ,  $P < 0.001$ , IFN 组 vs. DAAs 组:  $t = 9.184$ ,  $P < 0.001$

表6 HIV/HCV 共感染者 EVR、ETVR 和 SVR [例 (%)]

组别	例数	EVR	ETVR	SVR
PegIFN组	62	48 (77.42)	45 (72.58)	43 (69.35)
IFN组	46	33 (71.74)	29 (63.04)	31 (67.39)
DAA组	59	57 (96.61)	57 (96.61)	56 (94.92)
$\chi^2$ 值		13.011	19.227	14.474
P值		0.001	< 0.001	< 0.001

注: EVR: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $\chi^2 = 0.454$ 、 $P = 0.500$ , PegIFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 9.703$ 、 $P = 0.002$ , IFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 13.057$ 、 $P < 0.001$ 。ETVR: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $\chi^2 = 1.114$ 、 $P = 0.291$ , PegIFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 13.188$ 、 $P < 0.001$ , IFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 19.650$ 、 $P < 0.001$ 。SVR: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $\chi^2 = 0.047$ 、 $P = 0.828$ , PegIFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 13.277$ 、 $P < 0.001$ , IFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 13.786$ 、 $P < 0.001$

表7 HIV/HCV 共感染者不良反应发生率 [例 (%)]

组别	例数	乏力	发热	白细胞下降	血红蛋白下降	血小板下降
PegIFN组	62	42 (67.74)	46 (74.19)	36 (58.06)	35 (56.45)	41 (66.13)
IFN组	46	35 (76.09)	31 (67.39)	32 (69.57)	33 (71.74)	26 (56.52)
DAA组	59	24 (40.68)	26 (44.07)	23 (38.98)	21 (35.59)	21 (35.59)
$\chi^2$ 值		6.678	12.485	10.256	13.962	11.681
P值		0.035	0.002	0.006	0.001	0.003

注: 乏力: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $\chi^2 = 0.899$ 、 $P = 0.343$ , PegIFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 8.931$ 、 $P = 0.003$ , IFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 13.165$ 、 $P < 0.001$ 。发热: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $\chi^2 = 0.597$ 、 $P = 0.440$ , PegIFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 11.386$ 、 $P = 0.001$ , IFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 5.666$ 、 $P = 0.017$ 。白细胞下降: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $\chi^2 = 1.498$ 、 $P = 0.221$ , PegIFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 4.406$ 、 $P = 0.036$ , IFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 9.692$ 、 $P = 0.002$ 。血红蛋白下降: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $\chi^2 = 2.647$ 、 $P = 0.104$ , PegIFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 5.290$ 、 $P = 0.021$ , IFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 13.519$ 、 $P < 0.001$ 。血小板下降: PegIFN 组 vs. IFN 组:  $\chi^2 = 1.035$ 、 $P = 0.309$ , PegIFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 11.282$ 、 $P = 0.001$ , IFN 组 vs. DAA组:  $\chi^2 = 4.579$ 、 $P = 0.032$

## 讨 论

据研究显示统计, 全球HIV/AIDS患者约4 000万人, 其中合并HCV感染者占15%~30%, 通过静脉吸毒感染HIV的患者中有90%合并HCV感染<sup>[6-7]</sup>。我国HIV感染者中有18%合并HCV感染<sup>[8]</sup>。本研究中HIV/HCV共感染率为25.34%, 高于昆明市(19.4%)<sup>[9]</sup>, 低于大理市(32.26%)<sup>[10]</sup>与河南省(29.31%)<sup>[11]</sup>。本研究中新疆维吾尔自治区167例HIV/HCV共感染者中HCV-3型的感染者高达HCV感染者总量的50% (84/167), 显著高于其他省份<sup>[12]</sup>。可能是与地域、人群差异有一定关系; 另一方面, 与生活习惯差异有关, 新疆维吾尔自治区本地居民特别是男性居民, 抽烟酗酒者比例较高, 酒精以及饮食中动物脂肪的大量摄入等因素均可成为肝硬化、肝纤维化的进展风险。当患者感染HCV后, 55%以上会出现慢性化, 20%以上会进展为肝硬化, 最终引起肝病及肝细胞癌的发生<sup>[12-13]</sup>。有学者提出<sup>[14]</sup>, 存在肝硬化与否也是影响抗HCV疗效的重要因素, 既往对于肝硬化患者抗HCV治疗主要通过干扰素与利巴韦林的联合应用, 但其总体应答

率较低, 部分患者还因不良反应严重而中断治疗。本研究发现, DAA组乏力、发热、白细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降的不良反应发生率均低于PegIFN组和IFN组, 表明DAA的安全性更高, 可减少患者因不良反应导致无法继续服用药物的风险, 从而增加患者依从性。

研究表明<sup>[15]</sup>, HIV/HCV共感染者的肝病进展与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数呈反比。HIV/HCV合并感染可使肝纤维化进程加快, 使肝功能失代偿的风险增加, 其中CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数减少是HIV感染者肝脏相关疾病死亡的重要原因<sup>[16]</sup>。有研究证实<sup>[17]</sup>, 在采用抗逆转录病毒治疗后, 合并HCV感染者较未合并患者肝功能损伤的发生率更高, 合并HCV感染对CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的恢复与增长具有消极作用。其原因可能是HIV主要侵犯人体的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞, 而HCV的免疫机制主要通过细胞免疫介导, 合并感染促进患者出现肝硬化、肝细胞癌, 肝脏功能失代偿提早6年以上<sup>[18]</sup>。通过给予患者抗HCV治疗, 一方面可提高HIV/HCV共感染者的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平, 另一方面通过清除HIV/HCV共感染者体内的HCV RNA, 来减少合并感染所致的相互

影响<sup>[19]</sup>。本研究中,3组HIV/HCV共感染者治疗后CD4<sup>+</sup>T细胞计数均有所提升,且DAAs组患者优于PegIFN组和IFN组,提示DAAs更有利于患者免疫功能的恢复。3组HIV/HCV共感染者ALT和AST水平治疗后均有所下降,且DAAs组患者优于PegIFN组和IFN组,表明DAAs治疗方案更有利于患者肝功能的恢复。

近年来,DAAs的出现给HIV/HCV共感染者带来了新的希望,DAAs具有适应证更为广泛、疗程更短、SVR率高、耐受性良好等诸多优点。古善群等<sup>[20]</sup>研究显示,53例采用DAAs治疗的HIV/HCV共感染者中,总体SVR率为98.1%,失败率为1.9%,无肝硬化患者DAAs治疗SVR率为100%,肝硬化患者DAAs治疗SVR率为91.7%。本研究显示,DAAs组HIV/HCV共感染者SVR率(94.92%)高于PegIFN组(69.35%)和IFN组(67.39%),与古善群等<sup>[20]</sup>研究结果相似。其原因可能是HIV/HCV共感染者中存在着较为复杂的病毒相互作用,且抗HCV治疗与针对HIV抗逆转录病毒治疗间互相影响,传统的IFN/PegIFN+RBV治疗难以令患者获得更好的抗HCV疗效。PegIFN $\alpha$ -2b抗病毒治疗HIV/HCV共感染者疗效较单纯HCV感染者差,造血系统也受到了较大的影响;患者采用基于干扰素的方案治疗后,HIV/HCV共感染者的SVR率较单纯HCV感染者低11%<sup>[21]</sup>。这些结果表明,HCV合并HIV感染会使干扰素的抗HCV疗效受到影响。临床试验结果显示<sup>[22]</sup>,DAAs治疗HIV/HCV共感染者可有效地抑制HCV感染,SVR高于90%。DAAs除对HCV的蛋白合成和RNA复制具有阻断作用之外,还对病毒颗粒装配及释放过程产生作用<sup>[23-24]</sup>。我国2019年《丙型肝炎防治指南》<sup>[25]</sup>提出,泛基因型药物索磷布韦/维帕他韦治疗基因1~6型初治或者PegIFN+RBV或者联合索磷布韦经治患者,静脉药瘾者建议选择无干扰素的全口服DAAs治疗方案。

综上,HIV/HCV共感染率较高,以HCV-3基因型最为常见,感染率呈逐年下降趋势,主要通过静脉吸毒途径传播。DAAs治疗HIV/HCV共感染更有利于患者免疫功能、肝功能的恢复,获得更高的SVR,安全性高。

### 参 考 文 献

- [1] Shenge Juliet A, Odaibo Georgina N, Olaleye David O. Correction: phylogenetic analysis of hepatitis C virus among HIV/ HCV co-infected patients in Nigeria[J]. PLoS One,2019,14(11):e0225679.
- [2] 培尔顿·米吉提,张跃新,买买提力·吾布力,等. 2005-2011年新疆地区HIV/AIDS病人中HCV感染状况及影响因素分析[J]. 中国艾滋病性病,2015,21(6):477-480.
- [3] 彭君,徐联芳,张永喜,等. 艾滋病ICD-10常见编码错误案例分析[J]. 中国病案,2016,17(10):27-34.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光主编. 陈新谦新编药理学[M]. 18版. 北京: 人民卫生出版社,2019,7:2.
- [5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):19-35
- [6] Zuckerman AD, Douglas A, Whelchel K, et al. Pharmacologic management of HCV treatment in patients with HCV mono-infection vs. HIV/HCV coinfection: Does coinfection really matter?[J]. PLoS One,2019,14(11):e0225434.
- [7] Shenge JA, Odaibo GN, Olaleye DO. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus among HIV/ HCV co-infected patients in Nigeria[J]. PLoS One,2019,14(2):e0210724.
- [8] 邓浩辉,李晓强,高洪波,等. HIV/HCV混合感染者与HCV感染者感染HCV基因型分析[J]. 实用肝脏病杂志,2019,22(5):656-659.
- [9] 李重熙,刘俊,白劲松,等. 昆明地区2010年-2016年HIV/HCV共感染流行特征[J]. 昆明医科大学学报,2018,39(12):103-107.
- [10] 韩婷婷,张建波,申元英. 大理市992例HIV/AIDS患者合并HBV, HCV感染情况调查[J]. 大理大学学报,2019,4(8):93-96.
- [11] 陈昭云,孙燕,马淑焕,等. 河南部分地区HIV/AIDS病人合并HCV感染状况调查分析[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(4):334-336.
- [12] Shumway M, Luetkemeyer AF, Peters MG, et al. Direct-acting antiviral treatment for HIV/HCV patients in safety net settings: patient and provider preferences.[J]. AIDS Care,2019,31(11):1340-1347.
- [13] Alkindi S, Al-Umairi N, Jaju S, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in multiply transfused sickle cell disease patients from Oman[J]. Mediterranean J hematology I,2019,11(1):e2019058.
- [14] George NI, Lauren AB, Pamela KG, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores[J]. Gastroenterology,2019,157(5):1264-1278. e4.
- [15] Ghayomzadeh M, Etesami MS, Earnest CP, et al. Effect of a short-term lifestyle modification program on quality of life, anthropometric characteristics and CD4<sup>+</sup> T cell count of HIV infected patients in Tehran/Iran: A randomized controlled trial[J]. Explore (NY),2019,15(4):308-315.
- [16] Mengist HM, Taye B, Tsegaye A. Intestinal parasitosis in relation to CD4<sup>+</sup> T cells levels and anemia among HAART initiated and HAART naive pediatric HIV patients in a Model ART center in Addis Ababa, Ethiopia[J]. PLoS One,2015,10(2):e0117715.
- [17] 陈家图,许铭清,张彩华,等. 茂名地区HIV感染者合并TP HBV和HCV感染及对CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞的影响[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(10):977-980.
- [18] 刘娇,王川林,古雪,等. HIV/AIDS患者与HBV, HCV共感染对外周血病毒载量及T淋巴细胞亚群表达影响的相关性分析[J]. 川北医学院学报,2018,33(2):184-187.
- [19] 鲁春霞,郑澜,张军,等. 注射吸毒者HCV单一感染和HIV/HCV共感染早期促进T细胞免疫衰老的研究[J]. 中国药物依赖性杂志,2017,26(3):182-188, 194.

- [20] 古善群, 李重熙, 白劲松, 等. DAAs治疗HIV/HCV共感染患者HCV的疗效分析[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(5): 120-123.
- [21] 张熙, 李永国. 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物应用现状及存在问题[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 853-857.
- [22] 游国琼, 王丽, 段萌, 等. 直接抗病毒药物治疗HCV相关肝硬化的效果及安全性[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 187-190.
- [23] Shafran Stephen D. HIV coinfecting have similar SVR rates as HCV monoinfected with DAAs: It's time to end segregation and integrate HIV patients into HCV trials.[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(7): 1127-1134.
- [24] Lazarus JV, Pericàs JM, Picchio C, et al. We know DAAs work, so now what? Simplifying models of care to enhance the hepatitis C cascade[J]. J Intern Med, 2019, 286(5): 503-525.
- [25] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2670-2686.
- (收稿日期: 2020-02-10)  
(本文编辑: 孙荣华)

赵凤丛, 马合木热·艾则孜, 努斯来提, 等. 2008-2018年某院167例丙型肝炎病毒合并人类免疫缺陷病毒感染者的临床特征及治疗[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(6): 453-460.