

人类免疫缺陷病毒和丙型肝炎病毒合并感染 对疾病进程的相互影响

孙洪清 黄 琴 蔡卫平 胡芸文

〔作者简介〕 孙洪清,上海市公共卫生临床中心感染科主任医师。长期从事感染性疾病的临床医疗及研究工作。曾获“上海市医学科技奖”和“上海市临床科技成果奖”。目前担任中华医学会传染病与寄生虫病学学会艾滋病学组委员,卫生部艾滋病临床专家工作组专家,上海市艾滋病治疗专家组专家,上海市劳动能力状况技术鉴定组医疗专家,上海市性病治疗质量控制中心专家委员会委员,上海市虹口区医学会医疗事故技术鉴定专家,2006 年获国务院特殊津贴。

目前全世界约有 3400 万人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)感染者,2 亿丙型肝炎病毒(HCV)感染者。由于相同的传播途径,HIV/HCV 合并感染的比例极高。Vallet 等^[1]报道在 HIV 感染者中约 30% 合并感染 HCV, Operskalski 等^[2]报道全球有 1.3 亿慢性丙型肝炎,约有 5 百万合并感染 HIV。马建新等研究中报道 HIV 感染者中 HIV/HCV 的合并感染率为 45.3%。刘静的研究显示在 369 例 HIV 感染者中抗 HCV-IgG 阳性率达 62.6%。杜晓菲研究中 HIV/HCV 合并感染率为 60.8%。

HIV/HCV 合并感染对疾病的进程是否相互影响存在矛盾结果,争议颇多。有些学者认为两种病毒相互作用加速了疾病进程,严重危害了人类健康。虽然高效抗反转录病毒治疗(HAART)显著降低了艾滋病患者的病死率和机会性感染,延长了艾滋病患者生存期,然而 HCV、乙型肝炎病毒(HBV)合并感染的患者逐渐增加,并由此引起的慢性肝脏疾病成为艾滋病患者死亡的主要原因。Operskalski 等^[2]报道因为合并感染所引起肝脏、肾脏、心脏等方面的问题所以对抗 HIV 和抗 HCV 的治疗方案必须要重新考虑新的策略。有些学者则认为 HIV/HCV 合并感染对疾病的进程没有影响。

一、HIV/HCV 合并感染对自然病程的影响

1. 对 HIV 自然病程的影响:目前仍有争论,

Zhang 等^[3]的研究显示没有影响 HIV 疾病的进程。Staple 在 HAART 前进行的一项研究中,没有发现 HCV 的感染可以加快由 HIV 感染发展到艾滋病或 CD4⁺T 淋巴细胞 <100cells/ μ l 的进程。但也有不同的研究结果。Ceccarelli 等^[4]报道 HIV/HCV 合并感染可以加速 HIV 的病程。此外,在对 HIV/HCV 合并感染的血友病男性患者的研究中,Sabin 等学者发现,在 HCV 基因 1 型感染者中,从 HIV 感染发展到艾滋病的进程加快。

2. 对 HCV 自然病程的影响:多数研究都显示可以加速 HCV 疾病的进程。合并感染 HIV 的丙型肝炎患者较 HCV 单纯感染者发展为肝纤维化、肝硬化的进程明显增快,发生肝癌的年龄更早。Vallet 报道 HIV/HCV 合并感染会加重 HCV 疾病。Moreno 等^[5]报道合并感染会引起严重的肝病和机会性感染。HIV 感染妨碍 HCV 急性感染者体内 HCV RNA 的清除,导致发展为慢性感染的危险性增加;合并有 HIV 感染的慢性丙型肝炎发展为肝硬化的概率增加,发展为肝硬化的时间缩短,并且增加肝炎并发症的发生。在 HIV/HCV 合并感染者中,广泛肝纤维化的流行程度和纤维化的进展速度都明显高于单纯 HCV 感染者。在合并感染者中,酗酒、低 CD4⁺T 淋巴细胞计数及高龄感染 HCV 是肝纤维化过程的独立危险因素。Cameron 报道,一些反转录酶抑制剂能引起严重的肝功能损害,这种损害多见于那些治疗前即有肝功能异常者,尤其是 HIV 合并 HCV 或 HBV 感染者。

二、HIV/HCV 合并感染抗病毒治疗对 HIV 疾病进程的影响

1. 对 CD4⁺T 淋巴细胞的影响:Benhamou 对 HIV/HCV 合并感染的患者接受 HAART 后进行前瞻

基金资助:卫生部艾滋病防治研究项目(WA-2007-05);国家科技部重大专项项目(2008ZX10001-008)

作者单位:200083 上海市公共卫生临床中心感染科

通讯作者:胡芸文,副研究员,电子信箱:ywhu19720117@sina.com

性研究发现,合并 HCV 感染可使 T 细胞反应迟钝。HCV 血清阳性的患者在接受 HAART 后,CD4⁺T 淋巴细胞计数增加很少,且与 HCV 阴性者相比其增加幅度更易小于 50cells/ μ l,肝损伤发生率显著增高,表明 HCV 合并感染已成为影响 HAART 有效性的关键因素之一。Kovacs 等^[6]报道 HIV/HCV 合并感染的妇女可以加快 HIV 疾病的进程,显示早期治疗 HIV 和 HCV 的重要性。但也有不同的研究结果。在 HIV/HCV 合并感染的患者中其生存率、新发机会感染率或 CD4⁺T 淋巴细胞下降至 < 200cells/ μ l 的发生率并无显著差异。Tuyama 等^[7]报道因为肝星状细胞在加速肝脏纤维化进程中有重要的作用,所以对 HIV/HCV 合并感染患者早期 HAART 需要进一步探讨。

2. 对 HIV RNA 的影响:Ceccarelli 等^[4]报道 HIV/HCV 合并感染可以增加 HIV RNA 的水平。同样 Reiche 等^[8]的研究显示 HIV/HCV 合并感染也增加 HIV RNA 的水平。

三、HIV/HCV 合并感染抗病毒治疗对 HCV 疾病进程的影响

Li 等^[9]研究显示合并感染比单纯感染会加速肝脏纤维化进程,特别在 CD4⁺T 淋巴细胞 < 400cells/ μ l 的患者,肝脏的硬度 > 9.5kPa。Vallet 的研究表明,HIV 感染可以增加合并感染者体内 HCV RNA,加速肝脏纤维化进程,降低急性感染期 HCV RNA 自然清除率,进而加快 HCV 感染自然进程。Mehta 报道 HIV/HCV 合并感染者则不太可能清除 HCV,急性感染期自然清除率仅为 5% ~ 10%。Soriano 发现在合并感染者中发生肝硬化的危险增加,肝脏纤维化的进程明显加速,快者可从最初感染 HCV 起 6 ~ 10 年即发展至肝硬化,而最快者为 2 年。在 HAART 前,HIV 感染者多由于感染及肿瘤等原因死亡。HAART 后,HIV 感染者中 HCV 相关的肝硬化和肝功能衰竭的发生率和病死率相对升高。Marine 研究发现 HIV/HCV 合并感染的患者中,丙型肝炎相关的终末期肝病患者较处于相同肝病阶段的单纯 HCV 感染者的生存期短。终末期肝病已经成为 HIV 和 HCV 合并感染者住院率和病死率的重要原因。Singa 等^[10]报道合并感染的患者 5 年生存率比 HCV 单纯感染的低,(33% vs 72%, $P = 0.070$),为了要提高有效性和生存率我们必须重新考虑策略。Jang 等^[11]研究发现 HIV/HCV 合并感染 DR4 和 DR5 增加,是导致加速 HCV 疾病进程的原因之一。但也有学者认为并不加速丙

型肝炎的病程。

1. 对 HCV RNA 的影响:Daar 的研究显示 HCV RNA 的水平直接与艾滋病的病程及艾滋病相关的死亡有关。Piasecki 报道 HCV RNA 是 HCV 感染和病毒复制的直接指标,其急性感染期自然清除率为 15% ~ 45%。Mehta 发现 HIV/HCV 合并感染者则不太可能清除 HCV,其早期自然清除率仅为 5% ~ 10%。Blackard 等^[12]同样报道 HIV/HCV 合并感染增加 HCV RNA 的水平。Torriani 观察到 HCV 的半衰期在合并感染者中更长,说明合并感染者对 HCV 的清除更加缓慢。HIV/HCV 合并感染者一般比 HCV 单纯感染者具有更高的血清和肝脏中 HCV RNA 水平,而这一水平在低 CD4⁺T 淋巴细胞计数的患者中更为明显。Thomas 报道 HIV 感染后可能引起 HCV 病毒复制活跃,HCV RNA 水平显著升高,但 HCV RNA 和丙型肝炎的病程进展和疾病预后没有显著的关系。

2. 对肝脏病理的影响:Sterling 等^[13]的研究显示 HIV/HCV 合并感染和 HCV 单纯感染的患者在肝纤维化的病理上没有区别,在临床和实验室参数上也没有预测进程。吉英杰报道 HCV 单纯感染者 50 例,HIV/HCV 合并感染者 18 例,对两组肝脏组织病理进行比较。结果两组在炎症活动度(G)和纤维化程度(S)上均无明显差异($P > 0.05$)。但是 HIV/HCV 合并感染组较 HCV 单纯感染组汇管区淋巴细胞明显减少($P < 0.001$),小叶内库普弗细胞增生较活跃($P < 0.001$),有明显统计学意义。在汇管区胆管损伤和炎细胞浸润程度,小叶内炎症浸润程度及范围,有无纤维化和纤维化程度,有无脂肪变性和脂肪变性的程度及类型等多方面的比较中两组标本均无明显差异($P > 0.05$)。结果发现 HIV 对 HCV 感染者肝组织的炎症活动度(G)和纤维化程度(S)都没有显著影响,即感染 HIV 并没有明显影响 HCV 的肝脏组织学进程。Bierhoff 等对 68 例肝组织活检标本和 71 例尸检肝脏标本发现:HIV/HCV 合并感染者较 HIV 和 HCV 单纯感染者的胆管炎发生率更高($P < 0.05$),中央小叶的纤维化更加明显,胆汁淤积成为合并感染者肝组织学的主要特征。在尸检中,26 例合并感染者有 12 例进展至肝硬化,而 45 例单纯 HIV 感染者中未发现肝硬化,说明 HIV 通过促进 HCV 相关的肝纤维化形成,加速了慢性丙型肝炎的进程。Puoti 认为,HIV 引起的免疫抑制加速了慢性丙型肝炎的进展,在低 CD4⁺T 淋巴细胞计数的患者中更易出现肝脏坏死

性炎症和肝脏纤维化。Graham 等在一项关于 HIV/HCV 合并感染人群抗原特异性免疫反应与肝组织病理变化的研究中发现,HCV 抗原特异性 IFN γ 分泌反应强度与肝脏炎症及肝纤维化程度有关。对 NS3 区抗原肽有较高的 IFN γ 分泌反应的患者,其肝纤维化程度较轻。由于合并感染者针对 HCV 的特异性 CTL 细胞免疫功能差,使 HCV 不易被清除,导致肝纤维化进展。Macías 等^[14]报道有效的 HAART 和抗 HCV 治疗能够减少小叶内炎症浸润和肝纤维化形成。Grünhage 等^[15]报道合并感染患者有效的 HAART 和 HCV 单纯感染患者肝纤维化进程的速度是不同的。

3. 对肝纤维化的影响: Soriano 发现在合并感染者中发生肝硬化的危险增加,肝脏纤维化的进程明显加速,快者可从最初感染 HCV 起 6~10 年即发展至肝硬化,而最快者为 2 年。Al-Mohri 等^[16]报道合并感染 HIV 的丙型肝炎患者较 HCV 单纯感染者发展为肝纤维化、肝硬化的进程明显增快,发生肝癌的年龄更早。而且,HIV 感染加速丙型肝炎肝硬化失代偿直至死亡的进程。Li 等^[10]报道在 CD4⁺T 淋巴细胞低水平的患者中肝纤维化的进程更快。Lutz 等^[17]报道合并感染的患者用 HAART 后,可以减慢肝纤维化的进程。De 和 Ingiliz 等^[18]报道抗 HCV 治疗能够停止肝纤维化的进程,但是对治疗没有反应的患者,会加速肝纤维化的进程。Grünhage 等^[15]报道 HIV/HCV 合并感染患者 HAART 后与 HCV 单纯感染患者肝纤维化进程一样。Barreirobd 等^[19]报道 HIV/HCV 合并感染患者的 IL28B 升高导致加快肝脏纤维化。García 研究显示,mtDNA haplogroup 在丙型肝炎病毒感染肝纤维形成可能发挥着重要作用。

4. 对肝脏生化指标的影响: Quan 的研究显示 HIV/HCV 合并感染和单纯感染患者的肝功能损害均较轻,二组转氨酶亦无显著性差异($P=0.351$)。王亚男报道 HIV/HCV 合并感染组的 ALT 异常者占 64%,明显高于 HIV 单纯感染组($P<0.01$), γ -GT 也高于 HIV 感染组。沈芳报道 HIV/HCV 合并感染者 ALT、AST、谷氨酰转肽酶、甘胆酸均显著高于 HIV 单纯感染者($P<0.001$)。王江蓉的研究发现,在血友病合并 HIV/HCV 感染的患者中,CD4⁺T 淋巴细胞计数 $<200\text{cells}/\mu\text{l}$ 的患者肝功能异常发生率高,与 $>200\text{cells}/\mu\text{l}$ 的患者比较差异有统计学意义。Inglot M 报道,在 HIV/HCV 合并感染患者中高 CD4⁺T 淋巴细胞水平和 HCV 3 基因型进行 HAART 的患者肝纤维化的进展是慢的。Tien 报道 HIV/HCV 合并感染

患者的内脏脂肪组织比皮下脂肪组织增加明显,是 ALT 升高的独立影响因素。Kelleher 研究显示,血清中的 ALT、HA、白蛋白水平可以预测肝纤维化的程度。

四、展 望

尽管目前对 HIV/HCV 合并感染对疾病的进程是否有影响仍在争论中,有众多尚待解决的问题。但是初步证据显示 HIV/HCV 合并感染可以加快 HIV 和 HCV 的自然病程。同样 HAART 后也可以加快 HIV 和 HCV 的疾病进程,但是对 HCV 比 HIV 疾病进程的影响要快些。相信随着全世界的科学家们对 HIV 和 HCV 的深入研究,不久的将来一定会清楚 HIV/HCV 合并感染对疾病进程相互影响的致病机制,尤其是在临床免疫学和病毒学等方面的深入研究,会发现可以预测疾病进程的指标,以及掌握有效阻断疾病进程的科学方法,更好的造福于 HIV/HCV 合并感染的患者。

参考文献

- Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection[J]. J Hepatol, 2006, 44(1): 28-34
- Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2011, 8(1): 12-22
- Zhang X, Xu J, Peng H, et al. HCV coinfection associated with slower disease progression in HIV-infected former plasma donors naïve to ART[J]. PLoS One, 2008, 3(12): 3992
- Ceccarelli G, d'Ettorre G, Mancone M, et al. Accelerated coronary atherosclerosis after execution of percutaneous coronary intervention in patient with HIV/HCV coinfection: case report and review of the literature[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2011, 12(4): 262-265
- Moreno A, Cervera C, Fortún J, et al. Epidemiology and outcome of infections in HIV/HCV-coinfected liver transplant recipients: A FIPSE/GESIDA prospective cohort study[J]. Liver Transpl, 2011 Sep 6
- Kovacs A, Karim R, Mack WJ, et al. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus[J]. J Infect Dis, 2010, 201(6): 823-834
- Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis[J]. Hepatology, 2010, 52(2): 612-622
- Reiche EM, Bonametti AM, Morimoto HK, et al. Epidemiological, immunological and virological characteristics, and disease progression of HIV-1/HCV-co-infected patients from a southern Brazilian population[J]. Int J Mol Med, 2008, 21(3): 387-395

(下转第 86 页)

发生率、重度躁动发生率显著下降,躁动程度减轻;不延长 6~12 岁患儿苏醒时间和 3~12 岁 PACU 停留时间;但试验组术后嗜睡的发生率明显增高。在 PACU 中对照组和试验组各有 1、4 例发生一过性呼吸抑制,经面罩吸纯氧 5~10min 后 SpO_2 均达到 100%,这也提示我们给药后需要注意加强监护,以避免意外情况的发生。严重的小儿 EA 可能会静脉通道脱落而给药困难,布托啡诺用药途径灵活,可通过肌肉注射、经鼻黏膜给药,所以无静脉通道时还可考虑肌肉注射或经鼻黏膜给药。

综上所述,布托啡诺 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射能安全、有效治疗小儿全麻苏醒期躁动,不延长 6 岁以上患儿苏醒时间和 3 岁以上患儿 PACU 停留时间,但是增加术后嗜睡的发生。

参考文献

- 1 Malarbi S, Stargatt R, Howard K, *et al.* Characterizing the behavior of children emerging with delirium from general anesthesia[J]. *Pediatric Anesthesia*, 2011, 21(9): 942-950
- 2 Aouad MT, Nasr VG. Emergence agitation in children; an update[J].
- 3 Key KL, Rich C, DeCristofaro C, *et al.* Use of propofol and emergence agitation in children: a literature review[J]. *AANA J*, 2010, 78(6): 468-473
- 4 Kuratani N, Oi Y. Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(2): 225-232
- 5 Dahmani S, Stany I, Brasher C, *et al.* Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(2): 216-223
- 6 Patel A, Davidson M, Tran MC, *et al.* Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(4): 1004-1010
- 7 Burke CN, Voepel-Lewis T, Hadden S, *et al.* Parental presence on emergence; effect on postanesthesia agitation and parent satisfaction[J]. *J Perianesth Nurs*, 2009, 24(4): 216-221
- 8 Li Vecchi V, Soresi M, Colomba C, *et al.* Transient elastography: a non-invasive tool for assessing liver fibrosis in HIV/HCV patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(41): 5225-5232
- 9 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
- 10 Jang JY, Shao RX, Lin W, *et al.* HIV infection increases HCV-induced hepatocyte apoptosis[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 612-620
- 11 Blackard JT, Sherman KE. HCV/HIV co-infection: time to re-evaluate the role of HIV in the liver? [J]. *J Viral Hepat*, 2008, 15(5): 323-330
- 12 Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG, *et al.* Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV-infected patients: Analysis of paired liver biopsy samples[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(12): 1070-1076
- 13 Macías J, Berenguer J, Japón MA, *et al.* Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus[J]. *Hepatology*, 2009, 50(4): 1056-1063
- 14 Grünhage F, Wasmuth JC, Herkenrath S, *et al.* Transient elastogra-

phy discloses identical distribution of liver fibrosis in chronic hepatitis C between HIV-negative and HIV-positive patients on HAART [J]. *Eur J Med Res*, 2010, 15(4): 139-144

- 15 Al-Mohri H, Murphy T, Lu Y, *et al.* Evaluating liver fibrosis progression and the impact of antiretroviral therapy in HIV and hepatitis C coinfection using a noninvasive marker[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44(4): 463-469
- 16 Lutz P, Wasmuth JC, Nischalke HD, *et al.* Progression of liver fibrosis in HIV/HCV genotype 1 co-infected patients is related to the T allele of the rs12979860 polymorphism of the IL28B gene[J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16(8): 335-341
- 17 De Bona A, Galli L, Gallotta G, *et al.* Rate of cirrhosis progression reduced in HIV/HCV co-infected non-responders to anti-HCV therapy[J]. *New Microbiol*, 2007, 30(3): 259-264
- 18 Barreiro P, Pineda JA, Rallón N, *et al.* Influence of interleukin-28B single-nucleotide polymorphisms on progression to liver cirrhosis in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus-coinfecting patients receiving antiretroviral therapy[J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(11): 1629-1636

(收稿:2011-10-10)

(修回:2011-10-13)

(上接第 5 页)