

- 16 van der Put NM, Gabrefils F, Stevens EM, *et al.* A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural - tube defects? [J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(5):1044 - 1051
- 17 Shelnutt KP, Kauwell GP, Gregory JF 3rd, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase 677C - > T polymorphism affects DNA methylation in response to controlled folate intake in young women[J]. *J Nutr Biochem*, 2004, 15(9):554 - 560
- 18 Castro R, Rivera I, Ravasco P, *et al.* 5,10 - methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C - > T and 1298A - > C mutations are associated with DNA hypomethylation [J]. *J Med Genet*, 2004, 41(6):454 - 458
- 19 Song C, Xing D, Tan W, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(8):3272 - 3275
- 20 Keku T, Millikan R, Worley K, *et al.* 5,10 - Methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 polymorphisms and colon cancer in African Americans and whites [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(12):1611 - 1621
- (收稿日期:2013 - 11 - 14)
- (修回日期:2013 - 11 - 25)

HCV RNA 水平对 HCV/HIV 合并感染自然进程的影响

孙洪清 肖 宏 杨 菲 李菊花 林 文 陈 良

摘 要 目的 探讨 HCV RNA PCR 水平对丙型肝炎病毒(HCV)/人类免疫缺陷病毒(HIV)合并感染自然进程的影响。**方法** 采用实时荧光定量 PCR 方法检测 HCV RNA,比较初次就诊高效反转录病毒治疗(HAART)前的 HCV/HIV 合并感染(HCV/HIV 组)、HCV 单纯感染(HCV 组)、HIV 单纯感染(HIV 组)患者的 HCV RNA、HIV RNA、CD4⁺T 淋巴细胞计数、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、甘胆酸(CG)、Ⅲ型胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、年龄等指标。**结果** HCV/HIV 组与 HCV 组和 HIV 组 CD4⁺T 淋巴细胞计数分别为 139.75 ± 91.586 、 647.16 ± 363.379 、 288.0 ± 219.6 个/微升($P < 0.01$)。与 HCV 组患者的发病年龄分别为 37 ± 15 和 52 ± 13 岁($P < 0.01$)。HCV RNA 分别为 6.0417 ± 0.93524 和 $5.2553 \pm 1.62773 \log/\text{ml}$ ($P < 0.05$)；CⅣ分别为 105.30 ± 24.630 和 $95.41 \pm 52.889 \text{ ng/ml}$ ($P < 0.05$)；CG 分别为 1444.98 ± 1721.597 、 $139.00 \pm 165.640 \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$)；PCⅢ分别为 285.52 ± 244.558 、 $159.82 \pm 86.928 \text{ ng/ml}$ ($P < 0.01$)；ALT 分别为 104.42 ± 107.90 、 $46.22 \pm 32.589 \text{ U/L}$ ($P < 0.01$)。与 HIV 组 HIV RNA 分别为 4.8 ± 0.9 和 $4.1 \pm 1.0 \log/\text{ml}$ ($P < 0.01$)。**结论** HCV/HIV 合并感染可以加重和加快 HCV、HIV 疾病的自然进程。高水平的 HCV RNA 是 HCV/HIV 合并感染患者的 HCV、HIV 疾病自然进程的危险因素之一。

关键词 HCV RNA 水平 HCV/HIV 合并感染 自然进程

[中图分类号] R512.6 [文献标识码] A

Impact of The HCV RNA Levels of HCV/HIV Co - infected Patients on Natural process. Sun Hongqing, Xiao Hong, Yang Fei, *et al.* Department of Infectious Disease, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 200083, China

Abstract Objective To investigate the impact of the HCV RNA levels of HCV/HIV co - infected patients on natural process of HCV and HIV disease. **Methods** We compared the levels of HCV RNA, HIV RNA, CD4⁺T lymphocyte count and alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), hyaluronidase (HA), laminin (LN), cholyglycine (CG), Ⅲ collagen (PCⅢ), Ⅳ collagen (CⅣ) and age of HIV/HCV co - infected patients group with HCV infected group and HIV infected group. **Results** The CD4⁺T lymphocyte counts were 139.75 ± 91.586 , 647.16 ± 363.379 , $288.0 \pm 219.6/\mu\text{l}$ in HCV/HIV group and HCV group and HIV group respectively ($P < 0.01$), compared with HCV group and HIV group ($P < 0.01$). Compared with HCV group, the levels of HCV RNA was 6.0417 ± 0.93524 and $5.2553 \pm 1.62773 \log/\text{ml}$ ($P < 0.05$), the levels of CⅣ, CG, PCⅢ, ALT were 105.30 ± 24.630 and $95.41 \pm 52.889 \text{ ng/ml}$ ($P < 0.05$); 1444.98 ± 1721.597 , $139.00 \pm 165.640 \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$); PCⅢ 285.52 ± 244.558 , $159.82 \pm 86.928 \text{ ng/ml}$ ($P < 0.01$); 104.42 ± 107.9 , $46.22 \pm 32.589 \text{ U/L}$ ($P < 0.01$) and the age were (37 ± 15) and (52 ± 13)($P < 0.01$). Compared with HIV group, the level of HIV RNA were $4.8 \pm 0.9 \log/\text{ml}$ and $4.1 \pm 1.0 \log/\text{ml}$ ($P < 0.01$). **Conclusion** HCV/HIV coinfection can aggravate and accelerate natural course of HCV and HIV disease. High level of HCV RNA of HCV/HIV coinfectd patients is a risk factor for worsening the

作者单位:200083 上海市公共卫生临床中心感染科(孙洪清和肖宏为共同第一作者)

通讯作者:陈良,电子信箱:chenliang65@fudan.edu.cn

natural course of HCV and HIV diseases.

Key words HCV RNA levels; HCV / HIV co - infection; Natural processes

HCV/HIV 合并感染是一种严重危害人类健康的全球性传染病,易反复发作并逐渐加重,尚缺乏彻底治愈的药物。目前全球约有 4000 万 HIV/AIDS 感染者,约有 170 万 HCV 感染者^[1~3]。在 HIV 感染者中约 25% ~ 33% 合并感染 HCV^[4,5]。两种病毒相互作用是否影响其自然进程争议颇多^[6,7]。有些学者认为高水平的 HCV RNA 加快合并感染的自然进程。Daar 对 207 例 HIV/HCV 合并感染患者进行 7 年的随访,每年检查 CD4⁺T 淋巴细胞计数、HCV RNA 和 HIV RNA。结果发现 HCV RNA 的水平直接与 HIV 进展(RR = 1.66, 95% CI: 1.10 ~ 2.51, $P = 0.016$)及艾滋病相关的死亡有关(95% CI: 1.03 ~ 2.30, $P = 0.036$)^[8]。Sejima 等^[9]报道 HCV RNA 的复制,对 HCV 相关肝脏疾病的进展发挥了关键作用。Jang 等^[10]研究显示 HCV/HIV 合并感染加快 HCV、HIV 疾病进程。Limketkai 等^[11]报道 HIV/HCV 合并感染加快进展到肝纤维化、终末期肝病、肝癌、甚至病死。Rodríguez - Torres^[12]认为 HIV/HCV 合并感染主要是涉及 HCV 的感染会缩短患者寿命。

但是也有些学者认为 HCV RNA 水平与肝脏疾病没有相关性。临床上可见到 HCV RNA 低但患者已是肝硬化,而 HCV RNA 虽高患者并没有出现严重的肝脏损伤。在 Rockstroh 等^[13]的研究中 18295 例 HIV(+) 队列中有 4044 (31.0%) 患者检出 HCVAb(+)。经观察 HCVAb(+) 的患者肝脏相关病死率比 HCVAb(-) 增加了 9 倍与肝脏有关的死亡风险(RR = 8.90, 95% CI: 5.60 ~ 14.14, $P < 0.0001$)。但是 HCV RNA 水平和 HCV 基因与肝脏相关病死率没有关系。Dorrucchi 等^[14]的研究则未发现合并 HCV 感染对 HIV 疾病进程有直接影响。

本研究旨在通过比较分析 HCV RNA 水平对 HIV/HCV 合并感染自然进程中的作用,并探讨可能的发病机制。从而找出有效的预防和治疗措施,延缓 HIV/HCV 合并感染的自然进程提供参考依据。

资料与方法

1. 病例:收集初次就诊符合入组条件的 150 例患者, HCV/HIV 组 50 例、HCV 组 50 例、HIV 组 50 例为研究对象。

2. 诊断标准:HIV 诊断符合美国 DHHS 颁布的《艾滋病诊疗指南》标准,HCV 诊断符合 EASL 颁布的《丙型肝炎治疗指南》标准^[15]。本研究获笔者医院伦理委员会同意,排除妊娠期和哺乳期妇女,所有患者签署知情同意书。

3. 方法:①HCV RNA 采用实时荧光定量 PCR 法,仪器为 ABI 公司的 ABI7500 仪器,试剂购自深圳市凯捷杰公司;② ALT、TBIL 检测采用全自动生化分析法,仪器为 Roche 公司的 Modular P800 型全自动生化分析仪,试剂购自罗氏公司;③ HA、CG、PCⅢ、LN、CIV 检测采用化学发光法,仪器为深圳市新产业生物医学工程公司的 SNIBE(MAGLUMI 2000),试剂购自深圳市新产业生物医学工程公司;④ CD4⁺T 淋巴细胞采用单克隆抗体标记,仪器为 BD 公司 FAS Calibur 型流式细胞仪,试剂购自 BD 公司;⑤ HIV RNA 采用 bDNA 法,仪器为德国 Bayer 公司 System 340 bDNA Analyzer 检测仪,试剂购自德国 Bayer 公司。

4. 统计学方法:所有数据用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验,组间分类资料比较采用 Pearson χ^2 检验。组内比较采用方差分析及独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学特征:HCV/HIV 组和 HCV 组的 HCV 基因都是以 1b 为主,HCV/HIV 组 1b 26 例、2a 16 例、2a/2c8 例。HCV 组 1b 22 例、6a 14 例、2a 3 例、3a 5 例、3b 6 例。传播途径 HCV/HIV 组和 HCV 组以血液传播为主,HIV 组以性传播为主。HCV/HIV 组的发病年龄明显低于 HCV 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表 1。

表 1 人口学特征

项目	HCV/HIV 组 ($n = 50$)	HCV 组 ($n = 50$)	HIV 组 ($n = 50$)
性别			
男性/女性	42/8	26/24	36/14
年龄(岁)	37 ± 15	52 ± 13 *	37 ± 14
传播途径			
血液传播	50	50	
性传播			50

与 HCV/HIV 组比较, * $P < 0.01$

2. 比较 HCV RNA 水平对 HIV 疾病进程影响的分析:HCV/HIV 组 CD4⁺T 淋巴细胞计数明显低于 HIV 组和 HCV 组;HIV RNA 明显高于 HIV 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);HIV 组 HIV RNA $\geq 10^6$ 的患者,CD4⁺T 淋巴细胞计数明显低,与 HCV/HIV 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表 2 ~ 表 4。

3. 比较 HCV RNA 水平对 HCV 疾病进程影响的分析(表 2、表 3、表 5):结果发现 HCV/HIV 组的发病年龄明显低于 HCV 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。HCV RNA、CIV 高于 HCV 组,两组比较差异

有统计学意义($P < 0.05$)。CG、PCⅢ、ALT 明显高于 HCV 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。HA 高于 HCV 组,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 比较 HCV RNA 水平对 HCV、HIV 疾病进程影响的分析

检测项目	HCV/HIV 组($n=50$)	HCV 组($n=50$)	HIV 组($n=50$)
CD4(个/微升)	139.75 ± 91.59	647.16 ± 363.38 *	288.00 ± 219.60 *
HIV RNA(log/ml)	4.8 ± 0.9		4.1 ± 1.0 *
HCV RNA(log/ml)	6.0417 ± 0.9352	5.2553 ± 1.6277 **	
HA(ng/ml)	283.89 ± 345.70	177.78 ± 156.00	64.68 ± 32.74 *
CG(μg/ml)	1444.98 ± 1721.60	139.00 ± 165.64 *	250.96 ± 290.81 *
PCⅢ(ng/ml)	285.52 ± 244.56	159.82 ± 86.93 *	136.14 ± 82.80 *
LN(ng/ml)	129.73 ± 150.21	114.92 ± 54.92	108.38 ± 25.05
CIV(ng/ml)	105.30 ± 24.63	95.41 ± 52.89 **	62.62 ± 24.27 *
ALT(U/L)	104.42 ± 107.90	46.22 ± 32.59 *	26.87 ± 27.23 *
TBIL(μmol/L)	10.534 ± 4.231	17.010 ± 6.960	6.500 ± 3.400 *

与 HCV/HIV 组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$

表 3 CD4⁺T 淋巴细胞计数高或低对 HCV、HIV 疾病进程影响的比较分析

检测项目	HCV/HIV 组($n=36$)	HCV 组($n=14$)	P
	CD4 ≤ 200 个/微升	CD4 > 201 个/微升	
HCV RNA(log/ml)	5.9869 ± 0.9813	6.2358 ± 0.7576	0.246
HA(ng/ml)	108.38 ± 25.05	107.17 ± 26.73	0.724
CG(μg/ml)	1437.78 ± 1829.96	1075.91 ± 1192.88	0.737
PCⅢ(ng/ml)	396.19 ± 331.94	382.67 ± 280.35	0.823
LN(ng/ml)	135.11 ± 103.99	105.00 ± 7.00	0.337
CIV(ng/ml)	168.26 ± 169.56	111.00 ± 9.00	0.270
ALT(U/L)	107.87 ± 116.18	92.18 ± 74.49	0.963
TBIL(μmol/L)	10.63 ± 5.62	9.68 ± 3.05	0.968

表 4 HIV RNA 高或低对 HCV、HIV 疾病进程影响的比较分析

检测项目	HCV/HIV 组($n=9$)	HIV 组($n=41$)	P
	HIVRNA ≤ 10 ³ log/ml	HIV RNA = 10 ⁴ ~ 10 ⁶ log/ml	
CD4(个/微升)	221.69 ± 125.58	115.29 ± 66.67	0.011

表 5 HCV RNA 高或低对 HCV、HIV 疾病进程影响的比较分析

检测项目	HCV/HIV 组($n=29$)	HCV 组($n=21$)	P
	HCV RNA ≥ 10 ⁶ log/ml	HCV RNA < 10 ⁶ log/ml	
CD4(个/微升)	151.73 ± 104.22	144.70 ± 76.34	0.945
HA(ng/ml)	121.00 ± 88.98	100.00 ± 91.38	0.624
CG(μg/ml)	1516.63 ± 1753.47	1143.11 ± 1651.67	0.312
PCⅢ(ng/ml)	397.30 ± 245.70	420.13 ± 414.64	0.286
LN(ng/ml)	108.90 ± 10.44	114.00 ± 11.83	0.420
CIV(ng/ml)	114.80 ± 11.44	120.75 ± 13.51	0.372
ALT(U/L)	120.79 ± 128.76	81.81 ± 66.23	0.392
TBIL(μmol/L)	9.61 ± 4.88	11.55 ± 5.32	0.208

TBIL 低于 HCV 组,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。HCV RNA ≥ 10⁶ 或 < 10⁶ 对 CD4⁺T 淋巴细胞、ALT、TBIL、HA、CG、PCⅢ、LN、CIV,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。CD4⁺T 淋巴细胞计数 > 201 个/微升或 ≤ 200 个/微升对 HCV RNA、ALT、TBIL、HA、CG、PCⅢ、LN、CIV 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

HCV RNA 是 HCV 急性感染和病毒复制的直接指标。有些学者报道合并感染 HCV RNA 自然清除率低。Shah 和 Rauch 报道其急性感染期 HCV RNA 自然清除率为 10% ~ 30%。Bortolotti 从 1990 年到 2005 年观察了 504 例 HCV 阳性的儿童。基线 477 例(94.6%)HCV RNA 血清阳性。Cox 回归分析未经治疗的患者中 27 例(7.5%)自然清除 HCV RNA,HCV 基因Ⅲ型是独立的预测因子(HR = 6.44,95% CI:2.7 ~ 15.5)。持续病毒血症 332 例(92%),其中 HCV 基因 1a 型 332 例(1.8%)进展为失代偿期肝硬化(平均年龄为 9.6 岁)。Loomba 报道美国国立卫生研究院对 1994 ~ 2007 年之间的数据进行了总结。了解 25 例急性丙型肝炎患者的自然史。结果只有 20% 的患者自然清除 HCV。有些学者则报道合并感染 HCV RNA 自然清除率低。Liu 报道女性比男性 HCV 自然清除率高($P = 0.020$)。而 HIV/HCV 合并感染患者则不太可能清除 HCV。其早期自然清除率仅为 5% ~ 10%。

Zhang 报道 HIV 影响 HCV 体外 HCV RNA 水平不断提高。使得 HIV/HCV 合并感染增加血浆 HCV RNA 水平,加速肝脏疾病的进展,减少 HCV 清除影响 HCV 自然史。本研究发现,HCV/HIV 组 HCV RNA 高于 HCV 组,两组比较为差异有统计学意义($P < 0.05$),结果显示合并感染对 HCV RNA 的自然清除率低,高水平的 HCV RNA 是影响 HCV/HIV 合并感染加速 HCV 疾病自然进程的危险因素这一。Tassopoulos 的研究分析了可能的发病机制是 HCV 的进展主要与患者的年龄,HCV 基因型和 HCV RNA 水平有关。Barría 发现 HCV 患者外周血单核细胞(PBMC)中检测到 HCV RNA 影响 HCV 疾病的自然史更易肝硬化($OR = 3.8, 95\% CI: 0.98 \sim 14$)。

Brunet 在体外研究发现 HIV 包膜蛋白可以调节 HCV RNA 和肝纤维化的复制。Thomson 进行了前瞻性的研究,每 3 个月为期 45 个月(IQR:29~69 个月)的观察。用 Cox 回归评估临床和病毒学对结果的影响,在 112 例 HIV 阳性的急性 HCV 感染患者,15% 自然清除 HCV,85% 变成慢性丙型肝炎。Sarkar 报道 HIV/HCV 非裔美国人合并感染的妇女比白种人有较低的自发 HCV 清除。但是有显著降低肝脏相关的病死率($HR = 0.41, 95\% CI: 0.19 \sim 0.88, P = 0.022$)和西班牙合并感染的女性($HR = 0.38, 95\% CI: 0.19 \sim 0.76, P = 0.006$)。Glässner 研究显示 $CD4^+$ T 淋巴细胞通过 IL-2 介导上调 NKG2D 刺激 NK 细胞活性抗肝纤维化。HIV 引起 $CD4^+$ T 淋巴细胞受损有助于加速合并感染患者的肝纤维化进展。Hajarizadeh 报道,急性丙型肝炎病毒感染的患者自然清除率 25%,其余 75% 的患者在 20 年中缓慢进展为肝纤维化、肝硬化和肝癌的风险。但是大量酒精摄入和合并感染 HIV,加速进展 HCV 疾病的进程。Labarga 报道在 4670 例 HIV(+) 中 895 例(19%)HCV(+),289 例 HCV RNA(+). 多变量分析显示,HIV/HCV 合并感染患者的 C 等位基因(CC/CT) rs12979860 点与 TT 携带者相比显示出更高水平的 HCV RNA。

大量学者发现肝纤维化指标与肝脏病理学有密切的相关性。Sanvisens 认为肝纤维化的进展伴有肝硬化和终末期肝病的风险。用非侵入性的肝纤维化指标评估有助于方便治疗慢性丙型肝炎的临床决策。Resino 的研究显示 HA 血清水平与肝纤维化组织学分级对 HCV 单纯感染患者具有很好的诊断准确性。同样血清 HA 水平也可以预测 HIV/HCV 合并感染患者肝硬化的诊断。Tuyama 报道 HIV/HCV 合并感染

患者的肝纤维化进展与 HIV RNA 水平相关,提示 HIV 直接作用肝纤维化过程。本研究发现,HCV/HIV 组 CG、PCⅢ、ALT 明显高于 HCV 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),CⅣ高于 HCV 组($P < 0.05$),结果显示合并感染使得 HCV 疾病易慢性化,预后更差。ALT 升高与肝细胞受损密切相关,HA 和 PCⅢ的水平升高与肝纤维化密切相关,同时也反应了肝脏疾病的慢性化。Langohr 的研究显示 HCV/HIV 合并感染患者的年龄低于 HCV 单纯感染患者。本研究发现,HCV/HIV 组发病年龄明显低于 HCV 组($P < 0.01$)。结果显示合并 HIV 感染是加速 HCV 疾病自然进程的。

一般认为 $CD4^+$ T 淋巴细胞是控制 HCV 感染的重要细胞之一,也是导致肝细胞损伤的原因之一。本研究发现,HCV/HIV 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数明显低于 HCV 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。HCV/HIV 组 HCV RNA 高于 HCV 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数与 HCV RNA 水平呈反比关系,既合并感染降低 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数,增加 HCV RNA 水平,加速 HCV 或 HIV 疾病自然进程。

$CD4^+$ T 淋巴细胞和 HIV RNA 是国际公认的监测 HIV 感染疾病进展的实验室指标。Hernandez 报道 HCV 对 HIV 疾病进展的影响还不清楚。本研究发现,HCV/HIV 组 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数明显低于 HIV 组($P < 0.01$),HIV RNA 明显高于 HIV 组($P < 0.01$)。结果显示合并感染加速 HIV 疾病自然进程。同样 Piroth 等在 7 年随访 119 例 HIV/HCV 合并感染患者,分析了临床特点,发现 HCV RNA 与 HIV 进展到 AIDS 有明显关系。Sabin 研究显示在 HCV 基因 1 型感染患者,从 HIV 感染进展到 AIDS 的进程加快。Hernandez 认为合并感染会加速 HCV 疾病的进程。Tovo 报道 HIV 可以改变 HCV 的自然史,导致肝脏纤维化的进程较快。Shin 分析可能的发病机制是合并感染通过降低氧化应激能力来增加 HIV RNA。Beld 等对 HCV/HIV 合并感染的研究表明,HIV 通过直接或间接方式作用于 HCV,使 HCV RNA 复制增加,并导致 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数下降,加速 HIV 疾病的进程。但也有不同的研究结果。Eva 用 Meta 分析了 30 个研究 > 100000 例患者,没有发现 HCV/HIV 合并感染患者 HAART 前增加病死率。

本研究结果显示,高水平的 HCV RNA 是 HCV/HIV 合并感染加重和加速 HCV 和 HIV 疾病自然进程

的重要危险因素之一。HCV RNA 对疾病自然进程起着至关重要的作用,控制 HCV RNA 是防治合并感染减慢其自然进程的关键,其可能成为 HCV/HIV 合并感染患者 HAART 前的干预手段。然而此项研究存在样本量不足的问题,尚需要开展大规模的前瞻性临床试验进一步证实。

参考文献

- 1 Reiberger BA, Payer L, Kosi PM, *et al.* Concomitant highly active antiretroviral therapy leads to smaller decline and faster recovery of CD4⁺ cell counts during and after pegylated interferon plus ribavirin therapy in HIV – hepatitis C virus coinfecting patients[J]. JID, 2011, 203:1802 – 1806
- 2 Pol S, Vallet – Pichard A, Corouge M, *et al.* Epidemiology, diagnosis, natural history and therapy[J]. Contrib Nephrol, 2012, 176:1 – 9
- 3 Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 107
- 4 Ionescu B, Mihaescu G. Hepatitis B, C and D coinfection in HIV – infected patients: prevalence and progress[J]. Roum Arch Microbiol Immunol. 2011, 70(3):129 – 133
- 5 De Nardo P, Viscione M, Corpolongo A, *et al.* Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma with sorafenib in a HIV/HCV co – infected patient in HAART: a Case report[J]. Infect Agent Cancer. 2012, 7(1):15
- 6 Kang W, Li Y, Zhuang Y, *et al.* Dynamic analysis of Th1/Th2 cytokine concentration during antiretroviral therapy of HIV – 1/HCV co – infected patients[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12:102
- 7 Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV coinfection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies

- [J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2011, 8(1):12 – 22
- 8 Daar ES, Lynn H, Donfield S, *et al.* Hemophilia growth and development study. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs[J]. J Infect Dis, 2001, 183(4):589 – 595
- 9 Sejima H, Mori K, Ariumi Y, *et al.* Identification of host genes showing differential expression profiles with cell – based long – term replication of hepatitis C virus RNA[J]. Virus Res, 2012, 167(1):74 – 85
- 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 Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, *et al.* Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver – related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV[J]. JAMA, 2012, 308(4):370 – 378
- 12 Rodríguez – Torres M. Challenges in the treatment of chronic hepatitis C in the HIV/HCV – coinfecting patient[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(10):1117 – 1128
- 13 Rockstroh JK, Peters L, Grint D, *et al.* Does hepatitis C viremia or genotype predict the risk of mortality in individuals co – infected with HIV? [J]. J Hepatol, 2013, 59(2):213 – 220
- 14 Dorrucci M, Pezzotti P, Phillips AN, *et al.* Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study[J]. J Infect Dis, 1995, 172(6):1503 – 1508
- 15 EASL. Clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. Hepatol, 2011, 55:245 – 264

(收稿日期:2013 – 11 – 19)

(修回日期:2013 – 11 – 25)

诱导化疗后调强适形放疗治疗局部进展期非小细胞肺癌临床结果分析

蒋华勇 王雅杰 贾朝阳 王 宁 冯 丹

摘 要 **目的** 回顾分析诱导化疗后调强放疗治疗局部进展期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效和放化疗相关不良反应。**方法** 59 例局部进展期(Ⅲ_A 和Ⅲ_B 期)NSCLC 均采用诱导化疗后调强放疗治疗方案,化疗采用顺铂 + 紫杉醇方案 2 周期,3 周重复,放疗剂量 60 ~ 70.4 Gy,1.8 ~ 2.2 Gy/次,每周 5 次。**结果** (1)全组患者中位生存时间为 19 个月,1 年总生存率(OS)为 81%,2 年 OS 为 36%,3 年 OS 为 25%。(2)3 级急性放射性肺炎发生率为 5%(3/59),3 级晚期放射性肺损伤发生率为 3%(2/59),3 级急性放射性食管炎 5%(3/59),3、4 级急性血液学毒性为 29%(17/59)。**结论** 诱导化疗后调强适形放疗用于局部进展期 NSCLC 治疗,患者临床疗效较单纯放疗好,放疗相关性肺炎、食管炎发生率较同步放化疗方案低,适合一般状况较差的老年患者。

关键词 局部进展期非小细胞肺癌 诱导化疗 调强适形放疗 临床结果 放化疗相关毒性

[中图分类号] R734

[文献标识码] A

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:yajiewang0459@163.com