

高效抗反转录病毒治疗(HAART)对艾滋病患者血清炎性标志物水平影响研究

冯润川 黄绍标 覃英梅 苏国生

摘要 **目的** 观察艾滋病患者高效抗反转录病毒治疗(HAART)对其血清炎性标志物(TNF- α 、Ang-Ⅱ、hs-CRP)水平影响,并与正常人水平比较。**方法** 监测36例HIV/AIDS患者(观察组)接受高效抗反转录病毒治疗(HAART)前和治疗后(6、12个月)的血清高敏C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein,hs-CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF- α)、血管紧张素-Ⅱ(angiotensin Ⅱ,Ang-Ⅱ)水平,并与36例健康体检者(对照组)相应血清炎性标志物比较。以流式细胞计数法检测CD4⁺T细胞数、CD4⁺T/CD8⁺T值。**结果** AIDS接受HAART组治疗前、治疗后6、12个月及正常人静脉hs-CRP、TNF- α 、Ang-Ⅱ水平分别为7.37 $\pm$ 1.55ml/L,0.75 $\pm$ 0.24ng/L,97.2 $\pm$ 7.6pg/L、4.65 $\pm$ 1.48ml/L,0.48 $\pm$ 0.20ng/L,90.0 $\pm$ 8.2pg/L、3.82 $\pm$ 1.45ml/L,0.40 $\pm$ 0.16ng/L,87.2 $\pm$ 7.4pg/L和2.68 $\pm$ 1.08ml/L,0.32 $\pm$ 0.16ng/L,64.2 $\pm$ 10.5pg/L。与治疗前比较,治疗6、12个月后的hs-CRP、TNF- α 、Ang-Ⅱ水平均有明显降低(P 均 <0.05);CD4⁺T细胞数、CD4⁺T/CD8⁺T比值升高。**结论** 高效抗反转录病毒治疗可以降低艾滋病患者血清hs-CRP、TNF- α 、Ang-Ⅱ等炎性指标水平,提高机体免疫系统功能,控制艾滋病疾病发展。

关键词 艾滋病 高效抗反转录病毒治疗 高敏C反应蛋白 肿瘤坏死因子 血管紧张素-Ⅱ

中图分类号 R551 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.042

Effect of Inflammatory Markers Level on the AIDS Patients' Serum Impacted by Highly Active Antiretroviral Therapy. Feng Runchuan, Huang Shaobiao, Qin Yingmei, et al. The Fourth People's Hospital of Nanning City, Guangxi AIDS Clinical Center (Nanning), Guangxi 530023, China

Abstract Objective To observe the effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the levels of serum inflammatory markers (TNF- α 、Ang-Ⅱ、hs-CRP) in AIDS patients, and compare with the normal levels. **Methods** Monitoring 36 cases of HIV/AIDS patients (observation group) received highly active antiretroviral therapy (HAART) before and after treatment (6 and 12 months) of serum high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor (TNF- α) and angiotensin Ⅱ (Ang-Ⅱ) levels, and with 36 healthy volunteers (control group) corresponding serum inflammatory markers compared. Flow cytometry was used to detect the number of CD4⁺T cells and CD4⁺T/CD8⁺T value. **Results** AIDS patients received HAART treatment group before and after treatment for 6 months, 12 months, and normal venous hs-CRP, TNF- α , Ang-Ⅱ levels respectively were 7.37 $\pm$ 1.55ml/L, 0.75 $\pm$ 0.24ng/L, 97.2 $\pm$ 7.6pg/L, 4.65 $\pm$ 1.48ml/L, 0.48 $\pm$ 0.20ng/L, 90.0 $\pm$ 8.2pg/L, 3.82 $\pm$ 1.45ml/L, 0.40 $\pm$ 0.16ng/L, 87.2 $\pm$ 7.4pg/L and 2.68 $\pm$ 1.08ml/L, 0.32 $\pm$ 0.16ng/L, 64.2 $\pm$ 10.5pg/L; and compared with before treatment, treatment for 6 months and 12 months after the hs-CRP, TNF- α , Ang-Ⅱ levels were significantly lower ($P<0.05$); the number of CD4⁺T cells and CD4⁺T/CD8⁺T value increased. **Conclusion** Highly active antiretroviral therapy can reduce the levels of serum hs-CRP, TNF- α , Ang-Ⅱ and other inflammatory markers in AIDS patients, improve the immune system function and control the development of AIDS.

Key words AIDS; Highly active antiretroviral therapy; High sensitive C-reactive protein; Tumor necrosis factor; Angiotensin Ⅱ

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS)即艾滋病,由人体免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染后特异

性地破坏机体CD4⁺T淋巴细胞,引起严重免疫抑制,导致机体多发性机会性感染、恶性肿瘤及多系统器官进行性功能紊乱的临床综合征。本研究主要观察AIDS患者及HAART治疗后hs-CRP、TNF- α 、Ang-Ⅱ水平变化情况,探讨HIV感染的免疫损伤机制及HAART对其的影响,旨在为艾滋病发病机制及综合防治提供理论依据。

作者单位:530023 南宁市第四人民医院(广西艾滋病临床治疗中心)综合内科(冯润川),感染疾病艾滋病科(黄绍标、秦英梅),艾滋病实验室(苏国生)

通讯作者:冯润川,电子信箱:fengrunchuan10000@163.com

对象与方法

1. 研究对象:入选标准:(1)2012 年 6 月~2015 年 6 月笔者医院诊治及随访的艾滋病患者,符合艾滋病诊断标准^[1](2011 年卫生部颁布《艾滋病诊疗指南 2011 版》),所有患者均经过广西区疾病预防控制中心蛋白印迹试验(Western blot, WB)确证 HIV-I 抗体阳性。(2)符合国家免费艾滋病抗病毒治疗指征,且符合以下条件:①严重机会性感染如细菌性、真菌性及原虫性感染控制,体温恢复正常 1 周以上,炎症指标恢复正常:PCT<0.5ng/ml, WBC 计数(4.0~10.0)×10⁹/L,中性细胞比率 50.0%~75.0%;②AIDS 无症状期,CD4⁺T 细胞<200/mm³;③AIDS 症状期,CD4⁺T 细胞不限。接受 HAART 第一线治疗方案:齐多夫定(AZT)0.3 克/次,每天 2 次+拉米夫定(3TC)0.3 克/次,每天 1 次+奈韦拉平(NVP)0.2 克/次,每天 2 次,并按照国家规定定期随访。排除标准:严重高血压、冠心病、甲状腺疾病、肝肾疾病及糖尿病、严重心功能不全、严重机会感染或未控制者、任何其他影响寿命或影响试验的严重心外疾病(如全身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重肝肾衰竭等)、女性均无妊娠;治疗过程中不配合或中途失访者。符合条件并完成受试患者 36 例,其中,男性 22 例,女性 14 例,患者年龄 24~70 岁,平均年龄 42±12 岁。健康体检者 36 例,男性 24 例,女性 12 例,年龄 20~50 岁,平均年龄 36±14 岁,均经酶联免疫吸附试验初筛 HIV 抗体阴性。其他条件同艾滋病 HAART 观察组。

2. 方法:入选全部艾滋病病例在用药前 2 周、HAART 治疗后 6、12 个月时进行外周血清 hs-CRP、TNF-α、Ang-Ⅱ浓度的测定和以流式细胞计数法检测 CD4⁺T 细胞数、CD4⁺T/CD8⁺T 值。(1)血清 hs-CRP、TNF-α、Ang-Ⅱ浓度的测定:受检者晨起空腹,抽取静脉血 3ml,尽快分离血清,低温保存,备作 hs-CRP、TNF-α、Ang-Ⅱ分析用。检测前冻融,采用双抗体夹心 ELISA 法测定,试剂盒由广州万孚生物技术股份有限公司生产的免疫荧光检测仪及配套试剂提供。操作严格按说明书进行,结果由酶标分析仪分析所得。降钙素原(PCT)测定:广州万孚公司生

产的飞测 2 型及原装配套试剂。(2)CD4⁺T 细胞数、CD4⁺T/CD8⁺T 值测定(COULTER EPICS XL 型流式细胞仪)。(3)血生化指标测定:肝功能、肾功能血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)及血清钾离子 K⁺、心肌酶谱、血脂分析等用美国雅培公司 C8000 全自动生化仪测定。(4)血常规:Sysmex2000i 型,由日本希森美康公司生产及其配套试剂检测。

3. 统计学方法:所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量数据结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验或 *t'* 检验,;计数资料率的比较采用 χ^2 检验,相关分析采用 *Spearman* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床基础资料情况比较:观察组 36 例,其中男性 22 例,女性 14 例,患者年龄 24~70 岁,平均年龄 42±12 岁;体重指数(BMI)=体重(kg)/身高(m²):18.4±2.2kg/m²;体温 36.2±2.6℃;PCT 值 0.36±0.12ng/ml。健康体检组 36 例,男性 24 例,女性 12 例,年龄 20~50 岁,平均年龄 36±14 岁;BMI:22.4±2.6kg/m²;体温 36.0±2.8℃;PCT 值 0.26±0.20ng/ml。两组年龄和性别构成差异均无统计学意义(*t'*=1.236, *P*=0.066 和 χ^2 =1.832, *P*=0.326)。两组平均体温和 PCT 值差异无统计学意义(*P*>0.05)。健康体检组体质指数大于艾滋病 HAART 观察组患者,差异有统计学意义(*t'*=6.782, *P*=0.022)。观察组 36 例患者中,不洁性生活史 16 例,有吸毒史 10 例,有不洁性生活史及吸毒史 7 例,有上述艾滋病高危因素共 33 例(91.7%);对照组 36 例无艾滋病高危因素。观察组有艾滋病高危因素者比例高于对照组,差异有统计学意义(χ^2 =28.216, *P*=0.001)。

2. 健康体检组与艾滋病观察组各观察指标结果(表 1):艾滋病观察组抗病毒前血清 hs-CRP、TNF-α、Ang-Ⅱ水平分别为 2.68±1.08、0.32±0.16、64.2±10.5;与健康体检组相比较,均有明显升高(*P*<0.05),尤其 hs-CRP、TNF-α 浓度增高更明显(*P*<0.01),而 CD4⁺T 细胞计数及 CD4⁺T/CD8⁺T 值明显下降(*P*<0.01)。

表 1 正常人和艾滋病 HAART 治疗前各炎性标志物检测值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(μg/ml)	Ang-Ⅱ(pg/L)	CD4 ⁺ T(×10 ⁶)	CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T
对照组	36	2.68±1.08	0.32±0.16	64.2±10.5	806±320	1.88±0.62
观察组	36	7.37±1.55	0.75±0.24	97.2±7.6	216±36	0.62±0.25
<i>t</i> (<i>t'</i>)		12.964	12.436	9.326	14.243	5.206
<i>P</i>		0.008	0.009	0.019	0.008	0.004

3. 艾滋病高效抗反转录病毒治疗(HAART)患者(观察组)治疗前后各观察指标结果详见(表2):观察组 HAART 治疗 6、12 个月血清 hs - CRP、TNF - α 、Ang - II 水平与 HAART 治疗前比较,差异有统计学意义(t 值及 P 值分别为 2.326、0.032 和 5.024、0.008、4.563、0.026 和 9.264、0.009、3.244、0.037 和 4.862、0.028)。而观察组治疗前及治疗 6、12 个月与健康体检组比较,CD4⁺T 计数及 CD4⁺T/CD8⁺T 比

值均明显升高,差异有统计学意义(t 值及 P 值分别为 4.866、0.012 和 7.024、0.007;3.824、0.023 和 9.264、0.005)。采用 *Spearman* 检验经过相关分析结果提示,CD4⁺T 细胞与炎性标志物 hs - CRP、TNF - α 呈负相关, r 值及 P 值分别为 -3.282、0.033 和 -2.885、0.028,而与 Ang - II 间相关性分析 r 值及 P 值为(1.288、0.076),无显著相关性($P > 0.05$)。

表 2 艾滋病 HAART 治疗前、后各炎性标志物检测值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs - CRP (mg/L)	TNF - α ($\mu\text{g/ml}$)	Ang - II (pg/L)	CD4 ⁺ T ($\times 10^6$)	CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T
HAART(前)	36	7.37 $\pm$ 1.55	0.75 $\pm$ 0.24	97.2 $\pm$ 7.6	216 $\pm$ 36	0.62 $\pm$ 0.25
HAART(后 6 个月)	36	4.65 $\pm$ 1.48 *	0.48 $\pm$ 0.20 *	90.0 $\pm$ 8.2 *	512 $\pm$ 56 **	1.10 $\pm$ 0.31 *
HAART(后 12 个月)	36	3.82 $\pm$ 1.45 **	0.40 $\pm$ 0.16 **	87.2 $\pm$ 7.4 *	682 $\pm$ 62 **	1.22 $\pm$ 0.44 **

与 HAART(前)比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

高效抗反转录病毒治疗(HAART)是目前艾滋病患者最有效的治疗方法,它可抑制 HIV 的复制,促进 HIV/AIDS 免疫重建、控制机会感染、减少病毒传播和延缓病情进展。但 HIV 导致的免疫缺陷涉及到机体的细胞免疫和体液免疫多方面,其机制十分复杂。HIV 疾病进展同免疫功能紊乱有关,持续的免疫激活导致 HIV 疾病恶化,而炎性反应在机体免疫激活过程中扮演相当重要的角色,炎性因子如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、白介素 - 6 等被看作免疫功能紊乱的标志物^[2,3]。近年来 hs - CRP 已经广泛应用于心脑血管疾病、糖尿病等疾病诊断和预后判断^[4]。本研究结果提示,艾滋病患者血清 TNF - α 、Ang - II、hs - CRP 浓度均高于正常人群水平,而 CD4⁺T 计数及 CD4⁺T/CD8⁺T 比值均明显低于正常人群水平。经过规范 HAART 治疗后,患者免疫重建,病情稳定后血清 TNF - α 、Ang - II、hs - CRP 水平均较治疗前有所下降;而 CD4⁺T 计数及 CD4⁺T/CD8⁺T 比值均明显上升。但均未能达到正常人群组水平,与国内外多项研究结果相一致^[5-9]。TNF - α 的主要细胞来源为单核 - 吞噬细胞,它能维持 HIV 感染的活性并促进 HIV 复制, TNF 早期具有类似 IFN 抗病毒作用,阻止病毒早期蛋白质的合成,从而抑制病毒的复制,并与 IFN - α 和 IFN - γ 协同抗病毒作用。另一方面, TNF 诱导 HIV - 1 基因在 T 细胞中表达。TNF 在 HIV 感染的 CD4⁺细胞中活化或诱导 NF - κ B, NF - κ B 结合于 HIV 的长末端重复序列(LTR)的增强子部位,活化 HIV 基因,可能与艾滋病发病有关。AIDS 患者血

清 TNF - α 、Ang - II、hs - CRP 水平升高,可能与其全身炎症状态有关,导致艾滋病患者存在多系统多器官损害表现,尤其是感染,心血管系统疾病、肿瘤等疾病并发症。HAART 治疗有效抑制全身炎性因子指标,CD4⁺T 计数及 CD4⁺T/CD8⁺T 比值升高,是病情得到控制或缓解的表现。

本研究筛选艾滋病前期和艾滋病症状期部分符合条件患者,尽可能排除有细菌性、真菌性和原虫性感染期对实验结果的影响,结果检测显示,观察组艾滋病患者 hs - CRP、Ang - II 及 TNF - α 水平均明显高于正常人群,虽然经过有效的抗病毒治疗半年及 1 年,免疫重建良好,病情相对稳定, hs - CRP、Ang - II 及 TNF - α 水平均有所下降,但均值仍然高于正常人群水平,说明炎性反应仍然存在,心血管等系统损伤始终存在。由此可以预估 HAART 治疗虽然有利于提高艾滋病患者机体内 CD4⁺T 细胞计数及 CD4⁺T/CD8⁺T 值,降低炎性指标,但未能完全终止机体持续的炎性反应^[10]。患者慢性高代谢所致的消瘦、血脂代谢异常及组织、血管损伤等现象依然存在。部分文献研究报道提示, HIV 感染/艾滋病患者白细胞介素 6(IL - 6)、肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)、Ang - II 和白细胞介素 1(IL - 1)均升高,它们对 CRP 的生成有调节作用,其之间调节机制有待于进一步开展临床试验研究。

总之, hs - CRP、Ang - II 及 TNF - α 细胞因子除直接调节病毒感染细胞中 HIV 的表达或潜伏状态外,在调节免疫应答和维持免疫平衡方面具有重要的作用。HIV 感染及艾滋病患者血清中 TNF - α 、hs -

CRP、Ang - II 高表达,可能直接或间接作用于机体免疫系统,从而引起机体相应系统功能异常,尤其对心血管系统血管内皮细胞调节,损伤内皮细胞或导致血管功能紊乱,使血管损伤和血栓形成,造成器官组织的局部血流阻断而发生出血、缺氧坏死,导致艾滋病相关心血管等疾病增加^[11]。因此选择性更有效的抗病毒治疗,阻断某些上调 HIV 表达的细胞因子的分泌,施用某些细胞因子以部分重建某些缺损的免疫功能或刺激其恢复、纠正免疫失衡,成为今后 AIDS 治疗重要的策略。

参考文献

- 1 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
- 2 Liovat AS, Rey - Cuille MA, Lecuroux 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): 46 - 143
- 3 Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV [J]. Curr Opin HIV AIDS, 2010, 5(6): 498 - 503
- 4 Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute - phase proteins: As diagnostic

tool[J]. Pharm Bioallied Sci, 2011, 3(1): 118 - 127

- 5 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, 9(4): 498 - 501
- 6 费琰, 邵建国, 季汉珍, 等. 艾滋病患者外周血单核细胞肿瘤坏死因子受体相关因子 6 的表达[J]. 广东医学, 2014, 35(6): 898 - 900
- 7 汪路曼, 钱静, 刘小明, 等. 葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠肠炎模型中 CD19⁺ CD5⁺ CD1d^{hi} B 细胞的表达及抑炎作用[J]. 复旦学报: 医学版, 2013, 40(1): 5 - 9
- 8 梁华, 贾曼雪, 李丹, 等. HIV - 1 早期感染者外周血中 CD56⁺ T 细胞表型和功能特征分析 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2015, 35(3): 161 - 166
- 9 陈荷玲. 艾滋病患者高效抗逆转录病毒治疗(HAART)中免疫重建炎症反应综合征的分子机制研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2015: 5 - 58
- 10 吴丽娟, 吴丽香, 白石. 高效抗逆转录病毒治疗后不同病毒载量艾滋病患儿 T 细胞亚群及其 CD127 表达的横断面研究[J]. 中华儿科杂志, 2015, 51(9): 659 - 664
- 11 傅雅静, 张子宁, 刘飞鹰, 等. 我国 HIV/TB 双重感染者血清细胞因子水平的研究[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(3): 196 - 200

(收稿日期: 2015 - 11 - 18)

(修回日期: 2015 - 12 - 23)

多模式镇吐措施对剖宫产术产妇围生期恶心、呕吐的防治作用

刘长宝

摘要 目的 探讨多模式镇吐措施对蛛网膜下腔阻滞麻醉下剖宫产术产妇围生期恶心、呕吐的影响。方法 选择从 2014 年 8 月 ~ 2015 年 8 月于笔者医院进行剖宫产手术的 150 例产妇, 产妇年龄 25.6 ± 4.8 岁, 体重 65.5 ± 9.5 kg, 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I ~ II 级。按照随机数字表法将所有产妇分为两组: 多模式镇吐组 (M 组) 和对照组 (C 组), 每组 75 例。两组产妇均静脉注射利多卡因 0.1 mg/kg 以预防注射痛。M 组产妇于蛛网膜下腔阻滞麻醉前 5 min 静脉注射地塞米松 10 mg 和托烷司琼 2 mg, 于结扎脐带后静脉注射丙泊酚 $0.5 \sim 1.0$ mg/kg, 术毕给予托烷司琼 2 mg 及帕瑞昔布钠 40 mg。C 组产妇于蛛网膜下腔阻滞麻醉前 5 min 及结扎脐带后均给予等剂量生理盐水, 术毕给予昂丹司琼 4 mg 及等剂量生理盐水。记录两组产妇术中恶心、呕吐 (IONV) 和术后 24 h 内恶心、呕吐 (PONV) 的发生率, 并观察药物相关的不良反应发生情况。比较两组产妇术后 24 h 内视觉疼痛模拟评分 (VAS) 及患者自控静脉镇痛 (PCIA) 泵按压次数。结果 与 C 组比较, M 组产妇未发生 IONV 或 PONV 例数升高 ($P < 0.05$), 而恶心、呕吐及使用镇吐药例数均降低 ($P < 0.05$)。M 组产妇恶心、呕吐程度低于 C 组 ($P < 0.05$)。M 组产妇术后 24 h 内的 VAS 及 PCIA 泵按压次数均低于 C 组 ($P < 0.05$)。两组产妇均未发生药物相关的不良反应。结论 多模式镇吐措施可明显降低蛛网膜下腔阻滞麻醉下剖宫产术产妇围生期恶心、呕吐的发生率, 且安全性较高。

关键词 多模式镇吐 恶心 呕吐 围生期 剖宫产 蛛网膜下腔阻滞麻醉

中图分类号

文献标识码

A

DOI

10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.043

Effect of Multimodal - antiemetic Therapy on Perinatal Nausea and Vomiting in Puerperas Undergoing Caesarean Section with Spinal Anes-

作者单位: 100195 北京太和妇产医院麻醉科

通讯作者: 刘长宝, 电子信箱: yangylh7910@163.com