

HIV 感染者合并乙型肝炎病毒感染的研究进展

田雅茹 吴 昊

摘 要 由于传播途径一样,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者发生乙型肝炎病毒(HBV)感染很常见,且一部分人可表现为隐匿性 HBV 感染。HIV 与 HBV 相互影响,加速彼此病情进展,促使患者死亡。采取乙肝疫苗接种和使用包含替诺福韦 + 恩曲他滨或替诺福韦 + 拉米夫定在内的抗反转录病毒治疗方案是目前防治 HIV 和 HBV 共感染的有效方法。然而,由于 HIV 感染导致免疫抑制,如何提高 HIV 感染者乙肝疫苗接种的应答率及抗体的持久性,仍有待于进一步研究。

关键词 人类免疫缺陷病毒 乙型肝炎病毒 合并感染 隐匿性 HBV 感染 疫苗

中图分类号 R512.91 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.043

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)又称艾滋病,是一种由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染所导致的免疫缺陷,并发一系列机会性感染及肿瘤,严重者可导致死亡的综合征。该病传播速度快、病死率高,是危害极大的传染性疾病之一。目前全球 HIV 感染者仍有 3330 万人^[1]。而我国艾滋病疫情依然严峻,截至 2015 年 9 月底,全国累积报告 HIV 感染者/AIDS 患者共 744407 例,已死亡 175511 例,现存活 HIV 感染者 337435 例,AIDS 患者 231461 例^[2]。同时,我国又是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区,现有慢性 HBV 感染者约 9300 万人,其中慢性乙型肝炎患者约 2000 万人,严重影响我国社会的稳定及经济的发展,是我国最突出的公共卫生问题之一。由于 HIV 和 HBV 的高危人群相似,且传播途径均为性接触、血液及血制品和母婴传播,因此在 HIV 感染人群中,HBV 感染普遍流行,据相关研究报道显示,南非林波波省的 HIV 感染者中 HBV 暴露率高达 60%^[3]。据估计,全球大约 10% 的 HIV 感染者合并慢性乙型肝炎病毒感染^[4]。

在高效抗反转录病毒(highly active antiretroviral therapy, HAART)治疗广泛开展的情形下,AIDS 相关机会性感染的发生率及病死率大幅下降,使得 HIV 感染者寿命延长。但随着该人群的老齡化以及 HAART 所引起的药物肝毒性、免疫重建炎性综合征

及 HBV 耐药,肝病已经成为非艾滋病发生率及病死率的主要病因之一,尤其合并 HBV 感染,慢性肝病病死率的增加引起了人们的极大重视。目前国内外对 HIV/HBV 共感染的流行病学、相互作用、抗病毒治疗及该人群免疫接种等方面已开展了多项研究。

一、HIV 感染者中 HBV 感染的流行病学

由于 HIV 和 HBV 传播途径相同,二者共感染很常见,但 HIV/HBV 共感染率具有地区性差异。在 HBV 高流行区(如中国、撒哈拉以南非洲),多数 HBV 感染通过母婴垂直传播或水平传播发生在围生期及婴幼儿时期,而 HIV 感染主要通过性接触或静脉吸毒发生在成年期,大部分 HIV/HBV 共感染者在 HIV 感染之前已存在慢性 HBV 感染,所以 HIV 感染者中 HBV 感染率与普通人群相似或略高。研究^[5]显示我国 HIV/HBV 共感染率为 14.6%。而在 HBV 低流行区(如北美、欧洲和澳大利亚),HBV 感染和 HIV 感染常通过性接触及静脉注射毒品途径发生在青春或成年期,所以 HIV 感染者中 HBV 感染率明显高于普通人群,HIV/HBV 共感染率约为 10%^[6,7]。

二、HIV 与 HBV 的相互作用

1. HIV 感染对 HBV 感染的影响:CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(CD4⁺CD25⁺regulatory T cells, CD4⁺CD25⁺Treg)是近年来研究较多的一种免疫调节细胞,可抑制抗原特异性免疫反应,发挥免疫抑制作用^[8]。HIV 可以感染并破坏 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,导致患者体内 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量减少,利于 HIV 相关的免疫高度激活,加快免疫损伤^[9,10]。而 HIV 感染者的免疫衰竭使其对 HBV 感染更加易感,成为 HBV 感染的高危人群。

此外, HIV 可以感染 CD4⁺T 淋巴细胞,造成

基金项目:“十二五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项基金资助项目(2012ZX10001-003-004,2014ZX10001002);北京市科技计划项目(D141100000314005)

作者单位:100069 首都医科大学附属北京佑安医院感染中心

通讯作者:吴昊,电子信箱:whdoc@sina.com

CD4⁺T 淋巴细胞计数减少及其功能障碍,使细胞免疫功能受损,从而影响 HBV 感染的自然史,并改变 HBV 感染疾病的进程。众所周知,90% 的正常成人在急性乙型肝炎后可以自愈。而婴幼儿感染急性乙肝后,因其免疫力低下不能有效清除 HBV 而使感染慢性化。HIV 感染的人群,随着免疫系统的损伤,HBV 特异性 T 细胞反应被极大地削弱,使 HIV 感染者像婴幼儿那样在急性 HBV 感染后更易慢性化。研究^[11]表明该人群 HBV 感染慢性化率是普通人群的 4 倍多(20% vs 5%),如果 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平低下,则慢性化率会更高。

HBV 感染引起的肝损伤主要是由体内免疫细胞和免疫分子攻击病毒感染的肝细胞所造成的。而 HIV 感染导致免疫缺陷时,可减轻 HIV/HBV 共感染者肝细胞的免疫损伤,使转氨酶水平不高,甚至比单纯 HBV 感染者的转氨酶水平更低,但 HBV - DNA 的复制却更加活跃,病毒载量更高^[12,13]。而近期 Olawumi 等^[14]研究发现, HIV/HBV 共感染者在 CD4⁺T 淋巴细胞计数降至 200 个/微升以下时,更易出现肝损害,表现为转氨酶升高。这表明在 HIV 感染导致的免疫缺陷存在时,病毒对肝细胞直接病理损伤的作用增大。研究表明慢性乙型肝炎患者重叠 HIV 感染时,e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)或 s 抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)自发性血清学转换率降低,且肝病进展加快,更易出现肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌^[11]。

2. HIV 感染者中存在隐匿性 HBV 感染:随着高度敏感的 HBV 诊断试剂的研发与应用,人们发现一部分 HIV 感染者中存在隐匿性 HBV 感染(occult hepatitis B virus infection, OBI)^[15]。OBI 的特点为血清 HBsAg 阴性,但血清和(或)肝组织中 HBV - DNA 阳性,伴或不伴乙肝表面抗体(HBV surface antibodies, 抗 - HBs)、e 抗体(HBV e antibodies, 抗 - HBe)、核心抗体(HBV core antibodies, 抗 - HBC)阳性^[16]。OBI 可以发生在无明确 HBV 暴露史或既往 HBV 感染现已康复的 HIV 感染人群中^[17]。近年来,不同研究显示在 HIV 感染者中 OBI 的发生率差异很大,数值变化范围为 0.7% ~ 49.0%^[18,19]。之所以不同研究得出的 OBI 发生率差异很大,可能与 HBV 地区流行率、诊断试剂敏感度(如标准曹氏 PCR、荧光实时定量 PCR 等)、HBV - DNA 编码区的检测数目、选取的标本(血浆、肝脏或是二者均有)以及研究人群内部构成的不同有关。

Raimondo 等^[20]认为在慢性隐匿性 HBV 感染时,HBV 的共价闭合环状 DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)以一种稳定的染色质化游离基因的形式长期存在肝细胞核中,而且仍然能够进行病毒复制,并合成微量的抗原。这些微量抗原无法被目前主流试剂检测出,但足以维持 HBV 特异性 T 细胞应答。隐匿性感染的形成也与宿主免疫应答、重叠 HIV、丙型肝炎病毒感染引发感染状态的改变、应用免疫抑制剂和(或)抗反转录病毒药物等因素有关^[21]。

尽管隐匿性 HBV 感染者的乙肝病毒载量及复制水平均较低,但仍然是乙型肝炎传播链上不可忽视的传染源,其可通过性接触、共用针具或其他高风险行为在 HIV 感染人群中传播。最近,泰国进行了一项研究,评估 HIV/OBI 重叠感染的孕妇发生垂直传播的风险,结果显示这些孕妇的 HBV - DNA 均 < 1000 IU/ml,且在以后的随访中这些孕妇均未发生 HBV 的母婴传播^[22]。提示这些孕妇由于体内 HBV 载量低,发生 HBV 垂直传播的风险可能非常小。

另外,OBI 可长期持续引起肝脏炎性反应,促进慢性肝炎向肝硬化进展,最终可发展为肝细胞癌。而且,在宿主免疫功能下降或应用免疫抑制性药物时 OBI 可以再激活,恢复经典的血清学表现^[21]。

Tramuto 等^[23]在对意大利西西里岛 HIV 感染者中隐匿性 HBV 感染的研究中发现,抗 - HBc 是与 OBI 较高检出率唯一显著相关的因素,认为抗 - HBc 单独阳性的血清谱可作为 OBI 最合适的血清学代表。但 OBI 患者也可表现为乙肝血清标志物均呈阴性,甚至抗 - HBs 阳性,从而使人们对 OBI 的识别更加困难,所以临床上需要建立更敏感的检测方法诊断 OBI,以减少 OBI 相关的潜在威胁。

3. HBV 感染对 HIV 病程进展的影响:先前研究^[24]表明,慢性 HBV 感染既不改变 HIV 疾病的进程,也不影响抗反转录病毒治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞的应答情况。但近期的研究表明 HBV 感染可加快 HIV 感染者的免疫进展,并削弱 CD4⁺T 淋巴细胞在抗反转录病毒治疗后的恢复能力,增加 HIV 感染者的 AIDS 发生率和病死率^[25-27]。

HIV 早期感染时患者体内病毒调定点及初始 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平是目前国际公认的预测 AIDS 疾病进展及预后的重要指标,病毒调定点高及初始 CD4⁺T 淋巴细胞计数低的 HIV 感染者疾病进展快,病死率高^[28]。为进一步明确 HBV 感染对 HIV 病程进展的影响,笔者医院感染中心李伟华等^[29]采

用回顾性分析的方法对合并 HBV 感染的 HIV 急性期/早期感染者的初始 CD4⁺T 淋巴细胞计数及病毒载量调定点进行研究,结果显示与单纯 HIV 感染组相比,HIV/HBV 重叠感染组的初始 CD4⁺T 淋巴细胞计数明显降低,病毒载量调定点明显升高($P < 0.05$),且在 1 年的随访中,HIV/HBV 重叠感染组的病毒载量明显高于单纯 HIV 感染组。这表明在 HIV 感染急性期/早期时,如果重叠 HBV 感染,会使患者的免疫功能遭受更严重的损伤,病毒复制也更为活跃,病情更为严重,此可能是 HIV/HBV 重叠感染者疾病进展快速的重要原因。

三、HIV/HBV 共感染者的抗病毒治疗策略

由于很多用于抗-HIV 的核苷(酸)类似物也具有抗-HBV 活性,如拉米夫定(lamivudine, LAM)、恩曲他滨(emtricitabine, FTC)、恩替卡韦(entecavir, ETV)和替诺福韦(tenofovir, TDF),这些具有双重抗病毒活性的药物存在交叉耐药,而且 HIV/HBV 共感染者的二种疾病状态往往进展不一致,故治疗更为复杂,抗病毒方案的选择要兼顾到两种病毒。

关于 HIV/HBV 共感染者治疗时机和药物选择的问题,我国最新颁布的 2015 版《慢性乙型肝炎防治指南》^[16]给出明确建议:(1)近期不需要抗-HIV 治疗(例如 CD4⁺T 淋巴细胞 > 500 个/微升),如符合慢性乙型肝炎抗病毒治疗标准的患者,应选用无抗-HIV 活性的药物进行抗-HBV 治疗,建议使用聚乙二醇化干扰素 α (PegIFN- α)或阿德福韦酯(adeфовир dipivoxil, ADV)。(2)需要抗-HIV 治疗(例如 CD4⁺T 淋巴细胞 ≤ 500 个/微升),则无论慢性乙型肝炎处于何种阶段,均应开始 HAART,优先选用 TDF 加 LAM,或 TDF 加 FTC。(3)对于正在接受 HAART 且治疗有效的患者,若 HAART 方案中无抗-HBV 药物,则可加用核苷(酸)类似物或 PegIFN- α 治疗。国外指南指出 HIV/HBV 共感染者需启动 HAART 时,如果没有 TDF 或对其耐受不好,也推荐应用 ADV 或 ETV 联合 FTC 或 LAM 的方案^[30]。由于 LAM 耐药基因屏障低,可以选择 HIV 和 HBV 耐药,故应避免对 HBV/HIV 共感染者采用 LAM 单药抗-HBV 治疗。而 ETV 具有抗 HIV 活性,可以诱导 HIV 产生耐药,因此不推荐用于不需要 HAART 的 HBV/HIV 共感染患者。

四、预防 HIV 感染者发生 HBV 感染

由于 HBV 感染在 HIV 感染人群中普遍流行,且 HIV/HBV 共感染者疾病进展快,治疗难度大,预后更

差,故预防 HIV 感染者发生 HBV 感染意义重大。目前乙肝疫苗免疫接种仍然是预防乙型肝炎最有效的方法。通过接种乙肝疫苗已经显著降低了新生儿及婴幼儿的 HBV 感染率^[31]。而 Van Rijckevorsel 等^[32]在《肝脏病学杂志》上发表的一项研究表明,对荷兰阿姆斯特丹地区抗-HBs 阴性的 HIV 阳性男男性接触者进行乙肝疫苗接种,有效的减少了该地区 HIV 阳性男男性接触者的乙肝发生率。这说明乙肝疫苗免疫接种也能有效保护 HIV 感染者免受 HBV 感染。但 HIV 感染者对乙肝疫苗应答率低,即使应答后也不能持久维持高保护性抗体效价。在常规 0-1-6 个月的免疫接种程序后,大约 90%~95% 的健康成人可获得有效的保护性抗体,而仅有 17.5%~71% 的 HIV 感染者能产生有效的抗体^[33]。研究表明 HIV 感染者对乙肝疫苗应答不佳与 CD4 计数低下相关,CD4 计数低下会影响 HBV 特异性的 B 细胞反应。基于这些研究数据,推荐对 HIV 感染者在 CD4⁺T 淋巴细胞计数下降前进行乙肝疫苗早期接种。

为了提高疫苗接种应答率及抗体的持续时间,国外已开展多项研究,例如肌肉注射双倍剂量疫苗、皮内接种低剂量疫苗及联合应用免疫佐剂(如左旋咪唑)^[34-36]。Potsch 等^[34]研究发现,对 HIV 感染者肌肉注射双倍剂量疫苗并增加接种次数(40 μ g,0-4-8-24 周程序),能将该人群的免疫应答率提高到 89%,且 79% 的人可维持抗体效价在 100IU/L 以上。由于人类皮肤的真皮层和表皮层均富含抗原递呈细胞,只需 20% 的抗原剂量就可产生良好的免疫应答,所以采用皮内注射途径能够有效减少疫苗的接种剂量。故 Launay 等^[35]对 CD4⁺T 淋巴细胞计数在 200 个/微升以上的 HIV 感染者采用低剂量皮内注射的方案(4 μ g,0-4-8-24 周程序)可提高疫苗应答率至 77%,且显著高于常规的接种方案(肌肉注射 20 μ g,0-4-24 周程序)。左旋咪唑本来是一种用于治疗蠕虫传播疾病的药物,但它可以通过刺激巨噬细胞和 T 细胞功能改善免疫系统。Sayad 等^[36]发现左旋咪唑与乙肝疫苗共同注射能够有效增加 HIV 感染者的免疫应答和抗体效价。

五、展 望

如上所述,在 HIV 感染人群中 HBV 感染很常见。HBV 感染会促进 HIV 感染的免疫和临床进展,并增加抗反转录病毒疗法的肝毒性风险,而 HIV 感染会增加慢性 HBV 感染相关的肝炎、肝硬化和终末期肝病的风险,故对 HIV 感染人群中 HBV 感染的研

究越来越多。但目前仍有许多问题亟待解决。首先,在乙肝疫苗免疫接种方面,HIV 感染者对乙肝疫苗标准接种方案的应答率及应答持久性均较差,这主要是受 CD4⁺T 淋巴细胞和血浆 HIV - RNA 的水平影响所致,因此应对 HIV 感染者在 CD4⁺T 淋巴细胞计数下降前进行乙肝疫苗早期接种,而对 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平低下 (<200 个/微升) 及 HIV 复制未受控制的人群,则应优先进行抗反转录病毒治疗,待实现免疫功能恢复后进行乙肝疫苗接种。此外,还要加大疫苗研究力度,研制对 HIV 感染者更高效的乙肝疫苗,并制定更快速有效的乙肝疫苗免疫程序。其次,在隐匿性 HBV 感染研究方面,目前不同研究得出的 OBI 发生率差异很大,这显示出迫切需要对 HIV 感染者中 OBI 的诊断及检验方案进行标准化,使不同研究组所获得的数据能够进行比较,从而更准确地评估 OBI 对 HIV 感染者的实际临床意义。此外,近年来的研究往往局限在检测单个时间点上的发生率,而对于随着 HIV 病程进展隐匿性 HBV 感染的动态变化还鲜有报道。因此推荐对隐匿性 HBV 感染及其基因变异进行监测,这样可以更好地评估病毒动力学及其在 HIV 感染患者中对肝损伤结局的影响。再次,在抗病毒治疗方面上,抗 HBV 药物最大的问题是在长期治疗后仍不能彻底清除乙肝病毒,因此有研究提出研发针对 HBV 不同靶位的新药对慢性 HBV 感染性疾病的治疗意义重大^[37]。

参考文献

- 中华医学会感染病分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(10): 629 - 640
- NCAIDS, NCSTD, China CDC. 2015 年第 3 季度全国艾滋病性病疫情及主要防治工作进展[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(11): 915
- Ayuk J, Mphahlele J, Bessong P. Hepatitis B virus in HIV - infected patients in northeastern South Africa: prevalence, exposure, protection and response to HAART[J]. S Afr Med J, 2013, 103(5): 330 - 333
- Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, et al. HIV - HBV coinfection - a global challenge[J]. N Engl J Med, 2012, 366(19): 1749 - 1752
- Wang H, Li Y, Zhang C, et al. Immunological and virological responses to cART in HIV/HBV co - infected patients from a multi-center cohort[J]. AIDS, 2012, 26(14): 1755 - 1763
- Kim JH, Psevdos G Jr, Sharp V. Five - year review of HIV - hepatitis B virus (HBV) co - infected patients in a New York City AIDS center[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(7): 830 - 833
- Thibault V, Gaudy - Graffin C, Colson P, et al. Epidemiological, virological and clinical characteristics of HBV infection in 223 HIV co - infected patients: a French multi - center collaborative study [J]. Virol J, 2013, 10(1): 87
- Cho KY, Cho MS, Seo JW. FOXP3⁺ regulatory T cells in children with helicobacter pylori infection[J]. Pediatr Dev Pathol, 2012, 15(2): 118 - 126
- Chevalier MF, Weiss L. The split personality of regulatory T cells in HIV infection[J]. Blood, 2013, 121(1): 29 - 37
- Sachdeva M, Fischl MA, Pahwa R, et al. Immune exhaustion occurs concomitantly with immune activation and decrease in regulatory T cells in viremic chronically HIV - 1 - infected patients[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 54(5): 447 - 454
- Mallet V, Vallet - Pichard A, Pol S. The impact of human immunodeficiency virus on viral hepatitis[J]. Liver Int, 2011, 31(Suppl 1): 135 - 139
- Bell TG, Makondo E, Martinson NA, et al. Hepatitis B virus infection in human immunodeficiency virus infected southern African adults: occult or overt—that is the question [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e45750
- Yousif M, Mudawi H, Bakhiet S, et al. Molecular characterization of hepatitis B virus in liver disease patients and asymptomatic carriers of the virus in Sudan[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 328
- Olawumi HO, Olanrewaju DO, Shittu AO, et al. Effect of hepatitis - B virus co - infection on CD4 cell count and liver function of HIV infected patients[J]. Ghana Med J, 2014, 48(2): 96 - 100
- Coffin CS, Mulrooney - Cousins PM, Osiowy C, et al. Virological characteristics of occult hepatitis B virus in a North American cohort of human immunodeficiency virus type 1 - positive patients on dual active anti - HBV/HIV therapy[J]. J Clin Virol, 2014, 60(4): 347 - 353
- 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(2015 年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(5): 570 - 589
- Firnhaber C, Chen CY, Evans D, et al. Prevalence of hepatitis B virus (HBV) co - infection in HBV serologically - negative South African HIV patients and retrospective evaluation of the clinical course of mono - and co - infection[J]. Int J Infect Dis, 2012, 16(4): e268 - e272
- Di Lello FA, Macías J, Cifuentes CC, et al. Low prevalence of occult HBV infection among HIV - infected patients in Southern Spain[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2012, 30(6): 312 - 314
- Alvarez - Muñoz MT, Maldonado - Rodriguez A, Rojas - Montes O, et al. Occult hepatitis B virus infection among Mexican human immunodeficiency virus - 1 - infected patients [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37): 13530 - 13537
- Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, et al. Occult HBV infection [J]. Semin Immunopathol, 2013, 35(1): 39 - 52
- Sagnelli E, Pisaturo M, Martini S, et al. Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients[J]. World J Hepatol, 2014, 6(6): 384 - 393
- Khamduang W, Ngo - Giang - Huong N, Gaudy - Graffin C, et al. Prevalence, risk factors, and impact of isolated antibody to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infection in HIV - 1 - infected pregnant women[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(12): 1704 - 1712

(下转第 171 页)

- subfield after transient global ischemia[J]. *Neuroscience Research*, 2010, 88(14):3144-3154
 - 4 Gleyzer N, Scarpulla RC. PGC-1-related Coactivator (PRC), a sensor of metabolic stress, orchestrates a Redox-sensitive program of inflammatory gene expression[J]. *Biol Chem*, 2011, 286(46):39715-39725
 - 5 Yaarit A, Amir S. The protein level of PGC-1 α , a key metabolic regulator, is controlled by NADH-NQO1[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(13):2603
 - 6 Puigserver P, Wu Z, Park CW, *et al.* A cold inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. *Cell*, 1998, 92(6):829-839
 - 7 Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, *et al.* Metabolic adaptations through the PGC-1 α and SIRT1 pathways[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1):46-53
 - 8 Devarakonda S. Disorder-to-order transition underlies the structural basis for the assembly of a transcriptionally active PGC-1 α /ERR complex[J]. *PNAS*, 2011, 108(46):18678-18683
 - 9 王懿, 张艳等. 益气活血方干预 PGC-1 α 调控心衰心肌细胞能量代谢重构的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(6):169-173
 - 10 Aubert G, Vega RB, *et al.* Perturbations in the gene regulatory pathways controlling mitochondrial energy production in the failing heart[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1833(4):840-847
 - 11 Sun L, Zhao M. Cardio protection by acetylcholine: a novel mechanism via mitochondrial[J]. *Cell. Physiol*, 2013, 228(6):1238-1248
 - 12 Tina W. Regulation of mitochondrial biogenesis and PGC-1 α Under cellular stress[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(2):134-142
 - 13 Barak Y. PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development[J]. *Mol Cell*, 1999, 4(4):585-595
 - 14 Smith BK, Mukai K. AMP-activated protein kinase is required for exercise-induced peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α translocation to subsarcolemmal mitochondria in skeletal muscle[J]. *Physiology*, 2013, 591(6):1551-1561
 - 15 Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, *et al.* PGC-1 α deficiency causes multisystem energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis[J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(4):e101
 - 16 Smiles WJ, Camera DM, *et al.* More than mitochondrial biogenesis: alternative roles of PGC-1 α in exercise adaptation[J]. *Physiology*, 2015, 593(9):2115-2117
 - 17 马慧娟. PGC-1 α 与胰岛素抵抗[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(5):731-733
 - 18 牟彩莹, 王松. PGC-1 α 对线粒体生物合成功能的调控[J]. *四川解剖学杂志*, 2011, 19(1):36-38
 - 19 吴菊花, 鞠丽丽. 转录共激活分子 pgc-1 α 与肥胖者减体重研究现状的探讨[J]. *广州体育学院学报*, 2015, 3(1):91-95
 - (收稿日期:2016-02-03)
 - (修回日期:2016-02-27)
-
- (上接第 167 页)
- 23 Tramuto F, Maida CM, Colomba GM, *et al.* Prevalence of occult hepatitis B virus infection in a cohort of HIV-positive patients resident in Sicily, Italy[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:859583
 - 24 Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, *et al.* Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the Euro SIDA cohort [J]. *AIDS*, 2005, 19(6):593-601
 - 25 Tsai MS, Chang SY, Lo YC, *et al.* Hepatitis B virus (HBV) coinfection accelerates immunologic progression in patients with primary HIV infection in an area of hyperendemicity for HBV infection[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(7):1184-1186
 - 26 Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, *et al.* Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(9):1454-1458
 - 27 Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, *et al.* Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters[J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(2):185-193
 - 28 de Voux A, Spaulding AC, Beckwith C, *et al.* Early identification of HIV: empirical support for jail-based screening [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37603
 - 29 李伟华, 李传云, 闫惠平, 等. HIV 急性期/早期感染者合并 HBV 感染的临床特征[J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(4):233-236
 - 30 Wilkins E, Nelson M, Agarwal K, *et al.* British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013[J]. *HIV Med*, 2013, 14(Suppl 4):1-71
 - 31 McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, *et al.* Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3):801-807
 - 32 Van Rijckeversel G, Whelan J, Kretzschmar M, *et al.* Targeted vaccination programme successful in reducing acute hepatitis B in men having sex with men in Amsterdam, the Netherlands[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1177-1183
 - 33 Irungu E, Mugo N, Ngure K, *et al.* Immune response to hepatitis B virus vaccination among HIV-1 infected and uninfected adults in Kenya[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(3):402-410
 - 34 Potsch DV, Oliveira ML, Ginufo C, *et al.* High rates of serological response to a modified hepatitis B vaccination schedule in HIV-infected adults subjects[J]. *Vaccine*, 2010, 28(6):1447-1450
 - 35 Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, *et al.* Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(14):1432-1440
 - 36 Sayad B, Alavian SM, Najafi F, *et al.* Effects of oral levamisole as an adjuvant to hepatitis B vaccine in HIV/AIDS patients: a randomized controlled trial[J]. *Hepat Mon*, 2012, 12(9):e6234
 - 37 姚伟明, 徐东平. 抗 HBV 药物靶位的研究进展[J]. *传染病信息*, 2013, 26(6):323-325
 - (收稿日期:2016-02-14)
 - (修回日期:2016-02-29)