

HAART 对 AIDS 合并 HBV/HCV 感染患儿 CD4⁺T 细胞、病毒载量的影响

蒋晓军¹, 刘青海²

(1. 邵阳学院附属第一医院检验科, 湖南邵阳 422000; 2. 隆回县妇幼保健院, 湖南邵阳 422000)

摘要:目的 探讨高效抗逆转录病毒治疗(HAART)对 AIDS 合并 HBV/HCV 感染患儿 CD4⁺T 细胞、病毒载量和肝功能的影响。方法 选取 2014 年 4 月至 2015 年 4 月在该院接受治疗的单纯 HIV 感染患儿 88 例, 分为 A 组; HIV 合并 HBV 感染的患儿 8 例, 分为 B 组; 然后将 HIV 合并 HCV 感染的 23 例患儿分为 C 组。3 组患儿全部接受 HAART 治疗, 治疗时间为两年, 比较 3 组患儿治疗前后肝功能、病毒载量以及 CD4⁺T 细胞变化情况。结果 治疗前, 3 组肝功能异常的患儿共计 29 例(24.79%), 3 组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 3 组肝功能异常的患儿共计 82 例(70.09%), 3 组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 3 组患者的 AIT、AST 及 TBIL 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 3 组患儿的 AIT、AST 及 TBIL 水平均明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且 A 组的 ALT 水平明显低于 B 组和 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组 AST、TBIL 水平比较无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前, 3 组患儿的 CD4⁺T 细胞及 HIV RNA 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 3 组患者的 CD4⁺T 细胞水平均明显增高, HIV RNA 水平均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。但 3 组患者组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 高效抗逆转录病毒治疗 AIDS 合并 HBV/HCV 感染患儿, 对患儿的肝功能存在不同差异, 治疗后能明显升高 CD4⁺T 细胞水平, 降低病毒载量, 对于 AIDS 合并 HBV/HCV 感染患儿均存在不同差异, 在临床应用过程中应密切关注患儿的肝功能状况。

关键词: 艾滋病; 乙型肝炎病毒; 丙型肝炎病毒; 病毒载量; 肝功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.004 **中图法分类号:** R453.9

文章编号: 1673-4130(2019)04-0395-04

文献标识码: A

Effect of HAART on CD4⁺T cell and viral load in children with AIDS combined with HBV/HCV infection

JIANG Xiaojun¹, LIU Qinghai²

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shaoyang University, Shaoyang, Hunan 422000, China; 2. Longhui County Maternal and Child Health Hospital, Shaoyang, Hunan 422000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of high performance antiretroviral therapy on CD4⁺T cells, viral load and liver function in children with AIDS combined with HBV/HCV infection. **Methods** The simple HIV from April 2014 to April 2015 in our hospital infection in 88 cases were divided into group A, 8 cases of HIV patients with HBV infection was divided into B group, and 23 cases of HIV patients with HCV infection was divided into C group, three groups were all treated with HAART, after about two years treatment time, before and after treatment of liver function, viral load and CD4⁺T cell changes between the three groups were compared. **Results** Before treatment, the total of three groups of children with abnormal liver function was 29 cases (24.79%), and the three groups were not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the total of three groups of children with abnormal liver function were 82 (70.09%), and the difference between the three groups was statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of AIT, AST and TBIL between the three groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of AIT, AST and TBIL in the three groups increased significantly ($P < 0.05$). The data between the three groups were not statistically significant ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference between the three groups of children with CD4⁺T cells and viral load ($P > 0.05$); after treatment, the three groups of patients with CD4⁺T ($P < 0.05$) cells increased, HIV RNA decreased significantly ($P < 0.05$), the three groups had no

作者简介: 蒋晓军, 男, 研究员, 主要从事临床生化检验方向研究。

本文引用格式: 蒋晓军, 刘青海. HAART 对 AIDS 合并 HBV/HCV 感染患儿 CD4⁺T 细胞、病毒载量的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4): 395-398.

statistically significant difference between the two groups of patients ($P>0.05$). **Conclusion** High-efficiency antiretroviral treatment in children with AIDS complicated with HBV/HCV infection, there are different differences in liver function of patients, after treatment can significantly increase the level of CD4⁺ T cells, reduce viral load, AIDS combined with HBV/HCV infected children have different differences, the liver function should be paid close attention in clinical application.

Key words: AIDS; HBV; HCV; viral load; liver function

由于 HIV 与 HBV 以及 HCV 的传播途径相似, HIV 患儿感染合并 HBV/HCV 的感染在临床治疗中并不少见^[1]。高效抗逆转病毒疗法(HAART)是现目前临床上用来抑制艾滋病毒最为有效的治疗措施,能够有效抑制病毒复制,增加艾滋病患儿的 CD4⁺ T 细胞数,有效缓解患者病情^[2]。据研究报道显示,HBV/HCV 合并感染不仅仅会对患儿的肝脏功能造成损伤,还会影响 HAART 的治疗效果^[3]。据悉,患儿肝毒的发生率在 12.3%~15.6%。目前,临床中对 HAART 治疗 HIV 合并 HBV/HCV 感染患儿过程中,患儿的肝功能以及病毒载量的变化状况研究较少^[4]。本院旨在研究艾滋病合并 HBV/HCV 患儿在进行 HAART 治疗后,患儿肝功能以及病毒载量的变化。现将研究结果报道如下:

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4 月至 2015 年 4 月在本院接受治疗的艾滋病患儿 117 例,入选标准为^[5]:

(1)HIV-1 抗体为阳性;(2)患儿的年龄必须小于 16 岁;排除标准:(1)合并 HBV、HCV 以外的感染患儿不得参加本次研究;(2)采用 HbsAg 检测阳性来诊断 HBV 感染,通过抗体 HVC 阳性且 HCV-RNA 定量阳性来诊断患儿的 HCV 感染。其中男性患儿有 56 例,占 47.86%,女性患儿有 61 例,占 52.14%,患儿的年龄为 4~12 岁,平均(8.21±1.45)岁。主要传播途径为血液、母婴传播。其中母婴传播患儿 84 例,血液传播患儿 33 例。检测结果显示,符合以上条件的有 88 例患儿为单纯 HIV 感染,分为 A 组;8 例患儿合并 HBV 感染,分为 B 组;21 例合并 HCV 感染的患儿,分为 C 组。整个研究过程取得本院伦理委员会批准同意,并且经所有的患儿或者是患儿家属同意且签署知晓同意书。

1.2 方法 治疗方案:(1)齐多夫定/拉米夫定/依非韦伦 29 例,其中合并有 HBV 感染患儿 1 例,HCV 感染患儿 2 例;(2)齐多夫定/拉米夫定/奈韦拉平 26 例,其中合并 HBV 感染的患儿有 4 例,HCV 感染患儿 6 例;(3)司他夫定/拉米夫定/奈韦拉平 30 例,其中合并有 HBV 感染的患儿 3 例,合并 HCV 感染的患儿 2 例;(4)司他夫定/拉米夫定/依非韦伦 32 例,其中 HBV 感染患儿 6 例,HCV 感染患儿 3 例。肝功能检测:采用酶联免疫法检测丙氨酸转氨酶(ALT),患儿的正常值为≤40 U/L;而总胆红素(TBIL)采用化学氧化法检测,标准值为 3.40~20.10 μmol/L,试

剂盒由广东生物科技有限公司提供,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行;肝毒性损伤标准:1 级:50<ALT≤100 U/L,并且 TBIL≤32.50 μmol/L;2 级:100<ALT≤200 U/L,并且 TBIL≤65.00 μmol/L。所有的患儿接受长达为期两年的 HAART 治疗。

病毒载量测定:采用的是上海欣欣生化有限公司生产的商品话试剂盒检测,对患儿血浆样品中的 HIV-RNA 进行定量分析,以每毫升的血浆病毒的含量拷贝数表示,最低检测限制在 50 copies/mL。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

CD4⁺ T 细胞检测:抽取所有入选患儿晨间空腹 EDTA-K₂ 抗凝血 2.0 mL,细胞检测采用单克隆抗体试剂盒进行检测,由美国瑞美公司提供,抽取 50 μL 抗凝全血,采用抗人 CD4 单克隆抗体进行孵育 25 min,然后采用红细胞裂解液裂解红细胞,之后在采用流式细胞仪进行检测,同时采用软件对 CD4⁺ T 细胞进行分析。

1.3 观察指标 观察比较 3 组患儿治疗前后肝功能、病毒载量以及 CD4⁺ T 细胞变化情况。

1.4 统计学分析 数据全部采用 Excel 录入计算机系统,同时选择 SPSS18.0 进行取得的数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料的比较采用($\bar{x} \pm s$)检验,组与组之间的比较采用方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,当 $P<0.05$ 时,表明各组数据之间的比较差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同患儿接受 HAART 治疗前后肝功能变化情况比较 治疗前,3 组肝功能异常的患儿共计 29 例(24.79%),3 组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3 组肝功能异常的患儿共计 82 例(70.09%),3 组治疗前后比较差异有统计意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 治疗前后肝损伤状况分析[n(%)]

时间	1 级肝损伤	2 级以上肝损伤	合计
治疗前 A 组(n=88)	20(22.73)	0(0.00)	20(22.73)*
B 组(n=8)	2(25.00)	0(0.00)	2(25.00)*
C 组(n=21)	6(28.57)	1(4.76)	7(33.33)*
合计	28(28.93)	1(8.55)	29(24.79)*
治疗后 A 组(n=88)	42(47.73)	18(20.45)	60(68.18)
B 组(n=8)	5(62.50)	2(25.00)	7(87.50)
C 组(n=21)	11(52.38)	4(19.05)	15(71.43)
合计	58(49.57)	24(20.51)	82(70.09)

注:与治疗前相比,* $P<0.05$

2.2 治疗前后肝功能指标分析 治疗前, 3 组患者的 ALT、AST 及 TBIL 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 3 组患儿的 ALT、AST 及 TBIL 水平均明显升高, 差异有统计意义 ($P < 0.05$); 且 A 组的 ALT 水平明显低于 B 组和 C 组, 差异有统计意义 ($P < 0.05$)。3 组 AST、TBIL 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 治疗前后 CD4⁺ T 细胞以及病毒载量情况比较 治疗前, 3 组患儿的 CD4⁺ T 细胞及 HIV RNA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 3 组患者的 CD4⁺ T 细胞水平均明显增高, 差异有统计意义 ($P < 0.05$), HIV RNA 水平均明显降低, 差异有统计意义 ($P < 0.05$), 3 组患者组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表 2 不同患儿接受 HAART 治疗前后肝功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	88	28.45 \pm 6.78	64.12 \pm 8.89*	39.12 \pm 6.12	63.12 \pm 9.12*	11.02 \pm 3.82	14.56 \pm 3.89*
B 组	8	30.12 \pm 8.12	85.12 \pm 3.89*	32.12 \pm 5.89	64.78 \pm 10.28*	12.45 \pm 3.89	15.78 \pm 3.99*
C 组	21	31.12 \pm 9.12	92.32 \pm 11.09*	40.23 \pm 6.99	70.23 \pm 10.89*	13.02 \pm 3.78	16.45 \pm 4.78*
F		3.277 0	7.809 0	0.640 9	1.153 4	0.008 7	1.457 9
P		0.194 3	0.020 2	0.725 8	0.561 8	0.995 7	0.482 4

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$

表 3 治疗前后 CD4⁺ T 细胞以及病毒载量情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ T 细胞(个/ μ L)		HIV RNA(copies/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	88	184.56 \pm 30.12	784.12 \pm 202.23*	206 781.12 \pm 689.12	1 313.25 \pm 401.78*
B 组	8	168.78 \pm 32.78	846.12 \pm 201.78*	199 872.45 \pm 532.12	1 250.78 \pm 378.45*
C 组	21	178.89 \pm 40.23	798.45 \pm 265.48*	187 945.59 \pm 698.78	998.78 \pm 300.12*

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$

3 讨 论

近十年,我国开展了艾滋病儿童免费 HAART 治疗,取得了较好的效果^[6]。但是服药依从性已经成为目前临床上影响 HAART 药物治疗的主要问题,服药依从性与多种因素有关,据研究资料表明,肝毒性是影响服药依从性的主要原因之一。目前临床上关于影响药物依从性患儿 HAART 肝毒性肝损伤的相关研究报道比较少。且这些研究报道都是关于成年人艾滋病患者的研究^[7],对于儿童艾滋病合并 HCV 感染受 HAART 治疗效果的研究报道较少。

HAART 是现目前临床上用来抑制 HIV 最为有效的治疗措施,能够有效抑制病毒复制,增加艾滋病患儿的 CD4⁺ T 细胞数,缓解患儿的病情。本研究发现,无论是单纯的 HIV 感染患儿还是合并 HBV 或者是合并 HCV 感染的患儿在接受 HAART 治疗后, CD4⁺ T 细胞数都得到了明显提升,但是患儿的病毒载量却明显降低。将单纯 HIV 患儿、合并 HBV 感染患儿以及 HCV 感染的患儿治疗后的 CD4⁺ T 细胞以及病毒载量进行比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),由此可以说明,HAART 的治疗效果还是受到肯定的,同时受合并 HBV 感染患儿以及 HCV 感染患儿的影响也比较小。

本研究结果表明,对患儿进行为期平均 2 年以上

的 HAART 治疗,治疗后患儿的肝损伤比例由原来的 24.79% 上升到后来的 70.09%, 增加幅度特别明显,由此可以说明,患儿在采用 HAART 治疗后,加重了肝脏损害。这一研究结果与相关研究报道基本一致^[8-9],由此说明了患儿在经过 HAART 治疗后,加重了肝脏的损伤,治疗后 3 组 2 级肝毒性肝脏损伤增多。

合并肝功能损伤的患儿主要表现在:合并 HCV 感染的患儿高于单纯 HIV 感染的患儿,但是合并 HBV 感染的患儿与单纯 HIV、合并 HCV 感染的患儿肝脏损伤无显著差异。由此得出的结论是,合并 HCV 感染的患儿肝功能损伤更加明显。但是从患儿肝功能损伤的程度来看,所有的患儿在讲过 HAART 治疗后,对 AST 以及 TBIL 均无明显影响。有相关研究结果提示,HIV 合并 HCV 感染是 HAART 患儿肝脏损害的重要危险因素,由此对患儿肝脏损害的程度提高,所以临床医生在遇到 HIV 患儿进行 HAART 治疗时,尤其是合并 HCV 感染的患儿时,必须要强化对患儿 ALT 指标的监测^[10]。因为肝转氨酶的升高也反映了一种免疫重建综合征,但是随着 HAART 的治疗,肝转氨酶也会得到一定的改善。

治疗过程中,若遇到血清 ALT 低于正常上限值的患儿时,不需要暂停抗病毒治疗,及时进行对症护

理便可,有利于提高 HAART 治疗的依从性。有研究表明,无论是儿童还是成年人,病毒载量以及 CD4⁺ T 淋巴细胞都是评价 HAART 疗效中最常用的指标^[11]。且有相关报道指出,合并肝炎病毒感染可能会影响 HAART 的治疗效果,同时有会导致合并 HCV 增加感染 HIV 感染患儿的病死率^[12]。

4 结 论

HIV 合并 HBV 或者是 HCV 感染的患儿在进行 HAART 治疗时,可以显著改善艾滋病患儿的免疫学指标,同时也能改善患儿的病毒学状况,但是在治疗过程中需密切关注患者肝功能变化情况。

参考文献

[1] 饶和平,王炜,姚水洪,等. 高效抗逆转录病毒疗法对艾滋病合并 HCV 感染儿童肝功能与病毒载量的影响[J]. 山东医药,2014,12(41):6-7.

[2] TAIEB F, TRAM T H, HO H T, et al. Evaluation of two techniques for viral load monitoring using dried blood spot in routine practice in Vietnam (French National agency for AIDS and hepatitis research 12338)[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(3):142.

[3] 饶和平,方美新,王炜,等. 艾滋病合并 HBV/HCV 感染患儿 HAART 治疗后肝功能及病毒载量变化[J]. 中国免疫学杂志,2015,45(10):1385-1388.

[4] 王其亮,林明华,王宗立. 122 例艾滋病患者合并乙肝病毒丙肝病毒感染的临床流行病学研究[J]. 安徽医学,2015, 36(5):583-586.

[5] 郭永红,周云,张颖,等. 慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者

Th1/Th2 细胞的细胞因子变化及与肝功能指标的关系[J]. 检验医学,2014,21(3):274-278.

[6] 谭友文,叶云,姜林仙,等. 血浆置换联合持续血液滤过对肝功能衰竭患者短期生存期的影响[J]. 中华传染病杂志,2014,32(4):243-246.

[7] HATAYAMA Y, HASHIMOTO Y, HARA A, et al. Construction and evaluation of cytomegalovirus DNA quantification system with Real-Time detection polymerase chain reaction[J]. Yonago Acta Med, 2016, 59(3): 217-222.

[8] 黄丹,丛喆,徐珮,等. 游离 SIVmac239 病毒与 T 细胞介导两种方式感染内皮细胞的效果比较[J]. 中国比较医学杂志,2016,26(6):1-5.

[9] 朱晓艳,陶小润,王国永,等. 山东省 HIV 感染及艾滋病儿童抗病毒治疗结果分析[J]. 中华预防医学杂志,2014, 16(11):959-963.

[10] GOWDA C, COPPOCK D, BRICKMAN C, et al. DETERMINANTS OF HIV TRANSMISSION RISK AMONG HIV-INFECTED PERSONS ENGAGED IN CARE[J]. AIDS Educ Prev, 2016, 28(5):440-452.

[11] 朱晓华,尹宁,唐政,等. 112 例艾滋病感染者中男男性行为人群高危行为及心理状况分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2014,30(3):340-344.

[12] 雷卫勇,杨芳,张云霞. 基于“马斯洛需要层次理论”的互动式信息支持在减轻 HIV 感染孕产妇焦虑水平的应用研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2014,28(4):309-312.

(收稿日期:2018-08-20 修回日期:2018-11-02)

(上接第 394 页)

[6] 王伍支,宋英. Hcy、hs-CRP 及脂蛋白水平在老年冠心病病人中的诊断价值及应用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(7):836-838.

[7] 杨丹,王昌明,马礼兵,等. LPS 对 COPD 大鼠肺动脉平滑肌细胞 microRNA-146a 的表达及合成分泌 IL-6 的诱导作用[J]. 广东医学,2017,55(23):3554-3557.

[8] TURRINI I, SORBI F, GHIZZONI V, et al. Severe fetal distress and placental damage might be associated with high troponin I (cTnI) levels in mothers[J]. Am J Case Rep, 2018, 22(19):194-198.

[9] SHANMUGAM N R, MUTHUKUMAR S, TANAK A S, et al. Multiplexed electrochemical detection of three cardiac biomarkers cTnI, cTnT and BNP using nanostructured ZnO-sensing platform[J]. Future Cardiol, 2018, 14(2):131-141.

[10] 罗广彬. 血浆 BNP 水平和血清 hs-CRP 水平检测在不同程度 COPD 中临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2017,38

(6):838-840.

[11] 赵燕霞,黄相增. NT-Pro BNP、CRP 及 D-Dimer 在 COPD 急性加重期合并肺动脉高压中的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(5):341-346.

[12] 刘剑臻,杜秀芳. COPD 急性加重期患者血清 CRP 和 PCT 含量与全身炎症反应程度的相关性分析[J]. 海南医学院学报,2017,23(5):620-622.

[13] 孙丽蓉,王海龙,高扬,等. IL-1、IL-6 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病肺动脉高压相关性研究[J]. 医学研究杂志,2013,42(11):80-84.

[14] 施玉琴,杨荣时,曾玉兰. COPD 患者血清肺表面活性物质蛋白 D 与炎症标记物的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2014,19(5):788-790.

[15] 宋亚茹,李荣凯,翟成凯. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血 IL-35 表达水平的检测及意义[J]. 国际呼吸杂志,2015, 35(20):1545-1549.

(收稿日期:2018-09-10 修回日期:2018-12-21)