

• 论 著 •

HIV/HBV 共感染患者免疫功能与肝组织纤维化的相关性研究*

祁燕伟¹, 刘春云¹, 刘立¹, 李卫昆², 郭霞^{2△}

昆明市第三人民医院/云南省传染性疾病预防医学中心: 1. 肝病免疫科; 2. 肝病综合科, 云南昆明 650041

摘要:目的 探究人类免疫缺陷病毒(HIV)/乙型肝炎病毒(HBV)共感染患者免疫功能与肝组织纤维化的相关性。方法 选取该院 60 例慢性 HIV/HBV 共感染患者作为研究组,另选同期 60 例单纯慢性乙型肝炎(CHB)患者作为对照 A 组,60 例单纯艾滋病患者作为对照 B 组,比较 3 组一般资料、血常规指标、肝功能指标、免疫学指标、炎症因子、肝纤维化指标水平,分析免疫学指标与 HIV/HBV 共感染患者肝组织炎症和肝组织纤维化程度的相关性,并分析免疫功能缺陷状态与肝组织炎症和纤维化程度的关联性。结果 研究组外周血总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、凝血酶原时间(PT)、CD8⁺、血清免疫球蛋白(Ig)G、IgA、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ胶原蛋白(Ⅳ-C)水平均高于对照 A 组、对照 B 组,清蛋白与球蛋白比值(A/G)、凝血酶原活动度(PTA)、CD3⁺、CD4⁺、自然杀伤(NK)细胞水平低于对照 A 组、对照 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照 A 组外周血 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞、HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平均高于对照 B 组,CD8⁺、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4 均低于对照 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$);外周血 CD8⁺、IgM、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4 水平与 HIV/HBV 共感染患者肝组织炎症和肝组织纤维化程度呈正相关,CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞水平与 HIV/HBV 共感染患者肝组织炎症和肝组织纤维化程度呈负相关($P<0.05$);HIV/HBV 共感染患者免疫功能缺陷状态与肝组织炎症和纤维化程度呈正相关($P<0.05$)。结论 HIV/HBV 共感染患者免疫功能与肝组织炎症和纤维化程度密切相关,检测患者免疫功能指标有助于评估 HIV/HBV 共感染患者肝组织炎症和纤维化程度。

关键词:人类免疫缺陷病毒; 乙型肝炎病毒; 共感染; 免疫功能; 肝组织炎症; 肝组织纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.006 **中图法分类号:**R512.91;R446.6

文章编号:1673-4130(2023)01-0034-06 **文献标志码:**A

Correlation between immune function and liver fibrosis in patients with HIV/HBV coinfection*

QI Yanwei¹, LIU Chunyun¹, LIU Li¹, LI Weikun², GUO Xia^{2△}

1, Department of Hepatology Immunology; 2. Department of Hepatology, Kunming Third People's Hospital/Yunnan Infectious Disease Clinical Medical Center, Kunming, Yunnan 650041, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between immune function and liver fibrosis in patients with human immunodeficiency virus(HIV)/hepatitis B virus (HBV) coinfection. **Methods** A total of 60 patients with chronic HIV/HBV coinfection admitted in the hospital were selected as the study group, 60 patients with simple chronic hepatitis B (CHB) in the same period were selected as the control group A, and 60 patients with simple acquired immune deficiency syndrome were selected as the control group B. The general data, blood routine indicators, liver function indicators, immunological indicators, inflammatory factors, and liver fibrosis indicators in the three groups were compared, the correlation between immunological indicators and the degree of liver tissue inflammation and liver fibrosis in patients with HIV/HBV coinfection was analyzed, and the correlation between the status of immune function deficiency and the degree of liver tissue inflammation and fibrosis was analyzed. **Results** Total bilirubin (TBIL), indirect bilirubin (IBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -Glutamyltransferase (GGT), coagulation index prothrombin time (PT), CD8⁺, serum immunoglobulin (Ig)G, IgA, interferon- γ (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4), tumor necrosis factor- α (TNF- α), hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type Ⅲ procollagen (PC Ⅲ), and type Ⅳ collagen (Ⅳ-C) levels in the study group were higher than those in control group A and control group

* 基金项目:昆明市科技保障民生发展计划(2019-1-S-25318000001269)。

作者简介:祁燕伟,男,主任医师,主要从事病毒性肝炎、肝硬化、肝衰竭及自身免疫性肝炎的方面的研究。△ 通信作者, E-mail: qyw00@126.com。

B, and albumin to globulin ratio (A/G), prothrombin activity (PTA), CD3⁺, CD4⁺, and natural killer (NK) cells levels were lower than those in control group A and control group B, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺, NK cells, HA, LN, PC Ⅲ, Ⅳ-C in the control group A were higher than those in the control group B, the levels of CD8⁺, IgG, IgA, IFN- γ and IL-4 were lower than those in the control group B, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Peripheral blood CD8⁺, IgM, IgG, IgA, IFN- γ and IL-4 levels were positively correlated with the degree of liver inflammation and fibrosis in patients with HIV/HBV coinfection ($P < 0.05$), while the levels of CD3⁺, CD4⁺ and NK cells were negatively correlated with the degree of liver inflammation and fibrosis in patients with HIV/HBV coinfection ($P < 0.05$). The status of immune deficiency in patients with HIV/HBV coinfection was positively correlated with the degree of liver inflammation and fibrosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The immune function of patients with HIV/HBV coinfection is closely related to the degree of liver inflammation and fibrosis. The detection of patient's immune function indicators is helpful to evaluate the degree of liver inflammation and fibrosis in patients with HIV/HBV coinfection.

Key words: human immunodeficiency virus; hepatitis B virus; coinfection; immune function; liver inflammation; liver fibrosis

艾滋病是严重危害人类健康和生命的全球难治性感染性疾病之一,由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起,HIV 感染可攻击 CD4⁺ T 细胞,导致其生物学功能降低,引起机体免疫功能低下,从而,诱发各种机会性感染和恶性肿瘤的发生^[1-2]。乙型肝炎病毒(HBV)是引发慢性乙型肝炎(CHB)的传染性病毒,其与 HIV 具有类似传播途径,且 HIV 感染者常合并 HBV 感染^[3]。由于 HIV/HBV 共感染患者免疫功能受损,不能够有效地抑制和清除 HBV,导致 HBV 复制增加,引起肝脏持续性炎症因子的表达和淋巴单核细胞活化,促进肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌的发生^[4-5]。但存在免疫功能缺陷的 HBV 感染所致肝纤维化研究较少,因此研究 HIV 合并 HBV 感染在不同免疫功能缺陷状态下对肝纤维化的影响有重要意义。因此,本研究尝试探究 HIV/HBV 共感染患者免疫功能与肝组织纤维化的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月本院 60 例慢性 HIV/HBV 共感染患者作为研究组,另选同期 60 例单纯 CHB 患者作为对照 A 组,60 例单纯艾滋病患者作为对照 B 组。纳入标准:(1)研究组和对照 A、B 组均参照《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》^[6]和《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[7]诊断为慢性 HIV/HBV 共感染、CHB 和 HBV;(2)无带状疱疹感染、结核病等其他感染性疾病;(3)认知功能良好,能配合完成研究;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)无肝脏手术史及其他肝脏疾病。排除标准:(1)自身免疫性疾病患者;(2)血液系统疾病患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)严重心脑血管疾病、肾功能不全患者;(5)近期接受过抗 HIV、抗 HBV 治疗者;(6)依从性差不能配合完成研究者。本研究经本院伦理委员会审批通过,患者知晓本研究,已签署同意书。

1.2 仪器与试剂 Coulter LH750 型全血分析仪购

自美国贝克曼库尔特有限公司。OTA-400 型全自动生化分析仪及其配套试剂盒,购自沈阳万泰医疗设备有限责任公司。FACSCalibur 流式细胞仪购自美国 BD 公司。免疫组化试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司。

1.3 方法 外周血指标检测:所有患者均于入院时采集空腹状态下 6 mL 静脉血,取其中 2 mL 抗凝处理后采用全血分析仪检测血常规指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、单核细胞计数(AMC)]。取血液标本 2 mL,采用全自动生化分析仪及其配套试剂盒检测肝功能指标[总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、清蛋白与球蛋白比值(A/G)、凝血指标凝血酶原时间(PT)和凝血酶原活动度(PTA)]、炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)]、肝纤维化指标[透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC Ⅲ)、Ⅳ胶原蛋白(Ⅳ-C)]水平。取血液标本 2 mL,采用流式细胞仪检测外周血免疫学指标[T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、血清免疫球蛋白(Ig) M、IgG、IgA、自然杀伤(NK)细胞、干扰素- γ (IFN- γ)、IL-4]水平肝组织炎症、纤维化程度评估:所有患者均行肝组织活检术采集肝组织标本,采用免疫组化法检测肝组织炎症程度、肝组织纤维化程度。参照《病毒性肝炎防治方案》^[8]中肝组织炎症、纤维化程度评估标准进行结果判定,将炎症活动度及纤维化程度分别为 0~4 级(G)和 0~4 期(S)。

1.4 观察指标 (1)3 组一般资料(性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史)、血常规指标(WBC、NEUT、AMC)、肝功能指标(TBIL、IBIL、ALT、AST、GGT、A/G、PT、PTA)、免疫学指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、IgM、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4、NK 细胞)、炎症因子(TNF- α 、IL-6)、肝纤维化指标(HA、LN、PC Ⅲ、Ⅳ-C)

水平。(2)研究组不同肝组织炎症程度、不同肝组织纤维化程度患者免疫学指标水平。分析免疫学指标与 HIV/HBV 共感染患者肝组织炎症和肝组织纤维化程度的相关性。(3)研究组不同免疫功能缺陷状态下($CD4^{+}$ 计数 >500 个/微升; $CD4^{+}$ 计数 $200\sim500$ 个/微升; $CD4^{+}$ 计数 <200 个/微升)肝组织炎症程度、肝组织纤维化程度患者例数,分析免疫功能缺陷状态与肝组织炎症和纤维化程度的关联性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,等级资料行 Ridit 检验;计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且服从正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用 SNK- q 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;相关性分析采用 Spearman 相关系数模型;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组一般资料、血常规指标、肝功能指标及免疫学指标水平比较 3 组性别、年龄、体质量指数、吸烟

史、饮酒史及外周血 WBC、NEUT、AMC、IgM 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组外周血 TBIL、IBIL、ALT、AST、GGT、PT、 $CD8^{+}$ 、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4、TNF- α 、IL-6、HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平均较对照 A 组、对照 B 组高,A/G、PTA、 $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、NK 细胞水平均较对照 A 组、对照 B 组低,差异有统计学意义($P<0.05$);对照 A 组外周血 $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、NK 细胞、HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平均较对照 B 组高, $CD8^{+}$ 、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4 均较对照 B 组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 研究组不同肝组织炎症程度患者免疫学指标水平比较 随着研究组患者肝组织炎症程度的增加,外周血 $CD8^{+}$ 、IgM、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4 水平呈逐渐升高趋势, $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、NK 细胞水平呈逐渐降低趋势($P<0.05$)。见表 2。

2.3 研究组不同肝组织纤维化程度患者免疫学指标水平比较 随着研究组患者肝组织纤维化程度的加重,外周血 $CD8^{+}$ 、IgM、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4 水平呈逐渐升高趋势, $CD3^{+}$ 、 $CD4^{+}$ 、NK 细胞水平呈逐渐降低趋势($P<0.05$)。见表 3。

表 1 3 组一般资料、血常规指标、肝功能指标及免疫学指标水平比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

项目	研究组($n=60$)	对照 A 组($n=60$)	对照 B 组($n=60$)	$t/\chi^2/u$	P
一般资料					
性别(男/女)	41/19	37/23	35/25	1.331	0.514
年龄(岁)	40.26 $\pm$ 6.97	38.92 $\pm$ 5.84	39.15 $\pm$ 6.07	0.773	0.463
体质量指数(kg/m ²)	22.81 $\pm$ 2.25	23.06 $\pm$ 2.30	22.94 $\pm$ 2.18	0.186	0.830
吸烟史(有/无)	21/39	18/42	23/37	0.935	0.627
饮酒史(有/无)	19/41	15/45	20/40	1.111	0.574
血常规指标					
WBC($\times 10^9/L$)	5.42 $\pm$ 1.63	5.86 $\pm$ 1.41	5.51 $\pm$ 1.72	1.279	0.281
NEUT($\times 10^9/L$)	3.34 $\pm$ 1.77	3.59 $\pm$ 1.30	3.40 $\pm$ 1.65	0.406	0.667
AMC($\times 10^9/L$)	0.38 $\pm$ 0.15	0.42 $\pm$ 0.17	0.40 $\pm$ 0.18	0.859	0.425
肝功能指标					
TBIL(μ mol/L)	23.89 $\pm$ 9.32 ^{ab}	12.61 $\pm$ 5.83	11.26 $\pm$ 4.95	59.560	<0.001
IBIL(μ mol/L)	12.65 $\pm$ 3.81 ^{ab}	7.69 $\pm$ 2.36	6.85 $\pm$ 2.04	72.933	<0.001
ALT(U/L)	76.12 $\pm$ 21.38 ^{ab}	55.94 $\pm$ 18.65	49.63 $\pm$ 17.59	30.927	<0.001
AST(U/L)	129.76 $\pm$ 35.24 ^{ab}	83.15 $\pm$ 28.71	78.64 $\pm$ 25.91	52.670	<0.001
GGT(U/L)	65.83 $\pm$ 18.94 ^{ab}	50.01 $\pm$ 15.29	46.28 $\pm$ 14.76	23.930	<0.001
A/G	0.53 $\pm$ 0.19 ^{ab}	1.58 $\pm$ 0.26	1.63 $\pm$ 0.30	358.544	<0.001
PT(s)	14.35 $\pm$ 1.29 ^{ab}	13.38 $\pm$ 1.36	12.85 $\pm$ 1.51	17.977	<0.001
PTA(%)	75.12 $\pm$ 14.26 ^{ab}	88.70 $\pm$ 18.54	92.03 $\pm$ 20.17	15.142	<0.001
免疫学指标					
$CD3^{+}$ (个/微升)	1 109.67 $\pm$ 187.36 ^{ab}	1 270.19 $\pm$ 201.38 ^b	1 189.61 $\pm$ 192.34	10.293	0.001
$CD4^{+}$ (个/微升)	198.64 $\pm$ 43.82 ^{ab}	281.53 $\pm$ 51.19 ^b	239.56 $\pm$ 46.20	46.322	<0.001
$CD8^{+}$ (个/微升)	698.54 $\pm$ 57.21 ^{ab}	599.81 $\pm$ 65.27 ^b	645.73 $\pm$ 60.19	39.383	<0.001
IgM(g/L)	1.43 $\pm$ 0.31	1.35 $\pm$ 0.39	1.39 $\pm$ 0.37	0.748	0.475
IgG(g/L)	13.79 $\pm$ 3.15 ^{ab}	9.95 $\pm$ 2.61 ^b	11.02 $\pm$ 2.75	29.094	<0.001
IgA(g/L)	1.58 $\pm$ 0.40 ^{ab}	1.18 $\pm$ 0.35 ^b	1.36 $\pm$ 0.37	17.225	<0.001
IFN- γ (ng/L)	15.43 $\pm$ 1.87 ^{ab}	11.59 $\pm$ 1.62 ^b	13.05 $\pm$ 1.71	74.762	<0.001
IL-4(ng/L)	4.26 $\pm$ 1.15 ^{ab}	1.35 $\pm$ 0.38 ^b	2.41 $\pm$ 0.67	203.793	<0.001

续表 13 组一般资料、血常规指标、肝功能指标及免疫学指标水平比较($\bar{x} \pm s$ 或 n/n)

项目	研究组($n=60$)	对照 A 组	对照 B 组	$t/\chi^2/u$	P
NK 细胞(个/微升)	165.74±63.28 ^{ab}	268.74±83.72 ^b	216.75±70.28	29.927	<0.001
TNF-α(ng/L)	229.81±52.39 ^{ab}	168.54±40.21	170.68±43.07	35.011	<0.001
IL-6(ng/L)	51.53±11.24 ^{ab}	42.86±10.35	43.19±10.17	11.897	<0.001
HA(ng/mL)	327.09±55.18 ^{ab}	235.82±46.95 ^b	151.63±35.24	213.129	<0.001
LN(ng/mL)	202.65±31.28 ^{ab}	173.47±28.16 ^b	126.83±21.59	117.657	<0.001
PCⅢ(ng/mL)	86.12±21.49 ^{ab}	54.38±17.92 ^b	32.05±12.14	68.345	<0.001
Ⅳ-C(ng/mL)	261.35±57.18 ^{ab}	190.28±40.15 ^b	145.31±34.08	101.962	<0.001

注:与对照 A 组比较,^a $P<0.05$;与对照 B 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2研究组不同肝组织炎症程度患者免疫学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

肝组织炎症程度	n	CD3 ⁺ (个/微升)	CD4 ⁺ (个/微升)	CD8 ⁺ (个/微升)	IgM(g/L)
G1 级	15	1 216.78±103.83	253.87±65.36	620.34±55.19	1.15±0.24
G2 级	18	1 125.82±95.26	201.37±51.29	681.93±60.25	1.42±0.27
G3 级	16	1 037.48±90.17	148.77±45.12	742.05±68.36	1.71±0.29
G4 级	11	952.37±82.69	109.79±38.67	801.41±73.19	1.95±0.31
F		19.441	19.795	19.752	21.176
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

肝组织炎症程度	n	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IFN-γ(ng/L)	IL-4(ng/L)	NK 细胞(个/微升)
G1 级	15	11.67±2.28	1.36±0.31	12.86±1.52	3.29±0.83	243.77±65.68
G2 级	18	13.80±2.76	1.60±0.35	15.53±1.66	4.08±0.90	181.35±59.19
G3 级	16	15.53±3.12	1.88±0.40	17.82±1.75	4.96±1.02	132.64±50.08
G4 级	11	18.17±3.35	2.03±0.43	19.36±1.88	5.87±1.21	91.33±42.81
F		11.918	8.821	38.062	17.041	18.462
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3研究组不同肝组织纤维化程度患者免疫学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

肝组织纤维化程度	n	CD3 ⁺ (个/微升)	CD4 ⁺ (个/微升)	CD8 ⁺ (个/微升)	IgM(g/L)
S0 期	10	1 286.54±120.46	272.35±52.39	582.17±51.19	1.06±0.18
S1 期	15	1 170.83±101.72	212.74±47.62	651.03±55.46	1.31±0.20
S2 期	13	1 048.77±95.23	155.62±41.95	701.85±59.08	1.52±0.24
S3 期	11	982.69±86.17	110.35±30.28	755.46±60.18	1.77±0.26
S4 期	11	910.77±73.75	82.48±26.91	812.33±62.36	2.05±0.32
F		26.327	37.735	26.016	27.745
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

肝组织纤维化程度	n	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IFN-γ(ng/L)	IL-4(ng/L)	NK 细胞(个/微升)
S0 期	10	9.78±1.95	1.09±0.29	11.27±1.59	2.09±0.35	273.95±85.61
S1 期	15	11.84±2.06	1.38±0.31	12.94±1.45	3.31±0.74	226.18±76.17
S2 期	13	13.67±2.55	1.62±0.33	15.71±1.56	4.12±0.77	172.63±68.01
S3 期	11	15.29±3.06	1.91±0.36	17.79±1.63	5.08±0.82	129.58±59.07
S4 期	11	18.69±3.21	2.16±0.41	19.48±1.79	5.99±0.96	82.31±45.98
F		18.922	16.805	49.930	43.045	13.486
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 免疫学指标与肝组织炎症和纤维化程度的相关性分析 经 Spearman 相关性分析显示,外周血 CD8⁺、IgM、IgG、IgA、IFN-γ、IL-4 水平与 HIV/HBV 共感染患者肝组织炎症和肝组织纤维化程度间呈正相关,CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞水平与 HIV/HBV 共感

染患者肝组织炎症和肝组织纤维化程度间呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 免疫功能缺陷状态与肝组织炎症和纤维化程度的关联性分析 随着研究组患者免疫功能状态降低,其肝组织炎症程度、肝组织纤维化程度逐渐增加($P<$

0.05);通过关联性分析发现,HIV/HBV 共感染患者免疫功能缺陷状态与肝组织炎症和纤维化程度间呈正相关($r=0.528,0.676,P<0.05$)。见表 5。

表 4 免疫学指标与肝组织炎症和纤维化程度的相关性

指标	统计值	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	IgM	IgG	IgA	IFN-γ	IL-4	NK 细胞
肝组织炎症程度	<i>r</i>	-8.124	-8.357	8.349	9.226	6.638	6.125	11.235	7.869	-7.953
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
肝组织纤维化程度	<i>r</i>	-10.281	-11.186	10.265	10.568	8.003	7.758	13.286	12.317	-6.894
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 免疫功能缺陷状态与肝组织炎症和纤维化程度的关联性分析[*n*(%)]

免疫功能状态	<i>n</i>	肝组织炎症程度				肝组织纤维化程度				
		G1 级	G2 级	G3 级	G4 级	S0 期	S1 期	S2 期	S3 期	S4 期
CD4 计数>500 个/微升	10	6(60.00)	3(30.00)	1(10.00)	0(0.00)	7(70.00)	2(20.00)	1(10.00)	0(0.00)	0(0.00)
CD4 计数 200~500 个/微升	29	9(31.03)	10(34.48)	8(27.59)	2(6.90)	3(10.34)	13(44.83)	8(27.59)	3(10.34)	2(6.90)
CD4 计数<200 个/微升	21	0(0.00)	5(23.81)	7(33.33)	9(42.86)	0(0.00)	0(0.00)	4(19.05)	8(38.10)	9(42.86)
χ ² / <i>P</i>		19.890/<0.001				33.020/<0.001				
<i>r</i> / <i>P</i>		0.528/<0.001				0.676/<0.001				

3 讨 论

近年来,国内外有研究指出,肝脏相关性疾病已成为 HIV 感染者死亡的主要原因之一,且以 HIV 感染引起的 CHB 较为常见^[9-10]。国内一项针对 HIV/HBV 共感染患者 5 年生存率的调查研究显示,合并 HBV 感染可将艾滋病患者的死亡风险提高 3.361 倍^[11]。

肝纤维化是人体肝脏对各种病因引起的慢性肝损伤的一种复杂病理生理过程,该过程最终会导致慢性肝病发展成为肝硬化,甚至肝癌,是导致肝脏相关性疾病患者死亡的主要原因^[12]。人体免疫机制在慢性肝病患者的肝纤维化病理过程中具有重要作用,且肝纤维化也会对人体免疫功能产生影响^[13]。CHB 患者伴免疫功能紊乱,常表现为细胞免疫功能紊乱和体液免疫功能亢进,而 HIV 和 HBV 同时感染同一细胞时,HBV 基因产物可促使 HIV 逆转录水平提高,HIV 复制速度加快,HIV 感染导致患者 CD4⁺T 淋巴细胞消耗,改变了肝内环境的细胞因子水平,从而加速肝纤维化的发生^[14]。细胞免疫是介导肝细胞损伤的主要机制,体液免疫也参与此过程。国内有学者初步研究了 CHB 免疫功能与肝组织病理学的改变,如刘炜等^[15]分析了 102 例 CHB 患者自身免疫性抗体水平与肝纤维化指标的关系,研究发现自身免疫性抗体对肝纤维化指标及相关细胞因子有一定影响。王才会等^[16]研究指出 HIV 和 HBV 共感染存在更明显肝脏功能损伤。但在免疫功能缺陷合并 HBV 感染的状态下对肝组织纤维化程度的影响了解较少。

本研究结果显示,HIV/HBV 共感染患者外周血 TBIL、IBIL、ALT、AST、GGT、PT、TNF-α、IL-6、

HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平均明显高于单纯 CHB 患者,A/G、PTA 水平均低于单纯 CHB、单纯艾滋病患者,说明 HIV/HBV 共感染对肝脏的损害比单纯 HBV 感染、单纯 HIV 时严重,且双重感染会进一步加重患者炎症反应及肝纤维化程度,这可能与双重感染患者存在更明显的免疫功能紊乱有关。在慢性 HBV 感染中,体液免疫与细胞免疫相互协同,共同发挥免疫效应,抗感染免疫时细胞免疫主要参与对胞内寄生的病原微生物的免疫应答及对肿瘤细胞的免疫应答,参与迟发型变态反应和自身免疫病的形成,参与移植排斥反应及对体液免疫的调节^[17]。因此,细胞免疫既是抗感染免疫的主要力量,参与免疫防护,又是导致免疫病理的重要因素。而 T 细胞是细胞免疫的主要细胞,细胞免疫受损时主要表现为 CD3⁺、CD4⁺水平降低,CD8⁺水平增高,其中 CD3⁺是反映机体细胞免疫整体水平的主要指标,CD4⁺具有促进免疫应答的作用,二者水平降低可刺激免疫抑制因子分泌,CD8⁺则对免疫应答具有抑制作用^[18]。NK 细胞是一种可直接杀伤靶细胞的细胞,它在 T 淋巴细胞启动之前就与巨噬细胞一起构成细胞免疫系统第一道防线^[19]。本研究结果中 HIV/HBV 共感染患者 CD8⁺、水平均高于单纯 CHB 患者,CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞水平低于单纯 CHB 患者,说明 HIV/HBV 共感染患者存在更严重的细胞免疫功能损害。IgM、IgG、IgA 是评估体液免疫状态的主要指标,在 HBV 感染者外周血中其升高程度与肝功能损伤的严重程度相关。本研究中 HIV/HBV 共感染导致 IgG、IgA 水平明显升高,但对 IgM 水平的影响不大,这主要是由于 IgM 在初次免疫应答的早期产生,半衰期较短,在血

液中存在的时间短。说明 HIV/HBV 共感染可导致体液免疫亢进,加重肝功能损伤。此外,Th1 和 Th2 细胞是由 CD4⁺ T 细胞分化形成的免疫细胞,通过交叉调节来维持特异性免疫功能平衡,IFN- γ 、IL-4 分别由 Th1、Th2 细胞分泌,检测 IFN- γ 、IL-4 表达水平可反映 Th1 与 Th2 平衡状态。由此可见,HIV/HBV 共感染还会破坏 Th1/Th2 平衡状态,加重机体免疫功能紊乱。

国内一项针对 CHB 患者的研究指出,CHB 的血清免疫球蛋白指标异常与肝硬化的程度有关,随着肝硬化患者 IgM、IgG、IgA 水平明显高于非肝硬化患者。本研究进一步探讨了 HIV/HBV 共感染状态下,不同肝组织炎症程度、肝组织纤维化程度患者的各项免疫功能指标,结果发现随着研究组患者肝组织炎症程度、肝组织纤维化程度的增加,外周血 CD8⁺、IgM、IgG、IgA、IFN- γ 、IL-4 水平逐渐升高,CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞水平逐渐降低,且各指标与患者肝组织炎症程度、纤维化程度间存在密切相关性。本研究还发现,HIV/HBV 共感染患者免疫功能缺陷状态与肝组织炎症和纤维化程度呈正相关。上述结果说明,细胞免疫、体液免疫共同影响肝纤维化的进程,免疫功能缺陷状态可加剧患者肝脏炎症及纤维化,从而增加肝硬化及其相关并发症发生风险,给患者预后带来严重影响。

综上所述,HIV/HBV 共感染可进一步加重患者免疫功能损害,导致免疫功能缺陷,从而加剧肝组织炎症和纤维化进程,检测患者免疫功能指标有助于评估 HIV/HBV 共感染患者肝组织炎症和纤维化程度。但本研究样本量较少,研究结果可能存在一定误差,仍需通过大样本研究进一步验证。

参考文献

[1] MEER S. Human immunodeficiency virus and salivary gland pathology:an update[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol,2019,128(1):52-59.

[2] 刘娇,王川林,古雪,等. HIV/AIDS 患者与 HBV、HCV 共感染对外周血病毒载量及 T 淋巴细胞亚群表达影响的相关性分析[J]. 川北医学院学报,2018,33(2):184-187.

[3] AMPONSAH-DACOSTA E, TAMANDJOU T C, ANDERSON M. Chronic hepatitis B-associated liver disease in the context of human immunodeficiency virus co-infection and underlying metabolic syndrome[J]. World J Virol,2020,9(5):54-66.

[4] 赵霞,王建新,邢海霞,等. 外周血 CD₃CD₄(38)⁺ T 淋巴细胞水平与 HBV 合并 HIV 患者病毒载量水平的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(20):3052-3057.

[5] OMATOLA C A, OKOLO M O, ADAJI D M, et al. Coinfection of human immunodeficiency virus-Infected patients with hepatitis B virus in lokoja,north central ni-

geria[J]. Viral Immunol,2020,33(5):391-395.

[6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 中华传染病杂志,2018,36(12):705-724.

[7] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.

[8] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19(1):55-61.

[9] DEZANET L N C, KASSIME R, MIAILHES P, et al. Effect of viral replication and liver fibrosis on all-cause mortality in HIV/HBV coinfectd individuals: a retrospective analysis of a 15-year longitudinal cohort[J]. Clin Infect Dis,2021,70(1):b594.

[10] 刘钊,李俊红. HIV/AIDS 合并感染乙型/丙型肝炎病毒患者肝功能损伤情况分析[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(12):1407-1409.

[11] 田波,何利平,刘俊,等. HIV 合并 HBV/HCV 病人抗病毒治疗 5 年疗效及生存状况分析[J]. 中国艾滋病性病,2020,26(7):701-704.

[12] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(10):2163-2172.

[13] 彭月,周喜汉,于莹莹,等. 免疫细胞在肝纤维化发生发展及治疗中的作用机制[J]. 山东医药,2021,61(4):101-104.

[14] CHIHOTA B V, WANDELER G, CHILENGI R, et al. High rates of hepatitis B virus (HBV) functional cure among human immunodeficiency Virus-HBV coinfectd patients on antiretroviral therapy in zambia[J]. J Infect Dis,2020,221(2):218-222.

[15] 刘炜,龚玥,尤德宏. 慢性乙型肝炎患者自身免疫性抗体水平与肝纤维化指标及 Th1/Th2 细胞因子的关系[J]. 现代医学,2019,47(2):113-117.

[16] 王才会,王才友,张利霞. 人类免疫缺陷病毒(HIV)合并乙型肝炎病毒(HBV)感染对患者的免疫功能和肝功能的影响[J]. 中国医药指南,2021,19(16):65-66.

[17] FISICARO P, BARILI V, ROSSI M, et al. Pathogenetic mechanisms of T cell dysfunction in chronic HBV infection and related therapeutic approaches[J]. Front Immunol,2020,11(1):849.

[18] XUE L, SUN Q M, YU H, et al. Relationship between cellular immunity changes and prognosis in elderly patients with sepsis[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2019,29(12):1144-1148.

[19] HUNTINGTON N D, CURSONS J, RAUTELA J. The cancer-natural killer cell immunity cycle[J]. Nat Rev Cancer,2020,20(8):437-454.