

高效抗逆转录病毒治疗对 AIDS 患者机体代谢及 T 淋巴细胞亚群的影响*

滕采万, 何茂锐, 赵渝琼, 杨鸿**

(重庆市第九人民医院 感染科, 重庆 400700)

[摘要] 目的: 探讨高效抗逆转录病毒治疗(HAART)对获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者机体代谢及 T 淋巴细胞亚群的影响。方法: 96 例 AIDS 患者, 分别采用 HAART(实验组, 48 例)、或相同外形的安慰剂(对照组, 48 例)连续治疗 12 个月; 比较 2 组患者治疗前及治疗 12 个月时的血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高/低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C/LDL-C)及全血中 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 比例、Treg 细胞及 Th17 细胞比例。结果: 治疗后, 对照组 ALT 水平及实验组 TBIL、DBIL、ALT、AST 水平均较治疗前显著升高($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$), 且实验组 ALT、AST 水平显著高于对照组($P < 0.01$); 治疗前后及 2 组间 Scr、BUN 水平比较, 差异无统计学意义均无明显变化($P > 0.05$); 治疗后实验组 FPG、2hPG、TC、TG 水平, CD4⁺ 及 Th17 细胞比例均显著高于治疗前及对照组($P < 0.01$); 治疗后实验组 CD8⁺ 及 Treg 细胞比例均显著低于治疗前及对照组($P < 0.01$)。结论: HAART 可明显改善 AIDS 患者细胞免疫功能, 但易引起患者肝功能紊乱。

[关键词] 获得性免疫缺陷综合征; 肝功能; 糖脂代谢; T 淋巴细胞亚群; 高效抗逆转录病毒治疗

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)06-0712-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.06.019

Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on Body Metabolism and T Lymphocyte Subpopulation in AIDS Patients

TENG Caiwan, HE Maorui, ZHAO Yuqiong, YANG Hong

(Department of Infectious Disease, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on body metabolism and T lymphocyte subpopulation in AIDS Patients. **Methods:** 96 patients with AIDS were selected and randomly divided into the experiment group and control group, 48 cases in each group, for 12 month therapy. The experiment group was treated with HAART, the control group was given placebo with the same shape. Comparing following indicators and the proportion before and after treatment between the 2 groups: TBIL, DBIL, ALT, AST, Scr, BUN, FPG, 2hPG, TC, TG, HDL-C/LDL-C and proportion of CD4⁺ and CD8⁺, proportion of Treg cell and Th17 in T lymphocyte subpopulation. **Results:** Compared with before treatment, the levels of ALT in the control group and the level of TBIL, DBIL, ALT, AST in the experiment group after treatment significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the levels of ALT and AST in the experiment group were significantly higher than the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference before and after treatment between the 2 groups in terms of Scr and BUN level ($P > 0.05$). The levels of FPG, 2hPG and TC, TG,

*[基金项目] 重庆市卫生局医学科研项目(2013-2-211)

** 通信作者 E-mail: ljdmdzmd@163.com

网络出版时间: 2019-06-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190622.0723.019.html>

CD4⁺ and Th17 cell proportion in the experiment group after treatment were significantly higher than before treatment and the control group ($P < 0.01$). The proportions of CD8⁺ and Treg cells in experiment group were significantly lower than before treatment and the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** HAART can significantly improve the cellular immune function of AIDS patients, but it can easily lead to liver function disorder in patients.

[**Key words**] acquired immunodeficiency syndrome; liver function; glycolipid metabolism; T lymphocyte subpopulation; highly active antiretroviral therapy

艾滋病又名获得性免疫缺陷综合征(AIDS),是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的传染性疾病。HIV在患者体内快速复制,可攻击CD4⁺T淋巴细胞,导致患者免疫功能逐渐下降,最终患者由于免疫功能紊乱而死亡^[1],近些年,AIDS发病率有逐渐增加的趋势^[2]。高效抗逆转录病毒治疗(HAART)是目前治疗AIDS唯一有效的方法,其对反转录病毒有较强的对抗作用,能最大限度抑制HIV复制,延缓疾病的进程,延长患者寿命,降低患者的死亡率^[3-4]。但临床实践中发现,长期HAART具有较明显的副作用,可引起患者糖脂代谢异常、营养不良等代谢综合征及多种心血管疾病^[5],本研究通过探讨HAART对AIDS患者机体代谢及T淋巴细胞亚群的影响,为AIDS临床治疗提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年3月~2018年4月接受治疗的AIDS患者96例,均符合中华医学会感染病学分会艾滋病学组制订的《艾滋病诊疗指南第三版》(2015版)^[6]中相关诊断标准。纳入年龄18~65岁、入组前6个月内未接受抗HIV治疗者、CD4⁺T淋巴细胞计数 ≥ 500 个/ μL 、无机会感染、知情并同意参与本研究符合AIDS诊断标准者。排除中途改变治疗方案,合并糖尿病、高血压、高脂血症,伴有风湿性、先天性心脏病及各种心脏疾病者;排除合并心、脑、肾及造血系统等严重功能障碍及机会性感染者,对本研究药物过敏或过敏体质者。本研究获得医院伦理委员会批准。所有患者随机分为实验组与对照组,各48例;实验组男28例、女20例,平均年龄 (38.6 ± 3.3) 岁,HIV感染途径为性接触传播30例、静脉注射毒品感染11例、母婴垂直传播4例及血制品途径传播3例;对照组男30

例、女18例,平均年龄 (39.5 ± 3.9) 岁,HIV感染途径为性接触传播27例、静脉注射毒品感染14例、母婴垂直传播2例及血制品途径传播5例。2组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

实验组采用HAART:齐多夫定片(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字H20020324,0.3g),口服,0.3g/次,2次/d;奈韦拉平胶囊(昆明邦宇制药有限公司,国药准字H20052179,0.2g),口服,0.2g/次,2次/d;拉米夫定胶囊(北京万生药业有限责任公司,国药准字H20110078,0.1g),口服,0.3g/次,1次/d。对照组给予相同外形的安慰剂,服用方法同治疗组;该组患者治疗期间定期检查CD4⁺T淋巴细胞计数,若CD4⁺T淋巴细胞计数 < 400 个/ μL ,则必须采用HAART进行抗病毒治疗。2组患者均连续治疗12个月。

1.3 观察指标

于治疗前及治疗12个月时,采集患者空腹静脉血2管,第一管不抗凝,5~7mL,3000r/min离心分离血清,采用全自动生化分析仪检测患者肝肾功能、糖脂代谢等指标,肝功能包括总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)及谷草转氨酶(AST),肾功能包括血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN),糖脂代谢指标包括空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及高/低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C/LDL-C);第2管2mL,肝素抗凝,采用流式细胞仪测定CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞亚群的细胞,Treg细胞及Th17细胞比例。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0做数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 t 检验,计数资料用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能指标

治疗后对照组 ALT 水平及实验组 TBIL、DBIL、ALT、AST 水平均较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,或 $P < 0.01$),实验组 ALT、AST 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of liver function of both groups before and after treatment

| 肝功能指标 | 实验组($n=48$) | | 对照组($n=48$) | |
|---------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| TBIL($\mu\text{mol/L}$) | 20.45 \pm 2.95 | 21.63 \pm 2.47 ⁽¹⁾ | 20.91 \pm 3.85 | 21.38 \pm 2.92 |
| DBIL($\mu\text{mol/L}$) | 6.66 \pm 1.05 | 7.15 \pm 1.16 ⁽¹⁾ | 6.84 \pm 1.14 | 7.03 \pm 1.21 |
| ALT(U/L) | 21.89 \pm 3.47 | 41.37 \pm 5.42 ⁽²⁾⁽³⁾ | 22.13 \pm 4.04 | 23.88 \pm 4.31 ⁽¹⁾ |
| AST(U/L) | 24.44 \pm 4.59 | 35.56 \pm 4.36 ⁽²⁾⁽³⁾ | 23.95 \pm 4.25 | 25.14 \pm 3.58 |

与同组治疗前比较,⁽¹⁾ $P < 0.05$,⁽²⁾ $P < 0.01$;⁽³⁾与对照组治疗后比较, $P < 0.01$

2.2 肾功能指标

与治疗前比较,治疗后 2 组患者 Scr、BUN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of renal function indexes of both groups before and after treatment

| 肾功能指标 | 实验组($n=48$) | | 对照组($n=48$) | |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| Scr($\mu\text{mol/L}$) | 70.58 \pm 5.68 | 71.41 \pm 5.33 | 70.10 \pm 6.05 | 70.94 \pm 5.37 |
| BUN(mmL/L) | 4.43 \pm 1.33 | 4.51 \pm 1.42 | 4.57 \pm 1.29 | 4.61 \pm 1.35 |

2.3 糖脂代谢指标

治疗后,实验组 FPG、2hPG、TC、TG 水平均较治疗前显著升高($P < 0.01$),且高于对照组差异有统计学意义($P < 0.01$);2 组组间及治疗前后 HDL-C、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后糖脂代谢指标比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)
Tab. 3 Comparison of partial glycolipid metabolism indexes of both groups before and after treatment

| 糖脂代谢指标 | 实验组($n=48$) | | 对照组($n=48$) | |
|--------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| FPG | 4.34 \pm 1.04 | 6.95 \pm 1.84 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 4.22 \pm 1.16 | 4.53 \pm 1.39 |
| 2hPG | 7.88 \pm 1.57 | 9.04 \pm 1.84 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 7.74 \pm 1.39 | 7.98 \pm 1.41 |
| TC | 3.54 \pm 1.04 | 6.05 \pm 1.17 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 3.31 \pm 1.16 | 3.52 \pm 1.21 |
| TG | 1.64 \pm 0.75 | 6.50 \pm 1.52 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 1.59 \pm 0.68 | 1.71 \pm 0.72 |
| HDL-C | 1.43 \pm 0.98 | 1.46 \pm 0.79 | 1.41 \pm 0.85 | 1.44 \pm 0.93 |
| LDL-C | 2.74 \pm 1.03 | 2.80 \pm 1.41 | 2.65 \pm 1.14 | 2.74 \pm 1.27 |

⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P < 0.01$;⁽²⁾与对照组治疗后比较, $P < 0.01$

2.4 T 淋巴细胞亚群比例

治疗后,实验组 CD4⁺ 及 Th17 细胞比例较治疗前显著升高,且实验组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);实验组 CD8⁺ 及 Treg 细胞比例较治疗前显著降低,且实验组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);对照组治疗前后上述指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

3 讨论

AIDS 治疗最基本的目的是抑制 HIV 复制,核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)是最早用于治疗 AIDS 的药物,其虽可有效抑制 HIV 复制,但易产生耐药性,且易复发^[7]。随后非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)及蛋白酶抑制剂(PIs)逐渐问世,

表 4 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比例变化($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 4 Changes of T lymphocyte subpopulation proportion of both groups before and after treatment

| T 淋巴细胞亚群 | 实验组($n=48$) | | 对照组($n=48$) | |
|------------------|---------------|--------------------------------|---------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| CD4 ⁺ | 22.56 ± 3.33 | 34.57 ± 3.95 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 21.95 ± 3.58 | 21.42 ± 3.51 |
| CD8 ⁺ | 38.69 ± 4.32 | 18.95 ± 2.22 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 38.18 ± 4.77 | 39.24 ± 3.59 |
| Treg 细胞 | 9.57 ± 1.15 | 3.99 ± 0.74 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 9.16 ± 1.48 | 9.46 ± 0.93 |
| Th17 细胞 | 1.65 ± 0.88 | 2.79 ± 0.93 ⁽¹⁾⁽²⁾ | 1.61 ± 0.70 | 1.67 ± 0.83 |

⁽¹⁾ 与同组治疗前比较, $P < 0.01$; ⁽²⁾ 与对照组治疗后比较, $P < 0.01$

但单药治疗临床疗效仍不理想^[8]。HAART 是近年来应用于临床的 AIDS 治疗方案,通过不同作用机制,抑制 HIV 复制,最长时间且最大限度地抑制病毒复制,达到临床治疗的目的^[9]。

有报道显示,长期 HAART 后,2 型糖尿病患者率明显升高,主要由于 NRTIs 可诱导线粒体功能异常,PIs 可减少胰岛素分泌,减弱胰岛 β 细胞功能^[10]。HIV 感染后脂肪组织重新分布,而脂肪组织是炎性介质产生的主要场所,刺激炎性因子产生后,患者易出现肝功能异常,且由于炎性因子的产生,有效降低了胰岛素敏感性,致患者代谢异常^[11]。有研究显示,长期 HAART 后患者易出现血脂代谢紊乱,主要表现为高 TC 及高 TG 血症^[12]。齐多夫定、拉米夫定属 NRTIs,通过抑制线粒体聚合酶 γ 的合成,破坏脂质代谢,促进脂质在肝细胞内沉积,最终导致血脂代谢紊乱。本研究结果显示,治疗后对照组 ALT 水平及实验组 TBIL、DBIL、ALT、AST 水平均较治疗前明显升高,且实验组 ALT、AST 水平明显高于对照组;治疗后实验组 FPG、2hPG 及 TC、TG 水平均较治疗前明显升高,且实验组明显高于对照组;2 组 HDL-C、LDL-C 水平及治疗前后肾功能指标水平均无明显变化,2 组间亦无统计学差异。说明 AIDS 患者经 HAART 后,血糖水平升高,同时出现以 ALT、AST 水平升高的肝功能异常及以 TC、TG 水平升高为特征的血脂代谢紊乱,但对患者肾功能无不良影响。

HIV 可侵犯机体 CD4⁺ T 淋巴细胞,引起 CD4⁺ 比例及功能下降;病毒蛋白可刺激 CD8⁺ T 淋巴细胞活化增殖,导致 CD8⁺ 比例增加,最终引起 CD4⁺/CD8⁺ 比例失调^[13]。董婷等^[14] 研究认为,经 HAART 后,HIV 被抑制,胸腺产生新的 T 淋巴细胞,原来滞留于淋巴组织的记忆型细胞重新分布,且新的 CD4⁺ T 淋巴细胞可克隆增殖并减少细胞凋亡等,最终致 CD4⁺ T 淋巴细胞比例增加。但有研究显示,胸腺产生 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞速

率不同,二者增殖、凋亡的速度亦不同,CD8⁺ T 淋巴细胞可转化为记忆型细胞^[15],因此,AIDS 患者经 HAART 后 CD8⁺ T 淋巴细胞并不一定会升高,反而会出现不同程度的下降。CD4⁺ T 淋巴细胞亚群属于重要的辅助性 T 细胞,即 Th 细胞,参与细胞免疫;CD8⁺ T 淋巴细胞亚群具有 Tc/Ts 双重标记,水平异常升高,说明患者处于免疫抑制状态^[16]。本研究结果显示,治疗后实验组 CD4⁺ 及 Th17 细胞比例均较治疗前明显升高,且实验组明显高于对照组;实验组 CD8⁺ 及 Treg 细胞比例均较治疗前明显降低,且明显低于对照组;对照组上述指标比例均无明显变化。提示 HAART 可有效调节 AIDS 患者 T 淋巴细胞亚群比例,改善患者细胞免疫功能,与钱峰等^[17] 研究结果一致。

综上,HAART 可明显改善 AIDS 患者细胞免疫功能,但易引起患者机体代谢功能紊乱,如高血糖、高脂血症、肝功能异常等,对患者肾功能无不良影响,临床使用过程中需要注意患者血糖、血脂及肝功能的改变,以便及早进行干预治疗。

4 参考文献

[1] 扶伟, 徐立然, 马秀霞, 等. 艾滋病合并肺部感染中医证型研究进展[J]. 环球中医药, 2015, 8(12): 1524-1528.

[2] 胡讯, 刘素琴, 马锦媛, 等. 339 例艾滋病流行病学调查分析[J]. 贵州医药, 2014, 38(6): 560-561.

[3] LV R, LI G, WU J, et al. Research on AIDS patients' survival time after highly active antiretroviral therapy, treatment effect and treatment modes[J]. Saudi Pharmaceutical Journal, 2016, 24(3): 318-321.

[4] 谢玉兰, 勾春燕, 罗晓岚, 等. 香砂六君子颗粒治疗 HAART 后消化道症状的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(5): 832-834.

[5] 王炬峰. 长期高效抗逆转录病毒治疗对人类免疫缺陷病毒感染患者代谢的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.

(下转第 720 页)