

HAART 治疗 1 年对 HIV/AIDS 患者免疫重建效果观察

罗 艳, 何 艳, 姚运海, 郑煜煌, 周华英, 曾 颢, 谌 资

(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

[摘 要] **目的** 研究高效抗反转录病毒治疗(HAART)1年,对 HIV/AIDS 患者免疫重建效果的影响。**方法** 确认人免疫缺陷病毒(HIV)感染者 35 例,检测 CD4 + T 淋巴细胞 $< 350/\mu\text{L}$, 开始 HAART 治疗,并于治疗 0、6、12 个月时分别检测其病毒载量及 CD4 + T 淋巴细胞、CD8 + T 淋巴细胞、CD4 + 童贞细胞、CD4 + 记忆细胞、CD8 + 激活细胞计数。**结果** 治疗前, HIV RNA 处于高复制水平,平均 $(4.62 \pm 1.09) \times 10^6$ copies/mL, HAART 治疗 6 个月及 12 个月时均低于检测下限。患者的 CD4 + T 淋巴细胞、CD4 + 童贞细胞和 CD4 + 记忆细胞均明显增加, 12 个月时, 各组细胞计数[分别为 $(312 \pm 109.22) / \mu\text{L}$ 、 $(150 \pm 57.34) / \mu\text{L}$ 、 $(212 \pm 48.06) / \mu\text{L}$]与基线[分别为 $(183 \pm 83.73) / \mu\text{L}$ 、 $(73 \pm 20.40) / \mu\text{L}$ 、 $(119 \pm 30.42) / \mu\text{L}$]比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 但仍低于健康对照组 [分别为 $(768 \pm 146.41) / \mu\text{L}$ 、 $(424 \pm 87.06) / \mu\text{L}$ 、 $(442 \pm 61.40) / \mu\text{L}$]($P < 0.05$); CD8 + T 淋巴细胞计数 $(427 \pm 99.79) / \mu\text{L}$ 较基线 $(597 \pm 111.43) / \mu\text{L}$ 明显下降($P < 0.05$), 但仍高于健康对照组 $(208 \pm 37.39) / \mu\text{L}$ ($P < 0.05$)。**结论** HAART 能快速抑制 HIV 复制, 治疗 1 年能部分恢复 HIV/AIDS 患者免疫功能。

[关 键 词] 获得性免疫缺陷综合征; 艾滋病; 人免疫缺陷病毒; 高效抗反转录病毒治疗; CD4 + T 淋巴细胞; CD8 + T 淋巴细胞

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2012)06-0409-04

Effect of one-year highly active antiretroviral therapy on HIV/AIDS immune reconstruction

LUO Yan, HE Yan, YAO Yun-hai, ZHENG Yu-huang, ZHOU Hua-ying, ZENG Si, CHEN Zi (The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of one-year highly active antiretroviral therapy (HAART) on antiviral effect and immune reconstruction in HIV/AIDS patients. **Methods** Thirty-five HIV/AIDS patients were initially treated with HAART when CD4 + T cells were $< 350/\mu\text{L}$, blood samples were taken at the HAART time point 0, 6, 12 months, the virus load was tested by RT-PCR, CD4 + T cells, CD8 + T cells, CD4 + naive cells, CD4 + memory cells and CD8 + activated cells were detected by flow-cytometry. **Results** The average virus load of 35 patients was $(4.62 \pm 1.09) \times 10^6$ copies/mL before HAART, and was lower than the lower limit of detection value after HAART for 6 months and 12 months. The levels of CD4 + T cells, CD4 + naive cells and CD4 + memory cells were $(312 \pm 109.22) / \mu\text{L}$, $(150 \pm 57.34) / \mu\text{L}$ and $(212 \pm 48.06) / \mu\text{L}$ respectively after HAART for 12 months, while they were $(183 \pm 83.73) / \mu\text{L}$, $(73 \pm 20.40) / \mu\text{L}$ and $(119 \pm 30.42) / \mu\text{L}$ respectively at the baseline ($P < 0.01$), but they were still lower than healthy control group ($[768 \pm 146.41] / \mu\text{L}$, $[424 \pm 87.06] / \mu\text{L}$ and $[442 \pm 61.40] / \mu\text{L}$, respectively) ($P < 0.05$); the level of CD8 + T cells were $(427 \pm 99.79) / \mu\text{L}$ after HAART, which decreased significantly compared with $(597 \pm 111.43) / \mu\text{L}$ of the baseline ($P < 0.05$), but still higher than $(208 \pm 37.39) / \mu\text{L}$ of healthy control group ($P < 0.05$). **Conclusion** HAART can both inhibit virus replication rapidly and reconstruct HIV/AIDS patients' immunity partially.

[Key words] acquired immunodeficiency syndrome; human immunodeficiency virus; highly active antiretroviral therapy; CD4 + T cell; CD8 + T cell

[Chin Infect Control, 2012, 11(6): 409-412]

[收稿日期] 2012-08-12

[基金项目] 中南大学研究生教育创新工程项目(2011ssxt177)

[作者简介] 罗艳(1985-), 女(汉族), 湖南省长沙市人, 研究生, 主要从事感染性疾病研究。

[通讯作者] 何艳 E-mail: hy3753@163.com

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)即艾滋病,是由人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的,导致机体 CD4 + T 淋巴细胞数量进行性减少,机体免疫功能缺失和崩溃,最终表现为各种机会性感染和肿瘤的致命性传染病。

高效抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)是目前治疗 HIV/AIDS 最主要的临床手段,其通过多种抗反转录病毒药物的联合运用^[1],持久地抑制病毒复制及其异常的免疫激活,逐步实现免疫重建,提高 HIV/AIDS 患者的生活质量,减少艾滋病的发生率和死亡率。

本研究组拟研究接受 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者 CD4 + T 淋巴细胞(CD3 + CD4 +)、CD8 + T 淋巴细胞(CD3 + CD8 +)、CD4 + 童贞细胞(CD4 + CD45RA + 62L +)、CD4 + 记忆细胞(CD4 + CD45RO +)、CD8 + 激活细胞(CD8 + CD38 +)的变化,以观察 HAART 治疗 1 年对 HIV/AIDS 患者免疫重建的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 HIV/AIDS 组:2010 年 1 月—2011 年 1 月在本院初次接受 HAART 的 HIV/AIDS 患者,共 35 例。所有患者均经酶联免疫吸附试验(ELISA)初筛及湖南省疾病预防控制中心蛋白印迹试验(WB)确证 HIV-1 抗体阳性,无高血压、冠心病、糖尿病、脑卒中等基础疾病;无机会性感染(包括结核及其他病毒感染等)、恶性肿瘤等并发症;均符合我国 2001 年制定的《HIV/AIDS 诊断标准及处理原则》中华人民共和国国家标准(试行)和中国疾病预防控制中心 2007 年颁发的《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》,签署“知情同意书”,启动 HAART 治疗并定期随访。所有患者从未使用过抗 HIV 药物,CD4 + T 淋巴细胞计数 < 350/μL,未使用过中药,依从性好。健康对照组:健康体检者 35 名,系本院门诊自愿咨询检测人员,其中男性 24

名,女性 11 名;年龄 22~41 岁,平均(30 ± 5)岁;经 ELISA 初筛 HIV-1 抗体阴性,其余情况与 HIV/AIDS 组一致。

1.2 方法

1.2.1 HAART 治疗方案 齐多夫定(AZT,0.3 g/次,2 次/d) + 拉米夫定(3TC,0.3 g/次,1 次/d) + 奈韦拉平(NVP,0.2 g/次,1 次/d),若无明显毒副作用,2 周后 NVP 改 2 次/d。其中 3 例患者因副作用改为齐多夫定 + 拉米夫定 + 依非韦仑(EFV,0.6 g/次,1 次/d,睡前服)。

1.2.2 观察指标 对 HAART 0、6、12 个月患者及健康对照组分别常规检测血常规、肝肾功能、血脂等,并以 RT-PCR 检测病毒载量;流式细胞技术检测 CD4 + T 淋巴细胞(CD3 + CD4 +)、CD8 + T 淋巴细胞(CD3 + CD8 +)、CD4 + 童贞细胞(CD4 + CD45RA + 62L +)、CD4 + 记忆细胞(CD4 + CD45RO +)、CD8 + 激活细胞(CD8 + CD38 +)。

1.3 统计学处理 所有结果均应用 SPSS 16.0 软件作统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒载量 HIV/AIDS 组患者接受 HAART 前 HIV RNA 水平为(1.23~4.82) × 10⁶ copies/mL,平均(4.62 ± 1.09) × 10⁶ copies/mL;治疗后病毒载量水平迅速下降,HAART 治疗 6 个月及 12 个月均低于检测下限。说明 HAART 能快速抑制 HIV 复制。

2.2 HAART 后 T 细胞亚群的变化 经过 1 年的 HAART,HIV/AIDS 组患者的 CD4 + T 淋巴细胞(CD3 + CD4 +)、CD4 + 童贞细胞(CD4 + CD45RA + 62L +)和 CD4 + 记忆细胞(CD4 + CD45RO +)均明显增加;治疗 12 个月,各组细胞计数与基线比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但仍明显低于健康对照组($P < 0.05$);CD8 + T 淋巴细胞(CD3 + CD8 +)较基线明显下降($P < 0.05$),但仍高于健康对照组($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 接受 HAART 后 HIV/AIDS 组与健康对照组的 T 细胞亚群检测结果(/μL)

Table 1 T cell subsets of HAART HIV/AIDS group and healthy control group(/μL)

T cell subsets	Baseline(n = 35)	6M(n = 35)	12M(n = 35)	Control(n = 35)
CD3 + CD4 +	183 ± 83.73 ^{d1}	255 ± 114.32 ^{d2}	312 ± 109.22 ^{d3}	768 ± 146.41 ^{d4}
CD3 + CD8 +	843 ± 133.12 ^{e1}	783 ± 91.35 ^{e2}	759 ± 129.65 ^{e3}	530 ± 107.99 ^{e4}
CD4 + CD45RA + 62L +	73 ± 20.40 ^{f1}	81 ± 24.97 ^{f2}	150 ± 57.34 ^{f3}	424 ± 87.06 ^{f4}
CD4 + CD45RO +	119 ± 30.42 ^{g1}	176 ± 54.43 ^{g2}	212 ± 48.06 ^{g3}	442 ± 61.40 ^{g4}
CD8 + CD38 +	597 ± 111.43 ^{h1}	475 ± 107.74 ^{h2}	427 ± 99.79 ^{h3}	208 ± 37.39 ^{h4}

组间分析接受 HAART 6 个月和 12 个月 HIV/AIDS 组与健康对照组及基线值 CD4 + T 淋巴细胞 (CD3 + CD4 +)、CD8 + T 淋巴细胞 (CD3 +

CD8 +)、CD4 + 童贞细胞 (CD4 + CD45RA + 62L +)、CD4 + 记忆细胞 (CD4 + CD45RO +)、CD8 + 激活细胞 (CD8 + CD38 +) 的差异, 统计分析结果见表 2。

表 2 各组间比较的统计学结果

Table 2 Statistical comparison between groups

	d1/d2	d1/d3	d1/d4	e1/e2	e1/e3	e1/e4	f1/f2	f1/f3
<i>t</i>	-12.232	-13.949	-35.684	1.815	2.354	2.483	-1.606	-7.689
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.078	0.024	0.018	0.117	0.000
	f1/f4	g1/g2	g1/g3	g1/g4	h1/h2	h1/h3	h1/h4	
<i>t</i>	-24.679	-5.618	-10.857	-29.731	6.400	8.410	19.800	
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	

d, e, f, g, h stand for the data in table 1.

3 讨论

HIV 感染人体, 造成机体免疫细胞数量逐渐减少, 免疫功能缺陷, 免疫系统过度活化, 最终导致艾滋病。HAART 是目前治疗 HIV/AIDS 最主要的手段, 通过持久地抑制病毒复制, 一定程度上实现其免疫重建, 延缓 HIV 感染的疾病进程。HAART 对 HIV/AIDS 免疫重建主要表现在 3 个方面: (1) 使减少的 CD4 + T 淋巴细胞逐步上升和恢复, CD4/CD8 的比率也逐步恢复; (2) 使 CD4 + T 淋巴细胞恢复对抗原的正常反应能力, 恢复其正常的免疫辅助和免疫调节功能, 提高受损害 CD8 + T 淋巴细胞的抗病毒能力; (3) 使患者异常的免疫激活逐步恢复^[2-3]。

本研究小组曾报道^[4] HAART 可恢复 HIV/AIDS 患者的免疫平衡, 进而恢复免疫功能, 降低患者的机会性感染和病死率, 提高生存期和生活质量。本研究显示, HIV/AIDS 患者治疗前病毒复制活跃, 其 CD4 + T 淋巴细胞 (CD3 + CD4 +)、CD4 + 童贞细胞 (CD4 + CD45RA + 62L +)、CD4 + 记忆细胞 (CD4 + CD45RO +) 明显减少, 不同程度地反映了 HIV/AIDS 患者免疫功能受损; 而 HIV/AIDS 患者 CD8 + 激活细胞 (CD8 + CD38 +) 增多则反映了 HIV/AIDS 患者体内异常的免疫激活^[5]。随着 HAART 时间延长, 病毒复制得到有效抑制, CD4 + T 淋巴细胞 (CD3 + CD4 +)、CD4 + 童贞细胞 (CD4 + CD45RA + 62L +)、CD4 + 记忆细胞 (CD4 + CD45RO +) 逐渐增多, 反映了 HAART 可以恢复 HIV/AIDS 患者的免疫功能, 实现免疫重建。有研究^[6-7]发现, HAART 后, CD4 + T 淋巴细胞数量的增长主要分为两个时相, 第 1 个时相在治疗 2 个月

左右, 主要表现为 CD4 + 记忆细胞 (CD4 + CD45RO +) 的增殖, CD4 + 童贞细胞 (CD4 + CD45RA + 62L +) 增殖较少。考虑可能因为以下机制所致: (1) 细胞凋亡的减少; (2) 已有细胞克隆的增殖; (3) 淋巴系统中残留记忆型细胞的重新分布。此外, B 淋巴细胞也会随着 HAART 的进行而有所增加。第 2 时相最早发生在治疗后 2~3 个月, 可持续 1 年或更长时间, 主要表现为 CD4 + 童贞细胞 (CD4 + CD45RA + 62L +) 的增加, CD4 + 记忆细胞 (CD4 + CD45RO +) 也有增长趋势。本研究结果亦提示, CD4 + 记忆细胞在治疗早期即明显增加, 而 CD4 + 童贞细胞增加主要在治疗 6 个月后, 可能是因为胸腺产生的新 T 淋巴细胞的功能恢复相对较慢。另外, HAART 后, CD4 + 童贞细胞 (CD4 + CD45RA + 62L +) 在抗原等因素的刺激下可以向 CD4 + 记忆细胞 (CD4 + CD45RO +) 转变, 补充 HIV/AIDS 患者体内的功能性淋巴细胞, 因而 CD4 + 记忆细胞恢复较快, 而 CD4 + 童贞细胞恢复较慢^[5,8]。本研究由于随访时间仅 1 年, 在把握 CD4 + 童贞细胞 (CD4 + CD45RA + 62L +) 和 CD4 + 记忆细胞 (CD4 + CD45RO +) 长期抗病毒治疗过程的总体变化趋势上尚有限, 但在 1 年内的随访期中, 我们仍然发现两者较治疗前有明显增长。

此外, HIV/AIDS 患者 CD8 + T 淋巴细胞计数升高, 说明存在异常的免疫激活。HAART 后, CD8 + T 淋巴细胞 (CD3 + CD8 +) 数量减少, 但接受 HAART 6 个月与基线值 CD8 + T 淋巴细胞 (CD3 + CD8 +) 计数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 随着 HAART 时间的延长, CD8 + 激活细胞 (CD8 + CD38 +) 计数下降趋势更明显, 与文献报道^[9]一致。说明 HIV 感染者 T 细胞活化水平较高, 随着 HAART 的持续进行, T 细胞表达的 CD38 会逐渐

降低。提示通过 HAART, 可以使 HIV/AIDS 患者异常的免疫激活得到抑制。

综上所述, 通过 HAART, 不仅能够抑制 HIV 复制, 而且更重要的是能够使 HIV/AIDS 患者一定程度地恢复其免疫功能, 抑制异常的免疫激活, 调节机体的免疫平衡^[10], 最终减少机会性感染和肿瘤的发生, 提高患者的生活质量和生存率。本研究结果亦提示, 通过 HAART, HIV/AIDS 患者的 T 细胞免疫功能得到一定程度的恢复, 但还有待大样本、长时间的进一步观察。

[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[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(10): 629-640.
- [2] 许立军. HIV 感染后的免疫重建[J]. 国外医学·流行病学传染病学分册, 2003, 30(3): 160-162.
- [3] Zhou H Y, Zheng Y H, Zhang C Y, *et al.* A one-year clinical trial using didanosine, stavudine and nevirapine for highly active antiretroviral therapy[J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(7): 609-611.
- [4] 吴敏泉, 罗艳, 何艳, 等. HIV 感染者 Th17 和 Treg 细胞的变化

及意义[J]. 中国感染控制杂志, 2011, 10(4): 294-297.

- [5] 王晔恺, 曾芳, 周吉航, 等. CD8+ T 淋巴细胞各亚群与 HIV 感染疾病进程的关系[J]. 中国皮肤性病杂志, 2010, 24(9): 818-820.
- [6] Hirsch H H, Kaufmann G, Sendi P, *et al.* Immune reconstitution in HIV-infected patients[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(8): 1159-1166.
- [7] Matsushita S, Kimura T. Advance in treatment strategy and immune reconstruction against HIV-1 infection[J]. Microbiol Immunol, 2002, 46(4): 231-239.
- [8] Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(6): 693-702.
- [9] Glencross D K, Janossy G, Coetzee L M, *et al.* CD8/CD38 activation yields important clinical information of effective antiretroviral therapy: findings from the first year of the CIPRA-SA cohort[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2008, 74(Suppl 1): S131-140.
- [10] He Y, Li J, Zheng Y, *et al.* A randomized case-control study of dynamic changes in peripheral blood Th17/Treg cell balance and interleukin-17 levels in highly active antiretroviral-treated HIV type 1/AIDS patients[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2012, 28(4): 339-345.

(上接第 408 页)

[参考文献]

- [1] 刘传新, 苏生利, 傅继华, 等. 山东省 HIV 感染者中流动人口感染现况调查[J]. 中国艾滋病性病, 2002, 8(1): 28-30.
- [2] 张昌庆, 阮师漫, 石志林, 等. 济南市艾滋病流行特征与趋势分析[J]. 预防医学论坛, 2006, 12(3): 352-353.
- [3] 杨美霞, 李申生, 宋小莺, 等. 上海市徐汇区流动人口 AIDS/STD 知识态度行为影响因素调查[J]. 中国艾滋病性病, 2006, 12(3): 228-230.

- [4] 王玥, 李彦昌. 流动人口的艾滋病防治政策与建议[J]. 中国性科学, 2004, 13(3): 30-31, 34.
- [5] 杨景元, 涛波, 高永明, 等. 内蒙古流动人口艾滋病相关知识、态度及行为学特征分析[J]. 实用预防医学, 2011, 18(6): 1154-1156.
- [6] 鲁斌, 吕繁. 成都市流动人口艾滋病 KAP 现状及影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2010, 14(3): 223-226.
- [7] 曾刚, 栾荣生, 陈曦. 流动人口流动特征及艾滋病知识知晓率调查[J]. 中国艾滋病性病, 2009, 15(1): 38-40.