

中国部分地区 HIV 阳性男男性行为者合并 HCV 感染状况及其自然清除率调查

安明晖 韩晓旭 刘静 吴昊 陈曦 陆林 徐俊杰 张旻 尚红

【摘要】 目的 分析中国部分城市 HIV 阳性男男性行为者(MSM)中丙型肝炎病毒(HCV)感染状况及自然清除能力。方法 以沈阳、北京、长沙和昆明市 HIV 确证阳性的 MSM 为研究对象,收集基本人口学资料及 CD₄⁺T 细胞淋巴细胞计数、HIV 病毒载量、肝脏相关生化指标等临床信息,并进行 HCV 抗体和 HCV-RNA 检测,并将 HCV 抗体阳性标本分为病毒自然清除(RNA-/Ab+)和慢性感染(RNA+/Ab+)两种感染状态。结果 在 513 例 HIV 阳性 MSM 中,检出 HCV 抗体阳性 10 例(阳性率为 1.94%),其中 4 例 HCV-RNA 阳性(阳性率为 0.77%),除 1 例 HCV 感染者正在接受抗病毒治疗 HCV 核酸检测阴性外,共 5 例感染者能够自然清除 HCV-RNA。HCV 自然清除者相对于慢性感染(病毒血症)者具有较低的氨基转移酶水平和较高的 CD₄⁺T 细胞淋巴细胞水平。结论 目前调查地区 HIV 阳性的 MSM 中 HCV 感染率处于较低水平,但仍需定期监测。

【关键词】 男男性行为者; 艾滋病病毒; 丙型肝炎病毒; 混合感染

Study on the rates of infection and spontaneous clearance on HCV among HIV-infected men who have sex with men in China AN Ming-hui¹, HAN Xiao-xu¹, LIU Jing¹, WU Hao², CHEN Xi³, LU Lin⁴, XU Jun-jie¹, ZHANG Min¹, SHANG Hong¹. 1 Key Laboratory of AIDS Immunology of Ministry of Health, Department of Laboratory Medicine, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2 STD/AIDS Research Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University; 3 Hunan Provincial Center for Disease Control and Prevention; 4 Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: SHANG Hong, Email: hongshang100@hotmail.com

This work was supported by grants from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10001-006), the National Clinical Key Project of Ministry of Health, and the Liaoning Provincial Medical Key Project (No. [2010]696-2010001).

【Abstract】 Objective The aim of this study was to understand the rates of infection and spontaneous clearance on hepatitis C virus (HCV) among HIV-infected men who have sex with men (MSM) in China. **Methods** HIV-infected MSM from Shenyang, Beijing, Changsha and Kunming were selected to take the HCV antibody and HCV-RNA tests, and then classified into 'under recovery (RNA-/Ab+)' or being chronic (RNA+/Ab+). Information on demography, CD₄⁺T cell, HIV viral load and liver biochemical indicators were also collected. **Results** In 513 HIV-infected MSM, the positive rate of HCV antibody was 1.94% (10/513) and the positive rate of HCV-RNA was 0.77% (4/513). Five patients showed clearance of HCV-RNA, spontaneously. These 5 patients had low levels of both alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), and with high level of CD₄⁺T cells, when compared to those who were not able to clear the HCV-RNA. **Conclusion** Currently, the HCV infection rate was still at quite low level among the HIV-infected MSM in China. Dynamic of HIV/HCV co-infection should be monitored so as to develop suitable strategy on prevention and treatment among this population, in China.

【Key words】 Men who have sex with men; Human immunodeficiency virus; Hepatitis C virus; Co-infection

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.004

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10001-006); 国家临床重点专科建设项目卫生部重点实验室项目; 辽宁省医学高峰建设工程专项经费项目([2010]696号 2010001)

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院检验科卫生部艾滋病免疫学重点实验室(安明晖、韩晓旭、刘静、徐俊杰、张旻、尚红); 首都医科大学附属北京佑安医院感染中心(吴昊); 湖南省疾病预防控制中心(陈曦); 云南省疾病预防控制中心(陆林)

通信作者: 尚红, Email: hongshang100@hotmail.com

艾滋病病毒(HIV)和丙型肝炎病毒(HCV)具有相同传播途径。目前全球约有 3400 万 HIV 感染者和 1.5 亿慢性 HCV 感染者^[1,2], 欧美诸国 HIV 并发 HCV 感染的比例约为 25%~30%^[3]。在静脉吸毒人群中该比例高达 96.6%^[4]。国外研究发现,近年来性传播的 HIV/HCV 混合感染率逐年增加,在欧美等发达国家的 HIV 阳性男男性行为者(MSM)中 HCV 的感染率呈大幅升高趋势(HCV 感染在 HIV 阳性 MSM 中的发生率从 1990 年的 2.2/1000 人年增长至 2007 年的 51.1/1000 人年^[5])。有研究表明,合并感染后, HIV 将影响 HCV 自然清除率、肝纤维化水平及使肝硬化、肝脏失代偿、肝细胞癌提早发生^[6]。而 HCV 感染会加速 HIV 自然进程,影响对高效抗反转录病毒治疗(HAART)的反应和耐受性,已成为 HIV 感染者疾病进展和死亡的重要因素^[7]。我国近年来 MSM 中 HIV 感染传播逐渐增加,一些城市 MSM 中 HIV 感染率超过 10%, MSM 已成为我国 HIV 感染的重要人群^[8]。为此本研究从我国北、中、西南地区招募 HIV 阳性 MSM,进行 HCV 血清抗体和 HCV-RNA 检测,获得 MSM 中 HIV/HCV 混合感染率及 HCV 自然清除率数据,了解该人群 HCV 流行情况,为 MSM 人群监测和合理抗病毒治疗提供重要依据。

对象与方法

1. 研究对象:2010 年 8 月至 2012 年 2 月招募沈阳、北京、长沙和昆明市经 HIV(1+2 型)确证阳性的 MSM 513 例,其中沈阳市 422 例、北京市 48 例、长沙市 34 例、昆明市 9 例。沈阳市病例为中国医科大学附属第一医院红丝带门诊就诊病例,北京、长沙和昆明市样本均为实验室合作单位送检。

2. 研究方法:

(1)样本处理及临床信息收集:样本均由专业技术人员采集 EDTA 抗凝全血,常规分离血浆, -80 °C 冻存。收集年龄、婚姻、民族、职业及文化程度等一般人口学资料、CD₄⁺T 淋巴细胞计数、HIV 病毒载量以及丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酸转氨酶(GGT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DVIL)等肝脏相关生化指标。

(2)HCV 抗体检测:样本均进行 HCV 抗体检测。采用德国罗氏公司的 Cobas e 411 电化学发光全自动免疫分析系统和配套的 Elecsys Anti-HCV 检测试剂盒测定。阴性标本进行集合核酸检测,阳性样本直接进行核酸检测。

(3)HCV 核酸检测:对于 HCV 抗体阴性者,采用 6 个标本混成 1 个集合的检测策略,即如集合检测结果为阳性,同时检测该 6 个标本以明确阳性标本。对于 HCV 抗体检测阳性的标本不混样直接进行核酸定性检测。HCV 核酸采用德国罗氏公司的 Cobas s 201 全自动混样筛查系统和配套的 Cobas TaqScreen MPX v2.0 核酸定性检测试剂盒,该试剂可同时 HIV、HBV 和 HCV 的核酸进行定量检测,其中 HCV 的检测下限为 7.1 IU/ml。

3. 统计学分析:采用 SPSS 18.0 软件。比较 HCV 核酸自然清除组和慢性感染组肝功能、CD₄⁺T 淋巴细胞计数及 HIV 病毒载量的差异,符合正态分布数据采用 *t* 检验,不符合正态分布数据采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:MSM 人群 HIV 阳性 513 例。平均年龄 31.5 岁,其中 20~40 岁年龄组占 65.69%;未婚者占 60.82%,已婚者占 26.32%;文化程度大专或以上者占 41.13%;66.67%为在职人员,5.65%为学生;汉族占 87.13%(表 1)。

表 1 我国 4 城市 513 名 MSM 人群一般人口学特征

一般特征	人数	构成比(%)
年龄(岁)		
<19	5	0.97
20~	337	65.69
40~	163	31.77
不详	8	1.56
婚姻状况		
未婚	312	60.82
已婚	135	26.32
离异或丧偶	53	10.33
不详	13	2.53
文化程度		
初中或以下	144	28.07
高中或中专	122	23.78
大专或以上	211	41.13
不详	36	7.02
职业		
学生	29	5.65
在职	342	66.67
待业	92	17.93
不详	50	9.75
民族		
汉	447	87.13
满	35	6.82
其他	31	6.04

2. HIV 阳性 MSM 的 HCV 感染状况: 513 例 HIV 阳性 MSM 均完成 HCV 抗体及核酸检测。

(1) HCV 阳性率: 检出 HCV-IgG 阳性 10 例, 总 HCV-IgG 阳性率 1.94% (表 2)。检出 HCV-RNA 阳性 4 例, 总 HCV-RNA 阳性率为 0.77%, 未发现 HCV-IgG 阴性/HCV-RNA 阳性者。

表 2 我国 4 城市 513 名 MSM 人群 HCV 感染率及 HCV 核酸自然清除情况

城市	人数	HCV-IgG			HCV-RNA			HCV 核酸自然清除例数
		阳性数	阴性数	阳性率 (%)	阳性数	阴性数	阳性率 (%)	
沈阳	422	8	414	1.90	3	419	0.71	4
北京	48	1	47	2.08	1	47	2.08	0
长沙	34	1	33	2.94	0	34	0.00	1
昆明	9	0	9	0.00	0	9	0.00	-
合计	513	10	503	1.94	4	509	0.77	5

(2) HCV 自然清除及与其他指标的关系: 10 例 HCV 抗体阳性者中, HCV-RNA 阴性 6 例, 其中 1 例 HIV/HCV 混合感染者正在接受抗 HCV 治疗, HCV-RNA 检测阴性。共 5 例 HIV/HCV 混合感染者能够自然清除 HCV-RNA (表 2)。分析 4 例 HCV 自然清除患者和 3 例未经 HCV 治疗 HCV-RNA 阳性患者的肝功能、CD₄⁺T 淋巴细胞计数和 HIV 病毒载量, 发现自然清除组 CD₄⁺T 淋巴细胞计数及肝功能指标均在正常范围内, 慢性感染组除 ALT 和 CD₄⁺T 淋巴细胞计数外其余临床检测指标也均在正常范围内。但慢性感染组 ALT 和 AST 水平偏高, 两组差异有统计学意义; CD₄⁺T 淋巴细胞计数偏低, HIV 病毒载量水平接近 (表 3)。

表 3 HCV-RNA 阳性与阴性病例肝功能、CD₄⁺T 淋巴细胞计数及 HIV 载量水平比较

检测项目	正常值范围	HCV-RNA		P 值
		阳性 (n=3)	阴性 (n=4)	
ALT(U/L)	5~40	51.11	21.86	0.0004
AST(U/L)	8~40	38	22.15	0.0068
ALP(U/L)	40~129	80.89	81.30	0.9762
GGT(U/L)	10~47	37.44	43.16	0.7657
TP(g/L)	67~83	77.67	79.85	0.6053
ALB(g/L)	40~50	46.23	48.40	0.3629
TBIL(μmol/L)	3.4~20.5	9.4	9.85	0.8996
DBIL(μmol/L)	0~6.8	4.78	4.06	0.6062
CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞 (cell/μl)	410~1590	373	529	0.6282
HIV 载量水平 (log) (copy/ml)	-	4.56	4.63	0.3355

讨 论

至 2011 年底我国估计存活的 78 万例艾滋病病

毒感染者和艾滋病患者 (HIV/AIDS) 中, 男男同性传播占 17.4%, 且呈现逐年增加趋势^[9]。MSM 已成为我国艾滋病防治的重要目标人群。我国目前已广泛开展 HAART, HIV 感染相关的疾病发病率及死亡率大大降低。由于 HIV 感染加大了 HCV 的感染概率, 且限制其临床疗效及预后, 因此 HCV 感染成为影响 HIV 感染者生活质量及疾病发展的关键因素之一^[10]。本研究显示, 513 例 HIV 阳性 MSM 的 HCV 抗体阳性率为 1.94%。有研究报告, 我国一般人群 HCV 感染率为 3.2%, 但东北地区高达 4.6%^[11]。国内多个城市调查发现在 HIV 阴性 MSM 中 HCV 抗体阳性率 < 2.49%^[12-19]。本研究提示 HIV 阳性 MSM 与一般人群及 HIV 阴性 MSM 的 HCV 感染水平相近。而 2004 年美国旧金山 HIV 阳性 MSM 中 HCV 抗体阳性率达 4.5%, 2008 年此数值增加至 8.7%^[20]。表明我国上述调查地区 HIV 阳性 MSM 的 HCV 抗体阳性率显著低于国外同类人群, 在我国未发现 MSM 人群出现欧美等国家 HCV 大规模流行情况。

人体感染 HCV 后自发清除率可达到 15%~45%^[21]。但在 HIV 感染后 CD₄⁺T 淋巴细胞数量和功能受损, 机体对 HCV 的自然清除能力显著降低, 其清除率仅为 5%~10%^[22]。国外研究发现在 HIV 阳性者中, HCV 自然清除率因其感染途径的不同有很大差异, 男男同性接触感染的 HCV 自然清除率 (39%) 高于静脉吸毒途径 (20%)^[23]。一项多地区、多人种的 HCV 自然清除率相关因素分析认为, IL28B 等位基因 rs12979860 (CC) 与高水平的 HCV 自然清除率相关^[24]。另一项对美国 HCV 感染的静脉吸毒人群研究发现, IL28B 等位基因 rs8099917 (TT) 也与高水平的 HCV 自然清除率相关^[25]。本研究发现, HIV/HCV 混合感染的 MSM 中半数病例能够自然清除 HCV-RNA, 可能与种族人群携带 IL28B 等位基因 rs12979860 (CC) 和 rs8099917 (TT) 频率高有关^[26]。

本研究属于断面研究, 未对病例进行随访采样, 可能导致自然清除率计算结果产生偏差, 且研究的样本量较小, 在调查中仅发现的未清除组具有高 ALT、高 AST 和低 CD₄⁺T 淋巴细胞计数等特点。因此还需进一步深入研究。

综上所述, 本研究发现目前我国 HIV 阳性 MSM 的 HCV 感染率处于较低水平, 尚不需对该人群进行常规 HCV 筛查, 但仍要定期监测及时掌握该人群 HCV 的流行动态, 提出适合我国 MSM 的 HIV/HCV 合并感染预防及治疗策略。

参 考 文 献

- [1] 联合国艾滋病规划署和世界卫生组织. 2010年全球艾滋病流行最新报告. 2010. http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
- [2] WHO. Hepatitis C data face sheet, JULY, 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- [3] Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*, 2002, 36(5 Suppl 1): S201-209.
- [4] Liu JY, Lin HH, Liu YC, et al. Extremely high prevalence and genetic diversity of hepatitis C virus infection among HIV-infected injection drug users in Taiwan. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(11): 1761-1768.
- [5] Van der Helm JJ, Prins M, Del Amo J, et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS*, 2011, 25(8): 1083-1091.
- [6] Arends JE, Boucher CA, Hoepelman AI, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection: where do we stand? *Neth J Med*, 2005, 63(5): 156-163.
- [7] Chen TY, Ding EL, Seagelii GR, et al. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(10): 1605-1615.
- [8] Zhang Y, Chen P, Lu R, et al. Prevalence of HIV among men who have sex with men in Chongqing, China, 2006-2009: cross-sectional biological and behavioural surveys. *Sex Transm Infect*, 2012, 88(6): 444-450.
- [9] China Ministry of Health, UNAIDS, World Health Organization. 2011 estimates for the HIV/AIDS epidemic in China. Beijing, China: China Ministry of Health. 2011. (in Chinese)
中国卫生部, 联合国艾滋病规划署, 世界卫生组织. 2011年中国艾滋病疫情估计. 2011.
- [10] Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2011, 8: 12-22.
- [11] Zhao J. Research progress of HIV/HCV infection in the world. *Chin J AIDS STD*, 2009, 15(1): 94-96. (in Chinese)
赵晶. HIV/HCV共同感染国内外研究进展. *中国艾滋病性病*, 2009, 15(1): 94-96.
- [12] Li DJ, Sun ML, Zhao ZJ, et al. Analysis of HIV, syphilis and HCV infection among 401 male homosexuals in Dalian city. *Chin J Health Lab Technol*, 2009, 19(3): 693-694. (in Chinese)
李德钧, 孙茂利, 赵志杰, 等. 大连市401名MSM人群HIV、梅毒、丙型肝炎感染状况分析. *中国卫生检验杂志*, 2009, 19(3): 693-694.
- [13] Liu XY, Xu J, Liu ZY, et al. Survey on HIV/syphilis/HCV infection and related knowledge-based behavior among men who have sex with men in Jining city, 2010. *Prev Med Trib*, 2011, 17(9): 786-788. (in Chinese)
刘晓勇, 许建, 刘智勇, 等. 2010年济宁市男男性行为人群艾滋病/梅毒/丙肝感染情况及艾滋病相关知识行为调查. *预防医学论坛*, 2011, 17(9): 786-788.
- [14] Li L. Analysis of HIV, syphilis and HCV infection among male homosexuals in Wuhan city. *Chin J Soc Med*, 2010, 27(4): 249-251. (in Chinese)
李玲. 武汉市男男性行为人群艾滋病、梅毒及丙肝感染现状分
- 析. *中国社会医学杂志*, 2010, 27(4): 249-251.
- [15] Huang QF. Analysis of population characterization and testing results of HIV/HBV/HCV/TP among male homosexuals in Nanning city. *Lab Med Clin*, 2012, 9(3): 353-354. (in Chinese)
黄秋芳. 南宁市MSM人群特征及4项传染性指标的检测结果与分析. *检验医学与临床*, 2012, 9(3): 353-354.
- [16] Dai ZW, Pei XF, He Y, et al. Study on the prevalence of HIV, HCV and syphilis infections and sexual behavior features among MSM in Deyang city. 2011, 38(17): 3544-3547. (in Chinese)
代泽伟, 裴晓芳, 何杨, 等. 德阳市MSM人群HIV、HCV和梅毒感染现状及性行为特征研究. *现代预防医学*, 2011, 38(17): 3544-3547.
- [17] Huang HY, Zhang XP, Li Y, et al. Study on the HIV, syphilis and hepatitis C infections and sexual behavior characteristics among men who have sex with men in Hefei. *Mod Prev Med*, 2011, 38(10): 1933-1935. (in Chinese)
黄泓艳, 张小鹏, 李钰, 等. 合肥市男男性行为人群HIV、梅毒、丙肝感染状况及性行为特征研究. *现代预防医学*, 2011, 38(10): 1933-1935.
- [18] Feng JF, Lin HJ, Qiu DH, et al. Study on infection rate of HIV, syphilis and HCV among men who have sex with men in Taizhou. *Chin J Health Lab Technol*, 2008, 18(9): 1885-1886. (in Chinese)
冯济富, 林海江, 裘丹红, 等. 台州地区男男性行为人群(MSM) HIV、梅毒、丙肝感染状况调查. *中国卫生检验杂志*, 2008, 18(9): 1885-1886.
- [19] Wang XD, Ma Y, Yang Y. Analysis of HIV, syphilis and HCV infection among male homosexuals in Wulumuqi. *J Dermatol Venereol*, 2011, 33(2): 104-105. (in Chinese)
王新迪, 马燕, 杨阳. 乌鲁木齐市男男性行为人群HIV、梅毒和HCV感染状况分析. *皮肤病与性病*, 2011, 33(2): 104-105.
- [20] Raymond HF, Hughes A, O'keefe K, et al. Hepatitis C prevalence among HIV-positive MSM in San Francisco: 2004 and 2008. *Sex Transm Dis*, 2011, 38(3): 219-220.
- [21] Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*, 2005, 9(3): 383-398.
- [22] Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med*, 2003, 138(3): 197-207.
- [23] Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis*, 2008, 198(9): 1337-1344.
- [24] Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461(7265): 798-801.
- [25] Van den Berg CH, Grady BP, Schinkel J, et al. Female sex and IL-28B, a synergism for spontaneous viral clearance in hepatitis C virus (HCV) seroconverters from a community-based cohort. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27555.
- [26] Ochi H, Maekawa T, Abe H, et al. IL-28B predicts response to chronic hepatitis C therapy—fine-mapping and replication study in Asian populations. *J Gen Virol*, 2011, 92 (Pt 5): 1071-1081.

(收稿日期:2012-07-26)

(本文编辑:张林东)