

· HIV 感染及基因分型 · 论著 ·

不同 HBV 基因型 HIV/HBV 合并感染者临床特征及抗病毒治疗效果比较

顾飞 何耀祖 林伟寅 李虹 钟活麟 于海生 胡凤玉 兰芸 唐小平 李凌华

广州医科大学附属市八医院感染病中心, 广州 510440

通信作者: 李凌华, Email: llheliza@126.com

【摘要】目的 了解不同 HBV 基因型 HIV/HBV 合并感染者的临床特征及抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 效果, 探讨 HBV 基因型对 HIV/HBV 合并感染可能存在的影响。**方法** 以 2009—2020 年广州医科大学附属市八医院感染门诊 HIV/HBV 合并感染者为研究对象, 比较 B 型和 C 型 HBV 感染者的临床特征及 ART 后病毒学、免疫学与临床应答。**结果** 患者纳入研究共 722 例, HBV 分型: B 型 496 例 (68.70%)、C 型 220 例 (30.47%)、D 型 2 例 (0.28%) 和 I 型 4 例 (0.55%)。B 型患者的基线 HBV DNA 载量和 HBeAg 阳性比例分别为 6.29 lg IU/mL 和 36.49% (181/496), 均低于 C 型患者; HBsAg 定量水平为 5 478.50 COI, 高于 C 型患者 ($Z=-2.989, P=0.003; \chi^2=31.680, P<0.001; Z=-0.848, P<0.001$)。两组患者使用包含替诺福韦和拉米夫定方案的比例均 $\geq 95\%$, 平均 ART 治疗 4.17 年后, 两组患者 HIV 和 HBV 病毒抑制率均 $>94\%$ 。B 型患者在随访期间的 HBsAg 阴转率为 7.25% (36/496), 高于 C 型患者 ($\chi^2=5.291, P=0.021$)。B 型患者 ART 后 HBsAg 下降值为 372.00 COI, 高于 C 型患者 ($Z=-0.018, P=0.032$)。**结论** 广东省 HIV/HBV 合并感染者 HBV 基因型以 B 型和 C 型为主, 接受 ART 后均可获得较好病毒抑制与免疫重建, 但 C 型患者 HBsAg 转阴率低于 B 型, 提示不同 HBV 基因型可能影响合并感染者的 HBV 治愈。

【关键词】 HIV; 肝炎病毒, 乙型; 基因型; 免疫重建; 抗逆转录病毒治疗; 病毒抑制

基金项目: 广州市科技计划 (2023A03J0792、2023A03J0800、202201020285); 广东省基础与应用基础研究基金 (2021A1515220160); 2021—2023 年广州市医学重点学科 (病毒性传染病)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20231117-00092

Comparison of the clinical characteristics and antiviral treatment effect of HIV/HBV co-infected patients with different HBV genotypes

Gu Fei, He Yaizu, Lin Weiyin, Li Hong, Zhong Huolin, Yu Haisheng, Hu Fengyu, Lan Yun, Tang Xiaoping, Li Linghua

Infectious Disease Center, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510440, China

Corresponding author: Li Linghua, Email: llheliza@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and antiretroviral therapy (ART) outcomes in HIV/HBV co-infected patients with different HBV genotypes, and to explore the potential impact of HBV genotypes on HIV/HBV co-infection. **Methods** HIV/HBV co-infected patients attending the infectious disease outpatient clinic at Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University from 2009 to 2020 were enrolled. Clinical characteristics and virological, immunological, and clinical responses after ART were compared between genotype B and C HBV-infected patients. **Results** A total of 722 patients were included in the study, among whom 496 cases (68.70%) were HBV genotype B, 220 cases (30.47%) were genotype C, 2 cases (0.28%) were genotype D, and 4 cases (0.55%) were genotype I. Baseline HBV DNA load and HBeAg positive rate in genotype B patients were 6.29 lg IU/mL and 36.49% (181/496), respectively, which were both lower than those in genotype C patients; and HBsAg quantitative level was 5 478.50 COI, which was higher than that in genotype C patients ($Z=-2.989, P=0.003; \chi^2=31.680, P<0.001; Z=-0.848, P<0.001$). The proportions of patients in both groups receiving ART containing tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine were $\geq 95\%$. After an average of 4.17 years of ART, virological suppression rates for HIV and HBV

were both >94% in genotype B and C groups. The rate of HBsAg seroconversion during follow-up period was 7.25% (36/496) in genotype B patients, which was higher than that in genotype C patients ($\chi^2=5.291, P=0.021$). Compared with patients with genotype C, patients with genotype B had higher HBsAg decline of 372.00 COI ($Z=-0.018, P=0.032$).

Conclusions Genotype B and C are predominant in HIV/HBV co-infected individuals in Guangdong Province. All patients with genotype B or C can achieve excellent viral suppression and immune reconstruction after ART. However, genotype C individuals have a lower HBsAg seroconversion rate than genotype B individuals, which indicates that different HBV genotypes may affect the HBV cure in HIV/HBV co-infected patients.

[Key words] HIV; Hepatitis B virus; Genotype; Immune reconstitution; Antiretroviral therapy; Virus inhibition

Fund program: Science and Technology Project of Guangzhou (2023A03J0792, 2023A03J0800, 202201020285); Guangdong Basic and Applied Basic Research Fund (2021A1515220160); Medical Key Discipline Program of Guangzhou-Viral Infectious Diseases (2021-2023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20231117-00092

由于 HIV 和 HBV 具有相似传播途径, 常见合并感染^[1]。既往分析显示, 我国约 11% 的 HIV 感染者合并 HBV 感染^[2], 合并感染者发生肝脏相关疾病的死亡率远高于单一 HBV 或 HIV 感染者^[3]。我国单一 HBV 感染者中, B 型或 C 型是主要基因型, 华北地区以 C 型为主, 华南地区以 B 型为主^[4]。现有研究已表明, C 型乙型肝炎患者的预后较 B 型差, 更易发展为肝硬化和肝细胞癌等^[5]。然而, 有关不同 HBV 基因型是否影响 HIV/HBV 合并感染者的临床特征和抗病毒治疗效果, 目前国内报道甚少。本研究基于一个随访超过 10 年的 HIV/HBV 合并感染队列, 探讨其 HBV 基因型分布情况, 并比较不同基因型患者的临床特征和抗病毒治疗效果, 以提高对该病的诊治水平, 现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

本研究对 2009 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日于广州医科大学附属市八医院(以下简称“广州八院”)感染门诊接受抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)的随访队列(NCT04667026)进行回顾性分析, 纳入符合条件的 HIV/HBV 合并感染者为研究对象。纳入标准:(1)确诊 HIV 感染^[6];(2)确诊 HBV 慢性感染^[7];(3)基线(接受 ART 时)年龄大于 18 周岁;(4)未接受 ART;(5)未接受单一抗 HBV 治疗;(6)ART 治疗时长超

过 1 年;(6)HBV 基因型检测分型成功。排除标准:(1)开始 ART 时处于妊娠期或哺乳期女性;(2)缺乏重要临床资料;(3)未签署知情同意书。共有 722 例患者纳入研究。本研究已得到广州八院医学伦理委员会审核批准[市八伦字(科)202033166 号], 入组患者均知情同意并签署知情同意书。

二、临床数据采集、观察终点和指标

临床资料来源于国家抗病毒治疗数据库和广州八院电子病历系统。基线指开始 ART 时。观察终点指随访时间至 2020 年 12 月 31 日或患者转去其他治疗点或失访。观察指标包括:(1)基本特征, 即年龄、性别、BMI、HIV 感染途径、WHO 临床分期和初始治疗方案;(2)实验室指标: 病毒学指标(血浆 HIV-1 RNA、HBV DNA 载量、HBsAg 和 HBeAg)、免疫学指标(CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞计数、CD4⁺T/CD8⁺T 淋巴细胞比值)、血常规指标(WBC、PLT、Hb)和生化指标[AST、ALT、AST/ALT、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)];(3)无创肝纤维化指标, 即肝纤维化 4 因子指数(fibrosis 4 score, FIB-4)、天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)。

三、实验室检测方法

外周血 HBV DNA 检测: 采用荧光定量 PCR 法(广州达安基因有限公司), 检测下限为 <100 IU/mL, 线性检测范围为 100~5×10⁸ IU/mL。HBV 基因型检测: 提取 HBV DNA, 巢氏 PCR 扩增 HBV RT 区, 使用

Chromas 和 Conting 软件对测序结果进行序列拼接,通过比对由 HBV 基因型标准株(A-H)构建的进化树中的遗传距离分出 HBV 基因型。外周血 T 淋巴细胞亚群检测:采用 FACS Canto II 流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数,计算 CD4⁺T/CD8⁺T 淋巴细胞比值。外周血 HIV-1 RNA 检测:采用 COBASTM 全自动病毒载量分析系统(COBAS TaqMan48,瑞士罗氏公司),检测下限为 20 拷贝/mL。外周血生化指标检测:使用全自动生化分析仪(日本 OlympusAU2700)按标准操作规程检测。

四、抗病毒治疗方案

按照《中国艾滋病诊疗指南(2021 年版)》^[6]采用包含对 HBV 有活性的 1~2 种核苷类抗病毒药物:替诺福韦(tenofovir, TDF)/丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)、拉米夫定(lamivudine, 3TC)/恩曲他滨(emtricitabine, FTC),联合一种非核苷类或蛋白酶抑制剂或整合酶抑制剂抗病毒药物进行抗病毒治疗。

五、统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,偏态分布的数据以中位数和四分位数 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数和率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、HBV 基因型分布情况

722 例 HIV/HBV 合并感染者成功分出 HBV 基因型,检出 B、C、D 和 I 型 4 种基因型,B 型占比最多(68.70%, 496/722),其次为 C 型(30.47%, 220/722)。B2 亚型是 B 型的优势亚型(93.15%, 462/496);C 型中占比较高的亚型为 C1 (68.64%, 151/220)和 C2(22.73%, 50/220)。由于 HBV D 型和 I 型所占比例不足 1%,本研究仅对 B 型和 C 型两组患者进行比较。详见表 1。

表 1 HIV/HBV 合并感染者 HBV 基因型分布情况($n=722$)

| 基因型别 | 人数 | 百分比(%) |
|------|-----|--------|
| B | 496 | 68.70 |
| B* | 24 | 3.32 |
| B1 | 7 | 0.97 |
| B2 | 462 | 63.99 |
| B3 | 1 | 0.14 |
| B4 | 2 | 0.28 |
| C | 220 | 30.47 |
| C* | 7 | 0.97 |
| C1 | 151 | 20.91 |
| C2 | 50 | 6.93 |
| C3 | 2 | 0.28 |
| C5 | 10 | 1.39 |
| D | 2 | 0.28 |
| I | 4 | 0.55 |
| 合计 | 722 | 100.00 |

二、HBV 基因型 B 型、C 型合并感染者基线临床特征比较

722 例 HIV/HBV 合并感染者中有 716 例为 B 型或 C 型 HBV 感染者。B 型、C 型合并感染者以中青年、男性为主,93.44%(669/716)的患者通过性传播途径感染 HIV。HBV 基因型 B 型和 C 型患者基线的人口学特征、HIV-1 RNA 载量、免疫指标、血常规、生化指标及无创肝纤维化评分等比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。抗病毒治疗方案以三药方案为主,占 96.93%(694/716)。与 B 型患者相比,C 型患者的 HBV DNA 载量更高($Z=-2.989, P=0.003$),HBeAg 阳性率更高($\chi^2=31.680, P<0.001$),而 HBsAg 定量更低($Z=-0.848, P<0.001$)。详见表 2。

三、HBV 基因型 B 型、C 型合并感染者抗病毒治疗效果比较

两组患者接受 ART 的中位数时长为 4.17 年,B 型和 C 型基因组间比较差异无统计学意义($Z=-0.781, P=0.435$)。在接受 ART 后,B 型和 C 型患者对 HIV 的抑制率分别为 96.57%(479/496)和 97.73%(215/220);对 HBV 的抑制率分别为 96.17%(477/496)和 94.09%(207/220)。两组患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数增长中位数分别为 238.00 个/ μ L 和 221.00 个/ μ L,末次 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200 个/ μ L 的比例分别为 11.29%(56/496)和 11.36%(25/220)。ART 后,两

表 2 HBV B 型和 C 型 HIV/HBV 合并感染者基线特征比较

| 指标 | 总例数 (n=716) | HBV 基因分型 | | 统计值 | P 值 |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------|--------|
| | | B 基因型 (n=496) | C 基因型 (n=220) | | |
| 年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$] | 41.19(33.84, 50.72) | 41.65(33.82, 50.83) | 40.23(33.91, 50.20) | -0.939 ^a | 0.348 |
| 男性 [例(%)] | 622(86.87) | 427(86.09) | 190(86.36) | 0.010 ^b | 0.922 |
| BMI[kg/m ² , $M(Q_1, Q_3)$] | 20.64(19.13, 22.84) | 20.78(19.20, 22.84) | 20.45(18.91, 22.83) | -0.932 ^a | 0.351 |
| ART 方案 [例(%)] | | | | 1.106 ^b | 0.293 |
| 含 TDF/TAF+3TC/FTC | 694(96.93) | 483(97.38) | 211(95.91) | | |
| 含 3TC/FTC | 22(3.07) | 13(2.62) | 9(4.09) | | |
| HIV 感染途径 [例(%)] | | | | 1.221 ^b | 0.543 |
| 异性性传播 | 336(46.93) | 238(47.98) | 98(44.55) | | |
| 同性性传播 | 333(46.51) | 224(45.16) | 109(49.55) | | |
| 其他 | 47(6.56) | 34(6.85) | 13(5.91) | | |
| HIV RNA [lg 拷贝/mL, $M(Q_1, Q_3)$] | 5.40(4.92, 5.84) | 5.39(4.96, 5.83) | 5.43(4.84, 5.86) | -0.101 ^a | 0.920 |
| CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数 [个/ μ L, $M(Q_1, Q_3)$] | 198.00(65.00, 314.00) | 193.00(64.25, 303.75) | 200.50(70.00, 361.25) | -0.921 ^a | 0.357 |
| CD8 ⁺ T 淋巴细胞计数 [个/ μ L, $M(Q_1, Q_3)$] | 738.50(517.25, 1 070.00) | 728.50(514.50, 1 074.50) | 776.00(533.00, 1 056.00) | -0.446 ^a | 0.656 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值 [$M(Q_1, Q_3)$] | 0.23(0.10, 0.37) | 0.22(0.10, 0.36) | 0.24(0.09, 0.40) | -0.893 ^a | 0.372 |
| HBV DNA [lg IU/mL, $M(Q_1, Q_3)$] | 6.56(3.64, 8.00) | 6.29(3.51, 7.85) | 7.01(3.90, 8.29) | -2.989 ^a | 0.003 |
| HBsAg [COI, $M(Q_1, Q_3)$] | 4 817.50 (1 458.25, 7 266.25) | 5 478.50 (1 620.75, 7 637.75) | 3 882.00 (1 155.25, 6 496.00) | -0.848 ^a | <0.001 |
| HBeAg 阳性 [例(%)] | 311(43.44) | 181(36.49) | 130(59.09) | 31.680 ^b | <0.001 |
| WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$] | 5.12(4.13, 6.33) | 5.13(4.16, 6.33) | 5.05(3.96, 6.34) | -0.366 ^a | 0.715 |
| PLT [$\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$] | 186.99 \pm 72.61 | 186.32 \pm 70.72 | 188.48 \pm 76.84 | -0.367 ^c | 0.714 |
| Hb [g/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 139.50(119.00, 151.75) | 139.00(119.00, 151.00) | 142.00(117.25, 153.00) | -0.983 ^a | 0.326 |
| AST [U/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 30.00(22.00, 48.00) | 29.00(22.00, 47.00) | 31.50(23.50, 50.80) | -1.384 ^a | 0.166 |
| ALT [U/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 32.00(20.10, 54.00) | 31.00(20.00, 53.00) | 36.00(21.00, 56.00) | -1.116 ^a | 0.264 |
| ALB [g/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 39.00(34.00, 44.00) | 39.00(33.65, 43.95) | 39.50(34.00, 44.00) | -0.393 ^a | 0.694 |
| GLB [g/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 40.00(35.00, 45.00) | 40.00(35.00, 45.00) | 40.00(36.00, 45.40) | -0.668 ^a | 0.504 |
| 白蛋白/球蛋白比值 [$M(Q_1, Q_3)$] | 0.95(0.77, 1.17) | 0.95(0.77, 1.17) | 0.98(0.76, 1.16) | -0.054 ^a | 0.957 |
| FIB-4 [$M(Q_1, Q_3)$] | 1.03(0.67, 1.94) | 1.05(0.67, 1.92) | 0.97(0.66, 1.99) | -0.186 ^a | 0.852 |
| APRI [$M(Q_1, Q_3)$] | 0.41(0.27, 0.74) | 0.40(0.27, 0.72) | 0.44(0.27, 0.83) | -0.714 ^a | 0.475 |

注:ART:抗逆转录病毒治疗;TDF:替诺福韦;TAF:丙酚替诺福韦;3TC:拉米夫定;FTC:恩曲他滨;ALB:白蛋白;GLB:球蛋白;FIB-4:肝纤维化 4 因子指数;APRI:天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数;^a:Z 值;^b: χ^2 值;^c:t 值

组在病毒抑制和免疫重建方面比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。详见表 3。

ART 后, B 型患者实现 HBsAg 阴转率为 7.25% (36/496), 高于 C 型患者的 2.72% (5/220), ($\chi^2=5.291, P=0.021$), B 型患者 ART 后 HBsAg 定量水平下降程度为 372.00(-1 035.00, 2 033.00)COI, 高于 C 型($Z=-0.018, P=0.032$)。两组患者基线和 ART 后末次随访肝纤维化评分(FIB-4 和 APRI)均无统计学差异(P 均>0.05), 但两组治疗后指标均较基线显著下降(B 型 FIB-4 和 APRI: $Z=-0.850$ 和 $-0.130, C$ 型 FIB-4 和 APRI: $Z=-0.800$ 和 $-0.160, P$ 均<0.001)。详见表 3 和图 1。

讨 论

艾滋病和乙型肝炎均为我国重大传染病, 严重危害人民健康。我国 HIV/HBV 合并感染相关研究刚刚起步, 对于合并感染者的 HBV 基因型分布情况报道不多, 有关不同 HBV 基因型 HIV/HBV 合并感染者临床特征及抗病毒治疗效果比较, 缺乏大队列研究和确切结论。本研究基于所建立的 HIV/HBV 合并感染者大队列, 对我国该人群 HBV 基因型及其对临床特征和抗病毒治疗效果的影响开展研究, 以加强对该病的防控和管理。

在本研究中, HIV/HBV 合并感染者 HBV 基因

表 3 HBV B 型和 C 型 HIV/HBV 合并感染者 ART 后随访的指标比较

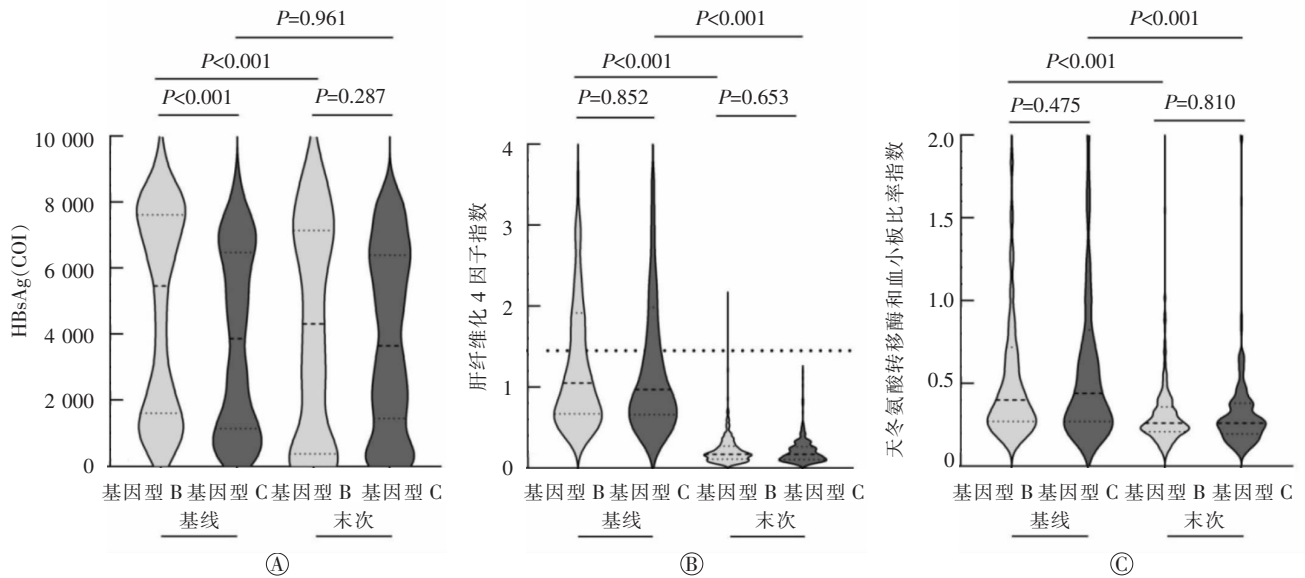
| 指标 | 总例数 (n=716) | HBV 基因分型 | | 统计值 | P 值 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|-------|
| | | B 基因型(n=496) | C 基因型(n=220) | | |
| ART 治疗时长 [年, M(Q ₁ , Q ₃)] | 4.17(2.70, 5.62) | 4.22(2.70, 5.72) | 4.07(2.71, 5.46) | -0.781 ^a | 0.435 |
| HIV 病毒抑制 [例(%)] | 694(96.93) | 479(96.57) | 215(97.73) | 0.682 ^b | 0.409 |
| CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数 [个/μL, M(Q ₁ , Q ₃)] | 440.00(293.00, 581.00) | 437.50(301.50, 569.75) | 450.00(281.00, 612.00) | -0.356 ^a | 0.722 |
| CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数增长 [个/μL, M(Q ₁ , Q ₃)] | 232.00(135.00, 345.00) | 238.00(143.25, 342.75) | 221.00(114.00, 347.00) | -1.113 ^a | 0.266 |
| CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数<200 [例(%)] | 81(11.31) | 56(11.29) | 25(11.36) | 0.001 ^b | 0.977 |
| CD8 ⁺ T 淋巴细胞计数 [个/μL, M(Q ₁ , Q ₃)] | 781.00(605.00, 1 036.00) | 778.00(603.25, 1 031.50) | 794.00(607.00, 1 048.00) | -0.089 ^a | 0.929 |
| CD8 ⁺ T 淋巴细胞计数增长 [个/μL, M(Q ₁ , Q ₃)] | 13.00(-254.00, 303.00) | 21.00(-252.50, 314.00) | 0.00(-254.00, 283.00) | -0.321 ^a | 0.748 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值 [M(Q ₁ , Q ₃)] | 0.56(0.36, 0.77) | 0.56(0.37, 0.77) | 0.56(0.32, 0.78) | -0.013 ^a | 0.990 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值增长 [M(Q ₁ , Q ₃)] | 0.30(0.17, 0.46) | 0.31(0.18, 0.47) | 0.30(0.17, 0.44) | -0.649 ^a | 0.516 |
| HBV 病毒抑制 [例(%)] | 684(95.53) | 477(96.17) | 207(94.09) | 1.542 ^b | 0.214 |
| HBsAg [COI, M(Q ₁ , Q ₃)] | 4 215.00(846.30, 6 963.00) | 4 333.00(385.90, 7 166.50) | 3 660.00(146.00, 6 410.50) | -0.516 ^a | 0.287 |
| HBsAg 下降值 [COI, M(Q ₁ , Q ₃)] | 272.50(-1 182.25, 1 940.75) | 372.00(-1 035.00, 2 033.00) | 139.00(-1 489.00, 1 357.70) | -0.018 ^a | 0.032 |
| HBsAg 阴转率[例(%)] | 41(5.72) | 36(7.25) | 5(2.72) | 5.291 ^b | 0.021 |
| HBeAg 阳性 [例(%)] | 157(21.93) | 99(19.96) | 58(26.36) | 3.651 ^b | 0.056 |
| WBC [×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 5.99(4.61, 7.65) | 6.04(4.52, 7.68) | 5.92(4.73, 7.63) | -0.209 ^a | 0.834 |
| PLT [×10 ⁹ /L, $\bar{x}\pm s$] | 233.31±65.51 | 232.87±60.90 | 234.31±75.05 | -0.271 ^c | 0.786 |
| Hb [g/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 153.00(140.00, 163.00) | 153.00(140.00, 164.00) | 154.00(140.00, 163.00) | -0.463 ^a | 0.643 |
| AST [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 24.00(19.10, 30.30) | 24.00(19.13, 29.68) | 24.00(18.85, 30.70) | -0.481 ^a | 0.630 |
| ALT [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 23.65(18.30, 32.93) | 23.60(18.20, 32.58) | 23.75(18.80, 34.40) | -0.614 ^a | 0.539 |
| ALB [g/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 47.20(45.30, 49.00) | 47.30(45.33, 49.00) | 47.10(44.80, 49.00) | -0.627 ^a | 0.530 |
| GLB [g/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 28.20(25.60, 31.10) | 27.90(25.50, 30.70) | 28.70(25.60, 32.00) | -1.602 ^a | 0.109 |
| 白蛋白/球蛋白比值 [M(Q ₁ , Q ₃)] | 1.67(1.49, 1.90) | 1.68(1.49, 1.91) | 1.63(1.43, 1.90) | -1.304 ^a | 0.192 |
| FIB-4[M(Q ₁ , Q ₃)] | 0.17(0.11, 0.27) | 0.17(0.11, 0.27) | 0.17(0.11, 0.27) | -0.449 ^a | 0.653 |
| APRI[M(Q ₁ , Q ₃)] | 0.26(0.20, 0.37) | 0.26(0.21, 0.36) | 0.26(0.20, 0.38) | -0.240 ^a | 0.810 |

注：ART:抗逆转录病毒治疗;ALB:白蛋白;GLB:球蛋白;FIB-4:肝纤维化 4 因子指数;APRI:天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数;^a:Z 值;^b: χ^2 值;^c:t 值

型以 B 型和 C 型为主, B 型多于 C 型, 这与广西的研究结果一致^[8]。而黄丹等^[9]对北京 75 例 HIV/HBV 合并感染者 HBV 基因型调查发现, 以 B 型和 C 型为主, 但 B 型比例低于 C 型。同时, 我国在 2015 年进行的一项关于单一 HBV 感染者 HBV 基因型的流行病学研究显示, HBV 基因型 B 型在南方地区占优势, C 型在北方地区占优势^[10]。以上研究结果说明, 我国 HIV/HBV 合并感染者 HBV 基因型分布情况与 HBV 单一感染相同, 合并 HIV 感染并没有改变 HBV 基因型分布情况。

HIV 和 HBV 的相互作用较为复杂。目前的研究

认为 HIV 通过抑制机体的免疫功能来影响 HBV 的自然进程, 因而与 HBV 单一感染者相比, HIV/HBV 合并感染者的 HBV 感染进程会加快, 如血清 HBV DNA 水平更高, 而 HBeAg 和 HBsAg 的自发清除率更低^[11]。HBV 则可通过 HBV X 蛋白参与 Tat 蛋白和 T 细胞活化信号的协同作用, 超诱导正在进行的 HIV-1 复制和 HIV-1 长末端重复序列(LTR)转录, 这可能有助于 HIV/HBV 合并感染者更快地进展为 AIDS^[12]。因此, 早期诊断 HIV 感染者是否合并感染 HBV 并及时进行抗病毒治疗, 对于改善 HIV/HBV 合并感染者的预后非常重要。



注:①:HBsAg;②:肝纤维化 4 因子指数;③:天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数

图 1 HBV B 型和 C 型 HIV/HBV 合并感染者 ART 前后 HBsAg、无创肝纤维化评分的比较

既往有研究指出,对于 HIV/HBV 合并感染者,使用包含 TDF 和 3TC 的 ART 方案与使用仅含 3TC 的 ART 方案相比,5 年后 HBV 的病毒抑制率分别为 95.7%和 77.8%^[13]。本文 B 型和 C 型两组患者基线流行病学及临床特征无明显差异,使用包括抗 HBV 活性药物的 ART 后,HIV 和 HBV 两种病毒都得到较高抑制率,且免疫功能(如 CD4⁺ T 淋巴细胞计数和 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值)获得较好重建,同时肝脏指标 (ALT) 和肝纤维化指标 (FIB-4 和 APRI)均获得明显改善。由此提示,HIV/HBV 合并感染者不管是哪种 HBV 基因型,使用包括抗 HBV 活性药物的 ART 方案后均可获得较好疗效。

既往研究显示,不同 HBV 基因型可能会影响 ART 后的 HBV 治疗效果:C 基因型 HBV 单一感染者抗病毒治疗前的 HBV 病毒载量、HBeAg 阳性率均高于 B 基因型单一 HBV 感染者,但 HBsAg 的清除率更高^[14-15]。在本研究中,HIV/HBV 合并感染者 ART 后病毒血清标志物的变化,与前述单一 HBV 感染者有所不同,基线时 HBV C 基因型合并感染者的 HBV 病毒载量和 HBeAg 阳性率显著高于 B 基因型,但 HBsAg 滴度低于 B 基因型,且 ART 后 HBsAg 下降量和转阴率均显著低于 B 基因型。是否存在 HIV 和 HBV 之间的相互影响、准种变化或其他原

因,导致 HBV C 基因型合并感染者 HBV 功能性治愈效果较 B 型差,需要进一步确认该现象和探讨其机制。

综上所述,广东省 HIV/HBV 合并感染者的 HBV 基因型以 B 型和 C 型为主,不管 B 或 C 基因型,患者接受 ART 后均可获得较好病毒学抑制和免疫重建,明显改善肝功能与肝纤维化程度,但 HBV C 型患者 HBsAg 转阴率低于 B 型。本结果提示,不同 HBV 基因型可能影响合并感染者的 HBV 治愈,对于今后探讨 HIV/HBV 合并感染者 HBV 治愈策略具有一定指导意义。本研究也存在一些不足,仅比较了基线和末次两个时间点临床数据,缺乏连续动态观察和机制探讨。我们将立足于所建立的大队列研究,继续开展 HIV/HBV 合并感染者 ART 后长期预后观察及 HBV 治愈策略的探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 顾飞:数据整理、统计学分析和文章撰写;何耀祖、林伟寅、李虹、钟活麟:提供临床资料、数据收集;于海生、胡凤玉、兰芸、唐小平:研究指导;李凌华:提出全文构思、指导工作进展和论文修改

参 考 文 献

[1] Wyles DL. Antiretroviral effects on HBV/HIV co-infection and the natural history of liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(3): 473-

486. DOI: 10.1016/j.cld.2019.04.004.
- [2] 曹阳, 周明浩, 翟祥军. 我国 HIV 感染者合并感染 HBV 现状[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42 (2): 327-334. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200727-00987.
- [3] Singh KP, Crane M, Audsley J, et al. HIV-hepatitis B virus coinfection: Epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. AIDS, 2017, 31(15): 2035-2052. DOI:10.1097/QAD.0000000000001574.
- [4] Chen J, Li L, Yin Q, et al. A review of epidemiology and clinical relevance of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2023, 47 (7): 102180. DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102180.
- [5] Liu T, Liu A, Liu Y, et al. *In vitro* investigation of HBV clinical isolates from Chinese patients reveals that genotype C isolates possess higher infectivity than genotype B isolates[J]. Virol Sin, 2022, 37(3): 398-407. DOI:10.1016/j.virs.2022.03.008.
- [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(2021 年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1106-1128. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211006-00676.
- [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]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46 (6): 423-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.06.001.
- [8] Jia HH, Li KW, Chen QY, et al. High prevalence of HBV lamivudine-resistant mutations in HBV/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy in the area with the highest prevalence of HIV/HBV co-infection in China[J]. Intervirology, 2018, 61(3): 123-132. DOI: 10.1159/000493797.
- [9] 黄丹, 王彦, 张福杰. 北京地区 HIV/HBV 合并感染者与 HBV 单独感染者中 HBV 基因型分布[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(3): 227-230. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2019.03.03.
- [10] Li HM, Wang JQ, Wang R, et al. Hepatitis B virus genotypes and genome characteristics in China[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (21): 6684-6697. DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6684.
- [11] Soriano V, Poveda E, Vispo E, et al. Hepatitis B in HIV-infected patients[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(3): 489-501. DOI: 10.1016/j.cld.2013.05.008.
- [12] Gómez-Gonzalo M, Carretero M, Rullas J, et al. The hepatitis B virus X protein induces HIV-1 replication and transcription in synergy with T-cell activation signals: Functional roles of NF-kappaB/NF-AT and SP1-binding sites in the HIV-1 long terminal repeat promoter[J]. J Biol Chem, 2001, 276(38): 35435-35443. DOI: 10.1074/jbc.M103020200.
- [13] Huang YS, Sun HY, Chang SY, et al. Long-term virological and serologic responses of chronic hepatitis B virus infection to tenofovir disoproxil fumarate-containing regimens in patients with HIV and hepatitis B coinfection[J]. Hepatol Int, 2019, 13(4): 431-439. DOI: 10.1007/s12072-019-09953-4.
- [14] Zhang HW, Yin JH, Li YT, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China[J]. Gut, 2008, 57(12): 1713-1720. DOI: 10.1136/gut.2008.157149.
- [15] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2008, 359(23): 2442-2455. DOI: 10.1056/NEJMoa0802878.

(收稿日期:2023-11-17)