

# 艾滋病严重疾病期合并中性粒细胞减少症与再感染的关系

陆鹏, 莫让辉, 梁柱石

梧州市第三人民医院, 广西 梧州 543001

**摘要:** 目的 研究艾滋病严重疾病期患者接受抗病毒治疗 (HAART) 前后中性粒细胞减少症与发生机会性感染的关系。

**方法** 回顾性分析 138 例已经确诊为艾滋病严重疾病期的患者, 所有患者的机会性感染均已得到控制而进入机会性感染的二级预防及 HAART 阶段。患者按 HAART 前基线的血常规检测, 分为中性粒细胞绝对数  $\leq 2 \times 10^9/L$  组 77 例 (低下组) 和中性粒细胞绝对数  $> 2 \times 10^9/L$  组 61 例 (正常组)。接受 HAART 6 个月后, 对比两组患者再感染率及平均抗生素使用天数, 分析患者基线中性粒细胞计数水平与抗生素使用天数、再感染次数的相关性。 **结果** 经过 6 个月的观察, 低下组患者的再感染率为 59.7%, 正常组患者的再感染率为 34.4%, 两者差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.732, P < 0.05$ )。患者的基线中性粒细胞数值与患者再感染次数存在负相关 ( $r_s = -0.31, P < 0.05$ ), 与抗生素使用天数存在负相关 ( $r_s = -0.299, P < 0.05$ )。 **结论** 合并中性粒细胞减少症可使艾滋病严重疾病期患者在抗病毒治疗早期出现再感染的危险性增加, 监测患者中性粒细胞水平, 及时发现并治疗再感染, 具有重要临床意义。

**关键词:** 艾滋病严重疾病期; 中性粒细胞减少症; 关系; 再感染

中图分类号: R512.91 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2019)06-0703-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.06.017

## Relationship between severe-stage AIDS complicated with neutropenia and reinfection

LU Peng, MO Rang-hui, LIANG Zhu-shi

The Third People's Hospital of Wuzhou City, Wuzhou, Guangxi 543001, China

**作者简介:** 陆鹏 (1980-), 男, 广西人, 主治医师, 研究方向: 艾滋病临床诊疗。

NF 对皮质酮诱导海马神经元凋亡的保护作用, 但该作用具体机制尚不明确, 是否与调控神经元上糖皮质激素受体的表达有关, 尚需进一步研究。

### 参考文献

- [1] 郭燕春. 针刺对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤皮层神经营养因子及受体基因表达的影响[D]. 汕头: 汕头大学, 2007.
- [2] 邓笑梅, 龙隽, 孙琴, 等. 氧化应激与新生儿脑损伤[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(1): 50-52.
- [3] Ebada ME, Latif LM, Kendall DA, et al. Corticosterone protects against memory impairments and reduced hippocampal BDNF levels induced by a chronic low dose of ethanol in C57BL/6J mice[J]. Rom J Morphol Embryol, 2014, 55(4): 1303-1316.
- [4] Jiang P, Dang RL, Li HD, et al. The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014; 729827.
- [5] 董海影, 张春, 弓箭, 等. 芍药苷对大鼠皮质酮损伤的海马神经元 TrkB/BDNF 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5499-5501.
- [6] Koe AS, Salzberg MR, Morris MJ, et al. Early life maternal separation stress augmentation of limbic epileptogenesis: the role of corticosterone and HPA axis programming[J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 42: 124-133.
- [7] Wu TC, Chen HT, Chang HY, et al. Mineralocorticoid receptor antag-

onist spironolactone prevents chronic corticosterone induced depression-like behavior[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(6): 871-873.

- [8] Wang S, Li X, Li M, et al. Cystamine attenuated behavioral deficiency via increasing the expression of BDNF and activating PI3K/Akt signaling in 2,5-hexanedione intoxicated rats[J]. Toxicol Res, 2016, 6(2): 199-204.
- [9] 余青龙, 任娟, 周奇卿. 血清 SAA、BDNF、ALP 水平与脑卒中后并发血管性认知功能障碍的关系[J]. 实用预防医学, 2018, 25(5): 565-568.
- [10] Angelucci F, Aloe L, Vazquez PJ. Mapping the differences in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in an animal model of depression[J]. Neuroreport, 2000, 11(6): 1369-1373.
- [11] 江东, 于建云. 脑源性神经营养因子临床研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2011, 27(2): 221-225.
- [12] Zhang B, Zhang JW, Wang WP, et al. Effect of lamotrigine on epilepsy-induced cognitive impairment and hippocampal neuronal apoptosis in pentylenetetrazole-kindled animal model[J]. Synapse, 2017, 71(2): 21945.
- [13] 杜森, 夏春波, 叶琳, 等. 大鼠海马认知障碍对糖脂代谢的影响及其与海马神经元凋亡的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(4): 1000-1002.

收稿日期: 2018-10-09

**Abstract:** **Objective** To study the relationship between neutropenia and opportunistic infection in severe-stage AIDS patients before and after receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). **Methods** We retrospectively analyzed 138 patients diagnosed with severe-stage AIDS. All the patients' opportunistic infections were controlled and entered the secondary prevention and HAART stage. According to the blood routine test of pre-HAART baseline, the patients were divided into the low neutrophil group (neutrophil absolute count  $\leq 2 \times 10^9/L$ ,  $n=77$ ) and the normal group (neutrophil absolute count  $>2 \times 10^9/L$ ,  $n=61$ ). Six months after receiving HAART, we compared the reinfection rate and average days of antibiotic use between the two groups, and analyzed the correlation of baseline neutrophil count with days of antibiotic use and reinfection. **Results** Observation continued for a 6-month period. The reinfection rate in the low neutrophil group and the normal group was 59.7% and 34.4% respectively, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=8.732$ ,  $P<0.05$ ). The patients' baseline neutrophil count was negatively correlated with their reinfection frequency ( $r_s=-0.31$ ,  $P<0.05$ ) and days of antibiotic use ( $r_s=-0.299$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusions** In the early stage of HAART, severe-stage AIDS complicated with neutropenia can increase the patients' risk of reinfection. It is therefore of great clinical significance to monitor the level of neutrophils in the patients and timely detect and treat their reinfections.

**Key words:** severe-stage AIDS; neutropenia; relationship; reinfection

艾滋病全球广泛流行、破坏性极强、死亡率高,目前无预防疫苗和根治措施。人体暴露于 HIV 后,HIV 主要通过侵犯 CD4<sup>+</sup>的免疫细胞,在侵入的细胞中大量繁殖,最终使免疫细胞遭到完全破坏,继而合并多种机会性感染导致患者死亡<sup>[1]</sup>。

根据成人和青少年 WHO HIV 感染临床分期体系进行临床分期诊断,将 HIV 感染者分为:WHO 临床 I、II、III、IV 期,其中把 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平低下,并发肺孢子菌肺炎、播散性真菌病、巨细胞病毒感染、肺外结核、败血症等严重机会性感染的患者归入 WHO 临床 IV 期(艾滋病严重疾病期)<sup>[2]</sup>。目前医学普遍认为:越早开展抗病毒治疗,越有利于机体免疫重建,反之则越差<sup>[3]</sup>,即使开始了 HAART 治疗,WHO 临床 IV 期患者的免疫并不能得到完全的重建,免疫重建更不可能是一蹴而就<sup>[4]</sup>,极易再次出现新的感染,导致治疗失败。同时,艾滋病严重疾病期(WHO 临床 IV 期)患者中,高达 50% 的患者外周血象出现粒细胞减少(中性粒细胞绝对数低于  $2 \times 10^9/L$ ),甚至粒细胞缺乏(中性粒细胞绝对数低于  $0.5 \times 10^9/L$ )<sup>[5]</sup>。

在艾滋病严重疾病期(WHO 临床 IV 期)的基础上合并中性粒细胞减少症是否会导致患者更容易出现新的机会性感染,以往的临床报道尚缺少相关的研究。本文采用回顾性分析本院 138 例机会性感染均已得到控制的艾滋病严重疾病期(WHO 临床 IV 期)合并及不合并粒细胞减少症的患者,比较其进入机会性感染的二级预防及 HAART 阶段后的临床特征、发生再次感染、抗生素使用的差异性,为艾滋病严重疾病期(WHO 临床 IV 期)合并粒细胞减少症患者的出院后随访诊治提供参考。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 收集 2013 年 4 月-2017 年 8 月于广西梧州市第三人民医院感染科住院的艾滋病患者 138 例,其中男性 102 例,女性 36 例,年龄 23~70 岁。入选标准:符合成人和青少年 WHO HIV 感染临床分期 IV 期(艾滋病严重疾病期)患者;机会性感染均已得到控制而进入二级预防及 HAART 阶段的患者;依从性良好的患者。排除标准:正在服用美沙酮或仍未戒毒患者;HAART 治疗中使用齐多夫定等影响粒细胞数的抗病毒治疗患者;合并有丙型肝炎、梅毒、病毒性肝硬化、甲亢、原发性高血压病、冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能不全、尿石症等影响患者再住院率等慢性疾病的患者。将病人以基线中性粒细胞绝对数  $2 \times 10^9/L$  为分组标准, $\leq 2 \times 10^9/L$  的患者为低下组和  $>2 \times 10^9/L$  的患者为正常组。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验室细胞计数** 采集接受 HAART 治疗前和治疗后 6 个月病人 EDTA 抗凝静脉血 2 ml 进行中性粒细胞细胞计数。中性粒细胞细胞计数采用日本东亚 SysmexF-800 型全自动血细胞仪检测。

**1.2.2 指标收集** 患者出院时指定专门人员跟踪随访,患者出院后第 0.5、1、2、3、6 个月进行门诊随访,记录出院后随访期间发生再感染,使用抗生素治疗及再入院治疗的情况。再感染是指在随访过程中患者的新发感染事件;细菌性肺炎、化脓性软组织感染、感染性腹泻、脑膜炎、肺(外)结核、败血症、腹膜炎、口腔念珠菌病、淋巴结炎等。需用抗生素是指为了治疗再感染而通过口服、肌注或者静脉滴注的方式使用抗菌药物。

**1.3 统计学分析** 使用 SPSS 19.0 统计软件包进行数据处理,比较两组患者的抗生素使用天数、再感染率,分析每个患者基线中性粒细胞计数水平与其在观察过程中抗生素使用天数、发生再感染次数的相关

关系。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )描述,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数及百分比表示,率的比较行  $\chi^2$  检验;以 Spearman 进行相关性分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 共收集到 77 例符合纳入标准的低下

表 1 中性粒细胞低下组与中性粒细胞正常组基线一般情况比较

基本情况	分类	低下组( $n=77$ )	正常组( $n=61$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别( $n$ )	男/女	56/21	46/15	0.275	0.600
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )		42.7±10.3	44.4±11.8	-0.919	0.360
基线中性粒细胞数( $\times 10^9/L$ , $\bar{x}\pm s$ )		1.20±0.4	3.08±1.1	-12.90	<0.05
基线已控制的机会性感染( $n, \%$ )	肺孢子菌肺炎	4(5.2)	3(4.9)	0.005	0.941
	马尔尼菲青霉菌病	25(32.5)	21(34.4)	0.059	0.808
	隐球菌脑膜炎	4(5.2)	2(3.3)	0.300	0.584
	肺(外)结核	10(13.0)	8(13.1)	0.000	0.982
	败血症	6(7.8)	4(6.6)	0.77	0.781
	巨细胞病感染毒	4(5.2)	2(3.3)	0.300	0.584
	普通细菌性肺炎	24(31.2)	21(46.7)	0.164	0.685

2.2 两组患者再感染、抗生素使用天数的分阶段比较

统计两组患者的新发感染均为常见的细菌性肺炎、化脓性软组织感染、感染性腹泻、脑膜炎、肺(外)结核、败血症、腹膜炎、口腔念珠菌病、淋巴结炎等。低下组及正常组在第 1 个月、第 2~3 个月、第 4~6 个月三个阶段,再感染率分别为 39.0%、31.2%、11.7% 和 18.0%、14.8%、6.6%,两者比较在第一、第二阶段(抗病毒治疗早期)差异有统计学意义( $P<0.05$ ),第三阶段差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。两组抗生素使用天数上的比较,在第一阶段(抗病毒治疗早期)差异有统计学意义( $P<0.05$ ),第二、三阶段差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。提示在免疫重建早期阶段,低下组患者更容易出现再感染,抗生素使用增多。

表 2 两组患者 6 个月内分阶段再感染、抗生素使用情况比较

时间	指标	低下组( $n=77$ )	正常组( $n=61$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
第 1 个月	再感染人数( $n, \%$ )	30(39.0)	11(18.0)	7.139	0.008
	需用抗生素天数( $\bar{x}\pm s$ )	5.0±7.3	2.1±5.8	2.554	0.012
第 2~3 个月	再感染人数( $n, \%$ )	24(31.2)	9(14.8)	5.040	0.025
	需用抗生素天数( $\bar{x}\pm s$ )	3.6±6.9	2.2±6.8	1.163	0.247
第 4~6 个月	再感染人数( $n, \%$ )	9(11.7)	4(6.6)	1.050	0.305
	需用抗生素天数( $\bar{x}\pm s$ )	1.9±6.3	0.8±3.8	1.267	0.207

2.3 两组患者出现机会性感染及 HAART 治疗 6 个月内出现再感染次数比较 6 个月内出现过 0 次再感染率的比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),出现过 1 次再

组患者(中性粒细胞数小于  $1.0\times 10^9/L$  的患者 28 例,  $1.0\sim 2.0\times 10^9/L$  患者 49 例);61 例患者为中性粒细胞正常组。抗病毒治疗前基线资料的比较,两组患者在性别、年龄、基线(已控制)的机会性感染方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),中性粒细胞数差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

感染率的比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),出现过 2 次再感染率以及出现过 3 次以上再感染率的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组患者 6 个月总的再感染率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。提示 6 个月低下组患者出现再感染的率较正常组高,尤其是出现一次再感染的率。

表 3 两组患者治疗 6 个月内出现再感染情况比较( $n, \%$ )

组别	例数	出现 0 次再感染	出现 1 次再感染	出现 2 次再感染	多次(>3 次)再感染	再感染率
低下组	77	31(40.3)	32(41.6)	10(13.0)	4(5.1)	59.7
正常组	61	40(65.6)	13(21.3)	6(9.8)	2(3.3)	34.4
$\chi^2$ 值		8.732	6.349	0.330	0.300	8.732
$P$ 值		0.003	0.012	0.566	0.584	0.003

2.4 患者的中性粒细胞数值与患者再住院次数及抗生素使用天数的相关性 经 Spearman 相关分析,患者基线中性粒细胞计数与其在 6 个月内再感染次数、6 个月内抗生素使用天数存在负相关关系,见表 4。

表 4 中性粒细胞数值与患者再住院及抗生素使用的相关性

指标	每个患者的基线中性粒细胞计数	
	$r_s$ 值	$P$ 值
6 个月内每个患者累计再感染次数	-0.313	<0.05
6 个月内每个患者累计的抗生素使用天数	-0.299	<0.05

3 讨 论



AIDS 的不同阶段均会对人体血液系统产生显著影响<sup>[6]</sup>。因此,外周血象异常在艾滋病患者中非常常见,如贫血、血小板减少、白细胞减少等均为其血液异常的表现,对患者机体伤害极大<sup>[7]</sup>。据报道,处于晚期(艾滋病严重疾病期)的患者,一半左右会存在粒细胞减少现象<sup>[5]</sup>,患者血液中粒细胞减少的主要因为粒细胞单核细胞集落刺激因子(G-CSF)生成减少。经 HIV 感染的正常细胞,可产生一种可溶性抑制物,其可抑制粒细胞产生,随着粒细胞的逐渐减少,患者血清 G-CSF 水平也随之下降<sup>[8]</sup>。中性粒细胞数减少的程度常与感染的危险性有明显相关:中性粒细胞在  $1.0 \times 10^9/L \sim 2 \times 10^9/L$  时容易感染;低于  $0.5 \times 10^9/L$  时具有很大的感染危险性<sup>[9]</sup>。

HIV 感染对人体免疫系统造成的最重要的损伤包括免疫细胞功能缺陷和免疫系统过度活化两方面<sup>[10]</sup>。一是表现为 HIV 慢性感染后人体  $CD4^+T$  淋巴细胞数逐渐下降和其抗感染功能的损伤,以及多种免疫细胞(树突状细胞、NK 细胞、B 细胞、巨噬细胞等)抗感染免疫功能的损伤。二是表现为持续的免疫系统过度活化,这是 HIV 慢性感染的又一重要特征<sup>[11]</sup>。与其他病毒感染不同,HIV 感染造成非抗原特异性的免疫细胞被广泛激活,在修复损伤细胞的同时,免疫系统过度活化产生了更多的破坏效应,例如:淋巴结纤维化、胸腺功能受损、细胞克隆衰竭、记忆性 T 细胞库耗竭、被 HIV 感染的靶细胞增多等<sup>[12]</sup>,这些多层次的损伤和免疫异常有部分是不可逆的。开始了高效抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)可促使艾滋病病毒载量被持久抑制,但艾滋病严重疾病期患者的免疫功能只能部分重建。研究表明,患者的免疫重建并不能一蹴而就,只有长期控制病毒复制,才能获得有效的免疫重建<sup>[13]</sup>,故艾滋病严重疾病期患者机会性感染均已得到控制后进入 HAART 治疗阶段仍然容易合并新发机会性感染。在此基础上如果患者同时合并中性粒细胞减少症会进一步增加了患者的新发感染几率,从而导致患者的再住院率及抗生素使用率升高。

本研究发现,在抗病毒治疗的 6 个月内,艾滋病严重疾病期的两组患者中性粒细胞数低下组患者的再感染率、抗生素平均使用时间均高于中性粒细胞正常组的患者,再感染率的组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这种差异尤其体现在抗病毒治疗的早期阶段。随着 ART 抗病毒治疗的逐渐起效,免疫功能得到部分重建,两组患者的再感染率及抗生素使用时间之间的

差异程度也在逐渐减小。患者基线中性粒细胞计数与患者 6 个月内再感染次数、6 个月内抗生素使用天数存在负相关关系。综上所述,合并中性粒细胞减少症可使艾滋病严重疾病期(WHO 临床 IV 期)患者在恢复期早期出现新发机会性感染的危险性增加,而且中性粒细胞绝对数越低,感染的危险性越大。以后应对这部分患者的随访需要:监测患者中性粒细胞水平,密切观察相关感染的症状体征,及时发现并治疗新发机会性感染,可以尝试给予药物(如重组人粒细胞集落刺激因子)提升中性粒细胞来预防新发感染等。因此,发现这一问题,有助于在随访过程中正确地采取治疗方案和及时的预防措施。

#### 参考文献

- [1] 储从家,吴惠玲. 164 例艾滋病患者血液培养病原体分布及耐药性分析[J]. 实用预防医学,2018,25(7):872-873.
- [2] 蔡卫平,陈谐捷,李惠琴,等. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,2016:16-18.
- [3] 郑武,张薇,汤恒,等. 湖北省接受艾滋病 HAART 患者  $CD4^+T$  淋巴细胞变化趋势及影响因素[J]. 实用预防医学,2018,25(11):1325-1328.
- [4] Hunt P, Deeks S, Rodriguez B, et al. Continued  $CD4$  cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy[J]. AIDS,2003,17(3):1907-1915.
- [5] Moore DA, Benepal T, Partsmouth S, et al. Etiology and natural history of neutropenia in human immunodeficiency virus diseases: a prospective study[J]. Clin Infect Dis,2001,32(3):469-476.
- [6] 赵勤,张会芬,李丽华. 40 例艾滋病患者外周血细胞及骨髓细胞异改变[J]. 实用医技杂志,2007,14(34):4682-4683.
- [7] 张团庆,覃善芳,吕青. 艾滋病患者外周血象及骨髓象的临床研究[J]. 中国医学创新,2013,10(14):142-143.
- [8] Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation[J]. Clin Microbiol Rev,2010,21(1):60-96.
- [9] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:618-620.
- [10] 张政,王福生. AIDS 的免疫重建和免疫治疗[J]. 传染病信息,2009,22(6):325-329.
- [11] Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences[J]. J Pathol,2008,214(2):231-241.
- [12] Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys[J]. Nat Med,2006,12(3):289-295.
- [13] Kestens L, Seddiki N, Bohjanen PR. Immunopathogenesis of immune reconstitution disease in HIV patients responding to antiretroviral therapy[J]. Curr Opin HIV AIDS,2008,3(4):419-424.

收稿日期:2018-10-23