

深圳市经性途径感染 HIV/AIDS 疾病 进展影响因素分析

刘莹, 刘小敏, 刘俊玲, 牛姬飞, 舒彬

深圳市福田区疾病预防控制中心, 深圳 518040

摘要: **目的** 研究经性途径感染的 HIV/AIDS 患者疾病进程的影响因素。 **方法** 对深圳市 280 例经性途径感染 HIV/AIDS 一般情况及 HLA-B 等位基因型的分布进行研究, 分析其与疾病进展相关性。 **结果** 280 例经性途径感染 HIV/AIDS 分为典型进展组 (typical progressors, TP) 223 例 (79.64%), 缓慢进展组 (slow progressors, SP) 57 例 (20.36%)。单因素分析结果显示, TP、SP 两组性别、户籍、文化程度、婚姻、传播途径、基线 CD4 水平和 HLA-B 基因型构成差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。TP 组 HLA-BW4/BW4 纯合子构成比相对偏低 (10.31% vs. 22.81%), HLA-BW6/BW6 纯合子构成比 (43.05% vs. 29.82%) 相对偏高。多因素 logistic 回归分析结果显示性别 ($OR = 0.030, 95\% CI: 0.003 \sim 0.278$)、文化程度 ($OR = 0.066, 95\% CI: 0.014 \sim 0.316$)、传播途径 ($OR = 0.222, 95\% CI: 0.049 \sim 0.994$)、基线 CD4 ($OR = 0.002, 95\% CI: 0.000 \sim 0.012$) 和 HLA-B 基因型 ($OR = 35.845, 95\% CI: 3.309 \sim 388.274$) 是影响疾病病程的因素 ($P < 0.05$)。女性、文化程度高、异性传播、基线 CD4 > 500 个/ μl 和 HLA-BW4/BW4 基因型是延缓经性途径感染 HIV/AIDS 疾病进展的保护性因素。 **结论** 性别、文化程度、传播途径、基线 CD4 和 HLA-B 基因型是影响经性途径感染 HIV/AIDS 疾病病程的因素。

关键词: 艾滋病; 影响因素; 疾病进展; HLA-B

中图分类号: R512.91 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2019)10-1182-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.10.008

Factors influencing disease progression of sexually-transmitted HIV/AIDS patients in Shenzhen city

LIU Ying, LIU Xiao-min, LIU Jun-ling, NIU Ji-fei, SHU Bin

Futian District Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong 518040, China

Abstract: **Objective** To study the factors affecting disease progression of sexually-transmitted HIV/AIDS patients in Shenzhen city. **Methods** We studied the general situation and distribution of HLA-B genotypes in 280 sexually-transmitted

基金项目: 深圳市福田区卫生公益性科研立项 (FTWS2017054)

作者简介: 刘莹 (1972-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 传染病艾滋病防治。

- [12] Wang Q, Garrity GM, Tiedje JM, et al. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy[J]. Appl Environ Microbiol, 2007, 73(16): 5261-5267.
- [13] Jost L. Partitioning diversity into independent alpha and beta components[J]. Ecology, 2007, 88(10): 2427-2439.
- [14] Jiang XT, Peng X, Deng GH, et al. Illumina sequencing of 16S rRNA tag revealed spatial variations of bacterial communities in a mangrove wetland[J]. Microb Ecol, 2013, 66(1): 96-104.
- [15] Segata N, Waldron L, Ballarini A, et al. Metagenomic microbial community profiling using unique clade-specific marker genes[J]. Nat Methods, 2012, 9(8): 811-814.
- [16] Hu Y, Yang Q, Dong J, et al. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs[J]. J Infect, 2018.
- [17] Whipperman MF, Fitzgerald DW, Juste MAJ, et al. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10767.
- [18] Namasivayam S, Maiga M, Yuan W, et al. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 71.
- [19] Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans[J]. Cell, 2016, 165(4): 842-853.
- [20] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T cell generation[J]. Nature, 2013, 504(7480): 451-445.
- [21] Park J, Kim M, Kang SG, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR - S6K pathway[J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(1): 80-93.
- [22] Asarat M, Apostolopoulos V, Vasiljevic T, et al. Short-chain fatty acids regulate cytokines and Th17/Treg cells in human peripheral blood mononuclear cells *in vitro* [J]. Immunol Invest, 2016, 45(3): 205-222.
- [23] Cuskin F, Lowe EC, Temple MJ, et al. Human gut *Bacteroidetes* can utilize yeast mannan through a selfish mechanism[J]. Nature, 2015, 517(7533): 165-169.
- [24] Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system[J]. Cell, 2005, 122(1): 107-118. 收稿日期: 2018-12-14

HIV/AIDS patients in Shenzhen city, and analyzed their associations with the disease progression. **Results** Two hundred and eighty sexually-transmitted HIV/AIDS patients were divided into the typical progressor (TP) group (79.64%, $n=223$) and the slow progressor (SP) group (20.36%, $n=57$). Single factor analysis showed that the constituent ratios of gender, household registration, education level, marital status, route of transmission, baseline CD4 level and HLA-B genotype were statistically significant different between the TP group and the SP group (all $P<0.05$). The constituent ratio of HLA-BW4/BW4 homozygote was relatively lower in the TP group than in the SP group (10.31% vs. 22.81%), while the constituent ratio of HLA-BW6/BW6 homozygote was relatively higher in the TP group than in the SP group (43.05% vs. 29.82%). Multiple logistic regression analysis indicated that sex ($OR=0.030$, 95% $CI=0.003-0.278$), education level ($OR=0.066$, 95% $CI=0.014-0.316$), transmission route ($OR=0.222$, 95% $CI=0.049-0.994$), baseline CD4 ($OR=0.002$, 95% $CI=0.000-0.012$), and HLA-B genotype ($OR=35.845$, 95% $CI=3.309-388.274$) were the factors affecting the disease progression (all $P<0.05$). Female, higher education level, heterosexual transmission, baseline CD4 > 500 cells/ μ l and HLA-BW4/BW4 genotypes were protective factors for delaying the disease progression. **Conclusions** Gender, education level, transmission route, baseline CD4 and HLA-B genotypes are the factors influencing the disease progression of sexually-transmitted HIV/AIDS.

Key words: AIDS; influencing factor; disease progression; HLA-B

目前我国 HIV 主要传播途径是经性途径传播(异性性传播和男男同性性传播),血液传播比重显著下降^[1]。感染 HIV 后疾病进程有明显的个体差异^[2], HIV 易感性及 AIDS 的疾病病程进展速度受很多因素的影响,其中人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)多态性与 AIDS 密切相关^[3], HLA 是人类重要的遗传标志物,其多态性决定个体免疫应答的差异。不同地区、种族的 HLA 基因频率的差异很大。本文对深圳市经性途径感染 HIV/AIDS 一般情况及 HLA-B 不同基因型的分布进行研究,为 AIDS 的防治提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 深圳市福田区 2017 年 1-12 月随访存活的经性途径感染 HIV/AIDS 病例,入选标准:(1)经异性性接触或男男同性性接触感染 HIV;(2)年龄 18~65 周岁;(3)蛋白免疫印迹法(Western blot, WB)确认 HIV 抗体阳性;(4)可能的 HIV 感染时间相对明确,感染时间 ≥ 5 年(感染时间,即患者 HIV 抗体由阴转阳时间明确。如果血清学阳转时间未知,则采用末次血清 HIV 抗体检测阴性时间与首次血清检测 HIV 抗体阳性时间的中点,作为抗体实际阳转时间,要求在 1 年时间内,少数最长不能超过 2 年)^[4];(5)未接受过高效抗逆转录病毒疗法(highly active antiretroviral therapy, HAART)治疗。排除标准:(1)已经或曾经接受过 HAART 治疗;(2)6 个月前接受过免疫抑制剂或其他免疫调节剂(包括胸腺肽)或全身性细胞毒性药物治疗。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 对符合标准的 280 人进行调查。

采用回顾性调查收集资料的方法,收集符合纳入标准的调查对象的基本信息(性别、年龄、文化程度、民族、户籍、婚姻等)、确认感染 HIV 时间、基线 CD4⁺T(简称 CD4)数量等。

1.2.2 感染者分组 因患者 CD4 ≤ 500 个/ μ l 时已开始建议进行 HAART 治疗,所以目前已不易直接观察患者从 HIV 感染到 AIDS 发病的自然史。根据 CD4 计数,将 HIV/AIDS 分为两组:缓慢进展(slow progressors, SP)组,连续三次(时间间隔为 6 个月) CD4 ≥ 500 个/ μ l,并且未出现 AIDS 指征性疾病;典型进展(typical progressors, TP)组,出现 CD4 < 500 个/ μ l,或出现 AIDS 指征性疾病。

1.2.3 HLA-B 基因型检测 采空腹外周血 5 ml,用 DNA 试剂盒(Promega 公司,美国)提取患者 DNA。HLA-B 基因测序分型试剂盒(Atria 公司)进行基因分型;序列结果采用 Conexio 公司 Assign 3.5+ 软件进行等位基因分析。

1.2.4 统计学方法 使用 Excel 2007 建立数据库、录入数据,用 SPSS 18.0 统计分析。HLA-B 基因的表型频率计数测得,组间差异采用卡方检验。病程进展影响因素用多因素 logistic 回归分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 一般情况 280 名经性途径感染 HIV/AIDS 患者年龄范围 19~60 岁,平均年龄(34.33 \pm 9.74)岁,其中 19~30 岁组人数最多 43.93%;性别以男性为主 89.64%,251 位男性患者中以男男性行为(men who have sex with men, MSM)传播为主 62.55%(157/251);户籍遍布全国 27 个省市,非广东户籍有

52.86%;汉族占 97.14%;大专及以上学历文化程度有 40.71%,已婚仅 23.21%;同性传播为主 56.07%;基线 CD4 淋巴细胞计数 ≤ 500 个/ μl 有 73.57%。见表 1。

表 1 深圳市经性途径感染的 HIV/AIDS 一般情况比较 (n, %)

项目	logistic 回归赋值	总计 (n=280)	TP (n=223)	SP (n=57)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)					1.407	0.495
19~30	1	123(43.93)	94(42.15)	29(50.88)		
31~40	2	85(30.36)	70(31.39)	15(26.31)		
41~60	3	72(25.71)	59(26.46)	13(22.81)		
性别					34.717	<0.001
男	1	251(89.64)	212(95.07)	39(68.42)		
女	2	29(10.36)	11(4.93)	18(31.58)		
户籍					4.174	0.041
广东	1	132(47.14)	112(50.22)	20(35.09)		
非广东	2	148(52.86)	111(49.78)	37(64.91)		
民族					0.603	0.222
汉族	1	272(97.14)	218(97.76)	54(94.74)		
少数民族	2	8(2.86)	5(2.24)	3(5.26)		
文化程度					8.809	0.012
小学/初中	1	81(28.93)	73(32.74)	8(14.03)		
高中/中专	2	85(30.36)	67(30.04)	18(31.58)		
大专及以上学历	3	114(40.71)	83(37.22)	31(54.39)		
婚姻					5.66	0.017
未婚/离异/丧偶	1	215(76.79)	178(79.82)	37(64.91)		
已婚	2	65(23.21)	45(20.18)	20(35.09)		
传播途径					8.873	0.003
同性传播	1	157(56.07)	135(60.54)	22(38.60)		
异性传播	2	123(43.93)	88(39.46)	35(61.40)		
基线 CD4(个/ μl)					171.748	<0.001
≤ 500	1	206(73.57)	203(91.03)	3(5.26)		
>500	2	74(26.43)	20(8.97)	54(94.74)		
HLA-B					7.483	0.024
BW4+/BW4+	1	36(12.86)	23(10.31)	13(22.81)		

续表 1

项目	logistic 回归赋值	总计 (n=280)	TP (n=223)	SP (n=57)	χ^2 值	P 值
BW6+/BW6+	2	113(40.36)	96(43.05)	17(29.82)		
BW4-/BW6+	3	131(46.79)	104(46.64)	27(47.37)		

2.2 HLA-B 等位基因在 TP 组和 SP 组的分布 280 名经性途径感染 HIV/AIDS 根据感染时间和 CD4 计数分为两组, TP 组 223 例 (79.64%), SP 组 57 例 (20.36%)。TP 组和 SP 组 HLA-B 等位基因 BW4 和 BW6 的构成差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.483, P = 0.024$), TP 组 HLA-BW4/BW4 纯合子构成比相对偏低, HLA-BW6/BW6 纯合子构成比相对偏高, 见表 1。

2.3 经性途径感染 HIV/AIDS 病程进展影响因素分析

2.3.1 单因素分析 按年龄、性别、户籍、民族、文化程度、婚姻、传播途径、基线 CD4 和 HLA-B 基因型 9 个可能影响疾病病程的变量, 对 TP、SP 两组进行单因素分析, 结果显示, TP、SP 两组的性别、户籍、文化程度、婚姻、传播途径、基线 CD4 和 HLA-B 基因型构成差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 女性、非广东户籍、文化程度高、已婚、异性传播、基线 CD4 > 500 个/ μl 在 SP 组均高于 TP 组, 见表 1。

2.3.2 多因素分析 将 9 个变量作为自变量 (变量赋值见表 1), 以是否是 TP 组作为因变量, Enter 法引入变量的标准 $P = 0.05$, 剔除变量的标准 $P = 0.10$, 构建 logistic 回归模型, 结果显示, 性别、文化程度、传播途径、基线 CD4 和 HLA-B 基因型是疾病病程的影响因素 ($P < 0.05$), 女性、文化程度高、异性传播、基线 CD4 > 500 个/ μl 和 HLA-BW4/BW4 基因型是延缓经性途径感染 HIV/AIDS 疾病进展的保护性因素。见表 2。

表 2 影响疾病进程的 logistic 回归分析

项目因素	B	SE	P 值	OR 值	95% CI
性别	-3.522	1.145	0.002	0.030	0.003~0.278
年龄	0.913	0.664	0.169	2.493	0.678~9.165
婚姻	-0.191	0.868	0.826	0.826	0.151~4.525
民族	-1.695	1.399	0.226	0.184	0.012~2.851
文化程度	-2.714	0.796	0.001	0.066	0.014~0.316
户籍	-0.131	0.886	0.882	0.877	0.155~4.975
传播途径	-1.507	0.766	0.049	0.222	0.049~0.994

续表 2

项目因素	B	SE	P 值	OR 值	95%CI
基线 CD4	-6.275	0.947	0.000	0.002	0.000-0.012
HLA-B 基因型	3.579	1.216	0.003	35.845	3.309-388.274

3 讨论

人体感染 HIV 后,主要破坏 CD4,造成患者 CD4 下降,免疫系统功能降低,细胞免疫严重缺陷,表现为反复机会性感染、中枢神经系统退行性变和恶性肿瘤等临床综合征。影响 AIDS 病程进展有多种因素男性是病程进展的危险因素,男性病死风险高于女性^[5],本研究人群男性为主,有 89.64%,其中 MSM 传播 62.55%。MSM 从 HIV 感染进展至 AIDS 发病的时间要远远短于异性传播者和献血人员^[6],由于同性恋在社会上是少数人群,其思想理念、生活方式等与社会的主流价值观格格不入,在现实社会中受到了很多歧视和不公平待遇,容易出现各种精神健康问题,影响生存质量,较其他感染 HIV 的人群,MSM 需要承受的更大压力,可能是其病程进展较快的原因。文化程度低是病程发展的危险因素,文化程度较高的 HIV/AIDS 患者有较强环境适应能力以及获得 AIDS 相关知识技能,生存质量较高^[7]。此外,文化程度越低,患者对疾病的认识不全面,就医依从性越差,机会性感染多,患者接受治疗的效果不佳^[8-9],病程进展较快。感染 HIV 后首次检测 CD4 较高是延缓病情进展的保护因素。机体感染 HIV 后,CD4 受到侵犯,随着 CD4 分子表达减少,其细胞增殖所需的细胞因子也不断减少,影响 CD4 淋巴细胞的增殖。和病情长期不进展病例相比,其他患者体内 CD4 淋巴细胞数量更低,因此其增殖能力受损更为严重^[10]。维持稳定的 CD4 增殖可以维持病情长期不进展^[11],并降低死亡风险^[12]。

AIDS 病程还与机体的遗传因素相关,不同的 HLA 等位基因限制性的 CD8 细胞毒性淋巴细胞杀伤感染 HIV 的 CD4 能力不同,直接影响病毒的传播和复制及病程进展^[13]。HLA-BW4/BW4 纯合子具有更强的 T 细胞应答,这与中国 HIV 感染者的缓慢临床进展相关^[14]。HLA-BW4-80I 与 KIR3DS1/L1 联合表达在长期不进展者的频率明显高于进展较快组,而 HLA-BW6/BW6 纯合子与疾病的快速进展有关^[3]。

近年来经性传播途径感染 HIV 人数有逐渐升高的趋势,应加强经性途径感染人群的 AIDS 防治,本研究结果显示女性、文化程度高、异性传播、基线 CD4 > 500 个/ μ l、和 HLA-BW4/BW4 基因型是延缓经性途

径感染 HIV/AIDS 疾病进展的保护性因素,对指导经性途径感染 HIV/AIDS 诊断、治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] 孔衍琳. 我国艾滋病流行近况分析[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(12): 1657-1660.
- [2] Wu JQ, Wang B, Belov L, et al. Antibody microarray analysis of cell surface antigens on CD4⁺ and CD8⁺T cells from HIV+ individuals correlates with disease stages[J]. *Retrovirology*, 2007, 26(4): 83-88.
- [3] Jiang Y, Chen O, Cui C, et al. KIR3DS1/L1 and HLA-Bw4-80I are associated with HIV disease progression among HIV typical progressors and long-term nonprogressors [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 2(13): 405-410.
- [4] Dorrucchi M, Rezza G, Porter K, et al. Temporal trends in postseroconversion CD4 cell count and HIV load: the concerted action on seroconversion to AIDS and death in Europe collaboration, 1985-2002[J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(4): 525-534.
- [5] Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients; a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies [J]. *Lancet*, 2009, 373(9672): 1352-1363.
- [6] Yan H, Yang H, Li J, et al. Emerging disparity in HIV/AIDS disease progression and mortality for men who have sex with men, Jiangsu Province, China[J]. *AIDS Behav*, 2014, 18(Suppl): s5-10.
- [7] 谢年华, 江洪波, 许骏, 等. 武汉市 HIV/AIDS 未治疗患者生存质量及影响因素研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(12): 1204-1207, 1219.
- [8] Nsanzimana S, Remera E, Kanters S, et al. Effect of baseline CD4 cell count at linkage to HIV care and at initiation of antiretroviral therapy on mortality in HIV-positive adult patients in Rwanda: a nationwide cohort study[J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(9): e376-384.
- [9] 郑武, 竺琴, 汤恒, 等. 湖北省 2003-2015 年艾滋病抗病毒治疗死亡病例流行病学分析[J]. *中国热带医学*, 2017, 17(10): 1002-1004.
- [10] 李燕, 徐慧芳, 韩志刚, 等. CD4T 淋巴细胞增殖与艾滋病疾病进展的关系研究[J]. *中国艾滋病性病*, 2013, 19(2): 91-95.
- [11] Dyer WB, Zaunders JJ, Yuan FF, et al. Mechanisms of HIV non-progression; robust and sustained CD4⁺-cell proliferative responses to p24 antigen correlate with control of viraemia and lack of disease progression after long-term transfusion-acquired HIV-1 infection[J]. *Retrovirology*, 2008, 11(5): 112-117.
- [12] 阿迪拉·苏力旦, 热依拜·亚地佐尔, 地力夏提·亚克甫. 新疆伊宁市 2006-2015 年 HIV/AIDS 患者生存状况分析[J]. *实用预防医学*, 2017, 24(2): 181-184.
- [13] Dinges WL, Richardt J, Friedrich D, et al. Virus-specific CD8⁺ T-cell responses better define HIV disease progression than HLA genotype [J]. *J Virol*, 2010, 84(9): 4461-4468.
- [14] Li WH, Li CY, Yang HB, et al. Human leucocyte antigen-Bw4 and Gag-specific T cell responses are associated with slow disease progression in HIV-1B-infected anti-retroviral therapy-naive Chinese [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 171(3): 298-306.