

# HBV与HIV重叠感染及其影响

曹晓沧, 连佳, 吕宗舜

曹晓沧, 中国医学科学院协和医科大学实验血液学国家重点实验室天津医科大学总医院 天津市 300020

连佳, 吕宗舜, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

通讯作者: 连佳, 300052. 天津市, 天津医科大学总医院消化科. doccaoxc@163.com

电话: 022-60363615

收稿日期: 2006-02-17 接受日期: 2006-03-11

## 摘要

我国作为乙型肝炎大国, 面临乙肝的严重威胁, 而HIV和HBV的传播途径相似, HIV/HBV重叠感染可加速HIV感染者的病程并增加其死亡率, 同时也影响到HBV感染的自然史. 现就近年的相关文献作简要回顾, 以进一步提高临床工作者的认识和警惕性.

**关键词:** 乙肝病毒; 人类免疫缺陷病毒; 超感染; 共感染

曹晓沧, 连佳, 吕宗舜. HBV与HIV重叠感染及其影响. 世界华人消化杂志 2006;14(11):1089-1092

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1089.asp>

## 0 引言

人类免疫缺陷病毒(HIV)和乙肝病毒(HBV)的传播途径相似, 包括静脉注射毒品、血友病、多次输血、(同/异性)性传播途径和围产期垂直传播, 均可引起重叠感染(超感染或共感染), 导致病毒生物学的行为改变, 使感染者临床表现复杂化. 超感染<sup>[1]</sup>(super-infection)指的是一株毒株在机体内已经建立稳定感染之后受到另外毒株的感染. 共感染(co-infection)则是两株病毒同时或几乎同时对机体的感染. 超感染发生的背景是宿主已经存在针对一种病毒特异性的免疫反应并且免疫系统在某种程度上受到初次感染病毒的损伤. 由于艾滋病大多在高危人群中发生感染, 而乙肝在正常人群中发生感染, HBV持续感染时间比HIV长, 因此在HBV背景下发生HIV超感染的几率远大于共感染.

## 1 HBV/HIV重叠感染的流行病学

我国自1985-06发现1例外籍人免疫缺陷综合征(AIDS)患者, 至2004年估计HIV感染者已达84

万人<sup>[2]</sup>. HBV在一般人群中的感染较常见, 人群中乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率约为10%, 全球慢性乙肝病毒感染者多达3.6亿, 我国占1.2亿. 在HIV患者中有HBV标志的患者明显高于HBsAg阳性的患者比例(表1), 一般认为有HBV标志的HIV患者中多数表示过去感染过HBV, 并非正在发生乙型肝炎. 因此在乙型肝炎大国的我国研究HBV背景下发生HIV超感染有重要意义. 在中国和东南亚一些国家, 引起HBV/HIV重叠感染的主要原因是静脉注射毒品; 而欧美和非洲等国家主要由性混乱所致. 男同性恋者中和输用血制品者中也有很高的HBV/HIV重叠感染率. 此外, 由于HIV、HBV均可经母婴传播. 因此有高危因素的母亲所生的婴儿也是HBV/HIV重叠感染的高危人群, 但有关这方面的研究目前还不多.

## 2 病毒学基础研究

虽然HBV为嗜肝病毒, HIV为非嗜肝病毒, 但研究显示HBV也能感染T-淋巴细胞, 因此在感染了两种病毒的患者体内病毒可能在细胞水平相遇. 其结果是两种病毒相互促进彼此基因的转录复制, 加速彼此的病情进展, 使病情恶化. HIV阳性患者感染HBV预后更差, HBV感染者似乎对HIV更易感.

**2.1 乙肝病毒** HBV基因组是一环状部分双股的DNA分子, 分为长的负链(L)和短的正链(S). L链有4个开放读码区(ORF(S, C, P, X区)), 编码的蛋白分别为HBsAg、HBcAg/HBeAg、HBV DNA多聚酶及x蛋白(HBx, px). 最令人感兴趣的是乙肝病毒x基因编码的HBx, 他含有154个氨基酸, 分子量17 kDa, HBx活性区由第49到143氨基酸组成, 以第107至130氨基酸活性最为重要, 在N端有一促转录活性负性调节区. 由于其基因位于基因组内功能重叠最明显的区域, 因此决定了HBx功能的多样性. 反式激活作用(transactivating)是人们最早发现的同时也是研究最深入的HBx的一个主要作用方式. 他能广泛激活病毒和细胞的启动子, 促进病毒的复制与细胞的转录增生,

## ■背景资料

在感染HBV-HIV的患者体内两种病毒相互促进彼此基因的转录复制, 加速彼此的病情进展, 使病情恶化; 同时可能发生基因重组而产生新的变异, 影响治疗效果. 治疗的突破有赖于对重叠感染机制的深入研究.

# **■名词解释**

病毒的重叠感染包括超感染和共感染,均导致病毒生物学行为改变。

1 超感染(super-infection)指的是一株毒株在机体内已经建立稳定感染之后受到另外毒株的感染。超感染发生的背景是宿主已经存在针对一种病毒特异性的免疫反应并且免疫系统在某种程度上受到初次感染病毒的损伤。

2 共感染(Co-infection)则是两株病毒同时或几乎同时对机体的感染。

表 1 HBV/HIV重叠感染的国内外报告情况

地区/作者	HIV感染 总数	HBsAg		HBV标志物 <sup>1</sup>		报道日期
		阳性数	阳性率	阳性数	阳性率	
美国 <sup>[3]</sup>	2559	213	8.32%	—	—	2002年
日本 <sup>[4]</sup>	471	42	8.9%	317	67.3%	2005年
尼日利亚 <sup>[5]</sup>	383	37	9.66%	—	—	2004年
意大利	149	10	6.7%	—	—	2005年
印度 <sup>[6]</sup>	80	6	7.5%	22	27.5%	2001年
新加坡 <sup>[7]</sup>	47	4	8.5%	29	61.7%	1995年
河南省 <sup>[8]</sup>	197	10	5.19%	102	51.95%	1999年
广东省 <sup>[9]</sup>	128	5	3.13%	—	—	2003年
董培玲 <i>et al</i> <sup>[10]</sup>	144	4	2.80%	66	45.8%	2003年
周志平 <i>et al</i> <sup>[11]</sup>	43	2	4.65%	20	46.51%	2004年

<sup>1</sup>HBV标志物指anti-HBs和/或anti-HBc阳性。

干扰正常转录。研究表明,HBx的反式激活作用具有双重机制:既可激活信号传导系统,又可直接作用于细胞转化因子。目前已知的与HBx反式激活作用有关的细胞因子有多种类型,包括ATF/CREB(Cyclic AMP-responsive element-binding protein)家族蛋白, b-ZIP转化因子家族, Ras-Raf-MAP激酶系统, PKC激活途径, 转化因子TBP(TATA-binding protein, TATA框结合蛋白<sup>[12]</sup>)及丝氨酸蛋白酶等。RNA聚合酶II亚单位RPB5介导蛋白(RPB5 mediate protein, RMP)可与HBx竞争结合普通转录因子TF II B(general transcription factor, TF II B)而抑制HBx的反式激活作用<sup>[13-14]</sup>。HBx众多功能的机制尚不明确。但其具有的反式激活作用能促进多种肿瘤相关基因的表达,与HBV感染后HCC的发生密切相关<sup>[15]</sup>。

2.2 人类免疫缺陷病毒 根据血清学反应HIV分为HIV-1和HIV-2两型。HIV属逆转录病毒科单股正链RNA病毒。感染敏感细胞后单链RNA基因组需反转录为双链DNA并与宿主细胞的基因组整合才能完成其生命周期。前病毒DNA基因组与单链RNA基因组的区别在于DNA基因组两端形成了长末端重复序列(long terminal repeats, LTR),由U3、R、U5区三部分组成。U5之后为gag引导序列(GLS, gag leading sequence),包括PBS(tRNA primer binding sequence)和SD(major splice donor)序列。HIV-1 LTR的U3区长453 bp、R区长98 bp、U5区长83 bp。拥有3个结构基因: gag, pol, evn和6个调节基因。LTR实际上是一个启动子,由U3区和R区启动元件以及pol基因的内部启动子对病毒的表达和其他生命活动起调控作用, U3区和R区从5'端到3'端依次为负调节序列(negative regulation sequence, NR)、增强

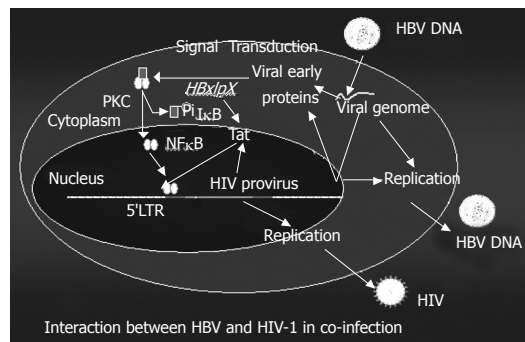


图 1 HBV/HIV重叠感染机制示意图。

子(enhancer, EN)、反式激活应答元件(TAR元件, trans-activating responsive element), U5区与病毒的DNA整合有关。HIV-1 LTR在多种病毒和大肠杆菌中具有启动子作用,可促进外源基因的表达<sup>[16]</sup>。NR序列含有多种真核表达的调控元件,包括AP-1(adaptor protein-1), T cell factor B, Gata b(GATA binding protein), Myb, USF, COUP-TF, NF-AT, LEF-1(lymphoid enhancer factor-1)。因细胞类型不同,即细胞中反式蛋白不同,则不同的顺式功能区被激活,有时表现为正调节,有时表现为负调节,甚至没有作用。EN序列,长约120 bp,其中有两个NF-κB(nuclear factor κB)蛋白的结合基元、3个SP1(stimulating protein 1)蛋白结合基元和1个TATA盒,细胞的反式作用因子和该区域结合后,可增强多种类型启动子的活性。TAR序列可在前病毒基因组DNA转录生成的mRNA 5'端形成稳定的茎环结构,进而与病毒编码的Tat蛋白结合促进转录<sup>[17]</sup>,而且TAR DNA还能与多种细胞因子如LBP-1(Leader region binding protein)等结合,调节基因表达<sup>[18]</sup>。将TAR DNA置于外源启动子中,可提高外源启动子的本底(basal)和Tat蛋白诱导活性<sup>[19]</sup>。

2.3 HBx与HBV/HIV重叠感染 HBV/HIV感染对两者病毒的复制及疾病的进程都有相辅相成的作用。(1)反式激活作用: HIV在潜伏期病毒复制水平较低,并只在淋巴器官中进行,而在大部分循环CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞中没有病毒的转录、复制<sup>[20]</sup>。因此认为HIV的再活化依赖T细胞的激活。HBx具有的反式激活作用,能促进多种肿瘤相关基因的表达。片山和宏 *et al*<sup>[21]</sup>报道HBx基因能使LTR活化,另一方面使宿主淋巴细胞产生白细胞介素2(IL-2)的受体。同年加利福尼亚一科研组将乙肝病毒的基因片段在体外插入含有HIV的细胞中,以研究HBV/HIV之间的联系。他们发现,HBV感染细胞所产生的“X”蛋白可触发

HIV基因的生成, 从而导致HIV复制. 如图1所示. 新近研究显示, HBx诱导HIV-1复制和HIV-1的LTR的转录可能是通过与Tat蛋白和T细胞活化信号途径的协同作用实现. 虽然在诱导结合在HIV-1  $\kappa$ B增强子上的报告质粒时, HBx与有丝分裂促进剂通过NF- $\kappa$ B依赖途径和NF-AT(nuclear factor of activated T cells)依赖途径起协同作用, 但LTR中缺失这些成分并不影响HBx在同时存在Tat和/或有丝分裂原(mitogens)条件下介导的上调作用; 另一方面, 在接近LTR的Sp1结合位点的突变并且只有同时消除 $\kappa$ B增强子的条件下才可以消除HBx介导的协同作用. 当HBx作用细胞核时, 其协同细胞活化激活物的作用会持续存在, 而且影响HBx与基本转录机制间相互作用的HBx突变能消除依赖HBx的协同活化效应. 这些现象说明HBx是作为细胞核协同激活剂发挥作用的. 因此HBx可能加速HBV/HIV感染的AIDS病人的病程进展<sup>[22]</sup>, 但还需流行病学和临床观察的进一步证实. 乙肝病毒产生的HBx在艾滋病病毒复制过程中起重要作用的事实可解释为什么几乎90%的艾滋病患者同时也被乙肝病毒感染的内在原因. (2)重组作用: 另有资料指出, 在HIV感染患者的末梢血单核细胞内有与HBV和HIV DNAs两者相关的3.2 kb DNA片段, 带有HIV pol 基因的一部分, 提示HBV和HIV DNAs之间在体内的重组作用, 并发现3.2 kb DNA是一种促进HBV与HIV DNAs基因自然重组的DNA片段. 他不仅在艾滋病患者发病机制中起作用, 而且在其他人类疾病的病毒基因间的重组中也可能起作用. Laure *et al*<sup>[23]</sup>发现75例艾滋病患者中有2例HBV相关的3.2 kb DNA不被EcoRr所消化, 因而提出3.2 kb HBV/HIV重组DNA在艾滋病患者的发病机制中可能起作用. 最近Daesberg在艾滋病起因中提出需要足够数量的HIV才能发病, 而HBV的参与可能是研究艾滋病发病机制的又一新途径. 总之, 在感染HBV/HIV的患者体内两种病毒相互促进彼此基因的转录复制加速彼此的病情进展, 使病情恶化; 同时可能发生基因重组而产生新的变异, 影响治疗效果.

### 3 临床诊治现状

3.1 临床特点 如前所述, 慢性HBV携带者和乙型肝炎急慢性患者在存在HIV病原传播的条件下对HIV更易感; HIV阳性患者感染HBV预后更差. HIV感染的基本特征为CD4耗竭、T细胞数下降

和T细胞亚群CD4/CD8比值降低, 导致一系列免疫缺陷综合征; 慢性乙型肝炎的恶化必须依赖于病毒复制的免疫反应. 当HBV与HIV在患者体内并存时, 由于HIV致使细胞毒T细胞的缺乏, 临床及病理可见肝细胞中缺乏HLA-I型的表达, 因此在艾滋病患者中尽管90%有HBV感染的血清学证据, 但只有少数HBsAg阳性者的肝组织呈现慢性活动性肝炎, 发生肝硬变者更罕见. 不少学者认为, HIV有可能导致原先的大多数慢性乙型肝炎患者的肝功能和组织学特征的改善; 也可使明显康复的急性乙型肝炎患者的HBV DNA激活, 使正在痊愈的慢性乙型肝炎复发, 促使HBsAg、HBeAg和HBV DNA滴度增加<sup>[24]</sup>. 同性恋和静脉注射毒品成瘾的人群中, 首先感染HBV然后感染HIV者, 发生慢性肝炎和携带状态的趋势要比未感染HIV的患者大. 一旦HBV和HIV共同感染后, 肝脏症状和细胞溶解现象处于次要地位, 而艾滋病相关征象逐渐突出, 最后起主导地位, 从而提示HIV可使HBV转为慢性化, 而HBV可促使HIV难以根除, 并可加速艾滋病的临床症状恶化. HBV合并HIV感染者的结局不是死于肝衰竭和肝癌, 而是死于艾滋病, 特别是机会性感染.

3.2 治疗方案 慢性乙型肝炎重叠HIV感染后给治疗带来很大困难. 研究证实, HIV阴性的慢性乙型肝炎患者对几种抗病毒药物敏感, 但重叠感染时治疗方案的选择要兼顾两种病毒. 目前用于治疗HBV的药物有四种: interferon  $\alpha$ , lamivudine(拉米夫定), adefovir(阿德福韦), entecavir(恩替卡韦). 其中lamivudine是一种核苷类逆转录酶抑制剂, 能同时抑制HBV和HIV的复制, 因此能安全有效的治疗HBV/HIV重叠感染的患者, 但由于其在长期治疗后出现HBV耐药株(YMDD变异)而受到限制. 对重叠感染者治疗2和4 a后耐药率分别达到50%和90%, 明显高于单独HBV感染组<sup>[25]</sup>. 具有双重抗病毒作用的还有tenofovir(泰诺福韦)和emtricitabine(恩曲他滨), emtricitabine也可引起HBV耐药株的出现. 核酸类似物adefovir和tenofovir较lamivudine和emtricitabine不易产生耐药, 而且两类药物没有交叉耐药, 因此既可用于初治病人又可用于补救治疗. 高效抗逆转录病毒治疗方案HAART是目前HIV感染的重要治疗方法, 方案中部分药物可同时有效地治疗HBV感染, 因此HAART可治疗HBV/HIV重叠感染者. 单一用药HIV可快速产生耐药株, 因此必须采用联合治疗. 对于

#### ■同行评价

文章全面而又有重点地综述了HBV与HIV重叠感染的流行病学、分子生物学机制及治疗方法, 观点明确、科学, 可读性强.



HBV/HIV重叠感染者, 如果在其HAART方案中已经包括lamivudine, 应考虑存在HBV耐药性的可能性, 运用emtricitabine是无效的, 应改用或加用tenofovir. 如果HIV的复制已经控制, 可以加用adefovir或entecavir<sup>[26]</sup>. 这里重点提出的是对HBV/HIV重叠感染应进行早期防治, 这对提高生命质量和延长生存时间有重要意义. 流行病学的研究表明, HBV疫苗对未感染HIV的人群进行接种可能有益: 不仅减少HBV的感染率, 而且可减少发生艾滋病的机会. 血清抗-HIV阳性的免疫缺陷病毒携带者, 接受HBV疫苗后只有50%有不同程度的免疫反应; 当HIV感染后又感染HBV时, 疫苗的抗HBV作用经常是毫无反应的. 35名同性恋男性人群接种乙肝疫苗后, 在保护性HBsAb出现的时间内几乎全部HIV阴性. 因此对于有HIV和HBV感染潜在危险的所有年轻人及易感人群应尽早接种乙肝疫苗, 而且应该成为常规治疗方案, 尽可能早地选择接种时机<sup>[27]</sup>.

**致谢:** 感谢南开大学耿运琪教授给予的悉心指导和大力支持.

#### 4 参考文献

- 童晓, 张晓燕, 钟卫州, 沈弢, 邵一鸣. HIV-1超感染的研究进展. 中国病毒学 2004; 19: 642-646
- 汪宁. 我国艾滋病预防控制的形势与面临的挑战. 中华预防医学杂志 2004; 38: 291-293
- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL. Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921-1926
- Shibayama T, Masuda G, Ajisawa A, Hiruma K, Tsuda F, Nishizawa T, Takahashi M, Okamoto H. Characterization of seven genotypes (A to E, G and H) of hepatitis B virus recovered from Japanese patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Med Virol* 2005; 76: 24-32
- Oronsaye FE, Oronsaye JI. Prevalence of HIV-positives and hepatitis B surface antigen-positives among donors in the University of Benin Teaching Hospital, Nigeria. *Trop Doct* 2004; 34: 159-160
- Sud A, Singh J, Dhiman RK, Wanchu A, Singh S, Chawla Y. Hepatitis B virus co-infection in HIV infected patients. *Trop Gastroenterol* 2001; 22: 90-92
- Heng BH, Goh KT, Chan R, Chew SK, Doraisingham S, Quek GH. Prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in Singapore men with sexually transmitted diseases and HIV infection: role of sexual transmission in a city state with intermediate HBV endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 309-313
- 薛晓玲, 王哲. HIV感染者中HCV及HBV感染状况的研究. 中国性病艾滋病防治 1999; 5: 200-201
- 颜瑾, 林鹏, 曾常红, 王晔, 赵茜茜, 林恺生, 万卓越. 广东省1995-2001年HIV抗体阳性献血员合并HBV、HCV、梅毒感染状况调查. 华南预防医学 2003; 29: 20-22
- 董培玲, 李在村, 张可, 吴昊, 徐莲芝. 144例HIV/AIDS患者HCV、HBV感染分析. 中国公共卫生 2003; 19: 866
- 周志平, 张云晖, 聂为民. 抗-HIV阳性的有偿供血者HCV、HBV感染分析. 解放军医学杂志 2004; 29: 268
- Qadri I, Maguire HF, Siddiqui A. Hepatitis B virus transactivator protein X interacts with the TATA-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1003-1007
- 陶小红, 沈鼎明. 乙型肝炎病毒X蛋白对肝细胞癌生长因子激活作用的研究. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 161-163
- 杨益大, 村上清史. 乙型肝炎病毒X蛋白与RNA聚合酶II亚单位竞争结合转录因子II B的研究. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 15-17
- Robinson WS. The role of hepatitis B virus in development of primary hepatocellular carcinoma: Part II. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 95-106
- Klaver B, Berkhout B. Comparison of 5' and 3' long terminal repeat promoter function in human immunodeficiency virus. *J Virol* 1994; 68: 3830-3840
- 邓刚, 莎日娜, 母俊杰, 乔文涛, 耿运琪, 陈启民. JDV Tat反式激活LTR与HIV-1 Tat采用类似的细胞因子. 中国病毒学 2004; 19: 576-581
- Perkins ND, Edwards NL, Duckett CS, Agranoff AB, Schmid RM, Nabel GJ. A cooperative interaction between NF-kappa B and Sp1 is required for HIV-1 enhancer activation. *EMBO J* 1993; 12: 3551-3558
- Sharp PA, Marciniak RA. HIV TAR: an RNA enhancer? *Cell* 1989; 59: 229-230
- Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 665-708
- 片山和宏, 阎辉. 乙型肝炎病毒X蛋白X抗体. 日本医学介绍 1989; 10: 126-127.
- Gomez-Gonzalo M, Carretero M, Rullas J, Lara-Pezzi E, Aramburu J, Berkhout B, Alcamí J, Lopez-Cabrera M. 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 Biol Chem* 2001; 276: 35435-35443
- Laure F, Zagury D, Saimot AG, Gallo RC, Hahn BH, Brechot C. Hepatitis B virus DNA sequences in lymphoid cells from patients with AIDS and AIDS-related complex. *Science* 1985; 229: 561-563
- Thio CL, Netski DM, Myung J, Seaberg EC, Thomas DL. Changes in hepatitis B virus DNA levels with acute HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1024-1029
- Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, Pawlotsky JM, Zoulim F. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9: 679-693
- Nunez M, Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 374-382
- Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 715-727

电编 李琪 编辑 潘伯荣