标准不同等有关。

家庭功能状况与酒精依赖的形成有关,家庭功能障碍者有明显酒精依赖的倾向。但也有文献报道,酒精对酒依赖患者的损害不仅是躯体上和精神上的损害,也损害其家庭功能,约有 96.6%的慢性酒中毒、酒依赖患者存在着婚姻和家庭问题[10]。因此,酒精依赖和家庭功能之间可能是一种恶性互动关系。但本调查为横断面研究,时间上无法确定酒精依赖和家庭功能的先后顺序,有待进一步研究。

研究酒精依赖形成的有关危险因素,有助于防止产生依赖。本研究结果提示,酒精依赖的危险因素为:年龄、文化程度、家庭功能及生命质量等,与同类研究结果基本一致[11]。由此可见,酒精依赖不仅是医学问题,也是社会问题。政府应将酒精依赖的预防工作纳入卫生工作规划,制定相应措施,加大宣传力度,提高人们对酒精危害的认识,从而降低酒精依赖的发生率。

参考文献

〔1〕 WHO. Global status report on alcohol 2004 [R]. Geneva: WHO, 2004: 1 - 2.
〔2〕 鹿兴河,杨泉美,王丽华,等. 钢厂矿山工人饮酒情况及对健康影响研究 [J]. 健康心理学杂志, 1999, 7: 58 - 60.
〔3〕 Hao W, Su Z, Liu B, et al. Drinking and drinking patterns and health status in the general population of five areas of China [J]. Alcohol Alcohol, 2004, 39 (1): 43 - 52.
〔4〕 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册 [M]. 增订版. 北京:中国心理卫生杂志社, 1999: 352 - 356.
〔5〕 马冠生,朱丹红,胡小琪,等. 中国居民饮酒行为现状 [J]. 营养学报, 2005, 27 (5): 362 - 365.
〔6〕 吕繁,顾湲. 家庭 APGAR 问卷及其临床应用 [J]. 国外医学:医院管理分册, 1995 (2): 56 - 59.
〔7〕 吴红燕,孙业桓,张秀军,等. 艾滋病病人自杀意念的心理、社会影响因素研究 [J]. 疾病控制杂志, 2007, 11 (4): 342 - 345.
〔8〕 酒依赖与有关问题调查协作组. 中国 9个城市 4种职业人群酒精依赖协作研究 (一) [J]. 中国心理卫生杂志, 1992, 6 (3): 112 - 115.
〔9〕 郝伟,杨德森,肖水源,等. 国内六地区饮酒情况及相关问题调查 Ⅳ. 酒依赖的危险因素分析 [J]. 中国临床心理学杂志, 1999, 7 (1): 4 - 8.
〔10〕 胡建,冯磊光,邬素萍,等. 慢性酒中毒的临床特点研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 1999, 13 (6): 343 - 344.
〔11〕 孙业恒,曹多志,李会珍,等. 男性职工酒依赖影响因素 Logistic 回归分析 [J]. 中国公共卫生学报, 1998, 17 (1): 6 - 7.

收稿日期: 2008-10-17 (宋艳萍编辑 郑新校对)

中国公共卫生 CPH

文章编号: 1001-0580 (2009) 06-0742-03 **中图分类号**: R 163 **文献标志码**: A 【论 著】

静脉药瘾者多病毒感染与 T细胞亚群关系*

田昆仑[1],吴建新[1],苏娟[1],杨志华[1],李建蓉[2]

摘 要: **目的** 研究静脉药瘾者 (IDU)血源性病毒感染及重叠感染状况、T细胞亚群变化与多重病毒感染的关系。**方法** 以 406名无肝炎病史的静脉药瘾者为研究对象,用酶联免疫吸附法、免疫层析法和多聚酶链反应检测血源传播的常见病毒的感染标志物,用免疫荧光法检测 T细胞;用 ELISA和放射免疫法检测诱生的细胞因子和血清的细胞因子。选取同一地区 102名健康体检者作对照。**结果** 在 406例静脉药瘾者中,乙肝病毒 (HBV)、丙肝病毒 (HCV)、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、丁肝病毒 (HDV)、戊肝病毒 (HGV)和血源传染病毒 (HCMV)感染率分别为 36.45%, 69.7%, 47.3%, 2.22%, 1.97%和 3.45%,均明显高于对照组,静脉药瘾者 (61.81%)存在 2种以上病毒感染。HIV易重叠 HCV和 HBV等病毒感染,重叠感染率为 83.85%。对照组仅存在 HBV感染 17.65% (18/102)。静脉药瘾者的 $CD3^+$和 $CD4^+$细胞比例减少, $CD8^+$细胞比例无明显变化,单个核细胞诱生的 IL-4、IFN-γ以及血清 IL-2减少,血清 IL-4增高 ($P<0.01$)。发生 HIV感染或 HIV重叠 HCV/HBV病毒感染时,诱生的 IFN-γ和 $CD4^+$细胞比例进一步降低。HIV合并 HBV感染的静脉药瘾者, 51.72%表现 HBV-DNA阳性和 37.93%的 HBeAg阳性;但无 HIV感染时, HBV-DNA阳性率仅为 1.68%。**结论** 静脉药瘾者易出现多种病毒感染,主要是 HIV、HCV和 HBV的感染。静脉药瘾者 Th1细胞功能减弱,出现 HIV感染或重叠感染使 Th1/Th2细胞平衡紊乱,进一步证实了 HIV可能通过减弱 Th1细胞功能,促进 HBV的复制。

关键词: 静脉药瘾者; T细胞亚群;血源传播病毒;重叠感染

Study on blood-borne virus co-infection and T lymphocyte subset in intravenous drug users

TIAN Kun-lun, WU Jian-xin, SU Juan, et al. School of Basic Medicine, Dali University (Dali 671000, China)

Abstract: Objective To investigate the features of various blood-borne virus infection and co-infection in intravenous drug users (IDU). The correlation of T lymphocyte subsets and virus co-infection was examined. **Methods** A study population of 406 IDU consisted of 383 males and 23 females. All subjects had no clinical manifestation of hepatitis. HBV-DNA and HCV-RNA were identified by fluorescence quantitative polymerase chain reaction. HBsAg, HBeAg, anti-HCV, HDV-Ag, anti-HGV, anti-HIV, and HCMV-IgM were assayed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunochromatographic tests. The levels of cytokines of Th1 and Th2 were measured by ELISA and radioactive immune assay (RIA). T lymphocyte subpopulation was detected by means of fluorescence immunoassay. The indices taken from 102 healthy persons served as control. **Results** The infection rate of the virus among IDU was 36.45% for HBV, 69.7% for

*基金项目: 国家自然科学基金 (30160083)
作者单位: 1. 大理学院基础医学院,云南 大理 671000; 2. 华中科技大学同济医学院
作者简介: 田昆仑 (1968 -),男,云南大理人,副教授,本科,主要从事微循环与抗病毒感染研究。
通讯作者: 李建蓉

HCV, 47.3% for HIV, 2.22% for HDV, 1.97% for HGV, and 3.45% for HCMV, respectively. The co-infection rate of blood-borne virus was detected in 255 of 406 (61.81%) subjects. Triple infection and fourfold infection were detected in the study. More than 80% (161/192) of subjects infected with HIV were co-infected with the other virus (HBV or HCV). In contrast, among the controls, the infection rate was 17.65% for HBV and 0% for other viruses. There was a profound decrease in the proportion of CD4/CD8 and the percentage of CD3 and CD4, but no decrease in the percentage of CD8. The levels of PHA-induced cytokines (IFN-γ and IL-4) and the level of serum IL-2 were obviously decreased in IDU. On the other hand, the level of serum IL-4 was increased. The level of IFN-γ and the percentage of CD4 were continuously decreased when the IDU was infected with HIV or HIV co-infection. IDU with HIV and HBV co-infection was 15.1% and 51.72%. 37.93% of the subjects were HBV-DNA positive and HBeAg positive when there was HIV and HBV co-infection. Only 1.68% (2/119) of IDU without HIV infection were HBV-DNA positive. **Conclusion** HCV, HBV and HIV infection were common in IDU. The co-infection led to a high incidence of impaired Th1 cytokine levels and CD4 lymphyocyte. IDU with HIV and HBV/HCV co-infection showed both lower expression of Th1 cytokine and enhancement of the Th2 response. HIV may be a reason causing HBV replication through decreasing Th1 function.

Key words: intravenous drug users; T lymphocyte subpopulation; blood-borne virus; co-infection

静脉药瘾者 (Intravenous Drug Usere, IDU)长期摄取海洛因形成躯体和精神上的依赖,同时他们多交叉使用注射器使机体免疫力降低,对各种病原体的易感性增加。本研究对静脉药瘾者 T细胞亚群变化与多重病毒感染之间的关系进行了研究。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象　选择提供知情同意和符合纳入标准的 IDU为观察对象,即云南省 2002～2003年戒毒所强制戒毒的静脉吸毒人员,共 406名,其中男性 383名,女性 23名。吸毒史 1～18年,吸毒量 0.1～0.5 g/d。年龄 17～61岁,平均年龄 32.4岁。49.01% (199/406)有共用注射器史,均无肝炎病史。对照组为同一地区健康体检者,男 64人,女 38人,年龄 18～58岁,平均 30.5岁。

1.2 方法

1.2.1 病毒感染标志物检测　采集调查者 6 mL静脉血,3 mL分离血清。HBV血清抗原抗体标志物 (HBsAg、抗-HBs、抗-HBc、HBeAg和抗-HBe)检测试剂盒和抗-HCV检测试剂盒 (上海实业科华生物技术公司); HDV-Ag、HGV-IgG和 HCMV-IgM检测试剂盒 (郑州博赛生物工程有限责任公司); HCV-RNA检测试剂和 HBV-DNA检测试剂盒 (郑州华美工程生物和深圳匹基生物工程股份有限公司); HIV-1/HIV-2抗体检测试剂盒 (美国雅培制药有限公司);血清 IL-2和 IL-4检测采用放射免疫分析测定盒 (北京北方生物技术研究所)。

1.2.2 细胞因子的检测　取 3 mL肝素抗凝血,按常规分离外周血单个核细胞 (PBMC),用含 10%小牛血清的 RPMI-1640调整细胞浓度,在植物血凝素 (PHA-M)刺激下,二氧化碳培养箱中孵育 60 h,收集上清,用于诱生的细胞因子 (IL-4和 IFN-γ)检测。

1.2.3 T细胞亚群检测　采用间接免疫荧光法, CD3、CD4、CD8单克隆抗体 (武汉生物制品公司);羊抗鼠 IgG-FITC (华美生物工程公司)。

1.3 统计分析　采用 SPSS软件进行 χ^2 检验和 t检验。

2 结　果

2.1 静脉吸毒者 HBV、HCV、HIV、HDV、HGV和 HCMV感染情况　在 IDU中, HBV、HCV、HIV、HDV、HGV和 HCMV等病毒感染率均明显高于对照组,病毒重叠感染率高达 62.81% (255/406),可出现 2～4种血源性病毒的重叠感染。同时针对 HBV和 HCV血清学指标阳性者和部分阴性者,分别进行了 HBV和 HCV的核酸检测,其中有 17例 HBV-DNA阳性,核酸量为 4.59×10^6 copies/L～5×10^{10} copies/L,有 55例 HCV-RNA阳性,核酸量为 2.98×10^5 copies/L～2.25×10^8 copies/L。未发现 HCV-RNA含量与 HCV抗体量的相关性;在抗 HCV阴性者和 HBcAb阴性者中未检测出 HCV-RNA或 HBV-DNA。对照组 HBV感染率为 17.65% (18/102),其余病毒感染指标均为阴性。

2.2 T细胞亚群和细胞因子检测 (表 1)　通过检测发现, IDU总 T细胞数减少,主要是 $CD4^+$ T细胞减少, $CD8^+$ T细胞没有明显改变,从而导致 CD4/CD8比值降低。IFN-γ和 IL-4诱生水平均较对照组降低, IDU血清 IL-2含量比对照组低,但 IL-4含量高于对照组。

表 1　IDU和对照组 T细胞亚群的检测 ($\bar{x}\pm s$)

组　别	人数	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	诱生 IFN-γ (ng/L)	诱生 IFN-4 (ng/L)	血清 IFN-4 (μg/L)	血清 IFN-4 (μg/L)
IDU	381	560 ±4.70	40.7 ±3.07	29.2 ±2.30	273.7 ±63.4	20.7 ±1.43	1.73 ±1.68	9.43 ±6.22
对照	102	66.5 ±9.42	44.9 ±8.56	30.1 ±6.89	785.3 ±213.0	28.9 ±10.80	3.80 ±1.59	0.78 ±0.33
t值		9.99	5.68	1.57	23.97	7.65	11.37	27.03
P值		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 HBV与 HIV重叠感染的检测　在 IDU 15.1% (29/192)的 HIV感染者合并 HBV感染,针对 HBV和 HIV血清学指标阳性者,包括 17例 HBV-DNA、12例 HBeAg和 24例 HBsAg阳性者,进行 HIV和 HBV的重叠感染相关分析,结果 HIV重叠 HBV感染者有 51.72% (15/29) HBV-DNA阳性; 37.93% (11/29) HBeAg和 58.62% (17/29) HBsAg阳性率。而无 HIV感染的 IDU,仅有 1.68% (2/119) HBV-DNA阳性率。

2.4 病毒重叠感染与 T细胞亚群 (表 2,3)　HIV重叠 HBV和 HCV的感染率分别为 15.1% (29/192)和 80.21% (154/192)。根据静脉药瘾者 HIV、HBV和 HCV的感染情况进行分组,分别检测 T细胞亚群的变化,结果主要表现为存在 HIV感

染时 (HIV单独感染或合并感染) CD3+、CD4+细胞数和 PBMC诱生的 IFN-γ减少,但 HBV-DNA或 HCV-RNA阳性组和阴性组间, T细胞亚群检测差异无统计学意义。IFN-γ减少与病毒载量无关。

表 2 IDU HIV与 HBV合并感染者 T细胞亚群变化 ($\bar{x}\pm s$)

组 别	例数	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	IFN-γ(ng/L)	IL-4(ng/L)
未感染组	40	56.80 ±4.42	41.90 ±4.16	29.08 ±2.85	1.44 ±0.13	288.01 ±40.03	20.76 ±1.87
HCV感染组	29	58.85 ±4.13	41.57 ±4.21	29.16 ±2.65	1.43 ±0.14	289.82 ±42.56	20.94 ±1.33
HIV感染组	27	54.27 ±4.23[b]	39.49 ±3.47[a]	28.98 ±3.11	1.36 ±0.15[b]	265.43 ±38.71[a]	20.23 ±1.34
HIV+HCV-RNA-组	30	53.95 ±3.77[b]	39.36 ±2.86[b]	28.91 ±2.35	1.36 ±0.13[b]	263.57 ±43.65[a]	20.84 ±1.56
HIV+HCV-RNA+组	30	53.68 ±4.41[a]	39.22 ±3.53[a]	28.67 ±3.14	1.37 ±0.15[b]	262.83 ±38.74[a]	20.61 ±1.49

注:与未感染组比较, a $P<0.05$, b $P<0.01$。

表 3 IDU HIV与 HCV合并感染者 T细胞亚群变化 ($\bar{x}\pm s$)

组 别	例数	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	IFN-γ(ng/L)	IL-4(ng/L)
未感染组	40	56.80 ±4.42	41.90 ±4.16	39.08 ±2.85	1.44 ±0.13	288.01 ±40.03	20.76 ±1.87
HCV感染组	45	58.23 ±4.70	41.42 ±3.65	29.33 ±2.52	1.41 ±0.12	282.86 ±54.77	20.88 ±1.42
HIV感染组	27	54.27 ±4.23[b]	39.49 ±3.47[a]	28.98 ±3.11	1.36 ±0.15[b]	265.43 ±38.71[a]	20.23 ±1.34
HIV+HCV-RNA-组	40	54.02 ±3.66[b]	39.29 ±2.91[b]	28.81 ±2.42	1.36 ±0.13[b]	261.59 ±43.68[a]	20.46 ±1.38
HIV+HCV-RNA+组	25	53.28 ±3.15[b]	39.51 ±2.91[a]	28.58 ±2.53	1.38 ±0.16[b]	263.57 ±43.65[a]	20.84 ±1.56

注:与未感染组比较, a $P<0.05$, b $P<0.01$。

3 讨 论

我国 HBV、HCV、HGV和 HIV等病毒感染率呈逐年上升趋势,静脉注射毒品已成为传播这些病原体的重要途径[1]。本研究结果显示,在 IDU中, HBV、HCV、HIV、HDV、HGV和 HCMV等病毒感染率均明显高于对照组,特别是 HCV和 HIV感染率高达 69.7% (283/406)和 47.3% (192/406)。此组 IDU病毒感染率高达 88.92%,可出现 2～4种病毒的重叠感染,与其他报道一致[2]。

本研究发现, IDU外周血 CD3+和 CD4+ T细胞百分率明显低于正常人, CD+8 T细胞没有明显变化,从而导致 CD4/CD8比值低下,表明药物滥用者细胞免疫功能处于抑制状态,与多数学者报道一致[3]。有研究认为,海洛因所导致免疫系统的明显损害具有剂量依赖性,可通过中枢神经内阿片肽系统和下丘脑-垂体激素系统的功能变化,以及在免疫细胞上存在阿片类受体,从而病态性强化中枢对外源性阿片类物质的依赖程度[4]。

在 IDU, HIV与 HBV或 HCV合并感染较为常见,国外文献报道, HIV感染者中 HBV和 HCV感染率分别为 10%～21%和 64%～77%[5]。而该组 IDU显示 HIV重叠 HBV/HCV感染率较高 (分别为 15.1%和 80.21%)。Chung报道[5],由于不同的传播途径, HIV和 HBV共感染分别为:同性恋 21%,异性恋 14%,吸毒者 7%和血友病 14%。HIV减弱机体细胞免疫功能促进肝炎病毒复制,而 HBV通过 NF-κB作用于长末端重复系列增强 HIV转录[6]。本研究也证实, HBV活动性感染者 (HBV-DNA阳性)大多数 (15/17)伴有 HIV感染,同时 HBeAg检测也为阳性,而无 HIV感染者 HBV-DNA和 HBeAg的检出率很低,反映了 HIV具有促进 HBV复制的作用。

本研究发现, IDU和 HIV单独或合并感染时均表现为 CD4+细胞和 Th1细胞因子产生进一步减少,使机体细胞免疫功能损伤加重,但研究中未发现病毒载量与 Th1细胞因子水平的相关性。

总之, IDU是 HCV、HIV和 HBV感染的高危人群,他们易出现多重病毒感染,主要是 HIV与 HCV/HBV的重叠感染。IDU存在 Th细胞平衡紊乱,无论是单病毒或多病毒感染均会影响 T细胞亚群的数量和功能。因此对血源性病毒感染的高发和高危人群进行干预和增强免疫功能,有利于传染病的控制和防治工作。

参考文献

[1] Ahlenstiel G, Iwan A, Nattermann J, et al. Distribution and effects of polymorphic RNATES gene alleles in HIV/HCV coinfection-a prospective cross-sectional study[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 7631 - 7638.

[2] Wu N, Li D, Zhu B, et al. Preliminary research on the co-infection of human immunodeficiency virus and hepatitis virus in intravenous drug users[J]. Chin Med J, 2003, 116: 1318 - 1320.

[3] Roy S, Chapin RB, Cain KJ, et al. Morphine inhibits transcriptional activation of IL-2 in mouse thymocytes[J]. Cell Immunol, 1997, 179: 1 - 9.

[4] Theodorou S, Haber PS. The medical complications of heroin use[J]. Curr Opin Psychiatry, 2005, 18: 257 - 263.

[5] Gupta S, Singh S. Hepatitis B and C virus co-infections in human immunodeficiency virus positive North Indian patients[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 6879 - 6883.

[6] Chung RT, Kim AY, Polsky B. HIV/hepatitis B and C co-infection: pathogenic interactions, natural history and therapy[J]. Antivir Chem Chemother, 2001, 12: 73 - 91.

[7] Miller AO. Management of HIV/HBV coinfection[J]. Med Gen Med, 2006, 8(41): 1691 - 1967.

收稿日期: 2008-12-10 (蔡天德编辑 郑新校对)

中国公共卫生 CPH