**HIV感染者右心系统病变的超声心动图特征及其与**

**CD4+T淋巴细胞计数的相关性研究**

韩晓涛，董茜，宋毓青，卢利红，付丽

（首都医科大学附属北京地坛医院，北京100015）

**摘要: 目的** 探讨艾滋病病毒(HIV)感染者抗病毒治疗前其右心系统病变的超声心动图特征，以及上述特征与不同水平CD4+T淋巴细胞（简称CD4细胞）计数的相关关系。**方法** 按CD4细胞计数将抗病毒治疗前的HIV感染者分为三组：A组（CD4≥500/μL），B组（499/μl＞CD4≥200/μL）和C组（CD4＜200/μL），量化分析其右心系统病变超声心动图特征及严重程度，并探索各组间即不同水平CD4细胞计数与其超声心动图特征之间可能存在的相关性。**结果** 共179例HIV感染者被纳入研究，其中A组73例，B组59例，C组47例；各组病例右心系统病变的超声心动图检查均可出现阳性特征，包括：肺动脉高压、右心室收缩功能减低、右室及右房扩大、下腔静脉扩张和心包积液，且各组间阳性特征发生率差异无统计学意义（P>0.05）；组间即CD4细胞计数水平与右心系统病变的严重程度差异无统计学意义（P>0.05）。**结论** HIV感染者右心系统可产生一系列特征性病理生理改变，但其严重程度与CD4细胞计数无显著相关关系。

**关键词**：艾滋病病毒; 右心系统病变; 肺动脉高压; CD4细胞

**中图分类号:R 373.9 文献标志码：**A  **文章编号：**1672-5662（2019）09-0000-00

**The correlation between the echocardiographic characteristics of right heart system and CD4 + T lymphocyte count in patients infected by the human immunodeficiency virus infection**HAN Xiao-tao, Dong Qian, SONG Yu-qing, LU Li-hong, Fu Li. *( Department of cardiology, The affiliated* *Beijing Ditan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100015, China*)

Corresponding author: Dong Qian, Email: [dong\_qian@126.com](mailto:dong_qian@126.com)

Supported by National Key Clinical Specialty of Construction Project of Infectious Disease Department

**Abstract:** O**bjective** To investigate the characteristics of echocardiography of right heart system lesions before antiviral treatment in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) and their correlation with different levels of CD4+ T lymphocyte (abbr. CD4 cell) counts. **Methods** According to CD4 cell count, HIV-infected individuals before antiviral treatment were divided into three groups: group A (CD4≥500/μl, n=73), group B (499/μl>CD4≥200/μl, n=59 In group C (CD4<200/μl, n=47), the features and severity of right heart system echocardiographic lesions were quantified. Furtherly, the possible correlation CD4 cell counts and echocardiographic features among groups were studied. **Results** A total of 179 HIV-infected patients were included in the study, including 73 in group A, 59 in group B and 47 in group C. Echocardiographic examination of right ventricular system lesions in each group showed positive features, including: pulmonary hypertension, reduced right ventricular systolic function, expansion of right ventricle and right room, dilatation of inferior vena cava and pericardial effusion. And no statistically significant difference in the incidence of these positive features between groups (P>0.05).There was no statistically significant difference between the groups in CD4 cell count level and the severity of right ventricular system lesions (P>0.05). **Conclusion** The right heart system of HIV-infected patients can produce a series of characteristic pathophysiological changes, but its severity has no significant correlation with the CD4 cell count.

**Key words:** human immunodeficiency virus; lesions of the right side of heart; pulmonary hypertension; CD4 cell

艾滋病病毒(HIV)感染者心血管系统疾病的患病率是普通人群的两倍[1]，可达45%-66%[2]。而心血管系统疾病是HIV阳性患者的重要死因，致死率约6%-15%[3]。常见的心血管系统并发症表现为心肌炎、心包积液、心功能不全、心律失常等。临床工作中发现HIV感染者常出现三尖瓣反流、右室收缩功能减低等右心系统改变，而其还具有哪些特征性病理生理改变目前尚不甚清晰。而另一方面，CD4+T淋巴细胞（简称CD4细胞）是HIV感染的靶细胞，是评估HIV感染者免疫状况、判断临床病程、选择抗病毒治疗的时机及疗效评价的主要指标[4]。目前国内外针对HIV感染研究报道中罕有对CD4细胞计数与右心系统并发症严重程度的相关性进行量化分析。本研究结合超声心动图和实验室检查，拟总结HIV感染者右心系统改变的超声心动图特征并量化其严重程度，阐释不同水平CD4细胞计数与上述特征的相关关系。

1对象与方法

**1.1 研究对象** 采用前瞻性研究方法分析自2016年5月至2018年4月于我院门诊及住院患者，经疾病预防控制中心（CDC）确诊为HIV感染者。入选标准：年龄>18岁；窦性心律；不合并其他心血管系统病史；不合并非HIV相关呼吸系统疾病；目前尚未进行抗病毒治疗。根据HIV感染分类系统和艾滋病诊断标准，按不同水平CD4细胞计数将研究对象分为三组：CD4≥500/μl（A组），499/μl＞CD4≥200/μl（B组），CD4＜200/μl（C组）。

**1.2 超声心动图测量** 常规记录受检者性别、年龄、身高、体重、血压及心率等。血压用袖带加压法测量。本研究应用EPIQ5彩色超声成像仪(Philips Medical Systems, Andover, MA)，S5-1经胸超声相控阵探头（频率1-5MHz)。

研究对象于静息状态下采左侧卧位，并连接同步心电图监测心律。于胸骨旁左室长轴切面获取二尖瓣腱索水平M型超声心动波群，测量右室舒张期前后径（right ventricularinternal dimension in diastole, RVIDd)。取心尖四腔心切面于M型超声模式下测量收缩期三尖瓣瓣环最大位移（tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE），并测量右房内径（right atrial dimension, RAD），三尖瓣最大反流面积（maximum area of tricuspid regurgitantion flow, TRAmax）和最大反流速度（maximum velocity of tricuspid regurgitantion, TRvmax）。取肺动脉长轴切面测量肺动脉内径（pulmonary artery diameter, PAD）,于脉冲多普勒模式下测量肺动脉加速时间（pulmonary arteryacceleration time, PAAT）。取剑突下下腔静脉长轴切面测量下腔静脉（inferior vena cavadimension, IVC）内径随呼吸运动的最大值Dmax和最小值Dmin，按如下公式计算IVC塌陷率（subsidence rate of inferior vena cava, SR）：SR=(Dmax -Dmin）/Dmax\*100%）。为了尽量减少测量误差，参数测量由一位经过训练的医师连续测量3次( 数值精确到0.1mm)并取平均值。肺动脉收缩压峰值（peak systolic pulmonary artery pressure, PSPAP)根据以下公式计算：PSPAP=4\*TRvmax+右房压(right atrium pressure, RAP）。其中RAP根据美国心脏病学会关于成人右心超声心动图临床实践指南规则：➀RAP取值规则[5]：Dmax≤21mmHg且SR ≥50%时，RAP=5 mmHg；Dmax＜ 21 mm且SR<50%时，RAP=10 mmHg；Dmax> 21 mm且SR< 50%时，RAP=15 mmHg）；➁超声心动图利用三尖瓣反流法测定SPAP≥40mmHg定义为肺动脉高压。

**1.3** **CD4细胞计数** CD4细胞计数分析根据全国艾滋病检测技术规范（2015修订版）要求，通过静脉穿刺以无菌方式将HIV感染者血液采集到无菌的k3EDTA采血管中，48h内染色，并在染色后0.5h内用白细胞分化抗原CD3/CD8/CD5/CD4四色法分析。

**1.4统计方法** 采用SPSS 20.0(SPSS,Inc, Chicago, IL)统计软件对数据进行统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov法检验数据正态性，Levene's test检验方差齐性。正态分布数据采用均数±标准差表示。计数资料采用频数（率）表示。各组间计量资料样本均数比较采用One-Way ANOVA方差分析，各组间计数资料率比较采用X2检验。P<0.05认为差异具有统计学意义。

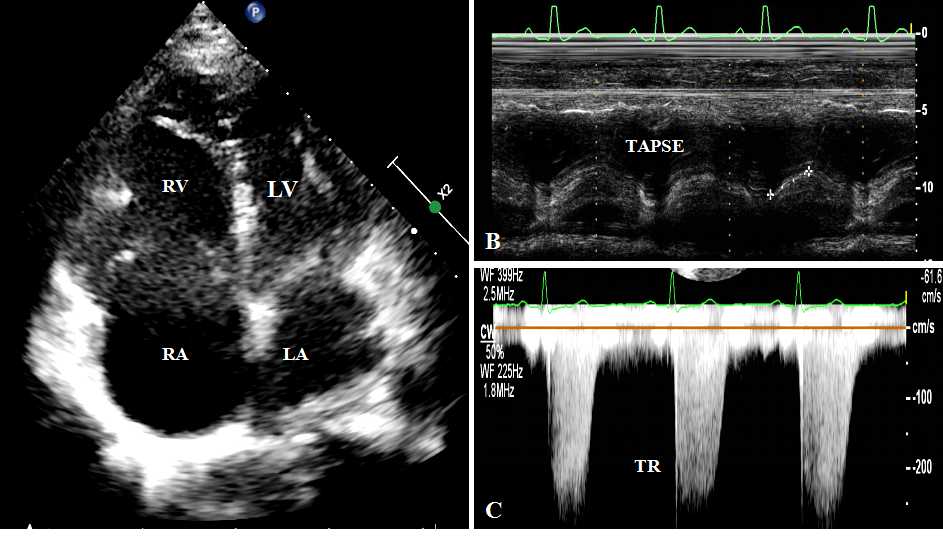
2 结果

**2.1 一般情况** 研究期间共计179例HIV感染者入选研究对象，其中A组73例，B组59例，C组47例，男女比例2.89：1，平均年龄(43.4±7.9)岁。HIV感染途径包括性传播（同性101例，异性37例）、血液传播（毒品注射15例）、母婴垂直传播（5例）和其他感染途径（21例）。各组之间的CD4细胞计数及年龄差异有统计学意义（P<0.05），其他差异均无统计学意义（P>0.05）,详见表1。

**表1 调查对象一般情况**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 变量 | A组（n=73） | B组(n=59) | C组(n=47) | *X2* /*F*值 | *P*值 |
| 男性[例数/(百分比％)] | 47(64.38) | 39(66.10) | 31(65.96) | 0.05 | 0.97 |
| 年龄/岁 | 37.91±10.33 | 43.75±8.16 | 45.83±9.42 | 52.47 | 0.00 |
| 同性性传播[例数/(百分比％)] | 41（56.16） | 34（57.63） | 26（55.32） | 0.06 | 0.97 |
| 异性性传播[例数/(百分比％)] | 15（20.55） | 12（20.34） | 10（21.28） | 0.02 | 0.99 |
| 毒品注射[例数/(百分比％)] | 6（8.22） | 5（8.47） | 4（8.51） | 0.00 | 0.99 |
| 母婴传播[例数/(百分比％)] | 2（2.74） | 2（3.39） | 1（2.23） | 0.16 | 0.93 |
| 感染途径不详[例数/(百分比％)] | 9（12.33） | 6（10.17） | 6（12.77） | 0.21 | 0.90 |
| 体重指数（kg/m2） | 22.53±4.91 | 23.17±4.82 | 22.96±5.14 | 1.12 | 0.35 |
| CD4细胞计数（μl） | 581±113 | 301±65 | 177±19 | 1864.40 | <0.00 |

**2.2** **右心系统病变超声心动图特征**各组病例右心系统病变的超声心动图检查均出现：肺动脉高压、右心室收缩功能减低、右室及右房扩大、下腔静脉扩张和心包积液（图1）。总体来讲，下腔静脉扩张（IVCD>21mm）占36.31%（65例），右房扩大（RADmax>50mm）者占43.58%（78例），右室扩大（RVIDd>15mm）者占25.70%（46例），右室收缩功能减低（TAPSE≤15mm）者占8.94%（16）例，肺动脉高压者（SPAP≥40mmHg）占14.53%（26例）和心包积液者为8.38%（15例）。各组右心系统病变超声心动图检查阳性结果分布差异无统计学意义（P>0.05），见表2。



**图1** HIV感染者部分右心系统病变声像图。四腔心切面（A）提示显示右房和右室扩大，收缩期三尖瓣位移（B）提示右室收缩功能减低，三尖瓣反流最大压差（C）提示肺动脉收缩压增高。

**表2 各组右心系统病变超声心动图结果阳性例数分布[例数/(百分比％)]**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 变量 | A组（n=73） | B组(n=59) | C组(n=47) | *X2*值 | *P*值 |
| IVCD>21mm | 26（35.62） | 22（37.29） | 17（36.17） | 0.04 | 0.98 |
| RADmax>50mm | 31（42.47） | 26（44.07） | 21(44.68） | 0.07 | 0.97 |
| RVIDd>15mm | 19（26.03） | 16（27.12） | 11（23.4） | 0.20 | 0.91 |
| TAPSE≤15mm | 7（9.59） | 5（8.47） | 4（8.51） | 0.27 | 0.87 |
| SPAP≥40mmHg | 11（15.07） | 8（13.56） | 7（14.89） | 0.07 | 0.97 |
| 心包积液 | 6（8.22） | 5（8.47） | 4（8.51） | 0.00 | 0.99 |

注：IVCD：下腔静脉内径；RADmax:右房最大内径；RVIDd:舒张期右室最大内径；TAPSE：收缩期三尖瓣环最大位移；SPAP：收缩期肺动脉压峰值。

**2.3右心系统病变严重程度与CD4细胞计数的关系** 各组间在下腔静脉内径、右房内径、右室内径、收缩期三尖瓣位移、三尖瓣最大反流速度、三尖瓣最大反流面积、肺动脉内径、收缩期肺动脉压峰值和肺动脉加速时间差异无统计学意义（P>0.05），见表3。

**表3 各组间超声心动图数据对照分析**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 变量 | A组 | B组 | C组 | *F*值 | *P*值 |
| IVCD/mm | 21.37±1.41 | 20.79±1.37 | 21.12±1.71 | 0.05 | 0.95 |
| RADmax/mm | 47.48±0.61 | 46.97±0.66 | 47.79±0.68 | 1.13 | 0.35 |
| RVIDd/mm | 15.38±0.48 | 14.79±0.53 | 15.14±0.58 | 0.10 | 0.93 |
| TAPSE/mm | 17.64±5.11 | 18.77±7.91 | 16.97±6.91 | 0.02 | 0.98 |
| TRvmax/m/s | 2.73±0.75 | 2.86±0.77 | 2.79±0.87 | 1.26 | 0.32 |
| TRAmax/cm2 | 2.81±0.77 | 2.71±0.67 | 2.86±0.71 | 0.17 | 0.84 |
| PAD/mm | 31.56±3.19 | 32.51±4.13 | 32.57±3.17 | 0.07 | 0.94 |
| PSPAP/mmHg | 38.69±8.37 | 37.93±9.41 | 38.33±9.43 | 0.05 | 0.95 |
| PAAT/ms | 124.00±34.00 | 123.00±38.00 | 125.00±43.00 | 0.52 | 0.61 |

注：IVCD：下腔静脉内径；RADmax:右房最大内径；RVIDd:舒张期右室最大内径；TAPSE：收缩期三尖瓣环最大位移；TRvmax：三尖瓣最大反流速度；TRAmax：三尖瓣最大反流面积；PAD：肺动脉内径；PSPAP：收缩期肺动脉压峰值；PAAT：肺动脉加速时间。

3 讨论

HIV感染者伴发心血管疾病的临床管理给感染科和心脏病学带来挑战，尤其是心血管疾病的严重程度与CD4细胞受损程度是否具有相关性尚不明了。我们的研究将HIV感染者抗病毒治疗前的超声心动图特征和实验室检查进行关联分析，结果显示：一方面，不同水平CD4细胞计数的HIV感染者右心系统均可出现一系列病理生理改变；另一方面，右心系统病变的严重程度与CD4细胞计数无显著相关性。这为HIV相关性心血管疾病的基础研究和临床管理指引了新的思路。

HIV感染者右心系统出现一系列病理生理改变。第一，近年来HIV相关性肺动脉高压的检出率呈现上升趋势。我们的研究表明HIV感染者右心系统病变可表现为肺动脉高压、右心室收缩功能减低、右室及右房扩大、下腔静脉扩张和心包积液，主要体现在肺动脉高压和右室收缩功能减低两个方面。我们的样本中肺动脉高压的发病率为14.53%，稍高于文献报道的7.7%[6,7]。肺动脉高压的具体机制各家报道尚不统一，国外Humbert等人报道血小板衍生生长因子（刺激成纤维细胞和平滑肌细胞增殖）活性在HIV肺动脉高压患者肺组织表达升高，然而在肺动脉压正常的HIV感染者表达正常[8]。Opravil等人的研究认为，与不伴发肺动脉高压的HIV感染者相比，肺动脉高压患者的抗心磷脂抗体IgM和SSB抗体则显著升高[9]。病理组织学研究揭示HIV相关性肺动脉高压与不明原因肺动脉高压类似[10]，表现为丛生性肺动脉病、血栓性肺动脉病和肺静脉闭塞性疾病，其中以丛生性肺动脉并为主[11]。第二，本研究中右室收缩功能受损的患者为8.94%，略低于文献报道的10% ~ 20% [12]。文献报道称心室舒缩功能受损主要有以下原因[13]： HIV对心肌的直接侵害；自身免疫性损害；生物活性物质增多对心肌的损害；机会性感染对心肌功能的损害等。从血流动力学上讲，肺动脉高压可导致右心后负荷增加，可在一定程度上导致右室收缩功能下降。第三，CD4细胞作为HIV攻击的靶细胞常常被大量破坏，引起人体免疫功能严重缺陷。临床上，CD4细胞是HIV感染者免疫状况评估、疾病进展监测 、预后状况判断、临床分期标准的主要依据。本研究中将不同水平CD4计数水平的三组HIV感染者的肺动脉收缩压和右室收缩功能进行对比，结果显示各组间差异不具有统计学意义。这一结果与国外部分研究结果一致[14]。但也有报道显示CD4与左室心肌质量指数相关性P值（0.052）为临界值[15]，与右室心肌质量指数的相关性目前还无相关研究。

虽然该研究结果是阴性的，但提示针对HIV感染者心血管系统并发症的管理中，仅仅根据CD4细胞计数对右心系统病变的严重程度进行推测是不可取的，更需要进行客观和详细评价右心系统的具体受损程度。

综上所述，在抗病毒治疗前，HIV感染者右心系统可出现一系列特征性病理生理改变，但其严重程度与CD4细胞计数无显著相关关系，临床诊疗中不宜采用CD4细胞计数简单推测其右心系统病变的严重程度。

**参考文献:**

1. [Boccara F](https://proxy.library.upenn.edu:2065/pubmed/?term=Boccara%20F%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27553286), [Cohen A](https://proxy.library.upenn.edu:2065/pubmed/?term=Cohen%20A%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27553286). HIV and Heart Disease: What Cardiologists Should Know[J]. [Rev Esp Cardiol (Engl Ed)，](https://proxy.library.upenn.edu:2065/pubmed/27553286) 2016, 69(12):1126-1130.
2. [Cotter BR](https://proxy.library.upenn.edu:2065/pubmed/?term=Cotter%20BR%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=12638095). Epidemiology of HIV cardiac disease[J]. [Prog Cardiovasc Dis](https://proxy.library.upenn.edu:2065/pubmed/12638095), 2003,45(4):319-326.
3. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease[J]. Eur Heart J,2014, 35(21):1373-1381.
4. 中华医学会感染病学会艾滋病学组.艾滋病诊疗指南[J].中华传染病杂志,2015, 8(5): 385-401.
5. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsedby the European Association of Echocardiography, a registeredbranch of the European Society of Cardiology, and the CanadianSociety of Echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr. 2010, 23(7):685-713.
6. Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study[J]. HIV Med, 2008, 9(7):550-556.
7. Ten Freyhaus H, Vogel D, Lehmann C, et al. Echocardiographic screening for pulmonary arterial hypertension in HIV-positive patients[J]. Infection, 2014, 42(4):737-741.
8. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients[J]. Eur Respir J, 1998, 11(3):554-559.
9. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study[J]. Am J Respir Crit Care Med ,1997, 155(3):990-995.
10. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases[J]. Mayo Clin Proc ,1998 ,73(1):37-45.
11. 张韩, [刘枫](http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=zgxzxxgyxzz201304033),[李彦明](http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=zgxzxxgyxzz201304033),等.特发性肺动脉高压患者血清骨保护素及其受体的变化及临床意义[J].中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(4): 396-398.
12. Remick J , Georgiopoulou V , Marti C , et al. Heart Failure in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Future Research[J]. Circulation, 2014, 129(17): 1781- 1789.
13. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective[J]. Eur Heart J. 2013, 34(46):3538-3546.
14. Mansoor A, Golub ET, Dehovitz J, et al. The association of HIV infection with left ventricular mass hypertrophy[J]. AIDS Res Hum Retroviruses,2009, 25(5):475-481.
15. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, et al. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricularmass[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(1):132-139.