

HIV/AIDS 患者 HAART 治疗后骨密度变化的研究

王晶晶¹ 陈宗锋² 张强^{2*} 李亚茹² 蔡娟² 赵汝刚² 李鑫² 赵昌松² 刘琨²

1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053

2. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 06-0731-04

摘要: **目的** 探讨 HAART 治疗后人类免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺陷综合征 (human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome, HIV/AIDS) 患者骨密度的变化。**方法** 选取 2014 年至 2015 年北京地坛医院收治的 170 例 HIV 感染者, 根据治疗时间将患者分为 4 组, 未接受 HAART 治疗组, 接受 HAART 治疗 1 年组, 2 年组, 3 年及以上组, 以 20 名健康志愿者为对照组, 收集年龄、体重、身高、骨代谢指标 (包括血浆 OPG、RANKL) 水平, 流式技术检测 CD4 + T 细胞绝对计数, 使用 PCR 仪检测血浆病毒载量, 通过定量跟骨超声骨密度仪测量患者左足跟骨骨密度, 比较不同组之间的检测结果。**结果** HAART 治疗后患者的 CD4 + T 细胞绝对计数、血浆 RANKL 水平升高。治疗 > 3 年组跟骨骨密度值显著低于未治疗组 ($P < 0.05$)。治疗 1~2 年组 BMD Z 值与治疗 > 3 年组差异无统计学意义。跟骨骨密度与 HAART 时间呈负相关。**结论** 青年人群中, 接受 HAART 治疗后 HIV 患者骨密度降低, 不同治疗时间段骨密度具有明显差异, 需定期复查骨密度。

关键词: 艾滋病; 高效抗逆转录病毒治疗; 骨密度

The research of bone mineral density in HIV/AIDS patients after highly active antiretroviral therapy

WANG Jingjing¹, CHEN Zongfeng², ZHANG Qiang², LI Yaru², Cai Juan², ZHAO Rugang², LI Xin², ZHAO Changsong², LIU Kun²

1. Weifang Medical Collage, Weifang 261053

2. Department of Orthopedics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: ZHANG Qiang, Email: zhangqwte@sina.com

Abstract: Objective To evaluate the change of bone mineral density (BMD) after highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS). **Methods** A total of 166 HIV/AIDS patients in out-patient clinic of Beijing Ditan Hospital were selected from 2014 to 2015. According to the treatment time, the patients were divided into four groups, untreated group, HAART therapy 1 year group, 2-year group, and 3-year and above group. Twenty healthy volunteers were as control group. Data including age, body weight, height, and bone metabolic indexes (serum levels of OPG and RANKL) were collected. CD4 level was measured using flow cytometry. Virus loading was examined using PCR. BMD of the left heel was measure with a ultrasound densitometry. The results among the groups were compared. **Results** After HAART therapy CD4 + T cells and plasma RANKL level of the patients increased. BMD was significantly lower in HAART over 3-year group than that in untreated group ($P < 0.05$). BMD Z score of HAART 3-year group was not different comparing to that of HAART 1-year and 2-year group. BMD was negatively correlated with HAART duration. **Conclusion** BMD decreases in young people after HAART therapy. BMD may change during the treatment period. It is necessary to examine BMD on time.

Key words: AIDS; HAART; BMD

1996 年, 美籍华裔科学家何大一提出“鸡尾酒疗法”, 即联合高效抗逆转录病毒治疗 (highly active

antiretroviral therapy, HAART)。HAART 的使用提高了 HIV/AIDS 患者的免疫功能, 降低了死亡率, 提高了生活质量^[1]。但是患者在治疗过程中, 出现药物副反应, 例如骨代谢紊乱。应用抗病毒药物后, HIV 感染者出现骨量丢失, 且骨量显著丢失发生在治疗

基金项目: 国家科技重大专项项目 (2012ZX10004-904); 首都临床特色应用研究 (Z131107002213063)

* 通讯作者: 张强, Email: zhangqwte@sina.com

后的12~24月^[2],主要涉及核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)和蛋白酶抑制剂(PIs)。目前,HAART导致骨代谢异常机制不明确。本研究旨在探讨比较不同HAART治疗时间的HIV/AIDS患者骨密度,前瞻性预测HIV/AIDS患者骨代谢紊乱的风险。

1 材料和方法

1.1 研究对象

随机选择就诊于北京地坛医院的HIV/AIDS患者,研究对象共被分为4组:未接受HAART治疗组40例;接受HAART治疗1年组41例;接受HAART治疗2年组45例;接受HAART治疗3年以上组44例。纳入标准:①HIV确诊阳性,②20~45岁男性。排除标准:①急性感染期的患者,②合并乙肝、丙肝患者,③出现AIDS相关并发症或进入AIDS期(国家艾滋病诊疗指南规定),④合并严重肝肾功能障碍的患者。

1.2 研究方法

OPG、RANKL指标检测方法:所有患者空腹10h,于次日8:00抽空腹血,离心取血浆,置于-80℃冰箱内备用,分别采用美国Raybiotech公司和美国Kappa试剂盒,以全自动多功能酶标仪(Multiskan MK3, Thermo, USA)检测。应用ELISA试剂盒定量检测HIV-1阳性和对照组血浆骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和核因子κB受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor-κB ligand, RANKL)浓度。血浆HIV-1病毒载量测定应用HIV-1-RNA 3.0试剂盒, HIV-1RNA定量表示为每毫升血浆Copies的数量,检测极限为50 log₁₀ copies/mL。OPG试剂盒批内变异数<10%, RANKL试剂盒批内变异数为3%~5%。应用FACS Calibur流式细胞

仪检测患者CD4+T细胞绝对计数。

骨密度测量方法:应用GE公司Achilles Express跟骨超声骨密度仪,骨密度根据跟骨硬度指数(stiffness index, SI)确定。同时测量宽波段超声衰减(broadband ultrasound attenuation, BUA)、超声速度(speed of sound, SOS), SI通过以下公式计算:SI = 0.67 × BUA + 0.28 × SOS - 420。测量工作由专人负责,统一测定受试者左足跟骨。

超声跟骨硬度指数计算方法及骨质疏松诊断标准:硬度指数以T值表示, T = (所测骨密度值 - 正常年轻人群平均骨密度) / 正常年轻人群骨密度的标准差。跟骨骨密度较同性别人峰值骨量均值下降2.5个标准差或以上为骨质疏松,下降1个标准差以上但未达到2.5个标准差者为骨量减少,以此来判断跟骨密度情况^[3]。本研究中的患者相对年轻,选择使用Z得分,在相同的截止值t分数对骨量减少及骨质疏松的诊断。

1.3 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 19.0软件对4组患者各项检查结果进行单因素方差分析。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者跟骨骨密度

经HAART治疗后患者的跟骨骨密度与未治疗患者相比降低,治疗>3年组跟骨骨密度值显著低于未治疗组,具有统计学意义(P < 0.05),治疗≥3年组跟骨骨密度值低于治疗2年组,但无统计学意义。相关性分析表明跟骨骨密度与HAART时间呈负相关(r = -0.371, P = 0.034)。治疗2年组、治疗≥3年组骨密度降低发生率高于未治疗组。

表1 各组患者跟骨SI和骨质疏松发生率的检测情况

Table 1 Calcaneal SI and incidence of osteoporosis in different groups

组别 Group	例数 Number	SI值 SI values	骨量减少(例,%) osteopenia	骨质疏松(例,%) osteoporosis
未治疗 (Untreated)	40	93 ± 11.24	4 (10.0)	0
治疗1年 (1 year group)	41	90 ± 12.12	7 (17.1)	0
治疗2年 (2 year group)	45	75 ± 11.01	11 (24.4)	2 (4.44)
三年及以上 (Three years or more groups)	44	73 ± 13.26	12 (27.3)	3 (6.81)
对照组 (control group)	20	98 ± 12.82	1 (2.5)	0

2.2 4组患者基本情况

4组患者在年龄、体重、身高、BMI方面无统计学差异。治疗前CD4+T细胞计数、横断面CD4+T细胞计数和病毒载量的差异均具有统计学

意义($P < 0.05$)。经HAART治疗后,患者HIV RNA水平明显降低,并且在1年内降低最显著;患者CD4+T细胞计数升高,并且在治疗的第12月内升高速度最快。

表2 4组患者基本情况($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Basic information of patients in the 5 groups($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	未治疗 Untreated	6~12月组 6-12month	12~24月组 12-24month	大于36月组 >36month	P值 P value
例数 (Number)	40	41	45	44	...
年龄 (Age, year)	29 ± 5	29 ± 3	32 ± 4	31 ± 3	0.076
BMI值 BMI value	22.2 ± 3.1	22.1 ± 2.7	22.0 ± 3.5	22.0 ± 2.9	0.093
HIV感染时间 (HIV infection time, year)	3.6 ± 3.6	3.8 ± 4.7	4.8 ± 3.4	5.3 ± 4.6	0.076
HAART治疗时间 (Treat time, month)	0	4 ± 2	10 ± 4	15 ± 3	0.085
治疗前CD4+T细胞数 (CD4+T cell count before treatment, 个/μL)	...	212 ± 89	188 ± 103	178 ± 93	0.04
横断面CD4+T细胞数 (Cross-sectional CD4+T cell count, 个/μL)	324 ± 131	323 ± 127	388 ± 167	428 ± 158	0.006
病毒载量 (HIV Viral load, log10copies/mL)	4.68 ± 0.34	2.18 ± 0.57	1.57 ± 0.26	1.32 ± 0.21	<0.001

2.3 4组患者生化指标

治疗后的患者血清RANKL水平与未治疗患者相比明显升高,且RANKL/OPG比值升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

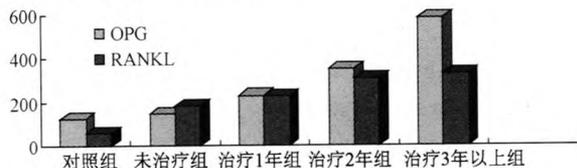


图1 各组患者OPG和RANKL的比较
OPG和RANKL的单位分别为ng/L和pmol/L

Fig. 1 Comparison of OPG and RANKL among the groups

3 讨论

规范化的HAART治疗降低了艾滋病患者的死亡率,延长了HIV/AIDS患者的生命周期,使其成为慢性疾病。长期的药物治疗引起了多种副作用,骨代谢紊乱是其中较易忽视的重要方面,骨量降低、骨质疏松,部分患者出现了骨质疏松性骨折,严重影响了患者的生存质量,并成为部分患者死亡的直接原因。正常人群中,骨量降低已被认为是骨质疏松性骨折的重要危险因素。HIV/AIDS患者骨质疏松的发生率明显升高。且有研究表明,HIV/AIDS患者

中骨质疏松骨折发生率明显升高。跟骨中松质骨所占比例可到90%以上。而松质骨代谢较皮质骨快7倍左右,能明显反应骨代谢,可较准确的反应骨质丢失情况^[4]。因此,我们选用跟骨骨密度作为预测患者骨代谢紊乱的指标。

本研究表明,治疗1年组患者骨密度与未治疗组之间骨密度无显著降低。而治疗2年组与治疗3年及以上组骨密度均较未治疗组骨密度显著减低,治疗2年组与治疗3年及以上组骨密度降低幅度相对较小,相关性分析表明,HAART治疗是骨密度降低的危险因素。

抗病毒治疗2年后骨密度与3年及以上组骨密度降低较初始应用HAART治疗降低幅度小,可能涉及到炎症的作用。近期研究表明,HIV感染或经抗病毒治疗后,病毒处于持续复制,使HIV感染患者长期处于慢性炎症状态^[5]。研究发现,在艾滋病程中,炎症是引起骨代谢紊乱的重要因素。在HAART治疗12月后,患者HIV RNA基本达到检测水平以下,但是抗病毒治疗后患者与未治疗患者骨密度明显降低,可能与炎症的持续存在相关。HAART治疗1年后,HIV RNA降低到检测水平以下,但病毒血症持续存在。应用抗病毒药物治疗2年、3年及以上骨密度缓慢降低,病毒复制明显被抑

制后,体内炎症处于同一水平上下波动,或者以缓慢水平降低,所以在治疗一段时间后骨密度降低幅度明显减小。

在接受抗病毒治疗后,骨密度降低已成为临床上较为普遍的现象。研究表明,接受 HAART 治疗后,HIV 感染患者血清 RANKL 水平明显升高。OPG/RANK/RANKL 系统在调节骨代谢中发挥重要作用,RANKL 是由成骨细胞分泌的能够调节破骨细胞生成、分化和功能发挥的重要细胞因子。Giner 等^[6]研究表明,骨疏松模型中 RANKL 表达升高,而采用雌激素和雷洛昔芬(raloxifene)治疗后,骨密度增加,同时 RANKL 降低。前期的研究将 HIV 病毒载量与 RANKL 水平相联系,并且认为二者在引起骨密度降低过程中具有一致性,即 HIV 病毒载量与 RANKL 水平之间存在正相关^[7]。本研究中,在接受抗病毒药物一段时间后 HIV 病毒载量明显降低,患者在接收 HAART 治疗后,血清 RANKL 水平明显升高,RANKL/OPG 比例在治疗 1 年后升高,在治疗 2 年、3 年及以上组降低。

本研究主要采用 TDF + 3TC + EFV 方案,HAART 治疗方案(含 TDF 方案)对 BMD 的影响尚无定论。本研究表明,在持续性应用 HAART 后,HIV 患者骨密度降低。虽然短期内骨密度降低并不显著,但在 HAART 治疗过程中骨密度发生持续性的丢失。但是鉴于跟骨骨密度检测仪的敏感性,本研究采用的 RANKL/OPG 可作为检测骨密度降低的重要指标。众所周知,PI 对骨密度的影响^[8],同时有研究报道,高糖血症、高脂血症以及身体脂肪异常分布均与 PI 的使用有关^[9],关于脂代谢与骨代谢之间的关系尚无定论。因此,在本研究中,患者的治疗方案均为一种 NNRTI 和两种 NRTI,并不包含 PI。

通过本研究的分析,我们认为,HAART 治疗后患者存在不同程度骨密度降低。这与之前的研究结果相一致。虽然,骨密度降低具体原因尚不明确,但是我们的研究表明支持炎症、HAART 的对骨密度的

作用。在治疗的早期,应定期检查炎症指标、检测骨密度变化。

【参 考 文 献】

- [1] Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection, HIV Outpatient Study Investigators. *N Eng J Med*,1998;338:853-860.
- [2] Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51: 963 - 972.
- [3] Zhao CS, Zhang Q, Cheng J, et al. Epidemiological studies on osteoporosis related to chronic liver disease [J]. *The Chinese Journal of Clinical Physicians (Electronic Edition)*, 2013, 7(9): 81-84.
- [4] Eis SR, Lewiecki EM. Peripheral bone densitometry: Clinical applications [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006. 50 (4): 596-602.
- [5] Ticona E, Bull ME, Soria J, et al. Biomarkers of inflammation in HIV-infected Peruvian men and women before and during suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015. 29(13):1617-1622.
- [6] Giner M, Rios MJ, Montoya MJ, et al. Alendronate and raloxifene affect the osteoprotegerin /RANKL system in human osteoblast primary cultures from patients with osteoporosis and osteoarthritis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011. 650(2-3): 682-687.
- [7] Gibellini D, Borderi M, De Crignis E, et al. RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naive HIV-1-positive men [J]. *J Med Virol*, 2007. 79(10):1446-1454.
- [8] Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2000, 14(4): F63-67.
- [9] Zhang X, Jiang X, Lu H, et al. Dyslipidaemia and intima-media thickness of carotid arteries in thirty-five HIV/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy [J]. *Int J Biomed Sci*, 2009, 5(2):125-128.

(收稿日期:2016-01-29,修回日期:2016-02-26)