

不同 HAART 治疗方案对中老年患者骨密度的影响

莫耀素, 黄菊艳, 李钊, 黄树庭

(广西贺州市人民医院感染科, 广西 贺州 E-mail: 1079974709@qq.com)

摘要: **目的** 探讨不同高效联合抗反转录病毒治疗(HAART)治疗方案对中老年人骨密度的影响, 从而为临床用药提供参考。 **方法** 抽取 2006—2016 年使用抗病毒药物治疗的中老年病人 87 例, 根据不同治疗方案分为五组, 其中方案一 AZT/3TC+EFV 共 15 例, 方案二 AZT/3TC+LPV/r 的共 7 例, 方案三 AZT/3TC+NVP 的 17 例, 方案四 TDF/3TC+EFV 共 40 例, 方案五 TDF+3TC+LPV/r 的共 8 例。 **结果** 5 种不同 HAART 方案对中老年人骨密度有不同程度的影响, 尤其是 TDF/3TC+EFV 方案, 使用的病人多, 对病人的骨密度影响较大。 **结论** 医生应定时评估艾滋病患者治疗方案的疗效并定时监测患者骨密度的情况, 使患者骨质疏松的发生率减少。

关键词: 获得性免疫缺陷综合征; HIV 病毒; HAART 治疗方案; 骨密度; 中老年人

中图分类号: R681.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)04-0337-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.04.012

Effects of different HAART treatment regimens on bone mineral density of middle-aged and elderly patients

Mo Yaosu, Huang Juyan, Li Zhao, Huang Shuting

(Department of Infection, People's Hospital of Hezhou City, Hezhou 542800, Guangxi
E-mail: 1079974709@qq.com)

Abstract: **Objective** To explore the effects of different highly active anti-retroviral therapy(HAART) regimens on bone mineral density of middle-aged and elderly people, so as to provide references for clinical medication. **Methods** 87 cases of middle-aged and elderly people who were treated with antiviral drugs from 2006 to 2016 were selected and divided into five groups according to different treatment regimens: 15 cases in AZT/3TC+EFV group(regimen one), 7 cases in AZT/3TC+LPV/r group(regimen two), 17 cases in AZT/3TC+NVP group(regimen three), 40 cases in TDF/3TC+EFV group(regimen four), 8 cases in TDF+3TC+LPV/r group(regimen five). **Results** Five different HAART schemes had different effects on bone mineral density of the middle-aged and elderly people, especially the TDF/3TC+EFV scheme was used for more patients, and the scheme had a greater influence on the bone mineral density of the patients. **Conclusion** Doctors should assess the curative efficacy of treatment programs for AIDS patients regularly and monitor the bone density of patients regularly to reduce the incidence of osteoporosis.

Key words: acquired immune deficiency syndrome; HIV virus; highly active anti-retroviral therapy treatment regimen; bone mineral density; middle-aged and elderly people

艾滋病又被称为获得性免疫缺陷综合征,是由人免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)所引起的慢性致命性传染病。高效联合抗反转录病毒治疗(Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART)^[1]是将阻断 HIV 复制周期的多个环节的几类抗逆转录病毒药物的高效联合应用(通常 3 种或 3 种以上),是目前临床上最行之有效的抗 HIV 治疗方案,其目的是最大程度抑制 HIV 复制,有效降低病毒载量(血浆 HIV RNA 水平),提高 CD4⁺ T 淋巴细胞

水平,重建艾滋病患者的免疫功能。尽管目前还不能彻底清除患者体内 HIV 病毒库,但经过有效 HAART 后免疫功能得以重建的艾滋病患者的病死率与普通慢性疾病的病死率相近,患者预期寿命明显延长^[2],且可预防 HIV 的传播。在免费治疗中,我国国内 HAART 方案有核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)等三类药物。纳入分析的 87 例病例中共涉及到抗病毒药物 6 种,分别为齐多夫定(AZT),拉米夫定(3TC),依非韦

仑(EFV), 克立芝(LPV/r), 奈韦拉平(NVP)和替诺福韦(TDF)。AZT、3TC、TDF为NRTI类药物, NVP、EFV为NNRTI类药, LPV/r为PI类药。《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》^[3]推荐方案为: 2种NRTI加1种NNRTI或PI, 即TDF+3TC+EFV, 替代方案AZT/ABC+3TC+NVP, 二线治疗方案TDF/AZT+3TC+LPV/r。合并HBV感染的患者, 一线方案首选TDF。但每种HAART治疗方案均有长期或短期的不良反应, 国内对此有诸多报道, 但是对于不同HAART治疗方案对艾滋病病人骨密度(bone mineral density, BMD)的影响尚缺乏详细的报道, 本文分析贺州市人民医院现有登记的使用HAART治疗方案的病人其骨密度受影响的程度, 为临床用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究病例来源于贺州市人民医院2006—2016年使用抗病毒药物治疗的40岁以上病人87例, 根据HAART治疗方案分为五组, 进行骨密度的检测, 分析不同HAART治疗方案对骨密度的影响。

1.2 数据的收集方法 纳入统计分析病例必须符合如下标准: 患者年龄在40岁以上; 患者服用HAART药物时间有5~10年; 患者服用HAART的记录完整; 知情同意书保留完整。骨密度的检测采用双能X线吸收法, 用WHO的诊断标准来判断骨密度的数值。T值是将测出的骨密度(BMD)数据, 与同性别、健康的年轻人的骨峰值数据库作比较, 得出高出(+)或低于(-)年轻人的标准差(SD), T值是诊断骨质疏松症最有意义的指标。世界卫生组织对骨质疏松的诊断标准, 是根据T值进行诊断, 应用于白人绝经后的妇女。当T值>-1为正常; 当T值在-1~-2.5为骨量减少(低骨量); 当T值<-2.5即为骨质疏松。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0对数据进行统计分析, 所有计数资料以频数和率(%)表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学特征 本次共纳入87例病例, 男47例, 女40例, 经性传播途径感染的81例, 经吸毒感染的6例, 分为五个治疗方案, 分别为: 方案一 AZT/3TC+EFV(齐多夫定/拉米夫定+依非韦仑)的共15例, 方案二 AZT/3TC+LPV/r(齐多夫定/拉米夫定+克立芝)的共7例, 方案三 AZT/3TC+NVP(齐多夫定/拉米夫定+奈韦拉平)的17例, 方案四 TDF/3TC+EFV(替诺福韦/拉米夫定+依非韦仑)的共40例, 方案五 TDF+3TC+LPV/r(替诺福韦+拉米夫定+克立芝)的共8例, 五组患者一般资料比较差异无

统计学意义, 具有可比性, 见表1。五组患者的性别构成比和感染途径构成比的 χ^2 值分别是0.609和7.906, P 值分别为0.962和0.095, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 不同HAART治疗方案性别和感染途径构成比(n)

方案	n	性别		感染途径	
		男	女	吸毒	性行为
方案一	15	8	7	0	15
方案二	7	4	3	2	5
方案三	17	8	9	0	17
方案四	40	22	18	3	37
方案五	8	5	3	1	7

2.2 五种不同HAART治疗方案对骨密度的影响对比 见表2, 五组患者T值的构成比, 差异有统计学意义($\chi^2 = 14.628$, $P = 0.033$)。

表2 五种不同HAART治疗方案对骨密度的影响对比

治疗方案	n	T值(n, %)		
		≥ -1.0	$-1.0 \sim -2.5$	≤ -2.5
AZT/3TC+EFV	15	8(53.33)	6(40.00)	1(6.67)
AZT/3TC+LPV/r	7	4(57.14)	3(42.86)	0(0.00)
AZT/3TC+NVP	17	9(52.94)	7(41.18)	1(5.88)
TDF/3TC+EFV	40	6(15.00)	30(75.00)	4(10.00)
TDF+3TC+LPV/r	8	4(50.00)	4(50.00)	0(0.00)

2.3 结果分析 五种治疗方案中, 对患者骨密度影响依次排序为: 方案四>方案五>方案三>方案一>方案二, 这5种治疗方案对患者骨密度均有一定程度的影响, 其中方案四和方案五对骨密度的影响最大, 使用的药物有TDF、3TC、EFV、LPV/r四种抗病毒药物。

3 讨论

目前在全世界范围内仍缺乏根治艾滋病病毒感染的有效药物, 现阶段HAART是治疗艾滋病的关键^[4]。随着免费抗病毒治疗药物种类的不断增多及二线治疗方案的使用, 改善了艾滋病患者的预后, 降低了发病率和病死率, 延长了生存时间, 但必须注意长期抗病毒治疗后的不良反应^[5], 如骨量减低、骨质疏松。

目前明确引起艾滋病患者骨密度减低的危险因素仍有争议, 除具有普通人群具备的危险因素, 如: 性别、年龄、性激素水平、日常运动量、体重等因素外, 艾滋病患者还有其自身因素, 如: HIV感染、不同抗病毒药物的方案等^[6-7]。国外文献报道^[8], 接受HAART患者骨量减少/骨质疏松发生率升高, 其中骨质疏松发生率为15%, 是健康对照组的3.7倍。针对HAART治疗方案和骨密度之间关系的研究几乎囊括了所有的抗病

毒药物的种类,但主要研究还是集中在 NRTI 和 PI^[9]。TDF 是美国 2001 年批准用于艾滋病抗病毒的用药,是我国成人和青少年艾滋病患者(特殊人群抗病毒治疗除外)的抗病毒一线治疗方案的一线药物,是合并 HBV、HCV 感染、配偶或固定性伴侣 HIV 阳性一方的首选抗病毒药物,其使用人群较广,因此,对患者骨骼系统影响也较广。TDF 是公认的骨量降低/骨质疏松的禁忌药物。有研究表明,采用 TDF 进行抗病毒治疗的患者比用其他 NRTI 药物治疗的患者,其 BMD 要多下降 1%~3%^[10-11]。Assoumou L 等^[12]的研究也表明,TDF 与髌骨 BMD 和椎体 BMD 下降显著相关。在本次纳入分析的病例中,使用有 TDF 的为方案四和方案五,共有 48 例,占总病例数的 55.17%,其中出现低骨量的有 34 例,占 39.08%,出现骨质疏松的有 4 例,占 4.59%,这些数据均证实 TDF 对骨骼系统有一定的影响。其中临床上比较严重的是范可尼综合征(Fanconi Syndrome,FS)^[13],它是一种肾小管功能障碍性疾病,以近端小管功能紊乱为特征,临床表现为:肾性糖尿和氨基酸、蛋白质等物质的重吸收障碍及电解质丢失等,由此引起低磷血症、低钙血症、骨质疏松等。Bedimo 等^[14]学者认为 LPV/r 是骨质疏松骨折的独立预测因子。研究发现^[15],LPV/r 通过抑制 MRP4(多抗药性蛋白)使 TDF 从肾小管细胞的流出减少,在肾小管近段蓄积,增加 FS 及骨质疏松的发生率。EFV 并不会导致骨质疏松,但在 HIV 感染人群中,维生素 D 缺乏非常常见,特别是在使用 TDF 和 EFV 进行抗病毒治疗时^[16],因此可能引起维生素 D 缺乏后诱发继发性骨质疏松。本研究中,方案四(含 EFV)比方案五(含 LPV/r)对患者骨密度影响更大,可能考虑 LPV/r 为二线抗病毒药物,使用人数相对较少且时间较短。目前未见研究报道过 AZT、3TC、NVP 对骨密度的影响,而本研究发现方案三(AZT/3TC+NVP)仍对骨密度有不同程度的影响,除考虑药物本身的影响机制尚未完全明确,也考虑 HIV 感染本身就是导致骨质疏松的危险因素(和)合并有骨密度减低的其他危险因素^[17]。

目前对骨密度影响最明显的 TDF 逐渐被 TAF (替诺福韦艾拉胺)取代,TAF 是一种新型的核苷酸逆转录酶抑制剂,其临床给药剂量远低于 TDF,大大减弱了长期服用 TDF 所带来的严重不良反应,可改善肾功能和骨骼安全参数^[18]。

综上所述,不同 HAART 治疗方案对中老年人骨密度均有不同程度的影响,特别是含 TDF 的方案。为患者制定治疗方案时应当监测患者骨密度情况,如患者自身骨密度低下时应考虑更换对骨密度影响小的药物。同时患者在使用 TDF 期间,应定期监测患者骨密

度情况,一旦出现严重的骨密度下降,建议更换对骨密度影响较小的药物,如 TAF,并给患者补充钙剂、避免酒精和其他药物滥用、戒烟、保持合理水平体力活动等,使患者骨质疏松的发生率降低。

参考文献:

- [1] Cotter AG, Vrouenraets SME, Brady JJ, et al. Impact of switching from zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density and markers of bone metabolism in virologically suppressed HIV-1 infected patients; a substudy of the PREPARE study[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(4): 1659-1666.
- [2] Gómara MJ, Haro I. Updating the use of synthetic peptidases inhibitors of HIV-1 entry[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2014, 21(10): 1188-1200.
- [3] 中国疾病预防控制中心艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [4] 阳冬长. 灵川县艾滋病患者治疗依从性影响因素的 Logistic 回归分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 37(6): 831-833.
- [5] 陈坚. 抗病毒治疗艾滋病患者生存时间及影响因素的研究进展[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 37(1): 140-142, 145.
- [6] Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(8): 1242-1251.
- [7] Compston J. HIV infection and osteoporosis[J]. *Bonekey Rep*, 2015, 4: 636.
- [8] Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review[J]. *AIDS*, 2006, 20(17): 2165-2174.
- [9] 刘浩, 李玮, 魏强, 等. 高效联合抗反转录病毒治疗引发继发性骨质疏松的研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(2): 239-243.
- [10] Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, et al. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142[J]. *HIV Clin Trials*, 2013, 14(5): 224-234.
- [11] Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir[J]. *HIV Med*, 2016, 17(2): 106-117.
- [12] Assoumou L, Katlama C, Viard JP, et al. Changes in bone mineral density over a 2-year period in HIV-1-infected men under combined antiretroviral therapy with osteopenia[J]. *AIDS*, 2013, 27(15): 2425-2430.

(下转第 362 页)

生存质量比较,农村患者生存质量偏低,其原因有:农村患者居住地偏远,经济、教育和医疗水平较落后,很多患者仍需进行农业劳作,病后未能及时诊治^[9]。

对2型糖尿病患者的治疗和管理,不仅要重视患者血糖的控制,还需做好糖尿病患者的并发症长期管理和随访工作。对于城市2型糖尿病患者,加强慢性病管理,充分利用社区医疗、网络资源等平台,增强患者对疾病的认知度和自我健康意识,正确对待糖尿病,医护人员应重视对患者心理和精神上的支持和疏导,改善不良情绪^[10],提高患者生存质量。医护人员在对糖尿病患者实施心理护理干预的同时,应该对患者的病情进行详细的评估,让患者了解治疗的有利性,可以有效地增强患者的信心,将治疗的依从性大幅度提高^[11]。对于农村2型糖尿病患者,乡镇卫生院及村卫生室应重视糖尿病等慢性疾病的筛查及宣传工作,做到早发现、早诊治,利用医联体及互联网平台,充分利用医疗资源,确保患者能合理治疗。

综上所述,本研究选用DSQL量表评估南宁城乡2型糖尿病患者的生存质量,为制定干预措施和临床治疗方案提供依据,有利于采取个性化措施,达到提高患者生存质量的目的。

参考文献:

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[S]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.

- [2] 方积乾. 生存质量测定方法及应用[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 176-178.
- [3] 伍佳玲, 苏虹, 何莉, 等. 2型糖尿病住院患者的慢性并发症与生存质量分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(8): 1411.
- [4] 王俊, 江启成, 王丽丹. 安徽农村2型糖尿病患者生存质量及影响因素研究[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2017, 17(4): 277-281.
- [5] 谢祎, 王建华. 社区2型糖尿病患者生存质量及其影响因素研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2008, 12(6): 594-597. 2008, 12(6): 594-597.
- [6] 孙振兴, 唐晓君, 金娅娜, 等. 重庆城乡2型糖尿病患者生命质量及其影响因素分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(6): 906-911.
- [7] 陈日秋, 周冬仙, 朱丰浩, 等. 糖尿病患者的生存质量及影响因素的研究[J]. 浙江临床医学, 2004, 6(2): 86-87.
- [8] 王飞英, 李静, 杨莹, 等. 2型糖尿病患者生存质量及影响因素的研究[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(3): 83-87.
- [9] 孟朝琳, 李明子, 纪立农. 北京市1151例2型糖尿病患者生活质量及其影响因素分析[J]. 中华护理杂志, 2011, 46(5): 505-507.
- [10] 陈锦辉, 徐瑜, 王中心, 等. 福州市糖尿病患者生存质量及其影响因素分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2005, 11(6): 6-8.
- [11] 张小英, 李卫红, 苏丽萍. 心理护理干预对妊娠期糖尿病患者生活质量、血糖的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(3): 527-529.

收稿日期: 2018-06-06; 修回日期: 2018-08-07

(上接第339页)

- [13] 夏玉朝, 杨莹, 卓晓芳, 等. 替诺福韦治疗艾滋病导致的范可尼综合征回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(6): 622-625.
- [14] Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents [J]. AIDS, 2012, 26(7): 825-831.
- [15] Lucey JM, Hsu P, Ziegler JB. Tenofovir-related Fanconi's syndrome and osteomalacia in a teenager with HIV

[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: 008674.

- [16] Hidron AI, Hill B, Guest JL, et al. Risk factors for vitamin D deficiency among veterans with and without HIV infection [J]. PLOS ONE, 2015, 10(4): e0124168.
- [17] 何美庆, 柯亭羽. 艾滋病与骨质疏松相关性的研究进展[J]. 中国医药科学, 2016, 6(8): 34-37.
- [18] 顾留歌, 李梁, 秦燕. 核苷酸逆转录酶抑制剂替诺福韦艾拉酚胺[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(11): 1243-1248.

收稿日期: 2018-06-25; 修回日期: 2018-08-06