艾滋病与骨质疏松症的相关性调查研究

苏飞群,蒋冬芳,毛秀彩,莫耀素,周翠屏
(广西贺州市人民医院,广西 贺州 542899)

摘 要:目的 通过监测经抗病毒治疗的艾滋病患者骨质含量,探讨艾滋病与骨质疏松的相关性。**方法** 应用 HUMAN TECHPIA SPUS TM 超声骨密度仪测量仪监测艾滋病患者骨质含量,分析艾滋病患者发生骨质疏松的主要影响因素。**结果** 艾滋病患者抗病毒治疗时间与骨质疏松呈正相关($r=-0.528$),CD4 水平含量与骨质疏松呈负相关($r=0.158$),$P<0.05$ 或 $P<0.01$。**结论** 艾滋病患者发生骨质疏松主要与抗病毒治疗时间、CD4 水平有关。

关键词: 获得性免疫缺陷综合征;HIV;骨质疏松
中图分类号: R512.91;R580 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)05-0433-03
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.05.008

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染引起的以免疫系统结构破坏和功能缺陷为主的一种传染病。1996 年科学家何大一提出"鸡尾酒疗法",即联合高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy,HAART)后,艾滋病患者的死亡率降低,存活时间显著延长[1]。HAART 对骨密度(BMD)的长期影响亦备受关注,可能的机制包括 HAART 药物对成骨细胞和破坏细胞有直接干扰作用,接受 HAART 者发生骨质疏松的风险是对照组的 3 倍[2]。而骨质疏松症是一种以骨量减少及骨组织显微结构破坏为特征的全身性骨病[3],本研究通过测量不同抗病毒治疗时间的艾滋病患者的骨质含量,分析骨质疏松与抗病毒治疗时间、CD4 水平、体重指数等相关性,为有效减少艾滋病患者发生骨质疏松寻找更有效的干预措施。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 6 月—2017 年 11 月在我院感染性疾病科住院的艾滋病患者 200 例,男 116 例,女 84 例,平均年龄(48.30±13.33)岁,体重(54.73±8.70) kg,身高(160.97±8.26) cm,BMI(21.00±2.74),抗病毒治疗 3～30 个月 34 例,31～60 个月 52 例,61～90 个月 47 例,90 个月以上 67 例。纳入标准:①确诊 HIV 阳性并坚持抗病毒治疗患者;②坚持抗病毒治疗 3 个月及以上;排除标准:①急性感染期的患者;②合并严重肝肾功能障碍的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 BMD 测量 对 200 例患者应用 HUMAN TECHPIA SPUS TM 超声骨密度仪进行骨密度值测量,骨密度值是衡量骨量最可靠的方法[4]。经测量,200 例患者骨密度 T 值:-2.42±0.90。

1.2.2 骨质疏松评定标准 按照 WHO 建议[5],T 值>-1.0 为正常,-2.5～-1.0 为骨量减少,<-2.5 为骨质疏松,分析艾滋病与骨质疏松相关性。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计量数据采用($\bar{x}\pm s$)表示,多因素分析采用相关性分析,两组间均数比较采用独立样本 t 检验。计数资料用频数或%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 研究对象的基本特点 对入组的 200 例患者从性别、年龄、体重、抗病毒治疗时间、CD4 含量、体重指数等进行分析,结果见表 1。

表 1 200 例艾滋病患者发生骨质疏松或骨量减少的影响因素分析

组别	骨量减少组($n=70$)	骨质疏松组($n=130$)	t/χ^2	P
性别			0.520	0.471
男	43	73		
女	27	57		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	48.57±14.66	48.15±12.62	0.211	0.833
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	55.30±9.67	54.42±8.14	0.679	0.498
体重<60kg(n,%)	52(74.29)	91(70.00)	0.410	0.522
身高($\bar{x}\pm s$)	161.19±10.75	160.85±6.58	0.270	0.787
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m^2)	21.13±2.98	20.93±2.61	0.495	0.621
BMI<20 kg/m^2(n,%)	20(28.57)	41(31.54)	0.189	0.664
治疗时间($\bar{x}\pm s$,d)	49.1±27.71	83.69±35.06	-7.139	<0.001
骨量($\bar{x}\pm s$)	-1.60±0.35	-2.87±0.79	12.737	<0.001
CD4($\bar{x}\pm s$)	539±219.31	470.89±220.89	2.085	0.038

2.2 发生骨质疏松症影响因素相关性分析 对 200

基金项目:广西贺州市科技局立项(贺科转 1608033)
第一作者简介:苏飞群(1965-),女,主任护师,研究方向:医院管理及护理管理,E-mail:sufeiqun@163.com

例艾滋病患者从年龄、体重、体重指数、CD4 含量、抗病毒治疗时间等方面分析艾滋病患者发生骨质疏松相关因素。结果见表 2。

表 2　艾滋病患者骨量的多因素相关性分析　（r）

项目	年龄	体重	BMI	CD4	治疗时间
骨量	0.043	0.026	−0.031	0.158[a]	−0.528[b]

注：与骨量比较，a：$P<0.05$，b：$P<0.01$

3　讨论

3.1　不同抗病毒治疗方案的选择对艾滋病患者发生骨质疏松的影响不一　研究发现初次应用抗病毒药物后的 24～48 个月，HIV 感染者的骨量明显丢失，部分研究显示丢失量可达(2%～6%)[6]。在调查的 200 例患者中使用 TDF＋3TC＋LPV＋r 治疗方案的 23 例，AZT＋3TC＋LPV＋r 治疗方案的 25 例，AZT＋3TC＋EFV 治疗方案的 40 例，AZT＋3TC＋NVP 治疗方案的 48 例，TDF＋3TC＋EFV 治疗方案的 64 例，综合治疗方案中含有 TDF 或 AZT 药物的发生骨量丢失明显，2001 年被美国食品与药品监督管理局(FDA)批准上市的替诺福韦(TDF)是目前我国治疗艾滋病患者的主要药物之一[7]，TDF－HAART 方案在我国应用广泛，有研究表明在我国男性艾滋病患者接受含 TDF 的 HAART 方案后表现为骨密度降低，骨质疏松/骨量减少发生率明显增高[8]。TDF 可损伤肾脏近曲小管上皮细胞，引起低磷酸盐血症，可导致甲状旁腺激素水平升高，促进骨质的吸收，严重时可造成维生素 D 缺乏症，齐多夫定增加破骨细胞形成。所以 HIV 感染者在今后选择抗病毒药物时，尽量避免应用 PLS 类和替诺福韦等药物。

3.2　CD4 含量与艾滋病患者发生骨质疏松呈负相关　骨免疫学是专门研究免疫系统、造血系统及骨骼之间相互作用的领域，免疫系统中调节骨细胞及造血功能的细胞是 T 淋巴细胞。另外，T 淋巴细胞通过 CD40 配体及共刺激分子调节骨间质细胞及成骨细胞之间代谢的动态平衡。CD4＋T 淋巴细胞由淋巴器官产生，是机体免疫应答功能的重要细胞成分。对于 HIV 感染病人，CD4＋T 淋巴细胞是 HIV 病毒攻击的主要目标。随着 CD4＋T 淋巴细胞不断受到 HIV 病毒的破坏，CD4＋T 淋巴细胞计数出现不断下降，机体免疫功能就会降低，骨量随着减少[9]。从表 2 看出，本研究中 200 例患者随着 CD4 水平的增高，骨量增多，骨质疏松症发生率下降，CD 水平与骨质疏松发生的相关性与常志芳[10]等研究是一致的。

3.3　持续抗病毒治疗时间与艾滋病患者发生骨质疏松呈正相关　目前还未发现能完全治愈艾滋病的特效药，抗艾滋病药物是艾滋病病人治疗该病的主要方法，换言之，艾滋病病人主要依靠该类药物来延长生命周期，使其成为慢性疾病。艾滋病患者需进行长期的药物治疗，而长期药物治疗会引起多种副作用，骨代谢紊乱是其中较易忽视的重要方面。对抗反转录病毒药物和骨质疏松之间关系的研究包括了几乎所有的抗病毒药物的种类，但主要集中于蛋白酶抑制剂和核苷类反转录酶抑制剂。从表 2 可以看出，随着抗病毒治疗时间的延长患者发生骨量减少或骨质疏松症的概率越高。

3.4　体重与骨质疏松的相关性　文献报道低体重是骨量减少/骨质疏松的独立危险因素[11]。但是研究的 200 例艾滋病患者体重指数(21.00±2.74)，此次调查未发现体重是抗病毒治疗艾滋病患者发生骨质疏松的高危因素，可能与患者体重接近正常水平有关。但是随着抗病毒治疗时间的增加患者的体重可能减轻，因此为了减少骨质疏松的发生建议食用富含钙质饮食、戒烟戒酒，保持良好的生活习惯。

总之，影响艾滋病患者骨密度的因素是多种多样的，在本研究中主要影响因素有 CD4 水平、抗病毒治疗时间、治疗方案的选择等，这些危险因素可能会增加骨折的风险。在艾滋病病毒对骨密度的直接作用以及抗艾滋病药物副作用的双重影响下，艾滋病感染患者骨量减少，骨质疏松发生率增高，骨密度普遍低于健康人水平。对艾滋病患者临床上应积极采取全面综合防治措施，需加强健康宣教，督促定期进行检查，以减少骨质疏松、病理性骨折的发生，并建议优化 HAART 方法，对于长期使用抗艾滋病病毒药物的患者注意监测血钙水平，注意加强营养，及时补钙及增加维生素 D 的摄入，提倡蛋白质钙质饮食以维持血清正常血钙水平。平时加强锻炼，适度进行负重训练，增强机体抵抗力、增强个人身体素质，注意养成良好的生活习惯，戒烟戒酒，同时注意预防跌倒。

参考文献：

[1]　郭伏平，于晓波，罗玲，等. 高效抗逆转录病毒治疗对人类免疫缺陷病毒感染患者骨密度的影响[J]. 中华内科杂志，2010，49(8)：649-652.

[2]　张丽侠，谢静，李太生. 人类免疫缺陷病毒-1 感染者骨质疏松的发病机制[J]. 中华传染病杂志，2013，31(7)：438-441.

[3]　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.

[4]　马建红，尤莉，郭惠琴，等. 肥胖与骨质疏松的关系研究[J]. 职业与健康，2015，31(8)：1150-1152.

（下转第 437 页）

因,在许多结肠癌中突变激活和/或过度表达。当KRAS基因一旦突变,异常的RAS蛋白将不受上游EGFR信号调控并启动下游信号转导,刺激肿瘤细胞异常增生,RAS的持续活化最终会导致细胞恶变。在结直肠癌中,KRAS基因突变常发生在2号外显子上的12、13号密码子[5],而进一步研究发现12号密码子的突变率大于第13位密码子,本次结果与临床研究是完全吻合的。另外,突变更倾向发生于女性、右半结肠、血清CEA水平升高、AJCC分期为Ⅲ～Ⅳ期患者中($P<0.05$);而与患者年龄、吸烟史、饮酒史、远处转移无关($P>0.05$),但关于KRAS基因突变在肿瘤远处转移及进展中存在争议。国外一项研究表明[6],结直肠癌患者远处转移后,KRAS基因在转移灶的突变率增加,而原发病灶并无明显变化。而我国丁莉等[7]则认为RAS基因家族的KRAS基因突变是结直肠癌的早期事件,其在转移灶及原发灶中保持高度一致性,KRAS基因突变与肿瘤复发及转移有显著关系[8]。分析认为这可能与检测方法、纳入样本量以及地区、人种差异有关,晚期结直肠癌患者应进行KRAS基因突变的检测。CEA在多种癌组织中呈现高表达状态,已被证实与消化道恶性肿瘤的进展和转移有密切的关系[9]。而本研究结果显示血清CEA水平升高与结直肠癌KRAS基因突变有关。由于样本量小,需要进一步验证。

综上所述,结直肠癌患者KRAS基因突变与性别、原发部位、AJCC分期、血清CEA水平升高有关;而与患者年龄、吸烟史、饮酒史、远处转移、血清724水平无关。因此,监测KRAS基因突变对临床治疗有着指导意义。

参考文献:

[1] 秦琼,应建明,吕宁,等. DNA错配修复状态与结肠癌患者临床病理特征及预后的相关性[J]. 中华肿瘤杂志,2015,37(8):591-596.

[2] 伍洁. 结肠癌组织和转移灶中KRAS基因突变的临床意义[J]. 中外医疗,2016(7):48-49.

[3] Baas JM,Krens LL,Guchelaar HJ,et al. Concordance of predictive markers for EGFR inhibitors in primary tumors and metastases in colorectal cancer: a review[J]. Oncologist,2011,16(9):1239-1249.

[4] 郑树,张苏展,黄彦钦. 结直肠癌研究30年回顾和现状[J]. 实用肿瘤杂志,2016,31(1):2-5.

[5] Allegra CJ,Jessup M,somerfield MR,et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor recrptor monoclonal antibody therapy[J]. J Clin Oncol,2009,27:2091-2096.

[6] Barker N, Ridgway RA, van Es JH,van den Born M, et al. Crypt stem cells as the cells－of－origin of intestinal cancer[J]. Nature,2009,457:608-612.

[7] 丁莉,韩义明. 结直肠癌中KRAS基因突变及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2016,32(10):1156-1158

[8] Blons H,Emile J F,Le Malicot K,et al. Prognositic value or KRAS mutation in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset[J]. Ann Oncol,2014,25(12):2378-2385.

[9] 涂志强,杨海燕,杨敏. 术前血清癌胚抗原水平与结肠癌临床病理特征及其预后关系的分析[J]. 实用癌症杂志,2018,33(2):301-303.

收稿日期:2018-07-12;**修回日期:**2018-10-17

(上接第434页)

[5] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group[J]. World Health Organization,1994,4(6):368.

[6] 王晶晶,张强. HIV相关骨质疏松的研究进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(4):454-457.

[7] Pmhdev, Pub Med Helath. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review[J]. Centre for Reviews and Dissemination (UK), 2006,20(17):2165-2174.

[8] 周粟,施裕新,袁敏,等. 定量CT评估含替诺福韦高效抗反转录病毒治疗对HIV/AIDS男性患者骨密度的影响[J]. 放射学实践, 2017,32(7):750-754.

[9] 覃绍坚. 艾滋病的T淋巴细胞免疫学的研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2007,29(1):98-100.

[10] 常志芳,冯成龙,史晓霞,等. 免疫与骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(4):508-513.

[11] 魏丽,张海燕,张新玉,等. 体重指数对骨性关节炎及骨质疏松的相关影响[J]. 河北医学,2016,22(3):391-394.

收稿日期:2018-06-27;**修回日期:**2018-08-31