

· 综述 ·

HIV相关骨质疏松的研究进展

王晶晶¹ 张强²

【摘要】 近年来, 多项研究表明HIV与骨质疏松之间的关系密切, 而骨质疏松是HIV患者严重且易被忽视的严重并发症之一, 但其可能的发病机制尚未完全明确, HIV感染、抗病毒药物和免疫系统紊乱等可能是其影响因素, 目前对于其治疗也处于争议。本文就此内容作一综述。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 骨质疏松; 获得性免疫缺陷综合征

Advances in study on the osteoporosis related to HIV Wang Jingjing¹, Zhang Qiang². ¹Weifang Medical University, Weifang 261053, China; ²Department of Orthopedics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

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

【Abstract】 Epidemiological studies have reported that patients with HIV were at increased risk of developing disorder in osteoporosis in recent years. Osteoporosis was one of the serious complications which may be neglected. However the specific mechanism remained unclear. Effect of HIV infection, antiviral drugs and immune system disorder maybe the possible causes. The treatment is controversial. This paper was to review the basic and clinical aspects about advances of the bone disease related to HIV.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Osteoporosis; Acquired immune deficiency syndrome

骨质疏松是以低骨量、骨微结构退化、骨的脆性增加及易发生脆性骨折为特点的系统性骨骼疾病^[1]。最典型的临床表现是疼痛、脊柱畸形和脆性骨折。对骨质疏松的筛查和诊断主要依据双能X线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), 也是预测脆性骨折风险的主要方法之一^[2]。

艾滋病病毒感染者常见的并发症之一是骨质疏松, 可能涉及到多种因素, 包括人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染, 逆转录病毒药物及人群共存的危险因素等; 其最重要的危害之一是增加骨折的风险, 因此, 明确骨质疏松的发生机制, 及时地筛查, 诊断及治疗, 对HIV感染者非常重要。本综述主要阐述目前HIV感染者骨质疏松的流行病学、探讨可能的危险因素、发病机制和治疗方案。

一、HIV的流行病学研究

研究人员发现, HIV感染者骨密度发生降低。Brown等^[3]进行的11项横断面研究发现, 884例艾滋病病毒感染者和654例无感染者, 骨量减少和骨质疏松症的风险显著增加。随后的研究将HIV感染人群与未感染人群进行对照性研究。Arnsten等^[4]对328例HIV感

染者与231例无HIV感染组进行的对照性研究, 发现艾滋病病毒感染组人群骨密度(bone mineral density, BMD)降低, 骨折的风险升高, 差异具有显著的统计学意义。

虽然, HIV感染者骨质疏松和骨量降低的发病率增高已经很明确, 但是导致骨密度降低的机制尚未明确。早在2002年, Tebas等^[5]报道应用抗病毒药物的HIV感染者骨量减低和骨质疏松的风险升高。Kinai等^[6]对日本184例HIV感染男性应用双能X线研究发现腰椎骨量降低和骨质疏松的发生率为46%和10%, 股骨颈部骨量减低和骨质疏松的发生率为54%和12%, 回归分析及相关性分析发现骨密度降低主要与蛋白酶抑制剂的应用相关, 间断应用蛋白酶抑制剂的HIV感染者腰椎处骨密度显著低于持续应用组, 但股骨颈部无明显改变, 抗病毒药物的应用时间与骨密度的降低显著相关。虽然, 多项研究指出传统的危险因素如种族、性别、年龄、低体重指数和更年期为独立的危险因素^[7-8], 但具体机制尚需要进一步研究。

二、骨质疏松和HIV感染

多项研究发现未应用抗病毒药物的HIV感染者, 存在骨量降低甚至骨质疏松, 表明HIV本身是骨密度降低的危险因素; 但对其发病机制尚无统一观点。

HIV侵袭CD4⁺ T细胞, 破坏免疫系统, 导致持续免疫激活状态, 可产生大量的可溶性细胞因子和炎性因子, 通过RANKL-RANK-OPG通路, 刺激破骨细胞的活化、分化及抑制其凋亡, 打破骨重建的平衡,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.005

基金项目: 国家科技重大专项项目(No. 2012ZX10004-904); 首都临床特色应用研究(No. Z131107002213063)

作者单位: 261053 潍坊市, 潍坊医学院¹; 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院骨科²

通讯作者: 张强, Email: zhangqwte@sina.com

导致骨密度的降低^[9]。同样,有研究发现T细胞水平的升高和骨密度降低相关,HIV感染者免疫激活与骨密度降低相关^[10]。有研究报道认为,HIV包膜蛋白gp120与T细胞结合后,可诱导RANKL的表达^[11]。IFN- γ 由活化的淋巴细胞分泌,能够介导免疫和骨骼系统之间相互作用。IFN- γ 对骨代谢的作用早有报道,作用机制主要通过影响RANKL途径及下游信号而影响骨代谢,Gao等^[12]通过对细胞体外培养和小鼠模型的研究发现,IFN- γ 不仅可直接作用于破骨细胞的前体细胞,也可以间接地激活抗原依赖的T淋巴细胞,促进T淋巴细胞分泌RANKL和TNF- α ,增加破骨细胞的骨吸收活性。但是,也有研究发现,IFN- γ 抑制破骨细胞的分化和生成。Ji等^[13]研究发现HIV-1感染的转基因小鼠体内的破骨细胞前体细胞能够表达高水平的SOCS-1和TNF受体相关因子-6拮抗IFN- γ 对破骨细胞分化的抑制,提高RANKL水平,促进成骨细胞的分化,加快骨质的流失。目前关于IFN- γ 对成骨细胞作用的研究相对较少。

其他涉及到骨代谢和免疫系统相互作用的常见的细胞因子还有IL-6,由单核巨噬细胞和骨髓基质细胞分泌,能够作用于成骨细胞和破骨细胞。在对未应用抗病毒药物的47例HIV感染者和41例对照组进行48周的研究发现,髌骨、股骨大转子处、脊柱区骨质疏松和骨量降低的发生率在组群之间的差异无统计学意义;除脊柱外,髌骨、股骨大转子部位的骨密度较对照组更容易发生骨量丢失,调整年龄、性别,种族,体重指数,吸烟和丙型肝炎感染后,发现IL-6和高加索人种是独立的危险因素^[14]。

对581例HIV感染者和520例非HIV感染者的研究发现,男同性恋人群骨质疏松的发生率显著升高,调整体重、吸烟因素后,发现HIV不是骨密度降低的独立危险因素。在HIV感染者,体重降低和骨质疏松之间有显著相关性^[8],但目前国内缺乏相关的研究报道。

三、抗病毒药物的影响

除了HIV对骨代谢的直接或间接的影响外,目前的研究发现部分抗病毒药物也可以引起骨量降低、骨质疏松甚至骨坏死。研究发现初次应用抗病毒药物后的24~48个月,HIV感染者的骨量明显发生丢失,部分研究显示丢失量可达到(2%~6%)^[3],而用药组是对照组的2.5倍。目前研究人员发现抗病毒药物主要是核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTIs)和蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PIs)。

目前研究发现,NRTIs引起骨质降低发生率较高的是替诺福韦酯(tenofovir disoproxil, TDF),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(parathyroid hormone, PTH)

水平升高,促进骨质的吸收,同样肾脏功能受损影响25-(OH)D的羟基化,造成1,25-(OH)D生成障碍^[15],严重时可能造成维生素D缺乏症。多种原因的肾脏损害,可引起低磷酸盐血症,碱性磷酸酶水平升高,PTH水平升高,甚至高乳酸血症^[16],导致电解质紊乱,引起范可尼综合征^[17],导致骨质减低,骨质疏松^[18],足部骨折的病例也曾有报道^[19]。

PIs是基于肽类的化合物,可竞争性抑制蛋白酶活性或作为互补蛋白酶活性点的抑制剂。通过DEXA测定66例使用PI的HIV感染者骨密度,并与对照组(包括未使用PI的HIV感染者和HIV阴性者)比较后发现,接受PI治疗组罹患骨质疏松和骨质减少的相对危险度是对照组的2.19倍^[20]。目前对于PIs影响骨质变化的机制有多种。PIs可通过影响细胞色素P450影响维生素D的摄入而影响骨密度^[21]。Fakruddin等^[22]通过采用与人类破骨细胞相关的小鼠的破骨细胞的前体细胞研究发现,利托那韦、沙奎那韦阻断了 γ -干扰素介导的RANKL信号接受蛋白、TNF受体相关蛋白6、蛋白酶体的退化,从而提高了破骨细胞的骨吸收。与之相反,茚地那韦和奈非那韦对该系统无影响。但是研究发现,利托那韦对破骨细胞有抑制作用,而茚地那韦对破骨细胞有激活作用^[23]。

四、筛查与诊断

HIV感染者骨质疏松的筛查对象主要为有脆性骨折风险的人群,包括绝经后女性、50岁以上老年男性及有脆性骨折病史的患者等^[24]。目前,国内筛查的主要方式为DXA,但是DXA普及率低、存在放射性,同时机器设备大,检查成本高,可操作性差。目前新型的筛查骨质疏松性脆性骨折风险的设备定量跟骨超声(quantitative calcaneal ultrasonometry, QUS)已经广泛应用于临床,该设备轻便、无放射性。在不适合或缺乏DXA时,QUS可单独用于骨折风险的评估,这对于HIV感染的儿童及孕妇的筛查有重要的意义^[25]。Short等^[26]研究发现肢端DXA和骨折风险评估工具(fracture risk assessment tool, FRAX)也可评估个人十年内发生骨折的风险,但是,研究发现该工具对HIV感染者低骨量的敏感性和特异性较差,因此尚不能用于骨质疏松的筛查。

目前,骨质疏松诊断主要依据DXA测量骨密度值。应用DXA测量腰椎、股骨颈等部位的BMD,与同性别、同种族健康成人的骨峰值相比,骨密度值不降低或降低<1个标准差属正常;降低1~2.5个标准差为骨量减少;降低 \geq 2.5个标准差为骨质疏松;在骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准的同时还伴有1处或多处骨折者为严重骨质疏松^[27]。DXA主要反应骨基质的骨密度值,在以人群为基数的研究中可作为骨折风险的测量,但是目前尚不能应用于个人骨折风险的研究。

五、HIV感染者骨质疏松的管理

1. 一般治疗: 骨质疏松治疗的目的是降低骨折的风险, 因此, 首先应降低风险因素, HIV感染者每日应有充足的钙和维生素D摄入量, 每日摄入钙含量1 000~1 200 g, 摄入维生素D 800~2000 IU。维生素D缺乏者, 应测量钙、碱性磷酸酶和甲状腺激素水平。适度的体育锻炼, 每周至少3 d, 每次30 min。养成良好的生活习惯。HIV感染者选择抗病毒药物时, 尽量避免应用PIs类和替诺福韦等药物^[24]

2. 药物应用的指征: 2013年欧洲AIDS协会(European AIDS Clinical Society, EACS)的指南中指出^[24], 绝经后女性、50岁以上男性, 有脆性骨折病史或DXA检测合并有高危因素的患者需药物治疗。用药前需要对HIV感染者进行引起骨密度降低原因的评估, 包括维生素D缺乏, 甲状腺功能亢进, 亚临床型甲状腺功能亢进, 磷酸盐缺乏, 其他的还包括特发性高尿钙症, 多发性骨髓瘤, 肥大细胞增多症和库欣综合征。目前, 对于HIV感染的年轻患者、绝经前女性用药的研究尚缺乏。

目前, 治疗骨质疏松的一线药物主要是二磷酸盐类, 常用的口服制剂包括阿仑膦酸钠等, 静脉药物主要有唑来膦酸钠注射液等。Rozenberg等^[28]研究发现每周1次口服70 mg阿仑膦酸钠能显著改善HIV感染者的骨密度。同样, 研究发现对于HIV感染者急性及慢性期的骨质疏松性腰背部疼痛, 应用阿仑膦酸钠可一定程度上缓解患者的症状。对于不能耐受阿仑膦酸钠胃肠道不良反应的患者可改用静脉用药。Bolland等^[29]对43例接受HAART治疗的HIV感染者进行随机的、双盲的临床试验, 每年1次静脉注射5 mg唑来膦酸钠注射液, 脊柱区、髌部骨密度较安慰组显著增加, 提示唑来膦酸钠注射液治疗HIV感染者的骨质疏松是有效的方式。近年来的几项研究显示, 双磷酸类药物发生下颌骨坏死的几率为1.3%~7%。具体的发生机制尚不清楚, 其高危因素为大剂量用药、延长治疗的周期、药物的应用方式、较差的牙齿健康等^[30-31]。目前, 尚无关于HIV阳性患者长期应用双磷酸盐类药物后发生骨坏死的发生率显著增加的临床数据。虽然应用双磷酸盐类药物治疗骨质疏松性骨折的益处明显大于其导致的下颌骨的坏死, 但是也应引起重视。

但是应当注意的一点是, EACS推荐应用双磷酸盐类药物2年后需要复查DXA, 而重新评估药物是否需要继续应用需要3~5年, 关于继续是否继续用药的研究尚无报道。其他类别如降钙素类、甲状旁腺激素、选择性雌激素受体调节剂等抗骨质疏松药物尚无用于HIV感染者的报道。

参考文献

- Harris VW, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implications, and treatment strategies[J]. J Infect

- Dis, 2012, 205(3):S391-398.
- Nunnari G, Coco C, Pinzone MR, et al. The role of micronutrients in the diet of HIV-1-infected individuals[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2012, 1(4):2442-2456.
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review[J]. AIDS, 2006, 20(17):2165-2174.
- Arnstén JH, Freeman R, Howard AA, et al. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection[J]. AIDS, 2007, 21(5):617-623.
- 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):63-67.
- Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, et al. Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2014, 30(6):553-559.
- Erlanson KM, Riordan MO, Labbato D, et al. Relationships between inflammation, immune activation, and bone health among HIV-infected adults on stable antiretroviral therapy[J]. Acquir Immune Defic Syndr, 2014, 65(3):290-298.
- Kooij KW, Wit FW, Bisschop PH, et al. Low bone mineral density in patients with well-suppressed HIV infection: association with body weight, smoking, and prior advanced HIV disease[J]. J Infect Dis, 2015, 211(4):539-548.
- Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. Front Immunol, 2014, 20(5):511.
- Gazzola L, Bellistri GM, Tincati C, et al. Association between peripheral T-Lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients[J]. J Transl Med, 2013, 11:51.
- Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 38(4):426-431.
- Gao Y, Grassi F, Ryan MR, et al. IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation[J]. J Clin Invest, 2007, 117(1):122-132.
- Ji JD, Park-Min KH, Shen Z, et al. Inhibition of RANK expression and osteoclastogenesis by TLRs and IFN-gamma in human osteoclast precursors[J]. J Immunol, 2009, 183(11):7223-7233.
- Hileman CO, Labbato DE, Storer NJ, et al. Is bone loss linked to chronic inflammation in antiretroviral-naïve HIV-infected adults? A 48-week matched cohort study[J]. AIDS, 2014, 28(12):1759-1767.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8):2062-2072.
- Kooij KW, Wit FW. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy[J]. AIDS, 2001, 15(6):703-709.
- Brim NM, Cu-Uvin S, Hu SL, et al. Bone disease and pathologic fractures in a patient with tenofovir-induced Fanconi syndrome[J]. AIDS Read, 2007, 17(6):322-328.
- Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(7):913-918.
- Horizon AA, Joseph RJ, Liao Q, et al. Characteristics of foot fractures in HIV-infected patients previously treated with tenofovir versus non-tenofovir-containing highly active antiretroviral therapy[J]. HIV AIDS (Auckl), 2011, 3:53-59.
- 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):63-67.

- 21 Curtis JR, Smith B, Weaver M, et al. Ethnic variations in the prevalence of metabolic bone disease among HIV-positive patients with lipodystrophy[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006, 22(2):125-131.
- 22 Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(48):48251-48258.
- 23 Wang MW, Wei S, Faccio R, et al. The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(2):206-213.
- 24 Battegay M, Mulcahy F, Geretti AM, et al. 2014 ESCA guidelines Available. http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.
- 25 Zha XY, Hu Y, Pang XN, et al. Diagnostic value of osteoporosis self-assessment tool for asians (OSTA) and quantitative bone ultrasound (QUS) in detecting high-risk populations for osteoporosis among elderly Chinese men[J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(2):230-238.
- 26 Short CE, Shaw SG, Fisher MJ, et al. Comparison of peripheral forearm DXA and clinical risk factor screening using FRAX® to assess the risk of HIV-associated low bone mass: a cross-sectional study[J]. *Arch Osteoporos*, 2014, 9:181.
- 27 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.
- 28 Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M, et al. Effect of alendronate on HIV-associated osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 96-week trial (ANRS 120)[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(9):972-980.
- 29 Bolland M, Grey A, Horne A, et al. Annual zoledronate increases bone density in HAART-treated HIV-infected men: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4):1283-1288.
- 30 Ott S. Long-term risks of bisphosphonate therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3):1897-1899.
- 31 Li CL, Lu WW, Seneviratne CJ, et al. Role of periodontal disease in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2015, 26(4):392-398.
- 32 Horizon AA, Joseph RJ, Liao Q, et al. Characteristics of foot fractures in HIV-infected patients previously treated with tenofovir versus non-tenofovir-containing highly active antiretroviral therapy[J]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2011, 3:53-59.

(收稿日期: 2014-11-07)

(本文编辑: 孙荣华)

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