

· 临床论著 ·

# 高效抗逆转录病毒治疗对艾滋病患者机体代谢的影响

肖江 郜桂菊 李鑫 韩宁 刘龙 杨涤 张黎颖 赵红心 毛羽

**【摘要】 目的** 探讨高效抗逆转录病毒治疗(HAART)后艾滋病患者代谢状态的临床及流行病学特征。**方法** 选择本院收治的 HAART 后的高脂血症艾滋病患者 42 例与未经 HAART 治疗的艾滋病患者 41 例,就基线血脂水平、高脂血症类型、心血管事件的风险、非酒精性脂肪肝、高血压、高血糖、代谢综合征以及心脏结构和功能进行横断面研究,对两组患者的上述指标进行比较。**结果** 在艾滋病患者未进行 HAART 治疗组中,血脂异常以高密度脂蛋白(HDL)降低为主(24.32%),14.63%(6/41)患者评估为心血管病事件低危组;在 HAART 治疗组中,临床分型以混合性高脂血症为主,其中高 TG + 高 TC 血症者占 42.86%,高 TG + 高 TC + 低 HDL 血症者占 11.90%,高 TG + 低 HDL 血症者占 23.81%,35.71% 的患者评估为心血管病事件低危组,中危和高危组患者各占 11.90%。HAART 治疗组与未治疗组患者中,非酒精性脂肪肝(NAFLD)比例分别为 78.58% 和 4.88%;分别有 1 例(2.44%)和 16 例(38.10%)患者诊断为代谢综合征;分别有 19.05% 和 21.95% 的患者出现心脏舒张功能减退。**结论** 在未治疗的艾滋病患者中,血脂异常以低 HDL 血症为主,部分患者出现非酒精性脂肪肝、高血压、糖尿病、代谢综合征和心脏舒张功能不全等的临床表现;随着 HAART 的应用,血脂异常向混合高脂血症转化,且心血管事件的危险性明显增加,代谢综合征的临床特征表现得更加明显。本研究结果提示,艾滋病患者在 HAART 治疗前后应检测引起代谢综合征和心血管事件的危险因素,以便早期进行干预治疗。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征;抗逆转录病毒治疗,高效;代谢综合征

**Analysis on metabolic consequences in patients with HIV infection after highly active antiretrovirus therapy** XIAO Jiang, GAO Gui-ju, LI Xin, HAN Ning, LIU Long, YANG Di, ZHANG Li-ying, ZHAO Hong-xin, MAO Yu. 1st Division of Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.02.002

基金项目:十一五重大专项“艾滋病机会性感染及减少 HAART 毒副反应的中医药治疗方案/方法的研究(2008ZX10005-003)”；十一五重大专项“北京市朝阳区艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病综合防治示范区建设研究(2009ZX10004-903)”；十一五重大专项“成人艾滋病患者抗病毒治疗和免疫重建研究(2008ZX10001-006)”

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院感染一科

通讯作者:赵红心,Email:zhao\_hongxin66@yahoo.com.cn;毛羽,Email:myqzm@hotmail.com

Corresponding author: ZHAO Hong-xin, Email: zhao\_hongxin66@yahoo.com.cn; MAO Yu, Email: myqmqz@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the metabolic consequences in patients with HIV infection after highly active antiretrovirus therapy (HAART). **Methods** Clinical data of 42 patients with HIV infection treated with HAART and 41 patients with HIV infection without HAART had been collected and studied. Cross-sectional study on clinical features, hyperlipemia, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), hypertension, hyperglycaemia, cardiac structure and functions were carried out. **Results** AIDS patients without HAART mainly manifested HDL reduced in lipid metabolism, 14.63% of whom were evaluated to occur low-risk cardiovascular events. AIDS patients with HAART manifested mixed hyperlipemia and the rate of high TG and TC was 42.86%, high TG and TC and low HDL occurred 11.90% and high TG and low HDL occurred 23.81%; 35.17% patients were evaluated to occur low-risk cardiovascular events, and the rates of moderate-risk and high-risk cardiovascular events were both 11.90%, respectively. In the groups of patients with HAART and without HAART, prevalence of NAFLD were 78.58% and 4.88%; LDL in 16.67% and 12.20% cases in AIDS patients with and without HAART were abnormal, while HDL in 35.71% and 34.15% of the cases were reduced significantly; 19.05% and 21.95% of AIDS patients with and without HAART manifested diastolic dysfunction. **Conclusions** Some patients with HIV infection without HAART manifested clinical features of metabolic syndrome, such as hyperlipemia, NAFLD, hypertension, hyperglycaemia and diastolic dysfunction. As HAART being applied, more patients with HIV infection manifests metabolic conditions alterations, which indicated that among patients with or without HAART, risk factors causing metabolic syndrome should be regularly supervised for early intervention and treatment.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; Antiretroviral therapy, highly active; Metabolic syndrome

随着高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretrovirus therapy, HAART) 的问世, 由于其较强的抗反转录病毒作用, 能够抑制病毒复制, 延缓病情进展, 降低病死率; 但长期 HAART 后出现脂肪营养不良、高血压、高血糖、高脂血症等代谢综合征的表现和心血管损害等不良反应明显增加<sup>[1-3]</sup>。本研究对艾滋病患者的代谢状态, 心脏结构和功能进行横断面研究, 初步就进行和未进行 HAART 的艾滋病患者上述指标作以探讨。

自 1995 年以来, 中国 AIDS 患者数呈快速增长; 2003 年, HAART 治疗在我国逐渐展开, HAART 后出现的高脂血症、脂肪肝<sup>[4]</sup>等不良反应也相应显现, 但目前尚未见关于我国艾滋病患者代谢状态的临床特征和流行病学数据的报道。本研

究就本院收治的艾滋病患者中经 HAART 治疗后的 42 例高脂血症患者和未经 HAART 治疗的 41 例艾滋病患者的临床特征、高脂血症类型、心血管事件的风险、非酒精性脂肪肝、高血压、高血糖、代谢综合征以及心脏结构和功能进行了横断面研究,初步探讨了未经 HAART 艾滋病患者和 HAART 后艾滋病患者代谢状态的临床和流行病学特征。

## 资料和方法

### 一、诊断依据

艾滋病诊断标准参照 2006 年《艾滋病诊疗指南》<sup>[5]</sup>;高血脂诊断依据为《中国成人血脂防治指南》<sup>[6]</sup>;非酒精性脂肪肝诊断标准根据《非酒精性脂肪肝诊疗指南》<sup>[7]</sup>。HAART 治疗组入组标准:患者抗-HIV(+);正在接受 HAART 治疗,符合高脂血症诊断标准且治疗 1 年以上。排除标准:合并严重心、肝、肾和造血系统原发性疾病;妊娠、哺乳妇女;近 1 个月服用降脂药物者。未治疗组入组标准:患者抗-HIV(+);未接受 HAART 治疗,排除严重心、肝、肾和造血系统等原发性疾病。所有患者入组前均签署知情同意书,并经本院伦理委员会允许。

### 二、方法

1. 临床资料的收集:收集入组患者的性别、年龄、身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、血压、HAART 治疗时间等基本临床资料。

2. 实验室检查:患者入组时抽血查空腹血脂和血糖水平,主要包括总甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)和空腹血糖(FPG);查肝肾功能,包括转氨酶(ALT、AST)、总胆红素(TBil)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)水平。

3. 物理检查:患者入组时需进行完善的腹部彩超检查,主要检测肝脏脂肪病变和肝脾是否增大及胆囊结石;根据《非酒精性脂肪肝诊疗指南》标准检测肝脏脂肪变情况,同时进行心脏多普勒超声检查。

### 三、统计学处理

所收集的数据资料通过 Excel 软件建立数据库,利用 SPSS 12.0 统计分析软件对两组患者的年龄、高血压、高血糖、高血脂、代谢综合征、肝脾增大、胆囊结石和心脏结构功能异常的百分比进行  $\chi^2$  检验;肝肾功能和血脂、血糖水平的比较进行独立样本  $t$  检验。

## 结 果

### 一、HAART 治疗组与未治疗组患者血脂异常类型

HAART 未治疗组患者血脂异常以 HDL 降低为主;治疗组则以混合高脂血症为主。在 AIDS 患者 HAART 治疗组和未治疗组中,TC 水平分别为( $5.63 \pm 1.78$ ) mmol/L 和( $3.77 \pm 0.67$ ) mmol/L, TG 水平分别为( $7.19 \pm 6.35$ ) mmol/L 和( $1.07 \pm 0.46$ ) mmol/L ( $P = 0.000$ ),治疗组患者的 TG 和 TC 水平显著升高(表 1)。

表 1 两组患者临床特征比较

	例数	平均年龄(岁)	男性(%)	肝肾功能( $\bar{x} \pm s$ )				
				ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN( $\text{mmol/L}$ )	Cr( $\mu\text{mol/L}$ )
HAART 未治疗组	41	38	37(90.25)	23.96 $\pm$ 17.56	26.65 $\pm$ 11.95	12.21 $\pm$ 5.39	4.64 $\pm$ 1.06	67.35 $\pm$ 11.53
HAART 治疗组	42	37	37(88.09)	40.37 $\pm$ 40.59	29.31 $\pm$ 21.55	12.15 $\pm$ 4.17	4.81 $\pm$ 1.16	66.38 $\pm$ 12.24
P			0.753	0.020	0.489	0.953	0.502	0.713
	免疫功能 CD4(个/ $\mu\text{l}$ )	血脂血糖( $\bar{x} \pm s$ )						
		TG( $\text{mmol/L}$ )	TC( $\text{mmol/L}$ )	LDL( $\text{mmol/L}$ )	HDL( $\text{mmol/L}$ )	FPG( $\text{mmol/L}$ )		
HAART 未治疗组	186.05 $\pm$ 79.76	1.07 $\pm$ 0.46	3.77 $\pm$ 0.67	2.56 $\pm$ 0.61	1.18 $\pm$ 0.30	4.97 $\pm$ 0.62		
HAART 治疗组	397.40 $\pm$ 217.28	7.19 $\pm$ 6.35	5.63 $\pm$ 1.78	2.32 $\pm$ 0.99	1.21 $\pm$ 0.30	6.61 $\pm$ 2.02		
P	0.000	0.000	0.000	0.198	0.675	0.000		
腹部彩色超声[例(%)]								
	脂肪肝	脾大	胆囊结石	超声结果正常				
HAART 未治疗组	2(4.88)	8(19.51)	2(4.88)	23(56.10)				
HAART 治疗组	33(78.58)	8(19.05)	3(7.14)	1(2.38)				
P	0.000	0.975	0.665	0.000				

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBil:总胆红素;BUN:尿素氮;Cr:血肌酐;TG:总甘油三酯;TC:总胆固醇;LDL:低密度脂蛋白;HDL:高密度脂蛋白;FPG:空腹血糖

根据《中国成人血脂异常防治指南》,在 AIDS 患者 HAART 未治疗组中,14 例(34.15%)患者出现 HDL 降低;1 例(2.43%)患者 TG 升高,4 例(9.76%)患者 TG 边缘升高;未发现 TC 升高或边缘升高者;临床分型提示低 HDL 血症为主(24.32%),另外出现 4 例(9.76%)混合高脂血症(高 TG + 低 HDL),提示在未治疗组中血脂异常临床分型以低 HDL 血症为主(表 2)。

表 2 两组患者血脂水平分层和心血管危险分层等指标比较 [例(%)]

	血脂水平分层						
	TG $\geq$ 2.26 mmol/L	1.70 mmol/L $\leq$ TG $\leq$ 2.25 mmol/L	TC $\geq$ 6.22 mmol/L	5.18 mmol/L $\leq$ TC $\leq$ 6.19 mmol/L	LDL $\geq$ 4.14 mmol/L	3.37 mmol/L $\leq$ LDL $\leq$ 4.12 mmol/L	HDL-C $\leq$ 1.04 mmol/L
HAART 未治疗组	1(2.43)	4(9.76)	0(0)	0(0)	1(2.43)	5(12.20)	14(34.15)
HAART 治疗组	42(100)	0(0)	13(30.95)	10(23.81)	2(4.76)	4(9.52)	15(35.71)
P		0.000		0.000		0.800	0.999
	心血管病危险分层						
	低危	中危	高危	正常			
HAART 未治疗组	6(14.63)	0(0)	0(0)	35(85.37)			
HAART 治疗组	15(35.71)	5(11.90)	5(11.90)	17(40.49)			
P	0.000						
	血脂异常临床分型						
	高 TG 血症	高 TC 血症	低 HDL 血症	高 TG + 高 TC	高 TG + 低 HDL	高 TG + 高 TC + 低 HDL	
HAART 未治疗组	1(2.43)	0(0)	10(24.32)	0(0)	4(9.76)	0(0)	
HAART 治疗组	9(21.43)	0(0)	0(0)	18(42.86)	10(23.81)	5(11.90)	

注:TC:总胆固醇;TG:总甘油三酯;LDL:低密度脂蛋白;HDL:高密度脂蛋白



在 AIDS 患者 HAART 治疗组中,15 例(35.71%)患者出现 HDL 降低;42 例(100%)患者 TG 升高;13 例(30.95%)出现 TC 升高,10 例(23.81%)患者 TC 边缘升高,提示治疗组患者出现 HDL 降低、TC 和 TG 水平增高;临床分型以混合性高脂血症为主,其中高 TG + 高 TC 血症者占 42.86%,高 TG + 高 TC + 低 HDL 血症者占 11.90%,高 TG + 低 HDL 血症者占 23.81%;9 例(21.43%)患者出现高 TG 血症。提示在 HAART 治疗组中血脂异常临床分型以高 TG 血症和高 TC 血症的混合性高脂血症为主(表 2)。

根据血脂水平综合评估心血管病事件的危险性,在 HAART 未治疗组有 6 例(14.63%)患者评估为低危组,未发现中危和高危患者;在治疗组中,35.71% 患者评估为低危组,中危和高危组患者各占 11.90%,结果提示经 HAART 治疗后发生心血管病事件的危险性显著增加(表 2)。

## 二、HAART 治疗后 AIDS 患者 NAFLD 比例与 ALT 均显著增高

所有患者均完善腹部彩超检查,在未治疗组 AIDS 患者中,腹部彩超提示脂肪肝 2 例(4.88%),脾脏增大 8 例(19.51%),胆囊结石 2 例(4.88%);治疗组中,腹部彩超结果显示脂肪肝 33 例(78.58%),脾脏增大 8 例(19.05%),胆囊结石 3 例(7.14%),上述结果提示在 HAART 治疗前后 AIDS 患者中脂肪肝出现的可能性显著增加( $P=0.000$ )(表 1)。在未治疗组 AIDS 患者中,轻、中度脂肪肝各 1 例(均为 2.44%),未见重度脂肪肝改变;在治疗组中,轻度脂肪肝 33 例(33.33%)、中度者 11 例(26.19%)、重度者 4 例(9.52%),与治疗前组比较,差异均具有统计学意义,提示 HAART 治疗组 AIDS 患者 NAFLD 比例显著增高(表 3)。

表 3 AIDS 患者经 HAART 和未经 HAART 治疗体重指数等指标的比较 [例(%)]

	体重指数			血压		FPG > 7 mmol/L	代谢综合征
	BMI < 24 kg/m <sup>2</sup>	24 < BMI < 28 kg/m <sup>2</sup>	28 < BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	收缩压 > 140 mm Hg	舒张压 > 90 mm Hg		
HAART 未治疗组	34(82.92)	5(12.20)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)
HAART 治疗组	30(71.43)	11(26.19)	1(2.38)	5(11.92)	15(35.71)	9(21.43)	16(38.10)
P		0.244		0.202	0.000	0.008	0.000
	肝功能		脂肪肝		心脏舒张功能		肺动脉血流状态
	ALT > 40 U/L	轻度	中度	重度	E/A < 1 和 E/A > 2	RVOT > 3 cm	PAVmax > 90 cm/s
HAART 未治疗组	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	0(0)	9(21.95)	8(19.51)	11(26.83)
HAART 治疗组	13(30.95)	18(33.33)	11(26.19)	4(9.52)	8(19.05)	20(47.62)	20(47.62)
P	0.003		0.000		0.950	0.210	0.257

注: BMI: 体重指数, BMI < 24 kg/m<sup>2</sup> 为正常体重; BMI 在 24 ~ 28 kg/m<sup>2</sup> 为超重, BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖; FPG: 空腹血糖。二尖瓣口舒张早期血流充盈速度(E 值)、晚期血流充盈速度(A 值)及比值(E/A), 反映左室舒张功能, E/A < 1 和 E/A > 2 表示舒张功能减退。右室流出道(RVOT)、肺动脉瓣上血流速度(PAVmax)反映肺动脉血流动力状态。

HAART 治疗组与未治疗组患者, ALT 分别为(40.37 ± 40.59)和(23.96 ± 17.56) U/L, 差异具有显著性, 提示在 HAART 治疗后 AIDS 患者出现肝功能损害; 在未治疗组, 仅 2 例(4.88%) ALT 异常增高, 而治疗组 13 例(30.95%) ALT

异常,提示 HAART 治疗后 AIDS 患者肝功能损害比例显著增加。肝肾功能指标如 AST、TBil、BUN、Cr 未见异常,两组比较差异均无统计学意义。

### 三、HAART 治疗后 AIDS 患者血糖显著升高

HAART 治疗组与未治疗组患者,空腹血糖分别为  $(6.61 \pm 2.02)$  mmol/L 和  $(4.97 \pm 0.62)$  mmol/L,两组比较差异具有统计学意义 ( $P = 0.000$ );根据糖尿病诊断标准(空腹血糖  $> 7$  mmol/L),未治疗组仅 1 例(2.44%)空腹血糖  $> 7$  mmol/L,治疗组中有 9 例(21.43%),提示 HAART 治疗后 AIDS 患者血糖显著升高,血糖代谢状态发生改变。

### 四、HAART 治疗后 AIDS 患者血压异常增高

根据高血压诊断标准,血压  $> 140/90$  mm Hg ( $1$  mm Hg =  $0.133$  KPa),HAART 治疗组与未治疗组患者中收缩压  $> 140$  mm Hg 者分别为 1 例(2.44%)和 5 例(11.92%),舒张压  $> 90$  mm Hg 者分别为 1 例(2.44%)和 15 例(35.71%),提示 HAART 治疗后高血压患者增多,其中以舒张压增高较为明显。

### 五、AIDS 患者 HAART 治疗组代谢综合征比例显著升高

未治疗组患者中有 1 例(2.44%)代谢综合征患者,治疗组中则有 16 例(38.10%)患者诊断为代谢综合征,提示在 AIDS 患者中已出现代谢综合征,随着 HAART 治疗的进行,代谢综合征的比例也增加。

### 六、AIDS 患者 HAART 治疗组心脏舒张功能减退

本研究检测了两个反映左室舒张功能的指标:二尖瓣口舒张早期血流充盈速度(E 值)、晚期血流充盈速度(A 值),然后计算 E/A 比值。两组患者 A 值分别为  $(44.78 \pm 10.25)$  cm/s 和  $(51.40 \pm 13.44)$  cm/s ( $P = 0.014$ ),提示左室舒张顺应性显著下降;E/A 比值正常范围为  $1 \sim 2$ ,本研究结果显示两组患者 E/A 比值异常比例分别为 21.95% 和 19.05%,提示 HAART 治疗前后 AIDS 患者出现心脏舒张功能减退。本研究中两组患者射血分数均在正常范围之内,提示收缩功能正常。

### 七、HAART 治疗组患者左室心肌结构未见异常

本研究检测了左心室舒张末期内径(LVEDd)、左室后壁厚度(PW)、室间隔厚度(IVS)、收缩末期左室内径(LVESd)、左房内径(LAD)、主动脉根部内径(AOD)、左心室心肌质量指数(LVMI = LVM/BSA),上述指标均反映左心室结构。结果显示,两组患者上述指标均在正常范围之内,提示两组患者左室心肌结构未见异常,但右室流出道(RVOT)异常增宽的比例在未治疗组为 19.51%,在治疗组则增高到 47.62%。

### 八、HAART 治疗组患者出现一定程度的肺动脉高动力状态

除上述右室流出道(RVOT)异常增宽外,本研究检测了两个反映血流状态的指标:主动脉瓣上血流速度(AOVmax)和肺动脉瓣上血流速度(PAVmax)。两组患者 PAVmax 异常增快的比例分别为 26.83% 和 47.62%,提示在两组分别约有 25% 和 50% 的 AIDS 患者出现一定程度的肺动脉高动力状态,但 AOVmax 未见显

著异常。

## 讨 论

Lampe 等<sup>[8]</sup>报道美国 AIDS 患者在 HAART 治疗后易出现高 TC 和高 TG 血症,同时合并低 HDL 血症。本研究发现在 HAART 治疗前血脂异常主要表现为 HDL 降低,14.63% 的患者有发生心血管事件的低危风险;在 HAART 治疗后出现混合性高脂血症,主要表现为高 TG 血症和高 TC 血症,还有 23.81% 的患者表现为高 TG 血症和低 HDL 血症,发生心血管事件的低危风险占 35.71%,11.90% 的患者出现中危和高危风险,提示 HAART 治疗前 HIV 可导致低 HDL 血症,在 HAART 治疗后则向混合性高脂血症转化,且发生心血管事件的风险明显升高。HDL 主要由肝脏和小肠合成,其载脂蛋白主要是 apo A1, HDL 主要功能是将胆固醇从外周组织转运到肝脏进行代谢。HIV 感染和(或) HAART 治疗后影响血脂和脂蛋白的浓度,有报道显示未行 HAART 的患者也可出现低 HDL 血症和低 apo A1 水平, HDL 与 CD4 水平呈正相关,目前 HIV 感染和(或) HAART 治疗后出现低 HDL 血症的机制尚未明确,有资料显示与个体遗传背景和基因多态性有关,其中常见的是 MDR-1 基因 C3435T, Apo C-III 基因 455C/T 和 482C/T 多态性改变。

De 等<sup>[9]</sup>报道 HIV 感染者发生冠心病、心肌梗塞等心血管事件的风险较高, HAART 治疗和心血管炎症的发生相关,后者和心血管粥样硬化的发生和发展有关。HIV 感染后内脏脂肪组织重新分布,脂肪组织是机体炎性介质产生的主要场所,炎性因子产生后可出现肝功能异常,从而导致血脂在肝脏代谢异常,出现高脂血症。脂肪组织产生的炎性因子转运到骨骼肌和外周组织,使胰岛素敏感性降低,致使机体代谢异常;HIV 感染者中 C 反应蛋白水平升高也提示心血管内皮细胞功能异常;另外,De 等<sup>[9]</sup>报道 HIV 感染者炎性因子升高与脂肪细胞内核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的激活有关,核因子  $\kappa$ B 作为炎性因子基因的转录因子,可反式激活炎性因子基因的表达<sup>[10]</sup>;在 HIV 感染者,尤其是 HAART 治疗后,细胞内 NF- $\kappa$ B 蛋白水平较正常对照组显著升高,刺激脂肪细胞炎性因子蛋白表达<sup>[11]</sup>,而炎性介质的产生在血管局部募集白细胞、促进血栓的形成,最终导致血管粥样硬化甚至心梗的发生。

AIDS 患者在 HAART 治疗后 NAFLD 构成比显著增高,我国 AIDS 患者中 HAART 治疗的一线治疗方案包含两个核苷类反转录酶抑制剂和非核苷类反转录酶抑制剂,二线治疗方案包括蛋白酶抑制剂,核苷类反转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂的使用可导致高脂血症和肝脏脂肪变。核苷类反转录酶抑制剂可抑制线粒体聚合酶  $\gamma$  的合成,并破坏脂质代谢,导致脂质在肝细胞内异常沉积,出现高脂血症和肝脏脂肪变<sup>[12]</sup>。

HAART 治疗后 AIDS 患者的 ALT 水平显著升高,除酒精因素和 HBV/HCV 感染的入组患者,HAART 治疗后有 78.58% 患者出现肝脏脂肪变,因此肝功能异常与肝脏脂肪变所致的脂肪肝有关。



HAART 治疗组患者的血糖水平明显增加,21.43% 的患者发展成为糖尿病。Wierzbicki 等<sup>[13]</sup>报道欧美 AIDS 患者在 HAART 治疗 4 年后有 10% 发展成 2 型糖尿病,其发病机理包括应用蛋白酶抑制剂后胰岛素分泌减少和  $\beta$  细胞功能减退所致;核苷类反转录酶抑制剂诱导线粒体功能异常,抑制线粒体 DNA 聚合酶  $\gamma$ , 干扰产 ATP 线粒体酶的合成。

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以中心性肥胖或超重、胰岛素抵抗、糖尿病或糖耐量异常、高血压、血脂异常为主的一组严重影响人类健康的临床症候群,是心、脑血管多种危险因素在同一个体的聚集。MS 的发生意味着心脑血管疾病的发病率和病死率明显增加。国外文献报道 HAART 治疗后 AIDS 患者 MS 发生率为 14% ~ 25%<sup>[14,15]</sup>,本研究发现我国 AIDS 患者在 HAART 治疗前 2.44% 患者即已出现代谢综合征的表现,随着 HAART 治疗的进行,代谢综合征比例增加到 38.1%。AIDS 患者在 HAART 治疗后代谢综合征的发生与胰岛素耐受、血脂异常、高 CRP 水平的炎性环境、低脂联素水平、高体重指数、高病毒载量及 HAART 治疗有关。因此,在 HAART 治疗的 AIDS 患者应成为代谢综合征防治的重点对象,应尽早采取干预措施。

在心脏功能参数的研究中,发现在 HAART 治疗后 AIDS 患者中反映舒张功能的二尖瓣口晚期血流充盈速度较未治疗组显著降低,提示在 HAART 治疗后 AIDS 患者出现心脏舒张顺应性下降;E/A 在未治疗组和治疗组均有近 20% 患者出现下降,提示 HAART 治疗前后均有 20% AIDS 患者出现舒张功能减退。

心脏结构参数的研究中,发现两组中部分患者出现右室流出道增宽、肺动脉瓣上血流速度增快,该参数提示肺动脉的高动力状态,在未治疗组中右室流出道增宽、肺动脉瓣上异常血流速度比例和左室舒张功能不全比例相似,提示右室流出道增宽、肺动脉瓣上异常血流速度为左室舒张功能不全所致;但治疗组右室流出道增宽、肺动脉瓣上异常血流速度比例较舒张功能不全比例显著增高,结合治疗组患者出现明显代谢综合征表现,提示右室流出道增宽与左室舒张功能不全相关外,还与肺循环血管病变有关。

总之,本研究发现未治疗的 AIDS 患者中,血脂异常以低 HDL 血症为主;HAART 治疗后向混合高脂血症转化,且心血管事件的危险性明显增加,部分患者出现非酒精性脂肪肝、高血压、糖尿病和心脏舒张功能不全等代谢综合征的临床表现;随着 HAART 治疗的应用,代谢综合征的临床特征表现得更加明显。因此,对 AIDS 患者在 HAART 治疗前后应检测有可能引起代谢综合征的危险因素,以便进行早期干预治疗。

#### 参 考 文 献

- 1 Manfredi R. Management of hypertriglyceridaemia caused by combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients: role of omega-3 polyunsaturated fatty acids at different dosages, compared with fibrates. *Int J STD AIDS*, 2010, 21(1): 73-74.
- 2 Aghdassi E, Arendt BM, Salit IE, et al. In patients with HIV-infection, chromium supplementation improves insulin resistance and other metabolic abnormalities: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Curr HIV Res*, 2010, 8(2): 113-120.



- 3 Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Prevalence of cardiac diastolic dysfunction in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin Trials*, 2010, 11(3):156-162.
- 4 Guaraldi G, Stentarelli C, Orlando G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected persons: epidemiology and the role of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53(2):278; author reply 278-281.
- 5 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南. *中华传染病杂志*, 2006, 24(2):133-144.
- 6 中国成人血脂防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):390-409.
- 7 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝病诊疗指南. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(3):161-163.
- 8 Lampe FC, Duprez DA, Kuller LH, et al. Changes in lipids and lipoprotein particle concentrations after interruption of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54(3):275-284.
- 9 De Lorenzo F, Collot-Teixeira S, Boffito M, et al. Metabolic-inflammatory changes, and accelerated atherosclerosis in HIV patients: rationale for preventative measures. *Curr Med Chem*, 2008, 15(28):2991-2999.
- 10 Turner JJ, Foxwell KM, Kanji R, et al. Investigation of nuclear factor- $\kappa$ B inhibitors and interleukin-10 as regulators of inflammatory signalling in human adipocytes. *Clin Exp Immunol*, 2010, 162(3):487-493.
- 11 Muthumani K, Choo AY, Zong WX, et al. The HIV-1 Vpr and glucocorticoid receptor complex is a gain-of-function interaction that prevents the nuclear localization of PARP-1. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(2):170-179.
- 12 Maisonneuve C, Igoudjil A, Begriche K, et al. Effects of zidovudine, stavudine and beta aminoisobutyric acid on lipid homeostasis in mice: possible role in human fat wasting. *Antivir Ther*, 2004, 9(5):801-810.
- 13 Wierzbicki AS, Purdon SD, Hardman TC, et al. HIV lipodystrophy and its metabolic consequences: implications for clinical practice. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(3):609-624.
- 14 Parakh A, Dubey AP, Kumar A, et al. Lipodystrophy and metabolic complications of highly active antiretroviral therapy. *Indian J Pediatr*, 2009, 76(10):1017-1021.
- 15 Anuurad E, Semrad A, Berglund L. Human immunodeficiency virus and highly active antiretroviral therapy-associated metabolic disorders and risk factors for cardiovascular disease. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7(5):401-410.

(收稿日期:2011-03-01)

(本文编辑:孙荣华)

肖江, 郜桂菊, 李鑫, 等. 高效抗逆转录病毒治疗对艾滋病患者机体代谢影响的研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(2):133-141.