

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.20.011

## 两种 HAART 方案对 HIV/AIDS 患者血脂的影响\*

李虹,陈媛媛,何云,李超锋,刘春礼,孙燕,赵清霞<sup>△</sup>

(河南省郑州市第六人民医院感染科 450015)

**摘要:**目的 观察两种高效抗逆转录病毒治疗(HAART)方案应用 48 周对 HIV/AIDS 患者血脂的影响。方法 将 102 例 HIV/AIDS 患者根据不同的 HAART 方案分为司他夫定(D4T)组[D4T 联合拉米夫定(3TC)及奈韦拉平(NVP)治疗]和齐多夫定(AZT)组(AZT 联合 3TC 及 NVP 治疗)。检测基线及 HAART 后 24、48 周时的三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。结果 配对 *t* 检验分析,D4T 组患者 24 周 TG、TC 和 LDL-C 均显著升高( $P < 0.05$ ),48 周 TC 仍持续升高( $P < 0.05$ );AZT 组 24 周 TC 和 TG 显著升高( $P < 0.05$ )。独立 *t* 检验分析,24、48 周两组间比较血脂各项指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 包含 D4T 和 AZT 的 HAART 方案均可导致 HIV/AIDS 患者血脂异常,主要是 TG 和 TC 升高,均以边缘升高为主。应用包含 D4T 的方案 HIV/AIDS 患者 TG 和 TC 升高较早,并且 TC 升高后持续保持在较高的水平。

**关键词:**抗逆转录病毒治疗,高效;获得性免疫缺陷综合征;HIV;血脂

**中图分类号:**R512.91

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2014)20-2574-03

## The impact to blood lipid in patients with HIV/AIDS using two different HAART regimens\*

Li Hong, Chen Yuanyuan, He Yun, Li Chaofeng, Liu Chunli, Sun Yan, Zhao Qingxia<sup>△</sup>

(Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou, Henan 450015, China)

**Abstract:** Objective To understand the impact to blood lipid in patients with HIV/AIDS using different HAART regimens. Methods According to HAART regimens, 102 HIV/AIDS patients were divided into two groups: D4T group (D4T+3TC+NVP) and AZT group (AZT+3TC+NVP). Blood lipids (TG, TC, LDL-C and HDL-C) at baseline, 24 weeks and 48 weeks after HAART were detected. Results Compared with paired *t* test, TG, TC and LDL-C at 24 weeks follow-up of the patients in D4T group were significantly higher than at baseline ( $P < 0.05$ ), and TC at 48 weeks follow-up were still higher than at baseline ( $P < 0.05$ ). TG and TC at 24 weeks follow-up of patients in AZT group were significantly higher than at baseline ( $P < 0.05$ ). There were no significant difference at blood lipid between the two groups ( $P > 0.05$ ). Conclusion There are dyslipidemia of the patients with HIV/AIDS using D4T-based and AZT-based regimens, and the dyslipidemia are increase of TC and TG, these increase is border higher. TG and TC at 24 weeks follow-up of the HIV/AIDS patients using D4T-based regimen are increased early, and TC are still at higher level.

**Key words:** antiretroviral therapy, highly active; acquired immunodeficiency syndrome; HIV; lipids

高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的临床应用, 大大降低了人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 相关疾病的发病率和死亡率。但是随着 HAART 的长期应用也带来了一系列不良反应, 其中比较突出是脂肪重新分布、高脂血症、胰岛素抵抗等, 统称为脂肪代谢障碍综合征<sup>[1-2]</sup>, 其主要包括临床和代谢两方面改变<sup>[3]</sup>。有研究表明, 治疗前几个月四肢脂肪先增加, 数年后进行性减少<sup>[4]</sup>。本文主要分析采用不同 HAART 方案 48 周 HIV/获得性免疫缺陷综合征 (HIV/AIDS) 患者血脂的变化。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2009 年 1 月至 2011 年 4 月, 在本院门诊进行 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者 102 例, 男 59 例, 女 43 例。入选标准: 年龄 18~65 岁; 性别不限; ELISA 检测 HIV-1 抗体阳性并通过蛋白印迹法确认试验阳性; 在入组前 30 d 内 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数小于 350/μL 的初治患者; 自愿签署患者知情同意书, 并能保证接受随访。排除标准: 患有高血压、心脏病、糖尿病等代谢性疾病; 正在服用国家一线抗病毒药物者; 以前曾服用蛋白酶抑制剂者; 妊娠期、哺乳期的妇女; 严重精神和神

经疾病者; 依从性差, 无法保证随访者。根据患者的 HAART 方案分为两组。司他夫定 (D4T) 组 62 例, 应用 D4T 联合拉米夫定 (3TC) 及奈韦拉平 (NVP) 治疗; 齐多夫定 (AZT) 组 40 例, AZT 联合 3TC 及 NVP 治疗。两组患者年龄、性别及 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 空腹抽血检测基线及 HAART 24 周、48 周三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。日立 7600-020 自动生化分析仪检测血脂。根据《中国成人血脂异常防治指南》血脂水平分层标准进行分层<sup>[5]</sup>。

**1.3 统计学处理** 所有数据利用 SPSS17.0 统计软件进行分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验及配对 *t* 检验。计数资料用率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者血脂水平比较** 采用配对 *t* 检验统计分析, D4T 组患者 HAART 后 24 周 TG 较基线值显著升高 ( $P < 0.05$ ), 48 周 TG 又有所降低, 与基线值差异无统计学意义

\* 基金项目: 郑州市科技发展计划课题 (112PPTS303-3)。作者简介: 李虹 (1975—), 主治医师, 本科, 主要从事艾滋病病毒治疗。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: zhqx666@163.com。

( $P>0.05$ ); TC 的变化呈现显著升高趋势( $P<0.05$ ); 24 周 LDL-C 较基线值显著升高( $P<0.05$ ), 48 周较基线差异无统计学意义( $P>0.05$ ); HDL-C 在 24、48 周均较基线值显著升高( $P<0.05$ )。AZT 组患者 HAART 后 24 周 TG 和 TC 较基线值显著升高( $P<0.05$ ), 48 周 TG 和基线比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); LDL-C 和 HDL-C 在 24、48 周与基线比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表 1。采用独立  $t$  检验统计分析, D4T 组与 AZT 组基线 TG、TC、LDL-C、HDL-C 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 在 HAART 后 24、48 周时检测两组 TG、TC、LDL-C、HDL-C 均差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 1 配对  $t$  检验两组患者血脂比较( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

时间	$n$	TG	TC	LDL-C	HDL-C	
基线	D4T 组	62	1.32±0.67	3.65±0.84	2.47±0.58	1.20±0.42
	AZT 组	40	1.42±0.58	3.68±0.77	2.57±0.65	1.18±0.28
24 周	D4T 组	59	2.01±1.03 <sup>a</sup>	4.55±1.04 <sup>a</sup>	2.89±0.79 <sup>a</sup>	1.65±0.92
	AZT 组	36	1.97±0.89 <sup>a</sup>	4.25±1.05 <sup>a</sup>	2.55±0.84	1.71±1.27
48 周	D4T 组	56	1.45±0.89	4.22±1.22	2.78±0.81	1.42±0.36
	AZT 组	34	1.76±0.55	3.54±0.72	2.24±0.46	1.30±0.52

<sup>a</sup>:  $P<0.05$ , 与同组基线比较。

表 2 独立  $t$  检验两组患者血脂比较( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

时间	$n$	TG	TC	LDL-C	HDL-C	
基线	D4T 组	62	1.32±0.67	3.65±0.84	2.47±0.58	1.20±0.42
	AZT 组	40	1.42±0.58	3.68±0.77	2.57±0.65	1.18±0.28
24 周	D4T 组	59	1.36±0.18	4.55±0.17	2.90±0.13	1.64±0.90
	AZT 组	36	1.17±0.22	4.26±0.26	2.55±0.84	1.70±1.27
48 周	D4T 组	56	1.89±0.22	3.96±0.23	2.48±0.20	1.47±0.12
	AZT 组	34	1.68±0.33	4.55±0.71	2.73±0.34	1.25±0.15

2.2 两组患者血脂分层情况 基线时 D4T 组 9 例(14.45%)、AZT 组 4 例(10.00%) 出现 TG 升高; D4T 组 5 例(8.06%) 出现 TC 升高; 两组共有 18 例(17.65%) 出现 HDL-C 下降。HAART 后 24 周, 两组 TG 及 TC 升高的例数均有所增多, TG、TC 以边缘升高为主; HDL-C 降低的患者比例升高(25.81%, 25.00%)。48 周 TC 和 TG 升高的仍以边缘升高为主。3 次随访相比较, HDL-C 降低的患者的比例差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者血脂分层 [ $n$ (%), mmol/L]

时间		TG		TC	LDL-C	HDL-C		
		>2.25	1.70~2.25					
基线	D4T 组	5(8.06)	4(6.45)	1(1.61)	4(6.45)	0(0.00)	0(0.00)	8(12.90)
	AZT 组	3(7.50)	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	10(25.00)
24 周	D4T 组	3(4.84)	15(24.19)	3(4.84)	7(11.29)	1(1.61)	3(4.84)	16(25.81)
	AZT 组	0(0.00)	11(27.50)	0(0.00)	3(7.50)	1(2.50)	3(7.50)	10(25.00)
48 周	D4T 组	5(8.06)	13(20.97)	4(6.45)	5(8.06)	2(3.22)	0(0.00)	9(14.52)
	AZT 组	3(7.50)	8(20.00)	0(0.00)	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	6(15.00)

### 3 讨论

随着国家免费抗病毒治疗的实施, AIDS 患者的生存质量得到了极大的改善, 寿命得以延长, HAART 药物的不良反应越来越成为临床医生关注的问题。其中 HAART 药物引起的血脂异常, 与 HIV/AIDS 患者心血管疾病的发生和寿命息息相关。国外有关报道较多, 但国内此类研究较少。本研究经过 48 周观察 102 例 HAART 初治 HIV/AIDS 患者血脂变化的情况, 初步了解 HAART 后血脂变化的一般规律。

本研究中所有患者均服用含有核苷类和非核苷类抗病毒药物组合, 核苷类药物有 D4T、AZT 和 3TC, 非核苷类抗病毒药物仅有 NVP。以往人们仅注意到蛋白酶抑制剂对 HIV/AIDS 患者脂代谢的影响, 目前越来越多的证据表明核苷类和非核苷类反转录酶抑制剂也可造成脂代谢异常<sup>[6-8]</sup>。

本研究与基线比较, HAART 后 24 周随访, 两组患者的 TG、TC 均出现显著升高, 提示在患者服用包含有 D4T 或 AZT 抗病毒方案 24 周左右出现 TG 和 TC 升高。有国内学者报道, 以 D4T 为基础的抗病毒方案导致的血脂异常, TG 及 TC 都显著升高, 而且出现时间比较早<sup>[9]</sup>。D4T 组患者在 24 周出现 LDL-C 和 HDL-C 升高, 而 AZT 组只有 HDL-C 升高。乌干达一项研究表明, HAART 后 24 周随访 HDL-C 水平显著升高<sup>[10]</sup>, 与本研究相似。48 周随访, D4T 组患者的 TC 较基线显著升高, 提示在 HAART 治疗 24 周后, 患者的 TC 一直保持在

较高的水平。表明 HAART 治疗开始后数周, 血脂水平通常达到一个平台并保持稳定<sup>[4]</sup>。Lampe 等<sup>[11]</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-C 血症, 与本研究结果相似。

本研究独立  $t$  检验分析发现, 两组患者 24、48 周随访 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 提示两种 HAART 方案所致的血脂异常在 48 周时差异无统计学意义( $P>0.05$ )。故核苷类抗病毒药物无论是 D4T 还是 AZT 对患者的血脂均有影响, 至于核苷酸类反转录酶抑制剂导致 HIV/AIDS 患者血脂异常的机制, 有学者研究发现, HIV 感染后和 HAART 期间发生 HIV 相关的脂肪代谢障碍与患者外周血单核淋巴细胞(PBMC) 线粒体 DNA(mtDNA) 的减少有关<sup>[12]</sup>。

本研究中两组患者均使用 NVP 一种非核苷类药物, 国外多项研究表明, 包含 NVP 的抗病毒方案在 HDL-C 升高和 TC 下降方面明显优于依非韦伦(EFV)<sup>[13-15]</sup>。故本研究中 HIV/AIDS 患者 HAART 后的血脂异常可能与应用核苷类反转录酶抑制剂关系更为密切, D4T 引起的 mtDNA 水平下降在 HIV-LD 中起着重要作用。

本研究中, 从血脂异常的类型看, TG 和 TC 升高是以边缘升高为主。这就提示抗病毒药物不良反应所致的血脂异常升高的幅度不大, 大部分患者未达到降脂药物干预的程度, 可以

试用治疗性生活方式改变(TLC)进行干预。

综上所述,包含 D4T 和 AZT 的 HAART 方案均可导致 HIV/AIDS 患者血脂异常,主要是 TG 和 TC 升高,均以边缘升高为主。应用包含 D4T 的方案 HIV/AIDS 患者 TG 和 TC 升高较早,并且 TC 持续保持在较高的水平。

#### 参考文献:

- [1] Dube M, Feton M. Lipid abnormalities[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 Suppl 2: S79-83.
- [2] Liehtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome. Risks and impact on clinical decision making[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 39(4): 395-400.
- [3] Behrens GM, Stoll M. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed[J]. *Drug Saf*, 2000, 23(1): 57-76.
- [4] Mallon PW, Miller J, Cooper DA, et al. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy [J]. *AIDS*, 2003, 17(7): 971-979.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [6] Walli R, Herfort O. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients[J]. *AIDS*, 1998, 12(15): F167-173.
- [7] Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia[J]. *Nat Med*, 2001, 7(12): 1327-1331.
- [8] Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of

HIV-lipodystrophy syndrome[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(2): E332-337.

- [9] 王凌航, 赵红心, 毛羽. 艾滋病高效抗反转录病毒治疗并发高脂血症的研究进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2010, 16(3): 319-326.
- [10] Buchacz K, Weidle PJ, Moore D, et al. Changes in lipid profile over 24 months among adults on first-line highly active antiretroviral therapy in the home-based AIDS care program in rural Uganda[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47(3): 304-311.
- [11] Lampe FC, Duprez DA, Kuller LH, et al. Changes in lipids and lipoproteins in particle concentrations after interruption of an antiretroviral therapy[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54(3): 275-284.
- [12] 吴鹏, 顾卫斌, 张璐, 等. 线粒体 DNA 含量与 HIV 相关脂肪营养不良的关系[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(21): 1448-1452.
- [13] Parienti JJ, Massari V, Rey D, et al. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(2): 263-266.
- [14] Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile[J]. *AIDS*, 2001, 15(18): 2407-2414.
- [15] Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1[J]. *PLoS Med*, 2004, 1(1): e19.

(收稿日期: 2014-02-17 修回日期: 2014-04-24)

(上接第 2573 页)

- [5] Rubin P, McDonald S, Maasilta P, et al. Serum markers for prediction of pulmonary radiation syndromes. Part I: Surfactant apoprotein[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(3): 553-558.
- [6] Chida S, Phelps DS, Soll RF, et al. Surfactant proteins and anti-surfactant antibodies in sera from infants with respiratory distress syndrome with and without surfactant treatment[J]. *Pediatrics*, 1991, 88(1): 84-89.
- [7] MacNeill C, Umstead TM, Phelps DS, et al. Surfactant protein A, an innate immune factor, is expressed in the vaginal mucosa and is present in vaginal lavage fluid[J]. *Immunology*, 2004, 111(2): 91-99.
- [8] 张雪梅, 陈海龙. 肺表面活性物质相关蛋白 A 在急性肺损伤时的作用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2010, 16(6): 721-722.
- [9] Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, et al. By binding SIRPalpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation[J]. *Cell*, 2003, 115(1): 13-23.

- [10] 刘美娟, 程兆忠. 外源性肺表面活性物质对 COPD 大鼠模型的预防保护作用[J]. *山东医药*, 2006, 46(16): 22-23.
- [11] 宋志芳. 实用呼吸机治疗学[M]. 北京: 科学技术出版社, 2001: 308-318.
- [12] Yamamoto H, Teramoto H, Uetani K, et al. Stretch induces a growth factor in alveolar cells via protein kinase [J]. *Respir Physiol*, 2001, 127(2/3): 105-111.
- [13] Robertson B, Curstedt T, Herting E, et al. Alveolar to vascular leakage of surfactant protein A in ventilated immature newborn rabbits[J]. *Biol Neonate*, 1995, 68(3): 185-190.
- [14] Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, et al. Polymorphisms of human SP-A, SP-B, and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS[J]. *Clin Genet*, 2000, 58(2): 181-191.
- [15] 韩翔, 赵鸣武. 慢性阻塞性肺疾病病人诱导痰中肺表面活性蛋白 A 含量的变化及意义[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 5(4): 338-341.

(收稿日期: 2014-02-15 修回日期: 2014-03-26)