

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.018

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190122.1725.014.html(2019-01-23)

23 例抗反转录病毒治疗引起脂肪增生临床特点*

夏玉朝¹, 薛晓拉¹, 杨莹^{2△}, 杨少杰¹, 安永辉²

(河南省郑州市第六人民医院:1. 药学部;2. 感染科 45000)

[摘要] **目的** 探讨抗反转录病毒治疗(ART)引起脂肪增生的临床特点。**方法** 选择该院 2017 年 1 月至 2018 年 6 月住院发生的 ART 后脂肪增生患者 23 例,就诱导药物、临床表现、危险因素和治疗等进行分析。**结果** 常见的药物为司他夫定、拉米夫定和洛匹那韦利托那韦;主要表现为项背部脂肪增生,进行性增大,23 例脂肪增生患者中 17 例(73.91%)表现为项背部脂肪异常增生,3 例(13.04%)背部肿物,乳房脂肪增生、腋窝脂肪增生及双上肢数个脂肪瘤各 1 例(4.35%);23 例患者中合并 2 型糖尿病 6 例(26.09%)、高血压 6 例(26.09%)、脂肪肝 5 例(21.74%)、高脂血症 5 例(21.74%)。大部分经过对症治疗病情稳定;2 例(8.70%)复发,分别于 3、4 年后行二次手术治疗。**结论** 长期 ART 后可出现脂肪增生,在其治疗过程中应定期监测患者血脂、血糖水平。

[关键词] 脂肪增生;临床特点;抗反转录病毒治疗

[中图分类号] R978.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)09-1520-03

Clinical characteristics of 23 cases of lipidosis induced by antiretroviral therapy*

XIA Yuchao¹, XUE Xiaola¹, YANG Xuan^{2△}, YANG Shaojie¹, AN Yonghui²

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Infection, Zhengzhou Sixth People's Hospital, Zhengzhou, Henan 45000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of lipidosis caused by antiretroviral therapy (ART). **Methods** 23 patients with lipidosis from January 2017 to June 2018 were collected which were analyzed for related drugs, clinical manifestations, risk factors and treatments. **Results** The common drugs were Stavudine, lamivudine and lopinaviradone; mainly manifested as the back fat hyperplasia, progressive enlargement, of 23 patients with fat hyperplasia 17 cases (73.91%) showed abnormal hyperplasia of the back, 3 cases (13.04%) of back mass, breast fat hyperplasia, axillary fat hyperplasia and several upper lip muscles 1 case (4.35%) each; 6 cases (26.09%) of type 2 diabetes, 6 cases (26.09%) of hypertension, 5 cases (21.74%) of fatty liver, 5 cases (21.74%) of hyperlipidemia. Most of them were stable after symptomatic treatment; 2 cases (8.70%) of recurrence, secondary surgery after 3 and 4 years respectively. **Conclusion** Lipidosis will occurs after long-term ART. Blood lipid and blood glucose levels should be monitored regularly during the treatment.

[Key words] adipose hyperplasia; clinical features; anti-retroviral therapy

自从国家实行免费艾滋病治疗政策以来,艾滋病及其机会性感染得到控制,但长期抗反转录病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)患者易出现血脂异常、糖尿病、脂肪肝和脂肪分布异常为特征的脂肪营养不良综合征。国内外关于脂肪营养不良的报道多见于脂肪萎缩和代谢异常,而报道脂肪异常增生的较少^[1-2],本研究就某传染病医院患者 ART 后出现脂肪异常增生的诱导药物、临床表现、危险因素和治疗方案等方面进行分析,旨在为脂肪营养不良的临床治疗和预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 1 月至 2018 年 6 月住院 ART 发生脂肪增生的患者 23 例,其中男 6 例,女 17 例;年龄 38~59 岁,平均(49.30±5.51)岁;体质量 50~100 kg,平均(70.86±13.40)kg。艾滋病病程 8~18 年,平均(12.09±2.37)年。ART 时间距不良反应发生时间 3~12 年,平均(6.52±2.45)年。纳入标准:(1)艾滋病患者;(2)ART 治疗后出现的脂肪增生;(3)腹部脂肪增生是腹部内脏脂肪增加,而腹壁皮下脂肪不增加;项背部脂肪增生主要为项背部脂

脂肪^[3-4]。排除标准:其他药物或者疾病造成的脂肪增生。

1.2 方法 对脂肪增生的 23 例患者进行回顾性分析,对人口学资料、治疗方案、用药时间、临床表现和艾滋病病程等资料进行分析。

2 结果

2.1 治疗方案 23 例患者中采用拉米夫定(3TC)+司他夫定(D4T)+奈韦拉平(NVP)治疗 7 例,3TC+替诺福韦(TDF)+洛匹那韦利托那韦(LPV/R)治疗 5 例,D4T+齐多夫定(AZT)+依非韦伦(EFV)治疗 3 例,3TC+AZT+NVP 治疗 4 例,3TC+D4T+EFV 治疗 3 例,3TC+TDF+EFV 治疗 1 例;其中 2 例因出现脂肪增生更换过治疗方案,1 例使用 D4T+3TC+NVP 出现项背部脂肪,更换为 3TC+ZDV+EFV 后项背部脂肪增大,1 例 3TC+D4T+NVP 出现项背部肿物,进行手术,换用 3TC+TDF+LV/R 后又出现项背部脂肪。药物用法:3TC 0.3 g,每天 1 次;D4T 30~40 mg(≥ 60 kg 体质量服用 40 mg, < 60 kg 服用 30 mg),每天 2 次;NVP 200 mg,每天 2 次;TDF 0.3 g,每天 1 次;LPV/R 400/100 mg,每天 2 次;AZT 0.3 g,每天 2 次;EFV 0.6 g,每晚 1 次。涉及的主要药物有 D4T、AZT、3TC 和 LPV/R。

2.2 临床表现 23 例患者中 17 例(73.91%)表现为项背部脂肪异常增生,其中 3 例扩展到后枕部;3 例(13.04%)背部肿物,1 例(4.35%)表现为乳房脂肪增生,1 例(4.35%)表现为腋窝脂肪增生,1 例(4.35%)为双上肢数个脂肪瘤。肿物由小变大,初始发现 2 cm \times 2 cm 隆起,大多经过 3~5 年逐渐增大,有 3 例近 1 年增大明显;肿物大小 10 cm \times 10 cm~15 cm \times 20 cm,其中 1 例直径为 30 cm 类球形肿物,项背部的沉积脂肪体积较其他发生部位大。项背部肿物较大影响头颈的正常活动,部分出现周围组织和神经被压迫的相关症状,4 例(17.39%)头痛、头晕症状,4 例(17.39%)上肢麻木,酸困等不适,2 例(8.70%)背痛。合并有 2 型糖尿病的 6 例(26.09%),合并高血压的 6 例(26.09%),合并脂肪肝的 5 例(21.74%),合并高脂血症的有 5 例(21.74%),均表现为三酰甘油高,其中 2 例(8.70%)合并低密度蛋白高、高密度蛋白低和载脂蛋白高。

2.3 典型病例病理及影像特点 病理可见黄色(淡黄、灰黄)色组织,切面质软或质中,符合脂肪组织瘤样增生,见图 1。典型病例磁共振成像(MRI)显示,颈背部下软组织内见片状短 T₁ 长 T₂ 信号,压脂像呈低信号,见图 2。

2.4 治疗与预后 患者合并脂肪肝的,控制日常饮食习惯。患者合并有高三酰甘油的给予非诺贝特,合并糖尿病的口服二甲双胍调节血糖;脂肪增生范围较

大影响正常生活的外科进行切除。调整患者生活习惯和内科治疗后,患者并发症病情稳定。外科切除脂肪增生组织后患者很快解除压迫组织和神经产生的相关症状,23 例患者中 2 例首次项背部脂肪增生切除术后,分别于术后 3、4 年多发,均行二次切除手术治疗。

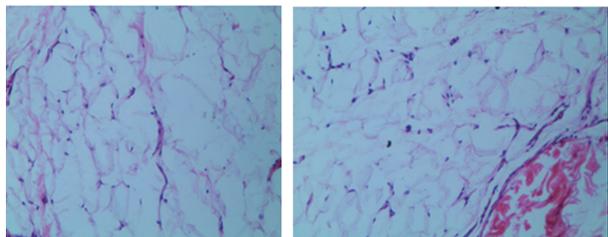


图 1 脂肪增生病理图片(光镜, $\times 100$)

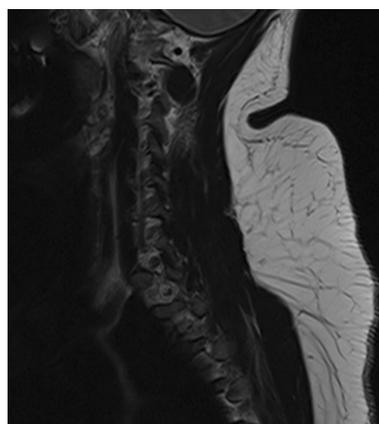


图 2 项背部脂肪沉积 MRI 表现

3 讨论

脂肪营养不良综合征是先天性或获得性的异质性疾病,以代谢异常和脂肪重新分布为特征^[5]。先天性目前只有少数报道,获得性以人类免疫缺陷病毒(HIV)相关脂肪营养不良为代表。HIV 相关性脂肪营养不良主要以 D4T 和 AZT 等核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)导致的外周脂肪萎缩比较常见,脂肪增生报道较少^[1-2],通过对本院收治的 23 例 ART 引起脂肪增生病例的分析,可对临床 ART 导致的脂肪增生的临床特点和防治提供参考。

蛋白酶抑制剂(PIs)因导致血脂升高被认为是导致脂肪堆积的主要药物,后来发现其他药物替代 PIs,内脏脂肪并没有减少,从未使用过 PIs 治疗的患者中也有脂肪堆积的报道^[6-8]本研究中 17 例未使用 PIs,任何抗 HIV 药物均有可能导致脂肪堆积;常见的报道为 NRTIs 和 PIs,非 NRTIs(NNRTIs)较少,主要与联用 NRTIs 有关。

脂肪堆积的主要部位为腹部或项背部等向心性肥胖,表现为腹部内脏脂肪增加(如脂肪肝)和项背部脂肪增生引起的“水牛背”,少部分表现为乳房脂肪堆积^[9],本研究发现上肢的脂肪瘤。腹部主要为内脏脂

肪增加而非腹壁皮下脂肪堆积,可与单纯性肥胖区分,也可以通过 CT 和 MRI 对皮下脂肪和内脏脂肪进行区分^[10],病理可以看到黄色脂肪组织。本研究主要为项背部脂肪堆积,无伴随脂肪萎缩,可能与样本量小有关。向心性脂肪堆积在刚出现的几个月内会增加,但随后可能趋于平稳^[11],与本研究结果一致,但在出现 3~5 年后又开始明显增大,最大直径达到 30 cm 类球形,这在以往报道中少见,与患者不及时治疗有关。

脂肪堆积的机制目前不是十分明确,有研究认为与脂类和葡萄糖的代谢异常有关^[10,12]。PIs 能够抑制葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4),使葡萄糖转运受阻诱发胰岛素抵抗,造成高脂血症、糖尿病和脂肪分布异常;洛匹那韦直接引起三酰甘油的升高^[10]。NRTIs 抑制线粒体 DNA 多聚酶的合成,从而影响葡萄糖磷酸化,造成胰岛素抵抗;NRTIs 的线粒体毒性可以直接导致肝脏脂肪变性。与脂肪营养不良相关的代谢特征包括胰岛素抵抗、糖尿病、脂肪肝和高脂血症,高脂血症常表现为三酰甘油升高,或伴随载脂蛋白的升高,与本研究结果相符。

年龄大、女性、三酰甘油基线和体脂率高是脂肪沉积的危险因素^[13]。本研究女性占据大多数,与相关研究一致;而少数男性以体质量较大为特征,与女性本身脂率较男性大有关。年龄较大的人群药物代谢酶活性减弱,但在本研究中影响较小,可能样本量小,患者个体差异大。由于脂肪堆积的病程较长,三酰甘油基线水平缺乏监测。随着 HIV 感染的病程和治疗时间的增加,脂肪堆积的危险性升高^[14-15],本研究中艾滋病病程较长,8 年及以上,随着治疗时间的延长,脂肪堆积逐增大。

长期高效 ART 引起的脂肪堆积通过更改治疗方案很难取得较好的临床疗效,常通过改变生活方式、控制血脂血糖、改善胰岛素抵抗等手段去控制病情,影响正常生活外科手切除。大部分经过治疗后,病情稳定,少数患者会出现反复。

参考文献

[1] MALLON P W, MILLER J, COOPER D A, 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.

[2] HEATH K V, HOGG R S, CHAN K J, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database[J]. *AIDS*, 2001, 15(2): 231-239.

[3] 齐唐凯, 卢洪洲. 艾滋病相关代谢综合征及其治疗[J]. 世

界临床药物, 2012, 33(3): 137-139.

- [4] Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in women with HIV infection[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 42(5): 562-571.
- [5] HUSSAIN I, GARG A. Lipodystrophy syndromes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(4): 783-797.
- [6] MARTINEZ E, MOCROFT A, GARCÍA-VIEJO M A, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2001, 357(9256): 592-598.
- [7] LAKE J E, MCCOMSEY G A, HULGAN T, et al. Switch to raltegravir from protease inhibitor or nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor does not reduce visceral fat in human immunodeficiency virus-infected women with central adiposity[J]. *Eur J Cult Policy*, 2015, 2(2): 341-358.
- [8] MULLIGAN K, TAI V W, ALGREN H, et al. Altered fat distribution in HIV-positive men on nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor therapy[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 26(5): 443-448.
- [9] DONG K L, BAUSSERMAN L L, FLYNN M M, et al. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART)[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1999, 21(2): 107-113.
- [10] HOFFMANN C, ROCKSTROH J K, KAMPS B S. 艾滋病诊疗学[M]. 张福杰, 尚红, 吴昊, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [11] GRINSPOON S, CARR A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 48-62.
- [12] BARBARO G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk[J]. *Am J Ther*, 2006, 13(3): 248-260.
- [13] 金永梅, 陈建华, 于闵, 等. 经高效抗反转录病毒治疗的艾滋病患者脂肪营养不良的临床观察[J]. *中国社区医师*, 2016, 32(5): 77-78.
- [14] MARY-KRAUSE M, COTTE L, SIMON A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men [J]. *AIDS*, 2003, 17(17): 2479-2486.
- [15] LAUENROTH-MAI E, SCHLOTE F. HIV-associated lipodystrophy syndrome; Lion-HAART cohort; (lipodystrophy in patients on nucleoside-based HAART). Highly active antiretroviral therapy[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31(2): 253-255.

(收稿日期: 2018-09-28 修回日期: 2018-12-23)