

## 获得性免疫缺陷综合征患者骨质疏松脆性骨折研究进展

王帅 赵汝岗 张强

**【摘要】** 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)在普通人群中的发病率逐渐增加,随着高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的应用,AIDS患者的病死率逐渐降低,但骨质疏松脆性骨折的发生率显著高于健康人群。本综述主要介绍AIDS患者骨质疏松脆性骨折的发生率和危险因素等,人类免疫缺陷病毒(HIV)和HAART对成骨细胞、破骨细胞OPG/RANK/RANKL系统的作用机制和不良反应;简述AIDS患者骨质疏松脆性骨折药物预防和治疗方法。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征;骨质疏松;脆性骨折;机制;药物

**Progress of fragility fracture in patients with acquired immune deficiency syndrome** Wang Shuai, Zhao Rugang, Zhang Qiang. Orthopedic Department, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

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

**【Abstract】** The incidence of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in general population increased gradually, but the mortality of patients with AIDS decreased gradually with the application of highly effective antiretroviral therapy, and the incidence of fragility fracture in patients with AIDS is significantly higher than that of normal population. This paper introduces the occurrence of fragility fracture of AIDS, the effect of human immunodeficiency virus (HIV) and highly active antiretroviral therapy (HAART) on osteoblasts and osteoclasts OPG/RANK/RANKL system. Prevention and treatment of drugs to AIDS patients with fragility fracture was also introduced.

**【Key words】** Acquired immune deficiency syndrome; Osteoporosis; Fragility fracture; Mechanism; Drug

获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是由人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)侵入人体后引起的以免疫系统结构破坏和功能缺陷为主的疾病。据2016年联合国艾滋病规划署发布的数据报告显示,截止2016年,全世界约3 670万例HIV感染者,其中约1 820万已接受抗病毒治疗。我国于1985年发现首例AIDS患者,其后AIDS患者人数逐年增加<sup>[1]</sup>,截至2016年5月,全国报告现存活HIV感染者/AIDS患者618 989例,其中HIV感染者363 213例,AIDS患者255 776例,报告死亡HIV/AIDS患者192 156例<sup>[2]</sup>。自1987年第一种抗逆转录药物齐多夫定发明问世,以及应用1996年联合抗病毒药物治疗以来,抗病毒治疗的应用越来越广泛<sup>[3]</sup>,截至2016年5月,全国累计512 211例成年HIV/AIDS患者接受了抗病毒治疗,其中抗病毒治疗中患者413 559例<sup>[2]</sup>。抗病毒治疗能够明显改善HIV/AIDS患者的预后,延长其预期生命;但药物不良反应

引起的骨科并发症成为影响患者生活质量的主要因素,其中最主要的并发症为骨质疏松症和脆性骨折。

在一项综合了884例HIV阳性患者的Meta分析中,AIDS患者服药后发生骨密度降低概率为健康人群的6.4倍,发生骨质疏松概率为健康人群的3.68倍<sup>[4]</sup>。其中10项关于脆性骨折研究中有4项报道将脆性骨折定义为在站立或者更低的高度摔倒,或低能量创伤引起的骨折,另外6项研究根据骨折部位(髌部、脊柱、前臂和肱骨)来定义脆性骨折<sup>[5-6]</sup>。Triant等<sup>[7]</sup>研究报道,通过美国1个大型健康系统中的HIV阳性患者和健康人群进行比较,HIV阳性患者骨折发生率(2.87/100)显著高于健康人群(1.77/100),此类骨折概率的增高无性别差异。哥伦比亚医学中心的一项关于AIDS患者发生骨折的Meta分析显示:HIV阳性患者发生骨折概率为健康人的1.58倍,而发生脆性骨折概率为健康人的1.35倍<sup>[8]</sup>。Torti等<sup>[9]</sup>一项横断面研究中,通过对HIV阳性患者和健康人群的对比观察发现,HIV阳性患者无症状压缩性骨折的发生率(26.9%)为健康人群(12.9%)的2倍。与其他研究结果一致,且这类人群大多伴有骨质疏松。在健康人群中,脆性骨折主要出现在老年人群和绝经后的女性<sup>[10-11]</sup>,因此该类人群均存在骨密度

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.03.004

基金项目: 感染病科国家临床重点专项建设项目

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院骨科

通信作者: 张强, Email: zhangqwte@sina.com

降低或骨质疏松。而AIDS患者除传统的引起脆性骨折的风险因素外,由于HIV感染以及药物治疗的不良反应均会引起患者本身骨密度降低,使AIDS患者较健康人群更易发生脆性骨折。

### 一、AIDS患者发生脆性骨折的危险因素

1. 骨保护素/NF- $\kappa$ B受体活化因子/NF- $\kappa$ B受体活化配基(osteoprotegerin/receptor activator of NF- $\kappa$ B/receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, OPG/RANK/RANKL)系统对脆性骨折的影响:生物标记物已在医学中广泛应用,已有研究通过对部分骨代谢标志物的测量间接寻找HIV对AIDS患者的影响机制。其中最常见骨代谢标志物为OPG/RANKL/RANK系统。OPG/RANKL比值作为临床研究中用于衡量OPG/RANK/RANKL系统的重要指标,其调节异常与HIV阳性患者的骨密度降低有关。Haskelberg等<sup>[12]</sup>研究报道,HIV通过破坏成骨细胞与破骨细胞功能的平衡性影响OPG/RANK/RANKL系统,从而加剧AIDS患者骨质流失。健康人群破骨细胞表面的NF- $\kappa$ B活化受体(receptor activator of NF- $\kappa$ B, RANK)与成骨细胞表面的NF- $\kappa$ B活化受体配基(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)结合后诱导破骨细胞增殖分化,导致骨质吸收,从而清除老化的骨质和死骨。在HIV感染状态下,破骨细胞与成骨细胞表面的RANK与RANKL结合紧密,造成骨质吸收增加,引起骨密度降低,进而增加脆性骨折的风险。此外,Natsag等<sup>[13]</sup>研究报道,一些炎性因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )会增加破骨细胞的活性引起骨质吸收增加,降低骨密度。AIDS患者应用抗病毒药物治疗后的骨吸收标志物同时增加,如胶原N端肽(N-terminal cross-linked telopeptides of collagen, NTx)和胶原C端肽(C-terminal cross-linked telopeptides of collagen, CTx)<sup>[12]</sup>。AIDS患者较健康人群有更加明显的骨质流失倾向,AIDS患者的骨密度较同年龄阶段健康人群的骨密度低,因此,AIDS患者较同年龄阶段健康人群易发生脆性骨折。

2. HAART对骨质疏松脆性骨折的作用:自20世纪90年代开展联合抗病毒药物治疗以来,截至2016年共有27种抗病毒药物获批上市。根据作用靶点不同可分为6类:①核苷类反转录酶抑制剂(8种);②非核苷类抗反转录酶抑制剂(5种);③蛋白酶抑制剂(10种);④整合酶抑制剂(2种);⑤融合酶抑制剂(1种);⑥入胞抑制剂(1种)<sup>[14]</sup>。法国一项关于AIDS患者应用药物治疗的研究指出应用替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)可加剧AIDS患者腰椎骨密度的降低<sup>[15-16]</sup>。在一项153例接受联合抗病毒治疗的AIDS患者横断面研究中表明,TDF会使骨代谢标志物增加,应用蛋白酶抑制剂亦会明显降低骨密度,Calmy等<sup>[17]</sup>和Lima等<sup>[18]</sup>研究报道,应用TDF导致AIDS患者的骨折风险要高于健

康人。Womack等<sup>[19]</sup>于一项关于退伍老兵的研究表明,应用联合抗病毒药物治疗尤其是药物中含有TDF和蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PI)时会增加骨质流失的风险,此外,Bedimo等<sup>[20]</sup>研究报道,茚地那韦(indinavir, IDV)会抑制骨形成。Grant等<sup>[16]</sup>研究也显示TDF、洛匹那韦(lopinavir, LPV)和利托那韦(ritonavir, RTV)会引起AIDS患者骨折风险的升高。另有一项研究显示,自1996年开始应用抗病毒药物治疗的HIV阳性患者中,应用TDF、PI和TDF联合PI均增加了脆性骨折的风险,然而,应用阿巴卡韦(abacavir, ABC)的AIDS患者并未出现骨折概率的增高<sup>[5]</sup>。替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamid, TAF)与TDF相比,其血浆TDF浓度下降约90%,从而减少肾脏近曲小管吸收TDF,故降低近曲小管功能障碍发生的风险;另外,TAF在引起AIDS患者骨密度降低风险也要远远低于TDF,但长期应用TAF的AIDS患者是否会带来更严重的骨骼系统影响,尚无明确报道<sup>[21-22]</sup>。AIDS患者在接受抗病毒治疗的12个月后会骨密度降低,服药后12~24个月发生骨折概率为健康人的2.38倍,骨质流失和骨密度的急剧降低导致AIDS患者脆性骨折发生率升高。治疗12~24个月后,患者有稳定的骨量后,骨折概率将趋近于健康人群的发生率。提示抗病毒治疗药物的不良反应有一定时效性,停药1~2年后其骨代谢方面的不良反应逐渐消失。因此,抗病毒治疗既有利于个体或公众群体的身体健康,又能防止HIV传播,这些均超过其对骨骼带来的不良反应(骨密度降低和脆性骨折),但要想提高患者的生活质量,骨代谢方面的不良反应亦不可忽视,服药患者应定期随访,应用双能X线(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)检测骨密度。

3. AIDS患者HIV载量和CD4<sup>+</sup>T细胞计数对脆性骨折的影响:CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数是反映HIV感染者免疫功能状况的重要指标。CD4<sup>+</sup>T细胞作为HIV攻击的靶细胞,在AIDS患者中CD4<sup>+</sup>T细胞计数与HIV载量呈负相关。CD4<sup>+</sup>T细胞最低数量对骨密度降低和骨折均为风险因素。Grant等<sup>[23]</sup>在CD4<sup>+</sup>T细胞与抗病毒药物治疗相关性的研究中认为:CD4<sup>+</sup>T细胞<50 cells/ $\mu$ l时,应用PI会比CD4<sup>+</sup>T细胞>500 cells/ $\mu$ l时应用PI造成更多的骨质流失。因此,AIDS患者CD4<sup>+</sup>T细胞计数相对较高时开始联合抗病毒药物治疗可能会减少其发生脆性骨折的风险。也有研究指出,当CD4<sup>+</sup>T细胞<200 cells/ $\mu$ l时,其作为独立的影响因素会增加脆性骨折的风险,但具体机制尚未明确<sup>[24]</sup>。低CD4<sup>+</sup>T细胞计数还会导致AIDS患者出现虚弱症状<sup>[25]</sup>,虚弱症状通常表现为体重减轻、虚弱无力、运动迟缓以及低体力活动。虚弱会增加患者跌倒的风险,对骨密度降低的患者来说尤为明显,也成为AIDS患者出现脆性骨折的高风险因素。然而,对于HIV感染者,无论CD4<sup>+</sup>T细胞最低数量如何,HIV阳性患者均应尽早给予抗病毒治疗。

4. 其他影响因素: Shahar等<sup>[26]</sup>在一项关于75例埃塞俄比亚年轻女性AIDS患者(34.5 ± 8.5岁)骨密度降低原因的研究中指出:维生素D4低水平也会引起AIDS患者骨密度降低。此外,低钙量摄入和日照时间不充分也是引起骨密度降低的风险因素。一项关于HIV感染高龄男性的循证医学研究表明,225例受试者中50%以上的HIV男性患者出现骨密度降低<sup>[27]</sup>。AIDS患者合并丙型肝炎或糖尿病亦会增加骨折的风险<sup>[28]</sup>。常见因素还包括低身体质量指数(body mass index, BMI)、低血清钙水平、性腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、肾功能衰竭,使用阿片类药物或海洛因、使用糖皮质激素、绝经后的妇女和饮用酒精> 16 g/d<sup>[29]</sup>。以上均为AIDS患者可能合并的基础疾病,均可导致其骨折风险要高于健康人群。

## 二、AIDS患者发生脆性骨折的预防与治疗

随着AIDS患者的年龄逐渐变大,骨质流失加剧,发生脆性骨折的风险随之增加。多数脆性骨折患者在发病之前无临床症状或仅伴有轻微疼痛,为预防AIDS患者发生脆性骨折,除绝经期妇女外,建议对60岁以下、BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>或BMI > 20 kg/m<sup>2</sup>以及CD4<sup>+</sup> T细胞计数 ≤ 200个/μl的男性进行骨质疏松筛查<sup>[15]</sup>,应用骨折风险评估系统(fracture risk assessment tool, FRAX)进行临床症状评估,从而起到一定的预防作用。一项关于双磷酸盐治疗AIDS患者骨密度降低的Meta分析显示,在为期96周的试验中,通过让患者每周服用70 mg阿仑磷酸钠与同剂量的安慰剂对照组比较研究,服用阿仑磷酸钠的患者治疗48周和96周后其腰椎和髋关节处的骨密度均增加<sup>[30]</sup>。另外一项关于双磷酸盐药物治疗HIV感染者骨密度降低的试验中,82例HIV感染者随机进行阿仑磷酸钠70 mg/周或者应用同剂量的安慰剂,并且接受2次碳酸钙500 mg/维生素D 3 200 IU静脉滴注、2次/d,48周后进行骨代谢标志物和骨密度测定,最终并未发现OPG和RANKL浓度增加。另外,这项研究表明高水平可溶性肿瘤坏死因子受体2(soluble tumor necrosis factor receptor 2, sTNFR2)患者在应用阿仑磷酸钠后出现全膝关节骨密度明显增加。提示双磷酸盐不仅会减少骨质吸收,在成骨方面也有一定的作用。此外,补充足够的维生素D对增加双磷酸盐的作用非常重要,双磷酸盐对脆性骨折的预防以及作为术后用药均有益。双磷酸盐作为HIV阳性患者骨质疏松的一线用药,现阶段应用最广泛的为阿仑磷酸钠,阿仑磷酸钠可以刺激成骨细胞分泌OPG,OPG可竞争性结合RANKL,且OPG与RANKL的结合能力较RANK与RANKL的结合力要强,从而抑制破骨细胞的活性,减少骨质吸收和脆性骨折的发生。阿仑磷酸钠还可抑制炎症因子的释放,从而抑制破骨细胞活性减少骨质吸收<sup>[13]</sup>。

单克隆抗体的靶向治疗也是药物治疗研究热点,Cummings等<sup>[31]</sup>研究报道,狄诺塞麦作为RANKL的靶向抑

制剂,可以抑制RANKL与破骨细胞表面的受体结合,从而减少破骨细胞活性,减少骨质吸收,增加骨密度。对于绝经后的女性还可应用雌激素替代治疗,但因雌激素替代治疗可能引起乳腺癌、心血管疾病等,尚不能作为一线治疗药物,Johnell等<sup>[32]</sup>研究报道,雌激素选择性受体药物雷洛昔芬或许是替代双磷酸盐预防绝经后女性AIDS患者骨折的药物。

## 三、展望

AIDS引起骨密度降低、骨质疏松、脆性骨折原因尚未明确,虽然HIV本身和炎症因子、HAART治疗的不良反应、HIV载量与低CD4<sup>+</sup> T细胞计数以及一些传统因素均为AIDS患者发生脆性骨折可能的风险因素,但尚无研究表明其中某一项风险因素占主导地位,需对其发生机制作进一步的深入研究。在预防治疗方面,摄入足量钙剂和维生素D,联合应用双磷酸药物以及预防跌倒将会减少骨质疏松脆性骨折的发生,从而改善AIDS患者的生活质量。

## 参 考 文 献

- [1] 戴色莺,沈张伟,范引光,等.我国艾滋病预防控制中流行病学研究进展[J].中华疾病控制杂志,2015,19(12):1282-1285.
- [2] 佚名.2016年5月全国艾滋病性病疫情及主要防治工作进展[J].中国艾滋病性病,2016(7):487.
- [3] 王辉,周伯平.AIDS抗病毒药物的不良反应[J].传染病信息,2014(6):369-372.
- [4] Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review[J]. AIDS,2006,20(17):2165-2174.
- [5] Hoy J, Young B. Do people with HIV infection have a higher risk of fracture compared with those without HIV infection?[J]. Curr Opin HIV AIDS,2016,11(3):301.
- [6] Mccomsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers[J]. Clin Infect Dis,2010,51(8):937-946.
- [7] Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system[J]. J Clin Endocrinol Metab,2008,93(9):3499-3504.
- [8] Shiau S, Broun EC, Arpad SM, et al. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis[J]. AIDS,2013,27(12):1949-1957.
- [9] Torti C, Mazzotti G, Soldini PA, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in HIV-infected males[J]. Endocrine,2012,41(3):512-517.
- [10] 王萍萍,柯耀华,张浩,等.绝经后妇女740例脆性骨折部位与骨密度关系的分析[J].中国科医学,2010,13(4):372-373.
- [11] 陈瑾瑜,游利,潘凌,等.老年患者脆性骨折1072例分析[J].世界临床药物,2016(6):385-389.
- [12] Haskelberg H, Carr A, Emery S. Bone turnover markers in HIV disease[J]. AIDS Rev,2011,13(4):240-250.
- [13] Natsag J, Kendall M, Sellmeyer D, et al. Vitamin D, osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (OPG/RANKL)

- and inflammation with alendronate treatment in HIV-infected patients with reduced bone mineral density[J]. *HIV Med*,2016,17(3):196-205.
- [14] 张久聪, 郑晓凤, 汪泳, 等. 获得性免疫缺陷综合征抗病毒治疗药物研究进展[J]. *生物技术通讯*,2016,27(5):732-737.
- [15] Mary-Krause M, Viard J, Ename-Mkoumazok B, et al. Prevalence of low bone mineral density in men and women infected with human immunodeficiency virus 1 and a proposal for screening strategy[J]. *J Clin Densitom*,2012,15(4): 422-433.
- [16] Grant PM, Kitch D, Mccomsey GA, et al. Differential skeletal impact of tenofovir disoproxil fumarate in young versus old HIV-infected adults[J]. *HIV Clin Trials*,2015,16(2):66-71.
- [17] Calmy A, Fux CA, Norris R, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study[J]. *J Infect Dis*,2009,200(11): 1746-1754.
- [18] Lima ALLM, Godoy AL, Gobbi RG, et al. Orthopedic complications in HIV patients [J]. *Rev Bras Ortop*,2009,44(3):186-190.
- [19] Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans[J]. *PLoS One*,2011,6(2):e17217.
- [20] Bedimo R, Maalouf N M, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents[J]. *AIDS*,2012,26(7):825-831.
- [21] Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials[J]. *Lancet*,2015,385(9987):2606-2615.
- [22] Moran CA, Weitzmann MN, Ofotokun I. Bone Loss in HIV Infection[J]. *Curr Treat Options Infect Dis*,2017,9(1):52-67.
- [23] Grant PM, Kitch D, Mccomsey GA, et al. Low baseline CD4<sup>+</sup> count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation[J]. *Clin Infect Dis*,2013,57(10):1483-1488.
- [24] Hansen AE, Gerstoft J, Kronborg G, et al. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection[J]. *AIDS*,2012,26(3):285-293.
- [25] Bregigeeon S, Galinier A, Zaegelfaucher O, et al. Frailty in HIV infected people: a new risk factor for bone mineral density loss[J]. *Aids*,2017,31(11):1573-1577.
- [26] Shahar E, Segal E, Rozen GS, et al. Vitamin D status in young HIV infected women of various ethnic origins: Incidence of vitamin D deficiency and possible impact on bone density[J]. *Clin Nutr*,2013,32(1):83-87.
- [27] Albright P, Du P, Haas RE, et al. Evidence-based screening for low bone mineral density in HIV-infected men[J]. *J Assoc Nurses AIDS Care*,2014,25(6):532-540.
- [28] Young B, Dao CN, Buchacz K, et al. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV outpatient study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006[J]. *Clin Infect Dis*,2011,52(8):1061-1068.
- [29] Mayer KH, Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection[J]. *Clin Infect Dis*,2006,43(1):111-112.
- [30] Pinzone MR, Moreno S, Cacopardo B, et al. Is there enough evidence to use bisphosphonates in HIV-infected patients? A systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS Rev*,2014,16(4):213-222.
- [31] Cummings SR, San MJ, Mcclung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*,2009,361(8):756-765.
- [32] Johnell O, Kanis JA, Black DM, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) study[J]. *J Bone Miner Res*,2004,19(5):764-772.

(收稿日期: 2017-11-12)  
(本文编辑: 孙荣华)

王帅, 赵汝岗, 张强. 获得性免疫缺陷综合征患者骨质疏松脆性骨折研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(3):221-224.

中华医学会