

关注血友病合并艾滋病和丙型肝炎 感染患者的骨质改变

孙洪清 肖 宏 张宇一 张志勇

〔作者简介〕 孙洪清,上海市公共卫生临床中心感染科主任医师。长期从事感染性疾病的临床医疗及研究工作。曾获上海市医学科技奖和上海市临床科技成果奖。2006 年获国务院特殊津贴。现任中华医学会传染病与寄生虫病学分会艾滋病学组委员,卫生部艾滋病临床专家工作组顾问,上海市艾滋病治疗专家组专家,上海市劳动能力状况技术鉴定组医疗专家,上海市性病治疗质量控制中心专家委员会委员。

骨质疏松症(osteoporosis)是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。骨质疏松症是一种严重危害人类健康的常见病,且已经成为全球范围内重要的公共卫生问题。据统计骨质疏松症发生率、致残率和病死率呈上升趋势,全球约有 2 亿人患有骨质疏松症。截止 2011 年 5 月,在我国骨质疏松症患者总人数已经超过 7000 万。预计到 2050 年患者总人数将增加到 2.21 亿。发病的高危人群主要是老年人、绝经后妇女、血友病、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者、丙型肝炎病毒(HCV)感染者等。

血友病是一组遗传性凝血因子Ⅷ和Ⅸ缺乏引起的出血性疾病。在我国男性中发生率分别为 1/5000 和 1/30000。血友病患者需要经常输入凝血因子,因为相同的传播途径导致合并感染 HIV 和 HCV。3 种疾病集为一体,引起骨质疏松症的发生率和病死率是极高的,所以要特别重视这类患者的骨质改变,以利早期干预。

国外报道在 HIV 感染者中约 30% 合并感染 HCV。在不同危险人群中存在差异,血友病患者中发生 HIV/HCV 的合并感染高于 85%,静脉药瘾者中则为 52%~90%。笔者医院血友病中 HIV 感染率为 94%,血友病同时合并感染 HIV/HCV 为 91.54%。

一、血友病对骨密度的影响

1. 血友病合并骨质疏松症的发生率:众多学者都报道血友病合并骨质疏松症的发生率在上升。Ste-

phensen 等^[1]报道患有血友病的中老年人合并骨质疏松症发生率在上升。Franco^[2]的研究发现血友病合并骨质疏松症发生率在上升。Linari 等^[3]报道血友病合并 HCV/HIV 感染或者血友病合并 HCV 感染患者的维生素 D 缺乏症和骨质疏松症发生率上升。Kruse-Jarres 等^[4]报道血友病有并发心血管疾病和骨质疏松症的危险性。在 2010 年世界血友病联盟大会上,会议主席 Dolan 等^[5]发言指出,调查显示血友病合并感染率在不断上升。

2. 血友病合并骨质疏松症的原因:血友病患者常自幼年发病、自发或轻度外伤后出现出血、积血和充血刺激滑膜增厚,含铁血黄素侵蚀,引起关节软骨破坏,骨小梁被吸收,引起严重的关节肿胀及肌肉缺血坏死,长期发作可以影响骨关节的生长发育,导致关节畸形及肌肉萎缩、骨质疏松。Ghosh 等^[6]报道血友病患者常常不活动和低体重从而导致骨质疏松症。Ranta 等^[7]发现血友病患者因为钙从尿液中排泄增加,进一步发展为骨质疏松症。总而言之如 Young^[8]的调查显示,在今后几年内血友病将面临新的并发症挑战:关节病变和骨质疏松症。

二、艾滋病对骨密度的影响

1. 艾滋病合并骨质疏松症的发生率:在 HIV 感染者中骨密度下降和骨质疏松症的发生率明显高于相同年龄、性别、种族的普通人群。Li 等^[9]通过双能量 X 光吸收仪(X-ray absorptiometry, DXA),比较 112 例 HIV 阳性和 HIV 阴性的患者,结果 HIV 阳性比 HIV 阴性患者骨质疏松症多($P < 0.05$)。Reiss^[10]的研究发现长期高效抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)随之带来了心血管

系统、代谢疾病、慢性肾病、骨质疏松症增加。

2. 艾滋病合并骨质疏松症的原因: (1) HIV 对骨密度的影响: 郭伏平研究表明, 治疗前 HIV RNA 复制状况是发生骨量减少/骨质疏松的危险因素。Hansen 等^[11]用 Cox 回归方法比较分析 5306 例 HIV 和 HIV/HCV 患者骨折危险因素, 结果 HIV/HCV 患者危险因素 ($RR = 2.4$, 95% CI: 2.0 ~ 2.9), HIV 单纯感染 HAART 增加危险因素 ($RR = 1.8$, 95% CI: 1.5 ~ 2.1)。(2) 免疫功能对骨密度的影响: 免疫细胞和骨细胞通过各自所释放的细胞因子和体液因子, 共同发挥着骨髓与骨之间彼此关联的机能, 保障骨钙平衡, 支持骨重建与骨形成。一旦平衡破坏, 骨吸收明显大于骨形成时, 骨量减少, 将发生骨质疏松症。(3) 营养不良对骨密度的影响: HIV 患者因消化功能降低, 致使维生素及微量元素摄入不足和营养不良, 由于维生素 D 不能有效消化, 使胃肠道的吸收下降造成骨形成不足。此外, 钙、磷及蛋白质的摄入不足使钙、磷比例失调, 都使骨的形成减少。另 HIV 患者营养不良导致性腺(雌激素和睾酮)分泌减少。雌激素和睾酮缺乏都将加速骨量丢失引起骨质疏松。雌激素可以减少细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)产生从而来增加骨质的吸收, 故绝经后妇女更容易患骨质疏松。Bañon 等^[12]报道对 506 例 HIV 患者检测了甲状旁腺素、维生素 D、骨密度, 结果维生素 D 16% < 10ng/ml, 59% < 20ng/ml (缺乏), 85% < 30ng/ml (不足)。HIV 患者常伴有甲状旁腺素亢进, 导致维生素 D 缺乏, 补充维生素 D 可以改善甲状旁腺素。(4) 药物对骨密度的影响: 对于 HAART 药物影响骨密度机制目前存在众多理论。早年研究认为 PIs 可以抑制成骨细胞的分化成熟、兴奋破骨细胞活性来降低骨密度, 也可以通过影响细胞色素 P450 系统来干扰维生素 D 的活化及生理代谢从而影响骨密度。近年研究认为引起骨密度下降主要药物是 tenofovir (TDF)。当然也有不同观点认为 efavirenz (EFV)、zidovudine (ZDV) 同样可以引起骨密度下降。也有研究表明, HAART 后骨密度变化与治疗引起的代谢异常有关。HAART 后出现的高乳酸血症、向心性肥胖、葡萄糖耐量减低、血脂异常、抗磷脂抗体阳性都与骨质疏松和骨质减少相关。Tasca 等^[13]报道长期 HAART 增加心血管疾病、癌症、骨质疏松症。需要加强对这些患者的监测。Lawson - Ayayi 等^[14]用 Logistic 方法分析 357 例 HIV 单纯感染与 269 例合并感染肝炎 (HCV 或 HBV), 结果骨质减少 320 例 (51.1%), 骨质疏松症 187 例

(29.9%), 在合并感染肝炎 (HCV 或 HBV) 妇女中发现危险性是很高的 ($OR = 19.0$, $P = 0.047$)。Garlassi 等^[15]报道观察 49 例妇女治疗方案分别是 TDF/emtricitabine (FTC) (46.9%) 和 abacavir (ABC)/lamivudine (3TC) (20.4%)。用 DEXA 评价骨质的改变, 骨质减少和骨质疏松症分别是 (78.18% 和 36.36%)。结果显示 TDF 可以降低 HIV 感染绝经期妇女的骨密度。

HAART 药物引起骨质疏松症的确切机制尚不清楚。Yin^[16]总结了纽约 4 家大型医疗治疗中心中有近 80% HIV 感染者维生素 D 缺乏或不足 (< 30ng/ml)。发现 EFV 影响维生素 D 的代谢, 降低维生素 D 5ng/ml, 比较没有应用 EFV 的治疗 6 ~ 12 个月增加维生素 D 1 ~ 2ng/ml。接受 3 年 nevirapine (NVP) 治疗没有变化, TDF 影响近端肾小管的功能使 1- α 羟化酶升高, 羟化酶可使维生素 D 降低导致骨质减少。Fridman 等^[17]观察 60 例 HIV 患者全部接受 HAART 12 个月, 其中 50% 接受 EFV, 65% 接受 TDF 和 11.6% 接受 atazanavir, 有 10% 维生素 D 缺乏, 所以在 HIV 治疗时推荐同时补充维生素 D 以防骨质疏松症。

三、丙型肝炎对骨密度的影响

1. 丙型肝炎合并骨质疏松症的发生率: Boonchaya - Anant 等^[18]研究发现 63 例肝病患者 (15 例终末期肝病组、17 例酒精性肝硬化组、31 例 HCV/HBV 组) 骨质减少和骨质疏松症分别是 44% 和 12%。脊柱 BMD 终末期肝病组比 HCV/HBV 组高, 3 组的 P 分别是 0.01、0.03、0.02。Lin 等^[19]研究 61 例慢性丙型肝炎, 结果显示肝纤维化、肝脏疾病严重的患者骨密度是降低的。Pelazas - González 等^[20]用多元回归方法分析 40 例慢性丙型肝炎患者, 结果显示 HCV 患者如果营养和肝功能状况好不会引起骨质疏松症。

2. 丙型肝炎合并骨质疏松症的原因: (1) 维生素 D 活化障碍: 当肝脏受到严重损伤, 肝功能下降时, 维生素 D 活化受到障碍, 则会影响到钙质的吸收。(2) 营养消耗加重负钙平衡: 肝炎患者多伴有食欲不佳, 饮食中摄入钙质、蛋白质及各种营养物质的量均不能达到高消耗的需要, 加重了负钙平衡, 可出现低血钙。机体为调节血钙水平, 游离骨钙入血, 导致骨矿化量下降。(3) 缺乏户外日光照射: 肝炎患者长期卧床, 缺乏户外活动日光照射, 则会影响到维生素 D 代谢和骨质矿化。

四、展 望

不管任何原因引起的骨质疏松症目前国际上还

没有有效手段治愈,能做到的只是预防和减缓。为了降低血友病合并 HIV/HCV 患者骨质疏松症的发生率和病死率,我们必须预防为先。Forsyth 等^[21]建议需要及早干预血友病的骨质疏松症。Naderi 等^[22]发现血友病会发生骨质疏松,对今后治疗带来复杂性,所以筛查血友病患者的关节炎和骨密度,预防性治疗是被高度推荐的。艾滋病患者常伴有维生素 D 缺乏,一些抗 HIV 药物影响维生素 D 的代谢。建议对血友病合并 HIV/HCV 患者中的高危人群(年龄 > 50 岁,有骨密度下降,既往有骨折史)补充维生素 D 预防骨质疏松症。对已发生骨质疏松症的患者应积极进行抑制骨吸收,促进骨形成的治疗,还应加强防摔、防碰、防绊、防颠等措施。

血友病合并 HIV/HCV 患者的骨质改变机制尚未完全明确,随着基础研究的不断深入和治疗经验的积累,相信其能够为预防和治疗提出新的思路和途径。临床医生要预防和治疗并重,因病施药才能有效降低血友病合并 HIV/HCV 患者的骨质疏松症。

参考文献

- Stephensen D, Rodriguez - Merchan EC. Orthopaedic co - morbidities in the elderly haemophilia population: a review [J]. *Haemophilia*, 2013,19(2):166 - 173
- Franco P. Osteoporosis in haemophilic patient, rehabilitative aspects [J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2012,9(2):96 - 99
- Linari S, Montorzi G, Bartolozzi D, *et al*. Hypovitaminosis D and osteopenia/osteoporosis in a haemophilia population: a study in HCV/HIV or HCV infected patients [J]. *Haemophilia*, 2013,19(1):126 - 133
- Kruse - Jarres R, Quon D, Schramm W, *et al*. Management of bleeding disorders in the elderly [J]. *Haemophilia*, 2012,18(2):37 - 45
- Dolan G, Cruz JA, Steinhagen - Thiessen E, *et al*. Advances in hemophilia care: report of two symposia at the hemophilia 2010 World Congress [J]. *Adv Ther*, 2012,29(1):1 - 16
- Ghosh K, Shetty S. Bone health in persons with haemophilia: a review [J]. *Eur J Haematol*, 2012,89(2):95 - 102
- Ranta S, Viljakainen H, Mäkipernä A, *et al*. Hypercalciuria in children with haemophilia suggests primary skeletal pathology [J]. *Br J Haematol*, 2011,153(3):364 - 371
- Young G. New challenges in hemophilia: long - term outcomes and complications [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012,2012:362 - 368
- Li Vecchi V, Soresi M, Giannitrapani L, *et al*. Dairy calcium intake and lifestyle risk factors for bone loss in hiv - infected and uninfected Mediterranean subjects [J]. *BMC Infect Dis*, 2012,15(12):192
- Reiss P. HIV, co - morbidity and ageing [J]. *J Int AIDS Soc*, 2012,15 (Suppl 4):18073
- Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G, *et al*. Incidence of low and high - energy fractures in persons with and without HIV infection; a Danish population - based cohort study [J]. *AIDS*, 2012,26(3):285 - 293
- Bañón S, Del Palacio M, Pérez Elías M, *et al*. Secondary hyperparathyroidism in HIV - infected patients: relationship with bone remodeling and response to vitamin D supplementation [J]. *J Int AIDS Soc*, 2012,15(6):18319
- Tasca KI, Calvi SA, Souza Ldo R. Immunovirological parameters and cytokines in HIV infection [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2012,45(6):663 - 669
- Lawson - Ayayi S, Cazanave C, Kpozehouen A, *et al*. For the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Chronic viral hepatitis is associated with low bone mineral density in HIV - infected patients, ANRS CO 3 Aquitaine Cohort [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013
- Garlassi E, Zona S, Vescini F, *et al*. Tenofovir accelerates bone mass loss of the lumbar spine in the first years of menopause in HIV - infected women [J]. *J Int AIDS Soc*, 2012,15(6):18317
- Yin M. Vitamin D, bone, and HIV infection [J]. *Top Antivir Med*, 2012,20(5):168 - 172
- Fridman V, Bello N, Godoy E, *et al*. Prevalence of vitamin D deficiency in human immunodeficiency virus - infected patients [J]. *J Int AIDS Soc*, 2012 15(6):18324
- Boonchaya - Anant P, Hardy E, Borg BB, *et al*. Bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis among end - stage liver disease patients awaiting liver transplantation [J]. *Endocr Pract*, 2013,1(21):1 - 21
- Lin JC, Hsieh TY, Wu CC, *et al*. Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012,91(6):423 - 429
- Pelazas - González R, González - Reimers E, Alemán - Valls MR, *et al*. Bone alterations in hepatitis C virus infected patients [J]. *Eur J Intern Med*, 2013,24(1):92 - 96
- Forsyth AL, Quon DV, Konkole BA. Role of exercise and physical activity on haemophilic arthropathy, fall prevention and osteoporosis [J]. *Haemophilia*, 2011,17(5):870 - 876
- Naderi A, Nikvarz M, Arasteh M, *et al*. Osteoporosis/osteopenia and hemophilic arthropathy in severe hemophilic patients [J]. *Arch Iran Med*, 2012,15(2):82 - 84

(收稿日期:2013 - 02 - 28)