

高效抗 HIV 治疗与甲状腺疾病的相关性探讨

延安大学附属医院 徐杰 高楚淇¹ 白娟^{2*}, 延安 716000

摘要 目的:探讨高效抗 HIV 治疗与甲状腺疾病的相关性。方法:收集 2014~2015 年之间艾滋病患者 111 例,分为 2 组:试验组 62 例,采用高效抗逆转录病毒疗法(HAART)治疗。对照组 49 例,未运用 HAART 治疗。测定 2 组患者 CD4 + T 淋巴细胞、TSH、FT₄、anti-TPO 等生化指标,以评估相关性。结果:试验组患者亚临床甲减的患病率显著高于对照组($\chi^2 = 3.965$, $OR = 2.781$, 95% CI : 0.981~7.884, $P = 0.046$)。其中,试验组患者使用司他夫定后亚临床甲减的患病率(30.00%, 6/20)显著高于未使用司他夫定的患者(4.76%, 2/42) ($\chi^2 = 5.420$, $OR = 3.680$, 95% CI : 1.165~11.621, $P = 0.018$)。结论:HAART 能显著影响患者的甲状腺疾病患病率,其中司他夫定是亚临床甲减的显著风险因素。

关键词 高效抗逆转录病毒; HIV; 甲状腺疾病; 相关性

中图分类号 R581 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20170615

Correlation between highly active anti-HIV therapy and thyroid diseases XU Jie, GAO Chu-qi¹, Bai Juan^{2*}. *Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China*

Abstract Objective: To study the correlation between highly active anti-HIV therapy and thyroid diseases. Methods: 111 AIDS patients were collected between 2014-2015, and divided into experimental group ($n = 62$, HAART treatment) and control group ($n = 49$, no HAART treatment), and the data for demographic characteristics and biochemical indicators of CD4 + T lymphocytes, TSH, FT₄, anti-TPO, etc. were measured, and the correlation was assessed. Results: The prevalence of subclinical hypothyroidism in experimental group was significantly higher than in control group ($\chi^2 = 3.965$, $OR = 2.781$, 95% CI : 0.981-7.884, $P = 0.046$). Among them, the prevalence of subclinical hypothyroidism in experimental group using stavudine (20.00%, 6/30) was significantly higher than that in the patients without using stavudine (4.76%, 2/42) ($\chi^2 = 5.420$, $OR = 3.680$, 95% CI : 1.165-11.621, $P = 0.018$). Conclusion: HAART could significantly influence the prevalence of thyroid diseases, and stavudine was a significant risk factor for subclinical hypothyroidism.

Key words Highly active antiretroviral therapy; HIV; Thyroid diseases; Correlation

获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是人体感染艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的一种严重危害人体健康的致死性传染性疾病,其发病机理是 HIV 慢性感染后,导致人体 CD4 + T 淋巴细胞逐渐丧失、抗病毒功能损伤、多种免疫细胞抗病毒免疫功能损伤,并引起多种并发症^[1,2]。一直以来,治疗 AIDS 最主要的临床手段是高效抗逆转录病毒疗法(high activity antiretroviral therapy, HAART),其能抑制 HIV 复制,大幅降低患者血浆病毒载量,在一定程度上改善患者的免疫功能,部分实现免疫重建

(immune reconstitution, IR)^[3]。HAART 对于阻断 HIV 母婴传播效果也非常显著^[4]。但有文献报道^[5,6], HAART 治疗过程中与药物运用相关的内分泌代谢问题不断呈现,例如胰岛素抵抗、糖尿病、脂代谢紊乱、骨质疏松、甲状腺功能异常、肝功能损害等,但其机理尚不明确。孙铭泽等^[7]研究表明高效抗逆转录病毒治疗能有效提高患者 CD4 + T 淋巴细胞,但治疗过程中特定药物会产生不良反应。Parsa 等^[8]发现未经治疗的 HIV 感染患者亚临床甲减患病率大约为 8%~10%,而在 HAART 治疗患者中患病率升高到 12.6%。本研究旨在分析高效抗 HIV 治疗与甲状腺疾病的相关性。

资料与方法

一般资料 本研究选取并调查了 2014 年 11 月~2015 年 5 月 HIV 感染患者 111 例(男 56,女 55),

¹ 西安交通大学第一附属医院

² 延安市人民医院

* 通信作者:白娟, E-mail: baijuan1982@yeah.net

平均年龄(35.6 ± 9.3)岁,诊断根据国家 2004 年制定的艾滋病诊疗指南标准。筛选条件为患者除 HAART 治疗外,不使用其它任何药物,且 HAART 治疗的患者治疗期均为 1 年左右,排除心、肺、肝、肾功能衰竭,既往有甲状腺疾病的患者。所有研究对象均签署书面知情同意书,并获得医院伦理委员会的批准。

方法 本研究依据患者医疗记录获得了其基本人口特征及临床病理特征,见表 1。其中,采集所有患者空腹静脉血 5 mL,运用流式细胞术测定患者 CD4 + T 淋巴细胞值,通过聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术测定 HIV 病毒载量,采用免疫放射法检测患者促甲状腺激素 (thyrotropic hormone, TSH),血清游离甲状腺素 (FT_4)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, anti-TPO)、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibodies, TG Ab)、抗甲状腺微粒体抗体 (antithyroid microsome antibody, TM Ab) 等。所有患者依据是否进行 HAART 治疗艾滋病分为 2 组,试验组 62 例,采用 HAART 治疗;对照组 49 例,未采用 HAART 治疗。此外,依据测定的甲状腺相关指标进行诊断分析,将试验组甲状腺疾病患者进行继发性甲减、抗体改变、亚临床甲减、原发性甲减、亚临床甲亢分类,其诊断按国家规定的甲状腺疾病诊断标准进行。其中,IR 定义为将 CD4 + T 淋巴细胞计数低于 250 个/ μ L 的患者的 CD4 + T 淋巴细胞增加到 250 个/ μ L 以上^[9]。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分数 (%) 表示,运用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般人口特征分析 2 组在年龄、性别、体重、

婚姻状况以及文化程度方面比较无统计学差异 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 患者一般情况分析

组别	例	年龄 (岁)	女性 (%)	体重 (kg)	未婚 (%)	初中以下 (%)
试验组	62	36.0 ± 9.7	30(48.4)	62.7 ± 11.6	33(53.2)	33(53.2)
对照组	49	35.2 ± 8.9	25(51.0)	61.3 ± 9.6	30(61.2)	24(49.0)

甲状腺疾病发病率 试验组亚临床甲减患者的比率显著高于对照组 ($P < 0.05$),但试验组与对照组的继发性甲减、抗体改变、原发性甲减及亚临床甲亢的比率无显著性差异 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者甲状腺疾病分析比较 [例(%)]

组别	例	继发性甲减	抗体改变	亚临床甲减	原发性甲减	亚临床甲亢
试验组	62	8(12.9)	1(1.6)	8(12.9)*	5(8.1)	1(1.6)
对照组	49	17(17.4)	1(2.0)	2(4.1)	5(10.2)	1(2.0)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

试验组患者组内甲状腺疾病比较 试验组患者中免疫重建与否、使用蛋白酶抑制剂与否、使用地达诺新与否均与甲状腺疾病(继发性甲减、抗体改变、亚临床甲减、原发性甲减、亚临床甲亢)无显著性风险关系 ($P > 0.05$),且是否使用司他夫定与继发性甲减、抗体改变、原发性甲减、亚临床甲亢的患病率也无显著性风险关系 ($P > 0.05$),但患者使用司他夫定后亚临床甲减的患病率(30.00%, 6/20)显著高于未使用司他夫定的患者(4.76%, 2/42) ($\chi^2 = 5.420$, $OR = 3.680$, 95% CI : 1.165 ~ 11.621, $P = 0.018$),且使用司他夫定的患者其亚临床甲减的患病率是未使用司他夫定患者的 3.680 倍 ($OR = 3.680$),表明司他夫定是亚临床甲减的风险因素,见表 3。

表 3 试验组患者组内甲状腺疾病分析比较

[例(%)]

项目	例	继发性甲减	抗体改变	亚临床甲减	原发性甲减	亚临床甲亢
免疫重建						
是	24	2(8.33)	0(0.00)	2(8.33)	1(4.17)	0(0.00)
否	38	6(15.79)	1(2.63)	5(13.16)	2(5.26)	1(2.63)
蛋白酶抑制剂						
是	28	4(14.29)	0(0.00)	3(10.71)	1(3.57)	0(0.00)
否	34	4(11.76)	1(2.94)	4(11.76)	3(8.82)	1(2.94)
司他夫定						
是	20	2(10.00)	0(0.00)	6(30.00)	1(5.00)	0(0.00)
否	42	6(14.29)	1(2.38)	2(4.76)	4(9.52)	1(2.38)
地达诺新						
是	12	2(16.67)	0(0.00)	3(25.00)	1(8.33)	0(0.00)
否	50	6(12.00)	1(2.00)	5(10.00)	4(8.00)	1(2.00)

讨 论

本文旨在评估进行 HAART 治疗的患者的免疫重建、使用蛋白酶抑制剂、司他夫定及地达诺新与甲状腺疾病的相关性,以上抗逆转录病毒的药物选取是参考以前的文献及医院^[10~12],排除了使用齐多夫定、拉米夫定的患者。

Parsa 等^[8]研究表明 HIV 感染患者中约有 1%~2% 的患者患有甲状腺疾病,且达 35% 的患者其甲状腺功能轻微异常。本研究中所有患者亚临床甲减的比率为 9.01% (10/111),而试验组患者亚临床甲减的比率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。因此,推测试验组患者中某种或某几种因素与亚临床甲减的患病率有关。亚临床甲减的特点是患者 TSH 轻微升高,而 FT₄ 含量正常。Nouredeen 等^[13]研究表明 3.5%~12.2% 的 HIV 感染患者有亚临床甲减的症状,与本研究一致。

本研究发现试验组患者免疫重建与甲状腺疾病的患病率无显著相关性 ($P > 0.05$),但患者使用司他夫定后亚临床甲减的患病率 (30.00%, 6/20) 显著高于未使用司他夫定的患者 (4.76%, 2/42) ($\chi^2 = 5.420$, $OR = 3.680$, 95% CI : 1.165~11.621, $P = 0.018$),且使用司他夫定的患者其亚临床甲减的患病率是未使用司他夫定患者的 3.680 倍 ($OR = 3.680$),表明患者甲状腺疾病的患病率与 HAART 治疗过程中使用的抗病毒药物相关。Madeddu 等^[14]报道使用司他夫定的患者 FT₄ 水平显著降低,且治疗时间延长。Calza 等^[15]发现亚临床甲减患病率达 12.2%,服用司他夫定的患者其甲状腺功能减退的风险在统计学上具有显著的差异 ($P < 0.05$)。本研究发现司他夫定的使用与其它甲状腺疾病(继发性甲减、抗体改变、原发性甲减、亚临床甲亢)的患病率无关 ($P > 0.05$)。

综上所述,本研究发现 HIV 感染者的甲状腺疾病患病率高于以往文献。HAART 治疗能显著影响患者的甲状腺疾病患病率,而司他夫定的使用是亚临床甲减的显著风险因素。

参 考 文 献

- 1 Converse PJ, Kloos H, Mulatu MS, et al. Bibliography on HIV/AIDS in Ethiopia and Ethiopians in the Diaspora: the 2008 update[J]. *Ethiop J Health Dev*, 2014, 28(4): 119-149.
- 2 王霄雪, 段灵芝, 裴京明, 等. 北京市西城区 2011-2015 年诊断的 HIV 感染人群的特征和流行特点[J]. *中国艾滋病性病*, 2016(8): 654-655.
- 3 Pacífico J, Gutiérrez C. Information about the medicines and adherence to high activity antiretroviral treatment in patients with HIV/AIDS in a hospital of Lima, Peru[J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2015, 32(1): 66-72.
- 4 周曾全, 劳云飞, 陈庆玲, 等. HAART 预防艾滋病母婴传播的可行性和有效性[J]. *中国艾滋病性病*, 2014(2): 76-79.
- 5 王珍燕, 沈银忠, 刘莉, 等. 236 例艾滋病患者甲状腺功能分析[J]. *中华传染病杂志*, 2014(7): 47-50.
- 6 杨日耀, 蒙志好, 蔡卫平. HIV/AIDS 病人 HAART 致肝功能损害 66 例分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2014(12): 892-894.
- 7 孙铭泽, 王建云, 陈继军, 等. HIV/AIDS 抗病毒治疗效果及不良反应评价[J]. *浙江预防医学*, 2016, 28(2): 129-131.
- 8 Parsa AA, Bhargoo A. HIV and thyroid dysfunction[J]. *Rev in Endocr Metab Disord*, 2013, 14(2): 127-131.
- 9 杜云玲, 万钢, 吴焱, 等. HIV/AIDS 病人 HAART 后免疫重建相关影响因素分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2015(6): 470-473.
- 10 Thuppal SV, Karthik R, Abraham OC, et al. Cost Estimation of First-Line Antiretroviral Therapy with Zidovudine/Stavudine as the Nucleoside Backbone in India: A Pilot Study [J]. *BMJ*, 2013, 325(7365): 610-611.
- 11 Colebunders R, Florence E, Ostyn B. Systematic review of combination antiretroviral therapy with didanosine plus hydroxyurea: a partial solution to Africa's HIV/AIDS problem[J]. *Int J Infect Dis*, 2001, 5(4): 234-235.
- 12 豆智慧, 张福杰, 赵燕, 等. 2002-2014 年中国免费艾滋病抗病毒治疗进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12): 1345-1350.
- 13 Nouredeen AF, Qusti SY, Khoja GM. Thyroid function in newly diagnosed HIV-infected patients [J]. *Toxicol Ind Health*, 2014, 30(10): 919-925.
- 14 Madeddu G, Spanu A, Chessa F, et al. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study [J]. *Clin Endocr*, 2006, 64(4): 375-383.
- 15 Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31(3): 361-363.

(2016-05-26 收稿 2017-03-15 修回)