

·综述·

抗逆转录病毒治疗对 HIV 感染者甲状腺功能的影响

彭仕宁 韩亚娟

广州医科大学附属市八医院内分泌科, 广州 510000

通信作者: 韩亚娟; Email: hanyajuannanfang@163.com

【摘要】 随着抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 在我国的普及, HIV 感染者的生活质量与预期寿命均得到了较大改善, 但同时与 HIV 相关的内分泌紊乱呈上升趋势, 其中甲状腺功能异常是 HIV 感染者常见的内分泌功能紊乱之一。在接受 ART 的 HIV 感染者中, 甲状腺功能减退、甲状腺毒症、孤立性低 T4 血症、低 T3 综合征的发病率均较普通人群高, 其机制与 ART 药物直接作用、治疗后机体的免疫重建和机会性感染等因素有关。本文就 ART 对 HIV 感染者甲状腺功能影响的研究进展进行了综述。

【关键词】 HIV; 抗逆转录病毒治疗; 甲状腺功能异常

基金项目: 广州市科技计划 (2024A03J0861)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230910-00037

Effect of antiretroviral therapy on thyroid function in HIV-infected individuals

Peng Shining, Han Yajuan

Department of Endocrinology and Metabolism, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China

Corresponding author: Han Yajuan, Email: hanyajuannanfang@163.com

【Abstract】 With the popularization of antiretroviral therapy (ART) in China, the quality of life and life expectancy of HIV-infected individuals have improved substantially. However, various endocrine disorders related to HIV are on the rise, among which thyroid dysfunction is one of the common endocrine disorders in HIV-infected individuals. HIV-infected individuals receiving ART exhibit higher incidence rates of hypothyroidism, thyrotoxicosis, isolated low T4 syndrome, and low T3 syndrome compared to the general population. The mechanism is related to the direct action of ART, immune reconstitution and opportunistic infection after ART. This review summarizes the current research progress on the impact of ART on thyroid function in HIV-infected individuals.

【Key words】 HIV; Antiretroviral therapy; Thyroid dysfunction

Fund program: Guangzhou Science and Technology Project (2024A03J0861)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230910-00037

根据联合国艾滋病规划署估计,截至 2022 年底,全球现存 HIV/AIDS 感染者 3 900 万例,当年新发 HIV 感染者 130 万,有 2 980 万人正在接受抗病毒治疗^[1]。随着抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 在我国的普及, HIV 感染者的生活质量与预期寿命得到了较大改善。然而,与 HIV 感染和 ART 相关的内分泌紊乱问题呈上升趋势,其中,甲状腺功能异常是 HIV 感染者常见的内分泌功能紊乱之一,部分研究表明 ART 与甲状腺功能异常存在一定的相关性^[2]。本文围绕 ART 对 HIV 感染者甲状腺功能的影响研究进展予以综

述,旨在引起临床医生重视。

一、ART 与甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症,简称“甲减”,是由各种原因导致的低甲状腺激素血症或甲状腺激素抵抗引起的全身性低代谢综合征。按照有无症状分为临床甲减与亚临床甲减。原发性甲减的病因主要包括自身免疫损伤甲状腺、甲状腺的破坏、碘过量与药物等。

许多研究结果表明, HIV 感染者甲减的患病率显著高于普通人群,其机制可能与 ART 有关。国内外研究显示, HIV

感染者临床甲减的患病率达 2.5%~14%^[3-4],高于我国 2020 年 TIDE 研究中中国成年人临床甲减的患病率 1.02%^[5]。意大利一项研究发现,7.42% 的 HIV 感染者有亚临床甲减,其中 90.2% 的患者正在接受 ART,提示甲减与 ART 之间存在相关性^[6],Ugwueze 等^[7-8]的研究也证实了这一结论。另一项随访研究发现,HIV 感染者接受 2 年 ART 后亚临床甲减发病率高达 19%,未接受 ART 患者为 7.1%,而那些既往已接受至少 1 年 ART 的患者(基线甲减发病率为 14.4%)在接受 ART 治疗 2 年后甲减的发病率仅为 4.8%^[9]。以上研究提示,ART 患者中甲减发病率波动可能与药物直接作用及 ART 使用后机体免疫重建有关。在 ART 相关药物中,司他夫定被证明与亚临床甲减较为相关^[10],其可以直接影响甲状腺激素的产生和代谢,但具体作用机制尚不清楚^[8]。另有报道,HIV 感染者发生甲减常与蛋白酶抑制剂相关,其机制可能是蛋白酶抑制剂通过诱导葡萄糖醛基转移酶从而增加甲状腺激素的失活,同理,蛋白酶抑制剂也可通过以上作用加快治疗甲减的药物左旋甲状腺素的代谢^[11],故在开始 ART 治疗时应严格监测促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)水平。

二、ART 与甲状腺毒症

甲状腺功能亢进症,简称“甲亢”,是甲状腺腺体本身产生甲状腺激素过多而引起的甲状腺毒症。我国临床甲亢多由 Graves 病导致。HIV 感染者甲亢的发生可能是 CD4⁺T 淋巴细胞与 TSH 之间存在显著负相关的结果^[12]。

国外一项包含 2 437 例 HIV 患者的队列研究显示,甲亢发生率为 1.01%,远高于当地普通人群^[13]。Graves 病通常是 HIV 感染者 ART 开始后的晚期并发症,是免疫重建炎症反应综合征(immune reconstitution inflammatory response syndrome, IRIS)的一部分^[14]。IRIS 是 HIV 感染者抗病毒治疗过程中出现的临床综合征,常表现为发热、潜伏感染或原有感染加重/恶化。与机会性感染引起的 IRIS 不同(在 ART 的前 3 个月发生),Graves 病通常在 ART 启动后的 12~36 个月出现^[15]。这可能是由于 CD4⁺T 淋巴细胞在不同 ART 时期增加的类型不同导致,治疗早期以记忆 CD4⁺T 淋巴细胞升高为主,而后期由幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞为主^[16]。HIV 感染者进行 IL-2 治疗可使幼稚 CD4⁺T 淋巴细胞升高,这些患者出现了短暂性的 Graves 病^[17]。同时,也有报道指出,HIV 感染者发生甲亢与非核苷类逆转录酶抑制剂尤其是依非韦伦的应用有关^[13]。另有病例报告显示,在 ART 后发生的 2 例 Graves 病患者中,甲硫咪唑治疗后患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数出现了进一步升高,并且患者的甲状腺功能紊乱得到迅速解决^[18]。可见,在对 HIV 感染者 Graves 病的治疗中,抗甲状腺药物是较为合理的选择。

三、ART 与孤立性低 T4 血症

孤立性低 T4 血症是在 HIV 感染者中发现的较为独特的一类甲状腺功能异常,通常表现为单纯的血清降低,而游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和 TSH 处于正常范围。据报道,成人 HIV 患者中孤立性低 T4 血症发生率为 1.3%~6.8%^[19-20]。有研究表明,HIV 感染者的血清 FT4 水平与 CD4⁺T 淋巴细胞计数直接相关^[20],这种联系可能与细胞因子有关。然而,另有研究并未发现显著的相关性^[9]。同时也有研究表明,HIV 感染者血清 FT4 的降低与 TSH 对促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)的反应性增加有关^[21]。而另一项研究显示,在 FT4 水平较低 HIV 感染者中,给予外源性 TRH 并没有发现 TSH 反应的缺失或延迟,这一发现降低了患者发生下丘脑或垂体功能不全的可能性^[22]。在接受了 ART 的儿童 HIV 患者中,孤立性低 T4 血症的发病率高达 31%,可能与儿童较成人更早发生胸腺依赖的免疫重建及更高的 CD4⁺T 淋巴细胞数有关。另外,这些患儿没有产生明显的临床症状,推测 ART 中的某类、某种药物或药物的相互作用与患儿发生孤立性低 T4 血症有关^[23]。有研究指出,ART 相关药物如利托那韦和司他夫定等可能与 HIV 感染者发生孤立性低 T4 血症相关^[24]。对于这类甲状腺功能异常的 HIV 感染者,目前作用机制与预后仍不明确,应定期进行甲状腺功能的随访复查。

四、ART 与低 T3 综合征

低 T3 综合征也称为甲状腺功能正常的病态综合征,指非甲状腺疾病原因引起的低 T3 的综合征,反映了机体内分泌系统对疾病的适应性反应。通常 T3 降低程度与疾病的严重程度相关。目前,低 T3 综合征在 HIV 感染者人群中的患病率高达 25.6%^[25]。这通常是 HIV 感染者对于疾病的一种正常的适应机制,一般无需治疗,但应定期进行甲状腺功能的复查。国外研究显示,接受 ART 的 HIV 感染者与未接受者比较,平均 FT3 水平更高($P=0.017$)^[26],这与 ART 改善了 HIV 感染者预后,从而降低低 T3 综合征的患病率的结论一致。

五、结语

HIV 感染者出现甲状腺功能异常的情况十分常见,包括甲减、甲状腺毒症、孤立性低 T4 血症、低 T3 综合征等,有的甲状腺功能异常与 ART 药物直接相关,也有的甲状腺功能异常与 ART 使用后的免疫重建等因素相关。因此,有必要对 HIV 感染者进行定期的甲状腺功能筛查,以尽早发现异常并制定治疗方案。孤立性低 T4 血症、低 T3 综合征往往不需要治疗,但应做好甲状腺功能的定期随访。临床症状明显的甲状腺功能减退与 Graves 病应积极治疗,视情况予以甲状腺激素、抗甲状腺药物、手术及各种对症治疗等。同时,有待开展

大样本量的多中心研究, 以获取更多的临床数据, 指导对 HIV 感染者发生甲状腺功能异常的治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [EB/OL]. [2023-09-10]. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- [2] Dutta SK, Kalita BC. Thyroid function in newly diagnosed HIV-positive patients[J]. *J Assoc Physicians India*, 2023, 71(5): 11-12. DOI: 10.5005/japi-11001-0248.
- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.07.012.
- [4] Madge S, Smith CJ, Lampe FC, et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function[J]. *HIV Med*, 2007, 8(1): 22-27. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2007.00422.x.
- [5] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: Epidemiological evidence from 31 provinces of Mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579. DOI: 10.1089/thy.2019.0067.
- [6] Quirino T, Bongiovanni M, Ricci E, et al. Hypothyroidism in HIV-infected patients who have or have not received HAART[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(4): 596-597. DOI: 10.1086/381442.
- [7] Ugwueze CV, Young EE, Unachukwu CN, et al. The prevalence and pattern of thyroid dysfunction in HAART-naive HIV patients in Enugu, Nigeria: A cross-sectional comparative study[J]. *West Afr J Med*, 2021, 38(12):1200-1205.
- [8] Ji S, Jin C, Höxtermann S, et al. Prevalence and influencing factors of thyroid dysfunction in HIV-infected patients[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 3874257. DOI: 10.1155/2016/3874257.
- [9] Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected subjects[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(5): 1086-1089. DOI: 10.1093/jac/dkl360.
- [10] Beltran S, Lescure FX, El Esper I, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected patients is not an autoimmune disease[J]. *Horm Res*, 2006, 66(1): 21-26. DOI: 10.1159/000093228.
- [11] 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. DOI: 10.1097/00126334-200211010-00014.
- [12] Sebastian SA, Sumithra S, Kurian J, et al. Thyroid dysfunction in patients on antiretroviral therapy: A perspective from southern India[J]. *Natl Med J India*, 2018, 31(3): 136-139. DOI: 10.4103/0970-258X.255753.
- [13] Nelson M, Powles T, Zeitlin A, et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in the HAART era[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(1): 113-114. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31818ce835.
- [14] Chen F, Day SL, Metcalfe RA, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84(2): 98-106. DOI: 10.1097/01.md.0000159082.45703.90.
- [15] Vos F, Pieters G, Keuter M, et al. Graves' disease during immune reconstitution in HIV-infected patients treated with HAART [J]. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38(2): 124-126. DOI: 10.1080/00365540500348960.
- [16] Carvalho LG, Teixeira Pde F, Panico AL, et al. Evaluation of thyroid function and autoimmunity in HIV-infected women[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2013, 57(6): 450-456. DOI: 10.1590/s0004-27302013000600007.
- [17] Jimenez C, Moran SA, Sereti I, et al. Graves' disease after interleukin-2 therapy in a patient with human immunodeficiency virus infection[J]. *Thyroid*, 2004, 14(12): 1097-1102. DOI: 10.1089/thy.2004.14.1097.
- [18] Honda A, Kashiwazaki K, Tsunoda T, et al. Short communication: CD4 cell count increases during successful treatment of Graves' disease with methimazole in HIV-infected patients on antiretroviral therapy[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(12): 1627-1629. DOI: 10.1089/AID.2011.0309.
- [19] Beltran S, Lescure FX, Desailoud R, et al. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: A need for screening[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(4): 579-583. DOI: 10.1086/376626.
- [20] Collazos J, Ibarra S, Mayo J. Thyroid hormones in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: Evidence of an interrelation between the thyroid axis and the immune system [J]. *AIDS*, 2003, 17(5): 763-765. DOI: 10.1097/00002030-200303280-00019.
- [21] Hommes MJ, Romijn JA, Ender E, et al. Hypothyroid-like regulation of the pituitary-thyroid axis in stable human immunodeficiency virus infection[J]. *Metabolism*, 1993, 42(5): 556-561. DOI: 10.1016/0026-0495(93)90212-7.
- [22] Faglia G. The clinical impact of the thyrotropin-releasing hormone test[J]. *Thyroid*, 1998, 8(10): 903-908. DOI: 10.1089/thy.1998.8.903.
- [23] Viganò A, Riboni S, Bianchi R, et al. Thyroid dysfunction in antiretroviral treated children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(3): 235-239. DOI: 10.1097/01.inf.0000114903.05472.e4.
- [24] Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(4): 488-494. DOI: 10.1086/519978.
- [25] Tripathy SK, Agrawala RK, Baliarsinha AK. Endocrine alterations in HIV-infected patients[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015, 19(1):143-147. DOI: 10.4103/2230-8210.146870.
- [26] Ketsamathi C, Jongjaroenprasert W, Chailurkit LO, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Thai HIV-infected patients[J]. *Curr HIV Res*, 2006, 4(4): 463-467. DOI: 10.2174/157016206778560036.

(收稿日期:2023-09-10)