DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0032　　**文章编号** 1671-8852(2025)01-0074-05

ART方案对HIV感染者动脉粥样硬化预测指标TyG指数及MHR的影响

王斯寅　张　冰　徐子涵　万　静
武汉大学中南医院心血管内科　湖北　武汉　430071

摘要　目的：探讨抗反转录病毒治疗（ART）方案对人免疫缺陷病毒（HIV）感染者动脉粥样硬化预测指标TyG指数及单核细胞与高密度脂蛋白比（MHR）的影响，并观察与心血管事件的相关性。方法：回顾性分析2018年6月至2021年3月在武汉大学中南医院感染科门诊接受ART方案的343例HIV感染者，收集启动治疗及随访18个月的临床资料，根据用药方案将患者分为NNRTIs组218例和INSTIs组125例，比较两组间各动脉粥样硬化预测指标MHR、TyG指数的差异；根据随访记录分析治疗过程中心血管事件，包括急性脑卒中、急性心肌梗死的发生情况。结果：所有患者TyG指数随时间显著增高，两组患者MHR水平有不同程度波动，总体随时间呈升高趋势，但未观测到新发心血管事件的显著增加。结论：接受ART方案治疗的HIV感染者TyG水平随时间增加，但未在短期内观察到对心血管事件风险的影响。

关键词　HIV；抗反转录病毒疗法；新型炎症指标；代谢综合征
中图分类号　R541.4
文献标识码　A　　**开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Effect of ART therapy on the predictors of atherosclerosis TyG index and MHR in HIV-infected patients

WANG Siyin, ZHANG Bing, XU Zihan, WAN Jing
Dept. of Cardiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the effect of antiretroviral therapy (ART) on the prediction index of atherosclerosis, TyG index, and MHR, in HIV-infected patients, and to observe the correlation between ART therapy and cardiovascular events. **Methods:** A retrospective analysis was made on 343 HIV-infected patients who received ART therapy in the outpatient clinic of the Department of Infection of Zhongnan Hospital of Wuhan University from June 2018 to March 2021. The clinical data of initiating treatment and follow-up for 18 months were collected. The patients were divided into two groups based on their therapy: 218 cases in the NNRTIs group and 125 cases in the INSTIs group. The differences between these two groups in terms of each atherosclerosis prediction index, specifically the MHR and TyG index, were compared. Additionally, central cardiovascular events during the treatment process were analyzed based on follow-up records, including occurrences of acute stroke and acute myocardial infarction. **Results:** The TyG index of all patients significantly increased over time. The level of MHR fluctuated to varying degrees but generally showed an increasing trend over time.

课题来源：湖北省中医院管理局中医药科研项目（编号：ZY023F047）
作者简介：王斯寅，男，1998—，医学硕士生，主要从事冠心病临床研究，E-mail：2016302180263@whu.edu.cn
通信作者：万静，女，1972—，教授，博士生导师，主要从事冠心病基础与临床研究，E-mail：wanjing320@aliyun.com

However, no significant increase in new cardiovascular events was observed. **Conclusion:** TyG levels in HIV infected individuals treated with ART therapy increased over time, but no short-term impact on cardiovascular event risk was observed.

Key Words　HIV; Antiretroviral Therapy; New Inflammatory Markers; Metabolic Syndrome

抗反转录病毒治疗（anti-retroviral therapy，ART）是目前治疗艾滋病（acquired immune deficient syndrome，AIDS）的最常见、最有效措施之一，能够较好地控制 HIV（human immunodeficiency virus，HIV）感染者体内病毒载量，从而延缓病程进展，修复及重建免疫功能，改善患者预后及生存质量[1]，截至 2022 年底，全球 3 900 万 HIV 感染者中有 2 980 万患者接受了 ART 方案治疗[2]。2022 年美国成人 HIV 感染者抗反转录治疗指南推荐 ART 治疗方案选择两种核苷类反转录酶抑制剂（nucleotide reverse transcriptase inhibitor，NRTI），并联合以下三种药物之一：蛋白酶抑制剂（protease inhibitor，PIs）、非核苷类反转录酶抑制剂（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor，NNRTIs）和整合酶链转移抑制剂（integrase strand transfer inhibitor，INSTIs）[3]。然而，随着 ART 方案的推广，多项研究证实该方案引起的代谢异常增加了患者罹患心血管疾病的风险[4]。TyG 指数（triglyceride glucose index，TyG）是一项评估及预测胰岛素抵抗、动脉粥样硬化的复合指标，其升高能够预测冠状动脉粥样硬化的程度以及罹患冠心病的风险[5,6]；单核细胞与高密度脂蛋白比（monocyte to HDL cholesterol ratio，MHR）主要从炎症状态与血脂水平层面评估心血管事件风险，其水平升高可以较好地预测冠状动脉粥样硬化的发生[7,8]。本研究旨在通过对接受两种不同 ART 治疗方案的 HIV 感染者治疗启动及随访的临床资料进行收集和分析，观察 TyG 指数及 MHR 随时间的变化，记录随访中新发的心血管事件，探讨两种 ART 治疗方案是否增加患者心血管事件的风险，报道如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象及分组　收集 343 例 2018 年 6 月至 2021 年 3 月在武汉大学中南医院感染科门诊接受 ART 方案的启动治疗时及随访的 HIV 患者的一般资料及相关临床检查，HIV 感染诊断符合国家卫健委 2019 年发布《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准》的 HIV 诊断标准。根据接受治疗方案不同分为 NNRTIs 组和 INSTIs 组，其中 NNRTIs 组男性 209 例，女性 9 例，具体治疗方案为 NRTIs＋NNRTIs；INSTIs 组男性 120 例，女性 5 例，具体治疗方案为 NRTIs＋INSTIs。

1.2　排除标准　获得血脂检测结果后 ART 方案有调整、合并活动性感染性疾病或自身免疫性疾病、合并严重血液系统疾病、既往合并严重心血管疾病或脏器功能障碍、依从性较差等及临床资料不全的患者。

1.3　ART 方案　本研究获得了武汉大学中南医院医学伦理委员会批准，所有患者均接受一线 ART 治疗方案，包括 2 种 NRTIs 药物联合 1 种 NNRTIs 药物或 2 种 NRTIs 药物联合 1 种 INSTIs 药物，且治疗时间总计达 1 年以上。

1.4　患者一般资料和实验室检查结果　收集患者的一般资料，包括门诊号、年龄、性别、身高、体质量、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史。所有患者于门诊空腹（禁食 10 h 以上）采肘静脉血，由武汉大学中南医院医学检验科检测，采用全自动化分析仪测定生化指标中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、白细胞计数、红细胞分布宽度变异系数、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、空腹血糖、淋巴细胞亚群计数。根据检查结果计算复合指标 TyG 指数：Ln[甘油三酯（mg/dL）×血浆葡萄糖（mg/dL）/2]；MHR：单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇。

1.5　随访　本研究纳入 HIV 感染者总计观察了 18 个月，每间隔 6 个月随访一次血常规及血生化指标，至少获得 2 次完整的血常规及血脂检测结果，记录患者是否有新发心血管事件的发生，并且在研究期间保持指定的 ART 治疗方案。

1.6　统计学方法　采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据的统计与分析。计数资料以例（%）表示，组间比较采用卡方检验。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）[$M(P_{25},P_{75})$] 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验、Wilcoxon W 检验。均采用双

侧检验方法,以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NNRTIs组与INSTIs组基线资料及复合指标比较 本研究分析了接受两种不同ART方案并定期随访的HIV感染者,其中218例(64%)接受NNRTIs方案,125例(36%)接受INSTIs方案治疗。中位随访时间为10个月。除年龄及甘油三酯外,各治疗组HIV感染者基线特征差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

表1 NNRTIs组与INSTIs组一般资料及复合指标比较

变量	总($n=343$)	NNRTIs($n=218$)	INSTIs($n=125$)	P
一般特征				
男性[例(%)]	329(95.9)	209(95.9)	120(96.0)	0.954
年龄[岁,$M(P_{25},P_{75})$]	29.00(23.00,40.00)	28.00(23.00,38.00)	31.00(25.00,48.50)	0.006
吸烟[例(%)]	81(23.6)	57(26.1)	24(19.2)	0.145
饮酒[例(%)]	92(26.8)	64(29.4)	28(22.4)	0.162
高血压[例(%)]	19(5.5)	10(4.6)	9(7.2)	0.309
糖尿病[例(%)]	15(4.4)	7(3.2)	8(6.4)	0.165
实验室指标				
TC(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	3.95±0.81	3.92±0.77	4.01±0.88	0.335
TG(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1.36±0.82	1.27±0.66	1.51±1.02	0.008
HDL-C(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	0.97±0.24	0.99±0.23	0.95±0.25	0.251
LDL-C(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	2.39±0.68	2.38±0.63	2.40±0.77	0.877
Lp(a)[$M(P_{25},P_{75})$]	76.00(46.80,150.25)	76.90(46.33,158.88)	74.20(47.70,130.90)	0.574
FPG(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	5.38±1.19	5.38±1.31	5.37±0.97	0.954
MHR($\bar{x}\pm s$)	0.50±0.29	0.48±0.23	0.52±0.36	0.186
TyG指数($\bar{x}\pm s$)	8.52±0.55	8.47±0.53	8.61±0.56	0.030

TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;Lp(a):脂蛋白a;FPG:空腹血糖

2.2 所有患者不同随访阶段TyG指数及MHR与基线水平的比较 本研究纳入所有患者TyG与基线水平相比,各随访期TyG水平均显著增加($P<0.05$),且与时间呈明显正相关性(图1)。而MHR水平在随访至6、9、12个月时均较基线水平下降($P<0.05$)(图2)。

2.3 NNRTIs组患者不同随访阶段TyG指数及MHR与基线水平的比较 NNRTIs组患者TyG指数与基线水平相比,除随访至9个月外,其余各随访期TyG指数均显著增加($P<0.05$),且与时间呈明显正相关性(图1)。而MHR水平在随访至6个月时较基线水平有显著下降($P<0.05$),随后上下波动,与时间无明显关联(图2)。

2.4 INSTIs组患者不同随访阶段TyG指数及MHR与基线水平的比较 INSTIs组患者TyG与基线水平相比,随访至第12及第18个月TyG指数较基线水平均显著增加($P<0.05$),整体与时间呈正相关性(图1)。而MHR水平在随访至第6个月及第9个月时较基线水平有显著下降($P<0.05$),在随访第12个月及第18个月均较基线水平差异无统计学意义($P>0.05$)(图2)。

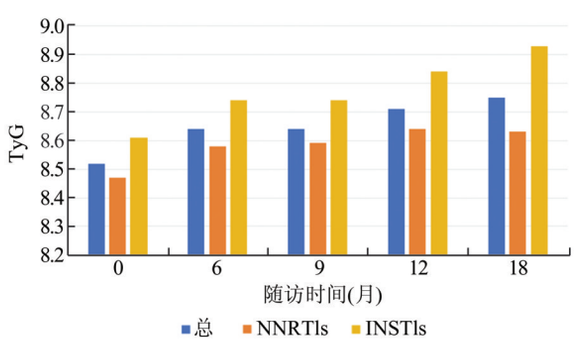


图1 TyG指数水平随时间的变化

所有患者TyG指数水平均随时间呈正相关,其中NNRITs组除随访至9个月,其余各随访期TyG水平均较基线显著增加($P<0.05$);INSTIs组随访至12及18个月时,TyG水平较基线显著增加($P<0.05$)

2.5 NNRTIs组和INSTIs组TyG及MHR水平影响的组间比较 对两组随访至6个月及12个月的TyG及MHR与基线水平的差值进行组间比对,NNRTIs组和INSTIs组TyG及MHR水平随时间改变的程度差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.6 所有患者随访中新发心血管事件的记录 在对本研究纳入所有患者的随访记录中,观察18个月一共记录到3例新发的心血管事件,均在随访至12

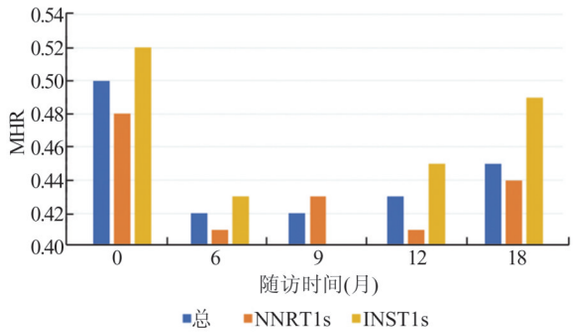


图 2　MHR 水平随时间变化

所有患者 MHR 水平在随访至 6、9、12 个月时均较基线水平下降（$P<0.05$），但整体在随访至 6 个月后与时间呈正相关，其中 NNRITs 组在随访至 6 个月时较基线水平下降，之后与时间无明显关联；INSTIs 组在随访至第 9 个月时较基线水平下降（$P<0.05$），第 12 及第 18 个月时较基线水平差异无统计学意义（$P>0.05$）

表 2　NNRTIs 组和 INSTIs 组 TyG 及 MHR 水平影响的组间比较

项目	NNRTIs 组	INSTIs 组	*P*
TyG 6 月-基线	0.18(−0.02,0.49)	0.24(−0.20,0.63)	0.722
TyG 12 月-基线	0.19(−0.16,0.51)	0.28(−0.12,0.50)	0.578
MHR 6 月-基线	−0.02(−0.12,0.05)	−0.04(−0.17,0.08)	0.570
MHR 12 月-基线	−0.05(−0.13,0.04)	−0.07(−0.18,0.06)	0.556

以 Mann-Whitney *U* 检验及 Wilcoxon W 检验两种方式评价 NNRTIs 组及 INSTIs 组间随访 TyG 及 MHR 较基线水平的变化，$P<0.05$ 提示差异有统计学意义

个月之后发生，其中 NNRTIs 组 1 例，为急性缺血性脑卒中；INSTIs 组 2 例（急性缺血性脑卒中、急性 ST 段抬高型心肌梗死）。出现死亡的共 4 例，均在随访至 12～18 个月期间发生，其中因心血管事件死亡的 1 例，属于 NNRTIs 组（急性缺血性脑卒中）。非心血管事件死亡的患者中，NNRTIs 组 1 例（恶性肿瘤），INSTIs 组 2 例（恶性肿瘤、血液病）。由于新发心血管事件例数极少，故未进行统计学分析。

3　讨论

本研究分析了接受两种不同 ART 方案的 HIV 感染者 TyG 指数和 MHR 水平，以及随访记录中新发心血管事件的情况，其中以 TyG 指数水平随时间改变非常显著，这和既往研究表明 ART 方案治疗带来的血脂水平升高及血脂异常发病率风险的增加是一致的[9]；在 MHR 水平这一复合指标的变化上，本研究的结果显示虽然在 ART 方案启动后这一指标水平出现了暂时的下降，但在随访至 6 个月之后其整体变化仍然与时间呈正相关。值得注意的是，单一观察 NNRTIs 组并不符合这一规律，而 INSTIs 组则出现了更加明显的升高，最近的研究已证实，就耐受性、治疗效果、成功率等方面，基于 INSTIs 的方案更有优势[10]，相关基础研究提示，INSTIs 药物可破坏人体肝细胞内线粒体功能，通过诱导内质网应激、CHOP 表达等多种机制，导致脂质代谢紊乱，并最终增加胞内中性脂质（如甘油三酯和胆固醇酯）的积累[11]，而本课题组之前的研究中，发现接受 INSTIs 方案治疗的 HIV 感染者甘油三酯水平在随访至 2 年及以上时其随时间的增幅大于接受 NNRTIs 方案治疗的 HIV 感染者，且 INSTIs 治疗组的 HDL 平均值低于 NNRITs 治疗组[12]，考虑到 TyG 指数与甘油三酯水平呈正相关，MHR 与 HDL 水平呈负相关，综合以上分析，较于接受 NNRTIs 治疗的感染者，接受 INSTIs 治疗的感染者可能更有必要监测血脂水平及动脉粥样硬化的发生[13]。

NRTIs 引起的脂质代谢异常以及某些不良反应（心肌病、胰腺炎等）已被证实与其诱导的线粒体毒性密切相关，可能是由于各种 NRTIs 不同的药效学与特定细胞的不同代谢特征互相作用，从而产生了一系列的组织毒性特征[14]，本研究的 MHR 水平均在开始接受 ART 方案治疗后出现了下降，对比本研究单核细胞绝对值及 HDL-C 水平可知，MHR 水平的下降可能与 NRTIs 治疗所导致的单核细胞毒性有关，所以 MHR 在早期并不能很好地反映患者动脉粥样硬化，但是当治疗进行到 18 个月时，两个治疗组均出现增高趋势，这还需要更长时间的随访资料以明确是否会持续增高。

ART 方案增加了 HIV 感染者生存周期的同时，也增加了其心血管事件的风险和死亡率，多项研究证实了接受 ART 治疗的 HIV 感染者罹患心血管疾病风险增加的重要因素之一为血脂异常所导致的动脉粥样硬化发生[15]。选择合适的 ART 方案以降低血脂异常发生率，减少动脉粥样硬化的发生，对预防心血管事件非常重要。本研究证实了可以通过观察 TyG 指数的动态变化来预测接受 ART 方案治疗患者发生血脂异常的可能性，尤其是甘油三酯的升高。

由于本研究所纳入的患者较为年轻，新发心血管事件的发生率较低，同时受限于随访时间，记录到的心血管事件有限，没有观察到接受 ART 方案治疗的 HIV 患者 TyG 指数与心血管事件发生的相关性，观察 18 个月一共记录到 3 例新发的心血管事件，均在随访至 12 个月之后发生，且均与动脉粥样

硬化相关。死亡患者中仅有1例与动脉粥样硬化相关,为NNRTIs组中的急性缺血性脑卒中患者。

但TyG指数在治疗过程中的持续增高应该引起重视,我们将纳入更多样本,延长随访时间,密切观察这些患者动脉粥样硬化发生及发展的状况。

本研究也有许多不足之处。首先,在纳入的所有患者中,女性仅占其中4.1%,这可能影响了研究的结果;其次作为单中心的队列研究,对于治疗方案的选择、NNRTIs及INSTIs药物搭配,可能产生相应的选择偏倚。此外,更长的随访时间和更多患者的纳入有利于观察TyG指数及MHR变化与动脉粥样硬化发生及发展的相关性,观察心血管事件的发生,以便于提早干预。

参考文献

[1] Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease[J]. Ann Intern Med, 2001, 135(1): 17-26.

[2] Su B, Yao C, Zhao QX, et al. Long-acting HIV fusion inhibitor albuvirtide combined with ritonavir-boosted lopinavir for HIV-1-infected patients after failing the first-line antiretroviral therapy: 48-week randomized, controlled, phase 3 non-inferiority TALENT study[J]. J Infect, 2022, 85(3): 334-363.

[3] Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs[J]. Infect Dis Clin North Am, 2014, 28(3): 371-402.

[4] Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the international antiviral society-USA panel[J]. JAMA, 2023, 329(1): 63-84.

[5] Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, et al. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance[J]. J Pak Med Assoc, 2022, 72(5): 986-988.

[6] Liu W, Cao ST, Shi D, et al. Daily folate consumption is associated with reduced all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with diabetes, prediabetes, or insulin resistance[J]. Nutr Res, 2023, 114: 71-80.

[7] Li Y, Li S, Wan J, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein A-I and monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio and coronary heart disease[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(7): 623-627.

[8] Liu HT, Jiang ZH, Yang ZB, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio predict long-term clinical outcomes in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of 9 studies[J]. Medicine, 2022, 101(33): e30109.

[9] Nduka C, Sarki A, Uthman O, et al. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2015, 199: 307-318.

[10] Turkova A, White E, Mujuru HA, et al. Dolutegravir as first- or second-line treatment for HIV-1 infection in children[J]. N Engl J Med, 2021, 385(27): 2531-2543.

[11] Zhao AV, Crutchley RD, Guduru RC, et al. A clinical review of HIV integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the prevention and treatment of HIV-1 infection [J]. Retrovirology, 2022, 19(1): 22.

[12] Elzarki AF, Nandula SR, Awal H, et al. Cardiovascular disease (CVD) risk assessment of HIV medication regimens using hematopoietic $CD34^{+}$ progenitor cells [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 103.

[13] d′Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Di Biagio A, et al. Durability of first-line regimens including integrase strand transfer inhibitors (INSTIs): Data from a real-life setting[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(5): 1363-1367.

[14] Geldres-Molina F, Castañeda-Sabogal A, Hilario-Gómez MM, et al. Lipid profile levels in HIV-AIDS patients on treatment with efavirenz and atazanavir. Cohort study[J]. Gac Med Mex, 2021, 157(4): 384-390.

[15] Liu SN, Wei BZ, Liang W, et al. The effects of ART on the dynamics of lipid profiles in Chinese Han HIV-infected patients: comparison between NRTI/NNRTI and NRTI/INSTI[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1161503.

(2024-01-15收稿)
编辑 沈建国