

# Research Progress on HIV-Associated Lipodystrophy syndrome

Liyuan Cheng

School of Health and Nursing, Wuxi Taihu University, Wuxi, Jiangsu, 214063, China

## Abstract

With the widespread application of highly active antiretroviral therapy (HAART), the morbidity and mortality of AIDS patients have significantly decreased, and AIDS has become a chronic disease. However, the resulting lipodystrophy and metabolic disorders have seriously affected the quality of life and treatment compliance of AIDS patients. Currently, the mechanism of HIV-related lipodystrophy is not yet fully understood. This article provides an overview of the current research status, related mechanisms, and clinical treatment of HIV-related lipodystrophy.

## Keywords

AIDS; HAART; fat metabolism disorder; metabolic disorder

# HIV 相关脂肪营养不良的研究进展

成丽媛

无锡太湖学院健康与护理学院, 中国·江苏 无锡 214063

## 摘要

随着高效抗反转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的广泛应用, 艾滋病患者的发病率和死亡率显著下降, 已成为一种慢性疾病。但随之而来的脂肪营养不良和代谢紊乱严重影响艾滋病患者的生活质量和治疗依从性。目前, HIV 相关脂肪营养不良的机理尚未完全清楚。本文对 HIV 相关脂肪营养不良的研究现状、相关机制及其临床治疗作一概述。

## 关键词

艾滋病; HAART; 脂肪代谢障碍; 代谢紊乱

## 1 引言

HAART 可以有效降低艾滋病患者的病毒载量和机会性感染的风险, 提高艾滋病患者的存活率, 是目前控制人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染的最佳手段<sup>[1]</sup>。然而, 随着预期寿命的延长和长期抗逆转录病毒治疗, 艾滋病即获得性免疫缺陷综合征 (acquired-immunodeficiency-syndrome, AIDS) 患者在后期会出现一系列症状包括形态学变化 (脂肪萎缩、脂肪增生) 和代谢改变 (葡萄糖耐受不良、血脂异常), 统称为 HIV 相关脂肪营养不良综合征 (HIV-associated lipodystrophy syndrome, HALS)。研究表明, 10%-80% 的 AIDS 患者在接受 HAART 后可出现 HALS<sup>[2]</sup>, 这些代谢改变也增加了心血管疾病的发病风险, 同时脂肪分布异常引起的体型变化也增加了患者的心理压力。迄今为止, 尽管对 AIDS 患者进行了大

量研究, 但 HALS 的确切原因仍不确定。

## 2 HALS 研究现状

HALS 是以脂肪分布异常伴各种代谢紊乱为主要特征的疾病, 临床表现为周围皮下脂肪萎缩、向心性脂肪肥胖以及弥漫性发生在肝脏、骨骼肌和心脏的异位脂质沉积。而脂肪分布异常会继发各种代谢性疾病如胰岛素抵抗、血脂异常和心血管疾病等, 严重影响艾滋病患者的生存质量和生存期。临床研究结果显示, 与无脂肪代谢障碍的患者相比, 脂肪分布异常的艾滋病患者的胰岛素抵抗, 葡萄糖代谢异常和高血压的患病率更高<sup>[3]</sup>。

在 HIV 流行率高的地区脂肪分布异常的患病率日益增加, 且与治疗药物、感染时间、治疗时间等因素相关。其中蛋白酶抑制剂和核苷类反转录酶抑制剂的临床影响更为明显, 而较新的抗病毒药物不容易导致脂肪代谢障碍。除了暴露于早期蛋白酶抑制剂和核苷类反转录酶抑制剂外, 导致 HALS 的其他因素包括年龄、HIV 蛋白的直接影响以及复杂的脂质动力学失调。此外, 脂肪分布异常和代谢紊乱与艾滋

【作者简介】成丽媛 (1996-), 女, 中国山西晋中人, 硕士, 助教, 从事糖尿病等代谢性疾病的病理机制研究。

病患者的心血管危险因素密切相关。相较普通人群，艾滋病患者患心血管疾病的风险要增加2倍<sup>[4]</sup>。

### 3 HALS 可能的发生机制

HIV/AIDS 患者中脂肪营养不良的机制是复杂的，并且有很多机制尚未研究清楚。HIV 病毒和抗逆转录病毒药物都可能导致脂肪营养不良的发生，目前高校抗逆转录病毒药物包括四大类：核苷逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂（Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs）、蛋白酶抑制剂和整合酶抑制剂（Integrase strand transfer Inhibitor, INSTIs）。此外，免疫系统的持续激活也会影响脂肪细胞的健康。这些机制主要包括以下几种：

#### 3.1 直接毒性

脂肪组织是 HIV 病毒的重要储存库，研究显示，在抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者的脂肪组织中存在潜伏感染的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和巨噬细胞<sup>[5]</sup>。此外，许多未经 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者脂肪分布也发生改变，这表明 HIV 感染本身可影响脂肪组织并诱导代谢紊乱。潜伏感染的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和巨噬细胞会在脂肪组织内释放病毒蛋白，这些病毒蛋白会损害前脂肪细胞成熟并诱导脂肪细胞衰老，同时也会上调脂肪组织胶原蛋白、纤连蛋白和转化生长因子- $\beta$ （transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ）的表达，促进脂肪细胞纤维化<sup>[6]</sup>，继而影响脂肪组织代谢。

#### 3.2 线粒体损伤

脂肪细胞线粒体在调节底物代谢、能量消耗和活性氧清除方面起着核心作用。在脂肪细胞分化过程中，线粒体活性急剧增加并分化为成熟脂肪细胞<sup>[7]</sup>。因此，任何损伤线粒体功能的因素都可能导致脂肪组织功能障碍。HIV/AIDS 患者发生线粒体损伤的主要机制包括线粒体 DNA 突变、内质网应激以及活性氧增加等。NRTI 被认为是 HAART 相关线粒体损伤的主要来源，也是脂肪萎缩的主要原因，其可以通过破坏线粒体 DNA 复制和阻碍线粒体蛋白质合成来影响线粒体功能，同时还会影响其抗氧化系统的功能，导致活性氧产生增加，进而引发氧化损伤<sup>[8]</sup>。这些损伤导致脂肪组织长期处于低度炎症状态，从而影响脂肪酸代谢和葡萄糖摄取，引发全身代谢紊乱。新一代的核苷类逆转录酶抑制剂具有更低的线粒体毒性和较少的代谢副作用<sup>[9]</sup>，其中富马酸替诺福韦二吡啶酯以及恩曲他滨对脂代谢的影响较小。

#### 3.3 脂肪生成受损

HIV/AIDS 患者的脂肪细胞分化和脂质生成受多种抗逆转录病毒药物的影响。如前所述，核苷类逆转录酶抑制剂通过线粒体毒性对脂肪生成产生影响，从而导致脂肪萎缩。相反，蛋白酶抑制剂则对前脂肪细胞成熟和分化产生不利影响，同时，整合酶抑制剂具有促脂肪生成和促脂质生成的效果，这些药物共同导致艾滋病患者脂肪分布异常<sup>[10]</sup>。此外，文献报道，经 HAART 治疗的患者皮下脂肪组织减少，且

与脂肪分化相关的基因如 CCAAT/增强子结合蛋白（CCAAT enhancer binding proteins, C/EBPs）基因家族和 PPAR  $\gamma$  的表达明显降低，脂肪组织中促脂肪生成基因的表达也减少<sup>[11]</sup>，包括脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase, LPL）和脂肪酸转运蛋白4（fatty-acid binding protein4, FABP4），这可能损害脂肪细胞的正常脂质储存和释放功能。当脂肪组织无法正常储存能量时，脂肪将会沉积在肝脏、骨骼肌和心脏等非脂肪组织中，进而导致多器官胰岛素抵抗和全身脂质代谢失调。

#### 3.4 脂肪因子分泌

脂肪组织分泌大量生物活性分子，例如瘦素、脂联素和抵抗素等，这些分子通过其旁分泌或内分泌作用参与免疫反应和代谢调节。研究显示<sup>[12]</sup>，HIV 患者中的瘦素分泌受到不同程度的损坏，在超重或肥胖的 HIV/AIDS 患者中，瘦素水平随着治疗时间的推移不断增加，表现为瘦素抵抗，而在脂肪萎缩患者中，瘦素水平则低于正常体重患者。这些研究结果表明，瘦素抵抗和瘦素分泌减少都会影响其能量代谢调节功能，增加心血管疾病风险。

脂联素靶向多种组织并产生胰岛素增敏、抗动脉粥样硬化和抗炎特性，一项国内前瞻性研究显示<sup>[13]</sup>，患有 HALS 的 HIV 患者脂联素水平显著降低，国外研究也显示在感染 HIV 的男性患者中脂联素水平降低，且与临床动脉粥样硬化的严重程度相关<sup>[14]</sup>。

#### 3.5 炎症和纤维化

HIV/AIDS 患者出现脂肪组织炎症和纤维化有多种原因，包括 HIV 病毒、持续免疫激活和抗逆转录病毒药物的使用。如前所述，HIV 病毒和受感染细胞产生的病毒蛋白会直接诱导脂肪组织纤维化并改变局部免疫功能。此外，在肥胖的 HIV 感染者中<sup>[15]</sup>，主要免疫调节巨噬细胞增加到总脂肪组织的 50% 以上，并转变为促炎表型，导致促炎细胞因子表达增加。脂肪细胞肥大和炎症环境刺激 TGF- $\beta$  产生并触发促纤维化过程，细胞纤维化限制了脂肪细胞的扩增，脂肪就会异位沉积到内脏和骨骼肌等部位。在脂肪组织中，促炎细胞因子的表达还能抑制脂肪细胞的胰岛素信号传导<sup>[16]</sup>，从而改变脂质和葡萄糖稳态，进一步加剧脂肪功能障碍。

HAART 可降低病毒载量，部分恢复 CD4 T 细胞数量，并减轻炎症过程。然而，HAART 也会诱发代谢副作用，加剧脂肪组织功能障碍，且与所使用的药物组合相关。最新的研究证实<sup>[17]</sup>HAART 药物对免疫细胞功能有直接影响，整合酶抑制剂多替拉韦会对 CD8<sup>+</sup> T 细胞效应功能产生显著的负面影响。

## 4 临床治疗

### 4.1 更改治疗方案

抗逆转录病毒治疗与 HALS 的发生密切相关，因此，改用对脂肪组织影响较小的方案是临床治疗的主要选择。传

统的 HAART 方案包括 2 种 NRTIs 作为基础药物, 和第三类药物联合使用, 第三类药物可选择 INSTI、NNRTI, 或增强型 PIs(与利托那韦或考比司他联合使用)。致脂肪萎缩的药物主要有第一代 NRTIs(齐多夫定、司他夫定), 针对脂肪萎缩的患者, 可以改用其他核苷类似物, 如阿巴卡韦、替诺福韦酯等<sup>[18]</sup>。而内脏脂肪肥大和体重增加则更多的与早期 PI 和 INSTI 的使用相关, 在改用较新的 PI 或 NNRTI 后, 体脂变化可能得到改善。相反, 也有研究表明当患者出现脂肪分布异常后再更换治疗药物可能不会逆转疾病进展, 因此早期预防和使用较新的抗逆转录病毒药物更为重要。

#### 4.2 生长激素轴疗法

生长激素可以减少脂肪组织中脂肪的形成和加速脂肪分解, 临床可用于治疗肥胖相关疾病。近年来生长激素轴疗法已被用于治疗 HIV/AIDS 患者的脂肪代谢障碍。替莫瑞林(Tesamorelin)是一种合成生长因子释放激素类似物, 可以增加内源性生长激素的释放和显著提高胰岛素样生长因子-1 的水平, 临床试验发现替莫瑞林可使 HIV 患者内脏脂肪内减少 15%-20%<sup>[19]</sup>, 降低甘油三酯水平, 且对空腹血糖的影响较小。

#### 4.3 体育锻炼

在流行病学研究中, 定期进行体育锻炼可以降低炎症相关疾病的风险, 包括癌症、心血管疾病和胰岛素抵抗。大量研究提示体育锻炼可以通过降低躯干脂肪百分比同时保持下肢脂肪量来减轻 HIV 相关的脂肪代谢障碍<sup>[20]</sup>, 艾滋病患者通过力量训练和耐力训练, 均可提高肌肉的葡萄糖摄取能力, 降低脂肪组织炎症, 提高糖脂代谢能力。同时有氧运动、抗阻力训练及联合运动可预防心血管疾病发展。因此, 建议患者采用多种运动方式减少内脏脂肪堆积, 降低代谢类疾病和心血管疾病的发病风险。

#### 4.4 药物治疗

目前临床上对于患有 HALS 及相关代谢综合征的患者, 除了更换治疗方案、锻炼外, 还可以考虑药物治疗。常用的药物包括二甲双胍、噻唑烷二酮类药物、重组人瘦素等。二甲双胍可改善 HIV 患者的胰岛素抵抗并减少内脏脂肪的堆积, 而噻唑烷二酮类药物可提高胰岛素敏感性, 但对脂肪组织没有影响甚至会增加脂肪堆积<sup>[21]</sup>。因此, 二甲双胍可用于脂肪肥大的患者, 尤其是糖代谢受损患者, 不推荐噻唑烷二酮类药物治疗 HIV 患者的脂肪肥大。对于患有严重脂肪萎缩和瘦素水平降低的 HIV 感染者, 有研究发现重组人瘦素可改善胰岛素敏感性, 并降低了内脏脂肪含量<sup>[22]</sup>。值得注意的是, 使用药物治疗 HIV 相关脂肪代谢障碍时, 需要注意药物与 HAART 之间潜在的药物相互作用。

#### 4.5 其他干预措施

研究发现益生菌可以通过调节肠道菌群、抑制炎症反应和修复肠道屏障来改善脂肪组织功能障碍。一项 meta 分析<sup>[23]</sup>评价了益生菌对 HIV 患者的影响, 结果表明, 接受益

生菌治疗的患者表现出病毒载量降低, 免疫功能恢复以及炎症因子减少, 其中一项研究提示益生菌可以增加 HIV 患者的体重指数。此外, 对于因身材改变导致严重心理负担的患者, 可以通过整形手术进行改善。

## 5 讨论

随着 HAART 的广泛应用, HIV 患者的发病率和死亡率显著降低, 但也带来了一系列的不良反应, 其中脂肪代谢障碍和代谢综合征较为突出。脂肪组织作为一种免疫器官在艾滋病患者中的研究也越来越多, 脂肪组织数量、分布和代谢功能开始成为疾病进展、治疗后营养恢复的预后指标。同时, HALS 可能增加患者心血管疾病的风险, 并对患者的自尊心产生负面影响。目前临床上针对 HALS 已经有一些治疗方案, 但效果不佳, 可能是干预时间太晚。因此增进对 HALS 相关机制的了解, 探索和开发相关生物标志物尤为重要, 以便及时干预防止疾病进展。

## 参考文献

- [1] Foka TEF, Mufhandu TH. Current ARTs, Virologic Failure, and Implications for AIDS Management: A Systematic Review[J]. *Viruses*, 2023, 15(8):1732
- [2] Lamesa AT. Biological Depiction of Lipodystrophy and Its Associated Challenges Among HIV AIDS Patients: Literature Review[J]. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 2024, 16: 123-132.
- [3] Agnieszka L, Andrzej Z, Michał P, et al. Human Immunodeficiency Virus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease[J]. *Cardiovascular toxicology*, 2023, 24(1): 1-14.
- [4] 蔡琼, 孙燕, 潘薇, 等. 艾滋病与冠心病关联性的研究趋势及可视化分析[J]. *医学动物防制*, 2025, 41(03): 246-253.
- [5] Bailin SS, Gabriel LC, Gangula DR, et al. Single-cell Analysis of Subcutaneous Fat Reveals Pro-fibrotic Cells that Correlate with Visceral Adiposity in HIV[J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2024, 110(1): 238-253.
- [6] H R L, David C, Christopher K, et al. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms[J]. *Biochemical pharmacology*, 2022, 199, 115012-115012.
- [7] A G M, S E D, MaryAnn O, et al. Changes in fat mitochondrial DNA and function in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir DF-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: AIDS Clinical Trials Group study A5224s, substudy of A5202[J]. *The Journal of infectious diseases*, 2013, 207(4): 604-611.
- [8] 申晓涵, 徐芙蓉, 徐立然, 等. 中西医结合治疗艾滋病高脂血症: 全身调节与靶向干预并行[J]. *中国艾滋病性病*, 2025, 31(05): 558-561.
- [9] 魏利君, 李惠琴. AIDS 患者心血管疾病发病危险因素及风险评估方法研究进展[J]. *山东医药*, 2023, 63(12): 106-111.
- [10] 夏玉朝, 杨莹, 张雪, 等. 艾滋病抗病毒治疗引起脂肪营养不良综合

- 征回顾性分析[J].中国艾滋病性病,2019,25(02):169-171+181.
- [11] 于桢钰,张淼,马素娜,等.人类免疫缺陷病毒相关脂肪营养不良综合征与过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 关系及中医药治疗现状[J].河北中医,2021,43(07):1228-1232.
- [12] C J G, Shubhrita S, C M W A, et al. Adipokines: Deciphering the Cardiovascular Signature of Adipose Tissue[J]. Biochemical pharmacology, 2022, 206, 115324-115324.
- [13] J L C, J T B, W A R, et al. Obesity is associated with greater inflammation and monocyte activation among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy[J]. AIDS (London, England), 2015, 29(16): 2201-2207.
- [14] Hinton O A, N'jai U A, Vue Z, et al. Connection Between HIV and Mitochondria in Cardiovascular Disease and Implications for Treatments[J]. Circulation research, 2024, 134(11): 1581-1606.
- [15] J L C, J T B, W A R, et al. Obesity is associated with greater inflammation and monocyte activation among HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy[J]. AIDS (London, England), 2015, 29(16): 2201-2207.
- [16] Key D D P, Jadi K P, Gill B N, et al. A Closer Look into White Adipose Tissue Biology and the Molecular Regulation of Stem Cell Commitment and Differentiation[J]. Genes, 2024, 15(8): 1017-1017.
- [17] Enrico R, Lea B, Marek K, et al. Reduction of CD8 T cell functionality but not inhibitory capacity by integrase inhibitors[J]. Journal of virology, 2022, 96(5): JVI0173021-JVI0173021.
- [18] Chinonso E O, Anushka N, E K D, et al. Broadening access to tenofovir alafenamide for the treatment and prevention of HIV-1 infection[J]. Expert review of clinical pharmacology, 2023, 16(10): 939-957.
- [19] L T S, Julian F, Christian M, et al. Reduction in visceral adiposity is associated with an improved metabolic profile in HIV-infected patients receiving tesamorelin[J]. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2012, 54(11): 1642-1651.
- [20] 赵昱,王保金.运动对HIV感染者的综合健康效益研究进展[J].中国艾滋病性病,2021,27(07):789-793.
- [21] 齐唐凯,卢洪洲.艾滋病相关代谢综合征及其治疗[J].世界临床药物,2012,33(03):137-139.
- [22] T L F, K S G. Approach to the Patient with Lipodystrophy [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2022,107(6): 1714-1726.
- [23] Temitayo O O, Busayo S O, Rebecca T O, et al. Effect of intake of probiotics and probiotic fermented foods on clinical outcomes among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis[J]. Tropical medicine & international health : TM & IH, 2023, 29(2): 113-127.