



高效联合抗反转录病毒治疗引发继发性骨质疏松的研究进展

刘浩^{1,2}, 李玮¹, 魏强^{2*}, 周永胜^{1*}

(1. 北京大学口腔医学院·口腔医院, 北京 100081; 2. 中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 北京 100021)

【摘要】 高效联合抗反转录病毒治疗 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 是艾滋病治疗的主要方法, 但也是导致骨质疏松和骨量减少的重要因素之一, 目前该治疗方法可能的发病机制尚不明确。其中, 核苷类反转录酶抑制剂 (nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI) 和蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PI) 在诱发骨质疏松症上具有重要作用。本文就 NRTI 和 PI 引发骨质疏松的流行病学、可能的相关机制做一综述。

【关键词】 高效联合抗反转录病毒治疗; 骨质疏松; 艾滋病病毒; 机制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 02-0239-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.02.017

Research progress on highly active anti-retroviral therapy induced secondary osteoporosis

LIU Hao^{1,2}, LI Wei¹, WEI Qiang^{2*}, ZHOU Yongsheng^{1*}

(1. Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China. 2. Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College, Beijing 100021)

Corresponding author: ZHOU Yongsheng. E-mail: kqzhouysh@hsc.pku.edu.cn;

WEI Qiang. Email: weiqiang0430@sohu.com

【Abstract】 Highly active anti-retroviral therapy (HAART) is a principal therapy method for AIDS. However, HAART is also one of crucial factors inducing bone mass loss and osteoporosis but its related mechanisms are obscure. Of note, nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and protease inhibitors (PI) may play key roles in inducing osteoporosis. This review summarizes the research progress in epidemiology and associated mechanisms on osteoporosis induced by NRTI and PI.

【Key words】 highly active anti-retroviral therapy, HAART; osteoporosis; human immunodeficiency virus, HIV; mechanism

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

自从高效联合抗反转录病毒治疗 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 广泛应用以来, 艾滋

病病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者的期望寿命显著延长^[1-3]。然而, 越来越多的证据

【基金项目】 国家自然科学基金 (No. 81570953, No. 81700935)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (No. 81570953, No. 81700935)。

【作者简介】 刘浩 (1985—), 男, 硕士, 主要从事骨质疏松和骨再生基础研究。Email: sdu2003@126.com

【通信作者】 周永胜, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事骨组织工程研究; Email: kqzhouysh@hsc.pku.edu.cn;

魏强, 男, 博士, 教授, 研究员, 博士生导师, 主要从事艾滋病致病机制研究。Email: weiqiang0430@sohu.com

表明许多年龄相关的并发症如骨骼肌肉失能、心血管疾病、肾损伤以及非艾滋病 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 相关的恶性肿瘤等疾病在 HIV 感染群体中呈现高风险和低龄化的特点^[4-6]。其中, AIDS 相关的骨质疏松和骨量减少引起了越来越多的学者们关注。

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量减少、骨微结构损坏、骨强度下降、易发生脆性骨折为特征的全身性骨代谢疾病。骨质疏松骨折相关的病死率和病残率的增加给社会、家庭带来沉重的经济负担。目前, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 骨质疏松诊断标准为: 使用双能 X 线骨密度仪 (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) 检测腰椎或髌部的骨密度 (bone mineral density, BMD), 与健康的同性别人群 BMD 平均值相比较, 检测值介于 1 - 2.5 个标准差的为骨量减低 ($-2.5SD < T < -1.0SD$), 检测值低于 2.5 个标准差以上的为骨质疏松症 ($T \leq -2.5SD$)^[7]。

目前研究已经确定 HIV 感染是骨质疏松和骨量减少的高危因素^[8-10], 但发病机制仍不清楚。欧美国家的多项大样本量队列研究表明 HIV 感染者骨折发病率较未感染人群上升 2 ~ 5 倍, 而且这种发病率的上升并没有性别差异^[11-13]。虽然我国关于 HIV 感染和骨质疏松的大样本量队列研究没有报道, 但是小样本量的研究也表明 HIV 感染者骨量减少的比率较健康对照者增高 1.52 ~ 2 倍^[14]。综合大量研究表明, 艾滋病患者罹患骨质疏松主要有以下三类原因: (1) 年龄增长和激素变化导致的原发性骨质疏松, 这也是所有人群骨质疏松发病的危险因素^[15]; (2) 病毒感染导致的继发性骨质疏松^[16]; (3) HAART 引发的继发性骨质疏松^[17]。这三类骨质疏松诱因共同作用导致了 HIV 感染者骨量快速下降, 进而导致骨质疏松。目前, 原发性骨质疏松仍无持续有效的治疗方法, 药物治疗所带来的副作用也不容忽视^[18]; 而 HIV 病毒感染到如今也没有有效的清除办法。所以前两种骨质疏松的危险因素现阶段无法有效解决。而 HAART 虽然会诱发继发性骨质疏松, 但却是目前唯一有效的 AIDS 治疗方法, 无法替代。因此, 在保证 HAART 抗病毒疗效的前提下, 减少 HAART 诱发的骨质疏松发病率已经成为诸多科学家的研究方向。下面, 本文将就 HAART 引发继发性骨质疏松的流行病学和机制的研究进展做一综述。

1 HAART 引发继发性骨质疏松的流行病学调查

既往研究表明, 在 HAART 治疗的前两年, 相比较绝经后骨质疏松的 HIV 未感染人群, 药物因素额外贡献了 2% ~ 6% 的 BMD 降低率^[19]。另一项研究也证明, 相较于 HIV 未感染人群, HIV 感染人群由于 HAART 引发骨质疏松的比值比 (odds ratio, OR) 为 2.5, 而该研究对象所有骨质疏松诱因的比值比仅为 3.7 [95% 置信区间 (confidence interval, CI) 2.3 - 5.9]^[20]。不仅如此, 这种药物相关的骨毒性是广泛存在于不同年龄段的两性人群中^[9, 21]。目前, 针对抗反转录病毒药物和骨质疏松之间关系的研究几乎囊括了所有的抗病毒药物的种类, 但主要研究还是集中在核苷类反转录酶抑制剂 (nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI) 和蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PI) 上。

1.1 NRTI 引发继发性骨质疏松的流行病学调查

NRTI 是合成 HIV 过程中 DNA 逆转录酶底物脱氧核苷酸的类似物, 在体内可通过与天然的三磷酸脱氧核苷竞争 HIV 逆转录酶的结合位点来阻碍前病毒的合成。在该类药物中, 替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 是公认的骨量降低/骨质疏松的禁忌药物。有研究表明采用 TDF 进行抗病毒治疗的患者比用其他 NRTI 药物治疗的患者, 其 BMD 要多下降 1% ~ 3%^[22, 23]。Assoumou L 的研究也表明 TDF 与髌骨 BMD (OR 2.8, 95% CI 1.3 - 5.9) 和椎体 BMD (OR 2.4, 95% CI 1.2 - 4.9) 下降显著相关^[24]。

1.2 PI 引发继发性骨质疏松的流行病学调查

PI 是基于肽类的化合物, PI 能竞争性抑制蛋白酶活性或作为互补蛋白酶活性点的抑制剂。其主要作用于艾滋病病毒复制的最后阶段, 使 HIV 病毒无法从感染的 CD4 细胞核中形成 DNA 进而病毒不能聚集和释放。目前, 绝大部分研究已经确认 PI 和 BMD 降低存在相关性^[25-27]。例如, 一项队列研究表明使用 PI 药物与腰椎和股骨颈低骨量的 OR 值分别为 1.100 [95% CI 1.003 - 1.207] 和 1.187 [95% CI 1.043 - 1.351]^[25]; 此外, Bedimo 等^[28]学者认为洛匹那韦/利托那韦 (lopinavir/ ritonavir, LPV/r) 是骨质疏松骨折的独立预测因子。但是, 也有学者持反对意见。例如, 艾滋病临床研究小组 (AIDS Clinical Trials Group, ACTG) 一项研究显示, 两组患者分别服用依法韦仑 (efavirenz, EFV) 或奈非

那韦/利托那韦 (nelfinavir/ ritonavir, NFV/r), 服药前后两组患者全身平均 BMD 差值没有显著性差异。由于之前研究表明 EFV 并不会导致骨质疏松, 所以研究者推断 NFV/r 也不会造成骨质疏松^[29]。当然, 这或许与此研究测量的是全身水平平均 BMD 而不是 WHO 推荐的椎体或髌骨等特异性位点有关。此外, 还有少量研究探索了不同 PI 药物对 BMD 降低的影响。ACTG 的另一项研究认为服用阿扎那韦/利托那韦 (atazanavir/ ritonavir, ATV/r) 或地瑞那韦/利托那韦 (darunavir/ ritonavir, DRV/r) 的患者的椎体和髌骨 BMD 下降程度没有显著性差异, 但这两类 PIs 导致椎体和髌骨 BMD 下降程度比整合酶链转移抑制剂 (integrase strand transfer inhibitor, INSTI) 雷特格韦 (raltegravir, RAL) 要大得多^[30]。

2 HAART 引发继发性骨质疏松的可能机制

骨组织重塑终生持续存在, 其维持正常生理功能是通过成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的动态平衡来实现的^[31-32]。骨吸收和骨形成受多种因素调节。虽然目前 HAART 引发继发性骨质疏松的可能机制仍不清楚, 但是这种作用必然是骨吸收速率大于骨形成速率的结果。目前, 研究者们认为 HAART 引发继发性骨质疏松的可能机制有以下四种:

2.1 抗病毒药物直接影响骨细胞代谢

抗病毒药物对骨细胞的作用体现在两个方面——影响来源于造血干细胞的破骨细胞和来源于骨髓间充质干细胞的成骨细胞。破骨细胞方面, 有研究表明 TDF 通过下调 *Gnas*, *Got2* 和 *Snord32* a 基因的表达导致原代破骨细胞功能紊乱^[33]; 利托那韦 (ritonavir, RTV) 可以通过上调生长因子的表达来促进外周血单核淋巴细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 分化成破骨细胞^[34]。成骨细胞方面, Grigsby IF 的研究认为 TDF 在体外影响了原代成骨细胞的多条成骨信号通路、细胞周期、氨基酸和能量代谢的多个基因^[35]。Vincenzo Esposito 的研究也表明 TDF 和阿巴卡韦 (abacavir, ABC) 通过降低 I 型胶原基因和 p21 mRNA 的表达减少了骨肉瘤细胞的钙沉积量^[36]。Hernandez-Vallejo SJ 的研究表明 ATV 和 LPV 会通过诱导人骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 沉默而导致干细胞成骨细胞向分化能力下降, 这与临床观察相一致^[32]。

此外, 也有研究者有不一致的观点。Gibellini 等^[37]认为膦沙那韦 (fosamprenavir, FPV) 作用于成骨样细胞时导致其增加了 OPG 的表达, 降低了 RANKL 的表达, 这样的结果应该是导致 BMD 增加而不是降低。但是, 由于成骨和破骨是类似跷跷板式的关系, 单纯观测成骨或破骨一方的升高或降低不足以推断出最终的骨变化。进一步全面深入的研究才有可能解释抗病毒药物对骨代谢的影响。

2.2 HAART 通过抑制 HIV 感染和促进免疫恢复导致继发性骨质疏松

因为 HAART 诱发骨质疏松具有普遍性, 所以推断可能是由于 HAART 抑制了 HIV 感染和促进免疫恢复的原因。Ofotokun 等^[37]研究表明 HAART 治疗 12 周后 T 细胞数量达到峰值, 与此同时, 在这个时间点骨吸收也达到了峰值。通过免疫重构动物模型观察到, 免疫重构后小鼠 BMD 确实出现了显著下降, 这是由于 T 细胞和其他免疫细胞产生了 RANKL 和 TNF- α 等促破骨的细胞因子^[38]。但是, 也有研究表明, 利用 TDF 进行健康两性人群 HIV 暴露前的预防时, TDF 导致的骨丢失可以逆转, 据此可以推断 TDF 的骨毒性或许跟 HIV 感染或免疫重构无关^[39-41]。

2.3 HAART 通过改变维生素 D 代谢诱发继发性骨质疏松

维生素 D 对于骨代谢和血清钙含量的维持具有重要作用。在 HIV 感染人群中, 维生素 D 缺乏非常常见, 特别是在使用 TDF 和 EFV 进行抗病毒治疗时^[42-44]。有研究表明, 在体外, PIs 通过抑制肝细胞和单核细胞的 25-和 1 α -羟化酶来降低活性代谢产物 1,25-二羟维生素 D [1,25-(OH)₂D] 的含量^[45]。此外, 多项研究也表明了 PIs 和 25-羟维生素 D [25-(OH)D] 存在显著正相关, 这或许与 PIs 抑制了 25-(OH)D 转化为活性产物 1,25-(OH)₂D 有关^[46-48]。

2.4 TDF 通过肾毒性导致继发性骨质疏松

目前研究发现, TDF 在肾近曲小管上皮细胞处累积会造成近曲肾小管的功能紊乱, 严重时可引起范可尼综合征 (高磷酸盐尿症、高氨基酸尿症和糖尿), 导致骨质降低、骨软化以及骨质疏松^[14]。

3 结语

HAART 导致骨质疏松具有普遍性, 其中 NRTI 和 PI 仍是两类对 BMD 影响最大的抗病毒药物, 也是 HAART 疗法的重要组成部分。这类药物的骨毒

性可能是由于 HAART 治疗后抑制 HIV 感染和促进 T 细胞恢复有关,也可能与药物影响了骨细胞或维生素 D 代谢相关。当前,HAART 疗法是 AIDS 治疗的主要方法且具有不可替代性,因此,通过研究 HAART 疗法中抗病毒药物导致骨质疏松的机制和相关防治方法来降低药物的骨毒性具有重要的临床意义。

参 考 文 献(References)

- [1] Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel [J]. *JAMA*, 2014, 312: 410 - 425.
- [2] Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 795 - 807.
- [3] Harrison KM, Song R, Zhang X. Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53: 124 - 130.
- [4] Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection [J]. *Top Antivir Med*, 2012, 20: 101 - 105.
- [5] Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15: 810 - 818.
- [6] Odongo P, Wanyama R, Obol JH, et al. Impaired renal function and associated risk factors in newly diagnosed HIV-infected adults in Gulu Hospital, Northern Uganda [J]. *BMC Nephrol* 2015, 16: 43.
- [7] Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1532 - 1543.
- [8] Dong HV, Cortes YI, Shiau S, et al. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis [J]. *AIDS*, 2014, 28: 2119 - 2131.
- [9] Short CE, Shaw SG, Fisher MJ, et al. Prevalence of and risk factors for osteoporosis and fracture among a male HIV-infected population in the UK [J]. *Int J STD AIDS*, 2014, 25: 113 - 121.
- [10] Aydin OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, et al. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients [J]. *Braz J Infect Dis*, 2013, 17: 707 - 711.
- [11] Sharma A, Shi Q, Hoover DR, et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and HIV-uninfected women: updated results from the Women's Interagency HIV Study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 70: 54 - 61.
- [12] Guerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28: 1259 - 1263.
- [13] Young B, Dao CN, Buchacz K, et al. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000 - 2006 [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: 1061 - 1068.
- [14] Tien C, Xu JJ, Chan LS, et al. Long-term treatment with tenofovir in Asian-American chronic hepatitis B patients is associated with abnormal renal phosphate handling [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60: 566 - 572.
- [15] Jackson RD, Mysiw WJ. Insights into the epidemiology of postmenopausal osteoporosis: the Women's Health Initiative [J]. *Semin Reprod Med*, 2014, 32: 454 - 462.
- [16] Compston J. HIV infection and osteoporosis [J]. *Bonekey Rep*, 2015, 4: 636.
- [17] Madeddu G, Spanu A, Solinas P, et al. Different impact of NNRTI and PI-including HAART on bone mineral density loss in HIV-infected patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19: 4576 - 4589.
- [18] Gu HF, Gu LJ, Wu Y, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e1674.
- [19] McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51: 937 - 946.
- [20] Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review [J]. *AIDS*, 2006, 20: 2165 - 2174.
- [21] Chun EH, Kim H, Suh CS, et al. Polymorphisms in neuropeptide genes and bone mineral density in Korean postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2015, 22: 1256 - 1263.
- [22] Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, et al. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142 [J]. *HIV Clin Trials*, 2013, 14: 224 - 234.
- [23] Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir [J]. *HIV Med*, 2016, 17: 106 - 117.
- [24] Assoumou L, Katlama C, Viard JP, et al. Changes in bone mineral density over a 2-year period in HIV - 1-infected men under combined antiretroviral therapy with osteopenia [J]. *AIDS* 2013, 27: 2425 - 2430.
- [25] Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, et al. Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30: 553 - 559.
- [26] Grant PM, Kitch D, McComsey GA, et al. Low baseline CD4⁺ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57: 1483 - 1488.
- [27] Kooij KW, Wit FW, Bisschop PH, et al. Low bone mineral

- density in patients with well-suppressed HIV infection; association with body weight, smoking, and prior advanced HIV disease [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211: 539–548.
- [28] Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents [J]. *AIDS*, 2012, 26: 825–831.
- [29] Tebas PU, T.; Dube, MP., et al. Initiation of ART is associated with bone loss independent of the specific ART regimen. The results of ACTG A5005s [C]. In: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Edited by editors. Los Angeles, CA, 2007.
- [30] Brown TT, Moser C, Currier JS, et al. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212:1241–1249.
- [31] Oforokun I, McIntosh E, Weitzmann MN. HIV: inflammation and bone [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2012, 9: 16–25.
- [32] Hernandez-Vallejo SJ, Beaupere C, Larghero J, et al. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells; beneficial effect of pravastatin [J]. *Aging Cell*, 2013, 12: 955–965.
- [33] Grigsby IF, Pham L, Gopalakrishnan R, et al. Downregulation of Gnas, Got2 and Snord32a following tenofovir exposure of primary osteoclasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391: 1324–1329.
- [34] Santiago F, Oguma J, Brown AM, et al. Noncanonical Wnt signaling promotes osteoclast differentiation and is facilitated by the human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417: 223–230.
- [35] Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, et al. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles; implications for bone mineral density loss [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394: 48–53.
- [36] Esposito V, Perna A, Lucariello A, et al. Different impact of antiretroviral drugs on bone differentiation in an in vitro model [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116: 2188–2194.
- [37] Gibellini D, Borderi M, de Crignis E, et al. Analysis of the effects of specific protease inhibitors on OPG/RANKL regulation in an osteoblast-like cell line [J]. *New Microbiol*, 2010, 33: 109–115.
- [38] Oforokun I, Titanji K, Vikulina T, et al. Role of T-cell reconstitution in HIV–1 antiretroviral therapy-induced bone loss [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8282.
- [39] Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61:572–580.
- [40] Tyack PL, Calambokidis J, Friedlaender A, et al. Formal Comment on Schorr GS, Falcone EA, Moretti DJ, Andrews RD (2014) First Long-Term Behavioral Records from Cuvier’s Beaked Whales (*Ziphius cavirostris*) Reveal Record-Breaking Dives [J]. *PLoS ONE* 9(3): e92633. doi:10.1371/journal.pone.0092633. *PLoS One*, 2015, 10: e0142287.
- [41] Mirembé BG, Kelly CW, Mgodini N, et al. Bone mineral density changes among young, healthy african women receiving oral Tenofovir for HIV preexposure prophylaxis [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 71: 287–294.
- [42] Hidron AI, Hill B, Guest JL, et al. Risk factors for vitamin D deficiency among veterans with and without HIV infection [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0124168.
- [43] Cervero M, Agud JL, Garcia-Lacalle C, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its related risk factor in a Spanish cohort of adult HIV-infected patients; effects of antiretroviral therapy [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28: 963–971.
- [44] Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, et al. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 1013–1025.
- [45] Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1, 25-dihydroxyvitamin D [J]. *AIDS*, 2003, 17: 513–520.
- [46] Kim JH, Gandhi V, Psevdo G, Jr., et al. Evaluation of vitamin D levels among HIV-infected patients in New York City [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28: 235–241.
- [47] Cervero M, Agud JL, Torres R, et al. Higher vitamin D levels in HIV-infected out-patients on treatment with boosted protease inhibitor monotherapy [J]. *HIV Med*, 2013, 14: 556–562.
- [48] Koga I, Seo K, Yoshino Y, et al. Increase of 25-hydroxyvitamin D levels after initiation of combination antiretroviral therapy [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21: 737–741.