

综述

艾滋病鸡尾酒疗法引发心血管疾病研究进展

宋林 孙益 余路阳*

(浙江大学生命科学学院, 浙江大学空气污染与健康研究中心, 杭州 310058)

摘要 鸡尾酒疗法, 也被称作高效抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy, ART), 使得艾滋病成为临床上的一种可控疾病。但是越来越多的证据显示了接受鸡尾酒疗法的HIV(human immunodeficiency virus)阳性病人心血管疾病的发病率很高。在众多可能导致HIV阳性病人高心血管发病率的因素中, 除了免疫缺陷以及代谢紊乱之外, 鸡尾酒疗法的副作用越来越引起人们的重视。目前, 针对ART药物在心血管方面的影响主要关注其主干药物核苷类逆转录酶抑制剂与蛋白酶抑制剂的副作用。该文就这两种药物在心血管疾病方面的相关研究进展进行了综述。

关键词 鸡尾酒疗法; 艾滋病; HIV; 心血管疾病

Progress in the Study of Antiretroviral Therapy Related Cardiovascular Diseases in AIDS Patients

Song Lin, Sun Yi, Yu Luyang*

(College of Life Sciences, Research Center for Air Pollution and Health, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract The successful roll-out of antiretroviral therapy (ART) makes HIV infection into a manageable clinical entity. However, more and more clinical evidences define an elevated risk of developing cardiovascular disease (CVD) among HIV-positive patients who are with medical care. Beside immunological defect and metabolic disorder, adverse effects of antiretroviral therapy have become of particular concern within factors that may potentially contribute to HIV-related CVD. Currently, the effects of ART on cardiovascular disease are mainly linked with two kinds of backbone drugs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and protease inhibitors (PIs). The aim of this review is to introduce the research progresses of ART related cardiovascular diseases in AIDS patients.

Keywords ART; AIDS; HIV; cardiovascular

艾滋病是一种危害性极大的传染性疾病, 被称为世界瘟疫。它是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)进攻感染人体的T淋巴细胞, 从而导致人体免疫系统功能逐渐丧失, 使得人

体成为许多伺机性疾病(病人由于免疫力下降而随机性并发的其他疾病)的攻击目标并最终发病身亡。自从1981年报道第一例艾滋病人后, 至2015年全球已有超过3 500万人死于这种疾病。目前, 世界上大

收稿日期: 2016-05-15 接受日期: 2016-06-12

国家自然科学基金(批准号: 81270357、81422005、31470057)、浙江省自然科学基金(批准号: LR14H020002)和中央高校基本科研业务费专项资金资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88208743, E-mail: luyangyu@zju.edu.cn

Received: May 15, 2016 Accepted: June 12, 2016

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81270357, 81422005, 31470057), Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No.LR14H020002) and Fundamental Research Funds for the Central Universities of China

*Corresponding author. Tel: +86-571-88208743, E-mail: luyangyu@zju.edu.cn

网络出版时间: 2016-09-01 15:59:21 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160901.1559.002.html>

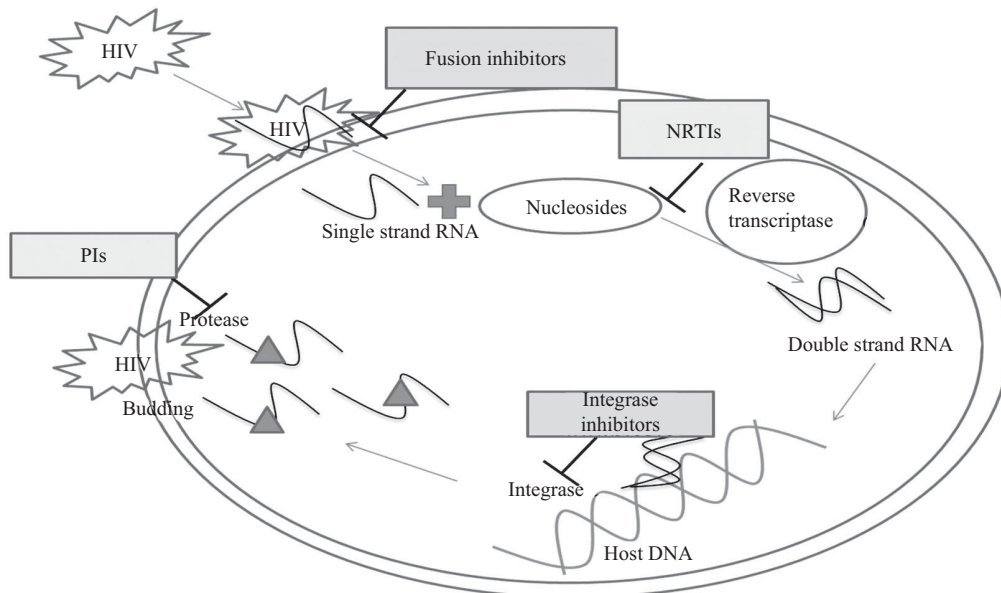


图1 不同ART药物对于HIV复制的抑制作用

Fig.1 Different inhibitory mechanisms of ART on HIV reproduction

概有3 900万HIV阳性病人。幸运的是, 针对HIV入侵细胞的鸡尾酒疗法的发明使得艾滋病在临床上变成一种可控疾病, 它大大降低了死亡率, 并且减少了各种并发症给病人带来的痛苦^[1-3]。

HIV为单链RNA病毒, 其入侵人体T淋巴细胞过程如下。当HIV与淋巴细胞表面特异性抗体结合后, 病毒吸附进入宿主细胞。在宿主细胞内部, 单链RNA在病毒自身逆转录酶的作用下, 合成双链DNA。紧接着, 病毒双链DNA整合至宿主细胞DNA中进行转录合成病毒自身蛋白质后, 子病毒颗粒按照一定的方式完成包装, 最终成熟的病毒颗粒释放出细胞^[4](图1)。

ART(antiretroviral therapy)疗法是针对HIV病毒入侵细胞的不同过程进行综合性抑制, 因此也称为鸡尾酒疗法, 主干药物主要包括核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)和蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)。NRTIs的结构与核苷类似, 为双脱氧核苷衍生物。这类药物进入细胞后被磷酸化, 形成双脱氧核苷三磷酸类似物, 可与细胞内核苷竞争性地结合病毒逆转录酶, 从而靶向抑制病毒的逆转录过程, 终止病毒DNA双链的合成。PIs药物主要通过抑制蛋白酶的活性从而靶向抑制子病毒颗粒组装所需的蛋白质的制造与包装^[5]。标准的鸡尾酒疗法包括联合使用至少三种以上抗逆转录病毒药物, 以便最大程度地抑制HIV复制并延缓病情进展。使用ART疗法, 尤其是在感染HIV的早期,

可以大大降低死亡率。然而, ART治疗药物在控制艾滋病发展的同时, 却给病人带来了明显的并发症, 其中显著的是对心血管系统的损伤^[6-10]。

1 ART药物引发临床心血管疾病总况

最近, 美国国家卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)发布了HIV病人心血管疾病高发率的调查结果, 并且设立了专门研究项目支持相关领域的研究^[11-14]。在众多可能导致HIV相关的心血管疾病的因素中, 除了HIV引起的炎症反应及免疫系统长期激活之外, ART药物的副作用越来越引起大家的关注^[15-17]。目前认为, ART药物引起HIV相关心血管疾病主要通过两种机制: 一种是通过改变脂质代谢而造成代谢障碍, 另一种是特定药物对组织的直接损伤作用^[18-19]。

多篇临床报道中指出, ART药物中的PI药物能够明显造成HIV阳性病人血脂异常, 造成体脂肪的重新分布以及胰岛素抵抗等症^[18,20-22]。例如, 澳大利亚Vienna中心医院艾滋病临床数据调查结果显示, 该医院HIV阳性病人在服用PI药物3个月后血浆中的胆固醇、甘油三酯(triglycerides, TGs)以及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量就有明显的上升, 而血浆中高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)含量则明显下降^[23]。

另一方面, 针对NRTIs药物与心血管疾病的相

关性调查中, 欧洲ART药物副作用数据分析国际研究组在6年的时间内对美国、澳大利亚等国212个艾滋病定点医疗点跟进采集157 921位HIV阳性病人的病情资料分析发现, HIV阳性病人开始服用NRTIs药物中的阿巴卡韦和地达诺新后, 心肌梗塞的发病率与没有服用这两种药物的HIV阳性病人相比分别上升了49%和90%^[20,24]。此外, 英国热带医学研究小组对喀麦隆林贝地区HIV治疗中心医院的临床数据进行统计分析后发现, ART药物的使用与病人患高血压有着直接的关系。数据统计结果显示, 与不服用ART药物的HIV阳性病人相比, ART药物使得接受治疗的HIV阳性病人高血压发病率提高了一倍^[25]。

2 ART药物与动脉硬化

动脉硬化是动脉的一种非炎症性病变, 是动脉管壁增厚、变硬, 失去弹性和管腔狭小的退行性和增生性病变的总称, 动脉粥样硬化是动脉硬化中常见的类型, 为心肌梗塞和脑梗塞的主要病因^[26-29]。动脉内膜中膜增厚的主要原因之一是血管平滑肌细胞的异常增殖与迁移。在齐多夫定(NRTIs类药物)或印地那韦(PIs类药物)处理的条件下, 将血管平滑肌细胞与血管内皮细胞共培养后发现, 齐多夫定/印地那韦损伤了内皮细胞, 进而刺激内皮细胞分泌一种分裂素内皮素-1(endothelin-1, ET-1), 内皮素反过来刺激了血管平滑肌细胞的增殖能力^[30]。

尽管动脉硬化在其发展到一定病变程度造成严重的梗塞前往往是不易察觉的, 目前仍可以使用几种方法来进行动脉硬化病情的定量。血管内膜中膜厚度(intima media thickness, IMT)与动脉横切面积(cross sectional area, CSA)的测定是检测临床症状不明显的动脉硬化的公认有效方法, 这种方法也广泛用来检测HIV阳性病人的颈动脉情况^[31-32]。在服用齐多夫定与印地那韦的小鼠模型中, 出现动脉内膜中膜厚度与动脉横切面积的增加。和临床观察一致, ART药物在小鼠体内诱导内膜中膜厚度的增加主要归因于新生内膜增生, 扩增的血管内膜中积累了大量的病理性血管平滑肌细胞^[33-34]。

机制研究发现, ART导致的血管壁氧化还原稳态的失衡是相关动脉硬化的主要致病机理。在动脉组织横切进行活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及氧化或还原型谷胱甘肽免疫荧光染色后发现, ART处理组的小鼠动脉组织中的活性氧的含

量显著增加, 而谷胱甘肽氧化还原比率(glutathione/glutathione disulfide, GSH/GSSG)明显降低。同时, 在对小鼠血浆中胆固醇、甘油三酯以及脂质过氧化的终产物8-异前列腺素F_{2α}进行检测后发现, ART药物显著增加了小鼠血浆中胆固醇、8-异前列腺素F_{2α}的含量, 而甘油三酯的含量没有变化。体内氧化还原态的平衡是机体维持稳定的重要条件, 机体通过各种机制来清除体内产生过多的活性氧, 以防止过多的ROS对机体造成氧化损伤。GSH/GSSG比率可以作为反映体内氧化还原水平的指标。GSH/GSSG比率的降低意味着体内的ROS含量上升。小鼠体内胆固醇含量的增加对于动脉硬化的发展有很大的诱导作用, 同时, ROS的产生及氧化应激反应也是造成动脉硬化的诱因^[33-36]。还有一种解释认为, ART药物造成内皮损伤后加强了血小板的黏附性, 从而导致血小板的激活释放血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF), 进而促进新生内膜增生^[37]。

3 ART药物与血管内皮紊乱

内皮细胞紊乱是血管疾病启示阶段的主要生物学事件。内皮细胞的紊乱包括血管内皮细胞的激活, 引起内皮细胞黏附分子的高表达以及正常的生理功能的障碍, 包括血管收缩与血管舒张功能的削弱^[38]。有充分数据表明, ART药物可以直接促进内皮细胞黏附分子的诱导表达, 包括VCAM-1(vascular cell adhesion protein-1)、ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)、E-selectin等, 引发血管慢性炎症的发生。这些黏附分子被炎症淋巴细胞(如单核细胞、巨噬细胞)受体识别, 促进淋巴细胞在血管内皮上的滚动、黏附和迁移, 导致炎症细胞在血管壁的浸润和累积, 造成血管内膜的增生^[39-40]。

已有研究证明, ART药物在小鼠体内可以直接造成小鼠动脉内皮细胞的紊乱, 降低动脉内皮细胞所介导的动脉内皮的舒张性, 并且增加了小鼠血浆内皮紊乱代表性标志物ET-1的含量^[41]。相应地, 在体外ART药物处理的主动脉内皮细胞中ET-1含量也明显增加。另一方面, 在ART药物作用于内皮细胞的体外实验中发现, ART药物可以抑制eNOS(endothelial nitric oxide synthase)的表达, 从而降低eNOS所催化生成的NO含量。eNOS也被称作NO合酶3, 它主要负责血管内皮细胞中NO的合成。

NO是脂溶性的气体小分子,它是维持血管内皮舒张功能的主要调控因子,也因此调节血管紧张度和心血管系统的稳态。ART造成的内皮紊乱伴随着NO生物利用度的降低,同时也促进了血管炎症和舒缩失调^[34,36]。

血管内皮细胞相对于体内其他类型的细胞非常特殊,它的线粒体含量与其他类型细胞相比,含量非常少,由于内皮细胞主要依赖糖酵解而非线粒体依赖的氧化磷酸化来代谢葡萄糖产生热量供生命活动所需,所以内皮细胞中的线粒体的活动很大一部分参与了内皮细胞生命活动的自稳态的维持。因此,线粒体的稳定性决定了内皮细胞生命活动的稳定。目前的研究发现,ART药物在6 h的较短时间内就造成内皮细胞的线粒体损伤,出现线粒体膜电位和细胞耗氧量的下降。ART药物在造成血管内皮线粒体功能障碍的同时,诱导过多的ROS从线粒体电子传递链释放,导致血管内皮细胞内ROS含量增加以及氧化还原水平的调节失衡。血管中产生过多的ROS以及随之带来的氧化应激反应是造成血管内皮细胞紊乱的重要因素。体内研究表明,在喂饲小鼠ART药物的同时,给予一种稳定的ROS清除剂MnTMPyP,结果发现,小鼠新生内膜增生的情况得到缓解。同时,小鼠动脉内皮中ROS的含量也明显降低^[30,32]。因此,ART药物导致血管功能障碍的另一原因是造成了内皮细胞氧化压力的增加,进而损伤了内皮细胞的eNOS介导的血管舒张性,促进了血管收缩因子ET-1的分泌,最终造成血管内皮稳态失衡和血管疾病的发生^[36,42]。

4 ART药物与心肌病

在困扰HIV阳性病人的相关心脏疾病中,心肌病是发病率最高的一种心脏疾病。AIDS相关的心肌病的发病机制尚不明确,在众多的致病因素中,包括HIV感染心肌细胞、机会感染、炎症反应、细胞因子效应以及ART药物,尤其是NRTIs药物,对心肌细胞的直接毒性作用^[43-45]。

心肌细胞中含有丰富的糖原颗粒和线粒体,以适应心肌持续性节律收缩活动的需要。临床以及基础研究数据证明,NRTIs药物可以造成心脏组织线粒体的紊乱^[46-47]。低浓度NRTIs药物长期处理下,人心肌细胞的线粒体会出现线粒体DNA的缺失及拷贝数的降低。由于线粒体中DNA聚合酶 γ 和HIV的逆

转录酶的结构有很大的相似性,因此NRTIs药物在抑制HIV逆转录酶活性的同时也抑制了细胞线粒体DNA聚合酶 γ 的活性,影响线粒体DNA复制^[45,48]。线粒体DNA的缺失进而引起线粒体DNA编码的参与氧化磷酸化的多肽缺失,最终出现心肌细胞线粒体的功能障碍。最终,心肌细胞发生线粒体的功能障碍造成的能量缺失,线粒体的呼吸氧耗及呼吸控制率的降低,伴随脂肪酸氧化比例下降和甘油三酯的沉积^[49-50]。

此外,喂养NRTIs药物的小鼠心脏指标检测提示,NRTIs药物引起线粒体的氧化应激反应,导致心肌病的发生。机制研究发现,NRTIs通过干扰线粒体SOD2(superoxide dismutase 2),诱导心肌细胞线粒体产生过多的线粒体ROS,超出了线粒体内氧自由基清除系统的清除能力,最终造成心肌细胞功能的紊乱和凋亡^[46]。

5 讨论与展望

HIV相关的心血管疾病的病因十分复杂,是多种因素综合作用的结果。在众多导致HIV相关的心血管疾病因素中,ART疗法的副作用越来越引起人们的关注。虽然对于诱发心血管疾病的发生发展ART药物确实被证实存在紧密关联,但是具体机制并不完全清楚。例如,ART药物中的NRTIs与PIs类药物的作用机理并不一致,但它们都能诱发内皮激活进而促进血管内膜增生,这其中的具体机制值得进一步探究。而目前相关的基础研究主要针对ART致动脉和心脏损伤,对ART影响微血管的新生则很少关注。此外,HIV阳性病人使用ART疗法治疗时,不同病人服用的药物种类,剂量并不一致,况且由于不同病人之间存在很大的个体差异性,不同病人的心血管疾病发病情况并不一致,这造成了临床调查研究的较大困难。此外,由于HIV相关的心血管疾病是多种因素导致,不同诱因之间是否会相互影响,各种诱因所占据的比例是多少并不清楚。

因此,深入阐明ART疗法导致心血管疾病的病理和分子机理已成为艾滋病治疗中新的研究重点。全面详尽地了解ART疗法引发心血管疾病的致病机理,将有效推动ART药物的改良以及ART药物的佐剂药物开发,以便在最大程度上降低ART疗法的副作用,提高艾滋病治疗效果。另一方面,ART药物(特别是PI)被发现通过引发肿瘤细胞凋亡和肿瘤血管

生成,能有效控制卡波西瘤(kaposi's sarcoma, KS)的发展^[51]。因此,ART药物很可能具有潜在的肿瘤治疗作用。

参考文献 (References)

- Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 2016; 125: 63-70.
- Bhatti AB, Usman M, Kandi V. Current scenario of hiv/aids, treatment options, and major challenges with compliance to antiretroviral therapy. *Cureus* 2016; 8(3): e515.
- Andreoni M, Marcotullio S, Puro V, De Carli G, Tambussi G, Nozza S, *et al.* An update on integrase inhibitors: New opportunities for a personalized therapy? The nextaim project. *New Microbiol* 2015; 38(4): 443-90.
- Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoï B, Butto S. Hiv virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Ann Ist Super Sanita* 2010; 46(1): 5-14.
- de Clercq E. The nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors in the treatment of hiv infections (aids). *Adv Pharmacol* 2013; 67: 317-58.
- Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, Freiberg MS, Gilbert C, Oursler KK, *et al.* Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-aids-defining cancer in hiv-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis* 2015; 60(4): 627-38.
- Baker JV, Lundgren JD. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 2011; 32(8): 945-51.
- Boccaro F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, *et al.* Hiv and coronary heart disease: Time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(5): 511-23.
- Paella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the hiv outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(1): 27-34.
- Reyskens KM, Essop MF. Hiv protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: A central role for oxidative stress and dysregulation of the ubiquitin-proteasome system. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(2): 256-68.
- Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, *et al.* Hiv infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013; 173(8): 614-22.
- Hemkens LG, Bucher HC. Hiv infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35(21): 1373-81.
- Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, *et al.* Increased risk of myocardial infarction in hiv-infected patients in france, relative to the general population. *AIDS* 2010; 24(8): 1228-30.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2506-12.
- de Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, Cuda R. Hiv infection, haart, and endothelial adhesion molecules: Current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(4): 213-22.
- Shah MR, Cook N, Wong R, Hsue P, Ridker P, Currier J, *et al.* Stimulating high impact hiv-related cardiovascular research: Recommendations from a multidisciplinary nhlbi working group on hiv-related heart, lung, and blood disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(7): 738-44.
- Nduka CU, Stranges S, Sarki AM, Kimani PK, Uthman OA. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with hiv on antiretroviral therapy: A systematic review with meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2016; 30(6): 355-62.
- Balocco F, Gili S, D'Ascenzo F, Marra WG, Cannillo M, Calcagno A, *et al.* Hiv infection and primary prevention of cardiovascular disease: Lights and shadows in the haart era. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58(5): 565-76.
- Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 2: 23S-8S.
- D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in hiv-infected patients enrolled in the d:A:D study: A multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371(9622): 1417-26.
- Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy I, Groups DADS. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in hiv-infected patients. *AIDS* 2008; 22(14): F17-24.
- Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, *et al.* Early structural and functional changes of the vasculature in hiv-infected children: Impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005; 112(1): 103-9.
- Leitner JM, Pernerstorfer-Schoen H, Weiss A, Schindler K, Rieger A, Jilma B. Age and sex modulate metabolic and cardiovascular risk markers of patients after 1 year of highly active antiretroviral therapy (haart). *Atherosclerosis* 2006; 187(1): 177-85.
- Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, *et al.* Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for hiv: A systematic review. *PLoS One* 2013; 8(3): e59551.
- Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. Prevalence of hypertension in hiv/aids patients on highly active antiretroviral therapy (haart) compared with haart-naïve patients at the limbe regional hospital, cameroon. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148100.
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, *et al.* An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with hiv infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther* 2003; 25(9): 2405-18.
- Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, *et al.* Aging and infectious diseases: Workshop on hiv infection and aging: What is known and future research directions. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4): 542-53.
- Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. Hiv

- positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2009; 95(22): 1826-35.
- 29 Patel AA, Budoff MJ. Coronary artery disease in patients with hiv infection. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15(2): 81-7.
- 30 Hebert VY, Crenshaw BL, Romanoff RL, Ekshyyan VP, Dugas TR. Effects of hiv drug combinations on endothelin-1 and vascular cell proliferation. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4(2): 117-31.
- 31 Mercié P1, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, *et al.* Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in hiv-1-infected patients. *HIV Med* 2005; 6(6): 380-7.
- 32 Sankatsing RR, Wit FW, Vogel M, de Groot E, Brinkman K, Rockstroh JK, *et al.* Increased carotid intima-media thickness in hiv patients treated with protease inhibitors as compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Atherosclerosis* 2009; 202(2): 589-95.
- 33 Jiang B, Hebert VY, Khandelwal AR, Stokes KY, Dugas TR. Hiv-1 antiretrovirals induce oxidant injury and increase intima-media thickness in an atherogenic mouse model. *Toxicol Lett* 2009; 187(3): 164-71.
- 34 Jiang B, Khandelwal AR, Rogers LK, Hebert VY, Kleinedler JJ, Zavec JH, *et al.* Antiretrovirals induce endothelial dysfunction via an oxidant-dependent pathway and promote neointimal hyperplasia. *Toxicol Sci* 2010; 117(2): 524-36.
- 35 Hansen L, Parker I, Roberts LM, Sutliff RL, Platt MO, Gleason RL, Jr. Azidothymidine (azt) leads to arterial stiffening and intima-media thickening in mice. *J Biomech* 2013; 46(9): 1540-7.
- 36 Jiang B, Hebert VY, Li Y, Mathis JM, Alexander JS, Dugas TR. Hiv antiretroviral drug combination induces endothelial mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species production, but not apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224(1): 60-71.
- 37 Holme PA, Muller F, Solum NO, Brosstad F, Froland SS, Aukrust P. Enhanced activation of platelets with abnormal release of rantes in human immunodeficiency virus type 1 infection. *FASEB J* 1998; 12(1): 79-89.
- 38 Shankar SS, Dube MP, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy hiv-negative men. *Am Heart J* 2005; 150(5): 933.
- 39 Fujimoto S, Mizuno R, Saito Y, Nakamura S. Clinical application of wave intensity for the treatment of essential hypertension. *Heart Vessels* 2004; 19(1): 19-22.
- 40 De Pablo C, Orden S, Apostolova N, Blanquer A, Esplugues JV, Alvarez A. Abacavir and didanosine induce the interaction between human leukocytes and endothelial cells through mac-1 upregulation. *AIDS* 2010; 24(9): 1259-66.
- 41 Sutliff RL, Dikalov S, Weiss D, Parker J, Raidel S, Racine AK, *et al.* Nucleoside reverse transcriptase inhibitors impair endothelium-dependent relaxation by increasing superoxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(6): H2363-70.
- 42 Glover M, Hebert VY, Nichols K, Xue SY, Thibeaux TM, Zavec JA, *et al.* Overexpression of mitochondrial antioxidant manganese superoxide dismutase (mnsod) provides protection against azt- or 3tc-induced endothelial dysfunction. *Antiviral Res* 2014; 111: 136-42.
- 43 Randell P, Moyle G. Antiretroviral therapy with heart. *Am J Ther* 2009; 16(6): 579-84.
- 44 Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21): 1993-2003.
- 45 Liu Y, Shim E, Crespo-Mejias Y, Nguyen P, Gibbons A, Liu D, *et al.* Cardiomyocytes are protected from antiretroviral nucleoside analog-induced mitochondrial toxicity by overexpression of pgc-1alpha. *Cardiovasc Toxicol* 2015; 15(3): 224-31.
- 46 Kohler JJ, Cucoranu I, Fields E, Green E, He S, Hoying A, *et al.* Transgenic mitochondrial superoxide dismutase and mitochondrially targeted catalase prevent antiretroviral-induced oxidative stress and cardiomyopathy. *Lab Invest* 2009; 89(7): 782-90.
- 47 Kohler JJ, Hosseini SH, Cucoranu I, Hoying-Brandt A, Green E, Johnson D, *et al.* Murine cardiac mtdna: Effects of transgenic manipulation of nucleoside phosphorylation. *Lab Invest* 2009; 89(2): 122-30.
- 48 Liu Y, Nguyen P, Baris TZ, Poirier MC. Molecular analysis of mitochondrial compromise in rodent cardiomyocytes exposed long term to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (nrtis). *Cardiovasc Toxicol* 2012; 12(2): 123-34.
- 49 Cheung JY, Gordon J, Wang J, Song J, Zhang XQ, Tilley DG, *et al.* Cardiac dysfunction in hiv-1 transgenic mouse: Role of stress and bag3. *Clin Transl Sci* 2015; 8(4): 305-10.
- 50 Lund KC, Wallace KB. Direct effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on rat cardiac mitochondrial bioenergetics. *Mitochondrion* 2004; 4(2/3): 193-202.
- 51 Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccarini S, *et al.* Hiv protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of kaposi sarcoma. *Nat Med* 2002; 8(3): 225-32.