

## HIV相关神经认知疾病和高效抗逆转录病毒疗法

韩冰 李兴旺

自高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 应用以来, 艾滋病患者的致残率和致死率显著下降。HIV相关神经认知疾病 (HIV-associated neurocognitive disorders, HAND) 的终末期患者显著减少, 然而, 其发病率未见明显变化<sup>[1-3]</sup>。本文就其发生原因做一综述。

### 一、HIV相关神经认知疾病和高效抗逆转录病毒疗法

Brew等<sup>[4]</sup>研究认为, 即使艾滋病患者规律服用抗逆转录病毒药物, 神经细胞退行性变也会持续存在。Franklin等<sup>[2]</sup>对艾滋病患者进行大样本研究发现, 在应用HAART后, 33%的患者出现无症状神经系统损伤, 12%患有轻度神经认知障碍, 艾滋病相关痴呆患者所占比例下降至2%。Letendre等<sup>[5]</sup>对37例艾滋病患者研究认为, HAART对认知功能改善起效时间至少为12周, 其中, 起效时间为24、36和48周的患者比例分别占32.1%、40.9%和33.3%, 还有低于5%的患者1年后病情恶化。在未应用HAART之前, 大量的研究显示, 认知功能改善起效时间集中在6~8周<sup>[6-8]</sup>。

因此, 提示HAART在治疗HAND方面具有两面性: HAART对重度HAND效果显著, 对轻度HAND未见明显疗效, 同时对神经系统功能改善起效较慢。

### 二、高效逆转录病毒疗法两面性发生机制

1. 遗留效应: Brew等<sup>[3,9]</sup>研究认为, 在启动HAART之前, HIV对中枢神经系统永久的、不可逆的损伤, 是HAART对HAND疗效不显著的原因, 称之为“遗留效应”。但是, 这种观点存在很大争议。Annoni等<sup>[10]</sup>选取血清HIV-1 RNA阴性的200例HIV感染者作为研究对象, 应用HAART后, 轻度HAND的发病率未见显著下降, 重度HAND下降不到14%。此结果有力的反驳地将遗留效应作为主要发生机制的观点, 认为尚有其他机制参与。

2. 免疫重建: Cysique等<sup>[11]</sup>研究发现, 部分艾滋病患者在应用HAART后, 诱发免疫重建, 导致HAND的发生, 尤其是无症状和轻度HAND患者。Soneja等<sup>[12]</sup>和Nunnari等<sup>[13]</sup>认为, 启动HAART治疗后, 能够控制病毒血症, 甚至使病毒载量到检测不到的水平。但是, 一些患者体内存在低水平的病毒血症, 诱发慢性炎症反应, 并激活免疫系统, 这是决定免疫重建的关键步骤。然而, 血清内低水平的病毒来源尚不清楚。有学

者认为是被由感染细胞释放出来的<sup>[13]</sup>。因此, 被感染细胞有可能成为未来抗病毒药物的主要作用靶点。

3. 并发症: McArthur等<sup>[14]</sup>认为, 一些并发症, 如精神障碍疾病、物质滥用等, 可能与启动HAART治疗后, HAND发病率居高不下有关。Cysique等<sup>[15]</sup>对161例无并发症的艾滋病患者研究发现, 应用HAART治疗后, 即使病毒载量显著降低, HAND的发病率仍达18.1%。Franklin等<sup>[2]</sup>把艾滋病患者分为有并发症组和无并发症组后, 给予HAART治疗, 并发症组 (包括精神障碍疾病、物质滥用、心脑血管疾病、颅脑外伤、癫痫病和中枢神经系统机会性感染患者) HAND发病率为83%, 然而, 无并发症组的发生率同样高达32.7%。因此可认为并发症只是发病机制之一, 并不起主要作用。

4. 年龄: Cysique等<sup>[16]</sup>以年龄作为研究切入点, 把研究对象分为HIV阳性组和阴性组研究发现, 年龄和HIV感染都与中枢神经系统损害有关, 但未发现二者有联合效应。Ford等<sup>[17]</sup>认为, 启动HAART治疗艾滋病后, 患者的生存期明显延长, 中枢神经系统慢性炎症反应持续时间增加, 加剧神经系统各组分退行性变。迄今为止, 尚缺乏对年龄在60~70岁HIV患者的研究, 也许会在这种生命的晚期阶段会看到HIV和年龄的联合作用。目前, 还不能把年龄作为HAND在应用HAART时代发病率高的主要机制。

### 三、血脑屏障对抗病毒药物通透性

Winston等<sup>[18]</sup>研究显示, 药物通过血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的能力决定其抵达作用部位的浓度, 通透能力强的药物, 中枢神经系统内药物浓度高, 具有良好的抗HIV作用, 延缓和改善中枢神经系统损伤。HAART对HAND预防和治疗效果不显著可能与其在中枢神经系统内药物浓度达不到要求有关。国际上, 通常选用中枢神经系统通透效率 (CNS penetration effectiveness, CPE) 评分, 评价抗病毒药物通过BBB的能力, 分数越高, 通透能力越强<sup>[9,19]</sup>, 并认为>7分的HAART疗法在脑脊液中具有很高的血药浓度。Nolan等<sup>[20]</sup>研究发现, CPE>7分的HAART并不能提高HIV患者的生存率, 但可降低病死率。BBB对HAART通透性低的HIV患者, 即使血清HIV RNA已低于检测下限, 但是由于到达中枢神经系统的血药浓度低, 神经退行性变持续存在, 恶化HAND。

Churchill等<sup>[21]</sup>研究发现, HIV除了感染巨噬细胞和小神经胶质细胞外, 还可以感染星形胶质细胞, 可能与HAART对HAND疗效有限有关。Berman等<sup>[22]</sup>认

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.04.040

基金项目: 十二五国家科技重大专项 (No. 2012ZX10005010-001)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心

通讯作者: 李兴旺, Email: ditanlxw@yahoo.com.cn

为,HIV感染星形胶质细胞的数量多,在神经细胞退行性变中起着重要的作用。然而,HAART对HIV感染星形胶质细胞是否有治疗作用还不清楚,有待证实。

#### 四、HAART的细胞毒性

Brew等<sup>[3]</sup>研究发现,核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)能够诱导外周组织细胞的线粒体功能紊乱,导致细胞损伤。这种机制在神经细胞中是否存在有待研究。这可能成为应用HAART治疗后,预防和治疗HAND效果不显著的原因之一。

Winston等<sup>[18]</sup>把艾滋病患者随机分为3组,分别给予3种不同的HAART治疗,结果显示替诺福韦酯、恩曲他滨、齐多夫定加阿巴卡韦疗法对中枢神经系统功能改善效果最好。然而,在这组患者中检测发现,肌醇/肌酸的比值升高,表明小胶质细胞被激活,可能会诱导神经细胞损伤。虽然提示HAART可能具有神经细胞毒性,但是大多数学者认为HAART有益于认知功能恢复。

Robertson等<sup>[23]</sup>在对接受HAART治疗的艾滋病患者研究发现,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)及其危险因素可以加剧神经系统损伤。同时发现,CD4<sup>+</sup>T细胞数量、病毒载量和CPE评分与HAND发生无相关性,与以前的研究结果相矛盾。其发生机制不明,认为可能与抗逆转录病毒药物的细胞和血管毒性或HIV引起的炎症反应有关。但是CVD损伤艾滋病患者认知功能的机制有待研究。

启动HAART治疗后,HAND的发病率居高不下,严重影响患者的生活质量和对药物的依从性。尤其是后者导致HIV耐药性增加,诱发其他HIV相关性疾病。HAND的预防和治疗是艾滋病治疗中的关键环节。

大多数研究表明HAART具有很强的通透BBB能力,而且其神经细胞毒性作用亟需实验证实;新的证据表明CVD和HAND存在某种联系,同样也需要研究;随着艾滋病患者老龄化,年龄和HAND的关系有待一个长期临床研究来观察。均是摆在感染科和神经内、外科医师面前的难题,亟待去攻克。

#### 参考文献

- 1 Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*,2009,23(11):1359-1366.
- 2 Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER study. *Neurology*,2010,75(23):2087-2096.
- 3 Brew BJ. Benefit or toxicity from neurologically targeted antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis*,2010,50(6):930-932.
- 4 Brew BJ, Crowe SM, Landay A, et al. Neurodegeneration and ageing

- in the HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol*,2009,4(2):163-174.
- 5 Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*,2009,73(5):342-348.
- 6 Brew BJ, Halman M, Catalan J, et al. Factors in AIDS dementia complex trial design: results and lessons from the abacavir trial. *Plos Clinical Trials*,2007,2(3):e13.
- 7 Tozzi V, Balestra P, Galgani S, et al. Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *AIDS*,1999,13(14):1889-1897.
- 8 Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, et al. Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *AIDS clinical trials group. Ann Neurol*,1993,33(4):343-349.
- 9 Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV infected HAART treated patients. *Neurology*,2006,66(9):1447-1450.
- 10 Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*,2010,24(9):1243-1250.
- 11 Brew BJ, Cysique LA. Alzheimer disease and HIV: a tangled story. *Neurology*,2010,75(2):105-106.
- 12 Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res*,2011,134(6):866-877.
- 13 Pinzone MR, Di Rosa M, Cacopardo B, et al. HIV RNA suppression and immune restoration: can we do better? *Clin Dev Immunol*,2012,2012:515962.
- 14 Tan IL, McArthur JC. HIV-associated neurological disorders: a guide to pharmacotherapy. *CNS Drugs*,2012,26(2):123-134.
- 15 Cysique LA. Prevalence of nonconfounded HIV-associated neurocognitive impairment in the context of plasma HIV RNA suppression. *J Neurovirol*,2011,17(2):176-183.
- 16 Cysique LA, Maruff P, Bain MP, et al. HIV and age do not substantially interact in HIV-associated neurocognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*,2011,23(1):83-89.
- 17 Greig J, Casas EC, O' Brien DP, et al. Association between older age and adverse outcomes on antiretroviral therapy: a cohort analysis of programme data from nine countries. *AIDS*,2012,26(Suppl 1):S31-S37.
- 18 Winston A, Duncombe C, Li PC, et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*,2010,50(6):920-929.
- 19 Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology*,2011,76(8):693-700.
- 20 McManus H, Li P, Nolan D, et al. Does use of antiretroviral therapy regimens with high central nervous system penetration improve survival in HIV-infected adults? *HIV Med*,2011,12(10):610-619.
- 21 Churchill MJ, Wesselingh SL, Cowley D, et al. Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann Neurol*,2009,66(2):253-258.
- 22 Eugenin EA, Clements JE, Zink MC, et al. Human immunodeficiency virus infection of human astrocytes disrupts blood-brain barrier integrity by a gap junction-dependent mechanism. *J Neurosci*,2011,31(26):9456-9465.
- 23 Wright EJ, Grund B, Robertson K, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*,2011,77(4):406-407.

(收稿日期: 2012-11-18)

(本文编辑: 孙荣华)