

· 综述 ·

人类免疫缺陷病毒-1相关神经认知障碍危险因素研究进展

唐海杰 刘思思 金富军 付咏梅 董军

【摘要】人类免疫缺陷病毒(HIV)感染人体外周血的同时入侵中枢神经系统(CNS),可以引发HIV-1相关神经认知障碍(HAND),主要表现为注意力不集中、感情淡漠和记忆障碍,导致患者日常工作生活不便。根据神经认知功能受损程度,HAND分为无症状性神经认知损害(ANI)、轻度神经认知紊乱(MND)和HIV相关痴呆症(HAD)3种类型。HAND目前已经成为AIDS患者重要的中枢神经系统并发症,AIDS患者进行联合抗逆转录病毒治疗(cART),病毒复制受到抑制,并发严重HIV相关痴呆者显著减少,生存期延长。目前HAND发病机制尚未明确,相关危险因素也需要进一步探索。本文对HAND相关危险因素的研究进展进行综述,为HAND诊断和发病机制研究提供新思路。

【关键词】人类免疫缺陷病毒;神经认知障碍;危险因素;年龄;遗传现象

Progress on the risk factors of human immunodeficiency virus-1 associated neurocognitive disorder

Tang Haijie, Liu Sisi, Jin Fujun, Fu Yongmei, Dong Jun. Department of Pathophysiology in Jinan University; Key Laboratory of the State Administration of Traditional Chinese Medicine; GHM Institute of CNS Regeneration, Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, China

Corresponding Author: Dong Jun, Email: dongjunbox@163.com

【Abstract】 Human immunodeficiency virus (HIV) infects human peripheral blood, which also invade the central nervous system (CNS) and trigger HIV-1 associated neurocognitive disorder (HAND), mainly manifested in inattention, feelings indifferent and memory disorders, which could lead to inconvenience for daily work and life of patients. According to the degree of neurocognitive impairment, HAND is divided into three types: asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), mild neurocognitive disorder (MND) and HIV-associated dementia (HAD). HAND has become an essential chronic central nervous system complication of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Patients with AIDS have undergone combined antiretroviral therapy (cART). After the inhibition of systemic viral replication, the number of patients complicated with severe HIV-related dementia decreased significantly, and with prolongation of survival period. At present, the pathogenesis of HAND is not clear, and the related risk factors need to be furtherly explored. In this paper, the research progress of risk factors related to HAND is reviewed, which provides a new idea for the diagnosis and pathogenesis of HAND.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Neurocognitive disorder; Risk factor; Age; Genetic phenomena

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)在感染人体外周血的同时,可侵入中枢神经系统(central nervous system, CNS)而引发CNS相关病变和认知功能障碍^[1],即HIV-1相关神经认知障碍(HIV associated

neurocognitive disorders, HAND)。HIV感染CNS后继发神经炎症是病变的主要因素,患者出现记忆力减退、分析处理问题能力下降、注意力不集中以及认知功能减退等临床表现^[2]。HAND使HIV感染者的生活质量降低的同时,导致其对抗病毒药物治疗的依从性也随之降低。在应用联合抗反转录病毒疗法(combined antiretroviral therapy, cART)后,病情相对较重的HIV相关痴呆(HIV associated dementia, HAD)发生率有所减少,但HAND仍是HIV感染的主要并发症之一^[2]。因此,研究并明确HAND的宿主相关危险因素,对预防和改善HAND患者的症状和工作、生活质量具有重要意义。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.03.001

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 8117134, No. 81471235); 广东省自然科学基金项目(No. 2014A030313360); 高等学校学科创新引智计划(No. B14036); 暨南大学科研培育与创新基金(No. 21617460); 广东省科学计划项目(No. 2010B010700016)

作者单位: 510632 广州市, 暨南大学基础医学院病理生理系, 省中医药管理局重点实验室, 粤港澳中枢神经再生研究院

通信作者: 董军, Email: dongjunbox@163.com

一、HIV亚型

HIV分为A、B、C、D共4个亚型,其中美国地区以HIV B型为主,而HIV A、C、D亚型流行区域则主要分布在撒哈拉以南非洲地区^[3]。未经抗病毒治疗的HIV感染者,AIDS晚期出现免疫缺陷的同时并发相关神经认知损伤的可能性更大,而这些并发神经认知损伤的成年感染者中又以HIV D亚型感染者居多。但相关研究表明,6~12岁未成年的儿童HIV感染者中感染HIV A型的儿童神经认知功能较感染HIV D型的儿童更差^[4]。因此,感染不同亚型HIV可能影响后期导致的神经认知功能障碍,但同时还受年龄等其他因素的干预,其具体机制还有待进一步研究。

HIV可使已有退行性变迹象的脑组织萎缩进程加快。HIV阳性的高龄患者较HIV阴性高龄患者脑萎缩程度更为严重:核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示,HIV阳性患者的预测“脑龄”平均较其真实年龄大2.15岁^[5];患者海马和基底神经节中脑萎缩程度更为严重,萎缩区域与脑部预期缩小的大脑区域也存在重叠;这也导致了脑组织的老化和神经认知障碍。因此,目前研究结果仅能表明最初的HIV感染会诱发大脑损伤,随着大脑正常老化而逐渐加剧脑损伤,但并不能证明HIV可加速大脑组织衰老^[6]。

二、遗传因素

目前相关病毒学以及流行病学研究已经明确了导致HAND发生的宿主以及病毒因素。同时HAND的宿主因素与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的相关因素重叠,提示有共同的因素导致此两种神经认知功能的紊乱^[7]。

有研究表明,可诱导AD发生的载脂蛋白E ϵ 4(ApoE ϵ 4)等位基因也可导致HIV相关神经认知损伤,并且这种损伤程度随着年龄增长而增强。甘露糖结合凝集素2基因纯合子基因型(MBL-2 O/O)也可导致血液途径感染的HIV感染者在AIDS晚期发生HIV相关认知功能障碍的可能性增加^[8]。然而,也有相关研究未发现此现象^[9]。这可能因抽样样本年龄差异,HIV感染控制情况不一,抽样样本种族组合不同或样本量太小造成的误差^[10]。根据ApoE4检测结果的多样性和相关研究发现携带1个E4等位基因的人群较普通人患HAND风险高;而携带2个E4等位基因人群的风险则更高。随着年龄的增长,这类携带E4等位基因的人群脑组织衰老速度较一般人显著加快^[11]。因此,ApoE4在HAND如何发挥重要作用以及相关影响因素尚有待进一步研究。

三、年龄因素

心脑血管疾病也可能成为HIV感染者出现神经认知障碍的另一个影响因素^[8]。根据夏威夷高龄HIV感染者研究表明,年龄增长可增加HAND发生的可能^[12]。多项研究均发现年龄与HAND存在一定的相关性^[8]。随着年龄的增长,心脑血管疾病患病率亦增加,进而导致HAND发生率增加^[12]。HAND

与其他年龄相关神经认知障碍如阿尔茨海默病(AD)在病理学和形态学具有相似之处,HAND与AD患者的脑皮质下神经元均有缺失,且均有淀粉样斑块沉淀形成^[13]。

另有相关研究试图评估患者年龄和疾病持续时间对HAND发病率和患病率的影响^[14-17];但这些研究结果相互矛盾,仅50%研究确定高龄是发生认知障碍的危险因素^[18-21]。

四、HIV感染相关并发症

高血压、体重指数(body mass index, BMI)过高、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、心脑血管疾病及代谢性疾病的发生等HIV感染相关并发症均可能导致HAND对大脑组织产生更严重的损伤。

一项145例夏威夷地区的HIV感染者相关研究表明,在非糖尿病患者中,HIV感染者的胰岛素抵抗程度与神经认知功能水平高低呈反比^[12, 14]。代谢功能紊乱也可能成为联合抗逆转录治疗的HIV感染者神经认知功能障碍的重要影响因素。

对认知功能6大区域(注意力、语言、处理信息速度、执行功能、学习/记忆及运动)的研究发现,心脑血管疾病是HIV感染者信息处理速度下降的重要因素,这与近年来对健康老年人研究相关文献报道一致。伴心血管疾病的HIV感染者认知功能更差,MRI显示该类患者神经炎性改变更为严重^[22];免疫功能缺陷可导致脑血流减少,进而造成HIV感染的血管后遗症^[23]。HIV阳性患者出现心脑血管疾病和神经血管疾病可能性增加^[24]。

cART治疗后,血管和代谢危险因素可能较传统HIV相关危险因素(自脑萎缩诊断后年数、cART持续时间、CD4⁺ T细胞计数最低值等)作为指标预测相对更为敏感和准确。糖尿病、高脂血症和颈动脉粥样硬化等均可增加认知障碍发生率^[24-25]。体重指数、肥胖程度与促炎/抗炎细胞因子的平衡呈正相关^[25]。

五、认知储备和精神心理因素

受教育水平也可影响HIV感染者的神经认知功能。研究表明,受教育不超过12年的HIV感染者出现神经认知功能障碍的比例为38%,而接受过12年以上教育的HIV感染者出现神经认知障碍的比例则下降至17%^[26],但目前尚不能确定受教育水平是否与HAND直接相关^[27]。

重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)的出现预示着HIV感染后期免疫抑制和病情恶化^[28]。患抑郁症的HAND患者使用联合抗逆转录病毒疗法的疗效相对较差。出现抑郁症的HIV感染者对联联合抗逆转录病毒药物的依从性下降,患者精神状态也可作为病情的评估指标,进行适当的心理干预可改善其精神状态,提高其依从性,使得病情得到改善,从而降低病死率。

六、cART疗法及其他药物因素

cART疗法使HIV感染者生存期延长,越来越多HIV感

染者在晚年受到HAND困扰^[18]。即使对HIV复制采取了积极有效的抑制,但HIV感染引起的慢性炎症仍可能导致大脑老化和坏死速度加快。

联合抗逆转录病毒疗法所使用药物造成的不良反应也可能对神经认知功能造成负面影响^[29]。cART所用药物如蛋白酶抑制剂(奈非那韦和沙奎那韦)等可引起脂代谢障碍综合征,从而抑制蛋白酶体的肽酶活动,引起细胞内毒性蛋白的聚集以及线粒体毒性等,从而引发IR^[8]。核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs),尤其是去羟肌苷和司坦夫定等,可因线粒体毒性导致CNS损伤;并且在中断cART后,神经认知功能得以改善^[30]。抗逆转录病毒药物能使小胶质细胞的吞噬作用受到抑制, A β 淀粉样蛋白无法被降解而蓄积,进而对神经认知功能产生负面影响。因此,在联合抗逆转录病毒治疗的同时也要考虑降低药物不良反应发生率。

成瘾性药物滥用可增强巨噬细胞中HIV复制,其机制可能与中枢神经系统多巴胺水平增加有关,从而加速HAND进展^[28]。另一方面,抗抑郁症药物如左旋多巴可增加胞外多巴胺,导致HIV载量增加,需引起重视。滥用药物如甲基安非他明可对认知功能产生不利影响,当同时存在HIV感染时^[31],影响将会更为显著。因此,研究巨噬细胞的功能和调控中枢神经系统的多巴胺水平,可成为改善与治疗HAND新的突破口。

七、miRNA表达模式

microRNA(miRNA)为短的非编码18~25核苷酸长链RNA,可结合并抑制mRNA。目前已知的人类miRNA有1 000多种,其中miRNA控制50%以上的哺乳动物蛋白质编码基因。miRNA在不同疾病中可被过表达或抑制。多项研究表明,miRNA与神经系统重大疾病密切相关。因此,降低或者过表达miRNA也可作为神经认知功能的改善和治疗提供新思路。

HAND患者miRNA在脑中分布研究发现该类患者脑组织中有17种miRNA存在差异表达。通过上调miRNA(miR-500a-5p、miR-34C-3P、miR93-3p和miR-381-3p)可靶向调控过氧化物酶体生物发生因子(pEX2、pEX7、pEX11B和pEX13)^[32]。这些miRNA在转染细胞中的表达可显著降低过氧化物酶体蛋白含量,同时减少过氧化物酶体数或影响其形态,进而导致神经认知功能障碍。miRNA含量不仅在HAND患者脑组织中升高,在感染原代巨噬细胞时也有所上升。miRNA可影响小胶质细胞极化方向,目前认为小胶质细胞的激活及炎症反应与HAND发病密切相关。这些miRNA可通过调控基因表达而促进小胶质细胞向M1型方向极化,并抑制其向M2型方向极化^[33]。M2型小胶质细胞较M1型小胶质细胞可能更有利于HAND病情的缓解,其吞噬和清除沉积的蛋白能力更强,但炎症因子和毒性物质释放

少,且M2型还可表达营养因子。因此,可通过控制miRNA表达量,提高过氧化物酶体蛋白含量,干预小胶质细胞的极化方向,进而为改善神经认知功能提供可能。

八、结论和展望

HAND的发病机制、相关危险因素目前尚未明确。确诊HIV感染后尽早进行cART治疗可降低HAND风险。但随着HIV感染者年龄增长,神经退行性变与神经认知障碍相关并发症发生率会逐渐增加;因此仅抑制病毒复制的cART治疗方案远远不够。血液和脑脊液中HIV复制被抑制时,HAND相关危险因素机制尚有待明确。需寻找可控制的危险因素并进行早期干预和预防,有利于改善HAND患者的生活质量。另外,在抑制血液和脑脊液中HIV复制的同时,如何降低药物本身不良反应引发神经认知障碍的治疗方法仍待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, et al. Neurologic presentations of AIDS[J]. *Neurol Clin*,2010,28(1):253-275.
- [2] Schouten J, Cinque P, Gisslen M, et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review[J]. *AIDS*,2011,25(5):561-575.
- [3] Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky RL, et al. HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda[J]. *Clin Infect Dis*,2009,49(5):780-786.
- [4] Boivin MJ, Ruel TD, Boal HE, et al. HIV-subtype A is associated with poorer neuropsychological performance compared with subtype D in antiretroviral therapy-naïve Ugandan children[J]. *AIDS*,2010,24(8):1163-1170.
- [5] Cole JH, Underwood J, Caan MW, et al. Increased brain-predicted aging in treated HIV disease[J]. *Neurology*,2017,88(14):1349-1357.
- [6] Wade BS, Valcour VG, Wendelken-Riegelhaupt L, et al. Mapping abnormal subcortical brain morphometry in an elderly HIV+ cohort[J]. *Neuroimage Clin*,2015,9:564-573.
- [7] Jayadev S, Garden GA. Host and viral factors influencing the pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorders[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*,2009,4(2):175-189.
- [8] Spector SA, Singh KK, Gupta S, et al. APOE epsilon4 and MBL-2 O/O genotypes are associated with neurocognitive impairment in HIV-infected plasma donors[J]. *AIDS*,2010,24(10):1471-1479.
- [9] Morgan EE, Woods SP, Letendre SL, et al. Apolipoprotein E4 genotype does not increase risk of HIV-associated neurocognitive disorders[J]. *J Neurovirol*,2013,19(2):150-156.
- [10] Barnes LL, Arvanitakis Z, Yu L, et al. Apolipoprotein E and change in episodic memory in blacks and whites[J]. *Neuroepidemiology*,2013,40(3):211-219.
- [11] Tuminello ER, Han SD. The apolipoprotein e antagonistic pleiotropy hypothesis: review and recommendations[J]. *Int J Alzheimers Dis*,2011,2011:726197.
- [12] Ho EL, Spudich SS, Lee E, et al. Minocycline fails to modulate cerebrospinal fluid HIV infection or immune activation in chronic untreated HIV-1 infection: results of a pilot study[J]. *AIDS Res Ther*,2011,8:17.

- [13] Chai Q, Jovasevic V, Malikov V, et al. HIV-1 counteracts an innate restriction by amyloid precursor protein resulting in neurodegeneration[J]. *Nat Commun*,2017,8(1):1522.
- [14] Seigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia[J]. *Neurology*,2004,63(11):2084-2090.
- [15] Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii aging with HIV-1 cohort[J]. *Neurology*,2004,63(5):822-827.
- [16] Cole MA, Margolick JB, Cox C, et al. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals[J]. *Neurology*,2007,69(24):2213-2220.
- [17] Millikin CP, Rourke SB, Halman MH, et al. Fatigue in HIV/AIDS is associated with depression and subjective neurocognitive complaints but not neuropsychological functioning[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*,2003,25(2):201-215.
- [18] Brew BJ, Pemberton L, Blennow K, et al. CSF amyloid beta42 and tau levels correlate with AIDS dementia complex[J]. *Neurology*,2005,65(9):1490-1492.
- [19] Gisslén M, Krut J, Andreasson U, et al. Amyloid and tau cerebrospinal fluid biomarkers in HIV infection[J]. *BMC Neurol*,2009,9:63.
- [20] Valcour V, Paul R, Neuhaus J, et al. The Effects of Age and HIV on Neuropsychological Performance[J]. *J Int Neuropsychol Soc*,2011,17(1):190-195.
- [21] Ciccarelli N, Fabbiani M, Balonero E, et al. Effect of aging and human immunodeficiency virus infection on cognitive abilities[J]. *J Am Geriatr Soc*,2012,60(11):2048-2055.
- [22] Cysique LA, Waters EK, Brew BJ. Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research[J]. *BMC Neurol*,2011,11:148.
- [23] Su T, Mutsaerts HJ, Caan MW, et al. Cerebral blood flow and cognitive function in HIV-infected men with sustained suppressed viremia on combination antiretroviral therapy[J]. *AIDS*,2017,31(6):847-856.
- [24] Fabbiani M, Ciccarelli N, Tana M, et al. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness are associated with lower cognitive performance in HIV-infected patients[J]. *HIV Med*,2013,14(3):136-144.
- [25] McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder[J]. *Neurology*,2012,78(7):485-492.
- [26] Satz P, Morgenstern H, Miller EN, et al. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS)[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*,1993,6(5):503-511.
- [27] Becker JT, Kingsley LA, Molsberry S, et al. Cohort Profile: Recruitment cohorts in the neuropsychological substudy of the Multicenter AIDS Cohort Study[J]. *Int J Epidemiol*,2015,44(5):1506-1516.
- [28] Rabkin JG, Ferrando SJ, van Gorp W, et al. Relationships among apathy, depression, and cognitive impairment in HIV/AIDS[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*,2000,12(4):451-457.
- [29] Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, et al. Pathogenesis of HIV in the central nervous system[J]. *Curr HIV/AIDS Rep*,2011,8(1):54-61.
- [30] Robertson KR, Su Z, Margolis DM, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort[J]. *Neurology*,2010,74(16):1260-1266.
- [31] Crystal HA, Weedon J, Holman S, et al. Associations of cardiovascular variables and HAART with cognition in middle-aged HIV-infected and uninfected women[J]. *J Neurovirol*,2011,17(5):469-476.
- [32] Xu Z, Asahchop EL, Branton WG, et al. MicroRNAs upregulated during HIV infection target peroxisome biogenesis factors: Implications for virus biology, disease mechanisms and neuropathology[J]. *PLoS Pathog*,2017,13(6):e1006360.
- [33] Kiko T, Nakagawa K, Tsuduki T, et al. MicroRNAs in plasma and cerebrospinal fluid as potential markers for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*,2014,39(2):253-259.

(收稿日期: 2018-10-30)

(本文编辑: 孙荣华)

唐海杰, 刘思思, 金富军, 等. 人类免疫缺陷病毒-1相关神经认知障碍危险因素研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(3):177-180.