

免疫重建炎症综合征

高飞

高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART),通过抑制病毒复制以及不同程度地修复免疫系统功能,使 HIV 相关疾病的发病率和病死率明显降低^[1]。但免疫重建可导致机体对感染性或非感染性致病原过度的炎性反应,临床上表现为患者症状明显加重,这种现象被称作免疫重建炎症综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS),亦被称为“矛盾反应(paradoxical reaction)”、“免疫重建综合征(immune reconstitution syndrome)”和“免疫重建疾病(immune reconstitution disease, IRD)”等,其发生被归咎为 HAART 治疗“触发”宿主的病理性免疫炎性反应^[2]。

一、定义

免疫重建炎症综合征系接受 HAART 治疗后,艾滋病患者临床症状恶化的一种现象。在患者对 HAART 治疗产生应答的同时,伴随着对已有的机会性感染、非感染性疾病或肿瘤的过度炎性反应。这种临床症状加重与新的机会性感染、HIV 相关肿瘤、药物毒副作用、耐药或治疗失败无关。通常,IRIS 发生在 HAART 治疗后 HIV RNA 载量下降超过 1 log₁₀拷贝/ml 和 CD4⁺ T 淋巴细胞计数增加的个体^[1,5-7]。

二、发病机制

IRIS 的发生机理尚不十分清楚。有一种假说认为,HAART 治疗修复了免疫系统识别病原体或肿瘤抗原的能力。炎性介质(如白细胞介素-6)可能参与了 IRIS 过程。从微生物学角度,IRIS 的发生或许涉及抗原识别。这些抗原可能与正在感染机体的病原体有关,或与既往感染并且持续存在于机体但并不复制的病原体有关^[4,8,9]。有研究者认为,IRIS 是由于仅部分 CD4⁺ T 细胞功能恢复所致。现有资料显示,即使患者的 CD4 淋巴细胞数量完全恢复,但其形态异常与功能缺陷依然存在。也有作者持这样一种观点,即 IRIS 的发生是由于免疫应答迅速恢复,而机体缺乏相应的免疫调节功能所致^[2,12]。

三、临床表现

接受 HAART 治疗后,艾滋病患者出现与机会性感染有关的局限性炎性改变,以 HAART 治疗开始前即存在机会性感染最为常见,偶有针对亚临床感染的炎性反应。此外,免疫重建炎症综合征也与肿瘤或自身免疫系统疾病有关。通常,IRIS 发生于 HAART 治疗后数月内并且具有自限性。

IRIS 与多种感染性疾病有关^[10],包括结核病、鸟胞内分枝杆菌病、带状疱疹^[11]、巨细胞病毒感染、隐球菌病^[7]、麻风病^[10]、弓形虫脑病和播散性组织胞浆菌病^[12]等。除了机会性感染,其他与 IRIS 有关的疾病还有自身免疫性甲状腺疾病、结节病和卡波西肉瘤等^[5,13]。

开始 HAART 治疗之前,应评估 IRIS 的危险因素^[6]。一项研究^[14]显示,CD4⁺ T 细胞基数 < 100/ml,预示 IRIS 的发生。研究者认为,HAART 治疗应在 CD4⁺ T 细胞数 > 100/ml 时进行,以免出现 IRIS。危险因素还包括在给予 HAART 治疗的同时,对原有的机会性感染进行治疗。HAART 治疗后 HIV RNA 水平急剧下降亦被视为 IRIS 危险因素之一^[3,4]。

结核病是与 IRIS 关系最为密切的机会性感染,高达 36% 的结核患者接受 HAART 治疗时罹患矛盾反应。最常见的临床表现是发热,其他症状有浸润病灶进展、胸腔积液、纵隔和(或)外周淋巴结肿大、皮肤或内脏脓肿、关节炎、低钙血症和骨髓炎等。当出现广泛肺炎或由迅速肿大的胸内淋巴结引起的气道梗阻时,结核病相关 IRIS 可因呼吸衰竭导致患者死亡。通常,这种情况发生在抗结核治疗与 HAART 治疗同时进行或相隔时间太短^[2,6,8,15]。在 HAART 治疗前,筛查结核分枝杆菌病非常重要。结核病相关 IRIS 的危险因素有肺外结核、治疗前低 CD4⁺ T 细胞计数、治疗前病毒载量 > 100 000 拷贝/ml 以及在治疗结核病过程中过早给予 HAART 治疗^[8,16]。

总之,IRIS 为临床诊断,要综合考虑患者的临床表现、HAART 治疗史以及 CD4⁺ T 细胞绝对数增加等,还必须除外其他病因^[5,8]。

四、预防与处理

目前尚无针对 IRIS 的治疗指南。现有的关于播散性鸟胞内分枝杆菌病、结核病和隐球菌性脑膜炎的临床资料提示,为减少 IRIS 的发生,建议在对机会性感染给以抗菌治疗 4~8 周后,再进行 HAART 治疗。应当指出,IRIS 症状通常在几周内消失。除非症状凶险,危及生命,一般无须中止 HAART 治疗。而且,出现 IRIS 并不意味着需重新给予抗微生物治疗或改变已有的抗感染治疗。以结核病为例,如果出现 IRIS 时,已完成抗结核治疗,不需重新治疗结核病。同样,如果持续的预防性治疗正在进行,如巨细胞病毒感染或隐球菌感染,则出现 IRIS 时无须增加药物剂量。

短程使用强的松[1mg/(kg·d),1~2 周后剂量递减]对 IRIS 患者有益,尚未发现明显的不良影响^[1,8]。但皮质类固醇的使用应强调个体化,根据患者具体情况而定。患者出现下列情况时,可考虑短程使用皮质类固醇:严重缺氧、神经损害、淋巴结肿大引起疼痛等^[17]。

据报道,发生免疫重建炎症综合征的艾滋病患者与未发生者相比,其病死率无明显差异。伴有免疫重建炎症综合征的患者病毒受抑制以及免疫重建的程度更为显著。这些患者由于进一步的病毒清除和免疫重建,远期疗效似乎更好^[3]。

IRIS 引发的以下临床问题有待进一步研究:如何区别 IRIS 与治疗失败、耐药、

其他机会性感染和肿瘤。对于出现危及生命的 IRIS 的免疫抑制患者,经验性皮质类固醇治疗是否安全^[6]。

由于 IRIS 可导致临床症状加重,甚至危及患者生命,多数 IRIS 患者需要延长住院治疗时间,有时还需有创性治疗来缓解症状。因此,尽管目前资料显示,伴或者不伴 IRIS 的艾滋病患者的病死率并无明显差异,在 HAART 治疗开始前,还是应该谨慎预测 IRIS 发生的可能性并尽量避免其发生。

志谢:澳大利亚 ADELAIDE 皇家医院医学专家 Richard Stapledon 先生对文稿进行了指导及修改,在此表示由衷的感谢。

参 考 文 献

- 1 Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr*,2004,37:1574-1576.
- 2 Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS*,2005,19:1113-1124.
- 3 Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*,2005,19:399-406.
- 4 Gardner EM, Connick E. Illness of immune reconstitution: recognition and management. *Curr Infect Dis Rep*,2004,6:483-493.
- 5 Chen F, Day SL, Metcalfe RA, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution disease in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) diseases. *Medicine*,2005,84:98-106.
- 6 Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS*,2006,20:F1-F7.
- 7 Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*,2005,19:1043-1049.
- 8 Mark AJ. Clinical implications of immune reconstitution in AIDS. *HIV InSite Knowledge Base Chapter*. 2006.
- 9 Hans HH, Gilbert K, Pedram S, et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*,2004,38:1159-1166.
- 10 Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol*,2004,140:997-1000.
- 11 Tangsinmankong N, Kamchaisatian W, Lujan-Zilbermann J, et al. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *J Allergy Clin Immunol*,2004,113:742-746.
- 12 Breton G, Adle-Biasette H, Therby A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS*,2006,20:119-121.
- 13 Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDs*,2005,19:635-644.
- 14 Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*,2005,6:140-143.
- 15 Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS*,2005,19:1201-1206.
- 16 Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*,2005,5:361-373.
- 17 Francis J. Curry National Tuberculosis Center. TB and HIV: An Online Course for Clinicians. 2004.

(收稿日期:2009-04-03)

(本文编辑:孙荣华)