

# 人类免疫缺陷病毒相关神经认知功能障碍的研究进展

沈银忠 李侠 杨欣平 郭莞莹 刘恒丽

【摘要】 目前抗反转录病毒治疗(ART)明显改善了 HIV 感染者的预后,但是 HIV 相关神经认知功能障碍(HAND)逐步成为影响 HIV 感染者预后的严重并发症,此文对 HAND 的临床表现、致病机制、诊断和治疗进行综述,以期临床治疗提供参考。

【关键词】 HIV 神经认知功能障碍 抗病毒治疗

**Advances in human immunodeficiency virus neurocognitive dysfunction** SHEN Yin-zhong<sup>\*</sup>, LI Xia<sup>#</sup>, YANG Xin-ping, GUO Wan-ying, LIU Heng-li. <sup>\*</sup> Public Health Clinical Center of Shanghai, Shanghai 201508, China; <sup>#</sup> the AIDS Center of Yunnan Province, the Infectious Diseases Special Hospital of Yunnan Province, Kunming 650301, China  
SHEN Yin-zhong and LI Xia are the first authors who contributed equally to the article

【Abstract】 Anti-retrovirus treatments have improved the prognosis of HIV patients, but HIV-associated neurocognitive dysfunction (HAND) is gradually becoming the severe complication that influences the survival quality of HIV patients. The clinical situation, pathogenic mechanism, diagnosis and treatments of HAND are reviewed in this paper, and provide a reference for the clinical treatment of HAND.

【Key words】 HIV; Neurocognitive dysfunction; Antiviral therapy

目前,抗反转录病毒治疗(ART)明显改善了 HIV 患者的预后,但 HIV 所致神经系统并发症仍较常见,主要表现为 HIV 相关神经认知功能障碍(HAND)和远端感觉性多神经病<sup>[1]</sup>。尽管 ART 在临床得到了广泛应用,但能有效透过中枢神经系统(CNS)的抗病毒治疗药物很有限,很多接受 ART 的患者仍因遗留认知功能障碍而导致生活质量下降。本文对 HAND 的临床表现、发病机制、流行状况、诊断和治疗进展进行综述,以期临床诊治提供参考。

## 一、HAND 的临床表现

由 HIV 感染产生的一系列神经功能受损目前临床上统称为 HAND。HAND 典型表现是:智力减退、记忆力下降、执行复杂任务困难以及运动障碍等,也

可出现行为异常如淡漠、自发性或情感应答异常等<sup>[2]</sup>。HAND 的诊断标准由美国神经学会于 1991 年制定,该标准定义了 2 种 HIV 神经损害引起的疾病:HIV 相关痴呆(HAD)和轻微认知和运动功能障碍(MCMD)<sup>[1]</sup>。由于疾病的演变,2007 年美国 HIV 神经行为学研究中心提出新的诊断标准并迅速得到广泛应用<sup>[2]</sup>。新的诊断标准中,HAND 包括(1)无症状的神经认知受损(ANI),即认知功能障碍并不影响患者日常生活;(2)HIV 相关神经认知轻度紊乱(MND),患者自己或他人认为日常功能受到影响;(3)HAD。

HAD 是 HAND 中最严重的疾病,其临床症状早期常表现为轻微的记忆衰退、注意力不能集中、冷漠以及认知障碍,这些行为特点最后可能会演变为严重的行为失常,包括幻听、全面认知紊乱、昏迷,或是相对比较少的进行性的运动失常<sup>[3-6]</sup>。

## 二、HAND 的致病机制

### 1. 免疫激活损伤机制

HIV 在感染机体后不久就通过外周血中单核细

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2012.06.013

作者单位 201508 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心(沈银忠)650118 昆明,云南省传染病专科医院云南省艾滋病关爱中心(李侠、杨欣平、刘恒丽)650011 昆明市第一人民医院神经内科(郭莞莹)

沈银忠与李侠对本文有同等贡献 均为第一作者

胞进入脑内。单核吞噬细胞(单核细胞和巨噬细胞)在脑内引发持续有效感染,单核吞噬细胞系统被免疫激活,上调一些细胞因子的表达,进而在 CNS 引起炎症反应。大量神经毒性产物被释放,包括兴奋性神经毒素。来自巨噬细胞和小胶质细胞的谷氨酸刺激神经元引起损伤。神经元对外界损伤的易感性增加、星型胶质细胞的支撑作用丧失、谷氨酸受体过度刺激,这些因素都增强了兴奋性毒素对神经元的损伤。这个过程的累积效应是兴奋性毒素作用不断增强,导致神经元损伤和死亡,最终引起痴呆。

HIV 感染人体后数周即可侵入神经系统,但是 CNS 并发症的表现常出现在病毒暴露后较晚的阶段,而且并非所有感染个体均会出现神经损害。越来越多的证据显示,由 CNS 中神经胶质细胞介导的先天免疫是重要的免疫保护机制。这些持续的免疫应答是一把双刃剑,在 HIV 感染过程中,细胞因子/化学因子最初作为免疫介质在免疫调节网络中发挥作用,但同时与其他宿主/病毒免疫介质一起协同作用,使得免疫保护向神经毒性方向发展,这是 HIV 神经病变发病的主要免疫机制<sup>[4,7]</sup>。但是近期有报道认为在 HIV 感染的急性期和早期,患者也可出现神经认知功能损害和脑部影像学异常<sup>[7-8]</sup>。

### 2. 神经突触损害机制

HIV 感染可引起 CNS 的突触神经细胞损害和凋亡,这些改变与病毒和宿主因素有关<sup>[9]</sup>。研究表明突触神经元退行性改变与 HAND 的存在和严重程度密切相关<sup>[10]</sup>。不同患者神经损害的程度不同,同一患者在不同阶段神经损害亦存在明显差异,这些变化体现了突触神经元损伤和修复之间的动态平衡<sup>[9]</sup>。

### 三、HAND 的流行状况

据估计 25% 未接受抗病毒治疗的 HIV 患者以及 7% 接受抗病毒治疗的患者可出现 HAD<sup>[4]</sup>。

在我国安徽献血者中进行的一项研究显示:26% 的 HIV 阴性者和 43% 的阳性者感染了 HCV,34.2% HIV 单感染者出现了 HAND,39.7% 的 HIV/HCV 合并感染者出现 HAND,而 HIV 和 HCV 均为阴性者中只有 12.7% 的人出现 HAND,出现 HAND 的

患者主要表现为认知功能障碍和日常功能下降<sup>[11]</sup>。研究者认为,调查者中出现的 HAND 与 HIV 和 HCV 感染有关,日常功能下降是患者主要的临床表现,笔者认为 HAND 可能是发展中国家 HIV 感染者的重要临床特点。

ART 的广泛应用使得 HAND 的发病率下降。Edén 等<sup>[12]</sup>研究发现经 ART 后 HIV 患者 HAND 的患病率和发病率分别为 26% 和 21%。Clifford<sup>[13]</sup>研究表明,经 ART 后,52% 的患者出现 HAND,33% 的患者出现 ANI,12% 的患者出现 MND,而 HAD 只有 2%。在 ART 应用之前,HAD 的患病率为 10% ~ 15%,研究认为在 ART 应用后,HAD 已经很少见,但是 MND 和 ANI 仍很常见,后者与 ART 之前的患病率相当。同时研究还发现有严重免疫抑制的患者,即使在接受 ART 后免疫功能恢复的情况下,出现 HAND 风险依然较高。

Chang 等<sup>[14]</sup>研究了无病毒血症的 HIV 患者发生 HAND 的情况,研究表明在病毒载量处于检测限以下的 HIV 患者中,认知障碍的发生率为 27%。存在认知障碍的患者中,HAND 的发生率为 84%(ANI、MND 和 HAD 发生率分别为 24%、52% 和 8%)。无认知障碍的患者中,HAND 的发生率为 64%(ANI、MND 和 HAD 发生率分别为 60%、4% 和 0)。所以在病毒得到良好控制的 HIV 患者中 HAND 仍较常见(笔者推测发生率高达 69%),其中 ANI 是最为常见的 HAND 类型。

### 四、HAND 的诊断

因为年龄、性别、职业、教育程度和文化背景等差异,在不同环境和人群中使用的神经认知功能的评价方法存在不同,混杂疾病的存在也是影响正确评价 HAND 的重要原因,常见的中枢疾病如隐球菌脑膜炎、弓形虫脑病、CNS 淋巴瘤、神经梅毒、结核性脑膜炎等常是重要的混杂疾病,营养不良也是影响评价的重要混杂因素。在评价时需要排除这些混杂因素的影响。

HAND 的诊断常需采取以下步骤<sup>[15]</sup>:首先是症状筛查,可用简单的问题进行筛查,主要筛查:①记忆有无改变;②行动和思维是否变慢;③注意力能否

集中。其次是筛查检测,常用的方法有:HIV 痴呆量表、国际 HIV 痴呆量表和蒙特利尔认知评估量表。随后就是进行简单神经心理检查,包括神经 ALERT 认知检测、钉板测验、行为流畅性检测、计算评分检测,最后进行复杂的神经心理检测。

对于没有相应症状的患者,如有以下情况也应考虑筛查 HAND:未得到控制的 HIV 感染(血浆病毒载量仍为阳性);抗病毒治疗方案中药物 CNS 渗透效率(CPE)评分低;基线 CD 细胞低于 200 的患者,进行性抑郁等。对于此类患者可考虑使用 HIV 相关性痴呆量表(IHDS)来筛查<sup>[16]</sup>。

## 五、HAND 的治疗

目前的研究表明抗病毒治疗可减少 HAND 的发生率,也有助改善患者的认知功能<sup>[17]</sup>。HAND 患者认知功能的改善与外周血 HIV 载量的下降有关,ART 改善认知功能的机制可能为:抗病毒治疗导致外周血和脑脊液(CSF)中 HIV 载量下降,进而导致活化的单核细胞减少,随单核细胞进入 CNS 的 HIV 相应减少,神经炎症反应和神经毒素减少<sup>[18-20]</sup>。

CPE 评分与 CSF 中 HIV 载量高低有关。Lettendre 等<sup>[21]</sup>根据通透性把抗病毒药物的通过性分为三大类:低通透性、中度通透性及高通透性,CPE 评分分别为 0 分、0.5 分和 1 分。研究显示:CPE 小于 2 分的患者在 CSF 中可检测到 HIV 的风险增加 88%。低 CPE 评分与 CSF 中可检测到 HIV 密切相关。研究认为低 CPE 评分导致 HIV 在 CSF 中持续复制,因此在治疗 HAND 患者时,应注意抗病毒药物的 CPE 评分。

目前 HAND 的治疗原则为:尽早给予抗病毒治疗,尽可能选择 CPE 高的抗病毒治疗方案或其他减轻脑损害的药物。HAND 的治疗策略:如果患者尚未使用 ART,需要尽快使用至少包含 2 种能透过 CNS 的抗病毒药物的方案进行 ART;如果已经使用 ART,则要更换抗病毒方案,方案中应该包含更为有效且能透过 CNS 的抗病毒药物,且应根据外周血和 CSF 中 HIV 的耐药情况来调整药物<sup>[15]</sup>。

Cysique 等<sup>[22]</sup>研究表明:出现 HAND 的患者接受 ART 后 3 个月即可出现认知功能的改善,24 ~ 36 周

后可出现明显改善,但是也有不到 5% 的患者可出现认知功能的下降。研究发现:基线认知功能损害程度越重以及抗病毒药物 CPE 越大(大于 2 分)的患者认知功能改善越明显,病毒载量下降幅度也是认知功能改善的预测指标。因此为了减少 HAND 对患者生活的影响,选择抗病毒方案时,应考虑药物透过 CNS 的能力,尽可能选择 CPE 大于 2 分的方案。然而,也有研究并不支持这一观点:尽管使用 CPE 高的抗病毒方案的患者出现认知功能损害有减少的趋势,但是在出现与不出现 HAND 的患者中,病毒治疗方案中药物的 CPE 并无差异<sup>[23-25]</sup>。

## 六、结语

近年研究进展使我们清晰地认识到:HIV 感染使机体普遍性免疫过度活化,促进了 HAND 病程发展。根据 HIV 感染的致病性和 AIDS/HAND 发病机制的“免疫活化-细胞凋亡”论的观点,抑制普遍性免疫过度活化,同时保护相应细胞免于发生大规模的凋亡,在 AIDS/HAND 治疗中将更为合理的策略。HAND 的发生与 HIV 本身和宿主因素有关,神经心理检查是确诊 HAND 的必要措施,临床上对于高危患者或有症状患者进行筛查是早期发现 HAND 的关键,治疗 HAND 的关键是尽可能选择 CPE 高的抗病毒方案,但应注意 CSF 中 HIV 耐药的可能。尽早识别 HIV 相关神经损害并开发主要针对 CNS 的抗病毒药物以及辅助治疗药物,以减轻宿主介导的损伤或有助于神经损伤的修复是今后的研究方向。同时仍需对 HIV 病毒感染机制进行进一步的研究,寻找治疗 AIDS/HAND 有效的靶分子,为 AIDS/HAND 的防范与治疗做不懈的努力。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol*, 2005, 4(5):543-555.
- [3] Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007, 69(18):1789-1799.
- [4] Yao H, Bethel-Brown C, Li CZ, et al. HIV neuropathogenesis: a tight rope walk of innate immunity. *J Neuroimmune Pharmacol*,

- 2010, 5(4):489-495.
- [ 5 ] Gendelman HE, Lipton SA, Tardieu SM, et al. The neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Leukoc Biol*, 1994, 56(3):389-398.
- [ 6 ] Wiley CA, Achim CL, Christopherson C, et al. HIV mediates a productive infection of the brain. *AIDS*, 1999, 13(15):2055-2059.
- [ 7 ] Ances BM, Sisti D, Vaida F, et al. Resting cerebral blood flow: a potential biomarker of the effects of HIV in the brain. *Neurology*, 2009, 73(9):702-708.
- [ 8 ] Lentz MR, Kim WK, Lee V, et al. Changes in MRS neuronal markers and T cell phenotypes observed during early HIV infection. *Neurology*, 2009, 72(17):1465-1472.
- [ 9 ] Ellis R, Langford D, Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(1):33-44.
- [ 10 ] Everall IP, Heaton RK, Marcotte TD, et al. Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Brain Pathol*, 1999, 9(2):209-217.
- [ 11 ] Heaton RK, Cysique LA, Jin H, et al. Neurobehavioral effects of human immunodeficiency virus infection among former plasma donors in rural China. *J Neurovirol*, 2008, 14(6):536-549.
- [ 12 ] Edén A, Fuchs D, Hagberg L, et al. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*, 2010, 202(12):1819-1825.
- [ 13 ] Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top HIV Med*, 2008, 16(2):94-98.
- [ 14 ] Chang L, Ernst T, St Hillaire C, et al. Antiretroviral treatment alters relationship between MCP-1 and neurometabolites in HIV patients. *Antivir Ther*, 2004, 9(3):431-440.
- [ 15 ] European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. [EB/OL]. [2009]. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/Guidelines/G1-p15.htm>.
- [ 16 ] Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*, 2005, 19(13):1367-1374.
- [ 17 ] Robertson KR, Hall CD. Assessment of neuroAIDS in the international setting. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2007, 2(1):105-111.
- [ 18 ] Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol*, 2004, 56(3):416-423.
- [ 19 ] McArthur JC, McDermott MP, McClelland D, et al. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol*, 2004, 61(11):1687-1696.
- [ 20 ] Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*, 2004, 18(1):S75-S78.
- [ 21 ] Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*, 2008, 65(1):65-70.
- [ 22 ] 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.
- [ 23 ] 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.
- [ 24 ] Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well-controlled plasma viral load. *AIDS*, 2012, 26(14):1765-1774.
- [ 25 ] 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.

(收稿日期 2012-08-17)

## · 简讯 ·

## HIV 感染的 T 细胞是病毒传播的载体

Murooka 等观察 HIV 感染的 T 细胞在人源化小鼠淋巴结内的动态行为 结果发现 高度感染病毒的 T 细胞的迁移导致其在整个淋巴结皮质的均匀分布。一部分受感染的细胞通过 HIV 包膜依赖性细胞融合形成多核合胞体,合胞体通过粘连至 CD4<sup>+</sup> 淋巴结细胞形成长形细胞膜系链 致使感染细胞的长度增加到未感染 T 细胞的 10 倍。而采用抑制剂阻断迁移 T 细胞从淋巴结流出到输出淋巴管,从而中断 T 细胞的再循环,可限制艾滋病毒的播散并有效降低血浆病毒血症。因此 HIV 感染的 T 细胞具有能动性,可形成胞合体及粘附作用,通过滤过性微生物联合会促进细胞至细胞的直接病毒传播。淋巴结中 T 细胞的迁移,和这些感染细胞通过组织再循环,是体内播散 HIV 病毒的关键,这可能会成为对抗艾滋病毒感染的新分子靶点。

Nature, 2012, 490(7419):283-287