

高效抗逆转录病毒疗法引起神经炎症的研究进展

舒建洪,杨 意

(浙江理工大学生命科学学院,杭州 310018)

摘 要: 高效抗逆转录病毒疗法是一种可以有效治疗人类免疫缺陷病毒感染的组合疗法,但是会引起诸多不良反应,其中包括神经炎症。神经炎症是一种发生在神经系统中的炎症反应,会影响人类免疫缺陷病毒感染患者的预后效果。文章简单介绍了高效抗逆转录病毒疗法的应用近况和不良反应,如肝损害、高血脂、线粒体毒性等。着重介绍了高效抗逆转录病毒疗法导致神经炎症的相关研究。还介绍了神经炎症的发生机制和危害,包括创伤、感染和神经退行性疾病。阐述了高效抗逆转录病毒疗法引起神经炎症的可能机制,指出利用高效抗逆转录病毒疗法治疗人类免疫缺陷病毒感染的意义。

关键词: 人类免疫缺陷病毒;高效抗逆转录病毒疗法;神经炎症

中图分类号: R392.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3851 (2016) 06-0912-05 **引用页码:** 110703

0 引 言

1983年,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)首次被发现,它是一种可以导致获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的逆转录病毒^[1]。HIV主要攻击人体免疫系统的CD₄⁺T淋巴细胞,破坏大量免疫细胞,从而使细胞免疫功能下降,进而导致机会性感染及肿瘤的发生^[2]。因此,AIDS相当于人类历史上的一大瘟疫,也是对公众健康的一大挑战^[3]。高效抗逆转录病毒疗法(highly active antiretroviral therapy, HAART)是由三种或更多种针对HIV病毒生命周期不同阶段的药物组合的疗法,HAART的引入延长了患者寿命,控制了AIDS在全球范围的传播^[4],然而,用非常灵敏的方法仍然能在接受HAART的患者身上检测到残留的病毒血症。这表明HAART不能完全消除HIV^[4]。但是对患者来讲,终身接受HAART治疗无疑是一种灾难,因为HAART会引起代谢紊乱、神经炎症(neuroinflammation)等不良反应。

神经炎症是在CNS中发生的炎症,以小胶质细胞(microglia)的活化为标志,接着是外周免疫细胞浸润入CNS软组织中,随之而来的是血脑屏障通透性的改变和炎症因子的分泌,最终导致神经元损伤和死亡^[5]。神经炎症与神经退行性疾病(neurodegenerative disease)有关,如帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默氏症(Alzheimer disease, AD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)和多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)^[6]。

HAART诱发神经炎症的机制已经成为国内外学者研究的热点。本文综述了HAART的应用现状及不良反应,介绍了神经炎症的发病机制与危害,主要介绍HAART引起神经炎症的相关研究和可能机制,并首次从神经炎症角度为HAART更好地治疗AIDS提供新策略。

1 高效抗逆转录病毒疗法

1.1 高效抗逆转录病毒疗法应用近况

HAART是治疗HIV感染患者的可选策略,常用药物分三类,即核苷类逆转录酶抑制剂

(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI), 非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)和蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PI), 其中以 NRTI 为主。NRTI 和 NNRTI 会结合到 HIV 逆转录酶上, 抑制病毒 DNA 合成; PI 会抑制病毒成熟和装配所需的病毒蛋白酶的合成^[7]。HAART 可以减少单一用药产生的抗药性, 使 AIDS 转变为慢性疾病。

自从 1987 年 AZT 被批准以来, 先后进入临床使用的抗逆转录病毒药物有 24 个(表 1)^[8]。从表中可以发现, 几乎每年都有新的抗逆转录病毒药物被批准进入临床使用, 这说明市场对抗逆转录病毒药物有极大的需求。而且多种抗逆转录病毒准新药目前正在 2、3 期临床评价中^[8]。我国推荐成人及青少年初治患者 HAART 的一线治疗方案为 TDF/ABC+3TC+EFV 或 TDF/ABC+3TC+LPV/RTV 或 TDF/ABC+3TC+ATV。替代方案为 AZT+3TC+EFV 或 AZT+3TC+NVP 或 AZT+3TC+RPV^[9]。对于 HIV 患者, 建议及早用 HAART 进行治疗。

表 1 已上市的抗逆转录病毒药物

年份	药物名称	药物类型
1987	齐多夫定(zidovudine, AZT)	NRTI
1991	地丹诺辛(didanosine, ddI)	NRTI
1992	扎西他宾(zalcitabine, ddC)	NRTI
1994	司他夫定(stavudine, d4T)	NRTI
1995	拉米夫定(lamivudine, 3TC)	NRTI
1995	沙奎那韦(saquinavir, AQV)	PI
1996	奈韦拉平(nevirapine, NVP)	NNRTI
1996	利托那韦(ritonavir, RTV)	PI
1996	茚地那韦(indinavir, IDV)	PI
1997	地拉韦定(delavirdine, DLV)	NNRTI
1997	奈非那韦(nelfinavir, NFV)	PI
1997	沙奎那韦(saquinavir, AQV)	PI
1998	阿巴卡韦(abacavir, ABC)	NRTI
1998	依非韦伦(efavirenz, EFV)	NNRTI
1999	安普那韦(anprenavir, APV)	PI
2000	克拉曲拉(lopinavir/ritonavir, LPV/RTV)	PI
2001	替诺福韦(tenofovir, TDF)	NRTI
2003	安扎那韦(atazanavir, ATV)	PI
2003	乙曲西他滨(emtricitabine, FTC)	NRTI
2003	福司安普那韦(fosamprenavir, FMP)	PI
2005	替哌那韦(tipranavir, TIV)	PI
2006	达如那韦(darunavir, DRV)	PI
2008	依曲韦润(etravirine, ETR, TMC-125)	NNRTI
2011	利匹韦润(rilpivirine, RPV)	NNRTI

1.2 高效抗逆转录病毒疗法的不良反应

最近的研究表明 HAART 会引起长期的毒性和不良反应^[10]。比如免疫重建不全、耐药性、神经炎症等, 而且仍没有解决办^[11]。有证据表明, NRTI 相关周围神经病变与线粒体毒性有关^[12-13]。而且研究发现 NRTI 可以穿过血-睾丸屏障(BTB)和胎盘, 导致精子和婴儿的线粒体 DNA 功能缺失, 表明 NRTI 的副作用是可遗传的^[14-15]。然而, 突然中断 NRTI 的治疗又会产生严重后果, 包括对血清 HIV 抑制能力的下降, 产生耐药 HIV 毒株并加剧疾病进程等^[16]。NNRTI 类药物如 NVP 会导致肝损害, EFV 会导致中枢神经系统毒性, 高血脂和高甘油三酯血症^[9]。PI 类药物如 LPV/RTV 会引起腹泻、恶心、血脂异常等^[9]。有研究表明, 中药联合 HAART 治疗 AIDS 可以有效减缓相关不良反应^[11]。180 例以评价消脂颗粒及桃红四物汤和二陈汤为组方的中药制剂, 与血脂康胶囊治疗 HAART 致血脂异常的 12 周多中心随机对照实验表明, 治疗组高密度脂蛋白升高程度比对照组低^[17]。

此外, HAART 不能根除 HIV-1 潜伏病毒库, 潜伏病毒库即体内持续存在的 HIV^[18]。在接受 HAART 治疗的患者中存在细胞病毒库, 而且除免疫细胞外, 在一些组织的细胞中也发现了病毒库, 如大脑, 并且药物无法有效渗透入大脑清除 HIV-1 病毒^[4]。因此, 彻底清除细胞中残留的 HIV-1 病毒库是根治 HIV-1 感染的关键。

2 高效抗逆转录病毒疗法诱导神经炎症

2.1 高效抗逆转录病毒疗法加剧神经炎症的相关研究

大量临床数据表明 HAART 会导致患者产生严重的神经炎症。在接受 HAART 治疗的 HIV 患者中, 小胶质细胞的活化标志着神经炎症的发生^[5]。还有研究表明, 小胶质细胞功能损伤与 CNS 疾病有关, 如 ALS 和 AD^[19]。与未接受 HAART 治疗的 HIV 患者相比, 接受治疗的患者的脑尤其是海马中, CD68 阳性的小胶质细胞/巨噬细胞的数目更多, 这说明 HAART 会导致神经炎症加重^[20]。在两者细胞数目区别最小的基底神经节中, CD68 水平仍很高^[20]。因此可以认为小胶质细胞/巨噬细胞的活化, 即神经炎症的发生, 是接受 HAART 治疗的特征^[20]。HAART 导致的持续的神经炎症可能会进一步损伤长期接受治疗的患者 CNS, 并导致新的神经功能障碍。

2.2 神经炎症发生机制及其危害

2.2.1 神经炎症发生机制

神经炎症是在大脑中发生的炎症反应,是一种保护CNS的基本反应,与免疫系统密切相关。然而,不受控制的或长时间的炎症反应对人体是有害的。研究认为,胶质细胞的激活,血脑屏障的破坏以及外周免疫细胞进入脑实质都会导致神经炎症^[21]。胶质细胞包括星形胶质细胞(astrocyte)、小胶质细胞和少突胶质细胞(oligodendrocytes)。星形胶质细胞和小胶质细胞是大脑中的免疫细胞,在大脑神经系统执行主要的炎症反应^[22]。小胶质细胞在大脑中发挥多种生理功能,包括通过先天免疫反应来清除细胞分解产物、刺激组织修复过程、维持组织稳态^[23]。活化的小胶质细胞会对炎症反应的传递产生影响,并且会分泌炎症介质、共激活星形胶质细胞,并诱导神经元死亡^[14]。而星形胶质细胞可以控制血流和细胞外神经递质水平,以保证所处微环境有利于神经功能^[24]。因此活化的小胶质细胞和星形胶质细胞已经成为研究神经退行性疾病发病机理的有吸引力的靶点。

2.2.2 神经炎症对人体的影响

目前普遍认为神经炎症能造成神经功能损伤和认知损伤,从而导致创伤、感染和疾病。神经炎症在神经退行性疾病中有重要作用^[25]。例如活化的小胶质细胞会释放各种细胞毒因子和免疫因子包括一氧化氮(nitric oxide, NO)、活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)、细胞因子(cytokine, CK)、炎性趋化因子(inflammatory chemokines)等,当它们过度产生时,毒性会被放大,从而导致神经元损伤^[21]。

神经退行性疾病是一类年龄相关的疾病,由于错误折叠或突变的蛋白在神经细胞中积累,导致细胞死亡,破坏CNS功能,表现为认知和运动功能障碍,包括AD、PD、MS等^[26]。

AD是一种进行性神经退行性疾病,也是痴呆发生的最常见诱因。淀粉样蛋白 β (A β)的聚集是AD的特征^[27]。Blaskod发现在 γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)和白细胞介素1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)或肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)的共同作用下,体外培养的星形胶质细胞可产生A β ,减少sAPP的分泌,进而造成星形胶质细胞的凋亡、坏死^[24]。Combs还发现,A β 会激活核转录因子(nuclear factor- κ b, NF- κ B),从而激活胶质细胞,并

大量增殖^[24]。这些实验说明AD和神经炎症相互影响。PD是第二个最常见的神经退行性疾病,到70岁为止,每100000人中有120人患有PD^[28]。 α -核蛋白突变是PD的特征,活化的星形胶质细胞会影响PD患者的神经功能,说明PD发病机制与神经炎症有关^[28]。MS也是神经退行性疾病的一个典型例子,越来越多的免疫调节剂被批准用于治疗MS,说明免疫机制在MS中发挥决定性作用^[29]。

2.3 高效抗逆转录病毒疗法引起神经炎症的可能机制

已经证明HAART通过改变脂质和蛋白质代谢、线粒体损伤及氧化应激(oxidative stress, OS)导致外周神经毒性。但是对于HAART引起神经炎症的机制目前还没有统一解释。HAART引起神经炎症的机制可能与以下因素有关。第一,HAART会导致神经元损伤和神经毒性^[7]。HAART会诱导ROS的积累导致神经元损伤与死亡,从而使神经元网络功能紊乱,引发神经炎症。HAART也会对皮质神经元产生毒性,进而诱导神经炎症。第二,HAART会诱导神经元氧化应激基因的表达^[7]。OS是指体内氧化产物增加,氧化系统和抗氧化系统失衡,偏向氧化状态,产生大量自由基,导致机体损伤的现象。醌氧化还原酶(NQO-1)和血红素氧合酶1(HO-1)是两种氧化应激反应基因,HAART通过诱导NQO-1和HO-1的转录来促进神经元OS反应,诱发神经炎症。第三,小胶质细胞的活化是诱发神经炎症反应的主要原因^[22]。HAART会激活小胶质细胞,活化的小胶质细胞会释放炎症介质,如IL- β 、TNF- α 等,诱导神经元凋亡并导致神经炎症,还会导致神经毒性。当然,HAART对星形胶质细胞也有同样的作用。

3 研究高效抗逆转录病毒疗法引发神经炎症的意义

HAART可以有效地治疗AIDS,极大地降低了HIV患者的死亡率。但是HAART会引起神经炎症,这无疑影响了HAART治疗HIV患者的效果。因此,研究HAART引发神经炎症的进展及可能机制,会为HAART更好地治疗AIDS提供新的思路。在临床上,可以尝试使用能抑制小胶质细胞或星形胶质细胞过度活化的药物辅助治疗AIDS;干扰过度活化的小胶质细胞释放炎症介质;也可以联合具有抗神经炎症作用的中药,如槲皮素,充分发挥我国中药资源和中药学研究的优势,治疗AIDS。

还可以利用我国中药学深厚积累,开发有自主知识产权的新药来清除患者体内过多的自由基或者抑制神经元氧化应激基因的非正常转录,以治疗由HAART引起的神经炎症,这可能是未来研究高效抗逆转录病毒疗法引发神经炎症的主要方向之一。

参考文献:

- [1] FUMANAL B, CHAUVEL B, SABATIER A F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) [J]. *Science*, 1983, 220(4599): 868-871.
- [2] 颜春晖, 吴嘉. 八珍汤联合高效抗逆转录病毒疗法治疗获得性免疫缺陷综合征 30 例 [J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(2): 221-222.
- [3] 胡春生, 薛娟, 张娟, 等. 探讨中医药防治艾滋病研究的思路 [J]. *湖北中医杂志*, 2015(8): 64-65.
- [4] ABBAS W, HERBEIN G. Molecular understanding of HIV-1 latency [J]. *Advances in Virology*, 2012, 2012(11): 525-531.
- [5] SMITHE D B, SIMMONDS P, BELL J E. Brain viral burden, neuroinflammation and neurodegeneration in HAART-treated HIV positive injecting drug users [J]. *Journal of Neurovirology*, 2014, 20(1): 28-38.
- [6] YERBURY J J, OOI L, DILLIN A, et al. Walking the tightrope: Proteostasis and neurodegenerative disease [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2016, 137(4): 489-505.
- [7] AKAY C, COOPE M, ODELEDY A, et al. Antiretroviral drugs induce oxidative stress and neuronal damage in the central nervous system [J]. *Journal of Neurovirology*, 2014, 20(1): 39-53.
- [8] 张兴权. 抗 HIV 药物的最新研究进展 [J]. *药学学报*, 2015, 50(5): 509-515.
- [9] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南 [J]. 3 版. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(5): 385-401.
- [10] ELENA C, ELETTRA B, KETTY G, et al. Pediatric human immunodeficiency virus infection and cancer in the highly active antiretroviral treatment (HAART) era [J]. *Cancer Letters*, 2014, 347(1): 38-45.
- [11] 王健, 邹雯. 中医药治疗艾滋病的研究进展 [J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(10): 61-63.
- [12] PAVILI L, DAUDIN M, MOINARD N, et al. Decrease of mitochondrial DNA level in sperm from patients infected with human immunodeficiency virus-1 linked to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors [J]. *Fertility and Sterility*, 2010, 94(6): 2151-2156.
- [13] BLOCK M L, HONG J S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism [J]. *Progress in Neurobiology*, 2005, 76(2): 77-98.
- [14] JACOBS A H, BERTRAND T. Noninvasive molecular imaging of neuroinflammation [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2012, 32(7): 1393-1415.
- [15] QIN L, HE J, HANES R N, et al. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2008, 5(3): 8-23.
- [16] AGUZZI A, BARRES B A, BENNETT M L. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? [J]. *Science*, 2013, 339(6116): 156-161.
- [17] 倪量, 王融冰, 郭会军, 等. 中药治疗 HAART 相关血脂异常的临床研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(15): 2443-2445.
- [18] ADHIKARY R R, MORE P, BANERJEE R. Smart nanoparticles as targeting platforms for HIV infections [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(17): 7520-7534.
- [19] KRASENAMM S K, MADORE C, CIALIC R C, et al. Dysregulation of the APOE-TGFB pathway leads to loss of the microglial homeostatic signature in neurologic diseases including MS, ALS and AD [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2014, 275(1/2): 141-141.
- [20] ANTHONY I C, RAMAGE S N, CARNIE F W, et al. Influence of HAART on HIV-related CNS disease and neuroinflammation [J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2005, 64(6): 529-536.
- [21] 刘宏帅, 石海莲, 吴辉, 等. 神经炎症对神经退行性疾病的影响及机制 [EB/OL]. [2014-06-25][2016-03-17]. <http://www.paper.edu.cn/html/releasepaper/2014/06/415/>.
- [22] MATT S M, JOHNSON R W. Neuro-immune dysfunction during brain aging: new insights in microglial cell regulation [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 26: 96-101.
- [23] HSING C H, HUNG S K, CHEN Y C, et al. Histone deacetylase inhibitor trichostatin ameliorated endotoxin-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction [J]. *Mediators of Inflammation*, 2015, 2015(5): 1-11.
- [24] SAIJO K, CROTTI A, GLASS C K. Nuclear receptors, inflammation, and neurodegenerative diseases [J]. *Advances in Immunology*, 2010, 106(106): 21-59.
- [25] DOTY K R, GUILLOT-SESTIER M V, TOWN T. The role of the immune system in neurodegenerative

- disorders: Adaptive or maladaptive? [J]. Brain Research, 2014, 1617: 155-173.
- [26] 董雯, 王蓉. 白藜芦醇诱导细胞自噬在神经退行性疾病进展中的作用[J]. 药学学报, 2016, 51(1): 18-22.
- [27] MINTER M R, TAYLOR J M, CRACK P J. The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease[J]. Journal of Neurochemistry, 2016, 136(3): 457-474.
- [28] VRIES H E, SCHWANINGER M. Neuroinflammation: A common denominator for stroke, multiple sclerosis and Alzheimer's disease[J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2016, 1862(3): 297-298.
- [29] YOUNG A L, OXTOBY N P, OURSELIN S, et al. A simulation system for biomarker evolution in neurodegenerative disease[J]. Medical Image Analysis, 2015, 26(1): 47-56.

Research Progress of Neuroinflammation Induced by Highly Active Antiretroviral Therapy

SHU Jianhong, YANG Yi

(College of Life Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Highly active antiretroviral therapy (HAART) is an effective combination therapy on human immunodeficiency virus (HIV) infection. However, such therapy may cause many adverse effects, including neuroinflammation. Neuroinflammation is an inflammatory reaction in nervous system, which can affect the prognosis of HIV patients. This paper briefly introduces the application status of HAART and its adverse effects, such as liver damage, high cholesterol and mitochondrial toxicity. This paper emphasizes on the study of neuroinflammation induced by HAART. This paper also introduces the mechanism of neuroinflammation and its harm, including trauma, infection, and neurodegenerative diseases, expounds the possible mechanism of neuroinflammation induced by HAART, and points out the value of HAART in the treatment of HIV infection.

Key words: HIV; HAART; neuroinflammation

(责任编辑: 许惠儿)