

人类免疫缺陷病毒相关视神经病变发展历程

代飞飞 王佳伟

【摘要】 自1981年获得性免疫缺陷综合征(亦称艾滋病)首次报道以来,人类免疫缺陷病毒(HIV)相关视神经病变逐渐被认识,其中相当一部分患者病因不明,随着研究的深入,越来越多的学者认为是HIV相关原发性视神经病变,本文简要介绍HIV相关视神经病变发展历程及相关危险因素。

【关键词】 HIV; 视神经疾病; 综述

Development of HIV-associated optic neuropathy

DAI Fei-fei¹, WANG Jia-wei^{1,2}

¹Department of Neurology, ²Medical Research Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

【Abstract】 Since acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was reported for the first time in 1981, HIV-associated ocular complications have been gradually known by people. However, part of etiologies remained unknown. With the development of the study, more and more scholars consider HIV-associated primary optic neuropathy as the etiology. This article introduces the history and related risk factors of HIV-associated optic neuropathy.

【Key words】 HIV; Optic nerve diseases; Review

获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)最早于1981年由Gottlieb等^[1]描述,即4名既往身体健康的同性恋男性出现卡氏肺孢子虫肺炎(PCP)、广泛的黏膜念珠菌感染和多重病毒感染,实验室检查外周血淋巴细胞计数减少、无反应性淋巴细胞增生,临床均表现为免疫缺陷状态,自此,艾滋病开始引起人们的关注。1983年,Barré-Sinoussi等^[2]将艾滋病患者淋巴组织置于正常的外周血淋巴细胞或脐带血淋巴细胞环境中培养,发现淋巴组织中存在特征性逆转录酶,提示艾滋病可能系逆转录病毒所致。1984年,Gallo等^[3]在艾滋病患者或艾滋病前驱期患者外周血体外培养时检出人类嗜T淋巴细胞逆转录病毒(HTLV),因其生物学行为和免疫学特性不同于HTLV-I和HTLV-II,被称为HTLV-III,可能是艾滋病的致病微生物。1985年,Gallo及其同事研究发现,HTLV-III与HTLV家族在DNA序列上存在

差异,属不同病毒^[4]。1986年,国际病毒分类委员会(ICTV)将HTLV-III正式命名为人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)。

人类免疫缺陷病毒(HIV)是逆转录病毒,主要感染CD4⁺T细胞,当机体免疫系统受HIV破坏达一定程度时,即CD4⁺T细胞计数 $<200 \times 10^6/L$ 方发生艾滋病,常见临床症状为不明原因发热、体重下降、易疲劳、肺炎等;同时由于感染HIV,大量CD4⁺记忆性T细胞缺失,不能激活和复制新的CD4⁺T细胞,降低机体对抗原的抵抗力,增加机会性感染,如卡氏肺孢子虫、新型隐球菌、巨细胞病毒(CMV)、口腔念珠菌等感染^[5]。然而,有很多艾滋病患者并不以全身症状就诊,仅表现为眼部症状(表1)^[6]。

在艾滋病最初流行的15年间,很多患者可以出现双目失明,其主要原因是巨细胞病毒性视网膜炎、其他原因导致的眼部机会性感染或原因不明。最初认为这部分原因不明患者是特异性的,直至1992年,Tenhula等^[7]对艾滋病患者进行尸检,并通过形态学技术发现此类患者存在大量视神经轴突缺失和残留的视神经轴突变性,其视神经数目明显少于正常对照者,从而提出可能存在原发性视神经

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.002

作者单位: 100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(代飞飞、王佳伟), 中心实验室(王佳伟)

通讯作者: 王佳伟 (Email: wangjwcq@163.com)

表 1 不同部位 HIV 相关神经系统疾病眼部并发症临床症状^[6]

Table 1. HIV-associated lesions of the visual system are listed by location^[6]

Location	Symptom
Ocular	
Anterior segment	
Cornea	Ulceration Deposits Keratoconjunctivitis sicca
Anterior chamber	Uveitis
Iris	Deposits
Lens	Cataracts
Posterior segment	
Vitreous	Uveitis Others
Retina	Vasculopathy: HIV retinopathy, retinal vein occlusions, retinal artery occlusions Retinitis Subclinical loss of nerve fiber layer Macular changes: edema, epiretinal membrane, ischemia Drug toxicity Choroidal effusions Neuroretinal disorder
Periocular	
Conjunctiva	Vasculopathy Granulomas
Eyelids	Blepharitis Tricomegaly
Others	
Neurologic	
Optic nerve	Optic neuritis Neuroretinitis Ischemic optic neuropathy Subclinical neuropathy
Brain	Leukoencephalopathy Optic tract demyelination Ocular movement disorders

病变,而非继发视网膜病变。

1995 年, Sadun 等^[8]通过组织学、病毒学和超微结构学研究提出, HIV 相关视神经病变可能继发于巨噬细胞侵袭而非 HIV 直接破坏,这是由于无论是电子显微镜,还是原位杂交^[9],均未在视神经轴突上发现明显的 HIV 颗粒。其机制可能是 HIV 感染的巨噬细胞通过释放神经营养因子、酶或细胞因子[如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1 和 2 等],或

直接释放病毒颗粒、包膜糖蛋白、炎性介质而破坏视神经轴突^[8]。此后, Sadun 研究团队进一步发现, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可能是导致 HIV 相关视神经病变的主要细胞因子, IL-1 β 和 6 可能是主要的促炎性因子,这是由于 HIV 感染可以诱发巨噬细胞和星形胶质细胞等产生肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 和 6,从而 导致神经退行性变^[10-11]。

HIV 相关视神经病变较 HIV 相关视网膜病变更常见。尸检研究显示, 70%~80% 存在眼部症状的艾滋病患者与视神经病变有关^[8]。即使无视网膜炎也可发生视神经轴突退行性变,进一步证实上述观点,这是由于视网膜棉絮斑可导致局部视网膜退行性变,并伴视网膜和视神经纤维束缺失,而艾滋病患者可出现视神经弥漫性片状退行性变,提示原发性视神经病变并非棉絮斑引起的顺行性退行性变。

关于 HIV 相关视神经病变的危险因素,曾有研究显示, CD4⁺T 细胞计数并非其危险因素^[12],这是由于随着神经系统症状的出现, HIV 相关视神经病变的风险并不高于不伴神经系统症状患者。但 Jabs 等^[13]的研究则显示, CD4⁺T 细胞计数 $\leq 100 \times 10^6/L$ 的艾滋病患者出现视神经视网膜病变的风险几乎是 CD4⁺T 细胞计数为 $100 \times 10^6/L$ 患者的 2 倍。其他危险因素还包括丙型肝炎病毒(HCV)感染、血液标本检出 HIV RNA、明确诊断艾滋病时年龄偏大等。

艾滋病治疗方面,经过了最初的“不治阶段”、“难治阶段”, 1996 年以来,多项临床试验结果显示, 高效抗逆转录病毒疗法(HAART),即联合应用 3 种或 3 种以上抗病毒药物治疗艾滋病可以获得较好的病毒学和免疫学疗效^[14-16]。高效抗逆转录病毒疗法问世前,约 90% 的 HIV 相关视力下降由巨细胞病毒感染所致;该疗法应用于临床后, HIV 相关视力下降发生率至少降低 50%^[6]。高效抗逆转录病毒疗法的应用显著降低了机会性感染的发生率,尤其是 HIV 相关视神经病变。尽管近年来艾滋病患者视力下降的发病率整体呈下降趋势,但 HIV 直接导致的视力下降比例仍逐年升高^[6]。2015 年来自美国的一项纳入 1822 例艾滋病患者的长期随访研究显示,约 16.14% 患者(294/1822)存在 HIV 相关视神经视网膜病变^[13]。存在危险因素的艾滋病患者出现视力下降,应考虑 HIV 相关视神经病变的可能。

参 考 文 献

[1] Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT,

- Wolf RA, Saxon A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 1981, 305:1425-1433.
- [2] Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler - Blin C, Vézinet - Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983, 220:868-871.
- [3] Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV - III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, 1984, 224:500-503.
- [4] Ratner L, Gallo RC, Wong-Staal F. HTLV - III, LAV, ARV are variants of same AIDS virus. *Nature*, 1985, 313:636-637.
- [5] Connors M, Kovacs JA, Krevat S, Gea-Banacloche JC, Sneller MC, Flanigan M, Metcalf JA, Walker RE, Falloon J, Baseler M, Feuerstein I, Masur H, Lane HC. HIV infection induces changes in CD4⁺ T-cell phenotype and depletions within the CD4⁺ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies. *Nat Med*, 1997, 3:533-540.
- [6] Stewart MW. Human immunodeficiency virus and its effects on the visual system. *Infect Dis Rep*, 2012, 4:E25.
- [7] Tenhula WN, Xu SZ, Madigan MC, Heller K, Freeman WR, Sadun AA. Morphometric comparisons of optic nerve axon loss in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1992, 113:14-20.
- [8] Sadun AA, Pepose JS, Madigan MC, Laycock KA, Tenhula WN, Freeman W. AIDS - related optic neuropathy: a histological, virological and ultrastructural study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1995, 233:387-398.
- [9] Kennedy PG, Newsome DA, Hess J, Narayan O, Suresch DL, Green WR, Gallo RC, Polk BF. Cytomegalovirus but not human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus detected by in situ hybridization in retinal lesions in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 293:162-164.
- [10] Lin XH, Kashima Y, Khan M, Heller KB, Gu XZ, Sadun AA. An immunohistochemical study of TNF - alpha in optic nerves from AIDS patients. *Curr Eye Res*, 1997, 16:1064-1068.
- [11] Saadati HG, Khan IA, Lin XH, Kadakia AB, Heller KB, Sadun AA. Immunolocalization of IL-1beta and IL-6 in optic nerves of patients with AIDS. *Curr Eye Res*, 1999, 19:264-268.
- [12] Sample PA, Plummer DJ, Mueller AJ, Matsubara KI, Sadun A, Grant I, Freeman WR. Pattern of early visual field loss in HIV-infected patients. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117:755-760.
- [13] Jabs DA, Drye L, Van Natta ML, Thorne JE, Holland GN; Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Incidence and long - term outcomes of the human immunodeficiency virus neuroretinal disorder in patients with AIDS. *Ophthalmology*, 2015, 122:760-768.
- [14] Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV - infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med*, 1996, 335:1081-1090.
- [15] Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double - blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV - infected individuals. *Lancet*, 1996, 348:283-291.
- [16] Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, Quinn JB, Sepulveda GE, Ehmann WC, Tsoukas C, Fallon MA, Self PL, Rubin M; North American HIV Working Party. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1996, 125:161-172.

(收稿日期:2016-07-08)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

爱丁堡利手问卷 Edinburgh Handedness Inventory(EHI)

γ-氨基丁酸 γ-aminobutyric acid(GABA)

γ-氨基丁酸B型受体

γ-aminobutyric acid B receptor(GABA_BR)

α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体

α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor(AMPA)

EB病毒 Epstein-Barr virus(EBV)

重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)

重复时间 repetition time(TR)

大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)

单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)

导航经颅磁刺激

navigated transcranial magnetic stimulation(nTMS)

多发性硬化 multiple sclerosis(MS)

二甲亚砜 dimethyl sulfoxide(DMSO)

4',6-二脒基-2-苯基吡嗪

4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)

二辛可宁酸 bicinchoninic acid(BCA)

翻转时间 inversion time(TI)

非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)

副肿瘤性感觉神经元病

paraneoplastic sensory neuronopathy(PSN)

副肿瘤综合征 paraneoplastic neurological syndrome(PNS)

富亮氨酸胶质瘤失活基因1

leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)

改良Rankin量表 modified Rankin Scale(mRS)

改良神经功能缺损评分

modified Neurological Severity Score(mNSS)

干燥综合征 Sjögren's syndrome(SS)

感觉动作电位 sensory action potentials(SAPs)

感觉神经元病 sensory neuronopathy(SNN)

高效抗逆转录病毒疗法

highly active antiretroviral therapy(HAART)