

人类免疫缺陷病毒相关脊髓病研究进展

洪坤 刘畅 孟兆华 尹化 何俊瑛

【摘要】 随着高效抗逆转录病毒疗法的广泛应用,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染致局灶性或弥漫性神经系统损害发生率降低,显著改善 HIV 感染患者生活质量,但仍有 70% 患者出现中枢或周围神经系统症状。这些并发症常出现在疾病晚期或重度免疫功能损害时,亦可出现于疾病早期。HIV 相关脊髓病是人类免疫缺陷综合征较常见的并发症,典型病理改变为空泡样变性。多数患者仅表现为非特异性括约肌功能障碍和性功能障碍,少部分患者甚至无临床症状,当出现明显运动和感觉症状时,常合并周围神经病变,故临床易忽视。本文拟就 HIV 相关脊髓病的发病机制、临床表现、病理学特点、诊断与治疗研究进展进行简要概述。

【关键词】 HIV; 脊髓疾病; 综述

Research progress of HIV-associated myelopathy

HONG Kun¹, LIU Chang², MENG Zhao-hua³, YIN Hua¹, HE Jun-ying¹

¹Department of Neurology, ²Department of Rehabilitation, ³Department of Emergency, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

Corresponding author: HE Jun-ying (Email: hjy_zn@126.com)

【Abstract】 The wide usage of highly active antiretroviral therapy (HAART) leads to reduction of the occurrence rate of focal or diffuse neurological damage caused by human immunodeficiency virus (HIV) infection, which prominently improves the living quality of HIV-infected patients. Despite this progress, about 70% of HIV-infected patients develop neurological complications. Although neurological disease typically occurs in the advanced stage of the disease or after severe damage of immune functions, it may also occur during early stage of the infection. HIV-associated myelopathy is a common complication of immunodeficiency syndrome and its typical pathological appearance is vacuolar degeneration. In many patients the clinical manifestations of vacuolar myelopathy are in fact limited to non-specific sphincter or sexual dysfunction, and may remain completely asymptomatic. Even when motor and sensory symptoms become evident, the diagnosis is often complicated by a concomitant peripheral neuropathy. The purpose of this study is to summarize pathogenesis, clinical manifestations, pathological features, diagnosis and treatment of HIV-associated myelopathy.

【Key words】 HIV; Spinal cord diseases; Review

人类免疫缺陷病毒(HIV)属慢病毒家族成员,可引起获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病),表现为全身免疫系统进行性损害。约70%的HIV感染患者可以出现神经系统损害症状^[1-2],包括脑膜、脑实质、脑神经、脊髓、脊神经根、周围神经系统、肌肉等直接或间接损伤,亦包括脑血管受累、抗逆转录病毒药物神经毒性和营养代谢失衡等。

随着高效抗逆转录病毒疗法(HAART)的广泛

应用,HIV感染致局灶性或弥漫性神经系统损害发生率降低^[3-4],显著改善HIV感染患者生活质量。尽管如此,绝大多数患者仍出现中枢或周围神经系统症状。HIV感染致神经系统损害可以分为原发性和继发性。原发性损害由HIV直接攻击引起,包括HIV相关认知功能障碍、HIV相关脊髓病、末端对称性多发性神经病、炎性脱髓鞘性神经病、单神经病、多发神经病等;继发性损害系CD4⁺T细胞缺失、显著增加宿主对感染、疾病、肿瘤等易感性所致,包括原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)、弓形虫病、进行性多灶性白质脑病(PML)、结核性脑膜炎(TBM)、隐球菌性脑膜炎(CM)、巨细胞病毒(CMV)性脑炎、神经梅毒(neurosyphilis)等。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.004

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院神经内科
(洪坤、尹化、何俊瑛),康复科(刘畅),急诊科(孟兆华)

通讯作者:何俊瑛(Email:hjy_zn@126.com)

HIV相关脊髓病因其典型病理改变为空泡样变性,又称为空泡性脊髓病(VM),是HIV感染的常见并发症,常发生于疾病晚期,少数可发生于疾病早期,是HIV感染较严重、病残率较高的并发症,可引起脊髓白质空泡样变性。临床主要表现为尿频、尿急、便秘、性功能障碍,症状缓慢进行性加重可以出现非对称性双下肢无力和痉挛性瘫痪、姿势步态异常,甚至截瘫,亦可以出现严重痛觉和本体感觉障碍^[1,5-6]。绝大多数患者表现为非特异性括约肌功能障碍或性功能障碍,少部分患者始终无临床症状;当运动和感觉症状明显时,可同时伴神经系统症状或其他神经系统并发症,因此临床易漏诊。本文拟就HIV相关脊髓病发病机制、临床表现、病理学特点、诊断与治疗研究进展进行简要概述。

一、发病机制

HIV相关脊髓病发病机制目前尚不明确,究竟是病毒直接攻击还是免疫机制所致仍存争议。有研究表明,病毒直接攻击并非HIV相关脊髓病的主要发病机制^[7]。这是由于HIV主要存在于巨噬细胞,而非神经元或小胶质细胞中,且脊髓中是否存在HIV与疾病病程之间并无关联性^[8]。HIV相关脊髓病严重程度与HIV感染标志物数目(CD4⁺T细胞计数)以及血清和脑脊液中是否存在HIV亦无关联性^[8]。既往有学者认为,HIV相关脊髓病病理学机制与维生素B₁₂缺乏所致脊髓亚急性联合变性(SCD)相似,但病程中出现的空泡样变性并不能用这一机制解释,即使予维生素B₁₂治疗HIV相关脊髓病,也未取得任何疗效^[9],很可能是由于HIV或宿主体内免疫应答反应诱导维生素B₁₂依赖性跨甲基化转运途径代谢失衡所致,其中,跨甲基化转运途径是合成S-腺苷甲硫氨酸(SAM)的关键步骤,S-腺苷甲硫氨酸是中枢神经系统中甲基的主要供体。髓鞘碱性蛋白(MBP)的甲基化过程在髓鞘合成、稳定和修复过程中发挥重要作用,S-腺苷甲硫氨酸生成途径中的代谢障碍均可导致脊髓空泡样变性^[10-11]。研究显示,HIV相关脊髓病患者即使无维生素B₁₂和叶酸缺乏,细胞外甲基供体数目也显著减少^[12]。这种代谢失衡的发生机制尚不十分清楚,可能是由于病变部位表达相关细胞因子阻碍跨甲基化转运途径,或病毒本身直接阻碍跨甲基化循环过程。

二、临床表现

HIV相关脊髓病通常发生于HIV感染晚期,也有少数发生于疾病早期或表现为HIV感染首发症

状。通常呈亚急性发病,经数周或数月发展至高峰,起初临床表现无特异性,如疲乏、便秘、尿频、尿急、性功能障碍等^[13],最终可进展为痉挛性截瘫、非对称性双下肢无力,常伴步态异常和痛性痉挛,也可出现轻度感觉异常,表现为双足麻木感、痛觉减退、刺痛、烧灼感,但程度一般较轻,应注意与周围神经病相鉴别。本体感觉障碍可以导致双下肢共济失调,进而出现步态异常。若损伤排尿的低级中枢,可以导致神经源性膀胱,膀胱排空障碍可以引起泌尿系统感染增加^[14-15],持续的膀胱内压力增高可以引起膀胱输尿管反流,造成肾盂积水、肾盂肾炎、肾功能衰竭。既往有文献报道,HIV感染患者还可出现肌萎缩侧索硬化症(ALS)样表现,其与经典肌萎缩侧索硬化症的区别主要在于:发病年龄更早,呈亚急性发病,进展更迅速,病变部位不单纯局限于运动神经元,也可能是由于神经元异常兴奋或自由基大量生成所致^[16]。肌萎缩侧索硬化症样表现的罕见类型为双上肢萎缩性瘫痪,表现为双侧前臂、手部、舌部轻度或重度肌萎缩,疾病晚期可出现抬头和屈髋无力症状^[17]。尽管曾有学者认为,HIV相关脊髓病可能引起白质病变,进而出现认知功能障碍^[18],但实际上,空泡性脊髓病患者并无认知功能障碍表现。

三、病理学特点

早在1985年,Petito等^[19]率先在HIV感染患者的尸检中发现脊髓空泡样变性。此后,多项研究证实,脊髓空泡样变性在HIV感染患者中的发生率较高^[1,20]。HIV相关脊髓病主要发生于胸髓,较少累及其他脊髓节段。组织学形态显示,脊髓侧索和后索白质内可见点状空泡样变性,伴充满脂质的巨噬细胞浸润;儿童患者一般无空泡样变性,常表现为弥漫性脱髓鞘、轴突损伤、多核巨细胞和炎性细胞浸润。超微结构观察,脊髓侧索和后索轴突和周围间隙中可见伴大量脂质的巨噬细胞浸润,髓鞘脱失处可见大量巨噬细胞浸润,近空泡处亦可见多核巨细胞和小胶质细胞,一般无淋巴细胞浸润^[21]。脊髓损伤不同阶段组织病理学表现不同,疾病早期的轴索完全脱髓鞘改变可伴星形胶质细胞浸润,部分可经少突胶质细胞进行髓鞘再生修复,部分髓鞘完全坏死而出现巨噬细胞和星形胶质细胞增生。空泡样变性较轻处,轴索结构可保持完整,一旦损伤严重,轴索结构将破坏。因此,可以依据空泡数目和临床症状严重程度进行病理分级^[21]。

四、诊断

明确诊断 HIV 相关脊髓病是排除性诊断过程, 诊断前需排除其他原因导致的脊髓病变, 若存在明显的临床症状, 如数天或数周内快速进展的脊髓病变、脑脊液淋巴细胞计数 $> 0.03 \times 10^6/L$ 、背部疼痛等, 往往不提示 HIV 相关脊髓病。其他导致脊髓病变的常见原因还包括急性 HIV 相关脊髓炎、弓形虫病、淋巴瘤, 以及结核分枝杆菌、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒感染或其他机会性感染侵及脊髓或侵及椎旁结构而压迫脊髓。对于营养缺乏的患者, 应注意检测血清维生素 B₁₂ 水平。此外, 还应行血清学和影像学检查以排除其他原因导致的脊髓病变。HIV 相关脊髓病患者的脊椎 MRI 表现通常无明显异常, 偶可见胸髓萎缩, T₂WI 呈非特异性高信号, 与疾病严重程度无关联性。脑脊液指标亦缺乏特异性表现, 可能正常, 亦可出现淋巴细胞计数轻度增加、蛋白定量轻度升高。电生理学检查对明确诊断至关重要: 体感诱发电位(SEP)可以检出脊髓异常传导信号, 并对于检测无症状性脊髓病变十分重要, 亦可用于评价疾病严重程度和治疗效果, 若检出中枢传导时间(CCT)异常, 可能与周围神经病相关^[22]。

五、治疗

目前, HIV 相关脊髓病尚无特异性治疗方法。抗逆转录病毒药物疗效并未得到认可。研究显示, 抗逆转录病毒药物的应用使 HIV 感染患者神经系统并发症发生率明显降低^[23], 但仍有少数空泡性脊髓病患者应用抗逆转录病毒药物后仍出现 HIV 相关脊髓病复发征象^[24]。由于缺乏特异性抗逆转录病毒药物或高效抗逆转录病毒疗法对 HIV 相关脊髓病疗效的多中心大样本临床研究, 这些药物是否能够预防或改善预后尚不知晓。但是, 对于长期接受高效抗逆转录病毒疗法的空泡性脊髓病患者而言, 临床症状持续存在, 但并无其他新发神经系统并发症。研究显示, 静脉注射干扰素- γ (IFN- γ)或糖皮质激素无效^[25]。此外, HIV 相关脊髓病病理改变与脊髓亚急性联合变性相似, 有多项研究应用维生素 B₁₂ 治疗, 但并未显示出明显疗效^[26]。一项双盲安慰剂对照试验显示, 予 L-蛋氨酸(6 g/d, 2 次/d, 连续 12 周)治疗临床确诊的 HIV 相关脊髓病患者, 无论是电生理学指标还是临床疗效, 均未见明显改善, 但部分患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)表达水平升高^[27]。尽管此项研究呈阴性结果, 但其他一些潜

在甲基供体, 包括直接补充 S-腺苷甲硫氨酸可能在治疗 HIV 相关脊髓病时有效。目前, 改善临床症状仍是治疗 HIV 相关脊髓病的首要目标。巴氯芬(baclofen)、丹曲洛林(dantrolene)、替扎尼定(tizanidine)、肉毒毒素在改善肢体痉挛方面具有一定疗效。对于神经源性膀胱患者, 可予导尿术、膀胱括约肌切开术、膀胱扩大成形术、回肠膀胱尿流改道术等^[28]。抗胆碱能药物和 α 受体阻断剂可能在改善扩约肌功能障碍方面有效。心理和职业治疗在改善疾病进展方面可能有一定疗效。

近年来, 随着 HIV 感染发生率的急剧升高^[29], 其神经系统并发症发病率也相应升高, HIV 相关脊髓病由于其非特异性临床表现和常合并其他髓外病变而易忽视。由于该病可以造成极高病残率, 因此, 需要临床医师认真细致进行体格检查, 争取做到早期诊断和及时治疗。

参 考 文 献

- [1] Bilgrami M, O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV - infected patients. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121:1321-1344.
- [2] Gong QM. The diagnosis of HIV - associated central nervous system opportunistic infections. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:24-30. [龚启明. HIV 相关性中枢神经系统感染的诊断思路. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:24-30.]
- [3] Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, Ragin A, Levine A, Miller E. Prevalence of HIV - associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*, 2016, 86:334-340.
- [4] Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*, 2002, 8 Suppl 2:115-121.
- [5] Miura Y, Kishida S. Neurological complications with HIV infection. *Brain Nerve*, 2013, 65:275-281.
- [6] Shao FY, Wang YH. Viral neuropathy in human immunodeficiency. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2004, 4:204-206. [邵福源, 王宇卉. 人类免疫缺陷病毒性神经病变. *中国现代神经疾病杂志*, 2004, 4:204-206.]
- [7] Rosenblum M, Scheck AC, Cronin K, Brew BJ, Khan A, Paul M, Price RW. Dissociation of AIDS-related vacuolar myelopathy and productive HIV-1 infection of the spinal cord. *Neurology*, 1989, 39:892-896.
- [8] Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin*, 2010, 28:253-275.
- [9] Geraei A, Di Rocco A, Liu M, Werner P, Tagliati M, Godbold J, Simpson D, Morgello S. AIDS myelopathy is not associated with elevated HIV viral load in cerebrospinal fluid. *Neurology*, 2000, 55:440-442.
- [10] Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS: prevalence and severity. *HIV AIDS (Auckl)*, 2015, 7: 35-47.
- [11] Scott JM, Molloy AM, Kennedy DG, Kennedy S, Weir DG. Effects of the disruption of transmethylation in the central nervous system: an animal model. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1994, 154:27-31.

- [12] Munshi SU, Rewari BB, Bhavesh NS, Jameel S. Nuclear magnetic resonance based profiling of biofluids reveals metabolic dysregulation in HIV-infected persons and those on anti-retroviral therapy. *PLoS One*, 2013, 8:E64298.
- [13] Costiniuk CT, Ghazawi FM, Kravcik S. An HIV-positive patient with back pain: too many choices. *J Gen Intern Med*, 2014, 29: 680-684.
- [14] Allio BA, Peterson AC. Urodynamic and physiologic patterns associated with the common causes of neurogenic bladder in adults. *Transl Androl Urol*, 2016, 5:31-38.
- [15] Taweel WA, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Res Rep Urol*, 2015, 7:85-99.
- [16] Anand KS, Wadhwa A, Garg J, Mahajan RK. Amyotrophic lateral sclerosis-like presentation in a HIV-positive patient. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2014, 13:515-518.
- [17] Cachia D, Izzy S, Ionete C, Salameh J. Brachial amyotrophic diplegia in the setting of complete HIV viral load suppression. *BMJ Case Rep*, 2012:ID007632.
- [18] Dahiya S, Irish BP, Nonnemacher MR, Wigdahl B. Genetic variation and HIV-associated neurologic disease. *Adv Virus Res*, 2013, 87:183-240.
- [19] Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 1985, 312:874-879.
- [20] Dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlation of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. *Neurology*, 1994, 44:2159-2164.
- [21] Cikurel K, Schiff L, Simpson DM. Pilot study of intravenous immunoglobulin in HIV-associated myelopathy. *AIDS Patient Care STDS*, 2009, 2:75-78.
- [22] Tagliati M, Di Rocco A, Danisi F, Simpson DM. The role of somatosensory evoked potentials in the diagnosis of AIDS-associated myelopathy. *Neurology*, 2000, 54:1477-1482.
- [23] Chan P, Brew BJ. HIV associated neurocognitive disorders in the modern antiviral treatment era: prevalence, characteristics, biomarkers, and effects of treatment. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2014, 11:317-324.
- [24] Fernández-Fernández FJ, de la Fuente Aguado J, Ocampo-Hermida A, Iglesias-Castañón A. Remission of HIV-associated myelopathy after highly active antiretroviral therapy. *J Postgrad Med*, 2004, 50:195-196.
- [25] Agrawal SR, Singh V, Ingale S, Jain AP. Toxoplasmosis of spinal cord in acquired immunodeficiency syndrome patient presenting as paraparesis: a rare entity. *J Glob Infect Dis*, 2014, 4:178-181.
- [26] Olcay L, Irkkan C, Senbil N, Uzun H, Basmaci M, Gürer YK. Progressive vacuolar myelopathy and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia and transient improvement with vitamin B₁₂. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49: 754-758.
- [27] Di Rocco A, Werner P, Bottiglieri T, Godbold J, Liu M, Tagliati M, Scarano A, Simpson D. Treatment of AIDS-associated myelopathy with L-methionine: a placebo-controlled study. *Neurology*, 2004, 63:1270-1275.
- [28] Myers JB, Mayer EN, Lenherr S; Neurogenic Bladder Research Group (NBRG.org). Management options for sphincteric deficiency in adults with neurogenic bladder. *Transl Androl Urol*, 2016, 5:145-157.
- [29] Kang LY. Devote much attention to the study and management for CNS infectious diseases in AIDS. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2004, 4:197-199. [康来仪. 应重视艾滋病中枢神经系统感染性疾病的防治与研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2004, 4:197-199.]

(收稿日期:2016-05-24)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 谷氨酸受体 glutamate receptor(GluR)
- 谷氨酸脱羧酶 glutamic acid decarboxylase(GAD)
- 广谱细胞角蛋白 pan cytokeratin(PCK)
- 国际病毒分类委员会
International Committee on Taxonomy of Viruses(ICTV)
- 国际儿科多发性硬化研究小组
International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG)
- 后根神经节 dorsal root ganglion(DRG)
- 后交通动脉 posterior communicating artery(PCoA)
- 回波时间 echo time(TE)
- 活化部分凝血活酶时间
activated partial thromboplastin time(APTT)
- p21 活化蛋白激酶 p21-activated kinase(PAK)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 霍奇金淋巴瘤 Hodgkin's lymphoma(HL)
- 机会性感染 opportunistic infections(OIs)
- 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
- Lambert-Eaton肌无力综合征
Lambert-Eaton myasthenic syndrome(LEMS)
- 激光扫描共聚焦显微镜
laser scanning confocal microscopy(LSCM)
- 急性播散性脑脊髓炎
acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
- 继发性中枢神经系统淋巴瘤
secondary central nervous system lymphoma(SCNSL)
- 加拿大蒙特利尔神经病学研究所
Montreal Neurological Institute(MNI)
- 甲氨蝶呤 methotrexate(MTX)
- 甲基丙二酰辅酶A变位酶
methylmalonyl-CoA mutase(MCM)
- O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶
O6-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)
- 5-(3-甲基三氮烯-1-基)咪唑-4-酰胺
5-(3-methyltriazene-1-yl)imidazole-4-carboxamide(MTIC)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)