

人类免疫缺陷病毒相关神经系统疾病研究进展

代飞飞 王佳伟

【摘要】 自联合抗逆转录病毒疗法应用后,人类免疫缺陷病毒(HIV)相关神经系统疾病的流行病学和疾病谱发生较大变化。较常见的是 HIV 相关神经综合征,包括原发感染、机会性感染、免疫重建炎症综合征、抗逆转录病毒药物相关神经毒性作用等;以及老龄化相关疾病,包括 HIV 相关神经认知障碍、HIV 相关脑血管病、HIV 相关周围神经病等。本文综述 HIV 相关神经系统疾病的研究进展,有助于临床医师早期识别、及时诊断与治疗。

【关键词】 HIV; 神经系统疾病; 抗病毒药; 逆转录病毒科; 综述

Progress in HIV-related nervous system diseases

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 combination antiretroviral therapy (cART) appeared, the epidemiology and spectrum of human immunodeficiency virus (HIV) - related nervous system diseases have changed significantly. HIV - related neurological syndromes are more common, including primary infection, opportunistic infection, immune reconstitution inflammatory syndrome, antiretroviral-drugs related neurotoxic effects, etc; and aging-related diseases, including HIV-associated neurocognitive disorder (HAND), HIV-related cerebrovascular diseases, and HIV-related peripheral neuropathy. This article reviews the research progress of HIV-related nervous system diseases, which is helpful for clinicians to recognize early, diagnose and treat in time.

【Key words】 HIV; Nervous system diseases; Antiviral agents; Retroviridae; Review

Conflicts of interest: none declared

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染导致的获得性免疫缺陷综合征(AIDS),又称为艾滋病。全世界约有 38×10^3 万例 HIV 感染患者^[1],相关并发症病死率高。尽管目前尚无法治愈 HIV 感染,但自 1996 年开始应用联合抗逆转录病毒疗法(cART)后,已将其从致死性疾病转变为慢性进展且可控状态^[2]。这一时期 HIV 相关神经系统疾病的流行病学发生较大变化,发病率降低、生存率提高,疾病谱也有一定变化。目前较常见的是 HIV 相关神经综合征,包括原发感染、机会性感染、免疫重建炎症综合征(IRIS)、抗逆转录病毒药物相关神经毒性作用等。随着 HIV

感染患者预期生存期的延长,其老龄化相关疾病逐渐突显,如 HIV 相关神经认知障碍(HAND)、HIV 相关脑血管病、HIV 相关周围神经病等。本文拟综述常见 HIV 相关神经系统疾病研究进展,以期提高临床医师对上述疾病的认识。

一、HIV 相关神经综合征

1. 原发感染 HIV 的主要致病型为 HIV-1 型,目前认为其侵入中枢神经系统的机制是通过单核细胞或受感染的 T 淋巴细胞自血液迁移至中枢神经系统,称为特洛伊木马理论;此外,促炎性因子和病毒蛋白等可以改变血-脑屏障通透性,病毒蛋白也可以直接作用于神经元和少突胶质细胞,加重神经细胞损伤和死亡,而巨噬细胞激活则可使促炎性因子、神经毒素、活性氧和活性氮水平增加^[3]。HIV 感染分为 3 个阶段,即急性期、慢性感染期和艾滋病期。急性期,血液中 HIV 载量较高,导致 CD4⁺T 细胞

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.002

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

数目骤然下降,常见临床症状是头痛、淋巴结肿大、咽炎和皮疹;慢性感染期,CD4⁺T 细胞数目恢复至正常水平,血液中 HIV 载量明显下降,虽然 HIV 仍持续感染且仍复制,但宿主并无临床症状,称为无症状阶段;艾滋病期,血液中 HIV 载量升高,CD4⁺T 细胞数目 < 200 个/ μl ,易出现机会性感染和恶性肿瘤。HIV 原发感染相关神经系统疾病是在免疫介导的基础上发生的,通常发生于急性期或艾滋病期,主要为 HIV 相关神经认知障碍、远端对称性多发性神经病等。目前临床常见的 HIV 原发感染相关神经系统疾病参见表 1^[4]。治疗上多推荐糖皮质激素或免疫抑制剂治疗^[5]。

2. 机会性感染 由于 HIV 感染患者免疫系统功能低下,易发生机会性感染。自 cART 疗法应用于临床以来,机会性感染发生率自 1996-1997 年的 13.1/1000 人年降至 2006-2007 年的 1/1000 人年^[6]。尽管 HIV 机会性感染发生率明显降低,但包括隐球菌性脑膜炎、脑弓形虫病和结核性脑膜炎等在内的中枢神经系统机会性感染仍是 HIV 感染发病率和病死率较高的主要原因。相对于急性期和慢性感染期,艾滋病期血液中 HIV 载量升高,CD4⁺T 细胞数目 < 200 个/ μl ,更易出现机会性感染。机会性感染通常可以检测到明确的病原体,若病原体检出困难,如结核性脑(膜)炎,则脑脊液白细胞计数增加、蛋白定量升高、葡萄糖和氯化物水平降低、结核分枝杆菌及利福平快速耐药检测(Xpert MTB/RIF)阳性均有助于诊断。机会性感染的治疗通常是在维持 cART 治疗的同时,针对相关病原体进行治疗^[5]。目前临床常见的机会性感染相关神经系统疾病参见表 2^[4]。不同病原体对神经细胞的易感程度不同,称为细胞嗜性,例如,弓形虫可以感染所有神经细胞,JC 病毒主要感染星形胶质细胞和少突胶质细胞,巨细胞病毒感染神经胶质细胞、神经元和血管内皮细胞,结核分枝杆菌感染巨噬细胞,EB 病毒感染 B 淋巴细胞,隐球菌感染脑膜和脑脊液。对于 HIV 感染患者而言,机会性感染的易感性在很大程度上取决于 T 淋巴细胞介导的免疫抑制程度,因此,cART 疗法恢复细胞免疫是预防中枢神经系统机会性感染的关键,保持 CD4⁺T 细胞数目 > 200 个/ μl 并维持病毒抑制作用,是预防 HIV 感染患者发生中枢神经系统机会性感染的最佳策略^[7]。

3. 免疫重建炎症综合征 尽管抗逆转录病毒疗法(ART)有效,但仍有部分患者可能出现临床症状

表 1 HIV 原发感染相关神经系统疾病^[4]

Table 1. Directly HIV-related infections^[4]

早期/急性	晚期/慢性
无菌性脑(膜)炎	HIV 相关神经认知障碍
Bell 麻痹	脊髓空洞症
急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病	慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病
横贯性脊髓炎	远端对称性多发性神经病
臂丛神经炎	弥漫性浸润性淋巴细胞增多症
马尾综合征	肌肉病
多发性肌炎	

HIV, human immunodeficiency virus, 人类免疫缺陷病毒

表 2 HIV 机会性感染相关神经系统疾病^[4]

Table 2. HIV-related opportunistic infections^[4]

中枢神经系统	周围神经系统
脑弓形虫病	巨细胞病毒性多发性神经根病
隐球菌性脑膜炎	水痘-带状疱疹病毒横贯性脊髓炎
巨细胞病毒性脑炎	结核性脊髓炎
单纯疱疹病毒性脑炎	梅毒性脊髓炎
水痘-带状疱疹病毒性脑炎	感染相关肌炎
进行性多灶性白质脑病	
结核性脑膜炎	
结核瘤	
神经梅毒	
奴卡菌病	
曲霉菌病	

突然恶化,这是由于机体对抗原(机会性感染引起的死亡或垂死的病原体,或者持续感染的病原体,或者自身抗原)的免疫反应恢复所致,称为免疫重建炎症综合征^[8]。通常发生于 ART 治疗开始后,表现为系统或受累器官出现严重炎症反应,即头痛、发热、意识混乱、乏力、颈部疼痛、癫痫发作、视力下降等^[9]。有文献报道 1 例 HIV 感染合并隐球菌性脑膜炎患者,予抗真菌治疗后,脑脊液白细胞计数减少、生化指标改善、隐球菌数量减少,但病情突然恶化,表现为剧烈头痛、颅内压升高,并伴有神经功能缺损^[10]。除全身受累外,免疫重建炎症综合征还影响特定器官,取决于病原体,免疫重建炎症综合征相关神经系统症状及可能的病原体参见表 3^[8]。最常见的病原体是结核分枝杆菌、真菌和疱疹病毒。致病机制为抗原负荷、cART 治疗开始后病原体特异性免疫反应恢复程度和宿主遗传易感性。高浓度的病原微生物可能是触发因素,针对病原体的特

异性免疫重建则是主要致病因素。cART 治疗开始后,血液中 HIV RNA 水平下降,CD4⁺T 细胞数目增加,此时较高的抗原浓度使免疫系统高度激活并释放促炎性因子和趋化因子,诱导细胞死亡,从而导致免疫重建炎症综合征^[11]。其诊断参考 2004 年 French 等^[12]的标准:(1)ART 疗法开始后,由未知的机会性感染导致的突发临床症状恶化或出现新症状。(2a)同时出现 HIV-1 RNA 水平降低 1 个 Log₁₀。或者(2b)符合以下 2~3 项标准,CD4⁺T 细胞数目增加;针对相关病原体的特异性免疫反应增强;ART 治疗的同时未予特定的抗菌药物治疗,症状自行缓解。(3)排除导致临床症状恶化的其他病因。其中,临床症状恶化或出现新症状是原发感染所致还是免疫重建炎症综合征所致,需定期监测 CD4⁺T 细胞数目和 HIV 载量^[9],影像学检查^[13]亦可资鉴别。目前尚无明确的治疗指南,通常建议持续 ART 治疗的基础上予非甾体抗炎药和皮质类固醇激素控制症状。HIV 感染合并隐球菌性脑膜炎的患者发生免疫重建炎症综合征时,临床表现为头痛加重、颅内压升高、白细胞计数减少、蛋白定量降低,应用糖皮质激素后,头痛缓解,2 周后颅内压明显下降^[10]。但应注意的是,不同形式的免疫重建炎症综合征患者服用皮质类固醇激素可能诱发其他潜在感染。

4. 抗逆转录病毒药物相关神经毒性作用 目前治疗艾滋病的主要抗逆转录病毒药物为核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(PIs)、整合酶抑制剂(INSTIs)等。抗逆转录病毒药物可能导致沿神经轴的一系列不良反应,致使治疗方案改变或终止治疗。核苷类逆转录酶抑制剂如齐多夫定等,可引起线粒体肌病或精神症状^[14]。非核苷类逆转录酶抑制剂的中枢神经系统不良反应发生率最高,文献报道其 > 50%^[15],主要表现为失眠、神志不清、梦魇以及包括焦虑和抑郁在内的神经精神症状,如依法韦仑常引起神经精神症状,可能与血-脑屏障完整性破坏和脑组织促炎性因子水平升高相关。体外研究显示,蛋白酶抑制剂的中枢神经系统不良反应最小,但仍有神经毒性风险^[16],如利托那韦等常引起口周和周围神经感觉异常,或者脂质代谢改变致脑血管病风险增加。整合酶抑制剂主要用于三线治疗,如雷特格韦等的不良反应为睡眠障碍、情绪改变等,可能是由于应激反应激活,但其不良反应发生率较低,较少发生因不良反应而停药的情况^[17]。

表 3 免疫重建炎症综合征相关神经系统症状及可能的病原体^[8]

Table 3. Clinical manifestations and possible etiology of IRIS^[8]

中枢神经系统症状	可能的病原体
脑膜炎	隐球菌,结核分枝杆菌
局灶性病变增大	隐球菌,结核瘤,弓形虫,JC 病毒,淋巴瘤
弥漫性脑炎	单纯疱疹病毒,水痘-带状疱疹病毒,巨细胞病毒,细小病毒 B19
脊髓炎和神经根炎	单纯疱疹病毒,水痘-带状疱疹病毒,隐球菌,结核分枝杆菌

表 4 HIV 相关神经认知障碍的分类^[18]

Table 4. HIV-associated neurocognitive disorders^[18]

分类	定义
HIV 相关无症状性神经认知障碍	获得性认知功能障碍,至少有 2 个认知域评分较标准神经心理学测验*平均值低 1 个标准差**;不影响日常生活(包括精神敏锐、家务、社交或工作效率)
HIV 相关轻度神经认知障碍	获得性认知功能障碍,2 个认知域评分较标准神经心理学测验平均值低 1 个标准差;轻度影响日常生活(包括自我评价或他人见证)
HIV 相关痴呆	获得性认知功能障碍,至少有 2 个认知域评分较标准神经心理学测验平均值低 1 个标准差;严重影响日常生活

*The neuropsychological assessment must survey at least the following abilities: verbal/language, attention/working memory, abstraction/executive, memory (learning and recall), speed of information processing, sensory-perceptual and motor skills, 神经心理学测验至少评估以下能力,即言语/语言功能、注意力/工作记忆、抽象能力/执行功能、记忆力(学习记忆和回忆)、信息处理速度、感觉-知觉和运动功能;**Adjusted for age-education-appropriate norms, 根据年龄-受教育程度-适当规范进行调整。HIV, human immunodeficiency virus, 人类免疫缺陷病毒

二、老龄化相关神经系统并发症

1. HIV 相关神经认知障碍 既往曾称为 HIV 脑病和艾滋病相关痴呆,2007 年由美国国家心理健康研究所(NIMH)和美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)统一为 HIV 相关神经认知障碍,也称为 Frascati 标准,包括 HIV 相关无症状性神经认知障碍、HIV 相关轻度神经认知障碍和 HIV 相关痴呆(表 4)^[18]。然而最新文献报道,该标准的假阳性率超过 20%^[19],受教育程度和社会经济因素等均可影响认知功能测验结果。尽管无症状性神经认知障碍并无临床症状,但认知功能测验结果欠佳并不总反映 HIV 对大脑的直接影响。因此,有学者提出 HIV 相关神经认知障碍诊断标准的新框架,并与 Frascati 标准进行比较(表 5)^[19]。目前,HIV 相关疾病发病率已下降,但 HIV 相关神经认知障碍发病率较其他 HIV 相关疾病下降幅度小,且随感染后时间的推移而有所升高,达 20%~50%^[20]。HIV 相关神经认知

表 5 Frascati 标准与新诊断标准框架的主要不同点^[19]Table 5. Summary of key differences between Frascati criteria and new framework^[19]

项目	Frascati 标准	新的诊断标准
定义	HIV 直接作用于大脑引起的认知功能障碍	HIV 携带者出现的任何认知损害
无症状性认知功能障碍比例	较高	无
临床诊断	基于认知功能测验	基于临床病史
无临床症状但认知功能测验结果欠佳	无症状性认知功能障碍	不属于认知功能障碍
HIV, human immunodeficiency virus, 人类免疫缺陷病毒		

障碍发病隐匿,进展缓慢,如果感染 HIV 后 4 周发病,应警惕其他病因。疾病早期表现为注意力、记忆力和执行功能障碍,随着疾病进展,逐渐出现精神运动迟缓,伴抑郁及其他情感障碍,如易怒等,最终进展为完全痴呆、卧床、大小便失禁。HIV 相关神经认知障碍是临床诊断,目前尚无特效辅助诊断方法,神经心理学测验、影像学检查、生化检查(脑脊液)和电生理学检查[脑电图、体感诱发电位(SEP)]等有助于诊断。HIV 相关神经认知障碍是病毒和宿主因素共同控制的多维、复杂免疫性病理生理学过程,初次感染过程中,HIV 即通过受感染的淋巴细胞和单核细胞或者通过跨膜迁移进入脑实质^[3]。目前已发现特定基因型,如涉及 CC 趋化因子配体 2 (CCL2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 CC 趋化因子受体 5 (CCR5) 的 Delta-32 缺失易导致 HIV 相关神经认知障碍^[21]。此外,还有多种导致 HIV 相关神经认知障碍的危险因素,如受教育程度低、严重免疫抑制、高龄、TNF- α 水平高、CD4⁺T 细胞数目少^[21]。美国卫生与公共服务部(HHS)建议,未开始 cART 治疗的 HIV 相关神经认知障碍患者应立即开始治疗;已接受 cART 治疗的患者,如果血浆病毒仍复制,需调整 cART 药物种类以抑制病毒复制,如果血浆病毒复制抑制,需行腰椎穿刺脑脊液病毒载量测定,有可能存在脑脊液病毒逃逸现象,即血浆病毒载量长期抑制而脑脊液可检测到病毒复制现象,考虑中枢神经系统活性药物,但其疗效尚未确定^[22]。

2. HIV 相关脑血管病 尽管 cART 疗法延长了 HIV 感染患者的预期生存期,但老龄化相关疾病发病率显著增加。有文献报道,脑血管病住院病例数减少,但 HIV 感染患者因脑血管病住院的病例数却急剧增加^[23],即使控制传统脑血管危险因素(如高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟等),HIV 感染患者的

脑血管病风险仍增加^[24]。传统脑血管病危险因素如高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟等在 HIV 感染患者脑血管病事件中的作用可能比 HIV 相关危险因素(如病毒载量)更重要^[25]。其他病因,如 HIV 相关慢性炎症导致的早期动脉粥样硬化、凝血功能障碍、动脉狭窄,机会性感染导致的动脉内膜炎及血栓形成,抗逆转录病毒药物如蛋白酶抑制剂导致的血脂异常、脂肪营养不良和代谢综合征^[26]等均为 HIV 感染患者发生脑血管病的因素。由此可见,与正常人群相比,HIV 感染患者发生脑血管病的风险增加,且随年龄的增长其患病率持续上升,由于临床异质性,HIV 相关脑血管病的误诊率较高,故其发病率实际上可能被低估。

3. HIV 相关周围神经病 随着 HIV 感染患者预期生存期的延长,HIV 相关周围神经病日益显现,文献报道高达 50% 的 HIV 感染患者受其影响^[22]。研究显示,年龄增长是 HIV 感染患者罹患周围神经病的危险因素^[27-28]。有两项研究分别评估 HIV 感染患者症状性和无症状性周围神经病的进展风险,发现年龄增长是其进展的危险因素^[27-28]。HIV 相关周围神经病的最常见临床表现为远端感觉性多发神经病,占 2/3,其次为单发性神经病(占 1/5)、急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(占 1/10)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(占 1/20)等。神经组织活检显示其典型病理改变为轴突变性而非脱髓鞘^[29]。临床主要表现为出汗减少、麻木、疼痛、无力、肌肉抽搐等,其中,疼痛在中至重度周围神经病患者中更为常见,夜晚严重,行走和触摸可加剧疼痛,还可出现止痛步态^[30]。典型特征为音叉振动觉异常(低频刺激最严重),关节位置觉和腱反射减弱或消失^[26,31]。HIV 相关周围神经病的发生与线粒体功能障碍有关。神经元胞体中的线粒体沿轴突向下运输以支持远端区域,与远端周围神经受累最常见的临床表现相一致。神经元对能量的需求很高,线粒体参与 ATP 的产生并调控氧化应激反应,氧化应激增加是周围神经病发展的危险因素^[32]。HIV 相关周围神经病的治疗目标主要是减轻疼痛,其次是改善生活质量。加巴喷丁、拉莫三嗪、乙酰基肉碱、大麻和辣椒素贴片对神经病理性疼痛的治疗有效。一项多中心前瞻性随机对照临床试验显示,与安慰剂相比,加巴喷丁可以有效改善疼痛和睡眠质量^[33]。皮质类固醇激素或血浆置换疗法可以有效控制急性和慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经

病症状,有有氧运动和催眠可以改善 HIV 相关周围神经病患者生活质量^[29]。

综上所述,HIV 相关神经系统疾病将继续导致严重的病残和病死,严重影响 HIV 感染患者生活质量。越来越多的证据表明,中枢神经系统在 HIV 感染的持久性中发挥至关重要的作用,了解 HIV 相关神经系统疾病的研究进展,有助于临床医师早期识别、及时诊断与治疗。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. HIV/AIDS [EB]. (2020 - 11 - 30) [2021-05-18]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwovar-Manning E, Cottle L, Zhang XC, Makhema J, Mills LA, Panchia R, Faesen S, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano DD, Essex M, Hudelson SE, Redd AD, Fleming TR; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV - 1 transmission [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375:830-839.
- [3] Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Toro-Ascuy D. New challenges of HIV - 1 infection: how HIV - 1 attacks and resides in the central nervous system [J]. *Cells*, 2019, 8:1245.
- [4] Hogan C, Wilkins E. Neurological complications in HIV [J]. *Clin Med (Lond)*, 2011, 11:571-575.
- [5] Paruk HF, Bhigjee AI. Review of the neurological aspects of HIV infection [J]. *J Neurol Sci*, 2021. [Epub ahead of print]
- [6] Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, Fisher M, Leen C, Pillay D, Hill T, Johnson M, Gilson R, Anderson J, Easterbrook P, Bansi L, Orkin C, Ainsworth J, Palfreeman A, Gompels M, Phillips AN, Sabin CA; UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) study. Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV - 1 - associated CNS disease [J]. *Neurology*, 2011, 76:693-700.
- [7] Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV - associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12:662-674.
- [8] Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV - 1 - infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13:751-767.
- [9] Navis A, Siddiqi O, Chishimba L, Zimba S, Morgello S, Birbeck GL. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the central nervous system: limitations for diagnosis in resource limited settings [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 416:117042.
- [10] Wu G, Guo X, Wang Y, Hu Z. Clinical and radiographic features of cryptococcal neoformans meningitis - associated immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. *Sci Rep*, 2020, 10:9948.
- [11] Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy [J]. *J Clin Virol*, 2001, 22:279-287.
- [12] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2004, 18:1615-1627.
- [13] Hammoud DA, Boulougoura A, Papadakis GZ, Wang J, Dodd LE, Rupert A, Higgins J, Roby G, Metzger D, Laidlaw E, Mican JM, Pau A, Lage S, Wong CS, Lisco A, Manion M, Sheikh V, Millo C, Sereti I. Increased metabolic activity on 18F - Fluorodeoxyglucose positron emission tomography - computed tomography in human immunodeficiency virus - associated immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68:229-238.
- [14] Kallianpur AR, Hulgán T. Pharmacogenetics of nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-associated peripheral neuropathy [J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10:623-637.
- [15] Decloedt EH, Maertens G. Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12:841-846.
- [16] Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P, Alexander T, Clifford DB, McArthur JC, Simpson DM, Ake C, Collier AC, Gelman BB, McCutchan JA, Morgello S, Grant I; CHARTER Group. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy [J]. *Ann Neurol*, 2008, 64:566-572.
- [17] Peñafiel J, Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, Blanch J, Marcos MA, Lonca M, Martinez-Rebollar M, Laguno M, Tricas A, Rodriguez A, Mallolas J, Gatell JM, Martinez E. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72:1752-1759.
- [18] Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. Updated research nosology for HIV - associated neurocognitive disorders [J]. *Neurology*, 2007, 69:1789-1799.
- [19] Nightingale S, Dreyer AJ, Saylor D, Gisslén M, Winston A, Joska JA. Moving on from HAND: why we need new criteria for cognitive impairment in people with HIV and a proposed way forward [J]. *Clin Infect Dis*, 2021. [Epub ahead of print]
- [20] Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin A, Ragin A, Levine A, Miller E. Prevalence of HIV - associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study [J]. *Neurology*, 2016, 86:334-340.
- [21] Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, Obermann M, Rosenkranz T, Schielke E, Straube E; German Association of Neuro - AIDS und Neuro - Infectiology (DGNANI). HIV - 1 - associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *J Neurol*, 2017, 264:1715-1727.
- [22] Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, Gisslén M, Angoff N, Price RW, Cinque P, Spudich S. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load [J]. *AIDS*, 2012, 26:1765-1774.
- [23] Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection [J]. *Neurology*, 2011, 76:444-450.
- [24] Benjamin LA, Corbett EL, Connor MD, Mzinganjira H, Kampondeni S, Choko A, Hopkins M, Emsley HC, Bryer A, Faragher B, Heyderman RS, Allain TJ, Solomon T. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: a case-control study [J]. *Neurology*, 2016, 86:324-333.
- [25] Moulignie A, Savatovsky J, Assoumou L, Lescure FX, Lamirel C, Godin O, Valin N, Tubiana R, Canestri A, Roux P, Sadik JC, Salomon L, Abrivard M, Katlama C, Yazdanpanah Y, Pialoux G, Girard PM, Costagliola D; Microvascular Brain Retina and

- Kidney (MicroBREAK) Study Group. Silent cerebral small-vessel disease is twice as prevalent in middle-aged individuals with well-controlled, combination antiretroviral therapy-treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) than in HIV-uninfected individuals[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66:1762-1769.
- [26] Nguyen I, Kim AS, Chow FC. Prevention of stroke in people living with HIV[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63:160-169.
- [27] Mullin S, Temu A, Kalluvya S, Grant A, Manji H. High prevalence of distal sensory polyneuropathy in antiretroviral-treated and untreated people with HIV in Tanzania [J]. *Trop Med Int Health*, 2011, 16:1291-1296.
- [28] Chen H, Clifford DB, Deng L, Wu K, Lee AJ, Bosch RJ, Riddler SA, Ellis RJ, Evans SR. Peripheral neuropathy in ART-experienced patients: prevalence and risk factors [J]. *J Neurovirol*, 2013, 19:557-564.
- [29] Julian T, Reksatina M, Shafique F, Zis P. Human immunodeficiency virus - related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28: 1420-1431.
- [30] Bouhassira D, Attal N, Willer JC, Brasseur L. Painful and painless peripheral sensory neuropathies due to HIV infection: a comparison using quantitative sensory evaluation [J]. *Pain*, 1999, 80:265-272.
- [31] Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56:84-89.
- [32] Mallet ML, Hadjivassiliou M, Sarrigiannis PG, Zis P. The role of oxidative stress in peripheral neuropathy [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70:1009-1017.
- [33] Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube ME, Schielke E; German Neuro - AIDS Working Group. A placebo - controlled trial of gabapentin for painful HIV - associated sensory neuropathies [J]. *J Neurol*, 2004, 251:1260-1266.

(收稿日期:2021-05-19)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 横贯性脊髓炎 transverse myelitis(TM)
- 宏基因组第二代测序技术 metagenomic next-generation sequencing(mNGS)
- 回波平面成像 echo planar imaging(EPI)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 获得性免疫缺陷综合征 acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 肌酸 creatine(Cr)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 急性白血病 acute leukemia(AL)
- 急性髓细胞性白血病 acute myelogenous leukemia(AML)
- 急性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病 acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)
- 疾病修正治疗 disease modifying therapy(DMT)
- 疾病预防控制中心 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)
- 脊髓空洞症 syringomyelia(SM)
- 加拿大蒙特利尔神经病学研究所 Montreal Neurological Institute(MNI)
- 家庭关怀度指数问卷 Family Concern Index Questionnaire(APGAR)
- 家族性致死性失眠症 fatal familial insomnia(FFI)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体 N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 甲胎蛋白 alpha-fetoprotein(AFP)
- 简易智能状态检查量表 Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 间接免疫荧光法 indirect immunofluorescence assay(IFA)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 接触蛋白相关蛋白-2 contactin-associated protein 2(CASPR2)
- 结核性脑膜炎 tuberculous meningitis(TBM)
- 紧密连接 tight junctions(TJs)
- 进行性多灶性白质脑病 progressive multifocal leukoencephalopathy(PML)
- 进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)
- 进行性核上性麻痹理查森型 progressive supranuclear palsy with Richardson's syndrome (PSP-RS)
- 进行性核上性麻痹帕金森综合征 progressive supranuclear palsy with parkinsonism(PSP-P)
- 进行性核上性麻痹评价量表 Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale(PSPRS)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
- 巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)
- 聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗逆转录病毒疗法 antiretroviral therapy(ART)
- MOG 抗体相关疾病 MOG-IgG-associated disorders(MOGAD)
- 抗原呈递细胞 antigen-presenting cell(APC)
- 可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)
- 克-雅病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
- 快速血浆反应素试验 rapid plasma reagin(RPR)
- 快速眼动睡眠期 rapid eye movement(REM)
- 眶尖综合征 orbit apex syndrome(OAS)
- 扩大的血管周围间隙 enlarged perivascular space(EPVS) [扩大的 Virchow-Robin 间隙 dilated Virchow-Robin space (dVRS)]
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- 里尔淡漠评定量表 Lille Apathy Rating Scale(LARS)