

· 专题笔谈 ·

艾滋病相关进展性多灶性脑白质病
中西医结合防治概况及思考

黄世敬



黄世敬教授

进展性多灶性脑白质病 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 是一种由约翰·坎宁安病毒 (John Cunningham virus, JCV) 引起的一种亚急性致死性中枢神经系统病变。JCV 感染率呈现一种与年龄成正相关的趋势^[1]。这可能与 JCV 感染方式有关。人们往往通过接触污染物表面、食物和水, 使得

JCV 通过口咽进入人体^[2]。免疫能力完好的人一般不会发病, 只有当人们在免疫抑制或者免疫缺陷的情况下才会致病。世界上最早关于艾滋病相关 PML 报道出现在 1982 年^[3]。中国最早的病例报告出现在 2006 年, 北京协和医院首次确诊艾滋病相关 PML^[4]。

1 艾滋病与 PML 的关系

JCV 感染在人群中很常见, 其主要通过口腔消化道侵入人体。JCV 主要潜伏在泌尿道、骨髓和中枢神经系统等部位, 当免疫抑制后, 易引起潜伏的 JCV 感染^[5]。JCV 可能在首次感染时直接到达中枢神经系统, 也可能在外周系统持续感染阶段或潜伏阶段到达中枢神经系统^[6]。PML 在感染 1 型艾滋病病毒 (human immunodeficiency virus-1, HIV-1) 患者中最为常见, 其原因是 HIV-1 感染可使血-脑屏障对 JCV 通透性增加并且 HIV-1 的 Tat 蛋白或其分泌的趋化因子可刺激 JCV 的复制^[7]。在艾滋病大流行期间, PML 的发病率急剧上升, 约有高达 5% 的艾滋病患者患有 PML^[8]。

2 艾滋病所致 PML 的临床特点

PML 的典型组织病理学特征为中枢神经系统显示多灶性脱髓鞘改变、少突胶质细胞和增大的奇异星形胶质细胞变化, 前者具有增大的深染细胞核, 后者具有不规则的分叶细胞核, 病灶大小和发展程度各不相同^[9]。PML 临床表现复杂多样, 其症状类型取决于病灶所涉及部位。病灶几乎可以出现在中枢神经系统的任何部位, 尤以枕叶、额叶和顶叶、小脑脚和深部白质最为多见^[10]。PML 所表现的局灶性神经功能缺损, 通常起病隐匿, 进展平稳。临床上常见的症状有认知和行为异常、感觉和运动障碍、共济失调、失语症和皮质视觉改变。另有 20%~44% 的 PML 患者在病程中出现癫痫发作, 原因可能是病毒侵犯到大脑灰质^[11]。

3 艾滋病相关 PML 的西医疗疗

人类目前对艾滋病相关 PML 的研究还在继续, 目前尚无针对该病的特效药物和疗法。当前临床研究和使用的治疗方案可以分为两种: 直接抗病毒治疗和免疫恢复治疗。

3.1 直接抗病毒治疗 有研究显示, 核苷类似物阿糖胞苷^[12]和西多福韦^[13]以及拓扑异构酶抑制剂拓扑替康^[14]能够抑制 JCV 的 DNA 复制。米氮平通过阻断 5-TH 受体从而抑制 JCV 通过 5-TH2A 受体进入神经胶质细胞^[15]。在体外实验中, 抗疟药甲氟喹也表现出阻断 JCV 病毒感染和复制的作用^[16]。但是在临床试验中, 以上抗病毒药物均无足够的证据表明其能够起到延长生存期或改善神经系统症状的作用。因此, 就目前来讲直接抗病毒治疗尚不能成为治疗艾滋病相关 PML 的有效方法。

3.2 免疫恢复治疗 免疫恢复治疗是目前公认的治疗艾滋病相关 PML 有效的方式。有证据显示, 从 1996 年开始应用高效联合抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 之后, 艾滋病患者 PML 的患病率显著下降^[17]。及时使用 HAART 疗法之后, 免疫得到恢复并存活下来的艾滋病相关 PML 患者, 通常有着较好的寿命预期^[18]。

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目 (No. CI2021A01313, No. CI2021A03306)

作者单位: 中国中医科学院广安门医院老年病科 (北京 100053)

Tel: 010-88001179, E-mail: gamhsj@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20211020. 248

有研究显示,大约 50% 的艾滋病相关 PML 患者在使用 HAART 之后,疾病停止进展^[19]。因此,艾滋病相关 PML 的治疗很大程度上依赖于对于艾滋病病情本身的控制,而不是对于直接的 JCV 干预。

随着免疫恢复治疗的运用,免疫重建炎症综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 的发病率也随之增加。约 16.7% 的 HIV 相关 PML 患者在 HAART 开始后临床症状恶化,出现 IRIS^[19]。所以在运用免疫恢复治疗时,必须警惕 IRIS 的发生。一般来讲当 PML 临床症状开始恶化时,或者当 HAART 开始前 CD4⁺T 细胞计数低于 100 个/mm³,亦或在 HAART 期间神经系统障碍出现进展或者恶化时,应当考虑诊断 IRIS^[20]。

4 艾滋病相关 PML 的中西医结合治疗

艾滋病相关 PML 的治疗中中医药可以与 HAART 联合用药,在提高疗效的同时,一方面弥补 HAART 的免疫重建不良,另一方面缓解 HAART 所产生的毒副作用。

4.1 弥补 HAART 的免疫重建不良 有临床研究发现 HAART 后约 15%~20% 的患者在病毒载量控制良好的情况下,CD4⁺T 淋巴细胞计数未见明显增长,这种情况称为免疫重建不良^[21]。陆鹏等^[22]应用黄芪对常规 HAART 治疗免疫无应答的艾滋病患者进行治疗,均能够增强机体的免疫功能,促进免疫重建。刘震等^[23]用免疫 2 号方干预 HAART 后免疫重建不全艾滋病患者治疗 6 个月后,患者 CD4⁺T、CD45⁺RA、CD45⁺RO 细胞绝对计数有明显提高。

4.2 缓解 HAART 所产生的毒副作用 HAART 可以通过抑制 HIV 复制实现免疫恢复来达到治疗 PML 的目的,但其毒副作用也是临床必须关注的一个问题。HAART 的毒副作用主要有胃肠道反应、肝脏损伤、周围神经病变、骨髓抑制。而中医药可以通过辨证论治缓解其毒副作用,提高艾滋病患者进行长期 HAART 的依从性,提高艾滋病患者生活质量。如黄凌等^[24]运用当归芍药散加减治疗 HAART 肝脏损伤患者 28 例,总有效率达 85.42%。刘鸿雁等^[25]用精元康胶囊对艾滋病 HAART 疗法致骨髓抑制 35 例的临床观察中总有效率达到 88.57%。

5 中医药对于艾滋病相关 PML 的预防和治疗

中医药在几千年来与疾病的斗争过程中积累了丰富的经验。自 1987 年以来中医国际医疗队前往非洲坦桑尼亚地区采用中医药的方法治疗艾滋病,取得了明显的效果,也积累了艾滋病治疗的一手临床资料^[26]。

5.1 中药直接抑制 HIV 病毒的复制 近年来随着中药药理学研究的深入,单味中药活性成分抗 HIV 的作用被进一步挖掘。黄连、银杏、紫花地丁等中药在体外显示出了良好的抗 HIV 病毒活性^[27]。一些中成药在临床研究中也显示出确切的疗效。李发枝等^[28]在益艾康胶囊结合辨证论治治疗艾滋病的临床研究中,发现中医药能够降低或稳定病毒的载量,同时稳定或减缓 CD4⁺T 细胞的下降趋势。

5.2 中药的神经系统保护作用 通过中药补脑宣窍,减轻中枢神经系统症状,提高治疗效果,改善患者生活质量。中药黄芪中的有效成分能够促进损伤神经再生,促进神经功能恢复^[29]。丰广魁等^[30]研究发现中药益神启窍方(黄芪、当归、麝香、桃仁、石菖蒲、白芷)在动物实验中有显著的减轻脑损伤,增加脑保护的作用。

5.3 中医药对艾滋病相关 PML 预防的指导作用 中医学中所蕴含的哲理对于疾病的预防具有普遍的指导意义。《素问·上古天真论》中所言:“虚邪贼风,避之有时”,对于艾滋病相关 PML 的预防具有现实意义。HIV 和 JCV 均是自然界中的一种“邪气”,存在于天地之间。HIV 主要通过血液、体液等方式侵入人体。JCV 主要通过污染的食物和水等外界环境感染人体。因此,切断传播途径,远离污染源,达到“避之有时”的目的则可以起到对于该病的有效预防。《素问·刺法论》云:“正气存内,邪不可干”,为我们提示了疾病预防的另一个方面,那就是固护正气,提高抗邪能力。JCV 在人体免疫力正常的情况下不会发病,而当免疫低下,也就是正气虚时,JCV 大量复制侵蚀中枢神经系统而导致 PML。

6 思考

HIV 相关 PML 是人类需要共同面对的严峻挑战,它严重威胁患者的生命健康。针对该病,应重视以下方面:(1) 治未病:加强宣教,预防为主,早诊早治。预防大于治疗,早治疗胜过后治疗。中医学强调治未病,“未病先防,既病防变,病后防复”的思想对于疾病的预防和治疗具有不可替代的指导作用。中医学强调身心一体观,因此对于本病给患者所带来的心理疾病也应给与足够的重视。(2) 中西医结合,优势互补。中医药在神经系统疾病治疗方面具有独特优势。安宫牛黄丸、六味地黄丸、补阳还五汤等中医经典名方在临床上发挥了巨大的作用,经久不衰。中西医结合治疗重大疾病、疑难疾病具有巨大优势,面对重大疑难疾病,中西医应当联起手来,发挥各自优势,共同战胜疾病。

参 考 文 献

- [1] Knowles WA, Pipkin P, Anderws N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40[J]. *J Med Virol*, 2003, 71 (1): 115-123.
- [2] Bofill MS, Girones R. Role of the environment in the transmission of JC virus[J]. *J Neurovirol*, 2003, 9 (S1): 54-58.
- [3] Miller JR, Barrett RE, Britton CB, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T-cell immune deficiency[J]. *N Engl J Med*, 1982, 23 (307): 1436-1438.
- [4] 李颖, 段文利. 国内首例艾滋病合并脑白质病确诊[N]. *科技日报*, 2006-09-18 (10).
- [5] Khanna N, Wolbers M, Mueller NJ, et al. JC Virus-specific immune responses in human immunodeficiency virus type 1 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *J Virol*, 2009, 83 (9): 4404-4411.
- [6] Lima MA, Drislane FK, Korálnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *Neurology*, 2006, 2 (66): 262-264.
- [7] 滕竞飞, 潘卫. HIV-1 Tat 蛋白的生物学特性及其致病效应[J]. *中国生物制品学杂志*, 2009, 22 (4): 406-410.
- [8] Harypursat V, Zhou Y, Tang S, et al. JC polyomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome: a review[J]. *AIDS Res Ther*, 2020, 17 (1): 37.
- [9] Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section[J]. *Neurology*, 2013, 80 (15): 1430-1438.
- [10] Moreh E, Israel S, Korme M, et al. Rehabilitation outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-positive patients: a report of two cases[J]. *Disabil Rehabil*, 2017, 39 (18): 1893-1896.
- [11] Miskin DP, Herman ST, Ngo LH, et al. Predictors and characteristics of seizures in survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *J Neurovirol*, 2016, 22 (4): 464-471.
- [12] Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (19): 1345-1351.
- [13] Luca AD, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis[J]. *AIDS*, 2008, 22 (14): 1759-1767.
- [14] Royal III W, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *J Neurovirol*, 2003, 9 (3): 411-419.
- [15] Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with mirtazapine[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36 (10): 783-789.
- [16] Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes[J]. *J Neurovirol*, 2013, 19 (4): 351-358.
- [17] Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17 (1): 37-51.
- [18] Anand P, Hotan GC, Vogel A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a 25-year retrospective cohort study[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6 (6): e618.
- [19] Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10 (4): 251-261.
- [20] Saida T, Kira JI, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: a double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 11: 25-31.
- [21] Benveniste O, Flahault A, Rollot F, et al.

- Mechanisms involved in the Low-Level regeneration of CD4⁺ cells in HIV-1—infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads[J]. *J Infect Dis*, 2005, 191 (10): 1670–1679.
- [22] 陆鹏, 莫让辉, 梁柱石. 黄芪对免疫无应答艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞数的影响 [J]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2014, 8 (2): 108–110.
- [23] 刘震, 王阶, 林洪生, 等. 中药免疫 2 号方对艾滋病患者免疫重建的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38 (15): 2458–2462.
- [24] 黄凌, 周超杰, 梁芳林, 等. 当归芍药散治疗艾滋病 HAART 疗法肝功能损害 48 例 [J]. 中医研究, 2007, 20 (8): 55–56.
- [25] 刘鸿雁, 蒋士卿, 裴俊文. 精元康胶囊对艾滋病 HAART 疗法致骨髓抑制 35 例的临床观察 [J]. 河南中医学院学报, 2007, 22 (4): 4–5.
- [26] 黄世敬, 危剑安, 曹惠云, 等. 中医辨证治疗艾滋病 729 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2004, 45 (9): 680–682.
- [27] Au TK, Lam TL, Ng TB, et al. A comparison of HIV-1 integrase inhibition by aqueous and methanol extracts of Chinese medicinal herbs[J]. *Life Sci*, 2001, 68 (14): 1687–1694.
- [28] 李发枝, 徐立然, 张明利, 等. 益艾康胶囊与辨证施治相结合治疗艾滋病患者 885 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2010, 51 (9): 808–810.
- [29] Chan WS, Durairajan SSK, Lu JH, et al. Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture[J]. *Neurochem Int*, 2009, 55 (6): 414–422.
- [30] 丰广魁, 程全, 奚肇庆, 等. 中药益神启窍方对弥漫性轴突损伤合并局灶性脑挫伤大鼠脑 β -APP 表达的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27 (6): 549–551.

(收稿: 2021-10-13 在线: 2021-11-09)

责任编辑: 汤 静

欢迎订阅 2022 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床经验、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2002—2020 年 17 次被评为“百种中国杰出学术期刊”; 2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”; 2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目; 2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM) 等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 128 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 30.00 元/期。全年定价: 360.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发行, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62876547-815; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。