

AIDS 患者脑脊液与血液 HIV RNA 病毒载量相关性研究*

罗福龙,李梅,李俊刚,王静,何静,邓仁鹿[△]

(重庆市公共卫生医疗救治中心 400036)

[摘要] **目的** 研究分析获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者血浆和脑脊液中人类免疫缺陷病毒(HIV)病毒载量之间的关系。**方法** 选取 175 例 AIDS 患者配对的血浆和脑脊液标本,检测 HIV RNA 病毒载量,进行统计分析。**结果** 在 175 例患者中,血浆和脑脊液病毒载量的中位数分别为 4.99 lg copies/mL 和 3.42 lg copies/mL, $\chi^2 = 21\ 089.21, P < 0.01$ 。血浆和脑脊液病毒载量检测结果一致率为 84.0%,不一致率为 16.0%,经检验 $\chi^2_{校正} = 60.86, P < 0.01$ 。血浆分为高中低病毒载量 3 组,对应的脑脊液病毒载量阳性率比较($F = 92.344, P < 0.01$)。 **结论** 血浆中的 HIV RNA 病毒载量高于脑脊液。血浆和脑脊液中 HIV RNA 病毒载量的检测结果存在较高的一致性,维持人体血浆低病毒载量对延缓颅脑感染 HIV 有积极保护的作用。

[关键词] 获得性免疫缺陷综合征;中枢神经系统;病毒载量**[中图分类号]** R512.91**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)08-1256-03

Study on correlation of cerebrospinal fluid and blood HIV RNA virus load in AIDS patients*

LUO Fulong, LI Mei, LI Jungang, WANG Jing, HE Jing, DENG Renni[△]

(Chongqing Municipal Public Health Medical Treatment Center, Chongqing 400036, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between plasma and cerebrospinal fluid(CSF) HIV viral load in AIDS patients. **Methods** The plasma and CSF samples from 175 patients with AIDS were selected for detecting HIV-1 viral load. The statistical analysis was performed. **Results** In 175 cases of AIDS, the medians of plasma and CSF HIV viral load were 4.99 lg copies/mL and 3.42 lg copies/mL respectively. The consistency rate of plasma and CSF viral load was 84.0% and the inconsistency rate was 16.0%, after test correction, $\chi^2 = 21\ 089.21, P < 0.01$. The plasma was divided into the high, medium and low groups. The viral load positive rate comparison of corresponding CSF showed $F = 92.344, P < 0.01$. **Conclusion** The viral load of plasma is higher than that of CSF. The detection results of HIV RNA load in plasma and CSF has high consistency. Maintaining plasma low viral load has an active protective effect for delaying intracranial HIV infection.

[Key words] AIDS; central nervous system; viral load

获得性免疫缺陷综合征(又称艾滋病, AIDS)是由于感染人类免疫缺陷病毒(HIV)而引起的一种病死率极高的慢性传染病^[1-2]。HIV 在原发性感染宿主外周免疫系统后,可以通过血脑屏障进入中枢系统,在不同类型细胞介导下,释放神经毒素、炎症细胞因子和病毒蛋白破坏神经突触,并导致轴索损伤,出现 HIV 相关的神经认知障碍(HAND)^[3-4]。HIV 感染者在进行高效抗反转录病毒治疗(HAART)后,血液中的病毒可以得到成功抑制,但脑脊液中的 HIV 仍

有可能不断复制,通过淋巴细胞传递给外周,成为体内 HIV 的永久源泉。控制 HIV 在中枢神经的感染对治疗和改善患者的预后具有重要意义^[5]。本研究拟通过对 HIV 患者血浆和脑脊液病毒载量的相关性研究,探讨抗病毒治疗成功和失败对中枢神经系统 HIV RNA 病毒载量的影响,为进一步优化 HAART 方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取重庆市公共卫生医疗救治中心 2018 年 1 月至 2019 年 3 月住院治疗的 AIDS 患者 175 例,具有相同时间点血浆和脑脊液 HIV RNA 病毒载量检查资料,接受抗病毒治疗时间 3 d 至 6 年。治疗方案为拉米夫定(3TC)+齐多夫定(AZT)或司坦夫定(d4T)+依非韦伦(EFV)或奈韦拉平(NVP)。所有患者均签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 全血 CD4⁺T 淋巴细胞计数

采用美国 BD FACS Calibur 流式细胞仪检测 CD4⁺T 淋巴细胞,用 MultiSET 软件分析获取 15 000 个细胞。

1.2.2 脑脊液生化检测

常规方法对脑脊液进行蛋白、葡萄糖、白细胞计数检测。

1.2.3 血浆和脑脊液 HIV RNA 病毒载量检测

采用德国罗氏公司的 CobasTaqMan HIV-1 HPS 试剂,进行套式反转录荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)方法分析血浆和脑脊液中的病毒载量。同批次做强阳性对照、弱阳性对照和阴性对照,检测限为 20~10⁷ IU/mL。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。计量资料,符合正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数进行统计描述。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

175 例 AIDS 患者中,男 124 例,女 51 例,平均年龄(29.4±10.5)岁,启动抗病毒治疗时间 3 d 至 6 年,中位数 426 d。CD4⁺T 淋巴细胞计数为 4~20⁸/mL,脑脊液白细胞计数 0~8/mL,脑脊液葡萄糖水平(3.1±0.6)mmol/L,脑脊液氯化物水平(116.0±12.5)mg/L,脑脊液蛋白水平(485.0±26.4)mg/L。

2.2 血浆与脑脊液中病毒载量的比较

175 例 AIDS 患者中,血浆病毒载量出现升高(>20 copies/mL)的患者为 149 例,占 85.1%。脑脊液的病毒载量为阳性(>20 copies/mL)的患者为 123 例,占 70.3%。血浆和脑脊液病毒载量的中位数分别为 4.99 lg copies/mL 和 3.42 lg copies/mL,发现两者差异有统计学意义($\chi^2 = 21\ 089.21, P < 0.01$)。

2.3 血浆和脑脊液中病毒载量分析

在 175 例患者中,血浆和脑脊液病毒载量一致低于检测限的患者为 25 例(14.3%),一致高于检测限的患者为 122 例(69.7%)。即血浆和脑脊液病毒载量检测结果一致的(均可检测到或检测不到)为 147

例(84.0%),不一致为 28 例(16.0%),两者之间差异有统计学意义($\chi^2_{校正} = 60.86, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 血浆和脑脊液病毒载量关系

| 血浆 | 脑脊液[n(%)] | | 合计 [n(%)] |
|---------------|---------------|---------------|--------------|
| | <20 copies/mL | >20 copies/mL | |
| <20 copies/mL | 25(14.3) | 1(0.6) | 26(14.8) |
| >20 copies/mL | 27(15.4) | 122(69.7) | 149(85.1) |
| 合计 | 52(29.7) | 123(70.3) | 175(100.0) |

2.4 对高中低组脑脊液病毒载量的比较

将收集血浆标本分为 3 组,其中血浆病毒载量小于 1 000 copies/mL 为低病毒载量组(1 组),血浆病毒载量 1 000~100 000 copies/mL 为中病毒载量组(2 组),血浆病毒载量大于 100 000 copies/mL 为高病毒载量组(3 组),各血浆病毒载量组选取相对应的脑脊液病毒载量。1 组 46 例患者标本,有 6 例患者脑脊液病毒载量阳性,40 例脑脊液病毒载量阴性,阳性率为 13.0%;2 组有 38 例患者标本,脑脊液病毒载量阳性 31 例,阴性 7 例,阳性率为 81.6%;3 组有 91 例标本,脑脊液病毒载量阳性 86 例,阴性 5 例,阳性率为 94.5%。各组脑脊液病毒载量阳性率比较,差异有统计学意义($F = 92.344, P < 0.01$)。

3 讨 论

由于 HIV 能够跨越血脑屏障,导致中枢神经系统感染^[6-7]。脑脊液 HIV RNA 病毒载量通常比血浆低 1 lg copies/mL,随着 HAART,它迅速降低到常规检测方法的检测限以下(20~50 copies/mL)^[8-10]。17%~60%患者的血浆中检测不到病毒载量,使用敏感的方法仍能在脑脊液中检测到病毒正在进行低水平复制,说明在外周血中病毒虽然得到良好的控制,但中枢神经系统仍然是病毒在人体的避难所^[11-13]。

本研究对 175 例接受过治疗的 AIDS 患者配对血浆和脑脊液标本进行了 HIV RNA 病毒载量检测。结果提示,血浆中的病毒载量高于脑脊液,反映出虽然抗病毒药物可以使血浆和脑脊液内的 HIV RNA 病毒载量明显下降,但由于血脑屏障的天然阻隔,部分抗病毒药物不能顺利通过血脑屏障,在颅脑内的浓度不高,药效受到限制。同时,本研究发现血浆和脑脊液病毒载量检测结果一致率为 84.0%,不一致率为 16.0%,进行 χ^2 检验,两者之间有明显差异,说明在 HAART 下,血浆和脑脊液中 HIV RNA 病毒载量的改变具有一致性,当治疗有效时,血浆和脑脊液中病毒载量都有明显下降,当治疗失败时,血浆和脑脊液中载量均会升高。报道中有血浆和脑脊液标本检测结果不一致的情况,其中有 27 例血浆标本大于 20 copies/mL,而脑脊液小于 20 copies/mL,原因可能是

血浆 HIV RNA 在接近检测下限时,脑脊液 HIV RNA 亦会相应的低于检测下限。还有 1 例脑脊液标本大于 20 copies/mL,血浆小于 20 copies/mL,这可能与脑脊液逃逸有关^[14-15]。脑脊液逃逸定义为可检测到脑脊液中 HIV RNA 而无法检测到血浆中 HIV RNA 或脑脊液 HIV RNA 比血浆高 1 lg copies/mL^[16-18]。初步数据显示,10% 的患者会出现脑脊液逃逸现象^[19-20]。本研究还发现,血浆病毒载量高时,对应脑脊液病毒载量亦高,血浆病毒载量低,脑脊液中的病毒载量亦低。表明抗病毒治疗成功时,脑脊液中的病毒载量会明显低于不成功组的脑脊液载量。

本文报道了 AIDS 患者血浆和脑脊液中 HIV RNA 病毒载量之间的关系。当 HAART 有效,外周血病毒载量低,脑脊液中 HIV RNA 病毒载量随之降低,当治疗效果不明显或者失败时,外周血病毒载量升高,脑脊液中 HIV RNA 病毒载量随之升高。因此,维持人体血浆低病毒载量对延缓颅脑感染 HIV 有积极作用。在临床中建议对脑脊液中 HIV RNA 进行常规检测,以尽早发现 HAND,为制订有效的抗病毒方案提供依据。

参考文献

- [1] SPUDICH S S. Immune activation in the central nervous system throughout the course of HIV infection[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2016, 11(2):226-233.
- [2] TIRABOSCHI J, HAMZAH L, SIDDIQUI A, et al. Cerebrospinal fluid viral escape and acute encephalitis in a patient on boosted protease inhibitor monotherapy[J]. *Antivir Ther*, 2016, 21(4):461-464.
- [3] FLETCHER C V, STASKUS K, WIETGREFE S W, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(4):2307-2312.
- [4] CALCAGNO A, SIMIELE M, ALBERIONE M C, et al. Cerebrospinal fluid inhibitory quotients of antiretroviral drugs in HIV-infected patients are associated with compartmental viral control [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(3):311-317.
- [5] HAMMOND E R, CRUM R M, TREISMAN G J, et al. Persistent CSF but not plasma HIV RNA is associated with increased risk of new-onset moderate-to-severe depressive symptoms;a prospective cohort study[J]. *J Neurovirol*, 2016, 22(4):479-487.
- [6] FABBIANI M, GRIMA P, MILANINI B, et al. Antiretroviral neuropenetrations scores better correlate with cognitive performance of HIV-infected patients after accounting for drug susceptibility[J]. *Antivir Ther*, 2015, 20(4):441-447.
- [7] GRAY L R, TACHEDJIAN G, ELLETT A M, et al. The NRTIs lamivudine, stavudine and zidovudine have reduced HIV-1 inhibitory activity in astrocytes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e62196.
- [8] MYKERJI S S, MISRA V, LORENZ D, et al. Temporal patterns and drug resistance in CSF viral escape among ART-experienced HIV-1 Infected adults[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017, 75(2):246-255.
- [9] BALL C, SUDHANVA M, JAROSZ J, et al. Is there a role for maraviroc to treat HIV-associated central nervous system white matter disease? [J]. *AIDS*, 2016, 30(2):334-336.
- [10] GATES T M, CYSIQUE L A, SIEFRIED K J, et al. Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder [J]. *AIDS*, 2016, 30(4):591-600.
- [11] GARVEY L J, PAVESE N, POLITIS M, et al. Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART[J]. *AIDS*, 2014, 28(1):67-72.
- [12] CANIGLIA E C, CAIN L E, JUSTICE A, et al. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions [J]. *Neurology*, 2014, 83(2):134-141.
- [13] ELLIS R J, LETENDRE S, VAIDA F, et al. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(7):1015-1022.
- [14] ROBERTSON K, JIANG H, KUMWENDA J, et al. Improved neuropsychological and neurological functioning across three antiretroviral regimens in diverse resource-limited settings: AIDS Clinical Trials Group study a5199, the International Neurological Study[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(6):868-876. (下转第 1264 页)

- [6] LIU T, ZHANG H, YI S, et al. Mutual regulation of MDM4 and TOP2A in cancer cell proliferation[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(5):1047-1058.
- [7] LABBE C, CABANERO M, KORPANTY G J, et al. Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Lung Cancer* 2017, 111(1):23-29.
- [8] MOLINA-VILA M A, BERTRAN-ALAMILLO J, GASCO A, et al. Nondisruptive p53 mutations are associated with shorter survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(17):4647-4659.
- [9] ERIKSSON S E, CEDER S, BYKOV V J N, et al. p53 as a hub in cellular redox regulation and therapeutic target in cancer[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(4):330-341.
- [10] LI M, CONG Y, LI Y, et al. Insight into the binding mechanism of p53/pDIQ-MDMX/MDM2 with the interaction entropy method[J]. *Front Chem*, 2019, 7(1):33.
- [11] BIDERMAN L, POYUROVSKY M V, ASSIA Y, et al. MdmX is required for p53 interaction with and full induction of the Mdm2 promoter after cellular stress[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(7):1214-1225.
- [12] CARRILLO A M, BOUSKA A, ARRATE M P, et al. Mdmx promotes genomic instability independent of p53 and Mdm2[J]. *Oncogene*, 2015, 34(7):846-856.
- [13] TEN K F, SUZUKI L, DORSSERS L C J, et al. Pattern of p53 protein expression is predictive for survival in chemoradiotherapy-naive esophageal adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61):104123-104135.
- [14] FARLIK M, VILLUNGER A, KOLLMANN K, et al. Dual inhibition of MDM2 and MDM4 in virus-positive Merkel cell carcinoma enhances the p53 response[J]. *Cancer Discov*, 2019, 11(6):1027-1032.
- [15] GAO C, XIAO G, PIERSIGILLI A, et al. Context-dependent roles of MDMX (MDM4) and MDM2 in breast cancer proliferation and circulating tumor cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1):5.

(收稿日期:2019-06-15 修回日期:2019-12-25)

(上接第 1258 页)

- [15] VASSALLO M, DURANT J, BISCAY V, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? [J]. *AIDS*, 2014, 28(4):493-501.
- [16] CROSS H M, COMBRINCK M I, JOSKA J A. HIV-associated neurocognitive disorders: antiretroviral regimen, central nervous system penetration effectiveness, and cognitive outcomes[J]. *S Afr Med J*, 2013, 103(10):758-762.
- [17] HAMMOND E R, CRUM R M, TREISMAN G J, et al. The cerebrospinal fluid HIV risk score for assessing central nervous system activity in persons with HIV[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(3):297-307.
- [18] ANTINORI A, PERNO C F, GIANCOLA M L, et al. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(12):1787-1793.
- [19] CALCAGNO A, DI PERRI G, BONORA S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiretrovirals in the central nervous system [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(10):891-906.
- [20] ANTINORI A, MARCOTULLIO S, ANDREONI M, et al. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons update 2015[J]. *New Microbiol*, 2016, 39(2):93-109.

(收稿日期:2019-04-08 修回日期:2019-10-20)