

艾滋病免疫重建炎性反应综合征的研究现状

蓝珂综述,黄葵,覃善芳审校(广西壮族自治区龙潭医院艾滋病科 545005)

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 免疫缺陷病毒; 免疫重建炎性反应综合征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.13.047 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)13-1626-02

高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的开展使得抗人类免疫缺陷病毒(HIV)的治疗取得了突破性进展,是艾滋病(AIDS)治疗史上的里程碑。但一些患者经过 HAART 后,在免疫功能重建的同时,却自相矛盾地在治疗的前几个月内病情反复、恶化、甚至危及生命,特别是对于病毒载量下降明显而 CD4⁺T 淋巴细胞迅速上升的患者,人们将发生于免疫重建过程中的疾病称为免疫重建炎性反应综合征(IRIS)或免疫重建疾病^[1]。当前,艾滋病的抗病毒治疗已经全面铺开,而广泛开展 HAART 面临的主要问题是 IRIS。因此许多学者一直在探讨这个问题,对其发病情况、发病机制、表现及诊断、预防与治疗均有相关的研究,本文综述如下。

1 IRIS 的发病情况

对于 IRIS 的发生频率各地的报道不大一致,国内有研究认为,CD4⁺T 淋巴细胞低于 200 个/ μ L 的患者,实际有 5%~10% 的人发生^[2]。一项来自非洲东部的报道显示^[3],17.2% 的 AIDS 患者在接受 HAART 后平均 80 d(26~122 d)发生 IRIS,相关的疾病为结核(68.8%)、带状疱疹(12.5%)、隐球菌病(9.4%)、弓形体病(6.3%)、细菌性肺炎(3.1%)。在欧美发达国家为 10%~15%,资源有限的发展中国家为 20%~25%,绝大多数发生于治疗前的 3 个月^[4]。Ratnam 等^[5]报道,在接受 HAART 后 6 个月里发生 IRIS 为 22%,主要有单纯疱疹、传染性软疣、带状疱疹、肺结核分枝杆菌感染、肺炎、Kaposi 肉瘤、病毒性乙型肝炎,如果仅考虑到开始 HAART 治疗前已经感染诸如分枝杆菌或隐球菌的患者,发病率可达到 30%^[6]。在发展中国家,HIV 合并结核病的发生率更高,尤其应注意结核性 IRIS 的发生^[7]。

2 IRIS 的发病机制

在 1997 年中期和 1998 年早期,首次报道了 HIV 患者开始 HAART 的数周内,出现非典型表现的巨细胞病毒(CMV)视网膜炎和伴有脓肿形成的鸟分枝杆菌复合体(MAC)。尽管病原菌和部位各不相同,但这些疾病均有明显的炎性成分,与患者的免疫功能获得显著重建相关。IRIS 的发生并非免疫重建的失败,而是代表患者免疫系统的功能得到了改善。其发病的机制目前认为与感染性或非感染性抗原的存在及 HAART 后机体免疫功能的变化有关^[8]。艾滋病患者由于免疫功能缺陷,易发生多种病原体感染,病原体的负荷加重。尽管 HAART 前经过抗感染治疗,但体内仍存在死的或活的病原体,形成抗原刺激机体,发生免疫反应。有观察发现,在 HAART 的 2~3 个月,CD4⁺T 淋巴细胞的增加以 CD4⁺CD45RO⁺的记忆 T 细胞为主,在 2~3 个月,则以 CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺的纯真 T 细胞亚群增加为主^[1]。HAART 能快速降低 HIV 血清载量和提高 CD4⁺T 细胞数量,使免疫反应由 Th1 型转向 Th2 型。免疫反应的增强促发了针对体内存在的各种脱落的微生物的大量免疫反应,而患者此时又缺少正常的免疫调节,因而发生 IRIS。Jevtovic 等^[9]对 389 例 HIV/AIDS 患者对照研究后发现,发生 IRIS 的患者为 65 例,

IRIS 的发生率为 16.7%,平均出现 IRIS 的时间为 4~6 个月(2~12 个月)。IRIS 在 HAART 前 CD4⁺<100 个/ μ L 的患者群体中发生率远远高于 CD4⁺>100 个/ μ L 的群体。CD4⁺>400 个/ μ L 的 HIV 患者当中尚未发现 IRIS 的发生。因此,有专家推测,CD4⁺T 细胞数量越低的患者,HAART 后发生 IRIS 的可能性越大。但是,在 CD4⁺T 细胞计数低的 AIDS 患者中,只有部分病例发生 IRIS,因而,有一些观点认为患病危险性 with 遗传倾向有关,有研究人员探讨了不同细胞因子水平与患病危险性的关系,结果表明,易患 IRIS 者其白介素-6 及可溶性白介素-6 受体水平较高^[10]。也有观点认为,与免疫系统的过度活化有关^[11]。综上所述,IRIS 的发生机制目前尚无定论,但对于 CD4⁺T 细胞计数低的患者,在 HAART 过程中需警惕 IRIS 的发生,这个认识已经达成一致。

3 IRIS 的临床表现及诊断

IRIS 表现为在 HAART 过程中,出现一种新的或更恶化的临床疾病。即出现以下两种类型的 IRIS 的任意一种:(1)“治疗矛盾反应”,在抗病毒开始后出现的与治疗相关的病情矛盾性地变得更加严重;(2)“暴露型”IRIS,免疫功能恢复后使得原先隐匿的感染出现明显的临床表现^[12]。表现的多样化根据涉及的感染性或非感染性因子不同而不同,包括淋巴结病、结核病的异常表现、巨细胞病毒感染、水痘-带状疱疹、隐球菌病、耶氏孢子菌肺炎、病毒性肝炎、青霉菌病,有些则表现为多形性皮疹和自身免疫性疾病。近年来,虽然一些部门正在研究了一些相关的诊断标准,但诊断仍无金标准,而以临床诊断为主。目前影响力较大的诊断标准是 French 等^[13]制定的标准。(1)主要标准包括①开始 HAART 后患者出现了不典型表现的机会性感染或者肿瘤,局部的疾病,例如淋巴结、肝脏或者脾脏的病变;炎性反应加剧,如排除了其他原因引起的发热、疼痛的病患等;受感染组织的不典型炎性反应,如肉芽肿、脓肿、坏死、显微镜下发现组织中有明显炎症细胞浸润的。②在开始 HAART 前控制良好的病情,却在开始 HAART 后出现了功能障碍或者原有病患增大的病情恶化,而该变化排除了药物毒性反应的同时也没有新的诊断来解释;大脑占位性病变的发展和扩大,即使经过了抗隐球菌或者抗弓形虫的治疗;成功治愈后的结核病或者耶氏肺囊虫肺炎肺部出现进展性或者新发的肺炎;CMV 视网膜炎治疗后出现葡萄膜炎或者玻璃体炎;治疗播散性 MAC 后出现发热以及白细胞减少;卡波济肉瘤破损处的扩大,但无化疗、放疗或介入等经皮疗法亦能自行恢复或部分分化;HIVRNA>1log10 的减少。(2)次要标准:CD4⁺T 细胞计数升高;对某些病原体的免疫特异性恢复;未进行抗生素治疗或者肿瘤化疗,只是坚持原有的 HAART 方案,IRIS 可以自发清除。可见,IRIS 的诊断极为困难,需要与免疫缺陷状态下发生的机会性感染相鉴别^[14],并排除抗病毒药物的毒副作用。

4 IRIS 的不利影响

众所周知,HAART 的目的是降低艾滋病的病死率,提高

艾滋病患者的生活质量,延长生命。而 HAART 过程中出现 IRIS,使得原先平稳的病情出现恶化,随之而来的危害是:(1)影响治疗的依从性,患者对药物产生怀疑而自行停药,或治疗失去信心,认为治疗无效而放弃治疗,或不能耐受治疗而被迫停药。(2)使得患者多次住院治疗,加重他们的经济负担。(3)严重的 IRIS 可导致患者死亡^[15]。(4)影响患者近期的免疫重建功能^[16]。(5)易致病毒耐药,影响长期治疗。由此可见,如何解决 IRIS 的问题值得专家学者们探讨。

5 IRIS 的预防和治疗

HIV 感染后在机体免疫力尚未受到抑制前给予 HAART 是预防 IRIS 的有效措施。而对于艾滋病患者而言,他们的免疫功能受到严重抑制,机会性感染的机会增加,是 IRIS 的高危因素^[17]。因此,在抗病毒前彻底筛查和控制活动性机会性感染是预防的非常重要的方法。但严重免疫抑制的患者因为炎症反应不明显,相应的临床症状也可能不典型,筛查难度较大,例如,合并结核菌感染的患者,痰菌阳性率低和胸部 X 线片不典型^[18],易在 HAART 后出现结核性 IRIS。目前,对于艾滋病患者尚无预防 IRIS 的有效方法。

IRIS 的治疗方法目前主要有:(1)抗微生物药物的使用,对由于微生态失衡引起某些病原体复制活跃者应使用抗微生物药物可以减少特异性病原体的数量,以利于患者的恢复^[19]。(2)抗炎药物的使用,对于宿主免疫功能活跃所致者应使用抗炎药物(非甾体类抗炎药、糖皮质激素)以减轻炎症反应。(3)持续有效的 HAART 治疗,IRIS 是 AIDS 患者免疫功能重建的表现,因此,不管患者的临床表现如何,多无需停止 HAART。只有当患者痛苦不能忍受,或者器官组织损害而不能坚持 HAART 治疗时,才考虑暂时停药。(4)中医中药的治疗,近年来国内有学者研究显示中医药在治疗 IRIS 中具有独到的优势,不仅可以明显减轻患者的症状,提高部分患者的免疫功能,减少抗病毒药物引起的不良反应,还能提高患者抗病毒治疗的依从性^[20]。

6 小 结

IRIS 是 HAART 面临的重要问题,完全避免其发生也是不可能的,因其不易与机会性感染鉴别,诊断上很难一步到位。在 HAART 开始后,首先要意识到 IRIS 的重要性,尽可能做到早识别、早诊断、早治疗,以减少延误诊治,对于组织器官炎症反应较重的患者,除了抗炎、抗微生物、持续抗病毒治疗外,支持治疗亦非常重要;对于一些症状较轻的患者,可作一般支持对症处理,以减轻患者的药物负担和经济负担。

参考文献

- [1] 焦洋,李太生. 艾滋病的免疫重建炎性综合征[J]. 中华内科杂志,2005,44(7):548-550.
- [2] 张福杰,尚红,吴昊. 艾滋病诊疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:351-352.
- [3] Huruy K, Mulu A, Mengistu G, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/AIDS patients during highly active antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia[J]. Jap J Infect Dis, 2008, 61(3):205-209.
- [4] Murdoch DM, Venter WDF, Feldman C, et al. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients South Africa: a prospective study[J]. AIDS, 2008, 22(5):601-610.
- [5] Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, et al. Incidence and risk

- factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(3):418-427.
- [6] Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions[J]. J Antimicrob Chem, 2006, 57(2):167-170
- [7] 李莉,卢洪洲. 艾滋病患者免疫重建综合征的研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(4):442-444.
- [8] Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options[J]. AIDS Res Ther, 2007, 4:9.
- [9] Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy[J]. HIV Med, 2005, 6(2):140-143.
- [10] Morlese JF, Orkin CM, Abbas R, et al. Plasma IL-6 as a marker of mycobacterial immune restoration disease in HIV-1 infection[J]. AIDS, 2003, 17(9):1411-1413.
- [11] Mahalingam M, Peakman M, Davies ET, et al. T cell activation and disease severity in HIV infection[J]. Clin Exp Immunol, 1993, 93(3):337-343.
- [12] 中华医学会感染病学分会艾滋病组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(10):629-639.
- [13] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy[J]. AIDS, 2004, 18(2):1615-1628.
- [14] French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(1):101-107.
- [15] Robertson J, Meier M, Wall J, et al. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(11):1639-1646.
- [16] Miller RF, Isaacson PG, Hall-Craggs M. Cerebral CD8+ lymphocytosis in HIV-1 infected patients with immune restoration induced by HAART[J]. Acta Neuropathol, 2004, 108(1):17-23.
- [17] Bonham S, Meya DB, Bohjanen DR, et al. Biomarkers of HIV immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. Biomak Med, 2008, 2(4):349-361.
- [18] Meintjes G, Lynen L. Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2008, 3(4):468-476.
- [19] 吴巍,黄世敬,黄阶. HIV/AIDS 患者免疫重建炎性综合征研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(5):710-713.
- [20] 刘猛,郑煜煌,周华英,等. 复方黄芪颗粒治疗 HIV 感染者 24 周的疗效和安全性评价[J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8(1):21-24.