

艾滋病研究领域值得更多关注和思考的问题

作为最早分离到艾滋病病毒的科学家人之一、美国加利福尼亚大学肿瘤和艾滋病病毒研究实验室主任 Jay Levy 博士指出, 尽管多年来研究人员一直致力于控制和根除艾滋病病毒(HIV)感染, 但在 HIV 研究领域还存在一些离奇或错误的认识, 而一些值得关注的理念却被人们忽视。Levy 在今日出版的《分子医学发展趋势》(Trends in Molecular Medicine) 杂志上发表评论文章, 号召 HIV 研究领域的科学家们保持怀疑的精神, 不要忽视那些不同寻常但最终能够实现可持续的、长久的控制感染的治疗策略。

Levy 表示, 这篇文章可能会引发争议, 但人们需要了解事情的另一面。希望从事 HIV 研究的人们能够停下脚步, 去关注那些有潜力的研究方向。Levy 就 HIV 的科学研究以及精心设计的临床研究提出了值得反思的六大问题, 将帮助研究人员更好的理解艾滋病的发病机理以寻找新的治疗策略。

1. HIV 感染是致死性疾病吗?

人们以往认为, 确诊感染 HIV 就相当于宣判了死刑。但事实表明, 小部分 HIV 感染者不接受干预治疗也不表现出任何症状, 拥有与正常人一样的生活。这些幸存者机体的免疫系统能够遏制 HIV 长达 10 年以上, 甚至超过 35 年。Levy 认为, 通过

研究这些独特的可以抵御 HIV 感染的个体, 加深研究人员对疾病预防的理解是非常重要的。

2. 机体的先天性免疫应答是否与适应性免疫应答同样重要?

研究人员发现, 有一些人感染 HIV 多年也不会进展为艾滋病, 还有一些人多次暴露于 HIV 也不会被感染。在这些案例中, 人体先天免疫系统作为抵御病毒入侵的第一道防线似乎发挥了非常重要的作用。如果先天免疫应答失败, 适应性免疫应答(由 T 细胞和 B 细胞介导的反应)就会开始起作用。Levy 呼吁研究人员更多地关注人体的先天免疫系统, 尤其是其中的免疫细胞多样性及其分泌因子。通过聚焦机体抗击 HIV 的早期活动可以帮助研究人员找到更好的办法预防来 HIV 感染和艾滋病。

3. CD8+T 细胞是如何对抗 HIV 的?

免疫系统是一个复杂的细胞群体, 能通过多种机制攻击病原体。尽管人们研究 HIV 已经有 30 多年了, 但对于免疫细胞抗击病毒入侵的机制并未完全了解。CD8+T 淋巴细胞一直是 HIV 研究人员关注的焦点, 这些细胞主要通过杀死感染细胞来控制 HIV 感染。

Levy 在文章中探讨了 CD8+T 细胞是如何另一种机制来控制 HIV 的, 它们能够分泌在不杀死细胞的情况下抑制病毒

的细胞因子, 然后被感染的细胞继续发挥作用, 病毒无法复制, 细胞随后死亡。由于这种免疫应答能够控制所有类型的 HIV, 因此对于开发旨在增强抗病毒免疫应答的方法以及研制疫苗而言尤为重要。而 CD8+ T 细胞所具备的这 2 种活性都值得重视。

4. 应该何时启动抗逆转录病毒治疗?

不可否认的是抗逆转录病毒药物治疗在降低病毒载量、减少病毒传播、提高 HIV 过感染者的生活质量方面取得了巨大的成功, 目前, 医生们提出会根据诊断而给予这些抗逆转录病毒药物处方, 但 Levy 对此提出了质疑, 当患者没有出现任何症状时, 让其承受服药带来的长期副作用(包括肾脏和肝脏损伤)是否值得呢? 实际上, 终生使用 ART 几乎等同于感染者一直在接受化疗, 而未来的研究完全能够证明毒性最终将在接受药物治疗的个体中显现。

在近来提倡的“治疗即预防”(treatment as prevention) 的策略中, 卫生保健专业人员将为 HIV 阴性的高危人群提供抗逆转录病毒药物以降低他们被病毒感染的几率, 研究人员对此也有诸多的担忧。抗逆转录病毒药物还是一种新治疗策略, 目前还不清楚如果个体因为副作用(恶心或疲劳)而不能坚持用药的话会不会影响其预防传播的效果。此

外,这样用药可能会导致抗药病毒株的产生。Levy 呼吁研究人员在承认 ART 成功的重要性的同时,应当更多地关注抗逆转录病毒药物的毒性以及可能出现的抗药病毒株,只注重眼前利益会让人误入歧途。

5. 应当考虑何种 HIV 疫苗策略?

Levy 还表明,目前的 HIV 疫苗临床试验最大弱点之一便是这些试验大多是寻找更好的中和性抗体,因此即便获得成功也是很有限的。在临床前期工作的基础上,Levy 认为投资基础科学和研究其他疫苗策略如增强免疫细胞尤其是自身免疫系统的

抗病毒反应或许更有前景。此外,Levy 还倡导进一步的研究应该针对经常暴露于 HIV 但却未被感染的个体以及用灭活病毒制作的疫苗。

6. 应该采取什么方法才能彻底治愈 HIV 感染?

因为移植了可以抵抗 HIV 的干细胞实现了 HIV 感染治愈的“柏林患者”激励了许多研究人员向这一目标努力,但 Levy 表示,人们选择的有些治疗方向还缺乏坚实的实验基础。要想彻底清除已经整合到细胞基因组的病毒,还需要更好地认识所面临的挑战。

Levy 看好的是涉及模拟“柏林病人”疗法的基因编辑的中试研究。Levy 还认为增强免疫系统的抗 HIV 应答是通向成功的捷径,这种策略可以实现持久的 HIV 控制,就像那些感染 HIV 之后可以长期不发病的幸存者一样。同时,它还可以避免病毒复制及其他可能的不利影响,从本质上实现 HIV 感染的“功能性治愈”。

Levy 还在文章中指出,研究人员需要认真审视观察研究结果的基础,仔细考虑观察到的结果是真正的答案或只是其中的一部分,以免忽视或者遗漏了更有价值的东西。

——资料来源:Trends Mol Med. Apr13,2015

对机体内重新激活的艾滋病病毒实现免疫控制的原理论证

来自美国北卡罗来纳州大学教堂山分校和牛津大学的研究人员通过研究发现,人类机体的免疫系统可以应对大规模的艾滋病病毒(HIV)的复活,这或许对于研发治疗 HIV 感染的新策略提供了一定的思路即采取一种所谓的“先诱后杀”(kick and kill) 治疗策略是可行的,相关研究结果刊登《临床感染性疾病》杂志上。

研究人员表示,诱杀策略的目的是通过疫苗激活机体的免疫系统尤其是细胞毒素细胞的激活,随后用化学物质“踢”醒潜

伏在白细胞中的 HIV, 这样被激活的免疫系统就可以识别病毒并消灭它。但是,这一策略在人体中还缺乏依据,同时由于研究 HIV-1 复活的机会很少而无法得知相关疫苗的参数。

由于之前研究人员并不清楚人体免疫系统是否有能力控制住彻底复活的病毒,所以该策略只是在理论上充满前景。在这项研究中,研究人员在单一受试者中验证了这一可能性。

接受研究的这名 59 岁的英国伦敦的男性属于精英控制者(Elite controller)即在不需

要联合抗逆转录病毒药物治疗的情况下机体免疫系统可以在很长一段时间内控制 HIV; 精英控制者在 HIV 感染者中占到了 0.3% 的比例,最终仍然需要药物治疗来抑制感染的进展,但其在不治的情况下可以生存很久,因为感染者机体的免疫系统完全具有能力来抵御 HIV。

该受试者在因骨髓瘤接受苯丙氨酸氮芥治疗和自体干细胞移植后出现了病毒的激活。研究人员在标准的病毒动力学模型的基础上建立了数学模型。研究人员对其外周血单核细胞进

行了酶联免疫斑点检测、细胞内细胞活素染色以及四聚体染色；还在体外通过自体 CD4T 细胞进行了 CD8T 细胞介导的病毒产物的控制进行定量检测以及中和抗体滴度的测定。

这名男性受试者同时存在 HIV 感染和骨髓瘤。为了治疗骨髓瘤，其骨髓会被完全移除并且利用自身的干细胞进行替代，当骨髓被移除后，机体的免疫系统就会被严重破坏，从而使得 HIV 重新激活并大量复制，于是导致病毒大量进入血液，使得病毒载量由低于 50 拷贝 / 毫升升高至接近 28000 拷贝 / 毫升。受试者机体的免疫功能在骨髓移植后 2 周逐渐恢复，其免疫系统降低血液 HIV 病毒载量的速度堪比目前最有效的抗病毒治疗方案，在 6 周内再次将 HIV 荷载降低至 50 拷贝 / 毫升。这种动力学

改变与细胞毒素效应细胞的增加及感染病毒 CD4T 细胞的消灭有关。在移植完成后，包括自然杀伤细胞在内的天然免疫细胞随着病毒水平的反弹而逐渐恢复。最为引人注目的是高效 HIV-1 特异性细胞毒性 CD8T 细胞能够恢复到模型中所见的数目，从而再度实现病毒的控制。

Ravi Gupta 博士指出，研究结果表明免疫系统可以和鸡尾酒药物组合一样强大，目前离成功治疗 HIV 感染者还差距甚远，因此需要开发并且检测一些有效疫苗，而这项研究让我们距离目标更近了一步。

北卡罗来纳州大学教堂山分校感染与免疫学教授、非洲健康与人口研究中心主任 Deenan Pillay 指出，在测定在这一罕见个体中确保控制病毒所需要的免疫系统的强度的过程中，研究

人员拥有了一个更理想的未来的治疗方案，而且还设法找出了抗击感染的特殊免疫细胞。尽管这只是单一患者的研究，但却给了我们认识 HIV 感染进程的非同寻常的帮助。

研究人员担心药物的副作用会影响到骨髓瘤的治疗，再加上受试者 HIV 初始载量比较低，所以在这项研究中未对受试者采取抗 HIV 的药物治疗。Gupta adds 表示，目前刺激机体内休眠的 HIV 重新激活的药物目前仍然并不完美，而且还并不清除免疫系统能否将所有的 HIV 清除出去；这是一项原理论证研究，研究结果是富有前景的，这或许对于后期开发彻底治疗 HIV 感染者者的新型靶向疗法提供了新的希望，但要实现治愈 HIV 感染的目标还有很长的道路。

——资料来源: *Clin Infect Dis*. Mar 16, 2015

艾滋病病毒储存库是根除病毒治愈艾滋病的主要障碍

抗逆转录病毒疗法 (ART) 已经被证明为艾滋病病毒 (HIV) 感染者的救命疗法；然而，对大多数艾滋病病毒感染者而言这种疗法是必须终身使用的，并且随之而来的是个人生活、经济和健康等方面出现的问题。

研究人员的主要目标是寻

找一种可以治愈艾滋病的方法，这种方法既能从 HIV 感染者的身体中清除病毒，又能抑制感染者体内的病毒水平，并且在不用每天进行 ART 治疗的情况下保持极低水平的病毒含量。

美国国家变态反应和感染性疾病研究所 (NIAID) 的主任

Anthony S. Fauci 和他的同事们在《自然 - 免疫学》杂志发表的文章中描述了 HIV 是如何在人体内持久存在以及为什么清除它们是如此艰难。

理想的治疗策略是在不需要每日进行 ART 治疗的情况下消除或控制病毒，包括使 CD4+T

细胞对 HIV 产生抵抗力和提高宿主抗感染免疫能力。在 HIV 感染者终止抗逆转录病毒治疗 (ART) 后,体内的病毒储存库是实现持久的病毒学缓解所面临的巨大障碍,即使其血浆病毒血症已经得到长时间的成功抑制。研究人员尝试了许多根除病毒的方法以及在不给 ART 的前提下维持持久的病毒学抑制几乎都未获得成功。

研究人员认为,更好的了解

HIV 储存库的病理生理学特性以及各种干预措施对其存留的影响,对于研发可成功抵抗 HIV 或长期控制病毒感染的治疗策略是至关重要的。

虽然目前的研究进展和资金投入的增加都大大推进了旨在制订治愈艾滋病的相关治疗策略的进展,并且在艾滋病病毒相关疾病的发病机理上也已经产生了有价值的见解,但要实现治愈艾滋病的目标仍极具挑战

性,目前还不清楚在可预见到来,简单、安全、可持续的药物干预是否能实现。至少在一定比例的 HIV 感染者中还是有可能实现治愈艾滋病的目标,但这也是整个艾滋病研究领域多面了的巨大挑战之一。

研究人员认为,任何治愈的可能性显然都需要强有力的和持续的努力去更好地了解机体极为神秘的 HIV 病毒储存库的建立、构成、维护和更新机制。

——资料来源: *Nat Immunol.* 2015 May 19;16(6):584-9.

艾滋病病毒于感染初期即可入侵感染者的中枢神经系统并开始复制

艾滋病病毒(HIV)对中枢神经系统的影响早有报道。研究人员发现,在感染的初期,HIV-1 就可以入侵中枢神经系统并开始复制。在 20 世纪 80 年代和 90 年代,科学家们就发现了在 HIV 感染时间较长的人群中出现了运动障碍和认知障碍,并不清楚其中具体的机制。

来自美国耶鲁大学医学院的 Serena Spudich 博士指出,对 HIV 感染者进行筛查是必要的,这样可以在感染的早期阶段发现他们并使其尽早接受抗逆转录病毒药物治疗。尽管还看不到治愈艾滋病的可能,但尽早治疗有希望为 HIV 感染者提供最佳的健康状况好生活质量。

Spudich 还表示,即使是在

美国这样富裕的国家里,即使拥有完善的实验室和临床诊断标准,但仍然有太多的人在疾病的晚期才被诊断出 HIV 感染。而早期治疗可以预防 HIV 在宿主内的区域化作用的发生,从而降低感染水平,并显著地减少机体内可造成多器官损伤的炎症反应。

在感染者暴露于 HIV 后不久,研究人员就可以在其脑脊液(CSF)和脑组织中检测到 HIV-1,但不清楚病毒何时在中枢系统里开始复制。

研究人员近期在 *Plos Pathogens* 在线发表的文章中部分地解释了 HIV 为何屡除不尽的原因。因为病毒远比人们想象的更加“阴险”。耶鲁大学医学院和北卡罗来纳大学的研究人员

发现,在 HIV 感染后的 4 个月内,HIV 就可以突破血脑屏障进入大脑,并在 CNS 中稳定存在。

一段时间之后,这些 HIV 逐渐发生变异,开始不同于血液循环系统中的那些 HIV。而针对血液中的抗 HIV 药物并不能很好地杀死那些在脑部存在的变异后的 HIV。因此这些存活下来的变异 HIV 能够对神经系统和精神健康产生很大的负面影响如可以造成大脑的萎缩。

Spudich 的研究团队应用多种技术采集了 72 份美国加州旧金山的成年 HIV 感染者继感染后头一年的血液和脑脊液样本,并对血液中的 HIV 与 CNS/CSF 中的 HIV 的相关性进行了研究。研究人员发现,有三分之二的感

染者在感染后的头 2 年里 CSF 中的病毒 RNA 水平较低, 其中一部分病毒是通过感染的 T 细胞正常进入中枢神经系统, 另一部分病毒则来源于 CNS 的区域化病毒群的复制。

研究人员发现, CNS 局部早在感染后的 140 天就显现病毒复制的依据, 30% 的感染者在 1 个或多个时间点上显示出 CNS

病毒复制和 / 或脑脊液淋巴细胞异常增多的迹象, 16% 的感染者显示出 CNS 中有持久的病毒复制。受试者中约四分之一的人在 1 年后被发现其中枢神经系统中的 HIV 可以独立于血液循环系统中的 HIV 完成复制。

研究人员表示, 有证据表明在 HIV 感染的极早期治疗可以限制 HIV 在机体内建立病毒储

存库, 因此, 早期治疗可以为个体提供良机, 待制订出根除病毒的治疗策略以最终获得治愈。

研究人员希望朝着尽可能早地诊断及治疗那些 HIV 感染者的方向努力, 这样就可以在机体内不同部位出现广泛的区域化感染之前作出诊断, 使感染者在没有任何个性化靶向治疗的前提下也能够平稳地度过疾病的病程。

——资料来源: *N Engl J Med* 2015; 372:509-518

暴露前预防疗法降低育龄女性中艾滋病病毒感染率的效果不容乐观

育龄妇女需要有效的干预措施来预防艾滋病病毒 (HIV) 的感染。有研究表明, 每天单独口服 300mg 替诺福韦酯 (TDF) 或联合 200mg 恩曲他滨 (TDF-FTC) 可以将 HIV-1 的感染风险降低 50% 以上。

基于这些研究结果, 美国食品和药物管理局 (FDA) 批准特鲁瓦达用于 HIV-1 感染的预防。美国疾病控制和预防中心 (CDC) 也发布了该药物的使用指南。

来自美国西雅图港景医疗中心的研究人员设计了一项随机、安慰剂对照试验 (VIOCE) 来评价口服富马酸替诺福韦酯 (TDF)、口服替诺福韦 - 恩曲他滨 (TDF-FTC), 或 1% 泰诺福韦 (TFV) 阴道凝胶在南非、乌干达和津巴布韦育龄妇女中预防 HIV-1 感染的效果。结果令人

十分失望。该研究结果发表在近期出版的《新英格兰医学杂志》上。

研究人员共筛选出 12320 名女性, 其中 5029 人作为受试者参加了这项试验。研究人员对受试者每月进行 HIV-1 检测, 每季度评价其血浆的 TFV 水平。这项研究的随访时间为 5509 人年, 其中有 91% 的受试者坚持完成了研究, 共发生了 312 例 HIV-1 新发感染, HIV-1 感染的发病率为 5.7/100 人年。

修正后的意向性治疗分析结果显示, 口服 TDF 组预防 HIV-1 感染的有效率为 -49% (风险比 1.49; 95% 可信区间 [CI], 0.97~2.29), 口服 TDF-FTC 组的有效率为 -4.4% (风险比 1.04; 95% CI, 0.73~1.49), 阴道 TFV 凝胶组的有效率为 14.5% (风险比 0.85; 95% CI, 0.61~1.21)。

在随机样本检测中, 3 组受试者血浆中 TFV 的检出率分别为 30%、29% 和 25%。

TFV 检测的独立预测因子包括已婚、年龄在 25 岁以上以及多产。血浆中 TFV 的检出率与预测 HIV 感染率呈负相关。与安慰剂组相比, 随机口服 TDF-FTC 组受试者的血清肌酐水平比例较高 (1.3% vs. 0.2%, $P=0.004$)。研究人员未观察到其他不良反应发生频率的显著差异。

研究结果表明, 口服富马酸替诺福韦酯 (TDF) 和口服替诺福韦 - 恩曲他滨 (TDF-FTC) 或使用 1% 泰诺福韦 (TFV) 阴道凝胶都无法降低育龄妇女中 HIV -1 感染的风险。主要的原因是药物的依从性太差。研究人员表示, 探索暴露前预防治疗的干预措施还任重道远。

——资料来源: *N Engl J Med* 2015; 372:509-518

西他列汀(Sitagliptin)可降低艾滋病病毒感染者的炎症反应及免疫细胞活性

美国华盛顿大学医学院的一项最新研究发现,一种治疗糖尿病的药物西他列汀(Sitagliptin)对于艾滋病病毒(HIV)感染者除了具有降糖作用外,还能够降低感染者中与心脏疾病和卒中有关的炎症反应,从而预防心血管事件的发生。研究结果发表在《临床内分泌学和代谢杂志》(JCEM)上。

尽管感染了 HIV 不再等同于死亡判决,但感染者出现心脏病发作、糖尿病以及其他与葡萄糖、胰岛素和胆固醇有关的代谢疾病的风险都大大增加,其中一个重要的推动因素是慢性炎症。

负责该项研究的 Kevin E. Yarasheski 博士表示,研究的主要目标就是找到既可以解决血糖血脂大问题又可以降低炎症反应的治疗方法,而炎症在心脏疾病和卒中的发展中起着非常重要的作用。

研究人员发现,降糖药物西他列汀对正在接受抗逆转录病毒治疗的 HIV 阳性感染者具有改善代谢、降低炎症的双重作用。服用该药物的患者血糖血脂水平下降,一些免疫激活和炎症反应的标记物也出现降低,这表明西他列汀可能对患者的心脏、

骨骼和肝脏提供长期的保护作用。

Yarasheski 指出,在 HIV 感染者中试验过的标准的糖尿病疗法中只有少量获得成功,并不能够使感染者的血糖血脂水平和其他心脏及代谢健康的标志物恢复至正常。

这项为期 8 周的西他列汀治疗是研究人员开展的第二次药物治疗 HIV 感染者的研究。在前一次研究中,研究人员主要针对西他列汀的安全性在 20 名受试者中进行了探究,而这一次研究人员的重点在于弄清药物是否能够带来特殊的健康效益。

36 名受试者为年龄在 18-65 岁、正在接受抗逆转录病毒治疗且免疫状况稳定的 HIV 感染者,研究人员将受试者分为两组,其中一组给予西他列汀治疗,另一组给予安慰剂,并对其血糖水平、胰岛素敏感性、脂质水平、免疫细胞数量、炎症标记物和其他健康指标进行了连续观察。

研究人员表示,要找到适合这些患者的治疗方法比较困难,主要是这些药物与患者正在服用的抗逆转录病毒药物之间可能存在相互作用。

研究人员最终发现服用西他列汀的 HIV 病人其血糖得到了有效控制,并且炎症以及免疫激活标记物都发生了下降,表明西他列汀不仅可以改善糖尿病症状,还可以对 HIV 病人的免疫状态进行调节。虽然这一发现仍需进一步的长期临床验证,但仍然证明西他列汀是一种具有很好应用前景的药物。

Yarasheski 的研究团队希望在这项弄清西他列汀是否能够改善患者的血糖问题、降低那些标志免疫系统激活并导致炎症反应的免疫标记物水平,结果得到了证实。

Yarasheski 认为,经过 8 周治疗后患者出现较低水平的炎症标记物是否与较低的心脏病发作风险和代谢障碍有直接关联还需要进行长期的研究,但初步的研究结果还是乐观的。通过治疗单纯地降低血糖还不够,只是解决脂质问题也不够,研究目的是要阐明代谢调节与免疫调节之间的关联。这种特殊的能够减轻炎症的药物是否就足以减少心血管疾病、心脏病发作、卒中以及高血压还是一个有待于解决的问题,但以上的研究结果已经朝着正确的方向迈进了一步。

资料来源:J Clin Endocrinol Metab.2015 May 4;jc20151531.

本期目录

艾滋病研究领域值得更多关注和思考的问题	2
对机体内重新激活的艾滋病病毒实现免疫控制的原理论证	3
艾滋病病毒储存库是根除病毒治愈艾滋病的主要障碍	4
艾滋病病毒于感染初期即可入侵感染者的中枢神经系统并开始复制	5
暴露前预防疗法降低育龄女性中艾滋病病毒感染率的效果不容乐观	6
西他列汀(Sitagliptin)可降低艾滋病病毒感染者的炎症反应及免疫细胞活性	7