

HIV 感染真的被“治愈”了吗?

秦 岭¹, 李太生^{1,2,3,4}

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染内科, 北京 100730

中国医学科学院 ² 临床免疫中心 ³ 艾滋病研究中心, 北京 100730

⁴ 清华大学医学院, 北京 100730

通信作者: 李太生 电话: 010-69155636, E-mail: litsh@263.net

【摘要】 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染靶细胞需要识别细胞表面 CD4 分子及其辅助受体, C-C 趋化因子受体 5 (C-C chemokine receptor type 5, CCR5) 和 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C-motif receptor 4, CXCR4) 是 HIV 识别靶细胞的两种重要辅助受体。CCR5 Δ 32 基因突变使得 HIV 无法识别 CCR5 受体, 从而阻止嗜 CCR5 的 HIV 病毒株入侵靶细胞。“柏林病人”和“伦敦病人”正是利用这一原理, 通过移植携带纯合子 CCR5 Δ 32 突变基因的异基因骨髓, 实现了停用抗病毒药物后病毒无反弹的目标, 故而被誉为 HIV 感染“治愈”案例。然而, 这一成功是否存在偶然性? 事实上, 人群中携带 CCR5 Δ 32 纯合子基因突变概率极低、异基因骨髓配型十分困难、骨髓移植医疗费用昂贵、移植后 HIV 病毒株嗜性迁移等客观因素的存在, 使得通过携带纯合子 CCR5 Δ 32 基因突变异基因骨髓移植法实现 HIV 感染者停用抗病毒药物且保持病毒不反弹的目标困难重重。因此, “柏林病人”和“伦敦病人”的成功经验为治疗 HIV 感染提供了新的方向和希望, 但如认为 HIV 感染已被“治愈”为时尚早, 需进一步研究证实。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 柏林病人; 伦敦病人; CCR5 Δ 32 突变

【中图分类号】 R512.91 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2019)03-0197-04

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.03.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Is HIV Infection Really Cured?

QIN Ling¹, LI Tai-sheng^{1,2,3,4}

¹Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Clinical Immunology Center, ³Center for AIDS Research, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

⁴School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Tai-sheng Tel: 86-10-69155636, E-mail: litsh@263.net

【Abstract】 Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) requires the presence of CD4 receptors and chemokine receptors. Two of the most principal chemokine receptors are C-C chemokine receptor 5 (CCR5) and/or the chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4). Homozygosity of a 32-bp deletion in the CCR5 allele provides resistance against the cellular entry of CCR5-tropic HIV strains. The successful long-term control of HIV by allogeneic haematopoietic stem cell transplantations (allo-HSCT) from a donor who was homozygous for CCR5 delta32, had been documented as a “Berlin patient” and a “London patient”. They both

had remained without viral recrudescence after transplantation and discontinuation of antiretroviral therapy. However, a wide application of allo-HSCT from donors with homozygous CCR5 delta32 mutation for HIV remission is still quite challenging so far under the condition of a low percentage of homozygous CCR5 delta32 mutation, high risk of allo-HSCT, HIV tropism shift after HSCT, and huge expense. Although the “Berlin patient” and the “London patient” take a new hope to control HIV infection, it is still too early to conclude that the “cure” of HIV infection has been achieved.

【Key words】 human immunodeficiency virus; Berlin patient; London patient; CCR5 delta 32 mutation

Med J PUMCH, 2019, 10(3):197-200

“知道艾滋病吗?”

“当然知道! 艾滋病就是人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起的获得性免疫缺陷综合征。”

“那知道艾滋病怎么治疗吗?”

“当然知道! 最近有研究报道艾滋病已被治愈!”

“如何被治愈的呢?”

“采用抗艾滋病的骨髓干细胞移植, 艾滋病患者就治愈了!”

“可在患者中推广应用吗?”

“嗯……啊……”

临床真的已经将“治愈艾滋病”这一世界难题解决了吗?! 作为科研工作者和临床医生, 我们应怎样理解被广为报道的艾滋病“治愈”呢?

HIV 与其所导致的获得性免疫缺陷综合征 (即艾滋病) 对公共卫生带来的危害已广为人知, 自 1997 年何大一先生提出“鸡尾酒疗法”以来, 很长一段时间科学家尝试研发各种新药和疫苗, 试图通过控制病毒载量及减少病毒储存库以治疗艾滋病。直至 2009 年国际顶级医学期刊 *N Engl J Med* 报道全球公认的首例被“治愈”的“柏林病人”^[1], 给抗艾滋病治疗带来了新的希望和方向, 科学家们不断尝试, 希望复制“柏林病人”的成功。2019 年 3 月 6 日, 国际顶级期刊 *Nature* 杂志报道了一例“伦敦病人”^[2], 患者进行骨髓干细胞移植治疗后, 体内持续 18 个月无病毒复制, 被媒体誉为“全球第 2 例被治愈的艾滋病患者”, 引起了学术界轰动。事实果真如此么? 与首例被“治愈”的“柏林病人”比较, 此次的“伦敦病人”又带给我们怎样的启示?

1 “柏林病人”与“伦敦病人”简介

“柏林病人”蒂莫西·雷·布, 1995 年被确认感染 HIV, 2002 年开始采用鸡尾酒疗法治疗, 病毒载量控制良好, 未出现艾滋病相关疾病。不幸的是,

2006 年其被诊断为急性髓系白血病, 病情恶化、濒临死亡, 柏林胡特医生决定一方面为蒂莫西进行化疗, 另一方面积极准备骨髓移植来挽救蒂莫西的生命。蒂莫西的特殊之处在于, 他不仅是白血病患者, 也是 HIV 感染者, 众所周知 HIV 侵入人类 CD4⁺ 免疫细胞时需要识别细胞表面的 C-C 趋化因子受体 5 (C-C chemokine receptor type 5, CCR5), 如果编码 CCR5 蛋白的基因出现突变, HIV 便难以入侵靶细胞。经过不懈努力, 2008 年胡特医生最终找到配型相符且拥有 CCR5Δ32 纯合子基因突变的骨髓捐献者, 为蒂莫西成功实施了异基因骨髓移植, 并在移植术后第一天即停用抗病毒治疗。尽管蒂莫西的急性髓系白血病曾在第一次骨髓移植后 7 个月复发, 幸运的是胡特医生为其找到了第一次骨髓移植的骨髓捐赠者, 成功进行了第二次骨髓移植。蒂莫西两次异基因骨髓移植的骨髓均来自同一配型相合并携带 CCR5Δ32 纯合子基因突变的骨髓捐赠者, 这不仅使其白血病得到缓解, 且体内的 HIV 复制得到长期控制, 被誉为首例 HIV 感染“治愈”的患者。

10 年后, 另一例有着类似经历的“伦敦病人”, 于 2003 年被确认感染 HIV, 2012 年开始应用鸡尾酒疗法, 病毒载量控制良好, 2012 年底被诊断患有霍奇金淋巴瘤。2016 年, 英国古普塔医生团队决定效仿“柏林病人”, 为“伦敦病人”实施造血干细胞移植术来治疗霍奇金淋巴瘤。同样幸运的是, 该团队也找到了与伦敦病人配型相符且携带 CCR5Δ32 纯合子基因突变的骨髓捐赠者。异基因骨髓移植治疗后 16 个月停用抗病毒治疗, “伦敦病人”的霍奇金淋巴瘤被控制。迄今为止, 在连续 20 个月停用抗病毒治疗后, “伦敦病人”体内未发现 HIV 活跃复制的迹象。

2 “柏林病人”与“伦敦病人”的偶然性

两例 HIV 感染患者, 虽然在抗病毒治疗、恶性

肿瘤的化疗方案、骨髓移植的预处理方案等方面有差异,但相同之处在于均找到了配型相符且拥有 CCR5 Δ 32 纯合子基因突变的骨髓捐献者,移植后未出现严重的移植物抗宿主病,且其体内嗜 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C-motif receptor 4, CXCR4, HIV 识别靶细胞的另一辅助受体)的 HIV 病毒株始终未活跃复制。上述共同点让两例 HIV 感染患者在停用抗病毒治疗后未出现病毒复制迹象。毫无疑问,两例患者是幸运的,既能找到配型相符的骨髓捐献者,同时捐献者又携带罕见的 CCR5 分子纯合子基因突变,使得新生的免疫细胞就像披上了一件“隐身衣”,HIV 很难找到攻击的目标,于是无法侵入细胞内复制,最终达到清除病毒的效果。那么这种幸运之事能在每一例 HIV 感染者身上得到重现吗?答案自然是否定的。

3 极低的 CCR5 Δ 32 基因突变率令“柏林病人”难以复制

理论上 HIV 入侵人体靶细胞时,一方面需要与细胞表面的 CD4 糖蛋白分子结合,另一方面需要与细胞上两个重要的辅助受体分子 CCR5 和 CXCR4 其一结合,二者如同靶细胞大门上的门锁,可以被 HIV 识别并打开进入细胞的门户。故让 CCR5 和 CXCR4 基因突变或被敲除,不再在靶细胞上表达生成 CCR5 和 CXCR4 蛋白分子,可阻止 HIV 识别和入侵靶细胞。目前被报道且被认可的阻止 HIV 识别和入侵 T 细胞的先天基因突变为 CCR5 Δ 32 突变,其是指 CCR5 基因编码区域第 185 号氨基酸后发生 32 个碱基缺失,导致不能编码正常 CCR5 蛋白,让 HIV 失去识别细胞的辅助受体。目前研究显示,仅携带纯合子 CCR5 Δ 32 基因突变者可阻止 HIV 病毒入侵靶细胞,杂合子 CCR5 Δ 32 基因突变只能降低和延缓 HIV 病毒入侵及疾病进展^[3]。那么人群中 CCR5 Δ 32 基因突变率是多少?携带纯合子 CCR5 Δ 32 基因突变率又是多少呢? Martinson 等^[4]于 1997 年报道了 CCR5 Δ 32 突变的全球分布情况,该研究共检测来自全球 47 个不同国家/地区 3342 份标本,欧洲 (788 人) CCR5 Δ 32 突变携带率最高,约为 9.4%,其中阿什肯纳兹犹太人高达 20.9%,其次是冰岛人 (14.7%) 及不列颠人 (11.1%),但 CCR5 Δ 32 纯合子突变率仅为 0.9%;中东 (385 人) CCR5 Δ 32 的突变携带率约为 3.1%,均为杂合子突变,未检测到纯合子突变;亚洲 (900 人,不含中国大陆) CCR5 Δ 32 的突变携带率约为 0.9%,杂合子突变率为 1.4% (13/900),纯合子突

变率为 0.2% (2/900,分别来自乌德穆尔特共和国及吉吉拉特邦);大洋洲 (364 人) CCR5 Δ 32 的突变携带率约为 0.4%,3 人为杂合子突变,未发现纯合子突变;美洲 (307 人) CCR5 Δ 32 的突变携带率约为 0.2%,仅一人为杂合子突变,未发现纯合子突变;非洲 (598 人) CCR5 Δ 32 的变异率约 0.1%,仅一人为杂合子突变,未发现纯合子突变。上述数据显示,人群中仅极少人体内拥有这种先天的罕见基因变异。2003 年 Wang 等^[5]对 3165 名健康中国人 (汉族 1406 人,其他 7 个少数民族 1759 人)进行 CCR5 Δ 32 突变检测,发现不同种族的健康人携带 CCR5 Δ 32 基因突变率波动范围为 0~3.48%,其中 1406 名汉族人中 CCR5 Δ 32 突变率仅 0.2%,未检测到 CCR5 Δ 32 纯合子基因突变。不得不说,“柏林病人”和“伦敦病人”这种小概率成功事件很难在 HIV 感染患者中推广应用。

4 嗜 X4 HIV 病毒株与“Essen 病人”带来的启示

人群中携带 CCR5 Δ 32 基因突变尤其是纯合子突变的概率极低,那么是否极少数同“柏林病人”类似的 HIV 感染患者重复了相同的异基因骨髓移植治疗方案后,亦能成功停用所有抗病毒治疗,最终摆脱 HIV 病毒的骚扰呢?“Essen 病人”是可部分解答上述疑问的案例^[6],介绍“Essen 病人”前需了解 HIV 相关的两个概念即病毒亚型及病毒的细胞嗜性。根据包膜蛋白的不同,HIV 分为 HIV-1 型和 HIV-2 型,HIV-1 是全球主要流行类型。HIV-1 毒株分为 M、N、O 及 P 组,M 组又分为 A~J 10 个亚型,且不同亚型可形成重组体 (AE、AJ 等)。HIV 病毒的靶细胞主要为表达 CD4 的 T 细胞。病毒感染细胞的过程为其包膜糖蛋白 gp120 与靶细胞表面 CD4 分子及辅助受体 (CCR5 或 CXCR4) 相结合,介导病毒吸附和病毒包膜与靶细胞膜融合。病毒的细胞嗜性是由靶细胞表面辅助受体 CXCR4 或 CCR5 的表达情况以及病毒与其相结合的能力而决定。根据所用辅助受体的不同,可将 HIV-1 病毒株分为嗜 R5、嗜 X4 和嗜 R5X4 型。2014 年 Li 等^[7]选取来自中国 12 个艾滋病研究中心的 235 例未治疗的 HIV 感染患者,根据患者感染的病毒株亚型不同分为 CRF01-AE 亚型组 ($n=108$) 和非 CRF01-AE 亚型组 ($n=127$),进一步对两组病毒株细胞嗜性进行分析,发现 CRF01-AE 亚型组的病毒株嗜 R5、嗜 X4 和嗜 R5X4 的比例分别为 25.9%、37.1%和 18.5%,而非 CRF01-AE 亚型组的病毒株嗜 R5、嗜 X4 和嗜 R5X4 的比例分别为

78.8%、3.9%和6.3%。与非 CRF01-AE 亚型组相比, CRF01-AE 亚型组中嗜 X4 病毒株比例高而嗜 R5 病毒株比例低, 说明不同 HIV 病毒亚型对 CCR5 和/或 CXCR4 分子的嗜性不同。印度学者也发现印度地区 X4 嗜性的病毒株 HIV-1C 在逐渐增加^[8]。这意味着部分感染 HIV 患者即使同“柏林病人”一样成功实施骨髓移植, 也可能因 X4 嗜性病毒株的存在导致停用抗病毒药物后 HIV 复燃, “Essen 病人”的失败治疗经历验证了这一事实。“Essen 病人”即一例 HIV 感染合并 T 细胞淋巴瘤的患者实施“柏林病人”类似的治疗方案, 移植前一周停用抗病毒药物, 移植后体内 HIV 病毒载量很快反弹, 移植前后病毒的嗜性分析发现 R5 嗜性的病毒株在移植后被 X4 嗜性病毒株取代, 这可能是导致 HIV 复燃的原因^[6]。

5 客观理解“柏林病人”与“伦敦病人”的成功

治疗 HIV 感染的终极目标是让患者停用抗病毒药物, 从“柏林病人”到“伦敦病人”, 让人们看到了“治愈”艾滋病的方向和希望。兴奋之余, 研究者应客观理解和对待这一成功。首先, 从两例 HIV 感染者的特殊治疗经历得知, 如果借助异基因骨髓移植治疗艾滋病需同时具备两个条件: 人类白细胞表面抗原配型相符(即相容性好)和骨髓捐献者拥有纯合子 CCR5 Δ 32 突变基因。我们不妨先计算一下如需同时满足这两项要求的成功概率。一般情况下骨髓配型成功的概率约为 0.000 01, 携带纯合子 CCR5 Δ 32 突变基因概率为 0.01 (概率最高的白种人), 两个因素叠加的概率为 0.000 000 1。与白种人相比, 其他人种尤其亚洲人纯合子 CCR5 Δ 32 突变基因概率更低, 这让其他人种的 HIV 感染患者感到复制“柏林病人”的希望渺茫。其次, X4 嗜性的病毒株在不同病毒亚型及不同地区 HIV 感染者中比例不同, “柏林病人”的治疗方案很难保证停用抗病毒药物后嗜 X4 HIV 病毒不再复制, 使得 CCR5 Δ 32 突变基因的保护作用(抵抗 HIV 入侵)消失。最后, 骨髓移植的治疗费用非常高昂, 相比之下, 当前随着新的高效低毒的抗病毒药物的不断研发, 鸡尾酒疗法同样可以把病毒控制在极低水平, 让 HIV 感染者长期有质量地生活。虽然临床实践中复制“柏林病人”的成功难以推广, 但科学家们从中得到启发, HIV 识别靶细胞的受体分子可以成为抗艾滋病治疗的靶点, 躲避艾滋病病毒的

攻击, 为艾滋病治疗提供新的思路。

6 展望

近 30 年来, 抗 HIV 治疗已经取得了巨大成就, 长期鸡尾酒疗法能够有效控制 HIV 感染者体内病毒复制、延缓疾病进展、改善临床预后, 但受限于潜伏病毒储存库的存在, 使得根除 HIV 感染成为医学界一大难题。正是这种局限性推动了科学家持续探索其他抗击 HIV 感染的治疗手段, 如 HIV 疫苗、抗 HIV 中和抗体以及异基因骨髓移植, 遗憾的是, 到目前为止, 尚未证实有能够彻底清除 HIV 的治疗方案, 故而根除 HIV 实现停药病毒无复制的治疗目标仍然任重道远!

参 考 文 献

- [1] Hutter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 692-698.
- [2] Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Nature*, 2019, 568: 244-248.
- [3] Tang J, Kaslow RA. The impact of host genetics on HIV infection and disease progression in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *AIDS*, 2003, 17: S51-S60.
- [4] Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion [J]. *Nat Genet*, 1997, 16: 100-103.
- [5] Wang FS, Hong WG, Cao Y, et al. Population survey of CCR5 delta32, CCR5 m303, CCR2b 64I, and SDF1 3'A allele frequencies in indigenous Chinese healthy individuals, and in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected individuals in HIV-1 risk groups [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 32: 124-130.
- [6] Kordelas L, Verheyen J, Beelen DW, et al. Shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 Delta32 mutation [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 880-882.
- [7] Li Y, Han Y, Xie J, et al. CRF01_AE subtype is associated with X4 tropism and fast HIV progression in Chinese patients infected through sexual transmission [J]. *AIDS*, 2014, 28: 521-530.
- [8] Gupta S, Neogi U, Srinivasa H, et al. HIV-1 coreceptor tropism in India: increasing proportion of X4-tropism in subtype C strains over two decades [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65: 397-404.

(收稿日期: 2019-03-29)