

· 导向与述评 ·

HIV 相关神经认知障碍： 发病机制、诊断、治疗新进展

蔚家琪，张 彤

【摘要】 在抗反转录病毒治疗时代，尽管 HIV 相关神经认知障碍（HIV associated neurocognitive disorder, HAND）的发病时间似乎有了延迟，发病率和严重程度也都有所降低，但对于 HIV 感染者来说，仍是一种严重的并发症。根据现有的 Frascati 标准，HAND 被分为 3 类：无症状性神经认知损害、轻度神经认知紊乱及 HIV 相关痴呆症。HAND 的发病机制涉及宿主和病毒之间的诸多因素。当前 HAND 的诊断标准参差不齐，且没有明确的治疗药物。本文对当前 HAND 的发病机制、诊断、治疗等方面进行总结，以期对未来 HAND 的研究提供参考和新思路。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒；艾滋病；HIV 相关神经认知障碍

【中国图书资料分类号】 R512.91

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-8134(2021)02-0107-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.02.003

HIV associated neurocognitive disorder: recent advances in pathogenesis, diagnosis and treatment

WEI Jia-qi, Zhang Tong*

Center for Infectious Disease, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Key Laboratory for HIV/AIDS Research, 100069, China

*Corresponding author, E-mail: zt_doc@ccmu.edu.cn

【Abstract】 In the era of antiretroviral therapy, although the onset of HIV associated neurocognitive disorder (HAND) seems to be delayed and the incidence and severity also have decreased, it is still a serious complication for HIV infected people. According to the existing Frascati criteria, HAND is classified into 3 categories: asymptomatic neurocognitive impairment, mild neurocognitive disorder and HIV-associated dementia. The pathogenesis of HAND involves many factors between host and virus. The current diagnosis criteria of HAND is mixed and there is no clear drug that can treat HAND. The summary of the current pathogenesis, diagnosis and treatment of HAND can provide references and new ideas for the research of HAND.

【Key words】 HIV; AIDS; HIV associated neurocognitive disorder

抗反转录病毒疗法（antiretroviral therapy, ART）的出现，使 HIV 感染者的预期寿命与非感染者相差无几^[1-2]，且与年龄相关的并发症也逐渐增多，HIV 相关神经认知障碍（HIV associated neurocognitive disorder, HAND）便是其中最严重的并发症之一。2007 年修定的 Frascati 诊断标准是当前应用最广泛的 HAND 诊断标准^[3]。该标准根据认知障碍严重程度将 HAND 分为无症状性神经认知损害（asymptomatic neurocognitive impairment, ANI）、轻度神经认知紊乱（mild neurocognitive disorder, MND）及 HIV 相关痴呆症（HIV-associated dementia, HAD）（表 1）。本文对 HAND 的流行

病学、发病机制、诊断方法和治疗方法进行总结，以期对 HAND 未来的诊治提供指导性建议。

表 1 HAND 诊断的国际标准（Frascati 标准）

Table 1 International standards for HIV HAND (Frascati criteria)

分型	内容
ANI	获得性认知功能障碍，至少有 2 个认知领域在标准化 ^a 神经心理测试 ^b 中表现低于均值 1 个 SD 认知障碍不会影响日常功能（如精神敏锐度、工作效率低下、家务劳动或社交功能）
MND	神经心理测试结果与 ANI 相同 对日常工作生活有轻微影响（自我报告或亲属/朋友的表述）
HAD	神经心理测试结果与 ANI 一致，但在认知测试中的表现低于均值至少 2 个 SD 显著影响日常工作生活

注：a. 对年龄和教育程度做了适当的标准化调整；b. 神经心理学评估必须至少包括以下几个方面：语言，注意/工作记忆，抽象/执行，记忆（学习、回忆），信息处理速度，感官知觉，运动技能；SD. 标准差

1 流行病学

虽然 ART 能够改善 HIV 感染者的预期寿命和

【基金项目】 国家“十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项（2017ZX10202101-004-001, 2017ZX10301101-001-002）
【作者单位】 100069, 首都医科大学附属北京佑安医院感染中心，性病艾滋病研究北京市重点实验室（蔚家琪、张彤）
【通信作者】 张彤，E-mail: zt_doc@ccmu.edu.cn

生活质量^[3], 但 HAND 的发病率并未像其他并发症一样大幅度降低^[4]。已有的研究表明, HAND 的发病率为 21% ~ 86%^[5-7], 且随年龄增长而增加^[8]。大约 58% 的 HAND 患者居住于欠发达或发展中国家^[9], 这些患者由于无法及时行 ART 或服药依从性差, 导致中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 损伤增加^[10-11]。一项在南非进行的队列研究表明, 在为期 1 年的观察后, 未治疗组有 45% 的 HIV 感染者认知功能降低, 而 ART 组仅有 19% 的患者认知状况出现了恶化^[11]。Grant 等^[12]发现, 即使进行 ART 后血浆中检测不到病毒载量, ANI 患者发展为有症状 HAND 的风险仍是没有认知障碍 HIV 感染者的 2 ~ 6 倍。

2 发病机制

HAND 的发病机制复杂且涉及因素众多, 其中, HIV 对神经元的损伤作为其重要机制已被人们广泛接受。HAND 患者的神经元损伤主要包括两个过程: HIV 和 / 或其病毒蛋白引起的直接神经毒性, 以及免疫介导的炎症反应引起的间接神经元损伤, 即“旁观者效应”^[13-14]。

尽管有 ART 的存在, 但中枢神经系统的小胶质细胞和星形胶质细胞, 仍可作为 HIV 贮藏库^[15-16]。HIV 在感染初期主要通过被感染的淋巴细胞和单核细胞穿过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 进入 CNS。在这一过程中, 星形胶质细胞和小胶质细胞释放的趋化因子 (如巨噬细胞炎症蛋白 1/CCL3/CCL4) 和单核细胞趋化蛋白 (MCP-1/CCL2) 也可增加被感染的外周单核细胞通过 BBB 的迁移频率^[17]。进入 CNS 的 HIV 进一步感染巨噬细胞和小胶质细胞, 并在一定程度上感染星形胶质细胞 (星形胶质细胞被感染后不产生子代病毒)^[18]。不管是否进行 ART, HIV 都不会直接感染神经元, 但被感染的细胞 (巨噬细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞) 会释放具有神经毒性的病毒蛋白, 造成直接的神经损伤^[13, 19]。

造成神经元损伤的另一过程是免疫介导的神经炎症受脑血管周围巨噬细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞的调节。感染或活化的巨噬细胞以及小胶质细胞都可释放具有直接或间接神经毒性的炎症细胞因子 (例如 TNF- α 、IL-1 β)^[20-21]。这些细胞因子可导致神经元功能受损, 并在一定程度上导致神经细胞凋亡。此外, 感染 / 激活的巨噬细胞和小胶质细胞还可释放神经毒性物质, 包括 ATP、花生四烯酸和兴奋性氨基酸 (如谷氨酸, 半胱氨酸等), 而星形胶质细胞也可释放谷氨酸和自由基 (如 NO $^{\cdot}$ 、

O $_2^{\cdot-}$ 、OH $^{\cdot}$ 等)^[20], 这些物质都可导致 CNS 稳态的破坏、神经元的损伤和神经元树突 / 突触的减少^[13]。

同时, 炎症细胞因子的释放, 特别是 TNF- α 、IL-1 β 和基质细胞衍生因子 -1 的释放, 会进一步激活未被感染的巨噬细胞和小胶质细胞, 诱导其释放 TNF- α , 形成恶性循环^[20]。此外, gp120、TNF- α 、IL-1 和 IFN- γ 还可以刺激星形胶质细胞的活化和增殖 (星形胶质细胞增多症)。活化的星形胶质细胞释放 NO, 直接通过脂质过氧化作用进一步损害神经元^[22]。花生四烯酸和 TNF- α 也可增加星形胶质细胞谷氨酸的释放并损害其摄取和清除^[22]。过量的谷氨酸激活神经元 N- 甲基 -D- 天冬氨酸偶联离子通道受体导致大量钙离子流入神经元, 产生兴奋性毒性反应, 并进一步形成 NO 和活性氧, 导致线粒体损伤, 最终损害神经元^[23]。因此, HAND 的发病机制主要是非神经细胞 (血管周围巨噬细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞) 对 HIV 和特定病毒蛋白的反应导致的神经毒性对神经元的损伤。

除此之外, 当前与 HAND 相关的机制还包括: ART 的毒性作用、血脑屏障通透性改变、脂代谢异常和氧化应激等。多种机制之间联系紧密且相互影响。同时, 抽烟、酗酒以及吸毒等不良的生活习惯不仅可以通过对 CNS 的直接毒性作用影响 HIV 感染者的认知功能, 也可通过与 ART 的相互药理作用损害认知功能。

3 临床表现

HAND 起病隐匿, 进展缓慢。患者通常表现为认知、行为、运动和自主功能的障碍。早期阶段, HAND 患者会有难以集中注意力以及记忆、执行功能受损等情况。随着疾病的进展, 患者会出现以情感障碍 (如抑郁、易怒) 为主意识运动障碍和轻度的运动障碍。当完全进展为 HAD 后, 如果不接受治疗, 除出现痴呆症状外, 还可能发展为伴随缄默和失禁的卧床状态^[24]。

4 诊 断

由于 HAND 前期临床症状并不明显, 所以在 HIV 感染者中, HAND 的诊断并不充分, 促进早期筛查可改善这一局面并提升感染者的生活质量, 延长生存期限。

临床上可以使用一系列神经认知测试来评估神经认知功能 (表 2)。例如, 可以先使用一些自查表 (如艾滋病患者生存质量量表) 或简单测试问卷 (如 HIV 痴呆量表、国际 HIV 痴呆量表

和蒙特利尔认知评估量表)来筛查神经认知状况^[25]。如须进一步检查,再进行更专业的神经心理学(neuropsychology, NP)测试^[26-27]。此外,影像学结果也可作为辅助诊断的一部分。研究表明,

HAND 患者与认知功能正常的 HIV 感染者相比,额叶、颞叶和海马区等与记忆、加工处理相关的脑区会出现不同程度的萎缩,且在处理同一项任务时也须调动更多的神经元^[28-30]。

表 2 HAND 筛查和诊断的神经心理测试工具
Table 2 Neuropsychological testing tool for HAND screening and diagnosis

测试工具		认知领域 / 功能
简单测试 (首选筛选)	HIV 痴呆量表; 国际 HIV 痴呆量表; 蒙特利尔认知评估量表; 霍普金斯语言学习测验修订版; 艾滋病患者生存质量量表	工作 / 短期记忆, 注意力, 感官知觉
复杂测试 (金标准)	凹槽钉板测试; 数字符号测试	信息处理速度
	斯特鲁普色字干扰测验; 数字符号测验	抽象
	雷耶复制测试; 马赛克测试	感官知觉
	霍普金斯语言学习测试修订版; 购物清单; 维多利亚斯特鲁普测试	语言学习和记忆
	学习和记忆测试; 格罗顿迷宫学习和记忆测试	注意力和工作记忆
	WAIS-III 数字广度; WAIS-IV 数字广度; 重复数字; 雷耶听觉 - 口语测试; 数字符号测试	信息处理速度
	颜色跟踪测试; WAIS-III 数字广度; 象征符号形式测试; 斯特鲁普颜色命名	执行功能
	5 点形象流畅; 颜色跟踪测试; 分类流畅性测试; 格罗顿迷宫学习和记忆测试; 音素语言流畅度测试; 斯特鲁普色字干扰测验	运动功能
	手指轻敲试验; 凹槽钉板测试	

5 治 疗

假设大脑感染 HIV 是发展为 HAND 的必要前提,那么主要的病因治疗就是抑制病毒在大脑中的复制。ART 可降低脑实质和脑脊液中的 HIV 载量,具有改善神经认知状况的作用^[31]。Cysique 等^[32]对 35 例 ANI 和 MND 的 HIV 感染者进行研究。在受试者开始进行 ART 后的第 12、24、36、48 周分别对其进行 NP 测试,结果发现,13% 的受试者在 12 周时认知状况得到了改善。48 周时,超过 41% 的受试者认知功能得到了提升,认知状况提升最明显是在开始 ART 后第 4~8 个月。同时病情越严重,在进行 ART 后其临床症状改善越明显^[33-34]。

关于哪些药物及其组合最适合预防和治疗 HAND 仍无定论。传统观点认为,抗反转录病毒药物能否进入到脑脊液和脑实质中是问题的关键。Letendre 等^[35]根据 CNS 渗透相对值设计了一个 CNS 渗透有效性(CNS penetration effectiveness, CPE)评分表(表 3)。该评分表将 ART 药物分为 4 类,得分越低则 CNS 渗透率越低。大多数研究表明,较高的 CPE 分数与较低的脑脊液病毒载量有关。两个小型前瞻性随机试验比较了具有较高和较低 CPE 评分的 ART 方案,结果显示 CPE 分数较高的一组认知状况稍好^[36],同时也在另一组中也发现血浆 HIV 载量被抑制的亚组认知状况较好^[37]。然而也有研究表明,CPE 评分高低对认知状况的改善程度并无差异^[38]。一项随机试验评价了马拉韦罗、地瑞纳韦、恩曲他滨方案或替诺福韦、地瑞纳韦、恩曲他滨方案分别用于未经过治疗 HIV 感染者的效果,2 组受试者的认知能力均有提

高,但组间并无差异^[39]。在进行 ART 时,也须要考虑 ART 方案中一些药物的毒性作用,如依非韦伦会引起失眠、多梦等神经系统症状^[40]。然而当前对于有症状的认知功能障碍患者,还是建议考虑应用 CPE 评分较高的 ART 方案以改善相关症状。如果出现神经毒性症状,则可通过更换 ART 方案来解决。虽然有研究表明结构性中断治疗可能会减少药物的毒性作用,但由于其可能弊大于利,所以并不推荐使用。同时,现有的 CPE 评分与当前 ART 药物的更新速度并不相称,有一些药物还没有 CPE 评分,未来还须进一步完善这些药物的评分,以便临床用药参考。

表 3 CPE 评分

Table 3 CPE score

CPE 评分 (分)	4	3	2	1
核苷类反转录酶抑制剂	齐多夫定	阿巴卡韦 恩曲他滨	地达诺兴 拉米夫定 司他夫定	替诺福韦
非核苷类反转录酶抑制剂	奈韦拉平	地拉夫定 依非韦伦	依他韦林	
蛋白酶抑制剂	茚地那韦 /r	达鲁那韦 /r 福沙那韦 /r 茚地那韦 洛匹那韦 /r	阿扎那韦 阿扎那韦 /r 福沙那韦	奈非那韦 r 沙奎那韦 沙奎那韦 /r 替普那韦 /r
融合抑制剂		马拉韦罗		恩夫韦地
整合酶抑制剂		雷特格韦		

注: r. 利托那韦

虽然多种非抗反转录病毒药物(如米诺环素、丙戊酸、利斯的明、帕罗西丁、氟康唑等)可能在不同程度上改善患者认知功能障碍,但都无明确治疗效果且结果无法重复^[41-44]。

鉴于当前无有效治疗药物,一些研究也将目

光转向了非药物治疗（如认知功能训练，电磁刺激等）。有研究者针对 Posit Science INSIGHT 软件进行了一系列随机对照研究，发现 HIV 感染者在经过一段时间的认知功能训练后，在信息处理速度和日常功能领域测试成绩都有明显提高，但这一系列的研究都不能改善 HAND 的症状^[45-47]。有研究者将经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation, tDCS）与两种不同的非药物治疗方法进行比较，结果均表明，tDCS 在改善 HIV 感染者认知功能中有显著的效果^[48-49]。Pope 等^[50]则采用了“STISIM driving stimulator”训练模拟器与 tDCS 结合的训练方法检测两种方式的训练效果，发现经过“STISIM driving stimulator”训练的受试者在信息处理方面的能力有显著的提高，在叠加 tDCS 的效应后，受试者在执行功能方面也出现了显著的提高。

6 结论和展望

随着 HIV 感染者年龄的增长，与艾滋病无关的神经认知障碍也应纳入到 HAND 的相关鉴别诊断中。同时 HAND 的筛查和诊断需要更加准确便捷的测试工具，以便于患者和门诊医生使用。由于艾滋病目前无法根治，因此也需要更多针对 HAND 的药物研究。此外，当前针对非药物治疗的研究纳入的观察者较少且随访时间短，所以未来还需要样本量更大且随访时间更长的临床研究来证实这些非药物治疗的效果。

【参考文献】

- [1] Teeraananchai S, Kerr S, Amin J, *et al.* Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis [J]. *HIV Med*, 2017, 18(4):256–266.
- [2] 揣征然, 张云辉, 赵雅琳, 等. 全球及中国 AIDS 最新疫情概况 [J]. *传染病信息*, 2020, 33(6):501–503.
- [3] Antinori A, Arendt G, Becker JT, *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders [J]. *Neurology*, 2007, 69(18):1789–1799.
- [4] Wang Y, Liu M, Lu Q, *et al.* Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2020, 95(19):e2610–e2621.
- [5] Wei J, Hou J, Su B, *et al.* The prevalence of frascati-criteria-based HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurolo*, 2020, 11. DOI: 10.3389/fneur.2020.581346.
- [6] McDonnell J, Haddow L, Daskalopoulou M, *et al.* Minimal cognitive impairment in UK HIV-positive men who have sex with men: effect of case definitions and comparison with the general population and HIV-negative men [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(2):120–127.
- [7] Rosenthal LS, Skolasky RL, Moxley RT, *et al.* A novel computerized functional assessment for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorder [J]. *J Neurovirol*, 2013, 19(5):432–441.
- [8] Cohen RA, Gullett JM, Porges EC, *et al.* Heavy alcohol use and age effects on HIV-associated neurocognitive function [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019, 43(1):147–157.
- [9] Ferri CP, Prince M, Brayne C, *et al.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study [J]. *Lancet*, 2005, 366(9503):2112–2117.
- [10] Olivier IS, Cacabelos R, Naidoo V. Risk factors and pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorder: the role of host genetics [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3594. DOI: 10.3390/ijms19113594.
- [11] Cross HM, Combrinck MI, Joska JA. HIV-associated neurocognitive disorders: antiretroviral regimen, central nervous system penetration effectiveness, and cognitive outcomes [J]. *S Afr Med J*, 2013, 103(10):758–762.
- [12] Grant I, Franklin DR, Deutsch R, *et al.* Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline [J]. *Neurology*, 2014, 82(23):2055–2062.
- [13] Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, *et al.* HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects for treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(4):234–248.
- [14] S  n  cal V, Barat C, Tremblay MJ. The delicate balance between neurotoxicity and neuroprotection in the context of HIV-1 infection [J]. *Glia*, 2021, 69(2):255–280.
- [15] Spudich S, Gisslen M, Hagberg L, *et al.* Central nervous system immune activation characterizes primary human immunodeficiency virus 1 infection even in participants with minimal cerebrospinal fluid viral burden [J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(5):753–760.
- [16] Chun TW, Carruth L, Finzi D, *et al.* Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection [J]. *Nature*, 1997, 387(6629):183–188.
- [17] Dolan MJ, Kulkarni H, Camargo JF, *et al.* CCL3L1 and CCR5 influence cell-mediated immunity and affect HIV-AIDS pathogenesis via viral entry-independent mechanisms [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(12):1324–1336.
- [18] Kramer-H  mmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, *et al.* Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus [J]. *Virus Res*, 2005, 111(2):194–213.
- [19] King JE, Eugenini EA, Buckner CM, *et al.* HIV tat and neurotoxicity [J]. *Microbes Infect*, 2006, 8(5):1347–1357.
- [20] Hong S, Banks WA. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 45:1–12.
- [21] Zheng J, Thylin MR, Ghorpade A, *et al.* Intracellular CXCR4 signaling, neuronal apoptosis and neuropathogenic mechanisms of HIV-1-associated dementia [J]. *J Neuroimmunol*, 1999, 98(2):185–200.
- [22] Cho YE, Lee MH, Song BJ. Neuronal cell death and degeneration through increased nitroxidative stress and tau phosphorylation in HIV-1 transgenic rats [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0169945.
- [23] Fields JA, Ellis RJ. HIV in the cART era and the mitochondrial: immune interface in the CNS [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 145:29–65.
- [24] Eggers C, Arendt G, Hahn K, *et al.* HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *J Neurol*, 2017, 264(8):1715–1727.
- [25] Rosca EC, Albarqouni L, Simu M. Montreal cognitive assessment (MoCA) for HIV-associated neurocognitive disorders [J]. *Neuropsychol Rev*, 2019, 29(3):313–327.
- [26] Matchanova A, Woods SP, Kordovski VM. Operationalizing and evaluating the Frascati criteria for functional decline in diagnosing HIV-associated neurocognitive disorders in adults [J]. *J Neurovirol*, 2020, 26(2):155–167.
- [27] Haddow LJ, Laverick R, Daskalopoulou M, *et al.* Multicenter European prevalence study of neurocognitive impairment and

- associated factors in HIV positive patients [J]. *AIDS Behav*, 2017, 22(5):1–11.
- [28] Dsouza AM, Abidin AZ, Leistritz L, *et al.* Identifying HIV associated neurocognitive disorder using large-scale Granger causality analysis on resting-state functional MRI [C] // *SPIE Medical Imaging: Image Processing*. International Society for Optics and Photonics, 2017.
- [29] Vera JH, Ridha B, Gilleece Y, *et al.* PET brain imaging in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in the era of combination antiretroviral therapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(5):895–902.
- [30] Chang L, Lhaugen GC, Andres T, *et al.* Adaptive working memory training improved brain function in HIV-seropositive patients [J]. *Ann Neurol*, 2016, 81(1):17–34.
- [31] Siangphoe U, Archer KJ, Nguyen C, *et al.* Associations of antiretroviral therapy and comorbidities with neurocognitive outcomes in HIV-1-infected patients [J]. *AIDS*, 2020, 34(6):893–902.
- [32] Cysique LA, Vaida F, Letendre S, *et al.* Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy [J]. *Neurology*, 2009, 73(5):342–348.
- [33] Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER study [J]. *Neurology*, 2010, 75(23):2087–2096.
- [34] Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors [J]. *J Neurovirol*, 2011, 17(1):3–16.
- [35] Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder [J]. *Top Antiv Med*, 2011, 19(4):137–142.
- [36] Winston A, Duncombe C, Li PCK, *et al.* Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(6):920–929.
- [37] Ellis RJ, 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.
- [38] Santos GMA, Locatelli I, Métral M, *et al.* Cross-sectional and cumulative longitudinal central nervous system penetration effectiveness scores are not associated with neurocognitive impairment in a well treated aging human immunodeficiency virus-positive population in Switzerland [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(7):ofz277. DOI: 10.1093/ofid/ofz277.
- [39] Robertson KR, Miyahara S, Lee A, *et al.* Neurocognition with maraviroc compared with tenofovir in HIV [J]. *AIDS*, 2016, 30(15):2315–2321.
- [40] Shikuma CM, Kohorn L, Paul R, *et al.* Sleep and neuropsychological performance in HIV+ subjects on efavirenz-based therapy and response to switch in therapy [J]. *HIV Clinical Trials*, 2018, 19(4):139–147.
- [41] Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, *et al.* Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders:a randomized crossover pilot study [J]. *Neurology*, 2013, 80(6):553–560.
- [42] Sacktor N, Skolasky RL, Moxley R, *et al.* Paroxetine and fluconazole therapy for HIV-associated neurocognitive impairment:results from a double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Neurovirol*, 2018, 24(1):16–27.
- [43] Nakasujja N, Miyahara S, Evans S, *et al.* Randomized trial of minocycline in the treatment of HIV-associated cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2013, 80(2):196–202.
- [44] Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, *et al.* Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: a first report[J]. *Neurology*, 2006, 66(6):919–921.
- [45] Vance DE, Fazeli PL, Azuero A, *et al.* Can computerized cognitive training reverse the diagnosis of HIV - associated neurocognitive disorder? A research protocol [J]. *Res Nurs Health*, 2018, 41(1):11–18.
- [46] Vance DE, Jensen M, Tende F, *et al.* Individualized-targeted computerized cognitive training to treat HIV-associated neurocognitive disorder: an interim descriptive analysis [J]. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2018, 29(4):604–611.
- [47] Vance DE, Fazeli PL, Cheatwood J, *et al.* Targeting HIV-Related neurocognitive impairments with cognitive training strategies: insights from the cognitive aging literature [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2019. DOI: 10.1007/7854_2018_80.
- [48] Fazeli PL, Woods AJ, Pope CN, *et al.* Effect of transcranial direct current stimulation combined with cognitive training on cognitive functioning in older adults with HIV: a pilot study [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2019, 26(1):36–47.
- [49] Ownby RL, Acevedo A. A pilot study of cognitive training with and without transcranial direct current stimulation to improve cognition in older persons with HIV-related cognitive impairment [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12:2745–2754.
- [50] Pope CN, Stavrinos D, Vance DE, *et al.* A pilot investigation on the effects of combination transcranial direct current stimulation and speed of processing cognitive remediation therapy on simulated driving behavior in older adults with HIV [J]. *Transp Res Part F Traffic Psychol Behav*, 2018, 58:1061–1073.

(2020-09-02 收稿 2021-03-05 修回)

(本文编辑 赵雅琳)