



HIV/SIV 入侵血脑屏障的分子机制探讨

黄 丹,丛 喆,徐 珮,金 光,高锡强,魏 强

(北京协和医学院比较医学中心,中国医学科学院医学实验动物研究所,卫生部人类疾病比较医学重点实验室,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室,北京 100021)

【摘要】 HIV/SIV 侵入中枢神经系统(CNS),造成严重的神经病理学改变,引发艾滋病相关的神经认知性障碍(HAND)。尽管有效地使用了高效抗逆转录病毒疗法,HAND 在慢性感染者中的发病率仍然很高。通常认为,HIV/SIV 在感染早期即可通过感染脑毛细血管内皮细胞或破坏内皮细胞间的紧密连接穿透血脑屏障进入 CNS,但其机制尚不明确。目前有几种比较公认的假说,包括病毒直接入侵假说、单核/巨噬细胞入侵假说、T 细胞诱导假说和液相入胞假说。本文将就 HIV/SIV 入侵血脑屏障的分子机制作一综述。

【关键词】 BMECs;血脑屏障;趋化因子受体

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 11-0081-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2015.11.017

The molecular mechanism of HIV/SIV invading the blood brain barrier

HUANG Dan, CONG Zhe, XUE Pei, JIN Guang, GAO Xi-qiang, WEI Qiang

(Comparative Medicine Center, Peking Union College (PUMC) & Institute of Medical Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State administration of Traditional Chinese medicine, Beijing 100021, China)

【Abstract】 HIV/SIV invade the central nervous system, causing severe nerve pathological changes and AIDS related neural cognitive dysfunction (HAND). While effectively combined with highly active antiretroviral therapy, the incidence of HAND in the infected is still high. It is universally accepted that HIV/SIV could penetrate BBB (blood brain barrier) invading CNS in the early stage of infection through infecting brain capillary endothelial cells or just destroying the tight junction between the endothelial cells (ECs), however the mechanism of HIV/SIV invading BBB is unclear. There are several more renowned hypotheses towards HIV/SIV invading CNS, including virus directly infecting ECs hypothesis, monocyte/macrophage invasion hypothesis, T cells induced penetrating BBB hypothesis, and the hypothesis of liquid phase into ECs. This article will elucidate molecular mechanisms of HIV/SIV invading BBB.

【Key words】 BMECs;BB;Mechanisms;Chemokine receptors

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起的获得性免疫缺陷综合症。HIV 进入人体后,除攻击免疫系统外,还伴随有严重的神经侵袭性。HIV 侵入 CNS 导

致的认知障碍、行为和运动缺陷称为艾滋病相关的神经认知紊乱(HAND)^[1-4]。艾滋病相关的神经认知障碍伴随着艾滋病的疾病进程而产生,尽管有效地使用了高效抗逆转录病毒治疗,HAND 在慢性感

【基金项目】 国家十二五科技重大专项课题(2012ZX10004-501 和 2013ZX10004608-003)。

【作者简介】 黄丹,女,硕士生,从事实验动物病毒学研究工作。

【通讯作者】 魏强,教授,博士生导师,研究方向:实验动物病毒学。E-mail: weiqiang0430@sohu.com。

染者中的发病率仍高达 18% ~ 50%^[4]。目前认为, HIV 在感染早期即可穿透血脑屏障(BBB), 侵入中枢神经系统(CNS), 但具体的作用机制, 依然不是十分明确。本文将就 HIV 穿透血脑屏障的途径, 目前比较公认的几种假说两个方面进行综述。

1 HIV/SIV 病毒入侵 BBB 进入 CNS 的途径

血脑屏障是介于血液和脑组织之间的对物质通过有选择性阻碍作用的动态界面, 由脑的连续毛细血管内皮(BCECs)及其细胞间的紧密连接、完整的基膜、周细胞以及星形胶质细胞脚板围成的神经胶质膜构成, 其中脑毛细血管内皮细胞是血脑屏障的主要结构。然而, 在 HIV/SIV 感染等某些病理情况下, 血脑屏障的结构和功能发生紊乱, 内皮细胞间的紧密粘合处开放, 屏障的通透性显著提高, 很多大分子物质可随血浆滤液渗出毛细血管, 这会破坏脑组织内环境的稳定, 造成严重后果, 那么 HIV/SIV 病毒是藉由何种途径进入脑组织内部的呢?

1.1 经过血管内皮细胞穿透 BBB 进入 CNS

内皮细胞是血脑屏障的主要结构, 这就决定了病毒如果要穿透血脑屏障, 进入中枢神经系统, 通过内皮细胞应该是一条必经之路。随着相继在内皮细胞、星形胶质细胞内发现病毒颗粒, 分子生物学的证据显示病毒可以通过感染内皮细胞继而在基底膜释放进入到 CNS。Zink^[5]等人从感染 SIV/17E-Br(即 SIVmac239/17E)6 个月后发生脑炎的猴脑组织血管内皮细胞中检测到病毒 RNA。SIV/17E-Br 感染原代脑内皮细胞 7 d 后上清中检测到病毒载量和 P27 蛋白, 同时电镜观察到脑内皮细胞内存在病毒颗粒提供了更加确凿的证据。进一步证明, HIV/SIV 病毒可以通过感染内皮细胞, 继而穿透血脑屏障, 侵入 CNS。

游离病毒的感染和细胞介导的感染是病毒传播的两种主要方式。研究发现, 细胞介导的感染比游离病毒的直接感染, 感染能力强 10 ~ 1000 倍^[6], 抑制细胞间的接触能有效抑制病毒的复制及传播^[7]。携带 HIV-1 病毒的 DC 细胞和 T 细胞与正常的 T 细胞之间, 通过形成病毒突触这种特殊的结构增强感染^[8-12]。病毒突触(virological synapse)是肌动蛋白依赖的感染细胞 Gag、Env 极化于与未感染细胞接触位点, 并与其 CD4 受体结合形成的一种特殊结构^[13]。整合素(LFA-1)和 ICAMs 以及 Envs 与 CD4 受体的结合能够促进病毒蛋白在粘附位点的

聚集、组装和病毒在细胞间的转移。这种传播方式有利于病毒对中和抗体的抵抗^[14-15]。感染的 T 细胞或单核/巨噬细胞和血脑屏障的主要组成成分内皮细胞能否通过细胞间的粘附形成病毒突触, 高效感染内皮细胞目前还不清楚, 有待进一步研究。

1.2 破坏内皮细胞间的紧密连接入侵 BBB 进入 CNS

脑微血管内皮细胞之间的紧密连接(tight junction, TJ)是血脑屏障的结构与功能的基础。在病理情况下, 内皮细胞间的紧密粘合处开放, 通透性显著提高, 这会破坏脑组织内环境的稳定, 造成严重后果。ZO-1 是构成紧密连接的重要成分之一, 能与其同源体 ZO-2、ZO-3 一起, 为紧密连接的许多跨膜蛋白和细胞质紧密连接蛋白搭建具有连接作用的脚手架样平台^[16]。如果其水平下降或活性降低均会影响细胞间紧密连接结构的稳定性和细胞功能的完整性。

对比 HIV 未感染者和感染者(又分脑炎和非脑炎)的 CNS 中 ZO-1 蛋白免疫组织化学结果, 发现在 HIV 患者(HIV 脑炎患者)的皮质下白质区、基底节和皮质的灰质区均有 ZO-1 蛋白免疫着色的缺失或断裂^[17]。进一步研究表明 HIV/SIV 完整的病毒颗粒, 分泌型 Tat 蛋白, Nef 蛋白均可以使得紧密连接蛋白 ZO-1 表达量下降^[18]。由此看来, ZO-1 的表达下降导致紧密连接的破坏, 继而导致 HIV/SIV 藉此进入 CNS 也是可能的途径之一。

2 HIV/SIV 入侵 BBB 的机制

HIV 可以通过感染血管内皮细胞或破坏血脑屏障进入脑组织, 引起艾滋病性神经系统综合症(HIV neurosyndrome, HNS)^[1]。然而, HIV 入侵 BBB 是以游离病毒的形式, 还是借助了其他的载体呢? 目前有几种比较公认的假说。

2.1 病毒直接入侵假说

病毒感染的高峰期甚至平台期, 机体外周血内都存在大量的游离病毒, 这在相当长时间内为病毒感染进入内皮细胞提供了机会。很多研究都在脑部毛细血管内皮细胞内发现了 HIV/SIV 病毒的存在^[19], 体外实验也多次证实了 HIV 病毒具备感染脑血管内皮细胞的能力^[20-21], SIV 的变异株也可以直接感染 BMECs^[22-23]。然而, BMECs 并没有与 Gp120 结合的 CD4 分子, 在缺乏 CD4 受体的情况下, 病毒是如何感染的呢?

HIV/SIV 感染除了需要 CD4 分子外,还需要细胞膜上的辅助受体的参与,如趋化因子受体家族中的 CXCR4、CCR5、CCR3 和 STRL33 (BONZO) 等^[24],这些分子在脑血管内皮细胞上都有表达。如作为 HIV 感染的主要辅助受体的 CXCR4 和 CCR5,通常与 CD4 分子协同作用介导 HIV 病毒进入靶细胞^[25]。但在 CD4 缺乏的情况下,某些病毒或其变异株可以通过 CD4 非依赖的途径感染。1997 年 Edinger A. L.^[24]就发现,神经嗜性毒株 SIV/17E-Fr (SIV/17E-Br 的单克隆株) 可以通过 CD4 非依赖,CCR5 依赖的途径感染脑毛细血管内皮细胞。HIV-2 的突变毒株 HIV-ROD 也被证明可以感染 CXCR4 顺转的猫肾细胞系 CCC 细胞^[26]和 CD4⁻/CCR5⁻/CXCR4⁺T 细胞^[27]。以上这些研究结果为包膜蛋白 Gp120 和 CXCR4 或 CCR5 分子的直接作用提供了重要证据,证明 HIV 病毒在体外可以通过 CD4 非依赖的途径感染 CD4⁻细胞。

然而迄今为止,除 CXCR4 或 CCR5 分子外,其他的辅助受体,如 STRL33 和 CCR3 分子都被认为是 CD4 依赖的辅助受体,即只有在 CD4 分子存在的情况下才能介导病毒的感染,在 CD4 缺乏的情况下,这些分子是否能单独介导感染,还没有确凿的证据。

针对该假说的另一个疑点是细胞外循环流动的 HIV/SIV 为什么能够长时间存活且有效地感染脑血管内皮细胞,内皮细胞上的糖蛋白似乎解决了这一问题。某些蛋白聚糖,如硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (HSPG)、硫酸软骨素蛋白聚糖 (CSPG) 等在 HBMECs 细胞上高表达,表达量可达 CXCR4 和 CCR5 的十倍以上。他们能够长时间约束和保护循环流动中的 HIV 免受降解^[28]。进一步研究发现,HSPG 和 CSPG 与 Gp120 结合,促进 BMECs 对病毒的吸附、内化和转胞吐作用。当使用肝素酶和软骨素酶分别处理 BMECs 细胞后,将抑制病毒对内皮细胞的感染^[29]。这表明细胞表面高表达的蛋白聚糖促进 HIV-1 病毒吸附于 BMECs,进而增强感染。

2.2 单核/巨噬细胞 (monocytes/macrophages, M/MΦ) 入侵假说

血液和组织中的单核/巨噬细胞是病毒的重要储存库之一^[30]。在 HIV/SIV 感染者(猴)脑组织中会发现血管周围有单核/巨噬细胞聚集的现象^[31],且目前为止脑组织中发现的病毒均为巨噬细胞 (R5) 嗜性。因此有学者提出感染的单核/巨噬细胞进入脑组织,是发生脑部 HIV/SIV 感染的主要方

式,继而引起脑内与巨噬细胞同源的小胶质细胞等的进一步感染,引发一系列感染症状。

研究表明,HIV 感染的单核/巨噬细胞可以高表达 CD16 和 CX3CR1 分子、唾液酸化和硫酸化的低聚糖乳糖脲^[32-33]、分泌性 Tat 蛋白和低水平的 NO^[34-35]。CD16 和 CX3CR1 可以分别和 CNS 产生的趋化因子 CXCL12 和 CX3CL1 结合,这种结合能促进 HIV 感染的单核/巨噬细胞与脑部微血管内皮细胞有较高频率的接触和黏附。CXCL12 可以通过 $\beta 2$ 整合蛋白调节血流中单核细胞迁移并黏附到 BMVEC。Tat 蛋白和 NO 则诱导 BMVEC 高表达黏附分子 E-选择素, E-选择素可以和 HIV 感染的单核/巨噬细胞产生的细胞间黏附分子 (intracellular adhesion molecules, ICAMs) 发生结合,使其更加牢固的粘附在 BMVEC 表面^[36-37]。NO 可以扩张血管,使血液循环中的单核/巨噬细胞流动速度减慢,这也提高了与 BMVEC 的黏附频率。

单核/巨噬细胞在黏附到 BMVEC 以后,一方面可以募集更多的感染巨噬细胞到局部 BMVEC,另一方面可以产生及促进其他细胞分泌大量的促炎分子,如 TNF- α , IL-1, IFN- γ 等^[38]。这些促炎分子一方面介导炎症反应,进一步破坏紧密连接,另一方面可以进一步活化 BMVEC 和星形胶质细胞。例如, IFN- γ 能够上调 BMVEC 趋化因子受体 CCR3 和 CCR5 的表达,进而增强感染和产生毒性。IFN- γ 、HIV 的膜蛋白 Gp120、激活的促分裂原活化蛋白激酶 P38 共同作用还能够对 BMEC 产生毒性。Yang^[39]发现 Gp120 能够激活 BMVEC 的信号转导和 ATF-1,并且释放 IL-8 和 IL-6 增强单核/巨噬细胞穿透 BBB。因此 Gp120 蛋白能够通过多途径来影响 BBB 正常功能的发挥,进而促使单核/巨噬细胞细胞入侵 BBB^[40]。除 Gp120 蛋白以外,病毒的 Nef 蛋白和 Vpr 蛋白在单核/巨噬细胞入侵过程中也发挥了一定的作用^[41]。可见,单核/巨噬细胞入侵 BBB 是一个很多途径而复杂的过程,具体的机制还不是十分清楚。

2.3 T 细胞诱导假说

CD4⁺T 淋巴细胞是 HIV/SIV 攻击的靶细胞,被认为是循环系统中最主要的 HIV 贮存库。当血脑屏障出现损坏时,CD4⁺T 淋巴细胞进入脑内,产生免疫应答^[42]。在此过程中,IL-2 的量明显下降,T 细胞受体发生交联,T 细胞受体与 HIVGp120 结合,这些综合因素导致 T 细胞发生凋亡。T 细胞凋亡是

神经系统控制脑部炎症特有的机制。此时血液中的巨噬细胞可以进入 CNS 并且对凋亡产物进行吞噬。T 细胞凋亡小体内的 HIV DNA 以非整合的形式存在细胞质中^[43], 可以耐受巨噬细胞的吞噬和水解并且能在其中产生感染性的病毒^[44]。然而迄今为止, 在脑组织中很少检出 T 淋巴细胞, 且脑中发现的病毒大多为巨噬细胞嗜性(R5 嗜性), 而非淋巴细胞嗜性(X4 嗜性), 这也使得人们对这一假说质疑不断。

2.4 液相入胞假说

HIV 进入机体的第四个机制是毛细血管内皮细胞和星形胶质细胞的内摄作用或者是巨吞饮作用促使 HIV 跨越血脑屏障, 然后将病毒转移到 CNS 实质^[45]。BBB 的巨吞饮依赖于完整的脂筏和促分裂原活化蛋白激酶信号转导途径, HIV 通过巨吞饮进入 CNS 表现为脑部毛细血管内皮细胞的微绒毛数量的增加, 丰富的细胞质囊泡。通过二甲基氨基吡咪抑制膜表面的 Na^+/H^+ 泵可以抑制 HIV 侵入 CNS, 这也间接地证明 HIV 是借助于 Na^+/H^+ 泵进入 CNS^[46]。然而内皮细胞内病毒粒子的存在也可以归因为病毒直接感染这些细胞。由于脑血管内皮细胞的胞饮作用较弱, 这一机制的可能性存疑。

2.5 小结

免疫缺陷病毒除攻击人体免疫系统外, 也会进入神经中枢系统, 造成神经性损伤。但 HIV/SIV 侵入血脑屏障的机制尚不明确。目前认为, HIV/SIV 可以通过单独使用趋化因子受体 CXCR4、CCR5 等直接感染 BMECs, 进而侵入中枢神经系统; 也可能破坏紧密连接, 以游离病毒或感染的单核-巨噬细胞和 $\text{CD4}^+ \text{T}$ 淋巴细胞的形式将病毒携带进入 CNS, 甚至可能通过内皮细胞的内吞以及通过感染细胞和内皮细胞接触形成病毒学突触使病毒进入。总之, HIV/SIV 病毒进入脑组织应该是一个多因素、多途径共同作用的结果, 彻底弄清楚病毒的感染机制还需要进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Ances BM, Ellis RJ. Dementia and Neurocognitive Disorders Due to HIV-1 Infection[J]. Semin Neurol, 2007, 27(1): 86-92.
- [2] Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et al. Central Nervous System Viral Invasion and Inflammation During Acute HIV Infection[J]. J Infect Dis, 2012, 206(2): 275-282.
- [3] Mattson MP, Haughey NJ, Nath A, et al. Cell death in HIV dementia[J]. Cell Death Differ, 2005, 12(1): 893-904.
- [4] Zayyad Z, Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: From Initial Neuroinvasion to HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND)[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2015, 12(1): 16-24.
- [5] Mankowski JL, Speiman JP, Zink MC, et al. Neurovirulent simian immunodeficiency virus replicates productively in endothelial cells of the central nervous system in vivo and in vitro[J]. Virology, 1994, 68(12): 8202-8208.
- [6] Anderson DJ. Modeling mucosal cell-associated HIV type 1 transmission in vitro[J]. J Infect Dis, 2014, 15(210): 648-653.
- [7] Sourisseau M, Sol-Foulon N, Porrot F, et al. Inefficient human immunodeficiency virus replication in mobile lymphocytes[J]. Virology, 2007, 81(2): 1000-1012.
- [8] McDonald D, Wu L, Bohks SM, et al. Recruitment of HIV and its receptors to dendritic cell-T cell junctions[J]. Science, 2003, 300(5623): 1295-1297.
- [9] Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton[J]. Science, 2003, 299(5613): 1713-1716.
- [10] Wolfgang Hübner, Gregory P, McNerney, et al. Quantitative 3D Video Microscopy of HIV Transfer Across T Cell Virological Synapses[J]. Science, 2009, 323(5922): 1743-1747.
- [11] Do T, Murphy G, Earl LA, et al. Three-dimensional imaging of HIV-1 virological synapses reveals membrane architectures involved in virus transmission[J]. J Virol, 2014, 88(18): 10327-10339.
- [12] Politch JA, Marathe J, Anderson DJ. Characteristics and quantities of HIV host cells in human genital tract secretions[J]. J Infect Dis, 2014, 15(210): 609-615.
- [13] Alvarez RA, Barria MI, Chen BK, et al. Unique Features of HIV-1 Spread through T Cell Virological Synapses[J]. PLoS pathogens, 2014, 10(12): 1-4.
- [14] Dale BM, McNerney GP, Thompson DL, et al. Cell-to-cell transfer of HIV-1 via virological synapses leads to endosomal virion maturation that activates viral membrane fusion[J]. Cell Host Microbe, 2011, 10(6): 551-562.
- [15] Durham ND, Yewdall AW, Chen P, et al. Neutralization Resistance of Virological Synapse-Mediated HIV-1 Infection Is Regulated by the gp41 Cytoplasmic Tail[J]. J Virol, 2012, 86(14): 7484-7495.
- [16] Gonzalez ML, Betanzos A, Avila-Flores A, et al. MAGUK proteins: structure and role in the tight junction[J]. Semin Cell Dev Biol, 2000, 11(4): 315-324.
- [17] Dallasta LM, Pizarro LA, Espien JE, et al. Blood-brain barrier tight junction disruption in human immunodeficiency virus-1 encephalitis[J]. Am J Pathol, 1999, 155(6): 1915-1927.
- [18] Pu H, Tian J, Andras IE, et al. HIV-1 Tat protein-induced alterations of ZO-1 expression are mediated by redox-regulated ERK 1/2 activation Cereb[J]. Blood Flow Metab, 2005, 25(10): 1325-1335.
- [19] Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, et al. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of

- acquired immune deficiency syndrome patients [J]. PNAS, 1986, 83(18):7089-7093.
- [20] Moses AV, Bloom FE, Pauza CD, *et al.* Human immunodeficiency virus infection of human brain capillary endothelial cells occurs via a CD4/galactosylceramide-independent mechanism [J]. PNAS, 1993, 90(22):10474-10478.
- [21] Poland SD, Rice GP, Dekaban GA, *et al.* HIV-1 infection of human brain-derived microvascular endothelial cells in vitro [J]. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1995, 8(5):437-445.
- [22] Edinger AL, Mankowski JL, Doranz BJ, *et al.* CD4-independent, CCR5-dependent infection of brain capillary endothelial cells by a neurovirulent simian immunodeficiency virus strain [J]. PNAS, 1997, 94(26):14742-14747.
- [23] Strelow LI, Watry DD, Fox HS, *et al.* Efficient infection of brain microvascular endothelial cells by an in vivo-selected neuroinvasive SIVmac variant [J]. Neurovirol, 1998, 4(3):269-280.
- [24] Edinger AL, Mankowski JL, Doranz BJ, *et al.* CD4-independent, CCR5-dependent infection of brain capillary endothelial cells by a neurovirulent simian immunodeficiency virus strain [J]. PNAS, 1997, 94(26):14742-14747.
- [25] Deng H, Liu R, Ellmeier W, *et al.* Identification of a major coreceptor for primary isolates of HIV-1 [J]. Nature, 1996, 381(6584):661-666.
- [26] Reeves JD, McKnight A, Potempa S, *et al.* CD4-independent infection by HIV-2 (ROD/B): use of the 7-transmembrane receptors CXCR-4, CCR-3, and V28 for entry [J]. J Virol, 1997, 71(1):130-134.
- [27] Borsetti A, Parolin C, Ridolfi B, *et al.* CD4-independent infection of two CD4(-)/CCR5(-)/CXCR4(+) pre-T-cell lines by human and simian immunodeficiency viruses [J]. J Virol, 2000, 74(14):6689-6694.
- [28] Argyris EG, Acheampong E, Nunari G, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 enters primary human brain microvascular endothelial cells by a mechanism involving cell surface proteoglycans independent of lipid rafts [J]. J Virol, 2003, 77(22):12140-12151.
- [29] Bobardt MD, Salmon P, Wang L, *et al.* HIV-1 latency in monocytes/macrophages [J]. J Virol, 2004, 78(12):6567-6584.
- [30] Kumar AW, Abbas, Herbein G, *et al.* HIV-1 latency in monocytes/macrophages [J]. Viruses, 2014, 6(4):1837-1860.
- [31] 刘克剑, 丛皓, 金光, 等. 表现神经症状的 SIVmac251 感染猴大脑基底节病毒 gp120 序列变异分析 [J]. 中国实验动物学报, 2006, 14(4):271-275.
- [32] Varki A. Selectin ligands [J]. PNAS, 1994, 91(16):7390-7397.
- [33] Patel TP, Goelz SE, Lobb RR, *et al.* Isolation and characterization of natural protein-associated carbohydrate ligands for E-selectin [J]. Biochemistry, 1994, 33(49):14815-14824.
- [34] Hofman FM, Wright AD, Dohadwala MM, *et al.* Exogenous tat protein activates human endothelial cells [J]. Blood, 1993, 82(9):2774-2780.
- [35] Boven LA, Gomes L, Hery C, *et al.* Increased peroxynitrite activity in AIDS dementia complex: implications for the neuropathogenesis of HIV-1 infection [J]. Immunol, 1999, 162(7):4319-4327.
- [36] Eugenin EA, Osiecki K, Lopez L, *et al.* CCL2/monocyte chemoattractant protein-1 mediates enhanced transmigration of human immunodeficiency virus (HIV)-infected leukocytes across the blood-brain barrier: a potential mechanism of HIV-CNS invasion and NeuroAIDS [J]. Neurosci, 2006, 26(4):1098-1106.
- [37] Gabriel GR, Marcus KA. Molecular mechanisms of neuroinvasion by monocytes-macrophages in HIV-1 infection [J]. Retrovirology, 2010, 7(30):1-11.
- [38] Michaelis B, Levy JA. HIV replication can be blocked by recombinant human interferon beta [J]. AIDS, 1989, 3(1):27-31.
- [39] Kanmogne GD, Schall K, Leibhart J, *et al.* HIV-1 gp120 compromises blood-brain barrier integrity and enhances monocyte migration across blood-brain barrier: implication for viral neuropathogenesis [J]. Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(1):123-134.
- [40] King JE, Eugenin EA, Buckner CM, *et al.* HIV tat and neurotoxicity [J]. Microbes Infect, 2006, 8(5):1347-1357.
- [41] Joseph AM, Kumar M, Mitra D, *et al.* Nef: "necessary and enforcing factor" in HIV infection [J]. Curr HIV Res, 2005, 3(1):87-94.
- [42] Tomimoto H, Akiguchi I, Akiyama H, *et al.* T-cell infiltration and expression of MHC class II antigen by macrophages and microglia in a heterogeneous group in leukoencephalopathy [J]. Am J Pathol, 1993, 143(2):579-586.
- [43] Pang S, Koyanagi Y, Miles S, *et al.* High levels of unintegrated HIV-1 DNA in brain tissue of AIDS dementia patients [J]. Nature, 1990, 343(6253):85-89.
- [44] Kornbluth RS, Rhodes J, Richman DD, *et al.* Recovery of infectious HIV following the passage of apoptotic cellular debris through phagocytic macrophages [J]. Chest, 1993, 103:102-103.
- [45] Marechal V, Prevost MC, Petit C, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 entry into macrophages mediated by macropinocytosis [J]. J Virol, 2001, 75(22):11166-11177.
- [46] Liu NQ, Lossinsky AS, Popik W, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 enters brain microvascular endothelia by macropinocytosis dependent on lipid rafts and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. [J]. J Virol, 2002, 76(13):6689-6700.

[修回日期]2015-09-18