

# 人类免疫缺陷病毒感染致缺血性卒中发病机制研究进展

刘倩 赵文娟 洪雁 邹璇 安中平

**【摘要】** 人类免疫缺陷病毒(HIV)是一种感染人类免疫系统的慢病毒,可以使感染者罹患获得性免疫缺陷综合征(亦称艾滋病),大部分 HIV 感染患者需终身行高效抗逆转录病毒治疗。缺血性卒中是 HIV 感染的主要神经系统并发症,有多种发病机制,如机会性感染、心源性栓塞、HIV 感染相关血管病变、凝血功能障碍等。本文结合近年 HIV 感染致缺血性卒中的发病机制和研究进展,拟对每种病因分型可能的发病机制进行总结。

**【关键词】** 卒中; 脑缺血; HIV; 综述

## Research progress on the pathogenesis of ischemic stroke caused by human immunodeficiency virus infection

LIU Qian, ZHAO Wen-juan, HONG Yan, ZOU Xuan, AN Zhong-ping

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital; Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin 300350, China

Corresponding author: AN Zhong-ping (Email: tjhhazp@sina.com)

**【Abstract】** Human immunodeficiency virus (HIV) is a kind of lentivirus that infects the human immune system and could cause acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Most patients with HIV infection will require lifelong treatment with combined highly active antiretroviral therapy (HAART). Ischemic stroke has emerged as a particularly significant neurological complication of HIV infection. A variety of mechanisms has been postulated, including opportunistic infections, cardioembolism (CE), HIV-associated vasculopathy and coagulation disorders. By summarizing the latest literatures, this article will review the pathogenesis of HIV-related ischemic stroke, so as to improve the understanding of this disease.

**【Key words】** Stroke; Brain ischemia; HIV; Review

人类免疫缺陷病毒[HIV,业已发现两种,即人类免疫缺陷病毒 I 型和 II 型(HIV-1 和 HIV-2)]感染是严重危害人类健康的传染性疾病。据统计,我国约有  $800 \times 10^3$  例 HIV 感染尚生存患者<sup>[1]</sup>,且新诊断病例数,包括老年患者例数仍不断增加<sup>[2]</sup>。HIV 感染在发病和治疗期间可以合并多种并发症,以脑卒中中较为典型。HIV 感染致脑卒中的报道最早见于 20 世纪 80 年代<sup>[3]</sup>。随后,无传统危险因素的青年和儿童脑卒中出乎意料的高发病率引起关注<sup>[4-5]</sup>。一系列尸检研究显示,有 4%~34% 的获得性免疫缺陷

综合征(AIDS,亦称艾滋病)患者合并脑卒中<sup>[6]</sup>。业已证实,HIV 感染患者较未感染患者脑卒中特别是缺血性卒中发病率升高<sup>[7]</sup>,且 HIV 感染致脑卒中患者较未感染 HIV 的脑卒中患者病死率显著升高<sup>[8]</sup>。迄今对 HIV 感染致脑卒中的发病机制研究甚少,多种可能机制假说被提出,如机会性感染、心源性栓塞、HIV 感染相关血管病和凝血功能障碍等<sup>[9]</sup>。此外,高效抗逆转录病毒疗法(HAART)也通过多种作用机制增加缺血性卒中患病风险。Benjamin 等<sup>[10]</sup>研究显示,HIV 感染与缺血性卒中特别是青年缺血性卒中呈正相关( $r = 5.570, P < 0.001$ ),而与出血性卒中无明显关联性。2016 年,Benjamin 等<sup>[11]</sup>对 HIV 感染致缺血性卒中进行病因分型,对每种分型制定详细而严谨的诊断标准,并根据病因分型对可能的发病机制进行排序:(1)机会性感染。(2)心源性栓

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.08.011

作者单位:300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室

通讯作者:安中平(Email:tjhhazp@sina.com)

塞。(3)HIV 感染相关血管病。(4)凝血功能障碍。若有足够证据证明同时存在多种病因或经充分检查仍不能明确病因时,进一步分为多因素脑卒中和隐源性脑卒中两种类型。本文结合近年 HIV 感染致缺血性卒中发病机制和研究进展,拟对每种病因分型可能的发病机制进行总结。

### 一、机会性感染

业已证实,结核分枝杆菌(MTB,以下简称结核杆菌)、隐球菌、梅毒螺旋体(TP)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染均是和脑卒中密切相关的感染类型,也是艾滋病患者常见的感染类型<sup>[9]</sup>,在免疫缺陷的情况下具有致病性。

1. 结核杆菌感染 中枢神经系统结核杆菌感染的最常见形式是结核性脑膜炎(TBM)。Tai 等<sup>[12]</sup>研究显示,约 67%的结核性脑膜炎患者在治疗期间(12~18 个月)并发缺血性卒中,其作用机制主要是细胞因子特别是肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶(MMPs)破坏血-脑屏障(BBB),诱导白细胞聚集和血管活性肠肽(VIP)释放,导致动脉内膜炎或血管痉挛,进而引发缺血性卒中<sup>[13]</sup>。

2. 隐球菌感染 隐球菌感染导致的缺血性卒中主要发生于脑深部小血管供血的基底节、内囊和丘脑<sup>[14]</sup>。多种作用机制可能参与隐球菌感染致脑卒中的发生。隐球菌感染可以导致基底节血管炎,横贯脑组织的血管被包含大量炎症因子的分泌物包围,可以导致血管痉挛甚至栓塞<sup>[15]</sup>。

3. 梅毒螺旋体感染 神经梅毒分为无症状型、脑(脊)膜型和脑(脊)膜血管型、脑实质型(包括麻痹性痴呆和脊髓痨)、树胶肿型<sup>[16]</sup>。脑卒中是脑膜血管型神经梅毒的主要并发症。脑膜血管型神经梅毒进一步分为两种类型:(1)Nissel 型,其病理改变为末梢小动脉内膜炎致血管闭塞,“同心圆”样进行性内膜增生和纤维母细胞生成。(2)Heubner 型,其病理改变为大中动脉内膜纤维化和胶原纤维增生,中膜变薄,外膜大量纤维、淋巴细胞和浆细胞浸润,导致管腔变窄、血栓形成<sup>[17]</sup>。

4. 水痘-带状疱疹病毒感染 水痘-带状疱疹病毒具有高度嗜神经性,95%以上人群感染或曾感染水痘-带状疱疹病毒,多发生于儿童期<sup>[18]</sup>,主要潜伏于脑神经、脊神经后根、自主神经节神经元等。水痘-带状疱疹病毒的特异性细胞免疫反应随年龄的增长或免疫抑制、免疫缺陷等的出现而逐渐减弱。

水痘-带状疱疹病毒激活后沿轴突转移至皮肤而出现带状疱疹,转移至中枢神经系统而发生神经系统疾病,如脑炎或脑膜炎、短暂性脑缺血发作(TIA)或缺血性卒中。水痘-带状疱疹病毒激活后脑卒中发病风险增加,可能是由于病毒激活后病原体侵入血管壁,从而导致血管病变。现有研究显示,水痘-带状疱疹病毒重新激活后转移至颅内脑动脉,可以引起一系列炎症反应,导致以动脉内膜增厚为主要特点的病理性血管重构,进而导致血管闭塞和缺血性卒中,此过程中血管中膜破坏还可以导致动脉瘤和颅内出血<sup>[18]</sup>。

5. 其他感染 HSV-1 和 EB 病毒(EBV)等与脑卒中亦有关联,但相关报道甚少,不作详述。

### 二、心源性栓塞

HIV 感染导致的心血管病变包括心包积液、心肌病、心内膜炎、累及心脏的肿瘤[如 Kaposi 肉瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)等]、肺动脉高压、冠状动脉疾病等,其中,心内膜炎与缺血性卒中的关系最为密切<sup>[19]</sup>。HIV 感染致心内膜炎主要分为非细菌性血栓性心内膜炎和感染性心内膜炎(IE)两种类型。非细菌性血栓性心内膜炎在 HIV 感染患者中发病率为 3%~5%,好发于 50 岁以上人群<sup>[20]</sup>,主要临床特点是易疲劳,并可见血小板和红细胞粘附于心瓣膜形成无菌性赘生物。非细菌性血栓性心内膜炎及其心瓣膜赘生物、高凝状态、慢性消耗性疾病均可以导致心瓣膜功能障碍,早期通常无症状,但有 42%的患者可出现系统性栓塞,发生于中枢神经系统、肺、脾、肝脏和冠状动脉<sup>[21]</sup>。HIV 感染患者与无 HIV 感染患者感染性心内膜炎发病率相似,通常发生于静脉注射毒品者<sup>[22]</sup>,40 岁以上患者病死率较高,临床症状主要是发热、寒战和呼吸困难,亦可见体重减轻、合并肺炎或脑膜炎<sup>[23]</sup>。金黄色葡萄球菌是最常见的致病菌,约 70%患者体内分离出有机体,其中 1/4 是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。反复发生的菌血症可以使机体产生抗体如凝集素,有利于病原体与血小板、白细胞、纤维蛋白粘附在一起形成赘生物,赘生物破裂生成的碎片可能堵塞脑血管和四肢血管。

### 三、HIV 感染相关血管病变

Benjamin 等<sup>[9]</sup>定义 HIV 感染相关血管病变为 HIV 感染直接或间接导致的脑血管异常,包括加速的动脉粥样硬化、HIV 感染相关血管病、HIV 感染相关小血管病,而不包括机会性感染导致的血管炎。

1. 加速的动脉粥样硬化 动脉粥样硬化主要发生于大中动脉,受年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟等因素的影响。Sico 等<sup>[24]</sup>研究显示,HIV 感染患者动脉粥样硬化进展较未感染人群快 20 年。未予高效抗逆转录病毒疗法治疗前,HIV 感染与某些发育异常有关,如颈动脉内-中膜厚度(IMT)增加、颈动脉管壁变硬、血管顺应性下降等<sup>[25]</sup>,均与动脉粥样硬化密切相关。HIV-1 还可以通过活化血管内皮细胞和免疫细胞,增加血液循环中导致动脉粥样硬化的免疫细胞数目,改变血清脂质水平和功能,促进动脉粥样硬化<sup>[26]</sup>。此外,HIV 感染患者常合并丙型肝炎病毒(HCV)感染<sup>[27]</sup>,Alvaro-Meca 等<sup>[28]</sup>研究显示,HIV 合并 HCV 感染患者较单纯 HIV 感染患者脑卒中患病风险显著增加。

2. HIV 感染相关血管病 HIV 感染相关血管病包括非动脉粥样硬化性血管病和直接 HIV 感染导致的血管炎。前者好发于无高血压、糖尿病、冠心病等危险因素的青年患者,主要发生于大中动脉,以动脉内-中膜厚度增加为病理生理学特征,但无动脉粥样硬化和血管炎证据。HIV-1 感染血管内皮细胞的能力目前尚存争议,研究显示,HIV-1 还可以感染血管周围单核细胞、巨噬细胞、星形胶质细胞<sup>[29]</sup>,释放神经毒性蛋白如包膜糖蛋白 120<sup>[30]</sup>、人类免疫缺陷调节蛋白 Nef<sup>[31]</sup>等,使血管内皮功能障碍,从而导致脂质代谢紊乱和泡沫细胞形成,潜在增加缺血性卒中的患病风险。晚近一项病理学研究结果显示,HIV 反复感染血管内皮,可以使血管壁发生重构,从而诱发脑卒中<sup>[32]</sup>。后者发生于各种类型血管,可以由病原体直接侵入血管壁造成动脉内膜过度增生和炎症(如水痘-带状疱疹病毒感染),也可以由非感染性免疫反应(如乙型肝炎、结节性大动脉炎)导致<sup>[33]</sup>。

3. HIV 感染相关小血管病 脑小血管病系指累及颅内小动脉、微动脉、静脉和毛细血管的一组血管病变,其中年龄相关小血管病、高血压相关小血管病和淀粉样脑血管病(CAA)是其主要类型<sup>[34]</sup>。Benjamin 等<sup>[11]</sup>认为,HIV 感染相关小血管病的诊断主要依靠影像学,即病灶 < 2 cm、致近期缺血性卒中、具有相应临床症状,但该定义未明确规定是否累及中小动脉。Eugenin 等<sup>[35]</sup>认为,HIV 及其相关机会性感染可能直接影响血管平滑肌细胞,从而导致 HIV 感染相关小血管病,具体机制尚待进一步研究。此外,HIV-1 感染和高效抗逆转录病毒疗法均

可使高血压、糖尿病发病率升高<sup>[36-37]</sup>,从而导致脑小血管病,进而引发缺血性卒中。

#### 四、凝血功能障碍

流行病学调查研究显示,HIV 感染患者炎症标志物和凝血功能标志物水平均升高,治疗期间 HIV 感染患者较未感染患者血浆 D-二聚体水平升高约 50%<sup>[38]</sup>,脑血管病风险增加,且这些相关疾病的出现可能早于艾滋病。HIV 感染产生一系列炎症反应,通过上调促凝血因子、下调抗凝因子、抑制纤维化以调控血栓形成<sup>[39]</sup>。2010 年,Funderburg 等<sup>[40]</sup>研究显示,HIV 感染患者较未感染患者多种细胞组织因子水平升高,且与 HIV 病毒负荷呈正相关。HIV 病毒复制可能通过细胞损伤和凋亡机制诱导组织因子激活,进而非特异性激活凝血系统,导致栓塞性疾病(如缺血性卒中)的患病风险增加。HIV 感染与小血管功能紊乱有关,研究显示,D-二聚体水平与小血管弹性损伤<sup>[41]</sup>、血管内皮功能紊乱<sup>[42]</sup>、内皮细胞标志物<sup>[43]</sup>具有相关性,但 HIV 感染介导的血管内皮功能紊乱、组织因子表达上调诱发的高凝状态的作用机制尚不明确<sup>[44]</sup>。此外,Baker 等<sup>[45]</sup>进行 HIV-1 复制和高效抗逆转录病毒疗法对内源性凝血因子的影响研究,不仅发现促凝血因子增加,还发现未予治疗的 HIV 复制可以导致主要抗凝因子(如蛋白 C、蛋白 S)减少,而这些凝血因子的表达变化与静脉栓塞相关,而与动脉栓塞无明显关联性<sup>[11]</sup>。

#### 五、其他病因

除上述发病机制外,还有一些 HIV 感染相关病因可以导致缺血性卒中,如青年 HIV 感染患者出现的药物相关血管病变、缺血性卒中遗传因素等<sup>[11]</sup>,但相关研究较少。

综上所述,缺血性卒中是 HIV 感染临床常见且严重的并发症,发病率呈逐年上升趋势,严重影响患者生活质量。本文对 HIV 感染致缺血性卒中的可能发病机制进行总结和探讨,尚有许多可能的发病机制待进一步研究和证实,以期对 HIV 感染致缺血性卒中的研究提供指导方向,进一步完善 HIV 感染患者缺血性卒中相关检查,进而为全面治疗提供帮助。

#### 参 考 文 献

- [1] Chow FC, Li Y, Hu Y, Chan J, Wang H, Xu W, Price RW, Sorond FA, Li T. Relationship between HIV infection, antiretroviral therapy, inflammatory markers, and cerebrovascular endothelial function among adults in urban

- China[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017, 74:339-346.
- [2] Liu H, Lin X, Xu Y, Chen S, Shi J, Morisky D. Emerging HIV epidemic among older adults in Nanning, China [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2012, 26:565-567.
- [3] Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, Verity MA, Vinters HV. The neuropathology of AIDS: UCLA experience and review[J]. *Am J Pathol*, 1986, 124:537-558.
- [4] Park YD, Belman AL, Kim TS, Kure K, Llena JF, Lantos G, Bernstein L, Dickson DW. Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Ann Neurol*, 1990, 28:303-311.
- [5] Qureshi AI, Janssen RS, Karon JM, Weissman JP, Akbar MS, Safdar K, Frankel MR. Human immunodeficiency virus infection and stroke in young patients[J]. *Arch Neurol*, 1997, 54:1150-1153.
- [6] Pinto AN. AIDS and cerebrovascular disease[J]. *Stroke*, 1996, 27:538-543.
- [7] Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins DL, Yong W, Carlson M. HIV stroke risk: evidence and implications[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, 4:61-70.
- [8] Okeke NL, Hicks CB, McKellar MS, Fowler VG Jr, Federspiel JJ. History of AIDS in HIV-infected patients is associated with higher in-hospital mortality following admission for acute myocardial infarction and stroke[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213:1955-1961.
- [9] Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:878-890.
- [10] Benjamin LA, Corbett EL, Connor MD, Mzinganjira H, Kampondeni S, Choko A, Hopkins M, Emsley HC, Bryer A, Faragher B, Heyderman RS, Allain TJ, Solomon T. HIV, antiretroviral treatment, hypertension, and stroke in Malawian adults: a case-control study[J]. *Neurology*, 2016, 86:324-333.
- [11] Benjamin LA, Bryer A, Lucas S, Stanley A, Allain TJ, Joekes E, Emsley H, Turnbull I, Downey C, Toh CH, Brown K, Brown D, Ison C, Smith C, Corbett EL, Nath A, Heyderman RS, Connor MD, Solomon T. Arterial ischemic stroke in HIV: defining and classifying etiology for research studies[J]. *Neuro Immunol Neuroinflamm*, 2016, 3:E254.
- [12] Tai MS, Viswanathan S, Rahmat K, Nor HM, Kadir KA, Goh KJ, Ramli N, Bakar FK, Zain NR, Yap JF, Ong BH, Rafia MH, Tan CT. Cerebral infarction pattern in tuberculous meningitis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38802.
- [13] Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 303(1/2):22-30.
- [14] Aharon - Peretz J, Kliot D, Finkelstein R, Ben Hayon R, Yarnitsky D, Goldsher D. Cryptococcal meningitis mimicking vascular dementia[J]. *Neurology*, 2004, 62:2135.
- [15] Rosario M, Song SX, McCullough LD. An unusual case of stroke [J]. *Neurologist*, 2012, 18:229-232.
- [16] Liao YX. The classification and diagnosis of neurosyphilis [J]. *Pi Fu Xing Bing Zhen Liao Xue Za Zhi*, 2014, 21:88-90. [廖元兴. 神经梅毒的分型及诊断[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2014, 21:88-90.]
- [17] Long ZH. Syphilis [M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2004: 190-197. [龙振华. 梅毒病学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2004: 190-197.]
- [18] Nagel MA, Gilden D. The relationship between herpes zoster and stroke[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15:16.
- [19] Chastain DB, King TS, Stover KR. Infectious and non-infectious etiologies of cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infection[J]. *Open AIDS J*, 2016, 10:113-126.
- [20] Herskowitz A, Willoughby SB, Vlahov D, Baughman KL, Ansari AA. Dilated heart muscle disease associated with HIV infection [J]. *Eur Heart J*, 1995, 16 Suppl O:50-55.
- [21] Patel RC, Frishman WH. Cardiac involvement in HIV infection [J]. *Med Clin North Am*, 1996, 80:1493-1512.
- [22] Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, Bell JE, Brett RP, Boon NA. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection [J]. *Eur Heart J*, 1995, 16 Suppl B:15-18.
- [23] Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of risk factors for clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43:426-432.
- [24] Sico JJ, Chang CC, So - Armah K, Justice AC, Hylek E, Skanderson M, McGinnis K, Kuller LH, Kraemer KL, Rimland D, Bidwell Goetz M, Butt AA, Rodriguez-Barradas MC, Gibert C, Leaf D, Brown ST, Samet J, Kazis L, Bryant K, Freiberg MS; Veterans Aging Cohort Study. HIV status and the risk of ischemic stroke among men [J]. *Neurology*, 2015, 84:1933-1940.
- [25] Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, Lazar JM, Hodis HN, Mack WJ, Siedner MJ, Phair JP, Kingsley LA, Kaplan RC. Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery [J]. *Stroke*, 2010, 41:2163-2170.
- [26] Zanni MV, Grinspoon SK. HIV-specific immune dysregulation and atherosclerosis [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2012, 9:200-205.
- [27] Berenguer J, Rivero A, Jarrin I, Núñez MJ, Vivanco MJ, Crespo M, Téllez MJ, Domingo P, Iribarren JA, Artero A, Márquez M, Santos I, Moreno J, Montero M, González-García J. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Spain: prevalence and patient characteristics [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2016, 3:ofw059.
- [28] Alvaro-Meca A, Berenguer J, Díaz A, Micheloud D, Aldámiz-Echevarría T, Fanciulli C, Resino S. Stroke in HIV-infected individuals with and without HCV coinfection in Spain in the combination antiretroviral therapy era [J]. *PLoS One*, 2017, 12: E0179493.
- [29] Bell JE. The neuropathology of adult HIV infection [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 1998, 154:816-829.
- [30] Kanmogne GD, Schall K, Leibhart J, Knipe B, Gendelman HE, Persidsky Y. HIV-1 gp120 compromises blood-brain barrier integrity and enhances monocyte migration across blood-brain barrier: implication for viral neuropathogenesis [J]. *J Cerebr Blood Flow Metab*, 2007, 27:123-134.
- [31] Cui HL, Ditiatkovski M, Kesani R, Bobryshev YV, Liu Y, Geyer M, Mukhamedova N, Bukrinsky M, Sviridov D. HIV protein Nef causes dyslipidemia and formation of foam cells in mouse models of atherosclerosis [J]. *FASEB J*, 2014, 28:2828-2839.
- [32] Gutierrez J, Goldman J, Dwork AJ, Elkind MS, Marshall RS, Morgello S. Brain arterial remodeling contribution to nonembolic brain infarcts in patients with HIV [J]. *Neurology*, 2015, 85:1139-1145.
- [33] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65:1-11.
- [34] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:689-701.
- [35] Eugenin EA, Morgello S, Klotman ME, Mosoian A, Lento PA,

- Berman JW, Schechter AD. Human immunodeficiency virus (HIV) infects human arterial smooth muscle cells in vivo and in vitro: implications for the pathogenesis of HIV - mediated vascular disease[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172:1100-1111.
- [36] Hernandez-Romieu AC, Garg S, Rosenberg ES, Thompson-Paul AM, Skarbinski J. Is diabetes prevalence higher among HIV - infected individuals compared with the general population: evidence from MMP and NHANES 2009 - 2010[J]? *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017, 5:E000304.
- [37] Sen S, Rabinstein AA, Elkind MS, Powers WJ. Recent developments regarding human immunodeficiency virus infection and stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33:209-218.
- [38] Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, Kuller LH, Pett SL, Ristola M, Ross MJ, Shlipak MG, Tracy R, Neaton JD. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201:1788-1795.
- [39] Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation[J]. *Hamostaseologie*, 2010, 30:5-6.
- [40] Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, Luciano AA, Stevens W, Rodriguez B, Brenchley JM, Douek DC, Lederman MM. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation[J]. *Blood*, 2010, 115:161-167.
- [41] Baker JV, Duprez D, Rapkin J, Hullsiek KH, Quick H, Grimm R, Neaton JD, Henry K. Untreated HIV infection and large and small artery elasticity[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 52:25-31.
- [42] Hileman CO, Longenecker CT, Carman TL, Milne GL, Labbato DE, Storer NJ, White CA, McComsey GA. Elevated D-dimer is independently associated with endothelial dysfunction: a cross-sectional study in HIV-infected adults on antiretroviral therapy [J]. *Antivir Ther*, 2012, 17:1345-1349.
- [43] Baker J, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Duprez D, Henry K, Neaton JD. Interleukin - 6 and D - dimer levels are associated with vascular dysfunction in patients with untreated HIV infection[J]. *HIV Med*, 2010, 11:608-609.
- [44] Baker JV. Chronic HIV disease and activation of the coagulation system[J]. *Thromb Res*, 2013, 132:495-499.
- [45] Baker JV, Brummel-Ziedins K, Neuhaus J, Duprez D, Cummins N, Dalmau D, DeHovitz J, Lehmann C, Sullivan A, Woolley I, Kuller L, Neaton JD, Tracy RP; INSIGHT SMART Study Team. HIV replication alters the composition of extrinsic pathway coagulation factors and increases thrombin generation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013:E000264.

(收稿日期:2018-04-17)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1]Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:127-136.[高山. 经颅多普勒超声十年进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[2]Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system[M]. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252.[Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[3]Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.