

· 血管性痴呆及其他痴呆 ·

趋化因子及细胞因子与 HIV-1 相关性神经认知障碍

郑加麟 黄云龙 罗晓光 陈生弟

【关键词】 艾滋病痴呆复合征; 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.011

艾滋病,医学全名为“获得性免疫缺陷综合征(AIDS)”,是目前对人类健康威胁最为严重的一种疾病。艾滋病与其他区域性流行病不同,在全球范围内广泛流行且病死率几乎高达 100%。自 1983 年发现人类免疫缺陷病毒(HIV)即艾滋病病毒以来,艾滋病在全球快速流行,至今依然未出现减弱的趋势。HIV 可以分为两类,即 HIV-1 和 HIV-2。其中, HIV-1 在全球传播广泛,而 HIV-2 则主要在西非传播。艾滋病的传播途径主要包括性传播、血液传播和母婴传播。HIV 感染的病程大体可以分 4 个阶段:急性感染期(一般为 3 个月,亦可长达 6 个月)、潜伏期(1~10 余年)、艾滋病前期(又称艾滋病相关症状期,1~2 年)及艾滋病期(约 1 年)。当艾滋病的病程进展, HIV 感染者的免疫功能受到严重破坏以至不能维持最低抗病能力时,感染者便成为艾滋病患者。随着机体免疫力的降低,患者可越来越频繁地受到各种致病微生物的侵袭,且感染程度也逐渐加重,最终可能会因为各种复合感染及并发症而死亡。国际医学界至今尚无根治艾滋病的有效药物和疗法^[1,2]。

在过去的 20 余年里,有关艾滋病及其病毒研究已经取得了较为显著的成就,诸如明确 HIV 感染为艾滋病的病因;确定 CD4、CCR5 和 CXCR4 为 HIV 的细胞受体^[3,4];建立了高效抗逆转录病毒疗法

(HAART)^[5,6]。尽管上述研究已为后续的工作奠定了良好的基础,但我们必须清楚地认识到:(1)虽然引入高效抗逆转录病毒疗法治疗后,艾滋病患者的病死率大幅下降,但一旦停药后病毒可很快进入快速复制期,数量迅速再次攀升。说明高效抗逆转录病毒疗法治疗难以彻底清除体内的 HIV。(2) HIV 突变率极高、易产生耐药性。(3)目前应用的抗逆转录病毒药物不良反应十分明显,治疗方案复杂,费用昂贵,使药物治疗难以贯彻实施。(4)在过去的 20 年里,研究人员已经作了大量的尝试进行艾滋病预防性疫苗的研制,但迄今为止,尚无任何一项临床治疗方案获得成功。(5)尽管某些免疫治疗方案能够增强感染者体内针对 HIV 的免疫应答,但是对免疫治疗进行的尝试尚缺乏肯定的临床疗效依据。

近年的研究进展使我们清晰地认识到:HIV 感染是引发艾滋病的元凶,而普遍性免疫过度活化极大地促进了艾滋病病程的发展。免疫活化为 HIV 提供了更多的易感细胞(活化的 CD4⁺ T 细胞更易感染 HIV),而且可通过免疫活化产生的促炎性细胞因子和促凋亡分子导致 T 细胞大量死亡,并通过活化诱导 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞凋亡致体内淋巴细胞大量缺失,最终导致系统性免疫功能缺陷^[7]。HIV 原病毒在静息 CD4⁺ T 细胞内潜伏的机制与免疫记忆的机制十分相似,活化这些细胞有助于清除潜伏的 HIV。这些研究成果大大地推动了临床艾滋病治疗的进展。根据 HIV 感染的致病性和艾滋病发病机制的“免疫活化-细胞凋亡”论的观点,抑制普遍性免疫过度活化,同时保护 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞免于发生大规模凋亡,在艾滋病及其病毒治疗中将是更为合理的策略^[8,9]。总之,对艾滋病的防范与治疗任重而道远。仍需对 HIV 感染机制进行深入的探讨,寻找艾滋病治疗的有效靶分子,为艾滋病的防范与治疗作不懈的努力。

基金项目:美国国立卫生研究院基金资助项目(项目编号:R01NS041858);美国国立卫生研究院基金资助项目(项目编号:R01NS061642);美国国立卫生研究院基金资助项目(项目编号:R21MH083525);美国国立卫生研究院基金资助项目(项目编号:P01NS043985);美国国立卫生研究院基金资助项目(项目编号:P02RR015635);

作者单位:美国内布拉斯加州州立大学医学中心药理学与实验神经科学系(郑加麟,黄云龙);上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科(罗晓光,陈生弟)

通信作者:郑加麟(Email: jzheng@unmc.edu)

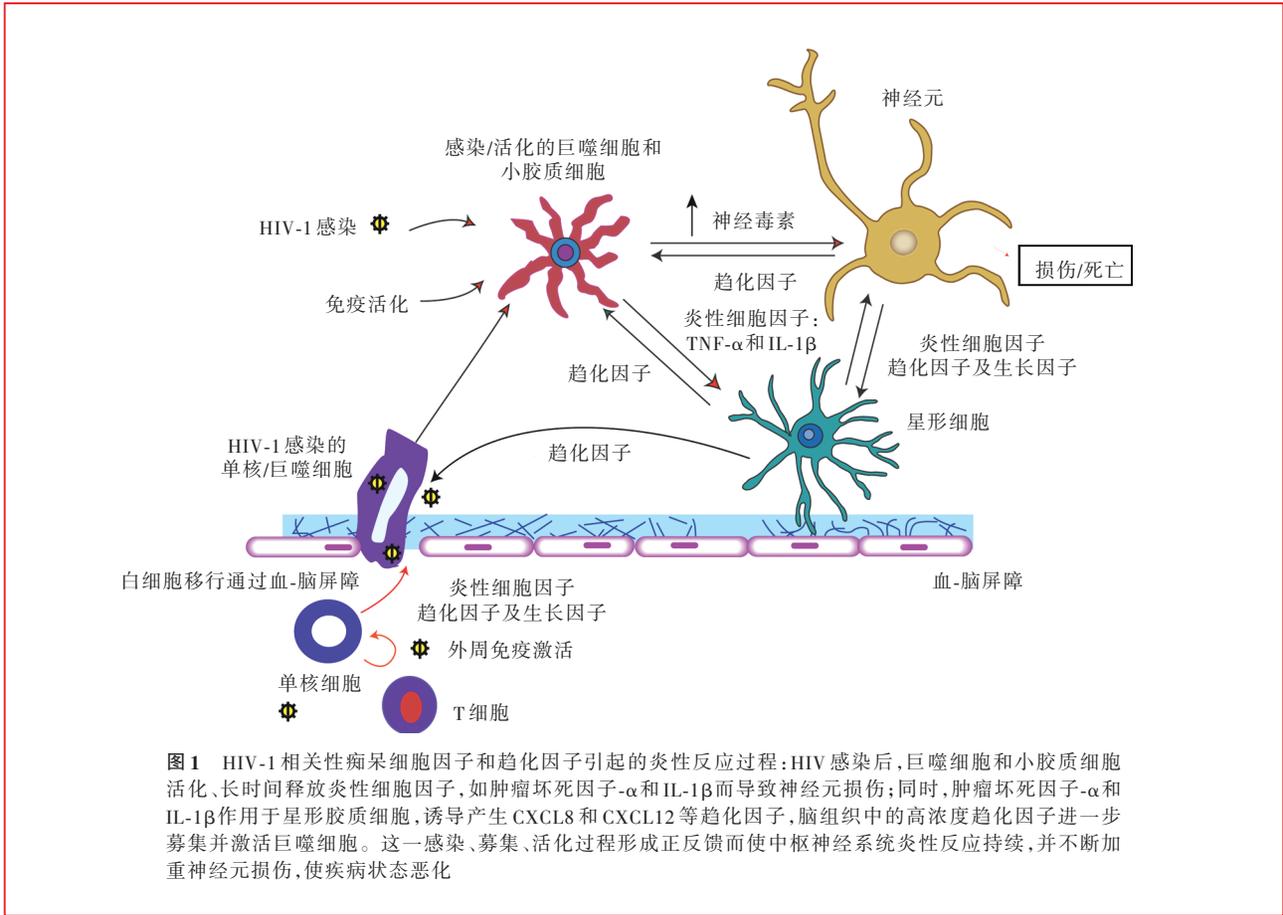
一、艾滋病病毒相关痴呆综合征

HIV 不但攻击外周免疫系统,而且可侵入中枢神经系统诱发痴呆。病毒通常在最初感染之后即迅速通过外周血中被感染的单核细胞穿越血-脑屏障进入脑组织^[10]。与中枢神经系统其他细胞不同的是,巨噬细胞和小胶质细胞能够维持 HIV 在脑组织中的复制和传播^[11]。因此,机体其他组织在经历高浓度病毒感染及随后的免疫反应引起病毒数目缓慢减少的同时,孤立的中枢神经系统却持续维持着低浓度病毒。尽管神经元通常不受 HIV 感染、不支持 HIV 在脑组织复制和传播,但是 HIV 感染可引起特定的神经元损伤。目前,对由 HIV 感染产生的一系列神经功能缺损症状与体征统称为 HIV-1 相关性神经认知障碍(HAND),亦称为艾滋病痴呆综合征(ADC)^[12]。其诊断标准由美国神经病学学会(AAN)于 1991 年制订,共定义两种 HIV 神经损害引起的疾病:HIV-1 相关性痴呆(HAD)及轻微认知和运动功能障碍(MCMD)^[13]。根据疾病的演变,至 2007 年美国 HIV 神经行为学研究中心(HNRC)提出了新的诊断标准并迅速在临床广泛应用^[12]。在新的诊断标准中,相关性神经认知障碍(AND)包括无症状性神经认知损害(ANI)、症状轻微的 HIV 相关性轻度神经认知障碍(HIV-MND),以及严重 HIV-1 相关性痴呆。明确诊断需要依靠临床症状、详细而全面的神经功能检查、MRI 或 CT 扫描,以及腰椎穿刺脑脊液检查等辅助检查,并排除可能引起神经病变的其他疾病或并发症^[14,15]。HIV-1 相关性痴呆是由 HIV 感染产生的长期的疾病状态,为 HIV-1 相关性神经认知障碍中最为严重的疾病。HIV-1 相关性痴呆患者早期主要表现为轻微记忆力衰退、注意力不集中、冷漠及其他认知功能障碍,最终可能演变为严重行为失常,包括幻听、全面认知功能紊乱、昏迷,或出现相对少见的进行性运动功能障碍^[14,16]。HIV-1 相关性痴呆可影响 20% 的成年 HIV 患者和 50% 的儿童 HIV 患者,随着抗逆转录病毒疗法(AART)的引入,已经显著降低了 HIV-1 相关性痴呆的发病率,目前仅影响 9%~12% 的 HIV 感染者^[17]。尽管,其发病率降低,但是频繁突变的病毒株对抗病毒疗法的耐药性提高,同时,由于药物穿越血-脑屏障、清除病毒困难,以及患者携带病毒存活时间延长,均提示 HIV-1 相关性痴呆将是 HIV 感染性疾病中极为复杂的难题之一^[18,19]。

HIV-1 相关性痴呆是神经元功能障碍或死亡的

临床结果。而与 HIV-1 相关性痴呆病理改变相关的疾病,例如 HIV 脑炎(HIVE),其特点是活化的巨噬细胞和小胶质细胞,以及神经元树突和轴突损伤并导致神经元凋亡。对 HIV-1 相关性痴呆患者脑组织进行的病理检查显示,单核细胞来源的巨噬细胞渗透进入大脑形成多核巨细胞^[20,21],以及反应性星形胶质细胞增生(reactive astrocytosis)使髓磷脂苍白,血-脑屏障破坏,神经元树突、轴突受损,突触密度减少,神经元退化^[22,23]。HIV 感染后,免疫细胞被召集至感染源并分泌一系列因子,包括细胞因子和蛋白酶,但这些因子并无能力清除病毒,因此使免疫反应时间延长,最终导致脑组织长期处于炎症反应状态;虽然,炎症反应能够抑制病毒的扩散,但是长期炎症反应可严重损害反应灶周围的细胞如神经元。HIV-1 相关性痴呆患者认知功能障碍即是基底节区、大脑皮质及海马区神经元死亡的结果。据研究表明,神经元受损的过程即是受高度调控的细胞凋亡的过程^[24]。

HIV 感染造成的神经元损伤或死亡一直是研究的焦点。虽然,目前对 HIV-1 相关性痴呆神经退化的机制尚未阐明,但推测其病理过程主要围绕长期炎症反应中的单核巨噬细胞的作用,诸如巨噬细胞、血管周围和脑巨噬细胞以及小胶质细胞^[25]。这种长期炎症反应最终可引起神经元功能障碍并导致其发生退化^[26]。巨噬细胞的免疫活化可引起包括细胞因子、病毒蛋白、兴奋性毒性氨基酸,以及代谢因子等诸多因子表达失控,而这些因子在 HIV-1 相关性痴呆的发生发展过程中起重要作用。有多种细胞与神经功能障碍有关,并产生神经毒性作用。当文献报道巨噬细胞和小胶质细胞可被 HIV 感染并复制产生病毒,从而参与了 HIV-1 相关性痴呆的过程后^[27],细胞因子在 HIV-1 相关性痴呆过程中的毒性效应即引起研究者更多的兴趣。巨噬细胞和小胶质细胞感染 HIV 后是中枢神经系统中主要的细胞因子分泌者^[28]。关于 HIV-1 相关性痴呆的病理学机制,目前提出了两种不同的模型。(1)直接神经元损伤模型:在该模型下,病毒蛋白(如 gp120、Tat 和 Vpr)可直接与神经元作用,通过各种机制造成神经元损伤。细胞因子在该模型中的作用颇具争议。因为一方面肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子与病毒蛋白 Tat^[29]和 gp120^[30]具有协同促凋亡作用;另一方面其他细胞因子却抑制这些病毒蛋白对神经元的作用,例如,转化生长因子- β 1



(TGF- β 1)可通过还原细胞质中的钙稳态而抑制 gp120 诱导的神经元凋亡^[31],脑源性神经营养因子(BDNF)和白细胞介素-10(IL-10)可于体外经抑制 gp120 内移和 Caspase-3 活化而抑制 gp120 导致的小脑粒细胞死亡^[32]。(2)间接神经元损伤模型:当被感染的巨噬细胞和星形胶质细胞在损伤局部释放过多的可溶性促炎性因子和神经毒性因子时,长期的炎症反应即可引起神经元功能障碍,并导致神经退化^[26]。支持该模型的理论依据:病毒蛋白的表达水平与神经元损伤程度无相关关系^[33],但神经元凋亡与小胶质细胞活化程度密切相关^[34],而且,对认知损害患者的研究显示其炎症标志及活化分子的表达水平高于中枢神经系统未受损的 HIV 患者^[35,36]。有多种细胞因子可导致神经功能退化,并具有神经毒性作用;有研究显示,在神经元死亡之前,肿瘤坏死因子- α 和 IL-1 β 表达水平显著升高^[37-39]。然而,促炎性细胞因子的累积效应也颇具争议,这些因子在正常脑组织和神经元的表达并不能导致神经元死亡^[25],但是在疾病状态下促炎性因子则可诱发中枢神经系统炎症反应(图1)。

二、巨噬细胞在艾滋病病毒相关性痴呆复合征中的作用

巨噬细胞存在于肝脏、脾、淋巴结、肺及脑组织中,对天然免疫和获得性免疫反应均十分重要。巨噬细胞和 T 细胞是 HIV 的主要靶细胞,巨噬细胞表面表达 CD4 和 CCR5 HIV 受体。HIV 感染后,可在巨噬细胞中大量复制;随着疾病的进展,T 细胞大量死亡,巨噬细胞成为体内最重要的病毒库,在自身迁徙过程中携带病毒传播到其他组织或器官^[10],它在艾滋病的进展过程中起推波助澜的作用。因此,巨噬细胞既是机体的第一道防线而产生一定的抗病毒反应,同时,亦是 HIV 在体内传播最重要的载体和病毒库。采用介入性抗逆转录病毒疗法可有效控制血液中的病毒载量,但是药物对潜伏在巨噬细胞中的病毒无能为力,因此,巨噬细胞成为 HIV 的庇护所,病毒在其内静息、潜伏并随着细胞的迁徙而在体内游走;当巨噬细胞进入血-脑屏障后,药物则无法发挥作用。被感染的巨噬细胞释放大量的炎症因子和趋化因子,导致神经元损害,继而出现 HIV 脑病和 HIV 相关性痴呆复合征(图1)^[40]。

巨噬细胞在 HIV-1 相关性痴呆的发病过程中发挥重要作用。被感染的巨噬细胞通过血-脑屏障渗透至中枢神经系统则是被病理观察所认同的 HIV-1 相关性痴呆的特征发现。大多数情况下,进入中枢神经系统的巨噬细胞都以活化状态存在于脑组织中,吞噬能力增强,分泌细胞因子和趋化因子并释放毒性因子,引起中枢性炎症反应,继而损害周围神经元。但是,在发生中枢性炎症反应时,巨噬细胞由于炎症刺激可表达有益于神经元的神经营养因子^[41],并帮助机体清除病理性刺激,因此巨噬细胞活化对免疫清除和 HIV-1 相关性痴呆的发病过程均至关重要。

研究表明, HIV-1 相关性痴呆时 HIV 在巨噬细胞体内呈潜伏性持续感染状态,使巨噬细胞成为病毒贮存场所,以逃避免疫监控。中枢神经系统的 HIV 多数存在于血管周围和脑实质中经血液来源的巨噬细胞和小胶质细胞内^[10];而星形胶质细胞、少突胶质细胞和血管内皮细胞则极少被感染^[42,43]。巨噬细胞在脑组织中释放多种神经毒素是病毒感染和相应免疫激活的结果^[44-46],这些神经毒素包括血小板激活因子、谷氨酸、花生四烯酸、促炎性趋化因子与细胞因子、喹啉酸和一氧化氮^[47-56]。此外,携带病毒的巨噬细胞还能够分泌病毒神经毒蛋白,例如, HIV-1 gp120、gp41 和 Tat^[56,57],直接诱导神经元凋亡^[57-59]。免疫保护性巨噬细胞以这种方式引起组织损伤,而这些细胞被活化和诱导神经损伤的确切机制尚待更为深入的研究。晚近研究表明,特定的被激活的外周单核细胞亚群可选择性地进入大脑诱发中枢神经系统疾病^[60,61]。这些细胞亚群神经毒性的提高或许并非功能特点的改变,而是同时伴随特定细胞因子和趋化因子合成能力提高引起细胞活化及组织损伤的结果。

三、细胞因子和趋化因子在艾滋病病毒相关性痴呆复合征中的作用

1. 细胞因子和趋化因子分类 细胞因子可以根据其受体同源结构域分为 5 大家族。(1) I 型细胞因子受体家族:尽管仅有少数氨基酸同源序列,但大多数 I 型细胞因子和受体均有相同的三维空间结构,包括有 4 个 α -螺旋(α -helix)的细胞外结构域,此为该家族的特征性结构单元(motif)。其成员分别为 IL-2~7、-9 和 -12,粒细胞集落刺激因子(G-CSF),以及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。其中,IL-2~4 和 -7 是 T 细胞生长因子;IL-2、-6 和 -12 为

促炎性细胞因子;粒细胞集落刺激因子和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子均是造血细胞因子,共同参与造血细胞的存活和分化过程。有趣的是,虽然属于同一家族,但是 IL-2 属 Th1 细胞因子,而 IL-4 和 -5 则为 Th2 细胞因子。(2) II 型细胞因子受体家族:II 型细胞因子同时包括 IL-10、-19、-20、-22 和干扰素(IFN- α 、- β 、- ϵ 、- κ 、- ω 、- δ 、- τ 和- γ)。其主要作用为诱导细胞的抗病毒状态,调节细胞炎症反应,抑制或刺激细胞增殖,促进或抑制细胞凋亡,而且参与多种免疫反应机制^[62]。尤其是 IL-10,为一强有力的抗炎性反应免疫调节细胞因子。干扰素体系为机体的固有免疫系统(innate immune system),其中干扰素- γ 为强力促炎性反应细胞因子。II 型细胞因子还有 Th1 和 Th2 两种细胞因子,干扰素- γ 为 Th1 细胞因子,而 IL-10 则是 Th2 细胞因子。(3) 肿瘤坏死因子家族:该家族至少包含 19 种 II 型跨膜蛋白,且在细胞外结构域(ECD)存在部分同源序列。其成员包括肿瘤坏死因子- α 和- β 、Fas 配体(FasL)、CD40 配体(CD40L),以及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)。肿瘤坏死因子家族成员的重要作用之一即诱导细胞凋亡。肿瘤坏死因子- α 是 Th1 细胞因子,参与炎症反应;CD40L 为巨噬细胞强有力的激活因子;FasL 和 TRAIL 则通过诱导细胞凋亡而调节免疫反应。上述肿瘤坏死因子家族细胞因子在多种疾病的组织损伤中发挥作用。(4) IL-1 家族:亦被称为免疫球蛋白超家族。包括携带免疫球蛋白样功能区的跨膜蛋白和可溶性蛋白,其成员有 IL-1 α 和-1 β 、-18、-1Ra。IL-1(IL-1 α 和-1 β ,共指 IL-1)配体为强促炎性细胞因子,可诱导炎症反应和自身免疫反应相关的基因表达。相反,IL-1Ra 是 IL-1 α 和-1 β 特异性受体阻断剂,但并不作用于 IL-18。(5) 转化生长因子- β 家族:该家族至少有 50 个成员,其中转化生长因子- β 是最原始的成员,其他主要成员还有抑制素(inhibins)、活化素(activins)、骨形态发生蛋白(BMP)和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)。转化生长因子- β 家族受体的共同特征为配有富含半胱氨酸的细胞外结构域即 GS 区域,以及富含丝氨酸和苏氨酸的尾部。转化生长因子- β 具有多种功能,可以调控神经元存活、修复过程,并抵抗炎症。

2. 趋化因子及其受体结构和分类 1987 年首次发现趋化因子是细胞因子中的一组具有趋化细胞定向移动功能的小分子分泌蛋白^[63,64]。这些具有趋化作用的细胞因子由不同类型的细胞分泌,可作

用于多种细胞,但其主要功能是通过体液浓度梯度指导白细胞定向迁徙,并运输免疫细胞至机体的特定位置。趋化因子主要有两种生物学功能,即维持机体内环境稳态及诱发炎症反应^[65]。稳态趋化因子主要参与免疫监控和造血过程中的细胞迁徙,常呈组成型表达;炎症趋化因子则于感染或受到炎症刺激时表达,多作用于固有免疫系统和获得性免疫系统,协助免疫反应。趋化因子通过活化跨膜 7 次的 G 蛋白耦联受体(GPCRs)而发挥作用,且通过异源三聚体鸟嘌呤核苷酸(GTP)结合蛋白(GTP binding proteins)即 G 蛋白进行信号转导。依据氨基末端(N 末端)配体结合区半胱氨酸残基位置,趋化因子受体至少可分为以下 4 个亚家族^[66,67]。(1)CXC 趋化因子亚家族:亦可称为 α -趋化因子受体(如 CXCR2 和 CXCR4)亚家族。CXC 趋化因子可以根据与 CXC 相邻的 3 个特定氨基酸序列进一步分为含有 N-谷氨酸-亮氨酸-精氨酸序列(ELR motif)的 CXC 趋化因子,被称作 ELR(+)趋化因子。此类趋化因子主要作用于中性粒细胞,趋化中性粒细胞,促进血管生成^[68],包括 CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8 和 CXCL15;与 ELR(-)趋化因子不同的是,ELR(+)趋化因子主要通过 CXCR1 和 CXCR2 发挥作用。而 ELR(-)趋化因子则趋引淋巴细胞和单核细胞,而对中性粒细胞的亲和力较小。其亚群趋化因子有 CXCL4、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14 和 CXCL16,作用十分广泛,但普遍具有抗血管收缩及趋化单核细胞的活性。(2)CC 趋化因子亚家族:或称为 β -趋化因子受体(如 CCR5、CCR4、CCR3 和 CCR2)亚家族。CC 趋化因子主要作用于单核细胞,参与维持机体稳态和炎症反应。根据功能不同,该家族可以分为 5 个亚群,即过敏反应、促炎症反应、促血细胞渗透、发育相关及自稳态相关。发育相关和自稳态相关性趋化因子呈组成型表达,而其他亚群多为诱导型表达信号。当机体发生过敏反应时,CC 趋化因子作用于相应的嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和杆状细胞,并且吸引和刺激组胺的释放。炎症反应 CC 趋化因子和 HCC 亚群趋化因子均参与炎症反应,但隶属于两个不同的亚群,此为基因进化系统的差异。(3)CX3C 趋化因子亚家族:又称 δ -趋化因子受体(如 CX3CR1)亚家族。CX3C 配体 1(CX3CL1, 又称 FKN)是 CX3C 亚族中的唯一成员,CX3C 趋化

因子的前两个半胱氨酸之间以 3 个氨基酸相隔;CX3CL1 即为 FKN,是一包含 373 个氨基酸、由多个结构域组成的分子,在肝脏、小肠、肾脏和脑等多种器官和组织中表达。FKN 的结构特点为其氨基末端有一个由 76 个氨基酸组成的与结合、黏附和激活靶细胞有关的重要趋化因子结构域(CD)^[69];还有一个由 18 个氨基酸组成的跨膜疏水区,而羧基末端(C 末端)的延伸将其锚定于细胞表面^[70],故 FKN 既有膜结合形式又有游离形式,主要作用于单核细胞和 T 细胞^[71]。(4)XC 趋化因子亚家族:亦称 γ -趋化因子受体(如 XCR1)亚家族,为趋化因子家族中的最后一个成员即 XCL1(lymphotactin),也是 CXC 趋化因子的唯一代表。主要作用于 CD4⁺和 CD8⁺细胞,但是并不作用于单核细胞,而且仅作用于唯一的特定受体,即 XCR1。尽管与 CCL3 和 CCL8 具有部分同源序列,但是 XCL1 缺少 CC 和 CXC 趋化因子特征性保守序列中的第 1 和第 3 个半胱氨酸。

以上所有趋化因子家族,对于维持机体内环境稳态和发生疾病时协调免疫应答是不可或缺的。

四、细胞因子在 HIV-1 相关性痴呆复合征中的作用机制

尽管肿瘤坏死因子- α 和 IL-1 β 是 HIV-1 相关性痴呆病理过程中的主要促炎症反应细胞因子,但其他细胞因子也可能参与了这一过程。据研究显示,在 HIV-1 相关性痴呆患者的脑脊液和脑组织中 IL-6 和 IL-2 表达水平显著升高而 IL-4 表达水平下降^[72],这些炎症细胞因子与中枢神经系统炎症反应直接相关。感染 HIV-1 的巨噬细胞可活化 Th1 细胞而诱发免疫反应,诱导 IL-2 和 IL-6 等细胞因子生成,后者通过活化巨噬细胞调节 HIV 感染引起的免疫反应。IL-2 诱导 T 细胞增殖,促进其他细胞因子释放;而 IL-3 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子通过作用于骨髓造血干细胞刺激新的巨噬细胞产生,新产生的巨噬细胞在接受血管内皮细胞发出的信号后,离开血管进入组织即被肿瘤坏死因子- α 和其他炎症细胞因子募集至血管内皮。已知许多炎症反应信号都具有促进 HIV 复制的作用,例如,IL-2 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子都是活化 CD4⁺细胞潜在的 HIV 复制促进因子;对经体外培养的巨噬细胞的观察发现,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子可以促进 HIV 的复制^[73],当中枢神经系统处于 HIV-1 相关性痴呆的病理状态时, I 型细胞因子介导的炎症反应即可导致

神经细胞损伤,并协同 HIV 复制。

Ⅱ型细胞因子是维持炎症反应和调节 HIV-1 相关性痴呆炎症反应的关键环节。IL-10 可以降低促炎性细胞因子的表达水平,上调抑制性细胞因子 IL-1Ra 的表达水平。有研究显示,HIV-1 阳性脑炎患者其脑脊液 IL-10 水平有所增加^[74]。对 HIV-1 相关性痴呆的重症联合免疫缺陷(SCID)小鼠模型进行观察发现,其脑组织中 IL-10 mRNA 表达水平显著升高,约为对照组动物的 5 倍,与促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 表达水平降低相一致^[75];经 IL-10 预处理小鼠可以延缓由 gp120 引起的神经行为损伤^[76]。由此推测,Ⅱ型免疫调节细胞因子或许是机体试图控制炎症反应,以维持或重新获得中枢神经系统微环境平衡的一种手段。

干扰素对 HIV-1 相关性痴呆的病理过程有多重影响,它可严重影响许多体外系统 HIV 的复制过程。例如,HIV 感染后干扰素- α 和 - β 被诱导表达,且可在巨噬细胞生命周期的多项反应步骤中抑制 HIV 复制^[77]。在 CD4⁺ T 细胞体内,干扰素- γ 能够以自分泌的方式促进 HIV 复制;而经体外培养的巨噬细胞,若于 HIV 感染之前向培养液加入干扰素- γ 则能促进 HIV 的复制,感染之后加入则抑制 HIV 复制。尽管,HIV-1 相关性痴呆患者脑组织中的干扰素- γ 水平有所升高^[78],但其最终作用迄今仍不清楚。干扰素- γ 具有调节 T 细胞反应性的作用,激活能够控制病毒扩散的巨噬细胞;但是干扰素- γ 亦可与 CD40L 协同作用激活巨噬细胞;而且,也可作用于被感染的神经细胞,对其进行细胞介导性清除^[79]。

肿瘤坏死因子- α 是目前所有促炎性细胞因子中研究最为集中的细胞因子。有研究显示,在 HIV-1 相关性痴呆患者的脑组织中 TNF- α mRNA 表达水平升高^[80];而且脑易感区域其表达水平与 HIV 感染患者的神经疾病严重程度呈正相关^[81]。在 HIV-1 相关性痴呆发病过程中,小胶质细胞、巨噬细胞和单核细胞肿瘤坏死因子- α 及其受体表达水平有所升高^[35],此为干扰素- γ 和 IL-1 作用的结果,经高效逆转录病毒疗法(“鸡尾酒疗法”)治疗后,患者脑脊液中可溶性肿瘤坏死因子- α 水平显著降低,此与病毒负荷量减少和患者神经功能显著改善有关^[82]。肿瘤坏死因子- α 可通过多种机制促进神经元死亡:(1)肿瘤坏死因子- α 能够增加血-脑屏障通透性和募集活化的免疫细胞,以协助 HIV 侵入中枢神经系

统。(2)肿瘤坏死因子- α 、病毒蛋白和兴奋性毒性谷氨酸激活胶质细胞,释放神经毒性炎症细胞因子,或直接导致神经元凋亡^[83]。肿瘤坏死因子- α 的促炎性反应过程十分复杂,有研究显示它可能还参与了神经元的保护机制^[83]。肿瘤坏死因子家族的另一成员为 TRAIL。在正常状态下,中枢神经系统不表达 TRAIL,但当发生 HIV 感染时,由于巨噬细胞感染,TRAIL 表达水平则显著上调,而且表达 TRAIL 受体的神经元即 TRAIL 的靶细胞^[84,85]。我们的实验结果亦证实,在 HIV 感染或免疫活化的巨噬细胞表面 TRAIL 表达水平显著升高^[85-87]。另外,在巨噬细胞、自然杀伤淋巴细胞及 CD4⁺ T 细胞的细胞膜表面也有 TRAIL 表达,而且可被切割为可溶性分泌形式的分子^[88]。HIV 感染患者神经组织中的 TRAIL 表达可升至“ng/ml”水平,尤其是那些高病毒负荷者^[89]。故推测,TRAIL 可能是 HIV-1 相关性痴呆病理过程中具有神经毒性作用的炎症细胞因子。

中枢神经系统感染 HIV 时,IL-1 可被迅速诱导表达,此与 HIV-1 相关性痴呆有关^[90]。此时,IL-1 作为多种促炎性细胞因子,尤其是肿瘤坏死因子- α 和 IL-6 的最上游信号,可使巨噬细胞和小胶质细胞全面活化,最终引起并扩大脑组织炎症反应^[91];于脑组织中直接注射 IL-1 可引起局部炎症反应的神经元退化^[92]。IL-1 β 通过转录和转录后调控机制,可不依赖核因子- κ B(NF- κ B)的活化而直接激活 HIV 在单核细胞中的复制;而 IL-1 则可与多种细胞因子(如 IL-4 和 IL-6)协同作用,促进 HIV 的复制^[93]。

脑星形胶质细胞、巨噬细胞和多树突细胞均表达转化生长因子- β ,体内外实验一致证实它对神经元和胶质细胞有多重作用^[94,95]。转化生长因子- β 的作用包括控制细胞周期、细胞分化、细胞外基质合成,以及造血过程和趋化作用。在中枢神经系统中,转化生长因子- β 是调节神经元存活和修复过程的核心,参与多种中枢神经系统病变过程,诸如脑缺血、兴奋性毒性和神经退行性疾病如多发性硬化等。有研究表明,轻度 HIV-1 相关性痴呆患者脑组织中的转化生长因子- β 表达水平与干扰素- α 表达水平和 HIV RNA 病毒含量呈负相关,但在重症 HIV-1 相关性痴呆患者的脑组织中检测不到转化生长因子- β 表达^[94]。在特定的体外细胞培养状态下,转化生长因子- β 具有与脑源性神经营养因子和神经生长因子(NGF)相似的神经营养功能,但是培养条件的

改变则有可能导致转化生长因子- β 发生转化,产生神经毒性作用。

上述研究结果提示:细胞因子在HIV-1相关性痴呆的病理过程中长期发挥有害作用^[95]。

五、趋化因子在HIV-1相关性痴呆复合征中的作用

趋化因子是机体抵御外来异物入侵过程中的重要因子,促进免疫反应进展过程。然而,在某些条件下趋化因子对疾病的病理进展过程起核心作用。许多病毒如疱疹病毒(herpesvirus)、痘病毒(poxvirus)、逆转录病毒(retrovirus)及慢病毒(lentivirus)均是通过表达趋化因子类似物而逃避免疫监控和清除,获得存活优势^[96];另一种病毒调控趋化因子和免疫防御系统即是HIV利用趋化因子受体感染靶细胞^[97]。早期研究认为,HIV是通过CD4⁺T细胞的表面蛋白CD4受体进入宿主体内,然而,单纯凭借CD4受体并不能准确的推测细胞与HIV之间的相互作用。后来的研究带来了突破性的结果:趋化因子G蛋白耦联受体介导了HIV与人宿主细胞的膜融合。虽然,每一种HIV都有不同的特点,与不同的趋化因子受体发生相互作用,但其中最为主要的协同受体仅有CCR5和CXCR4。巨噬细胞或巨噬细胞嗜性株系(M-tropic)HIV利用CCR5感染宿主,而T细胞或T细胞嗜性株系则依靠CXCR4感染宿主;其他受体与病毒之间的相互作用则十分有限,包括CCR2、CCR3、CCR8和CX3CR1等,但其病理生理学机制尚不甚清楚。对于协同受体的需求是趋化因子G蛋白耦联受体和HIV衣壳蛋白gp120之间相互作用的结果。病毒与细胞之间的相互作用首先是gp120与CD4相结合,引起gp120发生构象变化,影响gp120对协同受体(CCR5或CXCR4)的亲合性,最终生成由gp120、CD4和协同受体组成的三聚体^[98,99]。目前,趋化因子、趋化因子受体和HIV的病理学过程已经十分清楚^[97,100,101],趋化因子受体在这一过程中起至关重要的作用,尤其是在HIV进入细胞的初期,HIV趋化因子受体CCR5和CXCR4是其进入CD4⁺细胞的主要协同受体^[97,102]。但是,趋化因子的存在有时也可以改变感染的进程,这是目前趋化因子生物研究的热点。可同时表达趋化因子和趋化因子受体的神经元,即使未受到HIV感染亦会表达CXCR4和CCR5^[103,104],这些神经元可不依靠CD4的存在仅通过趋化因子受体而

对HIV衣壳蛋白gp120产生黏附力;许多研究组都报道了HIV衣壳蛋白gp120利用趋化因子受体介导神经毒性作用^[58,59,105]。通过与协同受体的相互作用,gp120可引起促进细胞凋亡的级联反应,不同的病毒株系可诱发不同水平的神经毒性反应^[106]。与HIV协同受体不同,有些趋化因子配体能够降低或完全消除神经毒性作用,例如高表达的趋化因子RANTES和MIP-1 α 均能够抑制神经元死亡^[105,107],但是呈高表达的CXCL12则具有促进神经元死亡的作用^[58,59,105]。其作用机制尚不十分清楚,可能为依靠简单竞争性抑制细胞表面受体的表达变化,或其他未知的机制。

1. FKN 与认知功能未受损患者相比,伴有认知功能障碍的HIV感染患者脑脊液中的FKN(CX3CL1)表达水平显著升高^[108]。CX3CL1可通过初级单核细胞穿越血-脑屏障,对体外培养的神经元起到保护作用^[109]。因此,它可能作为损伤信号募集巨噬细胞和小胶质细胞聚集于损伤灶^[108]。其后,趋化因子-巨噬细胞相互作用,通过产生趋化因子和(或)细胞因子,或通过产生神经营养因子的保护反应而引起神经元保护作用^[28,67]。

2. 单核细胞趋化蛋白-1 尽管趋化因子与神经保护作用有关,然而仍有部分趋化因子在HIV-1相关性痴呆的病理过程中起破坏作用。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1,又称CCL2)是单核细胞强有力的趋化诱导因子,其在HIV-1相关性痴呆患者脑组织中的表达水平上调^[110],促进脑组织炎症反应,它可募集单核巨噬细胞聚集于炎症反应区域^[111]。动物实验结果显示,猴脑脊液中CCL2水平高于血浆是痴呆病程进展的信号^[112];而CCL2可使血-脑屏障通透性增加更加证明了其具备通过血-脑屏障召集巨噬细胞的功能^[113]。CCL2表达水平升高之初可预防感染,当HIV-1成功感染后则提高HIV-1相关性痴呆的易感性。

3. 干扰素- γ 诱导蛋白-10 干扰素- γ 诱导蛋白-10(IP-10,又称CXCL10)属于CXC趋化因子,由干扰素高效诱导表达,且可通过机体组成型表达。CXCL10可作用于多种亚型活化T细胞和巨噬细胞的迁徙,以脑脊液中含量最高,在HIV-1相关性痴呆患者的脑组织中CXCL10可募集白细胞进入中枢神经系统,不但参与募集白细胞和炎症反应过程,且可通过产生细胞毒性作用而引起神经元损害^[114],并

刺激 HIV-1 在巨噬细胞中的复制过程^[115]。

4. 白细胞介素-8 IL-8(CXCL8)是 CXCR1 和 CXCR2 的内源性配体,由 HIV 感染的淋巴细胞和巨噬细胞分泌。尽管 CXCL8 为组成型表达蛋白,但当采用脂多糖(LPS)或 CD40L 处理巨噬细胞[包括病毒感染和(或)未感染细胞]后,巨噬细胞产生 CXCL8 的能力可显著增强^[116]。HIV-1 相关性痴呆患者脑脊液中 CXCL8 水平显著高于无认知功能障碍患者,亦是 CXCL8 参与 HIV-1 相关性痴呆的重要证据之一^[116]。

5. 基质细胞衍生因子-1 基质细胞衍生因子-1(SDF-1, 又称 CXCL12)为 CXC 亚家族趋化因子,具有调节神经功能的作用,在有些情况下尚可降低兴奋性毒性。CXCL12 对谷氨酸毒性具有调节作用,此为通过星形胶质细胞产生的调节作用。CXCL12 在生理状态下是 CXCR4 和 CXCR7 的配体^[117],且是有效的趋化诱导因子,能够募集备用状态的淋巴细胞、单核细胞和 CD34⁺造血前体细胞^[118]。有研究证实,在发生 HIV 和猴免疫缺陷病毒(SIV)脑炎、实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)和中枢神经系统肿瘤时,脑组织 CXCR4 表达水平上调^[119,120]。CXCL12 转录产物主要在少突细胞、星形胶质细胞和皮质神经元、海马区和小脑表达^[121],而 CXCL12 在 HIV 脑炎患者的脑组织中表达水平上调^[122]。有研究显示, CXCL12 能够促进胶质细胞释放谷氨酸和肿瘤坏死因子- α ,促进神经元死亡^[123];最近的实验研究表明, CXCL12 能够被切割为 SDF-1₅₋₆₇而直接通过 CXCR3 介导神经毒性作用^[124]。

六、小结

由于各种细胞因子及趋化因子的重叠作用、协同作用以及相互拮抗作用,故而造成细胞因子和趋化因子在神经免疫反应过程中的作用机制十分复杂,单以“有益”或“有害”作为判断标准,可使各种不同类型细胞之间复杂的相互作用,以及由此引发的信号转导的级联反应简单化。细胞因子之间的作用是十分复杂的网络,任何精细调节均有可能产生不同的结果,如细胞死亡、增殖或迁徙,以及诱导或抑制炎症反应。中枢神经系统为一独特的环境,对细胞因子和趋化因子的作用十分敏感,神经变性疾病长期的神经系统炎症反应将对细胞因子网络及其靶细胞产生影响,最终改变神经元的功能、存活及脑功能。对于细胞因子和趋化因子之间作用机制的理解,以及如何对其进行调控,将为诊断与

治疗神经变性疾病提供有益的帮助。

参 考 文 献

- [1] Schild GC, Minor PD. Modern vaccines. Human immunodeficiency virus and AIDS: challenges and progress. *Lancet*, 1990, 335:1081-1084.
- [2] Matsuyama T, Kobayashi N, Yamamoto N. Cytokines and HIV infection: is AIDS a tumor necrosis factor disease? *AIDS*, 1991, 5:1405-1417.
- [3] Madani N, Kozak SL, Kavanaugh MP, et al. gp120 envelope glycoproteins of human immunodeficiency viruses competitively antagonize signaling by coreceptors CXCR4 and CCR5. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95:8005-8010.
- [4] Choe H, Martin KA, Farzan M, et al. Structural interactions between chemokine receptors, gp120 Env and CD4. *Semin Immunol*, 1998, 10:249-257.
- [5] Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, 1997, 277:112-116.
- [6] Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M, et al. Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia. *Neurology*, 1999, 53:782-789.
- [7] Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53:755-763.
- [8] Su L, Lee R, Bonyhadi M, et al. Hematopoietic stem cell-based gene therapy for acquired immunodeficiency syndrome: efficient transduction and expression of RevM10 in myeloid cells in vivo and in vitro. *Blood*, 1997, 89:2283-2290.
- [9] Epstein LG, Gelbard HA. HIV-1-induced neuronal injury in the developing brain. *J Leukoc Biol*, 1999, 65:453-457.
- [10] Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science*, 1986, 233:1089-1093.
- [11] Eilbott DJ, Peress N, Burger H, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in spinal cords of acquired immunodeficiency syndrome patients with myelopathy: expression and replication in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86:3337-3341.
- [12] Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007, 69:1789-1799.
- [13] Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*, 1991, 41:778-785.
- [14] Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex. I: clinical features. *Ann Neurol*, 1986, 19:517-524.
- [15] McArthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine (Baltimore)*, 1987, 66:407-437.
- [16] González-Scarano F, Martin-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5:69-81.
- [17] Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*, 2001, 56:257-260.
- [18] Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*, 2000, 283:381-390.
- [19] Power C, Gill MJ, Johnson RT. Progress in clinical

- neurosciences. The neuropathogenesis of HIV infection: host-virus interaction and the impact of therapy. *Can J Neurol Sci*, 2002, 29:19-32.
- [20] Sharer LR, Cho ES, Epstein LG. Multinucleated giant cells and HTLV-III in AIDS encephalopathy. *Hum Pathol*, 1985, 16: 760.
- [21] Budka H. Multinucleated giant cells in brain: a hallmark of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol*, 1986, 69(3/4):253-258.
- [22] Navia BA, Cho ES, Petito CK, et al. The AIDS dementia complex. II: neuropathology. *Ann Neurol*, 1986, 19:525-535.
- [23] Zink WE, Anderson E, Boyle J, et al. Impaired spatial cognition and synaptic potentiation in a murine model of human immunodeficiency virus type 1 encephalitis. *J Neurosci*, 2002, 22:2096-2105.
- [24] Gray F, Adle-Biassette H, Brion F, et al. Neuronal apoptosis in human immunodeficiency virus infection. *J Neurovirol*, 2000, 6 Suppl 1:38-43.
- [25] Gendelman HE, Folks DG. Innate and acquired immunity in neurodegenerative disorders. *J Leukoc Biol*, 1999, 65:407-408.
- [26] Bredesen DE. Neural apoptosis. *Ann Neurol*, 1995, 38:839-851.
- [27] Meltzer MS, Skillman DR, Gomatos PJ, et al. Role of mononuclear phagocytes in the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Annu Rev Immunol*, 1990, 8: 169-194.
- [28] Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature*, 2001, 410: 988-994.
- [29] Shi B, Rainha J, Lorenzo A, et al. Neuronal apoptosis induced by HIV-1 Tat protein and TNF- α : potentiation of neurotoxicity mediated by oxidative stress and implications for HIV-1 dementia. *J Neurovirol*, 1998, 4:281-290.
- [30] Kast RE. Feedback between glial tumor necrosis factor- α and gp120 from HIV-infected cells helps maintain infection and destroy neurons. *Neuroimmunomodulation*, 2002, 10:85-92.
- [31] Scorziello A, Florio T, Bajetto A, et al. TGF- β 1 prevents gp120-induced impairment of Ca^{2+} homeostasis and rescues cortical neurons from apoptotic death. *J Neurosci Res*, 1997, 49:600-607.
- [32] Bachis A, Colangelo AM, Vicini S, et al. Interleukin-10 prevents glutamate-mediated cerebellar granule cell death by blocking caspase-3-like activity. *J Neurosci*, 2001, 21:3104-3112.
- [33] Petito CK, Vecchio D, Chen YT. HIV antigen and DNA in AIDS spinal cords correlate with macrophage infiltration but not with vacuolar myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1994, 53:86-94.
- [34] Glass JD, Wesselingh SL, Selnes OA, et al. Clinical-neuropathologic correlation in HIV-associated dementia. *Neurology*, 1993, 43:2230-2237.
- [35] Tyor WR, Glass JD, Griffin JW, et al. Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol*, 1992, 31:349-360.
- [36] Sippy BD, Hofman FM, Wallach D, et al. Increased expression of tumor necrosis factor- α receptors in the brains of patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995, 10:511-521.
- [37] Esser R, Glienke W, von Briesen H, et al. Differential regulation of proinflammatory and hematopoietic cytokines in human macrophages after infection with human immunodeficiency virus. *Blood*, 1996, 88:3474-3481.
- [38] Little AR, O'Callaghan JP. Astrogliosis in the adult and developing CNS: is there a role for proinflammatory cytokines? *Neurotoxicology*, 2001, 22:607-618.
- [39] Meda L, Baron P, Prat E, et al. Proinflammatory profile of cytokine production by human monocytes and murine microglia stimulated with beta-amyloid [25-35]. *J Neuroimmunol*, 1999, 93(1/2):45-52.
- [40] Pereira CF, Middel J, Jansen G, et al. Enhanced expression of fractalkine in HIV-1 associated dementia. *J Neuroimmunol*, 2001, 115(1/2):168-175.
- [41] Batchelor PE, Liberatore GT, Wong JY, et al. Activated macrophages and microglia induce dopaminergic sprouting in the injured striatum and express brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*, 1999, 19:1708-1716.
- [42] Tornatore C, Nath A, Amemiya K, et al. Persistent human immunodeficiency virus type 1 infection in human fetal glial cells reactivated by T-cell factor(s) or by the cytokines tumor necrosis factor α and interleukin-1 β . *J Virol*, 1991, 65: 6094-6100.
- [43] Persidsky Y, Buttini M, Limoges J, et al. An analysis of HIV-1-associated inflammatory products in brain tissue of humans and SCID mice with HIV-1 encephalitis. *J Neurovirol*, 1997, 3: 401-416.
- [44] Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, et al. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. *Ann Neurol*, 1995, 38:755-762.
- [45] Zheng J, Gendelman HE. The HIV-1 associated dementia complex: a metabolic encephalopathy fueled by viral replication in mononuclear phagocytes. *Curr Opin Neurol*, 1997, 10:319-325.
- [46] Perno CF, Crowe SM, Kornbluth RS. A continuing enigma: the role of cells of macrophage lineage in the development of HIV disease. *J Leukoc Biol*, 1997, 62:1-3.
- [47] Gelbard HA, Nottet HS, Swindells S, et al. Platelet-activating factor: a candidate human immunodeficiency virus type-1-induced neurotoxin. *J Virol*, 1994, 68:4628-4635.
- [48] Jiang ZG, Piggee C, Heyes MP, et al. Glutamate is a mediator of neurotoxicity in secretions of activated HIV-1-infected macrophages. *J Neuroimmunol*, 2001, 117(1/2):97-107.
- [49] Zhao J, Lopez AL, Erichsen D, et al. Mitochondrial glutaminase enhances extracellular glutamate production in HIV-1-infected macrophages: linkage to HIV-1 associated dementia. *J Neurochem*, 2004, 88:169-180.
- [50] Erdmann NB, Whitney NP, Zheng J. Potentiation of excitotoxicity in HIV-1 associated dementia and the significance of glutaminase. *Clin Neurosci Res*, 2006, 6:315-328.
- [51] Erdmann N, Zhao J, Lopez AL, et al. Glutamate production by HIV-1 infected human macrophage is blocked by the inhibition of glutaminase. *J Neurochem*, 2007, 102:539-549.
- [52] Tian C, Erdmann N, Zhao J, et al. HIV-infected macrophages mediate neuronal apoptosis through mitochondrial glutaminase. *J Neurochem*, 2008, 105:994-1005.
- [53] Nottet HS, Jett M, Flanagan CR, et al. A regulatory role for astrocytes in HIV-1 encephalitis: an overexpression of eicosanoids, platelet-activating factor, and tumor necrosis factor- α by activated HIV-1-infected monocytes is attenuated by primary human astrocytes. *J Immunol*, 1995, 154:3567-3581.
- [54] Gelbard HA, Dzenko KA, DiLoreto D, et al. Neurotoxic effects of tumor necrosis factor α in primary human neuronal cultures are mediated by activation of the glutamate AMPA receptor subtype: implications for AIDS neuropathogenesis. *Dev Neurosci*, 1993, 15:417-422.
- [55] Heyes MP, Saito K, Lackner A, et al. Sources of the

- neurotoxin quinolinic acid in the brain of HIV - 1 - infected patients and retrovirus-infected macaques. *FASEB J*, 1998, 12: 881-896.
- [56] Adamson DC, Wildemann B, Sasaki M, et al. Immunologic NO synthase: elevation in severe AIDS dementia and induction by HIV-1 gp41. *Science*, 1996, 274:1917-1921.
- [57] Brenneman DE, Westbrook GL, Fitzgerald SP, et al. Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature*, 1988, 335:639-642.
- [58] Hesselgesser J, Taub D, Baskar P, et al. Neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 and the chemokine SDF-1 alpha is mediated by the chemokine receptor CXCR4. *Curr Biol*, 1998, 8:595-598.
- [59] Zheng J, Thylin MR, Ghorpade A, et al. Intracellular CXCR4 signaling, neuronal apoptosis and neuropathogenic mechanisms of HIV-1-associated dementia. *J Neuroimmunol*, 1999, 98:185-200.
- [60] Ryan LA, Zheng J, Brester M, et al. Plasma levels of soluble CD14 and tumor necrosis factor - alpha type II receptor correlate with cognitive dysfunction during human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 2001, 184:699-706.
- [61] Gartner S. HIV infection and dementia. *Science*, 2000, 287:602-604.
- [62] Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. Interleukin - 10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 929-979.
- [63] Walz A, Peveri P, Aschauer H, et al. Purification and amino acid sequencing of NAF, a novel neutrophil-activating factor produced by monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987, 149:755-761.
- [64] Yoshimura T, Matsushima K, Oppenheim JJ, et al. Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS) - stimulated human blood mononuclear leukocytes: partial characterization and separation from interleukin 1 (IL 1). *J Immunol*, 1987, 139:788-793.
- [65] Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol*, 2001, 2:123-128.
- [66] van der Meer P, Ulrich AM, Gonzalez - Scarano F, et al. Immunohistochemical analysis of CCR2, CCR3, CCR5, and CXCR4 in the human brain: potential mechanisms for HIV dementia. *Exp Mol Pathol*, 2000, 69:192-201.
- [67] Cotter R, Williams C, Ryan L, et al. Fractalkine (CX3CL1) and brain inflammation: implications for HIV - 1 - associated dementia. *J Neurovirol*, 2002, 8:585-598.
- [68] Strieter RM, Polverini PJ, Kunkel SL, et al. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J Biol Chem*, 1995, 270:27348-27357.
- [69] Harrison JK, Fong AM, Swain PA, et al. Mutational analysis of the fractalkine chemokine domain: basic amino acid residues differentially contribute to CX3CR1 binding, signaling, and cell adhesion. *J Biol Chem*, 2001, 276:21632-21641.
- [70] Lucas AD, Chadwick N, Warren BF, et al. The transmembrane form of the CX3CL1 chemokine fractalkine is expressed predominantly by epithelial cells in vivo. *Am J Pathol*, 2001, 158:855-866.
- [71] Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature*, 1997, 385:640-644.
- [72] Griffin DE. Cytokines in the brain during viral infection: clues to HIV-associated dementia. *J Clin Invest*, 1997, 100:2948-2951.
- [73] Perno CF, Cooney DA, Currens MJ, et al. Ability of anti-HIV agents to inhibit HIV replication in monocyte/macrophages or U937 monocytoid cells under conditions of enhancement by GM-CSF or anti-HIV antibody. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1990, 6: 1051-1055.
- [74] Gallo P, Sivieri S, Rinaldi L, et al. Intrathecal synthesis of interleukin-10 (IL-10) in viral and inflammatory diseases of the central nervous system. *J Neurol Sci*, 1994, 126:49-53.
- [75] Poluektova L, Gorantla S, Faraci J, et al. Neuroregulatory events follow adaptive immune-mediated elimination of HIV-1-infected macrophages: studies in a murine model of viral encephalitis. *J Immunol*, 2004, 172:7610-7617.
- [76] Barak O, Goshen I, Ben-Hur T, et al. Involvement of brain cytokines in the neurobehavioral disturbances induced by HIV-1 glycoprotein120. *Brain Res*, 2002, 933:98-108.
- [77] Gessani S, Puddu P, Varano B, et al. Role of endogenous interferon-beta in the restriction of HIV replication in human monocyte/macrophages. *J Leukoc Biol*, 1994, 56:358-361.
- [78] Shapshak P, Duncan R, Minagar A, et al. Elevated expression of IFN-gamma in the HIV-1 infected brain. *Front Biosci*, 2004, 9:1073-1081.
- [79] Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Am J Physiol*, 1992, 263(1 Pt 1):C1-16.
- [80] Wesselingh SL, Power C, Glass JD, et al. Intracerebral cytokine messenger RNA expression in acquired immunodeficiency syndrome dementia. *Ann Neurol*, 1993, 33: 576-582.
- [81] Gelbard HA. Neuroprotective strategies for HIV-1-associated neurologic disease. *Ann NY Acad Sci*, 1999, 890:312-313.
- [82] Gendelman HE, Zheng J, Coulter CL, et al. Suppression of inflammatory neurotoxins by highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-associated dementia. *J Infect Dis*, 1998, 178:1000-1007.
- [83] Saha RN, Pahan K. Tumor necrosis factor - alpha at the crossroads of neuronal life and death during HIV-associated dementia. *J Neurochem*, 2003, 86:1057-1071.
- [84] Cantarella G, Uberti D, Carsana T, et al. Neutralization of TRAIL death pathway protects human neuronal cell line from beta-amyloid toxicity. *Cell Death Differ*, 2003, 10:134-141.
- [85] Ryan LA, Peng H, Erichsen DA, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand mediates human neuronal apoptosis: links to HIV-1 associated dementia. *J Neuroimmunol*, 2004, 148(1/2): 127-139.
- [86] Huang Y, Erdmann N, Peng H, et al. TRAIL-mediated apoptosis in HIV-1-infected macrophages is dependent on the inhibition of Akt-1 phosphorylation. *J Immunol*, 2006, 177:2304-2313.
- [87] Huang Y, Walstrom A, Zhang L, et al. Type I interferons and interferon regulatory factors regulate TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in HIV-1-infected macrophages. *PLoS One*, 2009, 4:E5397.
- [88] Ehrlich S, Infante - Duarte C, Seeger B, et al. Regulation of soluble and surface-bound TRAIL in human T cells, B cells, and monocytes. *Cytokine*, 2003, 24:244-253.
- [89] Herbeval JP, Boasso A, Grivel JC, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in HIV-1-infected patients and its in vitro production by antigen-presenting cells. *Blood*, 2005, 105:2458-2464.
- [90] Zhao ML, Kim MO, Morgello S, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase, interleukin-1 and caspase-1 in HIV-1 encephalitis. *J Neuroimmunol*, 2001, 115(1/2):182-191.
- [91] Aloisi F, Carè A, Borsellino G, et al. Production of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1 beta

- and tumor necrosis factor- α . *J Immunol*, 1992, 149:2358-2366.
- [92] Wright JL, Merchant RE. Histopathological effects of intracerebral injections of human recombinant tumor necrosis factor- α in the rat. *Acta Neuropathol*, 1992, 85:93-100.
- [93] Kedzierska K, Crowe SM, Turville S, et al. The influence of cytokines, chemokines and their receptors on HIV - 1 replication in monocytes and macrophages. *Rev Med Virol*, 2003, 13:39-56.
- [94] Perrella O, Carreiri PB, Perrella A, et al. Transforming growth factor beta - 1 and interferon - alpha in the AIDS dementia complex (ADC): possible relationship with cerebral viral load? *Eur Cytokine Netw*, 2001, 12:51-55.
- [95] Prehn JH, Miller RJ. Opposite effects of TGF- β 1 on rapidly- and slowly-triggered excitotoxic injury. *Neuropharmacology*, 1996, 35:249-256.
- [96] Murphy PM. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat Immunol*, 2001, 2:116-122.
- [97] Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*, 1996, 272:872-877.
- [98] Berson JF, Doms RW. Structure-function studies of the HIV-1 coreceptors. *Semin Immunol*, 1998, 10:237-248.
- [99] Dimitrov DS, Xiao X, Chabot DJ, et al. HIV coreceptors. *J Membr Biol*, 1998, 166:75-90.
- [100] Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major coreceptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*, 1996, 381:661-666.
- [101] Michael NL. Host genetics and HIV: removing the mask. *Nat Med*, 2002, 8:783-785.
- [102] Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, et al. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8⁺ T cells. *Science*, 1995, 270:1811-1815.
- [103] Zhang L, He T, Talal A, et al. In vivo distribution of the human immunodeficiency virus/simian immunodeficiency virus coreceptors: CXCR4, CCR3, and CCR5. *J Virol*, 1998, 72:5035-5045.
- [104] Rottman JB, Ganley KP, Williams K, et al. Cellular localization of the chemokine receptor CCR5: correlation to cellular targets of HIV - 1 infection. *Am J Pathol*, 1997, 151:1341-1351.
- [105] Kaul M, Lipton SA. Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:8212-8216.
- [106] Zheng J, Ghorpade A, Niemann D, et al. Lymphotropic viruses affect chemokine receptor - mediated neural signaling and apoptosis: implications for human immunodeficiency virus type 1-associated dementia. *J Virol*, 1999, 73:8256-8267.
- [107] Meucci O, Fatatis A, Simen AA, et al. Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp120 neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95:14500-14505.
- [108] Erichsen D, Lopez AL, Peng H, et al. Neuronal injury regulates fractalkine: relevance for HIV-1 associated dementia. *J Neuroimmunol*, 2003, 138(1/2):144-155.
- [109] Tong N, Perry SW, Zhang Q, et al. Neuronal fractalkine expression in HIV - 1 encephalitis: roles for macrophage recruitment and neuroprotection in the central nervous system. *J Immunol*, 2000, 164:1333-1339.
- [110] Conant K, Garzino - Demo A, Nath A, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein - 1 in HIV - 1 Tat - stimulated astrocytes and elevation in AIDS dementia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95:3117-3121.
- [111] Fuentes ME, Durham SK, Swerdel MR, et al. Controlled recruitment of monocytes and macrophages to specific organs through transgenic expression of monocyte chemoattractant protein-1. *J Immunol*, 1995, 155:5769-5776.
- [112] Zink MC, Coleman GD, Mankowski JL, et al. Increased macrophage chemoattractant protein - 1 in cerebrospinal fluid precedes and predicts simian immunodeficiency virus encephalitis. *J Infect Dis*, 2001, 184:1015-1021.
- [113] Song L, Pachter JS. Monocyte chemoattractant protein-1 alters expression of tight junction - associated proteins in brain microvascular endothelial cells. *Microvasc Res*, 2004, 67:78-89.
- [114] van Marle G, Henry S, Todoruk T, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Nef protein mediates neural cell death: a neurotoxic role for IP-10. *Virology*, 2004, 329:302-318.
- [115] Lane BR, King SR, Bock PJ, et al. The C-X-C chemokine IP-10 stimulates HIV-1 replication. *Virology*, 2003, 307:122-134.
- [116] Zheng JL, Huang Y, Tang K, et al. HIV - 1 infected and/or immune - activated macrophages regulate astrocyte CXCL8 production through IL - 1 and TNF: involvement of mitogen-activated protein kinases and protein kinase R. *J Neuroimmunol*, 2008, 200(1/2):100-110.
- [117] Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18:217-242.
- [118] Kim CH, Broxmeyer HE. Chemokines: signal lamps for trafficking of T and B cells for development and effector function. *J Leukoc Biol*, 1999, 65:6-15.
- [119] Sanders VJ, Mehta AP, White MG, et al. A murine model of HIV encephalitis: xenotransplantation of HIV - infected human neuroglia into SCID mouse brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1998, 24:461-467.
- [120] Westmoreland SV, Rottman JB, Williams KC, et al. Chemokine receptor expression on resident and inflammatory cells in the brain of macaques with simian immunodeficiency virus encephalitis. *Am J Pathol*, 1998, 152:659-665.
- [121] Stumm RK, Zhou C, Ara T, et al. CXCR4 regulates interneuron migration in the developing neocortex. *J Neurosci*, 2003, 23:5123-5130.
- [122] Langford D, Sanders VJ, Mallory M, et al. Expression of stromal cell-derived factor 1 α protein in HIV encephalitis. *J Neuroimmunol*, 2002, 127(1/2):115-126.
- [123] Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, et al. CXCR4 - activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci*, 2001, 4:702-710.
- [124] Zhang K, McQuibban GA, Silva C, et al. HIV - induced metalloproteinase processing of the chemokine stromal cell derived factor-1 causes neurodegeneration. *Nat Neurosci*, 2003, 6:1064-1071.

(收稿日期:2010-04-25)