中国科学 C 辑:生命科学 2009 年 第 39 卷 第 7 期: 662 ~ 668
www.scichina.com life.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE IN CHINA PRESS

脑组织中高浓度的 HIV-1DNA 水平将 HAART 后 AIDS 痴呆综合征或心血管病的 AIDS 人与普通 AIDS 人区别开

赵丽[①], Derek C. GALLIGAN[②], Susanna L. LAMERS[③], YU Stephanie[④], Lamia SHAGRUN[②], Marco SALEMI[⑤], Michael S. MCGRATH[②]

① 山东大学公共卫生学院病毒学检验室, 济南 250012;
② Department of Laboratory Medicine, Positive Health Program, University of California, San Francisco, California 94110, USA;
③ Gene Johnson Inc., St. Augustine, Florida 32080, USA;
④ Pathologica Inc., Burlingame, California 94010, USA ;
⑤ Department of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida 32610, USA
* 联系人, E-mail: MMcGrath@php.ucsf.edu

收稿日期: 2009-03-19; 接受日期: 2009-04-23
美国 NIH(National Institutes of Health)基金(批准号: NIH ZMH1 BRB-S)、美国国家科学基金(批准号: NSF DMI-0349669)和山东省科技发展计划基金(批准号: 2007GG30002003)资助项目

摘要 高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral treatment, HAART)在延长获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者的生存方面具有重要作用, 然而随着 HIV 感染者寿命的延长, AIDS 痴呆综合征(AIDS dementia complex, ADC), 其他非 AIDS 相关疾病, 心血管病(cardiovascular disease, CVD)也比较常见. 这些各种疾病对脑组织中 HIV-1DNA 的影响在 HAART 后还未完全搞清楚. 本文的研究目的是澄清 HAART 后 ADC 以及其他 HIV 感染的并发症对 AIDS 病人脑组织中病毒载量的影响. 本实验用定量 PCR 研究了 13 例 AIDS 病人脑组织尸检标本, 这些病人死于 AIDS 并发症, 除 1 例病人外, 其他 12 例病人均从 1995 年开始接受 HAART 治疗, 直到死亡. 2 例死于严重的 CVD, 脑组织中广泛的动脉粥样硬化(cerebrovascular atherosclerosis, CVA). 5 例 AIDS 病人死于 ADC, 6 例 AIDS 人既无 ADC, 也无 CVA. 用定量 PCR 检测了病人脑组织 6 个部位(脑膜、前叶灰质、前叶白质、颞叶皮层下部、小脑和基底节)HIV-1DNA 的含量并对其进行了比较. HAART 后, 与非 ADC/CVA 的 AIDS 病人相比, ADC 的 AIDS 病人脑组织中 HIV-1 DNA 含量明显升高. 一个新的发现是, 2 例患有 CVD, 特别是 CVA 的病人, 脑组织中, 也同样检出高浓度的 HIV-1DNA, 这些病人并没有 ADC 的症状, 这是首次报道 CVA 与脑组织中 HIV-1 病毒载量有关. 研究表明, HAATR 抗性的 HIV 病毒储存库可能存在于 ACD 患者脑组织的损伤部位及富含巨噬细胞的动脉粥样硬化斑块中, 仍需要大量的 CVA 病例研究来证实后者.

关键词
人类免疫缺陷病毒-1 型
AIDS 痴呆综合征
定量 PCR
DNA
心血管病
脑血管动脉粥样硬化

引用格式: 赵丽, Derek C G, Susanna L, 等. 脑组织中高浓度的 HIV-1DNA 水平将 HAART 后 AIDS 痴呆综合征或心血管病的 AIDS 人与普通 AIDS 人区别开. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2009, 39(7): 662—668

在应用高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)之前, 晚期获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者中, 20%~30%可发展为 AIDS 痴呆综合征(AIDS dementia complex, ADC), 随着 HAART 的实施, ADC 在特定人群中每年的新发病例下降了 50%, 但是随着 AIDS 病人生存期的延长, ADC 在一定时间内的患病率在逐渐升高[1], 其仍然是严重影响人们健康的疾病之一[2~4]. HIV 感染者的死亡原因是多种的, 自从 HAART 后, 死亡原因已经发生改变. 很多 AIDS 相关疾病持续存在(如衰竭综合征、非-何杰金氏淋巴瘤、巨细胞病毒感染、卡氏肺囊虫感染、非典型分枝杆菌感染、脑弓形虫病、Kaposi 氏肉瘤、结核病和痴呆), 还有其他非-AIDS 疾病也比较常见(丙型肝炎病毒感染、非-AIDS 淋巴瘤、心血管疾病和肝功能异常). 在美国, HIV 感染者的寿命延长, 伴随着非-AIDS 疾病死亡比例的上升[5].

非-AIDS 疾病是否对脑组织中病毒载量有影响尚不清楚, 在 HAART 后, 最常见的导致死亡的非-AIDS 疾病是心血管病, 尽管对心血管病是由病毒感染直接引起还是 HAATR 间接的毒性作用尚有争议[6~10]. 清楚的是 AIDS 病人在 HAATR 后, 患心肌梗塞[7]、内皮细胞功能异常[11]、骨坏死[12]、冠状动脉钙化[13]和动脉粥样硬化[14]的危险增加.

患有和未患有 ADC 的病人都可能出现 CVD, 有时动脉粥样硬化损害可见于死于其他并发症, 而不是 CVD 的尸检标本中, 重要的是, 这些损害见于小儿和成年的 HIV 感染者[15]. 本研究长期的研究目标是搞清 HIV 在中枢神经系统中的进化途径, 或者是鉴定导致痴呆的特定的病毒株, 首先把 CVD 作为一个影响因子非常重要, 它能影响脑组织中病毒载量和病毒序列的基因型. 另外, 发现 HAATR 相关的 CVD 能影响 HIV 入侵中枢神经系统在许多领域的研究意义重大, 包括流行病学研究脑组织中动脉粥样硬化是否有 CVD 引起, 假定发生在晚期, 将导致完全不同的中枢神经系统中 HIV 进化的情况.

关于病人脑组织中 HIV 的研究, 大部分是 HAART 治疗前的病人尸检标本, 而且在病毒载量、是否存在与中枢神经系统感染有关的特异序列、HIV-1 在脑组织中的分室效应与 HAD 发生的相关性方面仍存在争议[16~22]. 一个比较容易接受的观点是 HIV-1 在感染早期即入侵中枢神经系统, 并且在脑组织中独立地进行着进化[23]. 本文研究了 HAART 后中枢神经系统中 HIV-1DNA 水平, 意外发现 HIV 感染晚期, HIV 进入中枢神经系统的可能的潜在途径是通过脑动脉粥样硬化的动脉损伤处, 这一发现对今后研究 HARRT 治疗后的 HAD 发病机制以及 HARRT 治疗所导致病人生存期延长对中枢神经系统的影响具有重要意义.

1 材料与方法

1.1 病例来源及标本特征

13 例 AIDS 病人多部位尸检冰冻标本来源于加州大学旧金山分校 AIDS 和肿瘤标本资源中心(表 1), 用于定量 HIV DNA 分析的标本进行基因组 DNA 提取前, 由专业的病理学专家进行阅片诊断.

6 例 HAART 病人死亡前未患有 ADC 但是有肾脏、肝功能异常或 HIV 有关的病毒感染, 根据尸检报告, 1 例 CNS 外有轻度动脉粥样硬化(3007235). 2 例 HAART 治疗的 AIDS 病人(3007234 和 3007236)有严重的 CVD, 多处脑血管存在动脉粥样硬化, 其中 1 例(3007234)全脑非常严重的动脉粥样硬化. 5 例 HAD 病人, 4 例自 1995 年接受 HAART 治疗, 而另外 1 例没有 HAART 治疗(3006990), 对所有接受 HAART 治疗的病人, 定量 PCR 检测脑组织 6 个部位(脑膜、前叶灰质、前叶白质、颞叶、小脑和基底节)的 HIV DNA 含量. 这些组织中, 只有 3 个来源于 HAART 治疗前(脑膜、前叶白质和颞叶下皮层).

1.2 基因组 DNA 的制备

不同组织中基因组 DNA 提取用 QIAamp DNA Mini 试剂盒(QIAGEN company, Valencia, CA), 用 A_{260} nm 进行定量(NanoDrop® ND-1000 UV-Vis Spectrophotometer, NanoDrop Technologies, Wilmington, Delaware).

1.3 定量 PCR

每个组织中 HIV 拷贝数/基因组用定量 PCR 测定, 定量 PCR 引物为 SK38(5′-ATAATCCACCTATCCCAGTAGGAGAAAT-3′)和 SK39(5′-TTTGGTCCTTGTCTTATGTCCAGAATGC-3′), 扩增片段长度为 110 bp

表 1　AIDS 病例概况 [a)]

ACSR 编号	病人 ID 编号	性别	年龄(岁)	ADC	神经病理学	其他疾病	HAART	DOD
3007238	NV	男	46	无	正常	肾小球硬化症	是	2001
3007235	KA	男	46	无	代谢性脑炎	肾小球硬化症, 动脉粥样硬化	是	2004
3007241	FL	男	36	无	代谢性脑炎水肿	肾小球硬化症	是	1999
3007239		男	27	无	灰白质交界处胶质细胞结节	卡波西肉瘤, 脓血症	是	2000
3007240	OK	女	37	无	皮质轻度空泡化, 基底节: 空泡化, II 型阿尔兹海默病胶质结节	卡波西肉瘤, 脓血症	是	不详
3007243	DE	男	40	无	脑膜: 纤维化 白质: 胶质结节	原发的感觉神经病	是	不详
3007234	AZ	女	57	无	广泛的动脉粥样硬化	腺癌, 心血管病	是	2004
3007236	MO	女	36	无	脑血管动脉粥样硬化	肾小球硬化症, 心血管病	是	2001
3007233	DY	男	43	有	白质和脊髓: 空泡化和多核巨细胞		是	2004
3007237	LA	男	39	有	脑膜: 纤维化 大脑皮质: II 型阿尔兹海默病神经胶质增生 白质和基底节: 巨噬细胞浸润, 空泡化, 胶质结节	肾小球硬化症	是	1999
3007242	BW	不详	31	有	白质、基底节和皮质可见多核巨细胞和空泡化	非何杰金氏淋巴瘤	是	2001
3007244	GA	男	31	有	大脑和脑干非何杰金氏淋巴瘤	肺水肿	是	2001
3006990	CX	男	46	有	神经胶质增生和巨噬细胞浸润	视网膜炎	否	不详

a) ACSR: AIDS 肿瘤标本资源中心; ADC: AIDS 痴呆综合征; HAART: 高效抗逆转录病毒治疗; DOD: 死亡时间

的 gag 片段, 以 *c-jun* 基因为定量的内标, 定量 PCR 测定组织中 HIV 基因拷贝数. PCR 运行程序为: 95℃, 变性 10 min; 95℃ 15 s, 60℃ 5 s, 72℃ 12 s, 35 个循环. Roche's FastStart DNA Master SYBR Green 1 试剂盒(Roche Applied Science, Indianapolis, IN), 扩增, 5000 个细胞/1 HIV 拷贝为阳性界值, 检测极限是由于 Roche LightCycler system PCR 扩增中使用的样品体积小[24]. 中位数和 *F*-检验用 GraphPad PRISM 软件(version 4.00).

2 结果

本实验对非- ADC/CVA, ADC 和 CVA 3 组病人脑组织中 HIV DNA 浓度进行了检测, QPCR 结果见表 2, 由表 2 可见 3 组之间的比较以及每组 HIV DNA 的阳性率.

在非-ADC/CVA 组(*n*=6), 只有 2 例病人(3007239 和 3007243)在 1 个以上组织中 QPCR 阳性, 这些病人脑组织有轻度神经病理改变(表 1), 2 例病人(3007238 和 3007241)任何组织中 QPCR 结果均为阴性, 而其他 2 例(3007235 和 3007240)只有 1 个部位 QPCR 结果阳性. 该组病人检测的 36 个标本中, QPCR 总的阳性率为 16.7%

在 CVA 组(*n*=2), 2 例病人在 4 个以上组织中 QPCR 结果阳性, 12 个检测组织中 9 个阳性, 尽管需要大量的标本来支持该统计学结论, 但是 QPCR 阳性率(75%)与 ADC 组阳性率(81.5%)相比无显著性差异(*P*>0.05).

在 ADC 组(*n*=5), 3 例病人(3007233, 3007242, 3007244)在 5 个以上组织中 QPCR 阳性, 阳性率 81.5%, 明显高于非-ADC/CVA 组(*P*<0.001). 在有巨噬细胞浸润的病人中(3007237, 3006990), 3 个或 3 个以上组织 QPCR 结果阳性.

以表 2 中的数据绘制图 1, 图中标出了组与组间 *F*-检验的结果. ADC 组中, HIV-1DNA 浓度在 MG, WM, TC, BG(*P*<0.0005)和 CE(*P*<0.05)组织中明显高于非-ADC/CVA 组相应的组织. 把 CVA 组所有组织

表 2 定量 PCR 检测的 AIDS 病人脑组织不同部位 HIV-1DNA 拷贝数(细胞数/1 HIV-1)[a)]

病例分组	MG	GM	WM	TC	CE	BG	Brain	脑组织中 HIV-1 阳性率
非-ADC/CVA (*n*=6)								
3007238	229136	10108	19700	444152	10173	8291		
3007235	559	8217	11492	5486	8681	16209		
3007241	6317	11562	138350	29034	47845	216754		
3007239	6164	1000	8985	5473	2819	7445		
3007240	6360	6003	5938	15071	10449	1651		16.7%
3007243	9040	9487	5735	3196	7334	1473		(6/36)
中位数	6338.5	8852	10238.5	10278.5	9427	7868	7831	
CVA (*n*=2)								
3007234	1614	555	7889	3540	2173	3069		75%**
3007236	9296	4709	4045	4598	4076	5803		(9/12)
中位数	5455	2632	5967	4069	3125	4436	4076*	
ADC (*n*=5)								
3007233	1823	2810	3618	933	7952	3550		
3007237	415	9192	41	21860	9362	64		
3007242	415	340	443	98	2482	5		
3007244	2004	4937	1028	1144	1801	9049		81.5%**
3006990	93		95	153				(22/27)
中位数	415*	3873.5	443*	933*	5217#	1807*	1370*	

a) MG: 脑膜; GM: 前叶灰质; WM: 前叶白质; TC: 颞叶; CE: 小脑; BG: 基底节. *, *P*<0.0005 与 non-ADC/CVA 病人比较(*t* 检验); #, *P*<0.05 与非-ADC/CVA 病人比较(*t* 检验); **, *P*<0.001 与非-ADC/CVA 组病人比较(卡方检验)

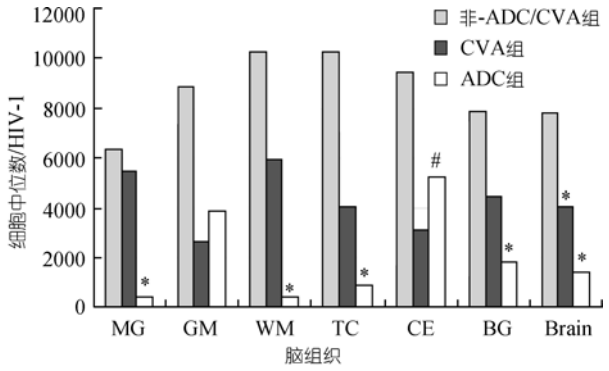


图 1　AIDS 病人脑组织中不同部位 HIV-1 DNA 拷贝数的比较

MG: 脑膜; GM: 前叶灰质; WM: 前叶白质; TC: 颞叶; CE: 小脑; BG: 基底节; Brain: 所有脑组织. *, $P<0.0005$ 与非-ADC/CVA 病人相比(t 检验); #, $P<0.05$ 与非-ADC/CVA 病人相比(t 检验)

结合起来(全脑), 细胞中位数/1HIV-1 与所有 ADC 和非-ADC/CVA 组织相比, 结果显示, 与非-ADC/CVA 组相比, 细胞中位数/1HIV-1 明显升高($P<0.005$), 与 ADC 组相比无显著型差异($P>0.05$). 由于样本数较小, 在动脉粥样硬化的个体中没有与其他两组进行 F 检验.

3　讨论

HIV-1 在脑组织中的迁移及进化机制在没有经过 HAART 治疗的病人已经有报道[16], 这些研究在 HAART 治疗后仍是一研究课题, 因为尽管经过 HAART 治疗, AIDS 相关痴呆仍然持续存在, 发病率高, 严重影响人类健康. 脑组织 HIV-1 感染发生在 HIV-1 感染早期, 而 ADC 一般发生在 HIV-1 感染的晚期, 表明在某些病人脑组织中发生了一种动力学过程, 脑组织中病毒复制和/或巨噬细胞复制在异常进行. 这个过程在过去有大量报道.

在 HAART 之前有几个报道, 与非痴呆 AIDS 病人相比, 晚期痴呆的 AIDS 病人脑组织中含有较高的病毒载量[24~26]. 本实验对由于 HAART 而延长生命的 AIDS 病人脑组织中病毒载量进行了初步研究, 结果表明, 在非-ADC/CVA 和 ADC 病人中, 大多数脑组织中 HIV 载量存在明显差异, 但是我们还发现一些非痴呆的, 患有 CVA 的病人脑组织中病毒载量也升高, 这表明 HAART 治疗后, HIV 感染晚期, HIV 进入脑组织并引起损害可能有一个新的途径, 这一设想仍需要大量病例加以验证.

CVD 一般与身体各个部位动脉粥样硬化有关, 包括脑. 在 2 例尸检标本中发现, 脑组织中明显的动脉粥样硬化, 在动脉粥样硬化的形成过程中, 脂滴沉积在动脉壁上, 小胶质细胞消耗脂滴, 然后转化为巨噬细胞, 在这一生命周期中, 巨噬细胞进一步转化成“泡沫细胞”. 之所以称之为泡沫细胞是因为细胞内含大量的空泡, 这些巨噬细胞死亡, 吸引更多的巨噬细胞在这里沉积, 逐渐形成严重的动脉粥样硬化斑, 也称之为脂纹. 脂纹是细胞内脂质沉积形成, 主要有巨噬细胞组成. 脂纹引起血管破裂, 出血, 对损伤产生自身增殖性炎症[27~29]. 在某些方面, 类似于与 ADC 有关的巨噬细胞炎性反应[30~32], 但是 CVD 的过程不同, 因为 HIV 浸润脑组织的时间发生在脑动脉粥样硬化的形成过程中, 这是一个晚期发生的事件, 而不是在 HIV 感染中枢神经系统的早期, 在晚期发展成 ADC.

HIV 感染和 HAART 引起脂质和糖代谢改变, 使血压升高, 促进动脉粥样硬化的发生[9,30~33], 尽管本研究标本较少, CVA 病人脑组织中病毒载量与 ADC 病人相似, 这一发现可能由于死亡之前, 晚期脑组织中血管破裂或者是由于巨噬细胞局限于脑动脉组织中, 而不是在痴呆发生过程中巨噬细胞的深深渗入. 2 例 CVA 病例, 没有 1 例病理学发现有典型的血管周围巨噬细胞浸润, 像在 ADC 中所见一样, 表明 HIV 感染只限于动脉粥样硬化斑块中.

患有和未患有 ADC 的病人脑组织中 HIV 序列进化分析是一个高度概括研究领域, 有两个根本原因, 一是研究脑相关病毒, 二是研究可能导致痴呆的进化迁移途径. 有关研究结果仍有争议, 可能是由于样本量小和不同的实验技术[16,19,22,23,27~31,33~37], 本研究揭示了一个重要的疾病因子——CVA, 它可能进一步影响今后的研究. 每一个病人死亡前, 用于进化研究的尸检组织应该进行广泛的神经病例检查和临床报告, 包括 ADC 以外的疾病过程. 本研究正在进行的病毒序列的分析将进一步揭示痴呆过程及 CVA 是如何影响脑组织中 HIV 感染的.

致谢 感谢美国 AIDS 和肿瘤标本中心提供组织标本.

参考文献

1 Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS. Nat Rev Immunol, 2005, 5(1): 69—81
2 Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. J Neurovirol, 2002, 8(suppl.2): 115—121
3 Sacktor N, Lyles R H, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: multicenter AIDS Cohort Study, 1990—1998. Neurology, 2001, 56(2): 257—260
4 Sacktor N, Tarwater P M, Skolasky R L, et al. CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing. Neurology, 2001, 57(3): 542—544
5 Palella FJ Jr, Baker R K, Moorman A C, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era changing cause of death and disease in the HIV outpatient study. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 43(1): 27—34
6 Bozzette S A, Ake C F, Tam H K, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med, 2003, 348(8): 702—710
7 Friis-Møller N, Sabin C A, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med, 2003, 349(21): 1993—2003
8 Holmberg S D, Moorman A C, Williamson J M, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. The Lancet, 2002, 360: 1747—1748
9 Mooser V. Atherosclerosis and HIV in the highly active antiretroviral therapy era: toward an epidemic of cardiovasvular disease? AIDS, 2003, 17(suppl 1): s65—s69
10 Sudano I, Spieker L E, Noll G, et al. Cardiovascular disease in HIV infection. Am Heart J, 2006, 151(6): 1147—1155
11 Stein J H, Klein M A, Bellehumeur J L, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. Circulation, 2001, 104(3): 257—262
12 Monier P, McKown K, Bronze M S. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 2000, 31(6): 1488—1492
13 Meng Q, Lima J A, Lai H, et al. Coronary artery calcification, atherogenic lipid changes, and increased erythrocyte volume in black injection drug users infected with human immunodeficiency virus-1 treated with protease inhibitors. Am Heart J, 2002 144(4): 642—648
14 Hsue P Y, Lo J C, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. Circulation, 2004, 109(13): 1603—1608
15 Shah S S, Zimmerman R A, Rorke L B, et al. Cerebrovascular complications of HIV in children. AJNR Am J Neuroradiol, 1996, 17(10): 1913—1917
16 An S F, Groves M, Giometto B, et al. Detection and localisation of HIV-1 DNA and RNA in fixed adults AIDS brain by polymerase chain reaction/in situ hybridisation technique. Acta Neuropathol, 1999, 98(5): 481—487
17 Bell J E, Brettle R P, Chiswick A, et al. HIV encepholitis, proviral load and dementia in drug users and homosexuals with AIDS Effect of neocortical involvement. Brain, 1998, 121(Pt11): 2043—2052
18 Glass J D, Fedor H, Wesselingh S L, et al. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. Ann Neurol. 1995, 38(5): 755—762
19 Johnson R T, Glass J D, McArthur J C, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus in brains of demented and nondemented patients with acquired immunodeficiency syndrome. Ann Neurol, 1996, 39(3): 392—395
20 van Marle G, Power C. Human immunodeficiency virus type 1 genetic diversity in the nervous system: Evolutionary epiphenomenon or disease determinant? J Neurovirol, 2005, 11(2): 107—128
21 Ohagen A, Devitt A, Kunstman K J, et al. Genetic and functional analysis of full-length human immunodeficiency virus type 1 env genes derived from brain and blood of patients with AIDS. J Virol, 2003, 77(22): 12336—12345
22 Wiley C A, Achim C L, Chritopherson C, et al. HIV mediates a productive infection of the brain. AIDS, 1999, 13(15): 2055—2059
23 Paton P, Poly H, Gonnaud P M, et al. Acute meningoradiculitis concomitant with seroconversion to human immunodeficiency virus type 1. Res Virol, 1990, 141(4): 427—433

24 Bockstahler L E, Werner T, Festl H, et al. Distribution of HIV genomic DNA in brain of AIDS patients. Clin Diagn Virol, 1995, 3(1): 61—72
25 Brew B J. Human immunodeficiency virus in brain and correlation with dementia. Ann Neurol, 1996, 39(6): 828—829
26 Brew B J, Rosenblum M, Cronin K, et al. AIDS dementia complex and HIV-1 brain infection: clinical-virological correlations. Ann Neurol, 1995, 38(4): 563—570
27 Hansson G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med, 2005, 352(16): 1685—1695
28 Linton M F, Fazio S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. Int J Obes, 2003, 27 Suppl 3: s35—s40
29 Ross R. Cell biology of atherosclerosis. Annu Rev Physiol, 1995, 57: 791—804
30 Salemi M, Lamers S L, Yu S, et al. Phylodynamic analysis of human immunodeficiency virus type 1 in distinct brain compartments provides a model for the neuropathogenesis of AIDS. J Virol, 2005, 79(17): 11343—11352
31 Williams K C, Hickey W F. Central nervous system damage, monocytes and macrophages, and neurological disorders in AIDS. Annu Rev Neurosci, 2002, 25: 537—562
32 Williams K C, Corey S, Westmoreland S V, et al. Perivascular macrophages are the primary cell type productively infected by simian immunodeficiency virus in the brains of macaques: implications for the neuropathogenesis of AIDS. J Exp Med, 2001, 193(8): 905—915
33 Barbaro G, Fisher S D, Lipshultz S E. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. Lancet Infect Dis, 2001, 1(2): 115—124
34 Currier J S, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 33(4): 506—512
35 Magen E, Elbirt D, Sthoeger Z . Cardiovascular disease prevention and treatment in patients with human immunodeficiency virus. Isr Med Assoc J, 2005, 7(4): 252—256
36 An S F, Giometto B, Scaravilli F. HIV-1 DNA in brain in AIDS and pre-AIDS: correlation with the stage of disease. Ann Neurol, 1996, 40(4): 611—617
37 Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV Infection. Circulation, 2002, 106(11): 1420—1425