新 进 展 文章编号:0253-3626(2011)07-0772-05

博尔纳病病毒与细胞内信号转导通路

刘 霞，Djung Lilya Wati，谢 鹏

（重庆医科大学附属第一医院神经内科、重庆医科大学神经科学研究中心、重庆市神经生物学重点实验室，重庆 400016）

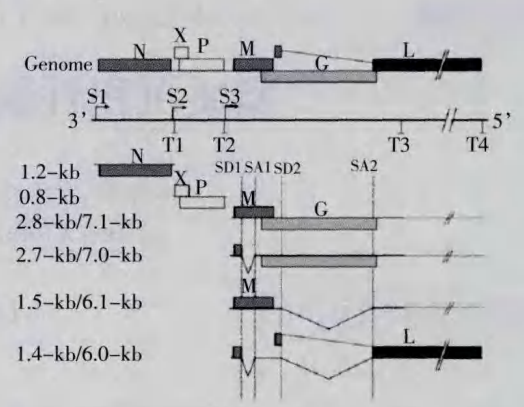
【中图图书分类法分类号】Q935 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-06-11

博尔纳病病毒(Borna disease virus，BDV)是一种嗜神经性 RNA 病毒，可以在温血动物神经系统内形成非细胞溶解性持续感染。根据宿主种类及感染途径不同，BDV 持续感染可能会调节神经可塑性和动物行为，也可能引起高致死性的 T 细胞介导的免疫病理反应。因此，BDV 可以作为研究中枢神经系统(Central nervous system，CNS)病毒持续感染的病理模型。目前研究表明，病毒的播散、持续感染及对神经递质的调节可能涉及到一系列细胞内信号转导通路。

1 BDV 的介绍

BDV 在分子生物学、趋向性、发病机制和对动物行为的影响等方面具有独特性。近年来的研究表明 BDV 与多种细胞内信号转导通路间存在着复杂的相互作用，其中包括丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase，MAPK)级联，多效性蛋白激酶 C(Protein kinase C，PKC)、NF-κB 系统、肿瘤抑制基因 p53 和抗病毒Ⅰ型干扰素(Interferon，IFN)系统。这些相互作用构成了BDV 独特性的基础。为了更全面深入地了解 BDV 与细胞内信号转导通路的关系，我们首先回顾一下 BDV 的分子生物学特性和发病机制等研究结果。

博尔纳病得名于德国萨克森州的博尔纳镇。19 世纪末这一地区的农场动物及军用马匹中曾有博尔纳病的大规模爆发[1]。博尔纳病是一种非致死性的神经疾病，在欧洲中部主要影响了马、羊等有蹄动物，但是啮齿类及非人灵长类动物对于实验室感染存在易感性[2]。BDV 是有包膜的单股负链 RNA 病毒，基因组全长为 8.9 kb[1]。病毒基因组的转录及复制在被感染细胞的细胞核中进行，并通过拼接机制调控基因的表达。BDV 感染的细胞中可以合成至少 6 种病毒蛋白：核蛋白(N)、X-或 p10 蛋白、磷蛋白(P)、基质蛋白(M)、糖蛋白(G)及 L-聚合酶(L)(图 1)。病毒通过一种尚未明确的受体所介导的细胞吞噬作用进入宿主细胞。Lipkin 和 Briese 提出被感染的细胞仅释放少量的游离病毒颗粒，病毒通过细胞连接传播[1]。最近在 BDV 全基因组序列及终末序列分析的基础上建立了其反向遗传体系，用以进行 BDV 的基因操纵与基因研究[3-5]。



S1~S3为转录起始点，T1~T4 为转录终止点。BDV 内含子的供位及受位分别用 SD 和 SA 标出。各个开放读码框在不同的病毒转录本中标出。N、X、P、M、G 和 L 代表转染细胞中的转录产物

图 1 BDV 基因组的编码策略及转录图

经典宿主动物 CNS 中的持续性非细胞溶解性 BDV 感染可以引起迟发的免疫病理反应。病毒主要侵犯与意识功能、情感、行为和长期记忆相关的边缘系统的神经元，尤其是皮质和海马[6]。由于宿主的物种和年龄不同，从病毒感染到出现症状的时间波动于数天到数年。在这一时期，BDV 可以影响 CNS 的细胞内信号转导通路，并引起在免疫病理反应之前出现的分子和细胞水平的改变。在动物中发现了一系列 BDV 诱发的神经疾病，包括学习缺陷、社会活动缺陷等意识障碍和免疫介导的局部运动、感觉障碍[1]。

BDV 是研究 CNS 内免疫介导的病毒感染发病机制的理想模型。路易鼠颅内感染后的病理表现与马、羊自然感染后的免疫病理改变相同。大鼠颅内感染后出现脑脊髓炎，主要在有病毒侵犯的皮层和海马组织中发现了浸润性病灶。浸润细胞为 CD^{4+}和 CD^{8+}T 细胞及巨噬细胞。BDV 特异性的 CD^{8+}T 细胞是效应细胞群体的代表。体内病毒感染的脑细胞损伤与 CD^{8+}T 细胞的作用有很大关系[7]。中和抗体明显控制了病毒的趋向性，阻止病毒从外周感染部位向中枢神经系统播散，但是没有证据表明抗体与神经病理改变有关[7,8]。研究发现在BDV 感染的脑组织中存在炎症预激细胞因子(如 IL-1β、IL-6、TGFβ和 TNFα)和炎症趋化因子(IP-10 和 CCL5)的mRNA，这些因子能够激活细胞内信号转导通路[7]。

作者介绍：刘 霞(1976-)，女，主治医师，硕士，研究方向：中枢神经系统感染。

通信作者：谢 鹏，男，教授，Email：xiepengcqmu@gmail.com。

基金项目：国家“863”计划资助项目(编号：2006AA02Z196)。

动物模型中 BDV 引起的行为异常和人类血清流行病学研究提出了这样的问题：在抑郁症或者精神分裂症病人中是否存在 BDV 或相关病原的暴露史[9,10]。被感染细胞仅释放很少量的嗜神经病毒 BDV，即使在自然感染动物的生存期进行检测也很困难，因此确诊患者感染 BDV 仍然存在着巨大的技术挑战。

2 BDV 与细胞信号通路的相互作用

2.1 BDV 介导的神经元改变：病毒与 PKC、Raf/MEK/ERK 通路相互作用对突触可塑性的影响

有研究者观察到 BDV 损伤了与突触可塑性相关蛋白和神经营养因子诱发的神经元反应相关蛋白的表达[11,12]，并且在此基础上发现一些信号通路对神经元的突触囊泡（Synaptic vesicle，SV）再摄取、神经生长等功能有重要影响，而病毒对这些信号通路的干扰可能是 BDV 相关的行为异常和神经发育异常的部分原因[13]。突触可塑性反应了神经元对外界影响在功能上和形态上的适应性。PKC 和 MAPK 信号通路通过调控突触前神经递质的释放在上述过程中发挥重要作用[13,14]。

当研究者发现病毒聚合酶的辅因子磷蛋白被 PKC 的 ε 亚型（PKCε）磷酸化，同时也可以被酪氨酸蛋白激酶Ⅱ少量磷酸化，就提出了 BDV 与细胞激酶存在功能上的相互作用[15,16]。PKCε 在边缘系统中呈高浓度与 BDV 在边缘系统的分布相一致，这种趋向性可能与病毒诱导的病理改变有重要的关联[13]。Volmer 等在体内初级神经元中分析 BDV 干扰代表突触活性的 SV 再摄取率，指出 PKC 的活性对 BDV 诱导的改变有功能上的影响[17]。有研究发现 BDV 感染不影响神经元的突触前基本功能，而是阻断了 SV 再摄取的增长，导致长时程增强作用缺陷，并且提出这种阻断作用与调节 SV 再摄取的蛋白表现出 PKC 依赖性的磷酸化下降有关。BDV 对 PKC 依赖性磷酸化的干扰表现为 BDV 磷蛋白与细胞的内源性 PKC 底物在 PKC 依赖性磷酸化时进行竞争[17]。

Volmer 等在多电极阵列系统上培养神经元，进行神经元联络的体外模型研究，进一步推论出 BDV 对 PKC 信号通路的调节[17]。通过选择性阻断神经元网络活动的活性依赖性增强作用，发现 BDV 感染不影响自发性神经元活性，而是调节了对学习和记忆有重要作用的突触可塑性[17]。在转基因小鼠的星形胶质细胞中 BDV 磷蛋白的单独表达足以引起行为学和神经病学改变，这一结果强调了磷蛋白在 BDV 感染中发挥了重要的病理作用[18]。总之，这些研究结果提出了病毒干扰神经元功能的可能机制，对 BDV 引起突触功能失调和神经行为学紊乱做出了解释[17]。

BDV 干扰神经元网络连接和脑发育的另一方面研究来自于对 BDV 磷蛋白通过两性蛋白（High mobility group box 1，HMGB1）干扰信号通路的观察。HMGB1 与 RAC1，p53 和 Hox 等因子相互作用，是一种与转录调控和 DNA 修复相关的核蛋白[19]。HMGB1 也参与神经突生长和细胞迁移的过程[13]。磷蛋白/HMGB1 相互作用抑制了 p53 介导的转录活性[20]。p53在细胞周期调控及凋亡中发挥作用。磷蛋白对 p53 活性的间接调节可能与 CNS 中 BDV 的持续感染及独特的神经病理特征相关[20]。还应指出的是 BDV 通过核蛋白与Cdc2-cyclin B1 复合物的相互作用干扰细胞周期。BDV 持续感染大鼠的成纤维细胞中，因为受 Cdc2-cyclin B1 复合物调控的细胞周期中 G_2 期向 M 期的转换延迟，细胞增殖下降。有意思的是，这一作用是与 BDV 核蛋白相关，与磷蛋白无关[21]。

Raf/MEK/ERK 级联通过丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf、MEK 激酶和细胞外信号调节激酶 ERK 的连续磷酸化来传导信号，是 MAPK 信号通路家族的典型代表。MAPK 信号通路与一系列细胞功能相关，能够被多种病毒激活[22]。在中枢神经系统中，这一通路对维持突触可塑性和记忆发挥重要作用[22]。神经元细胞中的 Raf/MEK/ERK 通路及其他通路被神经生长因子（Nerve growth factor，NGF）、脑源性神经营养因子（Brain-derived neurotrophic factor，BDNF）等神经营养因子激活。神经营养因子及其特殊受体可以在脑中神经可塑性高的区域高水平表达[13]。事实上 BDV 是第一批被发现能够激活 Raf/MEK/ERK 信号通路的 RNA 病毒之一[23]。实验性感染 1 h 后，在非神经元细胞中已经检测到 ERK 激活。在各种 BDV 持续感染细胞系中，也检测到了 ERK 的显著激活[23]。尽管 ERK 激活的确切机制以及 BDV 复制对于 ERK 激活的要求尚不明确，但是 ERK 激活出现在极早期，提示病毒基因表达与首次级联激活无关。

首次在 PC12 细胞中开展的一些研究揭示了 BDV 与 ERK 依赖性信号通路的相互作用。PC12 细胞在 NGF 刺激后能够正常进行神经元分化。持续的 BDV 感染引起了 PC12 细胞中 Raf/MEK/ERK 通路的组成型激活[24]。然而被激活的ERK 未能有效转移到细胞核内，而且 NGF 刺激也未能引起神经元分化，提示 BDV 阻断了神经元生长必须的 ERK 依赖性基因表达。此外，原代海马锥体细胞的研究表明持续 BDV 感染也阻断了 BDNF 引起的 ERK 磷酸化[12]。在 BDV 感染细胞中，BDNF 依赖性 SV 蛋白表达受到抑制，导致突触发生严重的损害和突触结构的缺损。因此表明 BDV 感染能够通过 MAPK 信号通路来阻断神经元细胞对外源性刺激的反应，导致突触可塑性等神经元功能的紊乱。

2.2 BDV 感染对 NF-κB 信号通路的影响

NF-κB 转录因子与细胞凋亡、宿主防御等许多细胞生理过程相关。一系列的刺激因素可以通过不同的信号通路激活 NF-κB。其中的大多数通路都要在 I-κB 激酶处汇聚，I-κB 激酶是在激活 NF-κB 中起重要作用的信号小体复合物[25]。NF-κB 可以被多种病毒病原体激活，并且普遍认为，当发生 RNA 病毒感染时，NF-κB 发挥了抗病毒作用[26,27]。在 BDV 的靶组织脑组织中，NF-κB 是一些生物化学级联及分子级联的重要调控者，其中有些级联反应能够预防细胞死亡，维持神经元可塑性，而有些能够诱导细胞凋亡。NF-κB 可以被细胞因子类、神经营养因子、神经递质等多种细胞内信号激活。Kaltschmidt 等提出在阿尔兹海默病发病过程中 NF-κB 为神经元提供了暂时性的保护，避免其发生 β 淀粉样蛋白介导的细胞凋亡，延缓了神经退行性变[28]。另一方面，在卒中大鼠模型中发现激活 NF-κB 增加神经元死亡[29]。因此在不同的神经元活性或分化状态下，NF-κB 的激活可以参与不同的神经元功能调控过程[30]。

中枢神经系统 BDV 感染时出现了多种激活 NF-κB 的细胞因子。正常的未感染鼠脑组织中，主要在皮层和小脑发现了 NF-κB 的激活[31]。在 BDV 感染的早期（13 d），首先在没有 NF-κB 激活的海马检测到病毒。感染早期，皮层和小脑中 BDV 阳性细胞数量有限，而且，与未感染鼠脑组织相比 NF-κB 的激活程度没有变化[31]。然而在 BDV 感染的高峰期（17~25 d），不同脑区中被感染细胞的 NF-κB 激活增加了，这种情况最可能的原因是 BDV 感染的鼠脑组织中存在多种细胞因子[7,32]。

一项体外研究发现高敏感性的神经元细胞在感染时没有诱导 NF-κB 转录因子，这一结果支持 BDV 与 NF-κB 信号通路存在相互抑制作用[31]。BDV 感染过程中 NF-κB 激活的抑制可能与调控 TBK-1/IKKε 复合物的病毒干扰过程有关。在用免疫病理学手段加以证实之前，有一些实验数据可以支持这一假说：BDV 感染抑制脑组织中 NF-κB 的功能，导致突触可塑性障碍，诱导细胞凋亡。还需说明的是，神经元的改变不是单一信号通路作用的结果。海马中 NF-κB 激活的减少导致 BDV 对海马的优先趋向性。海马组织中丰富的神经营养因子表达及高 PKC 活性进一步支持了 BDV 在海马组织中的复制[12]。

2.3 BDV 感染调控半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（caspase）活性和细胞凋亡过程

为了对抗病毒感染，多细胞组织动用了包括细胞自发性凋亡等许多防御手段[33]。细胞凋亡是形态学和生物化学上的细胞死亡形式。CNS 中的凋亡诱导是一个精细的过程。如果濒死细胞能够轻易地被替换，那么清除被感染细胞就可以解决抗病毒的问题。但是对那些不可替换的高度特异性神经元来讲，细胞凋亡造成的损害会导致十分严重的后果[34]。因此，CNS 的凋亡应该得到良好的控制以免发生重要功能的丢失。凋亡装置的核心成分是蛋白水解酶系统，包括半胱氨酸蛋白水解酶家族，也称为半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（caspase）[35]。

BDV 感染能够引起细胞凋亡，对宿主造成损害。在 BDV 颅内感染的新生路易鼠的海马和小脑中，颗粒细胞、浦肯野细胞数量减少，导致神经发育损害。这些动物表现出的行为障碍与自闭症儿童的行为异常有相似之处，包括异常反射、多动、旷野探索抑制、刻板行为[36]。神经元缺失主要是由细胞凋亡导致，这一点通过凋亡前和程序性死亡基因产物的 mRNA 水平提高，抗凋亡的 bcl-x 蛋白的 mRNA 水平和 DNA 片段降低而得以证实。Hornig 等提出 BDV 感染的新生大鼠可以作为研究神经病理异常和人类神经发育障碍的动物模型[36]。

在 BDV 感染的新生鼠中进行的聚 ADP 核糖聚合酶 1 [Poly（ADP-ribose）polymerase-1，PARP-1]和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（caspase-3）的研究证实了 caspase 在 BDV 介导的神经元凋亡中发挥作用[37]。PARP-1 是 caspase 的作用靶点，因此可以作为凋亡的标志物。PARP-1 也参与了 DNA 损伤修复和细胞增殖[38]。PARP-1 还通过调节小胶质细胞的活性和增殖影响炎症反应。小胶质细胞是中枢神经系统固有的免疫细胞，在神经元受损的部位分泌细胞因子引起中枢神经系统损伤[38]。PARP-1 表达增强，PARP-1 及 caspase-3 活性提高，促使海马神经退行性变，引起 CNS 对持续性 BDV 感染的胶质样反应[37]。从这些发现可以得出结论：BDV 诱导的细胞凋亡反应导致了神经元组织的毁损并致病。

2.4 BDV 感染与 IFN

IFN 系统引起抗病毒状态的建立，是抗病毒感染的第一条防线[39]。尽管 Ⅰ 型 IFN 的应答反应主要是在非神经元细胞中进行了研究，但是有充分的证据证明这些细胞因子在中枢神经系统中也发挥着抗病毒作用[40]。这种抗病毒作用可以通过 JAK-STAT 通路发出信号，在病毒感染的启动水平发生，或者是在受体功能水平发生[39]。旁分泌或自分泌的 IFN 通过 IFN-α/β 受体刺激 JAK-STAT 信号通路，导致具有抗病毒效力的细胞蛋白的表达[39]。许多致病病毒能够应对或逃避强大的 IFN 抗病毒防线而造成病毒播散。BDV 能够在宿主体内持续生存证明 BDV 也具有这一特点。

BDV 复制对于外源性 IFN 治疗是敏感的，提示了病毒不能抑制 JAK-STAT 信号通路或 IFN 诱导的蛋白[41,42]。然而，BDV 感染没有上调大鼠脑中的 IFN-α mRNA[43,44]，Ⅰ 型 IFN 受体基因敲除也没有影响到被感染小鼠的病毒滴度和播散，说明体内 IFN 没有被充分激活，所以仍有病毒留存[45]。

3 结论及展望

嗜神经病毒 BDV 被认为是一种“情感病毒”，可以引起多种宿主的 CNS 持续感染，在缺乏神经炎症性反应时也能改变宿主行为。本文概述了 BDV 调节细胞信号通路，引起各种病理反应的现有知识。比较明确的是，在不同的细胞类型中 BDV 调节信号通路存在异质性，在前面提及的信号通路之间也存在对话现象（例如 MAPK 与 NF-κB）。但是这个领域的研究仍在初始阶段，现在对于病毒感染很多方面的理解仍然有限。BDV 这种独特的病毒在其他的领域也有很多值得探讨的问题。目前尚不清楚一些物种对 BDV 的高度易感性与病毒的复制及播散是否有关，与病毒和宿主的信号通路之间特殊的相互作用是否有关，或者是不同的免疫反应的结果也未可知。其中特别引人注意的问题是人类是否普遍对 BDV 存在易感性。最后，BDV 有可能用于基因工程，表达外源基因[46]。BDV能否有益于稳定表达转基因的持续性嗜神经载体的开发，对这些问题的探讨和解决有助于了解 BDV 的生物学特性，也有助于理解 BDV 持续感染对 CNS 的影响。

参 考 文 献

[1] Lipkin W I, Briese T. Bornaviridae[M]. Virology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.1829-1851.

[2] Staeheli P, Sauder C, Hausmann J, et al. Epidemiology of Borna disease virus[J]. Journal of general virology, 2000, 81(9):2123-2135.

[3] Pleschka S, Staeheli P, Kolodziejek J, et al. Conservation of coding potential and terminal sequences in four different isolates of Borna disease virus[J]. Journal of General Virology, 2001, 82(11):2681-2690.

[4] Schneider U, Schwemmle M, Staeheli P. Genome trimming: a unique strategy for replication control employed by Borna disease virus [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(9):3441-3446.

[5] de la Torre J C.Reverse-genetic approaches to the study of Borna disease virus[J].Nat Rev Microbiol,2006,4(10):777-783.

[6] Gosztonyi G,Ludwig H.Borna disease-neuropathology and pathogenesis[J].Curr Top Microbiol Immunol,1995,190:39-73.

[7] Stitz L,Bilzer T,Planz O.The immunopathogenesis of Borna disease virus infection[J].Front Biosci,2002,7:541-555.

[8] Furrer E,Bilzer T,Stitz L,et al.Neutralizing antibodies in persistent Borna disease virus infection:prophylactic effect of gp94-specific monoclonal antibodies in preventing encephalitis[J].Journal of Virology,2001,75(2):943-951.

[9] Rott R,Herzog S,Fleischer B,et al.Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patients with psychiatric disorders[J].Science,1985,228:755-756.

[10] Lipkin W I,Hornig M,Briese T.Borna disease virus and neuropsychiatric disease-a reappraisal[J].TRENDS in Microbiology,2001,9(7):295-298.

[11] Gonzalez-Dunia D,Watanabe M,Syan S,et al.Synaptic pathology in Borna disease virus persistent infection[J].Journal of Virology,2000,74(8):3441-3448.

[12] Hans A,Bajramovic J J,Syan S,et al.Persistent,noncytolytic infection of neurons by Borna disease virus interferes with ERK 1/2 signaling and abrogates BDNF-induced synaptogenesis[J].The FASEB Journal,2004,18(7):863-865.

[13] Gonzalez-Dunia D,Volmer R,Mayer D,et al.Borna disease virus interference with neuronal plasticity[J].Virus Res,2005,111(2):224-234.

[14] Turner K M,Burgoyne R D,Morgan A.Protein phosphorylation and the regulation of synaptic membrane traffic[J].Trends Neurosci,1999,22(10):459-464.

[15] Schwemmle M,De B,Shi L,et al.Borna disease virus P-protein is phosphorylated by protein kinase Cε and casein kinase Ⅱ[J].Journal of Biological Chemistry,1997,272(35):21818-21823.

[16] Schmid S,Mayer D,Schneider U,et al.Functional characterization of the major and minor phosphorylation sites of the P protein of Borna disease virus[J].J Virol,2007,81(11):5497-5507.

[17] Volmer R,Monnet C,Gonzalez-Dunia D.Borna disease virus blocks potentiation of presynaptic activity through inhibition of protein kinase C signaling[J].PLoS Pathog,2006,2(3):19.

[18] Kamitani W,Ono E,Yoshino S,et al.Glial expression of Borna disease virus phosphoprotein induces behavioral and neurological abnormalities in transgenic mice[J].Proc Natl Acad Sci USA,2003,100(15):8969-8974.

[19] Kamitani W,Shoya Y,Kobayashi T,et al.Borna disease virus phosphoprotein binds a neurite outgrowth factor,amphoterin/HMG-1[J].Journal of Virology,2001,75(18):8742-8751.

[20] Zhang G,Kobayashi T,Kamitani W,et al.Borna disease virus phosphoprotein represses p53-mediated transcriptional activity by interference with HMGB1[J].J Virol,2003,77(22):12243-12251.

[21] Planz O,Pleschka S,Oesterle K,et al.Borna disease virus nucleoprotein interacts with the CDC2-cyclin B1 complex[J].J Virol,2003,77(20):11186-11192.

[22] Pleschka S.RNA viruses and the mitogenic Raf/MEK/ERK signal transduction cascade[J].Biol Chem,2008,389(10):1273-1282.

[23] Planz O,Pleschka S,Ludwig S.MEK-specific inhibitor U0126 blocks spread of Borna disease virus in cultured cells[J].Journal of Virology,2001,75(10):4871-4877.

[24] Hans A,Syan S,Crosio C,et al.Borna disease virus persistent infection activates mitogen-activated protein kinase and blocks neuronal differentiation of PC12 cells[J].Journal of Biological Chemistry,2001,276(10):7258-7265.

[25] Israel A.The IKK complex:an integrator of all signals that activate NF-kappaB[J]?Trends Cell Biol,2000,10(4):129-133.

[26] Hiscott J,Kwon H,Genin P.Hostile takeovers:viral appropriation of the NF-kappaB pathway[J].J Clin Invest,2001,107(2):143-151.

[27] Ludwig S,Planz O,Pleschka S,et al.Influenza-virus-induced signaling cascades:targets for antiviral therapy[J]?Trends Mol Med,2003,9(2):46-52.

[28] Kaltschmidt B,Uherek M,Wellmann H,et al.Inhibition of NF-kappaB potentiates amyloid beta-mediated neuronal apoptosis[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1999,96(16):9409-9414.

[29] Herrmann O,Baumann B,de Lorenzi R,et al.IKK mediates ischemia-induced neuronal death[J].Nat Med,2005,11(12):1322-1329.

[30] Kaltschmidt C,Kaltschmidt B,Neumann H,et al.Constitutive NF-kappa B activity in neurons[J].Mol Cell Biol,1994,14(6):3981-3992.

[31] Bourteele S,Oesterle K,Pleschka S,et al.Constitutive Activation of the Transcription Factor NF-κB Results in Impaired Borna Disease Virus Replication[J].J Virol,2005,79:6043-6051.

[32] Shankar V,Kao M,Hamir A N,et al.Kinetics of virus spread and changes in levels of several cytokine mRNAs in the brain after intranasal infection of rats with Borna disease virus[J].J Virol,1992,66(2):992-998.

[33] Razvi E S,Welsh R M.Apoptosis in viral infections[J].Adv Virus Res,1995,45:1-60.

[34] Allsopp T E,Scallan M F,Williams A,et al.Virus infection induces neuronal apoptosis:A comparison with trophic factor withdrawal[J].Cell Death Differ,1998,5(1):50-59.

[35] Thornberry N A,Lazebnik Y.Caspases:enemies within[J].Science,1998,281(5381):1312-1316.

[36] Hornig M,Weissenbock H,Horscroft N,et al.An infection-based model of neurodevelopmental damage[J].Proc Natl Acad Sci USA,1999,96(21):12102-12107.

[37] Williams B L,Hornig M,Yaddanapudi K,et al.Hippocampal poly(ADP-Ribose)polymerase 1 and caspase 3 activation in neonatal bornavirus infection[J].J Virol,2008,82(4):1748-1758.

[38] Kauppinen T M,Swanson R A.Poly(ADP-ribose)polymerase-1 promotes microglial activation,proliferation,and matrix metalloproteinase-9-mediated neuron death[J].J Immunol,2005,174(4):2288-2296.

[39] Randall R E,Goodbourn S.Interferons and viruses:an interplay between induction,signalling,antiviral responses and virus countermeasures[J].J Gen Virol,2008,89:1-47.

[40] Wang J,Campbell I L.Innate STAT1-dependent genomic response of neurons to the antiviral cytokine alpha interferon[J].J Virol,2005,79(13):8295-8302.

[41] von R F,Stitz L,Rott R.Influence of interferon on persistent infection caused by Borna disease virus in vitro[J].J Gen Virol,1985,66(Pt 12):2777-2780.

[42] Hallensleben W,Staeheli P.Inhibition of Borna disease virus

multiplication by interferon: cell line differences in susceptibility[J]. Arch Virol, 1999, 144(6):1209-1216.

[43] Shankar V, Kao M, Hamir A N, et al. Kinetics of virus spread and changes in levels of several cytokine mRNAs in the brain after intranasal infection of rats with Borna disease virus[J]. J Virol, 1992, 66(2): 992-998.

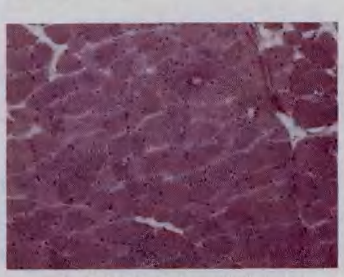
[44] Unterstab G, Ludwig S, Anton A, et al. Viral targeting of the interferon-{beta}-inducing Traf family member-associated NF-{kappa}B activator(TANK)-binding kinase-1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(38):13640-13645.

[45] Staeheli P, Sentandreu M, Pagenstecher A, et al. Alpha/beta interferon promotes transcription and inhibits replication of borna disease virus in persistently infected cells[J]. J Virol, 2001, 75(17):8216-8223.

[46] Schneider U, Ackermann A, Staeheli P. A Borna disease virus vector for expression of foreign genes in neurons of rodents[J]. J Virol, 2007, 81(13):7293-7296.

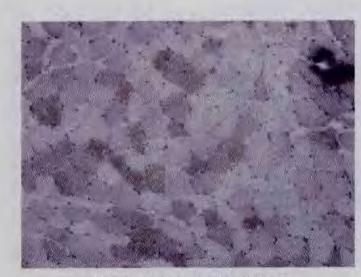
（责任编辑：冉明会）

（上接第 771 页）



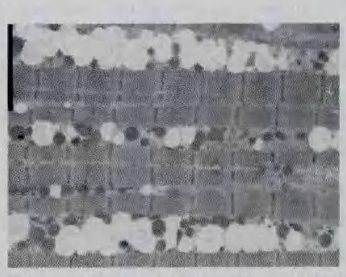
可见肌纤维内大量筛状空泡

图 1 脂质沉积性肌病 HE 染色



可见肌纤维内脂滴深染

图 2 脂质沉积性肌病油红染色



电镜下可见大量的脂滴成串珠样排列

图 3 脂质沉积性肌病电镜结果

润，肌纤维间血管未见异常，2 例可见肌纤维轻度萎缩、变性及灶性肌丝溶解。其病理改变见图 1~3。

1.7 治疗及预后

1 例症状较重者予甲基强的松龙 1.0 g 冲击治疗 5 d 后改为泼尼松 60 mg 口服，1 月逐渐减量至停，另 6 例予地塞米松 10~20 mg 静脉滴注，同时予 B 族维生素、辅酶 Q10、ATP 等神经营养、能量合剂治疗，嘱患者用高碳水化合物、低脂肪、富含肉碱的肉类、豆类、奶类等食物，少食多餐。6 例激素治疗均明显有效，1 月内基本完全缓解，肌酶降至正常。其中 1 例效果欠佳，加用左卡尼丁治疗，症状不完全缓解。用甲基强的松龙冲击患者症状恢复快且完全。治疗后随访 1~3 年，3 例症状再发，其中 1 例再发 2 次，但症状较第 1 次轻，且再次治疗有效。

2 讨 论

LSM 是由于脂质代谢障碍导致肌细胞中脂质蓄积，临床表现为肌无力，是一组遗传代谢性肌病[1]。LSM 按致病基因分为 9 种，均为常染色体隐性遗传[2]。临床上并不少见，但常被误诊，本组病人 7 例中有 5 例误诊，比梅海云报导[3]的误诊率稍低。

2.1 临床分型

LSM 临床主要根据生化缺陷进行分型，有作者认为其属于线粒体肌病的一个类型，生化分型主要为肉碱缺乏或肉碱棕榈酰基转移酶缺乏[4]。

2.2 LSM 的临床特点

（1）以不能耐受运动和近端肌无力为主要表现；（2）病情呈发作性或波动性，可有自发缓解；（3）激素治疗可以缓解多数患者的症状，用量及疗程因人和病情而异；（4）肌电图表现为肌源性损害，部分合并神经源性损害；（5）肌活检可见肌纤维内脂滴明显增多，脂滴排列密集，成串珠状分布在残存的肌丝内，存在明显的脂滴融合现象则可以确诊。因 LSM 临床表现复杂多样，临床常被误诊。本组 7 例中有 5 例曾被误诊。两例误诊为多发性肌炎；1 例先后被误诊为肌炎、进行性肌营养不良、重症肌无力、癔症；1 例被误诊为肥大型肌营养不良，1 例被疑诊为消化道肿瘤，心功能不全。

7 例患者随访 1~3 年，3 例患者复发，其中 1 例复发 2次，但均较第 1 次轻，提示本病与诱因关系密切，确诊后复发症状较轻，考虑与饮食指导有关，复发后即予激素及核黄素治疗，病情均能较快得到改善，与报导[5]相一致。本病一般预后较好，有些患者病史虽然很长，但肌力无严重减弱，生活自理能力基本保留。本组患者 7 例均为男性患者，提示本病男性患病率高。在 42 例肌肉病理活检标本中，7 例明确为 LSM，比例均较报导明显增高，是否与本地区气候及地理位置、遗传基因有关，尚需随着样本量的增多进一步观察。

参 考 文 献

[1] Bruno C, Dmiauro S. Lipid storage myopathies[J]. Curr Opin Neuro, 2008, 21:601.

[2] Kaplan J C. Gene table ofmonogenic neuromuscular disorders(nuclear genome only)[J]. Neuromuscu l Disord, 2009, 19:77.

[3] 梅海云，杨晓苏，肖 波，等. 脂质沉积性肌病诊断及误诊分析[J]. 卒中与神经疾病，2009，3(16)：168-171.

[4] Gradzka I. Mechanisms and regulation of the programmed cell death. Postepy Biochem, 2006, 52(2): 157-165.

[5] 李 伟，焉传祝，吴金玲，等. 脂质沉积性肌病 42 例临床治疗及预后随访[J]. 中华神经科杂志，2007，40(4)：229-231.

（责任编辑：冉明会）