

主编 程剑锋

艾滋病预防控制

网络化建设管理与从业人员素质培训实务全书

AIDS

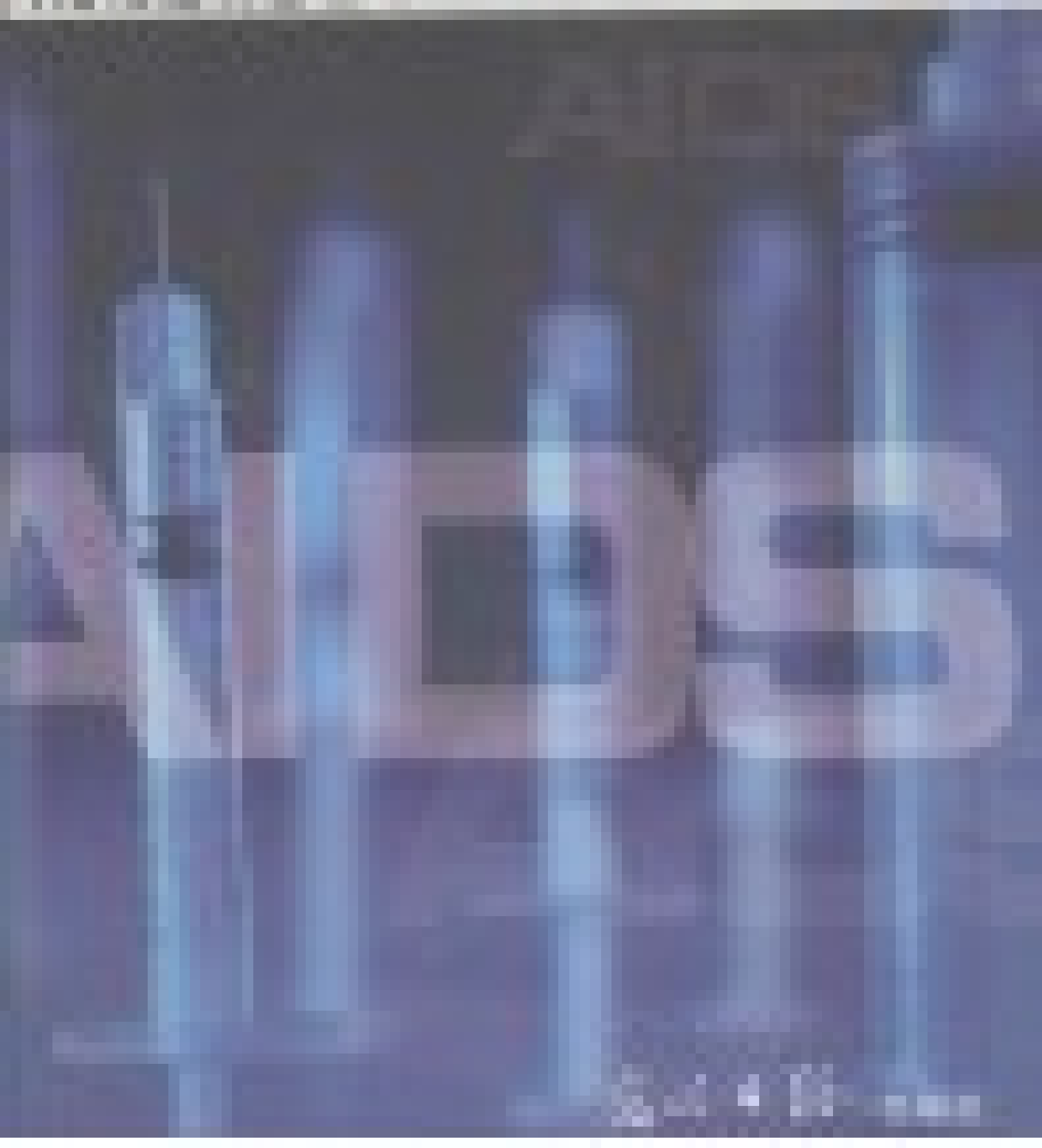
AIDS

光明日报出版社

第 1 版 (2002 年 12 月)

艾滋病预防控制

中国疾病预防控制中心编 人民卫生出版社



**艾滋病预防控制
网络化建设管理与从业
人员素质培训实务全书**

中 卷

第四节 病毒进入相关的 HIV—细胞表面的相互作用

一些研究提示病毒与受体相互作用后,可能还有其他因子参与细胞的 HIV 感染。研究显示附着 CD4 后,病毒进入细胞可以影响 HIV 传播和病毒复制的程度。进入的不同比率和效率最可能与外膜蛋白变异有关。还有一些研究提示 gp41 的胞浆结构域,可能通过在病毒脱壳或穿透过程中起重要作用而部分参与进入。非蛋白组分(可能为糖脂)可能也参与了病毒进入细胞所需的外膜-CD4 介导的融合。

有人认为延迟进入现象与 CD4 分子的 D3 和 D4 区缺失有关,这种现象可能反映了与融合相关的 CD4 分子的构象变化。这些结果提示 CD4 蛋白可能不仅参与结合,也参与融合,还可能参与病毒颗粒从细胞表面穿入细胞质。在一段时间内,病毒可以持续附着于 CD4 而不把病毒核心释放进入细胞质。另一可能(虽然此假设是极臆测的)是,核心可能停留在细胞膜分子层下而不进入细胞质。只有在病毒核心穿透和脱壳之后,逆转录和导致病毒复制的步骤才有可能开始。

有报道认为附着和融合并非病毒核衣壳进入细胞必需的惟一过程。当 HIV-1 和 SIV 毒株用于感染不同的 CD4⁺ 或 CD4⁻ 细胞时,附着(由 CD4 结合标志测定)和融合(由荧光去猝灭检出)可能发生,但不能检测到细胞内病毒核心蛋白的出现或感染性病毒的产生。HIV-1 感染肺泡巨噬细胞的研究提示病毒—细胞融合后有一个类似的感染阻断。这些结果说明当病毒外膜与细胞表面融合时,第三个主要过程使得病毒核衣壳进入细胞质(图 2-5)。

第三个步骤即核衣壳进入的机制尚不清楚。有一假说认为 gp41 融合结构域结合于细胞表面的融合受体导致病毒和细胞外层脂膜相互混合(即半融合)。然而,除非内层脂膜相遇,核衣壳进入不可能发生。内层膜的混合可能还需未知的其他细胞或病毒蛋白。另一解释是核心进入需要一个特别过程,一个 Gag 蛋白可能参与第三步,因为此病毒蛋白(例如 MA)在复制周期末在 HIV 子代的出芽和释放过程中起重要作用。近来 SIV/HIV 重组体的研究证明 HIV-1 在猕猴细胞中的限制性复制(其中包括 gag 基因的一个区域)似乎与此有关,这种结果支持上述可能性。

第五节 CD4 蛋白的下调

另一个在对人 T 细胞中 HIV-1 复制的早期研究结果是伴随而来的 CD4 蛋白在细胞表面的消失。下调的程度和时间取决于病毒复制的水平。通常,在体外培养中 CD4 表达消失出现于 HIV 感染后几日之内(产生了大量的子代病毒颗粒)。而减少 T 细胞系中慢性 HIV-1 产生(如用 Tat 拮抗物)可重新恢复 CD4 的表达。

这种细胞表面分子表达改变的相关机制尚不清楚(表 2-5)。CD4 受体对 HIV 感染不一定是必需的,CD4 相关的信号转导对病毒的复制也不是必需的。此外,某些 HIV 毒

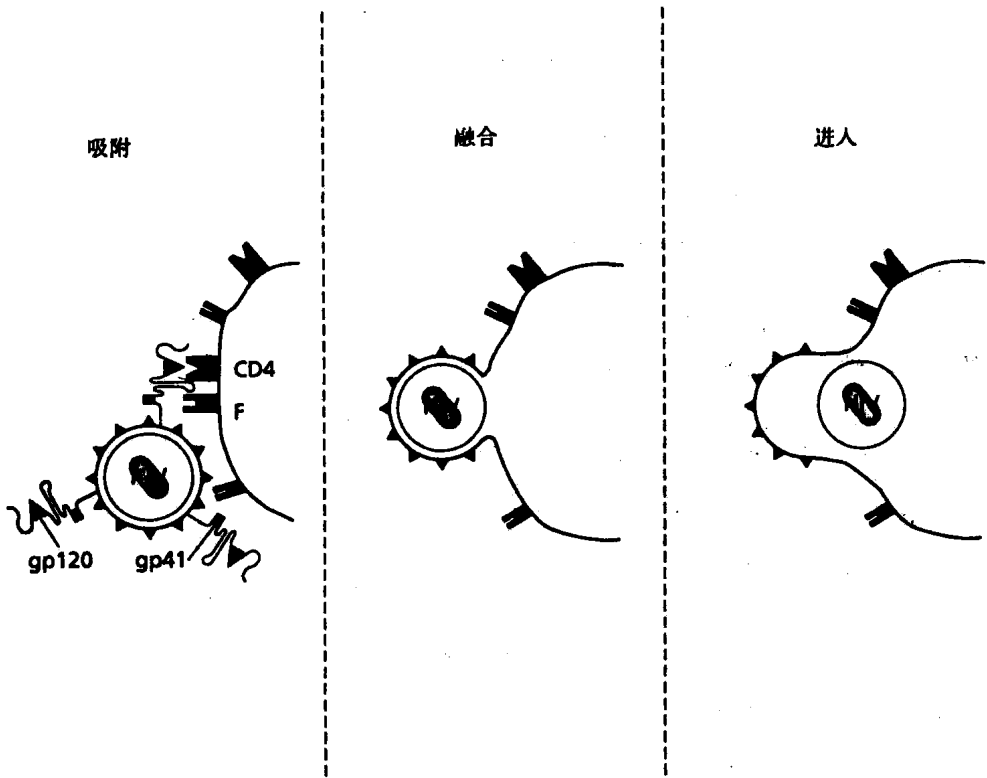


图 2-5 HIV 进入细胞。HIV 感染细胞的三个主要步骤是以对细胞培养的观察为基础的

株 (HIV-1SF₁₆₂, HIV-2uc-1) 感染时高水平的病毒复制并不影响 CD4 表达。外膜 gp120 特定区域的差异可能与之有关。通过使用生物学性状不同的两个 HIV-1 病毒间重组的研究, 发现 CD4 的下调与外膜区域有关。一些研究提示在细胞内质网中的外膜 gp160 和 CD4 复合物的作用可能与此有关。Vpu 被认为参与了此过程, 因为这个病毒蛋白通过诱导 CD4 降解解离 gp160 和 CD4 复合体。这一功能可能在允许 gp160 装配入病毒颗粒中起重要作用并能影响 CD4 表达。

表 2-5 与 CD4 蛋白表达下调相关的因素

1. 细胞内 CD4 与外膜 gp120 复合物
2. Vpu 从 CD4: gp160 复合物中解离伴有 CD4 降解
3. Nef 下调
4. CD4mRNA 转录的阻断
5. CD4 蛋白翻译中的停滞
6. gp120 覆盖病毒受体
7. 复制病毒颗粒从细胞表面移去 CD4

有的研究将 Nef 蛋白用来下调 CD4 分子。其机制与细胞内的毒性过程有关, 在此过程中, Nef 在溶酶体中降解。缺乏此活性的病毒可能有一个截断的 Nef 蛋白。不论是 Vpu

还是 Nef, CD4 分子的细胞质部分是相关的主要结构域。近来的研究表明, Vpu、Env、Nef 都在 CD4 下调中起作用。Nef 在 HIV 感染早期迅速下调 CD4; Env 和 Vpu 在感染稍后阶段起作用。总的来说, 这三种蛋白的联合作用能最有效地降低 CD4 的表达。

还有一些研究指出 CD4 下调反映 CD4mRNA 转录或翻译停滞。据报道附着于细胞表面的外膜 gp120 (或 gp120 抗体复合物) 覆盖 CD4 结合位点与此有关。后一现象可通过使用抗 CD4 分子位于 gp120 结合位点外的另一区域的抗体进行论证。用单克隆抗体如 OKT4 (非 OKT4A 或 Leu3a), 可以评估在估计感染的 CD4⁺ 细胞上的 CD4 蛋白的连续表达。此外, 还有研究者提示出芽的病毒颗粒可移去 CD4 分子 (表 2-5)。这些过程对 CD4 蛋白表达的相对影响最可能取决于病毒和感染的细胞。因为某些病毒并不调节 CD4 表达。它与发病机制的相关性尚不清楚。然而移去 CD4 分子上的 HIV 结合位点, 确实阻止了其他 HIV-1 毒株对细胞的超感染。最后, HIV 感染可以诱导其他 T 细胞表面分子, 包括 MHC 的下调。对 MHC 表达的影响可由 Tat 或 Nef 蛋白介导。

第六节 缺乏 CD4 表达的细胞的感染

1. 概述

许多 CD4⁺ 细胞可以被 HIV 感染 (表 2-6), 包括人皮肤成纤维细胞、髓成纤维细胞、肌肉和骨源的类纤维母细胞系、人滋养细胞、滤泡树突状细胞、脑源性胶质细胞和毛细血管内皮细胞、宫颈上皮细胞、胎儿肾上腺细胞、NK 细胞以及人肝癌细胞系。许多研究证明病毒进入这些细胞不需要 CD4 受体的作用。这些证据包括 CD4 单抗、病毒与 sCD4 孵育和细胞内未检测到 CD4mRNA (见表 2-7)。

表 2-6 对 HIV 易感的人 CD4⁺ 细胞*

体外:

胎儿星型细胞

成神经细胞瘤细胞系 (例如 SK-N-MC)

脑源性毛细血管内皮细胞

脑小胶质神经细胞

自然杀伤细胞

骨肉瘤细胞系 (HOS)

成横纹肌细胞瘤细胞系 (RD)

原代皮肤成纤维细胞

胎儿肾上腺细胞

卵泡干细胞

肝癌细胞系

体外:

肝窦内皮细胞

肠腺瘤细胞系

滋养层细胞系

子宫颈上皮细胞系

体内:

肠上皮

肾上皮

肝细胞

牙实质成纤维细胞

脑星形细胞少突胶质神经细胞

a 体外研究包括用逆转录酶, P24 抗原及 PCR 检测程序探测细胞培养中病毒复制。体内研究包括免疫组化和原位杂交技术

表 2-7 细胞 CD4 蛋白表达缺乏的证据

1. 单克隆抗体未检测到细胞表面的 CD4 分子
2. 血清学和免疫组化方法未发现细胞内的 CD4 分子
3. Northern 杂交和 PCR 方法未检测到 CD4Mma
4. 用抗 CD4 抗体 (如 Leu-3a) 预处理的细胞不能阻断 HIV 感染
5. HIV 与可溶性 CD4 蛋白混合不能阻止细胞感染。

一般来说, $CD4^{-}$ 细胞内病毒复制的水平较低, 但可测定到。与 $CD4^{+}$ 细胞一样, HIV 以 pH 非依赖方式进入 $CD4^{-}$ 细胞。病毒复制受限的原因部分是由于病毒进入细胞及传播的效率低, 通常初始感染的细胞不到 1%。细胞内过程也能限制产毒性感染的步骤。HIV DNA 分子克隆转染实验提示一旦感染建立, 多种此类的细胞中可产生大量病毒复制。为检测几种 $CD4^{-}$ 细胞中的 HIV 复制, 需要将它们与其他敏感细胞 (如 PBMC) 共同培养。一些研究提示 PBMC 产生的细胞因子能增加 $CD4^{-}$ 细胞中的 HIV 产量, 特别是脑源细胞。究竟是何种细胞表面分子或其他分子引导病毒进入 $CD4^{-}$ 细胞尚属未知, 但它们很可能是融合受体或者 HIV 第二结合位点 (如 CXCR-4 受体)。 $CD4^{-}$ 细胞结合的病毒外膜区域似乎不同于 $CD4^{+}$ 细胞, 因为它们产生中和抗体对 HIV 感染的 PBMC 和 $CD4^{-}$ 成纤维细胞的中和能力不一样 (2648)。然而, 这种进入途径, 相比于 $CD4^{+}$, $CD4^{-}$ 细胞要有限得多。推论之一是, 在 $CD4^{+}$ 细胞中, 病毒附着 CD4 后增强了其外膜与细胞辅助受体或融合受体 (见下) 的相互作用。 $CD4^{-}$ 细胞可能使用同一方式进入细胞 (包含融合的一种普遍方式), 但效率可能更低。因此, 如果辅助受体或细胞融合受体未参与, $CD4^{+}$ 细胞的感染可能就不会发生, 就像在许多 T 细胞系中观察到的一样。如上所述, 在 $CD4^{-}$ 细胞中病毒进入的第三步: 核衣壳进入细胞 (图 2-5) 的阻断可能是因为缺乏一个合适的细胞

因子或者一种必需的病毒蛋白——细胞因子相互作用的因子。

2. 半乳糖苷神经酰胺受体

用抗半乳糖苷神经酰胺 (GalC) 和硫化半乳糖的兔多克隆抗体检测到 CD4⁻ 脑源细胞上的一个病毒受体。这个细胞表面产物是一种糖脂, 结合在 gp120 (V3 环) 的不同区域, 而非 CD4。像副粘病毒使用的一个可能的细胞融合结构域一样, 糖脂可能参与 HIV 感染某些 CD4⁻ 细胞。GalC 受体还与肠源细胞及阴道内皮细胞的感染有关 (表 2-8)。这种相互作用似乎涉及 V3 环和 V4, V5 结构域, 这些区域与 CD4 相互作用的区域不同。近来, 趋化因子受体 CXCR-4 被确证为 HIV 进入 CD4⁻ GalC⁺ 肠内皮细胞的可能的辅助受体。

如果 HIV 是通过 GalC 进入脑和肠细胞的话, 则可以解释有关伴随 HIV 感染神经症状的胃肠道疾病的报道; 相似的毒株可使用这一细胞受体, HIV 进入 CD4 细胞使用 GalC 机制是否普遍还不清楚, 但不是所有脑细胞都能表达此糖脂。人胎儿星状细胞似乎使用一种不同的受体, 但尚未鉴定此受体。此外, 已经证实在 CD4⁻ 胶质瘤细胞上有一个不同于 GalC 的约 180kDa 的受体。重组 gp120 结合此蛋白受体似乎可以诱导细胞内酪氨酸特异性蛋白激酶活性。除此之外, 抗 GalC 的抗体不能阻断 HIV 感染 CD4⁻ 成纤维细胞的胎儿肾上腺细胞。

表 2-8 HIV—细胞表面结合的相互作用

主要细胞受体

CD4 (I)

GalC (VI)

Fc^a (X)

补体^a (X)

辅助受体 (II; 表 2-3)

CCR-5—嗜巨噬细胞性毒株

CXCR-4—嗜 T 细胞系性毒株

CCR-3

CCR-2b

其他可能的 HIV 的细胞结合蛋白 (VII)

MHC

LFA-1

ICAM-1

CD44

甘露糖结合蛋白

^a 当病毒与抗体形成复合物时

第七节 其他可能的 HIV—细胞表面的相互作用

MHC 相关分子与病毒外膜的结合也可能有助于 HIV 通过第二受体结合到细胞表面 (表 2-8)。对细胞分子的需求似乎由毒株和感染细胞决定, 而且与病毒感染力的增强有关。然而, 在非人细胞中生长的 HIV 病毒对人细胞仍有较高的感染力。有研究证实淋巴细胞功能抗原 I 型 (LFA-1) 粘连分子可能参与 HIV 感染; 这个发现提供了另一种病毒附着的备选机制, 虽然这种机制早期似乎只是用于解释细胞间融合。HIV-1 颗粒上的细胞间粘连分子 I 型 (ICAM-1) 可使 HIV 感染 PBMC 的能力提高 2~7 倍。可能粘连分子在细胞间 HIV 的转移中是重要的。有研究表明在嗜巨噬细胞性毒株的产毒性感染中, hyaluronan 的穿膜受体 (CD44) 可能起了作用。与病毒外膜相关联的 CD44 的功能丧失已得到证实。另外, 因 HIV-1 外膜中甘露糖含量高, 巨噬细胞甘露糖受体可能提供了病毒感染巨噬细胞的另一个途径。这一可能性应进一步探索, 因为 β 趋化因子受体并不能介导所有的感染。位于 CD4⁺ 胎盘细胞上的一种 gp120 结合蛋白 (一种膜相关甘露糖结合凝集素) 可能是 HIV 感染的另一受体。

第八节 综述 HIV 感染早期步骤

有关病毒与细胞相互作用的早期过程的一个关键概念是 HIV 附着于 CD4 分子很可能导致 gp120 和 CD4 的一些构象变化。最初的附着似乎发生在 CD4 的 CDR2 结构域的两个位点上 (2-1), 而且可能涉及 gp120 的非线性表位, 它通过一种特别的构象结构与 CD4 受体位点接触。随后的 gp120 移位和/ (或) 细胞酶 (图 2-2) 切割外膜蛋白 (例如, 在 V3 环上) 导致病毒外膜的另一改变。这一改变的结果是 gp120 和 CD4 构象发生变化, 使病毒外膜的其他结合位点与细胞表面, 如 CXCR-4, CCR-5, 或其他辅助受体结合。这种相互作用取决于进入的毒株。外膜裂解的作用仍需确证 (图 2-2, 2-3), 因为在嗜巨噬细胞性病毒似乎不发生外膜裂解。随后的过程可能涉及 gp41 融合结构域和靶细胞的细胞膜 (可能通过另一个细胞表面受体) (图 2-4, 2-5)。pH 非依赖性的病毒细胞融合随后发生。Gp120 结合后 CD4 分子的构象改变可能有助于病毒进入细胞。CD4 和 gp120 上的其他区域 (如 V3 环) 可能也参与了这些过程。

附着、融合和核衣壳进入细胞是 HIV 进入细胞的三个主要步骤 (图 2-5)。Gp41 介导的病毒—细胞融合和核衣壳进入 (可能由 Gag 蛋白介导) 很可能有助于解释 HIV 感染早期尚未解决的一些生物学步骤。可以想象, 其中有特异病毒和细胞因子的参与。所有这些发现都显示了 HIV 与细胞相互作用的复杂性, 同时也指出联合应用几种治疗方法有可能阻断病毒进入细胞。

没有 CD4 附着或 gp120 与细胞表面的有效结合, 病毒的 gp41 与细胞膜 (可能通过一特殊受体) 的相互作用可能发生但效率或许很低。这种不依赖 pH 的过程可以解释 CD4⁺

细胞的有限感染。在某些细胞中,细胞融合受体可能是 GalC。此外, gp41 相关的细胞膜蛋白或其他细胞表面分子与 gp120 相互作用可能也与之有关。当然,由于病毒外膜的总体构象在毒株间有差异,也影响了感染过程。

表 2-9 HIV 感染单个细胞的有关步骤^a

1. 病毒外膜 gp120 附着于细胞表面受体 (如 CD4) 或其他受体
2. 附着后, gp120, 或许还有 CD4 (即细胞受体), 发生构象改变
3. gp120 另一区域结合于辅助受体
4. gp120 移位^b
5. 蛋白水解 V3 环或其外膜对等的部位 (即, 为 HIV-2^b)
6. HIV 融合结构域 (如 gp41) 与细胞表面融合结构域 (猜测可能是一种糖脂) 相互作用
7. 病毒细胞以不依赖 pH 的方式融合
8. 病毒 RNA 以及核心进入细胞质
9. 逆转录开始
10. 由病毒 RNA 产生 DNA 拷贝 (cDNA) 并复制成双链 DNA 结构: 共价环和非共价环的形成
11. cDNA 运输进入细胞核, 在此以非共价环形式整合入基因组 DNA
12. 由整合的前病毒 DNA 产生病毒 mRNA 和病毒基因组 RNA 产生的程度取决于 HIV 调控基因的表达 (例如 tat, rev, nef) (见第 5 章)
13. 由全长和经过拼接的 mRNA 产生病毒蛋白
14. 病毒基因组 RNA 装配进入在细胞膜 (以及在细胞内) 形成的衣壳中
15. Gag 和 Gag-pol 寡聚蛋白在细胞表面或在出芽的病毒颗粒中加工处理
16. 病毒衣壳从细胞膜出芽并在细胞表面与加工处理过的病毒外膜糖蛋白 (可取决于病毒 Vif 基因产量) 结合

a 从正文讨论中总结出 (Ⅷ)

b 可能发生也可能不发生

病毒进入细胞后, 随后的细胞内过程 (如核衣壳脱壳和逆转录) 能决定急性感染细胞中病毒复制的程度。一旦稳定的病毒复制开始 (表 2-5), CD4 分子的表达常常会减少, 但在某些毒株中也观察到例外情况。HIV 在宿主内的播散是由于感染性子代病毒的产生, 也可能与细胞间的病毒转移有关 (表 2-9)。

第九节 细胞间 HIV 转移

除了以游离的感染性颗粒进入细胞之外, HIV 还可以通过细胞与细胞的直接接触转移。在此过程中, 由于细胞融合导致多个核细胞出现 (图 2-6), 或者通过细胞膜附着 (而不是融合), 也可实现细胞与细胞的接触 (图 1-4, 1-6)。细胞间 HIV 转移导致的

感染据估计比游离病毒颗粒的感染性高 100 倍。巨噬细胞与淋巴细胞间的病毒转移,大概与融合有关,已由中和抗体的出现验证。在一些研究中,有证据表明 HIV 不需完整颗粒形态即可迅速从一个细胞转移至另一个细胞。可以想象,病毒核衣壳通过细胞间融合转移至新细胞,随后逆转录开始。

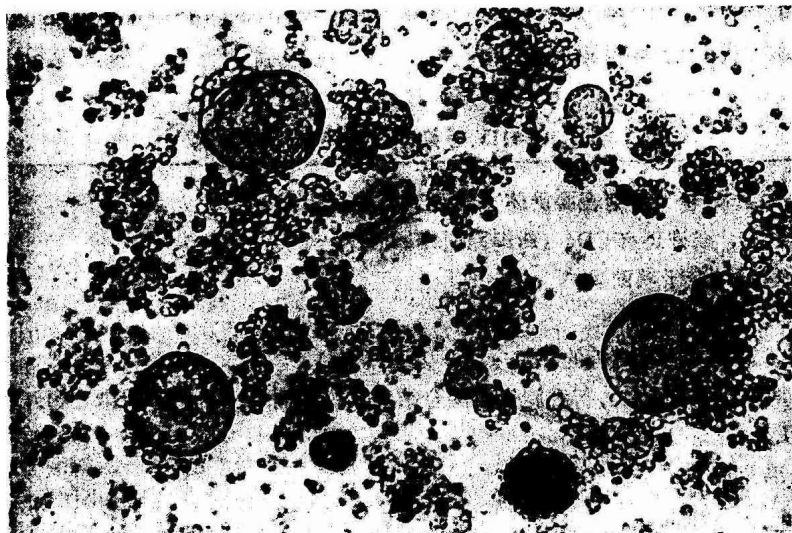


图 2-6 PBMC 在感染了 HIV-1 后,形成了多核巨细胞。放大倍数为 65

在无细胞融合而有细胞间接触的细胞培养研究中发现,在中和抗体存在的情况下,HIV 可以从单核细胞或淋巴细胞播散至内皮细胞。在这些实验中,电镜照片显示有完整的病毒颗粒的转移,它出现在无细胞融合但有细胞间附着的位点上(图 1-4, 1-6)。据报告,通过时差照相术可以观察到一个迁移的感染淋巴细胞在短暂接触后将病毒颗粒转移至几个不同的内皮细胞。在其他的电镜研究中发现病毒与巨噬细胞上突出的伪足有关联,提示 HIV 转移的又一方式(图 2-7)。因此,病毒在体内的播散可以源于细胞间转移(通过核心或病毒颗粒),也可以源于循环的游离病毒。在细胞—细胞接触中,可涉及合胞体形成或细胞附着,而中和抗体对经此方式导致的感染可能无效。

第十节 病毒进入细胞的其他机制

1. Fc 和补体受体

除通过病毒外膜和细胞表面受体的直接相互作用进入细胞外, HIV 还可通过其他方式感染细胞(表 2-3, 2-8),例如,在研究 HIV-1 感染诱发的体液免疫应答的过程中,发现了 HIV 感染的抗体依赖性增强(ADE)现象。ADE 涉及两个过程。一个是非中和抗体 Fab 区域与病毒颗粒表面的结合,另一个是病毒通过补体或 Fc 受体转移进入细胞(图 2-8)。补体介导的 ADE 已经通过感染者新鲜血清或血浆以及在热灭活血清中补加补体的实验得以证实。在 MT-2 细胞系中试验最成功,因为它可以高效表达补体受体。在热处理(56℃, 30 分钟)的、去除补体的 HIV-1 阳性血清中可以观察到 Fc 介导的 ADE。

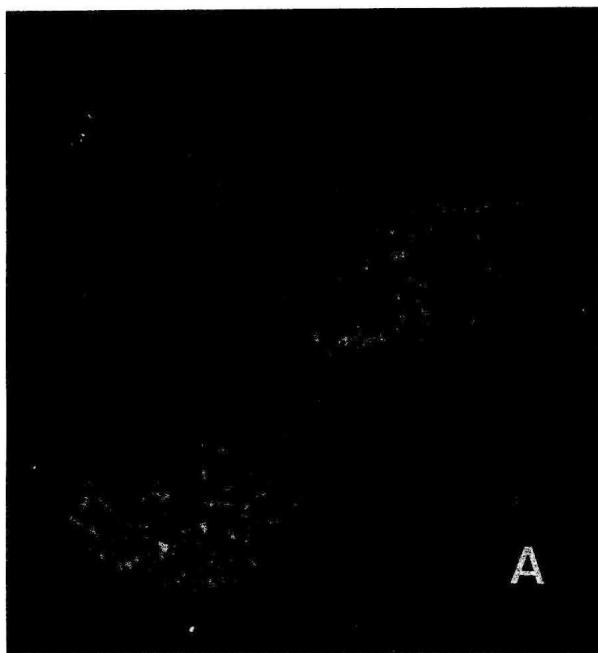


图 2-7 (A) HIV 感染的活化单核细胞扫描电镜图。多数活化单核细胞表面以不规则的微丘为特征。但单核细胞（顶部）覆盖着一些小球形结构，后者可能是病毒粒子。顶部微丘形结构的上面凸起可能是正在出芽的病毒



图 2-7 (B) 正在出芽（图顶部）的活化单核细胞的电镜切面图

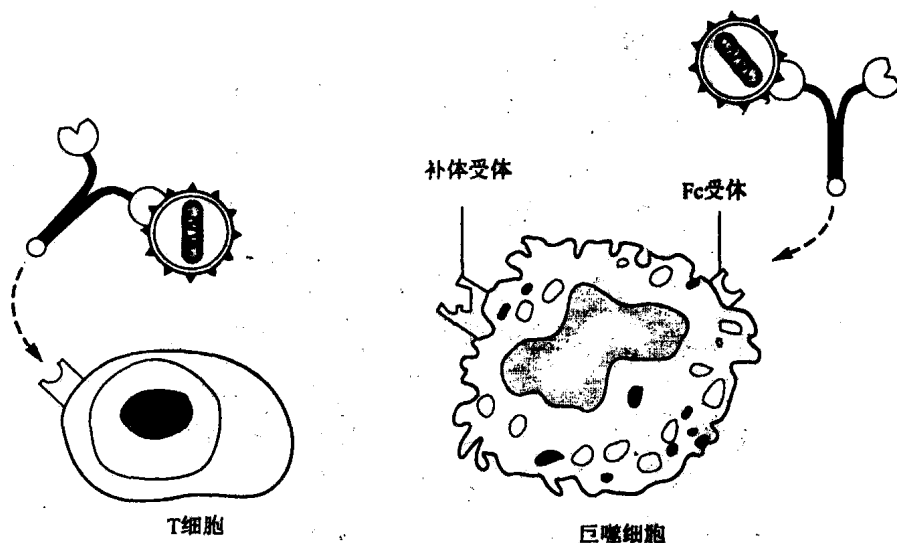


图 2-8 HIV 感染的 ADE 的作用机制。抗病毒抗体结合到病毒外膜的糖蛋白上。通过抗体上的 Fc 蛋白与另一细胞上的 Fc 受体或补体受体相互作用，随后病毒抗体复合物进入细胞（T 细胞和巨噬细胞在此演示）。

在一些 T 细胞和单核细胞系中，以及在原代巨噬细胞的一项研究中，有报道认为 CD4 分子参与通过 Fc 或补体受体介导的病毒进入。推测这些备选的细胞受体把病毒带近 CD4，随后进入细胞。然而，在用外周血巨噬细胞、T 淋巴细胞、人滋养细胞和 CD4⁻ 人成纤维细胞进行的其他研究中发现，HIV 进入细胞似乎并不需要 CD4 蛋白。因此，补体和 Fc 受体可以用作病毒感染的备选位点，虽然进入细胞的机制尚不明确。

HIV 的 ADE 强调了疱疹病毒作为 HIV 感染辅助因子的可能作用。这两类病毒能够诱导细胞表面的补体和 Fc 受体，从而使细胞成为 HIV 感染的靶细胞。通过巨细胞病毒感染的 CD4⁻ 成纤维细胞的研究证明了在细胞表面可以出现 Fc 受体。随后又证明感染了 CMV 的细胞对 HIV 易感。因此，这项研究明确了 Fc 受体介导的 HIV 感染没有 CD4 的参与。Fc 受体在直肠粘膜细胞中也有检出。不难想象，精液中的抗体病毒复合物在肛门中可以导致感染。

最后，其他研究提示，在激活并结合 C1 组分后（即作为调理的颗粒），HIV 通过补体受体（CR-2）即可单独进入细胞。这个机制与 gp41 有关。通过少量病毒增强细胞感染也是 HIV-1 附着滤泡树突状细胞的机制。总的来说，HIV 感染可能用到四种主要的细胞受体（图 2-9）。而几种辅助受体在感染过程中也起了重要作用（表 2-3）。

2. 表型混合—假型病毒颗粒的形成

HIV 进入细胞的另一个机制是表型混合。通过此过程，一个病毒基因组可置身于不同病毒的外膜中并因此获得了此病毒的宿主取向（图 2-10）。HIV-1 和 HIV-2 之间的表型混合亦曾有报道。此外，通过共感染 HIV 和鼠逆转录病毒证实了假型病毒颗粒的形成，并发现不同鼠逆转录病毒的外膜中有 HIV 基因组。后来，又发现 HIV 可感染很多对这些动物逆转病毒敏感的细胞（图 2-11）。

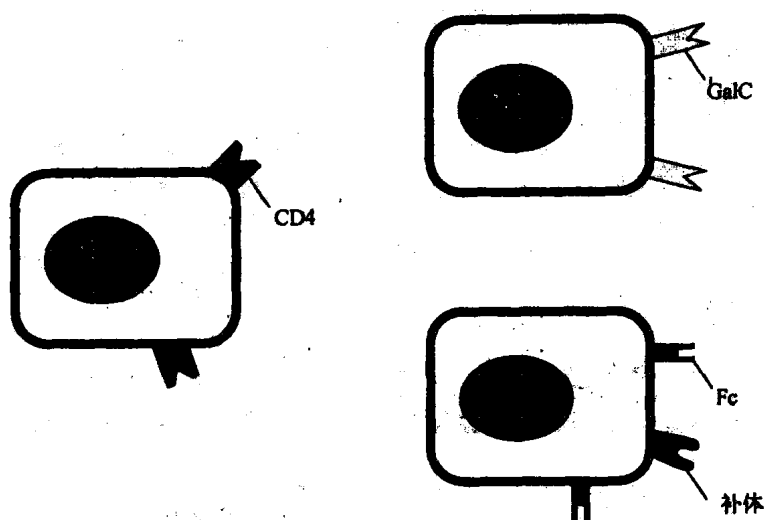


图 2-9 有助于 HIV 进入细胞的主要细胞受体

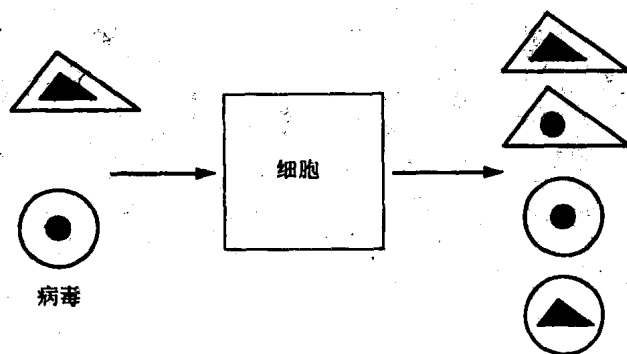


图 2-10 表型混合。两种不同型的病毒进入到同一细胞，产生的子代病毒包含原形病毒和交换了膜的病毒。这些新病毒的宿主范围取决于它们的外膜

HIV 假型也可在体外与疱疹病毒和杆状病毒 [如水疱性口炎水疱病毒 (VSV)] 一起产生。VSV 假型有助于确定细胞对 HIV 进入细胞的限制。将细胞暴露于外膜内有 VSV 基因组的 HIV，可以看出 VSV 诱导的溶解，但只有在细胞对 HIV 易感时才如此。最后，不同人逆转录病毒群 (如 HTLV 和 HIV) 间在体外表型混合也有报道。然而在初期研究中，我们没有观察到共感染 HIV 和人泡沫病毒的表型混合。

总的来说，有几种病毒显现出与 HIV-1 表型混合的能力，它们是 HIV-2、HTLV-1、鼠异嗜性、双嗜性和多嗜性 C 型逆转录病毒、VSV 和疱疹病毒。

在自然界中是否有假型病毒形成尚不清楚。共感染了疱疹病毒或 HTLV-1 的 HIV-1 感染者可能出现两种病毒表型混合的病毒群，然而这个可能尚未得到证实。对非生殖道单纯疱疹病毒 (HSV-1) 导致的皮肤损伤的电镜研究也显示可能有表型混合颗粒的病毒颗粒。这一过程有利于 HIV 感染角质细胞以及 HSV 感染这些损伤部位的巨噬细胞。这一发现如能得到证实，可能有助于解释 HIV 的性途径传播。此外，如前所述，HIV-1 和

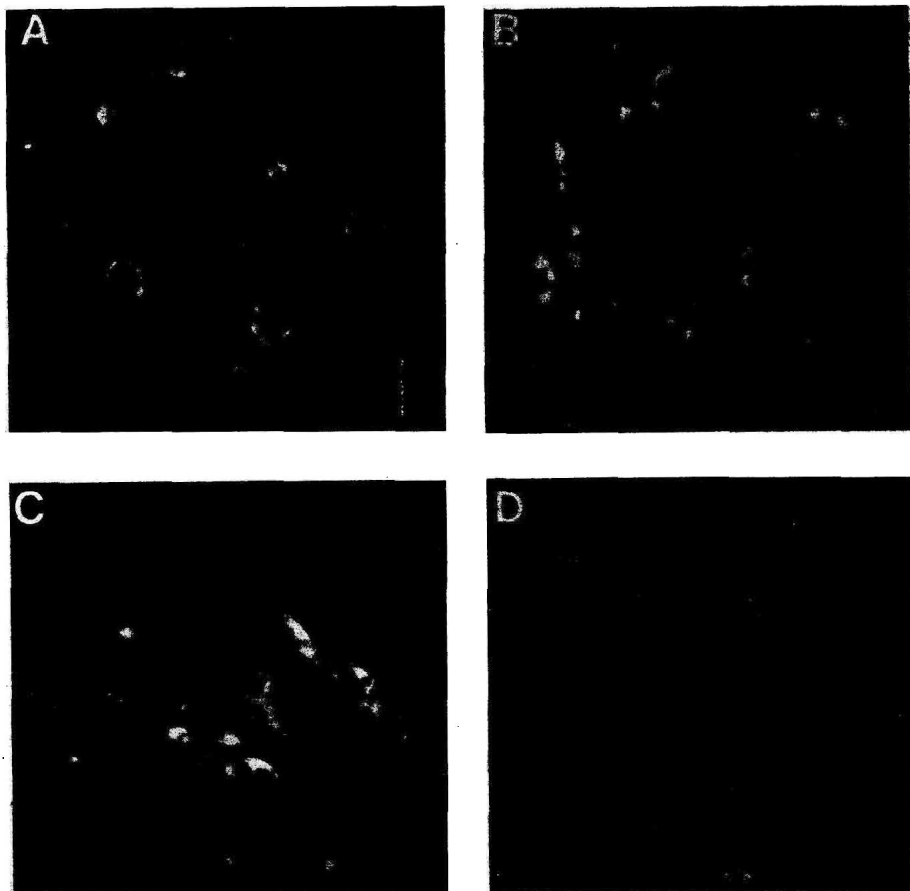


图 2-11 以 HIV-1 共感染人 T 淋巴细胞和鼠异质性以 HIV-1 和鼠异质性病毒共感染人 T 淋巴细胞产生含有混合表现型的病毒粒子。这样，在异质性病毒外壳上表达的 HIV 可以感染多种对 HIV 有抗性的动物细胞系。(A) HUT78 人 T 细胞；(B) 貂肺细胞；(C) 马真皮细胞；(D) 羊食道细胞。(放大倍数 40)。

HIV-2 的体外感染可在某些情况下，导致两种病毒亚型的表型混合。其结果可增强病原性，但无证据表明它与临床的相关性。使用动物模型研究 HIV 感染的研究者们必须注意到与动物（如鼠）体内病毒的表型混合可能妨害研究对象，但在 SCID 鼠模型中不会遇到这样的问题。

第十一节 病毒重组

在病毒—细胞相互作用的早期，感染同一细胞的两个不同病毒的基因重组的可能性应予以考虑。在异型病毒（即一个病毒颗粒核心中的两个 RNA 片段来自不同病毒）可以看到这个过程。可产生有不同生物学和病理学特性的新病毒。通过病毒基因组特定区域（Geg 和 Env）基因差异的检测，可以判断 HIV 分离株是否有重组现象。

同源重组可使两个缺陷病毒变得有致病性并在群体中引入新的毒株，因而给疫苗设计出了难题。两种野生型病毒急性感染细胞培养后，重组子很早就出现，而且两周内表达超过全部前病毒群的 20%。这一结果支持一种可能性，即重组可在抗药株和新的外膜血清型的演化中起重要作用。此外，一个新近的实验将两个复制差的 SIV 变异株接种入一只猴子，两周内分离到有活性的重组病毒。这一发现强调了新毒株出现的可能。特别是在 CD4 分子未下调而超感染发生时。

HIV 株间重组似乎最常在 gag 和 env 区域发生，但其他位点也有涉及。最近的研究显示了 B、C 亚型病毒在 tat 区域的重组。显然，只有发生在有断点但并不影响基因表达的区域时，病毒重组才会被发现。在一个细胞同时感染一个以上病毒或细胞在 CD4 分子下调和抗性建立前发生超感染时，重组就可能发生。这一现象可发生在感染的早期（最初的 24~72 小时），包括潜伏感染细胞，或在不降低细胞表面 CD4 蛋白表达的毒株感染的细胞。毒株间重组的程度尚不清楚，虽然有些研究者认为自然发生的几率可能很高。

第三章 急性 HIV 感染和易感细胞

前一章讲述了 HIV 的鉴定、HIV 的传播机制和 HIV 与靶细胞相互作用的早期特征。本章涵盖了与宿主被传染后与急性 HIV 感染有关的过程,并讨论了体内大量不同的、对 HIV 易感的细胞。尚未确定 HIV 感染的第一细胞靶位。一项研究表明,在阴道内接种 SIV 后 24 小时内检测到的最早的感染细胞是层状鳞状上皮或宫颈内膜上皮中的树突状细胞。当 HIV 出现在粘膜时,有可能通过粘膜细胞的直接感染、经 M 细胞的转移、或胞吞转运作用被传播。胞吞转运作用是蛋白从上皮细胞顶层向基底外侧层迅速转移的过程。

第一节 急性 HIV 感染

1. 临床表现

因为通常伴随其他病毒的急性感染,所以应可以预测到最初 HIV 进入体内的临床表现。在最早期的艾滋病研究中,大量文章(尤其是 Cooper 及同事的文章)均描述了急性 HIV 感染的临床特征(表 3-1)。新近感染的个体在 1 至 4 周内出现病毒样疾病的表现,症状包括头痛、眼眶疼痛、肌肉疼痛、咽喉痛、低热或高热、淋巴节肿大、躯干继以四肢出现无瘙痒性红色斑疹(表 3-1)。一些病例可发生口腔念珠菌感染及食道或肛肠溃疡,患者可出现脑炎等中枢神经系统(CNS)病变。有报道在一些急性感染个体中可出现肺炎、腹泻及其他胃肠疾患。这些症状通常持续 1~3 周,而淋巴腺病、嗜睡和不适可能持续好几个月。通常,原发 HIV 感染后可继以几个月到几年的无症状期。早期病毒样疾病的存在只能在追问全病史时才能获得。

至少有 50% (在某些系列报告中高达 90%) 的 HIV 感染个体具有急性单核细胞增多症样的病史。皮疹是有价值的诊断标志,因为它能鉴别原发 HIV 感染和其他类型的感染,但诊断出疹是很困难的。皮疹的病因还不清楚,可能是皮肤中的抗原-抗体复合物所致。通常临床症状出现在血清阳转之前。一些研究表明,在 HIV 感染中,症状(尤其是发热)的出现和持续与疾病进展较快有关。在急性感染时出现的发热和其他症状可能反映了有细胞因子产生的免疫系统的高应答,其结果导致了上述的临床表现。有症状人群的疾病的快速进展可能反映了能促进 HIV 传播和加快细胞凋亡的免疫活化作用。曾有人报道,经性传播的有症状原发感染的发生率高于静脉吸毒者,但一旦在后者出现时则预后较差。这些观察尚需进一步评价。

2. 实验室检查

实验室检查显示, HIV 感染后第 1 周淋巴细胞和血小板减少(表 3-1)。第 2 周,主要因为 CD8⁺ 细胞增多导致淋巴细胞数量增加,而 CD4⁺ 细胞数量减少。因此,此期间 CD4⁺/CD8⁺ 细胞数量之比倒置。血液中甚至可出现非典型淋巴细胞(如 CD8⁺ 细胞),但