

(第二版)



艾滋病的预防 与 中西医结合治疗

主 编 刘永琦
副主编 李 娟 张月梅

兰州大学出版社



艾滋病的预防 与 中西医结合治疗

(第二版)

主 编 刘永琦
副主编 李 娟 张月梅
编 委 (按姓氏笔画为序)
刘永琦 李 娟
张月梅 张 毅
武三卯 周文策
宣学军 魏义胜

兰州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

艾滋病的预防与中西医结合治疗/刘永琦主编. —2版
兰州:兰州大学出版社, 2008.8

ISBN 978-7-311-02110-8

I. 艾... II. 刘... III. ①艾滋病—预防(卫生)②艾滋病—中西医结合疗法 IV. R512.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 127449 号

责任编辑 刘永民 赵 方

封面设计 汤翠萍

书 名 艾滋病的预防与中西医结合治疗(第2版)

作 者 刘永琦 主编 李 娟·张月梅 副主编

出版发行 兰州大学出版社 (地址:兰州市天水南路 222 号 730000)

电 话 0931-8912613(总编办公室) 0931-8617156(营销中心)
0931-8914298(读者服务部)

网 址 <http://www.onbook.com.cn>

电子信箱 press@onbook.com.cn

印 刷 兰州残联福利印刷厂

开 本 787×1092 1/16

印 张 13.25

字 数 300 千字

版 次 2008 年 8 月第 2 版

印 次 2008 年 8 月第 2 次印刷

书 号 ISBN 978-7-311-02110-8

定 价 22.00 元

(图书若有破损、缺页、掉页可随时与本社联系)

第2版前言

自20世纪80年代初首次报告艾滋病以来的20余年,HIV/AIDS的流行对社会、政治、经济和文化等领域产生的影响已远远超过了HIV/AIDS流行的本身,使人们清楚地认识到艾滋病流行不是单纯的医学生物学问题,而是人类面临的一种社会挑战。据联合国艾滋病规划署(UNAIDS)与世界卫生组织(WHO)发布的《2007年全球艾滋病流行状况更新报告》估计,2007年全球共有3320万艾滋病毒感染者,已因艾滋病死亡2000余万人。全球艾滋病疫情至今仍呈上升趋势,经性接触传播、血液传播及母婴传播三种途径并存。

据国务院防治艾滋病工作委员会办公室、联合国艾滋病中国专题组2007年度发布的《中国艾滋病防治联合评估报告(2007)》,截止2007年10月底,中国累计报告艾滋病病毒感染者和艾滋病病人22万余例,估计中国现存艾滋病病毒感染者和病人约70万(55万~85万人)。艾滋病疫情上升速度虽有所减缓,但艾滋病流行因素广泛存在。因而艾滋病的防治研究及其宣传健康教育一直是全人类关注的问题。

本书第一版于2002年编写并出版。近6年来,艾滋病流行的趋势和特点出现了新的变化,人类在艾滋病的防治研究中取得了辉煌成绩。为了适应社会、医学的发展,与时俱进,在本次再版的编写中进一步树立了精品意识,力求简明扼要,在全面吸纳新的研究成果的同时,对全书内容进行了修订,更新内容约2/3,并将整体篇幅压缩了约1/5;努力将艾滋病流行病学、基础医学、预防医学、中西医临床医学融为一体,将部分章节重新进行了调整;在中篇、下篇特别增加了更多的实践性、技能性内容,并且参考材料力求最新、权威可靠,可操作性强,以期从事艾滋病的防治研究及其艾滋病健康教育、咨询、调研等活动提供更为全面、科学的依据。

本书由甘肃中医学院、兰州大学第一附属医院、兰州大学第二附属医院等多家单位长期从事中、西医临床及健康教育的工作者共同编写。另外,范萍、吴晓晶等研究生参与了文字的校正。由于对艾滋病的认识及其中西医结合研究工作日新月异,新成果、新经验不断出现,加之编写者时间及水平有限,书中难免有遗漏、不足或错误之处,诚恳地希望同道们批评指正。

编者

2008年8月

前言

艾滋病是20世纪80年代发现的病死率极高的病毒传染性疾病。自1981年美国首次报道了艾滋病病例以来的20年间,艾滋病病毒已经蔓延全球,到2001年年底,艾滋病病毒感染者约6000万。HIV感染及艾滋病对全世界各国医学、政治、法律、经济等各社会领域产生了广泛影响,并带来了前所未有的冲击,已成为全球最严重的公共卫生和社会问题。在20世纪末,艾滋病在全球的流行趋势又出现了变化,90年代初仅报告几千例HIV感染的亚洲-太平洋地区已成为全球流行最快的地区。

近年来,我国艾滋病流行状况已经引起了我国政府部门及社会各界的高度重视,中国政府已将其作为关系民族兴衰、社会安定、经济发展和国家安全的战略问题。国务院和国家有关部门制定了《中国预防与控制艾滋病中长期规划(1998~2010年)》、《中国遏制与防治艾滋病行动计划(2001~2005年)》等一系列规划和政策性文件。建立政府领导、多部门合作和全社会参与的艾滋病防治体系,造就一支具有系统的艾滋病学理论知识的科研、临床、防疫及宣传教育队伍,普及艾滋病、性病防治工作,才有可能控制和扭转我国艾滋病流行与防治所面临的严峻局面,从而实现我国控制艾滋病流行的目标。但调查研究表明,绝大多数人对艾滋病一无所知或对于如何保护自己免受感染知道得甚少。并且我国大多数医务人员、教育工作者、医学院校的学生对艾滋病专业知识的掌握,都亟待普及与系统培训。本书的上篇、中篇较系统地就艾滋病病毒的病原学、分子生物学、免疫学、艾滋病的发病机制、临床表现、临床治疗以及如何有效预防艾滋病病毒感染等方面进行了介绍,特别是还就中医药治疗艾滋病的思路及研究进展进行了探讨与综述,在下篇中又重点就艾滋病的全民健康教育进行了介绍。其实艾滋病并不可怕,可怕的是对艾滋病缺乏最基本的认识,安全有效的预防艾滋病疫苗及能治愈艾滋病的药物虽尚待进一步研发与验证,但只要人们能规范自我行为,艾滋病是完全可以预防的。本书内容既包括艾滋病病毒及艾滋病的专业基础知识,也有预防艾滋病全民健康教育的普及内容,本书不仅可作为研究艾滋病的重要参考书,而且也可作为医学院校对学生开设相关教育课程的教材及预防艾滋病全民健康教育的普及读物。

本书由甘肃中医学院、兰州医学院第一附属医院、兰州医学院第二附属医院、甘肃中医学院附属医院等多家单位长期从事中、西医临床及健康教育的工作者共同编写。但由于对艾滋病及其中西医结合研究工作日新月异,新成果、新经验不断出现,加之编写者时间及水平有限,书中难免有遗漏、不足或错误之处,诚恳地希望同道们批评指正。

编者

2002年12月

目 录

上 篇 艾滋病病毒和艾滋病

第一章 艾滋病病原学	(1)
第一节 艾滋病的发现与病原体的分离.....	(1)
第二节 HIV 生物学性状	(3)
第二章 艾滋病免疫学	(6)
第一节 急性 HIV 感染时的免疫反应	(6)
第二节 持续性 HIV 感染的免疫反应	(8)
第三章 艾滋病的流行现状	(13)
第一节 全球艾滋病流行状况	(13)
第二节 我国艾滋病流行状况及趋势	(16)
第三节 艾滋病的严重危害	(20)
第四节 预防与控制艾滋病的有限机遇	(25)
第四章 艾滋病的临床表现	(27)
第一节 潜伏期及“窗口期”	(27)
第二节 临床分期	(27)
第三节 常见机会性感染与临床表现	(28)
第五章 艾滋病的诊断	(39)
第一节 诊断标准	(39)
第二节 诊断原则及程序	(41)
第三节 实验室检查	(43)
第六章 艾滋病的流行环节	(45)
第一节 传染源	(45)
第二节 传播途径	(47)
第三节 易感人群	(52)

中 篇 艾滋病的预防与治疗

第七章 艾滋病的预防	(53)
第一节 预防与控制艾滋病的策略及规划	(54)
第二节 艾滋病监测网络与疫情报告	(58)
第三节 预防措施	(65)

第四节 HIV 的消毒措施与方法	(84)
第八章 艾滋病的中西医结合临床治疗	(88)
第一节 艾滋病的西医临床治疗	(88)
第二节 艾滋病的中医学认识及治疗	(98)
第三节 疫苗研究	(108)
第九章 HIV 感染临床预后的差异与影响因素	(114)
第一节 临床预后的差异	(114)
第二节 影响 HIV 感染预后的相关因素	(115)
第十章 中医药治疗艾滋病的临床与实验研究	(121)
第一节 中医药防治艾滋病的作用机理探讨	(121)
第二节 中药治疗艾滋病的方药研究与筛选	(122)
第三节 中医药治疗艾滋病方药研究选粹	(124)
第四节 中医药治疗艾滋病研究存在的主要问题	(127)
第十一章 中西医结合治疗艾滋病的配伍禁忌	(131)
第一节 理化性配伍禁忌	(131)
第二节 药理性配伍禁忌	(133)

下 篇 艾滋病健康教育

第十二章 预防艾滋病的全民健康教育	(137)
第一节 预防艾滋病全民健康教育的目的与必要性	(138)
第二节 全民健康教育的形式与知识要点	(143)
第三节 艾滋病咨询技巧	(152)
第十三章 高危人群的健康教育及行为干预	(156)
第一节 对高危性行为者的健康教育及行为干预	(156)
第二节 对静脉注射吸毒者的健康教育及行为干预	(158)
第十四章 青少年的性病艾滋病健康教育	(160)
第一节 青年人是艾滋病防治关键人群	(160)
第二节 青少年性发育及性行为	(161)
第三节 青少年预防艾滋病基本知识	(165)
第十五章 学校预防艾滋病的健康教育	(169)
第一节 学校开展预防艾滋病健康教育的要求	(169)
第二节 学校健康教育在预防性病艾滋病方面的作用	(172)
第三节 我国学校艾滋病健康教育存在的主要问题	(174)
附录一:我国预防与控制艾滋病的规划及相关文件	(176)
附录二:常见英文对照	(200)
附录三:主要参考文献	(204)

上 篇

艾滋病病毒和艾滋病

艾滋病是获得性免疫缺陷症(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)的英文简称音译,是由人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)引起的乙类传染病。

HIV 进入人体主要侵犯免疫系统。HIV 本身并不会引发严重疾病,但当部分感染者的免疫系统被 HIV 破坏后,由于失去有效的免疫力易发生各种机会性感染和肿瘤等,从而导致死亡。

全球艾滋病疫情至今仍呈上升趋势,经性接触传播、血液传播及母婴传播三种途径并存。艾滋病感染由高危人群向一般人群扩散,存在艾滋病疫情进一步蔓延的危险。艾滋病对感染者和病人可造成极大的身体和心理痛苦,同时艾滋病在全球的流行又是一个重要的公共卫生问题和社会问题。

目前,尚无预防艾滋病的有效生物疫苗和治愈艾滋病的特效药物,但完全可以通过规范人自身的行为和改善社会环境来预防该病的发生和传播。

第一章 艾滋病病原学

第一节 艾滋病的发现与病原体的分离

一、艾滋病的发现

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征,于 1981 年最先在纽约、洛杉矶和旧金山患有卡氏肺囊虫肺炎(Pneumocystitis Carinii Pneumonia, PCP)和卡波西氏肉瘤(Kaposi, KS)的男同性恋者中发现。美国疾病控制中心(Center for Disease Control, CDC)在 1981 年 6 月 5 日的《患病和死亡率调查周报》(Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR)中对 5 例因免疫功能低下而发生的 PCP 病变的类似病例进行了报道,这是世界上第一次有关艾滋

病病例的正式报道,并且提出了经由性接触传播的设想。

同年秋天,在纽约发现了几例非同性恋的 PCP 患者,男女都有,都是静脉注射毒品者,他们有共用针头史。很快这些吸毒者成为该病另一新的高危人群。另外,在迈阿密有很多海地人聚居,发现其中很多人正患或曾患结核病,有的出现中枢神经系统症状而死亡,在脑组织切片中发现了一种很小的弓形体原虫(*Toxoplasma Gondii*),后来又积累了 20 例这种病人。因而当时人们对海地人有不正确的看法,认为他们是带来艾滋病的人。1982 年 1 月,迈阿密的一个 55 岁的血友病患者得了 PCP 而死亡,曾使用过第Ⅷ因子浓缩制剂。此后又发生了 2 例类似病例,CDC 在 1982 年 7 月 16 日的 MMWR 就此类疾病进行了报道,并首次提出了“此病是由同一种病原体经由血液及其产品而传染的”的设想。

根据上述情况,人们就把这种病的易患者概括为 4 个“H”:Homosexual, Heroin, Haiti, Hemophilia(同性恋、海洛因、海地、血友病)以帮助人们认识艾滋病的发病特点。1982 年, CDC 把这一类疾病归纳出一个病名,即获得性免疫缺陷综合征(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS),简称为艾滋病。自 1981 年首次确认艾滋病以来,据联合国艾滋病规划署(UNAIDS)与世界卫生组织(WHO)发布的《2007 年全球艾滋病流行状况更新报告》估计,2007 年全球共有 3320 万艾滋病毒感染者,已因艾滋病死亡 2000 余万人。

二、人类免疫缺陷病毒的分离及命名

1983 年由法国巴斯德研究院蒙塔尼(Montagnier)教授首次从淋巴腺病综合症的男性同性恋人群中分离到一种逆转录病毒,称之为淋巴腺病综合相关病毒(Lymphadenopathy - associated, 简称 LAV)。并在《科学》(Science)的 1983 年 5 月号上发表了他们的发现, Montagnier 认为淋巴腺病(Lymphadenopathy)和艾滋病密切相关。

1984 年美国国立癌症研究所 Callo 博士从病人体液中分离到一种与既往 HTLV - I /Ⅱ(人 T 细胞白血病病毒 I、Ⅱ型)相似的病毒,并将其命名为嗜人类 T 淋巴细胞Ⅲ型病毒(Human T - cell Lymphotropic Virus - type Ⅲ, 简称 HTLV - Ⅲ)。之后有学者合称上述发现病毒为 LAV/HTLV - Ⅲ,或者称为 HTLV - Ⅲ/LAV。同时,美国加州大学 Levy 也报道了他们对命名为艾滋病相关病毒(AIDS Related Virus, ARV)的逆转录病毒的鉴定,并且他们在无症状个体中发现 ARV 首次提示了艾滋病病毒的携带者状态。

国际微生物学会及病毒分类学会于 1986 年统一将 LAV/HTLV - Ⅲ命名为人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, 简称 HIV)。

1986 年 1 月 Clavel 从西非分离到一种反转录病毒,与非洲猿猴反转录病毒(STLV)有较近亲缘性,其形状、作用、传播途径、临床表现与 1983 年发现的病毒相似但有区别,只与 HIV 核心蛋白有部分交叉反应,核苷酸序列相差超过 40%,该病毒同样可引起类似 HIV 所致的艾滋病临床表现和流行病学特征,不过临床症状较轻,病死率也低。为了区分两型病毒,把新分离到的病毒称之为 HIV - 2,把 1983 年分离到的 HIV 称为 HIV - 1,目前世界上的艾滋病大多由 HIV - 1 所致;HIV - 2 只在西非等地呈地区性流行。

第二节 HIV 生物学性状

一、HIV 病毒的分型

HIV 属于逆转录病毒科慢病毒属中的人类慢病毒组,为直径约 100~120nm 球形颗粒,由核心和包膜两部分组成。核心包括两条单股 RNA 链、核心结构蛋白和病毒复制所必须的酶类,含有逆转录酶(RT,P51/P66),整合酶(INT,P32)和蛋白酶(PI,P10)。核心外面为病毒衣壳蛋白(P24,P17)。病毒的最外层为包膜,其中嵌有 gp120(外膜糖蛋白)和 gp41(跨膜糖蛋白)两种糖蛋白。

HIV 属于逆转录病毒科(Retroviridae)的慢病毒亚科(Lentiviridae)。根据遗传学和血清学的特征,HIV 分为 HIV-1 和 HIV-2 两型,两者核酸序列相差 40%。HIV 是一种变异性很强的病毒,不同的病毒株之间差异很大,甚至同一毒株在同一感染者体内仅数月就可以改变,使原中和抗体失去中和效能,这给 HIV 疫苗的研制造成很大困难。目前在全球流行的 HIV-1 毒株已出现三个组,即 M、O 和 N 组,其中 M 组又可分为 A 到 K 共 9 个亚型,而且亚型间的重组体已有发现。HIV-2 现有 A~F 共 6 个亚型。HIV-1 对人的致病性、传染性、机体复制能力、母婴传播机率、引起临床症状的严重程度均比 HIV-2 强。目前有学者根据病毒的生物学特性对 HIV-1 进行分群,如根据病毒与宿主细胞结合所利用的辅助受体的不同(CCR5、CXCR4),分为 R5 和 X4 毒株;或根据宿主范围及复制特性不同,分为非合胞体诱导株(NSI)和合胞体诱导株(SI);有毒力株和无毒力株;快/高型和低/慢型等。

不同国家和地区有其优势亚型,在 HIV-1 中 A 和 C 亚型流行最为普遍,其次为 B 亚型。在欧洲、美洲和澳大利亚以 B 亚型为主,而 C 亚型则主要在南非洲和印度流行。目前我国已发现 7 个亚型,主要以 B 亚型和 B/C 重组亚型为主。目前认为不同的亚型病毒产生的中和抗体彼此之间不发生交叉反应。

HIV-1 显著的生物学特征是:对 CD4⁺T 细胞有明显的嗜性,特异地侵染人体免疫细胞,造成免疫系统缺损,导致各种机会性感染和肿瘤的发生,从而引发 AIDS;HIV-1 本身带有逆转录酶,通过逆转录和整合作用,可造成无症状潜伏感染致使受感染者携带病毒;HIV-1 基因组具有高度的变异性,非常容易产生变异株;一般的逆转录病毒只侵染处于分裂状态的细胞,而 HIV-1 不仅如此,还能侵染非分裂状态的细胞。

HIV 的基因组由 2 条相同的正链 RNA 在 5'端通过氢键互相连接在一起形成二聚体。病毒基因组全长约 9700 碱基,含有 gag、pol、env3 个结构基因以及 tat、rev、nef、vif、vpr、vpu/vpx6 个调控基因。在病毒基因组的 5'端和 3'端各有相同的一段核苷酸序列,称为长末端重复序列(long terminal repeat, LTR)。gag 基因编码病毒的核心蛋白;pol 基因编码病毒复制所需要的酶类(逆转录酶、整合酶和蛋白酶);env 基因所编码病毒包膜蛋白,是 HIV 免疫学诊断的主要检测抗原。调控基因编码辅助蛋白,调节病毒蛋白合成和复制。

二、病毒的复制

(一) HIV 复制的基本过程

HIV 主要侵犯人体的 $CD4^+$ T 淋巴细胞和巨噬细胞,其感染过程包括病毒的吸附、侵入、逆转录、基因组的整合、表达及释放等过程。

吸附及穿入:HIV-1 原发感染需借助于易感细胞表面的受体进入宿主细胞,包括第一受体($CD4$ 分子)和第二受体(CCR5 或 CXCR4)。HIV-1 的外膜糖蛋白 gp120 首先与第一受体结合,然后 gp120 再与第二受体结合,gp120 构象改变,与 gp41 分离,最终导致 HIV 与宿主细胞膜融合进入细胞。

环化及整合:病毒 RNA 在逆转录酶作用下,形成 cDNA,在 DNA 聚合酶作用下形成双股 DNA,在整合酶的作用下,新形成的非共价结合的双股 DNA 整合入宿主细胞染色体 DNA 中。这种整合的病毒双股 DNA 即前病毒。

转录及翻译:前病毒被活化而进行自身转录时,病毒 DNA 转录形成 RNA,一些 RNA 经加帽加尾成为病毒的子代基因组 RNA;另一些 RNA 经拼接而成为病毒 mRNA,在细胞核蛋白体上转译成病毒的结构蛋白和非结构蛋白,合成的病毒蛋白在内质网核糖体进行糖化和加工,在蛋白酶作用下裂解,产生子代病毒的蛋白和酶类。

装配、成熟及出芽:Gag 蛋白与病毒 RNA 结合装配成核壳体,通过芽生从胞浆膜释放时获得病毒体的包膜,形成成熟的病毒颗粒。

HIV 进入人体后,在 24~48 小时内到达局部淋巴结,约 5 天左右在外周血中可以检测到病毒成份。继而产生病毒血症,导致急性感染。

(二) 急性 HIV 感染时病毒的复制增殖

急性 HIV 感染中,病毒学及免疫学等方面的因素、临床症状的有无、其严重程度及持续时间的长短和日后发展为艾滋病的进程有一定的关系。其症状的严重程度或与感染时细胞因子的大量分泌,或与感染毒株毒力的强弱,滴度的高低,病毒血症高峰期出现的早晚密切相关。一般出现急性 HIV 感染临床症状时,多出现了高滴度的 P24 抗原血症,其浓度在 1200~4200pg/ml 之间。此时,在血浆及外周血单核细胞(PBMC)中也很容易分离到病毒。血浆病毒滴度可在 $10 \sim 10^5$ CID 之间。P24 抗原血症在 2 到 4 周之后逐渐消失。此时 gp160 及 P24 血清抗体相继出现,在 PBMC 中,HIV 前病毒 DNA 高峰期与临床症状出现相一致,此时 HIV 前病毒的复制数为 6930~12900DNA 复制/ 10^6 PBMC。HIV 前病毒的复制数随临床症状的消失而下降,在临床症状出现 1 到 5 周后,其 HIV 前病毒复制数可下降到 220~1660DNA 复制/ 10^6 PBMC。

急性感染的后期,虽产毒细胞数量下降,病毒抗原血症消失,感染性病毒滴度下降,但这仅仅表明活跃的病毒繁殖的抑制。由于 HIV 前病毒 DNA 的整合,大量的 HIV 潜伏感染细胞的存在,淋巴组织中大量包裹着的病毒颗粒,以及 T 细胞受体亚型表达的差异,为日后病程的发展伏下了危机。

三、病毒的变异

HIV 是一种变异性很强的病毒,各基因的变异程度不同,env 基因变异率最高。HIV

发生变异的主要原因包括逆转录酶无校正功能导致的随机变异;宿主的免疫选择压力;不同病毒 DNA 之 ARV、病毒 DNA 与宿主 DNA 之间的基因重组;以及药物选择压力,其中不规范的抗病毒治疗是导致耐药性的重要原因。据估计,HIV env 基因核苷酸变异发生的机率每年每个位点至少为 0.1%。这一变异率约与流感病毒相似。各亚型的分布因不同地区、流行时间和人群传播情况而异。基因核苷酸序列的变异导致编码氨基酸的改变。如 env 基因突变,导致其编码的包膜糖蛋白 gp120 抗原变异。gp120 等表面抗原变异既有利于病毒逃避免疫清除,也给 HIV 疫苗的研制带来了困难。

四、病毒受体与细胞亲嗜性

HIV 需借助于易感细胞表面的受体进入细胞,包括第一受体(CD4,主要受体)和第二受体(CCR5 和 CXCR4 等辅助受体)。根据 HIV 对辅助受体利用的特性将 HIV 分为 X4 和 R5 毒株。R5 型病毒通常只利用 CCR5 受体,而 X4 型病毒常常同时利用 CXCR4、CCR5 和 CCR3 受体,有时还利用 CCR2b 受体。一般在艾滋病患病的早期,血液中的亲巨噬细胞病毒株占优势。随着疾病的发展,亲 T 细胞病毒株逐渐增多,在过渡期间可出现双亲嗜性的病毒株,最后以亲 T 细胞的病毒株为主。其结果是大量 CD4⁺ 细胞受病毒感染而破坏。

五、抵抗力

HIV 对环境理化因素抵抗力不强,对热、干燥、阳光极为敏感。0.5% 次氯酸钠、2% 戊二醛、70% 乙醇、5% 甲醛等处理 10~20 分钟可灭活病毒。高压蒸汽灭菌 121℃ 20min 或煮沸 100℃ 20min 均可灭活病毒。但病毒在室温(20℃~22℃)可保存活力达 7d, HIV 在室温液体环境中可存活 15 天以上,37℃ 可存活 10~15 天,在 20% 胎牛血清中 -70℃ 冰箱可保存感染力至少达 3 个月以上。在 -20℃ 冰箱保存,HIV 逆转录酶活性至少可维持 2 个月以上。在冷冻血制品中,须 68℃ 加热 72 小时才能保证灭活病毒。

第二章 艾滋病免疫学

从感染 HIV 到发展为艾滋病的过程是长期的、缓慢的,在此期间,HIV 与机体免疫系统之间的相互作用是持续的、复杂的。

第一节 急性 HIV 感染时的免疫反应

急性 HIV 感染时,机体免疫系统的反应是广泛、剧烈的,其中包括非特异性免疫反应、特异性免疫反应(体液免疫反应、细胞免疫反应)各方面,整个免疫系统均被激活。在最初感染后的几周内病毒血症通常明显地减少,这一现象可能是由于宿主体内活跃的抗病毒细胞免疫应答所致。细胞免疫是感染发生不久控制 HIV 复制的主要机制。然而,在 HIV 原发性感染时,机体对其它抗原的反应或对免疫原的刺激反应下降。这些抗原或免疫原包括流感病毒 HN 蛋白、破伤风毒素、刀豆素、植物血凝素等。其原因可能与 HIV 感染导致的免疫损伤有关。

一、体液免疫

血清抗体包括 HIV 中和抗体、抗 P24 抗体、抗 Nef 抗体、抗 Rev 抗体、抗 Vpr 抗体、抗 Tat 抗体、HIV 增强抗体及 ADCC(Antibody - dependent cell - mediated cytotoxicity)抗体等多种类型。通常,抗 HIV 抗体检出几周后可出现中和抗体,一旦检出,中和反应通常是抵抗早期病毒感染的证据。中和抗体具有毒株型别的特异性,只能中和同源毒株或密切相关毒株及同一亚型毒株。HIV 中和抗体识别的抗原决定簇大都在 gp120 或 gp41 病毒蛋白上。如针对 gp120V3 环的抗体能阻止 gp120 的切割及形态改变,使 HIV 无法与靶细胞融合及进入靶细胞,中和了 HIV 的感染性。除了针对 gp120V3 环的抗体具有中和作用之外,针对 gp120V1 区的抗体、针对 gp120V2 区的抗体、针对 gp41ELDKWA 或 RALAVRY 区的抗体以及针对 CD4 连接位点的抗体也都是中和抗体。

ADCC 抗体为具有介导抗体依赖的细胞毒性作用,进而杀伤 HIV 感染细胞的抗体。该类抗体在 HIV 原发感染的早期即已出现,滴度较高,但在发展为艾滋病时下降。这类抗体可吸附到 NK 细胞表面的 Fc 受体上,激活 NK 细胞,帮助 NK 细胞杀伤表达 gp120、gp41 的 HIV 感染细胞。这类抗体主要为 HIVgp120 或 gp41 抗体。

在 HIV 感染时,还可以发现一类抗体,其作用不是抑制 HIV 的繁殖,而是促进 HIV 的繁殖,故称 HIV 繁殖增强抗体。主要为 HIVgp41 抗体。体外实验证明有促进 HIV 繁殖的功能,但在 HIV 感染者的体内作用,目前尚不清楚。有文献报道,它的存在与发展为艾滋病有一定的关系。

一个被感染的个体是否能够保持抗体阴性 3 个月以上还是一个争论点。在 ELISA 技术发展之前,据估计血清阳转前的“窗口期”有 2 个月的时间。90% 以上的被感染者在

6个月内出现了抗体。最近一例由针刺伤引起感染的个例中报道直到第8个月才出现抗体。这样长时间的抗体延迟出现是很少见的,反映了低剂量病毒可通过皮肤途径传播。在一个特殊的艾滋病病例中,患者体内始终未检测到抗体,其原因尚不知。几乎所有病例的血清阳转前的时间都是很短的(2~3周)。

总之,判断个体感染时间是通过一个低敏感的和一个敏感的 ELISA 试验检测血清中抗体水平而实施的。前者通过增高血清稀释度及缩短孵育时间完成。如果低敏试验结果阴性而敏感的 ELISA 试验阳性,表明感染于过去的 100 天内发生。

二、细胞免疫

多数情况下,在血清阳转前即已发生急性病毒感染综合征。这表明这些症状是由于处于主导地位的细胞介导的免疫应答所致。中和抗体、介导抗体依赖细胞毒作用抗体及其它类型的抗体一般都出现在原发性 HIV 感染的晚期(普遍出现在第 2~4 周)并开始上升,此时病毒滴度已开始下降。由于病毒滴度下降时血清抗体水平尚未升高,或刚开始升高,所以一般认为细胞免疫,其中包括 T 细胞免疫反应, NK 细胞免疫反应以及某些细胞因子在原发性 HIV 感染中对控制 HIV 的繁殖显得更为重要。而且它们在原发性感染的晚期直至以后各个阶段,对病毒的清除、繁殖抑制都起着重要作用,尤其在婴儿中可能更为重要。特别是 T 细胞免疫反应在控制各类病毒性感染中都有着重要作用,在 HIV 感染中,在原发性急性感染中,也是如此。

T 淋巴细胞数在原发性感染的早期呈现一过性下降,主要为 $CD4^+$ T 淋巴细胞。有资料表明, $CD4^+$ T 淋巴细胞数可由血清阳转前的 $999/\text{mm}^3$ 下降到 $781/\text{mm}^3$ 。 $CD4^+$ T 淋巴细胞下降的原因可能与 HIV 在这类细胞中的大量繁殖,导致细胞破坏或转移到淋巴组织有关。外周血中 $CD8^+$ T 淋巴细胞往往增加,从而导致 $CD4^+ / CD8^+$ 比例下降。同源性 $CD8^+$ 淋巴细胞可以抑制 HIV 的繁殖。在有些原发性感染的病例中,往往可以看到 $CD8^+$ T 淋巴细胞数目上升时,病毒滴度开始下降,此时中和抗体滴度尚低。 $CD8^+$ T 淋巴细胞数的上升可以持续长达 3 个月之久。

如前所述, $CD4^+$ T 淋巴细胞为 HIV 攻击的主要靶细胞之一。它们在 HIV 感染中也起着重要的免疫作用, $CD4^+$ T 淋巴细胞通过分泌各类细胞因子,可诱导 B 细胞产生抗体,促进 $CD8^+$ CTLs (Cytotoxic T Lymphocytes, 细胞毒性 T 淋巴细胞) 的细胞毒作用,活化巨噬细胞及 NK 细胞等。同时,有一部分 $CD4^+$ T 淋巴细胞为组织相容抗原 II 型 CTLs, 所针对的抗原包括 HIV Env, Gag 及 Pol 基因编码的蛋白,和 $CD8^+$ CTLs 一样,有着清除病毒的功能。除了 HIV 感染者外,在经过 HIV gp160 免疫过的人群的 PBMC 中,也可查到 $CD4^+$ CTLs。

CTLs (组织相容抗原 I 型毒性淋巴细胞) 作用为 $CD8^+$ T 淋巴细胞所执行,它针对的 HIV 抗原包括 Gag, Env, Nef 及 Pol 基因编码的蛋白。每 10^5 个 PBMC 中,大概有 10 到 20 个 HIV 特异性的 CTLs,其数目远高于其它病毒性感染。它们除了在原发性感染时对清除病毒血症有着决定性作用外,在潜伏期对抑制 HIV 的繁殖也起着重要作用。由于它可以直接杀伤被 HIV 感染的抗原处理细胞(如巨噬细胞)及分泌具有致炎作用的细胞因子,如肿瘤坏死因子($\text{TNF}\alpha$, $\text{TNF}\beta$),干扰素,因此也与某些免疫病理反应有关。除了直接

的杀伤作用外, $CD8^+$ CTLs 还可以通过分泌某些化学趋向因子, 如 RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β 及 IL-16 来抑制 HIV 的繁殖。

抗 HIV CTLs 都具有严格的抗原特异性, 一旦 HIV 发生变异, 便失去了细胞毒性作用, 和抗 HIV 中和抗体类似, 在艾滋病期, 数目下降。非 T 细胞介导的抗 HIV 细胞免疫反应主要包括 NK 细胞介导的对 HIV 感染细胞的直接杀伤作用, 这一免疫反应在原发性感染早期即可出现。至于抗体依赖的 NK 细胞及单核细胞对 HIV 感染细胞的杀伤作用, 由于各类 HIV 抗体一般均出现在原发性感染的晚期, 所以这类免疫发生也比较晚, 主要在无症状潜伏期。

第二节 持续性 HIV 感染的免疫反应

HIV 引起的慢性感染与病毒能逃脱宿主免疫系统的清除作用有关。例如: ①病毒包膜糖蛋白一些区段的高度变异性, 导致不断出现新抗原而逃避免疫系统的识别; ②在原发感染的病毒血症期间, 对清除病毒感染细胞最有效的 $CD8^+$ 杀伤性 T 细胞克隆经初始扩增后因过量暴露于 HIV 抗原而消失, 使淋巴样组织中病毒潜伏感染的细胞逃脱免疫清除作用。

一、体液免疫反应

尽管近年来世界各国对艾滋病的重视普遍加强, 但对 HIV-1 感染的体液免疫反应的了解仍然极为有限。从总体来看, 人体对 HIV 病毒的体液免疫反应不仅不利于彻底清除病毒, 更大的可能性是有助于病毒逃避其他免疫机制的追杀。

宿主对病毒感染的常规应答是产生抗体以结合并灭活(中和)病毒。HIV 包膜是体液抗体反应的主要靶位。主要与抗体中和作用有关的病毒蛋白位于包膜 gp120 上和 gp41 的外侧部分。多数报道认为 HIV-1 感染患者的原代分离病毒通常耐受中和抗体。另有研究提示了病毒可“逃避”体液免疫应答及病毒和细胞受体的亲和力高于抗病毒抗体的亲和力。然而, 随着病情进展, 中和抗体可被增强抗体取代。

中和抗体的临床意义尚不清楚, 许多 HIV 感染者血浆中产生针对早期分离病毒的抗体, 而不产生针对血浆中现存毒株的抗体, 说明与选择压力或免疫系统对 HIV-1 识别作用的延迟有关。一般来说, HIV 基因型与中和作用表型没有对应关系, 病毒的中和作用根据血清中的病毒和抗体而异。

中和反应水平与临床病期有关, 艾滋病病人体内具有滴度较高的中和实验毒株的抗体, 但在大多数情况下, 对自身病毒株的抗病毒应答没有进行评估, 然而, 对一些自身毒株的研究发现中和抗体随着疾病的进展而降低。并且有些研究提示艾滋病病人产生的抗体是增强而不是中和在病人体内发现的病毒的感染。加之病毒在机体的免疫作用下发生改变, 可逃避中和作用, 故中和抗体的诱导对 HIV 感染早期有利, 对晚期则无影响。

B 细胞免疫异常主要表现在两个方面: 一方面, B 细胞被非特异性地激活, 表现为血清中 IgG、IgA 和 IgD 的大量产生, 以及 B 细胞在体外实验中的自发性增生。可是另一方面, 这些 B 细胞在受到抗原刺激后, 又不能产生特异性的抗体, 同时这些 B 细胞对刀豆蛋

白刺激的增生反应也降低。这种体液免疫反应的缺陷导致艾滋病人对细菌感染的易感性增加,这在缺乏回忆反应的婴幼儿病人表现尤为重要。

在 HIV 感染的整个过程中,血浆中补体成分的水平是稳定的。不管在感染的哪一期,通过 HIV 感染者体内升高的补体副产物(C4d, Ba 和 C3d),或通过替代途径和经典途径产生的补体副产物激活补体,补体成分在疾病进展中不起主要作用。

二、细胞免疫反应特征及 HIV 感染引起的免疫异常

在大多数病毒感染中,细胞介导的免疫反应对控制或清除感染因子起主要作用。HIV 阳性患者有一个极其独特的表现,即在他们的外周血单核细胞(mononuclear cells)中激活的 T 淋巴细胞占很高的比例。由于激活的 T 细胞易自溶而死亡,因此 T 细胞的大量激活可能是后期 T 细胞大量死亡的原因之一。从 HIV 感染进而发展成为艾滋病的过程中,免疫功能失调主要表现为初期的细胞免疫高反应,逐渐过渡到晚期的抗体反应为主,外周血中的细胞因子则从 Th1 型过渡到 Th2 型。此间,CD4⁺T 辅助细胞以及 CD8⁺T 杀伤细胞,单核吞噬细胞和 NK 等细胞免疫的效应细胞均发生了一系列改变,在艾滋病的病理过程中起着重要的作用。

1. 自然杀伤细胞(NK 细胞) 早期研究认为 NK 细胞数量在 HIV 感染者中减少。CD16 弱阳性的 NK 细胞虽能与靶细胞结合,但其细胞毒和 ADCC 功能,以及 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌能力均下降。目前认为 HIV 感染患者 NK 的无反应性主要归因于缺乏来自 CD4⁺T 细胞和单核细胞的诱导(如降低的 IL-2 和 IL-12 水平)。

由于 NK 细胞产生的 γ -IFN 可以增加 CD8⁺细胞活性,因此 NK 细胞活性的降低也影响 CD8⁺细胞的应答。NK 细胞也可能通过 ADCC 作用清除受 HIV 感染的细胞。通过 ADCC 作用,NK 细胞可凭借识别与感染细胞表面的病毒包膜蛋白结合的抗体而杀死受感染细胞。

2. 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL) 与 CD4⁺T 淋巴细胞相比较,HIV 病毒感染对 CD8⁺T 淋巴细胞数量影响不大。在感染的早期,甚至在已出现轻度免疫缺陷的病人,CD8⁺T 淋巴细胞的数量表现为增加。即使在艾滋病患者,CD8⁺T 淋巴细胞的功能障碍也可在 IL-2 存在的条件下获得部分恢复,其 CTL 对异体抗原的细胞毒作用也相对正常,在晚期艾滋病患者,由于骨髓或/和胸腺的抑制,体内各种淋巴细胞包括 CD8⁺的 CTL 均耗竭。

在 HIV 原发感染的初期(HIV 病毒接种后的第一周内),HIV 特异的 CTL 即出现在周围循环血中,远早于特异抗体出现的时间。研究表明,CD8⁺淋巴细胞可以杀死那些表达 HIV 蛋白来源的多肽的细胞,这几种不同的 HIV 蛋白包括逆转录酶、包膜蛋白、核心蛋白和一些附属蛋白(如 Vif 和 Nef)。早期 CTL 反应的强弱认为直接影响 HIV 感染后进展为艾滋病的时间,初期反应越强,疾病的无症状期也越长。HIV 特异的 CTL 从初期的超强反应到艾滋病晚期的功能丧失,反应了宿主与 HIV 病毒的抗争过程。不幸的是结果以宿主失败而告终。

尽管部分学者认为 HIV 特异的 CTL 只反应了 HIV 较强的抗原性,在对病毒的控制方面并无重要实际价值,多数学者仍然倾向于 HIV 特异的 CTL 具有部分保护作用,尤其

是在原发感染的初期,并且希望通过对 HIV 病毒特异 CTL 的研究,在 HIV 疫苗建立方面有所突破。

3. $CD4^+$ T 淋巴细胞 $CD4^+$ T 细胞代表 T 辅助细胞亚群,在免疫调节中,特别是对细胞免疫和体液免疫平衡的维持具有枢纽的功能。 $CD4^+$ T 淋巴细胞数量迅速下降为 HIV-1 感染进一步发展成为艾滋病的突出表现。在 HIV-1 病毒急性感染进入潜伏期后,病毒活化是造成 CD4 细胞死亡的直接原因。未激活的 $CD4^+$ T 细胞即没有进入细胞周期(G0 期)的细胞能存活较长时间,因而成为体内的重要病毒源。

HIV 感染不仅可引起 $CD4^+$ T 细胞数量的减少还能引起其功能障碍,HIV 感染损伤 $CD4^+$ T 细胞的机制比较复杂。 $CD4^+$ T 细胞数量的减少可能与以下几种机制有关:①病毒增殖后期,由于包膜糖蛋白插入细胞膜或病毒从胞膜出芽释放,导致胞膜通透性增加而损伤细胞。②病毒增殖时产生大量未整合的病毒 DNA,对细胞的正常生物合成活性有干扰作用。③胞膜上有病毒糖蛋白表达的 $CD4^+$ T 细胞可与周围未受病毒感染的 $CD4^+$ T 细胞融合,形成多核巨细胞而导致细胞死亡。④细胞再生不良,骨髓内病毒感染的 T 细胞和巨噬细胞可释放细胞因子,导致淋巴样前体细胞的消亡、骨髓及胸腺的纤维化、抑制骨髓的细胞再生。⑤有学者提出 HIV 感染后通过对 $CD4^+$ T 细胞的信号激活而导致细胞凋亡(Apoptosis),可能亦是 $CD4^+$ T 细胞损伤机制之一。⑥受染细胞胞膜上表达的 HIV 糖蛋白抗原,能被特异性细胞毒性 T 细胞所识别,或与特异性抗体结合后,通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用而破坏细胞。

HIV 感染除了引起 $CD4^+$ T 细胞的减少外, $CD4^+$ T 细胞的功能也受到抑制。这种功能障碍甚至在细胞数量减少之前就已表现出来。HIV 感染病人的自身混合淋巴细胞反应、T 细胞克隆形成、白细胞介素-2 的产生和白细胞介素-2 受体的表达均比正常人低。T 细胞对记忆抗原、同种异体抗原和促有丝分裂原刺激的增生反应也严重地受到抑制。

T 细胞功能障碍有以下几种原因:HIV 感染 $CD4^+$ T 细胞后,细胞内病毒 gp120 和 CD4 分子结合,影响了 CD4 分子在膜表面的表达,而 T 细胞抗原反应需要 CD4 分子和抗原递呈细胞表面的 II 型组织相容性抗原相结合。gp120 和膜表面的 CD4 结合后也可直接阻碍 CD4 和 II 型组织相容性抗原的作用,并导致 IL-2 的产生和 IL-2 受体的表达降低。此外,gp120 和 CD4 结合后,还可产生一种抑制性的传导信号。因此,即使未被 HIV 直接感染的细胞,在接触到非感染性病毒或病毒蛋白后,其功能也受到抑制。

4. 单核巨噬细胞 单核细胞功能异常被认为是除 $CD4^+$ T 细胞缺失外的另一主要病理机制。首先,有资料显示在初感染阶段嗜巨噬细胞 HIV 病毒可通过影响 IL-12 的水平而引起免疫功能异常。其二,艾滋病患者的单核巨噬细胞对致炎因子的反应异常。如趋化功能下降,IL-1 分泌功能降低,抗原处理表达能力下降,以及对病原微生物的吞噬杀灭能力下降等。最后,在主要的炎性反应部位如肺、脑和肠道粘膜有大量 HIV 感染的巨噬细胞。由于单核巨噬细胞在对抗细胞内病原体中所占的重要地位,单核巨噬细胞功能的障碍在艾滋病的发病机制中必然也非常重要。

单核巨噬细胞因表达有低水平的细胞表面 CD4 而证明可受到 HIV 病毒感染。但与 $CD4^+$ T 细胞不同的是单核巨噬细胞对 HIV 导致的细胞病变或细胞毒不敏感。此外单核巨噬细胞可有大量新病毒,但这些病毒颗粒并不一定释放到细胞外而存放于细胞内吞噬