

第一章 艾滋病的病原学

第一节 反转录病毒的分类

根据 2005 年出版的《病毒分类：国际病毒分类委员会第 8 次报告》(Virus Taxonomy: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, ISBN 0122499514), 超过 5 450 株病毒可以归类到 3 个病毒目或 73 个病毒科、9 个病毒亚科、287 个病毒属、1 938 个病毒种。

一、反转录病毒

反转录病毒是病毒的一种, 于 1908 年由丹麦科学家发现并于 1911 年在美国科学家进行体外实验中证实了此病毒的存在。反转录病毒的遗传信息不是存在脱氧核糖核酸(DNA), 而是存在核糖核酸(RNA)上的, 此类病毒多具有反转录聚合酶。反转录病毒科下有 Alpharetrovirus、Betaretrovirus、Gammaretrovirus、Deltaretrovirus、Epsilonretrovirus、Lentivirus(慢病毒)以及 Spumavirus 7 属。反转录病毒感染受害细胞时, 其反转录病毒酶首先将其 RNA 转录成为 DNA, 然后将这段 RNA 反转录的基因整合入宿主细胞基因中, 由细胞的转录机构转换为病毒的蛋白质和 RNA。反转录病毒大小约为 100 nm(70~110 nm, 有时为 200 nm), 至少含有 3 种结构基因: gag(包含组成病毒中心和结构蛋白质的基因)、pol(包含反转录酶的基因)和 env(包含组成病毒外壳的基因)。大多数反转录病毒引起的疾病都是比较慢性的, 有些病毒虽然不直接导致疾病, 但可以导致癌症, 有些病毒可以在其基因整合于细胞基因内而不导致疾病。在人类进化的过程中有许多反转录病毒将它们的基因整合入人的基因组内, 并成为人基因的一部分。反转录病毒可分为以下 3 类。

(一) 致癌病毒

可以导致癌症如白血病等。在人类目前只有第 I 型人类 T 细胞白血病病毒(HTLV-I),

能引起成人急性 T 淋巴细胞白血病(ATLL)。此病毒可经由输血、性行为或哺乳传染。主要在日本南部流行,为地区性流行。

(二) 慢病毒

可以导致慢性病如艾滋病等。

(三) 泡沫病毒

不导致疾病。

慢病毒的共同特征如下。

1. 临床方面 ① 与具有长潜伏期的疾病有关; ② 与免疫抑制有关; ③ 累及造血系统; ④ 累及中枢神经系统; ⑤ 与关节炎和自身免疫有关。
2. 生物学方面 ① 宿主种群特异性; ② 外源性和非致癌性; ③ 在某些受染细胞中有致细胞病变效应,如合胞体(多核细胞); ④ 巨噬细胞感染(常为非致细胞病变性); ⑤ 受染细胞中非整合性环状和线状病毒 cDNA 的聚集; ⑥ 在某些受染细胞呈潜伏性或持续性感染; ⑦ 电镜下显示具有锥状核心的病毒颗粒。

3. 分子方面 ① 大基因组(碱基对 ≥ 9 kb); ② 截断的 gag 基因,几种经加工生成的 Gag 蛋白; ③ 高度糖基化的包膜基因; ④ 多态性(尤其在包膜区); ⑤ 病毒基因组中存在隔开 pol 和 env 区新的中心开放阅读框架。

二、艾滋病病毒

慢病毒属作为反转录病毒科中一个独立的属,包括能感染多种动物的不同种病毒,如感染马的马传染性贫血病毒、感染绵羊的绵羊脑炎病毒、感染山羊的山羊关节炎病毒、感染牛的牛免疫缺陷病毒、感染猫的猫免疫缺陷病毒、感染灵长类动物的猴免疫缺陷病毒和感染人的 HIV。而自然界中发现的第 1 个病毒就是慢病毒,即马传染性贫血病毒。

1983 年,由 Montagnier 发现的淋巴结病相关病毒(LAV)、1984 年 Gallo 发现的 HTLV-III 以及 1984 年 Levy 发现的艾滋病相关病毒(ARV),3 种原型病毒被看作是同一种反转录病毒科的成员,它们的性质提示属于慢病毒属。因此,1986 年,国际病毒分类委员会将其正式命名为 HIV。

HIV-1 被鉴定后不久,在葡萄牙几例来自西非和其他非洲大陆的艾滋病病人体内发现第 2 种 HIV。这种病毒在克隆和序列分析后,与以前分离的 HIV-1 病毒株的差异 $>55\%$,并且有显著抗原性差异。因此,这种病毒被命名为 HIV-2。HIV-2 与 HIV-1 的主要血清学差异存在于包膜糖蛋白上。抗 HIV-2 抗体一般与 HIV-1 Gag 和 Pol 蛋白存在交叉反应,但检测不到 HIV-1 包膜蛋白,反之亦然。

(一) 艾滋病病毒起源

栖息在非洲中西部的黑猩猩(*Pan troglodytes troglodytes*)已经被认为是自然感染猿猴免疫缺陷病毒(SIVcpzPtt)的储存库。SIVcpz 是 HIV-1 的祖先病毒,是由不同种系的猿猴免疫

缺陷病毒(SIV)在中西部非洲的猿猴中经历了数次重组后通过种系交叉传播感染了黑猩猩。20 世纪初,来自黑猩猩的 SIVcpzPtt 经过 3 次独立的种系传播事件传播至人类形成目前的 HIV-1 M、N 和 O 群病毒(图 1-1)。最新的研究结论(*Science*, 2006 年)证明黑猩猩是 HIV-1 M 和 N 群病毒的自然储存库。由 SIVcpzPtt 病毒系演化并导致了艾滋病全球大流行的 HIV-1 M 群病毒来自于目前栖息于喀麦隆东南部地区的黑猩猩,而由第 2 种 SIVcpzPtt 病毒系演化并仅感染了在喀麦隆少数病人的 HIV-1 N 群病毒来自于目前栖息于喀麦隆中南部地区的黑猩猩。来自于非洲中西部的第 3 个 HIV-1 种系(O 群)也属于 SIVcpzPtt 病毒系范围内,但是该病毒的灵长类动物储存库还没有被最后鉴定。最新研究提示(*Nature*, 2006 年) HIV-1 O 群病毒的起源可能与大猩猩(*Gorilla gorilla*)和人类之间的种系交叉传播有关,而主要流行在非洲西部的 HIV-2 与自然感染白眉猴(*Sooty mangabey*, *Cercocebus atys atys*)的 SIVsm 密切相关。

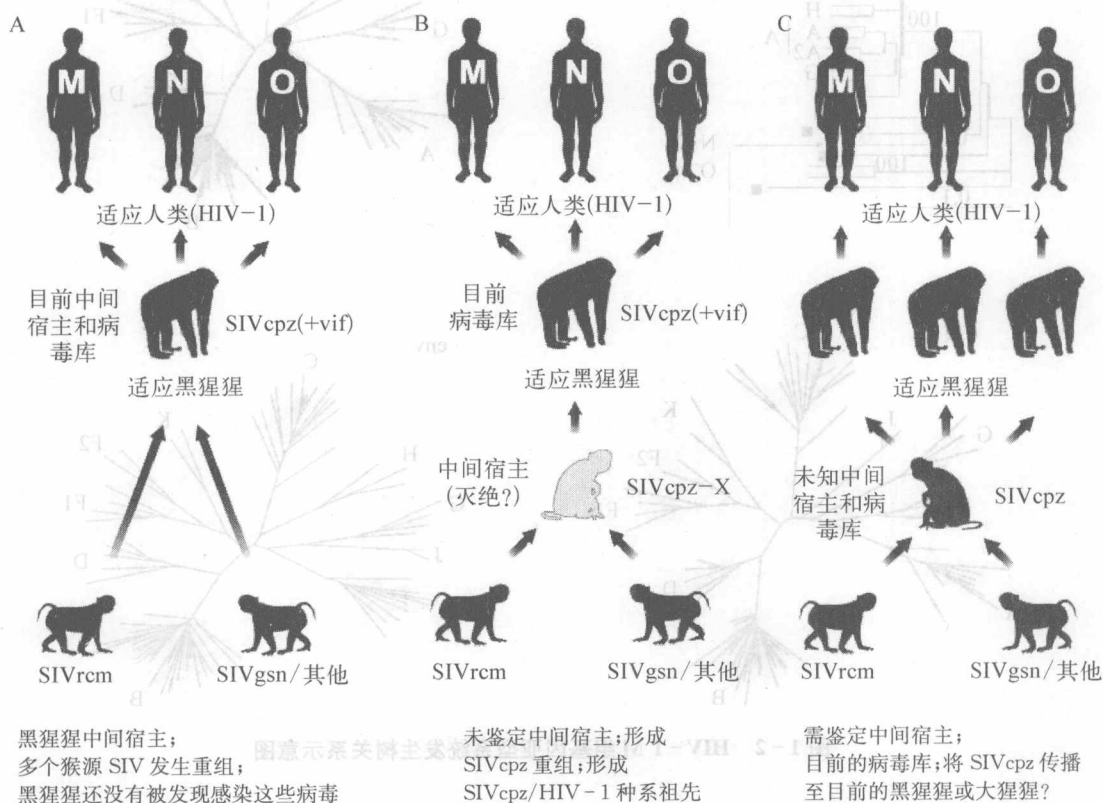


图 1-1 种系交叉传播事件形成 SIVcpz 与 HIV-1 M、N 和 O 群病毒的几种可能性 (三)

(二) HIV 的分类

目前的 HIV 分类系统是为了鉴定许多新发现的病毒株在 1990 年建立起来的。HIV 一开始被广泛地用型(type)来分类。HIV-1 和 HIV-2 分别在 1983 年和 1986 年被分离和鉴定。HIV-1 进一步分类为 3 群：M 群(主要群)、O 群(局外群)和 N 群(非 M 和非 O 群)。在遗传进化系统发生树中(图 1-2)，HIV-1 各组病毒(M、O 和 N 群)与不同的 SIV 病毒株密切

相关,揭示了 HIV-1 每一群病毒是由独立的种系交叉感染事件引起的,而不是通过一个简单地最近共同祖先病毒株进化所引起。HIV-1 M 群病毒在全球广泛流行;而 HIV-1 O 群病毒流行相当低,主要在非洲中西部国家,在喀麦隆流行 2%。但是在过去 20 年中,HIV-1 O 群病毒在喀麦隆的流行已呈现下降趋势。HIV-1 N 群病毒也主要在喀麦隆呈低流行状态。HIV-2 显示重大的遗传变异。由于来自于不同种系传播事件所产生的 8 个主要 HIV-2 系统进化数簇,因此进化分类系统将 HIV-2 的变异株定义为 A~H 8 个组,最常见的是 A 组和 B 组。

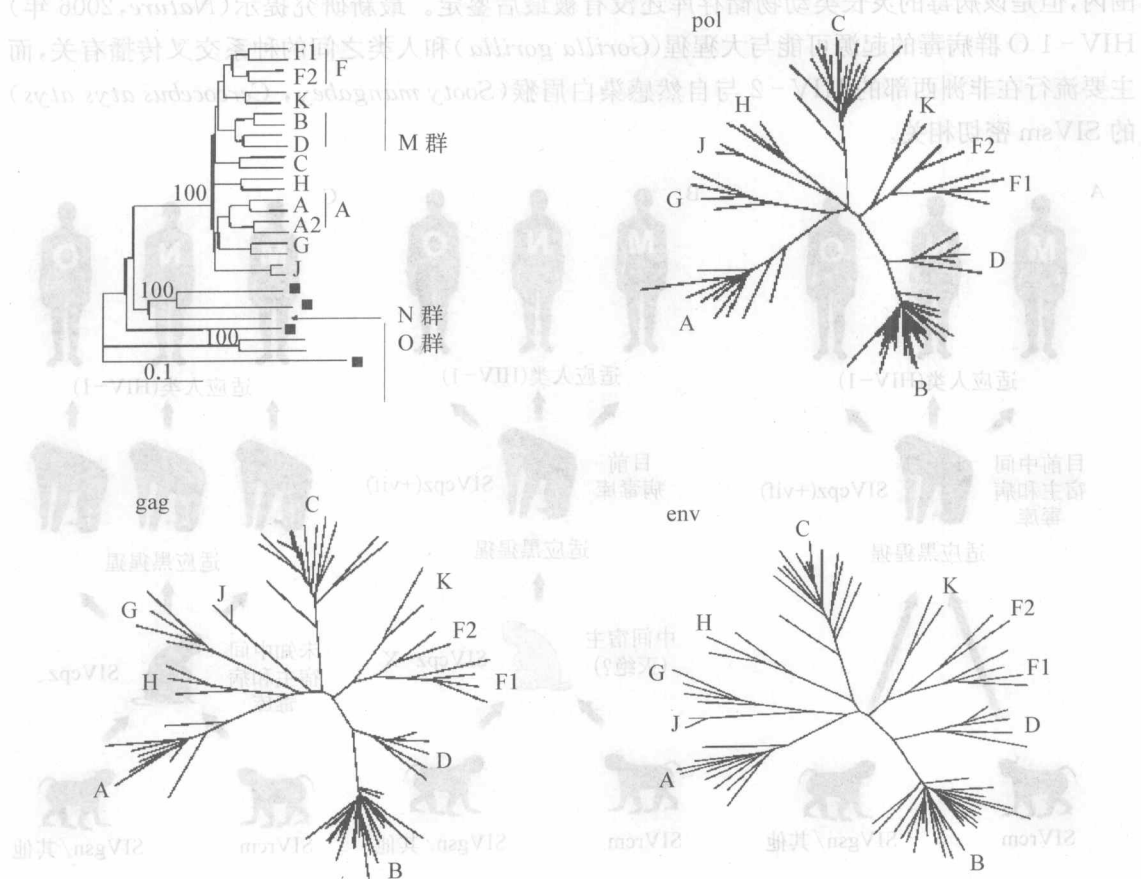


图 1-2 HIV-1 M 组基因亚型系统发生树关系示意图

(三) HIV 颗粒结构

在电镜下观察,HIV-1 和 HIV-2 具有慢病毒的特征,即由病毒 P24(或 P25)Gag 衣壳蛋白组成锥形核心。在衣壳内有两条相同的 RNA 链,其链上紧密结合着病毒 RNA 依赖性 DNA 聚合酶 Pol,即反转录酶(RT P66 和 P51)和核衣壳蛋白(P9 和 P6)。病毒膜的内部由对病毒颗粒的完整性起到了重要作用的十四酰化 P17 核心(MA)蛋白围绕。病毒表面含有包膜糖蛋白三聚体的 72 个刺突状结构。包膜糖蛋白由经 gp160 前体裂解的 gp120 外膜蛋白和 gp41 跨膜蛋白组成。位于病毒表面的 gp120 含有与细胞受体的结合位点以及主要的中和

HIV 全基因组约有 9 700 个碱基(bb),由结构基因、调控元件与调节基因、辅助基因组成(图 1-3)。HIV 基因开放阅读框架可相互重叠,同一序列可被移码进入不同的阅读框架并编码不同的蛋白质。这一策略可使病毒所需蛋白的编码序列尽可能压缩在小的基因组中,被许多病毒使用;与此相应,病毒在复制转录过程中,进化了一套非常复杂的编辑策略来保证每个蛋白得以正确表达。病毒的结构基因主要是 gag(group-antigen)、pol(polymerase)和 env 3 个编码区,每个编码区实际上分别编码多个蛋白。gag 编码一个 55×10^3 的蛋白质(P55),成熟后可水解成 P17、P24、P7 和 P9,其中 P9 还可被进一步水解成 P6、P2 和 P1。pol 编码 3 个蛋白,分别为蛋白酶(P11)、反转录酶(P66)和整合酶(P32)。env 则编码两个成熟的蛋白质,分别为 gp120 和 gp41。调控元件包括位于两端的长末端区(long terminal region, LTR)、与 5'LTR 完全重叠的反式激活效应元件(tat-response element, TAR)以及位于 env 编码区内的 Rev 效应元件(Rev - response element, RRE)。LTR 含有启动子、增强子、TATA 序列以及多个与病毒及细胞调节蛋白反应的区域,它们对病毒基因组转录的调控起关键作用。HIV 的调节基因有两个: tat 与 rev,编码 Tat 与 Rev 调节蛋白,分别与 TAR 和 RRE 两个调控元件相结合,调控基因的转录。辅助基因包括 vif、nef、vpr 与 vpu(viral protein U)。



005 - - - - -

B 亚型,可以建议将其归类为亚-亚型 B2。另外,D 亚型也非常近似于 B 亚型,因此已有人建议将其归类为亚-亚型 B2。

由于 HIV 遗传变异的复杂性以及病毒重组体的出现,应用 HIV 株的部分序列显然不甚可靠。1999 年推出了 HIV 命名和亚型分类的标准系统。明确了命名一个新的亚型需要 3 个序列,最好是来自于 3 个与流行病没有任何关系的病人的全长序列(两条全长序列和一条部分序列)。亚-亚型是指两个独特世系病毒与一个现有亚型病毒关系太紧密而无法确定是否为一个新的亚型。同样,至少要鉴定出有 3 个无流行病关联的病毒株才能证明存在一种新的亚-亚型。目前,已经在亚型 A、F 和 C 中鉴定出亚-亚型。另外,HIV-1 O 群病毒也已经被鉴定有 5 种亚型。

(七) HIV-1 重组病毒

尽管 HIV 重组体(circulating recombinant form, CRF)在全球的流行呈现多样化(图 1-4),但是 HIV 重组在全球 HIV 流行中产生了重大的影响(表 1-1、表 1-2)。在 HIV 亚型变异较大的区域如撒哈拉沙漠南部非洲地区,由于两种或多种亚型病毒同时感染宿主已使病毒发生了高速率的重组。相反在北美洲,由于亚型种类少而极少发生亚型之间的重组机会。

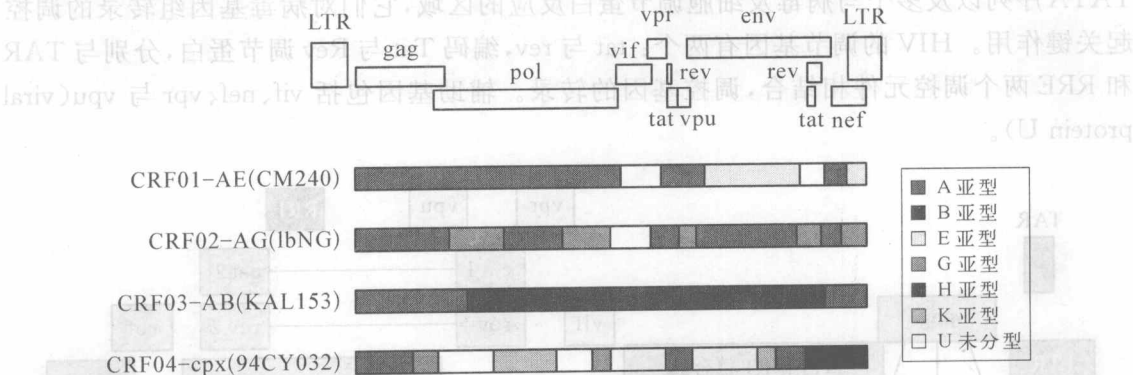


图 1-4 部分 HIV-1 重组体示意图

表 1-1 HIV-1 亚型和重组体病毒流行的分布和态势

亚 型	全球流行态势	主要 地 域 分 布
A	高	东非、东欧和中亚
B	高	美洲、西欧、澳大利亚和日本
C	高	南非和东非、印度、中国和尼泊尔
D	高	东非
F	低	南美、中非和东欧
G	低	中非
H	低	中非
J	低	中非
K	低	中非
CRF01-AE	高	东南亚
CRF02-AG	高	西非和中非

表 1-2 HIV-1 亚型和重组体病毒优势流行地域分布

地 域	亚 型	地 域	亚 型
北美和中美	B	东南亚	CRF01-AE 和 B
南美	B、B/F	澳大利亚	B
西欧	B、多种非 B	东非	C、A 和 D
东欧和中亚	A、B、A/B 和 F	南非	C
印度	C	西非	CRF02-AG
中国	B、C 和 B/C	中非	多种亚型

一些重组病毒体已经形成了它们的流行模式。每种重组体的命名由其独特的参考数字和代表亲代亚型的字母代码。如在泰国流行的由亚型 A 和亚型 E 重组的病毒重组体被表示为 CRF01-AE。其中 01 代表首先发现和报道,以后的数字上随新重组体的报道次序而定。如果重组体含有 3 种或 3 种以上的亚型病毒,用 cpx(complex,复杂)来表示,例如在希腊发现含有亚型 A、G、H 和 K 的重组体,就被命名为 CRF04-cpx。至今为止,已经注册和报道有 34 种以上的重组体。重组体的分类与亚型分类一样,需要鉴定至少来自于与流行病学无关联的 3 个感染者个体的 3 条全序列。在非洲部分国家广泛流行的 CRF02-AG,至今是全世界范围内流行最广泛的 HIV 重组体,占到 HIV-1 流行的 27%。

另外,还有无数独特的重组体(unique recombinant forms, URF),尤其存在于 HIV 高度变异的地区。独特重组体序列来自于两个或更多的亲代株,但是尚未从 3 个或更多的与流行病无关的个体中分离到。因此,这些独特重组体病毒不能建立优势的流行态势,而是在特定地区存在由于多亚型和重组体流行的副产品,但也是将来新的优势重组体病毒的根源。

(八) 中国的 HIV 分子进化和流行病学研究

我国于 1985 年报道首例 HIV 感染者。云南是 20 世纪 80 年代末确定的中国第 1 个 HIV/AIDS 流行地区,当时主要是 B 和 B'亚型毒株在静脉吸毒者(IDU)中流行。B'亚型显示出较强的传播能力,逐渐超过并取代了 B 亚型,在云南所占的比例从 1990 年的 20%增加到 1996 年的 90%。90 年代早期在云南的 IDU 中发现了由印度传入的 C 亚型毒株,几年之内,C 亚型毒株通过贩毒通路在中国的西南和西北地区流行。按照首次全国 HIV 分子流行病学调查的数据,几乎所有的 C 亚型病毒感染者都是 IDU,提示 C 亚型是当时在 IDU 中流行的一种主要亚型。短短几年时间,云南的 HIV-1 毒株从单一的 B 亚型发展为以 B'和 C 亚型 2 种毒株为主,两种毒株共存导致了重组毒株的出现和流行,随后确定了 2 种 BC 重组毒株(CRF07-BC、CRF08-BC)已经在中国的 IDU 中出现并流行。重组毒株是由 C 亚型以及 2~3 个 B'亚型的小片段组成,基因组结构的大部分是 C 亚型,只有衣壳和 RT 的一部分是 B 亚型。CRF07-BC 和 CRF08-BC 毒株有共同的祖先,这两种 CRF 在中国的西南和西北地区广泛流行,并保持较低的病人之间的差异。1994 年,在从泰国返回云南的卖淫妇女中发现了 CRF01-AE 重组亚型。1995 年以后,HIV 感染在云南以外的地方快速扩散,在四川、广西和新疆发

现了大批感染者。AE 和 BC 重组毒株的显著特点是病例之间的低离散率,在全基因组水平低于 1%。

重组毒株广泛流行的局面增加了我国 HIV 毒株的基因多样性,可以预计,在原有的重组毒株的基础上将进一步发生二级或三级重组,我国将出现更为复杂的 HIV-1 毒株。已经发现了 CRF07-BC 和 CRF08-BC 毒株之间的进一步重组(二级重组)。

我国已经开展了 2 次全国范围内的 HIV 分子流行病学研究,发现 A、B'、B、C、CRF07-BC、CRF08-BC、CRF01-AE 和 CRF02-AG 8 种类型的 HIV-1,是 HIV 亚型种类最多的国家之一;CRF07-BC、CRF08-BC、B' 和 CRF01-AE 是 4 种主要的毒株类型,占有亚型的 95.25%;HIV 的不同亚型在我国呈不平衡分布,B' 亚型毒株主要在有偿供血人群中传播,流行的地区范围最广;CRF07-BC、CRF08-BC 主要在静脉吸毒人群中传播,在西南和西北地区流行。

第二节 艾滋病病毒的生物学特征

HIV-1 原始分离株根据它们在组织培养中显示的生长动力学、致细胞病变和细胞嗜性的特征已被分为两个不同类别的病毒。由生长动力学和致细胞病变所进行的分类表示复制率和外周血单个核细胞(PBMC)中诱导合胞体产生。因而关于病毒复制的慢/低复制和快/高复制模式及致细胞病变诱导合胞体(syncytia inducing, SI)或非诱导合胞体(non syncytia inducing, NSI)的实验室术语也就被广泛接受和使用。一般来说,SI 和 NSI 主要相对于病毒的慢/低(S/L)复制和快/高(R/H)复制表型。目前所使用区别 HIV-1 表型的方法主要根据病毒感染和诱导 MT-2 T 细胞系产生合胞体的能力。这两类病毒在遗传水平上也表现出独特的特性,与 NSI 病毒相比较,SI 病毒一般在外膜糖蛋白第 3 可变环上有较大的阳电荷。病毒的第 3 个表型是细胞嗜性,包括被称为 T 细胞嗜性,巨噬细胞嗜性,T 细胞、巨噬细胞双嗜性,以及 T 细胞适应系嗜性(TCLA)。然而,由细胞嗜性对原始 HIV-1 分离株进行的分类却不像由病毒复制能力和致细胞病变分类那样清晰和明确,因为已经有关原始 HIV-1 分离株在巨噬细胞嗜性方面存在着相互矛盾的研究报道。病毒的巨噬细胞嗜性表示为病毒感染和在原始单核细胞/巨噬细胞培养中复制的能力,作为大多数缺乏 T 细胞嗜性的原始病毒特性,或作为一般 HIV-1 分离株的特性。另一项研究将病毒的细胞嗜性比作一种“连续光谱”,即从高效感染巨噬细胞和非常低效感染 T 细胞系的病毒向低效感染巨噬细胞和非常高效感染 T 细胞系病毒的连续感染进程。但是需要更多的实验数据来阐明这种观点。在 T 细胞系中适应生长的病毒改变了原始 HIV-1 病毒株的生物学特性而产生了不同的表型和基因型的变化,改变了细胞嗜性并增加了对抗体和可溶性受体的中和敏感性。

相对应于快/高和慢/低表型的 SI 和 NSI 病毒表型的分类。如 NSI(低/慢)病毒能够像 SI(R/H)病毒那样快速生长和复制,并能在剔除 CD8⁺T 细胞的原始 CD4⁺T 细胞培养中形成合胞体。快/高病毒类似于 SI 病毒能够在单核细胞样的或 T 细胞来源的 CD4⁺细胞系中复制,通常从疾病后期的免疫缺陷病人中分离出病毒。在有些艾滋病病人中分离到的 NSI 病毒株在 PBMC 培养中复制很快,但是不感染单核细胞样的或 T 细胞。然而,尽管会出现这些复杂

的因素,但是 HIV-1 的生物学特性已可以被用来作为界定病毒的毒力标志。

HIV 传播需要病毒与细胞表面受体的相互作用,以使病毒核衣壳最终穿过细胞膜进入细胞。早期 HIV 研究的重大突破之一就是发现了 HIV 的主要受体是 CD4 分子,而 HIV 外膜某些区域任何微小的改变都可能影响病毒与 CD4 分子的结合和细胞嗜性。然而,多项研究指出,单纯的 CD4 受体对病毒进入细胞不是唯一的途径。其证据表现在:① CD4⁺ 淋巴细胞系可抵抗 HIV 感染;② 表达人 CD4 的动物细胞不能被 HIV 感染;③ HIV 可感染 CD4⁻ 细胞;④ 在 CD4⁺ 和 CD4⁻ 细胞系中,可溶性 CD4 或抗 CD4 抗体不能灭活某些病毒株;⑤ 半乳糖神经酰胺是 CD4⁻ 脑源和髓源人细胞的另一个病毒受体等。随后不久就发现了 HIV-1 利用许多趋化因子受体进入细胞,主要包括被称为 CXCR-4 和 CCR-5 的辅助受体。

HIV-1 利用许多趋化因子受体作为细胞膜融合和进入辅助受体的发现已经改变了人们关于 T 细胞系适应株和原始 HIV-1 分离株所具有特性的理解。两个最为肯定的 HIV-1 辅助受体是 CXCR4 和 CCR5,各自为 CXC 和 CC 趋化因子受体亚科的成员。CXCR4 是 T 细胞系适应病毒株与表达人 CD4 的非人类细胞融合所需要的辅助受体,是第 1 个被鉴定的 HIV-1 辅助受体。许多细胞表达该受体包括转化 T 细胞、成纤维细胞、原始 T 细胞和巨噬细胞。CCR5 是具有 NSI 表型的原始 HIV-1 分离株的主要辅助受体,而 SI 表型病毒株与单独利用 CXCR4 或组合利用 CXCR4 和 CXCR5 辅助受体有关。其他 CC 趋化因子受体科的成员如 CCR2b 和 CCR3,尽管所起到的作用不如 CCR5,也可以起到 NSI 病毒进入细胞的辅助受体的作用。在 CCR5 等位基因缺失 32 kb 的个体几乎完全抵抗慢/低型 NSI 病毒的感染,证实了该分子在 HIV-1 体内传播的重要性。

以往基于在 PBMC 或 MT-2 细胞培养中原始 HIV-1 分离株的复制和诱导合胞体能力所规定的分类系统能被基于辅助受体利用的分类系统所替代,从而为 HIV-1 生物学表型的确定创建了一个分子基础,这样原始和 T 细胞系适应病毒株能够根据辅助受体的利用情况而被区分。目前所使用的分类系统和它们与辅助受体利用的关系见表 1-3。这样,以往被定义的、能感染活化的 PBMC 和容易感染 CD4⁺ 细胞系的 SI(快/高)病毒株可被定义为利用 CXC-趋化因子受体 CXCR4,而优势感染活化的 PBMC 的 NSI(慢/低)病毒株可被定义为利用 CC-趋化因子受体,主要为 CCR5。根据基于辅助受体利用的术语使用情况,利用 CXCR4 辅助受体的病毒被称为 X4 病毒,而利用 CCR5 辅助受体的病毒被称为 R5 病毒,利用 CXCR4 和 CCR5[和(或)CCR3]两种辅助受体的 SI(快/高)病毒被称为 X4R5(-R3)病毒。这些生物学表型特征之间是有重叠的,生长快/高的毒株通常是 SI 和 T 细胞嗜性的 X4 毒株,而生长慢/低的毒株通常是 NSI 和巨噬细胞嗜性的 R5 毒株。由于作为 HIV-1 辅助受体新的趋化因子成员将被不断克隆和鉴定,此分类系统中将会因新发现的辅助受体而不断地拓展。

一些研究已经证实了 SI 和 NSI 病毒都能诱导合胞体产生。这样,所谓的合胞体诱导和非合胞体诱导的说法并不是绝对的,可能与在靶细胞上辅助受体的表达水平高低有关。同样,快/高型和慢/低型病毒在 CCR5 和 CXCR4 共同或单独表达的转化细胞系上似乎有可比较的复制动力学表现。已经越来越清楚,CD4 和趋化因子受体表达水平是决定细胞对不同病毒易感性的重要因素。

表 1-3 HIV-1 生物学特性分类

以往分类术语学基础					
趋化因子利用	新分类	MT-2 细胞培养中的致病性	在 PBMC 细胞培养中的复制率	细胞嗜性	
				观点 1	观点 2
CXCR4	X4	诱导合胞体	快/高	T 细胞嗜性 T 细胞适应系	双嗜性
CCR5	R5	不诱导合胞体	慢/低	巨噬细胞嗜性	双嗜性
CCR3/CCR2b	R3/R2b	不诱导合胞体	慢/低	巨噬细胞嗜性	双嗜性
CXCR4, CCR5 和(或)CCR3	X4R5 X4R5R3 X4R3	诱导合胞体	快/高	T 细胞嗜性	双嗜性
Bonzo, Bob 和其他	未命名	未分类	未分类	不清楚	

描述病毒分离株的表型分类系统继续与新的分类系统平行使用,并应在分子相互作用的基础上解释。然而与病毒表型有关分子关系的许多方面将被研究。人们现在知道,适合于分离多种 HIV 分离株的基础是活化的 CD⁺ T 细胞含有被病毒感染所需要的 CCR5 或 CXCR4 两种分子表达的细胞群。在使用含混合供血者 PBMC 的病毒分离培养中, HIV-1 复制模式仍然出现慢或快、低或高滴度在 PBMC 培养中相关辅助受体的表达水平似乎决定了复制率。用 MT-2 细胞系确定表型的病毒仍然是确定 SI/NSI 表型的有效方法。类似其他的永生 CD4⁺ T 细胞系, MT-2 细胞表达 CXCR4 并对利用 CXCR4 的病毒易感。当使用 MT-2 细胞研究病毒表型,应该与更具描述性的 SI/NSI 名称一起指明所用的检测方法(如指定病毒是 MT-2 阴性或 MT-2 阳性)。此外,要谨慎使用 T 细胞嗜性和巨噬细胞嗜性的分类,当在原始单核细胞-巨噬细胞培养中,病毒只应该被称为巨噬细胞嗜性病毒。然而,使用表达高水平 CD4 和辅助受体的细胞系进行辅助受体利用分类并不象征着这些病毒将会利用这些辅助受体感染体内的原始静止期细胞。

第三节 HIV 的致病机制

HIV 侵入宿主细胞需要病毒与细胞受体的相互作用,这种作用是 HIV 吸附和产生感染的重要环节。早期 HIV 研究的重大突破之一是发现其主要细胞受体为 CD4 分子。CD4 是位于 T4 淋巴细胞表面的糖蛋白,分子量为 55×10^3 ,由 433 个氨基酸构成。HIV 附着在细胞表面的 CD4 分子上,然后进入细胞,这就解释了为何 HIV 优先在 CD4⁺ 淋巴

细胞中生长的现象。但近期研究发现, HIV 亦可感染 B 细胞、外周血、肺、脑、骨髓来源的单核-巨噬细胞、胶质细胞、表皮朗格汉斯细胞以及一些经 EB 病毒转化的 B 淋巴母细胞系并在其中增殖。此外, 在淋巴网状组织中的滤泡树突细胞等也可以找到病毒特异性抗原或病原体。这就更好地解释了为何 HIV 在临床上可引起以 $CD4^+$ T 细胞缺陷为主的广泛的机体损伤。

1. HIV 的侵入和复制 当 HIV 进入机体后, 先借助于反转录酶的作用, 反转录成 DNA 前病毒, 然后整合到宿主的 DNA 中。其转化过程如下(图 1-5)。

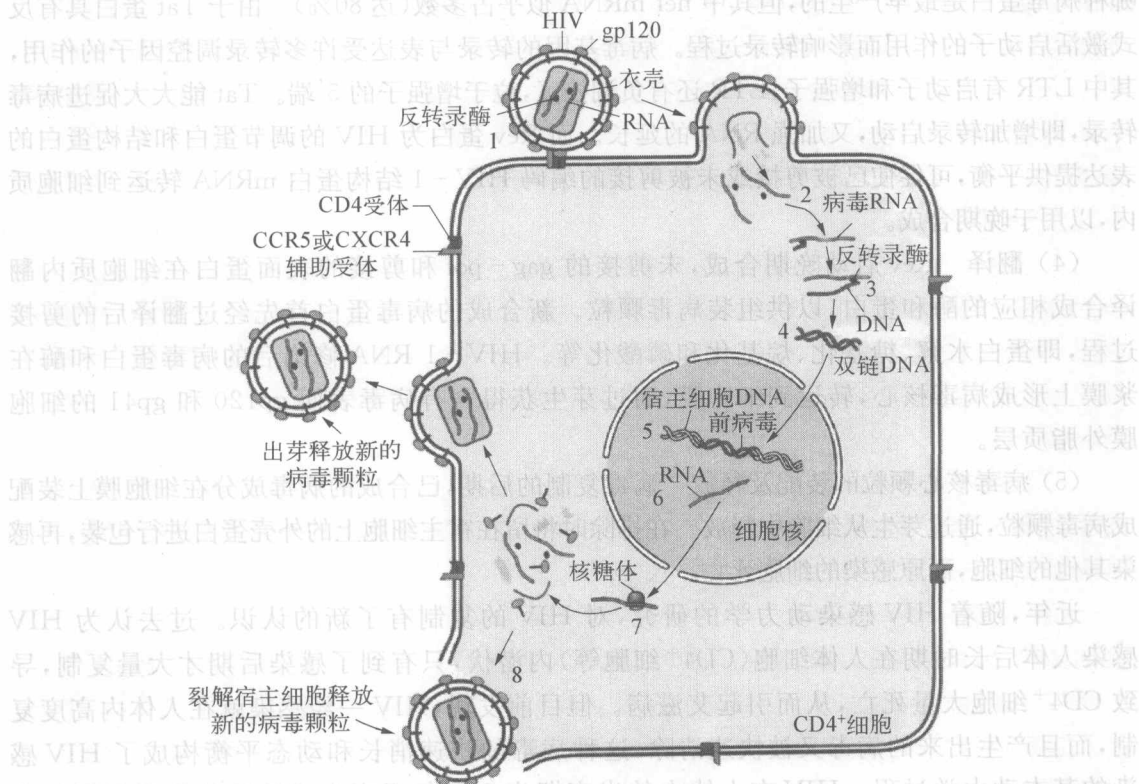


图 1-5 HIV 侵入和复制示意图

(1) 吸附和穿入 HIV 包膜糖蛋白 gp120 与 $CD4^+$ T 细胞表面的 CD4 分子结合后, 构型发生改变, 使病毒外膜的其他结合位点与细胞表面的辅助受体 CCR5、CXCR4 等结合, 通过靶细胞的内吞作用和 gp41 的融合作用使其穿透细胞膜。HIV 进入细胞后, 立即脱去外壳并与靶细胞的细胞膜相融合, 其核心蛋白和 HIV RNA 进入细胞质。在一段时间内, 病毒可能持续附着于 CD4 而不把核心释放进入细胞质, 也可能将核心停留在细胞膜分子层下面而不进入细胞质。只有当病毒核心穿透和脱壳之后, 反转录和复制的步骤才有可能开始。

(2) 反转录和整合 病毒的反转录过程发生在细胞质内, 在 RT 的作用下, 以病毒 RNA 为模板反转录合成 1 条互补的 cDNA, 再以新合成的 DNA 为模板合成另一条互补 DNA。每当 DNA 合成后, 则 RNA 酶 H 立即将原有的 RNA 链降解, 形成双链 DNA 前病毒。DNA 在

细胞质内合成后转运到细胞核内,在整合酶的作用下,以非共价结合的环状分子形式与宿主细胞 DNA 整合。HIV 前病毒的整合是随即进行的,且为病毒蛋白表达和繁殖以及细胞产生子代病毒所必需。此时的前病毒 DNA 没有病毒蛋白的合成,成为潜伏状态,可以免受宿主免疫系统的攻击,这样感染就持续存在。

(3) 转录 病毒基因整合后,即开始小量转录。此转录是在许多结合于病毒 LTR 上的细胞和病毒因子作用下,以整合病毒 DNA 为模板合成全长 mRNA 和病毒基因组 RNA。经多次剪接后,其中一段约 2.0 kb 长的 mRNA 翻译成调节蛋白 Tat、Rev 和 Nef。目前尚不清楚哪种病毒蛋白是最早产生的,但其中 nef mRNA 似乎占多数(达 80%)。由于 Tat 蛋白具有反式激活启动子的作用而影响转录过程。病毒基因的转录与表达受许多转录调控因子的作用,其中 LTR 有启动子和增强子,LTR 还有负调控区,位于增强子的 5'端。Tat 能大大促进病毒转录,即增加转录启动,又加强 RNA 的延长。而 Rev 蛋白为 HIV 的调节蛋白和结构蛋白的表达提供平衡,可促使已被剪接或未被剪接的编码 HIV-1 结构蛋白 mRNA 转运到细胞质内,以用于晚期合成。

(4) 翻译 Rev 启动晚期合成,未剪接的 gag-pol 和剪接的表面蛋白在细胞质内翻译合成相应的酶和蛋白,以供组装病毒颗粒。新合成的病毒蛋白首先经过翻译后的剪接过程,即蛋白水解、糖基化、烷基化和磷酸化等。HIV-1 RNA 修饰后的病毒蛋白和酶在浆膜上形成病毒核心,转运到细胞膜,通过芽生获得含有病毒表面 gp120 和 gp41 的细胞膜外脂质层。

(5) 病毒核心颗粒的装配及释放 病毒复制的后期,已合成的病毒成分在细胞膜上装配成病毒颗粒,通过芽生从细胞中释放。在排除时将留在宿主细胞上的外壳蛋白进行包装,再感染其他的细胞,而原感染的细胞死亡。

近年,随着 HIV 感染动力学的研究,对 HIV 的复制有了新的认识。过去认为 HIV 感染人体后长时期在人体细胞(CD4⁺细胞等)内潜伏,只有到了感染后期才大量复制,导致 CD4⁺细胞大量死亡,从而引起艾滋病。但目前发现,HIV 一经感染就在人体内高度复制,而且产生出来的病毒又被快速清除,这种病毒的快速消长和动态平衡构成了 HIV 感染的基本动力学过程。HIV 在人体内的半衰期为 2 d,每天产生或清除的病毒量平均为 10^9 。在 HIV 感染者体内 CD4 淋巴细胞也呈类似的快速消长、迅速更替的动态平衡过程。

2. HIV 对宿主细胞的影响 人们所了解的 HIV 在宿主细胞中的作用机制主要来源于对病毒致细胞病变的作用研究。一些 HIV-1 的分离株,特别是处于发病期感染个体分离的病毒,在培养中可导致大量的感染细胞死亡。其主要机制为:① 细胞融合,HIV 感染的一个重要生物学特征是在培养(也可能在宿主)细胞中形成多核细胞(合胞体),它是感染与未感染细胞融合的结果。通常将培养 2~3 d 内能否形成合胞体作为 HIV 感染 PBMC 的重要标志。研究发现,这个过程需要一定量的 gp120-CD4 复合物,此过程涉及 gp120/gp41 等多个外膜蛋白与 CD4 分子的相互作用,也受病毒外膜蛋白的糖基化形式的影响,还可能受细胞内 gp160 蛋白裂解程度的影响。细胞融合对单个细胞溶解和多核细胞形成引起的 CD4⁺细胞下降十分重要。② 染色体外病毒 DNA 聚集导致细胞死亡,

在体外 HIV 感染期出现的细胞病变和细胞死亡可能与细胞质内的病毒 cDNA 累积有关。在感染早期,细胞内高水平的 DNA 对细胞是有毒性的,且引起初期原始细胞的死亡。③ 病毒和病毒蛋白的毒性,细胞死亡与病毒和病毒膜蛋白的直接毒性有关。细胞内病毒膜蛋白产生的数量及其糖基化的程度决定细胞的病理变化。尽管病毒外膜蛋白诱导细胞死亡的机制尚不清楚,但与其破坏细胞膜的完整性有关。④ 细胞凋亡,在 HIV 感染中 T 细胞凋亡的加速可能与各种机制有关,包括特殊病毒蛋白诱导、HIV 包膜蛋白与 CD4 分子的相互作用和细胞因子与其受体的相互作用等。另外,也与抗原呈递细胞的损害有关,它可能导致 T 细胞活性及超抗原活性的缺陷。无论在外周血或淋巴结, HIV 感染期间均可出现免疫细胞凋亡增加并伴随异常免疫激活。HIV 感染者的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞都可能发生凋亡,但此过程在 CD4⁺ 细胞特别明显,凋亡程度与部分细胞因子的变化有关。CD4 细胞耗竭是诱发艾滋病的最直接原因,细胞凋亡与 HIV 的活跃复制和疾病进展相关。

除上述机制外, HIV 感染的 CD4⁺ 细胞还能被特异性 CD8⁺ 细胞所识别,成为 CD8⁺ 细胞攻击的靶细胞,从而使 CD4⁺ 细胞受破坏;抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)也可以破坏 CD4 细胞。近年报道, HIV 还可导致 CD8⁺ 细胞 PD-1 蛋白受体过度表达,使 CD8⁺ 细胞丧失抗病毒活性,但详细机制尚未阐明。这些发现都显示了 HIV 与细胞相互作用的复杂性。

3. HIV 的异质性与致病机制的关系 HIV 可分为 HIV-1 和 HIV-2 两个主要型别。在对许多 HIV 毒株的研究中发现,该病毒具有高度异质性,并且存在不同的生物学、血清学和分子特征的亚型。其异质性决定了细胞嗜性、病毒产量、致细胞病变作用、合胞体/空斑形成能力、潜伏状态以及病程进展等。研究证实 HIV-1 和 HIV-2 毒株的细胞宿主范围具有多样性和广泛性的特点,许多 HIV-1 毒株不能在已建立的人 T 细胞系中增殖,但几乎所有的分离株都能在外周血 CD4⁺ 细胞中复制。SI 可以诱导 T 细胞系的细胞发生融合,而 NSI 通常在 T 细胞系中培养是非合胞体诱导的。SI 毒株比 NSI 毒株对 CD4⁺ 细胞的感染能力更强,这一发现也许与 SI 毒株感染者 CD4⁺ T 细胞数下降的程度及不同 PBMC 对感染的相对敏感性有关。在所有 HIV 毒株高度敏感的靶细胞——CD4⁺ 细胞中,也依然存在着病毒增殖差异的多样性。即使同一种毒株在感染两个机体时也可以有不同的病理机制,这决定于它们在不同机体外周血淋巴细胞中的生长和扩散能力。对病毒复制的敏感性似乎取决于宿主细胞遗传性物质的组成(如细胞表面分子或细胞内因子),而病毒细胞宿主范围的差异则主要受病毒进入细胞的初始阶段病毒包膜蛋白和辅助受体多样性的影响。HIV 对细胞感染能力的差异,不仅表现在病毒侵入细胞,而且也包括病毒复制的速率(动力学)及子代病毒在不同细胞类型中复制的滴度。病毒在短期内的滴度可以部分反映 HIV-1 病毒株在接种的细胞间传播和扩散的广度。

有关生物学异质性与疾病关系的研究发现,从艾滋病病人分离到的 HIV-1 毒株与从无症状感染者体内分离到的毒株相比,存在着生物学性质的差异。同样,从早期无症状感染者的 PBMC 中分离的 HIV-1 与在同一病人发展为艾滋病期分离到的毒株之间也有显著差异。不同个体来源的 PBMC 在对病毒复制和致细胞病变的敏感性方面也有所不同。因此,仅仅依靠

体外研究尚不能得出关于 HIV 致病性的确切结论,机体免疫系统抑制病毒复制的能力也是一个重要因素。

第四节 HIV 感染的免疫学

一、HIV 感染中细胞介导的免疫反应

在大多数病毒感染中,细胞介导的免疫反应对控制或消除感染因子发挥着巨大作用。HIV 感染后的最初几周内,通常病毒血症并不十分明显,但在血清阳转发生之前即可检测出针对 HIV 特异肽段的辅助性 T 细胞(Th 细胞),且在急性感染过程中发现了细胞毒性 CD8⁺ T 细胞,证实细胞免疫是机体控制早期 HIV 感染的主要机制。有关 HIV 对免疫系统的效应研究主要集中在评价血液中的特殊细胞亚群,包括自然杀伤细胞和 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞。

(一) 自然杀伤细胞

机体全面抗病毒免疫应答的一个主要组成部分就是自然杀伤细胞(NK 细胞),它能以一种不依赖于主要组织相容性复合体(MHC)的方式识别和杀死病毒感染的细胞,而且效应细胞的诱导不需要记忆 T 细胞的应答。在 HIV 感染中,特别是感染者发展为艾滋病时,NK 细胞功能降低。这种细胞功能的降低与细胞数目无关,很可能是由于 HIV 感染 NK 细胞使细胞毒性因子产量减少所致。另外,由于 NK 细胞产生的 IFN- γ 可以增加 CD8⁺ 细胞活性,所以它的活性降低也影响 CD8⁺ 细胞的应答。NK 细胞还可能通过 ADCC 清除被 HIV 感染的细胞,其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。但在这个过程中,NK 细胞可能直接或经凋亡而损失。因此,增强或诱导针对 HIV 感染细胞的 NK 细胞应答在抗 HIV 免疫应答方面具有重要意义。

(二) CD4⁺ T 细胞

1. CD4⁺ Th 细胞的分类 人类 CD4⁺ Th 细胞可分为 Th1 细胞和 Th2 细胞两个亚群,通过分泌细胞因子而发挥免疫功能。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 和肿瘤坏死因子(TNF- α)等 I 型细胞因子,它们对强大的细胞免疫应答非常重要;Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等 II 型细胞因子,可增加抗体产生。在 HIV 感染早期的无症状者中多以 Th1 细胞应答为主,而 Th2 细胞则主要出现在慢性艾滋病阶段。Th1 细胞及 Th2 细胞亚群产生的细胞因子可相互交叉调控,其产生情况对评价 HIV 感染的预后以及在确定从 Th1 细胞到 Th2 细胞因子形式转换的影响因素方面很有意义。有资料提示,Th1 细胞应答可以增强抗 HIV 的细胞免疫应答,保护机体免于发病。这一结论在对高危人群中的未感染者进行研究时得到了证实,但同时发现 I 型细胞因子还可能增加 HIV-1 的产生;与此相反,II 型细胞因子可抑制 CD8⁺ 细胞应答,同时也可能抑制 HIV 的表达。细胞因子的这些双重作用,可能会在

不同感染者或在疾病不同阶段所起的主导效果不同,这也充分体现了分子免疫调节的复杂性。

2. HIV 感染时 $CD4^+$ Th 细胞的应答 现已发现,影响抗 HIV 应答的 $CD4^+$ 细胞功能在 HIV 感染早期 $CD4^+$ 细胞数下降之前就已经开始降低。通过测定细胞增殖反应发现,最早出现的异常是对记忆抗原的应答失活,随后对同种抗原引起的增殖反应降低以及对凝集素的增殖反应也降低。采自 HIV 感染者的 $CD4^+$ T 细胞有上述 3 种反应,而艾滋病病人的 $CD4^+$ 细胞则没有这些反应。因此,这种检测对无症状感染者特别有意义,完全没有上述反应的感染者比存在反应或存在部分反应的感染者的病程进展快。

根据以往对 HIV 感染者的研究,与健康人相比,有症状病人的纯化 $CD3^+$ 和 $CD4^+$ 细胞群中 $IL-2$ 产生降低,而 $IL-4$ 分泌增加。细胞内染色结果也证实了随艾滋病病程发展可产生 I 型细胞因子向 II 型细胞因子的转换,儿童感染者的病程进展也与 Th2 细胞类应答有关。这些结果均提示直接或间接诱导 I 型细胞反应可以引起抗 HIV 的细胞免疫应答。

3. HIV 感染对 $CD4^+$ T 细胞数量的影响 在艾滋病的研究中,首先被认识的免疫紊乱是 $CD4^+$ T 细胞数量减少。目前 $CD4^+$ 细胞计数已经成为判断 HIV 感染者病情进展和进行临床分期的一个重要指标之一。应用竞争性定量聚合酶链反应(PCR)的方法检测 HIV 感染者血液中被感染的 $CD4^+$ 细胞数量,无症状者约为 $1/10^3$,艾滋病病人约为 $1/10$ 。在潜伏期末有 50% 无症状者会出现 $CD4^+$ 细胞下降,而几乎所有的艾滋病病人或艾滋病相关综合征病人均有 $CD4^+$ 细胞下降的表现。然而,通过原位杂交试验检测病毒 RNA 所得结果表明,能够活跃复制病毒的 $CD4^+$ 细胞数量却非常少,仅占有含 HIV 基因的 PBMC 10%。此结果可能解释为什么这种感染经常表现为很长的潜伏期,但还不能支持 HIV 感染是 $CD4^+$ 细胞破坏的主要原因。近期发现有个别 HIV 感染者血液中的 $CD4^+$ 细胞数量极少 [$<150 \times 10^6/L(150/mm^3)$],但仍处于相对无症状期,其中几人还处于良好的状态;而有些感染者在 $CD4^+$ 细胞数量显著下降后,病情迅速恶化。因此,仅以被感染者 $CD4^+$ 细胞数作为判断病程的标准可能会引起误导。近期研究发现,除 $CD4^+$ 细胞数量外,某些 $CD4^+$ T 细胞重要亚群的变化以及 $CD4^+$ 细胞表面分子的异常表达等也与感染者的病程进展相关。目前还不能确定 $CD4^+$ 细胞减少是病毒或其他蛋白对细胞的直接破坏,还是免疫系统紊乱的继发效应。

(三) 细胞毒性 $CD8^+$ T 淋巴细胞

细胞毒性 $CD8^+$ T 淋巴细胞(CTL)是抗 HIV 感染的主要效应细胞,在杀伤 HIV 感染细胞和阻止 HIV 经细胞间接触扩散,尤其是在清除急性 HIV 感染期的多部位感染灶,以及在感染早期有 HIV 复制的细胞中发挥着重要作用,它可以杀死表达 HIV 蛋白来源的多肽细胞,包括 RT、包膜蛋白、核心蛋白和一些调节蛋白(Vif、Nif)等。机体感染 HIV 后,首先出现病毒血症,当机体出现针对 HIV 的特异性 CTL 时,感染者血浆中的 HIV 滴度随之下降;在感染后期,机体免疫功能下降并呈进行性衰竭时,血浆中的 HIV 滴度也随之明显上升。在原发 HIV 感染过程中,最初的病毒血症下降与外周血中 MHC-I 限制 $CD8^+$ CTL 出现相一致。 $CD8^+$ CTL 在 HIV 感染的慢性期对清除感染细胞和控制病毒载量起重要作用,同时, $CD8^+$ CTL 可能通过引起感染的抗原呈递细胞缺失及 CTL 释放的细胞因子($IFN-\gamma$ 、 $TNF-\alpha$)引起的组织破坏而在 HIV 的发病机制中发挥着一定作用。HIV 无症状感染者中 CTL 数量较高,为 $10 \sim$

$20/10^4$ PBMC; 当 HIV 感染进展到艾滋病期后, MHC-I 限制的 CTL 数下降, 其下降的机制尚不清楚。有可能是多种因素的联合作用引起的, 如 $CD4^+$ T 细胞功能降低, IL-2 产生能力下降, HIV 感染抗原呈递细胞导致免疫功能缺陷和 HIV 感染造血干细胞的微环境等。此外, $CD8^+$ 细胞抗病毒活性反应的存在, 还与其分泌的 3 个 β 趋化因子即 RANTES、MIP-1 α 和 MIP-1 β 有关。另据报道, HIV 感染者 $CD8^+$ CTL 还能以 MHC 限制的方式杀伤未受感染的 $CD4^+$ 细胞。

$CD8^+$ 细胞抗病毒活性最初是通过研究一些无症状个体而得到认识的, 将这些无症状个体的 PBMC 培养后不能分离到 HIV。当用 $CD8$ 特异性单克隆抗体把血液样本中的 $CD8^+$ 细胞去除后, 培养物中的 $CD4^+$ 细胞就能释放出高水平的病毒。这种抑制作用似乎是在 RNA 转录之前发生的。当 $CD8^+$ 细胞与自然感染的 $CD4^+$ 细胞混合时, 可以明显地降低病毒蛋白和 RNA 的合成。然而, 在产生抑制现象期间, 培养物中的 $CD4^+$ 细胞数几乎与对照相同。因此, 尽管病毒的表达降低, 感染的细胞数并不减少。最近研究发现, $CD8^+$ 细胞分泌的可溶性抗病毒因子(CAF)参与了 $CD8^+$ 细胞的抗病毒反应, 它能使病毒复制不断降低, 但不影响细胞活性和增殖, 尽管由 $CD8^+$ 细胞分泌的 CAF 量很少, 但稀释若干倍后仍能使 HIV 复制降低 50%。CAF 的分泌水平与临床症状相关。研究证明, 各种细胞因子存在时能刺激 $CD8^+$ 细胞对 HIV 感染的 $CD4^+$ 靶细胞的杀伤作用。Th1 型细胞因子(IL-2 等)可增强 $CD8^+$ 细胞的抗病毒反应活性, 而 Th2 型细胞因子则抑制该活性。

二、HIV 感染的体液免疫

在 HIV 自然感染过程中, 经过 1~6 个月的窗口期, 机体可产生高滴度的针对 HIV 多种蛋白的抗体, 包括 HIV 中和抗体、ADCC 抗体及增强抗体等。

(一) 中和抗体

宿主对病毒感染的常规应答是产生抗体以中和或灭活病毒。中和抗体的作用是抑制游离的 HIV 颗粒、降低和清除血清病毒抗原含量或 HIV 感染细胞的感染性, 被认为是抗 HIV 保护性免疫的组分。给艾滋病病人注射含高滴度 HIV 抗体的血清, 可缓解病情并降低血中病毒抗原的含量。血清中的抗 HIV 中和抗体是亚型特异性的或组特异性的(一种亚型毒株的中和抗体能中和多种其他亚型的毒株)。

HIV 包膜是抗体反应的主要靶位, 亚型特异性中和抗体结合于 HIV gp120 的 V3 环区。据推测该抗体可通过阻止 gp120 的裂解, 防止 HIV 形成吸附和穿入细胞时必需的 gp120 构象变化来抑制 HIV 感染。组特异性 HIV 中和抗体的结合部位是位于 gp120 蛋白的 CD4 结合位点周围的表位, 为糖基化位点。HIV 感染后首先出现的是亚型特异性中和抗体, 其后才出现反应谱较广的组特异性抗体。

HIV gp120 蛋白的 V3 环和 CD4 结合位点在体外 T 细胞系传代的 HIV 毒株表面是充分暴露的, 但在 PBMC 上培养的临床毒株这些位点却都是隐蔽的。多数针对 V3 环和 CD4 结合位点的抗体能有效中和 T 细胞系培养的 HIV 实验室毒株, 但中和 PBMC 上培养的 HIV 临床毒株的能力较差, 因而测定有生物学意义的中和抗体需要使用体外经 PBMC 培养的临床毒

株。原发 HIV 感染 2~4 周后,血清中和抗体开始上升,在 HIV 感染的无症状期即可达高峰。研究发现,在艾滋病相关综合征期和艾滋病期也存在中和抗体,但水平低于无症状期。虽然原发 HIV 感染过程中 HIV 中和抗体较特异性 CTL 出现得晚,但在 HIV 感染的初期和晚期均可检测到能中和体外 PBMC 上培养的同型 HIV 毒株的中和抗体。中和抗体与 CTL 一样,可能是 HIV 感染初期部分控制 HIV 复制的免疫组分,但随着时间的推移,由于 HIV 抗原的漂移,多数感染者体内可出现不能中和的新的 HIV 变异毒株。目前中和作用的机制还不十分明确,可能与破坏了病毒进入细胞时所必需包膜的柔韧性有关,也可能与病毒的附着、融合或病毒-细胞融合后的过程有关。

(二) ADCC 抗体

ADCC 抗体能够介导抗体依赖的细胞毒作用,HIV 感染者血清和脑脊液中的这类抗体主要为 gp120 或 gp41 抗体。抗 gp120 或 gp41 抗体通过与 Fc 区受体的 NK 细胞结合,使其杀伤表达 HIVgp120 或 gp41 的靶细胞。艾滋病病人外周血中的单核细胞也参与了 HIV 感染的 ADCC 效应。HIV 包膜蛋白的某些抗原决定簇可诱导 ADCC,但不是所有的抗 Env 抗体均能产生这种反应。

虽然有研究显示针对 P24 Gag 蛋白的抗体具有 ADCC 效应,但多数研究证明血清 ADCC 抗体主要与 gp120 或 gp41 反应。在 HIV 感染后不久出现介导表达 gp120 或 gp41 靶细胞 ADCC 效应的抗体主要为 IgG₁ 亚型,这种抗体存在于 HIV 感染的各个阶段。但在艾滋病期,ADCC 抗体水平有所下降。ADCC 与 HIV 感染潜伏状态的关系尚存在争议。最近研究报道,HIV 感染者的健康状态与 ADCC 有明显的关系,疾病进展时,ADCC 反应消失。其原因可能是在 HIV 感染的整个过程中产生了较高滴度的膜抗体。ADCC 的有害作用是可以破坏细胞释放大量的病毒颗粒,引起病毒在宿主体内的传播。此时中和抗体就发挥了重要的抗病毒作用。

ADCC 在病毒感染后杀死进入细胞的病毒和病毒感染细胞有一定的意义。诱导 ADCC 反应是疫苗的一个重要目的,此反应可预防 HIV 的母婴传播。

(三) 抗 Gag 抗体

急性 HIV 感染的最初 2 周内出现 P24 抗体。P24 抗体水平的增高与感染性 HIV 病毒血症的迅速下降相一致,此时 HIV 急性感染的症状也消退。P24 抗体水平在无症状血清阳转期达到峰值,在进入艾滋病期时下降至不能检出的水平。

现已证明 HIV 感染者体内也存在着其他 HIV 蛋白的抗体,如 HIV Rev、Nef、Tat、Vpu、Vpr 和 HIV 蛋白酶的抗体。Nef 抗体存在于其他 HIV 血清学指征均阴性的 HIV 感染者中。随着病程进展到艾滋病期,这些蛋白的抗体水平一般会降低。

(四) 增强抗体

艾滋病病人体内存在着一种不能抑制却能增强 HIV 感染性的抗体,即增强抗体。HIV 增强抗体可以与病毒结合并增强病毒复制。已证实在 HIV 感染后期尤其在已发病的个体内