

HIV and the Pathogenesis of AIDS

艾滋病病毒与艾滋病的发病机制

第二版

杰伊 A. 利维 (美国)



科学出版社

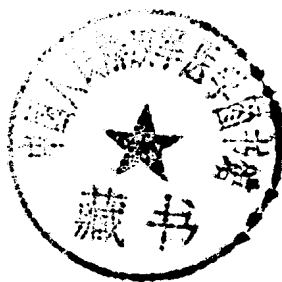
110938

艾滋病病毒与艾滋病的发病机制

(第二版)

[美]杰伊 A. 利维 著

邵一鸣 张健慧 陈 刚 蒋 岩 主译



科学出版社

2000



解放军医学图书馆(书)

C0207629

内 容 简 介

本书作为研究艾滋病的专业书籍系统综述了自发现艾滋病毒 15 年以来有关艾滋病病毒的病原学、分子生物学、免疫学以及艾滋病的发病机制、临床诊断、抗病毒治疗和疫苗的发展等方面的研究进展,并图文并茂地介绍了国际上该领域许多著名的科学家,为研究艾滋病不可多得的参考书。

本书已成为国际上多数艾滋病研究机构、临床治疗中心、预防控制部门及大专院校的教学和研究人员的案头必备工具书。本书以较短的篇幅概括了该学科的进展,起到了读一本书了解一个领域的作用,同时还用 3000 多篇重要文献指出进一步阅读的方向。对于医学生和致力于艾滋病研究的青年学者还是一本绝好的“启蒙”教材。

图书在版编目(CIP)数据

艾滋病毒与艾滋病的发病机制(第 2 版)/[美]杰伊 A. 利维著.
邵一鸣等译. -北京:科学出版社,2000. 1
书名原文:HIV and the Pathogenesis of AIDS
ISBN 7-03-007902-7

I. 艾… II. 利… III. 艾滋病-病理-研究 N. R512.910.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 61928 号

2W93/21

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

新蕾印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

2000 年 3 月第 一 版 开本:787 × 1092 1/16
2000 年 3 月第一次印刷 印张:34 1/4 插页:5
印数:1-3 800 字数:768 000

定价:66.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

艾滋病病毒与艾滋病的发病机制

[美]杰伊 A. 利维 著

主译

邵一鸣 张健慧 陈 刚 蒋 岩

参加翻译人员(按姓氏笔画为序)

于建石	马丽英	王桂杰	冯 毅	邢玉兰	邢 辉	刘锦彦
邵一鸣	陈 刚	陈 磊	沈彤庆	肖 瑶	张洪涛	张健慧
张 辉	林旭东	范秀娟	赵全壁	钟 平	凌士淦	倪 娜
陶 欣	曹 尚	龚新昌	强来英	蒋 岩	裴丽健	滕 涛
潘品良	戴传斌	魏文清				

序

自1981年首次发现艾滋病以来,艾滋病病毒(HIV)的感染迅速在全世界广泛流行,全球艾滋病病毒感染者累计已超过5000万人,其中1000多万已经死亡。在世纪之交,艾滋病在世界范围内的流行趋势出现变化。90年代初仅报告几千例HIV感染的亚洲,尤其是东南亚国家已成为全球流行最快的地域,估计已超过900万例。自1993年后,我国艾滋病流行已从缓慢增长转变为高速增长,估计的HIV感染人数从1993年时的10万跃升到目前的40多万。如果没有强有力的控制措施,我国HIV感染者到本世纪末有可能达到100万人,到2010年有可能达到1000万人,从而对我国人民的健康和生命产生严重威胁。

为了遏制艾滋病在我国的迅猛流行,我国政府制定了《中国预防与控制艾滋病中长期规划》。惟有政府领导、多部门合作、全社会动员、大力开展宣传教育和科学技术研究,才有可能扭转我国艾滋病防治所面临的严峻局面。为了实现我国控制艾滋病的目标,在我国造就一支具有系统的艾滋病学理论知识的科研、临床及防疫队伍是必不可少的,而一本在艾滋病研究领域具有权威性的参考书对这一培训会有很大的帮助。

美国加州大学旧金山分校医学院的Jay A. Levy教授是国际上著名的艾滋病研究专家,他不仅是HIV的发现者之一,也是对HIV有重要抑制作用的CD8⁺细胞分泌因子(俗称Levy因子)的发现者。他还在HIV的发病机制和宿主免疫机制研究等方面有着重要的建树。Levy教授集近二十年研究之经验,花费数年心血,参阅三千多篇重要文献悉心编写的《艾滋病病毒与艾滋病的发病机制》一书已成为当今世界各国艾滋病学者从事研究和医学教育界进行艾滋病教学的重要参考书。

Levy教授非常关心中国艾滋病的防治工作,从80年代第一次访华起经常访问我国,到过我国许多重要科研院所和十余个省市及艾滋病流行区进行讲学和做现场指导工作。在他1999年秋与另外三位欧美教授访华讲学期间,我与他会面。他向我再次表达了对我国艾滋病防治工作的关心和支持,将本书赠送给我。他热诚希望能将此书译成中文,以帮助中国同道尽快掌握艾滋病的基础知识并了解此领域的国际研究动态。

我国卫生部艾滋病预防与控制中心国家艾滋病参比实验室邵一鸣主任和他的全体专业人员在担负全国艾滋病实验室检测和研究工作的技术指导和专业培训等繁重工作的同时,利用业余时间,将本书翻译成中文。我非常欣喜地看到在新世纪即将到来之际,通过国家艾滋病参比实验室全体同志和科学出版社编辑们的努力,Levy教授专著的中文版终于与我国读者见面了。我相信本书的出版必将为我国艾滋病防治工作者和有志于艾滋病研究事业的学者和学生提供有关艾滋病的系统知识和国际研究的最新动向,这将对我国艾滋病基础研究及防治队伍业务素质的提高起到良好的推动作用。



一九九九年十二月

中文版前言

我以极其愉快的心情祝贺《艾滋病病毒与艾滋病的发病机制》被第一次翻译成中文。应当赞扬邵一鸣教授领导下的国家艾滋病参比实验室全体人员,他们忠实地翻译了该书的1998年英文版(第二版)。该书含有关于艾滋病病毒(HIV)和艾滋病的广泛的资料。尽管一些领域仍在不断地取得进步,但该书第二版前言中的许多评论目前仍很重要。

近几年取得的新进展包括抗病毒联合疗法可以长期抑制 HIV 和成功地减少该病住院率甚至逆转疾病进程。然而,这种疗法可产生包括脂肪的重新分配在内的很严重的毒副作用。接受这种疗法的一些年轻人患了心肌梗死。脂肪代谢障碍的原因不明,对此科学家正在认真研究。这些有害副作用阻碍了抗病毒药物的长期使用。此外,中断抗病毒药物治疗将导致病毒重新出现并对使用的抗病毒药物产生耐药性。在旧金山总医院有 40% 的 HIV 感染者对逆转录酶抑制剂或蛋白酶抑制剂类药物具有耐药性。再者,这些抗病毒药物不出所料地对病毒感染的细胞没有直接的作用。这样,尽管在感染者血浆中连续 3 年检测不出病毒载量,但仍可在其体内发现被 HIV 感染的淋巴细胞和巨噬细胞。在心脏、肾、脑和睾丸中也几乎总能发现受感染的细胞。治疗 HIV 感染的最终解决办法在于设法控制受感染的细胞。

对治疗失败的感染者来说幸运的是,至少有十几种新药在研制中。然而不幸的是,这些新药同现有疗法一样,仍然只是作用于病毒的酶——逆转录酶和蛋白酶,而不是针对被病毒感染的细胞。一种新的化合物 T20 将试图阻断病毒的 gp41 与细胞膜的融合;也在研制其他方法来阻止 HIV 与趋化因子受体,尤其是 CCR5(HIV 的辅助受体——译者注)的相互作用。我的担忧是这些作用于病毒噬性的治疗方法可能会使病毒选择其他方式进入细胞和攻击细胞的其他靶组分。在改变了的细胞宿主系统中有可能选择出毒力更强的变异毒株。因而,在尝试新方法治疗 HIV 感染时必须非常谨慎。

最近观察到,虽然抗病毒药物治疗可以使机体恢复对几种病原(包括巨细胞病毒、鸟分支杆菌和卡氏肺囊虫)的免疫反应,但对 HIV 的免疫反应却不能恢复。事实上,在长期使用抗病毒药物时,机体对 HIV 的抗体滴度降低,CD8⁺细胞的细胞毒性和非细胞毒性活性均减弱。免疫系统对 HIV 反应降低的实验室观察同一些临床医生的发现一致:当一些病人停止药物治疗后,病毒载量可以反弹到比治疗前更高的水平。总之,由于药物的毒性,持久治疗的困难性,随时间推移而出现的耐药毒株,缺少治疗 HIV 的新靶位,以及治疗中对 HIV 的免疫反应降低等原因,医生必须重新评价应在什么时候开始治疗(见 Lancet, 352: 1935~6, 1998)。最好能追踪观察感染者,当临床症状开始变化时,即 CD4⁺细胞计数降到每毫升 350~400 个,血清中病毒载量持续很高(两次检测均在每毫升 30 000 拷贝以上)再选择治疗。推迟治疗既不丧失使感染者免疫系统得以恢复的机会,也为今后抗病毒治疗能持续更长的时间创造了条件。

过去几年的其他重要的发现还包括, HIV-1 C 亚型在世界各地的传播速度似乎比其

他亚型快得多。HIV 的流行仍在发展,至今已有 3 300 多万人被感染,其中多数发生在撒哈拉沙漠以南的非洲。教育也并不像期望的那样成功,疫苗就当然是非常需要的。感染者中只有极少数人能够得到有效的治疗。另外,又发现了一种新的 N 组 HIV-1,有证据显示这些病毒与在健康大猩猩中发现的慢病毒很相似。一些研究人员推断 N 组,甚至所有的 HIV-1 毒株都直接来源于大猩猩。然而,可以想象慢病毒在不同动物中沿着交叉的路径演化,尤其是在灵长目动物中。慢病毒也许在很久以前就进入了动物王国(比如,马、羊、猴、牛),并且随着物种的进化而演化。

过去几年最重要的倾向是将研究重点转向免疫系统。在一项重要的观察中研究者发现,长期不发病的存活者(他们当中有些人感染 HIV 达 22 年,虽未经任何治疗,但免疫系统仍未受损)主要是得益于其免疫系统的作用。宿主免疫反应的恢复将可持久地控制 HIV 的感染。为了达到这个目标,人们开始重新认识抗原呈递细胞(比如树突状细胞)和胸腺的作用。人们希望将来控制 HIV 将会沿着使用免疫调节剂(如白细胞介素-2)的方向来增加循环系统中的幼稚 $CD4^+$ 细胞的数量。这些细胞的来源或是骨髓或是胸腺。关于这一点,最近的证据显示许多人年老时胸腺在免疫系统不处于主导地位。但是如果 $CD4^+$ 细胞数量减少,这个淋巴器官可以重新活跃并且在有效的抗病毒治疗下,向循环系统释放新生的 $CD4^+$ 细胞。如果有病毒抗原被呈递给宿主,这些细胞就可以被激发起来去攻击 HIV。这种可能性鼓励着一些研究小组进行目前的疫苗试验,如在病毒载量已被最大限度抑制下来的感染者,用缺失 gp120 的病毒颗粒 Remune(一种艾滋病毒灭活疫苗——译者注)和金丝雀痘疫苗(含有 HIV 抗原的活载体疫苗——译者注)来激发其免疫系统攻击 HIV 的能力。换句话说,如果自然感染的细胞已不能表达足够的病毒蛋白来刺激免疫反应,主动的免疫接种将会有所帮助。

人们希望能通过免疫接种促进免疫系统的恢复来增强机体抗 HIV 的免疫反应,从而增加抗逆转录病毒药物治疗的价值。也许通过这种方法,在停止抗病毒药物治疗时,将阻止体内病毒的反弹,免疫系统将最终获胜。的确,由于长时间药物治疗的困难和在治疗中出现的对 HIV 免疫反应的降低,一些研究人员正在研究这样一种疗法的可能性,即定期中断药物并且允许病毒反弹,以重新刺激免疫系统抗 HIV 的功能。希望自然的免疫力最终可以控制住病毒。这种通过重建免疫系统来解决艾滋病治疗问题的趋势必须得到重视。我们实验室也从两方面对免疫重建给予了关注,即确定 $CD8^+$ 细胞产生的抑制病毒复制的抗病毒因子和对病毒载量已被抗艾滋病药物抑制的感染者进行免疫接种。

最后,疫苗仍然以令人鼓舞的速度不断进展。如同这本书 1998 年版所指出的,政府、公司和个人现在都更加重视这个领域。有些人虽多次暴露于 HIV,却没有被感染。这表明细胞免疫反应是抵御病毒感染的主要因素(研究发现这些人对 HIV 没有体液免疫反应,但却有细胞免疫反应——译者注)。VaxGen 公司目前正致力于在美国和泰国进行临床试验,对总共 7500 名志愿者分几期注射 gp120 疫苗以评估其效力。gp120 疫苗在动物试验中并未显示很大的希望,至于它能否给足够数量的人提供保护以证明它可在世界范围使用尚有待检验。然而,至少这种努力是迫切需要的艾滋病疫苗试验的一个开端。

我很高兴地看到我们在了解 HIV 和宿主免疫反应方面不断取得进步。目前的重点集中在研究现有疗法的缺陷和寻找更好的控制病毒并最终防止感染的新方法。过去一年的研究为怎样取得成功提供了一些线索,新的研究重点已放到针对病毒,尤其是宿主免疫反

应方面。我希望本书中文版的读者能意识到为取得这些年的进展背后所做的大量工作,同时希望这本书所提供的资料能导致在中国和世界其他地区涌现出创造性的和具有革新意义的研究。这种全球的努力将有助于寻找到战胜这种可怕疾病的办法。

Jay A. Levy, 医学博士

1999 年 6 月于旧金山

(邵一鸣 译 张健慧 校)

译者前言

我与 Jay A. Levy 教授的结识是在十多年以前,他应我的老师曾毅教授之邀来华讲学。当时他刚刚发现 CD8 细胞可以分泌一种非常有效的抗艾滋病病毒的因子,他称之为 CD8 细胞抗病毒因子(CAF),而艾滋病学界则多称之为 Levy 因子。而 Levy 教授的名声远远大于 Levy 因子,因为他是举世公认的艾滋病病毒的发现者之一。继 1983 年底法国巴斯德研究所 L. Montagnier 教授报道从淋巴腺病病人分离到淋巴腺病相关病毒(LAV)之后,美国 NIH 的 R. Gallo 教授也报告了他们发现了人 T 细胞白血病病毒 III 型(HTLV-III)。紧接着,Levy 教授从旧金山的艾滋病人当中分离到了他称之为艾滋病相关病毒(ARV)。后来这三种病毒均被证明是现在称之为人类免疫缺陷病毒(HIV)的艾滋病病毒。而 Levy 是第一个在命名上将其与艾滋病相连的学者。十年以后,在日本横滨举行了第十届世界艾滋病大会,在该次会议期间举行了艾滋病病毒发现十年回顾的特别报告会, Montagnier, Gallo 和 Levy 三位艾滋病研究的巨匠同台演讲,再次确立了他们在艾滋病研究当中的突出地位。也就是在这次会议上,Levy 早在八年前发现的 CAF 时得到了公认。会后,在从横滨去东京的高速公路上,我问及他对此事是否感到兴奋时,他的回答大出我的所料,不是高兴而是遗憾。一项如此重要的发现竟然需要这么多年的时间才能得到承认,的确,这不能不说是一种遗憾,尤其是回顾起当人们真正投入力量去寻找 Levy 因子,仅仅几年就作出了趋化因子等一系列重要发现的事实。趋化因子是一种免疫细胞分泌的细胞因子,具有诱导免疫细胞向炎症部位游走的功能。其中有几种被发现具有抗艾滋病病毒的作用。随后,趋化因子的受体又被发现是艾滋病毒的辅助受体,趋化因子受体的基因在不同人种中遗传的突变率有明显的差异。如果早些认识到 Levy 因子的重要性,这一系列重要的科学发现本可以更早的取得。

Levy 教授给人的印象是思维敏捷、洞察力强,具有极强事业心和求知欲,而且十分刻苦,在科学上一丝不苟,是一位严谨的良师。另一方面,他为人开朗,热情,而且充满生活情趣,十分平易近人,又是一位少见的益友。记得十年前我第一次到他实验室时,发现他每天早晨是第一个开始工作的人。有的时候一上班,就坐在超净台前摆弄起瓶瓶罐罐来。这是他多年来养成的一种习惯,从中可以看到一个科学家对未知世界的孜孜不倦的探求。

Levy 教授的办公室之小是难以置信的。他的办公室只能放下一张办公桌和一张办公椅。假如来人跟他谈话,只能站在门口。在位于寸土寸金的旧金山市区的 UCSF 医学中心大楼中,他把实验室的有限空间最大限度的用于实验研究,然而就是在这样一个斗室中,他却孜孜不倦的领导着国际艾滋病学界一支十分重要的研究力量,同时还撰写了大量的作为艾滋病研究重要发现和创意的论文以及非常有影响的艾滋病专著,其中最为著名的就是现在将要出版的这本《艾滋病病毒及艾滋病的发病机制》。当我问及他在如此繁忙的实验、研究、教学和参加众多的国内外会议的日程中,他如何能撰写这样多的高水平的论文和重要的学术著作,他报以开心的一笑,“因为我不做官,所以有时间来写文章。”

本书在国际艾滋病学界被称为是最重要的参考书之一。尤其是青年学者和教师将之视为本学科辞典一样的必备书籍。为此我们感到有义务将其介绍给我国从事医学和生物科学研究和教学的同事和同学。现在,经过国家艾滋病参比实验室同事和学生们的共同努力和科学出版社编辑们的支持,我们很高兴见到 Levy 教授的《艾滋病病毒及艾滋病的发病机制》终于能够与中国广大读者见面了。鉴于参比室是一个平均年龄只有三十出头的年青集体,在翻译中出现错误,尤其是文字上的不足,在所难免,请广大读者予以谅解和指正。

邵一鸣

1999 年 8 月

第二版前言

朋友们、同事们以及本书第一版的其他读者们鼓励我对其进行更新。这项工作涉及重读许多文献并对与人免疫缺陷病毒(HIV)和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)有关的 2000 多份新论文进行评价。在这项工作中,我越来越深切地感受到,在过去的三年半中,不论是基础还是临床研究都使我们在对 HIV 及其致病能力的理解方面发生了重要的改变。值得注意的是大量的有关抗病毒治疗和疫苗进展的文献。面对如此数量的文献,有必要就每一专题用单独的一章来介绍。在探求 HIV 的发病机制过程所取得的各项进展中,我将例举出以下例子:

1. 在全球,M 组(或称主要组)中发现了更多的 HIV-1 亚型(或称病毒基因型),按字母顺序已从 A 排到 J。非主要组(O)组亚型也在包括美国在内的世界上很多地方发现。在鉴定新的 HIV-2 亚型方面还没有更多进展(见第 7 章)。

2. 现已证实针具交换计划(给吸毒者免费提供清洁的注射器——译者注)能降低非法吸毒者感染 HIV 的危险性。这些计划因此减少了他们中因艾滋病而产生的死亡数和治疗费用(见第 2 章)。

3. 用叠氮胸苷(AZT)治疗孕妇将大大减少将 HIV 传播给新生儿的几率(见第 2 章)。在本书 1994 年版首次提及的这一效应现已被充分肯定。在美国,新生儿 HIV 感染的发病率发生了戏剧性的降低。

4. 对逆转录酶(RT)和蛋白酶三维结构的基础研究引发了新的抗病毒药物的进展。这些药物在临床试验中显示了很好的前景。尤其是与有效的抗逆转录酶药物一道应用的蛋白酶抑制剂能将病毒血症降低到检测不到的水平,使接受药物治疗的患者临床症状得到了极大改善(见第 14 章)。这些对病毒有效的攻击是否能持久地控制病毒感染和延长病人的生命目前仍然是无法回答的问题。日益增强的检测血液中病毒 RNA 的能力将大大有助于对治疗人群的管理(见第 2 章)。

5. 比以前更多强调的是 HIV 能存在于某些有可能不受抗逆转录病毒治疗影响的储存库中,如脑和睾丸(见第 14 章)。因此,如果要达到持续控制 HIV 感染的目标,必须设法控制这些部位的病毒复制。

6. 已经找到 HIV 用来进入巨噬细胞和 T 细胞系细胞的辅助受体(见第 3 章)。这一新发现的病毒进入位点是趋化因子的受体,在病毒与细胞相互作用的早期发挥很重要作用。缺乏这些辅助受体表达的个体似乎对 HIV 感染有一定的抗性。上述发现是在研究能阻断 CD8⁺细胞产生的抗 HIV 感染的自然免疫因子的过程中作出的(见第 11 章)。

7. 抗-HIV 的自然免疫因子受到的关注正在不断增加。最初是因为发现淋巴细胞或其他细胞释放的趋化因子能在体外阻断 HIV 的感染。对自然免疫因子的关注使得我们更加强调 CD8⁺细胞的非细胞毒性抗病毒反应,这种反应好像是由 CD8⁺细胞抗病毒因子(CAF)介导的(见第 11 章)。实验数据表明 CAF 不是趋化因子,这一控制 HIV 感染的重

要机制仍有待阐明。

8. 细胞凋亡仍然被强调为是 HIV 感染过程中 CD4⁺ 细胞减少的潜在机制(见第 6 章)。最重要的是,关于 HIV 是直接导致 CD4⁺ 细胞减少还是通过其他多种途径间接导致 CD4⁺ 细胞减少的争论仍未结束。然而大多数研究结果提示未被 HIV 感染的细胞主要是通过细胞凋亡而死亡的。这一发现将极大地促进找出防止凋亡的治疗方法。

9. 在癌症研究领域,发现人疱疹病毒 8 型与卡波济肉瘤和体腔 B 细胞淋巴瘤有关。这加快了对这两种恶性疾病的研究进程(见第 12 章)。对人疱疹病毒 8 型是否有致癌性及能否导致内皮细胞和 B 细胞转化的研究正在得到加强。

10. 用 DNA 作为 HIV 疫苗的一种方法也日益受到关注(见第 15 章)。

11. 测试抗病毒治疗和疫苗的灵长类动物模型得到了进一步的发展,尤其是其中那些使用 SIV/HIV(SHIV)嵌合病毒的模型(带有 HIV 外膜蛋白的 SIV 病毒——译者注;见第 15 章)。

12. HIV 不能有效地感染静止期细胞的证据也有了进一步的报道(见第 5 章)。特别是新的数据表明 HIV 虽能进入静止期淋巴细胞,但却不能在其内完成逆转录。而且在处于真正静止期的细胞中 HIV 发生的是流产性感染。HIV 似乎不能进入单个核细胞,除非它们处于分化状态。

上述栏目表明在过去的三年半中多个领域展现出创新性的前景,而其他一些领域的研究却并没有跟上这一步伐。我将在下面阐述后一部分的内容,包括病毒在细胞中的潜伏(见第 5 章),几年前曾认为对病毒进入细胞很重要的是涉及 gp120 的潜在蛋白水解酶活性(见第 3 章)和 HIV 的细胞宿主范围(见第 4 章)。多数这类研究好像在 1993 年就完成了。另外,HIV 在脑、肠组织和内分泌器官例如睾丸中的发病机制还没有确定,值得做进一步的研究。在 HIV 发病机制研究中,应鼓励对抗原呈递细胞(APC;尤其是树突状细胞)的作用给予关注。APC 既在诱发适当的免疫反应中发挥重要作用,也可能是 HIV 感染中免疫缺损的共同特征(见第 13 章)。只是最近才注意到 HIV 对胸腺和胸腺上皮细胞的有害作用。为使从 HIV 感染中完全恢复,应更加重视免疫重建,尤其是胸腺来源细胞的重建。本书有一章是专门讨论这一问题的(见第 14 章)。尽管把自身免疫作为潜在艾滋病发病机制已有数年,仍未找到其与 HIV 发病过程有关的新证据。

疫苗工作在发表了许多文章,产生了许多新方法的同时,也就各研究方向的可行性产生了相互矛盾的观点。这大多发生在对亚单位疫苗试验是否有价值方面。一些研究者认为在动物中尤其是猩猩中获得的结果已足以开始下一步的人体试验。而其他研究者考虑到进行看来无望的试验所产生的高昂代价,认为在无进一步动物试验或少量人体试验产生出新的有效数据的情况下,不应使用亚单位疫苗。从这一点上来说,最近按初始/增强免疫程序和用 DNA 疫苗产生的鼓舞人心的结果或许会影响该领域今后的研究方向。(见第 15 章)。

由于近来美国政府对艾滋病疫苗的发展给予了更大的关注,今后几年将会看到对疫苗研究的不断的加强。推动这一转变的部分原因,可能来自于这样一种观念即抗 HIV 治疗(使用联合疗法)已经见效,因而我们可以将重点转向预防。然而,现在判断当今的抗 HIV 毒药物究竟能控制病毒多久尚为时过早。不论情况如何变化,艾滋病病毒疫苗的挑战仍将与肿瘤的挑战相同:细胞至关重要(见结论)。要想有效地预防感染的建立,应当也

必须要能够既锁断细胞被病毒感染又能清除已经感染的细胞。

自 1993 年以来,艾滋病在全球的流行仍在不断加速,有几个新的国家(如印度、中国、韩国)已显示出很高的传播速度。美国 1996 年报告了 68473 例艾滋病,比 1993 年增高 47%。自 1981 年发现艾滋病以来,其累积数字已接近 60 万(1)。自 1992 年以来,非西班牙血统的黑人、西班牙血统人以及妇女所占的艾滋病例比例都在升高(1)。美国 1996 年的报告数字占了全部成人病例数的 20%。目前美国约有半数的报告艾滋病例是同性恋或两性恋男人,其次是静脉注射毒品者(26%)和异性性接触者(12%)。异性性接触传播的病例在 1996 年达到了最高峰(19%)(1)。

到 1996 年 6 月,在 13 岁以上的美国居民当中有 22.3 万例艾滋病,这个数字较 1993 年 1 月上升了 65%,较 1995 年中期上升了 10%(1)。直到 1996 年,艾滋病是美国 25 到 44 岁年龄组的青年男性和女性死亡的主要原因(见图 A)。最近,艾滋病的死亡数已经开始下降,这是由于抗病毒治疗的缘故。当本书的第一版出版时,估计的 HIV 感染率在美国是每 250 人中有 1 个,具体来说是每 100 个男性和每 800 个女性当中有 1 例感染者。该数字至今仍然保持不变,原因有两种可能即或是 1993 年的预测数过高或是由于新发感染数字已经稳定。不管如何,全球艾滋病病毒感染的数字已经超过 2000 万(2164),其中绝大部分感染发生在亚洲和撒哈拉以南的非洲(见表 A,图 B)。极值得注意的是,在几十年前 HIV 还是很少见的印度,HIV-1 和 HIV-2 的传播速度极快。对出现同样大规模流行的担忧在一些国家如中国和印度尼西亚也已出现。正如本书第一版所报告的那样,全球每 13 秒钟发生一例新感染,每 9 分钟有一例艾滋病病毒感染者死亡。到 2000 年,全球将可能会有超过 1 亿的 HIV-1 和 HIV-2 感染者(1660)。宣传教育是需要立即采取的措施,而疫苗则是必需的。

在本书的第二版,我试图尽量减少不断增长的参考文献,对已确定的问题优先选择那些最早报道的发现。之后再适当选择支持这一发现的文献,最后加上对这发现有所更新的文献。减少引用文献的努力部分是为了给读者提供一系列可供选择的参考文献以及关于这个主题的历史性的引文和回顾。因此,第一版中的某些参考文献已被删除,但如需要可从第一版中寻找。在本书加入了更多的最新文献,尤其是那些关于新加入主题的文献。关于艾滋病病毒和艾滋病的论文以很快的速率增加。自 1981 年发现首例艾滋病患者(383)到 1997 年 9 月总共有 140072 篇相关文章发表。1996 年关于 HIV/AIDS 的论文发表达到高峰,共计有 19721 篇文章在当年发表(1907a)。就本书而言(1997 年 10 月新版),大概引用了 3100 篇文献。

表 A HIV 感染的流行(1996)*

印度	200 万~300 万
南非	180 万
乌干达	150 万
尼日利亚	120 万
津巴布韦	120 万
肯尼亚	110 万
美国	90 万
泰国	80 万

a 选自 UNAIDS 计划

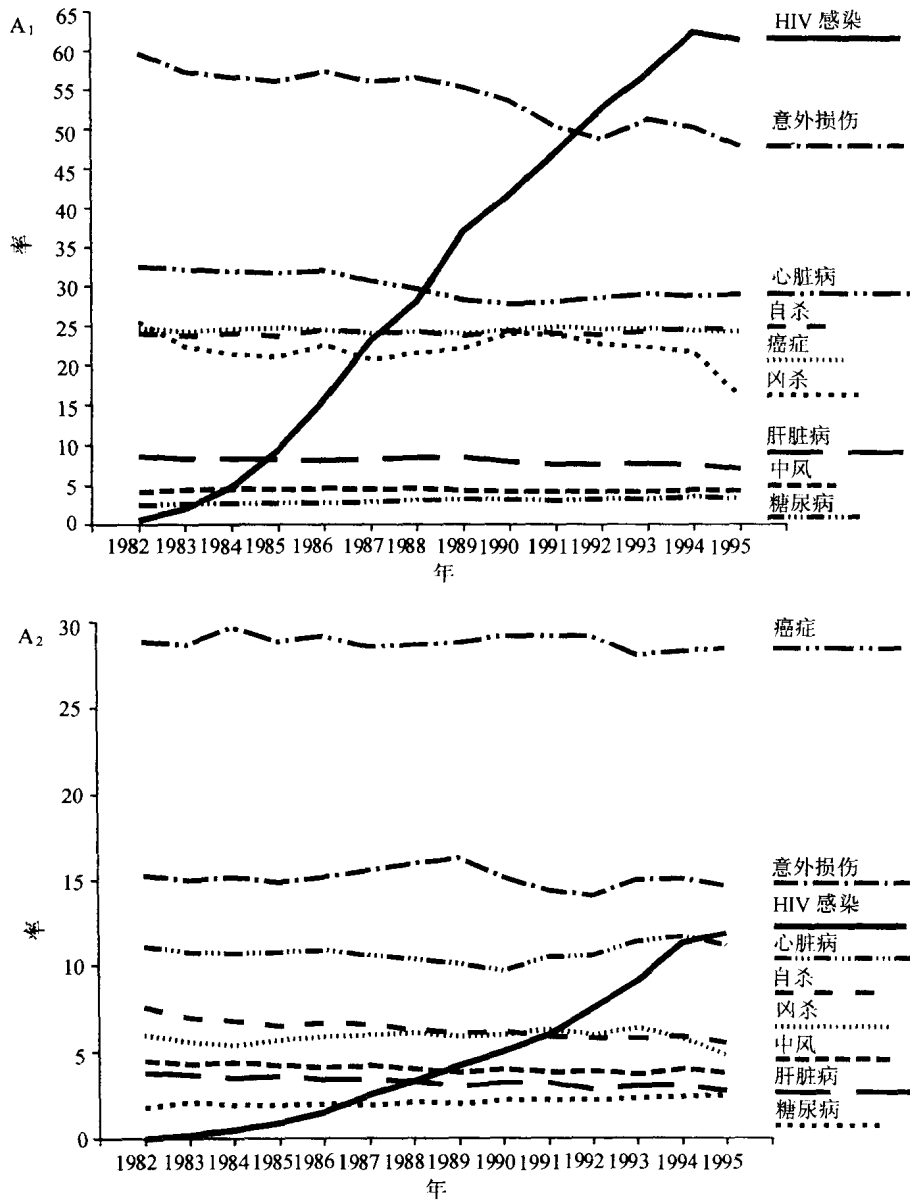


图 A 美国 1982~1995 年 25~44 岁年龄组男性(A₁)及女性(A₂)死亡的主要原因(以死亡证报告的第一死亡原因为基础,利用 1982~1994 年的最终资料和 1995 年的初步资料)。从图中可以明显看出 HIV 感染后死亡数稳定增加(386a)(此图承蒙 R. Selik 馈赠)

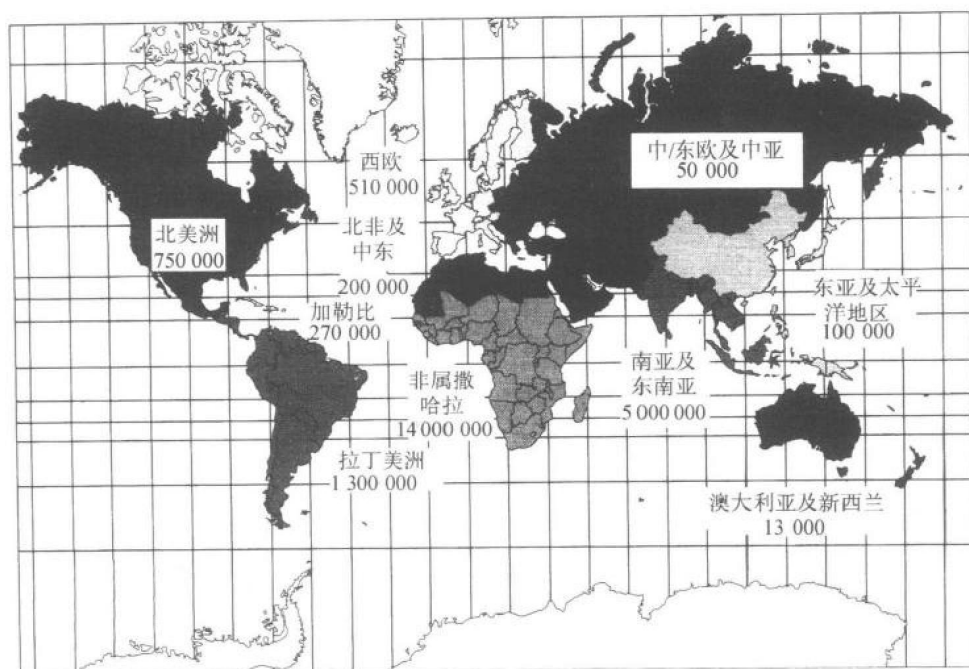


图 B 全球性 HIV/AIDS 流行的最新数据。图中按地区标出 1996 年底艾滋病感染者和艾滋病患者的估计数目(选自:1996 年 12 月联合国 UNAIDS 合作计划)

为了给挑战艾滋病的事业融入一些人的色彩(个人经历),我已请此领域中的研究先驱(1981 年到 1984 年期间非常活跃)提供他们的相片以收录入此书中。这些人成为这个时期 HIV/AIDS 研究的核心。这些研究者和临床医生中的许多已成为当今艾滋病研究领导者的导师。

我们建议读者阅读本书第一版的前言并且参考由疾病控制中心制定的艾滋病标准(见附录 I 和 N)(376)。在本版中,除非特别指明,艾滋病病毒这个概念仍旧反映 1、2 型艾滋病病毒共有的特性。我希望修订后的此书能对寻求攻克此疾病的研究者、医护工作者和学生继续有所帮助。

本书作者和他的同事所做的研究得到了国立卫生研究院、加州州立大学艾滋病研究特别工作组和美国艾滋病研究基金会的资助。除了感谢那些对本书最初在微生物评论上出现时的文本及本书的第一版提供有益建议的人之外,我还想感谢对本版提供帮助的下列个人:Donald Abrams, Edward Barker, Susan Barnett, Karen Beckerman, David Blackbourn, Michael Busch, Irwin Chen, Cecilia Cheng-Mayer, David Cooper, Lawrence Corey, Steven Deeks, Anthony Fauci, Robert Garry, Francisco Gonzalez-Scarano, Barton Haynes, Brian Herndier, James Hoxie, Barbara Klencke, Carla Kuiken, Christopher Locher, Paul Luciw, Allen Mayer, Alan Landay, H. Clifford Lane, Alexander Levine, Nancy Padian, Lynn Pulliam, W. Edward Robinson, Geng Shearer, Haynes Sheppard, Gregory Spear, Leonidas Stamatatos, Mario Stevenson, Frederick Siegal, Bruce Torbett, Dean Winslow, Susan Zolla-Pazner。我感谢 Mary

McKenney 对本书各章节的精心编辑,感谢 Ann Murai 帮助处理手稿,并特别感谢 Christine Beglinger 对本书第二版的密切关注、有益的建议和全面的运筹。

Jay A. Levy, 医学博士
(滕 涛 译 邵一鸣 校)

第一版前言

本书回顾和评价了人免疫缺陷病毒(HIV)和其导致的被称为艾滋病(AIDS)的一系列疾病的多个病理过程的历史背景和研究现状。本书的雏形是为《微生物学评论》撰写的一篇综述,后将其更新,增加了参考文献和内容,其中包括讨论艾滋病相关恶性肿瘤的一章。本书致力于就围绕这一新近成为公共卫生和医学挑战的疾病的有关重大事件和问题做一详尽的解释。艾滋病的挑战既给病毒致病机制的研究引入了新的概念,又为控制和预防传染病提出了方法和措施方面的新需求。艾滋病的出现似乎反映了多年来一直已经发生的一些现象,包括经济压力,人群从低传染率的地区向未感染的地区的迁移,跨国界移民,以及国际旅行的普及。目前还不知道 HIV 是最近传播到人类的病毒还是在人群中已存在上千年的病毒。但是,它的出现却预示了将来世界会怎样因各种各样的自然、政治和经济因素再次被其他传染源引起的瘟疫所折磨(1436s)。

我个人对艾滋病的研究开始于 1981 年 8 月,那时刚离开我的实验室的博士后 Paul Volberding 叫我去旧金山总医院看一名患卡波济淋巴瘤的年轻男同性恋者。当时关键的问题是想了解这个年轻患者所得的这种不同寻常的肿瘤是否能给我们提供机会,从而发现引起一种癌症的病毒。随后发现免疫缺陷是此种病人和其他患有某些肿瘤(如 B 细胞淋巴瘤)和机会性感染(如卡氏肺囊虫性肺炎、弓形虫病)的病人机能失调的根本原因。

对艾滋病病原的研究构成了本书的第 1 章。在过去,与 HIV 相似的引起免疫缺陷的病毒,已经在不同的动物中被描述。然而,即使在艾滋病病毒发现后,也需一段时间认识到人类感染慢病毒的可能性。这一倾向反映了某些先入为主的观念是如何延迟了以后看来是如此明显的发现。

自 HIV 发现的十多年来,对此病毒的了解已经取得了很大的进展,但是很多以前确立的观念已经被改变并且被新的观念所取代。这些早期观念包括:病毒仅感染 CD4⁺ 淋巴细胞;病毒仅使用 CD4 分子作为它的受体;病毒仅经历产毒性感染;病毒能或不能被抗体中和(如曾认为抗体增强现象是不可能的);在免疫抑制方面,细胞免疫反应不存在,不能控制 HIV 复制(例如,CD8⁺ 抗病毒细胞);临床期短(并不像现在所知道的,50%的病人需要 10 年才发展成艾滋病);所有的 HIV 毒株在生物学、血清学和分子特征上都相似等等。关于最后一点,目前除了发现两型 HIV(1 型和 2 型)以外,还认识到每一种 HIV 毒株均有多样性并不断处于变异之中的特征,这对抗病毒治疗和疫苗提出了挑战。

HIV 病原学的所有这些特征都应该被考虑,包括病毒对特殊组织如脑、肠、肺、甚至内分泌系统的影响。而且,现在得知同一 HIV 毒株是可以在宿主体内演化的,这些变异最终使它变得更有“毒”,并可能释放到特定的组织中引起疾病。

从过去十年的研究中得出的最根本的结论是,艾滋病对全世界的研究者、医生、护理人员、公共卫生官员提出了特殊的挑战。正如在结论中所提到的,HIV 感染是半个世纪以来在世界上比其他任何已知病原传播都快的疾病。控制 HIV 的困难与其传播途径有关。