

HIV and Other Related Viruses

艾滋病

及其有关病毒

主 编：曾 毅
副主编：陈启民 耿运琪

南开大学出版社

艾滋病毒及其有关病毒

主 编 曾 毅

副 主 编 陈启民 耿运琪

编著人员 (以姓氏笔画为序)

于 力 王世珍 王金忠

冯加武 刘淑红 何 翔

李冬颖 陈 晨 陈启民

张 莉 徐宏涛 耿运琪

曾 毅 傅 鹏 魏 莘

南开大学出版社

天 津

内 容 简 介

《艾滋病毒及其有关病毒》一书是由编著者在长期探索慢病毒及其有关病毒相互关系的过程中所积累的一些经验和文献编写而成。本书以 HIV 为核心,选择了一些 DNA 病毒和 RNA 病毒,详细叙述了它们的基因组结构、遗传方式、基因表达调控以及它们的预防和控制,最后叙述了它们与 HIV 的相互关系。第 1 章叙述 HIV 的分子生物学,作为本书的核心;第 2 章到第 8 章叙述一些 DNA 病毒;第 9 章到第 14 章叙述一些 RNA 病毒;试图通过这些病毒的论述,阐明它们与 HIV 的关系。

本书内容新颖、广泛,既有作者长期工作的经验积累,又收集归纳了国内外这些病毒研究方面最新进展和成就,可作为高等院校有关专业研究生和本科生的教材,也可供动物病毒学、医学、兽医学研究工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

艾滋病毒及其有关病毒 / 曾毅主编. - 天津:南开大学出版社, 1999.12
ISBN 7-310-01354-9

I. 艾... II. 曾... III. ①艾滋病-病毒研究②DNA 病毒研究③RNA 病毒-研究 IV. R373.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 53502 号

出版发行 南开大学出版社
地址:天津市南开区卫津路 94 号
邮编:300071 电话:(022)23508542
出版人 张世甲
承 印 南开大学印刷厂印刷
经 销 全国各地新华书店
版 次 1999 年 12 月第 1 版
印 次 1999 年 12 月第 1 次印刷
开 本 787mm × 1092mm 1/16
印 张 21
字 数 526 千字
印 数 1 - 2000
定 价 35.00 元

序

传染病仍占全球人口死亡病因的第一位,也是我国人民健康的严重威胁。近在过去的20年中,又发现了30多种新病原,它将成为21世纪人类的主要杀手。面向21世纪,控制艾滋病和其他传染病将是我国有关“人口与健康”的一个关键问题。

南开大学生命科学院耿运琪、陈启民教授等,结合他们自己的长期从事牛免疫缺陷病毒(BIV)研究的成果,归纳国内外在HIV等逆转录病毒科,疱疹病毒科以及其他与艾滋病相关病毒的最新进展,编著成书,系统地介绍了上述病毒的分子生物学及其与艾滋病的关系。与其他病毒学书籍相比,具有较明显的特点。本书的出版无疑将推动我国对艾滋病的研究和防治,同时也是一本较系统的病毒学教科书。

中国工程院院士 侯云德

1999年3月

Forward

Since the discovery of the human immunodeficiency virus(HIV) fifteen years ago, much has been learned about the virus, its replication, and its effects on the host immune response. The accumulation of such knowledge has led to numerous breakthroughs such as in treatment of the disease with specific combination drug therapy against unique HIV gene products. The use of such therapy in the developed countries resulted in a dramatic improvement on the immune response and a reversal of the numbers of deaths caused by AIDS in these countries. Despite the optimism, the common use of this new therapy is only limited to the Western world and not widely available in the developing countries where HIV infection is at the epidemic level. Therefore, there is a need to further understand the biology of the virus so that more effective means, such as a vaccine, can be developed and used world-wide.

This book written by Professor Geng and colleague provides an excellent and comprehensive review on the molecular biology of not only HIV but other related viruses that may be playing a role in immunosuppression. Each virus was described in detail with respect to its genomic organization, life cycle, and structural gene function. This book also focuses on the potential interacting effects of co-infecting viruses, which are common in individuals that are infected by HIV. Co-infection may alter the pathogenesis of each viruses, enhancing viral replicating, altering the host range, as well as altering the host immune response. This book has provided a wonderful overview and comparison between different viruses, so that researchers and students within and outside the field can have a thorough understanding of these viruses, enabling them to develop ideas and means to combat the AIDS epidemic.

Charles Wood, Ph. D.
Louis Lehr/3M Professor
University of Nebraska
March 1999

序

目前,非洲和亚洲是艾滋病毒(HIV)感染最严重地区,我国艾滋病的流行也日趋严重。1998年,国内专家估计我国 HIV 感染者有 30 万人,世界卫生组织专家估计则更高,为 60 万人。因此,我国同世界其他国家一样面临严重的挑战。艾滋病是很复杂的疾病,HIV 能整合到人体细胞的 DNA 中,病毒容易突变,破坏人体防御系统造成免疫缺损,使人体无法抗拒各种微生物、寄生虫等感染,加速病人的衰竭,最终死亡。近年来,很多国家广泛开展宣传教育和采取有关措施,获得显著效果,降低了艾滋病的发病率。此外,发达国家仍大力开展 HIV 和艾滋病的基础理论研究,如发病和免疫机制,新药和治疗方法的研究,疫苗研究等,取得了不少进展,为攻克艾滋病带来一线曙光。

南开大学生命科学学院耿运琪教授及其同事长期从事与 HIV 相似的牛艾滋病毒(BIV)的研究,并取得了较好成绩。他们有感于某些病毒与 HIV 能相互作用,加速疾病的发展,同时,有些逆转录病毒与 HIV 有很多相似之处,对研究 HIV 及艾滋病的发病机理有一定的参考价值。为此,他们大量收集国内外有关资料并结合自己的经验编著了此书。本书较详尽地介绍了有关病毒的分子生物学及其与 HIV 的关系,相信本书的出版将会推动我国对艾滋病的研究。

中国科学院院士 曹毅

1999年3月

前 言

自1981年发现艾滋病毒以来,有关慢病毒(Lentivirus)的基因表达调控机制和致病机理,一直是分子病毒学研究的热点领域。1990年我们与美国分子病毒学家C. Wood教授合作研究疱疹病毒6型(HHV-6)对HIV-1基因表达的影响,发现HHV-6早期基因产物可反式激活HIV-1的基因表达。随后我们以牛免疫缺陷病毒(BIV)为模型,对不同病毒(包括DNA病毒、RNA病毒和反转录病毒科的泡沫病毒)超感染(superinfection)对BIV基因表达的影响进行较为深入系统的研究,我们的工作和国际许多实验室的研究表明,不同病毒所编码的调节蛋白可直接或间接地影响慢病毒的基因表达,使慢病毒的致病过程更为复杂。有鉴于此,在曾毅院士指导下,组织本室研究生查阅了大量与HIV有关的动物病毒分子生物学资料,编写了《艾滋病毒及其有关病毒》一书,希望能推动HIV的分子生物学和病理学研究。

关于病毒学方面的书籍,国内已陆续出版几本,就病毒的生物学、流行病学、临床医学、预防和治疗等内容作了较详细的论述。本书以HIV为中心,选择了一些与其有关的病毒,试图在分子生物学论述的基础上,说明这些病毒与HIV的相互作用,显示这些病毒能够诱发HIV的活化,使其由潜伏感染转化为恶性感染。每一种病毒基因组的组织结构、遗传复制、表达调控构成全书的核心,因此,本书明显分为三部分:第1章详细论述了HIV的分子生物学及其他内容;第2章到第8章论述DNA病毒;第9章到第14章论述RNA病毒,包括反转录病毒。在编写过程中尽量收集一些最新研究成果和资料,以提高本书的可读性,帮助科研人员、研究生和本科生开阔视野。

本书第13章由中国农业科学院哈尔滨兽医研究所于力先生撰写,并承中国工程院院士,著名慢病毒学专家沈荣显教授详细审阅;第14章由中国工程院院士,著名动物病毒学家殷震教授审阅;他们都对本书的写作提出建设性意见,使本书更加完善。

该书的出版获得南开大学专著出版基金的资助;南开大学生命科学学院分子生物学研究室的许多研究生为文献的收集、整理付出巨大的劳动,使本书的内容更加丰满;梁栋同志为本书的出版做了大量的文字处理工作,在此致以诚挚的谢意。特别值得指出的是,南开大学出版社副编审张蓓女士在本书撰写过程中给予了很大的支持和帮助,并帮助翻译了许多英文资料,在此特表示由衷的感谢。

由于这些病毒的研究相当广泛,资料浩瀚,虽经检索但仍收集有限,限于作者水平,疏漏或不妥之处在所难免,敬请广大读者提出宝贵意见,不胜感谢。

陈启民 耿运琪

1999年2月于天津

目 录

1 人免疫缺陷病毒(HIV)	(1)	2.1 绪言	(67)
1.1 绪言	(1)	2.2 HSV的分子生物学	(68)
1.1.1 HIV的发现	(1)	2.2.1 HSV的结构	(68)
1.1.2 HIV的传播和组织嗜性	(3)	2.2.2 HSV的复制	(69)
1.1.3 HIV的致病性	(3)	2.2.3 病毒的潜伏感染及基因表达的调节	(72)
1.2 病毒的结构	(7)	2.3 HSV-1与HIV-1的相互关系	(79)
1.2.1 病毒颗粒的超微结构	(7)	2.3.1 HSV-1感染诱导产生细胞反式激活因子	(80)
1.2.2 病毒基因组的结构与功能	(9)	2.3.2 HSV-1编码的蛋白反式激活HIV-1 LTR	(81)
1.3 HIV的生活周期	(27)	2.3.3 HIV-1基因对HSV-1表达的效应	(83)
1.3.1 吸附	(28)	2.4 单纯疱疹病毒载体	(83)
1.3.2 侵入与脱壳	(30)	2.4.1 重组病毒型载体	(84)
1.3.3 反转录	(32)	2.4.2 重组质粒型载体	(84)
1.3.4 整合	(33)	2.4.3 HSV-1载体的优点	(85)
1.3.5 病毒RNA和蛋白质的合成	(35)	参考文献	(85)
1.3.6 病毒颗粒的装配、释放和成熟	(37)	3 巨细胞病毒(CMV)	(91)
1.3.7 HIV的化学治疗	(38)	3.1 绪言	(91)
1.4 病毒基因组表达的调节	(39)	3.1.1 病毒的分类	(91)
1.4.1 病毒基因的转录调节	(39)	3.1.2 遗传学性质	(92)
1.4.2 病毒基因在转录后水平的调节	(47)	3.1.3 传播和组织嗜性	(92)
1.4.3 病毒基因在翻译水平的调节	(48)	3.1.4 CMV免疫学研究	(92)
1.4.4 蛋白的加工与翻译后调节	(50)	3.2 HCMV的分子生物学	(92)
1.5 病毒载体和疫苗	(51)	3.2.1 病毒的结构及组分	(92)
1.5.1 利用HIV基因构建的重组载体	(51)	3.2.2 CMV DNA转录复制的时相性	(95)
1.5.2 HIV疫苗的研制现状和展望	(52)	3.2.3 病毒基因组的表达调控	(96)
参考文献	(54)		
2 单纯疱疹病毒(HSV)	(67)		

3.3 巨细胞病毒与肿瘤	(101)	5.4 HHV-6——HIV 致病的共 因子	(138)
3.4 巨细胞病毒与 HIV 的相互 关系	(102)	5.4.1 CD4 ⁺ T 淋巴细胞可被 HHV-6 和 HIV 同时有效感染	(138)
3.5 HCMV 对 HIV 复制的正负 效应	(103)	5.4.2 HHV-6 作为 HIV 致病过程中的 共因子	(139)
参考文献	(105)	5.4.3 HHV-6 对 HIV-1 LTR 的反式 激活	(142)
4 EB 病毒(EBV)	(111)	5.5 HHV-6 中与激活作用相关的基因 片段的鉴定	(143)
4.1 绪言	(111)	5.6 HIV 对 HHV-6 的作用	(146)
4.1.1 EB 病毒	(111)	5.7 展望	(147)
4.1.2 EBV 的分类	(111)	参考文献	(148)
4.2 EBV 的感染过程	(112)	6 Kaposi's 肉瘤相关疱疹病毒 (KSHV, HHV-8)	(153)
4.2.1 吸附	(112)	6.1 绪言	(153)
4.2.2 穿膜与脱外壳	(113)	6.1.1 KSHV 的发现	(153)
4.2.3 潜伏感染的建立与病毒复制 的起始	(113)	6.1.2 KSHV 的流行病学特点	(154)
4.3 EBV 的分子生物学	(114)	6.1.3 KSHV 的分类地位	(156)
4.3.1 病毒的基因组结构	(114)	6.1.4 KSHV 的病理学	(157)
4.3.2 潜伏感染过程中病毒基因 的表达	(116)	6.2 KSHV 的分子生物学	(157)
4.3.3 裂解感染	(120)	6.2.1 KSHV 的基因组结构	(157)
4.3.4 裂解与包装	(124)	6.2.2 KSHV 的基因表达	(161)
4.4 缺陷病毒	(125)	6.3 KSHV 与 HIV	(162)
4.5 EBV 的遗传学	(125)	6.3.1 KSHV 与 HIV 的相互作用	(162)
4.6 EBV 诱发的细胞癌变	(126)	6.3.2 KSHV 的动物模型	(162)
4.6.1 伯基特淋巴瘤	(126)	参考文献	(163)
4.6.2 何杰金氏病	(126)	7 腺病毒(Adv)	(167)
4.6.3 鼻咽癌	(126)	7.1 绪言	(167)
4.6.4 T 淋巴细胞瘤和平滑肌瘤	(126)	7.2 腺病毒的毒粒结构与基因组 结构	(168)
4.7 EBV 与 HIV	(126)	7.2.1 毒粒结构	(168)
参考文献	(127)	7.2.2 基因组结构	(169)
5 人疱疹病毒 6 型(HHV-6)	(135)	7.3 腺病毒的复制周期	(170)
5.1 绪言	(135)	7.3.1 吸附与侵入	(170)
5.2 HHV-6 的结构	(137)		
5.3 HHV-6 的分类	(137)		

7.3.2 病毒 DNA 的复制	(170)	9 丙型肝炎病毒(HCV)	(201)
7.3.3 腺病毒的基因转录	(171)	9.1 绪言	(201)
7.3.4 腺病毒整合到宿主基因组中	(172)	9.1.1 HCV 的发现	(201)
7.3.5 病毒颗粒的装配和成熟	(172)	9.1.2 HCV 的传播	(202)
7.4 腺病毒与肿瘤	(172)	9.1.3 HCV 的致病性	(202)
7.4.1 E1A	(173)	9.1.4 HCV 的检测	(204)
7.4.2 E1B	(175)	9.1.5 慢性丙型肝炎的治疗	(205)
7.4.3 E3	(176)	9.2 HCV 的结构	(207)
7.5 腺病毒与 HIV 的相互关系	(176)	9.2.1 HCV 的毒粒结构	(207)
7.5.1 腺病毒与 HIV 在体内的相互作用	(176)	9.2.2 HCV 的基因组结构及其变异性	(207)
7.5.2 腺病毒与 HIV 相互关系的分子遗传学研究	(177)	9.3 HCV 基因组的复制和转译产物的加工	(208)
7.5.3 腺病毒与艾滋病基因治疗和疫苗	(178)	9.3.1 HCV 基因组的复制	(208)
参考文献	(179)	9.3.2 HCV 转译后多聚蛋白的加工	(208)
8 乙型肝炎病毒(HBV)	(185)	9.4 HCV 基因组各个区域的功能	(210)
8.1 绪言	(185)	9.4.1 5'非翻译区(5'UTR)	(210)
8.1.1 HBV 的发现	(185)	9.4.2 核心区	(211)
8.1.2 HBV 的传播及组织嗜性	(186)	9.4.3 外膜蛋白编码区(E1 和 E2/NS1)	(212)
8.1.3 HBV 的致病性	(186)	9.4.4 NS2、NS3 蛋白	(213)
8.2 HBV 的结构	(187)	9.4.5 NS4 蛋白	(215)
8.2.1 HBV 的毒粒结构	(187)	9.4.6 NS5 蛋白	(216)
8.2.2 HBV 的基因组结构	(188)	9.4.7 3'UTR	(216)
8.3 HBV 的生活周期	(189)	9.5 HCV 与 HIV 的相互关系	(216)
8.3.1 吸附与侵入	(189)	参考文献	(218)
8.3.2 病毒 DNA 的复制	(189)	10 牛免疫缺陷病毒(BIV)	(221)
8.3.3 病毒颗粒的装配和成熟	(190)	10.1 绪言	(221)
8.3.4 HBV 基因组在细胞内的其他存在形式	(191)	10.1.1 BIV 的发现	(221)
8.4 HBV 基因的表达	(191)	10.1.2 BIV 的血清流行病学	(222)
8.4.1 HBV 基因组的转录及转录后调控	(191)	10.2 BIV 的生活周期	(223)
8.4.2 HBV 病毒蛋白及其特征	(192)	10.3 BIV 毒粒形态	(224)
8.5 HBV 与 HIV 的相互关系	(195)	10.4 BIV 感染性原病毒的克隆及其基因组结构与转录	(224)
参考文献	(196)	10.4.1 BIV 原病毒的克隆	(224)

10.4.2 BIV 基因组结构	(225)	11.2.3 SIV 的分子遗传学	(252)
10.4.3 BIV 的转录	(226)	11.3 SIV 的致病能力	(258)
10.5 BIV 的结构蛋白	(227)	11.3.1 SIV 感染的临床特点	(258)
10.5.1 Gag 和 Gag-Pol	(227)	11.3.2 SIV 感染的免疫应答	(258)
10.5.2 Env	(228)	11.3.3 SIV 的致病能力	(258)
10.6 BIV LTR	(230)	11.4 SIV 的病理学和组织病理学	(259)
10.6.1 U3 区	(230)	11.5 SIV 感染的预防、控制及其对 HIV 研究的借鉴意义	(260)
10.6.2 U5 区	(231)	11.5.1 SIV 和 HIV 杂合病毒	(260)
10.6.3 R 区	(231)	11.5.2 SIV 和 HIV 感染的防治及疫苗研究	(260)
10.7 非结构/附属基因	(232)	11.5.3 反义 RNA 战略	(263)
10.7.1 <i>tat</i>	(232)	11.5.4 SIV 用于 AIDS 研究的展望	(264)
10.7.2 <i>rev</i>	(234)	参考文献	(264)
10.7.3 <i>Tmx</i>	(234)	12 猫免疫缺陷病毒(FIV)	(269)
10.7.4 其他基因	(234)	12.1 绪言	(269)
10.8 宿主-病毒相互作用	(234)	12.1.1 FIV 的分类与进化	(269)
10.8.1 宿主/细胞嗜性	(234)	12.1.2 FIV 的血清学和分布	(270)
10.8.2 对兔的试验性感染	(235)	12.1.3 FIV 的传染和组织嗜性	(270)
10.8.3 对羊的试验性感染	(236)	12.2 FIV 的分子生物学	(271)
10.8.4 对啮齿类动物的试验性感染	(237)	12.2.1 FIV 的基因组结构和组织	(271)
10.9 可能的传播方式	(237)	12.2.2 FIV 基因组的多样性	(272)
10.10 临床与病理学特点	(237)	12.2.3 病毒 mRNA 的表达	(272)
10.11 HIV-1 与 AIDS 动物模型研究	(238)	12.2.4 结构蛋白和酶蛋白	(273)
10.12 BIV 与其他病毒的相互作用	(239)	12.2.5 长末端重复序列(LTR)	(274)
10.12.1 BIV 与 BHV-1	(239)	12.2.6 辅助性基因	(275)
10.12.2 BIV 与 BVDV	(240)	12.3 FIV 的流行病学与病理学	(277)
10.12.3 BIV 与 BSV	(240)	12.3.1 FIV 的流行病学	(277)
参考文献	(241)	12.3.2 FIV 的病理学	(277)
11 猴免疫缺陷病毒(SIV)	(247)	12.3.3 猫艾滋病的预防	(279)
11.1 绪言	(247)	12.3.4 猫艾滋病的控制	(280)
11.1.1 SIV 的分类与进化	(247)	参考文献	(281)
11.1.2 SIV 的流行病学与传播途径	(249)	13 马传染性贫血病毒(EIAV)	(287)
11.2 SIV 的分子生物学	(250)	13.1 绪言	(287)
11.2.1 病毒毒粒结构	(250)		
11.2.2 病毒的生长与复制	(251)		

13.1.1 EIAV 的一般特性	(288)	14.3 HFV 流行病学及起源	(308)
13.1.2 生物学特性	(288)	14.4 HFV 的一般特征	(309)
13.2 EIAV 的分子生物学	(289)	14.4.1 毒粒结构	(309)
13.2.1 EIAV 基因组的结构与功能	(289)	14.4.2 物理特性	(309)
13.2.2 EIAV 基因表达的调控	(292)	14.4.3 基因组结构	(309)
13.2.3 EIAV 的遗传变异	(299)	14.5 病毒的生活周期	(310)
13.3 EIAV 的分子致病机理	(301)	14.5.1 宿主范围	(310)
13.3.1 EIAV 的临床过程和特征	(301)	14.5.2 病毒的复制	(310)
13.3.2 EIAV 的组织嗜性和细胞嗜性	(301)	14.6 结构蛋白及其表达	(311)
13.3.3 抗原变异株的免疫选择与发病周期	(302)	14.6.1 Gag	(311)
13.3.4 宿主的免疫应答与 EIAV 的致病作用	(303)	14.6.2 Pol	(311)
13.3.5 病毒复制的自身调控和细胞调控	(303)	14.6.3 Env	(311)
13.4 EIAV 与 HIV 的关系	(304)	14.7 调节蛋白及其表达	(312)
参考文献	(305)	14.7.1 反式激活因子 Bel-1	(312)
14 人泡沫病毒(HFV)	(307)	14.7.2 Bet 蛋白	(312)
14.1 绪言	(307)	14.7.3 其他调节蛋白	(312)
14.2 致病潜能	(307)	14.8 基因表达的调节	(313)
14.2.1 HFV 与肿瘤	(308)	14.8.1 基因表达的时序调节模式	(313)
14.2.2 HFV 与甲状腺类疾病	(308)	14.8.2 Bel-1 调节基因表达	(313)
14.2.3 HFV 转基因小鼠	(308)	14.9 HFV 与 HIV 的相互作用	(316)
		14.10 HFV 基因转移载体	(316)
		参考文献	(317)

1 人免疫缺陷病毒(HIV)

1.1 绪 言

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合症(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),是一种由人免疫缺陷病毒引起的,以全身免疫系统严重损害为特征的传染性疾病。感染者终生携带病毒,且缺乏治愈该病的有效方法。在恐惧的等待中,多数感染者将在数年的潜伏期后发病,最终走向死亡,因此艾滋病被视为“超级癌症”和“世纪瘟疫”。艾滋病正以 16000 人/天的速度在世界传播:自 1981 年 6 月发现首例艾滋病患者到 1998 年 11 月,全球艾滋病病毒感染者人数已达到 3340 万人;自该病流行以来,全世界已有 1390 万人死于艾滋病。预计到 2000 年,全球艾滋病病毒感染者将超过 4000 万人,其中 90% 在发展中国家,特别是亚洲和非洲。我国大陆首例艾滋病患者是在 1985 年 6 月发现的(曾毅, 1995),截止到 1998 年 9 月,共报告艾滋病病毒感染者 11170 例,疫情蔓延到全国 32 个省、市、自治区,预计实际感染人数已经超过 30 万人。有关专家指出,到 2000 年,我国艾滋病病毒感染者有可能突破百万。

导致这场悲剧的恶魔便是人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV),或称为艾滋病毒,在分类学上属于反转录病毒科慢病毒属中的灵长类慢病毒群(Murphy, 1996)。作为艾滋病的病原,HIV 不仅成为众多生物学家和医学家研究的焦点,而且迅速引起整个人类社会的震惊和普遍关注。

与此同时,HIV 又是推动病毒学尤其是分子病毒学发展的“功臣”。随着从政府到民间巨大的人力、物力和财力的投入,对 HIV 的结构、功能、生活周期、同宿主相互关系及预防和治疗等诸多方面进行了深入细致的研究,开拓出许多新的研究领域并不断取得重大突破,分子病毒学的研究由此被逐步推向顶峰。

1.1.1 HIV 的发现

冰冻三尺,非一日之寒。尽管 HIV 的身世至今仍是一个谜,但越来越多的迹象表明,它与人类相处的时间并不算短。目前确认的首例

HIV 感染者是一位班图族男性:从 1959 年采自民主刚果首都金沙萨的这份血样中,分离出最早的 HIV-1 (ZR59) 基因组片段 (Zhu, 1998)。同年,一位来自曼彻斯特的水手死于类似 AIDS 的症状,成为第一个 AIDS 病例。从 60 年代起,挪威等西方工业国家便陆续出现少量患有免疫抑制并伴随有机会性感染的病人,这些病因不明的零星病例一直没有得到重视,直到 30 年后才从当时保存的样品中分离到 O 型 HIV-1。就这样,20 多年“平静”地过去了,在毫无防备的情况下,灾难终于降临人间。

1981 年 6 月 5 日,美国疾病控制中心报道,洛杉矶地区 5 名原本健康的男同性恋者患上了卡氏肺囊虫肺炎 (*Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP)——一种罕见的原生寄生虫病,随后其他地区也相继发现了相似病例,预示着一种新的疾病开始流行。到 1982 年底,仅美国就有 30 多个州报道了 800 个以上的病例,相关症状还包括卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma, KS)、粘膜白念珠菌病和扩散性巨细胞病毒感染等,患者也从同性恋者和静脉嗜毒者,扩展到海地移民、血友病人和受血者,以及高危人群的配偶和子女等,其损害不仅遍及体表,而且深入主要脏器。这些患者的免疫系统,尤其是 Th 淋巴细胞遭到严重破坏 (O' Donnell, 1996)。1981 年成为 AIDS 研究中一个关键性的转折点。

1982 年,这种新发现的疾病被正式命名为 AIDS。由于它的传染性和致命性,迅速引起世界性的恐慌。1983 年,法国巴斯德研究所的 L. Montagnier 等人从艾滋病前期患者的淋巴腺中分离出导致淋巴腺病和艾滋病的病毒 (Barre-Sinoussi, 1983),将它称为淋巴腺病相关病毒 (lymphadenopathy-associated virus, LAV)。7 个月后,美国国立卫生研究院 R. Gallo 实验室从艾滋病病人外周血淋巴细胞中培养病毒并加以鉴定 (Gallo, 1984),称为人嗜 T 淋巴细胞病毒 III 型 (human T-cell lymphotropic virus type III, HTLV-III),

HTLV-III 基因组与 LAV 仅相差 1%~2%。与此同时, J. Levy 等人从艾滋病人体内也分离出该病毒 (Levy, 1984),称之为艾滋病相关病毒 (AIDS-associated retrovirus, ARV),它与前两株病毒相差约 15%。1986 年,根据国际病毒命名委员会人类反转录病毒专家组的建议,这种新发现的反转录病毒被统一命名为人免疫缺陷病毒 (Coffin, 1986)。经过长达 6 年的争执, Montagnier 终于获胜,成为 HIV-1 的发现者。Gallo 因使用 Montagnier 提供的样品却未按惯例致谢,被迫公开致歉并失去了优先权,但他所建立的利用 T 淋巴细胞培养人类反转录病毒的技术及 HIV-1 检测方法已得到广泛应用,为发现 HIV 并控制艾滋病的蔓延作出了贡献。

1986 年, Montagnier 等人从西非的 AIDS 患者体内分离出一株新病毒 (Clavel, 1986),后命名为 II 型人免疫缺陷病毒 (HIV-2),而将以前分离到的 HIV 毒株称为 HIV-1。HIV-2 主要分布于西部非洲,其毒力较弱,所引起的 AIDS 病程长且症状轻。HIV-2 的基因组结构与 HIV-1 基本相同,但它们之间的核苷酸序列同源性仅为 40% (Sharp, 1996)。然而在另一方面, HIV-2 却与猴免疫缺陷病毒 SIV (simian immunodeficiency virus) mac 具有高达 80% 的序列同源性 (Chen, 1997)。HIV-1 是引起全球艾滋病流行的主要病原,对人免疫缺陷病毒的分析也多以 HIV-1 为研究对象。

艾滋病毒无国界。当国人尚在隔岸观火之时, HIV 已悄悄传入中国。1984 年, 19 位中国血友病患者使用了美国阿莫尔 (Amour) 公司生产的第 VIII 因子;一年后证实,其中注射同一批号第 VIII 因子的 4 名浙江籍同胞全部感染了 HIV。1985 年 6 月,一位在美国便已确诊为艾滋病的美籍阿根廷游客因卡氏肺囊虫肺炎死于北京协和医院,成为中国大陆首例艾滋病患者 (曾毅, 1997)。艾滋病在我国经历了传入期和分散传播期,目前正处于快速增长期,云南、新疆、广西、河南、四川和广东

等省份疫情尤为严重。我国已组建了“国家预防与控制艾滋病专家委员会”和“国家艾滋病预防与控制中心”(隶属于卫生部和中国预防医学科学院),发布并实施了《中国预防与控制艾滋病中长期规划(1998~2010)》,力图将我国成人的 HIV 感染率控制在全球较低水平。

1.1.2

HIV 的传播和组织嗜性

HIV 具有严格的宿主特异性,可感染人类并导致 AIDS。在实验条件下,HIV-1 可感染黑猩猩,HIV-2 可感染恒河猴,导致病毒血症及血清抗体转为阳性,但不能引起动物发病。从 HIV 感染者的外周血、精液、乳汁、脑脊液、唾液、泪液和其他体液中均可分离到病毒,不过目前尚无经泪液、唾液和汗液等感染 HIV 的报道。HIV 一般通过血液和精液传播,其传播途径主要包括:(1)性传播,通过性行为在男同性恋者之间及异性间传播,也可以通过人工授精传播;(2)血液传播,通过接受 HIV 感染者捐献的血液或器官、使用受 HIV 污染的血液制品或与 HIV 感染者共用注射针头而被感染,此外,接触 HIV 感染者体液或 HIV 培养物的医务人员和实验人员存在感染 HIV 的职业危险性;(3)母婴传播,感染 HIV 的母亲,可在子宫内或在分娩时将 HIV 传染给新生儿(Connor, 1997)。除此之外,人与人的一般接触并不会导致 HIV 的传播,对此不必过分敏感和恐惧。

在体外,HIV 可感染 CD4⁺ T 淋巴细胞(T4 细胞)和单核-巨噬细胞,在其中增殖并引起细胞病变,表明 CD4⁺ T 淋巴细胞和单核-巨噬细胞是 HIV 主要的靶细胞。此外,HIV 还可感染正常 B 淋巴细胞、经 EB 病毒转化形成的 B 淋巴瘤细胞系、小胶质细胞、神经胶质细胞、中幼粒细胞及多种细胞系(O'Brien, 1997)。

在体内,HIV 除感染结缔组织中的 CD4⁺ T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞、B 淋巴细胞、中幼粒细胞和滤泡树突状细胞外,还可感

染上皮组织中的朗格汉斯细胞(Langerhans cell)及神经组织中的小胶质细胞、少突胶质细胞、星形胶质细胞和脑内皮细胞,其分布遍及骨髓、胸腺、脑、心、肺、肝、肠、眼、肾、皮肤和性腺等器官(Dittmar, 1997a)。HIV 具有如此广泛的细胞和组织嗜性,同它所引起的 CD4⁺ T 淋巴细胞缺陷、淋巴腺病、卡波西肉瘤以及神经系统损伤等多脏器症状是相吻合的。

高度的变异性是 HIV 及其他反转录病毒所具有的特征。突变主要来自反转录过程,其中 *env* 和 *nef* 等基因变异幅度最大,而 *gag* 和 *pol* 等则相对保守,变异程度较低且多为沉默的点突变。根据 *env* 和 *gag* 等基因的变异,至少可将 HIV-1 划分为 2 群,共 11 个亚型。其中 M(main)群由 10 个亚型组成,即 A~J 亚型。欧美主要为 B 亚型,非洲流行 A、C、D、E 等亚型;在我国 B 亚型占优势,其次为 C 亚型和 A 亚型。此外,M 群中还存在着各亚型之间的嵌合体(mosaic),如 A/E 和 G/A 等。O(outlier)群主要分布于西非和中非,由于成员较少,常被视为一个亚型(O 亚型)。根据同样的方法,可将 HIV-2 划分为 A、B 等亚型(UNAIDS, 1997)。不仅各地区或不同个体之间 HIV 存在很大的变异,即使在同一个体内部,差异同样明显。事实上,每个 HIV 感染者所携带的都是一个异质性的病毒群体,各种突变株共存于体内。高度变异性有助于 HIV 逃避宿主的免疫监视,同时也为 HIV 感染的预防、诊断和治疗设置了巨大的障碍。

1.1.3

HIV 的致病性

HIV 感染所引起的疾病,临床表现十分复杂,以 CD4⁺ T 淋巴细胞进行性减少和免疫缺陷为特征,常伴有实质器官(脑、淋巴结和肺等)的炎性疾病、神经障碍和恶性肿瘤。

感染 HIV 后的 2~4 周为急性期,突发病毒血症,30%~70% 的感染者可能伴有流感样或单核细胞增生样症状。此后由于特异性细胞免疫的作用,病毒血症和临床症状基

本消失,进入平均8~10年的无症状期(或称潜伏期),此时病毒仍在复制,并不断破坏免疫系统,表现为 $CD4^+$ T淋巴细胞数量不断减少和免疫功能逐渐下降。免疫系统的进行性损伤将导致免疫功能严重缺陷,逐步出现持续性全身淋巴腺病及艾滋病相关综合症(AIDS-related complex, ARC),约50%的感染者会表现出各种机会性感染、恶性肿瘤和神经损伤等临床症状,进而发展成为艾滋病患者,进入病程的终末阶段。艾滋病患者的平均寿命为2年,但也有感染HIV后随访10余年并未发生艾滋病的报道(闻玉梅,1995)。

HIV在巨噬细胞及 $CD4^+$ T淋巴细胞中的复制水平,是决定HIV感染后疾病的发展及其严重程度的关键(Fauci, 1996)。这不仅涉及病毒与宿主之间复杂的相互作用,而且还与包括其他病毒超感染在内的所谓“辅助因子(co-factor)”的作用密不可分。

1.1.3.1 HIV诱导的免疫抑制

1. T淋巴细胞异常

艾滋病以T淋巴细胞相关疾病为主要表现,一些研究者认为,99%以上的病毒是在新遭受感染的 $CD4^+$ T淋巴细胞中复制出来的。与此同时,特异性细胞免疫在控制HIV的感染和艾滋病的发展中具有重要作用, $CD4^+$ T细胞数量减少及功能下降,是HIV引起AIDS的根本原因(Mandell, 1996)。

HIV-1的侵入和复制,将直接影响被感染的细胞,感染后不久便开始导致T淋巴细胞功能发生改变,出现抗原识别选择性缺陷。大量积累的HIV RNA及未整合的原病毒cDNA(Hirt DNA)可干扰宿主细胞的正常功能;所表达的病毒蛋白质,如gp120、gp41和Tat等,不仅本身对细胞具有毒性,而且能为细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的进攻提供目标;病毒的出芽则会使宿主细胞膜因通透性增大而受到损伤。多数被感染的 $CD4^+$ T细胞将通过免疫反应而被直接清除掉,从而导致 $CD4^+$ T细胞的减少(O'Brine, 1997)。

利用高灵敏度的检测方法,可以准确测定血浆中HIV RNA以及 $CD4^+$ T细胞的数量,随时掌握感染者体内HIV群体的动态变化(Cavert, 1998; Delwart, 1998; Luzuriaga, 1999)。结果表明,在整个感染过程中,每个感染者1天至少产生 10^9 个病毒颗粒(在血浆中的半衰期约为6h),与体内新生成的 $CD4^+$ T细胞($\geq 10^9/d$)数量相当(Coffin, 1996b; Chun, 1997)。在感染早期;病毒在 $CD4^+$ T细胞中迅速复制,使受感染细胞遭到破坏并产生病毒血症,1ml血浆中可检测到 $10^3 \sim 10^5$ 个病毒RNA分子,HIV RNA拷贝数越高,病程则越短。当特异性免疫应答产生后,通过CTL和抗病毒细胞因子的作用,病毒复制受到抑制,因而对于多数感染者来说,感染早期 $CD4^+$ T细胞的急剧减少只是暂时的(Coffin, 1996a)。进入潜伏期后,在HIV、宿主细胞及辅因子的调节下,病毒同宿主免疫系统处于相对平衡状态。在此期间,病毒继续复制并逐步破坏 $CD4^+$ T细胞,导致 $CD4^+$ T淋巴细胞的进行性减少,平均速度为 $30 \sim 60 \text{ cell}/(\mu\text{l} \cdot \text{a})$ 。血浆中 $CD4^+$ T细胞数量减少的快慢,以及HIV RNA滴度增加的速度,都可作为预测病程的重要指标(Hammer, 1996)。当 $CD4^+$ T细胞数降至 $200 \text{ cell}/\mu\text{l}$ 以下时,上述平衡将不复存在,无症状期也就随之结束。这时一方面病毒仍然在大量繁殖:人体约有 10^{11} 个 $CD4^+$ T细胞,而艾滋病人1%~25%的 $CD4^+$ T细胞可被HIV-1感染,其中10%的细胞将进行生产性复制,每个细胞能产生约100个病毒颗粒,病人全身的HIV-1总数将高达 10^{11} !而另一方面,针对病毒的免疫应答却已被削弱殆尽。经过一轮又一轮拉锯战之后,免疫缺陷越来越严重,ARC症状相继出现,艾滋病的发生已不可避免(曾毅,1997)。

HIV除能在 $CD4^+$ T细胞中大量繁殖直接导致细胞死亡外,还可以间接引起细胞病变,破坏那些未被HIV感染的 $CD4^+$ T细胞。组装到宿主细胞表面的gp120蛋白,可以通

过与正常细胞表面 CD4 受体的相互作用介导细胞融合,使多个细胞形成合胞体(syncytium)后同归于尽;从 HIV 病毒颗粒表面脱落的 gp120 蛋白,能够与正常细胞膜上的 CD4 受体结合,不但封闭了 CD4 受体,还可能使结合有 gp120 的正常细胞被当做病毒感染细胞而清除掉。此外,由 HIV 感染所诱发的细胞凋亡,同样是 CD4⁺ T 细胞数量减少和功能下降的重要原因(Davis, 1998)。

细胞凋亡(apoptosis),又称细胞程序性死亡(programmed cell death),是指在多细胞生物发育过程中,细胞在严格控制下进行的自我毁灭过程,作为一种主动的细胞生理活动,对机体生存至关重要。HIV 可诱导受感染的 T 细胞及正常 T 细胞的凋亡,这一过程与淋巴细胞表面受体 Fas、细胞蛋白 Bcl-2 和 Bax 有关。静止 T 细胞仅产生低水平的 Fas,当它被抗体激活后,就会表达较多的 Fas 前体(几天后成熟)和一定量的 Fas 配体,这些分子都暴露在细胞表面。Fas 配体可与同一个 T 细胞或其他活化 T 细胞表面的 Fas 结合,使完成任务后的 T 细胞凋亡,因而活化后的 T 细胞仅有几天的寿命。HIV 编码的转录因子 Tat 能促进 Fas 配体的表达,从而诱发凋亡(Herbein, 1998a)。此外, Tat 还能降低凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的产量,增加凋亡促进因子 Bax 的合成。这样,无需直接感染, HIV 便可置细胞于死地(Teodoro, 1997)。HIV-1 的其他蛋白,如 Vpr 和 gp160 等,也可诱发细胞凋亡(Ishikawa, 1998; Herbein, 1998b)。细胞凋亡过程能够较好地解释 HIV 引起 CD4⁺ T 细胞及 CD8⁺ T 细胞的数量下降和免疫功能严重缺陷的原因,因而得到研究者的高度重视(Guillerm, 1998)。

2. 单核-巨噬细胞异常

同其他慢病毒一样, HIV 也具有较强的单核-巨噬细胞嗜性,可感染外周血中的单核细胞以及皮肤、淋巴组织、肺、脊髓和脑中的巨噬细胞。HIV 的感染可损害这些细胞的抗原提呈能力,但很少引起细胞病变(Balter,

1996)。病毒在宿主细胞中的复制水平受细胞分化状态和细胞因子的影响,从单核细胞向巨噬细胞的分化过程及某些细胞因子的作用能使病毒复制效率明显增加。这样,单核-巨噬细胞便成为 HIV 的运输载体和贮藏“库”,将 HIV 从最初的感染部位传播到淋巴结,进而扩散至肺和脑等靶器官,并维持 HIV 的低水平复制与持续性感染。

3. B 淋巴细胞、自然杀伤细胞和细胞因子异常

HIV 感染所造成的免疫缺损广泛而持久,涉及体液免疫、细胞免疫以及与免疫系统相互作用的细胞因子。除 T 淋巴细胞和单核-巨噬细胞外, HIV 还可引起 B 淋巴细胞功能异常。在感染的初期, HIV 自身或其蛋白成分能强烈刺激未被感染的 B 细胞,引起 IgA 和 IgG 含量升高;随后将出现机体受抗原刺激时产生抗体的免疫应答功能受损,导致化脓性感染增加。尽管 HIV 感染者体内自然杀伤(natural killer, NK)细胞的表型和数目无明显变化,但功能常有所下降。NK 细胞的功能障碍可能与感染后细胞因子的改变有关。此外, HIV 编码的一些蛋白(如 gp41),与人白细胞抗原 II (human leucocyte antigen class II, HLA-II)序列相似,而人的 B 细胞、活性 T 细胞和巨噬细胞等,均可表达 HLA-II 抗原。已在 HIV 感染者体内检测到 gp41 与 HLA-II 的交叉抗体及其他循环免疫复合物,由此形成的自身免疫现象,可加剧免疫细胞的损伤(Mandell, 1996)。

机体通过众多的细胞因子来调节免疫系统的功能和发育,这些细胞因子包括集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等,不同的细胞因子对 HIV 的复制具有不同影响(Fischer, 1998a)。经体外实验证实, IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-12、TNF- α 、TNF- β 、巨噬细胞集落刺激因子(M-