

徐德启 编

邹爱华

张权一 审

艾滋病

AIDS

黑龙江人民出版社

第1版

第1次印刷

第1次印刷

艾滋病

AIDS

第1版第1次印刷

艾 滋 病

姜 源 徐德启 邹爱华 编

张权一审

黑龙江人民出版社

1988年·哈尔滨

艾 滋 病

姜 源 徐德启 邹爱华 编

黑 龙 江 人 民 出 版 社 出 版

(哈尔滨市道里森林街42号)

长春新华印刷厂印刷 黑龙江省新华书店发行

开本850×1168毫米 1/32 4.125印张 字数92,000

1988年8月第1版 1988年8月第1次印刷

印数: 1—5,000

ISBN 7-207-00489-3 / R·12 定价: 1.50元

编 者 的 话

艾滋病是1981年在美国首先发现的一种传染病，由于该病死亡率极高，成为不治之症而被称为超级癌症。该病在美国和欧洲的猖狂流行，已引起整个西方世界的极度恐慌。

随着国际交往和旅游业的不断发展，该病已迅速传播蔓延到全球五大洲，现已有 120 多个国家和地区报告发现有艾滋病。我国近年来也已发现有传入性病例，并发现有应用进口血液制品而感染上艾滋病病毒的人。为作好准备，迎接挑战，及早采取有效措施，防止艾滋病在我国蔓延流行。我们收集了国内外有关本病的最新资料，编成此书，奉献给医务界同行们参考。

由于人们对艾滋病的研究不断深入，将不断有所发现，认识不断提高。随着时间的推移，书中的某些认识可能不断的被修正，甚至被否定；再加之我们的水平有限和编写时间的仓促，因而错误之处在所难免。衷心地希望同行们批评指正。

编者

于1987年8月

目 录

引言	1
第一章 病原学	3
第一节 人嗜T淋巴细胞逆转录病毒	3
第二节 人免疫缺陷病毒	8
第三节 人免疫缺陷病毒的基因结构及其功能	13
第二章 艾滋病的动物模型	20
第一节 猫白血病病毒感染	20
第二节 猴T淋巴细胞病毒感染	21
第三节 人免疫缺陷病毒实验性感染	25
第三章 流行病学	25
第一节 流行特点	25
第二节 高危人群和传播途径	31
第三节 人群感染状态	35
第四节 流行病学预测	36
第四章 病理学	37
第一节 淋巴组织和血液损伤	37
第二节 恶性肿瘤病理	39
第三节 神经病理	42
第五章 发病机理	45
第一节 人免疫缺陷病毒的嗜T细胞特性	45
第二节 人免疫缺陷病毒的嗜神经特性	51
第三节 致癌病毒的继发感染	52
第六章 临床表现	53
第一节 潜伏期	53
第二节 临床分型	53

第三节	机会性感染病原	56
第四节	感染性并发症	57
第五节	恶性肿瘤并发症	72
第六节	预后	74
第七章	卡波济氏肉瘤	74
第一节	历史回顾	74
第二节	流行病学	75
第三节	临床表现和病程	77
第四节	相关性疾病	79
第五节	病因	80
第八章	诊断	81
第一节	诊断标准	81
第二节	血清学试验	82
第三节	微生物学实验	82
第四节	血液学检查	89
第五节	临床诊断	91
第九章	治疗	91
第一节	抗病毒药物	91
第二节	免疫调节剂	95
第三节	免疫重建	96
第十章	预防	97
第一节	高发地区的监测和预防	98
第二节	我国预防措施	100
第十一章	儿童艾滋病	102
第一节	定义	102
第二节	潜伏期	102
第三节	诊断	103
第四节	临床表现	104
第五节	流行病学	107

第六节	预防和治疗的前景	107
第十二章	艾滋病疫苗的发展前景	108
第一节	艾滋病疫苗的有关问题	109
第二节	艾滋病疫苗研制的可能途径	114
第十三章	艾滋病的社会问题	116
第一节	艾滋病是西方社会问题的恶果	116
第二节	艾滋病的社会心理学	119
主要参考资料		123

引 言

艾滋病是获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome)英文缩写AIDS的谐音。AIDS是近年来发现的一种传染性疾病,其特征为细胞性免疫缺陷,从而导致患者发生机会性感染和卡波济氏肉瘤(Kaposi Sarcoma, Ks)而死亡。

首次提出获得性免疫缺陷综合征(AIDS)这一概念的是美国 Gatibich 先生,他在1981年6月报道美国发现4例年轻的同性恋男子发生卡氏肺囊虫肺炎,广泛念珠菌病及多种病毒感染,经检查证实患者均有严重的细胞免疫缺陷,此种免疫缺陷与医源性或其他原发感染所致的免疫缺陷不同。1982年9月美国疾病控制中心(CDC)根据600例死亡病例报告分析后正式命名。

由此回顾追溯,法国在1981年6月以前有过9例AIDS,1976~1977年在中非也有许多病例报告符合AIDS,如1977年扎伊尔一名妇女患AIDS,翌年死亡,其婴儿亦有免疫缺陷表现。甚至早在1972年乌干达已有人发现存在与AIDS有关因子,因此认为AIDS来源于非洲。随着人群迁移,从非洲乡村传至城市,再由旅游者带至海地,美国等地,欧洲AIDS亦与中非有关。

自从美国1981年首例报告AIDS至今已6年之久,医学工作者对此病进行了广泛深入地研究,1983年已证实一种逆转录病毒是AIDS的感染因子。由于病毒存在于精液和血液中,因此通过性交途径和血液交换而引起疾病的传播。

本病流行范围广,蔓延很快,主要流行于美国和欧洲等大城市,但现已遍及全球五大洲。到1987年6月止,全世界已有122

个国家和地区发现 AIDS。发病人数达 51,751 例，其中美国 35,980 例。估计 AIDS 患者的实际人数要高出数倍，预计全世界已有 500 万~1000 万人已经受到该病病毒的感染。这一事实已构成世界性的主要公共卫生问题。特别是欧美地区，已是狼烟四起，势不可遏，引起西方世界的极度恐慌。

本病目前尚没有任何有效的治疗办法，也没有研制出可以应用的疫苗进行预防，因此，该病死亡率极高，从确诊到死亡一般不超过二年。这是人类与医务工作者在同疾病斗争中所遇到的最严要的挑战。但是人们相信，AIDS 一定会被征服，随着医学的发展，AIDS 一定会被控制和消灭。

第一章 病 原 学

第一节 人嗜T淋巴细胞逆转录病毒

一、逆转录病毒

逆转录病毒首先是由 Peyton Rous 于1911年从鸡肉瘤分离出来的，继之，人们在半多个世纪中不断地从其他的动物种属中分离和鉴定出了不同的逆转录病毒株。其中，Ludnik Gross的工作可作为这方面工作的一个里程碑，Gross于1950年首次分离成功与小鼠白血病相关的哺乳动物逆转录病毒，这些病毒可以引起不同类型的鼠白血病，接着又证实这些病毒与许多种属的恶性疾病（主要是白血病和淋巴瘤）以及一些非恶性疾病有关。

从肿瘤组织中分离出来的逆转录病毒，具有引起恶性疾病的能力。尽管所有的逆转录病毒都具有共同的特征，但可按它们所引起的疾病的类型将它们分为恶性或非恶性逆转录病毒以及非致病性逆转录病毒。逆转录病毒的一个独特的特征是它们在细胞中以孟德尔方式遗传。这种逆转录病毒又称为内源性逆转录病毒，它们常常是非致病性的。长臂猿白血病病毒(GaLV)是一种在其自然宿主中仅引起恶性疾病的逆转录病毒的典型例子；一种既引起恶性又引起非恶性疾病的逆转录病毒的极好典型是猫白血病病毒(FeLV)。FeLV常引起T细胞白血病，但更为常见的是引起类似于人类AIDS的T细胞免疫缺陷病。事实上，由动物逆转录病毒引起的许多白血病也同时伴有某种程度的免疫抑制。

另一类逆转录病毒是与慢性进行性疾病有关的慢病毒，到目前为止，只发现这类病毒与非恶性疾病有关（如脑炎，其他神经

性异常、关节炎、肺脏疾病、溶血性贫血)。这类病毒的最好例子是绵羊维斯那慢病毒(visna lentiviruses) (在冰岛语中“visna”意为“消耗”。) 到目前为止, 只在有蹄动物中发现有慢病毒。已在人类和非人灵长类中发现了相关的逆转录病毒(如 HTLV-Ⅲ即 AIDS 病毒; STLV-Ⅲ即猴 T-淋巴细胞病毒Ⅲ, 这种病毒也引起一种 AIDS 样疾病)。

逆转录病毒是有包膜的单链 RNA 病毒。最常见的形式是 C 型病毒, C 型病毒是通过芽生从感染的细胞产生的。病毒核心含单链 RNA。这种病毒的双链 DNA 形式用于转录新的病毒 RNA 基因组及编码 mRNA, 为了使病毒进行转录和编码, 需要一种被称为逆转录酶(RT)的特殊 DNA 聚合酶的存在。当逆转录病毒感染细胞时, 逆转录酶使 RNA 基因组转录成 DNA 形式, 这种 DNA 以双链环状形式从胞质迁移至胞核中, 然后在胞核中整合于宿主细胞 DNA。病毒基因可以在细胞中永远保持整合状态(称为前病毒)并随宿主细胞基因在所有子细胞中复制。

逆转录病毒一旦整合入宿主细胞, 病毒 RNA 的表达就在被称为长末端重复序列(LTR)的病毒成分控制之下, LTR 为位于病毒基因组 3' 和 5' 末端的病毒整合位点。整合的前病毒可以不表达, 也可以部分表达或全部表达。全部表达时, 在胞浆中可发现病毒 RNA 和病毒蛋白, 而且, 在适当的条件下, 将在细胞膜上组装, 芽生, 最终发生释放, 完成病毒的生命周期(图 1)。由于在整合过程中可能发生重组, 使前病毒丢失其基因组的部分成份, 因而永远需要宿主细胞的基因组序列。当然, 这种重组病毒产生的子代具有一些不同于亲代的特征。典型的逆转录病毒基因组仅含有三个病毒复制的必需基因: gag、pol 和 env (图 2)。具有这三个基因成分的逆转录病毒是动物疾病的重要病原。gag 基因编码病毒的内部结构蛋白, pol 基因编码逆转录酶, env 基因编码

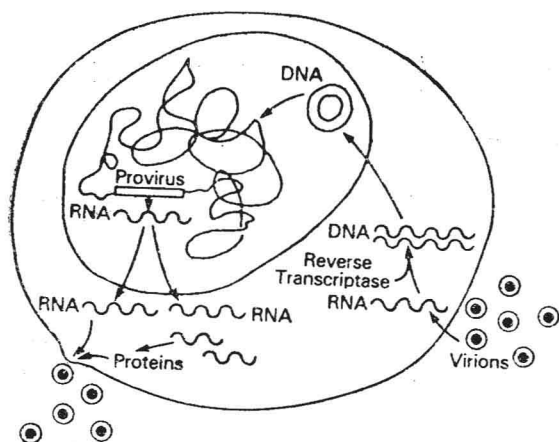


图1 逆转录病毒生命周期

通过一特殊的细胞受体吞噬完整的病毒体。然后无包膜的病毒单链RNA转录成双链DNA，迁入胞核并整合入宿主基因组。在一些条件下DNA前病毒不表达。在另一些条件下，能转录并产生编码病毒蛋白的病毒RNA以及病毒基因组RNA分子，病毒基因组RNA与病毒蛋白组装成完整的病毒体。子代病毒以芽生方式从胞膜释放。

病毒包膜的外部糖蛋白。病毒包膜可与细胞膜受体结合，然后介导病毒核酸穿入细胞。因此，包膜的特征是决定该病毒能感染那种细胞的重要因素。抗病毒包膜的抗体就是疫苗的基本特征之一。

这三个基因的两侧为长末端重复序列(LTR),LTR不编码病毒蛋白,但由调节成分所组成(与细胞基因的启动子和增强子成分相似),包括一些影响病毒基因表达,有时甚至影响细胞基因表达的序列。而且,LTR形成了病毒核酸整合入宿主细胞DNA的整合位点。具有这型基因组的病毒称为慢性白血病病毒。如猫白血病病毒(FeLV)、鼠白血病病毒(MuLV)、禽白细胞增生病毒(ALV)和GaLV。这些病毒在导致白血病之前在宿主细胞中大量复制,有证据表明它们通过整合入染色体的某些区域中而导致白血病。

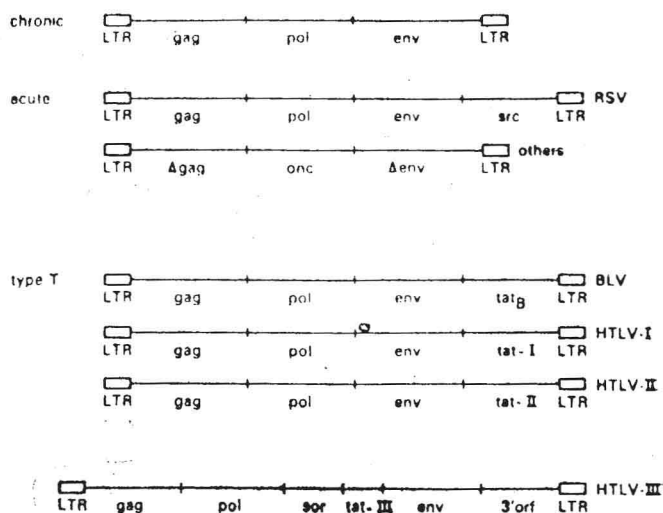


图2 逆转录病毒的遗传结构和分类

gag=核心蛋白、pol=逆转录酶、env=包膜、LTR=长末端重复序列
 Δ gag和 Δ env=不完整的基因、src=癌基因之一、BLV=牛白血病病毒、
 tat=反式转录激活基因、sor=短开放阅读框、3'orf=3'开放阅读框
 架。sor和3'orf是HTLV-III中功能未知的基因。

LTR可广泛而持续地启动与生长有关的细胞基因的表达。现称这种调节机制为顺式(cis)机制,所谓顺式调节即调节序列与所调节的基因位于同一条染色体上;与顺式相反的术语称为反式(trans),所谓反式调节即调节序列与所调节的基因不在同一染色体上。顺式机制的最好例子是在鸡中的ALV的LTR启动细胞癌基因的表达,现在相信细胞癌基因的表达是病毒诱导白血病过程中的第一步。由于逆转录病毒的整合是随机的,因此为了诱导疾病,病毒需要整合在一特定的区域,这也解释了为什么引起恶性疾病需要病毒血症和病毒的大量复制。高速率的复制提供了更多的整合入细胞癌基因附近,使LTR能激活该基因的机会。

正如上面所提到的一样，逆转录病毒有时需要宿主细胞基因，当宿主细胞基因使病毒具有快速转化细胞的特性并导致急性恶性疾病时，这种病毒称为急性白血病或肉瘤病毒，而该基因称为病毒癌基因（图2）。幸运的是带有癌基因的病毒不多而且到目前为止还没有在人类中发现带有癌基因的病毒。因为病毒癌基因产物为转化蛋白，所以能转化由这种病毒感染的每一个细胞（多克隆），因此，不需要一个共同的整合位点。

二、人逆转录病毒的一般特征

最近发现了另一类逆转录病毒—人白血病病毒，即人T淋巴细胞（或白血病）病毒I型和II型（HTLV-I和HTLV-II）以及III型（HTLV-III）。所有这些病毒的基因组都具有下列成分：

（1）除病毒复制基因（gag pol env）外，它们还含有一个或多个附加基因；（2）这些附加基因与哺乳动物细胞基因没有同源性（即不是癌基因）这些附加基因的来源尚不清楚；（3）这些附加基因中至少有一个编码一种与病毒的其他基因表达的激活有关（可能通过与病毒LTRs结合）和一些细胞基因表达的激活有关（推测可能通过与细胞内相似于病毒LTR的增强子调节序列相结合）的蛋白。最近的研究结果指出这些病毒的主要的生物作用是由这种基因所介导的，这种基因称为trans或tat，其作用为增强转录或转录后翻译。因为tat编码一种能激活其他基因的核蛋白，所以这些病毒诱导疾病时不必整合在一特殊区域中。由BLV诱导的牛淋巴瘤中也有相似的现象。除此之外，HTLV-III含有一些目前功能未知的基因（3' orf和sor）。

HTLV-I和HTLV-II的电镜结构相似，HTLV-III不同于它的成熟形式，HTLV-III有一高度致密的圆柱状核心结构。第一个命名的人逆转录病毒—HTLV-I，于1978年在Gallo的实

实验室首先分离到并在鉴定后于1980年报道。由于T细胞生长因子（白细胞介素-2, IL-2）的发现使靶细胞培养技术取得了突破性进展。结合使用RT方法（逆转录酶法）和用IL-2培养成熟T-细胞的方法终于导致了HTLV-I的常规分离。用相同的技术可分离到引起AIDS的病毒（HTLV-III或LAV）。

目前认识到的人逆转录病毒的最显著的特征之一是其T₄辅助淋巴细胞嗜性。由于T₄细胞调节许多免疫功能，甚至可能调节非淋巴样细胞的一些功能，因此不难理解为什么这些病毒引起了这么严重的临床疾病。

人逆转录病毒的另一特殊特征是它们能在体外引起T₄细胞发生改变。由HTLV-I感染的其他T₄细胞和其他T细胞可能没有被转化，但显示出一种或多种T细胞功能的损伤。在体外用HTLV-III感染T₄细胞能导致这些细胞的成熟前死亡，因此推测在AIDS病人体内也是这种情况。

第二节 人免疫缺陷病毒

一、人免疫缺陷病毒的发现

流行病学资料证实AIDS是可传播的，且不受传统的抗菌药物影响，因此人们较早就考虑AIDS的病因是病毒，当时最受注意的为巨细胞病毒(CMV)与EB病毒(EBV)，其次为乙肝病毒(HBV)。现在则认为这些病毒均系AIDS患者的伴随感染或继发感染的病原，是AIDS的后果而非原因。后来注意力集中于逆转录病毒，一种RNA肿瘤病毒。

1982年Gallo首先提出AIDS是由一种新的人T淋巴细胞逆转录病毒引起的，理由是：（1）流行病学资料有力地表明这种疾病是一种新的很可能是由病毒所致的传染性疾病；（2）输血之

后在非危险人群中导致了 AIDS, 这说明该病的病原是可传染的; (3) 使用了第Ⅷ因子制品的血友病患者发生了 AIDS (Ⅷ因子制品过滤去除了细菌、寄生虫和真菌, 因此病毒是最可能的病原); (4) 该病特异性与 T_4 细胞有关, 这与病毒比细菌或真菌感染对该细胞的特异性更强相符; (5) 根据以前研究 HTLV-I 所得到的经验, 人逆转录病毒是最可能的病原。从动物逆转录病毒, 猫白血病病毒 (FeLV) 所得到的资料进一步强调了这种可能性。FeLV 能引起 T 细胞白血病, 但 FeLV 的一种突变株引起了 AIDS 样疾病。

1983年5月法国巴斯德研究所 (Montagnier等) 首先从1名患 AIDS 前期病人的淋巴结中分离得到一种新的逆转录病毒, 命名为淋巴腺病相关病毒 (LAV)。后来又从 AIDS 相关综合征病人, AIDS 患儿的母亲和淋巴腺病病人中分离到该病毒。对照组 137 人中只有 1 人分离到该病毒。

他们的研究证明: LAV 对 T_4 细胞有选择性的亲和力; 在形态学上与马传贫病毒 (EIAV) 很相似; 用 ELISA 试验证明 AIDS 和 ARC 病人血清抗体呈阳性反应。1984年5月美国 NCI 的 Gallo 等人从 AIDS 和 AIDS 相关综合征病人的淋巴细胞中分离获得一种逆转录病毒, 命名为人嗜 T 淋巴细胞病毒 3 型 (HTLV-Ⅲ)。该病毒对 T 淋巴细胞有亲和力, 尤其是 T_4 细胞 (OKT_4) 群, 可引起该细胞溶解。大约从 50% 的 AIDS 病人及 80% 的 AIDS 相关综合征 (ARC) 病人的外周血中分离出这种病毒。他们检测 34 名 AIDS 病人, 100% HTLV Ⅲ 抗体阳性, 检测 19 名 ARC 病人, 85% HTLV Ⅲ 抗体阳性, 14 名对照组 HTLV-Ⅲ 抗体均为阴性。

1984年美国 Levy 在 AIDS 相关综合征病人体内分离出一种逆转录病毒, 命名为 AIDS 相关病毒 (ARV)。

HTLV-Ⅲ, LAV 与 ARV 在形态, 细胞病理, 逆转录酶活