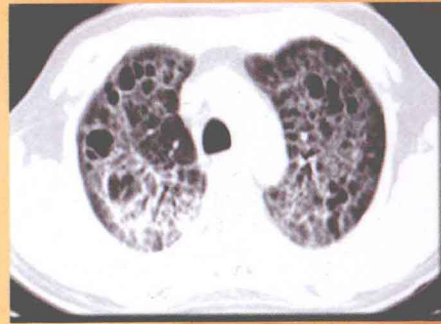
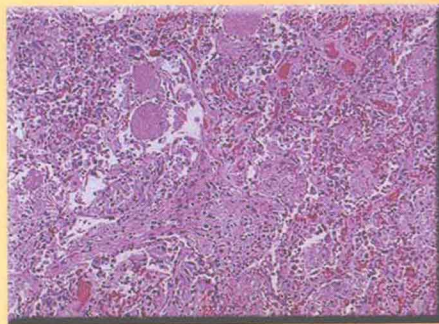
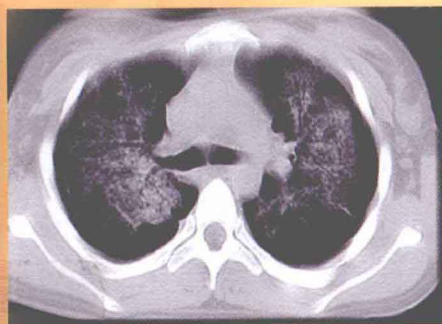


# 艾滋病胸部临床影像诊断

陆普选 周伯平 主编

# AIDS



科学出版社

# 艾滋病胸部临床影像诊断

陆普选 周伯平 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书由深圳、北京、上海、广州及广西等地的 50 多位从事艾滋病基础研究、临床诊断及预防的临床专家和科研人员编写而成。全书共分 6 章 38 节, 图片 300 余幅, 主要涵盖了艾滋病并发症的病理改变、实验室检测技术、临床表现、诊断与治疗及孕产妇 HIV 感染的处理和母婴传播的预防, 以及 HIV/AIDS 监测与流行病学调查等; 重点介绍了艾滋病胸部并发症的临床影像诊断, 如艾滋病合并真菌性肺炎、艾滋病合并肺结核等的影像表现、影像特征及影像鉴别诊断等; 同时还突出介绍了艾滋病胸部病变的介入放射学。

本书内容丰富全面、重点突出、图文并茂、实用性强, 是一本独具特色的艾滋病专业书籍, 适宜于相关临床、科研、管理工作及在校学生学习使用。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

艾滋病胸部临床影像诊断 / 陆普选, 周伯平主编. —北京: 科学出版社, 2012. 4

ISBN 978-7-03-033875-4

I. 艾… II. ①陆… ②周… III. 获得性免疫缺陷综合征-并发症-胸腔疾病-影像诊断 IV. ①R512.910.4 ②R560.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 047704 号

责任编辑: 康丽涛 / 责任校对: 张怡君

责任印制: 刘士平 / 封面设计: 范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2012 年 4 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2012 年 4 月第一次印刷 印张: 20 1/2

字数: 485 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 《艾滋病胸部临床影像诊断》编写人员

**主 编** 陆普选 周伯平  
**副主编** 冯铁建 袁明远 刘德纯 刘 艳  
**编 者** (按姓氏汉语拼音排序)

安 琪	蔡雄茂	曹 义	曹廷智
陈心春	邓群益	邓莹莹	冯铁建
方文春	龚小龙	黄 华	黄湘荣
黄绍标	乐晓华	李国保	李宏军
刘 艳	刘德纯	刘锦清	刘晋新
刘水腾	刘映霞	陆普选	陆星显
吕德刚	罗杰棋	骆子义	马 威
彭 程	彭 宇	施裕新	王 辉
王 青	王成林	王豪朋	吴肖冰
肖 勇	肖松生	杨 钧	杨根东
叶如馨	余万其	余卫业	袁 静
袁明远	臧 建	詹能勇	张 辉
张莉萍	赵广录	郑斐群	郑广平
周 磊	周伯平	朱 莹	朱文科

# 前 言

艾滋病,即人类获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(human immane virus, HIV)入侵人体后破坏患者的免疫系统,造成CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数量减少,引起全身各系统出现各种各样的并发症,最终导致病死率极高的恶性传染病。截至2011年底,估计中国存活艾滋病病毒感染者和艾滋病患者78万人,其中艾滋病患者14.5万人,2011年当年中国新发艾滋病病毒感染者4.8万人。2011年艾滋病相关死亡者2.8万人。艾滋病的发病率呈逐年上升趋势,且缺乏特效药物进行有效治疗,同时因其特殊的传染性、漫长的病程、复杂的并发症、悲剧性转归及患者可能受到某种歧视等因素,艾滋病日益受到中国乃至全世界的广泛关注和重视。广大科研和临床医务工作者从基础到临床学科的各个方面进行了深入的研究,做了大量工作,取得了较为丰硕的基础研究成果和宝贵的临床经验。

在艾滋病病毒感染者和(或)艾滋病患者中,胸部(肺部)并发症发生率最高。重复感染、反复感染概率也最大,由于其复杂性、多变性使得临床诊断较为困难,一旦其并发症得不到及时的诊断和有效的治疗,患者短时期内即可由于其并发症而导致死亡。因而寻找艾滋病胸部并发症相关临床影像学表现特点,提高艾滋病相关胸部并发症的正确诊断率迫在眉睫。为此,作者总结了近十年来完整的临床病例资料及研究成果,同时也参考和吸取了许多国外的研究成果,编写了这本《艾滋病胸部临床影像诊断》,以服务读者、造福人类。

本书共6章38节,涵盖了艾滋病的基础与临床相关内容,主要阐述了艾滋病的病理改变、临床表现、实验室检测技术、诊断与治疗,以及艾滋病的预防(包括孕产妇艾滋病病毒感染的处理和母婴传播的预防)和HIV/AIDS监测与流行病学调查等。重点介绍了艾滋病胸部影像诊断,如艾滋病合并真菌性肺炎、肺结核、细菌和病毒性肺炎的影像表现、影像特征及影像鉴别诊断等。同时还专门列章介绍了艾滋病胸部病变相关的介入放射学,包括艾滋病患者胸部活检,引流处理原则、指征,规范的操作技术及减少介入操作过程中的艾滋病病毒医源性感染风险和医务人员职业暴露与艾滋病病毒预防传染的防护及处理原则、措施等。最后叙述了艾滋病相关的一些皮肤黏膜疾病的表现、诊断和处理。本书内容丰富全面、重点突出、图文并茂、实用性强,是一本独具特色的艾滋病专业书籍,对临床医学、基础医学、预防医学工作者及相关管理工作均有一定的参考价值。

由于艾滋病并发症变化多样、病程十分复杂,编者的病案资料搜集和研究范围有限,加之科研手段和水平的阈限,错误之处在所难免,恳请同道不吝指正。

编 者  
2012年1月

# 目 录

<b>第一章 艾滋病的基础与临床</b> .....	(1)
第一节 艾滋病的起源发展.....	(1)
第二节 艾滋病的病原学基础 .....	(10)
第三节 艾滋病的流行病学概况 .....	(18)
第四节 艾滋病的病理改变 .....	(29)
第五节 艾滋病的临床表现 .....	(91)
第六节 艾滋病的实验室技术.....	(110)
第七节 艾滋病的临床诊断及鉴别诊断.....	(119)
第八节 艾滋病的临床治疗.....	(128)
第九节 艾滋病的预防.....	(135)
第十节 孕产妇 HIV 感染的处理和母婴传播的预防 .....	(145)
第十一节 中国 HIV/AIDS 监测与流行病学调查 .....	(153)
<b>第二章 艾滋病的胸部影像诊断</b> .....	(166)
第一节 艾滋病合并细菌性肺炎.....	(166)
第二节 艾滋病合并真菌肺炎.....	(177)
第三节 艾滋病合并肺结核.....	(212)
第四节 艾滋病合并非结核分枝杆菌肺病.....	(224)
第五节 艾滋病合并病毒性肺炎.....	(228)
第六节 艾滋病与肿瘤.....	(236)
第七节 艾滋病相关心血管疾病.....	(248)
第八节 艾滋病相关心肌炎与心肌病.....	(255)
第九节 艾滋病相关心包炎和心包积液.....	(258)
<b>第三章 艾滋病胸部病变的影像鉴别诊断</b> .....	(266)
第一节 概述.....	(266)
第二节 艾滋病常见肺部感染的影像鉴别诊断.....	(268)
<b>第四章 艾滋病胸部病变相关的介入放射学</b> .....	(276)
第一节 细针抽吸组织活检.....	(276)
第二节 胸部活检.....	(277)
第三节 艾滋病相关气胸的治疗.....	(280)
第四节 胸水及脓胸的处理.....	(281)
第五节 中央静脉通道的建立.....	(283)
第六节 其他相关介入技术.....	(284)
第七节 减少介入操作过程中的 HIV 医源性感染风险 .....	(285)

<b>第五章 医务人员职业暴露与 HIV 预防传染</b> .....	(291)
第一节 概述 .....	(291)
第二节 感染危险 .....	(292)
第三节 放射学警惕 .....	(293)
第四节 意外刺伤 .....	(297)
第五节 艾滋病和卫生保健工作者 .....	(298)
第六节 医护人员的职业防护 .....	(299)
<b>第六章 艾滋病相关性皮肤黏膜疾病</b> .....	(306)
第一节 常见的 HIV 相关性皮肤病 .....	(306)
第二节 HAART 对皮肤黏膜疾病的影响 .....	(316)
第三节 抗反转录病毒药物常见的皮肤黏膜不良反应 .....	(317)

# 第一章 艾滋病的基础与临床

## 第一节 艾滋病的起源发展

### 一、艾滋病及艾滋病病毒感染者定义

艾滋病是获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的英文音译。它是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV, 俗称艾滋病病毒)引起的乙类传染病。主要传播途径是经性接触传播、血液传播及母婴传播。

HIV 是引起艾滋病的病原体,当 HIV 进入人体后,主要侵犯人体的免疫系统,攻击和杀伤人体免疫系统中起重要作用的 CD4 T 淋巴细胞,从而破坏人体的免疫功能,使大部分感染者抵抗疾病的能力极度下降而发生各种机会性感染和肿瘤等。

感染了 HIV 的人,在发病之前其外表和健康人是一样的。在医学上,称他们为 HIV 感染者,也称 HIV 携带者。他们虽然外表健康,但其身体中的血液、精液、阴道分泌物、乳汁等体液含有 HIV,会传播给他人。

HIV 感染者从感染初期算起,要经过数年甚至长达 10 年或更长的潜伏期后才会发展成艾滋病患者。艾滋病患者因抵抗能力极度下降会出现多种感染,如肺孢子菌肺炎、带状疱疹、口腔霉菌感染、肺结核、巨细胞病毒感染,以及特殊病原微生物引起的肠炎、肺炎、脑炎等。后期常常发生恶性肿瘤,直至因长期消耗,全身衰竭而死亡。

虽然全世界众多医学研究人员付出了巨大的努力,但至今尚未研制出根治艾滋病的特效药物,也没有可用于预防的有效疫苗。目前,艾滋病病死率几乎达 100%,已被我国列入乙类法定传染病,并被列为国际卫生监测传染病之一。

### 二、艾滋病的发现和发展史

#### (一) 艾滋病的发现

1981 年 6 月 5 日,美国疾病预防控制中心(CDC)在《发病率与死亡率周刊》(《MM-WR》)上简要介绍了 5 例艾滋病患者的病史,这是世界上第一次有关艾滋病的正式记载。在洛杉矶的男性同性恋中发现了 5 例卡氏肺囊虫肺炎(PCP)患者。当时只知道患者出现多种机会感染、机会肿瘤。确定是因获得性免疫缺陷所致,但导致免疫缺陷的病因则不清楚,推测可能是病毒。美国 CDC 希望各国通力合作,弄清病因。

1981 年,美国一名医师发现他的一个患者不知为何患上一种和免疫系统被破坏有关的疾病。从资料得知,这名患者是一名同性恋者,也是一名吸毒者。接下来数月,患有同样类似病症的患者越来越多,这些病症的共同特征是身体的抵抗力变得很差,而且容易患上平常人不容易患上的感染。此外,大部分的患者是同性恋或吸毒者。不仅如此,连西欧也开始发



现类似的病症。医务人员开始警惕起来,一种前所未有的流行病毒似乎开始蔓延开来。1982年,这种疾病被命名为“获得性免疫缺陷综合征”,简称 AIDS 或艾滋病。1983年,法国科学家率先发现 HIV 是艾滋病的病原体。当时法国巴斯德研究院蒙塔尼(Montagnier)教授从淋巴腺病综合征的男性同性恋人群中分离到一种反转录病毒,称为淋巴腺病综合相关病毒(lymphadenopathy-associated, LAV)。1984年,美国国立癌症研究所 Callo 博士从患者体液中分离出一种与既往 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, HTLV-III),和 LAV 统称为 HIV。

## (二) HIV 病毒起源

随着对 HIV 研究的不断深入,人们在不同的灵长类动物身上分离到类似于 HIV 的猴免疫缺陷病毒,简称为 SIV。最近,科学家对 800 只在热带雨林中捕获的猴子进行了检测,结果有 16.6% 的猴子感染了 SIV。SIV 基因的大小和组成与 HIV 基本相同,但是 SIV 在其自然宿主猴体内并不引起任何疾病。可是,当把从自然宿主内分离到的 SIV 接种到非自然宿主猴时,将会导致类似于人类的免疫缺陷症状。科学家通过进一步的研究表明,人类的 HIV 是灵长类动物 SIV 的变种。目前,被 HIV 感染的人类早期标本一共有 3 个。一个是 1959 年收集到的一位生活在非洲的成年男性的血浆,另外一个是在 1969 年在美国收集到的一位非洲后裔的人体组织标本,还有一个是 1976 年一位死亡的挪威海员的人体组织标本。1998 年,美国著名华裔科学家何大一领导的阿伦·戴蒙艾滋病研究中心对 1959 年采集的血浆标本进行了研究分析。他们认为,在这位非洲男性体内所发现的 HIV 是 HIV-1。从它的进化程度来推断,HIV-1 感染人类的时间应当是在 1959 年以前不太长的一段时间内,大约是在 20 世纪 40 年代或者是 20 世纪 50 年代初期。2000 年 1 月,美国洛斯阿拉莫斯国家实验室的贝特·科伯博士通过收集各种数据,建立了一个复杂的数学模型,然后由计算机模拟 HIV 的进化过程。他得出结论说,HIV-1 是在 1910~1930 年间进入人体的,地点是非洲西部。他认为自己所下结论的时间误差为 20 年。1986 年,法国巴斯德研究院的科学家蒙塔尼等分离出一种新的 HIV——HIV-2。与 HIV-1 相比,HIV-2 显得比较“温和”。它的潜伏期比 HIV-1 长,传染性也不及 HIV-1。HIV-1 在全球范围内有超过 4000 万感染者,而 HIV-2 只有 100 万感染者,并且绝大多数分布在非洲西部。两者的遗传序列的相似程度也只有 40%。有关 HIV-2 的来源自发现以来一直是个谜。在 2003 年 5 月 12 日出版的《美国科学院院刊》上,比利时生物学家范达美发表了关于 HIV-2 起源的研究文章。范达美对从非洲几内亚比绍的一个小镇上采集的 HIV-2 感染者的样本进行分析,并与当地黑白眉猴的 SIV 进行比较,结果表明,HIV-2 最早来源于黑白眉猴;另外,HIV-2 的起源也很早,先后于 1940 年和 1945 年通过黑白眉猴传染给人。

## (三) 艾滋病的重要历史进程

自 1985 年以来用于 HIV 抗体检测的诊断试剂盒相继问世,如间接免疫荧光法(IFA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)和免疫印迹法(Western Blot, WB)。由于试剂盒的诞生,对于确定人体是否感染 HIV 提供了依据,特别是控制 HIV/AIDS 的传播起到巨大的作用。1998 年报道了一种改良的 HIV 抗体检测的酶联免疫试验(EIA)方法,进行了较多的研究且

得到了广泛应用。其原理是, HIV 感染者体内的 HIV 特异性抗体水平在血清阳转后最初的几个月里逐渐增加。这种实验方法的窗口期相对较长, 大约为 6 个月, 这也是目前公认的用于估算发病率的此类方法的最佳窗口期。该方法可以判断 HIV 感染者是否为早期感染, 进而可以进行发病率的测算。至 2005 年 3 月, 随着 BED-CEIA (BED 捕获酶联免疫法) 这种新型实验方法的日渐成熟, 美国 CDC 的“HIV 发病率监测方案”最终确定 BED-CEIA 在发病率监测中的应用。在 2005 年的 7 月, 全美国已有 34 个州正式立法授权在辖区内实施 HIV 发病率监测, 覆盖了美国大约 85% 的 HIV 流行地区。HIV 发病率监测系统已于 2006 年在美国所有的公立和私立医疗机构中全面实施, 并在 2008 年 8 月第一次估算出 2006 年美国新增 56 300 例 HIV 感染者, HIV 感染率为 0.1228‰。

1985 年第一种艾滋病治疗药物叠氮胸苷(齐多夫定, AZT)问世, 并证明 AZT 能在体外通过抑制 HIV 的反转录酶来抑制 HIV 的复制。1986~1987 年应用于 II 期临床试验, 证明具有显著效果, 随后开始大量应用于艾滋病患者的治疗。AZT 虽然被用做艾滋病治疗的首选药物, 但不能治愈艾滋病。1987 年春季, 齐多夫定开始临床治疗艾滋病, 显著提高了生存期。

1988 年 1 月世界卫生组织(WHO)在伦敦召开的由各国卫生部部长参加的世界卫生大会上, 为唤起全人类共同抗击这种灾难性疾病醒悟, 激发起与之斗争的决心, 确定了每年的 12 月 1 日为“世界艾滋病日”。

1989 年起一些发达国家开始致力于艾滋病疫苗的研究。

1998 年高效抗反转录病毒疗法(HAART)产生。1998 年在日内瓦召开的第 12 届世界艾滋病大会上, 何大一首次提出了以核苷类反转录酶抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂联合为基础的 HAART 治疗方法。以下为艾滋病简要历史事件:

1981 年, 在 5 例同性恋男人中发现卡氏肺囊虫肺炎。

1982 年, 正式命名为“获得性免疫缺陷综合征”, 即艾滋病。

1983 年, 从艾滋病患者中分离出 HIV。

1987 年, 美国 FDA 批准 AZT 用于艾滋病治疗。

1993 年, AIDS 成为美国 25~44 岁成人主要死因。

1995 年, 鉴定病毒因素导致的卡波西肉瘤。

1996 年, 美国艾滋病死亡率降低。

1996 年, 发现 HIV-1 相关的 CXCR4 和 CCR5 辅助受体。

1997 年, 克林顿寻求 10 年内发展艾滋病疫苗。

1998 年, 首例发表报道脂质代谢综合征。

2007 年, 美国默克公司宣布历经 10 年艾滋病疫苗研究失败。

### 三、艾滋病在全球传播流行的发展历史

自美国 1981 年诊断出首例艾滋病患者以来, HIV 在全球范围内的传播速度惊人。据联合国艾滋病规划署和世界卫生组织 2004 年 11 月公布的《2004 年艾滋病流行报告》统计数字显示, 全世界的艾滋病感染人数突破 3900 万, 新增感染者 490 万, 另有 300 多万患者死亡。8 个非洲国家人均寿命因艾滋病而下降至 40 岁。2004 年全球各地区感染艾滋病人数: 撒哈拉沙漠以南的非洲地区有 2540 万, 东亚和南亚地区有 710 万, 拉美地区有 170 万, 东欧

和中亚地区有 140 万,东亚和太平洋地区有 110 万,北美地区有 100 万,西欧地区有 61 万,北非和中东地区有 54 万,加勒比地区有 44 万,澳大利亚和新西兰有 3.5 万。非洲是世界上艾滋病蔓延最快、感染人数最多的地区。在 20 年间因艾滋病而死亡的人有 700 多万,其中 60% 是女性,40% 是男性。目前,非洲艾滋病患者和病毒携带者总人数近 3000 万,占全世界艾滋病患者和病毒携带者总人数的约 70%,有艾滋病孤儿约 1200 万。这些国家如果还不采取有效措施,那么他们很可能在不久的将来就会从这个地球上消失。现在,科学家基本上已经确认,HIV-1 来自于非洲黑猩猩,而 HIV-2 来自于非洲黑白眉猴。

艾滋病严重威胁着人类的生存,已引起世界卫生组织及各国政府的高度重视。艾滋病在世界范围内的传播越来越迅猛,严重威胁着人类的健康和社会的发展,已成为威胁人们健康的第四大杀手。联合国艾滋病规划署 2006 年 5 月 30 日宣布自 1981 年 6 月首次确认艾滋病以来,25 年间全球累计有 6500 万人感染 HIV,其中 250 万人死亡。到 2005 年底,全球共有 3860 万名 HIV 感染者,当年新增 HIV 感染者 410 万人,另有 280 万人死于艾滋病。2008 年 7 月 29 日联合国艾滋病规划署发布了《2008 年艾滋病流行状况报告》。报告指出,2007 年,全球防治艾滋病的努力取得了显著进展,艾滋病流行首次呈现缓和局势,新增 HIV 感染者的数量及因艾滋病死亡的人数都出现下降;不过,各国的情况并不均衡,全球艾滋病患者的总数也仍然居高不下。2007 年全球新增 HIV 感染者 270 万,比 2001 年下降了 30 万;因艾滋病死亡的人数为 200 万,比 2001 年下降 20 万。截至 2007 年底,艾滋病已经夺走了 2500 万人的生命,并且仍有 3300 万 HIV 感染者。

#### 四、艾滋病在中国的传播

中国于 1985 年发现首例 HIV 感染病例。1985 年,一位到中国旅游的外籍青年患病入住北京协和医院后很快死亡,后被证实死于艾滋病。这是我国第一次发现艾滋病。1995 年,发现的 HIV 感染人数相当于 1985~1994 年的累计总人数;1995~2000 年,报告的 HIV 感染人数平均每年递增 30%;进入 21 世纪 HIV 感染报告人数继续较前大幅度增加。由于 2004 年加强献血人员的筛查,以及哨点监测和检测的扩大和加强,中国现在 HIV 感染率在一般人群为 0.04%~0.07%,处于低的 HIV 感染率国家,尽管流行仍在继续和扩大,但感染率在减慢。在 1985~2000 年底的 15 年间,中国累计报告的发病人数和死亡人数分别为 880 例和 496 例,而 2001 年和 2002 年两年合计报告的艾滋病发病人数和死亡人数分别为 1742 例和 716 例,2002 年全年报告艾滋病病例数比 2001 年增长 44%。2005 年评估显示,中国现有 HIV 感染者和病人约 65 万,其中艾滋病患者约 7.5 万。2005 年新发生的 HIV 感染者约 7 万,因艾滋病死亡约 2.5 万。尽管 2005 年评估的存活 HIV 感染者和患者数低于 2003 年的估计数,发病人数和死亡人数依然严重,存在疫情进一步蔓延的危险。截至 2010 年 10 月 31 日,中国累计报告艾滋病患者和 HIV 感染者近 32 万例,其中艾滋病患者 10 万余例。此外,报告的评估结果显示,到 2010 年底,中国存活的艾滋病感染者和患者总数估计将达 74 万人。2008 年全国报告艾滋病发病人数 10 059 例,死亡人数 5389 例(图 1-1);2009 年发病人数 13 281 例,死亡人数 6596 例,发病率比上一年增加 31.37%,死亡率增加 21.77%;2010 年发病人数 15 982 例,死亡人数 7743 例,发病率和死亡率分别比上一年增加 19.73%和 16.79%。

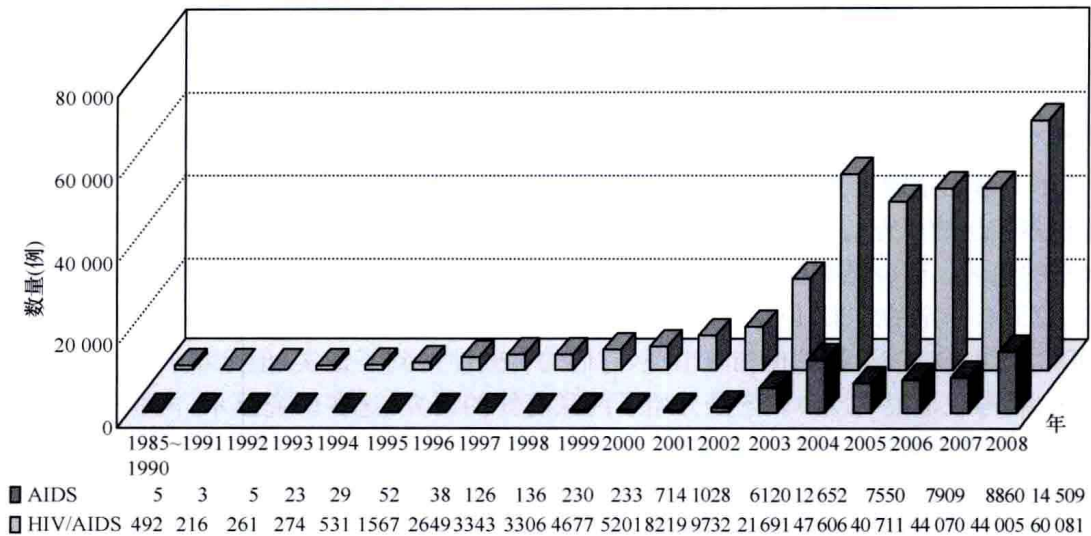


图 1-1 1985~2008 年中国每年报告的 HIV/AIDS 数(引自 Chinese Medical Journal, 2009, 122: 2251~2257)

## 五、艾滋病抗病毒治疗药物的发展历程

### (一) 艾滋病抗病毒治疗的三个阶段

**1. “不治阶段”** 1981~1987 年,人们致力于 AIDS 病因及致病机制的研究,临床上尚无用于治疗 AIDS 的药物,故 AIDS 处于“不治”时期。

**2. “难治阶段”** 从 1987~1996 年 AIDS 进入“难治阶段”。1987 年齐多夫定(AZT)问世,其实该药早年已经合成,参加抗癌药物筛选,由于抗癌作用不理想而被搁置。HIV 被发现后,科学家在研究 HIV 侵入人的 CD4<sup>+</sup> T 细胞后的生活史时,证实病毒首先在反转录酶的作用下将病毒的 RNA 反转录为 DNA,然后再进入以后的几个阶段,而 AZT 则具有抑制反转录酶的作用。AZT 属核苷类似物(NRTIs),模拟胸苷,众所周知,病毒的复制需要几个基本的核苷,即胸苷、腺苷、鸟苷和胞苷。

AZT 体内代谢物具有抑制反转录酶的作用,此作用通过两个机制来完成,其一是代谢物与天然底物(脱氧胸苷 5'-三磷酸酯)竞争,并参与 HIV DNA 的合成;其二是由模拟核苷嵌入 HIV DNA 中,使 DNA 链不能延长。继 AZT 后,新发展的抗反转录酶药物有 1991 年上市的去羟肌苷,属腺苷类似物,1994 年的司他夫定则与 AZT 相似,为胸苷类似物。这些药物的作用机制相似,均作用于单一环节,因此效果有限,我们把 1996 年以前 AIDS 的治疗称为“难治阶段”。

**3. “可治阶段”** 第三阶段从 1996 年至今,AIDS 进入“可治阶段”,这是由于 1995 年 12 月起,另一类药物即蛋白酶抑制剂(PIs)问世使得治疗手段增多,可用 PIs 联合反转录酶抑制剂来治疗 AIDS,即人们所称的“鸡尾酒疗法”,效果明显增加。蛋白酶是病毒复制过程的另一重要酶,酶抑制剂可与蛋白酶的活性部位结合,并抑制其活性,使 HIV 复制必需的成熟蛋白缺失,从而抑制 HIV 复制。1995 年 12 月首先问世的是沙奎那韦,1996 年出现利托那韦、茚地那韦。蛋白酶抑制剂的问世及联合治疗的开始,成为“可治阶段”的标志。

1987年第一个抗反转录病毒药物 AZT 首先问世,开始使用单一的核苷类反转录酶抑制剂治疗 HIV/AIDS 患者。Fischl 等对伴有肺孢子虫肺炎(PCP),或者不伴有 PCP 进展期的患者进行了相关的研究。在治疗 8~24 周的过程中,发现 AZT 对艾滋病相关的死亡率、机会性感染的发生率均有明显的降低作用,对临床症状的改善、体重的增加也有一定的作用,CD4 T 淋巴细胞上升明显。但是 12 周之后,CD4 T 淋巴细胞回到治疗前的水平。随后又有很多相继的研究,其对象包括伴有轻度症状和没有任何症状、CD4 T 淋巴细胞处于不同水平的患者。研究结果显示,AZT 可以降低疾病进展,但是对于存活率没有显著的影响。虽然 AZT 有一定的效果,但是随着治疗时间的延长,它的有效性下降。其他的核苷类药物如 DDC、DDI、D4T 和 3TC 也相继出现,它们的有效性得到了证实,但是单一药物的作用不能持久,病毒载量很快反弹。于是开始了两联药物的研究,这些研究显示,两联药物比单药获得了比较稳定的临床益处。但是无论如何两联药物的应用,不能够获得强大的、稳定的抗病毒治疗效果。20 世纪 90 年代中后期,何大一首先应用一个蛋白酶抑制剂加两个核苷类反转录酶抑制剂治疗 HIV/AIDS 患者,取得了革命性的进展。它具有强大的抗病毒作用,可在血浆中检测不到病毒,并且可长期维持这一疗效。另外,还可以使被 HIV 破坏的人类免疫功能获得恢复或部分恢复。这种联合用药的方法被称为高效抗反转录病毒疗法(highly active antiretroviral therapy, HAART)。抗反转录病毒疗法的历史可追溯到 1987 年首个抗-HIV 药物 AZT 用于临床,由此开始了抗反转录病毒的“单药”治疗时代。AZT 独占抗-HIV 药物市场达 4 年之久,直到 1991 年去羟肌苷上市。此后,扎西他滨、司他夫定、拉米夫定(3TC)等药物相继上市。1993~1995 年开始了抗反转录病毒的“二联”治疗时代。尽管相继出现过多种抗病毒药物,但是在抗反转录病毒治疗的前 10 年里并未显现出令人瞩目的进展,抗病毒治疗并不能降低 AIDS 病死率,所以 AIDS 被认为是“不治之症”。

1995 年,何大一发现,将反转录酶和蛋白酶抑制剂这两类抗艾滋病中的 2~4 种组合在一起使用,比只用 AZT 疗效显著改善。由于使用了多种药物,“鸡尾酒疗法”可以较大幅度地抑制病毒的复制,并且能够修复部分被破坏的人体免疫系统,进而减少患者的痛苦,提高其生存质量。自从 1995 年这一疗法被应用于临床后,已使大量艾滋病患者受益,是至今临床上最能有效控制 HIV、使其减慢发病速度的治疗方法。在 1996 年 7 月举行的第 11 届国际 AIDS 大会,美国的 Gulick 等首次报告了以茚地那韦为基础的“三联”治疗,该疗法标志着 HAART 纪元的开始。此后,3 种药物联用的治疗理念很快在临床实践中得以传播,使 AIDS 患者的住院率与病死率、机会感染发生率均显著降低。这类疗法还被发现对减少 HIV 的母婴传播非常有效,数据显示,单用 AZT 治疗降低母婴传播几率达 66%,用 AZT+3TC 双联疗法,可使 HIV-1 的母婴传播率降到 1.6%。因其发明,1996 年何大一被美国《时代》周刊评选为当年的年度风云人物。1997 年提出的高效联合抗病毒治疗促使艾滋病患者的免疫功能重建,是近年来艾滋病研究领域的重大进展之一。

## (二) 高效抗病毒药物发展历史

1989 年, Bernard Belleau 从一系列化合物中发现了拉米夫定,它是一种很强的反转录酶抑制剂,因而成为抗-HIV 的另一个可选择性的药物。自 1995 年美国 FDA 批准拉米夫定上市后,作为抗病毒药物之一,在 AIDS 治疗方面发挥了很重要的作用。1997 年, Glaxo Smith Kline 公司推出了第一个含两种核苷类反转录酶抑制剂,即拉米夫定(lamivudine)和

齐多夫定的固定剂量复合制剂 Combivir 片剂,它因以每日 2 次、每次口服 1 片的简便剂量方案用药,随即迅速成为高度活性抗反转录病毒治疗的基础。更有趣的是拉米夫定是早在 20 世纪 70 年代就被 Bernard Belleau 考虑的一个结构,它是抗病毒药物扎西他滨的硫代类似物,而扎西他滨是齐多夫定合成几年后的产物。拉米夫定的左旋与右旋体均有抗-HIV 的作用。从药代动力学角度来看,该化合物的成药性更好,可以一天服用一次。

其他抗病毒药物的出现:依非韦伦(美国 Dupont, 1998), HIV 非核苷类反转录酶抑制剂;阿巴卡韦(葛兰素威康, 1998), HIV 核苷类反转录酶抑制剂;安泼那韦(葛兰素威康, 1999), HIV 蛋白酶抑制剂;利托那韦软胶囊(雅培, 1999), 改善口服生物利用度;trivizir 是含有阿巴卡韦 300mg、拉米夫定 150mg 和齐多夫定 300mg 的复方制剂(葛兰素史克, 2000);司他夫定缓释片 100mg(百时美施贵宝, 2002), 一日给药一次;洛匹那韦(美国雅培, 2000), HIV 蛋白酶抑制剂,与利托那韦组成复方制剂,商品名 Kaleta; HIV 核苷酸类反转录酶抑制剂替诺福韦酯(美国 Gilead, 2001); HIV 融合抑制剂,恩夫韦地(T-20, 罗氏, 2003); 2007 年整合酶抑制剂 MK-0518 于 2007 年上市。

目前,全球研究最热并获得成功的、具有新作用机制的抗艾滋病新药主要集中在 HIV-1 进入抑制剂和 HIV-1 整合酶抑制剂两个领域。它们将显著改善现有的 HIV 晚期治疗效果,且很可能会由此引发和带动更多的联合治疗新药的产生。由于 HIV-1 抑制剂在细胞外起作用,具有毒性小、疗效高、不易产生耐药性等优点,因此是目前研究最活跃的。目前已有 30 多种抗-HIV-1 药物得到美国 FDA 批准(表 1-1),其中 17 种是反转录酶抑制剂(包括 13 种核苷类反转录酶抑制剂及 4 种非核苷类反转录酶抑制剂)、11 种蛋白酶抑制剂、1 种 CCR5 受体抑制剂(Maraviroc, 在美国的商品名为 Selzentry, 在欧洲的商品名为 Celsentri), 1 种整合酶抑制剂(Raltegravir, 商品名 Isentress), 以及 1 种融合酶抑制剂(恩夫韦地, Enfuvirtide, 又称 T-20, 商品名 Fuzeon)。恩夫韦地独特的作用机制是阻止 HIV-1 粒子与宿主的 CD4 受体结合,从而阻止细胞融合。由于它在细胞外发生作用,因此没有一般抗艾滋病药物所具有的副作用,是比较安全的,而且对于哪些对其他抗-HIV 治疗产生多重耐药性的患者显示非常好的疗效。随着更多抗病毒新靶点药物和新的抗病毒药物的出现,艾滋病的治疗将得到极大的改善,患者的生存质量和生存时间将会显著提高。

表 1-1 截至 2009 年 3 月获 FDA 批准的 AIDS 治疗药物

药物分类	剂型	通用名	商品名		美国 FDA 批准日期
			美国	中国	
NRTIs	单剂	齐多夫定(AZT)	Retrovir		1987-03-19
		去羟肌苷(ddI)	Videx		1991-10-09
		扎西他滨(ddC)	Hivid		1992-01-19
		司他夫定(d4T)	Zerit	赛瑞特	1994-01-24
		拉米夫定(3TC)	Epivir		1995-11-17
		阿巴卡韦(ABC)	Ziagen		1998-12-17
		替诺福韦(TDF)	Viread		2001-10-26
		恩曲他滨(FTC)	Emtriva		2003-07-02

续表

药物分类	剂型	通用名	商品名		美国 FDA 批准日期	
			美国	中国		
NNRTIs	合剂	齐多夫定+拉米夫定	Combivir	双汰芝	1997-09-27	
		齐多夫定+拉米夫定+阿巴卡韦	Trizivir		2000-11-14	
		拉米夫定+阿巴卡韦	Epizicom		2004-08-02	
		替诺福韦+恩曲他滨+阿巴卡韦	Truvuda		2004-08-02	
	单剂	奈韦拉平(NVP)	Viramune		1996-01-21	
		德拉韦定(DLV)	Rescriptor		1997-04-04	
		依非韦仑(EFV)	Sustiva	施多宁	1998-04-17	
		Etravirine	Intelence		2008-01-18	
PIs	合剂	依非韦仑+替诺福韦+恩曲他滨	Atripla		2006-07-12	
	单剂	沙奎那韦(SQV)	Invirase		1995-12-06	
		洛匹那韦(LPV)				
		利托那韦(RTV)	Norvir		1996-03-01	
		茚地那韦(IDV)	Crixivan	佳息患	1996-03-13	
		奈非那韦(NFV)	Viracept		1997-03-14	
		安普那韦(APV)	Agenerase		1999-04-15	
		阿扎卡韦(ATV)	Reyataz	锐艾妥	2003-01-20	
		福沙那韦(FOS)	Lexiva		2003-10-20	
		替拉那韦(TPV)	Aptivus		2005-01-22	
		地瑞那韦(DRV)	Prezista		2006-01-23	
		合剂	洛匹那韦+利托那韦	Kaletra	克力芝	2000-09-15
		Entry-Ins				
融合抑制剂	enfuvirtide	Fuzeon		2003-03-13		
CCR5 拮抗剂	maraviroc	Selzentry		2007-08-06		
INIs	单剂	raltegravir	Isentress	艾生特	2007-10-12	

注: NRTIs, 核苷类反转录酶抑制剂; NNRTIs, 非核苷类反转录酶抑制剂; PIs, 蛋白酶抑制剂; Entry-Ins, 病毒进入抑制剂; INIs, 整合酶抑制剂。

### (三) 未来新药和展望

(1) 第二代非核苷类反转录酶抑制剂 TMC278(Rilpivirine)的Ⅲ期临床试验结果显示, 与依非韦仑相比, 在初治患者中使用 TMC278 后 48 周的治疗成功率相当(治疗组和对照组分别为 84.3%和 82.3%), TMC 组因治疗不良反应而停药的患者明显小于使用依非韦仑的对照组, 而对照组中的病毒抑制率稍高。使用 TMC278 的患者出现病毒学失败后, 63% 检查出耐药基因, 多数为 E138K。该耐药突变与依非韦仑存在交叉耐药。

(2) 新药研发: 2007 年 Maraviroc 和 Raltegravir 新上市以后, 主要应用于既往药物治疗失败的患者, 给已发生耐药的患者带来了新的希望。CCR5 抑制剂中的 Vicriviroc、整合

酶抑制剂 Elvitegravir、融合酶抑制剂恩夫韦地及成熟酶抑制剂 Bevirimat 等是目前正在研发的新药。Vicriviroc 是一种正在研制的 CCR5 抑制剂, I 期和 II 期临床试验结果显示其抗病毒效果强大且不良反应小, 目前正进行 III 期临床试验。初步结果显示, 正在研发中的整合酶抑制剂 Elvitegravir 对于多重耐药的患者有较好的抗病毒效力。恩夫韦地是一种融合酶抑制剂, 最新的随机临床试验结果显示, 在经多种方案治疗后出现多种药物耐药的患者中, 采用恩夫韦地联合其他抗病毒药物显示了突出的抗病毒效力。新的抗病毒药物种类包括成熟酶抑制剂, 它的作用机制是破坏蛋白酶的切割作用位点。Bevirimat 是正在研发过程中的成熟酶抑制剂, 其安全性与有效性须待进一步的临床试验来验证。

(3) 治疗时机的选择: 大量临床研究结果显示, HIV 感染显著增加了肝硬化、肾衰竭、心血管疾病及非 AIDS 肿瘤等疾病的发病率, 抗病毒治疗可以减少出现这些疾病的风险。因此, 目前有研究者提倡早期开始抗病毒治疗。支持这一理念的是大型临床研究——START 研究 (strategic timing of antiretroviral therapy)。它比较了对初治 HIV 感染者在  $CD4^+$  T 淋巴细胞计数  $>500/\mu\text{l}$  时立即进行治疗, 以及等到  $CD4^+$  T 淋巴细胞计数下降至  $350/\mu\text{l}$  才开始治疗时, AIDS、心血管疾病、肝功能损害、肾功能损害、肿瘤及死亡的发生率。结果显示, 在  $CD4^+$  T 淋巴细胞计数  $>500/\mu\text{l}$  时立即进行治疗的患者, 上述事件的发生率显著低于  $CD4^+$  T 淋巴细胞计数下降至  $350/\mu\text{l}$  才开始治疗的患者。临床观察发现, 在出现蛋白尿和血肌酐升高的 HIV 感染者中, 即使没有进行肾脏穿刺检查证实为 HIV 相关性肾病, 早期开始抗病毒治疗也可降低出现新发 AIDS 指征性疾病的风险及病死率。从以上结果显示一个趋势: 早期开始抗病毒治疗能减少肝损害、肾损害、肿瘤、严重 AIDS、心血管疾病的发生率及病死率, 更早地开始抗病毒治疗可能在未来变成现实。

(4) 治疗性疫苗: 鉴于 HIV 的特殊性, 如固有免疫不足以抵御 HIV、HIV 靶向破坏免疫系统及突变迅速等特点, 导致 AIDS 疫苗研究举步维艰。未来 AIDS 疫苗的研发可能在中和抗体、细胞介导免疫和 HIV 固有免疫等方面的研究中获得突破。目前研究最多的是 DNA 疫苗。赛诺菲巴斯德公司正在开发一系列重组 AIDS 疫苗, 疫苗采用金丝雀痘病毒载体加多种 HIV 基因, 其中对 VCP1521 进行了长达 3 年的 III 期临床试验研究, 有望取得好的效果。

(5) 清除病毒储藏库: HAART 可抑制病毒复制, 降低人体内病毒载量, 使被感染者在接受治疗后病情好转, 却无法痊愈, 因为 HIV 藏身于人体内的病毒储藏库中。加拿大的学者发现 HIV 在人体内主要潜伏于中央记忆 T 细胞 (central memory T cell,  $T_{cm}$ ) 和瞬时记忆 T 细胞 (transitional memory T cell,  $T_{tm}$ ) 中。这一重要发现启发人们, 对抗 HIV 可能需要更换思路, 不是仅仅寻找强效的抗病毒药物, 而是靶向清除潜伏病毒的细胞。研究者提出, 采用细胞毒性 T 淋巴细胞靶向杀伤感染的  $T_{cm}$ , 采用 IL-7 抑制剂阻止  $T_{tm}$  的增殖, 将能够有效清除 HIV 的储藏库。这两种方法联合 HAART, 将有望使“清除体内 HIV”成为可能。

#### (四) 总结

艾滋病从 1985 年发现至今, 现已经成为造成我国死亡人数最多的传染病。HAART 使 HIV/AIDS 的临床治疗取得了突破性进展, 一改过去认为 AIDS 为不治之症的观念。但 HAART 不能彻底清除体内的病毒, 患者须终身用药, 长期服药带来的耐药、药物不良反应问题也十分突出。随着 AIDS 预防与治疗研究工作的不断深入, 未来可能不断涌现新的强



效抗病毒药物,甚至可能研发出针对病毒储藏库的药物,使“清除体内 HIV”成为可能。

(杨桂林 陆普选 周伯平)

## 第二节 艾滋病的病原学基础

HIV 是引起人类 AIDS 的病原体。1983 年,法国巴斯德研究所的 Montagnier 和美国国家卫生研究院癌症研究所的 Gallo 等首次证实 HIV 是艾滋病的病原体。该病已在短短 20 多年间席卷全球,成为世界上危害人类健康和生命最严重的病毒引起的疾病。HIV 有两种,即 HIV-1 和 HIV-2。HIV-1 是从欧洲和美洲分离的毒株,致病力很强,是引起全球艾滋病流行的主要病原,与猴 HIV 只有约 45% 的同源性。HIV-2 是毒力较弱且主要局限于西部非洲,引起的艾滋病病程较长,症状较轻,HIV-2 与猴 HIV 的同源性高达 75%。有关 HIV 的研究主要是在 HIV-1 上进行的。

### 一、HIV 分类与分型

#### (一) HIV 分类

HIV 在病毒分类中属反转录病毒科(Retroviridae)。1991 年国际病毒分类委员会(IC-TV)将反转录病毒科分为七个属,其中的慢病毒属又分为五个组,包括牛慢病毒组(BIV)、马慢病毒组(ELISAV)、猫慢病毒组(FIV)、羊慢病毒组(CAEV)和人类慢病毒组。HIV 属于慢病毒属中的人类慢病毒组,过去有人将其命名为 LAV、ARV、IDAV 和 HTLV3,现统一命名为 HIV。

#### (二) HIV 分型

根据 HIV 的基因特征、生物学特征和进入细胞所利用的受体特征将其分为基因型、生物型和分子型。

**1. 基因型** 根据 HIV 基因差异,将其分为 HIV-1 型和 HIV-2 型,两型间氨基酸的同源性为 40%~60%。除少数源于西非的毒株外,几乎所有病例感染的都是 HIV-1。HIV-1 可进一步分为不同的基因亚型(组),包括 M 组(主要亚型组)、O 组和 N 组。M 组有 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 共 11 个亚型,O 组病毒亚型是从喀麦隆分离到的,在加蓬和法国也分离到该亚型,其他国家很少,O 组与 M 组之间同源性为 55%~70%。1998 年报告的一种新的亚型 HIV-1 株被命名为 N 亚型。世界各地 HIV-1 主要亚型分布如下:A 型,西非、东非、中非、东欧、中东;B 型,北美、欧洲、中东、东亚、拉丁美洲;C 型,南非、南亚、埃塞俄比亚;D 型,东非;E 型,东南亚。另外至少有 43 个流行重组型(circulating recombinant form, CRF),包括 CRF01-AE(即原来的 E 亚型)、CRF02-AG、CRF03-AB、CRF04-cpx、CRF05-DF、CRF06-cpx、CRF07-BC、CRF08-BC、CRF10-CD、CRF11-cpx、CRF12-BF、CRF13-cpx、CRF14-BG、CRF15-01B、CRF16-A2D、CRF17-BF、CRF18-cpx、CRF19-cpx、CRF20-BG、CRF21-A2D、CRF22-01A1、CRF23-BG、CRF24-BG、CRF25-cpx、CRF26-AU、CRF27-cpx、CRF28-BF、CRF29-BF、CRF30-0206、CRF31-BC、CRF32-06A1、CRF33-01B、CRF34-01B、