

美国中华医学基金会 (CMB) 资助
“艾滋病预防干预和培训项目” 试用教材

艾滋病

主编 张孔来



中国协和医科大学出版社

美国中华医学基金会（CMB）资助“艾滋病预防干预和培训项目”试用教材

艾 滋 病

主编 张孔来

编写人员（按姓氏笔画为序）

马 骁	尹厚源	王志瑾	王爱霞
王滨有	张孔来	邱仁宗	单广良
康来仪	潘启超	颜楚荣	瞿世和

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

艾滋病/张孔来主编. - 北京: 中国协和医科大学出版社, 2001. 8

ISBN 7-81072-229-8

I. 艾… II. 张… III. 艾滋病-防治-医学院校-教材 IV. R512.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 056254 号

美国中华医学基金会 (CMB) 资助“艾滋病预防干预和培训项目”试用教材
艾 滋 病

主 编: 张孔来

责任编辑: 陈永生

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 9

字 数: 215 千字

版 次: 2001 年 8 月第一版 20001 年 8 月第一次印刷

印 数: 1—15000

定 价: 18.50 元

ISBN 7-81072-229-8/R·224

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其它质量问题, 由本社发行部调换)

序

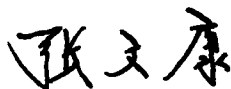
艾滋病在世界范围内的广泛流行，给世界经济发展和进步带来了前所未有的冲击，已成为全球最严重的公共卫生和社会问题之一，受到各国政府和国际社会的广泛关注。尽管从总体上看，目前我国艾滋病病毒感染水平不高，但局部地区的流行已经造成了较大危害。更紧迫、严重的是，我国还存在着导致艾滋病迅速蔓延的潜在危险，如不加大控制力度，将会在未来 10 年内产生非常严重的影响。

我国政府高度重视艾滋病的预防和控制工作。1996 年建立了由国务院领导为组长，多部委领导参加的“国务院防治艾滋病性病协调会议制度”；1998 年国务院制订了《中国预防与控制艾滋病中长期规划（1998～2010 年）》（以下简称《中长期规划》）；今年又制订了《中国遏制与防治艾滋病行动计划（2001～2005 年）》，要求各地区、各部门要根据《中长期规划》和《行动计划》要求，结合实际情况，制定本地区、本部门的计划和实施方案，纳入国民经济和社会发展规划。同时，中央政府将艾滋病防治经费提高了近 7 倍，由原来的每年 1500 万增加到 1 亿元，并用 9 亿多元国债加强血站建设，各级地方政府也将相应增加投入。中国的艾滋病预防与控制工作正在各级政府的领导下稳步向前推进。

医疗卫生工作者是迎战艾滋病的一支主要力量，肩负着为预防与控制艾滋病传播、治疗和护理艾滋病病毒感染者和病人的艰巨任务。《中长期规划》明确提出到 2002 年完成各类医疗卫生人员艾滋病专业知识培训的要求。

在美国中华医学基金会（China Medical Board, CMB）资助下，中国协和医科大学等六所医学院校和上海疾病控制中心合作编写了这本教材。此教材内容丰富，包括了艾滋病生物学知识、流行病学特征、临床诊断治疗、预防和咨询技巧、健康教育和干预、医学伦理，以及我国艾滋病防治工作的有关政策和法规，是落实《中长期规划》，开展医务人员和医学生培训的主要学习教材之一。我相信，这本教材的出版必将对医务人员的培训工作产生积极的影响。

卫生部部长



2001 年 7 月

为中国协和医科大学等编写的《艾滋病》一书致孔来教授

——代 序

全球艾滋病的大流行始于 20 世纪后期，在 21 世纪它还会如山火一样继续蔓延，全球还会有成千上万的人死于艾滋病。随着艾滋病的蔓延，一个社会应有的结构层次将被摧毁，首先受到冲击的是青年人群，进而波及到妇女儿童。在这个过程中，社会经济生产力将被破坏，在艾滋病肆虐严重的地区，还可能造成社会的不安定。没有哪个洲、没有哪个民族也没有哪个经济收入不同或教育背景不同的人群可以仅凭侥幸而避免这一全球性疾病的危害。

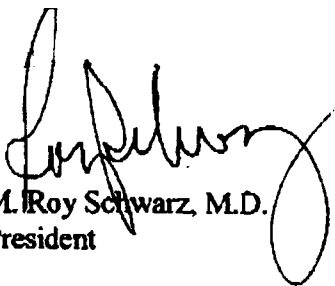
经过 20 多年的深入研究，现在有三件事我们是清楚的：

第一，艾滋病的流行可以经过改变人们的行为而得到控制。这些年来人们已经看到，保持单一性伴关系、不共用针具对疾病传播起到相当的控制作用。除此而外，如果人们能改变他们的高危行为，积极地进行 HIV 感染检测并把检测结果通知他们的性伴侣也会对阻止艾滋病的蔓延产生有意义的影响。

第二，医生们必须知道如何才能更有效地帮助患者改变行为，以及如何识别 HIV 的感染者和艾滋病人、如何进行治疗。医生是世界上作用最大的“行为矫正工作者”，而且要知道，每个医生都可能要面对艾滋病带来的问题。

第三，彻底治愈艾滋病还是一个漫长的过程。因此，与艾滋病斗争，医学乃至我们这个社会能使用的一个重要武器就是——教育。教育是人们行为改变的基石。

本书力图要告诉医学生和工作在第一线的医务工作者，他们应该知道哪些有关艾滋病的知识信息，以期对中国的艾滋病防治工作产生积极的影响。要能领导中国与艾滋病的斗争，医务人员必须对艾滋病有充分的了解。为此，中华医学基金会（China Medical Board, CMB）希望本书能帮助中国从西方国家令人悲哀的错误中汲取教训。对于中华人民共和国来讲，要有效遏制艾滋病大范围流行，虽机遇犹存，但时不我待。



M. Roy Schwarz, M.D.
President

美国中华医学基金会（China Medical Board, CMB）主席

2001 年 5 月

前 言

1981年6月5日,在传染病史上美国疾病控制中心首先揭示了由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的人类免疫缺陷综合征(简称艾滋病,AIDS),研究还表明,这种病原体已在人类中流行长达60年之久。尽管从报道至今已历时20年,但在人类历史上仅仅是短短的一瞬间。可是回顾二十年来HIV/AIDS在人类的流行史,人类对其的斗争史、研究史,人们清醒地认识到艾滋病流行规模之大,罹患人数之多,造成人类生命与社会经济损失之大均已超过了历史上任何一种传染病。截止2000年底,全球几乎没有一个国家和地区幸免,感染、发病与死亡的人数已达5,800万左右;艾滋病流行最早的许多非洲国家预计到2010年时,其平均期望寿命将因艾滋病减寿30年左右。更为严重地是,全球艾滋病流行的势头还在迅猛上升,尤其是南非、拉丁美洲和亚洲。就东南亚来说,近5年来其流行率增加了6倍。中国也不例外,自1994年来,HIV/AIDS感染及患病人数明显增加,虽然去年报告了22,517例,但估计实际人数已逾60万。不认识这种流行的严重性,不提高与其作斗争的自觉性、紧迫性、长期性,将出现不是“人类战胜艾滋病”,而是“艾滋病战胜人类”的悲惨局面。艾滋病流行的愈演愈烈,这是事实的一方面,而另一方面,由于各国在艾滋病预防、控制以及在科学研究上投入了大量的人力、物力、财力,从而获得了大量的经验教训,丰富了艾滋病包括基础、诊断、治疗、流行病学、管理等各个领域上的研究理论取得了前所未有的进展和成果。例如,艾滋病的病死率高达95%~100%,但是,研制成的HAART(高效抗病毒疗法)已能挽救病人的死亡,大大降低了病死率,延长了寿命。然而,其推广应用仅局限于只占全球HIV感染总数10%不到的发达国家,全球存在严重的先进的科学性和广泛的应用性之间矛盾突出。现在已经清楚,如同天花一样,人类要控制乃至消灭艾滋病,不是靠一个国家所能奏效,而是全球各国共同努力才能实现。

我国从1985年发现首例艾滋病病例和4例艾滋病感染者,经过近10年的辗转传播,已开始波及到全国大陆31个省市,疫情正在不断上升,已进入流行上升期,尤其影响流行的各种社会经济因素的不断增强,如吸毒、卖淫、嫖娼现象的存在,性传统观念的改变、性病人数的不断增加、流动人口剧增,经血传播因素不可忽视,尤其人们对艾滋病知识的缺乏,尚存在恐惧、对病人歧视,广大医务人员在医学道德和专业知识上贫乏,均有利于艾滋病在我国的流行。可以断言,21世纪将是我们全面迎战艾滋病的年代。

本书的编写是在美国中华医学基金会(CMB)的资助下完成的,属CMB艾滋病培训及干预项目的一个组成部分。其目的是,不仅让广大医药卫生人员和其他有关人员懂得如何开展诊断、治疗、预防、控制和管理工作的,而且要让广大医药卫生人员(包括其他关心这项工作的人们)能认清艾滋病流行的严重性,提高与艾滋病作斗争的自觉性和紧迫性,在这场攻击战中要承担起重要的职能作用,树立起为艾滋病病人服务、反对歧视的医德。

参加编写人员来自中国协和医科大学、华西医科大学、中山医科大学、哈尔滨医科大

学、西安医科大学、新疆医科大学及上海疾病预防控制中心的十余位专门从事艾滋病防制的专家教授。在编写过程中得到了卫生部有关司局领导和各参与单位的支持，康来仪、潘孝彰等教授还提供了有关资料，初稿完成后还在中山医科大学校方组织下，在师生中作了试讲，听取了学生意见。

由于时间仓促，限于教学方案，本书篇幅有限，内容不尽齐全，加上各地客观环境与条件不一，使用中肯定有许多不足之处。望使用教师及读者不吝指正，以备再版时，充实改正！

编 者
2001年7月

目 录

第一章 艾滋病的病原学	(1)
第一节 HIV 的生物学特征	(1)
一、发展简史	(1)
二、HIV 的结构	(2)
三、分类	(3)
四、亚型	(4)
第二节 发病机制	(4)
一、病毒入侵途径	(4)
二、T 淋巴细胞的免疫反应	(6)
三、B 淋巴细胞的免疫反应	(7)
四、其他细胞因子	(8)
第三节 HIV 对机体各种组织器官的影响	(8)
一、淋巴结及脾脏	(8)
二、皮肤粘膜	(9)
三、眼部表现	(11)
四、口腔表现	(12)
五、消化系统表现	(12)
六、呼吸系统表现	(13)
七、心血管系统表现	(16)
八、神经系统表现	(17)
九、泌尿系统表现	(18)
十、内分泌系统表现	(19)
十一、血液系统的表现	(20)
第四节 HIV 对外界的抵抗力	(20)
一、物理因素	(21)
二、化学因素	(21)
第二章 艾滋病的流行病学	(23)
第一节 艾滋病的发现	(23)
第二节 流行过程	(24)
一、传染源	(24)
二、传播途径	(24)
三、易感人群	(25)
第三节 艾滋病的流行特征	(25)

一、全球流行情况与趋势	(25)
二、我国 AIDS 流行现状	(26)
三、分布特征	(28)
第四节 艾滋病的社会行为学	(29)
一、影响艾滋病流行的主要社会行为学因素及其预防性干预	(29)
二、艾滋病社会行为学研究方法	(32)
第三章 艾滋病的临床表现	(34)
第一节 潜伏期	(34)
第二节 临床期	(34)
一、急性感染期 (primary infection)	(34)
二、无症状感染期 (asymptomatic infection)	(34)
三、全身性持续性淋巴结肿大期 (persistant generalized lymphadenopathy, PGL)	(34)
四、艾滋病期 (AIDS)	(35)
第三节 常见的临床表现	(35)
一、卡氏肺孢子虫肺炎	(35)
二、隐孢子虫肠炎	(36)
三、弓形虫病	(36)
四、念珠菌属食管炎	(36)
五、隐球菌病	(36)
六、非结核分枝杆菌感染	(37)
七、巨细胞病毒感染	(37)
八、单纯疱疹病毒感染	(38)
九、卡波西肉瘤	(38)
十、子宫颈癌	(38)
第四节 艾滋病的诊断	(39)
一、诊断原则	(39)
二、诊断程序	(39)
第五节 人类免疫缺陷病毒的特异性实验诊断	(41)
一、HIV 的临床免疫反应	(41)
二、特异性 HIV 抗体实验诊断	(43)
第六节 诊断标准	(45)
一、小儿 HIV/AIDS 的诊断标准	(45)
二、成人诊断标准	(45)
第四章 艾滋病的治疗	(47)
一、起始治疗的指征和组合	(47)
二、药物的种类	(48)
三、阻断 HIV 母婴传播	(49)
四、判断疗效的指标	(49)

五、联合疗法的局限性及其补救方案·····	(49)
六、机会性感染和继发性肿瘤的治疗·····	(49)
七、支持疗法·····	(50)
第五章 艾滋病的预防 ·····	(51)
第一节 预防策略·····	(51)
一、我国预防控制艾滋病方针、原则和措施·····	(51)
二、立法政策·····	(52)
三、多部门参与·····	(53)
四、我国预防控制艾滋病中长期目标·····	(53)
第二节 传染源的控制·····	(54)
一、疫情报告·····	(54)
二、艾滋病病人和 HIV 感染者的医学管理 ·····	(54)
三、针对接触者的预防措施·····	(58)
第三节 控制传播途径·····	(58)
一、控制性传播·····	(58)
二、控制输(受)血液传播·····	(62)
三、控制医源性传播·····	(68)
四、控制经吸毒传播·····	(70)
五、控制母婴传播·····	(71)
第四节 免疫预防·····	(73)
一、主动免疫·····	(73)
二、被动免疫·····	(74)
第五节 疾病监测·····	(77)
一、监测种类和方法·····	(77)
二、艾滋病监测中使用的主要指标·····	(78)
三、不同流行时期的监测·····	(79)
四、监测资料的运用·····	(79)
五、监测的质量控制·····	(80)
第六章 艾滋病防治的伦理和政策问题 ·····	(81)
一、艾滋病蔓延的形势严峻·····	(81)
二、健康、政策和生命伦理学·····	(82)
三、艾滋病治疗:伦理和政策问题·····	(83)
四、艾滋病预防:伦理和政策问题·····	(84)
第七章 艾滋病健康教育和行为干预 ·····	(87)
第一节 开展预防艾滋病健康教育的意义和原则·····	(87)
一、开展预防艾滋病健康教育的意义·····	(87)
二、指导艾滋病健康教育的基本原则和策略·····	(87)
第二节 健康教育的基本知识和一般工作步骤·····	(89)

一、常用于指导健康教育实践的思路·····	(89)
二、在人群中开展健康教育干预的一般步骤·····	(93)
第三节 针对不同对象人群的艾滋病健康教育内容·····	(99)
一、针对高危人群的健康教育内容·····	(100)
二、针对弱势人群的健康教育内容·····	(100)
三、针对普通人群的健康教育内容·····	(100)
四、针对医疗卫生人员的培训·····	(101)
第八章 艾滋病咨询·····	(102)
第一节 咨询的基本知识·····	(102)
一、咨询的概念·····	(102)
二、咨询的原则·····	(102)
三、咨询的步骤·····	(103)
四、咨询的技巧·····	(104)
第二节 艾滋病咨询·····	(106)
一、概述·····	(106)
二、HIV 抗体检测前后的咨询·····	(107)
三、艾滋病咨询工作中有关问题的处理·····	(110)
附录 1 中国预防与控制艾滋病中长期规划 (1998 ~ 2010 年) ·····	(112)
附录 2 中国遏制与防治艾滋病行动计划 (2001 ~ 2005 年) ·····	(118)
附录 3 中华人民共和国献血法 ·····	(124)
附录 4 卫生部关于对艾滋病病毒感染者和艾滋病病人的管理意见 ·····	(127)

第一章 艾滋病的病原学

第一节 HIV 的生物学特征

一、发展简史

1981 年, 美国加州和纽约市医院二分部男性同性恋病人同时染上一种疾病, 使用多种药物治疗均无疗效, 最后以死亡告终。其临床表现为严重的免疫缺陷, 伴有多种感染, 当时称为获得性免疫缺陷综合征, 后来才是艾滋病。此病例首次在美国 CDC1981 年 6 月 5 日的 MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) 上作了报告。

艾滋病, 又称爱滋病, 是英文全称 acquired immuno - deficiency syndrome 的字头 AIDS 的译音, 中文全称为获得性免疫缺陷综合征, 这是一种由人免疫缺陷病毒 (HIV) 引起的传染病, 临床上以淋巴肿大、畏食、慢性腹泻、体重减轻、发热、乏力等全身症状起病, 逐渐发展至各种机会性感染、继发性肿瘤、精神神经障碍而死亡。

HIV 是首次发现艾滋病病例后两年才分离成功的。1983 年, 法国巴斯德研究所 Luc Montagnier 等首先从 1 例持续性淋巴结病综合征 (LAS) 的男性同性恋者分离到一种含反转录酶的病毒, 命名为淋巴腺病相关病毒 (lymphadenopathy associated virus, LAV)。1984 年 5 月美国国立癌肿研究所 Robert Gallo 等从 1 名艾滋病患者活体组织中分离到病毒, 命名为嗜人 T 淋巴细胞 III 型病毒 (human T - cell lymphotropic virus type3, HTLV - III)。同年, 美国加州大学 Levy 等分离出艾滋病相关病毒 (AIDS related virus, ARV), 并首次提示了艾滋病病毒的携带状态。不久从病毒分子生物学特性、交叉免疫反应、免疫印迹法、病毒限定图谱 (restriction map) 证明这些先后分离出的病毒基本相同, 但与 HTLV 的蛋白完全不同, 基因组的亲缘关系也较远。1986 年, 国际微生物学会及病毒分类学会将这些病毒统一命名为 HIV, 1986 年 1 月 Clavel 从西非分离到一种反转录病毒, 与非洲猿猴反转录病毒 (STLV) 有较近亲缘性, 而只与 HIV 核心蛋白有部分交叉反应, 但同样可引起类似 HIV 所致的艾滋病临床表现和流行病学特征, 不过临床症状较轻, 病死率也低, 新分离到的病毒称之为 HIV - 2, 把 1983 年分离到的目前世界上广泛流行的 HIV 称为 HIV - 1。HIV - 1 和 HIV - 2 是引起 AIDS 的反转录病毒, 但引起人类其他疾病的反转录病毒尚有 HTLV - 1 和 HTLV - 2, 虽然两者传播途径酷似, 但临床表现不一, 病变机制不一, 尤其后两种引起人类白血病的反转录病毒潜伏期长, 可高达 20 ~ 30 年之久。此外, 尚有动物艾滋病反转录病毒, 已知有 6 种, 即 SIVagin、SIVagmc、SIVmnd、SIVsin、SIVcpz 和 SIVsyk。初步看来有时有交叉感染, 尤其在饲养管理人员和实验研究人员中有交叉。

二、HIV 的结构

HIV 是带有包膜的 RNA 反转录病毒，在分类上属反转录病毒科中的慢病毒亚科。目前已发现 HIV-1 型和 HIV-2 型。HIV 呈球型或卵型，直径 100~150nm，系双层结构。病毒的核心位于病毒体的中央或偏心，核心由 RNA 及核衣壳蛋白质（p7、p9）、反转录酶（reverse transcriptase, RT）、核糖核酸酶 H（ribo H）及整合酶（INT）所组成；核心外为病毒衣壳，呈 20 面体立体对称，有蛋白质（p17/ p18、p24/ p25）。病毒最外层为膜蛋白。包膜上有 72 个刺突（spike），含糖蛋白 gp120，在双层脂质中有 gp41。HIV 基因组结构除包括两端的长末端重复序列（LTR）外，中间有 9 个开放阅读框架，即 gag、pol、env、3' orf（LTR, B, E', F）、SOT（VIF, A, P, Q）、tat、R（VPR）、art 和 VPU（但 HIV-2 为 VPX）。与病毒核心紧密连接的是 Vif 和 Nef 蛋白，在核心外很可能存在 vpr（VPX）。Tat 也可能位于病毒内部。gag 编码合成分子量为 55kD（HIV-2 为 56kD）的蛋白 p55（HIV-2 为 p56）。p55 随后裂解 p17（HIV-2 为 p16）及 p24（HIV-2 为 p26）。pol 的基因产物为反转录酶 RT、核糖核酸酶 H 及整合酶 INT，其编码合成的蛋白为 p64/65 和 p51、p31（HIV-2 为 p68、p53、p34）。env 的基因产物是包膜外的亲水性的 gp160（HIV-2 为 gp140），成熟后裂解为位于包膜外的亲水性的 gp120（HIV-2 为 gp105）和疏水性的跨膜蛋白 gp41（HIV-2 为 gp36），位于包膜内的 3' orf、sor、tat、R 及 art 的产物具有调节病毒的复制及转化作用。

上述核心蛋白（gag）、被膜蛋白（env）和多聚酶蛋白（pol）是 HIV 三种结构蛋白。所有 gag 蛋白均位于病毒的核酸蛋白体上，p17 位于核蛋白与壳层之间的基质上，并包被于膜蛋白的内部。p24 和 p15 构成核衣壳的外衣，包被于内部核酸的外围，故核衣壳主要为 p24。p9 和 p7 与病毒核酸相结合。所有这些蛋白与病毒的基因 RNA 一起构成了病毒的核区。包膜蛋白为糖蛋白，gp160 是前体分子而不是构件分子（如同 gag 的 p55），在感染初期产生，然后分解成 gp120 和 gp41，也就是被膜结构的糖蛋白构件。这些包膜蛋白包括：保守区的所有 HIV 病毒核酸序列，均稳定一致（图 1）。

变异区，在不同的 HIV 病毒间其序列也不同。gp41 抗原分布于病毒的包膜内外层，故又称跨膜糖蛋白抗原，其含有重要的可变区域，有助于对 HIV 病毒分型。gp120 抗原是被膜的重要构件，它构成病毒被膜上 72 个刺突，可变性最大，主要 V3 环上，其高变异区在氨基酸的 296 和 331 位点上。在 HIVgp120 的高可变区，至少有 15% 以上的变异区存在，这可能是造成机体免疫保护低下的原因之一。虽然 gp120 抗原共同参与 HIV 病毒与宿主细胞膜 CD4 分子受体的结合，但是与受体协同因素有关，尤其是趋化因子（chemokine），目前至少可以分为两大类，以 CXCR-4 和 CCR-5 为代表，被膜抗原诱导产生的特异抗体是血清学诊断的重要依据。

聚合酶蛋白（pol）包括 p66（为反转录酶的亚单位，具有 ribo 酶 H 活性）、p51（另一个反转录酶亚单位）和 p31（整合酶或核酸内切酶），聚合酶抗原位于病毒的核区并与病毒的核酸紧密相关。其功能：反转录病毒 RNA 为 DNA；整合病毒 DNA 到宿主细胞的 DNA 上和切割前体分子使之成为有活性的小分子。

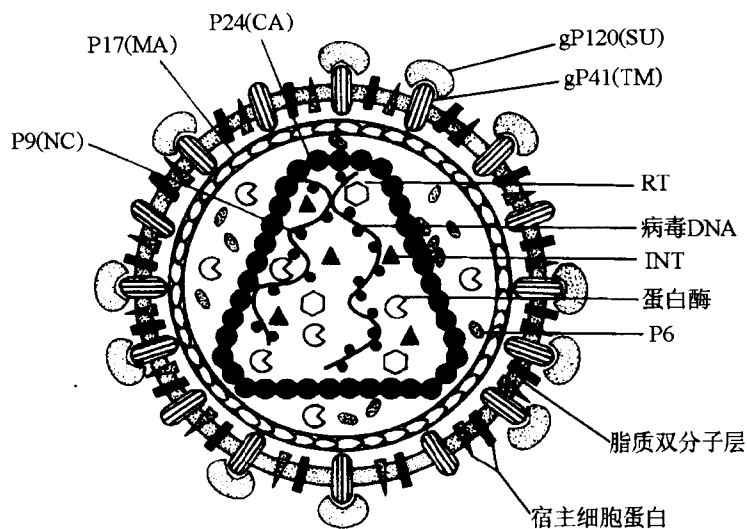


图 1 HIV 结构示意图

三、分类

从毒株种类分，无疑有 HIV - 1 和 HIV - 2 之分，目前广泛流行于全球的毒株是 HIV - 1 型。HIV - 2 毒株虽然发现于西非地区，随着时间的推移，该毒株在欧洲、美国和南美、亚洲一些感染者中也被检测到，尤其亚洲印度的 HIV - 2 感染者数量正在迅速增加，我国在新疆、上海等地区也已陆续发现。当然不论从全球乃至我国，HIV - 1 是当前主要的艾滋病流行毒株，大量的研究也证明 HIV - 2 在每次性活动中 HIV - 2 比 HIV - 1 的传染性低 5 ~ 9 倍，在母婴传播中 HIV - 2 比 HIV - 1 低 15 ~ 30 倍。感染 HIV - 2 机体自然可发展成艾滋病，但潜伏期相对长，症状表现较轻，存活期则长。

HIV 毒株的分类还不仅仅限于毒株的种类，还可根据毒株病毒颗粒生物学特征进行分类。如以急性 HIV - 1 毒株根据其是否具有合胞体诱导 (syncytium - inducing) 可分为合胞体诱导株和非合胞体诱导株，分别称为 SI 株和 NSI 株。两种毒株在机体的复制能力是不一致的，一般 SI 株复制迅速，而 NSI 则复制缓慢。业已清楚，根据 HIV - 1 感染不同的细胞系，可以将其分为嗜 T 细胞系病毒和嗜巨细胞系病毒两大类。通常嗜 T 细胞系病毒是 SI 株，而嗜巨噬细胞系病毒一般为 NSI 株。但是有些合胞体诱导 (SI) 的 HIV - 1 毒株，则同时既是嗜巨噬细胞的又是嗜 T 细胞的。SI 毒株比 NSI 毒株对 CD4⁺ 细胞的感染能力更强。

HIV 毒株不同还表现在生物学表型的差异，它是由于协同受体参与而不同，因为不论嗜巨噬细胞性病毒抑或嗜 T 淋巴性病毒进入宿主细胞除 CD4⁺ 受体外，还要有一定的协同受体 (又称第二受体)。CCR5 作为急性非 T 淋巴细胞 (或嗜巨噬细胞) 性病毒适应株的主要协同受体，也即是 NSI 分离株的协同受体，相反 SI 表型和 T 细胞适应株的 HIV - 1 株，则以 CX-

CR4 作为协同受体的标记物。但是,许多急性 SI HIV-1 毒株也能通过 CCR5 进入宿主细胞,属于一类嗜双亲性细胞系病毒。

四、亚型

HIV 病原特性具有极大的变异性,对病毒的基因特别是 V3 区进行 PCR 扩增和序列测定,有助于 HIV-1 和 HIV-2 之间,以及每一种内部之间的序列差异比较。现在已经知道,HIV-1 型至少可以分为 12 个亚型,归于 M、O 和 N 三个组,其中 M 组有 A、B、C、D、E、F、G、H、I 和 J10 个亚型;O 组有 O 亚型和 N 组有 N 亚型。HIV-2 型至少有 A、B、C、D、E 和 F6 个亚型。

HIV 亚型在病原学、流行病学、实验诊断、临床症状、药物筛选和评估、疫苗研制上颇为重要。

亚型在全球各地的分布极不一致,而且有一定优势型。A 亚型首次发现于中非,B 亚型为北美、西欧的优势型。C 亚型则见于南非和印度。D 亚型在中非,E 亚型在泰国、F 亚型在巴西。但是,亚型不是一成不变的,随着传播的扩散,各国的亚型正在不断增加,如泰国目前以 E、B 两型为主,中非也发生 G、E 亚型。我国已发现先为欧美 B,后为泰国 B 亚型,现在 A、C、D、E、F、G 亚型都相继发现。值得注意的是,各型因相继出现亚型重组,如刚果 A/E 和 G/E 亚型重组,俄罗斯出现 A/B 重组,泰国 AE/B 重组,我国也出现 B/C 或 B/B' 亚型重组,这使防治工作增加了困难性。业已证明,不同 HIV 的传播途径不一,致病性也不一,甚至同一地区亚型的基因序列分析结果差异变化很大,通过这种基因序列密度的变化,了解 HIV 在一个国家和某一地区的自然流行史。最近不少报告同一病例感染不同亚型。随着抗反转录病毒药物的研究深入,发现 HIV-1 不同亚型对非核苷类反转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂的耐药产生影响不一。因此,加强对本地区亚型的研究有助于进一步揭示流行规律,了解疾病传播自然史和传播途径,选择合理的诊断试剂,评估药物疗效和研制有效的疫苗。

第二节 发病机制

一、病毒入侵途径

HIV 不是内源性传播的病毒,也就是说,人体细胞内 DNA 中没有病毒基因存在,不会有 HIV 的核苷酸序列,可以从成熟的 T 淋巴细胞 (OKT4, CD4) 分离到外源性病毒。在 HIV 进入机体后,在 Mg^{2+} 参与下,借助于反转录酶的作用,反转录成 DNA 前病毒,然后整合到宿主动物的 DNA 中去。其转化过程如下 (图 2)。

1. HIV 病毒借助 CD4 受体结合到病毒细胞表面,在 HIV 包膜糖蛋白 gp120 和靶细胞 (T4 淋巴细胞) 表面的 CD4 受体相互作用下,通过靶细胞的吞噬作用和 gp41 的融化作用,作用其细胞膜,其细胞膜被穿透,HIV 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。

2. 在反转录酶作用下,第一条 RNA 转化成 DNA,继之以第一条为模板,将第二条 RNA

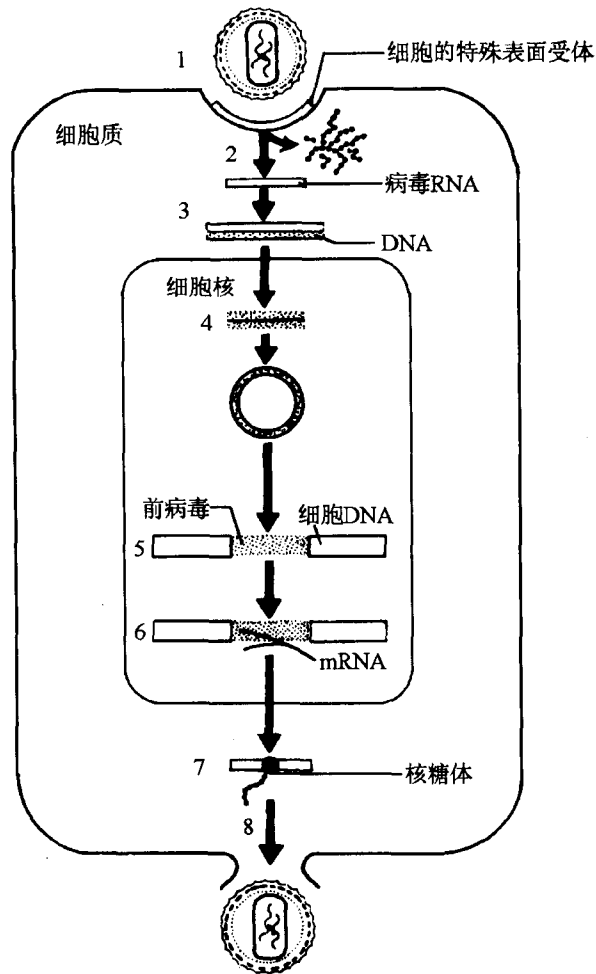


图2 HIV在宿主体内复制示意图

转化成DNA。在RNA转化成DNA后，则核糖核酸酶立即破坏原有RNA。此时形成前病毒。

3. 在整合酶的作用下，新形成的双股DNA整合到宿主细胞中的DNA，这样感染就持续存在。

4. 前病毒DNA存在于宿主细胞DNA里，一般没有病毒蛋白的合成，成为潜伏状态，也可以免受宿主免疫系统的攻击。

5. 前病毒DNA复制，是在蛋白酶的作用下，进行有丝分裂，并将DNA转化成RNA，产生了具有新一代病毒的遗传物质，另一些RNA则成为mRNA，然后产生新病毒的蛋白和酶，最终形成新的病毒颗粒。

6. 复制好的新病毒颗粒,在排出时将留在宿主细胞上的外壳蛋白进行包装,再感染别的细胞,而原感染的细胞死亡。

因为 CD4 受体首先在 T4 淋巴细胞上发现,所以在致病过程中后者最易受 HIV 感染。但是,这种受体也见于 B 淋巴细胞、组织巨噬细胞、单核细胞、骨髓细胞、胶质细胞、脑的毛细内皮细胞、表皮朗格汉斯 (Langerhans) 细胞、肾小球细胞、肠上皮噬铬细胞,等等,因而在临床上可引起广泛免疫功能缺陷和广泛的机体损害。

现在已清楚, HIV 进入机体宿主细胞需要有第二受体,即趋化因子的参与,一是由嗜巨噬细胞素毒株的协同受体,叫做 CCR-5,另一是由嗜 T 细胞素毒株的协同受体,称之 CXCR-4 受体。

二、T 淋巴细胞的免疫反应

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起着巨大作用。抗病毒活性包括自然杀伤细胞的反应和 T 淋巴细胞的免疫反应。一个人感染 HIV 后,则其能干扰细胞因子的生成,影响正常的免疫功能。

机体全面的抗病毒细胞免疫应答的一个主要组成部分就是自然杀伤 (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。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,这种细胞毒性因子产量明显减少,甚至经凋亡而丧失。NK 细胞活性的降低也影响了 T 淋巴细胞中 CD8⁺ 细胞的应答,这是由于 NK 细胞减少了能增加 CD8⁺ 细胞活性的 γ 干扰素的产生。

具有细胞毒 (CTL) 活性的 T 淋巴细胞包括 CD4⁺ 和 CD8⁺, 通常分别与 MHC I 类分子或 II 类分子共同呈递的抗原决定簇发生反应, MHC II 类分子的结构中的肽段比 MHC I 类分子长,所以呈递给 CD4⁺ 细胞的抗原决定簇的多样性要比 MHC I 类分子更大一些。人类 CD4⁺ T 辅助细胞可被分为 Th-1 和 Th-2 两个亚群。Th-1 细胞分泌 IL-2, IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 它们对于强大的细胞免疫反应来说很重要; Th-2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13, 这些细胞因子可增加抗体产生。这两种亚群产生的细胞因子也相互交叉调控,例如 Th-1 细胞产生的 IFN- γ 可抑制 Th-2 细胞的产生; Th-2 细胞的产物 IL-10 可抑制 Th-1 产生细胞因子。现已发现,影响 HIV 应答的 CD4⁺ 细胞的功能在 HIV 感染的早期 CD4⁺ 细胞数目显著减少。Th-1 应答主要在不症状感染者中存在,而 Th-2 亚群主要产生在慢性艾滋病阶段,同时有症状者与感染者相比 CD4⁺ 细胞群中发现 IL-2 降低,而 IL-4 分泌细胞的数量增加。此外,随病程发展出现了产生 I 型细胞因子向 II 型细胞的转换。以上说明, Th-1 类型的应答可保护机体免于发病。

CD8⁺ 细胞具有两方面的作用,一是有抗 HIV 的细胞毒活性反应: CD8⁺ 淋巴细胞可以杀死那些表达 HIV 蛋白来源的多肽的细胞,包括反转录酶、包膜蛋白、核心蛋白和一些调节蛋白 (如 Vif 和 Nef)。这种 CD8⁺ 细胞细胞毒活性反应在不症状感染期表现较高水平,但一旦发病,随着 CD4⁺ 细胞数量明显下降,其活性迅速降低;同样随病程的发展 HIV 感染引起的 CD8⁺ 细胞凋亡,同时由 I 型细胞因子向 II 型细胞因子的转换,使之 CD8⁺ 细胞功能丧失。此外, CD8⁺ 细胞抗病毒活性反应的存在,还与其分泌 3 个 β 趋化因子: RANTES、MIP-1 α 和 MIP-1 β 有关,即竞争性抑制病毒包膜蛋白与 β 趋化因子受体 CCR-5 的结合。嗜巨噬细