

# 人类免疫缺陷病毒感染与艾滋病流行

王 用 楫

(卫生部北京生物制品研究所)

人类免疫缺陷病毒 (*Human immunodeficiency virus*, HIV) 是一种只感染人类, 而不侵犯其它动物的逆转录病毒, 1983 年从淋巴结病综合征患者分离得到<sup>[1]</sup>, 1984 年证明它是艾滋病的病原体<sup>[2]</sup>。

艾滋病 (AIDS) 一词, 是获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome) 英文名词缩写的音译。本病是免疫系统受到侵犯的一种新的独特疾病, 1981 年在美国首先发现<sup>[3]</sup>, 在某些特殊人群高度流行。疾病表现为以往在临床上极为罕见的机会感染或恶性肿瘤。发病基础, 与一种不可恢复的特殊免疫功能破坏密切相关。在美国和一些欧洲、非洲国家内, 病例数目在急剧上升, 且正在世界范围内, 逐步蔓延。本病尚无有效的治疗和预防方法, 严重威胁着全人类的健康和安全, 是全球面临的重大公共卫生问题, 被称为 20 世纪的新瘟疫。

## (一) 人类免疫缺陷病毒 (HIV)

随研究的广泛和深入, 已知能引起艾滋病的病毒不只一种, 以其结构、性质极为相似, 一律命名为人类免疫缺陷病 (HIV)<sup>[4]</sup>。此病毒曾被称为人类 T 淋巴细胞嗜性病毒 III 型 (Human T-cell lymphotropic virus-type III, HTLV-III) 淋巴腺病相关病毒 (lymphadenopathy-associated virus, LAV) 及艾滋病相关逆转录病毒 (AIDS-associated retrovirus, ARV)。1986 年统一称为 HIV, 这就反映 HTLV-III、LAV、和 ARV 是同一种传染性病原体, 只对人类的免疫系统的细胞, 显有特殊的致死作用。

HIV 由病毒衣壳和病毒核心组成。病毒衣壳系在病毒复制的发芽过程中, 由来自宿主细胞的脂类成分构成。在病毒核心内, 含有两

个相同的 RNA 链和一个蛋白组成的部分, 后者就是逆转录酶, 是一种倚赖 RNA 的 DNA 多聚酶。在宿主细胞受到病毒感染之后, 此具有独特功能的酶, 可把 HIV 的遗传物质 RNA 转化或逆转录成为与 HIV RNA 互补的互补 DNA (cDNA), 从而被整合进入宿主细胞遗传物质 DNA 之内。如此整合进入细胞 DNA 的病毒遗传物质 cDNA, 称为原病毒 (provirus)。随宿主细胞每代分裂繁殖, 其子代细胞的 DNA 中, 都带有此病毒遗传物质 cDNA, 却测不出病毒的存在, 而且随时都有病毒复活的可能。这一原病毒所表达的现象, 最初在噬菌体系统中, 发现, 以后在动物病毒系统中, 也屡有记述。由此可知, 机体一旦受到 HIV 感染, 将终身携带病毒; 或者以静止状态, 或者以活动状态, 这二者之一的方式, 存在于宿主体内。前者就是沉睡于细胞内的原病毒, 后者则为能攻击、破坏宿主细胞的活动病毒。对病毒从沉睡转变成活动的发生机理, 目前知之甚少。这是一个急待探索的问题, 对了解和防治艾滋病具有重大的现实意义。

逆转录病毒科成员中, 与 HIV 性质更为相近的病毒成员的特殊病毒组, 组成慢病毒 (lentivirus) 亚科。这个亚科的成员对神经系统有嗜性, 有杀灭所染细胞的趋向。HIV 是发现能感染人类、引起疾病的第一个慢病毒成员。以往认识的慢病毒成员有绵羊的 visna 病毒、山羊的关节炎脑炎病毒、马属的马传染性贫血病毒和猴类的猴免疫缺陷病毒。据病毒结构和功能, HIV 与能使非洲猴子发生艾滋病样疾病的猴类免疫缺陷病毒 (HIV 或 STLV-III), 极为相似<sup>[5]</sup>。SIV 在非人灵长动物中可引起免疫系统损害和亚急性脑炎; 推想 HIV 和 SIV 可

能来自共有的同一祖先病毒。趋向于拖长从获得病毒到引起疾病的间隔时间,以及产生潜伏感染和持续长期疾病的表现,是慢病毒亚科成员共有的特性<sup>[6]</sup>。慢病毒成员的基因组都有高度的变异性,从而增加了研制有效疫苗的复杂性<sup>[6]</sup>。

HIV 结构外层,即包围病毒 RNA 的糖蛋白外膜或称衣壳,对附着和进入宿主细胞,非常重要。外膜由外膜脂类,外膜蛋白和通膜蛋白(transmembrane protein)组成(见图 1)。外膜蛋白和通膜蛋白(分子量分别为 12000 和 41000 道尔顿)的糖蛋白,定名为 gp 120 和 gp 41<sup>[4]</sup>。分别突出在病毒外膜的最表层和穿通于病毒外膜的脂类膜中。与 RNA 一同被包围在外膜内的,还有逆转录酶和分子量为 18000 和 24000 道尔顿的内膜蛋白和核心蛋白,分别命名为 gp 18 和 gp 124,这两种蛋白,只有当病毒体在体外被裂解后,才能检测出来。在 HIV 感染后,亦可产生真相应抗体;但检知其存在,却不像外膜蛋白或通膜蛋白的抗体那样容易。

HIV 外膜的精确结构,在国与国、甚至个体与个体所分离的毒株之间,都有差异。HIV 的各个毒株,在其所感染的细胞培养物内,均可溶解细胞,均有侵犯淋巴样细胞的嗜性,但在免疫学上并不完全相同。目前已知有两种不同的 HIV,已被命名为 HIV-1 和 HIV-2<sup>[7]</sup>。各自的毒株间,也显有相当程度的可变性。首先发现能引起艾滋病的 HIV-1,广泛流行于美国、欧洲及中部非洲。HIV-1 可能由 HIV-2 衍化而来。HIV-2 的毒力较低,与非人灵长动物的逆转录病毒如猴类免疫缺陷病毒,性质较近。HIV-2 最初发现于非洲。

## (二) HIV 感染和艾滋病

HIV 感染机体的临床表现,非常错综复杂,包括机会感染所表现的临床疾病和 HIV 本身直接引起的临床疾病。疾病表现的轻重,基本取决于细胞免疫功能丧失的程度。受到 HIV 感染者中,每年可有 2—8% 的个体发展成为艾滋病,随时间前进,疾病发展速度并不降低。感染后 5 年内,受染者将有 10—30% 罹患艾滋

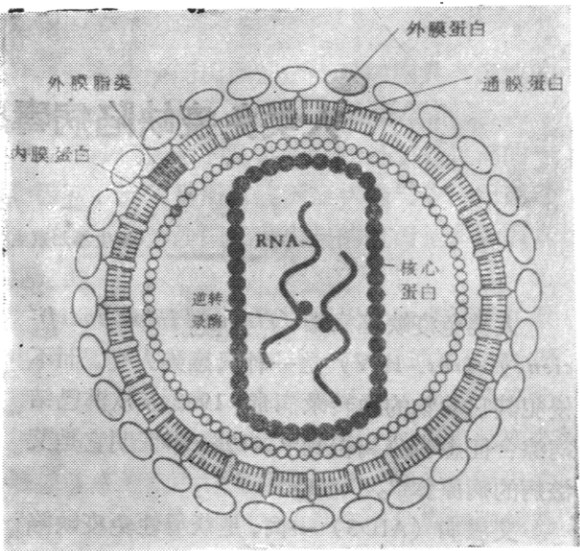


图 1 HIV 结构示意图

病。HIV 感染过程分为五个阶段,即急性感染、潜伏感染、持续性全身淋巴结病、艾滋病相关综合征及艾滋病。这五个阶段,在 HIV 感染全过程中,相互衔接,但具体到某一个体中,就未必能全部表现出来。认识 HIV 感染的五个阶段的全过程,在预测艾滋病流行及评价预防和治疗中,都很重要。

1. 急性感染: 常出现在感染病毒后 6—12 周,也有长达 8 个月者。其临床表现,就像感冒或传染性单细胞增多症,有发热、淋巴结肿大、盗汗、头痛及咳嗽等。4—6 周内,症状消失。此时病人已产生抗体。

2. 潜伏感染: 或称无症状的携带状态。其特征是既无疾病,也乏症状,受染者血液中携带病毒;对宿主无明显伤害,同时特异性抗体阳性,但对周围易感者有传染性,可持续数月、数年或更久。

3. 持续性全身淋巴结病: 即 HIV 感染者表现有: 淋巴结直径大于 1 cm,波及除腹股沟淋巴结以外至少两个部位的淋巴结肿大,持续时间至少三个月,且无任何能引起淋巴结肿大的已知原因。

4. 艾滋病相关综合征 (ARC): 或称前期艾滋病 (pre-AIDS),有相似艾滋病患者的症状、征象和免疫缺陷,但其程度较轻;尚无任何

机会感染或恶性肿瘤出现。可有体重降低、不适、疲劳、嗜睡、厌食，以及无特别原因的腹泻、发热、盗汗、头痛、搔痒、闭经、淋巴结肿大，脾脏肿大等。皮肤和粘膜损伤常为最初征象，可用来诊断艾滋病相关综合征或艾滋病。

5. 艾滋病：典型艾滋病反映 HIV 感染临床表现达到最严重阶段。其特征为：机会感染（如肺囊原虫肺炎 *pneumocystis pneumonia*）和肿瘤（如 Kaposi 氏肉瘤）。这是细胞免疫缺陷的严重后果。此时病人的 T<sub>4</sub> 淋巴细胞已被破坏殆尽，免疫功能完全丧失，病人难免死亡。

机会感染的病原体种类，多种多样，可为细菌、病毒、霉菌或寄生物。艾滋病的机会感染的型别，随患者的具体情况而有不同，主要取决于过去或当时所接触的病原体种类。据此，可以说明，美国、欧洲与非洲艾滋病病例之间某些机会感染出现有明显差别的原因。肺囊原虫肺炎在美国和欧洲国家的病例中最属多见，而在非洲病例中，则极为少见。反之，非洲患者的机会感染大部分在胃肠道，可能由于接触胃肠道病原体的机会较多所致。

此外，HIV 还具有嗜神经性，可引起波及中枢和末梢神经系统的临床疾病；但受染细胞的准确部位，目前尚不了解。艾滋病患者中，约三分之一有临床神经综合征，或称“艾滋病痴呆”<sup>[6]</sup>，发病常属隐袭性，合并震颤和迟钝，随后发展成为严重的痴呆、缄默症、尿失禁和截瘫。神经综合征系来自 HIV 本身的直接感染，而非源于侵犯神经系统的机会感染性疾病<sup>[6]</sup>。HIV 发现至今尚不足 10 年，对受染个体疾病的观察时间不够长久；这就使目前难于预言 HIV 神经性疾病的种类和最终后果。只有在今后 10—30 年的不断观察中，才能逐步了解急性和慢性大脑的 HIV 感染疾病谱。应该考虑，在 HIV 感染的人群中，可能会有进行性神经性疾病的流行。

### （三）流行特征

1981 年在美国洛杉矶的 5 名同性恋男性中，发现一种机会感染——肺囊原虫肺炎，以往极为少见，美国疾病控制中心认为极不平常，特

别加以报道<sup>[7]</sup>。接着在纽约的男同性恋者中，也有相似的肺囊原虫肺炎和 Kaposi 氏肉瘤的出现<sup>[8]</sup>。还证明上述这些患者，都有细胞免疫系统的功能缺陷。以后不久又发现静脉药瘾者，也有获得艾滋病的危险<sup>[11]</sup>。1982 年在输血的受血者中<sup>[12]</sup>和血友病患者中<sup>[13]</sup>，1983 年在异性恋的性接触及受染父母的儿童中<sup>[13,14]</sup>，相继发现了艾滋病患者。

1981 年美国最初发生的艾滋病流行中，当时总结出三项流行病学特征：即特殊的人群——同性恋男青年，特殊的临床疾病——肺囊原虫肺炎和 Kaposi 氏肉瘤，特殊的地区分布——纽约、旧金山、洛杉矶等大城市。免疫学检查还发现，病者的 T<sub>4</sub> 淋巴细胞数目都减少，T<sub>4</sub> 细胞功能都受到抑制。为流行病学监测目的，美国疾病控制中心制定出艾滋病流行病学的两项监测标准：（1）以往罕见的肿瘤，包括 Kaposi 氏肉瘤或脑原发性淋巴瘤及肺囊原虫肺炎或其它机会感染；（2）缺乏已知原因的免疫缺陷或缺乏对感染的抵抗力。这两项监测标准，从 1985 年开始也为世界卫生组织所采纳<sup>[15]</sup>，在世界范围内使用。

截止 1988 年 12 月 31 日，全世界报告到世界卫生组织的病例已达 132976 人，其中美国病例 80538 人<sup>[16]</sup>，约占 61%，半数以上已经死亡。海地和中部非洲在 70 年代已有本病存在。欧洲一些国家、加拿大和澳大利亚的病例数目也在急剧增加，流行规律同美国，但迟 1—3 年。亚洲和西太平洋国家近年也有少数病例报告，包括我国台湾、大陆和香港<sup>[16]</sup>。

1. 危险人群：不同人群艾滋病发生率，极不相同。欧、美等西方国家，危险人群主要为男同性恋者和静脉注射药瘾者，在美国分别占全部病例的 70% 和 15% 以上。美国的海地移入者、欧洲居住的赤道非洲人或曾到过海地、中部非洲的旅游者，构成危险人群的次要部分。由于艾滋病的蔓延，使输血有关者、多性伴的异性性接触者、血友病患者及受染艾滋病母亲所生的儿童，也都列入危险人群，但在艾滋病病例总数中，目前占的比例甚低。1986 年 1 月 13 日

美国报告的儿童病例已达 231 人<sup>[17]</sup>。

2. 年龄、性别: 据美国首发的 4000 病例统计, 年龄以中年为主<sup>[18]</sup>。90% 在 20—50 岁之间, 其中 30—40 岁者占全部病例 45%。性别中男占绝对优势, 95% 以上为男性<sup>[19]</sup>。欧洲艾滋病发病的年龄和性别分布同美国结果<sup>[19]</sup>。非洲病例的年龄分布同欧美; 但性别则为男女各半的对等分布, 与主要传播途径系由异性间、而非男性同性间的性接触有关。

3. 传染源: 前已述及, 艾滋病的病原体是一种逆转录病毒 HIV, 当进入机体内的宿主细胞时, 通过其所携带的逆转录酶的作用, 将 HIV 的遗传物质整合进入宿主细胞遗传物质 DNA 之内。如此 HIV 的遗传物质在宿主体内终身存在, 亦即受染个体可作为终身的 HIV 传染源。

受到 HIV 感染与艾滋病症状出现之间的潜伏期, 甚为长久。在这个漫长又无症状的感染期间, 无症状的受染者, 可作为长期的传染源, 而随时可将病毒传递给与其接触的 HIV 易感者。无疑, 这会增加控制 HIV 散布的复杂性和艰巨性。

#### (四) 传播途径

HIV 在宿主细胞内发芽增殖过程中所获得的脂类外膜, 极为脆弱。病毒完成从人体到人体的传递, 需要极为密切的接触; 否则, 难免死亡。据流行病学观察, 结合个体受染者经核实的具体资料分析, 已经阐明 HIV 存在于精液、血液及其它体液或分泌物中。特别精液中病毒含量最高。连同血液和阴道分泌物, 在流行病学上都有传播的重要意义。从流行病学资料分析, HIV 的传播, 可综合为三个途径, 即性接触、血液和母婴传播。

1. 性接触传播: 这是 HIV 传播的最主要途径, 即绝对多数的传播, 是通过这一途径完成的。性接触传播, 可通过肛门或阴道性交; 前者多发生在男同性恋者间。受到感染最主要的个人因素, 为多性伴接触; 同性恋或异性恋者均如此。但是, 与单一受染者一次接触, 亦可获得感染。欧美等西方国家的受染者, 突出地高发于

男同性恋的人群中; 同性恋者间多性伴接触, 远较异性恋者间更为多见。与此相反, 非洲和东南亚的传播, 主要是通过异性间的性接触。这些地区异性恋者的多性伴, 也比较普遍, 而同性恋的性接触, 相对较少。南美的主要传播途径, 看来是属于异性间和同性间两种性接触的混合方式。这些性接触方式的差别, 显然与不同地区的社会风尚有关。

作者认为: 同性恋男性间的性接触, 可视为一种不寻常的传播方式; 此种方式可使 HIV 传播性提高或艾滋病临床疾病出现率提高; 肛门性交常可导致直肠破损, 推想精液含存的 HIV 能直接进入血流中, 据此, 可以解释 HIV 一旦引至男性同性恋盛行地区, 在这组人群中艾滋病病例数目急剧增加。可以推测, 随 HIV 感染在人群中的扩展, 同性恋性接触在 HIV 感染传播中所占的比例将会逐步降低。

2. 血液传播: 关于血液传播 HIV 的问题, 首先注意集中在通过输血和血液制剂的传播。这一途径, 虽甚重要, 但与性接触传播比较, 相对少见。医护保健人员中间, 通过接种误伤, 虽有受染可能但罕见。在数以千计证实确有 HIV 存在的事故中, 仅出现 4—5 例针刺传播<sup>[20]</sup>, 说明 HIV 的传染性远远低于乙型肝炎病毒。药瘾者共用注射针头和针筒, 是血液传播的常见方式。特别当为避免浪费药物而将针筒中的药物全部彻底注入血管时, 致使血液经针头回流至针筒, 如不经消毒再次使用针头、针筒, 就会造成血液传播。在美国和部分南欧国家, 此种传播方式屡见不鲜。

随人群中受染 HIV 者比例的增加, 血源受染的比例亦在上升, 故输血传播的重要性也在增长中。血液制剂 VIII 因子和 IX 因子的原料, 来自大数目供血者的混合血液, 且以往制备工序中未设灭活 HIV 的措施; 从而曾使血友病患者由注射这两种血液制剂而获得 HIV 感染的机会极高。迄今尚无由吸血昆虫传播 HIV 的有关报告。

3. 母婴传播: 艾滋病患者或处于携带状态的母亲, 均可将 HIV 传播至其婴儿。其传播

机理,推想与乙型肝炎病毒的母婴传播相似,即胚胎期在子宫内,新生儿通过产道的分娩过程中,或分娩后的密切接触中,均可将 HIV 由母亲传播至婴儿。估计受染妇女的婴儿中,有 50% 受到感染的机会。已有一例分娩后通过授乳,将 HIV 传播至婴儿的报告。

此外,经过受染 HIV 供者的器官,如肾、其它组织或精液,亦可传播 HIV。

目前尚无证据说明, HIV 能通过喷嚏、握手、共用茶杯、昆虫叮咬或与 HIV 受染者同住一室而获得传播。在免疫预防接种中,只要使用彻底消毒的注射器,就不会散布 HIV。

### (五) 防治问题

对 HIV 感染尚无特异预防措施,对艾滋病也无特效治疗方法。随着生物工程技术发展,解决特效治疗问题,似应在免疫功能再造和抗 HIV 特效疗法方向努力。一种能干扰逆转录酶的药物 AZT(azidothymidine),已用于艾滋病患者,可延长活存时间,由于 AZT 具有损伤骨髓的副作用,不能长期或连续使用。

对危险人群要加强 HIV 传染源、传播途径和预防措施的宣传教育。血液供者必须严格检查,凡 HIV 感染阳性者及危险人群中的成员,均严格禁止献血。同样,器官、精液及其它组织的供者,也必须经过检查。

为切断该病的传播途径,必须加强血源和血液制剂的管理,注射针头、针筒及其它医疗器械严格消毒和灭菌。实验室及临床的污染艾滋病患者血液、分泌物,可按乙型肝炎的处理规范,进行处理。受染 HIV 的妇女,甚至危险人群中的妇女,都应避免怀孕,以防母婴传播。牙刷、深刷、剃刀以及其它类似的个人用品,也要避免共用。

疫苗在历史上是控制病毒性疾病最有效的措施。HIV 性质不同于一般病毒,还不了解 HIV 感染后免疫发生的机理,还未确定提供免疫的病毒抗原决定簇,以及病毒外膜抗原富有变异的趋向等因素,都给制备有效疫苗带来困难。当前来看,亚单位疫苗是研究的主攻方向,这是因为制备减毒活疫苗或灭活疫苗,都有病

毒核酸与宿主细胞 DNA 间发生整合的潜在危险。研制能够广泛使用的有效疫苗,看来尚需数年。多肽疫苗、痘苗重组疫苗及抗特发型抗体(anti-idiotypic antibodies),虽然也是研究方向,但制出成品能够使用,必然需时更久。

面对全世界艾滋病流行的严峻形势,广泛开展有关 HIV 传染源、传播途径和预防方法的宣传和教育,是当前控制 HIV 散布的切实可行的重要措施。所以,世界卫生组织建议,应以危险人群,医疗、保健、卫生、防疫、实验室等方面的工作者和一般群众作为宣传教育的对象,制定出一些内容和方式不尽相同的宣传材料。

艾滋病不经过工作接触、一般生活接触或空气途径传播,它是一种可以预防的疾病。洁身自爱,自我保护,就可以达到个人预防的目的。

### (六) 结语

艾滋病是 20 世纪 80 年代开始出现的一种病死率极高、全球流行的新瘟疫。可以预言,在今后相当一段时期内,流行地域还将扩大,发病人数继续增加。当前急待解决的问题是:治愈病者和控制流行。艾滋病的病原体,是一种逆转录病毒——人类免疫缺陷病毒。对其生物学、发病机理和分子生物学方面的课题,正在进行广泛、深入的研究,而且在不断获得新的认识。避免接触病原体传染源,是个人预防的有效办法。控制艾滋病继续流行,以及有效的疫苗研制,是科研的中心任务,此项任务,终将会获得成功。

### 参 考 文 献

- [1] Barre-Sinoussi F et al.: *Science*, **220**: 868, 1983.
- [2] Gallo RC et al.: *Science*, **224**: 500, 1984.
- [3] Centers for Disease Control: *MMWR* **30**: 250, 1981.
- [4] Knight DM et al.: *Science* **236**: 837, 1987.
- [5] Letvin NL et al.: *Science* **230**: 71, 1985.
- [6] Hasse AT et al.: *Nature* **322**: 130, 1986.
- [7] Clavel F et al.: *N Engl J Med* **316**: 180, 1987.
- [8] Price RW et al.: *Science* **239**: 586, 1988.
- [9] Centers for Disease Control: *MMWR* **30**: 250, 1981.
- [10] Masur H et al.: *N Engl J Med* **305**: 1431, 1981.
- [11] Centers for Disease Control: *MMWR* **31**: 652, 1982.
- [12] Centers for Disease Control: *MMWR* **31**: 365, 1982.

(下转第 238 页)

(上接第 243 页)

- [14] Harris C et al.: *N Engl J Med* 308: 1181, 1983.
- [15] WHO Wkly Epidem Rec: 61: 85, 1986.
- [16] WHO Wkly Epidem Rec: 64: 1. 1989.
- [17] WHO Wkly Epidem Rec: 61: 69, 1986.
- [18] Allen JR and Curran JW: Epidemiology of AIDS in Advanced Host Defence Mechanism Vol 5 edited by Gallin JI and Fauci AS, Raven Press, New York, pp. 1—27, 1985.
- [19] WHO Wkly Epidem Rec: 60: 87, 1985.
- [20] Stricof RL et al.: *N Engl J Med* 314: 1115, 1986.