

猴免疫缺陷病毒和艾滋病

王 用 楫

(卫生部北京生物制品研究所, 北京 100024)

1 前言

猴免疫缺陷病毒 (simian immunodeficiency virus, SIV) 与艾滋病 (AIDS) 的病原体人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV), 同属反转录病毒科的成员。艾滋病自 1981 年在美国特殊人群中发现以来^[1], 已经广泛流行全球, 截止 1993 年 6 月底, 世界卫生组织已收到来自 207 个地区报告的艾滋病患者人数达 985000 余例^[2]。艾滋病目前尚无有效的治疗、预防方法, 已成为危害人类健康, 甚至影响人类繁衍的最严重疾病。为控制本病流行, 全世界正在从各个方面, 不惜人力财力, 对艾滋病进行广泛而深入的研究。在 1983 年分离得到 HIV^[3] 及 1984 年证实 HIV 为艾滋病病原体^[4]的直接影响下, 促进了 1985 年 SIV 的发现^[5]和研究。本文讨论有关 SIV 与 HIV 的相关性和 SIV 对推动艾滋病研究的影响。

2 反转录病毒科的成员

反转录病毒科 (retroviridae) 由瘤病毒亚科 (oncovirinae)、慢病毒亚科 (lentivirinae) 和泡沫病毒亚科 (spumivirinae) 组成。三个亚科的成员都有一个反转录酶, 通过互补 DNA (cDNA) 中间体, 复制出来子代 RNA 的反转录病毒。前两个亚科的成员在其宿主体内能够诱发病理学改变, 使宿主罹患疾病, 而泡沫亚科的成员, 包括猫和牛的合体细胞病毒, 以及人和猴的泡沫病毒, 在其宿主体内只能持久存在, 唤起宿主的免疫应答, 却不能引起宿主的临床疾病。

慢病毒亚科的主要成员有: 引起绵羊患 visna-maedi (呼吸困难-消耗病) 病的病原体, 或称 VM 病毒; 山羊的关节炎-脑炎病毒; 马属动物, 包括马、驴、骡的传染性贫血病毒; 灵长动

物的人免疫缺陷病毒 (HIV) 和猴免疫缺陷病毒 (SIV); 牛免疫缺陷病毒 (BIV); 猫免疫缺陷病毒 (FIV) 等。

由慢病毒亚科成员所引起的慢病毒感染, 都具有极其明显的独特疾病特征, 即有极端长久病原体处于“隐匿状态 (latency)”的潜伏期, 可长达数月、数年或更久, 甚至超过宿主的寿命期。一旦临床出现症状, 就循着一定规律向预期病程发展, 终至转归死亡。根据如此独特的疾病过程, 不难将慢病毒感染疾病与一般病毒所致的慢性疾病和急性疾病区别开来。

3 SIV 的最初发现

1981 年在美国男同性恋特殊人群中首次认识到艾滋病之后, 1983 年观察到在美国几个灵长动物中心饲养的亚洲恒河猴群中, 出现多起表现为消耗性疾病、严重感染、导致死亡的疾病爆发^[6,7]; 依流行病学特征, 表明此病有传染性。当时曾推想, 可能由猴巨细胞病毒 (SCMV) 所引起。此病的临床表现与人的艾滋病颇为相似, 以后称为猴艾滋病 (simian AIDS, SAIDS)。

1985 年血清流行病学检测结果表明, 在患猴艾滋病的部分恒河猴血清中, 含有能与 HIV-1 抗原交叉反应的抗体^[8]; 而健康恒河猴却没有此种抗体。此抗体与 HIV-1 核心抗原产生明显的交叉反应, 而与 HIV-1 的囊膜抗原表现的交叉反应却极为微弱。由此推测, 在美国新英格兰地区灵长动物中心所观察显有猴艾滋病的恒河猴, 可能是感染了与 HIV-1 相关的 T 淋巴细胞嗜性反转录病毒。在此以前, 在非人灵长动物中, 受到外源性反转录病毒成员感染的例子, 已屡见不鲜, 如恒河猴的 Mason-Pfizer

1993-11-27 收稿

D 型病毒;长臂猿的白血病病毒;兔、猴 (wooly monkey) 中发现的肉瘤病毒和旧大陆一些猴种中出现的猴 T 淋巴细胞嗜性病毒 (STLV) 等。

1985 年以来,从美国五个灵长动物中心饲养的恒河猴表现猴艾滋病症状者中,分离得到一种显有免疫缺陷性质的反转录病毒。此种病毒由于与当时称为 HTLV-III (人 T 淋巴细胞嗜性病毒 III 型,即 HIV) 的性质相似,被命名为 STLV-III (猴 T 淋巴细胞嗜性病毒 III 型)。1986 年 HTLV-III 被统一正名为 HIV, STLV-III 亦更名为 SIV^[9]。

从野生恒河猴及亚洲野生的其他灵长动物中,迄今均未得到自然感染 SIV 的血清学或病毒学证据;而从非洲野生的多种灵长动物中,不仅分离得到 SIV,而且还有感染 SIV 的特异性血清抗体。由此可见,亚洲恒河猴并不是自然界中 SIV 的宿主,只不过是最初发现 SIV 的罹病恒河猴而已。至于恒河猴携带的 SIV 从何而来,可能来自在动物中心同处饲养的携带 SIV 的非洲灵长动物。

4 SIV 自然宿主

1985 年以来,从美国三个灵长动物中心饲养的非洲乌黑白脸猴 (sooty mangabey) 分离出 SIV。另外,美国哈佛大学^[8]和日本东京大学^[10],都有从非洲绿猴分离得到 SIV 的报告。事后证明,哈佛大学的 SIV 分离物 SIV/AGM 株,是从使用的污染有 SIV/mac 株的细胞获得的,并非真正来自绿猴的独立分离物^[11]。目前,至少有 20 株以上的独立 SIV 分离物,在不同实验室进行 SIV 性质的比较研究。

为了解非洲灵长动物携带 SIV 的自然分布状况,对非洲各地的野生绿猴和动物中心饲养群中的非洲绿猴,以及其他猴种,进行 SIV 特异性抗体检测^[12]。结果发现,非洲不同区域捕捉的绿猴中,20—70% 抗体阳性;SIV 分布遍及埃塞阿比亚以南的东部非洲和塞内加尔以南的西部非洲;且野生绿猴的血清抗体阳性率高于饲养群中的同种绿猴;与绿猴在种属上密切相关的猴种,如白脸猴、dian 猴和 mona 猴,也

都带有受到在血清学上与 SIV 相关的病毒感染的抗体,狒狒 (baboon) 血清抗体阴性。

受染 SIV 的非洲绿猴,表现完全健康,捕捉来的非洲绿猴,经用 SIV 感染,丝毫不表现疾病症状。这与恒河猴经 SIV 感染后出现猴艾滋病临床表现完全不同。在野生健康非洲绿猴中,只少数带有染过 SIV 的血清抗体。看来可以认为 SIV 对非洲绿猴并不引起免疫缺陷综合征,虽然不能完全排除引起非一般疾病的个别病例,特别到性成熟后或步入老年后才发生的疾病。实际上,携带 SIV 的绿猴在自然界繁衍后代,极为旺盛。这表明在病毒与宿主间可能有一种相互存在默契的共处状态。

新近研究表明,依种属不同和地域相异,绿猴种属内就出现几个区别不大的 SIV 亚型^[13,14]。这些亚型 SIV 可作为一组病毒,与 HIV-2 的相关程度要高于 HIV-1^[14]。在山魈 (mandrill) 中新近检出一种不同的 SIV 型别,在非洲其他猴系中也可能识别出 SIV 谱系内的新病毒^[15]。

上述资料表明,非洲的灵长动物是 SIV 的自然宿主。

5 HIV-2-SIV 密切相关的病毒

1986 年从西非两个艾滋病病例分离得到一种新的人类免疫缺陷病毒^[16],有别于 HIV,与 SIV 密切相似。此新病毒命名为 HIV-2,而将原来 HIV 易名为 HIV-1。这两个病例的血清,与 HIV-1 的 p01 基因产物——反转录酶主要蛋白,产生不很一致的沉淀反应,对 HIV 的可溶性抗原,则无反应;而对新分离物的水解物,均可沉淀出高分子量的蛋白 (130—140 Kd),看来这就是囊膜的主要蛋白 gp140。受染 SIV 的恒河猴血清,亦可与此 gp140 发生反应。这两个病例的血清在 SIV 浸出物中亦沉淀出分子量相同的蛋白。由此可知,此新分离物的囊膜抗原与 SIV 相关性的密切程度,高于与 HIV-1 的相关性。HIV-2 与 SIV 虽然表现有共同的抗原性,但两者的某些蛋白在凝胶电泳中的迁移率却有不同。HIV-2 的蛋白分子量为 26kD,而 SIV 和 HIV-1 则分别为

27和25kD。此外,HIV-1囊膜糖蛋白中外膜蛋白的分子量为120kD,而HIV-2和SIV则为140kD。HIV-1囊膜糖蛋白中的通膜蛋白,由Western印迹检测为一个宽带,分子量约41kD,而HIV-2为36kD,SIV为32kD。肽图谱分析结果:HIV-2核内多肽为p24和p18,对SIV相关性的密切程度高于对HIV-1的相关性。

血清流行病学检测表明:HIV-2感染的存在,仍然主要局限在非洲^[17,18],虽然少数HIV-2感染已散布到非洲以外的西欧和美国;HIV-2感染与西非临床艾滋病密切相关。在SIV分离物中,不同毒株对诱生免疫缺陷的致病能力有所不同,此点亦见于HIV-1的不同毒株。HIV-2的致病能力与HIV-1比较,HIV-2要低得多。

HIV-2已经过分子克隆和序列分析,且与SIV进行比较。HIV-2和SIV均有功能性转录活化(transactivator,TAT)基因^[19]。HIV-2代表一组彼此不尽相同的病毒株。据核酸序列分析,HIV-2约75%与SIV相关,约50%与HIV-1相关。HIV-1、HIV-2和SIV间的相异程度表明,三种病毒在进化中表现是远亲;虽有共同的来源祖先,必然是在近年艾滋病流行开始之前很久很久三者就有了差别^[20]。

6 SIV对宿主的致病性

在自然条件下,SIV对其自然宿主即非洲绿猴、白脸猴和非洲其他某些猴种,并不致病或致病甚属轻微,却起到保存、传递和繁衍SIV的作用。至于SIV在自然猴群中如何散布,迄今观察资料尚少,可能由性接触及母婴传播。偶然途径传播似不可能。目前尚无证据表明SIV可从猴偶然传播至非洲或其他地区的人体,包括美国灵长动物中心的工作人员。当然还要继续观察。

已有的证据表明,人和猴的慢病毒成员可能有一个共同的祖先来源;但在SIV、HIV-1、HIV-2间基因差别程度表明,在新近进化时期并未发生种间散布^[20]。

在实验条件下,传播SIV至恒河猴,经过较

长的潜伏期,即导致死于艾滋病样的疾病。如此得到的SIV-恒河猴系统是研究艾滋病最切合实际的动物模型,可用于解答有关艾滋病的疫苗开发、免疫治疗、病毒传播、发病和免疫机理等问题。例如,SIV的试验性免疫已在恒河猴模型中进行试验研究^[21,22],且可引起SIV特异性细胞免疫应答^[23-25]。又如,恒河猴经SIV感染后,已用来观察宿主体内产生的免疫学和病理学反应^[26]。

7 结束语

在非洲撒哈拉以南的猴群中,存在有一大组反转录病毒,统称为SIV,与人类的HIV-1、HIV-2相关。SIV和HIV-1、HIV-2或称为灵长动物的反转录病毒组,有同样复杂的基因结构,至少有40—50%的同源性,都通过CD4受体感染T淋巴细胞。HIV-1和HIV-2引入人群估计在数十年前,HIV-1对人的致病力高于HIV-2。SIV存在于相当高百分数的非洲绿猴群中,对绿猴并无致病性或致病极轻。在非洲还鉴定出来一株黑猩猩病毒,亦可称为SIV,但其结构与HIV-1的相关程度却高于HIV-2。由此看来,在非洲灵长动物中,今后还可能检出相关程度不同的其他反转录病毒株。

用来源于非洲绿猴的SIV感染来自亚洲的恒河猴,可唤起持续性感染和致死性艾滋病样的疾病。这个SIV-恒河猴系统对艾滋病影响的研究刚刚开始,今后必将扩大战果,因为它不仅可以缓解HIV-1与来源匮乏的黑猩猩系统的动物模型,而且还能够解决使用黑猩猩系统难于解决的某些问题。认识非人灵长动物如何抵抗HIV相关病毒所引起的疾病,将会有助于指导、选择和发展防治艾滋病的新途径。

参 考 文 献

- [1] Gottlieb MA, Schroff R, Schanker HM, et al. N Engl J Med, 1981, 305:1425.
- [2] WHO Wkly Epid Rec 1994, 69: 189.
- [3] Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Science, 1983, 220: 868.
- [4] Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Science, 1984, 224: 500.
- [5] Daniel MD, Letvin NL, King NW, et al. Science, 1985, 228: 1201.

- [6] Letvin NL, Eaton KA, Aldrich WR, *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1983, **80**: 2718.
- [7] Henrickon RV, Maul DH, Osborn KG, *et al.* Lancet, 1983, **1**: 338.
- [8] Kanki PJ, McLane FM, King Jr NW, *et al.* Science, 1985, **228**: 1199.
- [9] Biberfeld G, Brown F, Esparza J, *et al.* AIDS, 1987, **1**: 198.
- [10] Ohta Y: Int J Cancer 1988 **40**: 115.
- [11] Kestler HW, Li Y, Naidu Y. *et al.* Nature, 1988, **331**: 619.
- [12] Kanki PJ, Kurth R, Becker W, *et al.* Lancet, 1985, **1**: 1330.
- [13] Johnson PR, Fornsgaard A, Allan J, *et al.* J Virol, 1990, **64**: 1086.
- [14] Allan JS, Short M, Taylor ME, *et al.* J Virol, 1991, **65**: 2816.
- [15] Tsujimoto H, Hasegawa A, Maki N, *et al.* Nature 1989, **341**: 539.
- [16] Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, *et al.* Science, 1986, **233**: 343.
- [17] Clavel F, Mansinho K, Charmaret S, *et al.* N Engl J Med, 1987, **316**: 1180.
- [18] Brun-Vezinet F, Katlama C, Roulot D, *et al.* Lancet, 1987, **1**: 128.
- [19] Arya SK, Beaver B, Jagodzinski L, *et al.* Nature, 1987, **328**: 548.
- [20] Guyader M, Emerman M, Sonigo P, *et al.* Nature 1987, **326**: 662.
- [21] Murphey-Corb M, Martin LN, Davison-Fairburn N, *et al.* Science 1989, **246**: 1293.
- [22] Carlson JR. AIDS Res Hum Retroviruses, 1990, **6**: 1239.
- [23] Yasutomi Y, Koenig S, Huan SS, *et al.* J Immunol, 1993, **150**: 3101.
- [24] Voss G, Nick S, Stahl-Hennig C, *et al.* J Gen Virol, 1992, **73**: 2273.
- [25] Voss G, Hunsmann G: J Ac Im De Sy, 1993, **6**: 969.
- [26] Letvin NL, King NW. J Ac Im De Sy, 1990, **3**: 1023.