专题译述

特约编辑：Gracetey*

HIV——我们熟悉而又陌生的敌人

2008年度，两位法国科学家Francoise Barre-Sinoussi以及Luc Montagnier因发现人类免疫缺陷病毒（HIV）而荣获诺贝尔生理学或医学奖。

在HIV病毒发现至今的26年间，人类对它的认识在不断加深。到目前为止，研究人员已经清楚HIV病毒的结构和组成，掌握了HIV病毒的生物学周期，并建立了多种HIV病毒动物模型。在临床医学上，已有多种疫苗进入临床试验阶段，目前已有的治疗方法已经能有效地延长艾滋病患者的生命。艾滋病对人类的威胁在不断减弱，它已从原来的绝症逐渐转变为一种类似慢性病的疾病。

一 HIV的发现简史

20世纪70年代末，许多人都认为由微生物（包括病毒）导致的感染性疾病对发达国家来说已不是一种威胁，并且人们相信病毒不会使人罹患癌症，逆转录病毒也不会感染人类，因此应该将精力集中于对非感染性疾病，如癌症与心脏病的治疗。然而这一自信在80年代早期因为AIDS的降临而遭受了严重打击。

1 HIV的出现

* Gracetey，男，在读博士，研究方向：医学病毒

1.1 离奇的卡氏肺囊虫肺炎敲响了HIV来袭的第一记警钟

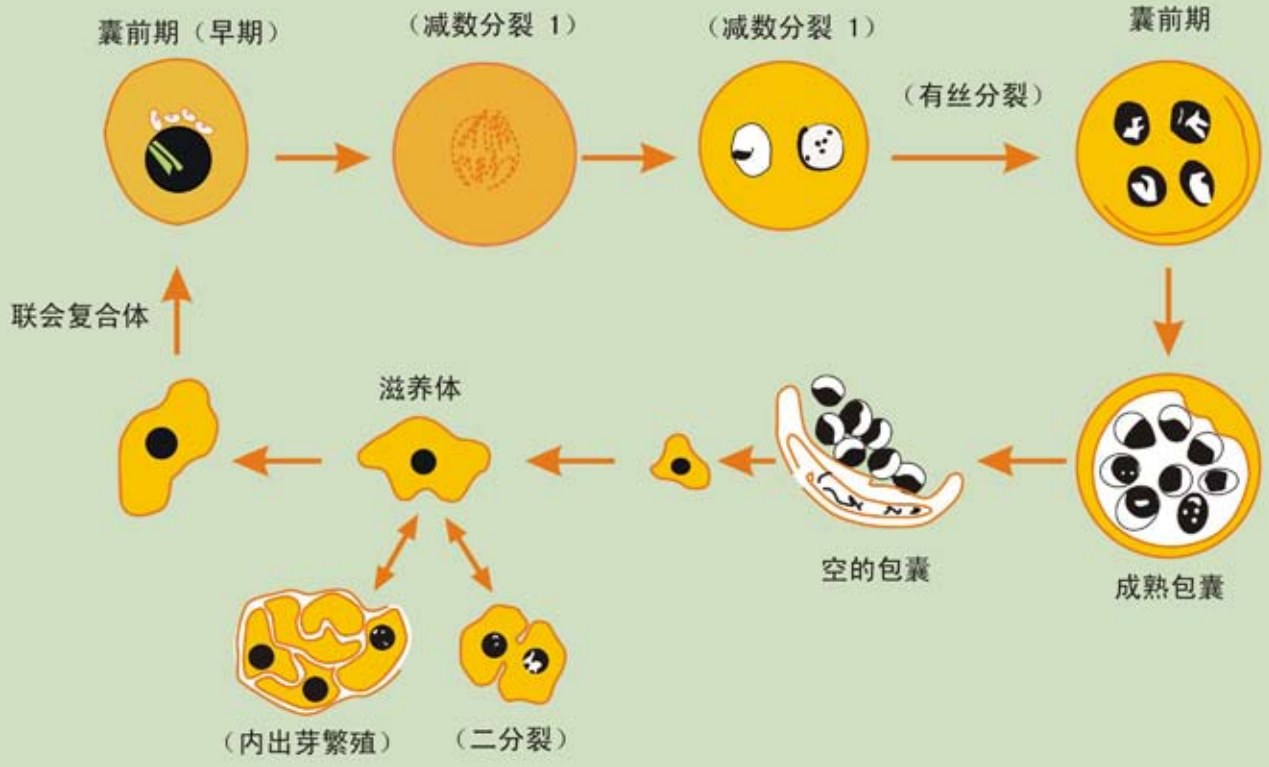
早在1980年10月，加州大学洛杉矶分校（University of California at Los Angeles）的Michelael D. Gottlieb医生遇到了一位不寻常的病人。这位31岁的年青人的口腔和食管受到了严重的白色念珠菌感染，血液中$CD4^+$T淋巴细胞下降至几近于零。随后，患者出现极度疲劳、气急、干咳、高热、大汗等症状。在对他施行纤维支气管镜检和支气管肺泡灌洗术后发现，他罹患的是一种当时极为罕见的肺炎：卡氏肺囊虫肺炎（*pneumocystis carinii* pneumonia, PCP）。

卡氏肺囊虫（pneumocystis carinii）过去被认为属于原虫（寄生虫），现在根据其超微结构和对肺囊虫核糖体RNA种系发育分析认为：肺囊虫属真菌类。它广泛存在于人类和某些哺乳类动物的肺组织中。由其造成的隐性或潜在性感染相当多见，但健康人感染后一般不发病。鉴于此，由它所导致的肺炎也非常罕见，几乎只发生于器官移植后使用免疫抑制剂或放疗、晚期癌症以及先天性免疫缺陷病患者中。然而上述这位特殊的病人正当壮年，没有任何已知原因能够解释他这种非同寻常的严重免疫缺陷。同年10月晚些时候，洛杉矶另一位医生——Joel D. Weisman又接连发现了两例卡氏肺囊虫肺炎病例。1981年初，第四个病例也出现了，紧接着是第五个病例。

通过仔细分析可以发现，上述患者都具有一个共同特征：他们都是年轻的同性恋者。而在此之前的1978至1979年间，在同性恋社区开业的医生就已经发现，这一人群中有越来越多的人出现了各种免疫缺陷疾病，包括肝炎、性病、多种病毒性感染、寄生虫病等。

无论医生如何努力，上述提及的五位卡氏肺囊虫肺炎患者都先后离世，当时的治疗手段对他们几乎毫无帮助。面对这一情况，Gottlieb医生感到情况紧迫并向医学界同行发出警告，最初在向全美最负盛名的医学杂志《新英格兰医学杂志》（*New England Journal of Medicine*）发出呼吁遭拒后，他想到了亚特兰大疾病控制中心（CDC）。

1981年6月5日，Gottlieb医生的报告引起了CDC同仁的关注，经过审核，他的发现得以以《卡氏肺囊虫肺炎——洛杉矶》为题发表于该刊第三十卷第一期。此后不久，《新英格兰医学杂志》渐渐认识到问题的严重性，于同年晚些时候刊发了Gottlieb等人的报告。



卡氏肺囊虫的生活史

在卡氏肺囊虫肺炎开始吸引人们视线的同时，纽约大学医学院皮肤病学和微生物学教授Alvin Friedman-kien也向CDC报告了另一种极为罕见的疾病——卡波西肉瘤（Kaposi sarcoma）的突然爆发。

卡波西肉瘤最早由匈牙利医生Morit Kaposi于1872年报道。它是一种分化较好的、由血管增生导致的多发性恶性肿瘤，多发生于50岁以上的老年男性，以东欧、地中海地区和亚撒哈拉非洲发病较多。一般而言，该病几乎绝无可能在年青人身上发生，即使在上述相对高发地区的老年人中，卡波西肉瘤也极为罕见。但是，1981年4月Friedman-kien医生发现的两名患者却都是年轻的男同性恋者。接下来，这位医生写信给纽约同行以了解既往是否有类似病人。令人感到意外的是，Friedman-kien医生在几天之内就搜集到了30多个相同病例，而所有病人都是处于性欲活跃期的年轻男同性恋者。在免疫学上，卡波西肉瘤的发生与免疫抑制或缺陷相关，那为什么这些正当壮年的年轻人会如此不幸呢？

图片说明：Morit Kaposi医生
图片来源：nature

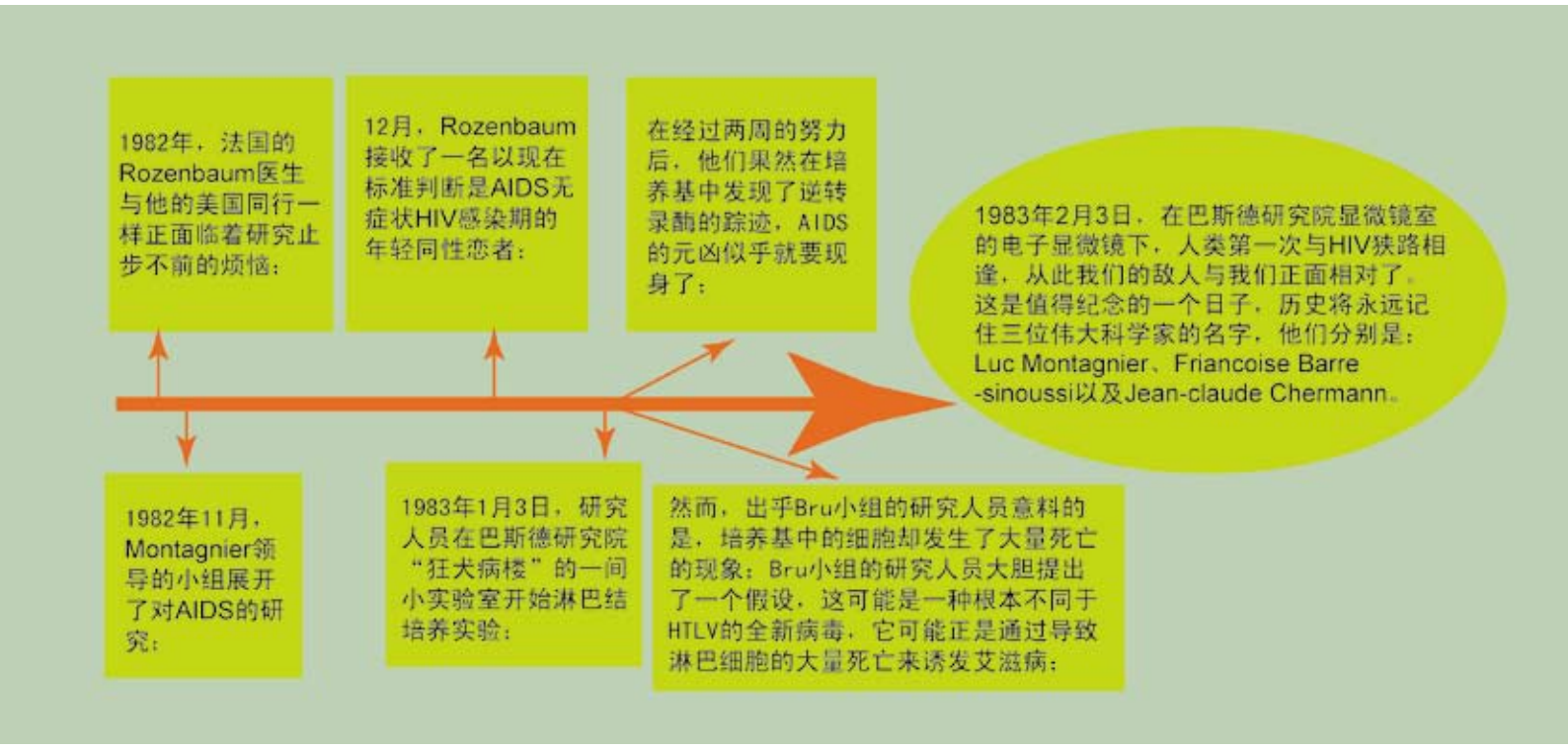
在接到Friedman-kien的报告后，CDC性病研究中心主任，流行病学家James W. Curran 来到纽约以核实这项发现。最初，Curran等人似乎并未意识到洛杉矶Gottlieb医生所报告的病例与纽约的病例相互关联，直到不久以后，他们才确定了它们之间的关系。1981年7月4日，CDC公开发表了第二篇文章——《男同性恋者中的卡波西肉瘤和卡氏肺囊虫肺炎》，这篇文章引起了国际医学界的轰动，文章作者为Friedman-kien等人。

同年6月，法国克劳德•贝尔纳医院（Claude Bernard Hospital）的Willy Rozenbaum医生在一位法航空中服务员的身上发现了卡氏肺囊虫肺炎，在对既往病毒的回溯中，他又发现好几个类似患者。人们开始意识到，这一发生在美国的疾病可能并不只是一个区域性问题，而是一个世界性的流行病。

以上这些病例报告，使CDC认识到这一疾病的严重性，为了确定病因，制定正确的对策，CDC成立了一个特别工作组，开始进行病例对照研究（case control study）。最终，CDC认为这是一种当时人们还对其一无所知的“新”型病毒所致的疾病，并将其命名为“获得性免疫缺陷综合症”，即为人们现在所熟知的AIDS（Acquired Immune Deficiency Syndrome）。

2 HIV病毒的第一次分离

1982年，法国的Rozenbaum医生与他的美国同行一样正面临着研究止步不前的烦恼。同样地，法国科学家也对古怪的同性恋流行病抱着漠不关心的态度。这时，Rozenbaum的合作者，克劳德•贝尔纳医院病毒学实验室的负责人Francoise Vezinet-Brun建议他向巴黎巴斯德研究院（Institut Pasteur）的Luc Montagnier教授求助。Montagnier教授是巴斯德研究院病毒学和病毒肿瘤学系主任，同时也是世界病毒学界最卓越的专家，此外，他还是Vezinet-Brun的老师。同年11月，Montagnier领导的小组展开了对AIDS的研究。

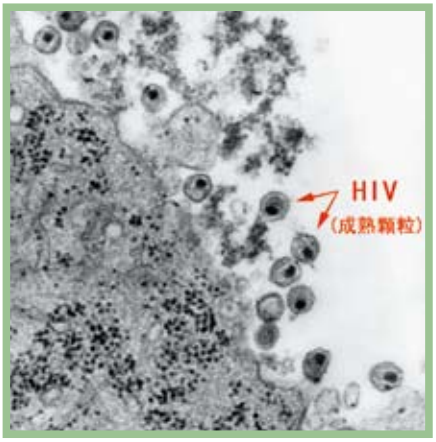


作为逆转录病毒的代表，人类嗜T淋巴细胞病毒（Human T-cell leukaemia virus, HTLV）能显著地摧毁人类的免疫系统，因此，他们设想逆转录病毒应当是AIDS的罪魁祸首。由HTLV所导致的T细胞（见文后小词典）白血病是一种血液系统恶性肿瘤，其特征是T淋巴细胞不受控制地增生并伴有分化障碍以及功能缺陷，最终导致患者发生严重免疫缺陷和多系统并发症而死亡。因此，只有在疾病的早期，在病毒处于复制活跃期时才有可能分离并鉴定出病毒。相反，到了疾病后期，大量的细胞已经死亡，免疫系统也已崩溃，此时病毒赖以存活的基础已不复存在，要分离出活病毒是极为困难的事情。所以，Montagnier等人将研究重点放在患病初期的患者身上。这一决定使他们向正确的方向迈出了一大步。此后的实践证明，他们的成功是必然的。

同年12月，Rozenbaum接收了一名以现在的标准判断是AIDS无症状HIV感染期的年轻同性恋者，这位同性恋者有多位性伙伴。经过仔细检查，Rozenbaum发现年轻人的颈根部出现了肿大的淋巴结。这一发现引起了Rozenbaum的注意，他请Vezinet-Brun将淋巴结取下，并切割成四块，将其中一块送给Montagnier教授进行培养。

1983年1月3日，研究人员在巴斯德研究院“狂犬病楼”的一间小实验室开始淋巴结培养实验。这间实验室以患者姓氏的第一个音节"布吕"（Bru）命名。由于逆转录病毒的特征是能产生逆转录酶，并从而将病毒RNA逆转录为病毒DNA，再进一步在DNA指导下开始从DNA→RNA→蛋白质的表达过程，因此，只要找到了逆转录酶，就可以肯定逆转录病毒的存在。此外，在细胞分裂增殖的时期逆转录酶将大量出现，因此，要找到它们，最好的方法就是使细胞大量分裂增殖，而通过细胞培养可以做到这一点。在巴斯德研究院这一寻找病毒的四人小组中，正好有一位优秀的细胞培养专家，她就是Francoise Barre-sinoussi。在经过两周的努力后，他们果然在培养基中发现了逆转录酶的踪迹，AIDS的元凶似乎就要现身了。

然而，出乎Bru小组的研究人员意料的是，培养基中的细胞意外发生了大量死亡的现象，这实在让人费解。如果说，这种病毒与HTLV有亲缘关系的话，那它应当会引发细胞的大量异常增生，而并非死亡。在一一排除了其它可能引起细胞死亡的因素，如培养基被其它微生物污染、培养环境不合适等之后，Bru小组的研究人员大胆提出了一个假设，这可能是一种根本不同于HTLV的全新病毒，它可能正是通过导致淋巴细胞的大量死亡来诱发艾滋病。



图片说明：HIV病毒成熟颗粒的电镜照片
图片来源：www.emedicinehealth.com

图片说明：1984年4月25日，法国科学家Luc Montagnier（左）、Jean-Claude Chermann（中）以及Francoise Barre-Sinoussi（右）三人在巴黎巴斯德研究院Bru实验室内摄影留念。Luc Montagnier手捧装有被确定为淋巴结病相关病毒（LAV）的罐子。
图片来源：Getty Images by AFP/Getty Images

为了证实这一想法，Friancoise Barre-sinoussi将从健康献血者血液中取得的淋巴细胞放入含有病毒的培养基中，而接下来发生的现象证实了他们的假设。培养基中逆转录酶的含量急剧上升，随后又发生细胞大量死亡的现象。通过与Gallo提供的两株HTLV进行比较，证实了他们猜想的正确性。更进一步的证明来自于对病毒更为直接的认识：给它照一张"标准像"。

1983年2月3日，在巴黎巴斯德研究院显微镜室的电子显微镜下，人类第一次与HIV狭路相逢，从此我们的敌人与我们正面相对了。这是值得纪念的一个日子，历史将永远记住三位伟大科学家的名字，他们分别是：Luc Montagnier、Friancoise Barre-sinoussi以及Jean-claude Chermann（Bru小组实际工作负责人）。（关于Luc Montagnier、Friancoise Barre-sinoussi的简介，请参考本文第五部分第三小点。）

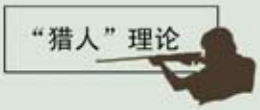
3 HIV的来源

人们现在已清楚HIV是一种慢病毒，这是因为它从感染到发病需要相当漫长的一段时间，因而获得此名。慢病毒属于逆转录病毒的一个分支。与其它同类病毒一样，HIV能攻击免疫系统。HIV有两种类型：HIV-1和HIV-2。两种类型都是通过性接触、血液以及母婴这三种途径传播，它们导致的AIDS症状相似，但HIV-2型病毒相对HIV-1型病毒来说，毒性较弱，传播能力也较差，并且它从感染到发病的间隔期更久。在世界范围内，HIV-1型病毒的感染占主导地位，一般情况下，如果人们提到HIV，而没有指明其类型，指的就是HIV-1型病毒（本文也是一样）。HIV-2型病毒集中在非洲西部，在世界其它地方很少见。

现在人们广泛认同HIV是由猿类免疫缺陷型病毒（SIV）演化而来，因为SIV的一些亚型与HIV病毒的相似性非常高。SIVsm亚型与HIV-2型病毒相似度很高，它发现于非洲西部的乌黑白眉猴身上；而SIVcpz亚型则与毒性更强、传播范围更广的HIV-1型病毒相似度最高，它发现于黑猩猩身上。1999年，美国阿拉巴马大学（The University of Alabama）的一个研究小组声称，经过10年对HIV病毒来源的研究，他们确信HIV-1型病毒的源头是黑猩猩，后来经过跨物种传播感染了人类。

病毒跨物种传播的情况并不少见，面对同一种病毒时，人类作为高等动物，与其它动物一样，容易受到病毒的感染。

以下是一些常见的关于SIV如何跨物种传播给人类，并演变成HIV的理论：



“猎人理论”最常被人们接受。在这一理论中，猎人宰杀黑猩猩，以它们为食物，或者黑猩猩的血渗透进猎人的伤口中，这些情况下都会使黑猩猩身上的SIV进入人体内。通常猎人身体对SIV是免疫的，但在极为特殊的情况下，SIV适应了新的人体环境，并进化成了HIV。

有些人认为HIV是通过某些医疗手段带入人体的。一位名为Edward Hooper的记者声称HIV能在一种叫做“Chat”的口服脊髓灰质炎疫苗中发现，该疫苗在20世纪50年代末期被接种到比属刚果、卢旺达、乌迪隆等地区共100万人身上。口服脊髓灰质炎疫苗的生产需要活体组织。Hooper相信该疫苗所用的活体组织取自携带SIVcmz亚型病毒的黑猩猩的肾脏。他认为就是因为这样导致了疫苗被SIV病毒污染，接种该疫苗的人被感染HIV病毒。

这是“猎人”理论的一种延伸。在50年代，一次性塑料注射器的应用已非常普遍。然而在非洲，由于经济原因，有限的注射器要应对大量的病人，所以经常是用同一个注射器为多个病人注射，这样极易引起交叉感染，也使被感染的“猎人”的血液中的病毒传播给其他病人。

这一理论是最近才出现的，它也是基于“猎人”理论这一基础，不过它更好地解释了为何最初的病毒感染会衍变成大规模的流行病。19世纪末20世纪初，非洲大部分地区都被殖民统治。在法属赤道非洲和比属刚果这些地方，殖民统治尤为严酷。大量的非洲人被奴役，他们的生活环境非常糟糕，卫生条件恶劣，劳动强度大，食物匮乏，这一切都使这些人体质变得虚弱，因此SIV容易侵入这些劳工体内，并攻克他们脆弱的免疫系统转变为HIV。

这种假设显得比较荒谬，一些人声称HIV是“阴谋论”，或者说它是“人为的”。有很大一部分非裔美国人相信HIV是美国制造的生化武器，用来清除黑人与同性恋者，它通过世界范围的天花疫苗与乙肝病毒疫苗的接种而传播。

自从HIV病毒进入人类视野，人类就一直想弄清楚它的来源。尽管人们现在对它的来源及传播途径还众说纷纭、各执一词，但摆在大家面前更重要的任务是了解它的生物学特性，研究如何治疗HIV引发的AIDS疾病以及如何阻止它的大规模传播。

原文检索：

http://www.sciam.com/article.cfm?id=aids-in-1988-gallo-montagnier

http://www.sciam.com.cn/article.php?articleid=2451

http://www.avert.org/origins.htm

http://www.avert.org/hivtypes.htm

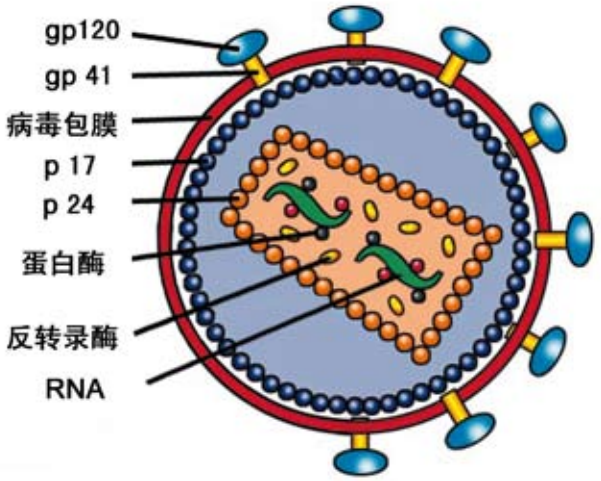
小词典

T细胞：

淋巴细胞的一种，在免疫应答中起着重要作用。T细胞在胸腺内分化成熟，成熟后移居到周围淋巴组织中。T细胞根据其表面分子的不同，可分为不同亚群：细胞毒T细胞、辅助T细胞、调节/抑制T细胞和记忆T细胞等。

二 HIV生物学特性

1 HIV的组分、结构及各蛋白功能



图片说明：人免疫缺陷病毒结构：gp120蛋白与gp41蛋白一同构成HIV病毒颗粒上的突刺结构，基质部分由p17蛋白构成，核心部分由p24蛋白构成。

在人体细胞之外，HIV病毒以一种类似球状颗粒（也称为毒粒）的形式存在，其表面布满了尖刺状结构。一个HIV颗粒直径大约有10-15个亿分之一米，这相当于0.1微米，是大肠杆菌长度的二十分之一，是人类$CD4^+$白细胞直径的七分之一。因此，采用普通的光学显微镜难以观察HIV病毒颗粒，而采用电子显微镜则能清楚地观察到。

整合的HIV也叫前病毒，它大约有9800个碱基，在它两端是名为长末端重复序列（LTR）的结构。HIV的基因处于前病毒DNA的中部，一共有9个，编码至少9种蛋白。