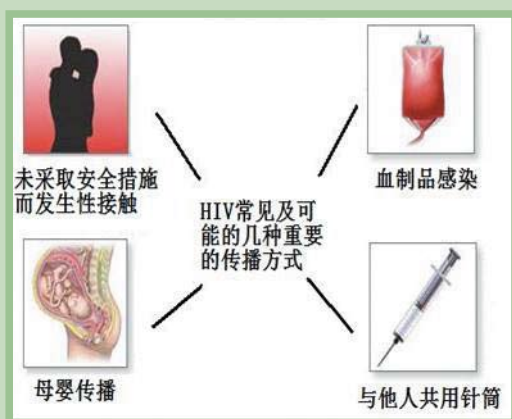


三 HIV的临床防治策略

1 HIV的传播

科学家针对HIV在日常生活中常见的以及可能的传播途径进行了研究。

1.1 高危行为



与他人共用注射器；
与被感染者发生性接触而不采取安全措施，如使用避孕套；
与HIV病情不稳定的人发生性接触。

1.2 受感染的血液传播

HIV能通过血液传播。当输血者感染HIV时，受血者接受这些污染的血液，也会感染HIV。不过如今引入了血液检查机制，并才用热激灭活血液中HIV病毒的技术，HIV通过血液传播的几率已经很小了。

1.3 污染的针头传播

HIV病毒也经常在一同吸毒的人群之间传播，这是由于他们往往共用同一个针头或注射器，只要上面沾有某个AIDS患者的一丁点血液，这群人就很有可能全被病毒感染。

1.4 母婴传播

女性在怀孕及生产时会将HIV病毒传给她的孩子，自然情况下这一几率大约为1/4~1/3。HIV病毒还能通过母乳传播给婴儿。当然，如果这些母亲在怀孕期间服用特定药物，就能极大地降低母婴传播的几率，再配合剖腹产，新生儿被感染的几率将降低到1%。在美国，由于采取了适当的措施，新生儿被感染HIV的情况几乎消失。

1.5 唾液传播

虽然研究人员在被HIV感染的病人唾液发现了病毒的存在，但并没有证据证明HIV能通过唾液的接触而传播。研究发现唾液本身具有限制HIV病毒感染活性的能力，并且唾液中存在的病毒数量通常极少，已感染HIV的人不会因为接吻而将病毒传播给他人。不过，过于亲密的接吻方式有可能会传播病毒，口交传播病毒的例子也曾有报道。

另外，科学家没有发现任何HIV能通过汗液、泪液、尿液及排泄物传播的证据。

1.6 日常接触传播

通过研究拥有HIV感染者的家庭，科学家肯定地认为日常的接触，包括共用餐具、毛巾、床被、游泳池、电话及厕所洁具，不会导致HIV病毒的传播。

HIV也不会通过蚊虫的叮咬而传播。

2 HIV的检测

因为HIV感染的早期阶段不会出现明显症状，所以通常是通过检测血液中的HIV抗体来检测HIV的感染。血液中的抗体一般在感染后一至三个月内无法达到可检测的水平，通常要到六个月时才能在常规血检中检测到。因此，要检测一个人是否最近感染了HIV（急性感染），最好的办法是直接检测血液中HIV病毒的遗传物质是否存在，这种直接的HIV检测对阻止HIV急性感染者传播病毒至关重要。

任何接触HIV病毒的人应该尽早在免疫系统产生抗体的早期进行HIV检测（大致时间范围是接触病毒后的6周至12个月内）。通过早期诊断，可以从医疗机构处获得一些有益的建议，学会如何通过恰当的治疗来帮助自身的免疫系统抵抗HIV以及如何避开机会性感染HIV（见文后小词典1）等。早期诊断还能让已感染者提高警惕，避免由一些高危行为导致的HIV传播。

大多数医疗机构都能提供HIV检测及相关的咨

询服务。目前可以采用两种检测抗体来诊断HIV感染：酶联免疫反应（ELISA）与Western免疫印迹实验（Western blotting）（见文后小词典2、3）。如果一个人很有可能感染了HIV，但两项检测都是阴性，则可能是体内的HIV抗体数量太少，还不足以被检测到，可以过段时间等HIV抗体积累到可检测水平时再来检测。

婴儿的HIV检测

感染了HIV的母亲所生的婴儿，无论携不携带HIV病毒，都携带着他们母亲的HIV抗体达数月之久。如果这些婴儿未表现出相关的病理症状，相关医疗机构将无法通过常规的抗体检测来确认婴儿是否受到了HIV感染。这时，他们会通过检测其它一些生理指标来诊断3个月到15个月大的婴儿是否感染了HIV。研究者目前正在评价这些指标当中，哪些最适宜检测3个月以上的婴儿是否被HIV感染。

3 HIV疫苗

就在HIV病毒被发现后不久，美国健康与人类服务部（U.S. Department of Health & Human Services）部长Margaret Heckler在一次记者招待会上宣称这一发现将促使预防AIDS疾病疫苗的发明，“我们希望这类疫苗能在两年内进入临床试验”，那时正是1984年的4月。

阻碍HIV疫苗进展的病毒特性

序列多样性

感染重要的免疫细胞

免疫逃逸

掩盖抗原表位

MHC下调

病毒突变

病毒的潜伏性

在这些特性当中，最重要的是HIV序列的多样性。由于HIV的逆转录酶保真性差，HIV病毒本身又极易重组，使得HIV的突变能力大大提升。目前发现HIV共有三种不同的大组：M、N和O。其中M组又可细分为9种不同的亚型及大量的重组体。就算是同属HIV-1型的病毒，它们之间也有将近20%的差异。这就意味着一个感染HIV的患者体内会同时存在多种不同序列的HIV病毒，而理想的疫苗要能同时保护人类免受所有病毒亚型的感染，这本身就是一个极大的挑战。

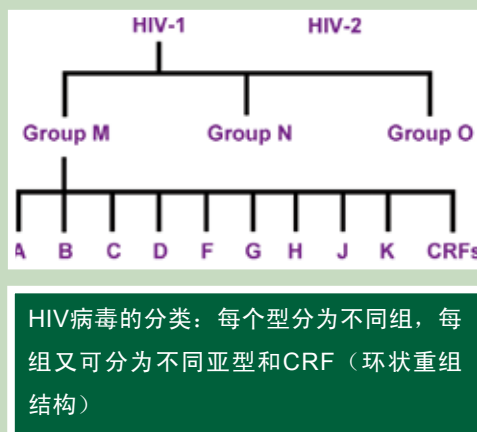
另外一个阻碍HIV疫苗发展的因素就是HIV能感染人的免疫系统，特别是针对CD4⁺T淋巴细胞。在感染后的几天内，人体内大量CD4⁺T细胞被消除，这种现象在包含大量这种细胞的肠道淋巴组织内尤为突出。这些细胞在组织人体有效免疫应答中起重要作用，它们数量的急剧下降会使人们在感染了HIV的一周内免疫系统就受到严重损害。

还有一个因素就是HIV能逃避人体的免疫清除。最明显的例子就是HIV的辅助蛋白Nef能下调主要组织相容性抗原复合体MHC（在被感染细胞内起到T细胞识别的重要作用）的数量，以及包膜蛋白Env能通过各种方式避免抗体的识别。HIV病毒还能通过在被感染的淋巴细胞内把自身遗传物质整合到宿主染色体上，快速建立起潜伏的感染形式。这是最让人头疼的一种病毒特性，因为病毒的这种潜伏形式是没有免疫学活性的，它会以这种状态一直隐匿在宿主细胞中，除非被特殊刺激因子激活，否则将伴随宿主细胞一生，并且不会被任何抗病毒药物发现并清除。

所有这些病毒特性加在一起，使得HIV疫苗的研制万分困难。当然，人们不必因此而灰心丧气。尽管下游的疫苗临床试验阻碍重重、进程缓慢，但上游的疫苗基础研究却正在如火如荼地开展，并且研究人员还提出了众多新型疫苗构建概念。虽然其中一些还只处于概念阶段，但另一些已制成疫苗并通过了I期临床试验。我们应该相信科学，充分应用现有的分子生物学、免疫学、病毒学、结构生物学、化学以及基因组学中的生物学工具，并将它们运用到HIV疫苗的研制中。这条路虽然难走，但全人类对于HIV疫苗的渴求将激励着广大的科研工作者，使他们以更大的热情投入到疫苗的研发当中去。

26年过去了，我们依然没能研制出有效预防HIV的疫苗。2007年，默克公司（Merck）一个非常有希望的已经进入临床试验的疫苗被取消，因为试验过程中发现该疫苗在临床上效果不大，甚至还会对人体造成一定危害；2008年夏天，另一种很有希望的疫苗的临床试验也被搁置，理由则是研制人员认为它的临床效果不会比默克的疫苗好到哪里去。

从1796年英国医生Edward Jenner发现天花疫苗至今，人们已成功研制出多种预防病毒的疫苗，但遗憾的是，HIV疫苗的研制仍然是举步维艰，这就使人不禁问道，究竟是什么因素限制了HIV疫苗研制的成功呢。事实上，许多困难都是由于HIV病毒不同于其它病毒的特性造成的。



4 HIV治疗

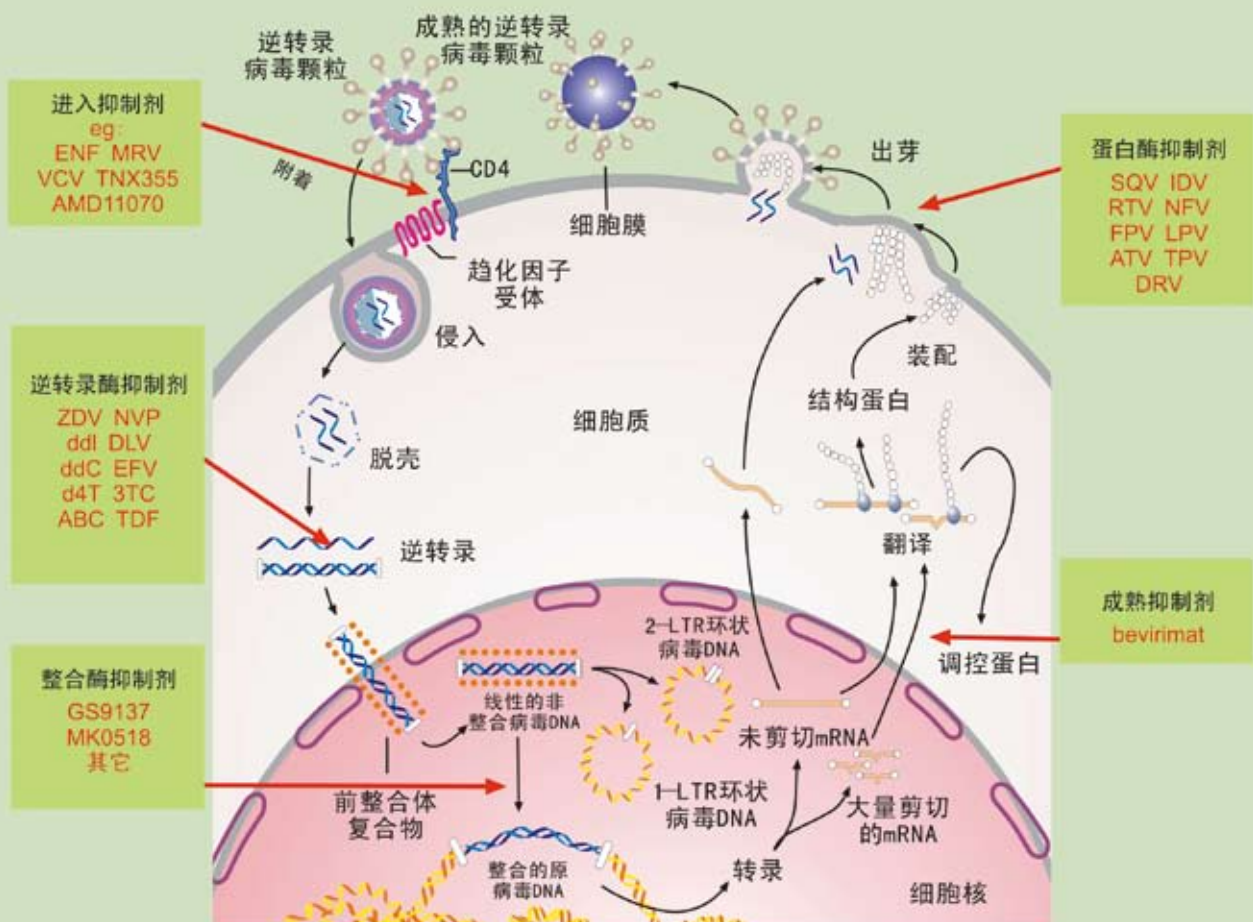
在20世纪80年代早期，AIDS刚开始流行之际，感染了AIDS的人只能剩下几年的寿命。随着抗AIDS药物的性能及安全性的发展，如今的AIDS患者可以比原来活得更久更健康。

4.1 抗HIV/AIDS药物

目前有30种被美国食品及药物管理局（FDA）认可的抗逆转录病毒药物用于治疗被HIV感染的患者，这些药物可分为以下四大类：

抑制剂名称	逆转录酶抑制剂	蛋白酶抑制剂	融合抑制剂	整合酶抑制剂
作用机理	干扰HIV病毒生物周期中的逆转录阶段，在这一阶段中，HIV的逆转录酶将HIV的RNA逆转录成DNA。	干扰HIV病毒用于产生感染型病毒颗粒的蛋白酶。	干扰病毒与细胞膜的融合，从而阻止病毒进入宿主细胞。	阻碍病毒整合酶的活性，病毒需要整合酶将它的遗传物质整合到宿主细胞染色体上。
备注	现在有两种主要的逆转录酶抑制剂：核苷酸形式的抑制剂，通过结合到HIV的DNA上阻止HIV的逆转录；非核苷酸形式的抑制剂，直接与病毒逆转录酶结合，阻止它行使逆转录功能。			

目前的药物无法治愈HIV的感染，尽管它们能抑制HIV病毒的活性，甚至将其降低至无法检出的水平，但仍然无法将患者体内的病毒完全清除。因此，感染了HIV的病人需要持续服用抗逆转录病毒的药物。



HIV复制过程中会发生突变，可能会产生能抵抗抗逆转录病毒药物的子代病毒。因此，医生会建议感染了HIV的病人同时使用多种抗逆转录病毒药物，这就是高效抗逆转录病毒疗法（HAART）。这一疗法将至少两种不同类型的抗逆转录病毒药物混合在一起使用，如果使用得当，将会有效抑制病毒的活性。

虽然HAART的应用极大地降低了HIV导致的死亡率，同时也可能降低了HIV的传播，但这一疗法不能完全抑制病毒的活性。因此，感染HIV的患者，即使在服用这些抗逆转录病毒的药物，如果发生未采取保护措施的性行为或与他人共用针头，仍然有很大机会将HIV传播给他人。

感染了HIV的患者，体内的免疫系统遭到破坏，极易因为各种微生物的侵入而造成机会性感染以及AIDS相关的共感染。不过像HAART这样效果显著的疗法，能明显恢复并保护人体的免疫系统，使人体免受其它的感染。因此，抗逆转录病毒药物能提供一种有效维持人体免疫系统的途径，使HIV病人的寿命与生活质量得到提高。

5 抗逆转录病毒药物的副作用

目前推荐的治疗配方包含至少两种不同类型的抗逆转录病毒药物，其中一些药物可能使人产生一些不适的症状，如反胃及呕吐。另外，还有些药物会引起更为严重的医疗问题，比如身体代谢的改变（如异常的脂肪分布）、异常的脂类和糖类代谢以及骨质疏松。因此，目前的治疗配方还需要进一步改进以减少毒性与副作用。

原文检索：

<http://www.niaid.nih.gov/factsheets/hivinf.htm>

<http://www.sciencemag.org>

<http://www.sciam.com/article.cfm?id=the-aids-vaccine-search-goes-on>

<https://www.iavi.org/viewfile.cfm?fid=1147>

<http://www3.niaid.nih.gov/NR/exeres/A01539FA-7571-48C4-8A76-C526D5F7EFE9.htm>

小词典

1 机会性感染：

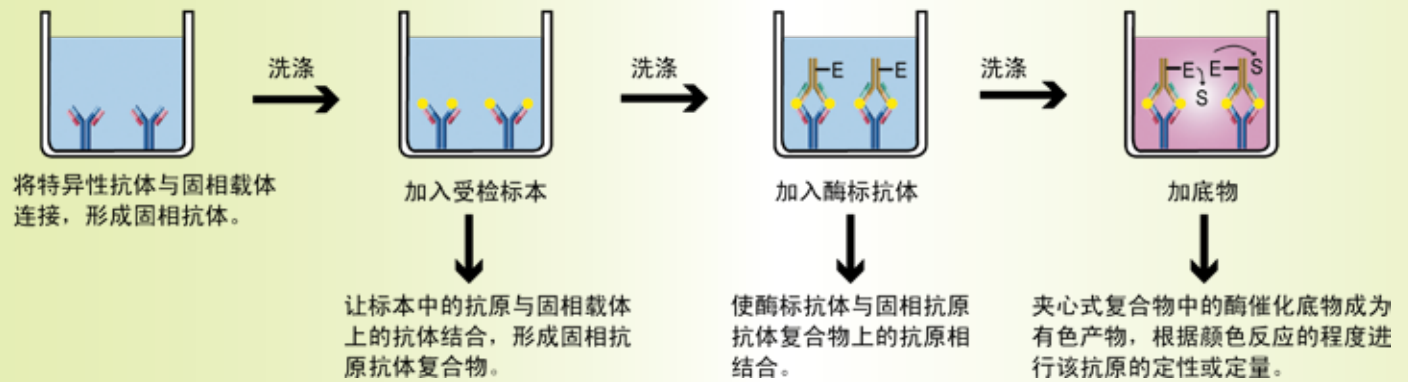
（opportunistic infection）：意为“在健康的免疫系统中不会导致感染的病原体，在受损的免疫系统中有机会能导致感染”。

参见http://en.wikipedia.org/wiki/Opportunistic_infection

2 酶联免疫反应（ELISA）：

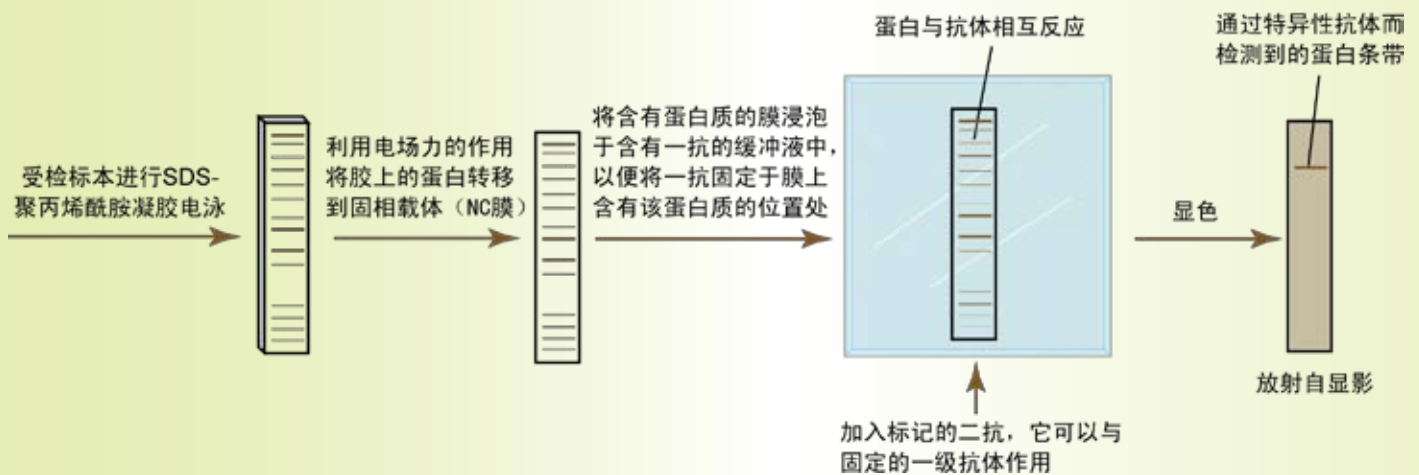
ELISA的基础是抗原或抗体的固相化及抗原或抗体的酶标记。结合在固相载体表面的抗原或抗体仍保持其免疫学活性，酶标记的抗原或抗体既保留其免疫学活性，又保留酶的活性。在测定时，把受检标本（测定其中的抗体或抗原）和酶标抗原或抗体按不同的步骤与固相载体表面的抗原或抗体起反应。用洗涤的方法使固相载体上形成的抗原抗体复合物与其它物质分开，最后结合在固相载体上的酶量与标本中受检物质的量成一定的比例。加入酶反应的底物后，底物被酶催化变为有色产物，产物的量与标本中受检物质的量直接相关，故可根据颜色反应的深浅进行定性或定量分析。由于酶的催化频率很高，故可极大地放大反应效果，从而使测定方法达到很高的敏感度。

例：双抗体夹心法步骤



3 Western免疫印迹（Western blotting）：

是根据抗原抗体的特异性结合检测复杂样品中的某种蛋白的方法。该方法是在凝胶电泳和固相免疫测定技术基础上发展起来的一种新的免疫生化技术。由于免疫印迹具有SDS-PAGE的高分辨力和固相免疫测定的高特异性和敏感性，现已成为蛋白分析的一种常规技术。



ELISA与Western blotting的比较：

1. ELISA可在一块微孔板（microtiter plate）上完成所有步骤，一般多用于临床；而Western blotting则要进行电泳、膜转移等步骤，一般多在实验室进行分析使用；
2. ELISA操作较为简单、快速，只需要ELISA专用的比色仪等简单器材；Western blotting操作较为繁琐、耗时、还需要配置电泳槽、放射显影设备等器材；
3. ELISA的两种抗体都可与待测的蛋白质相互作用；而Western blotting仅一级抗体与蛋白质作用，而二级抗体则与一级抗体作用。