



第二十三章 反转录病毒



学习目标

通过本章内容的学习，学生应能：

◆ 识记

1. 定义 AIDS 的概念。
2. 描述 HIV 的结构与复制特点。
3. 复述艾滋病的传播途径。

◆ 理解

1. 说明 HIV 的致病机制。
2. 归纳 AIDS 的临床分期。

◆ 应用

实施 HIV 感染的诊断与防治。

反转录病毒科 (*Retroviridae*) 按其致病作用可分为 3 个亚科：① RNA 肿瘤病毒亚科 (*Oncovirinae*)，包括引起禽类、哺乳类以及灵长类动物的白血病、肉瘤、淋巴瘤和乳腺癌等多种病毒。近年发现的 I 型、II 型和 V 型人类嗜 T 细胞病毒亦属于此亚科。②慢病毒亚科 (*Lentivirinae*)，包括人类免疫缺陷病毒及多种对动物致病的慢病毒。③泡沫病毒亚科 (*Spumavirinae*)。

第一节 人类免疫缺陷病毒

人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 是获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 即艾滋病的病原体。1981 年美国最初报道艾滋病，1983 年末分离到 HIV，AIDS 已成为世界上最重要的公共卫生问题之一。

一、生物学性状

HIV 主要有两型：HIV-1 和 HIV-2。世界上的艾滋病大多由 HIV-1 所致；HIV-2 只在西非呈地区性流行。

1. 形态与结构 病毒为直径 100 ~ 120nm 的球形颗粒，核心为两条相同的正链 RNA 构成的二聚体，并含有反转录酶、整合酶、RNA 酶 H 等。核酸外包绕着双层衣壳，内层衣壳蛋白 (P24) 包绕在 RNA 外，形成圆柱形核心，外层衣壳蛋白 (P17) 的外面包绕有脂蛋白包膜，其中嵌有 gp120 和 gp41 两种病毒特异的糖蛋白，前者构成包膜表面的刺突，后者为跨膜蛋白 (图 23-1)。



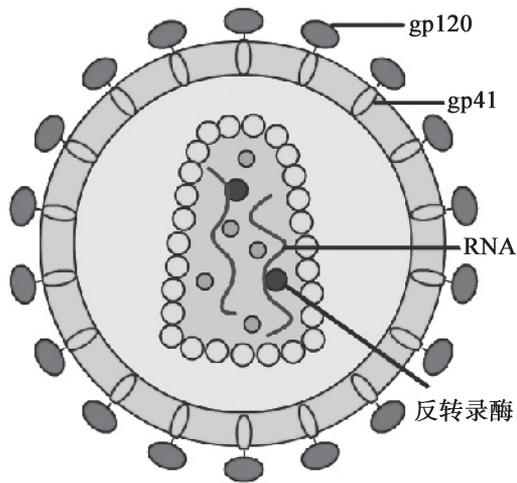


图 23-1 HIV 的结构模式图

2. 病毒的复制 HIV 的包膜糖蛋白刺突 gp120/gp41 复合体与细胞的特异受体 CD4 结合后吸附在宿主细胞膜上，然后病毒包膜与细胞膜发生融合。核衣壳进入细胞质内脱壳，释放出 RNA。病毒的反转录酶以病毒 RNA 为模板、宿主细胞 tRNA 为引物，反转录产生互补的负链 DNA，构成 RNA:DNA 中间体。中间体中的亲代 RNA 链由 RNA 酶 H 水解掉。再由负链 DNA 为模板合成正链 DNA，从而组成双链 DNA。此基因组在病毒整合酶的协助下，整合到宿主细胞染色体中。这种整合的病毒双链 DNA 即前病毒。前病毒活化后，在宿主细胞的 RNA 聚合酶作用下，病毒的 DNA 转录形成 RNA。有些 RNA 经拼接成为病毒 mRNA，在

细胞核糖体上转译成病毒的结构蛋白和非结构蛋白，另一些 RNA 经加帽加尾则可作为病毒的子代 RNA，与结构蛋白装配成核衣壳，最后以出芽的方式获得包膜并释放到细胞外 (图 23-2)。

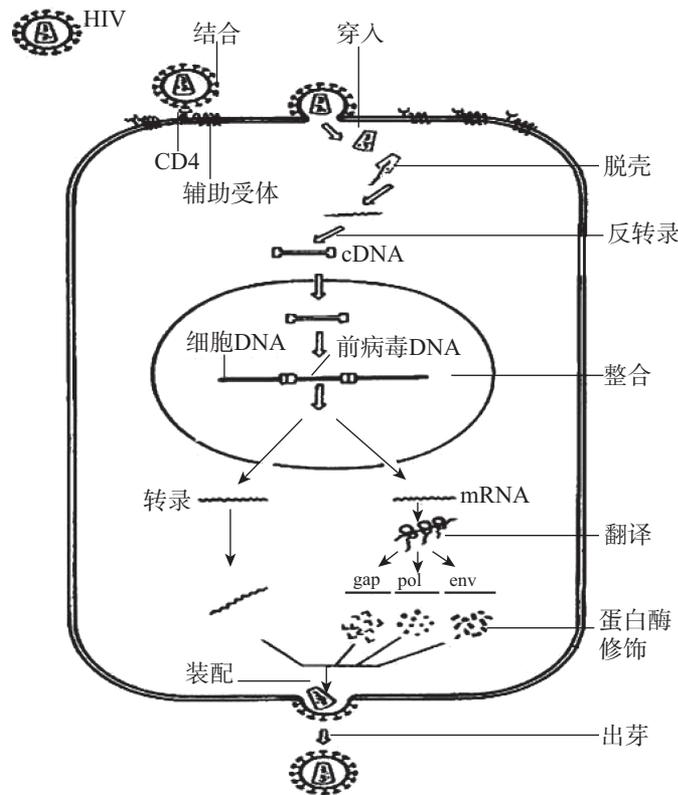


图 23-2 HIV 的复制过程

3. 培养特性 在体外，HIV 仅感染表面有 CD4 受体的细胞。实验室中常用新鲜分离的人 T 细胞培养病毒 (必须在生物安全 III 级或以上实验室进行)，感染后细胞出现不同程度的病变，培养液中可测到反转录酶活性，培养细胞中可查到病毒抗原。

4. 抵抗力 HIV 对理化因素抵抗力较弱。56℃ 经 30 分钟即被灭活，室温中可存活 7 天。





0.2% 次氯酸钠、0.1% 生石灰（漂白粉）、0.3% H_2O_2 、0.5% 甲酚皂溶液和 70% 乙醇处理 5 分钟，对病毒均有灭活作用。但病毒对电离辐射及紫外线有较强的抵抗力。

二、致病性

1. 传染源和传播途径 艾滋病的传染源是 HIV 无症状携带者和艾滋病患者。其传播途径主要有性传播、血液传播及母婴传播。

2. 致病机制 HIV 选择性地使 $CD4^+$ 细胞在数量和功能上受损，从而引起机体免疫功能的全面障碍。感染者主要表现为由 $CD4^+$ T 细胞减少所致的细胞免疫功能低下， $CD4^+/CD8^+$ 比例倒置，使免疫调节功能紊乱，包括 $CD4^+$ T 细胞对 CTL 细胞、NK 细胞及 B 细胞的诱导功能降低等。

HIV 损伤 $CD4^+$ 细胞的机制：①病毒复制后期，由于病毒包膜糖蛋白插入细胞膜或病毒的发芽释放，导致细胞膜的通透性增加而损伤 $CD4^+$ 细胞；② HIV 增殖时可产生大量未整合的病毒 cDNA，干扰细胞的正常生物合成；③受染 T 细胞表面的 gp120 与非感染细胞表面 CD4 分子结合，介导细胞融合而产生大量多核巨细胞，使 $CD4^+$ 细胞死亡；④受染细胞膜上表达的包膜糖蛋白抗原，通过激活特异性 CTL，介导细胞毒作用或与特异性抗体结合，介导 ADCC 作用而破坏 $CD4^+$ 细胞；⑤ HIV 的 gp120 与细胞膜上的 MHC- II 类分子有一同源区，抗 gp120 抗体能与这类 T 细胞发生交叉反应，即病毒诱导的自身免疫造成 T 细胞免疫病理损害或功能障碍。

3. 临床表现

HIV 感染后临床表现分为 4 个阶段。

(1) 原发感染：HIV 初次感染人体后，即开始在 $CD4^+$ T 细胞和单核-巨噬细胞中大量增殖和扩散。此时感染者血循环中的 $CD4^+$ T 细胞数减少和出现 HIV 病毒抗原。70% 以上的感染者在感染后 2 ~ 4 周出现发热、咽炎、淋巴结肿大、皮肤斑丘疹和黏膜溃疡等自限性症状。数周后转入潜伏感染期。

(2) 潜伏感染：此期可长达 6 个月至 10 年。在此期间感染者不表现临床症状，外周血中 HIV 含量很低，但体内的 HIV 仍处于活跃增殖状态，在受染的细胞中继续增殖。

(3) AIDS 相关综合征期 (AIDS-related complex, ARC)：随着 HIV 大量增殖，免疫系统的损伤进行性加重，各种症状开始出现，如全身淋巴结肿大、持续性低热、盗汗、全身倦怠、体重下降、腹泻等，随后出现各种特殊性或复发性的非致命性感染，症状逐渐加重。

案例 23-1

患者男性，42 岁。因“肺炎”入院，经对症治疗好转后出院。一个月后，又因“感冒引起肺炎”而入院。查体：体温 $38.2 \sim 39^\circ C$ ，已持续一周，无明显诱因，乏力，伴有腹泻，后转入传染科治疗。转科不久，医生发现其全身淋巴结肿大，背部出现皮肤 Kaposi 肉瘤，视力下降，后左眼失明，体重减轻。实验室检查： $CD4^+$ T 细胞减少， $CD4^+/CD8^+$ 为 0.5（正常范围为 1.8 ~ 2.2）。传染病五项检查提示抗 HIV (+)。6 个月后患者死亡。病史记载患者生前于 5 年前被派往非洲工作，有不良性行为史，无输血或静脉吸毒史。

问题与思考：

1. 患者死于什么疾病？注意诊断依据是什么？
2. 该疾病的主要预防措施有哪些？





(4) 典型艾滋病期：出现中枢神经系统等多器官、多系统损害，发生各种致命性机会感染，最常见的是单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、卡氏肺孢子菌、结核杆菌感染，其他包括 EB 病毒、鸟分枝杆菌、弓形虫、隐孢子虫、隐球菌、假丝酵母菌等感染。因免疫缺陷而继发 Kaposi 肉瘤、非霍奇金淋巴瘤等。由于免疫系统全面崩溃，患者出现严重的综合征，死亡多发生于临床症状出现后的 2 年之内。

三、免疫性

HIV 感染后，机体可产生高滴度的抗 HIV 多种蛋白的抗体，如抗 gp120 的中和抗体，这些抗体具有一定的保护作用，但不能清除体内的病毒。ADCC、细胞毒性 T 细胞 (CTL) 和 NK 细胞，特别是 CTL 对杀伤 HIV 感染的细胞和阻止病毒经细胞接触而扩散有重要作用，但也不能清除 HIV 潜伏感染的细胞。

四、微生物学检查法

HIV 感染的实验室诊断方法有两大类：一类是测定抗体，是目前最常用的方法；另一类是测定病毒及其组分。

1. 检测抗体 目前采用的主要方法有 ELISA、间接荧光抗体 (IFA)、放射免疫测定 (RIA) 和免疫印迹试验。前 3 种方法的敏感性虽较高，但可出现假阳性反应。因此，这类试验适用于筛选 HIV 感染者，若发现抗体阳性者，应进一步用免疫印迹试验检测针对 HIV 不同结构蛋白的抗体，作确证试验。

2. 检测病毒及其组分

(1) 病毒分离：取新鲜分离的正常人淋巴细胞或脐带血淋巴细胞，用 PHA 刺激并培养 3 ~ 4 天后，用以接种患者淋巴细胞、单核细胞、血浆等标本，继续培养 2 ~ 4 周，如有病毒生长，则出现不同程度的细胞病变，最明显的是有融合的多核巨细胞。细胞病变出现后，可用间接免疫荧光法检测培养细胞中的病毒抗原，或用生化方法检测培养液中的反转录酶活性，以确定 HIV 的存在。

(2) 测定病毒反转录酶：利用病毒的反转录酶能将 RNA 模板反向转录为 cDNA 的原理，测定病毒反转录酶的活性。可用于 HIV 感染性的定量测定，但其敏感性较低。

(3) 测定病毒抗原：约 60% 的患者淋巴细胞中能测定出 HIV 的核心蛋白 P24 抗原，这种抗原通常出现在病毒感染的急性期。在潜伏期常为阴性，当艾滋病症状出现时，P24 抗原又可重新被检测出来。检测方法常用 ELISA。

(4) 测定病毒核酸：用核酸杂交法检测淋巴细胞中的 HIV RNA 及 DNA。最近应用 PCR 法诊断 HIV 感染，灵敏度极高，可检出标本中极微量的 HIV 基因组。

五、防治原则

艾滋病是一种全球性疾病。近几年来，该病的病例数几乎逐年成倍增长，并且流行重心逐渐向亚洲偏移。WHO 和许多国家都已采取预防 HIV 感染的综合措施。我国已设立了监视机构，制定了监测和预防策略。

1. 加强艾滋病卫生防疫管理措施 ①加强宣传教育，普及预防知识，使人们了解艾滋病的一般知识及其严重危害性，加强自我保护；②建立和健全艾滋病防治机构，加强重点人群的监测，掌握流行动态；③切断传播途径，抵制和杜绝吸毒及性滥交；④加强国境检疫，严防艾滋病传入；⑤对血液及血液制品严格检测，确保安全。

2. 疫苗研制 HIV 疫苗的研制和试用正在许多国家进行。迄今，对艾滋病的特异性预防尚缺乏理想的疫苗。





3. 抗病毒治疗 目前, 尚未找到治愈艾滋病的特效药物。现已批准用于治疗艾滋病的药物主要有反转录酶抑制剂, 如齐多夫定(叠氮脱氧胸苷)(3'-azido-2',3'-dideoxy thymidine, AZT)。AZT是核苷的类似物, 可干扰病毒的DNA合成, 在体外试验证明具有明显的抗病毒活性。临床应用证明能缓解艾滋病的症状, 减少机会性感染, 延长其存活期, 但不能挽救患者的最终结局, 因而还不是最理想的抗HIV药物。另外, 去羟肌苷(双脱氧肌苷)(dideoxyinosine, ddI)、扎西他滨(双脱氧胞苷)(dideoxycytidine, ddC)和蛋白酶抑制剂也有抗HIV作用, 多种药物联合应用对早期感染者疗效较好。



知识链接

艾滋病疫苗失败的可能原因

过去几年中有多种艾滋病疫苗宣告失败, PNAS 一项最新研究报道, 其原因可能是此类疫苗会使机体内特异性T淋巴细胞增殖, 从而使接种人群体内产生更多的HIV靶细胞, 导致接种人群更易感染HIV。这项研究可能帮助未来的艾滋病疫苗研制工作找到正确方向。

第二节 人类嗜T细胞病毒

人类嗜T细胞病毒(human T cell lymphotropic virus, HTLV)是人类T细胞白血病及淋巴瘤的病原体, 又称为人类T细胞白血病病毒。

HTLV在电镜下呈圆形, 大小约100nm, 病毒包膜表面刺突嵌有病毒特异的糖蛋白gp120, 能与细胞表面的CD4分子结合, 与病毒的感染、侵入细胞有关。病毒中心含有RNA和反转录酶。HTLV-I与HTLV-II基因组同源性约为65%。

HTLV的传染源是患者和HTLV感染者。主要通过输血及血液制品、共用注射器及性交等方式传播, 亦可经胎盘、产道或初乳等途径将病毒垂直传播给子代。HTLV-I和HTLV-II仅感染表达CD4分子的T细胞并在其中生长, 使受染的T细胞转化, 最后发展成为T细胞白血病。

HTLV的致病机制不完全清楚, HTLV进入体内, 侵入CD4⁺T淋巴细胞后, 其基因组反向转录并以前病毒形式整合于细胞DNA中, 病毒基因产物使CD4⁺淋巴细胞的IL-2基因及IL-2受体基因异常表达, IL-2与IL-2受体又是T细胞增殖的必需因子, 导致受病毒感染的CD4淋巴细胞大量增殖。在这些细胞增殖过程中, 某一克隆中个别细胞染色体如果发生突变, 即演变为白血病细胞, 此细胞克隆无限增殖, 发展为白血病。受HTLV感染的T细胞除引起细胞增生、转化及恶性变外, 其正常免疫功能亦受影响, 主要引起免疫缺陷和多克隆性B细胞激活。

由HTLV-I引起的成人T细胞白血病在日本西南部、加勒比海地区、南美洲东北部和非洲一些地区呈地方性流行。最近我国福建省的沿海地区发现少数成人T细胞白血病病例。除成人T细胞白血病外, 此病毒还可引起热带下肢痉挛性麻痹与B细胞淋巴瘤。HTLV-II则引起毛细胞白血病和慢性CD4⁺细胞淋巴瘤。

HTLV-I或HTLV-II检查方法与HIV相似。可用免疫荧光、免疫酶染色法及ELISA法检测待检血清中HTLV抗体; 也可用免疫印迹法, 检查血清中病毒结构蛋白抗体的种类, 作为确诊试验。

目前对HTLV感染尚无特效的防治措施, 可采用IFN- α 和反转录酶抑制剂等药物进行





治疗。

小结

1. HIV 是引起获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的病原体, 致病机制主要是破坏 CD4⁺T 细胞。传播途径有性传播、血液传播和母婴传播。
2. HIV 是含有反转录酶的 RNA 病毒, 有包膜, 包膜上镶嵌 gp120 和 gp41 两种糖蛋白。gp120 与细胞表面受体 CD4 结合吸附于宿主细胞上。
3. HIV 感染的诊断: 用 ELISA 等方法检测 HIV 抗体进行初筛, 阳性者再经免疫印迹试验确认。
4. HIV 感染的预防主要是加强艾滋病卫生防疫管理措施, 目前尚无有效的 HIV 疫苗上市, 治疗艾滋病的药物主要是反转录酶抑制剂。
5. HTLV-I 的致病性: HTLV-I 引起成人 T 细胞白血病, 主要通过输血及血液制品、共用注射器及性交等方式传播, 其流行有明显的地域性。

自测题

思考题

1. 简述人类免疫缺陷病毒的致病机制。
2. 人类免疫缺陷病毒的主要传播方式有哪几种? 如何预防艾滋病?

(李波清)

