

获得性免疫缺陷综合征

王 用 楫

(卫生部北京生物制品研究所)

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome), 是临床上表现为机会性感染或恶性肿瘤, 而缺乏任何其它免疫缺陷原因的细胞介导免疫的明显免疫缺陷状态。病死率极高, 尚无有效的疗法。1981年首先发现于美国, 接着世界某些其它地区也有相同的病例报告。最近, 美、法已获得病原体的突破, 病原体是一种逆转录病毒 (retrovirus)。此种病毒具有对 T 淋巴细胞亚群的嗜性。

一、流行病学

1981年美国报告一系列霉菌肺炎和 Kaposi 氏肉瘤的病例出现^[1]。在一年之内, 临床疾病表现谱, 迅速扩大; 病例数目, 在一定人群中以流行形势急剧增加。从而, 将伴有明显的细胞介导免疫缺陷, 又无引起此种免疫缺陷的任何其它疾病原因。在临床上表现为机会性感染或不常见的恶性肿瘤者, 统称之为获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)。由于 AIDS 只出现于一定的特殊危险人群和一定的地域分布, 推想其病因可能是一种传染性病原体。AIDS 病例主要临床表现为恶性肿瘤和危及生命的机会性感染, 说明病原体可能具有严重抑制免疫系统功能的作用。

在美国和欧洲已有 AIDS 报告的国家中, AIDS 的主要危险人群为男性同性恋者、静脉注射药物的瘾者。在美国居住的海地人和欧洲居住的赤道非洲人或曾到赤道非洲的旅行者, 构成 AIDS 病例危险人群的次要部分。

美国自 1981 年发现 AIDS 以来, 病例数目急剧上升, 男性病例远远超过女性, 20—50 岁为高发年龄组。回顾性调查表明, 70 年代晚期, AIDS 最先出现在赤道非洲、加勒比地区和美国。在欧洲国家、加拿大和澳大利亚等地, 本病流行情况同美国, 病例绝大多数为男性同性恋者。而另外地区, 如赤道非洲和加勒比地区, 多数病例并无可资识别的危险因素。

随病例数目的累积, 血友病患者、输血受者中, 亦有发生 AIDS 者。但在 AIDS 病人总数中, 所占比例极低, 且大抵都有免疫功能紊乱^[2]。临床表现以机会

性感染为主, 而 Kaposi 氏肉瘤极少^[1]。女性发病率等于男性。另外, 仅有少数 AIDS, 发生在高危人群病例的性伴^[3]及高危人群病例母亲的婴儿^[4]中。

据流行病学及个体临床病例的资料分析, 已经初步阐明: AIDS 病原体存在于多种体液或分泌物中, 从而向易感者散布; 受到感染与表现疾病之间, 有 3—36 个月的潜伏期; AIDS 中细胞介导免疫功能, 急剧降低; 在降低发生原因中, 除与病原体的致病性有关外, 宿主因素可能也参与部分作用。

流行病学数据表明, 传播途径有性接触、共用针头、输血或使用未曾加热处理的血液制剂。尚无由一般接触、共同吃饭、喷嚏、咳嗽等方式传播 AIDS 的证据^[6]。

二、临床学

AIDS 的临床表现主要为机会性感染或恶性肿瘤。目前已认识到, 临床表现基本取决于细胞介导免疫功能不全的程度, 因而 AIDS 的征候具有广泛的多样性, 而无固定统一的临床表现。机会性感染包括霉菌肺炎、高形体病、念珠菌病、CMV 感染、HSV 感染、结核菌感染等等。这类疾病的病原体, 只有条件的致病性, 在人体内常住, 但在免疫正常的个体中并不致病, 或仅引起无症状感染, 罕有发展成为疾病而致死。可是, 在 AIDS 的机会性感染过程中, 以隐袭起病, 疾病发展广泛、严重, 且远较其它免疫缺陷疾病所见到者更为重笃。这些情况说明, AIDS 病人的免疫应答有限, 不是以限制感染的发展。

AIDS 临床疾病, 可综合为四个类型^[7]。

第一, 肺型: 表现为呼吸困难、少氧血症 (hypoxaemia)、胸痛及 X 光胸片弥散性浸润。

第二, CNS 型: 约占病例 30%, 有四种表现: (1) 感染, 如弓形体脓疡、隐球菌脑膜炎、进行性多灶性白质脑病、细胞内性禽结核菌感染、恶性 CMV 脑炎及类圆线虫病 (strongyloidosis); (2) 肿瘤, 如脑淋巴瘤; (3) 脉管性并发症, 如非细菌性血栓性心内膜炎及合并血小板减少性脑出血; (4) 灶性脑病变和自限性无菌性脑膜炎。

第三, 胃肠型: 包括肠道感染、隐性孢子虫病 (*Cryptosporidium*) 及其它病原体感染, 如 HSV-1 或 HSV-2, 出现下痢和体重减轻等。

第四, 发热型: 即原因不明的发热, 伴有体重减轻、不适和衰弱。部分病例证明有细胞内性禽结核杆菌感染, 出现在骨髓、淋巴结或肝活检样品中。

美国和欧洲的 AIDS 病例中, 30% 以上为 Kaposi 氏肉瘤。AIDS 的肉瘤, 在组织学上与以往认识的 Kaposi 氏肉瘤毫无差别; 但侵犯部位广泛, 常波及全身淋巴结、粘膜和内脏, 可合并致命性的机会性感染。此点与传统的 Kaposi 氏肉瘤仅限于四肢, 完全不同。

三、病原学

流行病学资料表明, AIDS 病因可能是传染性病原体, 极可能是一种病毒。由于 AIDS 的免疫缺陷表现为细胞介导免疫, 特别是 T 细胞群的功能不足, 推断此种病原体应对人的 T 细胞具有特殊的嗜性或致病性。已知逆转录病毒中有些成员, 可使动物发生免疫抑制状态。逆转录病毒是一类含有逆转录酶的独特的 RNA 病毒, 能以 RNA 为模板合成 DNA。换言之, 就是其基因信息为 RNA, 而非 DNA。

猫白血病病毒是逆转录病毒中的成员之一^[9]。猫受到此种病毒感染后, 虽可引起猫白血病, 但在多数情况下, 却诱发获得性免疫抑制状态, 结果导致机会性感染而死亡。在此类观察结果的影响下, 认为人类的逆转录病毒可能是 AIDS 的病原体。已分离得到人类 T 细胞嗜性 I 型和 II 型两种病毒 (*human T-lymphotropic virus type I and type II*) 简称为 HTLV-I 和 HTLV-II, 均属于逆转录病毒。HTLV-I 最初由一例皮肤 T 细胞瘤或蕈状真菌病 (*mycosis fungoides*) 分离得到^[9], 以后再从进行性急性 T 细胞白血病病例分离得到^[10]; HTLV-II 分离自一例特殊型的白血病病例^[11]。

1983 年从血清学、病毒学和流行病学的证据看, 都说明 HTLV-I 与 AIDS 有相关性。法国巴斯德研究所从慢性淋巴结肿大综合征的男性同性恋者, 分离得到一株新的逆转录病毒^[12], 命名为淋巴结肿大相关病毒 (*lymphadenopathy-associated virus*) 简写成 LAV。这株病毒在形态、大小及逆转录的使用上, 与 HTLV-I 和 HTLV-II 相同, 其相应抗体在淋巴结肿大综合征或 AIDS 病例中的阳性比例, 明显高于对照人群。以后美国肿瘤研究所报告, 从 AIDS 病人多次分离到一种逆转录病毒, 称为人类 T 细胞嗜性 III 型病毒 (HTLV-III)^[13, 14]。据巴斯德研究所检查 AIDS 病例和 AIDS 高危人群的抗 HTLV-III 的抗体滴度, 与抗 LAV 的抗体滴度极为相似。这个结果和病毒性质的观察, 都强烈支持 HTLV-III 和 LAV 是同一种病毒, 虽则从生化和免疫学方面尚需进一步证实。

总之, AIDS 的病原体已经分离得到, 是一种人类

的逆转录病毒, 亦可称之为 AIDS 相关逆转录病毒 (*AIDS-associated retrovirus*, ARV)。有关的血清免疫学所用的试剂和检测技术, 已在制备和建立; 检测结果已有报告, 今后将会大批涌现出新的检测资料。

四、免疫学

AIDS 病例对皮肤试验, 普遍无变态反应应答。大量证据说明, 此种无变态反应应答现象, 显然是由于细胞介导免疫功能不全。在 AIDS 病例中, T 帮助细胞 (T-helper cells), 即 T_H 细胞, 有特征性数目减少, 而 T 抑制细胞 (T-suppressor cells) 即 T_S 细胞, 数目不变; 结果使 T_H 与 T_S 之比明显降低^[15-17]。健康个体中, T 淋巴细胞内 T_H 和 T_S 细胞亚群, 分别占有 T 细胞总数的 60% 和 30% 左右。 T_H 与 T_S 正常人之比为 2:1, 即比值约为 2。而在 AIDS 情况下, 可出现 T_H 与 T_S 之比倒置的异常表现, 即 T_H 与 T_S 之比为 1:2, 比值则为 1/2 或 0.5。此项比例的倒置, 是由于循环中 T_H 细胞的绝对数目减少所致, 而非为 T_S 数目增加的结果。AIDS 个体的 T_H 细胞数目可降至正常的 1/8—1/10。 T_H 细胞数目的减少, 不仅限于循环中的 T 细胞, 在 AIDS 病例淋巴结内, T_H 对 T_S 之比, 也同有异常降低^[18]。

T_H 与 T_S 之比的降低, 亦可见于其它疾病, 如急性病毒性感染, 但这些情况下的降低, 属一过性, 是可逆的; 当病毒感染消退时, 则又恢复正常。此点与 AIDS 不可逆的降低, 截然不同。Kaposi 氏肉瘤或机会性感染个体中, 迄今未发现 T_H 与 T_S 之比有从降低转至正常的。

AIDS 病例的液体免疫中, 有矛盾情况存在, 即循环中的 B 细胞数目正常, 但循环中的免疫球蛋白 (Ig) 量则有增加^[19]。虽然如此, 但这些 AIDS 病例对由特异性抗原刺激所产生的抗体, 显然有明显不足。换言之, 即在 B 细胞受到某些多克隆的抗原刺激作用产生抗体的同时, 对新抗原却不能产生抗体。此种对自发性 (spontaneous) 多克隆 Ig 产生与特异性抗体产生的分歧现象, 亦见于其它疾病, 如结节病 (*sarcoidosis*) 和病毒性感染^[19]。此种缺陷可能反映 AIDS 病例暴露于多种抗原, 包括病毒性抗原, 而非为由 AIDS 病原体所导致的特异性缺陷。此种缺陷已被证明是 B 细胞内的内在性 (intrinsic) 缺陷^[19]。此外, 帮助 B 细胞分化成为产生 Ig 调节的 T 细胞和浆细胞, 看来只具有相当轻度的缺陷。AIDS 中 T_S 细胞中抑制 Ig 产生的作用, 仅有轻度增加, 不能用以说明全部抗体产生的降低^[19]。

总之, AIDS 中 Ig 产生所表现的异常, 极可能说明全部 AIDS 病例同时遭受其他的病毒性感染, 如 EBV、CMV 感染, 对 AIDS 并无特异性关系。反之, T 细胞反应性的缺陷, 则是 AIDS 病原体对 T_H 细胞亚群具有嗜性及细胞致病性的直接作用结果; 此种 T 细胞反

(下转第 270 页)

应性,对 AIDS 则是有特异性的。

五、防治措施

目前尚无明显改进有关细胞免疫缺陷的治疗方法。AIDS 的疗治应包括感染性疾病和肿瘤的特异性疗法,以及保守性护理。

现在资料坚强支持 HTLV-III 或 LAV 是 AIDS 的病原体;据此,特异性血清免疫学诊断方法正在建立^[20]和完善中,随后就会出现特异性控制或预防措施。

在北美、欧洲,男性同性恋者及静脉用药的瘾者是本病的高发人群,世界卫生组织召开的专家会议上提出,当地卫生当局对高危人群应作出旨在降低获得 AIDS 危险的建议^[17]。在工业国家内,AIDS 的分布和传播方式,与乙型肝炎相同,应加强血液来源的管理,筛除 HTLV-III 抗体阳性的供血者,严格消毒针头、注射器及其它医疗器械^[1]。

参 考 文 献

[1] Center for Disease Control: *Morbidity Mortal Wkly Rep*, 30: 250, 1981.
[2] Goldsmith JC et al.: *Ann. Intern. Med.*, 98: 294, 1983.

[3] Center for Disease Control: *Morbidity Mortal Wkly Rep*, 47: 613, 1983.
[4] Harris C et al.: *N. Engl. J. Med.*, 308: 1181, 1983.
[5] Rubinstein A et al.: *JAMA*, 249: 350, 1983.
[6] *Wkly Epidem Rec* 60: 125, 1985.
[7] Acquired immunodeficiency syndrome: *Bull WHO*, 62: 479, 1984.
[8] Hardy WD: In feline leukemia virus, ed WD Hardy, M Essex, AJ McClelland, pp 3—32 Amsterdam: Elsevier North Holland, 1980.
[9] Poiesz B et al.: *Proc. Natl Acad Sci USA*, 77: 7415, 1980.
[10] Bunn P et al.: *N Engl. J. Med.* 309: 257, 1983.
[11] Kalyamaraman V et al.: *Science*, 218: 571, 1982.
[12] Barre-Sinoussi F et al.: *Science*, 220: 868, 1983.
[13] Popovic M et al.: *Science*, 224: 497, 1984.
[14] Gallo R et al.: *Science*, 224: 500, 1984.
[15] Modlin R et al.: *Lancet*, 1: 768; 1983.
[16] Schroff R et al.: *Clin Immunol Immunopath*, 27: 300, 1983.
[17] Stahl R et al.: *Am. J. Med.*, 73: 171, 1982.
[18] Lane H et al.: *N Engl. J. Med.* 309: 453, 1983.
[19] Fauci A et al.: *Ann. Intern. Med.*, 100: 92, 1984.
[20] *Wkly Epidem Rec* 59: 313, 1984.