

# 针对 HIV 感染的保护性免疫反应和宿主因子

王 学 张 莉 田 波

(中国科学院微生物研究所 北京 100080)

**关键词** 免疫缺损病毒, 保护性免疫反应, 宿主因子

**分类号** Q939.47

人受到免疫缺损病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 的感染并引起艾滋病是受到许多因素影响的复杂过程。HIV 感染后, 病毒大量复制并传播到所有的淋巴器官, 通常在几周内人体内就会产生很强的免疫反应以阻止病毒的复制, 而病毒几乎总是逃避免疫监控而出现慢性且不断地再感染, 直到最后发病。但是, 不同的人感染 HIV-1 后其潜伏期是完全不一样的。在受感染的人群中, 约有 10% 的人在病毒感染的 2~3 年内发病 (称快发病型); 约有 10%~17% 的人感染后 7~10 年甚至终生不发病 (称为不发病型); 剩下的介于二者中间, 在 10 年内发病 (称一般发病型)<sup>[1]</sup>。

在许多临床上不表现任何病症的 HIV 携带者体内, 病毒水平一般都表现为相对稳定, 但实际上病毒的更新

是特别快的, 每天约有  $10^{10}$  个病毒粒子产生和被清除掉, 99% 以上的病毒是在新感染的  $CD_4^+$  T 细胞中繁殖, 该细胞的半寿期为 1.6d<sup>[2]</sup>。HIV 感染与否和负载的大小以及病毒的清除等受宿主的免疫反应和宿主因子的影响很大, 弄清楚这些因子的变化, 有助于了解 HIV-1 感染和繁殖以及引起艾滋病等机理, 人体免疫应答反应, 为加速 HIV 疫苗的设计及防治艾滋病提供理论依据。

## 1 免疫反应

在 HIV 感染的 2~3 年内就发病的快发病型人中, 病毒感染后外周血中的  $CD_4^+$  T 细胞的水平开始升高, 然后迅速下降<sup>[1]</sup>。通常识别 HIV 蛋白的抗体水平也很

1997-07-07收稿

低,中和抗体水平极低或缺乏<sup>[3]</sup>。体外实验表明来自这类病人的抗体能够促进 HIV 分离株的感染,并且病人有很大的病毒负荷<sup>[4]</sup>。

不发病型的 HIV 携带者外周血中,由 MHC-I 型制约的抗 HIV  $CD_8^+$  T 细胞杀伤毒性(CTL)水平始终保持很高,并且有很强的非 MHC 制约的  $CD_8^+$  抑制 HIV 活性,以及高滴度的抗体<sup>[3,5]</sup>。许多报道指出在不发型的 HIV 携带者体内,识别 HIV 的中和抗体水平不断增加,且具有很强的广泛的交叉中和反应<sup>[3,4]</sup>。因此,在不发病型病人体内尽管这种有益的中和抗体的特异性还不太清楚,但其高滴度在控制 HIV 复制和再感染过程中起着很重要的作用。

在一般发病型中 HIV 感染后几周内,毒血症降低,与诱导出的抗 HIV 的细胞免疫和体液免疫之增高是同步的,并且毒血症的降低与抗 HIV 的 MHC-I 型制约的  $CD_8^+$  CTL 的出现完全吻合<sup>[6]</sup>。一般认为在这种类型的 HIV 潜伏期中细胞免疫更为重要,它可以杀死和清除被感染的细胞和控制病毒的负载,但同时它也产生免疫损伤。此外,中和抗体也是抑制 HIV 复制的成分,但是由于不断地发生病毒变异,这种新的变异株常常不能被自身的血清所中和,从而显示出中和抗体所识别的抗原表位太窄<sup>[7]</sup>。同时对这种病人的被动免疫实验表明,加热灭活 HIV 感染者的血浆能够减缓艾滋病的发病进程<sup>[8]</sup>,这说明抗体确实是参与了免疫保护反应,控制着病毒的复制。

有些人多次接触到 HIV,但其血清中的 HIV 抗体仍然是阴性,除了有的是由于特殊的细胞因子等作用因素之外,还有可能是与这类人具有特殊的粘膜免疫反应和局部的  $CD_8^+$  CTL 升高有关,而不是产生抗 HIV 抗体将感染清除掉<sup>[9]</sup>。在受到垂直传染的某些婴儿体内,其 HIV 很快就被清除,可能是由于婴儿体内的特殊环境和来自母亲的中和抗体起了很大的作用<sup>[10]</sup>。

MHC I 型和 II 型在决定 T 细胞和 B 细胞抗病毒免疫反应中起着主要作用,已鉴定出在 HIV 感染和发病过程中许多 MHC 等位基因影响着 HIV 的易感性或抗感染性,许多不发病型的个体对 HIV 的免疫反应无论在数量上还是在质量上都优于快发病型<sup>[11]</sup>。

## 2 外源因子与 HIV 复制

免疫系统受到机会感染的病原等外源因子的刺激而激活时,HIV 的复制就会加快,例如受到结核杆菌的激活时血浆中的 HIV 数量增加。这种增加能够被有效

的治疗加以抑制而致使病毒数量恢复到基准水平。临床实验表明,人体的免疫激活不但能加速 HIV 的复制,而且也加快了艾滋病的病程<sup>[12]</sup>。体外实验也表明,用破伤风毒素免疫后的外周血单核细胞(PBMC)更容易被感染上 HIV。因此说明外源因子在调节病毒复制中起着重要的作用,这种作用可能是通过扰乱细胞的活性和产生细胞因子等来实现的<sup>[12]</sup>。

## 3 内源因子与 HIV 复制

感染后 HIV 进入免疫系统细胞,触发很强的免疫反应,它是免疫系统重要而持久的免疫激活源,这种激活最终与细胞因子的分泌相关连。从 PBMC 培养的上清粗提物中发现,IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、M-CSF 和 GM-CSF 等许多细胞因子的水平显著增加,并且现已知道 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  抑制 HIV 的复制,而 TGF- $\beta$ 、IL-4、IL-10、IL-13 和 IFN- $\gamma$  等根据其培养系统的不同其作用是促进或抑制 HIV 的表达<sup>[13]</sup>。有些激活因子是协同起作用的,而另一些因子则与它们控制免疫系统一样以自分泌或旁分泌方式来进行它们自身的作用。通过对来源于 HIV 感染者的 PBMC 和淋巴结单核细胞研究表明,HIV 的复制是严格受这些因子控制的,通过应用诸如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  等的受体拮抗物,或通过识别这些因子或其受体的抗体来封闭该因子,可以有效地抑制病毒的复制<sup>[14]</sup>。另一个影响 HIV 复制的内源细胞因子是 IL-10,它是免疫抑制细胞因子,通过封闭 HIV 诱导的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌来阻止 HIV 的复制<sup>[15]</sup>。

现在对影响 HIV 复制的分子机制了解得最清楚的是 TNF- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$  是一个很重要的 HIV 诱导因子,它激活细胞转录因子 NF $\kappa$ B。NF $\kappa$ B 能诱导许多细胞基因表达,它结合在 HIV 基因组中的长末端重复区域,从而促使 HIV 转录<sup>[13]</sup>。IL-1 $\beta$  也影响病毒的转录,但还不清楚它是怎样与 NF $\kappa$ B 相联系的,而 IL-6、GM-CSF 和 IFN- $\gamma$  主要是作用于转录之后<sup>[13]</sup>。

1995 年 Cocchi 等发现  $CD_8^+$  T 细胞等所分泌趋化诱导因子(即  $\beta$ -趋化素)—Rantes、MIP-1 $\alpha$  和 MIP-2 $\beta$  有抑制 HIV 复制的作用,但并不是所有的 HIV 株系都受到抑制。不过对来自 HIV 感染并除去  $CD_8^+$  T 细胞的 PMBC 进行培养时发现,HIV 的复制取决于促进和抑制复制的内源因子的平衡,当中和 HIV 复制诱导因子(如 TNF- $\alpha$ )时,病毒复制会显著降低,而  $\beta$ -趋化因子 Rantes、MIP-2 $\beta$  被中和时,病毒的复制就会增加<sup>[16]</sup>。

#### 4 辅助受体(Coreceptor)与病毒感染

不同来源的 HIV-1 对不同类型细胞的感染能力是不一样的(称为细胞嗜性的差别),所有的 HIV 株系都能感染原始的  $CD_4^+$  T 淋巴细胞。许多病毒的原始抽提物在单核细胞中繁殖良好,而不能感染转化了的 T 细胞系,这类 HIV 称为 M 嗜性株系;反过来不能感染单核细胞而在 T 细胞中繁殖良好的称为 T 嗜性株系。据报道, T 嗜性株系进入靶细胞时通过辅助受体 CXCR<sub>4</sub>, 而 M 嗜性株系使用 CCR<sub>5</sub>(偶尔也用 CCR<sub>3</sub> 辅助受体)<sup>[17]</sup>。在性传播的 HIV 中 90% 以上的株系为 M 嗜性,在病毒携带者中 CCR<sub>5</sub> 作为辅助受体占绝大多数,而用 CXCR<sub>4</sub> 辅助受体的株系则相当少,但其致病力特别强,发病速度快。

HIV 株系进入靶细胞时使用不同的辅助受体,对病程的进展起着十分重要的作用。例如 CCR5 缺失纯合体的入具有很强的抗 HIV 感染能力;其等位基因缺失杂合体抗感染能力较弱,病程适中<sup>[18]</sup>。虽然 HIV 感染靶细胞运用了不同的通道,但这指的是初始感染,而感染后病毒在体内会发生嗜性转换。现在还不清楚 M 嗜性株系是怎么转换为 T 嗜性的,以及它们是怎样引起发病的。有报道解释说 M 嗜性株系之优势是由适合于 M 嗜性株系复制条件的平衡来维持的,这种平衡一旦被某个或某些因子破坏就会触发其转换为 T 嗜性株系<sup>[3]</sup>。M 嗜性株系在多数被感染的人群,特别是在长期不发病类型中的广泛存在支持了这一假设,同时也说明前述的因子在控制转换时起着重要的作用。

不同的人其 CCR<sub>5</sub> 表达水平是不相同的,同样是具有 CCR<sub>5</sub> 野生型纯合子基因的个体,其 CCR<sub>5</sub> 表达水平可以相差 20 多倍,据推测这受许多因子的影响,但其确切原因有待深入研究。另外,  $CD_4^+$  T 细胞所处的状态也影响 CCR<sub>5</sub> 的表达,静止的  $CD_4^+$  T 细胞只有少量甚至不表达,而表达 CXCR<sub>4</sub>; 被 IL-2 激活的  $CD_4^+$  T 细胞大量并持续表达 CCR<sub>5</sub>, 暂时表达 CXCR<sub>4</sub><sup>[19]</sup>。因此,只利用 CCR<sub>5</sub> 为辅助因子的 M 嗜性株就不能感染静止的 T 细胞,而 T

嗜性株系则不受限制。记忆性 T 细胞对结合 CCR<sub>5</sub> 的  $\beta$ -趋化素敏感,比其它类型的 T 细胞表达更多的 CCR<sub>5</sub>, 而 CXCR<sub>4</sub> 表达水平在 T 细胞类型间变化不大。据说在发病进程中,嗜性转换与逃避  $\beta$ -趋化素或者降低  $\alpha$ -趋化素的产生有联系,从而加速了 HIV 的有效感染。

虽然人们对 HIV 进行广泛而深入的研究,但仍有许多问题尚待解决,还没有探索出一条有效地防治艾滋病的途径。不过随着对 HIV 感染、进入靶细胞和发病机制之了解的不加深,相信人们一定能够战胜艾滋病。

#### 参 考 文 献

- [1] Sheppard H W. AIDS, 1993, 7:1159
- [2] Perelson A S, Neumann A U, Markowitz M *et al.* Science, 1996, 271:1582.
- [3] Pantaleo G, N. Eng J Med, 1995, 332:209.
- [4] Homsy J, Meyer M, Levy J A. J Virol, 1990, 64: 1437.
- [5] Meet M. J Infect Dis, 1994, 169:1236.
- [6] Koup R A, Safrit J T, Cao Y Z *et al.* J Virol, 1994, 68:4650.
- [7] Nowak M A, May R M, Phillips R E *et al.* Nature, 1995, 375:606.
- [8] Vittecoq D, Chevret S, Morand-Joubert L *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92:1195.
- [9] Levy J A. AIDS, 1993, 7:1401.
- [10] Roques P A, Gras C, Parinet-Mathieu F *et al.* AIDS, 1995, 9:F19-F26.
- [11] Makino M. J Immunol, 1994, 152:4157.
- [12] Paul W E, Seder R A. Cell, 1994, 76:241.
- [13] Coffin J M. Science, 1995, 267:483.
- [14] Kinter A L, Poli G, Fox L *et al.* J Immunol, 1995, 154:2448.
- [15] Kinter A L, Ostrowski M, Goletti D *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93:14076.
- [16] Cocchi F, Devico A L, Garzino-Demo A *et al.* Science, 1995, 270:1811.
- [17] Dragic T, Litwin V, Allaway G P *et al.* Nature, 1996, 381:667.
- [18] Liu R, Paxton W A, Choe S *et al.* Cell, 1996, 86: 367.
- [19] Nagasawa J, Hirota S, Tachibana K *et al.* Nature, 1996, 382:635.