

# 研究中的艾滋病疫苗

王 用 楫

(卫生部北京生物制品研究所)

艾滋病 (AIDS), 即获得性免疫缺陷综合征, 1981 年在美国首先发现。1983 年从淋巴结病综合征患者分离得到一种病毒, 1984 年证明它是艾滋病的病原体。1986 年将此病原体统一命名为人类免疫缺陷病毒 (HIV)。这是一种只感染人类, 而不侵犯其它动物的逆转录病毒。艾滋病世界广泛流行, 其临床症状一旦出现, 一般致死。受染者中, 表现 T<sub>4</sub> 辅助淋巴细胞数目逐渐减少, 免疫功能相应衰退, 导致发生机会感染或罕见的肿瘤——Kaposi 氏肉瘤。AIDS 前驱, 大都出现 AIDS 相关复合征 (ARC) 及神经性疾病。AIDS 抗体阳性者中 大部均携带 HIV, 具有传播性。当前治疗 AIDS 的药物如 AZT, 只能推迟病程发展, 延长病人生命; 并不能清除病原, 中止感染。在发达国家中, 病例虽仍相当集中于高危人群; 但非高危人群中的病例数目, 也在日益增多。世界某些地区, 如以异性性接触为主要传播途径的赤道非洲一些国家, 一般人群 HIV 感染率, 在迅猛增高。拉美国家的病例, 也在急剧上升。亚洲国家目前病例报告的数目虽少, 在此国际交往频繁时代, 无疑是处在 HIV 感染危险包围之中。当前防治 AIDS 的主要目的, 就是阻止 HIV 传播, 避免使 AIDS 演变成为一个新的、常见的、多发的性病。为此, 迫切需要研究安全、有效的 AIDS 疫苗。

## (一) HIV 的性质

随研究的广泛和深入, 已知能引起 AIDS 的病毒, 不只一种, 因其结构和性质极为相似, 一律称为 HIV。HIV 由病毒外膜、病毒衣壳和病毒核酸所组成。病毒外膜, 系在病毒复制的发芽过程中, 由来自宿主细胞的脂类成分构成。在病毒核酸内, 含有两个相同的 RNA 链

和一个蛋白组成的部分, 后者就是逆转录酶, 是一种依赖 RNA 的 DNA 多聚酶。在宿主细胞受到病毒感染后, 此具有独特功能的酶, 可把 HIV 的遗传物质 RNA 转化或逆转录成为与 HIV RNA 互补的互补 DNA, 即 cDNA。从而被整合进入宿主细胞遗传物质 DNA 之内。如此整合进入细胞 DNA 的病毒遗传物质 cDNA, 称为原病毒 (provirus)。随宿主细胞每代分裂繁殖, 其子代细胞的 DNA 中, 都带有此病毒遗传物质 cDNA, 却测不出病毒的存在, 而且随时都有病毒复活的可能。由此可知, 机体一旦受到 HIV 感染, 将终身携带病毒; 或者以静止状态, 或者以活动状态, 这二者之一的方式, 存在于宿主体内。前者就是整合于细胞内的原病毒, 后者则为能攻击、破坏宿主细胞的活动病毒。对病毒从整合转变成为活动的发生机理, 目前知之甚少。这是一个急待探索的问题, 对了解和防止 AIDS 具有重大的现实意义。

HIV 属于逆转录病毒科的慢病毒亚科。慢病毒亚科的成员, 对神经系统有嗜性, 对所染细胞有破坏趋向, 能引起潜伏感染和拖延长期的疾病, 其基因组有高度变异性, 从而增加研制疫苗的复杂性<sup>[1]</sup>。

HIV 结构外层, 即包围病毒 RNA 的糖蛋白外膜或称囊膜, 对附着和进入宿主细胞, 非常重要。外膜由外膜脂类、外膜蛋白和通膜蛋白组成 (图 1)。外膜蛋白和通膜蛋白 (分子量 120000 和 41000) 的糖蛋白, 定名为 gp120 和 gp41, 分别突出在病毒外膜的最表层和穿通于病毒外膜的脂类膜中。与 RNA 一同被包围在外膜内的, 还有逆转录酶和内膜蛋白 (18000)、核心蛋白 (24000), 后者命名为 p18 和 p24。

这两种蛋白,只有当病毒体在体外被裂解后,才能检测出来。在 HIV 感染后,亦可产生相应抗体,但不易被检测出来。

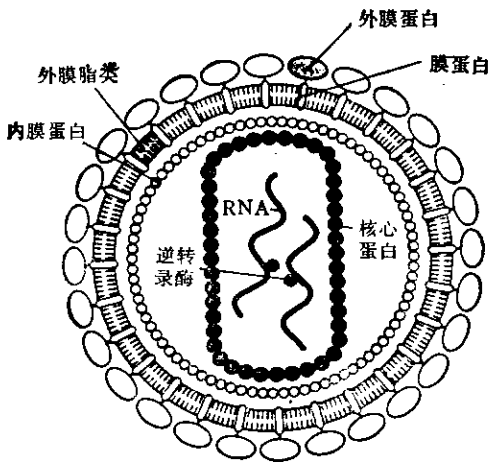


图 1 HIV 外膜结构图

HIV 外膜的精确结构,在国与国,甚至个体与个体所分离的毒株之间都有差别。HIV 的各个毒株,在其所感染的细胞培养物内,均有溶解细胞的作用和侵犯淋巴样细胞的嗜性,但在免疫学上并不完全相同。目前已知有两种不同的 HIV,命名为 HIV-1 和 HIV-2。各自的毒株间,也显有相当程度的可变性。首先发现能引起 AIDS 的 HIV-1,广泛流行于美国、欧洲及中部非洲。HIV-2 的毒力较低,与猴免疫缺陷病毒的性质较近。HIV-2 最初发现于非洲。

## (二) 两类疾病

依病毒在宿主体内存留久暂及宿主对病毒免疫应答作用不同,可将病毒性疾病分为两大类。

1. 一般病毒引起的病毒性疾病:引起这类病毒性疾病的病原体,在宿主体内存留时间短暂,宿主受到感染后所产生的特异性免疫应答即特异性抗体和细胞免疫,具有清除或消灭体内存在的病原体的作用及防止同种病原体再度侵入机体的能力。急性病毒性疾病大都如此,如消化道传播的灰质炎、呼吸道传播的天花、昆虫传播的乙型脑炎。这类疾病各有其安全、有效

的防病疫苗。疫苗的安全性和有效性,与疫苗株具有不在体内长期潜伏及能够产生保护性抗体和细胞免疫的性质有关。

2. 潜伏性病毒引起的病毒性疾病:由潜伏性病毒引起的病毒性疾病,大致分为两类。一类是疱疹病毒科成员,包括单纯疱疹、水痘-带状疱疹、巨细胞和 EB 等四种病毒引起的疾病。这类病毒首次侵入宿主体内,可引起急性感染或急性疾病,同时病原体即潜伏于宿主体体内。这种潜伏病毒在一定条件下,可以复活,引起再发性疾病。宿主在受染病毒后,亦可产生免疫应答,但特异性抗体和细胞免疫,却不能清除或消灭已经潜伏的病毒。

第二类就是由逆转录病毒科中慢病毒亚科成员所引起的疾病。慢病毒成员中,除 HIV 外,还包括绵羊的 visna 病毒,山羊的关节炎脑炎病毒、马属的马传染性贫血病毒,猴类的猴免疫缺陷病毒 (SIV) 等。这类病毒侵入宿主体内,以隐袭性方式存在,无疾病症状,潜伏期长久,可达数月、数年,经过长久的潜伏感染或慢性感染,才出现临床疾病,临床疾病经过也长久,合并神经性疾病者不少,最后难免死亡。宿主受染病毒后,亦出现免疫应答,但抗体和细胞免疫的功能,不足以阻止感染的发展。对这类疾病的免疫机理和发病机理,缺乏系统而深入的了解。这是研究 HIV 疫苗的主要障碍之一。由于 HIV 或其核酸有与宿主细胞核酸整合的趋向,当使用 HIV 或其核酸作为制备疫苗的材料时,必须重视疫苗的安全性。

上述两类疾病的性质见表 1。

## (三) 疫苗研究方向

目前可资遵循的疫苗研究方向有七点,即灭活死疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程重组疫苗、多肽疫苗、痘苗载体重组疫苗和抗独特型抗体疫苗。前三种研究疫苗方向是沿用传统的疫苗制备技术;后四种方向则是采取分子生物学、分子免疫学等方面所建立的新方法。

1. 灭活死疫苗:灭活死疫苗,通常都是先培养相应的细菌性或病毒性强毒病原体,以化学灭活剂如福麻林或  $\beta$ -丙内酯等,经灭活处

表 1 两类疾病比较

比较项目	第一类疾病	第二类 A 组疾病	第二类 B 组疾病
病原体种类	一般病毒	疱疹病毒成员 <sup>(1)</sup>	慢病毒成员 <sup>(2)</sup>
病原体寄生性	暂住体内	潜伏体内	潜伏体内
免疫应答功能 1	清除已有病毒	不能清除病毒	不能清除病毒
免疫应答功能 2	阻止病毒再侵入	阻止病毒再侵入	观察中
预防性疫苗	使用中	不够成熟	研究中
疫苗安全性	++	+	研究中
疫苗有效性	++	+	研究中
潜伏感染	不存在	+	+
慢性感染	不存在	不存在	+

注: (1) 疱疹病毒成员有单纯疱疹病毒 (HSV)、水痘-带状疱疹病毒 (VZV)、巨细胞病毒 (CMV) 和 EB 病毒 (EBV);

(2) 慢病毒成员有人、猴、猫、牛的免疫缺陷病毒 (HIV、SIV、FIV、BIV) 等

理,破坏其感染性,保留其免疫原性。这个疫苗研究方向,简单易行,但难于 HIV 疫苗研究。其困难有:第一,需要培养大量病毒,眼下不易作到;第二,需要有安全可靠的灭活指标,目前尚属缺如;第三,病毒必须高度纯化,以避免由污染细胞而引起不良反应;第四,必须不能含存未改变的病毒核酸,保证绝对不发生病毒核酸被整合进入宿主细胞染色体,从而导致严重后果。

2. 减毒活疫苗: 基于 HIV 的基因组具有被整合进入宿主细胞内的特性,制备 HIV 活疫苗时,绝对要防止疫苗病毒株在受种者体内造成潜伏感染。因此,减毒活疫苗的研究方向,对制备活疫苗显然没有实用意义。何况 HIV 活疫苗的减毒指标或减毒水平都难以制定。

3. 亚单位疫苗: 用破碎病毒体而获得亚病毒单位成分制备的疫苗,称亚单位疫苗或亚病毒疫苗,如流感病毒的血凝素疫苗和神经氨酸酶疫苗,以及用乙型肝炎健康携带者的 HBsAg 所制造的血源性乙型肝炎疫苗,均属亚单位疫苗。

为避免 AIDS 灭活疫苗和活疫苗所带来的病毒核酸安全问题,可沿亚单位疫苗方向,用病毒体的纯化成分,研制 AIDS 疫苗。已知 HIV 基因编码的各种蛋白产物,大都有其抗原性,因而可用它作为抗原,研究待试疫苗。例如位于 HIV 颗粒表面的 gp120,对易感性细胞(如 T、淋巴细胞)上的受体 CD4 既有吸附作用,又可

对免疫系统产生免疫应答。可以认为 gp120 可用于制备 HIV 的首选亚单位疫苗。制备此类疫苗的材料,可采用来自感染 HIV 的细胞或经纯化的病毒<sup>[4]</sup>。依此法制造疫苗,要建立两项操作工艺。第一,在严格安全保护条件下大量培养病毒;第二,在保证产品不含病毒核酸及其它无用的细胞成分条件下,提取和纯化亚单位材料。建立这两项工艺相当复杂;筛选材料中的病毒核酸,颇不容易。所以,亚单位疫苗是研究 HIV 疫苗方向之一,但不是首选方向。

4. 基因工程重组疫苗: 研究基因工程重组疫苗,包括两个主要过程。首先,将选定的免疫性抗原或抗原决定簇的基因编码片段,引入细菌、酵母或能连续传代的哺乳动物细胞的基因中。然后,以基因工程技术生产大量抗原,从而可用以制备只含有免疫性抗原的纯化疫苗。近年来已有多种乙型肝炎的基因工程疫苗面世。基因工程重组疫苗,亦可称为基因工程亚单位疫苗,因为这类疫苗的抗原为亚病毒单位,其制备工艺属基因工程。

近数年来, HIV 已有大量不同基因片段,在多种细胞系统中克隆和表达。携带 HIV 基因的细胞系统有:原核细胞如大肠杆菌<sup>[5]</sup>、枯草杆菌<sup>[6]</sup>。真核细胞如酵母<sup>[7]</sup>、昆虫细胞<sup>[8]</sup>和哺乳类细胞<sup>[9]</sup>。据此,使用相当简单的发酵工艺,就可生产大量 HIV 蛋白。种种细胞系统,各有优缺点;可依具体要求加以选择。如制备人用疫苗,以选用哺乳类细胞为宜。哺乳类细胞是

哺乳动物病毒的自然宿主,病毒蛋白在此类细胞内,更易于形成其固有结构,纯化过程也容易、迅速、经济。

已经证明,以基因工程制得的 HIV 蛋白,接种到实验动物所产生的免疫应答,与由接种病毒培养制得的自然蛋白所产生的相同<sup>[9]</sup>。由此可以认为,研制 AIDS 基因工程重组疫苗,是一个值得优选的合理方向。

5. 多肽疫苗:多肽疫苗是运用化学合成技术制备的一种纯度高的精炼制品。其研究基础应该建立在:病毒-蛋白免疫优势抗原决定簇已经肯定,及优势抗原决定簇能够产生保护性免疫已经证明。当前已经合成具有乙型肝炎、流感、脊髓灰质炎病毒抗原活性的多肽,对动物能诱生中和抗体,正努力探索作为人类免疫注射的可能性。对 HIV 多肽疫苗的研究,在 HIV 蛋白中已有免疫优势决定簇的报告<sup>[9]</sup>,在进行 HIV 多肽疫苗的尝试<sup>[9]</sup>。多肽疫苗有其优点,如不含病毒核酸,疫苗稳定性高,产品纯度高,生产费用低。其缺点为抗原弱,需要研究安全有效的佐剂。

6. 痘苗载体重组疫苗:痘苗病毒是一种大型病毒,可用于克隆多种病毒的免疫性基因。重组有其它病毒基因的痘苗病毒,一旦在宿主体内繁殖,宿主即可产生针对相应其它病毒感染的抗体,从而宿主可获得相应病毒感染的免疫力。如此制得的疫苗,称为痘苗载体重组疫苗。另一些病毒如腺病毒、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒,也都可以用作载体;但仍以痘苗为重点选作载体,且已设计制备多种动物病毒疫苗<sup>[10]</sup>。痘苗载体的明显特点有:稳定性高、便于保存、运输、使用;病毒基因组大,能适应多种外来插入物;生产和使用技术简单、易行等。但也有缺点,如可出现毒性副反应,特别发生在成人首次免疫之后;不能用于对痘苗已有免疫力者。

近年来已报告有含存和表达 HIV 种种基因产生的痘苗载体重组疫苗<sup>[11,12]</sup>。这些重组物在恒河猴<sup>[13]</sup>、黑猩猩<sup>[14]</sup>、人体<sup>[15]</sup>都能够诱生体液和细胞介导两类免疫应答。但初步结果表明,猴

经免疫并不能从以后 HIV 攻击中得到保护<sup>[13]</sup>。此项实验初步结果,显然需要进一步工作,以评价载体重组疫苗作为 AIDS 疫苗的研究方向。

7. 抗独特型抗体疫苗:抗独特型抗体的免疫,就是以抗独特型抗体为抗原注射机体所产生的保护性免疫。这种免疫方式,目前只处在探索研究阶段。根据分子模拟(molecular mimicry)和独特型-抗独特型网状学说<sup>[16]</sup>,提出一个富有理论意义的 AIDS 疫苗研究方向。沿这个方向,把针对 CD4 受体上 gp120 结合部的抗体(第一级抗体,Ab1)作为抗原,用以诱生下一级抗体(第二级抗体,Ab2),即抗独特型的抗体(Ab2)。如此诱生的抗独特型抗体(Ab2),在理论上应该模拟 CD4 受体的结构,从而连结在 gp120 上的 CD4 连结部位,这就有利于病毒被中和及感染受阻止。这个研究方向相当复杂,但在技术上是可行的。抗独特型抗体如果能够用于 HIV 免疫,就可以免去由注射 AIDS 减毒活疫苗、灭活死疫苗或纯化亚单位疫苗可能出现的安全问题。使用针对 CD4 受体上 leu 3A 抗原决定簇的小鼠单克隆抗体,已经得到一些进展<sup>[17]</sup>。由注射此单克隆抗体到实验动物所产生的抗独特型抗体,不仅能中和 HIV-1 的不同分离物,而且还可以中和 HIV-2 的一株分离物<sup>[18]</sup>。由此推想,抗独特型抗体疫苗可能有助于克服 HIV 基因变异性的困难。

根据可行性、安全性、可能有效性三项指标,对上述七种 HIV 疫苗的研究方向,进行综合衡量,可以得到各个研究方向大致等级的优先性(表 2)。

#### (四) 保护性免疫的抗原决定簇

HIV 基因的蛋白产物,可能用来研制 HIV 疫苗。兹将 HIV 基因主要蛋白产物的免疫应答列入表 3。HIV 的蛋白产物,至为复杂。病毒外膜是最可能引起保护性体液免疫应答的病毒基因产物;在 HIV 是外膜基因(env)5'端的主要外部的病毒糖蛋白 gp120。在 env3'端的是与 gp120 连接在一起的通膜蛋白 gp41。这两种蛋白的合体 gp160,与病毒体外膜的连系

表 2 HIV 疫苗研究方向比较

疫苗种类	可行性	安全性	效力可能性	研究优先性
灭活死疫苗	++	?	±	3 级
减毒活疫苗	++	?	+	4 级
亚单位疫苗	+	+	++	3 级
基因工程疫苗	++	+	++	1 级
多肽疫苗	++	+	+	2 级
痘苗载体疫苗	++	+	++	1 级
抗独特型抗体	±	+	+	4 级

极为脆弱，经温和的纯化处理，就可使其与病毒体脱离。已有报告，gp120 可引发反应性抗体、型别特异性中和抗体、阻止病毒介导融合的抗体以及引起补体介导的（ACC）和抗体介导的（ADCC）两种细胞毒现象<sup>[19]</sup>。组别特异性基因 gag、逆转录酶或称多聚酶基因 pol、其他基因所编码的核心蛋白及多种病毒蛋白，均已被证明可能引起保护性抗体<sup>[20]</sup>。

表 3 HIV 基因的主要蛋白产物

基因	蛋白产物	功能	免疫应答
env	gp 160	衔接	++
	gp 120	外膜蛋白	+
	gp 41	通膜蛋白	+
gag	p 24	核心蛋白	+
	p 17	内膜蛋白	+
pol	p 60	逆转录酶	+

在研制亚单位疫苗的思想指导下，HIV 疫苗研究者，在寻求能够提供免疫保护的重要 HIV 成分，即保护性免疫的抗原决定簇。就已经得到的相当进展，可从两个方面归纳：第一，能够诱生体液免疫，亦即诱生多种中和抗体的抗原决定簇或蛋白片段；第二，能够诱生细胞免疫（包括细胞毒淋巴细胞和介导 ADCC 抗体）的抗原决定簇。在病毒外膜 gp120 和 gp41 的结构图谱上，已经定位或标画出近 20 个抗原决定簇或抗原部位。

诱发主要中和抗体的决定簇，定位在外膜蛋白 gp120 片段的第三易变区 V<sub>3</sub> 的环绊（loop）上。最近研究表明，黑猩猩给以 HIV 所产生对 V<sub>3</sub> 环绊的中和抗体，能使动物得到保护，不受 HIV 感染。以此环绊作为免疫注

射刺激物，用于曾经接种过其他 HIV 免疫原的黑猩猩，则可得到高水平的中和抗体；这些中和抗体看来至少对 HIV 攻击注射的近期保护有关。研究表明，对这个区域的抗体，与在抗体阳性母亲缺乏母婴间 HIV 传播作用密切相关<sup>[21]</sup>。尽管有这些结果，疫苗中使用这一片段看来有一定限制，因其具有广泛而明显的易变性。最近许多研究结果表明，在 HIV 自然分离物中，难于保持这个环绊的关键部分不变，说明人群确有各种血清型别存在；为对付人群中 HIV 分离物的非一致性，势必要通过疫苗中包括多种抗原的解决途径。在保证疫苗使用之前，对病毒这一部位的片段结构，尚需深入研究。

在病毒的外膜上，还存在其他的中和性标靶。其中之一，即定位在通膜蛋白 gp41 之内，具有高变稳定性<sup>[22]</sup>。亦可作为疫苗的组分。

在细胞免疫方面，已定位有独特的 T 细胞抗原决定簇在病毒外膜上及其内部成分中。T 辅助细胞的抗原决定簇最为丰富。其中一个部位连结到中和作用环绊中的 B 细胞抗原决定簇<sup>[23]</sup>。另外的这类抗原决定簇，能作为 HIV 血清阳性个体的细胞毒淋巴细胞的标靶。在外膜上还有些部位可作为 ADCC 的标靶。所以，能攻击受染细胞的有许多细胞免疫系统。

在研究保护性免疫的同时，还应该了解对保护性免疫不利的免疫应答，即诱发的免疫抑制作用和诱发的加重 HIV 感染的抗体。抗体能加强 HIV 感染，目前只在体外细胞上观察到；有关这一问题可参阅综述性文章<sup>[24]</sup>。在 HIV 或 SIV 疫苗试验的动物模型中，尚无抗体加重感染的证明；特别在用 HIV 抗原免疫的人体中，虽经重点寻求，也未证明有此种加重感染。为保证疫苗安全有效，在病毒疫苗成分中，应除去有害的任何抗原决定簇。

（五）动物模型

建立动物模型，是研究 HIV 疫苗的关键问题之一。理想的实验动物，应该在接种 HIV 后，经过一定时间的潜伏期，能够引起 HIV 感染和 AIDS 样的临床疾病。在非人的灵长动物中，已知黑猩猩能接受 HIV 感染，即注射

HIV 后可从机体反复再分离出来,产生一定的免疫应答;因此,可以用于疫苗的安全试验,免疫原性试验和 HIV 攻击后防止感染的保护试验。由于黑猩猩被 HIV 攻击感染后,尚未能查出发生类似人 AIDS 的临床疾病,因而不能用于防止疾病的保护试验。虽然如此,即便会出现一定的临床疾病,如果还要经过长达数年的潜伏期,临床疾病又非典型表现,也无实用意义。黑猩猩经待试疫苗免疫后,在 HIV 攻击试验中,尚未获得阻止感染的保护效果<sup>[25]</sup>。当前已得到的结果虽不理想,但并非完全无望。这些初步失败,也可能由于已用于试验的动物数目不多, HIV 攻击所用剂量不够恰当,判定效力所用标准不够适宜或当前研制的待试疫苗效力不足所致。

基于数目少、价格贵、繁殖难,黑猩猩只能用于疫苗的关键性、而非研究初步的试验。另外,还在寻求相似于 HIV-动物模型系统。例如,非人灵长动物已经分离得到的猴类免疫缺陷病毒 (SIV),其基因结构、形态、生长特性、细胞嗜性等,都与 HIV 相似。SIV 分离物中有些毒株,如注射至恒河猴可引起疾病,且潜伏期相当短暂,发病机理又相似于人的 AIDS<sup>[26]</sup>。感染的恒河猴临床上表现淋巴结病和腹泻,血清抗体阳转后表现体重下降,伴有对机会感染病原体的易感性相应增加。诱发疾病的发病率和病死率也相应升高。而且还证明, SIV 抗原决定簇的免疫应答强度,与感染动物的生存能力之间,有直接的相应关系。看来 SIV-恒河猴系统,确实是研究 SIV 致病性的卓越动物模型。SIV 试验疫苗在 SIV-恒河猴系统中的试验结果,完全可以作为研究 HIV 疫苗的借鉴。

SIV 试验疫苗,在 SIV-恒河猴系统中,已经获得一些令人深思的结果<sup>[27,28]</sup>: 灭活的全病毒疫苗有推迟发病时间的作用,在个别例子中,甚至可以完全阻止病毒感染。值得注意的是,在经免疫、攻击的动物中,出现了 SIV 感染未被阻断而临床疾病得到防止的疫苗保护规律。推想 HIV 疫苗也可能有同样的保护规律。实际上,此种疫苗保护规律,在现用的病毒性疫苗中

也屡见不鲜。如灭活的灰质炎疫苗就是明显的例子。由此可以认为,防病有效的疫苗,对完全阻止感染,并非必要;亦即不能完全阻止病毒入侵的试验疫苗,只要能使病毒降低至机体耐受程度以下,亦有深入研究的前景。

最近证明: HIV-2 能够感染恒河猴<sup>[29]</sup>和熊猴<sup>[30]</sup>,由此在建立比黑猩猩容易得到的猴子动物模型时,曾用 HIV-2 感染熊猴,其表现有对用 SIV 攻击试验的保护<sup>[30]</sup>。最近还有报告:黑猩猩经用 HIV-1 试验疫苗注射后,再以 HIV-1 多肽加强免疫,对 HIV-1 活病毒的攻击产生了保护<sup>[31]</sup>。这些结果均是可行性的初步探索,是扩大艾滋病疫苗动物试验的前奏。

除 SIV 疫苗在恒河猴模型中的试验结果可作为研究 HIV 疫苗的借鉴外,用猫的免疫缺陷病毒 (FIV)<sup>[32]</sup>及牛的免疫缺陷病毒 (BIV)<sup>[33]</sup>,亦可建立动物模型、制造疫苗。

## (六) 结束语

为防止 AIDS 演变成为人间广泛散布的性病,迫切需要 HIV 疫苗。基因工程疫苗是研究疫苗的首选方向。沿这一方向,在 HIV 外膜蛋白序列上,已定位出一些保护性免疫抗原决定簇。黑猩猩可作为试验疫苗的动物模型。SIV 疫苗在 SIV-恒河猴系统中的研究结果,会有助于 HIV 疫苗的发展。HIV 疫苗研究在迅速进展中,已制出了种种试验性疫苗,目前尚处在初级阶段。对 AIDS 的发病机理和免疫机理认识不足、HIV 毒株间抗原的不一致性、毒株内基因组碱基对的易变性等不利因素,在阻碍着疫苗研究的发展。但这些并非不可克服的困难,只不过延迟疫苗面世的时间而已。最后,有两个值得提出的问题。其一,人体一旦遭受 HIV 侵入,即终生携带病毒、终生传播病毒, AIDS 病例未悉有自愈者,且尚无特效疗法;这两个特点使 AIDS 有别于一般性病,可以认为 AIDS 是一种“超级”性病,为害最烈。其二,对 HIV 感染者,如 HIV 阳性母亲所生的婴儿,以及急性 HIV 接触者,如受刺于污染 HIV 针头的个体,都应该同时接受高价免疫球蛋白的被动免疫和

(下转封二)

## HIV 试用疫苗的自动免疫。

### 参 考 文 献

1. Hasse AT et al.: *Science* **230**: 71, 1985.
2. Pyle SW et al.: *J Virol* **62**: 2258, 1988.
3. Samuel KP et al.: *Gene* **64**: 121, 1988.
4. Le Grice SFJ et al.: *Gene* **55**: 95, 1987.
5. Adams SE et al.: *Nature* **329**: 68, 1987.
6. Madisen L et al.: *Virology* **158**: 248, 1987.
7. Lasky LA et al.: *Science* **233**: 209, 1988.
8. Ho DD et al.: *Science* **239**: 1021, 1988.
9. Kennedy RC et al.: *Science* **231**: 1556, 1986.
10. Percus ME et al.: *Science* **299**: 981, 1985.
11. Chakrabarti S et al.: *Nature* **320**: 535, 1986.
12. Hu S-L et al.: *Nature* **320**: 537, 1986.
13. Zarling JM et al.: *Nature* **323**: 344, 1986.
14. Zarling JM et al.: *J Immunol* **139**: 988, 1987.
15. Zagury D et al.: *Nature* **332**: 728, 1988.
16. Burdette S and Schwartz RS: *N Engl J Med* **317**: 219, 1987.
17. Chanh TC et al.: *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 3891, 1987.
18. Dalglish AG et al.: *Lancet* **2**: 1047, 1987.
19. Lysterly HK et al.: *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 4601, 1987.
20. Townsend ARM et al.: *Cell* **42**: 457, 1985.
21. Rossi P et al.: *Proc Natl Acad Sci* **86**: 8055, 1989.
22. Evens DJ et al.: *Nature* **339**: 385, 1985.
23. Palker TJ et al.: *J Immunol* **142**: 3612, 1989.
24. Bolognesi DP et al.: *Nature* **340**: 431, 1989.
25. Eichberg JW et al.: *J Virol* **61**: 3804, 1987.
26. Chlilifoux LV et al.: *Am J Pathol* **128**: 104, 1987.
27. Desrosiers RC et al.: *Proc Natl Acad Sci USA* **86**: 6353, 1989.
28. Murphy-Corb M et al.: *Science* **246**: 1291, 1989.
29. Franchini G et al.: *J Virol* **64**: 4462, 1990.
30. Putkonen P et al.: *AIDS* **4**: 7839, 1990.
31. Girard M et al.: *Proc Natl Acad Sci USA* **88**: 542, 1991.
32. Pedersent NC et al.: *Science* **235**: 790, 1987.
33. Gonda MA et al.: *Nature* **330**: 388, 1987.