

[美] L. 松佩拉克 (Lauren Sompayrac) 著
姜莉 李琦涵 等译

病毒学概览

How
Pathogenic Viruses
Work



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

【内容提要】

本书以生动的语言、幽默的表述，用“演讲”方式，对人们最感兴趣的病毒进行了阐述，突出重点概念，使读者真正做到享受学习病毒学的乐趣。本书共 9 讲，分别讲述了病毒的起源和生活方式、宿主防卫机制，通过呼吸道、消化道、母婴途径和身体的亲密接触而感染的病毒，新出现的病毒，疫苗及抗病毒药物等；对 12 种最常见的病毒的复制、传播、逃逸宿主免疫等内容进行了详尽阐述。本书可作为高年级本科生和研究生病毒学核心教材，也可作为其他教材的配套用书。同时，本书还是一部轻松、快速掌握病毒学的考试复习用书。”

【目录】

第 1 部分病毒的概念 1

1 病毒的起源和生活方式 3

2 宿主的防卫机制 9

第 2 部分病毒的世界 29

3 通过呼吸道感染的病毒 31

流感病毒——采用诱饵战术并不断改变策略的病毒 31

鼻病毒——善于投降的病毒 44

麻疹病毒——特洛伊木马病毒 50

4 通过消化道感染的病毒 59

轮状病毒——从事秘密复制活动的病毒 61

腺病毒——具有日程表的病毒 68

甲型肝炎——一种会绕道的病毒 78

5 通过母婴途径感染的病毒 84

乙型肝炎病毒——诱饵式的病毒 85

丙型肝炎病毒——逃跑的艺术家 94

人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型——部落中的病毒 99

6 通过身体的亲密接触而感染的病毒 110

HIV 1——都市里的病毒 112

单纯疱疹病毒——隐藏的病毒 124

人乳头瘤病毒——很安静的病毒 133

7 新出现的病毒 146

第 3 部分增强我们的免疫防卫 159

8 疫苗 161

9 抗病毒药物 173

术语表 184"

第1部分

病毒的概念



在这一部分中，我们将用两个讲座的内容来对病毒概念进行阐述。在第1讲中，我们将简要地介绍病毒来自何处，然后，我们将讨论每一个病毒都必须面临并解决的三个问题：病毒如何在人体细胞中复制；如何向一个新的人体宿主传播；在宿主防卫机制产生后如何逃避这些防卫反应。这些问题的讨论将自然而然地得出一个推断，即一个病毒感染所导致的病理学结局是由这个病毒解决上述三个问题的特定方式所决定的，这也正是本书各讲座的基础。

为了防卫病毒对机体的侵害，人类迄今已进化形成了强有力的多层防卫机制，在第2讲之中，我们将具体分析这些防卫策略，确定病毒对机体的攻击所面临的反应。很明显，要能够逃避宿主的防卫反应，那些最终变成了人类致病病原的病毒的确需要许多“智慧”。

1 病毒的起源和生活方式

1.1 病毒是什么？

病毒实际上就是由一个保护性的外壳包裹的一段 RNA 或 DNA。利用进化的力量，这些简单的生物体可以在所感染的细胞内以寄生形式复制，同时，也能在细胞外保持极强的生命力。尤其令人惊讶的是病毒能以其微小之躯而引起如此复杂的生物学结果，并且其过程又是那样的完美。例如，乙型肝炎病毒以其遗传结构来看，是已知人类病毒（即感染人类的病毒）中最简单的病毒，它仅有四个基因，但如此简洁的遗传信息，却使乙型肝炎病毒成为最具杀伤力的病原之一。每年，约有 100 万人死于乙型肝炎病毒相关的肝脏疾病。

1.2 病毒来自何处？

与 Fox Mulder 在影片“X 档案”中告诉我们的相反，病毒并非外星人送给人类的礼物。事实上，如今像瘟疫一样威胁人类的病毒已经差不多可以肯定是来自于植物细胞、人类细胞或是鸟类及其他动物细胞。之所以说“差不多可以肯定”是因为既然没有化石一类的记录可供参考，因此就没有人能够确切地知道病毒是如何进化的。对此，我个人的观点认为，病毒的出现是由于大自然的忙乱所致。

在进化的过程中，任何一种生物的遗传密码都可能发生突变，按适者生存的法则，某些突变体可以生存下去。遗传密码的突变可能每一次仅导致一个或几个字母的变化，但由于进化过程悠久而漫长，为了加快这一过程，大自然决定让染色体上的一个遗传信息的“短句”向另一个染色体转移，而这种“跳跃基因”的出现，使得一些完整的功能遗传单位组合产生一些具有多功能的蛋白分子，或者导致不同基因中的不同部位发生同步剪接而形成具有新功能的蛋白分子。事实上，大约有 30% 以上的人类基因中可以发现此类“转座”事件的痕迹。

这种基因转移大大地加快了进化的进程，但也为创造各种病毒提供了一种可能的机制。当转座现象发生时，遗传信息结构便不再

依附于染色体而自由存在于细胞中。既然病毒仅仅是由一个保护性外壳包裹的一段 RNA 或 DNA，那么一些游离的细胞遗传信息就能够被某些病毒用来构建其基因组（病毒基因组指一个病毒的遗传信息的总和）。当然从这个意义上说，任何能够导致遗传信息在细胞内游离存在的机制都可能产生病毒，但由于病毒的复制需要多种病毒基因的综合功能，所以需要转座作用将有用的基因转移到一个染色体上能够彼此相邻的位置，以便于某一可能的病毒将其收集为一个遗传功能单位。基于这些认识，我认为更为合理的情况是加速进化进程的跳跃基因为病毒的构建提供了所需的原材料，因此病毒事实上是基因快速进化的一种必然结果。

如果询问一个非专业人士有多少种病毒可以引起人类的疾病，他多半能数出十多种。但事实上，我们已知的可引起人类疾病的病毒绝不少于 50 种。由于它们如此众多，因而我们可以推断，这些致病性病毒的进化绝非很久以前几次偶然事件的结果。许多人类病毒是在过去的 5000~10000 年间进化形成的，在进化的历程中，这只不过是短短一瞬间。时至今日，依然有无数病毒正在进化之中。

尽管要追踪任何一种病毒形成的具体经过是不可能的，但很明显，每一种病毒都必须能够解决三个基本问题。的确，我们今天所知的每一种病毒，当它们从无数的进化群体中被自然挑选出来之后，它们之所以能够存活，就是因为它们已经学会了解决这三个问题。

1.3 每一个病毒必须解决的三个问题

我们知道，**病毒自身不能携带合成蛋白的机器（如核糖体），也不能产生其复制自身遗传信息所需的能量。**因为病毒缺乏复制的原材料，所以，它们必须从被它们感染的细胞中“劫持”一些用于生物合成的机器，使得这些细胞变为其所用的合成工厂，以复制其自身形成子代病毒。**因此，每一种病毒所必须解决的第一个问题就是如何在感染一个细胞后进行自身的增殖。**这不仅仅意味着病毒遗传信息的复制，还包括病毒蛋白的制备。在这些病毒蛋白中，有一些具有引导这一复制过程的作用；还有一些被用于组装病毒外壳，形成一个特定的壳体，在病毒释放至细胞外时保护其遗传信息。因

此，**每个病毒都必须具有两份蓝图，一是复制其遗传信息，另一个是产生信使 RNA (mRNA) 以编码相关的病毒蛋白。**下面我们将说到，病毒完成这两个任务的方法的多样性十分令人吃惊。

在细胞的分裂过程中，每当一个细胞形成两个子代细胞时，它的 DNA 就得进行一次复制，以使每一个子代细胞都具有一套完整的遗传信息。正是因为这些细胞“复制机器”的存在，因而一些病毒——它们的遗传信息以 DNA 形式存在——借用细胞 DNA 复制机器中的一部分来帮助其复制自身的基因组。这个简单的策略有一个小问题，这就是：人体中大多数细胞（如心肌细胞）是不具有增殖活性的，因而其 DNA 也不需复制，亦即它们处于静息时期。这就是说，当这些静息细胞的 DNA 合成机器不再使用时，它们肯定是处于关闭状态以节省能量。因此，一个病毒如果感染了此类细胞并想使用其 DNA 合成机器时，它就面临如何将此感染细胞敲醒以将其 DNA 合成机器转入应用，或是为这 DNA 合成机器增加某些组分，使其开始运转。而对于其他病毒，即那些遗传信息以 RNA 形式存在的病毒，亦存在是利用自身具有的复制成分（如依赖 RNA 的 RNA 多聚酶），还是携带可以在感染细胞内编码复制成分的基因来完成其自身复制的问题。通常对 RNA 病毒来说，由于它们具有自己的必备“工具”，因此，它们中的许多成员都能够在静息期的细胞中复制自身的基因组。

另外，细胞还具有一套有效的蛋白转运系统，它可以将细胞内制备的蛋白转运至细胞表面。而病毒也能借用其所感染细胞的转运成分，将其组装完成的子代病毒颗粒转运至细胞外。**总而言之，病毒成功地获取或修饰宿主细胞的基因，以满足其复制所需，大部分病毒都可以控制其感染的细胞，复制产生成千上万的子代病毒颗粒。**

人类病毒必须解决的第二个问题则是如何从一个个体向另一个个体传播。可以理解，尽管病毒的一段遗传信息可以在一个细胞中复制多次，但其所形成的病毒如果不能找到某种途径传播到其他个体之中，那么随着个体的死亡，这些病毒也将最终死亡。很显然，病毒所面临的这个问题并不简单。首先病毒必须以物理方式从一个宿主个体转移到下一个个体。病毒可以利用人类的许多行为来

解决这个“传送”的问题，如咳嗽或性接触。一旦到达一个新的个体，这一病毒就必须定位于相应的细胞，以保证其能够有效地复制。通常，病毒在感染宿主细胞时都比较挑剔，并不是任何细胞它都乐意感染。对于一个有效的感染，细胞必须在其表面具有病毒能够结合的受体，还要具有生物合成的机器，其最好易于为病毒竞争性使用以满足病毒的复制。在人体内，大约有 200 多种不同类型的细胞（如血细胞、肝细胞、肺上皮细胞等），一个特定的病毒通常只能感染这些细胞中的少数几种。

病毒通常易于感染较大的器官。例如，呼吸道的表面积大于一个网球场，因此具有的大量细胞易于为病毒感染。再如肝脏具有大约一万亿个细胞，从而成为病毒感染的良好的靶器官。由于大的器官具有大量细胞，因而病毒可以直接或间接地杀死或损伤许多细胞，而不至于引起对机体的严重损伤。

这样的事实说明了一个重要的问题，那就是当一个病毒成功地传播至新的宿主时，这个不速之客必须在其自身增殖并准备进行下一次传播的时间中学会（事实上即进化形成）与这个新的宿主的共存。如果一个病毒在其得到机会感染下一个新的宿主个体之前就已经利用其有效的增殖将原宿主个体杀死，那么它就不可能再产生这样的新一轮感染。为了在宿主群体中解决这一能够成功实现其感染传播的问题，病毒就必须进化形成一种聪明的、不至于打断其传递链的生存方式，才能保证其生命的延续。

当然，尽管一种病毒能够进化产生有效地复制及传播的能力，但若它不能抵御宿主个体的防御机制的话，它仍然不能在自然界中占有一席之地。因此，病毒必须解决的第三个问题，就是如何逃避宿主的防御性攻击。通常每种病毒都已在其进化过程中形成了一整套的策略以逃逸宿主的抗病毒作用，这些策略至少能保证病毒有足够的时间在其宿主体内增殖并传播至新的宿主。其中有的机制非常原始但亦十分有效，而另外一些则又表现得非常精致。当然，如果病毒的逃逸能力导致宿主在进化中形成新的防卫机制，那么它们对病毒形成的进化压力就又能够促进病毒形成新的逃逸机制，这种交替作用的斗争使得病毒和宿主始终处于一种此起彼伏的相互斗争的过程中。

应该认识到，病毒对宿主防卫的逃逸永远不可能是绝对的。可以想像，如果一种病毒能够绝对逃逸宿主的防卫性攻击，其复制就不被宿主所知，那它必然能够很快杀死宿主，显然这使得它很少有机会去感染新的宿主个体。因此对病毒来说，它最好能够逃逸宿主防卫一段时间，使其有机会去感染新的宿主，或者在原有宿主之中建立一种潜伏性的或是慢性的感染，使其在较长的时间内感染新的宿主个体。

当然，病毒针对上述三个问题，即复制、传播和逃逸的解决方法必须是相互协调的。很明显，如果一个病毒可以在肝脏细胞内复制，那它就不能以咳嗽的方式来传播。同样，如果一个病毒能够在肠道细胞中有效增殖，那它必须具有抵御胃酸环境的能力。因此，病毒解决上述三种问题的方法，必须统一服从于整个感染过程。

1.4 病毒的致病作用

大多数病毒会在宿主体内引起一定形式的疾病，但多数情况下，这些病毒引起的病理学变化只见于感染人群中的少部分个体，而其他的个体甚至难以检测到病毒的存在。如果人们认真地考虑这一现象，就会同意病毒伤害其宿主实际并不符合它的最佳利益这一观点。因为这就像噬其臂而充其饥的道理一样，对病毒没有长远的益处。**因此，从这个意义上讲，病毒并不愿意使它的宿主出现疾病，相反，病毒非本意地引起疾病只是它为了解决复制、传播和逃逸三个问题时所采用的策略造成的结果。**这就意味着，一旦你理解了一个病毒是如何解决它的这三个问题时，你也就能够推测该病毒感染所可能导致的病理学结果。

在一些疾病中，一个病毒感染所导致的病理学结果可能是由于病毒本身的作用。例如，病毒杀死了其感染的细胞。在另一些疾病中，则可能是宿主对病毒的作用，如宿主的免疫反应，造成了主要的病理学变化。应该说，大多数宿主抗病毒的防卫都不具有精确的靶向性。因此，其结果就是产生一些对宿主机体的间接损伤。这有如一位教授所言，宿主抵抗病毒感染的武器对病毒的杀伤作用有如用一把大刀杀蚊子，此时，你当然能够杀死蚊子，但留在地板上的大部分血迹却是来自于你的身体。

因此，既然宿主的防卫机制常常决定了病毒感染的病理结果，我们在下一讲中就将先认识宿主的防卫机制，当理解了宿主是如何抵抗病毒的感染，那我们对病毒在进化中形成的、针对宿主防卫机制的一流的战术将会大加赞叹。

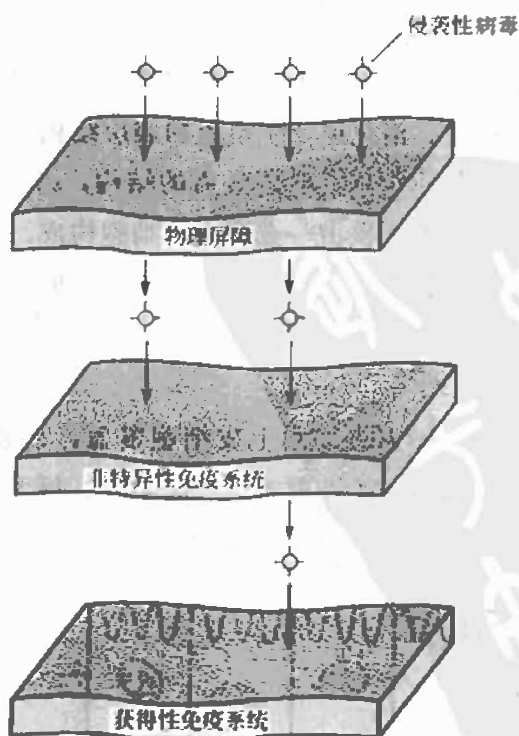
(李琦涵 姜莉 译)



2 宿主的防卫机制

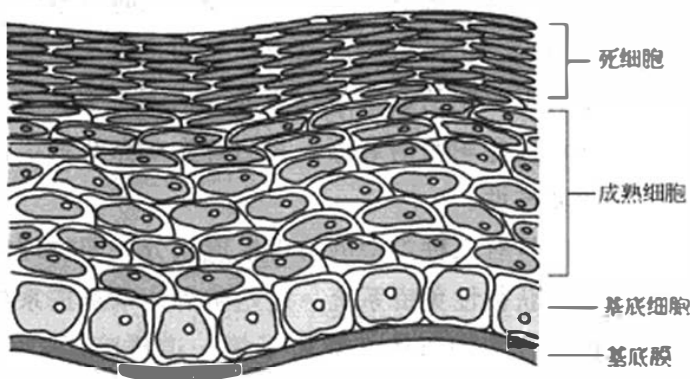
为了保护自身免受病毒的侵略，人类已经进化形成了有效的防卫机制，但在进化的过程中，每一种新的防卫机制的形成都要面临病毒逃逸策略的挑战。的确，这种宿主防卫系统与病毒之间的斗争从未停息过。在以后的讲座中，我们将讨论病毒在进化中形成的针对宿主防卫机制的逃逸策略以及这些策略的“游戏规则”。但为了充分认识这些聪明的病毒，我们首先要介绍宿主抗病毒防卫机制的能力和多样性。

人体具有三种类型的防御组成成分，即物理屏障、非特异性免疫系统和获得性免疫系统。 这些防御体系是按系统层次组成的，其可以使入侵的病原体在克服了第一道屏障后，立即面临第二道屏障。这种多层次的体系构成，使得人类的机体能够在每天成千上万种致病微生物的攻击下得以生存。



2.1 屏障防卫

病毒需要穿越的第一道防御机制是一个物理学意义上的屏障层——皮肤，即覆盖于体表的细胞层，它也覆盖在体表所有腔隙的表面。皮肤是病毒最难以越过的屏障。

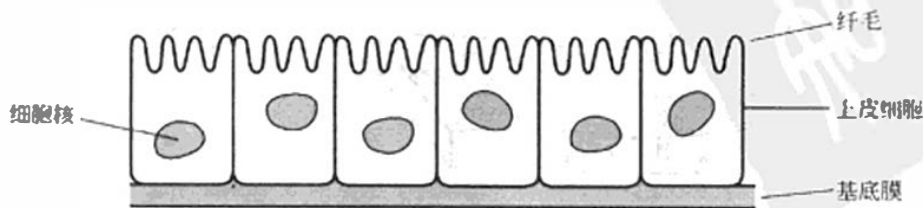


皮肤能够形成这样一个有效障碍的原因是病毒只能感染活的细胞，而皮肤表面覆盖着许多层死细胞，这些死细胞内充满了角质蛋白。因此，除非是在皮肤被穿透或是被撕裂的情况下，否则，一般病毒是无法通过皮肤而发生感染的。仅有极个别的病毒在进化中形成了经皮肤形成感染的能力。

在这样的情况下，大多数病毒选择攻击黏膜屏障，而黏膜是我们机体呼吸道、消化道及生殖道的表层结构。这些表层结构是进行氧气、营养物质跨越转运所必需的结构，必须具有很好的通透性，因而一些黏膜表层仅由一至数层活细胞构成。但无论如何，尽管和皮肤相比，黏膜表面易于为病毒所侵袭，但它仍然代表了能够在一定程度上抵御病毒感染的屏障。

2.1.1 呼吸道

大部分呼吸道表面由上皮细胞覆盖，它们的表面具有纤毛结构。这些细胞的表面还覆盖了一层黏液，每天，一个健康人的呼吸道表面可以产生大约 100ml 黏液。



上皮细胞的纤毛具有主动的摆动作用，该运动具有一定的方向，从而使黏液和黏液中的病毒向喉咙方向移动，然后，可以通过咳嗽和吞咽的动作将之排出呼吸道。各种病毒必须在此黏稠的黏液浪潮中逆流“游泳”，因而很多病毒难以在被排出之前抓住相应的靶细胞。当然，这里用“游泳”一词显然是错误的，病毒不能游泳，它们只能随波逐流，凭借其随机运动的运气充分接近靶细胞，在那里，它们可以结合到细胞表面合适的受体分子上。但是，除此黏膜屏障外，某些气道表面还有四处游弋的巨噬细胞、白细胞等能够“吃”掉病毒或是限制病毒的扩散。

2.1.2 消化道

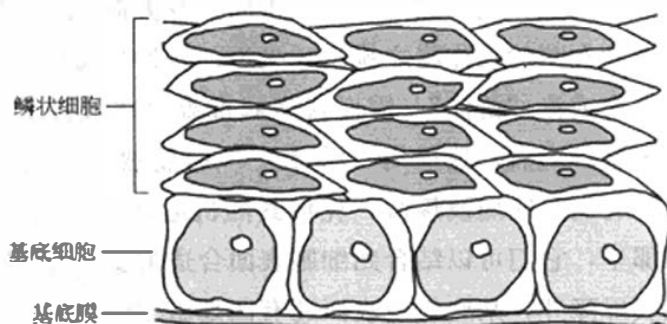
应该说，只有最具有抵抗力的病毒才会选择通过消化道来实现感染。要达到小肠——肠道病毒希望感染的细胞所在地——肠道病毒首先必须在唾液环境中存活，而唾液中包含着多种抗病毒成分。虽然看起来，口腔是一个易于受到病毒攻击的靶器官，但事实上，很少有病毒能够引起口腔的感染，其原因就是唾液中所含有的抗病毒物质的作用所致。最近的研究认为，唾液中的几种蛋白如分泌性白细胞蛋白酶抑制剂，能够灭活 AIDS 病毒，这似乎可以在某种意义上解释 HIV-1 感染一般不常通过口交而传染。

在侥幸通过唾液对其的作用之后，肠道病毒下一步将面临的是胃酸的攻击，胃酸的 pH 一般低至 2.5，另外还要经受住一些酶（如胃蛋白酶）的作用，该酶在此 pH 条件下可以发挥其最佳活性以降解食物中的蛋白质。随后，当病毒通过胃进入小肠起始部，即十二指肠时，它们还将面临其他由胰腺排入肠腔的消化酶类，这些酶在生理意义上可以降解蛋白质、碳水化合物、脂肪，当然同样可以作用于大多数病毒外壳的蛋白和脂类。另外，此处的消化液中还有来自肝脏的胆酸盐类，它们以去垢剂的形式帮助降解膳食中的脂肪，当然对病毒的脂膜也不例外。

2.1.3 生殖道

在呼吸道和消化道，其表面均为上皮屏障所覆盖，但其厚度可能仅为一至数层细胞；而在阴道，上皮组织由多层细胞组成，形成“层状上皮组织”，由相对扁平的细胞——鳞状上皮细胞，一种非增

殖细胞组成。



一般来说，病毒在人的增殖性细胞中复制得较好，因此，阴道中的上述这类多层的非增殖性鳞状上皮组织似乎不像是病毒所青睐的靶细胞。常见的病毒感染多是由于阴道上皮组织存在小的撕裂伤口，如性接触时，而导致病毒直接接触了阴道上皮组织中里层的增殖细胞而引起病毒感染。

生殖道表面的上皮细胞表面覆盖有黏液，这有利于隔离细胞与病毒的直接接触。另外，寄居于阴道的某些细菌还能产生乳酸，这通常使得阴道黏液的 pH 降至 5.0 左右，而许多病毒对酸性 pH 都是敏感的，这一酸性环境实际上又成为了阻碍病毒通过生殖道感染的防御机制之一。

2.2 天然免疫系统

毫无疑问，人体所接触到的病毒数量是难以估算的天文数字，因此，我们不可能指望身体的上皮组织这一屏障阻挡每一种病毒的侵袭。而实际上，**上皮组织这一物理屏障的主要功能也就是尽量减少入侵病毒的数量，使其在进入机体后易于为下一道防御屏障的机制所处理，而这下一道防御屏障就是天然免疫系统。**它之所以被称为“天然”，是因为它在所有动物体内均存在。

天然免疫系统包括四种主要的武器用于单独或综合地抵御入侵的病毒，它们是：专职吞噬细胞、补体系统蛋白、干扰素系统、天然杀伤细胞。

2.2.1 专职吞噬细胞

在机体上皮细胞层下面游弋着一些发挥哨兵功能的白细胞。最

著名的专职吞噬细胞是巨噬细胞，这些个头很大的细胞因其形状而得以命名为“大的吞食者”，也就是希腊字“phage”中的真正含义。在大多数情况下，它们在组织中巡游以收集“垃圾”，如死细胞的碎片等，一旦它们遇到某个设法穿越了机体第一道屏障的病毒时，亦将毫无例外地将其吞噬。有时这是一件好事，病毒将被这个巨噬细胞内的各种酶类所降解消灭，但有些情况下，病毒利用巨噬细胞将其吞噬的特性，从而方便地感染这些专职吞噬细胞。

大多数情况下，巨噬细胞能够自己处理那些少数的、越过上皮屏障而进入了机体组织的病毒。但在少数情况下，组织局部的巨噬细胞可能需要增援力量。幸运的是，血液中具有许多专职吞噬细胞能够被召集到相应的局部组织中，它们包括“年轻的巨噬细胞”——单核细胞、嗜中性粒细胞——存在于血液之中，随时准备投入战斗的吞噬细胞。在血液中，大约70%循环中的白细胞都是嗜中性粒细胞，因此，如果局部组织的警戒巨噬细胞发生召集令时，将会有大量的增援力量立即响应。

2.2.2 补体系统

补体系统由大约20个不同的蛋白分子组成，在机体遇到病原的攻击时，它们能够相互协调作用以摧毁入侵的病原，同时形成相应的免疫刺激信号向其他的免疫系统成分传导。补体系统是一个非常古老的系统，甚至在进化始于7亿年前的海胆体内也具有这一系统。补体各蛋白成分主要由肝脏产生，在血液和组织中以高浓度存在。其中含量最丰富的蛋白是C3，在人体中，C3分子可以被持续裂解为两个小的分子，自发裂解的产物之一的C3b可以结合到病毒表面的非特异性的化学基团之上。

一旦C3b结合了一个病毒颗粒，即可产生两个重要的功能。首先，C3b可以催化一系列反应导致大量的C3分子发生裂解，形成更多的C3b，这实际上是一个“链式反应”。其结果是使大量的C3b片段沉积于病毒表面。由于吞噬细胞（如巨噬细胞）表面均有能与C3b结合的受体，因而，表面被大量C3b所修饰的病毒（免疫学家将其称为调理化的病毒）很容易成为吞噬细胞摄取的目标。事实上，当吞噬细胞吞噬了被补体调理化的病毒后，它们受到进一步激活的刺激，变得具有更强的吞噬能力。

另外，C3b 片段还能结合到有包膜病毒的表面，这些病毒是在其感染时从细胞膜上获得膜成分的。当 C3b 结合到膜上时，能启动一个生化反应，导致一个膜攻击性复合物的形成，后者能在病毒的包膜表面形成小孔。一旦病毒包膜上形成了相应的小孔，则病毒必死无疑。

除了吞噬裂解病毒和形成膜攻击复合物的策略之外，补体系统还能具有第三种功能，即补体蛋白的片段能将免疫系统的其他成分拖入战场。例如，当 C3 裂解形成 C3b 时，其剩余部分 C3a 也能物尽其用。虽然它不能结合到入侵病毒的表面，但它能够促进巨噬细胞和嗜中性粒细胞离开血循环而进入感染区域，C3a 的这个募集作用具有很大的意义，因为如果有较多的病毒越过上皮屏障进入组织，则大量的 C3 分子必须被裂解形成 C3b 以对这些病毒产生调理作用，这同样产生了更多的 C3a，也就加大了招募吞噬细胞进入感染区域来吞噬这些被调理化病毒的整体能力。

总而言之，补体系统具有多方面的功用，它能形成膜攻击复合物而破坏有囊膜的病毒，也能通过结合于补体受体之上而增强吞噬细胞的活性，还能激活其他的免疫细胞。但是，尽管补体系统与吞噬细胞对那些越过机体物理屏障的病毒具有较好的功效，但它们作为天然免疫的成分仍然具有一个无法弥补的缺陷，这就是补体及吞噬细胞所能杀灭的病毒，仅仅是那些位于细胞外的个体。这因此而留下了一个大问题，因为一个感染病毒的细胞可以在短短几天内就产生成千上万的新的病毒子代，而当这些病毒还停留在细胞内时，补体系统和吞噬细胞对它们是鞭长莫及的。那么，需要什么样的武器才能消灭那些被病毒感染的细胞及其中存在的病毒呢？所幸的是，天然免疫系统中另外的两种武器——干扰素和天然杀伤细胞可以完成这一工作。

2.2.3 干扰素预警系统

当人体细胞受到病毒攻击时，它们能产生一类“预警蛋白”，亦即干扰素 (IFN) ——包括 IFN- α 和 IFN- β ，二者合称为 I 型干扰素。这类蛋白可以由大多数机体细胞产生并可分泌出细胞外，之后，它们可以结合到附近未感染细胞表面的相应干扰素受体之上，这个结合将使这些即将受到病毒感染的细胞特性发生改变，使得它

们在随之而来的病毒感染过程中自杀身亡。这显然是一种无私利它的举动，这些细胞将与感染它们的病毒同归于尽，这当然也就抑制了病毒的扩散。

大多数病毒，但不是所有的病毒能够在感染细胞时诱导干扰素的表达。在一些情况下，仅仅是病毒包膜和靶细胞的接触都可能诱导干扰素的产生。另一个更为普遍的情况是，只要在病毒感染的细胞内存在大量的双链 RNA，它就可以启动细胞产生干扰素。通常，正常细胞仅仅包含少量的双链 RNA，而许多病毒在复制时可以产生大量的双链 RNA，而这类双链 RNA 就是细胞受到病毒感染的指征之一。另外，双链 RNA 在病毒即将开始复制时产生，可以启动细胞和病毒蛋白合成的关闭。深入的研究已经证明，这种蛋白合成的关闭和 RNA 的降解即为干扰素的抗病毒效应。但除此之外，一定还有其他干扰素“干扰”病毒复制的途径。

2.2.4 天然杀伤细胞

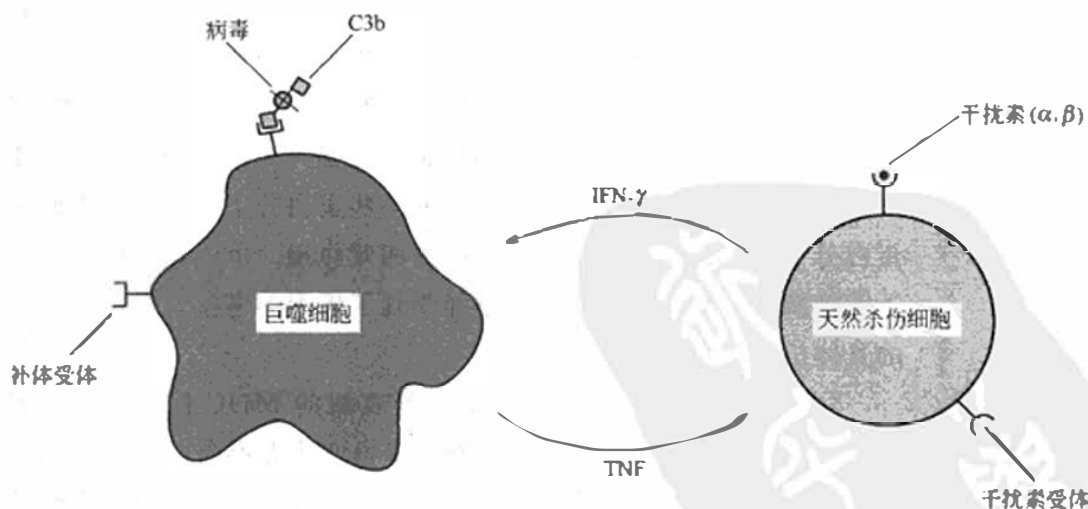
天然免疫系统的另一个重要武器是能够特异杀灭病毒感染的细胞的天然杀伤细胞，目前还不清楚的是这种杀伤细胞如何决定杀死哪一种细胞。最近有实验认为，这一事件可能牵涉到两个信号，即“杀伤信号”和“非杀伤信号”以及二者之间的一种平衡，这种平衡的变化可以决定一个天然杀伤细胞摧毁哪一个潜在的靶细胞。杀伤信号有可能是天然杀伤细胞表面的某些蛋白分子与靶细胞表面的蛋白分子或是碳水化合物分子之间的相互作用。也许这些分子的功能就像旗帜一样，表明靶细胞已经受到了病毒的感染，但这一过程的具体机理至今尚不是很清楚。

“非杀伤信号”，则可能是靶细胞表面的 MHC I 类分子的表达。这些 MHC 分子被受感染细胞用来呈递病毒蛋白，从而激活杀伤性 T 细胞（另一类杀伤性细胞，将在后面讨论）。这种杀伤性 T 细胞是消灭病毒感染细胞的有力武器，但若无 MHC I 来呈递病毒蛋白，杀伤性 T 细胞就无法辨别受感染细胞。因此，这很明显地提示，天然杀伤细胞特异地杀伤那些不产生 MHC I 类分子的细胞。由此可以设想，如果一个聪明的病毒能够在其感染的细胞中关闭 MHC I 类分子的产生，那么，MHC “非杀伤信号”的缺乏就能使病毒感染的细胞易于受到天然杀伤细胞的杀伤，这个推论似乎

能够解释相应的实验。

2.2.5 天然免疫系统中各成员的相互协作

至少在实验室中，天然杀伤细胞在没有受到被免疫学家称为“引发”或“激活”的作用下，能杀伤部分病毒感染的细胞。然而如果天然杀伤细胞知道自身受到了病毒的攻击而被激活后，将会具有更好的杀伤力。令人感兴趣的是，天然杀伤细胞最有效的激活剂之一竟然是被病毒感染的细胞所产生的干扰素。这个例子说明了一个重要的概念：**天然免疫系统中各成员相互协作以加强天然防御。**例如，当带有补体的病毒结合于受体时，巨噬细胞能被激活而变成许多贪婪的“吞噬者”。另外，被激活的天然杀伤细胞还产生“细胞因子”——细胞之间用来传递信息的信使蛋白质，这些特定的细胞因子（如干扰素 γ ，IFN- γ ）能帮助刺激巨噬细胞，而被激活的巨噬细胞又能促使生成其他细胞因子（如肿瘤坏死因子，TNF）以进一步激活天然杀伤细胞，其结果是被激活的天然杀伤细胞和巨噬细胞之间相互协作，形成了一个正反馈的回路。



如果通过机体屏障防御系统的病毒很少，侵入的病毒完全能被补体系统所调理，或者被巨噬细胞所吞噬，机体完全没有必要兴师动众地调动整个天然免疫系统以对付几个病毒。但是如果发动攻击的病毒是成千上万的，则细胞将可能受到感染，并且产生更多的病毒。许多病毒（“细胞溶解性”病毒）在将细胞作为制备新病毒的工厂后杀死细胞，这种“过量细胞死亡”现象会向巨噬细胞发出警

告：将会有严重的事件发生。另外，病毒诱导产生的大量干扰素能对天然杀伤细胞起到预警作用，告诉它们真正的危险已经逼近，它们必须尽快介入。在此基础上，天然免疫系统的成员们开始进行协作：在补体片段的作用下，由血液补充更多的巨噬细胞以及在提高巨噬细胞和天然杀伤细胞之间的杀伤力方面保持一种正反馈。

这种协作的结果是产生“炎症反应”，亦即消灭被病毒感染的细胞，将肿瘤坏死因子、IL-1 等炎症细胞因子释放进入组织，而这些炎症细胞因子能产生一些间接的、有益的作用，使身体出现发热、疲劳和不适。当体温超过正常时，一些病毒的复制减少，因此发热能降低病毒复制的概率；身体的疲劳和不适使得感染者只能在家休息以待康复，减少了病毒感染的传播。但另一方面，天然免疫系统所产生的炎症细胞因子和其他炎症介质的局部作用——炎症反应，也会造成组织的损伤。

2.3 获得性免疫系统

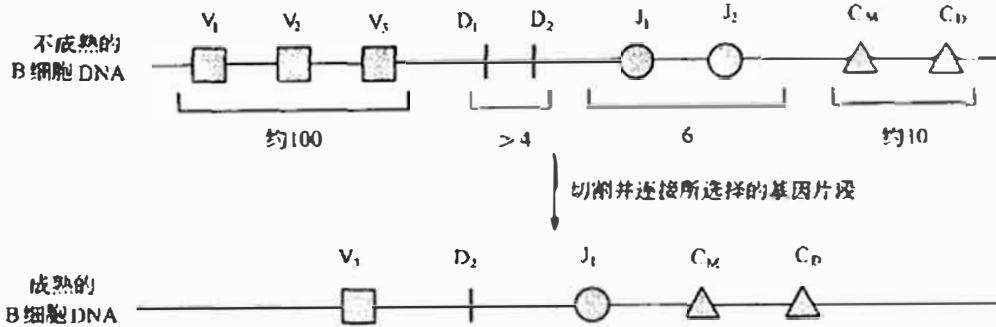
在许多情况下，天然免疫系统的执行者基本上能应付病毒的攻击，但有些时候它也无法抵御病毒的攻击。例如，当初始接触的病毒量足够大时，超出了天然免疫系统的抵御能力，并且在大量被感染的细胞中繁殖新的病毒。此刻，便需要获得性免疫系统作为具有威慑力的武器开始发挥抵抗作用了。

2.3.1 B 细胞和抗体

获得性免疫系统具有两种主要的武器：抗体和杀伤性 T 细胞。首先我们将讨论抗体及产生抗体的 B 细胞。B 细胞是“按需”生产抗体的“抗体工厂”，这里我们将讨论它是如何开展工作的。

同所有其他血液细胞一样，B 细胞形成于骨髓，由自我更新的干细胞传代而来。在人的一生中，每天将产生大约 10 亿个 B 细胞。B 细胞离开骨髓时，其表面有一些被称为 B 细胞受体的蛋白分子。每个 B 细胞受体由“重链”和“轻链”两种不同的蛋白构成，各种蛋白均有自己的设计特点。例如每一个 B 细胞中，编码抗体重链的染色体都含有多个拷贝的 V、D、J、C 四种形式的 DNA 模板（基因片段），同一种基因片段的不同拷贝之间有轻微的差异性，如 V 片段有 100 个不同区域，D 片段至少为 4 个，J 片段为 6 个。在

形成重链基因时，每个 B 细胞选择一种基因片段，按照下列方式将其连接起来。



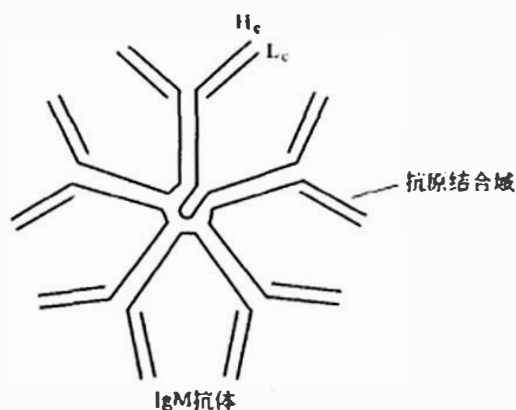
抗体轻链的成熟基因的形成也同样是切割、连接所挑选的基因片段进行装配。由于有许多不同的基因片段可供混合和匹配，故这种设计可形成 1 千万种不同 B 细胞受体的基因。基因片段连接时，添加或排除的额外的 DNA 碱基则使情况变得更复杂。如果把连接产生的多样性也计算在内，那么产生上亿数的 B 细胞，并且携带不同 B 细胞受体的基因是不成问题的。事实上不同 B 细胞的受体的多样性，使它们可以识别所存在的任何一种有机体分子。当你思索究竟有多少分子存在时，仅就以简单的混合和匹配设计所产生的分子计算，就足以使你大吃一惊了。

B 细胞依照克隆选择程序“按需”制备抗体，如果 B 细胞表面的受体分子遇到被称为“抗原”的分子（如侵袭性病毒表面的蛋白）时可将其结合，一旦接受了必需的“共刺激”信号（后面会进一步讨论），B 细胞便会“有针对性地”进行繁殖。该繁殖期可持续大约一周，其结果是形成具有可结合相同抗原的受体的 B 细胞“克隆”。同时，该克隆中的某些细胞开始生成 B 细胞受体，并将其释放到 B 细胞周围的组织。B 细胞受体的这种分泌形式就是抗体分子——即与 B 细胞受体相同的一种分子形式，不过，它缺失了重链分子末端的一段蛋白序列，该序列通常用于将重链分子锚定在细胞膜上。一个可制备抗体产物（亦即“浆”细胞）的 B 细胞，每秒能生成上千个抗体分子。这种克隆选择设计保证了只有那些具有相应受体的 B 细胞才能识别入侵者，并“针对性地”产生抗体。

这些抗体有五种类型：IgM、IgG、IgA、IgD 和 IgE，每一种类型都有其特性，但只有前三种在病毒感染中起到重要作用。

2.3.1.1 IgM 抗体

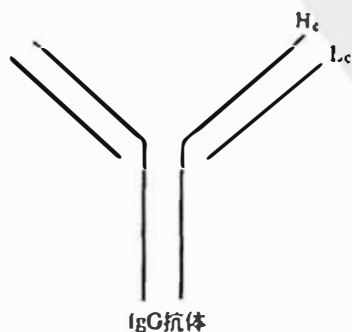
IgM 是 B 细胞增殖到一定数量时首先产生的抗体，因此可以被认为是一种“默认”抗体。这类个头巨大的抗体长着十只完全相同的“手”（抗原结合域），用来抓住抗原，如图所示。



在病毒感染时，IgM 抗体是一种优秀的“第一抗体”，这类抗体激活补体系统和促进补体蛋白片段附着于病毒表面的能力是非常强大的。尽管有一些补体片段会“自发地”附着在大多数病毒的表面，当 IgM 抗体与某些病毒结合时，这种补体“标签”的形成则要快得多。此外，一些病毒为保护自身而抗拒补体片段在其表面附着时，抗体介导的补体片段沉积作用则能战胜这些聪明的病毒。同时，IgM 抗体还能阻止病毒进入靶细胞，或在进入细胞初期破坏病毒的复制，起到“中和”病毒的作用。

2.3.1.2 IgG 抗体

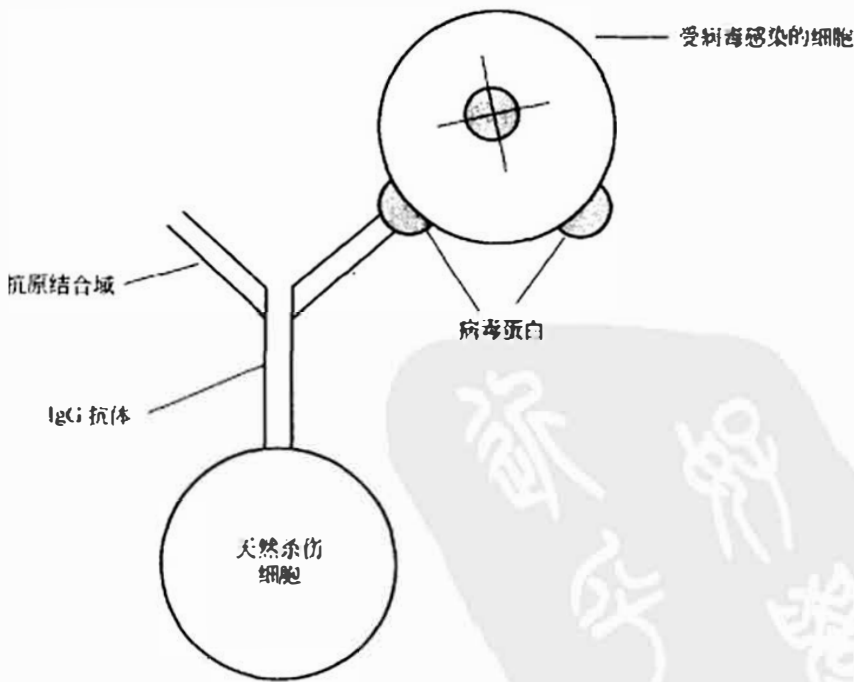
尽管在病毒感染的初期，B 细胞产生的是 IgM 抗体，但这些细胞会转向生成其他种类的抗体。这种抗体“类别转换”通常发生于病毒感染的后期，所产生的抗体在抵御某些病毒感染时，甚至会



有更好的效果。例如，如果病毒进入血液并感染了肝脏（如肝炎病毒感染），则 B 细胞将生成 IgG 抗体。

IgG 抗体不仅能激活补体系统（尽管不如 IgM 抗体的激活效果好），而且能有效地调理病毒，从而提高巨噬细胞和嗜中性粒细胞对病毒的吞噬，因而在血液中具有非常好的抵御病原的能力。这是因为专职吞噬细胞均具有 IgG 的表面受体，而没有 IgM 的。

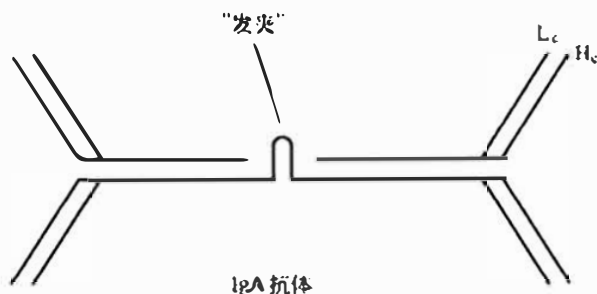
病毒能够强行将受其感染的细胞蛋白质制备机器占为己有，并利用其制备病毒蛋白，一些病毒还能将这些蛋白从受感染的细胞表面释放出来。在某些情况下，识别这些病毒蛋白的 IgG 能在受病毒感染的细胞和天然杀伤细胞之间架起桥梁（IgM 抗体却做不到这一点），有目的地杀死这些受病毒感染的细胞。



IgG 也是惟一能经胎盘由母亲的血液进入胎儿血液的抗体，胎儿可通过这种方式获得大量 IgG 抗体，一直到胎儿出生数月后能产生自身抗体之时。但事实上，这种免疫是由母体曾暴露于某些病毒感染时所产生的。这种“被动”免疫能保护新生儿抵抗这些病毒

2.3.1.3 IgA 抗体

如果受病毒感染的身体局部有黏膜表面的保护，则 B 细胞常常会打开由 IgM 向 IgA 所进行的类别转换，因为 IgA 抗体是抵御由黏膜侵入机体的病原的关键。其部分原因是，每个 IgA 分子就像两个 IgG 分子被一个“发夹”夹在一起。



这种尾端相连的发夹结构决定了 IgA 抗体的某些重要性质，由于它们所具有的独特的尾部结构，IgA 抗体便可以经血液穿过肠壁而转移到肠腔内。另外，由于每个 IgG 分子都有两个抗原结合区，致使 IgA 分子实际上有四只可以抓住抗原的手。鉴于此特点，IgA 抗体能很好地将病毒收集在一起，形成较大的团块，从而可通过黏液将病毒从机体内清除出去。IgA 抗体的这种尾部结构使其在消化道中还具有抵抗酸和酶的能力。显然，IgA 抗体可存在于哺乳期的母乳中。这种抗体可覆盖在婴儿的肠黏膜表面，从而对经胃肠道进入婴儿肠道的病原产生抵抗作用。

尽管 IgA 抗体的黏膜表面保护作用很好，但它们却不能激活补体系统。此外，专职吞噬细胞针对 IgA 的受体只有很低的亲和力，因而这类抗体对吞噬摄入病毒的调理作用并不太好。所以正如你所看到的，**不同种类的抗体是“不同的专家”，它们能在病毒感染到一定时期时发挥特定的作用，从而抵御通过不同的途径进入机体的病毒**的感染。

在病毒感染期间，一些 B 细胞“选择”不变成产生抗体的工厂，而变成“记忆”B 细胞，这些保存下来的细胞可保护我们抵抗同一病毒的再次攻击。**记忆 B 细胞通常已发生了类别转换，故它们具有“牢记”入侵者的功能是恰如其分的。另外，记忆 B 细胞常常以一种体细胞超突变的方式“精细协调”对其受体的结合。**这

些经协调的 B 细胞受体能结合感染初期所出现的病毒，使记忆 B 细胞与病毒结合时能够迅速地增殖，并生成大量的优质抗体以准确地抵抗病毒的感染。

因此，获得性免疫系统不仅有生成可结合任何病毒的广谱抗体的能力，还能够生成只针对某一病毒的特异性抗体，如呼吸道病毒、血液病毒、肠道病毒等。获得性免疫系统记住了曾经来犯之敌后，当其再次入侵时，便能拿起合适的武器抵抗。很明显，病毒如果避开了抗体的防御（有时也称作“体液”防御），便可对机体产生有效的感染。

抗体能有效地破坏病毒并中和其感染性，因而它们在保护机体免受同类病毒的再次感染中起着重要的作用，故产生保护性抗体是大多数免疫策略的目标。然而，在病毒感染初期，B 细胞在抗体生成之前要经过克隆选择，并增殖到一定数量，这个过程通常需要一到数周。到抗体生成之时，入侵病毒可能已完成其感染和复制的多重循环。尽管抗体最终到达其作用目标时，能产生有效的抗新复制病毒的作用，但其促进受病毒感染细胞破坏的能力是十分有限的。我们需要一种武器，它能“内窥”并有效地破坏被病毒感染的细胞，这种武器就是杀伤性 T 细胞（通常也称之为细胞毒淋巴细胞或 CTL）。

2.3.2 杀伤性 T 细胞

I 类 MHC 分子是展现在细胞表面的“展板”，是所有在细胞内制备的蛋白质的“采样器”，这些蛋白包括细胞的普通蛋白质，如酶、结构蛋白以及由感染细胞的病毒和其他寄生虫所编码的蛋白。例如，在感染期间，病毒蛋白可由受病毒感染细胞的生物合成器合成，随后，这些病毒蛋白的样本将被细胞的酶剪切，经剪切的蛋白片段则被装载到空的 I 类 MHC 分子上，转运至细胞表面，向其他细胞提呈。

杀伤性 T 细胞是在骨髓中形成、在胸腺中成熟的白细胞，如同 B 细胞一样，杀伤性 T 细胞的表面也存在着经基因片段混合及匹配后编码的受体，因而 T 细胞受体和 B 细胞受体一样具有多样性。T 细胞也遵循克隆选择的原则：如果 I 类 MHC 分子向 T 细胞受体提呈了所结合的蛋白质片段，而 T 细胞也接受了适当的共刺

激（后面会进一步讨论），则 T 细胞将被“激活”并增殖建立同一细胞的克隆。这个增殖过程可于一周或数周内完成。如同抗体反应一样，T 细胞反应也是缓慢而有特异性的。

杀伤性 T 细胞一旦增殖，便利用 T 细胞受体“浏览”由 I 类 MHC 分子特异性标志所展示的蛋白质片段，以检测细胞是否受到病毒的感染或应被杀死。几乎所有的人体细胞均表达 I 类 MHC 分子，所以绝大多数细胞就像一本“打开的书”，以供杀伤性 T 细胞“阅读”，一旦杀伤性 T 细胞发现被病毒感染的细胞便将其消灭。

因此，抗体和杀伤性 T 细胞给予人类的是两种防御途径。抗体将彻底清除细胞外的病毒，而杀伤性 T 细胞则消灭受病毒感染的细胞以及细胞内的病毒。

2.3.3 激活获得性免疫系统

B 细胞和 T 细胞受体所具有的惊人的多样性是机体能够形成抵御任何病毒这样一个防御系统的关键。然而，既然 B 细胞和 T 细胞必然携带有可以识别“自我”分子的受体，同样的多样性也具有潜在的危险性。你可以想像一下，如果 B 细胞能够产生一种抗体，而此抗体又能结合于血液中的胰岛素蛋白时，这样的破坏性将具有怎样的威力。

要解决自身反应性 B 细胞和 T 细胞所具有的、能够引起自身免疫性疾病的潜在可能性，需要有一套检测系统，该系统能够去除或是使那些能够识别自身抗原的 T 细胞、B 细胞失活。但“教会”B 细胞和 T 细胞具有自身耐受性的过程并不那么简单，具有自身反应性的 B 细胞和 T 细胞依然潜在地在正常人体血液中循环。**欲降低这些细胞引起自身免疫性疾病的可能性，必须在整个免疫系统增加众多的安全保卫，显然对 B 细胞和 T 细胞被激活的特定条件加以限制是最重要的。**

在 B 细胞产生抗体以及杀伤性 T 细胞发挥作用之前，它们必须先被激活。激活的第一步是 B 细胞受体识别抗原，或者是 T 细胞受体识别被 MHC 分子呈递的抗原。然而对于激活，仅有抗原识别是不够的，必须具有“共刺激”信号。当机体遭受攻击并处于真正的危险中时，这种共刺激信号才会产生。下面将介绍它们是如何进行工作的。

当病毒突破机体防御屏障时，天然免疫系统即进入了应战状态。实际上，该系统最有利的条件之一是快速反应性。天然免疫系统有两个主要的“第一反应”武器，即补体蛋白和警戒巨噬细胞，它们在大量细胞被感染之前，可以清除一些轻微的感染。

如果第一反应不够，天然免疫系统的其他武器将前赴后继地投入战斗，它们包括被激活的天然杀伤细胞以及由血液中募集的其他专职吞噬细胞（嗜中性粒细胞和巨噬细胞）。在病毒的感染中，有两条线索可以提示天然免疫系统决定其是否需要其他的免疫武器：一是干扰素的生成，二是受病毒感染细胞的死亡情况。如果细胞产生了大量的干扰素，或是有大量细胞被病毒杀死，则第一反应武器的缺乏是显而易见的了。

在大多数情况下，被激活的天然杀伤细胞和其他吞噬细胞足以清除那些入侵者。但有的时候，病毒数量相对于天然免疫系统来说过于庞大，或者所处位置相对偏僻，难以被迅速控制，则天然免疫系统的战士便要奋力作战了。在连续的战斗中，天然免疫系统的细胞产生大量的“战斗型细胞因子”，如干扰素 γ 和肿瘤坏死因子。在病毒攻击期间，这些战斗型细胞因子的产生是激活获得性免疫系统的“危险信号”，故天然免疫系统产生大量的战斗型细胞因子时，意味着它已发现了危险，但无法处理这一危险。

位于暴露于体表组织中的一种重要的细胞形式为树突状细胞，这种细胞在天然免疫系统和获得性免疫系统之间危险信号的交流中担负着艰巨的任务。在正常组织（没有受到感染的组织）中，树突状细胞以非特异的吞噬细胞形式存在——它们每小时能处理四倍于自身的容量。在大多数情况下，树突状细胞的吞噬作用就是将“异物”吞进去，然后再吐出来。可是，如果天然免疫系统意识到严重的危险并开始调动战斗型细胞因子，则树突状细胞的生命形式将发生戏剧性的变化。面对和病毒攻击相关的危险信号（如肿瘤坏死因子），树突状细胞结束吞噬作用，退出发生战斗的组织，并通过淋巴系统迁移到最近的淋巴结。淋巴结是获得性免疫系统细胞被激活的“特定场所”，正在迁移的树突状细胞利用其MHC分子向T细胞提呈病毒抗原，提供激活获得性免疫系统所需的所有重要的共刺激信号。重要的是，只有战斗需要，树突状细胞才转移到淋巴结以

激活获得性免疫。这一特点确保只有当天然免疫系统有“证据”表明其受到了攻击时，获得性免疫系统才将以其有力的武器介入防卫反应。而这种对特定证据的要求帮助免疫系统防止自身免疫的出现，在正常情况下，天然免疫系统并不会视自身抗原具有危险性，因此便不存在潜在性自身反应性 B 细胞和杀伤性 T 细胞被激活的情况。

2.3.4 武器的选择

在病毒攻击期间，获得性免疫系统有大量的各式各样的武器以应对战争。那么，每一种武器是如何抵抗病毒的攻击呢？例如，获得性免疫系统的 B 细胞所产生的大量 IgA 抗体对血液中病毒的感染毫无作用，这一抗体对黏膜感染有很好的抵抗力，但对于通过污染的针头进入机体的病毒，其抵抗病毒的作用则并不明显。在这种情况下需要的是 IgG 抗体，它是抵抗血源性病原体的优秀抗体。当遇到危险时，天然免疫系统不仅激活获得性免疫系统，而且还“指导”获得性免疫系统采用相应武器，在特定地点投入到抗击病原体的战斗之中，它们的工作机制介绍如下。

由于树突状细胞获得了第一手战讯，故它们不仅知道受到了攻击，而且还获得了入侵者特性的“情报”（如入侵者是病毒还是细菌）以及入侵者从何处进入机体（如通过呼吸系统或经血液）。另外，一些病毒在树突状细胞离开感染部位之前能感染树突状细胞，使得其能够将受感染细胞的情况向获得性免疫系统进行展示。一旦搜集了有关入侵者的情况，树突状细胞便制定“作战计划”。由于具备收集数据和综合制定行动计划的能力，树突状细胞在所有“抗原提呈细胞”中地位最为重要。

在淋巴结中，树突状细胞设计的防御策略是由将感染信息传至获得性免疫系统的其他参与者——辅助性 T 细胞。辅助性 T 细胞的任务是执行计划并动用针对特定情况的恰当武器（如抗体或杀伤性 T 细胞），该工作完成得是恰如其分的。这种防御对策是如何传送给辅助性 T 细胞的，它们又是怎样诱导发生恰当的免疫反应尚不十分清楚。但已知的是，树突状细胞与 T 细胞和 B 细胞之间的传递形式包括了与这些细胞的直接接触或以细胞因子进行交流，或者两种方式兼而有之。

因此，树突状细胞可被看作为免疫系统的“教练”，由其收集对手的信息并制定“比赛计划”。该项计划是让担任队伍中“四分卫”的辅助性T细胞向合适队员发出信号并使其进入“比赛状态”，这保证了获得性免疫系统对抗入侵者的反应是准确无误的，无论病毒是通过呼吸道、消化道、生殖道或是血液进入机体。

2.3.5 获得性免疫系统的弱点

在抗病毒感染期间，获得性免疫系统尽管具有难以置信的威力，但也至少具有三项弱点。首先，获得性免疫系统的应答较慢。人体在抵抗病毒攻击方面是多层面的，而获得性免疫系统所代表的是第三个层面。因此在病毒首次发起攻击时，获得性免疫系统常常只有在天然免疫系统遭到挫败时才发挥其功能。而且由于获得性免疫系统的武器——抗体和杀伤性T细胞——必须为每一特殊病毒量身定做，故获得性免疫系统对病毒的初次感染需要1~2周的时间才能达到最强的抵抗力。与获得性免疫系统的慢速反应相对比，病毒的感染是非常迅速的。在获得性免疫系统发挥最强作用之前，一个单一感染的病毒可不受阻遏地轻易繁殖出数十亿个新病毒。基于这个理由，能迅速进入激活状态的天然免疫系统在病毒感染初期的作用就显得非常重要。

天然免疫系统对入侵的细菌是否有危险性具备很好的判断能力。这些细菌的大多数在其表面具有特殊的碳水化合物，而这些碳水化合物分子在免疫系统的细胞（如巨噬细胞）表面具有相应的受体，当这些受体与细菌碳水化合物结合时，天然免疫系统立即进入激活状态。相比之下，大多数病毒并不具有能被天然免疫系统细胞受体所识别的“危险信号”，其结果常常是受病毒感染的细胞产生了干扰素，或者病毒已经感染并杀死了细胞，天然免疫系统才意识到已受到了病毒的侵袭。这意味着如果病毒未刺激干扰素产生，也未杀死靶细胞，便可以躲过天然免疫系统的“雷达侦察”而潜伏下来。如果天然免疫系统不能意识到自身所处的危险境地，则无法激活获得性免疫系统。因此，由于病毒缺乏能被天然免疫系统直接识别的“危险信号”，就成了可为病毒所利用的弱点。

最后，获得性免疫系统的功能在婴幼儿和老年人体内较弱。实际上，人体的获得性免疫系统功能在其青春时期可达到高峰，随后

便会趋向衰退。随着年龄的增加，胸腺功能会逐渐减弱，而胸腺是产生新的T细胞的器官。也就是说，年长的人们对首次感染的病毒的应答能力愈来愈弱。不过在抱怨免疫系统设计得如此不完善之前，我们必须记住，免疫防御对人体的保护作用仅需延续到人们繁衍后代，并将其抚养长大。因此，老年人的健康问题其实并不在考虑范围。

尽管我们的自身防御系统有不少缺陷，但它们在阻止大多数病毒过久地停留在人体宿主内的过程中，依然发挥了积极的作用。在少数例子中，病毒“潜伏”感染，其意思是指病毒“躲藏”在身体的某个部位；而病毒“慢性”感染，则是指病毒长时期地与天然免疫系统和获得性免疫系统相对峙。但是绝大多数的病毒感染，在宿主防御状态下只能持续几天或几周。事实上，从病毒的角度来看，这并不都是坏事。大多数病毒在宿主防御系统中停留的时间只要能足够复制，并传播给其他机体便可。病毒就像一个见异思迁的游客，总是“这山望着那山高”。

(李一萍 姜莉 译)



病毒的世界



现在，我们将进入具体讨论一些病毒的章节，我的朋友 Tom Hill 将其称之为“病毒的世界”。能够引起人类疾病的病毒至少有 50 多种，尽管这个数量多少取决于计算方法。在许多专业性的大部头病毒学著作中，对这些病毒有着很详细的描述，因此如果你需要深入研究某种病毒的所有具体内容时，恐怕你得认真地去查询这些著作。

不过如果从另一个角度讲，你仅仅只希望了解一下病毒是如何生存及感染人体的，那么你确实也不需要去了解每一种病毒的每一个细节。这里我认为，如果你分析了少数已经研究得很明确的病毒的主要特点，那你就很易于理解病毒生存及感染的策略。因为你一旦清楚了病毒所作所为的基本方式，就很容易理解那厚厚的教科书中的所有资料了。这里，我们将着重讨论 12 个不同的病毒，讨论它们用于解决所有病毒面临的三个问题的策略，即病毒的增殖，传播和逃避宿主攻击的策略。不过，我并不打算涉及这 12 个病毒的详细细节，因为那太枯燥无味了。这里所选择的病毒均具有一定的代表意义，而且，讨论的也是每一种病毒最有特点的内容，着重探讨在病毒的生存方式中那些最能决定病毒所致疾病的特点。

在大多数情况下，对病毒的描述都是根据其分类而进行的。但在本书中，我将根据病毒最先进入身体的途径来描述病毒。之所以这样做，是因为病毒进入机体的途径对其增殖、传播及其逃逸机体防卫的机制均有强烈的影响。尽管病毒有时可通过多种方式及途径进入机体，但我将对每种病毒进入机体的最基本的途径进行定位。例如，某种特定的病毒可能通过母婴途径传播（一种很自然的传播方式，这完全可以理解）；但同时，它亦可以通过污染的针头传播。这样的病毒我们将其归类为“从母体得到的病毒类”，因为很明显，病毒绝不可能进化到利用滥用毒品的方法作为其传播的自然模式。

当我们讨论了12种典型病毒之后，还将简单地介绍某些“新出现的病毒”，虽然对这些病毒的相关研究尚不太全面，但由于它们能够引起严重的传染病，而且有可能在今后引起更为严重的传播，因此尽可能地认识它是很有必要的。

另外，在后面将要依次出现的对12种典型病毒的讨论中，我相信你们都将和我一样，对这些病毒为解决其生存而进化形成的感染策略而感到惊奇。当然我也希望你们能够理解，这些最终决定了病毒感染的病理学结果的策略实际上就是自然选择的结果。下面，就让我们来分别认识这些病毒大家庭的成员吧。



3 通过呼吸道感染的病毒

我们要认识的第一类成员是呼吸道病毒 (respiratory virus), 也就是我们通过呼吸而吸入的一类病毒。很明显, 这类病毒应列为病毒家族之首的原因是人类通过这一途径而接受的病毒感染要比其他途径都多。而且, 除明显的感冒与流感病毒之间的关系以外, 呼吸道病毒也引起儿童的多数常见疾病, 如腮腺炎 (mumps)、麻疹 (measles)、风疹 (chicken pox) 及德国麻疹等。

通过呼吸而引起的病毒感染之所以如此普遍, 其原因之一其实很简单, 那就是呼吸道的感染很难避免。良好的卫生习惯可以大大减少病毒通过消化道的感染; 具有稳定婚姻状况的生活方式可以完全消除病毒引起的性传播疾病; 现代的生活条件能够降低病毒通过蚊、蝉或蚤类传播的感染疾病。但若你进入一间曾有呼吸道感染的人呆过的房间, 你所能做的就是屏住呼吸。由于现代社会中越来越多的人以日益接近的方式生活, 使得呼吸道的感染变得越来越难以避免。

如此众多的病毒选择通过呼吸道而进入机体的另一个原因, 可能是因为这是一条易感染的途径。尽管呼吸道表面的大部分区域都覆盖有黏液, 但感染呼吸道的病毒仍可克服这一屏障的防卫, 其原因是那些由于咳嗽或喷嚏在空气中形成的微小液滴含有大量的病毒颗粒, 它们的数量多到即使大部分被阻于黏液, 余下的部分也能穿透黏液层而引起其下面的上皮细胞的感染。与此相反, 很少有病毒能够抵抗胃中的酸性条件而进一步进入小肠去感染那里的细胞。另外, 口腔中的条件亦不利于大多数病毒的感染, 而皮肤除非被扎破或割伤, 否则亦是一道病毒难以穿越的屏障。

在这一讲中, 我们将讨论三种我们会吸入的病毒, 即流感病毒 (influenza virus)、鼻病毒 (rhinovirus) 和麻疹病毒 (measles virus)。这三种病毒代表了呼吸道病毒为解决其复制、传播和逃避宿主攻击的问题而具有的不同策略。

3.1 流感病毒——采用诱饵战术并不断改变策略的病毒

作为一种呼吸道病原体, 流感病毒 (influenza) 最大限度地展

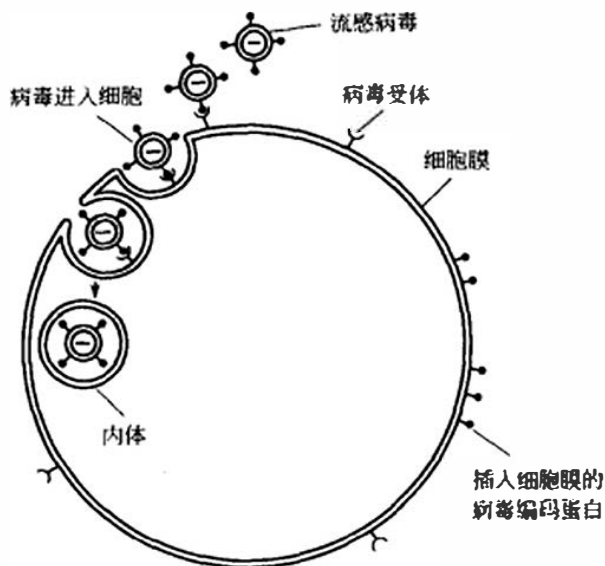
示了病毒这一类生物的智慧之处。现在已经知道，人类流感病毒共有三个型别，即甲型、乙型和丙型。其中，甲型流感病毒是最危险的一种，所以我们将其作为流感病毒的“基本模型”。另外，乙型和丙型流感病毒也有一些有意思的特性，尤其是那些与甲型流感病毒大相径庭之处。三个型别的流感病毒均能引起典型的流感症状，但它们在免疫原性方面却有着明显的差异，因而它们诱导机体产生的抗体不具有相互之间的交叉保护作用。

3.1.1 病毒的复制

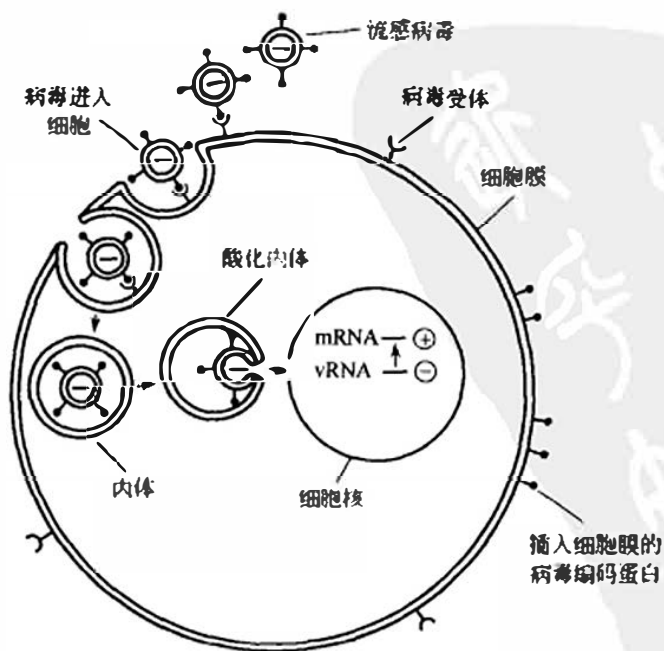
由于病毒只能利用细胞内的生物合成机器来进行自身的复制，因此病毒必须将其遗传信息通过细胞膜送入细胞内，这个过程的第一步通常涉及病毒与细胞表面的受体分子的结合。就流感病毒而言，其表面的一种蛋白——我们称之为病毒血凝素——可以结合到靶细胞表面的特定受体之上。虽然已经知道与血凝素蛋白结合的受体分子是一种唾液酸残基（亦是一种神经氨酸），但在细胞膜上与唾液酸相互结合的其他表面分子（包括糖蛋白或糖脂）则还不清楚为何物。血凝素蛋白之所以得名，是因为在研究流感病毒的早期人们发现病毒能够凝集红细胞，这是由于血凝素蛋白（约 500 个分子/个毒粒）可以和红细胞表面的唾液酸残基结合，形成许多红细胞之间的连接而导致它们的凝集。

一旦病毒结合到它的靶细胞表面，它所面临的工作就是进入细胞并打开自己的保护性蛋白外壳，以便于其遗传基因能够复制。使这一过程令人感兴趣的是病毒的这一保护性外壳在细胞外环境中时，必须足够稳定以保护病毒基因不受恶劣环境因素的影响；同时，又要在病毒到达其靶细胞时，必须至少能够部分解离以确保病毒基因能够复制。通常，病毒有两个策略来完成进入与脱去外壳的任务。第一种，当病毒结合进入细胞时，将其外壳暂留在细胞膜上，而将其基因组注入靶细胞的细胞质中。在这一讲中，我们将会讨论几种使用这一策略的病毒。

病毒进入细胞并脱壳所使用的第二种策略是受体介导的胞吞作用，这亦是流感病毒使用的策略。在此过程中，病毒结合细胞表面的受体，并由胞吞作用被摄入细胞，此过程是由细胞膜将病毒完全包裹，由此形成内体。



这一胞吞过程将病毒摄入细胞，但对流感病毒而言，还需要某种方法脱去其保护性外壳。另外，病毒已失去保护的基因组该如何移出内体。分析发现，在细胞的质膜上，含有一些“泵”，它在正常情况下将质子转运出细胞，但是当内体形成后，膜就出现翻转，导致质子被泵向内体的内部。其结果形成了内体环境中的渐进性 pH 降低，趋向酸性。当 pH 降至 5.0 左右时，病毒壳体出现一个构象的变化，使得病毒的外壳与内体融合，最终使病毒基因进入细胞质。



在这一受体介导的胞吞过程中，流感病毒所遇到的酸性环境改变了病毒壳体的稳定结构，形成一个相对不稳定的构象，从而使病毒的遗传信息得以释放。

流感病毒的基因组是由多条短的单股 RNA 链组成的（例如，甲型流感病毒具有 8 个片段），它们一旦被释放进入细胞质，这些 RNA 片段即可通过结合于这些 RNA 分子上的某些病毒的核定位信号蛋白导向而迅速进入核内。从而，病毒基因组即可在被感染细胞的核内进行复制。

单链 RNA 病毒的基因组具有“正链”或是“负链”两种形式，正链的病毒 RNA 就是可以直接翻译产生蛋白的 RNA，亦类同于病毒的信使 RNA (mRNA)；而负链 RNA 则是 mRNA 互补链，必须先以它为模板合成病毒的 mRNA。流感病毒就是一个负链 RNA 病毒。



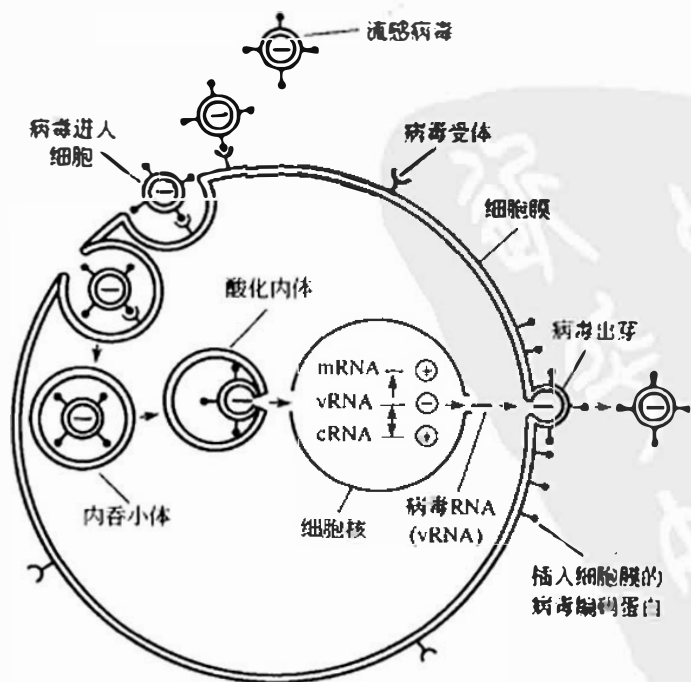
因为人类的细胞中没有能够复制 RNA 分子的聚合酶，因此，每一种 RNA 病毒都必须自行编码相应的多聚酶。正链 RNA 病毒可以利用细胞的蛋白合成系统来将病毒 RNA 翻译为蛋白质，也就是能在病毒感染后产生病毒所需的 RNA 多聚酶。而负链 RNA 病毒的 RNA 不能直接翻译形成蛋白质。因此，如流感病毒等的负链 RNA 病毒必须在其保护性壳体中携带自身的聚合酶蛋白。事实的确如此，当流感病毒感染细胞时，其每一个 RNA 基因片段都与一个聚合酶分子相连而同时进入细胞核中。之后，病毒 RNA 在病毒 RNA 聚合酶的直接作用下，就可互补形成正链的，能够编码蛋白分子的 mRNA。

在这样的病毒 mRNA 合成过程中，流感病毒的确是很卑鄙，病毒蛋白通常可以咬住存在于细胞核内的细胞 mRNA 分子的一端，并用这些小片段的细胞 mRNA 分子去启动病毒 mRNA 的合成。

这些小片段的细胞 mRNA 分子之所以被病毒盗取，是因为其

结构中有一“帽状”结构特点，此结构是细胞核糖体需要用来启动蛋白合成的必需部分。因为细胞 mRNA 的帽状结构被盗，亦就无法用于自身蛋白质的合成。而对病毒来说，盗取的帽状结构不仅可以为病毒提供“免费的”帽结构，同时还可以帮助细胞的蛋白合成机器转向病毒蛋白的生产。由于盗取帽结构及其他的无耻伎俩，流感病毒感染的细胞被其残酷地霸占，并在由细胞制备的病毒释放之时，细胞彻底死亡。这类因感染而杀死细胞的病毒，包括流感病毒，通常被称为溶胞性病毒。

在细胞质内的一些病毒 mRNA 还可以翻译形成病毒聚合酶分子，它们进入细胞核内，不断利用病毒的原始 RNA 分子为模板，产生全长的互补 RNA 分子 (cRNA)。这些产生的正链 cRNA 又可以作为模板，在病毒聚合酶作用下复制许多负链的 RNA 分子，后者即可成为大量新子代病毒的基因组。这些新的病毒 RNA 片段 (vRNA) 随后由病毒编码的蛋白质包裹，移出细胞核，并移到细胞质膜的内侧。当所需要的各个病毒基因片段均已到齐之后，就能形成 RNA-蛋白质复合物，并从细胞膜上开始出芽过程，它们从细胞膜上获取一小片质膜，形成病毒的包膜。在出芽之前，几种病毒



蛋白，包括病毒血凝素，都会插到细胞膜上，因而病毒的外膜不仅含有病毒蛋白，也含有一些正常细胞的组分。下图形象地描述了这个过程的工作原理。为了清楚起见，这里只使用了一个病毒 RNA 片段，并省略了与之相连的病毒蛋白。

当流感病毒准备离开感染细胞时，它们实际上还面临一个如何逃逸的问题。这一困难的产生是因为被感染的细胞表面具有唾液酸分子，如前所述，它们就是病毒血凝素蛋白结合的靶分子（病毒进入细胞就依靠其介导）；而新生的病毒子代颗粒表面也具有血凝素和唾液酸分子——亦即血凝素受体分子。结果是正在逸出细胞的病毒可能会通过其表面的血凝素分子重新结合到细胞膜的唾液酸分子上；同时，还可能发生病毒相互之间通过表面的血凝素——血凝素受体的相互结合而导致病毒颗粒的聚集。为解决这个病毒相互及与细胞膜粘连的问题，病毒产生了第二种表面的蛋白分子，它和血凝素一样，在感染过程中插到细胞膜上。这个分子称为神经氨酸酶，功能类似于一个“剃刀”，能够酶切去除感染细胞表面的唾液酸残基。一旦这些唾液酸分子被去除，病毒即能通过无粘连分子的细胞膜而完成其逃逸，并且不必担心那些具有黏附功能的受体分子。

另外，由于流感病毒本身携带有自己的 RNA 聚合酶，所以它能有效地感染那些不增殖的人类细胞。但是，由于病毒 RNA 聚合酶并没有自动校对的功能，因此在 RNA 链的合成过程中，常会随错误核苷酸的插入而产生突变。事实上，流感病毒 RNA 聚合酶的合成出错率大约是 1/10000。流感病毒的基因组是由众多的核苷酸所组成，因而每个受其感染的细胞所产生的病毒中便可能具有一个突变体。

3.1.2 病毒的传播

在人类，流感病毒一般是通过受感染的个体咳嗽或打喷嚏形成的微液滴来传播扩散的，它存在于这些微液滴中，并被新的个体吸入。由于其体积极其细小，因此它可以随微液滴直接进入肺部。因此，流感病毒可以感染上呼吸道及下呼吸道的所有上皮细胞。一旦一个细胞被感染，只需要 5h，就能有成千上万的子代病毒产生。这些大量产生的病毒能够继续感染呼吸道的其他细胞，这当然也因为呼吸道所有的上皮细胞表面都具有唾液酸分子，使得流感病毒能

够均衡地开始感染。事实上，流感病毒的每一次感染，都能直接涉及到支气管内的每一个细胞。

尽管流感病毒通常由咳嗽等直接传播，但病毒也能在一些光滑的物体表面（如电话、门把手上）存活数天。因此，尽管频率较低但其仍能够通过直接的接触途径而传播。所幸的是，由于病毒外膜的脂类特点，其对去垢剂类敏感，而手和其他物体的表面都易于进行相应的消毒。

当呼吸道的细胞因病毒感染而死亡（或是因免疫反应消灭病毒致死）时，必然会在局部引起炎症反应，此炎症反应会引起咳嗽反射，是清除呼吸道外源物质的基本反应。咳嗽的结果就是使含有病毒颗粒的微液滴排至外环境之中去。这意味着，作为病毒感染而杀死细胞的自然结果就是所引起的咳嗽反射促使了病毒的扩散。设想一下，这样一个激烈的咳嗽反射能将含有病毒颗粒的微液滴以每小时约100英里的速度排出，而且每个微液滴中含有上百万个病毒颗粒，同时，启动一个个体的感染又仅仅需要几个到十几个病毒颗粒。这样，我们就非常容易理解流感病毒和传播为何如此地快速和高效。事实上，在人群聚集的地方出现流感病毒的感染（例如在保育院），约有80%的人群将直接受其所害。

甲型流感病毒的不同株能够感染多种动物及禽类，如鸽子、鸟类、海豹、雪貂等。乙型和丙型流感病毒则主要感染人类，偶尔也能从动物体内分离到，但尚未在鸟类中发现。不同的流感病毒株所具有的血凝素分子有轻微的差异，因而也导致了它们宿主范围（即易感细胞的种类和宿主种类）的变化，其原因即病毒血凝素分子与不同类型唾液酸分子的结合能力是有所区别的，而这些不同的分子在细胞表面的分布又是不同的。

对于那些具有病毒结合受体的靶细胞来说，它们是否对流感病毒易感，还受到病毒编码蛋白与宿主生物合成体系相互适应的条件限制。例如，病毒要成功地进入细胞，其血凝素分子必须先被酶切为两段。这一裂解过程能够由产生病毒的细胞内的酶来完成，也能够由细胞外环境中的酶来完成。但仅有某些细胞能产生具有上述能力的酶，而且也只有某些细胞环境才含有所需的酶。因而血凝素分子裂解的这一特定要求，就限制了流感病毒所能感染细胞的类型。

有趣的是，大多数人类细胞，包括呼吸道的上皮细胞，均缺乏通常能感染人类的甲型流感病毒血凝素蛋白所需的酶（一种丝氨酸蛋白酶）。这意味着，所有重要的酶解步骤都必须在新子代病毒进入呼吸道内才能进行。呼吸道的某些细胞，如 Clara 细胞能够产生丝氨酸蛋白酶，并能将其分泌至黏液中，这使得流感病毒在呼吸道中能够很容易地获得所需的酶。

3.1.3 对宿主防卫的逃逸

尽管流感病毒的基因组是由单链 RNA 组成的，但当病毒处于复制过程中时，病毒 RNA 可以作为模板来合成正链 RNA，此时，病毒感染的细胞的细胞核内就形成了双链形式的 RNA。显然，正是因为这种在病毒复制过程中出现的双链 RNA 和流感病毒的脂质包膜，使得流感病毒能够诱导细胞产生干扰素。实验也证实，流感病毒感染的细胞可产生大量干扰素，以至于子代病毒感染相邻细胞时都可能受到干扰素系统的严重影响。但是，流感病毒对此已进化出一套机制，它可以在一定程度上影响所感染细胞的干扰素系统。下面，我们将介绍这些机制的工作原理。

当细胞在受到干扰素结合相应受体所产生的警示信号时，可以产生出大量的蛋白激酶，通常称为 PKR。这种蛋白能与双链 RNA（例如正在复制过程中的流感病毒 RNA）结合，而且这种结合可以引起 PKR 的激活，活化的 PKR 能够结合某些蛋白并使其磷酸化。因此，PKR 由干扰素刺激的相应细胞所产生，它能检测双链 RNA 的存在。

PKR 磷酸化的目标分子之一是一个被称之为 eIF2 的蛋白，这个蛋白通常用于启动蛋白合成，而当 eIF2 分子被磷酸化后，它就不能再参与蛋白质的生产。因此，当病毒感染干扰素警告过的细胞并在其中产生双链 RNA 时，PKR 就可被活化，随之 eIF2 被磷酸化，细胞内的蛋白质合成也就被关闭。由于被感染的细胞和病毒都需要蛋白质的合成以维持其生存，因此这样一个干扰素的防卫功能即可引起被感染细胞和力图在细胞中复制自己的病毒都趋于死亡。

显然，流感病毒必须对抗干扰素系统关闭蛋白合成的行为，其方法是产生一个特定蛋白（NS1），它能够与双链 RNA 结合，从而防止了该双链 RNA 激活 PKR。尽管流感病毒这种逃避干扰素系统

的努力并不能百分之百地奏效，但它确实为病毒在感染细胞中完成其复制周期争取了足够的时间，这也就足够了。

因为流感病毒能够杀死其所感染的细胞，所以免疫系统并没有足够的时间来发现病原入侵，当然就难以采取行动来消灭病毒。实际上机体内的免疫反应很强，体内的大多数病毒在感染后的两周内已基本被清除了。当人体第一次感染流感病毒时，在获得性免疫系统中作用最重要的是杀伤性 T 细胞，它能够杀死病毒感染的细胞，当然同时也杀死在细胞内增殖的病毒。不过，当机体在第一次感染后再次受到相同毒株的感染时（比如说在下一流行季节），则记忆性 B 细胞和它们产生的中和抗体成为了最主要的抗感染力量。有趣的是，虽然中和抗体能够结合到流感病毒颗粒上，但却并不能阻止病毒进入靶细胞，考虑到每个病毒囊膜上具有数百个血凝素蛋白分子可以结合细胞，要阻止病毒进入细胞实在是一个难度极高的壮举。但是如果在病毒附着细胞之前，将中和抗体结合到血凝素分子上去，则可能延缓病毒的进入，从而在某种程度上干扰病毒的增殖。

病毒的神氨酸酶蛋白亦是中和抗体的目标之一。虽然，抗神经氨酸酶的抗体不能够完全阻断病毒的感染，但其也能结合到神经氨酸酶的切割部位，从而影响该酶有效地发挥功能。从这个角度讲，该抗体可以有效地限制相当一部分从感染细胞中逸出的病毒。由于抗血凝素蛋白和抗神经氨酸酶的中和抗体均能够对抗流感病毒的攻击感染，所以流感病毒株可以由能够分别特定结合这两种蛋白的中和抗体来加以鉴定。例如，甲型流感病毒的 H3N2 株就是能与血凝素蛋白结合的第三种中和抗体（特定抗体分类）和与神经氨酸酶蛋白结合的第二种中和抗体中和的毒株。

流感病毒仅仅引起急性的感染，它不能在机体中建立潜伏感染或慢性感染。因此，这个病毒必须在一个感染个体还具有传染性的时间内——可能是一周或更短的时间，传播到下一个易感者。然而，既然这个病毒传播得很快，而且感染时间很短，并且也能使被感染者产生免疫力以针对再次感染的攻击。那么按常理可以推断，这个病毒将很快在易感人群中消失。因此，病毒将如何逃避宿主免疫系统并在人群中保持繁殖？这个问题引出了病毒应用变异的方

法，通过我们熟知的“诱饵和开关”方式来保证其始终能够具有敏感人群来进行其感染过程。下面就是其工作的方式。

在流感病毒血凝素和神经氨酸酶分子上有有限数量的位点，它们就是中和抗体结合的部位。每个个体通过基因重排形成抗体的方式是不一样的，因此，有的人可能产生能够识别这些位点中的一个或几个抗体，但不产生其他的抗体。同时，由于复制流感病毒RNA的聚合酶具有一种易于出错的倾向，因而病毒的遗传密码就会以“漂移”的形式在复制过程中发生突变。这样的结果就是，如果病毒在感染一个个体时出现突变，以至于一个或几个抗体识别的位点发生了变化，那么其他的个体，它本来具有能够结合这几个位点的原始未突变形式的中和抗体，则可能就不再能够中和这一突变毒株了。换句话说，亦就是流感病毒本来使免疫系统产生免疫反应的毒株——我们称之为“诱饵”——被更换了，而病毒因其突变的能力形成了另一个免疫系统从未见过的毒株。这种“抗原漂移”的结果导致了那些原本已经具有针对原始毒株抗体的个体变成了拥有过时抗体的个体，从而在突变株入侵时遭受了再感染，而这些突变株来自其他一些受到感染的个体。

流感病毒的三个型别都能够利用抗原漂移的方法逃避免疫系统。其中，甲型流感病毒更善于玩弄诡计，它可以感染禽类，特别是水鸟类，而乙型和丙型则不能。遗传分析表明，几乎所有感染人的甲型流感病毒，均来源于禽类（可能是鸭子）病毒，这些病毒可能就是通过突变获得了感染人的能力。这种跨越种类的适应所表现的特点之一就是甲型流感病毒能在人类引起急性呼吸道疾病，而对于鸭子可能是引起消化道的感染，并通过粪一口途径进行传播。当野鸭在夏季结束前准备它们的迁徙时，它们通常积聚在加拿大的湖里。在那里，感染的鸭子排出的粪便中具有高滴度的病毒，这些粪便可污染水体，而那些年幼的，亦即未感染的鸭子饮用这些污染的湖水后，就使感染得以传播。由于鸭群的数量巨大，因而传染十分迅速，这使得野鸭群成为甲型流感病毒的巨大储存库。

你可能会惊异为何流感病毒能够在野鸭消化道的酸性环境中生存，并引起肠道的感染。其原因很简单，就是适应野鸭的甲型流感病毒比适应人类的流感病毒对酸性环境更具有抵抗力。的

确，当人的甲型流感病毒用于鸭子时，鸭子不会发生肠道的感染。这说明，在病毒遗传信息中的细微改变（由突变所产生）也能戏剧性地改变病毒进入机体的途径和病理学的后果。这种改变的可能性对新病毒的出现具有极其重要的现实意义，这一点我们将在后面进行讨论。

通常人类几乎不被禽类的流感病毒直接感染，因为禽类病毒在人体细胞中的生长是很罕见的。然而，猪这种动物却可以同时作为人类流感病毒和禽类流感病毒感染的宿主，而且在某些时候，两种来源的病毒可能会感染猪的同一细胞。一旦这样的情况发生，就有可能产生由禽流感病毒和人流感病毒重组的新病毒了。很显然，由于甲型流感病毒的基因组是由 8 个 RNA 片段组成的，它们可以在禽病毒和人病毒之间交换。当然，绝大多数由两种病毒形成的重组新病毒都是不能存活的，它们代表了一种进化的终结形式。但在某些时候，这种在猪的体内发生的重组将可能导致一种杂交病毒的出现，这种病毒可以有效地感染人体。而且，如果这样一个病毒携带了来自禽类的、编码新的血凝素蛋白的基因，那么，如前所述，这就有可能使曾经感染过流感病毒的人体无法寻找特定的中和抗体来识别这一禽类病毒的血凝素。这种由病毒的基因片段发生重组的可能性在一些人、猪、鸭具有密集群体，而又距离很近的地方具有很高的发生频率，例如在亚洲。



前面我们说到过由于 RNA 聚合酶的编码错误，而引起病毒遗传密码的微小变化所导致的抗原漂移，这显然是较小的病毒抗原性

状变化。而在人类、禽类或是动物病毒之间发生的基因片段的交换，则就会在病毒基因组中造成巨大的改变了，这通常被称之为“抗原转变”。这种来自于禽类或动物病毒基因序列库中的可能性能够形成感染人类的新流感病毒株，而且这些病毒株对于人类的感染很可能是无法从免疫角度进行预防的。这也使制备人用疫苗来预防和消灭甲型流感病毒的可能性彻底落空。而与之相反的是，乙型流感病毒和丙型流感病毒不具备这种抗原移变的机制，其原因是这两种病毒没有可供它们生长繁殖的非人类宿主。

3.1.4 流感病毒相关的病理学

至此，我们讨论了流感病毒如何增殖、扩散传播以及如何逃避宿主防卫等机理，在此基础上，我们可以推断流感病毒感染时所出现的病理学结果。我们首先可循的线索就是由于病毒的增殖策略（它牵涉到病毒双链 RNA 的形成和病毒囊膜的形成），病毒感染的细胞产生大量的干扰素。许多典型的流感症状，如发热、肌痛、头痛和疲倦等，都是由于干扰素的作用所引起的。很明显，产生这些症状并非病毒的刻意所求，只不过它也没有其他的选择，干扰素的产生是由于病毒本身为生存而进化形成的增殖方式在细胞中所导致的必然后果。

在流感病毒感染过程中所产生的大量干扰素导致了我们所熟知的流感症状，但在某些情况下由流感病毒导致的肺炎又是何呢？而且，为什么肺炎也是流感病毒为了解决其三个问题所致的结果呢？一个事实是：流感病毒能够感染上呼吸道和下呼吸道中静息期及增殖期的细胞，而且其感染结果是这些细胞均被杀死。这些细胞被破坏的一个直接后果就形成了咽喉痛、咳嗽和声音嘶哑。更为重要的是，在此流感病毒的感染过程中，大面积具有纤毛的上皮细胞被破坏。尽管这些死细胞能够在受损后出现的上皮细胞增殖时得以补充，但在这些细胞死亡到新的细胞补充这一间歇期中，这些上皮细胞不能再发挥其清除异物的功能。这样的结果使得感染个体对其他病原体的感染变得非常敏感。事实上，大多数流感病毒相关肺炎的病例都是由于细菌易于进入受损的呼吸道而引起的。同时，下呼吸道细胞的死亡（例如支气管和肺泡的细胞）以及其相关的炎症还能够干扰氧气的交换、使气道变得狭窄，从而降低肺功能。这些变

化的结果还可能使一些原有的呼吸道疾病，如过敏、囊性纤维化等加剧。在某些病例中，细胞的杀伤效应和炎症还可导致病毒性肺炎。

上述所有这些症状和疾病——从简单的咽痛到肺炎——都是病毒决意要用一种能够诱导干扰素产生的方式来增殖自身所带来的结果，因为这种方式导致了上、下呼吸道内细胞的破坏。不过，我们也无法确定病毒做出这样的选择是否显得过于残酷。毕竟，病毒必须尽快而有效地在宿主防卫伤及它之前完成增殖，而且它也必须要在呼吸道中以上述方式诱发机体的咳嗽反应来达到它向其他宿主扩散的目的。要做到这一点，病毒在细胞作为自己增殖的合成工厂的任务完成后杀死细胞，就是其可以利用的方式。从这个意义上讲，病毒是做了它必须做的事。

然而从宿主的角度讲，流感病毒破坏其感染的细胞未必是一件坏事，因为加剧了的细胞受损保证了免疫系统的全面动员。事实上，强烈的获得性免疫反应（即 B 细胞和 T 细胞反应）才是控制流感感染的关键。正是由于天然免疫和获得性免疫二者的反应都如此有效，所以对于绝大多数健康人群，流感病毒的感染仅仅是一个小小的烦恼而已。但对于婴幼儿而言，由于其免疫系统尚未成熟，因而可能会引起许多其他的严重疾病；另一方面对于老年人而言，由于他们的免疫功能已趋向衰弱，而且其经常具有一些呼吸系统的毛病，在流感感染时易被加重。因此在流感引起的死亡病例中，有 80% 以上的比例均为 65 岁以上的老年人。

所有三个流感病毒型别在其引起的感染中，都会使用“诱饵与改变”的策略，以产生抗原漂移来逃避免疫系统的攻击。这种由于病毒 RNA 复制的错误而造成的抗原漂移，正是那种在局部地区每一两年便出现一次流感局部暴发（流行）的原因。

A 型流感病毒还能够利用抗原转变来逃避宿主免疫系统的攻击。这种抗原转变策略来自病毒采集禽类或猪流感病毒的某些 RNA 基因片段产生的杂交病毒株，它是所有人的免疫系统都无法识别的。因此，抗原转变是导致全球性流感大流行的原因，这种世界范围内的大流行常常 10~20 年出现一次，它针对无法从免疫系统角度做好准备的人群，往往可导致极为严重的后果。在 1918 年

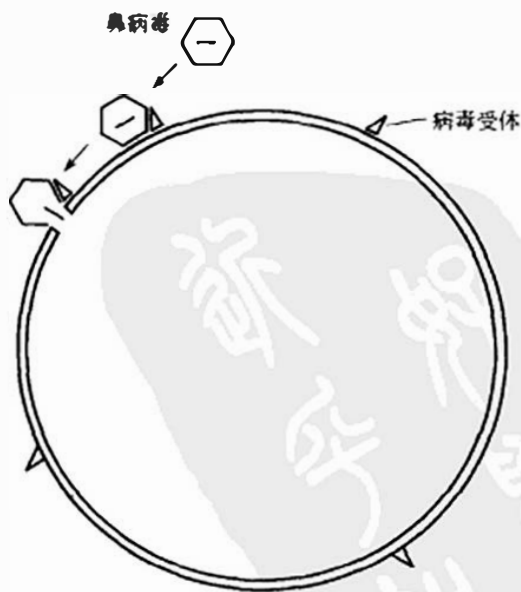
西班牙发生的流感大流行，在世界范围内导致了 2000 多万人的死亡，这是抗原转变所引起灾难的典型例证。

3.2 鼻病毒——善于投降的病毒

在美国，平均每个人每年都要被鼻病毒感染一次，而大约 50% 的普通感冒都是由鼻病毒所引起的。它大概是我们前面所列的 12 种病毒中最常见的一种，而且，鼻病毒与流感病毒的生存方式也是大相径庭的。虽然这两种病毒都是经相同的呼吸道感染，但它们使用了完全不同的策略来解决它们在增殖中所遇到的问题，从而也导致了它们不一样的病理学机理。

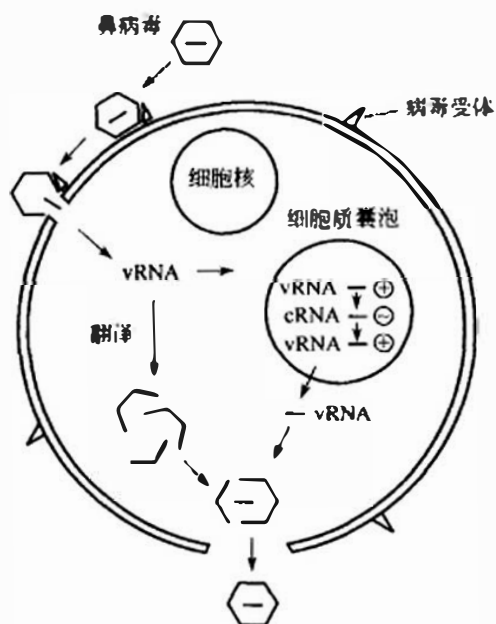
3.2.1 病毒复制

和流感病毒一样，鼻病毒的基因组为单链 RNA，但它们的相似之处仅限于此。流感病毒是用受体介导的内吞方式进入其感染的细胞，而鼻病毒结合到细胞受体之上的过程引起病毒颗粒的去稳定，使得病毒的基因组直接进入细胞质中。



不像流感病毒的基因组是由多个负链 RNA 基因片段组成，鼻病毒的基因组是一条单股正链的 RNA。这意味着鼻病毒 RNA 是以一种可以立即翻译的形式进入细胞的，它的翻译产物是一个长链的蛋白，称之为多聚蛋白体，它几乎在产生后就立即自动切割为小

的片段以形成各种病毒蛋白。其中之一即为病毒 RNA 聚合酶，它能够复制产生病毒基因 RNA 的互补链（cRNA），随后以这些 cRNA 为模板，又能在 RNA 聚合酶作用下，产生新的正链病毒基因 RNA（vRNA）。



在这一幅图中，你可能注意到鼻病毒与流感病毒的不同之处。流感病毒的复制是在细胞核内进行的，而鼻病毒的所有复制过程都发生在细胞质的囊泡之中。事实上，几乎所有具有 RNA 基因组的人类病毒都是在细胞质中复制的，而流感病毒则完全是个例外。

新的鼻病毒基因被包裹到一个由病毒编码的蛋白构建的壳内（我们称之为核衣壳），大量产生的新的病毒则从受感染细胞胀破而出，使细胞当即或随后死亡。这显然也不同于流感病毒从感染细胞膜上芽生出胞，并同时获取细胞膜作为其包膜的情况。

我们在前面说到过，流感病毒可以利用一种窃取细胞 mRNA 帽结构的方式使细胞的蛋白合成倾向于病毒的蛋白合成。鼻病毒则使用了完全不同的策略来吸引细胞的注意力。鼻病毒 RNA 包含有一个特殊的起始序列，该序列能够使核糖体结合其上并开始病毒 mRNA 的翻译，此过程并不需要细胞 mRNA 通常具有的让核糖体开始翻译工作的帽结构。为充分利用这个序列——内核糖体进入位点 (IRES)，病毒采取了十分狡猾的策略：鼻病毒可编码一个蛋

白，以破坏细胞内正常的、依赖帽结构的起始机制，从而有效地关闭具有帽结构的细胞 mRNA 的蛋白合成过程。可见，尽管鼻病毒和流感病毒都作用于感染细胞的生物合成环节，阻断细胞蛋白的产生，转而生产病毒蛋白，但它们为达到这一目的所使用的策略却是完全不相同的。

由于鼻病毒如此精明地接管了宿主细胞的生物合成机器，因此病毒的复制非常迅速。事实上，它只需要 8h 即可完成增殖，产生数千个新的子代鼻病毒颗粒。

3.2.2 病毒的传播

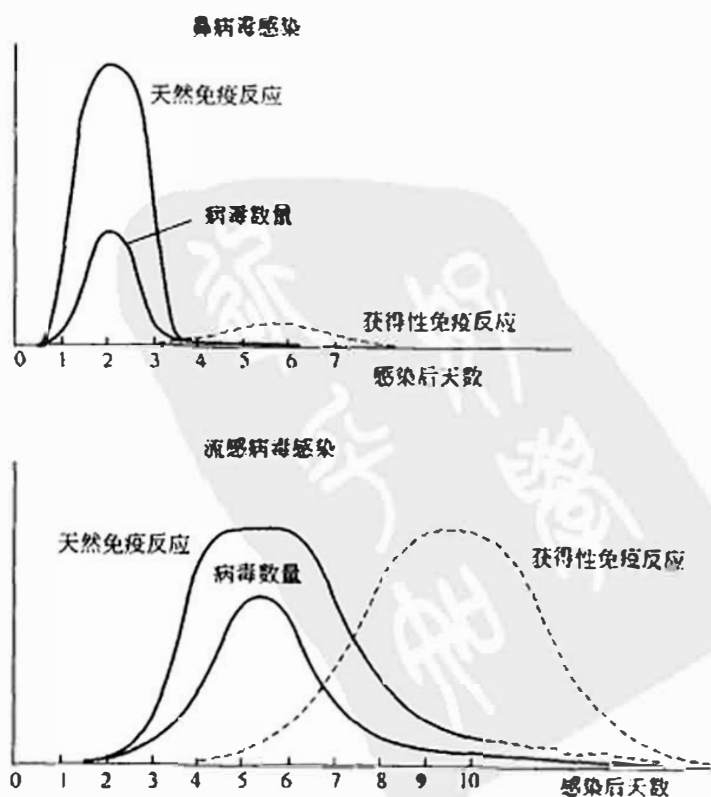
和流感病毒类似，鼻病毒也主要通过咳嗽和喷嚏传播，但它们二者感染的靶细胞则有一些差异。由于其蛋白衣壳的结构有所不同，因此，鼻病毒最适宜的感染温度要低于正常的人体体温。实验提示，鼻病毒感染的适宜温度是大约 91°F (32.8°C)，这个温度正好是鼻子和上呼吸道的温度。而流感病毒的适宜温度则不然，它需要 98.6°F (37°C)，这个温度则是下呼吸道的温度。这是因为鼻病毒和流感病毒二者具有完全不同的外部结构（即蛋白衣壳和包膜结构），它们自然形成了感染呼吸道内不同区域的倾向。不过，有一点鼻病毒和流感病毒是相同的，那就是它们都只引起急性感染。

3.2.3 对宿主防卫的逃逸

当呼吸系统病毒进入宿主时，它们首先会面临地毯式的黏膜环境，该黏膜环境覆盖了呼吸道，而且具有纤毛上皮细胞，它在黏膜表面形成阶梯状的运动。有意思的是，这种黏膜纤毛的“自动扶梯”可以向两个方向运动，上行的“扶梯”从下呼吸道内向上移行，而下行的“扶梯”则从鼻腔向下移行。这样一个生理过程的结果，就是将呼吸道中的各个部分的外来异物从喉咙中清除出去，吞入食道或咳出体外。对流感病毒来说，它必须逆黏膜纤毛的上行移动而努力游向下呼吸道；相反，鼻病毒则是利用黏膜纤毛的运动搭乘一段鱼贯的下行扶梯，以到达鼻腔的内部，这里的环境温度正好适宜它的感染。当然，如果这些鼻病毒搭乘下行扶梯过长，则会被吞入食道，最终被胃酸所杀灭。实验表明，鼻病毒的蛋白外壳在低 pH 条件下可能崩解，这一特点显然可以预防鼻病毒引起肠道的感染。

流感病毒是一种主要的干扰素诱生病原，因此它已在进化中形成一种机制，可以部分阻断干扰素在流感病毒感染细胞中的作用。而鼻病毒则有不同的方式来对付干扰素，它可以扰乱感染细胞将干扰素移出细胞系统，从而扰乱干扰素的产生。其结果是鼻病毒感染的细胞中的干扰素产量远远低于流感病毒感染的细胞。同时，因为鼻病毒感染并不产生大量干扰素，病毒也就不需以较大的投入来逃避干扰素系统的抗病毒作用。事实上，如果你希望在鼻病毒感染时不要出现较为严重的症状，或者免受鼻病毒的感染，就可以利用每天吸入干扰素 α 的方法加以预防。但这种方法对流感病毒的感染无效，因为流感病毒在免受干扰素作用方面已经进化得很聪明了。

当流感病毒感染发生时，我们得要感谢获得性免疫系统（B细胞和T细胞）帮助我们恢复。但与此相反，对鼻病毒来说，免疫系统所发挥的作用则几乎完全靠天然免疫系统来进行（例如补体、专职吞噬细胞、天然杀伤细胞）。实验表明，天然免疫系统的工作卓有成效，短短几天内就可消除大多数感染的病毒，而此时获得性



免疫系统还未发挥作用。

由于鼻病毒在感染后很快就“投降”了，因此获得性免疫系统通常不能得到充分地激活，其结果是也不能够形成足够数量的中和抗体，以保证能够抗击下一轮鼻病毒的感染——甚至是同株病毒的再感染。而利用这种“攻击并迅速投降”的战术，鼻病毒能够反复感染相同的宿主。而且由于鼻病毒在感染后仅仅几天就投降，所以其感染引起的症状也是非常轻微的。看看，这种聪明的病毒仅使你咳嗽和打喷嚏，同时，又不会使你留在家中躺在床上，从而有效地传播病毒。

由于鼻病毒的 RNA 是一单链分子，而且鼻病毒也没有非人宿主，因此在流感病毒常见到的抗原转变的逃避策略，对鼻病毒来说就不适用了。但是鼻病毒的 RNA 聚合酶则也是具有出错倾向的酶，在这一点上，它类似于流感病毒，能够利用抗原漂移的方式，始终快获得性免疫一步。实验表明由于抗原漂移的结果，目前在人群中存在超过 100 个鼻病毒株循环存在。因此，鼻病毒利用两个逃逸策略交互使用——攻击后即投降和抗原漂移，使它能够有效对付宿主的防卫机制，每年都可能出现相当数量的人群被鼻病毒感染，它因而成为世界上最常见的病毒。

3.2.4 病理学

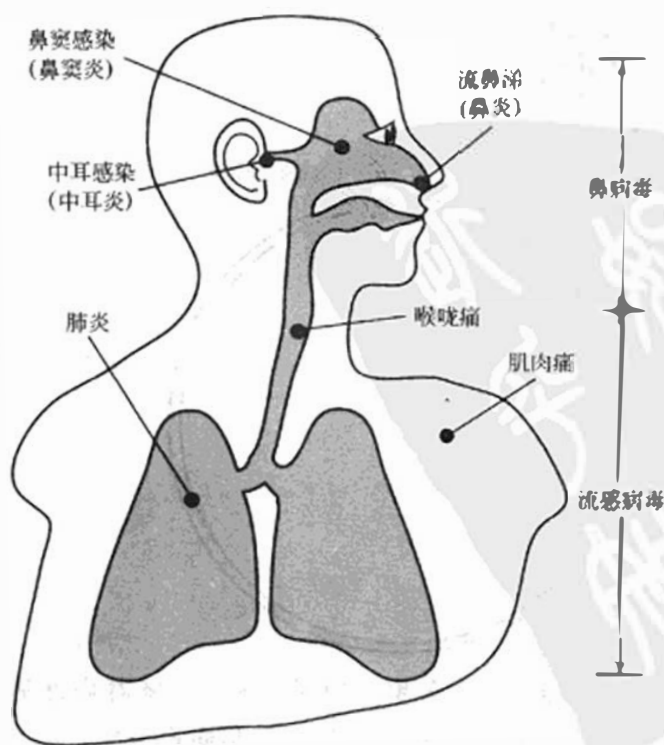
流感病毒是一个典型的，为逃避宿主防卫机制而战斗到最后一刻的病毒，它的努力一直要持续到被获得性免疫彻底击败。与此相反，鼻病毒在上呼吸道的增殖非常迅速，而且在杀死了极少数细胞后就很快向天然免疫系统投降了。鉴于它的这种打了就跑的生存方式，因此与鼻病毒感染相关的临床症状主要由于上呼吸道中天然免疫系统对病毒攻击的强烈反应所致。这一炎症反应引起喷嚏反射，确保病毒可有效地传播至新的宿主。不过，这喷嚏也能将感染扩散到鼻咽管和鼻窦之中，从而引起中耳感染或是鼻窦炎。

上呼吸道的组织中有丰富的毛细血管，它们位于距离组织表面很近的位置。从生理功能上看，这些毛细血管主要发挥一种热交换器的作用，它利用血液中的热量，加热进入呼吸道的室温气体，使其进入肺部时不会刺激那里的组织。但是这种广泛存在的毛细血管系统同时也是鼻病毒感染时天然免疫系统反应释放的各种细胞因子

和其他一些炎症介质（例如组胺）的靶器官。这些炎症介质可以引起毛细血管的管壁间隙增大，而其中的体液即可逸出，形成我们通常所称的“鼻涕”，鼻病毒（rhinovirus）因此而得名，在希腊语中，rhinos 即为鼻子之意。而部分体液如果存留在组织中，则会导致组织的肿胀，从而阻塞呼吸道。这种阻塞将会增加中耳和鼻窦感染的可能，因为它影响了这些区域正常情况下的引流作用。而且，这些炎症介质还能加剧哮喘和慢性支气管炎。

有意思的是，由于鼻病毒的感染，被活化的巨噬细胞能够产生白介素 1 (IL-1)，这是一种能够导致机体体温低度升高的淋巴毒素。在前面我们已经知道，鼻病毒对环境温度的升高是很敏感的，因此体温的升高可能是天然免疫系统控制病毒扩散的特性之一。

在鼻病毒的感染中，典型的流感样症状，如发热、肌痛、头痛、疲倦等较流感病毒感染时轻得多。这是因为这些症状都是由干扰素所引起的，而鼻病毒感染的细胞几乎不产生干扰素。另外，由于鼻病毒增殖所需温度低于体内温度，因此它的感染被局限于上呼吸道，从而也就基本不会引起流感感染中常见的肺炎。

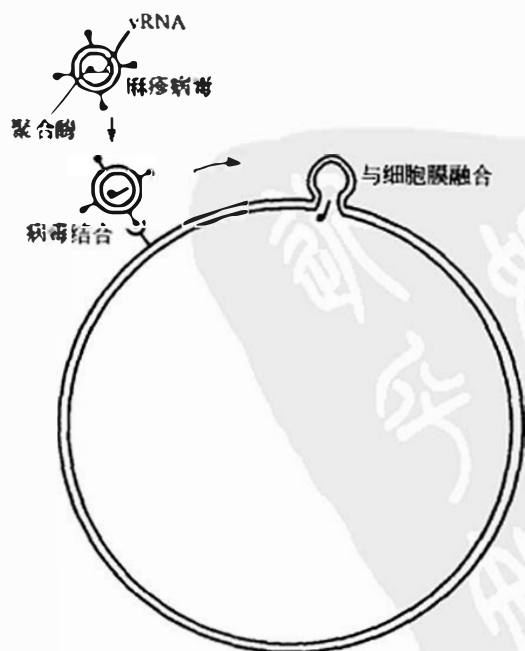


3.3 麻疹病毒——特洛伊木马病毒

我们这一讲中要讨论的最后一个呼吸道病毒是麻疹病毒。尽管麻疹病毒、流感病毒和鼻病毒都经呼吸道进入机体，但流感病毒和鼻病毒的感染局限于呼吸道内；而麻疹病毒却可以引起机体内多种细胞的系统感染。这个现象揭示了一个重要的事实，即经过相同途径进入机体的不同病毒能引起完全不同类型的感染，并导致完全不同的病理学结局，这是因为它们已经进化形成了不同的策略，以解决它们所必须解决的复制、传播及逃逸的生存问题。

3.3.1 病毒的复制

和流感病毒一样，麻疹病毒也是一种负链的 RNA 病毒。但不同的是，麻疹病毒的基因组是非节段的，呈一单股形式。从结构上看，和流感病毒类似，麻疹病毒的基因组由病毒编码的蛋白所包裹，外面还具有来自细胞的包膜；从另一方面看，麻疹病毒进入细胞的策略却类似于鼻病毒，当其结合到细胞受体后，其病毒包膜与细胞膜发生融合，致使病毒的 RNA 和包裹 RNA 的蛋白进入细胞质。在那里，病毒开始其复制过程。



麻疹病毒 RNA 聚合酶属于那一类随着病毒基因组进入细胞的蛋白质分子，病毒利用这种酶复制病毒 RNA 的正链拷贝。但麻疹

病毒的这种聚合酶并不复制产生一个长链的转录体，而是在沿着 RNA 的行进中每遇到一个特殊的位点时停下来，将已合成好的一段 RNA 释放，然后继续再开始新的一段 RNA 的合成，此过程共合成 6 条正链 mRNA。这些 mRNA 由细胞的核糖体翻译产生各种病毒蛋白。说到这里，毫无疑问你会产生一个问题，即病毒如何制备全长的负链 RNA 分子来作为子代病毒的基因组？因为 6 条正链 mRNA 可作为模板产生的互补的负链，但这 6 条负链 RNA 片段必须通过某种方式连接在一起，产生一个负链的全长基因组。这便是问题所在。

我猜想麻疹病毒可能进化形成了一套将 RNA 短片段缝合在一起的方式，但事实上，这个聪明的病毒却具备了一套更为有条不紊的方法来制备它的基因组 RNA。当病毒准备开始包装其子代病毒的基因组时，感染细胞内已产生了大量的病毒蛋白，其中一些蛋白可以结合到原始病毒的全长负链 RNA，屏蔽那些使 RNA 聚合酶停止并重新开始的结构。由于病毒蛋白对这些位点结构的结合，使得 RNA 聚合酶能够合成一条全长的正链 RNA 分子，而后者又可以作为模板，合成许多新的全长负链 RNA 作为子代病毒的基因组。所有这些过程都发生在感染细胞的细胞质中。继之，一旦新产



生的病毒基因组由病毒编码蛋白包裹，它们就将从细胞表面出芽，并携取一部分细胞膜作为其包膜。通常这类包膜上除具有一些细胞表面蛋白外，还具有两种病毒蛋白——血凝素蛋白和融合素蛋白，后者是病毒用来进入下一个宿主细胞的蛋白。左面这张电镜照片显示了麻疹病毒从感染细胞表面出芽的过程。

由此可以看出，尽管麻疹病毒、流感病毒和鼻病毒都是攻击呼吸道的 RNA 病

毒，但它们却进化出完全不同的复制方式。

3.3.2 麻疹病毒如何传播

麻疹病毒结合哪种细胞受体还存在一些争议，这些争议事实上表明这个病毒可能具有几个不同的受体。其中之一就是我们称之为

CD46 的蛋白，它几乎在机体所有的细胞表面均能被发现，其正常生理功能是帮助细胞免受补体系统的攻击。用这样一个无处不表达的蛋白作为受体，其本身就具有很明确的意义，即这个病毒能够结合众多的细胞。

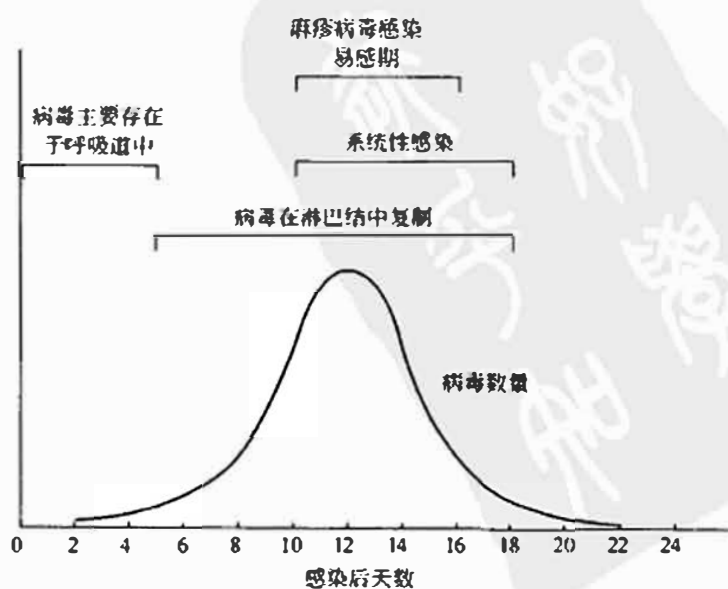
与流感病毒和鼻病毒一样，麻疹病毒是由被感染个体经咳嗽或是打喷嚏来传播的；类似于前两种病毒，麻疹病毒对酸性环境的敏感性妨碍了其由消化道进入机体。但流感病毒与鼻病毒在感染后的几天之内即可以产生大量病毒，引起典型的感冒或类流感症状，并出现咳嗽和喷嚏反射，这些反应可以有效地传播病毒。而在麻疹病毒感染后 10d 之内，一般都没有疾病症状出现，因此被称为“静止期”。之所以具有这一静止期是由于天然免疫系统在病毒刚感染了呼吸道的极少数细胞，还没有子代病毒产生之时，就已有效地发挥了作用。当然，如果所有麻疹病毒的感染都是如此地简单，那我们也就没有必要讨论这个病毒了，因为那样它也就不会感染新的宿主机体而引起疾病了。但是正如你将看到的，麻疹病毒利用这个最初的失败做幌子，而使用一个“特洛伊木马”的策略将病毒传播到机体全身，最终又回到呼吸道。下面就是其工作过程。

在麻疹病毒或是流感病毒感染的早期，那些最早出现在呼吸道感染部位的巨噬细胞能释放某些细胞因子，使得在这一部位的树突状细胞移向附近的淋巴结。其中那些已被麻疹病毒感染的树突状细胞能产生病毒蛋白，这些蛋白的片段和 MHC I 类分子相结合并被转运到树突状细胞的表面，激活淋巴结内的 T 细胞。病毒感染时，获得性免疫系统即是通过这种方式被激活。

尽管流感病毒和麻疹病毒均能够感染树突状细胞，但感染的结果是完全不同的，这是因为流感病毒在树突状细胞中的感染是“流产的”。这种不完全的感染可能产生出某些病毒蛋白，但极少甚至根本不能产生有感染性的流感病毒颗粒。相反，麻疹病毒在树突状细胞中的感染却能产生出大量的子代病毒，也就是说，麻疹病毒的感染是“生产性”的感染。这两种病毒感染树突状细胞产生完全不同结果的原因在于它们使用了不同的复制战略。也可以说，树突状细胞能够为麻疹病毒的特定复制方式提供所需的所有“物资”，但却不能提供流感病毒复制所需的某些细胞蛋白。

麻疹病毒在树突状细胞中的生产性感染实际上是病毒生存的关键，因为由感染的树突状细胞产生的病毒能够感染淋巴结内的其他细胞，如活化的巨噬细胞，这就使这些淋巴结成为了病毒繁殖的中心。在这些淋巴结内产生的病毒随后被淋巴液转运至血液中，这意味着麻疹病毒重新开始了它的感染生涯。由于CD46是一种普遍存在于多种细胞上的受体，同时病毒能在众多的不同类型的细胞中很好繁殖因而与病毒的感染可迅速扩散到全身。病毒能感染血管壁的上皮细胞，形成巨型的多核细胞，这些巨型细胞进一步使感染从血管邻近的上皮细胞扩散，包括扩散到呼吸道内的上皮细胞。

由此，利用感染的树突状细胞作为“特洛伊木马”，麻疹病毒将自己转移至引流淋巴结中，这样，它便逃出了呼吸道的限制，进入了淋巴结系统，并建立了系统的感染。相反，流感病毒（可能也包括鼻病毒）就不能在树突状细胞中形成生产性的感染，因而缺乏这种逃逸到呼吸道外的机制。你可以想像，麻疹病毒能够感染机体的许多不同部位这一现象，对其感染所导致的病理学结果具有何等深远的影响。更为重要的是，由于麻疹病毒能够建立一种系统的感染，所以在其被逐出呼吸道之后，仍然还能够以更多的数量再次回到呼吸道。这种二次攻击能够感染和杀死大量的呼吸道细胞，并产生更多的病毒，经过喷嚏或咳嗽向周围的易感个体传播。附图介绍



了麻疹病毒感染的大体过程。

3.3.3 对宿主防卫的逃逸

由于麻疹病毒也使用具有错误编码倾向的 RNA 聚合酶来进行复制，因而我们可以推断该病毒也可能使用快速突变这一策略来躲避病毒特异性中和抗体对其的攻击。然而，事实却并不如此，其原因是尽管麻疹病毒具有错误编码倾向的 RNA 聚合酶的确在病毒基因中引起了较高的突变率，但那些与中和抗体结合的病毒外壳特定部位的突变不会不伴随其功能的丧失。因此，这些因为突变而不被中和抗体识别的病毒也就不再具有感染性了。

由于麻疹病毒的受体结合复合物具有突变限制性，麻疹病毒只有一种毒株，因为不同株的确定取决于不同中和抗体对不同位点的结合。故而感染过一次麻疹病毒的个体就具有终身抵抗再次感染的能力，这决定了麻疹病毒的传播必须具有一条连续的链，其中每一个新的受感染者都必须是未接触过麻疹病毒的个体。另外，麻疹病毒又是很容易传染的，感染者通常为幼儿。因此这些事实决定了，麻疹病毒要能在人群中存活下去，必须有一个相对很大，并且是聚集生活的人群群体，这个群体可以不断地产生幼儿。事实上，流行病学家估计这样一个群体的规模最少不能低于 50 万人，但这样规模的人群在 6000 年以前是不可能存在的，因此麻疹病毒必然是一个相对较新的人类病毒。再者，尽管其他灵长类动物的细胞上也具有 CD46 受体，因而可以受到麻疹病毒的感染，但这些动物不可能以如此高的群体密度存在，所以人类是麻疹病毒的惟一自然宿主。

麻疹病毒不能像流感病毒及鼻病毒那样以突变方式来逃避中和抗体的攻击，而且因为麻疹病毒不具有节段性的 RNA 基因，因此它也不能像甲型流感病毒那样从动物或鸟类的感染中重组产生免疫系统无法识别的新基因序列。不过，麻疹病毒还是具有至少一种方法避免抗体的攻击。在该病毒包膜的表面，具有一个融合蛋白，它可以通过将病毒包膜与细胞膜粘在一起来帮助病毒进入细胞，这个蛋白同时也可以引起感染细胞与邻近的非感染细胞之间的融合。当这样的情况发生时，就会形成具有多个核的巨细胞，使病毒能够在细胞与细胞之间“内部”传播，这样做的结果就使病毒避免了抗体

的攻击。因此控制麻疹病毒感染主要依靠杀伤性 T 细胞，它可以摧毁这些受感染的巨细胞。

尽管麻疹病毒的复制过程中能够产生双链 RNA 分子，但这个病毒的感染并不会诱导干扰素的大量产生。最近的一些实验结果表明，麻疹病毒和鼻病毒相似，可以抑制被感染细胞中干扰素的产生，但导致这一现象的原因何在尚不清楚。

麻疹病毒也能利用抑制被感染个体的免疫反应来实现其逃避宿主防卫的目的，显然，这有助于为病毒重新感染呼吸道并再从这里向新的宿主传播而赢得时间。免疫学家推测，麻疹病毒导致的免疫抑制可能是由于其感染过程中对树突状细胞和巨噬细胞的破坏而造成的，这种杀伤作用不仅破坏了免疫系统的两类重要成分，同时还直接影响了这两类细胞对免疫系统其他细胞的调节及导向作用。因此麻疹病毒对巨噬细胞和树突状细胞的破坏不仅削弱了免疫系统，还引起了免疫反应的错误导向，如在免疫反应中出现不合适的抗体类型，或仅有少量 T 细胞被激活。另外，还有一些对淋巴结的观察证据表明，感染麻疹病毒的树突状细胞可能导致某些 T 细胞的自杀倾向。

3.3.4 麻疹病毒感染的病理学结果

麻疹病毒的传染性是如此之强，以至于在无疫苗预防的情况下，可能会使每一个人都受到感染。在美国，未进行疫苗接种之前的发病率约为 50 万人/年；使用疫苗后发病率降到了 300 人/年。但在一些不发达国家，由于疫苗接种还未能普及，因而麻疹病毒感染每年能在全世界范围内引起超过一百万人的死亡。

麻疹病毒所建立的系统感染实际上可以导致更大数量的病毒返回它们的感染起始地——呼吸道。在那里，大量感染细胞的死亡可引发强烈的炎性免疫反应，并破坏黏膜纤毛的梯级运动。其结果就是，病毒对呼吸道的第二次打击引起了与鼻病毒感染相类似的早期症状：如发热、流鼻涕；但类似流感的典型症状——肌肉疼痛、头痛等却不常见，这是由于麻疹病毒不会引起大量的干扰素产生。

与流感病毒和鼻病毒相反，麻疹病毒必须启动一个系统性的感染以便于其成功地完成对呼吸道的感染，并向其他人群传播。因此，这样一个系统性的感染必然有其相应的病理学结果，这些

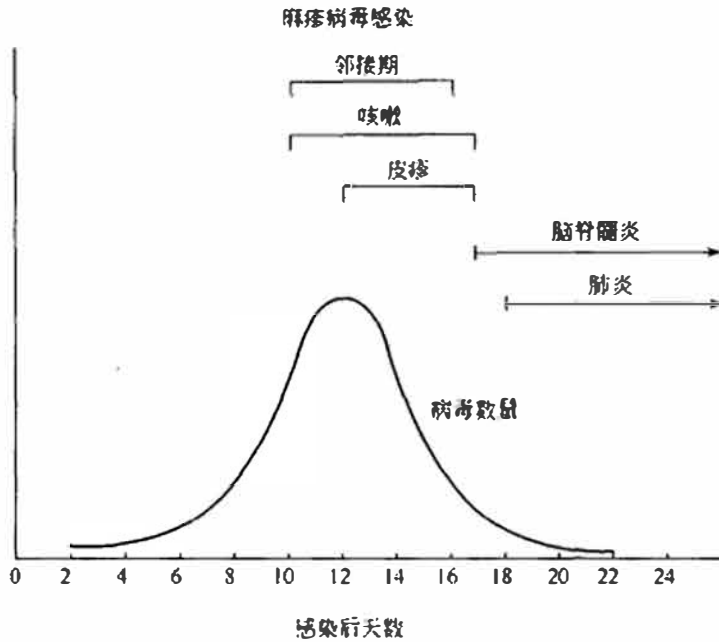
病理学的表现在流感病毒和鼻病毒感染中通常不会出现。例如，系统感染的结果之一是常引起眼部上皮细胞的感染，而对此感染的免疫反应能够引起眼睑内部黏膜组织和眼球结合部黏膜的炎症——“红眼病”或眼结合膜炎以及角膜表面的炎症——角膜炎。有意思的是，流感病毒感染时也偶尔会出现轻度的眼结合膜炎，但这是由病毒从呼吸道经污染的手指或是鼻涕通过泪管返流入眼部所造成，而不是像麻疹病毒那样，由血液以系统感染的方式所造成。

麻疹病毒攻击皮肤细胞时，会使 T 细胞对其产生反应，所释放出来的某些细胞因子会引起麻疹病毒感染的典型症状——皮疹，而口腔上皮细胞的感染则会在口腔内部的黏膜上产生“Koplik's”斑。另外，大约一半以上的麻疹病例会出现消化道的上皮细胞感染，因而导致腹泻、恶心、呕吐等。这些消化道的问题在发展中国家特别严重，并加剧了这些国家儿童的营养不良。麻疹病毒感染最常见的结果是免疫抑制，可持续一年之久，这种免疫抑制可使病人产生再次感染，也是第三世界国家中每年一百多万儿童死于麻疹病毒感染的原因。

在发达国家，麻疹病毒所引起的最常见的重症并发症是肺炎。对于儿童，这种肺炎多是由于细菌在受损的呼吸道中大量繁殖而导致的；对于成人，麻疹相关肺炎则常常是由麻疹病毒本身所引起的。

在麻疹病例中，大约有 0.1% 的患者可能会出现病毒扩散至大脑导致感染的结局，而这种情况中的 15% 左右则可能引起致命的脱髓鞘疾病，即感染后的麻疹脑脊髓炎。这种病理情况的出现是因病毒感染引起的炎症反应破坏了髓鞘的“绝缘体”，使得在正常情况下脑内神经组织中迅速传递的电脉冲受到影响。在这种大约为麻疹病毒感染患者 1/30 万的病例，病毒可以持续存在于感染个体中长达数年，最终引起大脑的功能紊乱以及亚急性破坏性的广泛性脑炎。

很显然，麻疹病毒的这些严重的并发症，并非是病毒启动系统感染所希望的后果。因为事实很清楚，当这些并发综合征出现时，病毒早已离开了感染个体，并已在新的宿主体内开始了感染。



尽管麻疹病毒的系统感染会引起上述严重的结局，但在绝大多数情况下，获得性免疫系统是能够检测感染并使机体摆脱病毒的。免疫系统在抵御麻疹病毒感染中的重要性可以从某些正在进行化疗的人和 AIDS 病毒感染的个体中看出，因为在这类患者出现麻疹病毒感染时，其死亡率通常可以超过 40%。

表 3-1 总结了我们在本讲中谈到的三种病毒的特性。

表 3-1 通过呼吸道感染三种病毒的特性

| | 流感病毒 | 鼻病毒 | 麻疹病毒 |
|-------|--|--|--|
| 病毒的增殖 | 负链,单股,片段 RNA 基因 有囊膜病毒 RNA 聚合酶具有错误编 码倾向 具有窃取宿主 RNA 帽结 构的能力 引起细胞病变 | 正链,单股——RNA 基因 仅有单一的壳体结构 病毒 mRNA 的翻译不依 赖于帽结构 能够关闭细胞的 RNA 帽 结构依赖翻译的能力 引起细胞病变 | 负链,单股——RNA 基因 具有病毒囊膜 引起细胞病变 |
| 病毒的传播 | 感染上呼吸道和下呼吸 道的上皮细胞 呼吸道感染引起咳嗽而 传播病毒 引起急性感染 | 倾向于感染上呼吸道的 上皮细胞 呼吸道感染引起流鼻涕 和咳嗽而传播病毒 引起急性感染 | 最初感染呼吸道细胞,然 后再用“特洛伊木马”战略 引起系统感染 系统感染使病毒重回呼 吸道后,再引起流鼻涕及咳 嗽传播 引起急性感染 |

续表

| | 流感病毒 | 鼻病毒 | 麻疹病毒 |
|------------|---|--|---|
| 病毒对免疫防卫的逃逸 | <p>促使干扰素的产生,但破坏干扰素诱导的蛋白合成关闭</p> <p>诱导和关闭:病毒复制时引起的突变导致抗原漂变</p> <p>诱导和关闭:基因片段与禽类及猪病毒的交换引起抗原移变</p> | <p>阻滞干扰素的产生</p> <p>传播很快并随即投降</p> <p>病毒复制时出现的突变产生许多不同的病毒株</p> | <p>阻滞干扰素的产生</p> <p>利用感染与非感染的细胞融合方式躲避抗体</p> <p>引起宿主的免疫抑制</p> |

(姜莉 李琦涵 译)



4 通过消化道感染的病毒

上 讲 提 要

上一讲我们讨论了通过呼吸道侵入人体的三种病毒：流感病毒、鼻病毒和麻疹病毒。每种病毒都含有RNA基因组，都利用自身的RNA聚合酶来合成病毒的mRNA和新的病毒基因组。这种“全RNA”的复制方法使得病毒的增殖无需依赖于细胞DNA的复制机制，因此，位于呼吸道的上皮细胞即使不扩增，亦对病毒感染的影响不大。这三种病毒都是溶细胞的，一旦它们把宿主细胞当作生产新病毒的工厂，宿主细胞就会死亡或走向死亡。呼吸道被感染细胞的死亡及伴随产生的炎症引起咳嗽和喷嚏，携带病毒颗粒的飞沫随咳嗽和喷嚏向周围人群蔓延，其他人因吸入飞沫而将感染传播开来。

保护鼻病毒基因组的蛋白衣壳是在感染细胞内装配完成的，而流感病毒和麻疹病毒基因组和病毒编码的蛋白质是在出膜过程中获得其包膜的。这些病毒“穿外衣”的方法不同，耐受的温度也不一，麻疹病毒和流感病毒在98.6°F (37°C)的呼吸道内能感染细胞，而鼻病毒衣壳在体温下相对不稳定，因此鼻病毒偏向于感染温度较低的上呼吸道。这种对温度敏感性的差别带来的结果是鼻病毒感染几乎不引起肺炎。

三种病毒均是通过双链RNA中间体形式进行复制的，并且流感病毒和麻疹病毒具有包膜。正因为这些特性，我们可能会猜测这三种病毒均能诱导干扰素的大量表达。流感病毒的确如此，因此能够解释为什么这种病毒能引起感冒症状。而为了免遭被自身诱导产生的干扰素破坏，流感病毒在进化过程中形成了一种机制，即降低干扰素对所感染细胞的影响。

鼻病毒和麻疹病毒采取不同的方法来对付干扰素系统，它们不是试图降低干扰素的影响，而是破坏干扰素的生成，以防患于未然。作为这种逃逸策略的结果，鼻病毒和麻疹病毒感染通常引起天然免疫系统的炎症反应，从而出现发热和流鼻涕，而不是出现干扰素所引起的流感症状。

由于三种病毒均能杀死所感染的细胞，作为“过量”细胞死亡的监控系统——天然免疫系统很快被激活。对鼻病毒来说，天然免疫系统应答是如此强大，几天后病毒感染即得到控制。但是，在这几天中鼻病毒可以快速繁殖，并通过咳嗽和喷嚏有效地传播给新的宿主。事实上，鼻病毒“从产生到投降”的战术执行起来非常快，多数情况下，特异性免疫系统还没有完全激活，保护性抗体还未产生。

麻疹病毒在呼吸道也会受到天然免疫系统的阻碍。为避免在呼吸道被就地消灭，麻疹病毒能够感染树突状细胞，利用“特洛伊木马”的方式逃离呼吸道，前往附近的淋巴结。随后，病毒通过淋巴结引起系统感染，导致全身内皮细胞和上皮细胞感染，正是这种全身感染导致了典型的麻疹症状。对病毒来说，最重要的是这种系统感染将大量病毒带回呼吸道，使其能感染更多上皮细胞，并通过咳嗽和喷嚏进行广泛传播。

流感病毒既不会“投降”（如鼻病毒），也不会“逃逸”（如麻疹病毒）。相反，它在呼吸系统内“坚持战斗”直到最终屈服于强大的获得性免疫应答，这一点与麻疹病毒一致。但是，为逃避免疫记忆和扩大感染人群，流感病毒利用两种“诱饵和改变”策略。复制期间，具有错误编码倾向的病毒聚合酶介导流感病毒基因组产生突变。从遗传学角度看，这种“抗原漂移”的结果导致几乎每个流感病毒都不相同。部分突变改变了病毒血凝素蛋白质，这样，本来可以结合原始病毒并阻止其复制的中和抗体，现在因为病毒突变，在防止再感染方面变得无能为力。而只要其中一种“逃跑”的突变病毒进入人群，将导致流感流行。

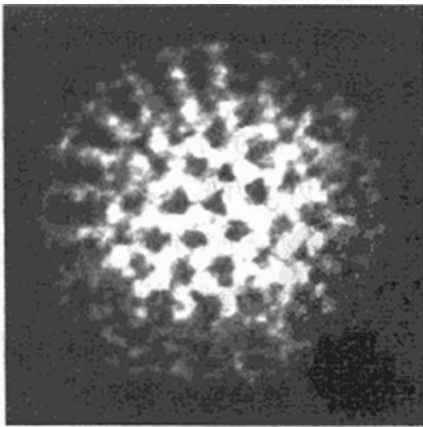
为进一步扩大潜在的被感染人群，甲型流感病毒（但不包括乙型或丙型流感病毒）还能够利用另一种方式实现“诱饵和改变”。流感病毒基因组由多种RNA片段组成，由于甲型流感病毒能在禽类和猪体内复制，因而病毒能够获得来源于禽类或猪的RNA片段。有时这些非人源序列可编码血凝素分子，人们从未遇见过这些新分子，也缺乏保护性抗体。当甲型流感病毒获得鸟类或猪的RNA片段，产生“抗原转变”，其结果就可能导致世界范围内的灾难性流感暴发流行。

在免疫学记忆完全成熟之前，鼻病毒除采取“投降”手段外，也能利用易错聚合酶产生抗原漂移来逃避中和抗体。相比而言，麻疹病毒的包膜部分是中和抗体攻击的靶目标，由于其结构复杂，相互连锁不可能产生抗原漂移以逃避抗体攻击，而同时又不丧失功能。结果，麻疹病毒仅有一种型别，这种型别必须在完整的、未曾感染过的易感人群链里进行传代。

如果呼吸道的感染对病毒来说是一种方便的途径的话，那么，消化道途径对病毒而言就难得多了。肠道病毒利用这个途径的目的是感染位于小肠壁上的上皮细胞。为能到达这些细胞，病毒必须能经受住唾液的抗病毒防御、能在酸性环境和胃液消化酶中存活，能逃避宿主小肠细胞的酶的破坏。当然，最后能过关斩将的病毒是少数，它们有自己特殊的办法。

4.1 轮状病毒——从事秘密复制活动的病毒

轮状病毒（Rotavirus）这个名字真是名副其实。Rota 在拉丁语中是车轮的意思，而这正像轮状病毒的外形：带齿的车轮。

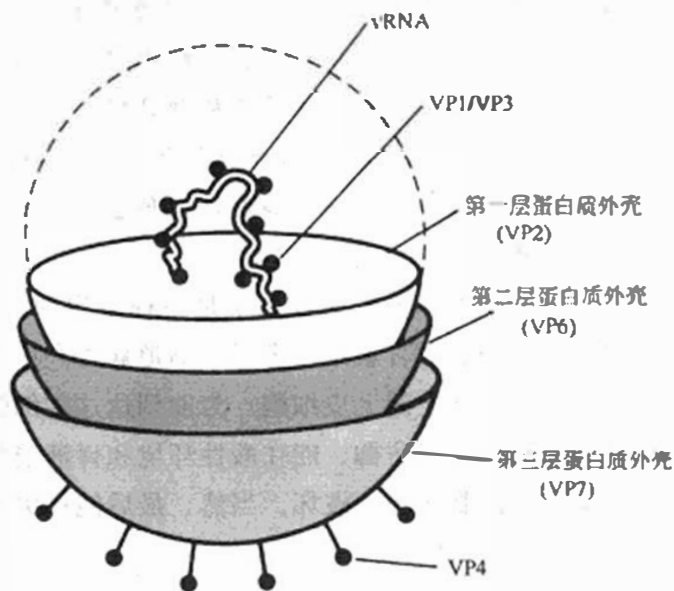


轮状病毒属于呼肠孤病毒（reovirus）属，有时也直接称为轮状病毒属。如果根据结合轮状病毒的不同抗体来分类，可将轮状病毒分为 7 个不同的“组”。但是，A 组轮状病毒是引起人类轮状病毒相关疾病的主要元凶，因此，我们将讨论限于 A 组轮状病毒上。

4.1.1 病毒复制

轮状病毒非同寻常，其基因组由 11 段双链 RNA 组成，保护基因组的同心蛋白质外壳不是一层、也不是二层，而是三层。所有病毒都在感染细胞时面临脱壳的难题，对于有三层衣壳的病毒来说，你可能认为那将是难上加难。但是轮状病毒找到了一种脱壳的好办法。

轮状病毒最外层衣壳包含两种不同的蛋白，VP4 和 VP7。VP7 是外衣壳主要的建筑板块，而 VP4 蛋白像棘突一样突出外壳。



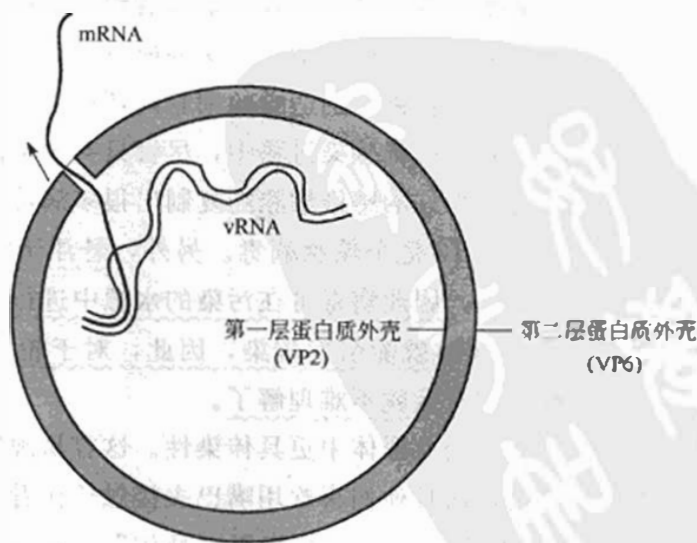
尽管轮状病毒侵入靶细胞的机制还不太清楚，但毫无疑问，VP4 和 VP7 在这一过程中起了重要作用。目前人们认为细胞摄入轮状病毒后，将其固定在一个被称为内体的隔室里，由细胞膜包裹。值得一提的是，生物学家们对一种不明白的结构常在其后面加后缀“体”——这里也不例外。不管怎么说，人们相信在内体内，初始钙离子的浓度和细胞外环境中的钙离子浓度一致。然后，VP4，或 VP7，或 VP4 和 VP7 在内体内形成孔洞，使病毒四周钙离子的浓度下降（约 10 倍），并与胞浆里的钙离子浓度一致。正是钙离子浓度的下降，使病毒易于脱壳。最近有证据表明，在完整的病毒衣壳里 VP7 以同源三聚体的形式存在。当钙离子浓度下降，三聚体分开，解开外壳的“纽扣”。在病毒脱壳时有一种有意思的现象，那就是中和抗体结合的是 VP7 的三聚体形式，病毒学家推测这种结合可能通过“夹紧”VP7 三聚体从而防止病毒脱壳。如果这种推测成立，这将是一个很好的例子，它可解释这样一种机制：即抗体不必阻止病毒与靶细胞结合就能中和病毒感染。

在 VP4 发挥威力前，它必须经蛋白酶水解为小片段，方能发挥其活性。如果不经水解，轮状病毒的衣壳将被固定，并被它正试图去感染的细胞消灭。有意思的是，轮状病毒的靶细胞——位于小肠的绒毛上皮细胞正是浸泡在蛋白酶里。这些蛋白酶的“日常工

作”是帮助将我们吃下的食物中的蛋白质降解成身体所能吸收的分子。胰蛋白酶是这类酶中的一种，也是轮状病毒用来降解 VP4 的必用酶。因此，轮状病毒感染通常需要借助消化酶的功能，而这种消化酶则可以消灭大多数其他胆敢进入小肠的病毒！被轮状病毒用来开路的恰好是通常情况下的防御屏障——肠内的蛋白酶。

至此病毒已脱下“大衣”，还剩两层“衣服”未脱。现在，人们也许会认为病毒接下来将继续脱下其余两层衣壳，利用其 RNA 聚合酶对双链 RNA 的每条链进行复制，这样，就产生编码蛋白质的单链病毒 mRNA 及合成新病毒基因组的双链 RNA。但事实并非如此，轮状病毒很聪明，它不会这样做。

在细胞质这样的液体环境中，病毒 RNA 双链紧紧地粘在一起，要解开双链 RNA 让聚合酶工作很困难。解开 DNA 双链很容易，DNA-RNA 杂交双链的解开更为困难，而相对较长的双链 RNA 的结合就像一条拴着狗的链子。为解决这一困难，轮状病毒采取了巧妙的办法：当病毒基因组还处于双层衣壳的保护环境中时，就利用其 RNA 聚合酶（包装在病毒颗粒内）转录病毒 mRNA。通过聚合酶转录的病毒单链 mRNA，通过双层衣壳上的小洞进入细胞质——如图所示。



本图中仅显示一段病毒 RNA 片段。实际上，11 条片段全是用这种方式转录的，许多单链 mRNA 片段同时经双层衣壳上的小洞

释放出来。这种方法效果极佳，因为双层衣壳内部环境并非液态，两条互补的 RNA 链很容易分开，使聚合酶能发挥作用。

到新病毒基因组该组装时，一个完整病毒基因组所需的 11 条病毒 mRNA 片段首先聚拢，然后被蛋白质（包括病毒多聚酶分子）包被，形成新病毒的内壳。然后，病毒聚合酶利用每条基因片段产生互补链，形成双链 RNA 病毒基因组。基因组合成后，再裹上两层衣壳，新合成的轮状病毒从感染细胞中释放出来，使细胞死亡或几近死亡。由于病毒还处于两层衣壳保护状态下时，病毒 mRNA 已开始复制，同时由于病毒刚穿上第一层外衣时，新病毒的双链基因组已开始构建，因此轮状病毒被称作“从事秘密复制活动的病毒”。

4.1.2 病毒的传播

由于有三层外壳的保护，轮状病毒能在消化道十分恶劣的环境中生存。在帮助病毒“解外衣纽扣”过程中需要肠酶的参与，这一点能解释为什么轮状病毒不会感染缺乏这些酶的身体的其他部位，轮状病毒喜欢感染肠绒毛顶端的柱状上皮细胞。因为轮状病毒是一种溶细胞病毒，被轮状病毒感染过的绒毛看起来千疮百孔。而为什么轮状病毒喜欢攻击绒毛顶端的细胞，这一点还不太清楚。或许是因为这些细胞是病毒穿过时最容易附着的细胞；或许是因为顶端细胞是绒毛里最成熟的上皮细胞，而这种成熟（无论意味着什么）可为轮状病毒的繁殖提供特别适合的细胞内环境。

在典型的轮状病毒感染过程中，尽管只有少量的肠道细胞受到攻击，但就是这少许的感染细胞能复制出很多病毒，每位感染者每毫升粪便里含有 10 亿个轮状病毒。另外，悬浮于液体中的轮状病毒仍具有传染性，因此病毒可在污染的水源中进行传播。由于少到 10 个轮状病毒颗粒就能引发传染，因此，对于轮状病毒经粪口途径传播为何如此有效就不难理解了。

轮状病毒在幼儿群体中更具传染性。这容易理解：幼儿的排便几乎是连续的，而且他们喜欢用嘴巴去接触任何看得见的东西。事实上，4 岁大的孩子未被轮状病毒“拜访”过的很少。3 个月以前的婴儿通过母亲奶汁至少可获得部分抗体保护，免遭轮状病毒感染。在这一年龄组中，感染后常无症状，但某些病毒仍然在体内复

制并经粪便排出。尽管来自母亲的抗体能保护婴儿免患疾病，但这些抗体也使婴儿失去形成对付病毒感染的免疫力的机会。因为孩子自身的免疫系统产生免疫应答、生成记忆细胞之前，从母体获得的免疫力已抑制了病毒复制。这样，一旦由母亲“被动”而来的免疫力“消失”，孩子就成为易感人群。结果在6~48个月之间的孩子大多感染过轮状病毒。

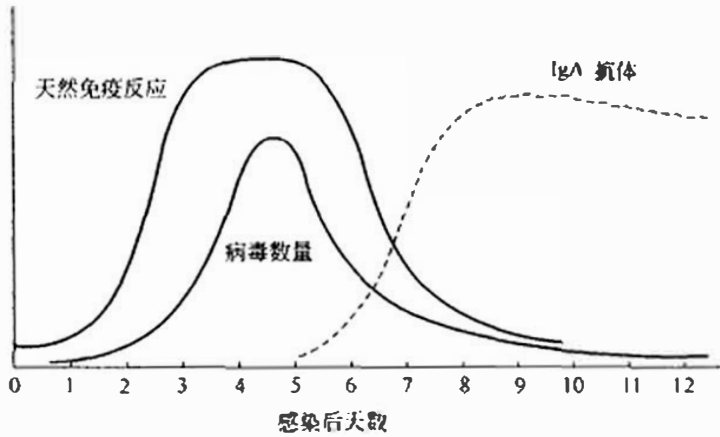
虽然轮状病毒的感染全年可见，人们发现轮状病毒传染有一个有趣的特征，即每年都有一次轮状病毒流行，其传播方式像宽阔的波浪穿过北美——从墨西哥开始，到美国的东北部结束。人们已提出各种各样的理论来解释这种波浪式的传播，但没有哪种解释能让人深信不疑。这引申出一个有意思的观点：如果轮状病毒感染每年主要流行一次，那么在“不流行的季节”，轮状病毒又在哪呢？轮状病毒能感染许多不同的动物和禽类，但还未发现哪种动物能将A组轮状病毒有效地传给人。因此，如果存在一种动物宿主，那么这种动物还有待发现。对于这一问题，人们更倾向于非流行季节时，轮状病毒在干燥粪便里“冬眠”，待时机成熟又开始传播这样的观点。由于轮状病毒有三层外壳，因而能抵御缺水环境，而这种环境对保护效果不佳的病毒来说是致命的。所以，要不是下一个喜欢玩粪便的小孩恰好经过，轮状病毒将非常适应这种休眠状态。

4.1.3 对宿主防卫的逃逸

双链RNA是产生干扰素的强力诱因，因此，我们会认为诸如轮状病毒这样的双链RNA病毒会产生大量的干扰素。但是，当轮状病毒进入细胞时，其两层内衣壳能够保护双链RNA基因组不被“发现”。病毒mRNA在衣壳内进行转录，单链病毒RNA被释放到胞浆内。该合成新双链基因组时，单链RNA先被一层蛋白衣壳包被，之后才合成RNA的第二条链。结果，在轮状病毒感染过程中，双链RNA病毒在细胞中常不易“被发现”，因此，产生的干扰素很少。可见，这种“躲在衣壳中复制”的方法帮助轮状病毒逃逸宿主细胞的干扰素防御系统，为病毒的繁殖和传播赢得了时间。

细胞受轮状病毒感染后即死去，天然免疫系统很快被激活来对付病毒攻击，获得性免疫系统则产生保护性抗体。尽管这些抗体在清除残留轮状病毒方面举足轻重，但到获得性免疫系统真正发挥作

用时，大多数轮状病毒或已被天然免疫系统杀死，或已随粪便排出体外。因此，轮状病毒是一种复制快的、“打了就跑”的病毒，能产生大量新病毒，并通过粪便很快传播，感染下一个无辜者。



轮状病毒感染后通常不会对后续感染产生完整的免疫力，部分原因是免疫系统对轮状病毒仅是“扫了一眼”，记忆不强，部分原因是大多数侵犯黏膜的病毒刺激产生的免疫应答持续时间较短。这就意味着年龄较大的儿童和成年人通常会遭到儿时感染过的同型病毒的再度感染。但对多数再度感染者，由于已有足够强的免疫记忆，故可防止出现与首次感染相同的症状。即使这样，有传染性的病毒能通过无症状患者粪便排出体外，扩大病毒传染范围。

与其他 RNA 病毒一样，轮状病毒具有很高的突变率，某些突变会改变由中和抗体识别的病毒衣壳的构成而产生抗原漂移，其结果导致总有几种不同的轮状病毒血清型在人群中循环传播。

4.1.4 病毒的发病机理

轮状病毒是婴幼儿重症胃肠炎的主要致病原。实际上，在患严重腹泻住院的幼儿中，有 1/3 是轮状病毒感染引起。世界范围内轮状病毒每年使近 100 万患者失去生命，当然，多数是在欠发达的国家。

轮状病毒感染通常出现发热、呕吐和腹泻。早期时候，人们认为轮状病毒直接杀伤肠绒毛细胞而引起腹泻，这种杀伤使肠绒毛末端腺窝的液体分泌细胞与肠绒毛顶端成熟的吸收细胞之间失去平衡。但是，人们后来才发现，其实被轮状病毒感染的消化道绒毛细

胞极少，因此，杀伤绒毛细胞并不是造成腹泻的惟一原因。此后人们假设腹泻是由病毒编码的毒素直接攻击腺窝内肠细胞而引起——但缺乏证明这种能直接攻击的病毒毒素的实验依据。最新实验结果表明，轮状病毒感染引起的发热、呕吐、腹泻是神经系统间接作用的结果。以下是神经系统的作用过程。

人们早就知道呕吐与“反射弧”活动有关。反射弧开始于与胃肠道壁相连的神经，它能首先感觉到肠道有炎症，炎症信号经神经系统传递到延髓的“呕吐中心”。如果传递的信号足够强，延髓会发出神经信号，指挥一系列复杂反应导致呕吐，包括深呼吸、膈肌和腹部肌肉收缩、食管括约肌打开、呕吐物排出。当然，这种呕吐反射是宿主的一种防御系统，用来帮助清除上消化道的入侵异物。

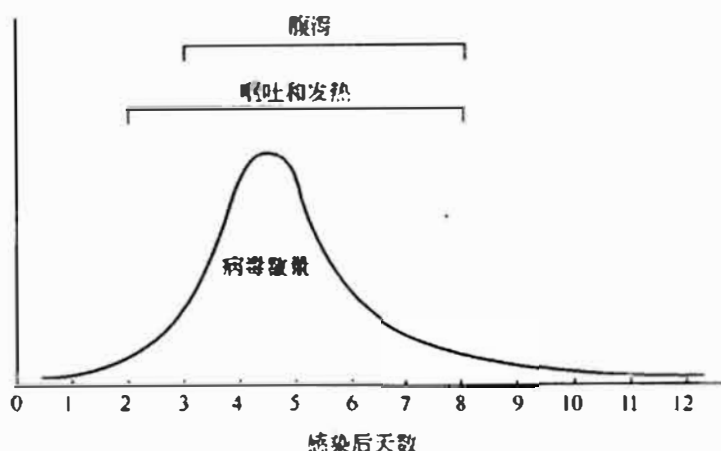
最近使用小鼠的试验揭示，轮状病毒感染引起的腹泻也与神经反射弧有关。因为肠道内有许多活动需要监测和协作。例如，适量的消化酶需从胰腺释放到肠内；肠细胞要提供适量的黏液和液体；另外，肠肌蠕动收缩需步调一致才能确保肠道内物质按正常方向蠕动，反方向蠕动就不好了。所有这些功能均由神经科学家们称作的肠道神经系统来控制。这个系统配备感受器，能提供肠道内环境的最新信息。这是一个根据信息做出决策的加工单元，同时也是执行命令的神经输出。尤为突出的是，这一过程可独立完成，不受大脑收发信号的影响。

最新观点认为，轮状病毒感染刺激小肠内的肠道神经系统受体，从而导致腹泻。如果这种“被攻击”的信号变得足够强，位于“肠脑”的腹泻中心即作出反应，发出神经信号，刺激肠绒毛末端的腺窝的细胞分泌更多的液体进入肠内，引起腹泻——这是一种防御系统，帮助清除侵袭肠道的病原体。

轮状病毒感染是如何发出攻击信号，至今尚不清楚。有证据认为通常负责衣壳装配的轮状病毒蛋白（NSP4）可与小肠壁上特化的“感受”细胞的受体结合。这些感受细胞通过分泌某些物质（如5-羟色胺或前列腺素），刺激周围的神经末梢。还有一种观点认为，杀伤轮状病毒感染的上皮细胞而引起的炎症可能是诱发呕吐和腹泻反射的原因。

发热是轮状病毒感染最常见的第三种症状。人们原以为发热是

由于炎症介质（如白介素 1）从感染部位转移到大脑，在那里作用引起体温上升。尽管在某些情况下事实的确如此，但最近实验发现，炎症细胞因子也能刺激肠内神经，将“受到病毒袭击”的信号直接传递到大脑的发热中枢。现在事实越来越清晰了，轮状病毒的感染症状——发热、呕吐、腹泻——更像是因病毒蛋白或病毒杀伤肠细胞而引起神经反射环活动所致。



这些症状是轮状病毒无意间选择这样的生活方式的结果，记住这一点很重要。发热、呕吐和腹泻是宿主的防御机制，激活这些防御机制对病毒来说毫无价值。的确，机体即使在无症状的轮状病毒感染期间，也会产生大量病毒并随粪便排出。

4.2 腺病毒——具有日程表的病毒

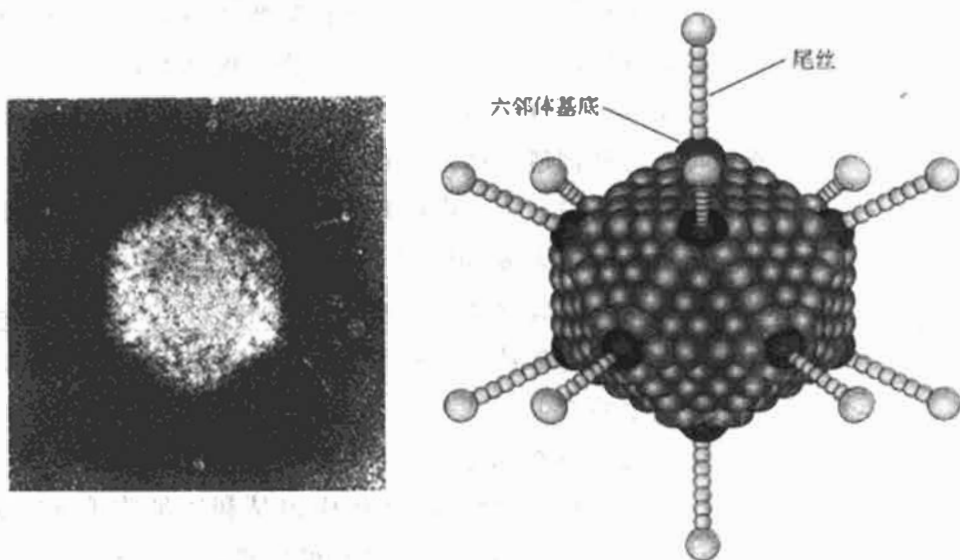
接下来将讨论的第二种肠道病毒是人腺病毒。实际上，人腺病毒是一个大家庭，由约 50 种不同血清型病毒组成。另外，有些腺病毒能感染多种禽类和动物，甚至青蛙也会被腺病毒感染。但是迄今还没有人和其他物种间发生腺病毒交叉感染的报道。

尽管腺病毒的大多数血清型均能引起呼吸道感染，但其血清型 40 和 41 则可专职感染肠道细胞，这些“肠道腺病毒 (enteric adenoviruse)”将是我们讨论的重点。

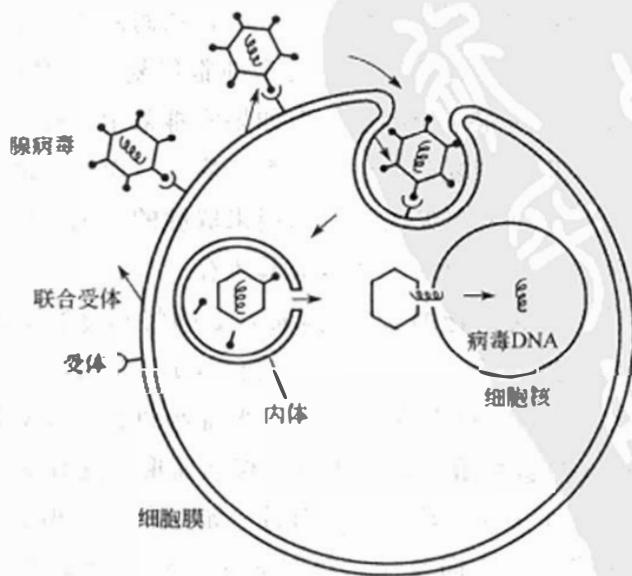
4.2.1 病毒复制

腺病毒基因组为一线状、双链 DNA 分子，内含丰富的遗传信息，编码 30 多种蛋白质——因此人们推测这种病毒含有大量其他

小病毒不具备的“调控基因”。事实上，使人们对腺病毒感兴趣的正是这些“额外基因”。与有三层蛋白衣壳的轮状病毒不同，腺病毒仅有一层外壳。从相对平滑的衣壳上突出的是“纤维”蛋白质，让腺病毒外表看起来像通讯卫星。



或许你会认为，纤维茎末端的突出小结插入细胞的受体分子就可以使病毒与靶细胞结合。但这种结合不足以使病毒颗粒进入细胞，实际上，作为纤维茎基部的蛋白质——“六邻体”也必须插入



细胞表面的受体分子。只有当第二种结合完成后，病毒才能被细胞摄入，被内体包被。

病毒在含内体的酸性环境中部分降解，再逃离到细胞质中，将携带的 DNA 释放到细胞核内。你也许会想：既然病毒衣壳能在酸化的内体中被部分降解，那么在胃的酸性环境中，病毒为什么不会完全脱壳裸露出来呢？对于这个问题，我也无法回答，只能假设病毒也许受到了向胃中输送的食物团的保护。但事实上，没有人知道腺病毒是怎样创造这种奇迹的。

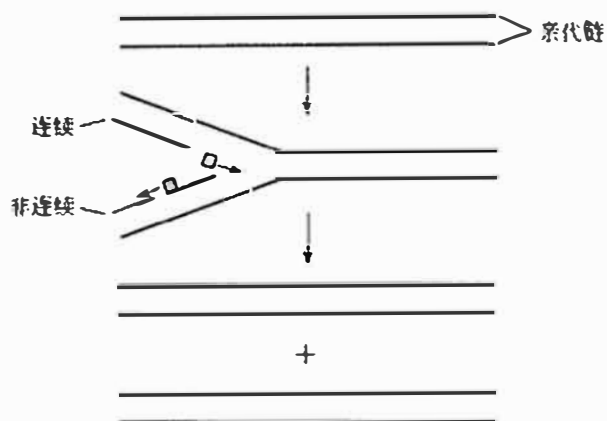
不管怎么说，一旦病毒 DNA 进入细胞核，细胞的酶就开始将部分病毒基因转录成 mRNA。腺病毒基因的转录按精心设计的日程表进行，一些病毒基因在感染的早期转录，其他病毒基因在后期转录。正是腺病毒具备这种严格按日程表进行转录的能力，使得它成为高效率的寄生物。

腺病毒基因组和细胞 DNA 都是线状、双链的，对于腺病毒 DNA 复制来说，最简单的办法应该是利用细胞 DNA 复制机制。但为什么病毒又要另辟蹊径呢？很显然，这是因为腺病毒对这种“简单”的方法不满意。事实上，没有哪种病毒采取与人类细胞 DNA 复制完全相同的方法——因为它对病毒意义不大。主要问题是与 DNA 复制时间有关。

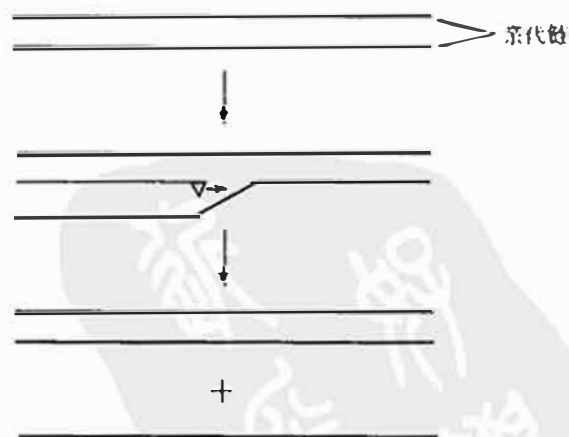
当细胞扩增时，细胞 DNA 复制受到严格调控，以保证一个细胞分裂周期内复制起点仅利用一次，从而保证每条染色体仅复制一次，亦即两个子代细胞中的每个细胞仅复制一套完整的遗传信息。这种复制方法很适合细胞，但如果病毒采用这种复制方法，那么每个细胞周期仅能复制产生出一个新病毒。而病毒的基本生存策略是靠所感染的细胞复制大量基因组来取胜的，因此每个细胞分裂周期仅复制一个病毒显然无法适应其生存。

像腺病毒这样的 DNA 病毒，必须将其复制周期与所感染细胞的复制周期分开来。腺病毒利用自身 DNA 聚合酶进行复制，其复制方法与细胞 DNA 完全不同。当细胞进行 DNA 复制时，一个细胞 DNA 聚合酶沿一条亲代单链移动而形成连续的互补子代链。同时，另一个 DNA 聚合酶复制另一条亲代链。但是由于 DNA 聚合酶只能沿一个方向复制，第二条亲代链复制只产生小片断 DNA，

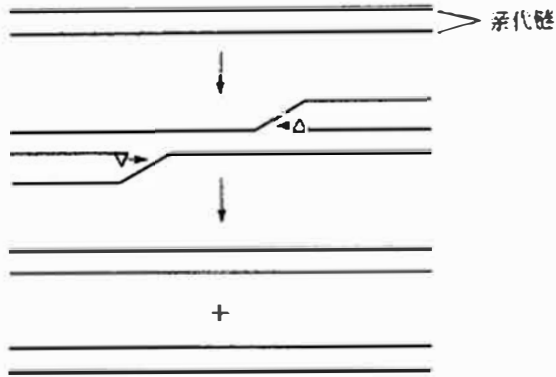
必须被拼接在一起。因此在细胞 DNA 的复制中，一条链是连续的，另一条链是非连续的。



与细胞 DNA 复制相比，在腺病毒 DNA 复制期间，病毒聚合酶对一条亲代链进行互补复制，取代第二条亲代链，结果是形成一条双链病毒 DNA 分子加上被置换的单链。接下来，病毒 DNA 聚合酶再对被置换的亲代链进行复制，形成第二个双链分子。利用这种方法，病毒 DNA 两条链的复制都是连续的。



细胞 DNA 复制与腺病毒 DNA 复制的另一区别是细胞 DNA 聚合酶需要 RNA 短片断来“引导”DNA 合成。而腺病毒 DNA 复制由结合在病毒 DNA 双链两末端的病毒蛋白来引导合成，结果是腺病毒 DNA 的复制不需等待 RNA 引物。就蛋白质引物而言，腺病毒 DNA 是对称的，DNA 复制可以从任一末端开始。如果手头有大量复制原料，两个聚合酶分子可沿病毒 RNA 相反方向快速复制，同时复制两条链。



腺病毒 DNA 复制过程不仅利用几种病毒蛋白（如病毒 DNA 聚合酶和引物蛋白），而且也利用细胞蛋白。其实，腺病毒为复制 DNA，也利用许多细胞复制自身 DNA 时使用的原料，包括操纵复制的蛋白及建筑材料核苷酸，它们被紧紧钩在一起形成新的 DNA 基因组。但对细胞复制原料的依赖，会带来一个潜在问题：即病毒喜欢感染的许多细胞是不会扩增的，当细胞处于“休息”状态时，一般来说，手头不会有大量构建 DNA 分子的原料可供使用。

为解决“处于休息状态靶细胞”问题，腺病毒在感染细胞后即产生蛋白（E1A 蛋白），把感染细胞带入 DNA 复制周期。这样，细胞就开始储存病毒复制 DNA 时所需的原料。当然，DNA 复制原料在积累过程中，不能允许细胞复制其 DNA 而将原料用尽，而事实也确实如此。为杜绝这种情况发生，病毒关闭了细胞 DNA 合成通道。而腺病毒会使用这种卑鄙手段的原因，是因为腺病毒与宿主细胞 DNA 复制机制完全不同。

腺病毒采用的 DNA 复制方法，将病毒 DNA 复制与宿主细胞复制周期分开来，这使得细胞 DNA 仅复制一次而病毒 DNA 同时可复制很多次成为可能。另外，病毒用这种方法诱骗宿主细胞为 DNA 复制准备大量原料——然后把所有原料用来复制病毒。

当 DNA 复制所需的原料准备好后，病毒开始生成编码 DNA 聚合酶的 mRNA 和病毒 DNA 复制所需的其他蛋白质。这种推延可以理解，因为只有当病毒 DNA 复制的原料准备好后，病毒 DNA 聚合酶才有理由开始复制。最后，在病毒侵入细胞约 8h 后，新的病毒 DNA 开始在细胞核内合成。

腺病毒不仅采用“接管”的方法控制细胞 DNA 复制机制，在

感染后不久，病毒就可生成两种蛋白（E1B-55K 蛋白和 E4 ORF6 蛋白）来干扰细胞而不是病毒的 mRNA 从细胞核中释放。病毒 RNA 有选择地传递能保证具有酶功能的病毒蛋白（聚合酶）的早期出现。接下来，当需要有大量蛋白来构建病毒衣壳时，病毒采用另外的方法：它接管细胞的功能，保证病毒 mRNA 的翻译优先于细胞 mRNA 的翻译。感染后期将细胞机制的重点放在病毒蛋白质合成上对病毒而言是非常重要的，因为每层衣壳的构建需要 1600 多个蛋白质分子。

病毒 mRNA 的选择传递和翻译机制还不十分清楚。但是，接管细胞功能的结果是在腺病毒感染的最后几小时内，细胞内 90% 以上的蛋白质是为病毒合成的。因此，腺病毒不仅接管感染细胞内的 DNA 合成，而且也在指挥细胞蛋白质合成机制。所有的一切均依赖于病毒蛋白严格按时间表达，使腺病毒复制如此有效，达到单个受感染的细胞能产生约 10 万个病毒颗粒。与其他病毒相比，腺病毒感染细胞所复制的病毒颗粒数是它们的 10~100 倍。

4.2.2 病毒传播

与轮状病毒相同，肠道腺病毒通过粪-口途径传播，幼儿是肠道腺病毒的主要攻击目标。有趣的是，尽管许多其他人类细胞表面也有腺病毒受体，但肠道腺病毒仅通过消化道传播。这当然是件好事，因为如果腺病毒在感染时产生的大量新病毒能播散到幼儿全身，那对孩子和病毒来说，后果都将是灾难性的。毕竟，一个病毒如果通过粪-口途径的传播而杀死受感染的所有儿童，那这个病毒并非是一个成功的病原体。

肠道腺病毒被幸运地限制于胃肠道或许归功于几个因素，其中一个重要的因素是树突状细胞缺乏腺病毒受体。如果腺病毒能感染树突状细胞，又被感染细胞带到附近的淋巴结，产生成百上千的新病毒颗粒，就可能产生一种威胁生命的系统感染。

4.2.3 对宿主防卫的逃逸

尽管每个被腺病毒感染的细胞能产生大量新病毒，但其过程相对要慢，从病毒入侵到被感染细胞释放出新复制的病毒约需 2d 时间，这与轮状病毒形成强烈对比，轮状病毒仅需要 6h 就可复制出

新一代病毒。腺病毒这种缓慢复制的方式使受感染细胞变得脆弱，容易受到宿主防御系统的攻击，因而，腺病毒必须采取有效的应对措施，以保证在感染细胞被消灭之前完成病毒复制。实际上，腺病毒基因组约有 1/4 是用来对付宿主防御系统的。

所有细胞均有“报警”系统，当生物合成未按计划进行时，它会发出警报，在细胞内引发一系列连锁事件，引起细胞凋亡而最终导致细胞死亡。这样的质量调控很有必要，因为细胞生化系统是如此复杂，经常会出现异常细胞——这些失控细胞会对人类机体构成威胁（如诱发癌症）。由于腺病毒完全控制了所感染细胞的生物合成机器，可想而知，报警器将自然工作。如果病毒不采取行动加以阻止，则细胞凋亡程序会被调动起来，其结果是细胞和病毒在病毒尚未开始复制前均被处死。

至少有两种腺病毒蛋白负责处理宿主针对应激细胞采取的“自杀性”防御。这两种蛋白非常适时地在感染早期表达：一种蛋白（E1B-55K 蛋白）能够阻断通常激活死亡程序的细胞基因转录；另一种蛋白（E1B-19K）与引发细胞凋亡的关键宿主蛋白结合并使其失活。这些细胞凋亡抑制剂使病毒有可能破坏正常细胞活动，同时对“紧急情况发生”的警报不产生应答。

腺病毒在感染期间对细胞的凋亡进行抑制，这是一个不错的主意，因为死亡的细胞将不能复制出太多病毒。但这种抑制也引发一个潜在问题，尽管腺病毒感染的细胞能支持到病毒完成复制就已经不错了，但除非采取措施真正使细胞裂解，否则新合成的病毒将只能慢慢地被释放出来。像轮状病毒那样复制很快的病毒，实际上可以利用细胞凋亡来帮助病毒实现从细胞中“最后释放”出来的目的。但腺病毒抑制细胞凋亡，则必须采取另外的释放方法。

在感染后期，当病毒组装快完成时，腺病毒生成一种恰如其分的“腺病毒死亡蛋白”（E3-11.6K）。这种蛋白以一种至今还未知的方法来破坏感染细胞，使隐藏在里面的 10 万个新病毒快速释放。这种终末期出现的蛋白很重要，因为使用特定的腺病毒突变体——其不能产生这种蛋白——的实验表明，腺病毒在没有这种蛋白的情况下要用近 1 周的时间来逸出细胞。因此，感染早期合成的 E1B 蛋白能够推延细胞死亡，让病毒有足够时间完成复制。然后，当新

合成的病毒准备释放时，腺病毒死亡蛋白能够给细胞以致命的一击以彻底释放病毒。是的，时间意味着一切。

腺病毒必须面临的另外一个危险是干扰素系统。腺病毒似乎不会在其感染细胞中诱导产生干扰素，毕竟腺病毒没有脂类外壳，基因组不通过双链 RNA 中间体进行复制。但是，腺病毒用 DNA 基因组双链进行 mRNA 转录，并且为充分利用编码空间，病毒允许部分编码区重叠，这都使得同一段 DNA 能生成两条不同的 mRNA——它们分别来自两条互补的 DNA 链。基因重排的结果是从重叠区域转录的 mRNA 具有互补序列，可通过碱基配对形成长的双链 RNA 分子。在两条 DNA 链上基因位置按相反的方向排列，这可以增强腺病毒合成蛋白质的能力。这些复制方式使腺病毒付出了代价——即暴露于干扰素防御系统。

为免遭被自身诱导的干扰素的破坏，腺病毒制造了一个称作 VA RNA 的“诱捕”RNA 的分子。通常情况下，在干扰素报警细胞中，双链的病毒 RNA 可与蛋白感受器 PKR 相结合，正是由于这种结合激活了 PKR（一种蛋白激酶），从而关闭蛋白质的合成，终止病毒感染。但是，在腺病毒感染细胞中，VA RNA 能与 PKR 结合，使该蛋白激酶失去活性，从而病毒蛋白质的合成又可继续进行。

腺病毒除了在感染细胞内产生特定分子帮助病毒逃过细胞凋亡和干扰素这两个“杀手”的攻击外，同时还必须加强保护，以防止细胞外的袭击。由于腺病毒复制缓慢，腺病毒感染的细胞将成为杀伤性 T 细胞的摧毁目标。杀伤性 T 细胞识别由 MHC I 类分子在感染细胞表面提呈的病毒蛋白片段。由于腺病毒产生大量不同的蛋白，其中肯定有适合 MHC I 类分子提呈到细胞表面的一些片段存在。细胞以这样的方式暴露自己的感染状态，给自己造成毁灭性的结局，使在新病毒复制之前，就被杀伤性 T 细胞消灭。

为对付杀伤性 T 细胞，腺病毒进化了一种能避免病毒蛋白暴露在感染细胞表面的机制。通常情况下，MHC I 类分子在内质网装载蛋白片段，由此将所载的蛋白片段呈递到细胞表面。但是在腺病毒感染细胞内，一种病毒蛋白（E3-19K）能紧紧地固定在内质网内，并抓住 MHC I 类分子，不让它们向细胞表面移动，这种“慢点儿，老兄”的方法很有效，因为如果杀伤性 T 细胞没发现呈

递在细胞表面的病毒蛋白，它们就无法知道细胞已被感染。当然，E3-19K 蛋白不能迅速抓住每一个经过的 MHC I 类分子，因此这种规避战术不是很完善，但它的确大大降低了杀伤性 T 细胞对腺病毒感染细胞（及其内部病毒）的杀伤。

但等一等！阻止 MHC I 类分子在细胞表面表达，难道不会使腺病毒感染细胞正好成为天然杀伤细胞的攻击目标吗？别忘了，天然杀伤细胞擅长破坏表面无 MHC I 类分子的细胞。幸运的是，腺病毒已掌握了对付至少一种天然杀伤细胞携带的武器的方法。

杀伤性 T 细胞和天然杀伤细胞都有两种不同杀伤细胞的方法。首先，当它们表面的蛋白（如 FasL）插入靶细胞表面的“死亡受体”（如 Fas）时，通过细胞凋亡，这两种杀伤细胞均能引起细胞的死亡。为对付这种武器，腺病毒生成了一种叫做 RID 的蛋白，它能结合腺病毒感染细胞的死亡受体，将其从细胞表面移走并监督其被破坏。作为弥补，腺病毒制造另一种蛋白（E3-14.7K），它能干扰来自死亡受体的信号——以防 RID 蛋白在结合死亡受体时出现少许遗漏。这两种病毒蛋白作用的结果是，这两种杀伤细胞所使用的攻击武器中，有一个已被它们有效抑制。

杀伤性 T 细胞和天然杀伤细胞消灭病毒感染细胞的第二种方法与一种叫做颗粒酶的酶有关，它们能将这种酶“注”入其靶细胞。至今还没有发现任何方法能保护腺病毒感染的细胞免遭这种杀伤。实际上，在病毒世界里，还没任何一种病毒进化了能够对付颗粒酶介导杀伤的防御系统。站在病毒的角度讲这或许是件好事，因为如果腺病毒能完全抵御杀伤性 T 细胞和天然杀伤细胞的杀伤，其人类宿主将对病毒感染几乎无防御能力。易死亡的宿主通常不是好宿主，因此人和腺病毒或许已达成一种平衡，即腺病毒有足够的办法，既能保证自己有效地繁殖，又不会对宿主带来严重伤害。

根据中和抗体所识别的构成病毒衣壳（纤维和六邻体）的两种蛋白的不同组合来分型，人腺病毒约有 50 种不同的血清型，这似乎说明腺病毒 DNA 聚合酶似乎是具有易错倾向的。实验表明，尽管病毒 DNA 聚合酶有一定“校对”功能，但腺病毒聚合酶显然不像细胞 DNA 聚合酶那样几乎“无错”——是一种酶复合物，每 1 亿个碱基中只会出现一次错误。因此腺病毒又为不用细胞 DNA 聚

合酶进行基因组复制找到另一个好的理由：利用自己的聚合酶，腺病毒能够产生抗原漂移，尽管或许没有轮状病毒那样的RNA病毒漂移得快。

4.2.4 肠道腺病毒感染的病理结果

在引起婴幼儿腹泻最常见的病因中，轮状病毒感染名列第一位，肠道腺病毒名列第二位，而到了3岁，大多数儿童的腹泻均是由肠道腺病毒感染所引起。尽管轮状病毒和肠道腺病毒在复制方法和逃逸战术上差异很大，但两种病毒的传播途径一致、感染和杀伤同样的细胞、且都不会引起播散性感染。因此在临床表现上，通常不可能区分出是肠道腺病毒感染还是轮状病毒感染。

尽管腺病毒和轮状病毒感染的症状相同——发热、呕吐和腹泻——但两种感染时间过程不一样。原因是轮状病毒繁殖得非常快，而腺病毒则显得不慌不忙。通常，腺病毒从感染到出现症状，需1个星期左右的时间。这容易理解，因为即使是最先被腺病毒感染的细胞开始产生病毒，也需要几天时间。而轮状病毒感染一周后，病毒已离开人体，感染症状已减轻。相比而言，肠道腺病毒感染不仅症状出现晚，而且症状持续时间比轮状病毒长。这是因为与“打了就跑”的轮状病毒不同，腺病毒注重规避战术，使病毒能较长时间地避开宿主防御系统。最后，宿主免疫系统草草了结了肠道腺病毒的感染，宿主身上的病毒被清除，因为腺病毒并不会“在一个美好的夜晚悄悄地自动消失”，获得性免疫系统可被完全激活，并对腺病毒感染株有较长时间的免疫力。这一点与轮状病毒感染情况完全不同，其获得性免疫系统对病毒仅仅扫过一眼，结果，在后续感染中机体的免疫力通常不完整。

在这一讲中，我们主要讨论了两个引起胃肠道疾病的腺病毒血清型，40和41。但腺病毒之所以被称为腺病毒，是因为它首先从人腺组织中被分离出，而且许多腺病毒血清型也确实能引起上呼吸道感染，有些还引起儿童肺炎以及前面提到过的胃肠炎。有趣的是，某些腺病毒株，如血清型4和血清型7，既能感染呼吸道也能感染消化道。免疫学家利用这两种血清型“双靶”功能，对新入伍的战士进行免疫接种，预防呼吸道感染。把活腺病毒血清型4和血清型7包装在明胶胶囊里制成疫苗，由新入伍战士将其吞下。用这

种方式服苗，疫苗里的病毒不通过呼吸道——这里通常是腺病毒引起急性呼吸道疾病的地方，而是在小肠上皮细胞形成无症状的免疫感染。这种接种方法的优势在于无症状感染小肠产生的免疫力，可保护机体免遭肠道感染，也可免遭血清型 4 和血清型 7 引起的呼吸道感染。

4.3 甲型肝炎——一种会绕道的病毒

根据多数统计，在美国的总人口中，有超过一半的人感染过甲型肝炎病毒（Hepatitis A），因此，本书的内容自然少不了它。但真正使这种病毒让人感兴趣的是，尽管甲型肝炎病毒经口进入宿主，经肛门排出体外，这一点与轮状病毒和肠道腺病毒一样，但病毒从进入人体到排出体外，却通过肝脏绕道而行。正是这种绕道使甲型肝炎病毒成为一种成功的人类病原体，也构成甲型肝炎病毒的主要生命特征，从而形成了甲型肝炎病毒感染的病理学结果。

4.3.1 病毒复制

甲型肝炎病毒含一条单股正链 RNA，与鼻病毒一样，外壳为单层蛋白。事实上，这两类病毒在结构上非常相似，人们普遍认为它们在复制方式上非常类似。但是，在病毒复制方法上鼻病毒和甲型肝炎病毒至少有一个主要区别：鼻病毒关闭宿主蛋白合成，杀伤所感染的细胞，而甲型肝炎病毒复制较为“温和”，新病毒复制时不会对宿主细胞造成可觉察到的损伤。

4.3.2 病毒传播

鼻病毒和甲型肝炎病毒的另外一个重要区别是，甲型肝炎病毒外衣壳能抵御胃酸环境——这对鼻病毒来说是毁灭性的。所以，鼻病毒是呼吸道病毒，而甲型肝炎病毒通常经粪一口途径传播。这为我们诠释了一个重要概念：病毒结构上的细微改变，会导致病毒侵入途径和感染后引发疾病的巨大差别。

甲型肝炎病毒的攻击目标是肝脏——人体血液循环器官，据此我们推测人在交换血或血液制品（如输血或吸毒者共用针头）时，病毒可能会随之传播。但是，通常情况下甲型肝炎病毒很快被患者的免疫系统消灭，从不引起慢性感染。结果，甲型肝炎病毒在感染者血液中

的存活时间是如此短暂，因此，通过血液传播的可能性非常小。

相反，甲型肝炎病毒很适应粪一口传播途径，也有效得多。粪便干燥后 4 星期，其感染性仅降低一个百分点。另外，病毒在水生贝类动物体内可存活数星期，而贝类通过对大量污水过滤，可增加病毒浓度。幸运的是甲型肝炎病毒对处理人饮用水时水中残留的一定浓度的氯敏感（卫生洁具清洁剂中也含氯）。

甲型肝炎病毒仅有一种血清型，感染后通常会获得终身免疫。甲型肝炎病毒只有在不严格的卫生环境和大量易感人群中才能继续存活下去。虽然实验表明甲型肝炎病毒能感染几种类型的动物，但目前还未发现哪种动物是甲型肝炎病毒的天然宿主。

4.3.3 逃避宿主的防御系统

既然甲型肝炎病毒主要靠粪一口途径传播，你可能会认为甲型肝炎病毒直接侵入小肠。但是，小肠细胞是否被感染是很难证明的。而且，新复制的病毒只有在感染几周后才可能从粪便中检出。这提示我们，被感染的肠道细胞很少，新复制的病毒颗粒也相对很少。当然，如果真是如此，那甲型肝炎病毒在人群中生存就有很大的麻烦。但是，这种狡猾的病毒使了一个花招，让一切有条不紊地进行：甲型肝炎病毒在通向消化道的途中绕道肝脏，这样做的目的是长时间避开宿主防御系统，成为世界上一流的致病性病毒之一。

几年来人们一致认为甲型肝炎病毒感染的主要靶细胞是肝脏，这当然就是把它称作肝炎病毒（hepatitis virus）的原因，（hepato 是希腊语“肝”的意思）。甲型肝炎病毒对肠细胞的感染很轻微，而对肝细胞的感染就强烈得多，可产生大量子代病毒。新合成的病毒被释放到与肝脏相连的胆道中，伴随着胆汁从肝脏进入肠道。事实上，甲型肝炎病毒在肝细胞中的复制效率很高，一次感染，每毫升粪便最高时可分泌出 1 亿个病毒颗粒。这可是很多病毒呀！目前已清楚，大多数甲型肝炎病毒感染始于肠道，然后病毒绕道经过肝脏，新合成的病毒又随胆汁返回肠道，一个巨大的问题是，“对于肠道感染过程中产生的少量病毒，它们是如何设法到达肝脏、感染肝脏的呢？”最新实验对这一长期疑问给出了满意的解释。以下便是对这一过程的解释。

负责看守肠道的是黏膜免疫系统。虽然人们对管理这类免疫应

答的“规则”不像对管理身体其他部位免疫系统的“规则”那么明白，但关于黏膜免疫系统如何发挥作用已引起人们重视。当甲型肝炎病毒感染肠道细胞时，新合成的某些病毒很可能被专门的 M 细胞带到下面的组织。这些 M 细胞承担在肠内取样、发动对入侵病毒的免疫应答的任务。病毒经 M 细胞下面的组织被送到附近的淋巴结，这时 B 细胞被激活，产生能结合病毒的抗体。选择性 B 细胞进行扩增，扩大其数量，又返回到位于肠道下面的组织中，开始释放甲型肝炎病毒特异性抗体，这个过程需要 1 周或更多一点的时间。这些抗体主要属 IgA 类，因为这类抗体尤其适合于对付侵犯肠道的病毒。IgA 抗体自身也能到达肠道，与新合成的病毒结合，监督病毒随粪便离开肠道。IgA 抗体还能结合已入侵肠道周围组织的病毒。但是，IgA 抗体有一个重要的弱点——甲型肝炎病毒正好利用了这一弱点。

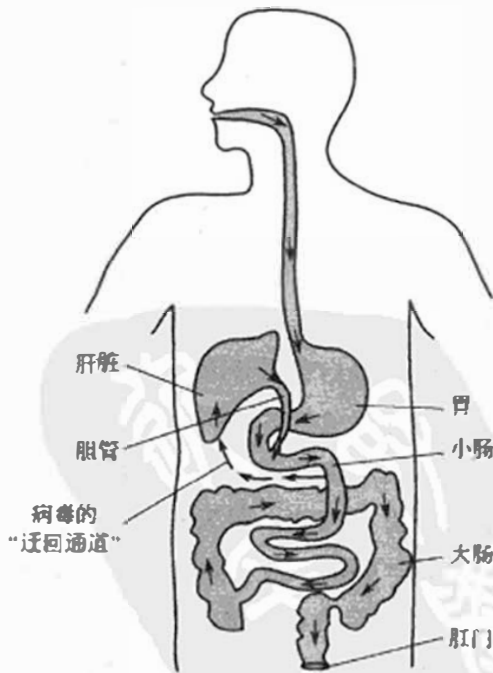
其他类抗体（如 IgG 抗体）能在入侵病毒和专职吞噬细胞（如巨噬细胞）之间形成一座桥梁，使吞噬细胞“吃”起病毒来容易得多。IgA 抗体执行这项任务有困难，因为吞噬细胞表面的 IgA 抗体受体亲和力很低。结果导致 IgA 抗体-病毒复合物不是通过吞噬细胞的吞噬，有效地从组织中“清除”，而是被收集到淋巴系统，注入血流，送到肝脏。肝细胞确有 IgA 抗体受体（唾液酸糖蛋白受体），一旦与这些受体结合，IgA 抗体及其所携带的病毒被带到肝细胞内等候处理。

现在人们明白甲型肝炎病毒实际上是在利用 IgA 的这种“处理系统”来解决自己的问题，即如何感染肝细胞。从肠道组织收集到的 IgA 抗体-病毒复合物到达肝脏等候处理的过程中，甲型肝炎病毒乐得一路相伴。当 IgA 抗体-病毒复合物到达肝脏，病毒利用细胞所摄入的复合物的引导，进入欲感染的细胞。一旦进入肝细胞，病毒设法避开被毁的命运，开始重新复制。新合成的病毒从被感染的肝细胞中释放出来，与肝脏产生的胆汁一块返回肠道。返回肠道的路程对病毒来说非常轻松，因为胆汁盐不会破坏甲型肝炎病毒外壳。胆汁盐是一种去污剂，会毁灭“普通”病毒。但甲型肝炎病毒可不是普通病毒！

不过情况还是会变好。与政治一样，免疫应答通常有属地性。

它们不得不如此，因为人体的许多前沿部位（如呼吸道和消化道）不断遭受不同入侵物（如病毒和细菌）的袭击，需要不同类型的免疫应答（如不同类型抗体）。特别是黏膜免疫系统及其产生的 IgA 抗体，它们是专门设计用来保护消化道，而不是肝脏的。因此，当甲型肝炎病毒感染肝细胞时，免疫应答必须从头开始，激活分泌 IgG 抗体的新的 B 细胞和杀伤性 T 细胞，使肝脏摆脱病毒。在肝脏免疫系统被激活的一至两周内，病毒在感染肝细胞里疯狂繁殖。新复制的病毒从受感染的肝细胞中释放出来，进入血流，没有 IgA 抗体的帮助，这些病毒也能侵入其他肝细胞，从而扩大感染。

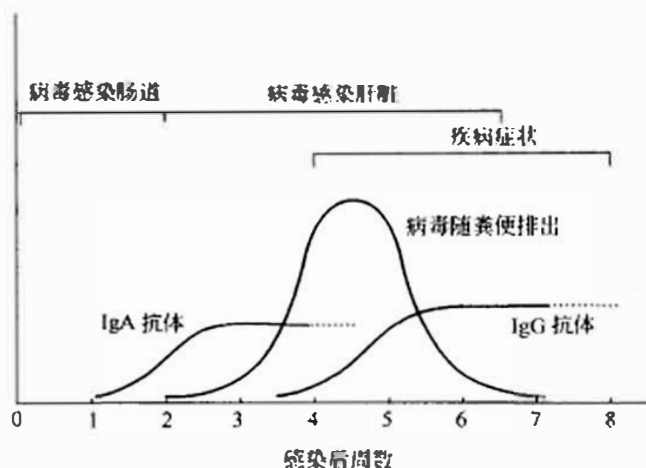
甲型肝炎病毒采取的规避战术是对肠道发起有限感染，然后转移到肝脏，在肝细胞免疫应答被调动起来之前，在感染的肝细胞内进行复制，新复制的病毒随胆汁返回消化道，又经粪便排出。正是甲型肝炎病毒绕道肝脏成就了病毒的这种生活方式。



4.3.4 病毒的致病机理

甲型肝炎病毒在小肠内的前期感染很弱，故早期无临床症状。感染后一至两周，病毒设法到达肝脏，感染肝细胞复制出的病毒颗粒可从粪便中开始检测到，此后约一星期，开始出现被激活的杀伤性 T 细胞，对感染产生应答，开始消灭被感染的肝细胞。由于甲

型肝炎病毒不是溶细胞病毒，这种细胞杀伤源于对感染产生的免疫应答，而不是病毒感染本身。幸运的是，甲型肝炎病毒感染的肝细胞数目很少，不会造成肝功能受损，毕竟，肝是一个大器官。结果，大多甲型肝炎病毒感染者，尤其是幼儿均无症状。



对于少数甲型肝炎病毒感染者（主要是成年人）来说，肝细胞破坏范围很大，感染约4周后，病毒性肝炎的症状特征开始出现，甲型肝炎最典型的症状当然是黄疸和褐色尿。当你发现自己眼睛变黄，尿色加深时，你应该知道身体出问题了。

人体中每天约有1000亿个老化的红细胞“退休”，这些衰老的细胞很快被巨噬细胞消化掉，它们包含的铁成分又进入循环。但是，钳制铁原子的血红蛋白部分不能再利用，经过巨噬细胞加工，形成一种叫做胆红素的黄色素，并排出细胞进入巨噬细胞周围的血液和组织。因为每个红细胞含有如此多血红蛋白分子，又因为每天有如此多的红细胞死亡，因此，每天有大量胆红素生成，这又带来一个如何处理的问题。为解决这一问题，大多数胆红素与血液中的蛋白（主要是白蛋白）形成复合物，使其成为一种可溶性物质并送往肝脏。在肝脏，胆红素被肝细胞摄取、修饰后释放到胆汁。当这一系统运转正常时，肝脏处理效果明显，血液和组织中的胆红素浓度保持较低。但是当针对甲型肝炎病毒的免疫应答产生，大量肝细胞被杀伤时，处理系统超负荷工作。一旦这样的情况发生，胆红素浓度将急剧上升，从而出现黄疸和褐色尿。

尽管胆红素毒性不大，但黄疸和褐色尿是肝功能不正常的预

示。由于肝脏的任务是为许多正常细胞代谢物进行解毒，通常伴随黄疸出现以下症状：身体不适、无食欲、发热、恶心、呕吐。出现这些症状是因为肝细胞受损，对代谢物解毒不力。幸运的是甲型肝炎病毒从不会引起慢性感染，免疫系统通常仅需几周时间即可将病毒消灭，新扩增的健康肝细胞很快取代被免疫应答杀伤的肝细胞。结果是甲型肝炎病毒感染相关症状持续时间短，几乎不会引起威胁生命的疾病。例如，美国每年仅有 100 名左右患者死于甲型肝炎病毒感染相关疾病，而且主要是老年群体。

由此可见，由于甲型肝炎病毒从口到肛门的路途中绕道肝脏，使病毒有可能对肝脏产生急性感染。在肝脏严重受损之前，免疫系统轻而易举就把感染处理了，但当大量的新病毒随粪便排出后，病毒可以通过粪—口途径继续感染其他人群。

表 4-1 是对常见的三种肠道病毒如何解决病毒的繁殖、传播和逃逸战术的小结。

表 4-1 通过消化道感染的三种病毒的特性

| | 轮状病毒 | 肠道腺病毒 | 甲型肝炎病毒 |
|----|--|--|---|
| 复制 | 节段性双链 RNA 基因组 三层外壳 在衣壳内秘密复制 利用消化酶侵入宿主 引起细胞病变 | 大、线性双链 DNA 基因组 单层外壳 复制慢、病毒基因组严格按 日程表表达 接管感染细胞的 DNA 和蛋 白质合成 引起细胞病变 | 正链、单股 RNA 基因组 单层外壳 无细胞病变 |
| 传播 | 感染肠道绒毛细胞顶部 粪—口途径 引起急性感染 | 感染肠道上皮细胞 粪—口途径 引起急性感染 | 先感染肠道细胞，然后感染 肝细胞 侵入消化道，绕道肝脏，随 粪便排出 引起急性感染 |
| 逃逸 | 通过在衣壳内秘密复制，逃 避干扰素系统 快速复制——打了就跑；免 疫力不完整 抗原漂移产生多种病毒株 | 病毒复制完成之前，病毒蛋 白推迟细胞凋亡 病毒产生诱骗 RNA 分子， 骗过干扰素系统 干扰 MHC 分子对病毒抗 原的提呈 能中和天然杀伤细胞武器 中的一种 | 通过绕道肝脏干扰免疫系 统 |

(李艳梅 李琦涵 译)

5 通过母婴途径感染的病毒

上 讲 提 要

在上一讲中，我们讨论了三种肠道病毒，它们是一些冒险去感染胃肠道细胞的勇敢病毒。首先，我们讨论的是轮状病毒，它的双股分片段 RNA 基因组被三层蛋白衣壳所包裹。相比之下，人腺病毒具有非片段的双股 DNA 基因组，仅有一层蛋白衣壳。轮状病毒的复制速度很快（仅需要 6h），而腺病毒的复制则较为缓慢，在长达数天之久的严格调控过程中，它需要表达 30 余种不同的基因。尽管这两种肠道病毒在复制方式上有所差异，但它们均以粪—口途径进行传播，并且都会感染小肠的上皮细胞，引起发热、呕吐和腹泻等症状。由此可见，两种在生存习性上存在着许多差异的病毒，完全能够以相同的途径传播，感染相同的细胞，并引起相同的疾病症状。

为了逃避宿主防御机制的攻击，轮状病毒和腺病毒采取了两种完全不同的逃逸策略。轮状病毒是一个“和平主义者”，它利用肠道中存在的蛋白酶脱去其衣壳，并以其保护性衣壳中复制的方式来避开干扰素防御系统。轮状病毒利用细胞凋亡防御系统协助其离开受感染细胞，它能以很快的速度进行繁殖，常常在获得性免疫系统被完全激活之前就离开了受感染的宿主。正是由于轮状病毒常采用这种“打了就跑”的进攻策略，导致了与该病毒感染相关的症状只持续短短几天，所以，针对轮状病毒感染形成的免疫反应往往是不完全的。因此，人的一生中总是相隔一定时间后就会再次感染轮状病毒。

相反，腺病毒则是一个“积极分子”。它会巧妙地选择时机表达许多基因，并接管宿主细胞，阻止细胞凋亡的发生，阻挠其干扰素系统的激活作用，抗击杀伤性 T 细胞和天然杀伤细胞的毁灭性扫荡。腺病毒也会适时地生成“死亡蛋白”而破坏一个受感染的细胞，使该感染细胞释放出大约 10 万个子代病毒。之后，虽然腺病毒已撤出了战斗，但免疫系统最终会摧毁病毒，并形成长久的抗腺病毒型特异感染的免疫反应。因为肠道病毒与免疫系统要战斗到最

后一刻，所以伴随战斗而产生的疾病症状将会持续一周或更长时间。

甲型肝炎病毒经口腔进入体内并经肛门排出体外——这和轮状病毒和肠道腺病毒相类似——但甲型肝炎病毒感染肠道细胞几乎没有意义。为了维持生存，这种病毒必须感染肝细胞。最近有实验研究表明，甲型肝炎病毒采用十分曲折的方法来达到其生存的目的。甲型肝炎病毒感染小肠细胞时，可以刺激产生 IgA 抗体并与病毒结合。甲型肝炎病毒随着这些抗体通过淋巴结和血液，一道移动到肝脏。肝细胞表面具有 IgA 抗体的受体，在正常情况下，病毒与 IgA 抗体的复合物由血液进入肝细胞并在那里被清除。但甲型肝炎病毒是相当精明的魔术师，每次为了进入肝细胞，它都会变着法地躲避防御系统的歼击，并有效地进行繁殖。新生成的甲型肝炎病毒随胆汁离开肝脏流回小肠，并随粪便排出体外而以粪—口途径传染其他机体。于是，看起来好像是甲型肝炎病毒“搭便车旅行”到肝脏，利用的就是小肠内其最初感染细胞所引起的免疫系统反应。

甲型肝炎病毒从口腔到肛门“绕道而行”的方式，使其在人群中的持续存留成为了可能。但是，病毒生存方式的这种特征，也表明疾病症状与甲型肝炎病毒感染之间的必然关系——这种症状是受感染的肝细胞在免疫反应中遭到破坏，并危及到肝脏功能时所表现出来的。幸运的是，甲型肝炎病毒不会引起重复性感染，而且在肝脏受到更多的损伤之前，机体的免疫系统已将病毒清除。

在这一讲中，我们将集中讨论能够由母亲传给儿童的三种病毒，即乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和人嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型 (HTLV-1)。尽管这些病毒在生活特性上有着很大的差异，但它们都具有一个重要的共同特征：即它们都会引起终生的慢性感染，这对于通过母婴渠道传播的病毒具有重要的意义。因为病毒将持续存在于受感染的儿童体内，直致她也成长为另一个母亲。

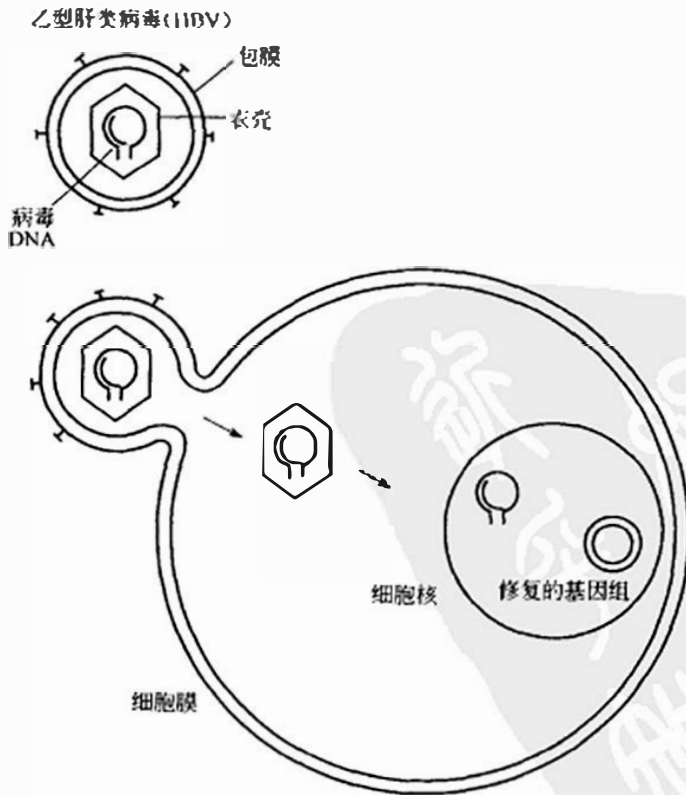
5.1 乙型肝炎病毒——诱饵式的病毒

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是人类病毒中具有最小基因组的病毒，其遗传信息只有 3200 个碱基对，与基因组 DNA 由

35000 个碱基对组成的腺病毒相比较，乙型肝炎病毒简直就可以说是一个遗传密码容量上的侏儒。不过，尽管乙型肝炎病毒只具备了有限的遗传密码容量，但它却是世界上最成功的人类致病病原之一。

5.1.1 HBV 的复制

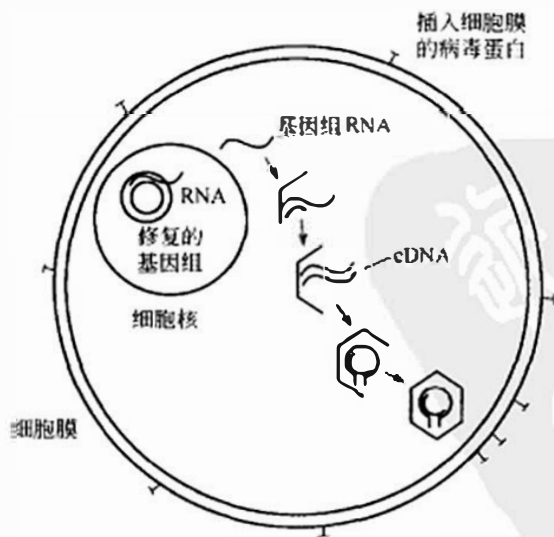
乙型肝炎病毒 (HBV) 的基因组具有环状结构，且大部分为双股 DNA，这种遗传信息由一层蛋白衣壳和包膜所包裹。人类是 HBV 的惟一自然宿主，而这种病毒可轻易赢得“最奇妙复制策略”奖。病毒感染初期，其包膜蛋白结合到靶细胞表面的未知受体上，且包膜与细胞膜融合在一起，然后，带有衣壳的基因组被释放进入细胞质中。在胞质中，衣壳被除去，病毒 DNA 进入细胞核。因为 HBV 基因组的环状结构上有一个仅有单股 DNA 的缺口，所以当病毒基因组到达细胞核时，被一种未知的聚合酶“修复”成完整的双股环状 DNA 分子。



一旦基因组被修复，病毒就利用细胞的 RNA 聚合酶将其 DNA 链（负链）转录为不同长度的 mRNA，随即这些 mRNA 被

翻译成病毒复制所需要的蛋白，除此之外，细胞的 RNA 聚合酶还以负链为模板，合成全长的互补链，以形成“基因组” RNA 链。由此一切事情开始步入一个奇妙的世界。这个基因组 RNA 被输送到细胞质后，形成病毒衣壳的蛋白质在 RNA 周围进行装配。至此，似乎 HBV 变成了具有单链 RNA 基因组的病毒。其实不然，当病毒衣壳正在组装时，一种病毒编码的酶（逆转录酶）开始合成基因组 RNA 的互补 DNA，逆转录完成后随即降解这条 RNA 链。这就好像是病毒难以决定到底要拥有 RNA 基因组还是要拥有 DNA 基因组。由此，更为奇妙的现象便产生了。

逆转录完成后，新产生的 DNA 链就被逆转录酶当作模板，试图合成由双链 DNA 组成的病毒基因组。但是，病毒酶必须在病毒衣壳完全形成之前与衣壳的装配过程竞争，以完成第二条 DNA 链的合成。然而，在每次比赛中，病毒衣壳的装配总能取得胜利，其结果导致 HBV 的 DNA 基因组只有一部分是双链的。除 HBV 外，没有哪一种病毒是以这种方式复制的，因此我们确定，HBV 代表了一种独特的进化现象。



HBV 编码的一些蛋白（例如，主要表面抗原 HBsAg）嵌入受感染细胞的内质网膜中。在那里，这些蛋白质装配形成病毒的包膜，并出芽进入内质网的内部。如果含有病毒 DNA 的蛋白衣壳在病毒包膜装配时结合到内质网的外部，那么这种衣壳将被包裹在包膜的里面，并运送到细胞的表面，释放到周围的组织中。然而，在

形成这些包膜时，病毒似乎并不在乎其是否包含了完整的衣壳！事实上，一个受 HBV 感染的肝细胞有成百上千次的机会将许多空心的病毒包膜当作实心的病毒包膜。这么多无感染性病毒颗粒的产生，看起来好像是一种浪费，但是我们即将看到，在病毒逃逸宿主防御系统的作用中，这些空心颗粒扮演着何等重要的角色。

HBV 复制过程的另一个重要特征是，虽然受病毒感染的肝细胞能够产生大量的病毒，但在通常情况下，这些细胞并没有被病毒杀死。其结果是，受病毒感染的肝细胞变成了制造病毒的工厂，本身却依然能够发挥相对还算正常的功能。实际上，受 HBV 感染的肝细胞最终产生的病毒数量如此之多，以至于受感染机体（携带者）血液中的感染性病毒颗粒竟然可高达 1 亿个/毫升。

5.1.2 HBV 的传播

HBV 可以经血液之间的接触形成有效的传播，但在最自然的状态下，这种传染是在婴儿出生时形成（所谓“垂直”传播）。称此为“最自然状态”，是因为，尽管 HBV 能够通过其他途径有效地传播，例如毒品瘾君子们共用注射器所形成的 HBV 感染，但病毒显然未进化到采用此方式传染。也可能 HBV 首先学会经“围产期”途径在人与人之间传播，即在婴儿出生时，HBV 感染的母亲可能会通过血液造成婴儿的感染。因此，受 HBV 感染母亲的婴儿大约有 20% 在出生时将会受到传染。

为什么 HBV 在血液之间的传播会具有如此高的效率，有许多理由可以对此加以解释。首先，由于病毒复制策略的特殊性，受感染的细胞变成了制造病毒的工厂，可不断地生产出感染性病毒。其次，由于 HBV 脂蛋白包膜的结构很适合抵抗血液中酶的作用，所以，大量的病毒颗粒可长时间地在受感染机体的血液中聚集。最后，HBV 以肝脏为其靶目标——从策略上讲，肝脏是一个很大的器官，它位于拦截血液循环进入全身的重要位置。因此，心脏的每一次搏击，心输出量就约有 25% 将通过肝脏。这就意味着，肝脏细胞对任何一种进入血流的病毒颗粒都会认真“观赏”一番。由于这些原因，HBV 被列为所有病毒中最具有感染性的病毒之一：一滴血的一小部分（就像 1 μ l 那么少），就足以将病毒由此人向彼人传播。

HBV 传染的另一个自然途径是儿童之间的相互传播，可能通过开放式的溃疡或伤口进行传播。当许多儿童挤在一个卫生条件很差的环境中时，HBV 主要通过这种方式在儿童之间相互传染（如在一些儿童日托中心）。事实上，由于 HBV 携带者的血液中常常带有大量的感染性病毒颗粒，可以想像，任何一种血液或血液制品的互换，都具有造成 HBV 传染的极高可能性。

HBV 也能在精液中找到，尽管 HBV 通过性途径传染比较常见，但相比较而言，其概率仍是较低的。有研究表明，在保持了数十年的性关系后一些 HBV 阳性者的配偶仍未受到传染。

5.1.3 对宿主防御机制的逃逸

HBV 主要利用两种策略来逃避宿主的防御机制。首先，病毒“温柔地”感染其靶细胞，通常并不杀死它们。实际上，当一个人首次被 HBV 感染时，几乎要经过两个月的时间，病毒才能够繁殖到有意义的数量。目前，不杀死其宿主细胞的 HBV 一类的病毒（被称之为“非溶细胞性”病毒）的存在，对免疫监视系统来说是一个很大的难题。因为免疫系统能被激活产生抗体和杀伤性 T 细胞之前，天然免疫系统必须能够对感染的危险性具有辨别力，而出现病毒攻击的主要线索之一就是感染细胞的死亡。因为 HBV 通常并不杀死受其感染的细胞，所以，天然免疫系统必须等到偶尔有受感染的肝细胞犯下“致命”的错误时才能警觉。同时，HBV 也不激活干扰素防御系统，尽管实际上 HBV 也是一个囊膜病毒。这说明并非有包膜就能激活干扰素系统，更可能起作用的是构成包膜的特定蛋白（细胞的或病毒的）。

由于感染后不能杀死肝细胞，而且不能诱导生成干扰素产物，因此，HBV 能够潜移默化地逐步熟悉免疫系统。但最终，HBV 特异性的 B 细胞还是能被激活，并生成具有特异性识别能力的抗体，这种抗体能够识别病毒包膜表面的主要抗原，即 HBsAg。在 HBV 感染早期，很难检测到抗 HBsAg 抗体的存在，只有到感染的后期才比较容易检测出该抗体。这是因为空心 HBV 病毒的包膜表面也携带着这种抗原，而大量的抗原中和了相对较少的抗体，而只有到免疫反应成功清除 HBV 感染后，抗 HBsAg 抗体才会出现。抗 HBsAg 抗体的出现是免疫系统“赢得”与病毒之战的事实证据。

空心囊膜“诱骗”中和抗体的产生，是 HBV 用来巧妙地逃避免疫反应的第二个策略。中和抗体能结合感染性病毒颗粒，并预防其感染肝细胞，缺乏有效的中和抗体时，便只能够依靠病毒特异杀伤性 T 细胞担负起抵制病毒攻击的责任。在许多情况下，杀伤性 T 细胞可以歼灭病毒；但另一方面，病毒也建立了慢性的，而且通常是终身的感染。

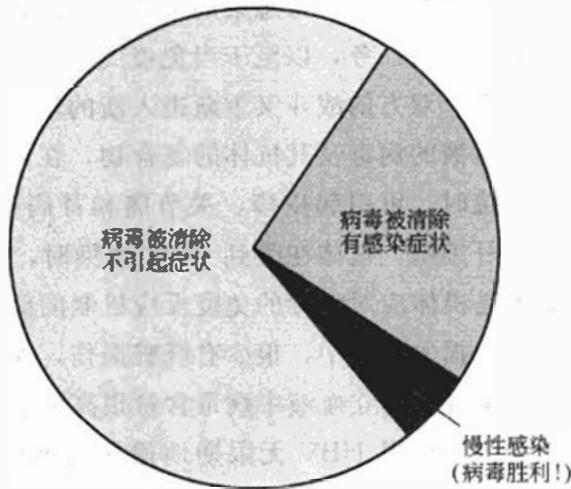
5.1.4 HBV 的致病机理

HBV 是世界上最重要的病原体之一，大约有 5 亿人经慢性感染成为 HBV 的携带者，每年因为与 HBV 相关的疾病所导致的死亡人数可高达 100 多万。基于我们对 HBV 如何解决其复制、传播及逃避防御等问题的了解，我们能够推测 HBV 感染有可能发生以下这些病理学结果。

感染性病毒经血液到达肝脏。在肝细胞中，病毒开始进行复制，并生成病毒空心颗粒和感染性颗粒。当新产生的病毒进入血液再循环至肝脏时，便会感染更多的肝细胞，而这些细胞又开始生成更多的病毒颗粒。有些时候，在感染的前几周内可能有少数受感染的细胞会死亡，天然免疫系统意识到肝细胞受到了损伤，炎症反应便开始在肝脏内发生。天然免疫系统所产生的细胞因子刺激肝脏中的树突状细胞，使其连同被其捕获的病毒一起迁移到附近的淋巴结。一旦进入淋巴结，这些抗原提呈细胞就可激活病毒特异性 B 细胞和 T 细胞，一周或两周之后，便产生对病毒抗原具有识别能力的抗体，而被激活后的杀伤性 T 细胞则能够识别和杀死被病毒感染的肝细胞。但这时候，病毒已经在肝脏中牢牢地扎了根，所以，免疫系统的战士们为了消灭这些病毒便有工作可做了。

尽管起病较慢，但在受感染的成人中，有 70% 都对感染产生了很强的免疫反应，足以使机体在极少产生或不产生症状的情况下消灭病毒。而另外 30% 的成人患者，其肝细胞受到杀伤性 T 细胞的直接破坏，同时由病毒特异性辅助 T 细胞协同促进的炎症反应间接破坏肝细胞，其严重程度足以引起和肝脏损伤相关的普遍症状：如血液中肝脏酶指标升高（转氨酶升高）、恶心、呕吐、肝疼痛、黄疸和暗褐色尿。这些症状可以伴随免疫系统与感染病毒的战斗持续数月之久。

幸运的是，免疫系统常常是这场战斗的胜利者。大约有 90% 的有症状成人患者，其感染的病毒可以被清除，健康肝细胞的增殖可替代受损伤的肝细胞。但是大约有 10% 的有症状成人患者（粗略估计为最初受感染者的 3%），HBV 战胜了机体的免疫系统，并转变为慢性感染。



在新生儿中（HBV 的“天然”宿主），以上数字与成人有很大的差异。大约有 90% 的受 HBV 感染的新生儿最终会成为病毒的慢性携带者。推测起来，这种差异性反映出新生儿免疫系统发育的不成熟。出生时受到 HBV 感染的婴幼儿转变为慢性携带者的比率很高，形成一个相当大的感染母亲的群体，这些母亲会将所受到的感染传给后代，并形成一代传一代的垂直传播。

在正常情况下，中和抗体结合病毒之后，病毒便会形成死亡标记，但由于中和抗体受到空心颗粒的诱骗，导致大量的感染性 HBV 长期在受感染机体内循环。当未受感染的肝细胞通过增殖来填补那些由于免疫反应所造成的细胞伤亡时，这些“新鲜”的肝细胞又受到处于循环状态的病毒颗粒的感染，由此便形成了永远存在的慢性感染。

慢性 HBV 感染的一种诡诈特点是，尽管大多数肝细胞受到了感染，但杀伤性 T 细胞并没有造成肝脏的大面积损伤。近期的实验提示，免疫系统的细胞所产生的细胞因子能够干扰 HBV 的生成，在某些情况下，还能够消灭受感染细胞中的病毒而不伤害这些

细胞。产生这一状况的确切原因尚不清楚，但至少可以解释为什么慢性 HBV 感染一般都具有一段特别的时期，在这一时期中由于免疫系统的作用，病毒好像“躲藏”起来了（也许是因为病毒的复制受到了抑制），但同时也还有一段生成大量新病毒的时期。因此，我们似乎得到这样一种印象，即免疫系统的战士们经过长途跋涉进入肝脏，去对付那些受到病毒感染的细胞。然而，这些战士却不能完全彻底地完成这项任务，以至于当免疫反应有所“松懈”时，病毒便会死灰复燃，双方的战斗又重新进入新的轮回。

大量进入血液的病毒及其抗体的复合物，在其沉积到皮肤、关节、肾脏等部位时，可引起皮疹、关节痛和肾病等。HBV 感染时一般不会杀死肝细胞，机体在受到 HBV 感染时，导致大多数肝细胞受损的原因是机体应对病毒的免疫反应机制的破坏。因此，在大多数免疫系统受损的患者中，很少有肝脏损伤，如肝硬化的发生。

对于病毒来说，建立血液中病毒含量很高的慢性感染是其理想的状况。慢性感染使得 HBV 无限期地赖在受感染的宿主中不走，像这样在“携带者”体内含有过多的感染性病毒，便使其孩子在出生时有可能受到病毒的感染。然而，对于人类宿主来说，慢性感染确实是很糟糕的。虽然某些慢性感染者的免疫系统最终可以消灭病毒，但大多数患者的慢性感染却会伴随其一生。相对来说，有的患者表现为无症状，而其他患者则要遭受因肝炎反复发作所造成的痛苦以及由此而导致的越来越重的肝损伤。

与慢性 HBV 感染相关的另一种疾病是肝肿瘤（肝细胞癌）。尽管还没有哪一种病毒能够称为导致肿瘤的“原因”，但某些病毒的感染却能够增加机体正常细胞向肿瘤细胞发生变异的风险性——HBV 就是这类病毒的很好的例子。粗略估计大约有 20% 的 HBV 长期携带者，最终会发展为肝肿瘤，全世界每年大约有 100 万人死于 HBV 相关的肝细胞癌。

确切地说，HBV 是如何成为导致肝肿瘤的危险因子尚不是十分清楚，尽管这种病毒生存方式的许多方面看起来似乎扮演了这样的角色。首先，肝细胞的首要功能是对损伤性的化学物质具有潜在的解毒作用，这些化学物质通常是一些由体外随血液进入肝脏的毒性物质，或者是体内正常细胞新陈代谢作用所产生的毒副产品。许

多毒素（基因毒素）能够直接或间接地损伤细胞 DNA，虽然肝细胞储备了大量具有减毒作用的酶类对这些毒素进行减毒，但其减毒负担也可能超过负荷。在这种情况下，在正常时能够有防御作用的肝细胞则变成了毒性物质的靶目标。

在正常情况下，肝细胞是不增殖的，它常常处于一种休息的状态，以便有时间来修复那些由遗传毒素所造成的损伤。然而当肝脏受到 HBV 的感染时，其细胞必须增殖，以恢复那些因抗感染免疫反应所造成的细胞损伤。这些“额外的增殖”增加了受损肝细胞在 DNA 损伤修复之前进行分裂的风险，因此，经常性地处于毒性刺激和被迫增殖的联合作用之下，会使受感染的肝细胞更易于转变为肿瘤。

如果在遗传毒素的作用下，肝细胞增加其繁殖数量是引起肝癌的全部理由，我们似乎可以预言，许多最终变为癌性的肝细胞将是未受到感染的“旁观者”细胞，它们是在修复免疫反应中受损的感染细胞时增殖出来的。然而，许多实验表明，大多数 HBV 相关的肝脏肿瘤含有 HBV 基因组的残余物质，它们常常被误当作 DNA 片段而不明原由地插入细胞的染色体中。这意味着大多数 HBV 相关肿瘤的发生是由于其细胞受到了病毒的感染，猜测可能是病毒对这些细胞向肿瘤的转化做出了积极的贡献。它们究竟做了些什么呢？

大多数对 HBV 在肝癌发生中的作用的研究都围绕病毒的“X”蛋白进行，由于此蛋白在 HBV 感染中所扮演的角色仍然神秘，故人们贴切地将其称之为“X”。有些实验表明 X 蛋白能够结合和改变 P53 肿瘤抑制蛋白的功能。由于受到 P53 肿瘤抑制剂——被称为“基因组的卫士”——的作用，DNA 损伤不能修复的细胞常常会停止增殖。如果 DNA 损伤不算严重还能够恢复，则细胞的增殖仅处于暂停状态，直到 DNA 完成其修复。另一方面，如果 DNA 损伤较为广泛，则 P53 将会导致细胞的自杀。由于 X 蛋白也许能中止 P53 的防卫功能，受 HBV 感染的细胞中能够抵抗 DNA 损伤的正常保护装置就有可能失效，这使得受 HBV 感染的细胞容易变异为肿瘤细胞。

我说“也许能中止 P53 的功能”，是因为研究者对这个问题仍

然有争论。大多数研究者相信病毒 X 蛋白很可能在引起 HBV 相关的肝脏肿瘤中扮演某种角色，但在究竟其扮演何种角色方面仍然存在不同的意见。这里应该指出，虽然病毒学家尚不清楚 X 蛋白是如何工作的，但众所周知的是，X 蛋白是病毒复制和进入受感染宿主内部必不可少的成分。因此，HBV 并没有仅仅为了提高其致肿瘤的风险性而“发明”这种蛋白。

由于 DNA 不断地受到毒素的损伤，肝细胞增殖加强，或许还由于 P53 丧失了其抑瘤功能，HBV 使肝细胞发生肿瘤变性的可能性增强。通常这种变异的蓄积需要许多年的时间，因此 HBV 相关的肿瘤一般会在感染后 20~50 年内发生。

5.2 丙型肝炎病毒——逃跑的艺术家

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是病毒世界中可以导致肝损伤的第三种病毒。1989 年，研究者首次确定了 HCV，但 HCV 是否真正属于一种“新”的病毒，还是由于技术的进步使其一直到最近才被检测出来，尚无法定论。迄今为止，在实验室条件下培养 HCV 仍然很困难，了解 HCV 仍是一项艰苦的探索。尽管如此，HCV 在世界范围内感染大约 1.7 亿人，在这些人群中许多人会转化为肝硬化或肝癌。因此，即使我们目前对 HCV 不够了解，但仍然应该尽量去研究和探索其奥秘。

5.2.1 HCV 的复制

HCV 感染肝细胞和巨噬细胞。近期的研究提示，HCV 能与血液中的低密度脂蛋白结合。当这些病毒与脂蛋白的复合物结合到细胞表面时，即进入其靶细胞。当然，身体内的每一个活细胞都有低密度脂蛋白受体，这使得细胞可以得到其所需要的胆固醇以修复或合成细胞膜。尽管比起大多数细胞来说，肝脏中这些受体的含量相对较多，但肝细胞和巨噬细胞的内环境在细胞成为靶细胞过程中必然也扮演了主要角色。由于缺乏较好的用于培养 HCV 的人体细胞及培养系统，以至于无法对该病毒感染细胞后是否杀伤细胞进行检测。因此，了解这种病毒生存习性的一部分重要信息也就缺失了。

在 HCV 的慢性感染时期，受感染的肝细胞可以在 5%~100% 的范围内变化。但我们知道，每天所增殖的 HCV 颗粒数量大约可

以达到1万亿。据粗略的估算，一个成年人大约有2000亿个肝细胞，每个肝细胞每天仅需繁殖100个左右的病毒就可完成任务，哪怕是在受感染比率为5%的时候也是这样。很明显，如果病毒感染的是一个大的器官（如肝脏），只需有中等的病毒复制率就可产生大量的病毒。

HCV基因组由单股正链RNA分子组成，被一层来源于受感染细胞的包膜包裹。病毒RNA以不依赖帽结构的方式（和鼻病毒类似）转录形成单一的长多聚蛋白，随后，这个巨大的蛋白在特定的位置裂解成几个小的部分，生成有功能的病毒蛋白。HCV复制的一个重要特征是，病毒编码的RNA聚合酶产生新的HCV基因组时极易出错。

5.2.2 HCV的传播

在美国，大约有2%的人受到HCV的感染。这意味着受到HCV感染的美国人大约是受到HIV-1感染的5倍。HCV“非自然”传播途径包括血液传播（如通过输血传染或滥用静脉注射药物）、血液制品传播（如凝血因子）等，都十分有效。这也很好理解：在受感染者的血液中可以找到大量的HCV；该病毒有一层可以抵抗补体系统攻击的保护膜，致使血液中病毒不易被消灭；HCV感染肝脏，并通过血液循环形成了持续性感染。

与此相反，HCV有效的自然感染途径却很难解释清楚。虽然可以在唾液和精液中找到HCV，但其却不能通过性接触而有效传染。实际上，惟一能够被证明以“自然”途径传染的是母婴传染，即HCV阳性的母亲在生产时，其血液中的病毒通过创口进入新生儿的血流，而造成了新生儿的感染。但母亲是感染者的新生儿中，只有7%通过这种方式被感染，因此，还有更多的未知奥秘需要我们去探索。另外，大约有一半HCV患者声称并没有血液或血液制品的接触史，由此可见，似乎还应该有其他感染途径，或者是许多人“忘记”了自己曾经输过血，或者曾经注射过毒品。迄今为止，只发现人类是HCV的惟一自然宿主，故围绕HCV的传播问题，仍然有许多悬而未决的秘密。

5.2.3 HCV的逃逸

像其他能够经母婴途径传播的病毒一样，HCV必须寻找一种

在宿主中生存的方法，直至患者达到生育年龄，将其传给自己的后代。HCV 便是以建立一种长期的、慢性的感染来完成这一使命的。实际上，HCV 的感染大约有一半都转变为慢性感染的“携带状态”。在慢性感染期间，HCV 是如何运用逃逸手段来应付免疫系统的？对此问题的了解尚不是十分清楚，但有一些线索可供思考。

研究者对同一个感染携带者中分离到的 HCV 进行基因组的测序，结果发现了大量在遗传上有所差异，但却密切相关的“准种”。这表明在 HCV 的感染中，病毒具有的错码倾向性 RNA 聚合酶，被充分用于使病毒基因组发生极高的变异。另外，在对慢性感染者体内转氨酶水平（一种肝损伤的指标）进行检测时发现，该指标一般呈正弦波动，周期大约为 6 周。总的看来，这些观察结果提示，病毒的高变异率使其能够成功地从宿主免疫防御机制下逃脱。在感染的初期，机体免疫机制能够识别感染病毒，生成了抗体和杀伤性 T 细胞。然而，正是在免疫系统几近消灭病毒之时，病毒基因组的变异导致了一个或多个新变种的产生，而杀伤性 T 细胞或抗体则无法识别这些新的变种。其结果是，免疫系统必须重新开始仓促地生成新的 B 细胞和杀伤性 T 细胞，以便能够抵御变异后的病毒。然而，正当这些新的 B 细胞和 T 细胞开始工作时，新的变异再次使病毒发生免疫逃逸。杀伤和逃逸之间的循环在 HCV 维持慢性感染的能力中扮演了一个重要的角色。

考虑到这些情况，很显然病毒的逃逸必须设计得十分精明。如果病毒变异太慢，免疫系统将取得“胜利”，病毒在其传染之前便被斩尽杀绝。但另一方面，如果病毒的变异率过高，免疫系统将完全丧失其功能，病毒则无节制地进行复制，宿主将有可能被杀死。因此，这就好像在病毒的进化时期，需要进行“调整”以进一步完善其逃逸策略。事实上，大多数受 HCV 感染者均会转变成为慢性感染，这些病毒的携带者常常能够在无严重症状的情况下存活数十年，这表明病毒的逃逸方式是非常奏效的。

虽然获得性免疫系统的抗体和杀伤性 T 细胞在控制病毒的传播中扮演了重要的角色，但一种希望建立慢性感染的病毒还必须解决其如何逃逸天然免疫系统的问题。HCV 有一层脂包膜，其基因组的复制包含了一个双股 RNA 中间体。所以，HCV 有可能激活

干扰素防御系统。这个防御系统是强有力的，如果没有好方法，没有哪种病毒能够在其作用下建立起慢性感染。最近的研究提示，至少有两种 HCV 蛋白（E2 和 NS5A）能够协助病毒在感染细胞时抵抗干扰素的影响作用，可能是通过抑制 PKR 的功能。有趣的是，在特定 HCV 基因型中，这些干扰素逃避策略显得更加有效，这一现象的实践意义是，某些基因型的 HCV 比起其他基因型的 HCV，干扰素治疗的效果更差。

5.2.4 病理学结果

我们假设，如果能够了解一个病毒的生存特性，我们就应该能够预知该病毒的感染将会引起什么样的疾病。但既然我们并不能完整地描绘出 HCV 是如何进行复制、传播和逃避宿主防御机制的，那么在这种前提下预言 HCV 感染的病理学结果完全是“盲人摸象”。这种情况表明，要了解病毒性疾病，其病毒学基础研究是何等的重要。只有当你能够“了解病毒的想法”时，你才能够理解病毒是如何影响其宿主的，也才能够合理地设计治疗方案，减轻病毒感染对机体的影响，或者帮助宿主防御系统消灭病毒。幸运的是，目前 HCV 的研究进展很迅速，关于此病毒的生存特性的其他一些问题，在你看到本讲座时可能已经得到了答案。现在，我将基于病毒学家们迄今为止的发现，对 HCV 的可能病理学结果作一简要的概述。

在所有 HCV 的新感染者中，至少有 2/3 是无法诊断的，因为他们没有表现出明显的症状，或者只表现出轻微的症状。实际上，HCV 常常会建立一种无法进行检测的、蓄积性的、慢性的感染，并且可以持续至初次接触 HCV 后的 10 年或更长时间。HCV 感染长时间处于无症状的实际情况提醒我们，该病毒在受感染的肝细胞中繁殖很慢，免疫系统在控制感染方面是有效的——只是这种有效性还不够充分。

为了维持慢性感染，HCV 利用其易错多聚酶比宿主防御系统早一步生成变异体。在大约 20% 的慢性感染者中，由于变异病毒从免疫监视下逃脱所致的感染的持续起伏最终会导致肝硬化。这种情况常常发生于感染 20 年后，肝细胞发生坏死（由于病毒或者对感染产生的免疫反应所致；或者是病毒及其免疫反应共同作用的结

果)所产生的瘢痕组织,致使肝脏的结构和功能都产生了紊乱。值得注意的是,HCV感染和过量的饮酒可相互协同,促使感染发展成为肝硬化,这当然也是意料之中的事。

大约10%的HCV导致的肝硬化患者,最终在受感染大约30年后转变为肝癌(肝细胞癌)。为什么HCV感染使人易发生肝脏肿瘤,其确切的原因尚不得而知。可能是由于受损的细胞需要恢复而进行的肝细胞增殖,增加了细胞DNA复制期间的出错率以及替代细胞发生癌变的可能性。也有报道认为,HCV的一种蛋白(NS5A)能够与肿瘤抑制蛋白P53相结合,并干扰其功能。因此,病毒生命循环中所需要的蛋白也可能(不经意地)就在导致HCV相关的肝脏肿瘤方面扮演了重要的角色。很明显,在确定病毒生存习性和肝脏肿瘤之间的相关关系之前,还有许许多多的基础研究工作需要进行。

5.2.5 三种肝炎病毒的比较

现在,我们来讨论可以引起肝炎的三种不同病毒,即甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV),比较这三种病毒致病过程中的异同更为恰当。HAV和HCV具有RNA基因组,而HBV的基因组由DNA组成。HBV和HCV是有包膜病毒,但HAV则只具有一层坚韧的蛋白外壳。HBV和HCV主要由输血传播,但HAV则通常经粪一口途径传播。三种肝炎病毒均以肝细胞作为其感染的靶目标,但HAV首先感染肠细胞,然后绕道肝脏又回到肠道中。

HAV一般对肝脏所造成的损伤较小,而且不会形成慢性感染。其结果是,尽管大约有一半的美国人遭受过HAV的感染,但几乎没有肝脏损伤,也没有携带病毒。与此相反,HBV和HCV则常常造成慢性感染。其实,这种慢性感染也是不得已而为之的,因为这些病毒感染的“天然”途径是分娩时由母亲传给婴儿,如果病毒不能够一直存留在受感染新生儿的体内,直至这个新生儿也成长为母亲的话,这个途径将是一条不归路。为了达到这一目的,HBV会在大约90%的受感染新生儿中形成终身的慢性感染,而HCV建立慢性感染的有效性与HBV相似。尽管传染率不高,但HBV和HCV都能通过性交传播,因此慢性感染增加了长期性接

触时 HBV 和 HCV 感染的可能性，目前，大约有 5% 和 2% 的美国人分别感染了 HBV 和 HCV。

为了在慢性感染期间逃逸免疫防御机制的作用，HBV 产生大量的可以结合抗体的诱骗性病毒颗粒，而这些抗体在正常情况下是有助于消灭病毒的。其结果是，在血液循环中的感染性病毒一有机会就可以感染肝细胞，从而使感染持续下去。与此相反，HCV 充分利用其有编码错误倾向的 RNA 聚合酶进行病毒突变。这些突变体总是比免疫防御系统快一步，使得 HCV 能够在受感染宿主中继续存在。事实上这两种病毒利用完全不同的策略建立了关系密切的终身感染，这一点十分具有实际意义。因为 HBV 就其实质来讲只有一种血清型，故人们成功制备了能防止 HBV 感染的优秀疫苗。相反，由于 HCV 具有高突变率，使得其存在大量的准种，因此，你可以想像一下，研制一种抗 HCV 的疫苗将是多么困难的事。

HBV 或 HCV 慢性感染期间，肝细胞在宿主免疫系统试图清除患者体内的病毒时受到了损伤。随着时间的推移，这种损伤会使肝脏发生硬化，而慢性感染也能够使受感染个体易发生肿瘤。相反，HAV 则不会引起慢性感染，也不会增加个体患肿瘤的机会。这里必须强调的概念是，只有引起长期感染的病毒，才能够与人类肿瘤发生联系。

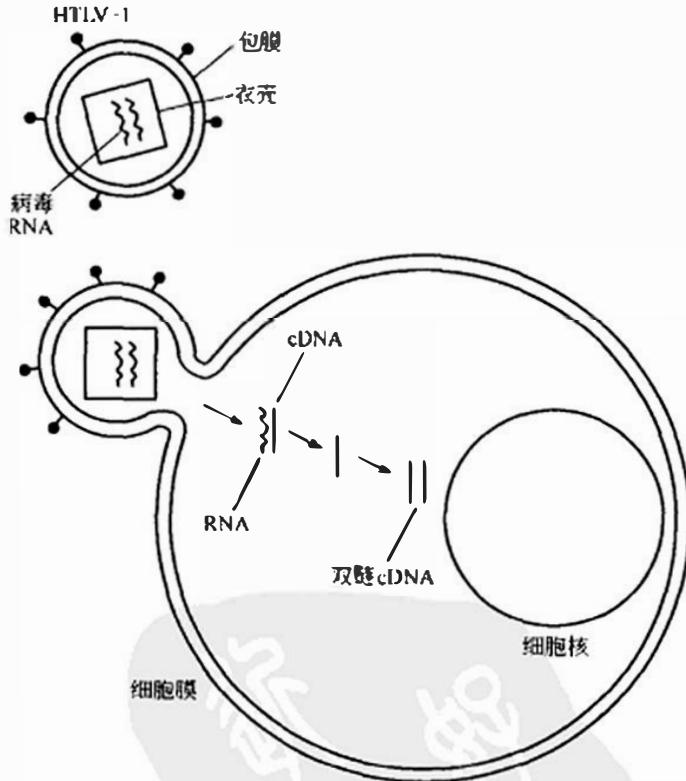
5.3 人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型——部落中的病毒

逆转录病毒 (Retrovirus) 具有 RNA 基因组，但必须通过 DNA 中间体进行复制。早在 19 世纪初期科学家就从动物中分离得到了此类病毒，然而一直到 1980 年，第一种人的逆转录病毒，即人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型 (HTLV-1) 才得以发现。从那以后，其他人逆转录病毒便陆续得到确认。由于 HTLV-1 的一个著名的远亲——引起 AIDS 的人免疫缺陷性病毒 (HIV-1，原来曾被称之为 HTLV-III) 被发现，HTLV-1 的重要性便被忽视了。

5.3.1 病毒的复制

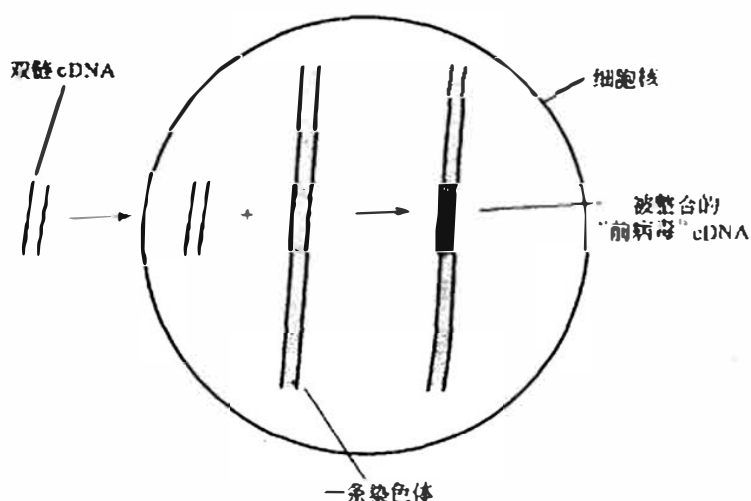
当 HTLV-1 的包膜与细胞表面的一个未知受体结合，并与细胞膜发生融合时，该病毒的衣壳便进入了靶细胞的胞质，同时随之

进入的还有包裹于其中的两个 HTLV-1 的单链 RNA 基因组的拷贝。随后病毒脱去其外壳，包裹在外壳中的病毒酶（逆转录酶）很快发生作用。这种酶使 RNA 基因组生成单链的互补 DNA (cDNA) 分子，并在复制结束后降解原本的 RNA 分子。然后，逆转录蛋白酶使单链的 cDNA 再生成一个互补链，从而形成双链的 cDNA 分子。所有这些作用的结果是用含有病毒遗传信息的双链 DNA 的“拷贝”替代了单链 RNA 基因组。

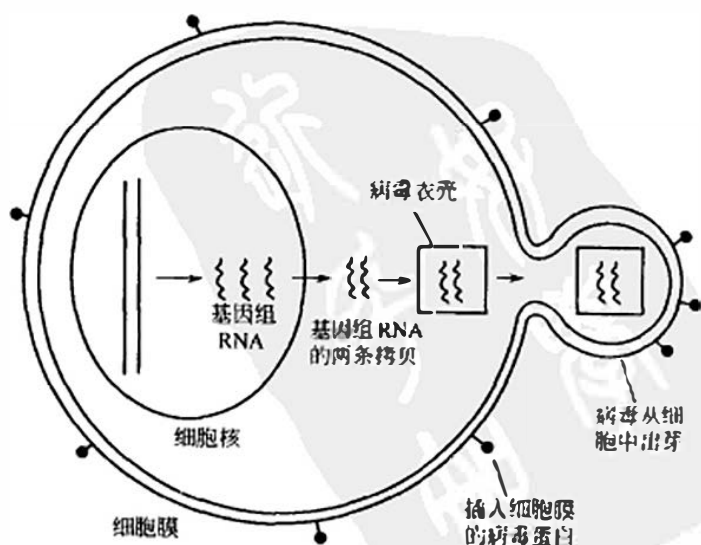


这种原始病毒 RNA 的双链拷贝随之进入细胞核，在那里，一个病毒酶（整合酶）切割细胞的 DNA，并在这个位置上将双链的病毒 DNA 插入。

尽管从本质上讲，插入病毒 DNA 的染色体位置是随机的，但病毒的 cDNA 整合得非常小心，以至于没有使任何病毒基因发生断裂。HTLV-1 主动使完整病毒的遗传信息进入靶细胞 DNA 的能力成为引起一个终身感染的关键：一旦整合进入细胞基因组，HTLV-1 序列就会随着受感染细胞的 DNA 复制和分裂一起被复制，并传给子代细胞。



被整合的病毒基因组，能够在细胞染色体的某一位置被细胞 RNA 聚合酶所转录，或成为可编码不同病毒蛋白的短 mRNA 链，或成为新病毒基因组的全长 RNA 链。最后，每两条基因组 RNA 链被包裹进一个蛋白衣壳内，病毒以穿过细胞膜的出芽方式从细胞中释放出来，并形成含有病毒蛋白和细胞蛋白的包膜。极为重要的一点是，在生成新病毒的过程中，受 HTLV-1 感染的细胞通常不会被杀死。



这种病毒生存方式的另一个重要特征是，在病毒基因组的双链拷贝插入细胞基因组之前，病毒不会产生 mRNA 或是复制其基因

组。另外，病毒基因拷贝的这一整合作用只发生在靶细胞进行细胞 DNA 的复制之时。这意味着处于静息状态的细胞（机体中的大多数细胞）不能成为 HTLV-1 感染的有效靶细胞。

一次 HTLV-1 感染后所繁殖出来的病毒数量非常少。实际上，病毒的双链 DNA 拷贝（原病毒）在整合进入细胞的基因组后，就常常停留在那里。在这种沉默（潜伏）感染中，只生成了少量的（或没有生成）病毒 mRNA，并且不产生新的病毒颗粒。偶尔地，原病毒在受到潜伏感染的细胞中会“再激活”开始制备新的病毒颗粒。HTLV-1 如何在潜伏状态下长时间地保持沉默，病毒如何再激活依旧是悬而未决的秘密。这并不是意料之外的事：因为没有哪一种病毒发生潜伏性感染的过程是人们完全了解的。在任何情况下，HTLV-1 感染的典型结局是受感染个体变成了活病毒的终生携带者，这种活病毒以潜伏状态生存于受感染的细胞之中。

5.3.2 病毒的传播

HTLV-1 主要感染在其表面表达 CD4 蛋白的 T 细胞。这些细胞是主要的辅助性 T 细胞，但我们尚不了解的是，病毒对这些细胞的偏好是否就是病毒对 CD4⁺ 细胞表面蛋白的结合嗜性所致，还是因为这类细胞能够为病毒的生命周期提供一个特定的允许环境。

这就带给了我们一个有趣的难题。HTLV-1 感染者一般会生成许多 CD4⁺ T 细胞，它们含有整合进入细胞基因组的原病毒。实际上，在 HTLV-1 携带者中，其 CD4⁺ T 细胞约有 1%（大约百亿）具有被整合的原病毒。然而，尽管该感染的细胞数量巨大，但 HTLV-1 携带者其血液循环中的病毒量大都在检测水平以下。另外，实验表明，HTLV-1 没有很强的传染性，哪怕是对其喜爱的靶细胞——CD4⁺ 细胞。为什么病毒难以感染其靶细胞？为什么病毒在成功地实施了感染的情况下仍难以产生更多的子代病毒——这样一个病毒如何能感染携带者 1% 的 CD4⁺ T 细胞？病毒又怎样在人类之间有效地传播呢？正如你将要了解的这种“难以理解的病毒”其实非常聪明，它有着异常高明的办法来解决这两个问题。

HTLV-1 原病毒整合进入细胞基因之后，病毒基因便开始转

录。除编码病毒逆转录酶和病毒衣壳蛋白的基因之外，HTLV-1 原病毒还包含一种可编码称为 Tax 蛋白的基因，这种蛋白产生于感染初期，具有一种转录因子的功能。它通过调节细胞基因的表达或功能，可以使 HTLV-1 感染的细胞增殖。当这些感染细胞增殖时，整合的原病毒可以随着其他的细胞 DNA 进行复制，并将复制拷贝分别传给分裂中的每一个子代细胞。接下来，子代细胞中产生的 Tax 蛋白又能使它们增殖，结果形成 4 个感染细胞，并由此不断继续下去。这样的结果是，以原病毒形式整合进入 CD4⁺ 细胞的病毒遗传信息，促使该细胞不断增殖，这样 HTLV-1 就能够在无需生成感染性病毒的情况下，“感染”个体中的部分 CD4⁺ 细胞。

可见，HBV 和 HTLV-1 都能够建立终身感染，但是它们用以达到这一目的的机制却是完全不同的。HBV 感染的维持很可能依赖于血液循环中的病毒，而 HTLV-1 的“永存不朽”则要靠将其 RNA 基因组的 cDNA 拷贝插入受其感染细胞的染色体。然后，当这些感染细胞增殖时，HTLV-1 感染便得到了加强和永存。

虽然受 HTLV-1 感染的细胞增殖很可能占了在受感染个体内传播的 HTLV-1 的大多数，但是有两种其他方法可用来增加受感染细胞的数量。首先，当受感染的 CD4⁺ 细胞与未受感染的 CD4⁺ 细胞融合成含有原病毒的巨细胞（合胞体）时，HTLV-1 能够引起传播。这是第二种在不产生任何新的病毒颗粒的情况下，HTLV-1 能够感染细胞的方式。除了这两种“无病毒”的感染策略外，受感染细胞所产生的病毒也能感染其他 CD4⁺ T 细胞，尽管这种感染并不十分有效。实际上，为了更多地增加病毒颗粒所引起的感染，受 HTLV-1 感染的细胞还能引起附近未受感染的 T 细胞增殖。不过，这种“旁观者激活”如何实现尚在探索之中，一种可能性是，病毒的 Tax 蛋白增加了受感染细胞表面的某种蛋白的表达（如黏附蛋白），它与附近未受感染的 CD4⁺ 细胞的蛋白相接触，促使其增殖。另一种可能的推测是，Tax 蛋白可以诱导感染细胞生成并分泌生长因子（如白介素 2），向附近的 T 细胞发出增殖的信号。无论用什么样的机制，诱导其他 CD4⁺ 细胞的增殖应该说是病毒最感兴趣的事，因为在感染时，原病毒的 DNA 只能整合到增殖

细胞的基因组中。

HTLV-1 如何在人与人之间进行传播的线索，来自于对部分特殊人群进行 HTLV-1 感染发生率的分析，这些人群接受过 HTLV-1 感染者的血液，或是由其血液制备的血制品。这些研究表明，血友病患者不会因为使用由 HTLV-1 感染者捐献的除去细胞的血制备的凝血Ⅷ因子，而遭受感染上 HTLV-1 的风险。但是，若输血时接受的是 HTLV-1 感染者捐献的全血，则往往可能会导致 HTLV-1 的感染。这些结果和其他观察表明，HTLV-1 在个体之间感染传播最有效的途径是感染者的 HTLV-1 的感染细胞，而非病毒颗粒。有两种可能也许能够解释为什么 HTLV-1 的感染会因感染细胞的转移而导致传播。首先，转移的感染细胞所生成的病毒颗粒能够感染受者的 CD4⁺ T 细胞。另外，供者的感染 CD4⁺ T 细胞可以同未感染的受者 CD4⁺ T 细胞发生融合，这些融合后的“双体细胞”包含由感染细胞提供的整合原病毒，因此，它们具备了生成病毒颗粒的能力，能够感染新宿主的其他细胞。

受 HTLV-1 感染个体的血液、乳汁、精液中都含有感染细胞，但阴道分泌液中的含量则很少。重要的是，有报道认为，受感染母亲通过哺乳使其婴儿感染的可能性高达 38%，而较长时间的哺乳期可加大这种传播的可能性。这由于母亲的哺乳而引起的婴儿病毒感染可形成持续性地、甚至是终身的感染。其结果是，一旦这些受感染婴儿生长到青春期时，他们可以通过性交活动而感染其配偶，或者经哺乳将病毒传给他们的后代。不过，总的来说 HTLV-1 并不具有很强的传染性，只有通过频繁哺乳或性交才可能引起传播。然而，为了达到潜伏感染的目的，HTLV-1 常常使得受感染者仅有很弱的传染性，但却会终身带毒。

HTLV-1 感染的一个特征是，它们主要多发于一些在地理位置上相对隔离的人群中（如日本海岛上的小村庄）。而且，当这些地区的人们迁徙到人口较为稠密之处时，他们仍然能够在一段时间内对感染保持敏感性，但随着时间的推移，其感染率也逐渐下降。病毒学家仍然不能够确信，为什么在隔离人群中易发生高频率的 HTLV-1 感染，不过这可能是由于这些小“部族”的人群具备了

某些遗传学上的特点，使得病毒容易在这部分人群中传染。这也可以解释，由于 HTLV-1 被认为是一个古老的病毒，它大约于 10 万年前从非人灵长类“跳跃”进入人类，而在那个时候，大部分人类都是生活在小型的、隔离的部族之中。

HTLV-1 引起的小部族中自然感染的一种可能性是，这些部族成员的 T 细胞恰巧具有更多或更好的 HTLV-1 受体，使其成为病毒感染更为有利的候选者。而不幸的是，由于在此类人群中存在的这种 HTLV-1 细胞受体一直未能确定，当然也就无法验证这种假说。另一种可能是病毒从非人灵长类“跳入”人类的部族，一旦成功，病毒就可以在这个相对封闭的人群中传播，直至部族中的大部分人受到感染。在此之后，该部族受到感染的人们还会将病毒传给附近的部族。

但是，还有我认为更为有意思的其他假设，它将能够用以解释为什么 HTLV-1 在很久以前便能够在隔离的人群中很好地进行传播。在人与人之间转移一个细胞，例如一个受 HTLV-1 感染的细胞，是一种“移植”的艺术。外科医生将某人的器官移植给另一个人时，他们只能选择 MHC 分子相似的器官捐献者和接受者。其中的原由是，位于移植器官而非接受者细胞表面的不匹配的 MHC 分子，是接受者杀伤性 T 细胞攻击的最好的靶目标。MHC 匹配越差，则越容易受到攻击。而且，许多器官移植的接受者必须终身处于免疫抑制的状态（如服用环孢菌素），以防止所捐赠的器官被接受者的杀伤性 T 细胞所排斥，而这种毁灭性的排斥反应往往在移植后的几分钟之内就开始了。

如果你现在生活在类似美国这样一个“杂糅”似的大国，人们有着不同的遗传背景，在这种“远系繁殖”的人群中有着多种 MHC 分子，这使得要寻找到与你的 MHC 分子能够紧密配对的器官捐赠者非常困难。与此相反，如果你生活在人口稀少的孤岛上，你可能不得不与你的亲戚、你的同父异母或同母异父的姐妹，甚至于和你的亲姐妹联姻，因为你没有太多的适合年纪的人可供选择。如果这种近族通婚的现象长期延续下去，你们部族的遗传结构（包括 MHC 基因）将变得越来越相似，此刻若要在你的部族成员中寻找一个完全相同或几乎相同的 MHC 分子配对的机会便大大增加

了。因此，如果你需要进行器官移植，那么长时间地生活在一个小孤岛上对你将是非常有利的。

同样，比起因病毒的转移引起的传播来，HTLV-1 一类的病毒更容易因感染细胞的转移而造成传播，它们也许也愿意“生活”在隔离的近亲繁殖的部族。当 HTLV-1 感染的细胞发生转移时，如果其 MHC 分子不同于那些接受者，则这些细胞将变为杀伤性 T 细胞的攻击目标。在近亲繁殖的人群中，他们 MHC 分子之间的差异性相对更小，因此，MHC 分子匹配的可能性很大。其结果是，当 HTLV-1 感染的细胞发生转移时（如在性生活期间），它们在被接受者的杀伤性 T 细胞毁灭之前具有很强的生存能力，足以产生新的病毒。

如果 HTLV-1 已进化为必须在小部分隔离人群中生存，那么你可以预言，一旦这些部族中混入了普通人群，HTLV-1 便注定趋向于消亡。实际上，流行病学的研究已表明（如在日本），新发 HTLV-1 感染的人数正逐渐减少，这种减少在一定程度上归功于近期实施的一项劝阻哺乳喂养计划。然而，在不采用哺乳喂养项目实施之前以及在能对供血者进行 HTLV-1 检测之前，新出现的 HTLV-1 感染便已经呈现出下降趋势。

因此有观点认为，我们目前所看到的 HTLV-1 只是一些“残渣余孽”，它们仅仅是一种可以传入被称之为部族的人群中的病毒。HTLV-1 与 HBV 形成了鲜明的对比，HBV 是一种具有很强传染性的病毒，它每年使世界各地愈来愈多的人们受累。但是，两种新的敏感人群的出现可以将 HTLV-1 从即将消亡的濒危边缘“挽救”回来。这两类人群是静脉注射嗜毒品者和受到 AIDS 病毒（HIV-1）感染者：静脉注射嗜毒品者可由于使用共同的针具而迅速传播 HTLV-1 感染的细胞，许多人因不加防护措施地性乱而受到 HIV-1 的感染，这样便使单一感染个体所感染的人数有所增加。可见，这两类倾向于免疫抑制的人群要么因为 HIV-1 的感染所致，要么由于不健康的生活方式所致。如果“MHC 屏障”的假设正确的话，潜伏感染的免疫抑制更有可能使转移后的 HTLV-1 感染细胞幸免于免疫抑制剂的作用。

5.3.3 病毒的逃避策略

显然，HTLV-1 最有效的逃避策略是其建立潜伏感染的能力，

即当感染细胞增殖时，被整合的前病毒传给其下一代的能力。在潜伏感染期间，很少或没有病毒的 RNA 从整合的前病毒基因组中转录产生。因此，免疫系统难以将潜伏感染细胞同未感染细胞区分开来。也许这对于病毒来讲是一件好事，因为研究表明，如果 Tax 蛋白在感染细胞表面由 MHC 分子呈递，那么受到 HTLV-1 感染的人体内可产生大量的特异杀伤性 T 细胞。选择 Tax 蛋白作为一种靶目标是一个精明的举措，因为病毒感染后的早期便生成 Tax 蛋白，这给杀伤性 T 细胞创造了一个极好的机会，使其能够在病毒大量增殖前消灭感染细胞。实际上，当免疫系统再激活时即可扑向潜伏感染细胞，此举可能对 HTLV-1 受感染的个体中为何仅能生成极少量的病毒做出了解释。还可以假设在 HTLV-1 感染期间，病毒必须在生成 Tax 蛋白促进细胞增殖（由此扩大感染细胞的数量）以及躲避杀伤性 T 细胞（此杀伤性 T 细胞能够消灭生成 Tax 蛋白的细胞）之间寻找一条好的道路。我希望我能告诉你病毒是如何控制这一切的，但这仍是一个秘密。

因为 HTLV-1 是一种利用具有错误倾向性的逆转录酶进行复制的 RNA 病毒，这也许可以表明，抗原漂变将是 HTLV-1 的另一种逃避机制。然而，对从同一个感染个体细胞中分离出来的前病毒进行测序时，它们却惊人地相似。这可能是因为病毒在感染个体内部的传播主要是依靠细胞的增殖，而不是依靠病毒的重复和循环感染。在细胞增殖期间，前病毒由细胞的高精度 DNA 复制机器所复制。与此相反，在病毒感染周期，DNA 前病毒的形成则要靠具有错误倾向性的病毒逆转录酶的作用。

5.3.4 病毒的致病机理

目前在世界各地大约有 1500 万人感染了 HTLV-1，但这些受感染者的 95% 以上并未出现疾病症状。事实上，最初的 HTLV-1 感染基本上都是无症状的。人们推测在整个感染过程中，HTLV-1 都不会杀死细胞，即在病毒所引起的感染中，病毒的遗传信息在压倒多数的感染细胞中均保持“沉默”。

HTLV-1 感染常常与一种人类的肿瘤——成人 T 细胞白血病联系在一起。所幸的是，只有大约 2% 的 HTLV-1 感染个体会患上这种白血病。与 HBV 携带者相比较，后者大约有 20%

具有患肝癌的风险。如同 HBV 相关性肝癌一样，大多数 HTLV-1 相关的白血病病例可潜伏长达 30~50 年之久。很明显，白血病并不是 HTLV-1 感染的主观意愿，在古代受这种病毒感染的人群中，人们的寿命不可能长得足以等到此病毒相关的白血病发生。

HTLV-1 感染的哪些特征能够增加慢性感染发展成为白血病的可能性呢？肿瘤（如白血病）被认为是细胞发生的突变激活了原癌基因，并使肿瘤抑制基因失活所致。因此，为了了解 HTLV-1 感染为何能够使人易患成人 T 细胞白血病，我们需要回答这样一个问题，即“HTLV-1 感染怎样增加 CD4⁺T 细胞的突变率”？目前尚无法准确地回答这一问题，但有几个立足于对病毒如何解决其复制、传播和逃避等问题的了解的可能推测。

为了促进其传播，HTLV-1 生成的 Tax 蛋白能够引起感染细胞和未感染的旁观细胞增殖。这种“额外的”细胞增殖增加了感染细胞和未感染细胞发生累积性突变的风险。实际上，对于慢性感染的个体，白血病细胞可由 HTLV-1 感染细胞和未被前病毒所整合的其他未感染细胞转变而来。此外，作为引起细胞增殖策略的一部分，HTLV-1 利用其 Tax 蛋白使 P53 “基因组保护者”的功能丧失殆尽，使感染细胞更容易产生损伤突变。因此，通过诱使细胞慢性增殖，并使细胞脱离 P53 肿瘤抑制蛋白的保护 HTLV-1 很可能增加了感染个体中 CD4⁺T 细胞最终产生累积突变，并导致细胞转变为白血病细胞的可能性。

除了患成人 T 细胞白血病的风险提高外，大约有 2% 的 HTLV-1 感染个体终生将受到一种神经性疾病的困扰，这种疾病有一个很长的名字：HTLV-1 相关的脊髓性/热带痉挛性对侧麻痹病（通常称为 HAM/TSP）。HAM/TSP 是一种进行性的、麻痹性疾病，它可以使脊髓中的长运动神经元脱髓鞘。如同成人 T 细胞白血病一样，HAM/TSP 也通常见于感染后 30~50 年。尽管详细的情况尚不清楚，但可以确信 HAM/TSP 是免疫系统的异常调节所致，而这种异常调节是因为慢性 HTLV-1 感染对 T 细胞长期的刺激作用形成的。表 5-1 对本讲座中所讨论的三种病毒生存特性进行了比较和对照。

表 5-1 通过母婴途径感染的三种病毒的特性

| | HBV | HCV | HTLV-1 |
|----|----------------------------|----------------------------|--|
| 复制 | DNA 基因组大部分是双链 | 单股正链 RNA 基因组 | 单股 RNA 基因组 |
| | 病毒蛋白衣壳包裹在来自细胞的包膜中 | 有包膜病毒 | 病毒蛋白衣壳包裹在来自细胞的包膜中 |
| | 利用逆转录酶进行特殊的复制策略——可生成许多空心颗粒 | 具有错误倾向性的 RNA 聚合酶 | 逆转录病毒——利用逆转录酶生成双链 DNA 基因组的拷贝,并整合进入宿主染色体中 |
| | 不引起细胞病变 | 尚未肯定是否引起细胞病变 | 不引起细胞病变 |
| 传播 | 感染肝细胞(肝细胞) | 感染肝细胞和巨噬细胞 | 感染 CD4 ⁺ T 细胞 |
| | | | 当感染细胞增殖时主要在宿主体内传播 |
| | 通过血液,将病毒有效地输送到新的宿主而传播 | 通过血液或其他未知的途径,将病毒输送到新的宿主而传播 | 通过母乳,将感染了病毒的细胞输送到新的宿主而传播 |
| | 引起急性或慢性感染 | 经常引起慢性感染 | 引起慢性感染 |
| 逃逸 | 不会诱导干扰素的产生 | 病毒蛋白可保护性地抵抗干扰素的影响 | 能够建立 CD4 ⁺ T 细胞的隐性感染 |
| | 生成诱骗性病毒颗粒,以干扰抗体反应 | 迅速突变以“逃避”免疫反应 | |

(吴俊 李琦涵 译)



6 通过身体的亲密接触而感染的病毒

上 讲 提 要

首先让我们将上一讲中所讨论的 3 种病毒的重要特性做一回顾：它们是乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 和人嗜 T 淋巴细胞病毒-1 (HTLV-1)。这 3 种病毒都能从母亲传给子女，其中 HBV 和 HCV 主要通过分娩时的创伤和含有病毒的血液传染；而 HTLV-1 则主要是通过哺乳时含有病毒的感染细胞传染。随后，这些病毒感染在儿童体内持续至青春期，此时，感染的病毒又能通过性接触而传播。不过，这一传播过程并不是十分有效。这些病毒为了使它们能从母亲传播给子女、从男女之间的性接触而传播，那么，它们对人体的感染就必须是终生的。当然，这些病毒用来维持其对宿主的感染的策略亦各不相同。

HTLV-1 是一个逆转录病毒，它使用病毒的逆转录酶将病毒的遗传信息转录为一个双股的 DNA 拷贝，亦即原病毒。而另一个病毒整合酶则仔细地将这一原病毒插入所感染的 $CD4^+$ T 细胞的基因组中。HBV 也编码一个逆转录酶，它可以制造新的病毒基因。不过，HBV 缺乏整合酶，因此在其感染过程中不能将它的 DNA 插入宿主细胞的染色体中。HTLV-1 的原病毒 DNA 一旦整合进入细胞 DNA，其就终生存在于宿主中。这是一个真正意义上的潜伏感染，大多数感染细胞并不产生病毒，HTLV-1 编码的 Tax 蛋白能够诱导感染细胞和非感染细胞，也就是旁观 T 细胞出现增殖。当感染细胞增殖时，整合于其中的原病毒也就能够被复制并传到子代细胞，从而增加感染细胞的数量。在此过程中，诱导旁观细胞的增殖亦是非常重要的，因为经常有一些潜伏感染可能被再激活，从而产生感染性病毒，而这些病毒只能感染那些正在增殖的细胞。另外，由于 HTLV-1 不会杀死它所感染的细胞，同时，大多数感染细胞很少或不产生病毒，因而早期的 HTLV-1 的感染是毫无症状的。

在慢性乙型肝炎感染个体中，血液中通常具有高滴度的感染性病毒，这些病毒能够逃避宿主免疫系统的攻击，其原因是感染的肝细胞能够产生大量的空壳病毒，它们具有欺骗作用，从而将具有指

示作用的抗体消耗殆尽。这样具有感染性的病毒就能在血液中不断循环，使敏感的肝细胞持续受到感染。由此可见 HTLV-1 的感染长期处于潜伏状态，并将其遗传信息隐藏于感染细胞的染色体中，而 HBV 的感染却是一种长期维持的慢性感染状态，在此过程中，免疫系统及病毒之间没有强烈的反应。由于 HBV 也不会杀死其感染细胞，因此这一感染常常没有明显的症状，而肝脏出现中到重度损伤则是由于免疫系统对 HBV 的感染所产生的反应所致。

HCV 亦是以慢性感染的形式持续存在于机体的，但其所采用的手段与上述二者迥然不同。HCV 利用其所具有的易于出现编码错误的 RNA 聚合酶，在其复制产生的子代病毒基因中制造新的突变，这使得病毒感染领先于宿主免疫系统的识别能力形成之前。在 HCV 的慢性感染过程中，免疫系统总是希望杀死病毒。但是，每当免疫反应似乎将要取得胜利之时，病毒已利用突变逃逸形成了新的结构形式，使得已有的抗体和杀伤性 T 细胞难以识别它。随后，当免疫系统再继续产生新的抗体和杀伤性 T 细胞时，突变的病毒可以无拘束地感染其他肝细胞。在感染个体的有生之年中，免疫杀伤和病毒逃逸总是在不断发生交替的变化，这非常容易导致肝硬化的出现。

由于 HBV 携带者的血液中充满了病毒，同时，也由于任何血液传播至另一个体时其中的病毒可以迅速与肝细胞接触，所以，HBV 是目前已知的传染性最强的病毒之一。相反，HTLV-1 的传染性就较弱，它主要依赖于感染细胞在个体之间进行传播，很可能这种传染能力和传染模式的不同（即病毒的传播和病毒感染细胞的传播），正是为什么 HBV 能够形成世界性的感染，而 HTLV-1 仅只是一些隔离的部落及他们的后代人群中出现感染的原因之所在。而 HCV 的传播方式还不是十分清楚，尽管病毒能够在分娩、还可以在性接触时传播，而且，血液或血液制品也肯定能够传播病毒，但是至今仍有一半以上的 HCV 感染似乎与上述各种途径都不相关。

感染 HTLV-1 的人群大约有 3% 在有生之年中可能出现成人 T 细胞白血病。同样，感染 HBV 或是感染 HCV 亦可能增加其患肝癌的危险性。这些与病毒相关的癌症，其细胞恶变通常出现在感染

后的数十年内。据此可以推断，在持续终生的感染周期中，病毒在某种程度上，增加了其感染细胞或是旁观细胞突变累积的概率。而 HBV 和 HTLV-1 还制造一些蛋白，它们为复制所需，但亦与癌症的发生有关。HCV 也可能编码了一些在 HCV 相关肝癌发生过程中起作用的蛋白，但对此，还需要进一步地证实。

HTLV-1 感染的其他病理结果还有骨髓性/痉挛性对侧麻痹症 (HAM/TSP)，这是一种渐进性的麻痹性疾病，其在感染人群中的发病率仅为 1%。同样 HAM/TSP 通常在感染数十年后发病，可能是由于 T 细胞在试图控制 HTLV-1 感染的过程中的慢性刺激所引起。

到目前为止，我们已经讨论了通过呼吸道、消化道以及从母体等不同途径感染我们的各种病毒。这些病毒都以一些特定的、很少甚至完全没有办法控制的机制在人群中传播。例如，除非生活在一个封闭的环境中，否则，你必然会遇到附近的某人打喷嚏而使你感染上某种呼吸道病毒。而在这一讲中，我们要讨论的是与这些病毒不同的 3 种病毒 [它们包括 HIV-1、单纯疱疹病毒 (HSV)、人乳头瘤病毒 (HPV)]，这三种病毒的感染在大多数情况下是可以避免的，因为它们通常通过身体间的密切接触而传播。而这些病毒之所以能够威胁人类的事实，也表明了人类是如何强烈地渴望身体间的密切接触，同时也揭示了这些病毒是何等的聪明，它们已经进化到能够利用人类的这种欲望来完成它们的增殖。

6.1 HIV-1——都市里的病毒

HIV-1，即人免疫缺陷性病毒 1 型，是 HTLV-1 的近亲。但是，这两种病毒却有着完全不同的生存方式，而正是这种差异，使得它们引起的病理学结果也表现出令人惊异的差别。

6.1.1 病毒的复制

HIV-1 和 HTLV-1 二者均为逆转录病毒，它们用来复制单链 RNA 基因组的基本策略十分相似，因而在上一讲中描述 HTLV-1 复制的图示可以不用过多修改就能用于描述 HIV-1 的复制过程。但是，它们之间也有几个非常重要的不同之处。

这两种病毒都能够感染那些表面具有 CD4 蛋白分子的细胞。

但是，尽管 HIV-1 包膜上的蛋白直接与 CD4 分子结合，对 HTLV-1 来说，还没有证据表明 CD4 不是 HTLV-1 的受体。进一步看，HIV-1 与 CD4 的结合还不足以导致病毒进入细胞，HIV-1 还必须要结合靶细胞表面的辅助受体才能完成进入过程。这些辅助受体可以引起病毒包膜与细胞质膜之间的有效融合，使得病毒能够进入细胞质中。这些经常为 HIV-1 使用的辅助受体在正常情况下属于一类细胞因子，即趋化因子的受体（例如趋化因子受体 CCR5 和 CXCR4）。尽管 HTLV-1 进入细胞的过程还没有像 HIV-1 那样详细的资料，但已经可以确定的是，HTLV-1 进入细胞的过程不需要辅助受体。

HIV-1 与 HTLV-1 不同的另一个重要之处是 HIV-1 的基因至少编码四个辅助蛋白，而 HTLV-1 则没有此功能，这使得 HIV-1 成为逆转录病毒中一个独特的成员。其中，HIV-1 编码的辅助蛋白 Vif 可以使 HIV-1 的感染能力增加大约 1000 倍，而 HTLV-1 缺乏 Vif，亦可能就是其感染能力较低的原因。另外，HIV-1 的另一个辅助蛋白 Vpr 则能使病毒的原病毒 DNA 整合进入某些不增殖细胞的染色体中（例如巨噬细胞）。相反，HTLV-1 则只限于感染正在增殖的细胞，而要强调指出的是，HIV-1 是不能将其原病毒 DNA 整合入非增殖性 CD4⁺ T 细胞的染色体中的。

尽管 HIV-1 能够将其原病毒 DNA 整合进入某些静止细胞的染色体中，但除非这些细胞发生增殖，否则很少甚至不会有新的子代病毒产生。其原因在于，如果要产生新的病毒，整合的原病毒基因必须由细胞内的 RNA 聚合酶转录形成 RNA，而当细胞处于静止状态时，用于转录的细胞机器仅仅处于一个维持水平。这意味着在大多数感染细胞中，原病毒基因是处于静止状态的，因为大多数的 CD4⁺ T 细胞是不增殖的。不过，一旦感染的细胞受到激活并开始增殖时，病毒基因的转录水平就会迅速增加 1000 倍，而产生新病毒的程序亦将随之启动。一旦这样的情况出现，仅仅需要 12h，就可以有新的子代病毒从感染细胞上出芽产生。

再一个 HIV-1 与 HTLV-1 在复制方式上不同的地方是，HIV-1 经常能够杀死所感染的细胞，而 HTLV-1 则极少出现这一现象。但 HIV-1 杀死感染细胞的详细机理还不太清楚，这有可能是某种

辅助蛋白的未知活性直接导致，也可能是由于大量子代病毒通过细胞膜出芽时胀破了细胞所致。

6.1.2 HIV-1 的传播

目前关于 HIV-1 起源的观点认为，HIV-1 很可能是在 20 世纪中期经过几次从大猩猩而“跃入”人群所致的。这有可能发生在人类屠宰某些受病毒感染的大猩猩时，大猩猩的血液传播到了人群。HIV-1 在大猩猩的老祖宗被认为是一种古老的病毒，它已经在感染非人灵长类动物的过程中进化了很长时间而不引起损害症状。由于人类并不是在 20 世纪中叶才开始捕杀大猩猩的，因此，有可能人类在更早的很多机会中都被感染。但那个时候，病毒未能在人群中流行，一直到最近，病毒才开始大行其道。那么，是什么样的变化使得这种大猩猩的病毒能够引起世界范围内人类的灾难呢？要回答这一问题，我们需要认识 HIV-1 传播的方式与途径。

和 HTLV-1 相同，HIV-1 在一个感染个体中的传播主要通过三个途径，即病毒颗粒对 $CD4^+$ 细胞的感染；携带有整个原病毒 DNA 的细胞出现增殖分裂；感染细胞与非感染细胞的融合。不过 HIV-1 毒粒的感染效率要比 HTLV-1 毒粒的感染效率高得多，因此，病毒颗粒对 $CD4^+$ 细胞的感染在宿主体内应该是 HIV-1 扩散的主要策略。这种情况在感染的早期尤为明显，因为细胞—细胞之间的融合（即胞体的形成）常常要到 HIV-1 感染后期才能观察到。

因为 HTLV-1 和 HIV-1 都能够感染表面具有 $CD4$ 分子的白细胞，因而你可以推断和 HTLV-1 一样，在感染个体的血液、精液、阴道分泌液以及乳汁中，均能够寻找到 HIV-1 病毒及其感染的细胞。这的确是事实，不过，与 HTLV-1 感染所不同的是，在 HTLV-1 感染的个体体液中，含有大量感染的细胞而几乎不含有有感染性的病毒，而在 HIV-1 感染的个体体液中既含有感染细胞，也含有有感染性病毒。事实上，在 HIV-1 感染的无临床症状期，感染者体内的 $CD4^+$ T 细胞大约有 1/10000 受到了感染，而每毫升血液中大约有 10000 个左右的病毒。

基于上述分析，你大概会推测 HIV-1 自然感染的途径应该是从母亲到儿童和性接触。在 HTLV-1 的感染中，我们发现，以哺乳途径使病毒由母亲传给婴儿是其主要的病毒途径。这种传播的模

式之所以可能，是因为绝大多数在出生时感染 HTLV-1 的儿童终生都不出现症状，使得他们能够通过性活动将病毒传递给其相伴终身的性伴侣，并传给子代。但在 HIV-1 的感染中却不是这样的，因为在出生时感染了 HIV-1 的婴儿不可能存活到他们能够再以性接触方式传播病毒的年龄，这样一来，尽管母婴传播的比率在 HIV-1 感染的妇女中可以达到 25%，但这种母婴传播的结果意味着这个病毒的死亡终结。

由于 HIV-1 毒粒和 HIV-1 感染细胞都存在于精液和阴道分泌物中，那么，HIV-1 当然能够通过性接触而传播。但是亲密的性关系并不是传播 HIV-1 的最佳有效途径。因为事实证明，由一个因接受污染血液而受感染的健康男性，通过偶尔一次的阴道性关系感染一名健康女性的可能性大约仅为 1/1000。而一名类似感染女性以这种方式使一名健康男性感染 HIV-1 的可能性甚至更低。这个事实意味着，如果 HIV-1 仅仅是通过母婴传播，或是通过那些在有生之年仅拥有一个或少数几个性伴侣的男女传播的话，那 HIV-1 的感染及传播将不可能在整个人类群体中形成规模，因为这样传播的可能性实在太低了。我以为这亦就是为什么 HIV-1 只是在近几十年才变成一个公共健康问题的原因之所在。近代生活方式的变化，形成了我们称之为“都市活动”的格局，这些变化使得 HIV-1 的存活，或者在某种程度上形成威胁成为可能。那么，这种变化到底是什么样的变化呢？

流行病学家对 AIDS 流行特点的分析已经明确，主要传播 HIV-1 感染的三个核心人群组分别是：妓女及其嫖客；采用肛交的男性；静脉注射的嗜毒者。在非洲和亚洲的部分地区，大多数 AIDS 病例来自于妓女及其嫖客。20 世纪在非洲形成的大量人口聚集中心，男性寻找妓女的行为已变得愈来愈普遍。这些妓女中的许多常常感染一些“普通的”性传播疾病，例如疱疹、梅毒、淋病和支原体。这些疾病可引起性器官组织的溃疡，这显然使得 HIV-1 的传播更为便利。另外，这些疾病还可引起阴道和阴茎组织的炎症，从而导致了許多激活的 CD4⁺ 细胞在这些区域的聚集，这在局部增加了 HIV-1 感染的靶目标。因此，尽管从其自身的特点看，HIV-1 通过性接触而传播并非最有效，但在上述性传播疾病的环

境中，HIV-1 经性传播的效率得到了极大的增加。很明显，在妓女群体中普遍存在的其他性传播疾病，实际为某些感染了 HIV-1 的个体有效传播这个病毒提供了先决条件。而这些妓女的嫖客，则因同时受到 HIV-1 和其他性传播疾病病原体的感染，故能够容易地将这些疾病再传播给他们的妻子或其他性伴侣。在非洲的部分地区，这种传播被一种称之为“干的性活动”更加放大了。在这种性活动中，女性通常在性交前用破布或其他东西将其阴道壁擦干，这种无润滑的性接触显然增加了在阴道黏膜壁上出现伤口的机会，从而加大了病毒进入体内的概率。

第二个 AIDS 高发的群体是那些施行肛交的男性群体。很明显，大自然为人类设计的肛门是为了由内向外排泄体内废物的，而不是用来接纳什么东西进入的，因为直肠壁的黏膜组织极易在肛交时撕裂。这种黏膜屏障完整性的破坏必然会增加 HIV-1 传播的可能性，尤其是从进入者传给被进入者。另外，那些喜欢肛交的男性同性恋常常具有较多来历不明的性伴侣。因此，这种性乱的行为不仅会大大增加 HIV-1 传播的可能，而且还会增加其他性传播疾病感染的机会，而后者又能如我们前面所述，再增加 HIV-1 传播的机会。在美国，估有 60% 的男性 HIV-1 感染者是由肛交途径感染的。而这些人一旦被感染，他们又能够通过阴道和肛门途径传给更多的男性和女性。

静脉注射的嗜毒品者则是第三个 HIV-1 感染的高发人群，许多嗜毒品者共用针头或是注射器，而因为 HIV-1 感染者的血液中具有大量的病毒和感染细胞，共用注射器具能传播 HIV-1 的感染正得于此。事实上，在美国，大约有一半的女性 HIV-1 感染者是因静脉注射毒品所造成的。而且，这些嗜毒者通常倾向于性乱，这使得病毒能在这个群体中还能以其他途径传播，同时逐渐向一般人群辐射蔓延。

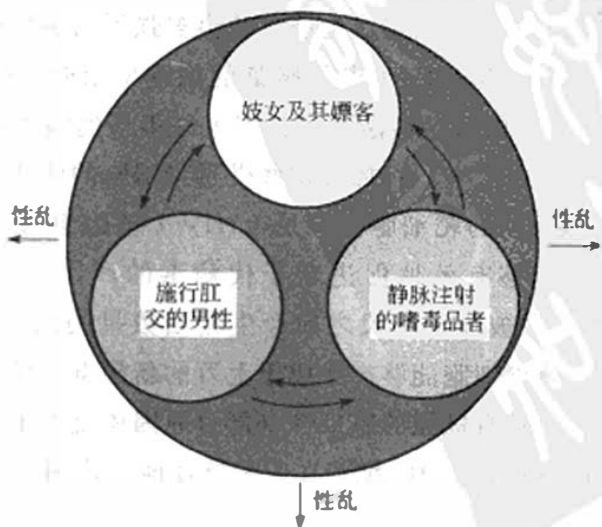
当然，上述三个 HIV-1 感染高发群体并不是互相独立的，例如，静脉注射嗜毒品人群常是一个将 HIV-1 感染引入妓女群体的途径。而且，在那些实施肛交的男性中，亦有较大的比例同时伴有静脉注射毒品的倾向。在美国，大约有 90% 的男性 HIV-1 感染者是来自静脉注射毒品及肛交男性同性恋人群，而其中的 10% 则属

于二者同时具有。

从这三个 HIV-1 感染的高发群体，HIV-1 亦能向普通人群扩散，这主要是通过个人间的亲密接触所致。除了性传播途径之外，HIV-1 的传播还能够经输入被污染的血液，或者是污染的血液制品（如凝血因子Ⅷ）传播。事实证明，一个人接受一个单位的 HIV-1 污染血液后，产生感染的可能性超过 60%。在美国，自 1985 年以来，血液和血液制品均得到了对 HIV-1 的严格筛选检查，这大大降低了病毒经输血传播的概率。不过，在世界的某些地区，对血液的筛查不严格，或是重复使用针头和注射器，使得 HIV-1 经血液传播仍是一条途径，这一途径造成了 HIV-1 感染从重点人群传入普通人群之中。

从上述的分析可以看出，和具有很小的威胁性、并仅在一个部落人群中出现的 HTLV-1 完全不同，HIV-1 是一个在都市中获得成功的病毒。现代都市中存在的妓女、肛交以及静脉注射嗜毒品者群体的活动，使得 HIV-1 的感染得以猖獗一时。同时，都市生活为病毒提供了大量的易感群体宿主，他们与那些高发群体生活得是如此接近，以至于从病毒高发人群传播至一般人群变得非常的容易。

但应该强调的是，我们必须清楚，尽管上述三个高发群体代表了 HIV-1 的感染库，但这些群体仍是很小的。例如，那些倾向肛交的男性或静脉注射嗜毒品者仅占美国人口中的极小部分。或者说，HIV-1 感染的火苗在这些人群中可能燃烧得很凶猛，但它的



感染及传播只能通过一条途径从这个火星燃向整个森林，这条途径就是“性乱”。即使在非洲，在那里 HIV-1 仍可能以污染的血液制品、注射针具传播，但 90% 的 HIV-1 感染传播仍是通过性接触来完成的。

6.1.3 病毒的逃逸策略

HIV-1 这个病毒是如何能够在人体内建立起长达终身的感染呢？对这个问题的回答是这样的：HIV-1 利用一种“防御策略”与一种“进攻策略”的结合，也就是利用使其逃避免疫系统的方法和主动摧毁宿主用来抵御病毒的防卫系统的结合，来有效地达到了它的目的。

一旦 HIV-1 原病毒 DNA 被整合进入感染细胞的染色体时，它就心安理得地呆在那里，而宿主的杀伤性 T 细胞却无法识别这些实际已被感染的细胞，因而病毒的遗传信息能够安全地避开宿主的攻击。在这一点上，HTLV-1 和 HIV-1 的感染是非常相似的，两种病毒都可以建立一个感染细胞库，而且它们还不为宿主免疫系统所发现。

但在另一方面，两种病毒的生存方式却有着天壤之别。当收到激活信号时，感染的 $CD4^+$ 细胞开始增殖，此时，HTLV-1 的表现是继续维持一种隐蔽的姿态，其整合的原病毒基因组仍然安静地随着细胞染色体传递到子代细胞中，几乎没有任何新的病毒产生。在大多数情况下，一旦感染了 HTLV-1 的细胞开始合成新的子代病毒颗粒，在病毒复制完成之前它就会被强烈的免疫反应所摧毁。与此相反，当具有 HIV-1 潜伏感染的细胞增殖时，最常见的情况就是病毒 RNA 的转录被激活，并产生许多新的病毒颗粒。当然，病毒蛋白的合成产生，将揭开这些受感染细胞的伪装，使得它们变成了 T 细胞杀伤的靶细胞。但是，HIV-1 基因组所编码的一些辅助蛋白分子能够有效地促进新子代病毒的产生，它们能使激活的 $CD4^+$ 细胞在被攻击摧毁之前产生相当数量的病毒。在此基础上，由于一个感染细胞能够产生成千上万的新病毒颗粒，而且这些新产生的病毒又具有极强的感染性（部分原因还是由于那些辅助蛋白），这使得许多新的 $CD4^+$ 细胞在中和抗体能够作用于病毒之前已受到了感染。

因此，尽管 HIV-1 能够以潜伏感染的细胞作为储藏病毒的仓库，但是在感染个体内仍然有许多病毒在不断产生，有大量被感染的 CD4⁺ 细胞，因此，HIV-1 感染不是真正意义上的潜伏感染。更可能的情况是 HIV-1 所引起的慢性感染，它们的特点是，尽管体内有大量病毒产生，也有大量的 CD4⁺ T 细胞被持续地杀死和不断地被补充，但宿主的免疫系统依然在进行英勇的战斗，力图控制和清除病毒。HIV-1 感染慢性期的临床表现相对较轻，尽管此时患者的血液循环中有大量的病毒，这使得患者表现为 10 年左右的“窗口期”，在此期间，病毒能够传播至新的宿主个体。

值得注意的是，在病毒复制的每一周期里，HIV-1 的逆转录酶都要产生一个 HIV-1 基因的 DNA 副本。但是，由于这个酶在每制备一个病毒 RNA 拷贝时，都会产生一个错码（即出现一个突变），这使得在一个 HIV-1 感染的细胞内所产生的所有病毒都与最早感染这个细胞的病毒有所不同。实验表明，一个未经治疗的 HIV-1 感染者体内的 HIV-1 基因组群，包括了每一种可能的单碱基突变。与此相反，HTLV-1 在其感染宿主中的传播主要是由感染细胞的增殖来实现的，这个扩增的模式并不需要出现病毒新的复制过程。很显然，由于 HIV-1 和 HTLV-1 在感染个体中的传播所使用的不同策略，因此，HIV-1 的有效突变率远远大于 HTLV-1。

由于逆转录过程的错误而引入 HIV-1 基因组中的突变，通常可能产生三种不同的结果。第一种，这种突变可能根本不改变病毒的结构和功能。第二种，这种突变可能杀死病毒，因为它们破坏了病毒的某些基本功能（如突变改变了逆转录酶的功能，使其不能再制备病毒 RNA 的拷贝）。最后一种，这种突变也可能使得病毒更易于扩散和逃避免疫监视。HIV-1 能够产生这种突变，例如，使得先前能被杀伤性 T 细胞识别的病毒蛋白不再为 T 细胞所识别，或者不再被 MHC 分子所结合递呈，而杀伤性 T 细胞只“学过”识别被递呈的抗原。此时，那些杀伤性 T 细胞就无法去攻击那些被突变病毒感染的细胞了，机体必须产生新的 T 细胞克隆去识别突变体。而同时，逃脱了那些无效杀伤性 T 细胞的监视的突变体病毒则可以肆无忌惮地复制，并在每一次感染新的细胞时都产生突变。这样的结果是病毒的高突变率可以使病毒总能够在杀伤性 T

细胞或是抗体识别攻击它们之前进行有效地复制增殖。

因此，HIV-1 能够建立无法检测的隐蔽感染的能力和它的高突变率两个生物学特性，使得宿主防御难以对付它的感染。但是，病毒这种防御性的策略还只是故事的一半。

HTLV-1 和 HIV-1 都能够感染免疫系统中表面具有 CD4 分子的细胞：树突状细胞、巨噬细胞和 T 辅助细胞。对 HTLV-1 来说，它通常仅在这些细胞中建立一种良性的感染状态；而与其相反，HIV-1 的感染可破坏这些细胞的功能，直接杀死细胞，还能使这些细胞成为杀伤性 T 细胞的靶目标。因此，其最终的结果就是，HIV-1 的感染破坏和摧毁了大量细胞，它们不仅是激活免疫系统所必需的，同时也为杀伤性 T 细胞发挥作用提供了帮助。更为可悲的是，HIV-1 还充分利用了免疫系统的基本功能，在扩散及维持病毒感染过程中，使免疫系统的攻击作用转向其自身。下面就是这一过程的基本机理。

对于获得性免疫系统来说，它的活化首先依赖于一个特定抗原（例如某个病毒蛋白的一部分）和能够识别这个特定抗原的 T 细胞和 B 细胞的相遇。这显然是一个值得讨论的问题，因为在体内循环的 T 细胞和 B 细胞群中，能够识别某一特定抗原的只是极小的一部分。因此，要增加特定 T 细胞和 B 细胞发现特定抗原并被激活的可能性，大自然刻意安排创造了“淋巴结”这一具有“约会场所”功能的器官。可以使 T 细胞、B 细胞、抗原、提呈抗原的细胞等成分聚集到一起。其中，T 细胞和 B 细胞是有规律地循环通过淋巴结，而抗原可由组织的引流淋巴系统带到淋巴结。另外，通常停留在组织中的树突状细胞则可以获取抗原并将其携带到附近的淋巴结。这样的结果就是，淋巴结能够提供一个环境，其中具有高浓度的免疫细胞和抗原，这恰好形成了获得性免疫体系激活的条件。但不幸的是，将这些细胞和抗原一起带到淋巴结的结果却大大有利于 HIV-1。

HIV-1 能够附着于树突状细胞的表面，并通过这些细胞将它们从组织输送到淋巴结。在组织中，只有极少数或者没有 CD4⁺ 细胞存在，而在淋巴结的特定环境中，有大量的 CD4⁺ 细胞停留。病毒一旦进入这个环境，它就如鱼得水了。它不仅可以在轻而易举地接

触到大量的 $CD4^+$ 细胞，而且很多这样的细胞还在增殖，使得其成为 HIV-1 生产的最佳工厂。因此，就 HIV-1 而言，它一旦进入淋巴结，就如同进入了幸福的天堂。

一般来说，在病毒感染过程中，病毒颗粒通常会被抗体或补体蛋白所标记，也就是所谓“被调理”，然后，它们被滤泡树突状细胞收集并展示于淋巴结，这一展示过程可帮助激活那些循环通过滤泡树突状细胞丛的 B 细胞，这些细胞上的受体可以结合那些特定的抗原。但是， $CD4^+$ 细胞亦会通过这些滤泡树突状细胞丛，不巧的是，一旦它们从这里通过，它们就能被附在树突状细胞上的 HIV-1 感染。而且，由于病毒颗粒通常可以在滤泡树突状细胞上展示长达月余时间，因而使淋巴结实际变成了 HIV-1 的生成库。所以说，HIV-1 选择感染 $CD4^+$ 细胞，充分利用了免疫细胞通过淋巴结这一通道的优势，使得淋巴结这些“约会场所”变成了它们自己的乐园。

6.1.4 HIV-1 感染的病理结局

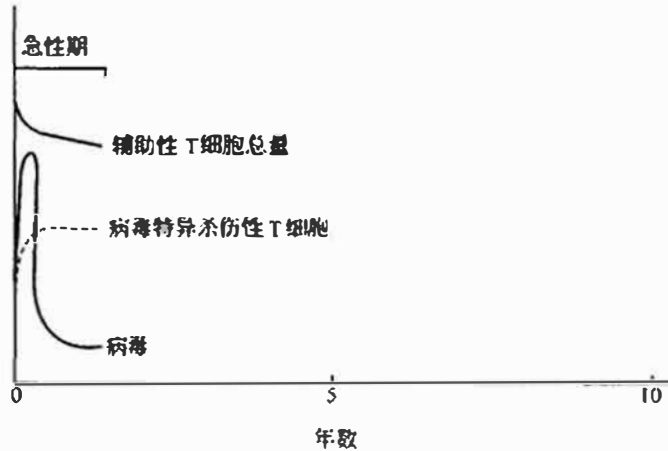
迄今为止，最大的免疫缺陷群体就是那些感染了 HIV-1 的人群，这一感染人群在世界范围已近 4000 万人。

HIV-1 感染的开始与其他许多病毒的感染相似，感染病毒最初穿过黏膜屏障并感染黏膜下组织中的 $CD4^+$ 细胞。然后，病毒利用细胞中的生物合成机器在这些细胞中复制，而产生的子代病毒又感染其他的 $CD4^+$ 细胞以扩大感染。早期，受到天然免疫系统的有力限制，病毒的增殖一般难以检测得到，此时，获得性免疫也开始启动。大约一周之后，获得性免疫开始参与，病毒特异的 B 细胞、辅助 T 细胞、杀伤性 T 细胞相继被激活、增殖，并开始它们针对病毒的协调合作的反攻，在大多数第一次病毒感染的免疫反应中，最有效的武器就是杀伤性 T 细胞，因为每个病毒感染细胞都能产生上千的子代病毒，而杀伤性 T 细胞能在病毒有机会于细胞中增殖之前摧毁这些感染细胞。

感染的急性期通常伴有类流感症状（如发热、寒战、肌肉痛等），这是由于天然免疫系统和获得性免疫系统产生的干扰素和其他淋巴因子所致。由于淋巴结具有大量的 $CD4^+$ 细胞，因而它们变成了感染的中心。所以，此时可出现淋巴结的肿大（淋巴结病），

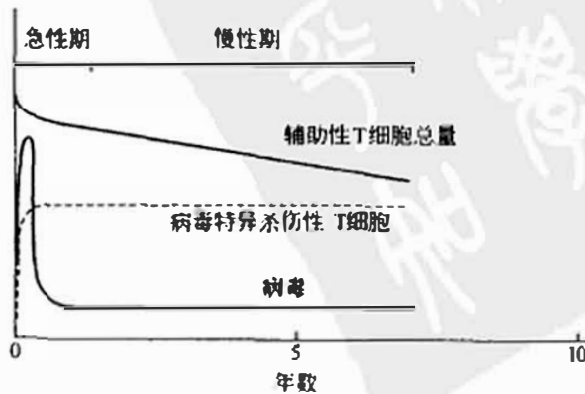
这是 HIV-1 感染最常见的早期症状之一。

在感染的初期，可以出现病毒数量（病毒载量）迅速增加的现象，这是由于病毒在感染细胞中增殖的原因。随后，由于病毒特异性杀伤 T 细胞和抗体反应的出现，病毒载量又会出现一个明显的下降。



在一些病毒感染中，当感染的急性期结束时，常会出现一个病毒被彻底消灭的结果。此时，所有的入侵病毒都被消灭，而记忆 B 细胞和 T 细胞则出现增殖，并形成针对下一次相同病毒感染的防御能力。亦有一些证据表明，有少数非常幸运的 HIV-1 感染者能彻底消灭病毒而在此期终止感染。不过，对于绝大多数人来说，HIV-1 的感染通常会走向下一步，即慢性期，它可能延续 10 年或更长时间。在此期间，免疫系统和病毒之间产生了激烈的斗争，但不幸的是，病毒总是赢得最终胜利。

在慢性感染期间，病毒载量通常低于急性期的水平，但慢性感染期患者血液中的病毒仍然会维持在 1000~100000 个病毒/毫升的

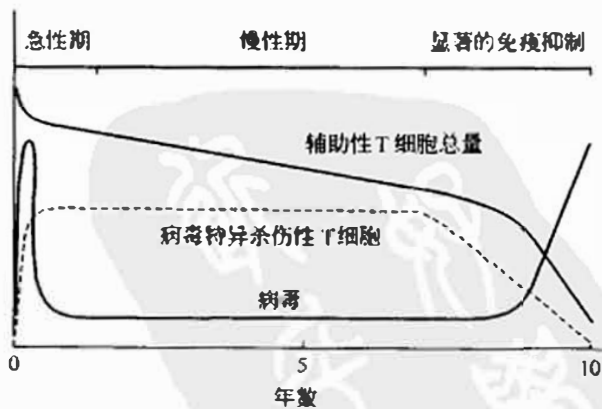


水平。而同时，病毒特异的辅助 T 细胞和杀伤性 T 细胞亦总是维持一个高水平，这是免疫系统仍在努力攻击病毒的迹象。

因此，在 HIV-1 感染的过程中，这些病毒表现为一个由产生到被消灭的循环。每天，有数以亿计的病毒产生，其中的大多数都会被抗体结合，从而被吞噬细胞（如巨噬细胞）所清除。同样，每天也有无数新的 $CD4^+$ T 细胞产生，但它们也会被新产生的病毒所感染。同时，它们也会在免疫反应中被激活，因而产生更多的病毒。随后，它们即被免疫反应所摧毁或是因病毒感染而死亡，而机体为补充这些细胞，又要产生许多新的 $CD4^+$ 细胞，如此循环下去。

在整个慢性感染期的缓慢进程中，机体辅助 T 细胞的总数在逐渐地缓慢减少。另外，抗原递呈细胞（如树突状细胞）这类激活辅助 T 细胞和杀伤性 T 细胞所需的细胞，亦可被 HIV-1 所感染，使得这些重要的细胞死亡或丧失其功能。

这样的过程会使得机体逐渐丧失为病毒特异的杀伤性 T 细胞提供帮助的 T 辅助细胞。当这样的情况发生时，病毒载量就会显著升高。很明显，这时已没有多少杀伤性 T 细胞来对付那些新感染的细胞了。



这种病毒载量的突然增加通常发生在感染后 8~10 年，当然也有大约 5% 的患者会在感染的头两年内就出现这种情况。这最终导致了免疫系统的彻底崩溃，随之产生显著的免疫抑制，其结果使患者暴露于那些在通常情况下对免疫健全者来说是微不足道的病原，并引起难以觉察的感染。而且不幸的是，这些机会性的感染对 AIDS 患者却是致命的，因为他们的免疫系统已被摧毁。实验证

实, 大约有百余种由不同的病毒、细菌、寄生虫和真菌引起的机会感染与 AIDS 均有关联。但 AIDS 患者免疫抑制所产生的一个还不十分明了的现象是, 这些个体能够成为某些病原体, 如结核等的存储库, 从而向那些未曾受到 AIDS 感染威胁的人群传播。

HIV-1 感染个体的免疫系统出现整体崩溃的现象, 与 HTLV-1 的情况是完全不同的。这是因为 HTLV-1 不会攻击或是摧毁免疫系统的细胞, 因此, 感染了 HTLV-1 的个体能够保持一个大体完整的免疫系统。

另外除了可能患上所有你能想像的感染外, 患者在感染的后期亦会出现各种各样的神经系统的问题, 尽管这些综合症的病理基础尚不清楚, 一般认为, 这是由于脑细胞被病毒感染的直接结果, 或者是由于各种细胞因子(如肿瘤坏死因子)的作用所致, 它们是因免疫系统对感染脑细胞的反应而产生的。

最后还应该说到的, 是那些 HIV-1 感染个体对几种不常见的肿瘤均表现较高的敏感性。例如, B 淋巴细胞瘤, 在 AIDS 患者中的发生率较普通人群高出 100 多倍。而在美国, 大约有 20% 的 AIDS 病人患有 Kaposi's 肉瘤。一般认为这种易感性的增加并不与 HIV-1 感染本身相关, 而是由于 HIV-1 感染期间导致的免疫细胞的慢性刺激和免疫抑制所致。在超过 95% 的 Kaposi's 肉瘤患者中, 可以发现一种疱疹病毒, 它通常被称为 Kaposi's 肉瘤相关疱疹病毒 (KSHV) 或人疱疹病毒 8 型 (HHV-8)。因此, 人们推测 HHV-8 在这种肉瘤的发生中有一定作用, 很可能是由于 HIV-1 相关的免疫抑制导致了 HHV-8 的感染, 或是使得预先存在于机体内的这种病毒感染被再激活。

6.2 单纯疱疹病毒——隐藏的病毒

尽管 HIV-1 能潜伏感染, 并以此形成一个病毒库, 从中不断产生新的病毒并维持其感染。但是, 这种病毒主要的策略仍然是以攻击免疫系统为首。现已清楚, HIV-1 只花很少的时间来隐藏自身, 但是却花费了其生命的大多数时间来攻击宿主。与此相反, 单纯疱疹病毒 (HSV) 在开始了感染过程之后, 就利用其生命中的大部分时间来隐藏, 而很少主动攻击宿主的防卫系统。正是这种始

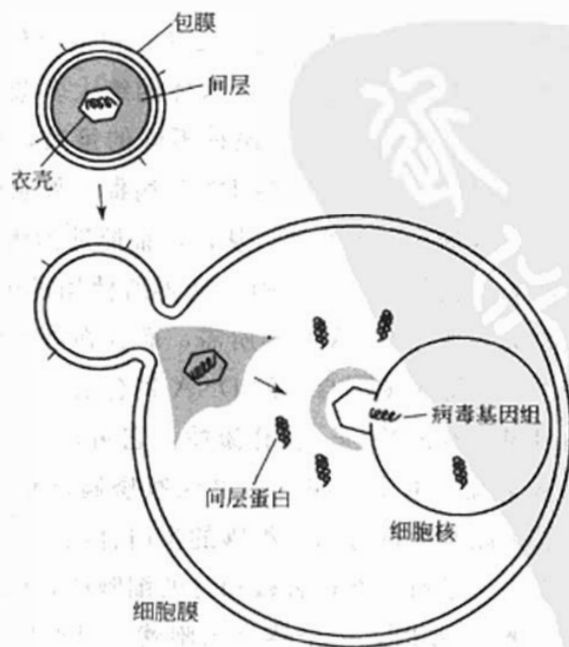
终低调，并善于利用人类喜欢身体的亲密接触这一习性的特点，单纯疱疹病毒取得了巨大的成功，这种病毒目前感染了人类总人口的大约 1/3。

6.2.1 病毒的复制

单纯疱疹病毒是个复杂的病毒，它是一个大的双链 DNA 病毒，具有足够遗传信息编码多于 80 个蛋白。而相比之下，其他一些 DNA 病毒只需 6~7 个基因就能够有效地进行复制。单纯疱疹病毒的许多“额外”的基因则用来支持该病毒感染的三个最重要的特征，它们分别是：在静止的细胞中复制；在感染的上皮细胞中突然产生大量新病毒；在中枢神经系统细胞中建立潜伏性感染。

单纯疱疹病毒的 DNA 基因组包裹在一个蛋白衣壳内。另外，这个病毒衣壳又由一个无定形的蛋白层所包裹，我们将该蛋白层称之为“间层”，是疱疹病毒所特有的结构。该间层并非是病毒核壳体的护垫，因为许多间层蛋白所发挥的功能对病毒控制感染细胞有重要的作用。而间层所包裹的核壳体则又由来自感染细胞的膜包裹。

当一次感染开始时，病毒包膜上的蛋白将结合到硫酸乙酰肝素分子上，这是一种附着于每一种细胞表面的糖分子。病毒蛋白对这



一分子的结合使病毒本身接近于细胞，以便于病毒包膜上的其他蛋白能够结合细胞表面的辅助受体蛋白。随后，通过几个不同病毒蛋白的共同作用，病毒的包膜则与细胞膜融合。而在此融合过程中，病毒的包膜已脱去，部分裸露的病毒颗粒进入细胞质。然后，这些病毒颗粒可经特定途径进入细胞核，开始病毒基因组的复制。当病毒颗粒到达核膜时，其核壳体会自动打开，使其病毒 DNA 进入核内。与此同时，病毒的一部分间层蛋白亦能够进入核中，发挥未知的作用。

在细胞核内，线性的病毒 DNA 即出现环化，同时，病毒的早期 mRNA 转录产生，DNA 则以滚环机制复制，产生许多病毒基因组 DNA，它们连接成一条长的线性 DNA 分子。这种大片段的 DNA 分子可以作为病毒 mRNA 进一步合成的模板，随后，即被切割成为若干线性病毒基因组。这些病毒基因组可在核内被核壳体包裹，在结合间层蛋白后，则经核膜芽生。而此后的具体机制如何则还不十分清楚，病毒颗粒有可能直接或间接地转运至细胞表面，或者是其经核膜芽生时所获得的包膜再度被除去，而以另一次通过细胞膜的芽生过程获得新的包膜。但无论如何，一个完整的病毒颗粒是由病毒 DNA、蛋白衣壳、间层蛋白以及包膜组成并最终释出细胞。

我们知道，非增殖期的细胞，无法提供或是仅有极少数量的保证 DNA 复制的许多成分，这对于人体的绝大多数细胞都如此。对此，DNA 病毒在进化中形成了两种不同的策略，来使得它们在静止细胞中的复制成为可能。一些 DNA 病毒（如腺病毒）可以编码一些蛋白质促进静止细胞增殖，从而保证能够为病毒的复制提供所需的各类酶和结构材料。单纯疱疹病毒所使用的则是另一种策略，其基因能够编码那些 DNA 复制所需，而且在静止细胞中含量有限的酶类。例如，除了编码自身的 DNA 聚合酶外，单纯疱疹病毒还能够制造自身特有的酶——胸苷激酶，它可以用于制造病毒 DNA 所需的结构单位。事实证明，当单纯疱疹病毒感染一个上皮细胞时，它能够关闭绝大部分宿主细胞的蛋白合成，并将细胞的生物合成机器全都占为己有。在这种被劫持的细胞中，病毒的复制是很快的，大约只要 24 小时，一个感染细胞就可以产生上千个新的子代

病毒。这样产量巨大的病毒复制对感染细胞来说，显然是无法承受的，实际上这些细胞亦即因衰竭而死亡。

单纯疱疹病毒除了使上皮细胞改变其命运，沦为病毒生产工厂的感染之外，还能够在中枢神经系统的细胞中建立稳固的潜伏性感染。这种潜伏性感染通常可维持终生，而且其感染细胞可能常常被激活而产生更多的病毒。

6.2.2 病毒扩散的策略

单纯疱疹病毒有两个相近的成员，即 HSV-1 和 HSV-2，二者的基因有大约 50% 以上的同源性。分析认为，二者是由一个 900 万年前的共同祖先分化而来的。在美国的成年人中，大约有 60% 的人群已感染了 HSV-1，而该病毒主要攻击的靶部位是口唇周围的皮肤。另外有 25% 的人群感染有 HSV-2，其主要感染部位是生殖道部位。虽然这两种病毒各有其所嗜的感染部位，但随着近年来口交禁忌的被打破，情况出现了一些变化，混合感染的比例在增高。目前，大约有 40% 的口腔疱疹新感染者是由 HSV-2 所引起的，同时，也有 40% 生殖道部位疱疹新感染者与 HSV-1 有关。

单纯疱疹病毒的传播通常是由感染个体的上皮细胞所产生的病毒通过与接受者上皮细胞的接触而发生的。这不仅可以由皮肤—皮肤的接触，还能够通过含有病毒的唾液或生殖道的分泌物接触擦伤皮肤中的上皮细胞所致。这种擦伤皮肤的其角化细胞保护层破损，使得上皮细胞暴露。另外，传播还可以因唾液或生殖道分泌液接触生殖道或口腔黏膜而致。这种传播效率极高，据估计，一个健康女性与一名患有活动性疱疹的男性的一次性行为即可使其感染的可能性达到 80%。

尽管口腔和生殖道疱疹的感染是最常见的，但事实上，皮肤和黏膜的任何部位都可被感染，这是因为 HSV-1 和 HSV-2 借以结合的细胞受体存在于绝大部分上皮细胞表面，而这些细胞又广泛存在于皮肤及黏膜表面。如果我们假设人们喜欢相互之间的肘部摩擦如同他们喜欢亲吻及性活动一样，那么，“肘疱疹”亦可能成为常见的疾病。事实表明，那些在检查疱疹病变时不戴手套的医生，常常会在手指上感染疱疹。因为皮肤和黏膜有大量的上皮细胞，所以应

了一句俗话，病毒喜欢攻击大的器官组织。

这种现象同时提示了单纯疱疹病毒感染的另一个重要特性，那就是这个病毒通常呆在你把它放到的那个位置。有如，你用一只未戴手套的手接触了一处疱疹病变部位，那么，你所感染的疱疹将明显地局限在你接触疱疹病变的手指之上。同样，单纯疱疹病毒不会直接感染中枢神经系统的神经细胞，而是感染那些位于感染的上皮细胞附近的神经细胞。与 HIV-1 的感染相反，HIV-1 是在整个机体内传播至 CD4⁺ 细胞，而单纯疱疹病毒的感染是局限性的。这种似乎狭隘的地方主义实际上对病毒是最有利的，试想一下，如果单纯疱疹病毒发生一个系统的感染，毫无疑问，它肯定会在病毒能够扩散至其他人体之前将其宿主杀死。

单纯疱疹病毒之所以不会产生系统感染的原因是很有意思的，我们知道，该病毒所结合的细胞受体硫酸乙酰肝素几乎在体内每一类细胞表面都能够发现。从这个角度讲，单纯疱疹病毒应该易于进行系统性感染。但是，硫酸乙酰肝素亦是细胞外基质中的主要组成成分，这种基质形成了细胞生长于其间的框架。这样的结果也就是在细胞周围具有数量巨大的硫酸乙酰肝素，因此，单纯疱疹病毒没向其他部位移动多远，就已被细胞外基质中的硫酸乙酰肝素分子所黏附。只有在个别情况下，病毒在无法为宿主防卫系统所察觉的情况下突然大量增殖时，才有可能引起系统感染。

6.2.3 对宿主防卫系统的逃逸

单纯疱疹病毒基因中具有大量的基因，其中的 50% 都涉及到其逃避宿主防卫的机制。例如，天然免疫系统在对付病毒时，常常会将补体蛋白结合于病毒表面，而这些补体成分将会引发吞噬细胞（如巨噬细胞）对病毒的摄取和破坏，或者利用在病毒包膜上穿孔的方式破坏病毒。但单纯疱疹病毒却对此有所准备，组成病毒包膜的一个名为 gC 的病毒蛋白能够结合那些已黏附病毒的补体成分，并使其丧失相应的功能。

一旦获得性免疫系统被激活，就能够产生可识别单纯疱疹病毒的特异性抗体。这些抗体能够结合病毒（亦即调理作用），使其能够被吞噬细胞所吞噬，这个作用为补体蛋白的同样作用提供了支

持。单纯疱疹病毒的表面具有特定的蛋白分子能够结合 IgG 抗体的尾部，而这个部位通常是附着于吞噬细胞的结构。而这样的结果，则使抗体不能再维持病毒与吞噬细胞之间的桥梁作用。我们知道，吞噬被调理的病毒是免疫系统针对细胞外病毒的主要作用方式，因此，干扰由补体蛋白和 IgG 抗体介导的调理作用，对病毒来说是一个很有效的逃避宿主防卫的机制。另外，单纯疱疹病毒还有其他逃避杀伤性 T 细胞攻击的作用。例如，一种病毒蛋白 (ICP47) 就能够降低感染细胞内用于经 MHC I 类途径提呈的病毒抗原量，这显然降低了杀伤性 T 细胞识别和杀灭病毒感染细胞的可能性。

但无论一个病毒有多聪明，病毒的这些逃逸策略最终都是无用的，因为所有感染的上皮细胞在两周内都被病毒感染本身、或是免疫系统的反应所消灭了。但是，如果这就是单纯疱疹病毒感染过程的全部，那么这个病毒亦就无法生存了。一个只能够感染人类 (HSV 不感染禽类和动物)，只能通过密切接触感染，并且这种接触传播只能发生在感染后 1~2 个星期中的病毒怎么可能成功地实现其之感染呢？在生命的进化过程中，有可能曾出现过某些病毒尝试过这样的策略（即由密切接触而传播，只具有很短的感染期），但是，它们都未能存活至今来讲述这个故事。

单纯疱疹病毒设计了一套绝妙的方案，它利用两种不同类型的细胞来实现其持续传播的目的：一种细胞是上皮细胞，病毒在其中可以有效地复制增殖；另一种细胞是神经细胞，病毒在其中可以躲避宿主的防卫攻击。在感染早期，单纯疱疹病毒能够在上皮细胞中迅速复制，这时的感染位置是接触病毒的部位，当这些感染细胞死亡之后，它们所释放出来的病毒就进入周围的组织之中。在那里，这些新产生的病毒可以感染更多的上皮细胞，扩大其感染，同时，也能感染附近的感觉神经元。尽管单纯疱疹病毒在中枢神经系统的细胞内感染时，其复制效率较差，但这些感染的神经细胞为这些病毒提供了一个安全的天堂。在其中，病毒能够逃避宿主免疫系统的识别。

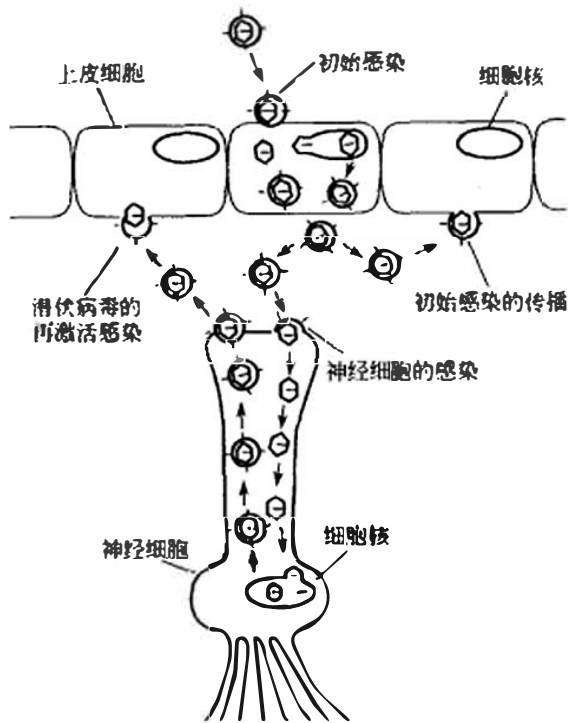
有关单纯疱疹病毒如何通过神经细胞中建立潜伏感染，来逃避免疫系统的具体细节至今还只了解了一个大概，但是前期的工作

确实也发现了一些重要问题的答案。在潜伏感染的过程中，被感染的神经细胞极少产生病毒编码的蛋白，这与它在上皮细胞的感染过程中编码产生 80 余个病毒蛋白相比较，确实具有天壤之别。由于病毒蛋白产生量的稀少，因而使得杀伤性 T 细胞识别病毒感染的神经细胞极其困难。同时，在正常情况下，神经细胞本身所产生的 MHC I 类分子就相对较少。而极其少量的病毒蛋白要与大量的细胞蛋白竞争有限的 MHC 分子以实现抗原提呈，更是难上加难。其最终结果是，病毒潜伏感染的神经元极少被杀伤性 T 细胞所攻击消灭，从而也就为病毒提供了一个安全的藏身之地。

当 HIV-1 在 CD4⁺ 细胞中建立潜伏感染后，病毒的遗传信息就可被整合进入感染细胞的染色体之中。其结果就是，当这些细胞增殖时，整合的原病毒 DNA 就下传至子代病毒，使得病毒在感染个体内进行扩散。而单纯疱疹病毒与此相反，当其在神经元中潜伏时，其基因组以一个“自由漂浮”的 DNA 片状结构存在，它不与宿主细胞的染色体相关联。这一点很重要，因为感觉神经元一旦在体内定位后，它们就不再增殖，因而单纯疱疹病毒的 DNA 整合进入潜伏感染的神经细胞基因中并不能帮助病毒扩散。

当然，如果单纯疱疹病毒的生物学存在过程只是感染而后隐藏这样一个过程，那么，这种病毒的感染亦就不可能从一个个体传到另一个个体了。而要做到这一点，病毒则设计了一套放弃潜伏状态并不时激活的方法。病毒学家还未能完整理解这种激活的发生过程，但可以肯定的是，这种再激活肯定在一定程度上由病毒基因来加以控制，而且，这些基因在潜伏感染的神经细胞中应该是可表达的。但是，这种再激活事件通常是由一些外部因子所引起的，有如一些心理压力、身体的损伤（如性活动时的擦伤）、发热、紫外线等。在这些情况下，一旦病毒的再激活发生，病毒就会“清醒”而开始进行有限地复制增殖，并从神经元中释放，感染附近的上皮细胞，产生更多的病毒。

因此，单纯疱疹病毒实际上需要两种类型的宿主细胞以保证其生命周期的维持：即上皮细胞用于病毒的迅速复制增殖，神经细胞用于其建立潜伏性感染。这和 HIV-1 感染相反，后者能够以产生性和潜伏性方式感染相同的 CD4⁺ 细胞。当人类进行正常的接触、



亲吻、性活动时，单纯疱疹病毒可以有效地从感染个体向易感者的上皮细胞传播。一旦这个传播完成之后，病毒就实施所设计的逃避策略，以延迟天然免疫和获得性免疫反应的发生，以保证病毒在上皮细胞中的复制增殖和随后对神经细胞的感染。利用在神经细胞中建立潜伏感染，病毒得以在一定时间内再激活，因而单纯疱疹病毒在人类宿主的一生中都具有传染性，当再激活发生时，病毒可以从感染的神经元再感染附近的上皮细胞，借以放大其数量，保证病毒能够有效地传播至下一个易感者，这种感染—扩增—潜伏—再激活—再扩散的方式很有成效，以至于今天在美国出生的人群的80%，将来都可能会受到 HSV-1 或 HSV-2 的感染，甚至同时受到二者的感染。

6.2.4 病理学结果

单纯疱疹病毒在皮肤及黏膜表面的上皮细胞中复制得非常之快，因而能破坏这些细胞并产生出大量的病毒进一步感染邻近的上皮细胞。从这些情况看，可以预料，单纯疱疹病毒感染一种病理学结局就可能是在感染的上皮细胞层出现局部溃疡，这通常是由病毒

本身或是针对感染的免疫反应杀伤细胞所致。

隐藏于潜伏感染的神经细胞之中的单纯疱疹病毒会出现反复多次的再激活并感染更多的上皮细胞。所幸的是，由于该病毒所引起的免疫反应和免疫记忆均具有极强的功能，二次感染的严重程度和持续时间通常都很有有限。因而对大多数个体来讲，一次单纯疱疹病毒感染的结果主要是一场以疼痛及其引起的烦恼为主要特征的复发性皮肤疾病。

最早曾认为，单纯疱疹病毒仅仅是在感染个体出现复发时才会从细胞中释出，从而导致产生病毒的上皮细胞死亡，并引起溃疡和脓疱，从而定义了单纯疱疹这种疾病。但是，更为敏感的测定方法提示，病毒的逸出或多或少是一个连续的过程，伴随症状可有可无。因而从临床意义上讲，单纯疱疹病毒的感染，可能更倾向于是一种慢性感染，而非偶尔出现复发的潜伏性感染。该病毒感染能从无症状表现的个体向其他人传播的事实增加了病毒扩散的可能性，因为具有感染症状的个体大都可能避免亲密的身体接触。

在患病过程中，感染个体的手指能将病毒从口唇周围的病变部位传播至眼角膜的上皮细胞。统计表明，每年大约有 30 万新发的角膜疱疹病例在美国被确诊。不过，免疫反应能很快消灭感染的角膜上皮细胞，并且，这些细胞能被未感染细胞的增殖所替代。但是病毒亦能感染眼部周围的神经末梢，并形成潜伏性感染。在随后出现的病毒再激活时，病毒则还能感染眼部结构组织中的成纤维细胞。这些感染亦能被免疫反应所控制，但这时的的问题是，由于周围的细胞无法增殖，所以死亡的成纤维细胞是无法被代替的。而这些因过强免疫反应所导致的成纤维细胞的丧失，最终可导致失明。

由于强有力的免疫系统的存在，限制了大多数单纯疱疹病毒的感染，由此我们可以推测，对于那些免疫系统功能缺陷的个体，单纯疱疹病毒的感染复发频率会更高，引起更严重的后果。事实证明，新生儿由于其免疫系统的不成熟，容易发生重症疱疹感染。通常，这类感染最容易发生于那些母亲患有疱疹的新生儿，其在出生时，被母亲带有病毒的生殖道分泌物所感染。这种出生时的感染率，最高可达 30%，并通常发生于母体在分娩时正经历初次感染的情况；在母体处于有症状的复发期时，则此感染率约为 3%；而

对那些具有疱疹病毒感染，但在分娩时无症状表现的母体来说，这种感染率只有 0.1% 左右。新生儿疱疹通常是致命的。另外，如果感染出现在非常见部位（口腔、眼、皮肤）时，则病毒易于在相对不易为免疫系统所识别的情况下，传播至中枢神经系统和腺体、肺、肝脏等大器官。

单纯疱疹病毒能够感染神经细胞的现象提示了另一种可能的病理学结果，即脑炎，它主要见于 HSV-1。通常，当病毒感染感觉神经时，它将轴索从感觉神经元的尾部移至细胞核，并停留在那里，一旦出现再激活后，病毒向下可移向轴索，但有时也可向上端移行，感染其他中枢或脑的神经细胞。这种情况不太常见，但结果是非常严重的，若不加以处理的话，其死亡率可达 70% 左右。

6.3 人乳头瘤病毒——很安静的病毒

在我们所讨论的，经由人体亲密接触而传播的最后一个病毒是人乳头瘤病毒（HPV）。根据其主要壳体蛋白的不同而加以界定的 HPV 基因型已有 100 余个。这些基因型中的任何一个都能够感染人体的特定部位，其中的一些还可能经握手、赤足在游泳池边行走等很普通的方式传播；另外一些，则多以亲密的身体接触而传播，这些成员将是这一章中的重点内容。尽管 HPV 通常被认为是“疣”病毒，但事实上，引发疣的出现并非病毒所希望的。从病毒的角度来说，疣并非 HPV 复制、扩散和逃避宿主防卫的整个策略中所希望具有的病理学结果。

6.3.1 病毒的复制

人乳头瘤病毒是一个小的环状双链 DNA 病毒，由一个单一的核壳体包裹而成。尽管它在临床上具有很明显的重要性，但其复制过程的细节仍不是十分清楚，其原因是在实验室很难对其复制过程进行全面细致地观察。因此，有关对 HPV 的复制机理的认识，多数只是从与它很相近的一些 DNA 病毒的分析结果推测而来的。这些 DNA 病毒，如猴病毒 SV40，均能够在组织培养细胞中生长。但可以明确的是，HPV 的衣壳蛋白能结合到细胞表面的未知受体分子上，之后，病毒的基因则以某种方式进入细胞核，在那里，病毒的复制即可开始。然后，新的子代病毒基因由蛋白外壳包裹，形

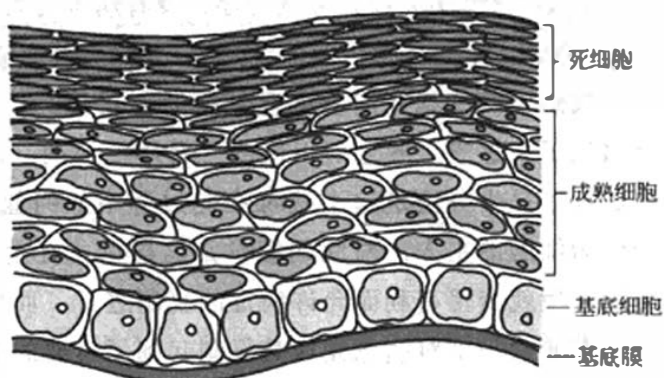
成的子代病毒颗粒离开细胞核并逸出细胞。

目前，HPV 的病毒基因已经有了明确的序列测定资料，由此已清楚，这个细小的病毒只有 8 个基因。其中的 6 个是在感染后早期即表达的，它们编码用于病毒 mRNA 合成调节和病毒基因复制的蛋白分子。另外两个基因所编码的两个蛋白分子，是用来构成病毒衣壳体的材料。这里要强调的是，所有的病毒 mRNA 分子，都是由 HPV 基因组的一条 DNA 链转录而成的。对此，我们首先会以为这似乎是病毒犯的一个错误，因为这个细小的病毒可以利用两条 DNA 链编码蛋白质，从而轻松地扩展其编码能力，而这种方式亦是腺病毒和其他病毒所使用的一种狡猾手段。但是，就如同我们将要看到的一样，避免使用重叠基因是 HPV 建立其平静的生活方式的关键。

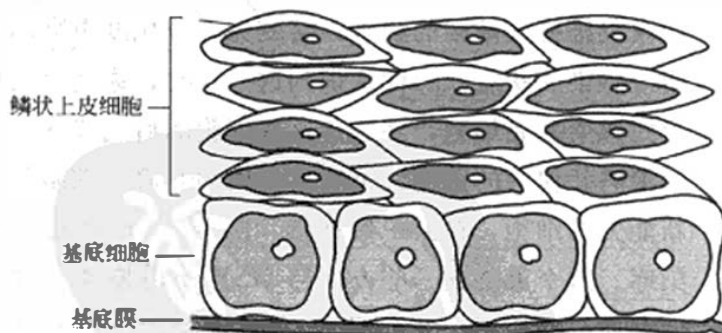
HPV 对于其所感染的细胞和其复制所需的生存条件是极其挑剔的，它感染的靶细胞是位于所有皮肤及黏膜下层的基底层细胞。这些细胞附着于基底膜上，并包括一些“基底层干细胞”，后者能在上皮细胞损伤或丢失后开始分化形成新的上皮细胞，这些干细胞的一些子代细胞能继续附着在基底膜上，成为干细胞，其他一些则被推移向皮肤或黏膜的表面，一旦这些细胞脱离了基底膜，就能分化成熟并停止增殖。

由于基底层细胞持续不断地生长增殖，被不停地推向皮肤表面的成熟中的上皮细胞，也就是角质细胞，将逐渐致力于产生角质蛋白，这和成熟中的红细胞转变为产生血红蛋白的工厂一样。当角质细胞接近细胞表面后，它们将变得逐渐扁平并最终死亡，其死因是由于产生大量角质蛋白而耗尽了自已。在其死亡过程中，这些细胞的核将破碎消失，细胞变得像一个存放角质蛋白的扁平口袋一样。这些死细胞通常形成 10~20 层的结构，并发挥有如连锁瓦片的功能以保护机体组织不受外界环境影响。当皮肤磨损或撕裂时，这些干燥的瓦片状的结构将会成片地从皮肤表面脱落，而后又被下面的新的一层瓦片状结构所代替。当然，这样的结构是基底层细胞增殖的最终结果。一般说来，从基底膜干细胞增殖的子代细胞不断推移至皮肤表面，并最终脱落的过程大约需要几个星期。

但对于位于阴道黏膜表面的上皮组织则就是另外一回事了，当



上皮细胞被不断增殖的基底细胞向上推移的时候，这些细胞亦逐渐变平，但它们仍然存活并具有完整的核。另外，这些黏膜表面的上皮细胞并不产生大量的角质蛋白，因此，这些趋近于表面的细胞，即鳞状上皮细胞则更像潮湿的煎饼状而不是干燥的瓦片结构。可以想见，角质化的多片状结构对于皮肤来说是一层理想的覆盖物，但这种干燥的片状结构对于阴道来说未必就合适。不过，相同的是，位于表面的鳞状上皮细胞也会脱落，随之由下层的鳞状上皮细胞替代补充。



在 HPV 的感染过程中，病毒穿越过皮肤上的破口和黏膜的撕裂伤，到达其靶细胞，即基底干细胞。为什么这些病毒要选择这些细胞还不是完全清楚，但有一个原因是明显的，那就是这些细胞是增殖的细胞。由于 HPV 只有 8 个基因，它不可能提供其 DNA 复制所需的所有物质，因而它必须在很大程度上依赖于那些正在增殖的细胞，以提供复制机器和相应的物质需要。但即使是这样，当 HPV 感染基底干细胞时，每个细胞只产生很少数量的病毒基因组，并或多或少地随基底干细胞 DNA 同步复制。而且进一步发现，此时病毒并不

在这些基底细胞中完成其复制程序，没有病毒的衣壳蛋白产生。因而在这个阶段，病毒的遗传信息是被困于增殖的基底细胞之中。

当被感染的细胞在向皮肤或黏膜的表层移行、成熟的过程中，奇迹出现了。这里，我之所以使用“奇迹”一词，是因为就连病毒学家们也不是十分清楚这个病毒在此过程中如何能从一个“乘客”身份变为细胞的主人。对此的假设是这样的，在上皮细胞成熟时，其中的环境就变得有利而允许病毒的复制进行。而且，有两个病毒的蛋白在此过程中对病毒完成其复制起到了重要的作用，它们就是 E6 和 E7 蛋白。这两种蛋白对成熟上皮细胞始终保持一个增殖状态具有网络效应，其作用结果使得细胞内那些维持 DNA 复制的基因持续表达，而那些在通常情况下引起细胞停止增殖的抑制效应被终止。因此，在成熟的细胞中，病毒 DNA 复制的效率增加了，产生了更多的病毒基因组，合成了病毒衣壳蛋白，新的子代病毒颗粒也随之组装。当感染细胞移行到皮肤或黏膜的表层之时，许多新的病毒毒粒已完成了它们的制造过程，并从皮肤或黏膜的表面逸出。

正是通过在上皮细胞成熟过程中“换挡”，HPV 从在基底细胞中仅仅维持其基因的状态，转变为在分化度更高的上皮细胞中全力增殖感染的状态。当你认识到这一点时，你就会发现，这种以温和形式感染基底细胞，并等待这些细胞的后代成熟之后再扩增的病毒的策略是何等的聪明。很明显，因为基底干细胞是一类具有自我更新能力的细胞，在其中的感染，使 HPV 能够建立起一个长期的感染库。这个策略在一些方面与 HSV 使用神经细胞作为终身的病毒储存库，并使用上皮细胞作为病毒制造工厂的方法相似。不过，HSV 在感染和引起病变之后杀死了上皮细胞，与 HSV 不同的是 HPV 不杀死其靶细胞，因此大多数 HPV 感染是隐性的。

6.3.2 病毒的传播

利用在上皮细胞梯级移动至皮肤或黏膜表面的过程中制造感染性病毒的方式，感染个体可以持续不断地将新产生的病毒释放出体表，而通过这些部位，病毒能够传播至其他个体。因此，HPV 即可通过与感染个体直接的身体接触传播，也能够通过接触那些被污染物体的表面而传播。而且，这样的传播还由于该病毒的衣壳能够

抵抗那些可以杀死许多其他病毒的理化因素，例如去垢剂、酸、醚、热和干燥等而得以加强。实验证明，在避孕套上所用的那些去垢剂，虽然可以杀死或控制 HIV-1 和 HSV，但对 HPV 是无效的。而且，由于大多数生殖部位的 HPV 感染是无症状或一过性的，因而也很难准确地计算这种病毒经性传播的有效性如何。不过，由于美国每年发现的生殖器 HPV 感染病例超过 100 万例，已确定 HPV 的某些基因型（包括 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18）可以通过性途径而有效地传播。近 30 年来，美国国内的生殖器 HPV 感染显著增加，速度甚至快于生殖器疱疹感染的增加。资料已经明确，HPV 现在已是仅次于支原体的最常见的性传播疾病，在美国现有至少 2500 万感染者。而且，那些通常感染生殖器官的 HPV 型别也可扩散到呼吸道，形成感染，这多是由于口交或是 HPV 感染母亲在分娩时传给婴儿。

HSV 的感染通常是终身的，相反大多数生殖道的 HPV 感染^①是一过性的，有的维持数月，有的维持数年。当细胞增殖时，细胞的 DNA 得以仔细地分配，因而每个子代细胞都能够得到一套完整的染色体。而 HPV 的 DNA 则以一种随机的方式在基底细胞增殖时传到下一子代细胞。其结果是，一个注定要进入上皮细胞梯级上升过程的子代细胞可能得到了病毒的基因组，而另一个变为新的干细胞的子代细胞则变为无感染状态。而事实上，基底干细胞丢失病毒基因组的可能性的确是很大的，因为在分裂的基底干细胞中存在的 HPV 病毒基因数量是很少的，这种情况在 HPV 感染时很常见。因此，HPV 感染通常不会维持终身的原因之一就是感染的基底干细胞在增殖时丢失病毒基因。而病毒感染一过性的另一个原因则是由于病毒在感染过程中易被机体免疫系统所消除。这一点又和 HIV-1 及 HSV 感染大相径庭，因为对二者来说，免疫系统要想清除它们几乎是无能为力的。

6.3.3 病毒的逃逸策略

感染的上皮细胞在成熟和向皮肤黏膜表面移行的过程中，它们

① 原文此处为生殖器疱疹感染“genital herpes infections”，疑应为 HPV 感染——编者注。

通常会停止增殖。为了保持这些成熟细胞停止在“增殖模式”上，HPV的E7蛋白可以结合一个细胞蛋白——pRB，这个蛋白分子的正常功能是抑制细胞的增殖，而E7蛋白对pRB的结合，使得后者的抑制功能失效。这就导致了细胞内DNA复制所需的整套基因都处于激活状态。

但到了这个时候，病毒显然遇到了一个问题，虽然病毒蛋白E7的表达使得感染细胞进入了一个准备状态，但pRB抑制复制的功能受到突然变更显然是非正常的，而当非正常的细胞DNA复制发生时，细胞就会由于凋亡的启动而程序化地进入自杀过程。这种自杀程序的实行是宿主防卫病毒摄取细胞复制功能的最好措施，因为当细胞自杀时，病毒就和它同归于尽。但对HPV来说，它很幸运地解决了这一问题，从而避免了细胞的死亡。HPV编码的E6蛋白可以阻断自杀防卫功能。因此，在HPV的E6、E7蛋白共同作用下，病毒即维持了非计划的细胞DNA复制，又避免了通常打乱细胞周期的结果——即凋亡导致的死亡。

在HPV的感染过程中，HPV不会在其复制DNA基因组时产生双链RNA，也不形成病毒包膜，而所有的相关mRNA都只从一条DNA链转录产生。这样的结果是该病毒在感染过程中不会诱导干扰素的产生。而我们知道，干扰素的产生是机体在病毒感染早期产生的指标之一，亦是天然免疫系统激活所依赖的信号。没有干扰素的产生将有助于HPV避开天然免疫系统的监视。另外，病毒感染时另一个激活天然免疫系统的主要指征是细胞的非正常死亡。恰好，HPV在其感染过程中也不会杀死细胞，从这个角度讲，天然免疫系统也不会被激活。因此，由于HPV既不能诱导干扰素产生，也不会杀死其靶细胞，所以，天然免疫系统通常察觉不到有病毒感染。很明显，如果天然免疫系统不能感知危险，那么，获得性免疫系统也就不能被启动。如此看来，HPV在生殖部位的感染的情况是：病毒通过一些破口或撕裂伤进入皮肤或黏膜，感染基底层的上皮细胞，然后小规模地开始其生产子代病毒的增殖工作，并不受天然免疫反应或是获得性免疫反应的影响。同时，病毒还能够从感染个体很“安静”地通过其性伴侣的上皮组织上出现的伤口或撕裂处传播，而在此期间，免疫系统一直都处在昏昏然、无视

HPV 感染的状态之中。

如果把 HIV-1、HSV 和 HPV 比较一下，可以看到，它们都在感染过程中各自使用了不同的策略，以保证在感染宿主主体内存留足够多的时间，以便能够有效地进行下一轮新个体的感染。为此，HIV-1 维持一种潜伏的慢性感染，但在其中，病毒始终都在持续与宿主防卫机制对抗；HSV 则选择一种隐藏在神经细胞中，并不时重新激活以产生感染性病毒的方式；而 HPV 的感染则是一种很安静的形式，宿主免疫系统在感染早期总是处于浑然不觉的状态，这使得病毒获得了充分的时间去扩散。

但是在大多数 HPV 感染的情况下，机体的天然免疫系统及获得性免疫系统最终还是“醒来”，是什么原因惊醒了宿主防卫机制尚不太清楚，其可能性之一是此时存在的另一种性传播疾病，例如支原体感染，在附近的上皮组织中引起了炎症反应，从而同时激活了抗支原体及抗 HPV 的免疫反应。另外，一些型别的 HPV 可以引起突出皮肤的疣，如果它们偶尔被擦伤了，就可能引起炎症，如被细菌感染。这就会引起免疫反应，使病毒暴露于免疫系统之前。因此，尽管 HPV 最容易被人们将其与疣的发生联系在一起，但对于 HPV 来说，引起疣的发生并不是病毒的真正兴趣。资料已经证明，HPV 从疣的表面向外的传播并不比从其他感染上皮组织向外传播更为有效。

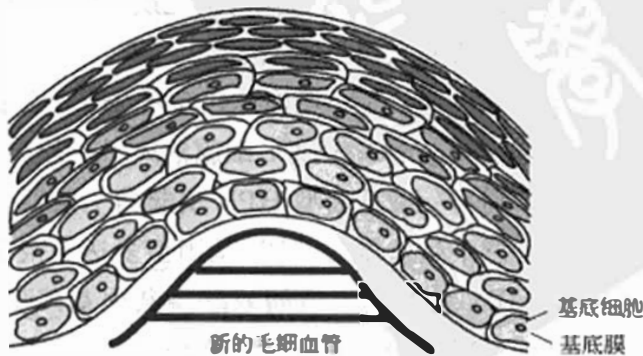
免疫系统最终消灭 HPV 感染的主要武器是杀伤性 T 细胞。这很明显，因为抗体在病毒一旦进入基底细胞后是无法接触到病毒的。当免疫系统最终被激活时，HPV 和被其感染的细胞可以很快被消灭。资料证明，疣在免疫系统清醒过来后即很快消失。但要强调的是，这一由杀伤性 T 细胞执行的免疫反应是 HPV 基因型特异性的，虽然生殖部位的软疣可能很快消失，但身体其他部位（如手）的疣——如果它们是由不同基因型的 HPV 引起的——则依然存在。甚至，当激活的杀伤性 T 细胞消灭了一种 HPV 基因型引起的生殖器疣，而另一种基因型 HPV 引起的生殖器疣则仍可能不受影响。由于能感染生殖器的 HPV 基因型多达十余个，所以感染了一种基因型 HPV 的个体可能同时感染其他基因型 HPV，或者是继发感染其他基因型 HPV。。从这个角度讲，HPV 很像接力赛中

的具有相同标识的一个代表队，如果激活的免疫系统消灭了一个基因型的 HPV，通常有另一个基因型的 HPV 已经或即将出场，取代前者的位置。这就是为什么 HPV 这个通常只建立一过性感染的病毒，能在任何一段时间内最终感染很大一个群体的原因。

6.3.4 HPV 相关的病理学

疣是生殖器官 HPV 感染最常见的现象。但是，生殖器疣的形成只是冰山一角，因为大多数生殖器 HPV 感染都不是显性的，即使是显微镜下的组织学检查也常常不能发现。例如，当对女大学生进行大规模体检时，大约可以发现 50% 的人群生殖器的 HPV 感染阳性。然而，在组织学检查发现非正常细胞的仅占这些人群中的 3%，而表现有生殖器疣的只有 2%。所以，尽管 HPV 的生殖器感染很常见，但生殖器疣的表现在这样的感染中则是不常见的。

疣的一个结构性特征就是局部皮肤的增厚，这是由于基底膜和皮肤表面之间的上皮细胞层的增加引起的。正常情况下，皮肤的厚度是被小心控制的，就好像基底干细胞能够“清点”其上的细胞层数，并分裂恰好能补充从皮肤表面丧失的细胞数。当然，这一过程的实际情况如何尚不清楚。但是，当疣发生时，其部分原因有可能就是这一“清点”的功能给弄混了。当然，实际机理可能很复杂。通常，上皮细胞是通过位于基底膜下面的毛细血管来获取营养的，因此，活的上皮细胞就必须位于距离这些毛细血管 0.1mm 的距离内以确保能获取营养。这就意味着，疣的活细胞也只能在基底膜之上的 0.1mm 范围内。但是，疣通常都能高于皮肤表面几个毫米。这就提出了一个问题，疣到底是什么东西构成的呢？对此的回答是，疣是由增厚的上皮组织构成的，但其是由于上凸的基底膜所导



致的。而这种基底膜的突起则是由基底膜下的结缔组织的增殖以及为支持这种增殖而扩增的毛细血管系统所形成的。

既然如此，那么，当我们提出 HPV 的感染是如何引起疣的發生的问题时，我们实际上是在问，HPV 这一病毒是如何引起基底膜上和基底膜下的细胞出现非自然增生呢？对此问题的答案仍然是不清楚的。同时，实验已经证实，任何一种 HPV 产生的病毒蛋白都不会直接引起血管的增生（血管生成）。这很容易理解，如果病毒蛋白的表达会直接引起非正常的细胞增生和血管生成，那么所有的 HPV 感染就都会引起疣的出现。但事实是，它们并没有都引起疣的出现。

一种对 HPV 相关软疣出现的可能解释是，由于 E6 和 E7 蛋白引起了受感染细胞周期调控的失控，增加了 HPV 感染的基底细胞中的 DNA 发生突变的可能性，从而这些突变的细胞有可能产生能够促进细胞和血管增殖的特定分子。但由于仅有某些特定突变具有这样的效应，所以也仅有一小部分的 HPV 感染有可能导致疣的产生，这一解释比较接近事实。进一步看，疣的产生通常是在基底细胞首次感染的几个月后，这可能是由于产生合适的突变需要足够长的时间。因此，从这个意义上讲，疣的出现很可能是 HPV 产生 E6、E7 两种病毒复制所需蛋白分子而导致的意外病理结果。

在极少数情况下，某些致癌型别的 HPV 感染确实会引起宫颈癌这种主要的子宫肿瘤。在这里，我说“极少数”是因为在生殖器 HPV 感染的妇女中不到 1% 的人会发展为宫颈癌。但是，由于感染 HPV 女性的基数如此之大，因此 HPV 相关的宫颈癌已变成女性常见肿瘤的第二位。

尽管已有十余种 HPV 被认为是具有致癌可能性的，但其中最常在宫颈癌中见到的是 HPV-16，而 HPV-18、HPV-31、HPV-45 等等则较少出现。显然，单独的 HPV 感染并不能引起宫颈癌的发生，因为绝大多数生殖器 HPV 的感染并没有导致癌症的发生。而对宫颈癌患者的详细检查表明，在 90% 以上的患者中可能会发现一种以上的致癌型别的 HPV 存在。所以说，虽然 HPV 感染不足以引起宫颈癌，但在多数情况下，这种感染对于宫颈癌的发展似乎也是一种必要的因素。现有的假说认为，虽然 HPV 的感染能够增

加宫颈癌发生的危险性，但在 HPV 感染细胞癌变之前，其他的刺激因素是需要的。HPV 感染易于发生宫颈癌的机制尚不完全清楚，其可能的机理如下所述。

分析认为，在宫颈癌细胞中表达的致癌性 E6 和 E7 蛋白与那些非致癌性的 E6 和 E7 蛋白至少有两个方面的不同之处。首先，非致癌性的 E6 和 E7 的生物活性较弱，通常只刺激引起少量的细胞额外增生——只需满足病毒的复制。相反，致癌性 E6 和 E7 较非致癌性者更易于打乱细胞周期。例如，致癌性的 E7 蛋白能够以很强的活性结合于细胞的 pRB 蛋白，而非致癌性 E7 此活性则较弱。这一结果使得致癌性 E7 会很快引起细胞出现增殖。仿佛致癌性 HPV 要绝对保证它们不能停留于那些不增殖的上皮细胞。同时，为避免出现这种强烈增殖引起的不良后果，致癌性的 E6 蛋白会促进细胞内 P53 蛋白——肿瘤抑制因子——的降解，而我们知道，P53 通常是在细胞中 DNA 复制出现问题时启动自杀机制（即凋亡）的重要蛋白分子。

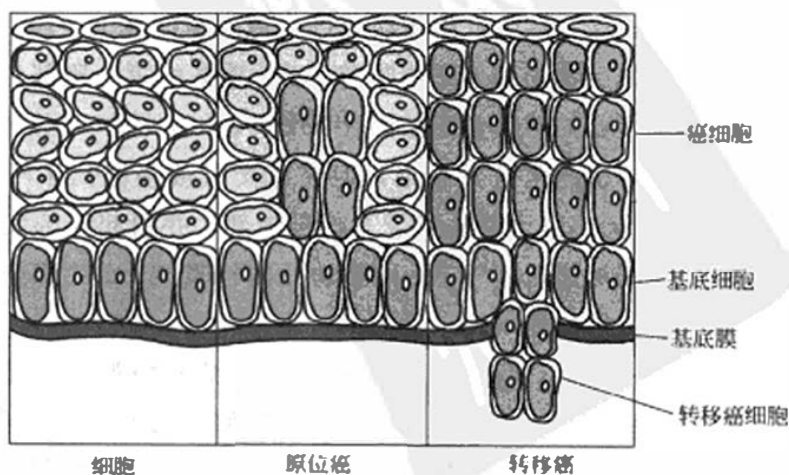
虽然致癌性 E6 和 E7 蛋白在其活性上明显强于非致癌性的 E6 和 E7，但还不能说明全部。在 HPV 感染的细胞中，病毒的基因组通常以环状双链 DNA 形式存在，它漂浮在感染细胞的细胞核质之中。它不像 HIV-1 或是 HTLV-1，它们能够编码整合酶蛋白，能以精确的机制将病毒 DNA 整合进入细胞染色体中。但在极其偶然的情况下，HPV 的 DNA 也能够被整合进入细胞的基因组中。而这种无目的的 HPV DNA 的整合属于一种随机事件，它可能发生在细胞 DNA 损伤的修复期间。由于这种整合是不精确的，故病毒基因在插入细胞染色体时会被打断或部分丢失。当然，这种病毒遗传信息的丢失有可能有效灭活病毒，因此，该 DNA 整合进入细胞基因组意味着 HPV 生命的终结。而 HIV-1 则与之相反，它利用精确的机理将原病毒 DNA 整合进入感染细胞的基因组是为了继续存活。

虽然这种无目的的整合通常会有一些 HPV 基因的丢失，但对致癌性 HPV 基因型的感染来说，在宫颈癌细胞中发现的编码 E6 和 E7 蛋白的基因总是完整的。而且，这种病毒基因的整合还能导致 E6 和 E7 蛋白表达的增加，尽管其原因尚不十分清楚。在某

些情况下，病毒蛋白 E2 的基因，它通常控制 E6 和 E7 蛋白以低水平表达，会在整合过程中丢失。另外，在编码 E6 和 E7 的 mRNA 中的某些信号也会在整合过程中被切除，它们在正常情况下能缩短 E6 和 E7 mRNA 的生存期。它们的丢失，导致 E6 和 E7 的 mRNA 更稳定，使 E6 和 E7 蛋白出现更高的表达。

通常，只要感染细胞内的病毒基因组未能整合进入细胞染色体中，则上述具有致癌意义的 E6 和 E7 蛋白的增加也就没有太大意义。一旦致癌性 E6 和 E7 的基因不幸整合，E6 和 E7 蛋白开始高表达，那情况就不太好了。在这时，细胞将会受到过表达和功能更强的 E6 和 E7 蛋白的强烈影响而增加突变的可能性。而肿瘤抑制蛋白 P53，虽然其通常能够防止具有突变倾向的细胞癌变，但此时会由于 E6 的作用而被去除。因此，可以明确，当那些通常为 HPV 复制所需的病毒基因整合进入细胞基因后，它们将出现非常强的表达，从而使得细胞癌变的倾向加强。这些病毒基因编码的蛋白具有使所感染细胞突变率增加的功能，同时还能够使细胞内那些可以防止这些突变出现的机制失活。

不过有幸的是，致癌性 HPV 基因以上述方式整合而使 E6 和 E7 表达失控的情况是罕见的。这实际上也是仅有极个别感染 HPV 的女性最终形成宫颈癌的原因之一。而且要产生癌细胞仅使一个肿瘤抑制蛋白（如 P53）彻底失活是远远不够的，整合了 HPV 基因的细胞癌变还有赖于一些其他细胞基因的突变。这亦是宫颈癌通常发生在 HPV 感染后数十年的原因之所在。在这些 HPV 感染细胞



的癌变前期，它们需要不断地积累突变，并通过这些过程，逐渐倾向癌细胞的特性。在最后，这些突变的细胞学会了癌细胞的所有手段，如怎样破坏穿透基底膜，或利用其他部位转移恶变等。

虽然致癌性的 HPV 能够感染女性生殖道的不同部位，如外阴和阴道，但大多数 HPV 相关肿瘤总是发生在宫颈的移行区，即上皮从多层鳞状上皮转变为宫颈内的单层上皮组织的区域。但为什么这个区域会是宫颈癌发生的热点却无法得知。不过，由于宫颈癌常局限于这个区域，而且癌变的演变需要较长时间，因而对这一移行区的细胞涂片检查，可以很有效地早期诊断宫颈癌。

值得强调的是，尽管致癌性的 HPV 基因型能引起外生殖器疣的出现，但绝大多数 HPV 相关的生殖器疣是由非致癌性的 HPV 基因型引起的，以 HPV-6、HPV-11 多见。不过，由于同时感染一种以上的 HPV 基因型很常见，所以生殖器疣的出现就有可能是致癌性 HPV 感染的信号。有意思的是，生殖器疱疹病毒感染过去曾被认为也是宫颈癌的原因之一，但由于疱疹病毒 DNA 未能在宫颈癌细胞中持续检出，所以现在认为，HSV 引起的生殖器感染，就如同外生殖器疣一样，可能是某些可能导致致癌性 HPV 感染的性活动的特征。

当然，男性也可能被致癌性 HPV 基因型感染，这也是女性被感染的原因，不是吗？但 HPV 相关的阴茎癌是极为罕见的，这可能是阴茎表面没有和子宫颈那样的移行区的原因。从这个角度讲，类似的移行区倒是见于呼吸道。在声带部位，具有多层柱状上皮组织向假多层上皮组织转化的区域，该区域上至声带，下行至气管开口处。这个部位是呼吸道 HPV 感染的第一靶部位。在成人中，这个部位的感染常由基因型 HPV-6 和 HPV-11 引起，这两个基因型通常引起生殖器感染，但在口交时被移植到了呼吸道。呼吸道的 HPV 感染可能从声带下行至肺部，并引起疣的发生，若不加以治疗则可能阻塞气道。而婴幼儿的呼吸道 HPV 感染则是由于分娩时的母体传播所致。

到此，我们已介绍完了 12 个病毒模型中的最后一个。在这一群病毒中，每一个都是学会了如何与人类宿主协调共处的病毒。在下一讲中，我们将讨论一些不能与宿主如此协调共处的病毒，它们

是一些新发现的病毒，其中一些也将进入到我们讨论的“病毒的世界”中。

表 6-1 总结了本讲三个病毒如何解决复制、传播与逃避的策略。

表 6-1 由于身体的亲密接触而感染的三种病毒的特性

| | HIV-1 | HSV | HPV |
|----|---|--|---|
| 复制 | <p>单链 RNA 基因组 具有衣壳及包膜 属于逆转录病毒——由其逆转录酶产生双链 DNA 基因拷贝，并能够合进入宿主染色体 致细胞病变</p> | <p>大的、双链 DNA 基因组 具有衣壳、间层及包膜 以滚环方式复制 在上皮细胞中病变，但在神经细胞中无病变</p> | <p>小的、环状、双链 DNA 基因组 具有单一衣壳 在基底上皮细胞中缓慢复制，但在成熟的上皮细胞中可迅速复制 无效细胞病变作用</p> |
| 传播 | <p>感染 CD4⁺ T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞 在体内主要由感染 CD4⁺ T 细胞传播，引起系统性感染 通过亲密接触传播——在与其他性传播疾病相伴情况下具有较高的传播率 可建立 CD4⁺ 细胞的潜伏感染</p> | <p>在上皮细胞中有效复制，在神经细胞中极少产生甚至不产生病毒子代 局限性感染，无系统性感染 通过身体的亲密接触而传播 在神经细胞中建立潜伏感染</p> | <p>感染基底上皮细胞，但不产生病毒，直至这些细胞成熟并移向上皮表面 局限性感染，无系统性感染 通过身体亲密接触，多见于上皮层损伤而暴露基底细胞的情况 在基底上皮细胞中建立慢性感染</p> |
| 逃逸 | <p>隐藏于潜伏感染的 CD4⁺ 细胞中 具有高突变率 破坏免疫系统的细胞或使其活性降低</p> | <p>隐藏于潜伏感染的神经细胞中 病毒蛋白干扰补体蛋白和抗体的作用</p> | <p>隐藏于感染的基底上皮细胞中 静息状态的病毒常常不能立即激活获得性免疫系统 病毒蛋白驱动细胞增殖，并对抗相应的保护机制</p> |

(李琦涵 姜莉 译)

7 新出现的病毒

上 讲 提 要

在上一讲我们讨论了三种不同的病毒，它们都能通过身体的密切接触进行传播。人免疫缺陷病毒1型（HIV-1）是单股RNA病毒，其复制通过DNA中间体进行。单纯疱疹病毒（HSV）和人乳头瘤病毒（HPV）是双股DNA病毒。单纯疱疹病毒是具有很多遗传信息的大病毒，以至于它能在不处于增殖状态的细胞中增殖。相比较而言，人乳头瘤病毒和HIV-1都是只能依赖宿主细胞的生物合成系统进行复制的小病毒。虽然HIV-1能感染某些“休眠细胞”，但若被感染细胞不处于增殖状态，产生的病毒量就很少。因此，作为它们增殖的策略之一，HIV-1、HPV能合成一种促使感染细胞增殖的蛋白质。

这三种病毒都能利用人类对彼此之间身体的亲密接触的欲望进行传播。接吻和口交能很容易地传播HSV，但不易传播HIV-1和HPV。这三种病毒都能通过阴道性交传播，但对于HIV-1，这并不是它固有的、有效的传播方式。如果伴有其他性传播疾病，无论是阴道性交还是肛交，HIV-1的传播效率都会明显提高。所以，那些性生活混乱的人不仅更有可能接触到HIV-1感染者，也更有可能感染其他性传播疾病，这些疾病有利于HIV-1感染。肛交比阴道性交更容易感染HIV-1，因此，有肛交经历的男性常常成为传播HIV-1的主要人群。

当然，对于能通过密切接触进行传播的病毒，如果它所遇到的宿主免疫反应能将它很快清除，那么它也不可能在人群中传播。因为大多数人是有不会那类不正常的性行为的。因此，为了成功地进行传播，性传播病毒必须想办法在感染者体内呆上足够长的时间，使它们有机会去感染其他人。HIV-1、HSV和HPV用各自不同的办法做到了这一点。

HIV-1侵入CD4⁺细胞，形成潜伏感染，免疫系统很难识别，这些细胞就成了HIV-1的宿主细胞。但是，这些感染细胞随时都能转变成病毒的“生产车间”，生产出大量的新病毒。因此，HIV-

I 既能把 CD4⁺ 作为它的栖身之所，又能把 CD4⁺ 作为它的“病毒工厂”。通常当感染细胞生产出新病毒后，细胞要么耗尽精力而亡，要么被免疫反应清除。由于 CD4⁺ 细胞是免疫系统最重要的细胞之一，随着 CD4⁺ 细胞的逐渐消亡，机体抵抗力也将消失。另外，HIV-1 很容易变异，杀伤性 T 细胞和抗体很难将它清除。由于上述原因，HIV-1 最终能形成慢性感染。在感染期内，大量的病毒不断产生，而大量的 CD4⁺ 细胞不断被杀死、被取代，机体免疫系统英勇地和病毒战斗。在这漫长的斗争中，感染者通常无症状。在大约十年的窗口期内，感染者通过与其他个体的密切接触就能传播病毒。最终，机体免疫系统要么由于病毒感染、要么由于自身免疫而遭到破坏，使感染者最终死于机会感染。

HSV 采用一种感染不同细胞的策略来延长感染期。首先，他感染皮肤或黏膜表面的上皮细胞，产生大量有感染性的新病毒。然后，在被宿主产生免疫反应清除之前，HSV 感染附近的神经细胞，形成潜伏感染而“隐藏起来”。在这种状态下，HSV 随时都能被“唤醒”去感染上皮细胞，制造更多的新病毒，通过密切接触感染其他宿主。在病毒反复增殖的过程中，上皮细胞被病毒或是被抗感染的免疫反应破坏而形成疱疹，但是大多数复发感染是无症状的。可见，通过感染两种不同类型的细胞（上皮细胞和神经细胞），HSV 巧妙地避开了免疫系统，建立了病毒藏身之所，使感染者终生都可能传播病毒。

HIV-1 用一种细胞作为其宿主，同时又用该细胞来制造病毒；HSV 则是用两种不同的细胞来达到这两种不同的目的；而 HPV 是用两个不同成熟阶段的上皮细胞来达到其目的的。HPV 感染所有上皮表面下基底膜上的基底干细胞，因为基底干细胞能不断地进行分裂增殖产生新的细胞，它们可以作为病毒的长期宿主。在其中，病毒进行缓慢地环状 DNA 的复制，但不产生病毒。当基底干细胞分裂增殖的新细胞生长成熟并移向表层时，HPV 就开始进行病毒增殖，装配新病毒。最后，当这些细胞到达上皮表层时，就能释放具有感染性的新病毒。因为 HPV 不破坏感染细胞，也不诱导产生干扰素，所以在病毒感染最初的几个月或几年里，机体的免疫系统好像是“睡着了”似的，对感染毫无觉察。当这些上皮细胞成

热后，新的病毒颗粒就不断地产生，给这种“安静”的病毒足够长的时间去感染其他人。尽管如此，在多数情况下，机体免疫系统最终会“醒过来”清除感染。因而，与 HIV-1、HSV 这两种能形成终生感染的病毒不同，大多数 HPV 的感染是短暂的。

HPV 依赖处于增殖状态的细胞为它提供复制所需的物质，而成熟的上皮细胞通常在脱离基膜后就停止增殖。为使感染细胞一直处于增殖状态，HPV 编码两种蛋白质：E6、E7，它们均能刺激感染细胞进行增殖。虽然病毒的增殖需要依靠这两种蛋白质的功能，但由病毒引起的这种非正常的细胞 DNA 的复制，也会造成 HPV 感染细胞的 DNA 产生变异，其中某些变异有可能会诱导细胞增殖和促进血管形成的细胞因子产生，最终形成疣。极少数情况下，致癌型 HPV 的 DNA 能整合到被感染的基底细胞的染色体上，此时会产生大量的致癌性蛋白质 E6 和 E7，它们使被感染细胞的 DNA 更易变异。有时，经过多年的积累突变，被感染的基底细胞变成了转移癌细胞。所以，尽管 HPV 感染很普遍，但通常没有明显症状，只是偶尔有疣的产生，并仅有极少数感染形成细胞癌变。

关于什么是新出现的病毒有多种定义。我喜欢一个简洁明了的概念：新出现的病毒就是最近才引起人们注意的病毒。当然，病毒总是一直在不断地出现，但是我们所关注的是那些目前才出现的病毒。

7.1 新出现的病毒从哪里来？

新出现的病毒来自火星。不，玩笑而已！因为任何新病毒都必须懂得怎样增殖、传播和侵入宿主，在我们的一生中不可能目睹到有哪一种全新的病毒在一瞬间就能进化形成，人类的寿命和进化产生一种全新的病毒所需的时间比起来短得多。在我们的一生中任何新出现的病毒有可能是早就存在的，只是由于生存环境的改变才显现出来；或者可能是那些早已在地球上生存了几千年的病毒经过近期的变异而来的。

某些病毒的“出现”是因为人类科学技术发展到可以检测到它们的存在。一个很好例子是丙型肝炎病毒（HCV），在 20 世纪 60 年代末和 70 年代初，乙型肝炎病毒被认为是引起输血性肝炎的病

原体。这种论断很容易通过事实来证明，因为感染者的血液充满了有感染性的乙型肝炎病毒颗粒。但是，实验很快就证实并非所有输血性肝炎都是由乙型肝炎病毒引起的，于是人们开始研究其他可能污染血源的病毒。直到 20 世纪 80 年代末期，随着生物技术的发展，人们最终才确定 HCV 是真正的“原凶”，并且发明了一种诊断试剂，用它可以筛选出被 HCV 污染的血液。那时，全世界已有数百万人感染了 HCV。

病毒会在人类改变了他们的生活方式时出现。约 6000 年以前，人类在相对孤立的部落中生活着。大约就在那时，城市开始兴起，大量的人开始聚集在一起生活。生活方式的改变使像麻疹这样的病毒能不间断地在人群中传播。麻疹病毒感染期短，感染后能获得终生免疫，且只感染人。麻疹病毒来自哪里仍是谜，或许最初它感染某种动物，但不管情况如何，城市人口密度的增加使它成功地感染人类成为可能。

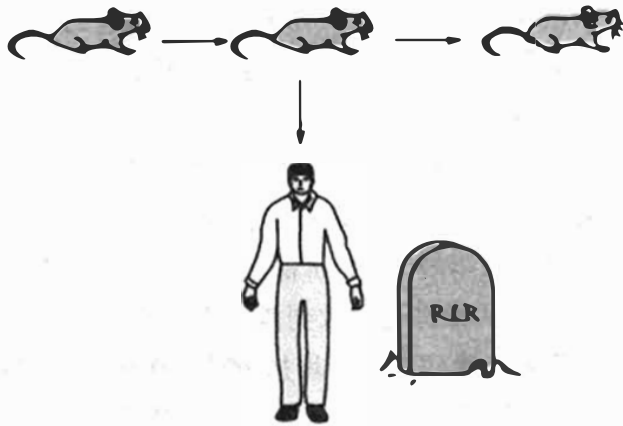
HIV-1 的出现又是一个典型例子，它的出现也是由于人们生活方式的改变。近来的研究分析表明，大约在 20 世纪中期，人从黑猩猩身上感染到 HIV-1 的祖先。HIV-1 不会使黑猩猩产生获得性免疫缺陷综合征（AIDS）样的症状，这阐明了一种重要的理论：相同的病毒感染不同的物种，产生的结果是不一样的，即使是亲缘关系很近的像人类和黑猩猩之间也是如此。因为 HIV-1 和黑猩猩之间已建立了一种稳定的病毒—宿主关系，HIV-1 或和 HIV-1 非常类似的一种病毒有可能已经在黑猩猩群体中存在着相当长的时间。如果这是事实，那么很可能 HIV-1 在 20 世纪以前就已经从黑猩猩传染给了人，只是最近才被发现而已。有事实可以证明这一观点，HIV-1 是一种喜欢“城市生活”的病毒。50 年前大部分非洲国家才开始城市化，愈来愈多的农民从农村涌入到大城市，男人们离家到城市打工，从而繁荣了城市中心的色情行业。事实上，很多非洲男性在城里都有“第二个妻子”——一个他与其他工人共享的妻子，妓女。这些妓女成为传播 HIV-1 的中心，工人们从妓女身上感染到病毒，又把病毒传染给他们的家人。另外，城市的发展促进了长途运输业的发展，男人们驾驶着卡车把商品运送到非洲各地，很多人会出入沿途的妓院，这样就很容易把 HIV-1 传到尽可

能远的地方。因此，非洲城市化使感染黑猩猩的病毒成为对人类致病成功病毒。

“翻开一块岩石”，病毒也会出现。例如空旷的雨林使人类能接触到那些从来没遇到过的动物，人类完全暴露在那些能感染人的病毒面前。对于这些病毒，人不是它们的自然宿主。最可怕的是，这些病毒毒力极强，人是它们的最终感染者。它们非常致命，感染者还来不及传播病毒往往就已经死亡。1976年埃博拉病毒（Ebola）在非洲雨林被首次发现，它可能来自一种未知的动物宿主。Marburg病毒——Ebola病毒的一个近亲，在1967年第一次被发现。当时在德国Marburg和Frankfurt的实验室，工作人员在处理来自乌干达的被Marburg病毒感染的非洲绿猴肾时被Marburg病毒感染。Ebola病毒和Marburg病毒都可以通过身体接触在人群中传播，甚至也可能通过空气传播，病毒能造成大多数感染者出现出血症状，并死于黏膜（鼻、肠）出血。幸运的是，检疫能有效地控制它们的传播，使它们只能造成零星感染，隔几年才发生一次，通常是在人密切接触到感染的非人灵长类动物的时候。由于它只是零星地感染人，因而一定存在它的自然宿主（被病毒感染后几乎不产生任何病理反应的宿主）。但到现在，Ebola病毒和Marburg病毒的自然宿主还没有找到。

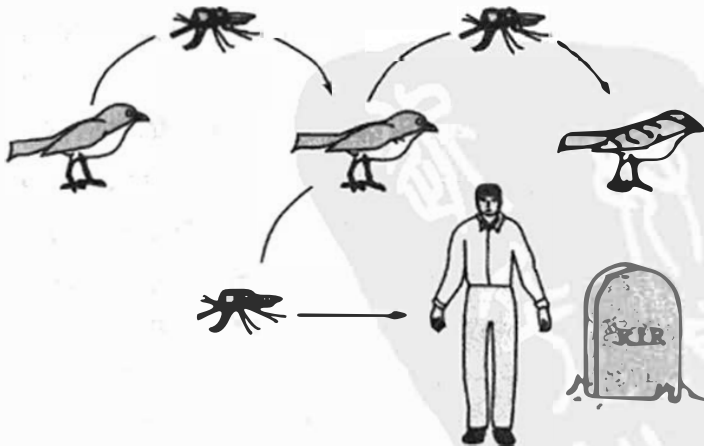
1993年，在新墨西哥州东北部Four Corners地区出现了几例无法解释的死亡病例，患者是由于肺部积液窒息死亡。死亡原因很快被查明，他们是感染了一种汉坦病毒（hantan），命名为Sin Nombre（无名）病毒。从那时起，美国的许多州报告了几百例感染这种汉坦病毒的病例，大多数病例发生在农村。研究发现，病毒的自然宿主是广泛分布于美国和加拿大各地的一种鼠（deer mouse）。这种鼠感染Sin Nombre病毒时并不会发病，而鼠或人接触到被感染的鼠尿液中的病毒，就会被传染。由于人类闯入了固定的病毒—宿主自然系统而导致了新病毒的出现，Sin Nombre病毒正是一个这样的例子。这种汉坦病毒能很快使40%的感染者死亡，人是其最终宿主。

能感染人的病毒，如汉坦病毒，它们的自然宿主是鸟、动物，这类病毒引起的感染被称为动物源性传染病，而大部分新出现的病



毒都是动物源性病毒。本书所介绍的 12 种病毒能和人类“和谐”共存，动物源性病毒也已进化出一整套在鸟、动物宿主体内成功复制、传播、逃逸的方法，人类与它们的生存毫无关系。这意味着，从理论上来说，只要不危及它们在鸟、动物身上的寄生能力，这些病毒可以杀死任意多的人，只要它愿意。

1999 年夏，在纽约出现的 West Nile 病毒导致了 7 人死亡。这种病毒在非洲、亚洲和欧洲很常见，只是最近才来到美国。鸟是它的自然宿主，病毒通过蚊子作为媒介在鸟之间传播。人如果被携带病毒的蚊子叮咬，也会被传染。但人是 West Nile 病毒的最终感染者，因为感染者血液中病毒的数量很少，不足以通过蚊子有效地传给其他宿主。



在美国，那块导致 West Nile 病毒出现的，被翻开的“岩石”可能就是那些来自世界其他地方，特别是中东地区的携带病毒的蚊子或鸟。的确，世界性的旅行对病毒的传播起到了一定的作用。每年有超过 100 万的人进行国际旅行，而且乘飞机旅行非常快捷，感

染者还未出现感染症状之前，他就已经到达目的地了。West Nile 病毒能感染 60 多种鸟，包括乌鸦、椋鸟和麻雀。鸟是病毒非常理想的宿主，鸟和人一样都喜欢旅行，它们能把病毒传到尽可能远的地方。注着水的废弃轮胎是携带着病毒的蚊子理想孳生地，通常这些轮胎从全国各地收集起来作回收处理，这样也会有助于病毒的传播。现在沿东海岸的 11 个州都已经发现 West Nile 病毒感染。据预测，10 年后病毒将会扩散到西海岸。不过通过控制蚊子的数量，可以把病毒感染降到最低。增加灭蚊的次数，确实减少了纽约地区 West Nile 病毒感染致死的人数，1999 年夏季有 7 人感染死亡，而 2000 年夏季仅有 1 人死亡。

如果现存的病毒发生突变，也会产生新病毒。一种成功的病毒能和它的宿主一同进化，建立一种利于它们在宿主间传播的生活方式。病毒的进化是由突变来推进的，突变从未停止过，即使是那些成功的病毒也不例外。许多病毒用具有错误编码倾向的多聚酶来复制遗传信息。极少数病毒（例如丙肝病毒和 HIV-1）用具有错误编码倾向的多聚酶复制时很容易变异，几乎每次复制都能产生突变株。流感病毒能和它的近亲病毒交换基因片断产生突变。另外，逆转录病毒如 HIV-1 和 HTLV-1（嗜人 T 淋巴细胞白血病病毒 1 型）能把它们的遗传信息整合到宿主细胞的基因组上，这样，病毒很容易占据宿主细胞的基因并能和宿主细胞内可能存在的其他逆转录病毒发生基因重组，这也会产生一种具有新的生物学特性的突变株。

这种快速改变基因组的能力使病毒能根据宿主细胞的防御能力灵活地调整自身的抵抗力。如果一种现存的病毒发生突变，那么一种“新”病毒就产生了。病毒的突变改变了它的宿主范围，使病毒能“跳入”新的物种。例如 20 世纪 70 年代初期，在欧洲出现了一种能感染狗的病毒。通过分子生物学分析发现，这种犬病毒和另一个古老的病毒——猫瘟病毒相比，只是有两处基因片段发生了小小的突变而已。就是这两处突变使猫病毒有能力去感染狗。这和我们已经讨论过的流感病毒是如何从鸟类身上“跳到”人身上的情况很相似，猪既是禽流感病毒、又是人流感病毒的宿主，在猪体内，这两种病毒通过基因重排发生了变异。

突变也能使良性病毒变成致命性病毒。1983 年，由于 1 个氨

基酸的改变产生了流感病毒变异株，这株病毒几乎横扫了宾夕法尼亚州的养鸡场。它能引起致命的全身感染，破坏鸡的肾细胞、肺细胞、脑细胞、肝细胞和脾细胞。

7.2 “新”病毒很危险吗？

是的，它们很危险。目前，大家都在关注“新”病毒，如 Ebola 病毒和 Hanta 病毒。它们似乎随时都会对人类发动攻击，杀死大部分感染者。但在我看来，这些毒力极强的病毒其实不是最可怕的。首先，这些病毒在人与人之间不容易传播，日常接触不会感染病毒。如 Ebola 病毒感染者能传播病毒。当感染者出现鼻腔、肠道出血的症状时，是有传染性的，但是谁也不会在这时和感染者接触。有效的检疫措施能限制 Ebola 病毒和 Marburg 病毒的暴发。其次，这些强毒株致死率高，它们的自然宿主肯定不是人类——它们几乎不伤害自然宿主，能很容易在自然宿主间传播。这就意味着，如果人类远离这些带毒的非人宿主，人类就不会感染上这些动物源性病毒。例如汉坦（Hanta）病毒，它的自然宿主是鼠，当其他鼠嗅到已被感染鼠的尿液，鼠就会被感染。可是人类是不会去嗅感染者的尿液的，控制鼠的数量就可以预防大部分汉坦病毒感染。

我认为，真正危险的病毒并不是我们所提到的这些强毒株。让我们感到恐惧的杀手病毒（姑且称它为 Andromeda 株——译者注：Andromeda 是希腊神话中的一位公主之名）应该具有以下这些特点：

第一，人是它的自然宿主或是自然宿主之一。我们已经讨论过，一种自然宿主是鸟和动物的病毒，人只是它的最终感染者，这样的病毒很容易对付。

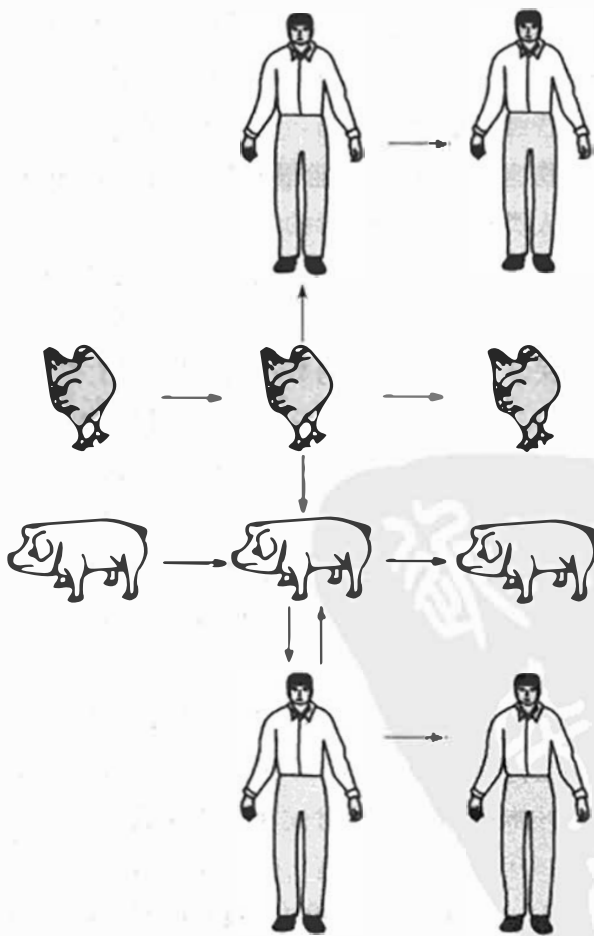
第二，它能感染很多人，人通过日常接触也很容易传染。例如，它能通过呼吸道传播，你不必和感染者接触也能被传染——你只需在他咳嗽或打喷嚏的时候在他旁边就行了。

第三，尽管它致死率高，但是要经过长期无症状的慢性感染后才杀死宿主。这种特点能使它有很长的感染期，有利于传播。

最后，它可能是由现存的易变异病毒突变产生的。我不相信这样的病毒已经存在于地球的某个角落了。但是随着全球人流和物流的加快，很可能一些人已经翻开了那块压着病毒的“岩石”，或许

已感染了“岩石”下的病毒。这意味着，我们是在等着 Andromeda 株的进化成功。因为 Andromeda 株是以现存病毒为起点开始进化的，它不必临时才开始进化，因为那样要经过一个很漫长的过程。另外，如果一种相对良性的病毒要进化成为杀手病毒，这个过程也是很漫长的，因而我敢说 Andromeda 株的亲代病毒将会是一种变异很快的病毒。

至少在 20 世纪，我们已经目睹了这种进化方式，但它没能成功。我们在第 4 讲中讲过的甲型流感病毒，通过呼吸道在人群中传播，它还能在家禽间传播及猪与猪之间进行传播。有时，这些禽流感病毒或猪流感病毒也会感染人。



甲型流感病毒有两种快速突变机制。一种是由于具有错误编码倾向的 RNA 多聚酶进行病毒复制所致，病毒的遗传信息上的碱基几乎在每次复制时都会有几个发生改变，从而产生抗原漂移。另一

种是产生抗原转变。由于流感病毒的基因组是由多节 RNA 片断构成的，在病毒装配时，人流感病毒的基因片断和鸡流感病毒或猪流感病毒的相应的基因片断进行了交换，造成装配错误而形成抗原转变。1918 年，流感病毒发生了变异，从一个引起感冒的病毒变成了杀手病毒，造成 2000 万人死亡。至今，病毒学家仍未确定那次流感病毒发生了哪种变异。据报道，一些健康的士兵从感染到死亡仅经过了 1 天的时间。有些 1918 年流感病毒致死者的肺组织被保存下来，最近对从这些肺组织内找到的 1918 年流感病毒的部分基因组进行的基因序列分析发现，1918 年流感病毒基因组具有禽流感病毒和猪流感病毒的基因片断。一种假设认为，抗原移变早在 1918 年就产生了，只是当时的新毒株致病性弱，经过在人或动物间反复传播，病毒产生了抗原漂移，使得强毒株出现了，它不再限于感染呼吸道，而是能造成机体致命的全身感染。

尽管 1918 年流感病毒致成千上百万人死亡，它还不是 Andromeda 株。当时全球人口数约为 20 亿，因而只有约 1% 的人口在这次流感大流行中死亡。其中的部分原因是因为 1918 年以前，低毒力的流感病毒就已经流行，许多人因此而被免疫，以致于强毒株出现时能幸免于难。但是更重要的原因是由于强毒株的毒力太强了，感染者还没来得及把病毒传播开来就已经死亡了。因此，尽管 1918 年的流感病毒具有 Andromeda 株的一些特点——从已有的高突变率的病毒演变而来以及人与人之间通过日常接触传染，可它还是缺少了一个重要的特点，即具有长期的，相对无症状的感染期。可能就是这个原因，1918 年的流感病毒株仅仅两年后就销声匿迹了。

虽然 1918 年的流感病毒不是 Andromeda 株，但是已经很接近了。想像一下，如果流感病毒变异成如同 1918 年的流行株那样具有致命性，但它几个月后才慢慢地致患者死亡，这样被感染者就会有更多的机会通过咳嗽和打喷嚏把病毒传播开来。当然，在如此长的感染期内，病毒还应该学会如何逃逸宿主的免疫系统。对于任何一种病毒来说，这都不是一件容易的事。基于禽流感病毒基因序列可作为备用库以及流感病毒易于发生抗原漂移和抗原转变，因此我们必须对流感病毒的任何一点变异提高警惕。稍不留神，Andromeda

株样的流感病毒就可能产生了。

20 世纪的城市化中我们“翻开岩石的过程”导致类似于 Andromeda 株的病毒——HIV-1 被释放了出来。正如我们在上一讲中所述，HIV-1 具有大部分 Andromeda 株的特征，它是一种致命的病毒，凡是被感染者都难免一死。它具有很长的无症状感染期，这可能是由它的高变异率造成的，也可能是因为它利用宿主自身的免疫系统破坏了免疫系统。目前，全世界大约有 0.5% 的人感染了 HIV-1，并且病毒还在不断扩散。但 HIV-1 还不是 Andromeda 株，原因很简单，它不能通过日常接触来传播。通常我们是在做了“某些事”后才会被感染。大多数情况下，只要我们不和 HIV-1 携带者密切接触，是可以避免感染上 HIV-1 的。

如果 HIV-1 变异成为可以通过呼吸道或粪-口途径传播，设想一下，将会有什么事发生？那么 HIV-1 就变成了 Andromeda 株。事实上，HIV-1 目前的状态对人类已是极大的威胁，它有可能突变成通过日常接触就能进行传播的病毒。毕竟我们已经讲述了几种由于突变而改变了传播方式的病毒。人流感病毒通过呼吸道传播，但至少鸭子身上，我们发现由于抗原漂移产生的新毒株能通过粪-口途径传播。同样人腺病毒的一些毒株通过呼吸道传播，而有些是通过粪-口途径传播。幸运的是，一个通过身体密切接触传播的病毒要变成通过呼吸道传播比把通过呼吸道传播变成通过粪-口途径传播难得多。不过 HIV-1 突变得非常迅速。在任何一个感染者体内，每天都有大量的变异病毒产生，而感染者的数量以几百万计。因此，出现能通过日常接触进行传播的新病毒的可能是任何一个病毒学家不能排除的。如果情况确实如此，那么人类将非常非常危险！

7.3 针对新出现的病毒我们该怎么办？

如果病毒在自由地变异，而我们还是与鸟、动物为伍，那么势必产生新的病毒，许多新病毒都将是动物源性病毒。例如，现在有大约 24 种非人灵长类动物感染了 HIV-1 相关的逆转录病毒。病毒学家必须警惕它们，因为一种或几种这类病毒很可能会成为人类的病原体。如果这些病毒像 HIV-1 一样在几十年内不被发现，一旦

它们感染了供血者，那么大量的人会不知不觉地被感染。

鸟和动物（如猪）体内存在着大量的 A 型流感病毒的基因，流感病毒很容易利用这些基因制造出新毒株，病毒学家必须能检出这些高致病性新毒株，并能研制出疫苗来预防感染，保护人类。

现在获得性免疫缺陷综合征（AIDS）的流行已经很令人忧虑了。因为这种病毒已具备了 Andromeda 株的多种特点，还很容易变异，这使它能获得另外一些致命的特性。我们必须尽一切可能地控制 HIV-1 的传播。但不幸的是，一种最直接的办法是要改变人类的某些行为方式，这一点很难做到。我们已经研制出能延长 HIV-1 感染者生命的药物，阐明这些药物作用原理的基础研究也能帮助病毒学家更深入地了解 AIDS 病毒。实际上早在 AIDS 流行被人们认识前的几十年间，人们已经对动物的逆转录病毒做了大量的研究了。这说明，研究目前感染鸟、动物的病毒如何增殖、如何进行传播、如何侵入宿主是多么的重要！通过对现在动物病毒的研究，病毒学家将能更从容地应对那些来自动物的致病病毒。

尽管有了能延长 AIDS 感染者生命的药物，但是还不能根治这种疾病。许多病毒学家们认为，控制 AIDS 最好的办法是研制疫苗来保护健康人群抵抗病毒。接种疫苗的一个最大的优点是，疫苗预防感染的效果很好，接种者不必改变任何卫生习惯和生活方式，他只须伸出胳膊来接种疫苗。不过下一讲我们将要讨论：研制 AIDS 疫苗可不是一件容易的事。

（杨静思 李琦涵 译）

第3部分

增强我们的免疫防卫



在第2讲中，我们复习了人体在受到病毒感染时，为保护自我而逐渐形成的有效而多层面的防御机制。在随后的讲座中，我们概述了病毒是如何巧妙地避开这些防御机制，并进行复制和传播。在许多情况下，我们的防御机制完全可以预防严重疾病的发生。不过，在某些情况下（例如 HIV-1 或是 HSV 的感染过程中），我们可以使用一些外来的帮助。在后面的讨论内容中，我们将从两个方面探讨增进宿主防卫机制的可能方法，亦就是预防接种和抗病毒药物的使用。

上讲提要

在上一讲中，我们讨论了新出现的病毒，亦即那些新近引起人们注意的病毒。也许在我们的有生之年能见到一种全新的病毒进化产生，但这实在不太可能。毕竟，每一种病毒都必须解决其复制、传播及逃避宿主防御机制等问题，这常常需要花费很长时间。新的病毒更可能是从现有的病毒中进化产生的：可能是由于我们检测存在于人体的病毒的技术得到了发展；也可能是由于人类生活方式的变化使得现有的动物病毒进入了人类群体；还可能是由于人类像“翻转岩石”一样将自身完全暴露在原本与动物宿主融洽生活在一起的病毒之前；最后，现有的病毒由于突变也能形成能够感染人类的相关病毒。

如今，埃博拉病毒 (Ebola virus) 和汉坦病毒 (Hanta virus) 一类具有高毒力的病毒已被列入了“未来病毒杀手”的名单。但是，这些病毒对于人类并不具有特别的危险性，这主要是因为人类不是这些病毒的自然宿主。事实上，一种可能的假设是：真正具有危险性的病毒（如被称为 Andromeda 株的病毒）与埃博拉病毒或汉坦病毒有很大的差别，它应具备以下特性：①以人作为其自然宿主；②容易通过日常接触传播；③在漫长的、相对无症状的、具有传染性的潜伏期之后对人体具有杀伤能力；④可能来自有高突变率的当前流行的病毒株。

我们讨论了两种现代病毒，即甲型流感病毒 (influenza A virus) 和 HIV-1，它们具有许多（但不是全部）Andromeda 株病毒的特性。甲型流感病毒的变异很迅速，它以人作为其自然宿主之一，日常的接触便可引起传染。当那株致死性的流感病毒在 1918 年暴发流行时，造成了人类宿主的迅速死亡，故而在它消失前，只有少数人感染。HIV-1 也是一种变异非常迅速的病毒，人类一旦受到感染，基本上无生还的希望，且具有长达十年之久的传染期。还好，由于 HIV-1 不会因日常接触而传染，因而大多数人能够通过不与那些感染个体发生身体的亲密接触而避免受到感染。

虽然无论 HIV-1 或是甲型流感病毒都还不具备作为 Andromeda 株病毒的资格，但它们离引起恐慌仅一步之遥。针对这两种病毒所做的实验研究清楚地表明：我们必须予以这些病毒高度的警惕和重视，病毒学家应该在这类病毒出现后对其尽早进行其潜在病理学意义的分析评价。

疫苗是能够控制传染性疾病的，具有让人难以置信的强大威力的武器。的确，通过疫苗的应用，曾经肆虐于地球并使成千上万人失去生命的天花病毒已被消灭。虽然目前已有大量有效的抗病毒疫苗，但仍然有许多病毒感染性疾病没有较好的疫苗来进行预防。例如，迄今为止所有试图制备预防 HIV-1 感染的疫苗的努力均未获得成功。由于 HIV-1 所表现出来的特性，正是制备一种有效疫苗所存在的关键问题。因此在这一讲中，我们将以 HIV-1 作为“模型”病毒来加以分析和探讨。在讨论现有制备疫苗的方法时，我们会阐明它们是否可被用于制备安全、有效的 AIDS 疫苗。我想，你将会意识到，这是一个真正的难题——有可能无解的难题。

8.1 记忆细胞的产生

任何免疫接种的目标都是产生记忆 B 细胞和 T 细胞，一旦具备了此条件，当经过免疫接种的机体再次受到相同病毒的感染时，这些免疫细胞将可提供强有力的保护。为了设计一种可以产生记忆细胞的疫苗，免疫学家所采用的策略类似军队的军事演习。首先，以军事演习的形式，将免疫系统的军队投入战斗，并使它们感到是一场真正的战争——但实际上，这样的战斗并没有很大的危险性。换句话说，疫苗的研究也就是提供给免疫系统以最真实的“入侵者”（如 HIV-1），但它必须对疫苗接种者无危险性。实际上，免疫学家设计疫苗的基本理念是：最大的现实利益和最小的危险性。

为了确切地了解免疫系统为产生记忆细胞必须看到什么，我们首先回顾一下在病毒感染时所发生的反应中，记忆细胞是如何产生的。这里重要的一点是：为产生记忆性杀伤 T 细胞所要“看到”的，应该有别于那些为产生记忆性辅助 T 细胞或 B 细胞所需的。

当人体首次受到病毒感染时，天然免疫系统将发挥自身的最

大能力去击退病毒的攻击。如果天然免疫系统不能迅速应对病毒的入侵，则会引起强烈的炎症反应，并生成战斗型细胞因子。这些战斗型细胞因子能够激活可在战场上吞噬病毒或病毒碎片的树突状细胞，并将病毒抗原转运到附近的淋巴结。在这个转运过程中，树突状细胞从抗原收集细胞变成了抗原提呈细胞。一旦进入淋巴结中，树突状细胞利用其Ⅱ类 MHC 分子作为展板，以展示它们所获得的病毒抗原。当辅助性 T 细胞循环通过淋巴结时，便对这些展板进行检查。假如它们的 T 细胞受体能识别病毒抗原，并受到了适当的共刺激时，这些病毒特异的辅助性 T 细胞将被激活。增殖一段时期后，被激活的辅助性 T 细胞可协助 B 细胞活化，后者通过 B 细胞受体识别由淋巴液带至淋巴结的病毒颗粒或病毒碎片。然后，这些病毒特异性 B 细胞开始增殖，并经历类型转换和体细胞超突变。在此之后，一些辅助性 T 细胞和 B 细胞被一种仍然未知的过程“选择”而变为记忆细胞。因此，为了生成记忆 B 细胞和辅助性 T 细胞，B 细胞受体必须“看见”病毒或者病毒碎片，而辅助性 T 细胞受体必须“看见”由树突状细胞摄取并展示的病毒蛋白片段。

杀伤性 T 细胞也必须被激活以产生记忆细胞。在病毒感染的激活作用中，杀伤性 T 细胞必须识别由抗原递呈细胞表面的Ⅰ类 MHC 分子所展示的病毒蛋白片段。实际上，当病毒在组织中感染树突状细胞并伴随这种抗原递呈细胞移到附近的淋巴结时，上述情况的发生率是最高的。因此，在记忆性 B 细胞和记忆性辅助 T 细胞以及记忆性杀伤 T 细胞的增殖需求方面存在着重要的差异：免疫系统甚至在对病毒碎片的应答中都能产生记忆性 B 细胞和记忆性辅助 T 细胞；相比之下，必须在抗原递呈细胞受到病毒感染的后，才能有效地产生记忆性杀伤 T 细胞。

以此为背景，我们现在可以开始检查用于产生记忆细胞的疫苗策略。在我们讨论每一种形式的疫苗时，将特别注意疫苗诱导的记忆细胞的种类以及每一种疫苗的安全性如何。

8.2 非感染性疫苗

作为生成记忆性细胞的策略之一，免疫接种采用了一种不会使

接种者感染的疫苗制剂，由 Jonas Salk 博士发明的脊髓灰质炎病毒灭活疫苗 (killed poliovirus vaccine) 便是这种“非感染性”疫苗的一个典型例子。为了制备这种疫苗，Salk 及其同事首先在实验室用病毒感染生长在平皿中的猴细胞，从而繁殖出大量的脊髓灰质炎病毒 (polio virus)，然后采用化学的方法处理这些病毒（如采用甲醛将病毒蛋白固定）。在某些程度上，这种处理方法就像警察用其“大头靴”将数不清的停车罚单踢向一辆轿车，这辆车看上去完好无损，但它却无法行驶到任何地方，因为车轮已被罚单粘住而无法转动了。同样，针对免疫系统，Salk 的灭活病毒看起来也是完好无损的，但它却不能诱发感染，因为经过甲醛处理它已丧失了感染性。目前，非感染性疫苗已十分常见，例如，每年我们所使用的流感疫苗 (flu vaccine) 就是一种灭活病毒疫苗。

由“灭活”病毒制备疫苗的一个重要特性是：虽然经过化学处理可以使大多数病毒丧失活性，但却不能保证能将它们全部灭活。如果疾病的传播是因日常接触而引起的，而且，如果较大范围的人群面临着感染的风险问题——例如在 20 世纪 50 年代时发生的大规模脊髓灰质炎流行，那么，上述问题还不算大问题。但是，如果是像 HIV-1 一类的病毒，大多数人都可以避免受到感染，灭活疫苗哪怕只存在很小的引起疾病的可能，也不能使用。

制备非感染性疫苗的另一策略，是利用基因工程技术在实验室内制备一种或几种病毒蛋白 (viral protein)，并以此病毒蛋白作为疫苗进行免疫预防，这就是被称之为“亚单位”的疫苗。目前，基因工程技术已被普遍应用于制备抗乙型肝炎病毒的有效疫苗。因为亚单位疫苗 (subunit vaccine) 的制备只采用一种或几种病毒蛋白，所以其具有很大的优点，亦即亚单位疫苗不存在因为免疫接种而造成病毒感染的可能性。但另一方面，由于一种亚单位疫苗中仅包含有限数量的病毒蛋白，也就是说，免疫系统只能针对较小范围的靶目标发挥作用，一旦免疫接种所抵御的是具有高突变率的病毒时，这种靶目标的有限性就成了大问题。

现在这里有一个重要的问题是：你希望灭活病毒疫苗接种时产生的是哪一种记忆细胞？由于免疫系统所受到的是不感染机体细胞的微生物的激活，经非感染性疫苗接种所产生的是记忆性 B 细胞

和辅助性 T 细胞。因此，这就可以得出一个结论：这种形式的疫苗是一种可以诱导产生保护性抗体的制剂。但是，杀伤性 T 细胞又怎样清除已经受到病毒感染的细胞呢？非感染性疫苗是否能够诱导产生杀伤性 T 细胞呢？答案是：在非感染性疫苗诱导的免疫反应中几乎没有杀伤性 T 细胞的产生。因此，为了有效地激活杀伤性 T 细胞，所使用的免疫制剂种类和剂型必须能够感染抗原递呈细胞（antigen presenting cell）。但是，很明显非感染性疫苗无法做到这一点。

缺乏杀伤性 T 细胞是否会在控制病毒的感染中造成影响是难以预先知晓的。例如，Salk 脊髓灰质炎灭活疫苗能够产生很好的免疫效果，这明显表示该非感染性疫苗可以诱导产生病毒特异性抗体，并有效地抵御脊髓灰质炎病毒的感染。然而，灭活的麻疹病毒疫苗（measles vaccine）和流行性腮腺炎病毒疫苗（mumps vaccine）则没有 Salk 脊髓灰质炎病毒疫苗的这种效果。由此可见，非感染性疫苗是否能够抵御病毒的感染，完全依病毒的种类而异。

大多数免疫学家都坚定地认为：杀伤性 T 细胞的应答在抗 HIV-1 感染中应该是必不可少的反应。尽管如此，目前一种新开发的抗 HIV-1 感染的非感染性亚单位疫苗进行了人体试验，该试验是在泰国曼谷的美沙酮中心由 2500 名静脉吸毒者志愿进行的。从理论上讲，这些试验对象若不进行免疫接种，一年内将可能会有 5% 的人受到 HIV-1 的感染。因此，该试验将可能在较短的时间内检测出疫苗的有效性。另一种类似的疫苗人体观察是在美国大约 5000 名易受到 HIV-1 感染的高危人群中进行的。两项试验的结果都非常有趣，因为他们都证明了 AIDS 疫苗没有产生记忆性杀伤 T 细胞的必要，仅产生大量中和性抗体（neutralizing antibody）的记忆性 B 细胞就足够了。

另一项与这种及其他 AIDS 疫苗有关的主要问题是，HIV-1 的突变很迅速，以至于免疫接种产生的记忆细胞不能有效地抵御已发生变异的病毒。这与今年的流感疫苗不能抵抗明年流行的流感病毒株感染的情况多少有点相似。曼谷和美国所进行的试验结果都提出了这个潜在的问题。

8.3 减毒病毒疫苗

著名的 Sabin 脊髓灰质炎疫苗所采用的是另一个免疫预防策略。为了制备这种“减毒”疫苗，Sabin 博士在猴肾细胞中培养脊髓灰质炎病毒，而不是在神经细胞中培养。由于某些尚未了解的原因，病毒在“错误”的宿主细胞中生长，其毒力会逐渐减弱。在这种情况下所做的 Sabin 实验结果表明，三株（减毒后的）脊髓灰质炎病毒均能感染疫苗受试者，但毒力太弱而不会使这些健康人发病。因此，Sabin 博士将这三株病毒联合制备出了 Sabin 疫苗。与此相似的免疫策略也应用于制备减毒腮腺炎病毒疫苗（attenuated mumps vaccine）、减毒风疹病毒疫苗（attenuated rubella vaccine）和减毒麻疹病毒疫苗（attenuated measles vaccine），并一直使用至今。

一种减毒病毒疫苗的制备过程就像变魔术，因为减毒疫苗的制备必须遵循这样一条原则：即该疫苗必须具有很好的免疫原性，但却不能有任何致病性。为了检测病毒的减毒效果，还必须选择可靠而灵敏有效的实验动物进行疫苗的动物实验。最终，疫苗还必须进行人体“志愿者”的实验观察。有趣的是，到 Sabin 准备进行其疫苗实验时，大多数美国人已经接种了 Salk 疫苗。当然，Sabin 不可能在已经接种过脊髓灰质炎疫苗的美国人身上实验自己的疫苗。于是，Sabin 不得不另寻他处。你能否猜得出，Sabin 到哪儿去寻找他的志愿者呢？到俄罗斯！真的，我没有欺骗你，真是去俄罗斯。在冷战时期，Sabin 在俄罗斯进行了他的疫苗观察试验。俄罗斯是一个医疗保健体制较为完善的国家，但很多人都还未接种过预防脊髓灰质炎的疫苗。

微生物经减毒处理后制备的疫苗有一个重要的优点：它们通常可以形成终身免疫。相比之下，非感染性疫苗常常需要定期进行加强免疫，以维持机体的抗体水平。尽管很容易想像：一个真正的感染，就算是减毒的，也应该比用死病毒疫苗接种具有“更好”的免疫效果，但二者之间存在的免疫机理上的差异尚不十分清楚，这可能因为免疫学家们仍然未能完全搞清楚免疫记忆长期维持的机理之所在。

减毒病毒在被接种疫苗者的免疫系统彻底歼灭之前可以感染抗

原呈递细胞，因此减毒疫苗能够产生记忆性杀伤 T 细胞。当然，减毒病毒确实感染机体的事实可能面临多种安全性问题。首先，虽然一个健康者的免疫系统常常可以在减毒病毒可能引起严重疾病之前将其消灭，但是对于免疫系统功能消弱的个体来说，情况就不一样了。实际上，如果一个刚刚接种过减毒疫苗的健康人体将病毒传给了一些免疫抑制的机体（如因肿瘤而进行化疗者），则这些免疫抑制机体就可能因其免疫机能过于低下而无法与减毒病毒进行抗争。除此之外，由于减毒病毒在健康的接种者体内增殖到一定程度，残余病毒有可能发生突变，致使其毒力增强而再次诱发疾病，但发生率极小。尽管这种突变发生的可能性很小，但 Sabin 减毒疫苗也已在健康接种者中引起了少数脊髓灰质炎病例的发生，其原因是由于该疫苗中的三种减毒病毒之一可能出现了毒力回复现象。因为 AIDS 病毒具有极高的突变率，假如将 HIV-1 制备成减毒疫苗并予以使用的话，那么上述毒力增强的可能性将是一个严重的问题。

8.4 载体疫苗

一种疫苗若要高效率地产生记忆性杀伤 T 细胞，就必须能够感染抗原递呈细胞。但是，由于存在突变的风险，以减毒方式制备 AIDS 病毒疫苗，因涉及到感染等安全性问题而难以为人们所接受。为了解决这一难题，免疫学家正在实验采用新的方法来进行疫苗的设计。

一种新的疫苗设计策略是使用一种不引起疾病的病毒或细菌（例如已在预防天花方面应用了数十年的痘苗病毒），来“运载”一个或多个 HIV-1 基因进入提呈细胞。采用这种方法，被载体感染的细胞除了生成自身的蛋白质外，还能生成数种 HIV-1 的蛋白质。因此，可以激活能识别这些 HIV-1 蛋白的杀伤性 T 细胞。最重要的是，尽管载体疫苗能产生记忆性杀伤 T 细胞，但并没有引起真正感染的可能性——因为疫苗只“运载”了少量的 HIV-1 基因。

从表面上看，载体病毒疫苗似乎是在普通人群中预防 HIV-1 感染的有效手段，而且，目前以多种不同种类的病毒和细菌作为载体的疫苗正处于研究中。然而，这些疫苗仍然有其潜在的问题。首先，由于所使用的是减毒病毒，所以存在着由载体疫苗接种者将病

毒传递给其他人的可能性，虽然这有益于扩大预防接种范围，但仍存在对免疫缺陷个体的感染风险，而这些个体的免疫系统已丧失了抑制载体感染的能力。

其次，如果机体预先暴露在载体下，即预先受到过载体病毒的感染，则机体将产生记忆性 B 细胞和 T 细胞，并以此预防未来将遇到的载体感染。因此，假如接种同样的载体疫苗，那么在产生大量蛋白以发挥有效的免疫作用之前，已经预警的免疫系统就可阻止载体的感染。这样，就必须精挑细选载体，选用那些绝大多数接种对象都不曾接触过的载体。例如，由于 1970 年以来，已不再以接种痘苗病毒来预防天花，因此，痘苗病毒可作为一种载体病毒在 30 岁以下的人群中发挥很好的预防作用，但是针对老年人群体而言，由于他们在幼年时期接种过天花疫苗，因而必须使用另外一种不同的载体病毒。

有关载体疫苗的第三个方面的问题是，载体疫苗属于需要重复接种（强化免疫）以提高其有效性的疫苗。然而，由于采用载体病毒进行免疫预防通常可以产生足够的记忆性 B 细胞和 T 细胞抵抗二次加强接种，所以强化免疫对载体疫苗一般不起作用。解决这一问题的一种方法是使用不同的载体疫苗来强化免疫；另一种方法是用载体疫苗进行初次免疫，而使用亚单位疫苗加强免疫来提高记忆性 B 细胞的数量。这种被称为“初次—强化”的免疫策略目前被用于 HIV-1 疫苗的研究，已在超过 400 例受试者中进行了试验观察。近期的研究表明，利用金丝雀痘病毒（canarypox）——一种类似于天花病毒，但在正常情况下不感染人的病毒——载体疫苗和亚单位疫苗进行协同免疫，可以促进抗疫苗株 HIV-1 抗体的生成。另外，大约有 30% 的受试者，可产生在实验室条件下消灭受 HIV-1 感染的细胞的杀伤性 T 细胞。但是，这些免疫反应是否能够有效地发挥预防作用，尚需进行更多的实验来加以证实。

8.5 DNA 疫苗

几年前，免疫学家有一个重要的发现，即把含有流感病毒基因的 DNA 片段注入小鼠肌肉后，大多数小鼠可以对该病毒的后继感染有相应的预防作用。而在通常情况下，这种流感病毒的感染往往

足以使这些小鼠毙命。更为重要的是，后来的研究进一步表明，DNA 免疫不仅能够产生记忆性 B 细胞，也能产生杀伤性 T 细胞。这种奇怪现象的免疫机制至今尚不完全清楚，据推测，肌肉组织中的树突状细胞可以捕获 DNA，这些流感病毒基因形成特异性蛋白，树突状细胞提呈这些蛋白的碎片从而激活杀伤性 T 细胞。

这一完全出乎意料的发现给了我们一个很重要的提示：即致病微生物基因中的裸 DNA 可以用来进行该病原体的免疫预防。由于“DNA 疫苗”是由一种或多种病毒蛋白的编码基因所组成的，所以用其设计预防制剂不存在导致疾病的危险性。同样，由于 DNA 疫苗可以刺激产生记忆性杀伤 T 细胞，因而可以用于抵抗那些需要杀伤性 T 细胞进行保护的病毒。目前，包括编码 HIV-1 蛋白的基因在内的 DNA 疫苗研究正在进行动物实验。

8.6 疫苗试验

一种新型疫苗的开发是一项费时、复杂而投资大的过程。首先，疫苗必须在至少一种合适的动物模型上进行实验，以确定其安全性和能否对感染提供保护（至少在一种动物身上）。在这里，“合适”的含义是指，实验动物必须对制备疫苗所使用的病原体敏感，并且能发展为和人类一样的疾病症状。这是一个很重要的因素，因为某些在实验条件下有效的疫苗策略，未必能在动物体内产生效应。

对某些病毒来说，的确已具有了好的动物模型，但对于 HIV-1 来说，这却是一个难题。尽管黑猩猩能够被 HIV-1 的相关毒株所感染，但却不产生 AIDS 症状。这表明在 HIV-1 感染方面，黑猩猩和人类仍有相当大的差异。另一方面，猕猴在受到 SIV（一种同 HIV-1 密切相关的猴病毒）感染时，可以产生 AIDS 症状。因此，可以利用猕猴来进行 SIV 疫苗的实验研究。但是，不能保证采用相同策略研制的 HIV-1 疫苗能保护人类的 HIV-1 感染。

如果一种疫苗使用了最有效的动物模型，并在动物身上显示出其安全性和有效性，则下一步骤便要进行人体的 I 期临床试验。这是一个重要的试验，因为这种对动物有效的疫苗对人有可能是无效的，也可能会对人体产生副作用。I 期临床试验只需要为数不多的

志愿者（通常不到 100 人），通常是一些健康的对疫苗的研发有兴趣的志愿人士，比如那些未来有可能接触病毒的人员。I 期临床试验的目的是确定疫苗的使用剂量，该剂量应该使机体产生记忆性 B 细胞和 T 细胞的水平，能够达到起保护作用的程度，并对在此免疫剂量下疫苗可能对机体产生的副作用进行评价。

若 I 期临床试验的结果表明，该疫苗制剂是安全的，并促使机体产生了记忆细胞，则应着手进行 II 期临床试验。II 期临床试验需要较多的志愿者（通常是数百人），他们存在可能受到病毒感染的各种风险。虽然 I 期和 II 期临床试验的主要焦点都是安全性问题，但 II 期临床试验还应该得出疫苗有效性的相关信息。II 期临床试验通常要采用“对照”研究，即一部分志愿者所接受的是无保护性（安慰剂）免疫，或者是接种一种用于进行比较的疫苗。

如果 II 期临床试验得到了所期望的结果，那么就应该在高风险人群中进行疫苗的大规模观察——即 III 期临床试验。III 期临床试验的目的是评价疫苗的有效性以及偶然发生的副作用。III 期临床试验几乎总是采用“双盲”试验，即无论是病人还是医生都不知道所“接种”的是真实的疫苗，还是对照疫苗（例如安慰剂）。这就保证了病人在受到病毒攻击时不会采取其他方式进行抗感染治疗，因为他们认为自己已进行过免疫预防（这就是“安慰剂效应”），而医生对于疫苗观察组和对照组都给予相同的对待。一直到实验结束时，才公开“双盲”的内幕，再进行结果的评价。

如果 III 期临床试验的结果表明，该疫苗对大多数疫苗受试者均具备有效的保护作用（通常为 90% 或更高），而且具有相对较小的副作用，那么该疫苗可获得 FDA 的批准而用于常规预防。一种常规性疫苗的开发，一般需要数年时间进行人体试验观察。但是，要确定一种 AIDS 疫苗是否具有保护性，其试验观察所需的时间可能更长，因为 HIV-1 的潜伏期可长达数年。而在此期间，即使是最敏感的技术也无法检测出该病毒的存在。

8.7 治疗性疫苗

一般认为，预防接种主要是针对将来可能会引起疾病的病原体所提供的预先的保护性措施。然而，在某些情况下，疫苗也可以

来治疗已感染的个体，最常见的例子是狂犬病疫苗（Rabies Vaccine），这种疫苗通常用于被患狂犬病的动物咬伤之后。如果疫苗能在侵入机体的病原体繁殖前很久就激活机体的免疫系统，那么像狂犬疫苗一类的治疗性疫苗仍然能够有很好的效果。狂犬病毒的繁殖速度很慢，在其症状出现之前可有长达一至数月的潜伏期，故可以将狂犬疫苗作为治疗性疫苗来使用。

最近，Jonas Salk 博士和其同事正在开发一种后已被病毒感染使用的治疗性 AIDS 疫苗。他们希望接种该疫苗后的个体的免疫系统能被刺激产生抗病毒的作用，以便能推迟 AIDS 症状的出现，并延长从感染到死亡之间的时间。在这种情况下，治疗性疫苗便可用来进行 AIDS 的治疗（像 AZT 或蛋白酶抑制剂一样），但它不能彻底治疗疾病。由于这是一种灭活病毒疫苗，它不可能安全地用于未受感染人群抵御 HIV-1 的侵袭。一旦某个人接种该疫苗后发生感染，就可能是由于疫苗中含有部分残余活病毒所造成的，哪怕这种可能性极其微小。这种疫苗的 I 期和 II 期临床试验结果表明该疫苗是安全的（即不存在可能的副作用），可以减缓疾病的进程。目前，这种治疗性疫苗正在超过 2000 例受感染的美国人中进行 III 期临床试验，以进一步对其有效性进行评估。

8.8 对有效的 AIDS 疫苗的期待

我确信你也认识到，开发可以成功地保护人群以抵抗 HIV-1 感染的疫苗，其前景并不让人乐观。HIV-1 所具有的潜伏感染的能力使得其对免疫系统刺激很微弱，而其所具有的高突变率又使其目标难以确定。尽管某些 AIDS 疫苗表现出能刺激免疫系统对相同 HIV-1 病毒株产生免疫反应的迹象，但至今尚未表明在受到真正的病毒感染时，这些疫苗能对突变株产生保护性抗体。

也许制备有效的 AIDS 疫苗的最大障碍是，免疫学家尚未完全搞清楚机体抵御 HIV-1 感染所需要的究竟应该是何种类型的保护性免疫反应。对于大多数已经有了有效疫苗的其他疾病来说，部分感染了这些致病微生物的个体，他们的免疫系统能消除感染。例如，许多受到天花病毒感染的病人，他们的免疫系统可清除这些病毒。免疫学家在对这些痊愈者进行检查时发现，他们之所以能够抵

抗病毒的侵袭，是因为机体或产生了抗体反应，或产生了杀伤性 T 细胞反应，或者是两种反应都产生了。实际上，免疫学家甚至还能检测出是针对哪一种病毒蛋白所产生的保护性免疫反应，这在设计疫苗时是非常有用的。

对于 AIDS，有的个体似乎有抗 HIV-1 感染的能力，在正常情况下有望能减少感染机会；也有的个体对 HIV-1 感染呈现一种“缓慢行进”的现象，并且不出现疾病的症状，甚至可将这种情况持续数年之后。然而，我们所缺乏的是完整的 HIV-1 感染痊愈的病例资料以及相关的免疫系统清除和消灭该病毒的资料。事实上，由于没有谁能在受到 HIV-1 的“自然”感染后还侥幸存活，所以令人担忧的是，以接种的方式来抵御 AIDS 病毒似乎是不可能的，因为人类的免疫系统过于简单，以至于无法成功地抵御这种特殊病毒的感染。当然，依然寄予希望的是，一些聪明的免疫学家能够提出一种可以调动机体免疫系统抵御 HIV-1 攻击的疫苗——它的策略是使病毒处于其无法生存的环境中。

虽然，HIV-1 向人们呈现了疫苗开发中的难题，但事实上，这并不是惟一一种难以制备成疫苗的病毒。在我们所说到的 12 个病毒中只有 4 个已制备出了好的疫苗。例如，全世界人口的 1/3 都受到单纯疱疹病毒（Herpes Simplex Virus, HSV）的感染，但至今仍无有效的疫苗能对这种感染提供防治。轮状病毒（Rotavirus, RV）每年在全世界范围内夺去了几乎上百万儿童的生命，而惟一的轮状病毒疫苗却在 1999 年被从市场上撤回，原因是接种了该疫苗后的儿童中出现了部分死亡病例。

所以，设计一种安全而有效的疫苗不是一个简单的问题。为了寻求其他方法来解决治疗和预防病毒感染的问题，病毒学家试图寻找某些药物，这些药物可以干扰某些病毒繁殖过程中的关键步骤。在下一讲中，我们将会讨论到这一问题，但是，你将看到的是，研制成功有用的抗病毒药物仍然不是容易的事。

（姜莉 李琦涵 译）

9 抗病毒药物

在抵抗病毒的攻击时，疫苗是非常有效的。相反，人体一旦受到病毒感染，能有效治疗感染的药物却是十分有限的。粗看一下，抗病毒药物给人的印象真是不深，毕竟抗菌素可广泛用于治疗细菌的感染，而为什么没有具备相同能力的广谱抗病毒药物呢？

细菌是“自由生存”的有机体，它们逐渐进化出一套有时与人体细胞的生存方式完全不同的生存方式。例如，人体细胞膜和细菌胞壁是由不同的物质组成，因此，青霉素一类的抗菌素，可以阻断普通细菌胞壁组成成分的化学合成，并在不损伤人体细胞的情况下杀死大部分细菌。

与此相反的是，病毒几乎全部依赖于人体细胞的生化机器才能进行复制。因此，欲研究既可以杀死病毒，又不损伤人体细胞的药物是一件非常困难的事情。事实上，大多数抗病毒药物具有明显的副作用而不适宜长期用于那些慢性病毒感染性疾病。同时，不同的病毒还可以多种不同的方式解决其所面临的各种问题。因此，可以设想，发明一种广谱抗病毒药物是多么的困难。实际上，不同的病毒具有其自身的特点及生活方式，只有少数病毒具有相同的特点。

广谱抗病毒药物的缺乏是一个现实问题。许多细菌感染可引起相似的症状，我们可以采用广谱抗菌素加以治疗，且通常不必对这些感染细菌的准确身份加以确定。相反，由于缺乏广谱抗病毒药物，就意味着在开始治疗之前必须对入侵病毒进行反复的鉴定。而且在很多情况下，这个验明正身的过程会很长，到选择出合适的抗病毒药物时，一个急性的病毒感染过程已经按部就班地完成——或者慢性感染或潜伏感染已经形成。

抛开广谱抗病毒药物不说，仅仅是提取一种可以有效抵抗单一病毒感染的抗病毒药物都是十分困难的。为了合理地设计一种抗病毒药物，病毒学家必须首先确定某一病毒特有的靶目标，这就需要对病毒的复制过程有较为全面的认识，但是能做到这一点的，目前还只限于少数病毒。因而现行的大多数治疗病毒感染的手段仍来自对可能获得的每种药物抗病毒活性的检测。

作为检测某种化合物潜在的抗病毒功效的第一步，病毒学家常

常在实验室内对受病毒感染的人体细胞进行抗病毒治疗，并检测是否能够减少病毒的生成而不损伤未受感染的细胞。然而，有几个最重要的病毒（如 HBV、HCV 和人乳头瘤病毒）至今仍无法在实验室进行培养。假如存在对受病毒感染的细胞具有较好保护作用的化合物，病毒学家下一步要做的就是动物身上试验抗病毒药物的效果。这些实验对于检测药物是否能到达身体的正确部位并发挥作用，以及是否能维持在动物体内无毒性的有效浓度等都是必不可少的。然而，就某些非常重要的病毒来说（如 HIV-1），至今仍无对其感染较为敏感的动物模型。

最后，抗病毒药物的开发实际上是一个高投入和耗费时间的过程：一种新的抗病毒药物从开发到使用，至少需要上亿美元的投资和 5~10 年的实验研究才能获得准入证。这一点常常被消费者所忽略，而只是抱怨处方药的价格过高。

如果不包括那些“变异体”，则 FDA 提供给患者使用的抗病毒药物只有十余种。正因为只有这么少的抗病毒药物供讨论，所以本章节仅仅是一个小的讲座。

9.1 抗病毒药物的靶点

抗病毒药物的作用目的是对病毒感染的某些病毒特有的步骤进行干扰。根据病毒在其生命周期中所处场所的差异，这些靶目标可以分为五种主要的类别：即病毒的穿入、病毒的脱壳、基因组的复制、毒粒的装配和病毒的释放。在这一讲中，我们将讨论那些病毒学家成功开发的抗病毒药物在每一个阶段中如何确定靶目标，并将讨论集中在那些被称之为“原型”的药物身上。制药公司可以长期稳定地提供这些“原型”药物的精制品（或类似制品），这些药物副作用更小，吸收更好，在身体中有更长的半衰期。由于我们在此的主要兴趣是想了解不同的药物是如何干扰病毒的生存方式，所以我们将集中讨论药物的作用机制，而不考虑那些最近出现的衍生物。

9.1.1 病毒的穿入

因为中和抗体能够阻止某些病毒进入其靶细胞，所以药物也似乎可以被设计成具有阻挡病毒穿入细胞的功能。当然，迄今为止，

还没有那一种商品化的药物能完整地具备这种功能。与此相似的另一部分问题是，因为某些病毒（如 HSV 和 HIV-1）有多种可以结合的细胞受体，所以一种化合物必需能够阻止病毒与所有可能的受体发生相互作用。

在设计防止病毒进入细胞的治疗性用药时的另一种困难是，我们会遇到对药物具有很大压力的“数字游戏”。病毒的壳体或被膜上含有许多结合细胞受体的蛋白质分子，而细胞表面通常也有数千个相应的受体。因此，药物为了防止病毒进入细胞，就必须对付大量病毒蛋白或细胞受体，而这是一个难办的事。在一些情况下，抗体倒可能赢得这场数字游戏，因为感染将会导致大量的抗体分子产生，并将其输送到感染部位。此外，抗体分子具有很好的稳定性，其半寿期常常可达数天或数周。相比之下，大多数高浓度的治疗性药物是有毒性的，许多药物只能在体内停留几小时，随之即被血液中的蛋白质（如白蛋白）结合并失去活性，或者随尿液排出体外，或者被肝脏降解。

9.1.2 病毒的脱壳

一种优秀的，用于干扰病毒脱壳的治疗性药物是金刚烷胺。它常被用于治疗 30 岁以上感染甲型流感的人群。这种药物的作用机制是抑制病毒脱壳时所需的蛋白 M2 的活性。甲型流感病毒的被膜似含有数量相对较少的 M2 蛋白（少于 70 个）。此外，数个 M2 蛋白分子必须以适当方式聚集以形成一个离子通道，而质子则可借其进入病毒内部以利于病毒的脱壳。而金刚烷胺对 M2 蛋白的作用使得数量本来就少的 M2 蛋白无法正常工作，以形成相应的离子通道，这使病毒的脱壳受到影响。

但不幸的是，即使是这样一个具备很高特异性的抗病毒药物也存在问题。首先，流感病毒具有很高的突变率，基本上原始感染株形成的每一个流感病毒都是不同的。抗原的漂移（antigenic drift）可以导致流感病毒的突变，突变株的 M2 蛋白不再与金刚烷胺相互作用。其次，为了有效降低流感病毒攻击的严重程度，必须在流感病毒感染后的头三天就使用金刚烷胺，然而大多数病人往往在开始感染的 1~2 天内不能意识到自己已患流感。另外，由于其他细菌感染也可以引起与流感相似的症状，所以医生经常难以确定是否应

选用金刚烷胺来治疗。例如，乙型流感病毒感染引起的早期症状与甲型流感病毒感染引起的症状十分相似，但由于乙型流感病毒并没有 M2 蛋白，故采用金刚烷胺来进行治疗是无效的。因此，金刚烷胺实际上常常是用于预防甲型流感病毒的感染（有效率大约为 60%），而不是用于治疗流感。

从理想的角度讲，一旦呼吸道细胞受到流感病毒的感染，最好的情况是马上将细胞“浸入”药物中，但这显然是很难实现的。金刚烷胺是口服给药，大约 90% 的药物可从尿中排出体外，较高剂量的药物可以很快达到治疗的效果，但也会产生严重的副作用，包括一些中枢神经系统的副作用。

9.1.3 病毒的基因组复制

虽然病毒依赖于细胞机器进行复制，但所有的病毒在复制其基因组时都有自身的策略，至少与细胞 DNA 的复制是有所差异的。这些病毒基因组复制的特性表明了抗病毒治疗的良好靶点。

AZT 是一种利用病毒复制特点的药物，它广泛应用于治疗 HIV-1 的感染。HIV-1 复制时，在逆转录酶的作用下，逆转录出病毒 RNA 的互补 DNA (cDNA)。在此过程中，DNA 结构成分（核苷酸）根据 HIV-1 单链 RNA 来进行复制。每个核苷酸都有一个“插头”（5'端三聚磷酸）和一个“插口”（3'端氢键），新核苷酸的插头端插入下一个核苷酸的插口，以此方法不断增加新的核苷酸，形成了病毒 DNA 链的延伸。而 AZT 的作用原理就是，AZT 被细胞酶转换为一个“假核苷酸”，它有插头而没有插口，结果使 AZT 插入的 DNA 上的核苷酸没有插口让下一段核苷酸插入，这样便终止了 DNA 链的合成。而这种对病毒 cDNA 复制的终止，使病毒 cDNA 不能整合进入感染细胞的 DNA，而整合作用的丧失，使得病毒的感染流产。

遗憾的是，尽管 AZT 能干扰 HIV-1 的复制，但它也会插入增殖细胞的 DNA。当这种情况发生时，这些细胞也将死亡。所幸的是，HIV-1 反转录酶对 AZT 核苷酸比大多数细胞内的聚合酶有更高的亲和力。因此，对于人体 DNA 来讲，AZT 有一个“治疗窗”浓度能最大限度地结合病毒 DNA。机体中的许多细胞几乎处于持续增殖状态（如消化系统的细胞和骨髓中的血细胞），因此，这些

细胞会在 AZT 治疗时死亡产生副作用。AZT 会被肝脏迅速降解，使得它在机体内的半寿期大约仅有 1 小时，这一情况使副作用的问题更为严峻。因此，既能在机体内维持较高水平的 AZT 浓度以干扰病毒的复制，又不会对机体产生严重的副作用是 AIDS 治疗中一个极富挑战性的议题。另外，要维持 AZT 处于一个均衡治疗量亦很困难，因而当 AZT 的浓度逐渐降低时，病毒可能会重新复制，有可能产生不再将 AZT 掺入其 cDNA 的突变病毒株。基于这些理由，AZT 单独用于治疗 HIV-1 的慢性感染效果一般。相反，短期使用 AZT 治疗常常可以有效地减少受 AIDS 病毒感染的母亲在分娩时将病毒传染给婴儿。

阿昔洛韦 (Acyclovir) 是另一种具有 DNA 终止子作用的核苷酸类似物。它的最大优点是细胞酶常常不能有效地将其从核苷酸类似物向假核苷酸转变，因此，未受感染的细胞极少受到这种药物的损伤。相反，单纯性疱疹病毒 (HSV) 和水痘带状疱疹病毒 (Varicella-zostervirus) (可以引起水痘和带状疱疹) 编码的酶、胸苷激酶和细胞酶一起，可以有效地使阿昔洛韦转变成假核苷酸。这种选择性的结果使阿昔洛韦成为治疗 HSV 和水痘带状疱疹病毒感染的非常有用的药物。

利巴韦林 (Ribavirin, 亦即病毒唑)，是一种没有终止核苷酸合成功能的核苷酸类似物，它同时具有插头和插口的功能。因此，直到最近这种抗病毒药物的作用模式仍然十分神秘。目前有研究发现，病毒唑能增加病毒 RNA 聚合酶使 RNA 分子发生突变的概率。下面将介绍其中的具体机制。

我们曾经讨论过，由于 RNA 聚合酶具有错误编码倾向，致使人类 RNA 病毒具有很高的突变率。这种高突变率对于这些病毒有很大的好处，突变使在感染期内形成的突变种群可以抵抗新近形成的宿主防御。但是，这种高突变率对于病毒也具有危险性：如果突变率太高，许多最新形成的病毒便突变不完整，以至于无法进行复制。所以，RNA 病毒必须在由于突变太慢而受制于宿主免疫防御以及突变太快而导致功能丧失中寻找一条合适的界限。这意味着，解决一个病毒突变过头的最佳方法是调整其突变率，使其低于某一个点，而这一点之上的突变会严重地降低病毒的生存能力。这里所

表达的意思是，如果药物能作用于受病毒感染的细胞，使原本已经居高不下病毒突变率再次大幅度地增加，则 RNA 病毒在这些细胞中的错配复制将被迫趋向于灾难性的结局。这就是病毒唑的作用机理。

当病毒唑被细胞吸收时，其受宿主酶的作用（磷酸化）变为假 G（鸟嘌呤核苷）RNA 核苷酸。每当病毒唑整合进入真实的 G 核苷酸所处的正常位置时，其就能在病毒复制时被不断拷贝。但是，真实的 G 核苷酸和 C 核苷酸（胞嘧啶核苷）配对，并形成互补 RNA 链，而病毒唑却以同等效率和 C 核苷酸或者 U 核苷酸（尿嘧啶核苷）配对，这样病毒唑的存在就使 U 核苷酸替代了 C 核苷酸。如果细胞内病毒唑的浓度非常高，病毒的复制则可能会导致悲剧性的结局，即大多数新产生的 RNA 基因组都将丧失其功能。并且，由于病毒唑亦能抑制细胞内制备 G 核苷酸所需的酶类，因而它很容易达到致死性诱变所需要的浓度。因为细胞内 G 核苷酸含量的减少，假 G 核苷酸整合进入病毒基因组中的可能性也得以增加。

虽然病毒唑常常作为一种广谱的抗病毒药物而用来治疗许多不同的病毒性感染，但目前仅只证实其在治疗丙型肝炎病毒（HCV）感染（与干扰素联合使用）和治疗婴幼儿呼吸道合胞病毒（RSV）感染方面是有效的。人们推测病毒唑缺乏明确的广谱抗病毒活性，可能与不同的效率作用于不同病毒的 RNA 聚合酶将错误的碱基插入其基因中的效率不同。或者，不同的病毒对病毒唑致突变作用的敏感性之所以不同，是因为它们选择与错误结局距离不同的突变水平。

除了像 AZT 和阿昔洛韦类的药物可以整合进入病毒 DNA 链，也有一些药物能结合病毒聚合酶分子后干扰病毒 DNA 的合成。有一种被称之为 foscarnet 的药物，它可以结合 HBV、HIV-1 和某些疱疹病毒（如单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、水痘带状疱疹病毒）的聚合酶分子。有趣的是，即便这些病毒的聚合酶各有不同，但 foscarnet 这种药物都能将其结合。因此，foscarnet 很可能是一种具有广谱抗病毒作用的药物。但是，foscarnet 是一种带大量电荷的分子，难以有效地穿过细胞膜。所以，foscarnet 常常使用很高的治疗剂量，由此也会造成较为严重的副作用（肾毒性），故而

foscarnet 通常被称为“最后一着”，亦即只有在疾病发展到生命已受到威胁时，才会用该药来进行急救。

另一种非核苷酸的聚合酶抑制剂是 nevirapine，这种药物的结合部位紧邻 HIV-1 逆转录酶的酶活性部位，干扰该酶生成病毒 cDNA 的能力。如 nevirapine 类的非核苷酸类逆转录酶抑制剂已形成一大家族，它们正广泛用于 HIV-1 感染的治疗。

我们已讨论过的 I 型干扰素（干扰素 α 和干扰素 β ）是病毒复制的“天然”抑制剂。遗憾的是，许多病毒形成了巧妙的防御机制，使干扰素的作用效果降低，其结果导致干扰素仅对少数病毒有治疗作用。可以确信的是，干扰素的作用是使新病毒的生成减少到一定水平，从而使病人的免疫系统能够控制病毒的感染。干扰素 α 可用于治疗乙型肝炎病毒的感染，大约有 30% 的治疗对象表现了长期的反应性。干扰素 α 治疗丙型肝炎病毒感染的效果不太明显，只有部分毒株表现出了持续的反应性，大概是因为这些病毒株没有全力以赴地投身于抗干扰素防御的战斗之中。

9.1.4 病毒的装配

在 HIV-1 病毒颗粒装配的最后步骤中，有一种病毒酶（HIV 蛋白酶）切割大片的 Gag-Pol 前体蛋白，并产生病毒结构蛋白和酶。这种蛋白酶的活性是病毒所特有的（其他细胞酶无法完成这种切割），因此它可以成为抗 HIV-1 药物感兴趣的靶点。茚地那韦（indinavir）是一种典型的蛋白酶抑制剂，它可以模拟 HIV 蛋白酶识别的 Gag-Pol 蛋白切割部位。当茚地那韦的浓度很高时，它能够“分散”病毒蛋白酶的注意力，使病毒蛋白酶无法切割病毒装配时所必需的 Gag-Pol 蛋白。

其他病毒，如疱疹病毒，也编码病毒装配时所必需的蛋白酶。但迄今为止，在病毒的整个生命周期中，以病毒装配为靶点的抗病毒药物，在市场上可见到的仅有 HIV-1 蛋白酶抑制剂。

9.1.5 病毒释放的抑制剂

当流感病毒从其感染的细胞中释放时，必须解决一个问题：流感病毒包膜含有血凝素和血凝素受体，故病毒在释放时有可能通过血凝素和血凝素受体互相结合，形成非感染性的病毒团块。另外，正在释放中的病毒，其血凝素蛋白也能够结合到它们将要逃离的细

胞的受体之上，将病毒局限在它们已经感染过的细胞表面。在第三讲中我们曾经讨论过，流感病毒在处理其释放问题时会产生一种类似“剃刀”的蛋白，即病毒的神氨酸酶。这种蛋白能够嵌入细胞膜并在那里“修剪”细胞受体，移除能与血凝素蛋白结合的唾液酸残基。因为这种神经氨酸酶的活性对于病毒的传播具有非常重要的意义，所以在研制抗流感病毒感染的药物时，病毒的神氨酸酶是一个很好的靶点。

Relenza 和 Tamiflu 是两种神经氨酸酶抑制剂，前者经吸入用药，而后者则是口服用药，它们都可以有效地用于甲型流感和乙型流感的防治。这些药物能够模拟唾液酸与神经氨酸酶相结合，这种结合远远强于真正的唾液酸与神经氨酸酶的结合。其结果导致神经氨酸酶去“修剪”这些药物，却放过了细胞。如果能在受感染后的头两天内使用这些药物，那么可将症状持续时间缩短 1~2 天。当然，正如我们早就讨论过的那样，一般人在受流感病毒感染初期的 48 小时内，往往是难以做出正确的自我诊断的。所以，这种药物一般用于这样一些人群，即他们均与一个或多个已经被确诊为受流感病毒感染的患者有过密切接触（如在流感暴发流行时期的护士）。

9.2 联合治疗

病毒没有进化出躲避抗病毒药物的特殊机制，因为这些药物不可能长时期地存在于病毒的周围，以至于使病毒进化形成相应的抵御结构。例如，HIV-1 并没有进化形成一种可以与 AZT 发生特异性相互作用，并使其丧失活性的蛋白。但是，许多病毒却能够在其复制期间发生迅速的变异，这种变异可使抗病毒药物失效。因此，病毒耐药株已成为目前药物开发中不可回避的重要问题。

病毒突变只发生在病毒复制时，记住这一点十分重要。这意味着，如果一种药物不能完全阻止病毒的复制，则病毒将不受限制地发生突变，从而“躲过”药物的作用。在急性感染中（如流感病毒的感染），逃逸变异算不上多大的问题，因为宿主防御机制可以很迅速地控制病毒感染，故逃逸变异发生的可能性相对较小。与此相

反，在慢性感染时，则常常有足够的时间（即充足的病毒复制周期）为最终形成逃逸变异提供了保证。例如，早在 1989 年就已有资料表明，用 AZT 治疗 6 个月或更长时间的 AIDS 病人产生了拮抗这种药物的逃逸变异。单一的药物可能无法有效地控制 HIV-1 感染的现实提示我们，应该以多种药物联合使用的方式来治疗 AIDS 病人。人们假设，假如一个病人在同一时间内接受了多种药物的治疗，单一病毒基因发生变异，从而同时对多种药物产生拮抗作用的情况不太可能发生。尽管尚未有较为完整的证据对这种假设加以证实，但多种药物联合治疗确实能够显著地降低 HIV-1 的复制，并延长受感染者的生命。

最初所采用的各种联合治疗，是以两种不同核苷类似物配伍的方法来治疗 HIV-1 感染。但遗憾的是，这些核苷类似物联合治疗的效果仅仅只比单一核苷类似物治疗的效果好一点点，甚至根本没有多大差别。其原因是因为这些药物均以同样的方式作用于病毒，对一种核苷类似物产生耐药性的变异病毒通常对两种核苷类似物都具有耐受性。最后，人们通过试验和观察发现，使用成对的核苷类似物治疗 HIV-1 的感染的确能够延长从治疗初期到病毒发生逃逸变异的时间。但为什么一些核苷类似物的配对有治疗效果，而另一些配对则无效仍然是一个悬而未决的秘密。但是，某些联合治疗（如 AZT 和其他核苷类似物）的结果表明，实际上是首先使用的药物所产生的抗药性变异，改变了另一种药物抗药性变异的结果。

9.2.1 高活性抗逆转录病毒疗法

当然，随着非核苷的逆转录酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂的发现，将它们与核苷类似物调制成“鸡尾酒”式的药物是完全能够理解的，这种抗 HIV-1 药物的鸡尾酒疗法被称之为高活性抗逆转录病毒疗法（HAART）。有这样一种预测，认为在 HAART 中三种药物的最佳组合是一种核苷类似物、一种非核苷逆转录酶抑制剂和一种蛋白酶抑制剂的组合。但是，迄今为止所见到的联合疗法中的最佳组合是两种核苷类似物加上一种非核苷逆转录酶抑制剂或者一种蛋白酶抑制剂。要想预测联合疗法的有效性是很困难的，因为联合疗法的有效程度是建立在病毒对抵御每一种药物会发生何种变

异的基础之上。

尽管 HAART 能够延长许多 AIDS 患者的生命，并且可以推迟发病时间，但仍然存在着诸多的问题。首先，HAART 并不能够治愈疾病。HIV-1 能在体内持续存留很长时间，其原病毒可整合进受感染细胞的染色体中。由于 HAART 的药物是作用于病毒的复制环节，所以非复制环节的原病毒将不受药物的影响。因此，受感染的细胞成为了潜在的储存库，一旦停止使用 HAART，病毒就会发生“反弹”。

其次，因为目前用于 HAART 的药物在机体中的半寿期较短，所以每天必须定时服用几十片药。如果不严格坚持执行这个计划，那么，病毒将会大量复制，其变异的结果将宣告 HAART 的失败。另外，这些药物每一种都具有相当大的副作用，因而患者一旦觉得病情有所好转，就有可能停药或不严格执行服药计划，而不坚持用药会导致病毒重新恢复其复制并产生耐药性。此外，这些药物非常昂贵，HAART 仅一年的费用通常就需要大约 12000 美元，这超出了大多数病人所能承受的范围。在最后要说的是，治疗 HIV-1 感染的可能性还使许多人放松了对这种病毒的警惕性，以至于在北美的男同性恋中，一些冒险的行为开始有所抬头。事实上，HAART，特别是没有完全严格执行的 HAART，可能有助于延长受感染个体将病毒传染给其他人的时期。

9.2.2 间歇 HAART

HAART 的负面效应之一是尽管治疗期间 $CD4^+$ 辅助性 T 细胞数有所增加，但 HIV-1 特异的杀伤性 T 细胞数却显著下降。这可能是由于杀伤性 T 细胞必须不断遇到正在生成新病毒的细胞才能保持处于激活状态。当然，HAART 的宗旨是减少病毒的复制。而被激活的杀伤性 T 细胞数的减少是一个很现实的问题，因为在最终发生抵御 HAART 的变异时，只有很少的杀伤性 T 细胞能够去处理那些产生了逃逸突变的感染细胞。

很明显，理想的情况是，HAART 应该扮演一个补充宿主防御功能的角色，而不是减少病毒特异杀伤性 T 细胞的数量。为了到达这种理想的境界，医生们开始进行实验，以证实间歇 HAART 是否能够使杀伤性 T 细胞恢复，同时维持充足的辅助性 T 细胞数

和较少的病毒含量。虽然还需要对 HAART 的间歇时间和间歇频率进行更好的调节，但在一些小规模实验中，这种方法已显示出了某些优点。间歇 HAART 期间，一些以不同方式进行免疫的 HIV-1 疫苗也正在进行实验中。在此，可以考虑在采用 HAART 控制病毒处于低载量状态时，利用疫苗来强化患者的免疫防御机制。但是，只有时间才能向人们证明，这些免疫策略是否能在抗病毒药物和宿主防御机制之间产生协同作用。

(李一深 姜莉 译)



术语表

abortive infection 流产感染

这是一种不完全的感染，在其过程中，某些病毒蛋白已得以合成，但因某些原因，使得最终无感染性的病毒产生。

acute infection 急性感染

在这样的感染中，病毒在宿主体内停留增殖很短的时间后，即可被驱逐或消灭。

adaptive immune system 获得性免疫系统

这是机体免疫系统中的一个部分，它能够适应性地针对特定的人侵病原而选择某些表面具有识别该病原受体的 B 细胞和 T 细胞，使其增殖而形成完整的特异性反应。

antigenic drift 抗原漂移

由于病毒基因在复制时出现的错误而导致的微小的遗传学变化。

antigenic shift 抗原转变

来自于人、禽类和动物不同宿主病毒的基因片段，混合、错配导致的大的遗传学变化。

capsid 衣壳

由几个病毒蛋白的若干拷贝构成的壳体结构。

chronic infection 慢性感染

这是一种长期存在的感染，在其过程中，新的病毒在不断产生，而宿主防卫机制也在不断地发挥作用消灭病毒。

cytolytic virus 溶细胞病毒

即能够杀死其感染细胞的病毒。

endemic virus 地方性病毒

一种由于特定环境因素而与宿主建立了成功的相互作用关系的病毒。

endothelial cell 内皮细胞

即生长排列于血管内壁的细胞。

enteric virus 肠道病毒

以消化道为主要感染途径的病毒。

epithelial cell 上皮细胞

即生长于体表，包括皮肤、呼吸道、消化道和生殖道表面的细胞。

genome 基因组

存在于一种生物有机体内的遗传信息的总和。例如，一种病毒的基因组即为该病毒基因的总和。

host range 宿主范围

病毒特定感染的细胞类型或是物种类型。

innate immune system 天然免疫系统

所有动物具有的免疫系统的“硬件”部分，这种防卫机制主要针对少量普通的人侵病原。

latent infection 潜伏感染

在这种感染过程中，病毒处于休眠状态。

opsonized 调理化

即天然免疫系统以补体蛋白或抗体的片段“修饰”相应病原。

productive infection 生产性感染

在这种感染过程中，病毒处于复制状态，因而感染性病毒能够不断地被产生。

proliferation 增殖

这是一种生物学过程。其中，细胞能生长至原体积的两倍，其基因组能够得以复制。最终，一个细胞分裂产生两个子代细胞。

protease 蛋白酶

一种能够裂解蛋白质的酶。

provirus 原病毒

即一种逆转录病毒基因组（或是 DNA 病毒的 DNA）的 cDNA 拷贝，其可以插入整合到病毒感染细胞的染色体中。

resting cell 静息期细胞

处于非增殖状态的细胞。

serete 分泌

细胞向外界环境排出某些物质分子的生物学过程。

tropism 趋向性

病毒对特定细胞类型的亲和性。

virion 毒粒

即病毒的同义词。

virulence 毒力

即一种病毒引起疾病的效力，亦是致病能力的同义词。

virus particle 病毒颗粒

亦是病毒的同义词。