

• 综 述 •

AIDS 疫苗免疫效果评价

张 敏 黎满全

迄今为止, 通过实验对 AIDS 疫苗的效果评价通常有三种指标^[1]: ①能产生抗不同血清型 HIV-1 的中和抗体; ②细胞毒淋巴细胞能特异地破坏 HIV-1 感染细胞; ③免疫过的黑猩猩对 HIV-1 实验性感染有抵抗力或免疫过的猴对 SIV 实验性感染有抵抗力。

动物模型

在 AIDS 疫苗研制中动物模型是必需的, 而灵长类动物模型又是最常用的。在灵长类动物模型中可用所设计的疫苗为猴接种, 并用 SIV 对其进行实验性攻击(从静脉或局部), 此后通过测定动物血清抗体情况等方法来了解疫苗的防护效果, 基于同样道理, 有些实验室用 FIV 攻击猫来了解实验效果。

动物实验结果评价

Gardner^[2]在猿/SIV 和猫/FIV 模型中用灭活的全病毒疫苗和一种 SIV 被膜肽疫苗对猿和猫分别进行接种, 经接种实验后发现实验动物接种疫苗后可抵御实验性病毒的攻击, 但其中有些动物体内仍有感染潜伏并于稍后一段时间表现出感染症状。其实验结果说明疫苗对动物有一定的保护作用, 但并非所有接种的动物都完全得到保护, 他还发现猿/SIV 模型中疫苗所诱发的免疫保护机理与被膜抗体有关, 而中和抗体的作用却不清楚。

曾有报道^[3], SIV 全病毒疫苗、减毒活疫苗、重组被膜抗原疫苗可保护猿猴对抗实验性小剂量无细胞 SIV 的攻击; 对某些原已受 SIV 感染的猿猴接种这些疫苗后, 其寿命可较对照组猴的寿命长; 实验中重组被膜蛋白疫苗似乎没有全病毒疫苗效果好, 而且这些疫苗虽能保护动物对抗 SIV 从静脉攻击, 却不能保护动物对抗直肠和生殖器局部的病毒攻击。然而, Cranage^[4]的实验结果却与之不同, 他为 4 只恒河猴肌注了经福尔马林灭活的 SIV, 另选 4 只未接种过的恒河猴做为对照, 分别对二组猴进行直肠

内 SIV 攻击后, 从对照组猴体内分离出 SIV, 而接种过灭活 SIV 的猴体内未找到病毒, 而且外周血单核细胞中也未发现前 SIV DNA。这提示实验组猴受防护后产生局部抗体反应。

鉴于当今全球 AIDS 流行情况中异性感染的比例越来越高, 有人着重进行了 HIV 被膜糖蛋白合成肽在鼠阴道局部的免疫试验^[5]。他们将 HIV 被膜糖蛋白的一段由 20 个单体组成的肽链和 LPG (lysophosphatidy glycerol) 复合后放入阴道内, LPG 做为一种佐剂可促进肽链在局部的吸收并使复合物对局部的作用温和。实验的结果表明诱发产生的抗体可以识别重组的 HIV gp120, 但用复合物接种至鼠皮下所产生的抗体血清却没有中和病毒的效能。

初步人体试验结果

有资料表明^[6], 受 HIV 感染后患者体内针对 HIV gp120 的免疫应答是很微弱的, 表现为血清中 C1、C2、C3 缺乏, T 细胞对 gp120 的识别不良和增殖不良, 细胞毒淋巴细胞缺乏, 这些免疫缺乏可于接种一种 HIV 被膜基质疫苗后得到改善, 尤其对于早期 HIV 感染成人其免疫保护效果更佳。Zagury^[7]认为 AIDS 患者体内细胞免疫缺陷的原因在一定的程度上是由于 HIV-1 干扰了活化的 T 淋巴细胞的增生, 他针对此设计了一种新的疫苗, 据称这种疫苗可与 T 淋巴细胞抑制成分结合而使免疫抑制解除, 经动物试验及无 HIV 感染的正常人试验证实无害后, 他用这一疫苗为 6 位有细胞免疫缺陷的 AIDS 病人进行了临床实验, 接种病人后随访一年初步结论是此疫苗可使病人的细胞免疫反应得到一定程度的恢复。在法国 Sanit Autoine 医院, 研究人员用一种重组的 HIV gp160 作为抗原对 25 位 HIV 血清阴性的志愿者进行接种后随访 2 年, 实验结果是: ①制剂对人是安全的; ②接种后人体内会出现一过性体液免

疫增强；③免疫后体内 T 细胞记忆反应持续很长一段时间，且所激发的细胞毒 T 细胞可抑制靶细胞表达 HIV 膜抗原。这说明细胞毒 T 淋巴细胞是控制病毒在细胞中复制的有效成分，可有效地阻止病毒在细胞内复制和防止其在组织内扩散，最终阻止 AIDS 的发生。

Sabin^[9]却对 AIDS 疫苗的免疫效果持否定态度，他认为：由于 HIV 的细胞内扩散和经直肠侵入二个因素存在使得进行有效的抗 HIV 预防接种不大可能实现。他指出在当今 AIDS 疫苗研究上取得的成就依旧忽视了这样一个事实：即使是 HIV 特异性中和抗体和细胞免疫对于细胞内的 HIV 也是不起作用的，而大多数 HIV 感染却恰恰是通过感染细胞传播。虽然有报道称一种 SIV 疫苗可以保护猴子对抗静脉内一定数量的病毒的攻击，但正如所料，这种疫苗对静脉内相同数量的 HIV 感染细胞的攻击却没有保护作用。发现某些 AIDS 患者体内有抗体和病毒共存的现象也支持这一观点，除了经血循环感染外，另一常见的 HIV 传染方式是同性恋者因肛交获得病毒感染，这种感染是由于 HIV 感染者的精液中含有大量的 HIV 感染细胞，从而使 HIV 经直肠局部侵入人体，发现 AIDS 死者的结肠壁细胞中有 HIV RNA 和 cDNA 存在，也提示在直肠结肠区的 HIV 并未受到中和抗体的抑制。Sabin 认为，解决细胞内病毒的关键是设法找到一种既可杀死染色体内已嵌入了 HIV cDNA 的细胞，而又不伤害正常细胞的方法，在这方面近期尚无令人振奋的报道。

动物实验进展

最近，Wang-B 等人报道了他们的新成果^[10]。他们用一种含 HIV-gp160 的 DNA 复合物做抗原，先对鼠类进行接种试验，他们发现有 100 μ g 这种疫苗为鼠接种二次后，70% 以上的动物体内出现血清抗体，接种第 3~4 次后 100% 的实验动物出现血清抗体，此后他们又用这种疫苗对灵长类动物进行接种实验也同样获得成功，他们的实验结果证明这种疫苗既有中和抗体的作用又有抗病毒的作用。经实验证明用含 HIV 基因的疫苗，对动物接种而使动物获得免疫保护，这方面报道尚属首次。

结束语

虽然对 AIDS 疫苗的研究已做了大量的工作，

而且已做了初步的人体试验，但仍未达到令人满意的结果，我们期待着在不远的将来有令人满意的报道出现。

参 考 文 献

- 1 潘力芹摘译. AIDS 疫苗的免疫效果. 国外医学预防、诊断、治疗用生物制品分册, 1992, 4: 181.
- 2 Gardner MB. Simian and feline immunodeficiency viruses: Animal lentivirus models for evaluation of AIDS vaccines and antiviral agents. *Antiviral Res*, 1991, 15 (4): 267.
- 3 Gardner M. SIV vaccines: Current status. The role of the SIV-macaque model in AIDS research. *Vaccine*, 1991, 9 (11): 787.
- 4 Cranage MP. Intrarectal challenge of macaques accinated with formalin-inactivated simian immunodeficiency virus. *Lancet*, 1992, 399 (8788): 273.
- 5 O'Hagan DT. Vaginal immunization of rat with a synthetic peptide from human immunodeficiency virus envelope glycoprotein. *J Gen Virol*, 1992, 73 (Pt8): 2141.
- 6 Birx DL. HIV vaccine therapy. *Int J Immunopharmacol*, 1991, 13 (suppl 1): 129.
- 7 Zagury D. One-year follow-up vaccine therapy in HIV-infected immune-deficient individuals: a new strategy. *Acquir Immune Defic Syndr*, 1992, 5 (7): 676.
- 8 Picard O. A 2-years follow-up of an anti-immun reaction in HIV-1 gp160 immunized health seronegative humans: evidenced for persistent cell-mediated immunity. *Acquir Immune Defic Syndr*, 1992, 5 (6): 593.
- 9 Sabin AB. Improbability of effective vaccination against human immunodeficiency virus because of its intracellular transmission and rectalportal of entry. *Prpc Natl Acad Sci*, 1992, 15: 89.
- 10 Wang B. DNA inoculation induces neutralizing immune responses against human immunodeficiency virus type-1 in mice and nonhuman primates. *DNA Cell Biol*, 1993, 12 (9): 799.

(收稿: 1994-03-23 修回: 1994-06-23)