

# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (Volume 13 Number 14)**



**14/2005**

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,  
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学  
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,  
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,  
俄罗斯《文摘杂志》收录.

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (总第142期)

述 评	1645 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究 姚希贤, 崔东来 1650 胃肠道生理功能的再认识与肠衰竭 丁连安, 黎介寿
胃 癌	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众
肝 癌	1658 Maxizyme对肝癌突变抑癌基因p53的抑制作用 李岩, 林菊生, 孔心涓 1663 肝癌组织中TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1R II和NF- $\kappa$ B的表达 缪林, 张锁林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春 1667 肝细胞癌组织和外周血中肿瘤/睾丸抗原SSX-2和SSX-5的表达 吴力群, 王新建, 张斌, 卢云, 杨金镛 1673 肝细胞肝癌患者肿瘤/睾丸抗原SSX-1及NY-ESO-1mRNA的表达意义 吴力群, 王新建, 卢云, 张斌, 杨金镛 1679 重组人内皮抑素真核表达载体pCD-sEndo的构建和表达 邵俊伟, 刘然义, 易继林, 卢绮萍, 黄文林 1684 蛋白质芯片飞行质谱技术检测体外培养的肝癌细胞株与转染HBV的肝癌细胞株蛋白质的差异表达 丁守怡, 钱冬萌, 闫志勇, 宋旭霞, 牟文凤, 王斌
病毒性肝炎	1688 酵母双杂交技术筛选白细胞cDNA文库中新基因NS2TP蛋白结合蛋白基因 张黎颖, 成军, 邓红, 郭江, 郭风劲, 王巧侠 1692 抗HBV多聚酶TP区VH抗体体外可抑制HBV复制 于俊岩, 兰林, 王宇明, 丁世涛 1696 黑龙江地区乙型肝炎病毒耐药变异与基因型 李迪, 张淑云, 谷鸿喜, 程险峰, 王晓燕 1700 丙型肝炎病毒非结构蛋白2反式调节基因NS2TP的克隆化 张黎颖, 成军, 邓红, 刘妍, 王琳
基础研究	1705 苷脱氨酶基因对小鼠大剂量化疗的保护作用 路平, 王永来, 金锋, 陈波, 姚凡, 王舒宝, 陈峻青, 徐惠绵, 赵实诚 1713 三氧化二砷注射液对胰腺癌细胞系PC-3的体外作用 刘静冰, 秦叔逵, 李进 1717 消炎痛和阿斯匹林对C57BL/6和Balb/c小鼠胃酸分泌的效应 王昌成 1721 $^{103}\text{Pd}$ 诱导犬胆管增殖平滑肌细胞凋亡及对相关基因的影响 何贵金, 吴荣, 高沁怡, 许书河, 高红, 姜维国, 蒋涛, 戴显伟, 马凯
文献综述	1725 热休克蛋白家族与肝癌的关系 吴顺华, 成军, 郑玉建 1731 HCV的基因型及其变异与肝细胞癌的关系 韩苏夏, 刘正稳, 马瑾璐 1734 移植肝细胞基因调控研究 林勇, 曾欣 1737 三氧化二砷治疗肝癌的分子机制 吴顺华, 成军, 郑玉建 1744 丁酸钠抗肿瘤作用的新进展 崔路佳, 高善玲, 裴风华 1747 聚乙二醇 $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展 周平, 谢仁江 1750 人类免疫缺陷病毒与黏膜免疫 杨贵波, 邵一鸣
研究快报	1760 胰腺外分泌功能研究大鼠模型的建立 陈小燕, 李兆申, 屠振兴, 曹晓鹏 1762 乳杆菌细胞壁表面黏附相关蛋白的提取和鉴定 王斌, 魏泓 1766 幽门螺杆菌和促胃液素在胃癌前病变中的作用 郑宗茂, 吴灵飞, 冯家琳, 李国平, 王炳周 1768 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永锋 1770 巢式PCR-RFLP法对湖南省乙型肝炎病毒Bj和Ba基因亚型的初步鉴定 温志立, 谭德明, 杨铁一, 徐铿 1773 阿霉素对胃癌细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的影响 邢承忠, 路平, 郭晓临, 刘瑾, 徐惠绵, 袁媛 1776 BALB/C小鼠炎症性肠病动物模型建立方法探讨 刘敬军, 郑长青, 潘丽丽, 闻英, 胡刚正

临床经验	1779 社会因素对老年人群幽门螺杆菌感染的影响 张玫, 汤哲, 汤欣, 蔡玲, 牛小羽, 孙书春 1781 口服药物致食管溃疡22例 王孟春, 张丽瑶, 钟琳琳 1782 经内镜乳头括约肌预切开术在困难ERCP中的应用 王庆, 秦明放, 勾承月, 李宁, 王震宇, 邹富胜 1785 肠镜检查肠道准备无效率的影响因素 蔡文智, 智发朝, 李凤伶, 陈秀云, 姜泊 1787 中国人与非洲黑人 <i>H. pylori</i> 相关胃十二指肠疾病发生情况比较及分析 廖常奎, Geojanna GA 1790 大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究 张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华 1792 幽默疗法辅助治疗慢性萎缩性胃炎53例 阮鹏, 阮浩然 1794 肝炎肝硬化患者血清IL-10、IL-18水平及意义 谭永港, 刘俊, 丁世华, 刘新民 1797 暴发性胰腺炎时腹腔室隔综合征的联合治疗40例 孙早喜, 孙诚谊
致 谢	1800 致谢世界华人消化杂志编委
封面故事	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众 世界华人消化杂志 2005;13(14):1652-1657 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm">http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm</a>
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005  American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005  ISGCON 2005 November 11-15, 2005 <a href="mailto:isgcon2005@yahoo.co.in">isgcon2005@yahoo.co.in</a> <a href="http://www.isgcon2005.com">isgcon2005.com</a>  Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 <a href="http://www.asge.org/education">www.asge.org/education</a>  II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 <a href="mailto:gec@stradini.lv">gec@stradini.lv</a> <a href="http://www.gastroenterologs.lv">www.gastroenterologs.lv</a>  2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 <a href="mailto:c.chase@imedex.com">c.chase@imedex.com</a> <a href="http://www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm">www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm</a>  10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 <a href="mailto:isde@sapmea.asn.au">isde@sapmea.asn.au</a> <a href="http://www.isde.net">www.isde.net</a>

<div>世界华人消化杂志</div> <div>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</div> <div>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (半月刊)  创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2005-07-28 原刊名 新消化病学杂志</div> <div>名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生 编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁 英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪</div>	<div>编辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 出版 世界胃肠病学杂志社 100023, 北京市2345信箱 E-mail: <a href="mailto:wjgd@wjgnet.com">wjgd@wjgnet.com</a> <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a> 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893 印刷 北京科信印刷厂 发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱) 订购 全国各地邮电局 邮购 世界胃肠病学杂志社发行部 (100023, 北京市2345信箱) 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893</div>	<div>世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.</div> <div>特别声明 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</div> <div>2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有</div>
--	---	---

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期24.00元 全年576.00元	1401004000050

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)

# 人类免疫缺陷病毒与黏膜免疫

杨贵波, 邵一鸣

杨贵波, 邵一鸣, 中国疾病预防控制中心 北京市 100050  
通讯作者: 杨贵波, 100050, 北京市, 中国疾病预防控制中心.  
guibyang@public.bta.net.cn  
电话: 010-63184103 传真: 010-83157886  
收稿日期: 2005-05-14 接受日期: 2005-05-24

## 摘要

人类免疫缺陷病毒(HIV)主要通过突破黏膜屏障侵入人体.在全世界范围内大约有 90% 的 HIV 感染是通过黏膜发生的.由于黏膜固有层中存在大量的 CD4+CD45RO+ T 淋巴细胞,他们表达 HIV 的受体 CD4 和辅助受体 CCR5, 是 HIV 侵入黏膜后优先攻击的靶细胞.这些细胞为 HIV 早期繁殖提供场所并为系统扩散制造更多的病毒.黏膜中 HIV 及其感染细胞不仅存在于黏膜免疫系统的效应部位, 也大量存在于黏膜免疫系统的诱导部位.HIV 感染导致黏膜 CD4+ T 淋巴细胞快速损耗并进而导致黏膜免疫功能缺陷.由于绝大多数感染因子都通过黏膜侵入人体, 黏膜免疫功能缺损必然导致机会性感染增加, 最终导致艾滋病的发生和感染者因完全无法控制机会性感染而死亡.由于黏膜既是 HIV 侵入机体的主要门户, 又在 HIV 感染的急性期及随后的整个病理过程中发挥作用, 因此在 AIDS 疫苗和药物的研究中应重视对 HIV 黏膜传播的控制.

杨贵波, 邵一鸣. 人类免疫缺陷病毒与黏膜免疫. 世界华人消化杂志 2005; 13(14):1750-1759  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1750.asp>

## 0 引言

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 即艾滋病的致病因子<sup>[1]</sup>. HIV感染是世界卫生组织公布的导致死亡人数最多的病毒感染之一. 在人们开始认识 HIV 还不足 25 a 的时间里, HIV/AIDS已无情地剥夺了成千上万人的生命. 据世界卫生组织, 在 2004 年中有约四千万 HIV 感染者或 AIDS 患者. 仅 2004 年 AIDS 死亡人数就高达 300 多万, 新发感染者约有 500 万. 尽管全世界都在致力于寻找预防和治疗 HIV 感染和 AIDS 的新措施(高效抗病毒药物和各种疫苗), 然而至今仍然无法根除感染者体内的病毒或完全控制病毒复制, 也尚未治愈过任何一位 AIDS 患者<sup>[2]</sup>.

HIV 属于逆转录病毒科的慢病毒属, 分为 HIV-1 和 HIV-2 两型:前者在全世界范围内广泛流行, 而后者则主要流行于西非. HIV-1 主要通过性接触、血液及其制品或污染针具在人群中水平传播, 和在母婴之间垂直传播<sup>[3-4]</sup>.

原发性 HIV-1 感染可引起急性逆转录病毒综合征, 其特征为发烧、咽炎、淋巴腺病、肌痛、皮疹和头痛<sup>[5]</sup>. 在美国约有 50% 的 HIV-1 感染者在 2-6 wk 内出现急性逆转录病毒综合征. 在暴露于 HIV-1 后, 从血清阳转到发展为 AIDS, 感染者平均经过 10 a 左右的无症状期<sup>[6-8]</sup>. 然而, 有大约 5% 的感染者在未经任何治疗的情况下可长期保持无症状, 称为长期不进展者(long-term non-progressors, LTNP). 他们可多年维持低病毒载量、正常的免疫功能和稳定的 CD4+ T 细胞数<sup>[9]</sup>. 有趣的是有部分人在通过黏膜反复接触病毒后也不被感染. 表明人体中存在一些尚不清楚的免疫保护机制可以控制或阻止 HIV-1 感染.

尽管能够被 HIV-1 感染的人体细胞有多种, 但能支持产毒性感染的细胞(productively infected cells)类型主要是那些被激活过的或记忆性的 CD4+ T 淋巴细胞和巨噬细胞<sup>[10-11]</sup>. HIV-1 抗原特异的 CD4+ T 淋巴细胞会被优先感染<sup>[12]</sup>. CD4 分子是 HIV-1 进入靶细胞的主要受体<sup>[13-14]</sup>, 他主要表达于部分 T 淋巴细胞、单核 / 巨噬细胞和树突状细胞. 但多数研究者认为树突状细胞并不支持产毒性感染. HIV-1 的主要辅助受体为 CCR5 和 CXCR4. 但其他分子, 包括 GalCer 和 CCR1、CCR2b、CCR3、CCR8、CX3CR1、Apj、Str133、Gpr1、Gpr15、ChemR23、RDC1 等也可充当 HIV-1 的受体或辅助受体<sup>[15-17]</sup>. HIV-1 的半衰期小于 6 h 并很可能仅为 30 min<sup>[18]</sup>. HIV-1 感染过的 CD4+T 细胞的半衰期平均约为 1-1.5 d. 在未经治疗的感染者中, HIV-1 每天约要感染  $2 \times 10^9$  细胞. 但由于病毒 cDNA 被整合入感染细胞的基因组后可长期存在于细胞核内, 使得清除体内病毒的唯一希望是所有感染细胞的死亡. 据估计, 即使在高效抗病毒药物的作用下要清除感染者体内的病毒所需的时间应在 60 a 以上<sup>[19]</sup>. 而现有的候选疫苗尚未显示出任何可彻底清除这些感染细胞的能力.

对 HIV-1 感染途径的研究发现, 在 HIV-1 的传播中, 性接触传播占绝大部分(75-80%)<sup>[20]</sup>. 因此, 黏膜传播是世界上 HIV-1 传播的主要途径<sup>[21-22]</sup>, 全球范围内有 90% 的 HIV-1 感染是通过黏膜发生的. 另一方面, 不论 HIV-1 是否通过黏膜侵入人体, 黏膜都是 HIV-1 繁殖的主要场所. 1998 年 Veazey *et al*<sup>[23]</sup>报道 SIV 感染恒河猴肠黏膜中 CD4+T 淋巴细胞很快大量损耗. 在 6 a 之后两个不同的研究组同时发现 HIV-1 感染者肠黏膜固有层 CD4+ T 淋巴细胞很快被选择性地耗损, 这种耗损在感染后很快出现并持续存在于感染后的各个时期, 即使在高效抗 HIV-1 药物治疗期间 CD4+T 淋巴细胞耗损也同样发生. 表明肠黏膜

在整个AIDS病理过程中,尤其是在感染后很早就起着十分重要的作用.因此,HIV-1疫苗和药物研究应重视对HIV-1黏膜传播的预防和对黏膜中HIV-1的控制.可以预期,能够诱导黏膜免疫保护的AIDS疫苗势必在有效遏制艾滋病的全球蔓延中发挥巨大的作用.

## 1 黏膜是 HIV-1 进入机体的主要途径

HIV-1传播的途径有多种:如静脉吸毒者间共用注射针具可将HIV-1从带毒一方传给另一方;携带HIV-1的血液也可通过输血将病毒传给受血者.然而随着公共卫生条件的改善,通过血液及其制品和污染针具的传播会得到有效地控制.与黏膜相关的传播主要有母婴传播和性接触传播.自1981年首次发现艾滋病至今,性传播一直是世界上HIV-1传播的主要方式<sup>[20]</sup>.在性传播过程中,黏膜是HIV-1侵入机体的主要途径<sup>[24]</sup>.黏膜接触的病毒主要来自HIV-1携带者的黏膜分泌液、母乳、产道液及精液等体液<sup>[25-28]</sup>.这些体液中的病毒以游离的形式存在或位于被感染的细胞之中.暴露于病毒的黏膜主要为消化道黏膜和泌尿生殖道黏膜.

通过生殖道黏膜传播的HIV-1主要来自感染者的精液或生殖道分泌液.在感染者的精液中可发现具感染力的游离病毒和带病毒的细胞<sup>[29-31]</sup>.原发性感染的HIV-1多为均一的巨噬细胞嗜性病毒,并为非合胞体诱导(non-syncytium inducing, NSI)表型<sup>[32-33]</sup>.近来也有报道发现一些妇女感染的HIV-1为不均一的异源病毒,而通过性接触使其被感染的男子所带的病毒则为均一的同源病毒<sup>[34]</sup>.黏膜传播HIV-1的来源尚有感染的母乳和感染者的唾液等<sup>[35]</sup>.虽然通过感染者唾液传播的危险相对很低,仅1-5%患者唾液中含感染性HIV-1,但母乳在母婴传播中的机率却较高.母乳中的一部分病毒以游离的病毒粒子存在,另一部分存在于感染过的细胞之中.母乳中的细胞较多,尤其是感染者的初乳中可能带有大量的感染细胞.

HIV-1进入消化道黏膜的主要途径可能有四种<sup>[36]</sup>:即通过微皱褶(microfold, M)细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、或上皮细胞的转运以及通过上皮屏障裂隙或生理性开放<sup>[37]</sup>进入黏膜.HIV-1也曾经被发现于男同性恋艾滋病患者直肠黏膜的肠嗜铬(EC)细胞之中<sup>[38]</sup>.但HIV-1是否可通过EC细胞进入机体尚无报道.覆盖于器官性黏膜相关淋巴组织之上的上皮为小结相关上皮(follicle associated epithelium, FAE).M细胞为FAE中的特殊上皮细胞.这种细胞顶端微绒毛较短、细胞内溶酶体水平较低,主要功能为摄取和传递抗原<sup>[39-40]</sup>.除FAE外,M细胞也被发现于人的结肠和直肠黏膜上皮中.有研究发现HIV-1可以黏附于小鼠和兔的M细胞顶面<sup>[41]</sup>,也有电镜观察发现HIV-1病毒粒子位于M细胞内<sup>[42]</sup>.因此,在黏膜物理屏障完整的情况下,HIV-1有可能通过M细胞进入消化道黏膜.

DC细胞为能够激活幼稚T淋巴细胞的专业抗原呈递细胞,广泛存在于机体各个部位,包括胃肠道和生殖道黏膜.DC也被发现于大鼠的肠黏膜上皮中,可能直接接触肠腔内的病原物质<sup>[43]</sup>.其在HIV-1黏膜传播和病理过程中的确切作用目前还不清楚.由于DC细胞表达HIV-1的受体CD4和辅助受体CCR5,因此HIV-1可以感染DC细胞.另外,不同DC细胞表达不同的C类凝集素受体如DC-SIGN(dendritic cell-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin, DC-SIGN, 又名CD209).DC-SIGN能高亲和力地与HIV-1的膜蛋白结合<sup>[44-46]</sup>,因此DC可能充当将HIV-1从黏膜转运到次级淋巴器官的载体<sup>[47-49]</sup>.结合于DC表面的HIV-1可长时间保其持感染力,并能被有效地传递给靶细胞.有研究表明,急性感染期SIV(simian immunodeficiency virus)复制可很快见于猕猴生殖道黏膜的Langerhan细胞(Langerhan cells, LC)和组织DC中.因此,DC可能是最先接触黏膜表面HIV-1的细胞类型之一<sup>[50-53]</sup>,他们可能通过顺、反感染(cis-infection, trans-infection),既被HIV-1感染或仅与HIV-1结合,从而传递HIV-1并促进其产毒性地感染CD4+T淋巴细胞.因此,DC可能是HIV-1突破黏膜屏障、尤其是生殖道黏膜的主要介导者.

由于研究发现HIV-1能够感染培养的上皮细胞,通过穿胞作用穿越上皮进入黏膜可能是HIV-1入侵机体的另一途径<sup>[54-55]</sup>.曾经有不同的研究者证明HIV-1存在于活体病理解剖的肠黏膜标本的上皮细胞之中<sup>[56-57]</sup>.虽然肠上皮细胞并不表达CD4这一HIV-1赖以进入细胞的经典受体分子,但有研究证明肠上皮细胞可以表达半乳糖苷神经酰胺(GalCer)和CCR5<sup>[16-17]</sup>.同时也有研究表明HIV-1可以利用半乳糖苷神经酰胺作为受体感染结肠上皮细胞<sup>[58]</sup>.体外研究中也发现HIV-1可以穿越由培养的肠上皮细胞系或子宫内膜细胞系形成的单细胞层.尽管有报道指出HIV-1可以通过生殖道黏膜进行传播<sup>[20, 59]</sup>,但关于HIV-1如何通过生殖道上皮的机制尚不十分清楚.生殖道黏膜是否出现溃疡性疾病与HIV-1感染具有显著的相关性,表明HIV-1可能通过损伤的生殖道黏膜进入体内<sup>[60]</sup>.但在动物实验中已经证明,SIV可通过完好的阴道壁复层上皮、阴道颈部的上皮和阴茎部尿道进入体内.因此,黏膜上皮本身难以完全阻止HIV-1的入侵.

## 2 黏膜是 HIV-1 繁殖的场所和靶组织

黏膜是HIV-1感染的主要组织<sup>[23]</sup>.体外研究证明:免疫细胞(CD4+T淋巴细胞、巨噬细胞等)、消化道和生殖道黏膜上皮细胞系等许多类型的细胞都对HIV-1感染敏感<sup>[11, 61-65]</sup>.在体内研究中发现,HIV-1产毒性感染(productive infection)的靶细胞主要是已激活的CD4+T淋巴细胞或记忆CD4+T细胞,另外还有巨噬细胞<sup>[10, 11, 66-69]</sup>.也有报道指出HIV-1可产毒性感染树突状细胞<sup>[15, 70]</sup>,但对此

的报道并不一致. 通常在原发感染的早期 HIV-1 以感染 CD4+T 淋巴细胞为主, 即使所感染的病毒是 M 嗜性的病毒. 而随着体内 CD4+T 淋巴细胞的耗损, 组织中被感染的巨噬细胞会增加.

肠黏膜固有层中存在大量的淋巴细胞和巨噬细胞, 他们都表达 HIV-1 受体 CD4 分子. 绝大多数的 CD4+T 淋巴细胞都是被激活过的或处于静止期的免疫记忆细胞. 由于肠上皮细胞表达 CCR5, 利用半乳糖苷神经酰胺为受体和 CCR5 为辅助受体进入黏膜的 HIV-1 多为 M 嗜性. 尽管如此, 由于肠黏膜中 CD4+T 淋巴细胞表达 CCR5 而巨噬细胞不表达 CCR5<sup>[71]</sup>, 因此 HIV-1 进入黏膜后首先并且产毒性地感染大量的 CD4+T 淋巴细胞. 在灵长类动物 AIDS 模型的研究中, 不论是静脉内注射还是直肠内接种 SIVmac251, 在感染后的第 3 d, 就可用 PCR (polymerase chain reaction) 在肠黏膜里检测出 SIVmac251 的 DNA, 每 100 000 细胞中的拷贝数可达 300-15 000 个<sup>[72]</sup>.

关于女性患者生殖道中首先被感染的细胞类型的体内研究资料较为缺乏<sup>[73]</sup>. 在慢性 HIV-1 感染女性的宫颈组织中, 可发现被 HIV-1 感染的 T 淋巴细胞、巨噬细胞和 Langerhans 细胞<sup>[74]</sup>. 在 SIV 感染猕猴的 AIDS 模型的研究中, Spira *et al*<sup>[53]</sup> 发现雌性生殖道中最初被感染的细胞为固有膜内的 Langerhans 细胞. Zhang *et al*<sup>[75]</sup> 发现主要是 CD4+T 细胞而非树突状细胞在猴阴道内暴露于 SIV 3 d 后被感染. Hu *et al*<sup>[52]</sup> 显示在阴道内暴露 SIV 的 60 min 内树突状细胞内有 SIV RNA. 近年 Gupta *et al*<sup>[73]</sup> 又使用器官培养模型对此进行了进一步研究, 确定记忆 CD4+T 细胞为宫颈黏膜感染中首先被感染的细胞. 但人生殖道黏膜中首先被 HIV-1 感染的细胞是 CD4+T 淋巴细胞还是树突状细胞尚需进一步研究.

除了 CD4+T 细胞和巨噬细胞以外, 肠上皮中的其他细胞如肠上皮细胞和弥散内分泌细胞中也可检测出 HIV-1 的蛋白质或核酸<sup>[38, 56, 76-79]</sup>. 但并无报道表明体内这些细胞是否支持病毒的复制. HIV-1 主要在激活的 CD4+ T 淋巴细胞中复制, 与静止期 CD4+T 淋巴细胞产毒量小相一致. 在 HIV-1 感染的 CD4+T 淋巴细胞中, 处于静止期的 CD4+T 淋巴细胞中所含的病毒 RNA 比处于激活状态的 CD4+T 淋巴细胞中的病毒 RNA 要少 5 倍左右<sup>[75]</sup>.

对于 HIV-1 跨越黏膜上皮屏障之后在人体内的扩散速度目前知之甚少. 在灵长类动物 AIDS 模型的研究中发现, 暴露于黏膜的 SIV 可局部存在较长时间<sup>[75, 80]</sup> 或在 24-48 h 内出现于收集该区域淋巴的淋巴结内<sup>[52, 81]</sup>.

黏膜传播在某种程度上可能与黏膜局部所受的神经内分泌调节有关. 生殖道黏膜的结构受生殖激素的影响而周期性地变化. 在生殖道黏膜传播影响因素的研究中发现生殖激素可影响 HIV-1 转录<sup>[82]</sup>. 对月经周期是否影响生殖道中病毒的脱落量的报道尚不一致<sup>[83-84]</sup>. 在灵长类动物 AIDS 模型的研究中发现体内植入黄体酮可促进 SIV 传播, 而

雌激素则抑制 SIV 传播. 可能与这些激素能影响阴道壁厚度或通过 IL-2 等影响 CCR5 和 CXCR4 表达有关<sup>[85-86]</sup>. 由于胃肠黏膜免疫系统也受神经内分泌的影响<sup>[87-88]</sup>, 而 HIV-1 也可感染肠黏膜内分泌细胞<sup>[38]</sup>, 因此胃肠神经内分泌对 HIV-1 黏膜传播的影响值得研究.

### 3 影响 HIV-1 跨越黏膜的因素

影响 HIV-1 通过黏膜传播的因素较多. 传播者体内的病毒载量、分泌液中的病毒载量、被传播者的黏膜创伤、炎症、溃疡和危险的性行为等都可促进 HIV-1 的传播. 影响病毒进入生殖道黏膜的因素目前尚不十分清楚. 一些人仅暴露于 HIV-1 一次就被感染, 而另一些则要在暴露多次之后才被感染<sup>[89]</sup>. 尚有一部分人在多次反复暴露之后也不被感染<sup>[90]</sup>. 可能影响 HIV-1 通过生殖道黏膜传播的因素较多. 如在妇女体液中的 HIV-1 的载量、口服避孕药、妊娠、宫颈异位、性传播疾病 (STD)、细菌性阴道病 (bacterial vaginosis, BV)、保护性黏膜免疫及一些已知或未知的遗传因素<sup>[85, 91-92]</sup> 等都与 HIV-1 通过生殖道黏膜传播有关. 在最近的报道中, Sha *et al*<sup>[93]</sup> 发现与细菌性阴道病有关的细菌群落可以影响生殖道中 HIV-1 病毒的脱流量. 病毒本身的特性也与其黏膜传播能力有关. 有研究表明在异性传播中 HIV-1 E 亚型比 B 亚型更易通过黏膜传播<sup>[94-98]</sup>. 此外也有研究者指出 A 亚型和 C 亚型 HIV-1 也可能较易借助于性途径进行传播<sup>[99]</sup>.

特异黏膜免疫保护的重要效应成分包括 CTL (cytotoxic T lymphocyte) 和分泌型 IgA (S-IgA). HIV-1 特异的 S-IgA 曾经被发现于通过性接触而暴露于 HIV-1 的未感染者中<sup>[100-102]</sup>. 例如 Clerici *et al* 发现在夫妻中仅一方感染的暴露而未感染者的血清中可以检测到具有中和能力的 IgA, 其 S-IgA 可与 gp41 上的表位结合<sup>[103]</sup>. 黏膜 IgA 也出现于对 HIV-1 有抵抗力的性工作者和其他暴露而未感染的人中<sup>[100, 104-107]</sup>. R5 嗜性 HIV-1 能通过人子宫内膜 HIC-1 细胞单层, 炎性细胞或递质可促进该过程<sup>[108]</sup>. 特异的细胞免疫反应也发现于暴露而未感染者的生殖黏膜分泌物中<sup>[109-110]</sup>. 因此, 黏膜的细胞和体液免疫均有可能影响 HIV-1 通过黏膜传播.

化学促动因子 (chemokine) 受体 CCR5 和 CXCR4 是 HIV-1 进入细胞的主要辅助受体. 已报道的其他辅助受体尚有 CCR1、CCR2b、CCR3、CXCR1 等. CCR5-Δ32 突变可影响 HIV-1 感染. 在美国一男性同性恋人群研究中, CCR5-Δ32 纯合突变占暴露而未感染者的 3.6%, 在感染者中未见 CCR5-Δ32 纯合突变, 尽管在美国白人 CCR5-Δ32 纯合突变率为 1.4%<sup>[111]</sup>. CCR2-V64I 突变不影响人对 HIV-1 的易感性, 但纯合和杂合突变的感染者的 AIDS 进程和死亡推迟<sup>[112-114]</sup>. 在对肯尼亚的商业性工作者的研究中发现 21-46% 的慢速进展者携带该突变<sup>[112]</sup>. 另一影响 AIDS 进展的遗传特征涉及 SDF-1, CXCR4 的主要配体. 已



有研究显示 SDF-1 阻止使用 CXCR4 为辅助受体的 HIV-1 感染<sup>[115-116]</sup>. 突变基因 SDF-1 3'  $\alpha$  导致 SDF-1 合成增加, 竞争性抑制 T 淋巴细胞嗜性 HIV-1 与细胞的结合. 具有该纯合突变的 HIV-1 感染者的进展是否减慢尚无一致的结果<sup>[117-119]</sup>, 但在诊断为 AIDS 后存活时间延长<sup>[119]</sup>. 尽管遗传因素可以影响 HIV-1 感染, 但仅是众多影响因素之一.

由于趋化因子可与 HIV-1 的辅助受体结合, 因此可能阻止 HIV-1 侵入靶细胞<sup>[120]</sup>. 在暴露而未感染者中, CD4+ T 细胞产生的 RANTES, MIP-1 $\alpha$  和 MIP-1 $\beta$  水平升高, 并抑制巨噬细胞嗜性的 HIV-1 的复制<sup>[121-122]</sup>. 在 16 对仅一方感染 HIV-1 的异性性伴侣之间, 外周血白细胞所产生的 RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  在量上无区别<sup>[101]</sup>. 另外, 趋化因子及其类似物已用于抗 HIV-1 药物的应用研究中, T20(enfuvirtide)便是其中之一.

#### 4 黏膜 HIV-1 感染导致免疫功能障碍

在 HIV 感染者中, 黏膜功能会受到严重影响, 包括黏膜的细胞和体液免疫应答<sup>[123-124]</sup>. 因此, 那些黏膜表面经常接触大量感染因子的器官系统, 如消化系统、呼吸系统、泌尿生殖系统等正常功能也会受到相应的影响, 如 HIV/AIDS 肠病和机会性感染导致的呼吸衰竭<sup>[125-126]</sup>会出现在许多 HIV-1 感染者之中.

用免疫组织化学<sup>[127-132]</sup>和流式细胞术<sup>[133-135]</sup>对黏膜中的淋巴细胞的检测发现, 在 HIV-1 感染后 CD4+/CD8+T 细胞比例下降, CD8+T 细胞增多. 在 HIV-1 感染者和 SIV 感染的非人灵长类动物模型的研究中都发现肠黏膜固有层中的 CD4+T 淋巴细胞很快减少. 与外周血相比, 肠黏膜中 CD4+T 淋巴细胞的耗损要更快、更早并更为明显. 这种 CD4+T 淋巴细胞耗损使固有层中失去了重要的调节性 T 淋巴细胞, 导致黏膜免疫缺陷. 肠黏膜中 CD8+T 淋巴细胞的增加主要因为 HLA-DR+CD8+T 细胞和 CD11a+CD8+T 细胞亚群的增加<sup>[134]</sup>. 这些可能是可识别 HIV-1 抗原的细胞毒性 T 淋巴细胞<sup>[136-138]</sup>. 这些 CD8+T 细胞可能在控制感染病毒繁殖<sup>[139-140]</sup>的同时杀死 HIV-1 的主要靶细胞, 加快 CD4+ T 淋巴细胞耗损.

Sistig *et al*<sup>[141]</sup>对 33 例 HIV-1 患者和 21 例对照者唾液中 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 的水平进行了研究, 发现 HIV-1 阳性患者中 IgA2 的水平显著降低. 研究表明 HIV-1 感染者唾液中的 IgA 具有中和 HIV-1 的能力<sup>[142]</sup>. HIV-1 感染者唾液中的 HIV-1-特异的 IgA 水平与疾病发展的进程有关. 在较早阶段可在血浆和唾液中检测到 HIV-1 特异的 IgA<sup>[143]</sup>, 且多数感染者的抗体可中和利用 CCR5 为辅助受体的原代病毒<sup>[144]</sup>. 但在疾病后期 IgA 水平很低或根本无法检测到. 这种分泌型 IgA 水平的下降或许与黏膜免疫功能在疾病晚期已出现严重缺陷有关. 另外也有报道表明 HIV-1 感染者黏膜中 HIV-1 特异的 IgA 水平较低<sup>[145]</sup>. 另有报道称在 HIV-1 感染者中可诱导出

针对 CT-B(cholera toxin B)的正常黏膜 IgA B 细胞反应<sup>[146]</sup>. 因此, HIV-1 感染对黏膜体液免疫反应能力的影响可能存在个体差异.

HIV/AIDS 肠病指艾滋病患者的胃肠功能紊乱, 常见症状包括腹泻、吸收不良和体重减轻等, 均频繁见于 HIV-1 感染病例的报道之中<sup>[125, 147-149]</sup>. 由于在多达 30-40% 的病例中无可鉴定的肠道病原体, 因此引起这些症状的原因尚不清楚. 在无继发性感染的情况下, HIV-1 感染者的小肠也发生萎缩, 并伴有上皮细胞分裂能力低下和肠细胞成熟障碍<sup>[150]</sup>. 目前认为 AIDS 肠病可能因机会性感染、炎症反应所产生的细胞因子和 HIV-1 病毒对肠上皮细胞的直接感染所致<sup>[124, 151-152]</sup>. 由于 HIV-1 不仅感染免疫细胞也感染体外培养的肠上皮细胞<sup>[153-154]</sup>. 上皮细胞感染及 CD+ T 淋巴细胞耗损可直接或间接地破坏黏膜屏障功能的完整性. 有研究表明 HIV-1 即使不进入肠上皮细胞, 也可通过与细胞表面 GalCer 结合而影响肠上皮细胞的功能<sup>[16-17]</sup>. 不仅如此, HIV-1 产物 Tat 蛋白可诱导 Caco-2 细胞和人结肠黏膜分泌活动并抑制肠细胞分裂<sup>[151]</sup>.

黏膜免疫功能障碍会导致机体对其他病毒、细菌、寄生虫感染的抵抗能力降低. AIDS 患者往往伴有多种机会性感染, 如巨细胞病毒感染<sup>[155]</sup>、各种细菌感染<sup>[156]</sup>、和寄生虫感染<sup>[157]</sup>等. 这些感染会进一步影响黏膜免疫功能的完整性.

#### 5 黏膜保护与抗 HIV-1 感染疫苗

AIDS 疫苗研究一直是 HIV/AIDS 研究的重点之一. 虽然针对 HIV/AIDS 的药物研究已经取得了长足的进展, 如自 1987 年发现第一个抗 HIV-1 药物至今已有 20 多种被 FDA (food and drug administration) 批准用于治疗 AIDS 的药物. 药物治疗也显著地延长了感染者的寿命并改善了他们的生活质量. 但人们普遍认为疫苗应是防止 HIV/AIDS 流行最经济有效的最理想的手段, 尤其是在欠发达国家中<sup>[158-162]</sup>. 自发现 HIV-1 是 AIDS 的致病因子以来的二十多年中, 人们对蛋白亚单位疫苗、灭活病毒疫苗、减毒疫苗、活载体重组苗和 DNA 疫苗以及多种免疫策略等都进行了深入探索<sup>[163]</sup>. 虽然已进行了 III 期临床试验宣告失败, 但目前仍然还有 20 多种候选疫苗进入临床试验. 在不知这些疫苗是否能有效地预防或治疗 HIV/AIDS 之前, 探索新的疫苗仍然是 HIV/AIDS 领域研究的前沿. 成功的经验告诉我们, 黏膜疫苗是黏膜抗感染的有效措施. 由于黏膜在 HIV-1 感染和病理过程中起着十分重要的作用, 探索黏膜 AIDS 疫苗便具有特别重要的意义.

基于高危人群的研究发现, 一些人在黏膜反复暴露于 HIV-1 后仍然为 HIV-1 检测阴性, 即 WB (western blotting) 检测 HIV IgG 阴性, HIV RNA 和 HIV DNA PCR 阴性<sup>[164]</sup>. 在对这些暴露于 HIV-1 而未被感染的人群研究中发现了针对 HIV-1 的特异黏膜免疫反应<sup>[21, 100]</sup>, 包括具有中和或阻断 HIV-1 通过肠上皮细胞的 IgA<sup>[102, 106-107, 165]</sup>

和HIV-1特异的CD4<sup>+</sup>T辅助细胞和CD8<sup>+</sup>细胞毒T淋巴细胞<sup>[109, 166]</sup>。在黏膜自然暴露于HIV-1后能够产生黏膜免疫力而后重复多次暴露也不被HIV-1感染这一现象表明有效的黏膜免疫能够阻断HIV-1的黏膜传播。由于黏膜免疫可在局部阻止HIV-1黏膜传播和控制通过黏膜进入的HIV-1的系统性扩散。从而在很大程度上可以避免病毒突变和免疫逃逸的问题。另一方面,非黏膜途径侵入机体的HIV-1在黏膜中的持续存在也会被局部免疫控制或清除。因此黏膜AIDS疫苗对于成功地控制HIV/AIDS的广泛传播将起决定性的作用。

如何诱导有效的抗HIV/AIDS的黏膜免疫保护?用什么样的疫苗通过什么样的途径诱导什么样的免疫反应才能够防治HIV/AIDS是AIDS黏膜疫苗所面临的关键问题。来自SIV感染猕猴和一些来自HIV-1感染者的数据表明:具有广泛中和能力的抗体、T淋巴细胞(包括CD4<sup>+</sup>T辅助细胞和CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞)和天然免疫都可能在控制HIV/SIV感染中发挥十分重要的作用<sup>[100-101, 106-107, 167-181]</sup>。新的黏膜疫苗策略,如初始免疫后加强免疫(prime-boost);使用新一代黏膜佐剂、各种具有相互促进作用的细胞因子、化学促动因子、辅助刺激分子、CpG寡脱氧核苷酸的各种组合;靶靶汇集黏膜淋巴的淋巴结等都在促进黏膜疫苗免疫效果方面显示了一定的作用。部分疫苗实验在动物体内成功地诱导了黏膜免疫反应。如Amara *et al*<sup>[182]</sup>用DNA疫苗进行初始免疫然后用rMVA(recombinant modified vaccinia virus Ankara)进行加强免疫后可控制黏膜感染并防止AIDS。另外,黏膜疫苗在诱导局部免疫的同时也可诱导系统免疫应答<sup>[183]</sup>,表明黏膜疫苗在提供局部免疫保护作用的同时也可提供系统免疫保护。目前由于对与HIV-1免疫保护相关的免疫因子知之尚少,严重阻碍了黏膜AIDS疫苗的研制。未来应加强相关领域的研究:如与HIV-1免疫保护有关的天然免疫因子、中和抗体和细胞介导的免疫反应;诱导长效黏膜免疫记忆的免疫策略以及高效的黏膜佐剂等。这些研究必将为理性设计黏膜AIDS疫苗提供重要的理论基础。

## 6 参考文献

- Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:867-876
- Burger S, Poles MA. Natural history and pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Semin Liver Dis* 2003; 23:115-124
- Dibbern DA Jr, Glazner GW, Gozes I, Brennen DE, Hill JM. Inhibition of murine embryonic growth by human immunodeficiency virus envelope protein and its prevention by vasoactive intestinal peptide and activity-dependent neurotrophic factor. *J Clin Invest* 1997;99:2837-2841
- Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F, Deguelde M. Vertical transmission of HIV in 15-week fetus. *Lancet* 1986;2:288-289
- Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, Kappes JC, Hahn BH, Shaw GM. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:954-606
- Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW. The natural history of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1988; 158:1360-1367
- Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989;3:55-61
- Munoz A, Wang MC, Bass S, Taylor JM, Kingsley LA, Chmiel JS, Polk BF. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J Epidemiol* 1989;130:530-539
- Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, Demarest JF, Montefiori D, Orenstein JM, Fox C, Schragger LK. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;332: 209-216
- Gowda SD, Stein BS, Mohaghehpour N, Benike CJ, Engleman EG. Evidence that T cell activation is required for HIV-1 entry in CD4<sup>+</sup> lymphocytes. *J Immunol* 1989;142:773-780
- Levy JA. HIV and the pathogenesis of AIDS. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: ASM Press, 1998
- Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, Kuruppu J, Kunstman K, Wolinsky S, Grossman Z, Dybul M, Oxenius A, Price DA, Connors M, Koup RA. HIV preferentially infects HIV-specific CD4<sup>+</sup> T cells. *Nature* 2002;417:95-98
- Dalglish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984;312:763-767
- Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruest J, Guetard D, Hercend T, Gluckman JC, Montagnier L. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984;312:767-768
- Yahi N, Baghdiguian S, Moreau H, Fantini J. Galactosyl ceramide (or a closely related molecule) is the receptor for human immunodeficiency virus type 1 on human colon epithelial HT29 cells. *J Virol* 1992;66:4848-4854
- Yahi N, Sabatier JM, Nickel P, Mabrouk K, Gonzalez-Scarano F, Fantini J. Suramin inhibits binding of the V3 region of HIV-1 envelope glycoprotein gp120 to galactosylceramide, the receptor for HIV-1 gp120 on human colon epithelial cells. *J Biol Chem* 1994;269:24349-24353
- Yahi N, Spitalnik SL, Stefano KA, De Micco P, Gonzalez-Scarano F, Fantini J. Interferon-gamma decreases cell surface expression of galactosyl ceramide, the receptor for HIV-1 GP120 on human colonic epithelial cells. *Virology* 1994;204: 550-557
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271: 1582-1586
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, Smith K, Lisiewicz J, Lori F, Flexner C, Quinn TC, Chaisson RE, Rosenberg E, Walker B, Gange S, Gallant J, Siliciano RF. Latent infection of CD4<sup>+</sup> T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-517
- Royce RA, Sena A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997;336:1072-1078
- Kresina TF, Mathieson B. Human immunodeficiency virus type 1 infection, mucosal immunity, and pathogenesis and extramural research programs at the National Institutes of Health. *J Infect Dis* 1999;179(Suppl 3):S392-396
- Stevceva L, Strober W. Mucosal HIV vaccines: where are we now? *Curr HIV Res* 2004;2:1-10
- Veazey RS, Marx PA, Lackner AA. The mucosal immune system: primary target for HIV infection and AIDS. *Trends Immunol* 2001;22:626-633
- Milman G, Sharma O. Mechanisms of HIV/SIV mucosal



- transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:1305-1312
- 25 Amedee AM, Lacour N, Ratterree M. Mother-to-infant transmission of SIV via breast-feeding in rhesus macaques. *J Med Primatol* 2003;32:187-193
- 26 Henin Y, Mandelbrot L, Henrion R, Pradinaud R, Coulaud JP, Montagnier L. Virus excretion in the cervicovaginal secretions of pregnant and nonpregnant HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:72-75
- 27 Loussert-Ajaka I, Mandelbrot L, Delmas MC, Bastian H, Benifla JL, Farfara I, de Vincenzi I, Matheron S, Simon F, Brun-Vezinet F. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS* 1997;11:1575-1581
- 28 Shugars DC, Wahl SM. The role of the oral environment in HIV-1 transmission. *J Am Dent Assoc* 1998;129:851-858
- 29 Mermin JH, Holodny M, Katzenstein DA, Merigan TC. Detection of human immunodeficiency virus DNA and RNA in semen by the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1991;164:769-772
- 30 Vernazza PL, Eron JJ, Cohen MS, van der Horst CM, Troiani L, Fiscus SA. Detection and biologic characterization of infectious HIV-1 in semen of seropositive men. *AIDS* 1994;8:1325-1329
- 31 Vernazza PL, Eron JJ, Fiscus SA. Sensitive method for the detection of infectious HIV in semen of seropositive individuals. *J Virol Methods* 1996;56:33-40
- 32 Zhang LQ, MacKenzie P, Cleland A, Holmes EC, Brown AJ, Simmonds P. Selection for specific sequences in the external envelope protein of human immunodeficiency virus type 1 upon primary infection. *J Virol* 1993;67:3345-3356
- 33 Zhu T, Mo H, Wang N, Nam DS, Cao Y, Koup RA, Ho DD. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 patients with primary infection. *Science* 1993;261:1179-1181
- 34 Long EM, Martin HL Jr, Kreiss JK, Rainwater SM, Lavreys L, Jackson DJ, Rakwar J, Mandaliya K, Overbaugh J. Gender differences in HIV-1 diversity at time of infection. *Nat Med* 2000;6:71-75
- 35 Barr CE, Miller LK, Lopez MR, Croxson TS, Schwartz SA, Denman H, Jandorek R. Recovery of infectious HIV-1 from whole saliva. *Am Dent Assoc* 1992;123:36-37
- 36 Janoff EN, Smith PD. Emerging concepts in gastrointestinal aspects of HIV-1 pathogenesis and management. *Gastroenterology* 2001;120:607-621
- 37 Madara JL, Parkos C, Colgan S, Nusrat A, Atisook K, Kaoutzani P. The movement of solutes and cells across tight junctions. *Ann N Y Acad Sci* 1992;664:47-60
- 38 Levy JA, Margaretten W, Nelson J. Detection of HIV in enterochromaffin cells in the rectal mucosa of an AIDS patient. *Am J Gastroenterol* 1989;84:787-789
- 39 Neutra MR. Current concepts in mucosal immunity. V Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system. *Am J Physiol* 1998;274(5 Pt 1):G785-791
- 40 Owen RL, Jones AL. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology* 1974;66:189-203
- 41 Amerongen HM, Weltzin R, Farnet CM, Michetti P, Haseltine WA, Neutra MR. Transepithelial transport of HIV-1 by intestinal M cells: a mechanism for transmission of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:760-765
- 42 Owen RL. M cells as portals of entry for HIV. *Pathobiology* 1998;66:141-144
- 43 Maric I, Holt PG, Perdue MH, Bienenstock J. Class II MHC antigen (Ia)-bearing dendritic cells in the epithelium of the rat intestine. *J Immunol* 1996;156:1408-1414
- 44 Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, Cornelissen IL, Nottet HS, KewalRamani VN, Littman DR, Figdor CG, van Kooyk Y. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;100:587-597
- 45 Jameson B, Baribaud F, Pohlmann S, Ghavimi D, Mortari F, Doms RW, Iwasaki A. Expression of DC-SIGN by dendritic cells of intestinal and genital mucosae in humans and rhesus macaques. *J Virol* 2002;76:1866-1875
- 46 Turville SG, Cameron PU, Handley A, Lin G, Pohlmann S, Doms RW, Cunningham AL. Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. *Nat Immunol* 2002;3:975-983
- 47 Cameron P, Pope M, Granelli-Piperno A, Steinman RM. Dendritic cells and the replication of HIV-1. *J Leukoc Biol* 1996;59:158-171
- 48 Grouard G, Clark EA. Role of dendritic and follicular dendritic cells in HIV infection and pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 1997;9:563-567
- 49 Rowland-Jones SL. HIV: The deadly passenger in dendritic cells. *Curr Biol* 1999;9:R248-250
- 50 Frankel SS, Wenig BM, Burke AP, Mannan P, Thompson LD, Abbondanzo SL, Nelson AM, Pope M, Steinman RM. Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. *Science* 1996;272:115-117
- 51 Frankel SS, Tenner-Racz K, Racz P, Wenig BM, Hansen CH, Heffner D, Nelson AM, Pope M, Steinman RM. Active replication of HIV-1 at the lymphoepithelial surface of the tonsil. *Am J Pathol* 1997;151:89-96
- 52 Hu J, Gardner MB, Miller CJ. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *J Virol* 2000;74:6087-6095
- 53 Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996;183:215-225
- 54 Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med* 1997;3:42-47
- 55 Hocini H, Bomsel M. Infectious human immunodeficiency virus can rapidly penetrate a tight human epithelial barrier by transcytosis in a process impaired by mucosal immunoglobulins. *J Infect Dis* 1999;179(Suppl 3):S448-453
- 56 Heise C, Dandekar S, Kumar P, Duplantier R, Donovan RM, Halsted CH. Human immunodeficiency virus infection of enterocytes and mononuclear cells in human jejunal mucosa. *Gastroenterology* 1991;100:1521-1527
- 57 Kotler DP, Reka S, Borcich A, Cronin WJ. Detection, localization, and quantitation of HIV-associated antigens in intestinal biopsies from patients with HIV. *Am J Pathol* 1991;139:823-830
- 58 Fantini J, Cook DG, Nathanson N, Spitalnik SL, Gonzalez-Scarano F. Infection of colonic epithelial cell lines by type 1 human immunodeficiency virus is associated with cell surface expression of galactosylceramide, a potential alternative gp120 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:2700-2704
- 59 Holmberg SD, Horsburgh CR Jr, Ward JW, Jaffe HW. Biologic factors in the sexual transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1989;160:116-125
- 60 Dickerson MC, Johnston J, Delea TE, White A, Andrews E. The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus. An application of the Bradford Hill criteria. *Sex Transm Dis* 1996;23:429-440
- 61 Braun J, Valentin H, Nugeyre MT, Ohayon H, Gounon P, Barre-Sinoussi F. Productive and persistent infection of human thymic epithelial cells in vitro with HIV-1. *Virology* 1996;225:413-418
- 62 Collman R, Hassan NF, Walker R, Godfrey B, Cutilli J, Hastings JC, Friedman H, Douglas SD, Nathanson N. Infection of monocyte-derived macrophages with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Monocyte-tropic and lymphocyte-tropic strains of HIV-1 show distinctive patterns of replication in a panel of cell types. *J Exp Med* 1989;170:1149-1163
- 63 Hassan NF, Campbell DE, Rifat S, Douglas SD. Isolation and characterization of human fetal brain-derived microglia in in

- vitro culture. *Neuroscience* 1991;41:149-158
- 64 Moore JS, Hall SD, Jackson S. Cell-associated HIV-1 infection of salivary gland epithelial cell lines. *Virology* 2002;297:89-97
- 65 Phillips DM, Tan X, Pearce-Pratt R, Zacharopoulos VR. An assay for HIV infection of cultured human cervix-derived cells. *J Virol Methods* 1995;52:1-13
- 66 Orenstein JM, Fox C, Wahl SM. Macrophages as a source of HIV during opportunistic infections. *Science* 1997;276:1857-1861
- 67 Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni M, Fox CH, Orenstein JM, Kotler DP, Fauci AS. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362:355-358
- 68 Stein BS, Gowda SD, Lifson JD, Penhallow RC, Bensch KG, Engleman EG. pH-independent HIV entry into CD4-positive T cells via virus envelope fusion to the plasma membrane. *Cell* 1987;49:659-668
- 69 Stein BS, Engleman EG. Mechanism of HIV-1 entry into CD4+ T cells. *Adv Exp Med Biol* 1991;300:71-86
- 70 Blauvelt A, Asada H, Saville MW, Klaus-Kovtun V, Altman DJ, Yarchoan R, Katz SI. Productive infection of dendritic cells by HIV-1 and their ability to capture virus are mediated through separate pathways. *J Clin Invest* 1997;100:2043-2053
- 71 Smith PD, Meng G, Salazar-Gonzalez JF, Shaw GM. Macrophage HIV-1 infection and the gastrointestinal tract reservoir. *J Leukoc Biol* 2003;74:642-649
- 72 Didier A, Petry H, Stahl-Hennig C, Schafer M, Zeitz U, Schneider T, Boga JA, Matz-Rensing K, Herrmann K, Kaup FJ. Long-term follow-up study on SIV intestinal proviral load in rhesus macaques. *J Med Primatol* 2000;29:136-142
- 73 Gupta P, Collins KB, Ratner D, Watkins S, Naus GJ, Landers DV, Patterson BK. Memory CD4(+) T cells are the earliest detectable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected cells in the female genital mucosal tissue during HIV-1 transmission in an organ culture system. *J Virol* 2002;76:9868-9876
- 74 Pomerantz RJ, de la Monte SM, Donegan SP, Rota TR, Vogt MW, Craven DE, Hirsch MS. Human immunodeficiency virus (HIV) infection of the uterine cervix. *Ann Intern Med* 1988;108:321-327
- 75 Zhang Z, Schuler T, Zupancic M, Wietgreffe S, Staskus KA, Reimann KA, Reinhart TA, Rogan M, Cavert W, Miller CJ, Veazey RS, Notermans D, Little S, Danner SA, Richman DD, Havlir D, Wong J, Jordan HL, Schacker TW, Racz P, Tenner-Racz K, Letvin NL, Wolinsky S, Haase AT. Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4+ T cells. *Science* 1999;286:1353-1357
- 76 Bigornia E, Simon D, Weiss LM, Jones J, Tanowitz H, Wittner M, Lyman W. Detection of HIV-1 protein and nucleic acid in enterochromaffin cells of HIV-1-seropositive patients. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1624-1628
- 77 Fantini J, Yahi N, Chermann JC. Human immunodeficiency virus can infect the apical and basolateral surfaces of human colonic epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:9297-9301
- 78 Fantini J, Yahi N, Baghdiguian S, Chermann JC. Human colon epithelial cells productively infected with human immunodeficiency virus show impaired differentiation and altered secretion. *J Virol* 1992;66:580-585
- 79 Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kohler C, Reese CE, Margaretten W, Levy JA. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet* 1988;1:259-262
- 80 Hirsch VM, Sharkey ME, Brown CR, Brichacek B, Goldstein S, Wakefield J, Byrum R, Elkins WR, Hahn BH, Lifson JD, Stevenson M. Vpx is required for dissemination and pathogenesis of SIV(SM) PBj: evidence of macrophage-dependent viral amplification. *Nat Med* 1998;4:1401-1408
- 81 Joag SV, Adany I, Li Z, Foresman L, Pinson DM, Wang C, Stephens EB, Raghavan R, Narayan O. Animal model of mucosally transmitted human immunodeficiency virus type 1 disease: intravaginal and oral deposition of simian/human immunodeficiency virus in macaques results in systemic infection, elimination of CD4+ T cells, and AIDS. *J Virol* 1997;71:4016-4023
- 82 Ghosh D. Glucocorticoid receptor-binding site in the human immunodeficiency virus long terminal repeat. *J Virol* 1992;66:586-590
- 83 Harlow SD, Schuman P, Cohen M, Ohmit SE, Cu-Uvin S, Lin X, Anastos K, Burns D, Greenblatt R, Minkoff H, Munderspach L, Rompalo A, Warren D, Young MA, Klein RS. Effect of HIV infection on menstrual cycle length. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:68-75
- 84 Mostad SB, Jackson S, Overbaugh J, Reilly M, Chohan B, Mandaliya K, Nyange P, Ndinya-Achola J, Bwayo JJ, Kreiss JK. Cervical and vaginal shedding of human immunodeficiency virus type 1-infected cells throughout the menstrual cycle. *J Infect Dis* 1998;178:983-991
- 85 al-Harthi L, Landay A. HIV in the female genital tract: viral shedding and mucosal immunity. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:144-153
- 86 Vassiliadou N, Tucker L, Anderson DJ. Progesterone-induced inhibition of chemokine receptor expression on peripheral blood mononuclear cells correlates with reduced HIV-1 infectability in vitro. *J Immunol* 1999;162:7510-7518
- 87 Ottaway CA. Neuroimmunomodulation in the intestinal mucosa. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:511-529
- 88 Yang GB, Lackner AA. Proximity between 5-HT secreting enteroendocrine cells and lymphocytes in the gut mucosa of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) is suggestive of a role for enterochromaffin cell 5-HT in mucosal immunity. *J Neuroimmunol* 2004;146:46-49
- 89 Staszewski S, Schieck E, Rehmet S, Helm EB, Stille W. HIV transmission from male after only two sexual contacts. *Lancet* 1987;2:628
- 90 Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86:367-377
- 91 Mostad SB. Prevalence and correlates of HIV type 1 shedding in the female genital tract. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14 (Suppl 1):S11-15
- 92 Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, Paxton L, McNaim D, Wabwire-Mangen F, Serwadda D, Li C, Kiwanuka N, Hillier SL, Rabe L, Gaydos CA, Quinn TC, Konde-Lule J. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* 1997;350:546-550
- 93 Sha BE, Zariffard MR, Wang QJ, Chen HY, Bremer J, Cohen MH, Spear GT. Female genital-tract HIV load correlates inversely with *Lactobacillus* species but positively with bacterial vaginosis and *Mycoplasma hominis*. *J Infect Dis* 2005;191:25-32
- 94 Kunanusont C, Foy HM, Kreiss JK, Rerks-Ngarm S, Phanuphak P, Raktham S, Pau CP, Young NL. HIV-1 subtypes and male-to-female transmission in Thailand. *Lancet* 1995;345:1078-1083
- 95 Murray MC, Embree JE, Ramdahn SG, Anzala AO, Njenga S, Plummer FA. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 viral genotype on mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 2000;181:746-749
- 96 Soto-Ramirez LE, Renjifo B, McLane MF, Marlink R, O'Hara C, Suthent R, Wasi C, Vithayasai P, Vithayasai V, Apichartpiyakul C, Auewarakul P, Pena Cruz V, Chui DS, Osathanondh R, Mayer K, Lee TH, Essex M. HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. *Science* 1996;271:1291-1293
- 97 Yoshino N, Naganawa S, Nakasone T, Imura S, Kita T, Honda M. Vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Japan, 1989-1997: presence of two subtypes B and E with subtype E predominance. National Cooperative Study Investigators on Vertical Transmission of HIV-1. *Acta Paediatr*

- Jpn* 1998;40:503-509
- 98 Zaitseva M, Blauvelt A, Lee S, Lapham CK, Klaus-Kovtun V, Mostowski H, Manischewitz J, Golding H. Expression and function of CCR5 and CXCR4 on human Langerhans cells and macrophages: implications for HIV primary infection. *Nat Med* 1997;3:1369-1375
  - 99 Essex M. Human immunodeficiency viruses in the developing world. *Adv Virus Res* 1999;53:71-88
  - 100 Kaul R, Trabattani D, Bwayo JJ, Arienti D, Zagliani A, Mwangi FM, Kariuki C, Ngugi EN, MacDonald KS, Ball TB, Clerici M, Plummer FA. HIV-1-specific mucosal IgA in a cohort of HIV-1-resistant Kenyan sex workers. *AIDS* 1999;13:23-29
  - 101 Mazzoli S, Trabattani D, Lo Caputo S, Piconi S, Ble C, Meacci F, Ruzzante S, Salvi A, Semplici F, Longhi R, Fusi ML, Tofani N, Biasin M, Villa ML, Mazzotta F, Clerici M. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. *Nat Med* 1997;3:1250-1257
  - 102 Mazzoli S, Lopalco L, Salvi A, Trabattani D, Lo Caputo S, Semplici F, Biasin M, Bl C, Cosma A, Pastori C, Meacci F, Mazzotta F, Villa ML, Siccardi AG, Clerici M. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific IgA and HIV neutralizing activity in the serum of exposed seronegative partners of HIV-seropositive persons. *J Infect Dis* 1999;180:871-875
  - 103 Clerici M, Barassi C, Devito C, Pastori C, Piconi S, Trabattani D, Longhi R, Hinkula J, Broliden K, Lopalco L. Serum IgA of HIV-exposed uninfected individuals inhibit HIV through recognition of a region within the alpha-helix of gp41. *AIDS* 2002;16:1731-1741
  - 104 Belec L, Ghys PD, Hocini H, Nkengasong JN, Tranchot-Diallo J, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, Maurice C, Becquart P, Matta M, Si-Mohamed A, Chomont N, Coulibaly IM, Wiktor SZ, Kazatchkine MD. Cervicovaginal secretory antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) that block viral transcytosis through tight epithelial barriers in highly exposed HIV-1-seronegative African women. *J Infect Dis* 2001;184:1412-1422
  - 105 Beyrer C, Artenstein AW, Rugpao S, Stephens H, VanCott TC, Robb ML, Rinkaew M, Birx DL, Khamboonruang C, Zimmerman PA, Nelson KE, Natpratan C. Epidemiologic and biologic characterization of a cohort of human immunodeficiency virus type 1 highly exposed, persistently seronegative female sex workers in northern Thailand. Chiang Mai HEPS Working Group. *J Infect Dis* 1999;179:59-67
  - 106 Devito C, Hinkula J, Kaul R, Lopalco L, Bwayo JJ, Plummer F, Clerici M, Broliden K. Mucosal and plasma IgA from HIV-exposed seronegative individuals neutralize a primary HIV-1 isolate. *AIDS* 2000;14:1917-1920
  - 107 Devito C, Broliden K, Kaul R, Svensson L, Johansen K, Kiama P, Kimani J, Lopalco L, Piconi S, Bwayo JJ, Plummer F, Clerici M, Hinkula J. Mucosal and plasma IgA from HIV-1-exposed uninfected individuals inhibit HIV-1 transcytosis across human epithelial cells. *J Immunol* 2000;165:5170-5176
  - 108 Carreno MP, Krieff C, Irinopoulou T, Kazatchkine MD, Belec L. Enhanced transcytosis of R5-tropic human immunodeficiency virus across tight monolayer of polarized human endometrial cells under pro-inflammatory conditions. *Cytokine* 2002;20:289-294
  - 109 Kaul R, Plummer FA, Kimani J, Dong T, Kiama P, Rostron T, Njagi E, MacDonald KS, Bwayo JJ, McMichael AJ, Rowland-Jones SL. HIV-1-specific mucosal CD8+ lymphocyte responses in the cervix of HIV-1-resistant prostitutes in Nairobi. *J Immunol* 2000;164:1602-1611
  - 110 Promadej N, Costello C, Wernett MM, Kulkarni PS, Robison VA, Nelson KE, Hodge TW, Suriyanon V, Duerr A, McNicholl JM. Broad human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses to conserved HIV proteins in HIV-seronegative women highly exposed to a single HIV-infected partner. *J Infect Dis* 2003;187:1053-1063
  - 111 Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, Ceradini D, Jin Z, Yazdanbakhsh K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996;2:1240-1243
  - 112 Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. University of Nairobi Collaboration for HIV Research. *Lancet* 1998;351:1632-1633
  - 113 Kostrikis LG, Huang Y, Moore JP, Wolinsky SM, Zhang L, Guo Y, Deutsch L, Phair J, Neumann AU, Ho DD. A chemokine receptor CCR2 allele delays HIV-1 disease progression and is associated with a CCR5 promoter mutation. *Nat Med* 1998;4:350-353
  - 114 Rizzardì GP, Morawetz RA, Vicenzi E, Ghezzi S, Poli G, Lazzarin A, Pantaleo G. CCR2 polymorphism and HIV disease. Swiss HIV Cohort. *Nat Med* 1998;4:252-253
  - 115 Bleul CC, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis I, Sodroski J, Springer TA. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996;382:829-833
  - 116 Oberlin E, Amara A, Bachelier F, Bessia C, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Schwartz O, Heard JM, Clark-Lewis I, Legler DF, Loetscher M, Baggiolini M, Moser B. The CXCR4 chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature* 1996;382:833-835
  - 117 Balotta C, Bagnarelli P, Corvasce S, Mazzucchelli R, Colombo MC, Papagno L, Santambrogio S, Ridolfo AL, Violin M, Berlusconi A, Velleca R, Facchi G, Moroni M, Clementi M, Galli M. Identification of two distinct subsets of long-term nonprogressors with divergent viral activity by stromal-derived factor 1 chemokine gene polymorphism analysis. *J Infect Dis* 1999;180:285-289
  - 118 Hendel H, Henon N, Lebuane H, Lachgar A, Poncelet H, Caillat-Zucman S, Winkler CA, Smith MW, Kenefic L, O'Brien S, Lu W, Andrieu JM, Zagury D, Schachter F, Rappaport J, Zagury JF. Distinctive effects of CCR5, CCR2, and SDF1 genetic polymorphisms in AIDS progression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:381-386
  - 119 van Rij RP, Broersen S, Goudsmit J, Coutinho RA, Schuitemaker H. The role of a stromal cell-derived factor-1 chemokine gene variant in the clinical course of HIV-1 infection. *AIDS* 1998;12:F85-90
  - 120 Verani A, Lusso P. Chemokines as natural HIV antagonists. *Curr Mol Med* 2002;2:691-702
  - 121 Furci L, Scarlatti G, Burastero S, Tambussi G, Colognesi C, Quillent C, Longhi R, Loverro P, Borgonovo B, Gaffi D, Carrow E, Malnati M, Lusso P, Siccardi AG, Lazzarin A, Beretta A. Antigen-driven C-C chemokine-mediated HIV-1 suppression by CD4(+) T cells from exposed uninfected individuals expressing the wild-type CCR-5 allele. *J Exp Med* 1997;186:455-460
  - 122 Paxton WA, Martin SR, Tse D, O'Brien TR, Skurnick J, VanDevanter NL, Padian N, Braun JF, Kotler DP, Wolinsky SM, Koup RA. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposure. *Nat Med* 1996;2:412-417
  - 123 Nilssen DE, Oktedalen O, Brandtzaeg P. Intestinal B cell hyperactivity in AIDS is controlled by highly active antiretroviral therapy. *Gut* 2004;53:487-493
  - 124 Sharpstone D, Gazzard B. Gastrointestinal manifestations of HIV infection. *Lancet* 1996;348:379-383
  - 125 Kotler DP, Gaetz HP, Lange M, Klein EB, Holt PR. Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:421-428
  - 126 Teixeira Junior AL, Nobre V, Lambertucci JR. Respiratory failure due to opportunistic diseases in AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:411-412
  - 127 Budhraja M, Levendoglu H, Kocka F, Mangkornkanok M, Sherer R. Duodenal mucosal T cell subpopulation and bacterial cultures in acquired immune deficiency syndrome. *Am J*

- Gastroenterol* 1987;82:427-431
- 128 Ellakany S, Whiteside TL, Schade RR, van Thiel DH. Analysis of intestinal lymphocyte subpopulations in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Clin Pathol* 1987;87:356-364
- 129 Jarry A, Cortez A, Rene E, Muzeau F, Brousse N. Infected cells and immune cells in the gastrointestinal tract of AIDS patients. An immunohistochemical study of 127 cases. *Histopathology* 1990;16:133-140
- 130 Lim SG, Condez A, Lee CA, Johnson MA, Elia C, Poulter LW. Loss of mucosal CD4 lymphocytes is an early feature of HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1993;92:448-454
- 131 Rodgers VD, Fassett R, Kagnoff MF. Abnormalities in intestinal mucosal T cells in homosexual populations including those with the lymphadenopathy syndrome and acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1986;90:552-558
- 132 Ullrich R, Zeitz M, Heise W, L'age M, Ziegler K, Bergs C, Riecken EO. Mucosal atrophy is associated with loss of activated T cells in the duodenal mucosa of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Digestion* 1990;46 (Suppl 2):302-307
- 133 Clayton F, Snow G, Reka S, Kotler DP. Selective depletion of rectal lamina propria rather than lymphoid aggregate CD4 lymphocytes in HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1997;107:288-292
- 134 Schneider T, Ullrich R, Bergs C, Schmidt W, Riecken EO, Zeitz M. Abnormalities in subset distribution, activation, and differentiation of T cells isolated from large intestine biopsies in HIV infection. The Berlin Diarrhoea/Wasting Syndrome Study Group. *Clin Exp Immunol* 1994;95:430-435
- 135 Schneider T, Jahn HU, Schmidt W, Riecken EO, Zeitz M, Ullrich R. Loss of CD4 T lymphocytes in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 is more pronounced in the duodenal mucosa than in the peripheral blood. Berlin Diarrhoea/Wasting Syndrome Study Group. *Gut* 1995;37:524-529
- 136 Kundu SK, Merigan TC. Equivalent recognition of HIV proteins, Env, Gag and Pol, by CD4+ and CD8+ cytotoxic T-lymphocytes. *AIDS* 1992;6:643-649
- 137 Nixon DF, McMichael AJ. Cytotoxic T-cell recognition of HIV proteins and peptides. *AIDS* 1991;5:1049-1059
- 138 Walker BD, Flexner C, Paradis TJ, Fuller TC, Hirsch MS, Schooley RT, Moss B. HIV-1 reverse transcriptase is a target for cytotoxic T lymphocytes in infected individuals. *Science* 1988;240:64-66
- 139 Brodie SJ, Patterson BK, Lewinsohn DA, Diem K, Spach D, Greenberg PD, Riddell SR, Corey L. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes traffic to lymph nodes and localize at sites of HIV replication and cell death. *J Clin Invest* 2000;105:1407-1417
- 140 Mackewicz CE, Ortega HW, Levy JA. CD8+ cell anti-HIV activity correlates with the clinical state of the infected individual. *J Clin Invest* 1991;87:1462-1466
- 141 Sistig S, Lukac J, Vucicevic-Boras V, Delic D, Kusic Z. Salivary immunoglobulin A and G subclasses in HIV positive patients. *Eur J Med Res* 2003;8:543-548
- 142 Moja P, Tranchat C, Tchou I, Pozzetto B, Lucht F, Desgranges C, Genin C. Neutralization of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) mediated by parotid IgA of HIV-1-infected patients. *J Infect Dis* 2000;181:1607-1613
- 143 Raux M, Finkielstejn L, Salmon-Ceron D, Bouchez H, Excler JL, Dulioust E, Grouin JM, Sicard D, Blondeau C. Comparison of the distribution of IgG and IgA antibodies in serum and various mucosal fluids of HIV type 1-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:1365-1376
- 144 Wu X, Hall S, Jackson S. Tropism-restricted neutralization by secretory IgA from parotid saliva of HIV type 1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:275-281
- 145 Wright PF, Kozlowski PA, Rybczyk GK, Goepfert P, Staats HF, VanCott TC, Trabattoni D, Sannella E, Mestecky J. Detection of mucosal antibodies in HIV type 1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:1291-1300
- 146 Eriksson K, Kilander A, Hagberg L, Norkrans G, Holmgren J, Czerkinsky C. Intestinal antibody responses to oral vaccination in HIV-infected individuals. *AIDS* 1993;7:1087-1091
- 147 Mathewson JJ, Jiang ZD, DuPont HL, Chintu C, Luo N, Zumla A. Intestinal secretory IgA immune response against human immunodeficiency virus among infected patients with acute and chronic diarrhea. *J Infect Dis* 1994;169:614-617
- 148 Ott M, Wegner A, Caspary WF, Lembcke B. Intestinal absorption and malnutrition in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Z Gastroenterol* 1993;31:661-665
- 149 Ullrich R, Zeitz M, Heise W, L'age M, Hoffken G, Riecken EO. Small intestinal structure and function in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV): evidence for HIV-induced enteropathy. *Ann Intern Med* 1989;111:15-21
- 150 Zeitz M, Ullrich R, Schneider T, Kewenig S, Hohloch K, Riecken EO. HIV/SIV enteropathy. *Ann N Y Acad Sci* 1998;859:139-148
- 151 Canani RB, Cirillo P, Mallardo G, Buccigrossi V, Secondo A, Annunziato L, Bruzzese E, Albano F, Selvaggi F, Guarino A. Effects of HIV-1 Tat protein on ion secretion and on cell proliferation in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003;124:368-376
- 152 Zund G, Madara JL, Dzusz AL, Awtrey CS, Colgan SP. Interleukin-4 and interleukin-13 differentially regulate epithelial chloride secretion. *J Biol Chem* 1996;271:7460-7464
- 153 Asmuth DM, Hammer SM, Wanke CA. Physiological effects of HIV infection on human intestinal epithelial cells: an in vitro model for HIV enteropathy. *AIDS* 1994;8:205-211
- 154 Phillips DM, Bourinbaier AS. Mechanism of HIV spread from lymphocytes to epithelia. *Virology* 1992;186:261-273
- 155 Zippel T, Schneider T, Schmidt W, Koppe S, Riecken EO, Ullrich R. Identification of CMV-specific immunoglobulin production by intestinal biopsies of AIDS patients with CMV enteritis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;859:271-275
- 156 Hailemariam G, Kassu A, Abebe G, Abate E, Damte D, Mekonnen E, Ota F. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS and HIV seronegative individuals in a teaching hospital, Ethiopia. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:41-43
- 157 Escobedo AA, Nunez FA. Prevalence of intestinal parasites in Cuban acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Acta Trop* 1999;72:125-130
- 158 Lehner T, Bergmeier L, Wang Y, Tao L, Mitchell E. A rational basis for mucosal vaccination against HIV infection. *Immunol Rev* 1999;170:183-196
- 159 Letvin NL. Progress in the development of an HIV-1 vaccine. *Science* 1998;280:1875-1880
- 160 Letvin NL. Strategies for an HIV vaccine. *J Clin Invest* 2002;110:15-20
- 161 McMichael A, Hanke T. The quest for an AIDS vaccine: is the CD8+ T-cell approach feasible? *Nat Rev Immunol* 2002;2:283-291
- 162 Nabel G, Makgoba W, Esparza J. HIV-1 diversity and vaccine development. *Science* 2002;296:2335
- 163 McMichael AJ, Hanke T. HIV vaccines 1983-2003. *Nat Med* 2003;9:874-880
- 164 Fowke KR, Nagelkerke NJ, Kimani J, Simonsen JN, Anzala AO, Bwayo JJ, MacDonald KS, Ngugi EN, Plummer FA. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1996;348:1347-1351
- 165 Bomsel M, Heyman M, Hocini H, Lagaye S, Belec L, Dupont C, Desgranges C. Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein dIgA or IgM. *Immunity* 1998;9:277-287
- 166 Alimonti JB, Koesters SA, Kimani J, Matu L, Wachihi C, Plummer FA, Fowke KR. CD4+ T cell responses in HIV-exposed seronegative women are qualitatively distinct from those in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2005;191:20-24
- 167 Alfsen A, Iniguez P, Bouguyon E, Bomsel M. Secretory IgA specific for a conserved epitope on gp41 envelope glycoprotein inhibits epithelial transcytosis of HIV-1. *J Immunol* 2001;166:6257-6265

- 168 Ferrantelli F, Ruprecht RM. Neutralizing antibodies against HIV-back in the major leagues? *Curr Opin Immunol* 2002;14: 495-502
- 169 Gorny MK, Williams C, Volsky B, Revesz K, Cohen S, Polonis VR, Honnen WJ, Kayman SC, Krachmarov C, Pinter A, Zolla-Pazner S. Human monoclonal antibodies specific for conformation-sensitive epitopes of V3 neutralize human immunodeficiency virus type 1 primary isolates from various clades. *J Virol* 2002;76:9035-9045
- 170 Goulder PJ, Rowland-Jones SL, McMichael AJ, Walker BD. Anti-HIV cellular immunity: recent advances towards vaccine design. *AIDS* 1999;13(Suppl A):S121-36
- 171 Heeney JL, Teeuwssen VJ, van Gils M, Bogers WM, De Giuli Morghen C, Radaelli A, Barnett S, Morein B, Akerblom L, Wang Y, Lehner T, Davis D. beta-chemokines and neutralizing antibody titers correlate with sterilizing immunity generated in HIV-1 vaccinated macaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:10803-10808
- 172 Letvin NL, Schmitz JE, Jordan HL, Seth A, Hirsch VM, Reimann KA, Kuroda MJ. Cytotoxic T lymphocytes specific for the simian immunodeficiency virus. *Immunol Rev* 1999;170:127-134
- 173 Montefiori DC, Graham BS, Zhou J, Zhou J, Bucco RA, Schwartz DH, Cavacini LA, Posner MR. V3-specific neutralizing antibodies in sera from HIV-1 gp160-immunized volunteers block virus fusion and act synergistically with human monoclonal antibody to the conformation-dependent CD4 binding site of gp120. NIH-NIAID AIDS Vaccine Clinical Trials Network. *J Clin Invest* 1993;92:840-847
- 174 Parren PW, Moore JP, Burton DR, Sattentau QJ. The neutralizing antibody response to HIV-1: viral evasion and escape from humoral immunity. *AIDS* 1999;13(Suppl A):S137-162
- 175 Pognard P, Sabbe R, Picchio GR, Wang M, Gulizia RJ, Kattinger H, Parren PW, Mosier DE, Burton DR. Neutralizing antibodies have limited effects on the control of established HIV-1 infection in vivo. *Immunity* 1999;10:431-438
- 176 Rowland-Jones S, Tan R, McMichael A. Role of cellular immunity in protection against HIV infection. *Adv Immunol* 1997; 65:277-346
- 177 Ruprecht RM, Ferrantelli F, Kitabwalla M, Xu W, McClure HM. Antibody protection: passive immunization of neonates against oral AIDS virus challenge. *Vaccine* 2003;21:3370-3373
- 178 Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, Racz P, Tenner-Racz K, Dalesandro M, Scallan BJ, Ghayeb J, Forman MA, Montefiori DC, Rieber EP, Letvin NL, Reimann KA. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999;283:857-860
- 179 Veazey RS, Shattock RJ, Pope M, Kirijan JC, Jones J, Hu Q, Ketas T, Marx PA, Klasse PJ, Burton DR, Moore JP. Prevention of virus transmission to macaque monkeys by a vaginally applied monoclonal antibody to HIV-1 gp120. *Nat Med* 2003;9:343-346
- 180 Putkonen P, Thorstensson R, Ghavamzadeh L, Albert J, Hild K, Biberfeld G, Norrby E. Prevention of HIV-2 and SIVsm infection by passive immunization in cynomolgus monkeys. *Nature* 1991;352:436-438
- 181 Watkins BA, Reitz MS Jr, Wilson CA, Aldrich K, Davis AE, Robert-Guroff M. Immune escape by human immunodeficiency virus type 1 from neutralizing antibodies: evidence for multiple pathways. *J Virol* 1993;67:7493-7500
- 182 Amara RR, Villinger F, Altman JD, Lydy SL, O'Neil SP, Staprans SI, Montefiori DC, Xu Y, Herndon JG, Wyatt LS, Candido MA, Kozyr NL, Earl PL, Smith JM, Ma HL, Grimm BD, Hulse ML, Miller J, McClure HM, McNicholl JM, Moss B, Robinson HL. Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine. *Science* 2001; 292:69-74
- 183 Belyakov IM, Derby MA, Ahlers JD, Kelsall BL, Earl P, Moss B, Strober W, Berzofsky JA. Mucosal immunization with HIV-1 peptide vaccine induces mucosal and systemic cytotoxic T lymphocytes and protective immunity in mice against intrarectal recombinant HIV-vaccinia challenge. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1709-1714

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 汤钊猷院士当选美国外科学会名誉会员

**本刊6月27日讯** 在125届美国外科学会年会的开幕式上, 复旦大学医学院中山医院肝癌研究所所长、中国工程院院士汤钊猷教授当选为该学会2004年度名誉会员。这是汤钊猷院士继2002年获中国香港外科医院名誉院士和2004年全国“白求恩奖章”后获得的又一殊荣。

据介绍, 美国外科学会建于1880年, 是美国历史最长、最有声望的外科协会。“名誉会员”是该学会给予外国学者的最高荣誉, 迄今共选出23个国家的67位名誉会员, 除英国最多外, 多数国家仅有1-2位, 在我国仅香港大学的John Wong和汤钊猷院士获此荣誉。

美国外科学会主席Polk教授指出: “汤钊猷教授是一位世界广泛公认的肝癌专家, 他在实验室和手术室的贡献, 拓宽了有关肝癌的基础知识, 并提高了治疗水平; 尤其在小肝癌的研究和不能切除肝癌的缩小后切除方面做出了贡献。作为中国工程院院士、中华医学会副会长以及上海医科大学校长, 对国家的公共事业也做出了显著贡献。作为一位对人民无私奉献以及在外科学术上有极高境界的医生, 汤钊猷毫无疑问值得当选为美国外科学会名誉会员。”

汤钊猷院士在致答谢辞时说, 他的当选不仅仅是个人荣誉, 也是美国外科医生和中国外科医生间友谊的象征, 希望通过他的当选, 有助于加强两国外科界的学术交流与友谊。