

艾滋病防治研究驻足不前的原因及我们的对策

Research on Prevention and Control of AIDS in Dificult Position and Its Solutions

缪晓辉

(第二军医大学全军临床免疫中心,副教授 上海 200003)

孔宪涛

(第二军医大学全军临床免疫中心,教授 上海 200003)

医学界与艾滋病(AIDS)的抗争已有 15 个年头。在与艾滋病较量过多个回合后的今天,医学界仍未能占上风。迄今,留给人们更多的是争论、矛盾、困惑、怀疑和沮丧。

艾滋病研究怎么了?

毋庸置疑,艾滋病研究,其声势之大,各国政府和社会支持力度之强,学科协作范围之广,资金耗费额之巨,发表的科研论文数之多,在医学研究史上绝无仅有。80 年代初,正是以分子生物学为先导的现代医学科学革命最辉煌时期的起端。各种研究手段的创立,各种尖端技术的应用,众多重大理论问题的阐明,给艾滋病的研究提供了前所未有的有利条件。很早就曾有人据此而乐观地预测,本世纪艾滋病的大多数问题将被阐明。事实如何呢?

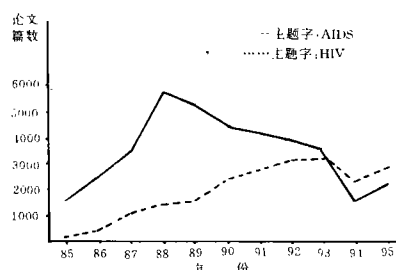
1. 艾滋病研究领域理论问题矛盾迭出,争论不休,进展缓慢

人类免疫缺陷病毒(HIV)是艾滋病的病原体,虽已得到大多数医学科学家的认同,但持不同意见者至今仍大有人在。围绕艾滋病的确切发病机制而展开的,关于 HIV 如何摧毁免疫系统功能的争论近乎白热化。持 HIV 直接杀伤效应观点者似乎证据确凿。美国亚拉巴马大学的 Wei 和亚伦钻石艾滋病研究中心的 Ho 同时在 1995 年 1 月的《自然》杂志上发表论文,报告各自的研究成果,提供了病毒杀伤效应的根据。然而,认为超强免疫反应,即细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)过度杀伤自身 CD4 细胞才是免疫功能受损原因的学者们似乎亦资料翔实,论据充分,数名权威学者在 1995 年 Current Opinion in Immunology 上连续阐明自己的观点。现已诞生的基因工程 HIV 疫苗(gp120)究竟有无效果?用它预防和治疗艾滋病的价值究竟有多大?是否应该进行大

规模临床应用? 这些问题常令医学界、政府机构和公众们无所适从。抗病毒药物(如叠氮胸苷,AZT)应用于 HIV 感染者及艾滋病患者是利是弊,利大还是弊大? 各方面莫衷一是。上述及其他许多重大问题的争论已持续多年,至今没有结果。诚然,不能否认 15 年来的许多重大进展,但是已取得的成就与以下将述及的现实问题相比,显然未能使一直处于惊恐状态下的公众得到宽慰。

2. 近年来艾滋病研究论文数锐减。

艾滋病发现后,医学科学引起研究热潮。在最初几年内,有关艾滋病的研究论文数连年剧增。然而 1989 年以后,情况发生了戏剧性的变化。我们分别以艾滋病和 HIV 为主题词,用美国 Silver Plater CD-ROM 检索了 1985~1995 年每年 Medline 文献收录数,发现 1988 年论文总数最多,1989 年开始直线下降,1994 年达最低谷(见下图)。



1985~1995 年间 Medline 收录的艾滋病相关论文数量

据文献信息资料专家分析认为,某一课题文献量的多寡以及动态变化可以反映相应学科的研究动态。文献量逐年减少有三个方面的原因:第一,该课题研究已趋成熟,研究者们纷纷转向;第二,该课题研究进展不顺,阻力较大,部分研究者转攻其他;第三,文献检索过程中选用关键词有误。就近年来艾滋病研究论文减少的原因而言,显而易见,可以

排除第一和第三种可能。我们仅从文献量的动态变化这一个侧面就可以得到一个明确的信号,艾滋病研究受阻。

艾滋病研究为何受阻?是 无能,还是难度太大?

无论是我们无能,还是艾滋病本身太复杂,均注定要出现艾滋病研究领域今天这样的灰色局面。

1. 我们的能力有限,也有失误

(1)重视不够,措施不力,是艾滋病防治效果不著的重要原因。病原微生物实际上是人类有史以来从未停息过的征服对象。当 HIV 在本世纪末袭向人类时,医学科学家们以为,采用现代医学科学手段,可能在较短时间内予以制服。因此,无论是政府或医学研究的决策机构,一般均没有作认真抗击的思想准备。唯有那些权威性卫生机构如美国的 NIH,或著名的艾滋病相关研究机构如法国的巴斯德研究所,自始至终在推动艾滋病研究的发展。

80 年代初,当艾滋病席卷非洲、欧洲和拉美国家,并引起极度恐慌时,大多数亚洲国家仍没有引起注意,自信可以拒艾滋病于国门之外。直至艾滋病破门而入,步步逼近,他们才匆匆上马,仓促应战。这种缺乏远见的滞后反应,在一定程度上阻碍了这些国家,乃至全世界艾滋病防治工作的进程。泰国就为此付出了沉重的代价。我国最早采取的措施也仅仅是诸如慎用或拒用国外血制品,对境外旅客进行艾滋病监测等。这些举措对限制艾滋病的输入有一定效果,但事实表明,由于政策不够完善或执行不力以及其他诸多不可预见的原因,艾滋病仍不可避免地跨入国门,并形成了蔓延的趋势。

(2)低估病理复杂性,过于自信,是学术界对 HIV 致病机制知之甚少的根本原因。早在 1984 年,《科学》杂志连续刊登四篇权威论文,报告人类 T 淋巴细胞白血病病毒 III (HTLV-III)在艾滋病防治中的地位,并比较肯定地宣称 HTLV-III (即 HIV)是艾滋病的致病因子。继后又逐步认识到 HIV 是慢病毒家族的一员。既属慢病毒,且与早已被发现并有详尽研究的 HTLV-I、-II 有许多相似特性,研究者们似乎胸有成竹。于是,抗病毒化学药物干扰素等,无论是体外实验还是体内试用均毫不犹豫地付诸实施,HIV 疫苗也立即投入研制开发。医学界似乎可以乐观地等待结果了。然而,事与愿违,艾滋病的复杂和顽强出人意料。最有效的新的逆转录酶抑制剂 AZT 仅能暂时使 CD4 细胞回升,不能逆转艾滋病的病情,不仅不能延长生存期和减低死亡率,相反,毒副作用甚大,可使艾滋病恶化。 α -干扰素这个曾在治疗乙型肝炎方面扮演过重要角色的老牌抗病毒生物因子,对 HIV 则无能为力。病毒疫苗这个对

付脊髓灰质炎、麻疹、天花、乙肝等病毒有效,曾挽救过无数生灵的有力武器,至今却未能对 HIV 显示其威力。

诚然,时至 20 世纪末,病毒学、免疫学、分子生物学、基因工程等理论和技术飞速发展,的确给艾滋病防治研究铺平了道路。艾滋病研究过程中许多理论性和方法学问题看来只需借鉴,无需发明。可惜,失误与悲哀也正源于此。研究者思维惰性太强,过于自信,期望值太高,以致先入为主,结论过早。典型的例子莫过于“HIV 直接杀伤作用导致 CD4 细胞大量死亡”这一学说在该研究领域盛行了多年,直至 90 年代初,才有不少科学家们重新审视和反思。可见,一个错误学说的误导,其损失难以估量。

(3)急功近利,本末倒置,研究力量分配失当,是导致艾滋病防治进展滞缓的策略性失误,基础研究和临床研究的比重失调是最有力的佐证。我们对每年刊载的论文进行分类比较,结果发现,基础类论文和临床类论文数的比例出现了不合理的倒挂现象,尤以论文总数最多的 1988 年和 1989 年为著(见下表)。

临床类和基础类论文量分析

论文分类	各年份论文量			
	1985	1988	1989	1995
临床类	825	2714	2972	1434
基础类	1257	1985	1766	981
临基混合类	504	2394	1971	877
临床/基础	0.66	1.37	1.68	1.46

的确,艾滋病来势凶猛,锐不可挡,危害极大。但医学界在政府、公众及艾滋病本身的压力下却缺乏冷静,方寸大乱。其实,科学就是科学,任何浮躁和肤浅,或纯粹在主观先验情绪的牵制下进行科学研究,其结果可想而知。在没有充分了解艾滋病的本质之前,在没有得到可信的和充分的基础研究资料之前,过急地投入临床,受挫的结局是不可避免的,不仅造成人力、物力和财力的浪费,还延误了时机。可幸的是,1995 年初,美国终于率先重新考虑研究基金的合理投放问题,提出了“回到基础”(back to basic)的研究策略。

(4)社会问题根深蒂固,行为科学配合乏力,是艾滋病流行未能有效遏制的重要因素。逐年的年度 HIV 新感染例数的报告令医务工作者如坐针毡,同时也宣告了逐年的艾滋病预防工作的失败。人所共知,切断传播途径是控制任何一类传染病传播的最有效环节。HIV 的传播途径早已明确,即血液、性和母婴传播。在许多国家,非法注射用药(吸毒)及性混乱是艾滋病流行的最重要媒介,也是传播 HIV 的首恶。然而,吸毒贩毒和性混乱这类丑陋的社会现象,在大多数国家则是等同于艾滋病的两大社会顽

症(现阶段不妨称之为“社会艾滋病”)。试问,目前哪国政府或社会工作者对“社会艾滋病”的治疗有回天之力呢?

不可否认,西方国家,无论是从控制艾滋病流行的需要,还是从社会治安的需要出发,近几年来对吸毒贩毒和卖淫嫖娼等均加大了打击力度,在一定程度上减缓了 HIV 传播,但迄今并未显示出显著效果。因此,行为科学便责无旁贷地和以前所未有的积极性参与了这场抗击艾滋病的运动。行为科学工作者们广泛开展了行为与艾滋病关系的调查,积极传播艾滋病的预防知识,不懈地敦促公众提高自我保护意识和重视个人的行为,同时还致力于推广性防护工具的应用。然而,无论是非法注射用药还是性混乱等已日益蔓延的不良行为,其危害和不可逆转性已远远超出行为科学干预的能力范围,行为科学所起的作用非常有限。

(5)学术界气氛反常,持异议者四面楚歌,是艾滋病研究没有突破性进展的可能根源。在艾滋病研究中,有少数人对 HIV 发现者加洛(Gallo,美国国立肿瘤研究所)和蒙塔尼耶(Montagnier,法国巴斯德研究所)为代表的所谓“主流派”的主张持不同意见。迪斯贝格(Peter Duesberg),这位美国加州大学的著名病毒学家,不是因为他过去在病毒学研究领域所作出的贡献,而是因为他否认“HIV 是艾滋病的致病因子”而成为当今医学界知名度最高的人物之一。1989 年至 1992 年间,他发表过累计近百页的论文陈述了 HIV 不能作为艾滋病致病因子的理由。1994 年他接受了《科学》杂志为期三个月的质询,至今仍拒绝收回自己的见解。在他的支持者中有一位值得一提的人物,即因发明 PCR 技术而获得 1993 年诺贝尔化学奖的穆利斯(Kary Mullis)。具讽刺意义的是,因为他,才有了今天 PCR 技术在 HIV 检测中的广泛应用。本来,在任何一门学科,某一学术问题在未得到最终解决之前,科学家们相互争论、各持己见是完全正常的现象。但是,在艾滋病研究领域却一反常态,迪斯贝格遭到非学术性的围攻,甚至人身攻击;他的论文遭审查,延迟发表,甚至干脆扣压;他的研究经费被扣除,荣誉权被剥夺。

“主流派”之所以竭力压制迪斯贝格的言论,据称主要是因为艾滋病乃特殊情况,轻易否定 HIV 并把艾滋病患者的免疫功能下降归因于抗病毒药和多次输注第八凝血因子,势必混淆公众视听,产生不良效应。其实这些理由,十分荒唐。任何一个带着公正的眼光认真阅读迪斯贝格的论文及他对《科学》杂志质询的回答的人,即使不会立即同意他的观点,至少不会不予深思。迪斯贝格反击最有力的是, HIV 作为艾滋病的致病因子,尚不完全符合 Koch 定律,因为在动物身上接种 HIV,至今未能复制出类似于人类艾滋病症状的模型。

压制和打击持不同论点者,尤其是拒绝那些具有一定合理成份的论据,是当今 20 世纪科学领域里的一种愚昧行为。何况,“主流派”们所持学说和现有的证据的确存在着很大的漏洞。用高压手段迫使持异议者沉默,常使后来者“敢怒不敢言”。学术界“万马齐喑,一马嘶鸣”的局面对艾滋病研究又有益!

2. 艾滋病非同寻常

无论是 HIV,还是艾滋病,比之其他病毒或各种综合症,均显得神秘和棘手。揭开这层神秘,暴露艾滋病的本质,确是“何其艰难”。试举数例:

(1)尽管艾滋病传播迅速,接触致病的机率很大,近乎于烈性传染病,但有少数人长期暴露于 HIV,或被肯定输入污染 HIV 的血液或血制品,却始终未被 HIV 感染;与之相反,临床上的确有少数病人具备艾滋病的典型症状和体征,但无 HIV 感染证据。这些该作何解释?

(2)虽有大量证据表明 HIV 导致艾滋病,但以灵长类动物为模型,仅能建立 HIV 感染状态,却始终不出现艾滋病症状。这又原因何在?

(3)慢病毒感染后,一般都有很长潜伏期,且致病性多非凶险或急发。然而,作为慢病毒的 HIV,进入人体后潜伏期却相差悬殊,一旦发病,病情迅速恶化,不可逆转。这仅是因为 HIV 侵犯免疫系统的缘故吗?

(4)HIV 究竟是否属于杀细胞病毒?若是,为什么 HIV 仅侵犯少数 CD4 细胞和单核/巨噬细胞却足以摧毁整个免疫系统?若否,那它又是如何触发免疫细胞“自相残杀”的呢?

(5)HIV 的祖先究竟来自何方?与人类共存了多少年?变异速率有多快?为什么在 20 世纪末向人类宣战?迄今的疫苗及抗病毒药均难以遏制 HIV,仅用 HIV 的高变异率或高复制率能给以满意的解释吗?

(6)HIV 在世界各地流行的亚型有别,如欧洲以 B 型为主,泰国以 E 型为主。那么,怎么能用“非洲传入说”解释这个现象呢?

艾滋病给人留下了太多的疑问,医学科学家们有太多的问题和现象需要思考和论证。我们不得不承认,艾滋病业已成为当今医学界最复杂、最深奥、最棘手而又最急待解决的难题。

审时度势,纠正偏差——我们不是无计可施

如果上述几点关于导致艾滋病研究停滞不前的原因成立,如果我们的研究者能对诸如此类的问题作一番反省,那么随之带来的战略性变革和方向的调整,就有可能打破目前的僵局。笔者愿陈述几点陋见:

1. 抓主要矛盾, 击中要害

艾滋病的防治固然是最现实、最迫切需要解决的问题,但目前最要害的问题是对艾滋病的本质缺乏足够的了解。只有在对 HIV 的致病机制有一个最接近的认识,才有可能以其指导防治工作。目前一些国家和机构所采取的一些缺乏远虑的行为应该停止了。如美国 NIH 在大规模临床使用 HIV 基因工程疫苗的决议被 WHO(世界卫生组织)否决后,却迅即找到泰国作为市场或基地进行疫苗输入,WHO 竟也默许。又如明知 AZT 的抗 HIV 效果有限,美国的 FDA 却以前所未有的速度批准将其投放市场,WHO 还拟向非洲国家大量输送该药。我国的医学科学家们绝不能因为形势严峻而失去应有的镇静,应冷静地审视艾滋病研究中急需解决的问题并付诸行动。

2. 先做力所能及的事

在对艾滋病知之不多的今天,预防艾滋病传播,控制其蔓延,减少新感染人数,要比艾滋病治疗的意义更大。而这一点恰恰是我们有能力做而未能做到的,尽管不很容易。

西方资本主义国家囿于制度本身的弊病,在治疗“社会艾滋病”方面已显得力不从心。非洲及亚洲一些发展中国家,由于经济发展缓慢和贫困落后,在艾滋病防治这笔额外开支中,更显捉襟见肘。我国尽管经济尚不发达,但通过打击社会丑陋现象,加强全民知识普及和各种形式的宣传教育,有效地预防艾滋病在我国的传播是我们力所能及的。

输血或血制品传播艾滋病的事件绝不应继续发生。无论是政府行政人员被推上审判席的法国,还是政府被要求赔偿血友病患者损失的日本,还是公众已惧怕血制品的德国,或其他如澳大利亚、英国,都应从过去的幸事件中汲取教训,严格监测,并采用热灭活血制品,把住艾滋病预防中的这一环节。这也是我们力所能及的。

3. 让反对派畅所欲言

在围绕 HIV 是否导致艾滋病的争论中,有些现象给人以启发。以迪斯贝格为代表的少数派,正千方百计地为自己的观点寻找佐证,而“主流派”们也不失时机地以新的研究成果提供反击的证据。这种交锋,恰恰可以推动研究进展,在混乱的表象中澄清更多问题。科学的发展就是要在肯定—否定的多次循环往复中向前推进。压制持不同意见者的言论是极不明智的。

4. 加强艾滋病母婴传播的预防研究刻不容缓

据统计,15~40%的 HIV 阳性孕妇产出 HIV 阳性婴儿。这些婴儿不仅给家庭和社会带来沉重负担,更令人忧虑的是,这些小生命出生后,注定不久将夭折。控制母婴传播艾滋病同样是非常棘手的,但与控制其他 HIV 传播途径相比,预防新生儿感染 HIV 至少是多一种选择,即不要让不该出生的人出生。但这又必将与社会制度发生联系。如果阻止这类婴儿出生,则有悖于西方人的伦理观;如果任其降临人世,则会很残酷地让这些 HIV 阳性小生命们接受无休止的,花样繁多的监测、检验、治疗,倍受折磨,最终仍逃脱不了夭折的厄运。我国提倡优生优育,在计划生育政策中就明确规定,性病未根治者不得结婚或生育,西方国家有必要学习和借鉴。提倡 HIV 阳性夫妇绝育,HIV 阳性孕妇终止妊娠,给那些将不堪艾滋病折磨的小生命以拒绝造访人间的权利。

最近,有人令孕妇和新生儿口服或静注 AZT,避免了 70%的传播机会,其可靠性有待进一步论证,同时还必须对 AZT 致畸、致残或影响体能和智能发育的可能性作出评价。

5. 控制艾滋病的最佳选择不是抗病毒药物

病毒必须寄生于宿主细胞,并依赖细胞的某些酶系统得以复制,这有别于细菌等病原微生物。另外,病毒基因组还可能与细胞基因结构发生某种联系。因此,在抗病毒药物的选择过程中所面临的难题要比抗菌素大得多。抗病毒化学药物治疗永远要面对疗效与毒副作用之间的得失平衡问题。

逆转录酶抑制剂 AZT 最早用于抗 HIV 表明可延长艾滋病患者生存期。然而,不仅由于其疗效有限,还因为毒副反应多且严重,多数学者对其应用价值持怀疑态度。难怪迪斯贝格指责 AZT 是破坏艾滋病患者免疫功能的“凶手”。尽管新的类似药如 ddI、ddC 相继问世,以 AZT 为基础的联合用药方案也已出台,其他类型抗病毒药如整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂等亦已投入试验,但无论是已取得的研究资料,还是可以预料的结果,均提醒我们不应对此有过高期望。

出路在哪里? 现代分子生物学的理论和实践应用于治疗艾滋病的研究将会给我们有意义的答复。业已在实验室开展的基因治疗实验,如反义核酸技术、HIV 变异株等位基因 rev、tat 转移技术等,已显示了令人鼓舞的结果。尽管距离最后成功还很遥远,但基因治疗可能是最有前景和最具生命力的一种选择。

(责任编辑 冷运猷)