

HIV 的抗疫启示

在对抗艾滋病的过程中，医生和科学家从中学到的一些宝贵经验，能帮助我们对抗今天的新冠疫情。

■作者 威廉·A·哈兹尔廷
(William A. Haseltine)
■翻译 晏传哲

1985年9月26日，我对美国参议院下属委员会说：“我们正在经历一场对抗致命微生物的历史性战役。这场战役将改变人类的演化和历史进程。现在，我们已经看到了我们的对手——一种微小的病毒。”虽然我当时谈论的是人类免疫缺陷病毒(HIV)，但面对如今的冠状病毒时，我仍然会说相同的话。

和其他病毒一样，冠状病毒是破译人类免疫系统的“大师”。新冠病毒也确实破解了人类的免疫系统。想象一下，这种病毒就像是一个智能的生物机器，为了适应生存的环境，它不断改变和复制自身的DNA。而这类病毒之所以会造成一场大范围的流行病，很大程度上是利用了人类的3个弱点：脆弱的生理防御、聚集的社交行为以及愈演愈烈的政治分歧。

在接下来数年甚至数十年，人类和病毒之间的对抗将会如何展开？新的疫苗和治疗药物真的能抑制病毒蔓延或者清除病毒吗？没人能够回答这些问题。但在与HIV长期对抗的过程中，我们学到的一些经验教训，能用于预测未来可能发生的事情。对人类来说，艾滋病无疑是一种难以对付的疾病，而HIV也是当之无愧的破译人类免疫系统的“大师”。截至2019年年底，全球死于艾滋病的人数约为3300万，总感染人数为7600万。科学家估计每年新增感染人数为170万。

但是，我们还是感激一些科学的防御方法所取得的成就。如今，在近3800万HIV感染者中，有2500万人正在接受逆转录病毒治疗，而这种疗法能有效抑制病毒复制，阻止艾滋病症状的出现，进而有效控制病毒的传播。我甚至可以猜测，在撒哈拉沙漠以南的非洲地区，这种已经在绝大多数国家普及的疗法让艾滋病感染者的数量至少减少了2500万。

在对抗艾滋病传播的过程中，医生、病毒学家、流行病学家和公共卫生专家都获得了宝贵的经验，并能将这些经验运用到当前的防疫工作中。比如，虽然疫苗无法确保万无一失，但事实证明它是我们最重要的武器。我们还发现在任何疾病的战役中，人类的行为都发挥着关键作用，我们也不能忽视人类的天性起到的影响。此外，我们还从早期防疫经验中学习建立科学的知识体系和工具的重要性，但这些只能通过不断地资助相关的科学研究来实现。

疫苗的研发

对HIV感染机制的早期研究显示，研发一款有效的疫苗不仅十分耗时，且具有很大的挑战性。随着艾滋病的暴发，我们开始追踪患者体内的抗体和T细胞水平。患者体内高水平的抗体和T细胞表明，他们身体的免疫反应极其活跃，甚至超过了任何其他疾病。但即使人体的免疫反应再强大，也不足以完全清除体内的HIV。

不同于治疗一次就能治愈、且机体能长久保持免疫记忆的脊髓灰质炎病毒(polio virus)，HIV更像是一种“纠缠型”病毒，一旦被它感染，它会一直存在于感染者体内，直至摧毁他们的免疫系统。最终病人甚至都无法抵抗最轻微的其他感染。除此之外，HIV还在不断进化，这个狡猾的对手试图躲避人体内的免疫反应。虽然这并不意味着我们无法研制出一款成功的艾滋病疫苗，但在病毒暴发的上世纪80年代，这确实很难。1988年，我曾向美国艾滋病流行病总统委员会表示：“没有人能确定，艾滋病疫苗是否会出现。这并非意味着我们不可能研发出这样一款疫苗，只是无法确定其

效果。”但在30多年后的今天，我们仍然没有一款有效的艾滋病疫苗。

从我们已经掌握的证据来看，新冠病毒能与人体的免疫系统进行复杂的相互作用，它的一些行为与脊髓灰质炎病毒相似，但在其他方面却与HIV类似。通过对冠状病毒近60年的研究，我们知道人体的免疫系统可以完全清除它们。对于新冠病毒，可能同样也是如此。但对于HIV，为了感染人体，这些导致感冒的冠状病毒也有自己的花招。当再次感染任何一种冠状病毒时，人们的免疫系统并不会迅速采取免疫应答。这也是为什么每一年，同种流感病毒能再次感染人类。这些病毒既不像脊髓灰质炎病毒那样能一次性治愈，也不会和HIV一样始终留在人体内。我称这些病毒为“机体失忆性”病毒，机体一旦将它们清除，就倾向于丢失相关的免疫记忆。关于新冠病毒的早期研究表明，它与这些亲缘的冠状病毒很像，只能在机体中引起短暂的免疫反应。

新冠疫苗的研发道路可能会充满困难。由于并非所有人在感染新冠病毒后，都能产生中和病毒的抗体，因此并不能确定研制出的新冠疫苗对所有人都有效。除此之外，我们还不能确定这些抗体能提供多长时间的保护。想要回答这些问题，我们还需要2-3年的时间才能获得足够的数据，并给出确定性的答案。

另一项挑战来自病毒进入人体的方式：通过鼻腔黏膜入侵。目前，研发中的新冠疫苗里，还没有一款能够阻止通过鼻子进出机体的病毒感染。在非人类灵长动物的试验中，一些疫苗能有效阻断病毒扩散到肺部的过程。但是，这些研究尚未说明这些疫苗对人体的效果。实际上，当同样的疾病出现在猴子身上时，会发生很大的改变，例如表现出的症状并不明显。我们从HIV中了解到，要完全阻止病毒进入人体是不可能的。不仅是HIV，还包括流感病毒、脊髓灰质炎病毒等等。疫苗就像“火灾警报”，它不能避免“火灾”的发生(病毒入侵)，但是可以在第一时间通知扮演“消防队”角色的免疫系统。

现今，全世界都寄希望于新冠疫苗。科学家很可能将在今年宣布某款疫苗研发“成功”，但事实上疫苗真正成功远没有那么容易。就在我写这篇文章的时候，俄罗斯官员批准了本国生产的一款新冠病毒疫苗投入使用。它真的安全且有效吗？它的效果能持续多长时间？没有人能给出准确的回答，甚至在未来几年内都不行。

早在上世纪80年代，我们就在分子生物学技术上取得了显著的进步，但是临床试验依旧是药物研发中最缓慢的环节。但为了研究艾滋病而制造的多种基础设备正在加速临床试验过程。全球有超过30万名志愿者参与到由美国国立卫生研究院(NIH)创建的艾滋病候选疫苗测试系统中，目前这套系统正被用于新冠疫苗的前期测试。

面对一个濒死的病人，医生愿意尝试一种副作用较大，但有可能救命的药物。但在预防疾病时，医生通常不愿意这么做，因为这通常会给人体带来很大的伤害。这也是为什么数十年来，预防HIV感染的疫苗研究远远落后于治疗药物的研发。

治疗艾滋病的药物

这些治疗艾滋病药物的出现无疑是巨大的成功。最先研发出的一类艾滋病药物是核酸抑制剂，也被人们称为链终止药物。当病毒将自身的RNA逆转录为DNA时，这类“链终止剂”核苷会插入正在合成的DNA链中，抑制DNA链的延长。

截至20世纪90年代，我们已能通

过联合用药的方法，帮助暴露于HIV的患者控制病毒感染。齐多夫定(AZT)作为第一款即时治疗HIV感染的药物，可帮助那些意外被针头扎伤、血液受到感染的医护人员。同时，它也能用于减少母婴间的HIV传播，患有艾滋病的女性在产前接受AZT治疗后，可以使新生儿被感染的几率降低2/3。如今，联合化学治疗已经基本可以切断母婴传播途径。

另一类药物是蛋白酶抑制剂，我曾参与过其中一款药物的研发。第一款蛋白酶抑制剂在1995年被批准和其他药物联合使用。这类药物能抑制病毒的蛋白酶，后者能将病毒RNA表达的无活性蛋白质前体切割成小的活性成分。但是，这类药物能抑制病毒聚合酶的酶活性，就像抑制人和病毒蛋白质合成的药物一样，存在一个基本问题。人体内的细胞也需要蛋白酶和DNA聚合酶来行使正常功能。这些药物在抑制病毒的同时，也会抑制人体细胞中的蛋白质合成。抑制人和病毒蛋白质合成的药物浓度之间存在一个差值，也称为治疗指数(therapeutic index)。这个指数代表了治疗窗口的大小，当药物处于这个浓度范围时，既可以抑制病毒，又不会对人体造成伤害。但是，所有病毒DNA聚合酶和蛋白酶抑制剂的治疗窗口都非常窄。

目前，治疗艾滋病的金标准是逆转录病毒疗法，病人需要同时使用至少3种通过不同机制攻击HIV的药物。运用这种疗法治疗艾滋病的灵感，最初源于其在癌症治疗中的成功。上世纪70年代，我在哈佛大学的丹娜-法伯癌症研究所创立了一间实验室，用于研发治疗癌症的新药。如果长时间对癌细胞使用同一种药物，会使它们逐渐产生抗药性，但是联合用药能减缓或者阻止癌症的发展甚至消灭癌症。如今，我们同样采取联合化疗措施来治疗艾滋病。上世纪90年代，第一种联合药物疗法拯救了很多HIV感染者的生命。感染HIV已经不再意味着死亡，患者可以几乎不受影响地生活，寿命受到的影响也较小。

目前，我们已经了解到病毒对单一药物的抗性会影响新冠肺炎治疗效果。在早期的研究中，我们发现新冠病毒会很快对单一药物产生抗性。就像治疗癌症和艾滋病时一样，我们也需要采用联合用药的方法治疗新冠肺炎。如今，很多生物公司和药厂的目标都是找到一系列特效药，它们以病毒不同的功能性成分作为靶点。对艾滋病数十年的研究能为我们指明道路，也让我们有信心能取得成功。

防疫措施

上世纪80年代，为了尝试理解和抵抗艾滋病流行，我与身兼内科医生和病毒学家的罗伯特·雷德菲尔德(Robert Redfield)成为了好朋友，目前他已经是美国疾病预防控制中心(CDC)的主任。我们很快了解到全球很多国家的政客拒绝承认HIV是对民众具有重大威胁，但军队除外。他们几乎都认为艾滋病会严重威胁军队和军事装备，且会损耗大量军费。他们的观点是：我们不能盲目地假设士兵们都是圣人。相反，他们只是普通人。随后，雷德菲尔德帮助沃特李德军事医学中心(Walter Reed Army Medical Center)设计和制定了一套方案，以对全美正式服役的军人进行HIV检测。(尽管检测结果备受争议，但是检测为阳性的军人会被禁止服役。)

在没有特效药的时期，HIV感染者的死亡率一度超过90%。当已婚夫妇中一人被检测为HIV阳性，另一人是阴性时，医生通常会强烈建议他们在性生活中使用避孕套。但让我惊讶的是，只有不到1/3的人会遵循这项建议。我想：

“如果人们忽视夫妻间无保护的性行为带来的致命风险，我们将会陷入真正的麻烦中。”在那之后5年时间里，有超过3/4的HIV阴性伴侣被感染。

我一直用这件事来说明，现实往往与理想对立。人的性欲深深地印在天性中，它也是驱使异性交往和交配的动力。我了解在20世纪80年代，让绝大多数人改变生活习惯是不太可能的。实际上，早在19世纪，人们就知道了梅毒的传播方式和危险性，但是到了20世纪初，仍然有10%-15%的美国人感染梅毒。这并非是因为人们不知道如何避免感染，而是他们不愿意改变生活方式。

而在这次新冠疫情中，同样也存在被我们忽视的性驱动力。它是人们走出家门去酒吧或者派对的一部分原因。如果人们只是想喝酒，完全可以安全地在家里享用。但是，这并不能满足那些有其他欲望、单身的独居年轻人。公共卫生政策应该意识到这些事实。

在艾滋病流行中，我们学到的一些可以帮助年轻人改变行为的经验，也同样可以用于对抗新冠疫情。首先，你需要了解你面临的风险和你的伴侣，并做好必要的防护措施。很多年轻人错误地认为即使自己被感染了，也不会很严重。而这种想法不仅不现实，而且就算是无症状感染者也可能在后续面临严重、持久的身体损伤。不过越多人(尤其是年轻人)了解这种风险，他们就越有可能采取必要的措施来保护自己与他人。这正是我们在艾滋病流行中发现的现象。

资助病毒学研究

当我询问专家们是否知道新冠病毒或者其他任意一种冠状病毒在分子生物学上的细节时，没有人能给出足够详细的答案。这是因为在第一波SARS疫情过去后的2006年，政府和工业界就终止了资助冠状病毒研究；几年之后的中东呼吸综合征(MERS)又重复了这个故事。各个国家和地区的基金委员会，都低估了冠状病毒的威力。尽管那些参与过抗击SARS和MERS疫情的人不断发出清晰、严厉的警告，但冠状病毒研究的资金投入还是枯竭了。一些具有治疗潜力的SARS或MERS特效药，本可以帮助抵御新冠疫情，但因为缺乏资金均未能完成。

截至10月中旬，新冠疫情已导致全球超过3800万人感染，109万人死亡。我们有充足的动机去增加这个领域的研究资金。为了加快疫苗和药物的研发，美国已经在春季开放了项目资助渠道。但这就足够了么？我们从艾滋病流行中认识到，在危机来临时，具有完备的研究体系是多么重要。

上世纪50-70年代的癌症研究，为艾滋病研究打下了坚实的基础。当时的美国政府响应民众的担忧，在数十年中迅速提高了癌症研究的资助经费。在1971年美国国会同意实施尼克松总统签署的国家癌症法案后，这些资助更是到达顶峰。当时政府承诺给予癌症研究16亿美元的经费，这相当于今天的100亿美元。虽然很少有人了解这些资金的回报，但正是这些投入帮助构建了强大的科学认知与技术体系，使我们能在上世纪80年代发现、了解HIV。

20世纪80年代，里根政府不想讨论或投入一些公共资金来资助艾滋病研究。直到1987年，里根总统才第一次发表了关于艾滋病的演讲。在他第一届总统任期内，政府几乎没有资助艾滋病研究。几乎没有科学家愿意牺牲自己的职业生涯，来研究艾滋病的分子生物学机制。但是，当演员罗克·赫德森(Rock Hudson)患有艾滋病的消息传出后，在参议院的共和党议员特德·史蒂文斯(Ted Stevens)、民主党议员特德·肯

尼迪(Ted Kennedy)、演员伊丽莎白·泰勒(Elizabeth Taylor)还有包括我在内的一批人的共同努力下，艾滋病研究的财政预算在1986年增加到了32亿美元。随着资金的涌入，一些杰出的科学家也开始参与艾滋病研究。安东尼·福奇(Anthony Fauci)和我帮助构思出了第一个由国会资助的艾滋病研究项目，他为防控和治疗艾滋病付出了巨大的努力。如今，他也在为抗击美国的新冠疫情而努力。

从发现HIV至今已过去了36年，我们对抗病毒和研发药物的技术也获得了极大的提升。因此，我相信最迟明年就能研发出有效治疗新冠肺炎的抗病毒药物。在上世纪八九十年代，我们通常需要花费5-10年才能完成的事情，如今只用5-10个月。我们可以快速鉴定并合成化合物，以预测哪种药物更有效；也可以通过冷冻电镜技术在几周内解析病毒结构，模拟各个分子间的相互作用，这在过去通常需要几年时间。这些经历给我们的教训是，永远不要放下警惕，停止对于抗病毒研究的资助。

如果不是在早期与病毒的抗争中，我们掌握了分子生物学知识，这次我们或将很难战胜新冠肺炎。而在这次疫情中学会的知识也将帮助我们战胜下一次大流行病，但前提是必须持续维持稳定的研究经费。

黑暗中的突破

2019年11月，我作为中美健康峰会的主席，在中国武汉待了几天。当时，我们团队最大的一个担忧是，即将到来的中美贸易战是否会限制两国的科研成果共享。除此之外，我们在这座美丽的城市的时光都很愉快。

几周后，我回到了纽约，但在武汉之行中患上感冒一直还没好。(后来，我被检测为新冠肺炎阴性。)某一天，我在中国的基金会负责人打电话告知我一个可怕的消息：他的3位(外)祖母死于某种奇怪的病毒感染。“他们受感染后都病得很严重，”这位30多岁的同事说，“武汉所有的设施都关闭了，我甚至不能参加他们的葬礼。”

几周后，我听另一位同事描述中国的新冠疫情防疫措施是多么积极，他刚结束14天的酒店隔离。他说在他从德国法兰克福到上海的航班上，坐在他后面的一位乘客被检测为新冠阳性。行迹追踪人员在几天后便找到我的这位同事，并且对他进行隔离观察。从那时起，他能接触到的人就只有每天为他清理房间和送餐的工作人员。

我们才刚开始意识到新冠疫情可能会带来的长期代价。它是一种全新的病毒，所以可能需要数年的时间，我们才能对它有更清晰的认识。对于冠状病毒，我们在分子生物学上的理解还比较肤浅。我们的子孙会如何评价现在科学家和整个社会取得的成功，以及在对抗这场百年一遇的大流行病中的失败呢？

科学已经跳入了黑暗之中，这里是人类知识的边界。这也是我们的科研开始的地方，就像潜入到洞穴中，拼命地凿开周围坚硬的石壁。我们永远不知道会在石壁的另一边发现什么。有些人用一生的时间，凿出的可能只是一堆无用的碎石块。我们可能进入了一场旷日持久的斗争，或者不久后就能幸运地研发出有效的疗法或者疫苗。好在我们之前也有过类似的、面对一种全新未知病毒的经历，我们可以借鉴过去学到的防控经验。这既不是第一次全球大流行病，也不会是最后一次。📌

环球科学 SCIENTIFIC AMERICAN
(本文由《环球科学》杂志授权转载)