

病毒的感染与免疫

第一节

病毒的致病作用

病毒感染的传播方式

水平传播(horizontal transmission)

-----病毒在人群个体间的传播。

- 呼吸道传播：腺病毒、流感病毒、疱疹病毒等。
- 消化道传播：甲型肝炎病毒、脊髓灰质炎病毒、轮状病毒等。
- 泌尿生殖道：疱疹病毒、乳头瘤病毒、人类免疫缺陷病毒等。
- 破损的皮肤：乙型脑炎病毒、狂犬病毒等。
- 血液：乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒等。

垂直传播 (vertical transmission)

——病毒由宿主的亲代传播给子代的方式。

- 胎盘传播：风疹病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒等。
- 产道传播：巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒等。

病毒感染的致病机制

病毒进入机体后，首先进入易感细胞并在细胞中增殖，进而对宿主产生致病作用。

病毒能否感染机体以及能否引起疾病，取决于病毒致病性和宿主免疫力两方面因素。

病毒致病性：

指某一病毒感染特定宿主并引起疾病。

病毒毒力：

反映病毒引起、产生症状和病理变化的强弱。

病毒致病作用：表现在细胞和机体两个水平上。

一、病毒感染对宿主细胞的直接作用

1. 杀细胞效应 (cytotoxic effect)-----

病毒在宿主细胞内增殖成熟后短时间大量释放子代病毒，造成细胞破坏而死亡-----杀细胞性感染。

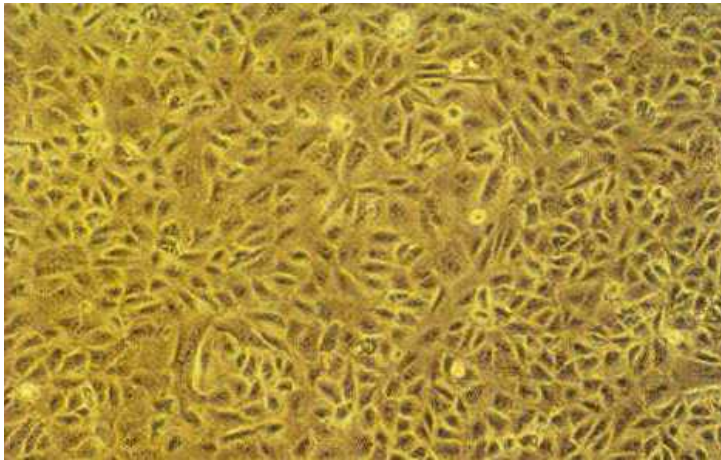
常见于裸露病毒，如：脊髓灰质炎病毒

CPE (cytopathic effect)----细胞病变作用

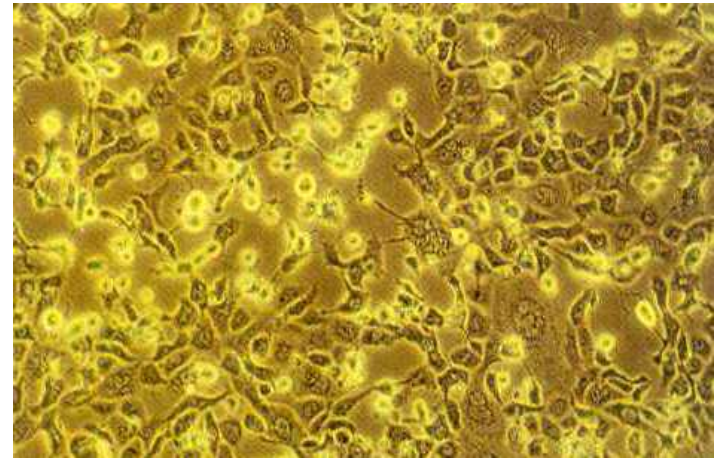
杀细胞性感染的主要机制:

- ◆病毒编码的早期蛋白阻断细胞大分子的合成。
- ◆细胞溶酶体结构和通透性改变，致细胞自溶。
- ◆病毒抗原成分插入细胞膜表面，引起抗原改变，造成细胞融合。
- ◆病毒产生的毒性蛋白对细胞有毒性作用。
- ◆病毒感染可损伤宿主细胞的细胞器。

正常细胞



病变细胞




CPE

2. 稳定状态感染 (steady state infection)

—有些病毒在宿主细胞内增殖过程中，对细胞代谢、溶酶体膜影响不大，以出芽方式释放病毒，过程缓慢，病变较轻、细胞暂时也不会出现溶解和死亡。

常见于包膜病毒，如：麻疹病毒。

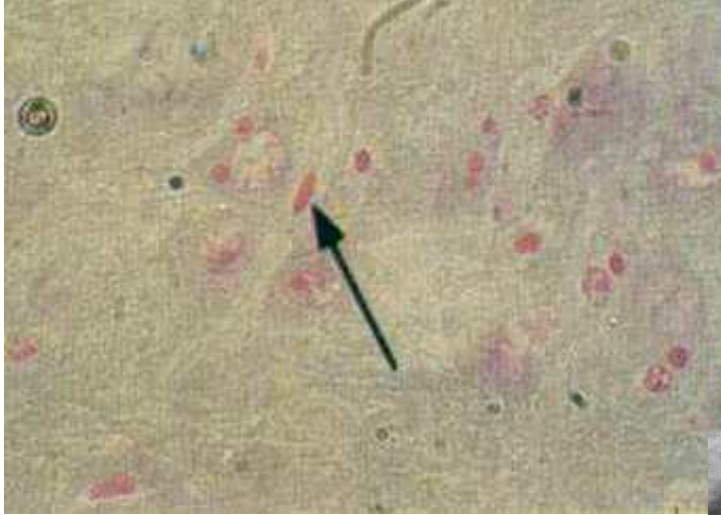
 细胞融合

 细胞表面出现病毒基因编码的抗原

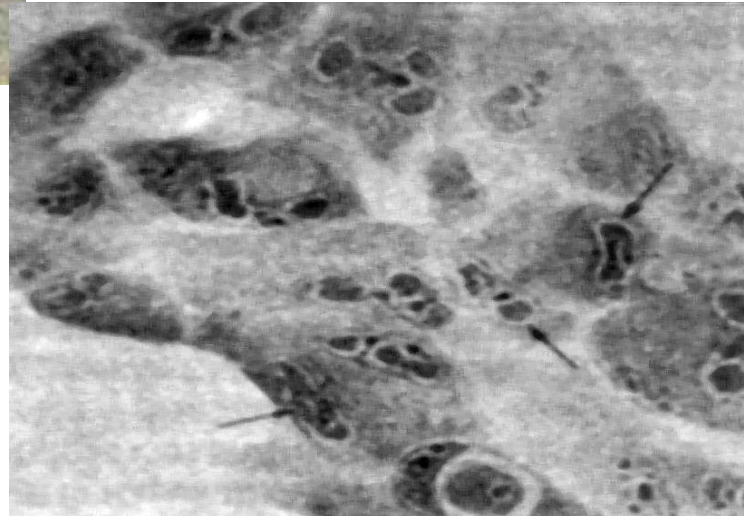
3. 包涵体形成

包涵体(inclusion body)在某些受病毒感染的细胞内，用普通光学显微镜可看到有与正常细胞结构和着色不同的圆形或椭圆形斑块。

包涵体破坏细胞的正常结构和功能，
有时引起细胞死亡。
是病毒感染的标志



狂犬病毒包涵体（Negri body）



巨细胞病毒包涵体

4. **细胞凋亡(apoptosis)**—有些病毒感染细胞后，病毒可直接或由病毒编码蛋白间接作为诱导因子诱发细胞凋亡。而有些病毒则能抑制细胞凋亡。

5. **基因整合与细胞转化**—病毒的核酸全部或部分结合到宿主细胞染色体DNA中：

- * 可造成染色体整合处基因的失活、附近基因激活等现象；
- * 可使细胞增殖变快，失去细胞间接触抑制，导致细胞转化。

与人类恶性肿瘤有关的病毒

人乳头瘤病毒-----宫颈癌

疱疹病毒II型-----宫颈癌

乙型肝炎病毒-----肝癌

EB病毒-----鼻咽癌，恶性淋巴瘤

人T细胞白血病病毒I型-----白血病

■ ■ ■ ■ ■

二、病毒感染的免疫病理作用

免疫病理损伤—通过诱发机体的免疫反应，致组织器官损伤。

- 抗体介导的免疫病理作用

- 细胞介导的免疫病理作用

- 致炎性细胞因子的病理作用

- 免疫抑制作用

◆ 抗体介导的免疫病理作用

- 由于病毒感染，细胞表面出现了新抗原，与特异性抗体结合后，在补体参与下引起细胞破坏(II型变态反应)。
- 有些病毒抗原与相应抗体结合形成免疫复合物，可长期存在于血液中。当这种免疫复合物沉积在某些器官组织的膜表面时，激活补体引起III型变态反应，造成局部损伤和炎症。

◆细胞介导的免疫病理作用

-----特异性细胞毒性T细胞对感染细胞造成损伤，属IV型变态反应。

◆致炎性细胞因子的病理作用

-----病毒感染后可刺激产生IFN- γ 、TNF- α 、IL-1等炎性因子，致宿主细胞损伤。

◆ 免疫抑制作用

- 许多病毒感染可引起机体免疫应答降低或暂时性免疫抑制。如：麻疹病毒
- 杀伤免疫活性细胞。如：人类免疫缺陷病毒对CD₄⁺细胞具有强的亲和性和杀伤性，使其数量大量减少，细胞免疫功能低下。

三、病毒的免疫逃逸

病毒可通过逃避免疫监视、防止免疫激活或阻止免疫反应发生等方式逃避免疫应答，从而增强其致病性。

机制

1. 细胞内寄生
2. 抗原变异
3. 抗原结构复杂
4. 损伤免疫细胞
5. 降低抗原表达
6. 免疫增强作用

病毒感染的类型

一、隐性感染 (inapparent viral infection):

病毒进入机体后，不引起临床症状的感染。

亚临床感染 (subclinical viral infection)

这可能与病毒的种类不同、毒力较弱和机体免疫力较强有关，结果病毒在体内不能大量增殖，对细胞和组织造成的损伤不明显；有时病毒虽进入机体，但不能到达靶细胞，也不表现出临床症状。

二、显性感染 (apparent viral infection)

病毒进入机体，到达靶细胞后大量增殖，使细胞损伤，致使机体出现临床症状的感染。

病毒显性感染按症状出现早晚和持续时间长短又分急性感染和持续性感染。

1.急性病毒感染(acute viral infection)

-----病毒在宿主细胞内大量增殖，引起细胞破坏、死亡，机体出现典型的临床症状。

如：流感

特点：潜伏期短、发病急，病程数日或数周，除死亡外，恢复后机体内不再有病毒，并常获得特异性免疫。

2. 持续性病毒感染 (persistent viral infection)

-----病毒在宿主体内持续存在数月甚至数十年，甚至终生。但不一定持续增殖和持续引起症状。

◆ 慢性感染 (chronic infection)

-----经急性或隐性感染后，病毒持续存在于机体血液或组织中，经常或间断地排出体外；发病进展缓慢。

如： 传染性软疣；慢性肝炎

◆ 潜伏感染 (latent infection)

-----经急性或隐性感染后，病毒潜伏在特定的组织或细胞内，不进行增殖；
在某些条件作用下，病毒可被激活，从潜伏部位游走出来，大量繁殖，引起与初次症状极为相似的或截然不同的病变。

如：唇疱疹；带状疱疹

◆ 慢发病毒感染 (slow virus infection)

-----经显性或隐性感染后，病毒有很长的潜伏期，此时机体无症状，也分离不出病毒；以后出现慢性、进行性疾病，常导致死亡。
如：艾滋病；疯牛病；亚急性硬化性脑炎；

抗 病 毒 免 疫

一、非特异性免疫

干扰素和NK细胞起主要作用。

(一) 干扰素 (interferon, IFN)

概念:

IFN是病毒或其他干扰素诱生剂刺激细胞所产生的一类分泌性蛋白，具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等多种生物学活性。

诱生剂:

病毒

细菌

细菌内毒素

人工合成的双链RNA等

干扰素的种类：

人IFN (Hu IFN)

鼠IFN (Mu IFN)

分型：

IFN α

IFN β

IFN γ

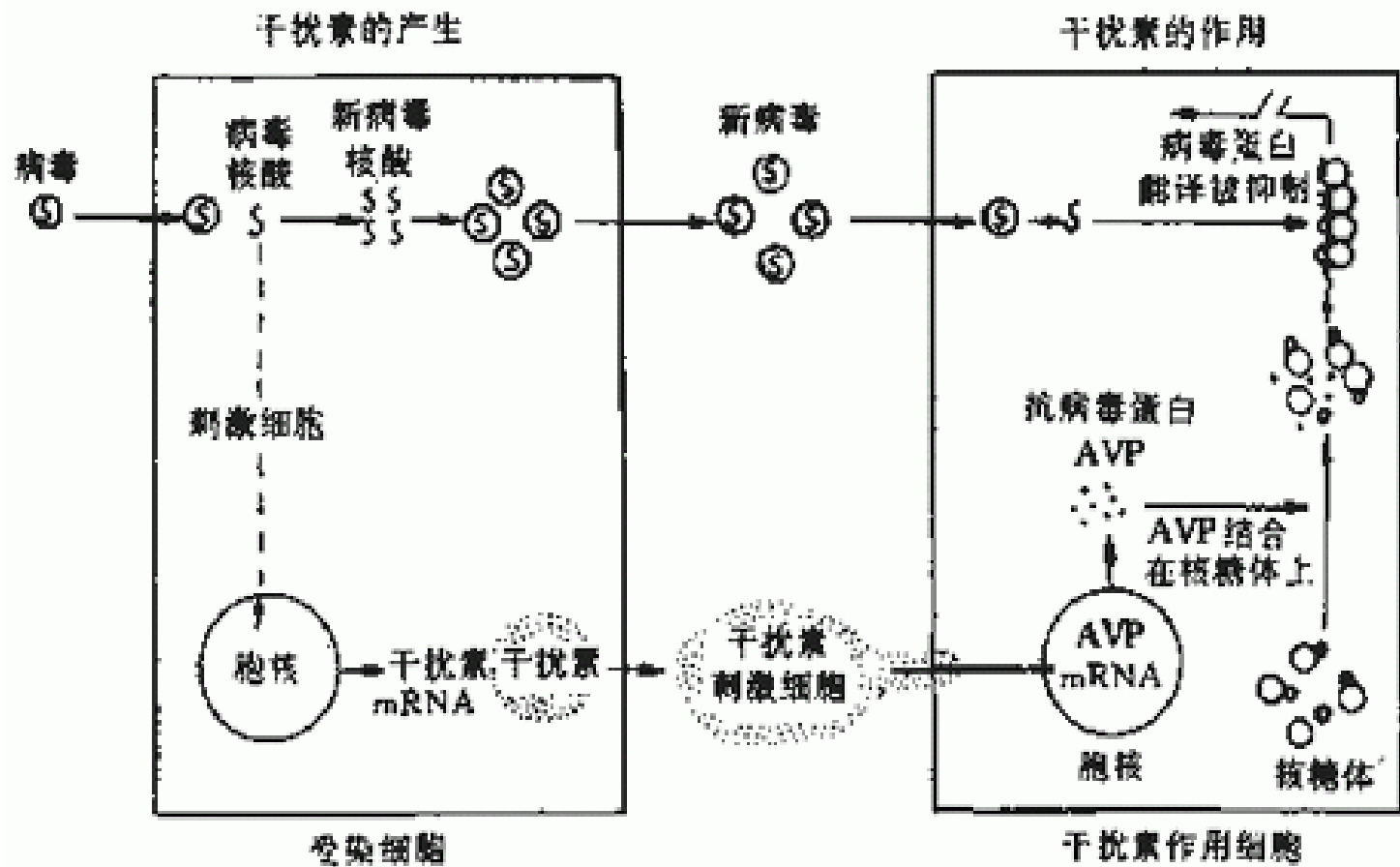
干 扰 素

性质	干 扰 素		
	α	β	γ
来源细胞	白细胞上皮细胞	成纤维细胞	淋巴细胞
亚型	14	1	1
基因位置	第9对染色体	第9对染色体	第12对染色体
分子量	16—23 kD	23 kD	20-25 kD
糖基化	多数型无	有	有
PH2稳定	多数型稳定	稳定	不稳定
诱导	病毒	病毒	有丝分裂原
内含子	无	无	有
抗病毒活性	+++	+++	++
免疫调节	++	++	+++

抗病毒活性:

IFN不能直接灭活病毒，而是通过诱导细胞合成**抗病毒蛋白** (antiviral protein, AVP) 发挥**抗病毒效应** (抑制病毒复制)。

- 干扰素与敏感细胞表面的干扰素受体结合———触发信号传递等一系列的生物化学过程———激活细胞内基因合成多种**抗病毒蛋白**（AVP）从而实现**对病毒的抑制作用**。



IFN 抗病毒作用示意图

作用机制：

(1) 2'-5'A合成酶途径：

降解病毒mRNA，阻断转录。

(2) 蛋白激酶PKR途径：

抑制病毒多肽链的合成，抑制病毒蛋白的合成，使病毒复制终止。

干扰素抗病毒特点：

- 1) 间接性：**通过诱导细胞产生抗病毒蛋白（AVP）发挥抗病毒作用。
- 2) 抑制性：**IFN的抗病毒作用是抑制，而不是杀灭。

3) 广谱性： AVP是一类酶类，作用无特异性。
一般来说，IFN对多种病毒都有一定的作用，但不同病毒对IFN敏感性有差异。不同细胞的敏感性也不相同。

4) 种属特异性： 受种属特异性的限制，
一般在同种细胞中活性高，
对异种细胞无活性。

5) 发挥作用迅速：感染后几小时内就能起作用。

即能中断受染细胞的病毒感染又能限制病毒扩散。

在感染的起始阶段，体液免疫和细胞免疫发生作用之前，IFN发挥重要作用。

免疫调节活性及抗肿瘤活性：

抗肿瘤活性：

- 1) 直接抑制肿瘤细胞分裂；**
- 2) 抑制肿瘤新生血管的形成，间接地抑制肿瘤生长；**
- 3) 调动免疫系统杀伤肿瘤细胞；**

免疫调节活性：

增强NK细胞、MΦ活性；

增强MHC-I类分子表达；

(二) NK细胞

能非特异杀伤受病毒感染的细胞，在感染早期发挥重要的作用。

可通过多种途径被活化，其中IFN- γ 对NK细胞的激活作用尤为重要。

二、特异性免疫

(一) 体液免疫

中和性抗体可中和游离的病毒体，主要对再次入侵的病毒有预防作用。

抗体（包括中和抗体和非中和抗体）也可通过调理作用增强吞噬细胞吞噬杀灭病毒的能力。

1. 病毒中和抗体：

(virus-neutralizing antibodies)

指针对病毒某些表面抗原的抗体。

此类抗体能与细胞外游离的病毒结合
从而消除病毒的感染能力。

作用机制：

**直接封闭与细胞受体结合的
病毒抗原表位，或改变病毒表面
构型阻止病毒吸附、侵入易感细
胞。**

病毒－中和抗体免疫复合物的清除

- (1) 被巨噬细胞吞噬清除。
- (2) 通过激活补体导致包膜病毒的裂解。

**IgG、IgM、IgA 三类免疫球蛋白
都有中和抗体的活性，但特性不
同。**

2. 血凝抑制抗体

(haemagglutination inhibition

antibodies , HIAb)

表面含有血凝素的病毒，可刺激机体产生抑制血凝现象的抗体。

3. 补体结合抗体

(complement fixation antibodies)

由病毒内部抗原或病毒表面非中和抗原所诱发，无中和作用，但可通过调理作用增强巨噬细胞的吞噬作用。

(二) 细胞免疫

感染细胞内病毒的清除，主要依赖于细胞免疫。

构成病毒特异性细胞免疫反应的主要效应因素是：

CD_8^+ CTL 和 CD_4^+ Th1 细胞

CD₈⁺ CTL 能特异性杀伤病毒感染的靶细胞，阻断病毒在细胞内复制，是终止病毒感染的主要免疫机制。还可通过分泌多种细胞因子，如IFN- γ 、TNF等发挥抗病毒作用。

CD₄⁺Th1细胞分泌多种细胞因子如IFN- γ 、TNF等，通过激活巨噬细胞和NK细胞，诱发炎症反应，促进CTL的增殖和分化等，在抗病毒感染中起重要作用。