为什么有些人感染HIV后长期不发病？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43405.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

为什么有些人感染HIV后长期不发病？。■孙彩军

40多年来，艾滋病（AIDS）已从“死刑判决”变成一种可以被长期管理的慢性病。抗逆转录病毒治疗（ART）能够把艾滋病病毒（HIV）压制到检测不到的水平，让HIV感染者拥有接近普通人的寿命。但一个根本性困境始终未能突破：ART无法根除HIV，一旦停药，潜伏的病毒总会重新抬头。

临床上也有一小部分感染者，长期不出现与HIV相关的症状，但这些人并不是“自愈”了。科学界迄今尚未发现真正意义上的HIV自愈者，因为HIV与任何其他病原体都不同。例如，超过90%的人乳头瘤病毒（HPV）感染会在1至2年内被免疫系统自发清除；15%至50%的丙肝病毒（HCV）感染者能在急性期不经治疗自发清除病毒。但HIV把自身遗传物质整合进宿主细胞基因组，建立起潜伏感染的病毒储存库，人体免疫系统似乎无法识别并清除这些藏起来的病毒。

这就引出了一个根本性的科学难题：到底什么样的免疫状态，才能真正控制甚至清除HIV？如果连一个“自愈”的样本都没有，疫苗设计和治愈策略就失去了最直接的“保护性免疫蓝图”。

目前，至少有3类“天然实验”正在帮助科学家逼近这个问题的答案。

第一类：不用药也能长期不发病的人

临床上有一小部分感染者，在不接受ART的情况下，能够长期维持稳定的CD4+T细胞数量、不出现与HIV相关的症状。这些被称为HIV长期不进展者（LTNP）并不是“自愈”了，而是体内仍有病毒，只是病毒与免疫系统之间形成了一种长期“停火状态”。理解这种“停火状态”是如何维持的，是HIV治愈研究最核心的切入点之一。

近日发表于《病毒学杂志》的一项单细胞转录组研究，给这种“停火状态”画出了一幅清晰的分子画像。该团队对LTNP、典型进展者和健康供者的外周血单个核细胞分别进行了scRNA-seq分析。研究结果指向一个反直觉的结论——LTNP的免疫特征不是“更强”，而是“更受控”。

由此可以看出，LTNP的免疫系统处于“低炎症、低耗能、高稳态”的平衡之中——它没有对病毒发动一场全面战争，因为那意味着持续的免疫激活、组织损伤和CD4+T细胞的逐渐耗竭；它选择的是一种更经济的策略：控制火势，而不是烧掉整片森林。

第二类：不用药也能把HIV控制在检测不到的人

还有一类人能把血浆HIV载量压制到检测不到的水平，同样不需要用药。这类人被称为精英控制者（EC），提供了比LTNP更极端的控制表型。2026年发表于《艾滋病病毒和艾滋病最新意见》的一篇综述文章系统梳理了EC免疫机制的最新证据。

综述文章指出，EC的NK细胞是被“ 训练 ”过的记忆样先天效应细胞，树突状细胞抗病毒程序增强，因而能更好地“ 感知病毒 ”并“ 启动适应性免疫 ”。其I型干扰素反应紧密调控、空间受限，而非全身性的炎症风暴。

如果说先天免疫提供的是“ 受控的警戒 ”，那么CD8+T细胞提供的就是“ 精准的清除能力 ”。2026年发表于《科学-转化医学》的一项研究揭示，在停药后能够持久控制病毒的患者中，HIV特异性CD8+T细胞不仅没有在慢性抗原刺激下被耗尽，还保留了自我更新和再次扩增的能力，如同一支没有被派上前线的突击队。

因此，EC的免疫保护机制更为清晰：受控的先天警戒、未耗竭的CD8+T细胞预备队、低水平的系统性炎症，三者构成可持续的免疫控制，而非注定耗尽免疫资源的消耗战。

第三类：一个“ 感染了却不生病 ”的物种

如果说人类中的LTNP和EC是“ 罕见个体 ”，那么非洲绿猴提供的则是一个物种层面的天然模型。

非洲绿猴是猴免疫缺陷病毒（SIV，HIV的近亲）的天然宿主。它们终生携带高水平的SIV复制，病毒载量与未经治疗的致病性HIV/SIV感染相当，却不会进展为艾滋病样疾病。这种“ 带毒不发病 ”的状态不是病毒本身变弱了，而是宿主在漫长的进化中适应了病毒。

2025年《艾滋病病毒和艾滋病最新意见》发表的一篇综述文章指出，这种非致病性的核心机制之一是急性期维持肠道上皮屏障的完整性，从而避免慢性炎症的启动。非洲绿猴的肠道黏膜通过伤口愈合机制来避免损伤，可能还有独特的抗炎微生物组的贡献。更值得注意的是，这些机制独立于病毒复制水平，也独立于CD4+T细胞的活化和耗竭。

其意义在于，疾病进展的关键可能不在病毒复制多高，而在宿主能否避免“ 病毒复制—黏膜损伤—慢性炎症—免疫耗竭 ”这一恶性循环的启动。非洲绿猴的策略是在入口处止损，不让病毒触发最终摧毁免疫系统的炎症连锁反应。

疫苗与治愈策略或许要换一个思路

把上述3类模型的研究数据放在一起，一个逐渐清晰的蓝图浮现出来：保护性免疫可能不是产生“ 更强的杀伤 ”，而是诱导出“ 更受控 ”的免疫应答，避免免疫系统的过度动员和慢性耗竭。HIV最阴险的地方，恰恰在于它利用免疫激活本身来摧毁免疫系统——被激活的CD4+T细胞是病毒最好的靶细胞，持续的炎症是耗竭和储存库维持的驱动力。LTNP、EC和非洲绿猴的共同智慧，就是不给病毒这个可乘之机。

这对疫苗和治愈策略的启示深远。成功的HIV疫苗可能不仅需要广谱中和抗体（bNAbs），还需诱导“ 不引发慢性炎症的、受控的T细胞和先天免疫状态 ”。如果疫苗诱导的免疫反应本身是高度炎症性的，短期增强免疫原性的同时，可能为病毒创造更多靶细胞和更有利的储存库环境。

治愈策略也应符合这一逻辑。一项CAR-T细胞疗法在早期感染者中实现了停药后最长92周的病毒抑制，感染更久者则未获得持续疗效——这说明干预的时机和免疫背景同样重要。

HIV疫苗和治愈的困难根植于一个悖论：病毒利用免疫系统来摧毁免疫系统。任何简单地“增强免疫”的策略，如果不加控制，都可能被病毒反过来利用。

LTNP、EC和非洲绿猴，用3种不同的方式展示了同一个理念：低炎症、低耗能、高稳态或许比“更强的杀伤”更接近HIV功能性治愈的真正方向。

虽然这些天然模型提供了唯一可及的人类和灵长类“保护性免疫活样本”，但它们仍是“模型”。答案尚未完全揭晓，但方向正在变得清晰：不是追求更强的免疫，而是学会更聪明地平衡。

（作者单位：中山大学生物安全学院）

《中国科学报》(2026-11-26第3版综合)
作者：孙彩军 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发