

现代临床病毒学

XIANDAI LINCHUANG BINGDUXUE

主 编

杜 平 朱关福 刘湘云

篇 主 编

(以篇次为序)

杜 平 范中善 薛广波 张 泳 居喜娟
孙 庶 刘湘云 谷志远 张礼璧 史荫纬
金秀英 王慧英 周瑶玺 朱关福

人民军医出版社

1991·北京

内 容 提 要

本书以我国常见的各种病毒病为重点,着重介绍了临床工作者所需熟悉的最新理论及技术。全书共分16篇83章。前6篇为病毒学的有关基本理论,病毒病的诊、防、治总论,病毒病的流行病学及分子流行病学等;后10篇详细介绍了人体各系统病毒病的临床表现、病原学、发病机理、流行病学、临床诊断、病原学诊断及防治。本书集众家之长,结合国内外文献资料,概括了临床病毒学的新成就,对各科临床医师均有参考价值。本书也可供医学院校、科研机构中的医学生、研究生、教师及科技人员,以及卫生防疫工作者学习参考。

责任编辑 姚 磊 李超林

E601/38

现代临床病毒学

杜 平等 主编

人民军医出版社出版

(北京复兴路22号甲3号)

(邮政编码: 100842)

二〇一工厂印刷

新华书店总店科技发行所发行

开本: 787×1092mm1/16·印张: 50·字数: 1218千字

1991年12月第1版 1991年12月(北京)第1次印刷

印数: 1—4,000 定价: 33.00元(精)

ISBN 7-80020-254-2/R·211

〔科技新书目: 247—195①〕

目 录

第一篇 临床病毒学基础	1
第1章 绪 言	1
第2章 病毒的形态与结构及电镜鉴定原则	7
第3章 病毒的生活规律及对其利用与控制	17
第4章 病毒的分类现状	26
第二篇 病毒的感染和免疫	33
第5章 病毒感染的基本概念	33
第6章 病毒感染的临床类型及持续性感染	41
第7章 机体的抗病毒免疫	50
第三篇 病毒流行病学	57
第8章 病毒病的描述流行病学	58
第9章 病毒病的分析流行病学	65
第10章 病毒病的实验流行病学	76
第11章 病毒病的数理流行病学	84
第12章 病毒病的传播和流行	96
第13章 病毒病的血清流行病学	101
第14章 病毒病的分子流行病学	106
第四篇 临床病毒学诊断	111
第15章 临床病毒学诊断的基本方法与原理	112
第16章 酶联免疫吸附试验技术在临床病毒学中的应用	118
第17章 免疫荧光技术在临床病毒学中的应用	125
第18章 放射免疫测定在临床病毒学中的应用	131
第19章 电镜诊断技术在临床病毒学中的应用	139
第20章 分子杂交技术在临床病毒学检查中的应用	143
第五篇 病毒病的现代临床治疗	155
第21章 核苷类抗病毒药物的临床应用	156
第一节 核苷类抗病毒药物的研究简史及基础药理学	156
第二节 核苷类抗病毒药物的临床药理学	166
第三节 核苷类对新生儿疱疹病毒感染及疱疹病毒性脑炎的治疗	176
第四节 核苷类对眼HSV感染的治疗	181
第五节 无环鸟苷对皮肤粘膜HSV感染的治疗	183
第六节 核苷类对EB病毒感染的治疗	190
第七节 DHPG对巨细胞病毒感染的治疗	192
第八节 三氮唑核苷(病毒唑)对呼吸道合胞病毒感染的治疗	197
第22章 干扰素抗病毒药物的临床应用	199
第一节 干扰素的基本原理	199
第二节 干扰素临床应用的基础知识	207

第三节	干扰素试治病毒性乙型肝炎的研究现状	215
第四节	干扰素对呼吸道病毒感染的防治效果	224
第五节	干扰素对疱疹病毒感染的临床疗效	230
第六节	干扰素对肾移植受者预防CMV感染的效用	234
第七节	干扰素对乳头瘤病毒感染的临床疗效	237
第23章	其它抗病毒化学和免疫制剂的临床应用	240
第一节	金刚胺与甲基金刚胺的抗病毒谱和作用机理	240
第二节	金刚胺类的药物动力效应及临床疗效与毒性	244
第三节	金刚胺类对流感的防治	247
第四节	肠道病毒感染的免疫治疗	248
第五节	AIDS感染的抗病毒治疗	251
第六篇	病毒病的预防与监测	257
第24章	病毒病的综合预防	257
第25章	病毒病的免疫预防	267
第26章	病毒病的监测和疫情预测	275
第七篇	呼吸系统的临床病毒学	283
第27章	流行性感冒	286
第28章	普通感冒	302
第29章	病毒性肺炎	311
第一节	概 述	311
第二节	呼吸道合胞病毒肺炎	311
第三节	腺病毒肺炎	321
第四节	副流感病毒肺炎	332
第30章	病毒性胸膜炎	339
第31章	人冠状病毒感染	342
第八篇	消化系统临床病毒学	351
第32章	口腔部病毒性感染	351
第一节	疱疹性龈口炎	351
第二节	口蹄疫(阿弗它口炎)	353
第三节	手足口病	356
第四节	疱疹性咽峡炎	357
第五节	腺病毒咽部感染	358
第33章	病毒性腹泻、病毒性胃肠炎	361
第一节	概 论	361
第二节	轮状病毒婴幼儿腹泻	372
第三节	轮状病毒成人腹泻	376
第四节	诺瓦克病毒腹泻	378
第五节	其他病毒引起的腹泻简述	379
第34章	病毒性肝炎	381
第一节	概 论	381
第二节	甲型肝炎	387
第三节	乙型肝炎	390
第四节	非甲非乙型肝炎	402

第五节 丁型肝炎	408
第九篇 泌尿生殖系统临床病毒学	413
第35章 病毒尿路感染	413
第一节 腺病毒出血性膀胱炎	413
第二节 BK病毒出血性膀胱炎	414
第三节 输尿管狭窄	416
第36章 溶血性尿毒症综合征	418
第37章 病毒感染与肾脏疾病	422
第一节 乙型肝炎病毒免疫复合物肾小球肾炎	422
第三节 艾滋病相关肾病	427
第四节 巨细胞病毒肾小球肾炎	430
第38章 生殖道疱疹	432
第39章 生殖器疣	436
第40章 病毒性睾丸炎和卵巢炎	440
第一节 腮腺炎病毒睾丸炎和卵巢炎	440
第二节 肠道病毒睾丸炎	442
第三节 其他病毒性睾丸炎	443
第十篇 皮肤及肌肉系统临床病毒学	445
第41章 麻疹	447
附：亚急性硬化性全脑炎	460
第42章 风疹	463
第43章 水痘及带状疱疹	470
第44章 疣	480
附：传染性软疣	482
第45章 流行性胸痛	484
第十一篇 神经系统临床病毒学	487
第46章 神经系统临床病毒学概论	487
第一节 有关神经系统感染的病毒	487
第二节 中枢神经系统病毒实验室诊断	490
第三节 神经影像学检查	493
第47章 日本乙型脑炎	497
第48章 森林脑炎	505
第49章 欧可病毒和柯萨奇病毒脑膜脑炎	508
第一节 欧可病毒性脑膜脑炎	508
第二节 柯萨奇病毒性脑膜脑炎	511
第50章 单纯疱疹病毒脑炎	515
第51章 淋巴细胞脉络丛脑膜炎	522
第52章 其他病毒性脑炎	527
第一节 腮腺炎病毒脑炎	527
第二节 带状疱疹病毒脑炎	529
第53章 脊髓灰质炎	531
第54章 狂犬病	537
第55章 与病毒感染有关的神经系统免疫介导综合征	542

第一节	急性免疫介导多发性神经炎	542
第二节	免疫介导性脑脊髓炎和出血性免疫介导性脑脊髓炎	546
第56章	中枢神经系统病毒性慢感染疾病	552
第一节	概 述	552
第二节	亚急性硬化性全脑炎	554
第三节	进行性多灶性白质脑病	556
第四节	库鲁病	557
第五节	传播性海绵状脑病	558
第十二篇	心血管系统临床病毒学	563
第57章	病毒性心肌心包炎	564
第58章	心内膜弹力纤维增生症	574
第59章	胚胎时期病毒感染所致的心血管病	578
第一节	风疹病毒与心血管病	578
第二节	柯萨奇B组病毒与心血管病	582
第十三篇	造血和淋巴系统临床病毒学	585
第60章	艾滋病	587
第61章	成人T细胞白血病/淋巴瘤	606
第62章	EB病毒感染	615
第63章	巨细胞病毒感染	624
第十四篇	眼耳鼻喉临床病毒学	631
第64章	病毒性眼耳鼻喉病概述	631
第65章	疱疹病毒性眼病	633
第一节	单纯疱疹病毒性眼病	633
第二节	水痘-带状疱疹病毒性眼病	639
第三节	巨细胞病毒性眼病	643
第四节	Epstein-Barr病毒性眼病	645
第66章	腺病毒性眼病	648
第67章	急性出血性结膜炎	651
第68章	先天性风疹综合征的眼病	654
第69章	其他病毒性眼病	658
第一节	眼部疣、乳头瘤	658
第二节	眼睑传染性软疣	659
第三节	天花、痘苗病毒性眼病	660
第四节	新城鸡瘟病毒性结膜炎	661
第五节	腮腺炎病毒性眼病	662
第六节	麻疹病毒性眼病	663
第七节	获得性免疫缺陷综合征眼部表现	664
第70章	病毒性耳聋	669
第71章	鼻咽癌	673
第72章	其他病毒性鼻及喉病	677
第一节	前庭神经元炎	677
第二节	急性病毒性喉炎	678
第三节	喉乳头状瘤	680

第十五篇 先天性和围产期感染的临床病毒学	683
第73章 先天性风疹综合征	684
第74章 巨细胞病毒病	690
第75章 病毒性肝炎	697
第76章 胎儿和新生儿单纯疱疹病毒感染	701
第77章 先天性水痘综合征	706
第78章 其他病毒性感染	710
第一节 柯萨奇病毒及欧可病毒感染	710
第二节 脊髓灰质炎病毒感染	711
第三节 流行性腮腺炎	711
第四节 流行性感冒	712
第五节 麻疹病毒感染	712
第六节 人免疫缺陷病毒感染	713
第七节 呼吸道合胞病毒感染	714
第十六篇 病毒性出血热临床病毒学	717
第79章 概 论	717
第一节 病原体种类及特征	717
第二节 致病机理	718
第三节 诊 断	718
第四节 预防及控制	719
第80章 国内尚未发现的主要病毒性出血热	720
第一节 基孔贡亚热	720
第二节 黄热病	720
第三节 贾萨努尔森林热及鄂木斯克出血热	721
第四节 雷副脱谷热	721
第五节 拉萨热	722
第六节 阿根廷出血热及玻利维亚出血热	723
第七节 马堡热及欧鲍拉热	723
第81章 登革热及登革出血热	725
第82章 新疆出血热	748
第83章 流行性出血热	763

第一篇 临床病毒学基础

第1章 绪 言

一、临床病毒学的概念

19世纪末发现烟草花叶病毒，人们认识到有比细菌更小的微生物—病毒存在，以后又发现动物及人皆可受类似的可滤过性病毒感染，逐渐形成新学科—病毒学。本世纪40年代以后，由于化学治疗有较大进展，对细菌性疾病的疗效明显提高，病死率大为降低，就越来越显出病毒病的重要性。在基础医学中逐步加强医学病毒学的研究，它的发展很快超过其它专业病毒学，处于领先地位。医学病毒学可分为基础病毒学及临床病毒学。基础病毒学主要由病毒学工作者研究病毒病原学。临床病毒学需有病毒学工作者与临床工作者配合，共同了解临床上不同病毒病间的病原关系，如水痘及带状疱疹，麻疹、巨细胞肺炎与亚急性硬化全脑炎等。在临床工作中，由医师及时提供病人的临床诊断信息及合适检查标本，病毒学工作者利用临床提供的资料及检材，参考可能获得的流行病学信息，进行病原学检查，然后全面分析实验室检验结果，提供临床医师以正确的病原学诊断，对病人作出合适处理。因此，临床病毒学就是利用基础病毒学的知识及技术，配合临床医学，解决病毒病的诊断及防治问题。

二、临床病毒学的发展

临床发现越来越多的疾病与病毒有关。据国外统计，差不多有3/4的传染病由病毒引起，在我国当前严重流行的传染病，如肝炎、流行性出血热及登革热都是病毒病，腹泻的多数病原体也是病毒。除传染病外，几乎临床各科疾病多与病毒感染有不同程度的相关性，例如内科的关节炎、糖尿病、溶血性贫血、血小板减少性紫斑，外科的阑尾炎、肠套叠，眼科的角膜结膜炎、白内障，耳鼻喉科的耳聋、鼻咽癌、咽炎，口腔科的口腔溃疡，小儿科的心肌炎、病毒性先天性畸形，妇产科的阴道溃疡及糜烂，精神神经科的精神分裂症、痴呆等等。近年还发现不少慢性病毒病，有的由比病毒更小、结构更简单的亚病毒引起，如海绵状脑病。甚之已发现自家免疫病也可由病毒抗体与宿主蛋白质如细胞骨架蛋白发生交叉反应而引起(Oldstone等，1986)。

病毒与临床不仅关系十分密切，而且关系相当复杂。一种病毒可以引起多种疾病，例如柯萨奇病毒可以引起咽炎、脑炎、胸痛、心肌炎、胰腺炎、胃肠炎、阑尾炎、阴道溃疡、睾丸炎等。一种病症又可由多种病毒引起，例如腹泻的病毒病原体已知有轮状病毒、冠状病毒、腺病毒、杯状病毒、星状病毒。还有许多小圆形、以发现地名命名的病毒，如诺沃克病毒、夏威夷病毒、陶顿病毒、马林县病毒、斯诺山病毒等。病毒还可随感染机体条件不同而引起不同疾病，例如麻疹病毒在一般情况下引起麻疹，在免疫受损者可引起巨细胞肺炎，在神经系统持续感染后可引起亚急性硬化全脑炎。综上所述，临床医师如缺乏临床病毒学知识，已难称职做好临床工作。国外自1960年召开第一次国际临床病毒学学术讨论会后，每年

都举行这类会议，且数量不断增加。1987年在加拿大召开的第七届国际病毒学会议中也有不少内容关于临床病毒学的进展(《病毒学报》4:7, 1988)。

40年代末医学病毒学已初具规模，但由于技术落后，发展甚慢。当时对病毒病不能及时作出病原学诊断，临床上也无特殊治疗措施。因此，医学病毒学仅能作为基础医学的一部分进行研究，根本不受临床重视。50年代组织培养技术被引入病毒学工作，这是革命性的变革，为研究医学病毒学提供了实用性的手段。随着技术方法的进展，特别是标记抗体技术的发展，微量细胞培养的建立，检测特异性IgM抗体的应用，为广泛开展病毒病原诊断工作，提供了越来越多的简便措施。方法的微量化、简便化及敏感性和特异性的提高，使病毒病的病原学诊断从研究阶段很快步入应用阶段。临床病毒学进入医院，为临床检验开辟了新项目。目前病毒检验工作不仅可在一般实验室中，还可在流动实验室—检验车上进行。技术的进展也使抗病毒制剂有所发展，而抗病毒药的应用在感染早期功效更好，这又促进了解决病毒病的早期快速诊断的迫切需要性。近年来随着分子病毒学研究的进展，已逐步深入了解病毒的本质。新实验技术的不断建立，例如病毒的空气生物学研究标准化(Ijaz等, 1987)，不断提高病毒病原学诊断的水平，同时将加速增加病毒病防治措施。因此，可以预计临床病毒学将会更快地向更高层次发展。

三、临床病毒学的任务

临床病毒学的主要任务是应用基础病毒学及分子病毒学的理论与技术，对病毒或亚病毒引起的病毒病作出病原学诊断，进行针对性治疗，最终争取予以控制。临床病毒学中目前已能解决一些实际问题的是病毒病的病原学诊断，它在临床上可起的作用有：

1. 指导治疗—有时病毒病确知其病原体后，可进行针对性特效治疗，如疱疹性脑炎；至少在明确病毒病原后，可以避免滥用抗生素。
2. 协助判断疾病的预后，如在肝炎病人长期检出HBeAg，显示预后不良。
3. 预防潜伏病毒活化，如在手术或免疫抑制治疗时要注意控制体内潜在的疱疹病毒。
4. 保证孕妇优生条件，如发现胎儿有可能遭受垂直感染，特别是有可能引起畸胎，则可及时作人工流产；发现产道有病毒性感染，如阴道疱疹，则需作剖腹产，以免胎儿通过产道时受到感染。
5. 防止医源性感染—治疗用的血液制品及供作移植的器官皆要进行病原学检验，由输血引起肝炎，移植角膜而引起狂犬病已屡见病例报道。
6. 控制疾病扩散—对确诊病毒性传染病要及时予以隔离治疗，以免疾病扩散，甚之形成流行；有些感染病毒可存在精液中，如乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、人免疫缺陷病毒等，这种带毒者或病人需与配偶分居，以免发生家庭中传染。

病原学诊断是一种手段，其目的要为临床处理病人提供可靠依据，并为最后控制病毒病提供选择措施的前提。有关病毒病的防治研究，近年来也有较大进展。下面就病毒病的诊断、治疗及预防三方面予以简要概述。

(一)病毒病的病原学诊断 病毒病的病原学诊断的主要途径有：检出病毒、病毒抗原、病毒组分、病毒代谢产物及病毒抗体(主要为特异性IgM及IgG)。从病人标本中分离到病毒及检出相应抗体，可以作出病原学确诊；检出病毒、抗原、组分、代谢产物或IgM抗体，皆可用作早期病原学诊断。

病毒分离目前主要采用微量细胞培养，最适用的细胞是Vero细胞(非洲绿猴肾细胞系)，

它的病毒敏感谱广，且敏感性较高，国外还已采用这株细胞代替二倍体细胞生产病毒疫苗。分离病毒作出诊断的最大缺陷是费时过久，一般至少在1周以上。为提前获得结果，可以将标本接种细胞培养物时进行离心沉淀，以促进病毒感染细胞。接种标本的细胞培养物经孵育后，用标记单克隆抗体先检出早期病毒抗原。单克隆抗体一般是特异性及滴度都可很高，而亲合力较低。为弥补这缺点，有利用生物素化免疫原与源自免疫鼠脾的B淋巴细胞作用，再用链丝亲合素使生物素化骨髓细胞桥联至带生物素化免疫原的B细胞，通过接触高伏电势，就可获得高形成频率的、分泌高滴度及高亲合力抗体的杂交瘤细胞。分离到病毒并不一定就是引起病人发病的病原体，必需同时检出相应特异性IgM抗体，以确证发生感染。在判定病毒分离结果为阴性时也要慎重，需要分析标本种类、采集时间、运送条件及实验室处理等是否基本合适。

机体对初次感染发生反应时，出现一时性的特异性IgM抗体。因此检出这种抗体，可以作出临床早期病原学诊断，这是当前可采用的最简便合适的诊断方法。应用最多的是抗体捕捉ELISA法，即是抗IgM抗体包被固相，顺次与待检标本、特异性抗原及酶标抗体起反应。检测抗体的关键是要具备高滴度及高纯度的抗原。为替代难培养的病毒抗原，可以试用较易培养的同类或密切相关病毒抗原，例如牛轮状病毒抗原可以用作检测人轮状病毒感染的抗体。但有些病毒的形态虽相似，而在免疫学反应上无关，就不能用作替代抗原，例如动物杯状病毒。

检出病毒抗原比检出感染性病毒要敏感得多，因在病毒复制过程中完整病毒颗粒仅占约10%，而感染性病毒颗粒只占1%左右，当机体出现抗体时，感染性病毒颗粒更要减少。检出组织细胞中病毒抗原可用标记抗体染色，检出液体中病毒抗原主要采用固相标记抗体免疫试验夹心法。检出抗原的关键需有高滴度、高特异性的抗体，选用合适单克隆抗体可以满足这要求。目前已作常规应用的标记抗体技术是免疫荧光、放射免疫及酶免疫试验。近年新发展起来的新标记抗体技术甚多，但其特异性及适用性多存在一定问题，其中较成熟，且已试用于检测病毒的有：①化学发光试验(Van Dyke, 1985)一应用化学发光物质，目前常用鲁米诺(3-氨基苯二甲酰肼)或异鲁米诺类如氨基丁基乙基鲁米诺(ABEI)标记抗体，再用氧化系统如 H_2O_2 —过氧化酶或 H_2O_2 —正铁血红素等予以检出。②定时分析荧光免疫试验(time-resolved fluorometry immunoassay)(Collins, 1985)一应用具有长时间的荧光探针，经短波脉冲激发，在延迟时间内短衰退期的背景荧光消退后，其特异性荧光就可用荧光计检出，这方法的敏感性可超过放射免疫试验。现用的标记物是镧系元素(lanthanides)如铕(europium)，它具有长衰退期，且其发射及激发波长相差很大，因此受背景干扰很小，易于获得特异性结果。这方法的优点是标记物稳定及安全，检测时出结果仅需1秒。③溶胶颗粒免疫试验(sol particle immunoassay)(Collins, 1985)一多用胶体金，它具有典型红色，可明显改变A540nm光吸收值，当这标记抗体接触抗原时会发生凝集，从而引起A540nm吸光值降低，随着凝集强度不同，胶体金由红色转变成紫色、兰色或灰色。本法可用于检测标本中病毒，也可在感染细胞中作病毒抗原定位。乳胶凝集试验的创建已有30年，但其敏感性及特异性仍不能令人满意；由于这方法简便易行，很适用于临床检验工作，因此不断对其试剂及方法进行着改进。近年来乳胶质量的提高，已使非特异性大为降低，最近有报导采用单克隆抗体包被乳胶颗粒，建立颗粒计数免疫试验(Bodens等, 1988)，可以定量检测病毒抗原，敏感性可达4 ng/ml。

检出病毒组分目前多用核酸探针技术(Koprowski等, 1985), 它能特异性地识别病毒基因组的核酸片段, 这种识别过程就是核酸双螺旋形成, 或称核酸杂交。它具有高度特异性, 且能用于检测潜伏感染的病毒、难培养的病毒、不易分纯的混合感染或污染的标本。核酸探针可从病毒基因组中克隆, 也可人工合成。然后用同位素、荧光色素、酶、生物素、电子致密物质、抗原物质等予以标记, 与待检核酸杂交后, 采用相应方法检出。为提高稳定性、安全性及实用性, 非同位素检出系统, 愈来愈多地受到关注(Pereira, 1987)。最新建立的聚合酶链式反应(Buchbinder等, 1988)可在体外大量扩增基因片段, 使核酸杂交试验的敏感性大幅度提高, 而且明显缩短了核酸杂交操作时间。改进核酸探针结构、标记方法、检出系统、标本处理方式、杂交条件等还可进一步提高这技术的敏感性、特异性及实用性。免疫印迹技术是将病毒中各种蛋白质用电泳分离, 转印至固相载体, 常用为硝酸纤维素膜, 然后用免疫学或化学方法予以检出, 可用于检测微量病毒蛋白质(1 ng)及鉴定各种分离毒株(Колонцов等, 1987)。色谱分析是较敏感的检测方法, 近年来已试用于检出病毒组分及代谢产物, 例如腹泻病人粪便经氯仿或乙醚提取后, 用七氟丁酞及乙醇处理, 所得衍生物用频率脉冲电子捕获气液相色谱分析, 可以获得特殊的色谱图(Brooks等, 1984)。

(二)病毒病的治疗 在目前临床医学中, 病毒病的有效治疗仍是一个迫切待解决的难题。过去多寄希望于药物筛选, 收效甚微。近年来随着分子病毒学的研究进展, 逐步深入了解病毒的结构、病毒复制机制及病毒与宿主相互关系等, 已为选择探索抗病毒药或设计新化合物提供一定参考依据(WHO, 1987)。对易于改变表面抗原、有动物宿主、能引起慢性症状的病毒感染更为需要抗病毒剂。对抗病毒药物的理想要求是: 治疗病毒病广谱高效, 对人体无毒或低毒, 病毒对其不易出现耐药。

近代抗病毒制剂研究(Peterson等, 1986)主要集中于: ①已有抗病毒药的扩大临床试用。目前认为三氮唑核苷, 即病毒唑有广谱抗病毒作用, 但在开始试用于治疗流感时, 效果很不明显, 随后试用于治疗拉萨热、麻疹、流行性出血热等皆有较好疗效。该剂进入机体后, 细胞将它转化成几种代谢产物如去核糖碱基, 这些衍生物可以抑制病毒核酸合成。该剂以气溶胶形式试用于治疗小儿呼吸道合胞病毒感染的肺炎, 可有明显疗效。在实验动物试验中发现该剂有致畸胎现象(Eggleston, 1987), 这需要引起注意。②已显示抗病毒作用药物的化学衍生。如将无环鸟苷(acyclovir)形成酯, 就易溶解, 且稳定, 可用于滴眼治疗疱疹性角膜炎。制成8代衍生物就可增强抗病毒作用, 适用于治疗疱疹性脑炎。③针对病毒分子特征设计新药。目前的主攻方向是抑制各种酶系, 包括病毒专有酶、病毒在感染细胞诱生的酶及病毒在复制中需利用的细胞酶, 其中尤以病毒酶为主。新合成的9-(1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine(DHPG)抑制病毒DNA多聚酶比细胞DNA多聚酶要强得多; (S)-9-(2, 3-dihydroxypropyl)adenine((S)-DHPA)抑制转甲基酶, 因而影响病毒m-RNA合成; 叠氮胸苷(AZT)是逆转录酶抑制剂, 可以阻碍反录病毒复制。

研究新抗病毒药的功效, 要先作细胞培养及动物感染模型试验, 确定其安全有效剂量及药物动力学特性(吸收、渗透、分解、排除等), 然后才可在临床试用。为增强药物的抗病毒疗效, 正在开展载体介导抗病毒治疗研究, 例如将药物包于脂质体或聚酯微囊中, 使药物在体内逐渐释出, 持续发挥作用; 将药物联结抗病毒单克隆抗体, 使药物直接作用于感染病毒的细胞; 应用氧还前药(Redox Prodrug), 使药物可通过血脑屏障而起抗病毒作用。

干扰素因有抗病毒作用而被发现, 但能否作为抗病毒剂应用, 至今尚无定论(Dc Clercq

1986)。干扰素对细胞作用复杂,是一种多效剂,它能通过细胞抑制病毒肽合成。干扰素可保护机体对抗病毒感染,但待出现症状后,干扰素作用就不明显。不少试用结果显示需用大剂量干扰素,才能获得一定疗效,因此干扰素有可能成为其它抗病毒剂的伍用剂。随着分子病毒学研究的进展,人们正在试图抑制或阻断病毒复制过程,从而起治疗病毒病效果。近年发现的反义RNA可以特异性地阻断相应mRNA合成蛋白质,从而抑制病毒复制,最近有报告设想用反义RNA生物工程获得对HIV有抗性的淋巴细胞,用以试治艾滋病(Mariman, 1985)。病毒能否在宿主细胞中增殖,首先决定于病毒能否贴附于宿主细胞,这是通过病毒颗粒上特异性结合位点与敏感细胞表面相应受体起作用,因此细胞受体的抗体在一定情况下可以阻止病毒感染敏感细胞。具有对病毒的细胞受体起特异性作用的分子,可能用作特异性抗病毒药物(Crowell等, 1985)。在体外试验中已发现抗HeLa细胞单克隆抗体可以保护HeLa细胞对抗柯萨奇病毒B 1、3、5型的感染,但不能对抗2、4、6型,推测抗体反应对前3个型病毒具有受体特异性(Crowell等, 1986)。

(三)病毒病的控制 临床病毒学研究的最终目标是要控制病毒病,这也是预防医学的主要任务,是相当艰难完成的任务。通过多方面的努力,普遍使用确有预防作用的疫苗,才在全世界基本消灭天花,但仍要提高警惕,谨防天花病毒卷土重来。要想人工彻底消灭微生物是很难办到的,即使消灭了人的微生物,动物微生物仍可能通过适应演变转化成人 的微生物。

目前控制病毒病的最有效措施是使用减毒活疫苗,继天花后,经过努力,有希望基本消灭麻疹、风疹及脊髓灰质炎。减毒活疫苗的病毒有恢复毒力的可能性,在活疫苗中还可能混入其它微生物,因此使用并不很安全。对多型病毒、有大量储存宿主的病毒、嵌入细胞基因的病毒、损害免疫系统的病毒等皆不能使用活疫苗作预防。为解决这些问题,需要探索新型疫苗及其效果(Dreesman等, 1985; 山内一也, 1987); 亚单位疫苗包括基因工程疫苗及人工多肽疫苗,基因工程疫苗发展很快,它是从病毒DNA或CDNA选出有保护性的基因片段,通过克隆及扩增而获得,已有乙型肝炎病毒疫苗在试用。人工合成肽疫苗是人工合成有抗原性的病毒结构肽,它具备很多独有优点,是当前认为较理想预防制剂;已试别出对动物有良好免疫效果的寡肽口蹄疫病毒疫苗。亚单位疫苗的主要缺点是免疫原性不强,因此必需配合研究适宜的人用佐剂,以提高免疫效果。增强免疫效果的另一措施是将可溶性HBsAg多肽与三萜系化合物混合,构成免疫刺激复合物(Iscoms)(山内一也, 1987),它可使机体持续产生高滴度抗HBs抗体。

1974年Jerne提出免疫系统的网络学说,他认为抗原的免疫反应被一系列的独特型-抗独特型反应所调控,抗独特型抗体具有抗原的内形象,因此有可能起疫苗作用。在作乙型肝炎病毒动物免疫试验中发现抗独特型抗体的保护作用仅显示在某些同系交配的小白鼠,对异系交配动物的作用尚难肯定,这就反映可能缺乏实用价值。但随后在黑猩猩试验中发现HBsAg抗独特型抗体具有免疫作用,它可保护动物抵抗乙型肝炎病毒的攻击(Pennedy等, 1986),这又显示实用性希望。总之,对它的功效,尚需作深入研究,才能确定。

四、我国临床病毒学的现状与展望

目前在国内仅有少数医院,且多为小儿科,开展些常见传染性病毒病的病原学诊断研究工作。根据中国微生物学会病毒学专业委员会1986年编制的《全国各省市自治区病毒学研究调查表》可以看出,我国基础病毒学的水平不低,技术力量也不弱,但工作多集中在北京、

上海、武汉等大城市，且较少结合应用。这是长期来研究与应用脱节的结果，这种医学病毒学的进展不能过渡到临床病毒学的应用，实际上阻碍了临床医学的发展，这是必需迅速改革的不合理现象。国内的技术及装备，已能做到烈性病毒病的病毒学检验在检验车上进行，但传染病院中尚无烈性传染病病房设备，这是完全不适应当前我国开放政策的需要；与国外交往急剧增加，国外的一些病毒病，包括烈性传染病有可能进入国内，没有准备，将会措手不及。当前，首先要让临床工作者熟悉临床病毒学，重视医学病毒学在临床的应用，这样就可明显提高我国卫生保健事业的水平，同时也会对我国病毒学的发展起显著促进作用。

(朱关福)

参 考 文 献

1. Bodens M, et al. A latex agglutination test for the detection of canine parvovirus and corresponding antibodies. *J Virol Methods* 1988; 19:1.
2. Brooks JB, et al. Studies of stools from pseudomembranous colitis, rotaviral, and other diarrheal syndromes by frequency-pulsed electron capture gas-liquid chromatography. *J Clin Microbiol* 1984; 20:549.
3. Buchbinder A, et al. Polymerase chain reaction amplification and in situ hybridization for the detection of human B lymphotropic virus. *J Virol Methods* 1988; 21:191.
4. Collins WP. *Alternative Immunoassays*. Chichester: John Wiley & Sons. 1985: 39,203.
5. Crowell RL, et al. Relevance of studies of cellular receptors to the prevention and control of viral disease: memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1985; 63:1009.
6. Crowell RL, et al. Monoclonal antibody that inhibits infection of HeLa and rhabdomyosarcoma cells by selected enteroviruses through receptor blockade. *J Virol* 1986; 57:438.
7. De Clercq E. Current leads in antiviral chemotherapy. *J Antimicrobiol Chemotherapy* 1986; 17:399.
8. Dreesman GR, et al. High-technology route to virus vaccines. American Society for Microbiology, Washington. 1985.
9. Eggleston M. Clinical review of ribavirin. *Inf Control* 1987; 8:215.
10. Ijaz MK, et al. Development of methods to study the survival of airborne viruses. *J Virol Methods* 1987; 18:87.
11. Колонцов АА и др. Иммуноблоттинг в вирусологии. *Воп Вирусол* 1987; 32:397.
12. Koprowski H, et al. *Biotechnology in diagnostics*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. 1985: 149,163,175.
13. Mariman ECM. New strategies for AIDS therapy and prophylaxis. *Nature* 1985; 318:414.
14. Neumann R, et al. Detection of adenovirus nucleic acid sequences in human tonsils in the absence of infectious virus. *Virus Res* 1987; 7:93.
15. Oldstone MBA, et al. Mimicry by virus of host molecules: implications for autoimmune disease. In: Cinader B, et al. *Progress in Immunology VI* Orlando: Academic Press, Inc. 1986;787.
16. Pennedy RC, et al. Anti-idiotypic antibody vaccine for type B viral hepatitis in chimpanzees. *Science* 1986;232:220.
17. Pereira HG. Non-radioactive nucleic acid probes for the diagnosis of virus infections. *Bio Essays* 1987; 4:110.
18. Peterson PK, et al. *The antimicrobial agents annual I*, Amsterdam: Elsevier Science Publishers. 1986;526.
19. Progress in the development and use of antiviral drugs and interferon. WHO Technical Report Series 754 Geneva: WHO. 1987.
20. VanDyke K. *Bioluminescence and chemiluminescence: Instruments and applications vol. I*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc. 1985:213.
21. 山内一也. 新しい型のワクチン序論. *免疫と血液* 1987; 9:49.

第2章 病毒的形态与结构及电镜鉴定原则

一、病毒的大小与形态

(一)病毒大小的概念 测量病毒大小的方法主要有电镜法、超滤膜法,其中以电镜法最为准确。

(二)各种病毒大小的基本范围 各种病毒体的大小可以相差10~20倍,大致可分为较大、中大、中小及微小四级。其中较大的病毒和痘病毒($3000 \times 200 \times 100\text{nm}$)比支原体还大一些,在光学显微镜下勉强可见;微小的病毒如肠病毒及鼻病毒(直径为20nm)与某些蛋白质(如血红蛋白, hemocyanin)分子的大小相近似;其余各种病毒的大小介于50~200nm之间。

(三)病毒的形态特征 病毒的体积虽小,但其形态却是多种多样的。从现知的1,000多种病毒来看,其形态有下列五大类。

1. 球状体(Spherical):这是极大多数人类和动物(主要是脊椎动物)病毒的外形特征。例如,脊椎动物病毒中的疱疹病毒属、腺病毒属、乳头瘤病毒属、多瘤病毒属、呼肠弧病毒属、正粘病毒属、副粘病毒属、白血病毒属、虫媒病毒A组、虫媒病毒B组、水痘疱疹病毒、鼻病毒属、肠道病毒属、冠状病毒属、沙粒病毒属等,基本上都是球状体(见图2-1)。

2. 丝状体(filamentous):此种形态的病毒在脊椎动物病毒中比较少见(某些流感病毒可形成丝状体),却多见于植物病毒中的许多病毒。典型的丝形病毒,其形态宛如一条细长丝,病毒体细直、长形、具有整齐的平行边,两端不圆(见图2-2)。有些病毒,虽然习惯上常将其归入杆形病毒类,但实际上病毒体并不象杆形,而呈细丝状(见图2-3),病毒体可弯曲,两端圆形。

3. 砖状体(brick-shaped):痘病毒属(poxvirus)中的各种病毒——如天花病毒、类天花病毒、牛痘病毒、马痘病毒(horse pox virus)、猪痘病毒(swine pox virus)、传染性脓疱皮炎病毒(orf virus)、粘液瘤病毒(myxoma pox virus)、猴痘病毒(monkey pox virus)、兔痘病

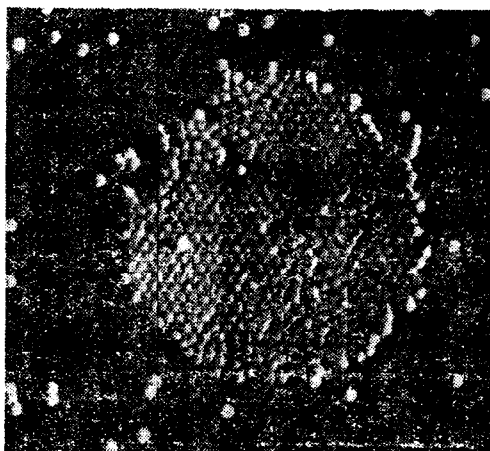


图2-1 球形病毒电镜图象
(脊髓灰质炎病毒)



图2-2 杆形病毒电镜图象
(烟草花叶病毒)

毒(rabbit pox virus)、以及各种禽痘病毒等,其外形都似砖形(见图2-4)或宛如菠萝状(见图2-5)。应当指出,虽然习惯上都用“砖形”来形容这类病毒的外观,其实这类病毒中的大多数病毒都呈卵圆形或“菠萝形”。

4. 弹状体(Bullet-shaped):见于弹状病毒属,在这类病毒中,对动物及人有害的主要有水泡性口炎病毒(见图2-6)和狂犬病毒,其他多为植物病毒(形态呈棍棒形,见图2-7)。

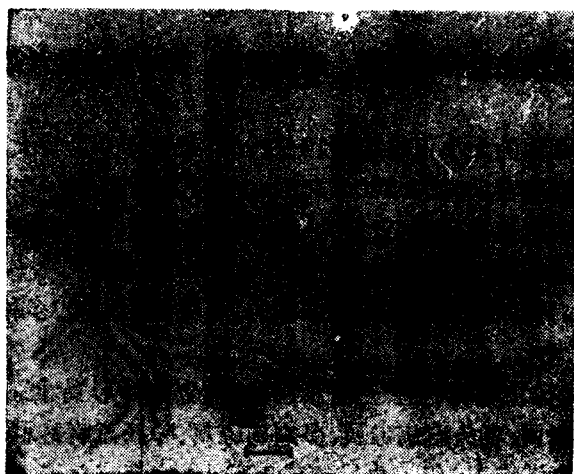


图2-3 丝形病毒电镜图象
(马铃薯病毒)

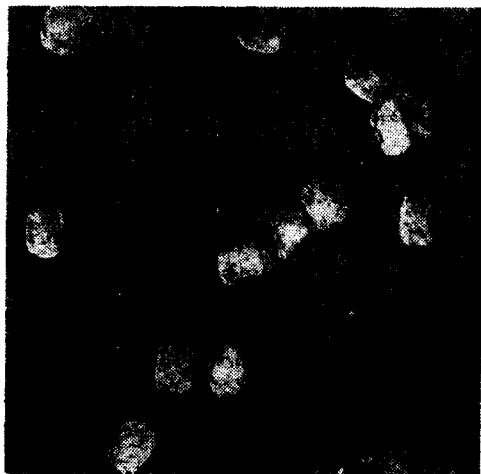


图2-4 砖形病毒电镜图象
(牛痘病毒)

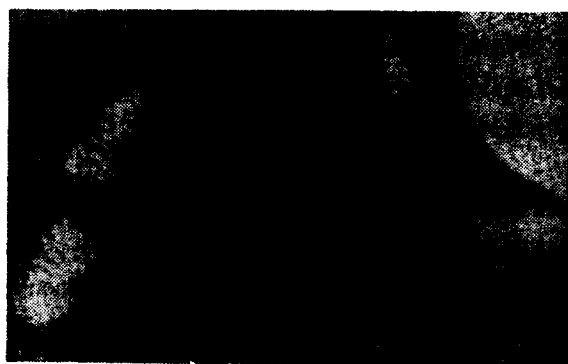


图2-5 菠萝形病毒电镜图象
(传染性脓疱皮炎病毒)

5. 蝌蚪状体(todpole-shaped):这是细菌病毒——噬菌体所固有的外形特征。虽然各种噬菌体的形态并不完全相同,但其大多数的外形都宛如蝌蚪状——有一个圆形或卵圆形的头和一条细长的尾巴(见图2-8)。

二、病毒的结构与功能

病毒的形态虽有上列五种,但都具有一定的结构。病毒的结构与功能比较复杂,这里只介绍一些基本知识。

(一)病毒的基本结构与功能 基本结构,即指所有的病毒都共同具有的结构。病毒的基本结构包括“核酸内芯”和“蛋白质衣壳”两个部分,现分述如下:

1. 核酸内芯(core):这是位于病毒体内部的生命遗传中枢——核酸(见电镜图2-11)。



图2-6 枪弹形病毒电镜图象
(水泡性口炎病毒)

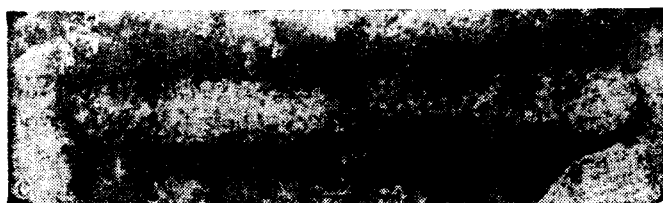


图2-7 棍棒形病毒电镜图象
(硬花甘兰坏死黄化病毒)

生物的核酸共有两种：一种叫脱氧核糖核酸(DNA)；另一种叫核糖核酸(RNA)。病毒同其他微生物或生物细胞所不同的是：病毒体内只具有一种核酸DNA或RNA，而不同时兼具两种(除病毒外，其他生物或微生物细胞内都具有DNA和RNA两种核酸)。所以，亦可据此将病毒分为DNA病毒和RNA病毒两大类。

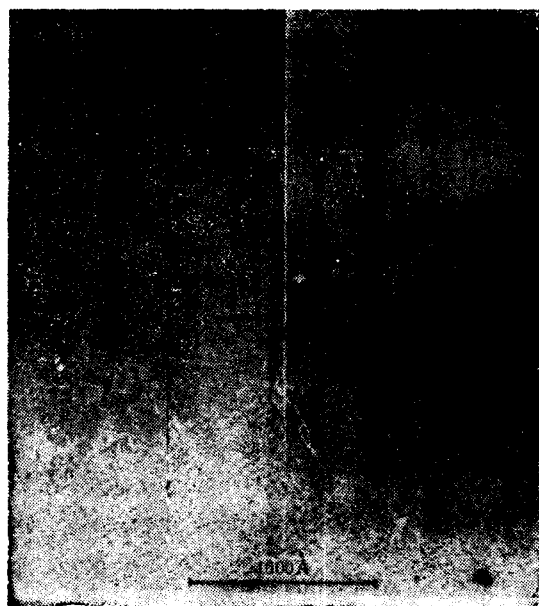


图2-8 蝌蚪形病毒电镜图象
(噬菌体)

病毒核酸的功能，基本上亦和其他生物细胞内的核酸功能一样，它是遗传基因的物质基础。遗传基因的物质基础亦称遗传信息载体，即指记载病毒遗传信息(genetic information)的病毒核酸分子。由于病毒的核酸就是病毒的遗传信息载体，它就具有控制和指导病毒在其繁殖过程中形成一定结构与功能的作用。就内因而言，各种病毒所具有的特定结构与功能，都是由各病毒的遗传基因或遗传信息的内因所控制和决定的。

2. 蛋白衣壳(capsid)：这是紧紧包裹或相嵌在病毒核酸外面的蛋白质结构，称为蛋白衣壳或壳体。衣壳是由壳微粒组成的。壳微粒(capsomer)亦称壳微体或子粒，乃是指包裹在病毒核酸外面的一粒一粒病毒蛋白衣壳的形态亚单位(见图2-9)。经研究证明，每个壳微

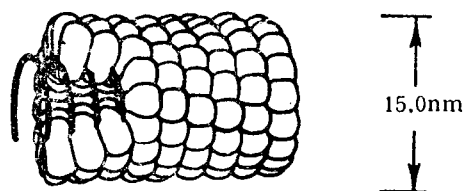


图2-9 病毒的基本结构模式图
(内黑螺旋为核酸, 外为蛋白质壳微粒)

粒都是由一条或几条多肽链所构成的。在电镜下可以看到, 在属于同一种病毒体上的每个壳微粒, 其大小都大致相等, 并有一定数目, 且彼此都有规则的呈特定的排列形式(见图2-17)。

病毒衣壳的功能主要有二: 一是保护病毒的生命遗传中枢, 使核酸免受外界环境不利因素(如核酸酶等)的损害; 二是表现各该病毒的生物学特性, 如对宿主的亲嗜性、致病性、毒

力和抗原性等。

3. 核衣壳(nucleocapsid): 核衣壳(亦称核壳体), 是指病毒核酸加蛋白质衣壳的总称。

(二) 病毒的特殊结构与功能 特殊结构, 指有一部分病毒除了具有上述基本结构以外, 还具有一些其它的结构即特殊结构。在特殊结构中, 最重要的是囊膜。下面着重介绍囊膜的结构与功能。

1. 囊膜(envelope): 囊膜亦称包膜, 是包裹在某些病毒核衣壳外面的一层较为疏松、肥厚的膜(见图2-10、11)主要由类脂质和粘蛋白(蛋白质加碳水化合物)所组成的。

(1) 类脂质的来源与作用: 病毒囊膜中的类脂质, 是病毒在繁殖成熟过程中, 从宿主细胞获得的, 但其获得部位各病毒并不完全相同, 有些病毒是从核膜获得的(例如疱疹病毒, 见图2-11); 有些是从细浆内膜获得的(例如虫媒病毒A和虫媒病毒B组中的各种病毒); 还有一些病毒则是从细胞膜表面获得的(例如正粘病毒属和副粘病毒属中的各种病毒)。囊膜中的类脂质的作用主要有二: 由于它(类脂质)是从宿主细胞获得的, 所以它可使该病毒表现出具有对宿主细胞的“种”的特异性, 以及特定的侵害部位; 由于它是一种类脂质, 所以, 凡是具有囊膜的病毒对脂溶剂(如乙醚、氯仿和去氧胆酸钠等)都有特殊的敏感性。

(2) 粘蛋白的来源与作用: 粘蛋白是由蛋白质和碳水化合物所组成的。病毒囊膜中的蛋白质是病毒自身合成的, 而碳水化合物则是获自宿主细胞。从亚单位和分子水平上看, 这种蛋白质或粘蛋白亦是由很多亚单位所组成的。因为由这些亚单位颗粒所组成的蛋白质或粘蛋白是同类脂质一起构成的一层膜——像“孢子”一样——“穿”在病毒身上, 所以就称这些亚单

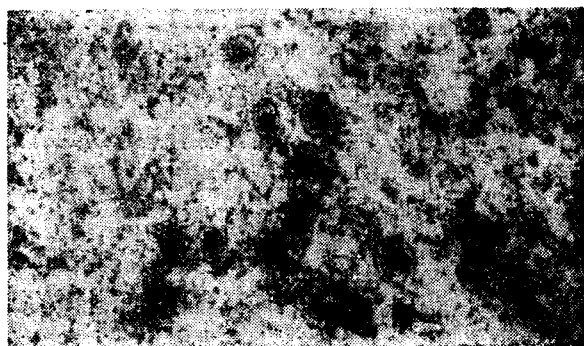


图2-10 病毒的特殊结构——囊膜
(疱疹病毒, 最外层一圈为囊膜)