

医学病毒学简要

Morag C. Timbury 著

林 碧 瑚 译

梁荣先 邝耀陶 校

海南医学专科学校译丛(一)

一九八〇年

前 言

病毒学涉及到从许多不同的水平上来研究病毒——从研究病毒结构的分子水平，遗传信息，病毒颗粒的成分与功能，病毒—宿主细胞复合物以至通过分析研究宿主体内病毒性疾病的进展到研究病毒与潜在性宿主之间的相互关系。这些不同水平的研究必然使病毒学分化为理论病毒学和应用病毒学。直到现在，整个实践医学几乎仅仅与后者有关。但是，只要我们在所有分析水平上对病毒的认识愈来愈广泛深入，特别是如果在探明病毒的分子水平方面取得引人注目的进展，那么，理论病毒学就会与医生的实际工作联系得更紧密。而在过去，医生的实际工作仅仅涉及应用病毒学，本书是理论联系实际的开端。

Timbury博士这本著作，简明、易懂而且内容极为广博，特别适用于开始学到病毒所致的各类疾病的医学生，并有助于他们掌握病毒学这门课程。本书不旨在写成一本完备的教科书，因此在书末介绍了一些可供进一步学习的参考书目。由于本书通俗易懂，显然对于医学生联系所学课程，实习和医院的教学进行学习是极为有益的。

书中对医学上主要的病毒学问题作了高度的概括，值得大大推荐给医学生。

J. H. Subak-SharPe

目 录

第一章	病毒的一般性质	(1)
第二章	病毒复制的生物学	(11)
第三章	病毒感染的实验室诊断	(20)
第四章	流行性感冒	(32)
第五章	上呼吸道感染	(41)
第六章	病毒所致的神经疾患	(52)
第七章	肠道病毒感染 呼肠病毒	(55)
第八章	虫媒病毒感染	(66)
第九章	狂犬病 Marburg病 沙粒病毒感染	(73)
第十章	疱疹病毒病	(83)
第十一章	腮腺炎 麻疹 风疹	(94)
第十二章	天花	(103)
第十三章	病毒性肝炎	(111)
第十四章	抗病毒治疗	(119)
第十五章	慢病毒	(123)
第十六章	肿瘤病毒	(131)
第十七章	衣原体病	(143)
第十八章	立克次氏体病	(147)
第十九章	原发性非典型性肺炎	(153)
推荐读物		(156)

第一章 病毒的一般性质

(General properties of viruses)

病毒是已知的感染性因子中最小者，大多数生命形式——动物，植物和细菌——对适当的病毒都是易感的。

病毒有三种主要性质区别于其他微生物：

1. 体积小。病毒比其他微生物小，大小范围变化于10nm~300nm之间，相对比较，细菌大约1000nm，红细胞直径是7500nm。

2. 基因组。病毒的基因组可以是DNA或RNA，病毒只含一种核酸类型。

3. 没有代谢活性。病毒在易感的宿主细胞外没有代谢活性，虽然有些病毒颗粒含有一种或多种酶，但是没有核糖体或蛋白质的合成装置；因此，病毒不能在无生命的培养基上繁殖而只能在活细胞内繁殖。然而，当病毒进入易感细胞后，病毒的基因组成核酸能够复制出新的病毒颗粒。

一、病毒的结构 (Structure of viruses)

病毒基本上由一个蛋白质外壳包被着一个核酸核心组成。

蛋白质外壳具有抗原性和每一个病毒型的特异性，它保护病毒基因组在不利环境因素作用下不被灭活，例如血流中核酸酶的作用。

(一) 已知构成病毒颗粒的结构有:

1. 成病毒(Virion)——完整的病毒颗粒。
2. 壳体(Capsid)——蛋白质外壳。
3. 壳粒(Capsomeres)——组成壳体的蛋白质结构单位。
4. 核酸(Nucleic acid)。
5. 包膜(Envelope): 许多病毒颗粒被一层含有病毒抗原的脂蛋白包膜所包围, 但也有部分病毒的包膜来自宿主细胞外膜。

(二) 病毒颗粒有三种对称型结构:

1. 立体对称型——是具有多面体形蛋白质外壳、内含核酸的颗粒(图1.1)。

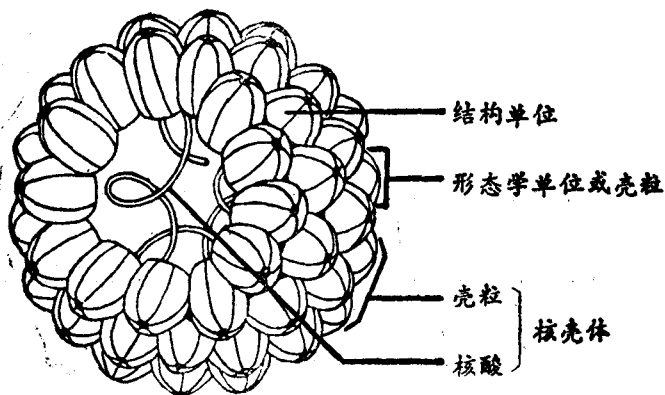


图1.1 立体对称的多面体形病毒颗粒图解

2. 螺旋对称型——是细长的盘绕成螺旋状的颗粒壳。壳粒围绕着螺旋形核酸排列，大多数螺旋对称型病毒具有外层包膜(图1.2)。

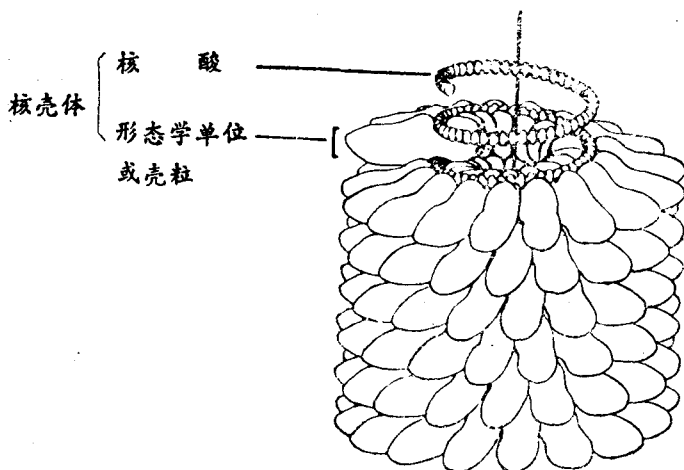


图1.2 螺旋对称型病毒颗粒的核壳体图解

3. 复合对称型——未明确是立体的或是螺旋形结构的颗粒。

二、病毒培养 (Cultivation of viruses)

由于病毒只能在活细胞内复制，因此在试管内培养病毒不得不用特殊的方法，在实验室用三种主要方法培养病毒：

1. 组织培养。人或动物的细胞在实验室的玻璃试管内进行人工培养可以生长。这些细胞是活着的并且进行着代谢活动，因而能够支持病毒复制。大多数病毒能在适宜的细胞

培养管内繁殖。

2. 鸡胚。有些病毒能够在鸡胚细胞内生长，这种受精鸡蛋要放在实验室的孵箱内。这种技术已经逐渐被组织培养所代替。

3. 实验动物。在其他实验技术可供应用之前，主要通过接种实验动物进行病毒分离和研究，如小白鼠，家兔，雪貂，猴子。对某些病毒的分离，实验动物仍是需要的。

三、病毒对细胞的影响

(Effects of viruses on cells)

病毒影响细胞可能有三种方式：

1. 细胞死亡。感染致使细胞死亡或杀死细胞而引起细胞病变(CPE)。

2. 细胞转化。细胞不被杀死但由一个正常细胞变成一个恶性的或癌细胞。

3. 隐性感染。病毒以一种潜伏的活性状态保留在细胞内，但对细胞功能没有明显的影响。

四、血球凝集 (Haemagglutination)

虽然病毒不能在红细胞内生长，但许多病毒可以引起红细胞凝集或使其粘附成堆。

五、分类 (Classification)

迄今尚无令人十分满意的病毒分类法，主要按病毒颗粒

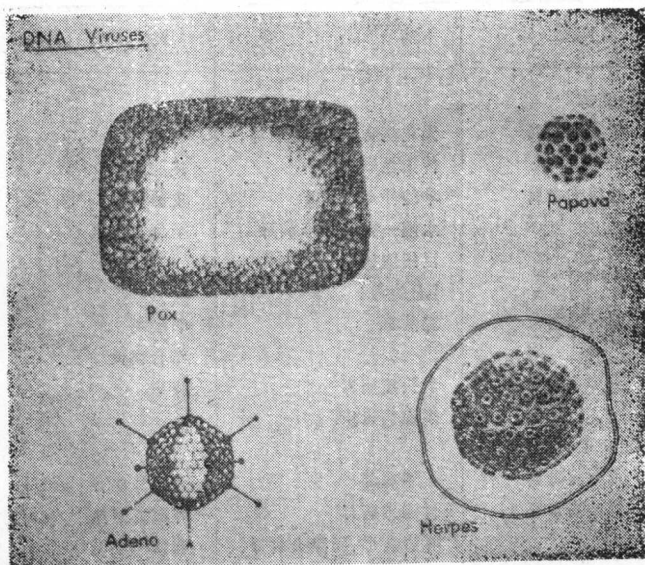
的形态学进行病毒分群。

医学上重要病毒的主要群别及其颗粒形态见表1.1。

表1、1 病毒分类与疾病

(类属Family)	病 毒	疾 病
DNA病毒		
痘类病毒属	天花病毒、牛痘苗病毒、 传染性软疣病毒	天花 皮肤病损
疱疹病毒属	单纯性疱疹病毒 水痘一带状疱疹病毒 巨细胞病毒 EB病毒	皮肤病损 全身性感染
腺病毒属	腺病毒	咽喉炎 结合膜炎
乳多空病毒属	乳头瘤病毒 多瘤病毒SV ₄₀	肿瘤
RNA病毒		
正粘病毒属	流感病毒	流行性感冒
付粘病毒属	付流感病毒 麻疹病毒、腮腺炎病毒、 呼吸道合胞病毒	呼吸道感染 麻疹 腮腺炎
弹状病毒属	狂犬病毒	狂犬病
细小RNA病毒属	肠道病毒 鼻病毒	脑膜炎 脊髓灰质炎
披盖病毒属	α病毒 黄病毒	感冒 脑炎
呼肠病毒属	轮状病毒	热性病
沙粒病毒属	淋巴细胞性脉络丛脑膜炎 拉沙氏病毒	婴幼儿腹泻 脑膜炎 热性病

图示 不同类属病毒颗粒的结构(续下)



I、DNA病毒 (DNA Virvses)

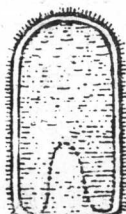
1. 痘类病毒 (pox)
2. 腺病毒 (Adeno)
3. 乳多空病毒 (papova)
4. 疱疹病毒 (Herpes)

(续上图)

RNA Viruses



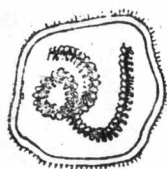
Orthomyxo



Rhabdo



Toga



Paramyxo



Reo



Picorna



Arena

I、RNA病毒 (RNA Virvses)

1. 正粘病毒(Orthomyxo)
2. 付粘病毒(paramyxo)
3. 弹状病毒(Rhabdo)
4. 呼肠病毒(Reo)
5. 披盖病毒(Toga)
6. 小RNA病毒(Picorna)
7. 沙粒病毒(Arena)

六、理化因素对病毒的影响

热：大多数病毒在 56°C 30分钟或 100°C 几秒钟被灭活。

冷：在低温下稳定，大多数可贮藏在 -40°C 或 -70°C 。
有些病毒在冰冻和融化过程部分被灭活。

干燥：各有不同，一些病毒存活得很好，另一些病毒则迅速被灭活。

紫外线：灭活病毒。

氯仿和乙醚：含有类脂质包膜的病毒被灭活。没有包膜的病毒有抵抗力，可用于病毒的分类。

氧化剂：病毒可被甲醛、氯离子、碘离子和过氧化氢灭

。

酚：大多数病毒有相当大的抵抗力。

七、病毒性疾病

病毒是人类疾病重要而常见的病因，尤其是儿童。大多数感染是轻微的，病人可以完全康复。许多感染事实上是潜伏的。病毒在体内繁殖但没有出现症状，虽然病毒性感染通常较轻，但对于一个高度易感的病人则偶然可以引起严重疾病，有几种病毒性疾病是严重的，通常有很高的死亡率。

（一）进入途径

病毒最常通过吸气从呼吸道进入体内，但有些病毒是通过摄食或经皮肤损伤进入机体的。

病毒性疾病分两型：

1. 系统感染：由于病毒血症或病毒侵入血流引起病毒广泛播散并侵入许多组织和器官。有较长的潜伏期。例如麻疹、水痘这些幼儿热性病。

2. 局部感染：病毒只侵入它进入部位的邻近组织，潜伏期通常较短，大多数呼吸道病毒感染属于这种类型。

（二）侵袭性

病毒性疾病是由于病毒直接播散到组织和器官引起，不像细菌那样产生毒素致病，病毒在组织细胞内复制的过程通常是——但不总是——杀死感染细胞，结果引起受侵犯组织的损伤和疾病。

（三）宿主的非特异性防御机制

在病毒性感染的急性期，机体主要的防御机制是产生一种蛋白质叫做干扰素。干扰素是从感染细胞释放的，当其他细胞摄入干扰素时可以抵抗病毒的感染。在感染的急性期，干扰素存在于血液和组织中，可能与急性病毒性感染的恢复有关。

（四）免疫

病毒性感染通常伴随产生针对同种病毒再感染的免疫力或抵抗力，此因病人血清抗体的出现中和了病毒的感染性。中和抗体通常持续多年可预防同种病毒的再感染。也产生补体结合抗体但持续时间没有中和抗体那么长久。

病毒性抗体见于如下几种免疫球蛋白：

1. IgM.19S巨球蛋白，存在于血清中：是最早产生的抗体但仅持续数周：

2. IgG.7S球蛋白，也存在于血清中，较IgM抗体出现得慢一些，但维持很久——常可维持许多年。

3. IgA.7S—11S球蛋白，发现于呼吸道，唾液，肠道或乳腺的分泌物中，是呼吸道病毒病的最重要的免疫抗体。

细胞介导免疫：T淋巴细胞在抗病毒性感染当中起一定作用。例如激活杀伤病毒的巨噬细胞。

免疫状态异常：白血病、淋巴肉瘤、网细胞增多症、异常丙球蛋白血症或用免疫抑制剂治疗的患者对病毒性感染通常很敏感。这些人绝不能接种减毒活疫苗。减毒活疫苗在孕妇也应避免使用，因为这样会引起病毒感染胎儿的危险。

第二章 病毒复制的生物学

(The biology of virus replication)

病毒具有高度寄生性。在感染易感细胞之前没有代谢活性。在侵入细胞之后,病毒借助细胞的生化机制产生新的病毒颗粒成分。这主要由病毒的信使核糖核酸(mRNA)来完成。

产生病毒mRNA是病毒的最重要的功能,它是病毒得以在细胞内寄生的基本机制。

转录:病毒mRNA是以病毒基因组或核酸作模板制成的。按照这种途径,从病毒基因组转录病毒蛋白质的密码通过mRNA带到细胞的核糖体上,并在那里合成病毒蛋白质。

翻译:病毒mRNA附着于核糖体上并指导病毒特异性蛋白质的形成。

病毒特异性蛋白质有两种类型:

1. 结构蛋白:构成新的病毒颗粒的壳体。
2. 非结构蛋白:这种蛋白不镶入新的病毒颗粒内。大多数是病毒复制过程所需要的酶——尤其是合成新的病毒核酸分子。

病毒所能编码的蛋白质的数量受其大小所限,这就叫病毒基因组的编码容量。

大病毒通常有高分子量核酸,因此它们能编码出许多参与病毒复制的酶。

小病毒有低分子量核酸,它们除结构蛋白外只能编码很少量蛋白质。因此,在它们的复制过程中不得不利用某些宿

主细胞的酶。

作用子，按基因功能的观点，病毒基因组能够再分成若干作用子，每个作用子含有产生一种功能性多肽或Proten的信息。

表2.1 详细列举了一些主要病毒群的有关病毒基因组的一些性质。

表2.1 病毒基因组的一些性质

病 毒	类 型	核 酸		转录酶包含在病毒颗粒内	成病毒结构蛋白数量
		分子量 $\times 10^6$ 道尔顿	感染性		
牛痘病毒	双链DNA	120	0	+	48
单纯疱疹病毒	双链DNA	100	+	0	30
腺 病 毒	双链DNA	23	+	0	14
多 瘤 病 毒	双链DNA	3	+	0	3
脊髓灰质炎病毒	单链RNA	2.6	+	0	4
Sindbis病毒 (一种披盖病毒)	单链RNA	3.5	+	0	3
甲型流感病毒	单链RNA	5.7	0	+	7
Rous肉瘤病毒	单链RNA	10	0	+	7
呼肠病毒	双链RNA	15	0	+	7

经许可将C.R.Pringle先生原来所绘的表进行修改和复制

• 反转录酶

一、病毒生长周期

病毒与细胞之间早期的相互反应

病毒生长周期的早期可分为三个阶段：

1. 吸附：病毒侵犯细胞的第一步。有些病毒——可能是所有的病毒——吸附于胞浆膜上的特异性受体，在 37°C 时病毒吸附得最好， 4°C 也能吸附但是慢得多。二价阳离子—— Mg^{++} 或 Ca^{++} ——能促进吸附。

2. 进入：吸附之后，细胞膜内陷包围吸附的病毒颗粒，然后将它卷入细胞内形成一个吞食泡，这个过程取决于温度，在 37°C 发生而在 4°C 不能发生。

3. 脱壳：脱去病毒蛋白质外壳，这个过程可能由宿主细胞的溶酶体中的酶来完成的，脱壳后，释放出病毒核酸或至少是有利于细胞产生病毒mRNA。如牛痘苗病毒，由一种宿主细胞的酶使脱去病毒外衣，再由另一种新制成的蛋白质——可能是病毒特异性的——完成病毒颗粒的最后脱壳。

二、病毒复制的生物化学

DNA病毒与RNA病毒复制的生物化学过程虽然根本不同，但这两种病毒复制的主要目的都是合成：1.核酸分子；2.蛋白质外壳。以便装配成新的、完整的、感染性的病毒颗粒。

DNA 病毒：

1. 核酸：

大多数DNA病毒含有双链DNA。

2. 转录：

某些DNA病毒，例如单纯疱疹病毒和腺病毒，mRNA由宿主细胞的依赖DNA的RNA多聚酶复制，而牛痘苗病毒，其传染性颗粒含有RNA多聚酶，并利用这种酶转录出早期的mRNA。

产生两种类型的mRNA:

①早期mRNA;主要编码病毒DNA合成所需要的酶。

②晚期mRNA:在病毒DNA合成之后产生,主要编码病毒的结构蛋白。

3. 子代病毒DNA分子的合成:

病毒复制过程一个必须的步骤是制造DNA分子组合入新的病毒颗粒。有许多酶参与DNA的合成,但最重要的是依赖DNA的DNA多聚酶。未感染病毒的宿主细胞含有这种酶。腺病毒似乎是用宿主细胞的酶来复制病毒DNA,而单纯疱疹病毒与牛痘病毒则编码新病毒特异性的依赖DNA的DNA多聚酶,这两种病毒还能编码一些合成病毒DNA所需要的其他一些酶——如去氧甲基嘧啶激酶。DNA复制发生在病毒生长周期早期之末,大多数结构蛋白合成之前,以病毒DNA的输入链作为模板产生子代DNA分子。

4. 晚期的mRNA:

由子代DNA分子转录出来。

5. 病毒结构蛋白:

病毒结构蛋白大多数由晚期mRNA合成,即在病毒DNA合成之后。然而有些牛痘病毒和单纯疱疹病毒的结构蛋白由早期的mRNA产生,牛痘病毒和单纯疱疹病毒有一层包膜,它们的结构蛋白的一部分是含有碳水化合物的糖蛋白,它构成病毒颗粒的部分包膜。病毒蛋白是在细胞浆内制成的。众所周知,结构蛋白的合成是由宿主细胞的传递RNA把氨基酸运到核糖体然后组合成多肽链来完成的。

6. 复制的位置:

牛痘病毒的复制和装配完全在细胞浆内;单纯疱疹病