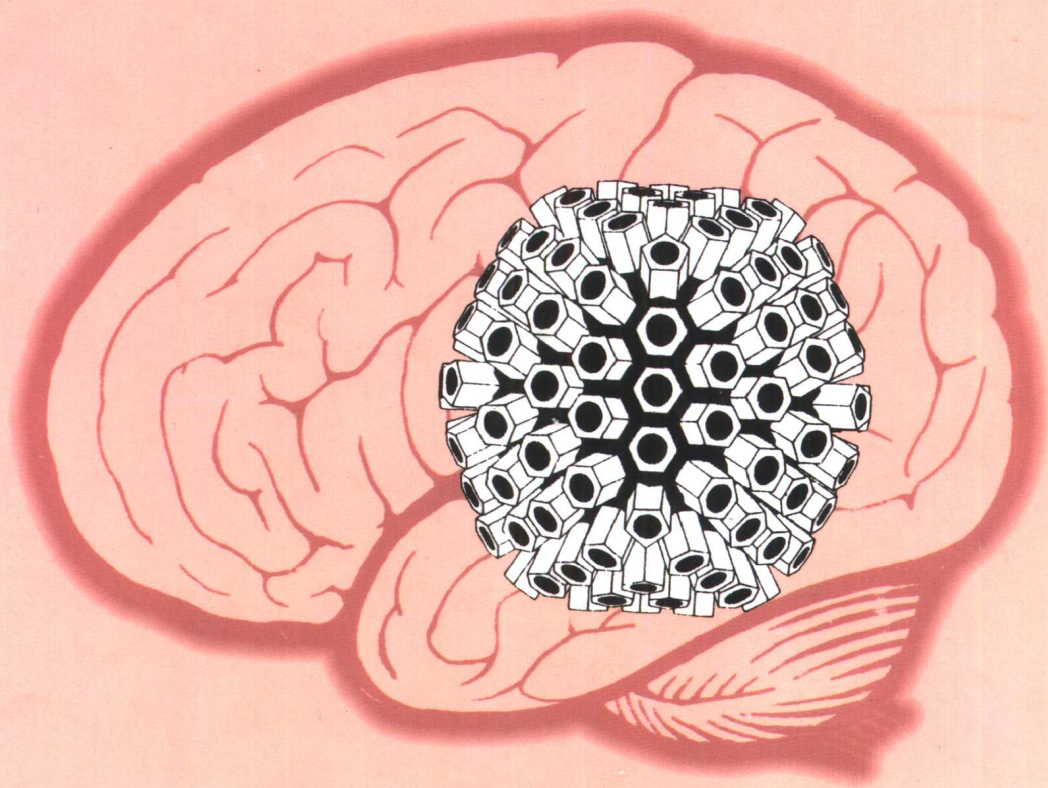




王得新 编著

神经病毒学

—基础与临床



人民卫生出版社

神经病毒学

——基础与临床

王得新 编著

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经病毒学——基础与临床/王得新编著. —北京:
人民卫生出版社, 1999

ISBN 7-117-03599-4

I. 神… II. 王… III. 神经病学: 人体病毒学
IV. R741.03

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 54476 号

神 经 病 毒 学
——基础与临床

编 著: 王得新

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市博雅印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 34.75

字 数: 785 千字

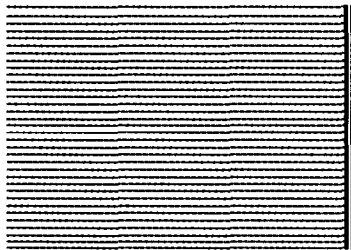
版 次: 2000 年 4 月第 1 版 2000 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—3 000

标准书号: ISBN 7-117-03599-4/R·3600

定 价: 51.50 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



前言

近 30 年来, 由于对病毒和病毒性病原的检测手段有了很大的发展, 因而加深了病毒在神经系统疾病中病原学作用的认识。近十几年以来, 基础病毒学研究, 特别是分子病毒学研究的迅速发展, 使得揭示神经系统病毒感染性疾病的发病机制的研究有了长足的进步。于是, 在病毒学和神经科学方面派生出一门新的分支, 即神经病毒学, 而由于病毒感染所造成的神经系统疾病又称之为神经病毒病。

本世纪 60 年代初期, 生物学界出现了一个新领域, 即慢病毒(slow virus)和慢病毒病(slow virus disease)。从 80 年代初期持续至今的有关艾滋病病毒和朊病毒的发现和研究, 以及近年来有关疯牛病和新变异型亚急性海绵样变性病(Creutzfeldt-Jakob 病)的发现和研究, 无不推动了对神经系统慢性进行性变性性疾病发病机制的认识。病毒不仅造成急性、自限性神经系统疾病, 也可以引起迁延数月甚至数年并最终死亡的慢性进行性疾病。许多病毒具有在神经系统内持续存留数月、数年, 甚至数十年的独特能力, 并且许多宿主虽有病毒持续性感染, 然而并未发病。

此外, 利用病毒已经在包括生命起源、基因工程、生物遗传、细胞功能等许多方面做了大量颇有成效的研究。同时, 通过对病毒的研究还创建了许多非常重要的技术方法, 作出了非常重大的发现, 如逆转录酶等。事实证明病毒学研究的意义已经远远超过对病毒本身的研究。正是由于病毒学和神经病毒学方面日新月异的进展, 编者以为有必要把国外的研究成果介绍进来, 于是在国内病毒学和神经病学领域内的诸多前辈的鼓励和支持下, 编著了这本《神经病毒学》, 以期达到传播知识、指导实践的目的。

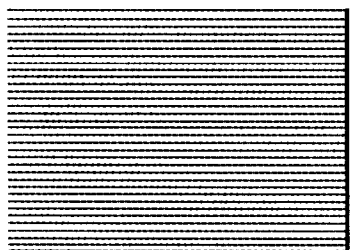
由于时间比较仓促, 同时受知识水平和经验所限, 难免出现错误、疏漏, 希望各方面的专家和同道予以批评指正。

王得新

首都医科大学附属友谊医院

神经内科、神经病毒室

1998 年 8 月



序 言

人类正步入新的世纪，21 世纪将是知识经济占主导地位的世纪，知识经济是以知识为基础的经济，这种经济直接依赖于知识和信息的生产、传播和应用。作为传播知识的媒体，书，在知识经济发展中的作用是不言而喻的。

我应本书作者王得新教授之约，为他在繁忙临床工作的间隙中以丰富经验加上汗水写成的专著《神经病毒学》写序颇有勉为其难之感。十九年前我应耶鲁大学之邀首次访美，那时我国刚刚从严寒和封闭中迎来了科学的春天，访美归来，我如饥似渴地赶写了《病毒学研究的进展和方向》(1981 年中国医学科学院医学情报研究所出版)，其中有这样一段话现在读来颇感中肯：尚待发现的病毒……据统计 70% 的急性感染的中枢神经系统病、20%~30% 的肠道病、50% 的呼吸道病都是由尚未发现的病毒引起的。斗转星移，二十年的时光悄然水一般的流逝，定下神来认真审视一下，这二十年来神经病毒学，着实有了显著进展！近二十多年来，世界上又确认了 38 种新的病原微生物和相应的传染病，在这 38 种新的病原微生物中，病毒占 20 种，细菌占 9 种，寄生虫和其他微生物占 9 种，而在这 20 种新发现的病毒中，至少有 6 种与神经系统疾病相关。

最近几年，疯牛病（即牛海绵脑病）和人类早老痴呆症（又叫克-雅氏病）把人类从恶梦中惊醒：人类依赖发展知识独一无二的器官—大脑出现了天敌—朊病毒（Prion），它给神经病毒学带来了严重的挑战的同时提供了新的研究机遇。在原先被称为慢病毒（Slow Virus）这一新领域中，在不到三十年的研究产生了两位诺贝尔奖获得者！更不胜荣幸的是，它的创始人 Gajdusek 是我的一位挚友。近年的研究表明朊病毒与传统概念中的病毒全然不同，在感染的蛋白质颗粒本身没有核酸，因而被称做蛋白质传染颗粒。它具有异常的传染方式和医源性传染途径，对人类造成极大的潜在威胁，它既能由动物传染给人类又可由神经外科医生和牙医为媒体横行传染。令人感到棘手的是，这种病潜伏期很长，甚者长达数十年而一旦发病在短期内造成 100% 死亡。近来（1997 年）美国神经科医生 Prusiner 博士因研究朊病毒上的贡献和提出朊病毒致病机制的设想而获 1997 年诺贝尔医学奖。

总之，60 年代以来，随着分子生物学研究的突飞猛进，新技术的开发与应用，使病

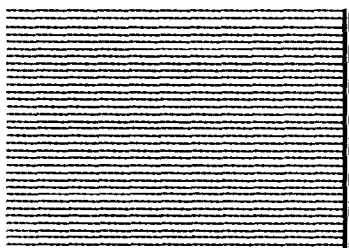
毒学研究在经过了机体水平、细胞水平的阶段之后，进展到了分子水平，并取得了日新月异的重大的发展。单克隆抗体，核酸杂交技术和病毒基因工程不仅使分子病毒学的基础理论研究取得进展，而且在病毒性疾病的快速诊断和病毒疫苗的制备上有实际应用价值。此外，病毒基因工程也使得人类神经系统遗传病的基因治疗有了令人鼓舞的前景。

通过以上的简要回顾，可以看出王得新教授所编写的这部《神经病毒学》所具有的现实意义。王得新教授是我所熟悉的在神经内科从事病毒学临床和科研工作的卓越的医师。他所供职的首都医科大学附属友谊医院神经内科从事神经系统病毒感染性疾病的临床科研工作已多年。王得新教授在国外研修期间悉心学习、大量阅读和积累了有关神经病毒病的文献，在此基础上编写了这部《神经病毒学》。该书就有关神经系统疾病的基础研究方面，比较系统地介绍了当前在分子病毒学领域内的研究状况，同时也从临床角度全面介绍了神经系统病毒疾病分子水平的发病机制和其他临床问题。我相信该书对从事基础研究的工作者和临床医师都将大有裨益。为此，我愿向诸位同仁推荐本书，并乐之为序。

中国工程院院士
中国预防医学科学院病毒学研究所
病毒形态学研究室主任
中华医学病毒学会主任委员
太平洋科协医学科学会主席

洪 涛

一九九九年十二月二日



目 录

第一篇 病毒的生物学

第一章 病毒生物学基础.....	3
第一节 病毒的形态与结构.....	3
1 基本概念	3
2 病毒的大小	3
3 病毒的形态	3
4 病毒的结构	5
4.1 裸病毒体	5
4.2 包膜病毒体	7
第二节 病毒的分类.....	8
1 基本概念	8
2 病毒的命名	8
第三节 病毒的复制	14
1 基本概念.....	14
1.1 基本原则.....	14
1.2 感染的初始步骤.....	14
1.3 病毒增殖的条件.....	14
1.4 病毒基因组的编码和构成.....	14
1.5 病毒的包装、成熟和释放.....	15
1.6 病毒基因组和病毒增殖的多变性.....	15
2 概述.....	15
3 感染的初始步骤.....	17
3.1 吸附.....	17
3.2 穿入.....	19

3.3 脱壳·····	20
4 病毒增殖的策略·····	20
4.1 必要条件和限制因素·····	20
4.2 病毒基因组的编码和构成·····	21
4.3 病毒基因组的表达和复制·····	21
4.3.1 单股 RNA 病毒·····	21
4.3.1.1 单股正链 RNA 病毒·····	21
4.3.1.2 单股负链 RNA 病毒·····	22
4.3.1.3 逆转录病毒·····	23
4.3.2 双股 RNA 病毒·····	24
4.3.3 DNA 病毒·····	25
5 包装、成熟和病毒从受染细胞中释放·····	25
6 病毒基因组的变异性和病毒增殖·····	26
第四节 病毒的遗传变异·····	27
1 基本概念·····	27
1.1 病毒的遗传性变化·····	27
1.2 突变·····	27
1.3 重组·····	27
2 概述·····	28
3 病毒的遗传性变化·····	28
4 突变·····	28
4.1 突变率和结局·····	28
4.2 突变所致的表型变异·····	29
4.3 突变产生的疫苗·····	29
5 重组·····	30
5.1 独立分配的重组·····	30
5.2 不全连锁基因的重组·····	31
5.3 重组产生的表型变异·····	33
5.4 重组疫苗·····	33
第五节 细胞效应·····	34
1 基本概念·····	34
1.1 定义·····	34
1.2 杀细胞性感染·····	34
1.3 持续性感染·····	35
1.4 转化性感染·····	35
2 概述·····	35
3 杀细胞性感染·····	35
3.1 形态学效应·····	35
3.2 细胞生理学效应·····	37

3.3 细胞生化学效应·····	39
3.4 生物学效应·····	39
3.5 遗传毒性作用·····	40
3.6 细胞效应与病毒发病机制的关系·····	40
4 持续性感染·····	41
4.1 持续性感染的类型·····	41
4.2 细胞效应·····	41
5 转化性感染·····	41
5.1 细胞转化的阶段·····	41
5.2 转化感染中 DNA 病毒表达的限制·····	42
5.3 病毒转化的机制·····	42
第二章 病毒病的发病机制和持续性感染 ·····	43
第一节 病毒病的发病机制 ·····	43
1 基本概念·····	43
1.1 发病机制·····	43
1.2 细胞性发病机制·····	43
1.3 组织亲嗜性·····	43
1.4 植入侵入门户·····	43
1.5 局部复制和局部传播·····	44
1.6 从侵入门户播散·····	44
1.7 潜伏期·····	44
1.8 在靶器官中增殖·····	44
1.9 病毒脱壳·····	44
1.10 先天性感染·····	44
2 概述·····	44
3 细胞性发病机制·····	45
4 组织亲嗜性·····	46
5 病毒在宿主中传播的程序·····	47
5.1 病毒在侵入门户植入·····	47
5.2 局部繁殖和局部传播·····	47
5.3 病毒从侵入门户播散·····	48
5.3.1 经血流播散·····	48
5.3.2 经神经播散·····	50
6 潜伏期·····	50
7 靶器官中的增殖·····	50
8 病毒的脱壳·····	51
9 先天性感染·····	51
第二节 病毒的持续性感染 ·····	52
1 基本概念·····	52

1.1	定义	52
1.2	体外持续性感染的模型	52
1.3	发病机制	52
1.4	器官系统的持续性感染	52
1.5	控制	53
2	概述	53
3	定义	53
4	体外持续性感染的模型	53
5	持续性病毒感染的发病机制	55
6	持续性病毒的再激活	55
7	器官系统的持续性感染	55
7.1	免疫系统	55
7.1.1	人类免疫缺陷病毒	55
7.1.2	嗜人T淋巴细胞白血病病毒	57
7.1.3	Epstein-Barr 病毒	57
7.1.4	人类巨细胞病毒	58
7.1.5	人类疱疹病毒-6 和-7	58
7.2	神经系统	58
7.2.1	单纯疱疹病毒 1 型和 2 型	58
7.2.2	水痘一带状疱疹病毒	59
7.2.3	麻疹病毒	59
7.2.4	人类乳多空病毒	60
7.2.5	非寻常致病因子引起的持续性感染	60
8	持续性感染的控制	60
第三章 干扰素的抗病毒作用		62
1	基本概念	62
2	干扰素的命名与分类	62
3	人干扰素的种类和性状	63
4	干扰素的诱生	63
4.1	干扰素的诱生过程	63
4.2	诱生剂的种类	64
5	干扰素的生物活性	64
5.1	干扰素的抗病毒活性	64
5.1.1	干扰素抗病毒活性的特点	64
5.1.2	干扰素抗病毒作用机制	64
5.2	干扰素的其他活性	65
第四章 神经系统病毒感染的实验室诊断		67
1	基本概念	67
2	标本的采集和病毒的分离与鉴定	67
2.1	标本的采集	67

2.2 病毒的分离与鉴定	68
2.2.1 分离培养	68
2.2.2 细胞培养中病毒增殖的表现	68
2.2.2.1 培养液的代谢反应	68
2.2.2.2 细胞病变效应	68
2.2.2.3 血细胞吸附现象	68
2.2.2.4 干扰效应	68
2.2.2.5 空斑形成试验	68
2.2.3 病毒的鉴定	68
2.2.3.1 形态学鉴定	68
2.2.3.2 血清学鉴定	69
2.2.3.3 免疫学鉴定	70
3 分子水平的实验室诊断	70
3.1 核酸分子杂交技术	70
3.1.1 简介	70
3.1.2 操作步骤	71
3.1.2.1 制备探针	71
3.1.2.2 处理待测标本	71
3.1.2.3 杂交技术	71
3.1.2.4 测定杂交信号	72
3.2 核酸分子扩增技术	72
3.2.1 简介	72
3.2.2 PCR 技术	72
3.2.2.1 简介	72
3.2.2.2 操作步骤	73
3.2.2.3 测定 PCR 产物	73
3.2.3 LCR 技术	74
3.2.4 TAS 技术	74
3.2.5 NASBA 技术	74
3.2.6 3S 技术	74
3.3 定位血清学技术	74

第二篇 神经病毒的分子生物学

第一章 DNA 病毒	77
第一节 单纯疱疹病毒与单纯疱疹病毒脑炎	77
1 概述	77
2 单纯疱疹病毒的分子结构	77
2.1 HSV-1 的基因结构与排列	77
2.2 HSV-1 编码蛋白的特性与功能	78
2.3 HSV-1 基因表达的调节作用	80
3 病毒侵入途径和发病机制	81

4 单纯疱疹病毒神经毒力的遗传学.....	81
5 单纯疱疹病毒作为神经元联络的示踪物.....	83
6 单纯疱疹病毒作为基因转移技术的载体.....	84
7 结论.....	85
第二节 巨细胞病毒	89
1 概述.....	89
2 病毒基因组的结构和组成.....	90
2.1 异构性和非异构性基因组.....	90
2.2 HCMV 不同病毒株的比较	91
2.3 动物 CMV DNA 的特征	91
2.4 与细胞 DNA 的同源性	91
2.5 缺陷性病毒 DNA	91
3 β -疱疹病毒的复制	92
3.1 立即早期基因(alpha)的进入和表达	92
3.2 转录.....	94
3.2.1 立即早期基因(alpha)	94
3.2.2 早期基因(beta)	95
3.2.3 晚期基因(gamma)	95
3.2.4 调节作用.....	95
3.3 病毒基因和基因产物.....	96
3.3.1 立即早期基因(alpha)	96
3.3.2 早期基因(beta)	97
3.3.3 晚期基因(gamma)	98
3.4 病毒 DNA 的合成	101
3.4.1 病毒 DNA 聚合酶	101
3.4.2 HCMV DNA 合成的速率	101
3.4.3 DNA 复制和包装的模式.....	102
4 非许可性细胞中的表达	102
第三节 EB 病毒	109
1 概述	109
2 EB 病毒的分子结构	110
2.1 基本特性	110
2.2 病毒基因组结构与排列	110
2.3 病毒血清型	110
3 病毒基因组的表达与复制	111
3.1 病毒基因组的表达	111
3.1.1 潜伏期基因组的表达	111
3.1.2 即早基因的表达	111
3.1.3 早期基因的表达	111
3.1.4 晚期基因的表达	111

3.2 病毒基因组表达的调节	111
3.3 病毒基因组的复制	111
4 病毒与宿主的相互作用与免疫应答	112
第四节 JC 病毒和进行性多灶性白质脑病	114
1 概述	114
2 自然史	114
2.1 血清学调查	114
2.2 传播	115
2.3 天然 JC 病毒株的分离	115
3 宿主范围	116
3.1 动物	116
3.2 细胞培养	116
3.3 嵌合体病毒	118
4 病毒和抗体的测定	119
4.1 血凝反应活性	119
4.2 抗原的特性	120
4.2.1 结构抗原	120
4.2.2 非结构抗原	120
4.2.3 抗原变异性	121
5 JCV 基因组	121
5.1 Mad 1 序列和遗传组织	121
5.1.1 调节序列	121
5.1.2 编码序列	122
5.1.2.1 T 蛋白质和 t 蛋白质	124
5.1.2.2 衣壳蛋白	125
5.1.2.3 无关蛋白	125
5.2 JCV 基因组的异质性	125
5.2.1 缺损性基因组	125
5.2.2 变异性基因组	126
5.3 转录作用	126
5.3.1 早期和晚期转录的启动	127
5.3.2 启动子-增强子活性	128
5.3.3 转调作用	128
5.4 DNA 复制	129
6 致肿瘤性	130
6.1 体内致肿瘤性	130
6.1.1 啮齿动物	130
6.1.2 灵长目动物	131
6.1.3 转基因小鼠	132
6.2 体外转化作用	133

7 相关疾病	134
7.1 进行性多灶性白质脑病	134
7.2 艾滋病	134
7.3 癌	134
7.4 多发性硬化	135
第二章 与神经系统疾病相关的人类 RNA 病毒	149
第一节 人类免疫缺陷病毒 I 型(HIV-1)	149
1 概述	149
2 HIV-1 感染相关神经系统疾病	149
3 受染个体神经组织存在 HIV-1 的证据	151
4 艾滋病痴呆病因学	152
5 HIV-1 感染的生物学	153
5.1 HIV-1 的生活周期	153
5.2 HIV-1 受体和宿主细胞范围	154
5.3 典型和非典型 HIV-1 感染过程及其对宿主细胞的效应	156
5.4 HIV-1 分离株功能性差异的分子基础	157
5.5 HIV-1 表达的控制	158
5.5.1 病毒的进入	158
5.5.2 病毒调节基因组分	159
5.5.3 HIV-1 表达的细胞性调节	160
6 体外神经细胞 HIV-1 感染的生物学	161
6.1 神经细胞 HIV-1 感染研究的实验体系	161
6.2 神经细胞 HIV-1 受体特性和 HIV-1 进入的方式	163
6.3 神经细胞中限制 HIV-1 表达的机制	164
6.4 HIV-1 有效进入神经细胞和有限复制之间的相异性	165
7 HIV-1 在神经系统疾病发病机制中的作用	166
7.1 间接性机制	166
7.2 HIV-1 的直接作用	167
8 结论	169
第二节 嗜人 T 淋巴细胞病毒 1 型	183
1 概述	183
2 HTLV 感染相关性疾病	184
3 HTLV 感染相关性疾病的组织特异性	185
3.1 进入途径	185
3.2 细胞受体	185
3.3 转录和转录后控制	185
3.4 HTLV 编码蛋白的生物学效应	186
3.5 免疫效应	187
4 转基因动物研究	187

5 HTLV 感染相关性疾病的发病机制	189
第三节 脊髓灰质炎病毒	196
1 概述	196
2 脊髓灰质炎病毒复制	196
2.1 基因组和病毒颗粒结构	196
2.2 病毒蛋白的合成	197
2.3 病毒 RNA 合成	198
3 毒株和减毒株	199
3.1 减毒株的生物学特性	199
3.2 影响不同生物学特性的决定簇	199
4 脊髓灰质炎病毒的细胞受体	200
4.1 基因和 mRNA 的结构	200
4.2 PVR 异构体的功能	201
4.3 脊髓灰质炎病毒受体的功能性结构域	202
5 研究脊髓灰质炎病毒致病机制的新动物模型	203
5.1 转基因小鼠中脊髓灰质炎病毒的组织亲嗜性	203
5.2 各种脊髓灰质炎病毒株的易感性	204
第四节 麻疹病毒	210
1 概述	210
2 与麻疹病毒相关的疾病	211
2.1 亚急性硬化性全脑炎(SSPE)	211
2.2 麻疹包涵体脑炎(MIBE)	211
3 麻疹病毒的基因组结构和复制	212
3.1 麻疹病毒的基因组序列和它的编码复杂性	212
3.2 转录和复制	212
3.3 蛋白质表达和功能	214
4 SSPE 和 MIBE 中麻疹病毒持续感染的特征	214
4.1 转录	214
4.2 病毒基因产物的表达和基因功能	215
4.2.1 M 蛋白	215
4.2.2 F 蛋白	216
4.2.3 H 蛋白	216
4.2.4 病毒的核心	216
5 脑组织持续性感染的建立	217
5.1 麻疹病毒在神经细胞中转录的调节	217
5.1.1 细胞内因子	217
5.1.2 细胞外因子	218
5.2 序列变异和突变	218
5.2.1 RNA 编辑	219

5.2.2 过度突变	219
5.3 突变对静息性病毒基因功能的影响	219
6 结论和展望	220
第三章 与神经系统疾病相关的动物 RNA 病毒	226
第一节 Moloney 鼠白血病病毒突变体 <i>ts1</i> 与神经系统变性病	226
1 概述	226
2 神经系统疾病的临床和病理学特征	227
3 <i>ts1</i> 病毒的特征	227
4 利用 <i>ts1</i> 研究逆转录病毒神经毒力分子基础的优越性	227
5 MoMuLV 的分子生物学	228
5.1 病毒基因组	228
5.2 寡聚合作用、转运和 gPr80 ^{env} 的加工	228
6 MuLVs 神经毒力决定簇的分子生物学	228
7 <i>ts1</i> 神经毒力的分子机制	229
7.1 决定 <i>ts1</i> 神经毒力关键性突变体的确定	229
7.2 gPr80 ^{env} 聚蛋白温度敏感性及其与神经毒力的关系	230
7.3 gPr80 ^{env} 的细胞内定位	231
7.4 有缺陷的 <i>ts1</i> 的 gPr80 ^{env} 以寡聚体形式转运	232
7.5 其他动物病毒的包膜蛋白的不全转运	232
7.6 <i>ts1</i> 的 gPr80 ^{env} 在神经毒力中的作用	232
7.7 <i>ts1</i> 和 Cas-Br-E 神经毒力的分子机制比较	233
7.8 细胞被其他逆转录病毒杀死的可能机制	234
8 病毒复制效应及其潜在的神经毒性	234
9 宿主和病毒遗传因素在 <i>ts1</i> 引起的神经系统疾病上的相互作用	236
10 病毒 LTR 在神经毒力上的影响	236
11 结论	237
第二节 鼠逆转录病毒与鼠海绵样脑脊髓病	244
1 概述	244
2 Cas-Br-E MuLV 基因组的神经毒力决定簇	245
3 中枢神经系统中 Cas-Br-E MuLV 的靶细胞	246
4 Cas-Br-E MuLV 研究的要点	247
4.1 Cas-Br-E MuLV 是一种非细胞溶解性嗜神经病毒	247
4.2 海绵样变性的决定簇在 env gp70 内	247
4.3 疾病的严重程度与中枢神经系统病毒感染相关	247
4.4 海绵样变性部位分布的特异性	248
4.5 中枢神经系统不同部位的非神经元细胞有所不同	248
4.6 受染细胞的定位发生在感染的早期阶段	249
4.7 Cas-Br-E MuLV 造成神经元细胞丧失的机制	249
5 Cas-Br-E MuLV 致病性的模型	250

6 Cas-Br-E MuLV 所致疾病作为人类神经变性病的模型	251
第三节 小鼠肝炎病毒与神经系统变性病	256
1 概述	256
2 小鼠肝炎病毒的病毒颗粒和复制方式	257
3 小鼠肝炎病毒的神经系统致病性	257
4 小鼠肝炎病毒感染的宿主应答	258
5 病毒基因在小鼠肝炎病毒致病机制中的作用	259
5.1 刺突(S)蛋白	259
5.2 膜(M)蛋白	259
5.3 血凝素-酯酶(HE)蛋白	259
5.4 核衣壳(N)蛋白	260
5.5 非结构蛋白	260
5.6 引导子 RNA	260
6 病毒致病作用的分子机制	261
7 结论	262
第四节 Theiler 鼠脑脊髓炎病毒与脱髓鞘疾病	268
1 概述	268
2 Theiler 鼠脑脊髓炎病毒模型的历史和价值	268
3 Theiler 鼠脑脊髓炎病毒基因组结构	269
4 Theiler 鼠脑脊髓炎病毒亚组和中枢神经系统疾病	270
4.1 GDV II 亚组	270
4.2 TO 亚组	271
5 免疫系统和 Theiler 鼠脑脊髓炎病毒所致疾病	271
5.1 T 细胞免疫应答	271
5.1.1 Lyt-2 ⁺ 细胞	271
5.1.2 L3T4 ⁺ 细胞	272
5.2 B 细胞应答	272
6 TMEV 感染与中枢神经系统疾病的决定因素	273
6.1 TO 亚组病毒株的慢性持续性感染	273
6.2 传染性 cDNA 研究	274
6.2.1 TMEV 神经毒力的决定簇	274
6.2.1.1 GCV II IB-2C 的决定性作用	275
6.2.1.2 GDV II 基因组 5'端到 GDV II IB-2C 的节段具有潜在性的神经毒力	275
6.2.1.3 神经毒力的多基因性	276
6.2.1.4 神经毒力的可能机制——衣壳蛋白和 5'端非编码区的重要性	276
6.2.1.5 有关 TMEV 神经毒力决定簇的其他研究	276
6.2.2 TMEV 脱髓鞘作用研究	277
6.3 中和性单克隆抗体决定簇和抗突变病毒单克隆抗体研究	278
6.4 TMEV 聚蛋白加工合成、L 编码区、“1”蛋白和病毒引起的脱髓鞘疾病	279
7 结论	280