



# 医学病毒图谱

Atlas of Medical Viruses

主 编/洪 涛 王健伟  
副主编/宋敬东



科学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 医学病毒图谱

## Atlas of Medical Viruses

主 编 洪 涛 王健伟

副主编 宋敬东

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

本书主要展示了人类致病病毒的透射电子显微镜照片 200 余张, 包括负染及超薄切片照片, 涵盖 21 个病毒科, 对每个科病毒的形态特征进行了详细说明; 并以疱疹病毒、流行性出血热病毒为例, 对病毒形态发生进行描述。本书还简要介绍了每个科的病毒分类、生物学特性、致病性等。全书按照现行的病毒分类学(核酸类型)进行编排, 附录了病毒样本的制备、病毒形态鉴别等内容。

本书是国内首部较为系统全面介绍病毒形态学理论、病毒形态及相关技术的图书, 可供临床诊断、科学研究、教学及从事病毒形态研究的人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

医学病毒图谱 / 洪涛, 王健伟主编. —北京: 科学出版社, 2016.5  
ISBN 978-7-03-047560-2

I. 医… II. ①洪… ②王… III. 病毒病 - 图谱 IV. R511-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 042713 号

责任编辑: 沈红芬 马晓伟 / 责任校对: 桂伟利

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 黄华斌

**科学出版社** 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

**中国科学院印刷厂** 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2016 年 5 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016 年 5 月第一次印刷 印张: 14

字数: 320 000

**定价: 98.00 元**

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

## 致 谢

本书中的部分研究工作得到“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项（2011ZX10004-001、2013ZX10004-101）和法国梅里埃基金会新发病原体合作项目的支持。

在本书编撰过程中，得到了美国得克萨斯大学 Frederick A. Murphy 教授、耶鲁大学 Caroline K. Y. Fong 博士等国际同行的大力支持，慷慨赠送并惠允使用其照片。感谢科学出版社惠允使用洪涛研究员在其出版社发表过的图片。本书的病毒样本部分来源于中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所多个科室，包括病毒性肝炎室、病毒性出血热室、病毒性脑炎室、病毒性腹泻室、流行性感冒室、应急技术中心、狂犬病室、脊髓灰质炎室、曾毅院士实验室、侯云德院士实验室等。除此之外，中国疾病预防控制中心传染病预防控制所、中国医学科学院病原生物学研究所、北京生物制品研究所、德国科赫研究所等多家单位也提供了样本，在此一并表示感谢。

本书的文字撰写得到了中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所屈建国副主任技师、鲁茁壮研究员、王敏副研究员，中国医学科学院病原生物学研究所任丽丽副研究员、郭丽副研究员，北京交通大学张莹副教授及首都医科大学附属北京天坛医院孙异临研究员的大力支持，在此表示感谢。

## 前 言

病毒很小，不仅肉眼看不到，即便最好的光学显微镜也无济于事，因此早先被称作“超微生物”。自从20世纪30年代发明了电子显微镜，科学家才逐渐揭开了病毒的面纱，病毒形态学也应运而生。如今，尽管有许多检测病毒的方法，并且各有所长，但只有电镜技术才能显示病毒的形态结构，而且可以在很短的时间（几分钟）内做出快速诊断。因此，尽管病毒学已经发展到分子病毒学时代，病毒形态学研究仍不可替代。

“百闻不如一见”道出了视觉观察不可取代的优越性，我们编辑病毒图谱的目的就是为实现“眼见为实”提供参考。本图谱是从我们多年积累的病毒照片中选其精华，加上世界著名病毒形态学泰斗 Frederick A. Murphy 教授等同行的无私之馈赠而编辑而成，为读者呈献了常见及重要的人类致病病毒的透射电镜照片。为便于查找，图谱按照现行的病毒分类学（核酸类型）进行编排，并对每种病毒的形态学特征加以说明。同时，结合编者自身的研究工作，还对轮状病毒、肾综合征出血热病毒、急性呼吸综合征冠状病毒的形态发生学进行了较深入的描述。作者希望，本图谱能为广大病毒学同道，尤其是为那些正在学习病毒学的学子们提供参考。

编 者

2016年1月

# 目 录

病毒形态学原理简介 .....	1
第一章 DNA 病毒 .....	6
第一节 痘病毒科 ( <i>Poxviridae</i> ) .....	6
痘苗病毒、传染性软疣病毒、伪牛痘病毒、天花病毒	
第二节 疱疹病毒科 ( <i>Herpesviridae</i> ) .....	14
人单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、EB 病毒、水痘-带状疱疹病毒	
第三节 腺病毒科 ( <i>Adenoviridae</i> ) .....	28
人腺病毒 5 型、人腺病毒 41 型	
第四节 乳头瘤病毒科 ( <i>Papillomaviridae</i> ) .....	36
人乳头瘤病毒病毒样颗粒	
第五节 多瘤病毒科 ( <i>Polyomaviridae</i> ) .....	40
JC 多瘤病毒病毒样颗粒、SV40	
第六节 细小病毒科 ( <i>Parvoviridae</i> ) .....	43
腺相关病毒、博卡病毒病毒样颗粒	
第二章 反转录病毒 .....	47
第一节 嗜肝 DNA 病毒科 ( <i>Hepadnaviridae</i> ) .....	47
乙型肝炎病毒	
第二节 反转录病毒科 ( <i>Retroviridae</i> ) .....	51
人类免疫缺陷病毒、人 T 淋巴细胞白血病病毒	
第三章 双链 RNA 病毒 .....	61
呼肠孤病毒科 ( <i>Reoviridae</i> ) .....	61
人轮状病毒、猴轮状病毒、鼠轮状病毒、呼肠孤病毒	
第四章 负链 RNA 病毒 .....	76
第一节 正黏病毒科 ( <i>Orthomyxoviridae</i> ) .....	76
流感病毒	
第二节 副黏病毒科 ( <i>Paramyxoviridae</i> ) .....	85
仙台病毒、新城疫病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞病毒、麻疹病毒	

第三节	丝状病毒科 ( <i>Filoviridae</i> )	97
	埃博拉病毒、马尔堡病毒	
第四节	弹状病毒科 ( <i>Rhabdoviridae</i> )	104
	狂犬病毒	
第五节	布尼亚病毒科 ( <i>Bunyaviridae</i> )	111
	肾综合征出血热病毒、发热伴血小板减少综合征病毒、裂谷热病毒、辛诺柏病毒、拉克罗斯病毒	
第六节	沙粒病毒科 ( <i>Arenaviridae</i> )	138
	温州病毒、拉沙热病毒	
第五章	正链 RNA 病毒	145
第一节	披膜病毒科 ( <i>Togaviridae</i> )	145
	盖塔病毒、风疹病毒、东方马脑炎病毒、辛德毕斯病毒、罗斯河病毒	
第二节	黄病毒科 ( <i>Flaviviridae</i> )	157
	日本脑炎病毒、寨卡病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、圣路易斯脑炎病毒	
第三节	冠状病毒科 ( <i>Coronaviridae</i> )	168
	急性呼吸综合征冠状病毒、肠道冠状病毒	
第四节	杯状病毒科 ( <i>Caliciviridae</i> )	177
	人诺如病毒、人诺如病毒病毒样颗粒	
第五节	星状病毒科 ( <i>Astroviridae</i> )	179
	人星状病毒	
第六节	小 RNA 病毒科 ( <i>Picornaviridae</i> )	182
	脊髓灰质炎病毒、甲型肝炎病毒、肠道病毒 71 型、柯萨奇病毒	
第六章	朊病毒	191
	羊搔痒病相关纤维	
附录 1	噬菌体的形态	194
附录 2	支原体的形态	196
附录 3	常规电镜样本制作技术简介	197
附录 4	病毒形态检测结果的分析	203
附录 5	电镜样本操作中的生物安全建议	208
附录 6	重要医学病毒分类简表 (按核酸类型)	210

## 病毒形态学原理简介

“百闻不如一见”一语道破视觉在人类认识客观世界的关键作用。病毒形态学是研究病毒形态结构特征及其形态发生的一门学科。病毒的种类繁多，形态结构各异，大小也不相同。但病毒的形态具有独特性，可根据其形态特征进行病毒的检测和鉴定。因此，病毒形态学在病毒鉴定和病毒致病机制等研究方面发挥着重要作用。由于病毒很小（通常为 20 ~ 200nm），无法通过光学显微镜直接观察，研究病毒形态学必须借助电子显微镜技术（以下简称“电镜技术”）。

### 【病毒的化学组成和结构】

病毒的形态结构受到其化学组成的影响。病毒颗粒的基本化学组成是核酸和蛋白质，有的病毒还具有脂质包膜，这些化学成分形成病毒的各种结构（图 1）。所有成熟的病毒至少是由一种或几种蛋白质和一种核酸（DNA 或 RNA）组成。一个完整的病毒颗粒通常由衣壳、核酸、包膜及刺突等结构组成（图 2）。



图 1 病毒的化学组成<sup>[1]</sup>

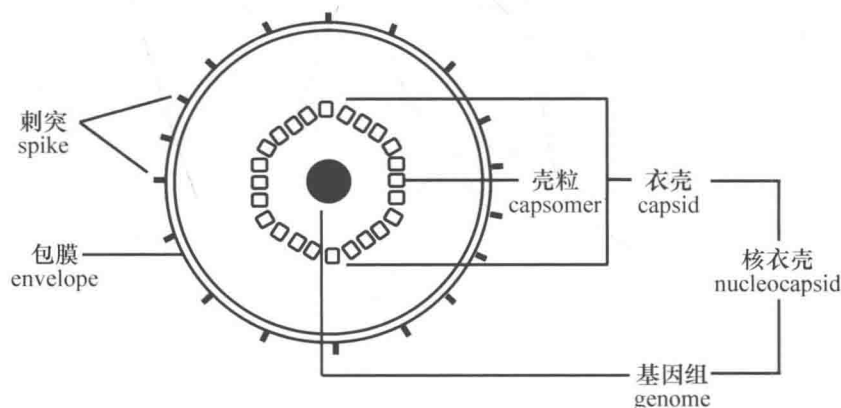


图 2 病毒的结构示意图



### (一) 衣壳

病毒衣壳 (capsid) 主要由蛋白质组成, 衣壳内包裹着由病毒核酸和与其相结合的蛋白质等构成的病毒核心。病毒衣壳的形态是病毒分类或病毒鉴定的重要依据。衣壳由壳粒 (capsomer) 以非共价键方式结合形成, 壳粒形成电镜下可见的形态亚单位 (图 3)。不同病毒的壳粒数目不同, 如腺病毒有 252 个, 疱疹病毒有 162 个, 乳头瘤病毒则有 72 个。壳粒由蛋白质或多肽构成, 是衣壳的化学亚单位或结构亚单位。病毒的衣壳具有多种功能, 包括能够保护病毒核酸, 使其免受核酸酶或其他理化因素的破坏; 参与病毒感染细胞的过程, 决定病毒对宿主细胞的嗜性; 具有抗原性, 诱导宿主产生特异性免疫反应等。

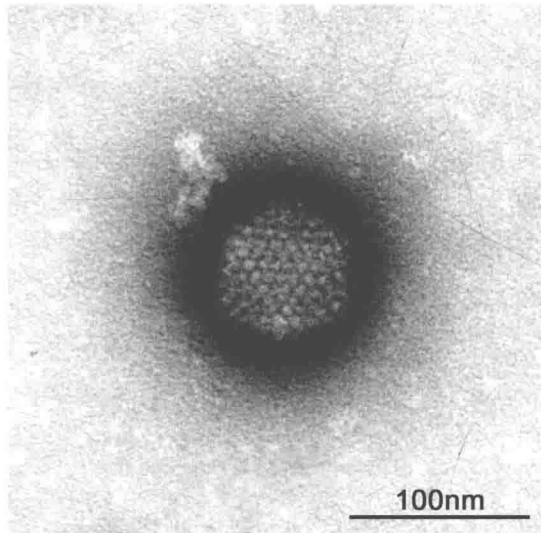


图 3 腺病毒, 其壳粒清晰可辨

### (二) 核酸

病毒核酸是病毒基因组 (genome) 的重要组成部分, 每个病毒只含有一种核酸, DNA 或者 RNA, 决定病毒的遗传和变异特征。病毒的衣壳与其内部的病毒基因组等结构合称为核衣壳 (nucleocapsid)。病毒核酸的形式多样化, 如双链 DNA、单链 DNA、双链 RNA、单链 RNA (又分为正链 RNA 和负链 RNA)、分节段 RNA、线状 DNA 和 RNA、环状 DNA 等。DNA 病毒核酸多为双股 (除细小病毒外), RNA 病毒核酸多为单股 (除呼肠孤病毒外)。病毒核酸的类型及形式也是病毒分类的重要依据。

### (三) 包膜及刺突

除了蛋白衣壳与核酸等结构外, 有些病毒还具有包膜 (envelope) 和刺突 (spike) 结构。病毒包膜由脂质组成, 为脂质双层膜, 来源于宿主细胞。包膜具有维系病毒结构、

保护病毒衣壳的作用。包膜上的突起结构称为刺突（图4），刺突由蛋白质组成。刺突具有多种生物活性，是启动病毒感染（吸附、穿入）所必需的。脂溶剂可去除包膜使病毒丧失活性。基质蛋白位于包膜与核衣壳之间，具有支撑包膜、维持病毒结构的作用，并在病毒出芽成熟过程中发挥重要作用。

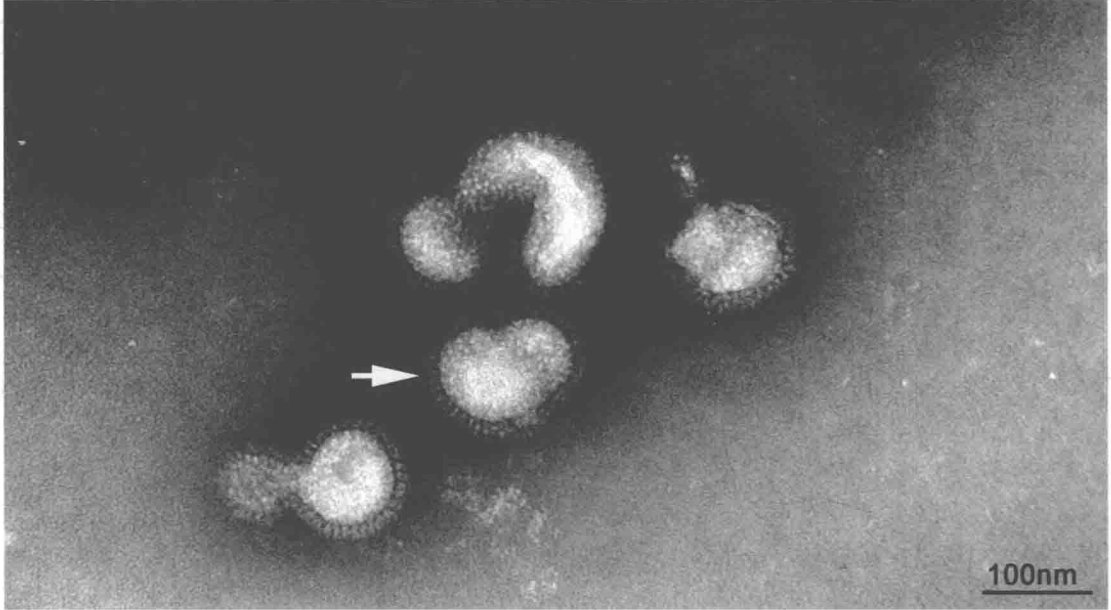


图4 流感病毒包膜上的刺突（箭头示）

### 【病毒的形态结构类型<sup>[2, 31]</sup>】

病毒结构的形式很多。很多病毒呈立体对称结构，大致可以分为三种：二十面体立体对称结构、螺旋对称结构和复合对称结构。

#### （一）二十面体立体对称

二十面体立体对称（icosahedral symmetry）的病毒衣壳是由20个等边三角形组成的立体结构，包括12个顶角、20个三角面和30条边（图5）。病毒的顶角、三角面及边均由壳粒构成。腺病毒的结构是典型的二十面体立体对称。二十面体立体对称结构呈2-3-5轴对称（图5）。2-3-5轴对称是指以30条边的任何一条的中心点为中心，对准其相对边的中心点作为中轴，则相邻的两个位置形态总是相同；以20个三角面任何一个面的中心与其相对三角面的中心为轴旋转时，有三个位置相同；以12个顶的任何一个顶与其相对的顶作为中轴旋转时，有五个面形态相同互相对称。在二十面体立体对称病毒衣壳上，顶角的壳粒总是与周围五个相等的壳粒为邻，此壳粒称为五邻体（penton）；在三角面或边上的每个壳粒与其六个间距相等的壳粒为邻，此壳粒称为六邻体（hexon）。除痘病毒外，几乎所有脊椎动物DNA病毒核衣壳均为二十面体立体对称结构。部分RNA病

毒核衣壳也呈二十面体立体对称结构，如星状病毒、杯状病毒、黄病毒、披膜病毒、小RNA病毒等。

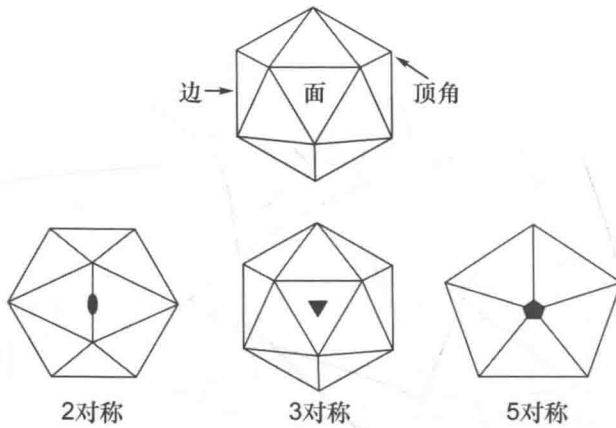


图5 二十面体立体对称结构示意图  
2对称、3对称及5对称的轴的位置分别以椭圆、三角形及五边形表示。

## (二) 螺旋对称

螺旋对称 (helical symmetry) 的病毒衣壳沿着轴心进行螺旋排列，形成高度有序的结构。蛋白亚单体盘绕成对称的螺旋状或弹簧状衣壳，衣壳呈中空的圆筒状 (图6)，核酸位于其中。螺旋结构是一种螺旋状而不是简单堆砌的圆盘结构。一个螺旋由它的直径及螺距两个因素确定，螺旋式堆积具有均一结构的蛋白亚基。许多动物病毒为螺旋对称型，且包裹一层脂质膜。动物病毒中螺旋对称的病毒均属有包膜的单股RNA病毒，如弹状病毒、正黏病毒和副黏病毒等。



图6 仙台病毒的螺旋对称核衣壳 (箭头示)

### (三) 复合对称

呈复合对称 (complex symmetry) 的病毒结构复杂, 既有螺旋对称又有立体对称, 仅少数病毒为复合对称结构。具有复合对称结构的典型例子是有尾噬菌体 (tailed phage), 病毒由头部、尾部、附属的尾盘和尾丝等结构组成, 包装有病毒核酸的头部通常呈立体对称, 尾部呈螺旋对称。动物病毒呈复合对称的目前仅见于痘病毒, 其病毒核心呈对称的哑铃状, 在病毒核心两侧有对称的侧体结构。

#### 【主要参考文献】

- [1] 洪涛. 生物医学超微结构与电子显微技术. 北京: 科学出版社. 1984: 386-398.
- [2] Harrison SC. Principles of virus structure. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2013: 2160-2184.
- [3] 黄文林. 分子病毒学. 北京: 人民卫生出版社. 2006: 33-45.

# 第一章 DNA 病毒

## 第一节 痘病毒科 (Poxviridae)

痘病毒科最受关注的人类病毒为天花病毒，该病毒导致的天花是一种烈性传染病，曾在人类历史上导致上亿人死亡。中国东晋时期（公元 340 年）葛洪记录的天花症状是人类最早的关于天花的可靠文字记载。1798 年英国医生琴纳发明了接种牛痘预防天花的方法，开启了人类预防病毒性传染病的先河。世界卫生组织于 1980 年宣布人类已经消灭了天花。一些动物痘病毒也可以感染人类，尤其是没有进行过痘苗免疫的人群，1970 年第一次记录了发生在西非和中非的猴痘病毒感染人事件<sup>[1]</sup>，其对人类的潜在威胁值得关注。

### 【基本特征】

根据宿主不同，痘病毒科分为脊椎动物痘病毒亚科 (Chordopoxvirinae) 和昆虫痘病毒亚科 (Entomopoxvirinae)。脊椎动物痘病毒亚科分类见表 1-1-1<sup>[2]</sup>，该亚科中可导致人类疾病的病毒包括：天花病毒 (*Variola virus*)、猴痘病毒 (*Monkeypox virus*)、牛痘病毒 (*Cowpox virus*) 和人传染性软疣病毒 (*Molluscum contagiosum virus*) 等。昆虫痘病毒亚科感染昆虫。

表 1-1-1 脊椎动物痘病毒亚科分类

亚科	属	种 (举例)
脊椎动物痘病毒亚科 (Chordopoxvirinae)	正痘病毒属 ( <i>Orthopoxvirus</i> )	痘苗病毒 ( <i>Vaccinia virus</i> )、天花病毒 ( <i>Variola virus</i> )、猴痘病毒 ( <i>Monkeypox virus</i> )、牛痘病毒 ( <i>Cowpox virus</i> )
	副痘病毒属 ( <i>Parapoxvirus</i> )	口疮病毒 ( <i>Orf virus</i> )、伪牛痘病毒 ( <i>Pseudocowpox virus</i> )
	软疣痘病毒属 ( <i>Molluscipoxvirus</i> )	人传染性软疣病毒 ( <i>Molluscum contagiosum virus</i> )
	禽痘病毒属 ( <i>Avipoxvirus</i> )	鸡痘病毒 ( <i>Fowlpox virus</i> )、金丝雀痘病毒 ( <i>Canarypox virus</i> )
	山羊痘病毒属 ( <i>Capripoxvirus</i> )	山羊痘病毒 ( <i>Goatpox virus</i> )、绵羊痘病毒 ( <i>Sheeppox virus</i> )
	兔痘病毒属 ( <i>Leporipoxvirus</i> )	黏液瘤病毒 ( <i>Myxoma virus</i> )、野兔纤维瘤病毒 ( <i>Hare fibroma virus</i> )
	猪痘病毒属 ( <i>Suipoxvirus</i> )	猪痘病毒 ( <i>Swinepox virus</i> )
	鹿痘病毒 ( <i>Cervidpoxvirus</i> )	长耳鹿痘病毒 ( <i>Mule deerpox virus</i> )
	亚塔痘病毒属 ( <i>Yatapoxvirus</i> )	塔纳痘病毒 ( <i>Tanapox virus</i> )

痘病毒有包膜，对各种消毒剂（例如活性氯、碘伏、季铵盐类、氯己定葡萄糖酸盐、醛类、醇类等）敏感<sup>[3]</sup>。天花病毒能够在病人病灶处剥落的皮屑或结痂中存活长达 13 年<sup>[4]</sup>。天花病毒可在多种哺乳动物细胞和鸡胚中生长。多数副痘病毒易于在原代羊或牛细胞中生

长,但不能在鸡胚中生长<sup>[1]</sup>。成熟的痘苗病毒颗粒在氯化铯中的浮力密度是  $1.272 \text{ g/cm}^3$ <sup>[5,6]</sup>。

痘病毒基因组是线性双链 DNA,大小为 100kb (副痘病毒) ~ 300kb (禽痘病毒),基因组两端有末端反向重复序列。病毒基因组编码 150 ~ 300 种蛋白质。成熟病毒的衣壳上有约 30 种未糖基化的蛋白,参与病毒吸附 (A26L、A27L、D8L 等)、入胞 (A16L、A21L、F9L 等) 和病毒的形态发生 (A9L、A13L、A14L 等),或与病毒毒力相关 (A14.5L、F14.5L、I5L)。病毒的核心结构上有约 50 种蛋白,其中约 30 种是酶类,包括 RNA 聚合酶 (含 RPO 147、RPO 132、PRO 35 等多个亚基)、加帽酶、多聚 A 聚合酶等;病毒核心的非酶蛋白有 A3L、A4L、A10L 等。在病毒最外层的脂质包膜上还有数种糖基化的病毒蛋白<sup>[1]</sup>。

痘病毒科中天花病毒和传染性软疣病毒两种病毒仅有人类宿主。天花病毒主要通过呼吸道飞沫传染,也可通过接触带毒的皮疹渗出物或渗出物污染的物品传播。天花病死率为 30% ~ 40%,以高热和皮肤出现脓疱为特征。传染性软疣病毒通过皮肤直接接触传染,引起传染性软疣。其他痘病毒如猴痘病毒 (*Monkeypox virus*)、牛痘病毒 (*Cowpox virus*) 和口疮病毒 (*Orf virus*) 等偶可通过接触感染人类。人感染猴痘病毒后,除导致与天花病毒相似的症状外,还可导致颌下淋巴结、腹股沟淋巴结肿大。牛痘病毒主要导致感染部位(如手指)皮肤出现脓疱及疼痛。口疮病毒主要导致感染部位出现结节性和乳头瘤状皮肤损伤<sup>[1]</sup>。

### 【形态学与超微结构】

痘病毒在形态上有 3 个特征性结构:病毒衣壳外部具有条索状结构、一个双凹面的哑铃形核心体及核心体两侧的两个侧体。

**1. 负染观察** 除副痘病毒(呈卵圆形)之外的其他痘病毒几乎均呈砖形,大小约为  $225\text{nm} \times 300\text{nm}$ ,表面为条索状结构(图 1-1-1、图 1-1-2)。痘病毒可呈两种形态:一种为 M 型即桑葚状 (mulberry),病毒颗粒表面随机排列众多条索状结构(图 1-1-1A);另外一种呈囊状为 C 型 (capsule),其表面缺乏条索状结构,边缘较 M 型平滑(图 1-1-1B)。有时可见 M 型病毒颗粒中心部位向外凸出,凸出部位的周边呈相对凹陷状态,当病毒侧立时其中央凸出部位更为明显(图 1-1-1C),凸出部位与病毒侧体部位相对应。副痘病毒呈卵圆形,大小约为  $150\text{nm} \times 200\text{nm}$ ,表面的条索呈平行状规则排列,不同方向的条索呈交叉状(图 1-1-3)。上述形态特点使得副痘病毒易于与其他痘病毒鉴别。有时可见痘病毒包被有脂质包膜(图 1-1-3)。

**2. 超薄切片观察** 病毒颗粒仅出现在细胞质内及细胞外,细胞核内无病毒颗粒(图 1-1-4、图 1-1-5)。不成熟的病毒颗粒由明显界限包绕而呈圆形或新月形,其体积较成熟颗粒大(图 1-1-6A)。有的不成熟病毒颗粒开口于细胞质内。病毒内部可呈空心状,也可部分或全部被高电子密度物质填充(图 1-1-6A)。不成熟的病毒颗粒多聚集形成包涵体结构,包涵体内可见高电子密度基质(图 1-1-6B),其参与病毒的包装。由于切面轴向及病毒成熟程度的不同,病毒颗粒在切片上的形态也有所差异。成熟的病毒颗粒可见其两个侧体及哑铃状核心(图 1-1-7A)。病毒颗粒也可呈圆形、椭圆形或砖形等不同形态(图 1-1-7B)。

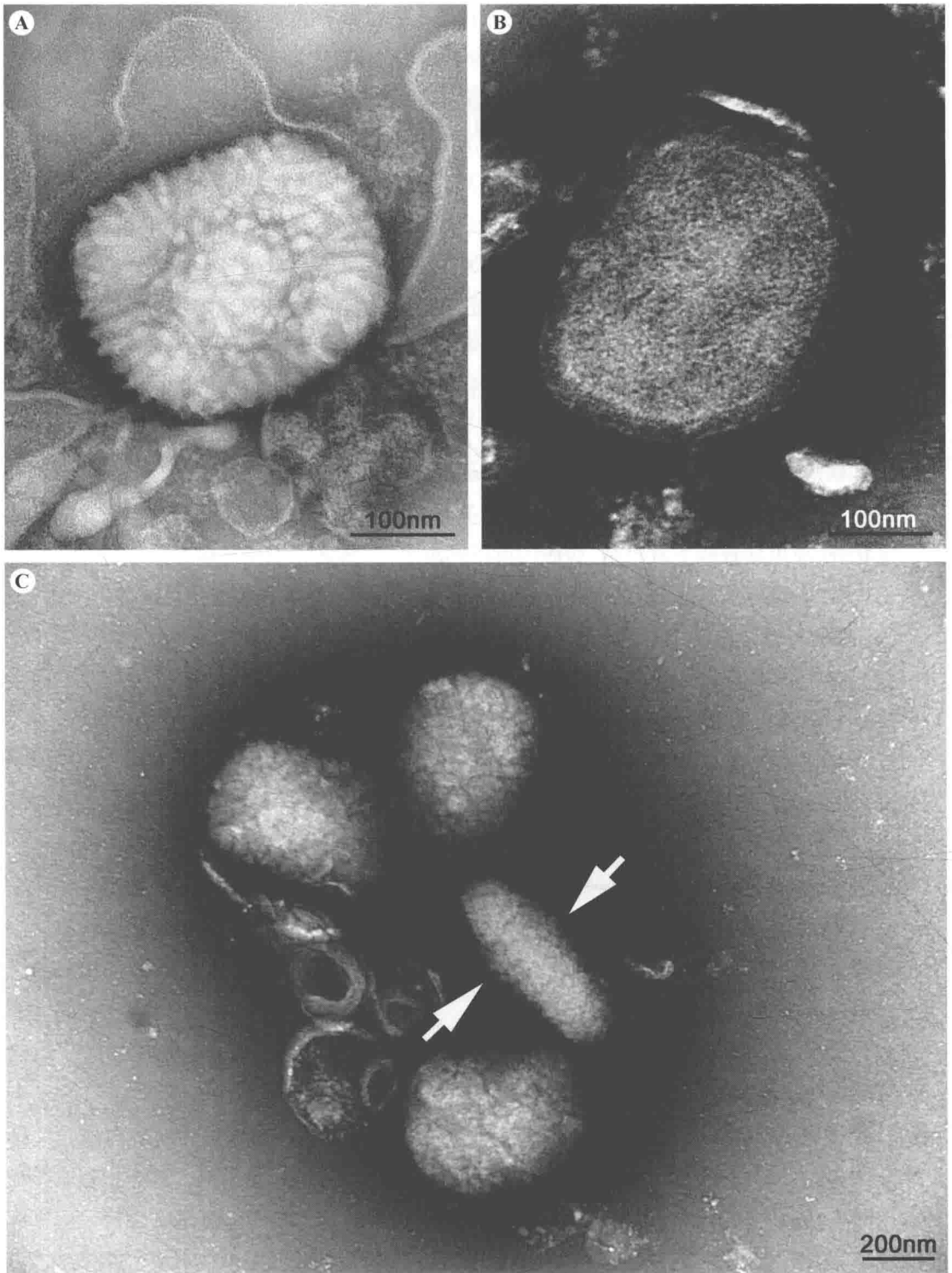


图 1-1-1 痘苗病毒形态 (负染)

A. M 型病毒颗粒, 病毒表面有无序排列的条索状结构; B. C 型病毒颗粒, 病毒表面无条索状结构, 边缘平滑; C. 箭头示侧立的病毒颗粒, 病毒颗粒中心部位突起

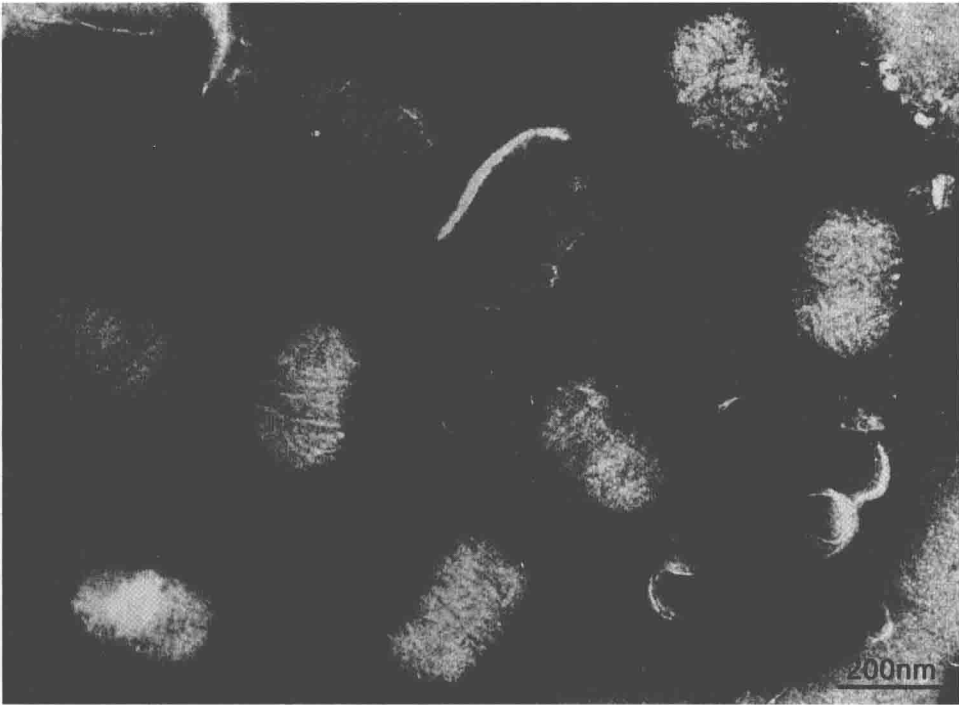


图 1-1-2 人传染性软疣病毒形态（负染）

病毒颗粒呈砖形，表面有无序排列的细长条索状结构。引自：洪涛等，人类病毒性肿瘤——传染性软疣病毒超微结构的研究，微生物学报，1963，9（4）：321-333（略有修改）

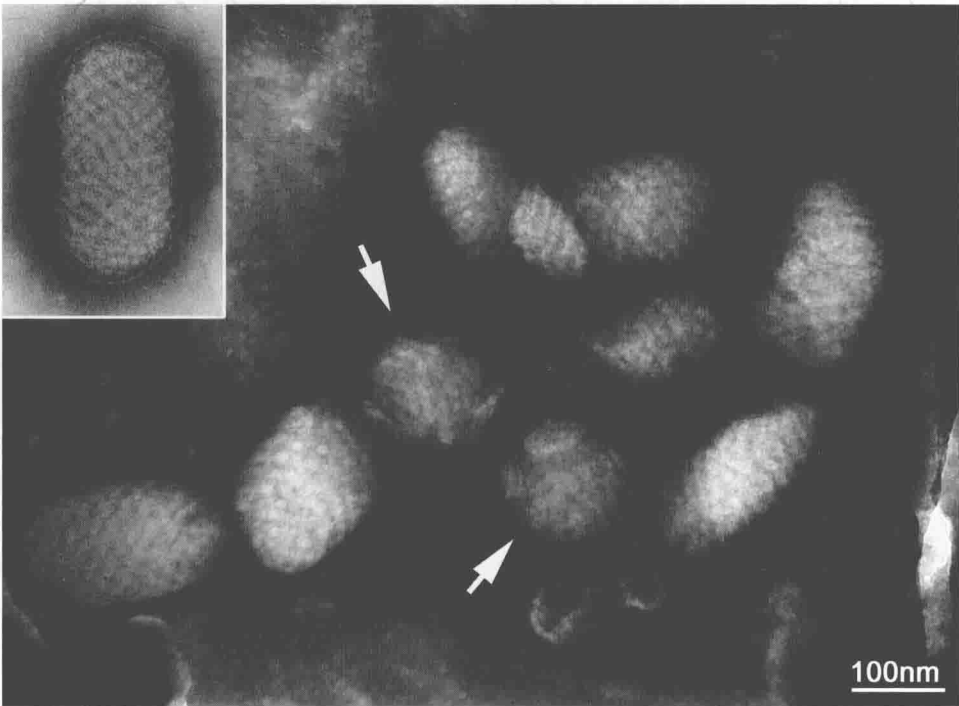


图 1-1-3 伪牛痘病毒形态（负染）

病毒颗粒呈卵圆形，其表面可见平行排列的条索状结构，该结构呈交叉状。箭头示纵立的病毒颗粒，插图示有脂质包膜包被的病毒颗粒



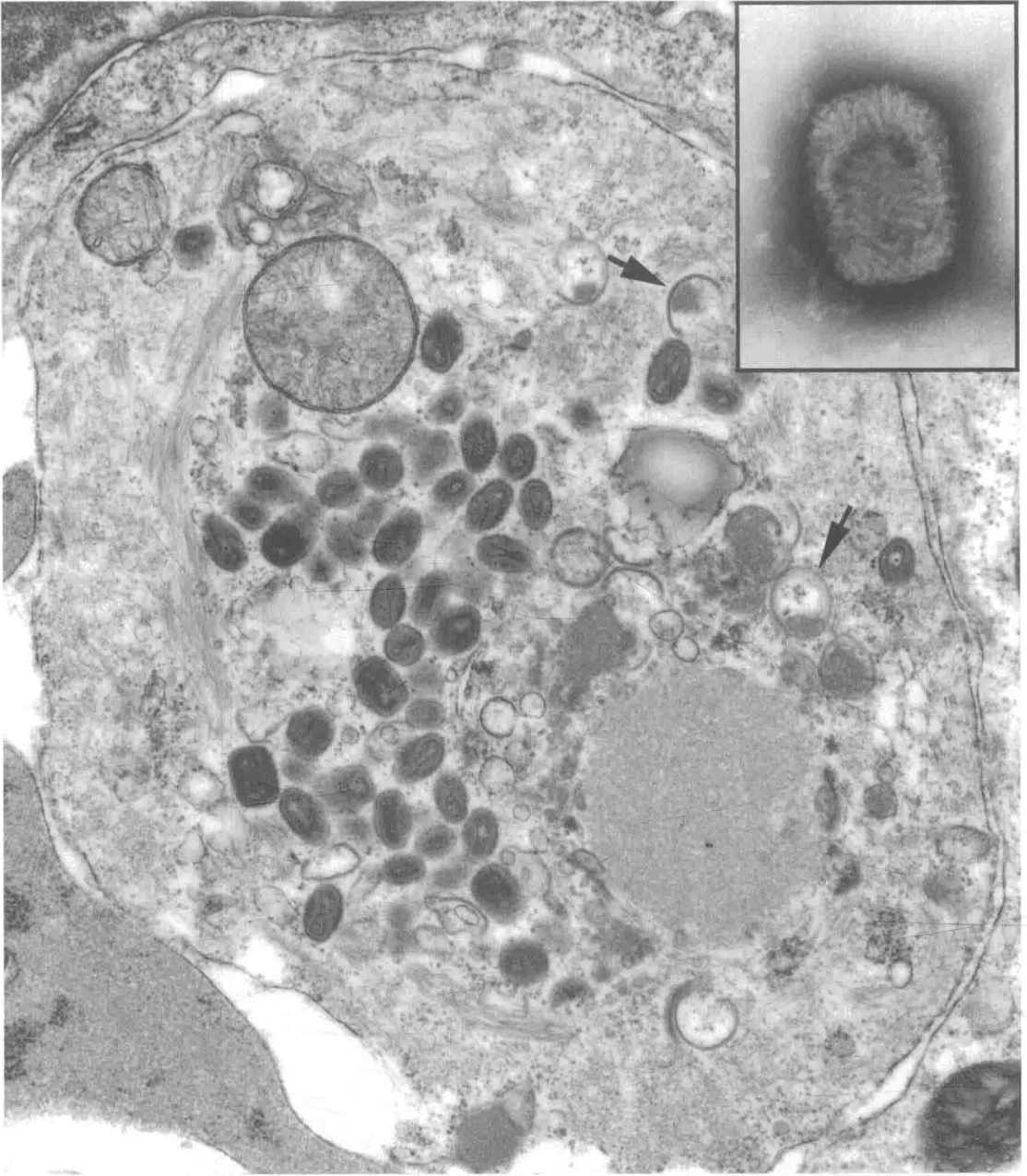


图 1-1-4 天花病毒在细胞内的形态 (鸡胚细胞超薄切片)

细胞质内聚集大量呈高电子密度的病毒颗粒, 病毒颗粒因切片位置不同而呈现不同形态, 不成熟病毒颗粒呈新月形或圆形 (箭头示), 插图示天花病毒负染形态。本图由美国得克萨斯大学 Frederick A. Murphy 教授提供并惠允使用 (略有改动)