

比较医学丛书



常见和新发传染病动物模型

秦 川 张连峰 主编



中国协和医科大学出版社

常见和新发传染病动物模型

秦 川 张连峰 主 编
许黎黎 刘江宁 周文君 副主编

编委(按姓氏笔画排序)

王 卫	中国医学科学院医学实验动物研究所
王千秋	中国医学科学院皮肤病研究所
王宝玺	中国医学科学院皮肤病研究所
邓 巍	中国医学科学院医学实验动物研究所
占玲俊	中国医学科学院医学实验动物研究所
龙福泉	中国医学科学院皮肤病研究所
许黎黎	中国医学科学院医学实验动物研究所
刘江宁	中国医学科学院医学实验动物研究所
刘克剑	中国医学科学院医学实验动物研究所
刘维达	中国医学科学院皮肤病研究所
向志光	中国医学科学院医学实验动物研究所
齐淑贞	中国医学科学院皮肤病研究所
张 丽	中国医学科学院医学实验动物研究所
张 瑾	中国疾病预防控制中心
张连峰	中国医学科学院医学实验动物研究所
张晓娟	中国医学科学院医学实验动物研究所
林树柱	中国医学科学院医学实验动物研究所
周文君	中国医学科学院医学实验动物研究所
赵长城	中国医学科学院医学实验动物研究所
秦 川	中国医学科学院医学实验动物研究所
徐艳峰	中国医学科学院医学实验动物研究所
梁 虹	中国医学科学院医学实验动物研究所
董晓平	中国疾病预防控制中心病毒病研究所
鲍琳琳	中国医学科学院医学实验动物研究所
戴 婷	中国医学科学院皮肤病研究所
魏 强	中国医学科学院医学实验动物研究所

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

常见和新发传染病动物模型 / 秦川, 张连峰主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2011. 12

(比较医学丛书)

ISBN 978-7-81136-601-3

I. ①常… II. ①秦… ②张… III. ①传染病-医用实验动物-试验模型
IV. ①R-332②R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 239701 号

比较医学丛书
常见和新发传染病动物模型

主 编: 秦 川 张连峰
责任编辑: 田 奇

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条9号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16 开
印 张: 29.5
字 数: 600 千字
版 次: 2012 年 1 月第 1 版 2012 年 1 月第 1 次印刷
印 数: 1—2000
定 价: 170.00 元

ISBN 978-7-81136-601-3/R·601

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

人类与病原微生物的斗争是没有止境的，在医学高度发达的今天，感染性疾病仍然是人类健康的最大威胁，全球每年死于感染性疾病的患者超过 1500 万。从 20 世纪 70 年代以来，平均每年都有一种新发或再发传染病的发生，因此，对感染性疾病的防控是医学界面临的最大的挑战之一。感染性疾病动物模型是研究病原与宿主相互作用、免疫调节、疫苗和治疗药物评价等不可或缺的重要环节。在传染病专项和新药专项的支持下，联合国内感染性疾病动物模型研究和使用方面的专家，我们编写了这部以感染性疾病动物模型制备和分析为主要内容的专著，也是比较医学系列丛书中的一部。本书的第一到七章概括介绍了我国流行的主要病毒、细菌和真菌及其可感染的动物，新发传染病，病原与宿主的相互适应和协同进化，动物模型和感染性动物模型建立的一般原则等内容。第八到三十二章分别介绍了流感病毒，艾滋病毒，乙型肝炎病毒，丙型肝炎病毒，甲、丁、戊型肝炎病毒，朊病毒，埃博拉病毒，汉坦病毒，轮状病毒，生殖器疱疹病毒，人乳头瘤病毒，EV71 病毒，结核菌，肠出血性大肠杆菌，李斯特菌，军团菌，霍乱弧菌，鼠疫耶尔森菌，淋球菌，莱姆螺旋体，梅毒苍白螺旋体，生殖道沙眼衣原体等近 40 种对我国人口健康影响较大的病原微生物特点和动物模型。第三十三到三十六章介绍了人源化动物、自身免疫系统失常所致皮肤病动物模型、免疫相关基因工程小鼠资源和动物生物安全实验室管理等内容。这是一部比较系统的介绍感染性疾病动物模型的特征和制备分析技术的专著，相信会对从事感染性疾病研究的同行们有一定的参考价值。

衷心感谢中国疾病预防控制中心和中国医学科学院皮肤病研究所的专家参与本书的编写，他们的付出为本书增色不少，衷心感谢中国医学科学院医学实验动物研究所的年轻作者们付出的辛劳和汗水，他们的稿件经过多次修改，这也是他们在修远的科学道路上求索的一小步，衷心感谢传染病专项和新药专项的支持，使之可以尽快出版。

希望国内的同行们批评指正，携手并进，为我国传染病防控共同努力。

秦 川 张连峰
2011 年 10 月

目 录

第一章 病毒与人类疾病·····	(1)
第一节 病毒结构和特点简述·····	(1)
第二节 病毒的危害·····	(3)
第三节 病毒感染的类型·····	(7)
第四节 病毒的感染途径·····	(8)
第五节 我国常见人际传播性病毒的病原·····	(10)
第二章 细菌与人类疾病·····	(19)
第三章 真菌与人类疾病·····	(35)
第一节 真菌的生物学特点简介·····	(35)
第二节 真菌对人类健康的危害·····	(36)
第三节 机体对真菌的防御机制·····	(37)
第四节 我国常见人际传播性真菌病原·····	(39)
第五节 几种常见真菌感染模型动物简介·····	(43)
第六节 非哺乳动物模型与真菌病研究·····	(45)
第四章 新发传染病·····	(49)
第一节 新发传染病的定义、分类和特点·····	(50)
第二节 新发传染病对人类威胁和社会安全的威胁·····	(54)
第三节 新发传染病发生及传播原因·····	(56)
第五章 宿主与病原相互适应的机制·····	(60)
第一节 物种的相互适应和协同进化研究及生物学意义·····	(60)
第二节 宿主与寄生虫的协同进化·····	(62)
第三节 宿主与细菌的协同进化·····	(63)
第四节 病毒与宿主的协同进化·····	(68)
第六章 疾病动物模型的概念和一般原则·····	(74)
第一节 人类疾病动物模型·····	(74)
第二节 无菌动物、悉生动物和无抗原动物在比较医学研究中的应用·····	(79)

第七章 传染病动物模型的标准和模型选择	(81)
第一节 传染病动物模型制备的一般标准	(82)
第二节 传染病动物模型的分类标准	(83)
第三节 传染病动物模型的选择与应用	(85)
第四节 传染病动物模型标准化要求	(87)
第五节 传染病动物模型的局限性	(90)
第六节 传染病动物模型制备的准备和一般方法	(91)
第八章 流感动物模型	(93)
第一节 流感病毒概述	(93)
第二节 流感的流行病学	(95)
第三节 流感的病理学	(96)
第四节 流感病毒感染动物模型制备技术	(97)
第五节 流感病毒感染动物模型制备技术	(100)
第九章 艾滋病动物模型	(108)
第一节 艾滋病毒的生物学特性	(108)
第二节 艾滋病动物模型比较	(113)
第三节 艾滋病 SIV/SAIDS 动物模型的制备方法	(116)
第四节 艾滋病动物模型研究、应用的规范化要求	(121)
第十章 乙型肝炎动物模型	(124)
第一节 乙型肝炎病毒的生物学特点	(124)
第二节 乙型肝炎动物模型	(125)
第三节 乙型肝炎动物模型比较医学用途	(138)
第四节 常用乙型肝炎动物模型制备技术	(139)
第十一章 丙型肝炎动物模型	(144)
第一节 丙型肝炎病毒的生物学特点	(144)
第二节 HCV 感染动物模型比较	(145)
第三节 常用 HCV 感染模型制备技术	(152)
第十二章 甲、丁、戊型肝炎模型	(156)
第一节 甲型肝炎病毒	(156)
第二节 丁型肝炎动物模型	(162)
第三节 戊型肝炎动物模型	(167)

第十三章 朊病毒动物模型·····	(173)
第一节 朊病毒及朊病毒病概述·····	(173)
第二节 动物模型的研究和比较·····	(178)
第三节 常用动物模型的制备技术·····	(192)
第十四章 埃博拉病毒动物模型·····	(195)
第一节 埃博拉病毒的生物学特征简介·····	(195)
第二节 埃博拉病毒动物模型的比较·····	(201)
第三节 常用动物模型的制备方法·····	(204)
第十五章 汉坦病毒动物模型·····	(216)
第一节 汉坦病毒的生物学特征·····	(216)
第二节 汉坦病毒常用动物模型及制备方法·····	(225)
第十六章 B 组轮状病毒动物模型·····	(233)
第一节 生物学特性·····	(233)
第二节 常用动物模型的制备·····	(238)
第十七章 生殖器疱疹动物模型·····	(243)
第十八章 尖锐湿疣和人乳头瘤病毒动物模型·····	(247)
第十九章 手足口病动物模型·····	(252)
第二十章 结核感染动物模型·····	(264)
第一节 结核分枝杆菌的特征、流行病、病理与抗药性·····	(264)
第二节 结核动物模型的比较·····	(271)
第三节 模型的制备·····	(275)
第四节 结核感染动物模型的应用·····	(279)
第二十一章 肠出血性大肠杆菌动物模型·····	(283)
第一节 肠出血性大肠杆菌的生物学特性·····	(283)
第二节 肠出血性大肠杆菌常用模型的制作·····	(292)
第二十二章 李斯特菌动物模型·····	(297)
第一节 李斯特菌的病原生物学、流行病学和临床病理学·····	(297)

4 常见和新发传染病动物模型

第二节	李斯特菌感染的动物模型·····	(301)
第二十三章	军团菌动物模型·····	(307)
第一节	军团菌病的病原生物学、流行病学和病理学特征·····	(307)
第二节	常用动物模型的制作·····	(310)
第二十四章	鼠疫动物模型·····	(315)
第一节	鼠疫的病原学、流行病学和病理学特征·····	(315)
第二节	鼠疫的动物感染模型·····	(321)
第二十五章	霍乱菌动物模型·····	(331)
第一节	霍乱弧菌的生物特性·····	(331)
第二节	霍乱弧菌的流行病学·····	(333)
第三节	霍乱菌动物模型·····	(335)
第二十六章	淋病动物模型·····	(338)
第二十七章	梅毒疾病动物模型·····	(342)
第二十八章	莱姆病动物模型·····	(348)
第二十九章	生殖道沙眼衣原体感染模型·····	(360)
第三十章	肺部继发感染动物模型·····	(364)
第一节	肺炎球菌感染动物模型·····	(364)
第二节	白色念珠菌肺炎模型·····	(369)
第三节	肺烟曲菌感染动物模型·····	(371)
第四节	卡氏肺孢子菌肺炎模型·····	(375)
第三十一章	艾滋病引发的继发感染模型·····	(380)
第一节	艾滋病继发真菌感染·····	(380)
第二节	艾滋病继发病毒感染·····	(381)
第三节	艾滋病继发细菌性感染·····	(384)
第四节	艾滋病继发原虫感染·····	(386)
第三十二章	病毒性心肌炎与动物模型·····	(389)
第一节	病毒性心肌炎·····	(389)

第二节	病毒性心肌炎动物模型·····	(393)
第三节	自身免疫性心肌炎动物模型·····	(397)
第三十三章	人源化小鼠艾滋病模型制备技术·····	(401)
第三十四章	皮肤病动物模型·····	(416)
第一节	系统性红斑狼疮动物模型·····	(416)
第二节	银屑病动物模型·····	(417)
第三节	自身免疫性疱病动物模型·····	(420)
第三十五章	传染病、免疫及炎症相关小鼠模型资源·····	(424)
第一节	与传染病相关的小鼠模型资源简介·····	(425)
第二节	疫苗研究的小鼠模型·····	(434)
第三节	免疫、感染研究动物模型应用和未来·····	(435)
第三十六章	实验动物生物安全管理·····	(440)
第一节	实验动物生物安全概述·····	(440)
第二节	实验动物危害的监督与管理·····	(449)
第三节	动物实验室的防护要求·····	(457)
第四节	实验动物的使用原则·····	(459)

第一章 病毒与人类疾病

第一节 病毒结构和特点简述

1898 年 Beijerinck 在描述烟草花叶病时用能通过细胞滤器，能在感染的活细胞内增殖，不能在体外生长等特点概括了这种致病因子的特点，这是最先提出的病毒概念。20 世纪初期人们对病毒的认识日趋深入，知道了黄热病、脊髓灰质炎均是由能通过细胞滤器的致病因子引起的疾病，但直到 20 世纪 30 ~ 50 年代，人们才集中精力研究病毒的本质，了解到绝大多数病毒是超显微的、没有细胞结构的，由一个或几个 RNA 或 DNA 分子构成，覆盖着由一种或数种蛋白质组成的外壳，有的还披有更为复杂的包膜的感染性因子。

一、一般病毒的结构

除亚病毒外，病毒体主要由核酸和蛋白质组成。核酸是一套完整的基因所组成的病毒基因组，携带包含了病毒增殖、遗传等功能的遗传信息，从而保证了病毒遗传特性的连续性和稳定性。核酸的外层是蛋白质外壳，称衣壳，衣壳起保护核酸的作用。衣壳与核酸共同组成核衣壳。无包膜的病毒，核衣壳即是病毒体，有些病毒在衣壳外层还有 1 ~ 2 层包膜，包膜与病毒的抗原性、致病性等均有密切关系（图 1-1）。

病毒的衣壳蛋白由于结构不同，在形态上显示出不同的对称性，已明确的有立体对称病毒，如腺病毒；螺旋对称病毒，如流感病毒；复杂对称病毒，如痘病毒。有的病毒，如轮状病毒，包被有双层蛋白衣壳。除痘病毒外，病毒包膜一般来源于宿主细胞，在形态及结构上显示了很大的复杂性。病毒包膜外还有突起，不同的病毒其突起的形态和数量也有所不同。由于结构的差异及病毒在大小上的不同，病毒的形态差别很大，在电镜下显示规则形态的有圆形、子弹形、杆形等，还有一些病毒为不规则形态，如流行性出血热病毒等。

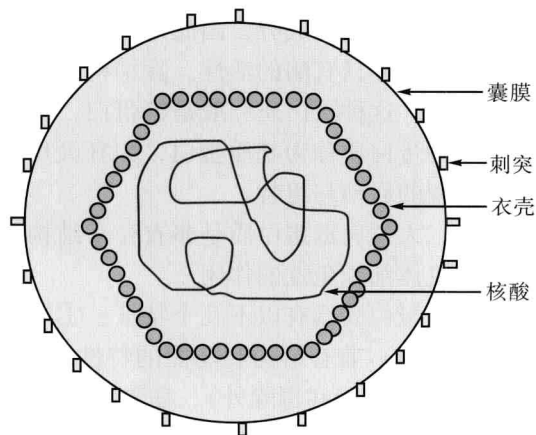


图 1-1 病毒结构示意图

二、病毒基因组结构

1. 病毒核酸的类型 病毒核酸有 4 种类型, 包括: 单链 DNA 病毒, 如微小病毒; 双链 DNA 病毒, 如疱疹病毒、腺病毒等; 单链 RNA 病毒, 如副黏病毒; 双链 RNA 病毒, 如昆虫多角体病毒。

2. 病毒 DNA 结构 病毒 DNA 分子如同真核细胞和细菌的 DNA 分子一样, 其主要结构是两条反向平行的碱基配对链。绝大多数病毒 DNA 是双链, 也有单链, DNA 分子可以是线形的, 也有环状的。病毒 DNA 的鸟嘌呤与胞嘧啶 (G + C) 含量在不同病毒中差异很大, G + C 含量可作为病毒分类的依据之一。

噬菌体仅含单链 DNA, 而在动物病毒中, 只有微小病毒含单链 DNA, 噬菌体 DNA 分子在天然状态时是没有末端的, 结构为共价闭合环状。微小病毒 DNA 有重复倒置的序列, 以至形成发夹样结构, 这种结构在病毒复制中起作用。

动物病毒双链环状 DNA 有两种类型: 一种为共价闭合双链的环形结构 (闭合环), 另一种为在一股上有缺口的双链环形结构 (缺口环)。

3. 病毒 RNA 结构 RNA 病毒基因组也有单链的或双链的, 而且有的是单一分子的, 有的是分段的。除发现人 δ 肝炎病毒为单链环状 RNA 外, 其余所有的病毒 RNA 都是线状的。然而, 布尼亚病毒、沙粒病毒以及披膜病毒科的辛德毕斯病毒的线状 RNA 分子有特殊的末端结构, 这些分子都能以环状形式存在。RNA 病毒的 RNA 分子具有一定的二级结构, 其中的碱基配对区可能是控制转录、翻译和/ (或) 包装入病毒体的信号。

根据 RNA 病毒的基因组 RNA 链的数目、极性、是单一分子还是分段等特征, 可将它们分为以下类型: ①单一分子的侵染性线状正链 RNA; ②单一分子的非侵染性线状负链 RNA; ③分段的侵染性线状正链 RNA; ④分段的非侵染性线状负链 RNA; ⑤双链 RNA; ⑥线状的正链 RNA 二倍体; ⑦单一分子的非侵染性环状负链 RNA。

三、一般病毒蛋白质的结构

所有病毒都含有一种或几种蛋白质。第一大类病毒蛋白质是衣壳蛋白, 一般认为衣壳蛋白是病毒的结构成分, 因此也叫结构蛋白。它包含少量高度专一性的酶分子, 或者说结构蛋白本身亦具有酶的活性。除结构蛋白外, 有包膜病毒中还有其他类型的蛋白质, 称为囊膜蛋白, 这种蛋白质一般是糖蛋白, 在有些有包膜病毒中, 囊膜蛋白和衣壳蛋白之间还有另一种蛋白质称为基质蛋白, 如狂犬病病毒的 M1、M2 基质蛋白, 这些蛋白质参与病毒感染过程的启动与组装。

第二大类病毒蛋白质是非衣壳 (结构) 蛋白, 这种蛋白主要参与病毒核酸的复制, 也有诱导机体细胞免疫的作用。

病毒蛋白质具有以下几个特征: ①衣壳蛋白是病毒的主要结构成分; ②吸附蛋白 (包括成熟蛋白) 兼有结构和功能的特性, 有些还具有酶的活性; ③在所有 RNA 病毒中 (小 RNA 病毒和包膜病毒除外), 病毒 RNA 还携带有与转录有关的酶类编码区; ④由病毒基因组编码的与病毒复制有关的酶类、阻遏蛋白或其他因子不参与构成成熟的病毒颗粒。

第二节 病毒的危害

病毒在宿主细胞中复制会对宿主造成损伤,这种损伤可能是病毒复制过程中破坏细胞导致的后果,也可能是宿主的免疫系统识别被感染细胞后作出的过激反应引起,或两者兼而有之。临床上病毒感染表现出的各种症状包括发热、组织损伤、疼痛、恶心等。病毒对细胞的危害将在下面详细叙述。

一、病毒感染引起的细胞病变

1. 致细胞病变效应 病毒在细胞内增殖引起细胞变性、死亡裂解等细胞损伤,称为病毒的致细胞病变效应 (cytopathic effect, CPE)。许多病毒感染体外培养细胞后能造成可见的细胞变化,如变圆、脱落、融合、裂解等。病毒的复制直接对细胞造成杀伤作用是对宿主细胞造成伤害的重要原因,如脊髓灰质炎病毒感染后会破坏中枢神经系统的神经元细胞,这正是小儿麻痹症的原因。病毒除了直接抑制或诱导细胞的凋亡外,还能影响其他方面:①抑制宿主细胞的大分子合成,很多杀细胞病毒编码的早期蛋白能将宿主细胞的合成机制据为己有,抑制甚至关闭宿主细胞 RNA 和蛋白质的合成,继而影响 DNA 的合成,导致细胞正常代谢紊乱,最终导致细胞死亡。②细胞功能障碍,某些病毒感染细胞后可使宿主细胞膜的通透性增高,破坏细胞内外的离子平衡,影响细胞营养物质的摄入和废物的排出。还有一些病毒,如麻疹病毒和副流感病毒,可介导感染细胞和邻近非感染细胞的融合,形成多核巨细胞,造成细胞功能障碍。③影响细胞溶酶体及细胞器的功能,细胞基本代谢的紊乱导致膜系统通透性增高,进一步使得溶酶体内的各种酶扩散到胞质中引起细胞的自溶。此外有些病毒还能影响内质网、高尔基复合体的功能,抑制细胞内各种物质的正常运转。

2. 稳定状态感染 某些不具有杀细胞效应的病毒(如有囊膜病毒)所引起的感染称为稳定状态感染。病毒对感染细胞的代谢以及溶酶体影响不大,成熟的病毒多以出芽方式释放,病程缓慢、病态轻微,细胞短时间内不会裂解和死亡,但细胞膜的受体可被破坏,并出现细胞融合及细胞表面产生新的抗原等。

3. 细胞凋亡 由于病毒感染,细胞通过自身的指令启动“自杀”的一种生物学过程;也称为“程序性死亡”。细胞在病毒子代产出之前自行死亡,是宿主细胞的重要防御机制;而由于病毒的杀细胞感染导致的死亡,常发生在病毒复制完成之后。

4. 包涵体的形成 某些病毒感染细胞中,在普通光学显微镜下可见胞质或胞核内出现嗜酸或嗜碱性染色、大小不同和数量不等的圆形或不规则的团块结构,称为“包涵体”,又称为“内基小体”(negri body)。包涵体的本质可能是病毒颗粒的聚集体或病毒增殖留下的痕迹,也可能病毒感染引起的细胞反应物。

5. 病毒基因组的整合与细胞转化 某些 DNA 病毒的全部或部分核酸,或 RNA 病毒基因组经反转录后产生的 cDNA,插入至细胞染色体中,称为整合。病毒与细胞相互作用后,使细胞发生转化,显示恶性表型或生化代谢的改变。肿瘤的发生在于细胞增殖和分化失常。

同一种肿瘤病毒转化不同的细胞出现不同的表型，不同的肿瘤病毒转化同一类型细胞也会出现不同的表型变化。体外转化需时较短，仅需几小时至几天，体内致癌需时较长，要几个月甚至几年。病毒转化细胞过程中细胞的生长方式、表面结构以及内部均会发生改变。病毒转化细胞主要通过病毒癌基因（viral oncogene, V-onc）编码癌蛋白（oncoprotein）发生作用，主要包括以下几种方式。

（1）作用于细胞膜：细胞膜含各种受体，在配体的刺激下可以调节细胞的生长、分裂等生理过程。病毒癌基因产物有的为生长因子受体类似物，可不断刺激细胞进行增殖。生长因子，如 V-sis（猴肉瘤病毒癌基因）编码的 p28 和血小板源性生长因子（PDGF）相似，可以与 PDGF 受体结合，导致含有 PDGF 的细胞转化，还可刺激 PDGF 受体合成。生长因子受体类似物，如 V-erb-B（禽类成红细胞增多症病毒癌基因）蛋白与表皮生长因子（EGF）受体同源；V-fms（猫肉瘤病毒癌基因）蛋白与单核巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）的受体同源；V-ros（禽类肉瘤病毒癌基因）蛋白与胰岛素受体结构相似。

（2）跨膜信号传导：通过跨膜信号传导分子，包括与表面联系的细胞质内的信号传导蛋白，如蛋白激酶和 G 蛋白（G 蛋白为鸟苷酸结合蛋白，具有 GRP 酶活性）等，能调节信号传入。有的病毒癌基因产物具有类似 G 蛋白的作用，但不能有效地调节信号输入，而处于持续信号传入状态。如 V-ras 癌基因家族（小鼠肉瘤病毒癌基因）产物（p21 蛋白）能与 GTP 及 GDP 结合，并具有 GTP 酶活性。当 p21 与 GTP 结合传出促使 DNA 合成的信息时，导致细胞的分裂和增殖，同时 GTP 分解为 GDP。p21 虽能也能与 GDP 结合，但无促生长活性。当 p21V-ras 或活化 p21V-ras 分子氨基末端的甘氨酸被其他氨基酸取代而丧失氨基末端的 α 螺旋时，与 GTP 结合力减弱，GDP 酶活性也减低，不易使 GTP 水解为 GDP，自身调节作用被阻断，使细胞无休止地分裂和增殖而呈恶性生长。

（3）作用于细胞质：细胞含有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、蛋白激酶 C（PKC）等，当被激活后，产生细胞第二信使分子，如 cAMP、磷酸肌醇等，改变跨膜离子进入和细胞内离子转运，如 Ca^{2+} 的进入和转运。又如 V-raf（小鼠肉瘤癌细胞基因），编码产物为 p75^{gag-raf}，为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在细胞信号传递系统中处于 ras 产物的下游，协助 p21^{ras} 不断传递有丝分裂信号，加速细胞 DNA 合成和细胞生长。

（4）作用于细胞核：细胞核中含有核蛋白，包括 DNA 结合蛋白和调节基因转录的调节蛋白。如 V-fos（FBJ 小鼠肉瘤病毒癌基因）蛋白位于细胞核内，具有结合特异 DNA 序列和激活基因转录的活性，因而具有转录因子功能。V-rel（禽类肉状内皮组织增生的癌基因），与转录因子 FN-KB 为同类物，可诱发鸟类淋巴肉瘤和白血病。

上述肿瘤病毒的病毒癌基因产物可作用于细胞多个部位而改变细胞代谢，致使细胞发生癌变，此称为病毒基因多效性作用（pleiotropic coactions）。

二、病毒感染引起的机体病变

1. 组织器官损伤和组织器官的亲嗜性 在大多数情况下，病毒对细胞的致病变作用可导致组织和器官的损伤和功能障碍。病毒对机体组织的致病作用是有选择性的。例如，流感病毒和鼻病毒对呼吸道黏膜有亲嗜性；天花病毒和疱疹病毒对皮肤黏膜细胞有亲嗜性；脑炎病毒和脊髓灰质炎病毒则对神经组织具有亲嗜性。

2. 免疫病理损伤

(1) 体液免疫机制：许多病毒如狂犬病病毒、流感病毒、单纯疱疹病毒等侵入细胞后，能诱发细胞表面出现新抗原。这种抗原与特异性抗体结合后，在补体参与下可引起细胞的破坏。例如，登革热病毒在体内与相应抗体在红细胞和血小板表面结合，激活补体，造成红细胞和血小板破坏，因而出现出血和休克综合征。但是，麻疹病毒感染后所致的亚急性硬化性全脑炎（subacute sclerosing panencephalitis, SSPE）病人体内虽然有高水平的特异性抗体，但神经元中却可持续存在麻疹病毒，推测可能由于病毒抗原的改变，从而逃避了免疫攻击。

绝大多数急性病毒感染都有循环免疫复合物的一过性存在。病毒抗原与抗体结合成中等大小的复合物沉积于肾或小血管而引起免疫复合物病；这些复合物沉积于皮肤和关节的小血管壁时，则引起皮疹或结节性红斑；如果损害严重，则引起结节性周围动脉炎；如沉积于基底膜、肾小球和小动脉则引起肾小球肾炎和动脉管炎。

除了局部作用外，抗原抗体复合物还引起全身性反应。如出血性病毒引起的弥散性血管内凝血，就是因为组胺的释放，血管通透性增加，纤维蛋白原沉积于肾、肺、脑垂体，引起栓塞和出血。

有的病人受病毒感染后，还可引起局部的过敏反应。如感染呼吸道合胞病毒，虽然婴幼儿体内有高水平的来自于母体的抗体，但易发生细支气管炎和喘息性支气管炎，这可能就是 IgE 介导的局部过敏反应。

(2) 细胞免疫病理作用：虽然细胞免疫在某些病毒感染恢复期的重要作用越来越被人们所认识，但特异性细胞毒性 T 细胞（CTL）可同时攻击受病毒感染而出现新抗原的靶细胞。在 HCV 感染的患者中，CTL 的免疫应答不足以清除 HCV，此时 CTL 主要是造成组织细胞的损伤。有报道用 HCV 的核衣壳蛋白反复刺激，并诱发该蛋白特异的 CD8⁺ 细胞介导的 CTL，这种 CTL 的作用又受到 HLA-I 类分子 B44 的限制，HLA-B44 限制的 CTL 反应是造成肝细胞损伤的主要原因。

也有人认为在 HBV 感染中，T 细胞加工处理 HBV 膜抗原后，可将其传递到其他 T 细胞，这既可引起细胞繁殖，也可以因激活 CTL 细胞而导致这些细胞溶解产生免疫抑制。

最近的研究表明：CD8⁺ 细胞介导的 CTL 在单纯疱疹病毒（herpes simplex virus, HSV）的致病中起作用。动物实验证明 HSV 的糖蛋白 B（bB）对 CTL 的抑制是必需的，体内敲除 CD8⁺ CTL 细胞，HSV 所致疾病的发生率和严重性均有所下降。

3. 病毒与肿瘤 1911 年 Rous 首次提出了病毒能致鸡发生肿瘤后，病毒引起动物肿瘤已是确定的，鸡、鼠、猫的血白血病、肉瘤、淋巴瘤和小鼠的乳腺癌，兔和猴的纤维瘤均由病毒引起。在病毒诱发人的肿瘤方面，几种病毒确与人类癌症关系密切，如 HPV 与宫颈癌，HBV 与肝癌，EBV 与鼻咽癌。病毒致癌的主要依据有：①流行病学调查发现癌症病人体内有高效价的病毒抗体；②在癌组织或细胞内可以检出病毒抗原或病毒核酸；③病毒在体外引起细胞转化。

1980 年发现人类 T 淋巴细胞白血病病毒以后，人类对病毒的致癌作用有了新的认识。估计人类肿瘤约有 1/6 与病毒有关。能引起肿瘤的病毒统称为肿瘤病毒（oncoviruses），包括 DNA 肿瘤病毒和 RNA 肿瘤病毒。肿瘤病毒作为一种生物致癌因子，在体外可使正常细

胞发生转化,使细胞生长方式、表面结构发生改变,并可在感染的细胞内出现病毒编码的大分子,若将这些转化细胞注入动物体内可诱生肿瘤。许多研究发现肿瘤病毒通过携入病毒癌基因,插入激活细胞癌基因或抑制细胞抑癌基因而使细胞发生转化或癌变。

DNA 瘤病毒包括 EB 病毒、人乳头状瘤病毒、人巨细胞病毒、单纯疱疹病毒和乙型肝炎病毒。它们的致癌机制各有所不同。

(1) EB 病毒:EB 病毒在人群中感染率较高,感染后可以在人体内终生潜伏存在,有时可引起感染细胞溶解死亡,也可能导致感染的宿主细胞发生恶性转化致癌作用。EB 病毒基因结构中有 84 个开放读码结构(ORF),包括 10 多个基因,但只有 9 个基因能编码 6 个 EBV 核抗原(EBNA)和 3 个潜在膜蛋白(MP 1~3),其在细胞转化过程中作用不相同,以 EBNA1、EBNA2、EBNA5 和 LMP1 作用更加重要。EBNA1 是 EB 病毒相关的恶性肿瘤唯一始终表达的蛋白质。EB 病毒致肿瘤发生的分子机制可能如下:①EB 病毒基因表达抗原作用于宿主细胞,诱导细胞恶性转化;②EB 病毒基因组整合入宿主细胞基因组或通过染色体易位、畸变引发肿瘤;③EB 病毒抗原作用于信号传导系统,干扰了宿主细胞的正常信号传导;④EB 病毒某些抗原成分具有癌基因活性或具有抑癌基因作用。

(2) 人乳头瘤病毒(HPV):HPV 是一组亲皮肤和膜上皮的病毒,主要感染人的生殖道和肛门皮肤、黏膜,产生良性或恶性肿瘤,体外 HPV 可使人角质细胞水生化,HPV 已在宫颈癌细胞株中发现。迄今为止已分离出致癌性 HPV60 余种,根据致癌性不同。分为低危性和高危性 HPV 两类,低危类如 HPV6、11,高危类如 HPV16,HPV18、HPV33 等。HPV 型别不同 DNA 序列也存在差异,共有 8 个开放读码框架。其中与转化有关的为 E6 和 E7 基因。E6 蛋白使 p53 功能减弱或丧失,使 p53 对细胞增殖周期相关因子 p21、PCNA、Cyclins、Cdks 的调节作用丧失,细胞中 DNA 损失累积造成蛋白癌变。E7 蛋白的锌指结构是 DNA 结合蛋白,单独可转化 NIH3T3 细胞、反式激活腺病毒 E2 启动子,与活化的 Ras 基因共转染可转化人上皮细胞。E7 蛋白可干扰抑癌蛋白 RB 与 E2F 结合而导致细胞增殖周期的紊乱,从而导致细胞恶性增生,引发肿瘤。

(3) 人巨细胞病毒(HCMV):HCMV 在机体内可长期潜伏感染,损伤机体的免疫功能,近年来,通过分子杂交检测肿瘤组织中 HCMV DNA 或抗原及血清流行病学研究,发现多种肿瘤,如结肠癌、前列腺癌、宫颈癌、睾丸癌与 HCMV 感染有关。研究证实,HCMV 感染引起染色体畸变率明显增高。有学者研究还发现,HCMV 感染 HEL 后原癌基因 C-jun、c-fos、c-myc 的 RNA 水平出现一过性快速增高,同时,HCMV 编码的 6.8×10^4 的蛋白激酶可激活 V-src、V-ves、V-abl、V-fos 等,也可引起细胞转化为肿瘤。

(4) 单纯疱疹病毒(HSV):HSV 在人群中感染机会很多,并可长期潜伏感染。研究发现,HSV-1 与唇癌发生有关。HSV-2 与宫颈癌发生有关。应用限制性核酸内切酶获得的 DNA 片段分段作转染试验表明,HSV 基因组具有转化活性,HSV-1 病毒基因组有一 23kb 片段使仓鼠胚肪细胞发生灶性转化,并能在半固体培养基中生长,此片段形态转化区 I(mtrI)编码一种能与 DNA 结合的糖蛋白。在 HSV-2 型病毒中发现 mtr II 和 mtr III 2 个片段。mtr II 在体外能转化仓鼠和大鼠胚胎细胞 BALB/3T3 以及 NIH/3T3 细胞。Mtr III 能转化仓鼠胚胎细胞。

(5) 乙型肝炎病毒(HBV):流行病学调查表明,慢性 HBV 感染是肝细胞肝癌发生的

重要原因。HBV 有 4 个开放阅读框,其中 X 蛋白具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性,可反式激活病毒自身、其他病毒和细胞基因,如 HBV 启动子及增强子、MHC-1 基因、C-myc、C-fos 和 C-iun 的启动子。也可反式激活 IL-1、IL-8 和 TNF 等多种细胞因子基因,促进细胞因子表达,加重肝炎症反应。HBV 可通过对野生型 p53 的作用,引起 p53 的变异,致肝细胞肝癌。

三、病毒感染引起免疫系统的变化

1. 炎症反应和免疫病理损伤 病毒感染病灶中最多见的是淋巴细胞和单核吞噬细胞浸润,是特异性细胞免疫反应如麻疹和疱疹的皮疹、流感的黏膜炎症和肺炎。另一类炎症反应就是抗原抗体补体复合物引起的多形核粒细胞及单核细胞浸润,如急性黄疸型肝炎等。

免疫病理损伤可分为第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型变态反应及自身免疫损伤。病毒感染偶尔会引起自身免疫,例如变态反应性脑炎,多发性神经炎,变态反应性血小板减少性紫癜等。

2. 免疫抑制 近 10~20 年来,观察到许多病毒感染都能引起免疫抑制,如流感、流行性腮腺炎、麻疹、风疹、登革热、委内瑞拉马脑炎、单纯疱疹、巨细胞病毒感染等,其急性期和恢复期患者外周血淋巴细胞对特异性抗原或促有丝裂原(PHA、ConA)的反应均减弱,结核菌素试验可转阴性。其引起免疫功能低下的原因,可能与病毒侵犯免疫细胞有关。①损伤淋巴细胞功能,病毒感染 T、B 淋巴细胞,抑制正常的免疫功能。如 HIV 在 $CD4^+$ T 细胞中增殖,引起 $CD4^+$ T 破坏、融合、凋亡,致使 $CD4^+/CD8^+$ 比例倒置,使感染者出现继发性免疫功能缺陷,因而极易并发病毒、真菌、寄生虫感染或恶性肿瘤发生;②诱导免疫耐受,如果病毒感染胸腺,就可能导致正在成熟的病毒特异性 T 细胞被清除而形成特异性的免疫耐受。如 LCMV 和 HBV 感染的慢性携带状态;③破坏抗原提呈细胞。有些病毒可以感染特殊的抗原提呈细胞,如巨噬细胞,可直接破坏或通过免疫病理反应而杀伤,最后导致对大多数抗原的普遍免疫耐受,并且体液免疫和细胞免疫亦可受损。

第三节 病毒感染的类型

一、呼吸道感染

病毒的急性感染潜伏期短、起病急、病程短。急性感染中,病毒在细胞中增殖,产生子代病毒,细胞死亡继而出现症状,并排出病毒。感染恢复时,体内病毒排出停止。在出现症状的前几天已经感染,干扰素在感染早期的限制病毒扩散中起重要作用。此后,细胞因子在摧毁病毒感染的细胞和清除病毒中起作用,少数人由于机体的杀病毒能力表现很弱,因此导致发病。在感染末期,特异性抗体和巨噬细胞也能清除游离的病毒。

二、慢性持续性感染

部分病毒感染宿主后,能在体内持续存在数月甚至数年,成为持续性病毒感染。这种

感染多以皮肤、中枢神经系统受累为特点，由于发病机制和临床表现不同，有下述类型。

1. 潜伏感染 病毒以急性原发感染或亚临床感染开始后，病毒在体内长期存在，宿主不表现任何症状，并无病毒排出。这种感染可因各种刺激，如紫外线照射、发热、月经、神经损伤、情绪变化等激发，出现急性感染的症状，并有病毒排出，但这种感染不扩散到身体其他部位，复发与抗体水平无关。人们最熟悉的例子是唇部疱疹病毒感染，原发感染后多年后可再发口或鼻部水疱，称为“热疱疹”。带状疱疹的复发感染在老年人中很普遍，疱疹以单一神经节分布的皮肤和黏膜多见。

2. 慢性感染 这种感染与潜伏感染的区别是机体长时间、甚至始终产生感染性病毒，但可能完全没有症状，也可能持续伴随症状。抗体与病毒结合成抗原抗体复合物，或者是抗体对感染细胞的细胞膜破坏是导致发病的原因。乙型肝炎病毒是一种十分重要的慢性感染性病毒。病毒从无症状携带者传递给另一个体主要通过输血或污染的器具传播，密切接触同样可以传染。近来，有人认为丙型肝炎病毒已经取而代之成为慢性感染性病毒的典型代表。风疹病毒也是慢性感染的病毒。

3. 慢病毒感染 慢病毒感染最初用于描述羊的瘙痒病，它是一种慢性进行性疾病，现在这一概念扩展到多种长期缓慢进行的致死性病毒感染。特点是病毒感染后潜伏期长，一旦出现症状，进行性发展，往往导致死亡。无论是潜伏期或发病期均能分离到病毒。属于这类的病原是慢病毒亚科的反转录病毒，如感染羊的 Visna（引起中枢神经系统脱髓鞘性脑炎）和人免疫缺陷病毒，另一种是引起亚急性海绵性脑病的病原，如羊的瘙痒病、貂脑病、人的震颤病和人朊病毒病等。

4. 耐受性感染 有人将这种感染归类于慢性感染。典型例子是小鼠淋巴细胞脉络丛脑膜炎，它是由淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒引起的。病毒通过垂直传播感染子代，引起子鼠对此病毒的终身耐受，子鼠出生时或一生中都没有症状，但体内排出大量的病毒。病毒与抗体可形成免疫复合物，沉积于肾小球即可发生慢性肾病。成年鼠发生淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒感染，常在两周内发生脑膜炎而死亡。在人类中尚未发现类似感染。

三、隐性感染

隐性感染是一种不引起临床症状的感染，也称为非显性感染或亚临床感染。机体感染病毒后，也有病毒增殖和子代病毒产生，但由于病毒毒力弱或机体免疫能力强，不足以造成细胞的损伤，从而不呈现或少呈现症状。这种感染常常因实验室检测到特异性抗体或分离到病毒而发现，临床不易诊断。典型的例子是脊髓灰质炎病毒感染，90% 以上的感染者没有症状。由于隐性感染的机体仍然能向外界排毒而成为传染源。

第四节 病毒的感染途径

在人类生存的自然环境中存在着各种不同类型的病毒，它们通过不同的途径侵入身体不同的部位，并引起疾病。同时病毒又可由靶细胞释放，从机体不同的部位排出体外，重