

Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS

严重急性呼吸系统综合征

主 编 · 贺福初

副主编 · 朱云平 王东根



科学出版社

www.sciencep.com

SARS

严重急性呼吸系统综合征

主 编：贺福初

副主编：朱云平 王东根

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, 严重急性呼吸系统综合征) 亦称非典型性肺炎 (atypical pneumonia), 是一种新型冠状病毒所致的呼吸系统传染性疾病。自 2002 年 11 月发现第一例 SARS 患者以来, 截止到 2003 年 5 月 26 日全球 31 个国家和地区 SARS 患者累计为 8202 人 (包括已康复者和部分疑似病人, 其中 4662 名患者已治愈, 725 名患者死亡)。其传染性之强、传播速度之快、流行范围之广、影响之大远超出人们想象。本书以求真务实的科学态度, 系统总结了 SARS 的流行规律、病理特征、诊断方法、治疗措施以及在病原体分离鉴定、流行病学模型、防治药物和疫苗等方面的最新研究进展, 阐述了冠状病毒与宿主的相互作用及致病机制, 总结了冠状病毒的起源、演变与进化规律, 系统分析了 SARS 冠状病毒的基因组及其编码产物, 提出了进一步开展 SARS 预防、诊断和治疗的研究思路。

本书内容丰富, 信息量大, 兼顾不同观点, 还附有 SARS 领域的重要网站等研究工具, 可作为医务人员和科技工作者研究 SARS 的专业参考书, 以及大学生、研究生的参考教材。

图书在版编目 (CIP) 数据

SARS: 严重急性呼吸系统综合征/贺福初主编. —北京: 科学出版社, 2003.5

ISBN 7-03-011557-9

I. S... II. 贺... III. 重症呼吸综合征—诊疗 IV. R563.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 040765 号

策划编辑: 马莹海/责任编辑: 鹿在堂 王静/责任校对: 柏连海

责任印制: 刘士平/封面设计: 王晓民

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>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003 年 5 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2003 年 5 月第一次印刷 印张: 15 3/4 插页: 2

印数: 1—3 000 字数: 295 000

定价: 35.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换<双青>)

本书编写人员

主 编：贺福初

副 主 编：朱云平 王东根

编写人员：（按姓氏汉语拼音排序）

陈廷贵 陈忠斌 杜春娟 郭立海 李 栋

荔建琦 彭瑞云 孙启鸿 曹 诚 孙言伟

唐 丽 万 平 魏广智 魏 来 吴松锋

许丹科 周钢桥

审 校：周永新

封面设计：王晓民

序 言

世纪伊始、万物逢青、环球萌万千气象、人间染无限春色之际，不料 SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, 严重急性呼吸系统综合征，亦称非典型性肺炎，atypical pneumonia) 出现。自 2002 年 11 月在广东省发现第一例病例以来，迅速蔓延到我国绝大部分省市以及香港、澳门和台湾，并相继在 30 多个国家出现了疫情，其传染性之强、传播速度之快、范围之广、影响之大旋即成为 21 世纪威胁全球人类健康的新型严重传染性疾患，并几近酿成“国难”与“世纪性、世界性劫难”，对人类社会、现代医学与科学提出了严峻的挑战。

面对这场突如其来的疫情，我国广大临床医务人员和医学科技工作者付出了艰苦的努力乃至生命的代价，以理性、智慧和血性，慷慨赴难，构筑起中华民族抵抗 SARS 狂潮的“长城”。鉴于 SARS 是人类共同的敌人，国际学术界与国际社会也以空前的团结和史无前例的效率，迅速形成国际协作网。其中，世界卫生组织 (WHO) 在项目组织、信息交流、技术支持和资源共享等方面发挥了至关重要的作用。短短几个月，在病原体分离鉴定、病毒基因组序列测定、流行病学模型建立、诊断技术开发、临床救治、疾病预防、药物和疫苗研究以及防护工具的研制等方面取得了一系列重要成果，开创了人类应对新型传染病、破解新型病原体的奇迹！在各国政府尤其是中国政府的强力行动下，世界各国尤其是我国的疫情正逐步得到控制。

但是我们亦应清醒地看到，蔓延凶潮虽被遏制，弹冠相庆尚待时日。首都北京仍是“硝烟不断”，宝岛台湾更是“浓烟滚滚”。学生返校、民工回城，以及大量久病未医者对各大医院的就医冲击，均可能导致 SARS 的“死灰复燃”、再度流行。而医院中正在接受治疗的数千各类 SARS 患者，还有待更有效的治疗。SARS 作为一种新型严重传染病，SARS 病毒作为以往一无所知的新型病毒，已有的研究成果只能是其“冰山一角”，因此仍是有待人们深掘的“未垦之荒”。

救命之急、防疫之需、研究之要，离不开对 SARS 及其对应病原体的系统认识和背景知识的了解。而 SARS 骤起，虽然各类书籍、报道甚至各类文献综述、评述如潮，但是“泥沙俱下、鱼目混珠”，广大医务人员与科技工作者在此“时间就是生命”的非常之刻缺乏足够的时间“雪泥寻爪”，自然难免“揣测、谣言常见，误导、传说不鲜”。更令人遗憾的是，虽然 SARS 书潮、文潮如海，但是竟无一本严谨、专业的 SARS 科学专著。

“国难”当头，匹夫有责。SARS 既是对人类生存的挑战，更是对科学的挑

战。在此背景下，出于科技工作者的良知和责任，从4月21日起，鄙人即组织本实验室的10余位年轻学者、学子组成了“SARS研讨班”，所有参加者均停掉手头正在进行的科研工作，废寝忘食、夜以继日、全力以赴地开展大量文献调研、分析、整理、综合工作，并进行了与多次的集体研讨。其间，这批年轻学人们置生死于度外、不畏SARS传染之险，在实验室集体经历了北京SARS的高峰期。他们本着求真务实的科学态度，且学且研，去伪存真，历时整一月，系统分析总结了SARS的流行规律、病原体SARS病毒的分离与确认及其所属的冠状病毒的分类、进化、多态性、基因组与蛋白质组、发病机制、与宿主的作用机制以及防诊治等方面的已有研究成果、经验和教训，并且对目前所存在的问题进行了初步的系统化分析。于5月10日完成了10万字左右的系统调研报告，并相继送交国家与军队有关部门的专家与领导。之后，多位专家呼吁在此报告的基础上，增加SARS的病理特征以及防诊治的相关内容，刊印发行，以填补学术界在此方面的空白。于是，又邀请了6位海内外专家（孙启鸿、魏来、曹诚、彭瑞云、许丹科、陈忠斌）参与此书的编写。

本书系统回顾了国内外SARS的流行概况、防治进展，综述了SARS的病理特征、诊断方法和治疗措施以及SARS病原体的分离与确认，阐述了冠状病毒与宿主的相互作用及致病机制，分析了冠状病毒的演变与进化，研究了SARS冠状病毒的基因组及其蛋白质组，提出了进一步开展SARS预防、诊断和治疗研究的科学思路抑或技术路线。衷心希望本书能成为广大医务人员和科技人员在防诊治SARS、研究SARS征程上的诤友、益友。

如前所述，SARS及SARS病毒对于人类社会、对于现代科技均是史未企及的。但是由于其极大的危害性和对科学的挑战性，SARS激发了全世界有志者极大的研究热忱乃至跨越“藩篱”的豪情。正因如此，SARS的研究进展以至突破速度，均远远超出了“日新月异”所能涵盖的范畴。我们这批年轻的学人们虽然一直在殚精竭虑地追赶历史的进程，记录下历史的“脉搏”，但我相信目前的草就之章一定是挂一漏万，因而只能收立此存照、抛砖引玉之效。而由于我等之辈的才疏学浅，贻笑之处自不会少，切望不吝赐教。

瑞典病理学家Folke Henschen说：“人类的历史即其疾病的历史”。此话也许言过其实，但有记载的人类历史已经反复证明：传染病大流行确实伴随着人类文明进程而来，并反过来对人类文明产生深刻乃至全面的影响。它往往比战争、革命、暴动等来得还要剧烈，因为它直接打击了文明的核心和所有生产力要素中最根本的要素——人类自身。“它不仅打击了他们的身体，也伤害了他们的心灵”。而为了避免“生灵涂炭”，古往今来，人类社会的精英们前赴后继、舍生忘死，战“疫妖”、降“瘟魔”，谱写了“动天地、泣鬼神”的华章。谨以拙作铭谢先贤、先烈们！铭谢发现、命名SARS并为其献身的伟大的意大利科学家Carolo Urbani博士！感谢率先资助我们实验室从事SARS研究的北京市科委生物技术和新医药

产业促进中心！感谢率先资助我实验室从事 SARS 研究的北京市科委！献给我国在抗治 SARS 一线牺牲的邓练贤、梁世奎、叶欣、李晓红等医务工作者！献给所有思于斯、爱于斯、奉于斯的无名英雄们！

“人生若比烛，苍生定如磐”，是为序。

贺福初

2003 年 5 月 21 日午夜于北京五棵松

目 录

序 言

第一章 人类历史上的疫病事件	1
1 传染病及其病原体简介	1
2 人类历史上的疫病事件及其历史性影响	2
2.1 第一阶段流行的瘟疫（公元前 5 世纪到 19 世纪中期）	2
2.2 第二阶段流行的瘟疫（自 19 世纪末至 20 世纪初）	4
2.3 第三阶段流行的瘟疫（20 世纪中期至 21 世纪初）	4
3 近三十年来世界上发生的主要疫病及其特点	5
4 建国后我国如何成功地消灭一些肆虐多年的传染病	7
5 影响人类传染病暴发和流行的因素	8
5.1 人类自身的变化	8
5.2 科学技术的进步	9
5.3 自然环境的变化	10
5.4 微生物的变化	10
5.5 公共卫生干预措施的崩溃	11
参考文献	11
第二章 SARS 的定义、暴发与流行	15
1 SARS 的定义	15
1.1 呼吸道传染病	15
1.2 肺炎	15
1.3 典型肺炎和非典型肺炎	15
1.4 SARS 的由来	17
1.5 SARS 的临床特征	17
1.6 WHO 建议的 SARS 病例定义(2003 年 5 月 1 日修正发布)[3]	18
2 世界多国的 SARS 暴发	19
2.1 SARS 暴发的概况	19
2.2 中国内地	21
2.3 其他国家和地区	24
3 SARS 的流行病学	27
3.1 传染源	27

3.2 传播途径	27
3.3 流行特征	27
3.4 病死率	28
3.5 人群易感性	28
3.6 影响因素	28
参考文献	28
第三章 SARS 的病理特征	30
1 概述	30
2 SARS 的组织病理学特点	30
2.1 肺脏	30
2.2 淋巴结	31
2.3 脾脏	31
2.4 心脏	32
2.5 肝脏	32
2.6 肾脏	32
2.7 肾上腺	32
2.8 胃肠道	32
3 SARS 病毒感染的细胞病理学特点	32
4 SARS 的超微结构改变	33
4.1 SARS 病毒的形态特征及组织分布	33
4.2 感染病毒的细胞的超微结构改变	35
4.3 SARS 病人主要脏器的超微结构改变	35
5 SARS 免疫组织化学研究	35
6 SARS 的病理机制	36
7 小结	36
参考文献	36
第四章 SARS 病原体的分离与鉴定	39
1 研究进展	39
1.1 SARS 病原体的确认	39
1.2 SARS 病毒基因组解码进展	42
2 研究人员分离并鉴定病原体	43
2.1 国际实验室网络的研究结果	44
2.2 中国	48
3 WHO 宣布 SARS-CoV 为 SARS 的病原体	49
4 联合研究带来的启示	50
4.1 寻找 SARS 病原体的过程中产生了诊断用技术方法	50

4.2 寻找病原体的研究模式为未来研究提供了经验	50
参考文献	50
第五章 SARS 冠状病毒的基因组及其编码产物	52
1 SARS 冠状病毒基因组测序进展	52
2 SARS 冠状病毒的基因组	52
2.1 冠状病毒基因组的结构	52
2.2 SARS-CoV 的基因组结构	56
3 SARS 冠状病毒基因组的编码产物	59
3.1 冠状病毒编码的蛋白	60
3.2 SARS-CoV 基因组编码的蛋白	61
4 SARS-CoV BJ01 的基因预测	65
4.1 基因预测方法	65
4.2 SARS-CoV BJ01 基因预测结果	65
参考文献	70
第六章 冠状病毒的分类与特征	72
1 概述	72
2 冠状病毒属的血清型分类	73
3 冠状病毒的结构蛋白	75
3.1 N 蛋白	75
3.2 M 蛋白 (又称 E1)	75
3.3 E 蛋白 (又称 sM)	76
3.4 S 蛋白 (又称 E2)	76
3.5 HE 蛋白 (又称 E3)	77
4 冠状病毒的基因组	78
4.1 冠状病毒的基因组	78
4.2 冠状病毒基因组的复制	78
4.3 冠状病毒的亚基因组 mRNA (subgenomic mRNAs, sgmRNA)	79
4.4 冠状病毒亚基因组 mRNA 的产生机制	80
5 冠状病毒颗粒的装配	82
6 冠状病毒引起人类疾病的主要临床表现	83
参考文献	84
第七章 冠状病毒的演变与进化	86
1 概述	86
1.1 RNA 病毒进化的基本概念[2]	87
1.2 RNA 病毒的重组[3]	89
1.3 病毒和宿主的协同进化	90

1.4	新病毒的产生与演化	92
2	冠状病毒种间进化	93
2.1	冠状病毒种间基因组比较	93
2.2	基因的进化速度及变异速率比较	95
2.3	冠状病毒的系统发育分析	96
2.4	HE 蛋白的进化	99
2.5	s2m 系统发育分析	99
2.6	SARS-CoV 进化的其他特征	101
3	SARS 病毒的种内进化	103
3.1	基因组多态性分析	104
3.2	种内系统发育分析及传染关系	112
4	SARS 病毒的可能来源、演变与“归宿”	114
	参考文献	116
第八章	冠状病毒与宿主的相互作用及致病机制	119
1	冠状病毒的蛋白	119
1.1	结构蛋白	119
1.2	非结构蛋白	120
2	冠状病毒与宿主相互作用中的 S 蛋白	120
3	冠状病毒的细胞受体	122
3.1	冠状病毒受体决定宿主范围	122
3.2	S 蛋白与病毒趋向性改变	124
4	禽流感病毒宿主改变对于 SARS-CoV 研究的启示	125
4.1	禽流感病毒的宿主改变	125
4.2	禽流感病毒宿主改变对 SARS-CoV 研究的启示	126
5	冠状病毒 S 蛋白受体结合域分析与 SARS-CoV 受体预测	126
5.1	冠状病毒 S 蛋白受体结合域	126
5.2	SARS-CoV 受体预测	127
5.3	SARS-CoV 受体与流感病毒 A、B、C 受体的关系	128
5.4	SARS-CoV 受体思考	129
6	冠状病毒的致病机制	130
6.1	冠状病毒致病性一般情况	130
6.2	冠状病毒对细胞的致病作用	130
6.3	冠状病毒对机体的致病作用	130
6.4	SARS-CoV 致病机制预测	131
	参考文献	131
第九章	SARS 的检测与诊断	137

1	SARS 病人样本的采集和处理	137
1.1	SARS 病人样本的采集	138
1.2	SARS 标本的运输	139
1.3	SARS 标本处理的生物安全性问题	139
2	SARS 检测诊断的主要方法	142
2.1	免疫学检测技术	142
2.2	分子生物学检测技术 (PCR)	143
2.3	病毒的细胞培养与分离	144
3	SARS 检测技术最新进展	145
3.1	免疫学检测技术	145
3.2	SARS 病原 PCR 检测技术	147
4	荧光定量 PCR 技术及其在 SARS 病毒检测中的应用	149
4.1	荧光定量 PCR 技术的发展现状	149
4.2	荧光定量 PCR 技术在 SARS 病毒检测中的应用	152
5	SARS 冠状病毒检测基因芯片	153
	参考文献	154
第十章	SARS 冠状病毒的免疫原性及其免疫预防	156
1	冠状病毒的免疫原性	156
2	TGEV 疫苗研究	157
2.1	灭活疫苗与减毒疫苗	158
2.2	使用沙门氏菌载体	158
2.3	与大肠杆菌热不稳定性肠毒素 (LT) 融合	158
2.4	与产毒性大肠杆菌鞭毛融合	158
2.5	其他表达系统	158
3	SARS 冠状病毒免疫原性的证据和分析	159
3.1	SARS 冠状病毒免疫原性的现有证据	159
3.2	SARS 冠状病毒的交叉免疫原性	160
3.3	SARS 冠状病毒免疫原性的检测与分析	160
3.4	SARS 冠状病毒诱导自身抗原的可能性	161
4	SARS 的主动性免疫预防——疫苗	162
4.1	SARS 冠状病毒的全病毒灭活疫苗	162
4.2	SARS 冠状病毒的基因工程疫苗	163
4.3	SARS 冠状病毒的多肽合成疫苗	164
4.4	SARS 冠状病毒的核酸疫苗	164
5	SARS 的被动性免疫预防——中和性抗体	165
5.1	大动物抗血清	165

5.2 小鼠单克隆抗体	165
5.3 人源(化)中和性单克隆抗体	166
6 小结	166
参考文献	167
第十一章 SARS 的治疗	172
1 病情监测	172
1.1 一般情况下的监测	172
1.2 呼吸监测	172
1.3 MODS 的监测	173
2 一般治疗	174
3 对症治疗	174
4 激素治疗	174
4.1 SARS 应用糖皮质激素的机制	174
4.2 应用指征	176
4.3 应用的禁忌症	176
4.4 应用方法和疗程	176
4.5 应用激素的注意事项	177
5 抗病毒治疗	177
5.1 利巴韦林	177
5.2 奥司他韦(达菲)	178
5.3 干扰素	178
6 预防和治疗继发细菌感染	178
6.1 喹诺酮类	179
6.2 新的大环内酯类药物	180
7 免疫治疗	181
7.1 特异性免疫治疗	181
7.2 非特异性免疫治疗	181
8 辅助呼吸治疗	181
9 MODS 治疗	182
10 心理治疗	182
11 中药治疗	183
12 儿童 SARS 的治疗	183
参考文献	184
第十二章 人类传染性疾病的遗传易感性	185
1 概述	185
2 传染性疾病遗传易感性研究的意义	187

3	引起严重免疫缺陷的单基因异常	188
4	常见传染性疾病的遗传易感性	189
4.1	结核病	189
4.2	疟疾	192
4.3	艾滋病	194
4.4	乙型肝炎	195
5	SARS 遗传易感性研究的可行性	195
6	传染性疾病遗传易感性的研究策略与方法	196
6.1	遗传流行病学方法	196
6.2	遗传标记的选择	201
6.3	SNP 分型技术	202
7	结语	203
	参考文献	205
附录 1	SARS 大事记	213
附录 2	SARS 领域的重要网站与国际协作网	224
1	世界卫生组织 (WHO) 及全球主要疫区政府部门的疫情通告	224
2	SARS 研究国际合作网	224
3	SARS 概述	225
4	SARS 防治的组织机构	226
5	SARS 临床治疗	229
6	SARS 相关病毒及病毒学网上资源	229
7	SARS 相关学术期刊	230
8	SARS 专题文献汇编	231
9	SARS 新闻报道	233

第一章 人类历史上的疫病事件

1 传染病及其病原体简介

在我们周围的环境中至少有 400 多种可以感染人类的病原体，包括无细胞结构的病毒直至多细胞的寄生虫。人体同这些病原体之间的关系十分复杂^[1]。

传染病是指由病原微生物，如朊毒体（prion）、病毒、衣原体、立克次体、细菌、真菌、螺旋体和寄生虫感染人体后产生的有传染性、在一定条件下可造成流行的疾病^[2]。

病毒性疾病：病毒性肝炎、疱疹病毒感染、人轮状病毒感染、风疹、登革热与登革出血热、流行性乙型脑炎、狂犬病、流行性感冒、副粘病毒感染、流行性出血热、艾滋病、脊髓灰质炎、新型肠道病毒感染和 SARS。

立克次体感染：流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒和羌虫病。

细菌感染：败血症、感染性休克、猩红热、流行性脑脊髓膜炎、伤寒、副伤寒、细菌性食物中毒、细菌性痢疾、霍乱、弯曲菌感染、白喉、百日咳、炭疽、布氏杆菌病和鼠疫。

螺旋体感染：钩端螺旋体病、回归热和莱姆病。

原虫感染：阿米巴病、疟疾、隐孢子虫病、黑热病和弓形虫病。

蠕虫感染：日本血吸虫病、并殖吸虫病、华支睾吸虫病、姜片吸虫病、丝虫病、钩虫病、蛔虫病、蛲虫病、旋毛虫病、绦虫感染和棘球蚴病。

历史上对人类危害和影响最大的 3 种流行病是：鼠疫、流感和天花。

流行性感冒：简称流感，是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。病原体分为甲、乙、丙三型，甲型极易变异，可引起反复流行或大流行，主要通过飞沫传播。20 世纪发生了 4 次世界性流感大流行^[3]。目前主要的流行株是新甲₁型 H₁N₁、甲₃型 H₃N₂ 及乙型流感病毒。平时流行的流感虽然没有如此致命，但是平均每年在美国也导致 11 万多人住院，3.4 万人死亡^[4,5]。

鼠疫：在历史上被称为黑死病，鼠疫的病原是鼠疫耶尔森菌，鼠疫主要流行于啮齿类动物中，属于自然疫源性疾​​病^[6]。人类主要通过染病的鼠蚤叮咬，或经呼吸道而被感染。本病传染性强，病死率高。过去 2000 年间，鼠疫对社会和经济的摧残是其他任何传染病和战争所无法匹敌的，一般认为曾发生过 3 次世界性的鼠疫大流行，据估计总共导致两亿人死亡^[7]。但现在只在局部地区发病。我国部

分地区偶有发生。

天花：天花是一种烈性传染病，病原体是天花病毒，传染率和死亡率很高。死亡率一般可达 25%，有时甚至高达 40%^[8]。幸存者也会留下永久性的疤痕^[9]。天花病毒适于雾化释放，可通过唾液传染。该病潜伏期约为 12 天。主要症状为高烧、疲劳、疼痛，并伴有脓痂、水泡等侵害性皮疹。病情严重者两周内便会死亡^[10]。天花的流行史长达几千年，早在古埃及时代就有天花流行的记录^[9]。17、18 世纪在欧洲流行，但由于发病者主要是儿童，其影响没有鼠疫大。在 16~18 世纪期间，全球超过 60% 的人口曾受到天花的威胁。19 世纪，随着牛痘疫苗的发明和公共卫生水平的提高，天花感染病例日益减少。1980 年世界卫生组织宣布在全球范围内根除了天花^[11]。目前仅有个别国家实验室中存有天花病毒样本，大多数国家已停止接种天花疫苗。

目前传染病在我国已不再是引起死亡占首位的疾病，但传染病的防治形势依然十分严峻。一方面，经典传染病如甲型、乙型病毒性肝炎、流行性出血热和感染性腹泻等仍然广泛存在，结核病的发病率有上升的趋势，对人民健康危害很大；另一方面，新出现的传染病，如新型病毒性肝炎、霍乱弧菌 O139 引起的霍乱、大肠杆菌 O157:H7 感染、艾滋病、禽流感等已成为重要的公共卫生问题^[12,13]。

2 人类历史上的疫病事件及其历史性影响

至于人类历史上出现过多少次大规模、典型的疾病流行，很难给出一个确切的答案。因为人类有文字记载的历史比人类的历史要短许多。即使在产生了文字之后，由于人们的科学知识和医学知识积累的限制，早期的疾病大流行并没有记载，所以很难给出一个准确的数字。可以用一个词来形容，那就是不计其数。对于我国的情况，从《史记》起到明朝末年，仅正史就记载了 95 次疾病大流行。据不完全统计，大的疫病在明代发生过 64 次，在清代发生过 74 次^[14]。

历史上一些影响较大的流行病的暴发和消失可以给我们带来一些启示。有的学者将瘟疫的流行按年代划分为三个阶段：第一个阶段从公元前 5 世纪到 19 世纪中期，第二个阶段从 19 世纪末到 20 世纪初，第三个阶段从 20 世纪中期到现在。

2.1 第一阶段流行的瘟疫（公元前 5 世纪到 19 世纪中期）

根据西方史料，有文字记载的最早的一次疾病大流行是公元前 430 年至公元前 427 年在雅典发生的瘟疫^[15]，希腊历史学家修昔底德详细地描述了这次瘟疫流行的情形^[16]。据修昔底德记载，在公元前 431 年，开始了西方历史上最早的大规模战争之一——伯罗奔尼撒战争。这次战争之前，古希腊人从来没有遭到像天花这样的传染病的攻击，虽然那时候可能已有流感、结核和白喉等病发生。伯罗奔尼撒战争使得新型流行病从非洲传到了波斯即今天的伊朗一带，在公元前 430 年

到了希腊。这次传染病造成的后果非常严重，它使 1/4 的雅典士兵死亡，瘟疫继续在南部希腊肆虐，导致城邦人口的 1/4 死亡，这场疫病几乎摧毁了整个雅典。在一年多的时间里，雅典的市民们生活在噩梦之中，身边强壮健康的年轻人会突然发高烧，咽喉和舌头充血并发出异常恶臭的气味。不幸的患者打喷嚏，声音嘶哑，因强烈的咳嗽而胸部疼痛。一位医生发现用火可以防疫，从而挽救了雅典^[17]。

后来科学家们根据修昔底德描述的病人惨状推断，那场瘟疫有好几种疾病，包括鼠疫、天花、麻疹和伤寒等^[18]。这次瘟疫造成西方文明史上一次重大的改变，因为雅典本来有称霸整个希腊半岛的雄心，但因为这次瘟疫，死了那么多军队，死了那么多平民，仗也难以打下去了，雅典就称不了霸了^[17]。

公元 165~180 年间，在罗马帝国时期发生了一场很厉害的黑死病瘟疫——那时候罗马皇帝是安东尼，史书称之为“安东尼时期黑死病”——瘟疫在 15 年左右的时间内导致了罗马帝国本土 1/3 的人口死亡^[19]。公元 211~266 年间，罗马又遭到第二次传染病的大袭击。这两次瘟疫横行之后，再加上其他一些原因，罗马帝国就衰落下去了。这就造成了西方文明史上又一次重大的改变。

公元 6 世纪，历史上首次发生鼠疫大流行，发生在东罗马帝国。人们认为这次流行起源于中非，而后遍及地中海地区^[7]。公元 542 年经埃及南部塞得港沿陆海商路传至北非、欧洲，几乎殃及当时所有著名国家。这次流行疫情持续了五六十年，流行的高峰时期每天死亡万人，前后死亡总数近亿人，这次大流行导致了东罗马帝国的衰落。

公元 846 年，在入侵法国的诺曼人中间暴发天花，诺曼人杀死了所有的病人和看护病人的人。

公元 14 世纪（1347~1351），鼠疫第二次大流行，它始自 14 世纪的欧亚大陆的边缘。而后在整个西欧蔓延，这次流行导致欧洲 2500 万人死亡^[7]。这一次造成的惨重后果，几乎影响了西方文明的各个方面。它带来了宗教的改变，因为当时那么多人痛苦，那么多人死亡，宗教就要对此做出回应，并找到新的教义来对这种苦难做出合理的解释。那个时期，西欧宗教中死神的形象特别突出。它对艺术的影响也很深，当时的艺术表现了很多关于“死亡”的主题，鼠疫还导致了农奴的解放。在此之前，由于劳动力充足，农奴不值钱，土地相对更值钱一些。鼠疫过后有 1/3 到 1/2 的人口没有了，情况发生了逆转，大片土地闲置，劳动力一下子就变得珍贵了，很多农奴获得了自由。

这次鼠疫大流行就是历史上著名的“黑死病”。它的影响极其巨大，可以说是造成了西方历史的又一次全面的重大改变，这次鼠疫的起源众说不一。这次流行此起彼伏持续近 300 年，遍及欧亚大陆和非洲北海岸，欧洲尤其厉害。到 1665 年 8 月，每周死亡达 2000 人，一个月后竟达 8000 人。直到几个月后一场大火（史称“伦敦大火灾”），烧毁了伦敦的大部分建筑，老鼠销声匿迹，鼠疫流行也随之平息^[4]。