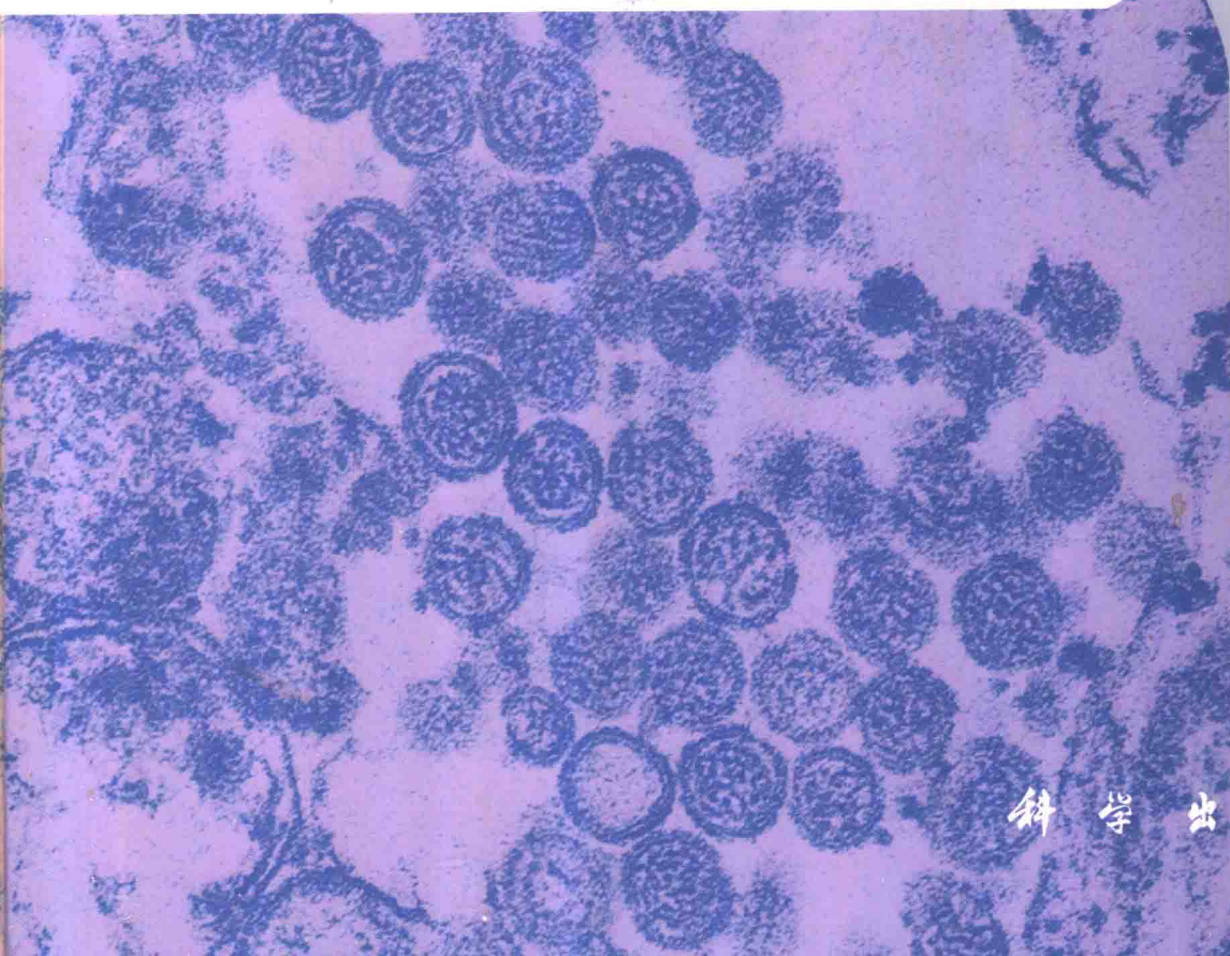


流行性出血热图谱

洪 涛 主 编



科学出版社

流行性出血热图谱

洪 涛 主编

科 学 出 版 社

1988

流行性出血热图谱

洪 涛 主编

责任编辑 范淑琴

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中华商务彩色印刷有限公司印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1988年10月第 一 版 开本：880×1230 1/16

1988年10月第一次印刷 印张：8 1/2

印数：0001—2,000 插页：2

ISBN 7-03-000268-7/R·16

定价：63.00元

主 编

洪 涛

编 者

周 静 仪

夏 诗 茂

何 志 藩

编者的话

本图谱的中、英文版同时问世,它是在以下的背景情况下编写出版的.

1. 流行性出血热由地区性流行变成世界性流行,而在中国由原来几个省扩展到大部省份(26个省),年发病人数由数千到十多万的惊人流行.

2. 继南朝鲜 1976 年首先分离到该病病毒之后,我国于 1981 年和 1982 年先后分离到经典型和温和型流行性出血热病毒,并在世界上首次发现了该病毒的细胞内形态,处世界领先地位.

3. 流行性出血热病毒已能大量培养,世界各地尤其是我国已分离到多种流行性出血热毒株,进行了大量培养及初步疫苗研究,在病毒基本性质,尤其是病毒-细胞关系的认识上正在逐步深入之际.

4. 继本室(中国预防医学科学院病毒学研究所病毒形态学研究室)首次发现该病毒细胞内形态之后又相继发现了该病毒特有的三种包涵体、病毒相随颗粒、感染细胞表面抗原层,并以先进的免疫胶体金、免疫酶等技术进行了病毒抗原细胞内定位,为病毒形态发生学和病毒-细胞关系研究奠定了重要基础.

5. 本室几年来不断收到全国各地和世界多处研究单位和同行的要求,希望提供识别流行性出血热病毒形态的知识和方法.

“百闻不如一见”.本书为读者提供了包括病人临床表现、免疫荧光、病理、宿主动物等彩色图片以及该病地理分布概况,为病毒学家、临床学家和流行病学者提供了第一手参考资料,而占本书主要篇幅的是流行性出血热病毒的电子显微镜形态和病毒感染细胞的超显微形态.为了给读者提供更多信息,本图谱将我国分离的经典型和轻型流行性出血热毒株(共 16 株)与国际上标准的朝鲜出血热(汉滩 76-118 株)及同属布尼雅病毒的其它属病毒作了比较.

作者希望这些资料不仅能为我国和世界病毒学工作者、医学家提供深入研究的重要参考和思路,而且能为所有的医务工作者、研究生和医学院学生提供一本简明扼要而又直观的参考书.

作者感到荣幸的是,美国著名病毒学家,诺贝尔奖金获得者盖蒂谢克(D. Carleton Gajdusek)成为本书导言的合作者,世界著名病毒形态学家,国际病毒学委员会(1981-1985)主席,莫尔菲博士(Fred. A. Murphy)为本书写了前言;世界上首先分离到流行性出血热病毒的南朝鲜李镐汪博士(Dr. Ho Won Lee)在本书定稿前访问了我们的研究所,认真地审阅了本图谱英文稿,提出了中肯的建议并为本书写了序.

对于我国医学病毒学奠基人黄桢祥教授,朱既明教授在我们的研究中,自始至终给与热情的关怀指导,我们向他们致以深切的敬意,而对我国流行性出血热病毒奠基人宋干教授自始至终的亲密合作,我们愿向他致最真切的谢意.

在本书编著过程中承蒙本研究所流行性出血热研究室的大力合作使我们的研究工作得以顺利进行,倪大石、朱荫耕、姜克俭、朱智勇诸位专家为本图谱提供了部分毒株和照片;来我室进修的马立人、刘成进等同志帮助我们做了许多具体工作;本室张宝云同志为图谱印洗了大量照片,在此一并致谢!

前 言

流行性出血热早在古代中国已有记载. 现代研究表明, 近年来该病的发病率有所上升, 目前此病中国遍及二十几个省, 在世界许多地区也出现流行. 仅 1983 年, 中国的报告达 80000 余例, 死亡率为 3—7%. 最重要的是, 过去短短的几年中, 人们弄清了这一疾病的两种临床类型, 一种称为经典型, 由黑线姬鼠传播, 感染人时常伴有严重的临床症状; 另一种为温和型, 由褐家鼠传播, 症状一般较轻, 或为亚临床感染, 鉴于其流行不断上升以及显著的发病率和死亡率, 因而这一疾病越来越受到人们的关注.

流行性出血热的病原一直令人难以捉摸. 直至 1976 年, 采用免疫荧光方法才证实, 野生黑线姬鼠肺里有抗原存在. 这一发现终于导致了以细胞培养分离病毒的成功, 并根据其特性, 把它归属于布尼亚病毒科中的一个新的属. 由于病毒复制十分缓慢, 最终效价很低, 以及初次细胞培养时无细胞病变等原因, 难以确定病毒的特性, 因而在病原的研究上出现过一些早期的谬误. 中国预防医学科学院病毒学研究所病毒形态研究室关于病毒形态和病毒形态发生学描述的重要报告, 是病毒特性研究的重大突破. 他们在首次观察发现的基础上继续和扩大研究, 为《流行性出血热图谱》一书的问世奠定了坚实的基础.

作者洪涛教授为现代生物医学贡献了重要文献. 这本图谱是一份有关流行性出血热病毒研究的综合性的基本资料, 是进一步研究的基础, 这种研究必将导致人类为预防和控制这一疾病做出新的贡献. 图谱中所介绍的各种细节反映了在短短几年内他们的研究成果. 这里不仅有当今电镜技术高质量的精致图像, 而且还有在超微结构水平上对病理过程研究的最新的重大进展, 这使我们对于病毒致宿主细胞和组织破坏本质的认识大大前进了一步. 当然, 用超微病理观点去诊查疾病的实质是相

当复杂的,但它引导我们去认识关键性的宿主功能,如肾功能、淋巴网状功能等破坏的本质.

祝贺洪涛教授为促进人们对这一疾病认识所作的努力和取得的成就!

医学博士、哲学博士 **F.A. 莫尔菲**

美国疾病控制中心, 传染病中心主任

于美国亚特兰大

序

一九八六年十一月,我做为世界卫生组织肾病综合征出血热的顾问,有幸拜读了这本有关汉滩病毒的概论和电子显微镜图谱,对洪涛博士杰出的工作获得深刻印象.

肾病综合征出血热在欧亚大陆许多国家中,都成了公共卫生方面的重大问题.现在每年约有 20 万例病人,其中 3—10%的患者死亡.肾病综合征出血热的暴发流行,不仅在乡村发生,还在城区和医学中心动物房里出现.由汉滩病毒和汉滩相关病毒引起的肾病综合征出血热,不仅在欧亚大陆流行,在世界其他地区也不断出现.这些病毒不仅可由啮齿类动物传播,也可由食虫类动物和其他一些小动物做为媒介.

这本图谱由三大部分组成.第一部分包括该病毒的地理分布,宿主动物,临床表现,组织病理学,免疫病理学,基因(RNA)和多肽电泳图型等内容;第二部分,集中在病毒形态学和为识别及鉴定病毒所需要的免疫电镜技术;第三部分,着重显示此病毒的超微病理和病毒的形态发生学.

肾病综合征出血热病毒研究的快速发展,已经形成了一个专门的科学领域.然而,以往的任何传染病教科书,都还未曾有过如此详细的论述,为了预防这种疾病,当今的病毒学家和传染病学家迫切需要对该病毒的繁殖,发病机理和传播途经等方面的基本知识.

这本书,为病毒学家和临床医师们提供了认识布尼雅科病毒里这个新成员——汉滩病毒的源泉,并将激励同道们的进一步研究兴趣.

医学博士、哲学博士 **李镐汪**
世界卫生组织流行性出血热病毒研究中心主任
南朝鲜大学病毒研究所所长

注:李镐汪博士为肾病综合征出血热病原——汉滩病毒的主要发现者,1986 年被提名为诺贝尔奖候选人.

图 解 缩 写

Av	畸形病毒
Chr	染色质
Cy	细胞浆
Cv	披膜小体
Dv	矮小病毒
EHF	流行性出血热
Ep	空瘪病毒颗粒
Exo	外泄泡
Go	高尔基复合体
IB	包涵体
ICGT	免疫胶体金标记技术
IEEM	免疫酶标电镜
Is	细胞间隙
Iv	陷窝
Ly	溶酶体
Lip	脂滴
Mf	微丝
Mit	线粒体
Mt	微管
Mv	微绒毛
N	细胞核
Nu	核仁
PNS	核周间隙
Pr	核糖核蛋白体
RER	粗面内质网
Rib	核糖体
V	病毒
VAL	病毒抗原层
VAG	病毒相随颗粒
Vc	囊泡
Vero-E ₆	非洲绿猴肾-E ₆ 细胞

目 录

编者的话	(i)
前言	F.A.莫尔菲 (iii)
序	李镐汪 (v)
图解缩写	(vii)
导言	洪涛, D.C.盖蒂谢克 (1)
图片及说明	(9)

第 一 部 分

流行性出血热 (EHF) 的地理分布	(11)
图 1. EHF 的世界分布图	(11)
图 2. 中国 EHF 的疫情分布图	(12)
流行性出血热病毒的主要宿主动物	(13)
图 3. 黑线姬鼠	(13)
图 4. 褐家鼠	(13)
流行性出血热的临床表现	(14)
图 5. 一个急性期的 EHF 患者的面部图像	(14)
图 6. 一个发热期伴有明显出血的 EHF 病人	(14)
图 7. 表明一个典型的斑块状出血	(15)
图 8. 示左上肢呈明显的融合片状及点状出血	(15)
图 9. 示眼结膜出血	(16)
图 10. 示胸壁皮肤呈搔抓出血	(16)
图 11. EHF 患者死亡后尸检脑图像	(17)

EHF 病人尸检组织的光学病理	(18)
图 12. EHF 患者死亡后的肺组织病理图像	(18)
图 13. EHF 患者死亡后的肺组织病理图像	(18)
图 14. EHF 患者死亡后的脾组织病理图像	(19)
图 15. EHF 患者死亡后的肝组织病理图像	(19)
图 16.17. EHF 患者死亡后的肾组织病理图像	(20)
EHF 病毒感染动物组织的光学病理	(21)
图 18-20. EHF 病毒感染的黑线姬鼠肺组织的光学病理	(21)
图 21. 乳沙鼠腹腔接种 EHF 病毒 15 天后的 肾组织切片的酶标染色图像	(22)
图 22. 乳沙鼠腹腔接种 EHF 病毒 18 天后的 大脑组织切片的酶标染色图像	(23)
图 23. 乳沙鼠腹腔接种 EHF 病毒 15 天后的 肺组织切片的酶标染色图像	(23)
图 24. 乳沙鼠皮下接种 EHF 病毒 18 天后的 椎间神经节细胞切片的酶标染色图像	(23)
EHF 病毒感染 Vero-E₆ 细胞不同时间的免疫荧光标记	(24)
图 25-30. EHF 病毒感染的 Vero-E ₆ 不同时间的 免疫荧光标记实验(直接法)	(24)
EHF 病毒的基因 (RNA) 和蛋白质	(27)
图 31. EHF 病毒 (R ₂₂ 株) RNA 的三个片段	(27)
图 31a EHF 病毒基因 S 片段核苷酸和相应的氨基酸序列	(27)
图 31b EHF 病毒基因 M 片段的核苷酸和相应的氨基酸序列	(29)
图 32. PAGE 所显示的 EHF 病毒 (R ₂₂ 株) 的蛋白质	(34)

第 二 部 分

流行性出血热病毒的形态学(超薄切片,负染,免疫酶标和 免疫胶体金标记的超薄切片)

EHF 病毒颗粒的形态特征——示意图及图解	(37)
图 33. EHF 病毒超薄切片的概貌(R ₂₂ 株)	(38)

图 34. EHF 病毒(汉滩 76-118 株)的负染电镜照片	(39)
图 35. EHF 病毒(R ₂₂ 株)的负染电镜照片	(40)
图 36. EHF 病毒的免疫酶标的超薄切片(R ₂₂ 株)	(41)
图 37.38. EHF 病毒的免疫胶体金标记的超薄切片(R ₂₂ 株)	(42)
图 39. EHF 病毒的多形态特征	(43)
图 40.41. 感染细胞间隙里的大量病毒颗粒和它们的多形态	(44)
图 42. 汉滩病毒的超薄切片以及它的负染	(46)
图 43-53. EHF 病毒的比较形态——汉滩病毒和 其它布尼雅科病毒的形态比较	(47)
图 54.55. 经典型的 EHF 病毒-A ₉ 株的形态	(50)
图 56.57. 从急性期病人的血中所分离的 EHF 病毒(陈株)	(51)
图 58.59. 从家猫肺中分离到的 EHF 病毒(C ₄ 株)	(52)
图 60.61. 从社鼠肺中分离到的 EHF 病毒(C ₉₄ 株)	(53)
图 62.63. 从罗赛鼠肺中分离到的 EHF 病毒(L ₉₉ 株)	(54)
图 64-66. 从大白鼠的肿瘤中分离到的 EHF 病毒(B-1 株)	(55)
图 67.68. 从野兔中分离的 EHF 病毒(Q ₂₅ 株)	(56)
图 69.70. 从黑线姬鼠肾中分离的 EHF 病毒(R ₃ 株)	(57)
图 71.72. 从黑线姬鼠脑中分离的 EHF 病毒(R ₃ 株)	(58)
图 73.74. 正常 Vero-E ₆ 细胞的超薄切片	(59)

第 三 部 分

EHF 病毒感染细胞的超微病理和它的形态发生学

第一章 EHF 病毒感染细胞的概貌	(62)
图 75. EHF 病毒感染 Vero-E ₆ 细胞的超薄切片	(62)
图 76. 低倍镜下的 EHF 病毒感染细胞的包涵体和病毒颗粒	(64)
图 77. 低倍镜下的 EHF 病毒感染细胞的概观	(65)
图 78. 低倍镜下的 EHF 病毒抗原层和病毒颗粒	(66)
图 79. 低倍镜下成串的 EHF 病毒颗粒和它们的相随颗粒	(67)
第二章 EHF 病毒包涵体	(68)
图 80. 颗粒和颗粒丝状包涵体	(68)
图 81. 电镜免疫酶标法鉴别的病毒包涵体(未经常规双染)	(69)
图 82. 电镜免疫酶标法鉴别的病毒包涵体(经常规双染)	(70)
图 83. 电镜免疫酶标法鉴别的病毒包涵体	(71)

图 84. 颗粒包涵体和糙面内质网	(72)
图 85.86. 颗粒包涵体和多聚核蛋白体的增生	(73)
图 87. 一个巨大的颗粒-丝状包涵体和高氏器复合体	(74)
图 88. 在高倍镜下所见的包涵体	(75)
图 89. 颗粒-丝状包涵体的结构	(76)
图 90.91. 细胞外巨型致密包涵体	(77)
第三章 感染细胞表面的病毒抗原层	(78)
图 92.93. 病毒抗原层与病毒颗粒	(78)
图 94. 感染细胞的表面被病毒抗原层所包绕	(80)
图 95. 病毒抗原层和细胞质膜的界限	(82)
图 96.97. 在感染细胞表面的一团病毒抗原层	(83)
图 98.99. 病毒抗原层形成的似病毒样的环状物	(84)
图 100.101. 病毒抗原层在感染细胞表面的进一步变化	(85)
图 102.103. 病毒抗原层和病毒的释放	(86)
图 104.105. 病毒抗原层 (VAL) 和病毒颗粒的释放	(87)
图 106. 感染早期和晚期细胞表面的抗原层	(88)
图 107-109. 病毒抗原层显示酶染色阳性反应	(89)
第四章 病毒相随颗粒	(90)
图 110.111. 陷窝中的病毒和病毒相随颗粒	(90)
图 112.113. 感染细胞外可见成堆病毒颗粒	(91)
图 114.115. 感染细胞表面的病毒和丰富的相随颗粒 (VAG)	(92)
图 116.117. 病毒相随颗粒 (VAG) 与病毒抗原层	(93)
第五章 EHF 病毒的形态发生学	(94)
EHF 病毒的形态发生学示意图及图解	(94)
图 118. 颗粒包涵体和增生的高氏器复合体	(95)
图 119. 颗粒性包涵体和厚壁小泡	(96)
图 120.121. 包涵体和病毒的形态发生	(97)
图 122.123. 细胞外的致密包涵体和成熟病毒	(98)
图 124-126. 免疫酶染色的细胞内包涵体	(99)
图 127. 糙面内质网的增生和丝状包涵体的形成	(101)
图 128-130. 免疫胶体金标记的包涵体	(102)
图 131.132. 病毒在高氏器囊泡出芽	(104)
图 133.134. 管状病毒的形态	(105)
图 135.136. 带柄的 EHF 病毒颗粒	(106)
图 137.138. 感染细胞质膜形成的陷窝	(107)

EHF 病毒感染细胞的质膜、微绒毛病变说明	(108)
图 139-144. 在 EHF 病毒释放中的细胞质膜及微绒毛	(108)
图 145.146. EHF 病毒释放的一种可能方式	(112)
图 147-149. EHF 病毒释放的一种可能方式(汉滩株)	(114)
图 150-152. EHF 病毒颗粒与支原体的区别	(116)
参考文献	(118)

导 言

洪 涛

(北京中国预防医学科学院病毒学研究所)

D.C.盖蒂谢克

(美国国立卫生研究院神经和传导障碍研究所)

流行性出血热(EHF)也叫朝鲜出血热(KHF),近来又统称为肾病综合征出血热(HFRS),它是一个烈性病毒性传染病,世界上约有一半以上的人口在其威胁之下.长期以来由于病因不明,该病在中国和世界许多地方广泛流行.

1976年由于从一种野鼠,黑线姬鼠(*Apodemus agrarius*)的肺里,分离到朝鲜出血热病毒(即汉滩病毒),获知鼠类为该病的自然宿主,从而在世界范围内揭开了对肾病综合征出血热研究的新纪元.

已经获知该病广泛流行于西伯利亚以东地带,中国为重疫区,已在26个省里发生程度不同的流行,每年累计约八至十万余人.病原学研究业已证明,中国的流行性出血热与朝鲜出血热属同一种病毒.最近的研究说明在苏联的欧洲地区流行的出血热,以及北欧斯堪的纳维亚的流行性肾病(NE)的病原与肾病综合征出血热病毒抗原性相关,而自然宿主不同.

此外在巴尔干国家,匈牙利、捷克斯洛伐克、保加利亚、罗马尼亚、南斯拉夫和希腊所发生的HFRS有两个不同的血清型,而HFRS病毒已经遍及欧-亚广大地区.在东亚地区常常表现为非常严重的出血热,死亡率可高达5—20%.在斯堪的纳维亚,则是死亡率低的温和型出血热即流行性肾病.而在巴尔干诸国,以及苏联欧洲地区,两种临床类型均有流行.

最近在中国、日本和南朝鲜又分离到由褐家鼠传染给人的一种不发生急性出血热的病原,叫做城市型 HFRS. 在日本还发生过由潜伏感染的实验室大白鼠传染给人的事故.

病原的分离成功,为血清学试验提供了诊断流行性出血热的条件,从而获知这种新近被定名的汉滩病毒,广泛散布在世界各地,给人类造成严重威胁.

一、历史背景

原来叫做流行性出血热 (EHF) 的黑线姬鼠型 HFRS, 早在 1931 年在侵占中国东北地区的日本关东军中流行. 40 年代早期, 苏联病毒学家, 用病人的血清和尿进行志愿者感染, 而发生同样的出血热病. 侵华日军报告他们用出血热病人的血清和黑线姬鼠身上的螨制成悬液, 接种给人而获成功, 经过滤的病人血清也可产生出血热. 此后多年, 人们怀疑该病可能由病毒所引起. “出血热”一词首次出现在西方医学界, 是朝鲜战争时期“联合国军”中发生了该病的流行, 从此就被称为朝鲜出血热 (KHF). 在研究这一新出现的流行病时, 科学家们获知早在 20 多年前, 中国报告的出血热病, 在世界各地广有流行, 不同地区都以该病发生的地名进行命名. 于是在医学刊物里就出现了远东出血热、克里米亚出血热、乌兹别克出血热等诸多以地区命名的出血热病. 后来的观察发现, “出血热”这一词中包含着许多不同的疾病, 而且都相继分离到各自的病毒. 这些病毒虽然都属于 RNA 病毒, 但分类学上又分别归属于不同的科或属.

二、肾病综合征出血热 (HFRS) 研究的新高潮

1976 年南朝鲜的李镐汪和李平佑经过多次失败之后, 最终成功地分离到 HFRS 病毒. 他们发现, 在朝鲜出血热流行区捕获的黑线姬鼠肺里, 有能与恢复期病人血清起反应的抗原. 他们用间接免疫荧光试验 (FTA), 证明无抗体的黑线姬鼠接种朝鲜出血热阳性鼠肺悬液, 或急性期病人的全血之后, 可出现抗体的阳转, 而这些实验感染的黑线姬鼠, 也可产生持续性感染.

后来这些病毒也能在实验室大白鼠、小白鼠里传代. 并由 French 等人成功地在 A549 和 Vero-E₆ 细胞株上传代, 这为该病毒的基础研究和疫苗研究打下了最重要的基础.

然而一度曾因病毒在细胞上繁殖较差, 以及缺乏明显的细胞病变, 大大影响了对