

病毒学原理(Ⅱ)

——致病机理与控制

[原著第三版]

Principles of Virology

(volume II : Pathogenesis and Control)

[美]S.J.弗林特 (S.J.Flint) 等著

刘文军 许崇凤 主译 高 福 吴建国 主校



 化学工业出版社

出版

病毒学原理(Ⅱ)

——致病机理与控制

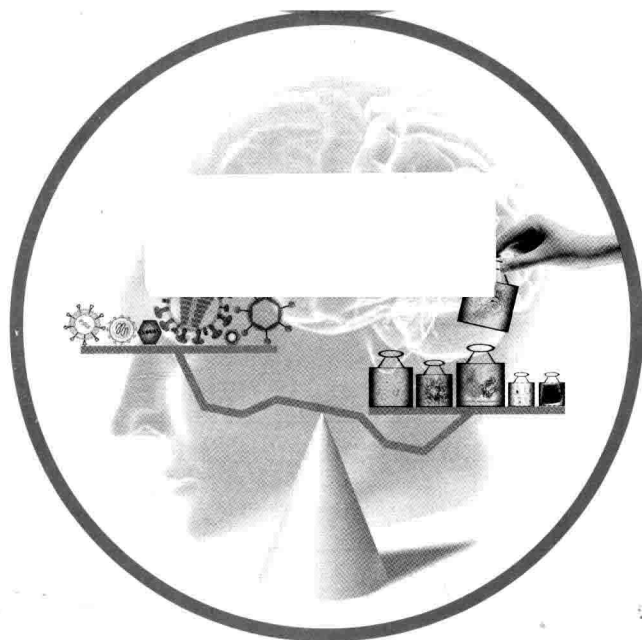
[原著第三版]

Principles of Virology

(volume II : Pathogenesis and Control)

[美]S.J.弗林特(S.J. Flint)等著

刘文军 许崇凤 主译 高福 吴建国 主校



化学工业出版社

·北京·

《病毒学原理》(卷 I 和卷 II)深入浅出地将病毒复杂繁多的复制方式及与宿主细胞的关系呈现出来,有利于读者探索治疗和控制病毒感染的方法。

卷 I 主要介绍病毒学基础及病毒分子生物学知识,强调了病毒在感染宿主细胞内发生的分子过程;卷 II 主要介绍病毒的致病机理、病毒感染的控制以及病毒的进化,重点论述病毒和机体相互作用的方式、机体对病毒感染的各种反应。书中均设置了丰富的参考文献和附录信息:卷 I 附录简明地描述了代表性病毒在细胞中的增殖周期,卷 II 附录则总结了代表性病毒的致病机制,以及病毒病的疾病特征、流行病学等,可方便读者就具体章节和某一专题深入查阅与学习。

本书概念精确、内容权威、图文并茂、实用性居上,适合作为高等院校生命科学、医学及相关专业师生的病毒学教材。对于生命科学、医学及相关领域的科研与技术人员来讲,本书可有助于读者建立立体多维、网络型的病毒学知识体系,是一部进行理论创新和技术革新的原典。

图书在版编目(CIP)数据

病毒学原理(II)——致病机理与控制/[美]弗林特(Flint, S. J.)等著;刘文军,许崇凤主译. —北京:化学工业出版社,2014.2

书名原文:Principles of Virology(volume II:Pathogenesis and Control)

ISBN 978-7-122-19535-7

I. ①病… II. ①弗…②刘…③许… III. ①病毒学 IV. ①Q939.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第002879号

Principles of Virology (volume II:Pathogenesis and Control), 3rd edition/by S. J. Flint, L. W. Enquist, V. R. Racaniello, A. M. Skalka

ISBN 978-1-55581-480-9

Copyright©2000, 2004, 2009 by ASM Press. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by ASM Press.

本书中文简体字版由ASM Press授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分,违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2011-1860

责任编辑:梁静丽 郎红旗 孟嘉
责任校对:蒋宇

文字编辑:何芳
装帧设计:张辉

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印装:化学工业出版社印刷厂

787mm×1092mm 1/16 彩插8 印张26¹/₂ 字数655千字 2015年1月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686)

售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

定 价:158.00元

版权所有 违者必究

《病毒学原理》(第三版)译校人员名单

主 译 刘文军 许崇凤

主 校 高 福 吴建国

其他译校者

黄文林 孙业平 陆 鹭 瞿洪仁 刘晓玲 高晟妍
许红韬 于茂荣 王珊珊 叶 昕 陈吉龙 孟颂东
李 铮 王增福 陈才伟 高 蕾 孟珊珊 张 珂
赵振东 曹 帅 尉 雁 李 晶 毕玉海 杨利敏
贾晓娟 逯光文

《病毒学原理》(第二版)译校人员名单

(按照姓名汉语拼音排列)

陈才伟 陈雪梅 程 浩 丁 洁 杜梅君 冯春燕 冯晓峰 高 斌
高 福 高诗娟 韩化敏 黄文林 贺 文 侯 伟 胡 婧 贾晓娟
康 磊 李发慧 李 刚 李 更 李军辉 李 珊 刘长梅 刘翠华
刘丹丹 刘 礼 刘 琳 刘庆军 刘容枝 刘 婷 刘文军 刘小立
刘晓玲 罗廷荣 麻武仁 孟珊珊 秦卓明 施 一 舒 伟 孙 蕾
王贵华 王洪亮 王 磊 王珊珊 王适群 王增福 王忠强 文贤子
吴 静 吴建国 吴 莹 谢兰英 许崇凤 徐伊琳 薛清华 严景华
杨怀义 杨利敏 姚 艳 于茂荣 张春计 张军杰 张 珂 张 巍
张誉丹 赵良真 朱以萍

病毒是一种在普通光学显微镜下不可见的可滤过性的依赖活细胞寄生的微生物。病毒广泛存在，可以感染一切生物，许多病毒能造成人类严重疾病，有的病毒病曾经肆虐人类几个世纪之久，如天花和黄热病。近年来，新发突发传染病频繁，传播范围广并且引发严重疾病，威胁人民健康、造成社会恐慌和经济损失。SARS、H1N1甲型流感已经家喻户晓、妇孺皆知。如今许多病毒病仍然没有得到控制，如乙型肝炎、丙型肝炎、AIDS、流行性感冒，为了寻找攻克这些病毒病的方法，需要我们更加深入地了解病毒学知识和病毒学研究面临的科学难题。

人类对病毒病的认识开始于史前期，但是病毒学发展仅有一百多年的历史。在短短的一百多年历史中，病毒学发展突飞猛进。从19世纪末发现的最早的烟草花叶病毒和口蹄疫病毒至今，根据国际病毒分类委员会（ICTV）2005年最新报告，分离的病毒大约40 000种。在病毒学发展的前50年，对病毒性疾病的病因学研究有了极大的突破，为之后25年的病毒致病机理研究奠定了坚实的基础。在20世纪的前50年，病毒分离和鉴定方法得到发展。20世纪50年代，几种新技术的形成，将病毒学带入了致病机理研究的黄金时期。分子和细胞生物学的概念和方法应用于病毒学研究，使病毒学从描述性阶段进入了还原论（reductionist）阶段。还原论方法不仅在机理研究上成效卓越，在实际应用上包括开发诊断试剂、抗病毒药物及疫苗都十分有效。在20世纪末，许多科学家从还原论上升到更系统的哲学分析。目前病毒学研究与分子生物学、肿瘤发生、免疫防御系统、新发病毒性疾病的热点领域研究息息相关。

《病毒学原理》“Principles of Virology”第三版本着精要原则选材，系统而深入浅出地阐述了病毒学的基本原理。全书分为两卷，每卷都附有独特的附录和词汇。《病毒学原理》的目标是阐明病毒复制、致病过程和策略而不是列举事实和数据。卷I涵盖了病毒分子生物学知识，其中建立的基本原理有助于我们理解卷II的内容；卷II重点介绍病毒性疾病及其控制以及病毒的进化。本书同时阐述了与病毒学相关的病毒与癌症、病毒与免疫防御、病毒病的预防与控制、病毒的进化、新发现的病毒等重要的科学命题。书中不仅囊括了病毒学的基本问题，还充分体现了学界最新的研究热点和前沿，有利于帮助读者建立立体多维、网络化的病毒学知识体系。同时本书选材典型，为病毒学领域研究人员提供了系统的研究病毒学某一领域的基本原理、典型案例、研究进展以及尚待解决的科学问题。

本书是“Principles of Virology”第三版的中译本，可读性强，科研指导价值极高，也适合作为研究生教材使用。希望通过本书的阅读，激发起读者探索病毒世界的兴趣，更重要的是为研究人员提供系统的病毒学研究的基本原理。

中国科学院院士
中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室名誉主任

近年来，SARS-CoV、H5N1高致病性禽流感病毒、H1N1新型甲型流感病毒等曾大规模流行，造成全球恐慌。这些新发病毒性传染病以及感染人数众多的病毒性疾病，如乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病等严重危害人类健康，尚未得到有效控制。为了消除这些传染病，我们必须加强病毒学研究。病毒学研究正经历一个历史性转折，目前已经不仅仅是病毒的表型、单细胞生命周期、致病力、病毒演化等单纯的病毒水平研究，而是病毒与宿主的相互作用，病毒的致病机理与细胞生物学、分子生物学、免疫学、肿瘤生物学等学科相互交叉和相互渗透，已经发展成一门综合学科。各种病毒的研究日益增多，了解和掌握病毒学研究的一般原理就显得尤为重要，这也是我们将此书介绍给国内广大同仁的初衷。

本书是American Society for Microbiology (ASM)出版的“Principles of Virology”(第三版)的中译本，既是病毒学研究的哲学指导思想，又有方法论。本书以专题的形式组织编排病毒学知识，图文并茂、简洁明了地介绍了复杂的生物学现象、实验和原理，选材密切追踪科学前沿又保持原理性，是一部系统的、新颖的、富有启发性的病毒学著作。如果你正准备着手于病毒学某一领域的研究，不妨先看看这本书，这是一部经典的原理性指导书，通过它你可了解该领域的全局，激发你探索新的病毒特性的兴趣；如果你在研究过程中遇到了困惑和不懈，你也可以看看这本书，它能为你提供方法论，为你的研究提供一张地图，指引你前进的方向；如果你已经获得了部分令人欣喜的数据，也可以参考一下这本书，因为它各个专题逻辑严密，有助于分析你的数据是否充分支持你的观点；即使你不是病毒学领域的研究人员，也不妨一读，因为病毒是生命科学重要的研究工具，许多生命现象都是利用病毒的特性揭示的。总之，本书适合作为生物学及相关专业师生、科研与技术人员的参考书。

本书译者来自中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室、武汉大学生命科学学院等长期从事病毒学研究的单位，我们邀请了相应研究领域的专家翻译每个专题，本书的翻译对译者的研究工作也起到了很大的促进作用，这也让我们见证了本书权威性和经典性：本书每个专题都是该领域的研究典范，逻辑严密、选材典型精炼。

2006年我们曾组织过第二版（英文原版于2004年出版）的翻译。但第二版中译本尚未完稿时英文原著第三版已经面世。由于当今科学技术发展迅速，病毒学研究也是日新月异如火如荼，因此第三版《病毒学原理》新增、删减和更改内容很多，无论是形式还是内容都有了很多更新。由于第三版图书更新内容琐碎、改动量大，图表内容丰富，翻译工作量大、时间紧迫。为了便于协调，加快进度，我们主要组织了中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室的人员翻译第三版。

我们很遗憾第二版中译本未能出版。在新版出版之际，我们向刘文军、吴建国以及第二版全体译校人员表示深深的感谢。

2009年，我们着手第三版的翻译，由于参译人员较多、译文风格多样，因此译稿统稿难度很大。虽然我们已经进行了非常仔细的翻译和校对，但是囿于知识水平和时间条件所限，可能仍然存在不妥及疏漏之处，敬请广大同行和师生不吝指教。就翻译本书的体会而

言，作为本领域的专业研究人员，我们相信广大读者和专家会从中受益，当然这主要归功于原著优秀。

在翻译过程中化学工业出版社给我们提供了珍贵的版权机会，感谢相关编辑在编校出版过程中给我们提供的耐心协调和大力支持，文字加工及图稿处理所做的大量努力和细致工作，使本书得以图文并茂地展现给大家。同时感谢瞿洪仁、曹帅帅、李芸、江静雯、任丽倩等老师和同学在译稿最后校对过程中的大量工作。众多老师参与了此书的翻译和校对，感谢他们贡献的智慧和付出的辛勤劳动！

田波院士百忙之中为本书作序，感谢田先生的支持！

我们对本书编译过程中向我们提供帮助的各位专家、同行致以衷心的感谢。同时感谢我们所在的机构——中国科学院微生物研究所的支持，以及国家经费的资助，特别是科技部973项目（2011CB504705、2012CB955501、2012CB518903、2012CB519001）、863项目（2011AA10A215、2010BAD04B01）、卫生部传染病重大专项（2013ZX10004610、2012ZX10004501）、国家基金委项目（31100644、81101253、31101830、81101254、81271849、81321063）及中国科学院项目（KSZD-EW-Z-005、KSCX2-EW-Q-14）的大力支持！

译者

2014年6月

作为人类所有事业之一的科学事业的长期目标,我想,是实现宇宙的理解。现代科学的重大发现之一,是认识到科学的目标不可能通过零敲碎打来实现,当然也不能通过积累数据而自发实现。理解一种现象,就要了解一类现象或了解现象是什么。理解宇宙需要创造性的行为。

A.D. 赫尔希

卡内基研究所年鉴 65

本书共三版的主要目标都是界定和说明病毒学的基本原理。当今信息时代,任何一种病毒的描述数据量都非常大,如果整理的信息不易吸收,学生和专家一样不容易理解。此外,写的内容越来越多,关注点却越来越少,这是还原论科学的诅咒,这些课本将贻误学生。因此,在第三版,我们继续本着精要原则提取信息,同时保留一些介绍工作是如何开展的内容。我们的目标是阐明过程和策略而不是列举事实和数据。为了增强本书的可读性,我们不求全面,继续在专题、病毒以及举例方面有所选择。详细的百科全书式的作品《费氏病毒学》“Fields Virology”(2007年版)已是最好的尝试,此书病毒学知识全面详尽,是特定病毒属详尽知识的推荐教程。

最新内容

第三版最主要的改变是将全书分为两卷,每卷都附有独特的附录和词汇。第一卷涵盖了病毒分子生物学方面,第二卷的重点是介绍病毒致病机理、病毒感染的控制,以及病毒的进化。两卷的设计遵循教学规律,并考虑到教师和学生的灵活性和实用性。两卷可用于两个课程,或作为一个学期第一和第二部分的课程。虽然内容不同,但两卷在风格和表达上相辅相成。除了更新了两册的内容,我们也采用新的形式,更有效地组织教材,并保持每个章节的篇幅。

与前两版一样,我们已经在自己的课堂上试用,我们还收到了来自其他病毒学教员和学生的建设性的意见和建议。学生的反馈意见,特别是在寻找印刷错误、澄清迷惑或复杂的插图,并指出在内容不一致方面非常有用。

为了便于阅读,正文省略参考文献,但在每章最后提供更新的或扩充有关的书籍、综述、选择的研究论文,以备读者深入了解某一专题。一般来说,如果一个实验在一个章节占重要部分,我们会列出一个或多个参考文献以提供更详细的信息。

分内容不同又整合的两卷讲授基本原理

这两卷概要地说明了病毒复制、传播以及维持在人群中传染的策略。在卷 I 中建立的基本原理有助于我们理解卷 II 的内容:病毒性疾病及其控制以及病毒的进化。

卷 I : 分子生物学

本卷强调病毒在感染宿主细胞内发生的分子过程。第1章和第2章讨论病毒学基础。首先介绍了病毒学历史和病毒学特性。随后介绍一些统一原则, 这些原则也是病毒学的基础, 包括病毒复制普遍策略的概念。第2章建立了感染周期原理, 并引入细胞生物学。本书概述病毒培养等基本技术以及一步生长曲线的概念。

第3章介绍了病毒的基因组和遗传学的基本原理, 概述了病毒基因组复制和mRNA合成策略的精髓。第4章描述了保护基因组的病毒粒子外部结构。第5章到第13章描述了在单个细胞内病毒复制周期的一般步骤的分子过程, 从解码遗传信息、基因组复制到子代病毒粒子的产生。这些章节描述了各种各样的但是有代表性的病毒在感染细胞内这些一般步骤是如何实现的, 同时强调各种病毒复制的普适原理。

卷 I 附录提供了书中涉及的主要的病毒属简洁的复制周期图示。其目的是为读者在阅读个别章节和具体专题时提供一个参考资料, 尤其是研究的某一病毒专题可能与病毒整个感染周期相关, 方便、可视的图示便于理解和参考。

卷 II : 致病机理、控制、进化

这卷讲述病毒与宿主相互作用。第1章至第7章重点论述病毒复制和发病机制的原理。第1章提供了一个简单的病毒病的历史, 阐述了如何在宿主建立感染, 而不是实验室单细胞感染的基本概念。第2章, 我们专注于病毒感染如何在人群中传播。第3章介绍了细胞应对感染关键的自发反应以及宿主转归。第4章提供了病毒学家的免疫防御观点。第5章描述了一个特定的病毒复制策略和随后宿主反应如何影响感染结果。第6章专门讨论艾滋病病毒, 不仅因为它是目前最严重的、全球性传染病的病原, 还因为HIV与人类免疫防御系统的相互作用独特, 而且目前研究得最为透彻。第7章, 我们讨论病毒感染使细胞转化, 在动物中促进肿瘤发生。

第8章和第9章概述治疗和控制感染的原理。第8章的重点是疫苗, 第9章讨论抗病毒药物筛选的方法和面临的挑战。第10章也是最后一章, 阐述病毒进化, 阐述了人畜共患传染病新发感染, 以及人类应对流行病和大流行病病毒感染的经验。

附录A总结了常见的病毒感染人类的发病机制, 每一种病毒或每一组病毒都有三张“幻灯片”(病毒和疾病、流行病学、致病机理)。此信息是为了提供发病和流行病学简单的快照。附录B提供了特殊的传染性因子如类病毒、卫星病毒、朊病毒等的简单讨论, 这些不是病毒, 但(像病毒一样)它们是在细胞内复制的分子寄生物。

参考文献

Knipe, D. M., and P. M. Howley (ed. in chief). 2007. *Fields Virology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

1 易感宿主的感染 001

- 1.1 引言 /001
- 1.2 简述病毒致病研究的历史 /001
 - 1.2.1 微生物传染源 /001
 - 1.2.2 最早发现的人类病毒 /002
 - 1.2.3 病毒致病机制研究的黄金年代 /003
 - 1.2.4 新千年与病毒致病机制研究 /004
- 1.3 感染的基础 /004
 - 1.3.1 一系列不幸事件 /004
 - 1.3.2 感染的起始 /007
 - 1.3.3 病毒的侵入 /008
 - 1.3.4 成功的感染必须调节或逃避宿主的防御 /012
 - 1.3.5 病毒的传播 /013
 - 1.3.6 病毒对器官的侵害 /019
 - 1.3.7 病毒的嗜性 /022
- 1.4 展望 /025

2 人群的感染 027

- 2.1 引言 /027
- 2.2 病毒致病机制 /027
 - 2.2.1 统计学 /030
 - 2.2.2 流行病学 /031
 - 2.2.3 排毒 /033
 - 2.2.4 病毒感染的传播 /035
 - 2.2.5 地理与季节 /036
 - 2.2.6 病毒的毒力 /039
 - 2.2.7 宿主对病毒性疾病的易感性 /047
- 2.3 展望 /050

3 病毒攻击与宿主防御的抗衡: 早期作用 052

- 3.1 引言 /052
 - 3.1.1 初级的物理和化学防御 /053
 - 3.1.2 感染的第一个重要时刻 /053
- 3.2 固有细胞防御 /054
 - 3.2.1 单个细胞如何探测来自外界的入侵 /055
 - 3.2.2 受体介导病原相关分子的识别 /056

- 3.2.3 细胞因子是固有细胞防御的
初级产物 /061
- 3.2.4 干扰素: 早期预警和起作用的
细胞因子 /064
- 3.2.5 细胞凋亡(细胞程序性
死亡) /074
- 3.3 敌对的细胞质: 其他的固有
防御 /079
- 3.3.1 自噬 /079
- 3.3.2 表观遗传沉默 /079
- 3.3.3 RNA沉默 /080
- 3.3.4 胞嘧啶的脱氨基作用 [Apobec (载
脂蛋白B剪接复合物)] /080
- 3.3.5 Trim 蛋白(三重相互作用基序)
蛋白 /081
- 3.4 展望 /082

4 免疫防御

087

- 4.1 引言 /087
 - 4.1.1 天然和适应性免疫反应 /088
- 4.2 天然免疫反应 /089
 - 4.2.1 一般特征 /089
 - 4.2.2 哨兵细胞 /089
 - 4.2.3 自然杀伤细胞(NK细胞) /092
 - 4.2.4 补体 /094
 - 4.2.5 炎症反应 /097
- 4.3 适应性免疫应答 /099
 - 4.3.1 一般特征 /099
 - 4.3.2 适应性免疫系统的细胞 /102
 - 4.3.3 适应性免疫: 来自于携带不同的抗
原受体的淋巴细胞的行为 /104
 - 4.3.4 抗原递呈与免疫细胞的活化 /108
 - 4.3.5 细胞介导的适应性免疫应答 /113
 - 4.3.6 抗体应答 /117
 - 4.3.7 免疫系统与脑 /121
- 4.4 免疫病理学: 免疫反应过度引起的机
体损伤 /122
 - 4.4.1 免疫病理损伤 /123
 - 4.4.2 病毒感染导致的免疫抑制 /126
 - 4.4.3 全身性炎症反应综合征 /126
 - 4.4.4 自身免疫病 /126
 - 4.4.5 异源T细胞免疫 /128
 - 4.4.6 使免疫系统“短路”的超抗原
/128
 - 4.4.7 自由基介导的机制 /129
- 4.5 展望 /129

5 感染模式

135

- 5.1 引言 /135
- 5.2 生活周期和宿主防御 /136
- 5.3 生长的数学与感染模式的
相关性 /136

5.4 急性感染 /139

- 5.4.1 定义和必要条件 /139
- 5.4.2 急性感染倾向于被控制和清除 /140
- 5.4.3 抗原变异为急性感染提供了选择优势 /141
- 5.4.4 急性感染是普遍的公共卫生问题 /143

5.5 持续性感染 /143

- 5.5.1 定义和必要条件 /143
- 5.5.2 无效的固有或天然免疫应答可促进持续性感染的发生 /144
- 5.5.3 通过调控适应性免疫应答使持续性感染持久存在 /144
- 5.5.4 削弱免疫监视可能导致持续性

感染在组织的建立 /148

- 5.5.5 当免疫系统细胞被感染时可能发生持续性感染 /148

5.6 两种引起持续感染的病毒 /149

- 5.6.1 麻疹病毒 /149
- 5.6.2 淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 /151

5.7 潜伏性感染 /151

- 5.7.1 一般特征 /151
- 5.7.2 单纯疱疹病毒 /152
- 5.7.3 EB病毒 /158

5.8 慢发性感染: Sigurdsson的遗产 /161

5.9 顿挫性感染 /162

5.10 转化感染 /162

5.11 展望 /163

6 人体免疫缺陷病毒致病机制

166

6.1 引言 /166

- 6.1.1 世界范围内的问题 /166

6.2 HIV是一种慢病毒 /167

- 6.2.1 HIV的发现和鉴定 /167
- 6.2.2 HIV复制周期典型特征和辅助蛋白的作用 /171

6.3 胞内靶蛋白 /177

6.4 传播途径 /178

- 6.4.1 病毒传染源 /178
- 6.4.2 传播模式 /179
- 6.4.3 传播机制 /180

6.5 感染过程 /181

- 6.5.1 病毒表型和感染的免疫细胞指标 /181

- 6.5.2 感染应答的多样性 /183

6.6 细胞免疫系统功能障碍的原因 /183

- 6.6.1 CD4⁺ T淋巴细胞 /184
- 6.6.2 细胞毒性T淋巴细胞 /184
- 6.6.3 单核细胞和巨噬细胞 /185
- 6.6.4 B细胞 /185
- 6.6.5 自然杀伤细胞 /185
- 6.6.6 自身免疫 /185

6.7 HIV的免疫应答 /186

- 6.7.1 体液免疫应答 /186

- 6.7.2 细胞免疫反应 /188
- 6.7.3 小结: 关键性的平衡 /188
- 6.8 艾滋病病人中HIV-1复制的动力学 /188
- 6.9 HIV对不同组织和器官系统的影响 /190
 - 6.9.1 淋巴器官 /190
 - 6.9.2 神经系统 /190
 - 6.9.3 胃肠系统 /192
 - 6.9.4 其他器官系统 /193
- 6.10 HIV与癌症 /193

- 6.10.1 Kaposi肉瘤 /194
- 6.10.2 B细胞淋巴瘤 /195
- 6.10.3 肛门与生殖器癌症 /195
- 6.11 治疗和预防的前景 /196
 - 6.11.1 抗病毒药物和治疗方法 /196
 - 6.11.2 高活性的抗逆转录病毒的治疗 /196
 - 6.11.3 开发预防性疫苗以预防感染 /197
- 6.11 展望 /198

7 转化和肿瘤发生

201

- 7.1 引言 /201
 - 7.1.1 转化细胞的特性 /202
 - 7.1.2 细胞增殖的调控 /205
- 7.2 致癌病毒 /208
 - 7.2.1 致癌病毒的发现 /209
 - 7.2.2 转化细胞中的病毒遗传信息 /214
 - 7.2.3 病毒转化基因的起源和本质 /219
 - 7.2.4 病毒转化蛋白的功能 /221
- 7.3 病毒癌基因产物激活细胞信号转导通路 /221
 - 7.3.1 病毒模拟细胞信号分子 /222
 - 7.3.2 细胞信号转导蛋白表达或活性的改变 /225
- 7.4 病毒癌基因产物干扰细胞周期调控通路 /231
 - 7.4.1 由Rb蛋白引起的限制点控制的废除 /231
 - 7.4.2 病毒特异性cyclin的生成 /234
 - 7.4.3 cyclin依赖性激酶抑制剂的失活 /235
- 7.5 转化细胞必定能生长和生存 /235
 - 7.5.1 促分裂信号和促生长信号的整合 /235
 - 7.5.2 转化细胞生存的机制 /236
- 7.6 癌变所需的转化细胞特性的其他改变 /241
 - 7.6.1 免疫防御的抑制 /241
- 7.7 人致癌病毒诱导转化和癌变的其他机制 /242
 - 7.7.1 非转导性、复合性致癌性逆转录病毒: 具很长潜伏期的肿瘤发生 /242
 - 7.7.2 由肝炎病毒所致的癌变 /244
- 7.8 展望 /247

- 8.1 引言 /250
- 8.2 疫苗的历史起源 /250
 - 8.2.1 天花病的历史回顾 /250
 - 8.2.2 大规模的接种计划非常有效 /251
- 8.3 疫苗基础知识 /256
 - 8.3.1 主动免疫与被动免疫 /256
 - 8.3.2 疫苗刺激免疫记忆 /257
 - 8.3.3 基本挑战 /260
- 8.4 制作疫苗的科学和艺术 /261
 - 8.4.1 基本方法 /262
- 8.5 疫苗技术 /273
 - 8.5.1 大多数灭活疫苗和亚单位疫苗依赖于佐剂的刺激免疫反应 /273
 - 8.5.2 免疫方式 /275
 - 8.5.3 免疫治疗 /275
- 8.6 艾滋病疫苗的需求 /276
 - 8.6.1 挑战 /276
 - 8.6.2 主要事件 /277
- 8.7 展望 /277

- 9.1 引言 /280
 - 9.1.1 矛盾? 如此多的病毒知识, 如此少的抗病毒药物 /280
 - 9.1.2 历史背景 /282
- 9.2 抗病毒化合物的发现 /282
 - 9.2.1 抗病毒药物发现的新词汇 /283
 - 9.2.2 抗病毒化合物的筛选 /283
 - 9.2.3 抗病毒药物设计 (designer antivirals) 和以计算机为基础的药物发现 /287
 - 9.2.4 “R” 和 “D” 之间的区别 /288
 - 9.2.5 已获批准的抗病毒药物举例 /290
 - 9.2.6 寻找新的抗病毒药物靶点 /296
 - 9.2.7 抗病毒基因治疗和反式显性抑制剂 /299
 - 9.2.8 抗病毒药物的耐药性 /300
- 9.3 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 和艾滋病 /301
 - 9.3.1 抗HIV药物举例 /302
 - 9.3.2 治疗持续感染与抗药菌株出现的综合问题 /306
 - 9.3.3 联合治疗 /308
 - 9.3.4 策略性地中断治疗 /309
 - 9.3.5 面临的挑战和得到的教训 /309
- 9.4 展望 /310

10.1 病毒的进化 /312

- 10.1.1 病原微生物与宿主相互作用的经典理论 /312
- 10.1.2 病毒群体是如何进化的? /313
- 10.1.3 病毒的起源 /324
- 10.1.4 自身基本特性既约束病毒进化,同时也驱动其进化 /333

10.2 新发病毒 /336

- 10.2.1 宿主与病毒相互作用的类型 /337
- 10.2.2 传入新的宿主:生态中的基本问题 /343
- 10.2.3 病毒生态位的扩展:自然选择的

新发病毒简介 /346

- 10.2.4 变异、重组以及重排扩大感染宿主范围 /350
- 10.2.5 有些新发病毒是真正的新病毒 /354
- 10.2.6 诊断病毒学相应诊断规范的变化 /354

10.3 认识和可能性 /355

- 10.3.1 传染性病原和公众认知 /355
- 10.3.2 接下来会发生什么? /356

10.4 展望 /358**附录A 本书讨论的选择的几种动物病毒引起的疾病、流行病学及其致病机制****362****附录B 特殊感染因子****388**

引言 /388

类病毒 /388

卫星病毒 /388

朊病毒和传染性海绵状脑病 /390

人传染性海绵状脑病(TSE) /391

术语**395****索引****403**



易感宿主的感染



我来之前就对这个主题很困惑，听了你的演讲我仍然很困惑，不过，水平高了一点。

ENRICO FERMI

1.1 引言

病毒致病机制的研究已有近100年的历史，但最近才发现并开始分析控制这一过程的病毒和宿主基因。尽管已经识别了多种致病相关基因，但是目前仍然对分子机制难窥一斑。比如，已知某基因是通过血液或神经系统来控制感染扩散的，但是不能解释该基因产物通过什么方式、决定采用哪条通路。虽然对机制的研究困难重重，但是许多研究人员仍然认为这是现今最令人兴奋的病毒学领域，因为这一领域比其他任何领域有更多的基本问题有待解决。本书第一卷阐述了病毒复制的相关知识，为综合描述病毒分子致病机制奠定了基础。理解病毒复制以及致病机制最终是为了获得预防、治疗以及治愈病毒性疾病的新方法。在本章中，我们通过概括病毒在某一宿主建立感染的历史事件和基本原理，对病毒致病机制及病毒病控制进行分析。

1.2 简述病毒致病研究的历史

1.2.1 微生物传染源

在古代，人们普遍认为有毒气体（沼气）导致传染病流行，但对于各病原体的不同所知甚少。将一种特定微生物（起初是细菌）与特异疾病联系起来应归功于德国内科医生 Robert Koch。他建立了一套准则用于鉴定和识别特异性疾病相关的物质（病原），这套准则称为 Koch 法则，该法则沿用至今，适于鉴定能在实验室繁殖并可用合适的动物模型检测的病原。Koch 法则内容如下：

- 微生物必须有规律地和疾病及其特征性损伤密切联系。
- 微生物必须能够从患病宿主中分离出来，并能人工培养。
- 将该微生物的纯培养物接种于健康的易感宿主能够复制这种疾病。
- 同样的微生物必须能够从实验感染的宿主中分离出来。

在Koch法则的指导下，利用巴斯德发明的无菌培养和分离纯化方法，19世纪后期，研究人员鉴定了许多病原细菌（以及酵母、真菌）并进行了分类。从此，传染性疾病的病原学研究有了坚实的科学基础，这是通向合理治疗及最终控制传染病的第一步。在19世纪90年代，当认识到细菌和真菌并不是所有疾病的病原后，人们发现了一类新的普通光学显微镜观察不到的传染源——病毒（见卷I，第1章）。

1.2.2 最早发现的人类病毒

第一个被发现的人类病毒是1901年发现的黄热病毒。黄热病致死率极高，缺乏有效的治疗措施，传播方式和生命周期复杂，这些因素使得黄热病毒的发现意义重大。15世纪以来黄热病在热带地区国家广泛传播。这种灾难性的流行病死亡率极高（1853年在新奥尔良流行，死亡率高达28%），以至于人们无法正常生活（卷I附录；也可见本卷“框10.15”）。这种病并非直接接触传染，在黄热病病人体内也难以发现病原。这些令人困惑的性质挫败了所有企图探究黄热病感染原的努力，直到1880年，古巴医生Carlos Juan Finlay提出吸血昆虫（最可能是蚊子）能传播疾病。部分出于对古巴占领军士兵中黄热病的发病率极高的考虑，1899年，美军成立了以Walter Reed上校为首的专门的委员会来研究黄热病的病原学。Jesse Lazear（Reed委员会成员）领导该委员会并最终以身体的代价证实黄热病是由蚊子传



图1.1 战胜黄热病毒的勇士们

Dean Cornwell 1939年的油画描绘了一个士兵志愿者通过蚊虫传播方式感染黄热病毒。从左到右站立依次是身着黑色西装的Carlos Finlay、手拿礼帽的Aristedes Agramonte、将笼子中蚊子放到士兵手臂上的Jesse Lazear、身穿白色制服的Walter Reed。经授权从Wyeth图书馆复制

播的。1939年Dean Cornwell所作的著名油画展示了这一支英雄队伍的所有成员（图1.1）。Reed委员会的研究结果最终确定蚊子是黄热病传播媒介。1901年，Reed和James Carroll将一位实验感染黄热病的病人的血清经稀释、过滤后注入三个未免疫的人体内，结果其中两人黄热病发作，因此Reed和James Carroll总结出一种可滤过的病毒是该病的病原。同年Juan Guiteras（哈瓦那大学病理和热带医学教授）尝试将志愿者暴露于携带黄热病毒的蚊子中来产生对黄热病的免疫力。19个志愿者中8人得了黄热病，3个死亡，其中一位死者是来自新泽西的美军护士Clara Louise Maass。黄热病肆虐哈瓦那达150年之久，Reed和他的同事所得出的结论提供了一种启示，哈瓦那市长William