

[美] L. 松佩拉克 (Lauren Sompayrac) 著

姜莉 李琦涵 等译

病毒学概览

How
Pathogenic Viruses
Work



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

病毒学概览

How Pathogenic Viruses Work

[美] L. 松佩拉克 著

姜 莉 李琦涵 等译

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

病毒学概览/[美] 松佩拉克 (Sompayrac, L.) 著; 姜莉, 李琦涵等译. —北京: 化学工业出版社, 2005. 9

原文书名: How Pathogenic Viruses Work
ISBN 7-5025-7698-3

I. 病… II. ①松…②姜…③李… III. 病毒学 IV. Q939.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 114267 号

How Pathogenic Viruses Work/by Lauren Sompayrac
ISBN 0-7637-2082-8

Copyright © 2002 by Johns and Bartlett Publishers Inc. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Johns and Bartlett Publishers Inc.

本书中文简体字版由 Johns and Bartlett 出版公司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。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2004-3925

病毒学概览

[美] L. 松佩拉克 著

姜莉 李琦涵 等译

责任编辑: 杨燕玲

责任校对: 郑捷

封面设计: 关飞

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 12¼ 字数 172 千字

2006 年 1 月第 1 版 2006 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7698-3

定价: 25.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

内 容 提 要

本书以生动的语言、幽默的表述，用“演讲”方式，对人们最感兴趣的病毒进行了阐述，突出重点概念，使读者真正做到享受学习病毒学的乐趣。本书共 9 讲，分别讲述了病毒的起源和生活方式，宿主防卫机制，通过呼吸道、消化道、母婴途径和身体的亲密接触而感染的病毒，新出现的病毒，疫苗及抗病毒药物等；对 12 种最常见的病毒的复制、传播、逃逸宿主免疫等内容进行了详尽阐述。

本书可作为高年级本科生和研究生病毒学核心教材，也可作为其他教材的配套用书。同时，本书还是一部轻松、快速掌握病毒学的考试复习用书。

如何使用本书

有很多书将病毒作为教授分子生物学和细胞生物学的工具，这不难理解，因为我们所了解的许多分子生物学和细胞生物学的知识都是通过观察病毒如何利用其宿主细胞的生化机制而获得的。但是，这些书倾向于将重点放在病毒所感染的细胞身上，而将病毒本身当作无足轻重的角色。因而，人们从这样的书中获取了许多细胞生物学的知识，但对于“病毒的实质”通常仅获得一些皮毛。《病毒学概览》（How Pathogenic Viruses Work）一书将病毒放在了中心角色的位置，因为我想从病毒的角度为你提供病毒-宿主关系的全貌。

也有一些关于病毒的大部头书籍，将世界上所有病毒都尽可能详细地揽括其中。这类书作为参考书使用是大有裨益的，但会产生一种病毒复杂得难以理解的印象。事实上，病毒非常简单。人们仅需了解病毒如何解决其复制、传播及逃逸宿主免疫作用这三个问题，以及病毒在解决这三个问题的过程中所自然导致的病理学后果，亦就是病毒感染所引起的疾病。

《病毒学概览》（How Pathogenic Viruses Work）一书以讲座的形式来写，因为我想获得与你身临教室面对面交流的效果。本书突出重点概念，淡化细节，并将篇幅限制在引起人类疾病的病毒身上。因为大多数人，包括你和我，真正感兴趣的是这些病毒。

你的教授可将本书作为一门课程的核心内容，辅之以一些她或他比较感兴趣的病毒内容。或者他们也可将本书作为一门课程的参考书，既能提供致病病毒是如何作用的全貌，又能让你在课程进展中随时获得新的启示。

然而，不论选择怎样的方式使用本书，需牢记一点——本书的目的就是使学生真正掌握病毒学。

目 录

第 1 部分	病毒的概念	1
1	病毒的起源和生活方式	3
2	宿主的防卫机制	9
第 2 部分	病毒的世界	29
3	通过呼吸道感染的病毒	31
	流感病毒——采用诱饵战术并不断改变策略的病毒	31
	鼻病毒——善于投降的病毒	44
	麻疹病毒——特洛伊木马病毒	50
4	通过消化道感染的病毒	59
	轮状病毒——从事秘密复制活动的病毒	61
	腺病毒——具有日程表的病毒	68
	甲型肝炎——一种会绕道的病毒	78
5	通过母婴途径感染的病毒	84
	乙型肝炎病毒——诱饵式的病毒	85
	丙型肝炎病毒——逃跑的艺术家	94
	人嗜T淋巴细胞病毒 I 型——部落中的病毒	99
6	通过身体的亲密接触而感染的病毒	110
	HIV-1 ——都市里的病毒	112
	单纯疱疹病毒——隐藏的病毒	124
	人乳头瘤病毒——很安静的病毒	133
7	新出现的病毒	146
第 3 部分	增强我们的免疫防卫	159
8	疫苗	161
9	抗病毒药物	173
	术语表	184

第1部分

病毒的概念



在这一部分中，我们将用两个讲座的内容来对病毒概念进行阐述。在第1讲中，我们将简要地介绍病毒来自何处，然后，我们将讨论每一个病毒都必须面临并解决的三个问题：病毒如何在人体细胞中复制；如何向一个新的人体宿主传播；在宿主防卫机制产生后如何逃避这些防卫反应。这些问题的讨论将自然而然地得出一个推断，即一个病毒感染所导致的病理学结局是由这个病毒解决上述三个问题的特定方式所决定的，这也正是本书各讲座的基础。

为了防卫病毒对机体的侵害，人类迄今已进化形成了强有力的多层防卫机制，在第2讲之中，我们将具体分析这些防卫策略，确定病毒对机体的攻击所面临的反应。很明显，要能够逃避宿主的防卫反应，那些最终变成了人类致病病原的病毒的确需要许多“智慧”。

1 病毒的起源和生活方式

1.1 病毒是什么？

病毒实际上就是由一个保护性的外壳包裹的一段 RNA 或 DNA。利用进化的力量，这些简单的生物体可以在所感染的细胞内以寄生形式复制，同时，也能在细胞外保持极强的生命力。尤其令人惊讶的是病毒能以其微小之躯而引起如此复杂的生物学结果，并且其过程又是那样的完美。例如，乙型肝炎病毒以其遗传结构来看，是已知人类病毒（即感染人类的病毒）中最简单的病毒，它仅有四个基因，但如此简洁的遗传信息，却使乙型肝炎病毒成为最具杀伤力的病原之一。每年，约有 100 万人死于乙型肝炎病毒相关的肝脏疾病。

1.2 病毒来自何处？

与 Fox Mulder 在影片“X 档案”中告诉我们的相反，病毒并非外星人送给人类的礼物。事实上，如今像瘟疫一样威胁人类的病毒已经差不多可以肯定是来自于植物细胞、人类细胞或是鸟类及其他动物细胞。之所以说“差不多可以肯定”是因为既然没有化石一类的记录可供参考，因此就没有人能够确切地知道病毒是如何进化的。对此，我个人的观点认为，病毒的出现是由于大自然的忙乱所致。

在进化的过程中，任何一种生物的遗传密码都可能发生突变，按适者生存的法则，某些突变体可以生存下去。遗传密码的突变可能每一次仅导致一个或几个字母的变化，但由于进化过程悠久而漫长，为了加快这一过程，大自然决定让染色体上的一个遗传信息的“短句”向另一个染色体转移，而这种“跳跃基因”的出现，使得一些完整的功能遗传单位组合产生一些具有多功能的蛋白分子，或者导致不同基因中的不同部位发生同步剪接而形成具有新功能的蛋白分子。事实上，大约有 30% 以上的人类基因中可以发现此类“转座”事件的痕迹。

这种基因转移大大地加快了进化的进程，但也为创造各种病毒提供了一种可能的机制。当转座现象发生时，遗传信息结构便不再

依附于染色体而自由存在于细胞中。既然病毒仅仅是由一个保护性外壳包裹的一段 RNA 或 DNA，那么一些游离的细胞遗传信息就能够被某些病毒用来构建其基因组（病毒基因组指一个病毒的遗传信息的总和）。当然从这个意义上说，任何能够导致遗传信息在细胞内游离存在的机制都可能产生病毒，但由于病毒的复制需要多种病毒基因的综合功能，所以需要转座作用将有用的基因转移到一个染色体上能够彼此相邻的位置，以便于某一可能的病毒将其收集为一个遗传功能单位。基于这些认识，我认为更为合理的情况是加速进化进程的跳跃基因为病毒的构建提供了所需的原材料，因此病毒事实上是基因快速进化的一种必然结果。

如果询问一个非专业人士有多少种病毒可以引起人类的疾病，他多半能数出十多种。但事实上，我们已知的可引起人类疾病的病毒绝不少于 50 种。由于它们如此众多，因而我们可以推断，这些致病性病毒的进化绝非很久以前几次偶然事件的结果。许多人类病毒是在过去的 5000~10000 年间进化形成的，在进化的历程中，这只不过是短短一瞬间。时至今日，依然有无数病毒正在进化之中。

尽管要追踪任何一种病毒形成的具体经过是不可能的，但很明显，每一种病毒都必须能够解决三个基本问题。的确，我们今天所知的每一种病毒，当它们从无数的进化群体中被自然挑选出来之后，它们之所以能够存活，就是因为它们已经学会了解决这三个问题。

1.3 每一个病毒必须解决的三个问题

我们知道，病毒自身不能携带合成蛋白的机器（如核糖体），也不能产生其复制自身遗传信息所需的能量。因为病毒缺乏复制的原材料，所以，它们必须从被它们感染的细胞中“劫持”一些用于生物合成的机器，使得这些细胞变为其所用的合成工厂，以复制其自身形成子代病毒。因此，每一种病毒所必须解决的第一个问题就是如何在感染一个细胞后进行自身的增殖。这不仅仅意味着病毒遗传信息的复制，还包括病毒蛋白的制备。在这些病毒蛋白中，有一些具有引导这一复制过程的作用；还有一些被用于组装病毒外壳，形成一个特定的壳体，在病毒释放至细胞外时保护其遗传信息。因

此，每个病毒都必须具有两份蓝图，一是复制其遗传信息，另一个是产生信使 RNA (mRNA) 以编码相关的病毒蛋白。下面我们将说到，病毒完成这两个任务的方法的多样性十分令人吃惊。

在细胞的分裂过程中，每当一个细胞形成两个子代细胞时，它的 DNA 就得进行一次复制，以使每一个子代细胞都具有一套完整的遗传信息。正是因为这些细胞“复制机器”的存在，因而一些病毒——它们的遗传信息以 DNA 形式存在——借用细胞 DNA 复制机器中的一部分来帮助其复制自身的基因组。这个简单的策略有一个小问题，这就是：人体中大多数细胞（如心肌细胞）是不具有增殖活性的，因而其 DNA 也不需复制，亦即它们处于静息时期。这就是说，当这些静息细胞的 DNA 合成机器不再使用时，它们肯定是处于关闭状态以节省能量。因此，一个病毒如果感染了此类细胞并想使用其 DNA 合成机器时，它就面临如何将此感染细胞敲醒以将其 DNA 合成机器转入应用，或是为这 DNA 合成机器增加某些组分，使其开始运转。而对于其他病毒，即那些遗传信息以 RNA 形式存在的病毒，亦存在是利用自身具有的复制成分（如依赖 RNA 的 RNA 多聚酶），还是携带可以在感染细胞内编码复制成分的基因来完成其自身复制的问题。通常对 RNA 病毒来说，由于它们具有自己的必备“工具”，因此，它们中的许多成员都能够在静息期的细胞中复制自身的基因组。

另外，细胞还具有一套有效的蛋白转运系统，它可以将细胞内制备的蛋白转运至细胞表面。而病毒也能借用其所感染细胞的转运成分，将其组装完成的子代病毒颗粒转运至细胞外。总而言之，病毒成功地获取或修饰宿主细胞的基因，以满足其复制所需，大部分病毒都可以控制其感染的细胞，复制产生成千上万的子代病毒颗粒。

人类病毒必须解决的第二个问题则是如何从一个个体向另一个个体传播。可以理解，尽管病毒的一段遗传信息可以在一个细胞中复制多次，但其所形成的病毒如果能够找到某种途径传播到其他个体之中，那么随着个体的死亡，这些病毒也将最终死亡。很显然，病毒所面临的这个问题并不简单。首先病毒必须以物理方式从一个宿主个体转移到下一个个体。病毒可以利用人类的许多行为来

解决这个“传送”的问题，如咳嗽或性接触。一旦到达一个新的个体，这一病毒就必须定位于相应的细胞，以保证其能够有效地复制。通常，病毒在感染宿主细胞时都比较挑剔，并不是任何细胞它都乐意感染。对于一个有效的感染，细胞必须在其表面具有病毒能够结合的受体，还要具有生物合成的机器，其最好易于为病毒竞争性使用以满足病毒的复制。在人体内，大约有 200 多种不同类型的细胞（如血细胞、肝细胞、肺上皮细胞等），一个特定的病毒通常只能感染这些细胞中的少数几种。

病毒通常易于感染较大的器官。例如，呼吸道的表面积大于一个网球场，因此具有的大量细胞易于为病毒感染。再如肝脏具有大约一万亿个细胞，从而成为病毒感染的良好靶器官。由于大的器官具有大量细胞，因而病毒可以直接或间接地杀死或损伤许多细胞，而不至于引起对机体的严重损伤。

这样的事实说明了一个重要的问题，那就是当一个病毒成功地传播至新的宿主时，这个不速之客必须在其自身增殖并准备进行下一次传播的时间中学会（事实上即进化形成）与这个新的宿主的共存。如果一个病毒在其得到机会感染下一个新的宿主个体之前就已经利用其有效的增殖将原宿主个体杀死，那么它就不可能再产生这样的新一轮感染。为了在宿主群体中解决这一能够成功实现其感染传播的问题，病毒就必须进化形成一种聪明的、不至于打断其传递链的生存方式，才能保证其生命的延续。

当然，尽管一种病毒能够进化产生有效地复制及传播的能力，但若它不能抵御宿主个体的防御机制的话，它仍然不能在自然界中占有一席之地。因此，病毒必须解决的第三个问题，就是如何逃避宿主的防御性攻击。通常每种病毒都已在其进化过程中形成了一整套的策略以逃逸宿主的抗病毒作用，这些策略至少能保证病毒有足够的时间在其宿主体内增殖并传播至新的宿主。其中有的机制非常原始但亦十分有效，而另外一些则又表现得非常精致。当然，如果病毒的逃逸能力导致宿主在进化中形成新的防卫机制，那么它们对病毒形成的进化压力就又能够促进病毒形成新的逃逸机制，这种交替作用的斗争使得病毒和宿主始终处于一种此起彼伏的相互斗争的过程中。

应该认识到，病毒对宿主防卫的逃逸永远不可能是绝对的。可以想像，如果一种病毒能够绝对逃逸宿主的防卫性攻击，其复制就不被宿主所知，那它必然能够很快杀死宿主，显然这使得它很少有机会去感染新的宿主个体。因此对病毒来说，它最好能够逃逸宿主防卫一段时间，使其有机会去感染新的宿主，或者在原有宿主之中建立一种潜伏性的或是慢性的感染，使其在较长的时间内感染新的宿主个体。

当然，病毒针对上述三个问题，即复制、传播和逃逸的解决方法必须是相互协调的。很明显，如果一个病毒可以在肝脏细胞内复制，那它就不能以咳嗽的方式来传播。同样，如果一个病毒能够在肠道细胞中有效增殖，那它必须具有抵御胃酸环境的能力。因此，病毒解决上述三种问题的方法，必须统一服从于整个感染过程。

1.4 病毒的致病作用

大多数病毒会在宿主体内引起一定形式的疾病，但多数情况下，这些病毒引起的病理学变化只见于感染人群中的少部分个体，而其他的个体甚至难以检测到病毒的存在。如果人们认真地考虑这一现象，就会同意病毒伤害其宿主实际并不符合它的最佳利益这一观点。因为这就像噬其臂而充其饥的道理一样，对病毒没有长远的益处。因此，从这个意义上讲，病毒并不愿意使它的宿主出现疾病，相反，病毒非本意地引起疾病只是它为了解决复制、传播和逃逸三个问题时所采用的策略造成的结果。这就意味着，一旦你理解了一个病毒是如何解决它的这三个问题时，你也就能够推测该病毒感染所可能导致的病理学结果。

在一些疾病中，一个病毒感染所导致的病理学结果可能是由于病毒本身的作用。例如，病毒杀死了其感染的细胞。在另一些疾病中，则可能是宿主对病毒的作用，如宿主的免疫反应，造成了主要的病理学变化。应该说，大多数宿主抗病毒的防卫都不具有精确的靶向性。因此，其结果就是产生一些对宿主机体的间接损伤。这有如一位教授所言，宿主抵抗病毒感染的武器对病毒的杀伤作用有如用一把大刀杀蚊子，此时，你当然能够杀死蚊子，但留在地板上的大部分血迹却是来自于你的身体。

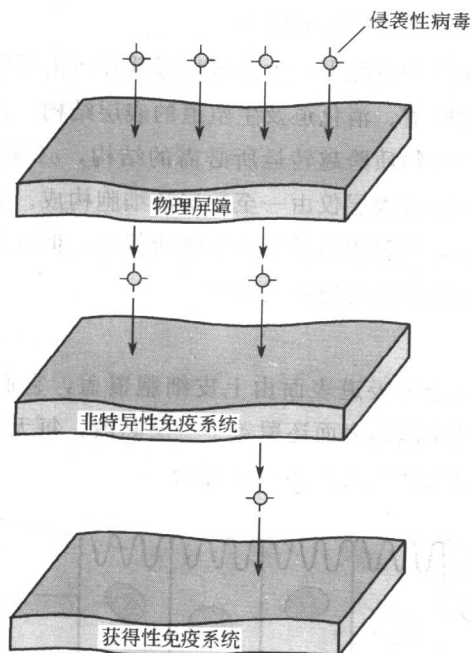
因此，既然宿主的防卫机制常常决定了病毒感染的病理结果，我们在下一讲中就将先认识宿主的防卫机制，当理解了宿主是如何抵抗病毒的感染，那我们对病毒在进化中形成的、针对宿主防卫机制的一流的战术将会大加赞叹。

(李琦涵 姜莉 译)

2 宿主的防卫机制

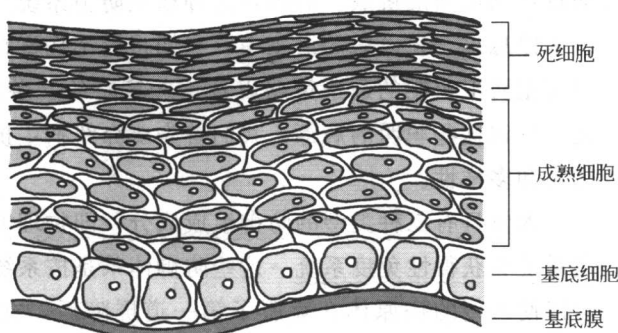
为了保护自身免受病毒的侵略，人类已经进化形成了有效的防卫机制，但在进化的过程中，每一种新的防卫机制的形成都要面临病毒逃逸策略的挑战。的确，这种宿主防卫系统与病毒之间的斗争从未停息过。在以后的讲座中，我们将讨论病毒在进化中形成的针对宿主防卫机制的逃逸策略以及这些策略的“游戏规则”。但为了充分认识这些聪明的病毒，我们首先要介绍宿主抗病毒防卫机制的能力和多样性。

人体具有三种类型的防御组成成分，即物理屏障、非特异性免疫系统和获得性免疫系统。这些防御体系是按系统层次组成的，其可以使入侵的病原体在克服了第一道屏障后，立即面临第二道屏障。这种多层次的体系构成，使得人类的机体能够在每天成千上万种致病微生物的攻击下得以生存。



2.1 屏障防卫

病毒需要穿越的第一道防御机制是一个物理学意义上的屏障层——皮肤，即覆盖于体表的细胞层，它也覆盖在体表所有腔隙的表面。皮肤是病毒最难以越过的屏障。

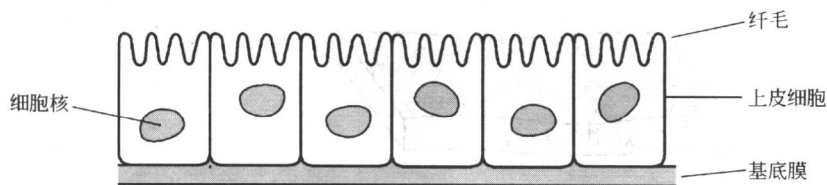


皮肤能够形成这样一个有效障碍的原因是病毒只能感染活的细胞，而皮肤表面覆盖着许多层死细胞，这些死细胞内充满了角质蛋白。因此，除非是在皮肤被穿透或是被撕裂的情况下，否则，一般病毒是无法通过皮肤而发生感染的。仅有极个别的病毒在进化中形成了经皮肤形成感染的能力。

在这样的情况下，大多数病毒选择攻击黏膜屏障，而黏膜是我们机体呼吸道、消化道及生殖道的表层结构。这些表层结构是进行氧气、营养物质跨越转运所必需的结构，必须具有很好的通透性，因而一些黏膜表层仅由一至数层活细胞构成。但无论如何，尽管和皮肤相比，黏膜表面易于为病毒所侵袭，但它仍然代表了能够在一定程度上抵御病毒感染的屏障。

2.1.1 呼吸道

大部分呼吸道表面由上皮细胞覆盖，它们的表面具有纤毛结构。这些细胞的表面还覆盖了一层黏液，每天，一个健康人的呼吸道表面可以产生大约 100ml 黏液。



上皮细胞的纤毛具有主动的摆动作用，该运动具有一定的方向，从而使黏液和黏液中的病毒向喉咙方向移动，然后，可以通过咳嗽和吞咽的动作将之排出呼吸道。各种病毒必须在此黏稠的黏液浪潮中逆流“游泳”，因而很多病毒难以在被排出之前抓住相应的靶细胞。当然，这里用“游泳”一词显然是错误的，病毒不能游泳，它们只能随波逐流，凭借其随机运动的运气充分接近靶细胞，在那里，它们可以结合到细胞表面合适的受体分子上。但是，除此黏膜屏障外，某些气道表面还有四处游弋的巨噬细胞、白细胞等能够“吃”掉病毒或是限制病毒的扩散。

2.1.2 消化道

应该说，只有最具有抵抗力的病毒才会选择通过消化道来实现感染。要达到小肠——肠道病毒希望感染的细胞所在地——肠道病毒首先必须在唾液环境中存活，而唾液中包含着多种抗病毒成分。虽然看起来，口腔是一个易于受到病毒攻击的靶器官，但事实上，很少有病毒能够引起口腔的感染，其原因就是唾液中所含有的抗病毒物质的作用所致。最近的研究认为，唾液中的几种蛋白如分泌性白细胞蛋白酶抑制剂，能够灭活 AIDS 病毒，这似乎可以在某种意义上解释 HIV-1 感染一般不常通过口交而传染。

在侥幸通过唾液对其的作用之后，肠道病毒下一步将面临的是胃酸的攻击，胃酸的 pH 一般低至 2.5，另外还要经受住一些酶（如胃蛋白酶）的作用，该酶在此 pH 条件下可以发挥其最佳活性以降解食物中的蛋白质。随后，当病毒通过胃进入小肠起始部，即十二指肠时，它们还将面临其他由胰腺排入肠腔的消化酶类，这些酶在生理意义上可以降解蛋白质、碳水化合物、脂肪，当然同样可以作用于大多数病毒外壳的蛋白和脂类。另外，此处的消化液中还有来自肝脏的胆酸盐类，它们以去垢剂的形式帮助降解膳食中的脂肪，当然对病毒的脂膜也不例外。

2.1.3 生殖道

在呼吸道和消化道，其表面均为上皮屏障所覆盖，但其厚度可能仅为一至数层细胞；而在阴道，上皮组织由多层细胞组成，形成“层状上皮组织”，由相对扁平的细胞——鳞状上皮细胞，一种非增