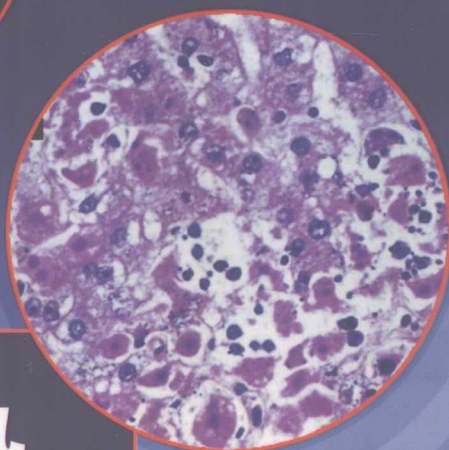
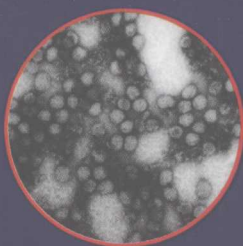




病毒性出血热

主编 罗端德 易建华



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

第1111号

病毒性出血热

主编 罗端德 易建华

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

病毒性出血热/罗端德等主编. —北京:人民卫生出版社, 2009. 7

ISBN 978-7-117-11985-6

I. 病… II. 罗… III. 流行性出血热-诊疗
IV. R512. 8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 083639 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店

卫人网: www.hrhexam.com 执业护士、执业医师、

卫生资格考试培训

病毒性出血热

主 编: 罗端德 易建华

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19.25

字 数: 456 千字

版 次: 2009 年 7 月第 1 版 2009 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11985-6/R·11986

定 价: 38.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

病毒性出血热是一组不同科病毒引起的自然疫源性急性传染病。这类疾病在全球分布很广,临床表现多较严重,病死率也较高,目前已发现 10 多种。它们的病原、自然宿主与传播途径各不相同,临床表现也有差异,并常在一定地区流行。目前,世界各国或地区所发现的病毒性出血热有两个特征:一是病原体均为病毒,并具有传染性;二是以发热、出血与低血压或休克为主要临床表现。1970 年,Casals 等根据传播途径的不同将病毒性出血热分为蜱媒传播、蚊媒传播、动物源性传播与传播途径未明等四类,流行病学上有其实用价值,现已被多数学者所采纳。根据其临床特征则可分为有肾综合征出血热与无肾综合征出血热等两类。

我国流行的病毒性出血热主要是肾综合征出血热、登革热/登革出血热以及克里米亚-新疆出血热。但随着国际交往的增多、现代交通工具的发达,尤其是候鸟飞禽的迁徙扩大了疫区范围,我国存在发生输入性病例以及由输入性病例引起本地病毒性出血热流行甚至暴发流行的风险。此外,如埃博拉出血热由于其发病急、致死率高,世界卫生组织已将其列为潜在的生物战剂之一。

为适应我国卫生事业发展的需要,保障民众的身体健康,我们邀请国内病毒性传染病研究领域的专家、教授编撰本书,旨在全面、系统、深入地介绍病毒性出血热基础与临床研究,以及预防与控制方面的最新进展,力求具有先进性、科学性与实用性。期盼本书出版后,能对广大读者及专科医生有所帮助。

本书编写过程中得到了国内相关领域专家、教授的大力支持与帮助,在此我们深表感谢!由于学识水平与经验的局限,书中缺点疏漏在所难免,祈望赐教指正,我们将不胜感谢!

罗端德 易建华

华中科技大学同济医学院附属协和医院

2009 年 6 月

目 录

第1章	病毒性出血热概述	1
第2章	肾综合征出血热的流行概况	30
第3章	肾综合征出血热的病原学研究	37
第4章	肾综合征出血热发病机制研究进展	44
第5章	肾综合征出血热的临床表现	70
第6章	肾综合征出血热的实验室检查	79
第7章	肾综合征出血热的特异性诊断	94
第8章	肾综合征出血热的治疗与监护	105
第9章	肾综合征出血热休克的机制与处理	119
第10章	肾综合征出血热的出血机制及诊治	129
第11章	肾综合征出血热的心脏并发症	137
第12章	肾综合征出血热的肺部并发症	144
第13章	肾综合征出血热并发急性呼吸窘迫综合征与肺水肿	151
第14章	肾综合征出血热的内分泌并发症	159
第15章	肾综合征出血热的神经系统并发症	167
第16章	肾综合征出血热疫苗研究	178
第17章	汉坦病毒肺综合征	193
第18章	普马拉病毒引起的肾综合征出血热	202
第19章	克里米亚-新疆出血热	205
第20章	裂谷热	215
第21章	埃博拉出血热	221
第22章	马尔堡出血热	227
第23章	拉沙热	234
第24章	阿根廷出血热	239
第25章	玻利维亚出血热	243
第26章	登革热与登革出血热	246
第27章	登革出血热	258
第28章	黄热病	273
第29章	鄂木斯克出血热	282
第30章	基萨那森林热	285
第31章	基孔肯雅热	288
第32章	生物安全实验室建设与管理	295

第 1 章

病毒性出血热概述

一、病毒性出血热的概念和分类

(一) 病毒性出血热的概念

病毒性出血热是由某些不同科病毒引起的一组病毒性疾病。一般来说,所谓“病毒性出血热”是用于介绍一组由病毒引起的严重的多系统损害综合征(即身体多个器官受影响),其特征是整个脉管系统受到破坏,身体调节能力受到损害并常伴有出血的这样一类疾病。出血本身有时对生命并无大碍,有些病毒引起相对较轻的疾病,但许多病毒引起对生命有严重威胁甚至致命性的疾病。

也可以这样说,病毒性出血热是一组病毒性疾病,以突起发热、肌肉关节疼痛、出血和休克,特别是出血等为特征。出血常因内脏器官、皮肤、黏膜的毛细血管受损而引起。病毒常由蚊、蜱及其他昆虫和啮齿动物传播到人。但常发生于非洲的埃博拉出血热(Ebola hemorrhagic fever, EBHF)及马尔堡出血热(Marburg hemorrhagic fever, MHF),其动物媒介尚不清楚;其他还包括拉沙热(Lassa fever, LF)、阿根廷出血热(Argentine hemorrhagic fever, AHF)、玻利维亚出血热(Bolivian hemorrhagic fever, BHF)以及近年来发现的委内瑞拉出血热和巴西出血热;还有克里米亚-刚果出血热(Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF,我国称新疆出血热 XHF)、肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)、汉坦病毒肺综合征(Hantavirus pulmonary syndrome, HPS)、裂谷热(rift valley fever, RVF)以及鄂木斯克出血热(Omsk hemorrhagic fever, OHF)、基萨那森林病(Kyasanur forest disease, KFD)、登革热(dengue fever)和登革出血热(dengue hemorrhagic fever, DHF)、黄热病(yellow fever)等。

20 世纪 30 年代以来,世界上陆续发现多种以发热、出血和休克为主要临床特征的病毒性疾病。1962 年 Gaidusek 曾将这些疾病称为“病毒性出血热”,但因病原体种类不同,未被普遍认同。后来有人发现和验证这类疾病的严重出血均有一个共同的机制,即发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),可以从发病机制(发病

学)上组成一组疾病。“病毒性出血热”作为一组疾病的总称[或称集合名(collective name)]才逐步得到了广泛的认可。

在这里有必要说明,过去将 Chikungunya 病毒引起的基孔肯雅病(Chikungunya disease, CHIKD)也包括在出血热疾病之内,但实际上基孔肯雅病主要是剧烈的关节痛,致使患者身体“卷曲”,而出血不是主要的,只有在与登革热/登革出血热流行并存时,才把它也归为“出血热”。因此,现在的国外文献中基孔肯雅病不再称为“病毒性出血热”。但本书仍包含它并对其作以阐述,以便与登革热/登革出血热及虫媒病毒 O'nyong'nyong 引起的疾病相区别。因为近几年来发现此病在东南亚发病增加了,我国也可能存在潜在的威胁,不可大意。

(二) 病毒性出血热的分类

1. 按临床特征分为有肾综合征出血热和无肾综合征出血热两类

(1)有肾综合征出血热:阿根廷出血热 1955 年(病毒分离于 1958 年,凡括号内年份均为病毒分离或疾病认定年份)发现于阿根廷,玻利维亚出血热 1959 年(1963)发现于玻利维亚,两者又合称南美出血热。后来在南美还发现另两种出血热,一种是委内瑞拉出血热,另一种是巴西出血热,将它们归入南美出血热,也未尝不可。1999~2000 年在美国加利福尼亚发现由白水峡谷病毒(whitewater arroyo virus)引起的出血热,仅 3 例患者,暂称白水峡谷热。拉沙热 1969 年发现于西非,肾综合征出血热发现于 1932 年(1978),主要在欧亚大陆等地流行。

(2)无肾综合征出血热:克里米亚-刚果出血热 1944 年(1947)发现于前苏联、亚洲(我国新疆发现于 1965 年)和非洲,鄂木斯克出血热 1947 年发现于前苏联新西伯利亚,基萨那森林病 1955 年(1957)发现于印度,而汉坦病毒肺综合征(HPS)1993 年发现于美国,主要引起呼吸窘迫综合征,肾病少见。

(3)其他出血热:裂谷热发现于肯尼亚,1930 年分离到病毒,1951 年在非洲的南非、埃及(1977)流行;登革热和登革出血热 1953 年发现于东南亚、南亚;基孔肯雅病 1961 年也发生在东南亚。黄热病发现更早,在 17 世纪中期即 1648 年(1927)先在非洲、后在南美洲被发现。此外,还有马尔堡病毒病或马尔堡出血热 1967 年发现在德国,分布在非洲;以及 1976 年也发生在非洲的埃博拉出血热。

2. 按传播途径分类分为四类

(1)动物源性传播出血热:包括阿根廷出血热、玻利维亚出血热、委内瑞拉出血热、巴西出血热、拉沙热、肾综合征出血热、汉坦病毒肺综合征。肾综合征出血热和汉坦病毒肺综合征国外一直否定有螨媒存在,我国学者虽然拿出不少证据,但仍难以获得认可,所以我们依然把它们放在动物源性传播出血热这一类中。

(2)蜱媒传播出血热:克里米亚-刚果出血热(包括新疆出血热)、鄂木斯克出血热、基萨那森林病等。

(3)蚊媒传播出血热:裂谷热、登革热和登革出血热、基孔肯雅病、黄热病等。

(4)传播途径不明出血热:马尔堡出血热和埃博拉出血热。

3. 按不同病毒科可分为五类 如不包括基孔肯雅病为四类,如包括则为五类,即 5 科 7~8 个属(如把丝状病毒再分为埃博拉病毒属和马尔堡病毒属即为 8 属)。

(1)丝状病毒科出血热:丝状病毒引起的出血热包括马尔堡出血热(马尔堡病毒1967)和埃博拉出血热(埃博拉病毒1976)。

(2)沙粒病毒科出血热:沙粒病毒属包括久宁(也译为鸠宁)病毒引起阿根廷出血热、马秋波病毒引起玻利维亚出血热、瓜纳瑞托(Guanarito)病毒引起委内瑞拉出血热(1989~1997)、沙比亚(Sabia)病毒引起巴西出血热(1990)以及 whitewater arroyo 病毒(白水峡谷热病毒1999~2000)引起白水峡谷热;此外,还有大家熟知的拉沙病毒(1969)引起的拉沙热。出现在南美洲的这些沙粒病毒称为新世界沙粒病毒,而分布在非洲的沙粒病毒则称为旧世界沙粒病毒;它们相应的疾病分别称为新世界出血热和旧世界出血热。

(3)布尼亚病毒科出血热:汉坦病毒属包括汉滩病毒(HTNV)、汉城病毒(SEOV)、普马拉病毒(PUUV),引起肾综合征出血热;辛诺柏病毒(SNV)等引起汉坦病毒肺综合征。白蛉热病毒属病毒引起裂谷热(1912、1930、1951)。内罗毕病毒属病毒导致的出血热有克里米亚-刚果出血热、新疆出血热(XHF,1965)。

(4)黄病毒科出血热:黄病毒属包括鄂木斯克出血热,基萨那森林病以及登革病毒引起的登革热和登革出血热(1943、1953),黄热病毒引起的黄热病。

(5)披膜病毒科出血热:甲病毒属包括基孔肯雅病毒(1952~1953 坦桑尼亚、1961 东南亚)引起的基孔肯雅病。

二、病毒性出血热的病原学与流行病学特征

(一) 病毒性出血热的病原学

引起病毒性出血热的病毒包括5科7~8属10余种病毒,各科、各属和各种病毒的特征或病原学是不同的,甚至同属的不同病毒也有很大差别。病原学还涉及很多命题,如病毒的分类和命名、病毒的生物学和理化特征、病毒的基因结构及特性、蛋白结构及特性、病毒形态及其发生学、病毒复制、进化变异和基因表达等;还可包括病毒的感染和免疫及发病机制等。本章不想包罗上述全部内容,只是选择一些主要的表述如下,以供参考,不足之处请参考本书有关专论。

1. 丝状病毒科 丝状病毒科(Filoviridae)包括两类(属)病毒:一类是埃博拉病毒(Ebolavirus, EBOV),其实是一组病毒,包括扎伊尔、苏丹、莱斯顿和科特迪瓦埃博拉病毒4种亚型,除莱斯顿型埃博拉病毒外,主要引起埃博拉出血热。病毒和疾病命名均因首次(1976年)发生于非洲刚果民主共和国的“埃博拉”河谷而得名。另一类是马尔堡病毒(Marburg virus, MBGV),首先发生在德国马尔堡,有两个分支但仍为一个型,引起马尔堡出血热。这两类(属)病毒形态、基因组结构相似,引起的疾病也相似,在分类学上均属于丝状病毒科及非分片段负链RNA病毒目(mononegavirales)。丝状病毒科与副黏液病毒科(paramyxoviridae)、弹状病毒科(rhabdoviridae)为同一个目。顺便提一句冠状病毒科(coronaviridae)如SARS病毒,属另一个“巢式病毒”目(nested viruses, 学名为nidovirales),而双链DNA的有尾噬菌体(tailed bacteriophage)病毒则属另一目叫caulovivales。至今病毒学确定的只有这三个目,大多尚未确定。

埃博拉病毒电镜图谱显示毒粒呈丝状体样结构,形态多变,呈简单的环状、“6”字或

“U”形或卷曲分支形;纯化后长度最长可达 1400nm,平均为 790~970nm,直径 80nm,有胞膜,表面有长 7~10nm 的突起,间隔为 10nm,分布在整个病毒的表面,也有脂质,均来自于宿主的细胞成分。螺旋对称,核衣壳丝状形交叉折叠,中心轴是 RNP,由 RNA 结合 NP、VP35、VP30 和 L 蛋白而成,直径 40~50nm,并有 20~30nm 直径的通道。外膜与核衣壳之间有病毒基质蛋白 VP40 和 VP24。毒粒分子量 382×10^6 ,氯化铯中浮密度为 1.32gcm^{-3} (核壳体),在酒石酸钾中浮密度为 1.14gcm^{-3} ,沉淀常数 $1.4S_{20w}$ (长颗粒更高)。可在 60°C 30 分钟灭活,但在体外 $15\sim 20^\circ\text{C}$ 相对稳定,合适 pH 5~8,对脂溶剂、苯酚、甲醛及 β -丙内酯均敏感,紫外线和 γ 射线均可杀灭病毒。

基因组整个分子量为毒粒重量的 1.1%,基因组不分片段,仅含一个片段 S/S(-) RNA,有 18 900~19 000nt 长,3'端与 5'端相似区域互补,负链 5'端无共价附着末端蛋白,也无帽状结构;3'端有一个保守的核苷酸序列(leader),同科病毒都一样,无 PolyA 结尾。从 3'端的 472 个核苷酸至 5'端 731 个核苷酸足够用于病毒复制的需要。基因组编码 7 个结构蛋白和 1 个非结构蛋白。其基因顺序为:3'-leader-NP-VP35-VP40-GP/sGP-VP30-VP24-L-Tail-5'。外膜糖蛋白 GP 有两个糖蛋白,还有 1 个 sGP(即分泌糖蛋白,马尔堡病毒无此蛋白);核衣壳蛋白 NP(77.9~83.3kD),结合至 RNA;核衣壳蛋白 VP30(29.7~31.5kD),基质蛋白 VP40(31.7~35.8kD)或膜结合蛋白;基质蛋白 VP24(28.3~28.8kD)是基质或膜结合蛋白;聚合酶/复制酶(267.2kD)由 7 个基因编码,31kD 的磷蛋白 VP35 由 2 个基因编码,可能是转录-多聚酶组分。在引导序列(leader)和尾巴(tail)间为非转录区,但带有重要的转录信号以控制转录、复制及病毒基因组装配成新的毒粒。基因组物质本身没有感染性,其中 RNA 依赖的 RNA 多聚酶必须转录病毒基因组成为 mRNAs 和进行病毒基因组的复制。

病毒感染是通过病毒吸附蛋白识别细胞表面特异性的受体,这可能是蛋白、多糖或脂质。病毒如何进入细胞的机制尚不很清楚,但毒粒表面的糖蛋白突起(两个糖蛋白和 sGP,表面的穿膜蛋白)对不同细胞均有特异性,它们介导这个过程是没有疑问的。

病毒在宿主细胞中开始加工病毒再生所需要的病毒蛋白质、病毒核酸并装配,这种复制直至细胞破裂,释放病毒至新的细胞,导致大量细胞受损害,宿主死亡。

病毒成功感染首先要侵入机体的免疫系统,抑制干扰素产生细胞的激活,如 VP24 可阻断 $\text{IFN-}\alpha/\beta$ 和 $\text{IFN-}\gamma$ 信号与 karyopherin- $\alpha 1$ 相互作用,影响干扰素的产生;另一种蛋白 VP35 则阻断转录因子干扰素调控因子 3(IRF-3),此因子对表达 $\text{IFN-}\alpha/\beta$ 是十分重要的。

埃博拉病毒基因的变异较其他病毒少,也就是比较稳定的。

有 3 个病毒基因全序列已经完成测序,可参考美国基因数据库(Genbank)资料,登记号分别是:扎伊尔型埃博拉病毒为 NC002546(18959nt);苏丹型埃博拉病毒为 NC006432(18875nt);莱斯顿型埃博拉病毒为 NC004161(18891nt);但未知科特迪瓦型埃博拉病毒的序列。

马尔堡病毒与埃博拉病毒十分相似,在基因排序、复制机制和发病机制等方面均具有共同性;但在基因水平上,特别是核苷酸序列有很大差异(竟达 55%),基因组长度,前者为 19.1kb,后者为 18.9kb,这代表两种截然不同的病毒。因此,二者不存在血清学交叉反应,用特异的血清学方法较易区别。马尔堡病毒在 VP30 和 VP24 之间有一个重叠,

埃博拉病毒则没有;对二者来说,GP 基因位于线性排列的 7 种蛋白质的第 4 位(3'~5'),是唯一编码病毒糖蛋白的基因。埃博拉病毒的 GP 基因表现为特殊的排列,编码一种分泌型的非结构糖蛋白 sGP,而马尔堡病毒 GP 基因则缺乏这种特殊排列。马尔堡病毒各分离毒株之间同源性相当高,还没有发现别的型或亚型,核苷酸序列差异不超过 23%。其全基因序列可参见 Genbank 资料,登记号为 NC001608(19112nt)。

2. 沙粒病毒科 沙粒病毒包括引起西非拉沙热的拉沙病毒,阿根廷出血热的久宁病毒,玻利维亚出血热的马秋波病毒,委内瑞拉出血热的瓜纳瑞托病毒和巴西出血热的沙比亚病毒以及在美国引起白水峡谷热的白水峡谷病毒。沙粒病毒科沙粒病毒属(arenavirus),其代表病毒为淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒简称 LCM 病毒。在非洲引起拉沙热的拉沙病毒与 LCM 病毒组成一个血清组,也称旧世界病毒复合群或旧世界沙粒病毒;而出现在南美洲引起出血热的沙粒病毒则称新世界沙粒病毒,也叫塔卡里伯病毒复合群(Tacaribe virus complex)或新世界病毒复合群。

沙粒病毒由外膜和核衣壳组成,具多形态性,主要是圆形,含有脂质(外)胞膜,直径 50~300nm(平均 110~130nm)。外膜包裹两个核衣壳,外膜表面有突起(形如子粒)覆盖整个病毒表面,由一种蛋白组成,突起长约 10nm;外膜内部可见不同数量来自宿主细胞的核糖体(Ribosome),在电镜下形如沙粒样,沙粒病毒因此而得名。毒粒有两个核衣壳,壳体/核衣壳是丝状伸长的,成闭环状、不同长度的串珠,呈螺旋状对称。一个长度为 1000~1300nm(L 片段),一个为 450~640nm(S 片段),宽度 3~4nm。核衣壳含多聚酶复合体和核蛋白复合体。核壳体是分离的,还有游离的组成封闭环的核糖体和呈线性排列的染色质亚单位(a linear array of nucleosomal subunits)。

毒粒在氯化铯中的浮密度为 $1.19 \sim 1.20 \text{gcm}^{-3}$,蔗糖中浮密度 $1.17 \sim 1.18 \text{gcm}^{-3}$,泛影酸复合物中浮密度为 1.14gcm^{-3} 。沉淀常数 $325 \sim 500 \text{S}_{20\text{w}}$ 。56℃ 30 分钟灭活, -70℃ 较稳定;对脂溶剂敏感,pH 低于 5.5 或高于 8.5 以及放射线、紫外线照射易失活。

基因组分子占整个毒粒重量的 2%,由两个线形、负极性和双义(ambisense)单链 RNA 片段组成。所谓“双义”RNA,即有部分是正链,有部分是负链,如 S 片段 5'端是正链、编码 N 蛋白,3'端是负链、编码 G 蛋白;L 片段分别编码 L 蛋白和 Z 蛋白,病毒基因组无感染性。核壳体的核酸主要来自基因组,但毒粒可能也含有亚基因组 RNA 和宿主来源的 3 种 rRNA(28S、18S 和 46S)。还有从 SRNA 或 LRNA 衍化而来的 mRNA(成为 N 蛋白、GPC 和 Z 蛋白)。整个基因组长 10 000~11 000 个核苷酸,其中 L 片段 7400 个左右核苷酸,S 片段 3400 个左右核苷酸(详见 Genbank,登记号 NC006572,NC004297 和 NC006573,NC004296),G+C 占 40%~50%。基因组编码有一个终末蛋白成环状而非共价结合。3'端核苷酸序列与 5'端相应区域互补(S 片段有 19~30 个核苷酸),5'端无帽状结构,3'端序列保守。这是所有沙粒病毒的特征。基因组间区有 S 形发夹样折叠,多片段基因组均是衣壳化的,每个片段一个衣壳,由胞膜包裹。每个毒粒含多拷贝基因组。

基因组编码的蛋白占颗粒重量的 70%,毒粒有 5 种结构蛋白在外膜和核蛋白复合体中。外膜蛋白 GPC 分子量 75~76kD,有特殊功能,形成四聚体的病毒棘突(经翻译后加工、修饰、糖基化、裂解成 G1 和 G2)。G1 分子量 44kD,能与病毒受体结合,具病毒中和活性;G2 分子量 34~44kD,病毒进入细胞时与膜融合有关。核衣壳蛋白 NP 或 N 分子量 63~72kD,结合基因组 RNA 形成核蛋白复合体 RNP。核衣壳蛋白 Z 或 P11 分子量

10~14kD,为锌结合蛋白形成内部结构成分。还发现有3~4种非结构蛋白,病毒编码的酶及与基因组有关的多肽,依赖RNA的RNA多聚酶(非结构L蛋白,分子量25kD)。此外,还有转录酶、复制酶、蛋白水解酶(PolyU和PolyA聚合酶)和1种内部蛋白。

胞膜中有脂质,占毒粒的20%;病毒脂质膜与细胞膜是相似的,来自细胞浆膜。

毒粒还有糖类占8%,主要存在于病毒外膜中,是一种复合聚糖(complex glycan)。其复制与布尼亚病毒相似,毒粒吸附细胞受体,通过内吞饮过程进入细胞,在细胞浆内脱壳进行mRNA的转录(包括两种mRNAs即病毒互补意义的亚基因产物),以保证适量为病毒复制所需蛋白及由mRNA翻译L和N蛋白,同时转录VcRNA,它是正链,作为产生子代病毒的模板,而且依然转录mRNA,然后翻译G蛋白(棘突)和Z蛋白。所以按一般规律,棘突蛋白最后产生,使宿主免疫系统不易测得进一步的感染。病毒可累及机体的每个组织,从黏膜、肠道、肺及泌尿系统,然后至血管系统。

不同的沙粒病毒间核苷酸序列的同源性大于50%,有一定的交叉反应。病毒在地方性动物病的循环过程中,由啮齿动物传播至人或别的脊椎动物。

其他致病的沙粒病毒S和L片段核苷酸序列结构可以参见Genbank资料,其登记号如下:久宁病毒S NC005081(3411nt)、L NC005080(7114nt);马秋波病毒S NC005078(3439nt)、L NC005079(7196nt);瓜纳瑞托病毒S NC005077(3343nt)、L NC005082(7081nt);沙比亚病毒S NC006317(3366nt)、L NC006313(7081nt);白水峡谷病毒S AF485264(3316nt)、L AY216516(尚未完成,仅部分序列)。

3. 布尼亚病毒科 布尼亚病毒科(Bunyaviridae)是虫媒病毒范畴,多数由媒介昆虫传播,少数是动物源性的(啮齿动物传播),共有5个病毒属。与病毒性出血热有关的有3个属,即汉坦病毒属(Hantavirus)代表毒株如汉滩病毒、汉城病毒、辛诺柏病毒等;内罗毕病毒属(Nairovirus)代表毒株如达格毕(Dugbe)病毒、克里米亚-刚果出血热病毒等;白蛉热病毒属(phlebovirus)代表毒株如裂谷热病毒等。

布尼亚病毒科的病毒都分为3个片段,单链负链RNA病毒,一般都由媒介昆虫或啮齿类动物携带,某些病毒感染人,引起非常严重的疾病,病死率很高。除汉坦病毒外,大多通过蚊、蜱叮咬传播。

病毒含有L、M、S 3个片段RNA基因组,外有外(包)膜包裹,一般是圆形或多形态性,直径90~100nm,但不同病毒大小有差异,不含基质蛋白。这些片段又是以单链螺旋状形式存在;由于每个片段末端核苷酸互补,因而呈现环状结构。同属不同病毒株末端核苷酸序列相同,不同属病毒株末端序列则不同。L片段编码RNA依赖的RNA多聚酶,这是病毒RNA复制和mRNA合成所必需的;M片段编码病毒糖蛋白,在病毒表面形成突起,以助病毒吸附并进入细胞;S片段编码核蛋白(N),构建核衣壳。L、M和S片段基本上都是负链的,但白蛉热病毒和蕃茄斑萎病毒的S和M片段是双义的,也即负链中又有正链成分。负链转录mRNA翻译病毒核蛋白或糖蛋白,正链转录mRNA翻译非结构蛋白。它们需要两轮复制,一轮在逆转录酶合成前,一轮在逆转录酶合成后。首先是病毒负链转录产生mRNA、亚基因组mRNA,成为全长的复制型中间体,从中间体编码小片段非结构蛋白;再次就是由第一步产生的多聚酶复制整个长度的RNA产生子代病毒的基因组。复制在细胞浆内,病毒蛋白转移至内质网和高尔基体,成熟的毒粒从高尔基体芽生至滤泡,然后再至细胞表面“胞吐”释放。

毒粒在氯化铯中的浮密度为 $1.20 \sim 1.21 \text{ g cm}^{-3}$ 。56℃ 30 分钟灭活, -70℃ 较稳定, 对脂溶剂敏感, pH 低于 5.5 或高于 8.5 以及放射线、紫外线照射均易失活。

汉坦病毒基本特性与上述相同。但毒粒直径 100~270nm, 平均 120nm。外膜包裹 3 个核衣壳, 表面有突起镶嵌在 5nm 厚的脂质双层膜中, 形成网格样结构, 长 5~10nm。核衣壳是伸长的螺旋对称结构, 结合核糖的核衣壳(ribonucleocapsid)是丝状的, 长度可达 200~3000nm, 宽度 2.0~2.5nm, 核衣壳呈环状不分离。病毒核酸占病毒颗粒重 1%~2%, 没有其他的核酸。整个基因组长 11 800~13 800 个核苷酸, L 片段 6500~6550nt, M 片段 3600nt 左右, S 片段约 1700nt。末端序列有重复, 碱基配对形成非共价键结合的环状 RNA, 3' 端与 5' 端互补成柄状结构。5' 末端有一个保守的重复序列互补于 3' 端, 由 8 个核苷酸组成, 即 UAGUAGUA, 同时无 Poly(C); 而 3' 末端有 11 个保守的核苷酸序列, 即 AUCAUCAUCUG。分片段的基因组仅在一种病毒颗粒内, 基因组是单拷贝的。许多汉坦病毒的全基因组核苷酸序列已经发表, 其代表毒株汉滩病毒 76-118 株 3 个片段的全序列可参见 Genbank 资料, 登记号为 NC005218(S1696nt)、NC005219(M3616nt) 和 NC005222(L6533nt); 汉城病毒登记号为 NC005238(L6530nt)、NC005237(M3651nt) 和 NC005236(S1769nt); 普马拉病毒登记号为 NC005225(L6550nt)、NC005223(M3682nt) 和 NC005224(S1830nt)。辛诺柏病毒登记号分别为 NC005217(L6562nt)、NC005215(M3696nt) 和 NC005216(S2059nt)。

病毒蛋白占病毒颗粒重 50% 以上。脂质在外膜中, 占毒粒重 20%~30%, 来自宿主细胞膜浆膜, 包括磷脂、胆固醇、脂肪酸和糖脂, 与病毒感染无关。

汉坦病毒虽还没有完全被证明有媒介问题, 但是与啮齿动物密切接触使人感染这是毫无疑问的。

汉坦病毒复制全在细胞浆内, 毒粒通过吸附细胞受体经内吞饮(endocytosis)而进入细胞。病毒基因转录开始于 3 个衣壳所含有的 L 蛋白, 除起转录酶和复制酶作用外, 还有内切酶的活性, 裂解细胞内 mRNA 产生帽状引物(capped primers), 用于病毒 mRNAs 转录, 使病毒 mRNAs 延长。G1 和 G2 糖蛋白形成异源寡聚物(hetero-oligomers), 然后从内质网输送至高尔基复合体, 在那里完成糖基化; L 蛋白通过正链 RNA 中间体复制产生子代基因组。汉坦病毒装配是由核衣壳与镶嵌在高尔基膜上的糖蛋白结合, 接着芽生至高尔基池/槽(Golgi cisternae), 然后由分泌滤泡输送至浆膜, 通过胞吐作用释放出来。新的病毒当然会感染新的细胞, 使疾病发生。

内罗毕病毒属的克里米亚-刚果出血热病毒引起的克里米亚-刚果出血热, 是人类最严重的疾病之一, 它可以“人—人”传播。原发患者主要是由蜱叮咬引起的, 但是家畜(牛羊、骆驼)以及鸵鸟也是重要的扩散宿主, 接触它们的体液或污染物以及患者, 也是继发感染的主要来源。

克里米亚-刚果出血热病毒基因组全长 17 100~22 800nt。L 片段全长 11 000~144 00nt; M 片段全长 4400~6300nt; S 片段全长 1700~2100nt。两末端也有重复序列, 碱基配对也形成紧密的非共价键结合的 RNA, 3' 端与 5' 端互补形成柄状结构。5' 末端有 9 个核苷酸保守区即 UCUCAAAGA, 无 Poly(C); 3' 末端也是 9 个核苷酸为 AGAGUUUCU, 均为单拷贝基因组, 其他与汉坦病毒相似。基因组全序列可参见 Genbank 登记的序列, 各片段登记号分别为 NC005302(S1672nt)、NC005300(M5366nt)、

NC005301(L12108nt)。

裂谷热病毒(rift valley fever virus)属于白蛉热病毒属。白蛉热病毒属有 68 个抗原性明显不一的病毒血清型,分两个组,一是白蛉热组 55 个成员,一是乌库讷米组(Ukuniemi group)13 个成员。对其中少数病毒进行研究表明,8 种与人类疾病有关。裂谷热病毒是白蛉热组成员,但它不是由白蛉传播,而是由蚊传播感染,引起家畜和人类多种疾病,是典型的人畜共患病(zoonosis)。但家畜中病死率较高,孕畜 100%流产;人的感染相对较轻,不到 2%引起出血热或脑膜脑炎,还可累及眼睛。不过最近发生在肯尼亚和索马里的裂谷热病毒感染,不少动物和人死亡,这应引起重视。

裂谷热病毒的基因组总长度为 11 400~14 700nt。L 片段长 6500~8500nt, M 片段长 3884nt, S 片段长 1690nt。5'末端有 8 个核苷酸为 ACACAAAG,无 Poly(C)结构;而 3'末端也有 8 个核苷酸为 UGUGUUUC。5'末端与 3'末端核苷酸也互补。其他情况与本科病毒相似。基因组各片段核苷酸序列可参见 Genbank 资料,登记号 NC002043 (L6606nt)、NC002044 (M3885nt)、NC002045 (S1690nt)。但是,有必要指出的是其 S 片段编码核蛋白 N 和非结构蛋白 NSs,是通过一种双义的编码策略(an ambisense strategy)也即其 RNA 5'端一半编码病毒非结构蛋白 NSs,而 3'端那一半编码病毒的核蛋白 N,这与其他布尼亚病毒、汉坦病毒和内罗毕病毒不同。虽然这些病毒因其形态学、生化及基因特征等把它们放在一起,但病毒的生物学特征是不同的,即使在同属内的病毒也如此。

4. 黄病毒科 黄病毒科(flaviviridae)已经确定有 3 个属即黄病毒属(flavivirus)、瘟病毒属(pestivirus)和丙型肝炎病毒属(hepacivirus),另外还有一些未确定病毒。只有黄病毒属中的一些病毒与病毒性出血热有关,如黄热病毒、登革病毒,由蚊传播;基萨那森林病病毒、鄂木斯克出血热病毒由蜱传播。

病毒毒粒有胞膜和核衣壳,衣壳由外膜包裹。形态呈圆形或多形态性,直径 40~60nm,表面有突起,有很小的带缘纤突包围。突起长约 6nm,由两种与细胞有关的病毒蛋白 E 和 PreM 组成。毒粒的分子量 60×10^6 ,在氯化铯中浮密度为 $1.22 \sim 1.24 \text{ gcm}^{-3}$;沉淀常数 $170 \sim 210 \text{ S}_{20\text{w}}$;热灭活温度为 40°C ,但在试管内 pH 8.0 的碱性环境中较稳定;对脂溶剂、洗涤剂敏感。

其基因组不分片段,仅含一个线性正链、单链 RNA 单一分子。整个基因组长度为 10 488~10 936nt。基因组 5'端有甲基化核苷酸帽或基因组连接蛋白,其他病毒属没有;3'端无 PolyA 尾。但有些黄病毒如蜱传脑炎病毒有 PolyA 尾。

基因组编码 3~4 结构蛋白(与细胞有关),还有非结构蛋白。病毒外膜中脂质占重量的 17%,其成分与细胞膜相似,来自细胞膜。

核酸本身有感染性,复制在细胞浆。除了缺少 PolyA 尾外,全部按照细胞 mRNA 那样复制,利用细胞器合成结构蛋白和非结构蛋白。细胞核糖体对复制黄病毒起重要作用,细胞内 mRNA 以同样方式通过翻译合成单一聚蛋白,聚蛋白与病毒和宿主蛋白酶结合,裂解为成熟的多肽产物。然而翻译后细胞内的修饰要有 PolyA 尾存在,它不靠宿主,而聚蛋白具有自身催化特性,可自动释放第一肽(一种病毒特异酶),使聚蛋白成为单个产物;另一裂解产物就是多聚酶,负责负链 RNA 合成,此后以负链 RNA 为模板再合成基因组子代 RNA。随后新的病毒颗粒经过装配,在出芽过程中还发生外膜的聚集及细

胞溶解。

在外膜中可发现抗原决定簇,相当于主要毒力蛋白 E,虽然不同的抗原决定簇有不同的特性,但一般有型特异性或血清组特异性,型特异性抗原决定簇介导抗体中和活性。毒粒的抗原特异性可以用 ELSIA、RIA、免疫扩散、中和试验和感染性测定来鉴别。

基萨那森林病由蜱传播,但其宿主动物有豪猪(*porcupines*)、大鼠和小家鼠。病毒毒粒呈圆形,由外膜和核衣壳组成,直径约 50nm。病毒衣壳由对脂溶剂敏感的脂蛋白所包裹,外膜表面有突起。基因组不分片段,含单分子线性正链单链 RNA,有感染性。基因组的长度、核苷酸序列及其推测的氨基酸序列可见 Genbank 发表的资料,以 Alkhurma 病毒为代表,登记号为 NC004355(10685nt)。

鄂木斯克出血热主要发生在俄罗斯,也是由蜱传播,其宿主动物是啮齿动物,人常因被叮咬而感染,同时也可因接触感染动物的体液、组织而感染。在水生动物和水中也能分离到病毒,说明病毒在外环境中是稳定的。基因组全核苷酸序列及其推测的氨基酸序列可以参见 Genbank 所列资料,登记号为 NC005061(10787nt)。

登革病毒引起的登革热和登革出血热主要发生在热带和亚热带,其地区分布与疟疾相似,都由伊蚊传播。登革病毒有 4 个血清型,每型病毒抗原性完全不同,没有交叉保护,能在一个地区发生多型病毒同时流行,这为发生严重型登革出血热或登革休克综合征创造了条件。

登革病毒的毒粒形态、理化组成、基因组特征等与其他黄病毒科、属的病毒没有什么太多差别,当然很多的细节、行为特征(各种性状)是不一样的,需要参考有关病毒专门的论述。登革病毒 4 个血清型的基因序列已经完全发表,可以参见 Genbank 资料,登记号为登革 1 型 NC001477(10375nt)、登革 2 型 NC001474(10703nt)、登革 3 型 NC001475(10696nt)、登革 4 型 NC002640(10649nt)。

黄热病毒是黄病毒科中一种虫媒病毒,通过蚊叮咬而感染人。病毒先在局部复制,通过淋巴系统转移至身体其他部位包括心、肾、肾上腺及肝实质。在血液中病毒载量很高,坏死组织(肝细胞内玻璃样小块,又称康西耳曼体)出现在肝细胞浆中。

因为黄热病是一种较古老的疾病,较早进行广泛的研究,特别是现代分子生物学的发展,对其进行了更为深入的分析。黄热病毒也是正链单链 RNA 病毒,具有此类病毒共同的特性,其基因组核苷酸序列及其推断的氨基酸序列参见 Genbank 发表的资料,登记号为 NC002031,基因组长 10862nt。

5. 披膜病毒科 披膜病毒科(togaviridae)包括两个独立的属,即 α 病毒属(alphavirus)或甲病毒属与风疹病毒属(rubivirus)。 α 病毒属过去称甲(A)组虫媒病毒如 Sindbis 病毒、东方马脑炎(eastern equine encephalitis,EEE)病毒和西方马脑炎(western equine encephalitis,WEE)病毒以及后面还要重点介绍的基孔肯雅病毒等。早先披膜病毒科还包括黄病毒属(flavivirus)一类病毒,即黄热病毒、登革热病毒、鄂木斯克出血热病毒和基萨那森林病病毒等,也称乙(B)组虫媒病毒。随着研究的深入,发现这类病毒与 α 病毒有诸多不同,就把它升格成为一个科,即上述黄病毒科。

披膜病毒科 α 病毒的基因组均是一个线性、正链、单链 RNA 分子,其长度为 11 000~12 000 个核苷酸。RNA 核酸具感染性,这是线性正链单链 RNA 病毒的特征。5'末端带有甲基化的核苷酸帽状结构;3'末端有一个多聚腺苷尾(即 PolyA),类似于细胞

内 mRNA。病毒由外膜(囊膜)和核衣壳组成,形成直径 65~70nm 的圆形颗粒,衣壳是由 240 个单体构成的 20 面体,三角划分数为 4,直径 40nm;外膜有突起由糖蛋白棘突(由两种蛋白形成异源二聚体)覆盖。病毒结合的受体尚不清楚,然而其嗜性是多变的,已知糖蛋白突起作为一种吸附蛋白,病毒经吸附后进入细胞,基因的表达和复制均在细胞浆内。通过两轮特征性的翻译过程:第一轮由 5'端编码,开始翻译成多聚蛋白,随后通过自身裂解,形成 4 种为病毒基因表达和复制所需要的非结构蛋白;第二轮由 3'端编码,亚基因组片段(fragment 不是 segment)形成、结构蛋白编码及负链片段作为模板进一步转录正链 RNA(即子代病毒基因组)。装配发生在细胞表面,通过细胞芽生同时获得外膜(囊膜),然后释放。复制周期很短,仅需约 4 小时。因此,有好些病毒被用做病毒载体、构建假型病毒传输目的基因,用于基因治疗(此不在本章讨论之列)。

α 病毒已报告有 27 个成员,能感染各种脊椎动物如人、啮齿动物、鸟和大的哺乳动物马、牛等,同时也能感染非脊椎动物,他们经由蚊传播。基孔肯雅病毒是其中之一。

基孔肯雅病毒形态、基因组结构组成、各种特性与上述披膜病毒或 α 病毒是相似的,故不再重复。在此仅补充一些具体数字资料和简单情况。

基孔肯雅病毒基因组全长 11 826 个核苷酸,其详细信息可参见 Genbank 发表的资料,登记号为 NC004162。与其他病毒一样不同毒株长度可能会有差别。3'末端的核苷酸序列是完全一致的,但无较长的非编码区,同属不同种病毒均有保守的核苷酸序列并有 PolyA;但与 5'末端无关联(也即不互补)。5'端有甲基化核苷酸帽,编码非结构蛋白包括 NS1、NS2、NS3 和 NS4;而 3'端编码结构蛋白,即 C 蛋白(核心蛋白)、E3、E2、6K 和 E1 蛋白,除 6K 外 3 种 E 蛋白都是完整的膜蛋白。外膜中含有大量来自宿主细胞的脂质,其成分与病毒复制的细胞相似,是单层结构,这是病毒感染所需要的。病毒还有糖蛋白和含甘露糖的 N-联聚糖,是病毒依赖的。

病毒在体外条件下贮存在 -40℃ 相对稳定,但对脂溶剂、洗涤剂、乙醚、胰酶、氯仿、甲醛、热和 β -丙内酯敏感,射线照射也使感染性降低。

病毒有较强的免疫原性,抗原决定簇主要在结构蛋白和非结构蛋白上。型特异性抗原决定簇介导中和抗体和血凝抑制抗体的产生;具血清组特异性反应的抗原决定簇在核衣壳上,也可介导中和抗体、血凝抑制抗体与补体结合抗体的产生。所以病毒抗原特异性可以用这些试验来进行鉴别,而凝胶扩散在不同成员间还引起交叉反应。不同成员间的血清学关系很密切,但更决定于是否是同一复合群。基孔肯雅病毒属于 Semliki forest 复合群,同群不同病毒有更多交叉,按序列同源性归在一类。病毒抗原决定簇能诱导不同特异性的抗体(亚型、型、血清组特异、复合群特异和属特异),保护性抗体直接针对病毒糖蛋白或表面蛋白。用血清学标准测得的抗原差异与外壳蛋白 E1 和 E2 基因序列的差异相一致,从非结构蛋白氨基酸序列所构建的系统发生树分析,发现它们在几千年以前即有共同的祖先。

(二) 病毒性出血热疫苗简述

从上述病毒性出血热各科病毒特征分析,均有较强的免疫原性和抗原性,所以研究制备一种疫苗作为预防工作中的重要一环,不失为上上之策。只是因为有些出血热疾病分布的局限性,累及的人数较少,没有引起足够重视和投入(人员和资金);有些发生的更

少就更不用说了。下面简述病毒性出血热疫苗中最成功的例子:

1. 黄热病疫苗 黄热病疫苗是从黄热病活病毒衍化而来,为 17D 疫苗,是一种减毒活疫苗,经多年来应用很有效。由于此疫苗生产有限,故在美国仅提供给去南美洲和非洲的旅行者或者有可能与黄热病毒直接或间接接触的实验室工作人员,而真正疫区还不能获得免疫注射。此外,在过去若干年(1996~2002 年)报告中,因注射此疫苗的少数接种者会引起严重副反应,即发热、黄疸和多器官衰竭,引起嗜内脏疾病病例(YEL-AVD)和嗜神经疾病病例(YEL-AND)。2002 年 11 月 8 日报告,美国有 6 例 YEL-AVD 和 7 例 YEL-AND 病例,所以也需提高警惕。黄热病疫苗用于暴露后的预防可能效果不好,因为黄热病潜伏期为 3~6 日,而疫苗注射后产生免疫保护需要 10 日。因此,用现今推荐的一种环状接种抑制策略(a ring vaccination containment strategy)可能效果不会太好。黄热病疫苗的免疫策略为皮下注射一针 0.5ml 作基础免疫,10 日后可外出旅游;10 年后再加强一针皮下注射 0.5ml。

2. 肾综合征出血热疫苗 这是我国研究最成功的疫苗之一,对预防本病的发生和控制起关键作用。仅就疫苗来说,已经经历单价疫苗、双价疫苗和双价纯化疫苗 3 代,当然都是灭活疫苗,它们在预防中起到很好的作用。只经过一代人的努力,就达到这样的结果,这是很欣慰的事。韩国和朝鲜也研究了鼠脑纯化疫苗,效果也不错。此外,国内外还研究各种基因疫苗或基因重组病毒疫苗,取得了很大进展,但距离实际使用还需努力。

3. 阿根廷出血热和裂谷热疫苗 前者是减毒久宁病毒活疫苗,其免疫 6500 农业工人,保护率达 95%,没有任何副反应(1998);后者是用甲醛溶液灭活的灭活疫苗 TSI-GSD-200,经过基础免疫后再加强免疫也能获得长期的保护效果(12 年,1999)。

4. 基萨那森林病疫苗 在鸡胚成纤维细胞生产,甲醛溶液灭活的灭活疫苗。早在 20 世纪 90 年代临床试验有效,现已通过产品化合格证明,2006 年应用于疫区预防接种。

5. 克里米亚-刚果出血热疫苗 我国是最早研究的国家之一。用乳鼠脑灭活纯化有一定的预防作用,遗憾的是因为缺乏资助没能进一步的研究和生产,所以目前还是空白。这个疫苗对我国乃至世界还是有用的,需要有人作出决断。

6. 拉沙热疫苗 研究还在进行中(2006,2004)。一条途径是用黄热病毒作载体克隆拉沙病毒糖蛋白前体(LASV-GPC)重组 YF17D 疫苗,有可能成为双价(对拉沙病毒和黄热病毒)重组疫苗(2006);另一条途径是用 NP 蛋白基因构建的 DNA 疫苗,可以保护模型鼠对活病毒的攻击。还有一个研究是用减毒重组的 VSV 病毒为载体表达拉沙病毒糖蛋白的有复制能力的疫苗,在非人灵长类动物单针肌肉注射免疫,对致死性病毒攻击有保护性免疫反应;再一个是通过拉沙病毒与 Mopeia 病毒基因重排衍生的减毒活疫苗,免疫短尾猴可产生特异性 T 淋巴细胞免疫反应(2005)。

7. 马尔堡出血热和埃博拉出血热疫苗研究 最近报告埃博拉病毒的 DNA 疫苗 I 期临床试验表明其有较好的安全性和免疫原性(2006)。该疫苗是由表达扎伊尔型埃博拉病毒、苏丹型埃博拉病毒和 Gulu 病毒核蛋白和糖蛋白的 3 个质粒组成。疫苗没有副反应和血凝异常,有较好的耐受性。另一个报告也以减毒的 VSV 病毒为载体,构建了能表达埃博拉病毒糖蛋白或马尔堡病毒糖蛋白的疫苗,单针肌肉免疫非人灵长类动物,能诱导产生对同型病毒的保护性免疫反应;能表达埃博拉病毒 Musoke 毒株糖蛋白的 VSV 减毒活疫苗免疫短尾猴,能获得对安哥拉、Ravn 或 Musoke 株病毒攻击的保护反应

(2006)。还有应用腺病毒载体表达埃博拉病毒和马尔堡病毒糖蛋白的研究(2006),研制的双价 CADVax 埃博拉病毒疫苗能诱导对扎伊尔型埃博拉病毒和苏丹型埃博拉病毒的免疫反应,以及构建复合的腺病毒载体疫苗能保护豚鼠免受 3 个马尔堡病毒的攻击(2006)。也有用副黏液病毒的载体做疫苗的,也有一定的效果(2006)。

8. 现有疫苗或单克隆抗体用于暴露后预防的讨论(2007) 认为如果暴露后疫苗注射有效,应该推行一种铃形接种抑制策略,有可能控制局部疾病的暴发。

9. 其他疫苗 泰国于 2005 年报告已经完成登革热疫苗的动物试验,现正在进行 3000~5000 人的人体试验,估计在 3 年内可以用于免疫预防;不过美国疾病控制中心(CDC)认为至少需要 5~10 年。美国有一家研究机构已经克服 40 年的技术难关,用基因工程方法表达 4 型登革病毒的蛋白,能诱导动物产生对 4 型登革病毒的免疫,并已从美国变态反应和传染病研究所(NAID)获得 900 万美元资助,加速研究。

(三) 病毒性出血热的流行病学特征

多数病毒性出血热的流行病学特征已基本清楚,但其中有些疾病的传播途径及贮存宿主尚未明了,特别是丝状病毒;而对汉坦病毒是否存在螨媒问题尚有争论。病毒性出血热的流行病学也涉及诸多问题,如宿主动物和传染源、传播途径、人群易感染性和免疫力、地理分布、疫源地和疫区类型与流行特征(包括空间分布、流行周期性、季节性、性别、年龄职业和人群分布特点等)。本章不介绍所有问题,因为在专论中会有细述。本章只逐一综述它们各自的流行概况及主要流行病学特征(包括地理分布、季节性、媒介宿主动物和传染源以及人群的易感性)等内容,以供参考。

1. 埃博拉出血热

(1) 流行概况:虽然其过去暴发病死率高达 50%~90%,最近又有暴发更引起人们的注意,但是病毒传播、自然宿主、疾病过程与治疗依然不清楚。1995 年又出现的大暴发直至最近,似乎暴发的频率增加了。开始于 1976 年有两次暴发,1 次在苏丹南部,另 1 次在扎伊尔(现刚果民主共和国)西北部。1976 年 6~11 月苏丹暴发此病,累计病例 284 例,死亡 150 例,病死率达 53%;1976 年 9~10 月,在扎伊尔发生 318 例,死亡 284 例,病死率达 89%;1977 年在扎伊尔发生 1 例后续病例。1979 年在苏丹发生一次小暴发,34 个病例中 22 例死亡,病死率为 65%。这些暴发均由扎伊尔型埃博拉病毒引起。

科特迪瓦(Cote d'Ivoire)1994 年发生 1 例患者及野外黑猩猩感染,分离到科特迪瓦或象牙海岸病毒株。加蓬 1994~1995 年有 1 次 49 个病例的暴发;1996 年有 2 次,一次有 31 例,另一次 60 个病例,整个病死率为 68%,均由扎伊尔型埃博拉病毒引起。1995 年刚果民主共和国发生 315 例病例,病死 256 例,病死率 81%以上,也是由扎伊尔型埃博拉病毒引起;2000~2001 年发生约 425 个病例,有 171 例死亡,病死率 41%,由苏丹型埃博拉病毒引起;加蓬发生于 2001 年终止于 2002 年 5 月的暴发,共有 65 例病例,死亡 53 例,病死率 82%,确定由扎伊尔型埃博拉病毒引起。2004 年 5 月,发生在苏丹南部的 17 个病例中 7 例死亡,世界卫生组织(WHO)公告由苏丹型埃博拉病毒引起;2005 年 4~6 月,刚果又报告发生 12 例病例,死亡 9 例。

自从 1976 年发生埃博拉出血热以来,它的地理分布已很清楚。扎伊尔株主要流行于中非,苏丹株主要在东非,而象牙海岸病毒株主要影响西非。在有些情况下,人类埃博