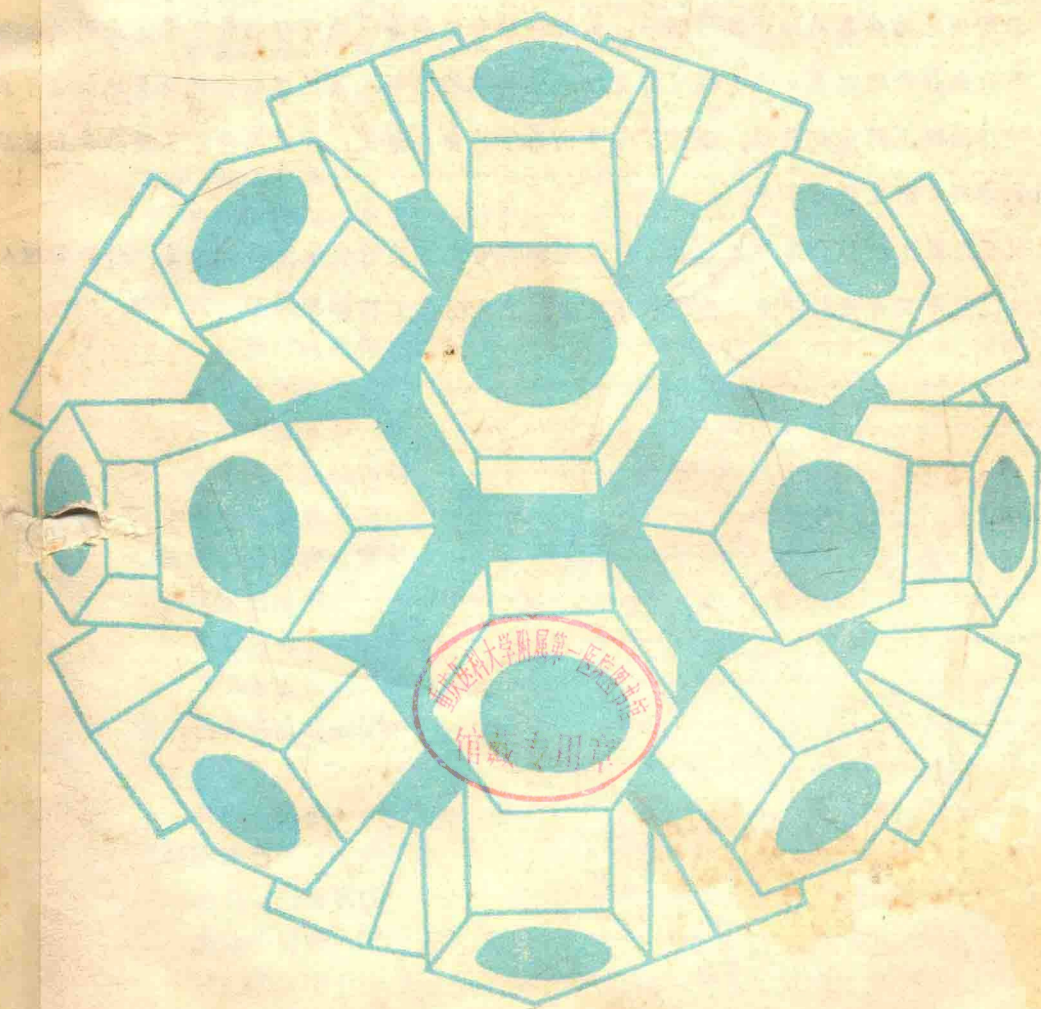


病毒学研究的进展和方向

洪 涛 梁士哲



中国医学科学院医学情报研究所出版

一九八一年六月

内 容 简 介

本书比较全面地介绍了病毒学研究的现况,较详细地提出了病毒学各方面今后的研究方向。全书分九部分,第一部分介绍急性病毒感染及今后的任务;第二部分介绍病毒持续感染及所致疾病;第三部分介绍病毒的结构,着重从分子水平上介绍病毒的复制;第四部分专题介绍近年来新出现的病毒病分子流行病学;第五部分介绍病毒感染可行的和可考虑应用的控制措施;第六部分介绍以病毒作为探针研究细胞生物学的问题;第七部分作者简要地阐述了我国病毒学与国际上的重要差距,强调了分子病毒学的重大意义;最后又补充了慢病毒和慢病毒病新资料及诊断电镜技术等。

本书可供微生物和病毒学工作者、医学生物学研究机关的领导、科研人员、科研管理人员,大专院校有关专业的师生,医院临床医生,卫生防疫工作者等参考。

病毒学研究的进展和方向

洪涛* 梁士哲**

序 言	(3)
一、急性病毒感染研究及今后的任务	(3)
(一) 病毒感染对人的影响	(3)
(二) 病毒病的诊断方法	(4)
(三) 病毒病的动物模型	(6)
(四) 肝炎病毒和急性胃肠炎病毒感染	(6)
(五) 急性病毒感染今后研究的任务	(19)
二、持续性病毒感染	(24)
(一) 持续性病毒感染及其所致疾病	(24)
(二) 持续性病毒感染今后研究的任务	(29)
三、病毒的结构与复制	(32)
(一) 病毒颗粒的结构和装配	(33)
(二) 病毒与细胞的关系	(34)
(三) 病毒的复制	(34)
(四) 病毒对细胞的影响	(40)
(五) 今后的研究方向	(40)
四、病毒病的分子流行病学	(44)
五、病毒感染的控制	(47)
(一) 控制病毒感染的步骤	(47)
(二) 可以考虑应用的控制措施	(47)
六、通过病毒来研究细胞	(52)
(一) 生物合成	(52)
(二) 细胞生物学	(56)
七、总结和体会	(60)
(一) 病毒学的重要性	(60)
(二) 发展基础病毒学的重大意义	(61)
(三) 我们的差距	(61)

• 中国医学科学院病毒学研究所付研究员病毒形态室主任

•• 中国人民解放军三〇二医院电镜室助理研究员。

附 I 慢病毒和慢病毒病

一、概论	(62)
(一) 慢病毒和慢病毒病的来历	(62)
(二) 寻常慢病毒病与非寻常慢病毒病	(62)
二、寻常病毒所致的慢病毒病	(64)
(一) 亚急性硬化全脑炎	(64)
(二) 进行性多灶白质脑病	(67)
三、非寻常病毒所致的人神经系统的慢病	(68)
(一) 颤抖病 (kuru)	(68)
(二) CJ病 (CJD)	(69)
(三) 亚急性海绵脑病的病原问题	(70)
四、从动物的非寻常病毒病的研究中取得借鉴	(71)
(一) 搔抓病 (Scrapie)	(71)
(二) 传染性貂脑病 (TME)	(72)
五、结论	(73)

附 II 诊断电子显微镜技术的发展及其在病毒学上的应用

一、电镜技术与病毒学	(75)
二、诊断电镜技术的发展及其主要贡献	(75)
三、诊断电镜技术方法	(76)
(一) 负染技术	(76)
1. 染液	(76)
2. 染色操作	(76)
3. 标本来源和制备方法	(77)
(二) 简易快速免疫电镜技术	(77)
(三) 超薄切片技术 (略)	(78)
四、病毒形态的识别	(78)
(一) 病毒形态结构的几个主要成份	(78)
1. 病毒核心	(78)
2. 病毒壳膜	(78)
3. 病毒包膜	(78)

病毒学研究的进展和方向

洪涛* 梁士哲**

序 言	(3)
一、急性病毒感染的研究及今后的任务	(3)
(一) 病毒感染对人的影响	(3)
(二) 病毒病的诊断方法	(4)
(三) 病毒病的动物模型	(6)
(四) 肝炎病毒和急性胃肠炎病毒感染	(6)
(五) 急性病毒感染今后研究的任务	(19)
二、持续性病毒感染	(24)
(一) 持续性病毒感染及其所致疾病	(24)
(二) 持续性病毒感染今后研究的任务	(29)
三、病毒的结构与复制	(32)
(一) 病毒颗粒的结构和装配	(33)
(二) 病毒与细胞的关系	(34)
(三) 病毒的复制	(34)
(四) 病毒对细胞的影响	(40)
(五) 今后的研究方向	(40)
四、病毒病的分子流行病学	(44)
五、病毒感染的控制	(47)
(一) 控制病毒感染的步骤	(47)
(二) 可以考虑应用的控制措施	(47)
六、通过病毒来研究细胞	(52)
(一) 生物合成	(52)
(二) 细胞生物学	(56)
七、总结和体会	(60)
(一) 病毒学的重要性	(60)
(二) 发展基础病毒学的重大意义	(61)
(三) 我们的差距	(61)

• 中国医学科学院病毒学研究所付研究员病毒形态室主任

• • 中国人民解放军三〇二医院电镜室助理研究员。

附 I 慢病毒和慢病毒病

一、概论	(62)
(一) 慢病毒和慢病毒病的来历	(62)
(二) 寻常慢病毒病与非寻常慢病毒病	(62)
二、寻常病毒所致的慢病毒病	(64)
(一) 亚急性硬化全脑炎	(64)
(二) 进行性多灶白质脑病	(67)
三、非寻常病毒所致的人神经系统的慢病	(68)
(一) 颤抖病 (kuru)	(68)
(二) CJ病 (CJD)	(69)
(三) 亚急性海绵脑病的病原问题	(70)
四、从动物的非寻常病毒病的研究中取得借鉴	(71)
(一) 搔抓病 (Scrapie)	(71)
(二) 传染性貂脑病 (TME)	(72)
五、结论	(73)

附 II 诊断电子显微镜技术的发展及其在病毒学上的应用

一、电镜技术与病毒学	(75)
二、诊断电镜技术的发展及其主要贡献	(75)
三、诊断电镜技术方法	(76)
(一) 负染技术	(76)
1. 染液	(76)
2. 染色操作	(76)
3. 标本来源和制备方法	(77)
(二) 简易快速免疫电镜技术	(77)
(三) 超薄切片技术 (略)	(78)
四、病毒形态的识别	(78)
(一) 病毒形态结构的几个主要成份	(78)
1. 病毒核心	(78)
2. 病毒壳膜	(78)
3. 病毒包膜	(78)

序 言

今天,病毒学已从一般地描述发展到分子遗传学的时代,这不仅提出了许多新课题,而且已研究过的许多领域也需要再深入研究,因而,病毒学工作者面临着艰巨的任务。

本文作者之一不久前访问了美国,有机会参观了纽约、芝加哥、波士顿等地著名的病毒学研究中心,结识了一些著名的美国病毒学家,收集了一些病毒学方面的资料,了解到了美国病毒学研究的现状和即将开展的研究工作。我们觉得,这些资料对我国的病毒学工作者和分子生物学工作者或有帮助,或有启发,于是把这些资料进行了系统的整理,并增补一些文献资料向国内同道们介绍,以作为借鉴。附录 I、II 为本文的补充材料,供读者参考。

大体上说,美国是病毒学研究基础最雄厚,成绩最大的国家,通过对它的了解,可基本了解到世界病毒学的主要动态。但由于我们的知识水平有限,许多内容对我们来说也比较生疏,因此不可能全面。为了比较系统地、比较全面地介绍,我们以美国国立卫生研究所近来制订的“病毒学研究任务报告”为依据,分以下九个部分来介绍:

一、急性病毒感染;

二、持续性病毒感染;

三、病毒的结构和复制;

四、病毒病的分子流行病学;

五、病毒感染的控制;

六、通过病毒来研究细胞;

七、总结和体会。

八、附 I: 慢病毒和慢病毒病;

九、附 II: 诊断电子显微镜技术的发展及其在病毒学上的应用。

一、急性病毒感染的研究及今后的任务

(一)病毒感染对人的影响

大量的统计资料说明,在急性传染病中,绝大多数都是由病毒引起的,已经知道好多病毒都能感染人。但感染的情况差别甚大。有的病毒感染有临床症状,有的则为亚临床感染,或无明显症状;有的病毒感染是急性的和自限性的,能导致终身免疫,而有的则变成静止的或潜伏的,以后再变成活跃状态,有的对感染过的有了部分免疫的人能产生重感染;有些病毒,比如乙型肝炎,既能引起急性感染,又能产生慢性感染;有些不同种类的病毒能产生相同的临床症状,比如好多病毒都能引起感冒;也有的,一种病毒能产生不同的症状,象巨细胞病毒,先天感染能引起婴儿小头、畸形、发育迟缓、耳聋、肝脾肿大等,对成人能引起传染性单核细胞增多症,对免疫抑制病人则为全身扩散性感染;腺病毒、流感病毒、副流感病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞病毒、日冕病毒、鼻病毒等能引起急性呼吸道疾病;有的病毒,如肠道病毒(考克赛奇病毒、脊髓灰质炎病毒、艾考病毒等)、虫媒病毒(圣路易脑炎、东方马脑炎、西方马脑炎、委内瑞拉马脑炎、流行性乙型脑炎等)、狂犬病毒,能引起

中枢神经系统疾病；有的病毒，如轮状病毒、Norwalk因子等能引起急性胃肠炎；而有的病毒则引起全身性感染，如疱疹病毒、风疹病毒、麻疹和科罗拉多蜱媒热病毒等；病毒感染可能引起偶然的大流行，也可能是地方性的爆发，或者仅仅引起散在的病例。

其中急性病毒性感染对人的影响最大，它不仅对人类能造成巨大的经济损失，而且还为千百万人带来痛苦和不幸。象急性病毒性脑炎，发病率不太高，可是死亡率很高；而病毒性流感死亡率虽然很低，可是发病率甚高，急性呼吸道疾病也属于这一类。这一类感染能造成严重的劳动力损失。据近年来美国的统计，每年由于普通感冒所造成的劳动力损失的价值在35亿美元以上。美洲每年在咳嗽药和感冒药上的费用约有4,000—5,000亿美金，还不包括阿斯匹林在内。美国每年约有1.9—2.5亿人次呼吸道感染。这种感染最少可导致每年1.25亿天不能工作或者1.25亿天不能上学。这相当于每年每个学龄儿童缺课3天，或相当于每年每个工作的成人缺勤1.5天。更值得注意的是，由于持续感染和先天感染，有些病毒感染暂时还显不出其严重性，往往要待10余年后才能显示出严重的后果，象巨细胞病毒和风疹病毒的感染就是这样。现在，利用有效的预防措施，如疫苗接种，虽能预防一些急性病毒病的危害，象脊髓灰质炎、麻疹、风疹和一些脑炎等病毒病，都有了有效的疫苗，但是就目前的情况来说大多数急性病毒病还缺少有效的预防措施和有效的治疗方法。因此，还需要加强急性病毒病的研究。

(二)病毒病的诊断方法

病毒病诊断方法的研究甚为重要。行之有效的敏感的诊断方法是病毒病诊断和病毒鉴定的前提。在过去十年间创造了不少新的试验方法，老的方法也多进行了改进，有了新用途。例如由于有了微量滴定和放射溶血法，现在只要花很少的试剂和极少的时间就能完成血清学诊断了。其中诊断甲、乙型肝炎的固相放射免疫试验和诊断甲型肝炎和急性胃肠炎的免疫电泳技术最值得注意。常用的诊断及其效果请看表1和表2。

个别病例的诊断、爆发性和流行性病因的鉴定、疫苗控制或切断传播环节控制的疾病的鉴视以及病原学和流行病学研究都需要病毒病的实验诊断。

个别病例的诊断：主要在大型医院或第一线实验室中完成。诊断方法要求快速、可靠、简单、易行。重点应放在病毒分离上，不要放在血清学诊断上，因为病人已经出院，采取恢复期血清比较困难，且需时较长。虽说病毒的分离和鉴定也比较慢，一般也需要1—3周，但

表1 病毒诊断的一般方法

直接观察：

免疫荧光显微术、电镜技术、免疫电镜技术、免疫过氧化物酶显微术。

病毒分离：

组织培养、器官培养、动物接种、鸡胚接种。

病毒的特性和鉴定：

物理方法：过滤、电镜技术、密度梯度离心。

化学方法：核酸分析、脂质分析、蛋白分析。

血清学诊断：免疫沉淀、免疫扩散、放射状溶血(radial hemolysis)、血凝、血凝抑制、血球吸附抑制、神经氨酸酶抑制、混合血球吸附、间接血凝、反向被动血凝、中和试验、补体结合试验、免疫电镜、酶连免疫吸附试验、免疫电泳、放射免疫试验、免疫荧光显微术。

表 2 病毒诊断方法的应用效果

种 类	毒 病	病毒或其抗原的鉴定				抗体反应的证实		临床 诊断	病理学 诊断
		病毒的发现		通过观察或免 疫学技术证明		方 法	效 果	效 果	效 果
		方 法	效果	方 法	效果				
披膜 病毒	圣路易 脑 炎	TC	好			CF、HI、SN	好		
	东 马*	TC	好			CF、HI、SN	好		
	西 马*	TC	好			CF、HI、SN	好		
	委 马*	TC、CE	好			CF、HI、SN	好		
沙粒 病毒	拉沙热	TC	好	IF、EM	好	IF、SN	好	中等	中等
	LCM	小白鼠	好			IF、SN	好	差	差
肠道 病毒	考克赛奇	TC、小白鼠	好			SN	好		
	艾 考	TC、小白鼠	中等			SN	好		
	脊髓灰 质 炎	TC	好	EM	好	SN	好	好	好
	轮状病毒	EM	好	IEM、EM	好	IF、CF、IRA	好	中等	中等
呼吸 道病毒	腺病毒	TC	好	IF、EM	中等	CF、SN、HI			
	日冕病毒	OC、TC	差			CF、SN	中等		
	流 感	CE、TC	好	IF、EM	好	HI、CF			
	腮腺炎	TC	好			CF、HI、SN	好	好	好
	副流感	TC	好	IF	好	CF、HI	好		
	呼 吸 道合胞病毒	TC	中等	IF	好	CF、SN	好		
	鼻病毒	TC	好			SN	好		
	单纯疱疹 I、II型	TC	好	IF、EM	好	SN、IHA			
疱 疹病毒	水痘带 状疱疹	TC	好	IF、EM	中等	SN、IHA	好	好	
	巨细胞 病 毒	TC	中等	EM	低	CF	差	差	中等
	EB病毒	淋 巴 细 胞 培 养	低	EM	低	抗VCA	好	好	中等
出 疹性病 毒	风 疹	TC	中等			HI	好	好	
	麻 疹	TC、CE	差	IF	中等	HI、CF	好	好	好
	天花/痘苗	TC、CE	好	EM、IF	好	HI、CF	好	好	好
肝 炎病毒	甲型肝炎	—	—	IEM	中等	CF	中等	中等	差
	乙型肝炎	—	—	IRA、EM	好	IRA	中等	中等	差

符号: TC: 组织培养; HI: 血凝抑制; EM: 电镜技术; CF: 补体结合;
 IF: 免疫荧光; IHA: 间接血凝; IEM: 免疫电镜; OC: 器官培养;
 SN: 血清中和; CE: 鸡胚; IRA: 放射免疫试验; * 东方、西方和委内瑞拉马脑炎。

是我们可以采取办法加快病毒诊断的速度。比如,可以根据致细胞病变作用(CPE)、组织培养感染谱、血球吸附等方法进行推测性诊断。在某些场合下,用荧光抗体法和电镜技术有可能快速鉴定分离物(见附Ⅱ)。比如在特殊实验室里,诊断非洲出血热和拉沙热一类的疾病,综合应用荧光抗体法、电镜技术和病毒分离技术,一般可在1—3天内作出诊断。但是现在的实际情况是,不是标本采取、运送不当或拿来太晚了,就是实验室出结果太晚,没有多大价值。为此,就要不断提高第一线实验室的诊断能力和采用新的诊断方法。

爆发性或流行性病因的鉴定:包括多种病毒感染,象流感、急性呼吸道疾病、急性胃肠炎、结膜炎、各种艾考和科克赛奇病毒引起的疾病等。重点是跟爆发有关的病原因子的鉴定,而不要放在个别病人的诊断上。受感染的人可能处于不同的发病阶段或恢复阶段,只要细心选择病例就能增加诊断机会,比如,用单份血清学技术,设计适当的话,可以在24小时内鉴定出甲、乙型流感的爆发流行。这类鉴定更需要快速诊断。

控制疾病的监视:不太需要推测性诊断和快速诊断,重点一般放在证实临床表现上。因为完全证实往往需要血清学诊断,而要得到恢复期血清必须等2—3个星期,快速诊断就失去意义了。关键是建立扩大监视范围的比较简单的方法。

研究:研究上所用的方法主要在于可靠性和敏感性,而不要过多考虑快速和可行性。象器官培养、联合培养法等复杂方法都可考虑应用,诊断电镜技术在病毒学研究上有很大作用。

(三)病毒病的动物模型

人们往往用动物模型来研究生物医学现象,在研究急性病毒感染时,也要用动物模型。动物模型主要指哺乳类动物,象小白鼠、大白鼠、地鼠、豚鼠、家兔以及较高等的非人灵长类等。由于用人进行试验受到限制,只好用动物作为代用物来进行研究,不用动物模型的话,好多问题都不能解决。

动物模型的选用,应根据研究的现象、研究的目的和研究的方便来定。一般说,一个研究目标应选一种以上的模型比较合适。

用来研究急性病毒性感染的动物模型可参看表3。

(四)肝炎病毒和急性胃肠炎病毒感染

肝炎病毒和急性胃肠炎病毒在临床上和流行病学上都很重要,是近年来研究比较多的病毒。在这里我们将重点介绍一下这两种病毒的研究情况。

1. 肝炎病毒:

人的病毒性肝炎,从免疫学和临床表现看,早就知道有传染性肝炎(甲型)和血清型肝炎(乙型)两种。可是为了发现病毒性肝炎的病原体差不多研究了20多年,而一无所获。一直到了1965年Blumberg在澳大利亚土著居民的血清中发现有能与多次输血的血友病患者的血清起反应的脂蛋白,把它定名为澳大利亚抗原。以后在特殊的肝炎中和血友病患者中也发现有这种抗原,人们开始怀疑它跟乙型肝炎的关系。1970年Dane等人在乙型肝炎抗原(HB_{Ag})阳性的血清中发现一种具有双层结构的颗粒,经证明是乙型肝炎病毒颗粒,又称之为Dane氏颗粒。1973年Feinstone等人从4例急性期甲型肝炎病人大便中发现了甲型肝炎病毒颗粒。以后在进行甲型肝炎和乙型肝炎诊断时,又发现了一种既不是甲型,也不是乙型的病毒性肝炎,称之为非甲、非乙型肝炎。先粗略地比较一下这三种类型肝炎的一些特性,(见

表 3

用来研究急性病毒感染的动物模型

病毒	人源病毒的模型感染	动物源病毒的模型感染	自然发生的动物感染	动物中相应的疾病
腺 病 毒	兔-潜伏(5型) 猪-肺炎(1、2、5、6型) 小牛-肺炎(1型) 狗-不明显 (2、3、4型) 无突出的动物模型	猴、猪 小牛、小白鼠 狗、鸟	猴-呼吸道肠道感染 小牛-呼吸道肠道感染 结膜炎、角膜 结膜炎 猪-肠道感染 小白鼠-不明显 狗-传染性犬肝炎喉气管炎 鸡-不明显 鹌鹑-支气管炎 马-呼吸道感染	猴-呼吸道肠道病 小牛 狗-喉气管炎 鹌鹑-支气管炎
疱 疹 HSV ₁	家兔 豚鼠 小白鼠 猴	兔、猴、小白鼠、猪、小牛 马、猫、狗 鸟	猴-疱疹病毒 Saimari ateles、疱疹2型 兔 猪-不明显-致死 小牛-鼻气管炎、角膜 结膜炎、脑炎、乳头炎 马-鼻肺炎、脑炎	猿猴-2型疱疹 假狂犬-猪的、牛的、 犬的、鼠的、羊的 小牛-传染性、牛的 假狂犬 小牛-鼻气管炎、 疱疹乳头炎 马-马鼻肺炎 马-马疱疹病毒 2、3、4型 猫-猫科病毒性 鼻气管炎 狗-支气管炎 鸡-传染性喉气管炎 牛-传染性外阴阴 道炎 马-马鼻肺炎
HSV ₂	小白鼠	牛、马、地鼠、豚鼠	猫-鼻气管炎 狗-支气管炎 鸡-喉气管炎 牛-外阴阴道炎-流产 马-外阴阴道炎-流产	
水痘-带状疱疹 巨细胞病毒		红毛长尾猴 豚鼠和小白鼠 (潜伏-不明显)	猴和黑猩猩 豚鼠-唾液腺炎 小白鼠-唾液腺炎 猪-鼻炎 Mareke's病	
EB病毒	新生地鼠 和小白鼠	鸡的Mareke's病		猪-包含体鼻炎 Mareke's病
正粘 病毒 甲型流感	雪貂、小白鼠、猴、猪 地鼠	猪、马 火鸡、鸭、鸡 (和其他鸟类)	猪、马 许多家养的和野生的 鸟类 猫、狗	猪、马、鸟流感

续表 3

病毒	人源病毒的模型感染	动物源病毒的模型感染	自然发生的动物感染	动物中相应的疾病
乙型流感 丙型流感	雪貂、小白鼠 雪貂、地鼠			
副粘病毒 副流感1 副流感2	小白鼠、地鼠、豚鼠 猴、地鼠、豚鼠	小白鼠、猪 猴和狒狒	小白鼠和地鼠-潜伏 猴 狗-URD	小白鼠-仙台 狗-上呼吸道疾病
副流感3	地鼠、豚鼠	小牛、绵羊	小牛-呼吸道病 红毛长尾猴(捕捉)-肺炎 鸟	家畜-伤寒
副流感4 腮腺炎 麻疹(不包括亚急性硬化性全脑炎)	恒河猴 猴	狗-犬瘟热	猴-捕捉	狗-犬瘟热
呼吸道 合胞病毒	黑猩猩	黑猩猩、小牛	黑猩猩-呼吸道病 小牛-呼吸道病	黑猩猩 小牛-呼吸道合胞 病毒-呼吸道病
小RNA病毒 艾 考	猴、小白鼠	猴、家畜、猪 小白鼠(脑心肌炎Mengo) 马	猴、家畜、猪、小白鼠 鸟	家畜-不明显 猪-不明显 脑脊髓炎 Teschén病 Talfan病 小白鼠EMC、 Mengo
考克赛奇1型	小白鼠、猴 (亚临床症)	猪	猪-水疱疹病	鸟-鸟类脑脊髓炎
考克赛奇2型 鼻病毒	小白鼠(乳鼠) 黑猩猩、东印度 长臂猿	家畜	家畜-呼吸道病 家畜-口蹄疫 马-呼吸道病	马-呼吸道病(感冒)
甲型肝炎 乙型肝炎	绒猴、黑猩猩 黑猩猩、长臂猿			
弹状病毒 狂 犬 马堡病毒?	小白鼠、猴、狗、 地鼠、兔、豚鼠等		许 多	许 多
日冕病毒		小白鼠、大白鼠、 鸡、猪、猫、狗、 小牛、火鸡	小白鼠、大白鼠、鸡、 猪、狗、猫、小牛、火 鸡	鸡-传染性支气管炎 大白鼠-RCV(肝炎)

续表 3

病毒	人源病毒的模型感染	动物源病毒的模型感染	自然发生的动物感染	动物中相应的疾病
风疹	恒河猴			
轮状病毒	小猪(新生) 恒河猴	猪、小牛	猪、小牛	猪、小牛(腹泻)
砂粒病毒				
LCM	小白鼠、地鼠	小白鼠、地鼠	小白鼠、地鼠、猴(?)	小白鼠、地鼠
拉沙热	猴		啮齿类(mastomys)	
出血热				
波利维亚出血热	地鼠、猴		啮齿类(Calomys)	
阿根廷出血热	豚鼠		啮齿类(Calomys)	豚鼠
痘病毒				
天花	猴			猴痘
痘苗	兔、豚鼠、小牛	小牛	小牛	家畜-牛痘-假牛痘
口疮病毒(Orf)	绵羊、山羊	绵羊、山羊	绵羊、山羊	绵羊、山羊-Orf-CPD-CE
			许多哺乳动物和 鸟的痘病毒感染	传染性脓疱皮炎 传染性深脓疱疹
布扬病毒				
加利福尼亚脑炎	小白鼠	家兔、小白鼠	家兔、松鼠、蚊子	
披膜病毒				
东马	小白鼠、马、猴 鸡、豚鼠、地鼠	小白鼠、马	马、野马、蚊子、 爬行类、啮齿类	马-东马
西马	小白鼠、马、 猴、豚鼠、地鼠	小白鼠、马	马、燕雀类、松鼠、 蚊子、爬行类	马、驴-西马
委马	小白鼠、马、猴	小白鼠、马	马、驴、啮齿类、蚊子	马-驴-委马
Flav i 病毒				
日本脑炎	小白鼠、猴、猪	猴	鸟、猪、蚊子	
圣路易	小白鼠		鸟、蚊子	
黄热	小白鼠、猴		猴、蚊子	猴
登格	小白鼠、猴	小白鼠	猴、蚊子	猴
Louping病毒	小白鼠、绵羊	小白鼠	绵羊、蜱	绵羊-Louping病
蜱媒	小白鼠、大白鼠			
脑炎	猴、地鼠、 猪、羔羊	小白鼠	啮齿类、山羊、野鸟、蜱	
里夫特山谷热	小白鼠、羔羊、猴	小白鼠	羔羊、绵羊、家畜、 啮齿类、蚊子	孕母羊-流产-发 烧-死亡

表4)，然后再分别叙述它们的研究情况。

表4 病毒性肝炎的特性

特 点	甲 型	乙 型	非甲、非乙型
疾病:			
潜伏期(天)	30 (15-50)	90 (21-180)	50 (15-160)
严重性	轻症到中等	中等到严重	轻症到中等
慢性	不是	是	是
流行病学:			
传播方式			
血、血制品	少见	是	是
大便污染	是	可能不是	可能不是
身体密切接触	是	是	可能不是
病原:			
大小(nm)	27	42	?
核 酸	RNA(单链)	DNA(双链)	?
分 类	小RNA	尚未分类	?

1)甲型肝炎:

大部分甲型肝炎病毒感染是亚临床性的或者症状不明显。由于食品和饮水污染发生流行时,大多数感染者都有临床症状,起病较急。这可能是因为病毒剂量大或毒株毒力强的缘故。甲型肝炎常有一些非特异的全身性先兆症状,如发烧、寒冷、头痛、疲乏、全身衰弱和疼痛,几天后就厌食、恶心、呕吐,肝脏肿大,有压痛,转氨酶升高,麝浊试验多不正常,接着是深色尿、淡色便,并有巩膜与皮肤黄染(黄疸)。甲型肝炎大多是爆发性的,慢性的极少,甚至根本没有。一般儿童和青年人症状轻,老年人重。虽然甲型肝炎一般比乙型肝炎预后好,但感染者生病后数周乃至数月不能工作,经济影响颇大。

甲型肝炎病毒是27nm左右的小颗粒,呈立体对称。发现有“实心”和“空心”的两种颗粒。“实心”的可能有感染性,“空心”的可能无感染性。甲型肝炎病毒的核酸型是单链RNA,分子量约 1.9×10^6 道尔敦,其所含的多肽很少,与小RNA病毒相似,因此有人把它归属于小RNA病毒类。

一些研究证明甲型肝炎病毒对乙醚、60°C加热1小时、pH3酸灭活作用均有抗性。但是甲醛溶液(0.25ml/立升)37°C作用72小时或氯(1mg/立升)作用30分钟可使之灭活。非离子型去污剂不破坏其传染性。

甲型肝炎病毒的检测方法:

用得最多效果最好的是免疫电泳法。首次发现甲型肝炎病毒用的就是这种方法。这是在电泳下观看病毒颗粒跟其特异性抗体相互作用的方法。这个方法比常规电泳法要敏感约1000倍。方法是将粪便滤液与特异的甲型肝炎病毒抗血清混合孵育后,用超离心法将抗原抗体复合物浓缩,用磷钨酸负染,在40,000—60,000倍下镜检。这里有两个问题要注意:一是要注意区别其它颗粒状抗原,二是要注意标本采取的时间。病人排出病毒的时间往往在检出谷丙转氨酶升高或先驱症状出现以前。在出现黄疸前病毒颗粒的排出达到高峰,一旦出现黄疸,

病毒的排出率即急剧下降。

另外，补体结合和免疫粘附血凝试验（IAHA）以及固相放射免疫试验等方法也可用于甲型肝炎病毒的检测。

用于甲型肝炎的动物模型仅限于非人类的灵长动物，主要是猩猩和绒猴。不过通过血清学测定发现野外捕获的猩猩90%都含有甲型肝炎病毒抗体，不适于作感染试验。经饲养后出生的猩猩，对甲型肝炎病毒的感染可能是敏感的。易感的猩猩可经口或静脉注射途径接种甲型肝炎病毒，一般会发生肝炎，并且在潜伏期或急性早期粪便中有病毒排出。在典型的感染中，从接种到血清转氨酶开始升高的时间为15天到30天。除粪便中排出病毒外，血清和胆汁中也发现有病毒颗粒。感染动物急性期所得肝活检标本中，组织病理学变化与人肝中所见相同，发现肝组织中有病毒颗粒。这说明病毒复制可能是在肝中进行。但是会不会也在肠道中复制，粪一口传播途径暗示可能存在病毒复制的肠内期。

不同的绒猴对甲型肝炎的易感性不同。发现*S.mystax*绒猴最为敏感。

甲型肝炎，从地理分布看，是世界性的。在南、北美洲、东欧西欧、亚洲、非洲、澳大利亚和大洋洲都有甲型肝炎流行，在发展中国家更为流行。最近血清流行病学研究指出在亚洲、非洲、大洋洲、中东、东欧、西欧的部分地区，70-100%的成人都感染有甲型肝炎病毒。西欧和美国的某些地区感染率较低，西欧约20—30%，美国30—40%。

从年龄分布上看，在工业发达国家，各种年龄都有甲型肝炎病毒感染，约50%的临床病例发生在15岁以下的儿童。在热带和亚热带地区，大部分感染发生在幼年时代，且多为亚临床感染。在美国，社会经济地位低的人中甲型肝炎较多。

甲型肝炎的流行还有一定的季节性。在温带地区甲型肝炎似呈流行波，每5—20年出现一个高峰。在斯堪的纳维亚和美国，该病晚秋和早冬有一个高峰，仲夏患病最低。

甲型肝炎的传播方式是粪一口途径和密切接触，如家庭内。食用污染水、污染食品和污染水生贝壳类（蛤子、河蚌之类）也能引起此种肝炎。例如1955年12月—1956年1月在印度新德里有一次甲型肝炎大爆发，感染者共29300例，就是由于水源污染造成的。

甲型肝炎的控制现在主要还是切断其传播途径。如讲究个人卫生，按卫生标准处理病人排泄物，消毒病人使用过的餐具和衣物用品等。

2)乙型肝炎:

乙型肝炎的先驱症状持久而发病较缓，病人常表现为全身不适、胃肠症状，有时发烧、头疼、关节炎和皮疹（常为荨麻疹）。乙型肝炎病毒多引起慢性肝炎。慢性肝炎主要有两种。一种是慢性迁延性肝炎，有的起病急，有的起病徐缓。主要症状是全身无力，肝脏肿大，有些轻微的肝功能障碍（常见的是谷丙转氨酶上升），预后较好，病程从四个月到一年以上，常可自愈；另一种是慢性活动性肝炎，起病徐缓，肝脏肿大，有较多的肝功能障碍（如低凝血酶原、低白蛋白、高球蛋白、自家抗体等），有时有关节炎、皮疹、溃疡性结肠炎，预后不好，有广泛的肝脏坏死，常发展成肝硬化，病人多在五年内死亡。

乙型肝炎病毒是直径42nm的球状颗粒，一般称之为Dane氏颗粒。Dane氏颗粒具有双层结构，由厚约7nm的外层包裹着直径27nm的核心颗粒，核心颗粒呈立体对称。核心颗粒中有核心抗原（HBcAg）和e抗原（HBeAg）。一部分颗粒中含有环状双链DNA和依赖DNA的DNA聚合酶，显然是用病毒所含有的DNA作为合成新Dane的板模。病毒颗粒外层有表面抗原（HBsAg）。乙型肝炎患者的血中，除了Dane氏颗粒以外，还有大量直径22nm

的小颗粒和长50-700nm的管状（棒状）颗粒（图1）。这些颗粒都带有HBsAg，但是没有核酸和HBcAg、HBeAg，Blumberg等人发现的澳大利亚抗原就是这类小颗粒。患者血中乙型肝炎病毒颗粒的比例是：小颗粒：棒状颗粒：Dane氏颗粒为1730：120：1。无核酸的成分相当多，而且Dane氏颗粒本身无核酸的中空颗粒也很多。

乙型肝炎表面抗原HBsAg可能就是病毒的外膜材料。乙型肝炎病毒的外膜材料由蛋白、脂类和碳水化合物构成。已确定蛋白有7种多肽。蛋白含有丰富的疏水性氨基酸，特别是亮氨酸。70—80%的蛋白是 α 螺旋形。小颗粒的脂质含量约有30%，主要是极性脂类和胆固醇。主要的磷脂是磷脂胆碱、鞘磷脂和溶血磷脂胆碱。HBsAg在有乙醚、1：1氯仿-尿素、十二磺酸钠和各种蛋白分解酶存在的条件下，抗原活性十分稳定，在酸性条件下孵育几小时依然稳定。HBsAg的反应性是耐热的，提纯的抗原60℃处理10小时不丧失其活性。a决定簇在60℃下处理21小时依然稳定。但是当用乙醇和丁醇处理时，其抗原反应性完全消失。

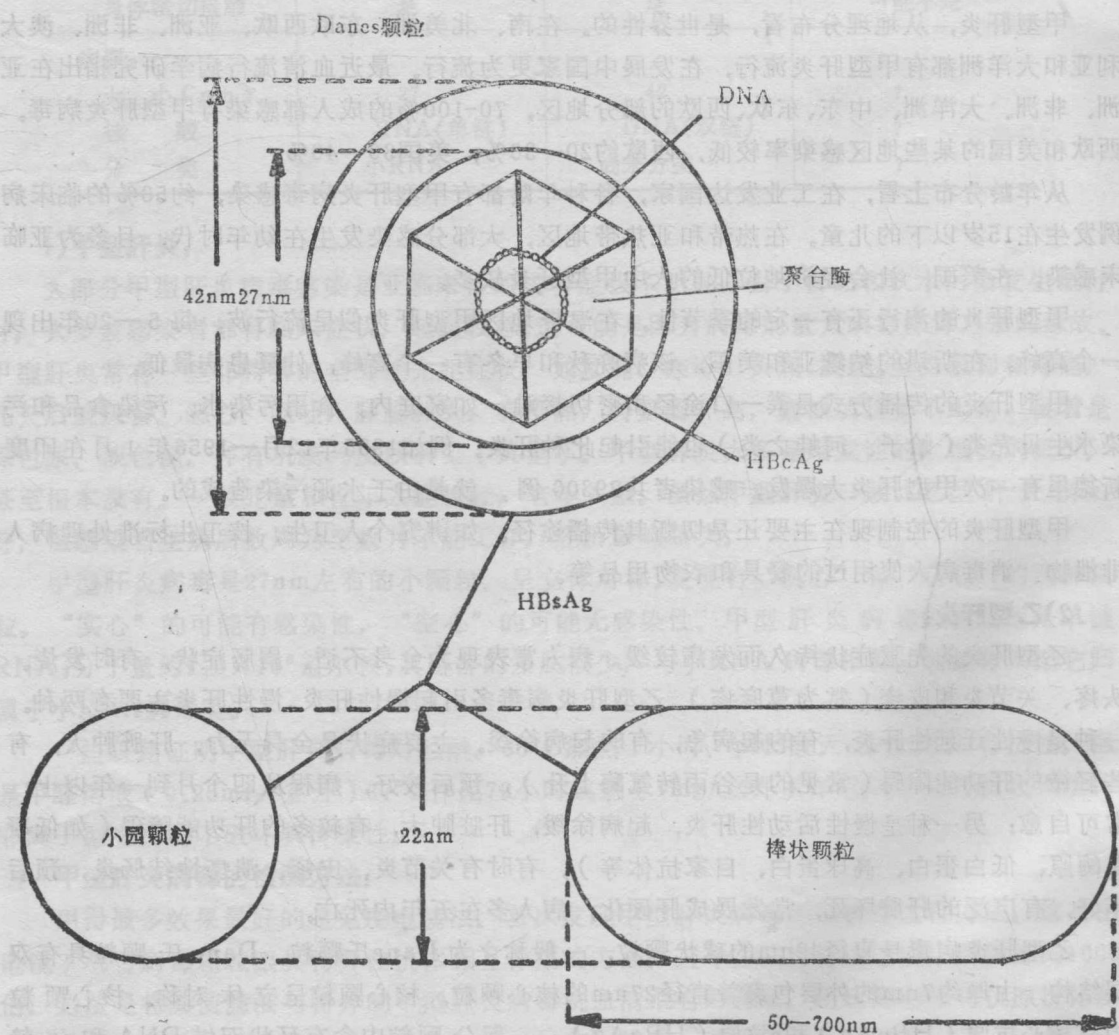


图1 乙型肝炎病毒Dane氏颗粒、小颗粒、棒状颗粒及其抗原模式图

HBsAg有adw、adr、ayw、ayr四种亚型(亚决定簇)。其中a为所有表面抗原所共有。这些亚型特异性都是由病毒编码的,可能由两个等位基因组构成。即a与y,w(w_1 、 w_2 、 w_3 、 w_4)与r。每种亚型好象都有特定的地理分布。ayw亚型分布于非洲、东地中海、中东以至巴基斯坦;adw分布在北欧和美洲;adw和adr分布于印尼、马来西亚、新几内亚和泰国;adr则分布于东南亚及远东。ayr亚型极为少见。不知道表面抗原的不同亚型是否反映出乙型肝炎病毒不同的血清型。

核心抗原(HBcAg)是乙型肝炎病毒各亚型共通的。核心抗原的抗体对疾病没有保护性,只能标示乙型肝炎病毒的感染。

“e”抗原(HBeAg)是可溶性抗原,可能是细胞内病毒合成中起作用的一种病毒特异性抗原,也可能是未结合到病毒核心中的过剩病毒DNA聚合酶。因为血清中有HBeAg存在时,可测到病毒特异的DNA聚合酶活性。不过有HBeAg存在时,乙型肝炎病毒的滴度却往往较低。

乙型肝炎病毒的核酸是有3200-3300个碱基对的环状双链DNA,分子量约为 2.1×10^6 道尔敦。DNA双链中有一条链比较短,仅有总长度的15—45%,有缺口,另一条链也有切口。Dane氏颗粒中的DNA聚合酶可进行修复反应补上这个缺口,使之变成完整的双链DNA。

乙型肝炎病毒的合成是在肝细胞中进行的。认为HBcAg是在核中合成,而HBsAg则是在胞浆内合成。用电镜观察可发现核内有好多直径25nm的球形颗粒。胞浆中也有这种核心颗粒,但没有核里多,在细胞基质中可看到。这都是没有盖上HBsAg的裸体物。认为这些颗粒是通过核孔跑到胞浆里去的。并认为HBsAg是在肝细胞的核蛋白体上按照乙型肝炎病毒DNA的信息合成的。这种合成的HBsAg往往在内质网膜上,而且大多在滑面内质网上。认为当核心颗粒通过滑面内质网膜到内质网腔时,就披上了内质网膜上的HBsAg,而变成完整的病毒(Dane氏)颗粒,在内质网里发现有双重结构的大Dane氏颗粒。但是,是芽生还是其它方式产生的,还不清楚。在肾脏、淋巴结和唾液腺里也发现有HBsAg,但是没有核心抗原颗粒,显然病毒的合成不是在这些器官里进行的。

乙型肝炎的免疫反应:引起免疫反应的抗原系统有三个:HBsAg、HBcAg及HBeAg。

体液免疫反应:大部分患者在感染后4—6周,即在肝功能异常或出现黄疸前的2—8周,急性感染的潜伏期血清中出现HBsAg,急性发病时HBsAg持续存在,在恢复期的血液中没有HBsAg。血中测不出游离的HBcAg。血循环中出现的是DNA聚合酶活性,它往往在血清转氨酶升高前或升高时出现。在急性肝炎中聚合酶活力持续存在数周,在部分HBsAg持续携带者中可持续数月或数年。当HBsAg出现2—10周后,血清中出现核心抗体。在急性感染和恢复后的一段时间里仍可测到核心抗体,但是滴度在下降。HBsAg持续携带者中的核心抗体的滴度最高,表面抗体出现较晚。乙型肝炎临床病例表面抗体的原发反应发生在血清HBsAg消失以后。某些患者在潜伏期及急性期血清中有表面抗体复合物。抗原抗体复合物可能在引起血管严重损害中有重要作用,如结节性多动脉炎、某些慢性肾小球肾炎及婴儿丘疹样肢端皮炎。某些急性乙型肝炎慢性后遗癌患者中已查出了HBsAg、表面抗体、核心抗体及表面抗原—抗体复合物。

细胞免疫反应:细胞免疫反应在决定人及动物的临床表现及病毒感染过程中是很重要的。对乙型肝炎抗原具有活性的细胞免疫可用淋巴细胞转化和白细胞游走抑制试验证实。用部分纯化的HBsAg作为试验抗原时,大部分急性期乙型肝炎患者都有白细胞游走抑制,在恢复