

第七章

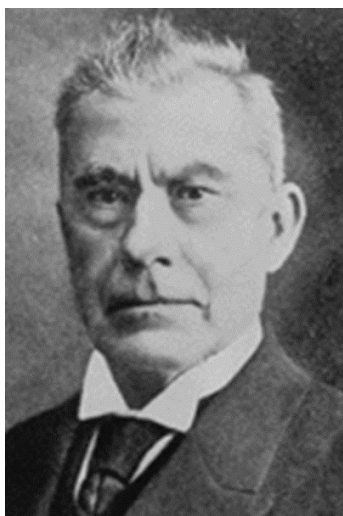
病毒与疾病

病毒与病毒性疾病

- 什么是病毒？
- 病毒致病
- 病毒与肿瘤
- 亚病毒感染因子

一、什么是病毒？

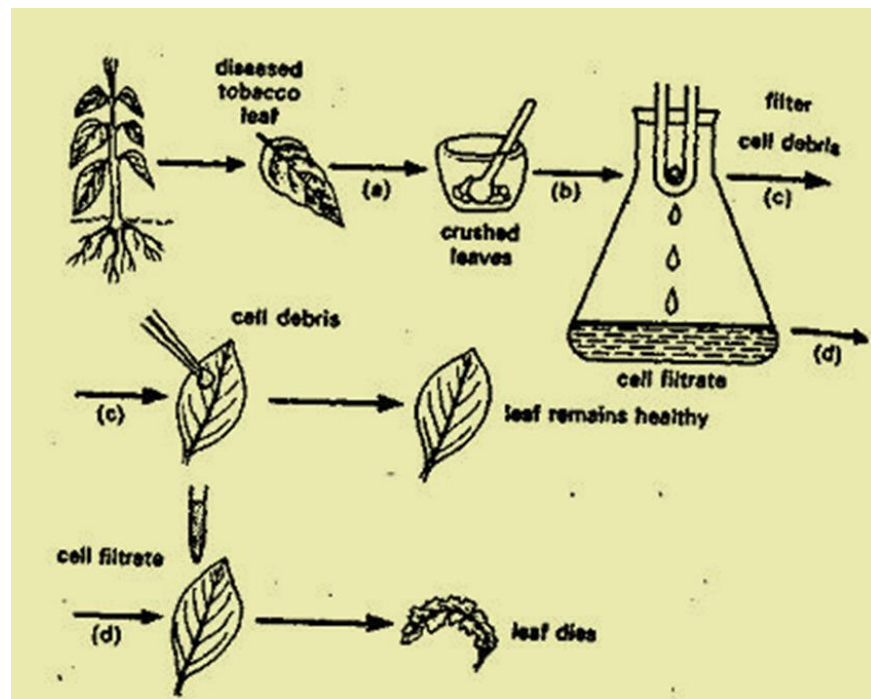
- 1899年，贝杰林克
 - 研究“烟草花叶病”
 - 病叶提取物用细菌滤器过滤后，仍然具有感染力：可滤过性



Martinus Willem
Beijerinck
(1851-1931)



烟草花叶病



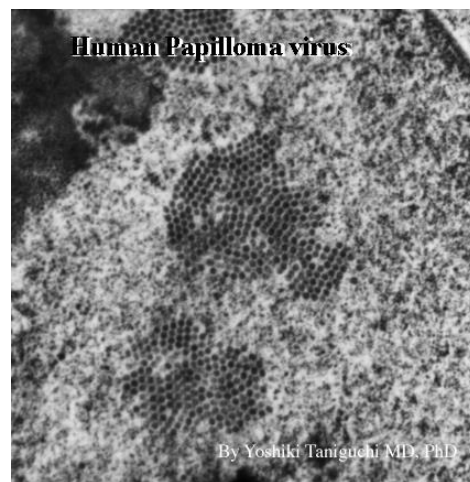
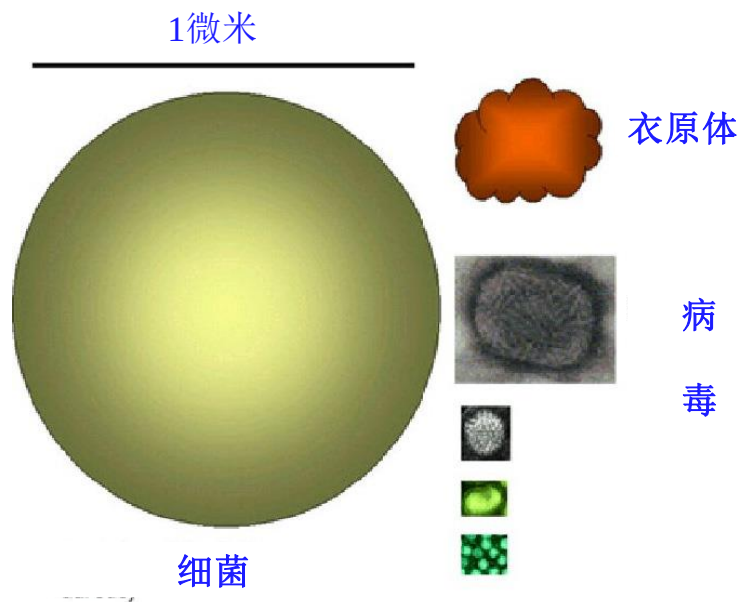
烟草花叶病的病原体能够通过
可阻挡细菌的陶瓷滤器

贝杰林克与病毒的发现

- 这是一种与细菌不同的感染物
 - 比细菌更微小
 - 在病叶提取液中不随时间数量增加
- 命名“病毒”，认为是——“感染性的液体”
- 贝杰林克并非唯一研究发现烟草花叶病病原体的研究者，他的“感染性的液体”的说法也并不准确，但他是第一个指出了病毒的特殊性，被认为是病毒的发现者

病毒是特殊形式的生命

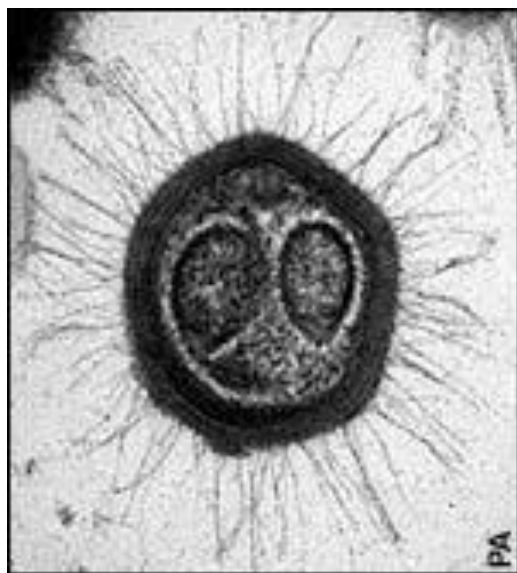
- 更微小，非细胞
 - 病毒的大小：20nm~300nm
 - 最大的病毒相当于最小的细胞
 - 无细胞构造
- 专性细胞内寄生
 - 在细胞外没有生命力
 - 无核糖体，无法独立合成蛋白质
 - 无法产生和转换能量
- 对抗生素不敏感



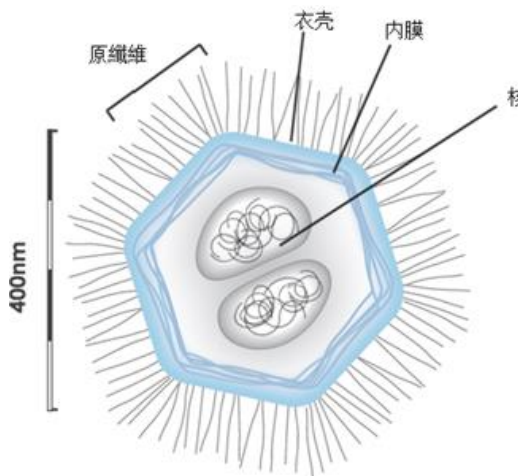
细胞内整齐排列的病毒颗粒

近年发现的一些特别的病毒: 巨大的病毒

- “巨大病毒”在个体和基因组大小方面接近细菌
- 但它们还是以病毒的方式进行繁殖



感染变形虫的Mimivirus，基因组1.2M，
光学显微镜下几乎可见



感染变形虫的潘多拉病毒，直
径1微米，基因组2.5M

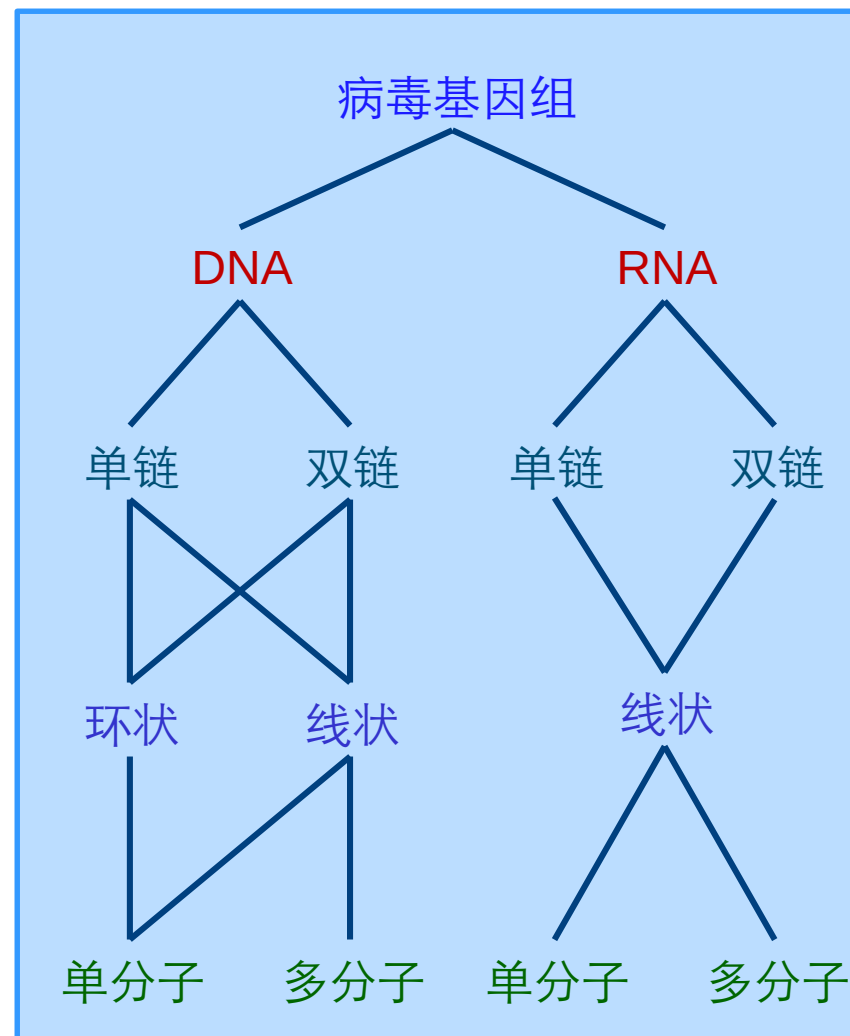
病毒是特殊形式的生命

● 核酸

- 病毒：DNA 或 RNA，但只有其中一类
- 细胞：既有DNA，也有RNA (tRNA, rRNA, mRNA)

● 病毒的特殊繁殖方式

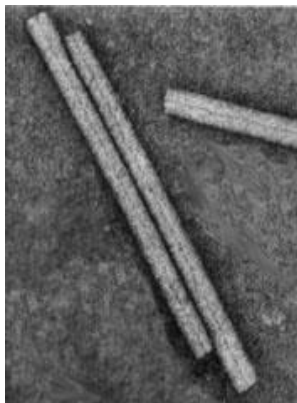
- 不生长，不分裂，通过复制、装配形成新的病毒



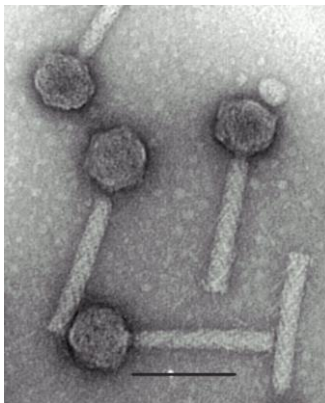
病毒的多样性

● 种类的多样性

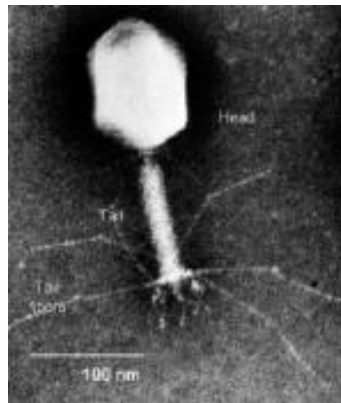
- 所有的生物都有特有的病毒
- 已确定四千余种，更多的还待发现



烟草花叶病毒



P2噬菌体



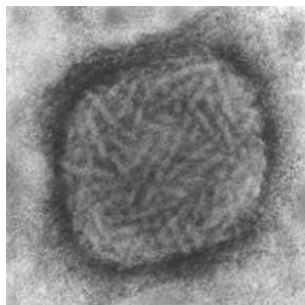
T2噬菌体



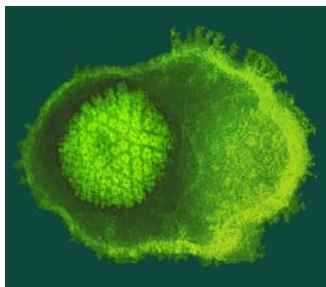
埃博拉病毒

● 结构的多样性

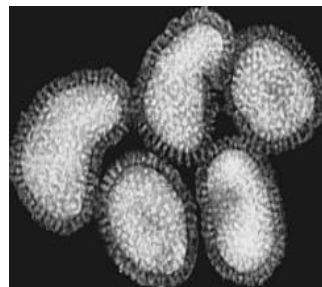
- 线状、球状、不规则
- 有包膜、无包膜
- 复合状



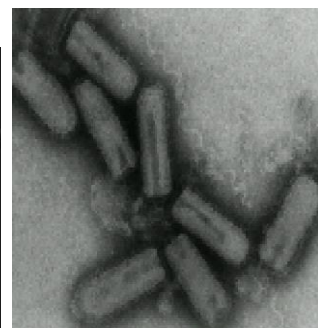
痘病毒



疱疹病毒



流感病毒



弹状病毒

病毒的结构

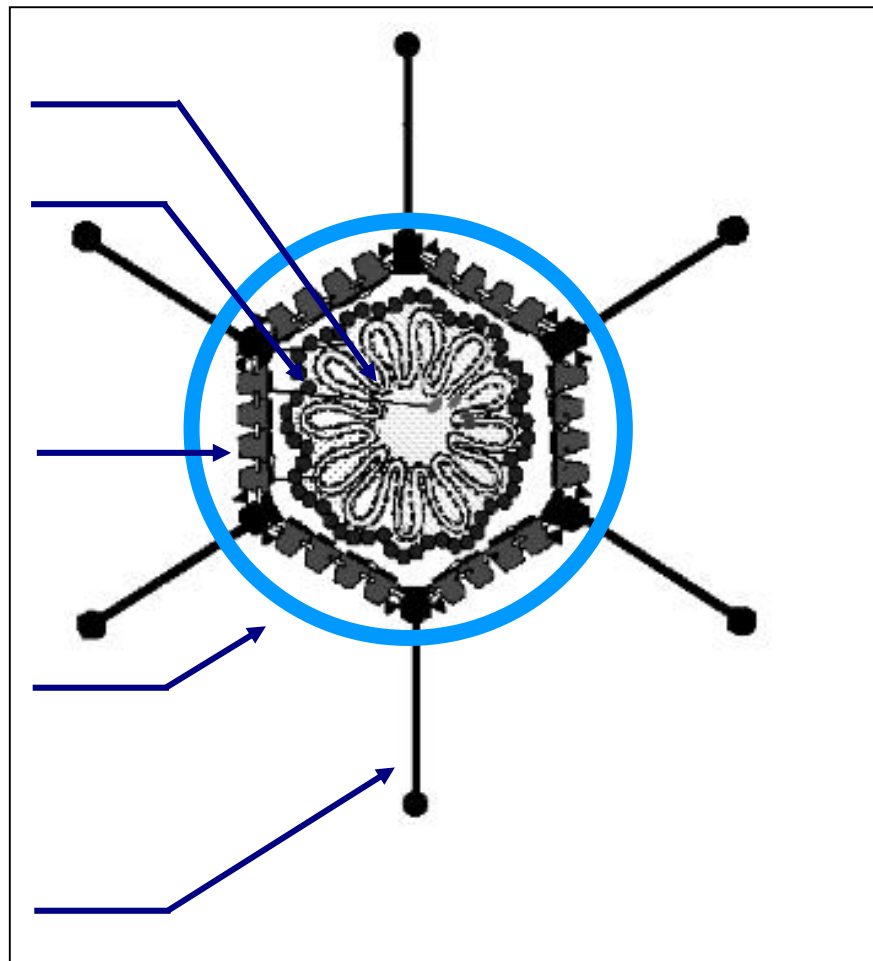
核酸：基因组

核心：基因组核酸
+ 核酸结合蛋白

衣壳：包裹核酸的蛋白结构，
由衣壳粒排列而成

包膜：包围在衣壳外的膜结构

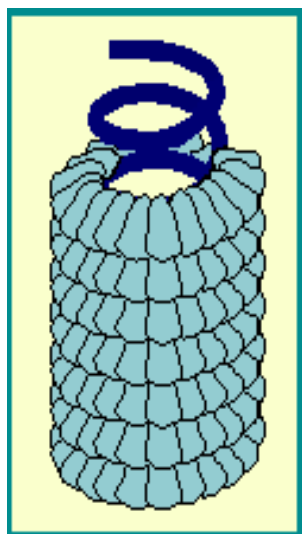
尖突：病毒表面的突起



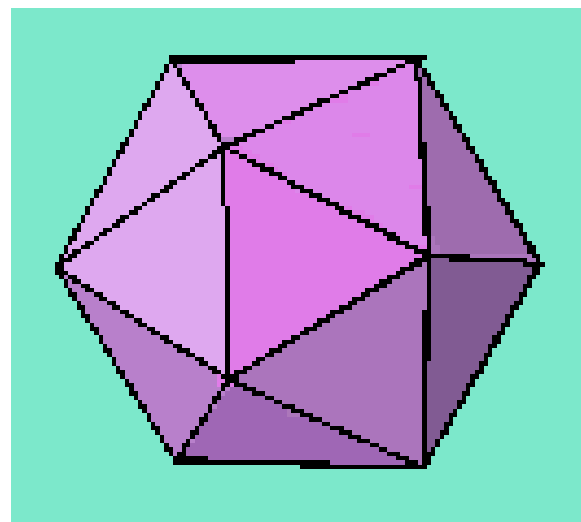
病毒的基本构造

病毒的衣壳

- 衣壳：蛋白质构成，包裹、保护着核酸
- 由众多蛋白质亚基对称排列，二种方式
 - 螺旋对称：衣壳蛋白与核酸直接结合，排列成螺旋结构
 - 二十面体对称（等轴对称）：衣壳形成空壳包裹核酸



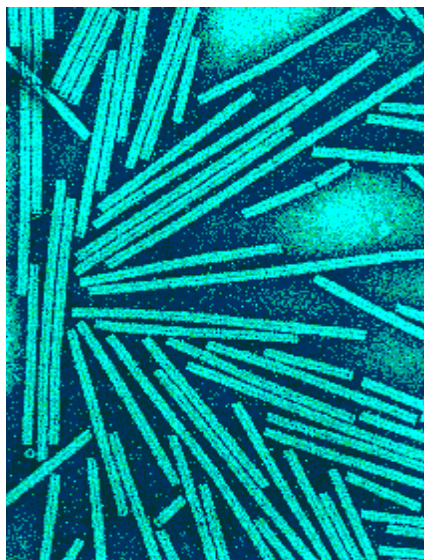
螺旋对称



二十面体对称

螺旋对称病毒

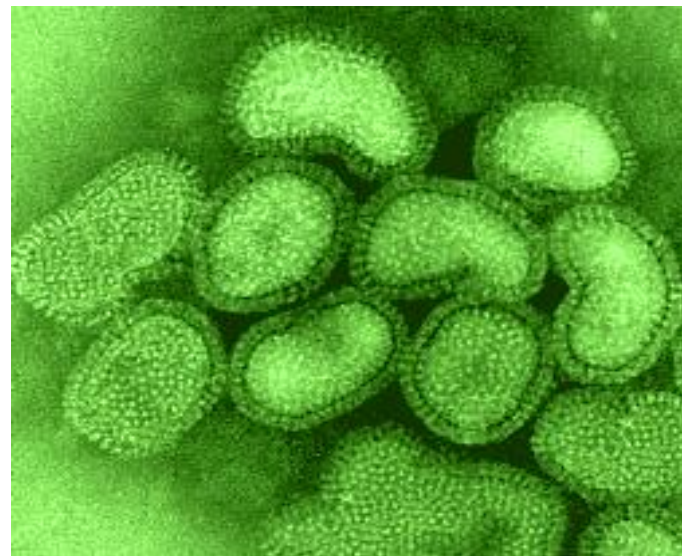
- 螺旋对称的结构可以是刚性，或可弯曲，甚至可盘旋成团，带有包膜。



烟草花叶病毒

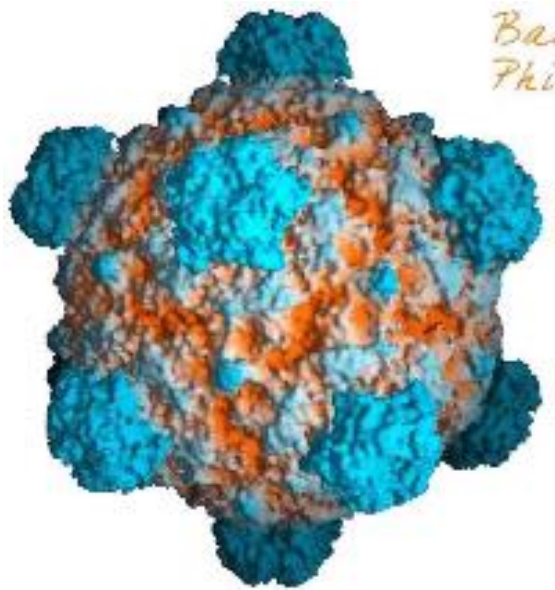


埃博拉病毒

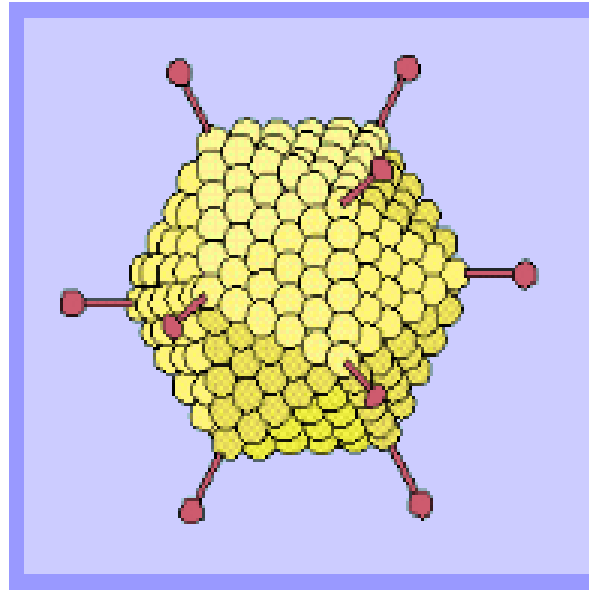


流感病毒

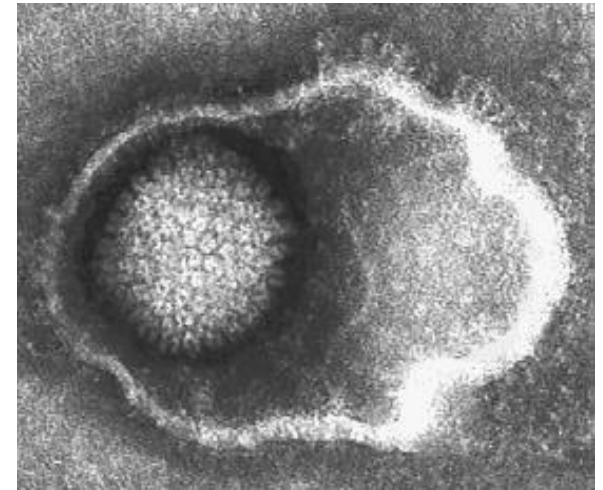
二十面体对称病毒：简单到复杂



噬菌体 ϕ X174: 每个面3个蛋白

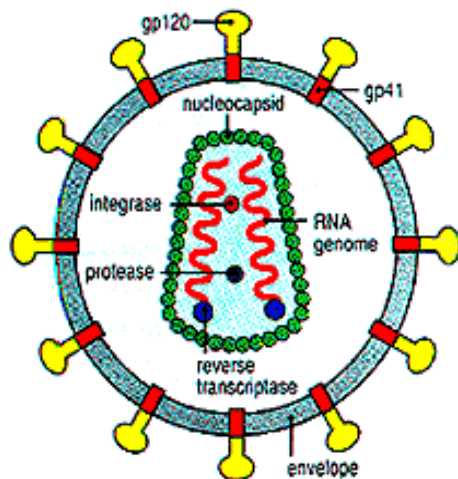
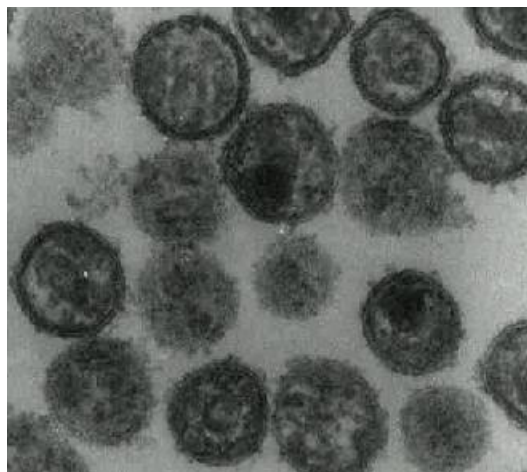


腺病毒: 每个面25个蛋白

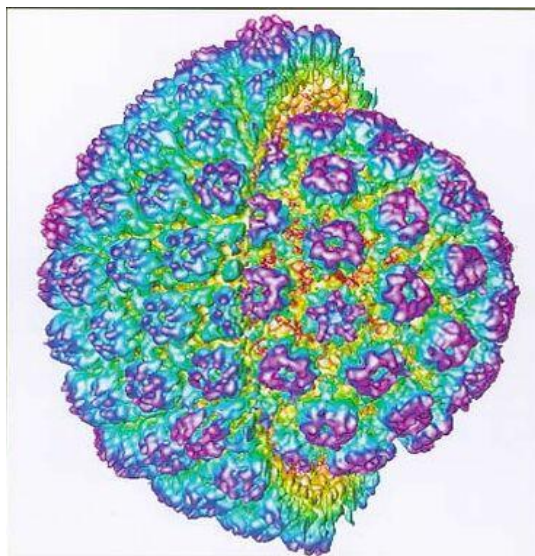


疱疹病毒: 每个面16个蛋白, 外包囊膜

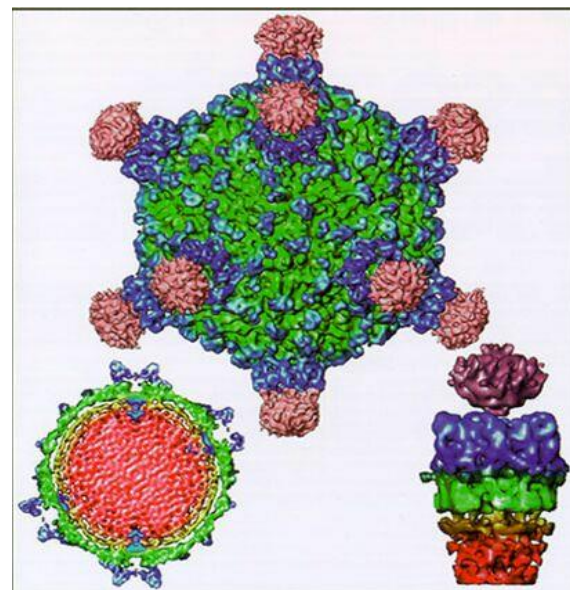
二十面体对称病毒



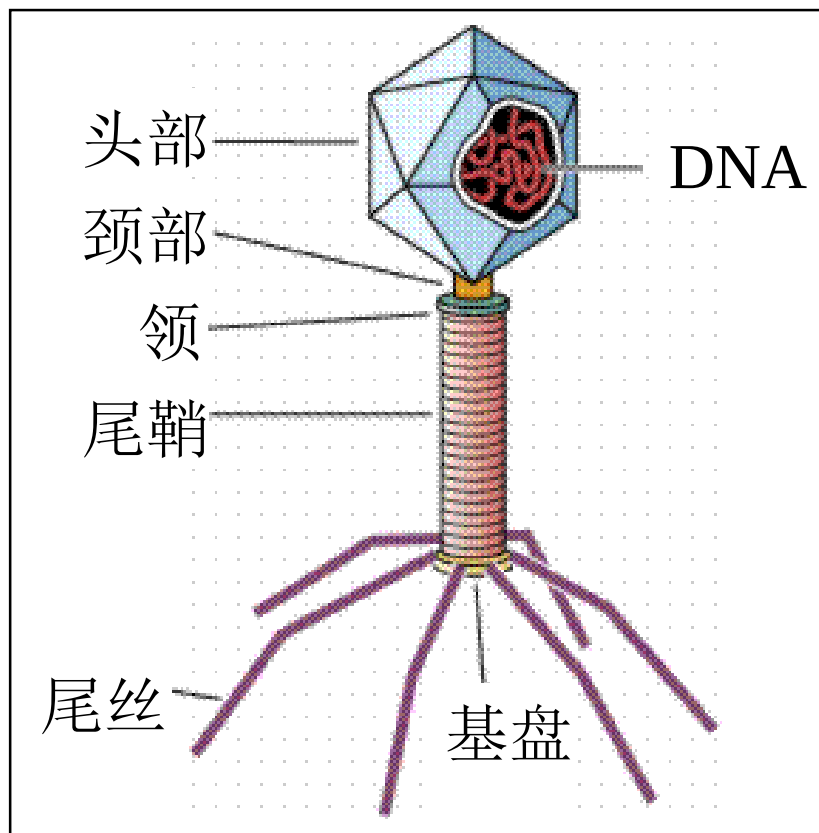
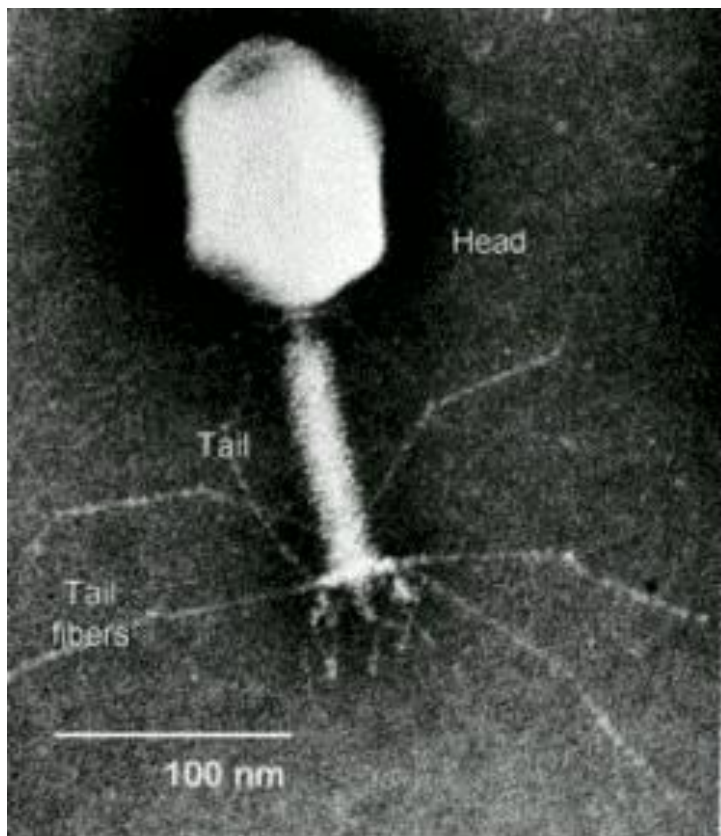
衣壳粒“塌陷”——人
免疫缺陷病毒（HIV），
艾滋病病毒



多层的二十面体衣壳



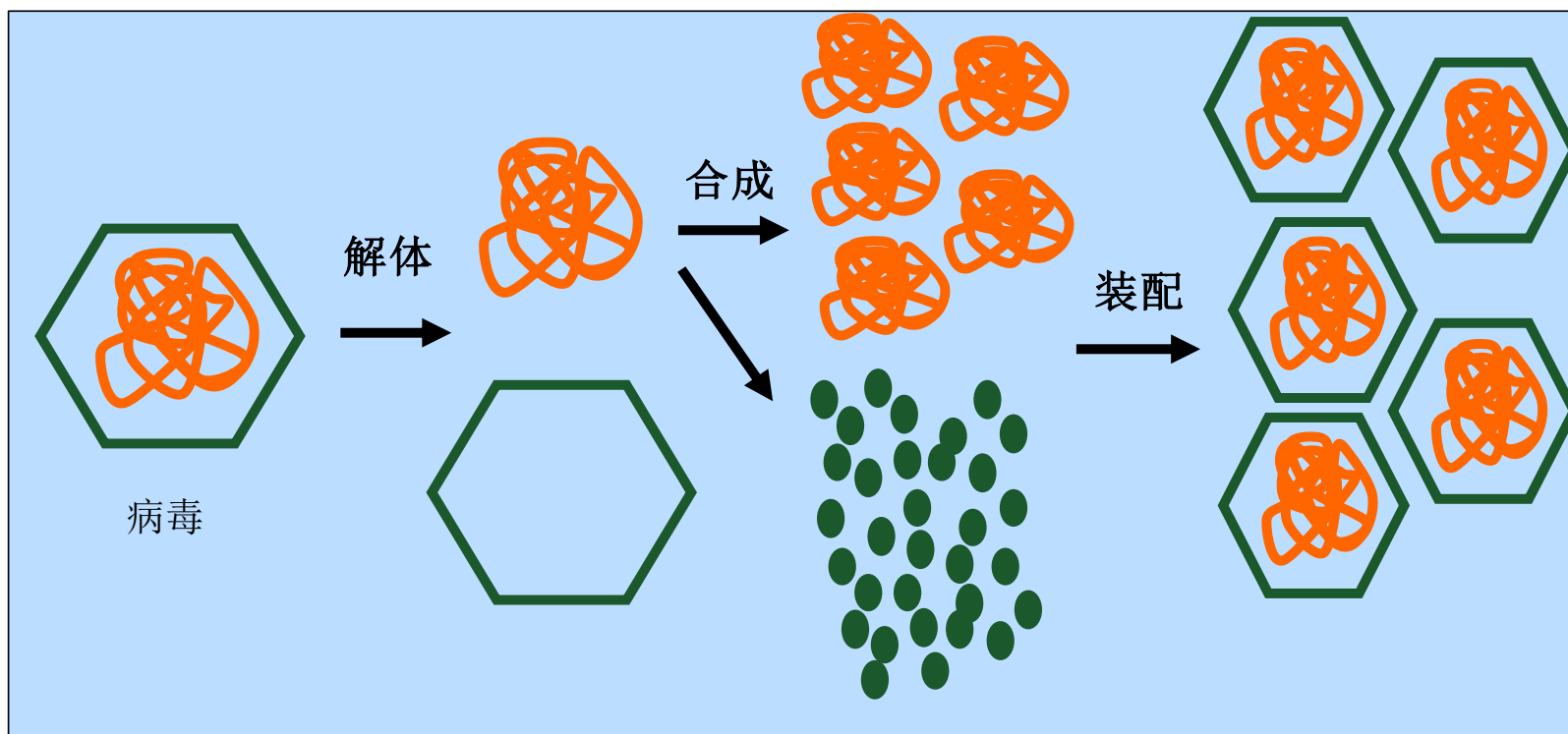
复合结构的病毒



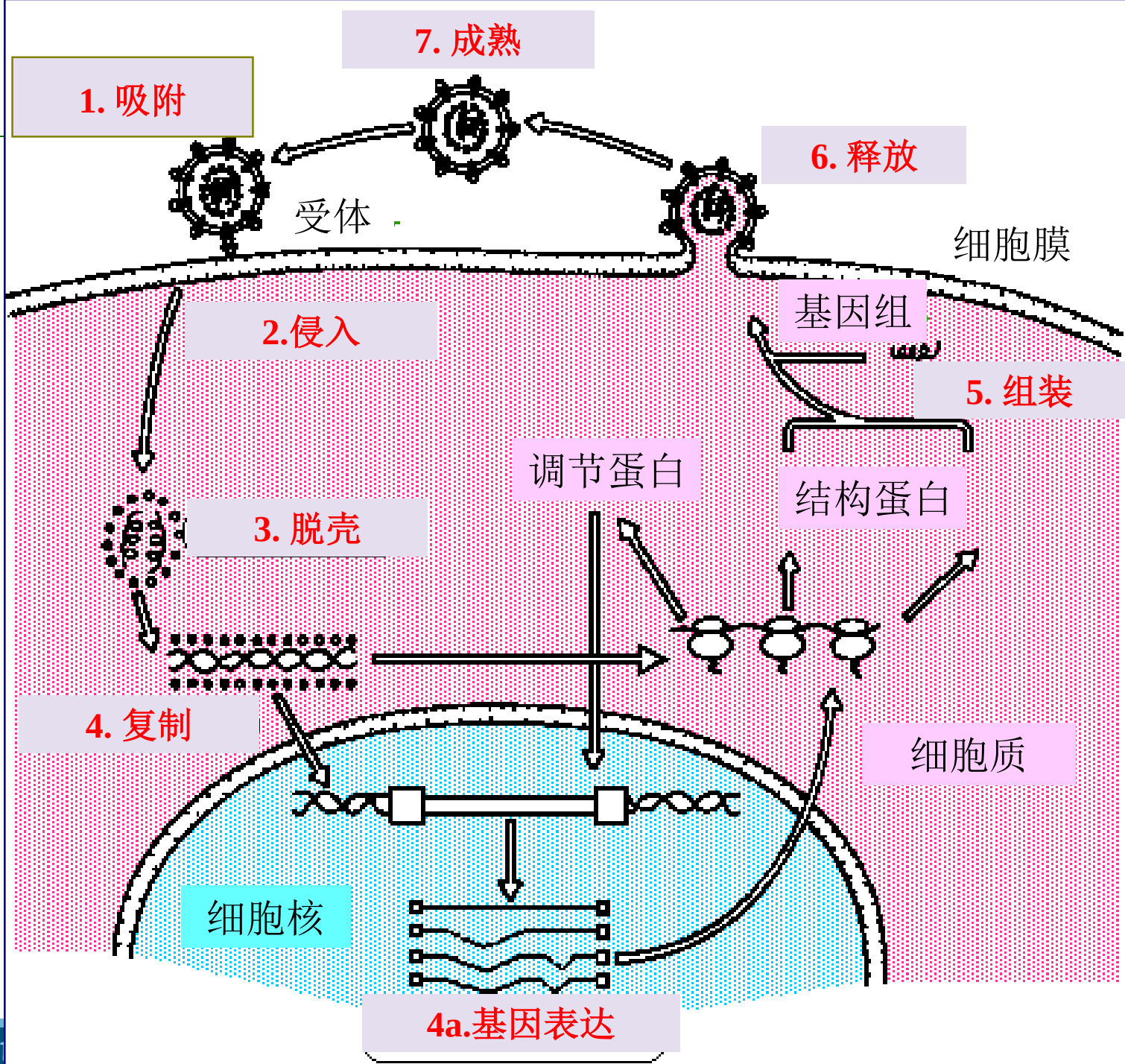
很多细菌的病毒——噬菌体，具有“复合结构”

病毒的复制

- 与细胞不同，病毒不分裂，不出芽
- 病毒复制的特点：
 - 侵入细胞 – 解体消失 – 合成零件 – 装配成新的病毒



病毒复制过程



二、病毒致病

- 病毒专性寄生，引起各种疾病
- 常见的病毒性疾病：
 - 流感
 - 肝炎（多种）
 - 病毒性脑炎
 - 心肌炎
 - 病毒性肠炎
 - 麻疹
 - 腮腺炎
 - 普通病毒性感冒
 - 疱疹
 - 天花
 - 狂犬病
 - 脊髓灰质炎
 - 艾滋病
 - 肿瘤

病毒的致病机理

- 杀死细胞：

- 病毒感染引起的细胞死亡，造成功能缺陷

- 免疫误伤：

- 病毒感染引起的免疫、防御反应，在清除病毒的同时也会对机体造成损伤

- 长期危害：

- 病毒可以长期潜伏于细胞中，造成长期和严重的危害，如：破坏免疫系统；引起肿瘤

(1) 天花

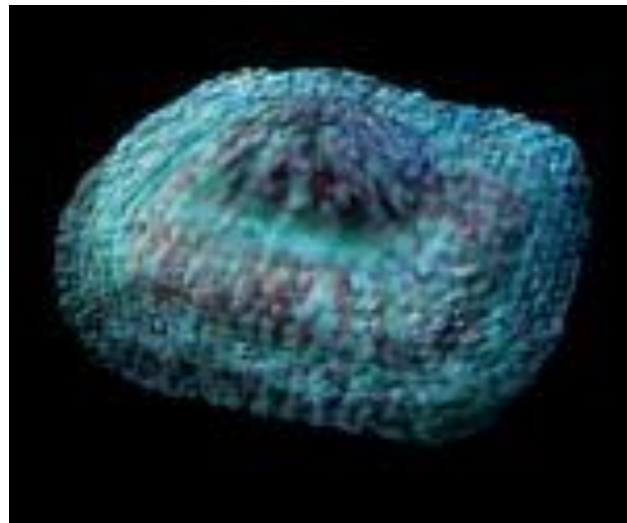
- 3000年前起源于印度或埃及?
- 历史上曾多次流行，系危害最大的病原体之一



木乃伊上留有天花的典型症状

病原体：天花病毒

- 最复杂的病毒之一
- 双链DNA基因组
- 砖型病毒颗粒
- 极少量病毒就可引起感染
- 通过飞沫和直接接触传播
 - 污染的用品也可以传播
 - 传播能力强



天花

- 感染途径：呼吸道，皮肤
- 从局部感染，到全身皮肤和粘膜感染
- 病症：发热、大量水泡性红肿
- 死亡率：30%以上
 - 引起死亡的原因不详
 - 可能涉及免疫系统过度反应
- 幸存者会残留疤痕，常伴随失明等严重残疾
- 无特效治疗药物





Day 2 of rash



Day 4 of rash

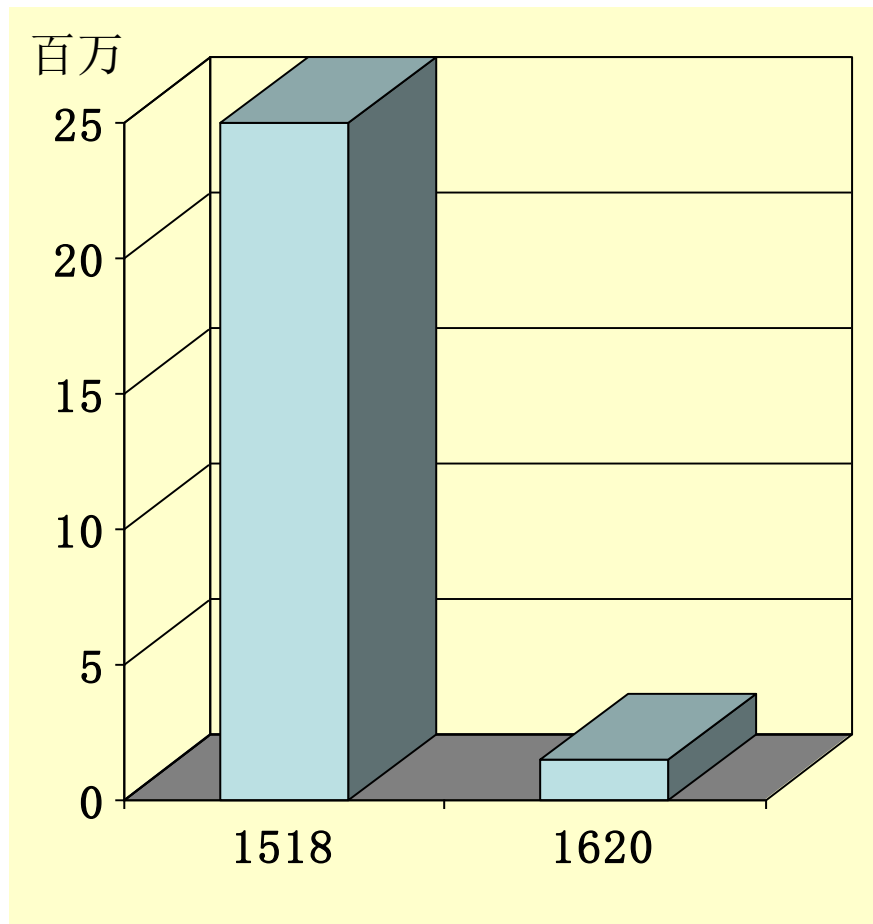


Day 6 of rash



Day 8 of rash

历史上天花的影响



墨西哥人口随着西班牙殖民者的到来而急剧下降

死于天花的帝王：

- 中国清世祖顺治皇帝(1661); 同治皇帝(1874)?
- 日本天皇Gokomyo(1654)和 Higashiyama(1709)
- 英国女皇玛丽二世(1694)
- 俄国沙皇彼德二世 (1730)
- 法国国王路易十五 (1774)
- 奥地利皇帝 Ferdinand 四世 (1654)和Joseph 一世(1711)
-

1980年5月，世界卫生组织宣布消灭天花



爱德华·琴纳
(1749 — 1823)

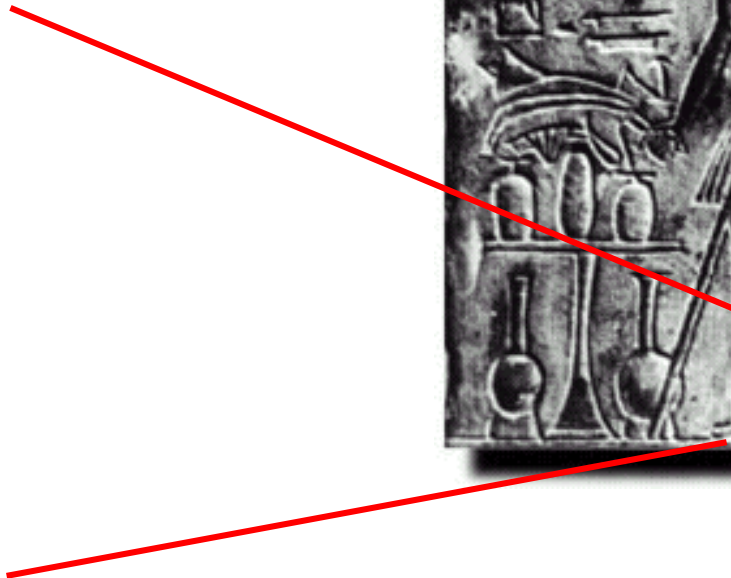
- 是人类消灭的唯一一种传染病
- 天花为什么能被消灭？
 - 好的疫苗：牛痘
 - 天花只感染人，没有动物宿主

天花的现实威胁？

- 天花消灭后，只有美、俄两国保留有毒种，用于研究
- 被认为是生物武器的第一选择
- 美军进攻伊拉克前普遍接种牛痘疫苗
 - 多人因疫苗的副作用而患严重疾病

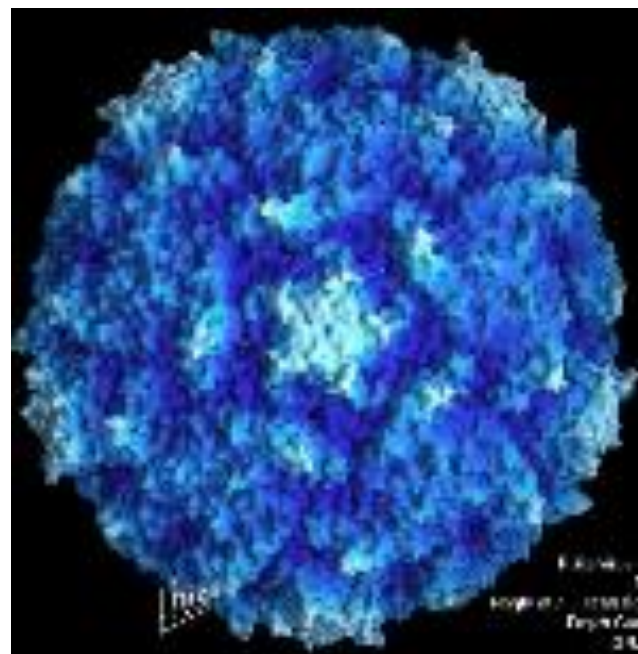
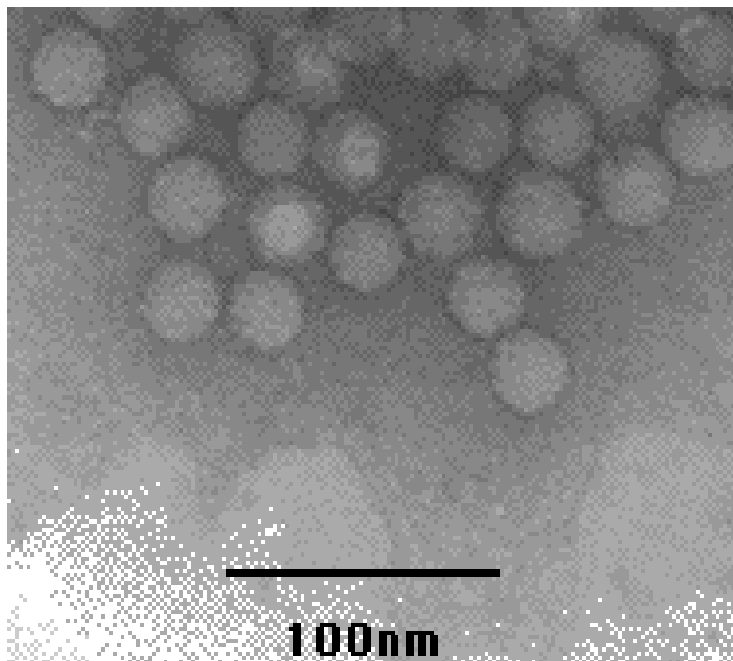
(2) 脊髓灰质炎（小儿麻痹症）

- 另一种最古老的疾病
- 由脊髓灰质炎病毒引起
- 可造成肢体残疾和死亡

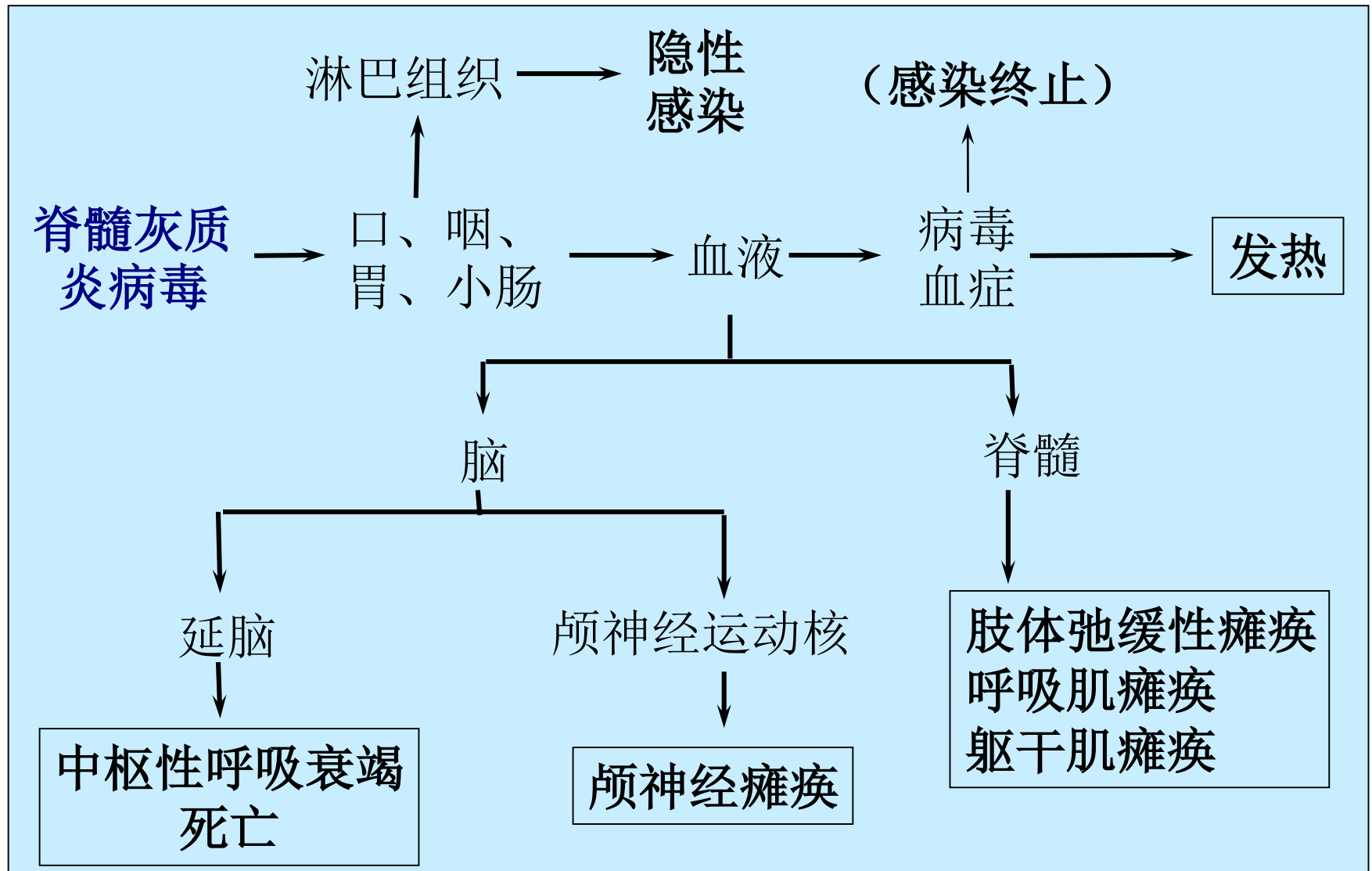


脊髓灰质炎病毒

- 属细小RNA病毒，基因组为单链的正链RNA
- 主要通过粪便和咽部分泌物传播，经口感染



脊髓灰质炎病毒致病



脊髓灰质炎患者



小儿麻痹症



连任四届的美国总统
弗兰克林·D·罗斯福
(1882-1945)
39岁时染病

消灭脊髓灰质炎病毒的全球免疫计划

- 从五十年代推广脊灰疫苗后，发病率大大降低



Jonas Salk
注射灭活疫苗

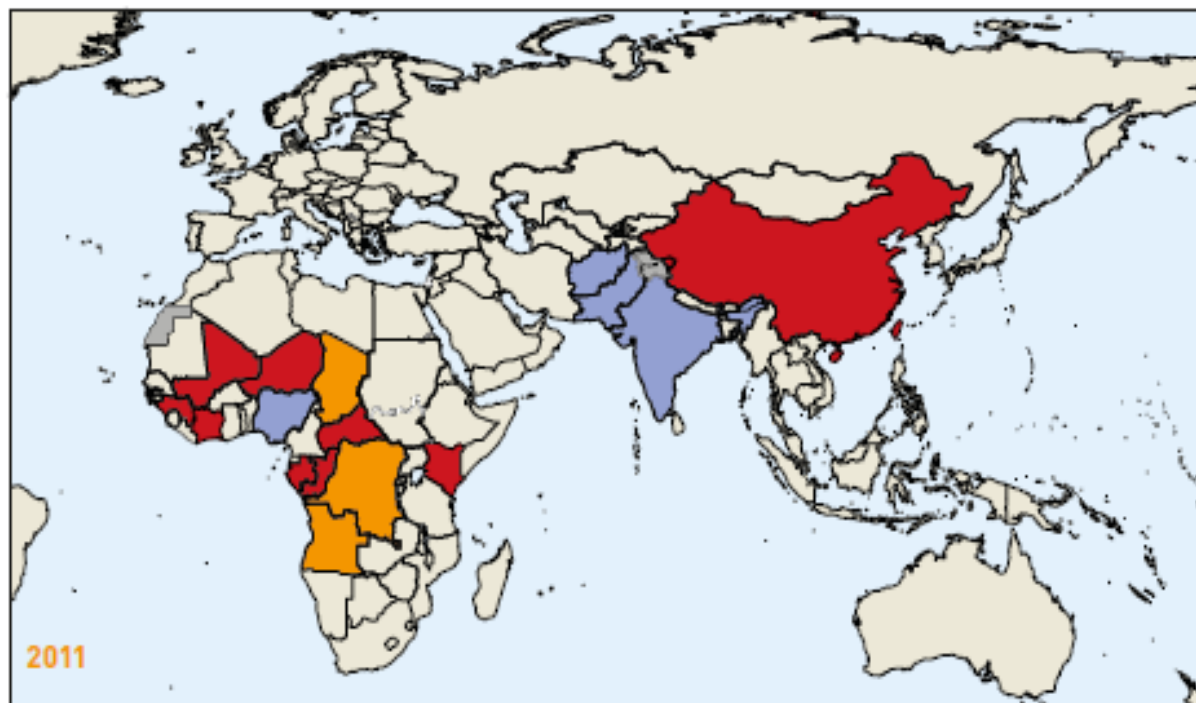


Albert Sabin
口服减毒活疫苗

小儿麻痹症现状

Figure 1: Countries with polio in 2011 and 2012

This figure shows recent progress made, representing the countries with endemic or re-established transmission of polio and outbreaks in 2011 and 2012.



¹ Exploiting the new IPV options as well as bOPV, informed by the eradication of wild poliovirus type 2 in 1999 and guided by new diagnostics which show that over 90% of circulating VDPVs are type 2.

2012年全球发生223例

消灭脊髓灰质炎病毒的全球免疫计划

- 疫苗带来的问题：
 - 病毒灭活不彻底，引起小规模流行
 - 疫苗污染其它病原？
- 原计划在2000年内消灭脊灰病毒，但至今仍未实现



最新病例数

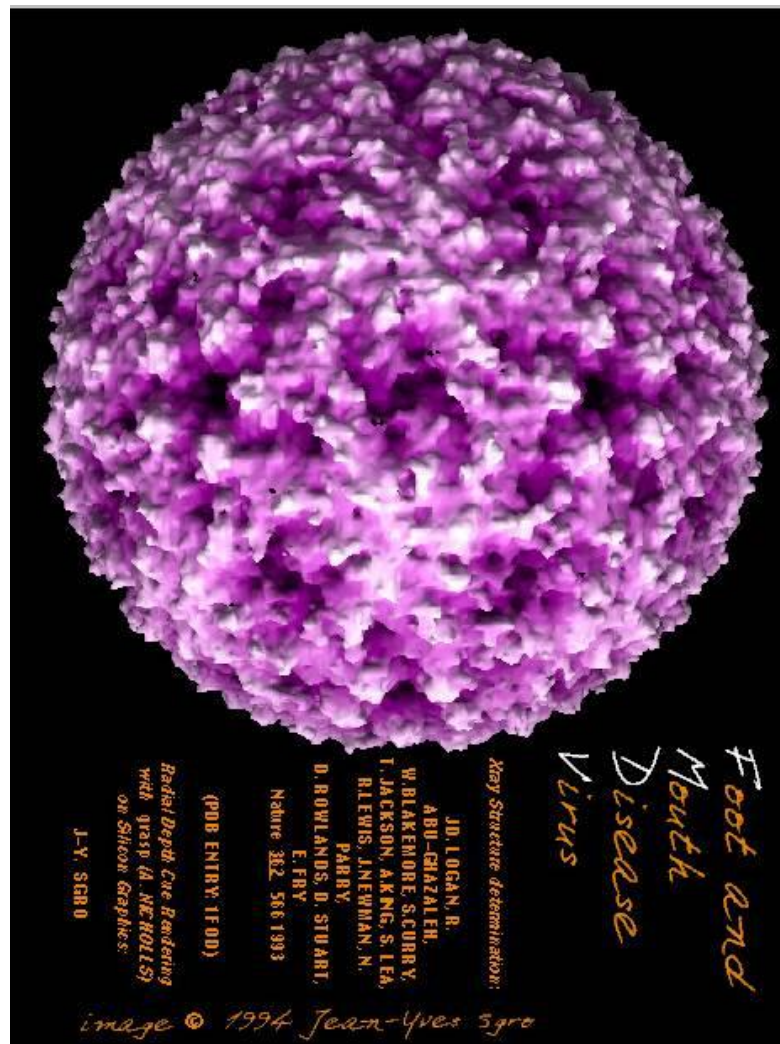
手足口病

- 全球性传染病，多发生于婴幼儿（5岁以下）
 - 引起手、足、口腔等部位的疱疹，发烧。
 - 重症手足口病（少见）：扩散感染，导致心肌炎、肺水肿、脑膜脑炎等，可导致婴儿死亡



手足口病

- 由20多种与脊髓灰质炎病毒相似的病毒引起
 - 引起重症手足口 病毒的毒株： 肠病毒71型 (EV71)
- 传播方式：
 - 病毒由咽部、粪便、疱疹液等排出
 - 污染的水源是主要的途径
 - 也可通过污染的手和物品等引起间接接触传播
 - 也可通过飞沫传播



近年国内手足口病高发

- 2014年造成的死亡人数与各种类型病毒性肝炎死亡人数的总和相当，
- 所有传染病中：发病人数最多，死亡人数第5~6位
- 已经有疫苗研制成功

全国手足口病疫情统计

年份	发病人数	死亡人数
2013	1 828 377	252
2014	2 778 861	501
2015	2 014 999	124
2016	2 442 138	195

(3) 流行性感冒

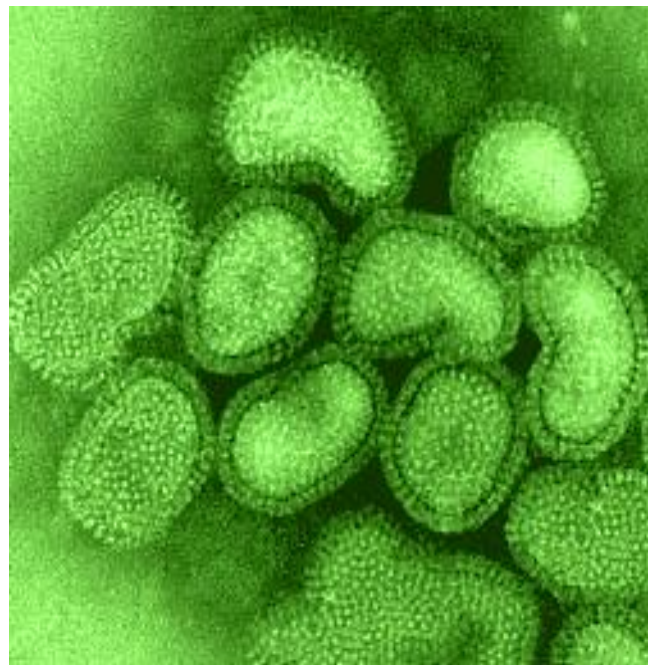
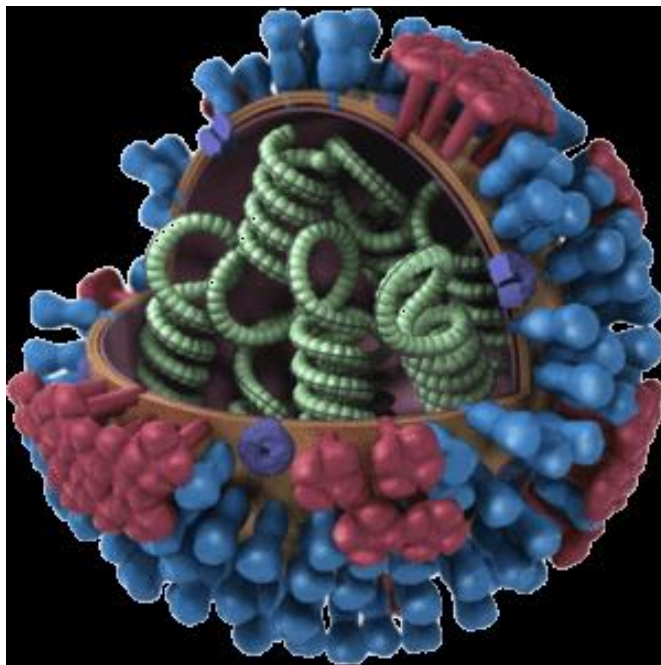
- 多种病毒可以引起呼吸系统的疾病：
 - 流感病毒
 - 副流感病毒
 - 呼吸道合胞病毒
 - 鼻病毒
 - 腺病毒
 - 冠状病毒
- 流感不同于一般的感冒：
 - 传染性极强
 - 引起全身性反应

感冒与流感

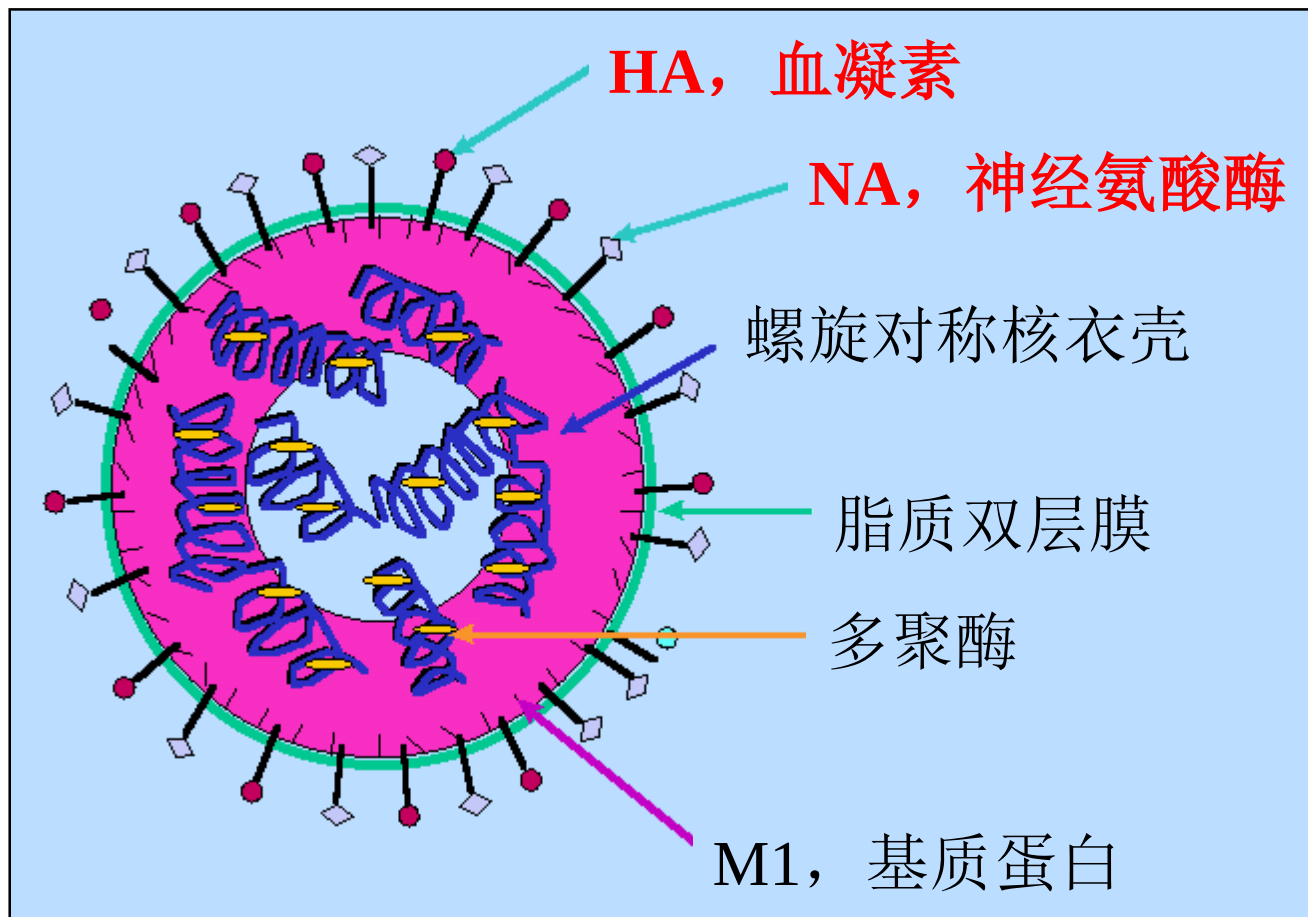
症状	感冒	流感
发烧	少见	常见（39—40℃）
头痛	少见	常见
全身不适	较轻	严重，可持续数周
流涕	常见	较不常见，量少
喉咙疼痛	常见	较不常见
呕吐、腹泻	少见	常见

流感病毒

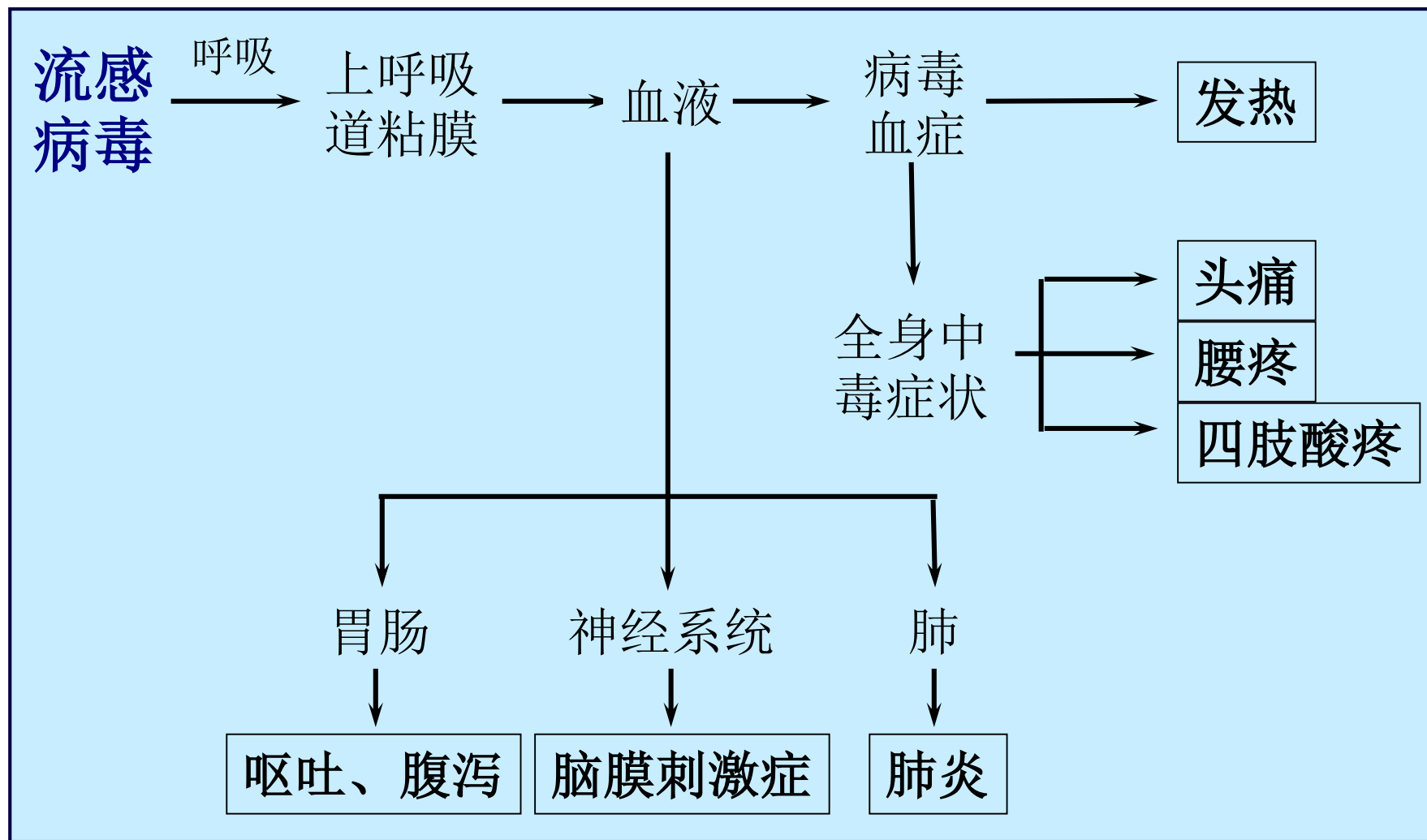
- 属粘病毒科，分甲、乙、丙三型，
- 甲型最常见，可感染人、禽和多种动物，危害最大
- 基因组为负链单链RNA，基因组分成8个片段，分别编码不同的蛋白



流感病毒的结构

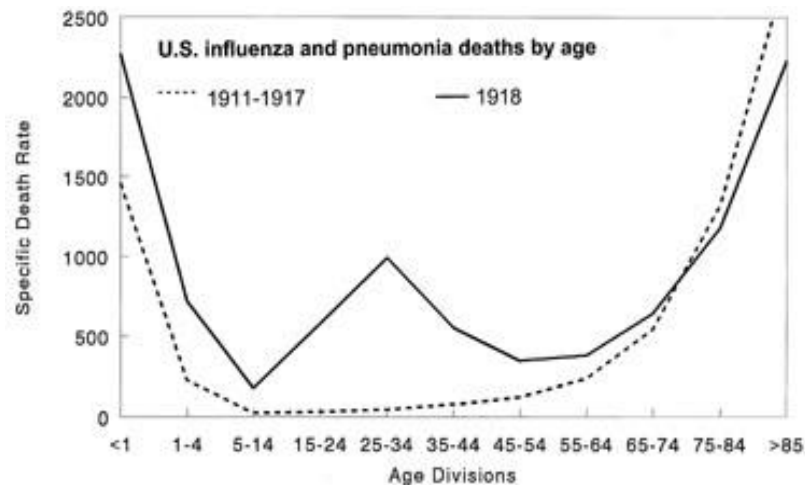


流感病毒致病



历史上多次流感全球大流行

- 1889: “俄罗斯流感”
- 1918: “西班牙流感”
 - 现代史上最大的瘟疫
- 1957: “亚洲流感”
- 1968: “香港流感”
- 2009: H1N1(猪流感)



1918大流感主要攻击青壮年



美国人预期寿命的变化

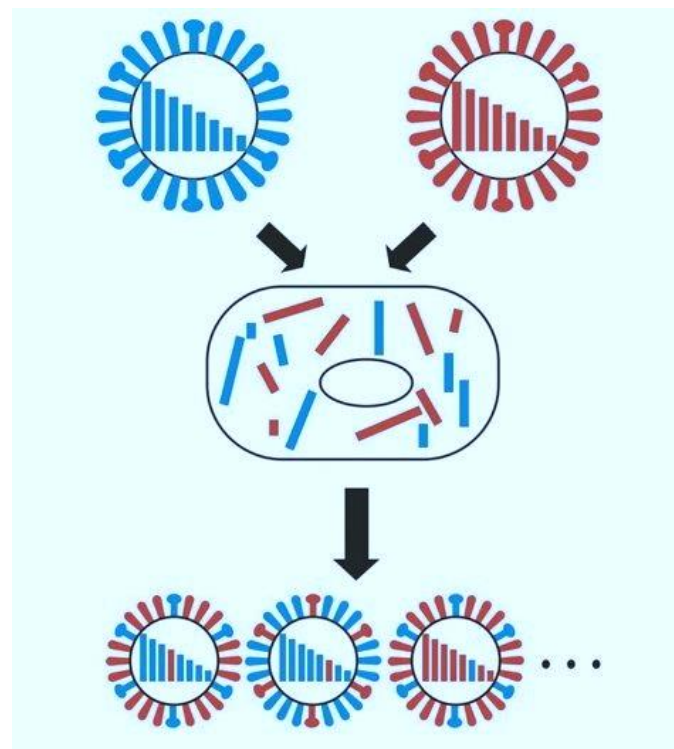
为什么会经常被流感病毒感染？

- 流感病毒不断地变化：

- 基因突变（基因漂变）
- 基因重排（基因转变）

基因重排：

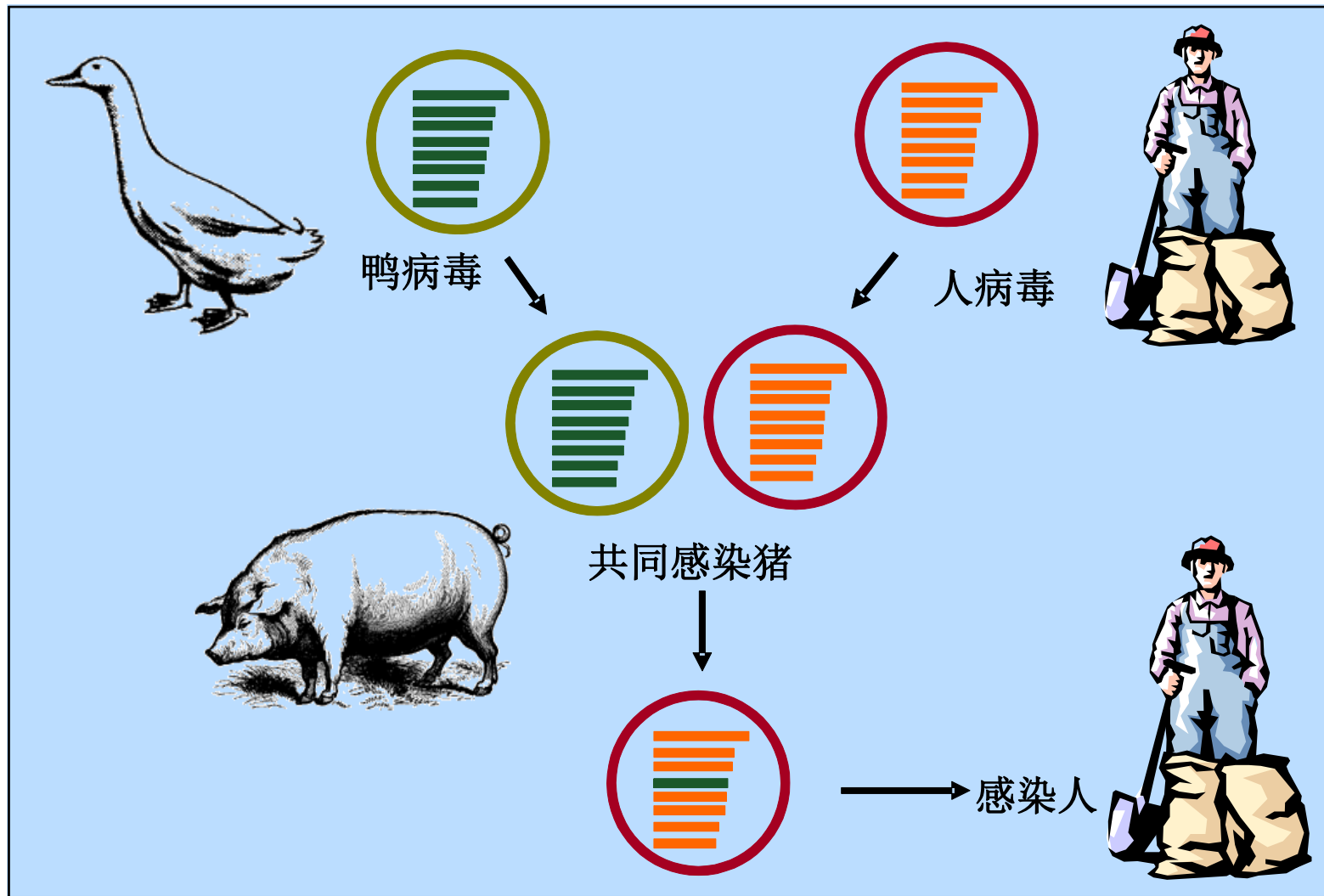
当两种不同的流感病毒同时感染一个细胞时，所产生的子代病毒在装配时，可能装入两种病毒基因组的任何一种。由于流感病毒基因组分为8个片段，所以共可产生： $2^8=256$ 种病毒



为什么会经常被流感病毒感染？

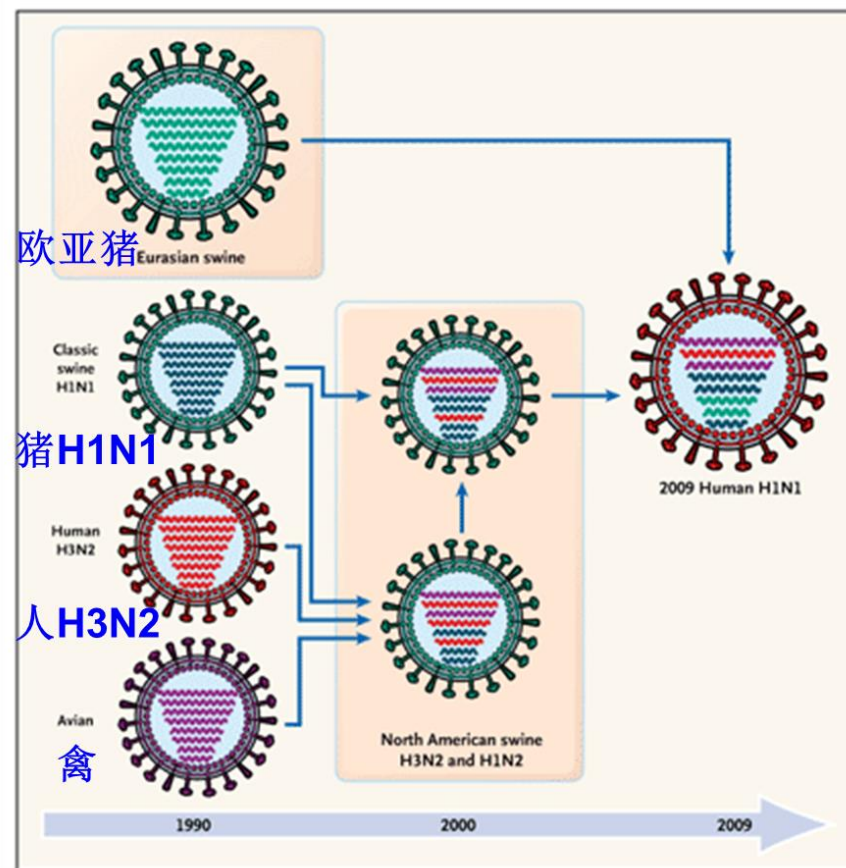
- 流感病毒有16种HA，9种NA，构成不同的型，如：H1N1，H7N9
- 这些型中只有个别能感染人并在人间传播，但它们都能感染禽类，特别是水禽。水禽是病毒的大本营。
- 候鸟：源源不断地把病毒散播的全世界
- 病毒从水禽经过猪，在猪体内进行基因组重排，导致病毒型变化
- 人体对一种型的免疫能力，对另一种型没有作用

新型流感病毒不断出现原因的假说



流感病毒流行株血清型的变化

年份	血清型
1947	H1N1
1957	H2N2
1968	H3N2
1977	H1N1
1987	H3N2
2009	H1N1



2009 甲型H1N1流感（猪流感）

禽流感

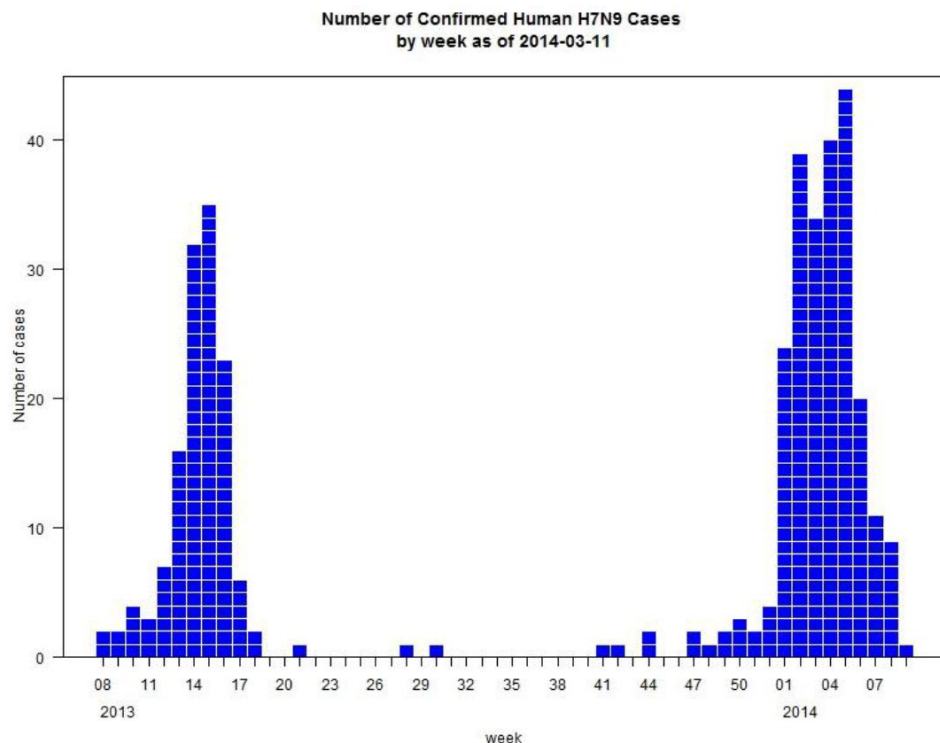
- 致病性（指对禽的致病性）：
 - 低致病性：绝大多数H1 ~H15 亚型
 - 高致病性：有些 H5 或 H7 亚型
 - LPAI可能突变成HPAI
- 人感染H5N1高致病性禽流感、
 - 1997年，首次出现的血清型——H5N1病毒在香港造成了学童死亡
 - 发现是从鸟类直接传播到人
 - 2003年起，每年都有病例报道，至今未息
 - 2013年统计，已有650 人被感染，386人死亡
 - 尚不能由人传给人



1997年香港H5N1禽流感病毒感染事件后，全港扑杀禽类

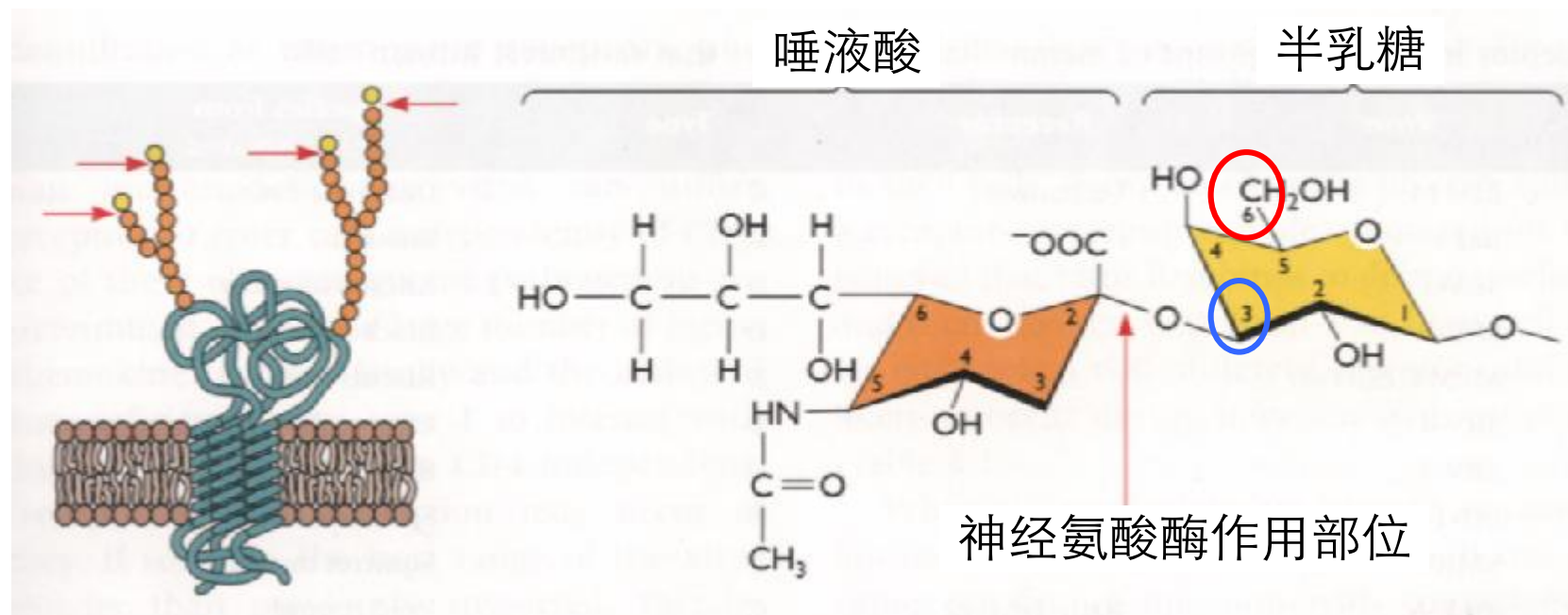
H7N9禽流感

- 2013年起出现
- 属低致病性禽流感病毒，但对人致病性高
- 野生鸟类传播？
 - 在鸟类、家禽中早有报道，但有重排发生
 - 关闭活禽市场，效果立竿见影
- 每年冬春季高发



禽流感与人流感

- 人与禽细胞表面的受体有所不同，人细胞表面的唾液酸： $\alpha 2,6$ 为主，禽类细胞表面的唾液酸： $\alpha 2,3$ 为主
- HA蛋白需要被宿主的蛋白酶切割成两个片段才有感染活性。人和禽的蛋白酶识别位点可能不同
- 病毒基因与宿主细胞的相容性



对流感病毒保持高度警觉

- 病毒传播能力强，变异潜力大，曾造成巨大灾害
- 但禽流感病毒要变成真正的人流感病毒并不容易
 - 人类与各种禽流感病毒共存可能已有几千年，目前只有H1N1, H2N2, H3N2等型真正在人间传播，可能并非偶然

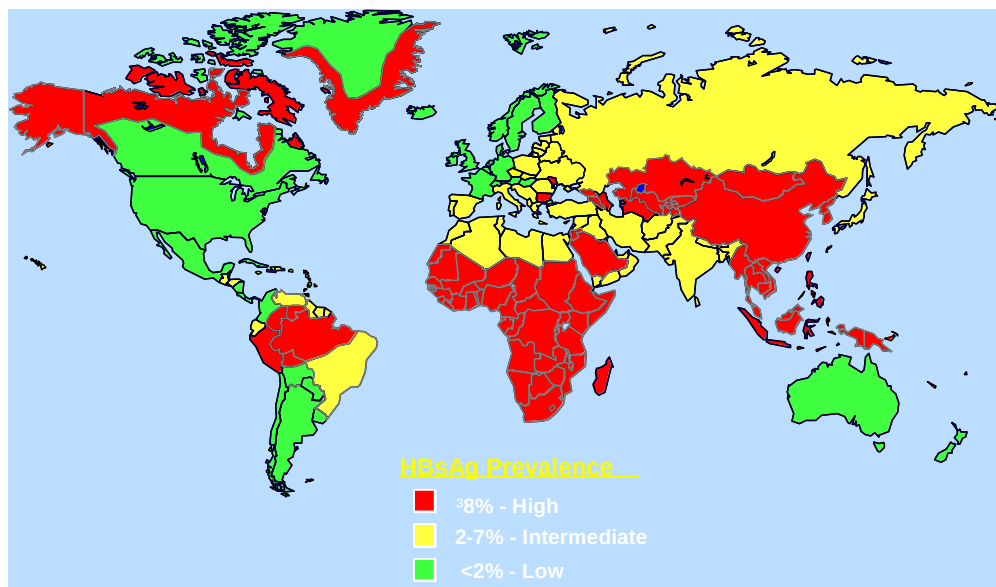
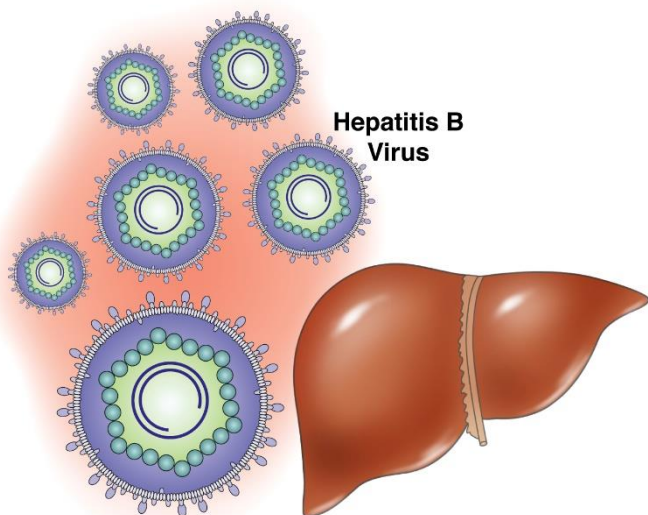
(4) 病毒性肝炎

- 肝脏是身体代谢的中心，新陈代谢旺盛，也是病毒感染的重要目标，至少由七种病毒会引起肝脏的病变

- 甲肝病毒 (HAV) : 急性肝炎，食物传播
- 乙肝病毒 (HBV) : 慢性肝炎，血液、母婴传播
- 丙肝病毒 (HCV) : 慢性肝炎，血液传播
- 丁型肝炎 (HDV) : 加强乙肝的作用，不能独立感染
- 戊型肝炎 (HEV) : 急性肝炎，食物传播，死亡率较高
- 己型肝炎 (HFV) : 存在与作用尚不十分肯定
- 庚型肝炎 (HGV) : 血液传播，症状较轻，不易慢性化

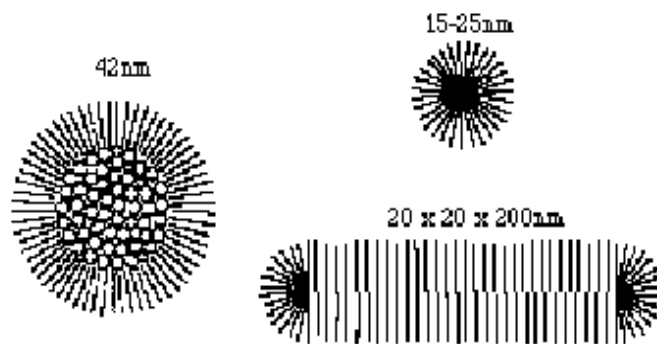
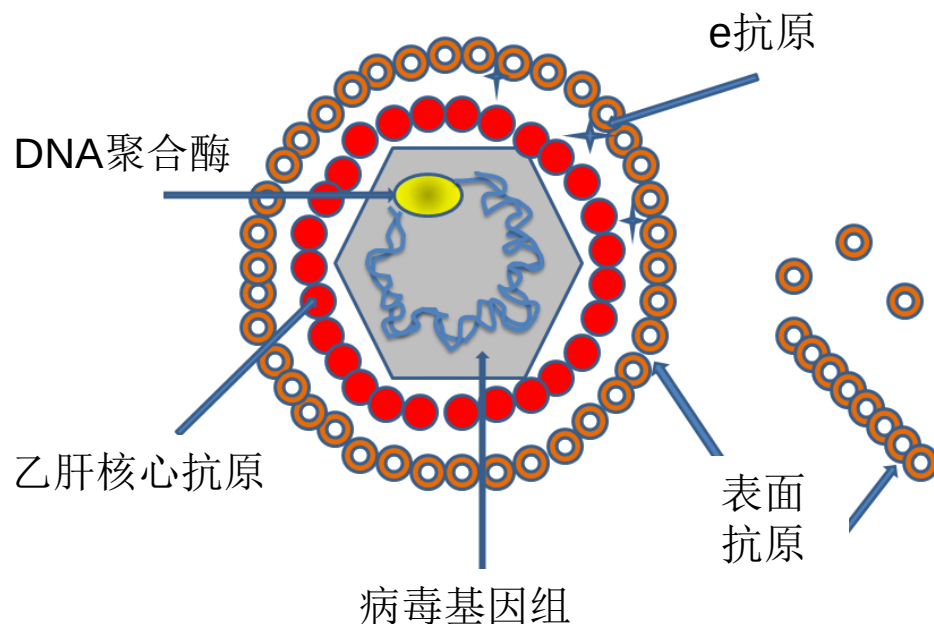
乙型肝炎

- 由乙型肝炎病毒（HBV）引起
- 全球20亿人感染，2.4亿人为病毒慢性携带者
- 会转为慢性肝炎，终身携带，引起肝硬化和肝癌
 - 每年全球发病的53万例肝癌中，有32万例 (59.4%)与乙肝有关
- 我国的高发病，发病率达10~15%
 - 75%的病毒慢性携带者为中国人



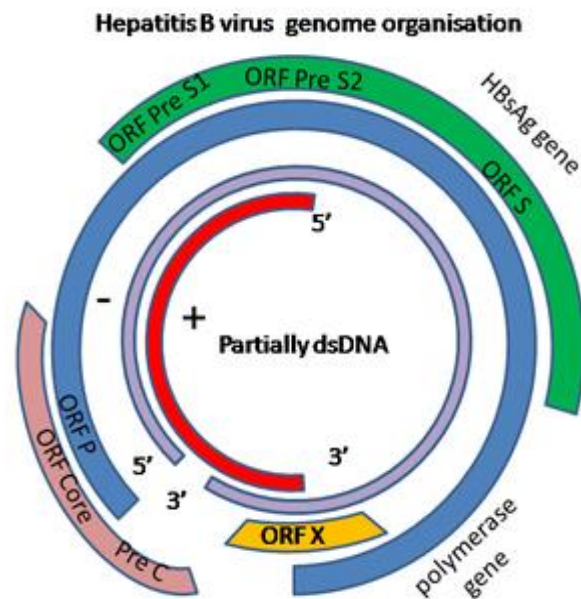
乙肝病毒

- 嗜肝DNA病毒科成员
- DNA病毒
- 特殊复制过程：DNA到RNA再回到DNA
- 产生各种形态的粒子：
完整的病毒粒子、球形表面抗原粒子、长型表面抗原粒子



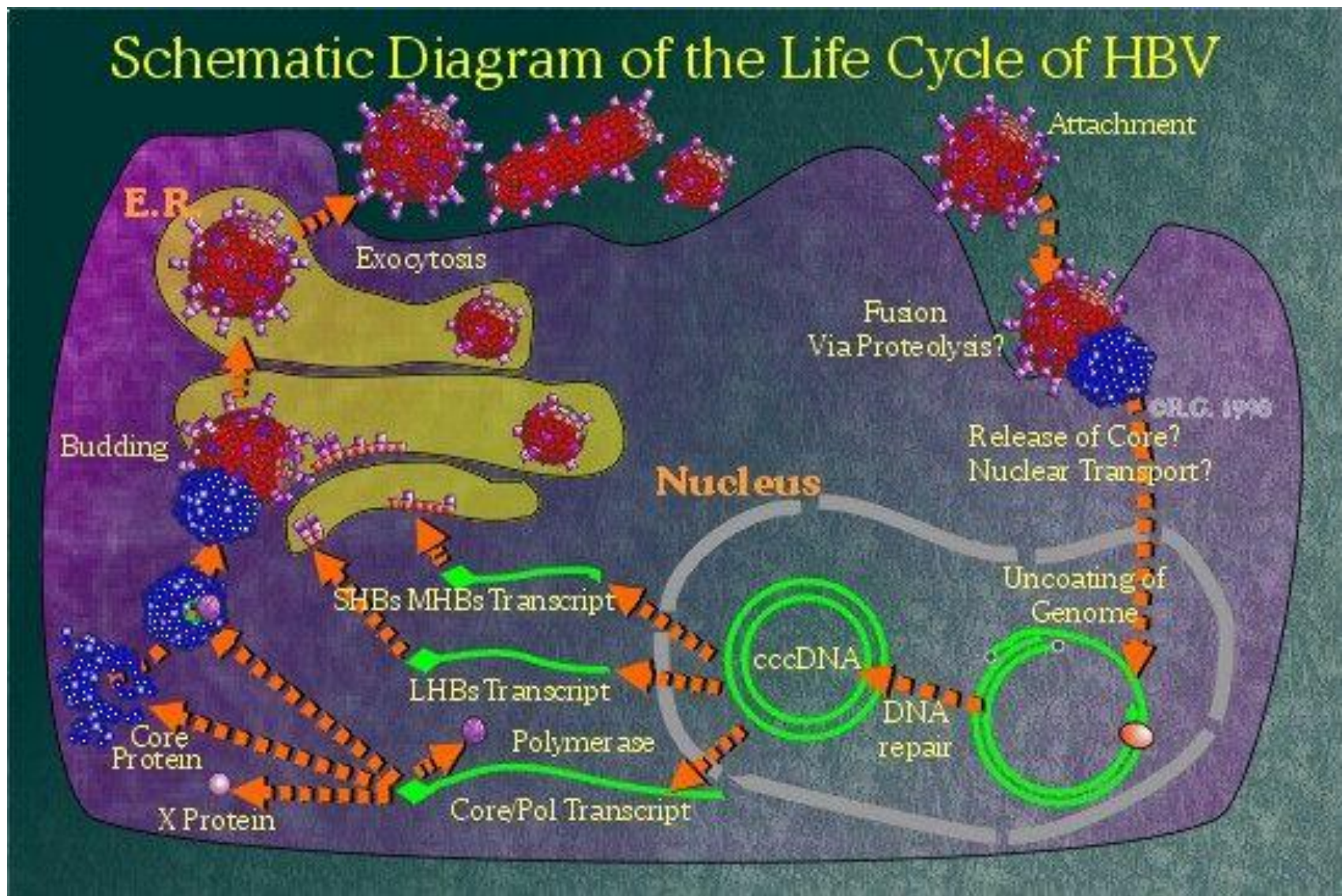
乙肝病毒基因组

- 部分双链DNA基因组
- 一共只有3200碱基，编码四个蛋白：
 - 表面抗原（S），核心抗原（C），核酸聚合酶（P），X蛋白
- 这么一个小小的病原如何把人类折腾得够呛？

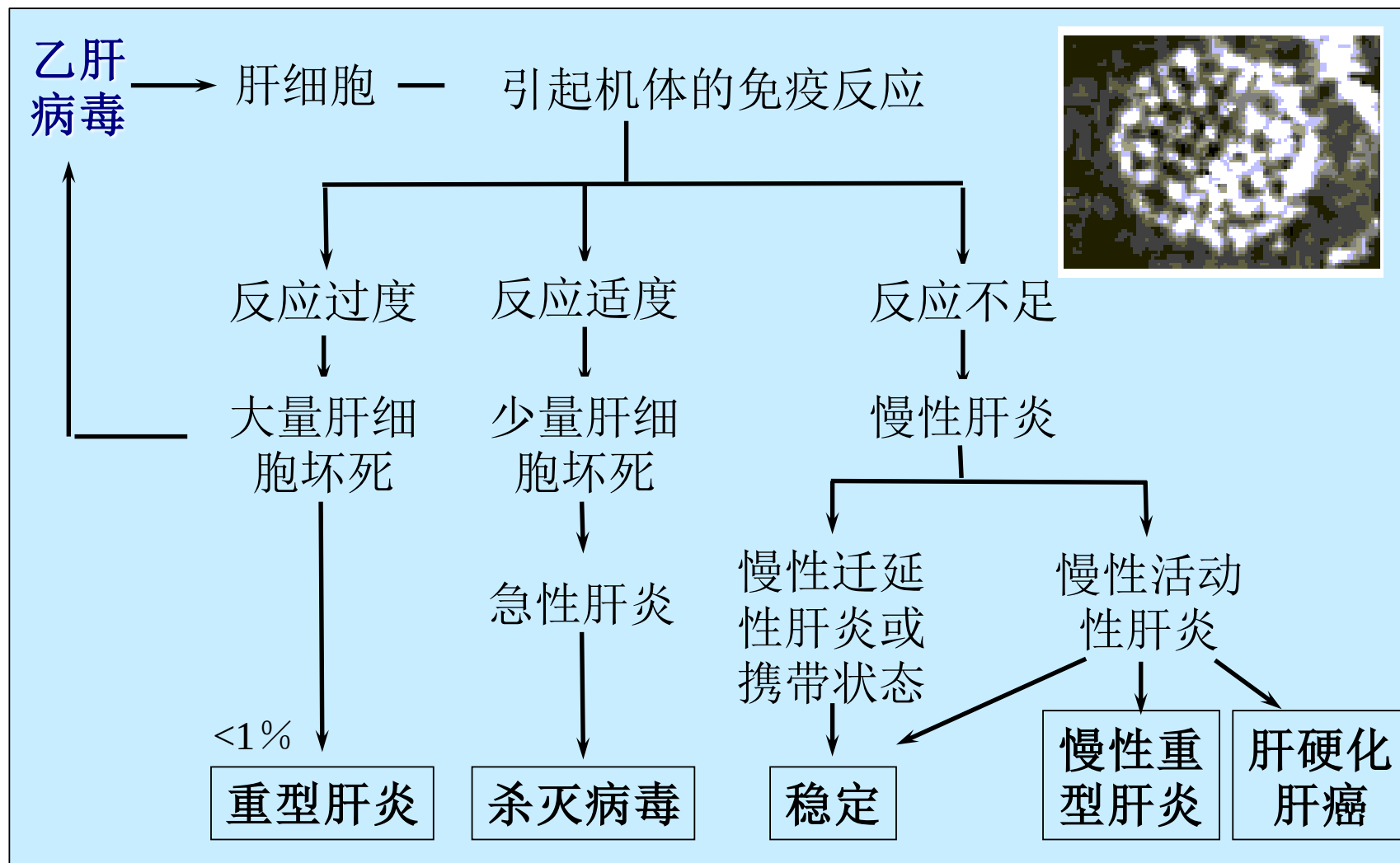


乙肝病毒的基因组和编码的蛋白

乙肝病毒的复制



乙肝病毒致病



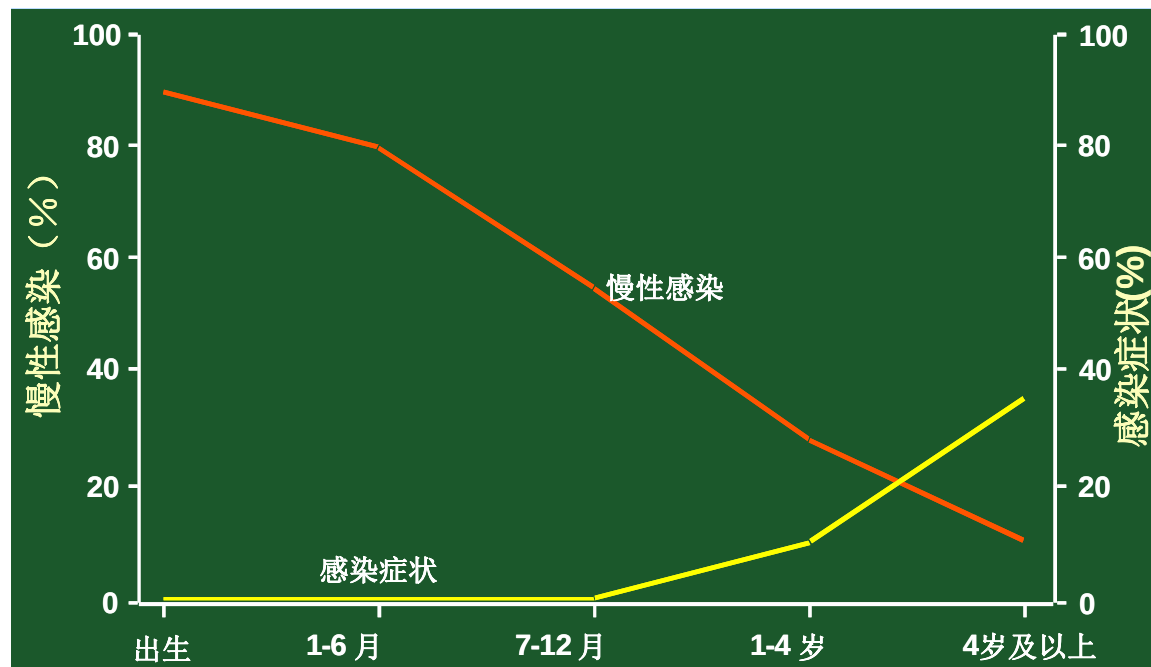
乙肝病毒的传播

- 血液传播，主要感染途径
 - 输血
 - 皮肤及粘膜伤口接触：共用牙刷刷牙
 - 母婴传播：分娩过程接触，羊水直接传播(少)性传播
- 感染不同阶段的患者传染性差别很大

婴幼儿乙肝

- 婴幼儿免疫系统尚未成熟
- 患乙肝后，若不能及时治疗，免疫系统会将乙肝病毒当作自身成分，不予识别排除
- 形成免疫耐受，对乙肝病毒没有抵抗力
- 长期易形成肝硬化和肝癌

乙肝病毒感染结果
与年龄的关系



乙肝病毒的预防与治疗

- 预防：乙肝疫苗——表面抗原蛋白

- 婴儿全面免疫

- 新医改方案：给全国15岁以下人群补种乙肝疫苗

- 治疗：

- 干扰素，抗病毒药物

- 治疗型疫苗——表面抗原 + 抗表面抗原抗体 + DNA疫苗，清除被感染的细胞？

消除乙肝歧视

- 国家已作出规定，在入学、招聘等的体检中，不得进行乙肝测试
 - 《关于进一步规范入学和就业体检项目维护乙肝表面抗原携带者入学和就业权利的通知》

其他肝炎病毒：甲型肝炎病毒

- 细小RNA病毒科

- 与脊髓灰质炎病毒、手足口病病毒属同一类。

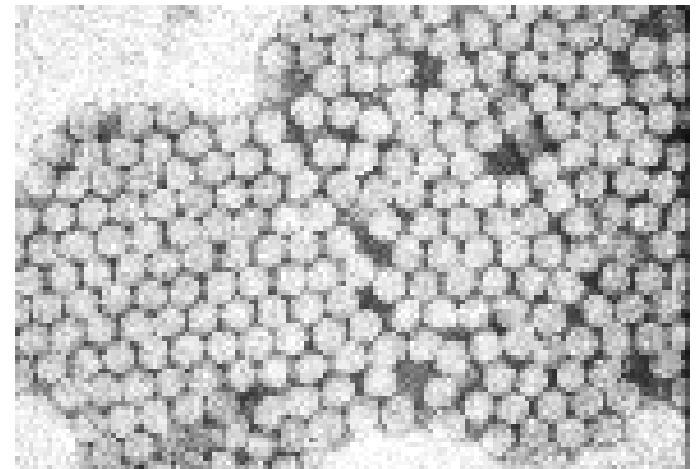
- 引起急性感染

- 症状有发烧，黄疸，恶心，厌食，肝肿大

- 病毒经口感染

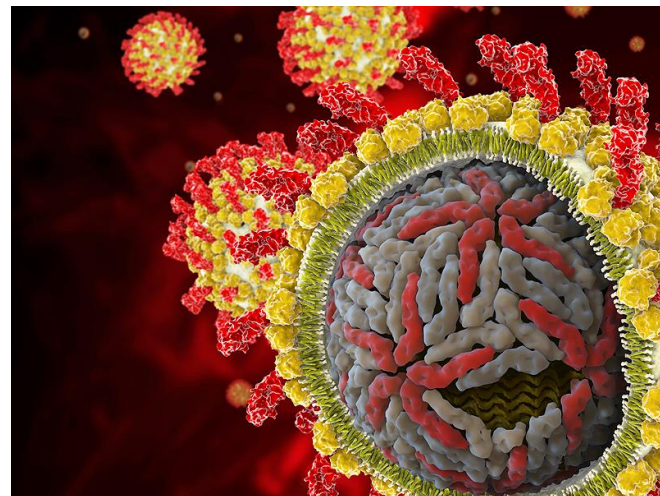
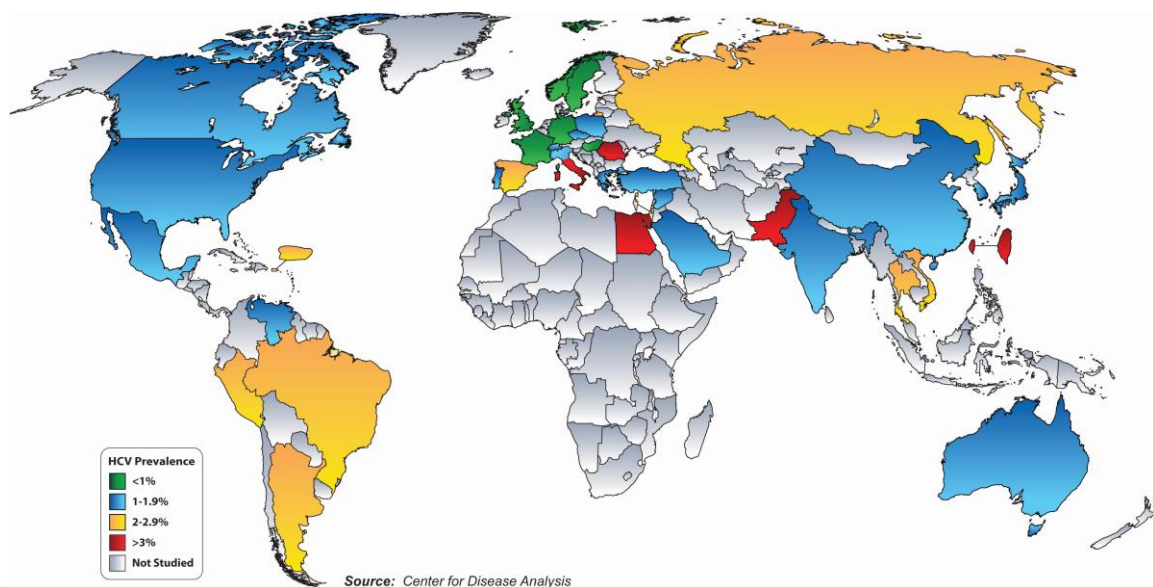
- 一般会痊愈，并获终身免疫力

- 上海1987年甲肝大流行：不洁毛蚶



其他肝炎病毒：丙型肝炎病毒

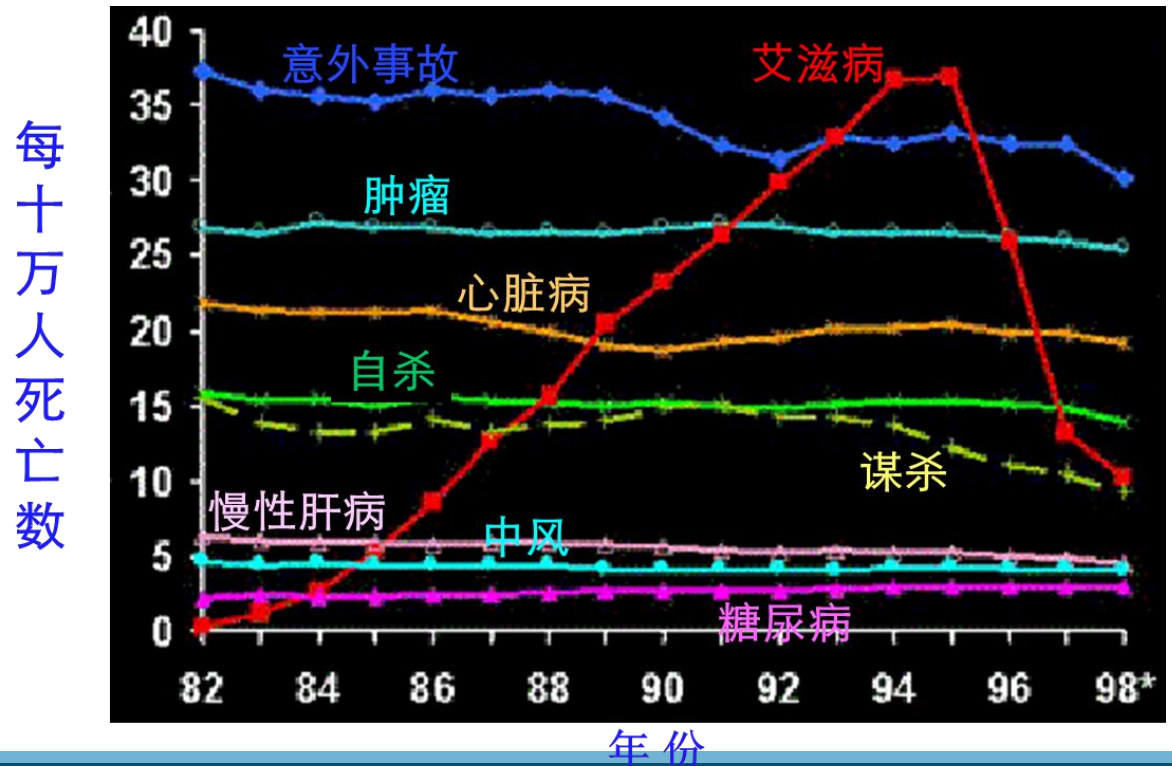
- 黄病毒科，一种单链RNA病毒，以前称“非甲非乙型肝炎”
 - 经血液传播，引起慢性肝炎
 - 经常与纹身有关
- 相当比例的病人会发生肝硬化和肝癌
 - 检测与治疗难度高，曾被
 - 近年国际上治疗药物发展迅速，有望根治“丙肝”



(5) 艾滋病 (AIDS)

- AIDS: 获得性免疫缺陷综合症
- 由人免疫缺陷综合病毒 (HIV) 引起
- 12月1日: 全球艾滋病日

上世纪末25~44岁美国
人各主要死亡原因的年
死亡率动态

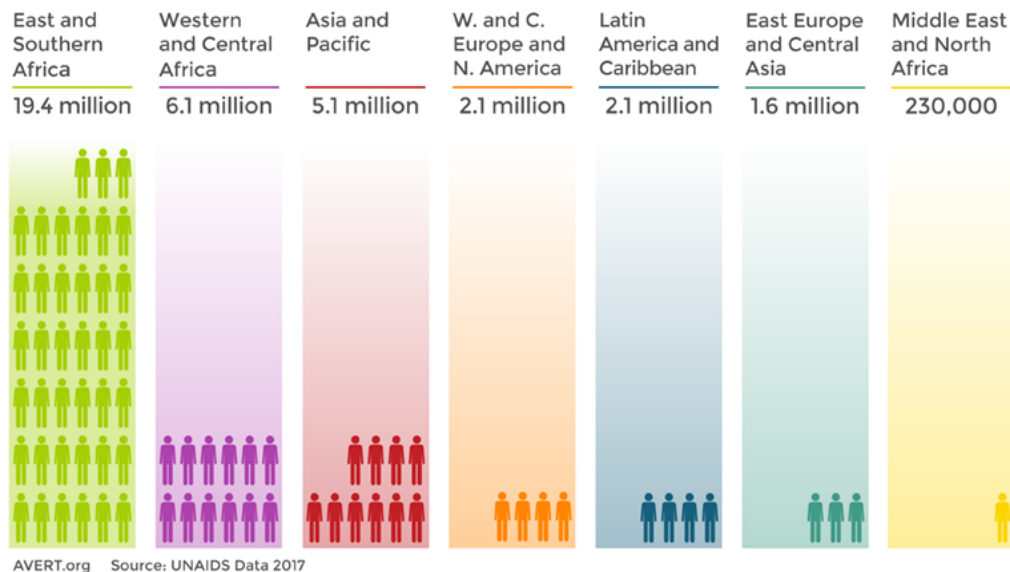


全球艾滋病现状

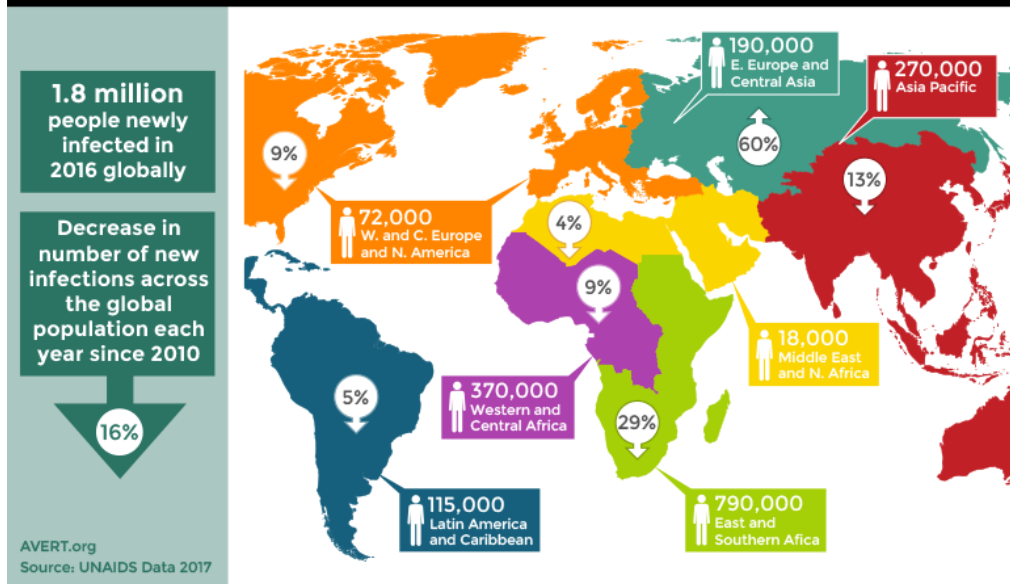
- 在过去30多年间导致3千6百万人死亡
- 全球有大约3千5百万人携带HIV
- 南部非洲受到影响最大，几乎每20个成年人中就有1人被HIV感染。世界上69% 的感染者生活在这个区域



Number of people living with HIV in 2016

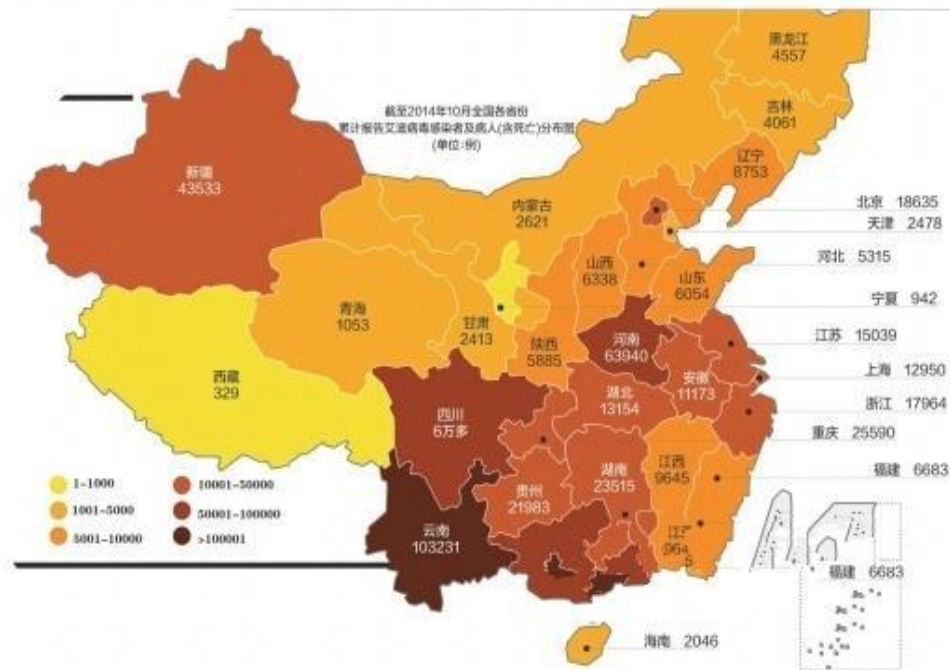
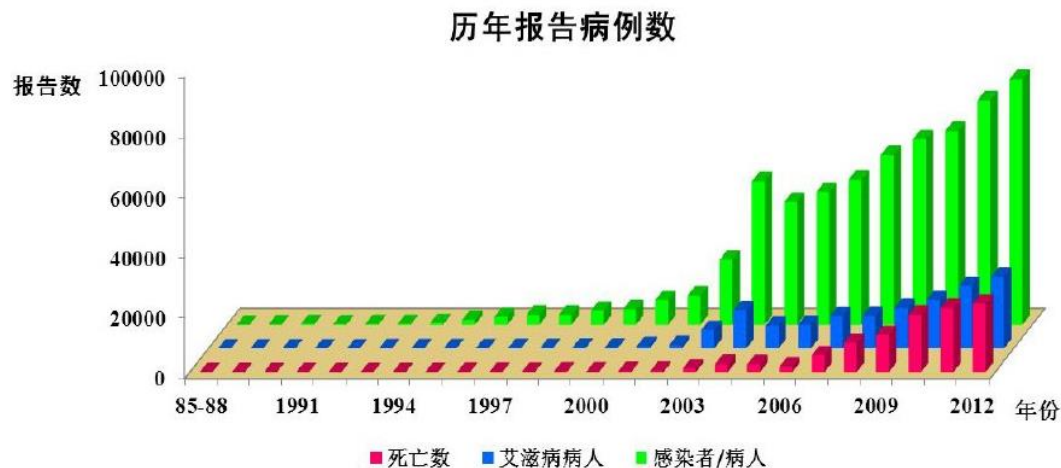


Number of new HIV infections in 2016 and change since 2010



艾滋病在中国

- 至2015年，全国存活的艾滋病感染者57万多人，15-24岁年轻人占15%，且有上升趋势
- 累计已死亡16.7万人。
- 近5年我国大中学生艾滋病病毒感染者年增35%



年份	发病人数	死亡人数
2013	45 145	12 030
2014	42 286	11 437
2015	51 556	13 008
2016	54 360	14 091

什么是艾滋病？

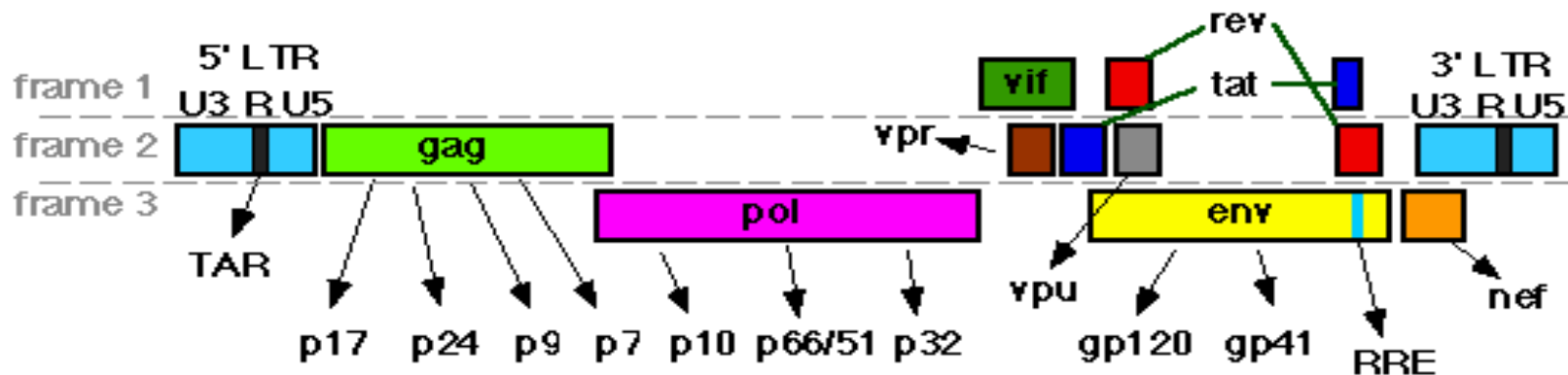
- 人类免疫缺陷病毒（HIV）阳性
- 血液CD4⁺T细胞少于200个/ml(正常人800 – 1200个/ml)
- 同时患有数十种艾滋病指示疾病之一或多种：

- 肺部、器官和支气管念珠菌感染
- 食道念珠菌感染
- 侵袭性宫颈癌
- 弥散性或肺外部球孢子菌感染
- 肺外部隐球菌
- 慢性肠道隐孢子虫病
- 非肝、脾和淋巴结巨细胞病毒病
- 巨细胞病毒视网膜炎（失明）
- HIV – 1相关的脑炎
- 单纯疱疹慢性溃疡或支气管炎
- 肺炎和食道炎
- 弥散性或肺外部组织胞浆菌病
- 慢性肠道性等孢子虫病

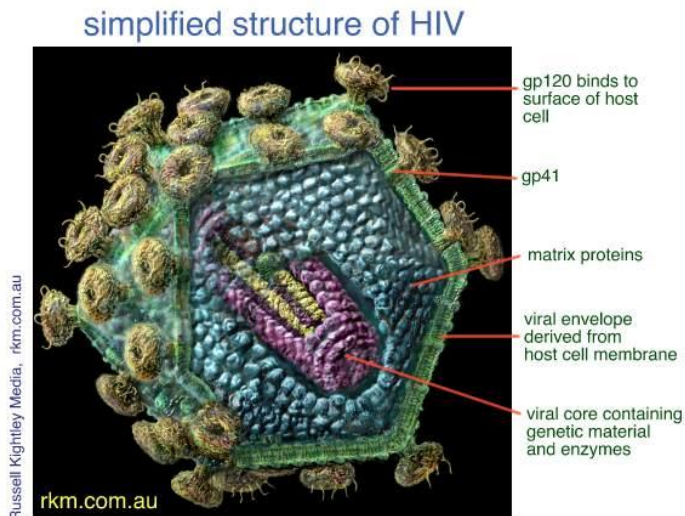
- Kaposi肉瘤
- Burkitt's淋巴瘤
- 淋巴瘤细胞瘤
- 初级或脑部淋巴瘤 弥散性或肺外部鸟分支杆菌等感染
- 肺部或肺外部结核分支杆菌感染
- 弥散性或肺外部未知分支杆菌感染
- 卡氏肺囊虫肺炎
- 复发性肺炎
- 进行性多灶性脑白质病 复发性沙门氏菌败血症
- 脑弓型虫病
- HIV引起的消瘦综合症

人免疫缺陷病毒（HIV）

- 反转录病毒，是一种单链RNA病毒



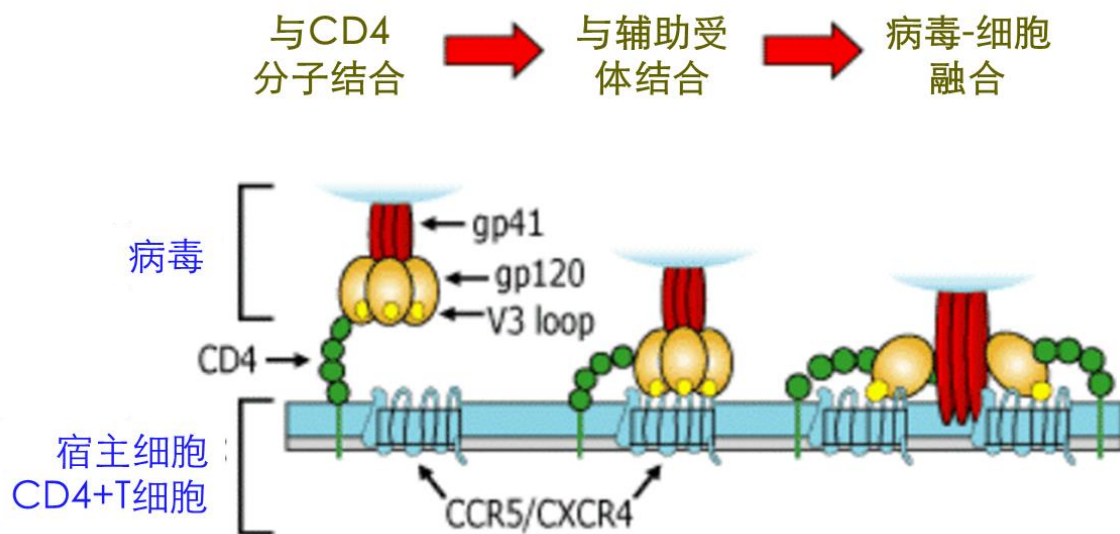
HIV基因组和所编码基因（约10000个碱基长）



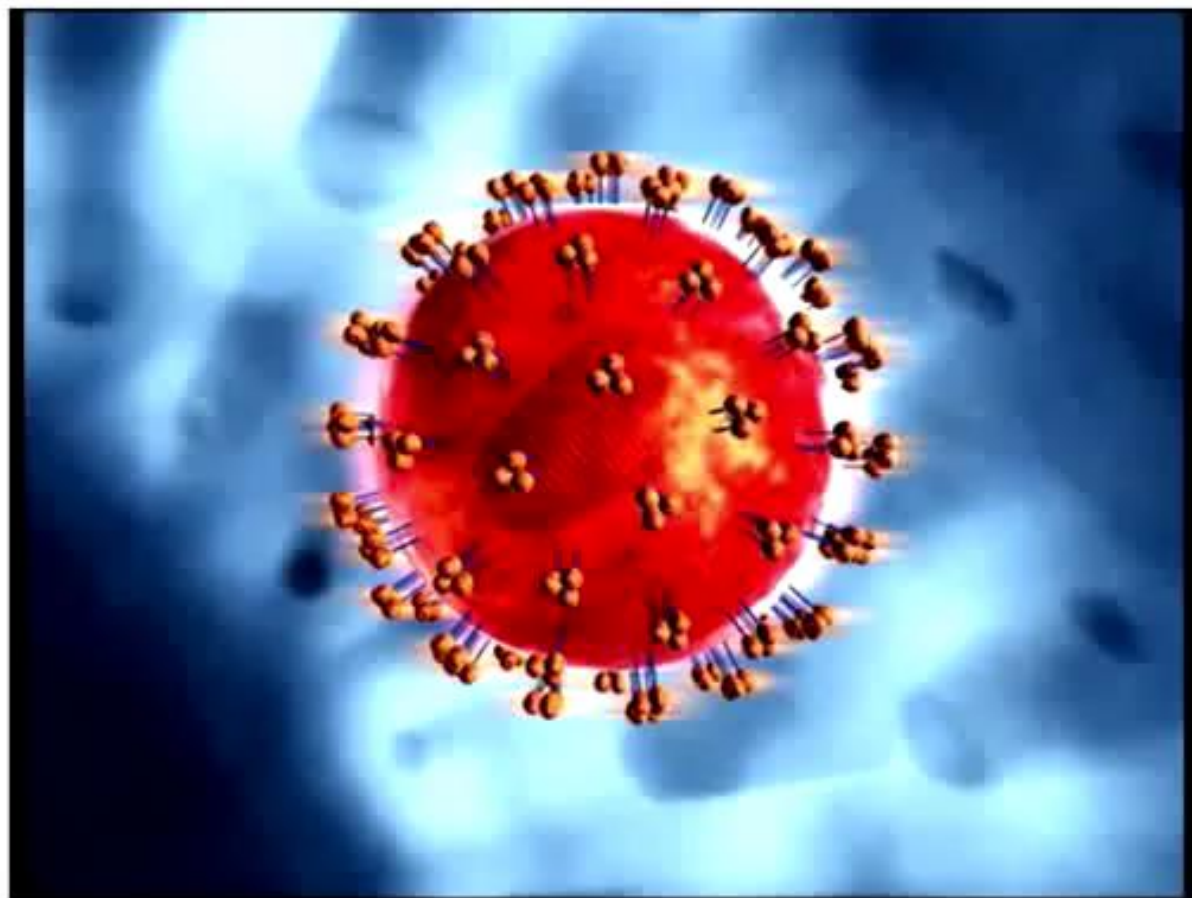
病毒结构模式图

HIV感染

- 能从RNA合成DNA，并整合到细胞染色体上，随染色体一起复制转录
- 专门攻击一种免疫细胞：带有CD4分子的T淋巴细胞（CD4⁺T细胞，T4细胞），且需CCR5为辅助受体
- 在细胞中病毒基因组整合到细胞染色体

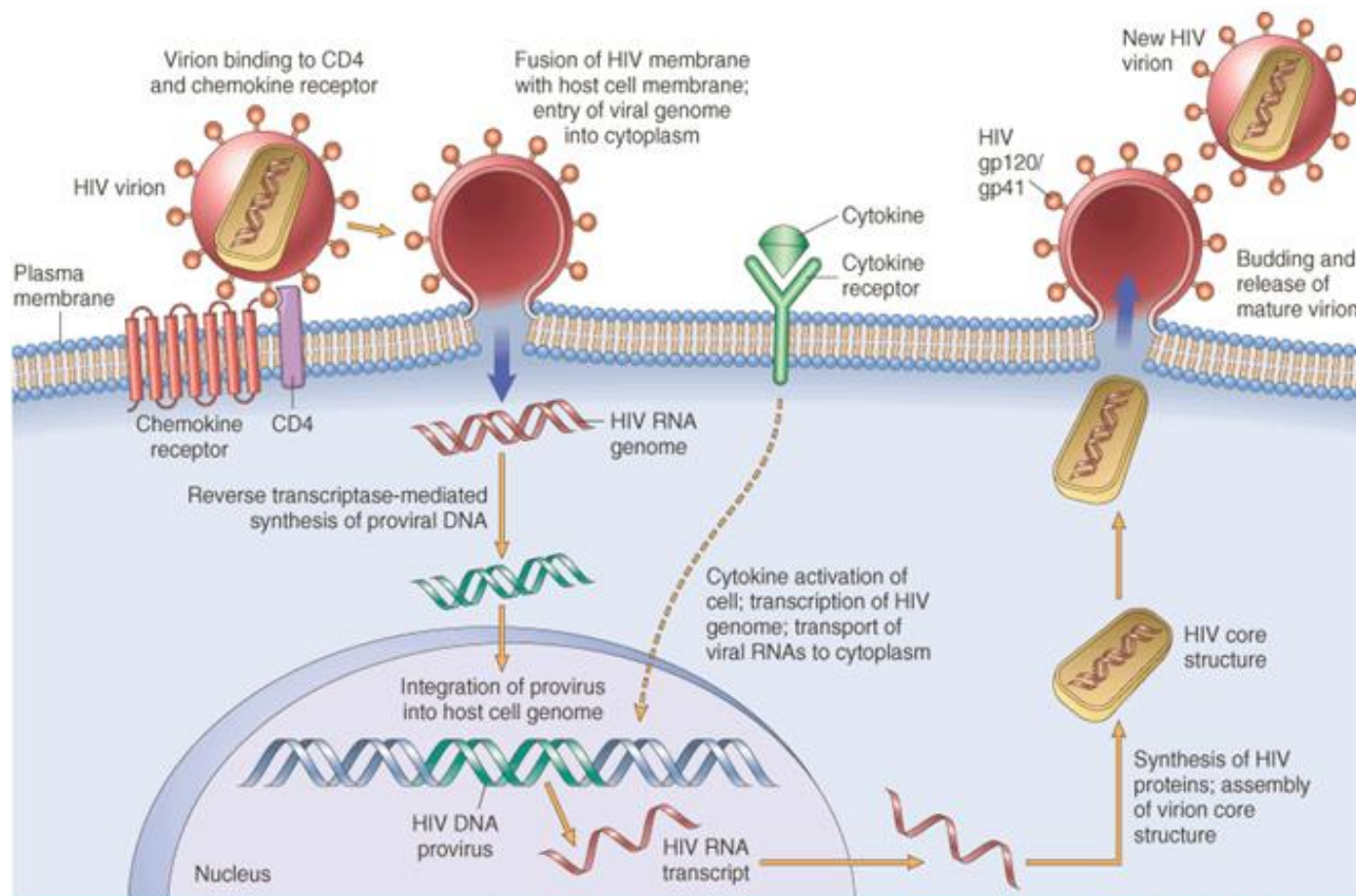


HIV侵入细胞

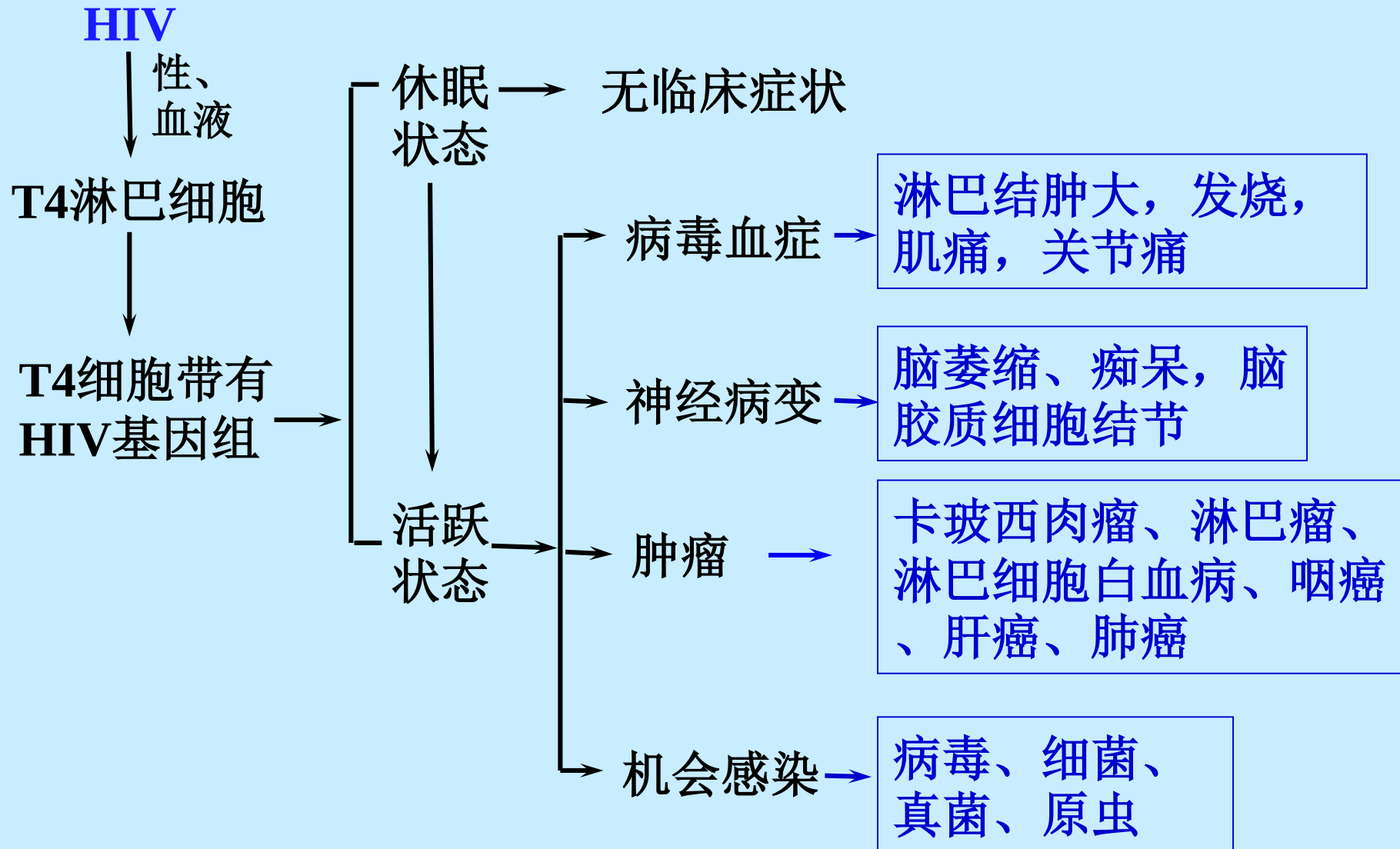


HIV 感染循环

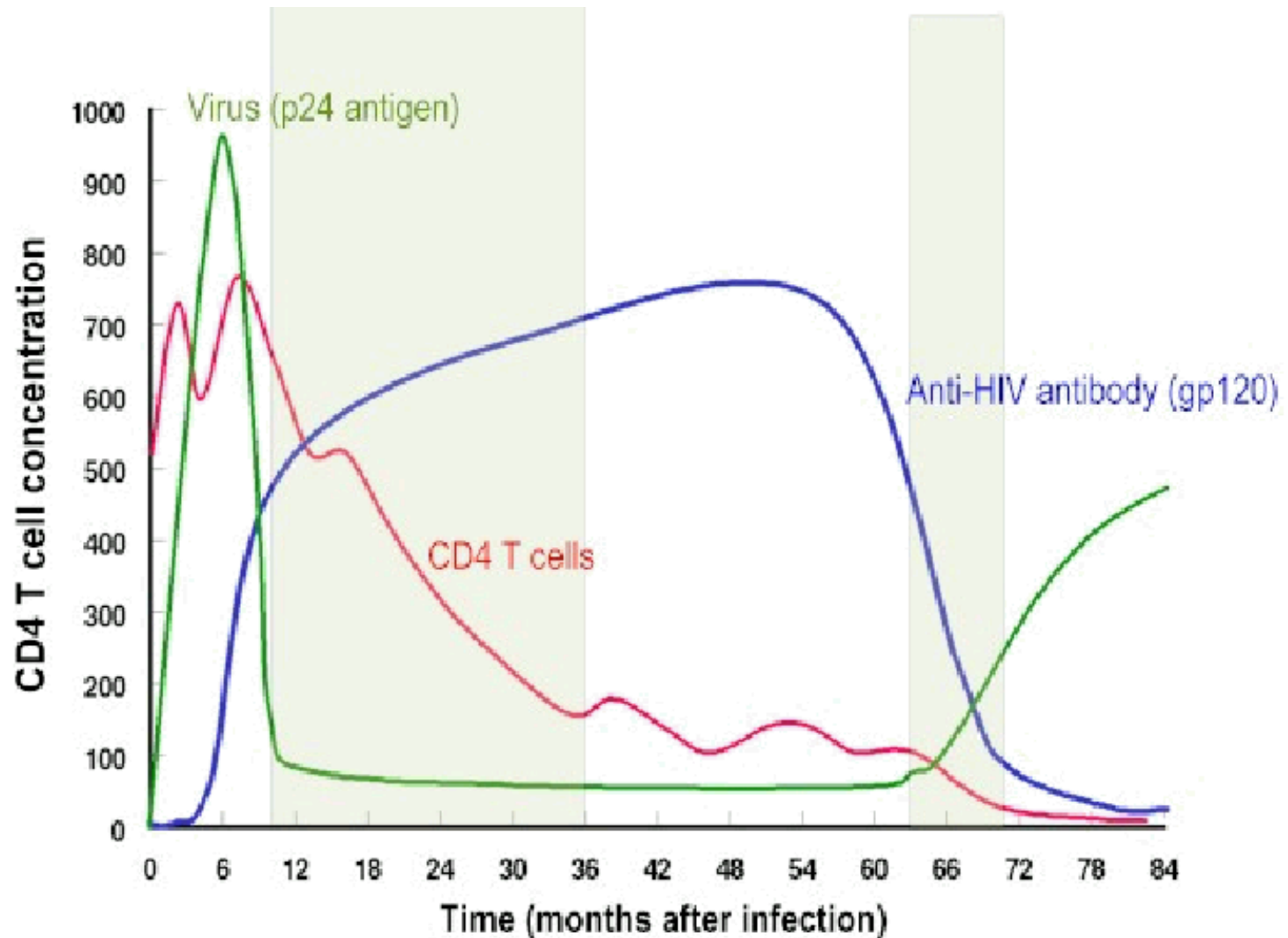
- 侵入后，病毒基因组RNA逆转录成为DNA，并插入（整合）到细胞染色体



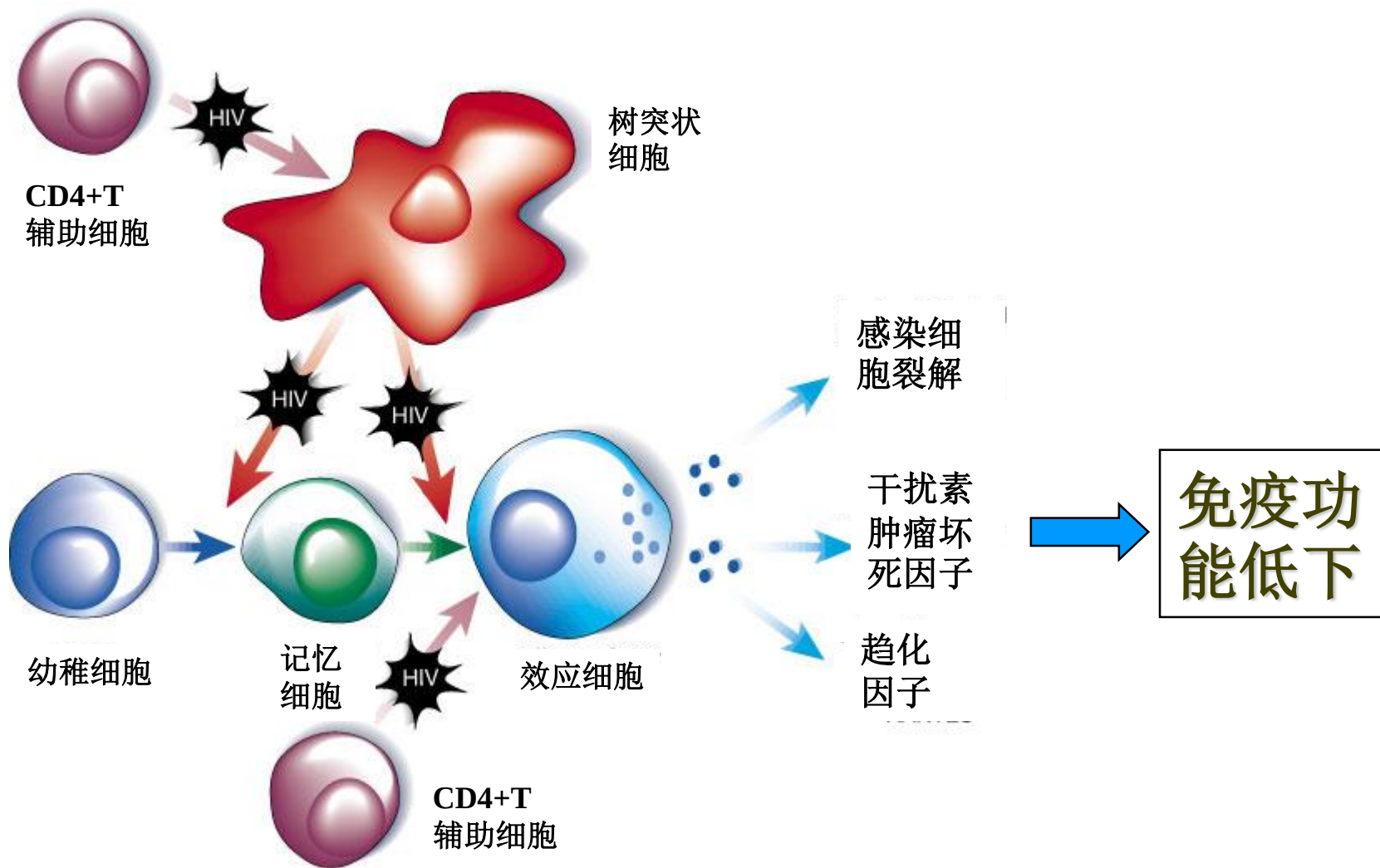
人免疫缺陷病毒（HIV）致病



艾滋病的发病进程



CD4+ T 辅助细胞的功能



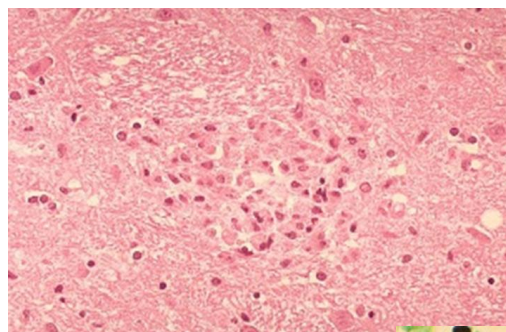
免疫功能低下引发各种条件性感染



皮肤和胃部卡玻西氏肉瘤

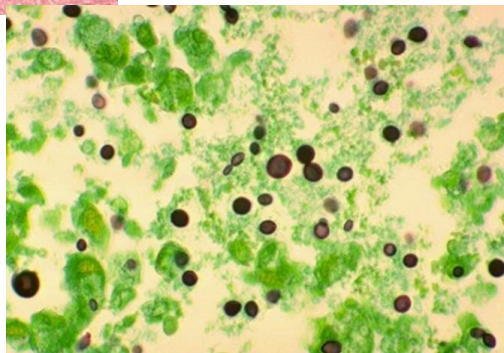


念珠菌与
疱疹病毒
感染



肺部隐球菌
感染

脑部小神经
胶质细胞结



面部结节病



口面部肉芽肿

艾滋病的防治

- 疫苗：研制中，已经历了多次失败，近期难以成功
- 行为干预：宣传，提供一次性注射器、安全套
- 药物治疗：
 - 问题：病毒变异快，很快产生耐药性。
 - 解决方案：混合抗病毒药物疗法，多种药物混合（抑制基因组复制药物+抑制病毒装配药物），定期更换
 - 局限：无法清除体内病毒，须终身用药
- 清除HIV的新治疗方案
 - 利用病毒感染时，除了需要细胞表面CD4外，还需要CCR5分子
 - CCR5：趋化因子受体，部分欧洲人中缺陷，可免于HIV感染

清除HIV的新治疗方案

- 德国人Tim Brown：艾滋病并发白血病。治疗方案：
 - 清除体内淋巴细胞和骨髓细胞
 - CCR5 缺陷的捐献者提供骨髓
 - 结果：治好了白血病，也清除了HIV（已无毒生活了7年）
- 问题：必须CCR5缺陷+配型成功，找到合适捐献者的机会极小
- 解决方案：自身骨髓细胞，体外敲除CCR5基因，再回植



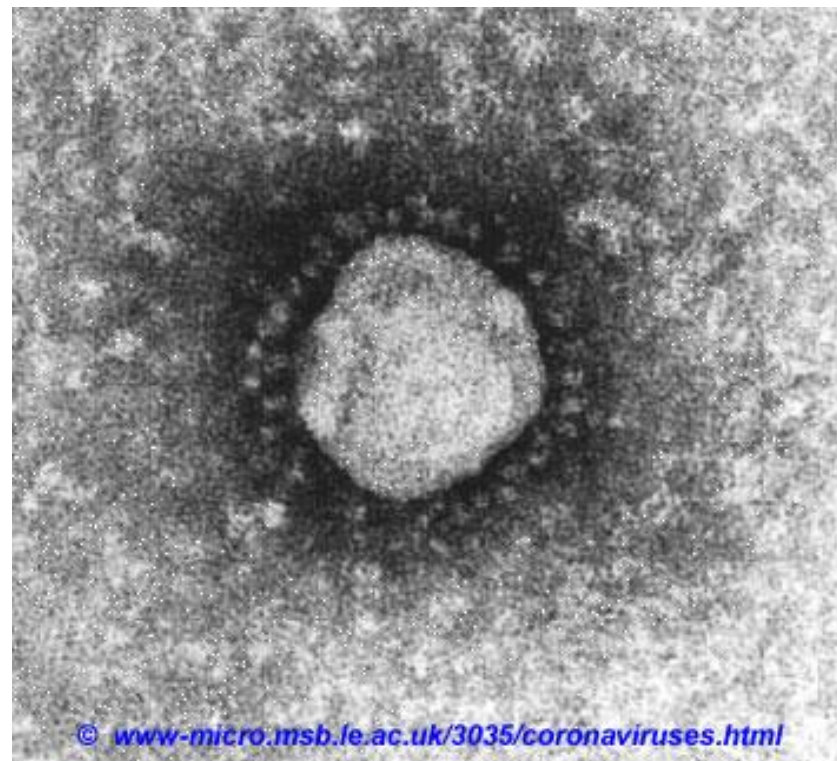
患者 Timothy Ray Brown 和他的医生 Gero Hütter

“阴滋病”——HIV阴性的艾滋病？

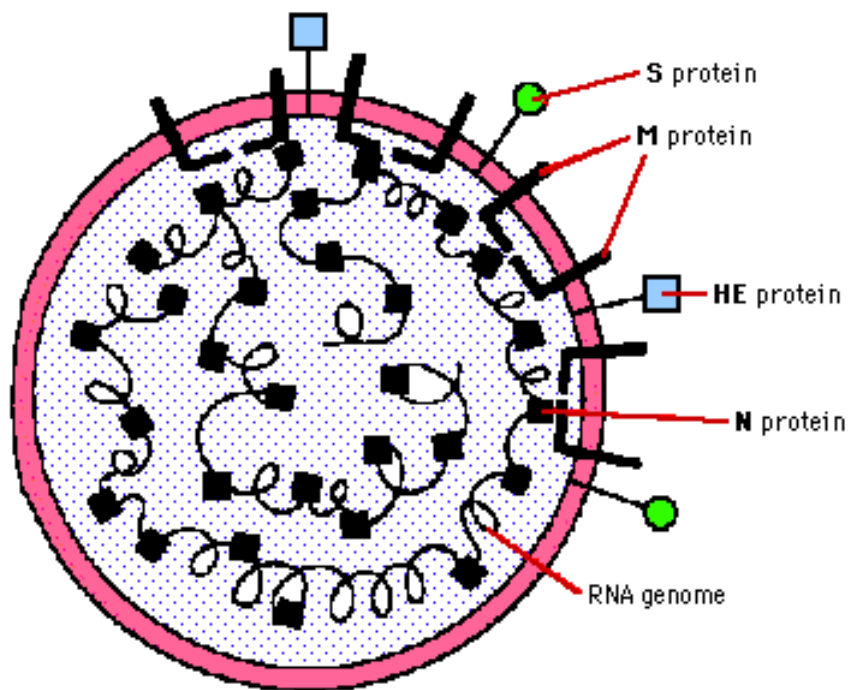
- 仍有人坚持认为艾滋病和HIV无关
 - 非主流观点
- 理论上，存在非HIV引起免疫缺陷的情况
 - 先天性：免疫记忆缺陷
 - 后天性：营养低下、吸毒、放疗化疗等
- 但是，目前绝大多数CD4+细胞低下的免疫缺陷患者都是HIV感染造成的

(6) SARS 冠状病毒

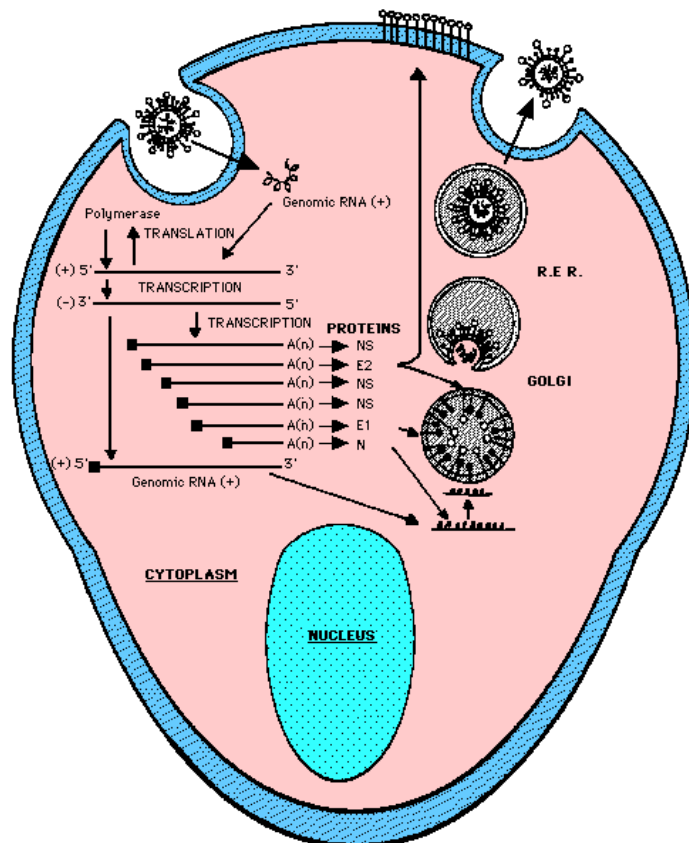
- 冠状病毒：因表面明显突起，呈皇冠状而得名
- 正链RNA病毒，26-30kb。是已知最大的RNA基因组病毒
- SARS冠状病毒：2003年新出现，引起“非典型性肺炎”（非典）
 - 原有的两种人冠状病毒引起感冒症状



冠状病毒的结构



S: 突起蛋白
M: 基质蛋白
HE: 血凝素-酯酶
N: 核衣壳蛋白
E: 包膜蛋白



整个过程在细胞质中完成

SARS冠状病毒的致病

- 通过表面污染和液滴传播，多首先感染呼吸道
- 感染细胞范围广，病毒复制快
- 引起强烈的免疫反应
 - 可能涉及人体自身细胞，造成呼吸衰竭
 - 随后，免疫细胞老化，数量迅速下降，导致免疫能力减弱
- 有较大的个体差异
 - 免疫力强的青壮年尤其敏感

SARS冠状病毒的来源

- 从未发现过的病毒，较接近牛和鼠冠状病毒
- 在果子狸中发现与人类SARS非常相似的病毒
- 后又在野生蝙蝠——中华菊头蝠中发现与SARS病毒很相似的病毒
- 推测：病毒从蝙蝠传到果子狸等，再传到人



SARS爆发的回顾

2002年11月:广东佛山等地出现最早病例:

- 患者有接触猫、吃动物肉的历史
- 高烧, 干咳、呼吸困难, 未见白细胞数增高
- 家庭成员也相继发病

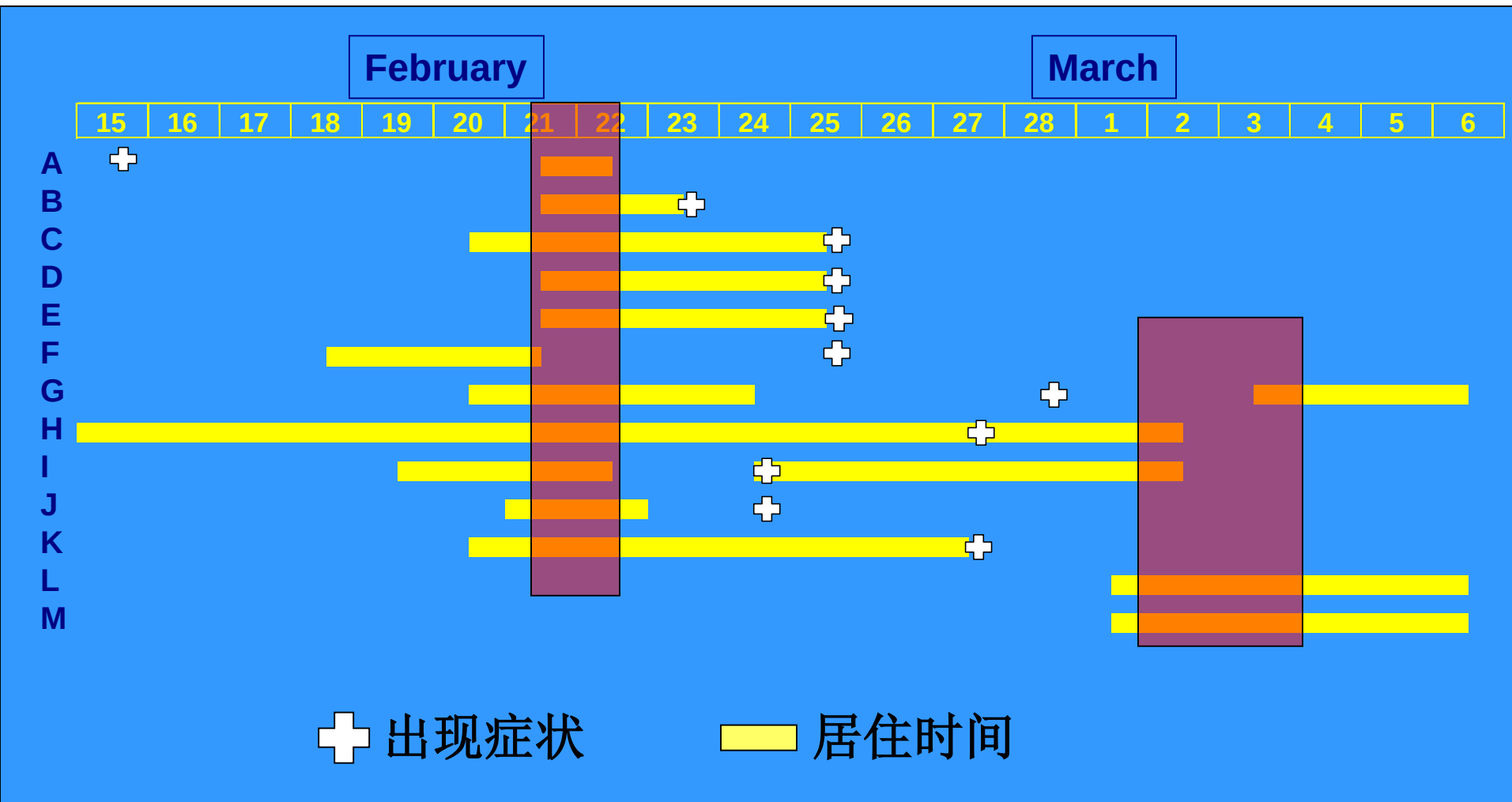
2003年2月12日, 广东新闻发布会:

- 非典型性肺炎, 病例数: 305; 死亡: 5
- 病原未知

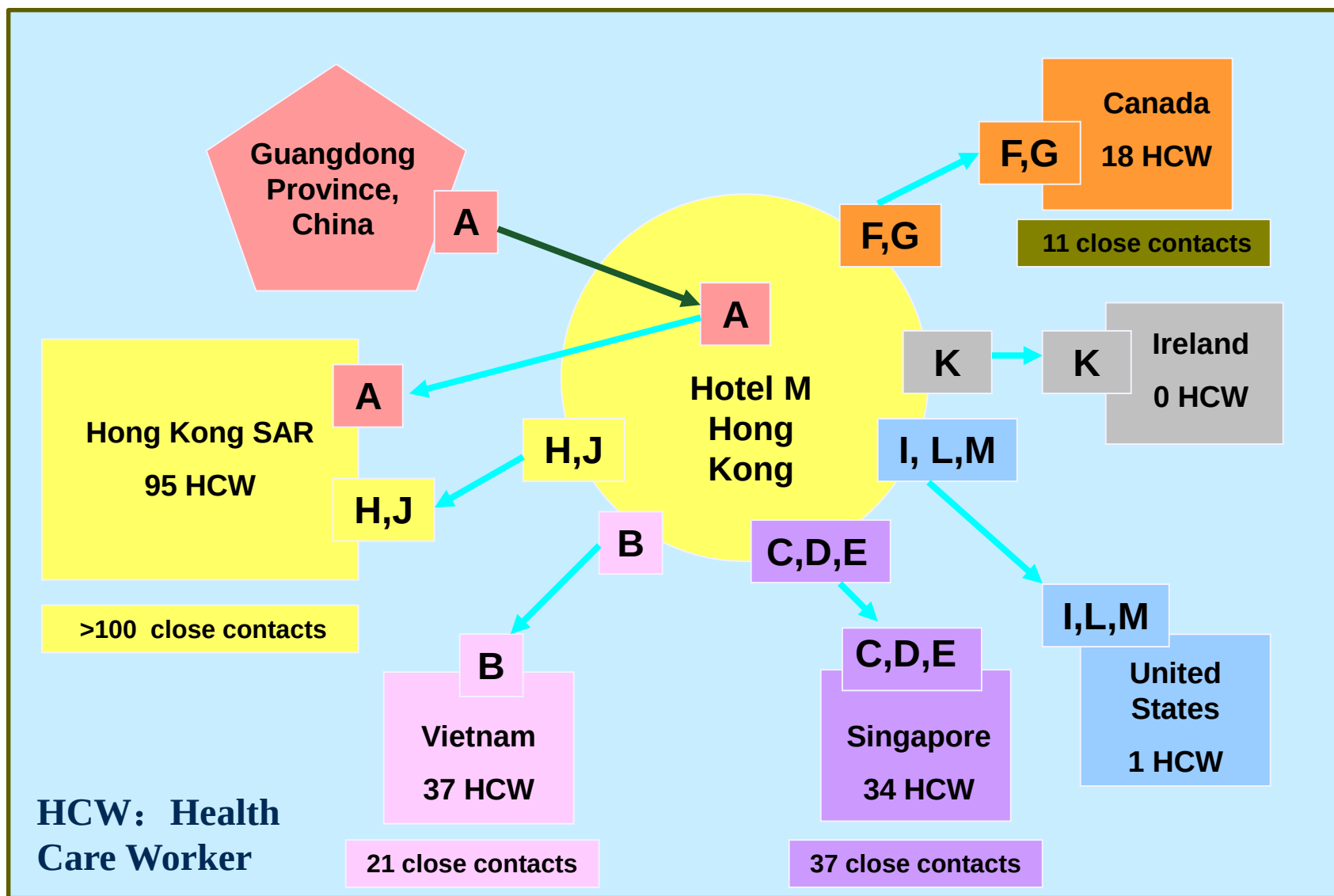
2003年2月21日

- 中山大学医学院医生刘某(男, 64岁), 赴香港参加婚礼, 住进 Metropolitan Hotel, 房间号: 911
- 间接接触非典病人
- 当时已发病5天, 仍坚持参观、访问亲友
- 第二天住进了香港的医院
- 全球传播的起点? 可能是第一个“超级传播者”

SARS：酒店里的传播链



从香港酒店传向全球



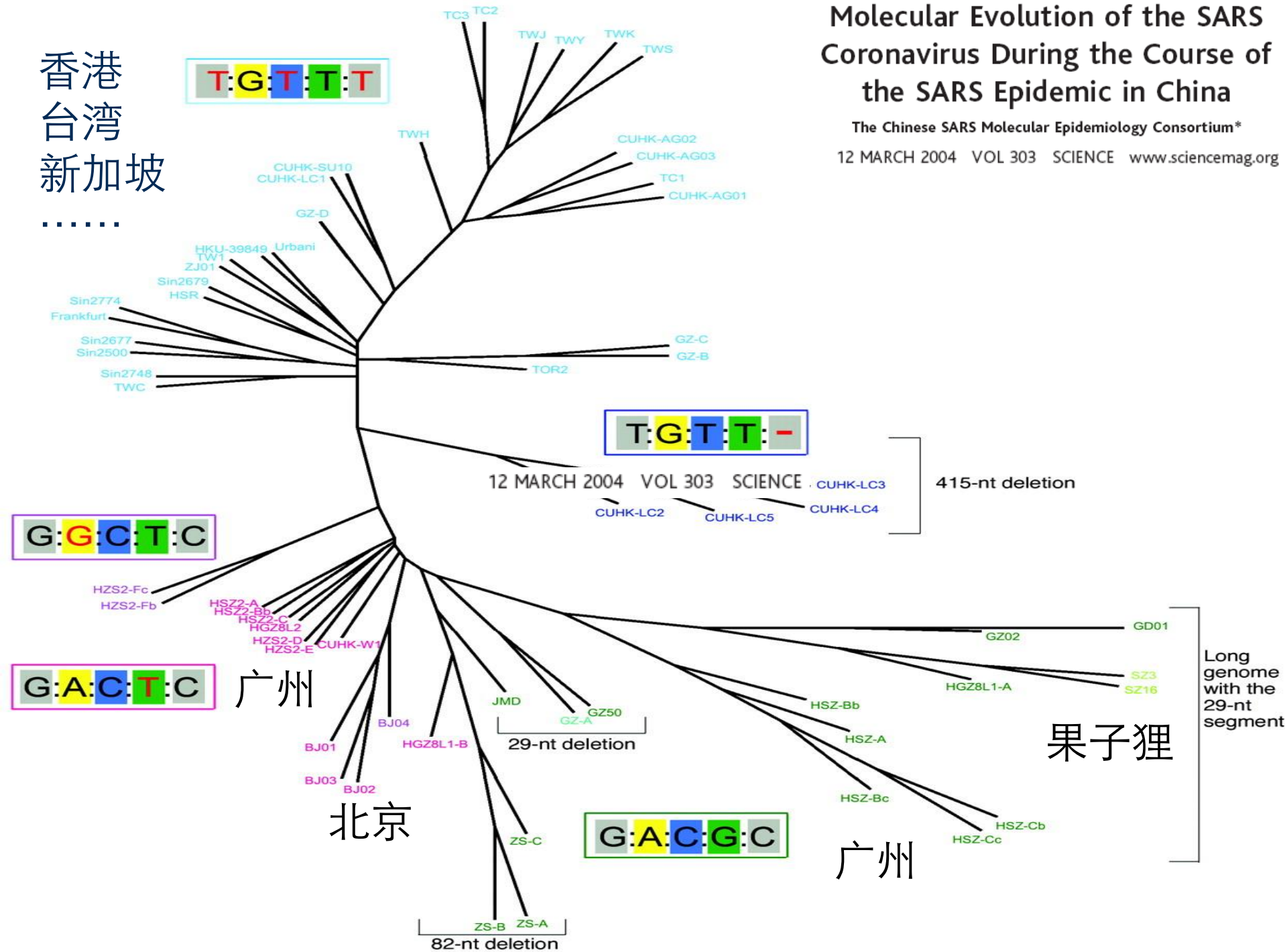
香港
台湾
新加坡

.....

Molecular Evolution of the SARS Coronavirus During the Course of the SARS Epidemic in China

The Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium*

12 MARCH 2004 VOL 303 SCIENCE www.sciencemag.org



SARS

- 共发生确认病例8422，死亡916（中国大陆：5327例，349死亡）
- SARS给中国带来许多变化：
 - 公开化：掩盖疫情只能加重疫情
 - 问责制：北京市市长、卫生部长引咎辞职
 - 加强公共卫生基础设施建设



SARS是人工设计合成的？

- “SARS的来源终于得到最终的证实”：
 - 基因组的末端包含一段较长的“无用”核苷酸序列：
GUUACUGAGGAUAAAGGUAAGAAAAUA
 - A = 00； G = 01； U = 10； C = 11
 - 011010.001110.010001.010010.000000.010110.000001.000000.
001000
 - 化为十进制： 26.14.17.18.0.22.1.0.8.6.14
 - 按照英文字母序代入， 0为空格，得到： ZNQR VA HFN
 - 进行 rot 13 解码： MADE IN USA

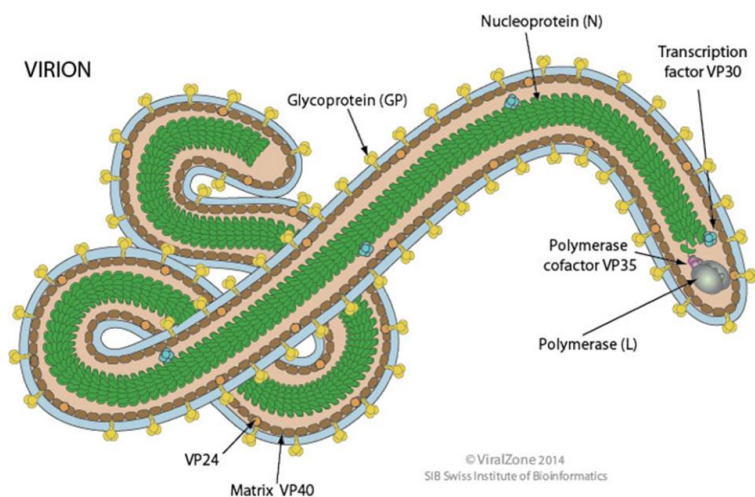
(事实上： SARS冠状病毒基因组中并没有上述序列)

SARS卷土重来？

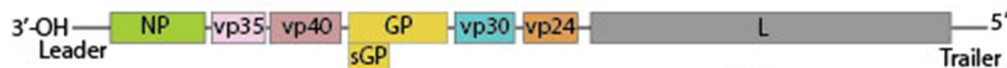
- 2003-04的情况：
 - 社区感染再次发生，但未扩大
 - 果子狸中也发现病毒，与人中的病毒很相似：病毒没有进化成人的病毒。
 - 与2002 – 03的病毒流行是两次独立发生的事件
- 2012年9月，中东出现类似冠状病毒感染，称为中东呼吸综合症（MERS），
 - 至2017年4月，在全球范围27个国家已累计有1936例确诊感染，包括690例死亡（1/3发生在最近一年）
 - 病毒来源很可能也和蝙蝠有关
- 很有必要思考我们对野生动物的态度：保护+保持距离

(7) 埃博拉病毒 (Ebola virus)

- 一种丝状病毒，有包膜，80 x 1000 nm（最长可达14000nm）
- 基因组为单链RNA，编码产生8个病毒蛋白
- 引起埃博拉热，发病急、死亡率高

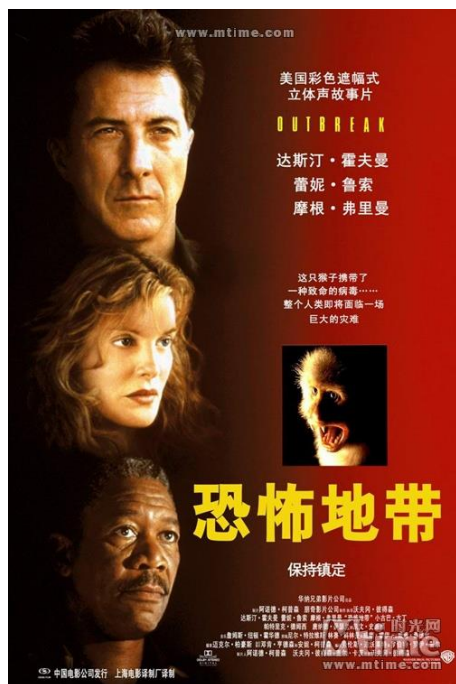


(-) strand RNA genome



埃博拉病毒及其
基因组RNA

恐怖地带 (1995)

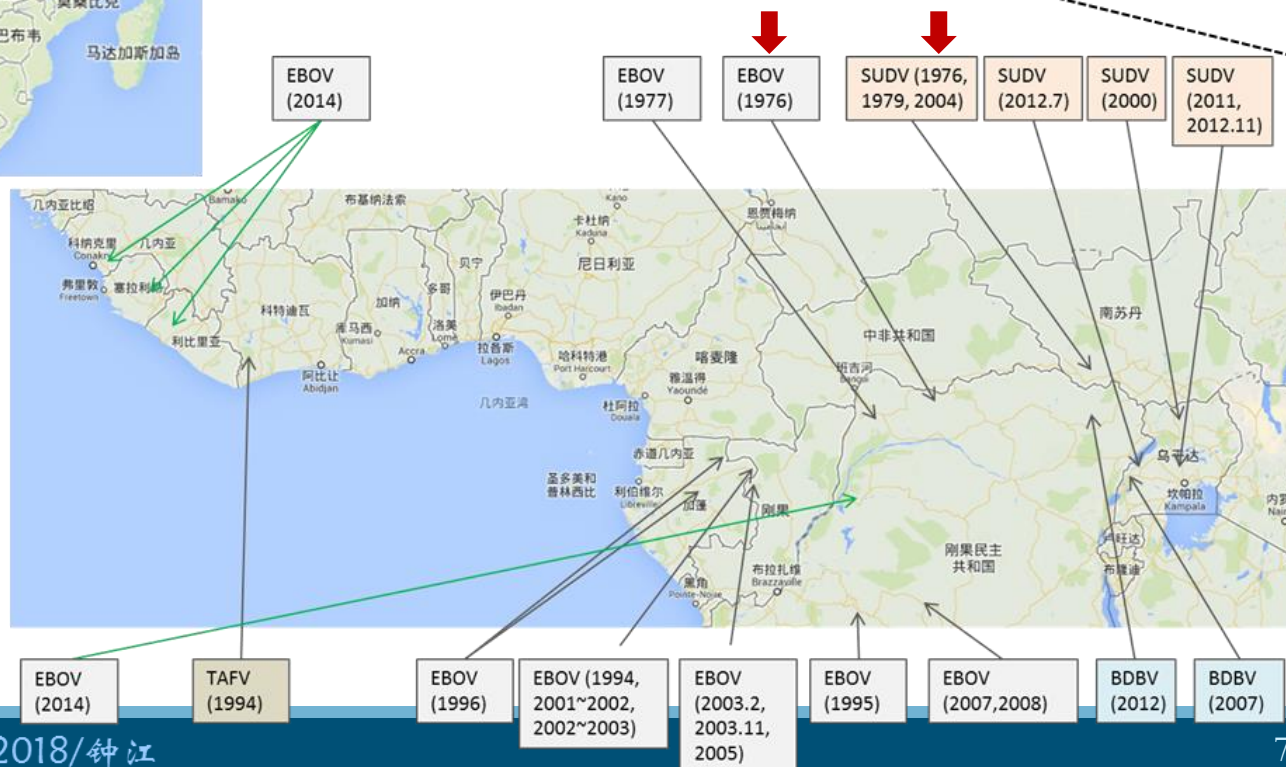
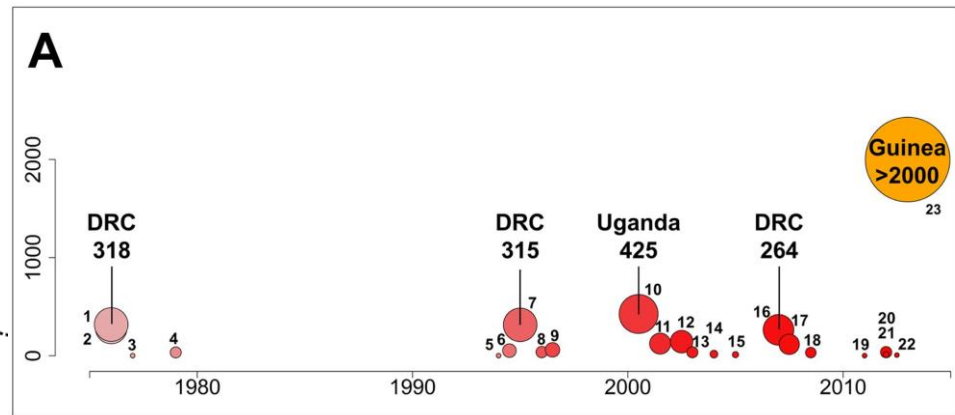


《Outbreak》(1995)——
致命的埃博拉病毒被一只
猴子带进了美国，而且变
异成空气传播……

埃博拉病毒

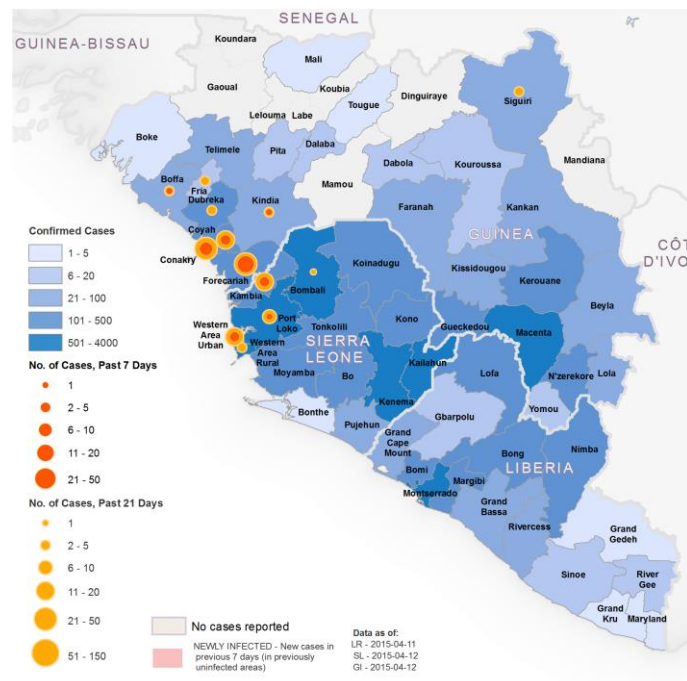
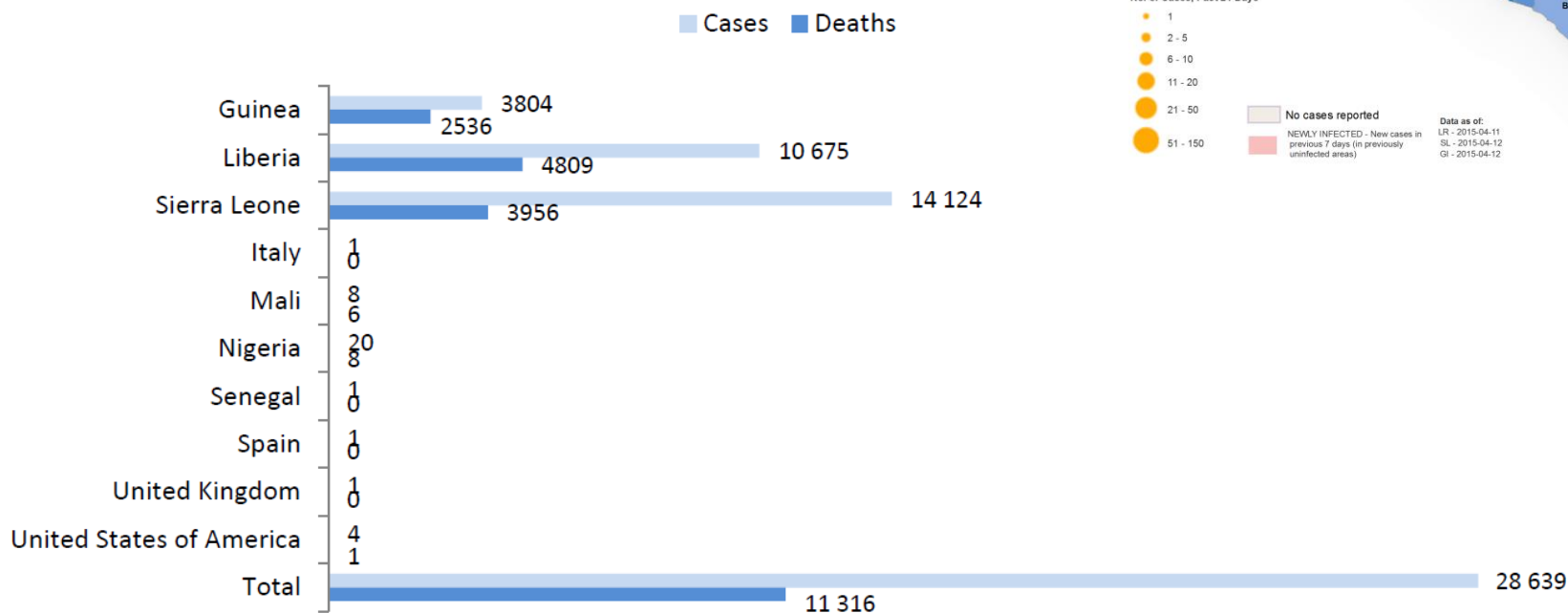
- 最早发现于1976年，当时在苏丹南部（现南苏丹），和扎伊尔（现民主刚果）北部先后发生两起流行，
- 现共有5种埃博拉病毒：
 - 扎伊尔埃博拉病毒（Zaire ebolavirus, EBOV）
 - ◆ 暴发次数最多，致死率最高。2014年的流行也是该种病毒
 - 苏丹埃博拉病毒（Sudan ebolavirus, SUDV）
 - ◆ 暴发次数居次，致死率高
 - 本迪布焦埃博拉病毒（Bundibugyo ebolavirus, BDBV）
 - ◆ 有过两次暴发流行，致死率较高
 - 塔伊森林埃博拉病毒（Tai forest ebolavirus, TAFV）
 - ◆ 仅一例人感染，康复
 - 雷斯顿埃博拉病毒（Reston ebolavirus, RETV）
 - ◆ 对人无致病性，感染非人类灵长类动物

埃博拉病毒病流行的历史

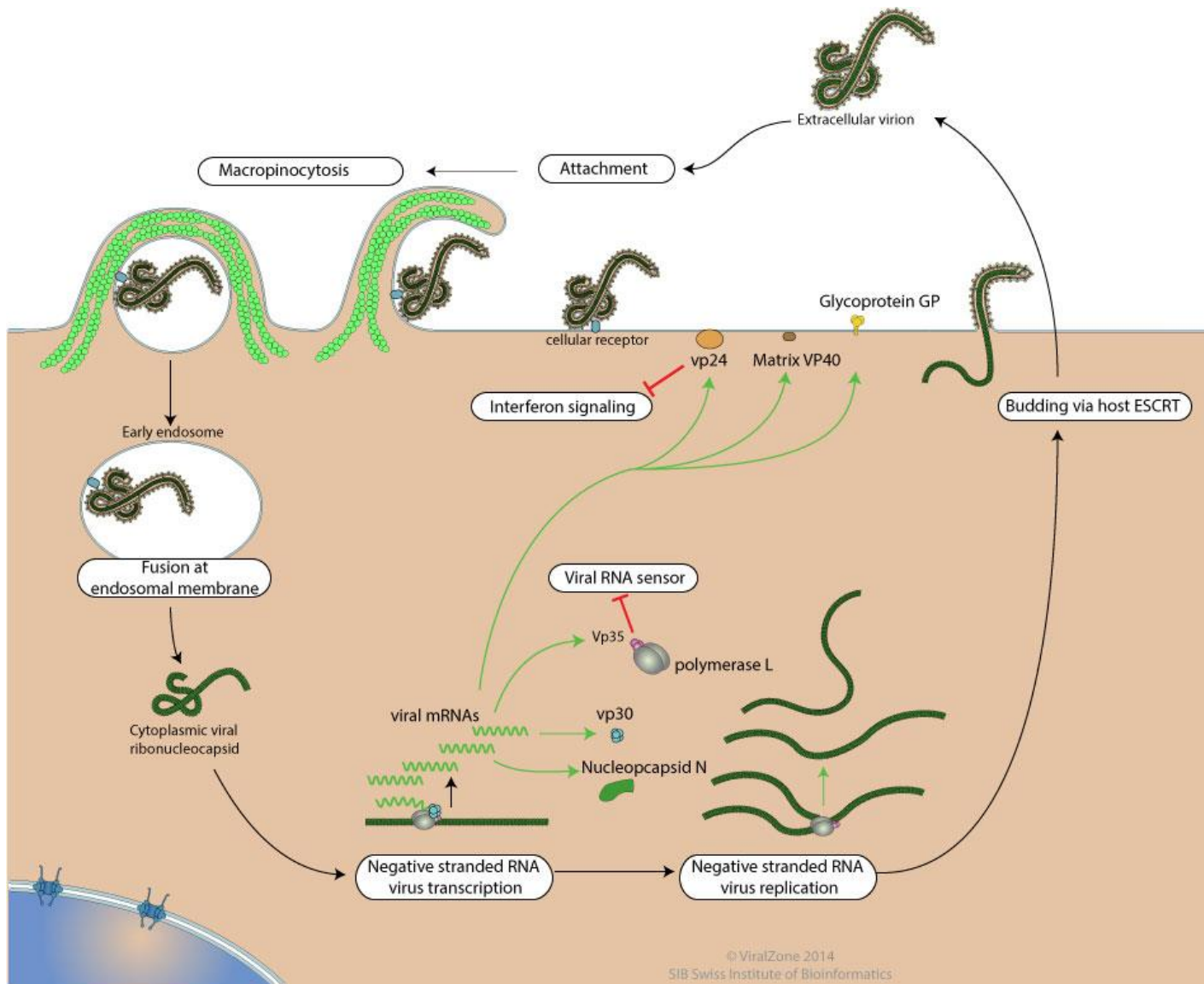


2014西非埃博拉病毒

- 首次进入大城市——三国首都早早地都出现了感染病例
- 这些大城市人口稠密，卫生条件差，更易于疾病传播
- 更加伴随动荡和暴力行为，加大控制难度
- 共造成2万8千多人感染，1万1千多人死亡



埃博拉病毒在细胞中的复制



埃博拉病毒病主要症状

SIGNS AND SYMPTOMS OF THE EBOLA VIRUS

Ebola Virus has an incubation period, the time period between infection and the first appearance of symptoms, of around 2 to 21 days, with 8 to 10 days being the most common.

INITIAL SIGNS AND SYMPTOMS



突发高烧



严重体虚



无食欲



喉痛

SECONDARY SIGNS AND SYMPTOMS



恶心呕吐



腹泻



皮疹



红眼



胸痛



咳嗽打嗝



肝肾损伤



体内/体表
出血



白细胞血小板
减少

埃博拉病毒致病机制

- 破坏毛细血管，导致血液漏出到周围组织
- 感染巨噬细胞，促进释放多种细胞因子，进一步损伤血管
- 感染树突状细胞，破坏免疫
- 攻击肝脏，导致促凝因子的产生减少
- 攻击肾上腺皮质细胞，抑制肾上腺素的生成
- 最终导致全身出血和组织破坏



埃博拉出血热

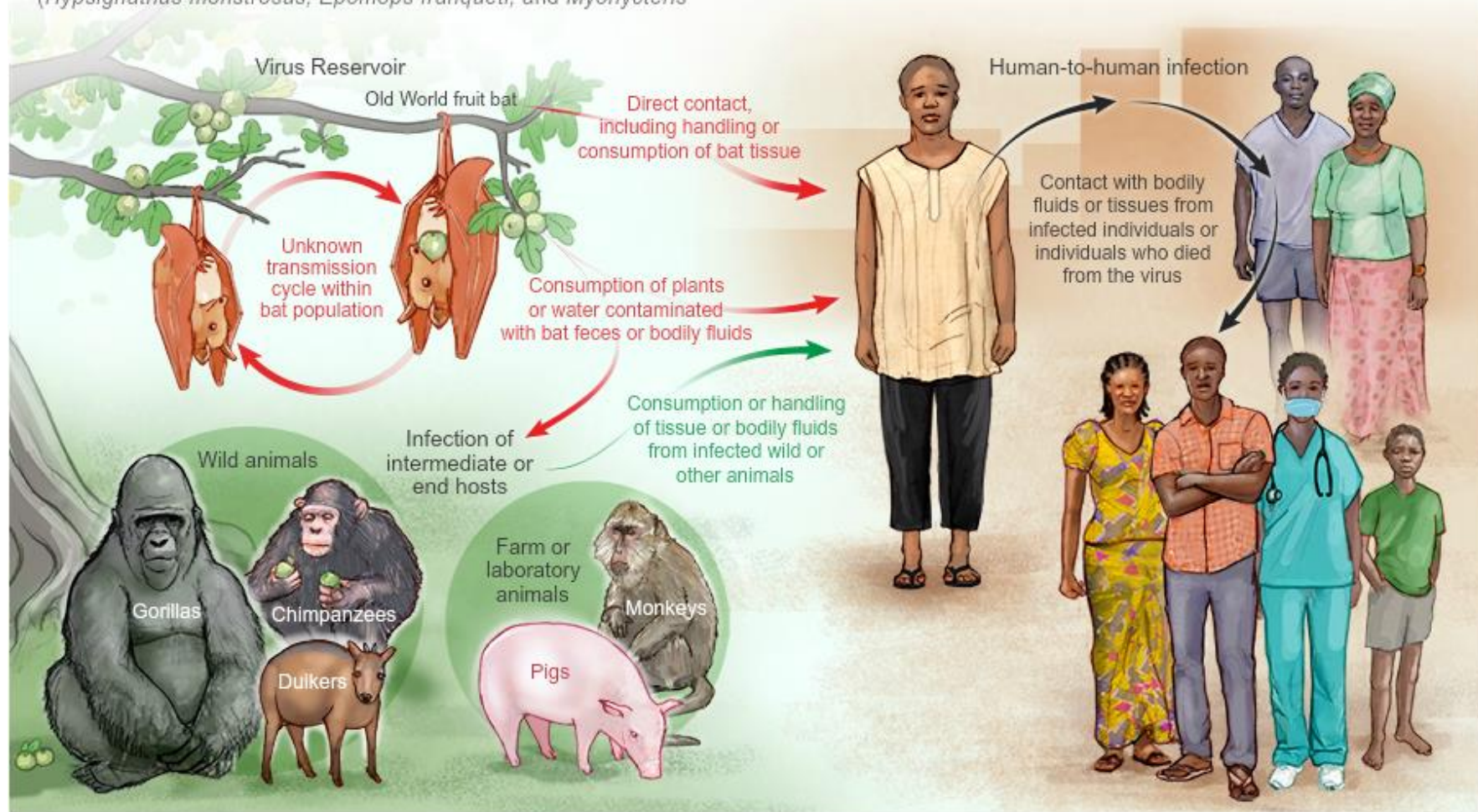
- 潜伏期2-21天
- I期：发烧，全身虚弱无力，恶心，呕吐等初级症状
- II期：出血，神经心理异，无尿，打嗝，呼吸急促
- 晚期并发症：关节痛，眼部疼痛，直接肝脾肾等组织损伤，畏光，多泪，失聪，睾丸炎



埃博拉病毒的存在和传播

Ebola virus is thought to persist in reservoir species in areas where it is endemic. Humans, apes, and other mammalian species develop severe disease and are therefore considered end hosts rather than reservoir species.¹¹ Viral antibodies and RNA have been identified in three species of fruit bats from the Pteropodidae family (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti*, and *Myonycteris*

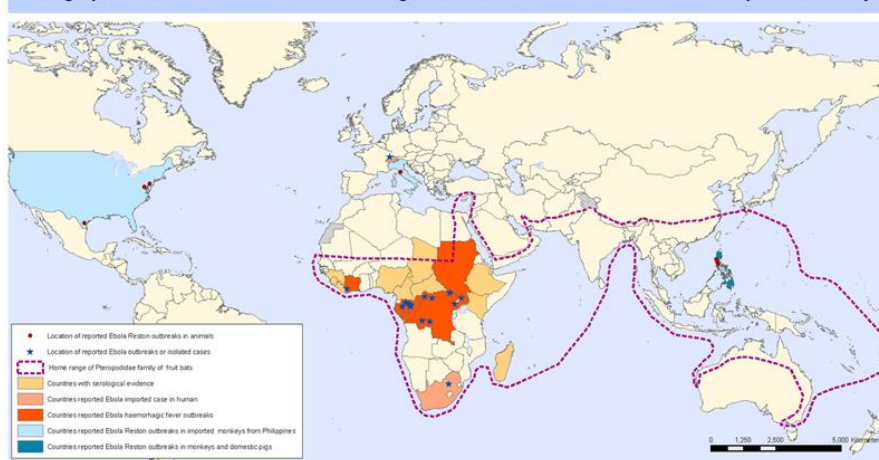
torquata). Rodents are also potential reservoirs.¹⁵ Reston ebolavirus has been identified in domestic pigs in the Philippines.¹⁸ Other species may serve as viral reservoirs. Once humans are infected, person-to-person transmission occurs after direct contact with infected bodily fluids or tissues.



自然宿主

- 果蝠很可能是埃博拉病毒的自然宿主
 - 自然宿主（储主）：病毒在该宿主中存在，但不致病，或慢性致病
- 中间宿主：猪，羚羊，灵长类动物（大猩猩、黑猩猩、猴）
 - 多次流行都和处理动物有关，暴发前附近原始森林中动物大量死亡的报道
 - 当地有吃蝙蝠和其他野生动物肉的习惯——丛林肉（Bush meat）

Geographic distribution of Ebola haemorrhagic fever outbreaks and fruit bats of Pteropodidae Family



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Global Alert and Response Department
World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization

World Health Organization
© WHO 2009. All rights reserved



埃博拉病毒的传播

- 通过接触患者体液，或受污染物体在人间传播
 - 最具感染性的体液：血液，粪便，呕吐物，
 - 其他带毒体液：乳汁，尿液，精液。重症者的唾液中可能也有一定量病毒，但汗液中未曾检出过
 - 不通过空气传播
- 人际传播的主要途径：
 - 医疗看护
 - ◆ 家人，医护人员
 - 葬礼
 - ◆ 塞拉利昂：患病巫医与300多人感染有关

防控：检测

- 现场快速检测技术：试纸条
- 简易筛查：红外测温仪
 - 患者发烧后才会传染他人
- 治疗：尚无特效药
 - 实验药物：借用抗其他病毒的药物，
 - ZMapp：三种抗单克隆抗体，基因工程生产（烟草）
 - TKM-Ebola：抗埃博拉病毒的siRNA药物（邓肯）
 - 恢复期全血、血浆：在部分病人中有效
- 疫苗：已取得突破



三、病毒与肿瘤

- 1900年代，Rous从患肿瘤的鸡中分离到一种RNA病毒，并且证明这种病毒的确能够引起肿瘤
- 1940年代，Shope在兔子中证实某种DNA病毒也能引起肿瘤
- 但目前确认的可能引起人类肿瘤的病毒仅有数种
- 虽然种类较少，但由于病毒的传染性，据估计由病毒引起的肿瘤占有所有肿瘤的15%

什么是肿瘤？

- 人体内细胞生长是受到严密调控的
 - 生长因子
 - 细胞内的调节信号
 - 细胞凋亡
- 细胞生长失控就会造成肿瘤

引起肿瘤的病毒

- 乙肝病毒 (HBV) 肝癌
- 丙肝病毒 (HCV) 肝癌
- Epstein-Barr病毒 (EBV) 伯杰氏淋巴瘤、鼻咽癌等
- 人乳头状瘤病毒 (HPV) 子宫颈癌等
- 人8型疱疹病毒 (HHV8) 卡玻西氏肉瘤
- 人T淋巴细胞白血病 (HTLV) 白血病
- Merkel Cell 病毒 (MCV) 一种皮肤癌
-

病毒与肿瘤

- 病毒为什么会引起肿瘤？

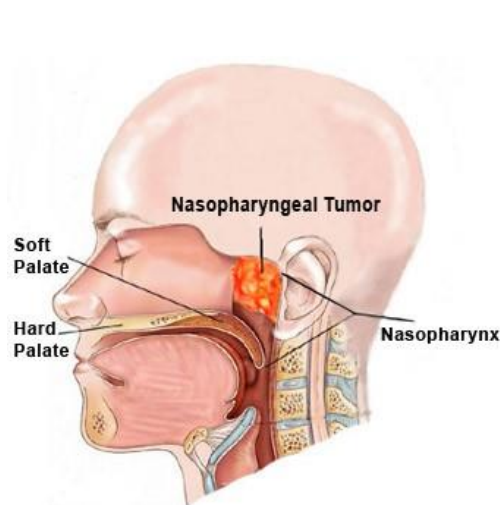
- 病毒遗传资源有限，需要借助细胞的功能，要求细胞处于活跃生长状态
- 有些病毒能促使原先静止的细胞进入活跃分裂状态——病毒转化细胞
- 细胞的转化状态有可能发展为肿瘤（往往需要其他因素加入）

- 病毒如何引起肿瘤？

- 病毒带有“癌基因”，可使正常细胞转变成癌细胞
- 病毒改变细胞基因的表达，打乱细胞生长的调控
- 病毒蛋白与细胞内抑制细胞生长、调节细胞凋亡的因子计划结合，破坏它们的活性，促进细胞的生长

EB病毒与肿瘤

- 一种疱疹病毒，90%成年人终身携带
- 病毒带有多个促进细胞增殖的基因
- 与多种肿瘤相关：鼻咽癌、淋巴瘤



EB病毒引起鼻咽癌



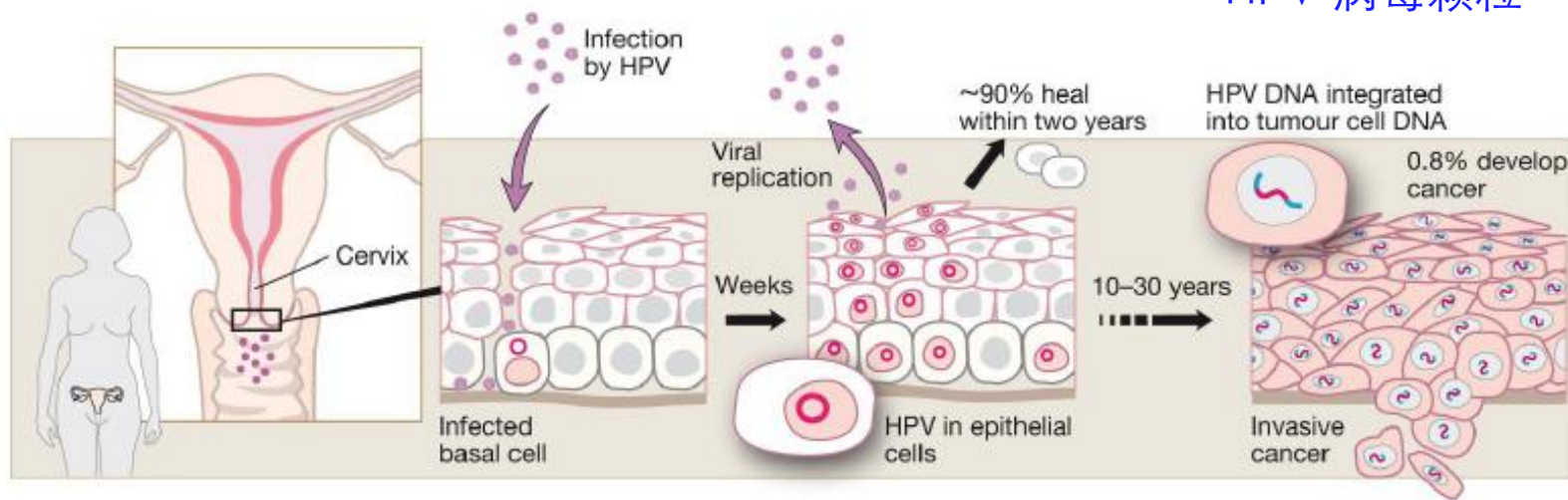
EB病毒引起伯杰氏淋巴瘤

HPV与宫颈癌

- HPV：人乳头瘤病毒
- 双链DNA病毒，编码E6和E7两个转化基因：能使细胞不受限制地生长
- 部分基因能插入细胞染色体
- 性传播疾病



HPV 病毒颗粒



HPV 引起子宫颈癌的过程

病毒与肿瘤

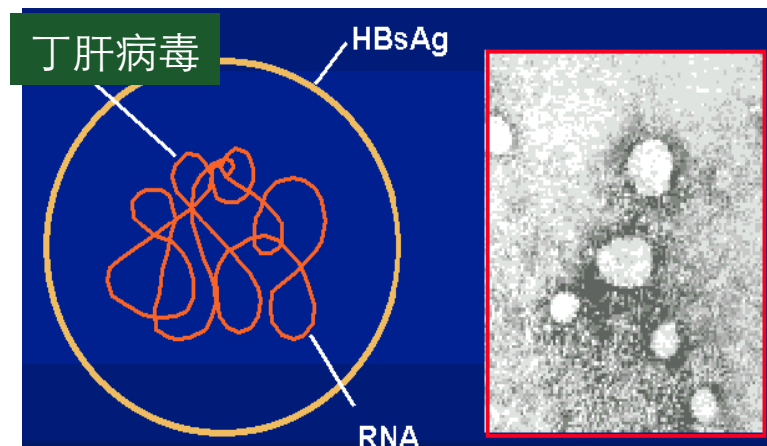
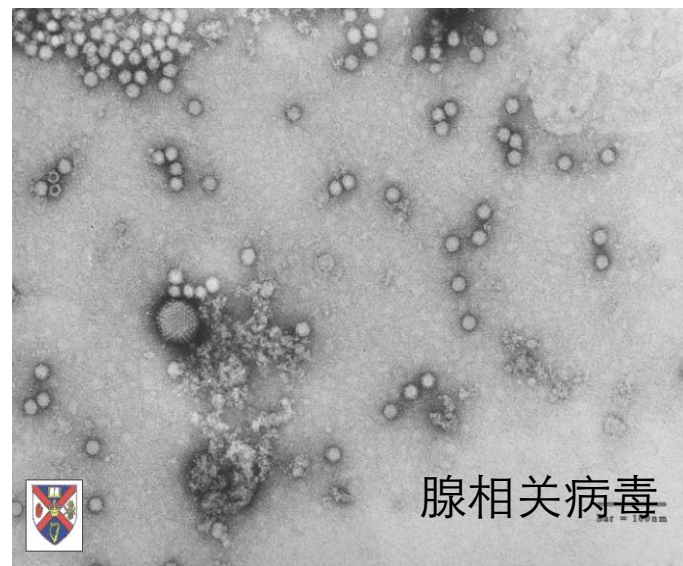
- 病毒与肿瘤的关系并不是决定性的，
- 病毒往往只是因素之一，还需要其它因素共同参与才会最终导致肿瘤。
- 可以针对病毒进行相关肿瘤的预防和治疗：
 - 许多子宫颈癌由HPV16型和18型感染引起，筛查感染这两种型病毒的患者有利于早期诊断，已有针对这两型病毒的疫苗，可以预防子宫颈癌发生

三、亚病毒感染物

- 还有比病毒更简单的感染物
 - 寄生于病毒的病毒
 - 只有核酸的感染物
 - 只有蛋白质的感染物

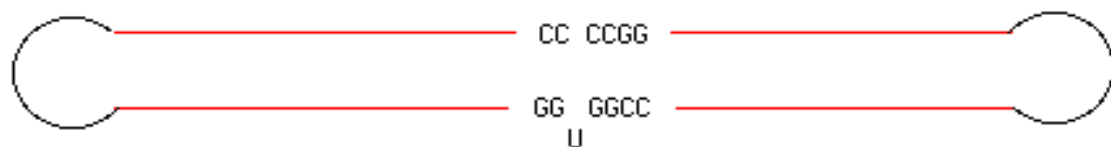
1. 寄生于病毒上的病毒——卫星病毒

- 腺相关病毒：只感染腺病毒感染细胞
 - 仅只有两个基因
 - 完全依靠细胞进行复制，但自身又不能使细胞进入转化状态
 - 依赖腺病毒(或疱疹病毒)转化细胞
- 丁肝病毒
 - 伴随乙肝病毒感染，加重乙肝病毒感染的病情
 - 盗用乙肝病毒的外壳蛋白



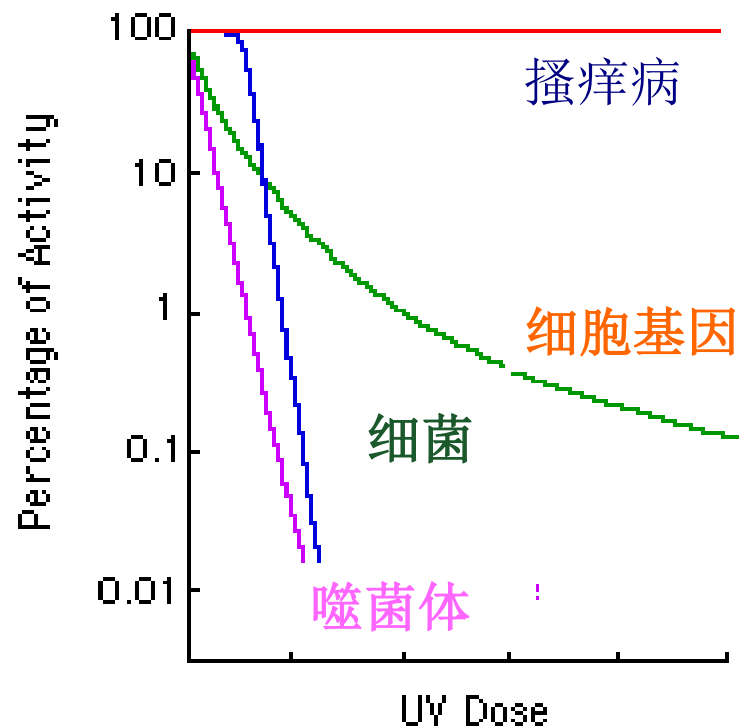
2. 只有核酸的感染因子——类病毒

- 单链，环状的RNA分子，有分子内碱基配对
- 不编码任何蛋白质
- 能独立感染复制，不依赖其它病毒
- 有些是严重的植物病害
- 尚未在动物中发现



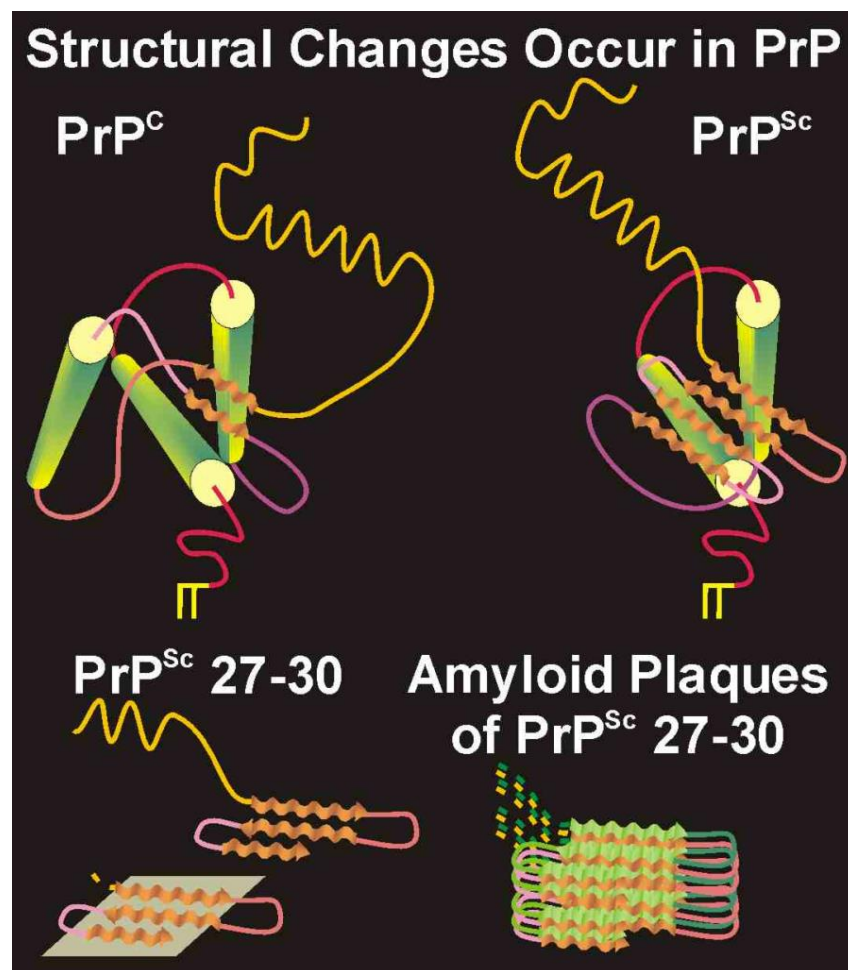
3. 只有蛋白的感染因子——朊

- 羊搔痒病：神经系统退化，行动失控，脑组织海绵化
- 病原体中找不到核酸。如：
 - 紫外线对核酸有修饰作用，可造成基因突变，使病毒失活，细胞生长停滞，或形成肿瘤
 - 但羊搔痒病病原不受紫外线的影响
- 朊 (Prion)：蛋白质性感染物

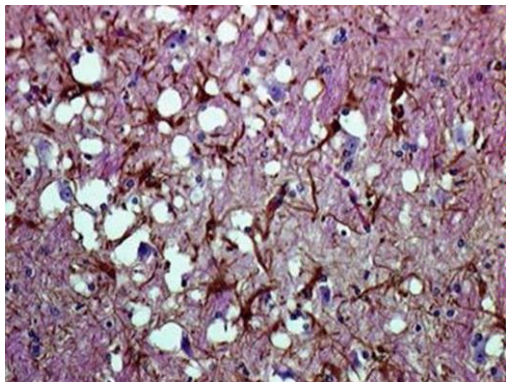
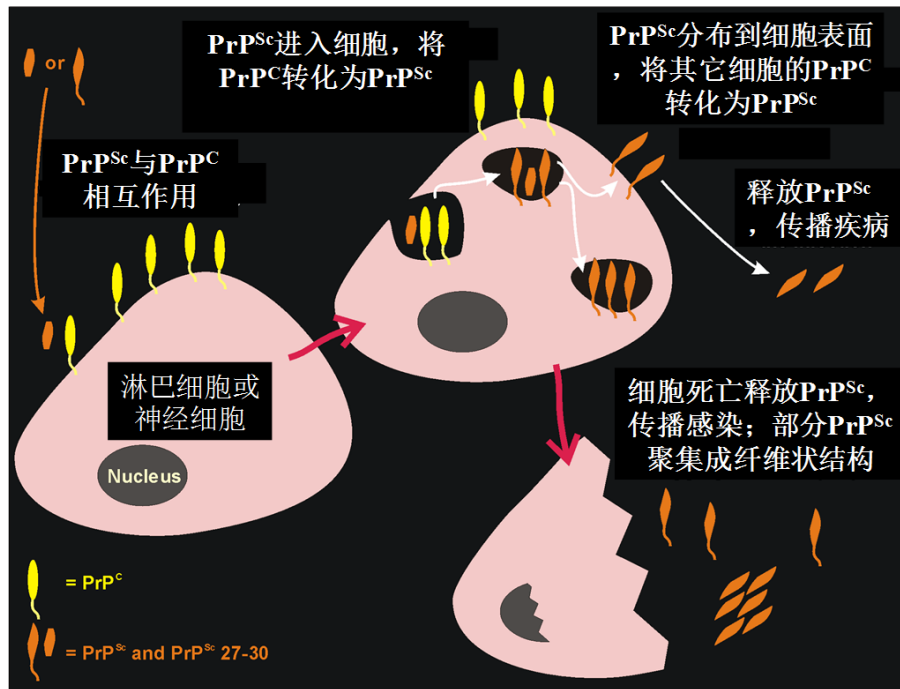


朊蛋白 PrP

- 正常细胞的一个蛋白质(PrP^c)
- 位于细胞表面，参与铜离子吸收
- 在特定情况下， PrP^c 发生结构变化，成为 PrP^{Sc}
- PrP^{Sc} 能将 PrP^c 转化为 PrP^{Sc}
- PrP^{Sc} 能凝聚成纤维状沉淀
- 纤维状沉淀造成神经细胞凋亡



PrP^{Sc}的感染——“近朱者赤”



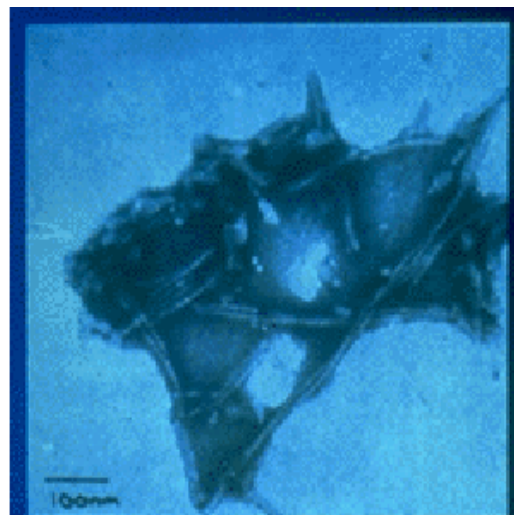
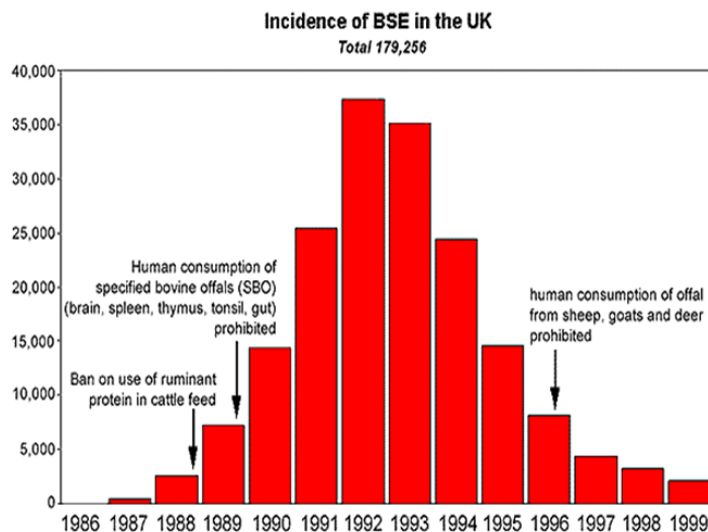
朊造成的羊脑部空洞



Prusiner因研究朊获得
诺贝尔奖(1997)

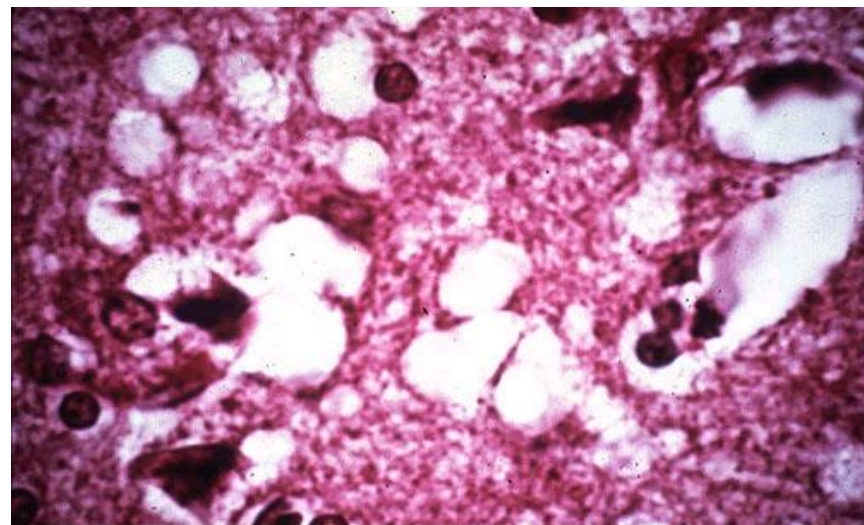
朊与疯牛病

- 朊也是疯牛病的病因
- 动物残渣、尸体加工制成“肉骨粉”用作饲料，从而传播到各国
- 朊具有很强的抗热性能，难以完全灭活



朊引起的人的疾病

- Kuru病：人海绵状脑病
- 发生于太平洋岛国巴布亚新几内亚的Kuru地区
- 当地有食用死人的陋习
- 陋习被制止后，疾病也随之终止



Kuru脑病引起的脑部空洞



nvCJD——新型人克雅氏病

- CJD: 人群中零星发生的海绵状脑炎，多发于老年人
- 1996年，疯牛病大爆发刚过，英国发生了十多起新型CJD
 - 发病年轻化，平均死亡年龄27.5岁
 - 病症有差异，开始主要是焦躁，抑郁；神经系统病变发生较晚，从发病到死亡约16个月（CJD: 6个月）
- 经证实是疯牛病传播的结果
- 朊可以跨种传染

年份	零星性	医源性	家族性	GSS	可能的nvCJD	确认的nvCJD	总数
1985	26	1	1	0	—	—	28
1986	26	0	0	0	—	—	26
1987	23	0	0	1	—	—	24
1988	22	1	1	0	—	—	24
1989	28	2	2	0	—	—	32
1990	28	5	0	0	—	—	33
1991	32	1	3	0	—	—	36
1992	44	2	5	1	—	—	52
1993	38	4	2	2	—	—	46
1994	51	1	4	3	—	—	59
1995	35	4	2	3	—	3	47
1996	40	4	2	4	—	10	60
1997	59	6	4	1	—	10	80
1998	63	3	4	1	—	18	89
1999	61	6	2	0	—	15	84
2000	44	1	2	0	1	27	75
2001	4	1	0	0	11	2	18

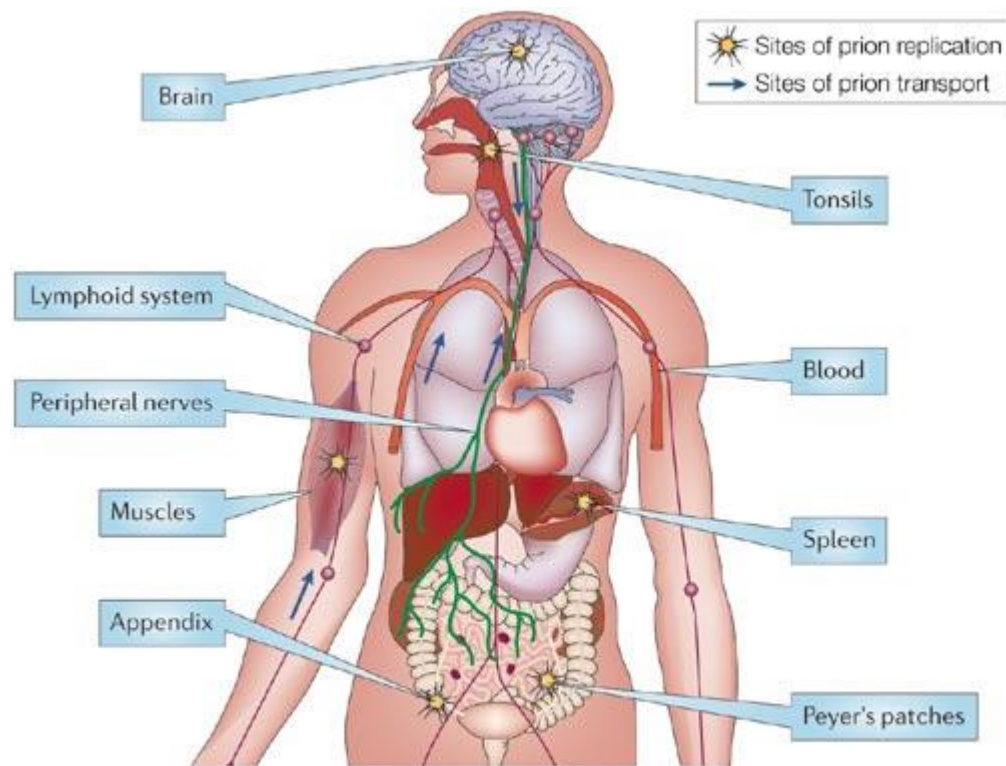
朊的感染和防治

- 感染：

- 主要在淋巴结，脑和肌肉中复制

- 防治：

- 尚没有药物
- 也没有疫苗
- 加强食品安全检验检疫，加强海关检疫，加强对动物健康、动物饲料监控



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

朊在体内的传播和“复制”