

# 虫媒病毒甲病毒的研究进展

梁国栋 陈伯权

甲病毒是指披膜病毒科 (Togaviridae) 甲属病毒 (Alphavirus)。这类病毒与人畜关系密切, 如东部、西部、委内瑞拉马脑炎病毒等可引起死亡率极高的人畜共患性疾病, 因此甲病毒的研究极受重视[1~3]。我国虫媒病毒研究起步较晚, 长期以来仅发现4种虫媒病毒 (乙型脑炎、登革热、森林脑炎、新疆出血热病毒), 而这其中无一为甲病毒, 曾有我国不存在甲病毒的说法。80年代以来在我国相继分离到多株甲病毒, 并发现大陆人群中有多数甲病毒抗体[4]。提示该类病毒可能广泛存在于我国大陆[5]。本文拟介绍有关甲病毒的国内、外研究进展。

**一、甲病毒及其地区分布:** 甲病毒为球形, 具包膜, 病毒颗粒直径为60nm左右, 核衣壳大约35nm。分子量400万, 病毒表面突起由糖蛋白构成, 脂蛋白来源于宿主细胞膜, 病毒为芽生。甲病毒基因组是单链线形正股RNA, 约由13 000个核苷酸组成, 其5'端有帽状结构 ( $m^7G-PPPA\ pu\ pu\ Gp$ ); 3'端有聚腺苷酸 (Poly-A) 序列, 它可能在RNA翻译或复制中起作用。此外甲病毒的沉降系数为42~49S, 而42S RNA具感染性并在感染细胞中起mRNA作用。世界上第一种甲病毒是1930年在美国的加利福尼亚发现的西部马脑炎病毒, 随后在50年代发展为12种, 截止1989年全世界共发现甲病毒28种 (表1), 这些病毒主要集中在美洲和非洲, 亚洲的东南部也有不少甲病毒存在。甲病毒的分布一般有区域性, 多数病毒仅存在于某一洲或某一国家; 但SIN病毒具世界性分布, 各大洲均已分离到病毒。

**二、甲病毒与人畜疾病:** 已知13种甲病毒可引起人畜疾病 (表1), 其中至少7种发生过人间流行, 这7种病毒是: CHIK、EEE、MAY、ONN、RR、VEE、WEE。此外, 南非1974年曾发生SIN病毒大流行。甲病毒的传播媒介为各种吸血昆虫, 这些吸血昆虫在吸血时将病毒传播给人畜。最主要的传播媒介是蚊虫, 其次蝉、虻、虱等昆虫也可传播甲病毒。人感染甲病毒可表现为发热、皮疹、关节炎、脑炎等症

状。按其主要症状和体征可分为以下几类: (1) 脑炎: 东部 (EEE)、西部 (WEE) 和委内瑞拉 (VEE) 马脑炎病毒可引起人与马的致死性疾病。东部马脑炎病毒主要侵犯老人和儿童, 起病突然、高烧 ( $40\sim 41^{\circ}C$ ), 并表现为严重头痛、颈项强直、呕吐、昏睡和惊厥等。脑脊液化验发现为淋巴细胞增多、蛋白量增多, 但葡萄糖含量不变。不死亡的病人一周后开始恢复, 30%病例有后遗症, 表现为程度不等的智力迟钝。东部马脑炎的诊断最直接的方法是分离到病毒。此外用血凝抑制 (HI) 或补体结合法 (CF) 查到急性期与恢复期血清有4倍以上抗体增长或中和指数 (NI) 有1.7log以上升高均可确诊。马的单个血清抗体水平达到  $HI \geq 1:320$ 、 $CF \geq 1:8$  或  $NI \geq 2.0log$  也可确诊。西部马脑炎病毒主要分布在美国西部、加拿大和南美洲等地, 该病毒主要侵犯儿童, 特别是1岁以下儿童, 病死率为10%左右。智力障碍、癫痫为其后遗症。委内瑞拉马脑炎病毒分布于美洲, 主要引起马的疾病, 也可引起儿童脑炎, 除死亡外尚可出现行为和学习困难。(2) 发热: 主要为基孔肯雅 (CHIK) 和奥尼翁尼翁 (ONN) 病毒。基孔肯雅病毒感染出现以发热为主的症状, 称“基孔肯雅热综合征”表现为突然高烧、头痛、关节痛等。发热2~3天内消失, 随后出现斑丘疹和猩红热样的皮疹。以上症状儿童较成人更明显, 但一般不引起死亡。ONN病毒感染与前者相似, 但发热较低, 常有淋巴结炎, 特别是颈后淋巴结炎。(3) 关节炎: 以罗斯河 (RR) 和 (MAY) 病毒为主。罗斯河病毒感染常出现低热、喉痛等类似上感的症状, 而突出的症状为多发性关节炎, 关节肿痛以手和脚的小关节受累最明显。这种症状大多在2周内痊愈, 少数病人可持续1年之久, 因此常将该病误诊为“风湿性关节炎”, 而实际上罗斯河病毒感染引起的关节炎无一例可发展为慢性关节炎。MAY病毒感染临床症状大致与罗斯河病

本文作者单位: 中国预防医学科学院病毒学研究所  
100052 北京市

表1 甲病毒的地区分布

病 毒	地 区 分 布
Aura(AURA)*	巴 西(1959)** 阿根廷
Babanki(BAB)*	
Bebaru(BEB)	马来西亚(1956)
Bermah Forest (BHF)*	
Cabassou (CAB)	圭 亚 那(1968)
Chikungunya (CHIK)*	乌 干 达(1953) 刚果 津巴布韦 安哥拉 塞内加尔 尼日利亚 印度 泰国 马来西亚 菲律宾 柬埔寨 中国
Eastern Equine Encephalitis(EEE)	美 国(1933) 巴拿马 特立尼达 多米尼加 圭亚那 巴西 菲律宾 泰国 阿根廷 加拿大 哥伦比亚 捷克 中国
Everglades (EVE)*	美 国(1963)
Fort Morgan (FM)	美 国(1973)
Getah (GET)	马来西亚(1955) 日本 柬埔寨 菲律宾 澳大利亚
Highlands J (HJ)	美 国(1960)
Kyzylagach (KYZ)	苏 联(1969) 阿塞拜疆
Mayaro (MAY)*	特立尼达(1954) 苏里南 巴西 哥伦比亚 玻利维亚
Middelburg (MID)	南 非(1957) 津巴布韦 塞内加尔 肯尼亚 喀麦隆 刚果 象牙海岸
Mucambo (MUC)*	巴 西(1954) 特立尼达 苏里南 圭亚那
Ndumu (NDU)	南 非(1959) 津巴布韦 塞内加尔 中非共和国
O'nyong nyong (ONN)*	乌 干 达(1959) 肯尼亚 坦桑尼亚 马拉维(非洲) 塞内加尔
Pixuna (PIX)	巴 西(1961)
Ross River (RR)*	澳大利亚(1963) 萨摩亚群岛(南太平洋) 斐济
Sagiyama (SAG)	日 本(1956)
Semliki Forest (SF)	乌 干 达(1942) 莫桑比克 喀麦隆 肯尼亚 尼日利亚 中非共和国 塞内加尔 苏联
Sindbis (SIN)*	埃 及(1952) 乌干达 南非 喀麦隆 中非共和国 赞比亚 莫桑比克 意大利 捷克 苏联 澳大利亚 以色列 印度 菲律宾 马来西亚 中国
Tonate (TON)*	圭 亚 那(1973) 苏里南
Una (UNA)	巴 西(1959) 特立尼达 哥伦比亚 巴拿马 圭亚那 苏里南 阿根廷
Venezuelan Equine Encephalitis (VEE)*	委内瑞拉(1938) 南美洲 中美洲 北美洲
Western Equine Encephalitis (WEE)*	美 国(1930) 南美大部分地区 美国西部 巴西 墨西哥 阿根廷 圭亚那 乌拉圭 捷克
Whataroa (WHA)	新 西 兰(1962) 斐济 萨莫亚群岛

\* 病毒名称缩写

\*\* 首次分离的时间与国家

\* 与人畜疾病有关

毒相同，但患者常有森林接触史。

三、甲病毒的分类：甲病毒属内有血清学交叉，抗原关系复杂。这种关系不仅反映在病毒与抗体或抗体与病毒间反应的差异性，而且尚受实验方法的影响，如用血抑法WEE病毒与EEE病毒有轻微交叉，

而中和试验提示两者间无交叉关系，因此目前认为研究甲病毒的血清学应使用1种以上的血清学方法。国际虫媒病毒检测中心根据各种血清学实验结果将甲病毒分为6个亚组(Complex)，每亚组含一个或几个抗原性相近的病毒种(Species)。有些病毒尚可分为

数个亚型 (Subtype) 或变异株 (Variety)。其中4个亚组只含有一种病毒 (EEE, MID, NDU, VEE亚组), 2个亚组分别含4种 (SF亚组) 和6种 (WEE亚组) 病毒 (表2)。

表2 甲病毒的抗原分组

亚组	种	亚型	变异株
EEE	EEE		2个
MID	MID		
NDU	NDU		
SF	SF		
	CHIK	(1)CHIK (2)ONN	几个
	GET	(1)GET (2)SAG (3)BEB (4)RR	
	MAY	(1)MAY (2)UNA	
VEE	VEE	(1)VEE (2)EVE (3)MUC (4)PIX (5)CAB	至少5个 TON病毒等
WEE	WEE		
	Y62-33		
	HJ		
	FM		
	SIN	(1)SIN (2)WHA (3)KYZ	
	AURA		

**四、我国的甲病毒：**我国的甲病毒研究起步较晚，但发展很快。自80年代以来在我国南方、北方都分离到一些甲病毒。这不仅使我国的虫媒病毒种类增多，更重要的意义在于在我国发现了新的病原体，为防制虫媒病毒病这种流行病提供了新的理论依据。新分离到的甲病毒包括如下数种。

1. 基孔肯雅病毒 (CHIK)：由张海林等〔6〕(1989) 在云南西双版纳蝙蝠脑组织分离到。该毒株理化及生物学符合甲病毒特性。血清学鉴定与标准基孔肯雅病毒有高滴度相互抑制，而与SF、MAY、

SIN、SAG、GET、M-1病毒无关。这是我国首次发现的基孔肯雅病毒。从该病毒的血清流行病学调查发现我国健康人群及动物的抗体，如云南省调查发现，健康人群6.93% (70/1010)、恒河猴2.45% (5/204)、猪4.06% (8/197) 检测出抗体。目前我国尚未发现有基孔肯雅热流行，但以上资料表明该病毒及隐性感染在我国存在，应引起临床及流行病学工作者重视。

2. 辛德毕斯病毒 (SIN)：梁国栋等〔7〕(1991) 在新疆伊犁地区从捕获的按蚊 (*Anopheles SP*) 分离到这种病毒。该毒株对多种组织培养细胞敏感，对乳鼠致死，但3周鼠不致死。病毒为球形具包膜，直径58nm。血清学鉴定该病毒与SIN、CHIK和EEE标准免疫腹水反应，以SIN反应最强。中和试验提示SIN抗体中和指数为100000，而CHIK和EEE为10以下，鉴定为辛德毕斯病毒。该病毒在我国的血清流行病学分布及与临床疾病的关系正在研究中。辛德毕斯病毒感染可出现以发热为主的“辛德毕斯热”，一般10天左右可自愈。辛德毕斯病毒在我国的发现对于解释我国夏天流行季节出现的“无名热”的病因提供了新的线索。

3. 东部马脑炎病毒 (EEE)：李其平等〔8〕(1992) 在新疆博乐地区从捕获的全沟硬蜱分离到一株病毒 (XJ-91031)，经初步鉴定为东部马脑炎病毒。该毒株对多种组织细胞敏感，对乳鼠及3~8周小白鼠均致死，病毒直径70nm (负染)。血清学与甲病毒组特异性免疫腹水及甲组EEE、SIN、SAG、CHIK、RR病毒免疫腹水反应，以EEE最强。EEE抗体中和指数为1000，SIN抗体为100，其它抗体中和指数为10。初步鉴定为东部马脑炎病毒。据报道能够引起脑炎的虫媒病毒有25种。我国每年有2~3万，高峰年可出现十几万脑炎病例。长期以来我们只知道乙型脑炎病毒在我国的存在与流行。此次东部马脑炎病毒的分离对于发现我国脑炎病例的新病原体有重要的流行病学意义。

4. 其它：近年在我国海南、云南、北京、贵州等地相继从蚊体甚至从发热病人血清分离到多株病毒〔5〕，理化及生物学鉴定符合甲病毒特征，血清学与甲病毒抗体反应，交互中和试验提示与MAY病毒抗原性相近，但又明显不同于MAY病毒。这些病毒是否为新种还是已知病毒的亚种或变异株尚不能确定。尽管如此，从这些病毒的标本来源看，它们与人畜疾病存在着某种关系，可能是新的病原体。

参 考 文 献

1. Calisher CH, et al. Proposed Antigenic Classification of Registered Arboviruses. Intervirology, 1980, 14 : 229.

2. Karabatsos N. International Catalogue of Arboviruses. 1985.

3. Schmidt NJ, Emmons RW. Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections. 6th ed. Washington, DC, Am Public Health Assoc. 1991.

4. 陈伯权, 等. 我国一些地区人血清虫媒病毒抗体调查. 中华流行病学杂志, 1983, 4(5) : 263.

5. 张海林, 等. 从云南省蝙蝠中分离到基孔肯雅病毒及血清抗体调查. 病毒学报, 1989, 5(1) : 31.

6. 梁国栋, 等. 从我国北方地区首次分离到辛德毕斯病毒. 中华实验与临床病毒学杂志, 1991, 5(2) : 240.

7. 梁国栋, 陈伯权. 我国新分离虫媒病毒研究概况. 中国公共卫生学报, 1991, 10(3) : 187.

8. 李其平, 等. 东部马脑炎病毒的分离与初步鉴定. 中华实验与临床病毒学杂志 1992; 6(1) : 101.

(收稿: 1992-08-20)

### 远安县病毒性肝炎发病数预测分析

李铸文

本文运用常规疫情报告资料建立趋势季节模型,对远安县病毒性肝炎(简称肝炎)发病情况进行短期预测分析。

**资料来源:**取远安县1985~1989年肝炎发病报告数,5年计20个季度按数列顺序的发病数为28、41、38、39、37、50、100、186、212、241、237、317、223、238、82、41、67、55、60、36。

**建模方法:**1.求趋势预测值  $\hat{y}_t = a + bt$ 。(1)列计算表(表略):表中①栏为季节序号,②栏为发病数y,③栏为4项修匀平均,④栏为4项修匀移正平均,⑤栏为 $t^2$ ,⑥栏ty,⑦栏为趋势值的剔除 = ②/④ 栏 × 100。(2)用最小平方法求  $a = \frac{\sum y}{n} - b \frac{\sum t}{n}$ ,  $b = \frac{n \sum ty - (\sum t)(\sum y)}{n \sum t^2 - (\sum t)^2}$  将a、b值代入趋势方程得:

$$\hat{y}_t = 93.62 + 2.17t$$

2.计算季节比率SI=季平均÷总平均。将计算表中的⑦栏数据按年、季别重新排列后各季平均数之和应是400%,否则应予校正,本例5年的各季平均数分别为97.23%、99.62%、86.21%、96.54%,和为379.6%,总平均为94.9%,代入算式得各季SI分别为102.46、104.97、90.84、101.73。3.计算预测指

$$SE_{(季)} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n et^2} \quad SE_{(年)} = \sqrt{4} \times SE_{(季)}$$

标误差  $SE_{(季)}$ 。先求  $\hat{x}_t = \hat{y}_t \cdot SI$ , 再将  $y - \hat{x}_t = et$ , 然后将各季 $et$ 平方后加总即  $\sum et^2$  代入算式得:  $SE_{(季)} =$

$$\sqrt{\frac{1}{20} \times 164848} = 91 \quad SE_{(年)} = \sqrt{4} \times 91 = 182$$

4.按季节比率预测值  $\hat{x}_t = \hat{y}_t \cdot SI$  及其预测范围  $\hat{x}_t \pm SE$  得预测值(预测范围):1990年及各季分别为570(388~752)及142(51~233)、148(57~239)、131(40~222)、149(58~240);1991年及各季分别为604(422~786)及152(61~243)、157(66~248)、138(47~229)、157(66~248)。

**结果分析:**以上预测结果与实际值(发病报告数)1990年及各季为:482及146、117、94、125;1991年及各季为:731及137、185、180、229比较,相当接近,且各年、季的实际值均落在  $\hat{x}_t \pm SE$  的范围内,说明趋势季节模型用于肝炎发病的短期预测较为可行。外推近3年发病数波动范围:1992年为458~822,1993年为491~855,1994年为526~890,此近期估计亦符合远安县肝炎流行规律。自70年代以来,远安县肝炎呈现每5~7年的周期性流行曲线,波峰分别为1975、1980、1987年,且峰值一次比一次高,据此推测,若近期无有效防控措施(如大面积的易感人群甲、乙型肝炎疫苗预防接种)干预的情况下,1992~1994年间将出现新的流行高峰,实际上1992年肝炎年报发病数已增至811例,提示我们应密切注视疫情动态,加强监测管理,掌握肝炎防治工作的主动权。

(收稿: 1992-02-19 修回: 1992-10-28)