寨卡(Zika virus)来袭: 地方性流行病毒的全球化

郑爱华^{①*}, 邹振^①, 施一^{②*}

① 中国科学院动物研究所, 农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室, 北京 100101;

② 中国科学院微生物研究所病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

* 联系人, E-mail: zhengaihua@ioz.ac.cn; shiy@biols.ac.cn

2016-02-26 收稿, 2016-04-08 修回, 2016-04-13 接受, 2016-06-21 网络版发表

国家自然科学基金(L1524009)、中国科学院学科发展战略研究(2015-SM-C-02)和中国科学院先导专项(XDB11030600, XDB11030800)资助

摘要 寨卡病毒是一种由伊蚊传播的虫媒病毒, 属于黄病毒科的黄病毒属。自1947年在非洲乌干达被发现以来, 寨卡病毒主要局限于非洲和亚洲的热带地区流行。由于其引起的症状同登革热非常相似, 但程度较轻, 因此长期不被重视。2007年寨卡病毒从东南亚逐步扩散至太平洋诸岛屿, 2015年南美寨卡病毒大规模流行, 并且有重症病例出现。有证据显示, 寨卡病毒感染与新生儿畸形有关, 引起学术界和公众的广泛重视。公众也在担心: 寨卡病毒会不会进入中国, 并导致类似2014年广州登革热的大规模流行。而且, 至今没有任何针对寨卡病毒的疫苗和特效药物, 因此其防治形势严峻。

关键词 寨卡病毒, 伊蚊, 小头病, 虫媒病毒, 登革热

虫媒病毒是通过吸血节肢动物传播的一类病毒, 其传染媒介主要是蚊虫、蜱和白蛉等。随着全球化的不断发展、全球气候变化加剧以及城市化的加速, 虫媒病毒的扩散也呈现全球化。进入21世纪有4种重要的虫媒病毒传入西半球, 即西尼罗河病毒(West Nile virus)、登革热病毒(dengue virus)、基孔肯雅病毒(Chikungunya virus)和寨卡病毒^[1]。其中登革热病毒、基孔肯雅病毒和寨卡病毒的传播媒介相同, 进入西半球的路径和过程非常相似。在我国, 登革热病毒在广州已经导致大规模流行, 基孔肯雅病毒在东莞有过小规模流行, 寨卡已经发现3例输入病例。

寨卡病毒因为感染后引起的症状较轻, 而且同登革热和基孔肯雅热非常相似, 因此长期被忽视和误诊, 其流行范围和程度可能被严重低估。而相应的基础研究也非常薄弱。本文从流行病学、分子病毒学、媒介昆虫学、免疫学以及临床方面简要综述寨卡病毒的研究进展。

1 流行趋势

寨卡病毒最早于1947年在乌干达进行的蚊虫和灵长类监测时偶然发现^[2], 因发现于当地寨卡森林而得名。最初主要在野生灵长类和树栖非洲伊蚊(*Aedes africanus*)间传播, 人类只是偶然宿主, 但是当病毒传播到没有野生灵长类的地方, 人类就成了主要宿主^[3]。长期以来, 寨卡病毒只在非洲和亚洲的热带地区流行, 血清学和昆虫学的调查结果显示, 尼日利亚在1971和1975年, 塞拉利昂在1972年, 加蓬在1975年, 乌干达在1969和1970年, 中非共和国在1979年, 塞内加尔在1988~1991年, 科特迪瓦在1999年均有流行。亚洲大陆的巴基斯坦、马来西亚、印度尼西亚和柬埔寨等国家和地区也有流行^[4]。2007年, 寨卡病毒在西太平洋的雅浦群岛(Yap island, Micronesia), 2013和2014年在法属波利尼西亚(French Polynesia)大暴发^[5], 随后寨卡病毒穿越太平洋登陆南美大陆。2015年5月, 第一例美洲本土病例在巴西东北部发现^[6],

引用格式: 郑爱华, 邹振, 施一. 寨卡(Zika virus)来袭: 地方性流行病毒的全球化. 科学通报, 2016, 61: 2441-2448

Zheng A H, Zou Z, Shi Y. Zika virus, an epidemic emerged as a new global threat (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 2441-2448, doi: 10.1360/N972016-00264

2015年10月16日在哥伦比亚发现本土流行,随后11月12日苏里南出现第一例.据欧洲CDC统计,巴西的总病例在44~130万之间,并至少在13个国家传播^[7].穿越加勒比海和中美洲传播到墨西哥,并在美国得克萨斯州检测到第一例输入病例^[8].美洲以外大西洋岛国佛得角于10月份暴发,截止12月共4744例感染(WHO, 2015年12月21日).有研究认为,巴西的寨卡病毒可能是参加2014年足球世界杯的游客带来的^[9],这也为2016年巴西奥运会投下巨大阴影.2016年2月,我国海关也截获数例输入病例^[10,11].

2 临床症状

近几年的寨卡病毒大暴发,人是主要的感染宿主,大约80%感染者无临床症状^[12,13].有症状的病例比较轻微,包括急性发热、斑丘疹、关节痛、非化脓性的结膜炎等,症状持续几天到一周.在以前的暴发中很少出现出血热等严重症状,死亡病例极其罕见^[13].但是,2007年,在人口只有27万的小国法属波利尼西亚出现了73例急性感染性多发性神经炎(Guillain-Barre综合征)及其他神经系统疾病,这显示了寨卡病毒感染开始复杂化^[1].现在最受人关注的是巴西寨卡病毒大规模流行后,当地2014和2015年新生儿小头病(microcephaly)的病例增加20倍.虽然没有直接证据显示寨卡病毒导致了小头病,但巴西在两例胎儿患小头病的孕妇羊水里面发现了寨卡病毒,并且在一例患小头病死亡的新生儿体内也检测到了寨卡病毒^[14].最近,一位33岁芬兰孕妇的病例显示胎儿的脑部病毒滴度最高,胎盘、胎膜、脐带稍低,而肌肉、肝、肺和脾等器官均很低.流产当日,孕妇的血清中仍有少量病毒RNA,其后10天未检测到^[15].

3 分子进化

寨卡病毒1947年在非洲发现,主要在非洲和东南亚流行.进化分析显示,寨卡病毒可以分为亚洲系和非洲系^[16].2007年雅浦群岛、2013和2014年法属波利尼西亚和2015南美流行的病毒均来自东南亚(图1).2015年南美的苏里南毒株同亚洲的法属波利尼西亚毒株在核酸和蛋白上分别有99.7%和99.9%的相似性^[17].

4 分子病毒学

寨卡病毒属于黄病毒科黄病毒属,本属包括多

种重要的人类病毒,如西尼罗河病毒、登革热病毒、乙型脑炎病毒、蜱传脑炎病毒和黄热病毒等.黄病毒属是有囊膜的正链RNA病毒,呈球形,直径约50 nm,其基因组大约11 kb,包括5包非翻译区、一个编码框和3翻非翻译区.序列分析显示,寨卡病毒同登革热病毒最为相近,其核酸序列约60%相同,氨基酸序列约55%相同.鉴于寨卡病毒同登革热病毒的高度相似性,以及寨卡分子病毒学研究的缺失,本部分主要以登革热病毒为参考介绍寨卡病毒.2016年4月,美国普度大学的一个研究小组通过冷冻电子显微镜技术解析了寨卡病毒的结构,其结果显示寨卡病毒及其囊膜蛋白的结构同登革热病毒极其相似^[18].

登革热病毒的囊膜蛋白包括E蛋白和M蛋白,其中E蛋白是主要的囊膜蛋白,在病毒的附着、内吞、膜融合和组装过程中发挥着关键作用.E蛋白属于第二类病毒膜融合蛋白,分子量约53 kD,包括N-端胞外区和C-端两次跨膜区,胞内区很小.E胞外区的晶体结构已经解析出来了,同第一类融合蛋白不同,主要由 β 折叠组成,可以分成结构域II, I和III.结构域II有2个伸长的环,在成熟病毒表面E蛋白的二聚化中起重要作用.结构域II的顶端是一个富含甘氨酸的强疏水融合环,可以插入宿主膜.结构域I在中间连接II和III.结构域III是一个类免疫球蛋白结构.E蛋白有1或2个N-糖基化位点,可能有助于稳定E蛋白二聚体,并在受体结合过程中起作用(图2(c))^[19].序列比较分析发现,某些寨卡病毒株E蛋白的N154糖基化位点缺失,而这一位点在大多数黄病毒上是保守的,其功能值得关注^[4].

在感染细胞时,病毒通过E蛋白同一系列细胞表面分子结合吸附在细胞表面,包括硫酸肝素(heparin sulfate)、DC-SIGN和TIM/TAM家族.然后通过至今未知的受体分子结合,借助网格蛋白(clathrin)途径内吞进入细胞(图3).病毒感染的细胞包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞,可能还包括肝细胞和内皮细胞.

内吞的病毒被网格蛋白运输到酸性的晚期内吞体,并在那里通过E蛋白的构象变化,形成E蛋白三聚体的发卡结构,介导病毒和宿主膜融合(图2(d)).病毒RNA释放到细胞质后,先翻译成一个多蛋白,然后在宿主和病毒的蛋白酶的水解作用下切割成10个蛋白,其中核衣壳蛋白C和囊膜蛋白prM和E蛋白是结构蛋白,其余为非结构蛋白包括NS1, NS2A,

图1 南美寨卡病毒和其他寨卡病毒之间的系统发生关系。系统发生树是从2个巴西毒株(GenBank编号: KU365780.1, KU365778.1), 4个苏里南毒株(GenBank编号: KU312312 to KU312315, 全基因组序列从KU312312中获得)和14个参考寨卡病毒株序列(8条参考非洲系序列[GenBank编号: KF268948, KF268950, KF268949, LC002520, AY632535, DQ859059, HQ234500, HQ234501], 6条参考亚洲系序列[GenBank编号: KJ776791, KJ634273, KF993678, JN860885, EU545988, HQ234499])的包膜基因序列推测出的。分析软件是MEGA6.06。步长值已在节点中表示, 比例尺指示的是每个位点的替换数

Figure 1 Phylogenetic relations between the envelope gene sequences of South American ZIKV and other ZIKV. Maximum likelihood phylogenetic tree was inferred from sequences of 2 Brazilian strains (GenBank accession number: KU365780.1, KU365778.1), 4 Suriname strains (GenBank accession number: KU312312 to KU312315) and 18 reference sequences (8 African sequences [GenBank accession number: KF268948, KF268950, KF268949, LC002520, AY632535, DQ859059, HQ234500, HQ234501], 6 Asian sequences [GenBank accession number: KJ776791, KJ634273, KF993678, JN860885, EU545988, HQ234499]). Alignments are done with MEGA6.06 software. Scale is show at the bottom as substitutions per site

NS2B, NS3, NS4A, NS4B和NS5(图4)^[3]。基因组的复制过程中先合成互补的负链RNA, 并以此为模板合成正链RNA。正链RNA被核衣壳蛋白包装, 在内质网膜出芽到内质网腔里面, 形成未成熟病毒颗粒, 表面包裹着prM和E蛋白。prM和E蛋白先形成prM/E异源二聚体, 然后再进一步形成(prM/E)₃三聚体。每个病毒表面有60个三聚体, 外形比较粗糙(图2(a))。当未成熟病毒运输到反面高尔基体管网状结构(trans Golgi network, TGN), 酸性环境会诱导(prM/E)₃三聚体形成90个(prM/E)₂二聚体, 导致pr和M之间的furin蛋白酶识别位点暴露, pr被切掉。切掉的pr在分泌过

程中起保护作用^[20]。成熟的病毒通过胞吐分泌到细胞外, 病毒包裹着90个(M/E)₂二聚体, 相对平滑(图2(b))。

5 病毒的结构与中和抗体

登革热病毒的结构和抗体中的作用是直接相关的。2002年登革热病毒的第一个冷冻电子显微镜结构显示在反向平行的E蛋白二聚体包裹着病毒表面, 外观相对平滑^[21]。但是接下来的研究发现病毒的结构远没有这么简单。首先, 病毒的成熟是不完全的, 大约40%的prM没有被furin酶切成M而保留了前体prM状态。

图 2 登革热病毒和E蛋白的结构. 未成熟(a)和成熟(b)病毒在酸碱中性条件下的冷冻电子显微镜结构; (c) E蛋白融合前的结构. 黄色部分为结构域 II, 红色部分为结构域 I, 蓝色部分为结构域 III, N67 和 N153 为 2 个 N-糖基化位点; (d) E 蛋白融合后的三聚体结构. W101, L107 和 F108 为融合肽中的关键疏水氨基酸. 图中结构索引号: (a) EMDaBank, EMD-2141; (b) EMDaBank, EMD-2142; (c) PDB, 4utc; (d) PDB: 1ok8

Figure 2 Structures of dengue virus and E protein. Cryo-EM structure of immature (a) and mature (b) dengue virus under neutral pH; (c) pre-fusion structure of E protein. Domain II, I and III are labeled as yellow, red and blue respectively; (d) post-fusion structure of E protein. The accession numbers of these structures: (a) EMDaBank, EMD-2141; (b) EMDaBank, EMD-2142; (c) PDB, 4utc; (d) PDB: 1ok8

图 3 登革热病毒的生命周期

Figure 3 The life cycle of dengue virus

图4 (网络版彩色)登革热病毒的基因组和蛋白加工。(a) 登革热病毒的基因组是一条大约 11 k的正链RNA, 前 1/3 是结构蛋白, 其余部分是非结构蛋白; (b) 病毒合成的多蛋白在膜上的拓扑结构

Figure 4 (Color online) The scheme of dengue virus genome and the processing of polyprotein. (a) Dengue virus genome is 11 k with the first third encoding structural proteins and the others encoding non-structural proteins; (b) the membrane topology of viral proteins

虽然现在还不清楚病毒的感染需要多大成熟度, 但是宿主细胞产生的部分成熟病毒颗粒是有感染性的^[22]。第二个问题是病毒的变异。登革热病毒分为4个血清型^[1~4], 不同亚型间E蛋白的氨基酸序列有60%~70%是相同的。最早血清型的形成可能跟地理隔离有关, 但是, 随着全球化的发展, 基本上每个疫区都有多种亚型流行。

初次感染登革热病毒后, 人体产生病毒特异的中和抗体, 大多数都不是针对E蛋白单体的^[23]。主要的中和抗体都是血清型特异的, 其识别的抗原位点在E蛋白结构域II和I的连接处, 而且同时识别E蛋白的两个相邻单体^[23,24]。除了血清型特异的中和抗体外, 还有大量的广谱抗体识别的是未成熟型的prM和融合肽^[25,26]。中和抗体可以保护病人二次感染相同血清型的登革热病毒。如果感染异型病毒, 中和能力弱的识别prM和融合肽的抗体反而会促进病毒的感染, 这被称为抗体依赖的感染增强^[22]。寨卡病毒的变异能力相对登革热病毒要小得多, 其亚洲系和非洲系差别并不大, 不同系之间是否存在抗体依赖的感染增强有待进一步研究。但是寨卡病毒同登革热病毒有血清交叉反应^[13], 因此登革热抗体是否会对寨卡病毒的感染有增强作用, 非常值得研究。

6 疫苗和药物

登革热病毒疫苗的最大难度在于需要同时产生对4个血清型的保护, 因此多数在临床试验中的疫苗都是四价苗。寨卡病毒现在只有亚洲系和非洲系, 序列分析显示1947年最早分离的非洲系毒株同2015年苏里南分离到的亚洲系毒株其氨基酸序列的96.4%相同。因此寨卡病毒的变异程度远低于登革热病毒, 可能不用像登革热疫苗要同时应对4个血清型。登革热疫苗在长期的研发中开发了多个平台, 可以用于寨卡病毒的开发。Sanofi Pasteur开发的基于黄病毒疫苗株YFV-17D的重组病毒苗已经通过三期临床, 并在少数国家开始临床应用^[27]。但是这个疫苗中最大的问题是不能诱导针对登革热病毒的T细胞免疫。武田药品有限公司(takeda pharmaceutical company limited)开发的基于登革2型的减毒苗DENVax正在进行临床二期实验^[28]。同属的黄热病毒和日本脑炎病毒都有成功的疫苗, 且都是减毒苗, 分别是YFV-17D和JEV SA14-14-2。

高通量药物筛选主要针对病毒的融合蛋白E、蛋白酶及解旋酶NS3, NS2A, NS4B和RNA聚合酶及甲基化转移酶NS5^[29]。但是至今没有药物进入临床使用。

7 媒介传播和媒介控制

蚊虫是非自殖性昆虫,需要吸取脊椎动物的血来营养产卵,因而成为许多人类疾病的媒介。而伊蚊属的蚊虫是传播黄病毒科病毒的重要媒介。寨卡病毒自1947年最先在非洲伊蚊上分离到以来,其主要传播媒介是栖息在森林里的伊蚊,且主要是埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)^[16]。新加坡的研究发现,实验室条件下,白纹伊蚊也可以传播寨卡病毒^[30]。随后的研究发现,2007年加蓬的流行主要传播媒介是白纹伊蚊(*Ae. albopictus*)^[31]。同埃及伊蚊相比,白纹伊蚊对生态与环境的适应性更强,是近20年来全球扩散速度最快的10个物种之一。目前,白纹伊蚊已经比埃及伊蚊分布更广,更容易引起大规模的流行,值得警惕。而且早有先例,2007年,基肯孔尼亚热病毒的E1蛋白在Reunion island发生了A226V的突变,其媒介由埃及伊蚊转变成白纹伊蚊,并导致了后来的全球蔓延^[32]。虽然有报道显示寨卡病毒可以在亲密的人与人之间传播,但这更可能是个例^[33]。两种伊蚊(埃及伊蚊和白纹伊蚊)的测序均已完成,这为病毒的

媒介选择和病毒感染媒介的机制研究打下了基础。蚊虫等昆虫主要依赖天然免疫系统对外源病原体,如细菌、真菌、病毒等进行防御。目前,对于蚊虫抗登革热病毒的防御机制已有深入的认识,而蚊虫对寨卡病毒的免疫反应也将会成为下一步研究的热点。

在通过控制媒介阻断病毒传播方向已经有很多有意思的尝试。例如,用一类广泛分布于节肢动物生殖组织内的共生细菌沃尔巴克氏(*wolbachia*)感染蚊虫后可以抑制登革热病毒的复制^[34,35]。模拟研究显示,如果蚊虫稳定感染沃尔巴克氏可以有效地控制登革热的流行^[35,36]。但是也有研究发现同样的沃尔巴克氏感染蚊虫后反而促进西尼罗河病毒的感染^[37]。因此,应用沃尔巴克氏控制病毒传播还要全面考虑。转基因蚊虫方向也有很多尝试,影响比较大的是英国Oxitec公司开发的带一个不育基因的雄性蚊虫,通过大量野外释放不育蚊虫来控制蚊虫的种群数量^[38]。虽然田野实验显示不育雄蚊可以和野生雌蚊交配,但是对其控制登革热传播的效果还需要进一步检验,另外,转基因蚊虫释放的安全性也值得关注。

参考文献

- 1 Fauci A S, Morens D M. Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *N Engl J Med*, 2016, 374: 601–604
- 2 Dick G K, Haddock A. Zika virus (I) Isolation and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1952, 46: 509–520
- 3 Pierson T C. Flaviviruses. In: Knipe D M H P, Cohen I C, et al, eds. *Fields Virology*. 6th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer, 2014. 1: 746–794
- 4 Faye O, Freire C C, Iamarino A, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e2636
- 5 Cao-Lormeau V M, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet*, 2014, 384: 1571–1572
- 6 Zanolu C, de Melo V C, Mosimann AL, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memorias Instituto Oswaldo Cruz*, 2015, 110: 569–572
- 7 Bogoch I I, Brady O J, Kraemer M U, et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet*, 2016, 387: 335–336
- 8 McCarthy M. First US case of Zika virus infection is identified in Texas. *Br Med J*, 2016, 352: i212
- 9 Salvador F S, Fujita D M. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: New possibilities. *Travel Med Infect Disease*, 2016, 14: 49–51
- 10 Deng Y Q, Zhao H, Li X F, et al. Isolation, identification and genomic characterization of the Asian lineage Zika virus imported to China. *Sci China Life Sci*, 2016, 59: 428–430
- 11 Deng Y C, Zeng L P, Bao W, et al. Experience of integrated traditional Chinese and Western medicine in first case of imported Zika virus disease in China (in Chinese). *Chin Critical Care Medicine*, 2016, 28: 106–109 [邓宜楚, 曾莉萍, 包文, 等. 中国首例输入性寨卡病毒病患者的中西医结合治疗经验. *中华危重病急救医学*, 2016, 28: 106–109]
- 12 Hayes E B. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15: 1347–1350
- 13 Duffy M R, Chen T H, Hancock W T, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2536–2543
- 14 Imperato P J. The Convergence of a virus, mosquitoes, and human travel in globalizing the Zika epidemic. *J Community Health*, 2016, 41: 674–679

- 15 Driggers R W, Ho C Y, Korhonen E M, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2142–2151
- 16 Haddow A D, Schuh A J, Yasuda C Y, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: Geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6: e1477
- 17 Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, et al. Zika virus genome from the Americas. *Lancet*, 2016, 387: 227–228
- 18 Sirohi D, Chen Z, Sun L, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*, 2016, doi: 10.1126/science.aaf5316
- 19 Pierson T C, Kielian M. Flaviviruses: Braking the entering. *Curr Opin Virol*, 2013, 3: 3–12
- 20 Zheng A, Umashankar M, Kielian M. *In vitro* and *in vivo* studies identify important features of dengue virus pr-E protein interactions. *PLoS Pathog*, 2010, 6: e1001157
- 21 Kuhn R J, Zhang W, Rossmann M G, et al. Structure of Dengue virus: Implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*, 2002, 108: 717–725
- 22 Pierson T C, Diamond M S. Degrees of maturity: The complex structure and biology of flaviviruses. *Curr Opin Virol*, 2012, 2: 168–175
- 23 de Alwis R, Smith S A, Olivarez N P, et al. Identification of human neutralizing antibodies that bind to complex epitopes on dengue viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 7439–7444
- 24 Teoh E P, Kukkaro P, Teo E W, et al. The structural basis for serotype-specific neutralization of dengue virus by a human antibody. *Sci Trans Med*, 2012, 4: 139–183
- 25 de Alwis R, Beltramello M, Messer W B, et al. In-depth analysis of the antibody response of individuals exposed to primary dengue virus infection. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5: e1188
- 26 Smith S A, Zhou Y, Olivarez N P, et al. Persistence of circulating memory B cell clones with potential for dengue virus disease enhancement for decades following infection. *J Virol*, 2012, 86: 2665–2675
- 27 Villar L, Dayan G H, Arredondo-Garcia J L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*, 2015, 372: 113–123
- 28 George S L, Wong M A, Dube T J, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate in flavivirus-naïve adults: A randomized, double-blinded phase 1 clinical trial. *J Infect Dis*, 2015, 212: 1032–1041
- 29 Whitehorn J, Yacoub S, Anders K L, et al. Dengue therapeutics, chemoprophylaxis, and allied tools: State of the art and future directions. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e3025
- 30 Wong P S, Li M Z, Chong C S, et al. *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse): A potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7: e2348
- 31 Grard G, Caron M, Mombo I M, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: A new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e2681
- 32 Tsetsarkin K A, Vanlandingham D L, McGee C E, et al. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *Plos Pathog*, 2007, 3: e201
- 33 Foy B D, Kobylinski K C, Chilson Foy J L, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17: 880–882
- 34 Moreira L A, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery J A, et al. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and *Plasmodium*. *Cell*, 2009, 139: 1268–1278
- 35 Bian G, Xu Y, Lu P, et al. The endosymbiotic bacterium *Wolbachia* induces resistance to dengue virus in *Aedes aegypti*. *PLoS Pathog*, 2010, 6: e1000833
- 36 Hoffmann A A, Iturbe-Ormaetxe I, Callahan A G, et al. Stability of the wMel *Wolbachia* Infection following invasion into *Aedes aegypti* populations. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e3115
- 37 Hussain M, Lu G, Torres S, et al. Effect of *Wolbachia* on replication of West Nile virus in a mosquito cell line and adult mosquitoes. *J Virol*, 2013, 87: 851–858
- 38 Harris A F, Nimmo D, McKemey A R, et al. Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 1034–1037

Zika virus, an epidemic emerged as a new global threat

ZHENG AiHua¹, ZOU Zhen¹ & SHI Yi²

¹ State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

² Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Zika virus (ZIKV), belonging to Flaviviridae, is a mosquito borne arbovirus. ZIKV is highly homologous to dengue virus, sharing 60% nucleic acid and 55% amid acid sequence identity. Cryo-EM structure of ZIKV suggests it's similar to other major flaviviruses including dengue virus, West Nile virus and yellow fever virus. Several *Aedes* mosquitoes are capable of transmitting ZIKV in the field, of which *Aedes aegypti* is the primary vector for human. Since the symptom caused by ZIKV infection is very similar to dengue virus and chikungunya virus, it's easily misdiagnosed and the ZIKV epidemic is underestimated. Although, entomological and virologic surveillance have reported ZIKV in countries of Africa and Asia, few severe human cases were reported until 2007, when a ZIKA fever epidemic took place in Yap Island in the Pacific Ocean. After that, ZIKV was spread across the Pacific Ocean and landed South America in 2014, bringing a ZIKV pandemic to Brazil. Molecular epidemiology study suggests ZIKV could be divided into African lineage and Asian lineage. The divergence between the two lineages is much lower compared to dengue virus which can be divided into four serotypes. The strains from Pacific Ocean islands to South America were derived from the Asian lineage. Because of the large amount of international traveler and business, ZIKV has been identified in more and more countries around the world. Indeed, three cases were reported in China recently and several virus strains were also recovered from the samples of patients.

Both the basic and application research of ZIKV is neglected because it's considered as a mild dengue-like virus over long periods. But, during the evolution of ZIKV in new region and new ecosystem, virus transmission is changing. In the 2007 Gabon break, more aggressive vector *Aedes albopictus* was involved in human transmission beside *Aedes aegypti*, which made the control strategy even complicated. Fatal cases appeared at Yap islands in 2007 and even more in the recent South America epidemic. The possible association between ZIKV fever and microcephaly causes panic in the whole world. Both ZIKV virus and antibody are detected in fetuses with microcephaly. Using the newly developed mouse model of ZIKV, high loads of virus are detected in the brain and spinal cord which is inconsistent with the evidence that ZIKV causes neurodevelopmental defects in human fetuses. The testes of mice has the highest ZIKV viral loads, which is relevant to sexual transmission. Effective vaccine and therapeutic medicine are in urge need for the control of ZIKV.

Here we briefly reviewed the current epidemic and molecular evolution of ZIKV. We also introduced the virology and immunology of other intensively studied flavivirus mainly dengue virus. The progress of vaccine and drug development of flavivirus is also summarized here.

Zika virus, *Aedes* mosquito, arbovirus, microcephaly, dengue virus

doi: 10.1360/N972016-00264