评述

军事医学科学院新发和突发传染病病原及媒介 相关研究

军事医学科学院

收稿日期: 2011-07-20; 接受日期: 2011-08-22

doi: 10.1360/052011-571

摘要 以 SARS, 高致病性禽流感、新甲型 H1N1 流感等为代表的新发和突发传染病已经给人类公共卫生安全造成了极大威胁, 而不断出现的抗生素耐药性也使以往得到控制的传染病有重新抬头的趋势. 军事医学科学院微生物流行病学研究所一直致力于传染病防控的研究. 本文就 2000 年以来, 军事医学科学院微生物流行病学研究所在细菌性和病毒性新发和突发传染病病原体和媒介方面的研究工作做一简要综述.

关键词
新发传染病
媒介
致病性
微进化

传染病曾经是引起人类死亡的最主要疾病, 随着公共卫生条件的改善与医疗水平的提高, 传染病所造成的危害已经有所下降. 值得注意的是, 尽管目前人类疾病谱正在发生变化, 慢性非传染性疾病(心脑血管疾病、肿瘤等)的死亡率已经超过了传染病, 但传染病依旧是人类面临的重要威胁. 一方面, 一些被认为早已得到控制的传染病, 如结核、鼠疫等卷土重来; 另一方面, 多种新出现的传染病日益肆虐, 如艾滋病、军团病、莱姆病、埃博拉出血热、严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、H5N1 和 H1N1 流感、猪链球菌 2 型、无形体病、布尼亚病毒病等. 此外, 不断出现的耐药性菌(毒)株, 如携带 NDM-1 的“超级细菌”、多药耐药结核菌、耐万古霉素肠球菌、耐药 HIV 病毒等更是为传染病的防控提出了严峻挑战. 世界卫生组织总干事中岛宏博士在《1996 年世界卫生报告》中告诫: “我们正处于一场传染性疾病的全球危机的边缘, 没有哪一个国家可以幸免, 也没有哪一个国家可以对此高枕无忧”.

军事医学科学院微生物流行病学研究所(以下简称研究所)为应对新发突发传染病的威胁, 结合自身优

势, 开展了大量研究工作, 相继在中国首先发现和证实了类鼻疽、莱姆病、戊型肝炎、庚型肝炎、输血传播病毒(TTV)、人埃立克体病、SARS, 高致病性禽流感等的存在, 在中国历次新发传染病的预防中发挥了重要作用. 本文将对 2000 年以来研究所这一领域的相关工作进行简要综述.

1 病毒性疾病

1.1 SARS

SARS 是进入 21 世纪以来首次出现的严重威胁人类健康的新发烈性病毒传染病. 2002 年 11 月 16 日首发 SARS 病例出现在中国广东佛山, 2003 年 3 月中旬在香港大规模暴发, 并迅速在世界范围流行. 随后, 中国香港、德国和美国实验室找到 SARS 患者新型冠状病毒感染证据, 并证实一种新的冠状病毒(现称为 SARS 冠状病毒)是引起 SARS 的病原. 研究所在国际上首次通过电子显微镜观察到冠状病毒样颗粒, 并利用 Vero 细胞自广东和北京 SARS 患者肺组织样本中成功分离病毒, 证实该新型的冠状病毒(SARS-CoV)

引用格式: 军事医学科学院. 军事医学科学院新发和突发传染病病原及媒介相关研究. 中国科学: 生命科学, 2011, 41: 845-848, doi: 10.1360/052011-571

为 SARS 的病原体。

在 SARS 流行病学研究方面,应用前瞻性随访观察、病例-对照、血清流行病学以及计算机建模等技术,初步阐明了影响 SARS 转归的影响因素,发现北京存在一个独特的变异基因型;研究还确定了人群感染 SARS 的 *IL-12R-B1*, *OSAI* 和 *MxA* 等易感基因,明确了其在 SARS 发生和发展过程中的重要作用。研究证实 SARS 患者痊愈后仍能继续排毒,而糖尿病和结核病是排毒时间延长的主要原因,从而揭示了 SARS 患者的排毒规律及危险因素。通过对自然感染患者队列的前瞻性观察,阐明了 SARS 患者保护性抗体的动态变化,并提出 SARS 患者不能维持终身免疫的观点;深入揭示了结核与 SARS 复合感染病例的免疫应答特征,发现结核与 SARS 复合感染患者的体液免疫水平低下,并伴有细胞免疫功能恢复缓慢。此外,真实呈现了中国大陆地区 SARS 流行病学特征,证明了中国 SARS 病例不存在报告过度,同时还确定了中国大陆 SARS 扩散的空间分布模式,评价了干预措施的有效性。这些研究全面阐述了 SARS 发生、发展、转归的自然史。

1.2 高致病性禽流感

通过回顾性调查和病原学检测,研究所在中国大陆最先证实人感染 H5N1 禽流感病例的存在,证明了世界各地感染人的 H5N1 禽流感病毒随时间、地点的不同而发生变异。并从人体内和小鼠体内分离获得了致病力明显不同的人源 H5N1 高致病性禽流感病毒;发现高致病性与病毒对小鼠中枢神经系统的高亲嗜性有关;同时,发现了 H5N1 禽流感病毒的若干小鼠毒力位点,为在分子水平深入研究禽流感跨种传播和致病机理等奠定了基础。

在流行病学研究方面,对中国不同地区、不同暴露水平、不同暴露类型人群开展多方位血清流行病学调查,发现 H5N1 疫区人群中 H9 和 H7 亚型禽流感病毒在人群中的感染率高于预期,增加了不同亚型禽流感病毒重组形成感染人新流行株的危险性。与中国科学院微生物研究所合作,重点针对中国青海湖地区 H5N1 禽流感暴发流行开展监测,分离获得了一系列 H5N1 流感病毒株,通过系统发生与进化分析,提出了候鸟迁徙在传播禽流感过程中发挥重要作用;针对环境因素的流行病学分析则发现水体和高速公路是影响禽流感暴发和传播的关键因子,水禽候鸟是高致病性

禽流感传播的主要传染源,而高致病性禽流感具有很高的时间和空间自相关性。

1.3 甲型 H1N1 流感

2009 年全球暴发了新甲型 H1N1 流感病毒引起的全球性流感大流行。研究所参与确诊了国内首例甲型 H1N1 流感病例,是国内最早分离获得甲型 H1N1 流感病毒的单位之一,建立了一系列快速诊断方法和动物模型。

通过暴发调查和分子流行病学研究,揭示中国老年人群中甲型 H1N1 病毒中和抗体水平低于美国,并提出了季节性流感疫苗免疫对大流行的潜在保护作用。随后对某中学甲型 H1N1 疫情的病例对照研究证实,至少在儿童中季节性流感疫苗对甲型 H1N1 是具有一定保护作用的。同时,对 773 位首批接种 2009 甲型 H1N1 流感疫苗人群进行免疫保护效果随访,发现患者的临床表现无显著性差异,但接受疫苗接种的患者感染后体液和细胞免疫反应迅速增加,并持续数周,且显示出快速清除病毒的能力。发现了甲型 H1N1 流感与季节性 H3N2 流感疫情的复合感染现象,提出了甲型 H1N1 流感病毒在传播过程中逐步替代季节性流感病毒的观点。对多起 2009 甲型 H1N1 流感疫情进行综合分析和分子流行病学调查,对 2009 甲型 H1N1 流感大流行提出新的认识。

2 细菌性疾病

2.1 猪链球菌病

1998 年,江苏省发生了几十例原因不明的“急性感染性中毒性出血性休克综合征”病例,病情来势凶猛,病死率高达 40%。研究所参与了该病病原体鉴定与分型工作,确定病原体为猪链球菌血清 II 型。分子分型分析表明,病猪是患者的感染源。2005 年,该病在四川卷土重来,该所科研人员迅速进行了病原菌的全基因组序列测定,发现了一个 89 kb 的毒力岛,为该病原菌致病机制的研究提供了基础数据。此外,利用蛋白质组学、转录组学等技术,发现了一些毒力基因和免疫原性蛋白,初步了解了该菌毒力基因的转录调控机制。

2.2 立克次体病

立克次体是革兰氏阴性、专性胞内寄生菌,在节

肢动物媒介和脊椎动物宿主中生长. 研究所在立克次体菌株的发现、致病机制等方面进行了较为系统的研究, 发现并证实中国斑点热群立克次体(SFGR)的 2 个新种——黑龙江斑点热立克次体和内蒙古斑点热立克次体, 并且对黑龙江立克次体致病机制进行了研究. 研究发现贝氏柯克斯体抗原激活的树突状细胞能够介导特异性免疫保护作用, 这为贝氏柯克斯体保护性抗原的筛选搭建了一个新平台. 此外, 开发出一系列普通 PCR 检测试剂盒、荧光定量检测试剂盒、间接免疫荧光检测试剂盒, 为立克次体的流行病学调查以及防控工作提供了有力的保障.

2.3 鼠疫

通过国际合作, 研究所对 500 余株鼠疫菌全球菌株进行了基于全基因组单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的系统发育分析, 结果表明中国菌株在鼠疫菌种群结构进化树上分布最广, 其高度遗传多态性提示历史上鼠疫大流行可能源自中国或邻近地区; 而历次鼠疫的世界大流行可能与古代重要商贸路线密切相关, 结果在 *Nature Genetics* 上发表. 获得了 900 株鼠疫菌中国分离株以及 150 株国外分离株的遗传多态性数据, 在此基础上, 设计开发了鼠疫菌基因组多态性数据库, 可以用于该菌的快速准确溯源, 这是国际上首个用于病原菌溯源的微生物法医学数据库, 并成功应用于中国 2004 年青海囊谦鼠疫和 2009 年青海兴海鼠疫疫情的菌株溯源.

3 媒介相关研究

3.1 新发及重要蜱媒传染病

研究所牵头, 多家单位联合, 对中国部分地区蜱媒传染病进行了自然疫源性疾病的调查, 分别发现了一些新的野兔热、斑点热疫源地; 根据血清学调查结果, 提出了斑点热、Q 热、斑疹伤寒等一些自然疫源性疾病的潜在疫源地的可能性. 近些年来, 在 20 世纪 80 年代首先发现莱姆病的基础上, 在莱姆病、森林脑炎、蜱传立克次体病、无形体病、埃立克体病、土拉弗氏菌病等研究方面取得了一些创新性成果. 发现并确认了莱姆病 5 个新疫源地, 鉴定出伯氏疏螺旋体 3 个新基因型. 发现了莱姆病新的传播媒介蜱种, 报道了全沟硬蜱同时感染伯氏疏螺旋体和粒细胞无形

体, 以及多种蜱媒传染病的复合感染现象. 率先在中国启动了新发蜱传无形体病自然疫源地调查, 建立了病原学检测技术、方法, 从媒介蜱种、动物宿主和易感人群 3 个流行环节获得中国病原体感染的证据, 最早在亚洲地区确认粒细胞无形体(*Anaplasma phagocytophilum*)的存在. 报道了全沟硬蜱感染粒细胞无形体; 发现粒细胞无形体多个变异株的存在, 并成功体外分离粒细胞无形体. 2008 年从全沟硬蜱中分离到了微小巴贝斯虫. 发现了斑点热新疫源地和新基因型, 发现鼠类动物中普遍存在蜱传病原体复合感染. 在中朝、俄边境全线采集大量标本, 对媒介蜱、啮齿动物、家畜中的无形体、斑点热、莱姆病的感染情况进行了调查, 发现了几个新的传播媒介和新的基因型.

3.2 重要媒介生物区系和分类

媒介生物分类和鉴定是媒介防治的基础, 也是新发虫媒病媒介确认的前提. 研究所结合自然疫源性疾病的调查, 经历几代人的努力, 建立了亚洲最大的医学昆虫标本馆. 承担了国家自然科学基金重大项目“中国动物志”中的“蚤目志”、“蚊科志”、“麻蝇志”、“虻科志”和“蜱科志”的研究和编写, 其中《中国蚤目志》和《中国蚊科志》已出版. 还出版了一批分类学专著, 包括《中国重要医学动物鉴定手册》、《中国重要医学昆虫分类与鉴别》、《中国蠓科昆虫》、《中国按蚊鉴定手册》和《中国伊蚊鉴定手册》等.

在运用经典分类方法的基础上, 还开展了新技术新方法的研究, 如用遗传学方法和生物化学方法对中国尖音库蚊复合组、方型黄鼠蚤和人蚤进行了较深入的研究, 澄清了一些分类学混乱, 为媒介生物确定提供了理论依据.

3.3 媒介生物生态习性

媒介生物学和生态学研究是当前媒介昆虫研究的主要内容, 它包括媒介本身的生物学以及媒介与自然环境和人类社会活动之间的相互作用和影响关系. 经过多年的现场研究, 初步明确了中国疟疾主要媒介中华按蚊、乙型脑炎主要媒介三带喙库蚊、登革热主要媒介埃及伊蚊和白纹伊蚊、淋巴丝虫病主要媒介淡色/致倦库蚊、鼠疫主要媒介印鼠客蚤和方形黄鼠蚤松江亚种的主要生物学特征、传播生态学特征和

抗药性特征等,对进一步防治这些媒介生物,预防虫媒病暴发起到重要作用。

在媒介生物传播生态学研究方面,研究所分别在云南、贵州、甘肃针对林区开发、天然林保护和退耕还林、水利工程建设中的环境变化对疟疾、鼠疫、莱姆病的发生深入研究,对环境变化对虫媒传染病的影响原因进行了探讨,初步发现林区开发、天然林保护和退耕还林、水利工程建设对上述虫媒传染病的媒介蚊、蜱、鼠、蚤的种群发生动态有着明显的影响,提出了云南热带雨林中新居民点的建立对疟疾媒介微小按蚊的孳生有促进作用,可能是开发区疟疾暴发的原因之一,提出了天然林保护和退耕还林有促进莱姆病自然疫源地活力的作用。

3.4 重要和新发虫媒传染病媒介确定

中国对于虫媒传染病的媒介生物确定的研究较晚,主要是针对中国已有的传染病如鼠疫、登革热、日本乙型脑炎等的媒介生物进行研究,确定了这些传染病在中国的主要传播媒介,同时否定了致倦库蚊是登革热媒介的可能性,明确了白纹伊蚊携带的登革病毒可经滞育卵传递给子代蚊虫。对中国的媒介生物蚊虫对西尼罗病毒、西方马脑炎病毒以及媒介蜱对莱姆病等的实验传播效能进行了研究,明确了三带喙库蚊、淡色库蚊、致倦库蚊、白纹伊蚊等蚊虫是西尼罗病毒、西方马脑炎病毒在中国的潜在传播媒介,全沟硬蜱等是莱姆病的传播媒介等。该项研究的实施,建立了多种病原体在媒介蚊虫和蜱内的检测方法,确定了中国西尼罗病毒、西方马脑炎病毒等重要的虫媒病毒的传播媒介,并提供了相关种类的地理分布资料,为预防这些新发传染病的传入或发生提供了理论依据。

4 结语

在国际交流日益频繁的今天,新发突发传染病并不是孤立的事件,某一传染病只在一个地区发现,并不意味着其他地方可以高枕无忧。迅捷的交通工具不仅为人类带来方便和福祉,也为疾病的传播提供了快速扩散的平台。例如 SARS 和 H5N1 流感在局部区域出现后,在极短的时间内就在世界范围内传播;而 2010 年 8 月报道的携带新德里金属蛋白酶-1 (NDM-1) 超级细菌同样也迅速扩散到了世界很多国家。因此,我们必须加强与国际同行的交流,充分掌握新发传染病的动态,做好技术储备。

根据经典的“科赫原则”,对于传染病病原的确认,必须获得纯培养物,然后再应用微生物学、免疫学、分子生物学等技术进行鉴定,并确定病原体与疾病的关系。病原体的性质不同,培养的难度不一,有的病原体现在还无法获得纯培养物。因此基于培养的传统技术有时需要较长时间才能成功。随着基因组测序技术的迅猛发展,基于宏基因组(Metagenomics)的策略已经成了病原体快速筛查的高效手段。需要指出的是,尽管实验室技术发展日新月异,在新发突发传染病防控领域发挥着越来越重要的作用,现场流行病学调查同样不可或缺,现场和实验室相结合是发现和确认新传染病的关键环节之一。

与 100 年前相比,气候、生态环境、人类行为方式等都发生了巨大的变化,与之相伴的是人类传染病谱也发生了变化;而另一方面进化是生命永恒的主题,病原微生物也处于不断的变化中。因此,可以预测,在不远的将来会有新的、危害更大的传染病出现。但只要我们时刻保持警惕、未雨绸缪,就一定能够在与传染病的战斗中立于不败之地。

撰稿人: 宋亚军, 秦成峰, 江佳富, 李春晓, 王锡乐, 林磊, 史套兴