

綜述評論

虫媒病毒研究的一些进展

黄 蓓 祥

(中国医学科学院流行病学防治研究所, 北京)

本文结合国内情况着重探讨流行性乙型脑炎病毒的生态及免疫问题。

一、虫媒病毒简介

虫媒病毒主要包括这样一些病毒, 这些病毒由吸血节足动物从一个敏感的脊椎动物传播到另一个敏感的脊椎动物, 并在节足动物及脊椎动物体内繁殖, 在脊椎动物产生毒血症。目前全世界分离出的不同虫媒病毒已超过 250 株, 其中约 80 株病毒证明能引起人类疾病, 而 12 年前分离到的不同虫媒病毒只有 50 株左右。三种节足动物已被证明是人类虫媒病毒疾病的传播媒介, 它们是蚊、壁虱及白蛉。其与流行性出血热的关系尚未肯定。

由虫媒传播的人类病毒性疾病在临床表现上大致可分为四型:

1. 脑炎或脑脊髓炎, 如流行性乙型脑炎, 春夏型森林脑炎;

2. 无特殊部位的全身性感染, 如登革热;

3. 全身性感染但主要表现为出血, 如出血热;

4. 全身性感染但主要表现为肝炎, 如黄热病。

但虫媒病毒的分组并不是根据临床表现不同来决定的, 而是根据病毒间抗原性的相互关系, 由补体结合、血凝抑制及中和试验来分组的。因此, 在同一组虫媒病毒引起的疾病中, 有的表现为脑炎, 有的为肝炎, 有的全身性感染, 有的为出血。目前已分为 27 个组, 大多数病毒属于甲、乙及 Bunyamwera 组 (表 1)。

大多数虫媒病毒是从蚊子及壁虱分离到的, 少数从鸟类及动物获得。虫媒病毒主要是圆形, 直径 40—60 毫微米, 有的大一些; 20 面体对称; 除非洲猪热含 DNA 外其余含 RNA, 绝大多数为单链 RNA, 分子量 3—4 百万; 成熟病毒带有宿主细胞膜成分的外壳; 在细胞浆繁殖; 没有组间的共同

表 1 虫媒病毒的抗原性分类

组 称	病毒数	组 称	病毒数
A	18	Changuinola	2
African Horsesickness	9	Congo	2
Anopheles A	3	EHDD	2
Anopheles B	2	Ganjam	2
B	39	Hughes	3
Bakau	2	Kaisodi	3
Bluetongue of sheep	12	Kemerovo	5
Bunyamwera		Mapputta	2
Supergroup		Mossuril	2
Bunyamwera	13	Nyando	2
Bwamba	2	Phlebotomus Fever	11
C	11	Qalyub	2
California	9	Quaranfil	2
Capim	7	Timbo	2
Guama	6	Turlock	3
Koongol	2	Unkuniemi	4
Patois	4	Vesicular	
Sinbu	15	stomatitis	5
Tete	2	Ungrouped	43
Unassigned	1	Tacaribe	6

摘自 Casals. J. 1971.

抗原。但有些虫媒病毒的物理化学特性是与上述不同的, 如牛的口腔疱疹病毒是与 Rhabdoviruses 相同, Colorado 壁虱热病毒与带有宿主细胞膜成分的外壳的 Reoviruses 相同。因此, 目前的虫媒病毒不是均一性的。更全面地对已知的虫媒病毒进行物理化学特性的研究当会发现更多的不同点。

虫媒病毒病是属于自然疫源性疾病, 在开发地区就不断出现由虫媒传播的已知的及未知的病

本文 1973 年 7 月 12 日收到。

毒病。新的虫媒病毒病也被不断的发现,如 O'nyongnyong 于 1959 年开始在乌干达北部流行,很快就向南传播,大约有 500 万非洲人得病,据研究可能是由于病毒适应于按蚊而引起的。而且由于交通关系虫媒病毒病由一地区传播到另一地区,如黄热病由非洲传播到美洲。鉴于虫媒病毒的广泛性及重要性,世界卫生组织已先后在很多国家的研究单位建立虫媒病毒地区研究中心:

1. 捷克科学院病毒研究所。
2. 乌干达东非洲病毒研究所。
3. 伦敦中央医学研究所医学研究委员会。
4. 莫斯科脊髓灰质炎及病毒性脑炎研究所。
5. 美国 Georgia 传染病中心病毒组。
6. 澳大利亚中央大学 John Curtin 医学研究学校微生物室。
7. 日本中央卫生实验所病毒、立克次氏体室。
8. 法国巴斯德研究所。

到目前为止在我国流行并经实验证明为虫媒病毒感染的疾病,只有流行性乙型脑炎及春夏型森林脑炎两种。这两种都属于乙组虫媒病毒中的两个亚组。

流行性出血热在我国几个不同开发地区冬季流行,但病原尚未分离到。日本及苏联工作者曾发现,用急性期病人的血及鼠螨悬液感染人能引起此病。

登革热的病原是属于乙组虫媒病毒,在热带地区流行。非洲中部,亚洲的印度、泰国、柬埔寨、新加坡、马来西亚都有广泛流行。美国南部的 Florida 州在 1934 年以前流行。我国南部是否有该病流行还没有实验证明。

1957 年王潜渊报告,在 29 头牛当中有 12 头牛的血清能中和西方马脑炎病毒,但 51 匹马的血清则全部阴性。牛的阳性结果是否与牛来自国外有关还需要进一步证实。东方马脑炎病毒感染除了在美洲发现外,在菲律宾及泰国也有报道,而西方马脑炎病毒感染的报道仅限于美洲。其它甲组病毒在非洲、大洋洲及日本有文献报告。

二、流行性乙型脑炎的研究情况

流行性乙型脑炎在整个虫媒病毒感染中流行最广,由最北的苏联远东地区到最南的马来西亚、新加坡。

对此病的研究主要是由日本、美国及我国科学工作者进行的。研究的重点主要是疫苗免疫及病毒的生态学。

(一)疫苗的研究情况

1. 灭活疫苗

目前在人群大规模免疫仍为灭活疫苗,活疫苗免疫还在研究阶段。

自从 1943 年美国萨宾 (Sabin) 研究出鼠脑灭活疫苗后,我国在 1950 年,日本在 1954 年也生产了大批鼠脑灭活疫苗对人群进行大规模免疫。由于鼠脑组织,特别是用鼠龄大的小白鼠制备的疫苗能引起过敏性脱鞘性脑脊髓膜炎的反应,于是研究了鼠脑提纯疫苗(日本 1962 年)及组织培养灭活疫苗,如 1963 年我国^[1]的猪肾组织培养灭活疫苗,1966 年美国^[2]的地鼠肾组织培养灭活疫苗。用组织培养灭活疫苗不但除去了鼠脑组织的过敏性反应,而且美国研究的地鼠肾组织培养灭活疫苗经对动物及志愿者使用,其免疫效果较鼠脑灭活疫苗好。在小白鼠免疫的保护效价为 0.0089 毫升,而鼠脑的灭活疫苗合格标准为 0.02 毫升;豚鼠经 3 次注射中和抗体高达 5.0 对数;对 41 名志愿者进行免疫,经 3 次注射有 92% 的人中和指数达 3.0—>6.0 对数。

2. 减毒活疫苗

自从嗜神经性脊髓灰质炎减毒活疫苗的安全性及免疫性肯定以后,其它脑脊髓炎、脑炎减毒活疫苗的研究也大力进行。伯奇 (Berge)^[3] 1961 年将委内瑞拉马脑脊髓炎病毒在豚鼠心细胞组织培养传代而获得高度减毒株,并于 1967 年^[4] 给 40 个志愿者免疫。在流行性乙型脑炎减毒活疫苗的研究方面,美国哈蒙 (Hammon) 等^[5,6] 1962—1964 年用地鼠肾细胞组织培养在降温培养条件下,将强毒株传代而获得高度减毒株 Oct-541。普赖斯 (Price) 等^[7] 1971 年报告,将强毒株 G9473 经鸡胚传 58 代后,再在鸡胚细胞组织培养传 40 代,获得一株高度减毒株。日本从 1962 年开始也大力研究减毒活疫苗,目前已有 3 株,即 Mukai 株,Hotta 株及 Tanaka 株。Mukai 株^[8] 在小白鼠皮细胞传代减毒,Hotta 株在地鼠肾细胞传代减毒;Tanaka 株在鸡胚传代减毒。我国对于减毒活疫苗的研究开始于 1962 年北京药品生物制品检定所选出一株免疫性较好的高度减毒的“5-3”株^[9]。各国主要减毒株的毒力及免疫力的比较见表 2 和 3。

3. 疫苗问题讨论

虫媒病毒的感染,病毒是经虫媒叮咬进入血液然后再传播到致病性器官。因此,血液中的中

表 2 各国主要减毒株毒力比较

试验对象	国 别	美 国		日 本		中 国
		Oct-541 株	Price 株	Hotta 株	Mukai pk 株	"5-3" 株
3 周小白鼠脑内注射		*7/17	—	4—6 周鼠不致死	LD ₅₀ 10 ⁻³	*0—1/10
乳小白鼠 脑内注射		—	LD ₅₀ 10 ^{-4.5}	—	—	10 ⁰ 全 死
猴 脑内注射		[△] 1/4; 2/4; 4/4	0/16; 0/16; 0/16	—	7/10; 8/10	0/7; 0/7; 0/7
猩猩 皮下注射		—	0/5	—	—	—
马 皮下注射		—	—	—	—	—
马 脑内注射		—	—	—	—	—
人 皮下注射		0/24	—	—	0/528	0/40 万

* 指不稀释疫苗, 分母为注射只数, 分子为死亡只数。

[△] 分母为注射数, 分子第 1 行为死亡数, 第 2 行为有脑炎症状数, 第 3 行为发热数。

表 3 各国主要减毒株免疫力比较

试验对象	国 别	美 国		日 本		中 国
		Oct-541 株	Price 株	Hotta 株	Mukai 株	"5-3" 株
中和抗体阳转情况	人 (皮下注射)	1/24	—	—	—	25/29
	马 (皮下注射)	—	—	—	—	—
	猴 (皮下注射)	—	阳 转	—	—	—
	猴 (脑内注射)	—	—	—	—	—
	猩猩 (皮下注射)	—	阳 转	—	—	—
	小白鼠 (皮下注射)	—	阳 转	阴 性	—	—
	4 天鸡 (皮下注射)	—	阳 转	—	—	阴 性
	豚鼠 (脑内注射)	阴 性	—	—	—	阳 转
保护力	小白鼠皮下免疫 2 周后脑内攻击	—	—	阴 性	2.7 Log	—
	小白鼠皮下免疫 2 周后腹腔攻击	—	—	—	—	6—7 Log

和抗体, 主要是 IgG, 最能发挥它的保护作用。血液中存在有足够的中和抗体就能保护人不得病。灭活疫苗产生中和抗体, 因此, 从理论上讲, 用它来预防流行性乙型脑炎应能起作用。问题是怎样使灭活疫苗免疫能产生足够的中和抗体, 并能较长久地维持在一定水平。近年的研究指出, 灭活疫苗在灭活前病毒滴度高, 免疫后中和抗体的水平可以较自然感染高, 如脊髓灰质炎灭活疫苗及提纯的高效价麻疹病毒抗原。如果在最初几次免疫后经一定时间再给一次加强注射, 中和抗体的有效水平可以维持较长时间。初次免疫不仅要求中和抗体阳转 100%, 更重要的是 IgG 抗体必须出现, 因仅有 IgM 抗体出现而没有 IgG 抗体出现就不易建立长久免疫回忆。达文什 (Darwish) 等^[7]

用 Oct-541 减毒株在地鼠肾细胞培养滴度高达 10⁸ 每 0.1 毫升, 用福尔马林灭活, 疫苗效价较强毒株鼠脑灭活疫苗高。在人体免疫, 经三次初次免疫及 8 个月一次加强免疫以后, 中和抗体水平较高且能维持 4 年之久。1967 年李 (Lee) 氏等^[10]的研究指出, 疫苗保护效价与病毒灭活前血凝素高低有重要关系。这是值得重复探讨的。

灭活疫苗较之减毒活疫苗的主要优点是较安全, 不但避免了病毒颗粒毒力减毒不均而出现毒力回升的不安全现象, 还可以灭活细胞中存在的隐性病毒。这是减毒活疫苗最难保证的问题。近年来进行的用双倍体细胞来制备疫苗的研究, 有可能保证减毒活疫苗不受一些能检查出的隐性病毒污染, 但还不能完全排除未知的隐性病毒污

染。

减毒活疫苗虽然有以上的缺点,但它的优点是很多的:

1. 免疫的长久性: 灭活疫苗一个主要缺点是免疫力维持时间不长, 一般需要每年进行一次加强免疫, 而活疫苗则可以维持 3 年以上。活疫苗免疫力维持时间长并不是因为初次免疫中和抗体滴度较灭活疫苗高的原故。伊林科(Иленко)等^[11]比较了双波热脑膜脑炎的灭活组织培养疫苗, 与减毒 Langat 株组织培养活疫苗在人体免疫的长久性, 观察到在初次免疫后虽然灭活疫苗的中和抗体指数较活疫苗高, 但维持时间较短 3 年后, 用灭活疫苗 3 次免疫者的 24 人中已有 17 人阴转 (70.8%), 而用活疫苗 2 次免疫的 23 人, 中和抗体阴转者仅为 6 人 (26.1%)。

2. 血清保护因子 (SPF): 用灭活疫苗免疫能保护感染后不生病的因子, 一般公认是由于中和抗体在体液中把病毒中和使之不能感染细胞。普赖斯等^[12]新近的研究指出, 活疫苗免疫的保护原理不仅与中和抗体的产生有关, 还与另一种他称为“血清保护因子 (SPF)”有关。在用 Cytoxan 阻止中和抗体产生的情况下, 用 Langat 病毒或西尼罗热病毒免疫, 虽然没有中和抗体产生, 但同样能保护高达 5—6 个对数病毒的攻击。如用灭活疫苗免疫的同时, 也用 Cytoxan 阻止抗体产生, 则不能产生这种保护因子, 从而没有保护。这种因子不是干扰素。在初次免疫后这种保护因子在血清中的含量很少, 这是与保护效价高达 5—6 对数不相称的, 虽然在再度免疫后血清保护因子含量增多, 但把这个保护因子称为“血清保护因子”可能不恰当, 需要做更多的工作来阐明这一问题。活疫苗产生“SPF”是否为普遍规律, 或只限于虫媒病毒或某种虫媒病毒, 这种保护因子的持久性如何, 都是值得探讨的。

3. 活疫苗的另一特点是注射量小, 一般只需一次注射; 而灭活疫苗不但要求病毒滴度高, 初次免疫还要求 2—3 次注射, 后者在大规模人群免疫是不易达到的。

(二) 流行性乙型脑炎病毒生态学的研究进展

1. 流行季节与传播媒介蚊

通过不同地区对本病毒生态学方面的多年调查研究, 观察到流行的季节在不同地区有差别。在热带赤道潮湿地区如马来西亚, 本病毒在动物

全年循环, 在人群主要由三节吻库蚊不分季节传播, 但只有散在病例发生。为什么病毒普遍存在而人群只有散在病例发生的问题尚未阐明。

在有明显潮湿及干燥季节的热带地区, 蚊子的高峰是在潮湿季节的末尾, 当降雨量已下降的时候, 这个时候也正是流行高潮。显然, 此病传播感染是与媒介蚊的高峰有关。

在亚热带及温带地区, 此病流行仅限于夏秋季。在我国南方流行高峰比北方约早 1 个月, 比东北地区约早 2 个月, 也是与媒介蚊的高峰有关。

从不同蚊种分离到病毒进一步说明蚊子是传播媒介。确定那些蚊种是主要传播媒介对于控制减少流行是重要的。过去在北京推测黑斑蚊是主要传播媒介, 但黑斑蚊 (白蚊伊蚊) 基本上被消灭以后发病率下降不多, 目前则推测主要传播媒介为三节吻库蚊。在日本的东京也推测三节吻库蚊是主要传播媒介。有些地区没有三节吻库蚊但有脑炎流行, 说明各地区主要传播媒介可以有不同, 如我国台湾省的主要传播媒介推测为 *Annularis* 库蚊。

2. 暂时宿主——对猪的免疫来控制人乙型脑炎的流行

阐明病毒在自然界循环的方式对提供预防方法是重要的。病毒是在动物-蚊-动物循环。人的流行是通过又能吸动物血又能吸人血的蚊传播的。在热带地区, 易感动物及传播媒介蚊全年存在, 因此, 此病不分季节。在马来西亚、新加坡最多的易感动物是猪, 因此, 猪被认为是本病毒的宿主供应站。虽然猪是温血动物, 被感染后抗体迅速产生, 病毒不大可能长期存在于血液里, 但由于易感仔猪常年都有, 病毒就能全年不断地在猪-蚊-猪流行。王逸民等在北京对自然界动物毒血症的观察, 于 1956 年提出没有经过夏秋季的幼猪是流行性乙型脑炎病毒的主要宿主供应站, 对猪的免疫可能控制该病在人群流行。1958 年曾企图通过猪的免疫来控制人群流行, 可惜由于免疫猪的范围不够, 该年流行又较轻未能得出结论。1966 年日本学者金刚 (Kongo) 等^[13]的研究也说明猪是主要暂时宿主, 并于 1969 年提出猪对扩散传播此病的重要性。他们的研究指出通过猪-蚊-猪的二次循环 100% 猪受感染。每年 6 月初起在猪中间第一次流行 (6 月 1—10 日), 毒血症长达 4 天。这时蚊吸血, 病毒就在蚊体繁殖 14 天, 连在猪的毒血症 4 天共历时 18 天又发生第二次猪的

流行(6月18—28日)。人间流行主要是在7月20到8月15日。因此,提出人群流行前期检查猪的毒血症及蚊的带病毒率就可以预测当年是否流行及流行的严重程度。他们于1967及1968年^[14]在Iki岛免疫3,906只猪及全岛大部分的猪,结果1967年及1968年各有1例可疑脑炎病人。而在1961—1966年,每年有2—18例病人。从三节吻库蚊分离病毒,以每100个蚊为一批,1967及1968年在Iki岛每周分离的阳性率为5—10%,而别的地区则为60—100%。这个结果初步指出通过猪的免疫有可能控制人间流行。

3. 病毒怎样过冬

在热带地区病毒在动物-蚊-动物常年循环可以解释此病不分季节存在,但问题是在温带地区冬季没有蚊子,病毒怎样过冬。

1938年日本学者报告病毒在家蚊过冬,1957年吴氏等在福州的观察报告由过冬卵孵育的白纹伊蚊分离到病毒。但这些结果都未能得到重复证实。美国学者的研究指出实验感染蚊能带病毒过冬长达3个月,但在自然情况是否有带病毒的过冬蚊,带病毒的过冬蚊在春天如何传播病毒则尚未确定。

温血动物由于抗体的产生,病毒不大可能在血液里长期存在,因此,学者就开始在冷血或冬眠动物去探讨长期宿主。如实验证明,蝙蝠经感染的家蚊叮咬出现毒血症有6天之久而没有任何病症,毒血症的滴度足够感染家蚊。当将受感染的蝙蝠放在冬眠条件107天再放回室温,毒血症在3天后出现又可以感染叮咬的家蚊。1970年萨尔金(Sulkin)^[15]报告,在1963—1965年对日本不同地区采到的1,934只蝙蝠的血进行病毒分离,结果仅能从流行地区采到的蝙蝠中分离到流行性乙型脑炎病毒。而非流行地区采到的蝙蝠则全部阴性。这些结果说明在温带地区蝙蝠可能是流行性乙型脑炎的长期宿主。

4. 流行严重性的因素

为什么在马来西亚病毒在自然界长年在动物-蚊-动物中循环,但人群只有散在病例。在我国为什么有的地区流行性乙型脑炎发病率高,有些地区发病率低,甚至在同一地区不同年度发病率和死亡率也有不同。了解这些问题对怎样预防会有帮助。但对这一重要问题都没有进行系统、深入的探讨。现只能从不同学者的片断研究进行综合分析,以供今后深入探讨做参考。除了地势

高低、下雨量多少影响媒介蚊的繁殖以外,影响流行的严重性从理论上考虑,一方面取决于病毒的性质,主要是病毒的毒力;另一方面取决于人群的抵抗力,非特异性及特异性的免疫。在这两方面,近年的研究都有一定的进展。

(1) 病毒因素:对病毒性质的研究,特别是把某一性质与发病、死亡的关系联系起来就更少。1956年我们^[16]通过由自然界媒介蚊、猪及死亡患者分离到的不同毒株,发现这些毒株对小白鼠皮下致死力有明显不同,因而提出对小白鼠皮下致死力的高低可能与人的显性或隐性感染有关^[17]。这种看法是否正确,还有待于在流行严重及流行轻的地区,以及在同一地区流行严重性不同的年份里,进行大量病毒分离比较其毒力,才能最后确定。

在自然界为什么有毒力高低,这是与病毒经历的环境不同有关。我们^[18]对乙型脑炎病毒在小白鼠不同途径传代的研究中观察到,在脑内长期传代皮下致死力就下降,而在皮下传代(取脑组织的病毒),皮下致死力就升高。在自然界病毒通过那些动物繁殖或那些媒介蚊繁殖,毒力就提高或降低是值得探讨的。因此,有必要研究在自然界病毒在受感染动物及媒介蚊连续传代后毒力的变化,从而了解毒力在自然界变化的规律。实验室的研究指出一个毒株含有不同毒力的颗粒,在40℃繁殖的环境下,弱毒力颗粒不易繁殖,强毒力颗粒能繁殖,得到的后代病毒毒力增高。因此,也需要考虑流行的严重性是否与病毒通过较高体温的动物循环有关,如乳鸡、乳鸟、乳鸭,它们的体温在40℃以上。了解在自然界病毒在那一环境繁殖毒力提高,在预防上就可以着重控制这一环节,这样就能减少显性感染的流行而保持不显性感染的流行,使人群能不断地得到自然免疫,这是最理想的预防方法。

(2) 人群抵抗因素:在小白鼠的实验研究中观察到,随着鼠龄的增大发病率随着下降,这是与随着鼠龄的增加神经外组织对病毒易感性降低、血脑屏障加强有关。从非流行地区到流行地区来的母猪受强毒株感染后不发病,但胎猪受感染死亡而小产。不吃母乳的幼猪是敏感的,用10 LD₅₀强毒就能引起发病。这也说明随猪龄增大,血脑屏障加强。但人和马则不一样,随着年龄的增大,易感性并没有明显的下降。从流行病学的观察,人和马随着年龄的增加,发病率下降的原因是由

于不显性感染逐年增多而得到免疫的原故。因为在一个新流行地区大人小孩同样得病,在流行地区也有大人得病,从非流行地区生长到流行地区来的大人发病率特别高,马也是如此。

非特异性抵抗对人、马的流行关系不大或不存在。特异性免疫,特别是通过不显性感染就是重要因素。过去一直认为,在流行地区人群随着年龄的增加而有抵抗是由于流行性乙型脑炎不显性感染的原故,近年对乙组虫媒病毒的抗原性及免疫性交叉的研究及流行病学的调查分析指出,有可能由于其它有关病毒的更广泛流行如登革热,人群不仅产生对登革热的特异性免疫,同时由于免疫性的交叉也可能保护其它乙组虫媒病毒的感染。

萨瑟(Sather)等^[19]指出,地鼠经登革热 II 型注射后能保护大量西尼罗热病毒的皮下感染。邦兹(Bond)等^[20]经流行病学观察指出,1962 年美国南部 Florida 州圣路易型脑炎流行,发病者主要是 1934 年后在当地出生或由外地迁来的人,而 1934 年以前在当地出生居住的人发病率很低。1934 年以前该地区有登革热流行,抗体检查证明 1934 年以前出生的居民普遍对登革热有抗体,因此,推论对登革热的免疫可能保护圣路易型脑炎。流行性乙型脑炎、圣路易型脑炎、西尼罗热、Murray 谷脑炎、登革热及黄热病病毒有共同抗原关系,但它们的交叉保护能力则不一样。哈蒙等^[21]的研究指出,用 3 次流行性乙型脑炎及圣路易型脑炎活病毒分别免疫地鼠,然后用西尼罗热或 Murray 谷脑炎病毒攻击,结果以流行性乙型脑炎病毒免疫的地鼠能完全保护西尼罗热或 Murray 谷脑炎病毒的攻击,而用圣路易型脑炎病毒免疫的地鼠对西尼罗热或 Murray 谷脑炎病毒的保护则不完全。根据这些现象普赖斯等^[22]在猴的实验中观察到,用 4 种虫媒病毒按以下循序免疫: 17D 黄热病病毒、Langat E 病毒、登革热 II 型病毒、流行性乙型脑炎病毒能保护 28 种乙组虫媒病毒的感染。这 28 种虫媒病毒为登革热 I、II、III、IV 型,路易型脑炎,流行性乙型脑炎, Murray 谷脑炎,西尼罗热, Ilheus 病毒及春夏型森林脑炎组的 7 种病毒,以及 Wesselsbron, Zika, Ntaya, Kokobera, Kunjin, Spondweni, Uganda, Stratford, Tembusu, Edge Hill 和 Bussuquara 病毒。

三、问题与建议

1. 我国对虫媒病毒的研究,应该适应国家经

济发展的需要。目前虽开展了流行性乙型脑炎,森林脑炎及流行性出血热的研究,但我国是一个土地广阔的国家,未开垦地区还很多,在自然界一定会存在不少的虫媒病毒,有的可能在开垦时传播给人,需要进行调查。通过在野外放乳地鼠或乳小白鼠的方法给媒介昆虫叮咬来分离病毒要比过去从媒介蚊、壁虱等来分离病毒更简便。这个方法在国外已开始应用于对自然界循环的虫媒病毒的某些调查研究工作。

2. 有一些虫媒病毒感染机体后其临床表现虽然不同,但抗原性很接近,能起到互相保护的作用。如乙组病毒的一个亚组春夏型森林脑炎与 KSF 出血热,其临床表现完全不同,但抗原性很接近,可以互相保护。研究乙组的另一亚组,流行性乙型脑炎、圣路易型脑炎、Murray 谷脑炎、西尼罗热、登革热、黄热病等也初步看出登革热恢复患者一般不得圣路易型脑炎。实验研究也指出,流行性乙型脑炎病毒的免疫能保护西尼罗热及 Murray 谷脑炎。Murray 谷脑炎在大洋洲流行,西尼罗热则是在北非,印度及巴基斯坦流行。因此,有目的地从流行病学的角度观察,在流行性乙型脑炎流行区生长的人到其他地区(国内或国外)后对当地虫媒病毒病是否有保护作用是有意义的。

3. 目前国际上尚未能从亚洲地区的肾炎型流行性出血热患者分离出病原。虫媒病毒病的一个共同特点是很难成功地从患者血液中分离到病毒,这种现象可能与患者早期出现 IgM 抗体阻碍病毒分离有关。因此研究用破坏抗体或使抗体与病毒分开的方法,处理血液标本再进行病毒分离是值得探讨的。

在南美洲的阿根廷及玻利维亚,由虫媒病毒的 Tacaribe 组引起的出血热在很多方面与我国的流行性出血热相似。在阿根廷曾由鳞分离出能引起人出血热的 Junin 病毒,根据上述组间病毒的交叉保护现象,是值得探讨一下 Junin 病毒是否能被我国的流行性出血热恢复期患者血清抗体所中和,如果能,就有可能利用 Junin 病毒来免疫人群,预防流行性出血热。

4. 自然界存在有不同毒力的毒株,了解在自然界的病毒经那一环境繁殖,病毒毒力就提高,这使预防工作就可以有重点。就有可能减少显性感染的流行而保持不显性感染的流行,使人群能不断地得到自然免疫而不得流行性乙型脑炎。这是一个值得着重探讨的新方向。

5. 当前我国流行性乙型脑炎减毒活疫苗尚处于研究阶段, 因此对灭活疫苗的研究不应停止。近年来国际上对灭活疫苗的研究有较大进展, 效果较好, 其关键是灭活前的病毒滴度高。利用目前我国生产的组织培养灭活疫苗, 虽然通过每年加强一次免疫后能达到有效的流行病学效果, 但花费人力物力较大。今后灭活疫苗的方向应从提高病毒滴度着手。灭活疫苗加佐剂可以提高抗体水平, 并能维持较长时间, 这是一般公认的事实。用磷酸铝做为佐剂来提高灭活疫苗的效率, 值得探讨, 如效果好, 就可以考虑与磷酸铝白喉类毒素混合应用, 以减少因疫苗种类多注射不易安排的困难。

6. 疫苗的研究指出了活疫苗的优越性, 但也存在问题, 主要的是怎样得到既安全又有效的活疫苗。目前流行性乙型脑炎减毒活疫苗在我国的研究已有较大的进展, 它的安全性及免疫性都较国际报道的为好, 然而免疫性还不够理想, 问题显然不是病毒在减毒过程中免疫原性的下降, 而是减毒株在人体内繁殖能力的降低。因用减毒株做灭活疫苗, 免疫效果与强毒株没有明显差别。提高减毒株在神经外细胞的繁殖能力并不一定提高毒力, 我国的 5-3 株脑内毒力较哈蒙的 Oct-541 株及 Mukai 株低, 但免疫效果则较好就是一个例证。因此, 应积极从不提高脑内毒力的前提下, 通过进一步适应、筛选, 选育出在人体神经外细胞有较高繁殖能力的病毒株或通过提高机体反应来达到提高活疫苗的免疫性。

活疫苗的另一重要问题是液体疫苗的保存问题, 应用真空干燥法保存疫苗, 既不经济又因干燥过程中疫苗滴度下降也不理想, 而液体的活疫苗在 4℃ 条件下有效期仅为 2—3 个月, 不易推广使用, 因此必须积极研究活疫苗的保存以利推广使用。

参 考 资 料

- [1] 陈立德、周明先、许兆祥: 微生物学报, 9 (3): 272—279, 1953.
- [2] Hammon, W. McD. et al.: *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 15:765, 1966.
- [3] Berge, T. O. et al.: *Amer. J. Hyg.*, 73:209, 1961.
- [4] Alevizatos, A. C. et al.: *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 16:762, 1967.
- [5] Hammon, W. McD. et al.: *J. Immunol.*, 91:295, 1963.
- [6] Hammon, W. McD. et al.: *J. Immunol.*, 96:518, 1966.
- [7] Price, W. H. et al.: 在 "Immunization of Jap. Encephalitis" by Hammon, W. McD. et al., p. 205, 1971.
- [8] Inoue, Y. K.: *Bull. W. H. O.*, 30:181, 1964.
- [9] Darwish, M. A. et al.: *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 16:364, 1967.
- [10] Lee, C. Y. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 125:803, 1967.
- [11] Il'Enko, V. I. et al.: *Bull. W. H. O.*, 39: 425, 1968.
- [12] Price, W. H. et al.: *Nature*, 222:1294, 1969.
- [13] Kongo, J. et al.: *Amer. J. Epid.*, 84:292, 1966.
- [14] Takahashi et al.: "Immunization of Jap. Encephalitis" by Hammon W. McD. et al., p. 292, 1971.
- [15] Sulkin, S. E. et al.: *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 19:77, 1970.
- [16] 黄祯祥等: 微生物学报, 6(1): 32, 1958.
- [17] 黄祯祥: 中华医学杂志, 44: 109, 1958.
- [18] 黄祯祥: 微生物学报, 10(1): 1, 1964.
- [19] Sather, G. E. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 135:573, 1970.
- [20] Bond, J. O. et al.: *Amer. J. Epid.*, 92: 321, 1970.
- [21] Hammon, W. McD. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91:521, 1956.
- [22] Price, W. H. et al.: 在 "Immunization of Jap. Encephalitis" by Hammon, W. McD. et al., p. 319, 1971.
- [23] 俞永新等: 微生物学报, 13 (1): 16, 1973.