

综述评论

持 续 性 病 毒 感 染

杨贵贞 印文考

(吉林医科大学, 长春)

常培尧

(第一军医大学, 广州)

长期以来人们习惯把病毒疾病看做是一种急性传染性疾病, 如麻疹、天花、脊髓灰质炎等。在这类感染中, 病毒侵入机体后多先在局部组织中繁殖, 经数日的潜伏期后, 当病毒增殖到一定水平, 经血行扩散并在体内许多部位生长繁殖, 由此引起组织损伤, 表现出临床症状。除少数致死性疾病外, 一般在急性感染时病毒与机体的相互斗争过程中, 机体特异的与非特异的防御机能数周内将病毒清除, 使机体恢复健康。

然而, 现已知道除了这种急性的病程较短的病毒感染之外, 还有一种持续性病毒感染 (persistent virus infection)。病毒侵入机体后, 在体内长期寄生, 可达数月或数年, 甚至终生带有病毒。造成持续性感染的真正原因, 现尚在探讨中。因此目前对这一组病毒感染尚未做出圆满的分类。Fenner 等^[1]将持续性病毒感染分为三个主要类型:

1. 慢病毒感染 (slow virus infection): 由感染到发病有数月或数年的长潜伏期, 发病缓慢, 逐渐进展, 终致死亡。

2. 潜在感染 (latent infection): 这种持续性感染所引起的疾病在初次发病和以后各次急性发作之间有一个很长的间歇期, 间歇期中不易检出病毒。

3. 慢性感染 (chronic infection): 急性感染之后, 宿主未能清除病毒, 造成持续感染状态, 易检出病毒。晚期常合并免疫性疾病。

这三类持续性病毒感染的主要区别可能在于: 慢病毒感染时体内的病毒是由少到多缓慢增殖, 直至出现明显的疾病, 因之潜伏期很长。在这个期间, 病毒或致病因子按理论推测是可以检出的。慢性感染可看做是急性感染后, 宿主无力清

除病毒, 因而长期带毒并排毒。慢性感染与潜在感染之间的区别, 似乎只在于后者在间歇期中不易检出病毒, 见图 1。

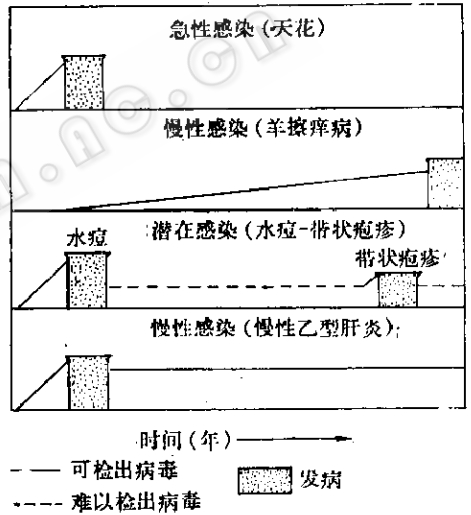


图 1 持续性病毒感染的类型及其特性

慢病毒感染^[2-5]

慢病毒感染的概念首先由 Sigurdsson 提出。该氏自患有一种神经系统慢性进行性变性疾病——Visna 的冰岛绵羊身上分离出了病毒。此后人们又相继从许多动物和人类慢性进行性疾病中分离出病毒或类似病毒的致病因子。

从患有慢性疾病羊瘙痒病 (scrapie) 的绵羊体内分离出来的致病因子, 虽具有某些病毒特性, 但至今尚未在电镜下看到它的形态, 它对能破坏普通病毒的多种理化因子有极强的抵抗力。把这种致病因子接种到体外培养的细胞时, 不引起细胞

本文于 1977 年 2 月 24 日收到。

病变，受感染的动物不产生中和抗体。这些不寻常的特性提示它们可能是一种迄今尚未被完全认识的类似病毒的特殊因子，有人^[6]称做慢病毒感染的非常规因子 (unconventional agent)。属于这种非常规因子引起的慢病毒疾病，除羊瘙痒病外，还有可传播性貂脑病，人类的 Kuru 病和 Creutzfeldt-Jakob 病 (C-J 病)。

进一步的研究发现，有些普通的病毒，在特定的条件下也能引起迟发的进行性致死性疾病。如麻疹病毒通常只能引起小儿急性发疹性疾病，而

在少数个体，患麻疹后病毒并未被清除，于急性感染后数年又逐渐出现神经症状，发生了脑的进行性变性疾病，即亚急性硬化性全脑炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)。此外，近来还发现进行性多灶性白质脑病 (progressive multifocal leukoence phalopathy, PML) 是由乳头多瘤空泡病毒 (papova viruses) 引起的。能引起慢病毒感染的这种普通病毒称常规因子 (conventional agent)。

常规因子与非常规因子有许多不同的特性，见表 1。

表 1 慢病毒 感 染 致 病 因 子 的 特 性

	常 规 因 子 (如亚急性硬化性全脑炎中的麻疹病毒)	非 常 规 因 子 (如可传播的海绵状脑病中的羊瘙痒病因子)
形态学	电镜证实有病毒结构或亚结构	尚未被电镜证实
抗原性	自然感染的宿主或人工免疫动物能产生特异性抗体	感染的宿主或人工免疫动物皆未证实有特异性抗体
生化组成	病毒的组成为：含有蛋白质的核壳体，含 RNA 或 DNA，有或无类脂囊膜	未详
繁殖方式	与病毒类似	未知，但有各种假说：包括复制膜，复制多糖等
体外特性	在适宜条件下可产生细胞病理变化，并可受已知的病毒复制剂的抑制	虽在适当的组织培养中能复制，但不引起细胞病理改变
感染力	裸露的病毒体能引起感染	感染性与细胞浆膜有关，若用化学方法将浆膜破坏，感染力即完全丧失
对理化因子的敏感性	对很多已知的杀病毒因子易感	对多种理化因子有抵抗力
实验性转移	可以成功，但有一定限度：Visna (冰岛绵羊)，亚急性硬化性全脑炎 (田鼠)	可转移给某些实验动物或少数业人类灵长动物，潜伏期长
神经病理特征	每种疾病各有一定的特点，一般都有炎症反应，并可证明有脱髓鞘及病毒包涵体，芽生病毒或病毒结晶聚集体	各种疾病神经病理改变极相似，灰质内神经元空泡化及星形细胞增生。主要为非炎症性改变

由这两类因子所引起的慢病毒疾病可分三组^[1]：第一组是绵羊的慢性进行性感染，有 Visna 和 Maedi；第二组包括四个原因不十分清楚的中枢神经系统感染，即羊瘙痒病、可传播性貂脑病、Kuru 病和 C-J 病。在病理上的共同特点是脑灰质呈海绵状变性，故又称海绵状脑病；第三组是两个相互无关的人类中枢神经系统疾病——亚急性硬化性全脑炎和进行性多灶性白质脑病。

Visna 是 1935 年至 1951 年间在冰岛发现的一种绵羊的慢性神经脱髓鞘疾病。由感染至发病约有 2 年的潜伏期。发病缓慢。多以轻瘫开始，逐渐发展成全身麻痹而死亡。病程由数月致数年不等，发病后病情很少缓解。用患病羊脑组织能将疾病转移到健康羊身上，潜伏期亦有 2 年左右。接种实验动物后 1—2 个月，脑脊液蛋白和细胞数增加，接种后 3 个月产生中和抗体，效价缓慢上升，但不能从血液和组织中清除病毒。

1957 年已由感染 Visna 的脑组织培养中分离出病毒。病毒颗粒 70—100 毫微米大小。在分类学上属于白血病毒 (leukovirus)。Visna 病毒在羊脑细胞组织培养内增殖，并能很快引起细胞病变。但在健康动物身上，Visna 病毒并不直接引起细胞病变。脱髓鞘现象可能是被感染的胶质细胞表面发生抗原-抗体反应所致。感染 Visna 病羊所发生的脱髓鞘现象与某些人类感染后脑炎相似。Visna 病毒在组织培养中能形成多形巨细胞与融合细胞，而引起脱髓鞘的麻疹、腮腺炎病毒在组织培养上也能形成巨细胞。

Maedi 是羊的一种慢性肺间质细胞增生性疾病。Visna 病毒经肺接种绵羊后可产生和 Maedi 同样的肺部病变，有时 Maedi 感染后中枢神经系统也可出现与 Visna 类似的病变。在抗原性上这两个病毒有密切关系。有人认为可能是一种病毒的两个不同型别。

羊瘙痒病(Scrapie) 早在 18 世纪就已发现此病。Scrapie 这个名称来源于病羊因剧烈搔痒而对一个固定物体的强迫摩擦。被感染的羊有 2—4 年的潜伏期。一旦发病,则逐渐恶化,直至死亡。病羊主要表现易激怒、抽搐、震颤、共济失调、剧烈的搔痒和消瘦,最后全身麻痹死亡。一般多于发病后 6 个月内死亡。病理上以中枢神经系统(特别是小脑)神经原变性、空泡化和星形胶质增生为主,即所谓海绵状脑病。

羊瘙痒病的传染因子尚未在电镜下看到。有人认为可能是游离的小分子核酸^[7]。因与细胞浆膜紧密结合,对许多灭活因子有极强的抗力。其传染性、与浆膜有关,若将浆膜破坏则感染力丧失。被感染的动物缺乏免疫反应,不诱发生成干扰素,接种干扰素也不影响疾病进程。

可传播性貂脑病(Transmissible mink encephalopathy) 在美国发现的一种貂的慢性进行性运动共济失调疾病。皮下和腹腔接种病貂脑或脾悬液可将疾病转移至健康貂身上。潜伏期 5—10 个月。病理所见以及病原因子对理化灭活的抗力等与羊瘙痒病相似。无抗原性。如用羊瘙痒病羊肉喂貂,可引起貂脑病,因此有人认为貂脑病可能是由羊瘙痒病因子的同一个毒株所引起的。

Kuru 病 这是仅见于新几内亚高山地区 Fore 族人的一种疾病。发病缓慢。临床表现为进行性小脑症状——共济失调、震颤、言语和平衡障碍。病情逐渐恶化,多在一年内死亡。病理上与羊瘙痒病相似,同属海绵状脑病。整个脑子以星形胶质细胞增生和肥大特征,但改变最明显的是小脑。小脑神经原变性,空泡化,颗粒细胞减少,蒲金野氏细胞消失。

疾病可经口、皮肤或粘膜感染。发病有很强的家族倾向,因此推测与遗传因素有关。

1966 年 Gajdusek^[13] 给猩猩接种死于 Kuru 病人的脑悬液,经 18—30 个月的潜伏期,猩猩出现了 Kuru 样症状,病理学改变与人的 Kuru 尸检所见十分相似。Kuru 的传染因子的组织培养未获成功。它可通过 220 毫微米微孔滤器。从疾病转移实验和临床病理表现来看, Kuru 很可能是慢病毒感染(非常规因子)引起的疾病。Kuru 做为慢病毒感染引起的人类中枢神经系统慢性进行性变性损害的第一个例子,是很有启发性的。

Creutzfeldt-Jakob 病 此病以进行性痴呆为

主,伴有锥体束和锥体外系损害症状。发病年龄多为 35—65 岁。多在病后数月至 4 年内死亡。脑内星形胶质细胞肥大和增生,神经原消失,呈海绵状。

Gibbs 等用死于本病的脑悬液给猩猩接种, 12—14 个月后实验动物发生了致死性海绵状脑病。此病虽可转移,但用电镜检查尚未见到明确的病毒颗粒。

C-J 病的研究提示,至少有一部分早老性痴呆病例可能是慢病毒感染引起的。

进行性多灶性白质脑病(PML) 这个罕见的疾病只见于因恶性肿瘤或用免疫抑制剂使免疫机能严重受抑制的个体。常发生在患有何杰金氏病或慢性淋巴性白血病等淋巴增生性疾病的患者身上。表现有精神异常、偏瘫、失语、共济失调、球麻痹等多病灶体征。症状逐渐加重,常发展成痴呆或精神错乱,最后死亡。脑脊液正常。

在电镜下已观察到患者脑髓鞘病灶周围的少树突胶质细胞核内有类似乳头多瘤空泡病毒颗粒。用胎儿神经胶质母细胞做培养物,有人分离出猴空泡病毒(SV40),有人分离出一种称做乳头多瘤空泡病毒的 JC 型或 JC 病毒^[10,11]。

正常人血清中亦常能检出 SV40 及 JC 病毒抗体,说明这类病毒在人群中的感染是很普遍的,而且通常是无害的。可能只有在少数免疫机能严重受抑的个体,这种潜伏的无害感染才被激活。不过,这些病毒与本病的确切关系尚待阐明。

亚急性硬化性全脑炎(SSPE)^[10,11] 长期以来麻疹被认为是一种急性自身限制性疾病。但最近发现,一个早已知道的非常少见的中枢神经系统慢性疾病,亚急性硬化性全脑炎,却是麻疹的晚

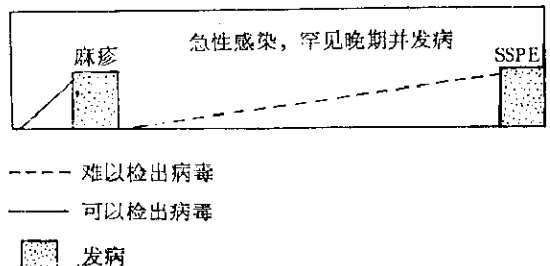


图 2 亚急性硬化性全脑炎(SSPE)发病经过示意图

发病(见图 2)。

此病主要见于 10 岁左右的儿童。以缓慢发生智力低下、不自主运动、肌阵挛、痉挛性麻痹、癫痫

为主要症状,最终出现昏迷、全身强直而死亡。显微镜下,在神经细胞和少树突胶质细胞的核内或胞浆内可见到包涵体,故本病又名亚急性包涵体脑炎。电镜下已观察到包涵体内有麻疹病毒核壳体样的结构。患者血清和脑脊液内麻疹抗体效价明显增高。

患者多在2岁前患过麻疹。从麻疹的恢复到亚急性硬化性全脑炎的发病之间常有6—8年的间隔。虽然在血清学上和电镜观察均已发现患者脑内有麻疹病毒感染的证据,但未能直接分离出病毒。只有用有指示细胞的脑组织共培养(co-culture)技术才能分离出麻疹病毒。用同样的方法从早期病例活检的淋巴结中也能得到病毒。

现在用麻疹病毒在动物脑内已能造成持续感染的实验模型。将麻疹病毒脑内接种给从母体获得了高水平中和抗体的新生田鼠时,就可使病毒增殖并潜伏在脑内。再用免疫抑制剂环磷酰胺处理动物,则可出现持久性肌阵挛等神经症状。用共培养技术可从发病鼠脑内再分离出麻疹病毒。若使用无抗体的鼠做实验,则鼠仅患急性脑炎。

近来有人认为亚急性硬化性全脑炎是由麻疹病毒的特殊突变引起的。发病经过与慢病毒感染有所不同(见图2),但现仍将其归于此类。

潜在感染

潜在感染的特点是,在急性原发感染之后,病毒呈潜伏状态,不易检出,数月或数年后急性疾病又复发,发作时又能检出病毒(见图1)。复发并非外源性再感染,而是多年处于静止状态的内源性感染的复燃。现今了解得比较清楚的潜在感染是人类单纯疱疹和水痘——带状疱疹。

单纯疱疹^[12] 单纯疱疹病毒主要是经病人或无症状的带毒者的唾液传染给幼儿(多在5岁前)。原发感染多表现为口腔粘膜和齿龈上发生的疱疹和溃疡,病程很短,数日即可恢复。约80—90%的人呈不显性感染。感染后,单纯疱疹病毒常潜伏体内,持续终身。遇有诱发因素,如发烧(尤其是流感、肺炎、流脑时)、日晒、情感失调等,则病毒活性重现,呈反复发作(见图3)。疱疹多出现在口唇和鼻周围,引起唇疱疹或匍行疹。从水疱液和唾液里很容易发现病毒。在疱疹两次复发之间,很难检出病毒。

如将发疹部位的皮肤移植到身体其它部位,

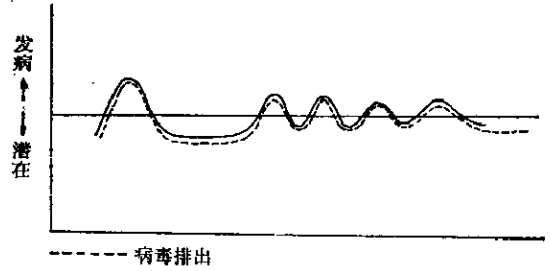


图3 单纯疱疹病毒潜在感染后,机体反复复发示意图

不再发生疱疹,而取下皮肤的原来部位仍可发生,说明病毒并非潜伏在皮内。三叉神经手术和动物实验观察表明,病毒可能潜伏在感觉神经节细胞内。急性感染后存活的鼠,数月后仍能从脊神经节细胞的体外培养中检出病毒,而从其它组织则不能发现。

由于胎生期通过胎盘获得了母亲的抗体,10个月内的婴儿对原发感染有免疫力。缺乏母亲抗体的新生儿疱疹感染可以致死。患复发性疱疹的成年人,血中有高滴度中和抗体,但抗体并不能阻止反复复发。可能因抗体不能进入细胞内清除隐蔽在细胞内的病毒。

少见的单纯疱疹脑炎可能也是潜伏感染的激活。由于大多数儿童的原发感染不表现出症状,其后又不一定发生复发性疱疹,因此,单纯疱疹脑炎患者可无口唇疱疹史。

水痘——带状疱疹^[13] 水痘是儿童的常见病毒疾病,带状疱疹多见于老年人,但这两种疾病是同一种病毒引起的。只有幼年患过水痘的人,才能发生带状疱疹。两个疾病可能间隔很久。电镜观察证明,水痘和带状疱疹病毒的大小、结构相同,血清型也一样。

临床观察和动物试验证明,感染水痘以后,病毒沿感觉神经(可能在Schwann细胞中)扩散至节细胞潜伏下来。病毒或许是与细胞基因处于整合状态,或许是在不分裂的神经细胞内处于生命停止状态。在放射治疗、皮质激素、恶性肿瘤或其它未知因素影响下,病毒被激活,沿相应的背根神经节或半月节下行,进入皮肤,引起相应皮肤区细胞病变,出现水疱。患过水痘后获有终身免疫,不再次感染外源性水痘病毒,但血中抗体不能进入细胞内以消灭潜伏在节细胞内的病毒,因此,不能免除由潜伏感染复活所造成的内源性感染带状疱疹。

慢性感染

慢性感染是指在急性感染后, 病毒未被完全清除而造成的长期带毒状态。病毒容易检出, 临床经过迁延或症状不甚明显, 如乙型肝炎、风疹、巨细胞病毒和 EB 病毒感染等。鼠的淋巴脉络丛脑膜炎病毒、乳酸脱氢酶病毒、貂阿留申病病毒、马传染性贫血等亦属慢性感染, 而且晚期常易合并免疫性疾病。

乙型肝炎 临床或亚临床感染之后, 约半数病例抗原在血清中持续存在, 呈带抗原状态。这些乙型肝炎抗原阳性的人, 一部分是有症状和肝功能异常的慢性肝炎患者, 一部分是无症状和肝损害的抗原携带者。发展成慢性肝炎还是成为健康带毒者, 与机体的免疫反应有关。病毒经注射或肠道感染后, 由血行或淋巴系统进入肝脏, 在肝细胞内增殖。一般情况下肝细胞并不破坏, 病毒复制并由细胞内释出, 刺激 B 细胞产生抗体。特异性抗体与抗原结合成免疫复合物, 可引起免疫复合物疾病症状。另一方面, 病毒在复制过程中, 细胞成分也掺入毒粒内, 使病毒成为含有宿主成分的抗原复合物。此复合物可使 T 细胞致敏, 从而释放一系列淋巴因子, 将病毒清除。但与此同时, 被感染的肝细胞也遭受损伤。如果 T 细胞功能不健全, 不能产生足够的淋巴因子, 则部分病毒被消灭, 部分肝细胞被破坏, 病毒长期在体内持续存在, 临床上表现为慢性肝炎。如 T 细胞功能低下或缺损, 虽病毒不断繁殖, 肝细胞不受损害, 则成为健康带毒者。

风疹^[11] 先天性风疹一般于母亲怀孕头三个月内患风疹时感染胎儿而发生。由于风疹病毒杀细胞能力较弱, 故不产生死胎或流产, 但寄生病毒的胎儿细胞分裂受到抑制。实验证明, 非感染细胞倍增时间为 24 小时, 而感染风疹病毒的细胞则为 48—72 小时。患先天风疹婴儿的器官内, 细胞大小、形态改变不大, 而细胞数目明显少于正常婴儿。因此, 患儿器官较小, 个体也小, 常表现为小头畸形, 先天性心脏病, 耳异常等多种器官的畸形, 称先天性风疹综合征。从咽部、血、尿、便、脊液中可检出病毒。患儿如生存, 则于几月至一年内病毒逐渐消失。

巨细胞病毒 巨细胞病毒是疱疹类病毒的一种, 在人群中广泛存在着这一病毒的健康带毒者。潜伏感染巨细胞病毒的人, 在患淋巴网状系统疾

病或长期进行免疫抑制疗法时, 病毒可被激活, 而引起病毒血症。病毒能通过胎盘、产道传染胎儿, 造成胎儿脑、眼等异常, 在临床上不易与先天风疹所致之畸形区别。有的国家报告, 4% 的孕妇尿中排出巨细胞病毒。巨细胞病毒感染的孕妇, 从子宫排毒率随妊娠月数增加而上升, 妊娠第 7、8、9 三个月时, 排毒率可达 11—28%。

通过输血可造成巨细胞病毒的外源性感染, 表现为非典型的单核细胞增多症。

EB 病毒 是另一个广泛分布的由无症状正常人携带的疱疹类病毒。已证明 EB 病毒是传染性单核细胞增多症的病原因子, 而且还与伯基特淋巴瘤和鼻咽癌的发生有关。这两类人类肿瘤都携带有 EB 病毒 DNA 的某些基因组同物(equivalents), 并合成 EB 病毒抗原, 但不是传染性病毒。EB 病毒常呈不显性感染。有人报告大部分正常人血清中有 EB 病毒抗体。这些正常人的末梢血和骨髓中的白细胞内, 可证明有病毒。

鼠淋巴脉络丛脑膜炎病毒 先天感染淋巴脉络丛脑膜炎病毒后, 虽有持续性的病毒血症和病毒尿, 几乎鼠的每个细胞都感染了病毒, 并携带终生, 但新生小鼠正常。循环中不能发现游离抗体。但免疫耐受性是不完全的, 病毒在血流中以病毒-IgG-补体复合物形式存在, 此复合物有传染性。由于病毒性抗原-抗体复合物在肾小球内沉积, 鼠的晚年可发生“肾炎”。

除上述三种类型的持续性病毒感染外, 尚有一些疾病推测可能是由病毒持续性感染引起的, 如系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化症、感染性多发性神经炎、肌萎缩侧索硬化症、巴金森氏病等。在这里仅简单提一下 SLE。

系统性红斑狼疮(SLE) 有关病毒在 SLE 中所起的作用曾有这样一项实验研究^[15,16], 即把从患 SLE 的狗脾脏中提取的无细胞滤液注射于正常新生狗及小鼠体内, 可引起被注射动物的血清学异常, 出现了抗核抗体和红斑狼疮细胞(LE 细胞)。有些小鼠发展成为病毒引起的淋巴瘤。

有人在 SLE 病人的肌肉、皮肤和肾脏的细胞浆内发现有副粘液毒样管状结构, 但体外培养未获成功。有人发现 SLE 病人血清中麻疹及副粘液流感病毒抗体效价升高^[17]。尚有些作者应用免疫电泳及放射免疫法在 SLE 脾、肾细胞内观察到或检查出 C 型 RNA 病毒^[18]。

总之, 目前对系统性红斑狼疮病因的看法,

倾向于认为与遗传缺陷和潜在病毒感染二者有关^[16]。

形成持续性病毒感染的机制^[1,6,11,13,19]

在机体遭受病毒感染过程中,一方面由于机体的免疫力可防止病毒的侵入及生长繁殖,另一方面则为病毒致病,这两者相互斗争,结果或引起疾病,或战胜感染。

机体对病毒的抵抗力是多方面的,概言之,它包括了特异性免疫及非特异性免疫两类,其中包括有特异性抗体、特殊的致敏淋巴细胞及其所产生的淋巴因子、干扰素以及巨噬细胞等。在大多数情况下,急性病毒感染后,机体都能清除病毒而恢复健康。值得提出的是,为什么有些病毒却能躲过宿主免疫系统的作用,持续或缓慢地在体内生长繁殖,并长期寄生。

持续性病毒感染的发病机理,一方面是由于与宿主有关的因子而引起,另一方面病毒或类似病毒病原因子(非常规因子)亦会起到很重要的作用,而最大可能将是宿主与致病因子两者的有关因素联合而造成。下面将就这些内容进行介绍。

一、病毒的整合作用与稳定状态感染^[20]

所谓整合作用,即病毒感染细胞后,病毒DNA的一部或全部与宿主细胞DNA合并在一起。受感染的细胞虽不产生和释放有感染力的病毒,但细胞膜上能出现病毒特异性抗原。被寄生的细胞,性质可发生改变,称细胞转化。用12型腺病毒接种地鼠而引起肿瘤后,能在肿瘤细胞膜上证明有病毒特异抗原,但不能检出病毒。推测病毒可能是处于不完整的缺损状态,有人称做缺陷病毒。

引起稳定状态感染的病毒主要是RNA病毒(白血病病毒等)及某些DNA病毒(单纯疱疹病毒等)。它们感染细胞后都是由浆膜芽生成熟,因此被感染的细胞受干扰较小,细胞可继续繁殖而不死亡,这种状态称稳定状态感染。当感染时,病毒可由感染细胞直接进入邻近的另一细胞,亦可由感染细胞直接传至子代细胞。在这种情况下,血清抗体不起作用。

稳定状态感染的典型例子是副粘液病毒SV5,它常污染恒河猴肾细胞的初代培养,病毒在这些细胞里可增殖到很大量,却很少引起细胞病理改变。细胞的DNA、RNA及蛋白合成几乎不受病毒繁殖的影响,病毒RNA的合成量低于细胞RNA

合成量的1%。在电镜下也观察到,虽有大量病毒在浆膜上成熟,但几乎不损害细胞。同时见到已感染了SV5的猴肾细胞并不干扰痘苗病毒、流感病毒、水泡性口腔炎病毒的生长。

多数副粘液病毒和某些有膜病毒、棒状病毒、白血病病毒等也被认为是稳定状态感染。这些病毒象SV5一样,不妨碍细胞的代谢。它们在培养物中的共同特点是:在培养物中大部或全部细胞被感染,不断地缓慢地释放病毒;抗体对带有病毒的培养物不起作用。

作为全身性稳定状态感染的例子是人胚胎先天感染风疹病毒。孕妇感染风疹病毒后,病毒由血循环通过胎盘传染胎儿,造成胎儿的持续性感染。患先天性风疹的婴儿细胞大小、形态正常,只是细胞数目较少。可从婴儿的许多脏器和分泌物中分离出病毒,病毒持续繁殖,引起先天性风疹综合症。

此外,带状疱疹和单纯疱疹亦可作为人类局部稳定状态感染的例子。疾病发生时,持续性感染的病毒从感觉神经节的神经细胞内沿神经鞘细胞,一个传至另一个,最后到达皮肤,然后在皮肤的生长层细胞中繁殖,形成疱疹。

除了由于整合作用和稳定状态感染这两种方式造成病毒的持续性感染外,病毒的致病性很低也是造成持续性感染的一个重要因素。当病毒的致病性较强时,常引起急性感染,被感染的细胞遭到严重破坏,病毒反而不能在宿主体内持久存在,如大多数小RNA病毒就是这样。与此相反,另一类在细胞浆膜芽生成熟的RNA病毒,如淋巴脉络丛脑膜炎病毒或鼠类白血病病毒,致病力很低,只能引起微弱的细胞病变或无细胞病理作用,病毒可在体内持续存在。体外研究证实,许多种副粘液病毒(SV5、麻疹、狂犬病病毒)都能引起无细胞病变的持续性感染。

二、无效抗体反应

当病毒被释放到体液中时,抗体(特别是中和抗体)是消灭病毒的主要因素之一。如抗体反应失效,则可能造成病毒的持续性感染。抗体反应失效的原因可能有以下几点:

1. 耐受性:新生小鼠感染淋巴脉络丛脑膜炎病毒或鼠白血病病毒后,就常显示出相当程度的耐受性。鼠只产生极小量的抗体,而这些抗体又常以复合物形式存在于循环中,而失去抗体效能。所以出现这种情况,可能是由于在个体发育的早期,特别是淋巴样组织发育的时期,病毒抗原的存

在,使对此特异抗原起反应的免疫细胞消失,因而诱发了免疫耐受性,不能或只能产生极少量抗体。

2. 产生非中和抗体或封闭抗体: 有些病毒,如淋巴脉络丛脑膜炎病毒、乳酸脱氢酶病毒、阿留申病毒及白血病毒可终生在宿主体内存在并产生非中和抗体。这些抗体可以与其相对应的病毒结合,但不能使病毒失去感染性。因此,在循环中可以见到感染性病毒-抗体复合物。非中和抗体可能只与病毒表面某些非重要部位起反应,因之不能使其丧失感染活性。此外,非中和抗体还可封闭中和抗体的作用,使病毒持续存在于宿主体内。

3. 感染病毒的细胞表面缺乏足够的抗原: 抗体与固定在感染细胞表面上的抗原结合,然后固定补体,使靶细胞溶解破坏,这是抗体消灭病毒感染的一种方式。如果细胞表面的病毒抗原数量不够,难以吸引一定量的抗体与之结合,也就不能发生抗体介导的细胞溶解,这就有利于病毒的持续性感染。此种情况见于整合感染的病毒,如某些鼠类所感染的白血病毒。这些感染细胞产生的皆为非传染性病毒,并且唯一的抗原(GS 抗原)只能产生低水平抗体,它们又不能固定补体,因此不能发生抗体介导的细胞溶解。

4. 病毒由细胞传至细胞: 有些病毒由细胞直接传至细胞而不进入细胞外液中,使体液中的抗体不能起作用。如单纯疱疹病毒感染时,在体外的培养液中虽有中和抗体存在,病毒仍可由一个细胞传至邻近的另一细胞。推测这种现象在体内亦可发生。象皮肤的生长层及神经鞘细胞,互相间密切联接,很利于病毒的细胞之间直接扩散。由原来感染的细胞分裂而来的子代细胞亦可同时携带病毒,称垂直传递,见于先天性风疹的婴儿病毒感染细胞。

三、无效的细胞介导免疫

1. 耐受性: 如抗体反应的耐受性一样,细胞介导免疫亦可发生特异的低免疫反应。从理论上讲,细胞介导免疫与抗体生成是两个相对独立的免疫反应系统。小鼠持续性感染淋巴脉络丛脑膜炎或白血病毒时,常显示出很小或无细胞介导免疫反应,而对与这些病毒无关的其它病毒抗原却表现出正常的免疫反应。虽然其机制不明,但这种特异的低细胞免疫反应肯定会有助于病毒持续性感染。

2. 封闭抗体: 病毒抗体可与被感染细胞表面的病毒抗原结合,因而封闭了淋巴细胞的活力,

使后者不能直接与靶细胞起作用,如持续性感染腮腺炎病毒的细胞,即可因封闭抗体的作用,而不受致敏淋巴细胞的杀伤。有人发现,原发感染淋巴脉络丛脑膜炎病毒成年鼠体内的免疫淋巴细胞,用抗体处理后,则丧失了溶解感染此病毒的幼鼠细胞的能力。若将封闭抗体加入到 Shope 乳头瘤、Moloney 肉瘤、小鼠乳腺瘤或鼠的白血病毒感染的细胞中,可防止致敏淋巴细胞对这些细胞的溶解作用。

3. 感染细胞表面的病毒抗原数量过少: 致敏淋巴细胞消除病毒感染的方式之一是将表面上携带有病毒抗原的感染(靶)细胞杀灭。如感染细胞表面病毒抗原很少,则可能逃脱免疫细胞的杀伤,病毒得以持续在细胞内生存。体外研究发现,慢性感染淋巴脉络丛脑膜炎病毒的细胞,其表面携带的病毒抗原比急性感染者少。慢性感染细胞表面病毒抗原量少,是由于病毒释放缓慢,并且在一定时间内只是在芽生部位有少量病毒抗原。

4. 致敏淋巴细胞不能到达感染(靶)细胞: 有很多在宿主体内持续感染的病毒是由唾液(单纯疱疹、巨细胞病毒)、乳汁(巨细胞病毒、乳腺癌病毒)或尿液(小鼠多瘤病毒)排出的。所感染的细胞表面是暴露于外环境中(如唾液腺和乳腺管腔或肾小管腔),接触外环境一侧的细胞表面的病毒抗原难以受到致敏淋巴细胞和循环抗体的杀伤。分泌型 IgA 虽可达到上述部位,但 IgA 不易激活补体,因此靶细胞仍不能破坏,于是病毒得以在完整的细胞内生存。

四、缺乏干扰素或对干扰素不敏感

小鼠持续性感染淋巴脉络丛脑膜炎病毒或白血病毒时,未见产生可测出的干扰素。这种情况亦见于体外感染这些病毒的小鼠细胞。但不管哪一种感染,对外加的干扰素是敏感的。这些感染的小鼠若遇到其它病毒感染时,仍能产生正常的干扰素,可见只是失去了对某些病毒产生干扰素的能力。这种现象的机制尚不清楚,可能是由于对双股 RNA 病毒无识别能力或失去对其形成干扰素的能力。此外,还有人发现,淋巴脉络丛脑膜炎病毒虽不能在小鼠细胞诱生干扰素,却能在鸡细胞中诱生干扰素。还有一些动物种属的细胞是无能力产生干扰素的,外源性干扰素亦不起保护作用。这显然有利于持续性病毒感染。水痘——带状疱疹病毒在某些人能诱生少量干扰素,而在另一些人则不能诱生。很多人的腺病毒对干

扰素是不敏感的。人类的巨细胞病毒在 W138 细胞中可以诱生少量干扰素,但对干扰素的作用并不敏感,这些现象显然在病毒的持续感染上都很有意义。

此外尚有一种少见的“耐受”类型,称作“干扰素-耐受”,如先天感染淋巴脉络丛脑膜炎病毒、乳酸脱氢酶病毒、鼠白血病病毒时很少或不产生干扰素。“干扰素-耐受性”对涉及的病毒可能是有特异性的。现用水痘病毒做实验证明^[11],产生低量干扰素和对干扰素的敏感性降低是持续性病毒感染的一种不变的特性。

五、某些持续性感染既不引起免疫反应也不诱导产生干扰素

属于这一类的是慢病毒感染,如羊瘙痒病、可传播性貂脑病、Kuru 病及 C-J 病。现已证明羊瘙痒病因子似是细胞膜膜紧密结合的核酸小碎片,它或许就无抗原性或或许只有很低的抗原性,因此一点也不能激起抗体及细胞免疫反应,同时亦未见有炎症反应的组织学证据。因此羊瘙痒病因子可以在体内持久存在并扩散,只是在很长的潜伏期后才引起病理改变。

六、淋巴细胞及巨噬细胞常被持续性病毒所感染

许多持续性感染的病毒,包括腺病毒、各种疱疹病毒、巨细胞病毒、淋巴脉络丛脑膜炎病毒、白血病病毒、Visna 病毒、麻疹病毒及某些小鼠的呼肠病毒都可以感染淋巴细胞及巨噬细胞。一小组持续性感染的病毒,如乳酸脱氢酶病毒、阿留申病毒、马传染性贫血病毒在体内感染的唯一细胞就是巨噬细胞。而许多非持续性感染的病毒,如粘液病毒、小核糖核酸病毒、有膜病毒及多数棒状病毒则不能感染这些细胞。

关于阿留申病毒感染后,病毒持续存在的假说见图 4^[12]。

病毒感染巨噬细胞从而促进了感染的持续性存在,其方式可能有三种:第一、由感染的巨噬细胞所产生的干扰素可能对其它巨噬细胞不起保护作用,但对其它类型细胞有正常的作用。如果这是个普遍现象,那么就可以解释为什么病毒可在巨噬细胞中持续性感染;第二、虽然某些病毒与抗体的复合物被巨噬细胞吞噬并分解、但被吞噬的复合物在很长的时间内仍具有传染性,这就有助于病毒在巨噬细胞中持续存在;第三、由于网状内皮系统的巨噬细胞是清除循环中病毒及病毒-抗

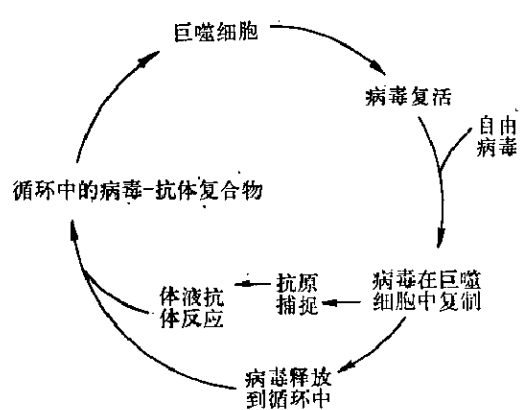


图 4 关于病毒持续存在的假说示意图

体复合物的重要细胞,已感染了病毒的巨噬细胞可能降低了它们清除病毒的能力,因而有助于持续性病毒血症。

总之,由于某些病毒直接在淋巴细胞及巨噬细胞中生长繁殖,从而直接破坏了机体的免疫功能。

七、由于长期带毒引起毒株或病毒抗原性的改变,机体难以清除病毒

最近曾有人报道,持续性感染有一部分可能属于温度敏感变异株。从 L 细胞带毒培养物中分离出来的新城鸡瘟病毒的所有毒株都是温度敏感变异株。某些体内的持续性感染可能有相同的解释。特别有兴趣的是与中枢神经系统慢病毒感染有关的观察,即某些呼肠病毒的温度变异株可在田鼠脑内造成持续性感染。

另一个证据是,无论是 Visna 或 SSPE 病毒,由于它们在中枢神经系统长期寄生,生物学特性发生了改变,特别是病毒抗原性的变异,致使机体已产生的免疫反应物质,如抗体及致敏淋巴细胞等,不能将其清除。因此,病毒可持续在体内存在。

八、寄主的免疫缺陷及其它有关免疫学因素

进行性多灶性白质脑病主要侵犯年龄较大,且患有各种恶性起源的淋巴增生性疾病,以及粟粒性结核等,这都表明机体处于免疫缺陷状态。因此认为,宿主的免疫缺陷与机体对各种病毒易感有关,但仅由此提出的问题,远远超过所能解决的问题。因为在临床上见到直接受免疫抑制剂或继发免疫缺陷的病人大大超过进行性多灶性白质脑病患者人数。现今通过流行病学调查,发现 JC 病毒及 SV40 是普遍存在的,而多灶性白质脑病患者却很少。或许是在脑内有少量病毒潜伏,在机体

免疫功能受抑制时活跃起来引起疾病。现今已由灵长动物大脑中分离出许多不同种类的病毒因子, 因之很自然的推想到人脑也可能寄生有某些病毒丛。

尚有一些其它慢病毒引起的疾病, 以具有异常的免疫学表现为特征, 在这方面, 亚急性硬化性全脑炎(SSPE)是值得考虑的。病人血清中常有过量的麻疹病毒抗体, 在脑脊液中还发现有麻疹病毒的血凝抑制和补体结合抗体。这些抗体是由于病毒抗原持续存在, 不断刺激机体而产生的呢, 还是生物学上一种无能的免疫球蛋白? 目前尚未搞清。但对 SSPE 病人脑脊液中的 IgG 问题曾进行过研究, 发现 95% 的抗体来自脑及脑膜周围血管的单核细胞。目前虽然尚不知道这种抗体能否损害麻疹病毒所寄居的脑细胞, 但已证明麻疹抗体和补体能使在体外感染麻疹病毒的 HeLa 细胞发生免疫溶解。推想在体内亦可发生这种作用。

根据麻疹病毒慢性感染的旧鼠大脑实验模型来看, SSPE 可能与细胞免疫缺陷有关。人体感染麻疹时, 对无关抗原的细胞介导免疫常暂时受到抑制^[21], 结核菌素试验阳性者可能阴转。在麻疹暴发流行的人群中, 常见到结核病患者病情恶化。有人报道了四名 SSPE 患者, 他们对包括麻疹病毒皮试抗原在内的各种抗原的迟发变态反应均受到损害, 皮肤移植排斥反应延迟。不过也有人报道 SSPE (8 例) 病人对念珠菌素皮试皆为阳性, 而对麻疹抗原则呈阴性。

此外, 机体感染病毒后, 亦可直接使免疫系统或免疫反应受损。如风疹、白血病病毒可以影响体液免疫; 麻疹、水痘、肝炎病毒则影响细胞免疫; 麻疹、柯萨奇病毒又可影响网状内皮的吞噬作用。正由于免疫系统功能的受损, 反过来则更有利于病毒在体内持续存在。如麻疹病毒在淋巴样组织中复制, 因此特异的抑制了细胞介导免疫, 则有助于麻疹病毒在亚急性硬化性全脑炎病人人体内持续感染。又例如以壁虱为媒介的 KFD 组病毒也是感染淋巴组织的, 但它是特异的抑制了对 KFD 病毒的抗体反应, 因而亦有助于此病毒的持续感染。

九、遗传因素与持续性感染的关系^[6, 22]

Kuru 多见于成年妇女和儿童, 曾被认为与 Fore 族人一种特殊风俗使妇女和儿童感染机会较多有关。但最近对 Fore 族和无关邻人的血型 and 血清蛋白的研究中提示, 发病可能还与遗传因素有关。Kuru 具有明显的家族倾向已是早就知道

的事实。

最初认为 C-J 病是一种散在性疾病, 但从几个系谱中观察到, 家庭成员几代都遭受感染。病例分布与常染色体显性遗传相一致。

在绵羊和小鼠中发生的羊瘙痒病被认为是受等位基因控制的。在英国自然发生的羊瘙痒病是取决于常染色体隐性基因纯合子。通过动物实验性传递也可说明这一问题, 如啮齿动物对羊瘙痒病是易感的, 但豚鼠及家兔则不易感。

貂的阿留申病也是与遗传有关的一种病毒传染病。兽毛的阿留申颜色为“aa”, 作为常染色体隐性特征遗传, 只有这种颜色的貂才患病。关于此病的发病机制并不太清楚, 值得注意的是, 所涉及的“aa”、“Aa”或“AA”的基因型, 其病死率是不同的。具有“aa”的貂常在 150 天内死亡, 而“Aa”和“AA”动物半数以上能活一年或更长时间。

现今证实病毒在机体内持续存在的方法, 一种是应用电镜、免疫电镜对一些慢性疾病(如 SSPE、进行性多灶性白质脑病、Visna 等)感染细胞进行病毒体、病毒核壳体及包涵体观察; 另一种方法是通过疾病的自然传播或实验性人工转移来进行研究, 如羊瘙痒病、Kuru 及 C-J 病等。

概括上述, 形成病毒持续性感染的机制, 首先是持续性病毒感染宿主的方式特殊——整合作用或稳定状态感染, 病毒致病性较低, 对寄生的细胞破坏较小较慢; 其次是受感染个体免疫功能存在缺陷或是与遗传因素有关; 在机体抗病毒感染方面的一些重要免疫学因素, 如特异性抗体、干扰素、细胞介导免疫、淋巴细胞及巨噬细胞等功能的失效或降低是形成持续性病毒感染的原因。

参 考 资 料

- [1] Fenner, F. et al.: *The Animal Viruses*, p. 452, Academic Press, New York & London, 1974.
- [2] Muller, W. K.: *Scientific Foundations of Neurology* p. 495, Eds. Critchley, M. O., Leary, J. L. & Jennett, B. L., Williams Heinemann Medical Books Ltd, 1972.
- [3] Adams, J. M.: *West J. Med.*, **122**: 380, 1975.
- [4] 水谷裕通: 内科, **35** (2): 227, 1975.
- [5] 黒岩义五郎: 内科, **35** (2): 234, 1975.
- [6] Fuccillo, D. A. et al.: *Ann. Rev. Microbiol.*, **28**: 231, 1974.
- [7] Gibbons, R. A. & Hunter, G. D.: *Nature*, **215**: 1041, 1967.

- [8] Weiner, L. P. et al.: *Arch. Neurol.*, **29**: 1, 1973.
- [9] Weiner, L. P. et al.: *New Engl. J. Med.*, **286**: 385, 1972.
- [10] Johannes, R. S. & Sever, J. L.: *Ann. Rev. Med.*, **26**: 589, 1975.
- [11] Koprowski, H. & Jatz, M.: *Cinical Virology*, p. 242, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto. 1970.
- [12] 东昇, 石田名香雄: 新ウイルス学, p. 211, 朝倉書店, 1972。
- [13] Aeton, J. D. et al.: *Fundamentals of Medical Virology*, p. 165, Lea & Febiger & Philadelphia, 1974.
- [14] Rawls, W. E.: *Progr. Med. Virol.*, **10**: 278, 1968.
- [15] Bleich, H. L. & Boro, E. S.: *New Engl. J. Med.*, **293** (3): 132, 1975.
- [16] Bardana, E. J. & Pirofsky, B.: *West J. Med.*, **122** (2): 130, 1975.
- [17] Hollinger, F. B. et al.: *Arthritis Rheum.*, **14**: 1, 1971.
- [18] Panem, S. et al.: *New Engl. J. Med.*, **295** (9): 470, 1976.
- [19] Mims, C. A.: *Progr. Med. Virol.*, **18**: 1, 1974.
- [20] Bellanti, J. A.: *Immunology*, p. 269, W. B. Saunders Co., 1971.
- [21] Armstrong, R. W. & Merigan, T. C.: *J. Gen. Virol.*, **12**: 53, 1971.
- [22] Porter, D. D. et al.: *J. Exp. Med.*, **130**: 575, 1969.
- [23] Munter, T. P. et al.: *J. Infect. Dis.*, **132** (1): 75, 1975.
- [24] Whitaker, J. N. et al.: *Ner Engl. J. Med.*, **287**: 864, 1972.

更 正

1977 年第 17 卷第 2 期

第 174 页“直接荧光抗体技术在婴幼儿腺病毒肺炎早期和快速诊断上的应用”一文之图版。图 2 应与图 3 对调。