

## 我国医学病毒学发展简况

赵锦铭<sup>\*\*</sup>, 张 霆

(北京首都儿科研究所病毒学研究室, 北京 100020)

### Research Advances of Medical Virology in China

ZHAO Jin-ming, ZHANG Ting,

(Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

关键词: 医学 病毒研究 发展

中图分类号: Q939.4

文献标识码: A

文章编号: 1003-5152(2004)03-0293-05

在党和政府的关怀下,我国医学病毒获得迅速发展,由弱到强,由小到大,由个别地区到全国许多地方开展医学病毒工作,取得一个又一个的成就。过去危害人类健康的天花、麻疹、小儿麻痹、病毒性肝炎、病毒性肺炎、病毒性脑炎、病毒性腹泻、流感等病毒性疾病得到不同程度的控制,有的已被消灭,为保障人民的健康做出了应有的贡献。自上一世纪 80 年代开始,我国医学病毒研究由经典病毒学时代步入分子病毒学时代。分子病毒学的兴起,在阐明病毒基因及其产物的结构和功能的基础上,有可能揭示病毒感染分子病理的本质,从而为采用新的思路有效诊断、防治和控制病毒感染提供了可能性。

已从急性呼吸道感染患者中分离出常见呼吸道病毒并阐明其病因。人类患急性呼吸道感染次数是患各种疾病之首,已证明急性呼吸道感染多数由病毒引起,尤以流感病毒引起的流行性感冒流行对人类生命健康影响最大,我国许多病毒界的前辈或多少的都从事过流感病毒的研究。早在上个世纪 50 年代中,我国就成立了国家流感中心室,对流感病毒引起流感进行病原学、流行病学、病毒特性、疫苗等方面的研究。以朱既明院士为首的科学家发现 1957 年、1968 年、1977 年引起世界流感流行的甲型流感病毒 3 个亚型,推动了全国流感的防治研究。上个世纪 80 年代中期郭元吉教授又开展了流感病毒的生态学研究,成立了全国流感监测网,并发现动物流感病毒传人病例,为控制流感做出贡献。

1958 年冬我国北方地区流行中毒性小儿肺炎,病死率高(20%),严重危害小儿身心健康。以朱既明和任贵方教授为首的科学家搞清了小儿中毒性肺炎是由 3、7 型腺病毒引起的,从而揭开了儿科单位研究小儿急性呼吸道感染(尤其是肺炎)的病毒病因工作的序幕。随之,中国医学科学院儿科研究所、吉林医大等单位对小儿肺炎进行了腺病毒病原、病毒特性、流行病学调查、临床、诊断等进行广泛长期的研究。1962—1964 年侯云德院士率先在我国开展副流感病毒研究,成功地从小儿急性呼吸道感染患者中分离出副流感病毒 1-4 型并证明其病因作用。

在上个世纪 70 年代初期防治“老慢支”会战时,军事医学科学院微生物流行病学研究所朱关福教授等从感冒患者中分离出冠状病毒和鼻病毒,并对鼻病毒进行初步分型。1975 年中国人民解放军昆字 323 部队首次报道从 1972~1974 年间收集的感冒和肺炎患儿中分离出 6 株合胞病毒,1977 年中国医学科学院儿科研究所也报道,从毛细支气管炎患儿中分离出合胞病毒。因此,到 70 年代中期,我国已相继从急性呼吸道感染患者中分离出引起呼吸道感染的常见呼吸道病毒并进行了病毒病因相关性研究。

2002 年冬季我国广东省部分地区突发 SARS 疫情,短短数月,疫情扩散到我国内地 24 个省、市、自治区,严重危及人民身心健康。我国科学家象世界上科学家一样,不怕困难,勤奋工作,在香港大学之后,很快找出 SARS 的病原,并对 SARS-CoV 的病毒形态、分子生物学、血清学、动物试验、病

收稿日期: 2004-03-20

<sup>\*\*</sup> 通讯作者: 赵锦铭 (1936-), 男, 江苏省籍, 研究员, 中华医学会北京分会病毒专业委员会主任委员。  
Corresponding author. Tel: 010-85638400, Email: cip623@yahoo.com

毒来源等进行了广泛研究,并在国际上成功地研制出 SARS 灭活疫苗,现已进入临床试验。此过程中香港大学、军事医学科学院、中国疾病预防控制中心、北京生物制品研究所等工作出色。

麻疹是小儿的一种急性传染病,小儿普遍易感。在麻疹疫苗应用前,我国就采用母血来预防接触麻疹患者的易感小儿;此外,对麻疹病毒进行了深入研究。于 1965 年由北京、上海、长春生物制品研究所自行研制成功麻疹疫苗,经广泛接种,我国麻疹的发病率大幅度下降。在防治麻疹工作中,诸福棠、黄祯祥院士、章以浩、张菁、俞鼎新教授等作了大量有益的出色工作。

在肠道病毒研究工作方面,成绩突出。早在上个世纪 50 年代中期,顾方舟、闻仲权、董德祥、曾毅教授等就开始研究脊髓灰质炎病毒,并研制与试用脊髓灰质炎病毒(Polio)减毒活疫苗,为我国消灭此病毒传播打下基础。由于广泛接种脊髓灰质炎减毒活疫苗,我国脊髓灰质炎发病人数逐年下降,并于上个世纪九十年代中期消灭本土脊髓灰质炎病毒野毒株传播。

1979 年,中国医学科学院医学生物研究所苏诚钦教授等率先搞清云南林场急性心肌炎患者 CoxA9 的病毒病因,推动了我国对心肌炎的病毒病因研究。首都儿科研究所组织了九省市儿科单位心肌炎协作组,并开展病毒病因、发病率和临床防治方面的研究,引起人们关注肠道病毒与人类疾病的关系。上个世纪 80 年代中期我国发现 ECHO3 型病毒引起纸坊病;以及山东、延边地区由肠道病毒引起的脑炎,弄清 CA16、EV71 引起手足口病在我国的流行;EV70、CA24V 引起我国的 4 次急性出血性结膜炎较大流行。由此可见,肠道病毒与人类许多疾病密切相关。

我国是一个肝炎大国,有甲、乙、丙、丁、戊型肝炎等,人群乙型肝炎表面抗原携带率高达 10%。就研究肝炎的单位、人员而言,为我国研究病毒病之首。以研究肝炎的历史长短而论,应推以中国预防医学科学院病毒研究所刘崇柏教授为首的肝炎研究室,以及中国药品生物制品鉴定所、北京生物制品研究所、上海医科大学、浙江医大传染病研究所、重庆医科大学、北京医科大学等单位作了大量有益的工作。以赵铠院士和李河民教授为首科学家在我国研制成功乙肝血源性疫苗,接种后产生良好免疫效果。浙江医科院毛江森院士和中国医科院医学生物所董德祥教授研制成功甲型肝炎病毒减毒活疫苗,已投放市场使用。由于广大科学家

的协作研究,搞清楚了 1988 年上海甲肝的流行和 1986-1987 年新疆等地戊肝流行。刘崇柏教授在乙肝的流行病学方面、闻玉梅院士在乙肝病毒分子生物学方面、庄辉院士在戊肝、庚肝研究方面取得突出的成绩。

病毒性腹泻是人类,尤其是儿童中的多发病,它是仅次于急性呼吸道感染的第二位常见多发病。继 1973 年国外发现轮状病毒是婴幼儿病毒性腹泻的主要病原后,1979 年我国庞其方教授也用电子显微镜从腹泻患儿大便中检出轮状病毒,从此小儿腹泻中轮状病毒感染的研究就象雨后春笋一样的发展。接着有轮状病毒分型、分子生物学、分子流行病学、血清流行病学不同 RNA 片段的克隆、表达、测序等工作的开展,基因工程疫苗的研制工作。白植生教授等研制成功轮状病毒减毒活疫苗已投放市场。值得提出的是,1982-1983 年我国东北、西北矿区工人中爆发急性非细菌性腹泻,洪涛院士等研究其病因,并首次在国际上发现成人轮状病毒,为中国腹泻病毒研究在国际上争得一席之地。至此证明我国成为世界上唯一同时有 A、B 组轮状病毒流行的国家。

虫媒病毒研究成绩显著。我国南方广大地区蚊子密度高,解放前乙型脑炎病毒感染普遍,危害严重,因此,我国医学病毒的研究首先是从虫媒病毒研究开始的。很多病毒学家(如:黄祯祥、黄志尚、王逸民、沈鼎鸿、王用辑、魏文彬、吴皎如、王美先、余永新等)都做过乙型脑炎病毒的工作,以黄祯祥院士为首的研究组,在乙型脑炎病毒病原、病毒特性、流行病学、传播媒介、中间宿主以及疫苗研制都做了大量工作,取得许多突出成绩。俞永新院士等在国际上首先研制成功乙脑病毒活疫苗,已在国内广泛应用,国外部分使用,用已生产的弱毒株得到 WHO 认可,已被列入 WHO 指定的乙脑活疫苗生产指南。后来病毒病预防控制所还继续发现了一些新的虫媒病毒,如 Colti、Sindbis 病毒等。1980 年,军事医学科学院微生物流行病学研究所阎国珍教授等成功地从病人中分离出 4 个型登革热病毒,还有中山医科大学等单位对登革热的病毒病因、病毒特性、流行病学、疫苗研制做了大量的工作,并测定了部分型别的 RNA 全序列。此外,我国还对森林脑炎等虫媒病毒进行了研究。由于我国乙脑疫苗由鼠脑型改用成细胞型,使接种疫苗的副反应发生率下降,同时预防效果增强。采用广泛接种疫苗,加上消灭传播媒介,使我国乙脑的发病率大幅度降低。随着研究深入、分子生物学技术的应

用, 预料旧的虫媒病毒病将得到控制, 还可能发现新的虫媒病毒感染病。

我国是一个流行性出血热(肾综合性出血热)的高发国家。全国 32 个省市中有 29 省市有病例报道。世界上流行性出血热病例中 90% 发生在我国。自南韩李镐旺教授发现流行性出血热病毒不久, 1981 年宋干、严玉辰、杭长寿教授就在国内分离出第 1 株病毒, 洪涛院士在出血热病毒形态方面做出了突出的成绩。其后不少单位及人员, 如北京的李仲铎, 西安的杨为松、浙江的朱智勇、湖北的向近敏教授等也开展了出血热及其病毒的研究。他们的研究, 阐明我国流行性出血热的类型及中间宿主。疫苗研制取得突出成绩。余永新、朱智勇、宋干等在国际上首先研制成功流行性出血热病毒细胞灭活疫苗, 并投入大面积应用, 对控制我国的出血热流行起了重要作用。

肿瘤的起因一直为世人关注, 我国医学病毒工作者也十分关心此项研究, 并取得突出成绩。在发现 12 型腺病毒可引起地鼠发生肿瘤后不久, 我国曾毅院士就开展 18 型腺病毒致瘤研究, 发现腺病毒 18 型也能诱发正常地鼠细胞恶性转化。1973 年又从事鼻咽癌(NPC)与 EBV 关系研究, 相继南方不少单位和人员也从事此研究工作。经多年研究, 曾毅院士在国际上首先阐明 EBV 与 NPC 发生、发展密切相关, 还提供了一套诊断 EBV 感染的特异简便技术, 使早期诊断率从 20%~30% 上升到 80%~90%, 首次证明 EB 病毒在促癌物的协同下能诱发鼻咽癌、T、B 淋巴瘤, 首次证明 HBV 与黄曲霉素协同作用, 大大促进诱发人胚肝细胞癌变。还开展人乳头瘤病毒与人宫颈癌、食管癌、膀胱癌等方面的研究, 此外许多单位相继从事此研究工作。曾毅院士还发现南方不少植物、中药有类似 TPA(佛波醇二酯)的促癌作用。这些结果给中草药的生产、制造提出了一个新课题, 也给我国中草药进入世界大市场亟需解决的问题之一。此外, 曾毅院士还在我国首先开展人白血病病毒(HTLV-1)致成人 T 细胞白血病的研究, 以及此病毒感染的流行病学研究。有不少单位从白血病患者中分离出疱疹 6、7 型病毒, 尤以南京的姚堃教授做了大量有益的工作。

自 1981 年发现世界上第一例艾滋病后, 艾滋病象世界瘟疫一样逐渐迅速地由非洲向其他地方扩展, 亚洲地区呈迅速增长的势头, 严重的威胁着我国。曾毅院士领导的研究组, 于 1984 年进行了 HIV 血清学普查, 证明 HIV 于 1982 年进入我国,

1983 年首次感染外国公民, 其后又成功地在国内分离出第一株病毒。鉴于艾滋病的威胁, 卫生部成立了艾滋病防治组织, 负责全国艾滋病防治工作。中国预防医学科学院成立了艾滋病参比中心实验室。以曾毅院士、邵一鸣教授为首的研究组摸清云南艾滋病的来源、分布、流行病学、HIV 的特性、亚型、分子流行病学, 为我国控制 HIV 感染流行提供了理论依据。

现已证明疯牛病是由朊病毒引起。疯牛病的流行, 使畜牧业蒙受重大损失, 此病也成为各国科学界和政府部门关怀的重点, 严把进口关, 严防输入病例。朊病毒属于慢病毒, 早在 20 年前, 洪涛院士就着手研究慢病毒, 不久引进羊搔痒病病毒, 制成动物模型, 进行病毒特性研究, 开办讲习班, 成立协作组, 又引进人才, 进一步推动朊病毒的研究。

在我国医学病毒学五十年的发展过程中, 侯云德院士作出了卓越贡献。早在上个世纪 70 年代初, 侯云德院士非常有远见地开展了中西医结合防治感冒、气管炎的研究工作, 首先在国内研制成了人白细胞干扰素, 并与中药黄芪联用可成功地预防感冒、气管炎。上个世纪 80 年代初他在国内首先开展了病毒分子生物学研究, 创建了第一个病毒基因工程国家重点实验室, 成功地研制出基因工程干扰素, 获得批准生产并投放市场。带动了我国医学病毒学由经典病毒学时代推向分子病毒学时代, 其后又研制了许多基因工程细胞因子, 培养了一大批中青年医学病毒学工作者, 不少成为不同学科技术带头人。

在这 50 年内, 我国先后出版了不少有关医学病毒学的书籍。如上一世纪 50-60 年代的脊髓灰质炎手册、流行性流感诊断手册、病毒性疾病诊断手册; 70 年代呼吸道病毒感染诊断手册、常见病毒病实验技术; 80 年代有病毒基因工程的原理与方法; 90 年代以来有医学病毒基础与实验技术、医学病毒学、分子病毒学、现代临床病毒学、现代医学微生物学、医学分子病毒学、分子克隆、分子生物学等方面的书籍, 对医学病毒学的发展起到了推波助澜的作用。

总之, 我国医学病毒学在党和政府的关怀下, 获得突飞猛进地发展, 取得许多可喜的成就, 为防治我国常见病、多发病做出了贡献。

回顾过去, 展望未来。尽管过去 50 年来我国医学病毒取得长足发展, 成绩突出, 但鉴于我国幅员广阔、气候条件复杂、人口众多、经济发展不平衡, 许多病毒病如病毒性肝炎、病毒性脑炎、病毒

性肺炎、病毒性腹泻、流行性感、艾滋病，虫媒病毒病等等，或有的危害严重，或有的尚未能完全控制，要达到完全控制病毒病，尚有许多工作要做，仍然是任重道远。

今后要加强对常见的、多发的病毒性疾病进行病毒病因的检测。在自然界中，同一病毒可以引起不同的临床表现，同一临床表现可由不同病毒引起，是客观存在的现象。在过去对一些临床表现进行病毒检测的基础上，继续做这项工作，进一步阐明不同病毒与各种临床表现的关系，为防治病毒感染提供理论依据。为此必须大力发展临床病毒学，建立临床病毒实验室，尤为重要是建立地区性临床病毒诊断中心，担负起地区内不同病毒感染的实验诊断。预料对不同临床表现病例的病毒检测，有可能还会发现引起人类疾病的新病毒。这次 SARS-CoV 即为典型事例。

继续加强对肿瘤病毒病因研究。有报道我国每年死于肿瘤的病人达 50 万人之多，而肿瘤中约 15% 与病毒有关，现研究病毒与肿瘤关系的力量还不强大、人员不多、机构有限、经费不充足，值得今后进一步加强。

为明确各种临床表现的病毒病因，首要任务必须明确病毒感染，因此诊断试剂、诊断技术成为关键。现有诊断试剂，或是敏感性和特异性还不强，或是价格高，或是未形成商品化的批量生产，因此研制新的简便特异敏感的诊断技术、诊断试剂也成为今后的一个重要任务。

研究病毒特性，特别是研究病毒基因的结构与功能应继续加强。它为寻找新的抗病毒手段提供理论基础，也为基因工程疫苗提供基础，还为改造现有疫苗提供理论基础；另外有助于揭示病毒感染的分子病理本质，也为发现新的病毒、诊断、防治思路提供了可能性。相信 21 世纪医学分子病毒学将会对防治病毒感染做出新贡献。

继续加强对抗病毒药物研究。虽然过去在抗病毒药物方面做了许多卓有成效的工作，成绩明显，但现有抗病毒药物远远不能满足临床需要，仍需进一步加强研究，寻找新药。中医药在我国人民与疾病斗争中发挥了巨大作用，仍应继续发扬，努力挖掘。希望中医药在病毒性疾病的防治方面发挥更大作用。

**致谢：**衷心感谢顾方舟、曾毅、闻玉梅、俞永新、庄辉院士，姚焜教授审阅、指导并提供资料，以及杭长寿、杨佩英、宋燕燕，等教授提供的帮助。

## 参考文献

- [1] 朱既明. 解放以来流行性感冒研究的成就[J]. 中华内科杂志, 1960, 8 (1): 16-22
- [2] 朱既明, 黄永城, 孙丹枫, 等. 婴幼儿中毒性肺炎的病原学研究[J]. 微生物学报, 1963, 9: 26-29
- [3] 任贵方, 戴莹, 等. 关于腺病毒婴幼儿肺炎若干问题的探讨[J]. 中华医学杂志, 1962, 48 (2): 71-76
- [4] 侯云德. 1962-1964 年北京地区小儿急性呼吸道感染病毒性病原的初步探讨[J]. 流行病防治研究, 1973, 3: 157-164.
- [5] 赵锦铭, 张梓荆, 王之祿, 等. 急性呼吸道感染的病毒病因研究概况[J]. 中华儿科杂志, 1979, 17 (3): 142-146.
- [6] 中国人民解放军后字 236 部队感冒防治组. 冠状病毒及鼻病毒混合标本的分离[J]. 微生物学通报, 1976, 3 (1): 24-25.
- [7] 中国人民解放军昆字 323 部队感冒气管炎病毒组. 呼吸道合胞病毒的分离及其生物学形状的研究[J]. 微生物学报, 1975, 15 (2): 125-132.
- [8] 中华医学会 中华中医药学会. 传染性非细菌性肺炎(严重急性呼吸综合征, SARS) 诊疗方案[J]. 中华医学杂志, 2003, 83 (19): 1731-1752.
- [9] 黄祯祥, 贾秉义, 诸福棠, 等. 麻疹减毒活疫苗的研究. I. 不同的代数及不同剂量的人羊膜细胞减毒活疫苗的致病性及免疫性[J]. 中华医学杂志, 1961, 47 (6): 341-345.
- [10] 俞鼎新, 余贺, 张菁. 麻疹减毒活疫苗(组织细胞培养)的研究. I. 临床血清学反应和流行病学效果的初步观察[J]. 中华医学杂志, 1962, 48 (2): 207-213.
- [11] 章以浩, 吴绍沅, 朱既明, 等. 麻疹病毒减毒过程的观察[J]. 微生物学通报, 1966, 12 (1): 15-23.
- [12] 顾方舟, 肖继何, 朱德钟, 等. 上海市脊髓灰白质炎病毒的分离与定型[J]. 中华寄生虫病传染病杂志, 1958, 4: 228-231.
- [13] KU FANG-CHOU (顾方舟), CHANG PING-JUI (张炳瑞), CHENG YUAN-LIN (郑元林等). A large-scale trial with live poliovirus vaccine (Sabin's strain) prepared in China[J]. Chin Med J, 1963, 82(3):131-137.
- [14] 苏诚钦, 秦田生, 周德久, 等. 成人柯萨奇 A9 型病毒感染心肌炎[J]. 中华医学杂志, 1980, 60: 345-348
- [15] 赵锦铭, 邓洁, 陈楷平, 等. 我国儿童腹泻中轮状病毒感染的研究[J]. 中华流行病学杂志, 1989, 10 (特刊 11): 8-13.
- [16] Hung T, Chen G M, Wang C G, et al. Rotavirus-like agent in adult non-bacterial diarrhea in China [J]. Lancet, 1983, 2(8358):1078-1079
- [17] Zheng B J, Ng M H, He L F, et al. Therapeutic efficacy of hepatitis B surface antigen-antibodies-recombinant DNA composite in HBsAg transgenic mice[J]. Vaccine 2001, 19: 4219-4225.
- [18] Xu L, Zheng H Y, Li W, et al. A Single Amino Acid in the Reverse Transcriptase Domain of Hepatitis B Virus affects virus Replication Efficiency[J]. J Virol, 2001, 75(23): 11827-11833.

- [19] 庄 辉, 李 凡, 朱永红, 等. 戊型肝炎病毒中国株结构区 ORF2 cDNA 的克隆及其表达[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1995, 9 (4): 299-302.
- [20] 朱晓洁, 庄 辉, 朱万孚, 等. 七株急性散发性戊型肝炎病毒部分核苷酸序列分析[J]. 中华医学杂志, 1997, 17 (5): 447-450.
- [21] 黄楨祥, 王逸民. 北京市流行性脑炎病毒的分离与鉴别[J]. 中华医学杂志, 1951, 37: 280-286
- [22] 俞永新, 敖 坚, 雷文绪, 等. 流行性乙型脑炎病毒的变异, III 通过地鼠肾细胞后对小白鼠及恒河猴的毒力和免疫力[J]. 微生物学报 1962, 8 (3): 260-266.
- [23] 俞永新, 武佩芬, 敖 坚, 等. 流行性乙型脑炎病毒免疫原性好和高度减毒活疫苗病毒株的筛选[J]. 中华微生物和免疫学杂志, 1981, 1 (2): 79-84.
- [24] 宋 干, 杭长寿, 裘学昭, 等. 流行性出血热病原学研究: 用非疫区黑线姬鼠分离病毒及其特异性检查[J]. 中国医学科学院学报, 1982, 4: 73.
- [25] 洪 涛, 主编, 流行性出血热图谱 (中英文版) [D]. 北京: 科学出版社, 1998.
- [26] Tang DJ, OU G, Zeng Y. *et al.* Surveillance and care of four Chinese hemophiliacs with HIV infection [J]. Chin Med J, 1993,8:41-43.
- [27] Liu Z S, Liu Y F, Zeng Y. Studies on human nasopharyngeal malignant lymphoma and undifferentiated carcinoma by the synergetic effect of EB virus and tumor promoter [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1998, 124:541-548 .
- [28] Zeng Y, Wu Z. Control of AIDS Epidemic in China [J]. Bull Chin Acad Sci, 2000, 14(2):106-110.
- [29] Shao Y M, Zhao Q B, Wang B, *et al.* Sequence analysis of HIV env genes among HIV infected drug injecting users in Dehong epidemic area of Yunnan province, China [J]. Chinese Journal of Virology. 1994, 10(4): 291-299.
- [30] 姚 堃, 任 强, 彭光勇, 等. 人类疱疹病毒 7 型南京株的分离及初步鉴定[J]. 南京医科大学学报, 1998, 18: 170-172.
- [31] 姚 堃, 彭光勇, 任 强, 等. 人类疱疹病毒 6、7 型体外感染淋巴细胞对 CD 抗原表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2000, 16: 255-258.
- [32] 侯云德. 分子病毒学[M]. 北京: 学苑出版社, 1990 年.
- [33] 闻玉梅. 现代医学微生物学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999.