



警惕 Zika 病毒, 公众无需恐慌

许黎黎, 秦川

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 北京 100021)

【摘要】 2015年底至今, Zika病毒在多国流行, 关注升温。Zika病毒感染为伊蚊传播疾病, 极有可能与新生儿小头畸形症有关, WHO建议孕妇要特别注意防止蚊虫叮咬。目前, 除台湾省出现一例泰国籍输入病例外, 我国大陆地区还没有 Zika病毒感染的病例报道。伊蚊在我国台湾、海南、广东、广西、云南、福建等地在内的北纬 25 度以南的亚热带地区广泛存在, 这些地区具有 Zika病毒感染扩散的潜在风险。我们已提前做好资源和技术储备, 应对可能出现的输入性病例, 公众无需过于恐慌。

【关键词】 Zika病毒; 伊蚊; 动物模型; 技术储备

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 02-0087-04

doi: 10.3969.j.issn.1671-7856.2016.02.018

Be vigilant for Zika virus, no need to panic

XU Li-li, QIN Chuan

(Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Centre, Peking Union Medical Collage (PUMC), Beijing 100021, China)

【Abstract】 The outbreaks of Zika virus infection in different regions of the world underscore the potential for the virus to spread further in the Americas and beyond. Zika is a mosquito-borne Flavivirus and is transmitted by Aedes spp. mosquitoes. It has been reported recently that Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly, and WHO encourages pregnant women in countries at risk MUST protecting themselves from mosquito bites. Until now, there is no imported case in China. We have established resource and technology storage to reply to the potential Zika cases in the future, therefore, people do not need to panic in China.

【Key words】 Zika virus; Aedes spp. Mosquitoes; Animal model; Technology storage

2015年12月1日, 世界卫生组织、泛美卫生组织发布了关于寨卡病毒(Zika virus)的全球警告。在警告中, 世界卫生组织第一次正式承认, 在巴西传播的 Zika病毒可能与新生儿小头畸形症有关, 并建议孕妇要特别注意防止蚊虫叮咬。Zika病毒感染为伊蚊传播疾病, 目前除台湾省出现一例泰国籍输入病例外, 我国大陆地区还没有 Zika病毒感染的病例报道。然而, 伊蚊在包括台湾、海南、广东、广

西、云南、福建等地在内的我国北纬 25 度以南的亚热带地区广泛存在, 这些地区具有 Zika病毒感染扩散的潜在风险, 且该病目前没有疫苗预防, 也没有特效药物治疗。我国科研工作者已未雨绸缪的对 Zika病毒的易感宿主、动物模型、检测手段等进行了技术储备, 充分应对可能出现的输入性感染病例, 此外, Zika病毒仅能在人体内引起自限性疾病, 人感染后可获得持久的终生免疫, 目前尚无患者死

【基金项目】 十三五科技重大专项(2016ZX10004-501-003-010); 国家自然科学基金(31370203); 卫计委公益性行业专项(201402001)。

【作者简介】 许黎黎, 副教授, 硕士生导师。E-mail: xull@cnilas.org。

【通讯作者】 秦川, 教授, 博士生导师。E-mail: qinchuan@cnilas.org。

亡的报道,因此公众不必过于恐慌。但前往 Zika 病毒流行的国家或地区旅游时,务必要做好防蚊措施以防止被叮咬。

1 Zika 病毒简介

“Zika”是乌干达语,意为“杂草”。1947 年,一只生长于乌干达杂草丛中、准备用于黄热病研究的恒河猴(*Rhesus macaque*)出现发热的症状,研究者从这只猴子血清中分离到一种病毒,于 1952 年正式命名为 Zika 病毒。1954 年,尼日利亚首次证实了 3 例人 Zika 病毒感染病例^[1]。Zika 病毒从被发现至 2007 年以前,被证实的人类感染病例仅 14 例。2007 年 4-7 月,位于西太平洋密克罗尼西亚的雅浦(Yap)岛上 185 例患者感染了 Zika 病毒,成为有史以来最大的一次 Zika 病毒人类感染疫情^[2],从此,Zika 病毒开始在非洲和亚洲以外的多国流行^[3]。2007 年以后,泰国、柬埔寨、印度尼西亚等国出现一些散发病例,但均未引起大规模流行疫情。2014 年以来,Zika 病毒再次受到人们关注。2013~2014 年,法属波利尼西亚约 11% 的居民被感染。2015 年已经在 9 个国家发现了感染 Zika 病毒的病例,分别是巴西、智利的复活节岛、哥伦比亚、萨尔瓦多、危地马拉、墨西哥、巴拉圭、苏里南和委内瑞拉。台湾“卫福部疾管署”2016 年 1 月 20 日发布岛内首例 Zika 病毒境外移入个案,患者为 24 岁泰籍男子,于 1 月 10 日入境时因发烧被拦检,检验确定感染 Zika 病毒。目前该患者状况稳定,恢复情形良好。台湾疾管署已将 Zika 病毒感染列为第二类法定传染病,同时提升中南美与加勒比海地区旅游疫情建议为警示(Alert);东南亚的柬埔寨、印度尼西亚、泰国、马来西亚、菲律宾及马尔地夫为注意(Watch)。

Zika 病毒为单股正链 RNA 病毒,属于黄病毒科(Flaviviridae)、黄病毒属(Flavivirus),主要通过伊蚊(*Aedes spp.*)叮咬在人和动物间传播,属于人畜共患疾病。除人类和蚊子外,Zika 病毒还可感染以猴子为代表的非人灵长类,并在非洲和亚洲南部的一些国家和地区的猴子中广泛流行^[4]。

Zika 病毒感染为自限性疾病,人被带毒伊蚊叮咬后,潜伏期达 3-12 天,四分之一的病人可能不会出现任何症状,通常出现的轻微症状可持续 2-7 天,其临床表现与登革热和基孔肯雅热等其他虫媒病毒感染类似,主要包括轻度发热、头痛、疲乏、皮

疹、关节痛、结膜炎、手掌和足底红肿、口唇干裂、舌红如草莓等,在临床诊断时很容易造成误诊,通常需要实验室血清学检测才能确诊^[5]。有报道称在 2013~2014 年爆发于法属波利尼西亚的 Zika 疫情中,有患者出现以格林巴氏综合征为代表的神经系统及自身免疫系统方面的并发症^[6]。然而,由于 Zika 病毒和其他黄病毒属成员具有共同的传播途径,因此存在共感染从而引发重症的可能性。

2015 年,巴西东北部集中爆发的新生儿小头畸形症,被证实极有可能与感染 Zika 病毒有关。WHO 报道称,截至 12 月 5 日,巴西 422 个县市报告了 1761 例小头畸形新生儿(其中 19 例死亡)。另外,有报道称 Zika 病毒还具有性传播的可能性^[7]。

研究表明,人被带毒伊蚊叮咬后,病毒首先感染叮咬处的树突细胞,然后进入淋巴结和血液进行增殖。与其他黄病毒不同的是,Zika 病毒能够在细胞核内复制^[8]。

2 Zika 病毒感染动物模型

目前尚无 Zika 病毒感染动物模型的相关报道,由于其与同为黄病毒属成员的登革热病毒在传播途径、自然宿主、所引起的临床症状等方面均较为相似,因此,登革热的动物模型情况对于我们建立 Zika 病毒动物模型很有借鉴意义。

免疫系统完整的成熟小鼠感染登革热后不会出现人类登革热的临床症状,而是发展为嗜神经疾病,对于 Zika 病毒而言,目前暂无法推测感染正常小鼠后的表现。缺失 IFN-I 型免疫系统的小鼠,如 IFN- α/β 受体基因敲除小鼠,可被登革热病毒感染并出现致死症状,IFN- α/β 受体基因敲除小鼠还被证实感染埃博拉病毒后也能导致致死症状的出现,而免疫系统完整的成熟小鼠对埃博拉病毒是完全不易感的。因此,IFN- α/β 受体基因敲除小鼠已被普遍认为是建立对正常小鼠不易感的病原动物模型的理想候选动物,当 Zika 病毒无法建立免疫系统完整的成熟小鼠模型时,我们可使用 IFN- α/β 受体基因敲除小鼠进行尝试。

开发临床病例表征与人类更接近的协同杂交(Collaborative Cross, CC)小鼠资源是目前建立疾病动物模型的研究热点和切入口。一项在 47 个 CC 小鼠种系中测试埃博拉病毒引发的宿主应答的研究证实,不同小鼠品系感染病毒后表现出的症状存在较大差异,从轻症到致死表现都存在,这些小鼠

很好的模拟了人类患者的不同病理过程。CC 小鼠包括数百种基因型不同的小鼠系,它们来自于八个原始种系:五个实验室品种(C57BL/6J, A/J, 129S1/SvImJ, NOD/ShiLtJ, NZO/H1LtJ)和三个源自野生小鼠的近交系(CAST/EiJ, PWK/PhJ, WSB/EiJ)。CC 小鼠能体现不同小鼠亚种的遗传学变异,其单核苷酸多态性是传统实验室小鼠的四倍。因此,使用不同品系的 CC 小鼠来验证其对 Zika 病毒的易感性,是建立轻症和重症 Zika 小鼠模型的最佳途径。

此外,以猴子为代表的非人灵长类是 Zika 病毒的自然宿主,因此也是研究 Zika 病毒感染的优良动物模型,它们在临床表征、组织病理等方面都与人类极为类似。在选择一种合适的非人灵长类模型时,动物的品种、性别、年龄,以及攻毒的途径、剂量,都必须列入重点挑选及考虑范围之内,因为这都是影响实验结果的关键因素。

3 Zika 病毒感染的预防、治疗和实验室检测

目前除台湾省出现一例泰国籍输入病例外,我国大陆地区还没有 Zika 病毒感染的病例报道,但尚无临床可用的 Zika 病毒特异性疫苗。Zika 病毒感染的预防措施与登革热相似,主要是消灭蚊虫,防止蚊虫叮咬。伊蚊为 Zika 病毒的最主要传播宿主,其主要分布于我国北纬 25 度以南的地区,包括台湾、海南、广东、广西、云南、福建等地,最易在室内外的积水中孳生。因此,要进一步加强宣传教育,提高居民防蚊灭蚊意识,翻盆倒罐,清除积水,及其他消毒、灭蚊的工作。同时,去疫情流行的国家或地区旅游时,应做好个人防护,防止蚊虫叮咬,包括穿着浅色长袖衣裤、身体裸露部位涂抹含有避蚊胺、派卡瑞丁、IR3535、柠檬胺等成分的防蚊水、睡觉时支起蚊帐等。如有发热、头痛以及红疹等症状或体征,应在入境时主动向口岸检验检疫机构申报,并尽快就医,就诊时应告知医师旅行史等相关讯息。若已确诊,发病一周内应尽量避免被蚊虫叮咬,防止疾病的进一步扩散。对于孕妇而言,建议应尽量减少甚至避免前往疫情地区的可能性。

对于存在 Zika 病毒潜在感染风险的国家 and 地区,WHO 于 2015 年 11 月发出呼吁,提出以下建议^[5]:(1)由于 Zika 病毒感染后的临床表现与其他虫媒病毒类似,应进一步提高实验室病原体的诊断及确诊能力;(2)建立针对出现神经系统及自身免

疫系统方面并发症的监测体系;(3)进一步优化加强政府宣传策略,提高居民防蚊灭蚊意识。

目前尚无针对 Zika 病毒感染的特效药物治疗方法,发病后主要为对症治疗,注意休息、多饮水,可服用对乙酰氨基酚或扑热息痛减轻发热和疼痛症状,在排除感染登革热之前,禁止服用非甾体类抗炎药,避免发生出血。

在进行临床诊断时,需与登革热、螺旋体病、疟疾、立克次体病、A 组链球菌感染、风疹、麻疹、细小病毒、肠道病毒、腺病毒和甲病毒属(基孔肯雅病、玛雅罗热、拉沙热、巴马森林病毒和辛德毕斯病毒)等鉴别诊断。目前主要的实验室诊断技术包括:

(1)RT-PCR:发病一周内,大部分患者血清中可检测出 Zika 病毒核酸。

(2)IgM 和中和抗体:在发病一周左右形成,但与其他黄病毒属成员,如登革热、西尼罗病毒等有交叉反应。

(3)蚀斑减少中和试验(plaque reduction neutralization):能够识别 Zika 病毒特异性中和抗体,避免其他黄病毒属成员交叉反应。

4 面对输入性 Zika 病毒感染的潜在威胁,我们已经做好哪些应急储备工作?

公共卫生事关国民健康维护、社会和谐稳定、国家安全强大、民族生存繁衍。美国国家卫生研究院过敏症和传染病研究所的科学家们在 2016 年 1 月份的《新英格兰医学杂志》(New England Journal of Medicine)上发表评述称:“Zika 病毒就摆在我们面前,随时可能形成传染性疾病大爆发的新局面。曾经相对不太重视的虫媒病毒大多局限于偏远的生态境地,如今却扩散为多发态势。对此我们必须赶紧着手相关的工作:病毒、生态学、昆虫学,以及病毒的储存宿主。当然还要制定更完善的公共卫生政策,控制虫媒病的扩散”^[9]。

SARS 爆发至今已过去 12 年,这也是我国卫生应急防控能力飞速发展的 12 年,我国应对新发再发传染病的预防与控制能力得到了长足的发展,未雨绸缪地开展针对具有潜在输入威胁的传染病的技术储备,是我国公共卫生体系的战略需求,也是疾控部门和科研工作者应尽的社会责任。从 2015 年 12 月 1 日 WHO 发布关于 Zika 病毒的全球预警通告至今,以中国医学科学院医学实验动物研究所为代表的科研工作者在病毒的宿主、动物模型、实验室检测方法等方面均进行了相应的技术储备,具体

包括:

(1) 宿主: 已对 Zika 的自然宿主伊蚊 (*Aedes spp.*)、易感细胞白纹伊蚊 (*Ae. albopictus*) C6/36 细胞进行了资源及接种技术储备, 已参考登革热建立了乳鼠病毒分离技术储备, 用于病毒的扩增培养;

(2) 动物模型: 已对易感动物恒河猴、IFN- α/β 受体敲除小鼠及多品系 CC 小鼠进行了资源储备, 能具备一定规模的供应能力, 用于病毒致病性研究, 及相关药物、疫苗的有效性评价;

(3) 实验室检测技术, 已对针对临床及动物模型 (主要为以小鼠为代表的啮齿类和恒河猴) 感染 Zika 病毒的灵敏、特异的 Real-time PCR 检测引物和探针进行了资源及技术储备, 用于临床样本及动物模型中 Zika 病毒的检测与鉴定。

基于以上储备工作, 在同时做好出入境监测工作的基础上, 我们有信心在面对可能输入的 Zika 病例时, 在成功狙击埃博拉、中东呼吸综合征等输入性新发再发传染病的经验积累上, 科学、有序、从容的应对, 向我国人民、向全世界交出令人满意的业绩。广大群众也应相信国家政府已全面提升的传染病应急处置能力, 不传谣不恐慌, 传递正能量。

参考文献:

[1] Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations

and serological specificity [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1952, 46(5): 509-520.

[2] Duffy MR, Chen TH, Hancock WT. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia [J]. N Engl J Med, 2009, 360(24): 2536-2543.

[3] Hayes EB. Zika virus outside Africa [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(9): 1347-1350.

[4] Kirya BG. A yellow fever epizootic in Zika forest, Uganda, during 1972: Part 1: Virus isolation and sentinel monkeys [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1977, 71(3): 254-260.

[5] WHO. Zika virus outbreaks in the Americas [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2015, 90(45): 609-610.

[6] Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013 [J]. Emerg Infect Dis, 2014, 20(6): 1085-1086.

[7] Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(5): 880-882.

[8] Buckley A, Gould EA. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus [J]. J Gen Virol, 1988, 69 (Pt 8): 1913-1920.

[9] Fauci A. S. Morens DM. Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat [J]. N Engl J Med, 2016, Jan 13. [Epub ahead of print]

[修回日期] 2016-01-25