

神经病毒学发展概况

王得新

【摘要】 作为新兴分支学科的神神经病毒学源自医学病毒学和神经病学,其研究领域既包括神经系统病毒感染性疾病的临床实践,也包括医学病毒学范围的基础实验。随着分子生物学研究的突飞猛进、新技术的开发和应用,病毒学研究在经过了抗体水平、细胞水平阶段后,发展到了分子水平。单克隆抗体、核酸杂交技术和病毒基因工程不仅使分子病毒学基础研究取得了进展,而且在病毒感染性疾病的快速诊断和疫苗制备上有了实际的应用价值。

【关键词】 中枢神经系统病毒感染; 综述

Development survey of neurovirology

WANG De-xin

Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
(Email: drwania@gmail.com)

【Abstract】 As a new subdiscipline, neurovirology derives from medical virology and neurology. Its research field includes both clinical practice of viral infectious diseases of the nervous system and fundamental research of medical virology. With rapidly advancing of molecular biology and development of new technique, virology is developed into molecular level from antibody and cellular levels. Technology of monoclonal antibody, nucleic acid hybridization and viral genetic engineering not only promote theoretical study of molecular virology, but also possess application value on both rapid diagnosis of viral infectious diseases and preparation of vaccine.

【Key words】 Central nervous system viral diseases; Review

近 20 余年来在生命科学和医学范畴,对脑的科学研究取得了显著进展,一门新的交叉学科即神经科学成为发展最迅速的学科之一。神经学通过生命科学、物理学、化学、生物化学、信息科学、人工智能和社会科学等综合途径,从细胞水平到分子水平,以及神经(计算)网络、心理学等,对神经系统的发生、发育、正常功能及其病变机制进行研究。上述这些本来相距颇远的学科领域日益趋于接近,并在一定程度上交汇、融合成为一个交叉性、综合性的前沿学科,即神经科学或脑科学。

神经科学起源于传统的解剖学、胚胎学、生理学、生物化学、生物物理学、药理学、神经病学、精神病学和心理学。在神经生物学的基础学科中又发展分支出了一些亚学科,如神经解剖学、神经生理

学、神经生物化学、神经药理学、神经心理学、神经(计算)网络和认知科学。近一二十年来,作为临床神经科学的神经病学也出现了一些分支学科,如神经病理学、神经遗传学、神经免疫学、神经影像学 and 神经病毒学。有些学科已经发展到分子水平的研究,例如遗传学、免疫学和病毒学。

神经病毒学是研究神经系统病毒感染性疾病的分支学科,源于医学病毒学和神经病学,因此如同所有新兴交叉学科一样,神经病毒学既包括相关医学病毒学基础研究,也包括临床实践。此外,如同分子生物学的其他分支学科一样,现代医学病毒学研究也步入分子水平,称为医学分子病毒学,而从分子水平进行研究的神经病毒学自然称为分子神经病毒学。

也许有人会问,在人类社会步入 21 世纪的今天,整个社会的医学模式已经从医学生物学模式转变为医学社会心理学模式。换言之,医学研究的重点已经从病原微生物造成传染性疾病转变为由于

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.07.002

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科,
Email:drwania@gmail.com

遗传变异、环境污染、代谢紊乱所致的遗传性、中毒性和代谢性,以及心理性疾病。既然如此,为何作为病原微生物之一的病毒和病毒学研究依然受到重视呢?

众所周知,抗生素的问世使人类挣脱了细菌传染性疾病的桎梏,但是由病毒所致的传染病(包括潜伏性感染在内)依然尚无理想的预防与治疗手段。疫苗接种虽然是有效的预防措施,然而可以通过疫苗来预防的病毒感染性疾病却十分有限。从 1918 年流感在世界范围大流行起约半个世纪内,由于社会和医学科学的进步,人类对传染病的控制已经取得了突出成绩。20 世纪 60 年代,许多医学专家曾信心十足地认为医学已经可以一劳永逸地解决传染病所带来的临床问题。但是直至 20 世纪 80 年代,人类免疫缺陷病毒(HIV)的出现证明这种观点是何等的错误。对于这种被称作 20 世纪“瘟疫”的获得性免疫缺陷综合征(AIDS,亦称艾滋病)至今尚未找到治愈方法,其疫苗研制也遇到瓶颈。据世界卫生组织报道,目前在世界范围内每年约 1700 万例死于各种传染病,1997 年死于传染病的人数约为 1730 万例。换言之,在全球范围内每天有 5 万例死于传染病。除陈旧性传染病死灰复燃外,近 25 年来,世界上又确认了 38 种新的病原微生物和传染病,其中病毒 20 种、细菌 9 种、寄生虫及其他病原微生物 9 种。在这 20 种新发现的病毒中至少有 6 种与神经系统疾病相关,即 1980 年发现的人类 T 细胞白血病病毒 I 型(HTLV-1)、1983 年发现的 HIV 病毒、1984 年发现的朊病毒、1990 年发现的单纯疱疹病毒 7 型(HSV-7)、1991 年发现的 Guanarito 病毒、1994 年发现的 Sibia 病毒、1999 年发现的可致脑炎的尼巴病毒(NiV),2002-2003 年肆虐于我国乃至世界 20 余个国家的冠状病毒共造成 8200 余例患者罹患严重急性呼吸综合征(SARS),并夺走了至少 700 余例患者的生命。由此可见,在全球范围内,人类依然面临着病毒性传染病的威胁。

1995 年以来,国际上出现了一个新的词汇,即“新兴感染性疾病(EID)”,意指在过去 20 年中发病率增加的感染性疾病,或在不久的将来可能出现的新感染性疾病。文献中也有“再发感染性疾病(REID)”的称谓,但多数人仍使用“新兴感染性疾病”这一称谓。所谓再发感染性疾病系指已基本得到控制而又重新流行肆虐的古老传染病,如结核病、脊髓灰质炎、西尼罗病毒病和除艾滋病外的其

他性传播疾病(STD)等。

此外,就神经系统病毒感染性疾病而言,临床常见的病毒性脑膜炎、脑炎和脊髓灰质炎是经典的中枢神经系统病毒感染性疾病。中枢神经系统特别是脑的病毒性感染是一种急性病,一般在数小时至数日内即造成严重的神经功能障碍,以致危及生命,即使幸存,患者也要经历旷日持久的后遗症和康复过程,给患者、家庭和社会均带来沉重负担,也是人类社会不得不面对的问题。由此可见,即使在人类社会步入 21 世纪的今天,病毒依然是威胁人类健康的顽敌,人们必须高度重视病毒学的研究和病毒感染性疾病的预防与治疗。

近几十年来,由于病毒和病毒性病原体检测技术有了较大进步,因此加深了病毒在神经系统疾病中病原学作用的认识。病毒不仅造成急性、预后良好的自限性病程,也可引起迁延数月甚至数年并最终死亡的慢性进行性疾病。许多病毒具有在人体内持续存留数月、数年,甚至数十年的独特能力,并且许多宿主虽有病毒持续性感染,但并未发病。

历史上,从诺贝尔奖设立以来,因研究病毒而有新贡献的科学家中有 23 位获得了诺贝尔奖。在这些获奖的病毒学家中,有两位的贡献具有理论与实践的突破性创新。20 世纪 60 年代初期,生物学界出现了一个新的领域,即慢病毒(slow virus)和慢病毒病(slow virus disease)。当时认为,这种疾病的病原是病毒或一种与病毒特征具有某些相似而又不同于病毒的非寻常致病因子(unconventional agent)。这种病原具有长期潜伏、缓慢增殖、造成神经系统进行性变性的能力。此后 20 余年,对这种非寻常致病因子的研究取得了重要进展。1982 年,美国旧金山加利福尼亚大学神经生物学家 Stanley Prusiner(斯坦利·布鲁希纳)继 1976 年诺贝尔生理学/医学奖获得者、慢病毒理论创始人 Carleton Gajdusek(卡列顿·葛吉谢克)的重大发现后,发现了传染性蛋白质粒子,即朊病毒。朊病毒是造成可传播性海绵状脑病,如牛海绵状脑病(BSE)和 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)的致病因子。为了表彰和奖励 Prusiner 对朊蛋白的发现,并提出朊病毒假说,以及努力证明其是一种与细菌、病毒、真菌、寄生虫等已知传染性病原微生物并列的全新致病因子,于 1997 年 Prusiner 获得了诺贝尔生理学/医学奖。Prusiner 的朊病毒假说曾引起学术界的广泛争议,因为自从 1953 年发现并建立 DNA 双螺旋结构并得

到举世公认后,学术界普遍认为构成传染性病原微生物的致病物质是其核酸,而 Prusiner 却提出了与之相悖的假说,即没有核酸的蛋白质也可以造成可传播性疾病,因此这一“唯蛋白质论”假说的确给予“以生物中心法则”为基石的现代分子生物学以震撼。时至今日,朊蛋白不仅在包括人类在内的动物细胞中,而且在细菌和真菌(特别是出芽酵母)中发现和证实了这种可以自身复制的蛋白质,更加证明了朊蛋白理论的正确性。

就病毒而言,神经病毒学的研究范围包括 DNA 病毒和 RNA 病毒两大类。DNA 病毒中主要是对神经系统具有高度趋向性的疱疹病毒属病毒,即单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、巨细胞病毒和 EB 病毒等。近 10 余年来,国内在神经科临床中利用血清学和分子学方法诊断疱疹病毒属病毒感染性疾病方面已经得到较为广泛的应用,结合抗病毒药物的研发和临床应用,在以病毒性脑炎为代表的病毒感染性疾病的治疗方面也取得了长足进

步。但是,在病毒学基础研究方面仍有较大差距,例如国外在疱疹病毒属病毒结构性基因及功能研究方面已达到基因“解剖学”水平。此外,在 DNA 病毒中与进行性多灶性白质脑病相关的 JC 病毒,以及在 RNA 病毒中与人类脱髓鞘性疾病相关动物病毒(如 Theiler 病毒和鼠肝炎病毒)研究仍是一片空白。

总之,20 世纪 60 年代以来,随着分子生物学研究的突飞猛进,新技术的开发与应用,病毒学研究在经过了机体水平、细胞水平的阶段之后,进展到了分子水平,并也取得了日新月异的重大发展。单克隆抗体、核酸杂交技术和病毒基因工程不仅使分子病毒学的基础理论研究取得了进展,而且在病毒感染性疾病的快速诊断和病毒疫苗的制备上也有了实际应用价值。此外,病毒基因工程也使得人类在神经系统遗传性疾病的基因诊断和治疗上看到令人鼓舞的前景。

(收稿日期:2014-04-15)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

激励次数 number of excitation(NEX)

急性播散性脑脊髓炎

acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)

脊髓后动脉 posterior spinal artery(PSA)

脊髓前动脉 anterior spinal artery(ASA)

计算流体力学 computational fluid dynamics(CFD)

甲基化 CpG 结合蛋白 2

methyl CpG-binding protein 2(MeCP2)

甲基化特异性聚合酶链反应

methylation-specific polymerase chain reaction(MS-PCR)

O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶

O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)

5-(3-甲基三氮烯-1-基)咪唑-4-酰胺

5-(3-methyltriazene-1-yl)imidazole-4-carboxamide(MTIC)

N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)

N-甲基-D-天冬氨酸受体

N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)

甲胎蛋白 alpha-fetoprotein(AFP)

甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)

甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)

甲状腺转录因子-1 thyroid transcription factor 1(TTF-1)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

胶质瘤 CpG 岛甲基化亚型

glioma-CpG island methylator phenotype(G-CIMP)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

结核分枝杆菌 Mycobacterium tuberculosis(MTB)

结核分枝杆菌复合群

Mycobacterium tuberculosis complex(MTBC)

结核菌素纯蛋白衍生物

purified protein derivative of tuberculin(PPD)

静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)

聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)

抗溶血性链球菌素 O antistreptolysin O(ASO)

可逆性脾脏体压部病变综合征

reversible splenic lesion syndrome(RESLES)

快速自旋回波 turbo spin echo(TSE)

扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)

链球菌感染相关性儿童自身免疫性神经精神障碍

pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection(PANDAS)

路易神经突 Lewy neurites(LN)

路易体痴呆 dementia with Lewy body(DLB)

路易小体 Lewy body(LB)

慢性进行性眼外肌麻痹

chronic progressive external ophthalmoplegia(CPEO)