

柯 萨 奇 病 毒

戴 国 珍

(昆明医学生物研究所)

柯萨奇 (Coxsackie) 病毒是属于微小核糖核酸病毒科肠道病毒属 (包括 A、B 两组) 的具有类似物理及生物学特性的一系列病毒。“柯萨奇病毒”这一名称是 1949 年提出来的。柯萨奇是美国纽约州一个村镇的名字,在那里曾首次分离到这种病毒,因此 1962 年国际命名委员会病毒小组采纳了“柯萨奇病毒”这一名称。

柯萨奇病毒的发现有 20 多年的历史。1948 年 Dalldorf 和 Sickles 从两名患麻痹型脊髓灰质炎儿童的粪便中首先分离到柯萨奇 A 组的病毒。1949 年 Melnick 等发现了柯萨奇 B 组病毒。到目前为止,已知的柯萨奇病毒有 30 个不同血清型。它们最突出的特点是对新生小白鼠具有致病性。

分 类

根据柯萨奇病毒的核酸型、核酸结构、病毒的形态、大小、结构、理化性质、生物学特性等,将其列入微小核糖核酸病毒科肠道病毒属;又根据病毒引起新生小白鼠不同的组织病理学改变,可将柯萨奇病毒分为 A、B 两组。已知柯萨奇 A 组病毒有 1—24 型, B 组病毒有 1—6 型。但柯萨奇 A23 型与 Echo 病毒第 9 型抗原性相同,目前统称 Echo 9。Echo 34 型病毒 (DN 19 原型株) 是柯萨奇 A 24 型病毒的一个抗原变种。

A 组病毒引起新生小白鼠广泛的骨骼肌炎,弛缓性麻痹,当麻痹出现后,呼吸变弱、变浅,于 12—48 小时内死亡。组织学检查可见,骨骼肌出现水肿、玻璃样变性、凝固性坏死,间质细胞渗出等病理改变。A 组病毒产生的病理损害主要在肌肉,不侵犯或少侵犯中枢神经系统、脂肪组织或内脏器官。

B 组病毒引起新生小白鼠灶性肌炎及痉挛性麻痹,并常有棕色脂肪坏死、脑炎、心肌炎、肝炎,最有诊断意义的是棕色脂肪坏死和脑软化。组织学检查可见,骨骼肌呈灶性退变;棕色脂肪坏死为肩胛间脂肪垫肿胀,呈灰白色粘液样变;大脑病变包括神经元广泛坏死,大脑皮质成片溶解,接着广泛液化,如果许多病灶同时发

生坏死,则脑软化发展甚快,肉眼可看到这些变化。

性 质

一、生物学性质

1. 宿主范围: 目前只知道人是唯一的天然宿主。给猴人工接种病毒后,可产生亚临床症状 (A7 和 A14 型病毒可引起麻痹症)。就分离柯萨奇 A 组病毒而言,新生小白鼠是唯一的实验动物。

2. 细胞培养的敏感范围: 柯萨奇 B 组 6 个血清型病毒在恒河猴肾的细胞培养物中可迅速繁殖生长,在非洲绿猴肾、非洲红草猴及各种人细胞系 (HeLa、人肾、人羊膜细胞等) 也能迅速生长。A 组病毒中, A9 型病毒在猴肾细胞中可迅速繁殖,还有一些型别的 A 组病毒 (7、14、16、18、23 等型) 可生长在猴肾细胞,大多数 A 组病毒 (除 1、5、6、19、22 等型外) 还可生长在人羊膜细胞,但是在分离临床标本中的 A 组病毒时,必须采用乳鼠才能分离到病毒。

3. 抗原组成: 柯萨奇 B 组 6 个型和 A9 型具有共同的补体结合抗原。A 组 24 个血清型中,一些毒株有着密切的抗原联系,在进行中和试验或补体结合试验时产生交叉反应。例如 A3 与 A8、A11 与 A15、A13 与 A18、B1 与 B5 之间也有交叉反应。

柯萨奇病毒还存在着型内抗原变种。各变种株之间,以及各自和原型株之间有着不同的特性。例如变种株不能被原型株的免疫血清所中和,而变种株的免疫血清可中和变种株,同时也可中和原型株。A20 型病毒就有 4 个抗原变种, B2、3、4 型也有广泛抗原结构的变种株。

一些柯萨奇病毒可凝集红血球。A20、21、24 型及 B1、3、5、6 型病毒可凝集人的红血球, A7 型病毒可凝集鸡红血球。

二、理化特性

柯萨奇病毒的结构和其他 Picorna 病毒类似,含有

约 20—30% 单股核糖核酸(RNA),核糖核酸外面有一蛋白外衣称为壳体,核酸壳体为立方对称形,即 20 面体对称,壳体由 32—60 壳微体组成。核酸是病毒的遗传物质,而壳体具有抗原特异性,并对 RNA 核心具有保护作用。

1.病毒颗粒为球形,直径 20—30 毫微米,在细胞浆内繁殖。

2.病毒核心为 RNA,因此对去氧核糖核酸酶不敏感,对核糖核酸酶敏感。吡啶橙染色为红色。5-氟去氧嘧啶不能抑制病毒的合成。从柯萨奇病毒的代表株中已提取出了感染性 RNA。

3.病毒颗粒不含有类脂质,因此能耐乙醚,20% 乙醚在 4℃ 下作用 18 小时后,仍保持其感染性。

4.1 克分子浓度的 $MgCl_2$ 可保护病毒不被热所灭活(50℃ 1 小时),说明两价镁离子可提高病毒对热的稳定性。

三、理化因素对柯萨奇病毒的影响

这里仅简单的介绍一些物理、化学因素对肠道病毒其中包括对柯萨奇病毒的影响。

病毒核酸是病毒遗传信息及生物活力的物质基础,而病毒的蛋白质是决定抗原性的部分。理化因素如作用于病毒核酸可使病毒灭活,这类理化因素对病毒的蛋白质往往很少引起变性作用。用照射、微量福尔马林或过氧化氢处理病毒时常发生这种现象。理化因素使病毒丧失繁殖能力是比较容易的,但病毒的抗原性比较稳定,往往须在病毒的蛋白质发生变性后才改变。

1.温度: 柯萨奇病毒对温度敏感,50—60℃ 30 分钟可杀死,100℃ 立即杀死。病毒悬液中含有胱氨酸时,病毒比较耐温。病毒在低温下比较稳定,肠道病毒在 -70℃ 或 -20℃ 可保存数年,在 4℃ 条件下可存活数周,室温可存活几天。

2. pH: 肠道病毒对酸不敏感,在 pH 3—5 时仍稳定。

3.所有已知的抗菌素、化学治疗药物、有机溶剂,如乙醚、70% 酒精、甲醇等对肠道病毒均无作用。

4.肠道病毒对游离氯敏感,0.3—0.5 ppm 的游离氯可迅速灭活病毒。

5.氧化剂: 0.001—0.005% 的高锰酸钾溶液可使病毒灭活。

6.紫外线可迅速灭活病毒。

流 行 病 学

柯萨奇病毒与 Echo 病毒、脊髓灰质炎病毒相似,广泛分布于世界各地,可呈散发性或流行性发病。流行规模自数十人至数十万人不等,不同地区、不同年份

的流行情况差别较大。

一、流行季节

在温带,流行有明显的季节性,各国历次流行大多集中于夏秋季。热带、亚热带地区,常为一年四季流行。

二、传染源

肠道病毒性疾病的传染源一般包括病人和不显性感染引起的带病毒者。

由于病毒有严格的细胞内寄生性,使病毒在进化过程中同所寄生的宿主细胞之间发生了较大的互相适应能力,从而在不同程度上建立起一种相对的平衡状态,而这种相对平衡状态使许多病毒传染都主要表现为不显性感染。一方面可在健康人群中发生较多不易发现的短期带病毒现象,使传染源的控制更加困难和复杂;另一方面,较普遍发生的不显性感染又可使较广大疫区居民免疫,从而限制疾病进一步传播。在病毒性疾病中由于病毒的上述特性,不显性感染比较多见。因此,健康带病毒者在疾病的流行中占有比较重要的位置。

三、传播途径

柯萨奇病毒和脊髓灰质炎病毒、Echo 病毒一样,主要是通过污染的食物经胃肠道传播。从粪便中比从咽喉分泌物中更易分离到柯萨奇病毒;在粪便中持续排毒时间比较长,感染后从粪便排出病毒可持续数周之久(一般为一个月左右),咽部排出病毒持续 7—10 天。由于病毒在发病早期存在于病人的咽喉部,因此病毒也可经呼吸道传播。

肠道病毒的传染多发生在居住及卫生条件不好的居民区,在这些地区病原体有较好的条件传播,主要是食物受粪便污染的机会较多。

四、人群易感性

易感人群是构成流行过程的三个基本环节之一,与某一地区的人群免疫水平恰成互相对应关系。在人群中小儿远较成人易受感染。因此加强对易感人群的免疫是控制疾病流行的重要环节之一。人群免疫对流行过程的作用主要是减少易感者人数及相应减少传染源。许多免疫的人夹杂在易感人群中间,也有阻止疾病向其他易感者进行传播的作用。

临 床 表 现

大多数柯萨奇病毒感染很少或者不出现临床症状,这是柯萨奇病毒感染的一个特点。另一特点是包括柯萨奇病毒在内的多数肠道病毒,可产生一些临床

综合征,例如麻疹症、无菌性脑膜炎、疱疹性咽峡炎、流行性肌痛、心肌炎、皮疹、鼻卡他等。不同的肠道病毒可以产生相同的临床综合征,而同一肠道病毒在不同的情况下又可以产生不同的综合征。当然各种肠道病毒在引起临床疾病方面不能说毫无主次。例如,柯萨奇A组病毒主要引起疱疹性咽峡炎,柯萨奇B组病毒主要引起心肌炎和流行性肌痛,而脊髓灰质炎病毒是麻痹症的常见病因等等。

柯萨奇病毒感染的潜伏期为1—14天。一般为3—5天。

免疫性:对柯萨奇病毒感染获得的免疫具有型特异性,而且是比较长时间的。如型特异性中和抗体在感染后立即出现并持续存在多年,而补体结合抗体在体内维持时间短,仅几个月。

现将主要的临床表现描述于下:

一、疱疹性咽峡炎

此病是由柯萨奇A组2—6、8、10、16型病毒引起。世界各地均有散发或流行,夏季发病率高,主要侵犯儿童,1—7岁小儿易发病,多见于2岁以内。

潜伏期1—3天,临床表现有发热、食欲不振、吞咽困难,大多数2岁以上小儿诉说有咽喉痛。体温可高达40.5℃,并持续1—4天。体检时可见咽喉充血,咽部病变特点是咽门、扁桃体、悬雍垂等处出现灰白色小疱疹,直径约1—2毫米,其周围红晕。在2—3天内红晕扩大,水泡变大继而溃瘍。往往是水泡与溃瘍同时存在。疾病病程短,常常4—6天局部及全身症状消失,预后良好无并发症。疱疹性咽峡炎是柯萨奇A组病毒感染最常见的临床表现,取患者的咽拭或粪便标本接种新生小白鼠可分离出柯萨奇A组病毒。

二、无细菌性脑膜炎

此病是由柯萨奇B1—6型及A7、9、23型病毒引起。由B组病毒引起的无细菌性脑膜炎可独自发生或伴有胸痛,胸痛在较大的儿童与成人中更为多见。患病的时期有倦怠、食欲不振、恶心及腹痛,继之出现发热、头痛、呕吐、畏光、颈项强直等症状。体格检查时,病人的病情并不特别严重,客观体征少,急性期可见咽部充血、颈背强直、克氏征及布氏征阳性。病程短,预后良好。脑脊液为无色、透明,细胞数增多(一般30—500个/毫米³),蛋白质正常或轻度增多(20—160毫克/100毫升脑脊液),氯化物和糖正常,细菌培养阴性。脑压一般增高。

在急性期可取病人的咽拭、粪便及脑脊液作病毒分离,结合血清学试验可确诊。

三、流行性肌痛或 Bornholm 氏病

此病是柯萨奇B1—5型病毒所引起的特殊疾病。

常呈暴发流行,也有散发病例,如1958年匈牙利的一次流行中约4万人发病。

临床特点为突发,不同程度、不同部位的肌肉疼痛。潜伏期为2—4天。起病急,伴有发热、畏寒、头痛;成人患者疼痛多发生于胸部,小儿常主诉腹痛。病程3—9天,可完全康复。

四、心肌炎、心包炎

柯萨奇A组和B组病毒都可引起心肌炎,以B组多见。文献记载在原因不明的心肌炎和心包炎的病例中,有近39%是由于柯萨奇B组病毒感染引起的,在其余病例中有一些大概是由柯萨奇A组病毒感染引起。

新生儿患心肌炎,发病急骤,突发心悸气促、嘴唇青紫、烦躁不安、思睡、体温至40℃或低于正常,病程短,多迅速死亡。

成人心肌炎、心包炎患者多有发热,上呼吸道症状,因此最初误诊为感冒、扁桃体炎、鼻咽炎等,以后出现心脏病的临床症状,心电图变化有T波倒置,S—T段异常,房室传导紊乱等。大多数病毒性心包炎病人的预后是良好的,但已证明少数可发展成慢性收缩性心包炎;心肌炎也可遗留后遗症而致使心脏机能不全或心肌损伤。

五、普通感冒

除感冒病毒引起的普通感冒外,柯萨奇A21型可引起典型的感冒,其他柯萨奇病毒还很少见。

六、皮疹

柯萨奇A9、16和23型病毒流行期间,可见到典型的斑疹或斑丘疹,疱疹比较少见,但是柯萨奇A16型病毒可以引起疱疹。这种皮疹传染性强,家庭继发率高,主要为9岁以下小儿。

七、其他

除上述综合征外,柯萨奇病毒还可引起麻痹症(A7、9型及B5、4、2型病毒)、夏季发热性疾病等综合征。近年来,由柯萨奇病毒感染引起糖尿病、胰腺炎、口手脚病等,国外有不少的报道。

预防和控制

预防病毒性疾病,除按照预防一般传染病总的原则采取措施外,在选择预防措施时,还应考虑到病毒性疾病的特殊性。例如,许多常见的病毒感染后都可产生较强而持久的免疫,因此特异性免疫在预防上便占有比较重要的位置。

一切预防传染的措施,都是为了预防流行过程的

(下转第37页)

(上接第 51 页)

发生和制止已发生的流行传播。针对流行过程由三个基本环节(传染源、传播途径和易感人群)构成,预防疾病传播或流行也要针对这三个环节采取综合性措施,或设法破坏三者之间的协同作用。病毒性疾病的预防同样要着重综合性措施。

在病毒性疾病的预防上,还有以下几个问题:首先,在病毒性疾病中,存在有由不同类型病毒引起的相同的疾病或临床综合征。例如无菌性脑膜炎、病毒性肺炎及各种上呼吸道感染等,都可能由许多不同种类的病毒引起,这种临床表现的多病原性,给病原诊断和鉴别诊断带来了巨大困难。另外肠道病毒血清型别太多,对有些疾病的发病机理缺乏认识等因素也给疾病的预防及治疗带来困难。

因此,目前对肠道病毒性疾病的预防主要是采取一般性措施,仅少数疾病如脊髓灰质炎可重点采用特异性免疫措施。

肠道病毒传染中,学龄前儿童易感性高。同其他肠道传染病一样,对此类传染病的预防主要对传染途径采取措施。除讲求一般饮食卫生、环境卫生、消灭苍蝇外,应着重学龄前儿童的卫生教育,与培养良好的卫生习惯。其次,根据人对此类病毒免疫力一般较强的特点,也可通过自动免疫(包括灭活疫苗和减毒活疫苗)进行预防。对于目前还没有可靠的疫苗的肠道病毒传染,应着重切断传播途径的措施。一方面可以采取各项卫生措施来消灭粪便污染食物及器物的一切可能,另一方面还应减少对婴幼儿的接触机会,特别是集体儿童间的接触。