

# 需优先发展防控手段的 10 种人兽共患病病毒病

严廷生

**摘要:**2018年2月,世界卫生组织(WHO)提出了优先研究和发展的10种人兽共患病病毒病,其中8种病毒病由动物经气溶胶或密切接触在人群中传播,2种经蚊媒直接或间接传人。除寨卡病毒外,9种需在高等级生物安全实验室操作的高致病性病原体,其中6种需在生物安全4级实验室(Biosafety level 4,BSL-4),3种需在BSL-3。因此,只有在有条件的实验室才能承担对这些病毒病的研究和发展。本文就这10种病毒病从传播途径、临床危害及疫苗研制的主要方面与现状等进行简述,并探讨分析对这些传染病的防控问题,以期有关机构及人员做好应有的防控准备。

**关键词:**人兽共患病病毒病;优先研究和发展的;危害;疫苗研发

中图分类号:R373

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2019)03-0185-11

## Ten viral zoonoses diseases requiring priority development methods for prevention and control

YAN Yan-sheng

(Fujian Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou 350001, China)

**Abstract:** In February 2018, the World Health Organization (WHO) proposed 10 viral diseases of zoonoses to be priority research and development, 8 of which are transmitted by aerosols or in close contact with humans, and 2 are transmitted directly or indirectly by mosquito vectors. Beside the Zika virus, 9 highly pathogenic viruses are required to operate in high level biosafety laboratories(BSL), of which 6 need to be in BSL-4, 3 in BSL-3. Therefore, research and development of these viruses can only be undertaken in conditional laboratories. In this paper, the transmission route, clinical harm and the main direction and status of vaccine development of these 10 kinds of virus diseases are briefly described, and the prevention and control problems of these infectious diseases are discussed and analyzed in order to make proper preparations for prevention and control of these infectious diseases.

**Keywords:** viral zoonoses; priority of research and development; harms; vaccine development

2015年12月8日,WHO邀请了部分病毒学、微生物学、公共卫生和临床等领域权威专家,遵循大健康(one health)的原则,列出5至10种在诊断、药物和疫苗等应急应对方面优先研究和研发(R&D)的传染病,这些优先研发人兽共患病病毒病不包括已成为全球公共卫生重要问题的HIV/AIDS、结核、疟疾等传染病。于是克里米亚刚果出血热(Crimean-Congo haemorrhagic fever,CCHF)、埃博拉病毒病(Ebola virus disease,EVD)、马尔堡病毒病(Marburg virus disease,MVD)、拉沙热(Lassa fever,LF)、中东呼吸综合征(Middle East Respiratory

Syndrome,MERS)、严重呼吸综合征(Severe acute respiratory syndrome,SARS)、尼帕病毒病(Nipah virus diseases,NVD)、裂谷热(Rift valley fever,RVF)为优先研发病种<sup>[1]</sup>。2018年2月6-7日,WHO第二次召集有关专家,采用德尔菲、问卷调查和多准则决策分析(Multi-Criteria Decision Analysis,MCDA)法等,再次评出需优先研发的传染病,CCHF、EVD、MVD、LF、MERS、SARS、NVD、RVF仍在列,并增添了寨卡病毒病(Zika virus disease,ZVD)、亨德拉病毒病(Hendra virus diseases,HVD)和未知传染病(Disease X)。除未知传染病用X代表无法预测外,把同为丝状病毒病的SARS和MVD归为一类,合并主要在南亚和澳大利亚传播的NVD和HVD,使已流行的传染病增为8类10种<sup>[2]</sup>。在这些病原中,CCHF在我国新疆存

第一作者:严廷生,Email:fjcdcysh@163.com;

ORCID:0000-0003-1840-2502

作者单位:福建省疾病预防控制中心,福州 350001

在,此外2016年2月、9月,分别在我国的江西、广东和郑州等地发现由美洲传入的ZVD。基于我国是人口大国,这些传染病的传入也将危害我国人民的健康和引发社会经济的问题。因此本综述简介这些病毒病的主要临床特征、危害和疫苗研制概况,目的使相关机构和人员重视这些病,为防控做好基础准备。

## 1 10种人兽共患病毒病的危害及疫苗研制的主要方向

### 1.1 CCHF

**1.1.1 CCHF及其危害** CCHF是欧、亚、非三大洲都有分布的蜱媒自然疫源性病毒性疾病。人群普遍易感,感染发病以青壮年为主,但也有2.5~3岁婴幼儿被感染。潜伏期2~12 d。起病急骤,恶寒战栗,体温可上升至39~41℃。头痛剧烈,周身肌痛,四肢关节酸痛剧烈,甚至难以行走。病程早期颜面和颈部皮肤潮红,眼结膜、口腔黏膜以及软腭均见明显充血。表面黏膜和皮肤在早期即可见到出血点或淤血斑。病程中期见有呕血,严重时连续大量呕血,同时发生血尿和血便。多有肝肿大,但脾肿大者少见。其临床表现与其他型出血热相似,惟肾脏的损伤较为轻微。患者入院时多呈重症,病死率高达50%。本病因在克里米亚和刚果相继发现而得名。该病在我国国内首先发现于新疆巴楚县,南疆地区多,北疆地区也有检出抗体,故在我国又称新疆出血热。从1956年有记载至今,全球已暴发37起疫情,主要病例发生在欧洲及中东地区<sup>[3-4]</sup>。

克里米亚-刚果出血热病毒(Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, CCHFV)属于布尼亚病毒科的内罗毕病毒属。病毒颗粒呈圆形和椭圆形,直径约85~120 nm,外被包膜。CCHFV通过蜱虫叮咬或在屠宰动物过程中和屠宰后与病毒感染的组织接触而传播<sup>[4]</sup>,其分布广,病死率高,无有效药物及防控手段。

CCHFV被列为一类高致病性病原体,操作须在生物安全级别最高的4级实验室(BSL-4)进行<sup>[5]</sup>,历史上认为该病原有可能被恐怖分子改造为生物武器。

**1.1.2 CCHFV基因组及疫苗研制** CCHFV基因组为单股负链RNA,分大(L)、中(M)、小(S)3个片段,每个片段分别有单独的核衣壳包裹;且每个片段的3C(-AGAGUUUCU)和5C(-UCUCAAGA)末端保守及互补,可形成环状或柄状结构,作为病毒复制子区。病毒基因组A+U含量>G+C含量,L片

段RNA约12 000 nts,编码L蛋白(>200×103 kDa);S片段RNA约1760~2050 nts,编码N蛋白(48 000~54 000 kDa),N蛋白是在感染细胞可以检测到的病毒主要蛋白;M片段RNA约41400~61300 nts,分别编码糖蛋白Gn(30 000~45 000 kDa)和Gc(72 000~84 000 kDa),Gn和Gc是产生中和抗体的主要抗原蛋白<sup>[6]</sup>,目前主要用Gn和Gc为抗原发展各类疫苗。包括DNA疫苗、植物苗、安卡拉(Ankara)病毒载体疫苗及其修饰苗(MVA)、腺病毒载体苗等,目前只有MVA苗2017年底受英国政府曾资助进入I期临床试验。

由于该病危害大,因此苏联用乳鼠脑培养CCHFV,用58℃氯仿灭活,再用Al(OH)<sub>3</sub>吸附研制成灭活病毒疫苗。该苗1974年即被保加利亚批准用于CCHF流行严重地区的军事人员(包括医疗和农业人员)的预防接种。目前使用的疫苗株为V42/81,其原始株系1981年从一病人材料中分离的病毒株。据保加利亚卫生部报告,在使用了该疫苗后的22年间,CCHF的病例有4倍减少(1953-1974:1 105例;1975-1996,279例)<sup>[7]</sup>。这种简单分析引来很多批评意见,包括是否带毒蜱减少、病例减少原因等未与邻国进行比较。

### 1.2 EVD和MVD

**1.2.1 EVD及其危害** EVD病原埃博拉病毒(Ebola virus, EBV)于1976年在扎伊尔(现刚果民主共和国,DRC)分离发现。EVD主要临床表现为高热、体虚、全身关节疼痛和头痛等症状。到目前为止,EBV一共发现有扎伊尔(EBV-Z)、苏丹(EBV-S)、雷斯顿(EBV-R)、塔伊森林(EBV-T)及本迪布焦(EBV-B)5种亚型,除雷斯顿型在菲律宾发现,并只对非人灵长类(non-human primate, NHP)有致病性外<sup>[8]</sup>;其他亚型均对人有毒力,以EBV-Z型感染性最强,病死率也最高。EVD从1976年发现至今一共流行27起(含2018年在DRC发生的两起,最后一起仍未结束流行。EVD在2014及2015年流行最为广泛、严重,涉及了6个非洲国家,疫情迁延至2016年才结束,确认病例28 646人,死亡11 323,其流行亚型为EBV-Z<sup>[9]</sup>。

EBV的传播途径主要是经密切接触,病毒浓度含量高的气溶胶亦可引起传播<sup>[10]</sup>。首先以家庭照护病例的密切接触者;其次是严重流行地区临床医生及护士的大批死亡,使患者躲避医疗机构的救治;再次是不安全的宗教信仰和死者的丧葬行为也造成致死性感染。其天然储存宿主及在自然界的循环方式尚未被确认,但目前偏向于蝙蝠、某些啮齿类动物

或鸟类作为该病的自然宿主。

2018 年 4 月初,在 DRC 西部靠近刚果共和国的疆界 Equateur 省的 Bikoro 区发生了 EVD 疫情,包括疑似病例在内的 54 例 EVD 病例,有 33 例死亡,病死率约为 61.1%。虽然 rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP 疫苗<sup>[13]</sup>曾经过 NHP 临床前研究并曾在 2015 年在几内亚 EVD 流行末期使用过,但仍未获批,在疫情暴发时,鉴于该疫苗使用的良好记录,无国界卫生组织和 WHO 仍然使用 rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP 疫苗<sup>[15]</sup>,使得本次疫情得到控制。但在 7 月底,DRC 距 Bikoro 区 2 500 km 的北 Kiru 省及周边地区又发现 EVD 可疑病例,经 DRC 卫生部授权的金莎萨国家研究所(the Institut National de Recherche Biomédicale, INRB)正式报告确认了 4 例 EVD 病例,并从时间及间隔距离两个方面判断否认该疫情是 Bikoro 区 EVD 疫情的继续。为此 DRC 再次使用 rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP 疫苗并建立了 191 个疫苗接种环,为 25 298 名合格及知情同意者接种了疫苗;截至 12 月 15 日止,本次疫情已报告确认病例 483 例,可疑 48 例,已死亡 313 例。在 10 月 23—25 日 WHO 召开的免疫接种专家组(SAGE)工作会上,虽然这种环接种方式受到与会专家的肯定,但由于人口众多,疫苗未被批准而无法大量生产等因素,目前在 DRC Kiru 省的 EVD 疫情仍未结束。因该区与乌干达、卢旺达、南非等国交界,WHO 已发出旅游及跨境贸易禁令。

EBV 被列为一类高致病性病原体,病毒分离、鉴定等操作须在 BSL-4 实验室进行<sup>[5]</sup>。

**1.2.2 EBV 基因组与疫苗研制** EBV 是一种非分节段的 RNA 病毒,基因组长度约为 18 900 nts。病毒属丝状病毒科(Filoviridae),大小平均为长约 1000 nm,直径 70—90 nm;有脂质包膜,包膜上有呈刷状排列的突起,主要有病毒糖蛋白(Glycoprotein, Gp)组成,在病毒粒子中心结构的核壳蛋白由螺旋状缠绕的基因体 RNA 核壳蛋白质以及病毒蛋白 VP35、VP30、L 组成,其基因排列顺序为:3'-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5'<sup>[10]</sup>。

EBV 疫苗研制的种类繁多,到 2014 年止,有 8 种抗 EBV 疫苗研制出来<sup>[11]</sup>,比较看好的疫苗主要有两种,一是黑猩猩 3 型腺病毒复制缺陷型为载体(ChAd3)的疫苗<sup>[12]</sup>,二是复制型水泡性口炎病毒(VSV)为载体的疫苗<sup>[13]</sup>,二者都插入 EBV-Z 或 EBV-S 的 Gp,在 NHP 中都能产生 100% 抗 EBV 感染高滴度的中和抗体;但 ChAd3 疫苗产生的抗 EBV 中和抗体未能持久,接种数月后下降严重,需

要增强接种才能恢复保护性免疫,诱导 T 细胞反应也被认为是保护性免疫的关键。在利比里亚进行了 ChAd3-EBO-Z 和 rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP 疫苗的 II 期临床试验(NCT 02344407),证实这两种疫苗安全且具有免疫原性,在接种后 1 年内,79.5% 的 rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP 和 63.5% 的 ChAd3-EBOZ 免疫对象保持了抗体应答<sup>[14]</sup>。rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP 在利比里亚、几内亚和美国等地进行了约 17000 人的临床试验,并在 2015 年几内亚的 EBV-Z 流行中用环型接种(ring vaccination)策略获得成功,虽然在流行后期 EVD 感染病例大为减少,无法进行完整的临床研究,但该疫苗仍被美国 FDA 和 Priority Medicines 授予“突破性疗法”这一誉名(默克新闻稿,2016 年 7 月 25 日)<sup>[15]</sup>。该苗由加拿大公共卫生局(BPSC 1001)开发,随后获得 NewLink Genetics 和默克夏普公司(Merck Sharp)的赞助。

### 1.3 MAD

**1.3.1 MAD 及其危害** MAD 病原为马尔堡病毒(Marburg virus, MAV),其命名源自 1967 年欧洲实验室的感染事故。当时在前联邦德国马尔堡、法兰克福和前南斯拉夫首都贝尔格莱德的几所医学实验室的工作人员出现一种类似出血热的疫情,先后有 31 人感染,死亡 25 例,流行病学调查证实患者都曾接触过从非洲输入、用于实验研究的长尾绿猴,从死者组织和急性期病人中分离出病毒,因马尔堡病例最多,因此称为 MAD。MAD 的潜伏期一般为 3~9 天,病人突然发热、畏寒、头痛、全身疲乏、大量出汗、肌肉酸痛、咽痛、咳嗽、胸痛;最初的症状很像流感,但随后病人会出现恶心、呕吐、腹泻、腹痛、全身皮疹,最后出现口鼻出血、尿血、阴道出血和消化道出血,严重者可发生休克,约有 1/4 的患者死亡。到目前为止,大小疫情一共报告 14 起,除马尔堡外,10 人以上病例的疫情主要发生在 DRC、安哥拉和乌干达,病死率 21%~88% 不等<sup>[16-17]</sup>。

感染病毒的 NHP 和病人是主要传染源。通常先由被感染的 NHP(如绿猴)将病毒传染给人,然后再由病人传染给其他健康人。马尔堡病毒的传染性极强,症状越重的患者传染性越强,潜伏期患者的传染性弱。MAV 在自然界中的储存宿主尚不清楚,主要经密切接触传播,即接触病死动物和病人的尸体,以及感染动物和病人的血液、分泌物、排泄物、呕吐物、飞沫等,经粘膜和破损的皮肤传播。在非洲疫区,因葬礼时接触病人尸体,曾多次发生本病暴发流行;此外,通过使用被污染的注射器等可造成医源性传播。有报道,病人在临床康复 3 月内,仍可在精

液中检出马尔堡病毒,因此,存在性传播的可能性。通过含本病毒的气溶胶感染实验动物也有报道<sup>[16]</sup>,因此,其生物安全级别和 EBV 一样,其病原必须在 BSL-4 实验室里操作<sup>[5]</sup>。

**1.3.2 MAD 基因组与疫苗研制** MAV 与 EBV 一样均属于丝状病毒科。基因组为单股负链 RNA,长约 19 000nts,编码 7 种病毒蛋白,包括核蛋白(nucleoprotein, NP)、病毒蛋白 35 (VP35)、VP30、VP24、VP40、糖蛋白 4(GP4)、RNA 依赖的 RNA 聚合酶主要成分 GP7<sup>[16]</sup>。

由于 MAD 的死亡率很高,因此疫苗研制的多种平台都曾有人试过。如 DNA 疫苗、腺病毒载体、病毒样疫苗颗粒平台等<sup>[18-19]</sup>;但因 MAV 与 EBV-Z 同类,且 EBV-Z 用 VSV 为载体的疫苗效果较好,因此 MAV 在研发中也更多偏向使用 VSV 作为病毒载体。与构建 EBV 疫苗一样,Mire 等<sup>[20]</sup>用 MAV 的 GPs 代替 VSV GPs 构建重组 VSV(rVSV)为载体的候选苗 rVSV-Marv-GP。用 rVSV-Marv-GP 单次接种 6 只食蟹猴后约 14 个月,所有实验组猴均产生了抗 MAV-GP IgG 中和抗体;用 MAV 攻击后,实验组动物中没有一只出现任何临床疾病或病毒血症的迹象,证实所有实验组动物都受到保护;而两只未接种候选疫苗的对照猴表现出与 MAV 感染相一致的迹象,并均死于 MAV 的攻击。该研究不仅证实 rVSV Marv-GP 单苗 100% 的免疫效果,并证实该效果具有持久性。

## 1.4 LF

**1.4.1 LF 及其危害** LF 是由拉沙病毒(Lassa virus, LV)引起的,主要经啮齿动物(多乳鼠属)传播的急性病毒性出血热。临床主要表现为发热、化脓性咽炎、胸骨后疼痛和蛋白尿,重症患者经常发生眼底血压高、出血。该病在上世纪 50 年代首次发现,1969 年从尼日利亚拉沙镇 2 位病死的美国教会医院护士体内分离出病毒,由此得名<sup>[21]</sup>。流行地区主要为中非共和国、几内亚、利比里亚、塞拉利昂和尼日利亚等国家,发病率较高,病死率可达 15%~22%。自 1969 年以来,德国、荷兰、英国、日本和美国等国家都出现过输入性 LF 病例。

LV 属于沙粒病毒科(Arenaviridae),该科只有一个属,在西非大部分地区流行。主要宿主为多乳鼠属,该鼠属携带病源率高;LV 在该鼠内多呈慢性持续无症状感染。传染源包括其他啮齿动物,也可以是病人和隐性感染者。主要有三种传播途径:气溶胶传播、密切接触传播、垂直传播。其潜伏期约 6~21 d,妊娠 3 个月的孕妇和胎儿病死率较高。

LV 也属一类病原体,感染 LV 可引起高致死率,因此病毒也需在 BSL-4 级实验室操作<sup>[5]</sup>。

**1.4.2 基因组与疫苗研制** LV 基因组由两个单股负链 RNA 片段组成,一个小片段(S)和一个大片段(L)。S 片段编码糖蛋白前体(GPC),GPC 在病毒的包膜上以三聚体的形式表达,S 片段还编码反方向的核蛋白(NP),从而包裹病毒基因组;L 片段编码病毒基质蛋白(Z)和病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶。

LF 因宿主的地域性原因,主要在非洲流行。近期病例达数千例,尤以尼日利亚为多。候选疫苗的研究也是多方面的,1987 年起有用 LV 的 NP 或 GP1、GP2 连接疫苗病毒载体对豚鼠及 NHP 进行试验;还有用 ML29 或 YFV17D 为载体的候选疫苗。虽然 2004 年就启用 VSV 为载体的候选疫苗株对小鼠、2005 年对 NHP(食蟹猴)进行了试验,但因为所选的毒株有地域性差别 无法覆盖所有型别分离株的攻击;2013 年 Safronetz 等<sup>[22]</sup>用塞拉利昂分离株(Josiah) GPC 构建的 VSV-LASV-GPC 候选疫苗株可抗利比里亚、马里和尼日利亚等国家的分离株,所用 NHP(恒河猴)实验动物组抗 LV 的感染为 100%。

## 1.5 MERS

**1.5.1 MERS 及其危害** 2012 年在沙特阿拉伯发生一种类似 SARS 冠状病毒病,称之为新型冠状病毒,后来发现该病多发生在中东地区,因此改称为中东呼吸综合征(Middle east respiratory syndrome, MERS),其病原为 MERS-CoV<sup>[23]</sup>。截至 2018 年 10 月份,WHO 接到 27 个国家的 2256 例该病例确认报告,病死 803 例,病死率 35.5%。约 90% 报告的病例发生在 6 个阿拉伯国家(巴林、科威特、卡塔尔、沙特阿拉伯、阿曼和阿拉伯联合酋长国)。2015 年 3 月,一韩国人到阿拉伯半岛旅游感染了 MERS-CoV,回国后发病,致使韩国首尔出现了 3 代病例,本次疫情总计 16 000 密切接触者被隔离,186 人发病,38 人死亡<sup>[24]</sup>;2018 年 9 月初,又一韩国人在科威特旅游时感染了,但所幸诊断、报告和隔离及时,未造成进一步的感染扩散。

MERS-CoV 是致人疾病的第 6 种冠状病毒,根据种系发生学区分,MERS-CoV 与两株蝙蝠分离来的冠状病毒聚类<sup>[23]</sup>,因此推测 MERS-CoV 的自然宿主是蝙蝠,中间宿主是单峰骆驼,但目前为止均无实据证明这种传播模式,WHO 也只建议在中东旅行时,不喝生驼奶,不吃未煮熟的驼肉。

根据<sup>[5]</sup>的规定,参照 SARS 的安全级别,2012

年经我国专家组确定 MERS-CoV 为二类病原体,其分离、培养等病毒操作应在 BSL-3 进行,灭活材料可在 BSL-2 操作。

**1.5.2 基因组与疫苗研制** MERS-Cov 病毒基因组为单股正链 RNA,大小约为 31 000nts,其中 5'末端 3/4 处编码大复制酶,其开放阅读框为 ORF1a 和 ORF1b,这些基因被基因组中 mRNA 翻译成多聚蛋白及附属 15~16 个非结构蛋白(NSPs);ORF1b 编码 S 蛋白、E 蛋白、M 蛋白和 NP 蛋白。这些结构蛋白的基因,由病毒亚基因组(Sg)mRNAs 翻译而成,形成 5'和 3'共同末端,并与病毒基因组嵌套在一起,sg mRNAs 由基因组其他 1/4 的可变部分组成,不同种的冠状病毒主要区别在基因组 3'端<sup>[25]</sup>。

MERS 是一种高致死性传染病,疫苗靶点为可进入细胞且可产生中和反应的 S 蛋白。但目前研制的疫苗除了小鼠试验有效外,还没有一种商业化人用疫苗研制出来;有的认为单峰骆驼是直接或间接的传染源,只要简单的研制兽用疫苗阻断 MERS-CoV 的传播就行。至 2016 年止,只有 DNA 疫苗已进行 I 期临床试验,其他 4 类(减毒、亚单位及重组载体疫苗)约 12 种候选疫苗均处于临床前研究阶段;目前则认为用改造的 MVA 病毒载体及黑猩猩腺病毒载体用于 MERS 疫苗的研制较为合适。

**1.6 尼帕和亨德拉病毒病(Nipah and henipaviral diseases, NHVD)**

**1.6.1 尼帕病毒病(Nipah virus disease, NVD)**

**1.6.1.1 NVD 及其危害** 1998 年 9 月至次年的 5 月,马来西亚和新加坡在猪中暴发病毒病,继而引发猪养殖场和屠宰工作人员的死亡。约有 116 万头猪被捕杀,276 人发生严重的呼吸及或脑炎综合症,107 人病死,病死率高达 38.8%。从患者体内分离到尼帕病毒(Nipah virus, NiV)。其后在孟加拉、印度和菲律宾等国也发生疫情,特别是在孟加拉国农村某些地区,每年均有定期疫情,而且传播方式大多为人传人,最高病死率可达 88%。到 2016 年为止,已发生过 12 次 NVD 疫情,但多在南亚<sup>[26-27]</sup>。

NiV 属于副粘病毒科(Paramyxoviridae)亨德拉尼帕病毒属(Henipavirus)的一个种。检测多种动物,发现中和抗体只在狐蝠属 Pteropus 的两种果蝠(飞狐)P. vampyrus 和 P. hypomelanus 和大多数猪、少数马血液中存在;在多种家畜和野生动物如狗、猫、山羊、野猪和啮齿动物血液中则未见 NiV 中和抗体。研究认为是果蝠尿液或吃剩的野果感染了猪,果蝠是 NiV 的天然宿主,猪只是作为 NiV 传染源的放大器,养猪人和屠宰者是由感染猪的呼吸道

的气溶胶和密切接触引起感染,人与人的传播方式类似动物传至人<sup>[26-27]</sup>。

**1.6.1.2 基因组与疫苗研制** NiV 为单股负链不分节段 RNA 病毒,与亨德拉病毒密切相关。基因组长 18 246nts,其转录和终止信号高度保守,5'和 3'末端也高度保守,分别为 3'UCCUUGGUUCU5'和 3'AAUUCUUUU5'。基因组共编码 6 个结构蛋白,从基因组 3'始依次为 NP 蛋白、磷酸化蛋白(P)、基质蛋白(M)、融合蛋白(F)、GP 蛋白和大蛋白(L),L 蛋白在 NV 中含量虽少,但其具有 RNA 聚合酶活性,在病毒的复制和转录过程中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。

NVD 疫苗的研制也使用多种平台。但以副粘病毒科的麻疹疫苗载体用于表达 NiV 糖蛋白亚单位疫苗预期较好。该候选疫苗采用了基础-增强的免疫策略,以 Allhydrogel 和 CpG 寡核苷酸为佐剂,在单苗接种 NHPs 2 个星期后,腹腔再接种该苗一次,其后用致死量的 NiV 攻击,试验证明实验组动物用该苗免疫有效,具有不被 NiV 感染的的能力。Prescott 等<sup>[28]</sup>研制 NiV s 蛋白+ VSV 的候选苗,用单苗接种策略对非洲绿猴抗尼帕病毒的效果进行观察。发现每只用 107PFU 候选苗接种 3 只非洲绿猴 29 d 后,均能产生 CD4/CD8 细胞免疫和体液免疫应答,经 105(TCID50)马来西亚 NiV 株气管插管感染,试验组 3 只绿猴均能经受这种感染攻击;而未接种该候选苗的另 3 只绿猴中 1 只死亡,另 2 只发生严重的疾病过程。试验证实该候选苗单苗接种策略有效,但还未进行临床研究。

NiV 生物安全级别高,需在 BSL-4 级实验室中操作<sup>[5]</sup>。

**1.6.2 亨德拉病毒病(Hendra virus disease, HVD)**

**1.6.2.1 HVD 及其危害** 1994 年 9 月,在澳大利亚东岸昆士兰省首府布里斯班近郊的亨德拉镇,一个赛马场发生了一种导致赛马急性呼吸道综合症的疾病。这种疾病的典型特征是严重的呼吸困难和高死亡率,还表现为接触性感染,当时有 14 匹赛马和 1 人死亡<sup>[29]</sup>。病原体被分离鉴定,证明是副粘病毒科家族中的一员,最初被命名为马麻疹病毒,后被命名为亨德拉病毒(Hendra virus, HeV)。到 2016 年止,已报告 14 起疫情,70 多匹马死亡,7 人发病,其中 4 人病死<sup>[30]</sup>。

在发现 HeV 后,澳大利亚对当地 5000 多只家养动物进行了抗体检测,未发现抗 HeV 的抗体。后来,调查的目标转到了能在发病地区之间活动的野生动物,发现黑狐蝠、灰头狐蝠、小红狐蝠、眼圈狐

蝠等四种狐蝠体内具有抗 HeV 的抗体。此后,又在一只怀孕的灰头狐蝠生殖道内分离到亨德拉病毒。此外,对昆士兰的 1043 个狐蝠样本进行血清学检测,发现 47% 的样本呈 HeV 抗体阳性反应。抗体监测发现狐蝠体内的抗体水平与疾病的地方流行性相一致,预示狐蝠处于感染的亚临床状态。除澳大利亚外,在非洲的 Eidolon 果蝠中,也发现抗 HeV 抗体,这证明 HeV 也曾在非洲流行<sup>[31]</sup>。虽然没有发现病毒从狐蝠直接传播给马的证据,但实验室模拟感染证实这种方式是可能的,最可能的传播途径就是马食用了被携带病毒的狐蝠胎儿组织或胎水污染的牧草所致;其次,马由于食用狐蝠吃剩的果实而感染也是发病的原因之一;另外病毒在马群中的传播也可能是通过感染狐蝠的尿液或鼻腔分泌物,人由于与病马接触而感染,死亡率约为 30%~60%<sup>[29]</sup>。

HeV 生物安全级别与 NiV 一致,也须在 BSL-4 实验室操作病毒<sup>[5]</sup>。

**1.6.2.2 基因组及疫苗研制** HeV 与 NiV 类似,基因组为单股负链不分节段 RNA,长 18 234 nts,比 NiD 小 12 nts。基因组表达 6 个结构蛋白,即 NP 蛋白、P 蛋白、M 蛋白、F 蛋白、GP 蛋白和 L 蛋白。L 蛋白在 HeV 中含量虽少,但其具有 RNA 聚合酶活性,在病毒的复制和转录过程中发挥重要作用;对 GP 和 F 而言,不同感染对象(人或马)的功能略有区别,但其他 4 个结构蛋白功能变化不大。

基于狐蝠为 HeV 的天然宿主、马为中间宿主这样一个传播模式,提出只给马进行免疫接种的理论。目前用 Hela 细胞培养液提取的可溶性 HeV G 蛋白为抗原,辅以 CpG 佐剂作为亚单位疫苗 HeVsG,在犬和雪貂中进行了试验<sup>[33-34]</sup>;此后,用 4 只马(因试验必须在生物安全 4 级实验室进行)进行了试验(3 只接种后攻击,1 只为对照),证实经免疫接种的马可抗 HeV 致死性感染,认为用 HeVsG 亚单位疫苗接种有效<sup>[35]</sup>。

## 1.7 SARS

**1.7.1 SARS 及其危害** SARS 又称非典型肺炎(atypical pneumonia),是由新的 SARS 冠状病毒(SARS-CoV)引起的新发传染病,具有传播快、病情发展迅速、病死率高等特点。从 2002 年底至 2003 年 7 月 11 日止,从中国大陆传至全球 31 个国家和地区,总计发病 8 462 例,死亡 829 例,病死率为 9.8%。SARS 临床表现较为复杂,多以急性发热为首发症状,大多伴有头疼、全身酸痛、食欲不振、腹泻和呕吐等症状,并多无流涕、鼻塞等上呼吸道卡他症

状;严重者可出现呼吸急促、困难、胸闷,少数患者可发展为急性呼吸窘迫综合征,继而发生心动过缓、血压下降,甚至休克死亡<sup>[36-37]</sup>。

SARS 传播途径主要以呼吸道传播为主。目前自然界确定的病原物种多,但偏向于蝙蝠为自然宿主,中间宿主为果子狸,终末传至人这样一种可能的传播模式<sup>[38-39]</sup>。

SARS-CoV 属二类高致病性病原体,须在 BSL-3 级实验室中操作<sup>[5]</sup>。

**1.7.2 基因组和疫苗研制** SARS-CoV 为球形、有包膜,大小约为 80~140 nm。其基因组为单股正链 RNA,全长约为 29 700 nts。基因组两侧分别为 5' 甲基化帽子和 3' poly(A) + 尾巴结构,有 14 个 ORFs,但主要为 5 个,分别为编码复制酶蛋白(replicase, R)、S 蛋白、E 蛋白、M 蛋白及 NP 蛋白,部分病毒株还可见血凝素脂酶蛋白(haemagglutinin-esterase, HE)。在这些蛋白中,因 S 蛋白直接与病毒进入细胞及产生中和抗体有关,所以特别重要。其他病毒蛋白与冠状病毒的顺序、大小没有太大区别。

早在发现 SARS-CoV 的上世纪 60 年代,人们就已发现了 HCoV-229E 和 HCoV-OC43 这两种冠状病毒,除了婴幼儿、老年人和免疫缺陷者外,它们只引起轻微的感冒样症状。2003 年发生 SARS-CoV 大流行,2012 年的 6 和 9 月又分别发现两例 MERS 死亡病例,这就引起人们对冠状病毒的严重关注。种系发生学分析证实 SARS-CoV 属于  $\beta$  冠状病毒的 C 系株,而 MERS-CoV 则属于  $\beta$  冠状病毒的 B 系株。其种系发生学不同,进入细胞所用的受体也不一样,MERS-CoV 用二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4),而 SARS-CoV 则是用血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)为受体<sup>[40-41]</sup>。

感染 SARS-CoV 引起高发病率和致死率,已有多个团队对疫苗进行研制,目前已有 6 类候选苗:一是用灭活疫苗,用化学方法如甲醛、 $\beta$ -丙内脂或辐射灭活 SARS-CoV 病毒;二是用减毒活疫苗,如将 SARS-CoV MA15 株编码外核苷酸酶去除而成为细胞内可复制的减毒株 SARS-CoV MA $\Delta$ ExoN;三是用病毒疫苗载体,如委内瑞拉马脑炎病毒(VEE)、痘病毒(poxvirus)、副流感病毒(parainfluenzavirus)、狂犬病毒(rabies virus)和水泡性口膜炎病毒(vesicular stomatitis virus)等疫苗株为载体,主要以 SARS-CoV S 蛋白为抗原,也有个别苗用 NP 为抗原;四是只以 SARS-CoV S 或 NP 为抗原

的亚单位疫苗;五是以 SARS-CoV S 的 DNA 疫苗;六是混合疫苗,即是用灭活疫苗与 SARS-CoV S 为抗原的 DNA 疫苗混合。上述这些疫苗,除了 VEE 制备的以 SARS-CoV NP 蛋白为抗原病毒颗粒疫苗无保护作用外,其他各类疫苗均可产生保护性中和抗体和细胞免疫,遗憾的是,决大多数动物保护试验使用的是小鼠,只有个别报道使用不尽规范的 NHP 进行临床前试验,而该疫情亦未再发生,所以也没有任何疫苗被批准使用<sup>[42]</sup>。

## 1.8 RVF

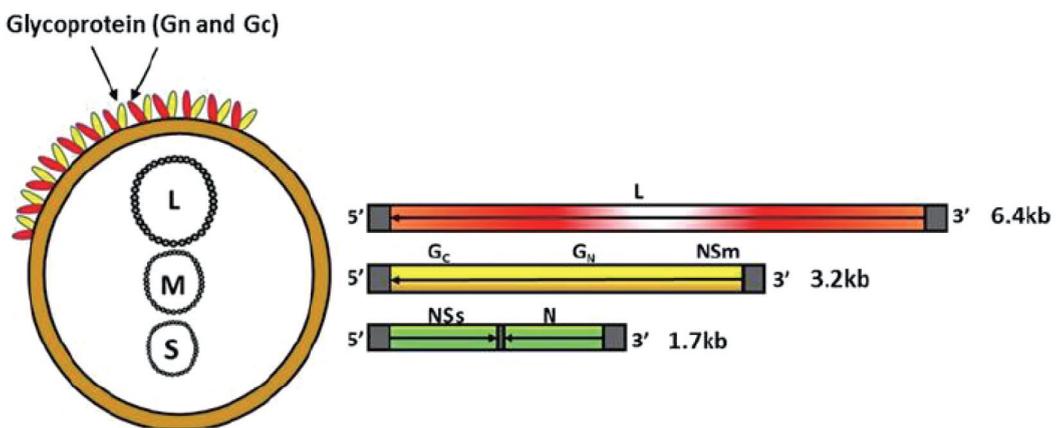
**1.8.1 RVF 及其危害** RVF 是由裂谷热病毒(Rift valley fever virus, RVFV)引起的一种虫媒传播的人兽共患病,主要危及反刍类家畜(牛、羊、骆驼等),造成巨大的经济损失。临床表现为被感染的怀孕母畜大规模流产、新生幼畜约 100%、成年家畜 10~20%死亡。人感染者主要为家畜养殖人员、屠宰者、近家畜居住者和疫区布署的军人等,一般表现为自限性流感样症状,但部分病例会发展成严重疾病,包括急性肝炎或肝坏死、脑膜炎、出血热或视网膜炎等<sup>[43-45]</sup>。

RVFV 主要由蚊子传播,首先由伊蚊、其后由

库蚊作次级放大传播;疫区分为低流行区和高流行区两类,1915 年,肯尼亚就报告了动物中可能的 RVF 疫情,1931 年,在肯尼亚的大裂谷地区首次分离到病毒,因此称为裂谷热病毒。由于病毒可经蚊卵传递传播,因此一旦暴发疫情,该地就永为疫区。RVF 过去只发生在非洲国家,2000 年后该病跨越红海流行至亚洲阿拉伯半岛,目前有 34 个国家有疫情报告。

RVFV 虽经蚊媒传播流行,但其属于二类病原体,实验操作须在 BSL-3 级实验室进行<sup>[5]</sup>。

**1.8.2 基因组和疫苗研制** RVFV 属于布尼亚病毒科白蛉病毒属,RVFV 只有一个种一个血清型,但至少 有 7 个基因型。RVFV 是有包膜的 RNA 病毒,大小约 90~110 nm,包膜由脂质双层构成,表面由糖蛋白 Gn 和 Gc 组成异源二聚体覆盖,形成约 122 个颗粒组成的规则二十面体网络状病毒结构。基因组由 3 个单股负链部分双义的 RNA 片段(L、M 和 S)组成(见图 1),每个 RNA 片段具有相同的 3' 和 5' 端可互补的序列,可形成共价闭合环状的 RNA 病毒粒子<sup>[46]</sup>。



左侧图示模拟的含有 S、M 和 L 3 个 RNA 片段的病毒粒子,并示 Gn 和 Gc 结合到膜脂双层中;右图示 RNA 片段和编码策略。L=L 蛋白;NSm=非结构蛋白;Gn 和 Gc=糖蛋白;N=核蛋白;NSs=非结构蛋白。

图 1 RVFV 基因组结构示意图<sup>[46]</sup>

Fig.1 Genome structure of RVFV<sup>[46]</sup>

RVFV 主要在家畜中传播,再传给人类。因此很早以来人们就把该病对家畜的防控摆在首位,疫苗的研发和使用也主要针对家畜。现已使用或在研的疫苗:第一类是常规使用的疫苗,包括灭活疫苗和活减毒疫苗;第二类是新研发的疫苗,主要有 3 个类型:1.用重组核酸生产的抗原(重组蛋白等 4 种疫苗);2.通过缺失编码的毒力因子及病毒复制不必要

的基因的遗传减毒苗(基因减毒活疫苗);3. 病毒载体苗(含黑猩猩腺病毒等 5 种疫苗载体)。特别应指出的是,在第一类常规使用的疫苗中,MP12 活减毒疫苗的效果最好。其研制主要在含 5-氟尿嘧啶培养液中培养的 MRC-5 细胞中传了 12 代,造成在 3 个节段的 RNA 中发生不同程度的基因重复突变;用恒何猴经鼻腔或用气溶胶经粘膜接种均产生了可

保护强毒株攻击、效价为 1:40 的中和抗体,其后有 100 多名志愿者参与的临床研究证实该苗具有很好的免疫耐受性和免疫原性<sup>[47-50]</sup>。

## 1.9 ZVD

### 1.9.1 ZVD 及其危害

ZIKV 是 ZVD 的病原,一种由埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)携带的非洲黄病毒,于 1947 年从乌干达寨卡森林的一只发热的恒河猴身上发现。过去人类一直认为 ZVD 是一种以皮疹、发烧、结膜炎、关节痛和关节炎为特征的自限性轻度疾病,因此 ZVD 的疫情很少有记录、报告,但血清学检测表明人类曾广泛暴露给 ZIKV<sup>[51]</sup>。

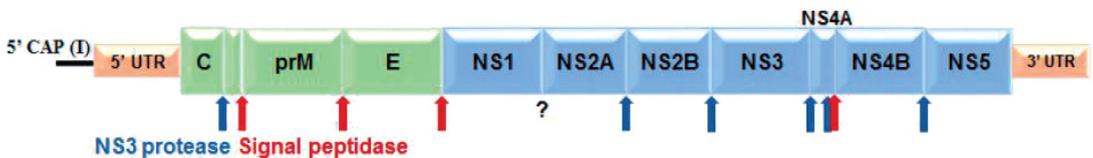
2007 年在西太平洋的密克罗尼西亚南部邦联州 Yap 岛上暴发第一次 ZVD 的流行,受影响人口约为该岛的 3/4;2013 年在法属波利尼西亚群岛发生第二次暴发;这两次暴发期间,在东南亚的菲律宾、柬埔寨等地也发生了 ZVD 的流行传播<sup>[52-58]</sup>。波利尼西亚群岛暴发的发病率很高,而且证明 ZIKV 感染与格林巴利(Guillain-Barré)综合征的发展有关<sup>[59]</sup>。此后,ZIKV 一直在太平洋多个岛屿上传播,并传入南美洲<sup>[60]</sup>。2016 年夏天,西半球 40 多个国家报告了 ZIKV 的当地感染。引起人们注意的是,除了格林巴利综合征外,美洲的 ZVD 流行还与

孕妇感染的婴儿的神经发育缺陷有关,包括小头畸形症<sup>[61]</sup>。流行病学证据和从胎儿脑中分离出病毒证实了 ZIKV 感染与小头畸形之间的因果关系,这种病理生物学的一些重要特征在小鼠模型中被揭示<sup>[62-64]</sup>。性传播和在眼睛、睾丸等特殊部位上复制的能力也是 ZIKV 的特有性质,这也使得该感染控制和治理趋于复杂化<sup>[65-67]</sup>。

该病原按国家卫计委的标准,定为三类病原微生物,可在 BSL-2 操作,但在运输上应类同于二类病原<sup>[68]</sup>。

### 1.9.2 基因组和疫苗研制

ZIKV 基因组由单股正链的 RNA 构成(如图 2 所示),大小约为 10 749nts。有一单一多聚蛋白 ORF,这个多聚蛋白可裂解为 C 蛋白、膜蛋白前体(prM)、E 蛋白和 7 个非结构蛋白。E 蛋白位于病毒表面,可使病毒附着在细胞上,是产生中和抗体主要的靶抗原;prME 可形成亚病毒颗粒(subviral particles, SVPs),这种 SVP 与野生型病毒一样具有膜融合和产生中和抗体等特征。NS3 是非常重要的非结构蛋白,具有蛋白酶作用,可从 C 末端裂解 prM 并和 NS2B 结合形成 NS2B3,NS2B3 可形成一个抗原性很强的亚单位蛋白苗;此外,NS3 可与干扰素一样产生抗病毒分子<sup>[69]</sup>。



基因组的 N 端编码病毒形成所必需的结构蛋白(C-prM-E),非结构蛋白 NS1-NS5 在病毒复制、多蛋白处理、细胞介导的免疫应答以及免疫逃避等方面起着重要作用。

图 2 ZIKV 基因组<sup>[69]</sup>

Fig.2 Genome of ZIKV<sup>[69]</sup>

由于 2018 年 ZVD 疫情的回落,WHO 不再把 ZVD 视为国际关注的公共卫生事件(PHEIC)<sup>[70]</sup>,但因为该病引起格林巴利综合征及婴儿神经发育缺陷的小头畸形症,因此预防该病疫情的再起仍为各国所关注,研制疫苗自然也就成为防控的重要目标。目前已有多种在研的疫苗,已进行临床试验的疫苗有 4 类 15 种,主要是 DNA 和纯化灭活两类疫苗,占受试苗的 80%。前者为 5 种,以 prME 为抗原,主要研制单位为美国变态和传染病研究所(NIAID)和美国 Inovio Pharmaceuticals and GeneOne Life Sciences 公司,其中有一研究已进入 II 期临床试验,最快在 2020 年出结果;后者 7 种均为美国 Walter Reed Army Institute of Research and NIAID 联合

研制的灭活苗产品,抗原均为纯化的病毒颗粒,目前有的已完成 I 期临床试验,有的正在进行 I 期临床试验。Larocca 等(2016)<sup>[71]</sup>用波多黎各株经 Vero 细胞制备的灭活病毒颗粒辅以铝佐剂形成的疫苗接种恒河猴,两剂次(0~4 周)接种后可抗巴西及波多黎各株的攻击,一年后测定其在恒河猴中产生的中和抗体效价高于用 DNA 苗所免疫的动物;其他减毒活疫苗及 mRNA 等苗也可产生中和抗体,但都未进入 II 期临床试验。

## 2 对优先研发 10 种传染病防控的探讨

### 2.1 应对这些病进行监测

前已述及,WHO 要求优先研究和发展的这 10 种病毒病对人类的总疫情

要比艾滋病、结核病、疟疾等重要传染病疫情少很多,但这些疾病有其特点:第一,它们都是人兽共患病,有特定流行年份、季节,其流行方式将给人类生命健康造成重大威胁;其次,作为人兽共患病,其病原在自然界某些动物中无症状或亚临床症状循环,在适当的时候,它们仍会从动物传至人,如 SARS 和目前仍在民主刚果流行的 EVD,因此人类往往难以预测其发生大流行的时间、地点;第三,这 10 种病一般呈地域性流行,由于其对人具有传染性,容易引起地域内人类大规模的流行;第四,这些病的病原大多为高致病性病原微生物,对其分离、鉴定等操作均需在 BSL-4 或 BSL-3 实验室进行,只有嗜神经性的 ZIKV,才可能在较低生物安全的 BSL-2 实验室操作,这些特点也阻碍了对它们的研究和发展。因此,需要从地域性方面,对这些疾病进行监测。

**2.2 从大健康角度出发,控制人兽共患病** 目前国际上提倡并推行大健康的策略,这 10 种病毒病均可引起动物死亡或者人的神经性损伤发生,如 NiV 和 RVF 等。动物传染病的流行不仅造成严重的社会经济损失,影响社会的发展,同时也影响了人类的健康。因此,实行动物健康,严格按照我国和各地制定的管理条例对染病动物进行处理、限制流通、加强对动物的监测、疫苗接种预防等综合措施防控家畜传染病,强化环境卫生和人类健康这三位一体的行动,不仅关乎社会的进步发展,而且也预防传染病在人类的发生,这种大健康的理念,也是促成优先研发这 10 种病毒病的原因。

**2.3 要加强和重视国境检疫** 这 10 种病虽然存在着敏感动物的地域性因素,也就是除 SARS 流行过、新疆存在 CCHF 外,其它 8 种还未在我国流行过。但社会的进步发展,交通的便利、快速,这些因素很容易造成传染病的大范围传播;SARS 的流行传播已明显提示了这一点。已有报道 ZIKV 曾输入我国境内,该病今年也曾在邻国印度暴发流行。我国沿海地区的生态环境、蚊虫种类及人口密度完全适合 ZIKV 的流行,因此,这种可引起人类发生格林巴利综合征及小头畸形症的蚊媒传染病侵入我国是迟早的事,应引起我们的警惕,除要进行经常性的灭蚊降低伊蚊密度外,要加强和重视国境检疫的把关作用。

**2.4 疫苗是预防疫情发生的重要环节** 对于疾病的防控,除保护动物健康做好环境卫生和个人卫生外,还必须从其流行环节和因素严格防控。首先要加强应急培训和检测技术的掌握,对疑似病例的隔离和医疗机构的隔离防护治疗要到位,此即传染源

的控制;其次要切断人-人的传播的途径;第三,就是对敏感人群的保护。不论是直接或是间接的传播,从流行病学干预考虑,其最有效最直接最经济的防护就是使用安全有效的疫苗,而疫苗是要进入人体的物质,因此研制安全有效的疫苗是保护敏感人群的关键;多种疫苗的研制并非使用一种平台就能解决,这要视病原和传播途径而定。对于现代疫苗的研制,还必须了解病原体的基因组结构,这是疫苗研制的准则;也是对 WHO 优先研究和发展的 10 种传染病防控的最好准备。

**利益冲突:** 无

**引用本文格式:** 严延生.需优先发展防控手段的 10 种人兽共患病病毒[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(3): 185-195. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.016

#### 参考文献:

- [1] WHO. Essential medicines and health products. [EB/OL]. [2018-12-03]. [https://www.who.int/medicines/ebola-treatment/ebola\\_documents/en/](https://www.who.int/medicines/ebola-treatment/ebola_documents/en/)
- [2] Mehand MS, Al-Shorbaji F, Millett P, et al. The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts [J]. *Antiviral Res.* 2018, 159:63-67. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.09.009
- [3] Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia [J]. *Int J Antimicrobial Agents* 2010, 36(Suppl 1):S43-6.
- [4] Vorou R, Pierrotsakos IN, Maltezou HC. Crimean-Congo hemorrhagic fever [J]. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:495-500.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 人间传染的病原微生物名录 [EB/OL]. (2006-01-12) [2018-12-03]. <http://www.chinacdc.cn/n272442/n272530/n3479265/n3479284/20774.html>
- [6] Dowall SD, Carroll M W, Hewson R. Development of vaccines against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus [J]. *Vaccine.* 2017. 35:6015-6023
- [7] Papa A, Papadimitriou E, Christova I. The Bulgarian vaccine Crimean-Congo haemorrhagic fever virus strain [J]. *Scandinavian J Infect Dis*, 2011, 43:225-9.
- [8] Christova I, Kovacheva O, Georgieva G, et al. Vaccine against Congo-Crimean haemorrhagic fever virus-Bulgarian input in fighting the disease [J]. *Probl Infect Parasit Dis*, 2010, 37:7-8.
- [9] WHO. WHO experts consultation on Ebola Reston pathogenicity in humans. Emergencies preparedness, response [R/OL]. [2009-04-01] (2019-01-02). [http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_HSE\\_EPR\\_2009\\_2/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2009_2/en/)
- [10] WHO. Ebola Situation Report - 30 March 2016. Ebola virus disease outbreak [R/OL]. [2016-05-30] (2019-01-02). <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-30-march-2016>
- [11] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371:

- 1418-1425.
- [12] Medaglini D, Siegrist CA. Immunomonitoring of human responses to the rVSVZEBOV Ebola vaccine [J]. *Curr. Opin. Virol.* (2017)23:88-94. DOI:10.1016/j.coviro.2017.03.008
- [13] Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge [J]. *Nat Med*,2014,20:1126-9.
- [14] Kennedy SB, Bolay F, Kieh M, et al. PREVAIL I Study Group, Phase 2 placebo-controlled trial of two vaccines to prevent Ebola in Liberia [J]. *N Engl J Med*,2017,377:438-1447, DOI:10.1056/NEJMoa1614067
- [15] Medaglini, D, Santoro F, Siegrist CA. Correlates of vaccine-induced protective immunity against Ebola virus disease [J]. *Seminars in Immunology*, 2018, DOI: 10.1016/j.smim.2018.07.003
- [16] Brauburger K, Hume AJ, Mühlberge E, et al. Forty-Five Years of Marburg Virus Research [J]. *Viruses*, 2012, 4:1878-1927. DOI:10.3390/v4101878
- [17] Zehender G, Sorrentino C, Veo C, et al. Distribution of Marburg virus in Africa: An evolutionary approach [J]. *Infect Genet Evol*,2016,44:8-16. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.06.014
- [18] Geisbert TW, Bausch DG, Feldmann H. Prospects for immunization against Marburg and Ebola viruses [J]. *Rev Med Virol*, 2010,20: 344-357. DOI:10.1002/rmv.661
- [19] Mire CE, Geisbert JB, Agans KN, et al. Durability of a vesicular stomatitis virus-based marburg virus vaccine in nonhuman primates [J]. *PLoS ONE*, 2014, 4: e94355. DOI:10.1371/journal.pone.0094355
- [20] Frame JD, Baldwin JM, Gocke DJ, et al. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings [J]. *Am J Trop Med Hyg*,1970, 19(4): 670-676.
- [21] Safronetz D, Strong JE, Feldmann F, et al. A recently isolated Lassa virus from Mali demonstrates atypical clinical disease manifestations and decreased virulence in cynomolgus macaques [J]. *J Infect Dis*,2013,207(8):1316-1327.
- [22] Raoul J. de Groot, a Susan C, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group [J]. *J Virology*,2013, 87(14): 7790-7792
- [23] Shin N, Kwag T, Park S, et al. Effects of operational decisions on the diffusion of epidemic disease: A system dynamics modeling of the MERS-CoV outbreak in South Korea [J]. *J Theor Biol*,2017,421:39-50. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.03.020. Epub 2017 Mar 27.
- [24] 武桂珍. 中东呼吸综合征 (MERS-CoV) 实验室生物安全 [EB/OL] (2015-06-12) [2019-01-02]. <https://wenku.baidu.com/view/47fd47416137ee06eef9187c.html>
- [25] Modjarrad K. MERS-CoV vaccine candidates in development: The current landscape [J]. *Vaccine*,2016, 34:2982-2987
- [26] Clayton BA. Nipah virus: transmission of a zoonotic paramyxovirus [J]. *Curr Opin Virol*,2017,22:97-104. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.12.003.
- [27] Pulliam JRC, Epstein J H, Dushoff J, et al. Agricultural intensification, priming for persistence and the emergence of Nipah virus: a lethal bat-borne zoonosis [J]. *J R Soc Interface*,2012, 9, 89-101. doi:10.1098/rsif.2011.0223
- [28] Prescott J, DeBuyscher BL, Feldmann F, et al. Single-dose live-attenuated vesicular stomatitis virus-based vaccine protects african green monkeys from nipah virus disease [J]. *Vaccine*, 2015,33(24): 2823-2829. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.03.089
- [29] Murray K, Rogers R, Selvey RL, et al. A novel morbillivirus pneumonia of horses and its transmission to humans [J]. *Emerg Infect Dis*, 1995, 1(1): 31-33. DOI: 10.3201/eid0101.950107
- [30] Murray K, Selleck P, Hooper P. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans [J]. *Scienc*,1995, 268, 94-97.
- [31] WHO. Emergencies: Hendra Virus (HeV) Infection [EB/OL] [2019-01-03] <https://www.who.int/emergencies/diseases/hendra-virus/en/>
- [32] WIKIPEDIA. Henipavirus [EB/OL]. [2018-12-03]. [https://en.wikipedia.org/wiki/Henipavirus#Hendra\\_virus](https://en.wikipedia.org/wiki/Henipavirus#Hendra_virus)
- [33] Smith I, Broos A, Jong CD. Et al. Identifying hendra virus diversity in pteropid bats [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6: e25275.
- [34] Pallistera J, Middletona D, Wanga LF, et al. A recombinant hendra virus G glycoprotein-based subunit vaccine protects ferrets from Lethal Hendra virus Challenge [J]. *Vaccine*,2011, 29(34):5623-5630. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.06.015. Epub 2011 Jul 1
- [35] Middleton D, Pallister J, Klein R, et al. Hendra virus vaccine, a one health approach to protecting horse, human, and environmental health [J]. *Emerg Infect Dis*,2014,20:372-379.
- [36] Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*,2003,348(20):1967-76
- [37] World Health Organization. Summary tables of SARS cases by country, 1 November 2002-7 August 2003 [J]. *Weekly Epidemiological Record*,2003,78(35):310.
- [38] Smith I, Wang LF. Bats and their virome: an important source of emerging viruses capable of infecting humans [J]. *Curr Opin Virol*,2013, 3:84-91.
- [39] Wang LF, Shi ZL, Zhang SY, et al. Review of bats and SARS [J]. *Emerg Infect Dis*,2006, 12:1834-1840.
- [40] Raj VS, Mou H, Smits SL et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC [J]. *Nature*,2013, 495:251-254.
- [41] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*. 2003,426(6965):450-454.
- [42] Graham RL, Donaldson EF, Baric RS, et al. A decade after SARS: Strategies to control emerging coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(12): 836-848. DOI:10.1038/nrmicro3143.
- [43] Jouan A, Coulibaly I, Adam F. et al. Analytical study of a Rift Valley fever epidemic [J]. *Res Virol*, 1989, 140: 175-186.

- [44] Sow A, Faye O, Ba Y, et al. Rift Valley fever outbreak, southern Mauritania, 2012[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20: 296-299. DOI:10.3201/eid2002.131000
- [45] Sow A, Faye O, Faye O, et al. Rift Valley fever in Kedougou, southeastern Senegal, 2012[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(3): 504-506. DOI: 10.3201/eid2003.131174
- [46] Faburay B, LaBeaud AD, McVey S. Current status of Rift Valley Fever vaccine development[J]. *Vaccines*, 2017, 5: 29. DOI:10.3390/vaccines5030029
- [47] Saluzzo JF, Smith JF. Use of reassortant viruses to map attenuating and temperature-sensitive mutations of the Rift Valley fever virus MP-12 vaccine[J]. *Vaccine*, 1990, 8:369-375.
- [48] Vialat P, Muller R, Vu TH, et al. Mapping of the mutations present in the genome of the Rift Valley fever virus attenuated MP12 strain and their putative role in attenuation[J]. *Virus Res*, 1997, 52: 43-50.
- [49] Morrill JC, Peters CJ. Mucosal immunization of *Rhesus macaques* with Rift Valley fever MP-12 vaccine[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204: 617-625.
- [50] Morrill JC, Laughlin RC, Lokugamage N, et al. Safety and immunogenicity of recombinant Rift Valley fever MP-12 vaccine candidates in sheep[J]. *Vaccine*, 2013, 31: 559-565.
- [51] Wikan N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16:e119-126.
- [52] Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007[J]. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14:1232-1239.
- [53] Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:2536-2543.
- [54] Aubry M, Finke J, Teissier A, et al. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011-2013[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 41:11-12.
- [55] Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20:1085-1086.
- [56] Alera MT, Hermann L, Tac-An IA, et al. Zika virus infection, Philippines, 2012 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21: 722-724.
- [57] Heang V, Yasuda CY, Sovann L, et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010[J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18:349-351.
- [58] Lednicky J, Beau De Rochars VM, El Badry M, et al. Zika virus outbreak in Haiti in 2014: molecular and clinical data[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10:e0004687.
- [59] Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia; a case-control study[J]. *Lancet*, 2016, 387: 1531-1539.
- [60] Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21:1885-1886.
- [61] Lessler J, Chaisson LH, Kucirka LM, et al. Assessing the global threat from Zika virus[J]. *Science*, 2016, 353(6300): aa8160. DOI:10.1126/science.aaf8160
- [62] Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed zika virus transmission during the first trimester of pregnancy-Brazil, 2015 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65:242-247.
- [63] Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, et al. Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374:1981-1987.
- [64] Mysorekar IU, Diamond MS. Modeling Zika virus infection in pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(5): 481-484. DOI: 10.1056/NEJMcibr1605445.
- [65] Brooks JT, Friedman A, Kachur RE, et al. Update: Interim guidance for prevention of sexual transmission of Zika virus-United States, July 2016[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65:745-747.
- [66] D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2195-2198.
- [67] Jampol LM, Goldstein DA. Zika virus infection and the eye[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0284.
- [68] 中华人民共和国教育部.国家卫生计生委办公厅关于进一步加强寨卡(Zika)病毒和 H5N6 流感病毒实验室生物安全管理工作通知[EB/OL][2018-12-03] [http://www.moe.edu.cn/s78/A16/s8213/A16\\_gggs/201602/t20160224\\_230348.html](http://www.moe.edu.cn/s78/A16/s8213/A16_gggs/201602/t20160224_230348.html)
- [69] Veronica S, Kumar CV, Popli RK, et al. The emergence of zika virus as a global health security threat: A review and a consensus statement of the INDUSEM Joint working Group (JWG)[J]. *J global Infect Dis*, 2016, 8(1):3-15. DOI:10.4103/0974-777X.176140
- [70] World Health Organization. Zika situation report [EB/OL][2018-12-03]. <https://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/en/>
- [71] Garg H, Tugba MG, Joshi A. Recent advances in Zika virus vaccines[J]. *Viruses*, 2018, 10:631. DOI:10.3390/v10110631