

本文引用:王颖芳,段广才.埃博拉病毒及其致病性[J].新乡医学院学报,2014,31(11):877-882.

【专题报告】

埃博拉病毒及其致病性

王颖芳¹, 段广才^{2,3}

(1. 河南科技大学医学院, 河南 洛阳 471003; 2. 新乡医学院, 河南 新乡 453003; 3. 郑州大学公共卫生学院, 河南 郑州 450001)

摘要: 埃博拉病毒病是一种人畜共患烈性传染病。2014年初至9月,埃博拉病毒病已在非洲6个国家流行。埃博拉病毒是埃博拉病毒病的病原体,人群对该病毒无免疫力,普遍易感,且该病毒致死率高、无特异治疗方法和特效疫苗。对埃博拉病毒的深入研究和了解,将对今后防治埃博拉病毒病提供科学依据,本文就埃博拉病毒及其致病性作一综述。

关键词: 埃博拉病毒;埃博拉病毒病;分子结构;致病性

中图分类号: R332 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)11-0877-06

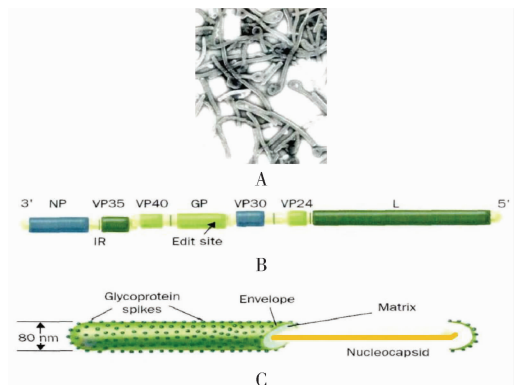
埃博拉病毒于1976年在非洲中部苏丹的恩扎拉和扎伊尔(现刚果民主共和国)的扬布库同时出现,引起了病死率极高的急性出血性传染病埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)[以往称埃博拉出血热(Ebola hemorrhagic fever, EHF)]的暴发。因该病的始发地之一扬布库位于埃博拉河附近,并且在区域流行严重,故而得名^[1-2]。EVD是一种人畜共患传染病,病死率25%~90%,主要发生在中非和西非靠近热带雨林的边远村庄。埃博拉病毒感染性极强,可通过野生动物传播给人,并通过人际间传播在人群中蔓延。埃博拉病毒感染者会出现严重的出血现象并导致休克综合征^[3-4]。世界卫生组织已将埃博拉病毒列为对人类危害最严重的病毒之一,在生物安全等级上被列为最危险的第4级病毒,其相关的实验操作要求必须在高度安全的P4级实验室中进行。

1 埃博拉病毒的形态和一般特性

埃博拉病毒为形态多样的细长丝状,可呈杆状、“6”形、“U”形或环状,像空心的管道,长度差别很大,从300 nm到1 500 nm,平均1 000 nm,直径为70~90 nm,平均80 nm,感染性最强的纯化病毒粒长805 nm。病毒颗粒有螺旋状的核壳,内含负链RNA,相对分子质量为 4.2×10^6 ,外面紧包1层带有突起的包膜,突起由埃博拉病毒糖蛋白组成,呈放射

状,长10 nm,突起间隔为10~15 nm。病毒核衣壳为螺旋对称,直径约50 nm,如图1^[5]。病毒颗粒以芽生方式从细胞质膜释放^[6]。

埃博拉病毒可在多种培养液中繁殖。病毒在室温下较稳定,4℃条件下可存活数日,在-70℃条件下可长期保存,对热有一定的抵抗力,60℃加温30 min以上才被灭活,对脂溶剂、紫外线、γ-射线、甲醛和苯酚敏感,紫外线照射2 min可使之完全灭活,乙醚、去氧胆酸钠、β-丙内酯、甲醛、次氯酸钠等消毒剂可以使其完全失去感染性。



A:埃博拉病毒颗粒透射电镜图;B:埃博拉病毒基因组示意图[IR(intergenic regions):基因间隔区;NP(nucleoprotein):核蛋白;GP(glycoprotein):糖蛋白;VP(viral protein):病毒蛋白;L(large protein):大蛋白];C:埃博拉病毒颗粒示意图。

图1 埃博拉病毒示意图

2 埃博拉病毒的分型

埃博拉病毒是一种不分节段的单股负链RNA病毒,属单股负链病毒目,丝状病毒科。目前丝状病毒科包含3个属,分别为埃博拉病毒属、马尔堡病毒属和2010年命名的奎瓦病毒属。所发现的埃博拉

DOI:10.7683/xyxyxb.2014.11.003

收稿日期:2014-09-30

作者简介:王颖芳(1977-),女,河南兰考人,博士,讲师,研究方向:分子流行病学。

通信作者:段广才(1958-),男,河南卫辉人,博士,教授,博士生导师,研究方向:传染病与分子流行病学;E-mail:gcduan@z.zu.edu.cn。

病毒根据发现地点的不同分为5个亚型,即扎伊尔埃博拉病毒[(Zaire ebolavirus, EBOV), 1976年8月至9月于扎伊尔(现刚果民主共和国)发现]、苏丹埃博拉病毒[(Sudan ebolavirus, SUDV), 1976年7月于苏丹南部发现]、雷斯顿埃博拉病毒[(Reston ebolavirus, RESTV), 1989年于美国实验室猴体内分离获得]、塔伊森林埃博拉病毒[(Tai Forest ebolavirus, TAFV), 又称象牙海岸埃博拉病毒(Ivory Coast ebolavirus, ICEBOV), 1995年于瑞士科特迪瓦西部1只死亡黑猩猩体内分离获得]和本迪布焦埃博拉病毒[(Bundibugyo ebolavirus, BDBV), 2007年于乌干达发现]。从不同宿主或不同地区分离出的埃博拉病毒毒力差别很大,不同亚型的毒力各不相同,对人类毒力的强弱顺序为:EBOV > SUDV > BDBV > TAFV > RESTV。其中EBOV、SUDV、BDBV和TAFV对人类有致病性。EBOV、BDBV和SUDV与非洲EVD大型疫情相关,而TAFV和RESTV则与大型疫情无关。人感染EBOV后病死率最高,可达90%,主要流行于非洲中西部,被认为是导致刚果民主共和国、刚果和加蓬多次大流行的元凶^[7-9]。而SUDV主要流行于非洲东北部,曾在苏丹及乌干达造成大流行,病死率约为50%^[10-11]。BDBV则于2007年在乌干达造成的大流行中被首次发现,病死率约为25%^[12]。TAFV对人的毒力较弱,病后可恢复^[13]。RESTV作为目前确定的亚洲病毒种,已见于菲律宾,它在非人灵长类中有70%的致死率,也可引起猪疫情暴发,但对人类暂无致病能力,迄今为止尚未有报告人类出现这一属种的发病或死亡情况^[14-16]。

3 埃博拉病毒的分子结构

病毒核衣壳由螺旋状缠绕的病毒基因组RNA和病毒核蛋白(nucleoprotein, NP)、病毒蛋白30(viral protein 30, VP30)、VP35、大蛋白(large protein, L)组成,直径约50 nm,内有直径为20 nm的中央轴管道,管道呈螺旋形,螺旋间距为5 nm。核衣壳外包被糖蛋白脂双层,囊膜上有病毒糖蛋白(glycoprotein, GP)形成的间隔10 nm排列的刺突。

埃博拉病毒基因组全长18.9 kb,编码7个结构蛋白和1个非结构蛋白^[17],每种蛋白产物均由其单独的mRNA所编码,其排列顺序为3'非编码区-NP-VP35-VP40-GP/sGP-VP30-VP24-L-5'非编码区,如图1^[5]。NP、VP30、VP35、L与病毒RNA组成NP复合物,其余3种蛋白则都是膜相关的,GP1、2为I型跨膜蛋白,VP24、VP40可能定位于膜内侧。基因组的5'或3'末端拥有很长的非编码区,这使基因组的长

度增加,可能在稳定基因的转录方面起作用。

NP是病毒的主要结构蛋白,为主要的核衣壳蛋白质,其基因大约定位在基因组的3'末端,编码区长2 217个碱基,编码的蛋白质含739个氨基酸,相对分子量83 300。NP可分为N端疏水性的一半(包含了所有的cys残基)和C端亲水性的一半(包含了大部分的pro残基)^[18],N端的作用可能是与基因组的RNA结合,而C端的作用可能是结合病毒的其他蛋白。

VP35是L的辅因子,与病毒复制有关,在RNA的合成中起到不可替代的作用,而且类似于I型干扰素的拮抗剂,可以抑制I型干扰素。有研究表明,VP35可以阻碍病毒复制过程中dsRNA的生成及阻碍I型干扰素启动子的形成。许多涉及宿主抗病毒反应的重要效应物分子均依赖于I型干扰素的表达,因此,VP35很可能是影响埃博拉病毒毒力的一个重要因子^[19]。

VP40则是与毒粒内膜相关的基质蛋白,在病毒以病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)方式在宿主细胞芽生过程中起重要作用。VP40长约326个氨基酸,含大量的疏水区,约占病毒蛋白的38%,位于病毒包膜的内表面,在氨基酸的13~18位之间有1个PPXY基序。基序的突变或缺失将显著减少病毒颗粒的形成。且VP40似乎以一种疏水作用力与细胞膜结合^[20]。

GP包括以下几种:GP、分泌型GP(secreted glycoprotein, sGP)、小sGP(small sGP, ssGP)。GP为I型跨膜蛋白,由676个氨基酸残基组成(RESTV为677个氨基酸残基),相对分子质量为150 000~170 000,它是埃博拉病毒表面棘突的唯一结构蛋白,通过与受体结合介导病毒进入宿主细胞,同时GP能诱导产生中和抗体,可能是研制疫苗的重要靶点。它由通过转录编辑连接的2个阅读框架ORF1和ORF2编码,ORF1的编码产物为一种非结构的sGP,它作为GP的早期产物被大量分泌出来,而GP的表达是通过2种机制:转录编辑或翻译框移。这种编辑涉及到把1个非模板的腺苷插入到mRNA的7个腺苷中的支链中,这个改变使得2个读码框架连成了1个,就在这个位点或紧邻这个位点发生翻译框移^[6]。GP的中心区含有一大段亲水性的可变区,可变区含有潜在的N-糖基化位点和O-糖基化位点,GP的其他部位都是保守并疏水的。GP通过与内皮细胞的结合来破坏微血管的完整性,引起血管渗漏,从而导致EVD晚期阶段的出血症状。且GP表达后通过弗林蛋白酶切成GP1和GP2 2个亚单位,融

合亚基 GP2 序列的 502 ~ 507 氨基酸残基决定不同类型埃博拉病毒的传染性^[21]。

sGP 为可溶糖蛋白,由病毒基因组表达并分泌出细胞的蛋白,由 364 个氨基酸残基组成,相对分子质量 60 000 ~ 70 000,与病毒的致病性有关。sGP 与 GP 有着共同的 N 端(295 个氨基酸),但各自有着独特的 C 端序列,sGP 的 C 端是亲水性的且富有电荷(大部分为正电荷),并且缺少一个跨膜序列,这导致它从感染细胞中分泌出来。对于埃博拉病毒的几个亚型来说,sGP 的序列是相对保守的。有研究表明,sGP 通过 CD16b(Fc γ receptor III 的中性粒细胞的特殊形式)结合至中性粒细胞与宿主免疫系统相互作用,抑制了这些细胞的早期活化作用,使其对病毒的先天性免疫(炎症反应)减少,为病毒复制提供了便利^[22]。

ssGP 是 GP 基因通过转录修饰得到的另一种非病毒结构蛋白。ssGP 与 GP 及 sGP 在结构上有 295 个氨基酸残基相同,但其目前在埃博拉病毒感染过程中所扮演的角色尚不清楚。

VP30 是一种锌结合蛋白,其显著的结构特征是含有 Cys3-His 基序,此基序可与锌结合,形成锌指结构^[23]。VP30 为病毒结构蛋白,能与 DNA 双螺旋结构相结合,与病毒的转录过程有关。它与核衣壳紧密结合,是病毒转录的激活因子,在转录起始后作为抗转录终止因子发挥作用^[24]。

VP24 为小型膜蛋白。VP24 与 NP 和 VP40 的协同作用有助于 VLPs 在细胞中的表达,它们各自单独存在时则无此功能。且 VP24 是一个次要的基质蛋白,可能与病毒的组装和出芽有关^[25]。

L 是一种依赖 RNA 的 RNA 聚合酶,一般具有 RNA 聚合酶、外切酶等活性。

4 埃博拉病毒的宿主

埃博拉病毒的自然宿主至今尚未确定。EVD 的暴发有多个源头,可能有多个宿主。研究表明,蝙蝠是埃博拉病毒可能的潜在自然宿主之一^[26]。1976 ~ 1979 年埃博拉病毒暴发时,在 EVD 感染者周围发现了蝙蝠,之后研究人员对 24 种植物和 19 种动物进行感染埃博拉病毒试验,只有蝙蝠被感染,且感染后无临床症状。法国研究人员 2001 ~ 2003 年在加蓬和刚果暴发过 EVD 疫情的地区捕捉了上千只不同的动物,其中包括 222 只鸟类、679 只不同种类的蝙蝠和 129 只松鼠等小哺乳动物。通过检测,研究人员在 3 种近 29 只蝙蝠的体内(包括血液、肝脏和脾脏)发现了感染过 EBOV

的痕迹,但这些蝙蝠却均未出现 EVD 的症状。2005 年又再次发现了携带埃博拉病毒且无任何临床症状的 3 只蝙蝠。研究人员推测,蝙蝠具有成为埃博拉病毒自然宿主的条件^[27-28]。2003 ~ 2008 年,学者于加蓬的 3 个地区及刚果 EVD 疫情地区收集了至少属于 9 个种的 2 147 只蝙蝠,通过对埃博拉病毒特异性 IgG 的检测,发现有 4% 的阳性率。埃博拉病毒阳性种群包括富氏前肩头果蝠、锤头果蝠、小项圈果蝠、非洲小狐蝠、安哥拉犬吻蝠、埃及果蝠在内的 6 种,其中埃及果蝠种内的阳性率高达 8%^[28],此结果提示果蝠可能是病毒的最初自然宿主^[29]。在非洲,人们认为果蝠,尤其是锤头果蝠、富氏前肩头果蝠和小项圈果蝠可能是埃博拉病毒的自然宿主。

目前认为埃博拉病毒的宿主也可能是某些啮齿类动物或鸟类。从中非共和国的 2 种啮齿类动物的器官中检测到了与埃博拉病毒型的 GP 和 L 相同的序列,说明埃博拉病毒与非洲动物种群可能有着共同的进化历史。此外,埃博拉病毒入侵的生物化学途径及病毒的蛋白质外壳与多种鸟类的反转录病毒非常相似,这提示鸟类可能是埃博拉病毒的天然宿主,或鸟类反转录病毒与埃博拉病毒有着相同的祖先,但鸟类是否传播埃博拉病毒还未能确定^[30]。

虽然非人灵长类动物属于人类的感染源,但它们并不被视作自然宿主,而像人类一样属于意外宿主。而埃博拉病毒在猪群存在无症状感染,提示猪也可能是埃博拉病毒的潜在自然宿主之一。2009 年,菲律宾多次暴发猪蓝耳病,经对血清及组织样本检测发现为猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PPRSV)感染,而阳性个体可检测到 RESTV 的 L 基因,进一步对接触感染家猪或猪肉制品的人员进行排查,在 6 人的血清中发现 RESTV 特异性 IgG,推测猪可能是 RESTV 的潜在自然宿主。而由于检测获得的病毒株间基因组变异大,且地理分布广,因此认为极有可能是由某种未知宿主将 RESTV 传播至猪^[14]。

5 EVD 的传播途径

接触传播是本病最主要的传播途径。直接接触患者或感染者(或感染的动物)的血液及其他体液、呕吐物、分泌物、排泄物(如尿、粪便)、器官组织或精液等均可引起埃博拉病毒的感染。患者自急性期至死亡前血液中均可维持很高的病毒含量,医护人员在治疗、护理患者时或处理患者尸体过程中,容易

受到感染,患者的转诊还可造成医院之间的传播。

医院内传播是导致 EVD 暴发流行的重要因素。此外,吸入感染性分泌物、排泄物等也可造成感染。以往,使用未经消毒的注射器是该病的重要传播途径。有学者认为,飞沫和气溶胶也可能是传播途径。另外,EVD 患者临床痊愈后 7 周,仍可通过精液传播病毒^[31]。

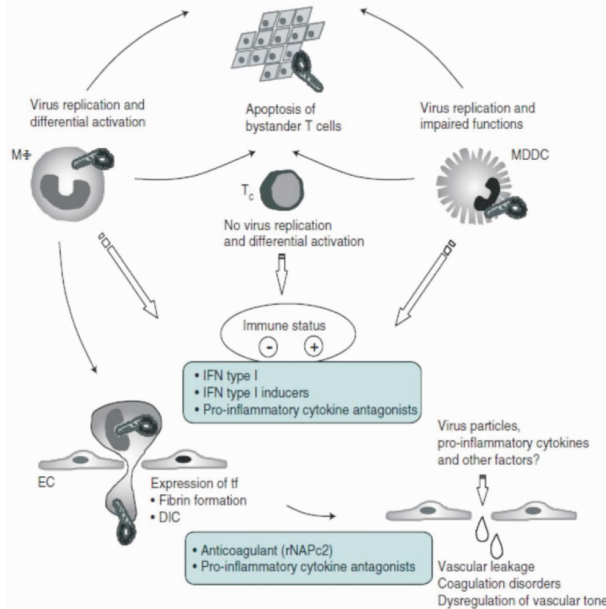
6 EVD 的发病机制和病理改变

人体感染埃博拉病毒,潜伏期为 2~21 d。若患者能够及时建立免疫应答,病情将于 7~10 d 缓解,开始一段漫长的康复期^[32]。甚至在疾病痊愈后的 7 周,男性依旧可以通过精液传播病毒^[31]。

埃博拉病毒的致病机制尚不明确,已知该病毒是一种泛嗜细胞性的病毒,可侵犯各系统器官,尤以肝、脾损害为重。EVD 的发生与机体的免疫应答水平有关^[33]。免疫系统的过度激活可能是导致死亡的潜在原因^[34]。研究表明埃博拉病毒的靶细胞为树突细胞和单核巨噬细胞。埃博拉病毒从小的皮肤损伤和黏膜侵入,进入机体后,可能在局部淋巴结首先感染单核吞噬系统(mononuclear phagocytic system, MPS)细胞,如单核细胞/巨噬细胞(MΦ)和单核细胞衍生的树突状细胞(monocyte derived dendritic cells, MDDC)。一些感染的 MPS 转移到其他组织,随后感染主要靶器官(如肝脏、脾脏)。当病毒释放到淋巴或血液中,可以引起肝脏、脾脏及全身固定的或移动的巨噬细胞感染。从 MPS 释放的病毒可以感染相邻的细胞,包括肝细胞、肾上腺上皮细胞和成纤维细胞等,并诱导局部坏死。感染的 MPS 同时被激活,释放大量的细胞因子和趋化因子,促进或抑制免疫应答。促炎性细胞因子诱导内皮细胞的激活和增加血管内皮细胞的通透性,诱导表达内皮细胞表面黏附和促凝因子,以及组织破坏后血管壁胶原暴露,释放组织因子等,最终导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。在对比 MΦ,埃博拉病毒感染不激活 MDDC,但可导致其功能受损。感染巨噬细胞和 MDDC 可能触发细胞毒性 T 细胞的凋亡(图 2)^[35]。EVD 的一个显著特点是抑制宿主的免疫反应,在感染晚期可发生脾脏、胸腺和淋巴结等大量淋巴细胞凋亡^[26,36-38]。患者经常还没有出现有效的免疫反应就已经死亡,甚至在幸存者的恢复期也检测不到病毒的中和抗体^[36]。

感染埃博拉病毒后主要的病理改变是皮肤、黏膜、脏器的出血,在很多器官均可以见到灶性坏死,

但是以肝脏、淋巴组织最为严重。肝细胞点、灶样坏死是本病最显著的特点,可见小包涵体和凋亡小体。尸检中呈现出器官“液化”的表现^[5]。



DIC:弥散性血管内凝血;EC:内皮细胞;MΦ:单核细胞/巨噬细胞;MDDC:单核细胞衍生的树突状细胞;TC:细胞毒性 T 细胞;tF:组织因子。

图 2 EVD 发病机制模型

7 EVD 的临床表现

EVD 是一种严重的急性病毒性疾病。感染埃博拉病毒后,可不发病或呈轻型,非重症患者发病后 2 周逐渐恢复。EVD 起病急,最初表现为流感样症状,即突然发热、极度虚弱、厌食、胸痛、肌痛、头痛、畏寒、恶心、结膜充血及相对缓脉。2~3 d 后可有呕吐、腹痛、腹泻(多为血便)等表现,半数患者有咽痛及咳嗽。病后 4~5 d 进入极期,患者可出现神经系统的改变,如头痛、意识混乱、谵妄、嗜睡、昏迷等,重症患者在发病数日可出现咯血,鼻、口腔、结膜下、胃肠道、阴道及皮肤出血或血尿。第 10 天为出血高峰,50% 以上的患者出现严重的出血,部分病例还可表现为心、肝脏等器官开始糜烂成半液体的块状,并可因出血、肝肾衰竭及致死性并发症而死亡。90% 的死亡患者在发病后 12 d 内死亡。患者最显著的表现是体位性低血压、休克和面部水肿,还可出现 DIC、电解质和酸碱平衡失调等。急性期并发症有心肌炎、细菌性肺炎等。由于病毒持续存在于精液中,也可引起睾丸炎、睾丸萎缩等迟发症。在病程第 5 至 7 天可出现麻疹样皮疹、斑丘疹,通常好发于面部、臀部、躯干或手臂,后来几乎达整个身体,数天后消退并脱屑,部分患者可较长期地留有皮肤的改

变^[26,37-38]。虽然发热、乏力和厌食是描述最为频繁的症状,但并不是所有 EVD 患者都有发热症状,许多患者晚期并无发热症状,这意味着不发热也不能排除埃博拉病毒的感染。EVD 患者通常因休克、多器官衰竭死亡,因出血死亡者不足 50%^[39]。肝损伤的特征是肝细胞坏死、肝大和天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶升高^[13,38,40-41]。此外,脾大、急性肾小管坏死、肾衰竭、低钾血症、肺出血(咯血)发展为局灶性肺不张,并伴有间质性肺炎也是常见的并发症^[40]。

8 EVD 对我国的潜在威胁

目前,我国尚未发现 EVD 病例,但随着我国与世界其他国家之间的贸易、旅游、人员往来日益频繁,埃博拉病毒通过各种途径传入我国是有可能的。埃博拉病毒是一种新生的病原微生物,我国人群无免疫力,普遍易感。对埃博拉病毒的深入了解和研究,将对今后防治 EVD 提供科学依据。

参考文献:

- [1] Colebunders R, Borchert M. Ebola haemorrhagic fever: a review [J]. *J Infect*, 2000, 40(1): 16-20.
- [2] Peters C J, Le-Duc J W. An introduction to Ebola: the virus and the disease [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S9-S16.
- [3] Wahl-Jensen V, Bollinger L, Safronetz D, et al. Use of the Syrian hamster as a new model of *Ebola virus* disease and other viral hemorrhagic fevers [J]. *Viruses*, 2012, 4(12): 3754-3784.
- [4] Hall R C, Hall R C, Chapman M J. The 1995 Kikwit Ebola outbreak: lessons hospitals and physicians [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008, 30(5): 446-452.
- [5] Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers [J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(8): 487-498.
- [6] Noda T, Aoyama K, Sagara H, et al. Nucleocapsid-like structures of *Ebola virus* reconstructed using electron tomography [J]. *J Vet Med Sci*, 2005, 67(3): 325-328.
- [7] Formenty P, Leroy E M, Epelboin A, et al. Detection of *Ebola virus* in oral fluid specimens during outbreaks of *Ebola virus* hemorrhagic fever in the Republic of Congo [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(11): 1521-1526.
- [8] Khan A S, Tshioko F K, Heymann D L, et al. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S76-S86.
- [9] Georges A J, Leroy E M, Renaut A A, et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S65-S75.
- [10] Thill M, Tolou H. *Ebola virus* hemorrhagic fever; another deadly strike in Sudan [J]. *Med Trop (Mars)*, 2004, 64(4): 331-333.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Ebola hemorrhagic fever Uganda, August 2000-January 2001 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2001, 50(5): 73-77.
- [12] Towner J S, Sealy T K, Khristova M L, et al. Newly discovered *Ebola virus* associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda [J]. *PLoS Pathog*, 2008, 4(11): e1000212.
- [13] Formenty P, Hatz C, Le Guenno B, et al. Human infection due to *Ebola virus*, subtype Cote d'Ivoire: clinical and biologic presentation [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S48-S53.
- [14] Barrette R W, Metwally S A, Rowland J M, et al. Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus [J]. *Science*, 2009, 325(5937): 204-206.
- [15] Rollin P E, Williams R J, Bressler D S, et al. Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S108-S114.
- [16] Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Current knowledge on lower virulence of Reston *Ebola virus* (in French: Connaissances actuelles sur la moindre virulence du virus Ebola Reston) [J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2007, 30(5/6): 391-398.
- [17] Ascenzi P, Bocedi A, Heptonstall J, et al. *Ebola virus* and *Marburg virus*; insight the Filoviridae family [J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(3): 151-185.
- [18] Niikura M, Ikegami T, Saijo M, et al. Detection of *Ebola viral* antigen by enzyme-linked immunosorbent assay using a novel monoclonal antibody to nucleoprotein [J]. *J Clin Microbiol*, 2001, 39(9): 3267-3271.
- [19] Gibb T R, Norwood D A Jr, Woolien N, et al. Viral replication and host gene expression in alveolar macrophages infected with *Ebola virus* (Zaire Strain) [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002, 9(1): 19-27.
- [20] Jasenosky L D, Neumann G, Lukashevich I, et al. *Ebola virus* VP40-induced particle formation and association with the lipid bilayer [J]. *J Virol*, 2001, 75(11): 5205-5214.
- [21] Usami K, Matsuno K, Igarashi M, et al. Involvement of viral envelope GP2 in *Ebola virus* entry into cells expressing the macrophage galactose-type C-type lectin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(1): 74-78.
- [22] Yang Z, Delgado R, Xu L, et al. Distinct cellular interactions of secreted and transmembrane *Ebola virus* glycoproteins [J]. *Science*, 1998, 279(5353): 1034-1037.
- [23] Modrof J, Becker S, Muhlberger E. *Ebola virus* transcription activator VP30 is a zinc-binding protein [J]. *J Virol*, 2003, 77(5): 3334-3338.
- [24] Weik M, Modrof J, Kienk H D, et al. *Ebola virus* VP30-mediated transcription is regulated by RNA secondary structure formation [J]. *J Virol*, 2002, 76(17): 8532-8539.
- [25] Hart Z, Boshra H, Sunyer J O, et al. Biochemical and functional characterization of the *Ebola virus* VP24 protein: implications for a role in virus assembly and budding [J]. *J Virol*, 2003, 77(3): 1793-1800.
- [26] Groseth A, Feldmann H, Strong J E. The ecology of *Ebola virus* [J]. *Trends Microbiol*, 2007, 15(9): 408-416.
- [27] Biek R, Walsh P D, Leroy E M, et al. Recent common ancestry of

- Ebola Zaire virus found in a bat reservoir [J]. *PLoS Pathog*, 2006, 2(10): e90.
- [28] Pourrut X, Souris M, Towner J S, et al. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus* [J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 159.
- [29] Krähling V, Dolnik O, Kolesnikova L, et al. Establishment of fruit bat cells (*Rousettus aegyptiacus*) as a model system for the investigation of filoviral infection [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(8): e802.
- [30] Gallaher W R. Similar structural models of the transmembrane proteins of Ebola and avian sarcoma viruses [J]. *Cell*, 1996, 85(4): 477-478.
- [31] World Health Organization. *Ebola virus disease* [EB/OL]. (2014-04-1) [2014-08-14]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>.
- [32] Casillas A M, Nyamathi A M, Sosa A, et al. A current review of *Ebola virus*: pathogenesis, clinical presentation, and diagnostic assessment [J]. *Biol Res Nurs*, 2003, 4(4): 268-275.
- [33] Takada A, Kawaoka Y. The pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(10): 506-511.
- [34] Villinger F, Rollin P E, Brar S S, et al. Markedly elevated levels of interferon (IFN)-gamma, IFN-alpha, interleukin (IL)-2, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha associated with fatal *Ebola virus* infection [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S188-S191.
- [35] Ströher U, Feldmann H. Progress towards the treatment of Ebola haemorrhagic fever [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15(12): 1523-1535.
- [36] Sullivan N, Yang Z Y, Nabel G J. *Ebola virus* pathogenesis: implications for vaccines and therapies [J]. *J Virol*, 2003, 77(18): 9733-9737.
- [37] Feldmann H, Wahl-Jensen V, Jones S M, et al. *Ebola virus* ecology: a continuing mystery [J]. *Trends Microbiol*, 2004, 12(10): 433-437.
- [38] Zaki S R, Goldsmith C S. Pathologic features of filovirus infections in humans [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999, 235: 97-116.
- [39] Jeffs B. A clinical guide to viral haemorrhagic fevers; Ebola, Marburg and Lassa [J]. *Trop Doct*, 2006, 36(1): 1-4.
- [40] Bwaka M A, Bonnet M J, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S1-S7.
- [41] Richards G A, Murphy S, Jobson R, et al. Unexpected *Ebola virus* in a tertiary setting: clinical and epidemiologic aspects [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(1): 240-244.

(本文编辑:李胜利)

(上接第 876 页)

- [31] Bausch D G, Towner J S, Dowell S F, et al. Assessment of the risk of *Ebola virus* transmission from bodily fluids and fomites [J]. *J Infect Dis*, 2007, 196(Suppl 2): S142-S147.
- [32] Francesconi P, Yoti Z, Declich S, et al. Ebola hemorrhagic fever transmission and risk factors of contacts, Uganda [J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(11): 1430-1437.
- [33] Chan M. *Ebola virus* disease in West Africa: no early end to the outbreak [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1183-1185.
- [34] Tomori O, Bertolli J, Rollin P E, et al. Serologic survey among hospital and health center workers during the Ebola hemorrhagic fever outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995 [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S98-S101.
- [35] Leroy E M, Gonzalez J P, Baize S. Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(7): 964-976.
- [36] Weingartl H M, Embury-Hyatt C, Nfon C, et al. Transmission of *Ebola virus* from pigs to non-human primates [J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 811.
- [37] Geisbert T W, Hensley L E, Larsen T, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques; evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(6): 2347-2370.
- [38] Rowe A K, Bertolli J, Khan A S, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(Suppl 1): S28-S35.
- [39] Emond R T, Evans B, Bowen E T, et al. A case of *Ebola virus* infection [J]. *Br Med J*, 1977, 2(6086): 541-544.

(本文编辑:徐刚珍)