

# 小病毒 大能耐

说到病毒，大家都不陌生。病毒无处不在，空气，大海，土壤，南极冰层中都能找到它们的身影。病毒是地球上数量最为庞大的生命形式，如果把地球上的病毒首尾相接，能连成一条 2 亿光年的长链。生活在地球上的我们时刻受着病毒的侵袭，每个人身上至少会携带四种以上的病毒，常见的种类如肠道病毒、水痘病毒、疱疹病毒和疣病毒等。人在一生中可能被来自各种病毒家族的 500-1000 种病毒所攻击，艾滋病，病毒性肝炎，SARS，流感，狂犬病这些刺耳的名字使得人们对于病毒深恶痛绝，病毒性传染病已经成为最为常见也是人类最难攻克的疾病种类之一，严重威胁着人类的健康。

然而，病毒的存在也有重要的意义，病毒在生命进化，尤其是免疫系统的进化中起到举足轻重的作用。同时，随着分子生物学和基因工程技术的发展，通过基因工程改造，病毒已经成为人们对抗疾病的一大利器。本文将简要介绍一下病毒这一介于生命与非生命的物质形式，以及病毒在人类疾病治疗中的应用。

## 1、人类和病毒抗争的历史

在人类有记载的历史中，最早出现的病毒性疾病可能是小儿麻痹症（脊髓灰质炎），相关记叙来自公元前三千七百年时的古埃及，这段象形文字记录的可靠性还有待进一步考证。然而可以肯定的是，病毒的出现远远早于人类的出现。

如果了解生命起源时的地球环境，黄石公园的温泉可能是最接近当时情境的地点，那里存在的微生物类群很可能是远古时代地球上早期生命的近亲。科学家在黄石公园的温泉里发现了古生菌（archaea），这是一类能在恶劣环境里生存的非常古老的生物。而在这些古生菌内人们发现了种类繁多的病毒，这是病毒古老起源的直接证据，由于这些古老的病毒进化相对独立，对它们进行研究很可能可以追溯到病毒的起源。

历史中，人类不停地在与病毒相抗争，历史上记载了多次的流感大爆发，脊髓灰质炎和天花的流行。天花是人类成功战胜病毒性疾病的一个经典例子。在公元前 1000 多年前保存下来的埃及木乃伊身上就发现类似天花的痘痕。而我国早在晋代时，著名药学家道家葛洪在《肘后备急方》中已有记载：“比岁有病时行，仍发疮头面及身，须臾周匝，状如火疮，皆戴白浆，随决随生，剧者多死”。这是世界上最早关于天花的记载。

中国在天花防治方面所做出的贡献是巨大的。据古书记载，我国至迟在十六世纪下半叶已发明人痘接种术，到十七世纪已普遍推广，这也是人类历史上最早的人工主动免疫接种预防天花的记载。公元 1682 年时，康熙皇帝曾下令在全国范围内种痘。据康熙《庭训格言》写道：“训曰：国初人多畏出痘，至朕得种痘方，诸子女及尔等子女，皆以种痘得无恙。今边外四十九旗及喀尔喀诸藩，俱命种痘，凡所种皆得善愈”。公元十七世纪初期，中国接种

人痘的技术通过丝绸之路传入中东，并很快扩散到欧洲。当时的人痘接种有很严重的副作用，接种死亡率高达 1-2%。十八世纪九十年代，英国医生爱德华·詹纳（Edward Jenner）从挤奶工少得天花获得灵感，发明了接种牛痘预防天花的方法，由于其副作用小，很快取代了人痘接种，并一直沿用下来。在全世界共同努力下，1979年10月26日联合国世界卫生组织在肯尼亚首都内罗毕宣布，全世界已经消灭了天花病，并且为此举行了庆祝仪式。天花这种可怕的传染病终于被人类制服。



爱德华·詹纳

图片出处：[www.scipark.net](http://www.scipark.net)



接种牛痘

## 2、人们是怎么发现病毒的？

第一个被发现的病毒是一种植物病毒，烟草花叶病毒（TMV）。这种病毒感染烟草植株后，会使得植株出现部分叶肉细胞增大或增多，叶片薄厚不匀，颜色黄绿相间，呈花叶状。

因为这种疾病会严重影响烟草植株的生长，很多科学家投入了烟草花叶病原体的研究。



烟草花叶病毒

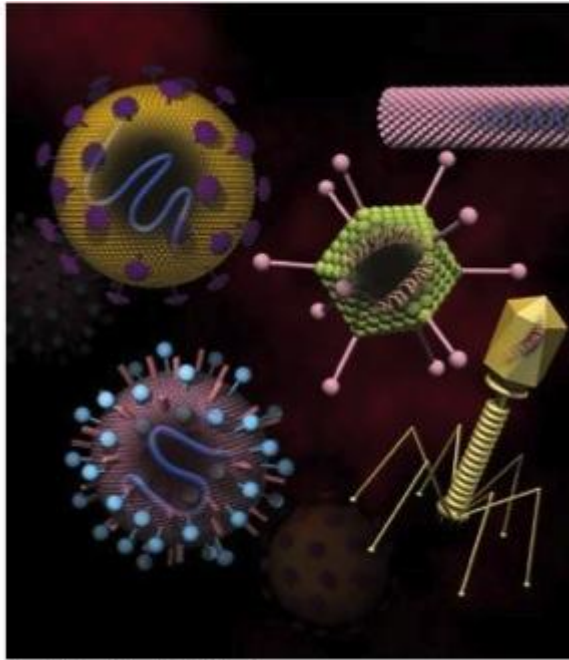
图片出处：[tupian.baik.com](http://tupian.baik.com)



烟草花叶病

图片出处：[www.nyw.me](http://www.nyw.me)

1892年，俄国科学家伊凡诺夫斯基（Dimitri Iwanowski）在研究烟草花叶病时，使用一种可以过滤掉细菌的滤器来过滤含有病原体的液体，却发现过滤液仍能导致另外的植株生病，他认为这种感染性物质可能是细菌分泌的毒素。



病毒的形态 图片出处：  
tupian.baikē.com

1898年，荷兰科学家马丁乌斯·贝杰林克（Martinus Beijerinck）在对该病原体做详细研究后，提出其不是一种微生物，而是一种具有传染性的可溶性分子，并可在宿主细胞内复制。在随后发现多种具有相似特性的病原体后，人们将这一类比细菌小、具有感染性和复制性的物质称作滤过性病毒，简称病毒（virus）。中文将其译为病毒是因为这种病原体可以导致疾病，并且是一种可溶性的传染分子，所以认为它具有毒性，其实病毒的“毒性”和毒性化学物质的毒性截然不同。

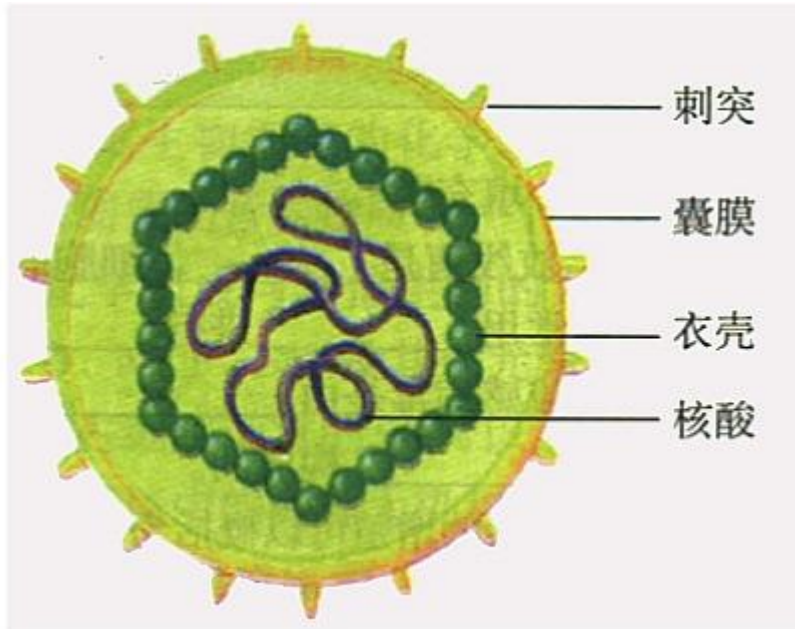
病毒无处不在，我们每天都在吸入和吃入数十亿的病毒，我们的基因组中也有病毒基因存在。病毒可以感染各种动植物和细菌，很多病毒还可以跨物种感染。在这个星球上，病毒的数量远远大于人类的数量，如单拿人类免疫缺陷病毒（HIV）来说，它的数量就达到了10的16次方。可以说我们生活在病毒的海洋中。病毒的种类和数量如此之多，所幸它们中的绝大部分对人类的健康几乎没有任何影响，致病性病毒所占的比例微乎其微。而在这些致病性病毒中，绝大多数的病毒对人类都是温和的，它们感染人体后很快就会被免疫系统清除，不会对人体造成伤害。对人类较为危险的病毒数量很少，但它们的危害仍不容小视。

### 3、病毒是什么？

现在认为，病毒是一种专性寄生于细胞内，（仅在细胞内）具有生命特征，可以自我复制，介于生命与非生命之间的一种物质形式。

病毒是介于生命和非生命之间的一种物质形态，原因是病毒并不属于严格意义上的生命，但具有部分的生命属性。独立的病毒无法完成任何生命过程，不表现出任何生命特征，我们可以认为它是一个复合型的大分子物质，是一种物质的存在形式。但病毒一旦进入细胞后就立即表现出活跃的生命特征，利用宿主细胞的系统进行复制扩增，产生新的病毒粒子，继续感染新的细胞。同时，病毒还可以同宿主共进化，使自己具有更强的感染能力和更低的细胞毒性，这样才能够更好的寄生在宿主细胞内完成生命周期。

病毒有多种形态，一般为高度有序和对称的，如螺旋（棒状，子弹状）、二十面体和复合体型，有包膜的病毒往往成球形。病毒非常小，典型病毒的大小处于几十到几百纳米之间，如引起一般感冒的鼻病毒直径约 20 纳米，如果你把它排成列，大约需要五万个才能跨过一个普通的针头。



病毒结构示意图 图片出处: [www.foodmate.net](http://www.foodmate.net)

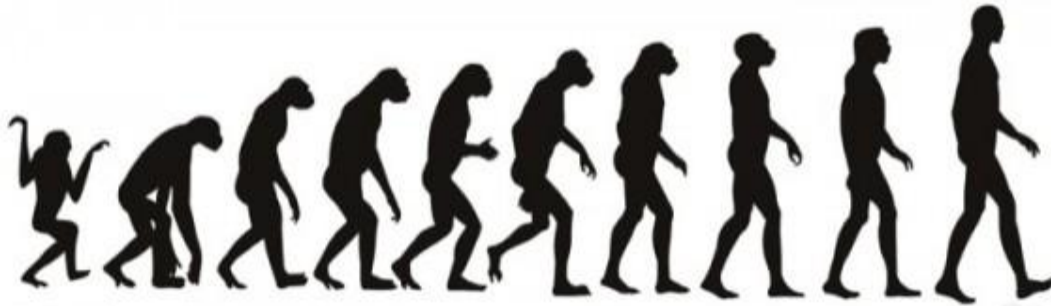
相对于细胞生物而言，病毒显得非常简单，典型的病毒由一种核酸（DNA 或 RNA）组成的基因组和蛋白质外壳构成，有些病毒还含有脂质和蛋白质组成的包膜。1971 年人们发现了一种只含有 RNA 的病毒，称为类病毒；1981 至 1983 年，人们又在四种植物 RNA 病毒颗粒中发现

一种伴随存在的与类病毒相似的 RNA 分子，其复制和衣壳化都需要依赖于辅助病毒，被称为拟病毒或卫星。1982 年美国生物学家斯坦利·普鲁辛纳（Stanley Prusiner）发现引起羊瘙痒病的病原体是一种分子量约为 27kDa 的蛋白质，将它命名为蛋白侵染因子或朊病毒（prion）。朊病毒不含核酸（关于朊病毒是否属于病毒还存在争议），可在人类和多种动物里引发可传播性海绵状脑病，这是一类致死率极高的中枢神经系统的退行性脑病。

#### 4、病毒存在的意义是什么？

大多数人谈病毒而色变，但种类如此之多数量如此之大的病毒存在于地球上，也是有其意义的。

首先，病毒在生命进化中起到重要作用。达尔文的自然选择学说给我们提供了一个生命进化的理论，病毒感染对于生命来说就是一种选择压力。适者生存，在病毒面前弱不禁风的个体会被淘汰掉，病毒是生物进化的强大驱动力，它们在一定程度上决定着什么能存活什么能灭亡。在现代测序技术的发展下，人类基因组已经得到破译，在人类的基因组中发现了病毒的基因存在，甚至一些具有重要功能的基因可能最初就是来源于病毒，这些证据说明，病毒在生命进化过程中，也能起到正向的作用。



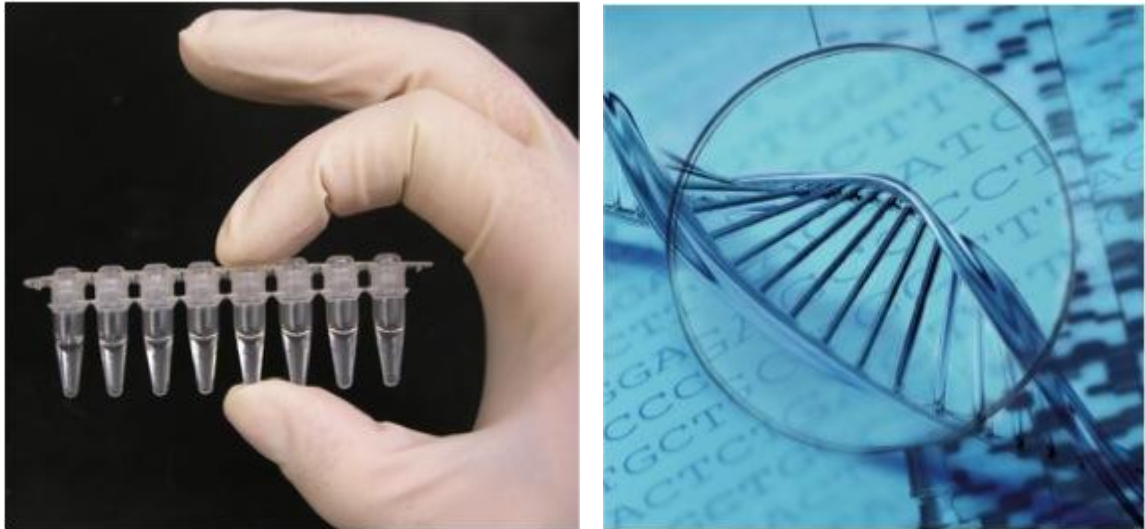
进化 图片出处: hardware.mydrivers.com

其次，病毒在免疫系统的进化中起到重要作用。在病毒的海洋中，人类能够生存主要是因为拥有一个完善的防卫系统来监视和清除病毒等病原体，如果这个系统出现问题，人体就会变得弱不禁风，这个防卫系统就是免疫系统。人类免疫缺陷病毒（HIV）感染人体后会破坏免疫系统，在免疫系统崩溃后任何一个普通的感染对人体来说都是致命的，艾滋病的危险性不在于 HIV 本身，而是感染 HIV 后的各种机会性感染所带来的并发症。在生命起源初期是没有完善的免疫系统的，免疫系统的进化是整个生命系统进化的重要基础，而免疫系统的进化则是在病毒等各种病原体的刺激下完成的。

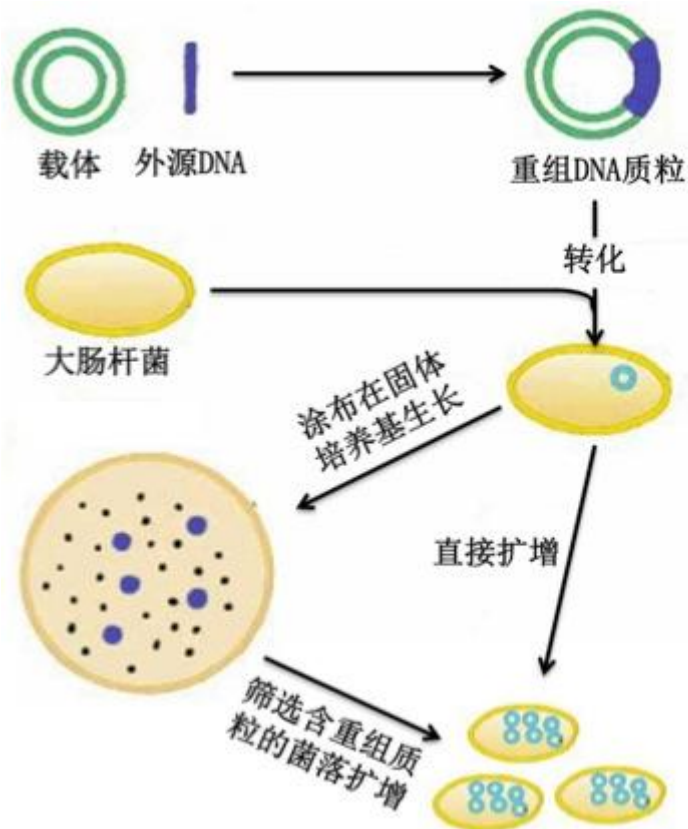
最后，病毒是食物链的重要参与者和支撑者。比如说，在浩瀚的海洋中，病毒的数量大得惊人，一杯海水（大约半升）中大约含有 10 万个种类约 300 亿个病毒，病毒每天会杀死海洋中 20% 的生命物质，释放其内容物供其它生命体利用，如果海洋中没有病毒，物质循环中就缺失了一个重要的链条，许多生命将难以得到生长繁衍的机会。

## 5、如何研究和改造病毒？

1953 年 4 月 25 日，沃森和克里克在《自然》杂志上发表他们的 DNA 结构模型，由此分子生物学进入了快速发展时期，以分子生物学为基础的许多技术也被建立起来，如分子克隆、基因工程、蛋白质表达纯化以及测序技术等，这些技术的建立对生命科学各个领域的发展都起到了巨大的推动作用，当然也包括病毒学。常用的分子生物学实验技术都可以应用于病毒学研究，这里不再一一细述。对于病毒学来说，有几个研究方法特别重要，如分离培养技术，包括病毒的细胞培养模型和动物模型的建立；病毒的检测技术，包括实时定量 PCR 和免疫学方法；病毒超微结构的研究方法，包括 X-射线晶体衍射、核磁共振、电子显微镜等。



【分子生物学技术快速发展, 图片出处依次为: en.wikipedia.org, www.bgitechsolutions.cn】



分子克隆 图片出处: refer.biovip.com

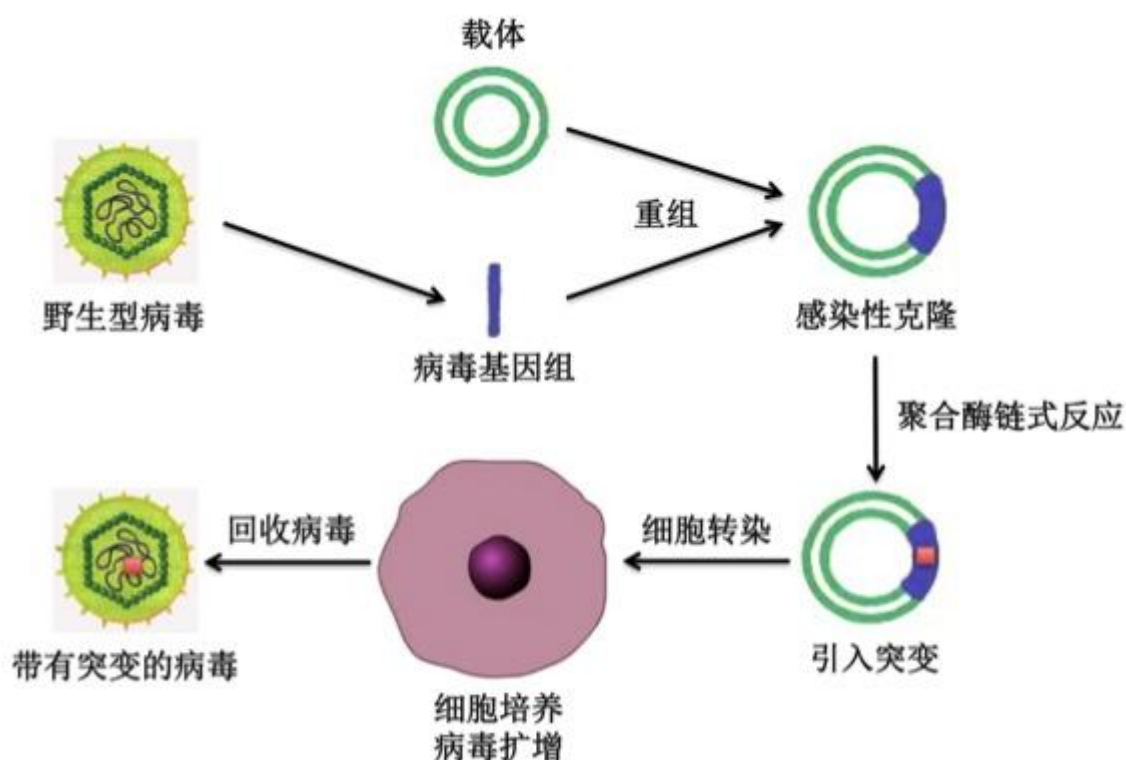
在病毒学研究中, 还有两个非常重要的概念, 分别是感染性克隆和反向遗传学。在这里以丙型肝炎病毒 (HCV) 研究为例, 简单介绍一下这两个概念的含义。

HCV 是一种有包膜的 RNA 病毒, 在实验室中研究病毒首要任务是扩增, 通常的方式是将具有感染性的病毒粒子加入合适的细胞系中, 经过一段时间的扩增培养后回收病毒, 这就需要一直保存着具有感染性的病毒粒子作为“种子”, 病毒的保存需要特殊的实验室和设备,

而且具有潜在的危險性。由于存在诸多不便，所以科学家就想了个办法，先将 HCV 的 RNA 基因组反转录成 cDNA（互补 DNA），再把 cDNA 放进表达载体（一种环形 DNA）上，我们就拥有了具有完整病毒序列的基因克隆（当然具体操作过程不是这么简单，这里不做详细解释），这种克隆叫做感染性克隆。

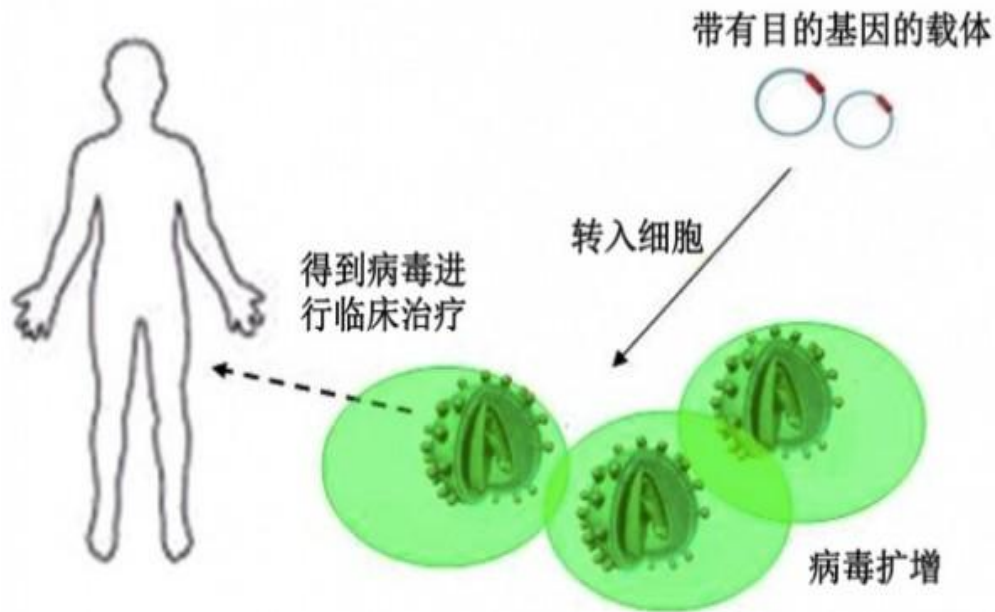
虽然名叫感染性克隆，但克隆本身其实不具有感染性，当我们需要使用病毒的时候，只需要在体外将 DNA 转录成 RNA，然后再用电穿孔转染等办法将 RNA 导入合适的细胞中，经过几天的培养，真正具有感染性的病毒颗粒就会产生。将病毒做成感染性克隆除了具有安全性外，还具有非常重要的意义：首先易于保存，DNA 质粒可以在普通环境中长时间稳定保存，极大的方便了科学研究工作；其次，感染性克隆可以很容易地进行基因工程改造，这是得益于分子生物学的发展，我们现在几乎可以在基因载体上做任何想做的操作，如引入突变，删除或者加入片段。

假如在病毒基因组上发现了一个突变，想研究这个突变的功能，我们便可以直接通过感染性克隆，在野生型病毒基因组中引入这个突变，得到带有该突变的病毒，然后再和野生型的病毒进行差别比较，就可以知道这个突变的功能。由于这一技术所带来的认知路线与由表及里的经典遗传学正好相反，所以称为反向遗传学。



【感染性克隆和反向遗传操作，作者制图】

## 6、如何将改造过的病毒用于人类疾病治疗？



基因治疗 图片出处: [www.hyqb.sh.cn](http://www.hyqb.sh.cn)

人类有一些疾病是因为基因功能缺陷或缺失造成的，比如血友病（缺乏凝血因子引起血浆凝结时间延长的遗传病）和恶性肿瘤（多数恶性肿瘤存在抑癌基因功能缺失）。如果可以采取将外源正常的基因导入靶细胞，以纠正或补偿缺陷和异常的基因功能，这便是基因治疗。基因治疗需要使用合适的载体将外源基因导入靶细胞，而病毒作为专性细胞寄生物，具有靶细胞定向感染性，所以是一种非常适宜的基因治疗载体。另外，有些病毒在感染细胞后还能够将自己的部分基因插入宿主基因组，该部分基因可以同宿主基因一起复制和表达，比如人类免疫缺陷病毒，反转录病毒和腺相关病毒等，使用此类病毒作为基因治疗载体，可以将外源基因永久导入靶细胞进行表达，从而达到长期的治疗效果。

很多病毒都可以作为基因治疗的载体，然而，由于病毒感染细胞后具有潜在危险性，如病毒会复制扩增，导致细胞功能异常，引起免疫反应，甚至还会导致细胞癌变，所以任何一种病毒在作为基因治疗载体前都需要进行必要的改造，确认无致病作用后才能使用。对病毒改造的主要目的，是在保持其感染性的同时移除病毒复制所必需的基因和致癌基因。如此，病毒在将外源基因插入宿主细胞基因组后，便可以很快被清除掉，保证基因治疗的安全性。

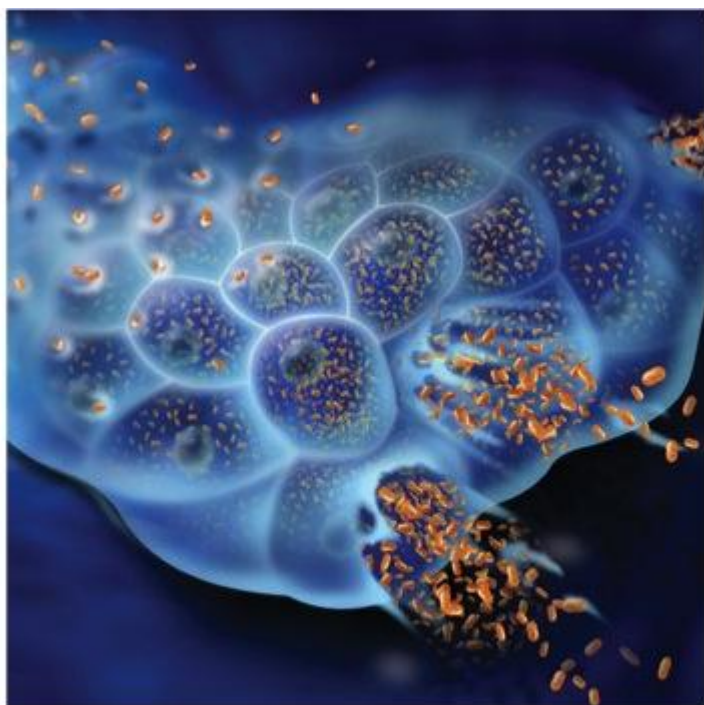
由于在基因治疗方面的诸多优势，病毒载体得到广泛使用，截至 2005 年 1 月，在已开展的 1020 个基因治疗临床试验中，70% 以上的治疗方案采用了各种病毒作为基因导入的载体。

癌症是一类恶性程度高，难以治愈的疾病，由于具有侵袭性和转移性，晚期疾患死亡率极高，现有的外科手术和放化疗对于较晚期的癌症都不能起到很好的效果，然而基因治疗为治疗恶性肿瘤带来了一丝曙光。应用溶瘤病毒治疗恶性肿瘤，就是近年来兴起的一种肿瘤基因治疗方法。



溶瘤病毒（oncolytic virus）是一类具有复制能力的肿瘤杀伤性病毒，改造过的溶瘤病毒特异识别并感染肿瘤细胞，最终导致肿瘤细胞死亡，同时不感染正常细胞或无法在正常细胞中复制，因而对正常细胞不具杀伤作用，理论上具有更高的抗肿瘤效率和更低的副作用。

常见的溶瘤病毒有细小病毒、呼肠孤病毒，新城疫病毒、水疱性口炎病毒、麻疹病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒等，目前已经有多个溶瘤病毒系统进入临床试验阶段，且疗效较为显著。改造过的溶瘤病毒除了要满足上述进行常规基因治疗病毒载体的要求外，还需要：



溶瘤病毒杀伤肿瘤细胞

图片出处：[www2.biodiscover.com](http://www2.biodiscover.com)

1) 进一步增强溶瘤病毒的靶向性，使得其能够特异的感染肿瘤细胞而不感染正常细胞，或者能够同时感染肿瘤细胞和正常细胞，但仅在肿瘤细胞中发挥作用；

2) 进一步武装溶瘤病毒，使得其对于肿瘤细胞的杀伤作用加强，如可以在溶瘤病毒中整合入多种抗肿瘤策略；

3) 进一步掩护溶瘤病毒，

使得其在发挥强大的抗肿瘤作用前不会被人体免疫系统清除掉，如可以对宿主采取暂时的免疫抑制或者通过其他生物和化学的方法来弱化病毒激发的宿主免疫反应。

## 7、用病毒治疗疾病靠谱吗？

病毒在人类疾病治疗上具有令人瞩目的应用前景，但安全性上还需要进行更为全面的研究，特别是病毒感染的靶向性、扩增性、突变性、致病性和宿主免疫系统的反应等。同时，将病毒应用于疾病治疗还存在一些亟待克服的缺陷，包括基因导入效率低、外源基因大小限制、外源基因表达不够长期稳定、感染的靶向性难以控制，基因表达缺乏有效调控以及外源基因插入宿主基因组位置可控性不强等。由于分子生物学的发展，人们对于病毒的生物学特性，基因组结构以及基因表达调控规律等方面了解得越来越充分，对现有病毒的改造以及效用风险评估也越来越严谨和合理。相信在不远的将来，病毒在基因治疗上的应用一定会取得

突破性进展，小小的病毒一定能够在人类疾病治疗上面大显身手。

## **8, 警示**

病毒自古以来就和生命体共存亡，它的存在对于生态系统至关重要。对于人类来说，病毒既可以是导致疾病的病原体，也可以成为人们抗争疾病的利器。但是，许多技术都是把双刃剑，现在已经可以在实验室中通过突变筛选的方法得到在人与人之间传播的高致病性禽流感病毒，而这份研究在发表过程中，也经历了不少的争议和波折。在探索未知的同时，也不能忘记对这些研究成果进行相应的规范管理，把对人类社会的潜在风险降到最低。