

doi:10.3969/j.issn.1005-0507.2016.01.011

# 寨卡病毒研究进展

王 刚 郑 伟 杨永耀  
(浙江国际旅行卫生保健中心, 杭州 310003)

**摘要** 寨卡病毒是一种主要由伊蚊传播的蚊媒病毒, 感染该病毒后的主要症状包括低热、斑丘疹、关节疼痛、结膜炎等, 并且有造成神经和自身免疫系统并发症的风险, 孕妇感染寨卡病毒常导致新生儿小头畸形。目前寨卡病毒有全球扩散风险。本文就寨卡病毒病的流行病学、临床研究、传播媒介以及防控等研究现状进行综述, 以期对寨卡的防治提供借鉴。

**关键词** 寨卡病毒; 流行病学; 临床研究; 媒介; 防控

寨卡病毒是一种主要通过伊蚊传播的蚊媒病毒。该病毒最早于 1947 年偶然通过黄热病监测网络在乌干达寨卡丛林的恒河猴中发现, 随后于 1952 年在乌干达和坦桑尼亚人群中发现 (Dick *et al.*, 1952)。2015 年 5 月 7 日, 泛美卫生组织和世界卫生组织宣布, 巴西卫生当局确认了巴西东北部寨卡病毒的流行, 在这之前寨卡主要是在非洲、东南亚和太平洋岛屿流行 (England, 2016a), 然而, 从 2015 年 5 月开始, 美洲多个国家开始报道有寨卡的传播 (England, 2016c), 并预测其他有寨卡媒介蚊虫的国家都将陆续会有病例报道 (England, 2016a)。在随后不到一年的时间里, 截至 3 月 10 日, 世卫组织报道有本地传播病例的国家和地区已增至 52 个。截至 2016 年 3 月 11 日, 我国已有 13 例输入性病例。

## 1 病原学

寨卡病毒 (Zika virus) 属黄病毒科 (Flaviviridae)、黄病毒属 (*Flavivirus*), 呈球形, 为单股正链 RNA 病毒, 直径 40 ~ 70 nm, 有包膜, 长度约为 10.8 kb, 编码大约 3 400 多个氨基酸。

寨卡病毒的抵抗力不详, 但黄病毒属的病毒一般不耐酸、不耐热。60℃30 min 可灭活, 70% 乙醇、1% 次氯酸钠、脂溶剂、过氧乙酸等消毒剂及紫外线照射均可灭活。

## 2 流行病学

寨卡病毒病可导致自限性感染, 主要症状包括低热、斑丘疹、关节疼痛、结膜炎, 其他症状包括肌痛、头痛、眼眶痛及全身无力等, 这些症状通常持续 2 ~ 7 d。流行病学调查资料显示 80% 感染寨卡病毒的患者无上述症状 (Ioos *et al.*, 2014)。寨卡病毒病有造成神经和自身免疫系统并发症的风险, 孕妇感染寨卡病毒常导致新生儿小头畸形 (CDC, 2016)。

该病毒在人体内的潜伏期还尚未明确, 英国皇家妇产科学院建议为 3 ~ 12 d (Lupton, 2016), 在其他灵长类中大约为 10 d (Hayes, 2009)。传播方式主要是蚊—人—蚊的模式, 少数为母婴 (Besnard *et al.*, 2014) 和性传播 (Musso *et al.*, 2015)。病毒可在血清、尿液、精液、母乳 (Musso *et al.*, 2014; Musso, 2015)、唾液以及咽拭子中检测到, 因此寨卡可通过医源性血液制品感染, 但目前尚无此类报道 (Marano *et al.* 2015)。

## 3 临床研究

关于寨卡临床研究最早的报道是在 1952 年, 刊登在 Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene 杂志上, 英国皇家学会在

2016年2月29日已将早期寨卡的文章全文在线免费提供 (RSTMH, 2016), 这些早期研究发现在小鼠感染试验中, 寨卡病毒有穿越血脑屏障的倾向。

当寨卡病毒在2007年蔓延到法属波利尼西亚后, 神经和自身免疫系统并发症开始被发现。在基于法属波利尼西亚人口规模预期病例的情况下, 吉兰—巴雷综合征 (GBS) 发病率增加了20倍, 并且一份回顾性的调查发现出生于2014~2015年的婴儿神经系统畸形的病例有类似幅度的增加 (Oehler *et al.*, 2014)。一份来自欧洲疾病预防控制中心的报告显示, 除了GBS病例的增加, 寨卡有可能与脑炎, 脑膜脑炎, 面部神经麻痹以及脊髓炎有关 (ECDC, 2014)。

与寨卡有关的神经发育异常的一个潜在机制是由于在自噬和中心体稳定性相关的一些蛋白质的双重作用下导致的中心体扩增。在小鼠中, 增加了中心体的数量会导致延迟有丝分裂, 增加细胞凋亡、神经干细胞定向力障碍、过早的神经元分化、降低祖细胞等, 所有这些都可能导致小头畸形 (Tetro, 2016)。

有研究显示寨卡病毒在血液中存在的时间较在尿液短 (Gourinat *et al.*, 2015), 另外, 一份对182例患者的调查结果显示, 寨卡病毒在唾液中更容易检出, 在35名唾液阳性的患者中, 其血液检测为阴性, 而16名血液阳性的患者唾液检测为阴性 (Musso *et al.*, 2015)。Jean等 (2016) 对一个32岁的男性寨卡病毒感染者进行跟踪检测, 该患者在出现症状2 d后返回法国, 用RT-PCR确认了寨卡感染, 并且排除基孔肯亚热和登革热, 几天后, 患者症状消失, 之后持续2个星期持续采集患者的血液、尿液和精液。通过病毒载量分析, 血浆中病毒浓度为 $2.8 \log_{10}/\text{mL}$ , 尿液中为3.1, 精液中为8.6。在症状发作后2周内, 精液中的病毒载量约为血液或尿液的 $10^5$ 倍, 原因尚不明确, 推测是该病毒可专性在男性生殖道中复制或富集。持续时间尚不明确, 但推测一般可持续数月, 这与埃博拉病毒类似, 在症状出现后的7~9月仍能从精液中检测到埃博拉病毒RNA (Deen *et al.*, 2015)。

寨卡病毒同 *Spondweni* 病毒近缘 (Lanciotti *et al.* 2008)。寨卡病毒也许会与JEV组中其他成员存在交叉反应和潜在的交叉中和 (Sato *et al.* 2015)。研究发现寨卡病毒同登革热和基孔

肯亚热中和抗体可高度共存 (Adekolu-John *et al.*, 1983; Olson *et al.*, 1983), 对于寨卡病毒是否会同登革病毒发生交叉反应, 目前尚无定论, 一些研究认为存在这种交叉反应 (Fagbami, 1979; Monath *et al.*, 1980), 然而其他学者认为, 在感染寨卡病毒早期, 免疫球蛋白M (IgM) 和中和抗体的含量很低, 在感染寨卡病毒后的急性期和恢复期, 血清样品酶联免疫吸附试验的IgM和IgG与登革热没有交叉反应 (Heang *et al.*, 2012; Alera *et al.*, 2015; Campos *et al.*, 2015)。

目前尚无可用疫苗和有效的治疗方法。对于常用的阿司匹林和非类固醇类抗炎药物应当避免使用, 因为寨卡和登革热存在同时感染的可能, 二者在症状上类似, 以上药物可能会增加登革热出血的风险 (CDC, 2016)。

## 4 遗传多样性

虫媒病毒在媒介种群中的相对效能是病毒传播的一个重要因素。寨卡分为两个基因型: 亚洲型和非洲型, 其中非洲型又可分为西非系和东非系 (Pyke *et al.*, 2014; Alera *et al.* 2015)。在过去的十多年所报道的寨卡暴发事件中, 除了2007年加蓬和2011塞内加尔外, 其余的都是亚洲型 (Duffy *et al.*, 2009; Heang *et al.*, 2012; Grard *et al.*, 2014; Pyke *et al.*, 2014; Alera *et al.*, 2015; Campos *et al.*, 2015)。从这些数据中可以推断, 亚洲型传播性较大, 因此有可能会替代非洲型 (Christofferson, 2016)。不过至今尚无关于寨卡各型在人、动物或媒介种群间传播效能的研究。

## 5 媒介

在过去寨卡病毒暴发的11次报道中, 仅只有2次对其传播媒介进行了鉴定: 在加蓬, 白纹伊蚊是最主要的传播媒介; 在雅浦岛, *Aedes hensilii* 是主要的媒介 (Duffy *et al.*, 2014)。在美洲, 埃及伊蚊被认为是寨卡病毒持续传播的媒介 (ProMED-mail, 2015)。寨卡病毒不同基因型在媒介中感染率的研究尚不完善。蚊虫种群的多样性在病毒传播上扮演着重要角色。如在新加坡, 白纹伊蚊和埃及伊蚊对非洲型寨卡病毒有极高的易感性, 14 d暴露后唾液腺感染率达到

100% (Li *et al.*, 2012; Wong *et al.*, 2013)。然而, 塞内加尔的埃及伊蚊对该型却无感染性 (Darwish *et al.*, 1983)。

目前报道发现, 可作为寨卡病毒的媒介种类远多于登革热和基孔肯亚热。自首次从 *Aedes africanus* 体内分离到寨卡病毒后, 目前认为寨卡病毒有效的传播媒介有 9 种伊蚊。另外, 从部分按蚊 (Grard *et al.*, 2014)、曼蚊及库蚊种类中检测到该病毒 (Diallo *et al.*, 2014), 不过目前尚未发现这些种类可传播寨卡病毒 (Crawford, 2016)。2016 年 1 月, 巴西累西腓 Oswaldo Cruz 基金会的科学家猜测库蚊有可能成为寨卡病毒的传播媒介 (Crawford, 2016), 并已展开为期 6 ~ 8 个月研究。如果该推论一经确认, 那我们严重低估了寨卡病毒的风险, 因为库蚊同时也可携带西尼罗病毒, 并且与人类接触的机会远远超越伊蚊。

白纹伊蚊的持续扩散将会把寨卡病毒带到更多温带地区。另外, 寨卡病毒的传播媒介中有几种是典型的森林蚊种, 这提示我们在寨卡非疫源区的某些森林蚊种也可能是该病毒的潜在媒介。虽然尚未从啮齿动物中分离到病毒, 但曾经在灵长类动物及啮齿类动物中检测到寨卡特异性抗体 (Darwish *et al.*, 1983; Wolfe *et al.*, 2001), 因此如果这一推论成立, 将可能将造成森林内传播, 那么寨卡病毒将会在全球范围内建立一个完善的储藏系统。

## 6 防控建议

目前, 越来越多的国家和地区报道有本地寨卡病毒传播病例。面对夏季即将来临, 蚊虫种群数量开始上升, 寨卡病毒很可能扩散至更多的亚热带和温带地区, 造成全球性的威胁。学者结合习性以及大量航空旅行数据, 模拟了寨卡从拉丁美洲传播到美洲的可能, 结果显示 2 200 万美国人口存在感染风险 (Bogoch *et al.*, 2016), 并提出了指导意见 (Staples *et al.*, 2016)。

目前, 对预防寨卡感染最重要的途径是防止蚊虫叮咬。户外应穿着长衣长裤, 涂抹驱避剂, 如避蚊胺 (DEET), 外出旅游尽量使用杀虫剂处理过的蚊帐, 并注意清除居住区周围各种容器积水, 填埋竹筒、树洞等, 消除蚊虫孳生地。

除此之外, 美国疾病预防控制中心建议怀孕

妇女推迟去任何有寨卡感染的地区 (Petersen *et al.*, 2016)。所有怀孕妇女的旅行史应有备案, 怀孕妇女如曾到过寨卡感染区, 并在旅行期间出现过 2 项或以上寨卡症状, 应当在当地卫生当局或疾病预防控制中心进行检测。通过羊水穿刺取样进行 RT-PCR 可进行辅助诊断和决策制定。如果产妇存在寨卡暴露, 生产后应进行胎盘组织病理学检测, 同时对脐带血进行 RT-PCR、IgM、中和抗体以及噬菌斑减少中和试验, 以排除寨卡和登革热的感染。婴儿应进行颅内超声检查, 眼科评估以及听力检测。听力检测应持续到 6 个月。超声检查最早可在孕期 18 ~ 20 周时检测到胎儿是否感染 (Birbeck, 2016)。

英国公共卫生组织建议从寨卡感染区回国的男性, 就算没有任何寨卡症状, 也需要在 28 d 内佩戴安全套, 如有寨卡症状或已被证实感染寨卡病毒, 则在半年内必须佩戴安全套 (England, 2016a)。英国皇家妇产科学院建议曾到过寨卡感染区的女性归国后 28 d 内避免怀孕。

## 7 总结

目前对寨卡病毒的传播机制及致病机理还未完全了解, 因此, 已有的对其他蚊媒病毒, 如登革热和基孔肯亚热等的经验并不能完全用于寨卡病毒的研究。对于寨卡病毒以下几点尤其需要重视: (1) 寨卡病毒与其他蚊媒病毒在感染性和免疫交叉反应方面的相互作用; (2) 寨卡病毒的出现, 扩散以及本土化; (3) 寨卡病毒现有的及潜在的传播媒介; (4) 寨卡病毒的终宿主以及可能的森林内循环。

## 参考文献

- Adekolu-John EO, Fagbami AH. Arthropod-borne virus antibodies in sera of residents of Kainji Lake Basin, Nigeria 1980. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1983, 77: 149-151.
- Alera MT, Hermann L, Tac-An IA, Klunghong C. Zika virus infection, Philippines, 2012. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21: 722-724.
- Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*, 19 (13): 20 751.
- Birbeck GL. Zika virus - What the neurologist wants to know. *Neurology*, 2016, 86: 1-3.
- Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MU, German M, Creatore MI,

- Kulkarni MA, Brownstein JS, Mekaru SR, Hay SI, Groot E, Watts A, Khan K. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet*, 2016, 387: 335-336.
- Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21: 1 885-1 886.
- CDC. 2016. Zika Virus. Available at: <http://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html>. Accessed January 31, 2015.
- Christofferson RC. Zika virus emergence and expansion: lessons learned from dengue and chikungunya may not provide all the answers. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, pii: 15-0866.
- Crawford A. 2016. Zika Virus may have spread to common mosquito. SkyNews.
- Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A seroepidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1983, 77: 442-445.
- Deen GF, Knust B, and Broutet N *et al.* Ebola RNA persistence in semen of Ebola virus disease survivors — preliminary report. *N Engl J Med*, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1511410. [Epub ahead of print]
- Diallo D, Sall AA, Diagne CT. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern senegal, 2011. *PLOS One*, 2014, 9: e109442.
- Dick GW, Kitchen SF. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1952, 46: 509 - 520.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2 536-2 543.
- ECDC. Rapid Risk assessment, Zika Virus outbreak, French Polynesia. Solna, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control. 2014.
- England PH. Health protection guidance. Zika Virus. 2016a. <http://tinyurl.com/hk6zerf> (accessed 15 February 2016).
- England PH. Zika Virus: travel advice for pregnant women. 2016c. <http://tinyurl.com/hzwxu6e> (accessed 15 February 2016).
- Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria; virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)*, 1979, 83: 213-219.
- Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (1): 84-86.
- Grard G, Caron M, M. IM. Zika virus in Gabon (Central Africa) - 2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8: e2681.
- Hayes E. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15: 1 347-1 350.
- Heang V, Yasuda CY, Sovann L *et al.* Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18: 349-351.
- Ioos S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*, 2014, 44: 302-307.
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 1 232-1 239.
- Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6 (8): e1792.
- Lupton K. Zika virus disease: a public health emergency of international concern. *British Journal of Nursing*, 2016, 25: 198-202.
- Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus*, 2016, 14 (2): 95-100.
- Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, Izopet J, Martin-Blondel G. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis*, 2016, 16 (4): 405.
- Monath TP, Craven RB, Muth DJ, Trautt CJ, Calisher CH, Fitzgerald SA. Limitations of the complement-fixation test for distinguishing naturally acquired from vaccine-induced yellow fever infection in flavivirus-hyperendemic areas. *Am J Trop Med Hyg*, 1980, 29: 624-634.
- Musso D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21: 1 887.
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20: 595-596.
- Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol.*, 2015, 68: 53-55.
- Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21: 359-361.
- Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparac-Goffart I, Lastere S, Valour F, Baudouin L, Mallet H, Musso D, Ghawche F. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome: case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*, 2014, 19 (9): 20720.
- Olson JG, Ksiazek TG, Gubler DJ, Lubis SI, Simanjuntak G, Lee VH, Nalim S, Juslis K, See R. A survey for arboviral antibodies in sera of humans and animals in Lombok, Republic of Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol*, 1983, 77: 131-137.
- Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, Jamieson DJ. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak: United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65 (2): 30-33.
- ProMED-mail. 2015. Zika virus - Americas (04). 20151211.3855107.
- Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, Moore PR. Imported Zika virus infection from the Cook Islands into Australia. *PLoS Curr*, 2014, 6. ecurrents. outbreaks. 4635a54dbffba2156fb2fd76dc49f65e.
- RSTMH. 2016. Zika Virus First Described in Transactions! Available at: <https://rstmh.org/blog/2016/jan/26/zika-virus-first-described-transactions>.
- Sato R, Hamada N, Kashiwagi T, Imamura Y, Hara K, Nishimura



- M, Kamimura T, Takasaki T, Watanabe H, Koga T. 2015. Dengue hemorrhagic fever in a Japanese traveler with pre-existing Japanese encephalitis virus antibody. *Trop Med Health*, 43: 85-88.
- Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, Frey MT, Renquist CM, Lanciotti RS, Muñoz JL, Powers AM, Honein MA, Moore CA. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection: United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65 (3): 63-67.
- Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect.*, 2016, 18 (3): 167-168.
- Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC, Andau M, Spielman A, Gubler DJ. Sylvatic transmission of arboviruses among *Bornean orangutans*. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, 64 (5-6): 310-316.
- Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7: e2348.

## RESEARCH PROGRESS OF ZIKA VIRUS

WANG Gang ZHENG Wei YANG Yong-Yao

(Zhejiang International Travel Healthcare Center, Hangzhou 310006, China)

**Abstract** Zika virus is transmitted to humans primarily through the bite of an infected *Aedes* mosquito. People with Zika virus disease usually have symptoms that can include mild fever, skin rashes, conjunctivitis, muscle and joint pain, malaise or headache, and pregnant woman infected with Zika virus disease usually cause newborn babies with microcephaly. At present, the Zika virus has becoming from a localized problem to a global threat. The paper reviewed Zika virus on epidemiology, clinical research, main vectors and so on, in order to provide control measure for Zika virus.

**Key words** Zika virus; Epidemiology; Clinical research; Vector; Control