

# 呼肠病毒与严重急性呼吸综合征(SARS) 病因学关系的探讨\*

范明远<sup>1</sup>, 栾明春<sup>2</sup>

关键词: 呼肠病毒; Melaka 病毒; SARS 冠状病毒

中图分类号: R373.1

文献标识码: A

文章编号: 1003-9961(2007)12-0853-05

2002-2003 年突发的急性呼吸综合征 (Severe acute respiratory syndrome, SARS) 在中国大陆及其他国家和地区肆虐已经过去 5 年了。这起 SARS 疫情给人民健康带来了巨大威胁, 使经济蒙受了严重损失, 甚至导致了社会危机, 教训可谓刻骨铭心。自世界卫生组织 (WHO) 于 2003 年 4 月 16 日宣布新型冠状病毒 (Coronavirus, CoV) 为引起 SARS 的病原体以来, 科技工作者围绕该病毒做了大量工作, 取得了重要的研究成果。

作为一种新发传染病 (Emerging infectious diseases, EID), SARS 冠状病毒为以往一无所知的新型病毒, 人们迄今的研究成果, 大约只能算是“冰山一角”。SARS 疫情虽被遏制, 但至少还有两个主要问题似未彻底解决, 即 SARS 是单一病原抑或是多病原联合感染 (Co-infection) 问题; 原始传染源—自然宿主的谜团, 仍扑朔迷离。一场 SARS 疫情可谓“来无影去无踪”, 不能排除由新发传染病转换成为再发传染病 (Reemerging infectious diseases, REID), 的可能。因此, 我们应该具有忧患意识, 特别关注 SARS 发生的源头。最近报道 (Cai J et al, 2007), 在中国调查的蝙蝠中, 发现携带有 SARS 冠状病毒, 称 Bat SARS-like CoVs, 可能与 SARS 流行有关<sup>[1]</sup>。中国的蝙蝠是否携带其他人兽共患病病毒, 如呼肠病毒 (Reovirus, ReoV) 等, 值得研究。在中国大陆 SARS 爆发流行期间, 据报道, 有从病原学上证实新呼肠病毒感染的实例<sup>[2]</sup>。最近报道 (Chua KB, et al, 2007), 在马来西亚 1 个家庭中, 几个成员发生急性呼吸疾病, 已从患者分离出病毒, 其毒株经核酸测序鉴定属于

呼肠病毒科, 分析认为患者发病与家中飞进蝙蝠有关, 而蝙蝠可能是该病毒的携带者<sup>[3]</sup>。

本文将从 SARS 多病原的角度, 介绍国内外 ReoV 的感染研究情况, 探讨其与 SARS 的病因学关系, 以引起人们对 ReoV 致病性的关注和思考。

## 1 病例介绍

### 1.1 国内病例

北京市第 1 例 SARS 患者 A, 2003 年 2 月初去广州出差, 感染 SARS, 2 月 22 日回原籍 (太原市) 后发病; 患者 B, 因照顾患病女儿感染 SARS, 2 月 27 日发病, 因在山西省多家医院治疗无效转到北京求医。3 月 4 日采集该 2 例患者痰液及咽拭子标本送军事医学科学院有关实验室进行病原分离, 即分离出 2 株 ReoV, 患者 B 3 月 11 日病死于解放军 302 医院。2003 年 5 月患者 J 患有高血压、肾功能衰竭等基础病, 有血透治疗史, 5 月 21 日因发热 38℃ 以上入住北京佑安医院, 临床确诊为 SARS, 6 月 5 日死亡, 从患者 J 尸检肺组织中分离出 ReoV<sup>[4]</sup>。另外, 从广州同行处获得 1 株分离自 SARS 患者 K 的病毒, 经军事医学科学院有关实验室鉴定为 ReoV<sup>[5]</sup>。11 月 302 医院病毒研究室从死于 SARS 患者 C 尸检肺标本 SARS-CoV 传代细胞中, 以新分离 ReoV 引物进行 RT-PCR 扩增和测序, 得到阳性结果, 随即进行纯化, 又得到 1 株 ReoV, 此例证明是两种病毒的联合感染, 又称重叠感染 (Super-infection)。至此, 3 家实验室从两地 (北京市、广州市) 5 例 SARS 患者 5 份标本中分离到 5 株 ReoV, 2 株来自尸检肺组织, 3 株来自咽拭子含漱液, 5 例中有 3 例死亡, 2 例为重症, 见表 1。

对新分离 ReoV 中的 4 株, 通过单向交叉中和试验进行抗原性分析, 结果证明 4 株新分离 ReoV 均为同一血清型。从不同医院确诊的 SARS 患者中分离出的 ReoV 具有相同的抗原性<sup>[6]</sup>。北京首例 SARS 患者同一家族及亲朋 9 名密切接触者临床诊断为 SARS, 双份或多份血清两种病毒检测结果见表 2<sup>[7]</sup>。关于国内

\* 此文曾于 2007 年 11 月 15~16 日, 由中国微生物学会在福州召开的“中国目前最重要人畜共患病学术研讨会”上作大会交流。

作者单位: 1. 中国疾病预防控制中心, 北京 100021; 2. 大连市疾病预防控制中心

作者简介: 范明远 (1929-), 男, 大连人, 研究员, 主要从事人兽共患病研究工作

通讯作者: 范明远, Tel: 010-87708281

收稿日期: 2007-12-05

表 1 中国 5 株新分离 ReoV 来源的背景情况

Table 1 Source background of the five novel ReoV strains isolated from China

患者	籍贯	性别	年龄(岁)	可能接触原因	标本种类	结局	病原分离	
							新分离 ReoV	SARS-CoV
A	山西	女	27	到广州市出差	咽拭子含漱液	重症痊愈	+	-
B	山西	女	51	患者 A 之母,密切接触者	咽拭子含漱液	死亡	+	-
C	山西	男	57	患者 A 之父,密切接触者	尸检肺标本	死亡	+	+
J	山西	男	54	定期去医院透析	尸检肺标本	死亡	+	-
K	贵州	女	35	广州市工作	咽拭子含漱液	重症痊愈	+	-

表 2 北京市首例 SARS 患者及其密切接触者血清抗两种病毒的中和抗体

Table 2 Serum neutralizing antibodies against the two viruses in the first case of SARS and her close contacts in Beijing

患者	性别	年龄(岁)	与患者关系	中和抗体(≥1:10)		临床分型
				新分离 ReoV	SARS-CoV	
A(首例)	女	27	首例 SARS	+	+	重症 SARS
B	女	51	首例之母	+	-	死亡
C	男	57	首例之父	+	-	死亡
D	男	25	首例之弟	-	+	轻症 SARS
E	女	26	首例之弟媳	-	+	轻症 SARS
F	男	32	首例之朋友	+	+	重症 SARS
G	男	25	首例之朋友	-	+	疑似 SARS
H	男	36	首例之夫兄	+	+	轻症 SARS
I	男	28	首例之夫弟	+	+	重症 SARS

注:患者 B、C 按发病时间计算采血日已达 9 d, SARS-CoV IgM 检测结果为阴性。

SARS 多病原问题的探讨有两篇综合报道<sup>8,9</sup>。

**1.2 国外病例** 在马来西亚 Melaka 州首府的近郊, 1 男性病人 MRA, 39 岁, 于 2006 年 3 月 20 日突然发热, 体温达 39℃, 出现咳嗽, 咽喉充血疼痛, 伴有头痛、肌肉痛, 胃纳差及全身虚弱等症状, 高热持续 4 天, 随后 1 周多咳嗽加重并有黄色黏液痰, 因咽痛吞咽困难, 曾一度出鼻血, 颈部淋巴结触痛, 未出现呼吸困难, 在退热期之后几乎昏睡两周。去过 3 家医院就诊, 未明确诊断, 临床印象为流感样急性呼吸疾病。取咽拭子送至有关实验室进行病毒分离, 结果分离出 1 株病毒, 进行一系列超微结构、核酸测序等鉴定, 证明该株属于呼肠病毒科 (*Reoviridae*) 正呼肠病毒属 (*Orthoreovirus*), 按地名被命名为 Melaka Virus, MelV。MRA 与其妻共生 5 子女, 在 MRA 发病第 6 天, 其女儿 (11 岁) 开始发高热, 此后第 2 天其第 3 子 (6 岁) 也开始出现高热, 两儿童临床仅表现轻微呼吸道症状。MRA 发病后分别于第 15 天、54 天及 63 天取其静脉血, 用免疫荧光试验检测 MelV IgM/IgG 抗体, 同时做病毒中和试验。

另外, 家庭中 6 个成员于 MRA 发病后第 63 天, 亦均做了上述两项试验抗体的检测, 有 4 人出现

阳性结果, 见表 3。

表 3 马来西亚病人和其家庭成员 MelV 血清学反应

Table 3 Serological responses of the patient and his family members to MelV in Malaysia

成员(年龄)	第一次取血 (4月3日)	第二次取血 (5月12日)	第三次取血 (6月9日)
免疫荧光抗体滴度 IgM/IgG			
MAR(39)	1:80/1:640	1:40/1:2,560	1:10/1:2,560
妻(36)	NA	NA	1:20/1:2,560
子(12)	NA	NA	-ve/-ve
女(11)	NA	NA	1:10/1:320
子(8)	NA	NA	-ve/-ve
子(6)	NA	NA	1:10/1:80
子(2)	NA	NA	-ve/-ve
病毒中和抗体滴度			
MRA(39)	1:80	1:320	1:160
妻(36)	NA	NA	1:40
子(12)	NA	NA	-ve
女(11)	NA	NA	1:160
子(8)	NA	NA	-ve
子(6)	NA	NA	1:40
子(2)	NA	NA	-ve

注:此表根据参考文献 3, NA, 未做; -ve, 阴性

## 2 ReoV 生物学特点和变异性

ReoV 是呼吸道肠道孤儿病毒 (Respiratory enteric orphan virus) 的简称。呼肠病毒科的分类主要是基于病毒的结构性质, 如分节段 dsRNA 基因组等。目前呼肠病毒科已发展到 12 个属, 不同属的分类是基于其宿主范围、基因组片段的数目和血清学相似性。与人类疾病相关的主要包括呼肠病毒属、轮状病毒属和环状病毒属。正呼肠病毒属的功能蛋白与呼肠孤病毒科其他属的功能蛋白间没有同源性, 通过抗血清中和试验和红细胞凝集抑制试验, 正呼肠病毒属分成 1、2、3、3 个血清型。其基因由 10 条 dsRNA 片段组成, 分别为 L1, L2, L3, M1, M2, M3, S1, S2, S3, S4。其中 S1 片段编码 2 个蛋白 61 和 61S, 61 是病毒吸附蛋白, 与细胞表面受体结合, 决定病毒宿主的嗜性、传播途径等, 61S 与病毒复制无关, 但能决定病毒的致病性。3 个血清型之间最大的

区别在于 S1 片段的不同,其编码蛋白 61 相互之间的同源性小于 26%,而其他 9 个片段编码蛋白的同源性在 86%以上。由于 ReoV 复制率高, RNA 稳定性比 DNA 差及 RNA 聚合酶无校正活性等原因,导致 ReoV 变异速度高,在 ReoV 传代中, S1 及 61 的序列会发生变异<sup>[10]</sup>。

**2.1 国内分离株特点** 已知 ReoV 3 种血清型均能凝集人的 O 型红细胞,对 2003 年国内 SARS 患者新分离的 ReoV 中的 3 株试验,结果未出现凝集反应,表明新分离 ReoV 生物学特性与已知的 ReoV 有所不同,可能是一种新型 ReoV<sup>[6]</sup>。北京第 1 例和其母 SARS 患者两份咽拭子样品,分离病毒阳性的 Hep2 培养细胞超簿切片、透射镜下观察,根据感染细胞形态学和形态发生学特征,鉴定所检出的病毒为呼肠病毒科成员<sup>[11]</sup>。针对呼肠病毒核酸序列的保守区设计引物,得到与理论值相等的片段,序列分析证实与呼肠病毒科的正呼肠病毒属同源性为 87%,提示为一种独特的呼肠病毒<sup>[10]</sup>。从国内 SARS 患者咽拭子标本分离的 3 株 ReoV 的另 1 项试验,部分基因片段测序结果显示为同一病毒,对主要外壳蛋白 63 和非结构蛋白 6NS 的核苷酸和氨基酸序列,分别建立的系统进化树,新分离 ReoV 株与 1,3 型 ReoV 最近,但未获得决定病毒型别的 S1 片段基因序列<sup>[12]</sup>。从北京第 1 例 SARS 患者标本中新分离的 ReoV BYD 株基因组电泳带型研究,该株由 10 条分节段的 dsRNA 组成,全长 23577 bp,共有 55 个开放读码框架(ORFs),通过 BLAST 检索推测的氨基酸序列,发现只有 11 个 ORFs 编码有意义蛋白质,其中 S1 片段有 2 个有意义的 ORFs。新分离 ReoV BYD 株 S1 片段及其编码蛋白与已知 ReoV 的同源性很低。S1 片段编码 61 与 GenBank 已知 ReoV 同源性也只有 64%,同源性非常低,对 S1 片段进化树分析,新分离 ReoV 株属于血清 2 型哺乳动物 ReoV<sup>[13]</sup>。

**2.2 国外分离株特点** 患者 MRA 咽拭子标本用 Madin-Darby 犬肾细胞(MDCK),在 37 °C 孵育 48 小时,产生细胞融合病变效应(Syncytial cytopathic effect, CPE),MeIV 在 MDCK 细胞传代 2 代以后,在多种哺乳类动物细胞系和蚊子来源的 C6/36 细胞培养中,MeIV 仍使感染细胞发生 CPE。MeIV 感染的细胞与大多数呼吸道病毒,包括腺病毒、流感 A, B 型病毒、副流感 1, 2, 3 型病毒以及呼吸道合胞病毒的抗血清反应为阴性。用这些病毒的引物与原始的咽拭子材料进行 PCR 分析,结果亦均为阴性。形态和血清学特征:MeIV 在 MDCK 细胞和 Vero 细胞传代,其 CPE

与呼肠病毒科正呼肠病毒属相似。超簿切片负染,病毒颗粒有  $74.20 \pm 5.02$  nm 的直径,病毒裸露并具有双壳体,胞质内副晶格体排列与半电子致密的包含体联合在一起。尽管在每 1 个病毒诱导的 CPE 程度存在微小差异,但在许多细胞系中,MeIV 和 Pul 病毒生长特点相似。Pulau 病毒是一种从蝙蝠(果蝠)分离的正呼肠病毒。通过凝胶电泳比较基因组片段,显示 MeIV 与 PulV 有几乎相同的大小。4 个小片段测序,显示两个病毒有十分近的基因关系。MeIV 的 S1 片段有和 PulV 片段几乎相同的编码排列。为建立 MeIV, PulV 和其他已知正呼肠病毒关系的评价,基于大的外膜蛋白和大的内壳体推断氨基酸序列的进化树被分别建立,在两个进化树中,MeIV 和 PulV 亲缘关系最近,这种基因近缘关系提示 MeIV 来源于蝙蝠。MeIV 是一种独特感染人和对人致病的正呼肠病毒。同一家族多个成员之间感染,强有力地说明是人一人的传播。

### 3 新分离 ReoV 的致病性<sup>[14-17]</sup>

军医科院有关实验室对新分离 ReoV 动物致病性,包括小白鼠、豚鼠及食蟹猴 3 种动物进行了人工感染试验,结果均显示出严重典型病理变化,特别是呼吸道病变。现就有关食蟹猴致病性简介如下。研究者用新分离 ReoV 通过滴鼻和静脉两种途径,接种 4 只食蟹猴。结果 4 只猴均出现持续发热症状,退热数天后又出现第 2 次发热,体温最高达 40.4 °C(平均基础体温 37.7 °C),复制出大多数 SARS 患者出现 2 次发热的临床体征。动物感染 1 周左右开始产生特异性中和抗体并出现毒血症。从血液和粪便中能够分离出同一种病毒,说明除呼吸道分泌物外,血液和粪便均是新分离 ReoV 的载体。病理学检查,结果新分离 ReoV 感染实验猴所侵犯的主要靶器官为肺脏、脾脏、淋巴结、中枢神经系统和全身小静脉,发病早期(7 天剖检猴)肺脏急性出血、渗出、透明膜形成,支气管黏膜上皮细胞和纤毛脱落,支气管周围单核细胞浸润等急性病变,第 33 天剖检猴,出现由于出血、渗出、淋巴细胞浸润和肺泡上皮细胞增生造成的严重肺泡间隔增宽。该研究者还发现新分离 ReoV 病毒侵犯并致中枢神经系统损伤。结合 2003 年部分 SARS 患者临床出现一系列精神症状,如味觉、嗅觉丧失,精神亢进甚至错乱,有自杀倾向等。这些临床症状很可能是病毒感染引起中枢神经系统损伤所致。解放军 302 医院病毒室曾分别用已知 1, 2, 3 型 ReoV 感染豚鼠,未出现动物死亡,而新分离 ReoV



感染 12 只豚鼠全部死亡,说明新分离 ReoV 比已知 1,2,3 型 ReoV 毒力更强。

综上所述,从 2003 年 SARS 患者尸检肺标本中,同时分离出 SARS-CoV 和 ReoV,显然是两种病毒联合感染或重叠感染,而新分离 ReoV 是 1 变异株。新分离 ReoV 实验室感染食蟹猴发生的高热、2 次发热、毒血症和肺部病变以及豚鼠的肺部病变,均酷似患者发生的病变和出现的临床症状和体征。根据 Robert Koch 的原则:(1)在 2003 年 SARS 流行中,从临床诊断 SARS 患者体内新分离出 5 株 ReoV 病原体;(2)从 SARS 患者新分离到的 ReoV 能在实验室培养成功;(3)用培养的新分离 ReoV 感染动物能患上同样的疾病,并能从感染动物脏器中分离出同一种病毒且在实验室可继续培养传代。以上 3 点事实能够满足 Koch 原则的要求,初步可确定新分离 ReoV 可能是 2003 年 SARS 流行的病原之一。

## 4 讨论

**4.1 多病原联合感染<sup>[18]</sup>** 北京临床诊断的 SARS 病例中,60%追溯不到明确传染源,19.6%以上患者具有腹泻症状,但大多未能从患者粪便中分离出 SARS-CoV。动物实验显示 SARS-CoV 毒力弱,与人类严重的 SARS 症状不一致,迄今尚未建立起理想的 SARS-CoV 感染的动物模型。2004 年确诊为 SARS 的几个案例中,除北京的实验室感染外,新加坡、中国的台湾及广州市的感染者症状均较轻,且上百名密切接触者无 1 人感染,这使人们怀疑 SARS-CoV 的致病性,对 SARS-CoV 是 2003 年疫情中唯一的病原产生疑问。临床和实验室观察结果,提示有其他病毒和 SARS-CoV 联合感染引起 SARS 的可能性。血清学调查北京 31 例 SARS 患者血清中,同时检测出有新分离 ReoV 和 SARS-CoV 抗体的患者 17 例,占 55%,其中 7 例为重症病例<sup>[8]</sup>。北京 302 医院实验室从北京第 1 例 SARS 患者之父尸检肺标本中同时分离出 ReoV 和 SARS-CoV 两种病毒。军医科学院有关电镜室,在电镜下看到 SARS 患者尸检肺组织,在其分离病毒阳性 Vero E6 细胞的超薄切片中,SARS-CoV 和新分离的 ReoV 伴随存在同 1 个感染细胞核旁胞质内,看到扩大的粗面内质网池中,有许多冠状病毒颗粒,而核另 1 侧有排列晶格状的呼肠病毒所形成的病毒包含体,甚至紧密相邻<sup>[19]</sup>。上述几则实验数据都说明部分 SARS 患者中存在变异的 ReoV 和变异的 CoV 联合感染的可能性,使病情加重。在实验动物致病性试验中,更直接提示单独感染

两病毒之一和联合感染两病毒的结果迥然不同。在豚鼠致病性试验中,对豚鼠单独接种新分离 ReoV;单独接种 SARS-CoV;混合接种两种病毒 3 组试验,病理学观察发现,新分离 ReoV 和两病毒混合感染,豚鼠肺脏病变更类似临床 SARS 患者的病理学改变。上述资料是从血清学、病原学、病毒形态学和病理学上证实,部分临床 SARS 患者是变异 ReoV 和 SARS-CoV 联合感染的病因学关系。

**4.2 蝙蝠自然宿主** 自 2003 年 SARS 爆发以来,人们在追溯 SARS 原始传染源中,已将蝙蝠纳入研究的目标。调查得知蝙蝠能携带多种病原体,其中一种与 SARS 相关的 Bat SARS-like CoVs 特别引人注目。如果蝙蝠是 SARS-CoV 自然宿主,将病毒传染给人类,为何引起致命性后果?分析有两种可能,一是病原体发生基因突变或是病毒重组;二是转换宿主增强了毒力。病原体在不同区域的流行,以及不同媒介、宿主与传播所带来的选择压力变化,导致病原体遗传性变化所产生的新的变异株,可能具有更高的毒力和传染性,导致消亡的病毒重新爆发或温和病毒烈性化<sup>[20]</sup>。就马来西亚发生的实例似可说明问题。文中介绍在马来西亚发生的急性呼吸疾病病例,可能与蝙蝠有关。患者 MRA 家无宠物,亦未到野外活动。1 天于晚上 8 时在看电视,突然 1 只蝙蝠从其家大门飞进卧室,乱飞 2~3 分钟后又从大门飞出。MRA 1 周后于 2006 年 3 月 20 日突然发热,在其发病 1 周后其女儿和儿子 2 人也相继发病,仅出现轻微呼吸感染症状。1 家 6 口人 MeIV 血清抗体 4 人为阳性。MRA 家发生的事例说明:怀疑蝙蝠是其传染源,此仅从蝙蝠入家和人先后发病时间上推测。从 MRA 分离出属于正呼肠病毒毒株,可能经空气传播来自那只蝙蝠。另在马来西亚发生 1 起惨重的传染病,于 1998 年 11 月至 1999 年 4 月在大马爆发的传染病,病情特别凶险,由尼巴病毒(Nipah Virus, NiV)引起,265 人感染发病,105 人死亡,病死率达 40%,猪亦发生严重病情和死亡,曾造成 100 万头猪受损。患者出现呼吸道症状,主要表现脑炎症状和体征。尼巴病毒是一种与副黏病毒类似的病毒,是过去从未发现的病原体,该病毒被溯源至当地蝙蝠,称飞狐或果蝠。当地果蝠非常多,在马来西亚潮满岛就从果蝠尿中分离出 1 种新病毒—潮满病毒(Tioman Virus),不过其致病性尚未确定<sup>[21]</sup>。从蝙蝠属分离出正呼肠病毒属 Pulau 病毒,血清学和序列特征显示 PulV 与 NiV 病毒近缘。Nipah 病毒已在南亚几个国家爆发, NiV 感染的患者均为养猪场作业人员与猪接触有

关,但未见人传人的现象。分析认为马来西亚当地养猪场大多建在树荫之下,果蝠在养猪场附近的果园取食时,将病毒污染物带至猪场,Nipah 病毒在猪群中传播开来,从而将这种致命的病毒又带给人类社会。我国迄今尚未发现该病毒感染。

SARS-CoV 和引起人类急性呼吸疾病的新呼肠病毒 MeIV 都分别与蝙蝠有关。马来西亚的病人怀疑受蝙蝠飞入室内而感染;而中国 SARS 病人在疾病流行期间同时出现两病毒的联合感染。这些现象提示,两病毒存在于同一宿主—蝙蝠的可能性。中国新分离的 ReoV 与 MeIV 虽都属于呼肠病毒科,正呼肠病毒属,但两病毒分属于不同的种,前者为变种,后者为新种。总之,从上述资料可以看出:SARS-CoV, MeIV 和 NiV 3 种病毒其原始传染源可能都是来自蝙蝠。由于病毒分类地位不同,对人类致病性也有所差异。关键问题在于蝙蝠携带的病毒,传播给人类的传播途径尚不明确,还有待于研究寻找有力的证据,才能解释蝙蝠作为病毒的自然宿主与疾病流行的问题。

#### 参 考 文 献

- [1] Cui J, Han N, Streicker D, et al. Evolutionary relationships between bat coronaviruses and their hosts[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(10): 1526-1532.
- [2] Duan Q, Zhu H, Yang Y, et al. Reovirus isolated from SARS patients [J]. China Sci Bull, 2003, 48: 1293-1296.
- [3] Chua KB, Crameri G, Hyatt A, et al. A previously unknown reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(27): 11424-11429.
- [4] 杨怡, 李卫华, 端青, 等. 再次从 SARS 患者肺组织中分离与检出呼肠病毒[J]. 军事医学科学院院刊, 2003, 27, 封 2.
- [5] 左庭婷, 檀华, 何君, 等. 从 SARS 患者标本中分离呼肠病毒的纯及鉴定[J]. 军事医学科学院院刊, 2003, 27: 241-243.

- [6] 何君, 貌盼勇, 胡燕, 等. 我国新分离呼肠病毒血清型鉴定[J]. 军事医学科学院院刊, 2003, 27: 封 2.
- [7] 朱虹, 貌盼勇, 何君, 等. SARS 患者双份血清中抗呼肠病毒和冠状病毒中和抗体的测定[J]. 军事医学科学院院刊, 2004, 28: 封 2.
- [8] 范明远, 李子华. 关于我国 2003 年临床诊断为 SARS 患者标本中新分离呼肠病毒问题的思考 [J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(12): 1078-1080.
- [9] 范明远, 李子华. 2003 年 SARS 流行中的多病原问题[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2004, 18(4): 304.
- [10] 宋立华. 新分离呼肠病毒的全基因组序列分析与 S1 基因的克隆表达[R]. 中国军事医学科学院博士论文, 2006: 6-63.
- [11] 杨怡, 陈德蕙, 端青, 等. 呼肠病毒与 SARS 相关的形态学依据 [J]. 中国病毒学, 2005, 20(2): 105-107.
- [12] 沈宏辉, 孙颖, 周育森, 等. SARS 患者咽拭标本中新分离呼肠病毒部分基因组序列分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2006, 20(4): 373-375.
- [13] Song LH, He J, Zhu H, et al. Molecular characterization of novel reovirus isolated from SARS patients with distinct S1 segment[J]. J Microbiol Immunol, 2006, 4(4): 278-283.
- [14] 孙颖, 辛绍杰, 貌盼勇. 呼肠病毒的生物学特征及其致病性[J]. 国外医学流行病学传染病学分册, 2005, 32(2): 145-148.
- [15] 王争强, 朱虹, 端青. 呼肠病毒致急性呼吸窘迫综合征的实验动物模型[J]. 微生物学免疫学进展, 2004, 32(4): 82-84.
- [16] 朱虹, 左庭婷, 何君, 等. 新分离呼肠病毒 BYD 株实验感染食蟹猴动物模型的建立[J]. 军事医学科学院院刊, 2003, 27: 327-329.
- [17] 何诚, 朱虹, 何君, 等. 新分离呼肠病毒 BYD1 株实验感染食蟹猴的病理学改变及发病机制[J]. 军事医学科学院院刊, 2003, 27: 404-405.
- [18] 朱虹, 何君, 何诚, 等. 呼肠病毒 BYD1 株毒力及其与 SARS 相关性的初步实验研究[J]. 军事医学科学院院刊, 2004, 28: 295-297.
- [19] 陈德蕙. 从 SARS 病原体电镜诊断得到的启示 [J]. 电子显微学报, 2004, 23(1): 1-8.
- [20] 李志峰, 陈清, 俞守义. 果蝠与人类新发现病毒性疾病[J]. 中国人兽共患病杂志, 2005, 21(1): 79-82.
- [21] 范明远. 尼巴病毒脑炎与潮满病毒[M]. 郭积勇主编. 新发传染病的预防与控制, 北京: 中国协和医大出版社, 2002, 446-455.