

埃博拉病毒病原学、宿主免疫反应及实验室诊断研究进展

陈子巍,刘富强审校

中南大学湘雅医学院医学检验系, 湖南, 长沙, 410083

摘要: 目前埃博拉病毒已成为一种重要的威胁全球公共卫生的病原体和生物恐怖袭击的毒种之一, WHO 将其列为潜在的生物战剂和对人类危害最严重的病毒之一, 其病原学、宿主免疫反应及实验室诊断研究是病例早期发现、早期隔离、早期治疗的关键点。本文对其进行综述, 为埃博拉病毒病的预防和控制提供参考。

关键词: 埃博拉; 病原学; 免疫反应; 实验室诊断

Research advances on the pathogenic features, host immune response and laboratory diagnosis of Ebola virus

CHEN Zi-wei

Department of medical test, XiangYa school of medicine, Central south university, Hunan province, Chang sha, 410083

Abstract: Ebola virus is an extremely important pathogen threat to the global public health and one of the toxic species of the terrorist attacks, it was classified as the potential biological agent of warfare and the most serious harm to human by WHO. The pathogenic features, host immune response and laboratory diagnosis are the key points for the patient's early discovery, isolate and therapy. In this paper, we review to provide a reference for the further prevention and control of Ebola disease.

Key words: Ebola; Pathogenic; Immune response; Laboratory diagnosis

埃博拉出血热是由埃博拉病毒引起、导致人类和非人类灵长类动物发生急性感染的烈性传染病, 具有致死率高、临床救治能力薄弱、无批准上市的特效药物及无疫苗预防的特点, 主要流行于中非、西非地区^[1]。在非洲, 人们在处理热带雨林中患病或病死的黑猩猩、大猩猩、猴子、果蝠、森林羚羊和豪猪的过程中, 因接触感染动物的血液、分泌物(粪便、尿液、唾液、汗液、乳汁和精液)、器官或直接接触埃博拉病人的血液、体液或其污染的环境与物品(衣物、床单、注射器、针头、插管)时, 均可导致感染^[2,3]。受风俗习惯的影响, 在埃博拉死者葬礼上, 人们与尸体的亲吻、抚摸等直接接触, 也是病毒传播的

作者简介: 陈子巍(1996年8月--), 男, 湖南长沙人, 中南大学湘雅医学院医学检验系本科在读, 邮箱: 852697879@qq.com

重要方式^[4]。

2013 年 12 月始，埃博拉疫情先在几内亚出现，随后向利比里亚、塞拉利昂和尼日利亚等西非国家以惊人的速度播散，截至 2015 年 4 月 16 日，此次西非埃博拉疫情全球累计报告病例 25866 例，实验室确诊 14874 例，死亡 10714 例，成为人类有史以来最大的一次埃博拉暴发疫情^[5]。2014 年 8 月 8 日，WHO 将西非埃博拉病毒病疫情定为“国际突发公共卫生紧急事件”^[6]。

1 病原学

1.1 病毒的基本结构埃博拉病毒属(Ebola virus, EBOV)和马尔堡病毒属(Marburg virus, MBV)同属丝状病毒科(Filoviridae)^[7]。EBOV 为有囊膜、不分节段的单股负链 RNA 病毒，可呈丝状、杆状、L 形、U 形等多种不同形态，病毒颗粒直径平均约 80nm，大小为 100nm×(300~1500) nm，长度一般长 1000nm，最长可达 14000nm，基因组全长约 19kb，包含 7 个结构基因和 2 个非结构基因，7 个结构基因分别编码病毒的核蛋白基因(NP)、病毒粒子

(Virion protein,VP) 35 基因、VP40 基因、糖蛋白基因(GP)、VP30 基因、VP24 基因和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶基因(L) 7 个开放读码框架^[8]。3' 端和 5' 端存在非编码区，在病毒的转录、复制和包装过程中起着重要的信号介导作用。整个基因组呈 3' 端-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5' 端顺序排列^[9]。

7 个结构基因除 GP 基因外，其它均为单顺反子，一条 mRNA 模板链只含有一个翻译起点和终点，编码一种结构蛋白。病毒颗粒内部的核糖核蛋白复合物由 NP 包裹的 RNA 基因组组成，与 VP35、VP30 和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(L)一起构成功能性的转录酶复制酶复合物，核糖核蛋白复合物的另一个附属功能与 VP35 一样，通过阻断干扰素调节因子 3 (IRF-3)的活性，拮抗干扰素的作用，使正常细胞失去保护作用^[10]。GP 是病毒表面唯一的跨膜蛋白，由二硫键连接的糖蛋白 1 和糖蛋白 2 两个碱性氨基酸蛋白酶裂解片段组成，形成三聚体刷状刺突，从病毒囊膜深入粒子内 10nm 处，另有 10nm 突出在囊膜外，对 EBOV 的复制起着独特的编码和转录作用^[8]。EBOV 与其它单股负链 RNA 病毒一个重要的差别还在于可溶性糖蛋白(sGP)，它是 EBOVGP 基因的初级产物，由受感染的细胞大量分泌，与病毒的细胞毒性有关^[11]。EBOV 病毒表面的囊膜与核蛋白之间的区域称为基质空间(Matrix)，由病毒蛋白 VP40 和 VP24 组成，VP40 是构成基质蛋白的主要成分，介导病毒颗粒的形成，VP24 为小型膜蛋白，与病毒的成熟释放及干扰干扰素信号有关^[12,13]。

1.2 病毒分型 EBOV 目前共发现了 5 个亚型，不同亚型病毒基因组核苷酸构成差异较大，同一亚型病毒基因组相对稳定。由 Filoviridae 感染引起的首例出血热病例在 1967 年秋发生在西德的马尔堡、法兰克福和前南斯拉夫地区，病原体经鉴定命名为 MBV（以发生地马尔堡命名）^[14]。1976 年在苏丹南部和扎伊尔北部的相邻地区（现在的刚果东帝汶民主共和国）先后出现了多名类似 MBV 出血热临床症状的病例，随后在此两个暴发地区的病人血液中均分离到一种未知的病原体，依据事发地一条河流的名称，将此病原体命名为 EBOV，经鉴定这两起疫情分别由苏丹型博拉病毒（EBOV-S）^[15]和扎伊尔型博拉病毒（EBOV-Z）引起^[16]。2014 年 9 月《New England Med》报道，通过基因序列分析发现引起此次西非疫情病毒是 EBOV-Z 的一个独立分支，与以往 EBOV-Z 同源性为 97%，存在一定的变异^[34]。第三型为塔伊森林型埃博拉病毒（Taï Forest, TAFV），又称科特迪瓦型（EBOV-CI）或象牙海岸型埃博拉病毒，1994 年从一名在科特迪瓦对患病黑猩猩进行解剖而受感染的人员身上分离到，调查发现黑猩猩来自塔伊森林，感染了 EBOV，报道称此次感染中该研究人员未死亡^[17]。第四型为本迪布焦型埃博拉病毒（Bundibugyo, BDBV），2007 年在乌干达与刚果交界的本迪布焦山村出现多例不明原因性死亡病例，血样送美国 CDC 检测和鉴定，确定为感染了一种新型的埃博拉病毒，命名为 BDBV^[18]。第五型为莱斯顿型埃博拉病毒（EBOV-R），在菲律宾的猕猴中首次被发现，后于 1989 年被美国维吉尼亚州和宾夕法尼亚州的检疫机构从菲律宾进口的一批食蟹猴中检测出和报道，随后在菲律宾不同的地方均被发现，但无人类感染的报道^[19]。Barrette RW 等报道在菲律宾的猪中存在 EBOV-R 的感染^[20]，Miranda ME 报道在美国和菲律宾接触过猕猴和猪的人血清中也检出过 EBOV-R 抗体^[21]，但均未发现人的感染，中国在 2011 年对上海的病死猪中检测到 EBOV-RRNA 核酸，但没有分离到病毒^[22]，也没有发现人的感染。除 EBOV-R 外，其余 4 型 EBOV 都有人感染发病的报告。

2 宿主免疫反应

EBOV 具有广泛的细胞嗜性，单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞是早期被感染的靶细胞和主要的病毒复制场所，病毒通过 GP 三聚体刺突与宿主细胞膜表面受体结合，在局部淋巴结首先感染单核细胞、巨噬细胞和其他单核吞噬系统的细胞（Mononuclear phagocytic system, MPS），再释放到淋巴液或血液中，感染相邻的肝细胞、肾上腺上皮细胞和成纤维细胞，引起肝脏、脾脏以及全身

巨噬细胞的感染^[23,35]。感染 EBOV 后的 MPS 同时被激活，释放大量的白细胞介素 1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 和肿瘤坏死因子 (TNF)、活性氧、一氧化氮等细胞因子和趋化因子，进一步扩大炎症反应^[24]。这些释放的细胞活性物质可使感染者血管内皮细胞的通透性增加，诱导表达内皮细胞表面粘附和促凝因子，血管组织破坏后血管壁胶原暴露，释放组织因子，引起弥散性血管内凝血 (DIC)、休克，最终导致多器官功能衰竭。皮肤、黏膜、脏器的出血，多器官的灶性坏死是病毒感染后的主要病理改变。肾上腺皮质细胞的坏死能引起血管血压调节障碍，导致绝大多数感染者出现低血压和低血容量低钠血症。引起病例死亡或存活结局差异的免疫机制尚不完全清楚，Heinz F 等发现存活病例一般在发病后 6-11 天病情开始好转，但可伴发脊髓炎、复发性肝炎、葡萄膜炎、精神病，孕妇还有流产风险，死亡病例一般极少发生强烈的免疫反应，存活病例病情好转的时间与机体体液免疫反应的时间基本吻合，在感染早期出现 IL- β 、IL-6、IL-10 和 TNF- α ，可根据上述细胞因子出现的时间来预料病例的临床愈后^[25]。此次西非疫情暴发后，有研究表明受年龄和机体免疫状况的影响，40 岁以下的年轻病例的病死率比 40 岁以上的老年病例低，死亡病例 RNA 的复制水平明显高于生存病例，病例如能坚持到发病后的 12 天，生存概率较高^[26]。

3 实验室诊断

3.1 临床实验室诊断 EBOV 的实验室诊断通常在国家级或者 WHO 认可的国际参比实验室进行，凡涉及 EBOV 的分离、培养和动物实验，需在生物安全 4 级 (BSL-4/ABSL-4) 实验室内进行，对未经培养的有感染性材料的实验操作，应在 BSL-3 实验室进行，血清学检测标本先 60℃ 加热 1h 或煮沸 5 min 或紫外线、钴-60、 γ 射线等方式灭活病毒后，在 BSL-3 实验室进行后续实验操作^[27]。

EBOV 感染起病急，潜伏期一般为 8 至 10 天 (少数达 2 至 21 天)，病例早期常有非特异性发热、厌食、乏力，可伴肌肉疼痛、寒颤、精神萎靡等症状，病后 5-7 天在面、颈、躯干和手臂等部位出现弥漫性红色斑丘疹，存活病例斑丘疹会自行脱落。EBOV 病例早期白细胞减少 (1000cells/ μ L，后期可因合并细菌感染引起白细胞计数的升高)，淋巴细胞减少，蛋白尿呈阳性，随着病程进展，出现中性粒细胞升高和核左移，血小板计数降低 (50000-100000cells/ μ L)。肝细胞受损导致肝功能异常，引起天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高，且 AST 升高幅度明显大于 ALT，在胰腺感染的情

况下，血淀粉酶增高，发生 DIC 后凝血功能障碍，凝血酶原（PT）和部分凝血活酶（PTT）时间延长，血液中纤维蛋白降解产物量升高^[2]。病后 5 天部分病例可出现水样腹泻、恶心、呕吐、腹痛，还可出现胸痛、气短、头痛、意识模糊和结膜充血，个别病例可伴癫痫和脑水肿。病程后期部分病例发生皮肤出血点、瘀斑、紫癜、血疱、牙龈出血、鼻出血、月经血量过多、尿血、便血、呕血、颅内出血和肝脾等器官血肿^[2]。死亡病例一般在病程早期即出现严重上述症状，常在 6-16 天伴多器官衰竭和感染性休克等并发症而死亡^[2]。

3.2 核酸检测对 EBOV 的实验室诊断主要依靠检测宿主特异性的免疫反应（特异性 IgM、IgG 抗体）和检测病毒颗粒或病毒颗粒组成成分（抗原、核酸），对病毒更深入的研究则依赖于基因组序列的分析。血液中病毒抗原和核酸的最佳检测时间在发病后的第 3 天到 7-16 天。目前 Real time RT-PCR 法（荧光探针法）检测病毒核酸及 ELISA 法检测病毒抗原是急性期感染最基本的检测方法，传统 RT-PCR 因易出现污染，较少用于实际实验室病例检测，但可以获得病毒基因序列。2014 年《Science》发表的报告称，已经完成了对西非 EBOV 的全基因组测序，分析显示病毒是过去 10 年中从中部非洲传入的，引发此次疫情的病毒可能先由果蝠传给人^[28]。Real time RT-PCR 检测病毒核酸是目前早期诊断、早期发现埃博拉出血热病例的主要方法，需在 BSL-3 实验室生物安全柜内用裂解液（异硫氰酸胍盐类化学物质）将标本充分裂解，病毒蛋白变性后，完成病毒 RNA 提取，对 RNA 样品管外表面彻底消毒后，可在 BSL-3 实验室以外的区域进行扩增。在进行感染性材料试验操作时，每次标本份数不宜过多，每份标本量不宜过大^[29]。

为提高核酸检测的敏感性和特异性，中国疾病预防控制中心快速反应，第一时间研制出针对 EBOV 2 个不同基因的 Real time RT-PCR 检测试剂，该试剂已成功用于国内埃博拉出血热留观病例的筛查，同时在我国援非检测队（移动 BSL-3 实验室）对塞拉利昂疫区埃博拉出血热疑似病例的确诊检测中发挥了至关重要的作用。在病例筛查时，任一基因检测阳性均可判为 EBOV 感染，在确诊病例出院时，需针对 2 个基因的检测同时阴性，才可判定为阴性。需注意的是发病后 3 天内，病例血标本中 EBOV 核酸检出率低，检测阴性不能完全排除感染，应结合病例的流行病学史和临床表现进行综合判断^[29]。

3.3 免疫学检测、病毒分离由于埃博拉出血热有高滴度病毒血症，可采用 ELISA、IFA 等方法检测血清及组织匀浆中病毒抗原，病毒抗原阳性可确诊。发

病 3 天内，血标本中 EBOV 抗原检出率低，阴性不能完全排除感染^[29]。

捕获法 ELISA 检测 IgM 或直接 ELISA 法检测 IgG 或 IgM 是检测病毒特异性抗体的主要方法，IgM 抗体在出现临床症状后的第二天即可检测出，可一直持续到感染后的第 30-168 天，IgG 抗体在出现临床症状后的第 6-18 天即可检测出，可持续数年，见图 1。IgM 或 IgG 抗体滴度升高，对于实验室诊断具有重要的价值，双份血 IgM 滴度降低或者 IgG 滴度升高（4 倍增长），或者同时 IgM 滴度降低、IgG 滴度升高，均可高度提示新近感染^[2]。

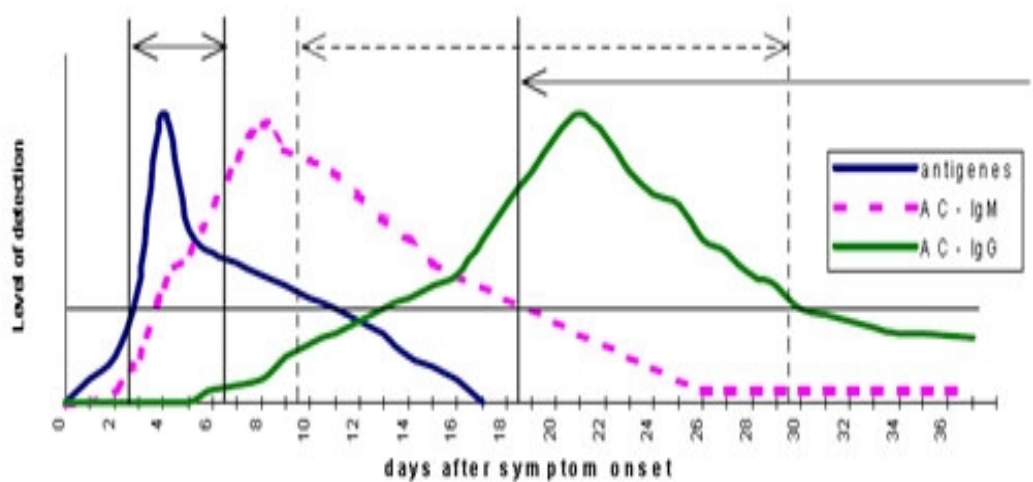


图 1 埃博拉病人抗原抗体反应

免疫组化、Real-time RT-PCR、病毒分离等方法可对死亡个体做回顾性诊断。EBOV 的分离培养一般采集病例发病 7 天内的血清标本，通常采用 Vero、Hela、BHK、人胚肺纤维母细胞等进行病毒分离，在病毒感染细胞后 7h，培养物中可检测到病毒 RNA，18h 达高峰，48h 后镜下可见细胞病变，7-8 天后细胞变圆、皱缩，染色可见细胞内病毒包含体。有研究表明，EBOV 病例血液 RNA 核酸检测阴性后的第 9 天，尿液中仍可分离到病毒，汗液即使 RNA 阳性，但分离不到病毒^[30]。

3.4 生物安全防护与标本的采集、包装、运输在对埃博拉病例进行流行病学调查、标本采集和实验室检测时，工作人员应穿戴遮盖全身的个人防护装备（PPE），包括防渗漏防护服、N95 或以上口罩、护目镜、面具、手套等，在感染性标本的离心、较大量标本（≥10 mL）的分装处理时最好应佩戴正压头盔或正压防护服，离心时应使用带密封盖的转头，将标本装入或取出离心管时应在

生物安全柜内进行。实验过程中产生的医疗废物，应按照国家《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》等相关规定及时处理。实验活动发生意外时，应及时启动应急预案。实验人员有体表开放式伤口时不宜参加实验操作^[29]。

WHO 对埃博拉病人标本的采集建议是对存活病例的采集用 EDTA 塑料采血管，采集全血($\geq 4\text{mL}$)，死亡病例或无法采血的儿童病例采集咽拭子，对存活病例不建议采集咽拭子，咽拭子的采集由经专业训练的人员进行^[27]。英国卫生署的对埃博拉病人采样的建议是使用 EDTA 采血管采集最少 4.5mL 血清或用带血清分离胶的采血管采集最少 4.5mL 全血，尿液标本也可采集，但需尽快检测^[31]。美国疾病预防控制中心推荐是保存在 EDTA 抗凝采血管中的全血是首选($\geq 4\text{mL}$)，其次是保存聚茴香脑硫酸钠(SPS)、柠檬酸采血管或促凝采血管也可以^[32]。而中国疾病预防控制中心推荐的是用无菌分离胶真空促凝管采集静脉血，每管 3mL^[29]。

EBOV 标本包装、运输容器及包装材料应当达到国际民航组织《危险物品航空安全运输技术细则》(Doc9284 包装说明 PI602)规定的 A 类包装标准^[33]。如本国或本地区没有相应级别的实验室，可将标本寄到 WHO 埃博拉检测参比实验室或其他具有相应检测能力的实验室进行。

4 展望

EBOV 的生物学和病原学特征在过去几十年内取得了实质性的研究进展，在快速诊断、临床救治方面取得了较大成果，疫苗研制现也进入临床试验阶段。但是不同型别的 EBOV 在生态学、遗传学、基因组差异、致病机制、病理生理反应、宿主免疫反应、药物治疗、疫苗研制等方面仍有许多科学问题不明，有待进一步阐明。随着经济的全球化，世界各国都存在发生输入性埃博拉病例的风险，但在公共卫生资源良好、卫生应急体系完善的国家发生大规模暴发的可能性极小。

参考文献:

- [1] Sanchez A, Geisbert TW, Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses[M]. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 1409–1448.
- [2] Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. The Lancet, 2011, 377(9768): 849–62.
- [3] WHO. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Bull World Health Organ, 1978, 56: 247–70.
- [4] 李昱, 任翔, 刘翟, 等. 埃博拉病毒病: 流行病学、生态学、诊断、治疗及控制[J]. 科技导

报, 2014, 32(24): 15-24.

[5] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html>

[6] <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/en/>

[7] Kiley MP, Bowen ET, Eddy GA, et al. Filoviridae: a taxonomic home for Marburg and Ebola viruses[J]? Intervirology, 1982, 18: 24–32.

[8] Feldmann H. Ebola-A Growing Threat[J]. N Engl J Med 2014, 371:1375-1378.

[9] Muhlberger E, Weik M, Volchkov VE, et al. Comparison of the transcription and replication strategies of Marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems [J]. J Virol 1999, 73: 2333–2342.

[10] Basler CF, Wang X, Muhlberger E, et al. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist[J]. Proc Natl Acad Sci 2000, 97: 12289–12294.

[11] Cheng Y, Li Y, Yu HJ. Ebola virus disease: general characteristics, thoughts, and perspectives [J]. Biomed Environ Sci, 2014, 27(8): 651-653.

[12] Noda T, Sagara H, Suzuki E, et al. Ebola virus VP40 drives the formation of virus-like filamentous particles along with GP[J]. J Virol 2002, 76: 4855–4865.

[13] Reid SP, Leung LW, Hartman AL, et al. Ebola virus VP24 binds karyopherin alpha1 and blocks STAT1 nuclear accumulation[J]. J Virol 2006, 80: 5156–5167.

[14] Sievert R, Shu HL, Slenczka W, et al. On the etiology of an unknown human infection originating from monkeys[J]. Dtsch Med Wochenschr 1967, 92: 2341–2343.

[15] WHO. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976[J]. Bull World Health Organ 1978, 56: 247–270.

[16] WHO. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976[J]. Bull World Health Organ 1978, 56: 271–293.

[17] Le Guenno B, Formenty P, Wyers M, et al. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus[J]. The Lancet 1995, 345: 1271-1274.

[18] Wamala JF, Lukwago L, Malimbo M, et al. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007–2008[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(7): 1087-1092.

[19] Jahrling PB, Geisbert TW, Johnson ED, et al. Preliminary report: Isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA[J]. The Lancet, 1990, 335: 502-505.

[20] Barrette R W, Metwally S A, Rowland J M, et al. Discovery of swine as a host for the Reston ebola virus [J]. Science, 2009, 325: 204-206.

[21] Miranda ME, White ME, Dayrit MM, et al. Seroepidemiological study of filovirus related to Ebola in the Philippines. [J]. The Lancet, 1991, 337: 425-426.

[22] Pan YY, Zhang W, Cui L, et al. Reston virus in domestic pigs in China[J]. Arch Virol, 2014, 159(5):1129-1132.

[23] Geisbert TW, Hensley LE, Larsen T, et al. Pathogenesis of Ebola haemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection[J]. Am J Pathol 2003, 163: 2347-2370.

[24] Villinger F, Rollin PE, Brar SS, 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: S188-191.

[25] Heinz F, Thomas W G. Ebola haemorrhagic fever[J]. The Lancet, 2011, 377: 849-862.

[26] Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea [J]. N Engl J Med, 2015, 372:40-47.

- [27]WHO, Laboratory diagnosis of Ebola virus disease. 19 September 2014. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/134009/1/WHO_EVD_GUIDANCE_LAB_14.1_eng.pdf)
- [28]Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak[J]. Science. 2014,345(6202):1369-1372.
- [29] 埃博拉出血热实验室检测方案（第三版，2014年11月5日），中国疾病预防控制中心.
- [30]Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia[J]. N Engl J Med. 2014,371(25):2394-2401.
- [31]Microbiology Services VHF Sample Testing Advice.
(https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/406062/PHE_Microbiology_Services_VHF_Sample_Testing_Advice_200215.pdf)
- [32] Guidance for Collection, Transport and Submission of Specimens for Ebola Virus Testing.(<http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/laboratories/specimens.html>)
- [33]Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances.(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78075/1/WHO_HSE_GCR_2012.12_eng.pdf?ua=1)
- [34] 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.
- [35]程颖，刘军，李昱，等.埃博拉病毒病：病原学、致病机制、治疗与疫苗研究进展[J].科学通报，2014，59 (30):2889-2899.