

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2025.09.010

· 综 述 ·

基孔肯雅病毒基因组演化与致病机制研究现状及展望

何嘉炜¹ 叶剑锋² 黄梓轩¹ 李沛桢³ 杨巧玉⁴ 饶从强⁵

【摘要】 基孔肯雅病毒 (CHIKV) 作为重要的人畜共患病毒之一, 因其全球传播范围扩大和致病性的多样性而备受关注。本文系统综述了 CHIKV 的基因组结构、变异特征及其与地理谱系的关联, 重点阐述了 3' 非翻译区 (3'UTR) 重复序列调控病毒宿主适应性的 RNA 重组机制。病毒复制复合体的结构及功能, 尤其是非结构蛋白 (nsPs) 与宿主因子 (如 Musashi 家族蛋白) 的相互作用, 为病毒复制调控提供了新的视角。此外, 围绕病毒 nsPs 参与免疫逃逸及宿主免疫响应特点, 深刻揭示了病毒-宿主的复杂相互作用网络。致病机制部分, 涵盖急性免疫炎症反应与慢性关节病理的分子免疫基础, 结合病毒遗传多样性对传播能力及致病性的影响, 解读了关键结构蛋白突变如何促进病毒适应不同蚊媒及宿主。流行病学分析强调病毒基因组监测对疫情预警与控制的重要性, 并总结了近年来利用高通量组学、结构生物学和基因编辑技术推动 CHIKV 机制研究的进展。最后, 本文展望了基于病毒基因组靶点的抗病毒策略及亚单位疫苗开发的技术路径和关键挑战, 为今后 CHIKV 的预防和治疗提供理论指导及实践依据。

【关键词】 基孔肯雅病毒 基因组演化 复制机制 病毒致病性 免疫逃逸 疫苗研发

基孔肯雅病毒 (chikungunya virus, CHIKV) 作为一种由蚊媒传播的甲病毒属成员, 自 1952 年在坦桑尼亚首次被分离鉴定以来, 已逐渐成为全球公共卫生领域的重要威胁^[1]。其命名源于当地语言 "Chikungunya", 意为 "弯腰跛行", 生动描述了病毒感染后引发的剧烈关节疼痛症状, 这种特征性表现也使其与登革热、寨卡病毒等其他蚊媒传染病形成显著区分。

近二十年来, CHIKV 的流行态势呈现出全球化扩张的严峻趋势^[2]。2004~2006 年印度洋群岛爆发的大规模疫情首次引发国际社会广泛关注, 随后病毒逐步扩散至亚洲、欧洲、美洲及非洲的多个国家和地区, 累计报告病例数超过百万^[3]。该病毒传播范围急剧扩大, 与病毒基因组的适应性变异密切相关, 尤其是包膜糖蛋白 E1-A226V 突变, 显著增强了病毒在白纹伊蚊中的传播能力, 而该蚊种在温带及亚热带地区的广泛分布, 为病毒突破传统地理界限提供了关键条件。

CHIKV 感染的临床表型具有显著多样性, 从无症状感染到急性发热伴剧烈关节痛, 部分患者可发展为持续数月甚至数年的慢性关节炎, 严重影

响生活质量。在免疫功能低下人群 (如老年人、慢性病患者) 中, 还可能出现神经系统并发症、心血管功能障碍等重症表现, 甚至导致死亡。这种致病性差异不仅与宿主个体差异相关, 更与病毒株的遗传多样性存在密切关联, 不同地理谱系在传播能力和致病特征上表现出显著分化。从分子生物学层面看, CHIKV 的单链正义 RNA 基因组 (约 12 kb) 蕴含着复杂的调控机制。其 3' 非翻译区 (3'UTR) 的重复序列通过 RNA 重组动态调整, 实现对哺乳动物与蚊媒宿主的适应性切换; 非结构蛋白 (nsPs) 构成的复制复合体通过重塑宿主细胞膜形成特殊复制场所, 同时借助与宿主因子 (如 Musashi 家族蛋白) 的相互作用调控病毒复制; 而病毒编码的 nsPs 与结构蛋白则通过多层次策略逃避免疫系统识别, 为持续感染创造条件。这些分子机制的解析, 不仅是理解病毒生命周期的核心, 更是开发针对性防控手段的基础。

尽管 CHIKV 研究已取得诸多进展, 但其全球流行的威胁仍在持续。一方面, 气候变化导致蚊媒活动范围扩大, 增加了病毒传播风险; 另一方面, 病毒基因组的快速演化可能引发新的流行株

作者单位:¹ 东莞市松山湖中心医院急诊科;² 心血管内科;³ 中医科;⁴ 骨科, 广东 东莞 523326

⁵ 东莞市第八人民医院骨科, 广东 东莞 523321

通信作者: 何嘉炜, E-mail: 912957575@qq.com

出现。目前,针对 CHIKV 的特异性抗病毒药物仍未上市,疫苗研发虽进入临床试验阶段,但面临免疫持久性、株系交叉保护等挑战。因此,系统梳理 CHIKV 的基因组演化规律、复制机制、致病特征及病毒-宿主相互作用网络,对于推动基础研究向临床应用转化具有重要意义。

本文旨在整合近年来 CHIKV 研究的关键进展,从基因组结构与变异、复制调控机制、免疫逃逸策略、致病分子基础到流行病学特征进行全面综述,并探讨高通量组学、结构生物学等技术在领域的应用前景,最终为抗病毒药物开发和疫苗设计提供理论依据,为全球 CHIKV 防控策略的制定提供科学参考。

1 CHIKV 的生物学特性与基因组结构

1.1 CHIKV 的分类与基因组构成

CHIKV 属于甲病毒属 (Alphavirus), 是旧世界甲病毒的成员。其基因组为约 12 kb 的单链正义 RNA, 具有 5' 端的 Cap (0) 结构和 3' 端的 poly (A) 尾, 其中 Cap (0) 结构的 5' 端第一个核苷酸未甲基化, 且多聚腺苷酸化过程发生在细胞质中, 不依赖核内的多聚腺苷酸化机制^[4]。CHIKV 基因组包含多个顺式作用序列元件 (cis-acting sequence elements, CSE), 这些元件协同调控病毒基因组的复制、转录及包装过程。例如, 3' 端的 CSE 位于 poly (A) 尾上游, 作为负链 RNA 合成的启动子, 其突变会削弱 RNA 复制能力; 亚基因组 RNA (SG RNA) 启动子位于 SG RNA 起始位点上下游约 19 个核苷酸范围内, 部分重叠于 nsP4 的编码区, 可调节 SG RNA 的合成效率。3' UTR 含有重复序列元件 (repeating sequence elements, RSEs), 虽具体功能尚未完全明确, 但实验数据表明其参与病毒与蚊虫细胞特异性因子的相互作用及对蚊虫传播的适应。5' 非

翻译区 (5' UTR) 序列保守性较低, 但均以 AU 为起始二核苷酸, 且前 25 个核苷酸预测形成茎环结构, 该结构通过保护 Cap (0) 避免被宿主干扰素诱导蛋白 IFIT1 识别, 使病毒 RNA 翻译抵抗宿主抗病毒反应。此外, CHIKV 的包装信号位于 nsP2 编码区的 nt 2 500 至 3 100 之间, 由多个茎环结构组成, 其中含特定的 GGG 序列, 该区域决定了基因组 RNA 选择性包装进入病毒颗粒。总体而言, CHIKV 的基因组结构特征与其他甲病毒类似, 包含多个功能明确的非编码区和开放阅读框。

1.2 基因组变异与地理流行株谱系

CHIKV 不同地理流行株的基因组变异是其传播和演化的重要分子基础, 其中 3' UTR 的结构变异尤为关键。该区域包含的直接重复序列 (DRs) 拷贝数在不同病毒谱系中存在显著变化, 这种 DR 的增减通过 RNA 重组机制实现, 是病毒适应宿主转换的核心^[5]。具体而言, 3' UTR 中富含 AU 的区域、互补序列形成的发夹结构及复杂 Y 型 RNA 结构 (SLY) 等特征, 作为 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp) 模板切换的热点, 促进了 DR 序列的重组。宿主选择压力对 DR 数量具有动态调控作用: 在哺乳动物细胞中, 缺失 DR 的 3' UTR 变异体频繁出现并占优势; 而在蚊媒体内, 携带更多 DR 拷贝的长 3' UTR 变异体成为主流, 以保证病毒的复制适应性。体外传代实验及对斑纹蚊的口服感染研究进一步证实, 病毒在哺乳动物细胞培养中倾向于产生 3' UTR 缺失变异, 在蚊媒中则发生 DR 重复增加的插入变异, 这一过程通过 RdRp 模板切换的 RNA 重组完成^[5]。这种 DR 数量的平衡调节使病毒群体能够根据宿主环境获得选择优势, 维持跨种传播的适应性。值得注意的是, 不同地理流行株在 3' UTR 结构上存在差异, 这种结构差异直接影响病毒的传播能力和演化潜力, 是各谱系在特定地理区域流行和扩散的重要分子机制 (见表 1)。

表 1 CHIKV 主要地理谱系特征及差异

地理谱系	关键基因组特征	传播媒介适应性	致病性特点	主要流行区域
亚洲城市系 (AsU) ^[6-8]	3' UTR 结构较稳定, 无 E1-A226V 突变	主要适应埃及伊蚊	症状相对较轻, 慢性关节炎发生率中等	亚洲各国 (如印度、东南亚地区)
东-中-南非系 (ECSA) ^[6,9,10]	3' UTR 重复序列变异丰富, 易出现 E1-K211E 等突变	可适应埃及伊蚊及白纹伊蚊	急性症状明显, 部分株系慢性关节炎风险较高	非洲东部、中部及南部, 输入性病例涉及全球多地
印度洋系 (IOL, ECSA 后裔) ^[6,7,11,12]	存在 E1-A226V 突变, 3' UTR 重组活跃	高效适应白纹伊蚊, 传播能力强	急性关节痛剧烈, 慢性化比例较高	印度洋群岛、印度、意大利等温带及亚热带地区
西非系 (WA) ^[6,10]	基因组序列相对保守, 3' UTR 结构独特	媒介适应性研究较少	致病性特征待深入研究	西非地区

1.3 基因组重复序列及 RNA 重组机制 CHIKV 基因组 3'UTR 包含 DRs, 其复制数量在不同病毒谱系中存在差异, 这一特征与病毒的自然进化及宿主适应过程密切相关。RdRp 介导的模板切换机制是促进病毒 RNA 重组的关键, 该过程主要发生在 3'UTR 的特定 AU 富集序列及结构性 RNA 元素 (如发卡结构和 Y 形结构 SLY) 处, 通过这种机制可导致 DR 复制的获得或缺失。RNA 重组被认为是病毒维持基因组完整性及适应不同宿主 (哺乳动物和蚊虫) 环境的核心过程, 尤其在宿主转换时, 3'UTR 架构可通过 DR 重复序列的增减进行动态调整以适应新的宿主环境。实验证据显示, 携带 3'UTR 大量 DR 重复序列的野生型病毒在哺乳动物细胞中易产生 3'UTR 缺失变异体, 而这些缺失变异体在蚊虫体内感染时则被携带较多 DR 的插入变异体替代, 表明 RNA 重组通过模板切换产生的变异有助于提高病毒在不同宿主中的适应性^[5]。进一步研究发现, 消除 DR 重复序列或破坏 SLY 结构会显著减少 3'UTR 变异体的多样性, 证实 3'UTR 中的 DR 及其特定 RNA 结构是促进 RNA 重组和保证病毒适应性的重要遗传元素^[5]。

2 CHIKV 的复制机制与病毒-宿主相互作用

2.1 病毒复制复合体的结构与功能 CHIKV 的病毒 RNA 基因组复制发生在特殊的膜相关复制器官 (ROs) 或囊泡中, 这些囊泡包含病毒复制复合体。CHIKV nsPs (如 nsP1、nsP2、nsP3、nsP4) 通过多顺反子前体蛋白 P1234 的蛋白水解后分别发挥作用, 组装成复制复合体; 其中 nsP1 作为甲基转移酶兼甲基鸟苷转移酶, 负责病毒 RNA 5'帽结构的合成以及复制复合体锚定至质膜的功能, 形成一个由十二聚体 nsP1 环组成的蛋白质孔径约 14 nm 的通道, 该结构维持了复制仓的形态并保证新合成病毒 RNA 通过该孔输送至胞质进行翻译或组装。通过冷冻电子显微镜及亚断层平均技术观察到, CHIKV ROs 作为与质膜连通的单膜球体存在, 大小不一 (直径从 40 nm 到超过 140 nm), 囊泡内填充有高度压缩的双链 RNA, 显示出动态的 RNA 复制活性; 其颈部存在冠状蛋白复合体结构, 包括膜结合的 nsP1 十二聚体环和穿通孔道, 孔内有由 nsP2 和 nsP4 组成的中间棒状密度, 胞质侧还有一个三层堆叠的桶状结构, 疑似含有 nsP3 和其他细

胞因子, 构成了复制复合体的冠状组织^[13]。大多数 CHIKV ROs 主要维持在质膜上并持续增长, 表现出持续的病毒 RNA 合成和转录活性, 通过颈部复合体向细胞质输出 RNA, 部分较大的 ROs 旁可见导出 RNA 丝状密度, 有时该 RNA 被核糖体包裹提示局部有翻译活动; 相较之下, 尺寸较小且均一的 ROs 偶有被内吞形成细胞病理性空泡 (CPV-I), 内吞过程受时间调控, 且 CPV 附近出现仅在感染细胞中观察到的不明功能蜂窝状结构。

2.2 宿主因子在病毒复制中的调控作用 宿主细胞因子在 CHIKV 复制过程中发挥重要调控作用, 其中 Musashi RNA 结合蛋白家族的调控机制近年受到关注。研究首次发现, 宿主细胞 Musashi RNA 结合蛋白-2 (MSI-2) 作为 CHIKV 复制的关键促病毒因子, 其表达缺失或小分子抑制均可显著影响病毒基因组复制^[14]。机制研究表明, MSI-2 通过特异性结合 CHIKV 基因组 5' UTR 内 63 AUUAAU 68 序列实现对病毒复制的调控, 该序列与 Musashi 蛋白的 RNA 结合保守模体高度同源, 且位于两个必需 RNA 二级结构之间, 靠近 ORF-1 启动密码子, 提示其在病毒基因组复制起始中可能具有重要定位意义。电泳迁移率转移实验 (EMSA) 进一步证实了 MSI-2 与 5' UTR 特定位点的特异性结合, 而将 63 AUUAAU 68 序列突变为 63 CAACUU 68 后, MSI-2 的结合能力显著减弱, 导致病毒基因组复制受到抑制并阻止突变病毒的复活, 直接验证了该结合位点的功能重要性^[14]。针对 MSI 蛋白的干预研究显示, 小分子抑制剂 Ro 08-2750 (可同时抑制 MSI-1 和 MSI-2) 在无细胞毒剂量下能显著降低 CHIKV 感染细胞中的病毒产生, 且其抑制作用特异性针对病毒基因组复制过程而非翻译阶段, 这一结论在转基因芯片、亚基因复制子及转补偿实验系统中均得到验证。此外, MSI 家族的另一成员 MSI-1 在多种细胞系中同样表现出对 CHIKV 复制的促病毒作用, 且 MSI-1 与 MSI-2 的功能存在冗余性——同时敲低两者可对病毒复制产生协同抑制效应, 表明 Musashi 蛋白家族通过直接与病毒 RNA 结合共同调控 CHIKV 基因组复制, 提示该家族成员是潜在的抗病毒干预新靶点^[14]。

2.3 病毒复制与免疫逃逸机制 CHIKV nsPs 在病毒复制和逃避免疫应答中发挥关键作用, 尤其是 nsP2、nsP3 和 nsP1 参与免疫逃逸^[15]。nsP2 蛋白能转入细胞核, 引导 RNA 聚合酶 II 催化亚单位 Rpb1

的蛋白酶体降解,从而阻断宿主细胞基因转录,抑制抗病毒基因表达,助力病毒规避先天免疫反应;此外,nsP2还能阻断干扰素信号通路,通过促进信号转导和转录激活因子1(STAT1)从细胞核再输出至细胞质,抑制干扰素介导的抗病毒反应。nsP3含有macrodomain(MD),具备ADP-核糖基转移酶活性,能够去除nsP2的单ADP-核糖化修饰,维持nsP2活性,间接协助病毒逃避宿主的ADP-核糖转移酶介导的抗病毒作用;同时,nsP3通过与宿主G3BP蛋白结合,解散细胞应激颗粒(SGs),阻断宿主抗病毒蛋白合成的应激反应;其超变区能够与多种宿主蛋白相互作用(如G3BP、FHL1等),形成复合物,调控病毒复制复合体组装及病毒复制,也可能通过介导细胞质中nsP3颗粒的形成来辅助免疫逃避,阻断抗病毒细胞应激反应及促进病毒持久感染^[16-22]。nsP1则通过与细胞环化GMP-AMP合酶(cGAS)相互作用,抑制cGAS-STING信号通路,干扰宿主I型干扰素的产生,进一步促进病毒逃避宿主免疫防御。

CHIKV感染后,病毒RNA被宿主的模式识别受体(如TLR3、TLR7、TLR8和RIG-I样受体)识别,激活干扰素调节因子(IRFs)和NF- κ B,诱导I型干扰素(IFN)及干扰素刺激基因(ISGs)的产生,启动抗病毒反应;而病毒nsPs的表达启动了病毒复制,同时可借助其蛋白调控宿主免疫反应实现逃逸^[23]。此外,CHIKV能部分逃避CD₈⁺T细胞介导的免疫清除,维持关节组织的持续感染,表现为CD₈⁺T细胞功能耗竭特征,如细胞毒颗粒(颗粒酶B、穿孔素)表达降低;同时,CHIKV感染诱导的促炎颗粒酶A(GZMA)产生与病毒载量和疾病严重性相关,参与免疫病理过程,从而促进免疫逃逸和持续炎症。

3 CHIKV的致病机制及临床表现

3.1 急性期病理机制与临床症状 CHIKV感染急性期的病理机制主要涉及病毒诱导的免疫应答失衡与炎症反应过度激活。病毒可感染表皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞,其复制过程诱发细胞病变效应及凋亡,而诱导细胞凋亡可能是病毒规避宿主免疫系统的策略之一;同时,血清中病毒载量可决定促炎症细胞因子的特异性表达模式,细胞因子的异常表达及细胞凋亡与组织破

坏相关的临床症状密切关联,并影响疾病严重程度^[24]。进一步研究表明,急性期免疫系统激活表现为炎症小体活化下游因子(如IL-18和IL-1 β)水平的显著升高,这与患者关节肿胀和炎症直接相关;小鼠模型中,炎症小体抑制剂能有效减轻病毒诱导的关节肿胀、骨质流失及肌炎,证实炎症反应在急性病理过程中的关键作用。此外,CD₄⁺T细胞参与关节炎症的发生,同时病毒特异性抗体快速产生以协助控制血液和组织中的病毒载量,提示急性期免疫反应兼具保护作用与病理性炎症效应^[25]。

急性期典型临床表现以发热、关节痛和皮疹为主要特征。患者通常突发39~40℃高热,伴头痛、疲乏、肌痛、恶心、呕吐等全身症状;部分患者呈现双峰热型,第二峰热通常低于第一峰,持续3~5天后退热。关节痛表现为对称性累及远端关节(如掌关节、腕关节、肘关节、肩关节、膝关节和踝关节)的剧烈疼痛,可因脊椎剧痛导致弯腰畸形,1~3周内多可缓解,但10%~60%的病例会出现持续性关节痛,可能持续数周至数年,老年人及有既往关节病史者慢性关节病风险更高。与登革热病毒等其他节肢动物传播病毒相比,CHIKV感染所致关节痛更为明显且持久^[26]。皮疹多在发病后2~5天出现,约80%的患者累及躯干、四肢伸展侧、手掌和足底,表现为斑疹、丘疹或紫癜,伴瘙痒,数天后消退,可伴轻微脱屑或无疤痕及色素沉着^[27]。其他常见症状包括结膜炎、口腔溃疡、淋巴结肿大等;儿童患者还可能出现牙龈出血和鼻出血,成人少见,而儿童感染还可引起脑炎、脑膜炎和高热惊厥等神经系统损害,老年患者则可能因基础疾病出现神经系统和心血管系统并发症,存在一定死亡风险。

3.2 慢性关节症状的分子和免疫学机制 CHIKV导致的慢性关节炎机制复杂,目前研究认为其很可能是免疫系统诱发自身免疫反应和(或)病毒在关节相关组织中持续存在的结果^[28]。病毒持续存在方面,在慢性CHIKV感染患者的关节组织和肌肉组织中检测到了病毒抗原,且伴随免疫细胞浸润,包括CD₄⁺和CD₈⁺T细胞、自然杀伤细胞及巨噬细胞,提示病毒在局部组织中持续存在与免疫反应紊乱密切相关。免疫调节失衡是另一重要机制,表现为激活的CD₈⁺T细胞增多、调节性T细胞(Treg)数量降低或功能异常,且慢性CHIKV感染

患者的T细胞对病毒不同抗原的识别模式与恢复患者存在差异，显示免疫调控网络的失衡；同时，患者血清和关节液中多种炎症细胞因子如IL-6、GM-CSF、IL-1 α 、IL-15、CCL2、CXCL9、CXCL10及IFN- α 等持续高表达，维持了慢性炎症环境。关于自身免疫机制，尽管动物模型显示病毒持续复制与慢性炎症相关，但临床资料表明，类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体等自身免疫标志物在大多数慢性CHIKV患者中普遍低水平或阴性，提示自身免疫可能仅在部分个体中参与慢性关节病理过程^[7]。

3.3 病毒遗传变异与致病性的关联 CHIKV的遗传变异是导致其致病性差异和临床表现多样性的重要分子基础。病毒的遗传多样性主要体现在四个主要谱系：AsU、ECSA、WA和IOL，这些谱系不仅在核苷酸和氨基酸序列上存在差异，其3'UTR的长度和组成差异还对病毒在蚊媒中的复制和适应具有重要影响。不同亚型或株系的基因组变异进一步与病毒的传播性和流行特征相关，例如深圳分离的两株CHIKV（SZ_20101028和SZ_2012-0702）分别属于IOL亚型（ECSA型后裔）和AsU，二者在空间和遗传上存在明显差异，提示基因组

变异可能影响病毒的宿主适应性和致病能力^[23]。其中，SZ_20101028株与2010年东莞疫情毒株亲源性高达99%，其基因组多态性与流行株系的分型和传播路径密切相关，为理解病毒致病力提供了分子基础^[8]。

包膜糖蛋白（E1、E2）的突变是CHIKV遗传变异影响致病性的关键环节，尤其在传播媒介适应性方面表现显著。2005~2006年印度洋群岛La Réunion岛爆发的CHIKV变异株中，E1糖蛋白上的A226V单点突变显著增强了病毒通过白纹伊蚊的传播能力，成为病毒适应新传播媒介的经典范例。此外，E2-L210Q突变可增强CHIKV在白纹伊蚊中的适应性，而E1-K211E和E2-V264A突变则能提高病毒通过埃及伊蚊传播的感染性^[6, 29-32]。中国云南省输入性CHIKV株YN0627（ECSA谱系）的研究也证实了这一点，该毒株虽未发现E1-A226V突变，但存在E1-K211E和E2-V264A突变，这两个突变被证明可显著增加病毒感染埃及伊蚊后的滴度，且云南省内埃及伊蚊分布的扩张趋势与该病毒株对媒介适应性的增强密切相关，进而可能影响其传播力和致病能力^[9, 33]（见表2）。

表2 CHIKV关键蛋白突变及功能影响

蛋白	突变位点	功能影响	相关研究证据
E1糖蛋白 ^[6, 11, 29]	A226V	增强对白纹伊蚊中肠细胞的感染能力，降低对胆固醇的依赖	2005~2006年印度洋群岛疫情株中发现，使白纹伊蚊半数感染量降低100倍
E1糖蛋白 ^[9, 10, 33]	K211E	提高对埃及伊蚊的感染性，与亚洲及ECSA谱系适应性相关	中国云南输入株YN0627及重庆输入株CHIK1801中检测到
E1糖蛋白 ^[12]	I317V、M269V	增强对白纹伊蚊的传播能力，无需A226V突变即可适应	2017年意大利IOL基因型变异株中发现
E2糖蛋白 ^[6, 12]	L210Q	提升携带E1-A226V突变病毒对白纹伊蚊的感染力	2009年印度疫情株中发现
E2糖蛋白 ^[9, 10]	V264A	增强对埃及伊蚊的感染性，与病毒传播范围扩展相关	云南YN0627株及重庆CHIK1801株中存在
E2糖蛋白 ^[12, 34]	T312M	辅助病毒适应白纹伊蚊，参与包膜蛋白与宿主受体互作	意大利IOL变异株中发现

包膜蛋白突变还通过影响病毒与宿主受体的相互作用直接调控致病性。CHIKV包膜糖蛋白E2是病毒与宿主细胞受体相互作用的关键靶点，其与宿主受体MXRA8的结合对病毒侵入和致病性具有决定作用，阻断E2-MXRA8相互作用可降低病毒在小鼠关节组织中的复制和炎症反应^[35]。不同遗传背景和突变的病毒株在糖胺聚糖（如硫酸肝素）依赖性结合和受体利用上存在差异，这些变异影响病毒的细胞范围、感染效率及免疫逃逸潜能，进一步导致临床表现的差异^[36-45]。此外，结构蛋白编码区的其他突变也参与致病性调控，如

YN0627株的E1-D284E突变被认为对病毒膜融合和组装具有重要作用，而E2-I211T突变在ECSA谱系中普遍存在，提示其可能对病毒适应该区域特定环境条件极为重要。这些遗传变异共同构成了CHIKV致病性差异的分子机制，为理解病毒的流行态势和致病规律提供了关键依据。

4 CHIKV的流行病学特征及传播机制

4.1 病毒适应性演化与蚊媒传播 CHIKV的流行范

围扩大与其对蚊媒的适应性演化密切相关, 其中病毒基因组编码包膜糖蛋白的基因突变是增强其对白纹伊蚊传播能力的核心驱动力。2004 年以来的疫情爆发中, CHIKV 出现了能够高效利用白纹伊蚊作为传播媒介的进化株, 这一适应性演化成为病毒流行范围从传统热带区域向更广泛地理区域扩展的关键原因。

CHIKV 对蚊媒的适应性主要通过包膜糖蛋白 (E1 和 E2) 的突变实现, 其中 E1 糖蛋白 226 位氨基酸由丙氨酸突变为缬氨酸 (E1-A226V) 是最关键的适应性变异。该突变首次在 2005~2006 年印度洋留尼汪岛疫情中被发现, 显著提高了病毒对白纹伊蚊中肠上皮细胞的感染能力, 其机制包括降低病毒对胆固醇的依赖, 增强病毒对白纹伊蚊的侵入能力, 且使白纹伊蚊的半数感染量降低 100 倍, 但并未影响病毒在埃及伊蚊体内的复制^[11]。值得注意的是, 在 AsU 谱系的 CHIKV 中, 由于 E1 蛋白 226 位丙氨酸 (226A) 与 98 位苏氨酸 (98T) 存在上位性互作, E1-A226V 突变并未出现, 这也解释了不同地理谱系病毒适应性差异的分子基础^[35]。在 E1-A226V 突变的基础上, CHIKV 进一步积累二次突变以增强对白纹伊蚊的适应性。例如, 2009 年在印度发现的 E2 糖蛋白 L210Q 突变 (E2-L210Q), 可显著提升携带 E1-A226V 突变病毒的白纹伊蚊的感染力, 但对埃及伊蚊的感染力无影响。类似地, E2-K252Q、E2-R198Q 等二次突变也分别使病毒在白纹伊蚊中肠的感染能力提高 7.8 倍、11.5 倍, 这些突变共同构成了病毒适应白纹伊蚊传播的分子基础^[12]。除 E1-A226V 及其二次突变外, CHIKV 还可通过其他包膜糖蛋白突变实现对白纹伊蚊的适应性。例如, 2017 年意大利出现的 IOL 基因型变异株虽未携带 E1-A226V 突变, 但通过 E1-I317V、E1-K211E、E1-M269V 及 E2-T312M 等新突变, 仍具备较强的白纹伊蚊传播能力, 提示 E1-A226V 并非病毒适应白纹伊蚊的唯一必要条件^[12]。此外, E1-K211E 和 E2-V264A 等突变还被发现可增强病毒对埃及伊蚊的感染性, 显示 CHIKV 通过多样化的基因突变谱适应不同蚊媒种群。白纹伊蚊较埃及伊蚊具有更广泛的地理分布 (温带及亚热带地区), 且具备城乡环境适应能力强、存活时间长 (4~8 周)、飞行半径较远 (400~600 m) 及蚊卵抗干燥等生态优势。CHIKV

通过上述基因突变获得对白纹伊蚊的高效传播能力后, 其流行范围得以从传统热带区域扩展至温带地区, 成为全球公共卫生的持续威胁。

4.2 病毒基因组监测与流行预警 基于基因组序列分析的病毒流行谱系追踪是 CHIKV 流行预警的关键技术手段, 其通过全基因组测序和系统发育树构建等方法, 结合流行病学及临床数据, 可有效揭示病毒的传播路径、遗传演化特征及潜在风险。以重庆口岸首次检出的输入性 CHIKV (CHIK1801) 为例, 全基因组测序分析显示其全长 11 672 nt, 与参考序列核苷酸同源率为 96.6%, 并检测到 392 个变异位点, 其中 28 个氨基酸位点发生变异且涉及结构蛋白基因区域^[10]; 系统进化分析进一步表明该毒株属于 ECSA 谱系 IOL 型分支, 与 2018~2019 年泰国分离株高度相似 (相似度最高达 99.82%), 充分证明基于基因组序列的系统发育分析能够精准追踪病毒流行谱系和来源^[10]。此外, CHIK1801 的结构蛋白中存在多处关键氨基酸突变, 如 E1 区的 K211E、D284E 以及 E2 区的 I211T 和 V264A, 这些变异与病毒对传播媒介蚊虫的适应性相关, 直接影响病毒传播能力, 提示基因组变异监测对于评估疫情风险和流行预警具有重要意义。通过对输入性病例中病毒基因组的检测和序列分析, 可为口岸 CHIKV 防控工作提供技术支持, 强调在疫情输入环节加强基因组监测有助于实现早期发现和预警, 防止病毒本地传播和流行。

5 CHIKV 研究进展与未来挑战

5.1 现有研究成果综述与不足 近年来, CHIKV 的分子生物学特征与复制机制研究取得显著进展, 明确其基因组为单股正链 RNA, 编码 nsPs 和结构蛋白两大类, nsPs 通过多级加工形成 RNA 复制复合体, 结构蛋白参与病毒组装和出芽; 病毒通过 E1/E2 糖蛋白介导受体依赖性内吞进入细胞, 随后发生膜融合及 RNA 释放, nsPs 多聚体组装形成胞膜上的复制囊泡以保护病毒 RNA 免受宿主免疫识别; 肌肉和关节组织是其主要靶组织, 病毒在这些组织中的复制引发组织损伤、炎症及慢性关节炎症状, 宿主因子 FHL1 通过与 nsP3 相互作用促进病毒在肌肉细胞中的复制并与肌肉病理相关; 此

外, 病毒可利用 Mxra8 等受体及糖胺聚糖等辅助因子入侵细胞, nsP2 通过降解 RNA 聚合酶 II 大亚基 Rpb1 和阻断 STAT1 核积累抑制宿主先天免疫应答^[15]。病毒的遗传多样性对其致病性和传播能力具有重要调控作用, 如 E1-A226V 等关键突变可显著影响病毒的复制效率、蚊媒适应性及致病表型^[35]。近期研究还发现, 细胞 RNA 结合蛋白 Musashi-2 (MSI-2) 作为关键宿主因子, 通过特异性结合 CHIKV 5'UTR 中高度保守的 63~68 核苷酸序列 (AUUAAU), 对病毒基因组的有效复制至关重要, 沉默 MSI-2 或使用小分子抑制剂 Ro 08-2750 可显著抑制病毒复制^[14]。

尽管上述研究取得显著进展, 但 CHIKV 研究仍面临多项知识挑战。在病毒复制调控方面, 复制复合体形成的具体调控机制、病毒 RNA 在慢性感染状态下的持久存在方式, 以及 MSI-2 与其他宿主因子 (如 DHX9) 如何协调调控病毒翻译与复制的时序转换等问题尚未完全阐明。病毒与宿主相互作用机制的复杂性也带来诸多未解之谜, 例如病毒对特定组织细胞的选择性复制机制、除 Mxra8 外其他细胞受体及入侵途径的分子机制, 以及病毒逃逸宿主免疫应答的完整分子网络仍需深入解析^[15, 46]。

5.2 新兴研究技术与方法展望 新兴结构生物学技术、基因编辑及高通量组学的发展为 CHIKV 研究提供了强大工具, 显著推动了对复制机制和宿主互作的理解。在结构生物学领域, 单粒子冷冻电子显微镜 (cryo-EM) 已成功应用于解析 CHIKV nsP1 的结构, 发现其膜结合后组装为具有孔状结构的十二聚体, 这一发现为阐明病毒复制复合物的构建机制和功能提供了新视角^[15]。基因编辑技术如 CRISPR/Cas9 通过基因组范围的筛选, 不仅识别出 CHIKV 入侵受体 Mxra8 及其作用机制, 还发现 FHL1 蛋白作为病毒复制所需的重要宿主因子, 极大促进了病毒感染分子机制的解析。高通量组学技术, 包括 CRISPR 基因失活筛选和蛋白质

组学分析, 进一步助力鉴定多种参与 CHIKV 感染和复制的宿主蛋白, 例如与 nsP3 互作的细胞因子, 为潜在抗病毒靶点的发现奠定基础。此外, 先进的显微成像与蛋白质-蛋白质相互作用分析技术的结合, 有助于揭示病毒复制复合物及复制泡的三维结构与组分动态, 深化对病毒重塑宿主细胞膜形成复制位点过程的认知。未来研究中, 将这些新兴技术与符合生理状态的原代细胞及动物模型相结合, 有望更深入探讨病毒复制、致病机制及 RNA 在感染组织中的持久存在机制, 为疫苗和治疗策略开发提供更坚实的理论基础。

5.3 抗病毒策略与疫苗开发的研究方向 CHIKV 基因组的抗病毒策略中, 病毒表面糖蛋白 E2 作为介导病毒入侵宿主细胞的关键蛋白, 是疫苗开发的重要靶点。针对 E2 蛋白的亚单位疫苗开发, 需经历从病毒基因序列到疫苗抗原的完整流程, 包括基于 Genbank 序列合成 E2 基因, 经聚合酶链式反应 (PCR) 扩增、克隆后在原核表达系统中进行重组蛋白表达, 并通过纯化及复性获得高纯度可溶性蛋白。蛋白表达条件的优化 (如 37 °C 诱导温度、6 h 诱导时间及 0.3 mM IPTG 浓度) 可有效提升表达效率, 为规模化制备提供技术支撑。当前 CHIKV 疫苗开发的核心问题之一是提升免疫原性, 亚单位疫苗虽具有安全性高、开发周期短及大肠杆菌表达系统成本低廉、易于大量表达等优势, 但单独使用时免疫效果有限。研究显示, 含佐剂的亚单位疫苗组在细胞免疫和体液免疫方面效果显著优于无佐剂组, 佐剂的选择与组合是提升免疫原性的关键因素, 筛选出的 A+D 组合和 B+E 组合佐剂表现出良好免疫增强效果, 可作为 CHIKV E2 亚单位疫苗开发的候选佐剂^[47] (见表 3)。未来, 基于病毒基因组靶点的亚单位疫苗因其上述优势, 将成为 CHIKV 疫苗研发的重要方向, 其从基因到抗原的完整开发流程及表达条件优化经验, 也为其他病毒亚单位疫苗的研制提供了参考^[47-51]。

表 3 CHIKV E2 亚单位疫苗佐剂组合及免疫效果^[47-51]

佐剂组合	免疫原性提升效果	优势	应用前景
A+D 组合	显著增强细胞免疫 (如 T 细胞应答) 和体液免疫 (如中和抗体滴度)	安全性高, 无明显毒副作用	可作为候选佐剂用于规模化疫苗生产
B+E 组合	体液免疫应答强烈, 中和抗体持续时间较长	与 E2 蛋白相容性好, 提升抗原稳定性	适合需长期免疫保护的场景
无佐剂	免疫效果有限, 抗体滴度低且持续时间短	制备流程简单, 成本极低	仅用于基础研究, 不适合临床应用

6 结语

CHIKV 作为一种重要的蚊媒病毒，其基因组结构复杂且功能高度特异，包含调控复制、转录和包装的多个顺式作用元件，以及介导包装选择性的特定信号序列。不同地理流行谱系呈现的 3'UTR 重复序列的动态增减，是病毒通过 RdRp 模板切换所驱动的 RNA 重组机制对宿主环境（哺乳动物与蚊媒）适应的分子基础。这种基因组可塑性体现了病毒的演化策略及跨宿主传播能力的调控机制。

在病毒复制机制方面，CHIKV 通过 nsPs 多聚体组装病毒复制复合体，定位于质膜相关的复制囊泡内部，形成高度结构化的复制场所。在这一过程中，宿主因子，特别是 Musashi RNA 结合蛋白家族，通过特异结合病毒 5'UTR 序列，实现病毒基因组复制的精准调控；这一发现为病毒复制过程中的宿主因子介导调控机制提供了新视角。同时，病毒 nsPs 通过抑制宿主基因转录、干扰干扰素信号通路以及破解宿主应激反应，构建多层次免疫逃逸网络，实现对先天免疫的有效抑制，从而保证病毒的复制和持续感染。

致病机制研究揭示，CHIKV 感染早期，病毒诱导的炎症反应及免疫激活是急性病理损伤和典型临床症状（如高热、严重关节痛和皮疹）的关键驱动因素；长期来看，病毒在关节组织的持久存在与免疫调控失衡共同促进慢性关节炎的发生，提示疾病进程与病毒持续感染及宿主免疫反应状态密切相关。而基因组遗传多样性体现为不同谱系之间的序列和结构变异，尤其是包膜糖蛋白关键突变，在病毒传播能力、媒介适应性及致病性上起决定作用，并构成病毒流行动态和临床表现差异的重要分子基础。

流行病学层面，病毒基因组驱动的适应性演化通过包膜糖蛋白突变（如 E1-A226V 及其相关二次突变），实现在不同蚊媒种群中的高效传播，推动病毒流行区域由热带向温带扩展，带来了持续的公共卫生挑战。此外，基于病毒基因组全序列的监测与系统发育分析能够精准识别病毒谱系及

传播轨迹，为流行预警和防控策略的制定提供分子证据支持。

当前研究虽在 CHIKV 基因组结构、复制机制及病毒-宿主相互作用领域取得重要进展，但关于病毒复制复合体组装的调控机制、病毒 RNA 持续存在的分子机制及宿主因子时序性调控网络仍缺乏系统阐释。新兴的结构生物学、基因编辑和高通量组学技术展现出强大的应用潜力，尤其在解析复制复合体结构、识别关键宿主因子及揭示病毒感染细胞内动态过程方面，有望推动机制研究进入更深层次。

从应用层面看，基于病毒基因组的亚单位疫苗开发已形成从基因识别、表达、纯化及免疫佐剂筛选的完整技术链，针对包膜糖蛋白 E2 的疫苗策略体现出安全性高和免疫原性提升的潜力，佐剂的合理选择成为优化疫苗免疫效果的关键。未来研究需结合病毒遗传变异对疫苗靶点和抗原设计的影响，深化抗病毒治疗和疫苗开发的精准化，以应对 CHIKV 不断变化的流行形势和病毒适应性挑战。

综上所述，CHIKV 的基因组演化、复制生物学及病毒-宿主关系构成其致病性和流行动力学的多层次分子机制基础。系统整合病毒遗传变异、复制机制及宿主调控的研究成果将为该病毒的防治策略开发提供科学依据和技术支持，推动基于基因组信息的精准流行病学监控与创新抗病毒干预手段的建立。

参 考 文 献

- 1 Calvez E, Grard G, Charrel RN, et al. Chikungunya virus: epidemiology, molecular biology and diagnosis [J]. *New Microbes and New Infections*, 2017, 19: 21-29.
- 2 Bessaud M, Wichit S, Despres P, et al. Chikungunya virus: from basic research to public health challenges [J]. *Viruses*, 2018, 10 (11): 626.
- 3 Müller, M A, Weaver, et al. Chikungunya virus: A re-emerging mosquito-borne virus [J]. *Future Microbiol*, 2016, 11: 1343-1359.
- 4 Frolov I, Frolova EI. Molecular virology of chikungunya virus [Z]. Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham,

- 2018.
- 5 Bardossy ES, Volpe S, Suzuki Y, et al. Molecular basis of RNA recombination in the 3'UTR of chikungunya virus genome [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52 (16): 9727-9744.
 - 6 Gould EA, Higgs S, Solomon T. Chikungunya virus: an update on the emergence, spread and evolution of a re-emerging arbovirus [J]. *J Gen Virol*, 2016, 97 (10): 2419-2430.
 - 7 许少坚, 任燕, 孙华杰, 等. 深圳市新分离两株基孔肯雅热病毒的分子遗传学分析 [J]. *中国热带医学*, 2015, 15 (5): 539-541.
 - 8 许少坚, 阳帆, 李贻汉, 等. 基孔肯雅病毒深圳分离株的全序列分析 [J]. *热带医学杂志*, 2013, 13 (11): 1328-1330.
 - 9 陈瑶瑶, 赵晓南, 孙艳红, 等. 云南省 1 株基孔肯雅病毒全基因组序列测定及特征分析 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2021, 37 (3): 221-224.
 - 10 文海燕, 骆星丹, 王董, 等. 重庆口岸首次检出的基孔肯雅病毒全基因组序列特征 [J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2023, 46 (4): 313-315.
 - 11 田德桥, 陈薇. 基孔肯雅病毒与基孔肯雅热 [J]. *微生物与感染*, 2016, 11 (4): 194-206.
 - 12 李力, 谢彤, 李晓燕. 基孔肯雅病毒的分子变异及其流行趋势 [J]. *中国热带医学*, 2021, 21 (8): 809-813.
 - 13 Girard J, Le Bihan O, Lai-Kee-Him J, et al. In situ fate of chikungunya virus replication organelles [J]. *J Virol*, 2024, 98 (7): e0036824.
 - 14 Sun KW, Appadoo F, Liu YQ, et al. A novel interaction between the 5'untranslated region of the chikungunya virus genome and musashi RNA binding protein is essential for efficient virus genome replication [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52 (17): 10654-10667.
 - 15 Kril V, Aïqui-Reboul-Paviet O, Briant L, et al. New insights into chikungunya virus infection and pathogenesis [J]. *Annu Rev Virol*, 2021, 8 (1): 327-347.
 - 16 Coffey LL, Failoux AB, Weaver SC. Chikungunya virus-vector interactions [J]. *Viruses*, 2014, 6 (11): 4628-4663.
 - 17 Moresco JJ, de oliveira RM, de souza WM. Chikungunya virus: epidemiology, pathogenesis, and prospects for vaccine development [J]. *Infection and Drug Resistance*, 2020, 13: 321-335.
 - 18 Murri S, Ippolito G, Capobianchi MR. Chikungunya virus: an overview [J]. *New Microbiologica*, 2015, 38 (1): 1-13.
 - 19 Nagarajan S, Arankalle VA. Molecular evolution of chikungunya virus in India: A decade of insights [J]. *Virus Genes*, 2017, 53 (2): 244-252.
 - 20 Obiero JO, Gikonyo MW, Mutai BM. Chikungunya virus: Epidemiology, pathogenesis, and immune responses [J]. *Pathogens*, 2020, 9 (8): 641.
 - 21 Perera RA, Kuhn RJ. Structural biology of chikungunya virus [J]. *Viruses*, 2018, 10 (9): 489.
 - 22 Pugachev VK, Tkachenko EA, Deryabin PG. Chikungunya virus: from discovery to the threat of global spread [J]. *Acta Naturae*, 2016, 8 (3): 5-18.
 - 23 Henderson Sousa F, Ghaisani Komarudin A, Findlay-Greene F, et al. Evolution and immunopathology of chikungunya virus informs therapeutic development [J]. *Dis Model Mech*, 2023, 16 (4): dmm049804.
 - 24 李建东, 李德新. 基孔肯雅热 [J]. *病毒学报*, 2011, 27 (4): 372-377.
 - 25 Carissimo G, Ng LFP. Understanding molecular pathogenesis with chikungunya virus research tools [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2022, 435: 33-53.
 - 26 邵惠训. 基孔肯雅病毒与基孔肯雅热 [Z]. 北京实验动物研究中心, 2011. <https://doi.org/10.3936/j.issn.1674-4659.2011.04.0626>.
 - 27 陆金华, 张宏, 张子龙, 等. 基孔肯雅热与基孔肯雅病毒 [J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2021, 44 (5): 375-378.
 - 28 McCarthy MK, Davenport BJJ, Morrison TE. Chronic chikungunya virus disease [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2022, 435: 55-80.
 - 29 Dejnirattisai W, Jumnainsong A, Onsirisakul N, et al. Cross-reactive antibody-mediated enhancement of chikungunya virus infection [J]. *J Virol*, 2015, 89 (10): 5422-5432.
 - 30 Dussart P, Robin E, Grandadam M. Chikungunya virus: an update on its emergence and spread in the world [J]. *Pathog Dis*, 2018, 76 (6): fty047.
 - 31 Faye O, Faye O, Diallo M. Epidemiology of chikungunya virus: From sylvatic cycle to urban transmission [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8 (10): e3256.
 - 32 Gérardin P, Larcher T, Renault P. Chikungunya virus: an emerging threat in Europe [J]. *Eurosurveillance*, 2015, 20 (17): 21071.
 - 33 Gourinat AC, Michault A, Sissoko D. Chikungunya virus: a review of the literature on its molecular biology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2015, 13 (5): 311-324.
 - 34 Deng Q, Guo ZM, Hu H, et al. Inhibition of chikungunya virus early replication by intracellular nanoantibodies targeting nsP2 epitope rich region [J]. *Antivir Res*, 2022, 208: 105446.
 - 35 Freppel W, Silva LA, Stapleford KA, et al. Pathogenicity and virulence of chikungunya virus [J]. *Virulence*, 2024, 15 (1): 2396484.
 - 36 Granwehr BP, Lillibridge KM, Campbell GL. Chikungunya virus: a re-emerging global health threat [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (10): 995-1007.
 - 37 Gu Y, Liu X, Zhang Y. Advances in understanding the immune response to chikungunya virus infection [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 882717.
 - 38 Herrero LJ, Weaver SC. Chikungunya virus: an arbovirus in evolution [J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24 (9): 703-714.

- 39 Jiang X, Zhao X, Zhang Y. Insights into the interaction between chikungunya virus and host cells [J]. *Viruses*, 2021, 13 (12): 2484.
- 40 Kapoor A, Mishra AC. Chikungunya virus: an update on recent outbreaks, genetic variability, and diagnostic challenges [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 144 (3): 321-332.
- 41 Khromykh AA, Westaway EG. Chikungunya virus: molecular biology, replication, and pathogenesis [J]. *Antiviral Res*, 2011, 90 (1): 1-12.
- 42 Kuno G, Chang GJ. A new phylogeny of the genus Alphavirus and suggestions for revision of taxonomic relationships [J]. *J Virol*, 2007, 81 (11): 5844-5854.
- 43 Labeau B, Nothias JF, Joubert M. Chikungunya virus infection: Epidemiology, diagnosis, treatment and prevention [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37 (12): 2223-2235.
- 44 Lee CY, Kam YW, Fric J, et al. Chikungunya virus neutralization antigens and direct cell-to-cell transmission are revealed by human antibody-escape mutants [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7 (12): e1002390.
- 45 Liu Y, Sun K, Appadoo F. Musashi RNA-binding protein-2: a novel target for chikungunya virus replication inhibition [J]. *Viral Immunol*, 2004, 37 (1): 33-42.
- 46 Zhang Y, Li X, Wang X. Research progress on the mechanism of chikungunya virus-host interaction [J]. *Chin J Virol*, 2023, 39 (3): 574-582.
- 47 郭丹丹. 基孔肯雅热 E2 蛋白原核表达、纯化及不同佐剂的免疫效果评价 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- 48 Aravantinou A, Tsiodras S, Papa A. Chikungunya virus: an update on a re-emerging pathogen [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2020, 36: 101669.
- 49 Fros JJ, Bredenbeek PJ, Sourisseau M. Chikungunya virus: an update on replication and pathogenesis [J]. *Antiviral Res*, 2014, 105: 11-24.
- 50 Chandran A, Arankalle VA. Chikungunya virus in India: molecular epidemiology and evolutionary insights [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2017, 35 (2): 155-162.
- 51 Chretien F, D'ortenzio E, brouqui P. Chikungunya virus infections: epidemiology, clinical features, diagnosis, and management [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27 (2): 319-336.

(收稿: 2025-08-27)

读者·作者·编者

本刊有关论文中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》，并以单位符号表示。具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。正文中时间的表达，凡前面有具体数值者应采用 d、h、min、s，而不用天、小时、分钟、秒。注意单位名称与单位符号不可混合使用，如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ；组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示，如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式；组合单位中斜线和负数幂亦不可混用，如前例不宜采用 $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中，应先列出法定计量单位数值，括号内写旧制单位数值；但如同一计量单位反复出现，可在首次出现时注出法定计量单位与旧制单位的换算系数，然后只列法定计量单位数值。凡是涉及人体及动物体内的压力测定，可使用 mmHg 或 cmH_2O 为计量单位，但首次使用时注明与 kPa 的换算系数。原子量改为相对原子质量 (A_r)。分子量改为相对分子质量 (M_r)。关于浓度，只有“B 的物质的量浓度” (B 代表物质的基本单元) 可以称为“B 的浓度 (c_B)”，定义为“B 的物质的量除以混合物的体积”，单位为“ mol/m^3 ”或“ mol/L ”。正确使用以下量的名称：(1) 以 B 的体积分数 (ϕ_B) 取代习用的 B 的体积百分浓度 (V/V)；(2) 以 B 的质量分数 (ω_B) 取代习用的 B 的质量百分浓度 (W/W 或 m/m)；(3) 以 B 的质量浓度 (ρ_B) 取代习用的以“ W/V_v ”或“ m/V ”表示的浓度，单位为“ kg/L ”或“ kg/m^3 ”。量的符号一律用斜体字，如吸光度 (旧称光密度) 的符号为 A ，“ A ”为斜体字。