



世界卫生组织

执行委员会
第一一三届会议
临时议程项目 8.4

EB113/34
2003 年 12 月 4 日

根除天花：销毁储存的天花病毒

秘书处的报告

1. 根据WHA52.10号决议建立了世界卫生组织关于天花病毒研究咨询委员会，委员会授权在2002年以前暂时保留现存在目前两个地点¹的天花病毒并由世界卫生大会每年进行审查。决议还要求总干事指定一个专家小组决定需要进行的研究，以便就及时销毁储存的天花病毒达成共识。
2. 卫生大会在WHA55.15号决议中授权进一步暂时保留现存的活天花病毒，条件是所经认可的研究均以结果为目标并有时间限制，将定期审议其成果和结果。决议要求总干事继续咨询委员会的工作，并每年通过执行委员会向卫生大会报告研究规划和相关事项的进展。
3. 本文件提供了委员会第五次会议（2003年11月4和5日于日内瓦）的一份报告，其中审议了自上届会议以来所开展的利用活天花病毒进行研究的进展²。

世界卫生组织关于天花病毒研究咨询委员会的第五次会议

4. 总体而言，委员会认为去年取得了巨大进展，特别是在进一步鉴定这两个储存点的分离物，发展天花的诊断检测以及在了解天花病毒基因多样化等方面。尽管完善了人类天花灵长目动物模型，但是在其可用于评估抗病毒新药的有效性和更安全的疫苗之前仍

¹俄罗斯联邦新西伯利亚州克尔索沃俄罗斯国家病毒和生物技术研究中心及美国佐治亚州亚特兰大市疾病控制和预防中心。

² 委员会会议报告和总结最近研究的摘要可在下述网页上索读：<http://www.who.int/csr/disease/smallpox/research/en/>。

需取得进一步的进展。委员会注意到已填补了知识方面的若干项具体空白，但是认为，就销毁储存的天花病毒的日期达成一致意见之前需要进行其它研究。

5. 委员会提出下列**建议**。

- (a) 应根据与世界卫生组织合作制定的标准化格式更新两个储存点的病毒材料目录；委员会应在其下次会议上审议实施这项建议方面的进展。
- (b) 没有科学依据进行保留的病毒分离物，（特别是美利坚合众国疾病控制和预防中心保留的嵌合体病毒和没有生存能力的分离物）应予销毁，并在目录中记录采取的行动；本项建议并不阻止在材料被认为是可为今后研究使用时制备脱氧核糖核酸样本而进行的存档。世界卫生组织应与两个储存点的当局合作实施这项建议。
- (c) 储存在疾病控制中心的非天花病毒正痘病毒不应列入目录，应将它们在生物安全性四级的设施中分别储存，或销毁。
- (d) 应根据要求向所有会员国提供有关批准的研究规划中正在发展的天花诊断检测方法详情。
- (e) 为了验证诊断检测，需要开展有关从经证实的临床样本中抽取天花病毒脱氧核糖核酸程序的其它研究；为此目的应使用未感染的非人类灵长目动物的材料或传统材料。
- (f) 应进一步完善人类天花灵长目动物模型，以便促进研制抗病毒药物和疫苗。
- (g) 应将促成开发抗病毒新药物和更安全疫苗的研究作为首要重点。
- (h) 世界卫生组织将为评估新一代天花疫苗的质量、安全性和有效性制定、并广泛提供指南。
- (i) 在批准有关使用活天花病毒或天花病毒基因进行研究的建议之前，应通过世界卫生组织生物安全咨询小组和正痘病毒感染特设委员会的机制，由专家进一步对与这项研究有关的若干未解决的安全问题进行考虑。

6. **两个储存点的毒株。**在俄罗斯联邦俄罗斯国家病毒和生物技术研究中心储存的 120 种天花病毒株中对 55 种进行了生存能力的检测，可对其中的 32 种进行繁殖。对 21 种分离物进行的脱氧核糖核酸的分析表明，它们分为三大类别（非洲、亚洲和类天花菌株）。在疾病控制和预防中心储存的 451 种分离物中，对 49 种进行了生存能力的检测，可对其中的 45 种进行繁殖。对 45 种分离物的脱氧核糖核酸分析同样表明它们聚集在大型的群组中。

7. 委员会重申在其第四次会议上的建议¹，应销毁储存在疾病控制和预防中心的嵌合体病毒（将天花病毒与其它正痘病毒再结合制备），并将其销毁的情况入册。这项建议不应阻碍为今后存档而制备的脱氧核糖核酸基因组样本。委员会还建议销毁没有生存能力的分离物，并在详细目录中注明。这项建议在分离脱氧核糖核酸被认为对今后研究有用的情况下将不对其进行阻止。

8. 世界卫生组织设计了一种记录和更新目录的标准化电子格式，内容包括分离物的起源、生物性质、传代史和其它特点方面的信息，以及为目前正在开展的工作所使用材料的记录，不久即将提供这份标准化目录。标准化目录将促进世界卫生组织定期开展的对储存点的检查和审计工作。

9. **诊断检验和检测方法。**疾病控制和预防中心的科学家成功地为正痘病毒的脱氧核糖核酸基因检测及天花病毒脱氧核糖核酸的特定检测成功地发展了两种即时聚合酶链反应方法，并进行了比较。这些方法在美国最近暴发的猴天花期间进行了成功使用。疾病控制和预防中心的工作人员还建立了脱氧核糖核酸代码面版，包括从天花病毒和其它正痘病毒提取的脱氧核糖核酸，旨在对依赖于病毒脱氧核糖核酸鉴定的诊断检测进行评估。

10. 由大不列颠及北爱尔兰联合王国科学家开展的有关检测天花病毒的工作也产生了一种技术，它可以从其它正痘病毒中鉴别出天花病毒的脱氧核糖核酸。

11. 有关天花病毒独特特异性单克隆抗体方面的工作尚未产生有用的检验；采用了包括几种单克隆抗体相结合的新战略。

¹ 见文件EB111/5。

12. 委员会认为在开发诊断检验和检测天花病毒的方法方面总体上取得了良好进展。然而，应开展更多的工作以使用从感染的非人类灵长目或传统样本采集的可信天花病灶材料对诊断检测进行评估。还需确认从这类材料中提取脱氧核糖核酸程序的有效性。应向从事天花诊断检测的科学家提供在验证检测方面使用的非传染性天花病毒材料。

13. **序列分析。**正在进行有关各种天花病毒菌株脱氧核糖核酸序列分析的工作。俄罗斯研究人员从包括天花病毒在内的一系列正痘病毒中对五种基因进行了排序。从结果形成的菌株亲缘显示同种正痘病毒的不同分离物之间有着密切关系，但是牛痘病毒分离物除外，在对它们进行相互比较时显示出更多的不同种类。然而委员会注意到仅根据少数基因制定种类史关系可能将出现很多困难。美利坚合众国的研究人员完成了 26 种天花病毒基因组的排序工作。正在研制一种可促进确认已知基因组的快速排序方法。此外，这项研究突出了天花病毒基因组的独特特点。正在制做新的计算机软件，以分析和清楚呈现保存的多种天花病毒序列。

14. **动物模型。**人类天花灵长类模型的工作正在继续。实验室感染的短尾猿发生了一种类似于出血型天花的不可变的致死性出血疾病，而最近的研究使感染的病理更加清楚。委员会同意通过序列传代，必须在感染途径和增加天花病毒对猴类的毒性方面开展更多工作。为了满足新抗病毒药物和疫苗方面许可证的要求，必须有一种可靠的人类天花动物模型。

15. **抗病毒药物开发。**在感染 24 小时之前服用西多福韦 (cidofovir) 进行抗病毒治疗可使感染的猴类避免死亡。当猴类感染了低剂量的天花病毒，更多呈现出真正的天花发病机理时，在实验室条件下，感染后服用两天的西多福韦可受到保护，而对照组的动物出现了大量病灶，还有一些死亡。这些结果也对猴痘病毒比较模型起作用。对设计作为新型口服配方加油脂的西多福韦的实验显示，在体外和在服用了通常致死剂量牛痘病毒的老鼠中提高了效力。

16. 在确定新化合物方面继续作出了大量努力。俄罗斯联邦和美利坚合众国的药物开发规划使用计算机和活体外检验筛选出大量化合物，并确定了几种在动物模型中进行进一步实验的主要化合物。

17. **疫苗开发。**美利坚合众国的工作继续评估作为备选减毒活疫苗改造的疫苗病毒安卡拉菌株。科学家在使用猴天花病毒比较模型检验一种减毒改造安卡拉病毒菌株与标准天

花疫苗相比较在保护猴类的能力方面取得了可喜的结果。在一些国家中正在开展有关带有不同基因产品的备选亚单位疫苗的二线研究。在中国正在使用一种另外的减活疫苗病毒菌株进行第三线研究。这项工作与联合王国开展的工作均注意到，必须制定指导原则，使参与这项重要研究工作的会员国能够评估新一代天花疫苗的质量、安全性和有效性。

18. 技术小组委员会的建议。根据委员会第四次会议的建议，由相关安全问题专家组成的一个技术小组召开了电子会议，讨论有关安全研究作法的现行指导原则。讨论了如下四个问题：同时处理天花病毒和其它正痘病毒；生产表达“报道”基因的重组天花病毒，它码定易于化验的蛋白；将天花病毒基因或“似天花”基因序列插入其它正痘病毒；以及在实验室之间分发天花病毒脱氧核糖核酸片断。

19. 在评估小组委员会的建议草案时，委员会认为建议的实验在安全性和科学价值方面均符合新型抗病毒药物和更安全疫苗的迫切需求。

20. 委员会总体上同意小组委员会的两份建议草案。不认为在相同的实验室生物安全四级范围内同时处理天花病毒和其它正痘病毒是一个有意义的问题，除非所有的感染物质在实验结束时均得到妥善的净化或处理。进一步认为可在实验室之间自由分发长度不超过 500 硷基对的天花病毒脱氧核糖核酸片断，作为诊断配套用具中的积极控制手段加以使用。委员会不同意体外综合大于 500 硷基对的双股脱氧核糖核酸片断。

21. 委员会一些成员对建议在特定情况下允许进行重组天花病毒和在其它正痘病毒中表达天花病毒基因的实验问题表示强烈的保留意见。因此委员会决定就这类试验的安全性达成一致意见之前，通过世界卫生组织生物安全咨询小组和正痘病毒感染特设委员会的机制进一步就所有四个问题争求专家的意见。

22. 一般性结论。在实现开发新抗病毒药物和更安全的疫苗方面正在取得迅速进展，对此委员会受到鼓舞。然而，仍需开展大量研究。开展经批准研究的实验室应该获得充分支持，以便在尽可能短的时间内实现遗留下的研究目标。

执行委员会的行动

23. 请执行委员会注意本报告，这份报告将向卫生大会提交。

= = =