

# 亨德拉病毒概况

龙贵伟<sup>1</sup>, 宋桂强<sup>1</sup>, 聂福平<sup>1</sup>, 廖金<sup>1</sup>, 于福先<sup>1</sup>, 邱薇<sup>2</sup>, 李作生<sup>2</sup>, 范泉水<sup>2</sup>

(1. 云南农业大学动科院, 昆明 650201; 2. 成都军区疾控中心, 昆明 650032)

中图分类号: S852.65<sup>+</sup>9.2

文献标识码: B

文章编号: 1671-7236(2007)04-0096-02

亨德拉病毒(hendra virus, HeV)是一种新的人畜共患病毒性疾病病毒,于1994年~1995年在澳大利亚昆士兰州布里斯班郊区的亨德拉首次被发现,引起严重的呼吸道疾病并导致了14匹马和1人死亡。后来用该病的发病地名命名为亨德拉病(henda disease)。

## 1 病原

HeV为单股RNA,每个基因组长度为15200~15900 bp,病毒有囊膜,呈球形或丝状,直径150~200 nm,长度为10000~10040 nm,螺旋状对称。

对HeV的超显微结构研究结果表明,病毒粒子大小不均(38~600 nm),表面有2个长度不一的双绒毛纤突(15和18 nm)。Wang等(1998)对提纯的HeV经聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)分析发现有8种蛋白。

此病毒有以下特点:①其基因组较副粘病毒科的各属大15%,6个转译单位中的每个3'末端非翻译区均较长;②P/v/c基因有第4个开放读框架(open reading frame),位于C蛋白与v蛋白之间,它能编码一小型基本蛋白,为副粘病毒亚科各成员所没有,这些与弹状病毒科、丝状病毒科(filoviridae)中某些成员有一定的差异。HeV的N基因序列于1998年测出并获知其P/v/c基因的3'末端非翻译区的长度为副粘病毒亚科中其他病毒长度的10倍。HeV N基因导出的氨基酸序列,从同源性而言,与麻疹病毒属相近,但比起麻疹病毒属中各成员间的N基因同源性相近程度而言,则不能比拟。HeV和麻疹病毒的氨基酸同源性从17%~21%(P蛋白)到40%~42%(M蛋白),与其他的副粘病毒相比分别为6%~10%和8%。HeV的体外培养非常容易,它能适应于许多哺乳动物的原代细胞和传代细胞系,其中以vero细胞培养最广。它也能在禽

类、两栖类、爬虫类和鱼类的细胞培养中适应生长。在细胞培养中,它能产生明显的CPE,特征为合胞体形成。盖玻片细胞培养染色后镜检,可以发现在感染细胞的核和胞浆中存在包涵体。HeV也能适应于鸡胚,导致鸡胚死亡。

## 2 流行病学

有157人曾与第一次流行的病马和2位病人有过接触。对这些人抽血检查,均没有该病毒感染的血清学证据。与死亡病人住在同一个加护病房的2个病人,病毒抗体检验也呈阴性。在那个马房抓到的2只大老鼠病毒抗体检验也是阴性反应。HeV可在马与人之间造成感染,其传播方式还不十分清楚。第1次流行中,159人可能接触到感染源,只有2人被感染,意味着此株病毒对人类的感染性不高。第2次流行出现在位于Brisbane北部1000 km的海岸小镇Machy。2匹马和1名农民死亡,后者死于脑膜脑炎。2个地区的发病并无关联。

到目前为止,马是唯一能被自然感染的家畜。此病发现后,澳大利亚动物卫生实验室在昆士兰全省作了广泛而深入的调查,包括分布地区东西南北中、马的用途(赛马和非赛马)、饲养方式(厩舍和放牧)、马的年龄(幼驹到成年)、马的性别等共计采集2755份血清样品,在细胞培养中作血清中和试验(SNT)。另外,又采集其他动物的血样,包括袋鼠、猫、犬、骡、猪、山羊、大鼠、小鼠、鸡、火鸡、鹅、蟾蜍和果蝠(fruit bat,也称flying fox)等13种野生哺乳动物的血清样品共450份,也用SNT检测这些动物中的HeV抗体,结果除了马匹接触的果蝠外,均为血清抗体阴性。果蝠的阳性率为25%。说明上述2次流行与巨翼手类(megachiroptera)动物的果蝠(亦称飞狐)有关,有4种果蝠有HeV抗体,并从其体内分离得到HeV,分离出的病毒与早期从马、人分离出的病毒是一致的,所以它们是保毒者也是传染源,因此怀疑它是天然宿主。

试验感染可以认为,本病的接触传播可能性不大。感染动物的肾、膀胱和尿都能分离到HeV,而

收稿日期: 2006-10-10

作者简介: 龙贵伟(1980—),男,云南人,硕士,研究方向: 传染病。

尿中的滴度很高,认为尿是感染动物排毒的主要途径,摄食被尿污染的饲料可能是重要的传播方式。其它可能的传播方式有流产的胎儿或生殖道排泄物。

将分得的病毒皮下注射、气管注射或口服给马、猫,均可引起致死性肺炎。皮下注射此病毒到天竺鼠引起全身性疾病致死,皮下注射本病毒到黑果蝠(*pteropus alecto*),引起亚临床感染而产生抗体。感染的动物,无论有症状或无症状,在血管内皮细胞均出现合胞体。

豚鼠也易被感染。马最易感染,猫次之,豚鼠第三。

人的发病与死亡都与病马有密切接触的历史,人感染后出现的症状与马感染后有很大的差别,前者表现为脑炎而后者表现为肺炎。

### 3 传播机制

把病马脾和肺研磨物接种到 2 匹健康的马身上,用 vero 细胞培养出来的该病毒传入另 2 匹健康的马。接种方式是静脉注射和飞沫吸入各 1 匹。这 4 匹马均产生发烧和下呼吸道感染。后来 2 匹死亡,另 2 匹被扑杀。这 4 匹马的肺、肝、肾和淋巴结组织均可找到一样的病毒。

Hoopr 等报道细胞培养衍生的 HeV 对马也有毒力。Williamson 等将 3 匹健康马放在毗邻试验感染马的地方进行饲养观察,结果这 3 匹马没有表现出被感染的迹象。从一些感染马的口腔和尿液中能分离到病毒,但在直肠或鼻拭子中却分离不到病毒。

Williamson 等报道用 HeV 接种蝙蝠后出现无症状的血清学转化,在粪便或尿液中没有排毒的迹象,也不能导致蝙蝠或马的接触传播。但后来的研究表明,HeV 在果蝠中能垂直传播。

豚鼠对 HeV 也易感,接种 HeV 后 7 d 发生致死性疾病。试验用鼠、野鼠、兔、狗和鸡接种 HeV 后不产生有临床症状的疾病,只有兔子出现血清学转化,但这种情况能不能诱导病毒复制还不清楚。

尘雾似乎不能引起该病的传播,所以严格的卫生消毒可阻止该病的发生。虽然马与马之间的传播在试验感染中没有被确定,但在亨德拉地区的自然暴发期间,在 20 匹被感染马中间似乎有相互传播的迹象。到目前还未发现人与人之间发生传播。

### 4 临床症状和病理变化

豚鼠:试验接种后,7~12 d 出现呼吸困难,发病后 24 h 内死亡。剖检发现尸体发绀,胃肠道充血水肿。组织学检查发现,许多器官如肺、肾、淋巴结、

胆、胃肠道、骨骼肌和血管有病变,内皮细胞有合胞体形成但肺水肿不严重。

马:HeV 自然感染的潜伏期为 7~14 d。用细胞培养适应毒经皮下注射或鼻腔试验感染健康马,接种后第 5 d 就出现临床症状。有些感染马因病毒损伤血管,自鼻腔和口腔流出血性分泌物。病毒损伤肺和脑部,可出现犬瘟热和麻疹样症状。剖检发现肺极度充血、水肿。肺前叶淋巴管高度扩张。病理学检查可见,间质性肺炎,肺充满大量液体。用酶标抗体检测,发现脑浆内 HeV 抗原阳性。从感染马的肺、肾、脾、尿和唾液中分离到病毒,但不能从脑、肩前淋巴结、血液、粪便和鼻腔中分离出病毒。病毒滴度在肾中最高。

人:表现严重的流感样症状;发病初期有显著的呼吸道症状,伴有发热和肌痛;有的出现神经症状,常表现中度脑膜脑炎。

### 5 诊断

根据亨德拉病毒病的特征性临床症状及病理变化可初步确诊。

5.1 鉴别诊断 由于新近发现了尼帕病毒(*nipah virus*)、梅南高病毒(*menangle virus*),它们都属于副粘病毒,基因序列有相似之处,只有采用基因和基因序列分析才能加以区别。但它们的易感动物有差异。另外该病与其他一些疾病如中毒、急性细菌感染、炭疽、巴氏杆菌病、军团菌病、非洲马瘟、马病毒性动脉炎、流行性感冒等出现一些类似的临床特征,易造成误诊,所以确诊必须通过病原学检查和血清学方法来进行。

5.2 病原学检查 用于 HeV 分离的细胞较多,如 vero 细胞、MDCK、LLC-MK 2、BHK、RK1 3 和 MRC 5。病毒在上述细胞培养物中增殖后引起细胞病变效应,形成典型的合胞体。在电子显微镜下可观察到典型的病毒粒子结构特征,特别是具有双绒毛样纤突。目前,用于本病抗原检测方法的主要有间接免疫过氧化酶、免疫荧光试验、RT-PCR 等,它们既可检测福尔马林固定组织中的病毒抗原,又可用于新鲜组织或细胞培养物中 HeV 的检测。

5.3 血清学方法 目前常用于亨德拉病诊断的血清学方法有间接免疫荧光、免疫印迹、ELISA 和血清中和试验。在这些诊断方法中,ELISA 和血清中和试验比较可靠。

### 6 防治

本病毒对理化因素抵抗力不强,离开动物体后,

# 猪链球菌 2 型感染动物模型研究进展

王姝优, 华修国, 朱建国, 崔立, 杨志彪

(上海交通大学农业与生物学院, 上海 201101)

**摘要:**猪链球菌 2 型(SS2)是以败血症、脑膜炎、关节炎为主要特征的人兽共患病。该病不但对养猪业造成严重经济损失, 也会给公共卫生和食品安全带来威胁, 但由于其毒力因子和感染机制还不十分清楚, 尚不能有效控制。不同动物模型的建立为研究病原的体内动态分布、感染机制、毒力因子及免疫应答等提供了依据。作者就国内外对 SS2 的造模方法及结果进行了介绍, 并将不同动物模型的优缺点进行了比较, 旨在掌握 SS2 动物模型研究的动态, 为建立更有效的动物模型奠定基础。

**关键词:**猪; 链球菌 2 型; 动物模型

中图分类号: S858. 28

文献标识码: A

文章编号: 1671-7236(2007)04-0098-03

猪链球菌 2 型又称荚膜 2 型猪链球菌(*streptococcus suis* type 2, SS2), 属于革兰氏分类法的 R 群, 通常以引起断奶仔猪关节炎、脑膜炎、败血症及支气管炎为特征。现已在英、美、法、加、丹等多个国家发生和流行。研究已证实健康猪的扁桃体中带菌率可高达 76%。同时, 有关 SS2 引起人类感染, 导致严重疾患, 甚至死亡的报道也屡见不鲜。因此, SS2 引起的疫病不但给养猪业造成严重经济损失, 也给公共卫生和食品安全带来了威胁, 已成为受全球关注的人兽共患病(Stacts 等, 1997)。

迄今为止, 对 SS2 毒力因子的研究尚不够深入, 而且 SS2 在体内的致病机理和动态分布也不十分清楚, 影响了该病的防控。因此, 建立合适的动物

模型, 了解该菌的致病机理就显得尤为重要。动物模型在细菌病原学研究方面起着重要的作用, Gottschalk 等(2000)认为需要使用国际公认的动物模型、菌株等以判断各个研究的结果。动物模型不仅可作为判断菌株毒力的标准, 也可用于研究致病机理。因此, 根据研究目的不同, 有必要建立不同的试验动物模型。作者就国内外对 SS2 的建模方法及结果进行了简要介绍, 旨在掌握动物模型研究的动态, 为建立更有效的动物模型奠定基础。

## 1 小鼠模型

研究初期, 人们对 SS2 小鼠模型进行了一系列研究。Williams 等(1988)发现从病猪分离的 SS2 能引起小鼠发病, 且幼年鼠比成年鼠敏感, 感染后可持续 42 d 从小鼠体内分离到细菌。Kataoka 等(1991)检测了 5 组近交小鼠对 SS2 的敏感性, 研究结果表明 C57BL/6、ICR 及 ddY 小鼠与 BALB/C 及 SS 小鼠相比, 对 SS2 敏感性较低。

对菌株致病力进行研究时, 人们发现虽有个别试验显示同一菌株对猪和小鼠的致病性相同, 但多

收稿日期: 2006-10-23

作者简介: 王姝优(1981—), 女, 黑龙江人, 硕士生, 研究方向: 猪链球菌 2 型感染小型猪动物模型的研究。

通讯作者: 华修国。

基金项目: 上海科委基础重点项目: 2 型猪链球菌病原体及预警系统的研究(05JC14018)。

不久即死亡。一般消毒药和高温容易将其灭活。Zhongyu 等报道人和家畜使用疫苗防护时, 感染时虽然能检测到抗体应答, 但不确定 hMAbs (human monoclonal antibodies) 有抗病毒效果。目前对本病防制尚无很好的方法及有效的疫苗使用, 故只能是采取严格的预防措施, 加强进出口马的检疫。

## 参 考 文 献

1 Crameni G, L F Wang, C Mornissy, et al. A rapid immune plaque assay for the detection of Hendra and Nipah viruses and anti-virus antibodies. J Virol Methods, 2002, 99: 41 ~ 51.

2 Murray K, P Selleck, P Hooper, et al. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. Science, 1995, 268: 94 ~ 97.

3 Osullivan J D, Allworth A M, Paterson D L, et al. Fatal encephalitis due to a novel paramyxovirus transmitted from horses[J]. Lancet, 1997, 349: 93 ~ 95.

4 Rogers R J, Douglas I C, Baldock F C, et al. Investigation of a second focus of equine morbillivirus infection in coastal Queensland. Aust Vet J, 1996, 74: 243 ~ 244.

5 Zhongyu Z, Antony S D, Katharine N B. Potent Neutralization of Hendra and Nipah Viruses by Human Monoclonal Antibodies. J Virol, 2006, 80(2): 891 ~ 899.