

· 综述 ·

# 疯牛病、新型克雅病与朊毒体

张见麟

自从 1986 年英国发现疯牛病 (bovine spongiform encephalopathy, BSE) 以来, 欧洲不少国家和日本也发现了疯牛病。虽然英国及欧洲国家大量屠宰了病牛造成很大经济损失, 在一定程度上遏制了传播, 但接着更严重的是经过一定的潜伏期它已波及到人类。英国已有 70 多人经疯牛病感染得了一种新型克雅病 (new variant Creutzfeldt-Jakob disease, nvCJD); 这是一种新发现的传染病与 1920 年发现的克雅症 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 是不同的 (表 1)。

疯牛病的发病率虽很低但病死率极高, 感染后几乎 100% 死亡, 至今仍无治疗方法。因此, 欧洲、美洲等各国均开展了大量的研究。究竟这种新型克雅病是否由疯牛病传给人类, 经过各国科学家进行的深入研究, 目前已基本统一认识, 证明疯牛病是人类新型克雅病的传染源。这已从流行病学、神经病理、分子生物学及转基因动物等方面得到证实<sup>[1]</sup>。

一般认为疯牛病是 1986 在英国突然发生的, 其实从病原上来讲, 疯牛病与羊瘙痒症 (scrapie) 是同一病原, 即朊毒体 (prpsc) 所引起。经调查英国疯牛病并不是从一处扩散, 而是在差不多时间内从多处同时发生的。在排除了各种因素后, 发现了共同的传播因子, 就是牛饲料的原材料在 20 世纪 80 年代后发生了改变, 从传统的植物性饲料增加了动物性饲

料, 这种动物性饲料是由包括羊脑脊髓及屠宰场内各种内脏废弃物加工制成。这种羊可携带有羊瘙痒症因子即 prpsc, 也就是疯牛病的病原朊毒体。该病毒是耐高温的, 饲料加工加温达不到灭毒程度, 使得病原存活下来。首批牛在 1981 - 1982 年吃了这种含毒饲料经 3 - 5 年潜伏期, 在 1986 年后就爆发了第一批疯牛病, 以后就陆续发生。

以 Prusiner 为首的研究人员对其病原进行了一系列深入的研究后提出了传染性蛋白质的学说, 他将这种有传染性的蛋白质命名为 prion<sup>[2]</sup>。据 Prusiner 的学说, 很多人与动物中枢神经海绵状变性的疾病均是 prion 的宿主 (表 2)。Prusiner 学说的核心内容是 prion, 是一种缺乏核酸的蛋白质, 这种蛋白质具有传染性, 是一大类人和动物中枢神经退行性变疾病的共同病原。由于它的株系不同其宿主及临床表现也不同。prion 的正常态是正常细胞膜上的糖蛋白分子称为 prpc, 对蛋白酶敏感; 另一类是有致病作用 prp 的转化形态称为 prpsc。正常动物脑中只有 prpc 而没有 prpsc, 有病的动物中则可同时测到 prpc 及 prpsc。研究证明这二种 prp 的氨基酸序列虽然无差别, 但其立体构象不同。prpc 构象中 alpha 螺旋占 42%, beta 折叠只占 3%; 而 prpsc 却相反, alpha 螺旋只占 3% 而 beta 折叠则高达 43%。

这种构象不同导致不仅化学性不同 (如对蛋白酶的敏感性) 而且其生物学作用有巨大差别; prpc 是正常细胞成分, 而 prpsc 则是致病的病原。prpc 至 prpsc 的改变是翻译后的转化, 有人则认是一种细胞内吞过程, 有人则认为它具有一个相对开放的构象, 有相对可塑性, 在合适条件下使 prpc 转化成 prpsc。Kaneko 认为这种转化与亚细胞膜穴样内陷结构区内一种特异辅助大分子有关<sup>[2]</sup>。Korth 等<sup>[3]</sup> 2000 年提出 prpc 上的一个唾液酸糖蛋白被一个糖基磷脂酸肌醇锚结合到浆膜, 使其转化到致病的 prpsc。Harrison 等<sup>[4]</sup> 2001 年应用杂聚物模型刺激构象增殖。2001 年, Requena 等<sup>[5]</sup> 提出铜催化氧化作用可促进这种构象转化。Parchi 等<sup>[6]</sup> 2000 年将 prpsc 根据电泳移动分成 1 型及

表1 nvCJD 与一般 CJD 的比较

特 点	nvCJD	一般 CJD
平均发病年龄 (岁)	29	60
平均病期 (月)	14	5
最一致及显著的早期症状	精神异常, 感觉症状	痴呆, 肌阵挛
小脑症状 (占患者 %)	100	40
脑电波周期性复合物 (占患者 %)	0	94
病理改变	大量弥漫性淀粉样空斑	空斑很少, 稀疏、明显的仅 10%

表2 prion 的自然宿主及传播方式

病 种	自然宿主	传播方式
羊瘙痒症	绵羊、山羊	食入传染
疯牛病或牛海绵状脑病	牛	食入传染
猫海绵状脑病 (feline spongiform encephalopathy)	猫	食入传染
传染性紫貂脑病 (transmissible mink encephalopathy)	紫貂	食入传染
库鲁病 (Kuru disease)	人	
CJD	人	医源性方式, 遗传
nvCJD	牛	食入含有 prion 的牛肉
格斯特曼综合征 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)	人	遗传
致死性家族失眠症 (fatal familial insomnia)	人	遗传

作者单位: 102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所

2 型。prpsc 不仅对蛋白酶有抗性而且对酒精、甲醛、NaOH、过氧化氢、戊二醛、环氧乙烷等化学因子及高温均有很强的抗力<sup>[3]</sup>。在动物大脑中这种病原浓度最高,最具有传染性<sup>[7]</sup>。

Prion 既无核酸,那么它是如何增殖呢?目前有多种假设,如 prion 含有至今还未测到的核酸或其他第二种成分,这种成分结合到 prpc 上,刺激 prpc 转化成 prpsc。2000 年 Tuite 用酵母 prion 在试管内自我增殖的例子推测 prion 构象改变后形成一个“种子”,这“种子”可诱导正常 prpc 转化成致病的 prpsc<sup>[2,8]</sup>。其他还有多种假设,如有人提出与生物学中心法则相反的假设,即先由所谓一种逆转酶将 prpsc 蛋白译成 DNA 再合成子代 prpsc,但没有人证明有这种逆转酶<sup>[2]</sup>。总之,关于 prion 的增殖机制至今尚无定论,仍是目前研究的焦点。

最近几年科学界对治疗抑制 prion 进行了一些研究,如某些铅化物,吡啶、酚噻嗪衍生物及分子多肽等可抑制 prpsc 的形成,但离临床应用还很远<sup>[9-11]</sup>。

由于 prion 的独特性质,研究它不仅为解决人和动物中枢神经退化病的病因及诊治,而且也为微生物学(这种有传染性没有核酸只有蛋白质的病原在微生物学分类上应如何划分)、生物学(如到底有无可使蛋白质逆转成 DNA 的酶存在?)、传染病学(对克雅病及新型克雅病的病因究竟是什么如何治疗)及流行病学(新型克雅病的传染源是否是疯牛病,对一些潜伏期很长的传染病如何用流行病学方法来研究病原)等开辟了一个全新领域;因此世界著名刊物 Science 评出(传染性蛋白质)的发现是 1996 年世界十大科技成就的第三位,以及 1997 年诺贝尔医学生理学奖授予 prion 的发现者美国科学家 Prusiner 就不难理解了。

## 参 考 文 献

- 1 张见麟. 克雅氏症监测的最新进展. 疾病监测, 2000, 15: 275.
- 2 张见麟. 一种新的致病因子. 中华微生物和免疫学杂志, 1997, 17: 478.
- 3 Korth C, Keneko K, Prusiner SB. Expression of unglycosylated mutated prion protein facilitates prp(sc) formation in neuroblastoma cells infected with different prion strains. J Gen Virol, 2000, 10: 2655-2663.
- 4 Harrison PM, Chan HS, Prusiner SB, et al. Conformational propagation with prion-like characteristics in a simple model of protein folding. Protein Sci, 2001, 10: 819-835.
- 5 Requena JR, Groth D, Legname G, et al. Copper-catalyzed oxidation of the recombinant Sha(29-231) prion protein. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 7170-7175.
- 6 Parchi P, Zon W, Wang W, et al. Genetic influence on the structural variation of the abnormal prion protein, Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 10168-10172.
- 7 WHO Veterinary Public Health Unit. Report of a WHO consultation on public health issues related to human & animal transmissible spongiform encephalopathies. Geneva, 1995. 7.
- 8 Tuite MF. Cell biology. Sowing the protein seeds of prion propagation. Science, 2000, 289: 556-557.
- 9 Perrier V, Wallace AC, Kaneko K. Minicking dominant negative inhibition of prion replication through structure-based drug design. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 6073-6078.
- 10 Korth C, May BC, Cohen FE, et al. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 1830-1841.
- 11 Supattapone S, Nguyen HO, Cohen FE, et al. Elimination of prions by branched polyamines and implication for therapeutics. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 14529-14534.

(收稿日期: 2003-03-14)

(本文编辑: 尹廉)

## · 征 稿 通 知 ·

### 第三届全国中青年流行病学工作者学术会议征稿通知

为提高我国流行病学研究水平,加强学术交流,探讨该学科发展的新思想、新理论和新方法,由中华预防医学会流行病学分会主办、安徽医科大学公共卫生学院承办的“第三届全国中青年流行病学工作者学术会议”定于 2005 年 10 月 12-16 日在安徽省合肥市召开。会议主题:双重挑战,双重任务。会议内容:①流行病学新理论、新方法及其应用;②传染病与非传染病流行病学;③突发事件流行病学;④现场流行病学;⑤精神卫生流行病学;⑥临床流行病学;⑦分子流行病学和遗传流行病学;⑧营养、环境和职业流行病学;⑨疾病和公共卫生监测;⑩管理流行病学;⑪计算机技术在流行病学中的应用等。

来稿要求按照《疾病控制杂志》的稿约。所有稿件经大会组委会审查合格后,推荐至《疾病控制杂志》2005 年第 5 期和第 6 期刊出,按规定收取发表版面费;已发表或不发表稿件,请注明“只交流不刊出”。投稿时请汇稿件审理费 40 元。

截稿日期:2005 年 7 月 31 日(只交流不发表的稿件 2005 年 8 月 31 日);稿件寄送 Email:2005epi@163.com 或 cjdep@amil.hf.ah.cn,附件名称中请注明“会议征文”;或连同软盘寄往:230032 安徽省合肥市梅山路 81 号安徽医科大学《疾病控制杂志》编辑部 许娴收,注明“会议征文”。电话:(0551)5161171 传真:(0511)5118988。本届会议将设立奖励基金以资助部分地区的优秀论文作者。

第三届全国中青年流行病学工作者学术会议筹备组