

## 戊型肝炎病毒基因分型及动物感染率的研究进展

常义宾 王玲 朱永红 庄辉

**【关键词】** 戊型肝炎病毒; 基因型; 动物宿主; 人兽共患病  
**Progress on studies of genotype and prevalence of hepatitis E virus infection in animals** CHANG Yi-bin, WANG Ling, ZHU Yong-hong, ZHUANG Hui. Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Corresponding author: ZHUANG Hui, Email: zhuangbmu@126.com; WANG Ling, Email: lingwang@bjmu.edu.cn

**【Key words】** Hepatitis E virus; Genotype; Animal host; Zoonosis

戊型肝炎(戊肝)病毒(HEV)主要经粪-口途径传播,多发生在卫生条件较差的发展中国家,常因水源被污染而造成大规模的流行;发达国家主要是散发病例,多由食入污染的食物引起<sup>[1]</sup>。近年来也有经输血传播戊肝的报道<sup>[2,3]</sup>。1983年前苏联病毒学家Balayan用免疫电镜技术首先在粪便标本中观察到HEV颗粒,并成功地分离到的病毒传给食蟹猴<sup>[4]</sup>。1989年Reyes等<sup>[5]</sup>应用分子克隆技术获得该病毒的基因克隆,并将该病毒命名为戊肝病毒。因HEV的形态和生物学特性类似嵌杯病毒,因而曾被归为嵌杯病毒科(Caliciviridae),2005年被正式归为戊肝病毒科(Hepeviridae family)的肝炎病毒属(Hepevirus)<sup>[6]</sup>。HEV感染的特点是主要侵犯青壮年,儿童和老年人群多为亚临床感染,孕妇感染后病死率可高达20%<sup>[7]</sup>。目前尚无可以有效预防戊肝的疫苗。近年来在自然界中发现很多HEV动物宿主,而且有研究报道人食用感染HEV动物的肉制品后患戊肝的病例,并经测序证实,患者感染的HEV与从肉制品中分离到的HEV的基因同源性为100%<sup>[8-11]</sup>。戊肝目前已被列入人兽共患传染病,多种动物可被HEV感染,视为HEV的天然寄主,但不同种的动物抗-HEV阳性率差别很大,所感染的HEV基因型和亚型都有所不同。为进一步弄清动物感染HEV与人类戊肝的关系,本文将近年来对HEV基因型和动物宿主相关的研究进展综述如下。

1. HEV基因分型: HEV基因分型方法很多,目前最广泛接受的是以HEV ORF2区部分核苷酸序列差异不超过20%为基准,将HEV至少分为4个基因型<sup>[12]</sup>。Lu等<sup>[13]</sup>根据GenBank收录的421个分离株进行系统进化树分析,将其分为4个主要型别,1型(主要分布于亚洲和非洲)、2型(主要分

布于墨西哥)、3型(呈全球性分布,主要分布于美国)和4型(仅分布于亚洲)。根据基因进化树分析,HEV1型又可分为5个亚型,2型仅有2个亚型,3型有10个亚型,4型有7个亚型。Lu等还以275株HEV的ORF2 N端保守区的301个核苷酸序列进行系统进化树分析,1、2、3和4型分别有5、1、7和5个亚型;如果以137株HEV的ORF1 N端保守区的287个核苷酸序列进行系统进化树分析,1、2、3和4型分别有5、2、8和4个亚型。不同的分型方法所得到的分型结果基本一致。2006年在巴黎举办的第12届国际病毒性肝炎和肝病研讨会明确了HEV的基因型分型<sup>[14]</sup>,除上述的4型之外,还有5型。但5型仅见于禽类,与其他型HEV核酸同源性差别较大,其基因组全长约4 kb。多基因分析显示,禽HEV与其他已知HEV基因型在遗传学上既相关又有差异<sup>[15]</sup>。研究结果表明禽HEV不能感染非人类灵长动物<sup>[16]</sup>,因此不会构成对人类的威胁。以往认为,HEV1型和2型仅见于人类,3型和4型即可感染人又可感染动物。但有研究报道,1型和2型还能实验性感染非人类灵长动物却不能感染其他种属的动物<sup>[17]</sup>;还有一些HEV1型感染动物的报道<sup>[18-21]</sup>,但有可能是实验室污染造成的,尚有待进一步的实验证实。此外,研究结果显示HEV3型和4型感染猪只引起隐性感染,感染人类主要引起散发性戊肝,其对人类的致病性显著低于HEV1型和2型,后者是发展中国家戊肝水源性暴发的主要原因<sup>[22]</sup>。

2. HEV的动物宿主: 近年来各国学者对HEV的动物宿主进行了较为广泛的研究,发现很多动物均可感染HEV。归纳研究结果显示,HEV的动物宿主大体可分为三大类,猪、啮齿类和非人灵长类。但HEV抗体流行率不同动物种属间有很大差异,同种动物不同地区差异也很大。

(1)猪: 猪作为HEV自然宿主已被证实,但通常猪感染HEV为亚临床感染<sup>[23,24]</sup>。各国对猪HEV抗体阳性率的调查结果显示<sup>[24-26]</sup>,不同地区、不同年龄、不同品种猪的抗体阳性率有明显差异,成年猪明显高于幼猪(表1)。由于抗体流行率的调查主要用ELISA法,不同厂家生产的诊断试剂盒的灵敏度和特异度有明显差异,因此在比较各国猪群中抗-HEV流行率时,除应考虑流行区与非流行区的地区差异外,还应排除样本数量、样本选取的随机性及检测试剂灵敏度等相关因素。最近Bartolo等<sup>[27]</sup>用巢式反转录PCR法对意大利南部6个养猪场的274头猪进行了HEV感染率调查,结果显示HEV阳性率为42%(115/274),各养猪场的HEV阳性率在12.8%~72.5%不等,但基因序列分析显示均为HEV3型。

(2)啮齿类动物: 一些国家对啮齿类动物的血清抗-HEV抗体检测发现,HEV感染也很普遍且HEV抗体阳性率较高(表2)<sup>[33,38-42]</sup>,提示啮齿类动物在HEV传播中可能起重要作用

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.02.023

基金项目: 国家“863”高技术研究发展计划资助项目(2006AA02Z453); 国家自然科学基金资助项目(30570063)

作者单位: 100191 北京大学医学部

通信作者: 庄辉, Email: zhuangbmu@126.com; 王玲, Email: lingwang@bjmu.edu.cn

表1 不同国家/地区猪血清抗-HEV抗体流行情况

国家/地区	样本数* (猪龄)	阳性数 (抗体种类)	阳性率 (%)	参考文献
美国	21(A)	18(IgG)	85.7	Meng <sup>[24]</sup>
尼泊尔	55(A)	18	32.7	Clayson <sup>[25]</sup>
中国台湾	275(<6 m)	102(IgG)	37.1	Hsieh <sup>[26]</sup>
日本	2500(2~6 m)	1448(IgG)	57.9	Takahashi <sup>[27]</sup>
印度	284(0.5~6 m)	122(IgG)	42.9	Arankalle <sup>[28]</sup>
老挝(屠宰场)	586	300	51.2	Blacksell <sup>[29]</sup>
(农村散养)	301	46	15.3	Blacksell <sup>[29]</sup>
西班牙	74(A)	45(IgG)	60.8	Seminati <sup>[30]</sup>
	218(3~6 m)	79(IgG)	36.2	Seminati <sup>[30]</sup>
新西兰	22	20	90.9	Garkavenk <sup>[31]</sup>
澳大利亚	59	15(IgG)	25.4	Chandler <sup>[32]</sup>
中国广西	250	66(IgG)	26.4	韦献飞 <sup>[33]</sup>
新疆	813	443(IgG)	52.6	马勋 <sup>[34]</sup>
北京	108(A)	18(IgG)	16.7	朱永红 <sup>[35]</sup>
中国不同地区	419	330	78.8	Wang <sup>[36]</sup>

注:\*A:成年猪; m:月龄

表2 不同国家/地区啮齿类动物血清抗-HEV抗体流行情况

国家/地区	动物种类	样本份数	阳性份数	阳性率 (%)	参考文献
美国马里兰	褐家鼠	83	64	77.1	Lazizi <sup>[38]</sup>
夏威夷	家鼠	113	102	90.3	Lazizi <sup>[39]</sup>
路易斯安娜	褐家鼠	9	4	44.4	Lazizi <sup>[39]</sup>
夏威夷	褐家鼠	16	15	93.8	Lazizi <sup>[39]</sup>
夏威夷	<i>R.exulans</i>	18	15	83.3	Lazizi <sup>[39]</sup>
美国	15种啮齿类	806	303	37.6	Favorov <sup>[39]</sup>
	15种啮齿类	612	244	39.9	Favorov <sup>[39]</sup>
日本	挪威鼠	362	114	31.5	Hirano <sup>[40]</sup>
	黑家鼠	90	12	13.3	Hirano <sup>[40]</sup>
	家鼠	55	0	0.0	Hirano <sup>[40]</sup>
尼泊尔	鼠	675	78(IgG)	11.6	He <sup>[41]</sup>
	黑家鼠	350	45(IgG)	12.9	He <sup>[41]</sup>
	板齿鼠	39	8(IgG)	20.5	He <sup>[41]</sup>
	<i>Suncus murinus</i>	108	2(IgG)	1.9	He <sup>[41]</sup>
	小家鼠	3	0(IgG)	0.0	He <sup>[41]</sup>
中国广西	鼠	179	77(IgG)	43.0	韦献飞 <sup>[33]</sup>
四川	鼠	169	59	34.9	韦献飞 <sup>[33]</sup>
新疆	沙土鼠	30	3	10.0	薛城 <sup>[42]</sup>
	小家鼠	97	52	53.6	薛城 <sup>[42]</sup>
	鼯鼠	18	4	22.2	薛城 <sup>[42]</sup>
	跳鼠	24	0	0.0	薛城 <sup>[42]</sup>
	旱獭	190	9	4.7	薛城 <sup>[42]</sup>

用。但由于在抗-HEV阳性鼠标本中尚未扩增出HEV核酸序列,故鼠与人之间的HEV感染关系尚不清楚,鼠是否为HEV自然宿主尚待深入研究。

(3)非人灵长类动物:Hirano等<sup>[43]</sup>检测了20只灵长类动物抗-HEV IgG抗体,其中日本猴、食蟹猴、猕猴和台湾猴的抗体阳性率分别为36.2%(84/232)、10.5%(2/19)、3.6%(3/83)和100%。韦献飞等<sup>[33]</sup>检测我国四川124只猕猴抗-HEV抗体,阳性率为7.26%(9/124)。还有一些相关研究均提示灵长类动物可能也是HEV的自然动物宿主。

(4)其他动物:除了猪、啮齿类和非人类灵长类动物外,还有很多其他动物如马、牛、羊、鹿、狗、猫、鱼、蟾蜍等也可能是HEV的宿主。韦献飞<sup>[33]</sup>、薛城<sup>[42]</sup>等报道了狗、蟾蜍和鱼的抗-HEV抗体阳性率分别为25.7%(27/105)、25.6%(23/90)、17.3%(13/75)。日本Koizumi等<sup>[44]</sup>和意大利Cacopardo等<sup>[45]</sup>也报道过人类食用贝类而感染HEV。由于HEV主要经污染的水和食物传播,鱼和蟾蜍抗-HEV抗体阳性说明水生和两栖类动物也可感染HEV,可能在HEV的流行传播中起重要作用,但其与人HEV的关系尚待进一步研究。各国在其他动物中检出抗-HEV抗体情况见表3<sup>[46]</sup>。此外,日本Kuno等<sup>[47]</sup>报道过1例HEV患者的宠物猫抗-HEV抗体阳性。狗和猫是人类最亲密的宠物,其HEV感染与人类的关系也有待进一步研究。意大利Francesca等<sup>[48]</sup>从88头野猪(其中85头为6月龄以上)胆汁中分离到22株HEV,系统进化树分析显示均为3型,提示野猪也可能是HEV的动物宿主之一。

表3 不同国家动物血清抗-HEV抗体流行率

国家	动物	样本份数	阳性份数	阳性率(%)	参考文献
中国	狗	105	27(IgG)	25.7	韦献飞 <sup>[33]</sup>
	蟾蜍	90	23	25.6	薛城 <sup>[42]</sup>
	鱼	75	13	17.3	薛城 <sup>[42]</sup>
	鸡	105	0	0.0	薛城 <sup>[42]</sup>
	鸽子	35	0	0.0	薛城 <sup>[42]</sup>
	牛	190	12	6.3	Wang <sup>[36]</sup>
	羊	316	0	0.0	Wang <sup>[36]</sup>
日本	鹿	976	25(IgG)	2.6	Matsuura <sup>[46]</sup>
埃及	马	200	26(IgG)	13.0	Saad <sup>[48]</sup>

总之,在人、猪、啮齿类和非人类灵长类动物以及其他动物体内均检测到抗-HEV抗体,其中猪和啮齿类动物的抗体阳性率较高,提示猪和啮齿类动物可能是HEV的自然动物宿主,但其他动物也有可能在HEV的传播中发挥作用。以上研究结果也为研究HEV感染的动物模型提供了可供参考的资料。

3.不同地区人和动物感染的HEV在基因分型方面的关联:HEV感染呈全球分布,但不同地区的HEV基因型有所不同(表4)<sup>[1]</sup>。在美国、荷兰、西班牙、法国、英国、新西兰和朝鲜等国家,人和猪感染的HEV均为3型;在中国的大陆和台湾地区,猪感染的HEV以往报道均为4型,但最近在上海地区的感染猪体内检出了3型HEV<sup>[49]</sup>,而人感染的HEV则为1型和4型;日本比较复杂,人HEV有1、3和4型,猪HEV有3和4型;柬埔寨人HEV为1和3型,猪为3型。由此可见,不同国家和地区人和动物感染HEV的基因型是有重叠的,存在人和动物相互传播的可能性。然而,在个别国家和地区发现人和动物感染的HEV基因型不一致,如在印度人感染的HEV为1型,猪为4型;吉尔吉斯斯坦人感染HEV为1型,猪为3型;墨西哥人感染HEV为2型,猪为3型。这种同一地区动物和人感染不同基因型HEV的现象,若能排除样品局限性的因素,则提示HEV可能存在种间屏障,或是HEV各型之间有相互转化的可能,但也不能排除是活体动物和动物肉制

表 4 不同国家/地区从人和猪分离的 HEV 基因型比较

国家/地区	HEV 核苷酸 (总例数/ 全长例数)	人 HEV (基因型/ 例数)	猪 HEV (基因型/ 例数)	其他动物* (基因型/ 例数)
美国	80/3	3/3	3/76	3/1(污水)
墨西哥	38/1	2/1	3/37	
阿根廷	10/0	3/8	3/2	
荷兰	41/0	3/24	3/17	
英国	17/1	3/14, 1/1	3/2	
西班牙	84/0	3/9	3/59	3/15, 1/1(污水)
法国	13/0	3/11	3/1	3/1(污水)
日本	461/43	1/33/854/95	3/2254/14	3/24(野猪, 鹿, 猫鼬)
中国	251/14	1/27, 4/146	4/78	4/15(野猪)
中国台湾	22/0	4/15	3/3, 4/4	
朝鲜	10/0	3/7	3/3	
柬埔寨	6/0	1/1, 3/1	3/3	
印度	149/4	1/110	4/21	1/18(污水)
吉尔吉斯斯坦	7/1	1/6	3/1	
埃及	8/0	1/3, 2/1		1/4(马)
新西兰	3/0	3/2	3/1	

注: \*括号内为标本来源

品的进出口贸易致使一些国家出现人和动物感染的 HEV 基因型不一致的现象。从总体来看,不同国家和地区 HEV 型别不同,但同一个国家和地区的人和猪所感染的 HEV 基本上是同一个基因型;对同一地区人和猪 HEV 的核酸序列分析表明,人群和猪中流行的 HEV 存在较高的同源性(表 5)<sup>[11,30-32]</sup>,进一步证实 HEV 可能在人和猪之间传播。

表 5 不同国家/地区从人和猪分离到的 HEV 基因型及其核苷酸同源性比较

国家/地区	人 HEV 株别	猪 HEV 株别	核苷酸 长度(nt)	同源性 (%)	HEV 基因型
美国	US2	Meng	7242	91.8	3
中国台湾	TW8E-2	TW11SW	304	99.0	4
西班牙	VH2	E11	304	94.0	3
中国	T1	G8	300	99.3	4
日本北海道	HE-JA1	SWJ13-1	7240	99.0	4
北海道	HE-JA18	SWJL145	824	100.0	4
福岛县	HE-JA9	SWJ18-3	412	98.8	3
北海道	HE-JA4	SWJL234	824	98.9~100.0	3
岩手县	HE-JA7	SWJW9	412	98.8	3
仙台县	HEV-Sendai	SWLJ791	412	98.3	3

4. HEV 的种间传播: HEV 在实验条件下不同动物种间传播的研究已有许多报道<sup>[33]</sup>,如人 HEV 感染猪、羊和大鼠(wistar rats);猪 HEV 感染非人类灵长动物<sup>[34]</sup>;禽 HEV 感染火鸡并导致病毒血症和粪便排毒<sup>[35]</sup>,但禽 HEV 在实验条件下不能感染恒河猴,提示禽 HEV 不易感染人类<sup>[36]</sup>。

此外,还有一些研究报道了在自然条件下 HEV 在不同动物种间的传播。Takahashi 等<sup>[11]</sup>从 7 头野猪分离到的 HEV 与在同一林区分离到的鹿 HEV 以及因食用此未加工鹿肉而感染 HEV 的患者体内分离到的 HEV 同源性均在 99% 以上,这提示 HEV 可能突破种间屏障而从野猪传播给鹿再传播给人。在日本还发生了一些急性戊肝的散发病例,是由于食入

了未烹饪或烹饪不够的野猪肉,从野猪肉制品和患者标本中分离的 HEV 核酸序列检测结果显示同源性高度一致<sup>[10,32,37]</sup>。Tei 等<sup>[9]</sup>报道了一起由于两个家庭共食生鹿肉所引起的 4 例急性戊肝病例,并显示鹿肉制品和患者标本中分离的 HEV 核酸序列同源性高达 99.7%~100%。以上病例均直接证明了 HEV 的动物源性传播。

5. 展望:迄今为止,人们发现 HEV 不仅可以感染人,还可感染猪、啮齿类、非人灵长类动物和马、牛、羊、鸡等其他十余种动物,这充分说明 HEV 是一种人兽共患疾病的病原体。HEV 的多种动物源性传播的证实对 HEV 感染的预防具有重要的指导意义。HEV 感染人或动物后多无临床症状,容易被忽视。近年来,越来越多的临床器官移植采用动物来源的器官,若术前不进行 HEV 检测,便有可能造成患者术后患戊肝。由于 HEV 的细胞培养体系尚不完善,既往对 HEV 的研究多用非人类灵长类动物,价格昂贵,且操作复杂,大大妨碍了对 HEV 致病性和预防性疫苗的研究。自然界多种动物感染 HEV 的发现,使我们可更广泛地筛选动物模型,对 HEV 的深入研究具有重要意义。HEV 的自然宿主到底是哪些动物、HEV 的起源、变异机制、致病机制以及传播方式和预防性疫苗等均有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res*, 2007, 127: 216-228.
- [2] Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: Evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol*, 2004, 74: 563-572.
- [3] Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med*, 2006, 16: 79-83.
- [4] Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*, 1983, 20(1): 23-31.
- [5] Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1990, 247: 1335-1339.
- [6] Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, et al. Hepatitis E virus. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, et al. *Virus Taxonomy*, VIII th Report of the ICTV. London: Elsevier/Academic Press, 2005: 853-857.
- [7] Skidmore S. Overview of hepatitis E virus. *Curr Infect Dis Rep*, 2002, 4: 118-123.
- [8] Sonoda H, Abe M, Sugimoto T, et al. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J Clin Microbiol*, 2004, 42: 5371-5374.
- [9] Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*, 2003, 362: 371-373.
- [10] Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, et al. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol*, 2004, 40: 869-870.
- [11] Takahashi K, Kitajima N, Abe N, et al. Complete or near complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology*, 2004, 330: 501-505.
- [12] Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol*, 2001, 65: 282-292.
- [13] Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global

- hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*, 2006, 16:5-36.
- [14] 张军. 戊型肝炎研究动态第 12 届病毒性肝炎和肝病研讨会(巴黎)信息. *国际病毒学杂志*, 2006, 13:97-100.
- [15] Haqshenas G, Shivaprasad HL, Woolcock PR, et al. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J General Virol*, 2001, 82:2449-2462.
- [16] Billam P, Huang FF, Sun ZF, et al. Systematic aetiology and replication of avian hepatitis E virus in specific-pathogen-free adult chickens. *J Virol*, 2005, 79:3429-3437.
- [17] Meng XJ, Halbur PG, Haynes JS, et al. Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. *Arch Virol*, 1998, 143:1405-1415.
- [18] Saad MD, Hussein HA, Bashandy MM, et al. Hepatitis E virus infection in work horses in Egypt. *Infect Genet Evol*, 2007, 7:368-373.
- [19] He J, Innis BL, Shrestha MP, et al. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol*, 2002, 40:4493-4498.
- [20] He J, Innis BL, Shrestha MP, et al. Retraction. *J Clin Microbiol*, 2006, 44:1208.
- [21] Caron M, Enouf V, Than SC, et al. Identification of genotype 1 hepatitis E virus in samples from swine in Cambodia. *J Clin Microbiol*, 2006, 44:3440-3442.
- [22] Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*, 2008, 48:494-503.
- [23] Li X, Kamili S, Krawczynski K. Quantitative detection of hepatitis E virus RNA and dynamics of viral replication in experimental infection. *J Viral Hepat*, 2006, 13:835-839.
- [24] Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94:9860-9865.
- [25] Clayton ET, Innis BL, Myint KS, et al. Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, 53:228-232.
- [26] Hsieh SY, Meng XJ, Wu YH, et al. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol*, 1999, 37:3828-3834.
- [27] Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, et al. Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol*, 2003, 84:851-862.
- [28] Arankalle VA, Chobe LP, Joshi MV, et al. Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes. *J Hepatol*, 2002, 36(3):417-425.
- [29] Blacksell SD, Myint KS, Khounsy S, et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in pigs: implications for human infections in village-based subsistence pig farming in the Lao PDR. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007, 101(3):305-307.
- [30] Seminati C, Mateu E, Peralta B, et al. Distribution of hepatitis E virus infection and its prevalence in pigs on commercial farms in Spain. *Vet J*, 2008, 175(1):130-132.
- [31] Garkavenk O, O브리дина A, Meng J, et al. Detection and characterization of swine hepatitis E virus in New Zealand. *J Med Virol*, 2001, 65:525-529.
- [32] Chandler JD, Riddell MA, Li F, et al. Serological evidence for swine hepatitis E virus infection in Australian pig herds. *Vet Microbiol*, 1999, 68:95-105.
- [33] 韦献飞, 梁靖瑞, 朱永红, 等. 广西地区猪、鼠、狗戊型肝炎病毒感染血清流行病学调查. *中国公共卫生*, 2007, 23:228-229.
- [34] 马勋, 陆承平, 孟继鸿, 等. 新疆地区猪戊型肝炎血清流行病学调查. *中国病毒学*, 2004, 19:285-287.
- [35] 朱永红, 庄辉, 董庆鸣, 等. 猪戊型肝炎病毒 IgG 抗体检测和部分核酸序列分析. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11:405-407.
- [36] Wang YC, Zhang HY, Xia NS, et al. Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *J Med Virol*, 2002, 67:516-521.
- [37] Bartolo I Di, Martelli F, Inglesse N, et al. Widespread diffusion of genotype 3 hepatitis E virus among farming swine in Northern Italy. *Vet Microbiol*, 2008, 132:47-55.
- [38] Lazizi YK, Fine JB, Elm J, et al. Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 61:331-335.
- [39] Favorov MO, Kosoy MY, Tsarev SA, et al. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States. *J Infect Dis*, 2000, 181:449-455.
- [40] Hirano M, Ding X, Li TC, et al. Evidence for widespread infection of hepatitis E virus among wild rats in Japan. *Hepato Res*, 2003, 27:1-5.
- [41] He J, Innis BL, Shrestha MP, et al. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol*, 2002, 40:4493-4498.
- [42] 薛城, 梁靖瑞, 庄辉, 等. 7 种动物血清抗-HEV 抗体检测. *中国人兽共患病学报*, 2007, 23:1105-1106.
- [43] Hirano M, Ding X, Tran HT, et al. Prevalence of antibody against hepatitis E virus in various species of non-human primates: evidence of widespread infection in Japanese monkeys (*Macaca fuscata*). *Jpn J Infect Dis*, 2003, 56:8-11.
- [44] Koizumi Y, Isoda N, Sato Y, et al. Infection of a Japanese patient by genotype 4 hepatitis E virus while traveling in Vietnam. *J Clin Microbiol*, 2004, 42:3883-3885.
- [45] Cacopardo B, Russo R, Preisser W, et al. Acute hepatitis E in Catania (eastern Sicily) 1980-1994. The role of hepatitis E virus. *Infection*, 1997, 25:313-316.
- [46] Matsuura Y, Suzuki M, Yoshimatsu K, et al. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among wild sika deer, *Cervus nippon*, in Japan. *Arch Virol*, 2007, 152:1375-1381.
- [47] Kuno A, Ido K, Isoda N, et al. Sporadic acute hepatitis E of a 47-year-old man whose pet cat was positive for antibody to hepatitis E virus. *Hepato Res*, 2003, 26:237-242.
- [48] Francesca M, Andrea C, Martina Z, et al. Detection of hepatitis E virus (HEV) in a demographic managed wild boar population in Italy. *Veterinary Microbiology*, 2008, 126:74-81.
- [49] Ning HQ, Niu ZX, Yu RS, et al. Identification of genotype 3 hepatitis E virus in fecal samples from a pig farm located in a Shanghai suburb. *Vet Microbiol*, 2007, 121:125-130.
- [50] Pina S, Buti M, Cotrina M, et al. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J Hepatol*, 2000, 33:826-833.
- [51] Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med*, 2003, 42(11):1065-1071.
- [52] Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol*, 2003, 84(Pt 9):2351-2357.
- [53] Meng XJ. Hepatitis E virus: Cross-species infection and zoonotic risk. *Clin Microbiol Newsletter*, 2005, 27:43-48.
- [54] Ji YL, Zhu YH, Liang JR, et al. Swine hepatitis E virus in rural southern China: genetic characterization and experimental infection in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Gastroenterol*, 2008, 43(7):565-570.
- [55] Sun ZE, Larsen CT, Huang FF, et al. Generation and infectivity titration of an infectious stock of avian hepatitis E virus (avian HEV) in chickens and cross-species infection of turkeys with avian HEV. *J Clin Microbiol*, 2004, 42:2658-2662.
- [56] Huang EE, Sun ZF, Emerson SU, et al. Determination and analyses of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus and attempts to experimentally infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol*, 2004, 85:1609-1618.
- [57] Matsuda H, Okada K, Takahashi K, et al. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*, 2003, 188:944.

(收稿日期:2008-05-19)

(本文编辑:尹廉)