

新型肠道病毒

张杰 丁峥嵘 田炳均

肠道病毒属小核糖核酸病毒科由 80 多个血清型组成,其中大多数对人类有致病性,且多为无症状感染或只导致轻型疾病,如非特异性发热或轻型上呼吸道症状(普通感冒)。然而,人类肠道病毒(HEV)也可导致广泛的临床疾病,包括急性出血性结膜炎、病毒性脑炎、急性迟缓性麻痹(AFP)、病毒性心肌炎和新生儿脓毒症样疾病。根据对人类引起的疾病、病毒毒力以及颅内接种后对乳鼠的致病性,HEV 最初被分为四类,即脊髓灰质炎病毒(PV)、柯萨奇病毒 A 组(CAV)、柯萨奇病毒 B 组(CBV)和埃柯病毒(echovirus)。

对肠道病毒进行诊断和鉴定的金标准是用敏感的培养和分离病毒,继而用肠道病毒组合血清进行病毒型别

鉴定。但随着病毒型别的增加,由于要做许多交叉中和试验,加之不同血清型别之间存在部分抗原交叉性,用中和试验鉴定病毒型别变得越来越困难,所需时间也越来越长。为此 1974—2001 年间没有发现新的肠道病毒。

1999 年 Oberste 等^[1]介绍了肠道病毒的分子生物学定型方法。该法先用 RT-PCR 法扩增病毒衣壳蛋白 VP1 区基因,再与所有已知血清型的基因库进行比较。研究表明,同型病毒的核苷酸同源性 >75%(氨基酸同源性 >85%)。至此对该方法进行了改进,所有已知肠道病毒血清型都能够成功扩增和测序,并由此发现了很多新型肠道病毒(表 1)。目前在美国疾病预防控制中心,分子生物学定型方法已经取代了

表 1 新型肠道病毒的代表株、所属组别和基因库编号

病毒型别	毒株 ID 号/ strain ID	组别	基因库 编号	病毒型别	毒株 ID 号/ strain ID	组别	基因库 编号
EV-73	CA55-1988	HEV-B	AF241359	EV-86	BAN00-10354	HEV-B	AY843304
	CA78-1480		AF241361		BAN99-10356		AY843312
	OMA95-6498		AF241362	10458b	AY919444		
	CA54-4454		AF241363	EV-87	BAN01-10396	HEV-B	AY843305
EV-74	USA/CA75-10213	HEV-B	AY556057	EV-88	BAN01-10398	HEV-B	AY843306
	W553-130/99		AY208118	EV-89	BAN00-10359	HEV-A	AY697459
EV-75	USA/OK85-10362	HEV-B	AY556070	BAN00-10360			AY697472
	OK85-6388		AF152280				AY697500
	CT87-7122		AF152254	EV-90	BAN99-10399	HEV-A	AY697460
	CT87-7123		AF152255	F950027			AY773285
EV-76	FRA91-10369	HEV-A	AF152298	CAM1956			AB192877
	W543-122/99		AY208119	BAN99-10260			尚未发表
EV-77	CF496-99	HEV-B	AJ493062	EV-91	BAN00-10406	HEV-A	AY697461
	USA/TX97-10394		AY843302	BAN00-10262			尚未发表
EV-78	W137-126/99		AY208120	BAN99-10407			AY697476
EV-79	USA/CA82-10385	HEV-B	AY843309				AY697507
	USA/CA79-10384	HEV-B	AY843297	EV-92	GA01-10263	HEV-A	尚未发表
EV-80	OMA98-10388		AY843310	EV-93	38_03	HEV-B	尚未发表
	USA/CA67-10387	HEV-B	AY843298	EV-94	19/04	HEV-D	EF107097
EV-81	USA/CA68-10389		AY843299	EV-95	5-05	HEV-C	尚未发表
EV-82	OMA98-10391	HEV-B	AY843311	EV-96	10488	HEV-C	AY919472
	USA/CA64-10390	HEV-B	AY843300	10548c			AY919538
EV-83	USA/CA76-10392		AY843301	EV-97	BAN99-10355	HEV-B	AY843307
	10505	HEV-B	AY919489	10533b			AY919521
	10506		AY919490	10570b			AY919561
	10574		AY919565	EV-98	92-1499	HEV-B	尚未发表
EV-84	CIV2003-10603	HEV-B	DQ902712	EV-99	10461-ban00	HEV-C	尚未发表
EV-85	BAN00-10353		AY843303	EV-100	BAN2000-10500	HEV-B	DQ902713
				BAN2000-10500			AY919484
				EV-101	CIV03-10361	HEV-B	AY843308

常规中和试验来进行肠道病毒的鉴定^[2]。2001年用分子生物学方法鉴定了常规中和试验法无法鉴定的新型肠道病毒EV73^[3]。之后又鉴定了8个新型肠道病毒:EV74~78和EV89~91^[4-6]。2007年Oberste等^[2]又用同样的方法鉴定了HEV-B组中的13种新型病毒:EV79~88、EV97、EV100和EV101。自2001年以来,用序列分析方法已经确定了22个新型肠道病毒型别,使肠道病毒型别增加了30%以上。另外一些型别(EV92~96和EV98,99)也已经确定并在肠道病毒分类委员会登记注册,但文章尚未发表。

根据肠道病毒的生物学和分子生物学特性,目前HEV被分为五个组别,即PV和HEV A~D组,但最近资料表明PV应归类于HEV-C组(表2)。

表2 HEV新分类

组别	血清型 ^a
PV ^a	PV1~3
HEV-A	CVA2~8,10,12,14,16; EV71,76,89~92
HEV-B	E1~7,9,11~21,24~27,29~33; EV69,73~75,77,78,93,97,98,100,101
HEV-C	CVA1,11,13,17,19~22,24,95,96,99
HEV-D	EV68,70,94

注:^a 整个基因组序列比较表明PV应分类为HEV C组(HEV-C);^b 几个病毒型别因已重新分类或提议重新分类,已省略:CVA15是CVA11的一种;CVA18是CVA13的一种;CVA23是E9的一种;E8是E1的一种;E10是人类呼肠弧病毒1型;E22,23分别为人类双埃柯病毒(parechovirus)1、2型;E28为人类鼻病毒1A;EV72为人类甲型肝炎病毒

田炳均等^[7-10]根据Oberste等介绍的方法,对云南省1997—2000年及2004年AFP监测系统中分离到的非脊灰肠道病毒进行分子生物学鉴定,并发现了EV96、EV75、EV93、EV80、EV81和EV83等新型肠道病毒。新型肠道病毒在世界的广泛分布,表明目前中国脊髓灰质炎实验室监测系统加强对新型肠道病毒的分子生物学和流行病学研究势在必行。

参 考 文 献

[1] Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, et al. Typing of human

enteroviruses by partial sequencing of VP1. J Clin Microbiol, 1999,37(5):1288-1293.

[2] Oberste MS, Maher K, Nix WA, et al. Molecular identification of 13 new enterovirus types, EV79-88, EV97, and EV100-101, members of the species Human Enterovirus B. Virus Res, 2007, 128:34-42.

[3] Oberste MS, Schnurr D, Maher K, et al. Molecular identification of new picornaviruses and characterization of a proposed enterovirus 73 serotype. J Gen Virol, 2001, 82:409-416.

[4] Norder H, Bjerregaard L, Magnius L, et al. Sequencing of 'untypable' enteroviruses reveals two new types, EV-77 and EV-78, within human enterovirus type B and substitutions in the BC loop of the VP1 protein for known types. J Gen Virol, 2003, 84:827-836.

[5] Oberste MS, Michele SM, Maher K, et al. Molecular identification and characterization of two proposed new enterovirus serotypes, EV74 and EV75. J Gen Virol, 2004, 85 (11):3205-3212.

[6] Oberste MS, Maher K, Michele SM, et al. Enteroviruses 76, 89, 90 and 91 represent a novel group within the species Human enterovirus A. J Gen Virol, 2005, 86:445-451.

[7] 田炳均,赵智娟,张杰,等. 云南省肠道病毒96型的分子生物学鉴定. 中国计划免疫, 2007, 13(6):560-562.

[8] 田炳均,吴燕,张东华,等. 新型肠道病毒EV75的分子生物学鉴定. 中华流行病学杂志, 2007, 28(7):725-726.

[9] 田炳均,陆林,赵智娟,等. 云南省新型肠道病毒EV93的分子生物学鉴定. 中华流行病学杂志, 2008, 29(1):98-100.

[10] 田炳均,张杰,康文玉,等. 云南省人类肠道病毒(EV)B组中新型EV80, EV81和EV83的分子生物学鉴定. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(1):11-14.

(收稿日期:2008-10-07)

(本文编辑:张林东)