

# 福建肾综合征出血热野鼠型和家鼠型 病毒毒力差异的初步观察

福建省卫生防疫站 李贤凤 宋丽玉 李世清 潘亮  
安徽省医学科学研究所 倪大石 周宁 何浩 李永珍

**提要** 肾综合征出血热褐家鼠型和黑线姬鼠型之间,除流行特征、临床症状及病毒抗原性方面有差异外,其病毒毒力亦有不同。非流行区家鼠型病毒株的毒力比流行区野鼠型的弱。乳小鼠可用于测定本病病毒株毒力。福建南部广泛存在出血热疫源地,但除个别地区偶发少数轻型病例外,多数地区为无病例区或隐性感染区,这是与该地区褐家鼠型病毒株毒力较弱有关。该病的流行与否及其强度,和当地是否存在有野鼠型病毒株有明显关系。

**关键词** 肾综合征出血热 毒力

肾综合征出血热(HFRS)野鼠型和家鼠型病毒虽证明在形态学方面是相同的〔1〕,但这两型病毒在流行病学、临床表现及病毒抗原性等方面却有明显差异〔2,3〕。福建北部和南部皆从鼠间分离出该病毒,即均存在该病疫源地。但历年来该病均以北部有黑线姬鼠的地区为重点流行区,而无黑线姬鼠分布的南部多数地区为非流行区。其他地区为偶发轻症区〔6,9〕。为探讨上述地区该病流行与否,或强弱的原因,我们调查流行区和非流行区的特点,对该两地啮齿动物进行带毒率调查和病毒分离,并将有代表性的病毒株进行毒力测定和用单克隆抗体(McAb)作家野鼠型病毒株的分型。结果发现流行区野鼠型病毒株的毒力比非流行区家鼠型病毒株毒力弱。现将调查研究结果报告如下。

## 材料与方 法

### 一、病毒株来源:

1. 流行区病毒株: A<sub>537</sub>系从福建北部流行区周宁县野外黑线姬鼠中分离的, R<sub>178</sub>分离于该县室内的褐家鼠。

2. 非流行区(无病例区和偶发区)病毒株: 系来自福建南部和西部室内褐家鼠。偶发区有

R<sub>101</sub>(厦门市), R<sub>62</sub>、R<sub>93</sub>(福州市); 无病例区有R<sub>219</sub>(东山县), R<sub>117</sub>(宁化县)。

二、乳小鼠和细胞系: 动物分离用出生后3~4天的乳小鼠, 细胞分离用VeroE-6细胞。

三、诊断血清: 第一抗体用多价HFRS兔免疫血清及单克隆抗体(McAb), 系安徽省医学科学研究所制造; 第二抗体用羊抗兔IgG荧光抗体, 由上海生物制品研究所生产。

四、乳小鼠毒力测定〔4〕: 以感染第三代的乳小鼠脑组织, 用0.75%牛血清白蛋白的0.01M pH7.6PBS(BAPBS)研磨制成1:10(W/V)悬液, 经-70℃交互冻融3次, 4℃3000转/分离心30分钟, 吸取上清, 用Millex-HA除菌过滤器过滤, 将1:10, 即10<sup>-1</sup>的乳小鼠脑, 经10倍连续稀释成7个不同稀释度(10<sup>-1</sup>~10<sup>-7</sup>), 每个稀释度经皮下接种3天龄乳鼠(每组不少于3只), 剂量为0.03ml, 并用正常乳小鼠脑组织按同法处理作对照。接种后7天内死亡者按非特异性死亡处理, 不列入统计。7天后发病至濒死时解剖, 用间接荧光抗体技术(IFAT)检测脑、肺冷冻切片中该病特异抗原。根据每个稀释度的乳小鼠病死数和感染数(如脑肺中仅一种查出抗原, 亦列入

感染数),按Reed-Muench法分别计算其半数感染量(ID<sub>50</sub>)和半数致死量(LD<sub>50</sub>),以比较不同病毒株的毒力差异。

结 果

一、流行区和非流行区特点比较:福建在19°C等温线(东经117°,北纬26°50')以北为历年该病的流行区,亦系我国黑线姬鼠及其疫源地分布的边缘地带,存在有黑线姬鼠和褐家鼠HFRS疫源地;该线以南无黑线姬鼠分布,仅有家鼠疫源地存在,为非流行区(多为无病例区,少为偶发区)。按动物地理区划全省分为4个区划,该线以北属于闽北山地(I区划)

和闽东北山地(II区划),该线以南属于闽中闽西南山地丘陵(III区划)和沿海丘陵平原(IV区划)。按疫源地类型分,I区划以家鼠型为主伴野鼠型,II区划以野鼠型为主伴家鼠型,III、IV区划为家鼠型。自1963年4月至1986年3月的23年中,全省发现21个县市(30.88%)有该病,共287例,I、II、III和IV区划病例数(发病率/10万)分别为76例(2.389)、197例(9.031)、7例(0.199)和7例(0.056),其中以II区划最高。

从鼠类构成比看,流行区有黑线姬鼠分布,占37.25%;非流行区无黑线姬鼠分布,而室内均有褐家鼠分布(表1)。

表1 流行区和非流行区鼠密度和构成比比较

地 区	放笼数	捕鼠数 (只)	鼠密度 (%)	黑线姬鼠	黄毛鼠	褐家鼠	黄胸鼠	其它鼠	
				数(%)	数(%)	数(%)	数(%)	数(%)	
周宁 <sup>1</sup>	野外	1851	451	24.36	168(37.25)	220(48.78)	24(5.32)	32(7.1)	7(1.55)
	室内	403	125	31.00	—	—	106(84.83)	16(12.8)	3(2.4)
厦门 <sup>2</sup>	野外	410	107	26.10	—	106(99.0)	—	—	1(0.93)
	室内	802	120	14.96	—	—	48(40.00)	49(40.83)	23(19.12)

1为流行区;2为非流行区

二、不同类型地区1981~1987年HFRS病例数及发病率比较:1981~1987年流行区周宁县每年均有病例发现,共106例,平均年发病率为10.19/10万,而非流行区东山县、宁化县为无

病例区;厦门市、福州市为偶发区,前者3例,年发病率0.06/10万,后者1例,年发病率0.05/10万(表2)。

表2 不同类型地区1981~1987年HFRS病例数发病率比较

地区	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	合计
周宁 <sup>1</sup>	12 (8.30)	5 (3.40)	14 (9.41)	22 (14.74)	17 (11.23)	30 (19.82)	6 (3.93)	106 (10.19)
厦门 <sup>2</sup>	—	—	—	—	1 (0.18)	2 (0.37)	—	3 (0.06)
福州 <sup>2</sup>	—	—	—	—	—	—	1 (0.37)	1 (0.05)

注:括号内数字为发病率(/10万);合计发病率数字为平均值,非流行地区的无病例区(东山、宁化)均为阴性;1为流行地区;2为非流行地区的偶发区

三、不同类型地区家野鼠携带HFRS病毒抗原比较：流行区和非流行区的褐家鼠均检出HFRS病毒抗原，阳性率在2.06~5.81%之间，而流行区还从野鼠（黑线姬鼠）检出该病毒，带毒率达5.95%，非流行区未从野鼠检出（表3）。

表3 不同类型地区家野鼠携带HFRS病毒抗原比较\*

	检查数	褐家鼠	黑线姬鼠
周宁 <sup>1</sup>	656	5/186(4.72)	10/168(5.97)
厦门 <sup>2</sup>	264	3/58 (5.17)	—
福州 <sup>2</sup>	380	10/172(5.81)	—
东山 <sup>3</sup>	199	2/97 (2.06)	—
宁化 <sup>3</sup>	341	6/106(5.66)	0/122

注：1、2同表2；3为非流行地区的无病例区；\*其它鼠均为阴性

四、不同地区家野鼠病毒株单克隆抗体分型：将周宁县野外黑线姬鼠病毒株A<sub>537</sub>和该县室内褐家鼠病毒株R<sub>178</sub>及厦门市室内褐家鼠病毒株R<sub>101</sub>用7种单克隆抗体进行分型，结果A<sub>537</sub>和R<sub>178</sub>均为野鼠型病毒株，R<sub>101</sub>为家鼠型病毒株（表4）。

表4 不同地区家野鼠病毒株McAb分型

病毒株	A <sub>5</sub>	A <sub>10</sub>	A <sub>25-1</sub>	A <sub>25-7</sub>	A <sub>35</sub>	R <sub>31</sub>	5H <sub>5</sub>
A <sub>537</sub>	+	+	+	+	+	-	+
R <sub>178</sub>	+	+	+	+	+	-	+
R <sub>101</sub>	+	+	+	+	+	+	-

注：其中R<sub>31</sub>为家鼠型，5H<sub>5</sub>为野鼠型

五、不同地区不同宿主阳性肺接种乳小鼠

表6 不同地区不同宿主病毒株毒力测定比较

地区	宿主动物	毒株	第一次		第二次	
			LD <sub>50</sub>	ID <sub>50</sub>	LD <sub>50</sub>	ID <sub>50</sub>
流行区 (周宁县)	黑线姬鼠	A <sub>537</sub>	10 <sup>-2.75</sup>	10 <sup>-4.75</sup>	10 <sup>-3.75</sup>	10 <sup>-5.75</sup>
	褐家鼠	R <sub>178</sub>	>10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2.5</sup>	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-3.15</sup>
非流行区 (厦门市)	褐家鼠	R <sub>101</sub>	>10 <sup>-1</sup>	>10 <sup>-1</sup>	>10 <sup>-1</sup>	>10 <sup>-1</sup>

脑的毒力比较：将流行区和非流行区不同鼠类用IFAT检测，HFRS阳性达 $\text{+++}$ 的鼠肺选作毒力初测，以鼠肺制成悬液0.03ml接种乳小鼠脑内，每14天传1代，连传3代，比较其毒力。流行区黑线姬鼠A<sub>537</sub>褐家鼠R<sub>178</sub>阳性鼠肺各1份，接种乳小鼠脑内，第一代即可发病，前者第7天后者第14天发病，并均从乳小鼠脑（用IFAT）检出大量病毒抗原。而非流行区褐家鼠肺5份，其中除3份来自偶发区外，其余2株来自无病例区，经脑内传3代均不发病（表5）。

表5 不同地区不同宿主阳性肺接种乳小鼠脑的毒力比较

地区	鼠肺号*	发病数/接种数	发病天数	乳小鼠脑IFAT
周宁 <sup>1</sup>	A <sub>537</sub>	8/8	7	+++
	R <sub>178</sub>	8/8	14	+++
东山 <sup>3</sup>	R <sub>219</sub>	0/8	—	—
宁化 <sup>3</sup>	R <sub>117</sub>	0/8~9	—	—
厦门 <sup>2</sup>	R <sub>101</sub>	0/8	—	—
福州 <sup>2</sup>	R <sub>33</sub>	0/7~8	—	—
福州 <sup>2</sup>	R <sub>62</sub>	0/5~8	—	—

注：1~3同表3；\*A：黑线姬鼠；R：褐家鼠；鼠肺抗原IFAT均为 $\text{+++}$

六、不同地区不同宿主病毒株毒力测定比较：用流行区黑线姬鼠A<sub>537</sub>、褐家鼠R<sub>178</sub>和非流行区褐家鼠R<sub>101</sub>病毒株，以10<sup>-1</sup>~10<sup>-7</sup>稀释，每个稀释度皮下接种同窝乳小鼠3只以上，测定LD<sub>50</sub>和ID<sub>50</sub>。结果非流行区家鼠型病毒株R<sub>101</sub>比流行区野鼠型病毒株（A<sub>537</sub>，R<sub>178</sub>）毒力弱，而流行区中褐家鼠病毒株比黑线姬鼠的弱（表6）。

## 讨 论

一、关于该两型流行特征与临床表现的差异：褐家鼠型出血热流行高峰较早（1~7月），病例较集中，临床表现较轻〔2〕。我国在南北部8个省区调查健康人群，其隐性感染率为3.23%（17/527），发现在家鼠型地区的山西省最高，为8.51%（12/141），而黑线姬鼠型地区较低或未查出〔8〕。福建19℃等温线为我国黑线姬鼠从北向南递减分布的终止线。该线以北有黑线姬鼠分布，为本病重点的流行区，经典型较多；该线以南无黑线姬鼠分布，但有褐家鼠疫源地，除个别地区偶发少数以轻型为主的病例外，其他多数地区为无病例区或隐性感染区〔6,9〕。这甚似美洲、非洲一些国家那样，仅查到血清抗体而未发现病例〔5〕。这有待进一步研究。

二、关于鼠类所携带的病毒株型别与流行与否及其强度的关系：福建南部非流行区（无病例区或偶发区）从室内褐家鼠检出HFRS家鼠型病毒株，福建北部流行区从野外黑线姬鼠和室内褐家鼠中检出野鼠型病毒株。表明该病的流行与否及其强度是和鼠类所携带的病毒株型别有明显关系。

三、关于两型毒力的差异：非流行区家鼠型病毒株毒力均比野鼠型的弱，而流行区褐家鼠的病毒株比黑线姬鼠的弱。非流行区5份鼠肺病毒阳性材料经乳小鼠脑传3代，均未能感染、发病或致死，这也说明家鼠型病毒株毒力比野鼠型的弱。从美国草原田鼠分离的出血热病毒与汉坦病毒有共同抗原，但未发现引起人的发病〔7〕，表明其毒力甚弱。福建南部的无病例区或隐性感染区是否亦系这种的汉坦相关病毒所致，今后也应加以研究。

Preliminary Study on the Virulent Difference between Viral Strains Isolated from *Rattus norvegicus* and *Apodemus agrarius* in Fujian

Province Li Xianfeng et al., Sanitation and Anti-epidemic Station of Fujian, Fuzhou

Virulence between virus strains of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) from *R. norvegicus* and *A. agrarius* were different, besides the diversity in their epidemiological feature, clinical symptoms and antigenicity. Virulence of the virus strains from *R. norvegicus*, especially those from nonepidemic areas, were weak than those from *A. agrarius*. Sucking mice might be used for determining virulence of the virus strains from various source. Foci of HFRS had been in southern Fujian, but human cases of HFRS had rarely been found, or only a few mild cases were found in a few areas. This might be related to weaker virulence of the virus strains from *R. norvegicus*. The prevalent degree of the disease might be related to HFRSV of wild *rattus* type in the area.

Key words HFRSV Virulence

## 参 考 文 献

1. 洪涛, 等. 中国流行性出血热病毒和轻型出血热病毒的形态学研究. 中华微生物学和免疫学杂志1983; 3(2): 68.
2. 李守亭, 等. 河南省洛阳地区家鼠型流行性出血热流行概况的报告. 全国流行性出血热防治工作座谈会资料汇编1983; 92.
3. 陈伯权, 等. 35个流行性出血热病毒McAb对病毒抗原的分析. 中华微生物学和免疫学杂志1985; 5(3): 136.
4. 倪大石, 等. 流行性出血热实验动物模型研究. 安徽医学1985; 6(3): 7.
5. Song G, et al. Antigenic difference between viral strains causing classical and mild type of HFRS in China. J Infect Dis 1984; 150(6): 889.
6. 李贤凤, 等. 福建北部山区肾综合征出血热血清流行病学调查. 中华流行病学杂志1985; 6(6): 326.
7. 陈化新, 等. 肾综合征出血热流行病学研究进展. 全国流行性出血热防治工作座谈会资料汇编1983; 26.
8. 董必军, 等. 我国流行性出血热流行病学调查研究. 中华流行病学杂志1986; 6(3): 129.
9. 李贤凤, 等. 福建省流行性出血热流行病学调查. 中国鼠类防制杂志1986; 2(4): 249.