

布尼亚病毒科病毒及其相关疾病

章新程 周敦金 陈小萍 徐建国 张永振

【导读】 介绍布尼亚病毒科的病毒构成与分类、病毒的基因结构及其编码的蛋白;布尼亚病毒科病毒在全球的地理分布及主要传播媒介;布尼亚病毒科病毒引起的相关人畜疾病。介绍我国已发现和新发的布尼亚病毒科病毒及相关疾病。

【关键词】 布尼亚病毒科; 病毒; 疾病

Viruses of the family *Bunyaviridae* and their associated-diseases QIN Xin-cheng¹, ZHOU Dun-jin², CHEN Xiao-ping¹, XU Jian-guo¹, ZHANG Yong-zhen¹. 1 National Institute of Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; 2 Wuhan Center for Disease Control and Prevention, Hubei Province

Corresponding author: ZHANG Yong-zhen, Email: yongzhenzhang@souhu.com

【Key words】 *Bunyaviridae*; Viruses; Diseases

1943年在非洲乌干达研究黄热病时首次发现不同于黄热病毒的病毒^[1],该病毒因最先从乌干达西部布尼亚姆韦拉的地方分离到而被命名为布尼亚病毒(*Bunyamvera virus*)。此后开启了一扇通往发现和定义一大类新病毒的大门。继布尼亚病毒分离之后,又相继发现其他相关虫媒病毒,研究发现这些病毒明显不同于已发现按抗原分组的经典A组和B组病毒(现在分别被定义为黄病毒科和甲病毒科),随后把这类病毒定义为C组病毒。之后的10年中,更多的新病毒被发现。1975年国际病毒分类委员会将这一类病毒统一归入同一病毒科,并命名布尼亚病毒科(*Bunyaviridae*)。

1. 布尼亚病毒科:布尼亚病毒科是一类有包膜的负链RNA病毒,目前已知的病毒至少有350种,是虫媒病毒中病毒数最多的一科。布尼亚病毒科包括4个能感染人和动物的病毒属:布尼亚病毒属(*Orthobunyavirus*)、白蛉病毒属(*Phlebovirus*)、内罗毕病毒属(*Nairovirus*)和汉坦病毒属(*Hantavirus*),以及一个至今仅发现感染植物的番茄斑萎病毒属(*Tospovirus*)(表1)。除了汉坦病毒属的病毒通过啮齿类与食虫类动物传播外,其他4个属的病毒均由蚊、白蛉、蜱、蠓和蓟马等节肢动物传播。布尼亚病毒属、白蛉病毒属、内罗毕病毒属的病毒感染节肢动物宿主后,病毒不引起宿主病变。病毒在动物体内

最初主要感染肠细胞,以后随着血液和淋巴液到其他器官,包括唾液腺、神经系统和性器官。在节肢动物唾液腺繁殖至少一周的时间才能达到造成传播的滴度。有的病毒可以经卵传播^[2]。本研究主要探讨能引起人畜疾病的4个病毒属。

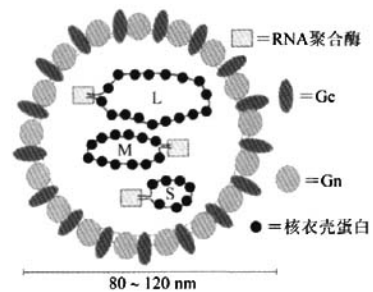


图1 布尼亚病毒科病毒的结构模式图^[3]

布尼亚科病毒为单股负链RNA病毒,基因组由3个基因片段组成,即大片段(L)、中片段(M)和小片段(S),分别编码依赖RNA的RNA聚合酶、糖蛋白Gn和Gc及核衣壳蛋白(图1)^[3]。这三个片段的5'和3'端都含有相同的反向互补核苷酸序列,同一病毒属的病毒末端互补序列高度保守,而不同属的末端互补序列则不同。末端的互补核苷酸序列是为了使基因片段形成稳定的“平底锅”结构和共价闭环环状结构,直接证据是通过电子显微镜观察提取的病毒RNA能形成3个闭合大小不一的环状RNA^[4]。

这些病毒的编码策略不尽相同。所有布尼亚科病毒在互补RNA链(cRNA)中编码结构蛋白,而有些病毒在其互补RNA或病毒RNA(vRNA)中编码非结构蛋白(图2)^[5]。在4个病毒属的S片段,其中汉坦病毒和内罗毕病毒的互补链cRNA编码单一的蛋白N;布尼亚属病毒cRNA编码2个具有重叠ORF的核衣壳蛋白和非结构蛋白;白蛉热属病毒按双链编码原则,N和Ns产生分别与cRNA和vRNA方向一致的独立mRNA。4个属的M片段均是利用负链编码原则,在cRNA同一ORF编码2个糖蛋白Gn和Gc,布尼亚属和白蛉热属病毒还编码非结构蛋白NS_M。M片段翻译后,前体蛋白在细胞中被酶切为Gn和Gc蛋白。内罗毕病毒同时编码Gn和Gc前体。而所有布尼亚病毒科的L片段都由cRNA来编码。

表 1 布尼亚病毒科的主要成员、分布及其媒介

属及抗原组	代表病毒株	地理分布	媒介动物	致病对象
布尼亚病毒属				
按蚊 A 组	Tacaiuma Virgin River	南美洲 北美洲	蚊	人
布尼亚组	Bunyamwera Cache Valley	非洲 北美洲	蚊	人、羊、牛、马
Bwamba 组	Bwamba Pongola	非洲 非洲	蚊	人
C 组	Apeu Carapani	南美洲 南美洲、北美洲	蚊	人
加利福尼亚组	California encephalitis La Crosse	北美洲 北美洲	蚊	人
Simbu 组	Akabane Oropouche	非洲、亚洲、澳洲 南美洲	蠓、蚊	人
白蛉病毒属				
白蛉热组	Rift Valley fever Sandfly fever Naples Sandfly fever Sicilian	非洲 欧洲、非洲、亚洲 欧洲、非洲、亚洲	蚊 白蛉 白蛉	人、牛 人 人
乌库尼米组	Uukuniemi	欧洲	蝉	海鸟
内罗毕病毒属				
克里米亚-刚果出血热组	CCHF	欧洲、非洲、亚洲	蝉	人
内罗毕绵羊病组	NSD	非洲、亚洲	蠓、蚊	人、牛
汉坦病毒属				
汉滩组	Hantaan Dobrava Seoul	亚洲 欧洲 亚洲	鼠 鼠 鼠	人 人 人
普马拉组	Puumala	欧洲、亚洲	鼠	人
辛诺柏组	Sin Nombre Black Creek Canal	北美洲 北美洲	鼠 鼠	人 人
索托帕拉雅组	Thottopalayam	亚洲	鼠	人

也可以看出布尼亚科病毒分为 5 个群，与血清学的分类结果一致。

约有 40 多种布尼亚病毒能感染人引起疾病，人感染大多数病毒后无临床症状或临床症状较轻，只有少数病毒能引起重症候群^[6]。对于大部分的布尼亚病毒科病毒的感染，最初的临床表现为发热等症状，无典型的临床特征，常被忽视。典型的临床表现也较为复杂，可以引起脑炎、脑脊髓炎和脑膜脑炎、出血热、关节炎、视网膜炎、眼神经痛等症状。另外，许多病毒还能引起家畜流产、胃肠道功能紊乱和遗传性缺陷等疾病^[6]。

随着世界各地由布尼亚病毒科病毒引起的新发或再发传染病爆发性流行，布尼亚病毒科病毒受到越来越多的关注。曾有布尼亚病毒属的加利福尼亚脑炎病毒引起加利福尼亚脑炎^[7]，白蛉热病毒属的裂谷热病毒引起的裂谷热^[8]，内罗毕病毒属的克里米亚-刚果出血热^[9]以及汉坦病毒属的辛诺柏病毒引起的汉坦病毒肺综合征^[10]等人类严重疾病。布尼亚病毒科病毒在世界各大洲均有分布，但自然宿主的地理分布决定了病毒的地理分布，呈现出明显的地理聚集特征。近几十年来，不少布尼亚病毒科的病毒不但在本地区的流行地理范围扩大，而且还出现跨地区流行。

(1)布尼亚病毒属:布尼亚病毒属是布尼亚病毒科中最大一属，包含 150 多种病毒，分为 18 个抗原组，呈全球性分布。蚊是本属病毒的主要宿主；另外，蠓、白蛉和蝉等也是本属部分病毒的宿主。本属病毒中具有代表性的抗原组有布尼亚病毒组、按蚊 A 组、Bwamba 组、C 组病毒组、加利福尼亚脑炎病毒组和 Simbu 病毒组(表 1)。

自从 1943 年首次分离到布尼亚病毒后，发现这类病毒广泛分布于泛撒哈拉非洲、美洲和欧洲等地，并与人间发热病例相关^[11]。但在亚洲仅在少数地区发现布尼亚病毒，如 Batai、Akabane 和 Ingwavuma 病毒。以往在美洲的蚊子中发现许多不同于布尼亚病毒血清型的病毒。例如，1956 年在美国犹他州的蚊中分离到 Cache Valley 病毒，除分布于美国的大部分地区外还存在于美洲以外的地区^[12,13]。

加利福尼亚脑炎病毒组是一组重要的病毒，以

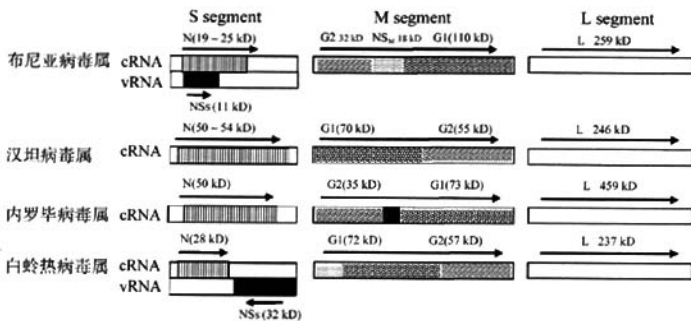


图 2 布尼亚病毒科病毒 S、M 和 L 片段的基因结构^[5]

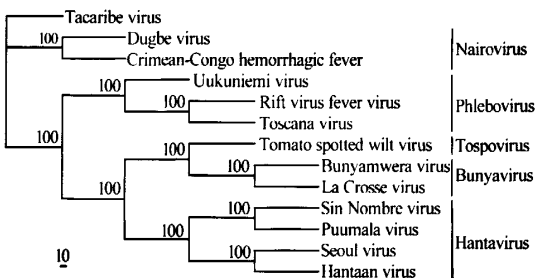


图 3 用布尼亚科病毒全长 L 片段核苷酸序列以邻位相连法 (neighbor-joining method) 构建的系统发生树

尽管这些病毒的基因组大小不一，编码的蛋白质大小也不相同，但总体而言不管在核苷酸还是氨基酸水平，布尼亚科病毒的基因具有明显的相似性。从图 3

能引起脑炎症状而闻名。目前已发现病毒有拉格罗斯病毒、詹姆士城峡谷病毒、雪鞋野兔病毒、三线条状病毒、铜状石病毒和加利福尼亚脑炎病毒^[14]；其中由拉格罗斯病毒引起加利福尼亚脑炎最为常见，其引起的脑炎又称为拉格罗斯脑炎。至今在美国的28个州相继报道拉格罗斯脑炎^[15]。该病毒经蚊传播，流行于夏秋季；临床上表现为起病急、发热、头痛、呕吐、定向障碍、惊厥或抽搐、瘫痪、昏迷以及脑膜刺激征阳性等，潜伏期为5~15 d。临床上主要靠对症治疗，大多数患者预后良好，病死率低于1%。在美国，加利福尼亚脑炎病毒也是儿童脑炎的常见病因，每年报道该病毒感染50~150例。

(2) 白蛉病毒属：血清学可将该病毒属分为两组，白蛉热病毒组(Sandfly fever)和乌库尼米病毒组(Uukuniemi)。其中白蛉热病毒组已发现55个不同血清型，而乌库尼米病毒组已包含13个血清型^[16]。某些白蛉热病毒与人类疾病密切相关，引起疾病的临床症状从经典的白蛉热发热到脑膜炎、出血热等^[17,18]，临床症状的严重程度取决于感染病毒的血清型。尤其是白蛉热病毒(Phleboviruses)、裂谷热病毒(Rift valley fever virus)、托斯卡纳病毒(Toscana virus)、白蛉热西西里病毒(Sandfly fever Sicilian)、白蛉热那不勒斯病毒(Sandfly fever Naples)和蓬托罗病毒(Punta toro virus)具有重要的公共卫生意义^[19]。白蛉热组病毒通常由感染节肢动物(白蛉、蚊、蠓等)叮咬传播人类，但裂谷热病毒也可经气溶胶传播^[19]。白蛉热病毒在节肢动物体内繁殖，经垂直(卵)传播，通过叮咬可感染家养及野生动物，但脊椎动物在病毒繁殖及与自然界的循环过程中几乎不起作用^[19]。乌库尼米组病毒经由蜱传播^[16]，尽管人群中能检测到抗乌库尼米病毒的抗体，但至今尚未发现能引起人类疾病。另外，由于乌库尼米组病毒与白蛉热组病毒的遗传差异较大，加上传播媒介不同，曾有人认为该病毒应为布尼亚病毒科的一个属。

白蛉病毒属中的白蛉热病毒、裂谷热病毒等至少28种病毒，主要由白蛉传播，其中一部分也能从蚊中分离到。许多脊椎动物(特别是啮齿类动物)可被感染，尤其是裂谷热病毒不但能经常导致人间疫情暴发^[20]，感染家畜后引起羊流产等疾病，严重影响畜牧业。

(3) 内罗毕病毒属：该属病毒可分为7个血清组，至今已查明其中的5种病毒与人类疾病相关，能导致严重疾病的主要是克里米亚-刚果出血热组病毒。1940年代中期在克里米亚半岛，当地农民出现严重出血热疫情，病死率约10%，由此命名为克里米亚-刚果出血热(Crimean Congo hemorrhagic fever, CCHF)。后经研究发现是由克里米亚-刚果出血热病毒(CCHFV)引起^[21,22]，以发热、出血为典型症状。内罗毕病毒可引起家畜严重疾病^[23]，主要表现为肠胃炎、肾小球肾炎以及明显的贫血和血蛋白量减少等临床

症状。在人类主要引起发热和关节炎，一般临床症状表现较轻。内罗毕病毒属多以蜱为媒介，地理分布广泛，在非洲、亚洲、澳洲、欧洲和美洲均有报道。

(4) 汉坦病毒属：汉坦病毒属是布尼亚科病毒唯一不以节肢动物为宿主的病毒属，目前国际病毒分类委员会已明确了23个型的汉坦病毒，其中汉滩病毒(Hantaan virus)、汉城病毒(Seoul virus)、普马拉病毒(Puumala virus)、多不拉伐-贝尔格莱德病毒(Dobrava-Belgrade virus)等能引起人肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)；辛诺柏病毒(Sin Nombre virus)、安第斯病毒(Andes virus)等能引起人病死率高达30%以上的汉坦病毒肺综合征(Hantavirus pulmonary syndrome, HPS)；而希望山病毒(Prospect Hill virus)、哈巴罗夫斯克病毒(Khabarovsk virus)、符拉迪沃斯托克病毒(Vladivostok virus)、北海道病毒(Hokkaido virus)、泰国病毒(Thailand virus)、索托帕拉亚病毒(Thottaolayam virus)至今还不清楚是否能导致人间疾病。不同地区由于宿主动物的不同，流行的汉坦病毒型别不同。由于不同型别的汉坦病毒有其相对固定的宿主，病毒与宿主间存在一定的共进化关系^[24]。近年来研究发现，除啮齿类动物外，食虫类动物也能携带汉坦病毒，而且不同种类动物间所携带病毒的遗传差异更大。

我国早在1000多年前的医书中就有类似HFRS的描述。20世纪30年代在欧亚大陆开始有该病的报道。前苏联1932年首先对该病例进行描述；驻扎在我国东北地区的日本侵略军中也发现该病，据统计病死率高达30%。1951—1953年朝鲜战争时，部署在朝鲜韩国边界的联合国部队有3000多例急性发热性疾病患者，大约有1/3表现出出血症状，并有5%~10%的病死率，当时被称为朝鲜出血热。后统一命名为HFRS。此后很多国家都报道有该病的发生和流行^[25,26]。1978年Lee等^[27]从黑线姬鼠中首次分离到汉坦病毒，随后的研究证实该病毒属于布尼亚病毒科。目前世界上有30多个国家都存在HFRS，主要分布在欧亚大陆，发病最多的是中国、俄罗斯、韩国、芬兰、挪威、瑞典、丹麦等国。

1993年美国首次暴发肺综合征出血热，随后查明该病的病原为一新型的汉坦病毒(辛诺柏病毒)，并把该病命名为HPS^[10]。此后在美国的多个地区和加拿大，南美洲的阿根廷、玻利维亚、巴西、智利、巴拉圭、乌拉圭，中美洲的巴拿马等国家发现类似的汉坦病毒^[28]，以及报道由这些病原体导致人间HPS疫情。我国至今尚未发现这类病毒及HPS。

2. 我国已发现的布尼亚病毒及相关疾病：尽管布尼亚病毒科种类如此之多，在全世界范围内分布广泛，能引起多种疾病，但在我国至今仅发现汉坦病毒属、内罗毕病毒属及其相关的疾病：HFRS(我国早

先称为流行性出血热)和CCHF(我国称为新疆出血热, Xinjiang hemorrhagic fever, XHF),这可能与我国传染病的实验室诊断能力不足以及对动物源性病原体的生态学、进化及分子流行病学研究不够有关。

我国是受汉坦病毒危害最为严重的国家,年发病人数与死亡人数居各国之首。最初于1931年在黑龙江流域的中、苏边境地带发现HFRS,但未受到重视。直到1955年,内蒙古大兴安岭林区和陕西秦岭地区出现暴发后,才开始进行全面的流行病学调查。我国至今已发现7个型的汉坦病毒(汉滩型病毒、汉城型病毒、大别山病毒、北海道病毒、哈巴罗夫斯克病毒和沅江病毒)^[29],但仅发现由汉滩病毒和汉城病毒引起的人HFRS。HFRS疫情几乎遍布全国各地,虽经过多年的综合防治,年发病率和病死率有大幅度下降,但我国仍是全世界年发病人数最多的国家,病死率维持在1%左右。由于我国啮齿类和食虫类动物种类繁多,地理分布广泛,可能自然界中仍有许多新型汉坦病毒有待发现。

CCHF仅发现于我国新疆的南疆部分地区。1965年新疆发生发热伴出血症状的患者,称为XHF。1966年分离出病毒,称为新疆出血热病毒(XHFV),后经形态学和血清学研究证明其与CCHFV一致^[30]。尽管在其他省份的家畜中查到了抗CCHFV抗体,但至今未检测到病原的存在。

3. 我国河南等省新发蜱传病毒性疾病:2006年在安徽省发现一例临床诊断为“出血热”的患者,后该患者死亡,而4名参与诊治的医护人员和5名陪伴亲属均被传染,诊断为人粒细胞无形体病。2008年初卫生部颁发了《人粒细胞无形体预防控制指南》。2007—2010年在河南和湖北省交界地区,发现一批临床上类似于无形体病病例。这些病例表现为起热急、乏力、恶心、呕吐、头痛,甚至出血等临床症状,部分重症病例因多器官衰竭而死亡。实验室检测发现这些病例的多项生化指标不正常,如白细胞、血小板数量减少,肝功能检测转氨酶升高等。中国疾病预防控制中心传染病预防控制所与当地疾病预防控制中心的研究人员合作,采用血清学和分子生物学方法筛查埃立克体、无形体及斑疹伤寒、斑点热、Q热、恙虫病病原体,排除了立克次体类病原体引起的感染,发现可能是通过蜱传播的一种新型布尼亚科病毒感染。2010年9月河南等省该起新发蜱传传染病经媒体报道广受关注,引发民众恐慌。我国幅员辽阔,地理生态条件复杂,蜱、蚊、獾等节肢动物种类繁多,随着疾病与媒介生物监测的深入,可能会发现更多的新病原体。蜱传传染病的重要性应该得到重视。

参 考 文 献

- [1] Smithburn KC, Haddow AJ, Mahaffy AF. A neurotropic virus isolated from *Aedes mosquitoes* caught in the Semliki forest. *Am J Trop Med Hyg*, 1946, 26: 189-208.

- [2] Tesh R, Beaty B. Localization of California serogroup viruses in mosquitoes. *Prog Clin Biol Res*, 1983; 67-75.
- [3] Lednicky JA. Hantaviruses: a short review. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(1): 30-35.
- [4] Hewlett MJ, Pettersson RF, Baltimore D. Circular forms of Uukuniemi virion RNA: an electron microscopic study. *J Virol*, 1977, 21(3): 1085-1093.
- [5] David MK, Peter MH. *Fields virology*. 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
- [6] Zi DY, Chen BQ, Yu YX. *Arbovirus and Arbovirus Diseases*. Yunnan Science and Technology Press, 1995: 259. (in Chinese) 白登云, 陈伯权, 俞永新. 虫媒病毒与虫媒病毒病. 昆明: 云南科技出版社, 1995: 259.
- [7] Hammon WM, Reeves WC. California encephalitis virus, a newly described agent. I. Evidence of natural infection in man and other animals. *Calif Med*, 1952, 77: 303-309.
- [8] Eddy GA, Peters CJ. The extended horizons of Rift Valley fever: current and projected immunogens. *Prog Clin Biol Res*, 1980, 47: 179-191.
- [9] Chumakov MP. Studies of virus haemorrhagic fevers. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 1963, 7: 125-135.
- [10] Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*, 1993, 262(5135): 914-917.
- [11] Theiler M, Downs WG. *Bunyamwera supergroup. The Arthropod-Borne viruses of vertebrates*. New Haven, CT: Yale University Press, 1973: 209-262.
- [12] Calisher CH, Franci DB, Smith GC, et al. Distribution of Bunyamwera serogroup viruses in North America, 1956-1984. *Am J Trop Med Hyg*, 1986, 35(2): 429-443.
- [13] Holden P, Hcsc AD. Cache Valley virus, a previously undescribed mosquito-borne agent. *Science*, 1959, 130: 1187-1188.
- [14] Calisher CH. Taxonomy, classification, and geographic distribution of California serogroup bunyaviruses. *Prog Clin Biol Res*, 1983, 123: 1-16.
- [15] McJunkin JE, Khan RR, Tsai TF. California-La Crosse encephalitis. *Infect Dis Clin North Am*, 1998, 12(1): 83-93.
- [16] Nichol ST, Beaty BJ, Elliott RM, et al. Genus Phlebovirus. *Virus Taxonomy: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 2005: 709-711.
- [17] Bartelloni PJ, Tesh RB. Clinical and serologic responses of volunteers infected with phlebotomus fever virus (Sicilian type). *Am J Trop Med Hyg*, 1976, 25(3): 456-462.
- [18] Braito A, Ciufolini MG, Pippi L, et al. Phlebotomus-transmitted toscana virus infections of the central nervous system: a seven-year experience in Tuscany. *Scand J Infect Dis*, 1998, 30(5): 505-508.
- [19] Tesh RB. The genus Phlebovirus and its vectors. *Annu Rev Entomol*, 1988, 33: 169-181.
- [20] Woods CW, Karpati AM, Grein T, et al. An outbreak of Rift Valley fever in Northeastern Kenya, 1997-1998. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(2): 138-144.
- [21] Simpson DI, Knight EM, Courtois G, et al. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. I. Human isolations-clinical notes. *East Afr Med J*, 1967, 44(2): 86-92.
- [22] Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1969, 131(1): 233-236.
- [23] Montgomery RE. On a tick-borne gastro-enteritis of sheep and goats occurring in British East Africa. *J Comp Pathol Ther*, 1917, 30: 28-57.
- [24] Plyusnin A, Vapalahti O, Ulfvess K, et al. Sequences of wild Puumala virus genes show a correlation of genetic variation with geographic origin of the strains. *J Gen Virol*, 1994, 75(Pt 2): 405-409.
- [25] Smadel JE. Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health Nations Health*, 1953, 43(10): 1327-1330.
- [26] Gajdusek DC. Congenital defects of the central nervous system associated with hyperendemic goiter in a neolithic highland society of Netherlands New Guinea. I. *Epidemiology. Pediatrics*, 1962, 29: 345-362.
- [27] Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 1978, 137(3): 298-308.
- [28] Zou Y, Xue YP, Chen HX, et al. Progress on the study of biological characteristic of Hantavirus. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(9): 819-822. (in Chinese) 邹洋, 薛燕萍, 陈化新, 等. 汉坦病毒生物学特性研究进展. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(9): 819-822.
- [29] Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, et al. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(8): 1195-1203.
- [30] Yen YC, Kong LX, Lee L, et al. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg*, 1985, 34(6): 1179-1182.

(收稿日期: 2010-09-20)

(本文编辑: 张林东)