



# 发热伴血小板减少综合征病毒动物感染及动物模型

孙娜, 陈志海\*

(首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

**【摘要】** 发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)是我国2009年发现的一种新型布尼亚病毒。蜱虫是其重要储存宿主及传播媒介,野生动物和家畜均存在自然感染。 $\alpha/\beta$ 干扰素受体基因敲除的免疫缺陷小鼠是理想的实验动物模型。本文综述了SFTSV的动物感染及动物模型的研究成果,为SFTSV自然流行的控制以及动物实验提供依据。

**【关键词】** 发热伴血小板减少综合征病毒;蜱虫;动物感染;动物模型

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017)05-0577-04

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.05.020

## Research advances on animal infection and animal models of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus

SUN Na, CHEN Zhi-hai\*

(Beijing Ditan Hospital Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**【Abstract】** Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus(SFTSV) is a novel Bunyavirus which was first reported in China in 2009. Tick is its important reservoir host and vector. Both wild and domestic animals can be naturally infected. IFNAR<sup>-/-</sup> immunodeficient mice are ideal experimental animal models. In this article, the research result of animal infection and animal models of SFTSV are summarized, which provide the basis for the control of SFTSV natural epidemic and for animal experiments.

**【Key words】** Sever fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV; Tick; Animal infection; Animal model; Disease control

Corresponding author: CHEN Zhi-hai, E-mail: chenzhihai0001@126.com

发热伴血小板减少综合征(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是2009年于我国淮阳山地区首次发现的一种新发传染病,患者主要表现为发热、白细胞及血小板减少、胃肠道紊乱、肝肾功异常等,重症患者可因多脏器衰竭而死亡<sup>[1]</sup>。SFTS是一种自然疫源性疾,流行形式以散发为主,高发地区主要位于山林或种植农作物的区域,农民为感染的高危人群,夏秋季是SFTS发病高峰<sup>[2,3]</sup>。近年来,许多研究探讨了发热伴血小板减少综合征病毒(severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTV) SFTSV自然界动物感染及实验动物模型特点,本文就相关研究成果进行综述,为

SFTSV自然流行的控制以及动物实验提供依据。

## 1 SFTSV在节肢动物中的感染特点

大多数布尼亚病毒一般存在于节肢动物体内,并可经卵传播,脊椎动物起到扩大宿主的作用<sup>[4]</sup>。SFTSV在自然界的生态循环尚不清楚,可能同其他布尼亚病毒一样,主要以节肢动物为传播媒介及哺乳动物为宿主。

### 1.1 蜱是SFTSV主要储存宿主和传播媒介

#### 1.1.1 SFTSV在蜱内的储存和传代

目前认为蜱是SFTSV的主要储存宿主,其中长

【基金项目】北京市医院管理局临床医学发展专项(No. XMLX201502, ZYLX201602)

【作者简介】孙娜(1986-),女,药学硕士,研究方向:临床药学。E-mail: cat\_sprite@163.com

【通讯作者】陈志海(1965-),男,主任医师,教授,研究方向:新发传染病。Email: chenzhihai0001@126.com

角血蜱占主要地位,其主要原因如下:① 蜱虫的生态分布特点与 SFTSV 的流行分布特点一致。SFTSV 的高发区主要是低海拔植被丰富区域,与蜱所需的栖息环境相同;SFTSV 的时间分布与长角血蜱随季节的消长规律也基本吻合;农民在日常劳作中与蜱接触机会多,是 SFTSV 感染的高发人群;表明长角血蜱在地区、时间和人群分布上高度一致<sup>[1,5]</sup>。② 蜱中分离得到的 SFTSV 核苷酸序列与当地患者中分离的病毒序列高度同源。王黎源等<sup>[6]</sup>在河南信阳地区从动物体表和发病区环境中采集了 285 只长角血蜱,其中 20.4% 的蜱可分离到 SFTSV 核苷酸序列,L、M、S 片段的序列与当地患者的同源性分别高达 99.5%~99.7%,99.4%~99.5% 和 99.4%~99.5%,说明蜱分离得到的 SFTSV 序列与当地患者聚在同一分支。

此外,SFTSV 还能够能够在蜱的各个生长发育阶段储存和传代。Luo 等<sup>[7]</sup>通过获毒饲育法研究 SFTSV 在蜱中的纵向传递,结果显示由幼虫发育至若虫、成虫的过程中,SFTSV 可经期传播至下一发育阶段,而由成虫至下一代幼虫的过程中,SFTSV 可经卵传播完成病毒传代。

### 1.1.2 蜱虫在人和动物中的传播起重要作用

蜱虫是人感染 SFTSV 的重要途径。湖北省流行病学调查<sup>[8]</sup>显示,22% (18/22) 的患者在发病前两周内有蜱叮咬史,63.4% 的患者所在地有蜱存在。2016 年我国一项含 69 例 SFTS 病例和 265 例对照病例的多变量分析研究<sup>[9]</sup>表明,发病前两周蜱虫叮咬是 SFTSV 感染的独立危险因素;2014 年另一项包含 134 例 SFTS 病例和 288 例对照病例的研究<sup>[10]</sup>表明,蜱虫叮咬和生活区域内蜱虫存在均是 SFTSV 感染的独立危险因素。

许多研究结果表明,蜱虫可能在 SFTSV 动物感染方面发挥重要传播作用。Luo 等<sup>[7]</sup>的研究显示,实验条件下,将各生长发育阶段 SFTSV 感染后的蜱虫投喂给小鼠后,均能在小鼠血清中检测到与长角血蜱体内相同的病毒核酸序列,说明蜱虫喂养可导致小鼠感染;Jiao 等<sup>[11]</sup>研究显示,自然感染条件下,被感染的山羊体表发现寄生有长角血蜱,从二者中分离到的 SFTSV 基因片段显示病毒序列 100% 一致,而从当地其他节肢动物中未检测到同类病毒,说明 SFTSV 可在蜱与山羊间传播。Xing 等<sup>[12]</sup>对湖北省麻城、崇阳和红安县三个 SFTS 流行地区的农村进行了横断面研究,研究显示,家养动物和蜱的 SFTSV 病毒阳性率分别为 14.0% (7/50) 和 3.1% (8/257),家养动物和蜱的病毒基因 S 段同源性为

98%,说明蜱在家养动物 SFTSV 感染方面可能发挥作用。

### 1.2 螨和牛虻可携带 SFTSV

王庆奎等<sup>[13]</sup>采集了江苏省东海县发病地区的 60 只毒棘厉螨和 100 只小盾纤恙螨,并在其体内检测到 SFTSV 核酸,基因测序显示,NP 基因与 SFTSV 江苏分离株 JS4 同源性在 99%~100%;刘洋等<sup>[14]</sup>采集 2011 年 3~12 月河南省信阳和济源市主要节肢动物(牛虻、蜱、牛虱和蚊子),在其中部分牛虻和蜱中检测出 SFTSV 核酸阳性,在其他吸血虫媒中均为阴性。说明毒棘厉螨、小盾纤恙螨和牛虻均可携带 SFTSV,也具有传播 SFTS 的可能。

## 2 SFTSV 在其他野生动物和家畜中的感染

其他野生动物在 SFTSV 自然界循环中也可能发挥宿主或传播作用。Li 等<sup>[15]</sup>的研究显示,2013 年~2014 年江苏省小野生哺乳动物中,刺猬、鼯鼠、褐家鼠和小家鼠中均检测出 SFTSV-RNA 阳性,说明上述小野生动物可能感染 SFTSV 并作为其扩大宿主。葛恒明等<sup>[16,17]</sup>采集江苏省东海县 127 只家鼠,SFTSV 抗体阳性率为 7.87%;采集野鼠 63 只,SFTSV 病毒检测阳性率 9.52%;说明鼠类有可能是宿主动物之一。Li 等<sup>[15]</sup>在鸿雁及斑鸠中检测出 SFTSV 抗体阳性,说明鸟类有可能与 SFTSV 的传播有关;Yeojun 等<sup>[18]</sup>对比了 17 例韩国 SFTS 病例的病毒基因片段,其 S 段核酸序列与来自中国、日本的样本片段高度相似,且病例分布特点与候鸟迁徙路线相似,认为候鸟作为长角血蜱的宿主可能在韩国、日本和中国之间的远距离扩散中发挥作用。

各地流行病学研究发现,牛、羊、犬、猪、鸡等家畜中均可检出 SFTSV 抗体。张文帅等<sup>[19]</sup>采集 2010 年 7~11 月江苏省南京江宁区、溧水县,常州溧阳市,无锡宜兴市,淮安盱眙县和连云港东海县动物血清共 931 份,其中 5 种动物(羊、牛、犬、猪、鸡)的血清样本中检测到 SFTSV 总抗体阳性;徐鹏鹏等<sup>[20]</sup>采集安徽省六安市 205 份动物血清标本,检出牛、羊、猪存在 SFTSV 抗体阳性;周淑琴等<sup>[21]</sup>采集 2010~2013 年山东省蓬莱市 609 份动物血清标本,在牛、羊、跑山鸡、犬、猪和圈养鸡中检出抗体阳性;何卫华等<sup>[22]</sup>采集 2010~2012 年湖北省随州市动物血清标本 38 份,牛、犬、羊中检出抗体阳性。各地检测报告数据虽有所差异,部分研究样本量不均衡,但总体研究结果相似,均证实上述家养动物可能为 SFTSV 的宿主。其中牛、羊普遍 SFTSV 抗体阳性率最高。

### 3 SFTSV 的实验动物感染及动物模型

建立合适的动物模型是研究 SFTS 发病机制、病理改变、免疫应答及治疗效果的重要评价工具。为贴近人类疾病的发生过程,研究人员评估了不同种类、不同品系及不同免疫状态的 SFTSV 动物感染模型,最终认为免疫缺陷小鼠,如 IFNAR<sup>-/-</sup> 小鼠及新生 (KM) 小鼠,是 SFTSV 的合适动物模型。

#### 3.1 灵长类动物感染模型

灵长类动物感染 SFTSV, 仅出现类似于轻度的人类感染的症状。美国国立卫生研究院的 Matsuno 等<sup>[23]</sup>评估了 SFTSV 对食蟹猴的致病作用,结果两只接种了 10<sup>6</sup>TCID<sub>50</sub> 的食蟹猴在整个实验过程期间 (14 d) 未观察到临床症状,仅有一只出现一过性血小板降低,血清标本未检测到病毒,也没有出现病理损伤。中国疾病预防控制中心和中国医学科学院医学实验动物研究所<sup>[24]</sup>对 6 只成年雌恒河猴进行了 SFTSV 感染实验,结果显示 SFTSV 感染引起发热、血小板减少、白细胞减少、肝酶心肌酶升高等临床症状,但未引起严重症状或死亡;所有实验动物中均检测到特异性 IgM 和 IgG 抗体以及中和抗体;脾和淋巴结中检测到高水平病毒 RNA;感染晚期,肝出现肝细胞退化、炎性细胞渗出等病理改变,肾出现肾小球膜增厚、肾小球细胞增多等病理改变,程度均为轻到中度,其他脏器标本未见异常改变。

#### 3.2 健康啮齿类动物感染模型

健康啮齿类动物感染 SFTSV 后未出现严重感染或致死性结局,说明健康啮齿类动物对 SFTSV 耐受。中国疾病预防控制中心和中国医学科学院医学实验动物研究所对 C57/BL6 小鼠和叙利亚仓鼠的研究<sup>[25]</sup>以及对 BALB/c 小鼠和金黄地鼠的研究<sup>[26]</sup>显示,在为期 14 d 的实验周期内,实验动物全部存活,仅出现白细胞及血小板减低的临床表现,动物的组织病理改变集中在肝和肾,主要表现为肝细胞水肿、肝细胞胞质内脂肪空泡、小灶状肝细胞坏死、肾小球肿胀、肾小球脏层异常增生等。

#### 3.3 免疫缺陷小鼠感染模型

免疫缺陷小鼠对 SFTSV 高度敏感,感染后均出现显著临床症状及致死性结局,是 SFTSV 相关研究的理想动物模型。

经免疫抑制剂抑制后的小鼠,对 SFTSV 的敏感性增加。中国疾病预防控制中心和中国医学科学院医学实验动物研究所<sup>[25]</sup>在 C57/BL6 小鼠、BALB/c 小鼠及叙利亚仓鼠中进行的研究发现,接种 10<sup>5</sup>

TCID<sub>50</sub> 后成年小鼠及仓鼠全部存活,而将小鼠经丝裂霉素 C 处理后,接种后第 9~10 天 50% 的小鼠死亡,剩余小鼠均出现明显的体重下降。

新生小鼠对 SFTSV 也具有高度敏感。美国德克萨斯大学医学部病理学系<sup>[27]</sup>在成年及新生 CD-1 小鼠和仓鼠中进行的研究显示,接种 10<sup>5</sup>FFU SFTSV 后所有成年小鼠及仓鼠均存活,而接种 10<sup>4.2</sup>FFU SFTSV 新生小鼠在 5~7 d 内全部死亡;中国疾病预防控制中心<sup>[28]</sup>在成年及新生的 KM 小鼠、C57/BL6 小鼠、BALB/c 小鼠、金黄地鼠和 Wistar 大鼠中进行的研究显示,40 只新生小鼠均在感染后死亡,显示出对 SFTSV 的高敏感性。

$\alpha/\beta$  干扰素受体敲除的小鼠适用于作为 SFTSV 的动物实验模型。美国德克萨斯大学医学部病理学系发现<sup>[27]</sup>所有 IFNAR<sup>-/-</sup> A129 小鼠均在感染 SFTSV 3~4 d 后死亡。美国国立卫生研究院 Matsuno 等<sup>[23]</sup>对 IFNAR<sup>-/-</sup> C57/BL6 小鼠的病理研究显示,免疫缺陷小鼠的病理改变可表现在多个方面,主要包括坏死性淋巴结炎、皮质淋巴滤泡减少等颈部淋巴结改变,骨髓减少等脾改变,骨髓红细胞比例上升、轻中度的坏死伴炎症和水肿等骨髓系统改变,炎症细胞浸润、病灶坏死和 Kupffer 细胞抗原阳性等肝改变,以及大单核细胞抗原阳性等肾改变;累及器官与张文丽等<sup>[29]</sup>报道的人类 SFTS 病例的多脏器损伤特点相似。长崎大学热带病研究所 Shimada 等<sup>[30]</sup>以 IFNAR<sup>-/-</sup> A129 小鼠为动物模型,评价抗血清、利巴韦林等对 SFTS 的治疗作用;日本国立传染病研究所 Tani 等<sup>[31]</sup>以 IFNAR<sup>-/-</sup> C57/BL6 小鼠为动物模型,评价法匹拉韦及利巴韦林对 SFTSV 的有效性;研究结果均显示 IFNAR<sup>-/-</sup> 小鼠能够敏感反映病理生理变化,提供药物疗效判定依据。

综上,灵长类及健康成年小鼠、大鼠和其他啮齿类动物对 SFTSV 不敏感,而免疫缺陷的 IFNAR<sup>-/-</sup> 小鼠模型已证实能够模仿人类 SFTSV 重症感染过程,新生小鼠及免疫抑制剂丝裂霉素 C 处理过的小鼠也对 SFTSV 呈现高度敏感性。

### 4 总结

研究 SFTSV 在自然界的流行和传播过程,对于控制疾病扩散有重要意义。目前尚无明确有效药物或疫苗用于 SFTS 的治疗,选择合适的实验动物模型对研究致病机制及抗病毒治疗有重要意义。进一步开展相关研究,明确疾病发生发展规律,开发有效治疗药物,才能更有效的降低 SFTSV 感染风险,达到有效预防和控制疾病的目的。

## 参 考 文 献

- [1] Chen ZH, Qin XC, Song R, et al. Co-circulation of multiple hemorrhagic fever diseases with distinct clinical characteristics in Dangdong, China [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89896.
- [2] 李昱,周航,牟笛,等. 中国 2011-2014 年发热伴血小板减少综合征流行特征分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(6): 598-602.
- [3] Liu S, Chia CL, Wang CM, et al. Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome: virology, epidemiology, and clinical characteristics [J]. *Rev Med Virol*, 2014, 24: 90-102.
- [4] Cheryl TW, Joha NB. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses [J]. *J Gen Virol*, 2011, 92: 2467-2484.
- [5] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(16): 1523-1532.
- [6] 王黎源,杨振东,孙毅,等. 长角血蜱携带发热伴血小板减少综合征病毒调查及基因特征分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9(7): 629-702.
- [7] Luo LM, Zhao L, Wen HL, et al. Haemaphysalis longicornis ticks as reservoir and vector of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(10): 1770-1776.
- [8] Ding F, Zhang W, Wang L, et al. Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2012 [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(11): 1682-1683.
- [9] Hu JL, Li ZF, Wang XC, et al. Risk factors for Bunyavirus-associated severe fever with thrombocytopenia syndrome: A community-based case-control study [J]. *PLoS One*, 11(11): e0166611.
- [10] Ding F, Guan XH, Kang K, et al. Risk factors for Bunyavirus-associated severe fever with thrombocytopenia syndrome, China [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(10): e3267.
- [11] Jiao YJ, Qi X, Liu DP, et al. Experimental and natural infections of goats with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus; evidence for ticks as viral vector [J]. *PLoS Negl Trop Dis* 2015, 9(10): e0004092.
- [12] Jiang HB, Liu L, Li GM, et al. Natural transmission model for severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus in villages of Hubei province, China [J]. *Medicine*, 2016, 95(4): 1-9.
- [13] 王庆奎,葛恒明,李志锋,等. 从革蜱和恙蜱中检测到发热伴血小板减少综合征病毒核酸 [J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2012, 23(5): 452-454.
- [14] 刘洋,黄学勇,杜燕华,等. 河南发热伴血小板减少综合征流行区蜱类分布及媒介携带新布尼亚病毒状况调查 [J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(6): 500-504.
- [15] Li ZF, Bao CJ, Hu JL, et al. Ecology of the tick-borne Phlebovirus causing severe fever with thrombocytopenia syndrome in an endemic area of China [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(4): e0004574.
- [16] 葛恒明,王庆奎,李志锋,等. 东海县发热伴血小板减少综合征病毒鼠携带情况调查 [J]. *江苏预防医学* 2012, 23(6): 12-124.
- [17] 王庆奎,葛恒明,胡建利,等. 发热伴血小板减少综合征病毒在鼠体内携带情况的调查 [J]. *现代预防医学*, 2013, 40(15): 2902-2904.
- [18] Yun YJ, Heo ST, Kim GH, et al. Phylogenetic analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in South Korea and migratory bird routes between China, South Korea, and Japan [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93(3): 468-474.
- [19] 张文帅,曾晓燕,周明浩,等. 江苏省发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒血清流行病学调查 [J]. *疾病监测*, 2011, 26(9): 676-678.
- [20] 徐鹏鹏,吕勇,耿兴义,等. 六安市发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒血清流行病学调查 [J]. *现代预防医学*, 2015, 42(11): 1948-1950.
- [21] 周淑琴,李俊荣,孟淑欣,等. 蓬莱市发热伴血小板减少综合征监测分析 [J]. *实用预防医学*, 2014, 21(11): 1287-1290.
- [22] 刘力,官旭华,邢学森,等. 2010 年湖北省发热伴血小板减少综合征的流行病学分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(2): 168-173.
- [23] Keita M, Yasuko O, Kimberly MW, et al. Animal models of emerging tick-borne phleboviruses: determining target cells in a lethal model of SFTSV infection [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 104.
- [24] Jin C, Jiang H, Liang MF, et al. SFTS virus infection in nonhuman primates [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211: 915-925.
- [25] Jin C, Liang MF, Ning JY, et al. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model [J]. *PNAS*, 2012, 109(25): 10053-10058.
- [26] 金聪,韩颖,李川,等. 发热伴血小板减少综合征感染 Balb/C 小鼠和金黄地鼠的免疫病理反应 [J]. *病毒学报*, 2015, 31(4): 379-387.
- [27] Liu Y, Wu B, Slobodan P, et al. The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in alpha/beta interferon knockout mice: insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever [J]. *J Virol*, 2014, 88(3): 1781-1786.
- [28] Chen XP, Cong ML, Li MH, et al. Infection and pathogenesis of Huaiyangshan virus (a novel tick-borne bunyavirus) in laboratory rodents [J]. *J Gen Virol*, 2012, 93: 1288-1293.
- [29] 张文丽,宋蕊,沈毅,等. 发热伴血小板减少综合征多脏器损伤的临床研究 [J]. *传染病信息*, 2015, 28(4): 234-237.
- [30] Satoshi S, Guillermo PH, Kotaro A, et al. Therapeutic effect of post-exposure treatment with antiserum on severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in a mouse model of SFTS virus infection [J]. *Virology*, 2015, 48: 19-27.
- [31] Hideki T, Aiko F, Shuetsu F, et al. Efficacy of T-05 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *mSphere*, 2016, 1(1): e00061-15.