

病毒性肝炎——值得警惕的重要人兽互传病

余锐萍,李文贵,王英华,刘利强,胡艳欣,许江成,包汇慧,王德成,刘天龙

中国农业大学动物医学院,北京 100094

[摘要] 概述了人类病毒性肝炎的发病特点及流行状况、动物模型和自然感染病毒性肝炎的情况。简述了笔者的研究室在动物病毒性肝炎方面的研究进展。引起人类病毒性肝炎的病因复杂多样,病毒性肝炎严重地威胁着人类的健康。尤其是随着时间的推移,人类病毒性肝炎的发病率在不断提高,作为一种人兽互传病——病毒性肝炎已在动物中广泛存在,尤其是在畜禽中的分布,是我们不可避免的事实。人类病毒性肝炎的蔓延速度之所以如此之快,可能与动物有关,特别是与人类生活关系比较密切的家畜和家禽有关。动物病毒性肝炎的存在已对公共卫生造成显著影响,对人类健康构成严重威胁。建议相关主管部门重视对病毒性肝炎的研究工作,从公共卫生的角度组织研究动物,特别是畜禽病毒性肝炎与人的病毒性肝炎之间的关系问题,尤其是其间的传播问题,为防制此类疾病的进一步蔓延、流行,保证动物产品的卫生安全,保障人类的健康提供科学依据,并尽快采取防控措施。

[关键词] 病毒性肝炎;人兽互传病;动物病毒性肝炎;猪病毒性肝炎

[中图分类号] R512.6, S855.9+9

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2007)04-0044-09

Viral Hepatitis: A Dangerous Zoonosis

SHE Ruiping, LI Wengui, WANG Yinghua, LIU Liqiang, HU Yanxin, XU Jiangcheng, BAO Huihui, WANG Decheng, LIU Tianlong

Veterinary College, China Agricultural University, Beijing 100094, China

Abstract: In this paper, the characteristics and the epidemic of viral hepatitis are reviewed, including also the animal model and the natural infection in various animals. The research progress on viral hepatitis of animals in our lab is briefly described. The cause of viral hepatitis is quite complex and its incidence is still rising, which seriously threatens human health. Lots of animals have been infected, which suggests that viral hepatitis has already become a dangerous zoonosis, especially, viral hepatitis of livestock and poultry, which are so close to human beings. This might explain the wide viral hepatitis epidemic in human beings. Viral hepatitis of animal has already become an important issue with respect to public health, so we must attach great importance to research on the relationship between viral hepatitis of animals and that of human beings, their interspecies transmission mechanism, especially, for viral hepatitis of domestic animals and poultry.

Key Words: viral hepatitis; zoonosis; viral hepatitis of animal; viral hepatitis of swine

CLC Numbers: R512.6, S855.9+9

Documen Code: A

Article ID: 1000-7857(2007)04-0044-09

1 人类病毒性肝炎研究概况

1.1 甲型肝炎和乙型肝炎

病毒性肝炎(viral hepatitis)是由多种病毒引起的人类以肝细胞肿胀、汇管区水肿和炎性细胞浸润,导致肝肿大为特征的一组传染病,是世界上流行久远、广泛、危害极大的传染病之一^[1-2]。1908年,MacDonald等发现急性黄色肝萎缩可能由病毒引起,从而确立了病毒是

肝炎的致病因素之一的论点,随后得到大量的研究证实。1947年,MacDonald等建议把传染性肝炎(infectious hepatitis)和血清性肝炎(serum hepatitis)分别命名为甲型肝炎(Hepatitis A, HA)及乙型肝炎(Hepatitis B, HB)。1965年Blumberg等发现了澳大利亚抗原实为乙型肝炎表面抗原(Hepatitis surface Antigen, HBsA),这是人类首次检测到的病毒抗原。1970年,Dane等发现了成熟的HBV

收稿日期:2007-01-08

作者简介:余锐萍,女,北京市海淀区圆明园西路2号中国农业大学动物医学院,教授,主要研究方向为兽医公共卫生及黏膜免疫病理学;E-mail: sheruiping@126.com

颗粒,即 Dane 颗粒。1980 年 Price 等首先成功地克隆了 HBV 的 DNA 全基因。

HBV 为 HB 的病原体,是目前已知的最小的动物 DNA 病毒之一。HBV 属嗜肝 DNA 病毒科(hepadnaviridae),同属该科的还有土拨鼠肝炎病毒(Woodchuck Hepatitis Virus,WHV)、地松鼠肝炎病毒(Ground Squirrel Hepatitis Virus,GS HV)、鸭乙型肝炎病毒(Duck Hepatitis B Virus,DHBV)、树松鼠乙型肝炎病毒(Tree Squirrel Hepatitis B Virus,TSHV)等。HBV 与 WHV,GS HV,DHBV 的核苷酸同源性分别为 70%,55%,40%。

1.2 丙型肝炎

丙型肝炎病毒曾被称为肠道外(输血)传播的非甲非乙型肝炎(PT-NANBH)病毒,1978 年由 Alter 等首先确认,1989 年 Choo 等人首先获得其基因组序列,1991 年国际病毒命名委员会将其归为黄病毒科丙型肝炎病毒属。

1971 年通过放免检测 HBV 患者时发现一种未见的颗粒,后称之为非甲非乙型肝炎(NANBH)。1979 年 Shimizu 等在观察 NANBH 黑猩猩的肝组织超薄切片时,发现其中 1 例肝细胞核中有直径约 20~27 nm 的病毒样颗粒与常见的病毒不同。随后,Bradley 及 Tsiquaye 等在黑猩猩实验中相继证实了这种颗粒的存在。之后大量的研究表明,这种颗粒(HCV 颗粒)是丙型肝炎(Hepatitis C, HC)的致病因子,且与细胞、组织、体液中的 HCV 颗粒有所不同。

1.3 丁型肝炎

丁型肝炎病毒(Hepatitis D Virus, HDV)即 D 因子(Delta agent),是一种“亚病毒”因子,为一种缺陷性 RNA 病毒。作为一种病原体,此病毒的复制和装配有赖于 HBV 存在,它需要嗜肝病毒 HBV 提供包膜。人丁型肝炎病毒的复制必须伴有乙型肝炎病毒的共同感染。丁型肝炎病毒仅在有 HBV 复制的机体内复制,可通过检测 HBsAg 阳性患者中抗-HDAg 以了解感染情况。

1.4 戊型肝炎

戊型肝炎是由戊型肝炎病毒(Hepatitis E Virus, HEV)引起的一种传染性肝病,它不同于甲型肝炎,是一种肠道传染性病毒性肝炎,已引起亚洲和非洲的许多发展中国家暴发急性肝炎。这是一种重要的公共性健康疾病,在美国和欧洲的发达国家也有散发的戊型肝炎病例。粪-口感染是戊型肝炎的主要传播途径。在流行病学中,戊型肝炎的暴发是不常见的,常见的是零星的急性病例,并且常常发生在环境卫生条件比较差、被粪便污染了饮水的发展中国家^[3]。

世界上首次有记载的戊型肝炎于 1955 年 12 月至 1956 年 1 月暴发流行于印度新德里。该次暴发是由于自来水系统被粪便污染而引起的,共计发病 97 000 例,其中 29 000 例为黄疸型肝炎。我国自 1982 年起即有关

于戊型肝炎暴发的报道。1986 年 9 月至 1988 年 4 月,我国新疆南部地区发生戊型肝炎流行,共计发病 119 280 例,死亡 707 例,是迄今为止世界上最大的一次戊型肝炎流行。

1.5 庚型肝炎

引起人类病毒性肝炎的病原,除了上述 HAV, HBV, HCV, HDV 和 HEV 5 种病毒以外,还有庚型肝炎病毒(Hepatitis G Virus HGV),此病毒在 1995 年未获得其基因组序列之前,曾被称为非甲致戊(nonA~E)型肝炎病毒。庚型肝炎病毒主要经输血等非肠道途径传播,呈全球性分布,具有母-婴传播及家庭内传播的特点。有资料证明,我国属庚型肝炎高发区。

各型肝炎病毒及其致病特点见表 1。

由上述可见,引起人类病毒性肝炎的病因复杂多样,严重地威胁着人类的健康。尤其是随着时间的推移,人类病毒性肝炎的发病率在不断提高。仅就乙型肝炎病毒引起的乙型肝炎而言,它是一种严重危害人类健康的传染病,不仅感染人数众多,而且慢性乙型肝炎易发展为肝硬化及肝癌。目前全世界已有 3.5 亿人为慢性乙型肝炎病毒感染者。从我国的情况来看,20 世纪 70 年代,仅有极少数的人感染 HB,而现在我国有 1.2 亿人携带有乙肝病毒抗原,占人口的 9%。有 2 000 万人为乙型肝炎患者。有些地区人乙型肝炎病毒的感染率已达 50%以上,在某些人群中甚至高达 79%。近几年,乙型肝炎的发病率在我国人类的传染病中一直占据前 3 位。我国也已是戊肝高发区,被列为因戊肝发病和死亡所致的经济负担最严重的国家之一。这些现实提醒我们必须去思考一些问题:人类病毒性肝炎的蔓延速度之所以如此之快,是否与动物有关?动物,特别是与人类生活关系比较密切的家畜和家禽,是否可以与人类互相传播肝炎病毒?病毒性肝炎是人兽互传病吗?回答应该是肯定的。

2 动物感染人肝炎病毒的情况概述

2.1 动物感染人肝炎病毒的动物模型研究

关于动物感染人肝炎病毒的研究在 20 世纪 70 年代末、80 年代初已有报道,这时期主要是实验感染的动物模型研究。较早被发现并进行研究的病毒性肝炎动物模型是土拨鼠的病毒性肝炎和肝细胞癌。土拨鼠肝炎病毒(Woodchuck Hepatitis Virus, WHV)于 1978 年首次被确定为 HBV 原型中的第 2 种新病毒^[4-5]。形态学和免疫学研究表明,WHV 与 HBV 是密切相关的。这些病毒可在肝细胞内复制,与宿主的肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)的形成有关。有调查表明,自然界的土拨鼠群体中有 WHV 的流行,其 WHV 抗原阳性检出率为 10%,WhsAg 的抗体阳性检出率为 29.5%,并见有少数肝细胞癌发生。

表 1 各型肝炎病毒及其致病特点
Table 1 Pathogenic characteristics of hepatitis viruses

类型	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HGV
鉴定年	1973	1965	1989	1977	1980	1995
病原	小 RNA, 27 nm	有封套 DNA, 42 nm	有封套小 RNA, 30~60 nm	有封套小 RNA, 35 nm, 不能复制	无封套小 RNA, 32~34 nm	小 RNA
分类	小 RNA	嗜肝病毒		未知	嵌杯病毒	
传播途径	粪-口	肠外的, 性接触	肠外的, 性接触	肠外的, 性接触	水来源	肠外的
潜伏期	2~6 周	4~26 周	2~6 周	与 HBV 超感染时 4~7 周	2~8 周	不明
暴发性肝炎	0.1%~0.4%	< 1%	罕见	混合感染时达 3%~4%	0.3%~3%, 孕妇 20%	无
携带状态	无	在美国和西方占输血者的 0.1%~1%	在美国和西方占输血者的 0.2%~1%	在吸毒和血友病人中占 1%~10%	无	在美国占输血者 1%~4%
慢性肝炎	无	急性感染 5%~10%, 超感染 80%	>70%	混合感染 <5%	无	无
肝细胞癌	无	有	有	不超出 HBV	无	无
血清学标志物	IgM, 抗 HAV 抗体	HBsAg, HbeAg	抗 HCV 抗体, HCV, RNA		抗 HEV 抗体	
敏感人群	年轻人	各年龄	各年龄	HBV 感染者	各年龄	

在非人类灵长类动物中,黑猩猩、Patas 猴及鹰猴等均可自然感染或实验感染病毒性肝炎病毒。急性病毒性肝炎的 3 种主要类型(HAV,HBV,HCV)均可在黑猩猩体内复制,组织学改变也各不相同。慢性 HB 和 HC 也可在黑猩猩中复制。另外,草原土拨鼠和地面松鼠也可自然感染或人工感染 HBV。20 世纪 90 年代以后发现鸭也可自然感染 HBV,其病原为鸭乙型肝炎病毒(DHBV)。近年又发现了森林猴乙型肝炎病毒(WMH-BV)。

鹰猴实验性 HA 研究表明,静脉注射或口腔感染 HAV 均可成功。被感染的鹰猴从粪便排毒,血清转氨酶和抗体水平增高;肝脏活组织检查呈现急性病毒性肝炎的病变特征;局灶性肝细胞变性和坏死,炎性细胞浸润,汇管区炎症反应明显。这些病变与人的 HA 很相似,所以,鹰猴是人类 HA 最理想的实验研究模式。黑猩猩、短尾猴、恒河猴、鹰面猴、*cynomolgus* 猴及南美狨猴中的几个种属也能感染甲型肝炎病毒,并成为宿主^[6-7]。

关于 HCV 的动物模型,目前只有黑猩猩是公认的最好的 HCV 易感动物,已有 HCV 感染黑猩猩发展为 HCC 的报道,为 HCV 致 HCC 提供了直接的证据,因此 HCV 感染黑猩猩可为 HCV 相关 HCC 发病机制的研究提供一个理想的动物模型。但黑猩猩是受保护动物,数量有限,价格昂贵,不易获得,难以操作。因此,近几年来人们一直致力于 HCV 小动物感染模型及体外细胞感染模型的研究,以期对 HCV 的致病机制、治疗、疫苗等方面的研究有所帮助。

我国学者用 HCV 阳性的中国供血者血清攻击 12 只猕猴(食蟹猴、恒河猴及熊猴),1 周后 ALT 开始升高,

2~6 周后 ALT 达到峰值,其后反复波动;攻击后第 2 周抗-HCVIgG 开始阳转,10~12 周达到高峰;血清 HCV RNA 反复阳性;肝组织活检显示为炎症反应,肝细胞内质网明显增生扩张,空泡中可见类病毒颗粒,感染后 11 个月活检发现慢性炎症减轻;用抗-NS3 McAb 免疫组化检测,发现肝细胞出现阳性信号。1998 年,我国学者谢志春等^[8]在 *Virology* 上发表了 HCV 感染树鼯的报道,发现树鼯对 HCV 比较敏感,可作为 HCV 的感染动物模型。

国外学者用 HCV 感染的 SMB 培养上清经颅内注射出生 2~3 d 的小鼠,结果小鼠发生了严重的 HCV 感染,并多于感染后 12 d 死亡。于感染后第 4 周收集存活小鼠的血清,可检测到抗 HCV 的抗体,提示新生小鼠可作为 HCV 感染的模型之一。还有人通过脂质体介导法建立了大鼠 HCV 感染模型。他们把脂质体包裹的 HCV 颗粒通过胆总管直接注入肝脏,发现 HCV 可在肝细胞中表达,但维持时间短,且未发现肝炎的组织学改变,可见大鼠并非 HCV 感染的易感动物。

关于 HE 的动物模型已在黑猩猩、绒猴、鼠猴、狻猴、猕猴、恒河猴、食蟹猴、短尾猴和非洲绿猴等 10 多种非人类灵长类动物实验中获得成功。这些非人类灵长类动物感染 HEV 后表现出与人 HE 相类似的急性肝炎的临床表现,肝脏也具有急性病毒性肝炎的病理变化^[9]。

庚型肝炎动物模型研究表明,绒猴和恒河猴对庚型肝炎病毒易感,在接种庚型肝炎病毒后 2 周,即有 ALT 升高及抗体出现,且有动态变化,5 周后有肝组织学改变。免疫组化检查可见肝细胞内庚型肝炎病毒抗原阳性细胞,核酸原位杂交检查也可在肝细胞质内出现阳性信号。各种病毒性肝炎的动物模型和主要感染宿主见表 2。

表 2 各种肝炎病毒性的动物模型和主要感染宿主
Table 2 Animal model and major host of hepatitis viruses

病原	传播途径	动物模型	自然宿主
HAV	粪-口	鹰猴,黑猩猩	短尾猴,恒河猴,鹰猴, <i>cynomolgus</i> 南美狨猴中的几个种属
HBV	血液,血制品,针头,性接触	草原土拨鼠,地面松鼠,黑猩猩	草原土拨鼠,地面松鼠,黑猩猩,鸭,猪,兔,牛,鸡
HCV	血液,血制品,针头,性接触	黑猩猩,猕猴(食蟹猴、恒河猴及熊猴),树鼩,小鼠	猪
HDV	同上	不详	不详
HEV	粪-口	黑猩猩,绒猴,鼠猴,袈猴,猕猴,恒河猴,食蟹猴,短尾猴和非洲绿猴等	猪、鸡、马、黑鼠
HGV		绒猴和恒河猴	

2.2 畜禽感染人肝炎病毒的研究

20 世纪 80 年代末陆陆续续出现了畜禽自然感染人病毒性肝炎的调查研究报道,其中报道较多的是 HBV。90 年代以来,HEV 感染畜禽的报道也相继出现。从我国的情况来看,关于畜禽感染 HBV 的检测报道最早是 1987 年由钱小毛^[10]报道的家兔乙肝表面抗原的自然携带和实验感染的研究,随后其他学者^[11-15]也采用 ELISA 或 PCR 等方法相继在鹅、牛(奶牛、黄牛)、鸭、猪、鸡等血清和肝脏中检测出了 HBV 抗原的存在。这些报道的检测样品来源有南方,有北方,有东部地区,也有西部地区,反映了我国畜禽感染 HBV 的地域已不限于局部地区。

关于 HEV 在畜禽感染的研究报道始于 1997 年, Meng 分离出了第一株动物源性 HEV, 即猪的 HEV。1997 年 Meng 等^[16]首先从美国中西部地区的 15 个猪场中分离出了猪 HEV。而后,我国台湾地区、加拿大、新西兰、澳大利亚、荷兰、印度、泰国、越南、韩国和我国新疆地区等也都成功地分离出了猪 HEV。

马勋、陆承平等^[17]对我国新疆的 13 株猪源 HEV 和中国人 HEV 的序列进行了分析比较, 结果发现:13 个猪源 HEV 分离株 ORF 2 299 bp 片段与中国大陆人的 HEV 基因Ⅳ型同源性为 81.3%~91.3%。Meng 等发现,猪源 HEV 与美国本土急性戊型肝炎患者分离的 HEV 核苷酸的同源性在 92%以上, 同属于基因型Ⅲ。Takahashi 等^[18-19]发现,日本戊肝患者 HEV Ⅲ型和Ⅳ型与日本猪源 HEV 属于同一种。在荷兰和新西兰,从戊型肝炎病人体内分离到的新 HEV Ⅲ型链, 和该地区猪的 HEV Ⅲ型链很相似,而且发现,猪的 HEV Ⅲ型、Ⅳ型链引起了该地区人散发性急性戊型肝炎。

上述研究表明,猪 HEV 已在世界各地猪群中广泛分布。HE 作为一种人畜共患病,已成为各国密切关注的公共卫生问题^[20-27]。

3 本研究室在动物感染病毒性肝炎方面的研究进展

3.1 HBV 的检测情况

早在 20 世纪 90 年代初,本研究室在研究兔病毒性出血病时,采用人乙型肝炎表面抗原地衣红染色法检测兔病毒性出血症病毒(RHDV)抗原, 结果发现感染 RHDV 病兔的肝脏肝细胞均呈现地衣红染色阳性反应,而且病兔肝脏的病变也出现有坏死和门管区的炎症反应。当时我们推断 RHDV 与人 HBV 在结构上有相似性。

1996 年,笔者曾采用人乙型肝炎表面抗原 HBsAg 快速检测试剂盒,对北京某大型肉联厂屠宰猪血清及肝脏中的人乙型肝炎病毒表面抗原进行过初步调查,发现在 90 例血清样品中 HBsAg 阳性检出率为 8.9%;在 129 例肝脏中 HBsAg 阳性检出率为 8.5%^[28-29]。

时隔 4 年后的 2000 年 6 月,应用免疫组化方法再次对同一地区某大型肉联厂的 81 例屠宰猪肝脏中的人乙型肝炎病毒抗原进行检测,结果在被检的 81 例屠宰猪肝脏中,竟有 38 例呈现人乙型肝炎病毒核心抗原(HBcAg)和表面抗原(HBsAg)双阳性反应(图 1),占总数的 47%;HBcAg 阳性,但 HBsAg 阴性的有 21 例,占总数的 26%;HBcAg 和 HBsAg 双阴性的有 22 例,仅占总数的 27%。表明在 81 例屠宰猪肝脏中,人乙型肝炎病毒总检出率高达 73%,说明本批屠宰猪中有 73%的猪肝脏内有人乙型肝炎病毒抗原或类似人乙型肝炎病毒抗原的成分存在^[30]。

对同一批组织,我们还采用透射电镜技术,在免疫组化检测为阳性反应的屠宰猪肝脏的肝细胞核中观察到了有乙型肝炎病毒样颗粒存在(图 2),这进一步说明了屠宰猪肝脏中存在有乙型肝炎病毒。从组织病理学变化情况来看,HBV 阳性的猪肝脏,病理组织学变化与人病毒性肝炎的病理变化相似,表现为肝细胞变性肿胀(空泡变性或脂肪变性),汇管区水肿和炎性细胞浸润,并出现明显的纤维结缔组织增生、纤维化(图 3),有的病例已见假小叶形成(图 4)。这也说明了这些猪肝脏的炎症已慢性化,并已有癌变的迹象。

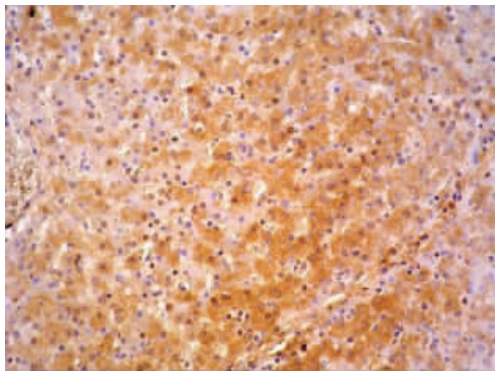


图 1 屠宰猪肝脏 HBsAg 免疫组化染色(20×)
注:肝细胞呈明显的阳性反应

Fig. 1 HBsAg immunohistochemical positive reactivity distributed widely in liver cells of slaughtered swine, Immunohistochemical staining(20×)

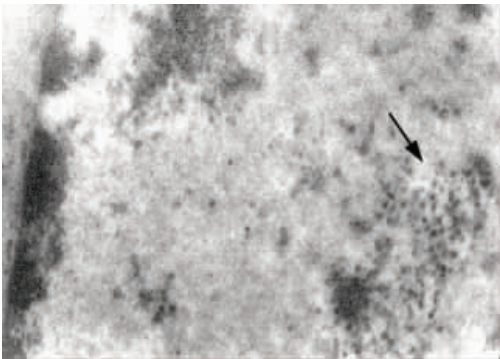


图 2 屠宰猪肝脏超薄切片观察示肝细胞核内乙型肝炎病毒样粒子(↑)(30 000×)

Fig. 2 HBV-like particles in nuclear of liver cell of slaughtered swine (↑), TEM(30 000×)

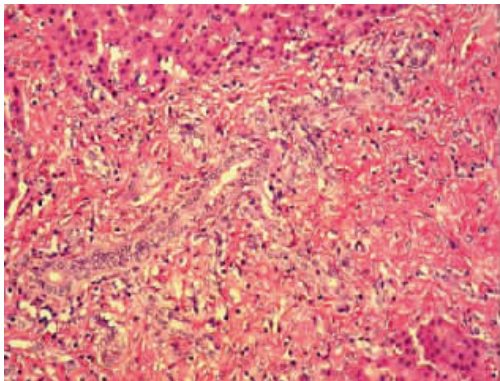


图 3 HBsAg 免疫组化染色阳性反应猪肝脏,纤维结缔组织成片增生 HE 染色(20×)

Fig. 3 Fibrous connective tissue proliferation presented in liver with HBsAg immunohistochemical positive reactivity, HE staining (20×)

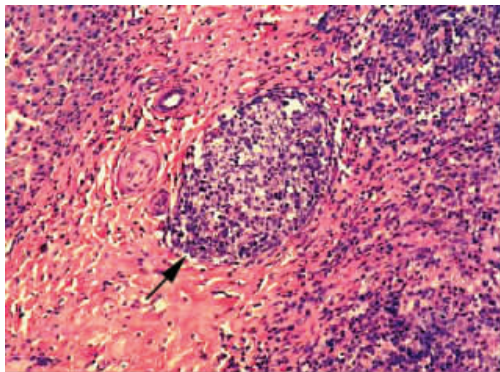


图 4 HBsAg 免疫组化染色阳性反应猪肝脏,纤维组织成片增生,假小叶形成(↑)HE 染色(20×)

Fig. 4 Proliferation of fibrous connective tissue and formation of pseudolobuli (↑) in liver with HBsAg immunohistochemical positive reactivity, HE staining (20×)

从 2 次检测结果来看,时隔 5 年,在屠宰猪肝脏中人乙型肝炎病毒抗原阳性检出率如此大幅度的增长,反映了屠宰猪的健康状况和猪肉的卫生水平在急剧下降。这个事实对于喜欢吃猪肉的我国消费者的健康来说无疑是一种严重的、潜在的威胁。因此,这个问题必须引起公共卫生部门的高度关注和重视。

3.2 屠宰猪肝脏中 HCV 的检测

2003 年笔者采用 HCVAg, SAP 试剂盒对取自北京某肉联厂的 60 例屠宰猪肝脏进行了丙型肝炎抗原的检测,结果检出 5 例为阳性反应(图 5),检出率为 8%。这些阳性猪的肝脏均具有明显的炎症反应,并且呈现出纤维化的病理变化。此结果表明猪也存在有 HCV 感染。

3.3 屠宰猪肝内 HEV 的检测

2005 年底,2006 年 8 月、10 月,笔者采用抗人 HEV 的单克隆抗体,运用免疫组化方法,分别对采自河南、河北、北京和山东 4 个地区的 2 批共计 209 个猪的肝脏样品进行了 HEV 抗原染色。其中,除了第一批北京的 11 个样品为 1.5 月龄小猪的肝脏外,其余均为屠宰商品猪。结果见表 3、表 4 及图 6、图 7。

表 3 2005 年底取自北京、河北、河南三地 82 例屠宰猪肝脏中 HEV 相关抗原免疫组化检测结果

Table 3 Test results of HEV antigen in liver of the slaughtered swine with immunohistochemical analysis, the 82 samples collected from Beijing, Hebei and Henan

类别	样品数/头	阳性/头	弱阳性/头	阴性/头	阳性率/%
北京	11	10	1	0	100
河北	38	13	25	0	100
河南	33	0	11	22	33
合计	82	23	37	22	

表 4 2006 年 8 月、10 月北京、河南、山东三地 227 例
屠宰猪肝脏中 HEV 抗原免疫组化检测结果

Table 4 Test results of HEV antigen in liver of
the slaughtered swine with immunohisto-
chemical analysis, the 227 samples
collected from Beijing, Henan and Shandong

类别	样品/头	阳性/头	阴性/头	阳性率/%
北京	43	41	2	95.3
河南	51	49	2	96.1
山东	33	33	0	100
北京(2006 年 10 月)	100	100	0	100
合计	227	223	4	98

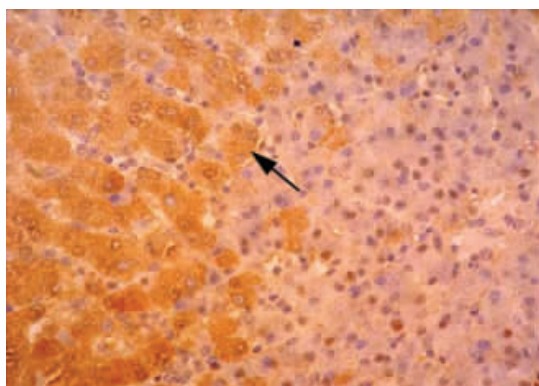


图 5 屠宰猪肝脏 HCV 免疫组化染色,肝细胞浆呈
明显的阳性反应(40×)

Fig. 5 HCVAg immunohistochemical positive reactivity
in cytoplasm of liver cell of slaughtered swine,
Immunohistochemical staining (40×)

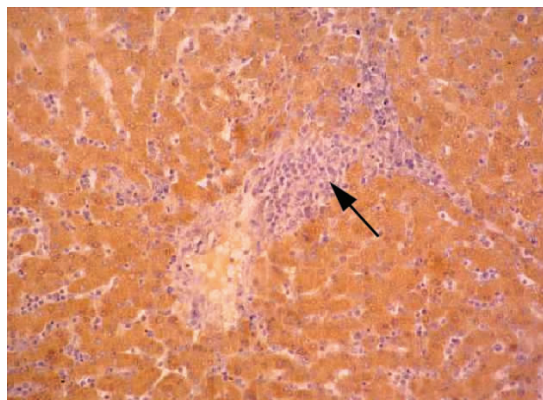


图 6 屠宰猪肝脏 HEV 免疫组化染色,肝细胞普遍呈阳性反
应,间质炎性细胞浸润(↑)(20×)

Fig. 6 The expression of HEVAg in liver cell of slaughtered
swine. Inflammatory cells infiltrated in interstitial tissue,
Immunohistochemical staining (20×)

从表 3、表 4 可见,除了 2005 年底采自河南的 33 个
猪肝阳性检出率较低以外,其余各地检出率均在 95%以
上,有 3 地次阳性检出率达 100%,结果很令人震惊。

值得指出的是,2005 年底的 33 个河南的样品采自
一个比较偏僻的村庄农民春节自宰的猪,其余都采自城
镇屠宰厂。这 33 个样品的阳性检出率较低,可能与该村
庄地处比较偏僻的地带,与外界流通较少有关。

另外,我们还对上述采自河南、河北、山东和北京四
地的屠宰猪肝脏进行了 HBV 抗原染色,结果见表 5、图
8 和图 9。

由表 5 可见,上述四地屠宰猪的肝脏中存在有较高
的 HBV 感染率,与 2000 年笔者对北京屠宰猪的肝脏中
HBV 的检测结果相比,明显增多。同时也说明近期所采
的这 3 批屠宰猪肝脏中存在着 HBV 和 HEV 的混合感
染。

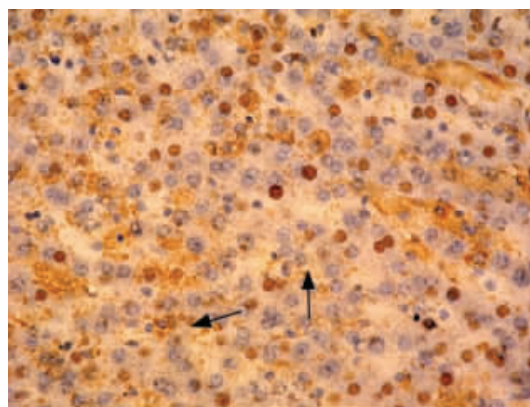


图 7 屠宰猪肝脏 HEV 免疫组化染色,散在肝细胞细胞浆
和细胞核呈阳性反应(↑)(40×)

Fig. 7 The expression of HEVAg in nuclear and
cytoplasm of some liver cells of slaughtered
swine(↑), Immunohistochemical staining (40×)

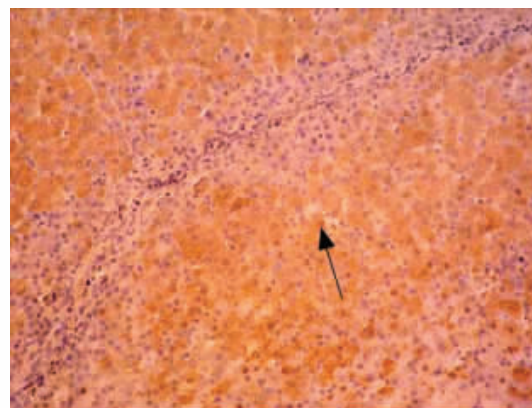


图 8 屠宰猪肝脏 HCV 免疫组化染色,成片的肝细胞呈阳性反
应,间质炎性细胞浸润(↑)(20×)

Fig. 8 The expression of HCVAg in liver cells of slaughtered
swine. Inflammatory cells infiltrated in interstitial tissue.
Immunohistochemical staining (20×)

表 5 2005 年底,2006 年 8 月、10 月取自北京、河南、河北、山东四地 309 例
屠宰猪肝脏中 HBV 相关抗原免疫组化检测结果

Table 5 Test results of HBV antigen in liver of the slaughtered swine with immunohistochemical method
309 samples collected from Beijing, Henan, Hebei and Shandong

	地区	样品/头	HBc 抗原阳性/头	HBs 抗原阳性/头	HBc 抗原阳性率/%	HBs 抗原阳性率/%
第一批	北京	11	8	6	72.7	55.5
	河南	33	26	13	78.7	39.3
	河北	38	30	24	78.9	63.1
	北京	43	35	39	81	91
第二批	河南	51	48	45	96	90
	山东	33	33	33	100	100
第三批	北京	100	87	98	87	98
总 计		309	267	258		

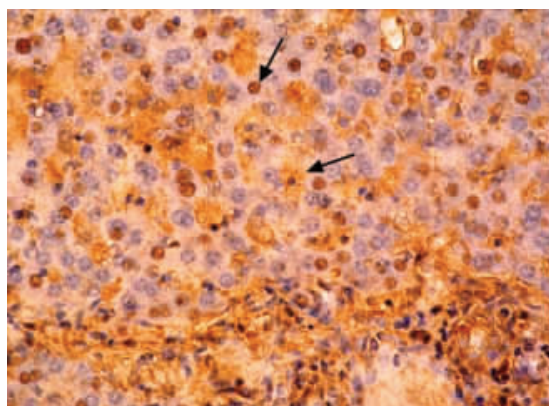


图 9 屠宰猪肝脏 HCV 免疫组化染色,肝细胞浆或核呈散在性阳性反应(↑)(40×)

Fig. 9 The expression of HCVAg in nuclear and cytoplasm of some liver cells of slaughtered swine (↑), Immunohistochemical staining (40×)

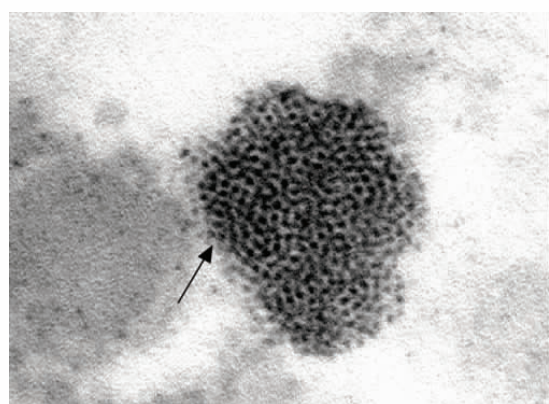


图 10 屠宰猪肝脏电镜观察,示肝细胞浆中的病毒样粒子(↑)(100 000×)

Fig. 10 Showing virus-like particles in cytoplasm of liver cell of slaughtered swine (↑), TEM(100 000×)

4 结论

综上所述,作为一种人兽互传病——病毒性肝炎已在动物中广泛存在,尤其是在畜禽中的分布,是我们不可回避的事实。人类病毒性肝炎的蔓延速度之所以如此之快,可能与动物有关,特别是与人类生活关系比较密切的家畜和家禽有关。

动物病毒性肝炎的存在已对公共卫生造成显著影响,对人类健康构成严重威胁,我们绝不能掉以轻心。因此,建议相关主管部门,应重视对病毒性肝炎的研究工作,从公共卫生的角度组织研究动物,特别是畜禽病毒性肝炎与人的病毒性肝炎之间的关系问题,研究病毒性肝炎在动物和人之间的传播问题,为防制此类疾病的进一步蔓延、流行,保证动物产品的卫生安全,保障人类的健康提供依据,并尽快采取防控措施。

参考文献(References)

- [1] KUMAR V, COTRAN R S, ROBBINS R S. Robbins basic pathology[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 600-608.
KUMAR V, COTRAN R S, ROBBINS R S. Robbins basic pathology [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2003: 600-608.
- [2] 闻玉梅主编. 现代医学微生物学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 971-989; 1143-1146; 1168-1179.
WEN Yumei. Modern medical microbiology [M]. Shanghai: Shanghai Medical Science Press, 1999: 971-989; 1143-1146; 1168-1179.
- [3] 高桥雅春. 戊型肝炎病毒研究的新进展 [J]. 日本医学介绍, 2005(6): 253-255.
TAKAHASHI M. New Progress of hepatitis E virus [J]. Progress in Japanese Medicine, 2005(6): 253-255.
- [4] 高齐瑜, 余锐萍编. 比较医学: 病毒性肝炎[M]. 北京: 北京农业大学出版社, 1994: 106-114.
GAO Qiyu, SHE Ruiping. Viral hepatitis, in comparative medicine [M]. Beijing: Beijing Agricultural University Press, 1994: 106-114.

- [5] 刘凤君,唐红.乙型肝炎病毒动物模型的研究现状[J].中国实验动物学报,2006,14(2):157-160.
LIU Fengjun, TANG Hong. Present status of research on animal models of Hepatitis B virus infection[J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2006, 14(2): 157-160.
- [6] 徐陈槐,刘克洲,何南祥,等.鸭乙型肝炎动物模型的建立和 DHBV 在肝脏的定位研究[J].中国人兽共患病杂志,1994,10(6):2-5.
XU Chenhuai, LIU Kezhou, HE Nanxiang, *et al.* Establishment of DHBV animal model and localization of DHBV in liver tissue [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 1994, 10(6): 2-5.
- [7] 林在尧,薛茂云.家鹅乙型肝炎病毒感染状况与肝组织病理学观察[J].江苏农学院学报,1989,10(4):45-48.
LIN Zhaiyao, XUE Maoyun. Hepatitis B virus infection and liver pathologic changes in domestic geese[J]. Journal of Jiangsu Agricultural College, 1989, 10(4): 45-48.
- [8] Xie Zhi-Chun, Ignacio J, Boj R, *et al.* Transmission of Hepatitis C virus infection to tree shrews [J]. Virology, 1998, 244(2): 513-520.
- [9] 陶薇,陈勇.戊型肝炎病毒细胞培养和动物感染的研究进展[J].国外医学·流行病学传染病学分册,2004,31(4):231-234.
TAO Wei, CHEN Yong. Development of cell culture and animal infection in Hepatitis E virus [J]. Foreign Medical Sciences Epidemiology Lemology fascicle, 2004, 31(4): 231-234.
- [10] 钱小毛.家兔乙肝表面抗原的自然携带和实验感染的研究[J].中国兽医科技,1987,113(1):13-15.
QIAN Xiaomao. Studies on physio-phore and exp-infected of Hepatitis B surface antigen in rabbit [J]. Chinese Journal of Veterinary Science and Technology, 1987, 113(1): 13-15.
- [11] 律祥君,崔金良,邹丽,等.黄牛感染人乙型肝炎病毒的研究[J].中国兽医科技,1992,22(4):3-4.
LU Xiangjun, CUI Jinliang, ZOU Li, *et al.* Studies on human Hepatitis B virus infection in farm cattle[J]. Chinese Journal of Veterinary Science and Technology, 1992, 22(4): 3-4.
- [12] 郑敏.奶牛乙型肝炎表面抗原检测[J].中国兽医杂志,1991,17(5):30.
ZHENG Min. Delection of Hepatitis B surface antigen of cow [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 1991, 17(5): 30.
- [13] 王川庆,阎玉河,左新桐,等.用 ELISA 和 PCR 对猪、牛血清中 HBV 抗原、抗体及 DNA 的检测[J].畜牧兽医学报,1995,27(1):82-86.
WANG Chuanqing, YAN Yuhe, ZUO Xintong, *et al.* Detection of HBV-Ags, -AbS and -DNA in SEBA from domestic animals using ELISA and PCR[J]. Acta Veterinaria Et Zootechnica Sinica, 1995, 27(1): 82-86.
- [14] 刘士钧,张献礼,徐鹤清,等.用 ELISA 和 IEM 技术检测 257 头奶牛血清中类人乙肝病毒的实验研究 [J]. 中国人兽共患病杂志, 1987, 3(3): 27-29.
LIU Shijun, ZHANG Xianli, XU Heqing, *et al.* A study of milk-cow's serum in search of Human-Like B type hepa this virus by ELISA and IEM methods [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 1987, 3(3): 27-29.
- [15] 徐宜为.动物的类乙型肝炎研究进展[J].中国兽医科技,1993,23(7):16-20.
XU Yiwei. Progress of Hepatitis B analog of animals[J]. Chinese Journal of Veterinary Science and Technology, 1993, 23(7): 16-20.
- [16] MENG X J. *et al.* Experimental infection of pigs with the newly identi-fied swine Hepatitis E virus (swin HEV), but not with human strains of HEV [J]. Arch Virol, 1998(143): 1405-1415.
- [17] 马勋,陆承平.新疆猪粪便戊型肝炎病毒 RNA 的检测及序列分析[J].中国病毒学,2004,19(4):360-363.
MA Xun, LU Chengping. Detection and analysis of partial sequences of swine Hepatitis E virus in Xinjiang[J]. Virologica Sinica, 2004, 19(4): 360-363.
- [18] TAKAHASHI K, *et al.* Genetic heterogeneity of Hepatitis E virus recovered from Japanese patients with acute sporadic hepatitis[J]. Infect Dis, 2002, 185: 1342-1345.
- [19] TAKAHASHI M, *et al.* Identification of two distinct genotypes of Hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not traveled abroad[J]. Gen Virol, 2002(83): 1931-1940.
- [20] MENG X J, *et al.* Experimental infection of pigs with the newly identified swine Hepatitis E virus (swin HEV), but not with human strains of HEV [J]. Arch Virol, 1998(143): 1405-1415.
- [21] MENG X J, *et al.* Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine Hepatitis E virus [J]. Virol, 1998(72): 9714-9721.
- [22] MENG X J. Swine Hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2003(278): 185-216.
- [23] MENG X J, *et al.* Prevalence of antibodies to Hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries[J]. Clin Microbiol, 2001(40): 117-122.
- [24] 夏宁邵,郑英杰,张军.戊型肝炎是否为人兽共患病的讨论[J].中国人兽共患病杂志,2003,19(6):102-105.
XIA Ningshao, ZHENG Yingjie, ZHANG Jun. Discussion if Hepatitis E is a zoonosis or not [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2003, 19(6): 102-105.
- [25] 王于超,郑英杰,姜庆五,等.猪相关职业人群戊型肝炎感染率及危险因素研究[J].疾病控制杂志,2005,9(6):525-528.
WANG Yuchao, ZHENG Yingjie, JIANG Qingwu, *et al.* Study on the infection rate and risk factors of Hepatitis E in swine related occupational population [J]. Chinese

- Journal of Disease Control & Prevention, 2005, 9 (6): 525-528.
- [26] 张 潇, 郑英杰, 王法弟, 等. 中国南方某农村地区人与猪戊型肝炎病毒的检测和部分序列分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(12): 984-987.
- ZHANG Xiao, ZHENG Yingjie, WANG Fadi, et al. Detection and analysis of partial sequences isolated from human and swine in rural area of southern China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2005, 26(12): 984-987.
- [27] 郑英杰, 王于超, 张 军, 等. 接触猪职业人群和对照人群戊型肝炎感染率比较研究 [J]. 病毒学报, 2005, 21 (6): 434-438.
- ZHENG Yingjie, WANG Yuchao, ZHANG Jun, et al. The Comparison on prevalence of IgG-class antibodies to Hepatitis E between swine contact population and the control[J]. Chinese Journal of Virology, 2005, 21(6): 434-438.
- [28] 余锐萍, 杨汉春, 马毅新, 等. 用乙型肝炎表面抗原地衣红染色法检测兔出血症病毒 [J]. 畜牧兽医学报, 1998, 29(1): 79-82.
- SHE Ruiping, YANG Hanchun, MA Yixin, et al. Detection of rabbit hemorrhagic disease virus by Hepatitis B surface antigen orcein staining [J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 1998, 29(1): 79-82.
- [29] 余锐萍, 郑志伟, 江维文, 等. 屠宰猪血清及肝脏中人乙型肝炎表面抗原的检测 [J]. 中国畜禽传染病, 1998, 20 (增刊): 160-161.
- SHE Ruiping, ZHENG Zhiwei, JIANG Weiwen, et al. Detection of Hepatitis B surface antigen in serum and liver of slaughtered pigs[J]. Chinese Journal of Animal and Poultry Infectious Diseases, 1998, 20(Suppl): 160-161.
- [30] 许江城, 余锐萍, 林剑波, 等. 应用免疫组织化学方法检测屠宰猪肝脏中人乙型肝炎病毒抗原[J]. 中国兽医杂志, 2004, 40(4): 46-47.
- XU Jinangcheng, SHE Ruiping, LIN Jianbo, et al. Immunohistochemistry detection of human Hepatitis B virus antigen in slaughtered swine livers[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2004, 40(4): 46-47.

(责任编辑 李慧政)

·科技智力游戏·

轻松一刻——九宫填数

该游戏的填数规则为:①在9×9的大九宫格内,出题者已给出若干数字,其他宫位的数字空留,需要读者根据逻辑推理填写剩下空格里的数字;②填满数字的大九宫里,数字之间的关系必须满足:每一行与每一列都有1到9的数字,每个实线所标3×3的小九宫格里也有1到9的数字,且每个数字在每行、每列及每个小九宫格里只能出现一次,即既不能重复也不能缺少。答案请见下期。

(供稿 李成才 责任编辑 赵佳)

上期答案

九宫 1 难度系数 ◆◆◆◆◇

9	2	5	7	1	3	8	6	4
4	3	6	2	5	8	1	9	7
8	7	1	9	4	6	2	5	3
7	4	9	3	6	1	5	8	2
1	5	3	4	8	2	6	7	9
6	8	2	5	9	7	3	4	1
3	9	8	6	2	4	7	1	5
5	6	7	1	3	9	4	2	8
2	1	4	8	7	5	9	3	6

九宫 2 难度系数 ◆◆◆◆◆

5	1	2	4	6	7	9	3	8
9	7	6	8	3	2	5	4	1
4	8	3	5	9	1	7	2	6
8	5	7	3	2	4	1	6	9
2	3	9	1	5	6	4	8	7
6	4	1	9	7	8	3	5	2
1	9	8	2	4	5	6	7	3
3	6	5	7	8	9	2	1	4
7	2	4	6	1	3	8	9	5

九宫 1 难度系数 ◆◆◆◆◇

						8		
	4							3
	2			1	4		7	
8		9						
3					5	4		
			7					
			9	8		2		
5						3		

九宫 2 难度系数 ◆◆◆◆◆

5			8			4		
	8			9			5	
		7			6			2
		4			3			6
	3							
9			1					
1			7			8		
	4			5			1	
		2			1			4