

发热伴血小板减少综合征病毒的流行病学 与致病机制研究进展

李旦^{1,2,3}, 于学杰², 周传敏⁴

1. 湖北省疾病预防控制中心传染病防治所, 湖北 武汉 430079;

2. 病毒学国家重点实验室, 武汉大学公共卫生学院; 3. 武汉科技大学职业危害识别与控制湖北省重点实验室;

4. 河北医科大学第一医院, 胃肠病诊疗中心

摘要: 发热伴血小板减少综合征病毒(SFTSV)是一种高致病性的蜱传布尼亚病毒,能够引发严重的病毒性出血热,发热伴血小板减少综合征(SFTS),其病死率最高可达30%。SFTSV于2010年首次被发现,主要通过蜱叮咬传播,亦可经病人或染病的猫犬等传播给人。SFTS主要临床表现包括高热、胃肠道以及血小板和白细胞减少等症状,部分重症患者因多脏器损害可能导致死亡。2017年,世界卫生组织宣布将SFTS列入有可能产生国际公共卫生紧急事件的优先级疾病清单。同时,SFTS在中国及东亚、东南亚等地区均有报告病例,已成为重要的公共卫生问题;中国已有河南、湖北、山东、安徽、辽宁、浙江和江苏等27个省份报告了SFTS病例;韩国、日本、越南、缅甸、泰国和巴基斯坦等东亚及东南亚国家也已发现SFTS病例。为此,本文围绕SFTSV流行病学与致病机制作一综述,为加深理解免疫逃逸致病机制和研发应对技术提供依据。

关键词: 发热伴血小板减少综合征病毒; 流行病; 免疫逃逸; 致病机制

中图分类号: R373.3 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)06-961-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202411494

Research progress on the epidemiology and pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus

LI Dan*, YU Xue-jie, ZHOU Chuan-min

* Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Institute for Infectious Disease
Prevention and Control, Wuhan, Hubei 430079, China

Abstract: Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) is a highly pathogenic tick-borne bunyavirus that can cause severe viral hemorrhagic fever (SFTS), with a case fatality rate of up to 30%. SFTSV was first identified in 2010, which is primarily transmitted through tick bites but can also be transmitted to humans by sick people or infected cats and dogs. The main clinical manifestations of SFTS include high fever, gastrointestinal symptoms, thrombocytopenia, and leukopenia, with severe cases potentially resulting in death due to multi-organ failure. In 2017, the World Health Organization (WHO) listed SFTS as a priority disease with the potential to cause a public health emergency of international concern. SFTS cases have been reported in China, East Asia, and Southeast Asia, making it an important public health issue. In China, SFTS cases have been reported in 27 provinces including Henan, Hubei, Shandong, Anhui, Liaoning, Zhejiang, and Jiangsu. Additionally, SFTS cases have been identified in East and Southeast Asian countries such as South Korea, Japan, Vietnam, Myanmar, Thailand, and Pakistan. This review summarizes the epidemiology and pathogenesis of SFTSV, providing a basis for better

—作者/通讯作者发表核心期刊及SCI论文20余篇

通信作者: 周传敏, 医学博士, 副研究员, 河北医科大学第一医院引进



周传敏

高层次人才, 肠道微生态诊疗中心科研负责人, 河北省优秀, 2016年至2019年在美国北达科他大学从事访问学者研究, 2020年至2023年在武汉大学做博士后研究, 参与及主持多项SFTSV相关国家自然科学基金。致力于布尼亚病毒SFTSV病毒学及流行病学研究, 迄今为止以第一作者/通讯作者身份发表SCI文章23篇, 其中中科院1区文章7篇, 2区文章12篇, 单篇论文最高影响因子40, 单篇论文引用量最

高达623, H-index 20, E-mail: zhouchuanmin@whu.edu.cn

基金项目: 湖北省自然科学基金(2024AFB1046); 国家自然科学基金(32470155, 82302523); 河北省自然科学基金优秀青年科学基金(H2023206290); 病毒学国家重点实验室基金(2024KF002); 职业危害识别与控制湖北省重点实验室基金(OHIC2023G07)



李旦

作者简介: 李旦, 医学博士, 副主任技师, 湖北省疾病预防控制中心传防所, 武汉大学公共卫生学院兼职研究生导师、湖北省预防医学会流行病学分会常务委员、中国老年保健协会疫苗与健康分会常务委员、Infectious Medicine青年编委等, 研究方向为蜱传等新发传染病流行病学和病原学, 主持国家/省级等课题5项, 以第

understanding the mechanisms of immune evasion and developing effective countermeasures.

Keywords: Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus; Epidemiology; Immune evasion; Pathogenic mechanism

布尼亚病毒目 (*Bunyvirales*) 是最大的 RNA 病毒群之一, 有 636 个成员, 分布在 14 个科, 包括 *Arenaviridae*、*Cruliviridae*、*Discoviridae*、*Fimoviridae*、*Hantaviridae*、*Leishbuviridae*、*Myoviridae*、*Nairoviridae*、*Peribunyaviridae*、*Phasmaviridae*、*Phenuiviridae*、*Fimoviridae*、*Hantaviridae*、*Leishbuviridae*、*Myoviridae*、*Nairoviridae*、*Peribunyaviridae*、*Phasmaviridae*、*Phenuiviridae*、*Tospoviridae*、*Tulasviridae* 和 *Wupedeviridae*^[1]。迄今为止, 已报道有六个布尼亚病毒科 (*Arenaviridae*、*Peribunyaviridae*、*Nairoviridae*、*Phenuiviridae*、*Hantaviridae* 和 *Tulasviridae*) 携带人类致病病毒株。其中, 白蛉病毒科 *Phenuiviridae* 中的代表种——发热伴血小板减少综合征病毒 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV) 是最具有代表性的烈性传染病毒之一, 其分类名为大别班达病毒 (*Dabie Banda Virus*), 属于班达病毒属 (*Bandavirus*)。SFTSV 感染可引起严重的病毒性出血热, 发热伴血小板减少综合征 (SFTS), 临床表现包括高热、胃肠道症状、血小板减少、白细胞减少、肌痛、头痛、关节痛等, 重症患者可能合并多器官损伤, 其病死率最高达 30%^[2]。2018 年, 世界卫生组织宣布将 SFTS 列入有可能产生国际公共卫生紧急事件的优先级别疾病清单^[3]。

1 SFTSV 的发现

SFTSV 作为高致病性蜱传布尼亚病毒, 2010 年首次于中国发现^[2]。2007 年前后, 我国湖北、山东、河南和安徽等省份报告了一些以高热、血小板减少、白细胞减少和急性胃肠炎为主要症状的不明原因感染性疾病病例, 部分患者因多脏器功能损害, 抢救无效死亡。2010 年, 于学杰等人从河南省发热病例白细胞中分离出一种属于布尼亚病毒科白蛉病毒属的新型布尼亚病毒, 随后中国国家疾病预防控制中心在湖北、河南、山东、江苏、安徽和辽宁等省份送检的病例标本中也分离或检测到这种病毒, 该病毒被正式命名为发热伴血小板减少综合征病毒, 其疾病命名为发热伴血小板减少综合征^[2]。2019 年, 国际病毒分类委员会将布尼亚病毒科升级为布尼亚病毒目将 SFTSV 分类于布尼亚病毒目 (*Bunyvirales*) 白蛉病毒科 (*Phenuiviridae*) 班达病毒属 (*Bandavirus*)。

2 SFTSV 病原体特征

SFTSV 为分节段的负链 RNA 病毒, 病毒粒子呈二十面体对称结构, 直径约 80 ~ 100 nm, 外有 5 ~ 7 nm 的双层脂质包膜和 5 ~ 10 nm 多肽棘突, 内有由核

蛋白与病毒基因组 RNA 包裹形成的核衣壳结构, 感染时定位于细胞浆。SFTSV 基因组大小约为 15 kb, 由大 (L)、中 (M)、小 (S) 三个 RNA 节段组成, 编码 4 种蛋白^[2]。L 节段由 6 368 个核苷酸组成, 编码 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RNA - dependent RNA polymerase, RdRp), 在病毒转录和基因组复制中扮演关键角色; M 节段含 3 378 个核苷酸, 编码糖蛋白前体 (glycoprotein, GP), GP 经宿主细胞蛋白酶修饰后形成 N 端糖蛋白 (glycoprotein n, Gn) 和 C 端糖蛋白 (glycoprotein c, Gc), 负责介导病毒粒子组装和病毒侵入; S 节段最小, 由 1 744 个核苷酸组成, 为双义 RNA, 正义链负责编码核蛋白 (Nucleoprotein, NP), 负义链负责编码非结构蛋白 (Nonstructural proteins, NSs), NP 负责病毒转录、复制及病毒粒子组装, NSs 是 SFTSV 重要的毒力因子, 负责介导病毒免疫逃逸。此外, SFTSV 基因组 L、M 及 S 节段 5' 端和 3' 端的非翻译区序列互补, 可使病毒 RNA 呈锅柄状, 非翻译区对核糖核蛋白 (ribonucleoproteins, RNPs) 的包装、复制和转录起重要作用^[4-5]。

在遗传进化方面, SFTSV 与其他白蛉病毒科病毒的氨基酸同源性为 21% ~ 41%, 其中 S 片段相对保守, 氨基酸同源性为 41% 左右, 但 S 片段编码的 NSs 氨基酸同源性较低, 仅为 11% 左右^[2]。从 SFTSV 自身遗传进化来看, SFTSV 具有较低的进化速率和较高的基因重配率。基于中国、日本和韩国的 122 株 SFTSV 全基因组及 L、M、S 单片段遗传进化分析, SFTSV 可以分为从 A 到 E5 个分支, 其中 A、B、C 和 D 分支主要来源于中国, E 分支主要来源于日本、韩国和中国浙江舟山等地^[6]。SFTSV 全基因组的平均进化速率为 6.73×10^{-4} s/(s · y) (substitution per site per year), 其中 S 片段进化速率最快, 为 1.09×10^{-3} s/(s · y); 其次为 M 片段, 为 6.76×10^{-4} s/(s · y); L 片段进化速率最慢, 为 4.16×10^{-4} s/(s · y), 总体来说进化速率都小于 1, 基因突变对 SFTSV 病毒进化影响较小, 在其进化过程中主要起到了纯化作用, 即主要为有利的突变被保留; 4.9% 的基因重组率, 提示为遗传进化的主要动力^[6]。

3 SFTSV 传播途径、传播媒介与动物宿主

3.1 传播途径

SFTSV 主要传播途径为经携带 SFTSV 的传播媒介蜱叮咬传播给人, 此外还可通过接触患者、染病的猫犬等动物的体液 (血液或分泌物等) 传染给人^[7]; 蜱虫叮咬以及没有采取有效防护措施护理的 SFTS 患者, 特别是出血患者, SFTSV 感染风险较

高^[2,8]。目前尚无 SFTSV 批准疫苗,预防主要方式为避免蚊虫叮咬、避免无任何防护接触病例及 SFTSV 感染的动物体液等。

3.2 传播媒介 目前已从多种蜱中检测到 SFTSV,包括长角血蜱(*Haemaphysalis longicornis*)、中华硬蜱(*Ixodes sinensis*)、微小牛蜱(*Rhipicephalus microplus*)和褐黄血蜱(*Haemaphysalis flava*)等,此外也在少量革螨、恙螨和牛虻中检测到 SFTSV 的存在^[9-12]。其中,长角血蜱被认为是 SFTSV 传播的主要传播媒介和重要储存宿主,因为它不仅是 SFTS 病例流行地区的优势蜱种,而且是 SFTSV 核酸阳性率高(4.0%~9.0%)的媒介动物,其季节消长性与 SFTS 病例的季节分布高度相关,长角血蜱能经卵(transovarial transmission)和经期(transstadial transmission)有效传播 SFTSV,其也能通过叮咬动物感染 SFTSV,并将 SFTSV 重新传染给动物^[9]。此外,中华硬蜱和褐黄血蜱在实验室也证实能够经卵和经期传播 SFTSV^[10,13]。一项荟萃研究显示,24%(95% CI: 18%~31%)的 SFTS 病例发病前有蜱虫叮咬史^[14]。

3.3 动物宿主 一般认为 SFTSV 在自然界中以“蜱-脊椎动物-蜱”的方式来循环,虽然蜱较低的 SFTSV 感染率尚不足以独自维持 SFTSV 在自然界中传播循环,但感染 SFTSV 的蜱可以在叮咬脊椎动物时将病毒传给脊椎动物,使 SFTSV 能够在自然界中持续存在和持久循环。但除了蜱之外,SFTSV 的动物宿主或扩散宿主不清楚。目前国内已有较多省份开展了 SFTSV 在家畜中流行情况研究,哺乳动物往往 SFTSV 抗体阳性,但 SFTSV RNA 阴性。调查结果显示 SFTSV 在山羊中血清学阳性率为 57%~95%,其中山东省为 75%~95%、江苏省为 57%和湖北省为 67%;在牛中为 32%~80%,其中山东省为 57%、江苏省为 32%和湖北省为 80%;在狗中为 6%~55%,其中山东省为 52%、江苏省为 6%和湖北省为 55%;在鸡中为 1%~36%,其中山东省为 36%和江苏省为 1%;但仅在少数家畜中检测到 SFTSV 的核酸片段(7%~5.3%)^[11,15]。然而,关于 SFTSV 在野生动物中的研究有限,研究表明 SFTSV 在鼠和鼯鼠中的抗体阳性率分别为 4.5%和 0.9%、核酸阳性率为 2.6%和 0.9%;在刺猬中的抗体阳性率为 64%^[11,16-17]。

4 SFTS 临床表现及其流行病学特征

SFTS 典型病程包括潜伏期(5~14 天)、发热期(5~11 天)、多器官功能障碍期(7~14 天)和恢复期(11~19 天),其病死率最高达 30%(平均 7.3%,范围 6.3%~30.0%)^[11]。SFTS 临床症状可表现为发热、腹泻、腹痛、疲劳、淋巴结肿大结膜或喉咙充血等,

实验室检测常见异常指标为血小板和白细胞减少等^[2]。目前,尚无特效药物,主要为对症治疗,利巴韦林为推荐使用药物。近年来,军事科学院团队发现法匹拉韦能显著降低 SFTS 病死率;两种钙通道阻滞剂(硝苯地平 and 盐酸贝尼地平)可对 SFTSV 的复制起到抑制作用^[18-19]。

4.1 地区分布 SFTS 在世界上检出范围不断扩大,目前已在韩国(2011 年)、日本(2012 年)、越南(2019 年)、缅甸(2020 年)、泰国(2020 年)和巴基斯坦(2020 年)等东亚及东南亚国家被报道,除巴基斯坦为养殖户人群的血清学阳性证据(血清学阳性率高达 46.7%,95% CI: 44.3%~49.1%)外,其余均有确诊病例证据^[20-25]。在美国,与 SFTSV 遗传进化关系相近的白蛉病毒 Heartland virus,于 2012 年被报道分离于 2009 年美国密苏里州的两名病情严重的发热伴血小板减少症状患者^[6]。在我国,2010—2019 年的监测数据表明我国 99.3%的 SFTS 病例集中于 7 个省份(河南、湖北、山东、安徽、辽宁、浙江和江苏);截至 2023 年,中国已有 27 个省份报告了 SFTS 病例^[26]。林地、丘陵以及山区为 SFTS 的高发区域,按照自然地理区域可将聚集区域划分为 4 个生态地理集群:生态地理集群 I,长白山地区;生态地理集群 II,胶东半岛地区;生态地理集群 III,泰山周围地区;生态地理集群 IV,淮阳山地区,此集群范围最广,以淮阳山地区为中心,覆盖湖北、河南、安徽、浙江和江苏 5 个省份,全国超过 90.0%的确诊 SFTS 病例来自于上述 4 个生态地理集群^[27]。

4.2 人群分布 SFTSV 人群普遍易感。SFTS 病例发病年龄范围介于 2 月龄~100 岁,高发人群为中老年人群;病例职业主要为农民(比例一般超过 80%),其次为待业及家务工作者。中国 2010—2019 年 SFTS 监测数据显示,93%的病例为 40~84 岁,只有 0.41%病例发生于 10 岁以下人群;男女性别比为 0.88:1;86.5%的病例为农民,6.7%为待业和 2.5%为退休人员^[26]。SFTS 发病风险研究表明,年龄的增加与 SFTSV 的感染风险增加有关,在中国流行 SFTS 的农村地区,年轻人大部分时间都在城市寻找工作机会,而老年人通过农业活动构成了暴露人群的主体,老年农民,尤其是那些生活在森林和丘陵地区的农民,感染 SFTSV 的风险很高^[2,27]。(不同地区男女性别分布存在差异,可能与男女暴露差异有关,如在有些地区如河南省,女性比男性更多的从事茶叶种植活动,这可能导致了当地女性 SFTS 发病率较高^[2,27]。

4.3 季节分布 SFTS 发生具有明显的季节性,流行季节为 4—10 月。但不同地区的季节特点因所处地理位置存在一定差异,其发病高峰月份呈现随纬度增加往后移即出现更晚的趋势,如在我国 SFTS 生态集

群 IV 所在的淮阳山地区位于北纬 30°, 其流行高峰为 4~7 月, 而生态集群 I 所在的长白山地区, 其流行高峰为 7~9 月^[27], 在日本和韩国也观察到类似的季节特征(如在韩国 SFTS 流行高峰为 5~10 月、在日本为 4~10 月)^[28-29]。

5 SFTSV 宿主识别及免疫逃逸机制

固有免疫是宿主免疫系统的第一道防线, 通过不同的模式识别受体识别胞内和胞外危险信号^[30-31]。核酸作为病毒的关键组成部分, 是模式识别受体识别病毒感染的主要靶标。当模式识别受体识别到病毒核酸后, 会诱导干扰素和炎症因子的产生, 从而激活宿主的抗病毒固有免疫反应。大多数核酸模式识别受体位于细胞浆, 包括内体膜上的 Toll 样受体 (TLRs) 以及细胞质中的 DNA 和 RNA 受体^[32]。值得注意的是, SFTSV 能感染多种免疫细胞, 如单核细胞、T 细胞、B 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞, 其中以单核细胞为主要靶细胞^[33-34]。同大多数 RNA 病毒相似, SFTSV 感染后主要定位于宿主细胞浆内。已有研究发现, RIG-I 样受体 (RIG-I like receptors, RLR) 和 TLRs 参与识别 SFTSV 感染^[32,35-36]。尽管 RLR MDA5 也能识别 SFTSV 感染, 但其作用较弱^[32], 其原因可能是细胞浆内线粒体 dsRNA (mtdsRNA) 的积累^[37-38]。

现有研究表明, SFTSV NSs 能够在细胞内形成包涵体 (Inclusion Bodies, IBs) 样结构。起初 IBs 被认为是病毒构建的“监狱”, 用于隔离宿主蛋白, 包括 TRIM25、RIG-I、TBK1、IKK ϵ 、IRF3、IRF7、STAT1、STAT2 和 LSm14A, SFTSV NSs 通过将抗病毒先天免疫相关分子捕获到 NSs 诱导的 IBs 中, 进一步研究表明, NSs 诱导的包涵体是自噬体, 招募并降解宿主抗病毒蛋白 TRIM25 和 TBK1 等, 从而逃逸干扰素信号通路的抗病毒免疫^[37,39-43]。NSs 诱导的 IBs 可能并非普通的蛋白聚集体, 它们与病毒 RNA 片段共定位, 这提示 NSs 可能在功能上参与了病毒生命周期^[37]。

研究表明, RLR 和 TLR 下游配体 MAVS 和 Myd88 是介导抗病毒免疫的关键下游分子。然而, MAVS/Myd88 双敲除小鼠仍能对 SFTSV 感染表现出耐受性^[35]。这表明, 在 SFTSV 感染过程中, 可能还有其他模式识别受体参与对病毒的识别。异质核糖核蛋白 (Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs) 是一类 RNA 结合蛋白, 负责介导 mRNA 的合成、包装、加工和运输等生物学过程。研究表明, hnRNPs 通过多种机制参与病毒感染过程, 包括 DNA 病毒、RNA 病毒和逆转录病毒^[44]。脚手架蛋白 SAFA (hnRNPU) 于 2019 年被鉴定为一种核 dsRNA 模式识别受体, 在限制多种病毒(如 HSV-1、VSV 和 HIV-

1) 复制方面发挥着重要作用^[45-46]。值得注意的是, 于学杰课题组发现 SAFA 可作为一个新型的细胞浆 RNA 模式识别受体, 在细胞浆中特异识别 RNA 病毒 SFTSV 的感染^[47]。SAFA 介导的 SFTSV 识别可分为三个阶段: (1) SAFA 通过 NLS 结构域直接识别 SFTSV NP 并异位至细胞浆; (2) 异位的 SAFA 在细胞浆识别 SFTSV 基因组 RNA; (3) SAFA 招募并激活 STING-TBK1-IRF3 依赖的 I 型干扰素信号通路^[47]。此外, SFTSV NSs 也能与 SAFA 相互作用, 并介导其滞留在细胞浆中^[47], 这表明 NSs 可以将 SAFA 捕获到 IB 中, 从而抑制其抗病毒功能。

DNA 模式识别受体在 RNA 病毒感染过程中同样发挥关键作用。目前, 大量研究强调了 cGAS/STING 在 RNA 病毒识别中的重要性, 其主要依赖于异位的线粒体 DNA (mtDNA)。有趣的是, cGAS 也可通过检测异位的 mtDNA 识别 SFTSV 感染^[48-50]。作为一种对策, SFTSV 利用 NP 和 Gn 而不是 NSs 抑制 cGAS/STING 介导的抗病毒反应。SFTSV NP 可特异性诱导自噬/线粒体自噬, 清除损伤的线粒体同时减少胞浆中 mtDNA 的含量, 从而抑制 cGAS 的活化^[48]。此外, SFTSV NP 还能介导 cGAS 与 LC3 的结合, 促进自噬依赖的 cGAS 蛋白降解, 进而抑制 cGAS 信号通路的活化, 实现免疫逃逸^[48]。此外, SFTSV Gn 与 STING 相互作用, 阻止其二聚化并抑制 STING 的 K27 链接泛素化, 从而破坏 STING-TBK1 复合物的组装^[49]。与 SAFA 及 cGAS 相对应的是, 尽管 DNA 模式识别受体异质核糖核蛋白 hnRNPA2B1 在 SFTSV 感染时能够识别 SFTSV NP 并转移至细胞质中, hnRNPA2B1 却无法抑制 SFTSV 等多种 RNA 病毒的感染^[51]。相反, SFTSV NP 可以挟持 hnRNPA2B1, 诱导其与 SFTSV 基因组 RNA 的 5' 非翻译区结合, 从而促进病毒增殖^[51]。

6 SFTSV 复制装配释放机制

自噬是一种在真核细胞内广泛存在且高度保守的降解机制。理想情况下, 自噬通过降解入侵病毒、增强抗原递呈等途径来保护宿主免受病毒感染^[52-54]。然而, 多项研究表明, RNA 病毒可以利用自噬进行复制。在自噬过程中形成的膜性隔离室为病毒复制提供物理平台, 保护病毒免于宿主识别和降解^[55]。

到目前为止, 有关布尼亚病毒如何影响宿主自噬过程以及自噬在病毒感染中发挥作用的了解还相对有限。研究发现, 裂谷热病毒 RVFV 可通过 TLR7-Myd88 信号通路来诱导自噬^[56]。汉坦病毒 HTNV 可诱导线粒体自噬, 在病毒感染早期, HTNV GP 可与 TUFM 相互作用诱导线粒体自噬, 进而减弱 MAVS 诱

导的 I 型干扰素反应。在感染晚期, HTNV NP 可逆转线粒体自噬, 抑制 SNAP29 - STX17 复合物介导的自噬溶酶体形成^[57]。

迄今为止, 已有大量研究探索了布尼亚病毒的内化、复制、招募和组装过程^[58-59]。布尼亚病毒 RNP 通常被招募到高尔基体腔内进行组装, 并通过出芽进入高尔基体介导的分泌囊泡而排出胞外^[59]。然而, 最近的研究发现, SFTSV 可利用自噬进行组装和分泌^[60]。在 SFTSV 感染过程中, 溶酶体中 Cathepsin B 和 D 酶的活性降低, 而溶酶体的 pH 值保持不变。在酶活性降低的同时, SFTSV 颗粒可于自噬囊泡存活。同时, 在纯化的 SFTSV 颗粒中检测到 LC3、PI3KC3 和 ATG12 - ATG5 - ATG16L1 复合物, 以及 ERGIC 和高尔基体膜蛋白。这些新发现提出了布尼亚病毒组装和分泌的新模式, 即布尼亚病毒 SFTSV 利用 ERGIC 和高尔基体形成的吞噬泡进行装配, 装配完成的子代 SFTSV 病毒颗粒可在自噬相关囊泡内(如自噬体及自噬溶酶体)存活, 并通过自噬相关囊泡分泌到细胞外^[60]。除了自噬小泡, CD63 阳性囊泡也能以受体非依赖的方式促进 SFTSV 的分泌^[61-62]。

SFTSV 的多种病毒组分(包括 Gn、NSs 和 NP)在诱导自噬中发挥了重要作用^[42,49,60,63-64]。研究发现, SFTSV NSs 诱导的 IB 可能是自噬或类似自噬的囊泡^[43]。具体来说, NSs 可通过 Beclin - 1 依赖性自噬启动复合物的形成来诱导完全自噬, 同时通过包涵体形成关键氨基酸位点 8A (S97XLRWPxG104) 与 LC3 相互作用, 促进抗病毒蛋白(如 TBK1)于自噬囊泡降解, 从而逃避抗病毒免疫反应^[43]。此外, SFTSV NS 可通过抑制 mTOR/ULK1 复合物及 Beclin - 1/vimentin 复合物的形成, 诱导自噬发生^[42,63]。SFTSV NP 一方面可直接抑制 Bcl2 与 Beclin - 1 的相互作用, 诱导 Beclin - 1 依赖的完整自噬流, 另一方面, SFTSV NP 可与 TUFM 相互作用诱导线粒体自噬, 同时介导 MAVS 与 LC3 的相互作用, 促进 MAVS 降解, 进而减弱 MAVS 诱导的 I 型干扰素反应^[65]。

7 问题和展望

SFTSV 等新型布尼亚病毒的全球传播带来了显著的公共卫生风险。面对这一威胁, 我们不仅需要加快研发快速、敏感的监测诊断试剂, 构建针对新型布尼亚病毒及其他新发传染病的综合性监测与预警体系, 还应深入剖析新型布尼亚病毒的保守致病机制, 研发特异性药物, 如中和抗体等多种防治手段, 以期新型布尼亚病毒的科学防治提供理论依据。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Kuhn JH, Adkins S, Agwanda BR, et al. Correction to: 2021

taxonomic update of phylum negarnaviricota (riboviria: orthornavirae), including the large orders bunyavirales and mononegavirales[J]. Archives of Virology, 2021, 166(12): 3567 - 3579.

- [2] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China[J]. New England Journal of Medicine, 2011, 364(16): 1523 - 1532.
- [3] World Health Organization. 2018 Annual review of diseases prioritized under the research and development blueprint[EB/OL]. [2025 - 01 - 24]. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/02/06/default-calendar/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-anddevelopment-blueprint>.
- [4] Raymond DD, Piper ME, Gerrard SR, et al. Structure of the rift valley fever virus nucleocapsid protein reveals another architecture for RNA encapsidation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(26): 11769 - 11774.
- [5] Ren FL, Zhou M, Deng F, et al. Combinatorial minigenome systems for emerging banyangviruses reveal viral reassortment potential and importance of a protruding nucleotide in genome " panhandle" for promoter activity and reassortment[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 599.
- [6] Liu JW, Zhao L, Luo LM, et al. Molecular evolution and spatial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus based on complete genome sequences[J]. PLOS One, 2016, 11(3): e0151677.
- [7] Zhou CM, Qi R, Qin XR, et al. Oral and ocular transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. Infectious Medicine, 2022, 1(1): 2 - 6.
- [8] Cui N, Liu R, Lu QB, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus - related human encephalitis[J]. The Journal of Infection, 2015, 70(1): 52 - 59.
- [9] 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]. Emerging Infectious Diseases, 2015, 21(10): 1770 - 1776.
- [10] Hu YY, Zhuang L, Liu K, et al. Role of three tick species in the maintenance and transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus[J]. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2020, 14(6): e0008368.
- [11] Liu Q, He B, Huang SY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick - borne zoonosis[J]. The Lancet. Infectious Diseases, 2014, 14(8): 763 - 772.
- [12] Gu XL, Su WQ, Zhou CM, et al. SFTSV infection in rodents and their ectoparasitic chiggers[J]. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2022, 16(8): e0010698.
- [13] Fang LZ, Xiao X, Lei SC, et al. Haemaphysalis flava ticks as a competent vector of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus[J]. Ticks and Tick - borne Diseases, 2023, 14(2): 102100.
- [14] He ZQ, Wang BH, Li Y, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome: a systematic review and meta - analysis of epidemiology, clinical signs, routine laboratory diagnosis, risk factors, and outcomes [J]. BMC Infectious Diseases, 2020, 20(1): 575.

- [15] Huang XY, Du YH, Wang HF, et al. Prevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in animals in Henan Province, China[J]. *Infectious Diseases of Poverty*, 2019, 8(1): 56.
- [16] Liu JW, Wen HL, Fang LZ, et al. Prevalence of SFTSV among Asian house shrews and rodents, China, January – August 2013 [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20(12): 2126 – 2128.
- [17] Sun Y, Liu MM, Luo LM, et al. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in hedgehog from China[J]. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 2017, 17(5): 347 – 350.
- [18] Li H, Zhang LK, Li SF, et al. Calcium Channel blockers reduce severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) related fatality[J]. *Cell Research*, 2019, 29(9): 739 – 753.
- [19] Li H, Jiang XM, Cui N, et al. Clinical effect and antiviral mechanism of T-705 in treating severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 145.
- [20] Denic S, Janbeih J, Nair S, et al. Acute thrombocytopenia, leucopenia, and multiorgan dysfunction; the first case of SFTS bunyavirus outside China? [J]. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2011, 2011: 204056.
- [21] Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, 19(11): 1892 – 1894.
- [22] Tran XC, Yun Y, Van an L, et al. Endemic severe fever with thrombocytopenia syndrome, Vietnam [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2019, 25(5): 1029 – 1031.
- [23] Win AM, Nguyen YTH, Kim Y, et al. Genotypic heterogeneity of orientia tsutsugamushi in scrub typhus patients and thrombocytopenia syndrome co-infection, Myanmar[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2020, 26(8): 1878 – 1881.
- [24] Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al. The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2014, 209(6): 816 – 827.
- [25] Li JC, Zhao J, Li H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and treatment of severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Infectious Medicine*, 2022, 1(1): 40 – 49.
- [26] Huang X, Li J, Li A, et al. Epidemiological Characteristics of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome from 2010 to 2019 in Mainland China [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(6): 3092.
- [27] Miao D, Liu MJ, Wang YX, et al. Epidemiology and ecology of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in China, 2010 – 2018[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73(11): e3851 – e3858.
- [28] Choi SJ, Park SW, Bae IG, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in South Korea, 2013 – 2015 [J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2016, 10(12): e0005264.
- [29] Kobayashi Y, Kato H, Yamagishi T, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, Japan, 2013 – 2017 [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2020, 26(4): 692 – 699.
- [30] Tan XJ, Sun LJ, Chen JQ, et al. Detection of microbial infections through innate immune sensing of nucleic acids[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2018, 72: 447 – 478.
- [31] Rehwinkel J, Gack MU. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(9): 537 – 551.
- [32] Min YQ, Ning YJ, Wang HL, et al. A RIG-I-like receptor directs antiviral responses to a bunyavirus and is antagonized by virus-induced blockade of TRIM25-mediated ubiquitination [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295(28): 9691 – 9711.
- [33] Yan JM, Zhang WK, Li F, et al. Integrated transcriptome profiling in THP-1 macrophages infected with bunyavirus SFTSV [J]. *Virus Research*, 2021, 306: 198594.
- [34] Li H, Li XK, Lv SM, et al. Single-cell landscape of peripheral immune responses to fatal SFTS[J]. *Cell Reports*, 2021, 37(8): 110039.
- [35] Yamada S, Shimajima M, Narita R, et al. RIG-I-Like receptor and Toll-Like receptor signaling pathways cause aberrant production of inflammatory cytokines/chemokines in a severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection mouse model [J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(13): e02246 – 17.
- [36] Santiago FW, Covalda LM, Sanchez-Aparicio MT, et al. Hijacking of RIG-I signaling proteins into virus-induced cytoplasmic structures correlates with the inhibition of type I interferon responses[J]. *Journal of Virology*, 2014, 88(8): 4572 – 4585.
- [37] Wu X, Qi X, Liang M, et al. Roles of viroplasm-like structures formed by nonstructural protein NSs in infection with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *FASEB Journal*, 2014, 28(6): 2504 – 2516.
- [38] Dhir A, Dhir S, Borowski LS, et al. Mitochondrial double-stranded RNA triggers antiviral signalling in humans [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 238 – 242.
- [39] Eifan S, Schnettler E, Dietrich I, et al. Non-structural proteins of arthropod-borne bunyaviruses: roles and functions [J]. *Viruses*, 2013, 5(10): 2447 – 2468.
- [40] Ning YJ, Feng K, Min YQ, et al. Disruption of type I interferon signaling by the nonstructural protein of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus via the hijacking of STAT2 and STAT1 into inclusion bodies [J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(8): 4227 – 4236.
- [41] Ning YJ, Wang M, Deng M, et al. Viral suppression of innate immunity via spatial isolation of TBK1/IKKε from mitochondrial antiviral platform [J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2014, 6(4): 324 – 337.
- [42] Liu S, Su Y, Lu Z, et al. The SFTSV nonstructural proteins induce autophagy to promote viral replication via interaction with vimentin [J]. *Journal of virology*, 2023, 97(4): e0030223.
- [43] Li ZM, Duan SH, Yu TM, et al. Bunyavirus SFTSV NSs utilizes autophagy to escape the antiviral innate immune response [J]. *Autophagy*, 2024, 20(10): 2133 – 2145.
- [44] Wan Q, Song D, Li H, et al. Stress proteins: the biological functions in virus infection, present and challenges for target-based antiviral drug development [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 125.

- Medicine, 2024, 31(8): taac136.
- [89] Eustaquio PC, Salmon - Trejo LAT, Mcguire LC, et al. Epidemiologic and clinical features of Mpox in adults aged > 50 Years - United States, May 2022 - May 2023 [J]. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2023, 72(33): 893 - 896.
- [90] US Center for Disease Control and Prevention. Clinical treatment of Mpox [EB/OL]. [2025 - 02 - 04]. <https://www.cdc.gov/mpox/hcp/clinical-care/index.html>.
- [91] Tang HR, Zhang A. Human mpox: biology, epidemiology, therapeutic options, and development of small molecule inhibitors [J]. Medicinal Research Reviews, 2023, 43(4): 1019 - 1037.
- [92] National Institute of Allergy and Infectious Diseases. The antiviral tecovirimat is safe but did not improve clade I mpox resolution in Democratic Republic of the Congo [EB/OL]. [2025 - 02 - 04]. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/antiviral-tecovirimat-safe-did-not-improve-clade-i-mpox-resolution-democratic-republic-congo>.
- [93] Bertran M, Andrews N, Davison C, et al. Effectiveness of one dose of MVA - BN smallpox vaccine against mpox in England using the case - coverage method: an observational study [J]. The Lancet. Infectious Diseases, 2023, 23(7): 828 - 835.
- [94] Deputy NP, Deckert J, Chard AN, et al. Vaccine effectiveness of JYNNEOS against Mpox disease in the United States [J]. The New England Journal of Medicine, 2023, 388(26): 2434 - 2443.
- [95] Zhen Z, Zhang L, Li Q, et al. Cross - reactive antibodies against monkeypox virus exist in the population immunized with vaccinia Tian Tan strain in China [J]. Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases, 2023, 113: 105477.
- [96] Vakaniaki EH, Kinganda - Lusamaki E, Merritt S, et al. Presumed transmission of 2 distinct monkeypox virus variants from Central African Republic to Democratic Republic of the Congo [J]. Emerging Infectious Diseases, 2024, 30(10): 2128 - 2134.

收稿日期:2024-11-26

(上接第 966 页)

- [45] Cao L, Liu S, Li Y, et al. The nuclear matrix protein SAFA Surveils Viral RNA and facilitates immunity by activating antiviral enhancers and super - enhancers [J]. Cell host & microbe, 2019, 26(3): 369 - 384. e368.
- [46] Valente ST, Goff SP. Inhibition of HIV - 1 gene expression by a fragment of hnRNP U [J]. Molecular Cell, 2006, 23(4): 597 - 605.
- [47] Liu BY, Yu XJ, Zhou CM. SAFA initiates innate immunity against cytoplasmic RNA virus SFTSV infection [J]. PLOS Pathogens, 2021, 17(11): e1010070.
- [48] Jiang ZZ, Chu M, Yan LN, et al. SFTSV nucleoprotein mediates DNA sensor cGAS degradation to suppress cGAS - dependent antiviral responses [J]. Microbiology Spectrum, 2024, 12(6): e0379623.
- [49] Jia Y, Li F, Liu Z, et al. Interaction between the SFTSV envelope glycoprotein Gn and STING inhibits the formation of the STING - TBK1 complex and suppresses the NF - kappaB signaling pathway [J]. Journal of Virology, 2024, 98(3): e0181523.
- [50] Li S, Li H, Zhang YL, et al. SFTSV infection induces BAK/BAX - Dependent mitochondrial DNA release to trigger NLRP3 inflammasome activation [J]. Cell Reports, 2020, 30(13): 4370 - 4385. e7.
- [51] Zhang X, Yan LN, Liu BY, et al. The hnRNP A2B1 is important for the replication of SFTSV and other RNA viruses [J]. Microbiology Spectrum, 2024, 12(10): e0082924.
- [52] Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, et al. Autophagy - dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells [J]. Science, 2007, 315(5817): 1398 - 1401.
- [53] Shoji - Kawata S, Sumpter R, Leveno M, et al. Identification of a candidate therapeutic autophagy - inducing peptide [J]. Nature, 2013, 494(7436): 201 - 206.
- [54] Orvedahl A, Macpherson S, Sumpter R, et al. Autophagy protects against Sindbis virus infection of the central nervous system [J]. Cell Host & Microbe, 2010, 7(2): 115 - 127.
- [55] Choi Y, Bowman JW, Jung JU. Autophagy during viral infection - a double - edged sword [J]. Nature Reviews Microbiology, 2018, 16(6): 341 - 354.
- [56] Moy RH, Gold B, Molleston JM, et al. Antiviral autophagy restricts Rift Valley fever virus infection and is conserved from flies to mammals [J]. Immunity, 2014, 40(1): 51 - 65.
- [57] Wang K, Ma H, Liu H, et al. The glycoprotein and nucleocapsid protein of hantaviruses manipulate autophagy flux to restrain host innate immune responses [J]. Cell Reports, 2019, 27(7): 2075 - 2091.
- [58] Liu J, Xu M, Tang B, et al. Single - particle tracking reveals the sequential entry process of the bunyavirus severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. Small, 2019, 15(6): e1803788.
- [59] Wichgers SP, Kortekaas J. Single - molecule FISH reveals non - selective packaging of rift valley fever virus genome segments [J]. PLOS Pathogens, 2016, 12(8): e1005800.
- [60] Yan JM, Zhang WK, Yan LN, et al. Bunyavirus SFTSV exploits autophagic flux for viral assembly and egress [J]. Autophagy, 2021, 18(7): 1599 - 1612.
- [61] Silvas JA, Popov VL, Paulucci - Holthausen A, et al. Extracellular vesicles mediate Receptor - Independent transmission of novel Tick - Borne bunyavirus [J]. Journal of Virology, 2016, 90(2): 873 - 886.
- [62] Ahsan NA, Sampey GC, Lepene B, et al. Presence of Viral RNA and proteins in exosomes from cellular clones resistant to rift valley fever virus infection [J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 139.
- [63] Feng K, Zhang HJ, Jiang ZY, et al. SFTS bunyavirus NSs protein sequesters mTOR into inclusion bodies and deregulates mTOR - ULK1 signaling, provoking pro - viral autophagy [J]. Journal of Medical Virology, 2023, 95(1): e28371.
- [64] Zhang LK, Wang B, Xin QL, et al. Quantitative proteomic analysis reveals Unfolded - Protein response involved in severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection [J]. Journal of Virology, 2019, 93(10): e00308 - e00319.
- [65] Zhang WK, Yan JM, Chu M, et al. Bunyavirus SFTSV nucleoprotein exploits tuftm - mediated mitophagy to impair antiviral innate immunity [J]. Autophagy, 2024, 21(1): 102 - 119.

收稿日期:2024-11-26